

Université de Montréal

Synthèse stéréosélective de pipéridines substituées

par

Alexandre Lemire

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

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

Novembre 2005

© Alexandre Lemire, 2005



QD

3

U54

2006

V. 008

Direction des bibliothèques

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 :
Synthèse stéréosélective de pipéridines substituées

Présentée par :
Alexandre Lemire

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur : Hélène Lebel

Directeur de recherche : André B. Charette

Membre du jury : Yvan Guindon

Examineur externe : Patrick Pale

Représentant du doyen de la FES : Hélène Lebel

Thèse acceptée le : 12 janvier 2006

Sommaire

Cette thèse présente la préparation de 1,2-dihydropyridine 2-substituées et l'utilisation de ces intermédiaires dans la synthèse de tétrahydropyridines et de pipéridines 2-substituées et polysubstituées énantiométriques.

Dans le premier chapitre, nous exposons les précédents sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines et de tétrahydropyridines 2-substituées. Nous introduisons ensuite les travaux de notre groupe de recherche sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées.

Dans le second chapitre, nous décrivons nos travaux sur l'amélioration de la régiosélectivité d'addition à la position 2 de nucléophiles organométalliques sur un sel de pyridinium chiral. Ceci permet de préparer des 1,2-dihydropyridines 2-substituées de façon régio- et diastéréosélective. Nous détaillons ensuite les précédents sur la synthèse de l'acide L-pipécolique, puis nos travaux sur la synthèse de cet acide aminé à partir de la 2-phényl-1,2-dihydropyridine diastéromériquement enrichie. Le substituant phényle à la position 2 de la dihydropyridine est utilisé comme groupement acide carboxylique masqué.

Dans le troisième chapitre, nous montrons que l'addition de réactifs organométalliques aux sels de pyridinium 3-substitués produit majoritairement les 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées. Celles-ci sont oxydées en pyridines 2,3-disubstituées avec le triacétate de manganèse et l'acide périodique. L'addition à un sel de *N*-iminopyridinium 3-substitué chiral permet la synthèse rapide et stéréosélective du L-733,061, une pipéridine *cis*-2,3-disubstituée.

Dans le quatrième chapitre, nous exposons une méthode de préparation de 1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2,3-disubstituées à partir de 1,2-dihydropyridines 2-substituées. La synthèse est effectuée par la réaction en tandem d'hétéro-Diels-Alder et de réduction avec l'alane. Le nitrosobenzène et l'oxygène singulet sont utilisés comme hétérodiénophiles. Le tétrahydropyridinol obtenu suite à la cycloaddition

d'une 1,2-dihydropyridine avec l'oxygène singulet et réduction avec l'alane mène à la synthèse stéréosélective de l'acide (2*S*,3*S*)-*trans*-3-hydroxypipécolique.

Finalement, la synthèse asymétrique de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués ayant la stéréochimie relative 2,3-*cis*-2,6-*trans* est accomplie dans le dernier chapitre. Ce motif est obtenu par mono-hydrogénation de 1,2-dihydropyridines 2-substituées et une réaction hautement diastéréosélective d'époxydation-addition nucléophile en tandem utilisant un nucléophile protique ou un réactif organométallique. Cette méthodologie permet la synthèse efficace et stéréosélective de la (+)-julifloridine.

MOTS-CLÉS: - Dihydropyridine
- Sel de pyridinium chiral
- Pipéridine
- Acide L-pipécolique
- L-733,061
- Tétrahydropyridine
- Tétrahydropyridinol
- Acide (2*S*,3*S*)-*trans*-3-hydroxypipécolique
- Pipéridinol
- (+)-Julifloridine

Abstract

This thesis presents the preparation of 2-substituted 1,2-dihydropyridines and the utilization of those intermediates in the synthesis of enantioenriched 2-substituted and polysubstituted tetrahydropyridines and piperidines.

In the first chapter, we expose precedents of 2-substituted 1,2-dihydropyridines and tetrahydropyridines synthesis. We then introduce the work of our research group in this field.

In the second chapter, we describe our work in the optimization of the regioselectivity of nucleophilic addition to a chiral pyridinium salt. This allows the regio- and diastereoselective preparation of 2-substituted 1,2-dihydropyridines. We then describe precedents of L-Pipecolic acid syntheses, followed by our work in the synthesis of this amino acid from diastereoenriched 2-phenyl-1,2-dihydropyridine. The phenyl substituent at the 2-position acts as a masked carboxylic acid group.

In the third chapter, we show that nucleophilic addition to 3-substituted pyridinium salts leads preferentially to 2,3-disubstituted 1,2-dihydropyridines. Those are oxidized to 2,3-disubstituted pyridines with manganese triacetate and periodic acid. Nucleophilic addition to a chiral 3-substituted *N*-iminopyridinium salt allows for the efficient and stereoselective synthesis of L-733,061, a *cis*-2,3-disubstituted piperidine.

In the fourth chapter, we describe the synthesis of *trans*-2,3-disubstituted 1,2,3,6-tetrahydropyridines from 2-substituted 1,2-dihydropyridines. This is accomplished by a tandem hetero-Diels-Alder reaction with nitrosobenzene or singlet oxygen, followed by alane reduction. The tetrahydropyridinol produced after the reaction of a 1,2-dihydropyridine with singlet oxygen leads to the efficient stereoselective synthesis of (2*S*,3*S*)-*trans*-3-hydroxypipecolic acid.

Finally, the asymmetric synthesis of 2,6-disubstituted 3-piperidinols with a 2,3-*cis*-2,6-*trans* relative stereochemistry is described in the last chapter. This pattern

is prepared by mono-hydrogenation of 2-substituted 1,2-dihydropyridines and a highly stereoselective tandem epoxidation-nucleophilic addition reaction with a protic or organometallic nucleophile. This methodology leads to an efficient and stereoselective synthesis of (+)-julifloridine.

KEYWORDS:

- Dihydropyridine
- Chiral pyridinium salt
- Piperidine
- L-Pipecolic acid
- L-733,061
- Tetrahydropyridine
- Tetrahydropyridinol
- (2*S*,3*S*)-*trans*-3-Hydroxypipecolic acid
- Piperidinol
- (+)-Julifloridine

Table des matières

Sommaire.....	III
Abstract.....	V
Table des matières.....	VII
Liste des figures	XI
Liste des graphiques.....	XIII
Liste des schémas	XIV
Liste des tableaux	XX
Liste des abréviations.....	XXIII
Remerciements	XXXIII
Chapitre 1 Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Précédents sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines et de tétrahydropyridines 2-substituées	6
1.2.1 6π -Azaélectrocyclisation de 1-azatriènes en 1,2- dihydropyridines	6
1.2.2 Cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire.....	9
1.2.3 Réduction électrochimiques des pyridines.....	11
1.2.4 Déshydrogénation des tétrahydropyridines.....	13
1.2.5 Synthèse de 1,2,5,6-tétrahydropyridines 2-substituées.....	15
1.2.5.1 Fermeture de cycle par métathèse	15
1.2.5.2 Fermeture de cycle par la réaction de Mannich.....	15
1.2.6 Réactions d'Aza Diels-Alder.....	17
1.2.6.1 Imino Diels-Alder	18
1.2.6.2 Diels-Alder avec un aza-diène.....	20
1.2.7 Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux.....	22
1.2.7.1 Régiosélectivités d'attaque sur des sels de pyridinium	22

1.2.7.2	Sels de <i>N</i> -acylpyridinium chiraux dérivés du 8-phénylmenthol.....	23
1.2.7.3	Autres sels de <i>N</i> -acylpyridinium chiraux.....	26
1.2.7.4	Sels de <i>N</i> -alkylpyridinium chiraux.....	28
1.2.7.5	Ylure de pyridinium chiral dérivé de l'acide (+)-camphorique.....	31
1.2.8	Addition dia- et énantiosélective sur des 2,3-dihydro-4-pyridones.....	32
1.3	Addition diastéréosélective sur des sels de <i>N</i> -iminopyridinium : travaux de notre groupe de recherche.....	34
Chapitre 2 Application des dihydropyridines à la synthèse de pipéridines 2-substituées: synthèse de l'acide L-pipécolique.....		
2.1	Objectifs de recherche	44
2.2	Résultats et discussion sur l'addition de nouveaux nucléophiles, l'amélioration de la régiosélectivité des nucléophiles problématiques et autres optimisations.....	44
2.3	Introduction à l'acide pipécolique.....	61
2.4	Précédents sur la synthèse de l'acide pipécolique.....	66
2.5	Synthèse de l'acide L-pipécolique.....	83
Chapitre 3 Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées et de pipéridines <i>cis</i> -2,3-disubstituées		
3.1	Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées.....	96
3.1.1	Précédents d'addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués	96
3.1.2	Résultats et discussion sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées.....	114
3.2	Synthèse de pyridines 2,3-disubstituées.....	120
3.2.1	Précédents sur l'oxydation de dihydropyridines en pyridines.....	120
3.2.2	Résultats et discussion sur la synthèse de pyridines 2,3-disubstituées	122
3.3	Synthèse de pipéridines <i>cis</i> -2,3-disubstituées : synthèse du L-733,061 ...	124

3.3.1	Précédents sur la synthèse du L-733,060 et du L-733,061	126
3.3.2	Résultats et discussion sur la synthèse du L-733,061	139
3.4	Addition nucléophile sur des sels de pyridinium différemment substitués	151
3.4.1	Précédents sur l'addition à des sels de pyridinium 2-substitués.....	151
3.4.2	Résultats et discussion sur l'addition à des sels de <i>N</i> -iminopyridinium 2-substitués chiraux	152
3.4.3	Résultats et discussion sur l'addition nucléophile à un sel de <i>N</i> -iminoisoquinolinium chiral	153
Chapitre 4 Synthèse de 1,2,3,6-tétrahydropyridines- et de pipéridines <i>trans</i> -2,3-disubstituées		157
4.1	Précédents de Diels-Alder avec une 1,2-dihydropyridine	159
4.1.1	Diénophiles C=C.....	159
4.1.2	Diénophiles N=O	164
4.1.3	Diénophile O=O.....	168
4.2	Précédents de synthèse de pipéridines <i>trans</i> -2,3-disubstituées et de l'acide <i>trans</i> -3-hydroxypipécolique.....	171
4.3	Résultats et discussion sur la synthèse de 3-aminophényl-1,2,3,6-tétrahydropyridines <i>trans</i> -2-substituées	182
4.4	Synthèse de pipéridines <i>trans</i> -2,3-disubstituées: synthèse de l'acide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hydroxypipécolique	192
Chapitre 5 Synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués		203
5.1	Précédents de synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués	205
5.2	Précédents sur l'époxydation-addition nucléophile de dihydropyridines, tétrahydropyridines et tétrahydropyranes	212
5.3	Résultats et discussion sur l'époxydation-méthanolyse des 1,2-dihydropyridines 2-substituées	221
5.4	Synthèse de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées.....	226
5.4.1	Précédents sur l'hydrogénation de 1,2-dihydropyridines en 1,2,3,4-tétrahydropyridines.....	226
5.4.2	Résultats et discussion	227

5.5	Résultats et discussion sur l'époxydation-addition nucléophile des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées: synthèse de 3-pipéridinols 2,3- <i>cis</i> -2,6- <i>trans</i> -2,6-disubstitués	228
5.6	Application à la synthèse de la (+)-julifloridine	247
5.6.1	Précédents sur la synthèse de la julifloridine	248
5.6.2	Résultats et discussion sur la synthèse de la (+)-julifloridine	251
	Conclusion et perspectives futures	259
	Partie expérimentale	262
	Notes générales	263
	Synthèses et caractérisations des produits	266
	Synthèse de réactifs et de produits de départ	266
	Synthèse de 1,2-dihydropyridines-2-substituées	272
	Synthèse de l'acide pipécolique	285
	1,2-Dihydropyridines-2,3-disubstituées	294
	Pyridines-2,3-disubstituées	299
	Synthèse du L-733,061	303
	Addition nucléophile sur des sels de pyridinium différemment substitués	316
	Synthèse de 2-(Alkyl, aryl)-3-aminophényl-1,2,3,6-tétrahydropyridines	320
	Synthèse de l'acide <i>trans</i> -3-hydroxypipécolique	331
	Époxydation-méthanolyse de la dihydropyridine 3d	339
	Synthèse de 1,2,3,4-tétrahydropyridines-2-substituées	347
	Synthèse de 3-pipéridinols-2,6-disubstitués	352
	Synthèse de la julifloridine	386
	Annexe 1	XXXVI

Liste des figures

Figure 1. Régioisomères de dihydropyridines non-substituées	1
Figure 2. Structure de la NADH	2
Figure 3. Structure d'une 1,2-dihydropyridine 2,4,5-trisubstituée	5
Figure 4. 1,2-dihydropyridines 2-substituées	5
Figure 5. Sites réactifs sur un sel de pyridinium	22
Figure 6. LUMO du cation <i>N</i> -méthylpyridinium et densités de charge totales π aux positions 2 et 4	23
Figure 7. Possibilités d'addition aux positions 2 et 2' sur un sel de pyridinium chiral	40
Figure 8. Intermédiaire réactionnel expliquant la face d'attaque du nucléophile sur le sel de pyridinium chiral	42
Figure 9. Structure du complexe [(Me ₃ Si) ₃ CMgBr•LiBr•3THF]	58
Figure 10. Acide L-pipécolique et composés contenant sa structure	63
Figure 11. Dérivés α -cétoamides de l'acide pipécolique montrant une	65
Figure 12. Structure du substrat nonapeptidique SP-211 et de l'inhibiteur SP-246	65
Figure 13. Dihydropyridines issues de l'addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués	97
Figure 14. Densités de charge totales π de sels de pyridinium 3-substitués	118
Figure 15. Explication de l'effet <i>ortho</i> selon la stabilité des produits formés	120
Figure 16. Structure de la substance P et de certains inhibiteurs	125
Figure 17. Assignation de la stéréochimie relative de la piperidine 49 contre 51 et illustration de l'hydrogénation sur la face β de 47	143
Figure 18. Exemples de piperidines <i>trans</i> -2,3-disubstituées	158
Figure 19. Structure cristalline de 67h (rayons-X)	187
Figure 20. Corrélations NOESY démontrant la stéréochimie de 73	189
Figure 21. Produits naturels contenant le motif 3-pipéridinol 2,6-disubstitué	204
Figure 22. Corrélations NOESY 2D observées sur 96 , 97 et 98	223

Figure 23. Corrélations NOESY 2D démontrant la structure de 113	234
Figure 24. Corrélations NOESY 2D démontrant les structures de 112a et de 111g	241
Figure 25. Corrélations NOESY 2D démontrant la structure de 117	242
Figure 26. Corrélations NOESY 2D démontrant la conformation de 112e	243
Figure 27. Multiplicités et constantes de couplage d'hydrogènes sélectionnés des pipéridinols 118 et 119	244
Figure 28. Corrélations NOESY 2D démontrant les conformations de 112g et 112h	246
Figure 29. Constantes de couplage démontrant les conformations de 111g , 112g et 111l	247

Liste des graphiques

Graphique 1. Étude RMN ^1H de la réaction d'époxydation-méthanolyse de **12a** à $-60\text{ }^\circ\text{C}$.

233

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse de 1,4-dihydro- et de pyridines par Hantzsch	2
Schéma 2. Synthèse de 1,2-dihydropyridines par Fowler	3
Schéma 3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines par Fowler	4
Schéma 4. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de Katsumura <i>et al.</i>	8
Schéma 5. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de Hsung <i>et al.</i>	9
Schéma 6. Cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire	10
Schéma 7. Cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire énantiosélective	11
Schéma 8. Préparation de 1,2-dihydropyridines à partir de tétrahydropyridines	13
Schéma 9. Synthèse de la tétrahydropyridine candidate à la déshydrogénation	14
Schéma 10. Préparation de 1,2-dihydropyridines à partir de tétrahydropyridines	14
Schéma 11. Synthèse de 1,2,5,6-tétrahydropyridines 2,5,6-trisubstituées	17
Schéma 12. Réaction d'imino Diels-Alder énantiosélective par Kobayashi <i>et al.</i>	20
Schéma 13. Synthèse énantiosélective de 2-pipéridones polysubstituées par Ghosez <i>et al.</i>	21
Schéma 14. Synthèse diastéréosélective d'une tétrahydropyridine 2,6-disubstituée par Hall <i>et al.</i>	22
Schéma 15. Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées par Comins <i>et al.</i>	24
Schéma 16. Synthèse de 2,3-dihydropyridones 2-substituées par Comins <i>et al.</i>	25

Schéma 17. Synthèse de sels de <i>N</i> -alkylpyridinium par la réaction de Zincke	28
Schéma 18. Façon alternative de synthèse de tétrahydropyridines par Marazano <i>et al.</i>	30
Schéma 19. Transformation d'amides en groupements fonctionnels variés	35
Schéma 20. Transformation du <i>N</i> -méthylbenzamide en sel de pyridinium	36
Schéma 21. Addition nucléophile sur un sel de pyridinium non-substitué	37
Schéma 22. Complexation du nucléophile permettant la synthèse régiosélective de 1,2-dihydropyridines 2 substituées	37
Schéma 23. Synthèse de la (<i>R</i>)-(-)- <i>N</i> -Boc-coniine	43
Schéma 24. Première méthode de préparation de l'amide chiral 1a	45
Schéma 25. Préparation du nucléophile MCH ₂ OMOM et addition sur le sel de pyridinium chiral	46
Schéma 26. Intermédiaires proposés menant à la formation de 3a	48
Schéma 27. Préparation du 1-(benzyloxy)dodécylmagnésium (9)	53
Schéma 28. Complexation du carbonyle au [RMgX ₂] ⁻ et addition du groupement R	56
Schéma 29. Intermédiaires postulés dans l'addition de RMgBr•LiBr au sel de pyridinium 2a	60
Schéma 30. Résolution cinétique enzymatique menant à la synthèse de l'acide L-pipécolique	68
Schéma 31. Synthèse de l'acide D-pipécolique par Aketa <i>et al.</i>	69
Schéma 32. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Aketa <i>et al.</i>	70
Schéma 33. Synthèse de l'acide L-pipécolique à partir de la (<i>S</i>)- <i>N</i> -tosyl-lysine	70
Schéma 34. Synthèse diastéréosélective de l'acide L-pipécolique par Royer <i>et al.</i>	72
Schéma 35. Synthèse des énantiomères de la coniine par la méthode du CN(<i>R,S</i>)	73
Schéma 36. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Kadouri-Puchot <i>et al.</i>	74
Schéma 37. Synthèse de l'acide (<i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-pipécolique par Myers <i>et al.</i>	75

Schéma 38. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Comins <i>et al.</i>	76
Schéma 39. Synthèse de l'acide (<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-pipécolique par Beak <i>et al.</i>	77
Schéma 40. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Robinson <i>et al.</i>	78
Schéma 41. Synthèse énantiosélective de l'acide (<i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-pipécolique	79
Schéma 42. Synthèse de l'acide (<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-pipécolique par Pericàs, Riera <i>et al.</i>	80
Schéma 43. Synthèse de l'acide (<i>S</i>)- <i>O</i> -(<i>t</i> -Bu)-pipécolique par Corey <i>et al.</i>	81
Schéma 44. Synthèse du (<i>S</i>)- <i>N</i> -acétyl-pipécolate d'éthyle par Lasne <i>et al.</i>	82
Schéma 45. Synthèse du (<i>R</i>)-pipécolate de méthyle par Kobayashi <i>et al.</i>	83
Schéma 46. Rétrosynthèse de l'acide L-pipécolique à partir de la dihydropyridine 3a	84
Schéma 47. Synthèse formelle de l'acide L-pipécolique	85
Schéma 48. Mécanisme postulé de l'hydrolyse de 17a	86
Schéma 49. Rétrosynthèse modifiée de l'acide L-pipécolique	87
Schéma 50. Hydrogénation de la dihydropyridine 3b	88
Schéma 51. Synthèse de l'acide L-pipécolique et du dérivé <i>N,O</i> -protégé	93
Schéma 52. Mécanisme de réduction de 17c avec AlH ₃	94
Schéma 53. Bris alternatif de l'intermédiaire tétrahédrique 27 non observé	95
Schéma 54. Explication de la régiosélectivité observée	117
Schéma 55. Mécanisme expliquant l'oxydation des dihydropyridines en pyridines en présence de Mn(OAc) ₃ et de H ₅ IO ₆	124
Schéma 56. Synthèse du (+)-L-733,060 par Merck Sharp and Dohme	126
Schéma 57. Synthèse du L-733,060 par Huang <i>et al.</i>	128
Schéma 58. Synthèse du L-733,061 par Huang <i>et al.</i>	130
Schéma 59. Synthèse du L-733,060 par Rao <i>et al.</i>	132
Schéma 60. Synthèse du L-733,060 par Ham <i>et al.</i>	134
Schéma 61. Synthèse de la (<i>2S,3S</i>)-3-hydroxy-2-phénylpipéridine par Stadler et Bös	135
Schéma 62. Synthèse de la (<i>2S,3S</i>)- <i>N</i> -Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine par Langlois <i>et al.</i>	137

Schéma 63. Synthèse de la (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine par Lee <i>et al.</i>	139
Schéma 64. Première voie de synthèse vers le L-733,061	141
Schéma 65. Hydrogénation de 35a en pipéridine <i>cis</i> -2,3-disubstituée et assignation de la stéréochimie relative de (+/-)- 52	144
Schéma 66. Schéma rétrosynthétique modifié de la synthèse du L-733,061	145
Schéma 67. Synthèse du L-733,061 (45)	148
Schéma 68. Approche vers l'acide <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxypipécolique (56) à partir du L-733,061 (45)	149
Schéma 69. Synthèse de la (-)-CP-99,994 (59) par Michel Grenon, Ph. D.	150
Schéma 70. Synthèse de 1,2-dihydropyridine polysubstituées par Krow <i>et al.</i>	152
Schéma 71. Réaction de Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et le <i>N</i> -phénylmaléimide et illustration de la structure cristalline du produit	160
Schéma 72. Réaction de Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et l'acrylate de méthyle	161
Schéma 73. Explication de la régiosélectivité observée avec un diénophile non symétrique	162
Schéma 74. Synthèse d'aminosucres polysubstitués par Streith <i>et al.</i>	166
Schéma 75. Synthèse d'une pipéridine 3,4,5-trisubstituée par Streith <i>et al.</i>	167
Schéma 76. Hétéro-Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et le (nitrosocarbonyl)benzène	167
Schéma 77. Explication de la régiosélectivité observée avec le nitrosobenzène	168
Schéma 78. Photooxygénation de 1,2-dihydropyridines et réduction de l'endoperoxyde par un thiol	169
Schéma 79. Synthèse de tétrahydropyridines <i>trans</i> -2,3-disubstituées par la photooxygénation de 1,2-dihydropyridines et réduction selon Natsume <i>et al.</i>	170
Schéma 80. Addition d'éthyl vinyl éther sur l'endoperoxyde traité au SnCl ₂	171
Schéma 81. Synthèse de 3-pipéridinols <i>trans</i> -2-substitués par Enders <i>et al.</i>	172

Schéma 82. Synthèse de la febrifugine par Kobayashi <i>et al.</i>	174
Schéma 83. Synthèse de l'acide (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxypipécolique par Williams <i>et al.</i>	175
Schéma 84. Synthèse de l'acide (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxypipécolique par Haddad <i>et al.</i>	177
Schéma 85. Synthèse de l'acide (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxypipécolique par Zhu <i>et al.</i>	179
Schéma 86. Synthèse de l'acide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hydroxypipécolique par Kumar <i>et al.</i>	181
Schéma 87. Équilibre postulé entre la dihydropyridine et le cycloadduit	183
Schéma 88. Synthèse de 3-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridines <i>trans</i> -2-substituées 67	186
Schéma 89. Mécanisme postulé pour la réduction du cycloadduit 65c	188
Schéma 90. Mécanisme expliquant la formation de 73	191
Schéma 91. Rétrosynthèse de l'acide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hydroxypipécolique (86)	193
Schéma 92. Tentative de cycloaddition de 3c avec l'oxygène singulet et réduction par AlH ₃	194
Schéma 93. Photooxygénation de 3c avec le rose de bengale et réduction avec AlH ₃	195
Schéma 94. Synthèse de l'acide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- <i>trans</i> -3-hydroxypipécolique à partir de 88	202
Schéma 95. Synthèse de pipéridinols par Momose <i>et al.</i>	205
Schéma 96. Synthèse de pipéridinols par Toyooka <i>et al.</i>	206
Schéma 97. Synthèse de pipéridinols par la réaction d'aza-Achmatowicz selon Ciufolini <i>et al.</i>	207
Schéma 98. Synthèse de pipéridinols par la réaction d'aza-Achmatowicz selon Padwa <i>et al.</i>	208
Schéma 99. Synthèse de la (+)-2- <i>épi</i> -déoxoprosopinine par Enders <i>et al.</i>	209
Schéma 100. Synthèse de l'acide (+)-carpamique par Blechert <i>et al.</i>	210
Schéma 101. Epoxydation de la tétrahydropyridine et synthèse de 2-alkyl-3-oxopipéridines par Masamune <i>et al.</i>	213

Schéma 102. Époxydation-méthanolyse de la tétrahydropyridine et cyanation de l'aminal par Correia <i>et al.</i>	214
Schéma 103. Époxydation diastéréosélective d'un dihydropyridone	215
Schéma 104. Synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués par Blaauw <i>et al.</i>	219
Schéma 105. Stratégie de synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués	229
Schéma 106. Analyse de la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur l'époxyde 103	230
Schéma 107. Analyse de la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur l'époxyde 108	231
Schéma 108. Mécanisme de l'époxydation-addition nucléophile	241
Schéma 109. Première synthèse racémique de la julifloridine	249
Schéma 110. Première synthèse énantiosélective de la (+)-julifloridine	251
Schéma 111. Rétrosynthèse de la (+)-julifloridine	252
Schéma 112. Synthèse du dérivé ester de Mosher 123	256
Schéma 113. Synthèse totale de la (+)-julifloridine	257

Liste des tableaux

Tableau 1. Addition de réactifs organomagnésiens sur le sel de pyridinim préparé à partir du <i>N</i> -méthylbenzamide	39
Tableau 2. Addition de réactifs organomagnésiens sur le sel de pyridinim préparé à partir de l'amide chiral dérivée du (<i>S</i>)-valinol	41
Tableau 3. Résultats de l'addition du M-CH ₂ OMOM sur le sel de pyridinium chiral	47
Tableau 4. Optimisation de l'addition du 2-métallofurane sur le sel de pyridinium chiral	50
Tableau 5. Optimisation de l'addition du PhMgBr sur le sel de pyridinium chiral	51
Tableau 6. Effet de l'ajout de sels sur le ratio d'addition:réduction de la diisopropylacétone par le <i>n</i> -PrMgBr	56
Tableau 7. Effet de l'ajout de sels de lithium sur la conversion de l'échange halogène-magnésium	57
Tableau 8. Résumé de l'addition nucléophile optimisée sur le sel de	61
Tableau 9. Constantes d'inhibitions apparentes de l'isomérase FKBP12 de dérivés de l'acide L-pipécolique	64
Tableau 10. Hydrogénation de la dihydropyridine 3c	90
Tableau 11. Résultats d'addition nucléophile au sel de 3-bromopyridinium et d'oxydation en pyridines disubstituées	100
Tableau 12. Addition d'allyltributylétain sur des pyridinium 3-substitués par Yamagushi <i>et al.</i>	104
Tableau 13. Addition d'alcynylstannanes sur des sels de pyridinium 3-substitués	105
Tableau 14. Addition de bromure de 1-hexynylmagnésium sur des sels de pyridinium 3-substitués	106
Tableau 15. Addition nucléophile sur les sels de pyridinium 3-substitués préparés à partir du <i>N</i> -méthylbenzamide et de pyridines 3-substituées	116

Tableau 16. Énergie totale des 1,2- et 1,6-dihydropyridines	119
Tableau 17. Oxydation des dihydropyridines 35 en pyridines 2,3-disubstituées 41	123
Tableau 18. Synthèse de 1,2-dihydroisoquinolines 1-substituées 64 à partir de l'amide chiral 1a et d'isoquinoline	155
Tableau 19. Étude de la réaction entre la dihydropyridine 3c et le nitrosobenzène	183
Tableau 20. Optimisation du parachèvement de la réduction avec AlH_3	185
Tableau 21. Optimisation de la photooxygénation de 3c avec le rose de bengale et réduction avec AlH_3	197
Tableau 22. Optimisation de la photooxygénation de 3c avec le bleu de méthylène et réduction avec AlH_3	199
Tableau 23. Synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués par Natsume <i>et al.</i>	211
Tableau 24. Addition nucléophile sur le dimère 1,4-dioxane	216
Tableau 25. Synthèse asymétrique de 3-pipéridinols par Gallagher <i>et al.</i>	218
Tableau 26. Époxydation-méthanolyse de la dihydropyridine 3d	223
Tableau 27. Hydrogénation régiosélective des 1,2-dihydropyridines	228
Tableau 28. Résultats de l'époxydation-addition d'hétéronucléophile sur 22d	232
Tableau 29. Tentatives d'alkylation effectuées sur 112a	235
Tableau 30. Optimisation du nucléophile et de son nombre d'équivalents pour la réaction en tandem d'époxydation-méthylation	237
Tableau 31. Optimisation de la température de l'époxydation-méthylation	238
Tableau 32. Étendue de la réaction en tandem d'époxydation-addition nucléophile	239
Tableau 33. Optimisation du nombre d'équivalents pour la réaction en tandem d'époxydation-vinylation	240
Tableau 34. Tentatives d'époxydation-méthylation avec différents réactifs organométalliques	245
Tableau 35. Optimisation des conditions d'hydrogénation de la dihydropyridine 3g	254

Tableau 36. Optimisation de la déprotection de 111o

255

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
Å	angström
Ac	acétyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
anal.	analyse élémentaire
AL	acide de Lewis
anh.	anhydre
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
APPI	photoionisation à pression atmosphérique
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyle
BOX	bis(oxazoline)

BPE	1,2-bis(phospholano)éthane
br	large
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/mL ou cyclo
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat	catalytique
Cbz	carbobenzyloxy
CCM	chromatographie sur couche mince
cm	centimètre
COD	1,5-cyclooctadiène
conv.	conversion
conc.	concentré
d	doublet
D-	dextrogyre
dba	<i>trans,trans</i> -dibenzylidene acétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DET	tartrate de diéthyle

DHP	dihydropyridine
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIBAl-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPT	tartrate de diisopropyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDO	diméthyl-dioxirane
DME	1,2-diméthoxyéthane ou éthylène glycol diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine
δ	déplacement chimique
Δ	reflux
<i>E</i>	entgegen
<i>et al.</i>	et autres
<i>e.d.</i>	excès diastéréoisomérique
<i>e.e.</i>	excès énantiomérique
EI	impact électronique ou "Electron Impact"
équiv	équivalent

ES	"Electrospray"
Et	éthyle
FAB	"Fast Atom Bombardment"
FTIR	infrarouge a transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse à haute performance
GCMS	chromatographie en phase gazeuse à haute performance couplé et spectrométrie de masse
GEA	groupe électro-attracteur
GP	groupe partant
h	heure
HDA	hétéro Diels-Alder
h	heptuplet
hex	hexyle
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectre de masse à haute résolution

Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
Im.	imidazole
Inc	incorporé ou incorporation
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
k	constante de vitesse
L	litre
L-	levogyre
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LRMS	spectre de masse à basse résolution
LUMO	orbitale moléculaire vide de plus basse énergie
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
MAB	"Metastable Atom Bombardment"
MCPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme

MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimoles
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxyméthyle
MsO	méthanesulfonate (mésylate)
μL	microlitre
<i>n</i>	normal
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
n.d.	non déterminé
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
nOe	effet nucléaire Overhauser
NOESY	spectroscopie nucléaire Overhauser et échange
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>

o	octuplet
Pr	propyle
<i>p</i>	<i>para</i>
P _é	point d'ébullition
P _f	point de fusion
PG	groupe protecteur
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
psi	pression par pouce carré
py	pyridine
q	quadruplet
qn	quintuplet
<i>R</i>	rictus
<i>r.d.</i>	rapport diastéréoisomérique
<i>r.e.</i>	rapport énantiomérique
Red-Al	hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
réf.	référence
rdt	rendement

R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>r.r.</i>	rapport régioisomérique
s	singulet
<i>s</i>	<i>sec</i>
<i>S</i>	sinister
sat.	saturé
sec	seconde
SFC	chromatographies en phase supercritique
sln.	solution
sx	sextuplet
T	température
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBME	<i>tert</i> -butylméthyléther
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
td	triplet de doublet
Temp.	température
TES	triéthylsilyle

Tf	trifluorométhanesulfonyle, triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
Th	2-thiényne
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrannyl
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
T.M.	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
tol-BINAP	2,2'-bis(ditolylphosphino)-1,1'-binaphthyle
t.p.	température ambiante (de la pièce)
Ts	toluènesulfonyle, tosyle
T _r	temps de rétention
TsOH	acide toluènesulfonique
UV	ultra violet
VIH	virus d'immunodéficience humaine
X	halogénure

Z

zusammen

Remerciements

Il m'aurait été impossible d'accomplir ces travaux de recherche sans la collaboration de mes pairs et le support de mes proches. Ces remerciements bien mérités ont pour but de reconnaître leurs contributions autant scientifiques que morales.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma gratitude à mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette. La formation acquise durant mon séjour dans son groupe de recherche me sera extrêmement utile afin de relever les prochains défis professionnels qui s'annoncent. Je tiens à remercier le Pr. Charette pour son support tout au long de mes études et pour m'avoir permis de vivre une expérience des plus enrichissantes. Je suis également redevable à la générosité du Pr. Charette pour m'avoir donné à de nombreuses reprises l'occasion de présenter le fruit de mes travaux, et de m'avoir accordé la chance de rencontrer des conférenciers parmi les plus prestigieux au monde.

Je voudrais également remercier tous les membres du groupe de recherche, passé et actuel. L'ambiance toute particulière créée par ceux-ci m'a encouragé et stimulé tout au long de mes études. Un merci tout particulier au Dr. Michel Grenon qui m'a initié au projet de recherche de cette thèse et avec qui j'ai passé plus de trois ans en tant que colocataires du laboratoire E. Merci également au Dr. Mehrnaz Pourashraf, avec qui j'ai collaboré et cohabité dans le lab E pendant mes deux premières années dans le groupe. Je me dois de remercier mes collègues des deux dernières années au laboratoire D, Jean-Manuel Cloarec, Alexandre Larivée et Benoit Moreau (en ordre alphabétique), avec qui j'ai eu une complicité sans pareil. Toujours les quatre mêmes au labo jusqu'à très tard, toujours les quatre même ensemble après pour 'décompresser' jusqu'à très très tard. Je tiens également à remercier des collègues d'antan avec qui m'ont apportés beaucoup, Dr. Alessandro Boezio, Dr. Jean-François Fournier, Dr. (bientôt) Marc Janes, Simon Mathieu, Dr. Marcelo Sales, Alexandre Côté, David St-Martin et le Dr. Claude Legault, collègue du Baccalauréat, de Ph. D. et presque de postdoctorat. Je tiens également à remercier

deux personnes qui ont participé aux travaux de cette thèse à titre de stagiaires dans nos laboratoires, soit Daniel Beaudoin et Samir Gharbi.

Je tiens à souligner la participation du corps professoral à ma formation universitaire, par l'excellence des cours gradués dispensés et la disponibilité des professeurs du département de chimie. Je remercie plus particulièrement le Pr. William Lubel, pour son idée du groupement hydroxyméthyle fixé au phényle du benzamide de départ, participant à l'hydrolyse de l'amidine. Cette idée, lancée à mon séminaire doctoral a été utilisée par le Dr. Michel Grenon dans la synthèse de la (-)-CP-99,994.

Je remercie également 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 souligner les contributions de Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons-X, Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier électronique et mécanique, les membres du personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse élémentaire, le personnel courtois de l'administration, en particulier Lyne Laurin.

Je tiens à souligner le travail assidu de mes collègues qui ont bien voulu relire et corriger cet ouvrage, soit à Alexandre Larivée, Jean-Manuel Cloarec, Alexandre Côté et Benoit Moreau. Un merci tout particulier à Barbara Bessis qui a relu les cinq chapitres de cette thèse (!), qui a tout fait pour m'aider à soumettre deux articles la même semaine avant les demandes de bourses, et qui se démène pour aider le groupe de recherche à toute occasions, mille fois merci!

Je suis évidemment reconnaissant envers le CRSNG, le FQRNT et l'Université de Montréal pour l'aide financière accordée pendant toute la durée de mes études. Cette aide m'a permis de me consacrer pleinement à mes études.

Je ne pourrais pas passer sous silence toute la compréhension, le soutien et les encouragements de ma copine Annie Roy, qui a survécu aux derniers quatre mois en

ma présence (!). Je tiens également à remercier mon père Normand Lemire, ma mère Danielle Perreault, mon frère Sylvain et ma sœur Hélène pour leur encouragements durant ces années d'étude. Un grand merci également pour les mêmes raisons à tous mes amis étrangers à l'Université de Montréal, mais qui sont pour la plupart chimistes aussi, du Baccalauréat à Sherbrooke.

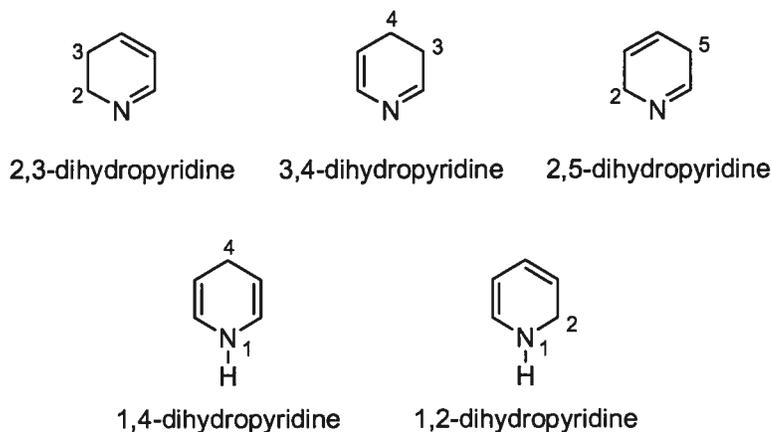
Chapitre 1

Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées

1.1 Introduction

Cinq régioisomères de dihydropyridines sont envisageables en théorie, mais les 1,2- et les 1,4-dihydropyridines sont beaucoup plus fréquemment rencontrées dans la littérature (**Figure 1**). Ceci peut être expliqué par la possibilité de délocaliser la paire d'électrons de l'azote des énamines des 1,2- et 1,4-dihydropyridines dans leurs systèmes π respectifs. Les stabilités relatives des régioisomères-1,2 et -1,4 ont été étudiées par Fowler.¹ L'isomérisation de la *N*-méthyl-1,2-dihydropyridine avec le *t*-butoxyde de potassium produit un mélange de 92:8 des 1,4- et 1,2-dihydropyridines. L'équilibration de la *N*-méthyl-1,4-dihydropyridine avec le *t*-butoxyde de potassium mène au même ratio d'isomères. La stabilité accrue de la 1,4-dihydropyridine est attribuée à une interaction électronique favorable par hyperconjugaison.

Figure 1. Régioisomères de dihydropyridines non-substituées



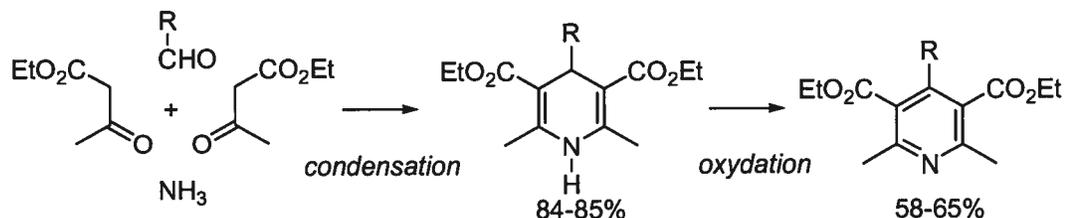
L'étude des 1,4-dihydropyridines a débuté en 1882, lorsque Hantzsch en a rapporté la première synthèse.² À l'origine, les dihydropyridines ont principalement été utilisées dans la synthèse de pyridines. L'acide nitreux et l'acide nitrique sont les

¹ Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5926.

² Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.

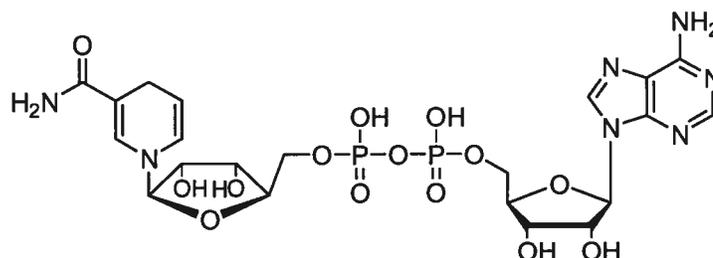
plus anciens réactifs utilisés pour déshydrogéner les dihydropyridines en pyridines et sont encore utilisés à cette fin (Schéma 1).^{2,3}

Schéma 1. Synthèse de 1,4-dihydro- et de pyridines par Hantzsch



Dans les années 30, il a été montré que la coenzyme de transfert d'hydrogène est un dinucléotide d'adénine comportant une nicotinamide réduite. La structure exacte a été prouvée plus tard (NADH, Figure 2), ce qui a stimulé l'étude de modèles *N*-substitués de dihydronicotinamides.⁴

Figure 2. Structure de la NADH



Fowler a rapporté la première méthode efficace de synthèse de plusieurs dérivés les plus simples des 1,2- et 1,4-dihydropyridines.⁵ La *N*-carbométhoxy-1,2-dihydropyridine est facilement obtenue par l'addition de chloroformate de méthyle à un mélange de pyridine et de NaBH_4 dans le méthanol à basse température (Schéma 2). Seulement 2-4% du régioisomère-1,4 est formé dans cette réaction. La pyridine est activée par formation du sel de carbométhoxypyridinium, avant d'être réduite en *N*-carbométhoxy-1,2-dihydropyridine. La *N*-méthyl-1,2-dihydropyridine est obtenue avec un rendement quantitatif par réduction du méthylcarbamate avec le LAH. La

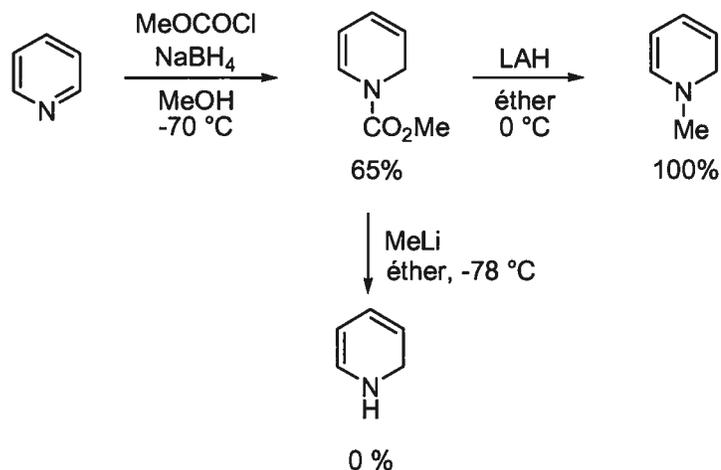
³ Singer, A.; McElvain, S. M. *Org. Synth.* **1934**, *14*, 30.

⁴ Westheimer, F. H. *Adv. Enzymol.* **1962**, *24*, 469.

⁵ Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1321.

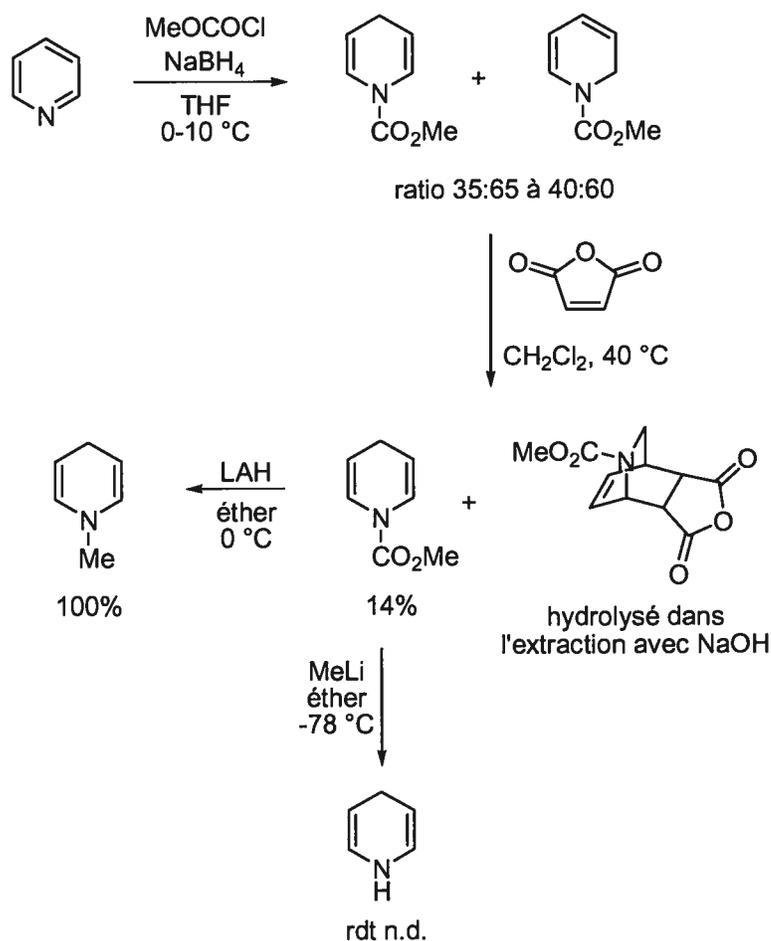
1,2-dihydropyridine n'a pu être isolée, un mélange complexe de produit étant obtenu après déprotection du carbamate par le méthyllithium.

Schéma 2. Synthèse de 1,2-dihydropyridines par Fowler



Lorsque la réduction est effectuée à plus haute température (0-10 °C) dans le THF, un mélange de 1,2- et 1,4-dihydropyridine est obtenu dans une proportion de 65:35 à 60:40 respectivement (**Schéma 3**). La cycloaddition de l'isomère-1,2 avec l'anhydride maléique suivi de l'hydrolyse basique et l'extraction du dicarboxylate de sodium permet d'isoler la *N*-carbométhoxy-1,4-dihydropyridine. La *N*-méthyl-1,4-dihydropyridine est facilement obtenue après réduction du groupement carbométhoxy, alors que la 1,4-dihydropyridine est isolée après déprotection au méthyllithium. Le produit est décrit comme stable en solution dans le D₂O sous argon, mais le rendement n'est pas rapporté.

Schéma 3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines par Fowler

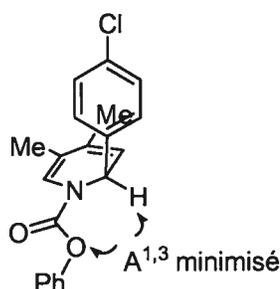


La conjugaison de la paire d'électrons de l'azote avec le groupement protecteur diminue celle de l'azote dans le lien carbone-carbone sp^2 adjacent, ce qui réduit le caractère énamine de ce lien. Le groupement carbométhoxy stabilise les dihydropyridines, les rendant plus résistantes à l'oxydation que les *N*-alkyldihydropyridines. Ainsi, elles décomposent lorsqu'elles sont exposées à l'air pendant une période prolongée mais peuvent être indéfiniment conservées à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'argon. Par exemple, ces composés sont «relativement» stables dans une solution aqueuse acide. Il y aura plusieurs développements subséquents à cette méthodologie dont découle la section 1.2.7 ci-après et par le fait même les travaux discutés dans cette thèse.

Les 1,2-dihydropyridines substituées à la position 2 du cycle dont l'azote est protégé par un groupement électroattracteur sont connues pour adopter la

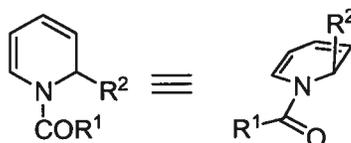
conformation où le substituant à la position 2 est placé en position pseudo-axiale, de façon à minimiser la tension allylique ($A^{1,3}$).⁶ Ceci est illustré par l'analyse de la structure cristalline par rayons-X d'une 1,2-dihydropyridine 2,4,5-trisubstituée, rapportée par Krow *et al.* (Figure 3).⁷ Les atomes du diène et de l'azote sont dans le même plan et le groupement 4-chlorophényle est pratiquement orthogonal à ce plan (angle dièdre de 92.8°). Les tétrahydropyridines et pipéridines 2-substituées *N*-protégées par un groupement électroattracteur placent le substituant à la position 2 de la même façon, pour les mêmes raisons.

Figure 3. Structure d'une 1,2-dihydropyridine 2,4,5-trisubstituée



En raison de la réactivité différente des deux alcènes et de la présence d'un groupement en position 2 qui peut conduire à la différenciation faciale du cycle quasi planaire (Figure 4), les 1,2-dihydropyridines ont souvent été employées en chimie organique comme précurseurs de molécules naturelles plus complexes. Plus particulièrement, les alcaloïdes contenant une unité pipéridine, quinolizidine ou indolizidine sont facilement accessibles à partir de ces dérivés.^{6a,8}

Figure 4. 1,2-dihydropyridines 2-substituées



⁶ (a) Comins, D. L.; Joseph, S. P. *Adv. Nitrogen Heterocycles* **1996**, *2*, 251. (b) Hoffmann, H. R. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841. (c) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375.

⁷ Krow, G. R.; Raghavachari, R.; Siatkowski, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1916.

⁸ Pour des articles de revues sur le sujet, voir: (a) Kumar, R.; Chandra, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *78*, 269. (b) Kutney, J. P. *Heterocycles* **1977**, *7*, 593.

1.2 Précédents sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines et de tétrahydropyridines 2-substituées

Dans cette section du chapitre, nous discuterons des méthodes de préparation des 1,2-dihydropyridines les plus couramment rencontrées en chimie organique.⁹ Quelques exemples de synthèse de tétrahydropyridines sont aussi décrits. Ceux-ci sont des intermédiaires dans la synthèse des dihydropyridines ainsi que des pipéridines. De plus, comme les 1,2-dihydropyridines sont souvent instables, plusieurs groupes de recherche les transforment en tétrahydropyridines avant l'isolation. Des méthodes de synthèse de 2,3-dihydro-4-pyridones 2-substituées sont aussi incluses dans cette partie. Comme l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium est la méthode de synthèse la plus répandue et la plus pertinente, une section sera consacrée à celle-ci et l'emphase portera sur les systèmes menant aux 1,2-dihydropyridines de façon diastéréosélective. La synthèse de 1,4-dihydropyridines, ainsi que les autres types de dihydropyridines, ne sera pas discutée dans le présent ouvrage. Le lecteur intéressé peut consulter des articles de revue sur le sujet.¹⁰

1.2.1 6 π -Azaélectrocyclisation de 1-azatriènes en 1,2-dihydropyridines

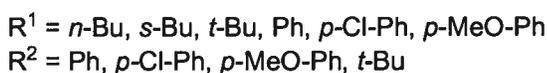
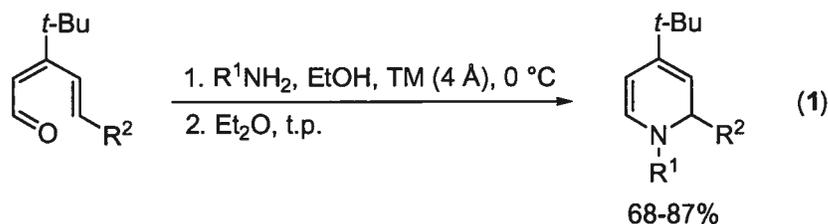
La cyclisation péricyclique des 1-azatriènes constitue une méthode simple pour synthétiser des 1,2-dihydropyridines. Cette réaction péricyclique, qui procède selon un mécanisme disrotatoire,¹¹ a connu récemment un regain de popularité lorsqu'il fut découvert que l'introduction d'un groupement électrodonneur ou

⁹ Pour des revues sur les dihydropyridines, voir: (a) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141. (b) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 291. (c) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223. (d) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.

¹⁰ Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1977**, *27*, 291.

¹¹ (a) Walker, M. J.; Hietbrink, B. N.; Thomas, B. E.; Nakamura, K.; Kallel, E. A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6669. (b) Rodríguez-Otero, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6842.

électroattracteur à la position *N*-terminale de l'azatriène accélère cette transformation.¹² Des exemples typiques sont illustrés ci-dessous, où des aldéhydes conjugués à un diène sont traités en présence d'un excès d'amine primaire pour mener aux 1,2-dihydropyridines (Équation 1).



Le groupe de recherche de Katsumura a récemment développé une synthèse diastéréosélective de tétrahydropyridines 2,4-disubstituées en utilisant cette réaction.¹³ La condensation du *cis*-1-amino-2-indanol ou de dérivés 7-substitués avec un dienal produit l'azatriène illustré au **Schéma 4**, qui subit l'électrocyclisation de façon quantitative dans le chloroforme à température ambiante. L'alcool libre du groupement aminoindanol cyclise en amina spontanément dans la réaction. Lorsque le groupement R^1 est le 2,6,6-triméthylhex-1-ényle, un seul diastéréoisomère est observé avec le *cis*-1-amino-2-indanol. Les dérivés 7-substitués ($R^2 \neq \text{H}$) sont cependant nécessaires à l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité lorsque R^1 est moins encombré. Ainsi, lorsque R^1 est le (*E*)-CHCHCH₂OTBS, la diastéréosélectivité est de 3:1 avec $R^2 = \text{H}$ et 10:1 avec $R^2 = i\text{-Pr}$. Lorsque $R^1 = \text{phényle}$, le rapport de diastéréoisomères est de 3:1 ($R^2 = \text{H}$) à 24:1 ($R^2 = i\text{-Pr}$), et peut même être augmenté à >40:1 si la réaction a lieu à 13 °C. L'auxiliaire chiral est enlevé par réduction de la fonction aminale, suivi par l'oxydation de l'azote du cycle en imine aromatique, qui est hydrolysée sur silice. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse formelle de la 20-

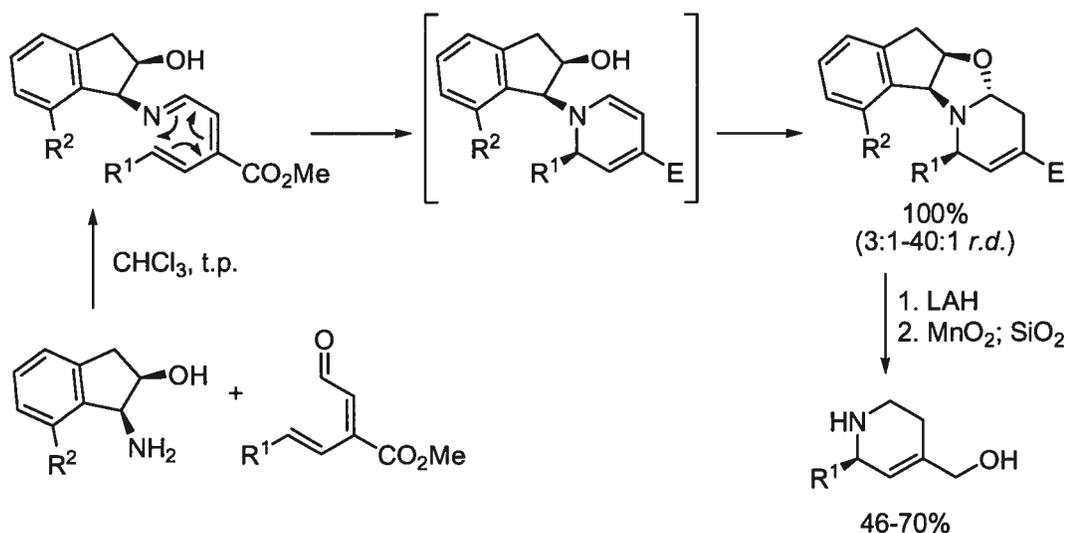
¹² (a) Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763. (b) de Lera, A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.

¹³ (a) Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5907. (b) Tanaka, K.; Katsumura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9660. (c) Tanaka, K.; Mori, H.; Yamamoto, M.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3099.

épiuléine en utilisant l'aldéhyde où $R^1 = 3\text{-}(N\text{-tosyl})\text{-indole}$ et le *cis*-1-amino-2-indanol où $R^2 = \text{Me}$.

Schéma 4. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de

Katsumura *et al.*



$R^1 = 2,6,6\text{-triméthylcyclohex-1-ène}$, $(E)\text{-CH=CHCH}_2\text{OTBS}$, phényl, 3- $(N\text{-tosyl})\text{indole}$
 $R^2 = \text{H}$, Me, *i*-Pr

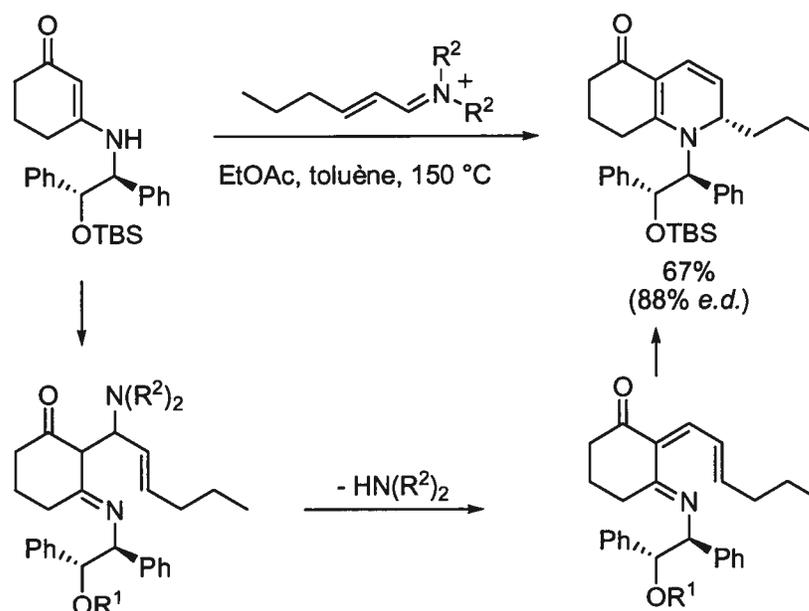
Une réaction électrocyclique similaire a lieu lorsqu'un amide vinylogue est chauffé dans un tube scellé en présence d'un sel d'iminium α,β -insaturé (Schéma 5).¹⁴ Le mécanisme proposé menant à la hexahydroquinoline comporte initialement une condensation de Knoevenagel entre l'amide vinylogue et le sel d'iminium menant à l'intermédiaire cétoimine, l'élimination d'une molécule d'amine, suivi d'une 6π -azaélectrocyclisation de l'azatriène. Le rapport diastéréoisomérique observé provient d'une équilibration thermodynamique des deux diastéréoisomères à haute température. L'auxiliaire chiral est enlevé par désilylation de l'éther silylé suivi d'une hydrogénation du groupement *N*-benzyl substitué (72% rdt). Cette stratégie a été appliquée à la synthèse d'un analogue de la pumiliotoxin C. La synthèse racémique de la 2-épi-perhydrohistrionicotoxine a aussi été réalisée par l'utilisation d'un

¹⁴ (a) Sklenicka, H. M.; Hsung, R. P.; McLaughlin, M. J.; Wei, L.-L.; Gerasyuto, A. I.; Brennessel, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10435. (b) Sklenicka, H. M.; Hsung, R. P.; Wei, L.-L.; McLaughlin, M. J.; Gerasyuto, A. I.; Degen, S. *J. Org. Lett.* **2000**, *2*, 1161.

iminium où la chaîne propyle est remplacée par un cyclohexane fonctionnalisé, formant ainsi un centre spiro adjacent à l'azote.¹⁵

Schéma 5. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de

Hsung *et al.*

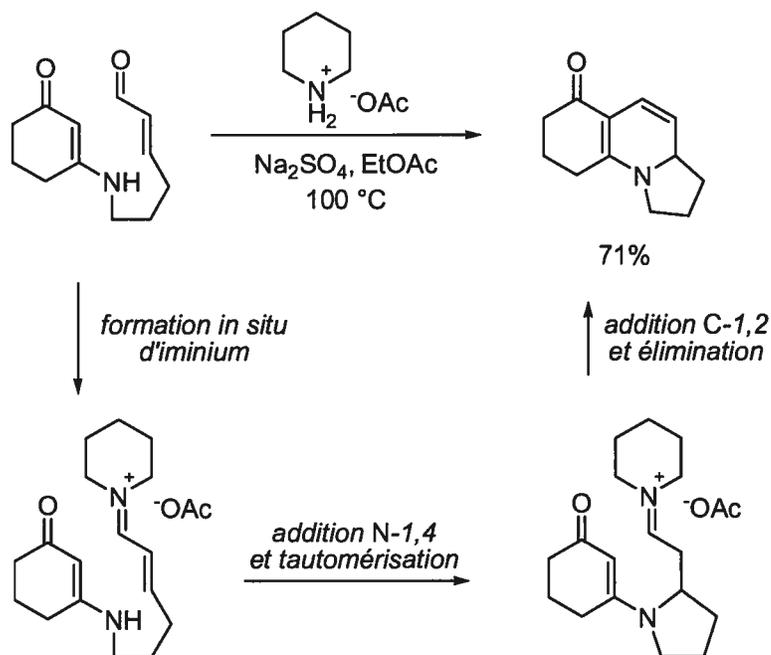


1.2.2 Cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire

Une réaction reliée à la partie précédente menant au même type de composés est la cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire, rapportée par Hsung *et al.*¹⁶ L'amide vinylogue et l'aldéhyde conjugué sont liés par une chaîne carbonée, et après formation de l'iminium avec la pipéridine, l'azote de l'amide vinylogue additionne sur l'alcène activé, formant le premier cycle (**Schéma 6**). Le carbone nucléophile de l'amide vinylogue attaque ensuite l'iminium et la pipéridine est éliminée, formant le polycycle azoté.

¹⁵ McLaughlin, M. J.; Hsung, R. P.; Cole, K. P.; Hahn, J. M.; Wang, J. *Org. Lett.* **2002**, 2, 2017.

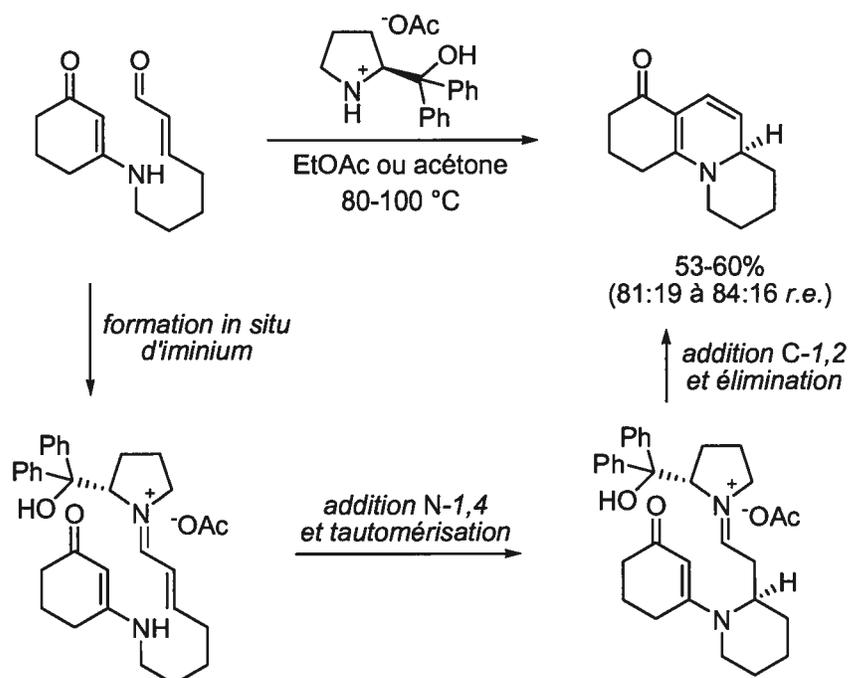
¹⁶ Wei, L.-L.; Hsung, R. P.; Sklenicka, H. M.; Gerasyuto, A. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1516.

Schéma 6. Cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire

Une approche énantiosélective intramoléculaire catalysée par un sel d'amine chiral a aussi été rapportée par le groupe de recherche du Pr. Hsung (**Schéma 7**).¹⁷ Plusieurs dérivés de la proline ont été testés et celui illustré ci-bas donne la meilleure énantiosélectivité. Le rapport d'énantiomères est de 81:19 lorsque la réaction est effectuée dans l'acétate d'éthyle, avec 50 mol% de sel de proline, et de 84:16 dans l'acétone, avec un équivalent du promoteur chiral.

¹⁷ Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P.; Sydorenko, N.; Slafer, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4248.

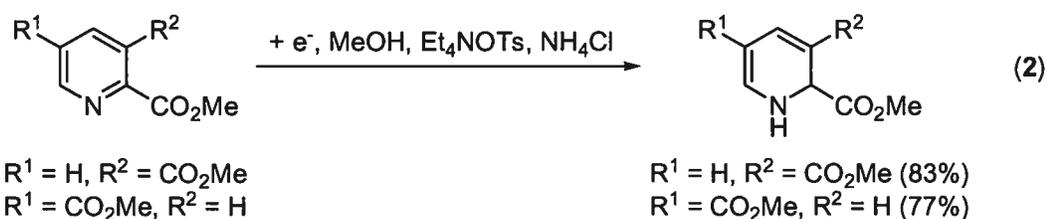
Schéma 7. Cycloaddition aza-[3+3] formelle intramoléculaire énantiosélective



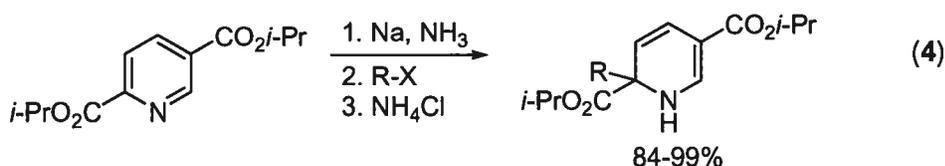
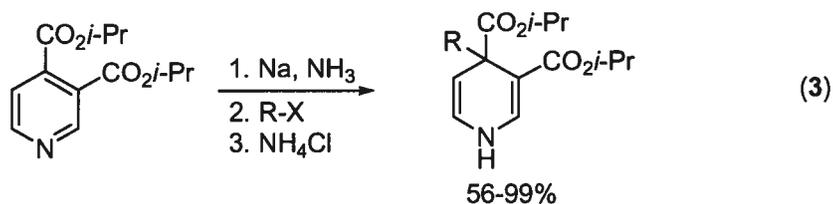
1.2.3 Réduction électrochimiques des pyridines

La réduction électrochimique des pyridines 2,3- et 2,5-disubstituées par des groupements électroattracteurs mène à la formation des 1,2-dihydropyridines 2,3- et 2,5-disubstituées avec de bons rendements (Équation 2).¹⁸ Les conditions optimales font appel à l'utilisation d'un sel de tétraalkylammonium comme électrolyte (Et₄NOTs) en présence d'un acide faible (NH₄Cl ou AcOH) dans le MeOH. L'application d'un courant constant (15 à 20 mA/cm²) entre une anode de carbone et une cathode de platine rend possible la conversion de ces pyridines en 1,2-dihydropyridines. Il est à noter que les pyridines 2,4-, 2,6-, et 3,4-disubstituées conduisent à la formation exclusive des 1,4-dihydropyridines correspondantes. La stabilité du radical anion initialement formé serait à l'origine de cette régiosélectivité.

¹⁸ (a) Kita, Y.; Maekawa, H.; Yamasaki, Y.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2095. (b) Kita, Y.; Maekawa, H.; Yamasaki, Y.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8587.



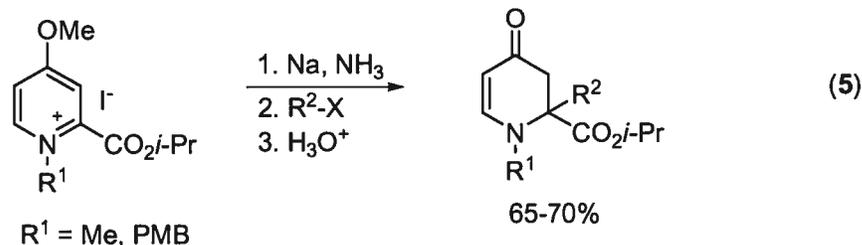
Ceci a aussi été observé dans la réduction des pyridines 3,4-disubstituées par des groupements électroattracteurs avec le sodium dans l'ammoniaque, suivi de l'addition d'un halogénure d'alkyle. Cet électrophile est attaqué par le carbone à la position 4 de l'intermédiaire dianionique et la 1,4-dihydropyridine 3,4,4-trisubstituée est obtenue (Équation 3).¹⁹ Cependant, lorsque la pyridine est 2,5-disubstituée, la même réaction produit les 1,2-dihydropyridines 2,2,5-trisubstituées (Équation 4), avec d'excellents rendements.²⁰ La même réduction a aussi été appliquée sur des sels de *N*-alkylpyridinium substitués à la position 4 par un groupement méthoxy et à la position 2 par un groupement électroattracteur (Équation 5). Une 1,2-dihydro-4-pyridone *N*,2,2-trisubstituée est alors obtenue après hydrolyse acide.²¹



¹⁹ Donohoe, T. J.; Mace, L.; Helliwell, M.; Ichihara, O. *Synlett* **2002**, 331.

²⁰ Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Sheldrake, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3861.

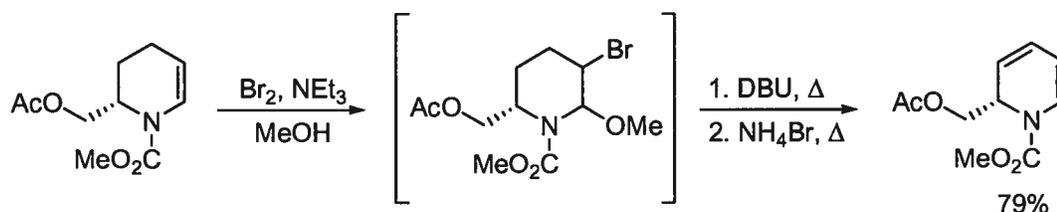
²¹ Donohoe, T. J.; Johnson, D. J.; Mace, L. H.; Bamford, M. J.; Ichihara, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 435.



1.2.4 Déshydrogénation des tétrahydropyridines

Quelques groupes de recherche ont rapporté la synthèse de 1,2-dihydropyridines à partir de 1,2,3,4-tétrahydropyridines. La fonction énamine de ces dernières est oxydée avec un agent halogénant, qui est ensuite éliminé avec une base (Schéma 8).²²

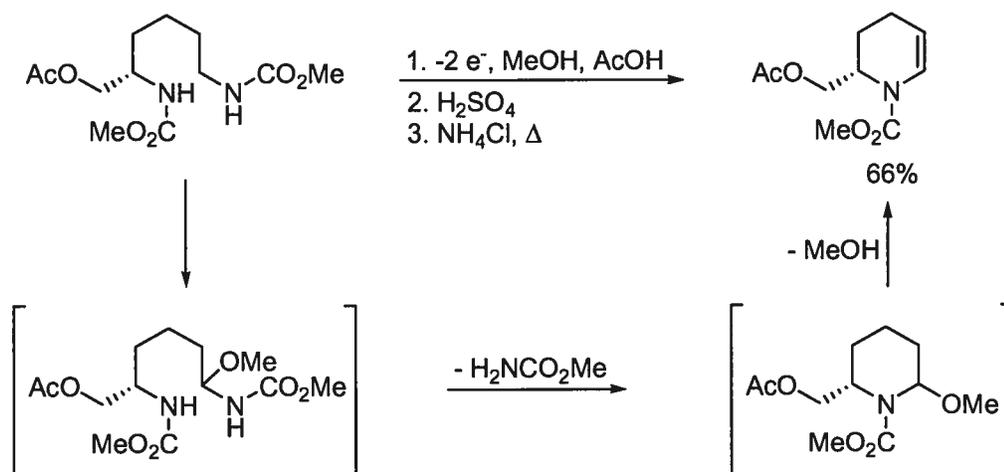
Schéma 8. Préparation de 1,2-dihydropyridines à partir de tétrahydropyridines



Le tétrahydropyridine à déshydrogéner est préparée par oxydation anodique d'un dérivé de la L-lysine en milieu acide méthanolique, ce qui oxyde le carbone adjacent à l'azote le moins substitué en aminal (Schéma 9). Le produit cyclise ensuite en conditions acides pour former le cycle de pipéridine et éliminer le carbamate de méthyle, suivi de l'élimination de méthanol.

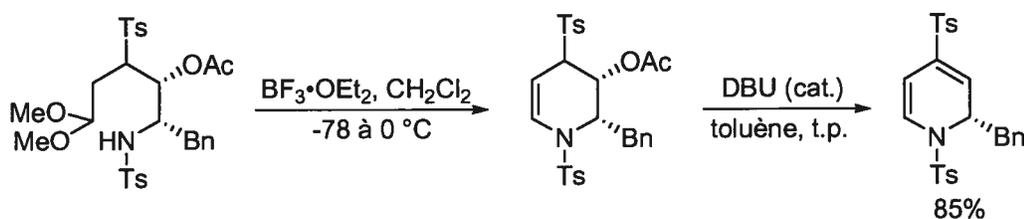
²² (a) Matsumura, Y.; Nakamura, Y.; Maki, T.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7685. (b) Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073.

Schéma 9. Synthèse de la tétrahydropyridine candidate à la déshydrogénéation



Une approche similaire a été employée afin de parvenir à une 1,2-dihydropyridine 2,4-disubstituée (**Schéma 10**).²³ Suite à la cyclisation de l'acétal en présence d'un excès d'acide de Lewis, la tétrahydropyridine obtenue est traitée avec une quantité catalytique de DBU pour mener à la 1,2-dihydropyridine.

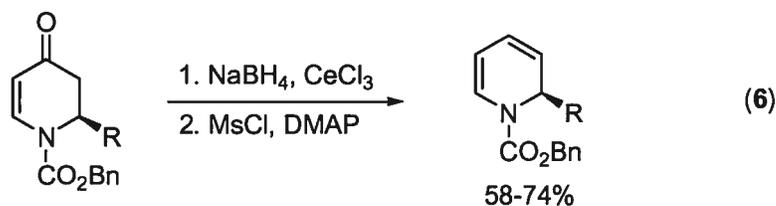
Schéma 10. Préparation de 1,2-dihydropyridines à partir de tétrahydropyridines



Le groupe de Comins a rapporté une méthode semblable à celles-ci, à partir d'une 2,3-dihydro-4-pyridone 2-substituée, où le niveau d'oxydation doit être réduit au lieu d'augmenté. Ainsi, la réduction de Luche de l'amide vinylogue en alcool allylique est suivie de l'activation de l'alcool en mésylate, lequel est éliminé *in situ* avec le DMAP (Équation 6).²⁴

²³ Carballares, S.; Craig, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 380.

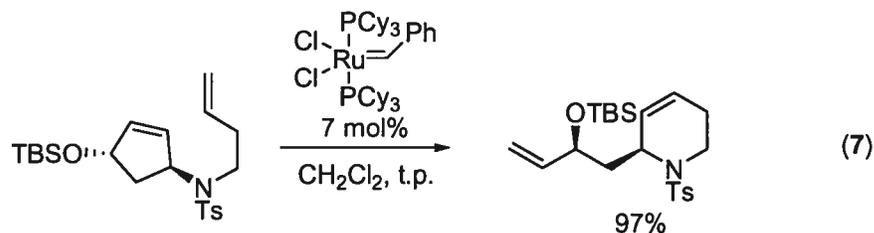
²⁴ Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7197.



1.2.5 Synthèse de 1,2,5,6-tétrahydropyridines 2-substituées

1.2.5.1 Fermeture de cycle par métathèse

La fermeture de cycle par métathèse d'une amine chirale contenant deux oléfines est de plus en plus utilisée dans la préparation de pipéridines chirales.²⁵ Blechert *et al.* ont utilisé cette réaction en tandem avec l'ouverture de cycle par métathèse (Équation 7).²⁶ Le produit de départ est préparé à partir du méso diacétate du cyclopent-2-ène-1,4-diol, qui est désymétrisé par hydrolyse enzymatique. La désymétrisation est suivie d'une substitution de l'alcool libre avec la tosylamine par la réaction de Mitsunobu et la manipulation des groupements protecteurs. La synthèse de la (-)-halosaline a ensuite été réalisée à partir de la tétrahydropyridine illustrée.²⁷



1.2.5.2 Fermeture de cycle par la réaction de Mannich

Panek *et al.* ont récemment rapporté la synthèse de 1,2,5,6-tétrahydropyridines 2,5,6-trisubstituées par une réaction en tandem de formation

²⁵ Pour une revue sur la synthèse stéréosélective de 1,2,5,6-tétrahydropyridines, voir: Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 83.

²⁶ Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179.

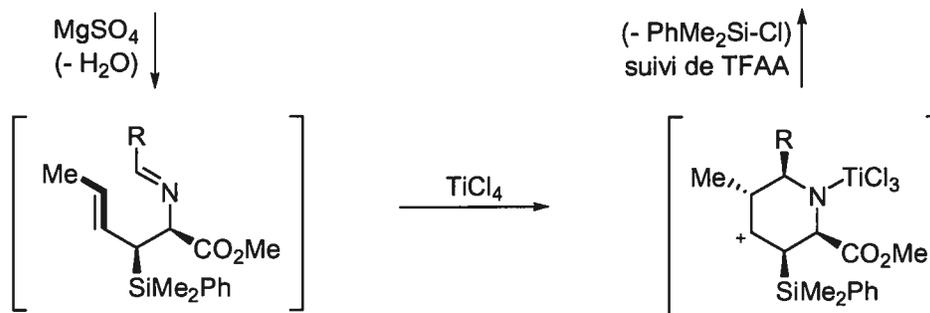
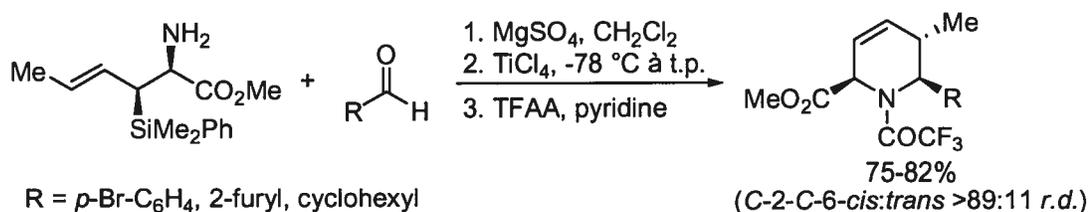
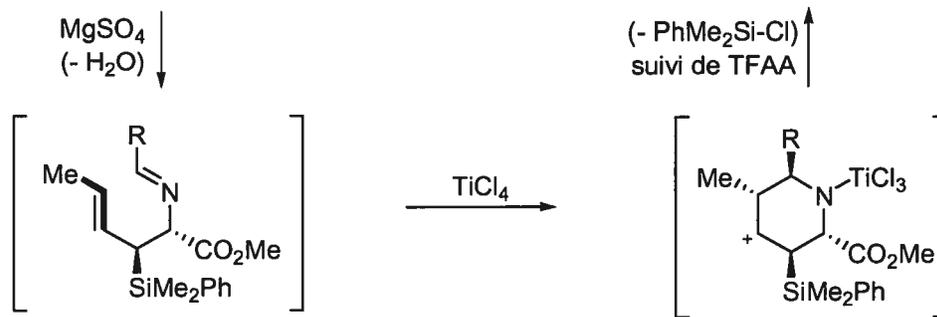
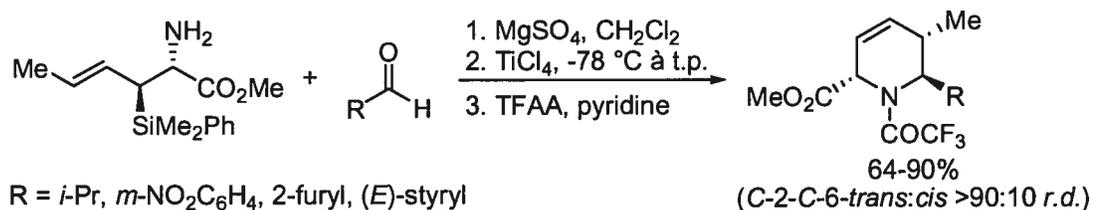
²⁷ Pour une réaction de métathèse énantiosélective menant à des tétrahydropyridines et indolizidinones énantioenrichies, voir: Sattely, E.; S.; Cortez, A.; Moebius, D. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526.

d'iminium et de cyclisation intramoléculaire d'un allylsilane (Schéma 11).²⁸ L'aminoallylsilane *syn* et un aldéhyde sont condensés avec un agent déshydratant (MgSO₄), formant l'intermédiaire imine. L'ajout de TiCl₄ active l'imine, produisant la crotylation intramoléculaire qui mène à la tétrahydropyridine trisubstituée ayant la stéréochimie relative 2,6-*trans*-5,6-*trans*. L'épimère 2,6-*cis*-5,6-*trans* est formé lorsque l'aminosilane *anti* est utilisé. Les alcènes obtenus peuvent être isomérisés aux 1,4,5,6-tétrahydropyridines par traitement au DBU, l'énamine conjuguée à l'ester étant plus stable. La méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse de l'alcaloïde quinolizidine (-)-217A.²⁹

²⁸ Huang, H.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626.

²⁹ Pour une méthode différente par annulation de d'une imine et d'un allène, voir: (a) Zhu, X.-F.; Lan, J.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4716. (b) Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12234.

Schéma 11. Synthèse de 1,2,5,6-tétrahydropyridines 2,5,6-trisubstituées



1.2.6 Réactions d'Aza Diels-Alder

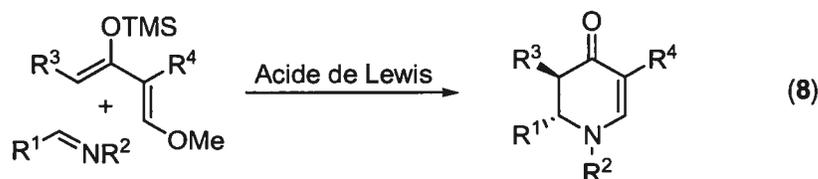
Les réactions d'aza Diels-Alder sont utilisées pour préparer des tétrahydropyridines ou des dihydropyridones chirales.³⁰ Ces intermédiaires sont

³⁰ Revues: (a) Osborn, H. M. I.; Coisson, D. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 41. (b) Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099. (c) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558. (d) Ruano, J. L. G.; delaPlata, B. C. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1. (e) Vogt, P. F.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317. (f) Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**,

utilisés dans la synthèse de pipéridines chirales et d'alcaloïdes. La réaction d'aza Diels-Alder est classée en deux parties, soit les réactions d'imino Diels-Alder, où l'azote fait partie du diénophile, et la réaction de Diels-Alder avec un aza-diène, où l'azote peut être à la position 1 ou 2 du diène.

1.2.6.1 Imino Diels-Alder

La réaction d'une imine et du diène de type Danishefsky produit la 2,3-dihydro-4-pyridones (Équation 8), suivant un mécanisme de réaction en tandem Mannich-Michael plutôt qu'une réaction concertée.³¹ Plusieurs auxiliaires chiraux attachés à l'imine ou au diène ont été utilisés pour induire la chiralité et les chercheurs ont ainsi obtenu des excès diastéréoisomériques supérieurs à 80%, allant même jusqu'à 95%.³²



L'utilisation d'acides de Lewis avec des ligands chiraux dérivés du BINOL ou du BINAP en quantité stoechiométrique ou catalytique a permis la préparation de pipéridones chirales avec des excès énantiomériques variant de 80 à 96%.³³ Cette dernière méthodologie possède l'avantage de ne pas avoir d'auxiliaire chiral à enlever

3873. (g) Tietze, L. F.; Ketschau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1. (h) Resmini, M.; Meekel, A. A. P.; Pandit, U. K. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2025. (i) Kibayashi, C.; Aoyagi, S. *Synlett* **1995**, 873. (j) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535.

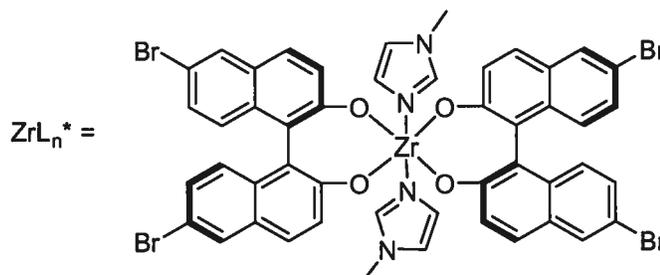
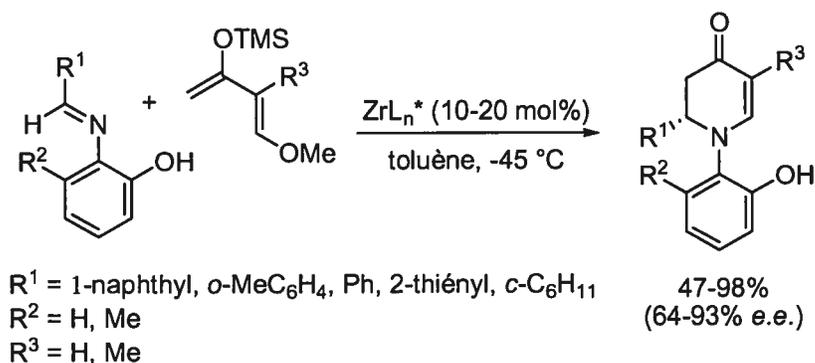
³¹ Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468.

³² (a) Weymann, M.; Pfrengle, W.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Synthesis-Stuttgart* **1997**, 1151. (b) Waldmann, H. *Nachr. Chem. Technik. Lab.* **1992**, *40*, 1377. (c) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diazdevillegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2547. (d) Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdes, C.; Ribas, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3918. (e) Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdes, C.; Martin, A.; Garcigranda, S.; Martin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4403.

³³ (a) Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264. (b) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 129. (c) Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 979. (d) Yao, S. L.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121.

une fois la dihydropyridone obtenue et tolère, dans certains cas, des diènes substitués ($R^3 = \text{Me}$, Équation 8).^{33d} Cependant, chaque système est très dépendant de la substitution de l'imine. Ainsi, la plupart des méthodes fonctionnent avec une aldimine dérivée d'un aldéhyde aromatique, limitant ainsi le produit à une substitution où $R^1 = \text{Ar}$.^{33a-c} L'imine dérivée du glyoxylate d'éthyle est la seule imine fonctionnant avec le système de Jørgensen.^{33d} Kobayashi *et al.* ont rapporté le premier système catalytique asymétrique d'imino Diels-Alder, catalysée par un complexe chiral de zirconium (Schéma 12).^{33c} Le complexe de zirconium est préparé à partir du $\text{Zr}(\text{O}t\text{-Bu})_4$, 2 équivalents de (*R*)-6,6'-dibromo-1,1'-binaphthol et 2 équivalents de *N*-méthylimidazole. Le 2-aminophénol ($R^2 = \text{H}$) est utilisé pour préparer les aldimines aromatiques (R^1 est aromatique). Cependant, l'encombrement stérique de l'azote doit être augmenté ($R^2 = \text{Me}$) lorsque la cyclohexylaldimine est le substrat afin d'obtenir une bonne énantiosélectivité (86% *e.e.*). La substitution du diène de Danishefsky ($R^3 = \text{H}$) avec un groupement méthyle au C-2 ($R^3 = \text{Me}$) influence peu le rendement et l'énantiosélectivité. Le même groupe de recherche a récemment rapporté qu'une aldimine non aromatique dérivée de la benzoylhydrazone réagit de façon énantiosélective avec le diène de Danishefsky, en présence d'un complexe chiral de zirconium ($\text{Zr}(\text{O}n\text{-Pr})_4\text{-}(n\text{-PrOH})\text{-}(R)\text{-}3,3',6,6'\text{-tétraiodobinaphthol}$).³⁴

³⁴ Yamashita, Y.; Mizuki, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803.

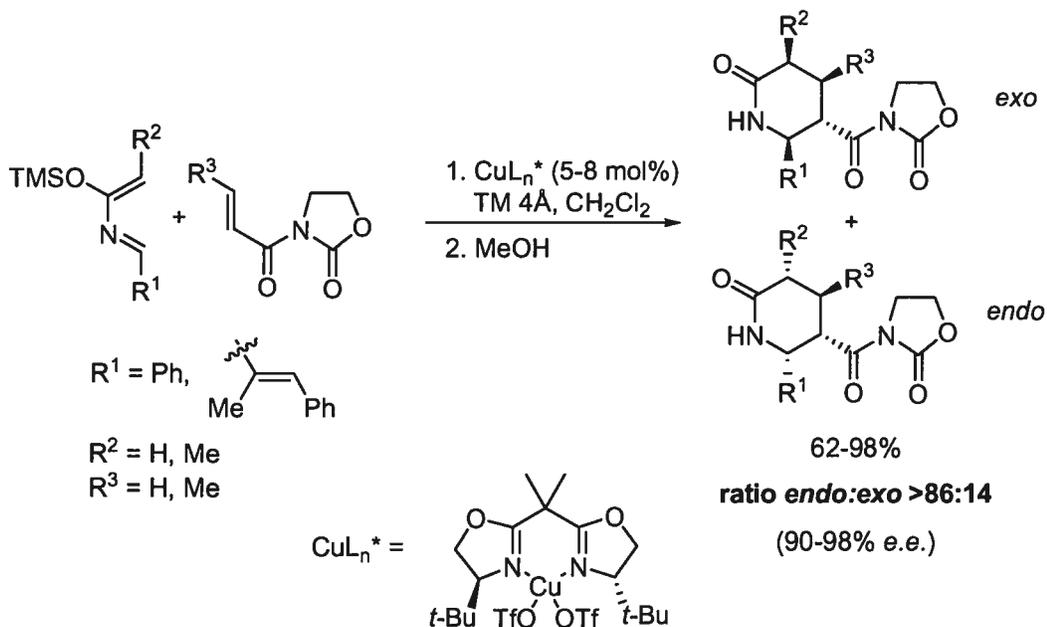
Schéma 12. Réaction d'imino Diels-Alder énantiosélective par Kobayashi *et al.*

1.2.6.2 Diels-Alder avec un aza-diène

Contrairement à la réaction entre une imine et un diène, la cycloaddition entre un diénophile et un aza-diène a lieu de façon concertée. Ghosez *et al.* ont montré que les 2-azadiènes substitués à la position 3 par un éther silylé réagissent de façon très dia- et énantiosélective avec un diénophile de type imide conjugué en présence d'un complexe Cu^{II} -bis(oxazoline) (Schéma 13).³⁵ La diastéréosélectivité *exo:endo* est >99:1 dans presque tous les cas, sauf lorsque les groupements R^1 et R^2 sont des hydrogènes. L'énantiosélectivité est supérieure à 90% *e.e.* dans presque tous les cas, mais une moins bonne sélectivité est observée lorsque R^1 est différent de Ph. Après parachèvement, la 2-pipéridone di-, tri- ou tétrasubstituée est obtenue, démontrant la grande versatilité de ce système.

³⁵ Jnoff, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617.

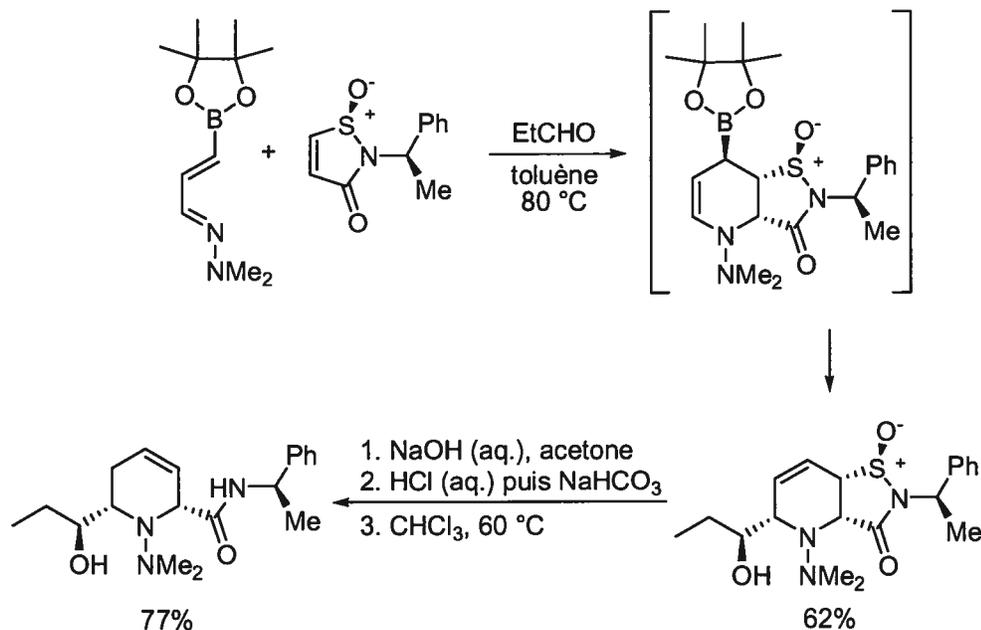
Schéma 13. Synthèse énantiosélective de 2-pipéridones polysubstituées par
Ghosez *et al.*



La réaction d'aza Diels-Alder d'un 1-azadiène substitué à la position 4 par un ester boronique avec un diénophile chiral a récemment été rapportée par Hall *et al.* (Schéma 14).³⁶ La réaction est effectuée en présence d'un aldéhyde et l'intermédiaire tétrahydropyridine contenant un allylborane réagit *in situ* avec cet aldéhyde, formant une 1,2,3,6-tétrahydropyridine 2,3,6-trisubstituée. Trois centres chiraux sont formés dans cette réaction en tandem et un seul régio- et diastéréoisomère est obtenu. Un sulfonimide chiral très activé est utilisé en tant que diénophile afin d'accélérer la réaction, l'azadiène étant réputé peu réactif dû à l'ester boronique électroattracteur et encombré. Le substituant au C-3 est ensuite enlevé par une réaction de rétro-sulfinylène, ce qui produit la 1,2,5,6-tétrahydropyridine 2,6-disubstituée. Cet intermédiaire est ensuite transformé en (-)-dihydropalustramate de méthyle.

³⁶ Touré, B. B.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001.

Schéma 14. Synthèse diastéréosélective d'une tétrahydropyridine 2,6-disubstituée par Hall *et al.*

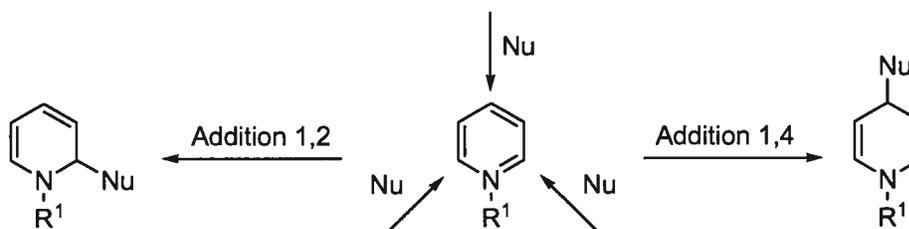


1.2.7 Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux

1.2.7.1 Régiosélectivités d'attaque sur des sels de pyridinium

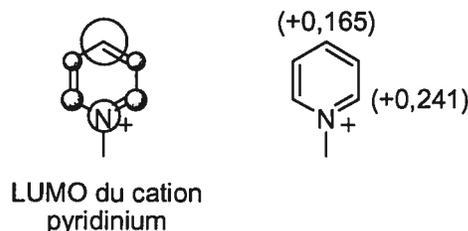
Un nucléophile peut additionner sur un sel de pyridinium sur trois carbones différents (Figure 5). Les nucléophiles ayant un caractère mou, comme les organocuprates, les éthers d'énols silylés et les énolates attaquent principalement à la position 4 du cycle pyridine. Les nucléophiles classés comme durs additionnent majoritairement aux positions 2 et 6, menant aux 1,2-dihydropyridines.

Figure 5. Sites réactifs sur un sel de pyridinium



Le principe HSAB (Hard-Soft-Acid-Base)³⁷ est utilisé pour expliquer ces résultats. Le plus gros coefficient orbitalaire de la LUMO du cation pyridinium est situé à la position 4 (**Figure 6**). Lorsque la différence d'énergie entre la LUMO du pyridinium et le HOMO du nucléophile est faible, l'intégration de ces deux orbitales selon le terme orbitalaire de l'équation de Klopman-Salem minimise l'énergie d'approche entre les réactifs. À l'inverse, un nucléophile dur ayant une grande densité de charge sera influencé par le terme coulombique de l'équation de Klopman-Salem. Il réagira à la position la plus déficiente en électrons sur la LUMO du cation pyridinium, soit à la position 2. Nous verrons dans les sections 1.3 et 2.2 que ceci n'est pas toujours le cas, étant donné que des organocuprates peuvent réagir à la position 2.

Figure 6. LUMO du cation *N*-méthylpyridinium et densités de charge totales π aux positions 2 et 4



1.2.7.2 Sels de *N*-acylpyridinium chiraux dérivés du 8-phénylmenthol

La première synthèse asymétrique de 1,2-dihydroxyridines 2-substituées par addition sur un sel de pyridinium chiral a été rapportée par Comins *et al.*^{38,39} La 3-(triisopropylstannyl)pyridine est activée en sel de pyridinium chiral avec un chloroformate énantiopur dérivé du (-)-8-phénylmenthol ou du (-)-8-(4-phénoxyphényl)menthol (**Schéma 15**). L'addition d'organomagnésiens sur ces sels de *N*-acylpyridinium produit exclusivement les 1,2-dihydropyridines avec des

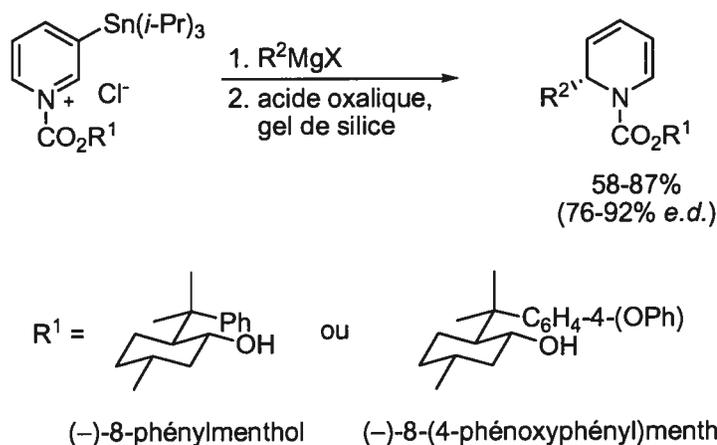
³⁷ I. Fleming, dans *Frontier orbitals and organic chemical reactions*; John Wiley & Sons: New York, 1976, p. 66.

³⁸ Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197.

³⁹ Une synthèse asymétrique à partir de la L-lysine en 7 étapes avait été rapportée auparavant. Voir: Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamaha, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073.

rendements isolés supérieurs à 58%. Les diastéréosélectivités observées pour l'addition d'halogénures d'alkylmagnésium (linéaires et branchés), de vinylmagnésium et d'arylmagnésium varient entre 76 et 92% *e.d.* Il est à noter que le chloroformate dérivé du (-)-8-(4-phénoxyphényl)menthol s'avère être un meilleur auxiliaire chiral que celui dérivé du (-)-8-phénylmenthol, fournissant les 1,2-dihydropyridines avec un *e.d.* environ 5% plus élevé. La présence du groupement triisopropylstannyle sur la pyridine est primordiale afin de bloquer l'attaque aux autres positions par l'organomagnésien et d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités. Ce groupement est hydrolysé par l'acide oxalique et l'auxiliaire chiral est réduit avec le LAH, après hydrogénation en pipéridine.

Schéma 15. Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées par Comins *et al.*

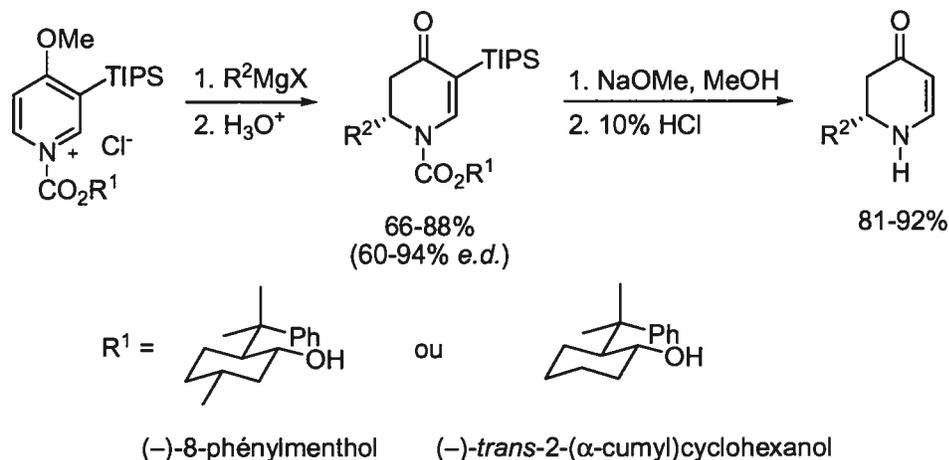


Une méthodologie similaire a été rapportée l'année précédente par Comins *et al.*, utilisant la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyl)pyridine au lieu de la 3-(triisopropylstannyl)pyridine (**Schéma 16**).⁴⁰ Les mêmes auxiliaires chiraux sont étudiés, en plus du (-)-menthol et du (-)-*trans*-2-(α -cumyl)cyclohexanol. Ce substituant à la position 4 de la pyridine est transformé en éther d'énol après l'addition du nucléophile. Les meilleurs excès diastéréoisomériques sont obtenus avec le 8-phénylmenthol ou le *trans*-(2- α -cumyl)cyclohexanol comme auxiliaire chiral et varient entre 60-94%, dépendamment de l'organomagnésien utilisé. Suite à

⁴⁰ (a) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574. (b) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719.

la réaction, les 1,2-dihydropyridines sont hydrolysées en milieu acide aqueux pour donner les *N*-acyl-2,3-dihydro-4-pyridones 2-substituées correspondantes.

Schéma 16. Synthèse de 2,3-dihydropyridones 2-substituées par Comins *et al.*



Le groupement triisopropylsilyl est cependant nécessaire pour encombrer une face d'attaque du nucléophile sur le pyridinium (seulement 34% *e.d.* pour la 4-méthoxypyridine). Celui-ci et l'auxiliaire chiral sont ensuite enlevés par méthanolyse en milieu basique suivi d'une hydrolyse en milieu acide. La limitation principale liée à ce système consiste en l'utilisation d'un auxiliaire chiral dont la synthèse requiert plusieurs étapes. En effet, le (-)-8-phénylmenthol se prépare en cinq étapes à partir de la (+)-pulegone,⁴¹ tandis que le (+)-8-phénylmenthol requiert huit étapes à partir du (-)-citronellol.⁴² Pour contrer cet inconvénient, Comins *et al.* ont démontré que le squelette de base de son auxiliaire chiral pouvait être synthétisé en trois étapes à partir de l'époxyde du cyclohexène, quoique la procédure comprenne deux résolutions enzymatiques consécutives afin d'obtenir le produit énantio pur.⁴³ La nécessité d'avoir un groupement directeur en position 3 sur la pyridine constitue aussi une autre limitation importante, puisque des étapes additionnelles sont requises afin

⁴¹ Ort, O. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 203.

⁴² (a) Corey, E. J.; Ensley, H. E.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380. (b) Buschmann, H.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1988**, 827.

⁴³ (a) Comins, D. L.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4656. Pour la synthèse d'un autre auxiliaire chiral similaire au 8-phénylmenthol, voir: (b) Comins, D. L.; Guerra-Weltzien, L.; Salvador, J. M. *Synlett* **1994**, 972.

d'introduire et d'enlever ce groupement temporaire. Néanmoins, la méthode demeure très puissante et versatile. Cette méthodologie a ainsi permis la synthèse de plus de trente alcaloïdes optiquement purs.⁴⁴ La plus grande stabilité des 2,3-dihydropyridones par rapport aux 1,2-dihydropyridines ainsi que leur fonctionnalisation plus aisée expliquent pourquoi Comins a par la suite privilégié ce système par rapport à celui discuté précédemment.

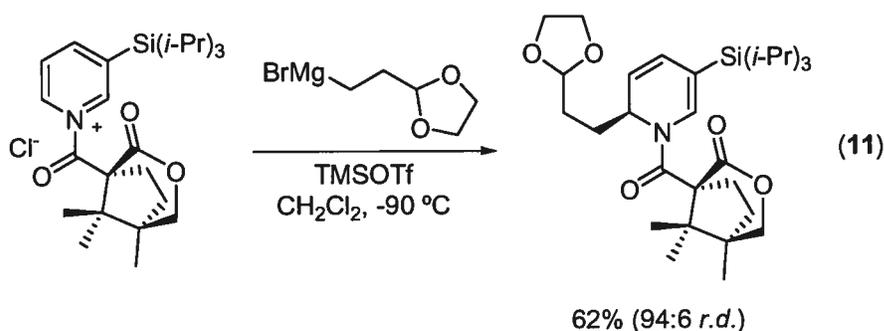
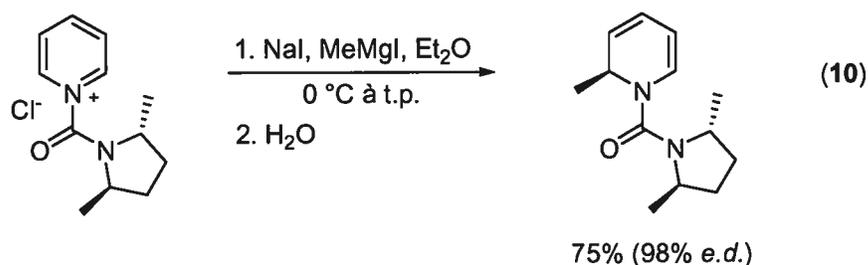
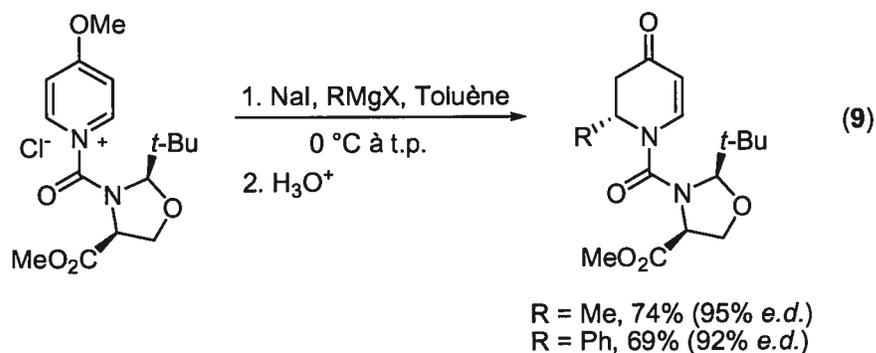
1.2.7.3 Autres sels de *N*-acylpyridinium chiraux

Streith *et al.* ont développé le sel de *N*-acylpyridinium chiral dérivé d'une oxazoline, où le groupement silyle (stannyle) en position 3 n'est pas nécessaire à l'obtention de bonnes stéréosélectivités, contrairement au système de Comins (Équation 9).⁴⁵ Les 2,3-dihydro-4-pyridones 2-substituées sont ainsi produites avec de bons rendements (69-74%) et diastéréosélectivités (92-95% *e.d.*). Le même groupe de recherche a aussi rapporté que le sel de pyridinium dérivé de la (2*R*,5*R*)-2,5-diméthylpyrrolidine donne accès aux 1,2-dihydropyridines 2-substituées avec une excellente diastéréosélectivité (98% *e.d.*, Équation 10). Un chélate entre le carbonyle de la fonction urée et le réactif organométallique serait à l'origine des sélectivités obtenues. Wanner *et al.* ont montré qu'un sel de pyridinium dérivé de l'acide (+)-camphorique permet aussi la synthèse diastéréosélective de 1,2-dihydropyridines (Équation 11).⁴⁶ Bien que l'influence du groupement silyle en position 3 sur la diastéréosélectivité de l'addition n'a pas été établie, la présence de la lactone est requise afin de livrer le nucléophile sur la face supérieure par complexation. L'addition énantiosélective de cyanure sur des sels de pyridinium 3,4-disubstitués sera discutée à la section 3.1.1.

⁴⁴ (a) Voir la réf. 6a. (b) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Hong, H.; Alawar, R. S.; Foti, C. J.; Zhang, Y. M.; Chen, X. H.; LaMunyon, D. H.; GuerraWeltzien, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 477.

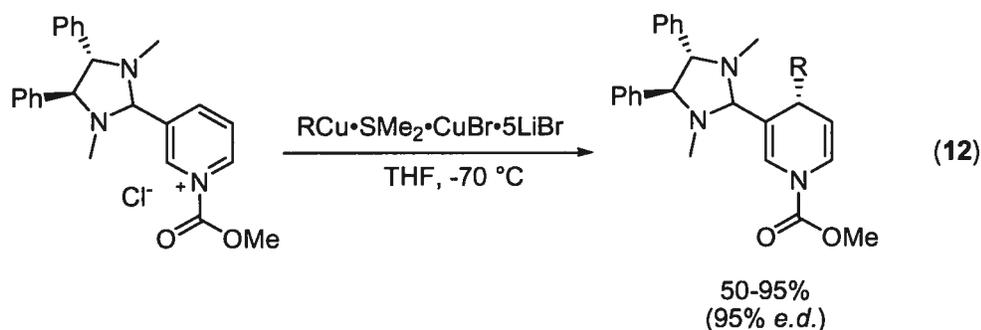
⁴⁵ (a) Streith, J.; Boiron, A.; Paillaud, J.-L.; Rodriguez-Perez, E.-M.; Strehler, C.; Tschamber, T.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 61. (b) Streith, J.; Boiron, A.; Sifferlen, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927.

⁴⁶ (a) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757. (b) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383.



Un exemple de formation stéréosélective de 1,4-dihydropyridine 3,4-disubstituée est mentionné compte tenu du lien avec ceux décrits ci-haut. Un sel de *N*-acylpyridinium chiral où la chiralité réside à la position 3 réagit avec des organocuvivres avec une excellente diastéréosélectivité (Équation 12).⁴⁷ L'imidazolidine chirale est préparée par la condensation de la 3-formylpyridine avec le (1*S*,2*S*)-1,2-bis-*N*-(méthylamino)diphényléthane. Les meilleurs résultats sont obtenus quand le nucléophile est préparé par le mélange de l'organolithien (1 équiv), le CuBr·SMe₂ (2 équiv) et le bromure de lithium (4 équiv).

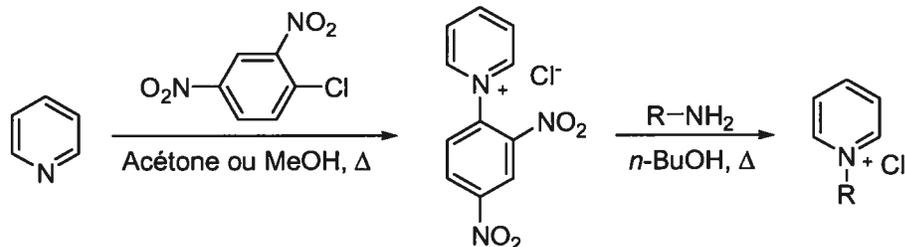
⁴⁷ Mangeney, P.; Gosmini, R.; Raussou, S.; Commerçon, M.; Alexakis, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1877.



1.2.7.4 Sels de *N*-alkylpyridinium chiraux

Des sels de pyridinium chiraux dérivés de la (*R*)-1-phényléthylamine et du phénylglycinol ont été préparés par Marazano *et al.* par la réaction de Zincke (Schéma 17).⁴⁸ La substitution nucléophile aromatique de la pyridine sur le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène produit le sel de 2,4-dinitrophénylpyridinium. L'addition d'une amine primaire sur cet intermédiaire libère la 2,4-dinitroaniline et forme le sel de *N*-alkylpyridinium.

Schéma 17. Synthèse de sels de *N*-alkylpyridinium par la réaction de Zincke

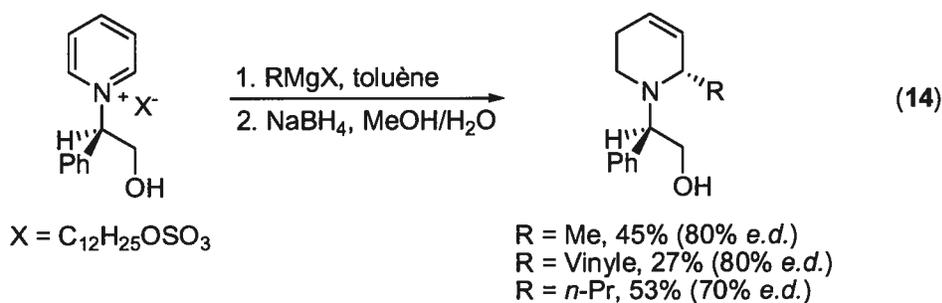
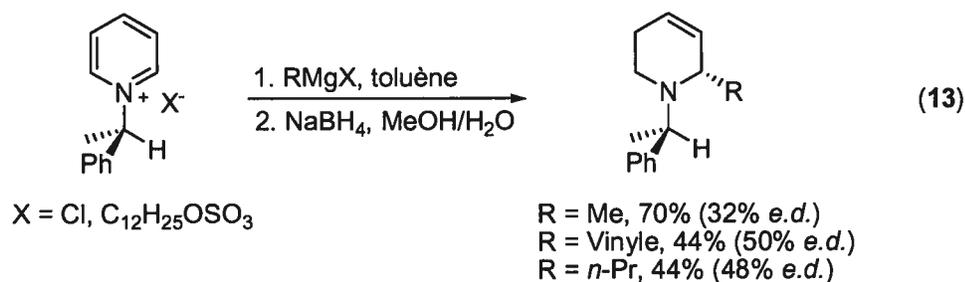


Plusieurs amines chirales ont été transformées en sels de pyridinium afin d'étudier la régio- et la diastéréosélectivité d'addition d'organomagnésiens. Les sels de *N*-alkylpyridinium dérivés de la (*R*)-1-phényléthylamine et du (*R*)-phénylglycinol ont été les plus étudiés.⁴⁹ Les dihydropyridines obtenues sont instables et sont réduites en tétrahydropyridines. La régiosélectivité d'addition de certains nucléophiles (MeMgCl et vinylMgCl) est exclusive à la position 2 lorsque la (*R*)-1-phényléthylamine est employée comme auxiliaire chiral, mais la diastéréosélectivité

⁴⁸ Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Synlett* **1992**, 431.

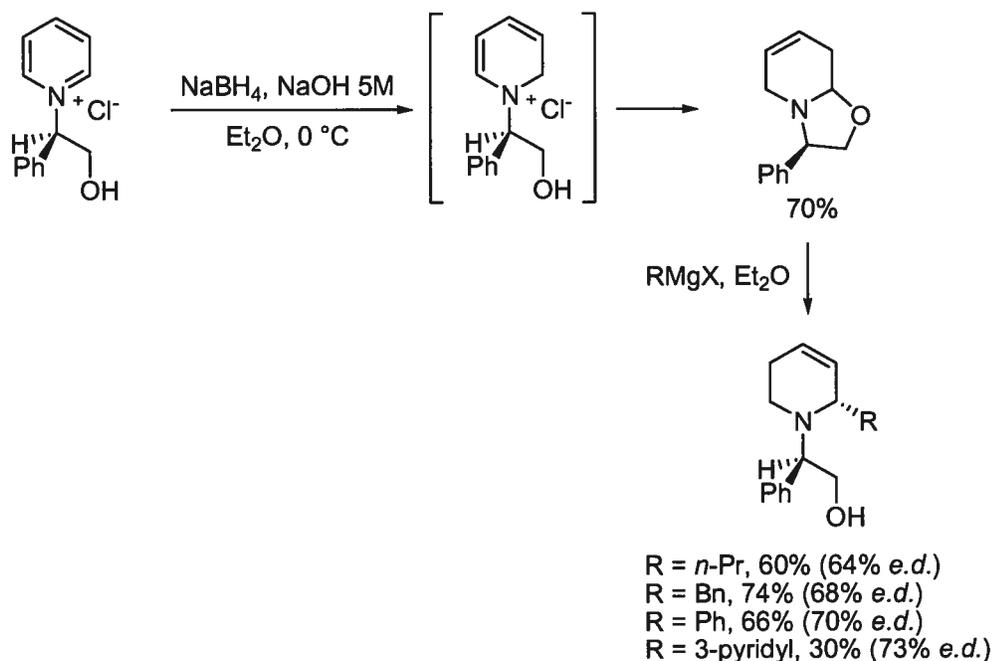
⁴⁹ Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391.

est faible (32-50 *e.d.* pour MeMgCl et vinylMgCl) (Équation 13). L'addition d'organomagnésiens sur le sel de *N*-alkylpyridinium dérivé du (*R*)-phénylglycinol est plus diastéréosélective (Équation 14). Les réactifs MeMgCl, vinylMgCl et *n*-PrMgCl additionnent avec des excès diastéréomériques de 70-80%. Les organomagnésiens branchés additionnent cependant de manière moins régiosélective. Le produit d'addition à la position 4 est obtenu et est réduit à la pipéridine 4-substituée avec le NaBH₄ (ratio d'addition du *i*-PrMgCl aux positions 2 et 4 de 79:21).

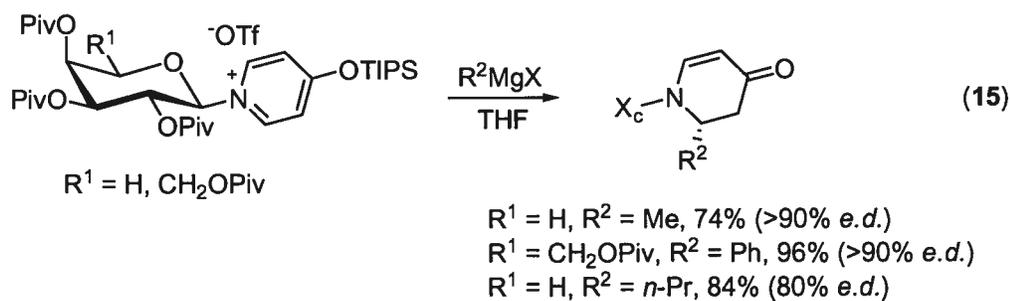


Une variante de cette méthodologie consiste à réduire le sel de *N*-alkylpyridinium chiral dérivé du (*R*)-phénylglycinol avec le NaBH₄ (Schéma 18).⁵⁰ L'alcool libre de la *N*-alkyldihydropyridine obtenue cyclise spontanément afin d'obtenir l'aminal correspondant. L'addition de réactifs de Grignard sur ce substrat produit les mêmes tétrahydropyridines que celles illustrées à l'équation 14 par l'intermédiaire 2,5-dihydropyridinium. La diastéréosélectivité d'addition est modeste (64-73% *e.d.*), mais le problème de régiosélectivité est inexistant.

⁵⁰ Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1185.

Schéma 18. Façon alternative de synthèse de tétrahydropyridines par Marazano *et al.*

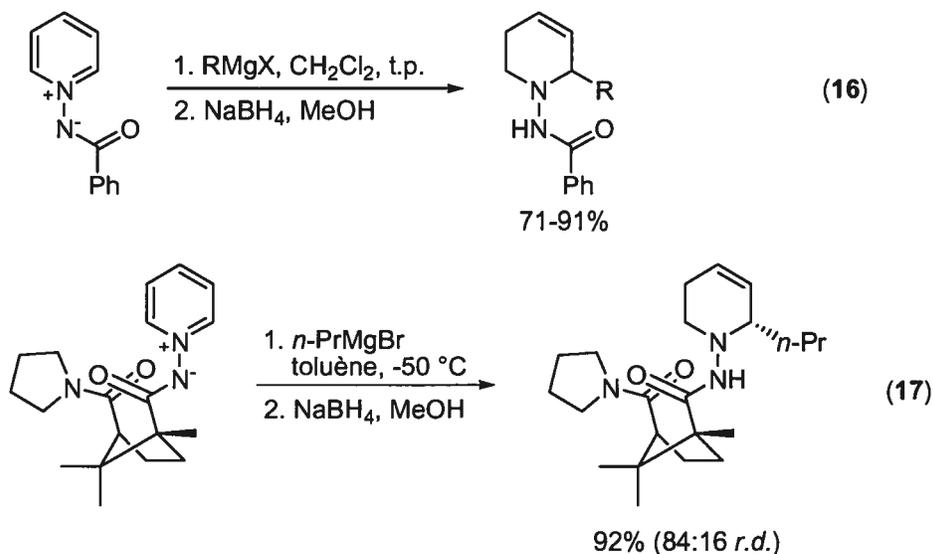
Des *N*-alkyl-4-pyridones chirales dérivées de carbohydrates ont été synthétisées par Kunz *et al.*⁵¹ Ces substrats sont préparés par l'addition de 4-triméthylsilyloxypyridine et d'un acide de Lewis (TiCl_4 ou SnCl_4) sur les fluorocarbohydrates correspondants. L'addition de TIPSOTf sur les pyridones produit les sels de *N*-glycosyl-4-triisopropylsilyloxypyridinium, qui sont ensuite traités avec un réactif organomagnésien. La diastéréosélectivité d'addition est en général élevée (de 80% à >90% *e.d.*), ainsi que le rendement (Équation 15).



⁵¹ Follman, M.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 989.

1.2.7.5 Ylure de pyridinium chiral dérivé de l'acide (+)-camphorique

Claude Legault, Ph. D., de notre groupe de recherche, a récemment préparé un nouveau type de pyridinium, l'ylure de *N*-benzoyliminopyridinium, où le contre-ion est lié au pyridinium au lieu d'être associé à celui-ci (Équation 16).⁵² La charge négative est délocalisée sur le carbonyle, ce qui peut complexer les réactifs organométalliques additionnés. La régiosélectivité d'addition à la position 2 est très élevée (>93:7). L'addition du chlorure de *t*-butylmagnésium a lieu partiellement à la position 2 (rapport d'addition 1,2 et 1,4 = 43:57). Les 1,2-dihydropyridines obtenues sont réduites avec le NaBH₄ afin d'obtenir les tétrahydropyridines plus stables. Un système diastéréosélectif, basé sur l'ylure de pyridinium dérivé de l'acide (+)-camphorique semble prometteur, tel que démontré par la préparation de la tétrahydropyridine avec un rapport diastéréoisomérique de 84:16 (Équation 17).

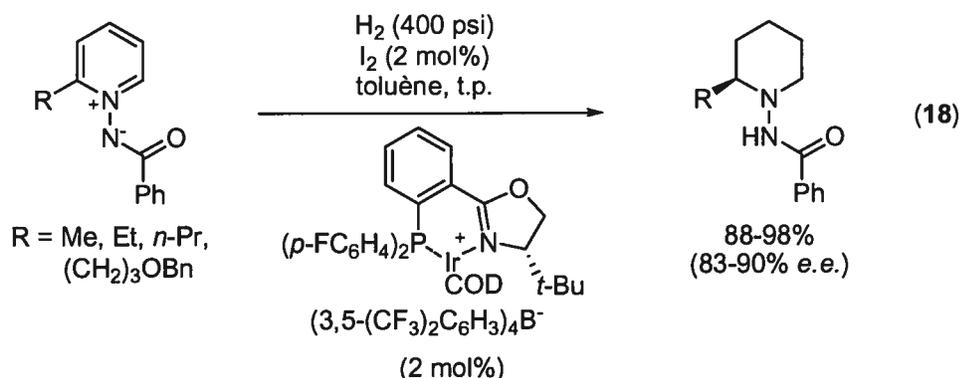


Un développement à la méthodologie précédente est l'hydrogénation asymétrique des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium en pipéridines 2-substituées énantiorenrichies (Équation 18).⁵³ L'hydrogénation est catalysée par le complexe cationique d'iridium complexé à un ligand chiral de type phosphinooxazoline, en

⁵² Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360. Pour la formation des ylures de pyridinium, voir: Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119.

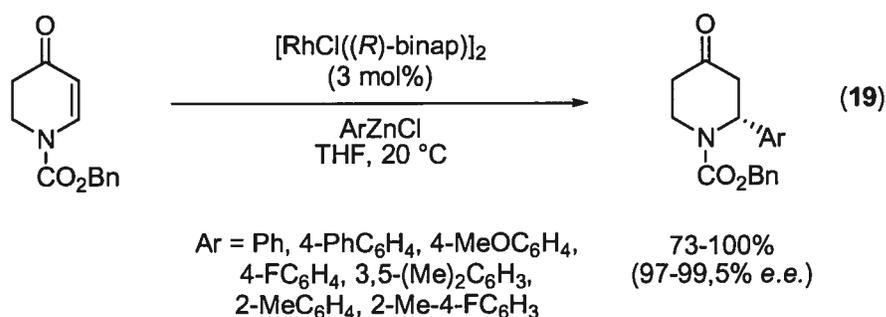
⁵³ Legault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966.

présence d'iode.⁵⁴ De très bonnes énantiosélectivités sont obtenues, qui peuvent être augmentées à >94% *e.e.* par une simple recristallisation.



1.2.8 Addition dia- et énantiosélective sur des 2,3-dihydro-4-pyridones

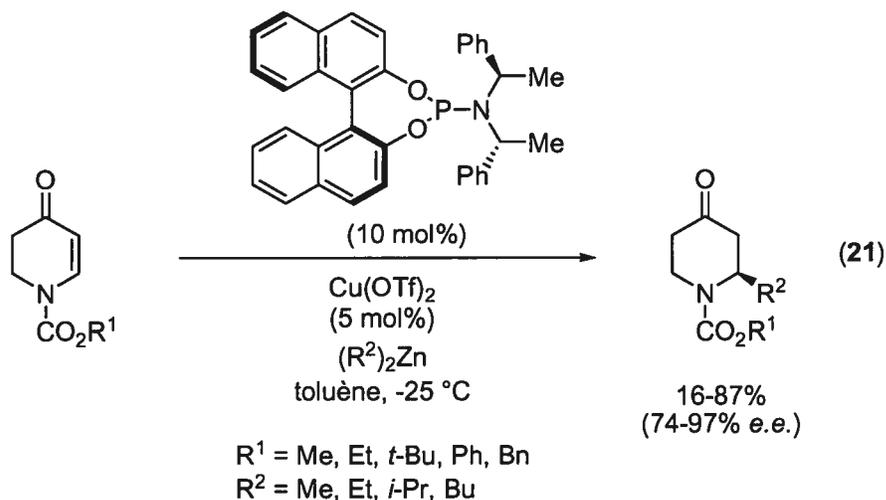
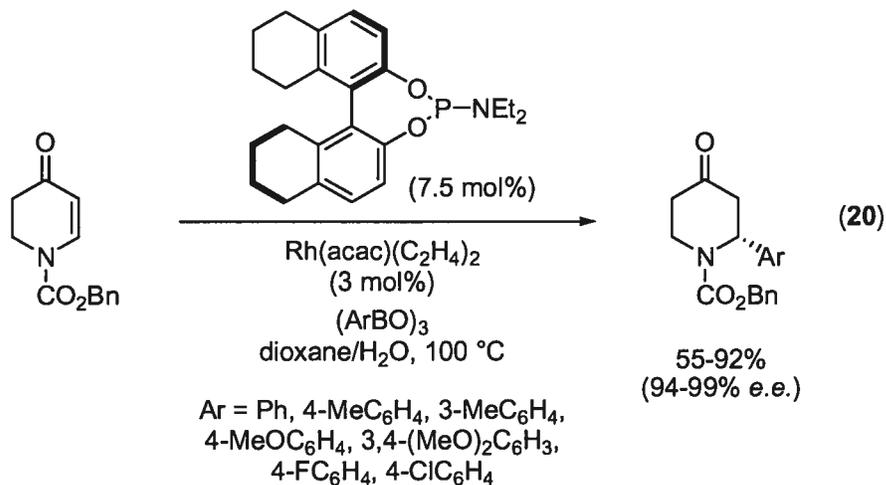
Ces méthodes énantiosélectives sont apparues dans les deux dernières années, et complètent la section 1.2.7.2. Hayashi *et al.* ont montré que différents phénylmétaux (PhB(OH)_2 , PhTi(Oi-Pr)_3 et PhZnCl) réagissent de façon très énantiosélective sur la *N*-Cbz-2,3-dihydro-4-pyridone en présence d'un catalyseur de rhodium chiral.⁵⁵ Les chlorures d'arylzinc sont les nucléophiles additionnant avec les meilleurs rendements et énantiosélectivités, qui sont excellents dans tous les cas décrits (Équation 19).



⁵⁴ Pour une méthode diastéréosélective d'hydrogénation de pyridines, voir: Glorius, F.; Spielkamp, N.; Holle, S.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.

⁵⁵ Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240.

Feringa *et al.* ont aussi réalisé la même réaction énantiosélective sur le même substrat, avec un ligand de type phosphoramidite complexé au rhodium (Équation 20).⁵⁶ Les arylboroxines sont cependant utilisés comme nucléophile au lieu des chlorures d'arylzinc. L'addition de dialkylzincs catalysée par le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ a aussi été rapportée, mais les rendements ne sont pas aussi élevés (Équation 21).⁵⁷



⁵⁶ Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2433.

⁵⁷ Šebesta, R.; Pizzuti, M. G.; Boersma, A. J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2005**, 1711.

1.3 Addition diastéréosélective sur des sels de *N*-iminopyridinium : travaux de notre groupe de recherche

Dans cette section, nous discuterons d'une approche hautement régio- et diastéréosélective pour synthétiser des 1,2-dihydropyridines 2-substituées à partir de sels de pyridinium non-substitués.

Notre groupe de recherche a récemment rapporté que les amides secondaires et tertiaires peuvent être activés par l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique, Tf_2O) et la pyridine. L'addition subséquente de plusieurs nucléophiles protiques tels que les alcools (ROH , $\text{MeC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ et H_2O ⁵⁸), l'hydrogène de sulfure (H_2S et $(\text{NH}_4)_2\text{S}$),⁵⁹ les amines ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ et RNH_2),⁶⁰ et aminothiols ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$),⁶¹ produit une variété de groupements fonctionnels (Schéma 19).

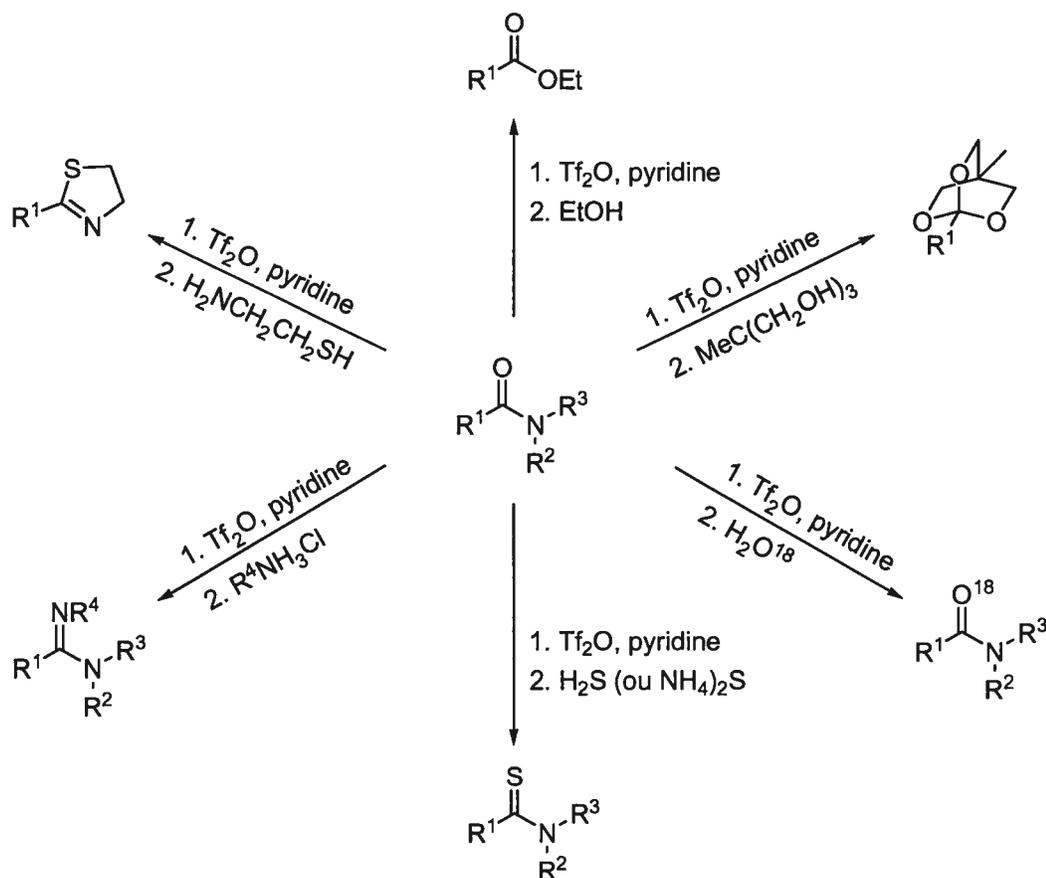
⁵⁸ (a) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. (b) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499. (c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245.

⁵⁹ Voir la réf. 58c et: Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792.

⁶⁰ Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677.

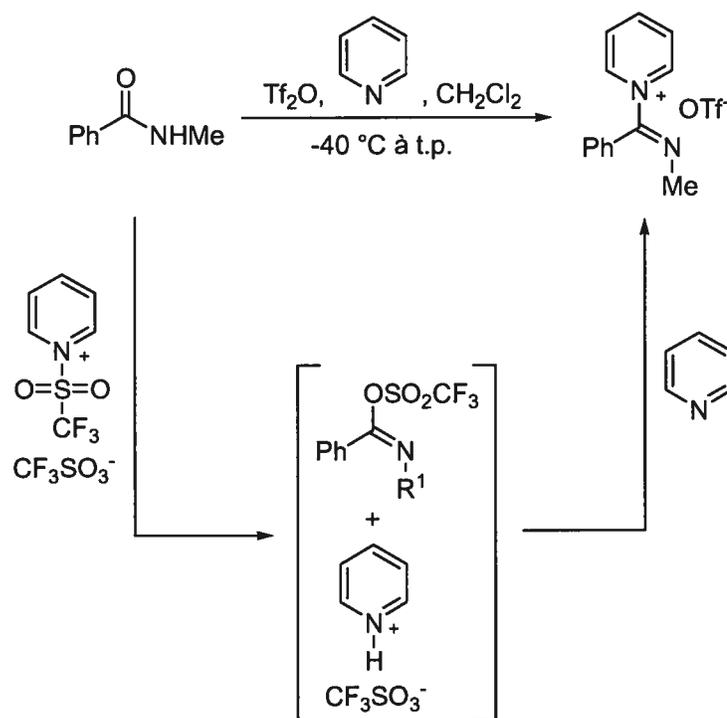
⁶¹ (a) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908. (b) deRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163.

Schéma 19. Transformation d'amides en groupements fonctionnels variés



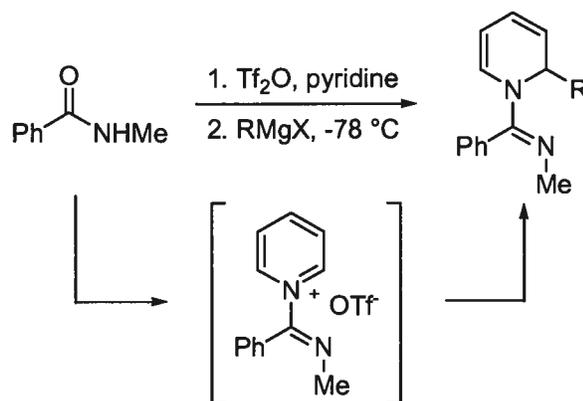
L'étude spectroscopique du processus d'activation a montré qu'un sel de pyridinium est formé lors de l'activation.⁶² L'étude initiale sur l'activation du *N*-méthylbenzamide montre que l'isomère *E* de l'imidate du sel de pyridinium est formé exclusivement lorsque l'amide est traité par le Tf_2O et la pyridine (Schéma 20). L'ajout de Tf_2O au mélange de pyridine et d'amide forme le sel de *N*-triflylpyridinium, qui transforme l'amide en *O*-triflylimidate. La réaction est effectuée en présence d'un excès de pyridine (3 équivalents au total), qui déplace l'ion triflate et produit le sel de pyridinium. Un équivalent de pyridinium hydrotriflate (pyridine•HOTf) est aussi formé lors de l'activation.

⁶² Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.

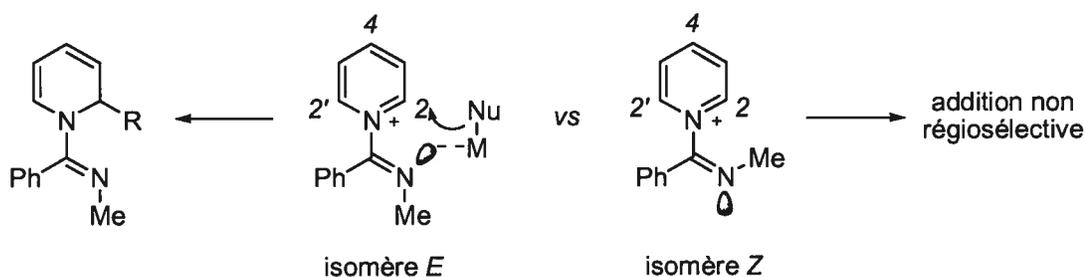
Schéma 20. Transformation du *N*-méthylbenzamide en sel de pyridinium

Les résultats montrés au **Schéma 19** montrent que les hétéronucléophiles déplacent la pyridine pour former l'imidate correspondant, formant ensuite les dérivés d'amides. Cependant, Michel Grenon, Ph. D., a découvert que l'addition de nucléophiles organomagnésiens permet de synthétiser des 1,2-dihydropyridines 2-substituées à partir d'un sel de pyridinium non-substitué (**Schéma 21**).⁶³ Ces nucléophiles additionnent de manière irréversible sur le cycle du pyridinium au lieu de réagir sur le carbone de l'imidate.

⁶³ Grenon, M. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, 2003.

Schéma 21. Addition nucléophile sur un sel de pyridinium non-substitué

Cette méthodologie repose sur une préparation stéréosélective de l'isomère-*(E)* d'un imidate de *N*-pyridinium à partir de l'amide correspondant. La paire d'électrons de l'azote de l'imidate est orientée dans la bonne position afin de diriger l'addition d'un réactif organométallique à la position 2 (**Schéma 22**). La paire d'électrons de l'azote de l'isomère-*(Z)* du sel de pyridinium peut complexer le nucléophile, mais le nucléophile n'est alors pas positionné pour être délivré à la position 2.

Schéma 22. Complexation du nucléophile permettant la synthèse régiosélective de 1,2-dihydropyridines 2 substituées

Les résultats d'addition de réactifs organométalliques sur le sel de pyridinium généré à partir du *N*-méthylbenzamide sont illustrés dans le **Tableau 1**.^{64,65} Comme illustré, l'addition de réactifs organomagnésiens a lieu de façon très régiosélective à basse température et les 1,2-dihydropyridines 2-substituées sont obtenues avec des

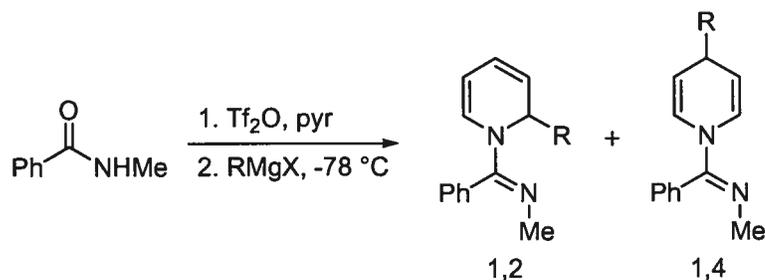
⁶⁴ Résultats de Michel Grenon, Ph. D., (entrées 1-5) et de Mehrnaz Pourashraf, Ph. D., (entrées 6-7).

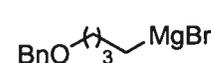
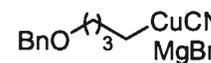
⁶⁵ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

rendements isolés allant de bons à excellents. L'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium se produit de façon exclusive à la position 2 (entrée 1), mais l'addition de réactifs plus encombrés ou fonctionnalisés réduit la régiosélectivité (entrées 4 et 6). Pour ces cas problématiques, l'addition du cuprate correspondant procède avec des régiosélectivités sensiblement améliorées (entrées 5 et 7). La régiosélectivité obtenue avec ces organocuprates est contraire à celle obtenue avec les sels de *N*-acylpyridinium, lesquels attaquent exclusivement à la position 4 de la pyridine.⁶⁶ L'addition du phényle (entrée 2) et du vinyle (entrée 3) produit les 1,2-dihydropyridines 2-substituées avec d'excellents rendements. Étant donné que la formation du sel de pyridinium génère un équivalent de pyridine•HOTf, 2.5 équivalents de nucléophiles sont ajoutés (un premier sert à la déprotonation de la pyridine protonée et un deuxième sert à l'addition).

⁶⁶ Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.

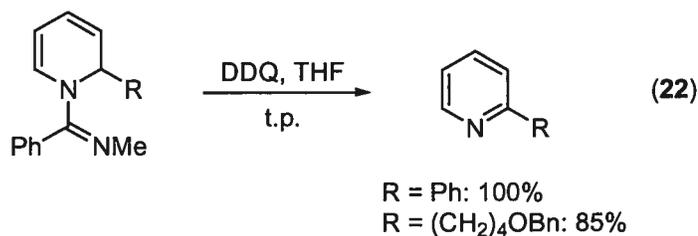
Tableau 1. Addition de réactifs organomagnésiens sur le sel de pyridinim préparé à partir du *N*-méthylbenzamide



Entrée	RMgX	1,2:1,4 ^a	Rdt (%)
1	MeMgBr	>95:5	83
2	PhMgBr	>95:5	84
3	 MgBr	>95:5	86
4	EtMgBr	90:10	82 ^b
5	EtCuCNMgBr	92:8	65
6	 MgBr	90:10	70 ^c
7	 MgBr	94:6	76

^a Ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Rendement combiné; ^c RMgX ajouté à -30 °C.

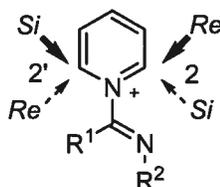
Les 1,2-dihydropyridines des entrées 2 et 7 ont été oxydés par le DDQ en pyridines 2-substituées avec de très bons rendements (R = Ph: 100%; R = (CH₂)₄OBn : 85%, Équation 22). La séquence permet donc la synthèse de pyridines 2-substituées en deux étapes à partir de la pyridine avec un bon rendement.⁶⁷



⁶⁷ Résultats effectués par Mehrnaz Pourashraf, Ph. D, dans le cadre d'un stage postdoctoral.

Ayant déterminé que la paire d'électrons libre de l'imidate peut diriger efficacement l'addition nucléophile à la position 2 du sel de pyridinium, Michel Grenon, Ph. D., a développé une méthodologie de synthèse stéréosélective de 1,2-dihydropyridines 2-substituées. Ces dihydropyridines donnent accès à des pipéridines 2-substituées énantioenrichies. L'addition stéréosélective sur un sel de pyridinium non-substitué est compliquée du fait que le nucléophile peut attaquer à 4 endroits différents du pyridinium, (positions 2 et 2', sur 2 faces du cycle), sans compter l'addition à la position 4. Toutefois, l'introduction d'un groupement encombrant à la position R¹ peut minimiser l'attaque à la position 2' (**Figure 7**). Ce substituant et celui sur l'azote ne doivent toutefois pas empêcher la formation de l'imidate-(*E*). La chiralité peut être introduite au substituants R¹ ou R², mais les aminoalcools dérivés d'acides α -aminés ont été principalement étudiés.

Figure 7. Possibilités d'addition aux positions 2 et 2' sur un sel de pyridinium chiral

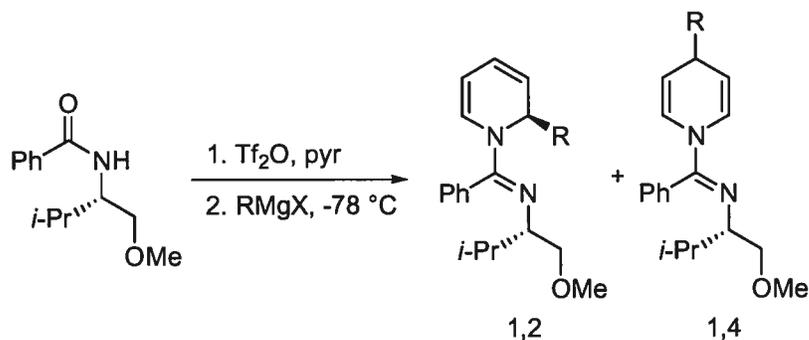


Après optimisation, Michel Grenon, Ph. D., a déterminé que le groupement R¹ optimal est le phényle et qu'un auxiliaire chiral bidentate dérivé du (*S*)-valinol produit les 1,2-dihydropyridines 2-substituées avec d'excellents résultats. L'amide chiral est constitué du (*S*)-valinol dans lequel l'alcool est protégé en éther méthylique⁶⁸ et l'amine est benzoylée. Comme montré au **Tableau 2**, d'excellentes régio- et diastéréosélectivités sont obtenues lorsque l'amide est activé avec le Tf₂O et la pyridine, suivi de l'addition d'organomagnésiens. L'addition de bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium chiral est régio- et diastéréosélective, mais l'addition de réactifs plus encombrés n'est pas aussi bien régiocontrôlée (entrées 1 et

⁶⁸ Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.

4). Cependant, l'addition de bromure alcynylmagnésium procède avec une excellente régio- et diastéréosélectivité (entrée 5).⁶⁹

Tableau 2. Addition de réactifs organomagnésiens sur le sel de pyridinium préparé à partir de l'amide chiral dérivée du (*S*)-valinol



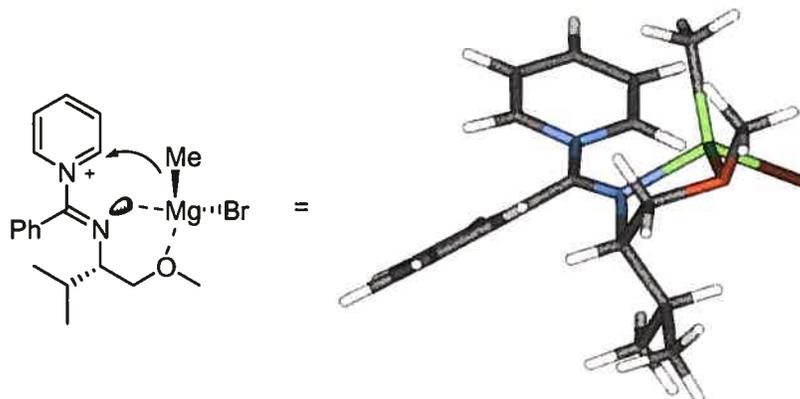
Entrée	RMgX	1,2:1,4 ^a	r.d. ^a	Rdt (%)
1	MeMgBr	>95:5	>95/5	77
2	EtMgBr	75:25	>95/5	79 ^b
3	<i>n</i> -PrMgBr	76:24	>95:5	75 ^b
4	PhMgBr	90:10	>95/5	74
5		>95:5	>95/5	65

^a Ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Rendement combiné.

Comme illustré précédemment au **Schéma 22**, la complexation du nucléophile avec le sel de pyridinium est invoquée pour expliquer les hautes régiosélectivités obtenues. Avec l'auxiliaire chiral utilisé, une complexation supplémentaire avec l'oxygène de l'éther méthylique est postulée pour expliquer la face d'addition du nucléophile (**Figure 8**, MeMgBr illustré).

⁶⁹ La 1,2-dihydropyridine obtenue à l'entrée 5 est instable et a été isolée après hydrogénation à la 2-hexylpipéridine.

Figure 8. Intermédiaire réactionnel expliquant la face d'attaque du nucléophile sur le sel de pyridinium chiral



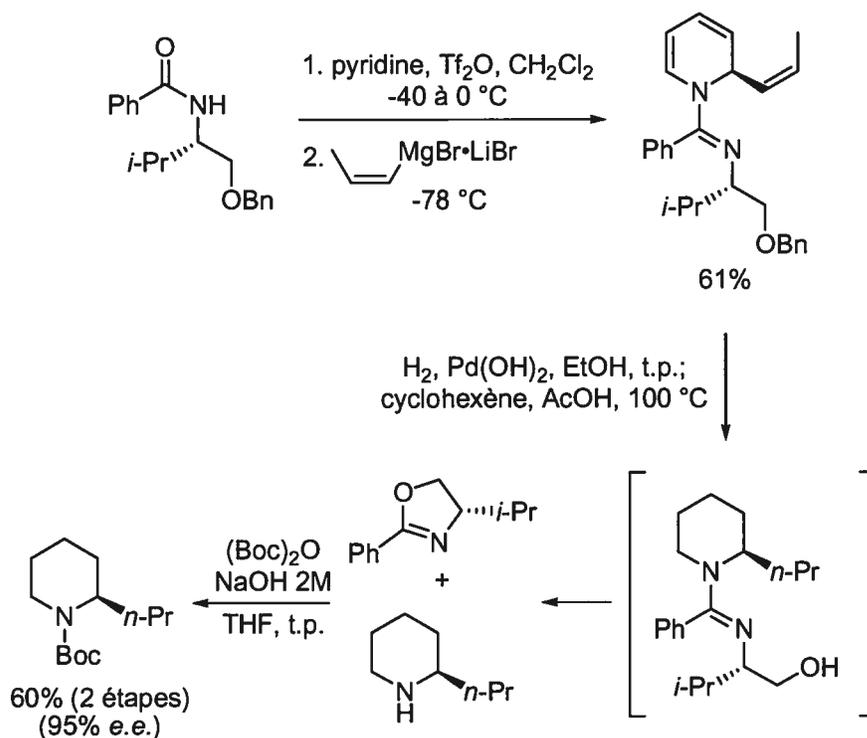
L'unité pipéridine est un pharmacophore très important, qui est abondamment retrouvé dans les molécules biologiquement actives et les produits naturels.⁷⁰ L'utilité synthétique de la méthodologie a été d'abord démontrée par la synthèse rapide et efficace de l'alkaloïde (*R*)-(-)-coniine, à partir de la pyridine et de l'amide chiral *O*-benzylé (**Schéma 23**).^{63,71} L'addition du bromure de *cis*-1-propénylmagnésium au sel de pyridinium chiral produit la 1,2-dihydropyridine 2-substituée attendue avec un rendement isolé de 61%. L'hydrogénation des trois alcènes et l'hydrogénolyse de l'éther benzyle produit la pipéridine *N*-protégée comportant un groupement

⁷⁰ Pour des revues récentes sur la synthèse stéréosélective de pipéridines, voir: (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.; Borchering, 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. (f) O'Hagan *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435. (g) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633. (h) Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G., dans *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier Science B. V.: Amsterdam, 1995, Vol. 16, p. 453. (i) Fodor, G. B.; Colasanti, B., dans *The Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1985; Vol. 3, p. 41.

⁷¹ La coniine est une cible commune à la démonstration de l'utilité d'une nouvelle méthodologie de synthèse de pipéridine. Pour des exemples sélectionnés, voir: (a) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155. (b) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6344. (c) Katritzky, A. R.; Qiu, G. F.; Yang, B. Z.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699. (d) Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7084.

hydroxyle, qui cyclise spontanément dans les conditions réactionnelles. Ceci produit l'oxazoline et la (*R*)-(-)-coniine, qui est isolée après protection en *tert*-butylcarbamate avec un rendement de 60% pour les deux étapes.⁷²

Schéma 23. Synthèse de la (*R*)-(-)-*N*-Boc-coniine



Ceci résume les travaux initiaux effectués en majeure partie par Michel Grenon, Ph. D. Le chapitre suivant concerne nos travaux portant sur la synthèse de l'acide L-pipécolique. Ceci sera précédé d'une section détaillant l'addition de nouveaux nucléophiles sur le sel de pyridinium chiral et les travaux effectués afin d'améliorer la régiosélectivité d'attaque du nucléophile sur le sel de pyridinium chiral.

⁷² La pureté optique a été établie par comparaison de la rotation optique de la *N*-Boc-coniine avec celle rapportée dans la littérature ($[\alpha]_D^{23} = -29.9$ (c 0.67, CHCl₃); $[\alpha]_D^{23}$ lit. = -31.6 (c 0.86, CHCl₃); Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 173.

Chapitre 2

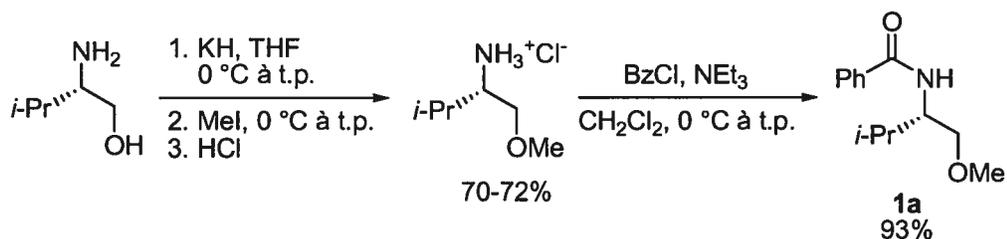
Application des dihydropyridines à la synthèse de pipéridines 2-substituées: synthèse de l'acide L- pipécolique

2.1 Objectifs de recherche

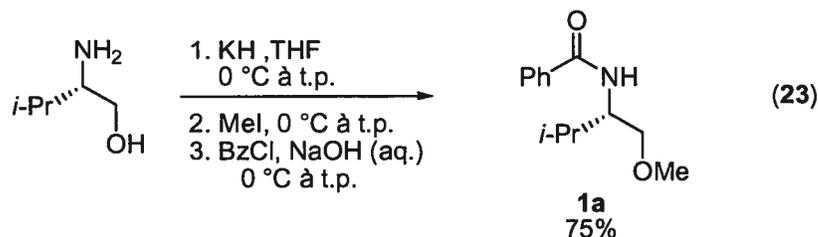
Les 1,2-dihydropyridines 2-substituées sont des intermédiaires utiles dans la synthèse de pipéridines 2-substituées, comme démontré par la synthèse de la (*R*)-(-)-*N*-Boc-coniine à la fin du premier chapitre. Nous avons voulu appliquer cette méthodologie à la synthèse stéréosélective de pipéridines plus complexes. Nous avons d'abord choisi de synthétiser l'acide L-pipécolique. Au cours des travaux menant à cet acide aminé, nous avons trouvé une façon d'améliorer la régiosélectivité d'addition d'organomagnésiens à la position 2 du sel de pyridinium. La prochaine section décrit des améliorations à la méthodologie vue à la section 1.3.

2.2 Résultats et discussion sur l'addition de nouveaux nucléophiles, l'amélioration de la régiosélectivité des nucléophiles problématiques et autres optimisations

L'amide chiral dérivé du (*S*)-valinol a été synthétisé selon une procédure légèrement différente que celle rapportée par Michel Grenon, Ph. D. La méthode précédemment utilisée utilise l'hydrochlorure du (*S*)-1-méthoxy-2-amino-3-méthylbutane⁶⁸ (ou (*S*)-*O*-méthylvalinol), qui est condensée avec le chlorure de benzyle en présence de triéthylamine, avec un rendement de 93% (Schéma 24). Cependant la synthèse du produit de départ n'est pas pratique, le mélange brut devant être évaporé à froid (p.é. 57 °C (34 mm Hg)), distillé et recristallisé après formation du sel d'hydrochlorure.

Schéma 24. Première méthode de préparation de l'amide chiral **1a**

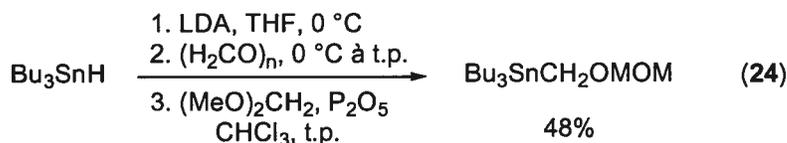
Nous avons utilisé une procédure plus commode à partir du même aminoalcool, qui est transformé en deux étapes dans le même milieu réactionnel en amide chiral **1a** (Équation 23). Ainsi, le groupement hydroxyle du L-valinol est déprotonné avec l'hydruure de potassium, puis est méthylié avec l'iodométhane. Après que la réaction soit complète (*ca.* 12 heures), de l'hydroxyde de sodium aqueux est ajouté, le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace et le chlorure de benzoyle est ajouté. L'isolation de l' aminoalcool méthylié volatil est ainsi évitée, la procédure est simplifiée et le rendement global est légèrement supérieur (75% contre 66%).



Les anions fonctionnalisés équivalents à un anion de type umpolung (M-CH₂OR) ont été les premiers nucléophiles testés dans le but de synthétiser l'acide L-pipécolique. Le réactif organométallique de type (M-CH₂OMOM) a été le premier nouveau nucléophile à être additionné sur le sel de pyridinium chiral. Nous avons utilisé la méthode de préparation du LiCH₂OMOM rapportée par le Pr. Still.⁷³ La synthèse du produit de départ Bu₃SnCH₂OMOM suit la procédure de Johnson *et al.* (Équation 24).^{74a}

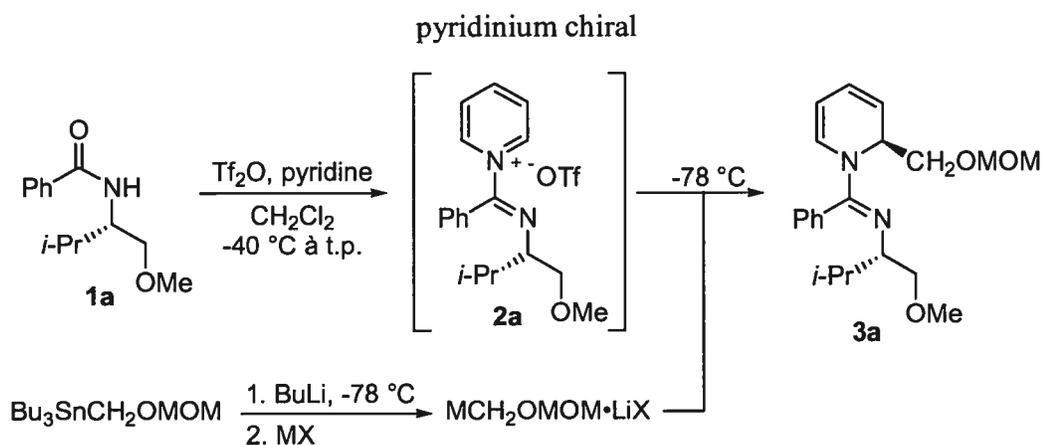
⁷³ Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *53*, 4131

⁷⁴ (a) Johnson, C. R.; Medich, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4131. Voir aussi: (b) Danheiser, R. L.; Romines, K. R.; Koyama, H.; Gee, S. K.; Johnson, C. R.; Medich, J. R. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 133.



Lorsque le $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OMOM}$ est traité avec le butyllithium, une transmétallation étain-lithium se produit et le LiCH_2OMOM est formé, avec le tétrabutylétain comme sous-produit. La formation d'un organoétain hypervalent ($\text{Bu}_4\text{SnCH}_2\text{OMOMLi}$) a été invoquée,⁷⁵ mais cette hypothèse a été rejetée par le Pr. Still.⁷³ L'addition de ce type de nucléophile fonctionnalisé demande plus de préparation que le simple ajout d'un réactif de Grignard, disponible commercialement. En plus de la formation du sel de pyridinium, le $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OMOM}$ doit être transformé en organolithien, puis transmétallé afin d'obtenir le réactif organométallique fonctionnalisé voulu (Schéma 25). L'addition de ce nucléophile fonctionnalisé au sel de pyridinium chiral **2a** devrait mener à la 1,2-dihydropyridine **3a**.

Schéma 25. Préparation du nucléophile MCH_2OMOM et addition sur le sel de



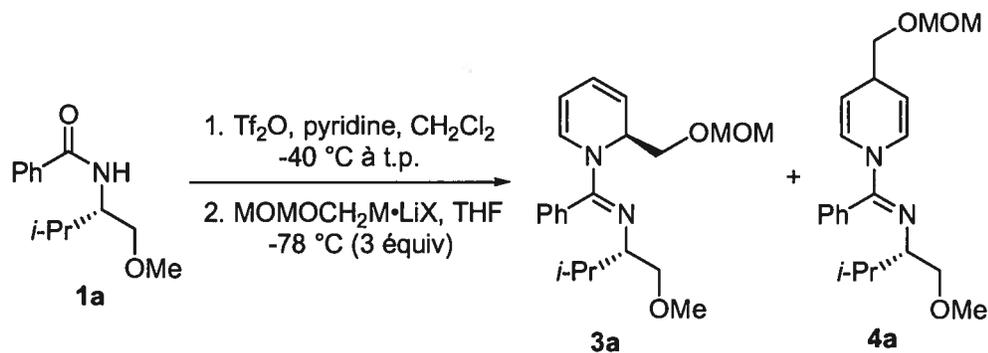
L'addition de l'organomagnésien fonctionnalisé sur le sel de pyridinium chiral procède majoritairement à la position 4 du sel de pyridinium (Tableau 3, entrée 1). Ainsi, la paire d'électrons de l'imidate ne parvient pas à complexer le nucléophile, ce

(b) Johnson, C. R.; Medich, J. R.; Danheiser, R. L.; Romines, K. R.; Koyama, H.; Gee, S. K.; *Org. Synth.* **1993**, *71*, 140.

⁷⁵ Reich, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2101.

qui pourrait être expliqué par une complexation intramoléculaire d'un oxygène du groupement MOM. La transmétallation au cuivre de l'organolithien mène à la 1,2-dihydropyridine 2-substituée de façon beaucoup plus régiosélective (entrées 2-4).⁷⁶ Cependant, la diastéréosélectivité n'est pas très élevée. Les intermédiaires **5** et **6** (Schéma 26) pourraient expliquer la faible diastéréosélectivité obtenue.⁷⁷ L'atome de cuivre est distant de 4 atomes de la chiralité sur le sel de pyridinium et le nucléophile est trop éloigné du centre chiral (*i*-Pr).

Tableau 3. Résultats de l'addition du M-CH₂OMOM sur le sel de pyridinium chiral



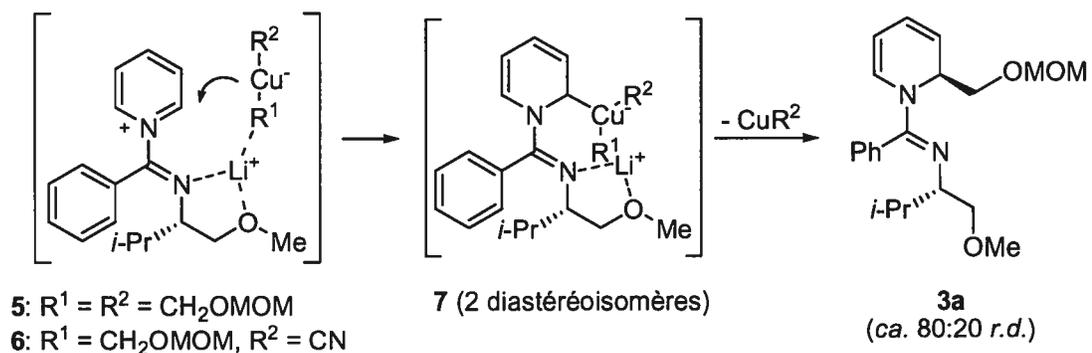
Entrée	MOMOCH ₂ M·LiX	3a:4a ^a	Rdt (%) ^b	r.d. de 3a ^a
1	MOMOCH ₂ MgBr·LiBr	17:83	86	n.d.
2	(MOMOCH ₂) ₂ CuLi·LiCN	>95:5	27	78:22
3	(MOMOCH ₂) ₂ CuLi·LiCN·2LiCl	>95:5	45	84:16
4	MOMOCH ₂ CuCNLi·2LiCl	90:10	72	81:19

^a Rapport déterminé par RMN ¹H; ^b Rendement isolé combiné.

⁷⁶ Voir le Tableau 1.

⁷⁷ Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393.

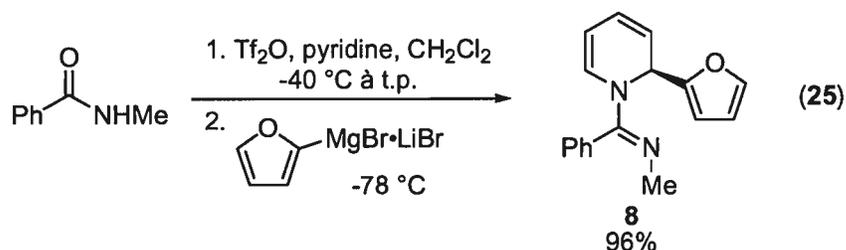
Schéma 26. Intermédiaires proposés menant à la formation de 3a



L'addition du nucléophile M-CH₂OR a ensuite été écartée, principalement en raison de la faible diastéréosélectivité obtenue. La toxicité réputée des réactifs organostannanes et la faible stabilité de ce type de réactif ont aussi contribué à cet abandon. La dihydropyridine 3a a tout de même été amenée au 2-pipéridineméthanol énantiométrique (voir la section 2.5), intermédiaire rapporté dans la synthèse de l'acide pipécolique. L'addition de TMSCN en présence de AlCl₃⁷⁸ a aussi été tentée sur le sel de pyridinium chiral mais seulement l'amide de départ est obtenu après parachèvement. Il est possible que la dihydropyridine soit formée dans la réaction, mais l'addition de l'ion cyanure étant réversible, le sel de pyridinium peut être reformé puis hydrolysé. Nous avons eu plus de succès avec l'addition du 2-métallofurane sur le sel de pyridinium. Cette réaction a d'abord été tentée à partir du *N*-méthylbenzamide au lieu de l'amide chiral et la 1,2-dihydropyridine 8 a été isolée avec un excellent rendement (Équation 25). Le bromure de 2-furylmagnésium est formé par déprotonation du furane avec le *n*-butyllithium,⁷⁹ suivi d'une transmétallation avec le MgBr₂•OEt₂.

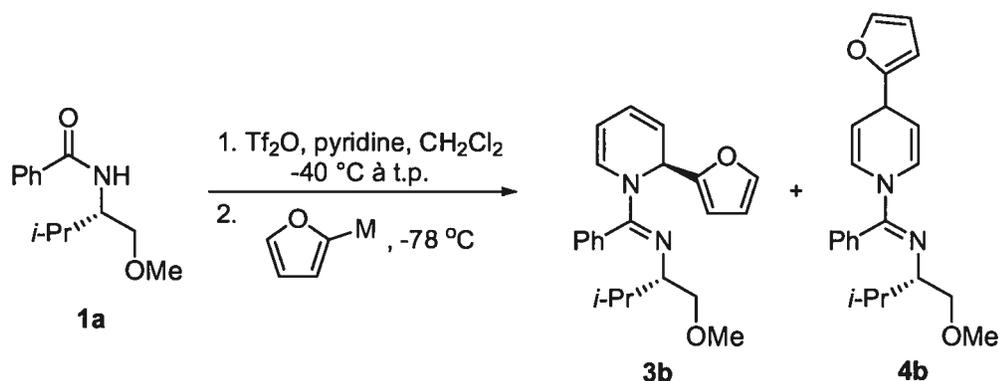
⁷⁸ (a) Popp, F. D.; Takeuchi, I.; Kant, J.; Hamada, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1765. (b) Yaguchi, K.; Endo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7351.

⁷⁹ Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1.



Lorsque la procédure a été testée sur le sel de pyridinium chiral, la dihydropyridine chirale **3b** a été produite avec une excellente régio- et diastéréosélectivité après optimisation (**Tableau 4**). L'addition du bromure de 2-furylmagnésium généré dans le THF produit uniquement la 2-furyl-1,2-dihydropyridine **3b**, avec un rendement de 55% (entrée 1). Le rendement est augmenté à 75% lorsque le nucléophile est préparé dans l'éther (entrée 2). Les différences de rendement sont attribuables à des conversions différentes (62 et 87% pour les entrées 1 et 2, respectivement). La quantité de nucléophile ajouté à ces réactions est de 2,5 équivalents. Lorsque 5,0 équivalents d'organomagnésien sont utilisés, le rendement combiné est augmenté, mais la régiosélectivité diminue considérablement (entrée 3). L'addition de l'organocuprate dérivé du 2-furyllithium n'est pas diastéréosélective (entrée 4), comme discuté précédemment pour la formation de **3a**.

Tableau 4. Optimisation de l'addition du 2-métallofurane sur le sel de pyridinium chiral



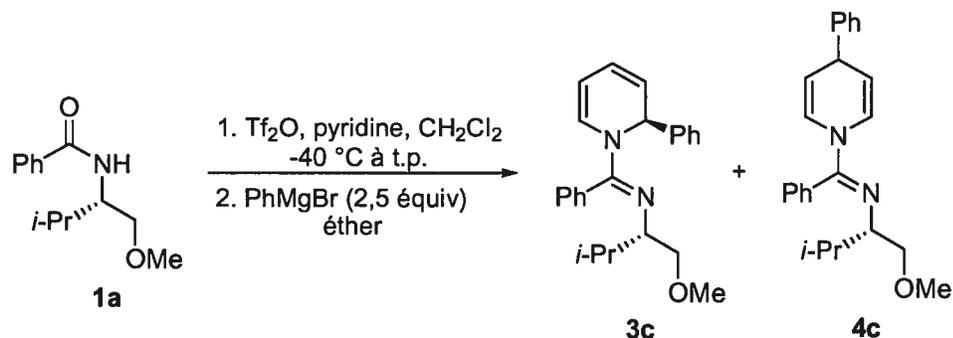
Entrée	M, équiv, solvant	3b:4b ^a	Rdt de 3b (%)	<i>r.d.</i> de 3b ^a
1	MgBr•LiBr, 2,5, THF	>95:5	55	>95:5
2	MgBr•LiBr, 2,5, Et ₂ O	>95:5	75	>95:5
3	MgBr•LiBr, 5,0, Et ₂ O	83:17	89 ^b	>95:5
4	CuCNLi, 2,5, THF	>95:5	n.d.	77:23

^a Ratio déterminé par RMN¹H; ^b Rendement isolé combiné.

La régiosélectivité contrôlée de l'addition du bromure de 2-furylmagnésium nous a poussé à explorer le mode de préparation du bromure de phénylmagnésium. Comme rapporté à la section précédente, le PhMgBr additionne sur le sel de pyridinium chiral avec une régiosélectivité de 90:10 (**3c:4c**, résultat de Michel Grenon, Ph. D., reproduit au **Tableau 5**, entrée 1). Le PhMgBr est préparé de manière classique, par addition oxydante du magnésium dans le bromobenzène (méthode A). Par analogie avec le 2-furylMgBr, nous avons testé l'addition du PhMgBr préparé à partir du PhLi, suivi de la transmétallation avec le MgBr₂•OEt₂. La régiosélectivité d'addition à la position 2 est alors contrôlée et seulement la 1,2-dihydropyridine **3c** est produite avec une excellente diastéréosélectivité, mais avec un rendement modeste (49%, entrée 2). L'addition du PhMgBr généré par l'échange métal-halogène (butyllithium et bromobenzène) suivi de la transmétallation au magnésium augmente légèrement le rendement (entrée 3). Lorsque le phényllithium est fraîchement préparé (à partir du bromobenzène et du lithium), suivi de la transmétallation avec le MgBr₂•OEt₂, le rendement est encore augmenté (entrée 4). Finalement, la même

procédure effectuée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ au lieu de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, produit **3c** avec un rendement optimal (89%, entrée 5).

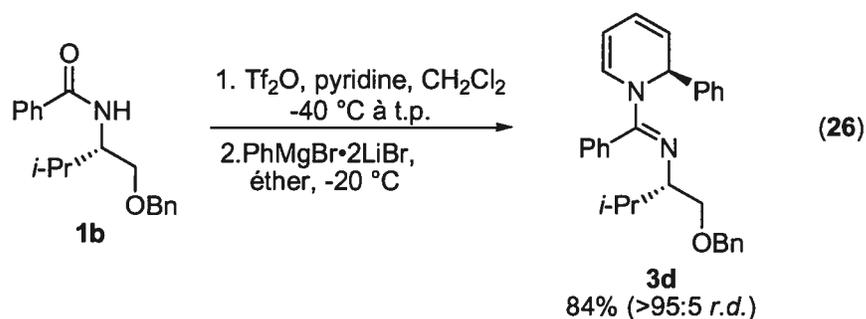
Tableau 5. Optimisation de l'addition du PhMgBr sur le sel de pyridinium chiral



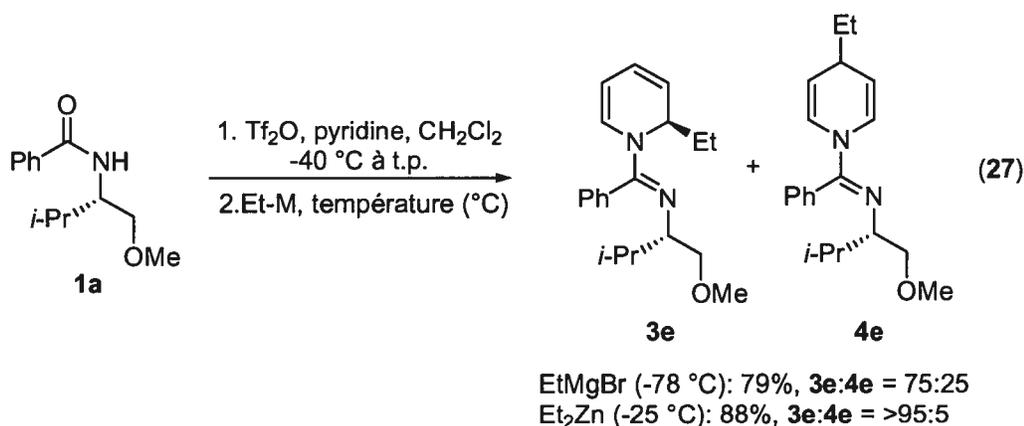
Entrée	Préparation du PhMgBr ^a	Température (°C)	3c:4c ^b	Rdt de 3c (%)	r.d. de 3c ^b
1	A	-78	90:10	74	>95:5
2	B	-65	>95:5	49	>95:5
3	C	-65	>95:5	64	>95:5
4	D	-65	>95:5	72	>95:5
5	D	-20	>95:5	89	>95:5

^a Méthode de préparation A: PhBr, Mg; B: PhLi (commercial, Aldrich), MgBr₂·OEt₂; C: PhBr, *n*-BuLi, MgBr₂·OEt₂; D: PhBr, Li, MgBr₂·OEt₂; ^b Déterminé par RMN ¹H.

L'addition du bromure de phénylmagnésium a aussi été effectuée sur le sel de pyridinium préparé à partir de l'amide chiral *O*-benzylé **1b**. La procédure optimale discutée au Tableau 5 a été utilisée et les résultats sont similaires (Équation 26). L'addition est régio- et diastéréosélective (>95:5) et la 1,2-dihydropyridine **3d** est isolée avec un bon rendement (84%).



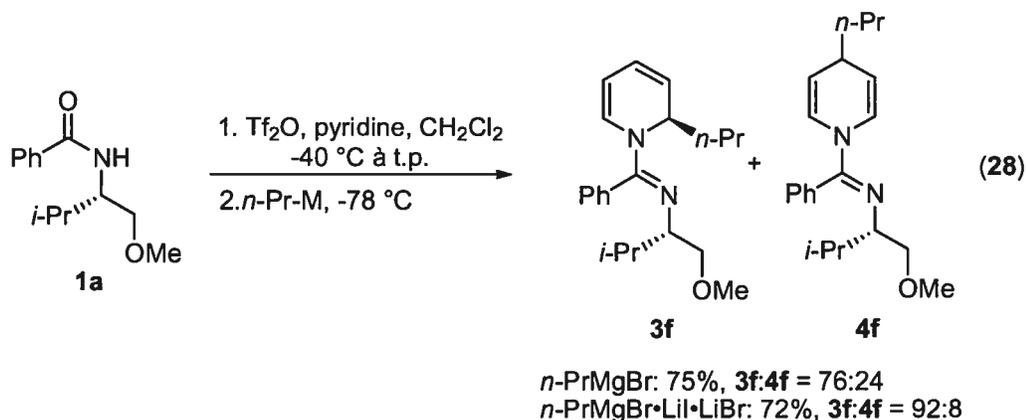
L'addition du bromure d'éthylmagnésium rapportée par Michel Grenon, Ph. D., produit le mélange de 1,2- et 1,4-dihydropyridines dans un ratio de 75:25 et un rendement combiné de 79%. Jonathan Martel, de notre groupe de recherche a découvert que l'addition de diéthylzinc au sel de pyridinium chiral produit la dihydropyridine **3e** de façon totalement régio- et diastérosélective avec un bon rendement (73%). Nous avons eu à préparer **3e** comme produit de départ (voir la section 5.4) et le rendement est amélioré (88%) sur une échelle de 10 mmol (au lieu de 0.5 mmol), sans affecter les régio- et diastérosélectivités (Équation 27). Cependant, l'addition de dipropylzinc et dibutylzinc produit les 1,2-dihydropyridines avec une moins bonne diastérosélectivité (*r.d.* de 85:15).



Les résultats d'addition du bromure de *n*-propylmagnésium (ratio **3f:4f** de 76:24, 75% rendement combiné, Équation 28, résultat de Michel Grenon, Ph. D.) sont similaires à ceux obtenus pour l'addition du bromure d'éthylmagnésium. Nous avons testé une procédure de formation du réactif organomagnésien semblable à l'addition de PhMgBr et 2-fuMgBr discuté ci-haut, par l'intermédiaire de l'organolithien. Le 1-iodopropane est traité avec 2 équivalents de *t*-butyllithium afin de générer le *n*-propyllithium, contenant de l'iodure de lithium.⁸⁰ Celui-ci est transmétallé avec le MgBr₂•OEt₂, ce qui forme le bromure de *n*-propylmagnésium, en présence d'un équivalent d'iodure de lithium et de bromure de lithium. Ce réactif est alors additionné au sel de pyridinium chiral et une régiosélectivité améliorée (ratio **3f:4f** de

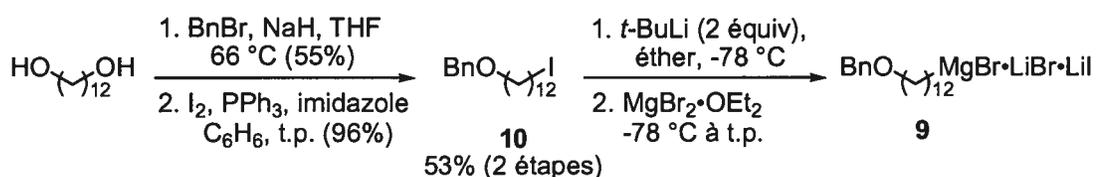
⁸⁰ (a) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404. (b) Negishi, E.-i.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406.

92:8) et un bon rendement isolé de 1,2-dihydropyridine **3f** sont obtenus (72%, Équation 28). La diastéréosélectivité d'addition du *n*-PrMgBr au sel de pyridinium chiral est supérieure à 95:5 peu importe la méthode de préparation du nucléophile.



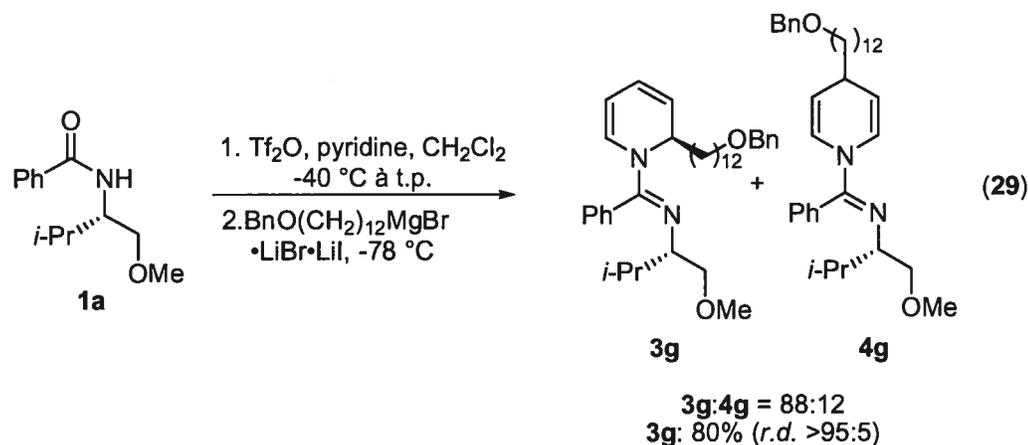
Un avantage d'obtenir un meilleur ratio d'addition 1,2 contre l'addition 1,4 est de simplifier la purification et d'obtenir un meilleur rendement de la 1,2-dihydropyridine **3f** voulue. Utilisant la même procédure que pour l'addition du *n*-PrMgBr, nous avons effectué l'addition d'une chaîne alkyle fonctionnalisée sur le sel de pyridinium chiral, soit le bromure de 1-(benzyloxy)dodécylmagnésium (**9**). Celui-ci est préparé à partir du 12-benzyloxy-1-iodododécane (**10**), qui est préparé en deux étapes par mono-benzoylation et iodation du 1,12-docécanediol (**Schéma 27**).⁸¹

Schéma 27. Préparation du 1-(benzyloxy)dodécylmagnésium (**9**)



L'addition de réactif **9** au sel de pyridinium chiral procède de façon similaire à l'addition de la chaîne *n*-propyle. La régiosélectivité d'addition 1,2 contre l'addition 1,4 est de 88:12 et la diastéréosélectivité est supérieure à 95:5 (Équation 29). La 1,2-dihydropyridine **3g** est obtenue avec un rendement de 80% après purification.

⁸¹ Anan, H.; Seki, N.; Noshiro, O.; Honda, K.; Yasumuro, K.; Ozasa, T.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10849.



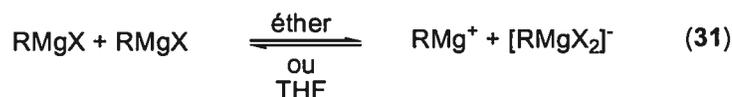
Quelques postulats concernant l'amélioration de la régiosélectivité d'addition à la position 2 lorsque les réactifs organomagnésiens sont préparés à partir des organolithiens correspondants sont présentés. La nature des composés organomagnésiens et des exemples pertinents décrivant l'effet de sels ajoutés à ceux-ci doivent en premier lieu être résumés.⁸² Le magnésium divalent des composés de magnésium comme MgX_2 , RMgX et R_2Mg a deux orbitales 3p libres. Ces composés se comportent donc comme des acides de Lewis ayant tendance à s'associer avec soit des molécules à caractère électrodonneur (comme des éthers ou des amines) ou des anions. Le nombre de ligands à deux électrons est normalement de deux, la couche d'électrons extérieure étant alors identique à l'argon ($3s^23p^6$). Des complexes de magnésium, ayant été isolés à l'état solide à partir de solutions dans l'éther, ont deux molécules d'éther complexées au magnésium. Ceci est vrai pour les $\text{PhMgBr} \cdot (\text{OEt}_2)_2$,⁸³ $\text{EtMgBr} \cdot (\text{OEt}_2)_2$ ⁸⁴ et $\text{Et}_2\text{Mg} \cdot (\text{OEt}_2)_2$,⁸⁴ qui sont des monomères ayant une structure tétraédrale légèrement déformée avec l'atome de magnésium au centre. En solution dans l'éther, les composés RMgX et R_2Mg monomériques sont en équilibre avec le dimère et la position de l'équilibre dépend de la concentration (Équation 30). Cependant, dans le THF, ces composés sont monomériques pour une grande étendue de concentration.

⁸² Loupy, A.; Tchoubar, B. dans *Salt effects in organic and organometallic chemistry*; VCH: Weinheim, 1992, p. 250.

⁸³ Stucky, G. D.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1002.



Les réactifs de Grignard réagissent à l'état monomériques avec des électrophiles dans le THF et l'éther.⁸⁴ Les solutions de RMgX dans l'éther ou le THF conduisent l'électricité, ce qui implique la présence d'ions, et il a été déterminé que les anions et les cations présents contiennent du magnésium. Ceci est attribué à une auto-ionisation du RMgX, illustré à l'Équation 31.

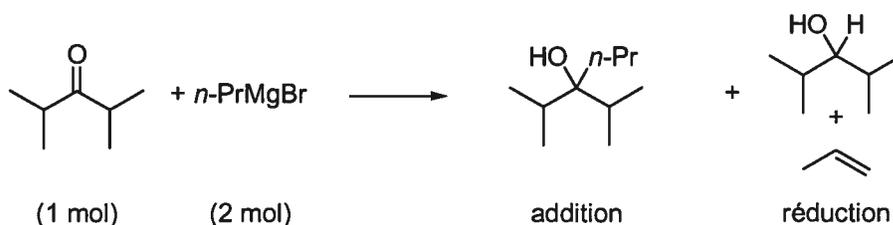


L'addition de sels de lithium et de tétrabutylammonium au *n*-PrMgBr a été étudiée dans le cadre de la réaction compétitive d'addition et de réduction de la diisopropylacétone (**Tableau 6**).⁸⁵ Sans sels ajoutés, le ratio d'addition du groupement *n*-Pr contre la réduction par le transfert de l'hydrure (formant le propylène comme sous-produit) est de 38:62, respectivement (entrée 1). L'ajout de bromure de lithium augmente considérablement la quantité d'addition du *n*-Pr, le ratio passant à 59:41 (entrée 2). Lorsque le chlorure de tétrabutylammonium est ajouté, un ratio d'addition:réduction optimal de 82:18 est obtenu (entrée 7). Lorsqu'un sel de lithium est ajouté, la variation du ratio peut être attribuée à la complexation du cation lithium avec le carbonyle, ce qui n'est pas possible lorsqu'un sel de tétrabutylammonium est utilisé.

⁸⁴ Guggenberger, L. J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5344.

⁸⁵ Chastrette, M.; Amouroux, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 4348.

Tableau 6. Effet de l'ajout de sels sur le ratio d'addition:réduction de la diisopropylacétone par le *n*-PrMgBr

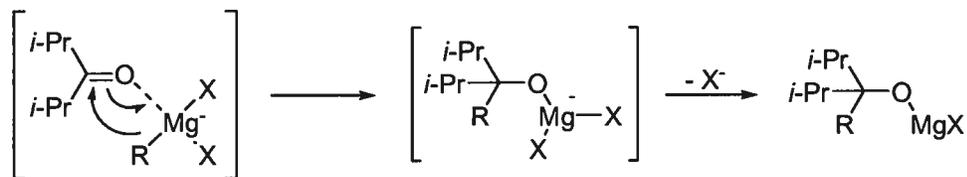


Entrée	Sel (1.5 mol)	Addition:Réduction
1	-	38:62
2	LiBr	59:41
3	LiClO ₄	68:32
4	Bu ₄ N ⁺ ClO ₄ ⁻	57:43
5	Bu ₄ N ⁺ I ⁻	61:39
6	Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	70:30
7	Bu ₄ N ⁺ Cl ⁻	82:18

Les auteurs invoquent la coordination de l'anion au réactif de Grignard (Équation 32). Ceci augmente la réactivité du nucléophile, car le caractère anionique du radical organique est augmenté, facilitant son transfert à l'électrophile (**Schéma 28**). L'efficacité des sels d'ammonium augmente selon la dureté du contre-anion pouvant se lier à l'organomagnésien. Il est cependant intéressant de noter l'effet sur le ratio de l'addition de perchlorate de tétrabutylammonium (entrée 4), dont l'anion et le cation ne devraient pas être complexants.

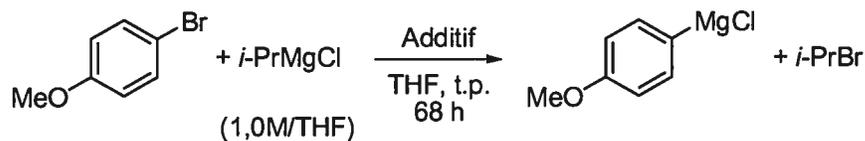


Schéma 28. Complexation du carbonyle au [RMgX₂]⁻ et addition du groupement R



Knochel *et al.* ont récemment rapporté que l'échange halogène-magnésium de bromures d'aryles avec le chlorure d'isopropylmagnésium est accéléré en présence de sels de lithium (Tableau 7).⁸⁶ Cet échange n'est pas efficace sans cet additif (18% de conversion en 68 heures, entrée 1) et est ralenti par la présence de tétrafluoroborate de lithium (entrée 2). Le bromure, l'iodure et le perchlorate de lithium accélère sensiblement l'échange (entrées 3-5), alors que l'ajout d'un équivalent de chlorure de lithium au réactif de Grignard augmente la conversion à 70% (entrée 6). Les conditions optimales trouvées (84% de conversion, entrée 7) utilisent l'*i*-PrMgCl plus concentré (2,22 M au lieu de 1,0 M dans le THF).

Tableau 7. Effet de l'ajout de sels de lithium sur la conversion de l'échange halogène-magnésium



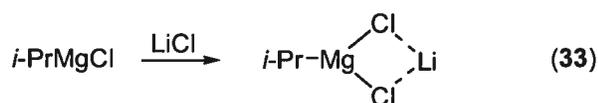
Entrée	Additif	Équiv	Conversion ^a
1	-	-	18
2	LiBF ₄	1,0	5
3	LiBr	1,0	40
4	LiI	1,0	38
5	LiClO ₄	1,0	38
6	LiCl	1,0	70
7	LiCl	1,0	84 ^b

^a Déterminé par GC; ^b La concentration du *i*-PrMgCl-LiCl est 2,22M.

Knochel postule que l'ajout de LiCl brise les agrégats polymériques du réactif de Grignard, formant le complexe illustré à l'Équation 33. Le caractère

⁸⁶ (a) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333. Voir aussi: (b) Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215. (c) Kopp, F.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2288.

anionique du complexe ($[i\text{-PrMgBr}_2]^- \text{Li}^+$) serait responsable de sa plus grande réactivité dans la réaction d'échange halogène-métal.



De façon analogue, l'utilisation d'un réactif de Grignard contenant du bromure de lithium (généralisé lors de la préparation du Grignard) peut former une espèce de magnésium anionique (Équation 34). Un complexe similaire a été caractérisé par diffraction des rayons-X (Figure 9).⁸⁷

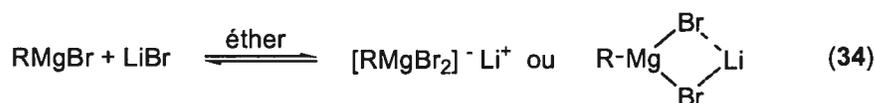
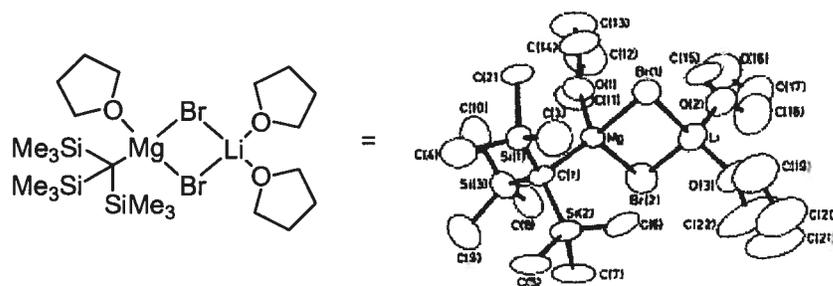


Figure 9. Structure du complexe $[(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{CMgBr} \cdot \text{LiBr} \cdot 3\text{THF}]$

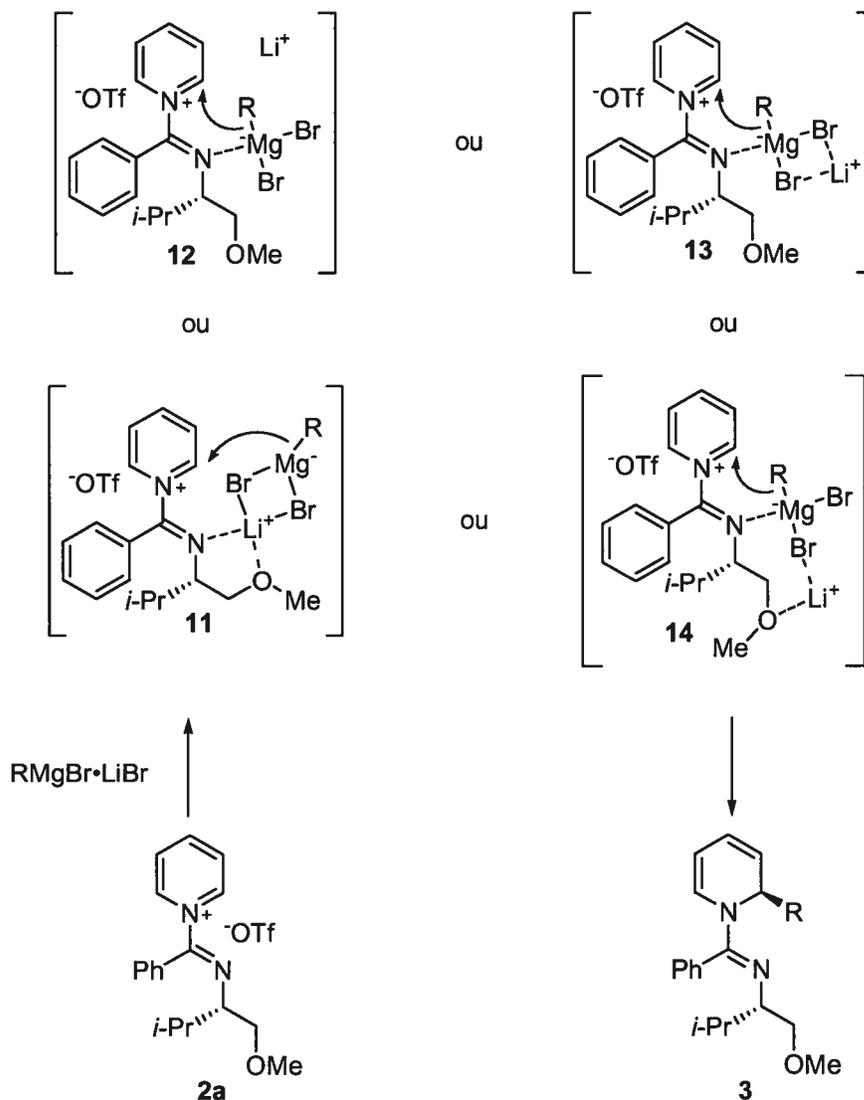


Cependant, nous ne pouvons affirmer qu'une augmentation de la réactivité de l'organomagnésien entraîne une augmentation de la régiosélectivité d'addition à la position 2 sur le sel de pyridinium. Si la paire d'électrons libres de l'azote de l'imidate complexe le cation lithium et que le réactif anionique ($[\text{RMgBr}_2]^-$) est complexé à ce cation, alors le groupement R se trouve plus éloigné du centre chiral (voir l'intermédiaire 11, Schéma 29). La diastéréosélectivité d'addition devrait être diminuée, comme observé avec les réactifs organocuprates. La complexation d'un réactif anionique ($[\text{RMgBr}_2]^-$) à l'imidate du sel de pyridinium 2a est possible car le magnésium a une orbitale p libre. Elle devrait cependant être moins rapide que la

⁸⁷ Buttrus, N. H.; Eaborn, C.; El-Khely, M. N. A.; Hitchcock, P. B.; Smith, J. D.; Sullivan, A. C.; Tavakkoli, K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1988, 381.

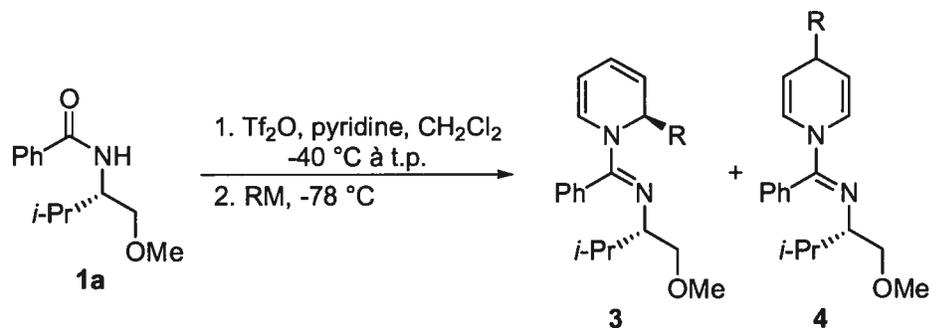
complexation d'un réactif neutre (RMgBr), ce qui devrait diminuer la régiosélectivité d'addition à la position 2. La formation de l'intermédiaire **12**, suivi du transfert du groupement R vers le pyridinium, est néanmoins plausible. En effet, la diatéréosélectivité de l'addition à la position 2 est très élevée, peu importe la présence de bromure ou d'iodure de lithium. Le complexe **13**, très semblable à **12**, est aussi concevable, car la structure du nucléophile complexé à l'imidate se rapproche de celui décrit à la **Figure 9**. Une autre possibilité est la formation du complexe **14**, où l'azote est lié au magnésium anionique et l'oxygène est lié au lithium, formant un cycle à sept atomes, ce qui n'est normalement pas favorisée.

Schéma 29. Intermédiaires postulés dans l'addition de $\text{RMgBr}\cdot\text{LiBr}$ au sel de pyridinium **2a**



En résumé, nous avons amélioré la régiosélectivité d'addition à la position 2 de nucléophiles organométalliques sur le sel de pyridinium chiral. Cette amélioration est observée lorsque les organomagnésiens sont préparés à partir des organolithiens correspondants par transmétallation avec le bromure de magnésium. Le sous-produit de cette transmétallation est le bromure de lithium, qui peut complexer l'halogénure d'organomagnésium. Ce réactif complexerait l'imidate du sel de pyridinium d'une façon différente à celle d'un réactif de Grignard classique. Les améliorations de la régiosélectivité sont résumées au **Tableau 8**.

Tableau 8. Résumé de l'addition nucléophile optimisée sur le sel de pyridinium chiral



Entrée	RM	<i>r.r.</i> (3:4) ^a	Rdt de 3 (%)	<i>r.d.</i> de 3 ^a	Produit
1	2-FuMgBr•LiBr	>95:5	75	>95:5	3b
2	PhMgBr	90:10	74	>95:5	3c
3 ^b	PhMgBr•2LiBr	>95:5	89	>95:5	3c
4	EtMgBr	75:25	79 ^c	>95:5	3e
5 ^b	Et ₂ Zn	>95:5	88	>95:5	3e
6	<i>n</i> -PrMgBr	76:24	75 ^c	>95:5	3f
7	<i>n</i> -PrMgBr•LiBr•LiI	92:8	72	>95:5	3f
8	BnO(CH ₂) ₁₂ MgBr•LiBr•LiI	88:12	80	>95:5	3g

^a Déterminé par RMN ¹H; ^b Réaction effectuée à -20 °C; ^c Rendement combiné.

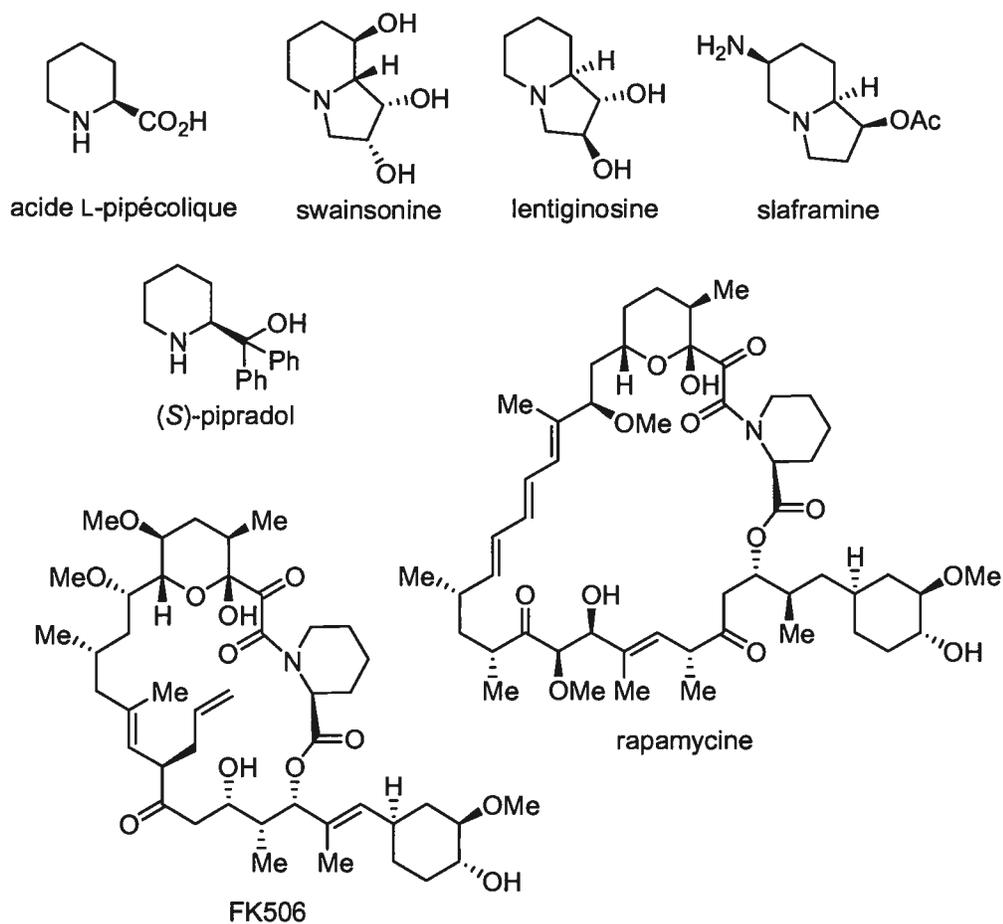
2.3 Introduction à l'acide pipécolique

Dans cette section, nous discuterons de la synthèse de l'acide L-pipécolique à partir de 1,2-dihydropyridines 2-substituées préparées de manière régio- et diastéréosélectives selon les résultats décrits à la section 2.2. Une revue des précédents de synthèse de l'acide pipécolique sera présentée, suivie de nos travaux.

L'acide L-pipécolique (**Figure 10**) est un acide α -aminé non-proteinogénique naturel⁸⁸ communément retrouvé dans les plantes. Il est un métabolite de la L-lysine et montre une activité neuroprotectrice.⁸⁹ Il est aussi nommé homoproline, acide pipécolinique et acide 2-pipéridinecarboxylique. Cet homologue de la L-proline réduit la faim et induit la somnolence lorsqu'injecté de façon intracérébroventriculaire aux poussins.⁹⁰ L'acide pipécolique est un précurseur de plusieurs alcaloïdes bioactifs naturels et synthétiques, comme les inhibiteurs d' α -mannosidases swainsonine, lentiginosine et slaframine^{89a,91} l'anticonvulsif piperadol,⁹² les immunosuppresseurs FK506⁹³ et la rapamycine (**Figure 10**).⁹⁴

-
- ⁸⁸ (a) Isolation: Morrison, R. I. *Biochem. J.* **1953**, *53*, 474. (b) Synthèses racémique: Ladenburg, A. *Ber.* **1891**, *24*, 640. (c) Première résolution: Mende, F. *Ber.* **1896**, *29*, 2887.
- ⁸⁹ (a) Pour des études biosynthétiques, voir: Wickwire, B. M.; Harris, C. M.; Harris, T. M.; Broquist, H. P. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 14742. (b) Zabriskie, T. M.; Kelly, W. L.; Liang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6446 et références citées.
- ⁹⁰ Takagi, T.; Bungo, T.; Tachibana, T.; Saito, E.-S.; Saito, S.; Yamasaki, I.; Tomonaga, S.; Denbow, D. M.; Furuse, M. *J. Neuroscience Res.* **2003**, *73*, 270.
- ⁹¹ (a) Harris, C.; Harris, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2559. (b) Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.
- ⁹² Porthoghese, P. S.; Pazdernik, T. L.; Kuhn, W. L.; Hite, G.; Shafi'ee, A. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 12.
- ⁹³ Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M.; Taga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031.
- ⁹⁴ Swindells, D. C. N.; White, P. S.; Findlay, J. A. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2491.

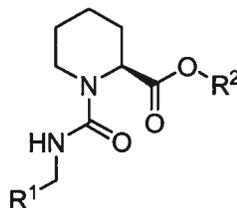
Figure 10. Acide L-pipécolique et composés contenant sa structure



La substitution de l'azote de l'acide pipécolique par une urée produit des inhibiteurs de la peptidyl-prolyl *cis-trans*-isomérase FKBP12 ayant des constantes d'inhibition apparentes jusqu'à 0,12 μM (Tableau 9).⁹⁵

⁹⁵ Dragovich, P. S.; Barker, J. E.; French, J.; Imbacuan, M.; Kalish, V. J.; Kissinger, C. R.; Knighton, D. R.; Lewis, C. T.; Moomaw, E. W.; Parge, H. E.; Pelletier, L. A. K.; Prins, T. J.; Showalter, R. E.; Tatlock, J. H.; Tucker, K. D.; Villafranca, J. E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1872.

Tableau 9. Constantes d'inhibitions apparentes de l'isomérase FKBP12 de dérivés de l'acide L-pipécolique



Entrée	R ¹	R ²	K _i , app (μM)
1			0,79
2			0,55
3			0,15
4			0,12
5 ^a	-	-	0,028
6 ^b	-	-	0,020

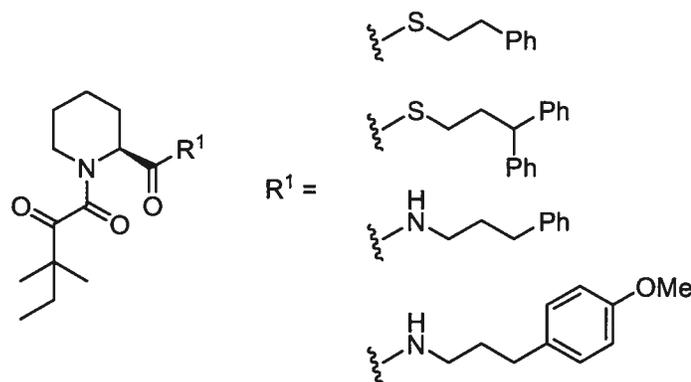
^a Substrat = FK506; ^b substrat = rapamycine.

Des dérivés α-cétoamides de l'acide pipécolique, modèles simplifiés des produits naturels FK506 et rapamycine, ont montré des constantes d'inhibitions supérieures (1-100 ηM).⁹⁶ Les composés illustrés à la **Figure 11** produisent la régénération nerveuse de souris traitées avec la *N*-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-

⁹⁶ Holt, D. A.; Luengo, J. I.; Yamashita, D. S.; Oh, H.-J.; Konialian, A. L.; Yen, H.-K.; Rozamus, L. W.; Brandt, M.; Bossard, M. J.; Levy, M. A.; Eggleston, D. S.; Liang, J.; Schultz, L. W.; Stout, T. J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9925.

tétrahydropyridine, une neurotoxine qui détruit sélectivement les neurones dopaminergiques.⁹⁷

Figure 11. Dérivés α -cétoamides de l'acide pipécolique montrant une activité neurorégénératrice



La substitution de la L-proline par l'acide L-pipécolique dans un nonapeptide substrat de la protéinase du VIH convertit ce peptide en inhibiteur sélectif de cette protéinase. Le nonapeptide SP-211 (**Figure 12**) contenant le site de clivage rétroviral Tyr-Pro est un bon substrat de la protéinase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant, il n'est pas rapidement hydrolysé par les protéinases non-virales comme les protéinases aspartiques. Le remplacement de la L-proline par l'acide L-pipécolique (SP-246, **Figure 12**) convertit ce substrat en un inhibiteur efficace des protéinases du VIH-1 et VIH-2 avec des constantes d'inhibitions (IC_{50}) d'environ 1 μ M. Les protéinases cellulaires comme la pepsine, la cathepsin D et la rénine ne sont pas inhibées.⁹⁸

Figure 12. Structure du substrat nonapeptidique SP-211 et de l'inhibiteur SP-246

SP-211	H-Val-Ser-Gln-Ans-Tyr-Pro-Ile-Val-Gln-NH ₂
SP-346	H-Val-Ser-Gln-Ans-Tyr-Pip-Ile-Val-Gln-NH ₂

(Pip = acide L-pipécolique)

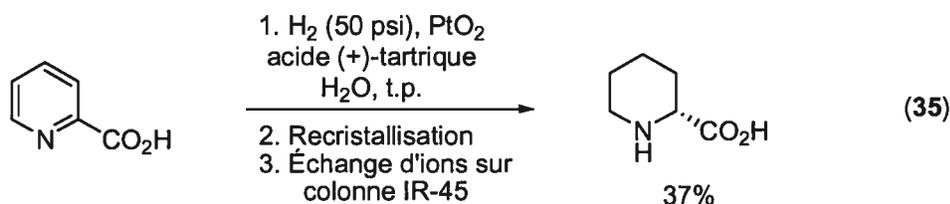
⁹⁷ Hamilton, G. S.; Wu, Y.-Q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Li, J.-H.; Thomas, C.; Huang, W.; Sauer, H.; Ross, D. T.; Soni, R.; Chen, Y.; Guo, H.; Howorth, P.; Valentine, H.; Liang, S.; Spicer, D.; Fuller, M.; Steiner, J. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3549.

⁹⁸ Copeland, T. D.; Wondrak, W. M.; Tozner, J.; Roberts, M. M.; Oroszlan, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *169*, 310.

Ceci illustre brièvement l'importance de l'acide L-pipécolique. La prochaine section décrit les précédents sur la synthèse de l'acide pipécolique (L et D), ainsi que des dérivés *N*- ou *O*-protégés.

2.4 Précédents sur la synthèse de l'acide pipécolique

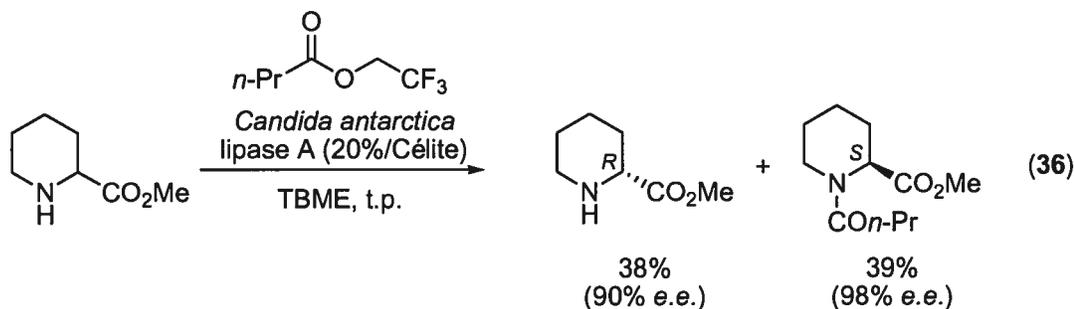
L'acide L-pipécolique a été préparé par résolution des énantiomères, par synthèse à partir de la L-lysine, par des synthèses diastéréosélectives et énantiosélectives.⁹⁹ La résolution des énantiomères a été la première méthode utilisée pour préparer l'acide L-pipécolique de façon énantio pure.^{88c} L'hydrogénation de l'acide picolinique en présence de l'acide (+)-tartrique produit le mélange des sels diastéréoisomériques acide (+)-tartrique•acide pipécolique de façon non sélective. Celui contenant l'énantiomère-(*R*) du pipécolate cristallise dans l'éthanol, contrairement à l'énantiomère-(*S*), et l'acide D-pipécolique est obtenu après la purification sur colonne échangeuse d'ions (Équation 35).⁹² Les eaux mères obtenues après la cristallisation contiennent l'énantiomère-(*S*). L'acide L-pipécolique est obtenu après séparation de l'acide (+)-tartrique, recristallisation en présence de l'acide (-)-tartrique et purification par chromatographie d'échange d'ions.



La résolution cinétique enzymatique est une méthode communément utilisée pour préparer des synthons énantio purs. L'acylation enzymatique (*S*)-sélective de l'amine secondaire du pipécolate de méthyle racémique est une méthode efficace de

⁹⁹ Pour des revues, voir: (a) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, *29*, 101. (b) Couty, F. *Amino Acids* **1999**, *16*, 297. (c) Park, K. H.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8629. Voir aussi: (d) Hanessian, S.; McNaughtonSmith, G.; Lombart, H. G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.

séparation des énantiomères.¹⁰⁰ La lipase A de la *Candida antarctica* est l'enzyme utilisée en présence de butanoate de 2,2,2-trifluoroéthyle et le (*R*)-pipécolate de méthyle énantiorenrichi (90% *e.e.*) est obtenu après précipitation du sel d'hydrochlorure (Équation 36). L'énantiomère-(*S*) acylé est obtenu avec une meilleure pureté optique (98% *e.e.*) et la réaction peut être effectuée sur une échelle de 1.50 g.

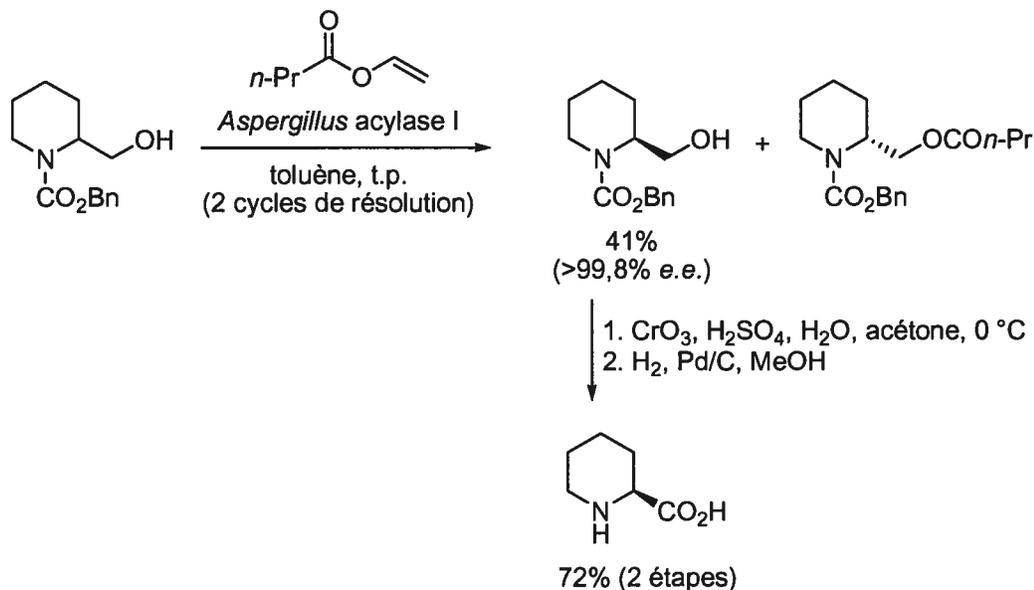


La résolution enzymatique de la (+/-)-*N*-Cbz-2-(hydroxyméthyl)pipéridine catalysée par l'acylase I de l'*Aspergillus* en présence de butyrate de vinyle a été rapportée par Herradón *et al.* (Schéma 30).¹⁰¹ L'alcool voulu est obtenu optiquement pur après deux cycles de résolution, mais l'énantiopureté de l'ester butyrique n'a pas été déterminée. L'oxydation de l'alcool par le réactif de Jones, suivie de l'hydrogénolyse du benzylcarbamate produit l'acide L-pipécolique. L'alcool énantipur a aussi été transformé en (*R*)-coniine et en (*S*)- δ -conicéine.

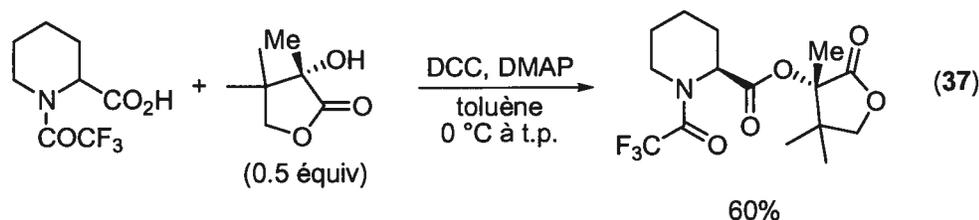
¹⁰⁰ Liljeblad, A.; Lindborg, J.; Kanerva, A.; Katajisto, J.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2471.

¹⁰¹ Sanchez-Sancho, F. S.; Herradon, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1951.

Schéma 30. Résolution cinétique enzymatique menant à la synthèse de l'acide L-pipécolique



L'estérification diastéréosélective de l'acide (+/-)-*N*-trifluoroacétyl-pipécolique avec la (*S*)- α -pantolactone est une autre méthode de résolution cinétique qui a récemment été utilisée dans la synthèse de l'acide (*S*)-*N*-Boc-pipécolique (Équation 37).¹⁰² Lorsque le mélange de l'acide pipécolique racémique *N*-protégé est traité avec un demi équivalent de l'alcool chiral, l'énantiomère-(*S*) réagit plus rapidement et le diastéréoisomère pur est obtenu après purification. D'autres méthodes de résolution de dérivés de l'acide pipécolique ont aussi été rapportées.¹⁰³

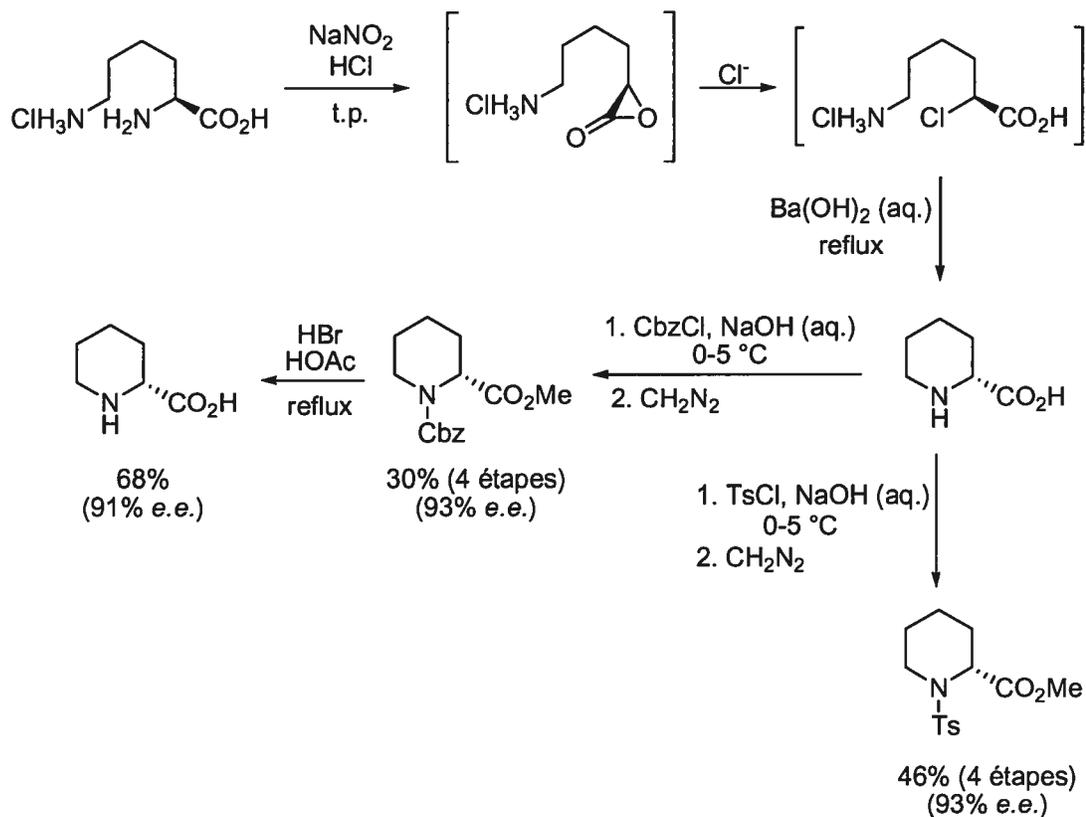


¹⁰² Calmes, M.; Escale, F. O.; Rolland, M.; Martinez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1685.

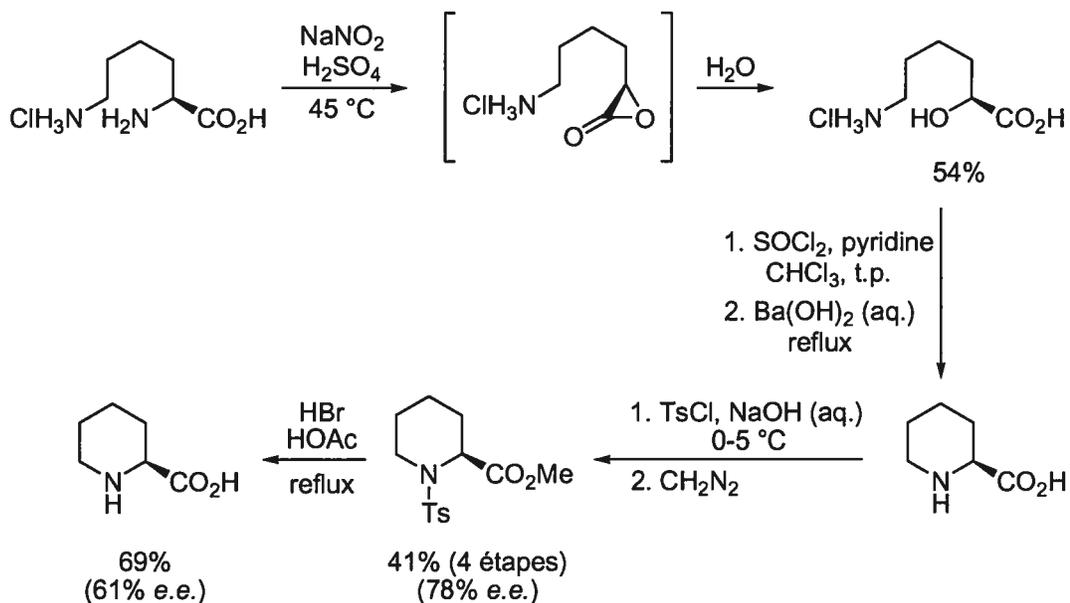
¹⁰³ (a) Ngyounchen, M. C.; Serreqi, A. N.; Huang, Q. L.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2075. (b) Hockless, D. C. R.; Mayadunne, R. C.; Wild, S. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 3031. (c) Kim, C. S.; Lee, I. S.; Chung, N.; Bang, W. G. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *11*, 217. (d) Watanabe, L. A.; Haranaka, S.; Jose, B.; Yoshida, M.; Kato, T.; Moriguchi, M.; Soda, K.; Nishino, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 903.

La L-lysine est le premier substrat chiral utilisé afin de synthétiser l'acide pipécolique énantiométrique.¹⁰⁴ L'amine α -carboxylique est diazotée par le nitrite de sodium en milieu acide, ce qui est suivi d'une substitution nucléophile du diazonium par l'acide carboxylique (Schéma 31). L'ion chlorure attaque ensuite l' α -lactone par S_N2 et ce chlorure est déplacé par l'amine en conditions basiques. L'acide D-pipécolique est obtenu de cette façon mais est isolé après une série de protections-déprotections, avec une pureté optique de 91%. Lorsque l'acide sulfurique est utilisé pour la formation du sel de diazonium, l'alcool α -carboxylique est formé (Schéma 32). Cet alcool est substitué par le chlore puis cyclisé par traitement à l'hydroxyde de baryum avec double inversion de configuration. L'acide L-pipécolique obtenu est protégé en dérivé *N*-tosyl-*O*-méthyl et la pureté optique est déterminée sur ce produit (78% *e.e.*). Une érosion considérable de la pureté optique est cependant observée après déprotection en milieu acide (61% *e.e.*).

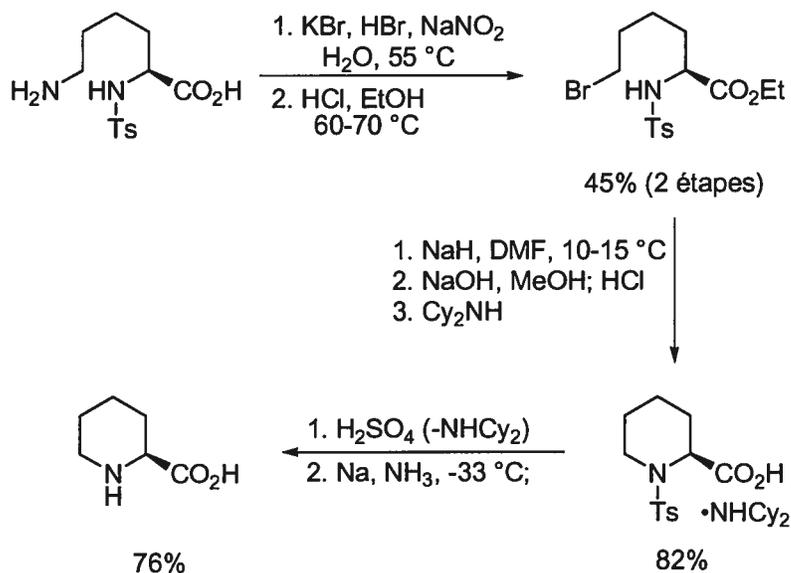
Schéma 31. Synthèse de l'acide D-pipécolique par Aketa *et al.*



¹⁰⁴ Aketa, K.; Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1976, 24, 621.

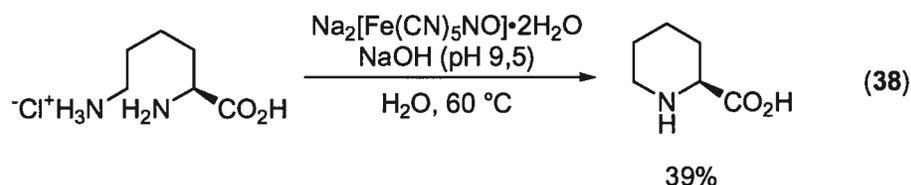
Schéma 32. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Aketa *et al.*

L'acide L-pipécolique a aussi été préparé à partir de la (*S*)-*N*-tosyl-lysine (**Schéma 33**).¹⁰⁵ L'étape clé de la synthèse est la diazotisation régiosélective de l'azote terminal qui est substitué par le brome, suivi de la cyclisation.

Schéma 33. Synthèse de l'acide L-pipécolique à partir de la (*S*)-*N*-tosyl-lysine

¹⁰⁵ Fujii, T.; Miyoshi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1975, 48, 1341.

Des synthèses plus efficaces (une étape) à partir de l'hydrochlorure de la L-lysine ont été subséquemment rapportées.¹⁰⁶ Lorsque traité avec le dihydrate de nitroferrocyanate (III) de sodium (nitroprusside de sodium), l'azote terminal (ω) de la lysine est oxydé en imine et l'amine (α -carboxylique) cyclise, formant l'hémiaminal. L'acide L-pipécolique est produit après expulsion d'ammoniaque et réduction de la base de Schiff cyclique (Équation 38). Le complexe de fer(III) agit vraisemblablement comme oxydant et réducteur dans la même réaction.

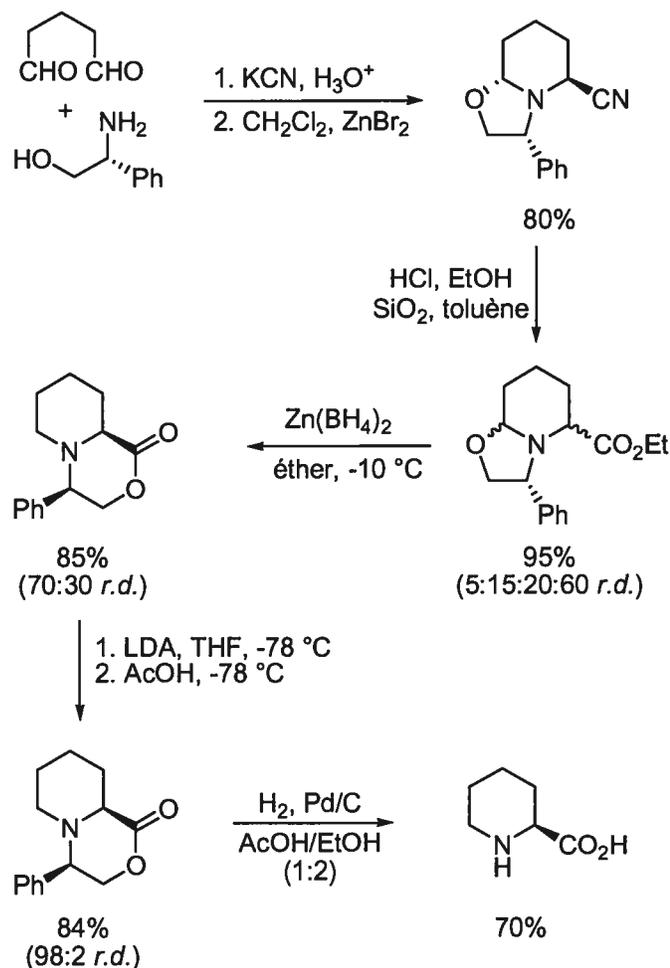


La synthèse asymétrique de l'acide L-pipécolique a aussi été accomplie à l'aide d'auxiliaire chiraux. Les Pr. Husson et Royer ont baptisé CN(*R,S*) leur méthode de synthèse stéréosélective de pipéridines substituées,¹⁰⁷ qui a été utilisée dans la synthèse de l'acide L-pipécolique (Schéma 34).¹⁰⁸ Le (*R*)-phénylgycolol est condensé sur un δ -dialdéhyde, puis l'intermédiaire hémiaminal reforme l'iminium et est attaqué par le cyanure de potassium. L'hydrolyse du groupement cyano épimérise deux centres chiraux, mais l'aminal est réduit par le borohydrure de zinc, ce qui donne un mélange de deux diastéréoisomères (70:30 *r.d.*). Le mélange d'épimères est amélioré à un ratio de 98:2 par déprotonation suivi de la protonation diastéréosélective avec l'acide acétique. L'hydrogénolyse de la benzylamine et l'hydrolyse de l'ester libre finalement l'acide L-pipécolique.

¹⁰⁶ (a) Kisfaludy, L.; Korenczki, F.; Katho, A. *Synthesis* **1982**, 163. Voir aussi: (b) Ohtani, B.; Tsuru, S.; Nishimoto, S.-i.; Kagiya, T.; Izawa, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5551.

¹⁰⁷ Husson, H. P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383.

¹⁰⁸ Berrien, J.-F.; Royer, J.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769.

Schéma 34. Synthèse diastéréosélective de l'acide L-pipécolique par Royer *et al.*

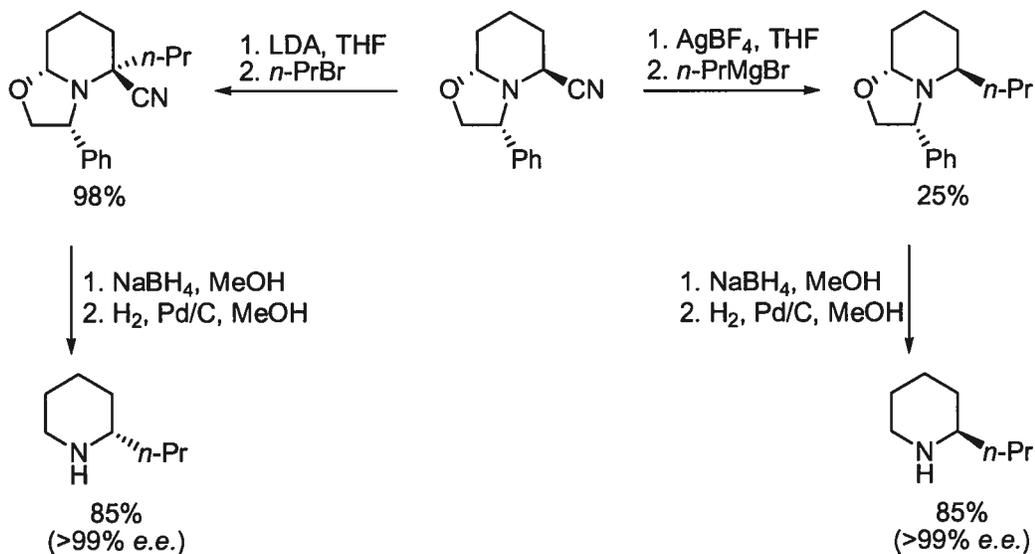
Le synthon 2-cyano-6-phényloxazolopipéridine a été produit sur l'échelle du kilogramme¹⁰⁹ et a servi comme intermédiaire dans la synthèse de plus de trente alcaloïdes.¹⁰⁷ L'hydrogène en α du groupement cyano peut être arraché par une base forte et l'anion formé est ensuite trappé diastéréosélectivement par un halogénure d'alkyle ou un aldéhyde. Ceci permet de varier la substitution en position 2 du cycle de la pipéridine et a été utilisé dans la synthèse des deux énantiomères de la coniine (Schéma 35).¹¹⁰ La fonction aminale peut être réduite ou bien alkylée, de même que le cyano, ce qui permet d'obtenir des pipéridines *trans*- ou *cis*-2,6-disubstituées, selon

¹⁰⁹ Bonin, M.; Grierson, D. S.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 54.

¹¹⁰ Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754.

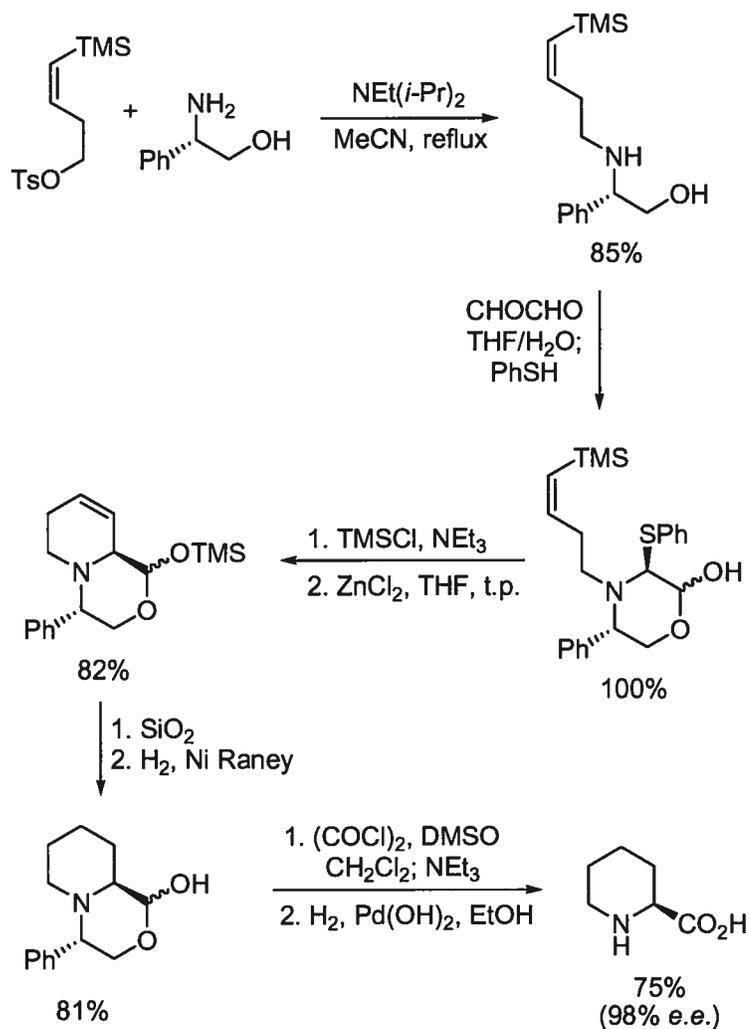
le traitement. Un inconvénient à la méthode est que les positions 3, 4 et 5 du cycle ne peuvent être substituées et que l'auxiliaire chiral est détruit par hydrogénolyse.

Schéma 35. Synthèse des énantiomères de la coniine par la méthode du CN(*R,S*)



Un autre groupe de recherche utilise le phénylglycinol comme auxiliaire chiral dans la synthèse asymétrique de pipéridines 2-substituées. Kadouri-Puchot *et al.* ont rapporté la synthèse de l'acide L-pipécolique par la cyclisation intramoléculaire d'un vinylsilane sur un iminium chiral.¹¹¹ Cet iminium est généré par addition de chlorure de zinc sur l'intermédiaire morpholine substitué (préparé à partir du (*S*)-phénylglycinol en 3 étapes, Schéma 36). Le vinylsilane additionne *anti* au groupement phényle sur la morpholine. L'éther silylé est ensuite déprotégé, la tétrahydropyridine est hydrogénée et le lactol et oxydé en lactone. Un intermédiaire avancé très semblable à celui de Royer *et al.* est obtenu (à partir du (*R*)-phénylglycinol au lieu du (*S*), voir le Schéma 34). L'hydrogénolyse de l'amine benzylée produit finalement l'acide L-pipécolique optiquement pur (98% e.e. selon la rotation optique).

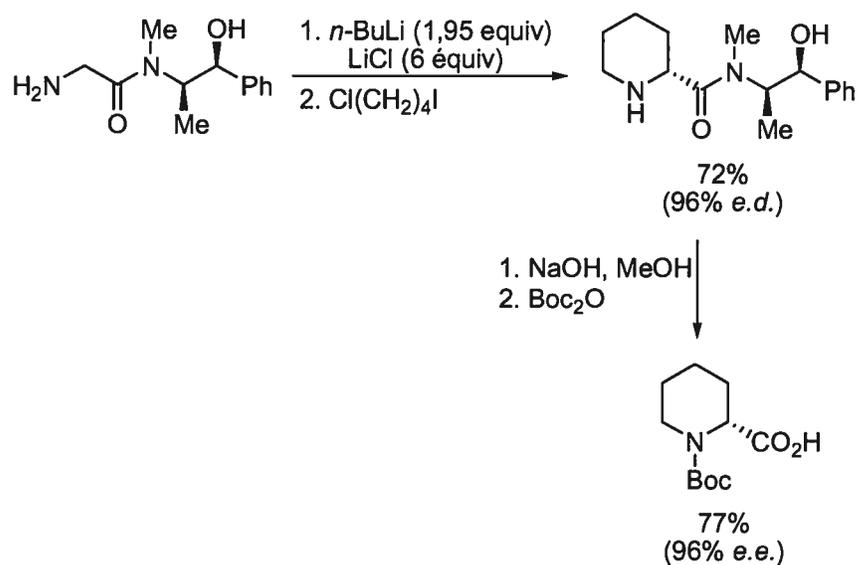
¹¹¹ Agami, C.; Kadouri-Puchot, C.; Kizirian, J. C. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2565.

Schéma 36. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Kadouri-Puchot *et al.*

L'alkylation diastéréosélective de la glycine dérivée de la (*S,S*)-pseudoéphédrine selon la méthode de Myers *et al.* avec le 1-iodo-4-chlorobutane produit le dérivé pipécolamide de façon efficace (Schéma 37).¹¹² L'hydrolyse de l'amide a lieu dans des conditions aqueuses basiques, aidée par la participation du groupement hydroxyle sur l'amide et l'acide (*R*)-*N*-Boc-pipécolique est isolé après protection de la pipéridine.¹¹³

¹¹² Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488.

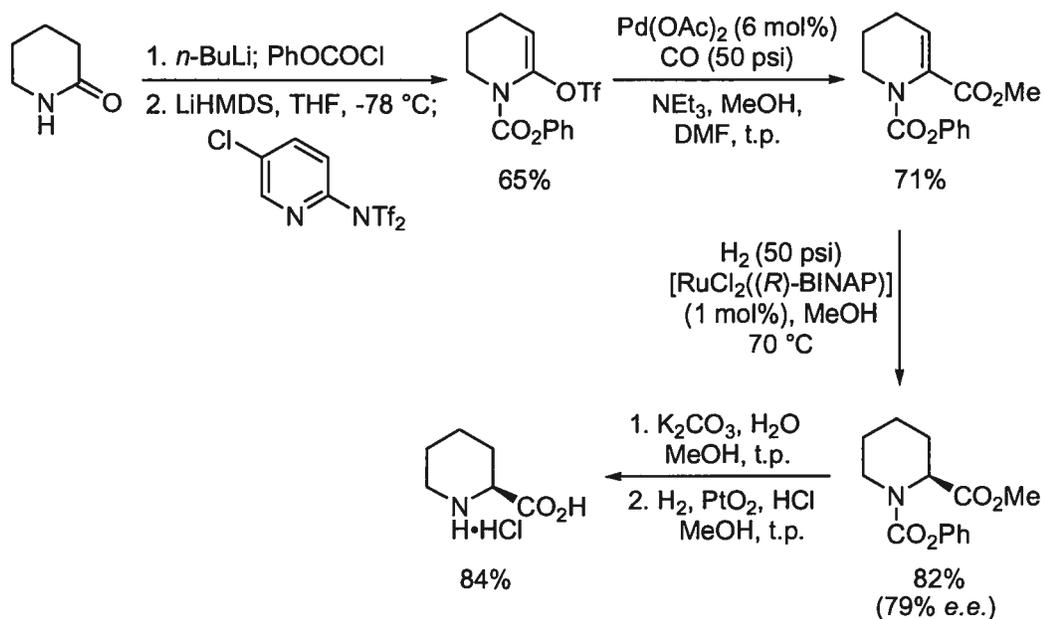
¹¹³ Pour une méthode diastéréosélective similaire, voir: Seebach, D.; Dziadulewicz, E.; Behrendt, L.; Cantoreggi, S.; Fitzi, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1215.

Schéma 37. Synthèse de l'acide (*R*)-*N*-Boc-pipécolique par Myers *et al.*

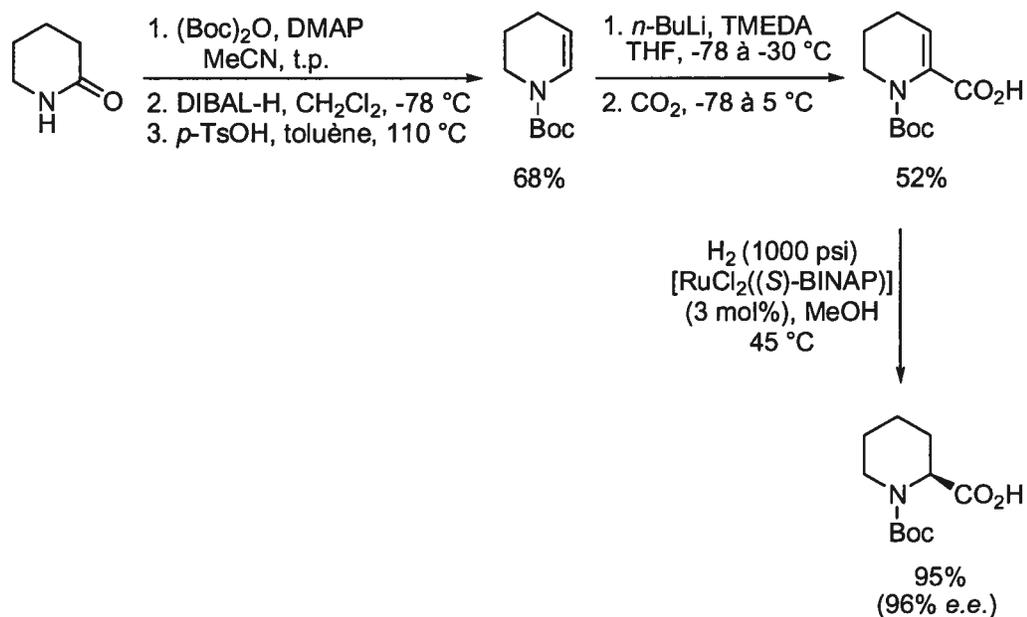
Plusieurs synthèses énantiosélectives de l'acide pipécolique ont été rapportées. Certains introduisent la chiralité sur une chaîne acyclique suivi de la cyclisation en pipéridine substituée énantioenrichie. D'autres ont développé (ou adapté) des méthodes spécifiques à la formation de centres chiraux sur le cycle de pipéridine. Comins *et al.* ont publié la première synthèse catalytique asymétrique de l'acide L-pipécolique, utilisant l'hydrogénation énantiosélective de Noyori.¹¹⁴ Ainsi, une 1,4,5,6-tétrahydropyridine comportant un groupement carbométhoxy à la position 2 est préparée en 3 étapes à partir de la 2-pipéridone (δ -valérolactame, **Schéma 38**). La *O*-triflation est accomplie avec le *N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide, développé par le groupe de Comins.¹¹⁵ La carbonylation du vinyltriflate en présence de palladium et de méthanol mène à la 2-carbométhoxytétrahydropyridine à hydrogéner. Cet éne-carbamate cyclique est hydrogéné avec le RuCl_2 en présence du (*R*)-BINAP avec un bon rendement, mais une énantiosélectivité modeste (82%, 79% *e.e.*). L'ester méthylique est ensuite hydrolysé et le groupement *N*-phénoxy-carbonyl est hydrogéné, menant à l'hydrochlorure de l'acide L-pipécolique.

¹¹⁴ Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2656.

¹¹⁵ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.

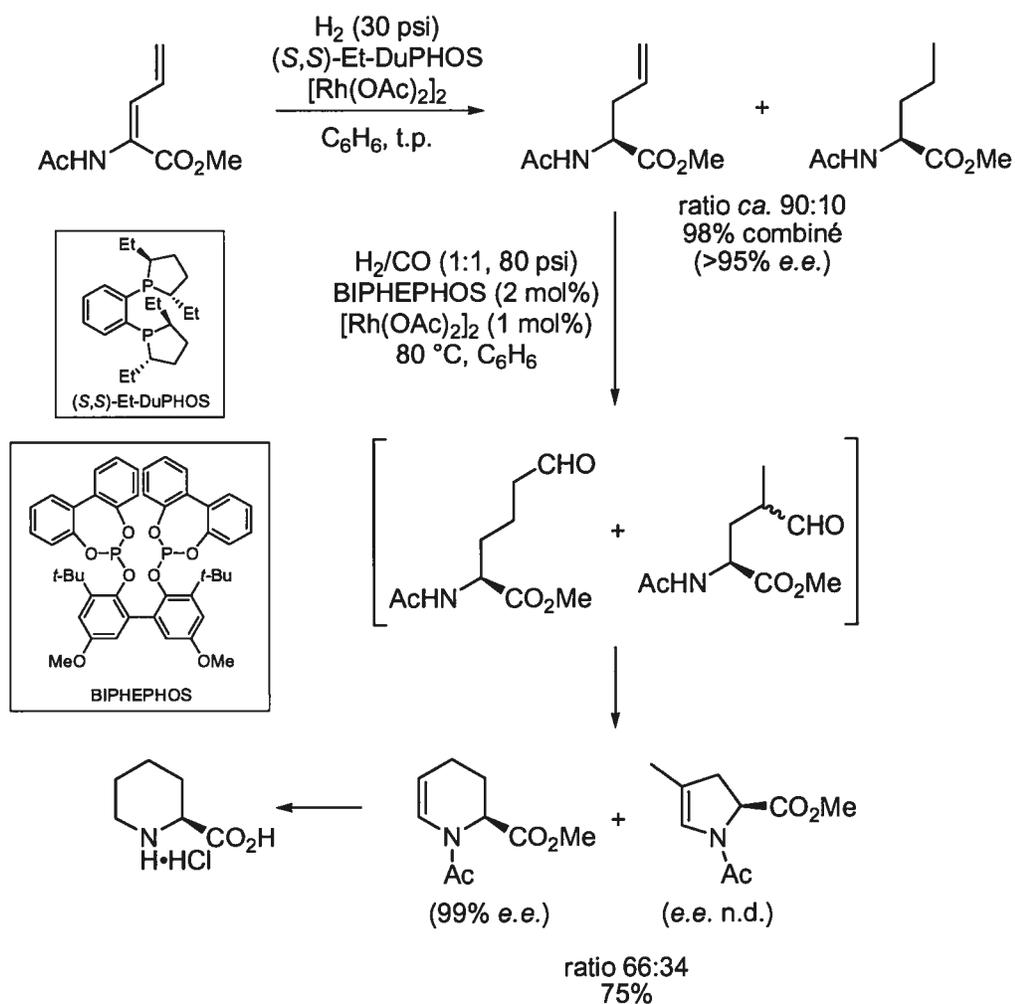
Schéma 38. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Comins *et al.*

Beak *et al.* ont utilisé la même réaction d'hydrogénation énantiosélective afin de préparer l'acide (*S*)-*N*-Boc-pipécolique.^{71a} Le substrat d'hydrogénation est légèrement différent et est préparé par déprotonation de l'hydrogène vinylique à la position 2 de la tétrahydropyridine suivi de l'ajout de CO₂ (Schéma 39). La (–)-coniine, la (–)-solenopsine A et la (–)-dihydropinidine ont été synthétisées à partir de cet acide pipécolique *N*-protégé.

Schéma 39. Synthèse de l'acide (*S*)-*N*-Boc-pipécolique par Beak *et al.*

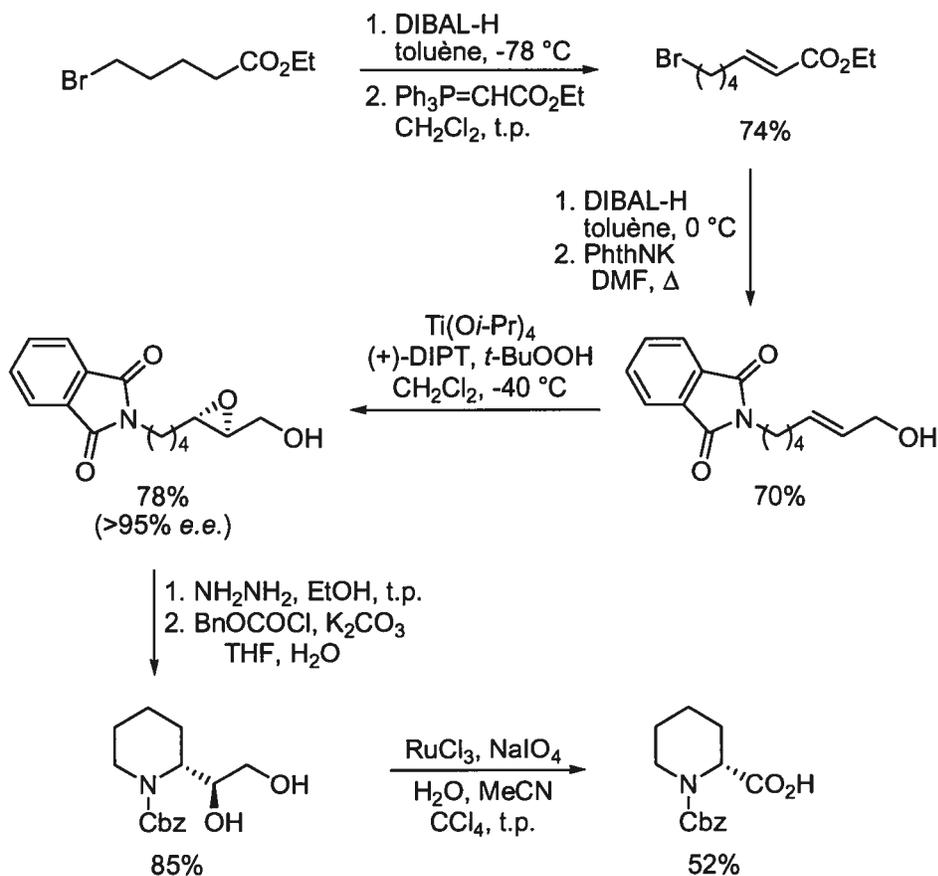
L'hydrogénation énantiosélective d'un ène-carbamate acyclique a aussi été utilisée dans la synthèse de l'acide L-pipécolique (sous forme d'hydrochlorure).¹¹⁶ Le diène de départ est régiosélectivement mono-hydrogéné (5-15% de produit dihydrogéné obtenu) et l'énantiosélectivité est excellente (>95% *e.e.*, **Schéma 40**). La réaction de formylation subséquente est cependant peu régiosélective et un mélange de tétrahydropyridine et de dihydropyrrole (ratio respectif de 66:34) est obtenu. Cependant, la tétrahydropyridine voulue est d'une grande pureté optique (99% *e.e.*). Les rendements des étapes finales (hydrogénation et déprotection) ne sont pas rapportés.

¹¹⁶ Teoh, E.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2002**, 978.

Schéma 40. Synthèse de l'acide L-pipécolique par Robinson *et al.*

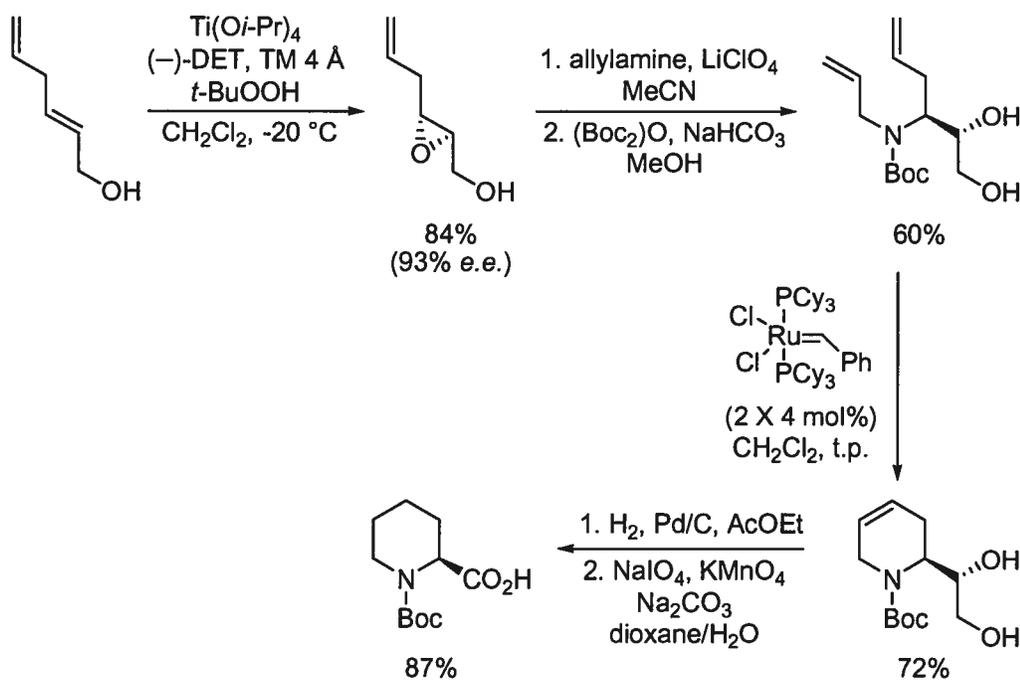
L'acide (*R*)-*N*-Cbz-pipécolique a été synthétisé par McKervery *et al.*, qui ont utilisé l'époxydation de Sharpless dans la préparation de l'époxyde énantiométrique acyclique illustré au **Schéma 41**.¹¹⁷ Le substrat alcool allylique est synthétisé en 4 étapes à partir du 4-bromobutyrate d'éthyle. Suite au clivage du phthalimide, l'amine primaire obtenue (par la synthèse de Gabriel) additionne sur l'époxyde afin de former le cycle de pipéridine. L'acide D-pipécolique *N*-protégé est obtenu après protection de l'amine et clivage oxydant du diol.

¹¹⁷ Fernández-García, C.; McKervery, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 2905.

Schéma 41. Synthèse énantiosélective de l'acide (*R*)-*N*-Cbz-pipécolique

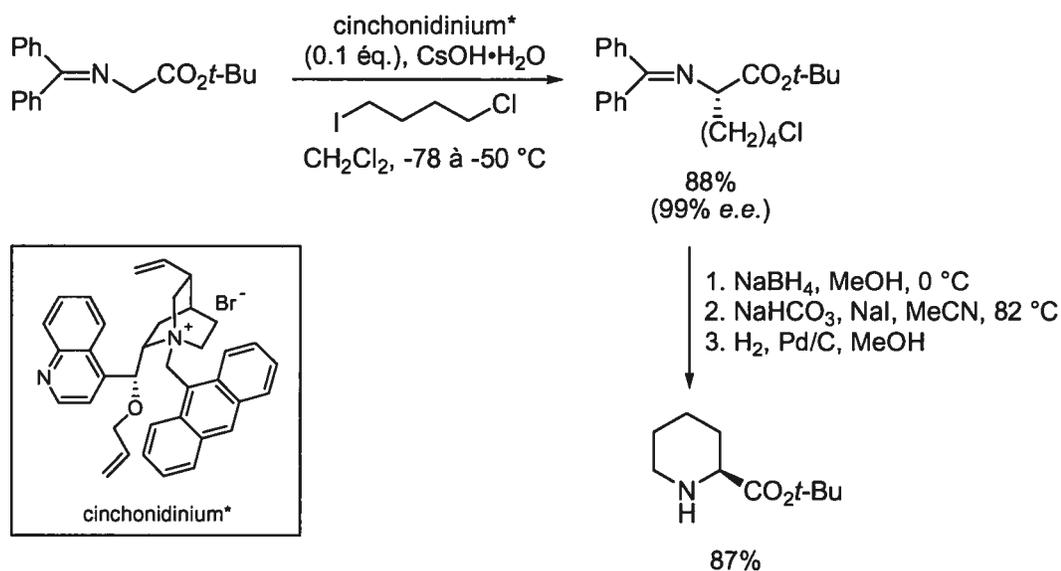
La synthèse de l'acide (*S*)-*N*-Boc-pipécolique, où la chiralité est aussi introduite par l'époxydation de Sharpless a été rapportée suite à ces travaux.¹¹⁸ Le cycle pipéridine est cependant construit par fermeture de cycle par métathèse d'oléfine (voir la section 1.2.5.1). L'alcool allylique de départ est époxydé avec une bonne énantiosélectivité (93% *e.e.*) et l'époxyde obtenu est attaqué par l'allylamine, suivi de la protection de l'amine secondaire obtenue en *t*-butylcarbamate (Schéma 42). La fermeture de cycle par métathèse est conduite sur ce diène avec le catalyseur de Grubbs de première génération, produisant la tétrahydropyridine chirale attendue. L'acide (*S*)-*N*-Boc-pipécolique est finalement obtenu après hydrogénation et clivage oxydant du diol, de façon semblable à la synthèse précédente. La (*S*)-*N*-Boc-baikiaine a aussi été synthétisée à partir du même intermédiaire tétrahydropyridine.

¹¹⁸ Ginesta, X.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 779.

Schéma 42. Synthèse de l'acide (*S*)-*N*-Boc-pipécolique par Pericàs, Riera *et al.*

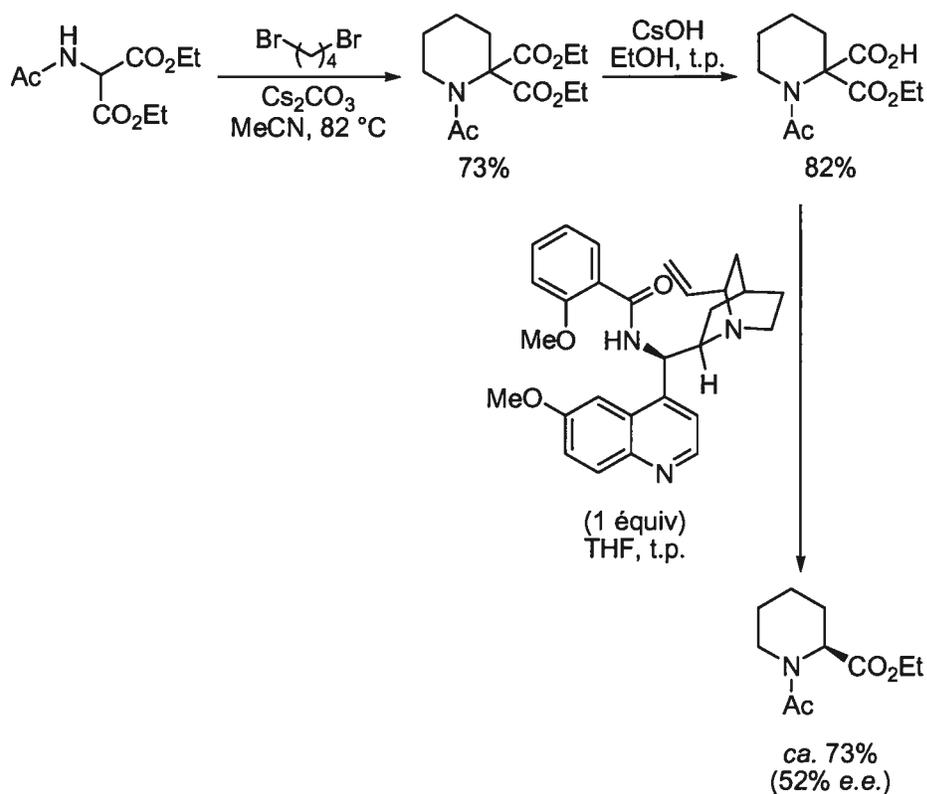
Une synthèse de l'acide L-pipécolique *O*-protégé par alkylation énantiosélective d'un dérivé de la glycine a été rapportée par Corey *et al.*¹¹⁹ Un sel de cinchonidinium chiral est utilisé en quantité catalytique comme source de chiralité (Schéma 43). Le sel de cinchonidinium chiral est un catalyseur de transfert de phase solide-liquide qui échange son anion bromure pour l'hydroxyde du CsOH solide. La déprotonation du dérivé glycine produit un énolate avec un contre-cation ammonium quaternaire chiral. Ce sel chiral réagit de façon très énantiosélective avec les halogénures d'alkyles (de 60:1 à 400:1 *r.e.*), comme montré pour l'alkylation du 1-iodo-4-chlorobutane (99% *e.e.*). Le groupement imine du produit est réduit en amine par le NaBH_4 et le cycle de pipéridine est formé après substitution nucléophile de l'amine secondaire sur l'halogénure, catalysée par l'iodure de sodium. L'acide (*S*)-*O*-(*t*-Bu)-pipécolique est ensuite obtenu après hydrogénéolyse de la diphénylméthylamine.

¹¹⁹ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5347.

Schéma 43. Synthèse de l'acide (*S*)-*O*-(*t*-Bu)-pipécolique par Corey *et al.*

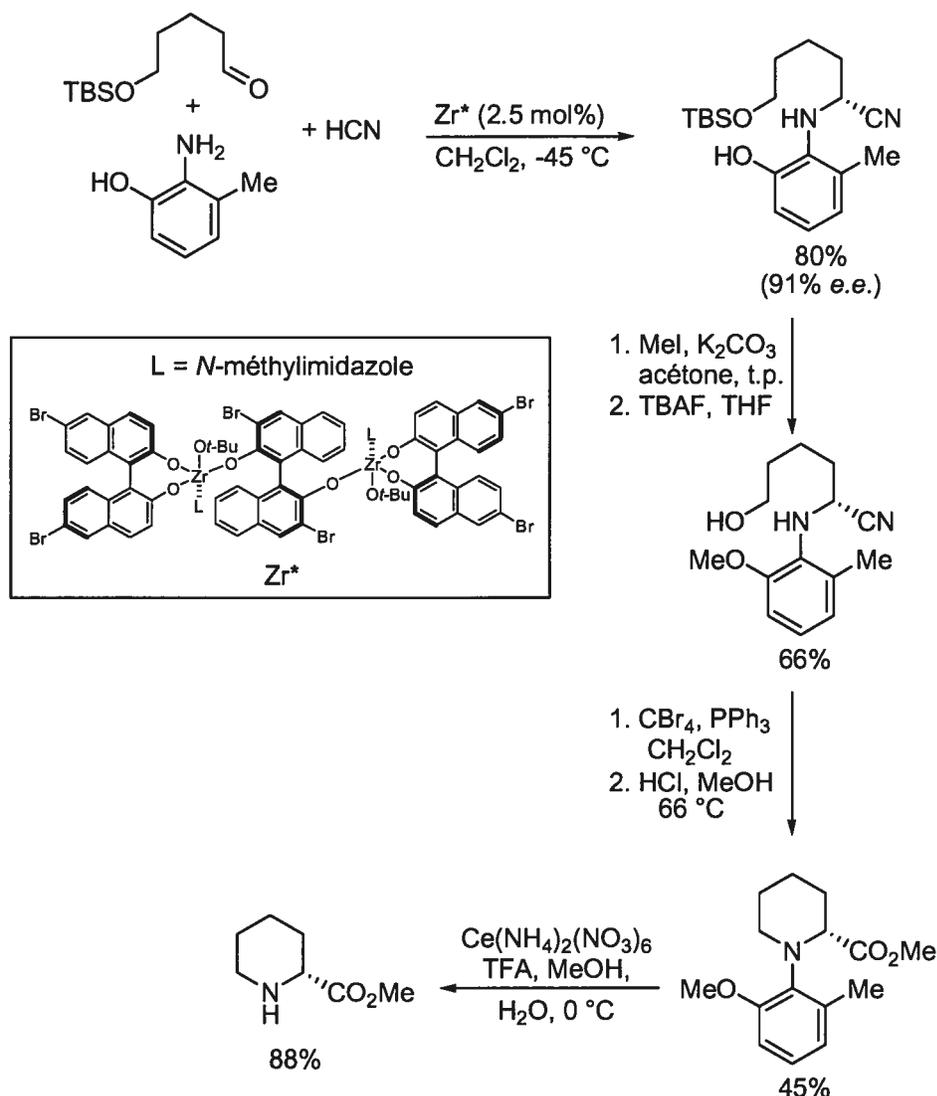
La réaction de décarboxylation énantiosélective de l'acide *N*-acétyl-2-(carboéthoxy)pipécolique racémique en présence d'une base chirale a été étudiée par Lasne *et al.*¹²⁰ Plusieurs alcaloïdes de type cinchona comme la cinchonine, cinchonidine, quinine, etc. ainsi que des dérivés de ceux-ci ont été testés. Cependant, l'énantiosélectivité de la protonation de l'intermédiaire énolate (symétrique) est modeste (1-52% *e.e.*). La base chirale produisant le meilleur excès énantiomérique est illustrée au **Schéma 44**, ainsi que la synthèse du substrat de décarboxylation.

¹²⁰ Rogers, L. M. A.; Rouden, J.; Lecomte, L.; Lasne, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3047.

Schéma 44. Synthèse du (*S*)-*N*-acétyl-pipécolate d'éthyle par Lasne *et al.*

Kobayashi *et al.* ont utilisé la réaction de Strecker asymétrique afin de préparer un α -amino nitrile chiral comportant une chaîne fonctionnalisée avec une bonne énantiosélectivité (Schéma 45).¹²¹ Le catalyseur chiral de zirconium est préparé par l'addition du (*R*)-6,6'-dibromo-1,1'-binaphtol, du (*R*)-3,3'-dibromo-1,1'-binaphtol, du *N*-méthylimidazole et du $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$. La condensation de l'aldéhyde avec l'aniline disubstituée produit l'imine correspondante, qui est transformée en α -amino nitrile par l'addition de l'acide cyanidrique catalysée par le complexe de zirconium chiral. Le groupement phénol est ensuite méthylé, l'éther silylé déprotégé et l'alcool résultant est transformé en groupement partant. Ce dernier est déplacé par l'amine secondaire de façon à former le cycle de pipéridine. Le (*R*)-pipécolate de méthyle est isolé après hydrolyse du nitrile et déprotection en conditions oxydantes de l'aniline. D'autres synthèses de l'acide *L*-pipécolique et de dérivés ont été rapportées, mais ne sont pas décrites ici.^{99a}

¹²¹ Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762.

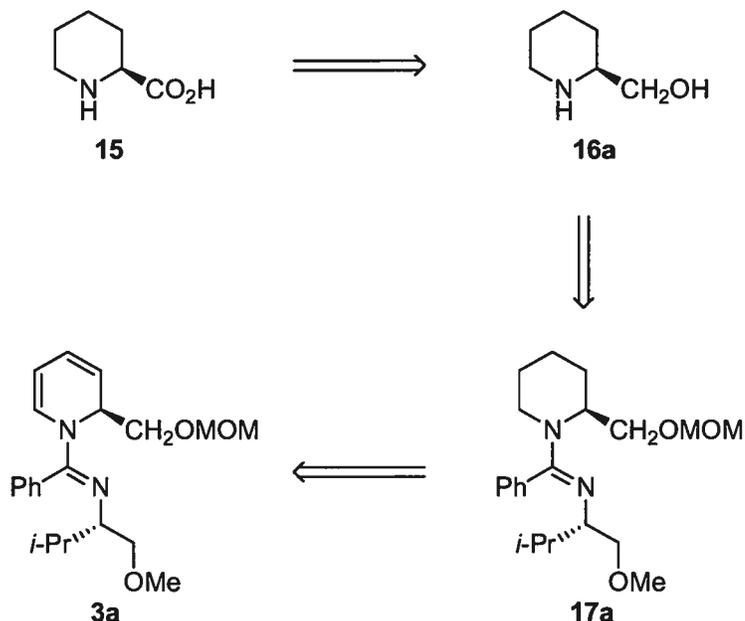
Schéma 45. Synthèse du (*R*)-pipécolate de méthyle par Kobayashi *et al.*

2.5 Synthèse de l'acide L-pipécolique

Comme discuté à la section précédente, plusieurs voies de synthèse existent pour synthétiser l'acide L-pipécolique. Ce produit est même commercial: 656\$/g chez Aldrich, 1290\$/g pour l'énantiomère-D. Néanmoins, nous avons voulu le synthétiser à partir d'intermédiaires 1,2-dihydropyridines 2-substituées. La première voie de synthèse explorée afin de synthétiser l'acide L-pipécolique (**15**) est illustrée au **Schéma 46**. L'acide aminé **15** serait obtenu par oxydation du (*S*)-2-pipéridineméthanol (**16a**). Cet aminoalcool a déjà été utilisé dans la synthèse de l'acide L-pipécolique.¹⁰¹ Le produit **16a** proviendrait de la pipéridine 2-substituée

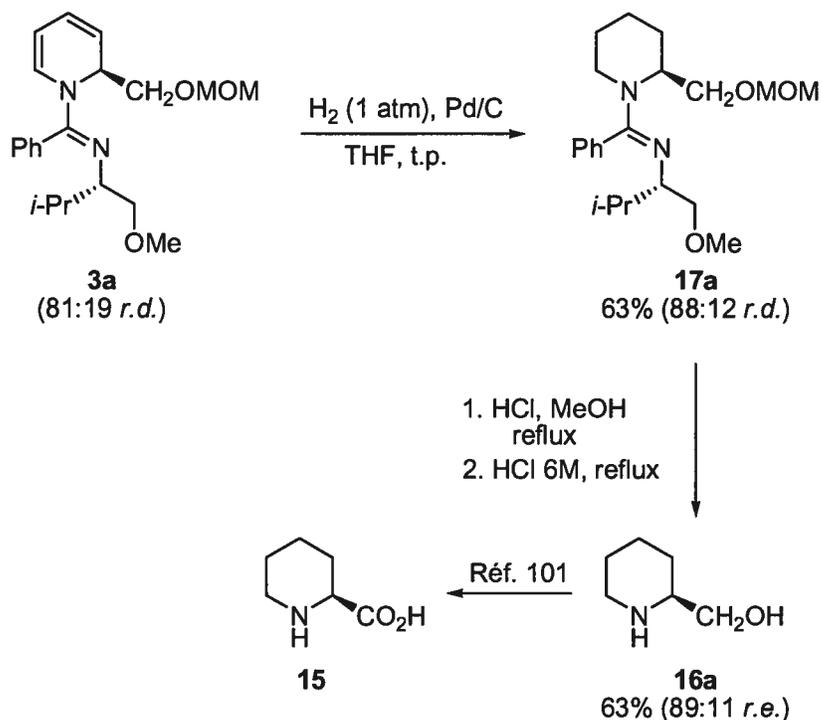
17a, qui serait obtenue par hydrogénation de la dihydropyridine **3a**. La synthèse de **3a** a été discutée à la section 2.2.

Schéma 46. Rétrosynthèse de l'acide L-pipécolique à partir de la dihydropyridine **3a**



La dihydropyridine **3a** (81:19 *r.d.*) est transformée en pipéridine substituée à la position 2 par un groupement CH_2OMOM (**17a**) par hydrogénation catalytique (**Schéma 47**). La pipéridine attendue est obtenue avec un rendement modeste (63%) et un enrichissement du rapport diastéréoisomérique est observé (88:12 *r.d.*). Le THF a été utilisé comme solvant d'hydrogénation, car une étude préliminaire sur un substrat achiral a montré que la pureté du produit brut obtenu était supérieure par rapport à l'acétonitrile, le chloroforme, le méthanol et le benzène. Le groupement protecteur MOM et l'auxiliaire chiral sont ensuite clivés simultanément en milieu acide avec un rendement global de 63%. La pureté optique a été déterminée par GC chiral du dérivé bistrifluoroacétate. Ceci confirme donc les rapports diastéréoisomériques observés pour les produits **17a** et **3a**. La synthèse formelle de l'acide L-pipécolique est ainsi réalisée, l'intermédiaire **16a** ayant été rapporté dans la synthèse de **15**.¹⁰¹

Schéma 47. Synthèse formelle de l'acide L-pipécolique

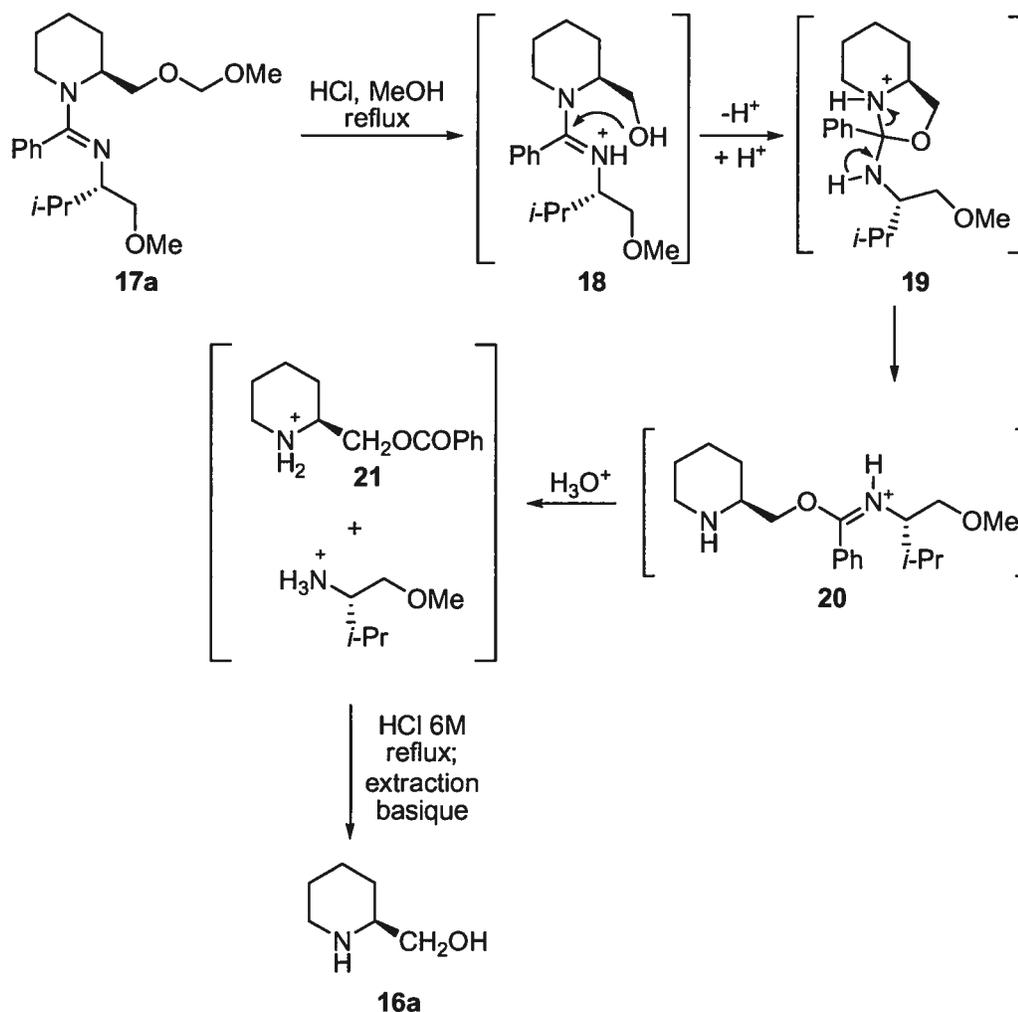


Un mécanisme expliquant l'hydrolyse du groupement protecteur MOM et de l'amidine est postulé au Schéma 48. L'acétal de **17a** est d'abord hydrolysé en alcool primaire **18**.¹²² Cet hydroxyle additionne sur l'amidine protonée, formant l'intermédiaire tétrahédrique **19**. Le bris de cet intermédiaire produit l'imidate **20**, qui est ensuite hydrolysée en benzoate **21**. Celui-ci est ensuite hydrolysé en **16a** selon les conditions rapportées par Kasuga *et al.*¹²³ Le résidu *O*-méthylvalinol n'est pas retrouvé, il est possiblement évaporé lorsque le mélange brut est séché à la pompe mécanique.

¹²² Selon une procédure connue: Auerbach, J.; Weinreb, S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 298.

¹²³ Taguchi, T.; Kasuga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 241.

Schéma 48. Mécanisme postulé de l'hydrolyse de 17a

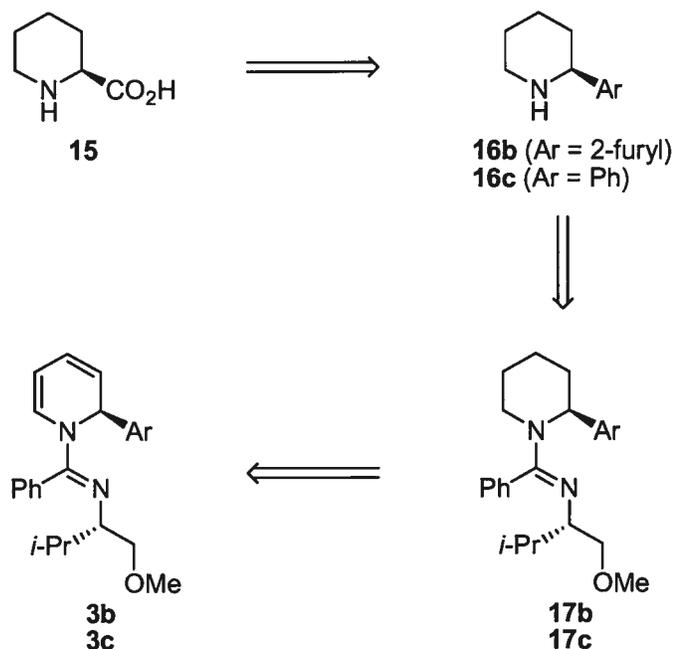


Étant donné la pureté optique insuffisante obtenue pour **16a**, causée par la première étape de la synthèse (formation de **3a**), nous avons exploré une voie alternative afin de synthétiser l'acide L-pipécolique. Celle-ci utilise une 1,2-dihydropyridine ayant un substituant aromatique à la position 2 comme groupement acide carboxylique masqué (Schéma 49). Les pipéridines **16b** ou **16c**, substituées à la position 2 par les groupements 2-furyle et 2-phényle, seraient transformées en **15** par l'oxydation des groupements aromatiques en acide carboxylique.^{124,125} Les

¹²⁴ Pour une revue décrivant l'utilisation du groupement furyle comme intermédiaire de synthèse, voir: Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.

pipéridines **16b** et **16c** seraient obtenues après clivage des amidines sur **17b** et **17c**. Celles-ci proviendraient des dihydropyridines **3b** et **3c**, synthétisées selon la méthode décrite à la section 2.2.

Schéma 49. Rétrosynthèse modifiée de l'acide L-pipécolique



Nous avons d'abord exploré la voie de synthèse utilisant la dihydropyridine **3b** comme produit de départ. Le substituant 2-furyle peut être oxydé par le RuO₂ en présence de NaIO₄,¹²⁶ ou par ozonolyse avec un parachèvement au H₂O₂.¹²⁷ Le produit **3b** est facilement accessible sous forme diastéréoisomériquement pure (>95:5), avec un bon rendement (75%, voir le Tableau 4). Cependant, nous n'avons pu hydrogéner la dihydropyridine **3b** en pipéridine **17b**, seule la tétrahydropyridine **22b** a pu être isolée (79% rdt après 2 heures de réaction, **Schéma 50**). D'autres solvants d'hydrogénation comme le THF, le méthanol, l'acétate d'éthyle et le DMF

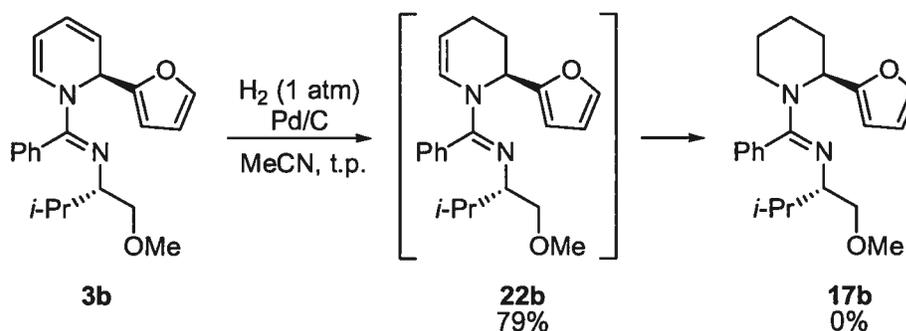
¹²⁵ Pour la synthèse d'acides aminés à partir d'amines α -phénylées, voir: (a) Tverezovsky, V. V.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G. *Tetrahedron* **1997**, *43*, 14773. (b) Shioiri, T.; Matsuura, F.; Hamada, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2151.

¹²⁶ (a) Danishefsky, S. J.; Pearson, W. H.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1280. (b) Mukaiyama, T.; Tsuzuki, R.; Kato, J. *Chem. Lett* **1985**, 837.

¹²⁷ Akita, H.; Koshiji, H.; Furuichi, A.; Horikoshi, K.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1242.

ont été testés à la température ambiante ou à reflux. L'hydrogénation sur palladium avec le formate d'ammonium n'a pas permis l'isolation de la pipéridine, seuls des produits de décomposition non identifiés ont été obtenus. La réduction de **3b** avec le NaBH_4 dans l'éthanol, avec le NaBH_3CN , le Et_3SiH et le PhMeSiH_2 en présence de TFA n'a pas eu lieu, seul le produit de départ a été observé. Les mêmes conditions testées sur la tétrahydropyridine **22b** ont donné les mêmes résultats. La synthèse de tétrahydropyridines **22** sera discutée ultérieurement (section 5.4.2). Il est possible que le problème de l'hydrogénation de **22b** en **17b** soit l'ouverture du cycle de pipéridine, i.e. une hydrogénéolyse du lien *N*-C(furyl) ou l'hydrogénation compétitive du furane (le LCMS montre un ion correspondant à la surhydrogénation de **17b**), mais aucun produit identifiable n'a pu être isolé dans tous les cas.

Schéma 50. Hydrogénation de la dihydropyridine **3b**



Nous avons donc décidé d'utiliser la 1,2-dihydropyridine **3c** substituée par un groupement phényle à la position 2. Nous avons privilégié **3c**, ayant un groupement méthoxy sur l'auxiliaire chiral à **3d**, comportant un groupement benzyloxy. En effet, au moment de ces travaux, la méthode de préparation de **3d** n'était pas optimisée et nous avons de la difficulté à reproduire le rendement de la réaction. La méthode d'hydrogénation-déprotection de l'auxiliaire chiral de la pipéridine dérivée de **3d**, appliquée à la synthèse de la coniine (**Schéma 23**), posait les mêmes problèmes.

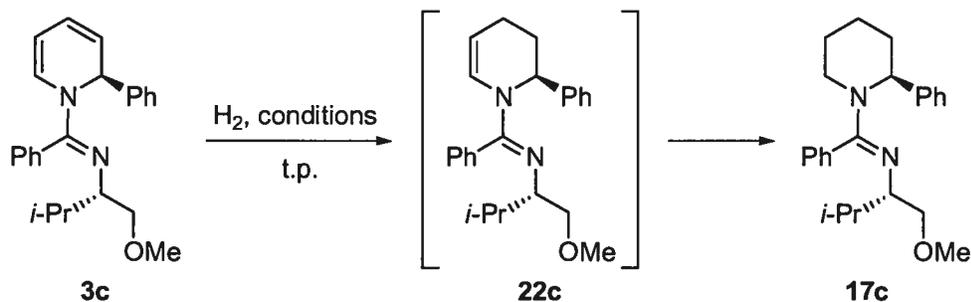
Le carbone benzylique adjacent à l'azote de **3c** est moins enrichi électroniquement que le dérivé substitué par le furane, ce qui peut minimiser l'hydrogénéolyse postulée précédemment. Le groupement phényle est aussi oxydable

en acide carboxylique, par les conditions d'oxydations de Sharpless.^{128,129} L'hydrogénation de **3c** fut d'abord tentée dans l'acétonitrile. La réaction procède partiellement et un mélange **22c:17c** est obtenu après 5 jours de réaction (**Tableau 10**, entrée 1). L'hydrogénation conduite dans le méthanol produit la pipéridine **17c** avec un bon rendement (80%). Cependant, le temps de réaction est trop long (9.5 jours, entrée 2). Lorsque le catalyseur de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2$) dans le méthanol est utilisé, un résultat similaire est obtenu (77% rdt après 8.5 jours, entrée 3). Nous avons postulé que la basicité du produit formé pouvait empoisonner le catalyseur de palladium. L'hydrogénation fut donc tentée dans un mélange de TFA et de méthanol (entrée 4). La réaction prend quand même trois jours à compléter et le rendement était modeste (54%). Finalement, des conditions similaires à l'entrée 2 (Pd/C, MeOH), sous haute pression d'hydrogène (300 psi), ont permis la synthèse de **17c** avec un temps de réaction raisonnable, soit de 2 jours (80% rdt, entrée 5).

¹²⁸ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.

¹²⁹ Pour la synthèse des différents stéréoisomères de l'acide 4-hydroxypipécolique par l'oxydation d'un groupement phényle en acide carboxylique, voir: (a) Haddad, M.; Larchevêque, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 4231. (b) Davis, F. A.; Fang, T.; Chao, B.; Burns, D. M. *Synthesis* **2000**, 2106. Pour des dérivés 4-substitués racémiques, voir: (c) Nazih, A.; Schneider, M.-R.; Mann, A. *Synlett* **1998**, 1337.

Tableau 10. Hydrogénation de la dihydropyridine 3c



Entrée	Catalyseur, mol%	Solvant	Pression	Temps (h) ^a	Rdt 17c (%)
1	10% Pd/C, 3,4	MeCN	1 atm	120 (5j)	64 (+12% 22c)
2	10% Pd/C, 4,3	MeOH	1 atm	230 (9.5j)	80
3	Pd(OH) ₂ , 4,0	MeOH	1 atm	205 (8.5j)	77
4	10% Pd/C, 15	1:1 MeOH:TFA	1 atm	72 (3j)	54
5	10% Pd/C, 3,3	MeOH	300 psi (20 atm)	50 (2j)	80

^a Nombre de jours entre parenthèses.

Ayant la pipéridine **17c** contenant un groupement oxydable à la position 2, nous avons effectué la synthèse de l'acide L-pipécolique (**15**) et du (*S*)-*N*-trifluoroacétyl-pipécolate de méthyle (**25**, Schéma 51). La réduction de l'auxiliaire chiral amidine en amines secondaires a lieu rapidement (1.5 heures) lorsque le réactif AlH₃ (alane (ou hydrure d'aluminium), préformé par le mélange de LAH et de AlCl₃)¹³⁰ est utilisé.^{131,132} La (*S*)-2-phénylpipéridine (**16c**)¹³³ est obtenue avec les

¹³⁰ Préparé selon la procédure suivante: Finholt, A. E.; Bond, A. C., Jr.; Schlessinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1199.

¹³¹ Pour des études détaillées de la réactivité de l'alane ainsi que des exemples de réduction d'amides tertiaires et de nitriles en amines, voir: (a) Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464. (b) Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927.

¹³² (a) Pour un exemple de réduction d'une lactame en amine cyclique et d'un carbamate de méthyle en méthylamine, voir: Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283. Pour un exemple de réduction de lactame α,β-insaturée en amine cyclique allylique, voir: (b) Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6999. (c) Santos, L. S.; Pilli, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 982.

résidus de l'auxiliaire chiral réduit, soit les amines benzylées **23a** et **23b**. Cette réaction est une modification de la réduction d'amidines par Yamamoto *et al.*, qui utilise le DIBAL-H comme agent réducteur.¹³⁴ Ces conditions ont été testées et 4 équivalents de DIBAL-H dans le toluène à reflux pendant 4 heures étaient nécessaires à la complétion de la réaction (85% rdt sur deux étapes après protection avec TFAA). Le réducteur AlH₃ est beaucoup plus réactif et pratique à mettre en œuvre, comparé au DIBAL-H à 110 °C. Les résidus **23a** et **23b** sont séparés de **16c** par chromatographie. Cette réduction efficace de l'amidine en pipéridine par AlH₃ sera également utilisée dans les chapitres suivants.¹³⁵

La pipéridine **16c** est facilement protégée en trifluoroacétamide (**24**, 96% rdt)¹³⁶ et le produit obtenu est utilisé dans l'oxydation du groupement phényle en acide carboxylique (Schéma 51). Cette oxydation nécessite cependant un long temps de réaction (48 heures) et le produit doit être resoumis aux mêmes conditions (avec une quantité d'oxydant réduite selon la conversion). Néanmoins, un rendement acceptable du *N*-trifluoroacétyl-pipécolate de méthyle (62% rdt de **25**) est obtenu, dont la pureté optique est supérieure à 98% *e.e.* (déterminé par GC (colonne GTA)).

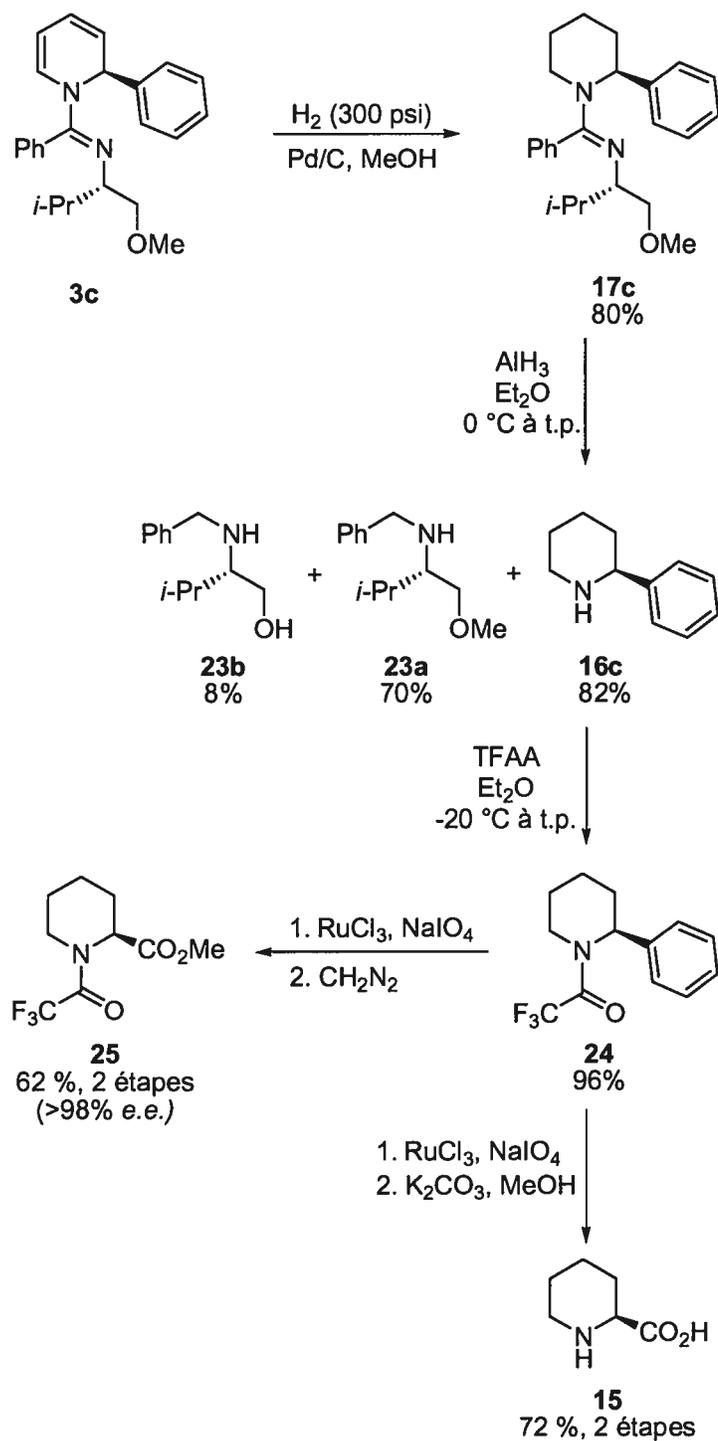
¹³³ Pour des synthèses antérieures de **16c** et de son énantiomère, voir: (a) Vetuschi, C.; Ottolino, A.; Tortorella, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 935. (b) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749. (c) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952. (d) Poerwono, H.; Higashiyama, K.; Yamauchi, T.; Takahashi, H. *Heterocycles* **1997**, *46*, 385. (e) Davis, F.; A.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1041.

¹³⁴ Yamamoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4186.

¹³⁵ Pour des revues sur les amidines, voir: (a) Amagat, P.; Brun, P.; Bruylants, P.; Morel, A. dans *Traité de chimie organique*, Grignard, V.; Dupont, G.; Baud, P., Eds.; Masson & cie: Paris, 1941, tome 13, p. 868. (b) *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: London, New York, Sydney, Toronto, 1975. (c) Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1983**, *52*, 669. (d) *The Chemistry of Amidines and Imidates, Vol. 2*, Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley & Sons: Chinchester, New York, Brisbane, Toronto, Singapour, 1991. (e) Dunn, P. J. dans *Comprehensive Organic Functional Group Transformations, 1st edition*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W., Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, 1995, Vol. 5, p. 743.

¹³⁶ Selon la procédure suivante: Hill, R. K.; Prakash, S. R.; Zydowsky, T. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1666.

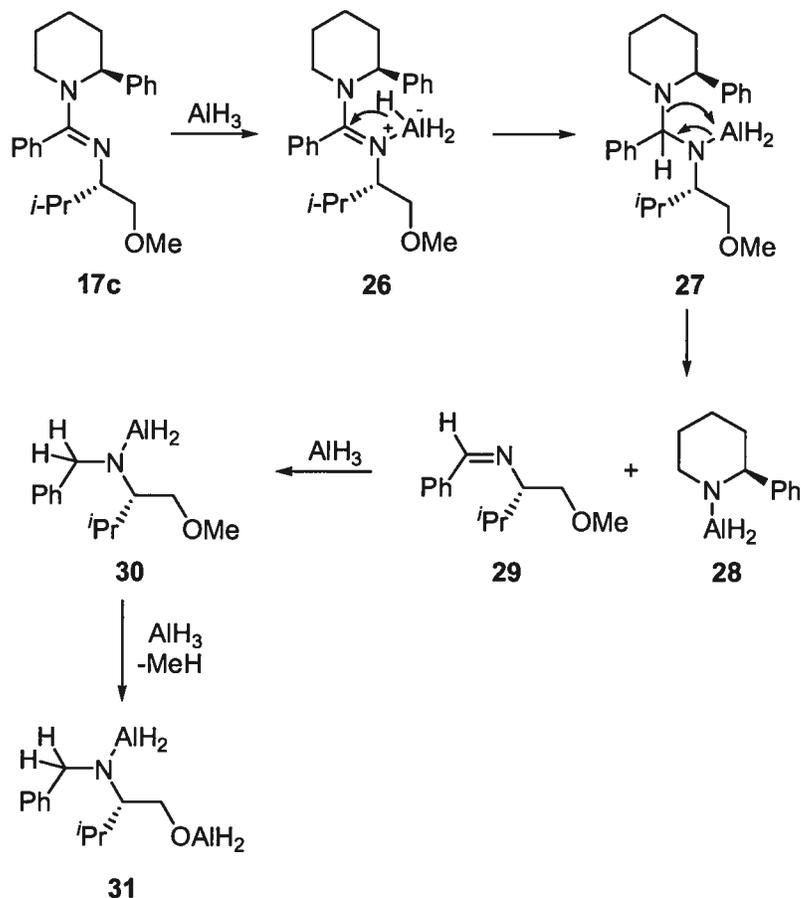
Lors de la caractérisation de cette huile, nous avons noté qu'elle est plus volatile que nous l'avions anticipé. Par exemple, le produit est complètement évaporé après deux jours sur la pompe mécanique (dans le but d'obtenir l'analyse élémentaire). Nous avons alors effectué la transformation du phényle en acide carboxylique, suivi de la déprotection du trifluoroacétamide (K_2CO_3 , MeOH). Un rendement supérieur est obtenu après purification sur colonne échangeuse d'ions (DOWEX 50WX8-200). L'acide L-pipécolique (**15**) est ainsi obtenu avec un rendement de 72% sur deux étapes.

Schéma 51. Synthèse de l'acide L-pipécolique et du dérivé *N,O*-protégé

La formation du m\u00e9lange des trois amines secondaires **16c**, **23a** et **23b** par la r\u00e9duction avec AlH_3 est d\u00e9taill\u00e9e au **Sch\u00e9ma 52**. La complexation de l'amidine avec l'alane produit l'interm\u00e9diaire **26**, rendant ainsi l'amidine plus \u00e9lectrophile et

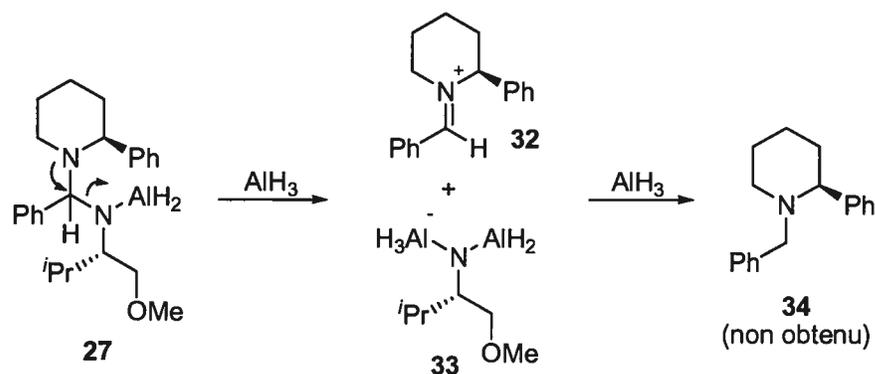
l'hydrure plus réducteur. Son transfert réduit l'amidine en amina **27**, qui est clivé en amidure d'aluminium **28** et en imine **29**. La réduction de cette dernière produit **30**, où le groupement méthyle peut être réduit en méthane de façon intra- ou intermoléculaire, de façon à former **31**. Le parachèvement aqueux de **28**, **30** et **31** mène aux amines secondaires **16c**, **23a** et **23b** respectivement.

Schéma 52. Mécanisme de réduction de **17c** avec AlH_3



L'absence de pipéridine benzylée **34** (Schéma 53) montre que le bris de **27** a lieu de façon à former **28** et **29** et non le mélange d'iminium **32** et d'amine dianionique **33**.

Schéma 53. Bris alternatif de l'intermédiaire tétrahédrique 27 non observé



En conclusion, l'acide L-pipécolique a été synthétisé avec un rendement global de 45% pour les cinq étapes montrées. Le rendement est de 30% si on ajoute la formation de la dihydropyridine 3c (89%) et de l'amide chiral 1a (75%, 2 étapes), pour huit étapes au total à partir de produits commerciaux. Le substituant phényle à la position 2 de la dihydropyridine 3c est utilisé comme groupement acide carboxylique masqué. L'hydrogénation de 3c en pipéridine 17c a été optimisée et l'auxiliaire chiral amidine a été réduit avec l'alane au lieu du DIBAL-H, qui est moins réactif et plus coûteux.

Chapitre 3

Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées et de pipéridines *cis*-2,3-disubstituées

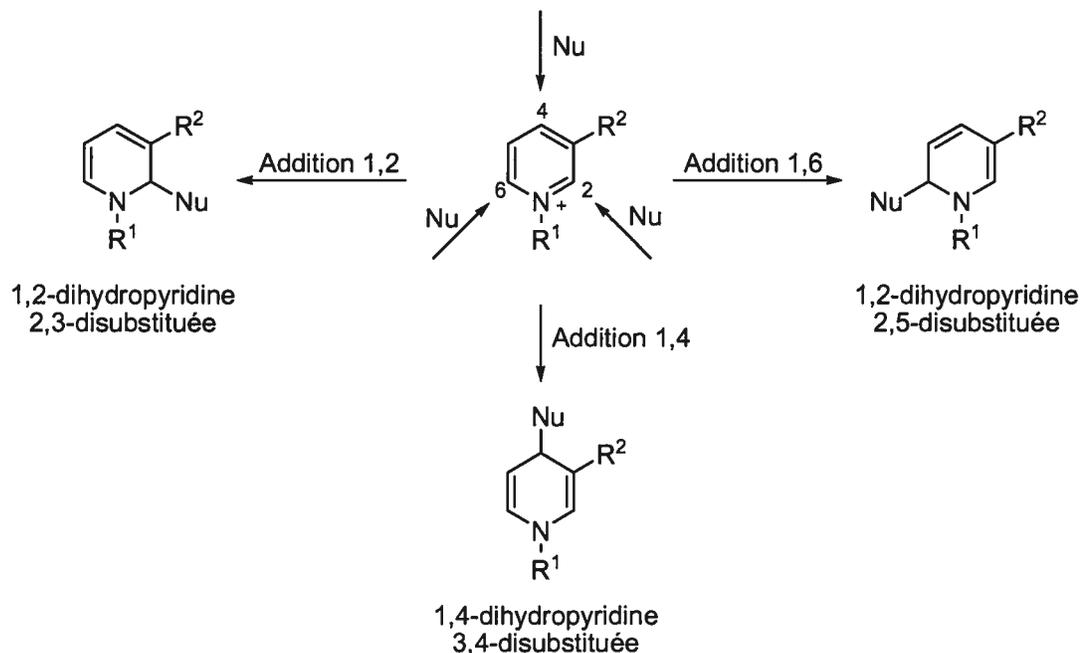
Dans ce chapitre, nous discuterons de l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium substitués en position 3, puis de l'oxydation des 1,2-dihydropyridines en pyridines 2,3-disubstituées. À la suite de ces travaux, nous détaillerons une application de cette méthodologie à la synthèse d'une pipéridine *cis*-2,3-disubstituée, le L-733,061. Quelques exemples d'addition nucléophile sur d'autres sels de pyridinium substitués seront aussi inclus à la fin de ce chapitre.

3.1 Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées

3.1.1 Précédents d'addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués

L'addition d'un nucléophile à un sel de pyridinium 3-substitué peut mener à la formation de trois dihydropyridines différentes (**Figure 13**). L'addition à la position 2 produit une 1,2-dihydropyridine 2,3-disubstituée, alors que l'attaque à la position 6 produit une 1,2-dihydropyridine 2,5-disubstituée. Dans le cas d'une addition à la position 4, une 1,4-dihydropyridine 3,4-disubstituée est obtenue. La nature et la taille du groupe à la position 3 (R^2) ainsi que celle du nucléophile (Nu), le solvant et la température sont les facteurs principaux qui influenceront le rapport de ces trois produits. La très grande majorité des additions nucléophiles aux sels de pyridinium 3-substitués ont été rapportées sur des sels de *N*-acylpyridinium ($R^1 =$ acyle ou carbamoyle).

Figure 13. Dihydropyridines issues de l'addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués

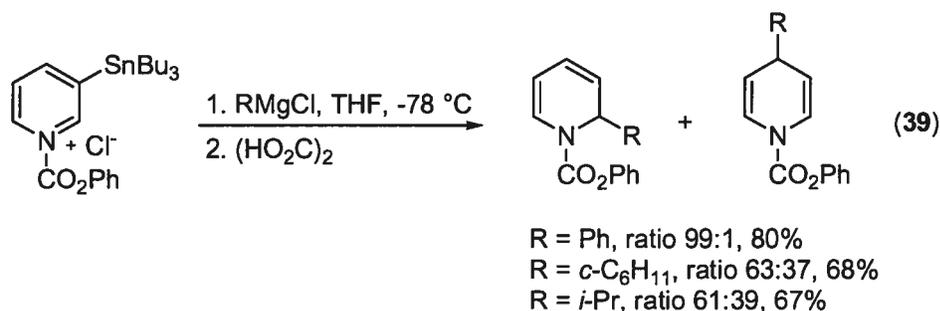


Le groupe de Comins a considérablement étudié l'addition de nucléophiles aux sels de pyridinium 3-substitués. Nous avons vu à la section 1.2.7.2 que l'addition d'organomagnésiens à un sel de *N*-acylpyridinium chiral substitué à la position 3 par un groupement triisopropylstannyle procède à la position 6 exclusivement. Ceci avait été étudié auparavant sur des sels de *N*-acylpyridinium achiraux substitués à la position 3 par des groupements tributylstannyles, tricyclohexylstannyles¹³⁷ et triisopropylsilyles.¹³⁸ Les résultats d'addition au sel de 3-tributylstannylpyridinium sont illustrés à l'Équation 39. L'addition a lieu aux positions 2, 4 et 6 et les dihydropyridines obtenues sont protodéstannylées avec l'acide oxalique, menant aux 1,2 et 1,4-dihydropyridines. Les 1,2-dihydropyridines obtenues proviennent ainsi du mélange d'addition aux positions 2 et 6. Bien que l'addition du chlorure de phénylmagnésium procède avec un excellent régiocontrôle (99:1), l'addition d'alkylmagnésiens donne de mauvaises régiosélectivités (*c*-C₆H₁₁MgCl, 63:37; *i*-

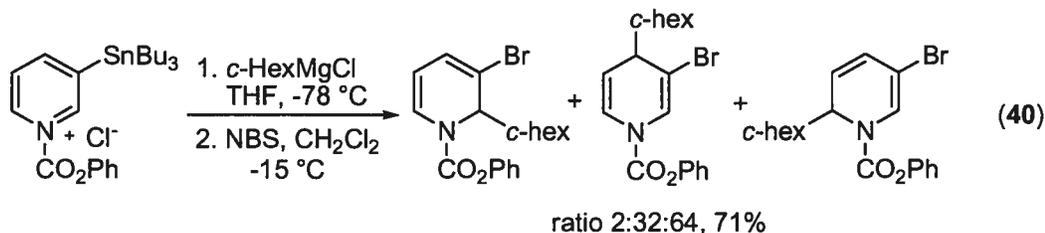
¹³⁷ Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1987.

¹³⁸ Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 292.

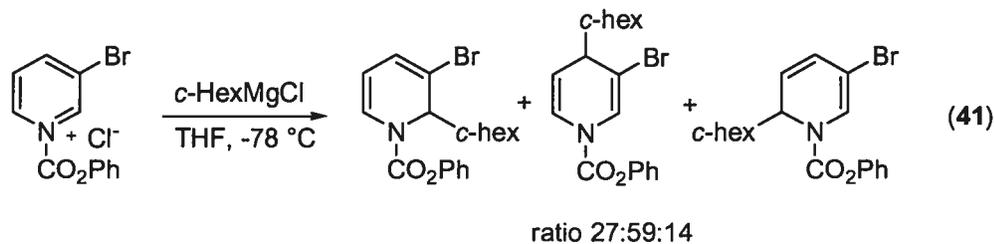
PrMgCl, 61:39). Les rendements isolés sont meilleurs lorsque le PhMgCl est ajouté (80%) par rapport aux réactifs de Grignards α -branchés (67-68%).



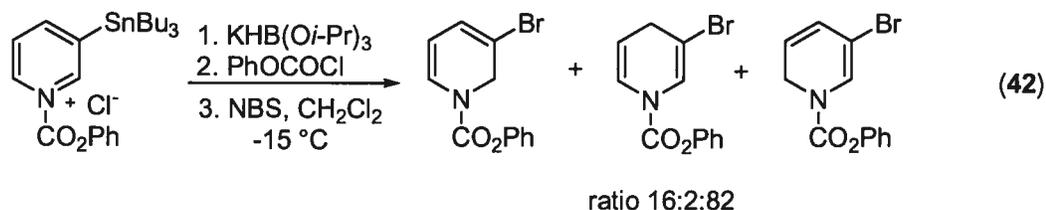
Le vrai rapport d'addition aux positions 2, 4 et 6 des produits d'addition du *c*-hexMgCl a été déterminé après bromodéstannylation du mélange de produits. Le ratio d'addition aux positions 2, 4 et 6 est de 2:32:64, respectivement, avec un rendement combiné de 71% pour les 2 étapes (Équation 40). Le groupement tributylstannyle bloque presque complètement l'addition à la position 2, mais pas la position 4. L'inefficacité du groupement trialkylstannyle à projeter l'encombrement stérique à la position 4 serait dû à la longueur du lien carbone-étain (2.14 Å).



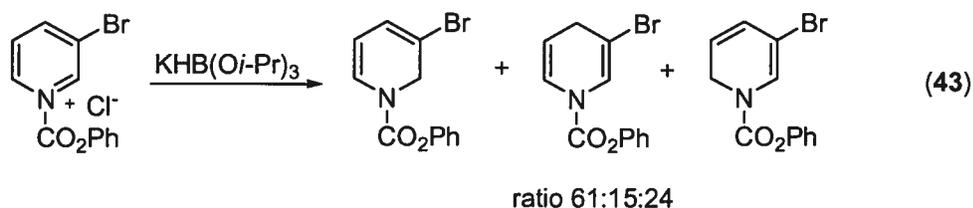
À titre de comparaison, le ratio d'addition du *c*-hexMgCl sur le sel de 3-bromopyridinium aux positions 2, 4 et 6 sont de 27:59:14 respectivement (rendement non décrit, Équation 41).



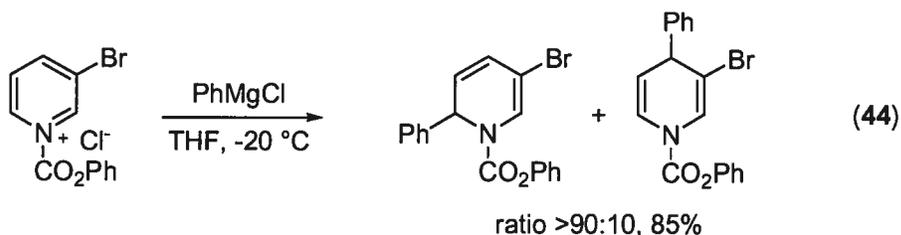
L'addition d'un hydrure (le triisopropoxyborohydrure de potassium) suivi de la bromodéstannylation mène à un mélange des produits d'addition aux positions 2, 4 et 6 avec un ratio de 16:2:82 (rendement non décrit, Équation 42).



L'addition du même hydrure sur le sel de 3-bromopyridinium produit un mélange favorisant cette fois l'addition à la position 2. Le ratio d'addition aux positions 2, 4 et 6 est de 61:15:24, respectivement. Cependant, le rendement n'est pas indiqué (Équation 43).



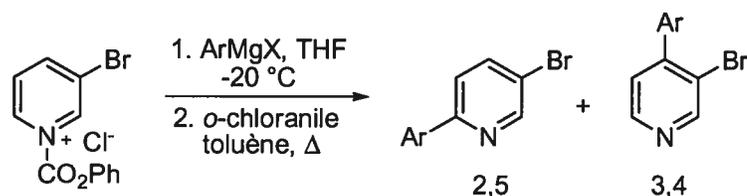
L'addition d'arylmagnésiens au le sel de *N*-acyl-3-bromopyridinium a lieu majoritairement à la position 6.¹³⁹ L'addition à la position 2 n'est pas observée. Un bon rendement de la 1,6-dihydropyridine est obtenu lors de l'addition du PhMgCl et le ratio d'addition aux positions 6 et 4 est >90:10 respectivement (Équation 44).



Lorsque ce mélange est oxydé avec l'*o*-chloranile (tétrachloro-1,2-benzoquinone), la pyridine 2,5-disubstituée est isolée avec un rendement de 52%. L'isomère 3,4-disubstitué est obtenu avec un rendement de 9% (Tableau 11, entrée 1). D'autres arylmagnésiens substitués en *para* (entrées 2 et 3) et en *mé*ta (entrée 6)

additionnent aussi préférentiellement en position 6. Cependant la substitution des arylmagnésiens en *ortho* augmente la proportion de l'addition à la position 4 du sel de pyridinium (entrées 4 et 5). Encore une fois, l'ajout d'une quantité catalytique d'un sel de cuivre (CuI, 5 mol%) au nucléophile mène à la formation quasi exclusive de la 1,4-dihydropyridine (addition à la position 4).

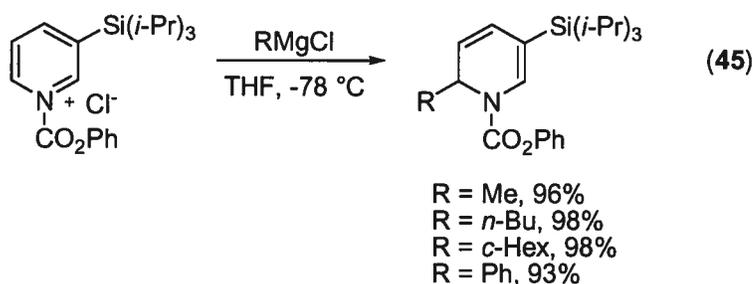
Tableau 11. Résultats d'addition nucléophile au sel de 3-bromopyridinium et d'oxydation en pyridines disubstituées



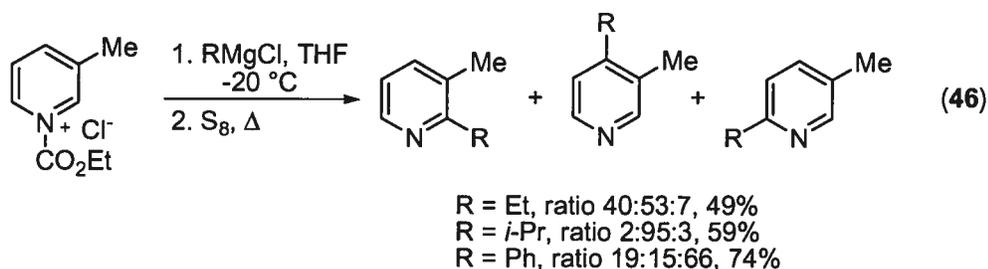
Entrée	ArMgX	Rdt 2,5 (%)	Rdt 3,4 (%)
1	PhMgCl	52	9
2	4-(Cl)C ₆ H ₄ MgBr	48	5
3	4-(MeO)C ₆ H ₄ MgBr	48	11
4	2-(Me)C ₆ H ₄ MgBr	28	20
5	1-napthylMgBr	29	24
6	2-napthylMgBr	49	9

Le remplacement du groupement tributylstannyle par le triisopropylsilyle sur la pyridine 3-substituée permet d'améliorer la régiosélectivité d'addition d'organomagnésiens à la position 6 (Équation 45).¹³⁸ Une addition régiospécifique à la position 6 est observée, en plus d'obtenir d'excellents rendements de 1,6-dihydropyridines. Même les organomagnésiens contenant de longues chaînes alkyles (*n*-BuMgCl) ou des chaînes branchées en α (*c*-hexMgCl) additionnent de façon totalement régiospécifique.

¹³⁹ Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1239.



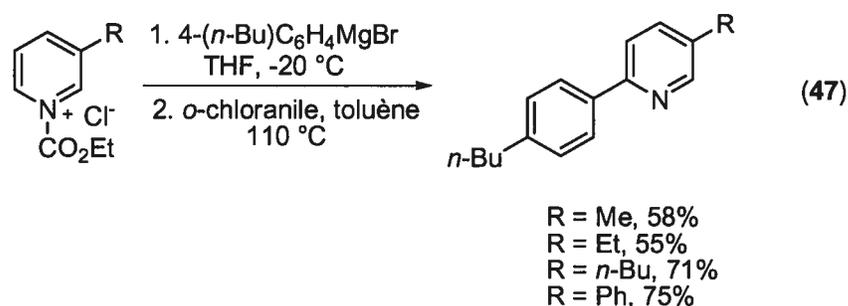
L'addition de réactifs de Grignard sur un sel de *N*-acyl-3-picolinium mène à un mélange des trois produits d'addition (1,2-, 1,4- et 1,6-dihydropyridines).¹⁴⁰ Ce mélange est ensuite oxydé par le soufre en pyridines disubstituées (Équation 46). L'addition de chlorure d'éthylmagnésium donne principalement les pyridines 2,3- et 3,4-disubstituées, issues de l'addition aux positions 2 et 4 du sel de 3-picolinium. L'addition à la position 6 est marginale (7%). L'addition de chlorure d'isopropylmagnésium donne presque exclusivement la pyridine 3,4-disubstituée, résultant de l'attaque en position 4. Cependant, l'ajout du chlorure de phénylmagnésium donne majoritairement le produit d'addition à la position 6, avec des quantités non négligeables d'addition aux positions 2 et 4. Lorsqu'une quantité catalytique de cuivre est présente lors de l'addition (CuI, 5 mol%), le produit d'addition à la position 4 est isolé quasi exclusivement dans tous les cas (régiosélectivité > 92%).¹⁴¹



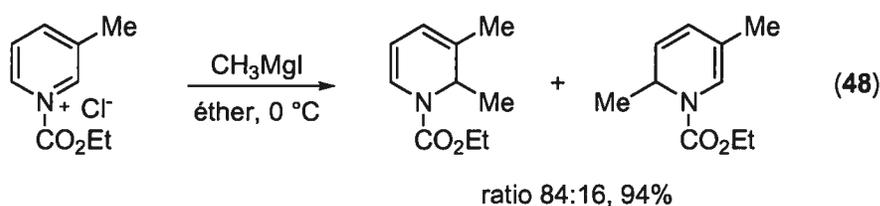
¹⁴⁰ Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.

¹⁴¹ Pour d'autres exemples de synthèse de 1,4-dihydropyridines par l'ajout d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 3-substitués en présence d'une quantité catalytique de cuivre, voir: (a) Comins, D. L.; Stroud, E. D. *Heterocycles* **1986**, *24*, 3199. (b) Comins, D. L.; Stroud, E. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1419. (c) Comins, D. L.; Smith, R. K.; Stroud, E. D. *Heterocycles* **1984**, *22*, 339. (d) Shiao, M.-J.; Chia, W.-L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 401. Pour des exemples stœchiométriques, voir: (e) Akiba, K.-Y.; Iseki, Y.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1984**, *57*, 1994.

L'addition du chlorure de phénylmagnésium montrée à l'Équation 46, où le produit d'addition à la position 6 est majoritaire, mais pas unique, a été reprise par Chia *et al.*¹⁴² Un nucléophile légèrement différent est utilisé (bromure de 4-*n*-butylphénylmagnésium) et l'addition est rapportée pour avoir lieu à la position 6 seulement (Équation 47).¹⁴³ Les sels de pyridinium dérivés de la 3-picoline et des pyridines substituées à la position 3 par des groupements éthyles, *n*-butyles et phényles sont rapportés. Les dihydropyridines obtenues sont par la suite oxydées en pyridines 2,5-disubstituées avec l'*o*-chloranile avec de bons rendements pour les 2 étapes.



En revanche, l'addition d'iodure de méthylmagnésium au sel de *N*-acyl-3-picolinium a lieu aux positions 2 et 6, dans un ratio de 84:16 respectivement (Équation 48).¹⁴⁴ Le ratio d'isomères est déterminé après la réaction de Diels-Alder avec le *N*-phénylmaléimide.



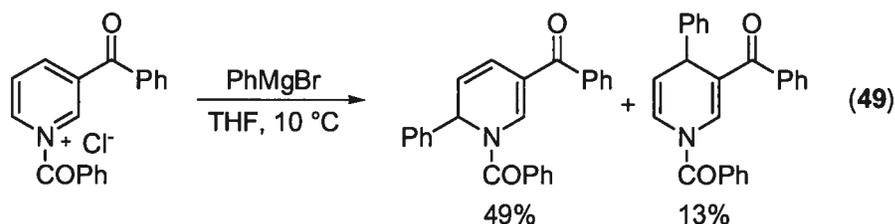
Losrque le sel de pyridinium est substitué à la position 3 par un groupement électroattracteur, l'addition du nucléophile a lieu aux positions 6 et 4. Par exemple, le

¹⁴² Chia, W.-L.; Shen, S.-W.; Lin, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2177.

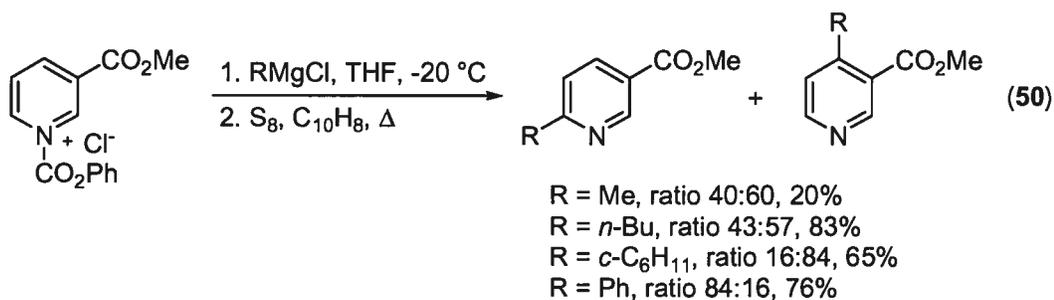
¹⁴³ L'addition de ArMgBr au sel de *N*-carbophénoxy-3,4-lutidinium (3,4-diméthylpyridinium) a aussi lieu principalement à la position 6. Voir: Lyle, R. E.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3250.

¹⁴⁴ Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T.; Lee, Y. B.; Szczepanski, S. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 131.

produit majoritaire d'addition du PhMgBr est la 1,6-dihydropyridine, dans un ratio d'environ 80:20 par rapport à la 1,4-dihydropyridine (Équation 49).¹⁴⁵ Environ 15% du produit d'addition du phényle sur la cétone est aussi isolé (diphényl-3-pyrididylcarbinol).



Le ratio d'addition du PhMgCl sur le sel de pyridinium possédant un groupement ester en position 3 génère aussi un mélange de 1,4- et 1,6-dihydropyridines (Équation 50).¹⁴⁶ Le ratio est semblable à celui observé sur le sel de pyridinium substitué en 3 par le groupement phénylcétone (voir l'Équation 49). La distribution des produits est déterminée après l'oxydation au soufre. L'addition de chaînes alkyles au sel de pyridinium préparé à partir du nicotinate de méthyle a lieu de façon majoritaire à la position 4, surtout lorsque le réactif de Grignard est α -branché.



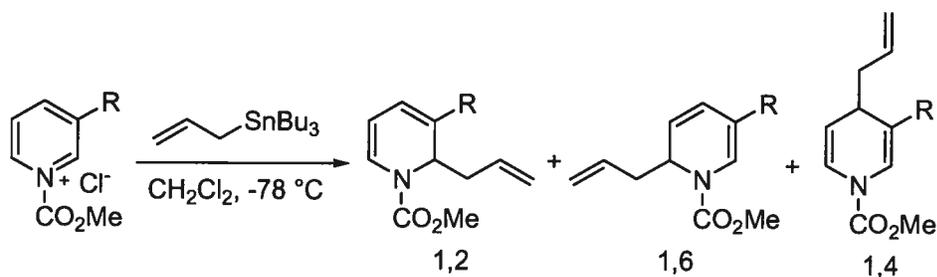
Le groupe de Yamaguchi a considérablement étudié l'addition d'organostannanes sur des sels de *N*-acylpyridinium substitués. Plusieurs sels de pyridinium 3-substitués ont été traités avec l'allyltributylétain et les 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées ont été produites avec de très bonnes

¹⁴⁵ Lyle, R. E.; Marshall, J. L.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1015.

¹⁴⁶ Comins, D. L.; Stroud, E. D.; Herrick, J. J. *Heterocycles* **1984**, *22*, 151.

régiosélectivités (**Tableau 12**).¹⁴⁷ L'addition sur le sel de 3-picolinium a lieu majoritairement à la position 2 contre la position 6 (ratio de 75:25, entrée 1) et le ratio d'addition α à l'azote par rapport à l'addition 1,4 est de 89:11. Lorsque le substituant en 3 est un halogène ou un groupement acétoxy, seuls les produits d'addition aux positions 2 et 4 sont observés dans un ratio de 91:9 à 94:6 (entrées 2 à 4). L'addition de l'allyltributylétain sur le sel de 3-formylpyridinium (entrée 5) produit des résultats similaires au sel de 3-picolinium. Ceci contraste avec les résultats montrés aux Équations 49 et 50, où l'addition de réactifs de Grignard a lieu principalement aux positions 4 et 6. Il est à noter que l'allyltriméthylsilane n'additionne pas sur le sel de pyridinium.¹⁴⁸

Tableau 12. Addition d'allyltributylétain sur des pyridinium 3-substitués par Yamagushi *et al.*



Entrée	R	1,2:1,6	(1,2+1,6):1,4	Rdt (%)
1	Me ^a	75:25	89:11	74
2	Cl	100:0	93:7	87
3	Br	100:0	94:6	87
4	OAc	100:0	91:9	91
5	CHO	76:24	86:14	86

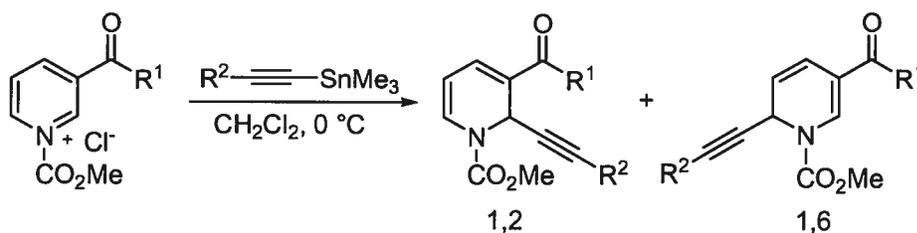
^a Réaction effectuée à 0 °C.

¹⁴⁷ (a) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507. (b) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287.

¹⁴⁸ Pour un exemple d'application en synthèse totale, voir: (a) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059. (b) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382.

L'addition d'alcynyltriméthylétains sur les sels de *N*-acylpyridinium substitués à la position 3 par un groupement électroattracteur procède de manière hautement régiosélective pour mener aux 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées (**Tableau 13**).¹⁴⁹ Les régiosélectivités d'addition aux positions 2 et 6 sont supérieures à 80:20 dans tous les cas et aucune addition à la position 4 n'est rapportée. La complexation du carbonyle à l'étain est invoquée pour expliquer cette régiosélectivité d'addition à la position 2. Ceci est en accord avec le résultat d'addition de l'allyltributylétain à la position 2 du sel de 3-formylpyridinium (**Tableau 12**, entrée 5). L'addition du bis(tributylstannyl)acétylène sur les sels de pyridinium 3-substitués, rapportée par Ohsawa *et al.*, produit des résultats similaires.¹⁵⁰

Tableau 13. Addition d'alcynylstannanes sur des sels de pyridinium 3-substitués



Entrée	R ¹	R ²	1,2:1,6	Rdt (%)
1	H	<i>n</i> -Bu	93:7	60
2	Me	<i>n</i> -Bu	95:5	63
3	OMe	<i>n</i> -Bu	86:14	51
4	OMe	<i>n</i> -Hex	80:20	66
5	H	(CH ₂) ₂ OBn	90:10	55
6	Me	(CH ₂) ₂ OBn	86:14	63

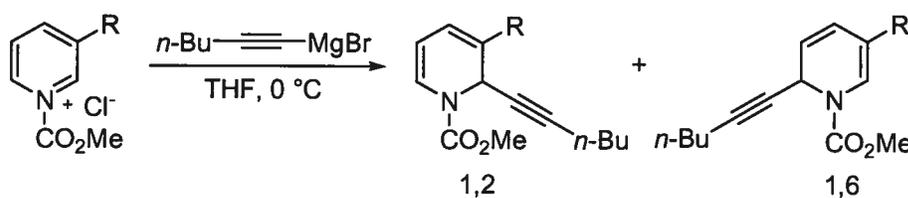
L'addition du bromure de 1-hexynylmagnésium à des sels de pyridinium 3-substitués est illustré à titre de comparaison (**Tableau 14**).¹⁴⁹ L'addition au sel de 3-picolinium produit majoritairement la 1,2-dihydropyridine (entrée 1). Le ratio d'addition aux position 2 et 6 (91:9) est légèrement supérieur à celui obtenu après la

¹⁴⁹ Yamaguchi, R.; Hata, E.-i.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1785.

¹⁵⁰ Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13089.

réaction avec le MeMgI (84:16, voir l'Équation 48). Lorsque le 3-formylpyridinium est utilisé comme substrat (entrée 2), l'addition a lieu uniquement sur le groupement formyle au lieu du cycle de pyridinium. La réaction avec le sel de 3-acétylpyridinium mène à un mélange quasi équimolaire d'addition aux positions 2 et 6 (entrée 3). Ce résultat (entrée 3) va à l'encontre de ceux généralement observés pour l'addition d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium de ce type (groupement électroattracteur en position 3). Les produits d'addition aux positions 4 et 6 sont rapportés aux Équations 49 et 50.

Tableau 14. Addition de bromure de 1-hexynylmagnésium sur des sels de pyridinium 3-substitués



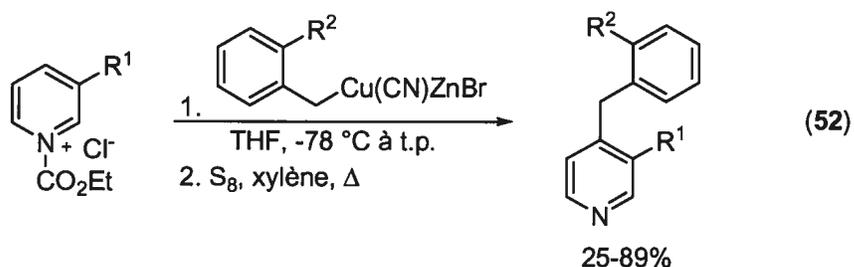
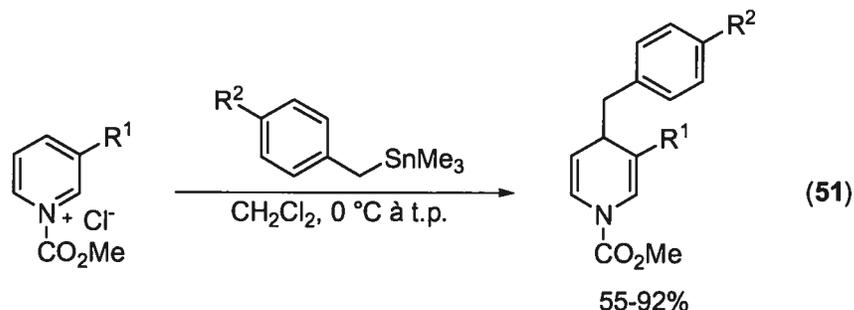
Entrée	R	1,2:1,6	Rdt (%)
1	Me	91:9	78
2	CHO	-	- ^a
3	COMe	47:53	76

^a L'addition a lieu sur le groupement formyle.

L'addition de benzyltriméthylétain et de dérivés substitués en *para* sur les sels de pyridinium 3-substitués a lieu exclusivement à la position 4, dans tous les cas (Équation 51). Même les sels de pyridinium 4-substitués sont attaqués à cette position, menant aux 1,4-dihydropyridines 4,4-disubstituées.¹⁵¹ D'autres réactifs organométalliques benzyliques sont aussi reconnus pour additionner sélectivement en position 4, indépendamment de la nature du substituant en position 3. L'addition de cuprates mixtes préparés à partir de ArCH₂ZnBr par transmétallation avec du CuCN sur les sels de pyridinium 3-substitués mène à la formation exclusive des pyridines

¹⁵¹ Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 211.

3,4-disubstituées suite à une oxydation par le soufre (Équation 52).¹⁵² Des éthers d'énols silylés ont aussi été additionnés sur des sels de pyridinium substitués à la position 3 par un ester. Des 1,4-dihydropyridines 3,4-disubstituées sont formées exclusivement dans tous les cas.¹⁵³



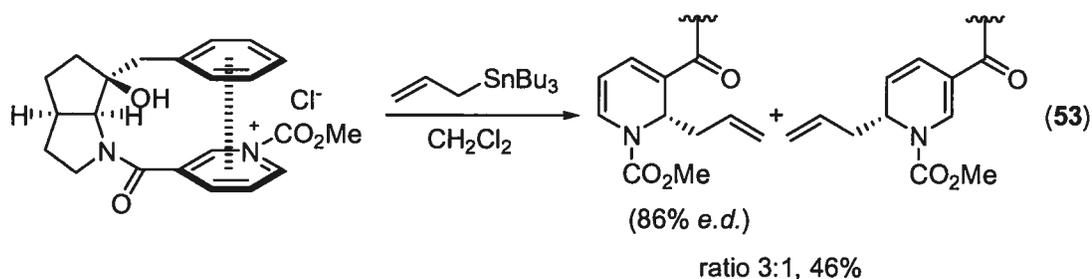
Quelques exemples d'additions diastéréosélectives sur des sels de pyridinium chiraux 3-substitués ont été rapportés. Un exemple où la source de chiralité est située en position 3 sur le sel de *N*-acylpyridinium est paru récemment (Équation 53).¹⁵⁴ Bien que ce système ait été développé dans le contexte de la synthèse

¹⁵² (a) Shing, T.-L.; Chia, W.-L.; Shiao, M.-J.; Chau, T.-Y. *Synthesis* **1991**, 849. (b) Chia, W.-L.; Shiao, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2033. Pour des exemples d'additions 1,4 d'organocuprates mixtes fonctionnalisés sur des sels de *N*-acylpyridinium 3-substitués, voir: (c) Shiao, M.-J.; Chia, W.-L.; Peng, C.-J.; Shen, C.-C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3162. (d) Shiao, M.-J.; Liu, K.-H.; Lin, L.-G. *Synlett* **1992**, 655. (e) Shiao, M.-J.; Chia, W.-L.; Shing, T.-L.; Chow, T. J. *J. Chem. Res., Synop.* **1992**, 247.

¹⁵³ (a) Akiba, K.-Y.; Ohtani, A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5328. (b) Wada, M.; Nishihara, Y.; Akiba, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3267. (c) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3297.

¹⁵⁴ Yamada, S.; Saitoh, M.; Misono, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5853.

diastéréosélective de 1,4-dihydropyridines suite à l'addition de cétones silyles acétals, les chercheurs ont démontré que l'addition d'allyltributylétain procède avec un régio- et diastérocontrôle moyen (3:1, 86% *e.d.*). La nécessité d'avoir un groupement benzyle sur l'auxiliaire chiral afin d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités semble supporter l'hypothèse qu'un empilement du système π est crucial pour bloquer la face supérieure du sel de pyridinium. L'addition d'un éther d'énol silylé à ce sel de pyridinium a lieu majoritairement à la position 4 (ratio d'addition 1,4 et 1,6 de 95:5) avec une excellente diastéréosélectivité (99% *e.d.* pour l'addition 1,4, sur la face α).

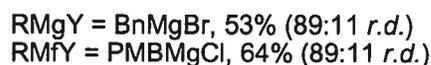
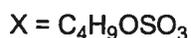
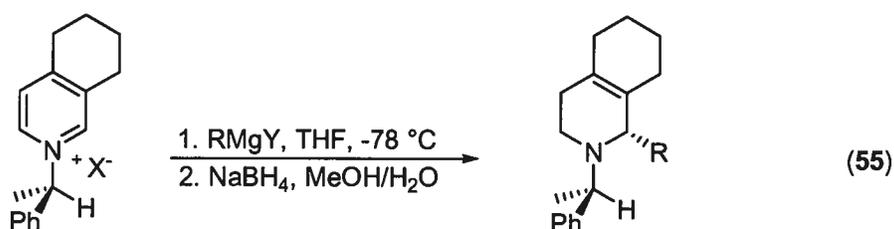
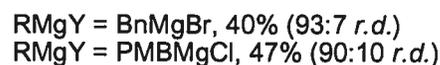
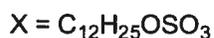
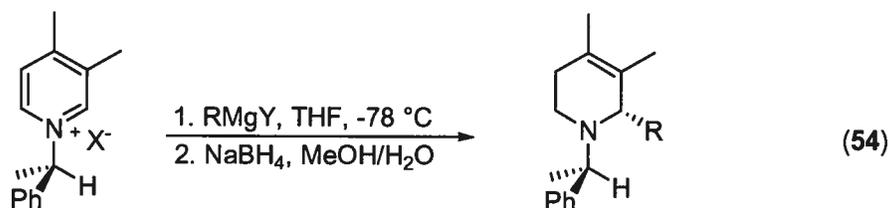


L'addition du BnMgBr ou du $4\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{MgCl}$ à un sel de *N*-alkylpyridinium chiral 3,4-disubstitué a été rapportée par Marazano *et al.*¹⁵⁵ La chiralité sur le sel de pyridinium chiral provient de la condensation de la (*R*)-(+)-1-phényléthylamine et chlorure de *N*-2,4-dinitrophényl-3,4-diméthylpyridinium (réaction de Zincke, discutée à la section, 1.2.7.4.). Avec le BnMgBr comme nucléophile, l'addition procède avec un bon régiocontrôle (ratio d'addition 1,2:1,4:1,6 = 81:11:8, respectivement) et un rapport diastéréoisomérique de 93:7 (Équation 54). Par contre, le rendement isolé de tétrahydropyridine majoritaire, obtenue suite à la réduction de 1,2-dihydropyridines avec le borohydrure de sodium, est modeste (40% rdt). Lorsque le $4\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{MgCl}$ est ajouté, la régiosélectivité est semblable (ratio d'addition 1,2:1,4:1,6 = 77:6:13, respectivement), de même que la diastéréosélectivité et le rendement (90:10 *r.d.*, 47% rdt).

L'addition des organomagnésiens à l'analogue cyclique *N*-alkyltétraisoquinolinium (Équation 55) est plus régiosélective ($\text{R} = \text{Bn}$, ratio d'addition 1,2:1,4:1,6 = 97:2:1; $\text{R} = \text{PMB}$, ratio d'addition 1,2:1,4:1,6 = 96:3:1). Les

¹⁵⁵ Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052.

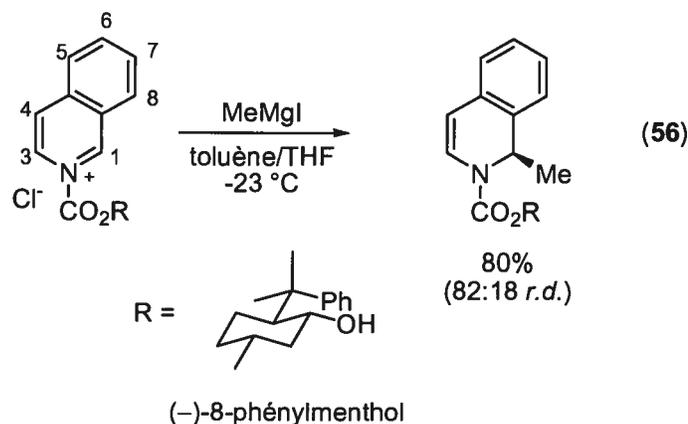
diastéréosélectivités sont semblables (89 :11 *r.d.* pour les deux nucléophiles) et les rendements sont légèrement supérieurs (R = Bn, 53%; R = PMB, 64%).



Le sel de *N*-isoquinolinium peut être comparé au sel de pyridinium 3,4-disubstitué. La numérotation des carbones est cependant différente pour les sels de *N*-isoquinolinium (Équation 56). L'addition de nucléophiles a toujours lieu au C-1 car l'addition au C-3 est plus haute en énergie, un produit de type *o*-quinonediméthane étant formé. L'addition sur le carbone entre les C-4 et C-5 est empêchée par la perte de l'aromaticité si la dihydroisoquinoline correspondante est formée. Le groupe de Comins a additionné plusieurs nucléophiles de type Me-M (M = MgCl, MgI, Ti(OR)₃) sur le sel de *N*-acylisoquinolinium chiral dérivé du (-)-8-phénylmenthol (auxiliaire discuté à la section 1.2.7.2).¹⁵⁶ Le meilleur résultat est illustré à l'Équation 56 et la diastéréosélectivité est modeste (82:18 *r.d.*).¹⁵⁷

¹⁵⁶ Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1869.

¹⁵⁷ La synthèse de tétrahydroisoquinolines 1-substituées par la réaction de Pictet-Spengler avec le même auxiliaire chiral donne un rapport diastéréoisomérique similaire (83:17). Voir: Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2995.

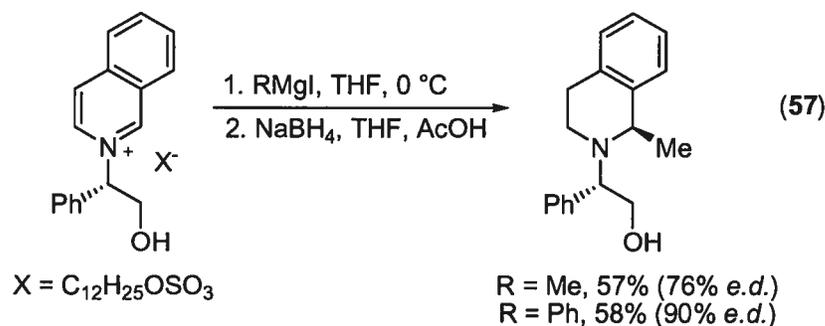


L'addition de réactifs de Grignard sur un sel de *N*-alkylisoquinolinium chiral a été rapportée par Marazano *et al.*¹⁵⁸ Le sel est préparé par la réaction de Zincke entre le chlorure de *N*-(2,4-dinitrophényl)isoquinolinium et le (*S*)-phénylglycinol. Le produit brut est réduit avec le NaBH₄ afin d'isoler les tétrahydroisoquinolines correspondantes (Équation 57). L'addition du MeMgI est peu diastéréosélective (76% *e.d.*) contrairement au PhMgI (90% *e.d.*).^{159,160}

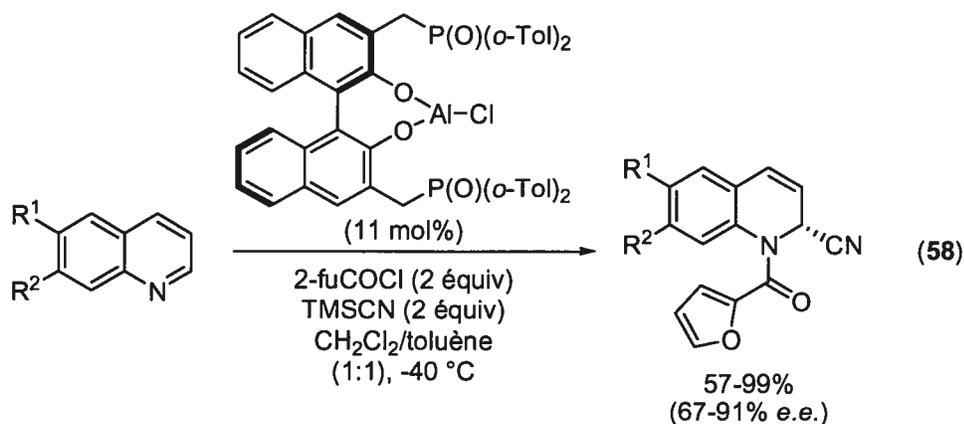
¹⁵⁸ Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1767.

¹⁵⁹ Pour la synthèse de tétraisoquinolines 1-substituées énantiométriques par alkylation diastéréosélective, voir: Matulenko, M. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 573, et références citées.

¹⁶⁰ Pour d'autres méthodes diastéréosélectives, voir: (a) Richter-Addo, G. B.; Knight, D. A. K.; Dewey, M. A.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11863. (b) Wanner, K. T.; Beer, H.; Hofner, G.; Ludwig, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2019. (c) Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ohsawa, A. *Synlett* **1999**, 1154. (d) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243. Pour l'addition énantiosélective d'un allylsilane chiral sur un sel de *N*-acylisoquinolinium, voir: (e) Yamaguchi, R.; Tanaka, M.; Matsuda, T.; Fujita, K.-i. *Chem. Commun.* **1999**, 2213. Pour l'addition d'organolithiens sur l'isoquinoline en présence d'une base chirale substoechiométrique, voir: (f) Alexakis, A.; Amiot, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2117.

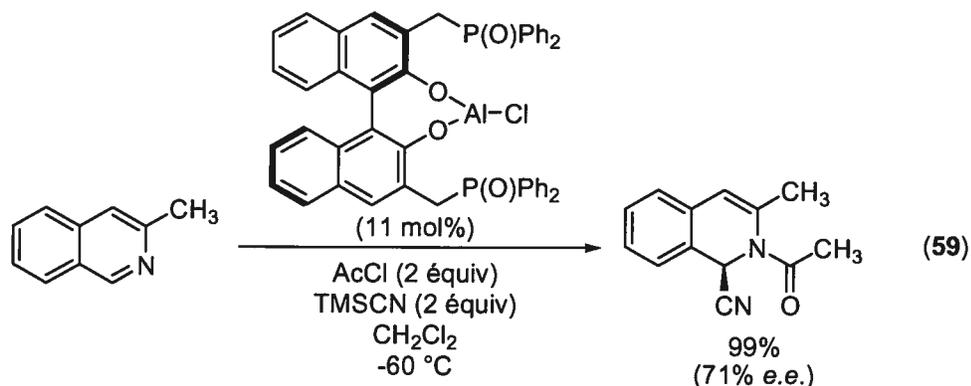


L'addition catalytique énantiosélective du cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) sur un sel de *N*-acylquinolinium et de *N*-acylisoquinolinium a été rapportée par Shibazaki *et al.* (Équation 58).¹⁶¹ Le sel de quinolinium peut être considéré comme un sel de pyridinium 2,3-disubstitué. Le groupement acyle optimal est le 2-furoyle et le catalyseur d'aluminium chiral illustré mène aux meilleures énantiosélectivités. Ce catalyseur est décrit comme doublement activant. Il augmente l'électrophilie du sel d'isoquinolinium par complexation de son carbonyle avec l'aluminium et il accroît la nucléophilie du TMSCN par complexation avec l'oxyde de phosphine. Les catalyseurs où l'oxyde de di-*o*-tolylphosphine est remplacé par l'oxyde de diphenylphosphine ou le diphenylméthane (CHPh₂ remplace le phosphore) sont moins sélectifs. Les quinolines utilisées sont principalement substituées par un ou deux groupements électrodonneurs (OMe, NMe₂). Celles qui sont substituées par un groupement électroattracteur (R¹ = Cl, Br) mènent aux dihydroquinolines avec de moins bonnes puretés optiques (67% *e.e.*), car la réaction non-catalysée est plus importante.



¹⁶¹ Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibazaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327.

Un exemple d'addition sur une isoquinoline substituée à la position 3 par un méthyle est aussi décrit (Équation 59). Le chlorure d'acétyle est employé pour activer l'isoquinoline et un complexe d'aluminium semblable est utilisé pour cette réaction. L'énantiosélectivité est cependant modeste (71% *e.e.*) pour cet unique exemple.¹⁶² Le catalyseur a aussi été fixé sur support solide.¹⁶³

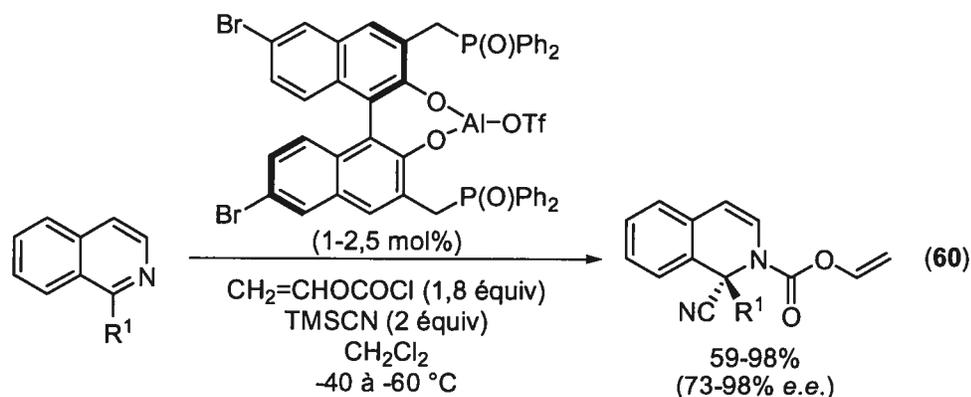


Cette réaction de type Reissert asymétrique catalytique a ensuite été étendue à l'addition de TMSCN sur des sels d'isoquinolinium 1-subsstitués. Ceci permet de former des dihydroisoquinolines ayant un carbone quaternaire chiral à la position 1 (Équation 60).¹⁶⁴ Le catalyseur est modifié par la substitution du binaphthyle aux positions 6,6' par des bromes ainsi que par le remplacement du chlore par le triflate sur l'aluminium. Divers substituants à la position 1 de l'isoquinoline sont tolérés, menant aux dihydroquinolines 1,1-disubstituées avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.

¹⁶² Pour une méthode d'addition de TMSCN diastéréosélective, voir: Sieck, O.; Schaller, S.; Grimme, S.; Liebscher, J. *Synlett* **2003**, 337.

¹⁶³ Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801.

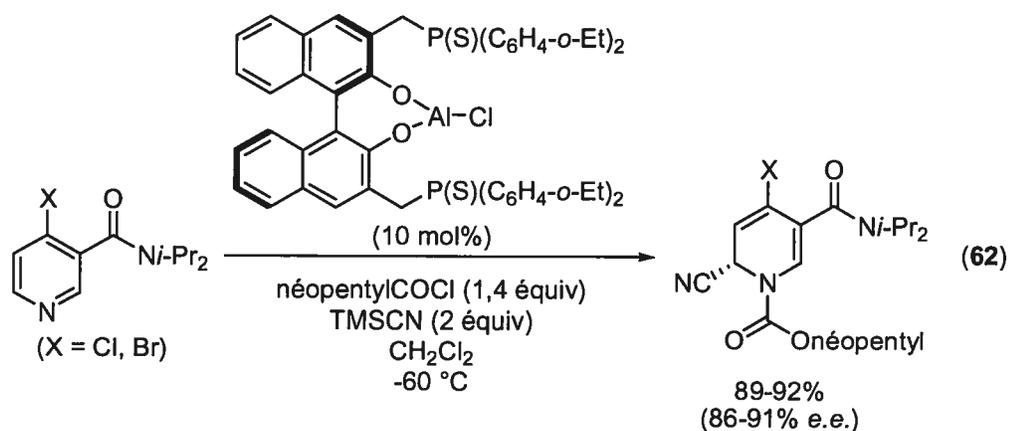
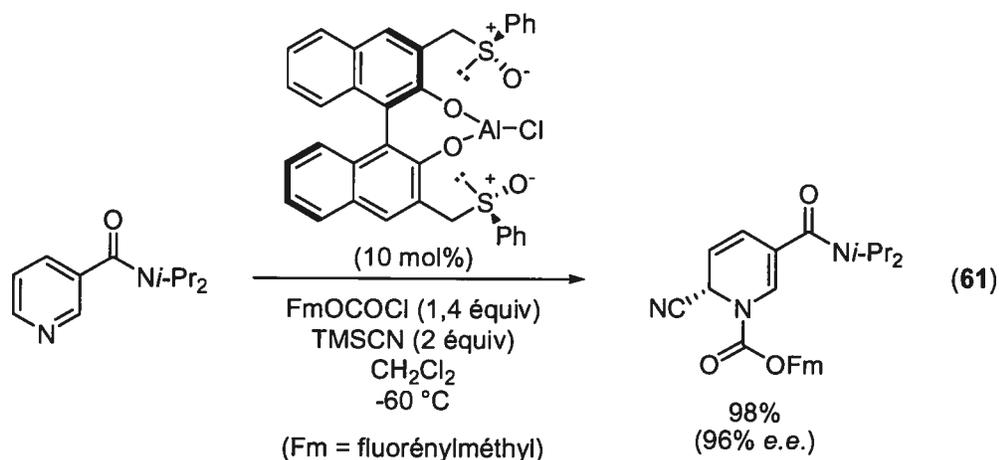
¹⁶⁴ Funabashi, K.; Ratni, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784.



Le premier exemple de synthèse catalytique énantiosélective de 1,2-dihydropyridines a été rapporté très récemment par le même groupe de recherche.¹⁶⁵ Seuls des dérivés de nicotinamides (Équation 61) et nicotinamides 4-substitués (Équation 62) sont rapportés comme réactifs dans les conditions réactionnelles décrites. Le catalyseur de type sulfoxyde chiral est celui qui mène aux meilleurs résultats pour la pyridine 3-substituée par un amide encombré (Équation 61). Lorsque la pyridine est substituée par un groupement halogène à la position 4, le dérivé thiophosphine est préféré (Équation 62).¹⁶⁶

¹⁶⁵ Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808.

¹⁶⁶ Pour des revues sur ces catalyseurs asymétriques bifonctionnels, voir: (a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1989. (b) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491.



Nous avons vu les principaux précédents sur l'addition à des sels de pyridinium 3-substitués. Quelques exemples d'addition sur des sels de pyridinium chiraux et isoquinolinium ont aussi été discutés, ainsi que des nouvelles méthodes énantiosélectives d'addition de TMSCN. Dans la section qui suit, nous décrivons nos résultats sur l'addition d'organomagnésiens à des sels de *N*-iminopyridinium 3-substitués.

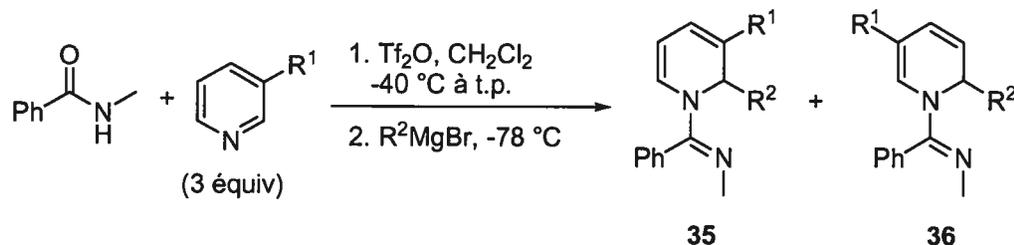
3.1.2 Résultats et discussion sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées

Nous avons étudié l'addition de bromure de méthyl- et phénylmagnésium sur des sels de *N*-iminopyridinium 3-substitués achiraux. Ceux-ci sont préparés à partir du *N*-méthylbenzamide, de pyridines 3-substituées et de Tf₂O. Les 1,2-dihydropyridines 2,3-substituées **35** sont produites de façon prédominante ou

exclusive dans quelques cas, en contrepartie des isomères 2,5-disubstitués **36** (Tableau 15). L'addition du MeMgBr au sel de *N*-imino-3-picolinium ($R^1 = \text{Me}$) mène à un mélange de **35a:36a** dans un ratio de 89:11 (entrée 1). Ce ratio est comparable à l'addition de MeMgI au sel de *N*-acyl-3-picolinium (ratio de 84:16, voir l'Équation 48).¹⁴⁴ L'addition de PhMgBr a lieu de façon prédominante à la position 2 et non 6 (ratio de 79:21, entrée 2). Ceci est contraire au précédent sur un sel de *N*-acyl-3-picolinium, rapporté par Comins *et al.*¹⁴⁰ L'ajout du PhMgCl au sel de *N*-acyl-3-picolinium mène à un ratio de 19:66:15 d'addition aux positions 2, 6 et 4 respectivement (après oxydation en pyridines, voir l'Équation 46). Chia *et al.* ont par contre rapporté que l'addition du 4-*n*-BuC₆H₄MgBr à ce sel de picolinium a lieu exclusivement à la position 6 (Équation 47).¹⁴²

L'addition des MeMgBr et PhMgBr au sel de pyridinium substitué à la position 3 par un groupement méthoxy a lieu de façon exclusive à la position 2 (entrées 3 et 4). La régiosélectivité diminue légèrement lorsque la 3-chloropyridine est utilisée (entrées 5 et 6). Le sel de 3-bromopyridinium conduit cependant à un mélange de 78:22 de **35g:36g** après l'addition du MeMgBr (entrée 7). Ceci est aussi en contradiction avec les précédents d'addition d'organomagnésiens au sel de *N*-acyl-3-bromopyridinium (voir les Équations 41, 43 et 44). Le *c*-HexMgCl additionne sur ce sel aux positions 2, 6 et 4 avec un ratio de 27:14:59 respectivement (Équation 41)¹³⁷ alors que le ratio pour le PhMgCl est de 0:>90:<10 (Équation 44).¹³⁹

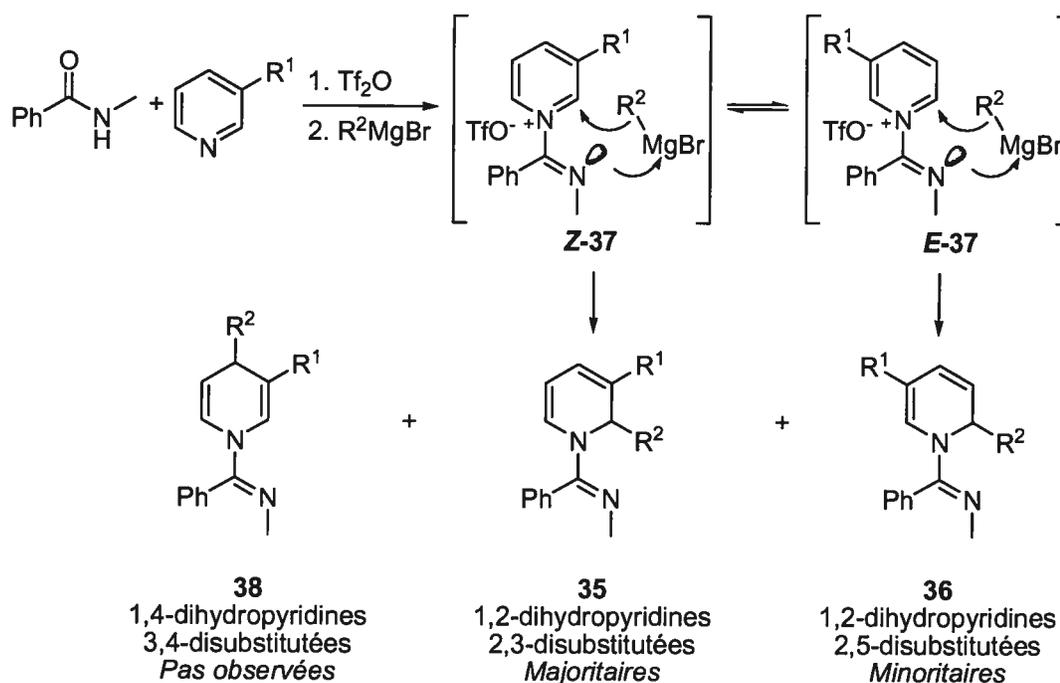
Tableau 15. Addition nucléophile sur les sels de pyridinium 3-substitués préparés à partir du *N*-méthylbenzamide et de pyridines 3-substituées



Entrée	R ¹	R ²	<i>r.r.</i> (35:36) ^a	Rdt de 35 (%) ^b	Produit
1	Me	Me	89:11	80	35a
2	Me	Ph	79:21	72 (89)	35b
3	OMe	Me	>95:5	100	35c
4	OMe	Ph	>95:5	94	35d
5	Cl	Me	95:5	85 (89)	35e
6	Cl	Ph	92:8	80 (85)	35f
7	Br	Me	78:22	66 (83)	35g

^a Déterminé par RMN ¹H; ^b Rdt combiné entre parenthèses.

Les intermédiaires réactionnels menant aux dihydropyridines **35** et **36** sont illustrés au **Schéma 54**. L'activation de la *N*-méthylbenzamide par le Tf₂O en présence d'une pyridine 3-substituée produit le sel de *N*-iminopyridinium 3-substitué. Deux isomères de rotation au niveau de l'amidinium sont possible, soit les isomères *Z*-**37** (substituant à la position 3 du pyridinium *syn* à l'azote de l'imidate) et *E*-**37**. La complexation de la paire d'électrons libre de l'imidate au magnésium suivie du transfert du groupement R² mène à la 1,2-dihydropyridine 2,3-disubstituée **35**. Celle-ci est formée majoritairement dans tous les cas rapportés au **Tableau 15**. L'isomère du sel de pyridinium *E*-**37**, lorsque complexé au réactif organomagnésien, produit la 1,2-dihydropyridine 2,5-disubstituée **36** après transfert du nucléophile R². En contrepartie, l'addition à la position 4 sur les sels de pyridinium *Z*-**37** et *E*-**37** n'a pas lieu dans une proportion détectable, la 1,4-dihydropyridine 3,4-disubstituée **38** n'étant pas observée dans les mélanges bruts de la réaction. Ceci peut être expliqué par l'impossibilité de livrer le nucléophile complexé par l'imidate à cette position.

Schéma 54. Explication de la régiosélectivité observée

La formation majoritaire de la dihydropyridine **35** contre **36** peut être expliquée par l'effet *ortho*. Cette appellation est donnée à l'addition préférentielle de nucléophiles «durs» à la position 2 d'un sel de pyridinium 3-substitué par un groupement électrodonneur. Sundberg *et al.* ont étudié cette tendance par la réduction de sels de *N*-acylpyridinium 3-substitués avec différents hydrures.¹⁶⁷

Trois explications sont avancées:

1. Les substituants à la position 3 affectent les charges totales sur les positions réactives du cycle de pyridinium. Si l'addition nucléophile est une réaction du type acide dur-base dure, les charges totales devraient dicter la position d'addition. Ainsi, le site réactif portant la charge positive la plus élevée devrait être celui attaqué par un nucléophile dur.
2. Les substituants influencent aussi la forme des orbitales moléculaires du cation pyridinium. Si l'addition nucléophile est une réaction du type acide mou-base

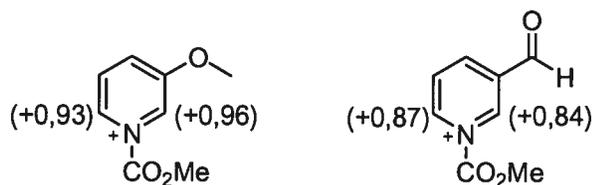
¹⁶⁷ Sundberg, R. J.; Hamilton, G.; Trindle, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3672.

molle, les grosseurs relatives des coefficients orbitaux de la LUMO aux sites réactifs du pyridinium devraient dicter la position d'attaque.

3. Les substituants affectent la stabilité relative des dihydropyridines produites. Si l'état de transition est tard dans le chemin réactionnel, la régiochimie préférée observée reflètera la stabilité des produits. Le postulat de Hammond stipule que le produit le plus stable sera celui formé majoritairement. Ainsi, la dihydropyridine la plus stabilisée par le substituant en position 3 devrait être formée préférentiellement.

Les résultats des calculs des charges totales π sur les sels de *N*-acylpyridinium substitués aux positions 3 par un groupement méthoxy montrent que la position 6 est la plus électrodéficente (**Figure 14**).¹⁶⁷ De même, lorsque le substituant à la position 3 est un groupement formyle, la position 2 est la plus pauvre en électrons. Ces résultats sont contraires à ceux observés expérimentalement, l'addition à la position 2 étant majoritaire dans le cas du substituant 3-méthoxy et inversement pour le dérivé 3-formyle.

Figure 14. Densités de charge totales π de sels de pyridinium 3-substitués

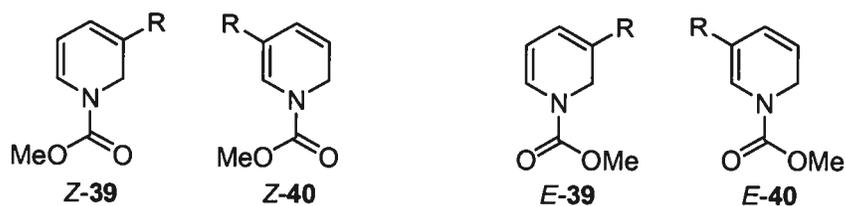


Aucune prédiction de la régiosélectivité ne peut être faite sur la base de la taille des coefficients orbitaux des LUMOs. Deux orbitales moléculaires inoccupées de plus basses énergies ont été calculées. Ceci est dû à l'étude de cations, où plusieurs orbitales moléculaires inoccupées de basses énergies sont accessibles. Ces deux orbitales sont très polarisées, mais dans des directions opposées. Ainsi, l'influence exercée par la LUMO de plus basse énergie est annulée par l'influence de l'orbitale inoccupée de niveau supérieur.

Cependant, les stabilités relatives des 1,2 et les 1,6-dihydropyridines vont dans le même sens que les résultats expérimentaux (**Tableau 16**). L'isomère-1,2 (**39**)

est plus stable lorsqu'il y a un substituant électrodonneur à la position 3 (R = OMe et Me) tandis que l'isomère-1,6 (**40**) est légèrement plus stable lorsqu'il y a un substituant électroattracteur (R = CHO). Ceci est vrai pour les rotamères *Z* et *E* des carbamates des dihydropyridines *N*-protégées. Ainsi, une différence d'énergie de 6 kcal/mol (0.0016 ua = 1 kcal/mol) existe entre les dihydropyridines 3-substituées par un groupement méthoxy à la position 3 *Z*-**39** et *Z*-**40**. Les rotamères *E* ont une différence de 2.5 kcal/mol. Ces différences sont considérables et peuvent expliquer la formation unique de **35c** et **35d** (entrées 3 et 4, **Tableau 15**). Ces différences sont moindres lorsque R = Me (2 kcal/mol de différence entre *Z*-**39** et *Z*-**40**, 1 kcal/mol pour les rotamères *E*). Ceci peut expliquer la régiosélectivité moindre observée pour l'addition d'organomagnésiens au sel de 3-*N*-imino-3-picolinium (entrées 1 et 2, **Tableau 15**). Dans le cas des dihydropyridines 3-formylées, les *Z*- et *E*-1,6-dihydropyridines **40** sont légèrement favorisées (1.2 et 0.7 kcal respectivement).

Tableau 16. Énergie totale des 1,2- et 1,6-dihydropyridines



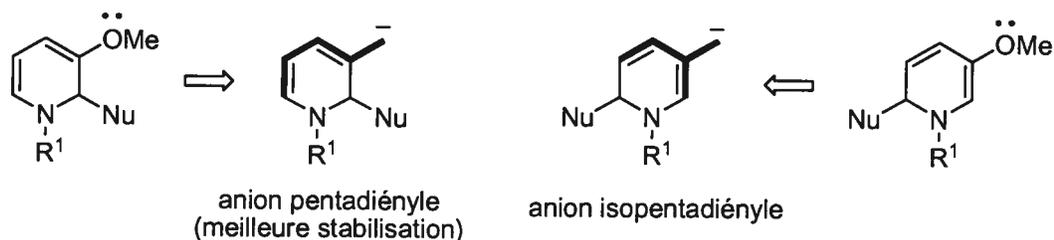
R	Énergie totale (ua) ^a		Δ (ua)	Énergie totale (ua) ^a		Δ (ua)
	Z-39	Z-40		E-39	E-40	
OMe	-10,6027	-10,5922	0,0105	-10,5965	-10,5924	0,0041
Me	-10,2381	-10,2346	0,0035	-10,2394	-10,2378	0,0016
CHO	-10,1807	-10,1827	-0,020	-10,1771	-10,1782	-0,0011

^a Calculs semi-empiriques avec les paramètres CNDO.

Le modèle suivant illustre de façon simple ces explications (**Figure 15**). Lorsque le substituant à la position 3 de la 1,2-dihydropyridine 2,3-disubstituée est électrodonneur (OMe), la paire d'électrons libre de ce substituant est conjuguée au système π et nous pouvons comparer ce système à un anion pentadiényle. Dans le cas d'une 1,2-dihydropyridine 2,5-disubstituée, ce système est comparable à un anion

isopentadiényle. L'anion pentadiényle est toujours plus stabilisé que l'anion isopentadiényle en raison de la linéarité du système π , comparativement à l'isomère branché.

Figure 15. Explication de l'effet *ortho* selon la stabilité des produits formés



Dans la prochaine section, nous discuterons de la transformation des 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées en pyridines 2,3-disubstituées.

3.2 Synthèse de pyridines 2,3-disubstituées

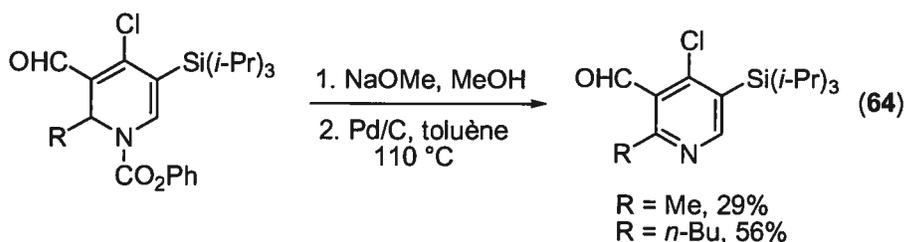
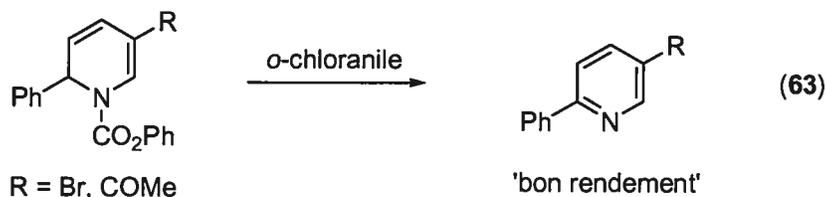
Les pyridines polysubstituées ont trouvé plusieurs applications tant en agrochimie qu'en chimie pharmaceutique et sont des synthons utiles en chimie organique.¹⁶⁸ Nous verrons dans cette section quelques précédents de la littérature sur ce sujet, suivis de nos travaux. Ceux-ci ont été initiés par Merhnaz Pourashraf, Ph. D., qui a développé la méthodologie et nous avons par la suite contribué à terminer ces travaux.

3.2.1 Précédents sur l'oxydation de dihydropyridines en pyridines

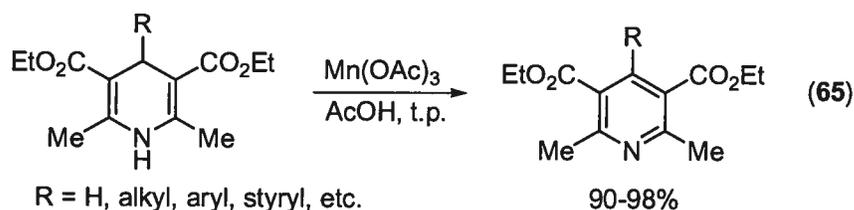
Comins *et al.* ont oxydé des 1,2-dihydropyridines 2,5-disubstituées avec l'*o*-chloranile avec un «bon rendement» (Équation 63).¹³⁷ Des mélanges de dihydropyridines 2,5- et 3,4-disubstituées ont aussi été oxydés de la même façon avec des rendements combinés de 48-61% (2 étapes, voir le **Tableau 11**).¹³⁹ Des

¹⁶⁸ (a) Jones, G. dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 2, chapitre 8, p. 395. (b) Larsen, R. D.; Davies, I. W. dans *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Gribble, G. W., Gilchrist, T. L., Eds.; Pergamon: Oxford, 1999, vol. 11, chapitre 6.1, p. 230.

conditions identiques ont été utilisées par Chia *et al.* sur des substrats ayant la même substitution (voir l'Équation 47).¹⁴² Le palladium sur charbon à reflux dans le toluène a aussi été utilisé pour déshydrogéner des dihydropyridines pentasubstituées avec des rendements modestes (Équation 64).¹³⁸ Des mélanges de 1,2-dihydropyridines 2,5- et 2,3-disubstituées ainsi que des 1,4-dihydropyridines 3,4-disubstituées ont été oxydées en pyridines par le soufre sublimé à 190-200 °C (voir les Équations 46 et 50).^{140,146}



L'oxydation de 1,4-dihydropyridine de Hantzsch avec le triacétate de manganèse ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$) est une façon efficace de préparer des pyridines hautement substituées (Équation 65).¹⁶⁹ D'excellents rendements sont obtenus avec une variété de substituants à la position 4. Ces substrats sont normalement problématiques avec d'autres types d'oxydants, menant à la déalkylation du groupement R ou la formation de produits indésirés. Deux équivalents de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ sont cependant nécessaires à la complétion de la réaction, le réactif étant un oxydant à un électron.

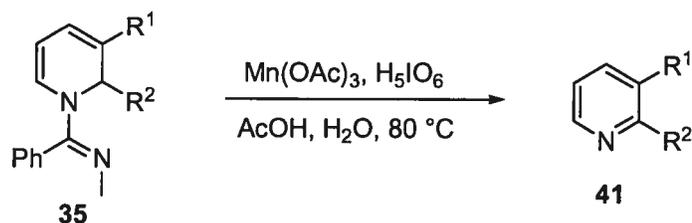


¹⁶⁹ Varma, R. S.; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 21.

3.2.2 Résultats et discussion sur la synthèse de pyridines 2,3-disubstituées

Les premiers essais d'oxydation des 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées **35** ont été effectués avec le DDQ, comme dans le cas des 1,2-dihydropyridines 2-substituées (Équation 22, section 1.3). L'oxydation de **35** en pyridines n'a pas lieu avec le DDQ, menant plutôt à des conversions incomplètes ou à des produits secondaires non-identifiés. Ceci contraste avec les substrats 2-substitués uniquement. Après une recherche des conditions d'oxydation, Mehrnaz Pourashraf, Ph. D., a trouvé que la méthode de Varma *et al.* (Équation 65)¹⁶⁹ est très efficace pour oxyder les dihydropyridines **35** en pyridines 2,3-disubstituées **41**. Après optimisation, il a été trouvé que la quantité $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ peut être diminuée à 0.5 équivalent au lieu des 2 équivalents rapportés. Un co-oxydant doit cependant être ajouté afin de compléter la réaction, soit l'acide periodique (H_5IO_6 , 0,5 équivalents). Il n'a pas été possible de réduire davantage la quantité de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en utilisant une quantité supérieure d'acide periodique. Cependant, l'oxydation des 1,2-dihydropyridines 2-substituées vues au **Tableau 1** avec une quantité catalytique de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (10 mol%) et d'un équivalent de H_5IO_6 est possible.

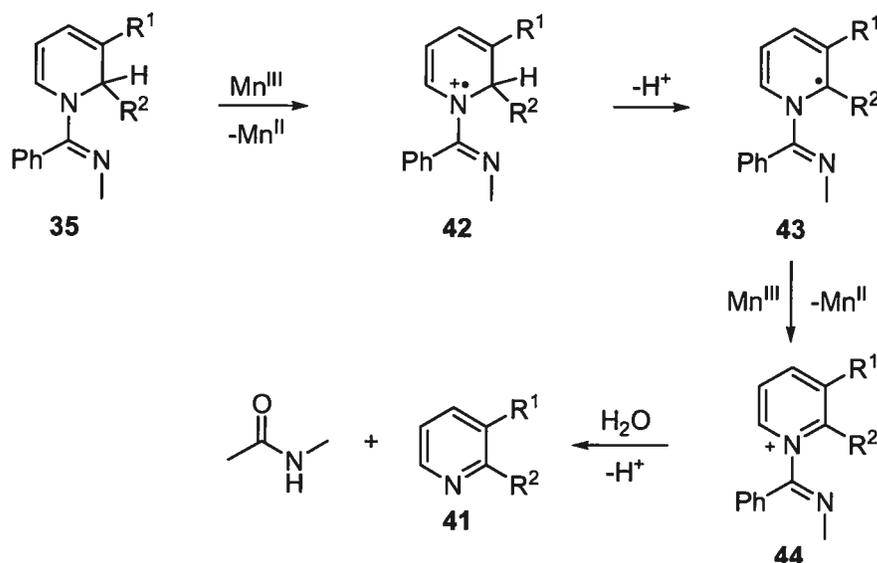
Les résultats d'oxydation des 1,2-dihydropyridines **35** en pyridines 2,3-disubstituées **41** sont illustrés au **Tableau 17**. Les propriétés physiques et spectrales des pyridines obtenues ont été comparées avec celles décrites dans la littérature, lorsque disponibles. Ainsi, les dihydropyridines dérivées de la 3-picoline produisent les pyridines **41a** et **41b** avec des rendements de 81 et 80% respectivement (entrées 1 et 2).⁶⁷ La dihydropyridine **35d** est oxydée en 3-méthoxy-2-phénylpyridine (**41d**) avec un excellent rendement (94%, entrée 3). Les dihydropyridines dérivées de la 3-chloropyridine (**35e** et **35f**) mènent aux pyridines **41e** et **41f** avec des rendements variables dépendant du substituant R^2 (57 et 91% respectivement, entrées 4 et 5).⁶⁷ La nature de l'halogène à la position 3 (R^1) n'est cependant pas déterminante dans la réaction, **41g** étant isolé avec un rendement comparable à **41e** (63%, entrée 6).

Tableau 17. Oxydation des dihydropyridines **35** en pyridines 2,3-disubstituées **41**

Entrée	Substrat	R ¹	R ²	Rdt (%)	Produit
1	35a	Me	Me	81	41a
2	35b	Me	Ph	80	41b
3	35d	OMe	Ph	94	41d
4	35e	Cl	Me	57	41e
5	35f	Cl	Ph	91	41f
6	35g	Br	Me	63	41g

Le mécanisme de cette transformation est postulé au **Schéma 55**. Le Mn(OAc)_3 enlève un électron du système π de l'amidine, formant le radical cation **42**. La perte d'un proton mène au radical neutre **43** stabilisé par le système π et par l'azote adjacent. La répétition de l'arrachement d'électron par le Mn^{III} produit le sel de pyridinium **44**, qui est facilement hydrolysé dans les conditions réactionnelles en pyridine voulue **41** et en *N*-méthylbenzamide. L'acide periodique sert à réoxyder le Mn^{II} en Mn^{III} , formant comme sous produit l'acide iodique (HIO_3).

Schéma 55. Mécanisme expliquant l'oxydation des dihydropyridines en pyridines en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et de H_5IO_6



Nous avons donc montré que les 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées racémiques peuvent être efficacement préparées à partir de pyridines 3-substituées. Nous avons ensuite voulu étendre la méthodologie à la synthèse de pipéridines 2,3-disubstituées énantiométriques par l'addition de nucléophiles sur un sel de pyridinium 3-substitué chiral.

3.3 Synthèse de pipéridines *cis*-2,3-disubstituées : synthèse du L-733,061

La synthèse efficace de pipéridines 2,3-*cis*-disubstituées a pris de l'importance depuis la découverte que des composés comme le L-733,060¹⁷⁰ et la (+)-CP-99,994¹⁷¹ démontrent une activité antagoniste élevée de la substance P (Figure 16). Ce nonapeptide est relié à l'inflammation neurogénique, la transmission de la douleur et la réponse immunitaire. Les antagonistes de la substance P ont une utilité clinique contre la migraine, l'arthrite, le traitement de la douleur et

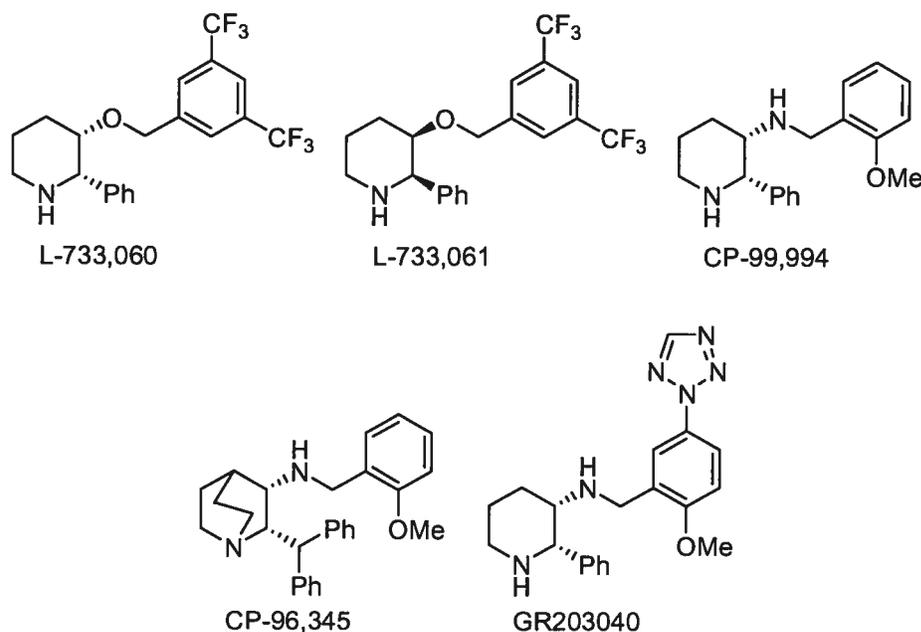
¹⁷⁰ Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2545.

¹⁷¹ Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.

l'inflammation intestinale. La quinuclidine CP-96,345 a d'abord été identifiée comme inhibiteur efficace de la substance P par des chercheurs de Pfizer¹⁷² et la simplification du pharmacophore a ensuite mené à la (+)-CP-99,994.¹⁷¹ Le GR203040 est un autre inhibiteur de la substance P mis au point par des chercheurs de Glaxo.¹⁷³ Le L-733,060, mis au point par des chercheurs de Merck Sharp and Dohme, déplace la substance P des récepteurs de la neurokinine humaine 1 (hNK₁) des cellules CHO avec un IC₅₀ de 1,0 nM.¹⁷⁰ L'énantiomère du L-733,060, le L-733,061, est moins actif (IC₅₀ de 350 nM), de même que le diastéréoisomère 2,3-*trans* (racémique, 300 nM).¹⁷⁴

Figure 16. Structure de la substance P et de certains inhibiteurs

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ (substance P)



¹⁷² Lowe, J. A.; Drozda, S. E.; Snider, M.; Longo, K. P.; Zorn, S. H.; Morrone, J.; Jackson, E. R.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Bordner, J.; Nagahisa, A.; Kanai, Y.; Suga, O.; Tsuchiya, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2591.

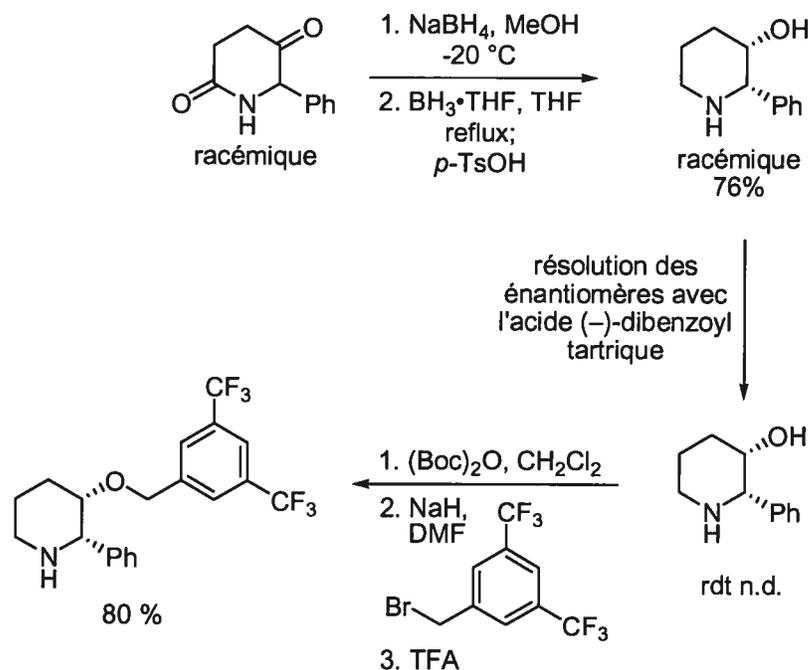
¹⁷³ Ward, P.; Armour, D. R.; Bays, D. E.; Evans, B.; Giblin, G. M. P.; Heron, N.; Hubbard, T.; Liang, K.; Middlemiss, D.; Mordaunt, J.; Naylor, A.; Pegg, N. A.; Vinader, M. V.; Watson, S. P.; Bountra, C.; Evans, D. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4985.

¹⁷⁴ Pour une revue sur la substance P, voir: Datar, P.; Srivastava, S.; Coutinho, E.; Govil, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 75.

3.3.1 Précédents sur la synthèse du L-733,060 et du L-733,061

La première synthèse du L-733,060 et de l'énantiomère L-733,061 a été rapportée par le groupe ayant découvert son effet d'inhibiteur de la substance P, soit Harrison *et al.*¹⁷⁰ La synthèse est effectuée à partir du céto-lactame racémique, dont la cétone est réduite avec une bonne diastéréosélectivité (>10:1) avec le NaBH₄ (Schéma 56). La lactame est ensuite réduite en 3-hydroxy-2-phénylpipéridine racémique avec un rendement de 76% pour les 2 étapes. Les énantiomères sont ensuite résolus avec l'acide (-)-dibenzoyltartrique (rdt non rapporté). L'amine est ensuite protégée, l'alcool est benzylé et le L-733,060 est isolé avec un rendement de 80% après la déprotection du *N*-Boc. Le L-733,061 est préparé de façon identique à partir de l'autre énantiomère de la 3-hydroxy-2-phénylpipéridine.¹⁷⁵

Schéma 56. Synthèse du (+)-L-733,060 par Merck Sharp and Dohme



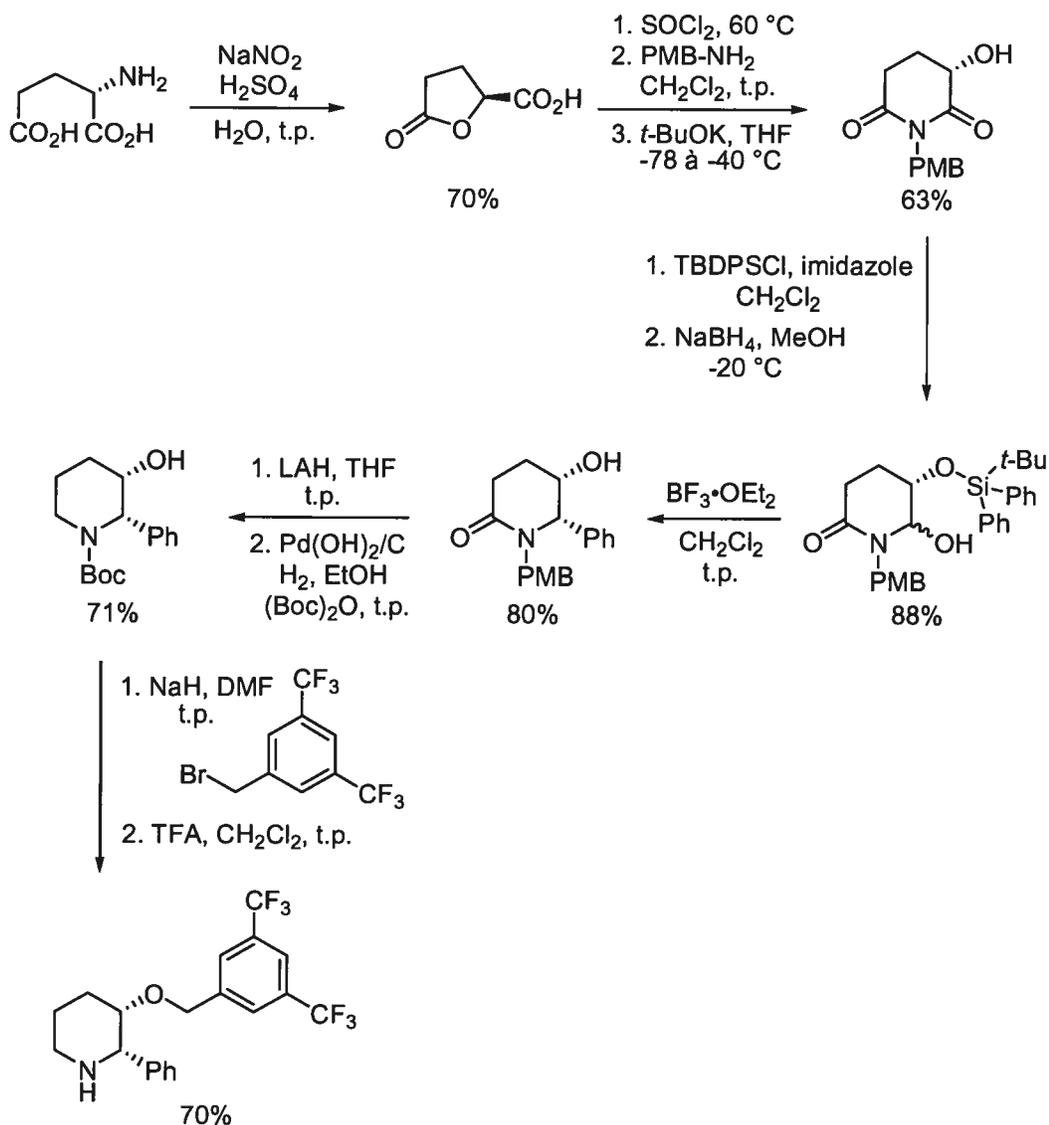
Le L-733,060 a été préparé à partir de synthons chiraux variés et des synthèses de longueur considérable sont connues. La synthèse du L-733,060 à partir de l'acide

¹⁷⁵ Pour une synthèse alternative de la 3-hydroxy-2-phénylpipéridine racémique en cinq étapes, voir: Tsai, M.-R.; Chen, B.-F.; Cheng, C.-C.; Chang, N.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1780.

L-glutamique a été rapportée par Huang *et al.* (Schéma 57).¹⁷⁶ Cet acide aminé est transformé en acide γ -lactone γ -carboxylique par la formation du diazonium, suivi de la substitution du groupement partant par l'acide carboxylique en bout de chaîne (70% rdt). L'acide résultant est activé en chlorure d'acide, suivi de la formation de l'amide avec la 4-méthoxybenzylamine. Le traitement de cet amide avec le *t*-butoxyde de potassium induit la lactamisation, formant la 3-hydroxyglutarimide (63% rdt pour les 3 étapes). L'alcool libre est protégée en *t*-butyldiphénylsilyl éther, puis le carbonyle adjacent est réduit avec le NaBH₄ en hémiaminal avec un rendement de 88% pour les 2 étapes. Lorsque traité avec le BF₃•OEt₂, l'iminium est formé et un groupement phényle transfère du silicium vers l'iminium sur la même face qu'est positionné l'éther silylé. La *cis*-5-hydroxy-6-phényllactame est ainsi obtenue avec un bon rendement (80%) pour cette étape clé. Cette réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire est une modification d'une procédure récemment rapportée dans la littérature.¹⁷⁷ La lactame est ensuite réduite en pipéridine avec le LAH, suivie de l'hydrogénolyse du groupement *p*-méthoxybenzyle en présence du (Boc)₂O (71% rdt pour les 3 transformations). L'alcool de la *N*-Boc-*cis*-2-phényl-3-hydroxypipéridine est finalement alkylé avec le bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et le groupement *N*-Boc est clivé avec le TFA (70% rdt pour les 2 étapes). Le L-733,060 a été synthétisé avec un rendement global de 15% pour les 11 étapes. La synthèse de la (+)-CP-99,994 est aussi rapportée à partir de l'intermédiaire *N*-Boc-*cis*-2-phényl-3-hydroxypipéridine.

¹⁷⁶ Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927.

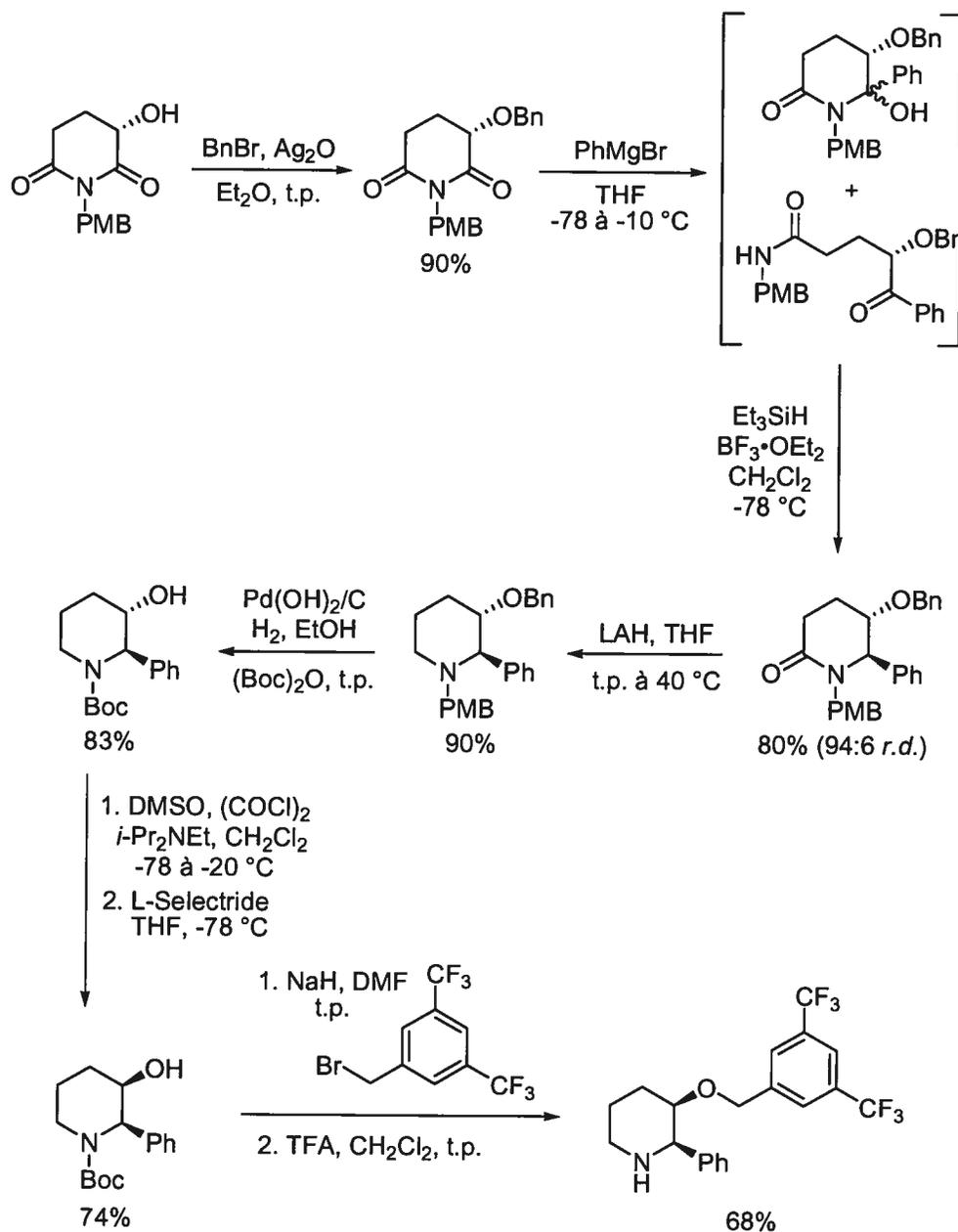
¹⁷⁷ Pour une voie similaire menant au L-733,060 racémique, voir: Tomooka, K.; Nakazaki, A.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 408.

Schéma 57. Synthèse du L-733,060 par Huang *et al.*

Le même groupe de recherche a utilisé une approche légèrement différente afin de synthétiser le L-733,061.¹⁷⁸ L'intermédiaire (*S*)-3-hydroxyglutarimide (voir le Schéma 57) est utilisé comme produit de départ. L'alcool libre est d'abord protégé en éther benzylique (90% rdt, Schéma 58). L'addition du bromure de phénylmagnésium produit l'hémiaminal et le dérivé cétoamide avec une bonne régiosélectivité d'addition à la position 2 contre la position 6 (92:8). Le mélange brut est purifié afin d'enlever le régioisomère minoritaire. Le mélange de l'hémiaminal et du cétoamide

¹⁷⁸ Liu, L.-X.; Ruan, Y.-P.; Guo, Z.-Q.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6001.

est réduit par le triéthylsilane en présence d'un acide de Lewis. La lactame *trans*-5,6-disubstituée est isolée avec une bonne diastéréosélectivité *trans:cis* (94:6) et un rendement de 80% pour les 2 étapes. La réduction de la lactame en pipéridine a lieu aisément avec le LAH (90% rdt), puis le groupement protecteur *N*-PMB est échangé pour le dérivé *N*-Boc (83% rdt). La stéréochimie du groupement hydroxyle est ensuite inversée par oxydation en cétone par les conditions de Swern suivi de la réduction par la face α avec le L-Selectride (LiHBs-Bu₃, 74% pour les 2 étapes). Le L-733,061 est ensuite obtenu après la benzylation de l'alcool libre avec le bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et la déprotection du groupement *N*-Boc (68% rdt pour les 2 étapes). Le rendement global de la synthèse est de 12% pour les 13 étapes, à partir de l'acide L-glutamique.

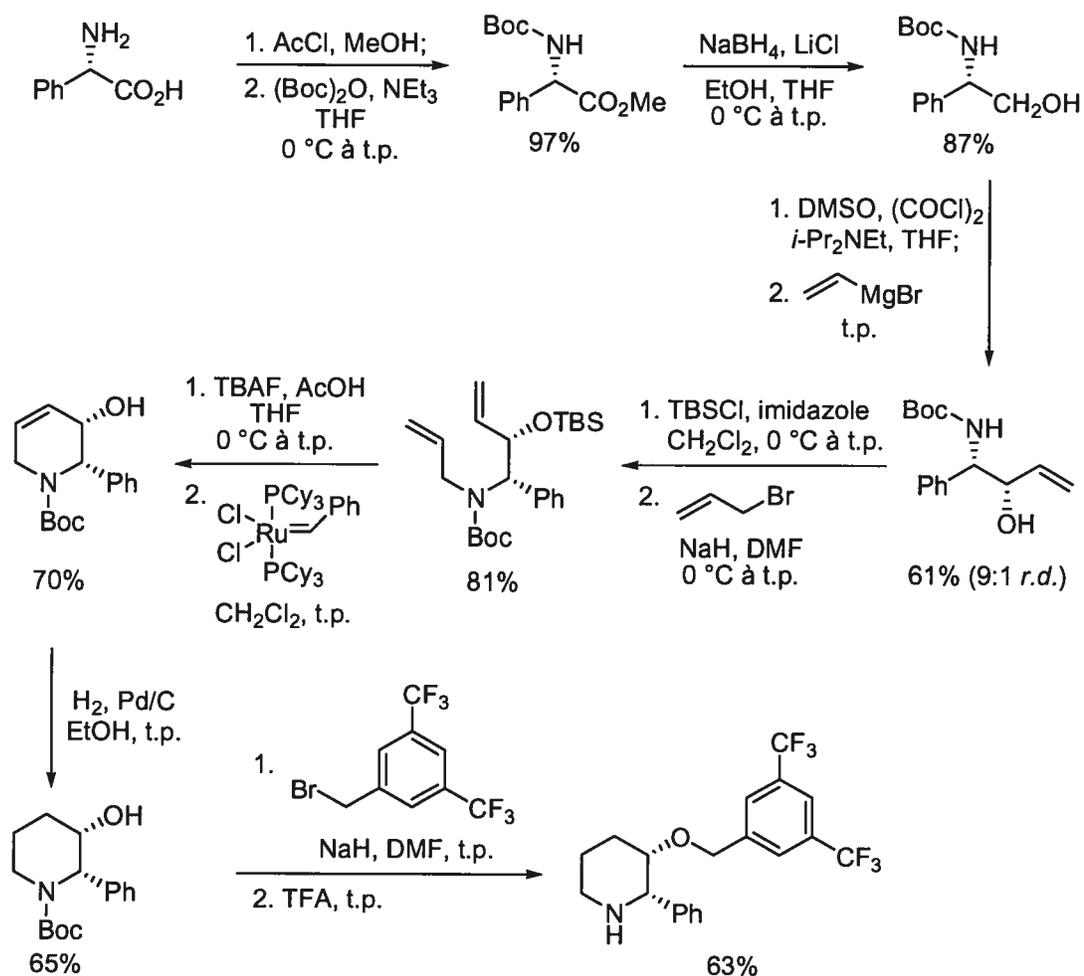
Schéma 58. Synthèse du L-733,061 par Huang *et al.*

La L-phénylglycine est un autre acide α -aminé précurseur du L-733,060 (Schéma 59), où une étape clé de la synthèse est la métathèse de fermeture de cycle (voir la section 1.2.5.1).¹⁷⁹ L'acide carboxylique est d'abord transformé en ester méthylique, suivi de la formation du carbamate avec le $(\text{Boc})_2\text{O}$ (97% rdt pour les 2 étapes). Le groupement ester est ensuite réduit en alcool avec le NaBH_4 (87% rdt),

¹⁷⁹ Bhaskar, G.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 915.

suivi de l'oxydation en aldéhyde par la réaction de Swern. L'addition de bromure de vinylmagnésium à cet aldéhyde a lieu de façon diastéréosélective et l'aminoalcool-*syn* est obtenu (9:1 *syn:anti*, 61% rdt pour les 2 étapes). La stéréosélectivité *syn* est expliquée par la chélation du magnésium avec l'azote déprotoné et l'aldéhyde, suivie de l'addition sur la face opposée au substituant phényle. Le groupement hydroxyle est ensuite silylé et l'amine protégée est allylée, produisant le candidat à la métathèse de fermeture de cycle (81% rdt, 2 étapes). La formation de la tétrahydropyridine a lieu avec le catalyseur de Grubbs de première génération (quantité de catalyseur non indiquée, 82% rdt). L'hydrogénation de l'alcène (65% rdt) mène au même intermédiaire que celui qui est rapporté par Huang *et al.* (voir le **Schéma 57**), lequel est transformé en L-733,060 de la même façon (63% rdt pour les 2 étapes de benzylation et déprotection du *N*-Boc). Le rendement global de la synthèse est de 10% pour les 12 étapes.¹⁸⁰

¹⁸⁰ Pour une synthèse très semblable de l'intermédiaire (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine (7 étapes, 28% rdt global) à partir de la L-phénylglycine, voir: Bodas, M. S.; Upadhyay, P. K.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 987.

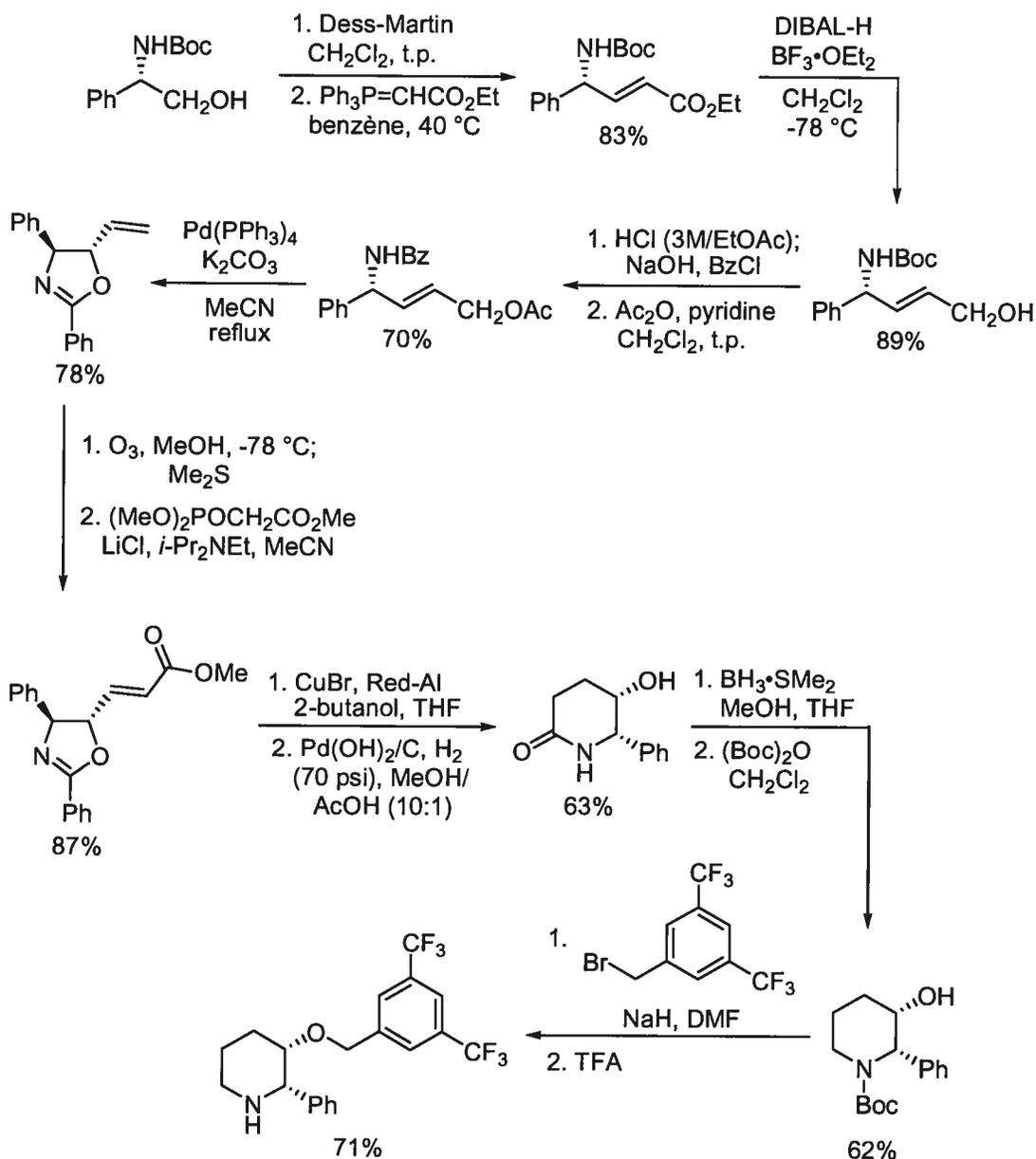
Schéma 59. Synthèse du L-733,060 par Rao *et al.*

Le (*S*)-*N*-Boc-phénylglycinol a aussi été utilisé comme produit de départ dans la synthèse du L-733,060 (Schéma 60).¹⁸¹ Celui-ci est transformé en oxazoline selon une méthode de cyclisation du dérivé benzamide catalysée par la palladium, rapportée antérieurement par l'auteur.¹⁸² Ainsi, l'aminoalcool-*N*-Boc est oxydé en aldéhyde par le periodinane de Dess-Martin et cet aldéhyde est transformé en ester insaturé (83% rdt pour les 2 étapes). L'ester est ensuite réduit en alcool allylique (89% rdt) et une série de déprotections-protections mène au candidat à la cyclisation, l'acétate allylique benzamide (70% rdt pour les 2 étapes). La réaction de ce substrat avec le

¹⁸¹ Yoon, Y.-J.; Joo, J.-E.; Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 739.

¹⁸² Lee, K.-H.; Kim, Y.-H.; Park, M. S.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9450.

palladium produit l'intermédiaire π -allyl et l'oxygène du benzamide additionne de façon diastéréosélective (aucun produit *cis* n'est isolé, mais 13% du produit d'élimination de l'acétate, un diénamide, est aussi obtenu). Le groupement vinyle de l'oxazoline produite est transformé en ester insaturé par ozonolyse et oléfination selon les conditions de Roush (87% rdt pour les 2 étapes). L'alcène conjugué est ensuite réduit avec le Red-Al en présence de CuBr et l'imidate de l'oxazoline est ensuite complètement réduite à l'aminoalcool par hydrogénolyse. L'amine primaire obtenue cyclise dans les conditions réactionnelles et la lactame est obtenue avec un bon rendement pour cette série d'étapes (63% rdt). Cet intermédiaire est très semblable à ceux rapportés par le groupe de Huang (voir le **Schéma 57** et le **Schéma 58**). La réduction de la lactame en pipéridine et la protection de celle-ci en dérivé *N*-Boc mènent au *cis*-2-phényl-3-pipéridinol *N*-protégé (62% rdt pour les 2 étapes), commun à la plupart des synthèses rapportées pour le L-733,060. Les étapes classiques de benzoylation et déprotection du *N*-Boc mènent au produit final (71% rdt, 2 étapes). Le rendement global de la synthèse est de 10% pour les 14 étapes.

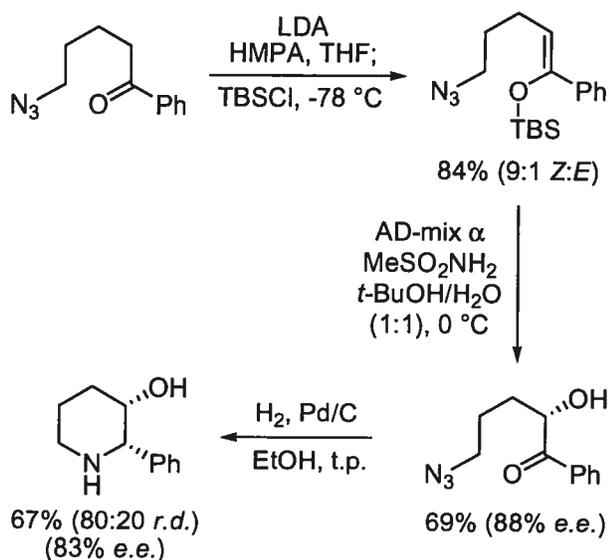
Schéma 60. Synthèse du L-733,060 par Ham *et al.*

Les synthèses de la (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-phénylpipéridine et de son dérivé *N*-Boc, intermédiaires dans la synthèse du L-733,060, ont aussi été rapportées à quelques reprises. La première synthèse énantiosélective rapportée utilise la dihydroxylation asymétrique de Sharpless pour introduire la chiralité au niveau de l'alcool (du produit final).¹⁸³ La ω -azidovalérophénone¹⁸⁴ est transformée en éther

¹⁸³ Stadler, H.; Bös, M. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1067.

d'énol silylé avec un rendement de 84% et un ratio *Z:E* de 9:1 (**Schéma 61**). Ce mélange est ensuite dihydroxylé avec l'AD-mix α et l'hydroxycétone est obtenue avec une bonne énantiosélectivité et un bon rendement (88% *e.e.*, 69% rdt). L'azidure est finalement hydrogénéolysé en amine, qui cyclise en imine et est réduite à la pipéridine *cis*-2,3-disubstituée. La diastéréosélectivité et l'énantiopureté sont cependant modestes (4:1 *cis:trans*, 83% *e.e.*, 67% rdt). Lorsque l'éther d'énol silylé est préparé par la méthode d'Ireland (LDA, HMPA/THF; TBSCl),¹⁸⁵ l'isomère *Z* est obtenu uniquement. La dihydroxylation énantiosélective conduite avec l'AD-mix β sur l'isomère *Z* pur mène à une plus grande pureté optique de l'hydroxycétone (95% *e.e.*).

Schéma 61. Synthèse de la (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-phénylpipéridine par Stadler et Bös



Une synthèse considérablement plus longue de la (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-phénylpipéridine provient du groupe de Nicole Langlois du CNRS.¹⁸⁶ Le produit de départ est le (*S*)-pyroglutamate de méthyle, facilement obtenu à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique qui est peu coûteux (**Schéma 62**). Le groupement ester est

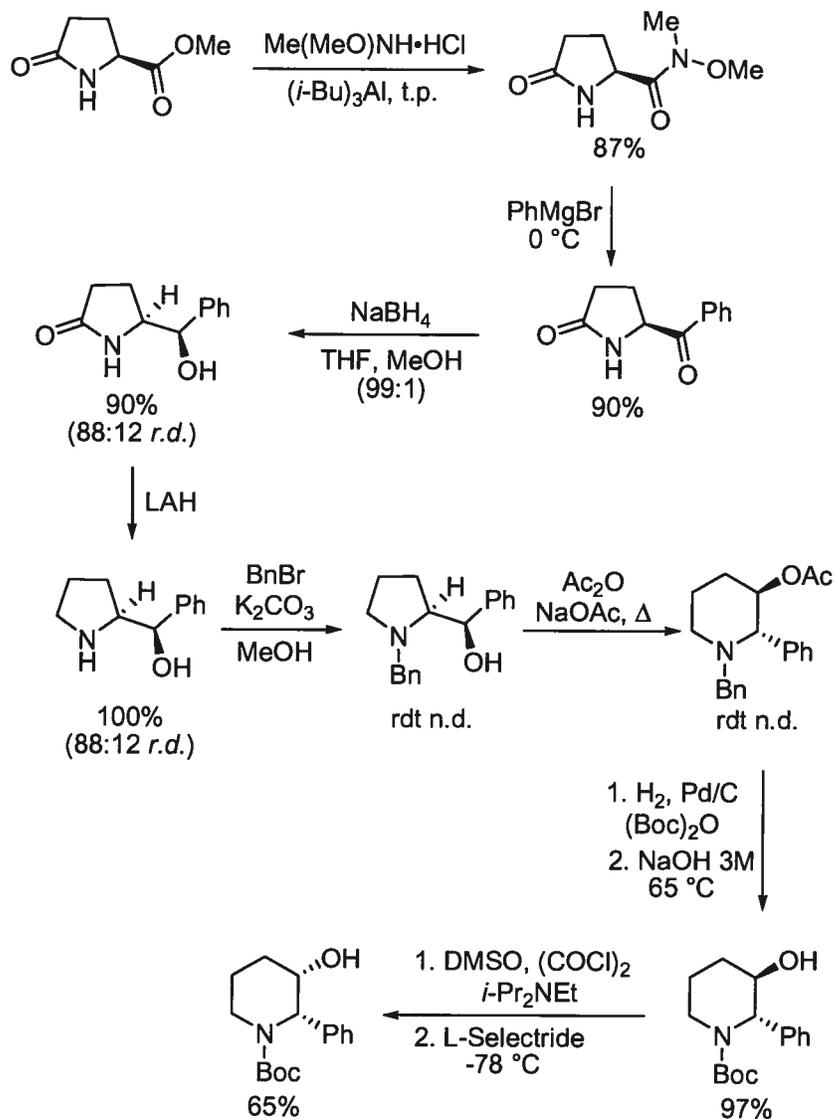
¹⁸⁴ Obtenue en deux étapes (73%) à partir de l'acétophénone selon la procédure suivante: Vaultier, M.; Lambert, P. H.; Carrié, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 83.

¹⁸⁵ Ireland, R. E.; Müller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 98, 2868.

¹⁸⁶ (a) Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9447. (b) Calvez, O.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7099.

transformé en amide de Weinreb (87% rdt) et l'addition du bromure de phénylmagnésium mène au dérivé phénylcétone (90% rdt). La réduction de la cétone avec le NaBH_4 produit le mélange de diastéréoisomères au carbone benzylique (88:12 *r.d.*, 90% rdt combiné) et la lactame est ensuite réduite en pyrrolidine avec le LAH (100% rdt). Les diastéréoisomères sont séparés après benzylation de l'amine et le traitement de l'alcool benzylique avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium induit une expansion de cycle. Cette réaction implique un intermédiaire aziridinium, obtenu après attaque de l'azote sur le carbone benzylique activé. Le rendement de la préparation de ces derniers intermédiaires ne sont malheureusement pas spécifiés. À titre indicatif, la réaction effectuée dans des conditions légèrement différentes (1. TFAA; 2. NEt_3 , Δ ; 3. NaOH) mène directement au dérivé alcool libre avec un rendement de 22%. La manipulation des groupements protecteurs conduit au *N*-Boc-*trans*-3-hydroxy-2-phénylpipéridine (97% rdt). La stéréochimie du groupement hydroxyle est finalement inversée par oxydation dans les conditions de Swern et réduction par la face- α avec le L-Selectride (65% rdt pour les 2 étapes).

Schéma 62. Synthèse de la (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine par Langlois *et al.*



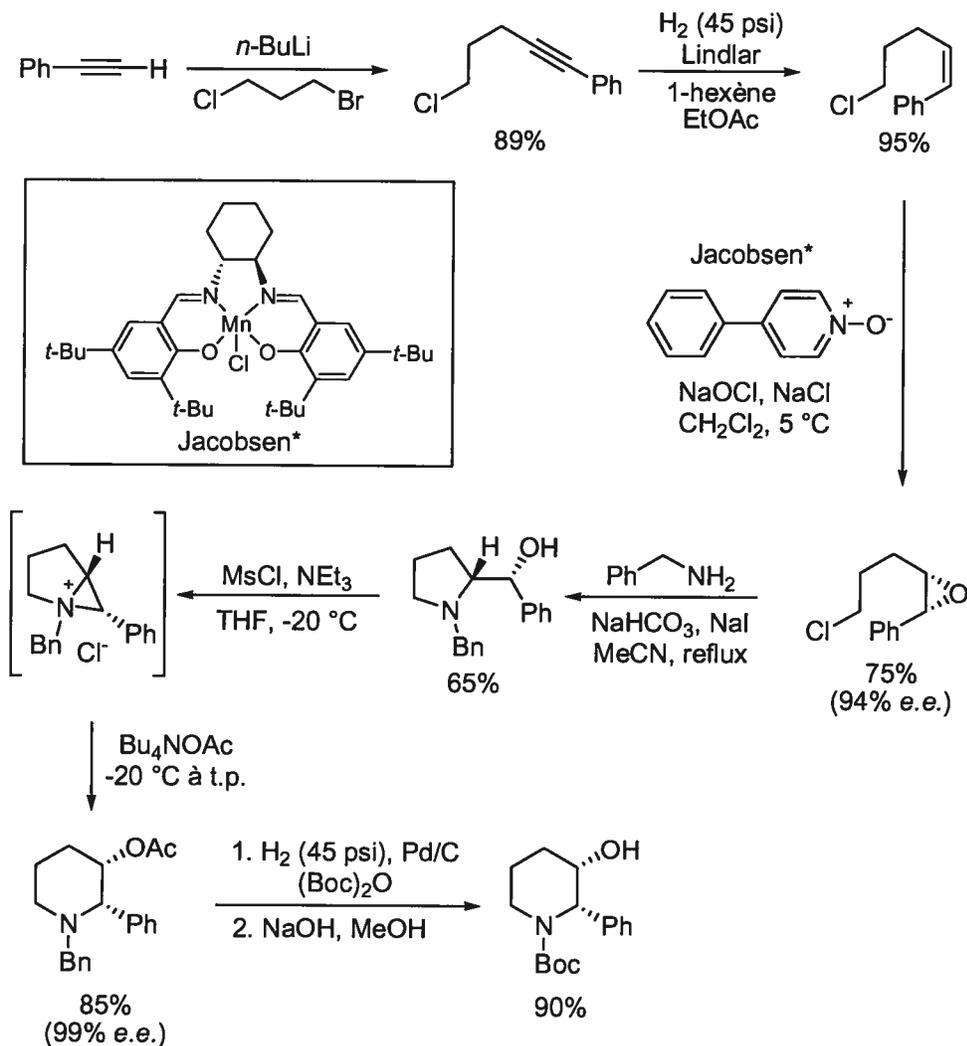
Une voie de synthèse de la (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine par la réaction catalytique énantiosélective d'époxydation de Jacobsen a été rapportée par le groupe de chimie des procédés de Merck (Schéma 63).¹⁸⁷ La synthèse commence par l'alkylation du phénylacétylénure de lithium avec le 1-bromo-3-chloropropane (89% rdt). L'hydrogénation de l'alcyne avec le carbonate de palladium empoisonné

¹⁸⁷ Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223.

au plomb (catalyseur de Lindlar) produit l'alcène-Z (95% rdt). L'époxydation énantiosélective est réalisée sur cet intermédiaire et l'époxyde désiré est obtenu avec une très bonne énantiosélectivité (94% *e.e.*). Cet époxyde est ouvert par la benzylamine, dont l'azote réagit une seconde fois pour déplacer le chlorure et former le cycle de pyrrolidine (65% rdt). Cet intermédiaire est ensuite transformé en pipéridine par des conditions d'expansion de cycle semblable à celles rapportées par Langlois *et al.* (Schéma 62). La substitution de l'alcool activé en mésylate par l'amine tertiaire de la pyrrolidine produit l'intermédiaire aziridinium, qui est ensuite ouvert par l'anion acétate. La pipéridine *cis*-2,3-disubstituée est obtenue avec un très bon rendement (85%) pour cette série de transformations. La pureté optique est même augmentée à 99% *e.e.*, le produit étant purifié par recristallisation. Il est à noter que la synthèse de Langlois emploie l'épimère au niveau du C-2 de la pyrrolidine pour la réaction d'expansion de cycle, ce qui produit la pipéridine 2,3-*trans*. Le *cis*-2-phényl-3-pipéridinol-*N*-Boc est finalement obtenu après hydrogénolyse et protection *in situ* suivi de l'hydrolyse de l'acétate (90% rdt pour les 2 étapes).

Schéma 63. Synthèse de la (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine

par Lee *et al.*



Ceci résume les synthèses rapportées pour le L-733,060, le L-733,061, le précurseur (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-phénylpipéridine et son dérivé *N*-Boc. La prochaine section décrit nos travaux ayant mené à la synthèse du L-733,061.

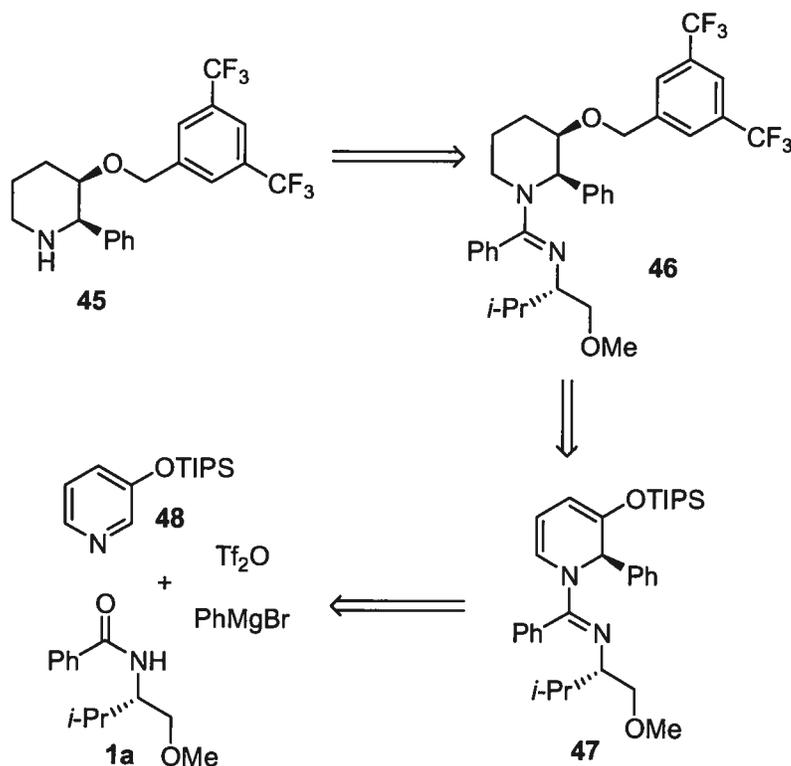
3.3.2 Résultats et discussion sur la synthèse du L-733,061

Dans cette section nous décrivons nos travaux ayant mené à la synthèse totale du (-)-L-733,061. L'étape clé de la synthèse repose sur l'addition diastéréosélective d'un groupement phényle sur un sel de *N*-iminopyridinium 3-substitué chiral. Celui-ci est préparé à partir d'un amide secondaire dérivé du valinol et d'une pyridine

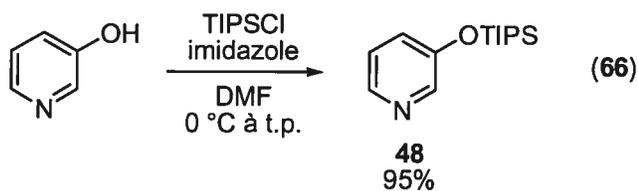
fonctionnalisée à la position 3. Cette voie de synthèse est basée sur les résultats précédents démontrant que l'addition d'organomagnésiens sur le sel de pyridinium provenant de la *N*-méthylbenzamide et de pyridines 3-substituées procède avec un bon régiocontrôle pour donner des 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées. La synthèse se démarque par le fait que l'unité 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle à la position 3 de la pipéridine est introduite au début de la synthèse par une étherification de la 3-hydroxypyridine. Les routes publiées précédemment font appel à une réaction d'étherification à la fin de la synthèse. La synthèse de la (-)-CP-99,994 a été réalisée par Michel Grenon, Ph. D., et ne sera que brièvement décrite à la fin de cette section.

La rétrosynthèse initialement envisagée pour la synthèse du L-733,061 (**45**) est illustré au **Schéma 64**. Le produit final serait obtenu après clivage de l'amidine de la pipéridine **46** ayant la substitution désirée. Celle-ci serait obtenue après hydrogénation de la dihydropyridine **47**, déprotection du groupement TIPS et benzylation. La 1,2-dihydropyridine 2,3-disubstituée **47** serait obtenue par l'addition du groupement phényle sur un sel de *N*-iminopyridinium 3-substitué chiral. Celui-ci serait formé selon la méthodologie discutée précédemment, soit par activation de l'amide chiral **1a** par le Tf₂O en présence de la pyridine 3-substituée **48**.

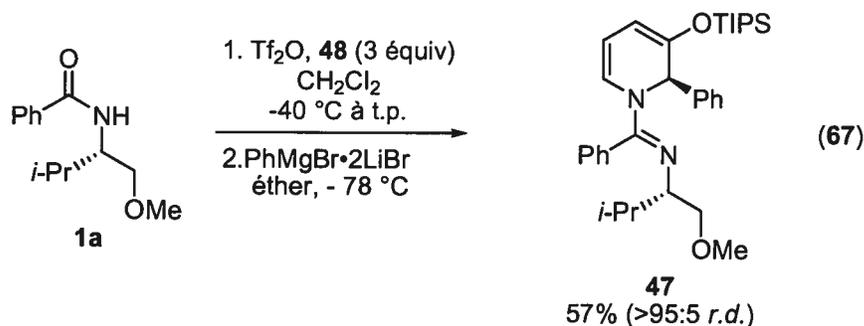
Schéma 64. Première voie de synthèse vers le L-733,061



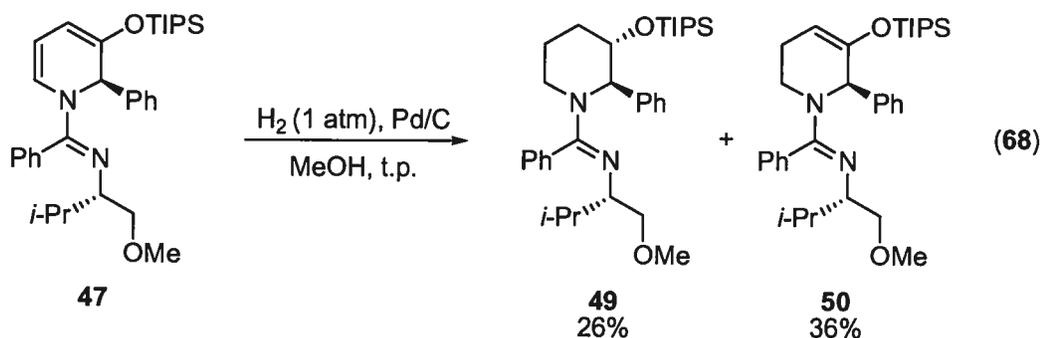
La pyridine de départ **48** est facilement obtenue à partir de la 3-hydroxypyridine et du chlorure de triisopropylsilyle (Équation 66).



La formation du sel de pyridinium à partir de la pyridine **48** et de l'amide chiral **1a** est effectuée selon les conditions standard d'activation. L'addition du bromure de phénylmagnésium généré à partir du phényllithium (comme discuté à la section 2.2) produit la dihydropyridine **47** attendue avec un rendement de 57% (Équation 67). Un seul régio- et diastéréoisomère est observé pour la formation de la 1,2-dihydropyridine. L'induction de l'auxiliaire chiral est ainsi conservée dans le cas du sel de pyridinium 3-substitué chiral.

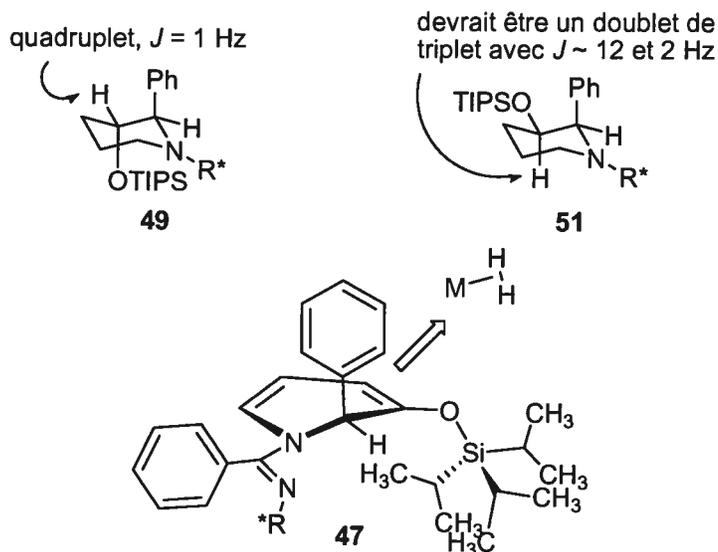


L'hydrogénation de la dihydropyridine **47** avec le palladium produit la 2-phényl-3-triisopropylsilyloxy-piperidine **49** ayant la stéréochimie relative *2,3-trans*, sans trace du stéréoisomère-*cis* voulu (Équation 68). Toutefois, le rendement est faible (26%) et la 1,2,3,6-tétrahydropyridine **50** est aussi isolée avec un rendement similaire (36%), ce qui est le résultat d'une hydrogénation incomplète.



La stéréochimie relative *2,3-trans* de **49** a été assignée avec les constantes de couplage, comme illustré à la Figure 17. L'approche de l'hydrogène (complexé au palladium) vers l'éther d'énol a donc lieu sur la même face que le substituant phényle, contrairement à ce qui est attendu. Ainsi, le phényle forcerait l'énorme groupement protecteur TIPS de **47** à se positionner sur la face α , bloquant complètement l'hydrogénation qui aurait mené au diastéréoisomère *2,3-cis* **51**.

Figure 17. Assignment de la stéréochimie relative de la piperidine **49** contre **51** et illustration de l'hydrogénation sur la face β de **47**

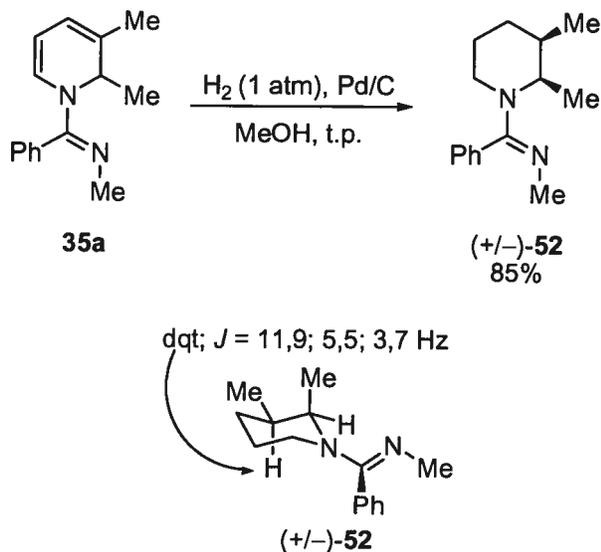


Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées afin d'améliorer le rendement de l'hydrogénation de la dihydropyridine **47** en piperidine **49**. Ce substrat aurait pu être amené au L-733,061 après inversion de la stéréochimie au C-3, comme rapporté dans plusieurs synthèses antérieures (voir le Schéma 58 et le Schéma 62). L'hydrogénation conduite sous 800 psi d'hydrogène donne un moins bon résultat, un mélange environ 1:1 de **47** et **50**. L'hydrogénation avec le nickel de Raney mène à un mélange complexe de produits alors que l'utilisation du Rh/C permet d'isoler seulement 12% de **49** et de récupérer 70% de **47**. Le PtO₂ a aussi été testé comme catalyseur dans l'acide acétique avec une pression d'hydrogène de 700 psi, mais le mélange de **50** et **49** a encore été produit (36 et 15% rdt respectivement). Sous 300 psi, un résultat similaire a été obtenu (ratio 3:1 de **50** et **49**). Des conditions semblables (PtO₂, 300 psi H₂) utilisant le TFA comme solvant engendrent un mélange complexe de produits surhydrogénés (un des phényles est transformé en cyclohexyle), et où le groupement TIPS est clivé (identifié par LCMS). Une voie alternative de synthèse du stéréoisomère 2,3-*trans* des piperidines 2,3-disubstituées sera discutée dans le Chapitre 4.

Lorsqu'effectuée sur un modèle très simplifié, l'hydrogénation de la 1,2-dihydropyridine 2,3-disubstituée **35a** produit la piperidine *cis*-2,3-disubstituée (+/-)-

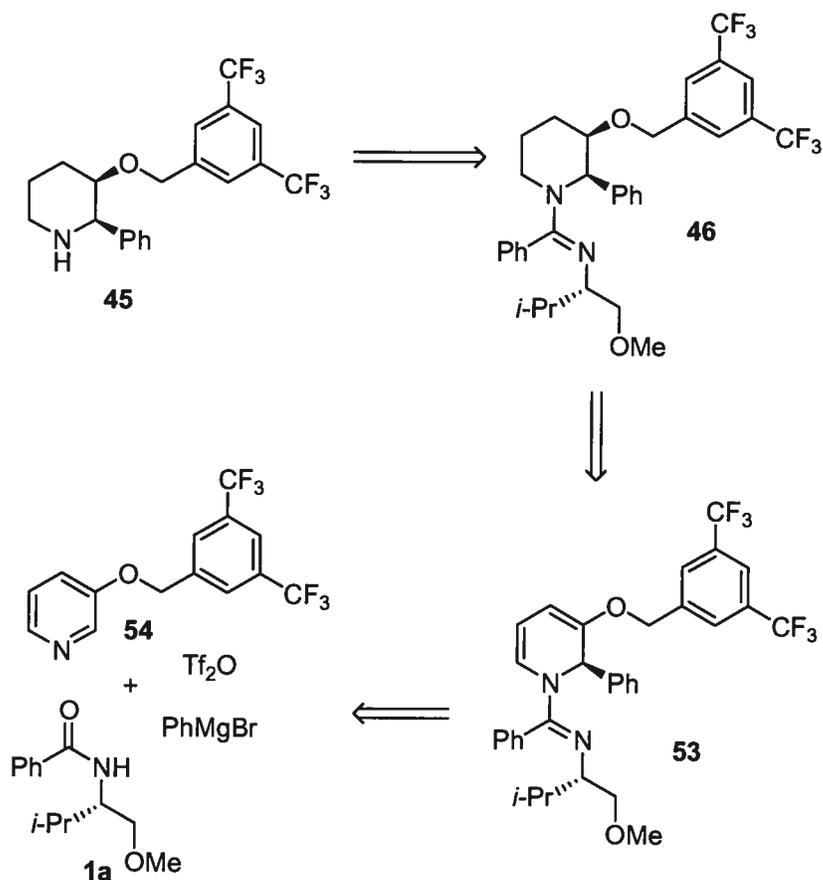
52 attendue avec un bon rendement isolé (85% rdt, **Schéma 65**). La stéréochimie relative 2,3-*cis* est démontrée par les constantes de couplage de l'hydrogène en C-3, où un couplage *trans*-diaxial ($J = 11.9$ Hz) avec l'hydrogène axial en C-4 est visible.

Schéma 65. Hydrogénation de **35a** en pipéridine *cis*-2,3-disubstituée et assignation de la stéréochimie relative de (+/-)-**52**

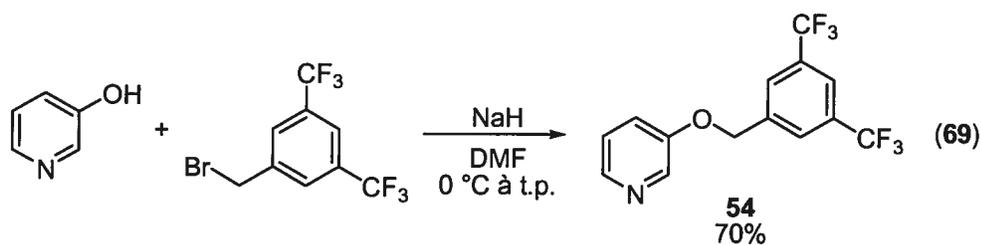


Nous avons donc reconsidéré notre approche vers la synthèse du L-733,061. L'hydrogénation de **53**, comportant un substituant benzyloxy substitué moins volumineux que le triisopropylsilyle, devrait mener au bon diastéréoisomère au C-3 (**Schéma 66**). L'unité 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle à la position 3 du L-733,061 serait donc installé sur la pyridine 2,3-disubstituée de départ **54** au lieu d'avoir à échanger les groupements protecteurs à la fin de la synthèse.

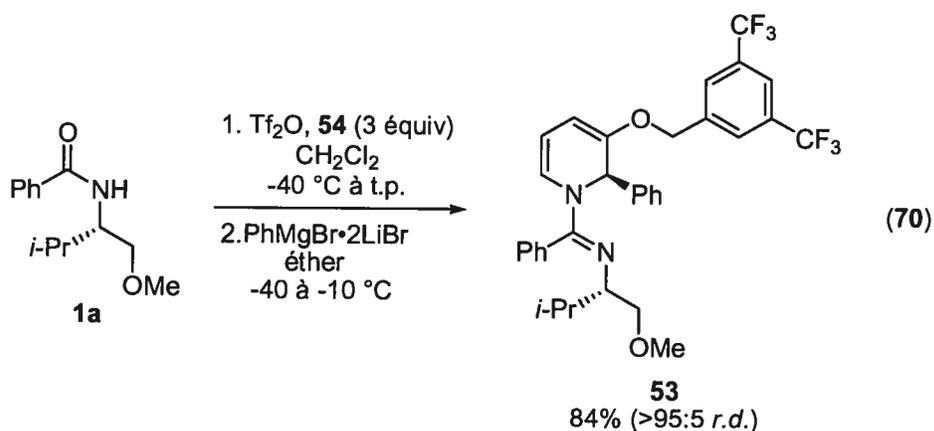
Schéma 66. Schéma rétrosynthétique modifié de la synthèse du L-733,061



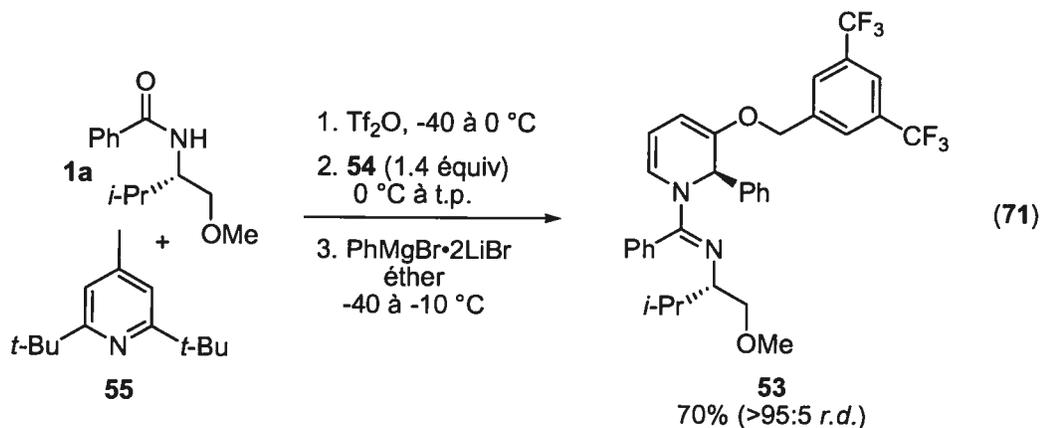
La pyridine **54** est préparée par benzylation de la 3-hydroxypyridine avec le bromure de 3,5-bis(trifluorométhyle)benzyle (Équation 69).



L'addition du bromure de phénylmagnésium sur le sel de pyridinium chiral préparé à partir de la pyridine **54** et l'amide chiral **1a** a lieu sans problème. La dihydropyridine **53** est isolée avec un très bon rendement (84%, Équation 70). L'addition du diphénylzinc (à -25 °C) produit **53** avec un rendement égal (84%). L'excès de pyridine **54** est récupéré avec un rendement de 95% (sur les 2 équivalents d'excès utilisés pour la formation du sel de pyridinium).

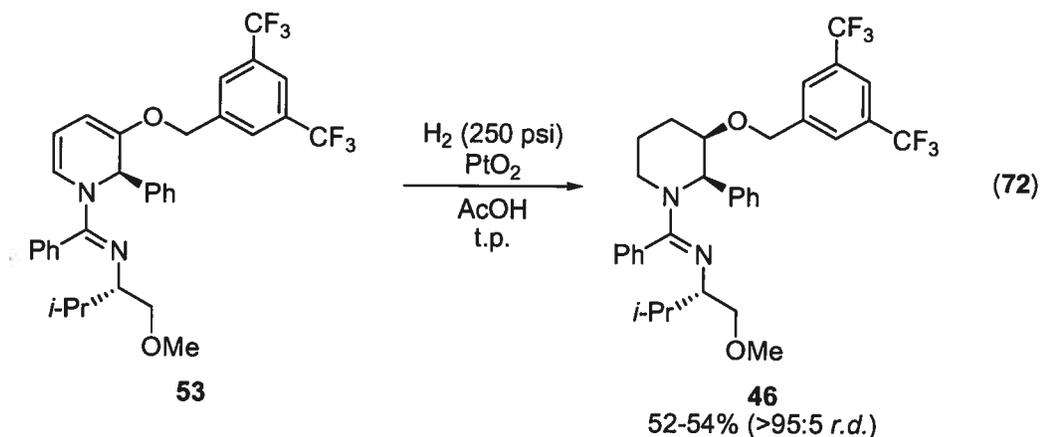


Une proc\u00e9dure diff\u00e9rente de formation du sel de pyridinium utilisant 1.4 \u00e9quivalents de la pyridine **54** (au lieu de 3) est possible. Le m\u00e9lange de l'amide **1a** et de la 2,4-di-*t*-butyl-4-m\u00e9thylpyridine (**55**) (1.5 \u00e9quivalents) produit le *O*-triflylimidate lorsque le Tf₂O est ajout\u00e9. L'ajout subs\u00e9quent de la pyridine **54** g\u00e9n\u00e8re rapidement le sel de pyridinium voulu et l'addition subs\u00e9quente du PhMgBr m\u00e8ne \u00e0 la dihydropyridine **53** avec un bon rendement (70%, \u00c9quation 71).

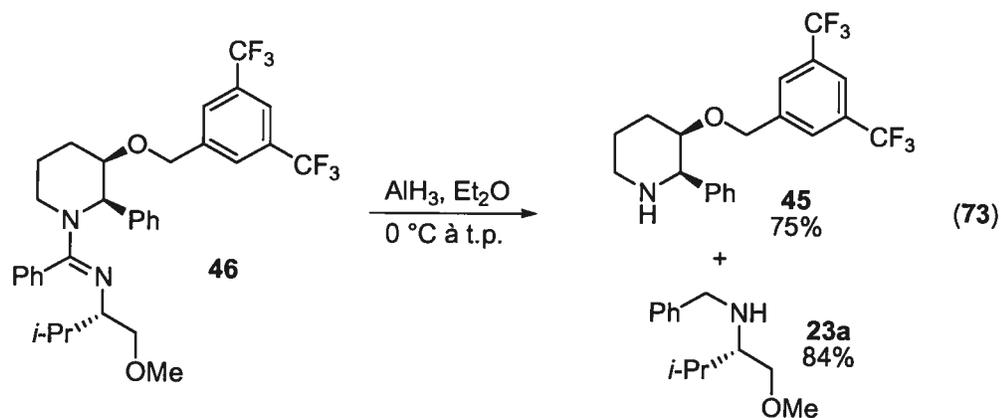


L'hydrog\u00e9nation de la 1,2-dihydropyridine 2,3-disubstitu\u00e9e **53** a lieu cette fois sur la face oppos\u00e9e au groupement ph\u00e9nyle \u00e0 la position 2, contrairement au substrat **47** (\u00c9quation 72). La r\u00e9action a lieu en 34 heures dans l'acide ac\u00e9tique, catalys\u00e9e par le dioxyde de platine (0.10 \u00e9quivalent) et avec une pression d'hydrog\u00e8ne de 250 psi. La pip\u00e9ridine **46** est ainsi isol\u00e9e avec un rendement de 52%. Lorsqu'une quantit\u00e9 sup\u00e9rieure de catalyseur est utilis\u00e9e (0.50 \u00e9quivalent), la r\u00e9action est compl\u00e8te en 3 heures et la pip\u00e9ridine **46** est obtenue avec un rendement similaire (54%). Le diast\u00e9roisom\u00e8re 2,3-*trans* n'est pas trouv\u00e9 dans le m\u00e9lange brut par RMN ¹H.

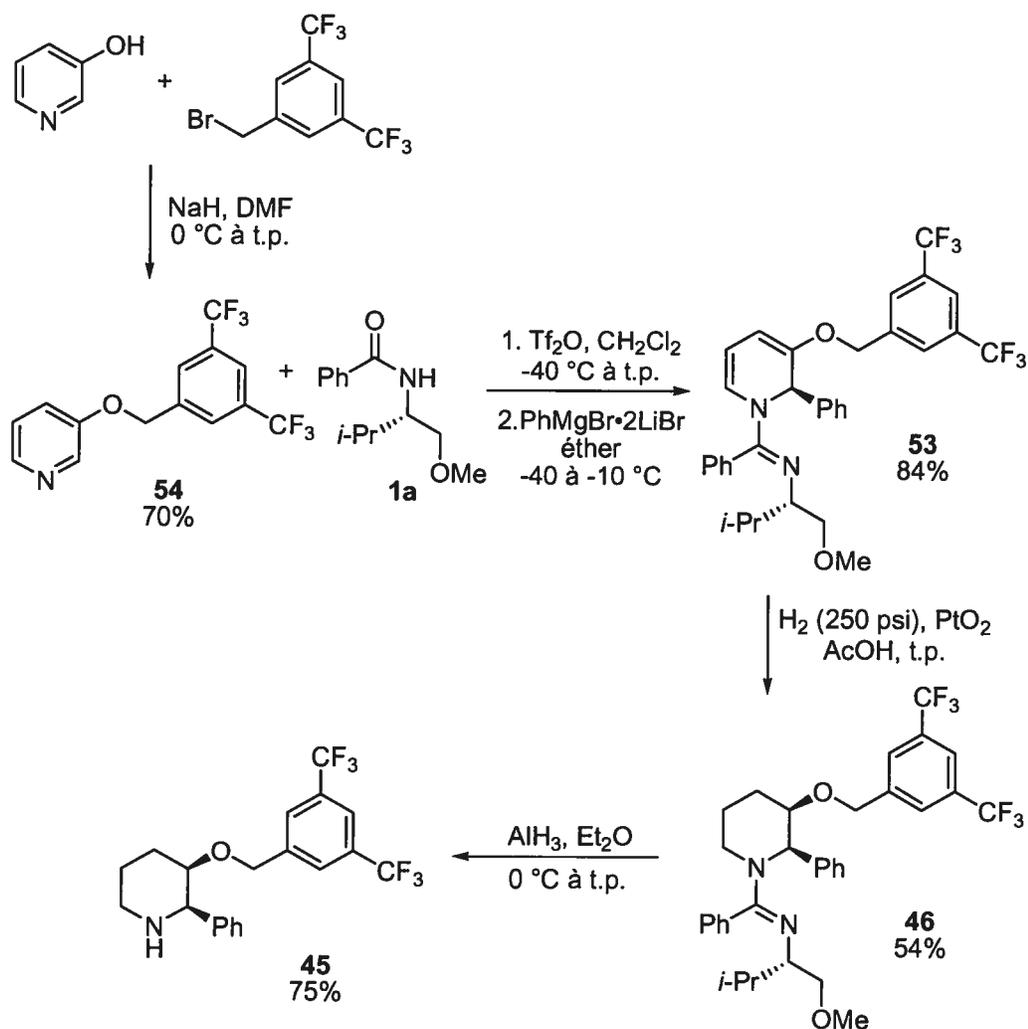
L'hydrogénolyse de l'éther benzylique substitué n'est pas observée; elle est possiblement empêchée par l'effet inducteur des groupements trifluorométhyles. Lorsque l'hydrogénation est conduite dans le méthanol avec le Pd/C à pression ambiante, un mélange complexe de produits est obtenu.



Nous avons utilisé l'alane afin de réduire la fonction amidine sur **46**, comme montré précédemment dans la synthèse de l'acide L-pipécolique. Le (-)-L-733,061 (**45**) est ainsi isolé avec un rendement de 75% (Équation 73). L'auxiliaire chiral réduit (*S*)-*N*-benzyl-*O*-méthylvalinol (**23a**) est aussi récupéré après chromatographie avec un rendement de 84%.



En résumé, la synthèse du (-)-L-733,061 (**45**) a été réalisée en quatre étapes à partir de la 3-hydroxypyridine (Schéma 67) avec un rendement global de 24%. Si nous tenons compte de la préparation de l'auxiliaire chiral (2 étapes à partir du L-valinol, 75%), le rendement global de la plus longue séquence linéaire est alors de 26% sur 5 étapes.

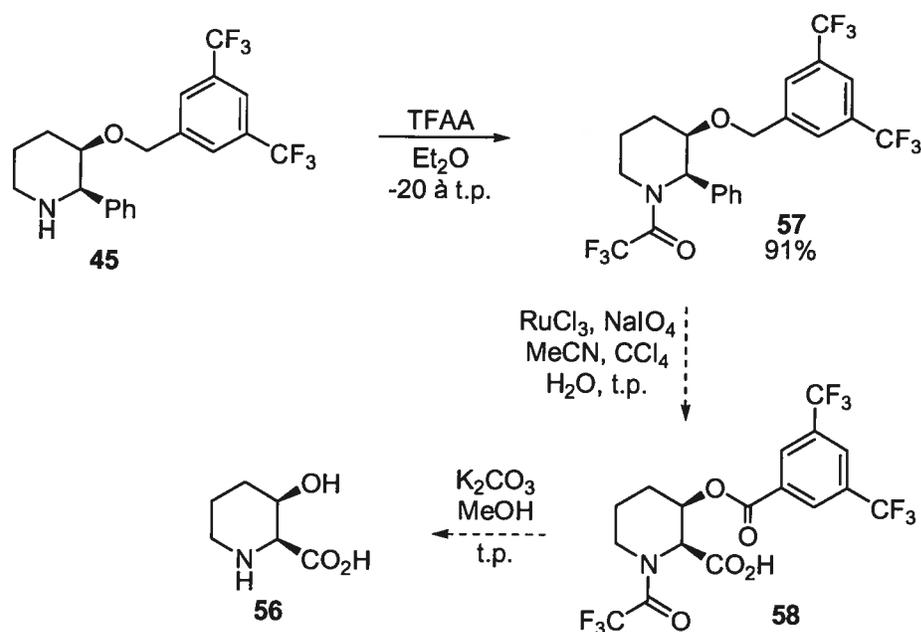
Schéma 67. Synthèse du L-733,061 (**45**)

Ayant la pipéridine **45** en main, nous avons tenté de la transformer en acide *cis*-(2*S*,3*R*)-3-hydroxypipécolique¹⁸⁸ (**56**) par une approche similaire à celle vue dans la section 2.5 (Schéma 68). L'amine secondaire de **45** est facilement protégée en trifluoroacétamide **57** (91% rdt). Cependant, l'oxydation du groupement phényle dans les conditions de Sharpless (5 mol% de RuCl₃ et 18 équivalents de NaIO₄) n'a pas

¹⁸⁸ Pour des synthèses précédentes de **56**, voir: (a) Horikawa, M.; Busch-Peterson, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843. Pour la synthèse de l'énantiomère de **56**, voir: (b) Jourdan, A.; Zhu, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7033. (c) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1866. Pour la synthèse racémique de **56**, voir: (d) Makara, G. M.; Marshall, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5069. (e) Sugisaki, C. H.; Carroll, P. J.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413. (f) Voir aussi les revues à la réf. 99.

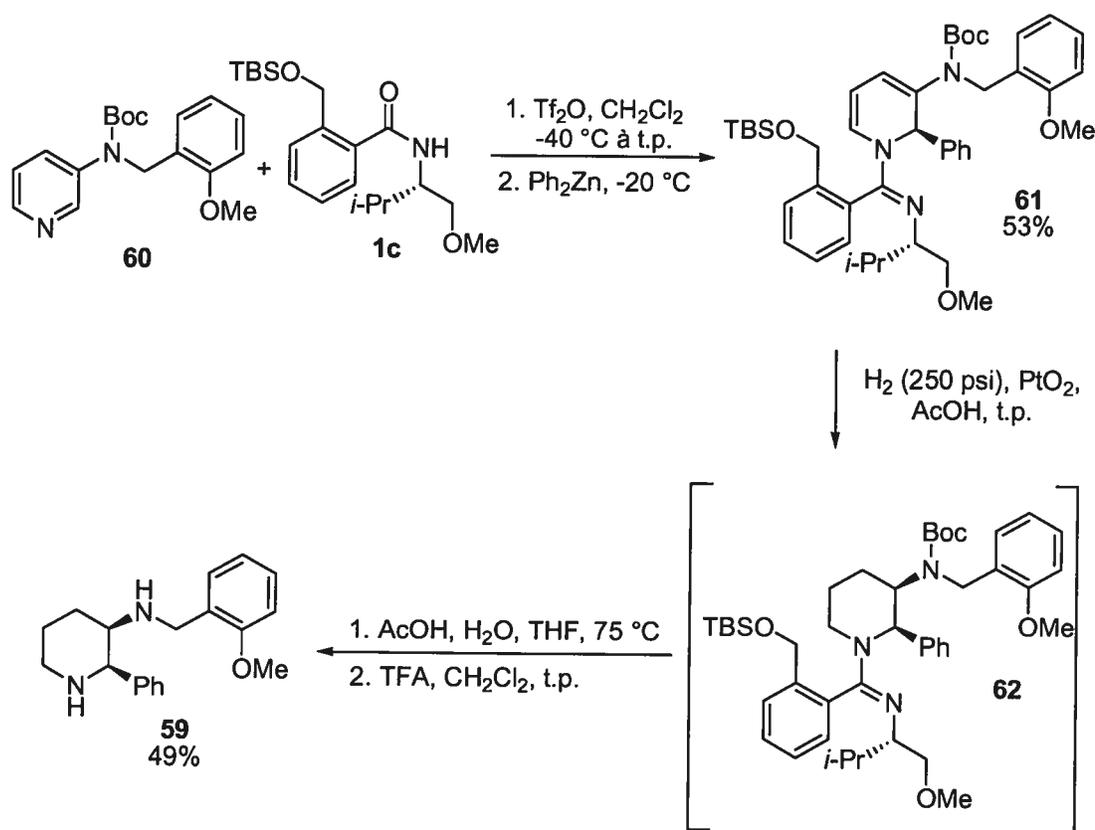
lieu dans un temps réactionnel raisonnable. Sur petite échelle (41mg de **57**), nous avons observé la formation de l'acide carboxylique **58**, où le carbone benzylique est oxydé en ester (identifié par LCMS, après 6 jours de réaction (ajouts successifs de RuCl_3 (3X15 mol%) et de NaIO_4 (6 équivalents))). Le rendement de **58** est évalué à 50% (par RMN ^1H avec un standard interne), mais nous n'avons pu récupérer l'acide *cis*-(2*R*,3*S*)-3-hydroxypipécolique (**56**) après hydrolyse et purification par colonne échangeuse d'ions. Lorsque tentée sur plus grande échelle (140 mg de **57**), la réaction est aussi très lente et le produit de départ est consommé après 1 mois et après plusieurs ajouts de RuCl_3 et de NaIO_4 supplémentaires. Encore une fois, **56** n'a pas été récupéré après hydrolyse et purification. Nous avons alors abandonné cette voie synthétique, la réaction d'oxydation du phényle étant trop lente. L'utilisation d'un dérivé aromatique plus riche en électrons tel que le 4-méthoxyphényle pourrait contrer cette complication, en autant que l'hydrogénation de la dihydropyridine correspondante en pipéridine *cis*-2,3-disubstituée ne soit pas problématique. Il est aussi possible que l'hydrolyse de l'ester aromatique dans les conditions aqueuses soit plus rapide que l'oxydation du phényle. L'alcool obtenu serait alors oxydé en cétone.

Schéma 68. Approche vers l'acide *cis*-(2*S*,3*R*)-3-hydroxypipécolique (**56**) à partir du L-733,061 (**45**)



Michel Grenon, Ph. D., a effectué la synthèse de la (-)-CP-99,994 (**59**) avec une approche similaire à la synthèse du L-733,061 (**45**), mais avec l'auxiliaire chiral modifié **1c** (Schéma 69). L'addition du diphenylzinc sur le sel de pyridinium préparé à partir de la pyridine **60** et l'amide **1c** produit la dihydroyridine **61** de façon régio- et diastéréosélective avec un rendement de 53%. L'hydrogénation diastéréosélective de **61** produit la pipéridine **62**. L'hydrolyse de l'éther silylé en alcool primaire a lieu en conditions acides, ce qui permet ensuite l'hydrolyse de l'auxiliaire chiral. Le groupement protecteur *N*-Boc est finalement enlevé et le produit final **59** est isolé avec un rendement de 49% pour ces 3 étapes.

Schéma 69. Synthèse de la (-)-CP-99,994 (**59**) par Michel Grenon, Ph. D.



Nous avons donc démontré que les 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées peuvent être utilisées dans la synthèse de pipéridines 2,3-*cis*-disubstituées. Ceci a été démontré par les synthèses rapides du (-)-L-733,061 et de la (-)-CP-99,994.¹⁸⁹ Dans

¹⁸⁹ Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517.

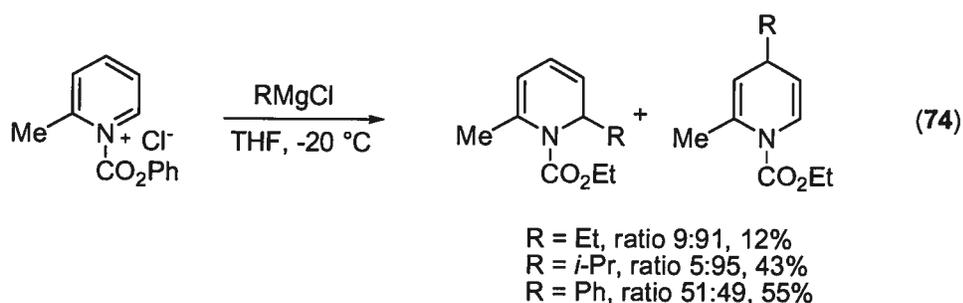
la prochaine section, nous discuterons de l'addition nucléophile sur des sels de *N*-iminopyridinium chiraux ayant une substitution différente.

3.4 Addition nucléophile sur des sels de pyridinium différemment substitués

Quelques exemples d'addition d'organomagnésiens à des sels de *N*-iminopyridinium 2-substitués chiraux et de *N*-iminoisoquinolinium chiraux seront décrits.

3.4.1 Précédents sur l'addition à des sels de pyridinium 2-substitués

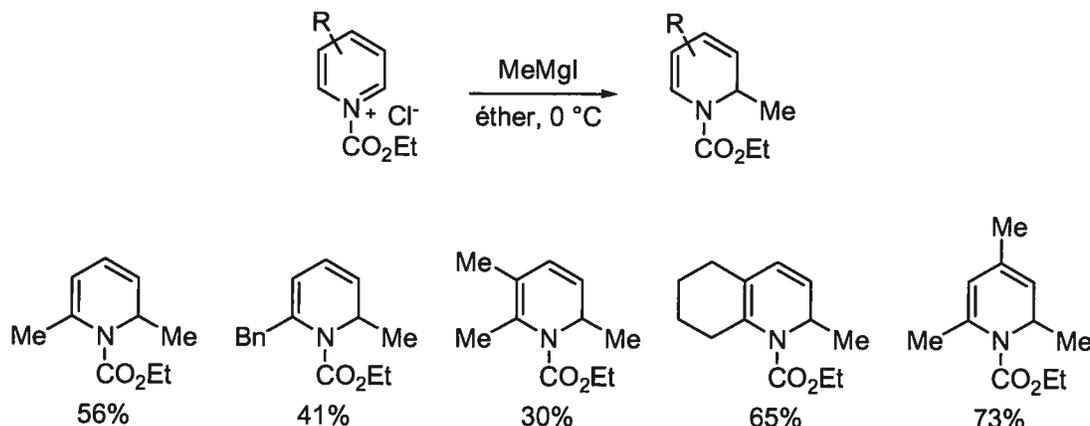
Étant donné le peu de résultats expérimentaux discutés dans la section suivante, cette partie sera très brève. L'addition de réactifs de Grignard sur un sel de *N*-acyl-2-picolinium achiral produit un mélange d'addition aux positions 6 et 4 (Équation 74).¹⁴⁰ Les 1,4-dihydropyridines sont les produits majoritaires sauf lorsque le PhMgCl est additionné. Un mélange quasi équimolaire des deux dihydropyridines est alors obtenu. Les rendements obtenus varient entre 12-55%, sans précision si des produits secondaires sont obtenus. Les 1,4-dihydropyridines peuvent être obtenues de façon presque exclusive lorsque le nucléophile est ajouté en présence de CuI (5 mol%).



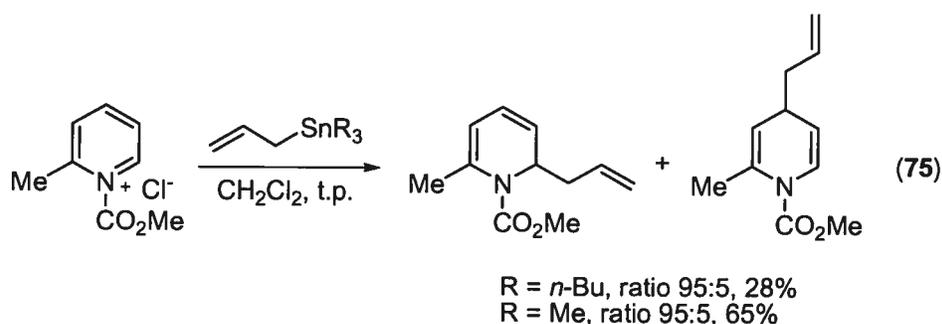
Krow *et al.* ont additionné l'iodure de méthylmagnésium à quelques sels de pyridinium 2-, 2,3- et 2,4-disubstitués (Schéma 70).¹⁴⁴ Le ratio d'addition aux positions 6 et 4 n'a cependant pas été déterminé. Les auteurs mentionnent que les mélanges bruts ne montrent généralement que des traces d'addition 1,4 par RMN

¹H. Les dihydropyridines obtenues ont ensuite été transformées en quinuclidines par réaction de Diels-Alder avec le *N*-phénylphthaléimide.

Schéma 70. Synthèse de 1,2-dihydropyridine polysubstituées par Krow *et al.*



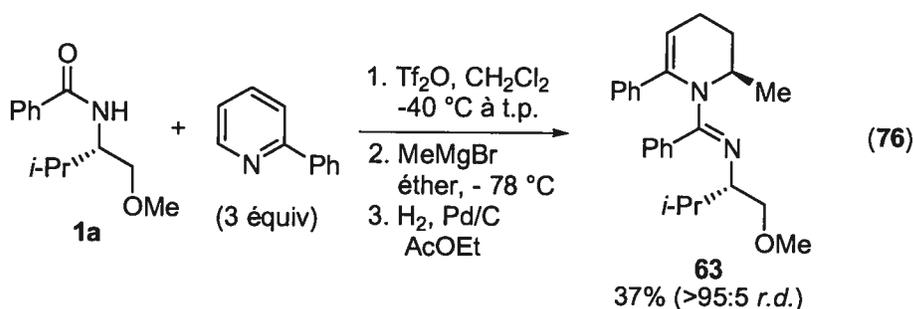
Yamagushi *et al.* ont rapporté que l'addition de l'allyltributylétain au sel de *N*-acyl-2-picolinium a lieu de façon presque exclusive à la position 6 contre la position 4 (ratio de 95:5 respectivement, Équation 75).¹⁴⁷ Le rendement isolé est cependant faible (28%), dû à la faible réactivité du sel de pyridinium. Ceci peut être amélioré par l'addition de l'allyltriméthylétain (65% rdt).



3.4.2 Résultats et discussion sur l'addition à des sels de *N*-iminopyridinium 2-substitués chiraux

Nous avons sommairement étudié l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium 2-substitués chiraux, préparés à partir de l'amide chiral **1a** et de pyridines 2-substituées. La 2-picoline et la 2-chloropyridine ne forment pas le sel de pyridinium dans les conditions d'activation standard. Cependant, la formation du sel de *N*-

iminopyridinium 2-substitué est possible avec la 2-phénylpyridine. L'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium produit la 1,2-dihydropyridine 2,6-disubstituée attendue. La régio- et la diastéréosélectivité de l'addition est contrôlée (>95:5), mais la conversion est incomplète (50%). Malheureusement, le produit coélué avec la 2-phénylpyridine de départ et nous n'avons pas pu séparer la dihydropyridine de ce mélange par chromatographie. Nous avons donc effectué la mono-hydrogénation de la dihydropyridine et la tétrahydropyridine **63** est isolée avec un rendement de 37% pour les deux étapes (Équation 76). Ce bas rendement est en bonne partie dû à la formation incomplète du sel de *N*-iminopyridinium 2-substitué. Ces résultats contrastent avec ceux rapportés par Comins *et al.*, où l'addition de réactifs de Grignard sur un sel de *N*-acyl-2-picolinium achiral produit un mélange d'addition aux positions 6 et 4 (Équation 74).



Cette réaction d'addition a ensuite été mise de côté, en raison de la limitation d'avoir un substituant aromatique à la position 2 pour la formation du sel de pyridinium. En rétrospective, ces problèmes pourraient être contournés par une procédure d'activation différente, comme celle illustrée à l'Équation 71, ou celle qui sera discutée dans la section suivante. Des résultats préliminaires, obtenus par Jonathan Martel de notre groupe de recherche, montrent que diverses pyridines 2-substituées peuvent être activées en sels de *N*-iminopyridinium avec une lactame.

3.4.3 Résultats et discussion sur l'addition nucléophile à un sel de *N*-iminoisoquinolinium chiral

Les précédents de la littérature sur la formation de 1,2-dihydroisoquinolines ont été discutés à la fin de la section 3.1.1. Les travaux rapportés dans cette section

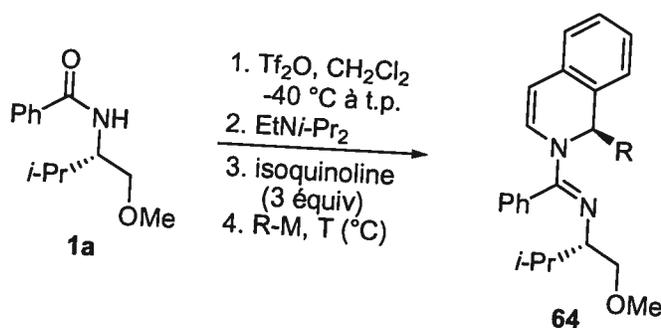
ont été effectués en collaboration avec M. Samir Gharbi, qui a été stagiaire dans notre groupe de recherche à l'été 2002.

Nous avons voulu appliquer notre méthodologie d'activation d'amides avec le Tf_2O en présence d'hétérocycles différents des pyridines, soit la quinoline et l'isoquinoline. La formation du sel de *N*-iminoquinolinium par cette méthode d'activation avec la quinoline a d'abord été tentée, sans succès. La formation de ce sel est problématique et seulement des traces de 1,2-dihydroquinolines 2-substituées ont pu être obtenues.

L'isoquinoline est cependant compatible à l'activation en présence d'un amide secondaire et de Tf_2O . Lorsque l'isoquinoline (3 équivalents) et l'amide **1a** sont traités avec le Tf_2O (agité 18 heures), suivi de l'ajout de MeMgBr , un mélange complexe de produits est obtenu. Par contre, lorsque l'isoquinoline est traitée avec le Tf_2O , un sel de triflate de *N*-triflylisoquinolinium semble formé. L'ajout de l'amide chiral **1a** à ce sel forme le sel de *N*-iminoisoquinolinium chiral voulu. La conversion est cependant incomplète (environ 66%), même après 21 heures d'activation. L'ajout de MeMgBr sur cet intermédiaire produit la 1,2-dihydroisoquinoline attendue, malgré un faible rendement de 17% (sur petite échelle) et une diastéréosélectivité modeste (77:23 *r.d.*). La formation du *O*-triflylimidate par l'ajout de Tf_2O à l'amide **1a**, suivie de l'ajout de l'isoquinoline permet d'augmenter le rendement à 56%, sans influencer la diastéréosélectivité (75:25 *r.d.*). Nous avons alors préparé le *O*-triflylimidate de la même façon, mais nous avons ajouté la base de Hunig (EtNi-Pr_2) avant l'ajout d'isoquinoline. Après réaction avec le MeMgBr à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, nous avons pu isoler la 1,2-dihydroisoquinoline 1-substituée **64a** avec un rendement de 77% et la même diastéréosélectivité est obtenue (76:24 *r.d.* **Tableau 18**, entrée 1). Nous avons alors conservé la même méthode de préparation du sel de *N*-iminoisoquinolinium chiral pour les essais suivants. L'addition de diméthylzinc à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ au sel d'isoquinolinium produit **64a** avec un rendement de 73% et une diastéréosélectivité de 66:34 (entrée 2). L'ajout de PhMgBr à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mène à la dihydroisoquinoline **64b** avec un rendement de 58% (conversion de 63%), mais la diastéréosélectivité est contrôlée (>95:5, entrée 3). La réaction effectuée à $-50\text{ }^\circ\text{C}$ produit **64b** avec un rendement inférieur (52%),

tandis que la diastéréosélectivité est de 95:5 (entrée 4). L'addition du PhMgBr à -30 °C augmente la conversion (94%) et le rendement isolé (69%), mais la diastéréosélectivité est légèrement diminuée (92:8 *r.d.*, entrée 5). La stéréochimie relative des dihydroisoquinolines **64** est attribuée par analogie avec l'induction chirale normalement observée avec l'amide **1a**.

Tableau 18. Synthèse de 1,2-dihydroisoquinolines 1-substituées **64** à partir de l'amide chiral **1a** et d'isoquinoline



Entrée	R-M	T ($^\circ\text{C}$)	Rdt (%) ^a	<i>r.d.</i> de 64 ^b	Produit
1	Me-MgBr	-78	77	76:24	64a
2	Me-ZnMe	-20	73	66:34	64a
3	Ph-MgBr	-78	58	>95:5	64b
4	Ph-MgBr	-50	52	95:5	64b
5	Ph-MgBr	-30	69	92:8	64b

^a Rendement combiné; ^b Déterminé par RMN ^1H .

Ces résultats s'apparentent à ceux obtenus par Marazano et Comins avec leurs auxiliaires chiraux respectifs (Équations 56 et 57). La diastéréosélectivité de l'addition de MeMgI au sel de *N*-acylisoquinolinium chiral de Comins (82:18 *r.d.*) est légèrement supérieure à celle que nous avons obtenue. Le sel de *N*-alkylisoquinolinium chiral de Marazano est plus sélectif (88:12 *r.d.*) pour l'addition de MeMgI, tandis que l'addition de PhMgI (95:5 *r.d.*) produit un résultat similaire au notre.

Ceci résume les quelques résultats d'addition d'organomagnésiens sur un sel de *N*-iminopyridinium 2-substitué chiral ainsi que sur un sel de *N*-iminoisoquinolinium chiral. L'étendue de la méthodologie reste cependant à être explorée.

En conclusion, nous avons montré que l'addition de réactifs organométalliques aux sels de pyridinium 3-substitués produit majoritairement les 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées. Celles-ci peuvent être oxydées en pyridines 2,3-disubstituées avec le triacétate de manganèse et l'acide périodique. L'addition à un sel de *N*-iminopyridinium 3-substitué chiral a permis la synthèse rapide et stéréosélective du L-733,061, une pipéridine *cis*-2,3-disubstituée. La synthèse diastéréosélective d'une 1,2,3,4-tétrahydropyridine 2,6-disubstituée et de 1,2-dihydroisoquinolines 1-substituées a aussi été brièvement explorée.

Chapitre 4

Synthèse de 1,2,3,6-tétrahydropyridines- et de pipéridines *trans*-2,3-disubstituées

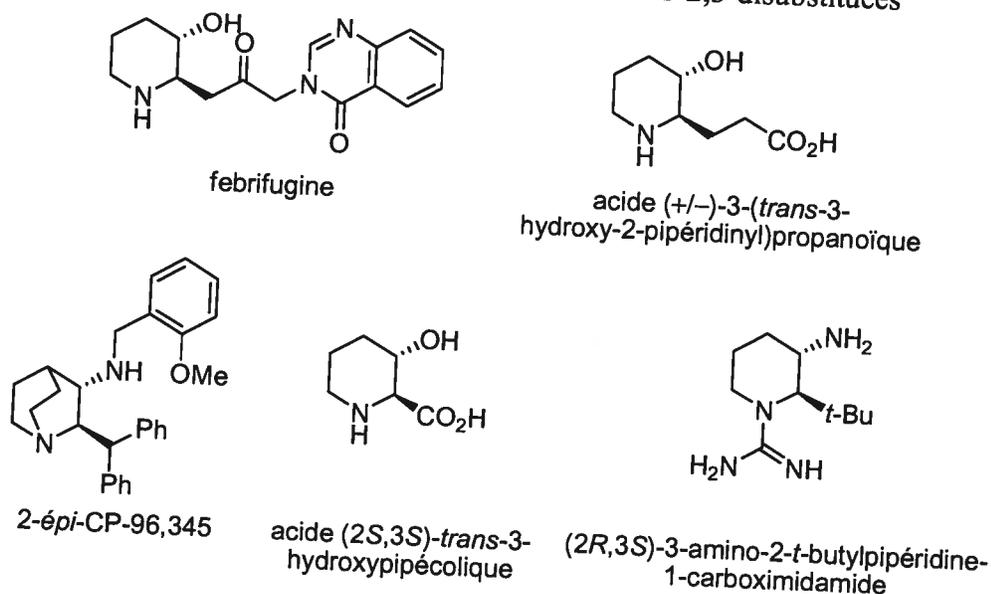
Dans ce chapitre, nous discuterons d'une nouvelle méthodologie de synthèse de 1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2,3-disubstituées. Ce motif sera préparé par la cycloaddition d'un hétérodiénophile avec une 1,2-dihydropyridine 2-substituée, suivi de la réduction chemosélective du cycloadduit. Les réactions d'hétéro-Diels-Alder (HDA) avec le nitrosobenzène et l'oxygène singulet seront discutées. Un réarrangement du cycloadduit de la réaction avec le nitrosobenzène, menant à un tétrahydropyrroloimidazole sera aussi décrit. Les travaux avec le nitrosobenzène ont été réalisés en collaboration avec M. Daniel Beaudoin, qui a été stagiaire dans notre groupe de recherche à l'été 2004. L'utilité de la réaction d'hétéro-Diels-Alder avec une dihydropyridine et l'oxygène singulet sera démontrée par la synthèse totale de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique.

Le développement de méthodologies de synthèses stéréocontrôlées de pipéridines a fait l'objet de plusieurs études au cours des dernières années.⁷⁰ Plusieurs pipéridines *trans*-2,3-disubstituées possèdent des activités biologiques intéressantes, ce qui a créé un grand intérêt pour la synthèse de ce motif.¹⁹⁰ La febrifugine (**Figure 18**) montre une activité antimalarienne élevée, comparable à celle de la chloroquine utilisée cliniquement.^{190a} L'acide (+/-)-3-(*trans*-3-hydroxy-2-pipéridinyl)propanoïque montre une affinité modérée *in vitro* avec le récepteur du GABA.^{190b} L'épimère au C-2 de la quinoclidine CP-96,345 (2-*épi*-CP-96,345) est un antagoniste de la substance P, quoique moins puissant que les CP-96,345 et CP-99,994 (voir la section 3.3).¹⁷² L'acide *trans*-3-hydroxypipécolique est un homologue

¹⁹⁰ Pour des exemples de pipéridines *trans*-2,3-disubstituées biologiquement actives, voir: (a) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H.-S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833. (b) Desideri, N.; Galli, A.; Sestili, I.; Stein, M. L. *Archiv. Pharm.* **1992**, *325*, 29. (c) Voir la réf. 172.

hydroxylé non-naturel de la proline et est un précurseur de la swansonine (voir la **Figure 10**, section 2.3).¹⁹¹ Il est aussi retrouvé dans la structure de la febrifugine et de l'acide 3-(*trans*-3-hydroxypipéridin-2-yl)propanoïque. Le (2*R*,3*S*)-3-amino-2-*t*-butylpipéridine-1-carboximidamide est retrouvé dans le brevet JP7002773 concernant la recherche de nouveaux anti-inflammatoires.

Figure 18. Exemples de pipéridines *trans*-2,3-disubstituées



Suite à la méthodologie de synthèse stéréosélective de pipéridines *cis*-2,3-disubstituées discutée dans la précédente section, nous avons voulu étendre la méthodologie à la synthèse de piperidines *trans*-2,3-disubstituées. Lors des travaux exploratoires à la synthèse du (-)-L-733,061 et de la (-)-CP-99,994, nous avons trouvé que l'hydrogénation de la dihydropyridine **47** sur palladium produit la 2-phényl-3-triisopropylsilyloxypipéridine **49** ayant la stéréochimie relative 2,3-*trans*, sans trace du stéréoisomère-*cis* voulu (voir l'Équation 68, section 3.3.2). Toutefois, le rendement est faible et la 1,2,3,6-tétrahydropyridine **50** est aussi isolée avec un rendement similaire, résultat d'une hydrogénation incomplète. L'utilisation de conditions d'hydrogénation plus poussées n'a pas permis d'améliorer ce résultat. Une nouvelle voie de synthèse du stéréoisomère 2,3-*trans* des piperidines 2,3-disubstituées était donc nécessaire.

¹⁹¹ Ferreira, F.; Greck, C.; Genet, J. P. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 615.

Afin de contourner ces problèmes, nous avons pensé que le substituant à la position 3 pourrait être introduit à une étape ultérieure, au lieu d'être présent sur la pyridine de départ. Nous avons envisagé la réaction d'hétéro-Diels-Alder comme alternative,¹⁹² puisque plusieurs 1,2-dihydropyridines peuvent être transformées en pipéridines hautement substituées avec cette stratégie.¹⁹³ Nous avons d'abord porté notre attention sur les nitrosoarènes¹⁹⁴ comme diénophiles réactifs pour introduire le substituant à la position C-3. La réaction d'hétéro-Diels-Alder utilisant l'oxygène singulet comme hétérodiénophile a aussi été utilisée afin d'introduire un groupement hydroxyle au C-3.

4.1 Précédents de Diels-Alder avec une 1,2-dihydropyridine

La réaction de Diels-Alder des dihydropyridines avec des diénophiles pauvres électroniquement a été démontrée dès les premiers rapports concernant la préparation de ces dihydropyridines (voir le Schéma 3, section 1.1).^{5,9} Les 1,2-dihydropyridines sont des diènes riches en électrons dû à la présence de l'azote intracyclique conjugué au diène.

4.1.1 Diénophiles C=C

Krow *et al.* ont étudié la réaction de Diels-Alder de la *N*-carbométhoxy-2-phényl-1,2-dihydropyridine avec l'anhydride maléique et le *N*-phénylmaléimide.¹⁹⁵ La cycloaddition [4+2] a lieu exclusivement de façon *endo* (par rapport au diénophile) et *anti* au groupement à la position 2 (ou *endo* par rapport au C-3 de la

¹⁹² Pour des revues, voir: (a) Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873. (b) Tietze, L. F.; Ketschau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1.

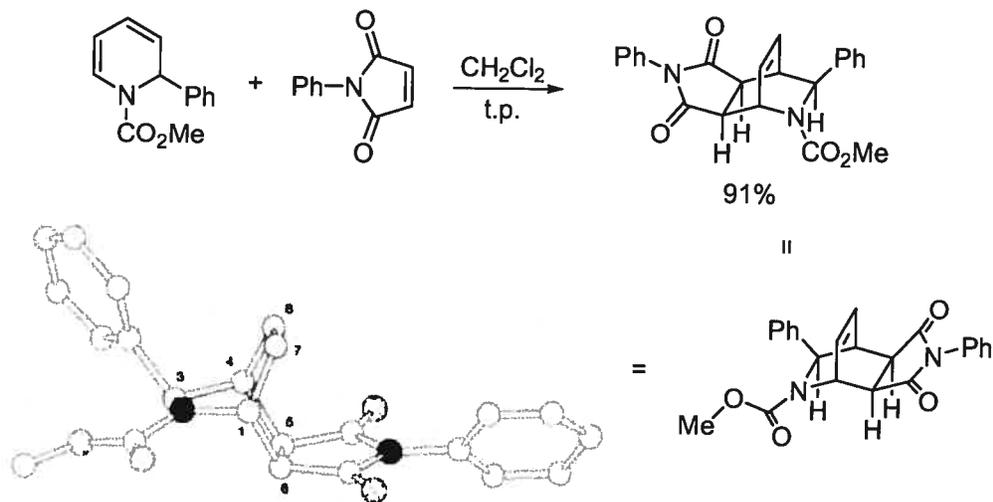
¹⁹³ Pour une revue sur l'addition stéréocontrôlée sur des di- et tétrahydropyridines, voir la réf. 8a.

¹⁹⁴ Pour des revues sur les composés C-nitroso, voir: (a) Lee, J.; Chen, L.; West, A. H.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1019. (b) Adam, W.; Krebs, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4136. Pour une réaction énantiosélective d'hétéro Diels-Alder, voir: (c) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128.

¹⁹⁵ Krow, G. R.; Carey, J. T.; Zacharias, D. E.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1989.

quinuclidine formée). Ceci a été démontré de façon non équivoque par l'analyse de la structure cristalline par rayons-X de la quinuclidine obtenue après réaction de la *N*-carbométhoxy-2-phényl-1,2-dihydropyridine et le *N*-phénylmaléimide (Schéma 71).

Schéma 71. Réaction de Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et le *N*-phénylmaléimide et illustration de la structure cristalline du produit



La diastéréosélectivité faciale *anti* (i.e. le diénophile réagit sur la face *anti* au groupement phényle de la dihydropyridine) est expliquée par la conformation des *N*-acyl-1,2-dihydropyridines. Comme expliqué à la section 1.1, le phényle est placé en position axiale, de façon à minimiser la tension allylique $A^{1,3}$ entre le substituant et le carbamate (voir les Figure 3 et Figure 4).

La diastéréosélectivité *endo* contre *exo* est expliquée par la présence de carbonyles conjugués à l'alcène réactive du diénophile. Ces carbonyles ont des orbitales π qui ont des interactions orbitales secondaires stabilisatrices avec le diène lorsque positionnées de façon *endo* à l'approche des réactifs.¹⁹⁶

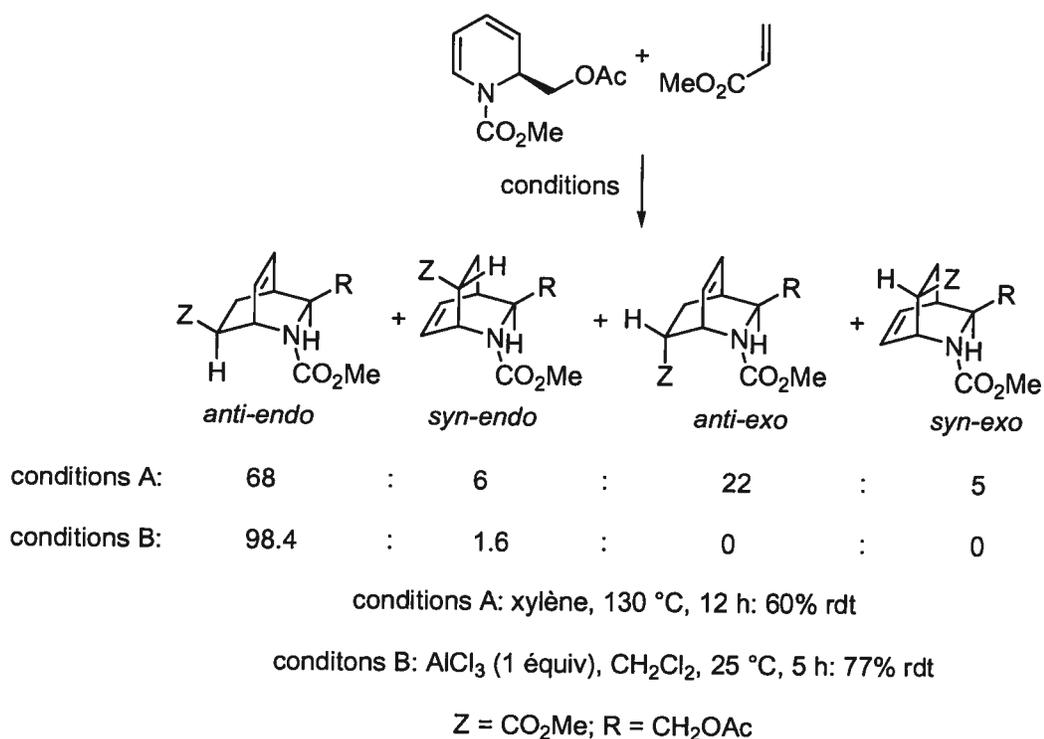
Cette réaction de Diels-Alder avec le *N*-phénylmaléimide a aussi été étudiée avec des 1,2-dihydropyridines 2,3-, 2,4-, 2,6-disubstituées et diverses 1,2-dihydropyridines trisubstituées. La présence de substituants sur les carbonnes du diène

¹⁹⁶ Voir la réf. 37, p. 106.

n'influence pas la diastéréosélectivité de la cycloaddition. Seul le diastéréoisomère *anti-endo* est obtenu dans tous les cas, de façon analogue au **Schéma 71**.^{144,197}

La cycloaddition d'une 1,2-dihydropyridine 2-substituée énantio pure avec l'acrylate de méthyle a récemment été rapportée par Matsumura *et al.* (**Schéma 72**). La dihydropyridine est préparée par déshydrogénation d'une tétrahydropyridine (voir le **Schéma 8**, section 1.2.4).^{22a} Huit diastéréoisomères peuvent être obtenus lors de cette réaction. La cycloaddition est cependant complètement régiosélective et seulement les quatre stéréoisomères illustrés sont obtenus lorsque la réaction est thermique (xylène, 130 °C). L'utilisation d'un acide de Lewis (AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C) mène de façon quasi exclusive au produit *anti-endo*, avec un meilleur rendement combiné (77% contre 60%).

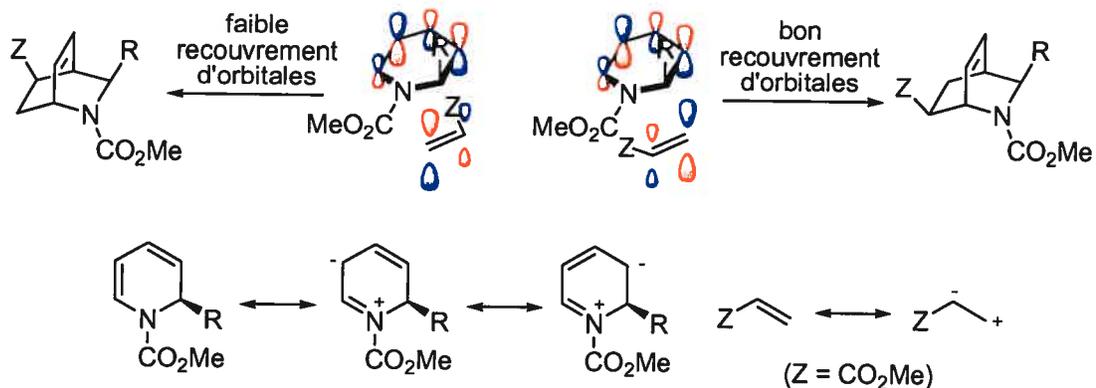
Schéma 72. Réaction de Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et l'acrylate de méthyle



¹⁹⁷ Voir aussi la réf. 167.

Le contrôle de la régiosélectivité observé avec l'acrylate de méthyle, un diénophile non symétrique, est dû aux propriétés électroniques du diène et du diénophile. Le diène est électroniquement riche dû à l'azote conjugué; la HOMO du diène est donc l'orbitale impliquée dans la réaction. Les gros coefficients orbitaux sont positionnés aux C-3 et C-5 de la dihydropyridine (Schéma 73). Au contraire, l'alcène du diénophile est conjugué avec un groupement électroattracteur et est pauvre en électrons. Il réagira avec sa LUMO, où le gros coefficient est situé sur le carbone terminal. Plus la différence d'énergie $HOMO_{\text{diène}}-LUMO_{\text{diénophile}}$ est petite, plus la stabilisation due au recouvrement HOMO-LUMO est importante et plus la réaction est rapide. L'interaction gros coefficient-gros coefficient correspond au régioisomère formé le plus rapidement, donc celui où le C-3 de la dihydropyridine réagit avec la C-terminal de l'acrylate de méthyle. La régiosélectivité obtenue peut être plus simplement illustrée avec les formes de résonance de la dihydropyridine et du diénophile. L'effet de l'addition d'un acide de Lewis est d'augmenter principalement la réactivité et la sélectivité *endo:exo*. En se complexant au diénophile, il cause un abaissement de l'énergie de sa LUMO, avec comme conséquence une réactivité plus élevée ($\Delta E_{HOMO}-E_{LUMO}$ diminue). L'autre effet est d'accentuer la grosseur des coefficients de la LUMO responsables des interactions orbitales secondaires, avec comme résultat une stéréosélectivité *endo* plus élevée.

Schéma 73. Explication de la régiosélectivité observée avec un diénophile non symétrique



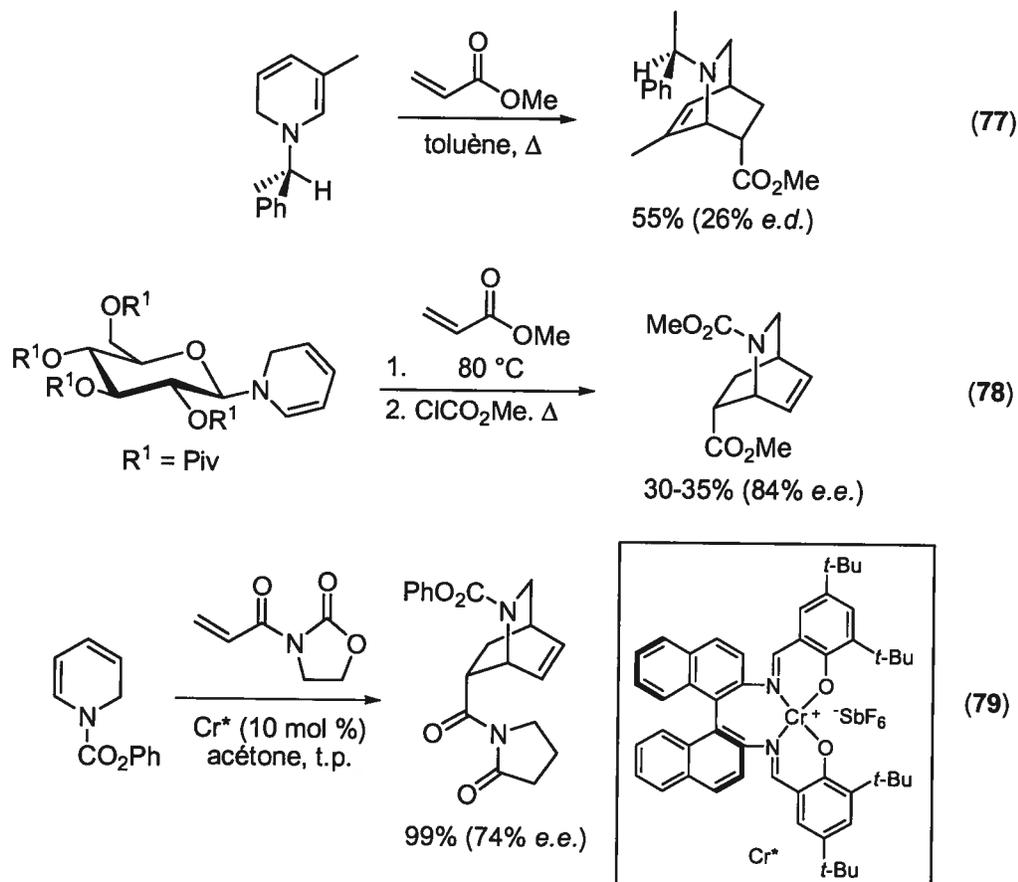
Des réactions de Diels-Alder avec une 1,2-dihydropyridine 3-substituée possédant un groupement *N*-alkyl chiral ont été rapportées par Marazano *et al.*¹⁹⁸ La sélectivité faciale est cependant faible (26% *e.d.*), l'inducteur chiral étant probablement trop éloigné du diène (Équation 77). Lorsque l'auxiliaire chiral est un dérivé du glucose sur la *N*-alkyldihydropyridine, la diastéréosélectivité est meilleure (84% *e.e.* après clivage de l'auxiliaire chiral, Équation 78).¹⁹⁹ La réaction entre la *N*-carbophénoxy-1,2-dihydropyridine et un diénophile achiral en présence du complexe de chrome chiral illustré à l'Équation 79 permet de former la quinuclidine de façon énantiosélective (74% *e.e.*).^{200,201}

¹⁹⁸ dos Santos, D. C.; de Freitas Gil, R. P.; Gil, L.; Marazano, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6109.

¹⁹⁹ Marazano, C.; Yannic, S.; Genisson, Y.; Mehmandoust, M.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1995.

²⁰⁰ Takenaka, N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8299.

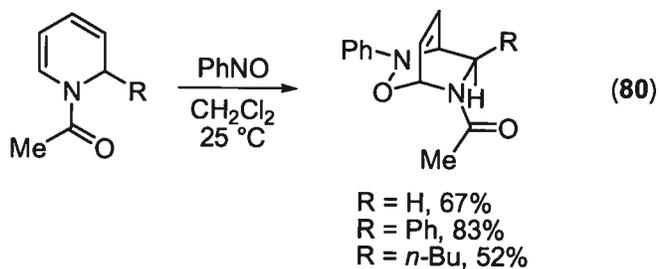
²⁰¹ Pour des réaction de Diels-Alder intramoléculaires avec des dihydropyridines, voir: (a) Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Al-awar, R. S.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 229. (b) Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Singh, R.; Gillet, B.; Césario, M.; Fourrey, J.-L.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4423. (c) réf. 148b. (d) Krow, G. R.; Lee, Y. B.; Raghavachari, R.; Szczepanski, S. W.; Alston, P. V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8499.



4.1.2 Diénophiles N=O

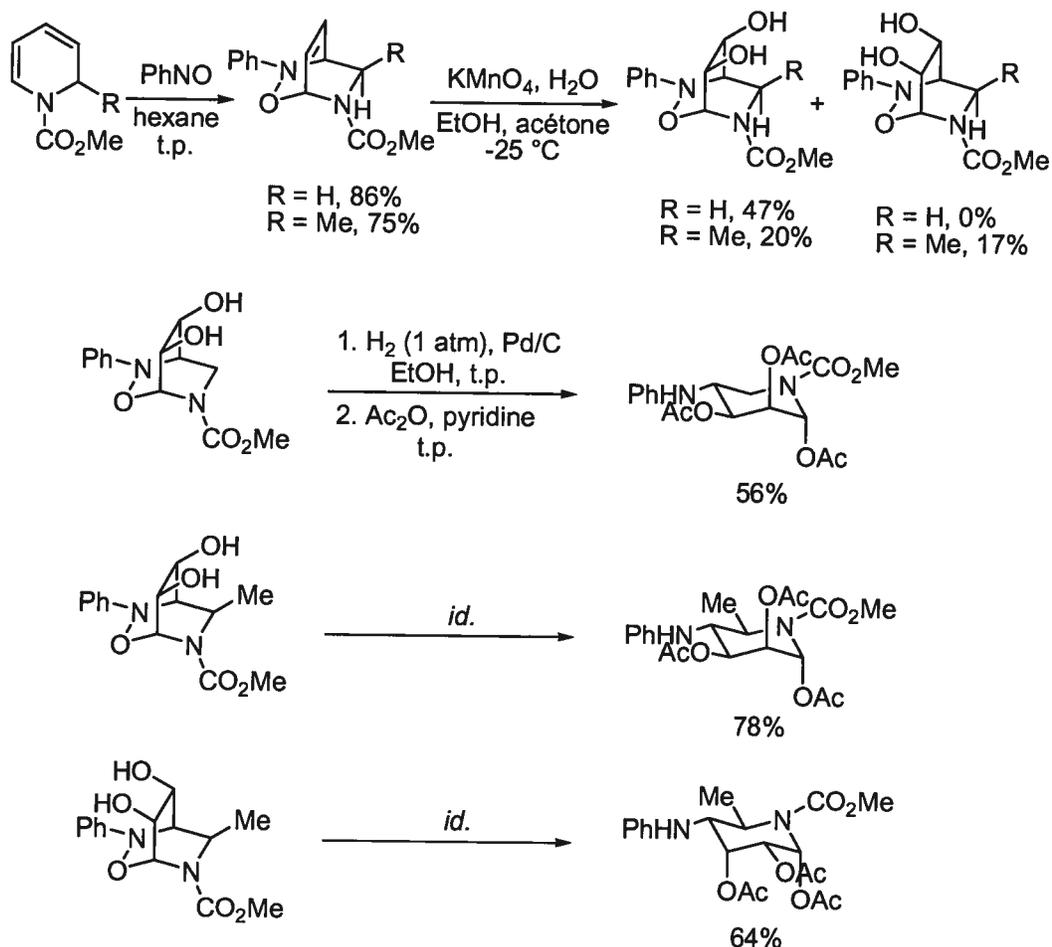
La réaction d'hétéro-Diels-Alder entre des *N*-acyl-1,2-dihydropyridines (racémiques) et le nitrosobenzène a d'abord été rapportée par Knaus *et al.* (Équation 80).²⁰² Ce premier rapport concerne la formation des cycloadduits et l'étude spectroscopique (RMN ¹H) de ceux-ci. Le groupement acétamide des produits induit la formation de rotamères au niveau de l'amide, présents dans un ratio *E*:*Z* de 18:82 (25 °C, CDCl₃). La notation *E* est illustrée, où le carbonyle est orienté *anti* au carbone en jonction de cycle formant un aminal.

²⁰² Knaus, E. E.; Avasthi, K. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2447.

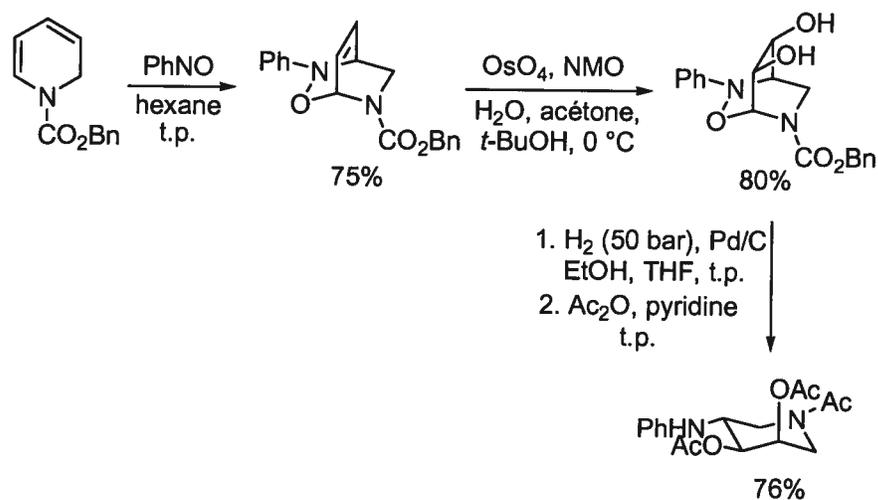


Cette réaction a ensuite été reprise par Streith *et al.* afin de synthétiser des aminosucres racémiques (**Schéma 74**).²⁰³ La dihydroxylation de l'alcène du système bicyclique a lieu uniquement sur la face opposée à l'hydroxylamine lorsque la dihydropyridine de départ n'est pas substituée à la position 2 (R = H). La dihydroxylation n'est cependant pas diastéréosélective si la 1,2-dihydropyridine de départ est 2-substituée (R = Me). L'hydrogénolyse du lien *N-O* est accomplie par hydrogénation sur Pd/C, suivie de la peracétylation des alcools libres.

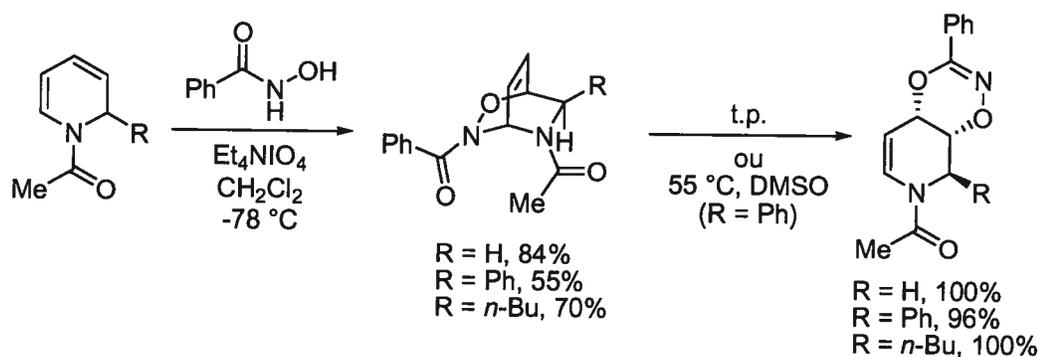
²⁰³ (a) Streith, J.; Augelmann, G.; Fritz, H.; Strub, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1909. (b) Augelmann, G.; Streith, J.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 95.

Schéma 74. Synthèse d'aminosucres polysubstitués par Streith *et al.*

La même séquence conduite sur la *N*-Cbz-1,2-dihydropyridine avec des conditions différentes de dihydroxylation (OsO4, NMO) mène au diol avec un meilleur rendement (80%, **Schéma 75**). L'hydrogénation et l'acétylation de ce produit sous haute pression mène à la *N*-acétylpipéridine 3,4,5-trisubstituée avec un bon rendement (76%) pour la série de transformations. Ceci inclut l'hydrogénolyse du benzylcarbamate et du lien *N*-*O*, la formation de l'imine cyclique, la réduction en pipéridine et la peracétylation.

Schéma 75. Synthèse d'une pipéridine 3,4,5-trisubstituée par Streith *et al.*

La réaction d'hétéro-Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et un diénoophile *N*-acylnitroso produit les cycloadduits avec la régiosélectivité inverse par rapport au nitrosobenzène (**Schéma 76**).²⁰⁴ Les cycloadduits obtenus subissent un réarrangement sigmatropique [3+3], formant les tétrahydropyridines illustrées. Les travaux de Streith *et al.* sur ce sujet concernent la formation d'aminosucres à partir des cycloadduits obtenus, de façon analogue à ceux illustrés au **Schéma 74** et au **Schéma 75**.²⁰⁵

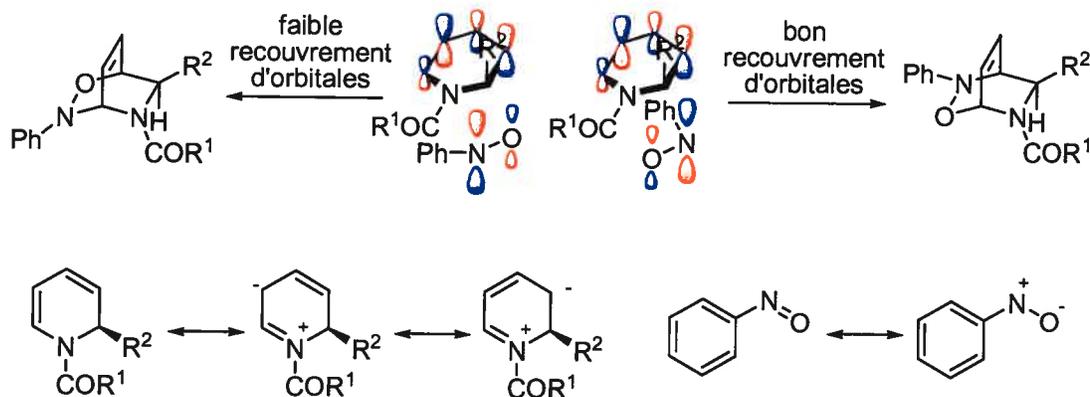
Schéma 76. Hétéro-Diels-Alder entre une 1,2-dihydropyridine et le (nitrosocarbonyl)benzène

²⁰⁴ Dubey, S. K.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2080.

²⁰⁵ Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554.

La régiosélectivité de la cycloaddition du nitrosobenzène et d'une 1,2-dihydropyridine est expliquée par la localisation du gros coefficient de la LUMO sur l'atome d'azote (**Schéma 77**). Lorsqu'un diénophile *N*-acylnitroso est utilisé, la régiosélectivité est inversée, car le gros coefficient de la LUMO est alors sur l'oxygène, en raison de l'effet inducteur du groupement acyle.²⁰⁶

Schéma 77. Explication de la régiosélectivité observée avec le nitrosobenzène



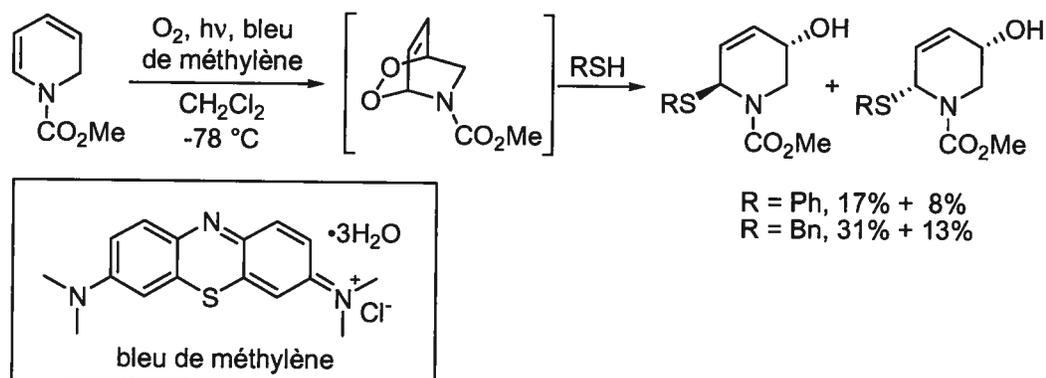
4.1.3 Diénophile O=O

La réaction d'hétéro-Diels-Alder entre les 1,2-dihydropyridines et l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) a été abondamment utilisée par Natsume *et al.* Cette cycloaddition, aussi appelée photooxygénation, forme un endopéroxyde comme premier intermédiaire (**Schéma 78**). L'oxygène à l'état triplet (état le plus stable) doit être excité afin d'inverser le spin d'un électron et l'amener à l'état singulet. Ceci a lieu par irradiation d'une solution saturée en oxygène en présence d'un photosensibilisateur (bleu de méthylène, rose de bengale, chlorophille, etc.). L'oxygène singulet peut réagir comme diénophile (O=O) ou comme énophile (oxydation d'un carbone allylique en hydroperoxyde allylique, réaction d'Alder-ène). Le premier rapport de fonctionnalisation de l'endopéroxyde concerne l'addition de thiols qui agissent

²⁰⁶ Streith, J.; Defoin, A. *Synlett* 1996, 189.

comme réducteur du lien peroxyde et comme nucléophile.²⁰⁷ L'addition d'alcool en présence de Me₂S mène aux acétals correspondants.²⁰⁸

Schéma 78. Photooxygénation de 1,2-dihydropyridines et réduction de l'endoperoxyde par un thiol



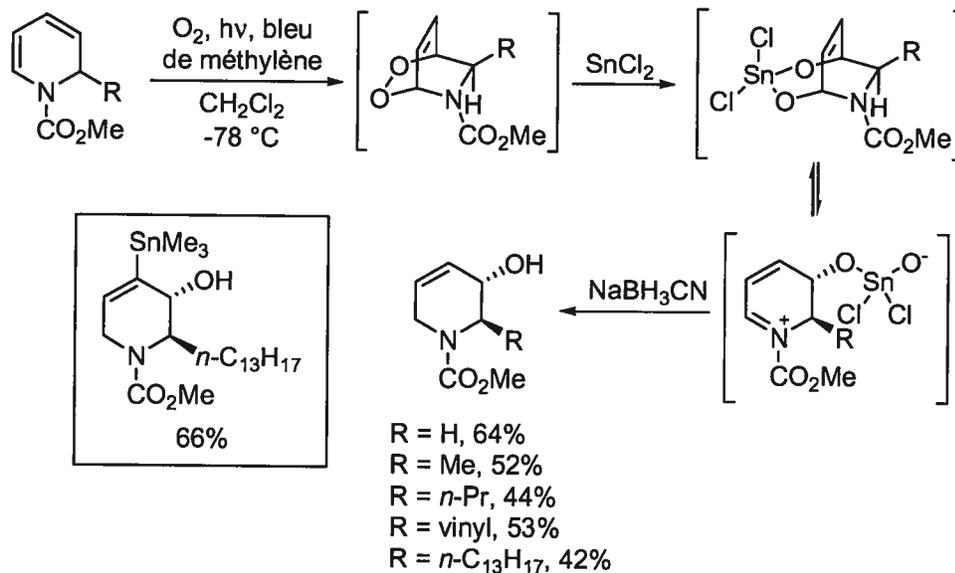
L'addition de SnCl₂ à l'endoperoxyde permet de réduire celui-ci en ester stannylque correspondant, qui est en équilibre avec sa forme ouverte iminium-alcoxyde d'étain (Schéma 79). L'addition d'un hydrure (NaBH₃CN) à cet intermédiaire forme les tétrahydropyridinols 2,3-*trans*-substitués illustrés avec des rendements de 42-66% (un meilleur rendement est obtenu lorsque la position 4 est substituée, voir l'encadré).²⁰⁹

²⁰⁷ Natsume, M.; Sekine, Y.; Soyagimi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2188.

²⁰⁸ Natsume, M.; Wada, M.; Ogawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3364.

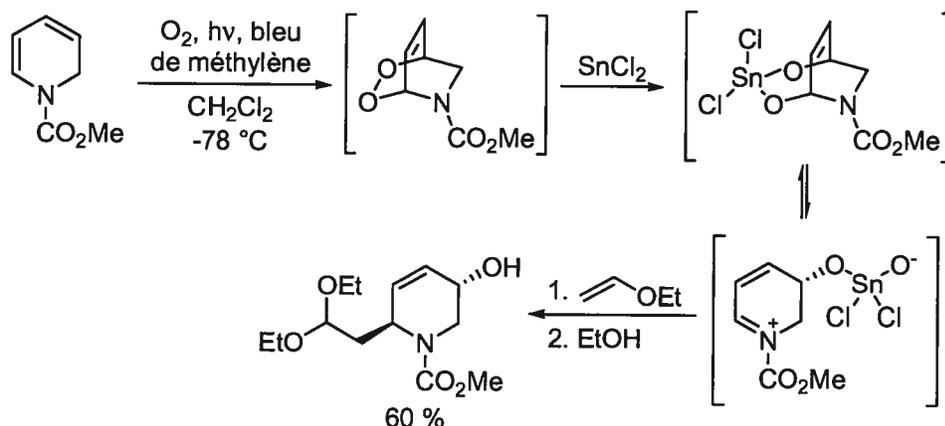
²⁰⁹ Utsunomiya, I.; Ogawa, M.; Natsume, M. *Heterocycles* **1992**, *33*, 349.

Schéma 79. Synthèse de tétrahydropyridines *trans*-2,3-disubstituées par la photooxygénation de 1,2-dihydropyridines et réduction selon Natsume *et al.*



Une façon d'obtenir les tétrahydropyridinols 2,5-*trans*-disubstitués est de photooxygéner la *N*-acyl-1,2-dihydropyridine sans substituant à la position 2 et d'ajouter un nucléophile à l'endopéroxyde traité avec le SnCl₂ (Schéma 80). L'ajout de nucléophiles de type éther d'énols (ex. éthyle vinyle éther) ou énamine (ex. indole) à l'intermédiaire endopéroxyde réduit par le SnCl₂ a lieu majoritairement de façon *trans* à l'oxygène au C-3.²¹⁰ Un mécanisme d'attaque du nucléophile de façon S_N2 par rapport à l'oxygène de l'aminal a été postulé par les auteurs.

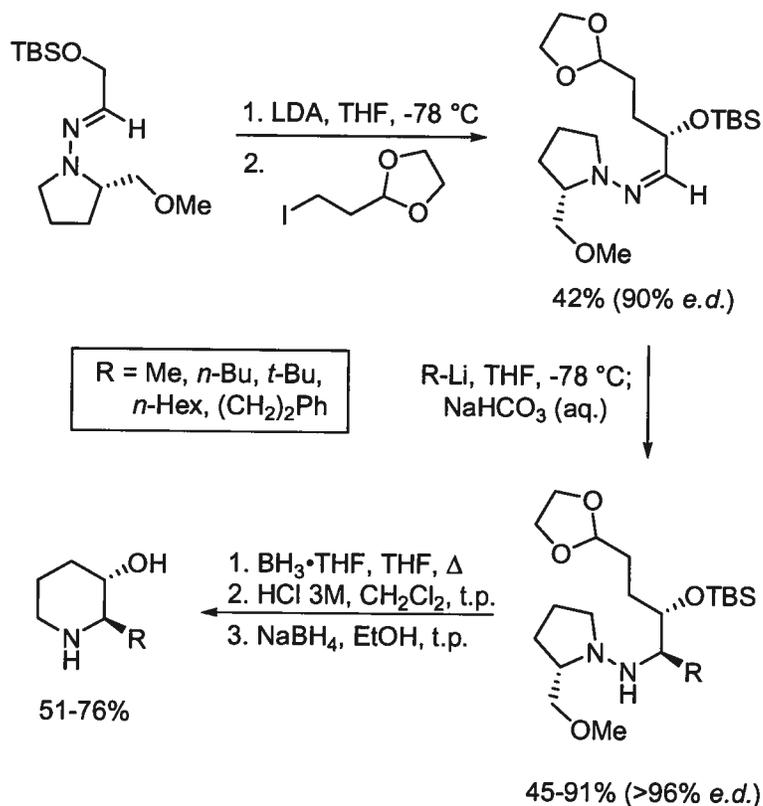
²¹⁰ Natsume, M.; Sekine, Y.; Ogawa, M.; Soyagimi, H.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3473.

Schéma 80. Addition d'éthyl vinyl éther sur l'endoperoxyde traité au SnCl₂

4.2 Précédents de synthèse de pipéridines *trans*-2,3-disubstituées et de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique

Dans cette partie nous décrirons de quelques voies de synthèse menant aux pipéridines *trans*-2,3-disubstituées, particulièrement des composés ayant un oxygène à la position 3. Nous verrons aussi des précédents sur la synthèse de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique.

La (2*R*,3*S*)-*N*-Boc-3-hydroxy-2-phénylpipéridine a été utilisée comme intermédiaire dans la synthèse du L-733,060 (voir la section 3.3.1, **Schéma 58** et **Schéma 62**). Le groupe de Enders a utilisé sa méthodologie d'alkylation diastéréosélective dans la synthèses d'autres dérivés de 3-pipéridinols *trans*-2-substitués (**Schéma 81**).²¹¹ L'imine chirale, dérivée du glycolaldéhyde, est énoalisée avec le LDA, puis est alkylée diastéréosélectivement (90% *e.d.*) avec le β-iodopropanal protégé. L'addition d'organolithiens variés sur l'imine produit des *syn*-β-aminoalcools protégés avec de bonnes diastéréosélectivités (>96% *e.d.*). Les hydrazines obtenues sont réduites avec le borane, puis le traitement en milieu acide déprotège les acétals et les éther d'énoles silylés, et induit la formation des imines cycliques. Ces imines sont ensuite réduites en 3-pipéridinols *trans*-2-substitués par le NaBH₄.

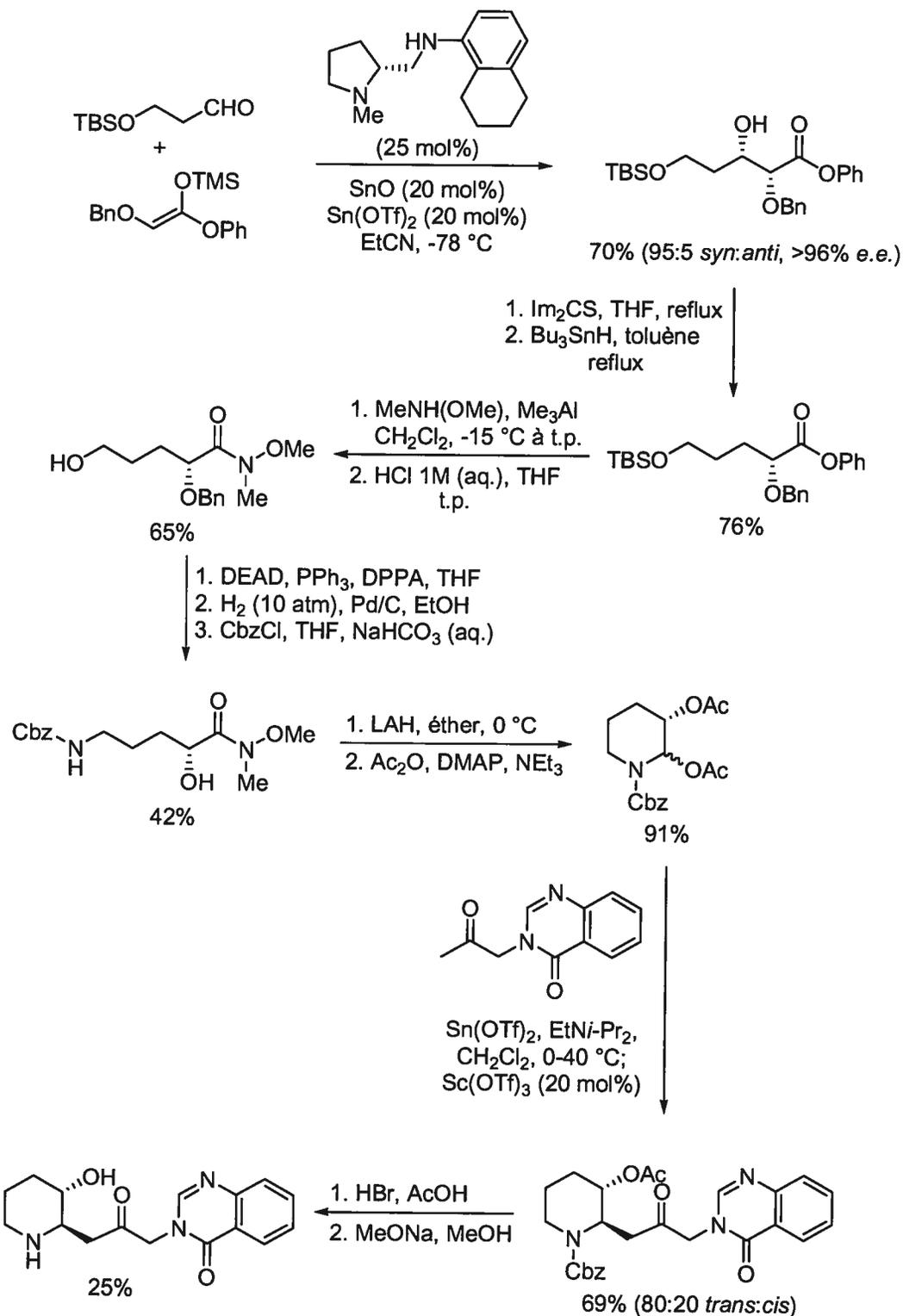
Schéma 81. Synthèse de 3-pipéridinols *trans*-2-substitués par Enders *et al.*

Kobayashi *et al.* ont utilisé la réaction de substitution nucléophile diastéréosélective d'un aminal par un énolate d'étain afin de synthétiser la febrifugine (Schéma 82).²¹² La chiralité de l'hydroxyle au C-3 de la febrifugine est introduite par la réaction d'aldol catalytique asymétrique développée par le même groupe de recherche. Cette réaction catalysée par la pyrrolidine chirale produit l'ester α -benzyloxy- β -hydroxylé avec une excellente diastéreo- et énantiosélectivité (95:5 *syn:anti*, 96% e.e.). Le groupement hydroxyle libre doit cependant être transformé en thiocarbamate puis être réduit avec l'hydrure de tributylétain (76% rdt pour les 2 étapes). Le groupement ester est ensuite transformé en amide de Weinreb et l'éther silylé est déprotégé (65% rdt pour les 2 étapes). L'alcool libre obtenu est transformé en azidure qui est réduit en amine par hydrogénation. L'amine primaire obtenue est

²¹¹ Enders, D.; Nolte, B.; Runsink, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 587.

²¹² Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809. Pour une synthèse différente par le même groupe, voir la réf. 190a.

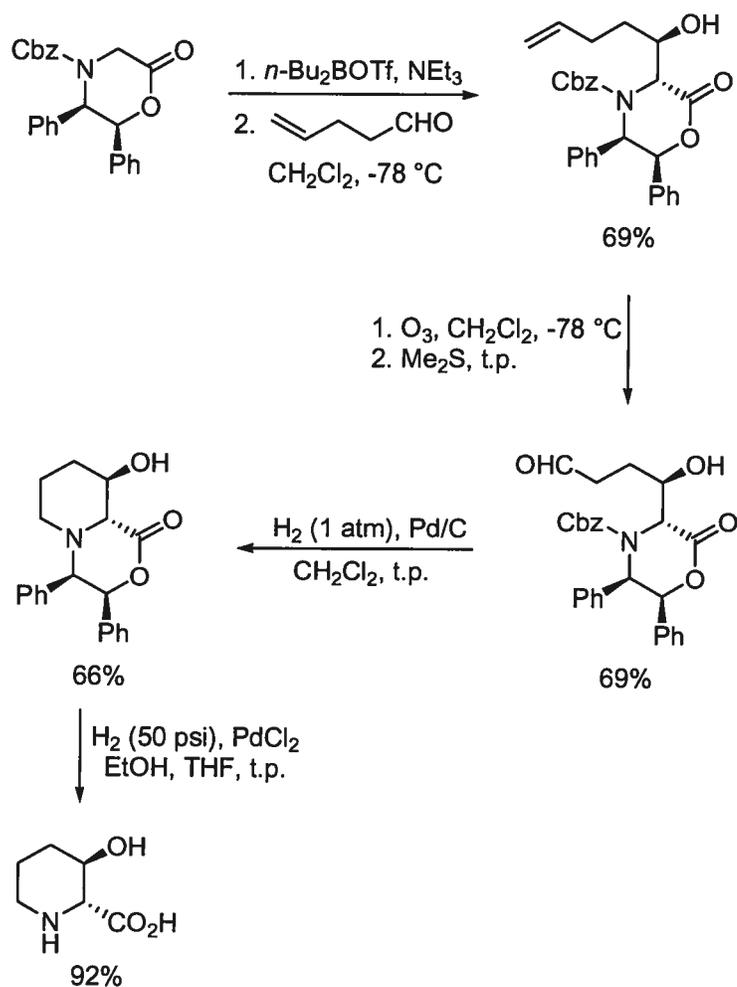
protégée en carbamate (42% rdt sur 3 étapes), puis l'amide de Weinreb est réduite en aldéhyde avec le LAH. Cet aldéhyde forme l'hémiaminal après cyclisation de l'amine *N*-Cbz et l'hydroxyle de l'hémiaminal est acétylé (91% rdt pour les 2 étapes). L'aminal obtenu est ensuite traité avec l'énolate d'étain, préalablement formée par la réaction de la cétone fonctionnalisée (2.0 équivalents) avec le Sn(OTf)₂ (4.0 équivalents) et la base de Hunig (4.1 équivalents). La réaction d'alkylation de l'aminal par cet énolate a lieu en présence de Sc(OTf)₃ (0.2 équivalent) à 40 °C dans le dichlorométhane. Une diastéréosélectivité modeste (80:20 *trans:cis*) est obtenue après optimisation. La febrifugine est finalement isolée après la déprotection de l'acétate et du *N*-Cbz, avec un rendement modeste (25%).

Schéma 82. Synthèse de la febrifugine par Kobayashi *et al.*

Williams *et al.* ont préparé les deux énantiomères de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique à partir d'un auxiliaire chiral commercialement disponible

(Schéma 83).²¹³ Cette lactone est énoalisée avec le triflate de dibutylbore en présence de triéthylamine, suivie de la réaction d'aldol *anti*-diastéréosélective avec le 4-penténal (69% rdt). L'alcène du produit d'aldol est ensuite transformée en aldéhyde par ozonolyse (69% rdt). L'hydrogénolyse du benzylcarbamate produit l'amine secondaire correspondante qui forme le cycle de pipéridine par amination réductrice dans les conditions réactionnelles (66% rdt). L'auxiliaire chiral est ensuite détruit par hydrogénolyse et le produit final est isolé avec un excellent rendement de 92%. Le rendement global de la synthèse est de 29% sur 4 étapes. La même synthèse effectuée avec l'énantiomère de l'auxiliaire chiral produit l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique avec un rendement global de 25%.

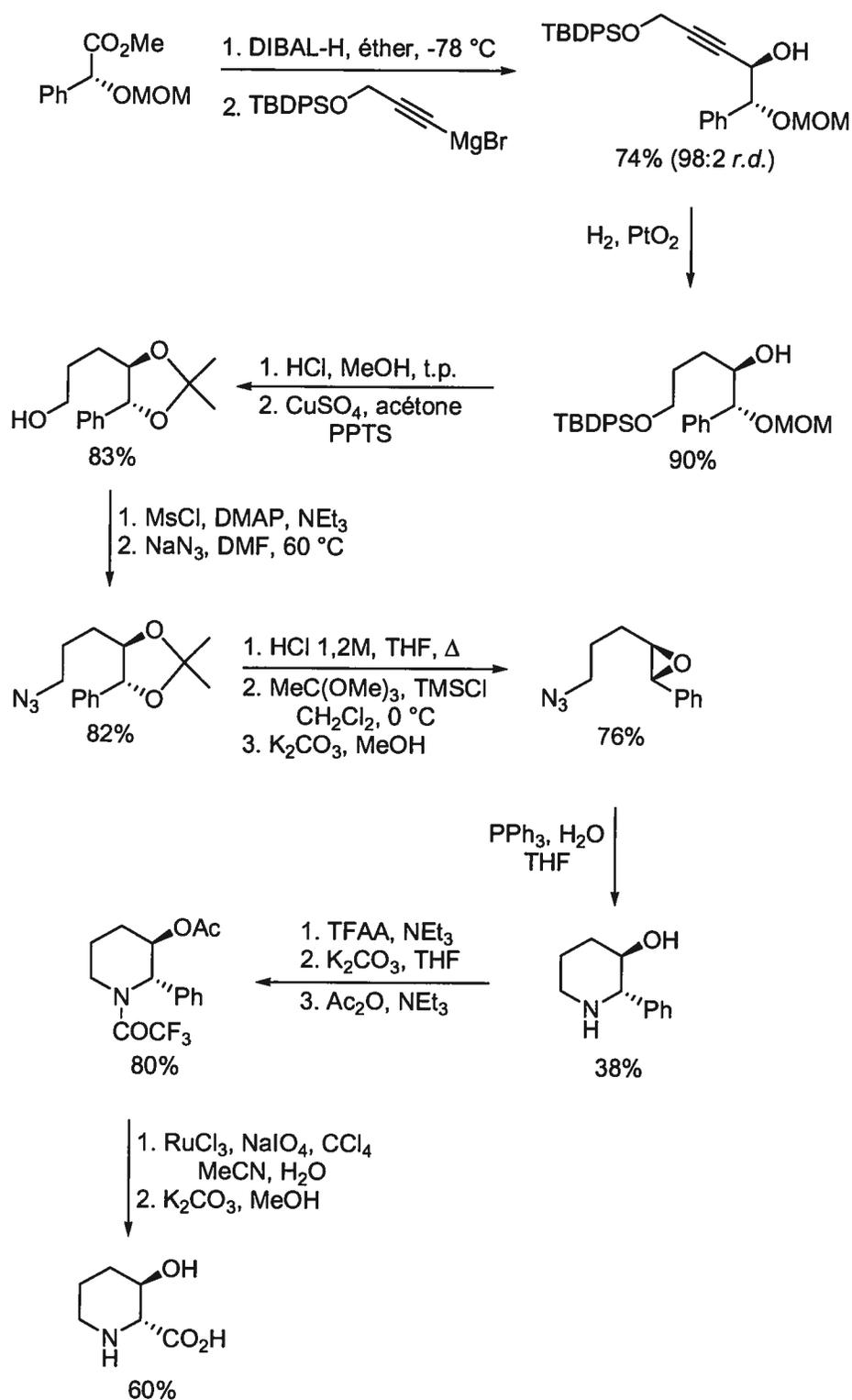
Schéma 83. Synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique par Williams *et al.*



²¹³ Scott, J. D.; Tippie, T. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3659.

Une synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique à partir du mandélate de méthyle *O*-protégé a été rapportée par Haddad *et al.* (Schéma 84).²¹⁴ Cette synthèse utilise le groupement phényle comme groupement acide carboxylique masqué. Ceci a été rapporté auparavant par ce groupe et celui de Davis, dans la synthèse de tous les stéréoisomères de l'acide 4-hydroxypipécolique (voir aussi la section 2.5).¹²⁹ Le mandélate de méthyle *O*-MOM est premièrement réduit en aldéhyde avec le DIBAL-H et l'aldéhyde obtenu est directement traité avec l'alcynylmagnésien fonctionnalisé. Un excellent rapport *syn:anti* est obtenu (98:2 *r.d.*) et le rendement est de 74% pour les 2 étapes. L'hydrogénation de l'alcyne est ensuite effectuée avec le PtO₂ (90% rdt). Les groupements protecteurs sont clivés en milieu acide, puis l'acétonide est installé sur le diol *syn* (83% rdt). Le groupement hydroxyle libre est activé en groupement partant et l'azidure est formé par substitution nucléophile (82% rdt). L'acétonide est ensuite hydrolysée et le diol obtenu est transformé en époxyde (76% rdt sur 2 étapes) par une procédure publiée par Sharpless (formation de l'orthoester cyclique, activation par le TMSCl, attaque du chlorure formant un *anti*-β-chloroalcool et cyclisation en époxyde). L'azidure du produit obtenu est transformé en amine primaire avec la triphénylphosphine et cette amine réagit *in situ* avec l'époxyde, formant le cycle de pipéridine avec un faible rendement (38%). Une série de protection-déprotection est nécessaire à la préparation du candidat à l'oxydation du phényle en acide carboxylique (80% rdt sur 3 étapes). L'oxydation de ce phényle dans les conditions de Sharpless, suivie de la déprotection de l'acétate et de l'amide, mène finalement à l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique (60% rdt sur 2 étapes). Le rendement global de la synthèse est de 8% sur 14 étapes.

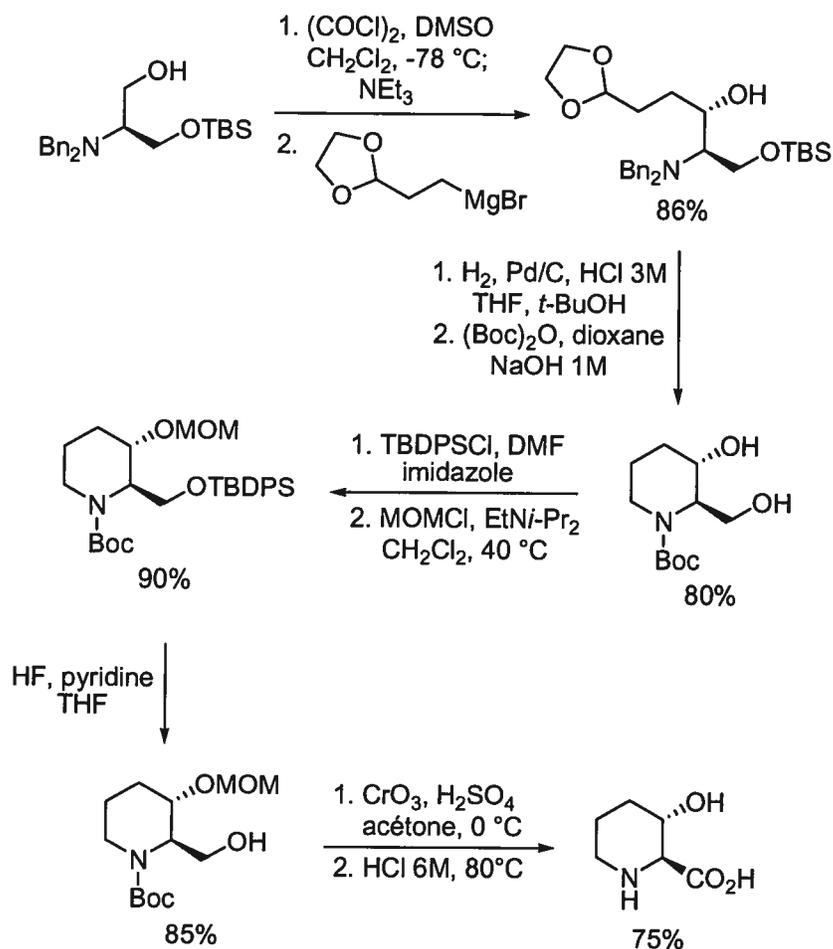
²¹⁴ Haddad, M.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5223.

Schéma 84. Synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique par Haddad *et al.*

Zhu *et al.* ont synthétisé l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique à partir d'un synthon chiral dérivé de la D-sérine (Schéma 85).^{188b} Celui-ci est préparé en trois

étapes à partir du D-sérinate de méthyle par dibenzylation de l'amine libre, formation de l'éther silylé et réduction de l'ester en alcool (89% rdt pour les 3 étapes).²¹⁵ L'alcool libre est ensuite oxydé en aldéhyde par les conditions de Swern et l'addition d'un réactif de Grignard fonctionnalisé mène à l'alcool secondaire avec une bonne diastéréosélectivité *anti* (15:1 *r.d.*, 86% rdt). Le produit obtenu est hydrogéné en milieu acide, ce qui hydrogénolyse les deux benzylamines et déprotège l'acétal, ainsi que l'éther silylé. Ceci induit l'amination réductrice de l'aldéhyde et forme la pipéridine *trans*-2,3-disubstituée, isolée après protection en *N*-Boc (80% sur 2 étapes). Le diol obtenu doit ensuite être diprotégé (90% rdt sur 2 étapes) puis mono-déprotégé (85% rdt) avant l'oxydation du groupement CH₂OH. Celui-ci est oxydé dans les conditions de Jones et les groupement *O*-MOM et *N*-Boc sont déprotégés en conditions acides (75% rdt). Le rendement global de la synthèse est de 39% sur 12 étapes. La synthèse de l'acide *cis*-(2*R*,3*S*)-3-hydroxypipécolique a aussi été réalisée à partir de l'intermédiaire 3-pipéridinol mono-protégé en TBDPS éther.

²¹⁵ Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 1709.

Schéma 85. Synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique par Zhu *et al.*

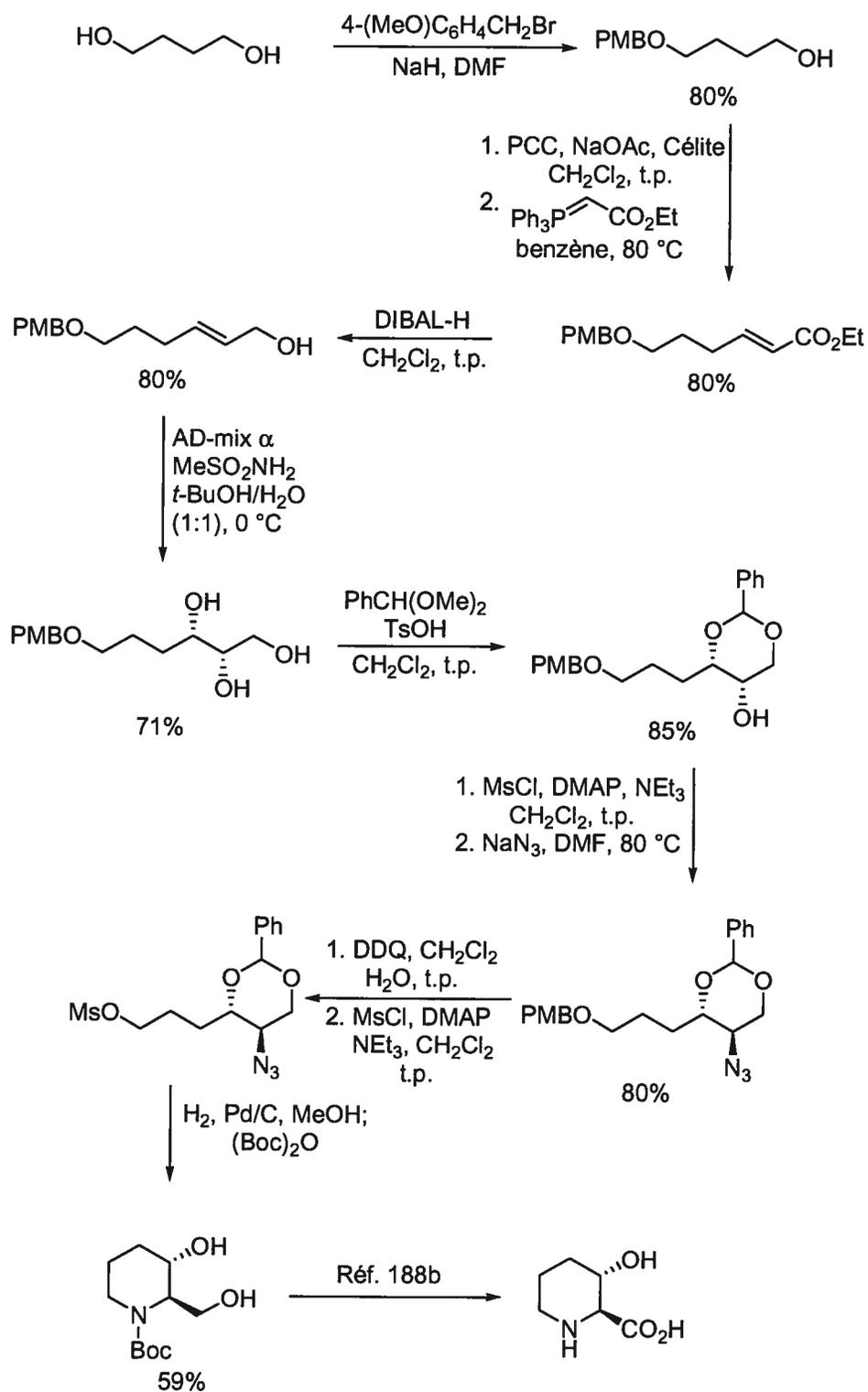
Les réactions de dihydroxylation et d'époxydation énantiosélectives de Sharpless ont aussi été utilisées dans la synthèse des deux énantiomères de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique.²¹⁶ Le 1,4-butanediol est premièrement mono-protégé en PMB (80% rdt), l'alcool libre est oxydé en aldéhyde et celui-ci est transformé en ester insaturé (80% rdt sur 2 étapes). Le groupement ester est réduit en alcool allylique par le DIBAL-H (80% rdt), produisant ainsi l'intermédiaire commun à la synthèse des deux énantiomères de l'acide aminé voulu. La dihydroxylation asymétrique de Sharpless est conduite sur cet alcool allylique avec une pureté optique de 92% (71% rdt). Le triol obtenu est ensuite protégé sélectivement en benzylidène acétal (85% rdt), puis l'alcool secondaire libre est transformé en azidure (80% sur 2 étapes). Le groupement PMB est enlevé par oxydation au DDQ et l'alcool primaire résultant est

activé en mésylate. L'hydrogénation de ce produit transforme l'azidure en amine secondaire et le benzyldène acétal en diol. L'amine libre déplace le mésylate dans les conditions réactionnelles formant la pipéridine, qui est isolée après protection en *N*-Boc. Ceci produit le même intermédiaire que celui rapporté par *Zhu et al.* (Schéma 85).^{188b}

La synthèse de l'énantiomère de cet intermédiaire, menant à l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique a été réalisée à partir de l'alcool allylique mono-protégé par l'époxydation énantiosélective de Sharpless au lieu de la dihydroxylation (non illustré). Après époxydation (92% *e.e.*, 67% rdt), le groupement PMB est clivé et transformé en azidure. La même réaction de Staudinger sur l'azidure mène à l'amine primaire, qui ouvre l'époxyde de façon 6-*endo-tet* et forme la pipéridine. Le produit final de la synthèse formelle (énantiomère de celui illustré) est isolé après protection de l'amine en *N*-Boc.²¹⁷

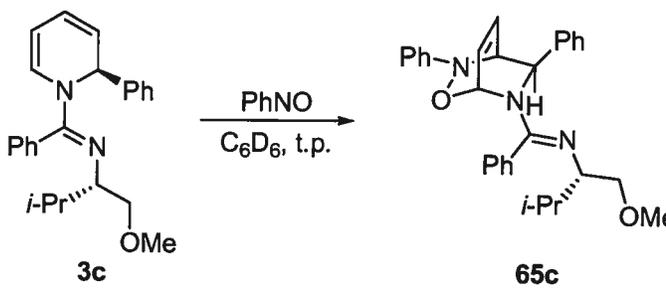
²¹⁶ Kumar, P.; Bodas, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 360.

²¹⁷ Pour d'autres synthèses de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique, voir: (a) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1866. (b) Knight, D. W.; Lewis, N.; Share, A. C.; Haigh, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 625. (c) Greck, C.; Ferreira, F.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2031. (d) Agami, C.; Couty, F.; Mathieu, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4001. (e) Battistini, L.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Spanu, P.; Pelosi, G.; Fava, G. G.; Ferrari, M. B.; Casiraghi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2975. (f) réf. 188a et 188e. (g) Liang, N.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10182. (h) voir aussi les revues à la réf. 99.

Schéma 86. Synthèse de l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique par Kumar *et al.*

4.3 Résultats et discussion sur la synthèse de 3-aminophényl-1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2-substituées

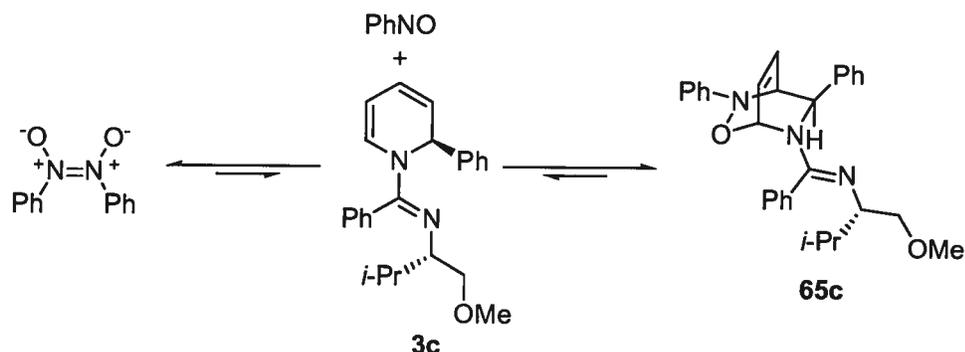
Nous avons choisi d'étudier la réaction de cycloaddition entre la 2-phényl 1,2-dihydropyridine **3c** et le nitrosobenzène. Quand la réaction est effectuée avec un équivalent de nitrosobenzène, la formation du [2,2,2]-bicycloadduit **65c** est observée avec une conversion de 90% en une heure (Tableau 19, entrée 1). La conversion n'augmente pas passé ce point (entrée 2) et après plusieurs jours, la formation de 2-phénylpyridine est observée, attribuée à l'oxydation de la dihydropyridine. Après 2 semaines, le ratio **65c:3c** chute à 50:50 (entrée 3), mais ce ratio peut être ramené à 90:10 par l'addition de nitrosobenzène supplémentaire (entrée 4). Deux équivalents de nitrosobenzène sont nécessaire à l'obtention d'une conversion de 95% en **65c** (entrée 5). Le mélange brut est une huile et les tentatives de purification du cycloadduit sur gel de silice n'ont pas permis l'isolation de **65c**. Lorsque le gel de silice est prétraité avec la triéthylamine, un mélange de **65c** et du produit de départ **3c** est isolé dans une proportion de 3:1, respectivement.

Tableau 19. Étude de la réaction entre la dihydropyridine **3c** et le nitrosobenzène


Entrée	PhNO (équiv)	Temps	ratio 65c:3c ^a
1	1,1	60 min	90:10
2	1,1	43 h	90:10
3	1,1	2 sem	50:50
4	1,1 + 0,50	2 sem + 60 min	90:10
5	2,0	60 min	>95:5

^a Déterminé par RMN ¹H.

Ces observations suggèrent qu'un équilibre existe entre la dihydropyridine et le produit d'hétéro-Diels-Alder. Cet équilibre a aussi été observé avec des *N*-acyl-1,2-dihydropyridines.^{203b} Le nitrosobenzène est connu pour former un dimère-*Z* stable (Schéma 87).^{194a} Il est donc probable que la formation de **65c** soit rapide mais que la dimérisation du nitrosobenzène draine l'équilibre vers **3c** lorsque le cycloadduit est en solution. Ceci pourrait expliquer l'entrée 4 du **Tableau 19**, où l'addition d'une quantité supplémentaire de nitrosobenzène ramène le ratio de **65c:3c** de 50:50 à 90:10.

Schéma 87. Équilibre postulé entre la dihydropyridine et le cycloadduit

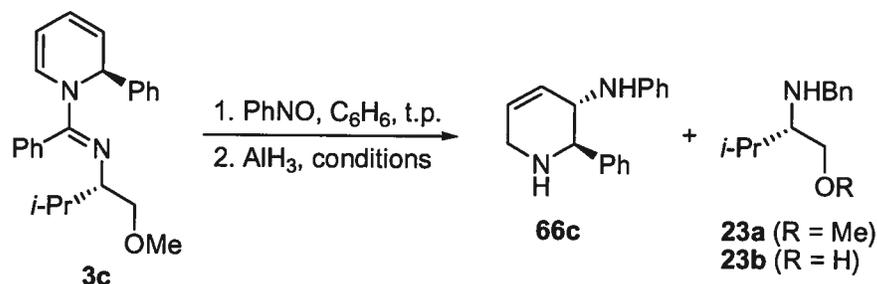
Quand la *N*-nitrosopyrrolidine est utilisée comme hétérodiéophile, aucune réaction n'est observée après deux jours, avec de 1,2 à 6 équivalents de *N*-nitrosopyrrolidine.

N'ayant pu purifier le cycloadduit, nous avons alors favorisé une approche impliquant la réduction *in situ* de **65c**. La réduction de **65c** avec le LAH ne permet pas d'isoler des produits de réduction du cycloadduit. L'alane effectue cependant la transformation désirée de façon efficace (**Tableau 20**). Le cycloadduit **65c** est préparé par l'addition de 1,2 équivalent de nitrosobenzène à une solution de **3c** dans le benzène. Après 2 heures de réaction, le cycloadduit est ajouté à une suspension d'alane à 0 °C et le mélange est réchauffé à la température ambiante. Le réactif AlH_3 réduit le lien *N-O*, l'hémiacétal et l'amidone de **65c**. Lorsque le parachèvement est effectué par l'addition de NaF et d'eau (entrée 1), la 1,2,3,6-tétrahydropyridine **66c** est obtenu avec un rendement de 70% (déterminé avec un standard interne par RMN ^1H). Ces conditions de parachèvement ont été rapportées par Yamamoto pour des amidones réduites avec le DIBAL-H¹³⁴ et utilisées dans la synthèse du L-733-061 (voir la section 3.3.2). Le résidu de l'auxiliaire chiral **23a** est aussi présent dans le mélange brut. Le parachèvement de la réduction avec une solution aqueuse de NaOH (entrée 2) mène à un meilleur rendement de la tétrahydropyridine (93%) et le sel de Rochelle (entrée 3) conduit à **66c** avec un rendement légèrement supérieur (>95%). Les résidus de réduction de l'auxiliaire chiral **23a** et **23b** sont présents dans les mélanges bruts des entrées 2 et 3 dans des ratios variant de 60:40 à 55:45 respectivement. La séparation de **66c** du résidu de l'auxiliaire chiral *N*-benzyl-*O*-méthylvalinol **23a** n'a pas été possible par chromatographie sur gel de silice. Les deux composés co-éluent avec tous les systèmes de solvants testés. De plus, le sel d'hydrochlorure de **66c** s'est dégradé lors des tentatives de cristallisation. Le produit voulu **66c** est cependant séparable de **23b** sur gel de silice.

Ayant observé la déméthylation partielle de **23a** en **23b**, nous avons tenté de compléter cette transformation par un plus long temps de réaction avec AlH_3 . Lorsqu'agité pendant neuf jours (entrée 4), le ratio de **23a** et **23b** est de 11:89, mais le rendement de **66c** est diminué (75%). Le temps considérable de réaction nécessaire

afin de déméthylner **23a** nous a mené à explorer les solvants diisopropyléther et dibutyléther au lieu du diéthyléther (utilisé dans les entrées 1-4). L'alane est peu soluble dans le diisopropyléther et le mélange brut de la réduction n'est pas quantifiable par RMN ^1H (entrée 5). Cependant, la réduction a lieu dans le dibutyléther mais aucune trace de **23b** n'est visible dans le mélange brut (entrée 6).

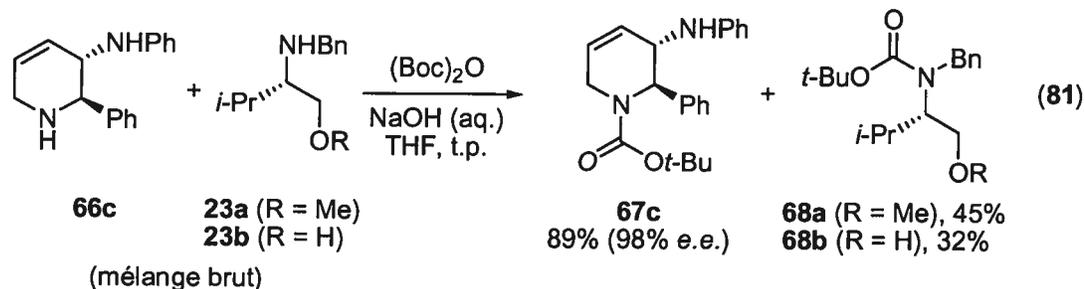
Tableau 20. Optimisation du parachèvement de la réduction avec AlH_3



Entrée	Conditions	Parachèvement	Rdt 66c (%) ^a	Ratio 23a:23b ^b
1	Et_2O , t.p., 18 h	NaF , H_2O	70	100:0
2	Et_2O , t.p., 18 h	NaOH (aq.)	93	60:40
3	Et_2O , t.p., 18 h	sel de Rochelle (aq.)	>95	55:45
4	Et_2O , t.p., 9 j	sel de Rochelle (aq.)	75	11:89
5	$i\text{-Pr}_2\text{O}$, t.p. à $70\text{ }^\circ\text{C}$, 26 h	sel de Rochelle (aq.)	déc.	-
6	$n\text{-Bu}_2\text{O}$, t.p. à $110\text{ }^\circ\text{C}$	sel de Rochelle (aq.)	68	100:0

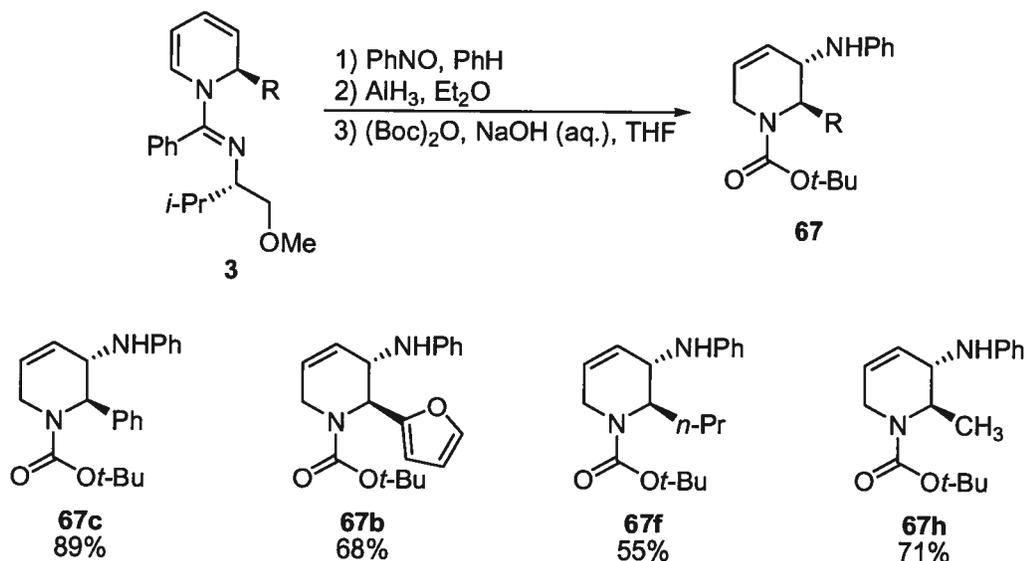
^a Déterminé par RMN ^1H avec un standard interne (trichloroéthylène); ^b Déterminé par RMN ^1H .

Nous avons alors considéré la dérivatisation du mélange brut contenant **66c**, **23a** et **23b** avec le $(\text{Boc})_2\text{O}$ provenant de l'entrée 3 du **Tableau 20**. Nous avons observé que la séparation sur silice de la tétrahydropyridine **67c** protégée en tant que dérivé *N*-Boc des résidus de valinol est très facile. La tétrahydropyridine *trans*-2,3-disubstituée est isolée diastéromériquement pure (>98% *e.d.*) et énantioenrichie (98% *e.e.*), avec un rendement de 89% sur trois étapes (Équation 81). Le *N*-benzyl-*N*-Boc-*O*-méthylvalinol **68a** et son dérivé déméthylé, le *N*-benzyl-*N*-Boc-valinol **68b**, sont isolés avec des rendements de 45% et 32% respectivement.



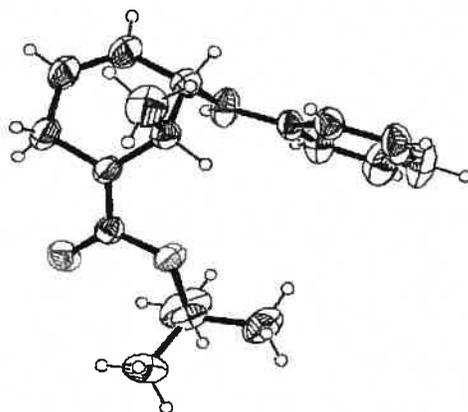
Cette séquence de 3 étapes a ensuite été appliquée aux 1,2-dihydropyridines 2-substituées **3b**, **3f** et **3h** (Schéma 88). Les tétrahydropyridines correspondantes **67b**, **67f** et **67h** ont été isolées avec des rendements de 68, 55 et 71%, respectivement. Seuls les amines secondaires sont protégées en *N*-Boc; l'aniline présente au C-3 réagit moins rapidement. Le groupement 2-furyl de **3b** peut réagir avec le nitrosobenzène, mais le diène de la dihydropyridine réagit plus rapidement afin de former le cycloadduit, qui est ensuite réduit et protégé en **67b**.

Schéma 88. Synthèse de 3-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2-substituées **67**



Le produit **67h** est un solide cristallin et l'analyse de diffraction des rayons-X montre de façon non ambiguë la relation *trans* entre le substituant méthyle à la position 2 et le groupement 3-aminophényle sur le cycle de la tétrahydropyridine (Figure 19). Les deux substituants sont placés en position *trans*-diaxiale afin de minimiser la tension A^{1,3} entre le groupement *N*-Boc et le méthyle en C-2.

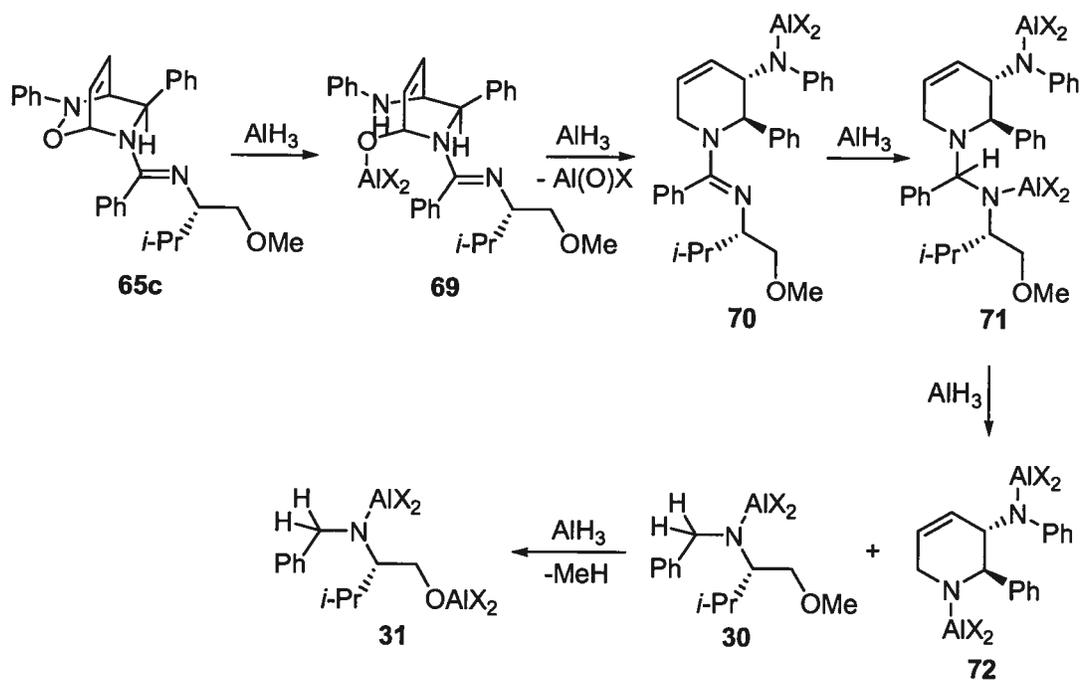
Figure 19. Structure cristalline de **67h** (rayons-X)



Un mécanisme de la réduction chemosélective du produit d'hétéro-Diels-Alder **65c** est illustré au Schéma 89. Nous postulons que la réduction du lien N-O a lieu en premier, menant à l'intermédiaire **69**. La réduction de l'hémi-aminal- AlX_2 sur **69** conduit à la *N*-iminotétrahydropyridine **70**. La complexation de l'amidine de **70**, suivie de l'addition d'un hydrure produit l'aminal métallé **71**, qui est réduit une seconde fois de façon analogue au Schéma 52 (section 2.5). Ceci mène aux amidures d'aluminium secondaires **72**, **30** et **31**, qui sont ensuite parachevées en amines **66c** et **23a** et **23b**.

La fonctionnalité diamine allylique présente sur la tétrahydropyridine demeure intacte par cette réduction, ce qui la rend disponible à une substitution ou à une réduction ultérieure. Nous avons discuté de la présence d'un équilibre entre **3c** et **65c**. La réduction de **65c** en **66c** semble amener cet équilibre vers les produits, puisque ni **3c**, ni un dérivé réduit de **3c** n'est retrouvé dans le mélange brut. Un désavantage à la méthodologie est qu'un groupement phénylamine non déprotégeable est obtenu. L'utilisation de composés nitroso *N*-acyl ou *N*-carbamoyle comme hétérodiénophile aurait pour effet de renverser la régiosélectivité de la cycloaddition.^{204,205} Cependant, la réaction conduite avec le *p*-méthoxynitrosobenzène permettrait la déprotection du dérivé *p*-méthoxyphénylamine par le nitrate de cérium ammonium.²¹⁸

²¹⁸ Yao, S.; Saaby, S.; Hazell, R. G. Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435.

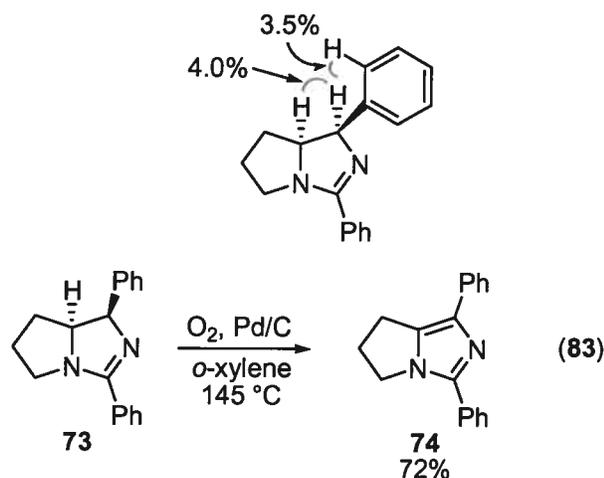
Schéma 89. Mécanisme postulé pour la réduction du cycloadduit **65c**

Durant notre investigation sur la réduction de **65c** en **66c**, nous avons trouvé que l'hydrogénation de **65c** sur palladium, dilué dans une solution de chlorure d'hydrogène dans le méthanol, produit un composé totalement inattendu. Celui-ci est isolé avec un rendement de 61%, basé sur le poids moléculaire (LCMS-APCI). Ce composé ne contient plus l'auxiliaire chiral, ni le groupement phénylamine. Après une étude RMN approfondie (COSY, NOESY, HMBC, HMQC), nous avons identifié le composé comme étant le (1*R*,7*aS*)-1,3-diphényl-5,6,7,7*a*-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (**73**, nom IUPAC, Équation 82). Aucun autre diastéréoisomère n'est observé et la pureté énantiomérique de **73** est de 82% (HPLC). Il est donc clair que le produit racémise en partie durant cette transformation. La configuration absolue de l'énantiomère majoritaire reste à confirmer.



La stéréochimie relative de **73** a été confirmée par NOESY; l'hydrogène benzylique corrèle fortement avec l'hydrogène à la jonction de cycle (**Figure 20**). De plus, le cycle dihydroimidazole de **73** est sensible à l'air et s'oxyde lentement en imidazole. Cette observation a été confirmée par la déshydrogénation de **73** sur Pd/C, accomplie dans l'*o*-xylène à reflux (Équation 83). Les propriétés physiques et spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et IR) de **74** concordent avec celles rapportées dans la littérature,²¹⁹ alors que **73** n'a jamais été rapporté.

Figure 20. Corrélations NOESY démontrant la stéréochimie de **73**



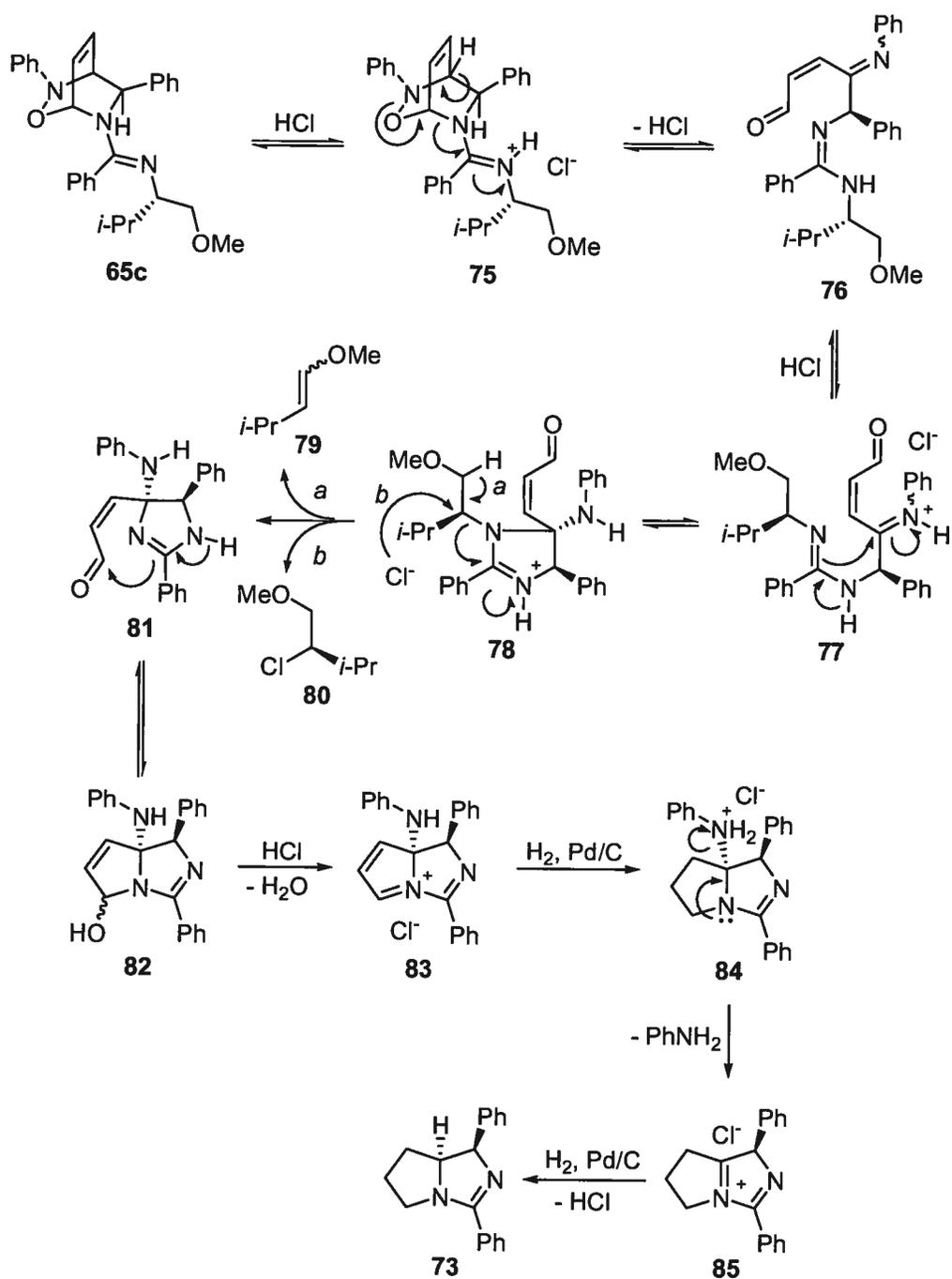
Un mécanisme de réaction expliquant la formation de **73** est illustré au **Schéma 89**. La protonation de **65c** par le HCl forme le chlorure d'amidinium **75**. L'hydrogène pontant adjacent à l'aniline est enligné pour être éliminé de façon à ouvrir un cycle et former l'imine-aldéhyde conjuguée **76**, brisant le lien *N-O* et le lien *C-N* de l'aminal sur **75**. La tautomérisation de l'amidine sur **76** et la protonation de l'imine mènent au sel **77**. L'atome d'azote hybridé sp^2 de l'amidine est alors bien positionné pour additionner sur l'iminium, formant le cycle du dihydroimidazole **78**. Le lien *C-N* entre l'auxiliaire chiral et l'amidinium est alors affaibli par la charge positive sur cet amidinium. Un mécanisme d'élimination de l'hydrogène adjacent au groupement méthoxy (voie *a*) formant l'éther d'énol **79** est plausible. La participation de l'atome d'oxygène du groupement méthoxy à cette élimination est aussi possible. Un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ par l'attaque nucléophile de l'ion chlorure sur le carbone

²¹⁹ Dalla Croce, P.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 201.

lié à l'amidinium est aussi envisageable (voie *b*), menant à **80**. Ces produits (**79** et **80**) n'ont pas été identifiés et il est difficile de préciser davantage le mécanisme. L'atome d'azote hybridé sp^2 de l'amidine de **81** est bien positionné pour additionner sur l'aldéhyde, formant le deuxième cycle contenant l'hémiaminal **82**. La formation de l'iminium conjugué **83** ainsi que son hydrogénation produisent l'intermédiaire anilinium protoné **84**. Ce groupement anilinium est aussi éliminé, formant l'hétérocycle protoné **85**. L'hydrogénation de l'iminium sur **85** mène finalement au tétrahydropyrroloimidazole **73**.

Plusieurs étapes sont interchangeables sur ce mécanisme, mais le produit final reste le même. Plusieurs autres mécanismes ont été imaginés, mais celui que nous avons décrit semble le plus plausible. La racémisation partielle observée peut subvenir par épimérisation du carbone substitué par le phényle, qui est adjacent à l'imine produite après le bris du cycloadduit. Toutefois, si un mécanisme différent a lieu, une compétition entre une substitution nucléophile d'ordre 1 ou 2, sous les conditions fortement acides, peut être proposée. Cette réaction est une nouvelle approche à la synthèse de pyrrolidines 2-substituées énantiométriques portant une amine chirale adjacente à la substitution de la position 2. L'étendue de la méthode sera étudiée ultérieurement dans nos laboratoires.

Schéma 90. Mécanisme expliquant la formation de 73



Nous avons donc démontré que les 3-aminophényl-1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2-substituées peuvent être préparées de façon rapide et stéréosélective. Ceci a été accompli par la réaction d'hétéro-Diels-Alder entre les *N*-imino-1,2-dihydropyridines et le nitrosobenzène, suivie de la réduction du

cycloadduit avec l'alanine. Un réarrangement intéressant du cycloadduit menant à un tétrahydropyrroloimidazole a aussi été découvert.²²⁰

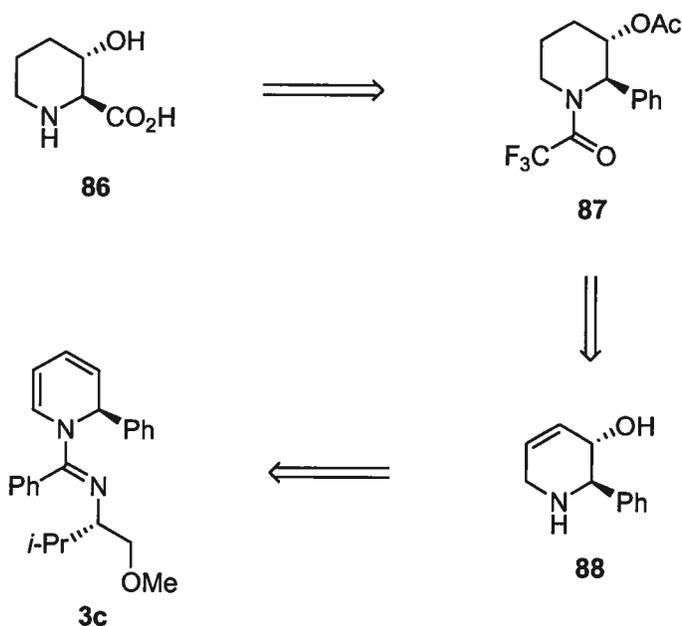
4.4 Synthèse de pipéridines *trans*-2,3-disubstituées: synthèse de l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique

Pour faire suite aux travaux sur la synthèse stéréosélective de 3-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2-substituées, nous avons voulu étendre la méthodologie à la synthèse de leurs analogues 3-oxygénés, les 1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ols *trans*-2-substitués. Le groupement alcool de la position 3 sera aussi installé par une réaction d'hétéro-Diels-Alder, mais avec l'oxygène singulet comme hétérodiénophile. Par la suite, la synthèse stéréosélective de l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique sera présentée.

Le schéma rétrosynthétique vers l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique (**86**) est illustré au **Schéma 91**. Le groupement acide carboxylique sera révélé par l'oxydation du groupement phényle sur **87**. Cette pipéridine est l'énantiomère de l'intermédiaire rapporté par Haddad *et al.* (voir le **Schéma 84**) dans la synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique.²¹⁴ La pipéridine *N,O*-protégée **87** sera obtenue à partir de la tétrahydropyridine *trans*-2,3-disubstituée **88**. Cette tétrahydropyridine sera préparée par la réaction clé d'hétéro-Diels-Alder entre **3c** et l'oxygène singulet, suivie de la réduction de l'endoperoxyde obtenu et de l'amidine contenant l'auxiliaire chiral.

²²⁰ Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368.

Schéma 91. Rétrosynthèse de l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique (**86**)



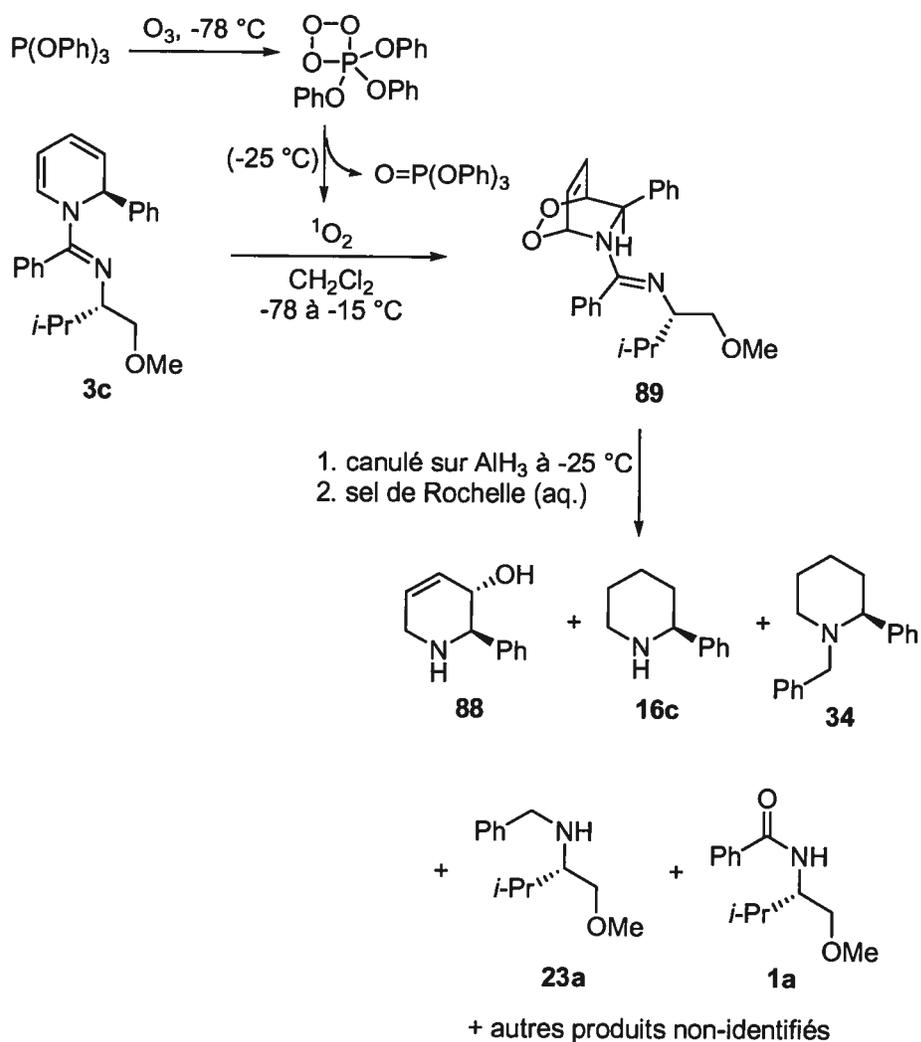
Le groupe de Natsume a considérablement étudié la réaction d'hétéro-Diels-Alder entre les *N*-acyl-1,2-dihydropyridines racémiques et l'oxygène singulet (réaction de photooxygenation, vue à la section 4.1, **Schéma 78** à **Schéma 80**).²⁰⁷⁻²¹⁰ Nous avons voulu effectuer la même réaction avec la 2-phényl-*N*-imino-1,2-dihydropyridine **3c** afin de réduire l'endoperoxyde de manière similaire aux cycloadduits générés avec le nitrosobenzène (voir la section précédente).

Les premiers essais d'hétéro-Diels-Alder ont été effectués par une méthode différente de génération de l'oxygène singulet. L'ozonolyse de la triphényl phosphite dans le dichlorométhane à -78 °C produit un ozonide de triphényl phosphite. Ce cycle à quatre atomes est stable à des températures inférieures à environ -35 °C. À une température supérieure, cet ozonide décompose en oxygène singulet et en triphényl phosphate. La solution à -78 °C doit être purgée de l'ozone (à l'oxygène, puis à l'argon) avant l'addition d'un diène. Celui-ci réagira avec l'oxygène singulet et formera un endoperoxyde lorsque la température de la solution dépassera -35 °C.²²¹

²²¹ Murray, R. W.; Kaplan, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5358.

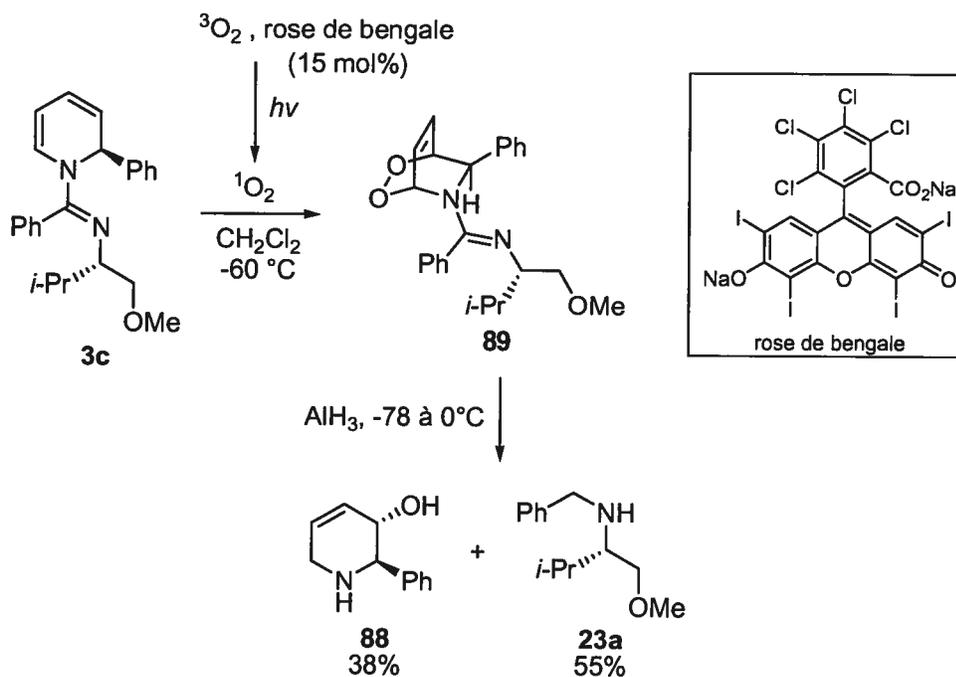
Nous avons testé cette méthode avec la dihydropyridine **3c** et celle-ci est consommée lorsque la solution est réchauffée à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'endoperoxyde attendu **89** est identifié par LCMS, mais le spectre RMN ^1H (C_6D_6) ne peut confirmer la présence du cycloadduit; ce dernier semble décomposer à la température ambiante. La réduction de l'endoperoxyde formé de cette façon par AlH_3 à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduit à un mélange complexe de produits (Schéma 92). Ceux-ci sont identifiés par LCMS, le spectre RMN ^1H du mélange brut étant trop complexe. La présence de la tétrahydropyridine **88** est tout de même encourageante, mais les produits **16c** et **34** (postulés par LCMS) semble indiquer que **89** décompose en **3c** par rétro-Diels-Alder dans les conditions testées.

Schéma 92. Tentative de cycloaddition de **3c** avec l'oxygène singulet et réduction par AlH_3



Nous avons alors tourné notre attention vers la photooxygenation de **3c** avec le rose de Bengale comme photosensibilisateur.²²² L'irradiation est effectuée avec une lampe UV (OSRAM Ultra-Vitalux 300W, 230V). Lorsque l'oxygène gazeux est bullé dans la solution de **3c** (échelle de 130 mg) et de rose de Bengale (15 mol%) dans le dichlorométhane à -60 °C, la dihydropyridine est consommée en environ 2 heures. L'addition de SnCl₂ suivie de NaBH₃CN, selon la procédure de Natsume, conduit à un mélange complexe de produits (RMN ¹H et LCMS). Le transfert de l'endoperoxyde présumé **89** sur une suspension de LAH à -78 °C, suivi du réchauffement à 0 °C, mène au même résultat. Cependant, le transfert de l'endoperoxyde **89** à une suspension de AlH₃ à -78 °C, suivi du réchauffement à 0 °C, produit la tétrahydropyridine **88** avec un rendement de 38% (Schéma 93). L'auxiliaire chiral réduit **23a** est aussi isolé avec un rendement de 55% et est facilement séparé de **88** sur silice.

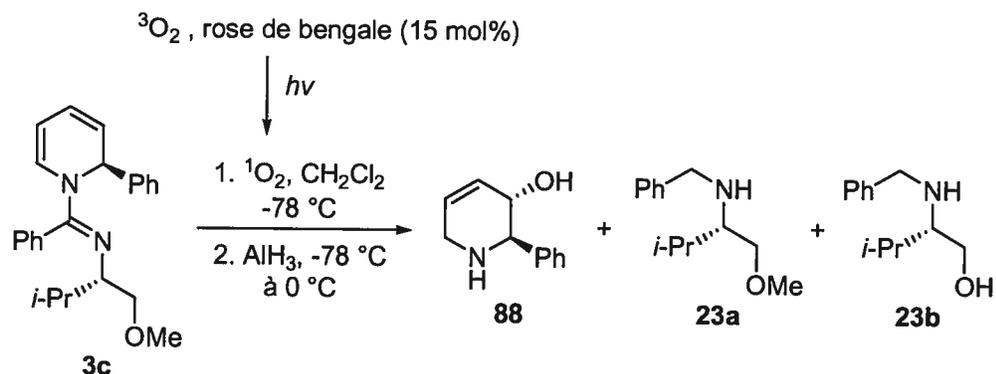
Schéma 93. Photooxygenation de **3c** avec le rose de bengale et réduction avec AlH₃



²²² Pour un exemple d'utilisation de rose de Bengale dans la photooxygenation de diènes, voir: Kanedo, C.; Sugimoto, A.; Tanaka, S. *Synthesis* 1974, 876.

Nous avons optimisé la procédure de photooxygénation de **3c** avec le rose de Bengale ainsi que la réduction avec AlH_3 menant à **88** (Tableau 21). L'entrée 1 reprend les résultats du Schéma 93 (sur 0,09 mmol de **3c**). Lorsque la quantité d'alane est réduite à 8 équivalents (sur 0,34 mmol de **3c**), 36% de la tétrahydropyridine **88** est isolé (entrée 2). Une faible quantité de *N*-benzyl-valinol **23b** est obtenue dans ces conditions (8% rdt); ce résultat s'explique possiblement par le parachèvement à 10 °C au lieu de 0 °C. L'utilisation de 16 équivalents d'alane permet d'augmenter le rendement de **88** à 51% (entrée 3, rendement par RMN ^1H). La photooxygénation peut être effectuée avec une concentration cinq fois plus élevée (0,10 M au lieu de 0,02 M), sans effet sur le rendement de la tétrahydropyridine (entrée 4). Lorsque la concentration est de 0,25 M, le rendement de **88** diminue à 41% (entrée 5). La photooxygénation peut être effectuée dans l'éther, mais le rendement de la tétrahydropyridine diminue encore (entrée 6). Le parachèvement des réactions décrites aux entrées 5 et 6 a eu lieu à la température ambiante et **23b** est obtenu en plus de **23a**. Lorsqu'il est présent en quantité considérable (entrée 5), la séparation de **23b** de la tétrahydropyridine voulue **88** sur silice est problématique. Dans la section précédente (cycloaddition du nitrosobenzène), nous avons observé que **23a** co-élué avec la tétrahydropyridine **66c**.

Tableau 21. Optimisation de la photooxygénation de **3c** avec le rose de bengale et réduction avec AlH_3



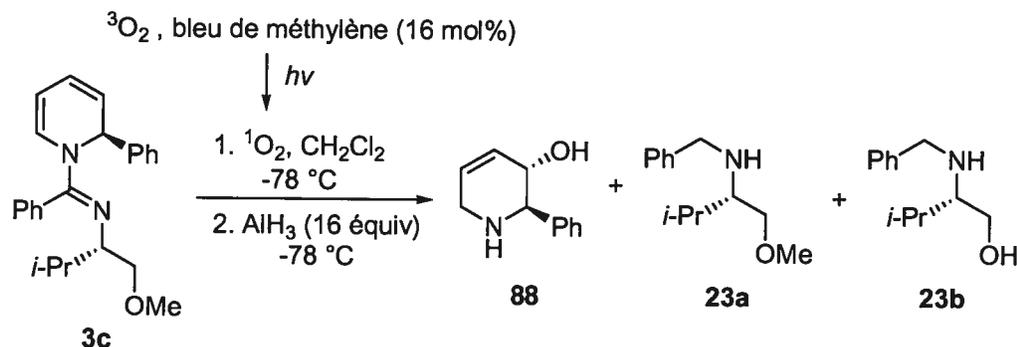
Entrée	Conditions ^a	Rdt 88 (%) ^b	Rdt 23a (%) ^b	Rdt 23b (%) ^b
1	O_2 bullé à $-60\text{ }^\circ\text{C}$; 13 équiv AlH_3	38	55	-
2 ^c	O_2 bullé à $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 8 équiv AlH_3	36	47	8
3	16 équiv AlH_3	(51)	(47)	-
4	0,10 M/DCM	(55)	(70)	-
5 ^d	0,25 M/DCM	(41)	(61)	(24)
6 ^d	0,25 M/ Et_2O	(37)	(42)	(11)

^a Concentration de **3c** 0,020M sauf si indiqué; ^b Rendement déterminé par RMN ^1H avec un standard interne (trichloroéthylène) entre parenthèses; ^c Parachèvement à $10\text{ }^\circ\text{C}$; ^d Parachèvement à t.p.

Nous avons aussi étudié la photooxygénation de **3c** avec le bleu de méthylène comme photosensibilisateur (**Tableau 22**), utilisé par Natsume avec les *N*-acyl-1,2-dihydropyridines. Le meilleur résultat obtenu avec le rose de Bengale est illustré à l'entrée 1. La concentration de **3c** doit être réduite considérablement afin que la réaction d'hétéro-Diels-Alder ait lieu avec le bleu de méthylène (entrées 2 et 3). Lorsque le parachèvement est effectué à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, la tétrahydropyridine **88** est obtenue avec un rendement de 45% (par RMN ^1H , entrée 3). Le parachèvement à la température ambiante permet d'isoler **88** avec un meilleur rendement (61%, entrée 4). L'absence de *N*-benzyl-valinol **23b**, dont la séparation est problématique, peut être expliquée par la dilution de la réaction (0,00685 M) en comparaison de celle utilisée

au **Tableau 21**. La réaction peut être effectuée de façon plus concentrée en diminuant la quantité de bleu de méthylène, ce qui équivaut à concentrer **3c** d'un facteur de dix tout en conservant la concentration du photosensibilisateur (entrée 5). Le rendement de **88** est cependant diminué et **23b** est aussi obtenu. Le meilleur rendement de **88** est obtenu lorsque le bain à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est enlevé immédiatement après l'ajout du cycloadduit sur AlH_3 (entrée 6). Par contre, la quantité de **23b** formé augmente aussi et la purification de la tétrahydropyridine est plus difficile. La réduction du cycloadduit à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ est aussi possible, mais le rendement isolé de **88** diminue à 51% (entrée 7).

Tableau 22. Optimisation de la photooxygénation de **3c** avec le bleu de méthylène et réduction avec AlH_3



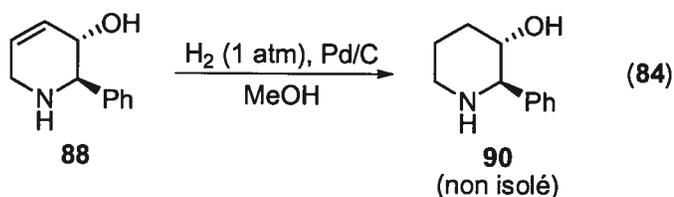
Entrée	Conditions d'HDA ^a	Rdt 88 (%) ^b	Rdt 23a (%) ^b	Rdt 23b (%) ^b	Conditions de réduction AlH_3
1	Rose de Bengale 0,10 M	(55)	(70)	-	parachèvement de AlH_3 à 0°C
2	0,10 M	-	-	-	(pas de HDA)
3	0,00685 M	(45)	(67)	-	parachèvement de AlH_3 à -20°C
4	id.	61	66	-	parachèvement de AlH_3 à t.p.
5	2,3 mol% sens. 0,05 M	(53)	(62)	(11)	parachèvement de AlH_3 à t.p.
6	0,00685 M	69	60	15	parachèvement de AlH_3 à t.p.
7	id.	51	61	16	réduction AlH_3 de 0 °C à t.p.

^a Concentration de **3c**; ^b Rendement déterminé par RMN ^1H avec un standard interne (trichloroéthylène) entre parenthèses.

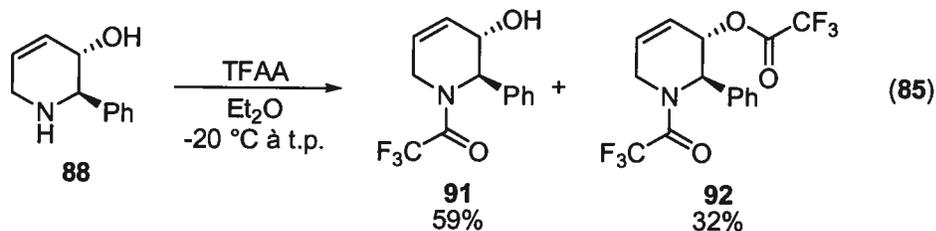
Ayant développé une méthode efficace pour préparer la 1,2,3,6-tétrahydropyridine *trans*-2,3-disubstituée **88**, nous avons voulu l'utiliser dans la synthèse de l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique. L'hydrogénation de la tétrahydropyridine **88** produit la *trans*-3-hydroxy-2-phénylpipéridine **90**. Ce 3-pipéridinol est l'énantiomère de l'intermédiaire rapporté par Haddad *et al.* dans la synthèse de l'acide (2*R*,3*R*)-3-hydroxypipécolique (voir le Schéma 84).²¹⁴ Huang *et*

al. ont aussi utilisé le dérivé *N*-Boc de **90** dans la synthèse du L-733-061. (Schéma 58).¹⁷⁸

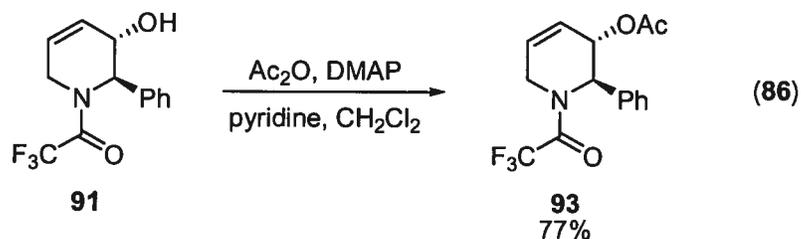
L'hydrogénation de **88** en pipéridine **90** est cependant problématique. Aucune conversion n'est visible dans des conditions d'hydrogénation standard (Équation 84). L'ajout de quelques gouttes d'acide chloridrique concentré mène à une conversion d'environ 10% après 4 jours de réaction. Nous avons aussi tenté l'hydrogénation catalysée par le PtO₂ dans le TFA avec un ballon d'hydrogène, mais la réaction ne progresse pas davantage. L'augmentation de la pression d'hydrogène (300 psi) permet d'atteindre une conversion d'environ 33% après 2 jours de réaction.



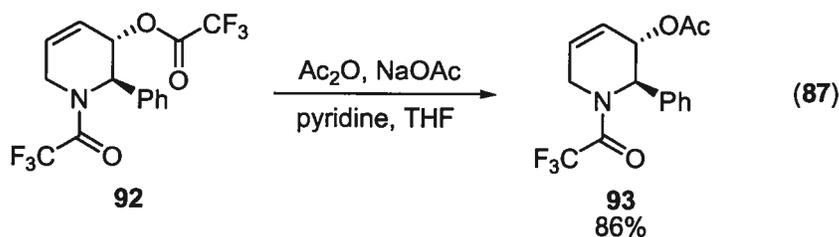
Nous avons alors reconsidéré notre approche vers la synthèse de l'acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipécolique. L'hydrogénation de la tétrahydropyridine aurait lieu après protection de la pipéridine en trifluoroacétamide et de l'alcool secondaire en acétate. La formation de la trifluoroacétamide **91** à partir de **88** est aisément accomplie avec le TFAA (Équation 85). L'alcool allylique est aussi partiellement estérifié en trifluoroacétate **92** dans ces conditions. Le ratio de **91**:**92** est de 12:88 dans le mélange brut (par RMN ¹H), mais 59% de **91** et 32% de **92** sont isolés après chromatographie sur silice.



L'acétylation de l'alcool allylique **91** mène à l'acétate **93** avec un rendement de 77% (Équation 86). La pureté du produit de départ **91**, qui a partiellement décomposé avant la réaction, est probablement la cause de ce rendement modeste.

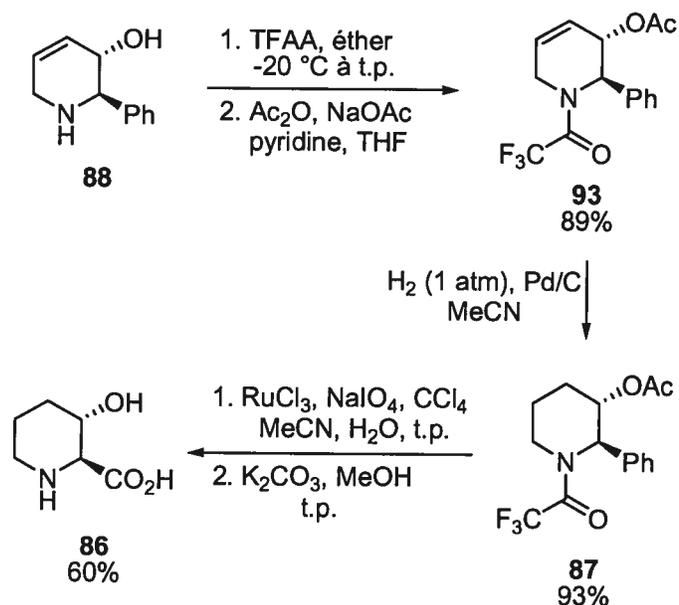


D'un autre côté, la transestérification de **92** en **93** peut être accomplie sans hydrolyse préalable du trifluoroacétate **92** en alcool allylique **91** (Équation 87).



La protection orthogonale de **88** a donc été effectuée en deux étapes en un pot, avec une purification (**Schéma 94**). L'alcène de **93** a ensuite été hydrogénée sur palladium en pipéridine **87** avec un très bon rendement. Ce produit est l'énantiomère de l'intermédiaire rapporté par Haddad *et al.* (voir le **Schéma 84**).²¹⁴ L'oxydation de Sharpless du groupement phényle en acide carboxylique a ensuite été effectuée, suivi de la déprotection du trifluoroacétamide. Ces deux étapes mènent à **86** avec un rendement identique (60%) à celui rapporté par Haddad.

Schéma 94. Synthèse de l'acide (2*S*,3*S*)-*trans*-3-hydroxypipécolique à partir de **88**



Ceci résume nos travaux sur la réaction d'hétéro-Diels-Alder entre la dihydropyridine **3c** et l'oxygène singulet. Le cycloadduit a été réduit par AlH₃, de façon similaire aux cycloadduits préparés avec le nitrosobenzène. Le tétrahydropyridinol **88** obtenu a été transformé en précurseur de l'acide (2*S*,3*S*)-*trans*-3-hydroxypipécolique, le pipéridinol **87**, en trois étapes avec un rendement de 83%. Notre synthèse totale de cet acide aminé compte au total neuf étapes à partir de produits commerciaux et le rendement global est de 23%. Ceci inclut la préparation de l'auxiliaire chiral **1a** (75%, deux étapes), la formation de la dihydropyridine **3a** (89%) et la photooxygénation-réduction (69%).

En conclusion, nous avons développé une méthode de préparation de 1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2,3-disubstituées à partir de *N*-imino-1,2-dihydropyridines 2-substituées. La synthèse est effectuée par la réaction en tandem d'hétéro-Diels-Alder et de réduction avec l'alane.

Chapitre 5

Synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués

Dans ce chapitre, nous discuterons de la réaction en tandem d'époxydation-addition nucléophile sur des 1,2-dihydropyridines- et 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées. Par la suite, nous détaillerons une application de cette méthodologie à la synthèse totale d'un 3-pipéridinol 2,6-disubstitué, la (+)-julifloridine.

La synthèse stréréosélective de pipéridines polysubstituées demeure un défi important en chimie organique.²²³ Plusieurs alcaloïdes 3-pipéridinols 2,6-disubstitués ont été isolés et certains ont montré une activité biologique (Figure 21).^{224,225,226}

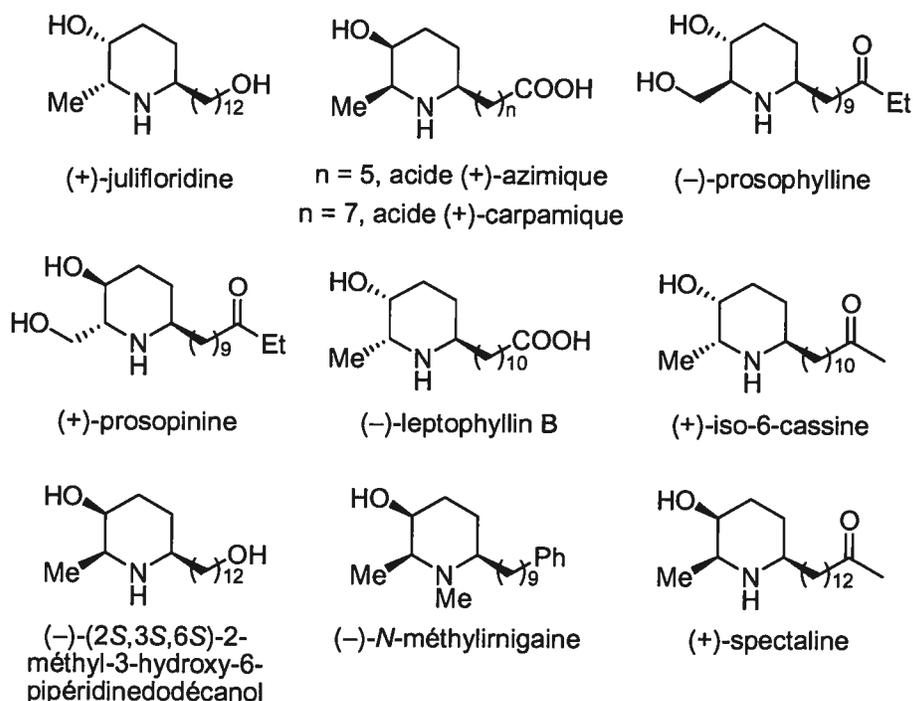
²²³ Pour des exemples récents, voir: (a) Wang, X.; Dong, Y.; Sun, J.; Xu, X.; Li, R.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1897. (b) Toure, B. B.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001. (c) Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808. (d) Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240. (e) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574. (f) Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052.

²²⁴ Pour des revues sur la synthèse et l'isolation, voir: (a) Toyooka, N.; Nemoto, H. *Drugs of the Future* **2002**, *27*, 143. (b) Strunz, G. M.; Findlay, J. A., dans *The Alkaloids*, Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1985; Vol. 26, Chapitre 3. (c) Fodor, G. B.; Colasanti, B., dans *The Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1985; Vol. 3, p. 41. (d) Baliah, V.; Jeyaraman, R.; Chandrasekaran, L. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 379.

²²⁵ Pour des rapports d'activité biologique, voir: (a) Astudillo S. L.; Jürgens S. K.; Schmeda-Hirschmann, G.; Griffith, G. A.; Holt, D. J.; Jenkins, P. R. *Planta Med.* **1999**, *65*, 161. (b) Melhaoui, A.; Belouali, H. *J. Ethnopharm.* **1998**, *62*, 67. (c) Bolzani, V. S.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5929. (d) Hootelé, C.; Colau, B.; Halin, F. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5061.

²²⁶ Pour des synthèses récentes, voir: (a) Chavan, S. P.; Praveen, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 421. (b) Jourdan, A.; Zhu, J. *Heterocycles* **2004**, *64*, 249. (c) Liu, L.-X.; Ruan, Y.-P.; Guo, Z.-Q.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6001. (d) Wang, Q.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4767. (e) Makabe, H.; Kong, L. K.; Hirota, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 27. (g) Sato, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3839. (f) Lee, H. K.; Chun, J. S.; Pak, C. S. *Tetrahedron* **2003**,

Figure 21. Produits naturels contenant le motif 3-pipéridinol 2,6-disubstitué



Les alcaloïdes *Prosopis*, tels que la (-)-prosophylline et la (+)-prosopinine, affectent le système nerveux central en rompant la fonction $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ des membranes synaptosomales. Ils montrent des effets hypotensifs et analgésiques, de même qu'une activité modérée contre les bactéries Gram-positives. L'exposition à des doses 2 à 3 fois plus élevées que celles requises pour l'expression d'une activité biologique minimale induit de violentes convulsions suivies de l'arrêt respiratoire et ultimement de la mort.^{224d} Le (-)-(2*S*,3*S*,6*R*)-2-méthyl-3-hydroxy-6-pipéridinedodécanol a été isolé des feuilles de *Prosopis alba*, des régions semi-arides de l'Amérique du Sud. Cette plante a été utilisée dans l'alimentation de tribus sud-américaines depuis des siècles. Un bain dans la décoction de ses feuilles soulage les rhumatismes tandis qu'elle réduit les maux de tête lorsque bue. Le (-)-(2*S*,3*S*,6*R*)-2-

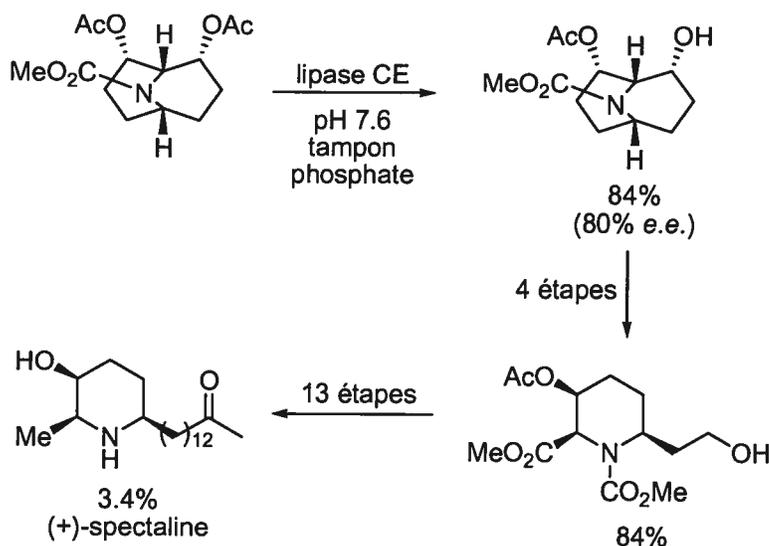
59, 6445. (g) Ma, D.; Ma, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3963. (h) Davis, F. A.; Rao, A.; Carroll, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3855. (i) Sengupta, S.; Mondal, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7983. (j) Singh, R.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7711. (k) Bailey, P. D.; Smith, P. D.; Morgan, K. M.; Rosair, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1071. (l) Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Grillo, T. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829. (m) Agami, C.; Couty, F.; Lam, H.; Mathieu, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8783 et références citées.

méthyl-3-hydroxy-6-pipéridinedodécanol se lie à l'ADN et réduit ainsi le signal d'ADN à 50% à une concentration de 0.50 mg/mL.^{225a} La (-)-*N*-méthylirigaine inhibe aussi le signal de l'ADN de 90% à une concentration de 1.0 mg/mL.^{225b} La (+)-spectaline montre de la cytotoxicité contre les cellules ovariennes du singe Vero et de l'hamster chinois, en plus de se lier à l'ADN de plusieurs lignées cellulaires.^{225c}

5.1 Précédents de synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués

Plusieurs synthèses de ces alcaloïdes ont été rapportées et quelques voies de synthèse sont décrites dans cette section. Momose *et al.* utilisent la désymétrisation enzymatique d'un diacétate bicyclique afin d'obtenir un mono-acétate (énantiopur après recristallisation) (Schéma 95).²²⁷ Une série d'étapes incluant l'oxydation de l'alcool en cétone, formation d'éther d'énol, ozonolyse et réduction au NaBH₄ mène à la pipéridine 2,3-*cis*-2,6-*cis*-trisubstituée. Celle-ci est ensuite transformée en (+)-spectaline en plusieurs étapes.

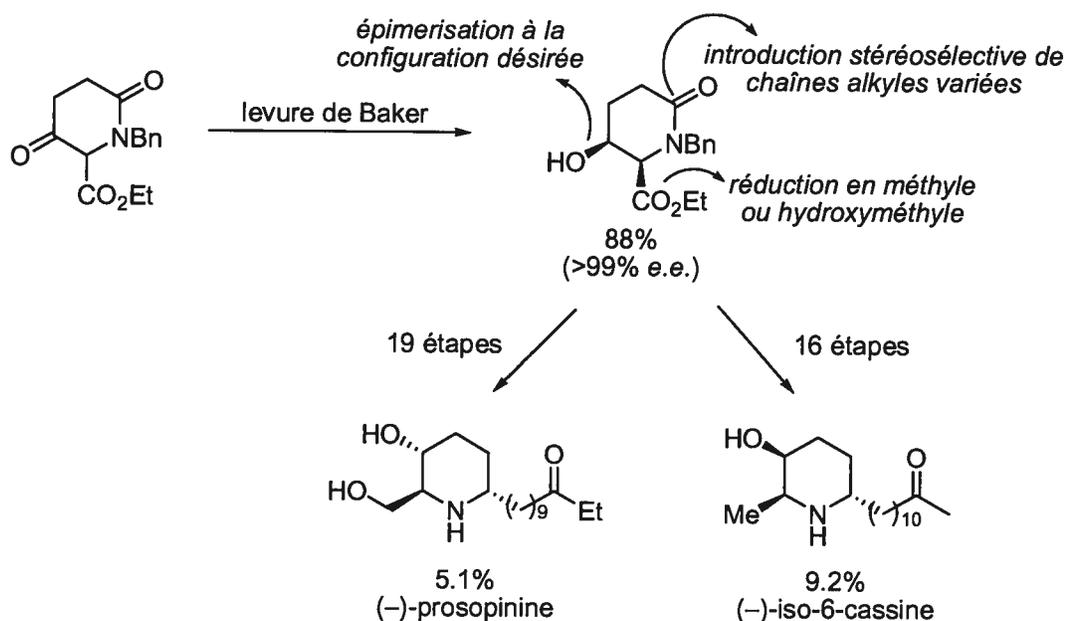
Schéma 95. Synthèse de pipéridinols par Momose *et al.*



Le groupe de Toyooka, qui publie souvent conjointement avec Momose,^{224a} utilise la réduction enzymatique pour préparer une 2-pipéridone chirale (Schéma 96).

Cet intermédiaire peut être utilisé pour synthétiser les quatre diastéréoisomères possibles des 3-pipéridinols 2,6-disubstitués.²²⁸ Par exemple, la 2-pipéridone chirale a été convertie en (-)-prosopinine et en (-)-iso-6-cassine après plusieurs étapes de synthèse. La chaîne alkyle au C-6 est introduite par formation du thiolactame avec le réactif de Lawesson, qui est ensuite transformé en amide vinylogue par oléfination d'Eschenmoser. La réduction diastéréosélective-*cis* par hydrogénation, ou -*trans* par réduction avec NaBH₃CN, permet d'accéder aux produits naturels.

Schéma 96. Synthèse de pipéridinols par Toyooka *et al.*



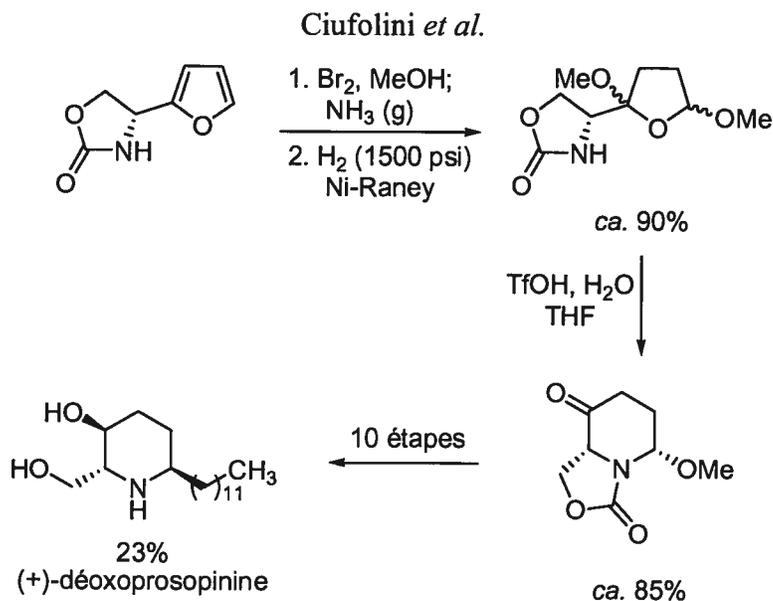
La réaction d'aza-Achmatowicz a été utilisée par Ciufolini *et al.* afin de préparer des 3-pipéridinols 2,6-disubstitués ayant la stéréochimie 2,3-*trans*-2,6-*trans* (Schéma 97).²²⁹ L'aminofurane de départ est préparé de façon énantio pure par résolution enzymatique d'un dérivé de la furylglycine. La réaction d'aza-Achmatowicz oxyde le groupement 2-furyle en 1,4-diméthoxydihydrofurane, qui est ensuite hydrogéné. Un traitement en milieu acide produit la 5-pipéridone 2,6-disubstituée. La cétone peut être réduite sur la face α ou β selon le réactif utilisé

²²⁷ Momose, T.; Toyooka, N.; Jin, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2005.

²²⁸ Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Yotsui, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4914.

(NaBH_4 pour donner l'épimère β illustré) et la chaîne alkyle est introduite par formation de l'iminium suivie de l'addition d'un allylsilane, qui attaque sur la face convexe du système bicyclique. Une série d'étapes est ensuite nécessaire à la formation de la (+)-déoxoprosopinine.

Schéma 97. Synthèse de pipéridinols par la réaction d'aza-Achmatowicz selon



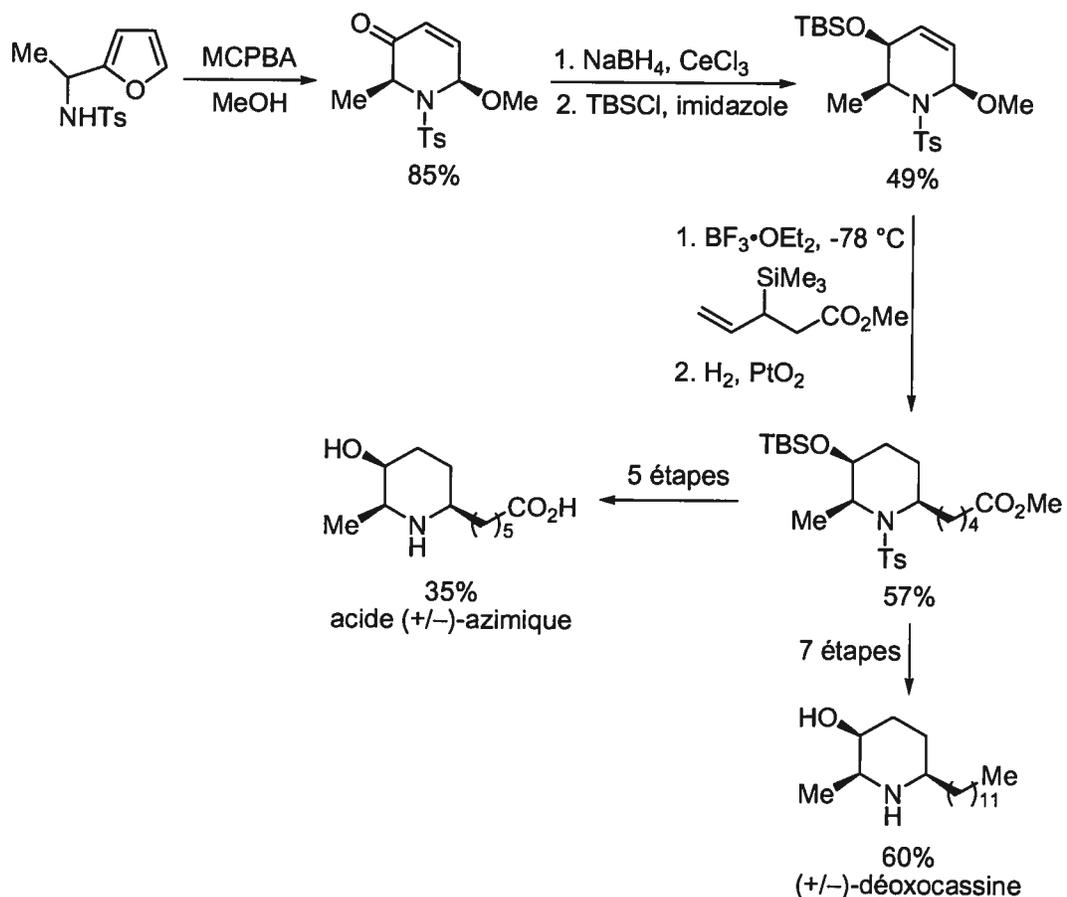
Une approche semblable de synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués ayant la stéréochimie 2,3-*cis*-2,6-*cis* a été récemment rapportée par Padwa *et al.*²³⁰ La réaction d'aza-Achmatowicz transforme l'aminofurane de départ en 5-pipéridone 2,6-disubstituée (Schéma 98). La réduction de Luche a lieu sur la face *anti* aux deux substituants axiaux aux positions 2 et 6 et l'alcool équatorial obtenu est silylé. Le groupement aminal forme ensuite un iminium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et l'addition d'un allylsilane crée la substitution 2,6-*cis* par une attaque axiale. Les deux alcènes présentes sur le produit sont hydrogénés sur platine, menant au 3-pipéridinol 2,3-*cis*-

²²⁹ Ciufolini, M. A.; Hermann, C. Y. W.; Dong, Q.; Shimizu, T.; Swaminathan, S.; Xi, N. *Synlett* **1998**, 105.

²³⁰ Cassidy, M. P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4029.

2,6-*cis*-disubstitué. L'acide (+/-)-azimique²³¹ et la (+/-) déoxocassine sont synthétisés en quelques étapes à partir de cet intermédiaire.

Schéma 98. Synthèse de pipéridinols par la réaction d'aza-Achmatowicz selon Padwa *et al.*



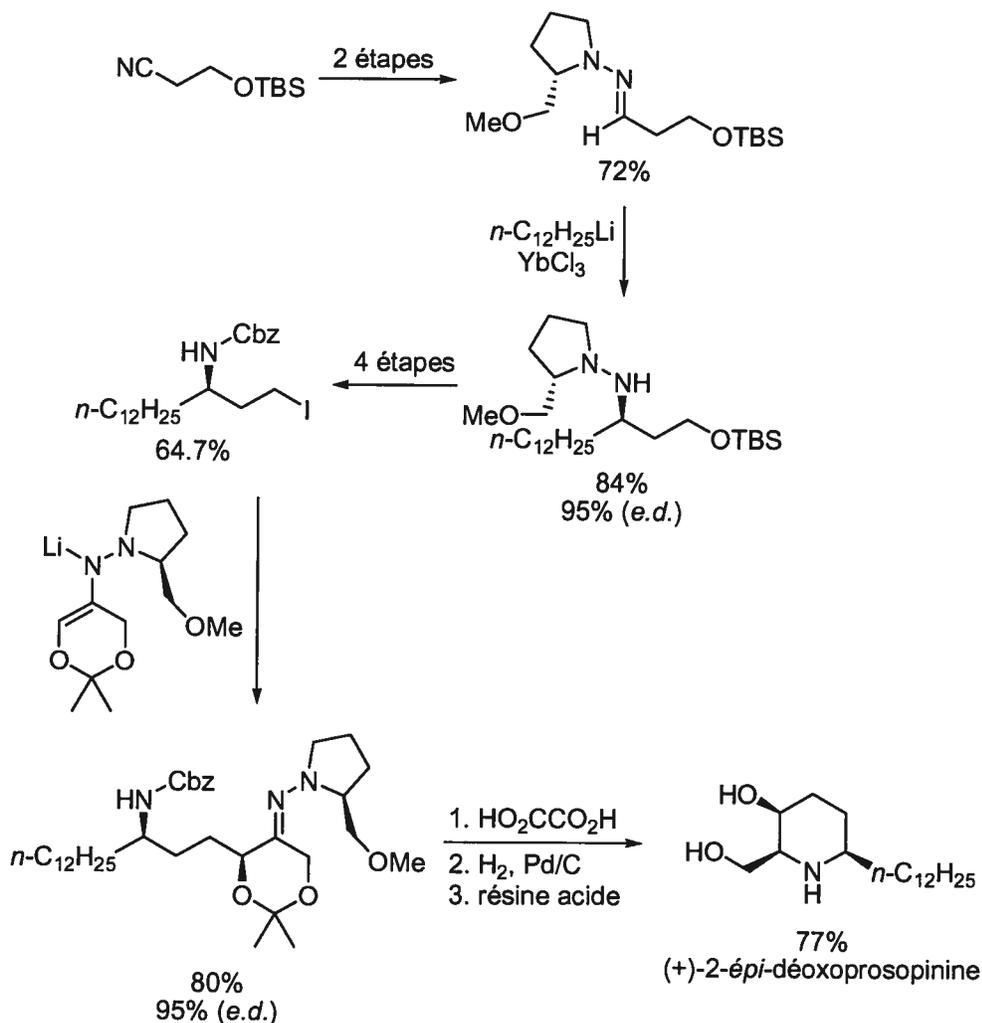
Le groupe de Enders a synthétisé la (+)-2-*épi*-déoxoprosopinine (**Schéma 99**) en utilisant sa méthodologie de synthèse diastéréosélective d'amines secondaires par addition d'un réactif organoytterbien sur une hydrazone.²³² L'hydrazine obtenue est transformée en carbamate γ -iodé en quatre étapes. L'iodure est déplacé par l'hydrazine préalablement déprotonée avec le butyllithium, ce qui forme le centre chiral de l'hydroxyle en C-3 de la (+)-2-*épi*-déoxoprosopinine. L'hydrolyse de

²³¹ Pour une synthèse antérieure des acides (+)-azimiques et carpamiques, voir: Hanessian, S.; Frenette, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3391.

²³² Enders, D.; Kirchhoff, J. H. *Synthesis* **2000**, 2099.

l'hydrazone libère la cétone, qui subit une amination réductrice lors de l'hydrogénolyse du benzylcarbamate. La stéréochimie du C-6 est ainsi établie par hydrogénation diastéréosélective de l'imine cyclique obtenue. La déprotection de l'acétonide mène à l'alcaloïde 3-pipéridinol 2,3-*cis*-2,6-*cis*-disubstitué.

Schéma 99. Synthèse de la (+)-2-épi-déoxoprosopinine par Enders *et al.*

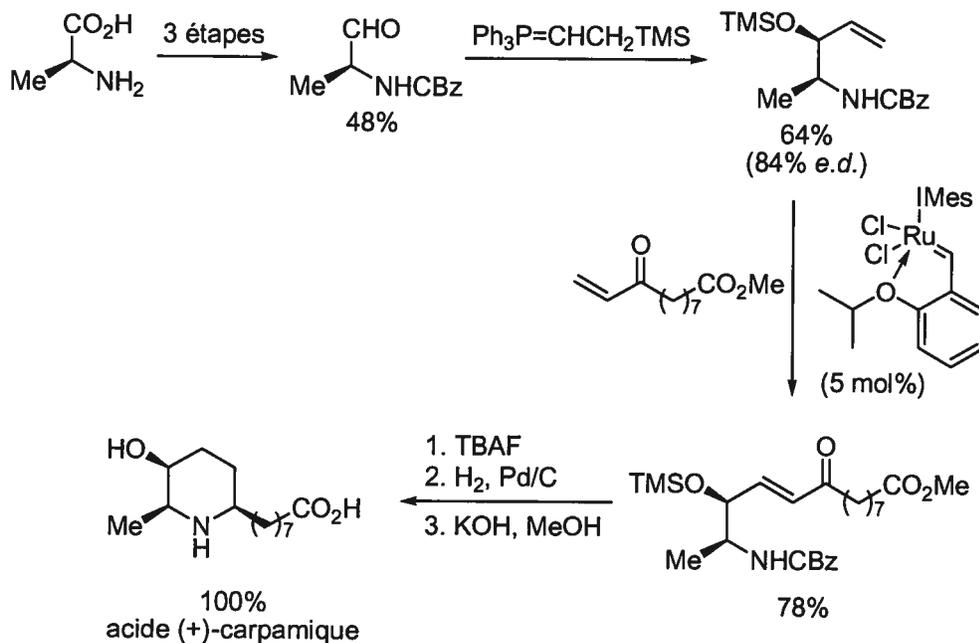


La réaction de métathèse croisée a été utilisée par Blechert *et al.* afin de synthétiser l'acide (+)-carpamique.²³³ La L-alanine est transformée en dérivé aldéhyde *N*-Cbz, qui est traité avec l'ylure de Seyferth-Fleming pour former l'alcool allylique *O*-silylé de façon diastéréosélective (Schéma 100). Les centres C-2 et C-3 de l'acide (+)-carpamique sont alors établis. La métathèse croisée catalysée par un

²³³ Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1167.

complexe de ruthénium est effectuée sur cet alcène avec une cétone vinylique. L'hydrogénation de l'alcène conjugué et du benzylcarbamate induit la formation de l'imine cyclique. Celle-ci est hydrogénée de façon diastéréosélective et l'ester méthylique est finalement hydrolysé en acide (+)-carpamique.

Schéma 100. Synthèse de l'acide (+)-carpamique par Blechert *et al.*



Natsume *et al.* ont utilisé leur méthodologie de photooxydation de 1,2-dihydropyridines (voir la section 4.1, Schéma 78 à Schéma 80) dans la synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués racémiques. Lorsqu'un substituant est présent à la position 2 de la 1,2-dihydropyridine, l'addition d'un nucléophile éther d'énol ou énamine produit les tétrahydropyridinols 2,6-disubstitués avec des diastéréosélectivités 2,6-*cis*:2,6-*trans* variables (Tableau 23). Les produits 2,6-*cis* sont toujours majoritaires, mais les ratios les plus faibles sont obtenus lorsque le substituant à la position 2 est un groupement alkyle (Me, *n*-Pr, entrées 1-4).²³⁴ Un substituant R¹ vinylique mène principalement au produit 2,6-*cis* (entrées 5-6).²³⁵ Le produit 2,6-*cis* est obtenu de façon presque exclusive lorsque le substituant à la

²³⁴ Natsume, M.; Ogawa, M. *Heterocycles* **1980**, *14*, 615.

²³⁵ Natsume, M.; Ogawa, M. *Heterocycles* **1981**, *16*, 973.

position 2 de la dihydropyridine est un alcyne (le pire cas est illustré à l'entrée 8).²³⁶ Cette méthode de synthèse a été appliquée aux synthèses racémiques de la prosophylline, de la prosafrinine, des acides pseudocarpamique, carpamique et azimique.

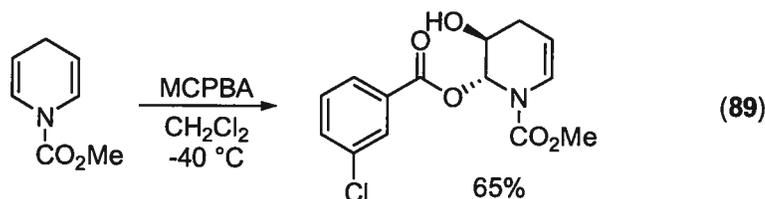
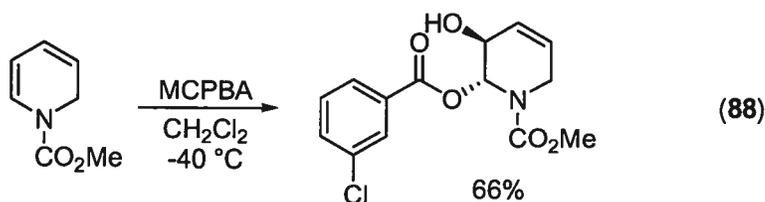
Tableau 23. Synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués par Natsume *et al.*

Entrée	R ¹	R ²	Nucléophile	Nu	2,6- <i>cis</i> (%)	2,6- <i>trans</i> (%)
1	Me	Me			22	21
2	Me	Bn			34	9
3	Me	Bn			40	18
4	<i>n</i> -Pr	Me			35	12
5	CH=CH ₂	Bn			58	0
6	CH=CH ₂	Bn			38	20
7		Bn			71	0
8		Me			54	10

²³⁶ (a) Natsume, M.; Ogawa, M. *Heterocycles* **1983**, *20*, 601. (b) Natsume, M.; Ogawa, M. *Heterocycles* **1984**, *23*, 831.

5.2 Précédents sur l'époxydation-addition nucléophile de dihydropyridines, tétrahydropyridines et tétrahydropyranes

La littérature sur l'époxydation et la dihydroxylation des 1,2- et 1,4-dihydropyridines a été revue récemment.²³⁷ Il existe peu d'exemples d'époxydation-addition nucléophile sur des 1,2-dihydropyridines et encore moins sur des 1,2-dihydropyridines 2-substituées. Lavilla *et al.* ont démontré qu'une 1,2-dihydropyridine peut être époxydée avec le l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (MCPBA) au niveau de l'énamine. L'acide *m*-chlorobenzoïque généré dans la réaction ouvre l'époxyde menant à la tétrahydropyridine *trans*-2,3-disubstituée (Équation 88).²³⁸ L'époxydation de la *N*-carbométhoxy-1,4-dihydropyridine avec le MCPBA a lieu de façon similaire (Équation 89).

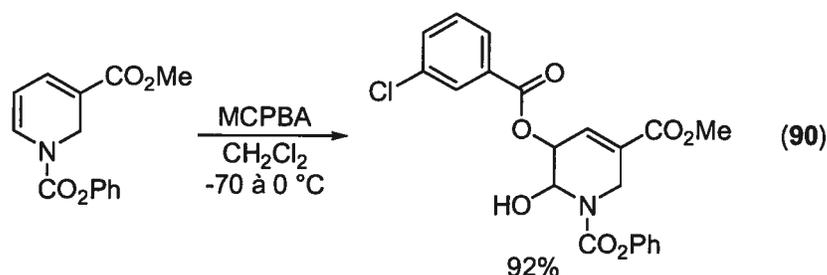


La régiochimie inverse d'addition de l'acide *m*-chlorobenzoïque sur l'époxyde est obtenue lorsqu'un groupement électroattracteur est positionné au C-3 de la 1,2-dihydropyridine (Équation 90).²³⁹

²³⁷ Lavilla, R. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 715.

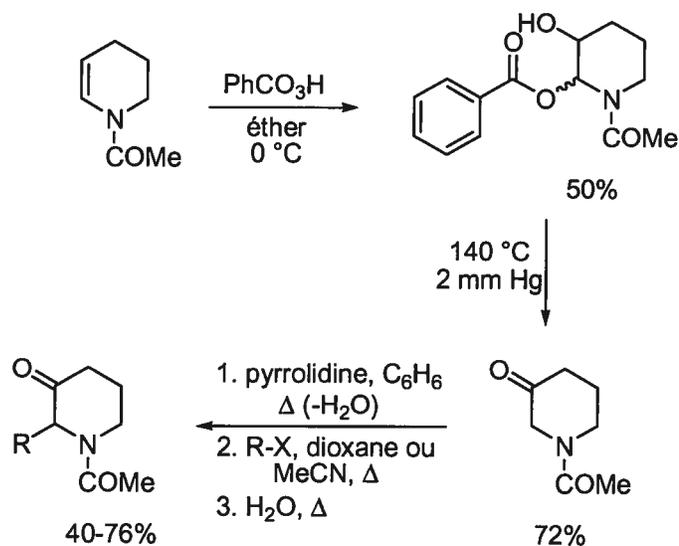
²³⁸ Lavilla, R.; Barón, X.; Coll, O.; Gullón, F.; Masdeu, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10001.

²³⁹ Zhao, G.; Deo, U. C.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 201.



Le premier exemple d'époxydation-addition nucléophile d'une tétrahydropyridine a été rapporté par Masamune *et al.* (Schéma 101).²⁴⁰ La *N*-acétyl-1,2,3,4-tétrahydropyridine est époxydée avec l'acide peroxybenzoïque et l'acide benzoïque ouvre l'époxyde de façon analogue aux Équations 88 et 89. La stéréochimie relative n'est pas décrite, mais est vraisemblablement *trans*, comme dans le cas des dihydropyridines. La sublimation du produit obtenu (140 °C, 2 mm Hg) produit la *N*-acétyl-3-oxopipéridine, qui est utilisée dans la préparation de 2-alkyl-3-oxopipéridines. Celles-ci sont synthétisées par la formation de l'énamine avec la pyrrolidine, l'alkylation avec un halogénure d'alkyle et l'hydrolyse de l'énamine. D'autres électrophiles, comme la cyclohexanone, l'acrylate d'éthyle et l'acrylonitrile, réagissent aussi avec l'énamine (33-80% rdt).

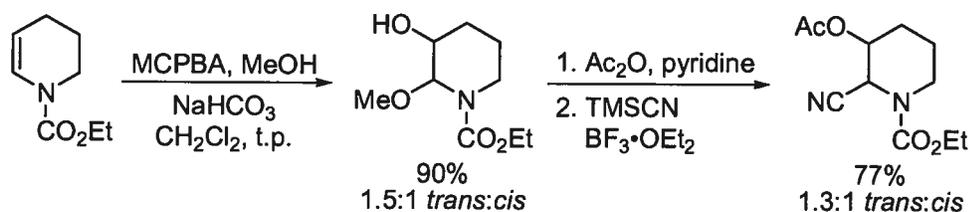
Schéma 101. Epoxydation de la tétrahydropyridine et synthèse de 2-alkyl-3-oxopipéridines par Masamune *et al.*



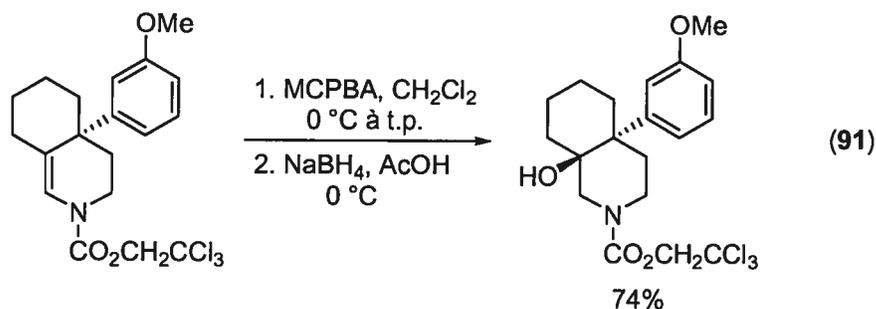
²⁴⁰ Masamune, T.; Hayashi, H.; Takasugi, M.; Fukuoka, S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2343.

L'époxydation de la *N*-carboéthoxy-1,2,3,4-tétrahydropyridine avec le MCPBA en présence de méthanol a aussi été rapportée mais la sélectivité *cis-trans* de la substitution nucléophile est faible (Schéma 102).^{188e} L'alcool libre est ensuite acétylé et la cyanation de l'aminal est réalisée avec le TMSCN en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La diastéréosélectivité d'addition du cyanure sur l'iminium est similaire. Les deux diastéréoisomères obtenus sont ensuite hydrolysés dans l'acide chlorhydrique (6 M) à reflux en acides *trans*- et *cis*-hydroxypipécoliques.

Schéma 102. Époxydation-méthanolyse de la tétrahydropyridine et cyanation de l'aminal par Correia *et al.*



L'époxydation avec le MCPBA est possible sur une *N*-acycloctahydroisoquinoline (Équation 91).²⁴¹ Lorsque l'époxyde est traité en conditions acides avec le NaBH_4 , l'iminium est formé puis réduit par l'hydruire avec un bon rendement sur les deux étapes.



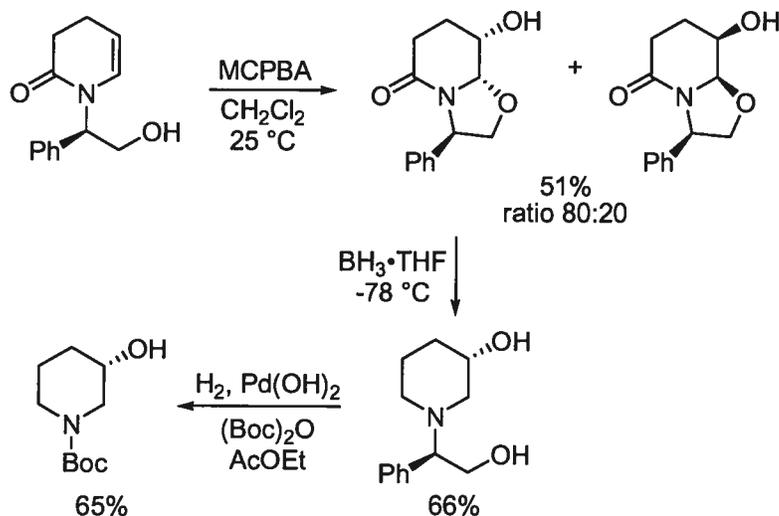
L'époxydation d'une dihydropyridone avec le MCPBA, suivie d'une ouverture intramoléculaire *cis* avec un alcool, a été rapportée (Schéma 103).²⁴² L'induction de l'auxiliaire chiral est cependant modeste. L'aminal et la lactame du

²⁴¹ Kawai, K.; Kawamura, K.; Nagase, H. *Heterocycles* **1998**, *48*, 949.

²⁴² Amat, M.; Llor, N.; Huguet, M.; Molins, E.; Espinosa, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3257.

produit majoritaire sont réduits avec le borane et l'auxiliaire chiral est ensuite hydrogénolysé en présence de (Boc)₂O.

Schéma 103. Époxydation diastéréosélective d'un dihydropyridone

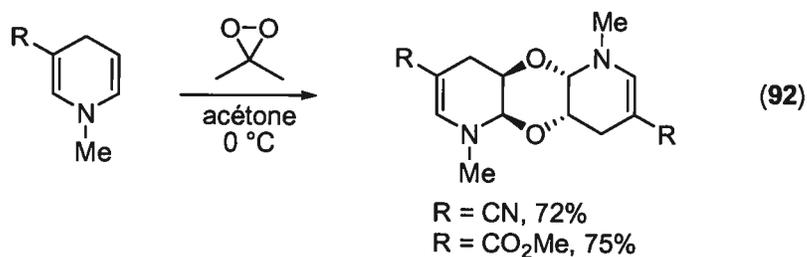


L'époxydation-addition nucléophile de *N*-acyl-1,2-dihydroquinolines 2-substituées avec le MCPBA a aussi été rapportée.²⁴³ L'époxydation a lieu uniquement *trans* au substituant à la position 2. L'ouverture de l'époxyde avec des amines a lieu au C-4 exclusivement, *trans* à l'époxyde. L'époxydation des sels d'hydrotriflates de *N*-alkyl-1,2,5,6-tétrahydropyridines 2-substituées avec le MCPBA n'est cependant pas diastéréosélective (0-60% *e.d.*, époxydation *cis* au substituant C-2 majoritaire). Cependant, l'époxydation des dérivés 2,6-*trans*-disubstitués est complètement diastéréosélective *cis* au substituant le moins encombré. La diastéréosélectivité de ces époxydations est dirigée par le proton sur l'ammonium des tétrahydropyridines.²⁴⁴ Ces réactions ne sont pas détaillées ici, car l'époxyde formé n'est pas adjacent à l'amine cyclique et l'addition nucléophile n'a pas lieu sur un intermédiaire iminium.

L'époxydation de *N*-alkyl-1,4-dihydropyridines avec le diméthylidioxirane (DMDO) mène à un composé de dimérisation du produit d'ouverture de l'époxyde (iminium-alcoxyde), formant un hétérocycle 1,4-dioxane (Équation 92).²³⁸

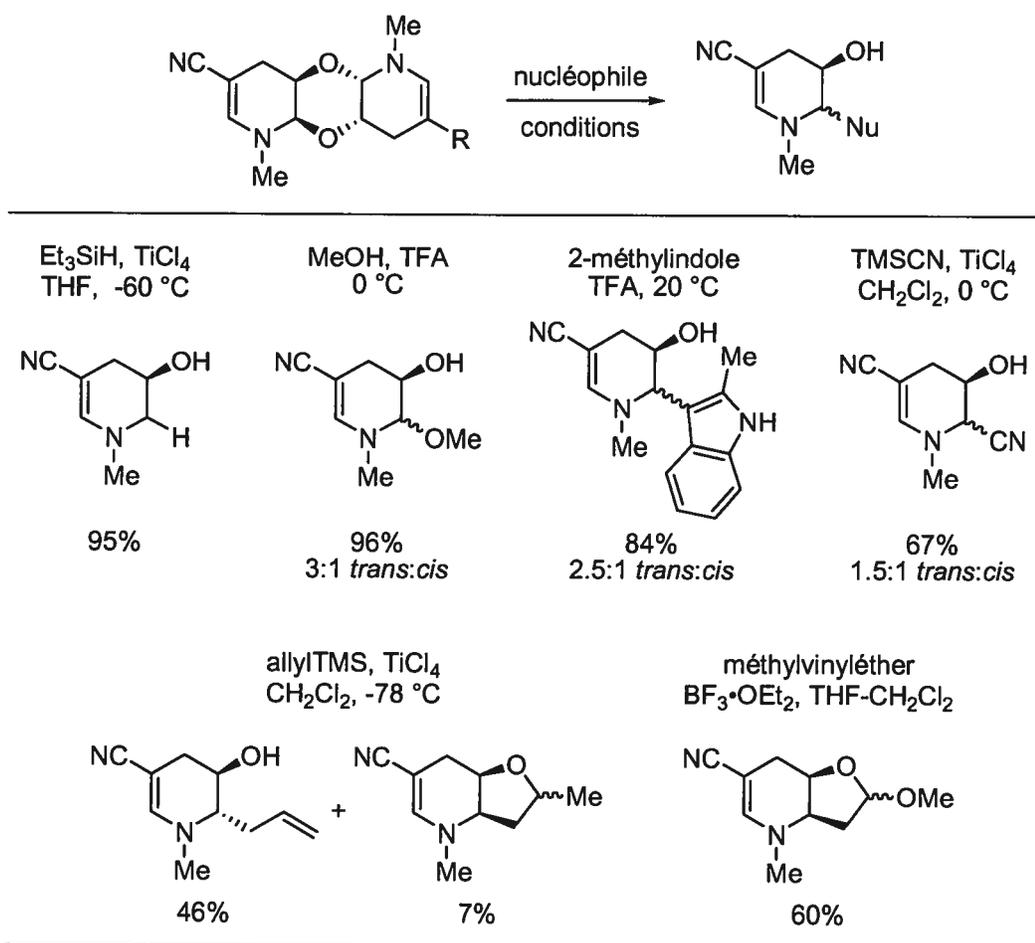
²⁴³ Kratzel, M.; Hiessböck, R. *Heterocycles* **1995**, *41*, 897.

²⁴⁴ Gil, L.; Compère, D.; Guilloteau-Bertin, B.; Chiaroni, A.; Marazano, C. *Synthesis* **2000**, 2117.

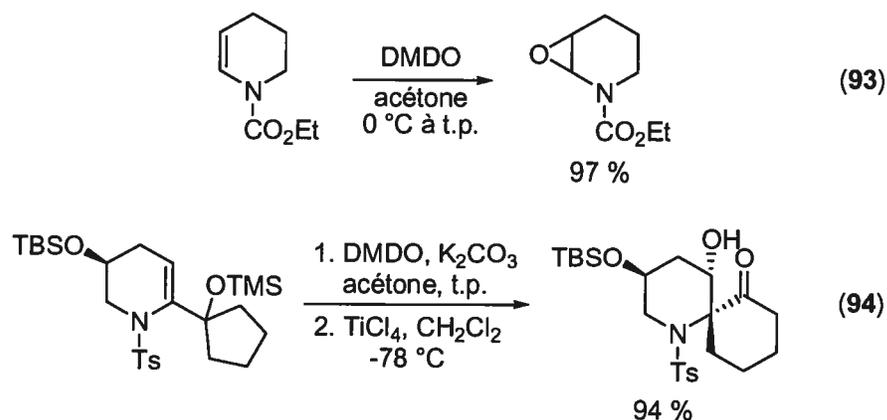


Lorsque le dimère est traité avec un nucléophile et un acide (de Brønsted ou de Lewis), l'iminium-alcoxyde est reformé et attaqué par le nucléophile. Ceci produit les composés illustrés au **Tableau 24**. Plusieurs types de nucléophiles additionnent avec des diastéréosélectivités *trans:cis* qui varient de 3:1 à 1.5:1 selon le nucléophile et les conditions utilisées. Le produit d'addition *cis* de l'allylsilane cyclise lors de la chromatographie sur silice. De même, il est postulé que le produit d'addition *trans* de l'éther d'énol méthylvinyléther équilibre au produit 2,3-*cis*.

Tableau 24. Addition nucléophile sur le dimère 1,4-dioxane



L'époxyde de la *N*-carboéthoxy-1,2-dihydropyridine généré avec le DMDO est stable et est isolé avec un rendement de 97% (Équation 93). Cet époxyde est ouvert par l'allyltriméthylsilane avec un ratio *cis:trans* variant de 1:1 à 3.5:1, dépendamment de l'acide de Lewis utilisé (SnCl_2 donne la meilleure sélectivité, 55% rdt).²⁴⁵ L'addition d'un éther d'énol silylé sur l'époxyde mène à un mélange 1:1 de diastéréoisomères. Ceci a été utilisé dans la synthèse racémique de la febrifugine. Un réarrangement de type semi-pinacolique de *N*-tosyl-1,2,3,4-tétrahydropyridines substituées à la position 2 par un cycloalcanol, induit par le DMDO et le TiCl_4 , produit des pipéridinols avec un centre spiro au C-2 (Équation 94).²⁴⁶

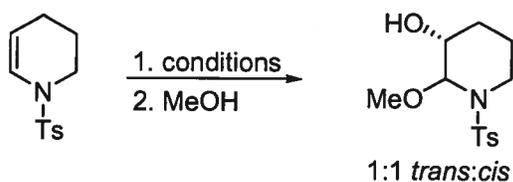


L'époxydation asymétrique de *N*-tosyl-1,2,3,4-tétrahydropyridines non-substituées a été rapportée, mais les rendements sont faibles (Tableau 25).²⁴⁷ La dihydroxylation asymétrique est plus efficace, mais l'énantiosélectivité est faible.

²⁴⁵ Burgess, L. E.; Gross, E. K. M.; Jurka, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3255.

²⁴⁶ Dake, G. R.; Fenster, M. D. B.; Fleury, M.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5676.

²⁴⁷ Sunose, M.; Anderson, K. M.; Orpen, A. G.; Gallagher, T.; Macdonald, S. J. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8885.

Tableau 25. Synthèse asymétrique de 3-pipéridinols par Gallagher *et al.*

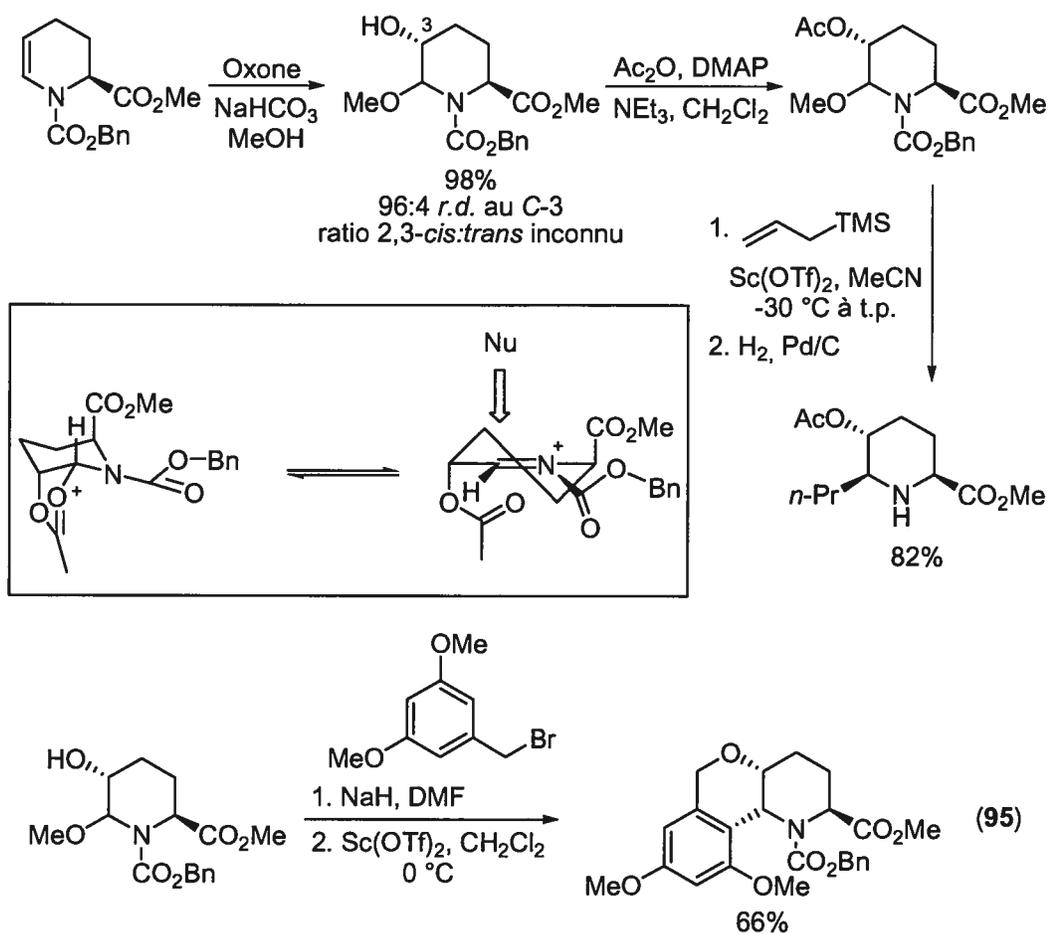
Conditions	Rdt (%)	e.e. (%)
époxydation de Jacobsen (-78 °C) ^a	28	84
époxydation de Jacobsen à (25 °C) ^a	14	62
dihydroxylation de Sharpless (0 °C) ^b	83	28

^a Avec NMO ou MCPBA comme oxydant stoechiométrique; ^b Produit brut traité avec PPTS/MeOH (94% rdt).

Blaauw *et al.* ont rapporté une réaction d'époxydation-ouverture par le méthanol sur une tétrahydropyridine utilisant l'oxone comme oxydant (**Schéma 104**).²⁴⁸ La diastéréosélectivité de l'époxydation *anti* au carboxylate est très bonne (96:4 *r.d.*), mais le ratio *cis:trans* de l'ouverture de l'époxyde n'est pas spécifié. L'alcool libre est ensuite acétylé et un nucléophile est ajouté en présence du triflate de scandium. L'expulsion du méthoxyde catalysée par l'acide de Lewis génère un iminium stabilisé par l'acétate au carbone adjacent (voir l'encadré). Le nucléophile attaque de façon axiale sur l'iminium, *anti* à l'acétate. Le pipécolate de méthyle ayant la stéréochimie relative 2,3-*trans*-2,6-*cis* est obtenu après hydrogénation du benzylcarbamate et de l'alcène issu du nucléophile allylsilane. L'hydrogénation du produit d'époxydation-méthanolyse réduit l'aminal et le benzylcarbamate. L'hydrolyse de l'ester méthylique mène à l'acide (2*S*,5*R*)-5-hydroxypipécolique avec un rendement de 93% sur les deux étapes. Une façon d'obtenir le diastéréoisomère 2,3-*cis*-2,6-*anti* par substitution électrophile aromatique est illustrée à l'Équation 95.

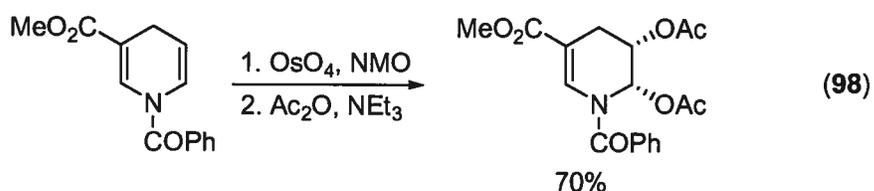
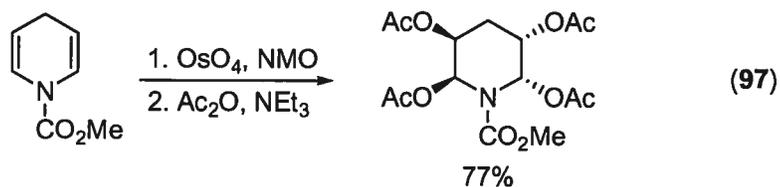
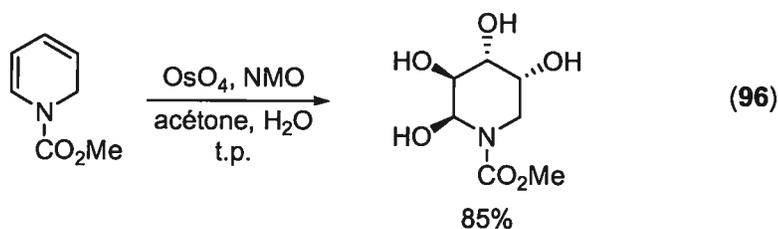
²⁴⁸ Botman, P. N. M.; Dommerholt, F. J.; de Gelder, R.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4941.

Schéma 104. Synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués par Blaauw *et al.*



Une alternative à la réaction d'époxydation des 1,2-dihydropyridines est la dihydroxylation. Une double dihydroxylation a lieu lorsqu'une 1,2-dihydropyridine est traitée avec une quantité catalytique de OsO_4 en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (Équation 96).²⁴⁹ La dihydroxylation de la 1,4-dihydropyridine a lieu sur les deux énamines (Équation 97).²³⁸ Lorsqu'un groupement électro attracteur est présent à la position 3, seule l'énamine non-substituée est dihydroxylée (Équation 98).

²⁴⁹ (a) Tschamber, T.; Backenstrass, F.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Streith, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1135. (b) Backenstrass, F.; Streith, J.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2139. Voir aussi: (c) Aldebrecht, J.-C.; Craig, D.; Dymock, B. W.; Thorimbert, S. *Synlett* **2000**, 467.



L'époxydation-addition nucléophile sur des tétrahydropyranes (glucals) a été rapportée par plusieurs auteurs. Danishefsky²⁵⁰ et Evans²⁵¹ ont montré que l'époxyde du tri-*O*-benzyl-D-glucal généré par le DMDO peut être ouvert de façon *trans*. Des nucléophiles comme des alcools et des réactifs organométalliques (allyllithium, allylcuprate, bromure d'allylmagnésium ou allylsilanes) ont été utilisés (Équation 99). Une façon alternative de préparer l'époxyde du tri-*O*-benzyl-D-glucal a récemment été rapportée, utilisant l'oxone et le bicarbonate de sodium dans un mélange acétone-eau. Le produit d'ouverture par l'eau est obtenu dans un mélange 1:1 d'anomères.²⁵² L'époxyde du glucal peut aussi être ouvert de façon *cis*-stéréosélective en utilisant des triflates ou des chlorures d'organozincs.²⁵³ Le groupe de Rainier utilise des réactifs organoaluminiums et organoboranes pour la même réaction (Équation

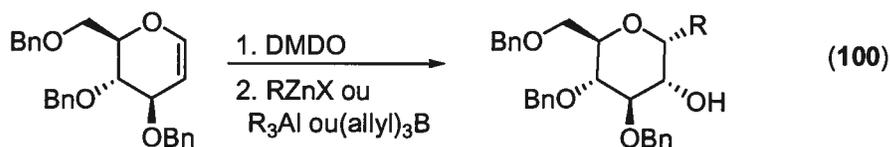
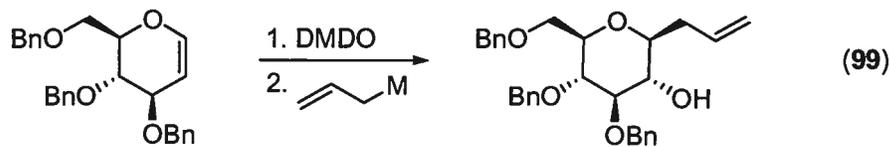
²⁵⁰ Hallcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.

²⁵¹ (a) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1709. Voir aussi : (b) Bellosta, V.; Czernecki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 199.

²⁵² Rani, S.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 907.

²⁵³ Xue, S.; Han, K.-Z.; Guo, Q.-X. *Synlett* **2003**, 870.

100).²⁵⁴ Le thiophénolate de sodium a aussi été utilisé, induisant la même diastéréochimie.²⁵⁵ Wipf a récemment rapporté la synthèse d' α -C-glycosides préparés par ouverture *cis*-stéréosélective d'époxydes de glucals avec des vinylzirconacènes, catalysé par le perchlorate d'argent.²⁵⁶



5.3 Résultats et discussion sur l'époxydation-méthanolyse des 1,2-dihydropyridines 2-substituées

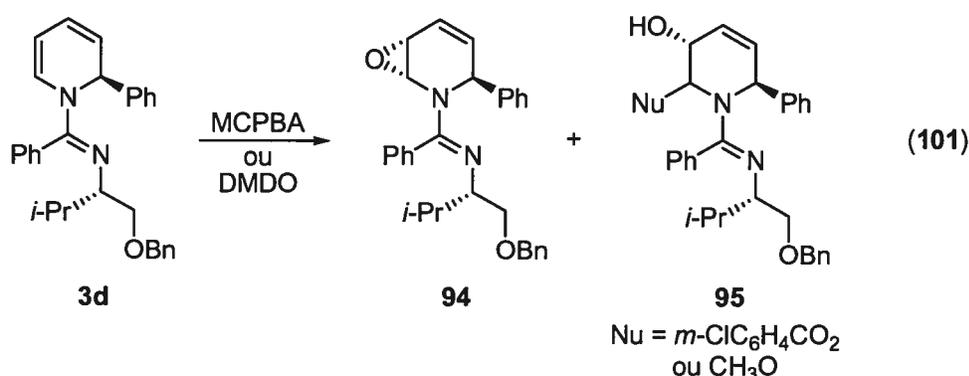
Les premières tentatives d'époxydation ont été effectuées sur la 1,2-dihydropyridine 2-substituée **3d** en testant des procédures connues. Lorsque **3d** est traité avec le MCPBA, l'époxyde **94** ou le produit d'époxydation-ouverture **95** ne sont pas présents dans le mélange brut de la réaction (Équation 101). Le produit de départ est consommé dans tous les cas, mais aucun produit ne peut être identifié. L'oxydation de la dihydropyridine en sel de pyridinium est possible. L'hydrolyse du sel de pyridinium dans l'extraction aqueuse aurait conduit à la 2-phénylpyridine et à l'amide chiral **1b**. Des traces de ces composés (<5%) sont présents dans le mélange brut. L'addition de méthanol deutéré (CD₃OD) au mélange brut ne change pas l'aspect du mélange brut par RMN ¹H. Par ailleurs, le même résultat est observé lorsque la réaction est effectuée en présence de méthanol (25 équiv), ou lorsque du NaHCO₃ est ajouté au mélange réactionnel, afin de neutraliser l'acide *m*-

²⁵⁴ (a) Rainier, J. D.; Cox, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2707. (b) Allwein, S. P.; Cox, J. M.; Howard, B. E.; Johnson, H. W. B.; Rainier, J. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1997.

²⁵⁵ Marzabadi, C. H.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3761.

²⁵⁶ Wipf, P.; Pierce, J. G.; Zhuang, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 483.

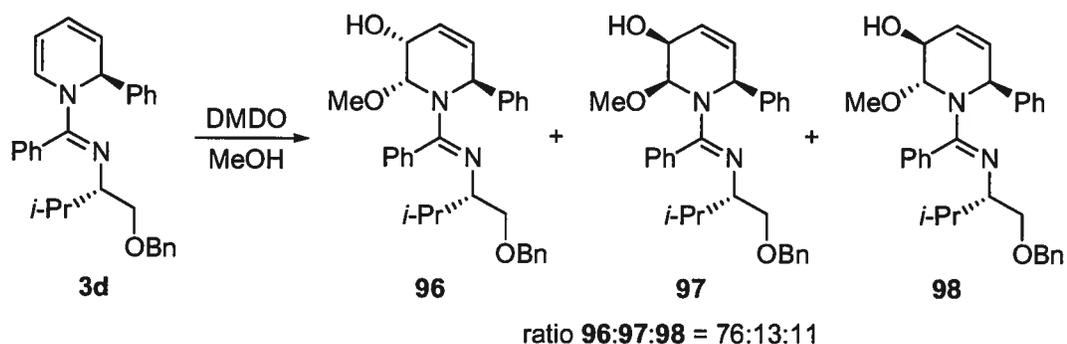
chlorobenzoïque produit dans la réaction. L'époxydation de **3d** avec le DMDO ne conduit pas à l'époxyde d'énamine **94** attendu.^{257,258} L'addition de méthanol au mélange brut ne change pas l'aspect de celui-ci par RMN ¹H. L'époxydation de **3d** avec le DMDO, suivie de l'ajout de méthanol avant concentration de la solution, ne génère pas le produit d'ouverture d'époxyde **95** (Nu = CH₃O). Le groupement amidine nucléophile et basique présent sur **3d** aurait pu réagir avec l'agent époxydant au lieu de la fonction énamine pour former l'oxyde d'amidine correspondant. Nous n'avons pas trouvé de produit concordant à cette sous-réaction dans l'analyse des mélanges bruts (RMN ¹H et LCMS).



Nous avons alors pensé que l'époxyde **94** est instable et qu'un nucléophile doit être présent dans le milieu réactionnel afin d'isoler le produit d'ouverture d'époxyde **95**. Ceci avait été tenté avec le MCPBA en présence de méthanol, mais pas avec le DMDO. L'ajout de DMDO à une solution de **3d** à 0 °C contenant le méthanol comme co-solvant conduit à un mélange de 3 diastéréoisomères de produits d'époxydation-méthanolyse. Le ratio de **96:97:98** est de 76:13:11, avec un rendement combiné de 70% (Tableau 26, entrée 1). L'ajout de K₂CO₃, de tamis moléculaire (TM) 4 Å, ainsi que la diminution de la température de réaction ne changent pas le ratio de diastéréoisomères obtenus.

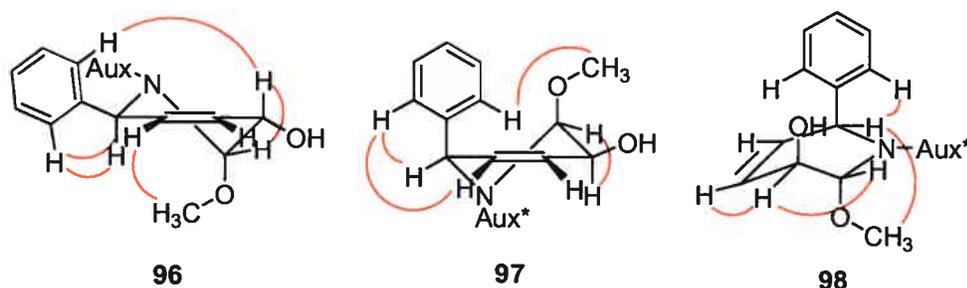
²⁵⁷ Préparé selon: Adam, W.; Bialas, J.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.

²⁵⁸ Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187.

Tableau 26. Époxydation-méthanolyse de la dihydropyridine **3d**

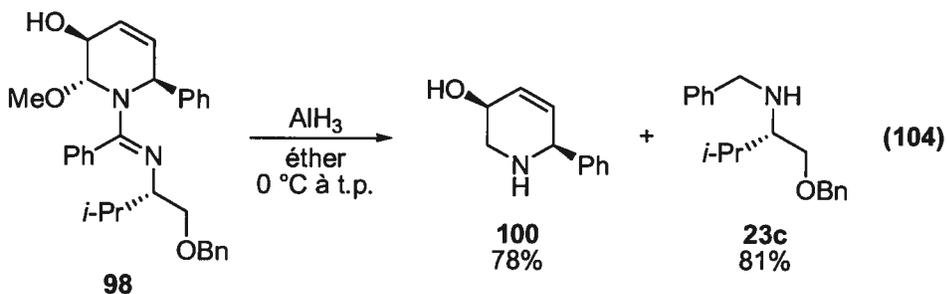
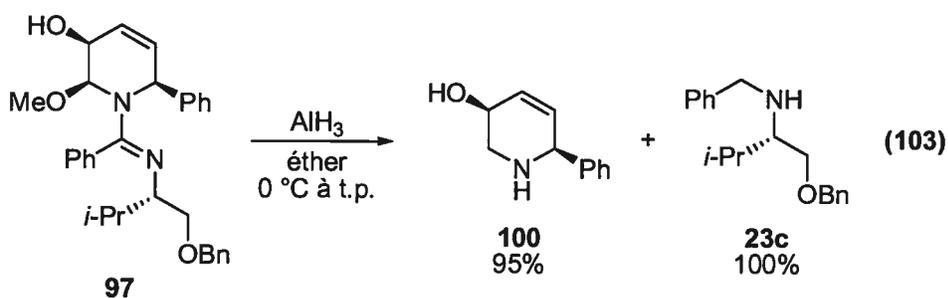
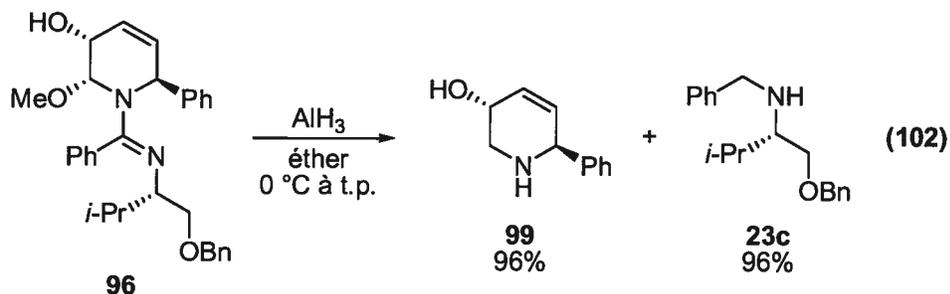
Entrée	Température (°C)	Rdt (%)	Additif
1	0	70	-
2	0	67	K ₂ CO ₃ (2 équiv)
3	-40	72	-
4	-78	76	-
5	-78	73	K ₂ CO ₃ (2 équiv) et TM 4A

La stéréochimie relative des produits d'époxydation-méthanolyse **96**, **97** et **98** a d'abord été déterminée par NOESY 2D (Figure 22).

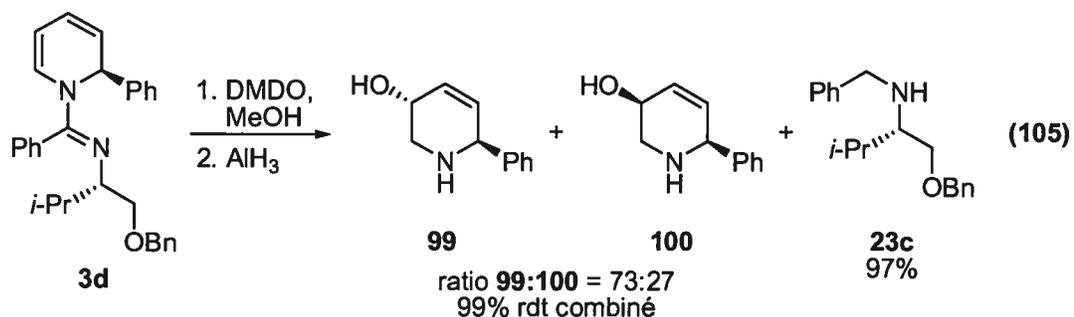
Figure 22. Corrélations NOESY 2D observées sur **96**, **97** et **98**

La stéréochimie relative de ces composés a ensuite été confirmée par réduction des fonctions aminales et amidines avec l'alane. La réduction de **96** mène au tétrahydropyridinol *trans*-disubstitué **99** avec un excellent rendement (96%, Équation 102). Celui-ci est facilement séparé du résidu d'auxiliaire chiral **23c** par chromatographie sur gel de silice. La réduction du diastéréoisomère minoritaire **97** produit le tétrahydropyridinol *cis*-disubstitué **100** avec un rendement semblable (95%,

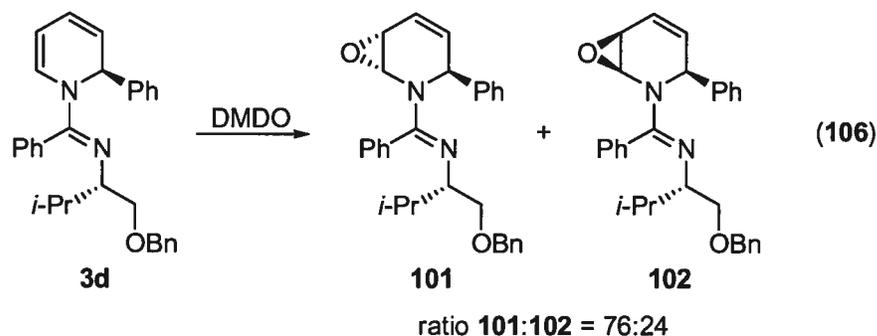
Équation 103). La réaction du diastéréoisomère minoritaire **98** avec AlH_3 conduit aussi au tétrahydropyridinol **100**, mais avec un rendement inférieur (78%, Équation 104).



La séquence d'époxydation-méthanolyse-réduction a été effectuée sur **3d**, avec une purification après la réduction (Équation 105). Ceci permet de corréler les résultats obtenus sur les réductions de **96**, **97** et **98**, effectuées séparément. Le mélange d'épimère **99** et **100** est obtenu dans un rapport de 73:27, ce qui est comparable à celui observé pour le rapport des produit **96**:(**97**+**98**), qui est de 76:24.



Ces résultats nous indiquent que la réaction d'époxydation de **3d** avec le DMDO a lieu sur les deux faces de l'énamine, menant aux deux diastéréoisomères **101** et **102** (Équation 106).



La méthanolyse de **101** a lieu uniquement *cis* à l'époxyde, ce qui implique que l'ouverture de l'époxyde a lieu avant l'addition du méthanol. Un iminium-alcoxyde serait ainsi formé. Cette ouverture est possiblement précédée par la formation d'un pont hydrogène entre le méthanol et l'époxyde. L'addition du méthanol à l'iminium produit le diastéréoisomère majoritaire **96**.

L'addition du méthanol à l'époxyde **102** produit les épimères au C-2 **97** et **98**. La formation de **97** suit vraisemblablement le même chemin réactionnel que celui décrit ci-haut, soit la formation d'un l'iminium-alcoxyde et l'addition *cis* à l'alcoxyde. D'un autre côté, le produit 2,3-*trans* peut provenir soit de l'addition non-dirigée du méthanol sur l'iminium alcoxyde ou de l'addition du méthanol *trans* par S_N2 sur l'époxyde de **102**.

La faible diastéréosélectivité de cette époxydation (76:24 ou 2.8:1) nous a mené à explorer la réaction d'époxydation-addition nucléophile sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées. Ces produits devraient avoir une conformation moins flexible que les dihydropyridines, dû à la présence d'une seule liaison double carbone-carbone plutôt que de deux.

5.4 Synthèse de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées

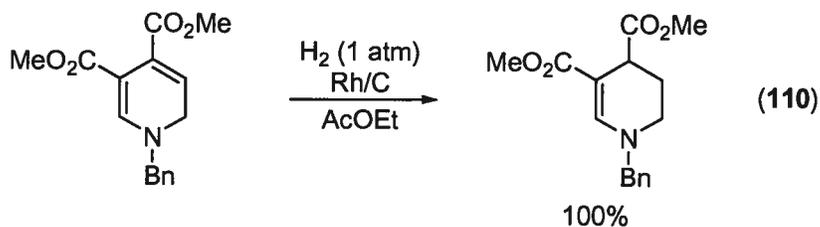
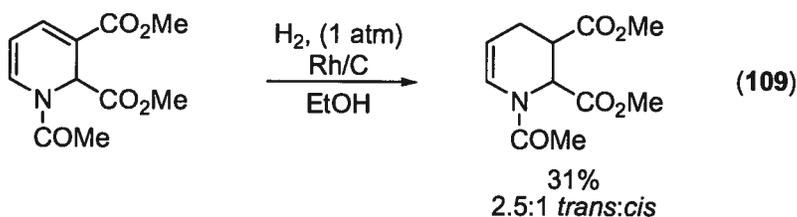
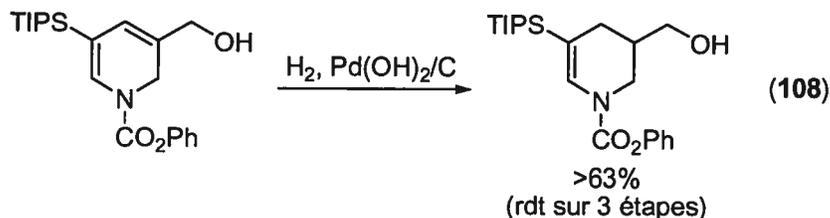
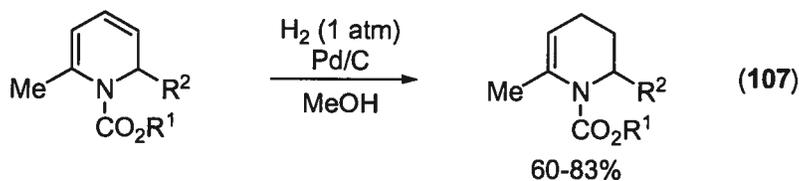
5.4.1 Précédents sur l'hydrogénation de 1,2-dihydropyridines en 1,2,3,4-tétrahydropyridines

Quelques exemples de synthèse de tétrahydropyridines par hydrogénation de dihydropyridines ont été rapportés. Comins et Yamaguchi ont montré que des 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées peuvent être hydrogénées régiosélectivement afin de préparer des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,6-disubstituées (Équation 107).²⁵⁹ La mono-hydrogénation d'une 1,2-dihydropyridine 3,5-disubstituée a aussi été rapportée (Équation 108).²⁶⁰ Des 1,2-dihydropyridines disubstituées avec des groupements électro-attracteurs sont hydrogénées avec des rendements variables selon la position de ces groupements (Équation 109 et Équation 110).²⁶¹

²⁵⁹ (a) Comins, D. L.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2506. (b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.-i.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215.

²⁶⁰ Comins, D. L.; Williams, A. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3217.

²⁶¹ (a) Kita, Y.; Maekawa, H.; Yamasaki, Y.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2095. Voir aussi: (b) Lavilla, R.; Gotsens, T.; Gullón, F.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5233. (c) Naito, T.; Lida, N.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 99.

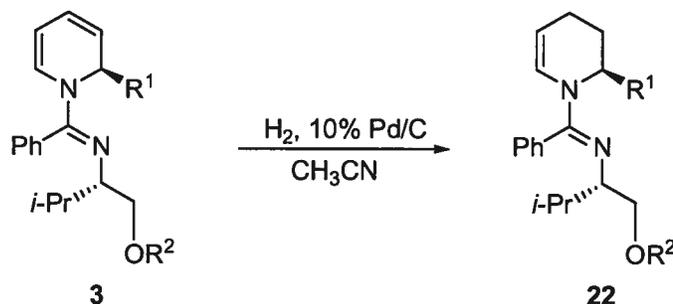


5.4.2 Résultats et discussion

La réduction régiosélective d'un des deux alcènes endocycliques des 1,2-dihydropyridines 2-substituées **3** produit les 1,2,3,4-tétrahydropyridines **22** (Tableau 27). L'hydrogénation des alcènes a lieu à une vitesse significativement différente et la mono-hydrogénation sélective permet d'obtenir les tétrahydropyridines 2-substituées avec de bons rendements. Cette différence de vitesse d'hydrogénation a été remarquée dès le début de nos travaux sur la synthèse de l'acide pipécolique (voir la section 2.5, Schéma 50 et Tableau 10). À notre connaissance, cette hydrogénation régiosélective n'a pas été rapportée sur des 1,2-dihydropyridines mono-substituées. Le spectre RMN ^1H du mélange brut ne montre qu'une quantité minimale (<5%) de produit totalement hydrogéné, la pipéridine 2-substituée correspondante, et ce dans tous les cas. Il n'a pas été permis d'identifier d'autres sous-produits de la réaction.

Cette réaction peut aussi être conduite dans le méthanol ou l'acétate d'éthyle, sans changement notable au niveau de la vitesse de réaction ou du rendement.

Tableau 27. Hydrogénation régiosélective des 1,2-dihydropyridines



Entrée	Substrat	R ¹	R ²	Rdt (%)	Produit
1	3b	2-furyl	Me	79	22b
2	3c	Ph	Me	78	22c
3	3d	Ph	Bn	77	22d
4	3e	Et	Me	58	22e
5	3h	Me	Me	86	22h

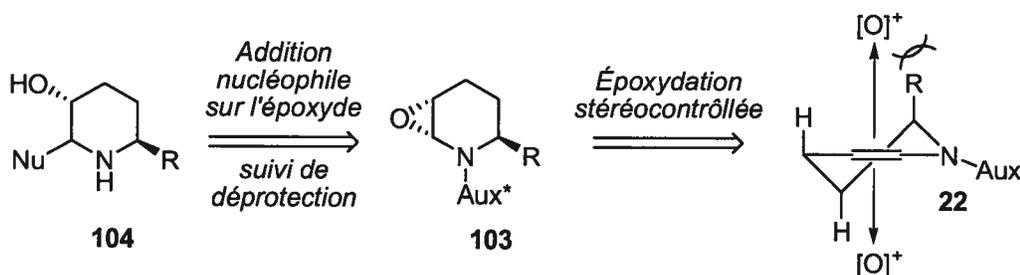
5.5 Résultats et discussion sur l'époxydation-addition nucléophile des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées: synthèse de 3-pipéridinols 2,3-*cis*-2,6-*trans*-2,6-disubstitués

Nous avons discuté de la réaction en tandem d'époxydation-méthanolyse de la dihydropyridine **3d** à la section 5.3. La diastéréosélectivité de l'époxydation de **3d** n'étant pas très élevée, nous avons décidé de synthétiser les 3-pipéridinols 2,6-disubstitués à partir des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées.

L'époxydation diastéréosélective des tétrahydropyridines **22** devrait produire l'époxyde **103**, qui pourrait être ouvert par un nucléophile pour donner, après déprotection, les 3-pipéridinols 2,6-disubstitués **104** (Schéma **105**). La versatilité de cette approche devrait permettre la synthèse rapide de pipéridinols avec quatre

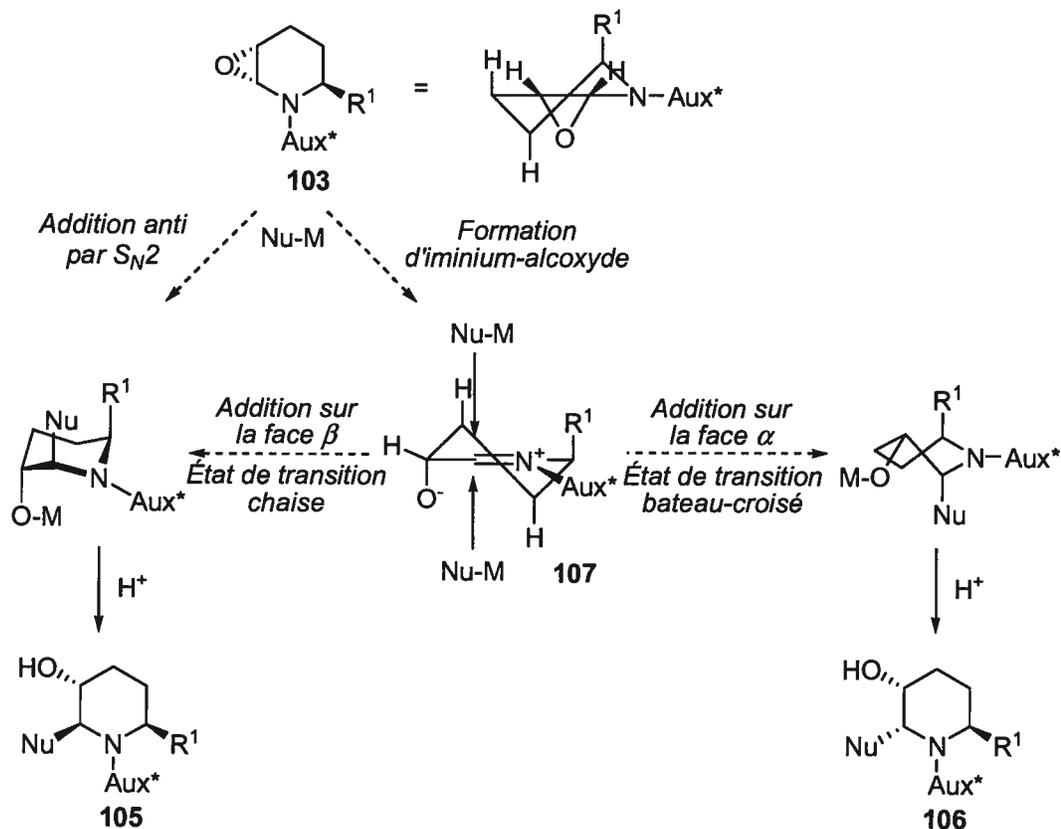
substituants facilement modifiables (R, Nu, OH, NH). Les hétérocycles azotés substitués à la position 2 du cycle, dont l'azote est protégé par un groupement électroattracteur, sont connus pour adopter la conformation où le substituant est placé en position pseudo-axiale, de façon à minimiser la tension allylique (A^{1,3}).⁶ Ceci suggère que l'agent époxydant devrait réagir sur la face opposée à R (Schéma 105). Puisque les tétrahydropyridines ont deux hydrogènes axiaux de plus que les dihydropyridines, la diastéréosélectivité de l'époxydation devrait, en principe, être plus élevée pour les tétrahydropyridines. La présence de ces deux hydrogènes induirait au groupement R un caractère pseudo-axial plus élevé sur la tétrahydropyridine, augmentant ainsi l'encombrement stérique de la face β par ce groupement R.

Schéma 105. Stratégie de synthèse de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués



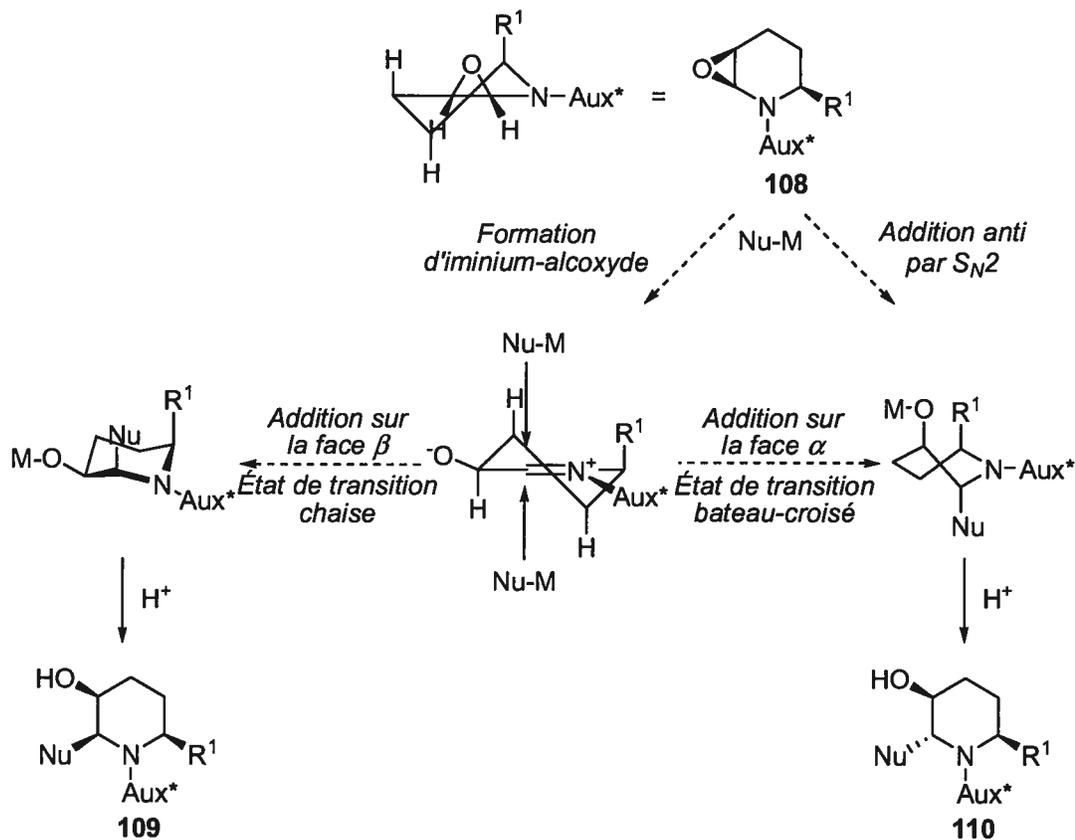
Un problème potentiel à cette réaction est la stéréosélectivité de l'attaque nucléophile sur l'époxyde 103, qui pourrait produire le mélange d'épimères au C-2 105 et 106 (Schéma 106). En effet, une addition *trans* à l'époxyde par S_N2 produirait le diastéréoisomère 2,3-*trans*-2,6-*cis* 105, alors que l'ouverture de l'époxyde labile produirait l'intermédiaire iminium-alcoxyde 107. L'iminium pourrait alors être attaquée sur la face β par un état de transition chaise pour former 105. L'addition sur la face α par un état de transition bateau mènerait à 106, qui aurait la stéréochimie 2,3-*cis*-2,6-*trans*.

Schéma 106. Analyse de la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur l'époxyde **103**



Dans le cas d'une époxydation non diastéréosélective, l'époxyde **108** serait aussi généré et les diastéréoisomères 2,3-*cis*-2,6-*cis* **109** et 2,3-*trans*-2,6-*trans* **110** pourraient être obtenus (**Schéma 107**).

Schéma 107. Analyse de la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur l'époxyde **108**

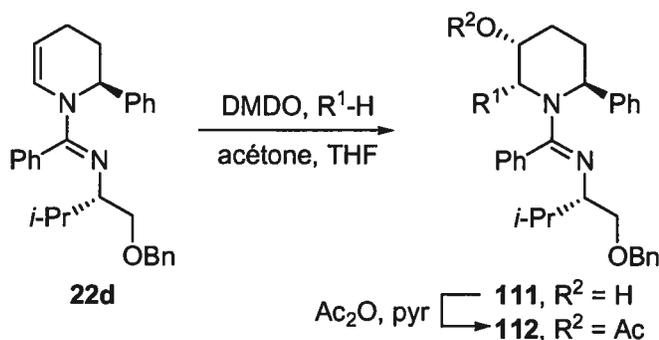


Les tentatives initiales d'époxydation ont eu lieu avec la 2-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyridine **22d**. Toutefois, seulement des produits de décomposition ont été obtenus lorsque nous avons tenté d'isoler l'époxyde généré avec le MCPBA ou le DMDO. L'utilisation du réactif de Camps (MCPBA-KF) n'a pas permis d'isoler l'époxyde attendu, ni le produit d'ouverture par l'isopropanol, ajouté subséquentment.²⁶² Cependant, la réaction conduite en présence de méthanol comme co-solvant et le DMDO a permis d'isoler **111a** avec un rendement de 82%. La

²⁶² Camps, F.; Coll, J.; Messeauer, A.; Pujol, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402. L'isopropanol a été utilisé comme nucléophile car le méthanol est décrit comme incompatible avec cette procédure d'époxydation. De plus, le méthanol et l'isopropanol réagissent avec l'époxyde généré à partir de **22d** (avec le DMDO, voir le **Tableau 28**) avec un très bon rendement. Ce complexe KF-MCPBA fonctionne très bien pour l'époxydation de divers glucals, voir: Bellucci, G.; Catelani, G.; Chiappe, C.; D'Andrea, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8433.

réaction avec le MCPBA en présence de méthanol n'a pas permis d'isoler **111a**, ni un autre diastéréoisomère, ni le produit où l'acide *m*-chlorobenzoïque aurait agit comme nucléophile. L'isolation du produit en tant que dérivé acétate **112a** a donné un rendement supérieur et un seul diastéréoisomère a été observé (Tableau 28, entrée 1). La stéréochimie observée sur **111** et **112** est surprenante parce que l'attaque axiale attendue aurait produit le diastéréoisomère 2,3-*trans*.

Tableau 28. Résultats de l'époxydation-addition d'hétéronucléophile sur **22d**

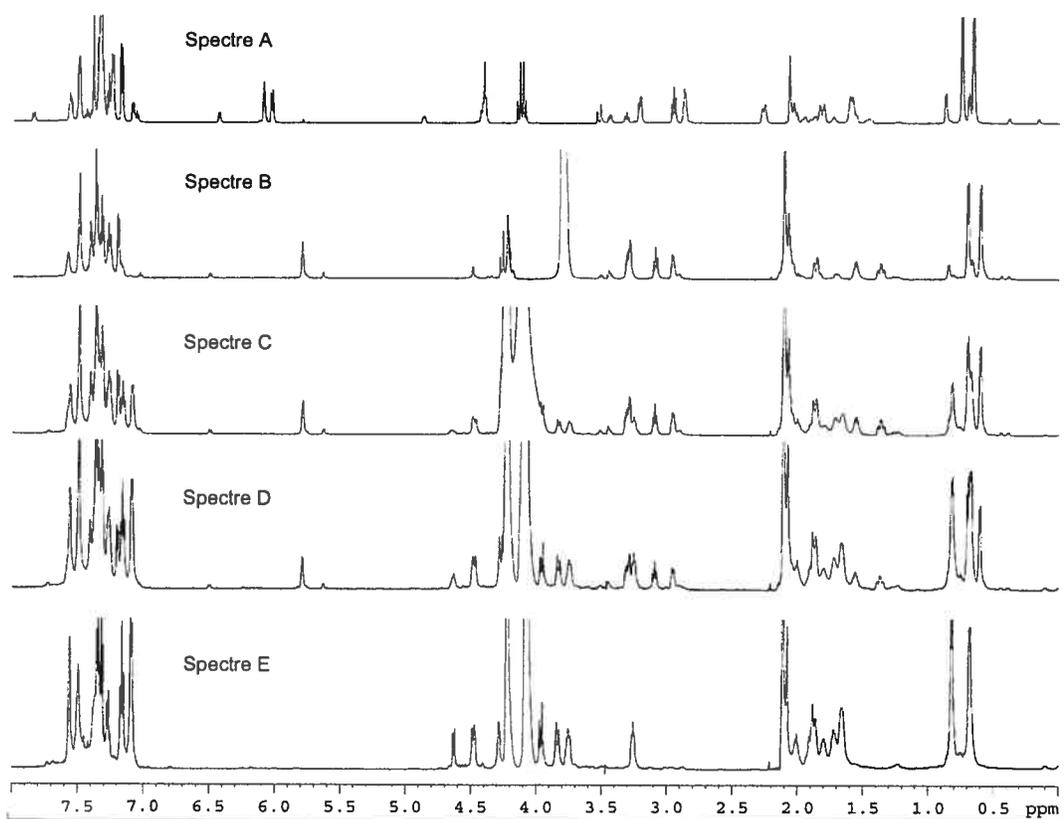


Entrée	R ¹ -H	Équiv	Température (°C)	Rdt (%)	Produit
1	MeO-H	100	-78	89	112a
2	<i>i</i> -PrO-H	100	-78	92	112b
3	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ O-H	2	0	60	112c
4	Phth-H (phthalimide)	2	0	77	112d

Nous avons exploré l'addition d'hétéronucléophiles afin d'examiner l'étendue et la généralité de la diastéréosélectivité de l'ouverture de l'époxyde. Comme montré au **Tableau 28**, divers alcools produisent les composés d'ouverture d'époxyde **112** de façon diastéréosélective (entrées 2 et 3). Le phthalimide réagit aussi avec l'époxyde de la même manière et le produit substitué à la position 2 par l'azote du phthalimide est obtenu avec un bon rendement (entrée 4). Pour les nucléophiles non-volatils ou précieux, la quantité peut être diminuée à deux équivalents (entrées 3 et 4). Dans tous les exemples effectués, le produit 2,3-*cis* est obtenu de façon exclusive.

Nous avons effectué une étude de la réaction d'époxydation-méthanolyse de la tétrahydropyridine **22d** par RMN ¹H à -60 °C (**Graphique 1**). À cette température,

deux rotamères de l'amidine sont visibles sur **22d** dans une proportion de 73:27 (Spectre A). L'addition de DMDO sur **22d** à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, suivie de l'acquisition du spectre RMN ^1H montre que le substrat est complètement consommé (Spectre B). L'époxyde **103d** est stable à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ et l'aspect du spectre RMN ^1H n'est pas changé après 100 minutes. Le ratio de rotamères de l'amidine sur **103d** est de 85:15. L'addition de méthanol deutéré à l'époxyde, suivie de l'acquisition du spectre RMN ^1H , montre un ratio **103d:111a** de 76:24 après 5 minutes de réaction (Spectre C). Après 15 minutes, le ratio est de 35:65 (Spectre D) et la réaction est complète après 40 minutes (Spectre E).



Graphique 1. Étude RMN ^1H de la réaction d'époxydation-méthanolyse de **22d** à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Spectre A: tétrahydropyridine **22d** dans l'acétone- d_6 . Spectre B: Immédiatement après l'addition de DMDO- d_6 dans l'acétone- d_6 . Spectre C: 5 minutes après l'addition de CD_3OD . Spectre D: 15 minutes après l'addition de CD_3OD . Spectre E: 40 minutes après l'addition de CD_3OD .

Le produit 2,3-*cis* est le produit cinétique, car lorsque **111a** est traité avec le TFA dans l'éthanol pendant 76 heures, le produit 2,3-*trans* **113** est obtenu avec un rendement de 74% (Équation 111). Les corrélations NOESY 2D démontrant la stéréochimie relative et la conformation de **113** sont illustrées à la **Figure 23**. Il est à noter que le produit adopte la conformation où les groupements phényle et éthoxy sont placés de façon à générer une interaction stérique 1,3-diaxiale, qui est moins grande que la tension allylique $A^{1,3}$ entre le groupement amidine et ces substituants.

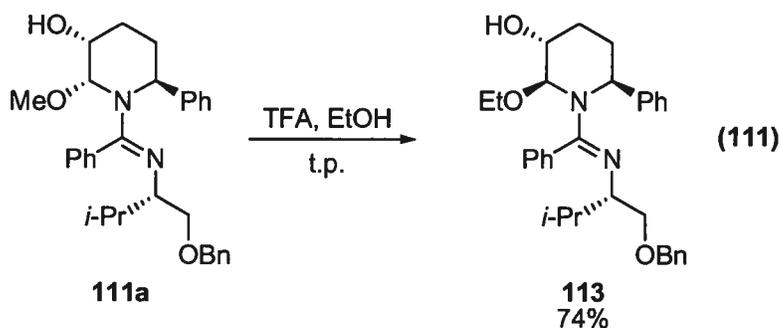
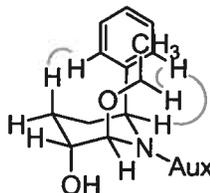


Figure 23. Corrélations NOESY 2D démontrant la structure de **113**



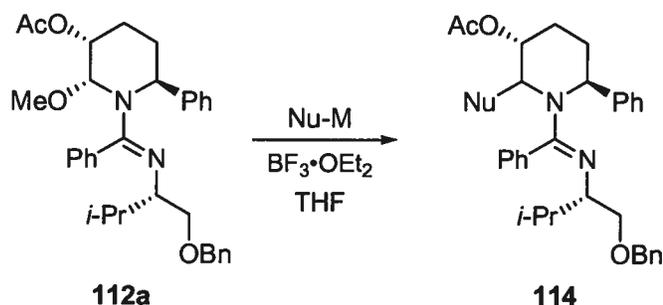
Ayant établi que certains hétéroatomes réagissent efficacement avec l'époxyde **103d**, nous avons examiné les façons d'introduire un nucléophile carboné sur l'époxyde. L'étude spectroscopique a montré que l'époxyde est modérément stable à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en absence d'acide de Lewis ou de nucléophile (**Graphique 1**). Toutefois, toutes les tentatives d'isolation de l'époxyde ont échoué. L'évaporation de l'acétone sous la pompe mécanique à 0 ou $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a mené à la décomposition de l'époxyde. Ce résultat contraste avec l'époxydation de la *N*-carbométhoxy-1,2,3,4-tétrahydropyridine avec le DMDO, rapportée par Burgess *et al.*, où l'époxyde est isolé avec un rendement de 97% (Équation 93).²⁴⁵

Nous avons tenté la réaction en tandem d'époxydation-allylation de la tétrahydropyridine **22d**. L'époxyde généré avec le DMDO a été traité *in situ* avec un allylmétal. Les tentatives d'allylation avec l'allyltributylétain ou l'allyltriméthylsilane

ont été infructueuses, que ce soit en présence ou absence d'acide de Lewis comme le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou le TMSOTf. Cet échec peut être attribué à la présence d'acétone comme co-solvant de la réaction et au fait que l'époxyde n'a pu être isolé de cette acétone.

Nous avons donc testé la méthylation et l'allylation de l'aminal sur **112a** avec le bromure de méthylzinc et divers allylmétaux selon une procédure connue.²⁶³ Aucune réaction n'a eu lieu lors de ces essais (Tableau 29). Le produit de départ est récupéré dans tous les cas, excepté lors de l'addition du bromure d'allylzinc (entrée 2), où la déprotection de l'ester produit l'alcool **111a**.

Tableau 29. Tentatives d'alkylation effectuées sur **112a**



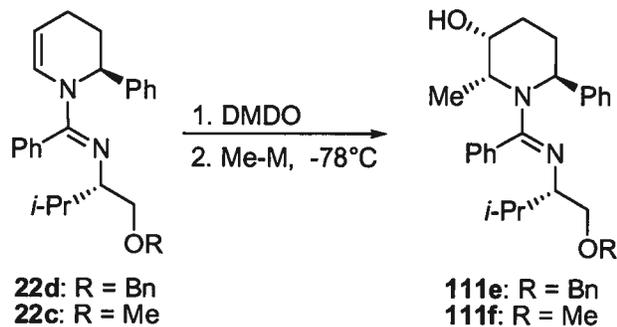
Entrée	Nu-M	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (équivalent)	Température (°C)	Résultat
1	MeZnBr , MgBr_2	2	0 à t.p.	pas de réaction
2	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{ZnBr}$, MgBr_2	2	0 à t.p.	formation de 111a
3	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SnBu}_3$	1.5	-78 à t.p.	pas de réaction
4	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SnBu}_3$	2.5	-78 à t.p.	pas de réaction
5	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SiMe}_3$	1.5	-78 à t.p.	pas de réaction
6	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SiMe}_3$	2.5	-78 à t.p.	pas de réaction

Nous avons donc examiné d'autres nucléophiles carbonés compatibles avec l'acétone à basse température. Le bromure de méthylzinc (préparé à partir du MeMgBr et du ZnBr_2) réagit *in situ* avec l'époxyde généré à partir de **22d** et permet d'obtenir **111e** avec un bon rendement en tant qu'unique diastéréoisomère (Tableau

²⁶³ Comins, D. L.; Chung, Foley, M. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1121.

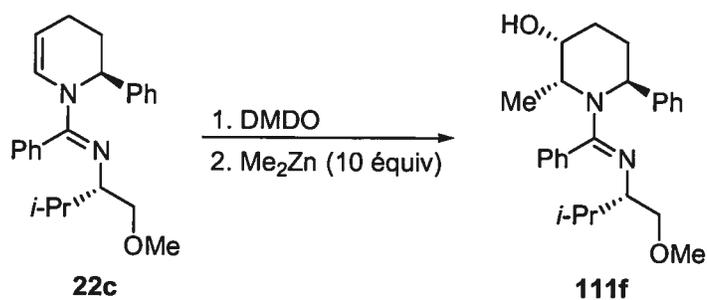
30, entrée 1). La stéréochimie *2,3-cis* est observée, ce qui est consistant avec la stéréochimie relative observée avec les hétéro-nucléophiles, dont nous avons discutés précédemment. La même réaction a aussi été conduite sur **22c** et un rendement semblable de **111f** est obtenu (entrée 2). Le triflate de méthylzinc (généralisé à partir de MeMgBr et de Zn(OTf)₂) produit **111e** avec un rendement plus faible (50%, entrée 3). L'utilisation du bromure de méthylzinc, préparé à partir de réactifs différents du MeMgBr, mène aussi un rendement plus faible de **111e**. Lorsque le bromure de méthylzinc est généralisé à partir du méthyllithium et du bromure de zinc, **111e** est isolé avec un rendement de 27% (entrée 4). Lorsque le bromure de méthylzinc est généralisé à partir d'iodométhane et de zinc métallique, aucun produit n'est isolé. Le diméthylzinc, préparé par l'addition de deux équivalents de MeMgBr au ZnBr₂, réagit aussi de façon diastéréosélective avec l'époxyde généralisé à partir de **22c** (entrée 5). Cependant, le diméthylzinc commercial (en solution 2.0 M dans le toluène) mène à un rendement supérieur de **111f** (comparer les entrées 5 et 7). L'effet de la quantité de nucléophile ajoutée a été étudiée avec le diméthylzinc (entrées 6-9) et 5 équivalents sont nécessaires à l'obtention d'un bon rendement (85%), quoique 10 équivalents sont optimaux (92%).

Tableau 30. Optimisation du nucléophile et de son nombre d'équivalents pour la réaction en tandem d'époxydation-méthylation



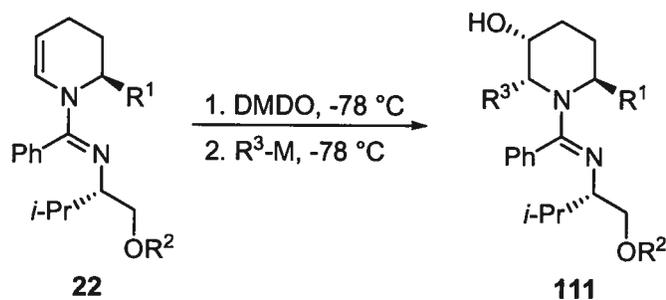
Entrée	Substrat	Me-M	Équiv	Rdt (%)
1	22d	Me-ZnBr•MgBr ₂	5.0	67
2	22c	Me-ZnBr•MgBr ₂	5.0	62
3	22d	Me-ZnBr•ZnOTf ₂	5.0	50
4	22d	Me-ZnBr•LiBr	5.0	27
5	22c	Me-ZnMe•2MgBr ₂	5.0	62
6	22c	Me-ZnMe	10	92
7	22c	Me-ZnMe	5.0	85
8	22c	Me-ZnMe	3.0	51
9	22c	Me-ZnMe	1.5	25

L'effet de la température de la réaction sur le rendement montre que la température optimale est -78 °C, quoique moyennant une perte de rendement modérée, il est possible d'effectuer la réaction à 0 °C (**Tableau 31**).

Tableau 31. Optimisation de la température de l'époxydation-méthylation

Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Rdt (%)
1	-78	92
2	-45	78
3	-25	67
4	0-5	65

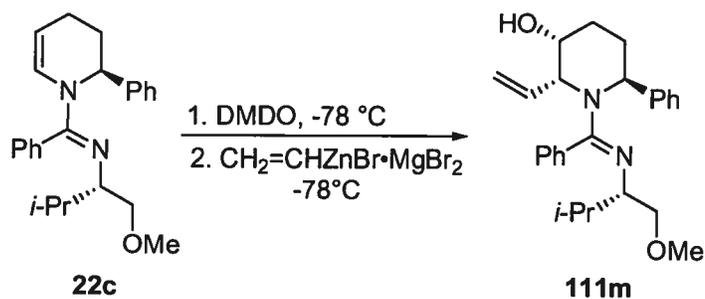
La g\u00e9n\u00e9ralit\u00e9 de la r\u00e9action d'\u00e9poxydation-addition nucl\u00e9ophile a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e avec les t\u00e9trahydropyridines **22** et divers r\u00e9actifs organom\u00e9talliques (**Tableau 32**). Le dim\u00e9thylzinc et le di\u00e9thylzinc produisent les pip\u00e9ridinols **111e-111k** avec des rendements de moyens \u00e0 tr\u00e8s bons (entr\u00e9es 1-9). Les bromures de ph\u00e9nylzinc et de vinylzinc permettent aussi d'obtenir les pip\u00e9ridinols **111l** et **111m** avec de tr\u00e8s bons rendements (entr\u00e9es 10 et 11). Un r\u00e9actif de Grignard, le chlorure de dim\u00e9thylph\u00e9nylsilylm\u00e9thylmagn\u00e9sium ($\text{Ph}(\text{Me})_2\text{SiCH}_2\text{MgCl}$), a aussi \u00e9t\u00e9 introduit sur l'\u00e9poxyde g\u00e9n\u00e9r\u00e9 \u00e0 partir de **22c**, le rendement \u00e9tant toutefois consid\u00e9rablement diminu\u00e9 (entr\u00e9e 12). Tous les allylm\u00e9taux test\u00e9s (allyltrim\u00e9thylsilane, allyltributyl\u00e9tain, bromure d'allylzinc avec ou sans bromure de magn\u00e9sium) n'ont pas permis d'obtenir le produit d'ouverture d'\u00e9poxyde correspondant.

Tableau 32. Étendue de la réaction en tandem d'époxydation-addition nucléophile

Entrée	Substrat	R ¹	R ²	R ³ -M	Équiv	Rdt (%)	Produit
1	22d	Ph	Bn	Me-ZnBr•MgBr ₂	5	67	111e
2	22d	Ph	Bn	Me-ZnMe	10	91	111e
3	22c	Ph	Me	Me-ZnBr•MgBr ₂	5	62	111f
4	22c	Ph	Me	Me-ZnMe	10	92	111f
5	22d	Ph	Bn	Et-ZnEt	5	75	111g
6	22h	Me	Me	Et-ZnEt	5	57	111h
7	22e	Et	Me	Me-ZnMe	10	75	111i
8	22e	Et	Me	Et-ZnEt	10	60	111j
9	22b	2-Fu	Me	Et-ZnEt	5	65	111k
10	22c	Ph	Me	Ph-ZnBr•MgBr ₂	5	91	111l
11	22c	Ph	Me	CH ₂ =CH-ZnBr •MgBr ₂	5	89	111m
12	22c	Ph	Me	Ph(Me) ₂ SiCH ₂ -MgCl •MgBr ₂	10	39	111n

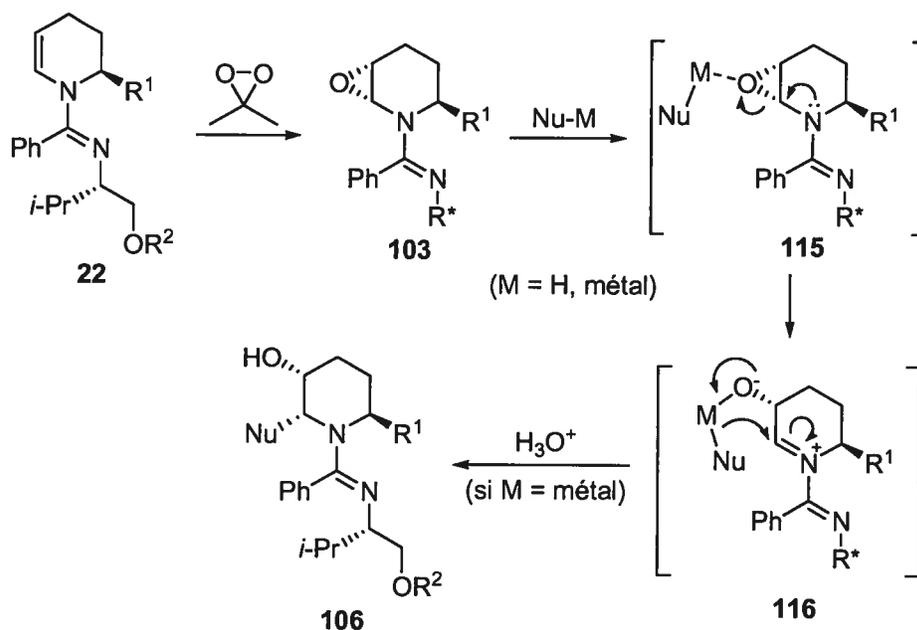
L'effet de la quantité de bromure de vinylzinc ajoutée a aussi été étudié (**Tableau 33**). Le nombre d'équivalents du nucléophile est cette fois beaucoup moins important qu'avec le diméthylzinc (**Tableau 30**). Un bon rendement de **111m** est isolé même si seulement 1.5 équivalents sont ajoutés, quoique la quantité optimale est 5.0 équivalents.

Tableau 33. Optimisation du nombre d'équivalents pour la réaction en tandem d'époxydation-vinylation

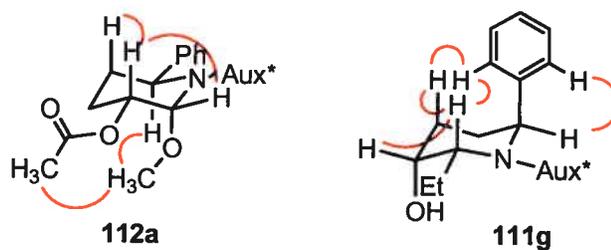


Entrée	Équiv	Rdt (%)
1	5.0	89
2	3.0	83
3	1.5	83

Il est très probable que la stéréochimie 2,3-*cis* produite dans cette réaction soit induite par la complexation du nucléophile à l'époxyde, comme l'ont rapporté différents auteurs sur la synthèse d' α -C-glycosides (partie 5.2).²⁵³⁻²⁵⁶ La complexation du nucléophile à l'époxyde **103** produit **115**, ce qui rend l'époxyde plus labile à l'ouverture (**Schéma 108**). L'ouverture de l'époxyde génère l'iminium-alcoxyde **116**. L'alcoxyde de **116** peut diriger le nucléophile sur la même face, générant le produit 2,3-*cis*-2,6-*trans* **106** (obtenu après parachèvement dans le cas d'un nucléophile organométallique). Le mécanisme sans complexation demeure plausible et l'addition nucléophile a lieu supposément avec un état de transition bateau (voir le **Schéma 106**). À notre connaissance, ceci représente la première époxydation-addition nucléophile intermoléculaire *cis*-stéréosélective d'un époxyde généré à partir d'une 1,2,3,4-tétrahydropyridine.

Schéma 108. Mécanisme de l'époxydation-addition nucléophile

Des corrélations NOESY 2D sélectionnées confirmant les structures des composés **112a** et **111g** sont illustrées à la **Figure 24**. Contrairement aux pipéridinols substitués à la position 2 par un atome de carbone, **111a** et **112a** ont la même conformation, peu importe que l'alcool secondaire au C-3 soit estérifié ou non. Ainsi, la perte du lien hydrogène ne change pas la conformation du cycle, et l'hétéroatome adjacent à l'azote de la pipéridine est toujours placé de façon axiale, présumément afin de préserver l'effet anomère.

Figure 24. Corrélations NOESY 2D démontrant les structures de **112a** et de **111g**

L'addition de méthylcyanocuprate de bromomagnésium à l'époxyde généré à partir de **22d** mène à **111e**, mais avec un ratio d'épimères 2,3-*cis*- et 2,3-*trans* de 40:60. Le mélange brut est acétylé avant purification et 37% de **112e** et 53% de **117** sont isolés (rendement combiné de 90%, Équation 112). L'addition de diméthylcuprate de bromomagnésium et de bromure de magnésium (généré à partir

de CuBr et de deux équivalents de MeMgBr) produit le mélange d'épimères avec un ratio de 49:51 et un rendement combiné de 100% (49% de **112e** et 51% de **117**). Les produits sont isolés après acétylation de l'alcool secondaire pour faciliter la purification. Les corrélations NOESY 2D démontrant la structure de **117** sont illustrées à la **Figure 25**. Il est à noter que le produit adopte la conformation où les groupements phényles et méthyles sont placés de façon à générer une grande interaction stérique 1,3-diaxiale. Celle-ci est cependant moins grande que la tension allylique $A^{1,3}$ entre le groupement amidine et ces substituants (observé aussi sur le produit **113**; voir l'Équation 111).

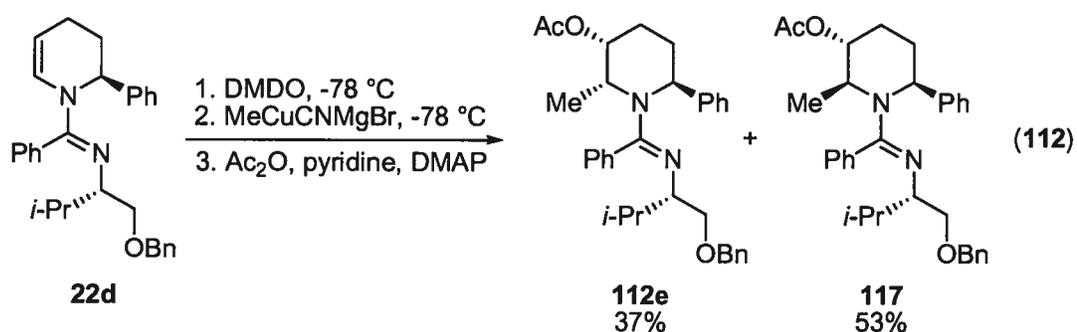
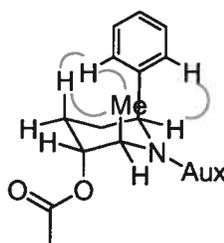


Figure 25. Corrélations NOESY 2D démontrant la structure de **117**



Le produit **112e** a été synthétisé de façon indépendante par la séquence d'époxydation-méthylation-acétylation avec un rendement de 55% pour les trois étapes (Équation 113). Les corrélations NOESY 2D confirmant la stéréochimie relative et la conformation de **112e** sont illustrées à la **Figure 26**.

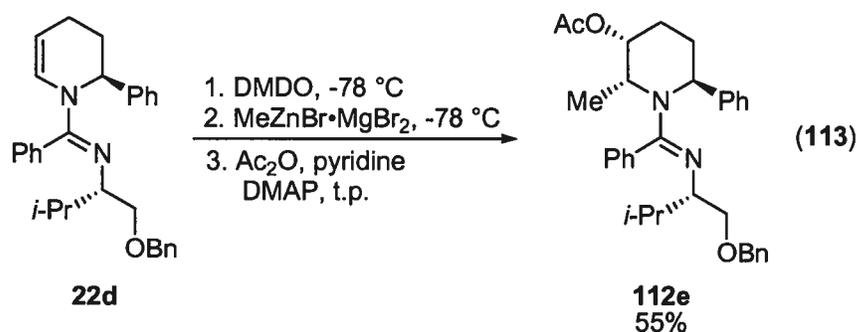
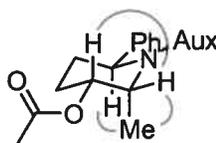
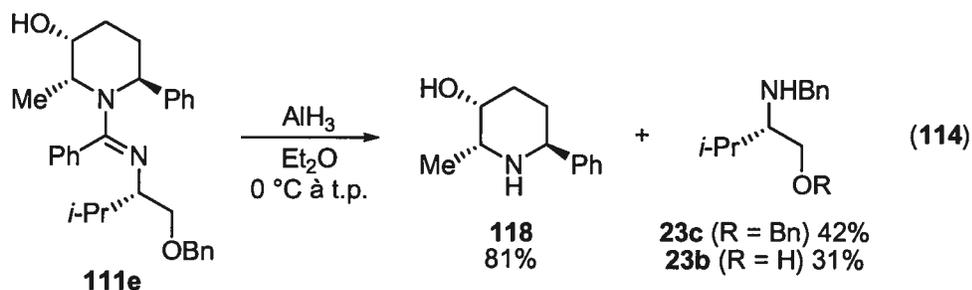


Figure 26. Corrélations NOESY 2D démontrant la conformation de **112e**



Nous avons réduit les groupements amidines des composés **111e** et **117** afin de prouver que les stéréochimies relatives de ces produits ont été correctement établies. Les réductions avec l'alane ont été facilement réalisées et les pipéridinols **118** et **119** ont été isolés avec de bons rendements (81 et 89% respectivement; Équation 114 et Équation 115). Les spectres RMN ^1H de ces épimères sont considérablement différents. L'analyse du produit **118** est plus complexe, car plusieurs hydrogènes au C-4 et C-5 ont le même déplacement chimique alors que l'analyse de **119** est plus facile, les signaux étant bien séparés. Les multiplicités et constantes de couplage des hydrogènes sur les C-2, C-3 et C-6 démontrent clairement les stéréochimies relatives et les conformations de **118** et **119** (Figure 27).



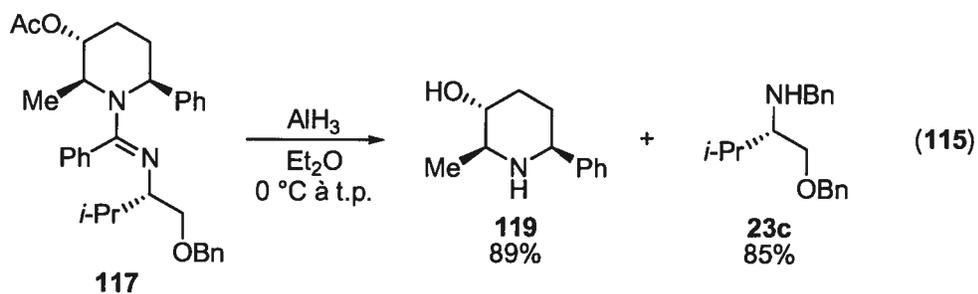
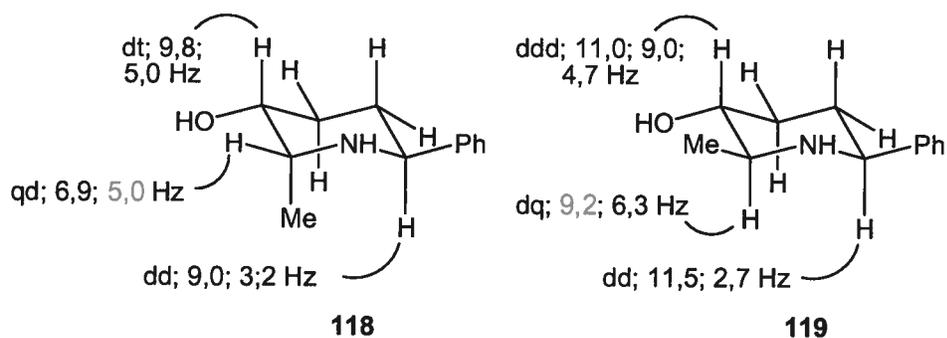
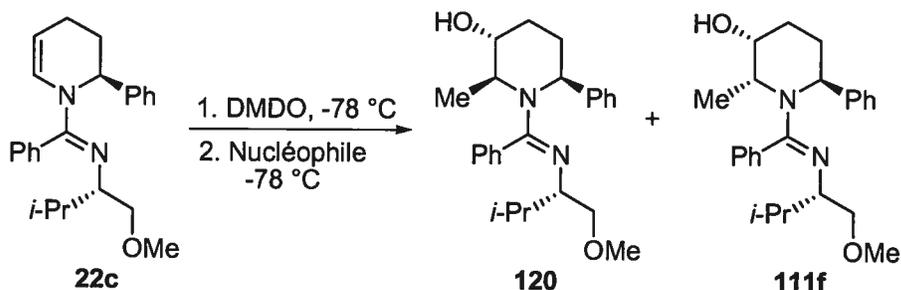


Figure 27. Multiplicités et constantes de couplage d'hydrogènes sélectionnés des pipéridinols **118** et **119**



Plusieurs tentatives de méthylation de l'époxyde par des organocuvivres et autres réactifs organométalliques ont été effectuées afin d'obtenir seulement le produit *2,3-trans*. Cependant, aucune d'entre elles n'a fonctionné, les mélanges bruts des réactions ne montrant que peu ou pas des produits **120** ou **111f** attendus (**Tableau 34**).

Tableau 34. Tentatives d'époxydation-méthylation avec différents réactifs organométalliques



Entrée	Nucléophile	Équiv	Résultat
1	Me ₂ CuLi•LiI	5	Peu ou pas de produit formé
2	Me ₂ CuLi•LiI + BF ₃ •OEt ₂	5	Peu ou pas de produit formé
3	Me ₂ CuLi•LiCN	5	Peu ou pas de produit formé
4	MeCu•LiI	5	Peu ou pas de produit formé
5	Me ₂ CuLi•LiCN	20	Peu ou pas de produit formé
6	MeCuCNLi	20	Peu ou pas de produit formé
7	MeLi	50	Peu ou pas de produit formé
8	MeMgBr	50	Peu ou pas de produit formé
9	Me ₃ Al	50	Peu ou pas de produit formé

Il est à noter que la conformation du cycle du pipéridinol acétylé **112e** est inversée par rapport à celle qui est observée pour l'alcool libre **111e**. Nous avons estérifié les produits **111g** et **111h** et ce changement de conformation est aussi observé pour ces acétates (Équation 116, Équation 117 et **Figure 28**). Outre les corrélations NOESY 2D illustrées, il est facile d'identifier ce changement de conformation par les constantes de couplage ¹H-¹H. Nous avons illustré les constantes de couplage des hydrogènes du cycle des pipéridinols **111g**, **112g** et **111i** (**Figure 29**). Le pipéridinol **111i** est montré, car les signaux sont séparés sur les spectre RMN ¹H et les constantes de couplage sont plus faciles à déterminer. L'alcool secondaire des pipéridinols **111** peut former un pont hydrogène avec l'atome d'azote endocyclique de la pipéridine, ce qui stabilise la conformation observée pour ces produits. Le

déplacement chimique de l'hydrogène de l'alcool est d'environ 7.5-7.8 ppm, ce qui est déblindé pour un alcool dans un solvant peu polaire comme le CDCl_3 ou le C_6D_6 . L'hydrogène d'un alcool a typiquement un déplacement chimique entre 2 et 4 ppm, pouvant aller jusqu'à 0.5 ppm à très faible dilution.²⁶⁴ Un pont hydrogène intermoléculaire pourrait aussi avoir lieu, mais il n'expliquerait pas le changement de conformation observé lors de l'acétylation des produits, où le pont hydrogène n'existe plus.²⁶⁵

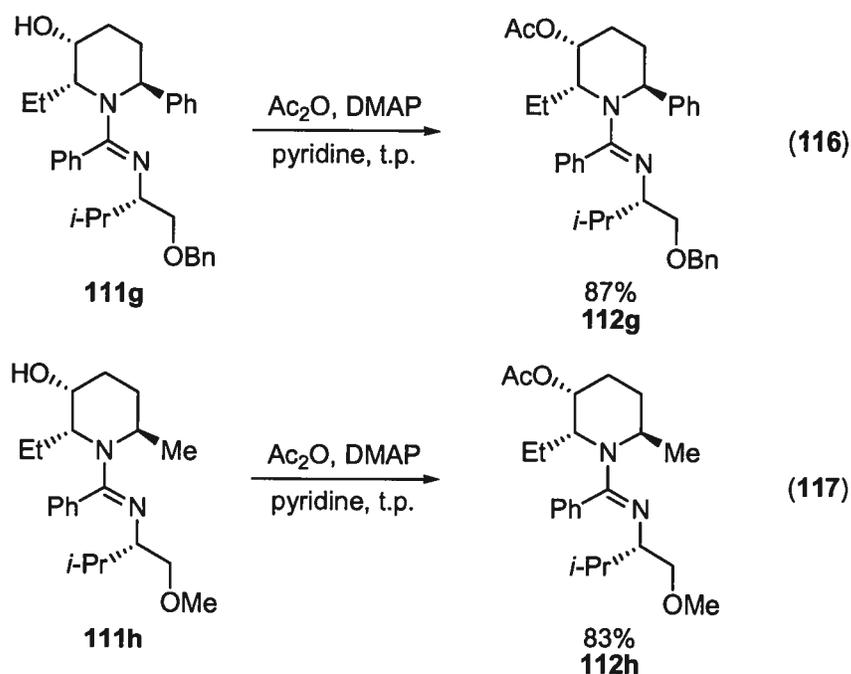
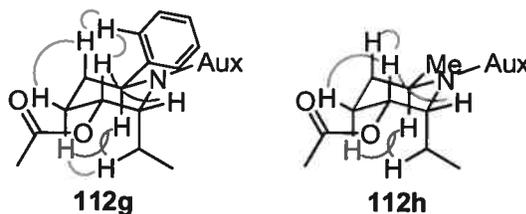


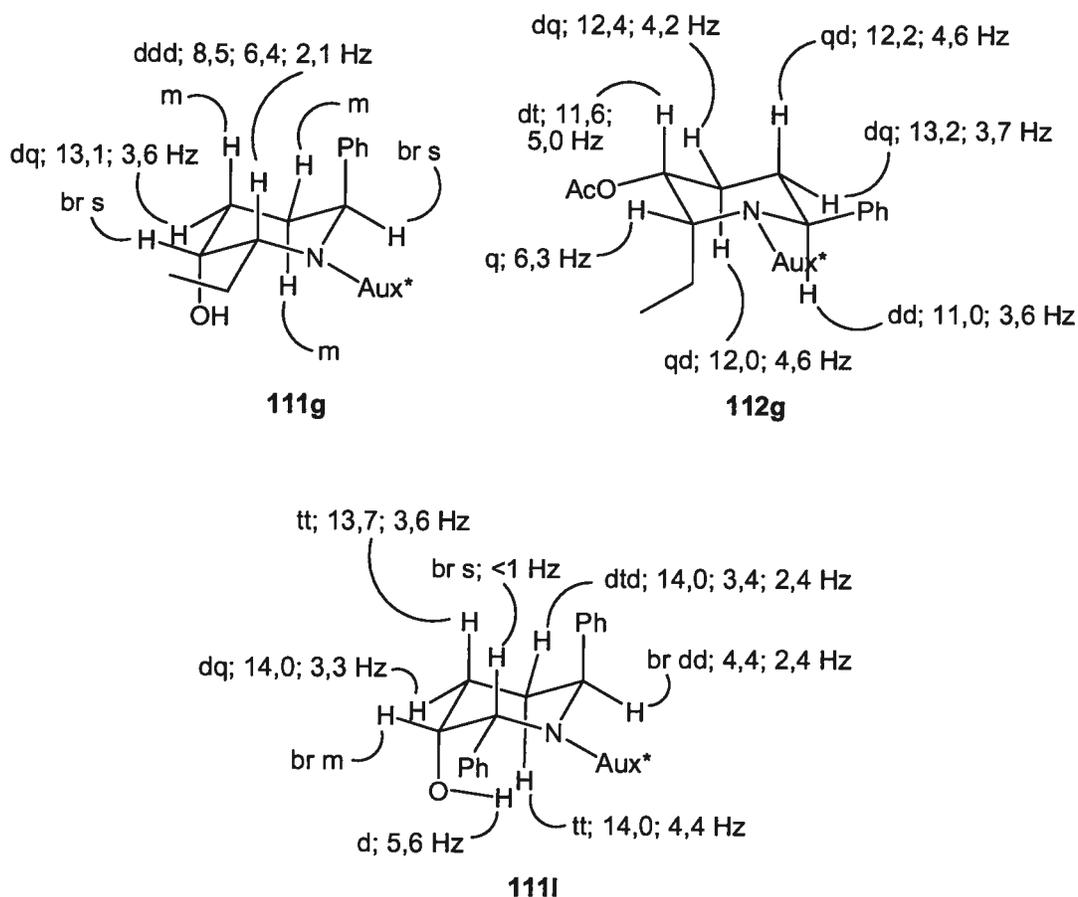
Figure 28. Corrélations NOESY 2D démontrant les conformations de **112g** et **112h**



²⁶⁴ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C., dans *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5^e édition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991.

²⁶⁵ Pour une étude sur la conformation des 3-pipéridinols, voir: Vasickova, S.; Vitek, A.; Tichy, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 38, 1791.

Figure 29. Constantes de couplage démontrant les conformations de **111g**, **112g** et **111l**



5.6 Application à la synthèse de la (+)-julifloridine

Ayant montré que nous pouvons efficacement préparer des 3-pipéridinols 2,6-disubstitués **111** à l'aide de nucléophiles organozinciques, nous avons voulu appliquer la méthodologie à la synthèse d'un alcaloïde naturel ou d'intérêt pharmaceutique. La (+)-julifloridine (**Figure 21**) a été isolée de la *Prosopis juliflora* par Ahmad.²⁶⁶ Ce 3-pipéridinol 2,3-*cis*-2,6-*trans*-disubstitué est un produit naturel

²⁶⁶ Isolation: (a) Ahmad, V. U.; Basha, A.; Haque, W. Z. *Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1978**, *33B*, 347. (b) Ahmad, V. U.; Usmanhany, K.; Najmus-Saqib, Q. *Sci. Pharm.* **1979**, *47*, 333. Détermination de la configuration absolue: (c) Ahmad, V. U.; Qazi, S. Z. *Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1983**, *38B*, 347.

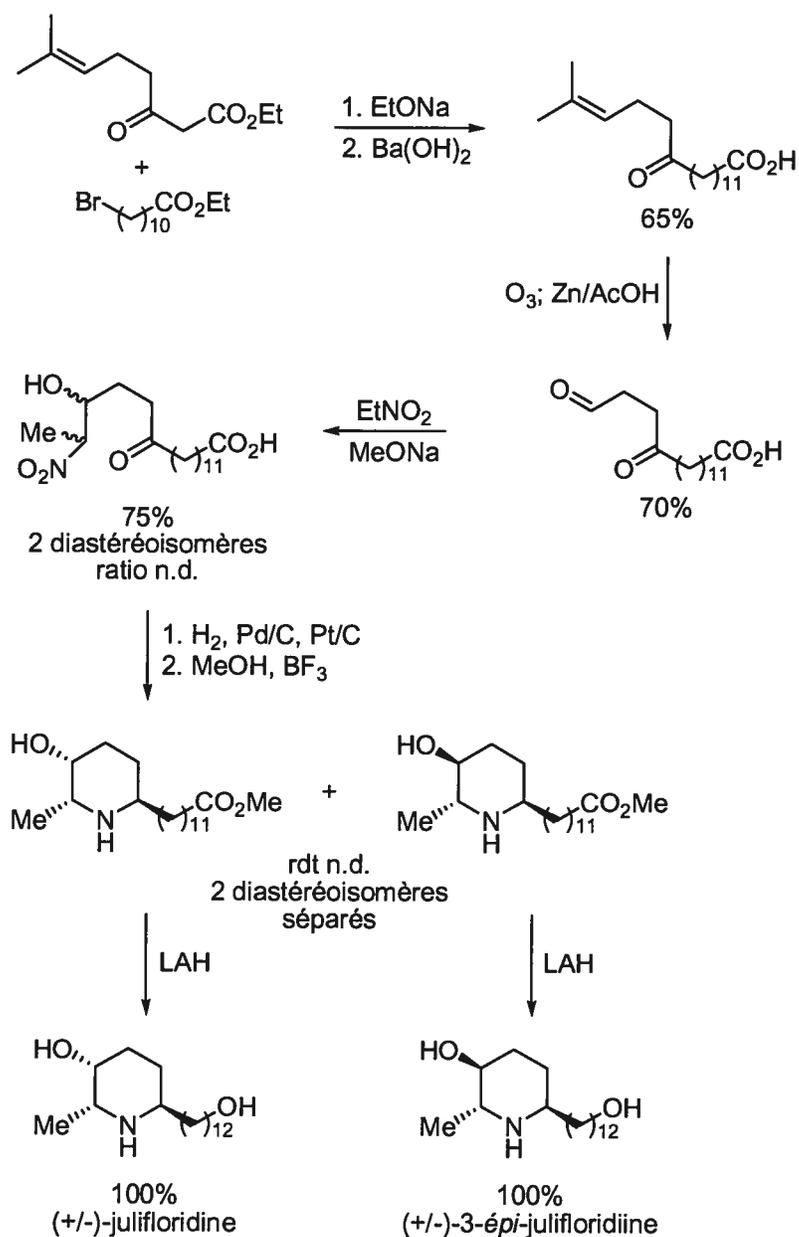
ayant le motif de substitution idéal pour l'application de notre méthodologie. Aucune activité biologique n'a été rapportée pour la (+)-julifloridine.

5.6.1 Précédents sur la synthèse de la julifloridine

La première synthèse de la julifloridine a été réalisée de façon racémique (Schéma 109).²⁶⁷ La synthèse commence par l'alkylation du β -cétoester avec le 11-bromoundécanoate d'éthyle, suivie de l'hydrolyse des esters et de la décarboxylation du β -cétoacide. L'ozonolyse du produit obtenu et un traitement réducteur produit le γ -cétoaldéhyde. Celui-ci est traité avec le nitroéthane en conditions basiques, ce qui mène au composé β -hydroxynitro (mélange de diastéréoisomères, ratio *syn:anti* n.d.). Le groupement nitro est hydrogéné en amine primaire, qui forme l'imine cyclique puis est hydrogénée sur la face *anti* à l'alcool. Le mélange de diastéréoisomères est estérifié et séparé par chromatographie. La julifloridine racémique et son épimère au C-3 sont finalement obtenus par réduction des esters méthyliques en alcools.

²⁶⁷ Paterne, M.; Brown, É. C. R. *Séances Acad. Sci., Ser. 2* **1983**, 296, 433.

Schéma 109. Première synthèse racémique de la julifloridine



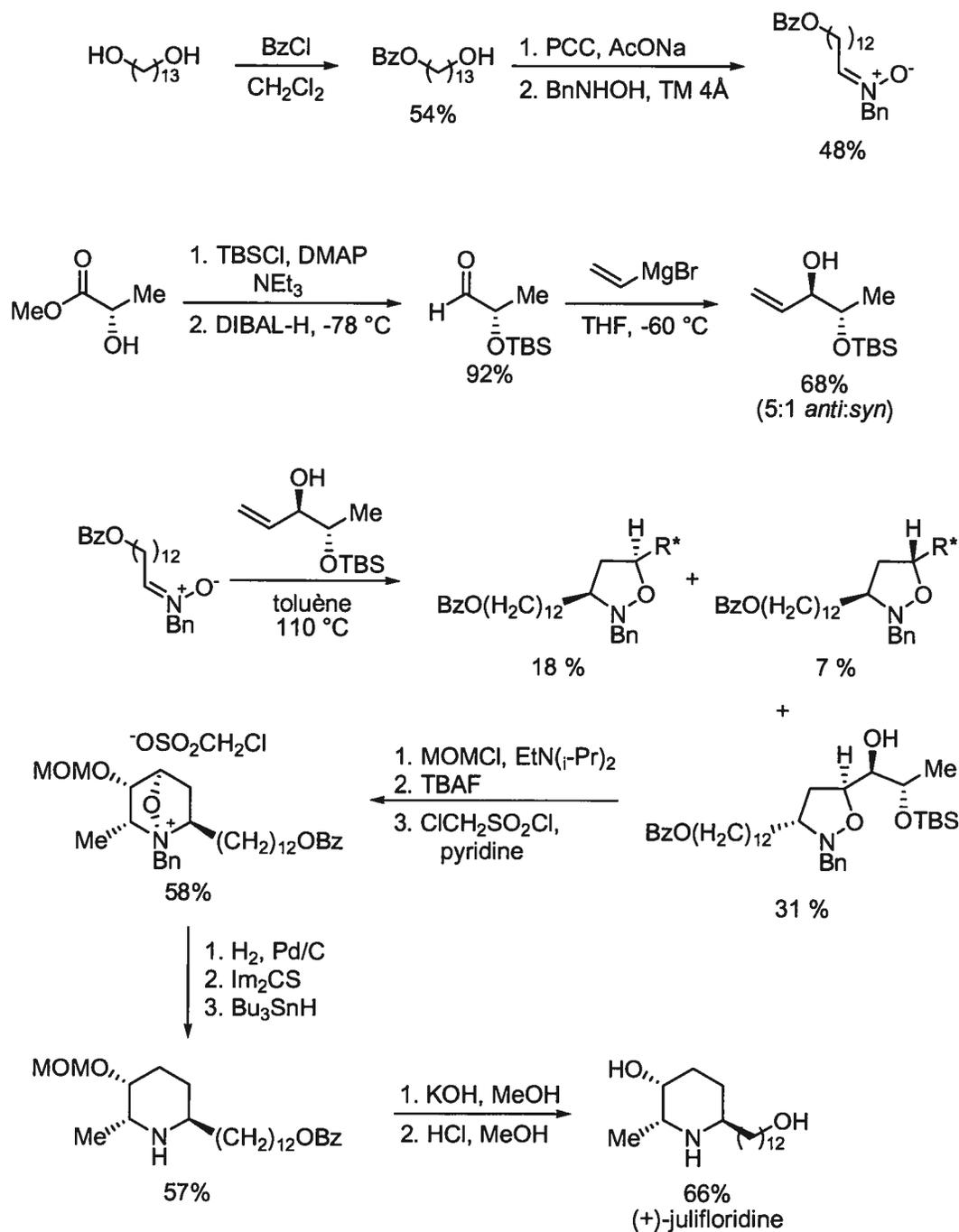
La première synthèse énantiosélective de la (+)-julifloridine a été effectuée par le groupe de Naito (Schéma 110).²⁶⁸ Une étape clé de la synthèse est la cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitroène et un alcool allylique chiral. La synthèse commence par la mono-benzylation du 1,13-tridécadiol (54% rdt). L'alcool résultant

²⁶⁸ Kiguchi, T.; Shirakawa, M.; Honda, R.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15589.

est oxydé en aldéhyde avec le PCC, puis l'ajout de la *N*-benzylhydroxylamine mène à la nitroène candidate à la cycloaddition 1,3-dipolaire (48% rdt sur 2 étapes). L'alcool allylique chiral est préparé en trois étapes à partir du (+)-lactate de méthyle.²⁶⁹ Le groupement hydroxyle du synthon chiral est protégé en éther silylé (90% rdt) et l'ester méthylique est réduit en aldéhyde par le DIBAL-H (92%). L'addition du bromure de vinylmagnésium à cet aldéhyde produit majoritairement le diastéréoisomère *anti* (ratio *anti:syn* de 5:1, 68% rdt).

La cycloaddition entre la nitroène et l'alcool allylique chiral produit un mélange de trois diastéréoisomères dans un ratio de 54:31:12. Le diastéréoisomère majoritaire est séparé de ce mélange (31% rdt), puis est protégé en MOM-éther (82% rdt). L'éther silylé est ensuite déprotégé (71% rdt) et l'alcool obtenu est activé en chlorométhanesulfonate. L'azote du cycle isoxazoline attaque l'alcool activé de façon intramoléculaire formant l'hétérocycle bicyclo[2,2,1]. Le lien *N-O* et l'amine benzylique sont alors hydrogénéolysés, ce qui ouvre le bicyclic en pipéridinol (77% sur 2 étapes). L'alcool au C-4 est désoxygéné par la méthode de Barton (74% rdt sur 2 étapes) et la (+)-julifloridine est obtenue après déprotection de l'ester et du MOM-éther (66% rdt sur 2 étapes). Le rendement de la séquence linéaire à partir du 1,13-tridéca-diol est de 1.8% pour les 12 étapes.

²⁶⁹ Ley, S. V.; Armstrong, A.; Diez-Martin, D.; Ford, M. J.; Grice, P.; Knight, J. G.; Kolb, H. C.; Madin, A.; Marby, C. A.; Mukherjee, S.; Shaw, A. N.; Slawin, A. M. Z.; Vile, S.; White, A. D.; Williams, D. J.; Woods, M. J. *Chem. Soc., Perkin TRans. 1* 1991, 667.

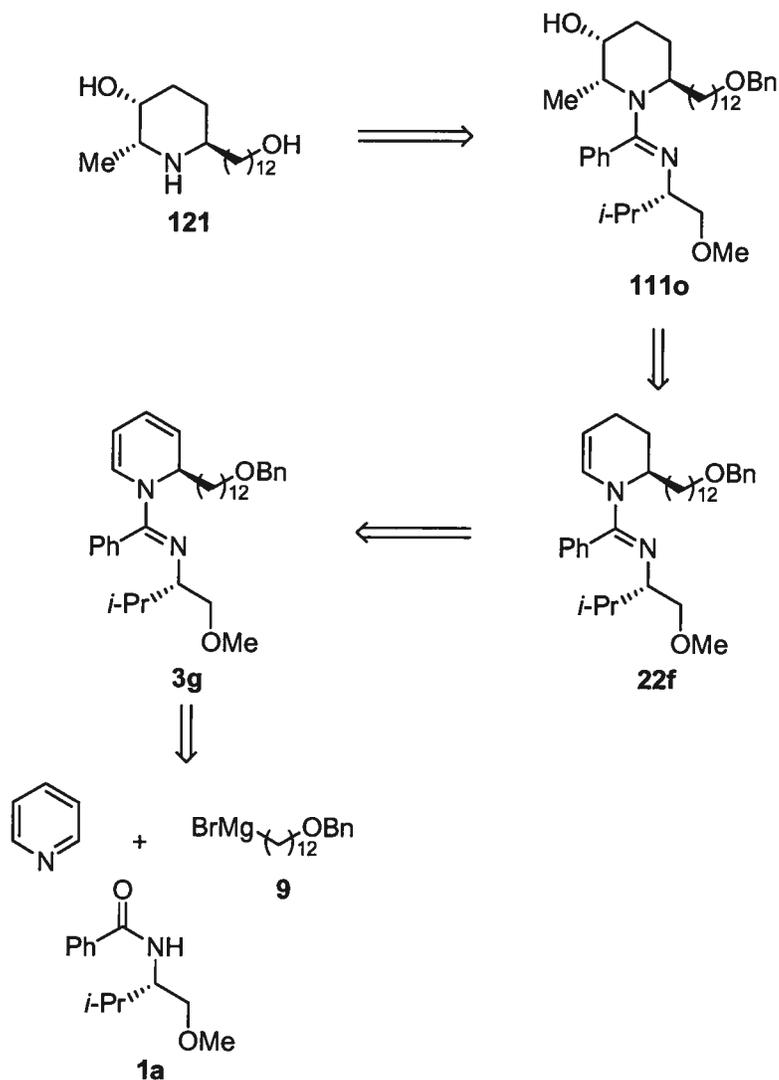
Schéma 110. Première synthèse énantiosélective de la (+)-julifloridine

5.6.2 Résultats et discussion sur la synthèse de la (+)-julifloridine

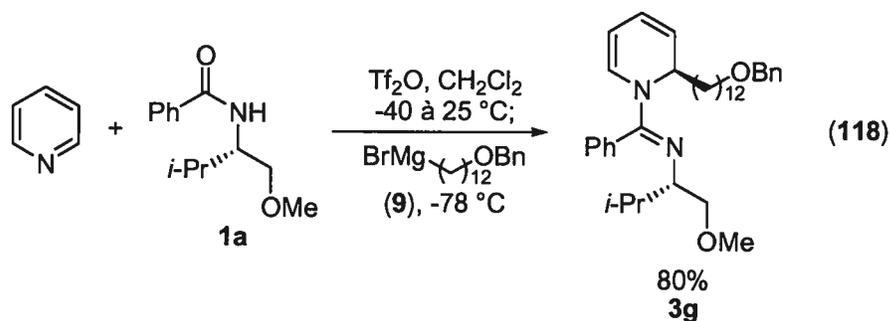
Le Schéma 111 illustre notre approche de synthèse de la (+)-julifloridine (121). Celle-ci sera obtenue après déprotection du pipéridinol 111o, préparé avec notre méthode d'époxydation-addition nucléophile en tandem à partir de la

tétrahydropyridine **22f**. La tétrahydropyridine sera synthétisée par monohydrogénation de la dihydropyridine **3g**, préparée à partir de la pyridine, du Tf₂O de l'amide chiral **1a** et du réactif organomagnésien **9**.

Schéma 111. Rétrosynthèse de la (+)-julifloridine



La synthèse commence par l'addition régio- et diastérosélective du réactif de Grignard **9** sur le sel de *N*-iminopyridinium chiral généré à partir de l'amide **1a**, selon la méthodologie vue à la section 2.2 (Équation 118).

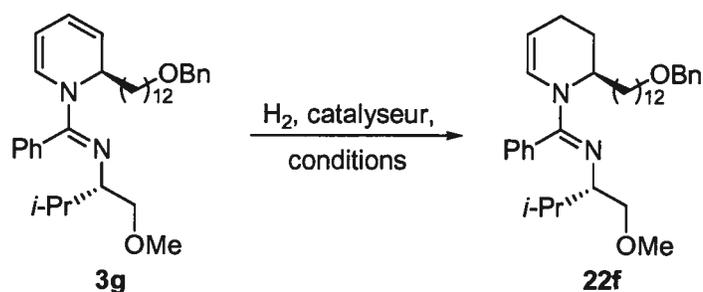


La dihydropyridine **3g** a ensuite été mono-hydrogénée en tétrahydropyridine **22f**, selon la procédure utilisée à la section 5.4. Cependant, le rendement de 62% obtenu nous a poussé à optimiser la réaction pour ce substrat (entrée 1, **Tableau 35**). La réaction a été testée dans l'acétate d'éthyle sans amélioration (entrée 2). Seule une quantité minimale de pipéridine 2-substituée est visible dans les spectres RMN ^1H des mélanges bruts (<5%) et aucun produit de débenzylation n'est observé par LCMS. Nous avons quand même voulu tester des conditions d'hydrogénation d'alcènes qui évitent la débenzylation. Bartsch a montré que le 1-(benzyloxy)-10-undécène est hydrogéné quantitativement en 1-(benzyloxy)-undécane lorsque 5 mol% de butylamine est ajouté à la solution.²⁷⁰ Ces conditions réactionnelles ont permis d'obtenir un rendement amélioré de 72% (entrée 3). Nous avons aussi testé les conditions d'hydrogénation d'énamides rapportées par Stille,²⁷¹ mais le rendement obtenu est inférieur (entrée 4). Des conditions rapportées pour hydrogéner une cyclopenténone encombrée stériquement²⁷² n'ont produit aucune tétrahydropyridine, le produit de départ **3g** étant le seul produit trouvé (entrée 5). Finalement, l'hydrogénation de **3g** dans le toluène au lieu de l'acétonitrile a permis d'isoler un bon rendement de **22f** (71%, entrée 6). Ces conditions réactionnelles ne nécessitant pas de bombe Parr ont été retenues pour la synthèse de la julifloridine.

²⁷⁰ Czech, B. P.; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4076.

²⁷¹ Cook, G. R.; Beholz, L. G.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575.

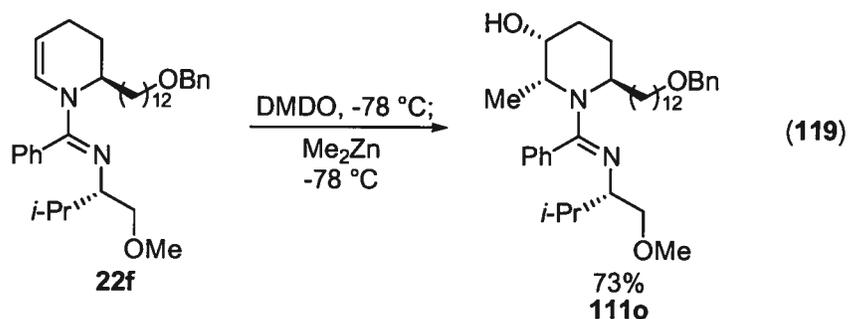
²⁷² Karmierczak, F.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3988.

Tableau 35. Optimisation des conditions d'hydrogénation de la dihydropyridine **3g**

Entrée	Catalyseur, conditions	Rdt (%)
1	Pd/C, MeCN, 1 atm H ₂	62
2	Pd/C, AcOEt, 1 atm H ₂	59
3	Pd/C, EtOH 95%, BuNH ₂ (10% mol), 100 psi H ₂	72
4	Pd/C, EtOH, Na ₂ CO ₃ (3 équiv), 1 atm H ₂	(60) ^a
5	Rh/C, hexane, Na ₂ CO ₃ (3,5 équiv), 1 atm H ₂	0
6	Pd/C, toluène, 1 atm H ₂	71

^a Rendement déterminé par RMN ¹H avec un standard interne (trichloroéthylène).

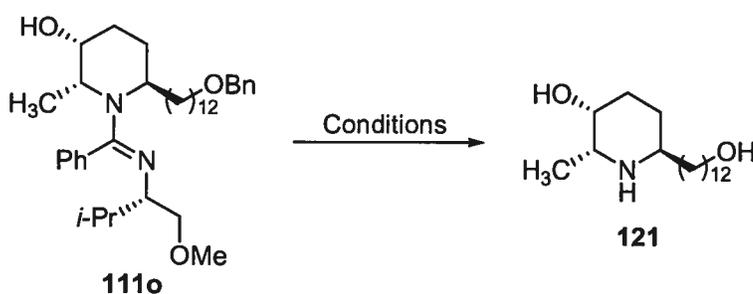
La réaction d'époxydation-addition nucléophile a ensuite été réalisée sur la tétrahydropyridine **22f** en utilisant les conditions optimisées précédemment. Le pipéridinol **111o** a été isolé avec un très bon rendement, compte tenu de la complexité du produit formé (Équation 119).



Notre première synthèse de la (+)-julifloridine (**121**) a été réalisée par la déprotection simultanée de l'auxiliaire chiral et de l'éther benzylique de **111o** avec

les conditions de déprotection d'éthers rapportées par Olah (entrée 1, **Tableau 36**).²⁷³ Cependant, le rendement est faible et la réaction n'est pas reproductible. Nous avons alors utilisé nos conditions de réduction d'amidines avec AlH_3 , suivies de l'addition de BCl_3 afin de déprotéger l'éther benzylé. Un rendement acceptable du produit naturel a été obtenu (entrée 2). Par contre, lorsque **111o** est traité par le sodium dans l'ammoniaque à reflux, l'éther benzylique et l'amidine sont réduites simultanément et **121** est isolé avec un très bon rendement (entrée 3). L'utilisation de lithium dans l'ammoniaque à reflux en présence d'éthanol avec le THF comme co-solvant²⁷⁴ a permis d'augmenter le rendement à 83% (entrée 4).

Tableau 36. Optimisation de la déprotection de **111o**



Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	MeSiCl_3 , NaI, 0 °C à t.p.	34
2	1. AlH_3 , Et_2O , 0 °C à t.p.; 2. BCl_3 , DCM, 0 °C	58
3	Na, NH_3 , THF, -34 °C	(78) ^a
4	Li, EtOH, NH_3 , THF, -34 °C	83

^a Rendement déterminé par RMN ^1H avec un standard interne (trichloroéthylène).

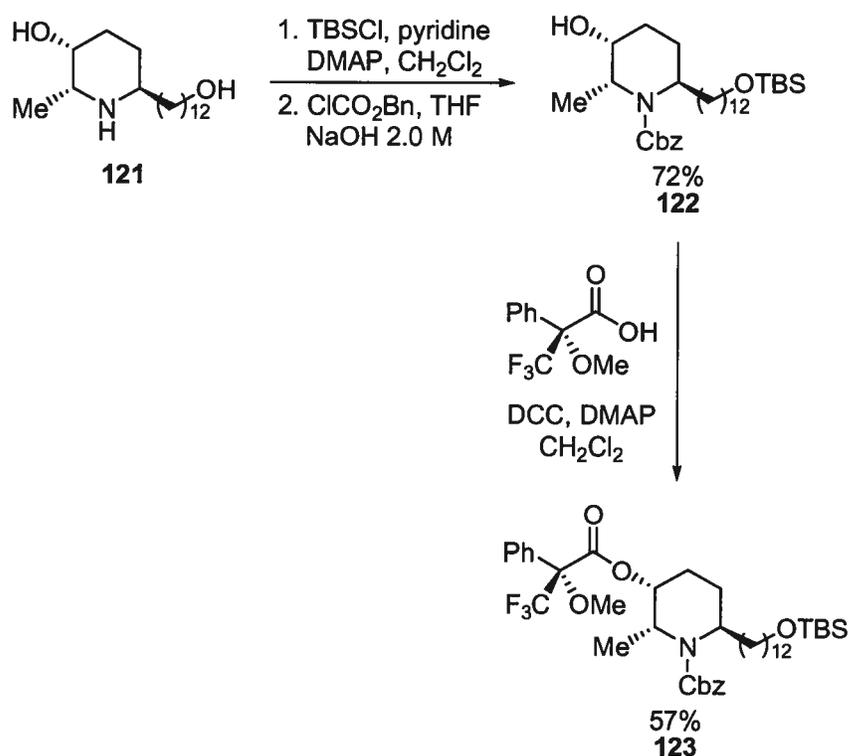
La (+)-julifloridine isolée montre une différence considérable de rotation optique avec celle publiée par Naito *et al.* ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.3$ (c 0.23, MeOH), lit.²⁶⁸ $+18$ (c 0.84, MeOH)). Nous avons donc prouvé la pureté optique de notre julifloridine par

²⁷³ Olah, G. A.; Husain, A.; Gupta, B. G. B.; Narang, S. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 690.

²⁷⁴ Tschantz, M. A.; Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *Org. Synth., Coll. Vol.* **9**, 457.

la dérivatisation de l'alcool secondaire sur **121** en ester de Mosher (**Schéma 112**). L'alcool primaire de **121** a été sélectivement silylé, puis la pipéridine a été protégée en benzylcarbamate **122**. L'ester de Mosher **123** a ensuite été formé avec l'acide (*R*)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétique et le DCC.²⁷⁵ La réaction a aussi été effectuée avec l'acide α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétique racémique pour identifier les signaux des deux diastéréoisomères par RMN ¹⁹F. L'ester **123** montre un ratio diastéréomérique de 99.3:0.7. La julifloridine synthétique **121** a donc une pureté optique de 98.6 *e.e.* et la préparation du diastéréoisomère **123** de l'ester de Mosher démontre la configuration absolue de **121**.²⁷⁶

Schéma 112. Synthèse du dérivé ester de Mosher **123**

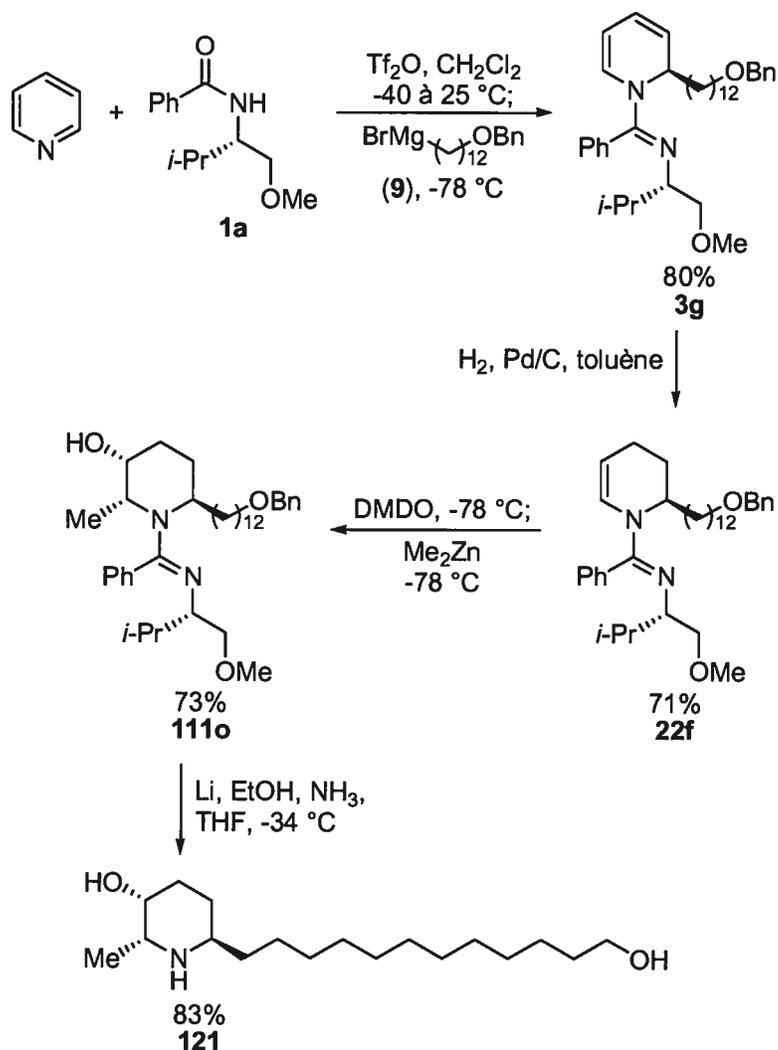


²⁷⁵ Modification d'une procédure connue pour le couplage d'oxazolidinones et de thiazolidinethiones avec des acides carboxyliques: Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 2351.

²⁷⁶ (a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

En résumé, la synthèse de la (+)-julifloridine a été réalisée en quatre étapes à partir de la pyridine avec un rendement global de 34% (Schéma 113). Si nous ajoutons la préparation de l'amide chiral (2 étapes à partir du L-valinol, 75%) et de l'iodure précurseur du réactif de Grignard additionné au sel de pyridinium (2 étapes, 53%), le rendement global est alors de 13.6% sur 8 étapes.

Schéma 113. Synthèse totale de la (+)-julifloridine



En conclusion, la synthèse asymétrique de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués ayant la stéréochimie relative 2,3-*cis*-2,6-*trans* a été accomplie en trois étapes selon la séquence suivante: addition nucléophile stéréocontrôlée d'un réactif organomagnésien sur un sel de pyridinium chiral; mono-hydrogénation de la 1,2-dihydropyridine; et une réaction hautement diastéréosélective d'époxydation-addition

nucléophile utilisant un nucléophile protique ou un réactif organométallique. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse rapide, efficace et stéréosélective de la (+)-julifloridine.²⁷⁷

²⁷⁷ Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747.

Conclusion et perspectives futures

Dans le premier chapitre, nous avons décrit les précédents de synthèse de 1,2-dihydropyridines rapportés dans la littérature. Nous avons ensuite exposé les travaux de notre groupe de recherche sur la synthèse de ces intermédiaires.

Dans le second chapitre, nous avons décrit nos travaux sur l'amélioration de la régiosélectivité d'addition à la position 2 de nucléophiles organométalliques sur le sel de pyridinium chiral. Cette amélioration est observée lorsque les organomagnésiens sont préparés à partir des organolithiens correspondants par transmétallation avec le bromure de magnésium. Ceci permet de préparer des 1,2-dihydropyridines 2-substituées de façon régio- et diastéréosélective. Nous avons ensuite effectué la synthèse stéréosélective de l'acide L-pipécolique à partir de la 2-phényl-1,2-dihydropyridine diastéromériquement enrichie. Le substituant phényle à la position 2 de la dihydropyridine a été utilisé comme groupement acide carboxylique masqué. L'hydrogénation de la 1,2-dihydropyridine en pipéridine a été optimisée et le groupement amidine comprenant l'auxiliaire chiral a été réduit avec l'alane.

Dans le troisième chapitre, nous avons montré que l'addition de réactifs organométalliques aux sels de pyridinium 3-substitués produit majoritairement les 1,2-dihydropyridines 2,3-disubstituées. Celles-ci peuvent être oxydées en pyridines 2,3-disubstituées avec le triacétate de manganèse et l'acide périodique. L'addition à un sel de *N*-iminopyridinium 3-substitué chiral a permis la synthèse rapide et stéréosélective du L-733,061, une pipéridine *cis*-2,3-disubstituée. La synthèse diastéréosélective d'une 1,2,3,4-tétrahydropyridine 2,6-disubstituée et de 1,2-dihydroisoquinolines 1-substituées a aussi été brièvement explorée.

Dans le quatrième chapitre, nous avons développé une méthode stéréosélective de préparation de 1,2,3,6-tétrahydropyridines *trans*-2,3-disubstituées à partir de 1,2-dihydropyridines 2-substituées. La synthèse est effectuée par la réaction en tandem d'hétéro-Diels-Alder et de réduction avec l'alane. Le nitrosobenzène et l'oxygène singulet ont été utilisés comme hétérodiénophiles. Le tétrahydropyridinol

obtenu suite à la cycloaddition d'une 1,2-dihydropyridine avec l'oxygène singulet et réduction avec l'alane a mené à la synthèse stéréosélective de l'acide (2*S*,3*S*)-*trans*-3-hydroxypipécolique.

Dans le dernier chapitre, la synthèse asymétrique de 3-pipéridinols 2,6-disubstitués ayant la stéréochimie relative 2,3-*cis*-2,6-*trans* a été accomplie. Ce motif a été obtenu par mono-hydrogénation de 1,2-dihydropyridines 2-substituées et une réaction hautement diastéréosélective d'époxydation-addition nucléophile en tandem utilisant un nucléophile protique ou un réactif organométallique. Cette méthodologie a ensuite appliquée à la synthèse rapide, efficace et stéréosélective de la (+)-julifloridine.

La réaction de Diels-Alder des 1,2-dihydropyridines 2-substituées avec des diénophiles carbonés a été utilisée par Marcelo Sales, Ph. D., stagiaire postdoctoral dans notre groupe de recherche. L'ozonolyse du cycloadduit permet ensuite d'accéder à des pipéridines *cis*-2,3,4,5,6-pentasubstituées énanti enrichies.²⁷⁸

La réaction d'hétéro-Diels-Alder des 1,2-dihydropyridines 2-substituées avec l'oxygène singulet est maintenant utilisée par M^{me} Nancy Labbé-Giguère, étudiante à la maîtrise dans notre groupe de recherche, en vue de la synthèse d'aminosucres et de la castanospermine.

La réaction en tandem d'époxydation-addition nucléophile discutée dans cet ouvrage a subséquentement été utilisée par M. Alexandre Larivée, étudiant au doctorat dans notre groupe de recherche. La réduction de l'époxyde d'énamine a été accomplie avec le cyanoborohydrure de sodium, en vue de la synthèse d'un inhibiteur du récepteur adrénergique $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la norepinephrine.

Comme travail futur, il serait intéressant d'étudier l'étendue de la méthodologie de préparation du tétrahydropyrroloimidazole discuté au chapitre 4. Cet hétérocycle a été obtenu par la réaction d'hétéro-Diels-Alder de la 2-phényl-1,2-dihydropyridine avec le nitrosobenzène, suivi de l'hydrogénation en milieu acide.

D'autres 2-aryl- et 2-alkyl-1,2-dihydropyridines et des 1,2-dihydropyridines 2,3- et 2,4-disubstituées pourraient être réagies de la même façon, et il serait intéressant d'élucider le mécanisme cette réaction.

²⁷⁸ Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773.

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.²⁷⁹ 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 (dichlorométhane, éther, tétrahydrofurane, benzène, toluène, hexane, acétonitrile, *N,N*-diméthylformamide et méthanol) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). La pyridine, la triéthylamine, la diisopropylamine et l'isopropanol ont été distillés sur CaH₂ sous atmosphère d'argon. L'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O) a été distillé sur P₂O₅. 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 permanganate de potassium et solution de ninhydrine dans l'éthanol. Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still²⁸⁰ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

²⁷⁹ Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2^e Édition, éd.; Wiley: New York, 1986.

²⁸⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

La nomenclature utilisée afin d'établir les noms des molécules compris dans la partie expérimentale a été obtenue à partir du logiciel ACD/Name 5.05. La nomenclature a été traduite en français.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 et AV-300 (300 MHz, 75 MHz et 70.6 MHz), Bruker ARX-400 et AV-400 (400 MHz et 100 MHz et 94.1 MHz) et DMX-600 (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 (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintet, sx = sextet, h = heptet, o = octet, m = multiplet et br = "broad"), de la constante de couplage ou des constantes de couplage, de l'intégration et de l'assignation (les indices a et b sont utilisés pour définir un hydrogène sous le plan (a) ou devant le plan (b) lorsque nécessaire). 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 HP 1100 muni d'un détecteur UV à diode. 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 chromatographies analytiques en phase supercritique (SFC) sont effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (T_r).

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse à haute performance (GC) ont été effectuées à l'aide d'un GC Hewlett Packard 5880A équipé avec un injecteur capillaire et un détecteur à ionisation de flamme. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C; la pression en tête de colonne est de 25 psi et le débit total d'hydrogène est ajusté à 2 mL/min. Les conditions d'injection

sont décrites de façon spécifique pour chacun des produits injectés dans la partie expérimentale. Dans tous les cas, les résultats sont reportés de la façon suivante: (type de colonne, longueur de la colonne, température initiale, temps initial, taux de chauffage, température finale, temps de rétention (T_r)).

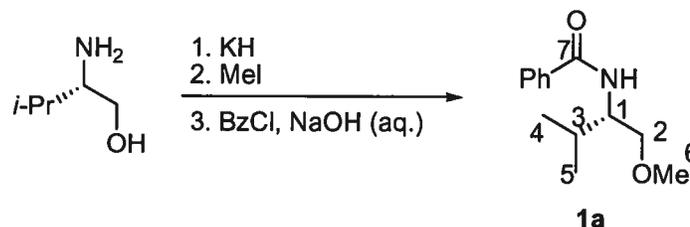
Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). 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 0.1 dm ou 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. 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.

Les spectres de masse de haute résolution ont été effectués au Laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les spectres de masse basse résolution déterminés par la technique d'impact électronique (EI) ont été effectués sur un chromatographe en phase gazeuse à haute performance avec spectromètre de masse (GCMS) Agilent 5973 avec un détecteur de masse "Electron Impact". La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C et la pression en tête de colonne est de 63 psi et le débit total d'hydrogène est ajusté à 1.5 mL/min. Les spectres de masse basse résolution déterminés par la technique "electrospray" (ES), "Atmospheric Pressure Chemical Ionization" (APCI) et " Atmospheric Pressure Photoionization " (APPI) ont été effectués sur un chromatographe en phase liquide à haute performance avec spectromètre de masse (LCMS) Agilent 1100 Series avec le détecteur de masse spécifié.

Synthèses et caractérisations des produits

Synthèse de réactifs et de produits de départ

N-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]benzamide (**1a**).

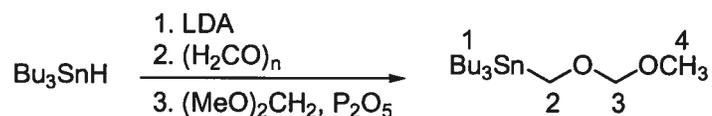


À une suspension de KH (22 g, 0.47 mol)²⁸¹ dans le THF (1.0 L), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée une solution de (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol (49 g, 0.47 mol) dans le THF (500 mL), sur une période d'une heure. La suspension est réchauffée à la température ambiante et est agitée pendant 20 heures. À la suspension verdâtre est ajoutée une solution d'iodométhane (29 mL, 67 g, 0.47 mol) dans le THF (400 mL), sur une période de 2 heures. La suspension blanche obtenue est agitée pendant 48 heures, puis refroidie à 0-5 °C. Une solution de NaOH (500 mL d'une solution 2.0 M) est ensuite ajoutée, suivie du chlorure de benzoyle (55 mL, 66g, 0.47 mol), sur une période d'une heure. Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 3 heures, puis le THF est évaporé sous pression réduite. Le mélange obtenu est ensuite transféré dans une ampoule à décanter, la verrerie est rincée à l'éther (500 mL) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3X100 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide jaune est décoloré par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane), puis recristallisé (hexane à reflux) pour donner **1a** (80 g, 75%) en tant que solide blanc: P_f 67-69 °C; R_f 0.40 (40% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -42.9$ (c 1.33,

²⁸¹ Préalablement lavé à l'hexane, séché et entreposé dans la boîte à gants.

CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.77 (m, 2H, H_{ar}), 7.51-7.40 (m, 3H, H_{ar}), 6.40 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H, N-H), 4.07-4.01 (m, 1H, H-1), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 3.8 Hz, 1H, H-2), 3.34 (s, 3H, H-6), 2.03-1.96 (m, 1H, H-3), 1.01-0.98 (m, 6H, H-4 et H-5); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (C, C-7), 135.1 (C, C_{ar}), 131.5 (CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 127.1 (2CH, C_{ar}), 72.7 (CH₂, C-2), 59.3 (CH₃, C-6), 54.7 (CH, C-1), 29.9 (CH, C-3), 19.8 (CH₃, C-4), 19.4 (CH₃, C-5); FTIR (film) 3304, 3062, 2967, 1631, 1543, 1492, 1469, 1322, 1263, 1196, 1145, 1098, 922 cm⁻¹; HRMS (FAB) calc. pour C₁₃H₂₀NO₂ [M + H]⁺: 222.1494, trouvé 222.1497; Anal. calc. pour C₁₃H₁₉NO₂ : C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33, trouvé: C, 70.83; H, 9.04; N, 6.29.

Tributyl[(méthoxyméthoxy)méthyl]stannane.²⁸²



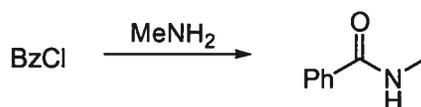
À une solution de diisopropylamine (17 mL, 120 mmol) dans le THF (150 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté goutte à goutte le butyllithium (27 mL d'une solution 4.1 M dans l'hexane, 110 mmol) sur une période d'une heure. La solution jaune pâle obtenue est agitée pendant 30 minutes puis le Bu₃SnH (27g, 92 mmol)²⁸³ est ajouté goutte à goutte à 0-5 °C, sur une période de 45 minutes. À la solution jaune obtenue est ensuite ajouté le paraformaldéhyde (3.3 g, 110 mmol) d'une portion, le mélange est réchauffé à la température ambiante, puis est agité pendant 14 heures. La solution incolore obtenue est transférée dans une ampoule à décanter contenant 400 mL d'hexane, la phase organique est lavée avec de l'eau (200 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (200 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Dans une autre ballon est ajouté le diméthoxyméthane (163 mL, 2.75 mol), le chloroforme (130 mL, préalablement séché sur P₂O₅) et le P₂O₅ (31 g, 110 mmol). Ce mélange est agité pendant 30 minutes puis le Bu₃SnCH₂OH est ajouté

²⁸² Préparé selon la procédure décrite à la réf. 74a.

²⁸³ Distillé sous vide avant la réaction.

et la verrerie est rincée avec du chloroforme (30 mL). La suspension est agitée vigoureusement pendant 20 minutes, jusqu'à disparition de l'intermédiaire $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$, vérifié par CCM. Le mélange est ensuite versé dans une ampoule à extraction contenant une solution saturée de NaHCO_3 (300 mL) et la verrerie est rincée avec l'hexane (500 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (200 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-10% EtOAc/hexane) pour donner le $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OMOM}$ (16 g, 48%) en tant que huile incolore: R_f 0.36 (3% EtOAc/hexane); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.50 (s, 2H, H-3), 3.75 (s, 2H, H-2), 3.32 (s, 3H, H-4), 0.75-1.65 (m, 27H, H-1).

***N*-(méthyl)-benzamide.**



À une solution de chlorure de benzoyle (52 g, 0.37 mol) dans le dichlorométhane (800 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée goutte à goutte une solution de méthylamine (400 mL d'une solution 2 M dans le dichlorométhane, 0.8 mol). Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 12 heures. La suspension obtenue est ensuite concentrée sous pression réduite, le résidu obtenu est dissous dans l'acétate d'éthyle et une solution saturée de NaHCO_3 . Le mélange est transféré dans une ampoule à décanter, les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 et avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide est purifié par trituration à l'hexane, filtré et lavé à l'hexane froid pour donner le *N*-méthylbenzamide (32 g, 64%): P_f 77-78 °C; R_f 0.20 (50% EtOAc/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.76 (m, 2H, H_{ar}), 7.51-7.39 (m, 3H, H_{ar}), 6.50 (br s, 1H, N-H), 3.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, N- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C, C=O), 134.8 (C, C_{ar}), 131.5 (CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 127.0 (2CH, C_{ar}), 27.0 (CH_3); FTIR (film) 3322, 3055, 2939, 1634, 1603, 1547, 1492, 1408, 1309, 1164

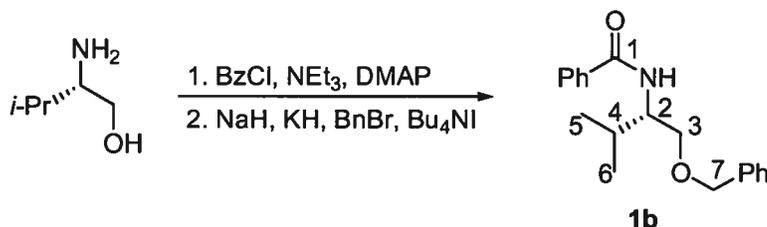
cm⁻¹; HRMS (MAB) calc. pour C₈H₉NO [M]⁺: 135.0684, trouvé 135.0687; Anal. calc. pour C₈H₉NO : C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36, trouvé: C, 70.92; H, 6.89; N, 10.51.

Phényllithium-bromure de lithium.²⁸⁴



À une suspension de fil de lithium (0.46 g, 66 mmol, contenant 1% de sodium, préalablement lavé à l'hexane), dans l'éther (30 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté goutte à goutte le bromobenzène (4.7 g, 3.2 mL, 30 mmol) et le mélange est agité à 0-5 °C pendant 12 heures. La solution de phényllithium, contenant un équivalent de bromure de lithium est titrée selon la procédure suivante: À une solution d'iode (77.5 mg, 0.305 mmol) dans le THF (2 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté du phényllithium (0.39 mL) jusqu'à ce qu'une solution incolore soit obtenue, ce qui donne 0.78 M. Un deuxième titrage avec l'iode (78.8 mg, 0.310 mmol) nécessite 0.41 mL de phényllithium pour être décolorée, ce qui donne 0.76 M, et une moyenne de 0.77 M.

N-{(1*S*)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}benzamide (**1b**).

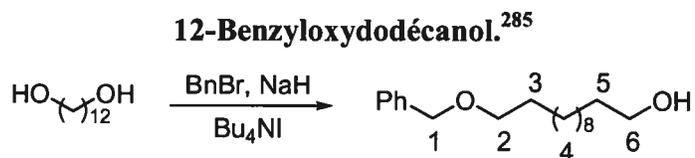


À une solution de (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol (9.0 g, 87 mmol) dans le dichlorométhane (70 mL) sont ajoutés la triéthylamine (14 mL, 11 g, 104 mmol) et le DMAP (0.10 g, 0.90 mmol). Le mélange est refroidi à -60 °C et une solution de chlorure de benzoyle (10 mL, 12 g, 87 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ensuite réchauffé à la température ambiante,

²⁸⁴ Préparation selon une procédure connue: Cocker, W.; Geraghty, N. W. A.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1984, 2241.

agité pendant 3.5 heures, puis le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans un mélange d'éther (200 mL) et de HCl (100 mL d'une solution aqueuse 1.2 M), puis est transféré dans une ampoule à décanter. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 1.2 M (50 mL) et une solution aqueuse de carbonate de potassium 1.0 M (50 mL). La phase aqueuse combinée est re-extraite au dichlorométhane (2X50 mL) et la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide (17 g) est ensuite solubilisé dans le THF (100 mL) et la solution est refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace. Le NaH (3.3 g d'une suspension 60% p/p dans l'huile minérale, 81 mmol) et le KH (0.32 g, 8.7 mmol)²⁸¹ sont ajoutés, puis la suspension est réchauffée à la température ambiante et est agitée pendant 3.75 heures. La suspension est ensuite refroidie à 0-5 °C, le Bu₄Ni (0.30 g, 0.81 mmol) est ajouté et une solution de bromure de benzyle (11.5 mL, 17 g, 99 mmol) dans le THF (50 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ensuite réchauffé à la température ambiante et agité pendant 23 heures. Le mélange réactionnel est ensuite transféré dans une ampoule à décanter contenant une solution saturée de NaHCO₃ (100 mL), la verrerie est rincée à l'hexane (200 mL) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3X100 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide (25 g) est décoloré par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane), puis recristallisé (175 mL d'hexane et 25 mL d'acétate d'éthyle à reflux) pour donner **1b** (17 g, 66%) en tant que solide blanc, d'aspect cotonneux: P_f 73-74 °C; R_f 0.40 (30% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -49.0 (c 1.01, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.72 (m, 2H, H_{ar}), 7.49-7.23 (m, 8H, H_{ar}), 6.39 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-7), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-7), 4.09-4.01 (m, 1H, H-2), 3.69 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H, H-3), 3.52 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H, H-3), 2.07-1.97 (m, 1H, H-4), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-5 et H-6); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (C, C-1), 138.3 (C, C_{ar}), 135.1 (C, C_{ar}), 131.5 (CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 127.93 (CH, C_{ar}), 127.88 (2CH, C_{ar}), 127.1 (2CH, C_{ar}), 73.5 (CH₂, C-3), 70.2 (CH₂, C-7), 54.8 (CH, C-2), 29.8 (CH, C-4), 19.8 (CH₃, C-5), 19.4 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3313, 3063, 2960, 2871, 1637,

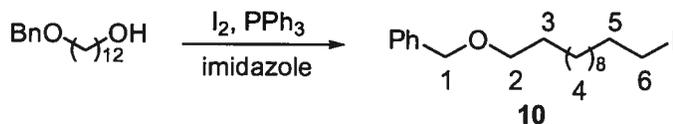
1579, 1537, 1490, 1318, 1105 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 298.1807, trouvé 298.1814; Anal. calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 76.73; H, 7.80; N, 4.71, trouvé C, 76.78; H, 7.79; N, 4.67.



À une solution de 1,12-dodécanediol (2.0 g, 9.91 mmol) dans le THF (80 mL) sont ajoutés le NaH (0.80 g d'une suspension 60% p/p dans l'huile minérale, 20 mmol) et le KH (0.10 g, 2.5 mmol).²⁸¹ Un réfrigérant est installé et le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures. Une solution de bromure de benzyle (1.4 g, 8.25 mmol) dans le THF (25 mL) est ajoutée goutte à goutte sur une période de 45 minutes et le mélange est agité à reflux pendant 12 heures. De l'iodure de tétrabutylammonium (100 mg, 0.27 mmol) est ensuite ajouté et le mélange est reflué 8 heures supplémentaires afin de compléter la réaction. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à la température ambiante et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de NaHCO_3 (100 mL). Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, la verrerie est rincée avec de l'éther de pétrole (100 mL) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (2X50 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (5.3 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-80% EtOAc/hexane) pour donner le 12-benzyloxydodécanol (1.32 g, 55%) en tant que solide blanc: P_f 32-33 °C; R_f 0.46 (25% EtOAc/hexane); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{ar}), 4.52 (s, 2H, H-1), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-6), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 1.66-1.52 (m, 5H, H-3, H-5 et O-H), 1.40-1.25 (m, 16H, H-4); LRMS (EI) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$ $(\text{M})^+$: 292.2, trouvé 292.3.

²⁸⁵ Préparé selon la procédure suivante: Anan, H.; Seki, N.; Noshiro, O.; Honda, K.; Yasumuro, K.; Ozasa, T.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10849.

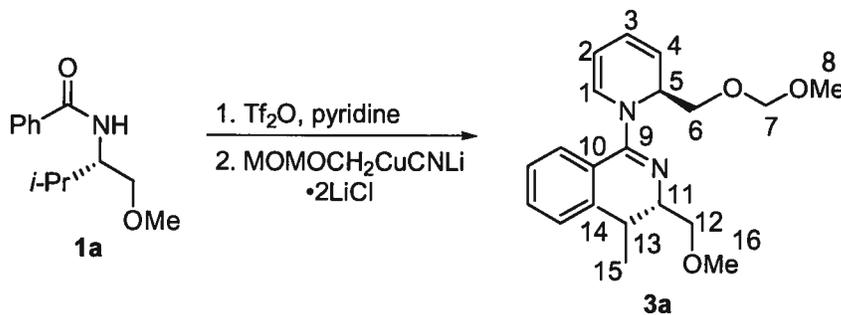
Benzyl 12-iodododécyl éther (10).



À une solution de 12-benzyloxydodécanol (0.74 g, 2.5 mmol) dans le benzène (15 mL) sont ajoutés la triphénylphosphine (1.66 g, 6.3 mmol) et l'imidazole (0.43 g, 6.3 mmol), puis l'iode (1.29 g, 5.0 mmol). Un précipité est formé lors de l'addition de l'iode, qui est brisé avec une spatule. La suspension jaune est agitée pendant 1.5 heure et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ jusqu'à ce que la solution se décolore. Le mélange est alors transféré dans une ampoule à extraction et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec l'éther (50 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-10% EtOAc/hexane) pour donner le 12-(benzyloxy)-1-iodododécane (0.96 g, 96%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.56 (10% EtOAc/hexane); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{ar}), 4.53 (s, 2H, H-1), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 3.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-6), 1.84 (qn, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 1.65 (qn, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3), 1.45-1.28 (m, 16H, H-4); Anal. calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{IO}$: C, 56.72; H, 7.77, trouvé C, 56.80; H, 8.09.

Synthèse de 1,2-dihydropyridines-2-substituées

***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-[(Méthoxyméthoxy)méthyl]pyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (3a).**

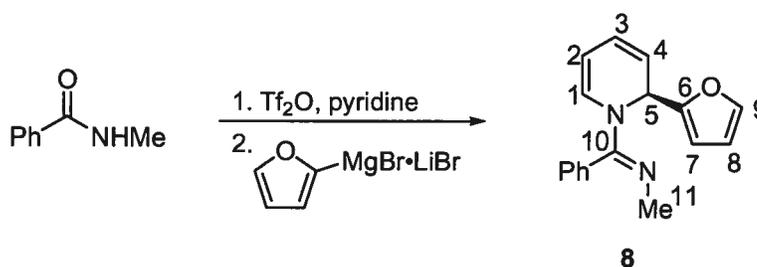


À une solution de pyridine (0.12 mL, 0.12 g, 1.5 mmol) et d'amide **1a** (111 mg, 0.50 mmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL), refroidie à -40 °C, est ajouté le Tf₂O (0.10 mL, 0.18 g, 0.65 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Dans un autre ballon sont ajoutés le CuCN (141 mg, 1.58 mmol) et le LiCl (134 mg, 3.16 mmol), dans la boîte à gants. Le ballon est transféré dans la hotte et les sels sont solubilisés dans le THF (4.2 mL), la solution est refroidie à -78 °C, puis une solution de *i*-PrMgCl (0.055 mL d'une solution 1.48 M dans le THF, 0.08 mmol) est ajoutée. Dans un troisième ballon est ajouté le Bu₃SnCH₂OMOM (566 mg, 1.55 mmol), l'organoétain est solubilisé dans le THF (2.2 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. Une solution de butyllithium (0.59 mL d'une solution 2.5 M dans l'hexane, 1.50 mmol) est ajoutée et le mélange est agité pendant 6 minutes. La solution de CuCN₂•LiCl à -78 °C est ensuite canulée sur le réactif LiCH₂OMOM à -78 °C à l'aide d'une canule. La solution est agitée pendant 35 minutes, puis le sel de pyridinium est transféré dans une seringue et ajouté goutte à goutte à -78 °C. Le mélange est agité pendant 3 heures à -78 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (711 mg)²⁸⁶ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-10% EtOAc/hexane) pour donner **3a** (129 mg, 72%) en tant qu'huile jaune: R_f 0.20 (25% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -469 (c 1.31, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7.45-7.35 (m, 3H, H_{ar}), 7.29 (br s, 1H, H_{ar}), 7.10 (br s, 1H, H_{ar}), 5.98 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H, H-3), 5.96 (br s, 1H, H-1), 5.55 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H, H-4), 5.52 (br s, 1H, H-5), 4.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-2), 4.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-7), 4.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-7), 3.72 (dd, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H, H-6), 3.66 (dd, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H, H-6), 3.45 (dd, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H, H-12_b), 3.37 (s, 3H, H-8), 3.31 (dd, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H, H-12_a), 3.27 (s, 3H, H-16), 2.97 (dt, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H, H-11), 1.65 (hd, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 1H, H-13), 0.83 (d, *J* =

²⁸⁶ Le ratio régiomérique (**3a** : 4-méthoxyméthyl-1,4-dihydropyridine) est de 90:10 par analyse du produit brut par RMN ¹H. Le rapport diastéréomérique (**3a** : diastéréoisomère au carbone 5) est de 81:19. Après purification, le rapport diastéréomérique est de 91:9.

6.8 Hz, 3H, H-14), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-15); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.2 (C, C-9), 133.0 (C, C-10), 129.7 (CH, C-1), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.8 (2CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 123.4 (CH, C-3), 118.3 (CH, C-4), 101.2 (CH, C-2), 96.6 (CH_2 , C-7), 76.1 (CH_2 , C-12), 66.8 (CH_2 , C-6), 63.6 (CH, C-11), 59.1 (CH_3 , C-16), 55.3 (CH_3 , C-8), 51.4 (CH, C-5), 31.0 (CH, C-13), 20.2 (CH_3 , C-14), 17.8 (CH_3 , C-15); FTIR (film) 3078, 3052, 1629, 1599, 1567, 1336, 1151, 1040, 715, 703 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 358.2256, trouvé 358.2248.

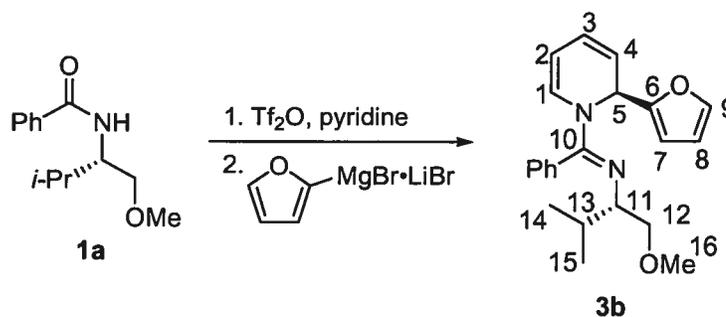
***N*-[[*(1E)*-[[*(2S)*-2-(2-Furyl)pyridin-1(*2H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (8).**



À une solution de pyridine (0.24 mL, 0.24 g, 3.0 mmol) et de *N*-méthylbenzamide (135 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (5.0 mL), refroidie à -40 °C, est ajouté le Tf_2O (0.19 mL, 0.31 g, 1.1 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 2 heures. Dans un autre ballon est ajouté le furane (0.22 mL, 0.20 g, 3.0 mmol), qui est solubilisé dans l'éther (3.0 mL). La solution est refroidie à -45 °C et le butyllithium (1.1 mL d'une solution 2.4 M dans l'hexane, 2.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. La solution obtenue est réchauffée à 0 °C sur une période de 30 minutes, puis est agitée à cette température pendant 1 heure. La solution est ensuite refroidie à -30 °C et le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (646 mg, 2.5 mmol) est ajouté rapidement d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité 30 minutes. Le sel de pyridinium est refroidi à -78 °C et le bromure de furylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 20 minutes. Le mélange est agité pendant 3 heures à -78 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NaHCO_3 . Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL). La phase organique

combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (303 mg)²⁸⁷ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-20% EtOAc/hexane contenant 0.5% NEt₃) pour donner **8** (254 mg, 96%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.16 (25% EtOAc/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.40 (m, 3H, Ph), 7.37 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-9), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H, Ph), 6.45 (br s, 1H, H-5), 6.30 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-8), 6.22 (dt, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H-7), 6.20 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-1), 6.09 (ddt, *J* = 9.2, 5.4, 0.7 Hz, 1H, H-3), 5.61 (ddt, *J* = 9.2, 6.2, 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.04 (ddd, *J* = 7.2, 5.4, 1.2 Hz, 1H, H-2), 2.90 (s, 3H, H-11); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C, C-10), 154.8 (C, C-6), 142.0 (CH, C-9), 132.6 (C, Ph), 129.1 (3CH, C-1 et Ph), 128.8 (CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 123.6 (CH, C-3), 117.0 (CH, C-4), 110.2 (CH, C-7), 107.0 (CH, C-8), 102.2 (CH, C-2), 48.8 (CH, C-5), 38.4 (CH₃, C-11); FTIR (film) 3047, 2866, 2782, 1633, 1566, 1337, 1259, 1002 cm⁻¹; HRMS (MAB) calc. pour C₁₇H₁₆N₂O [M]⁺: 264.1263, trouvé 264.1264.

***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-(2-Furyl)pyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**3b**).**



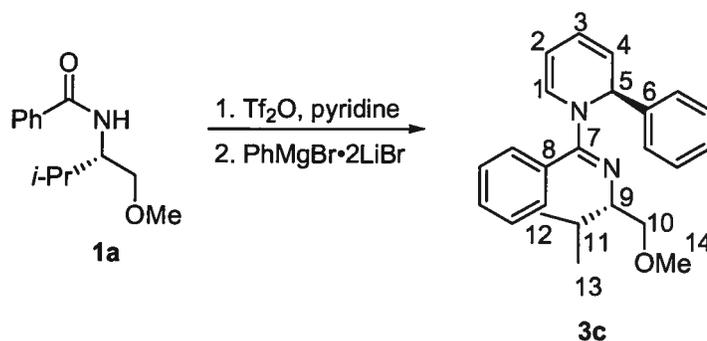
À une solution de pyridine (0.24 mL, 0.24 g, 3.0 mmol) et d'amide **1a** (221 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (5.0 mL), refroidie à -40 °C, est ajouté le Tf₂O (0.20 mL, 0.34 g, 1.2 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 2 heures. Dans un autre ballon est ajouté le furane (0.22 mL, 0.20 g, 3.0 mmol), qui est solubilisé dans l'éther (3.0 mL). La

²⁸⁷ Le ratio régiomérique (**8** : 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridine) est 97:3 par analyse du produit brut par RMN ¹H.

solution est refroidie à $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le butyllithium (1.1 mL d'une solution 2.4 M dans l'hexane, 2.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. La solution obtenue est réchauffée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur une période de 30 minutes, puis est agitée à cette température pendant 1 heure. La solution est ensuite refroidie à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (646 mg, 2.5 mmol) est ajouté rapidement d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité 30 minutes. Le sel de pyridinium est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le bromure de furylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 20 minutes. Le mélange est agité pendant 3 heures à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NaHCO_3 . Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (358 mg)²⁸⁸ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-20% EtOAc/hexane) pour donner **3b** (275 mg, 75%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.77 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -703$ (c 3.0, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.37 (m, 3H, Ph), 7.34 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H, H-9), 7.23 (br s, 1H, Ph), 7.14 (br s, 1H, Ph), 6.54 (br s, 1H, H-5), 6.31 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-8), 6.26 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H, H-7), 6.10 (br s, 1H, H-1), 6.08 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1H, H-4), 4.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.44 (dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz, 1H, H-12_b), 3.19 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H, H-12_a), 3.18 (s, 3H, H-16), 2.99 (dt, $J = 7.1, 5.0$ Hz, 1H, H-11), 1.71 (m, 1H, H-13), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-14), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-15); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8 (C, C-10), 155.4 (C, C-6), 141.4 (CH, C-9), 132.8 (C, Ph), 129.3 (CH, C-1), 129.0 (2CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 123.3 (CH, C-3), 117.2 (CH, C-4), 110.2 (CH, C-7), 106.8 (CH, C-8), 100.8 (CH, C-2), 75.9 (CH_2 , C-12), 63.8 (CH, C-11), 59.1 (CH_3 , C-16), 49.3 (CH, C-5), 30.7 (CH, C-13), 20.3 (CH_3 , C-14), 17.8 (CH_3 , C-15); FTIR (film) 3049, 1630, 1566, 1327, 1257, 1113 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 350.1994, trouvé 350.1992.

²⁸⁸ Le ratio régiomérique (**3b** : 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridine) est >98:2 par analyse du produit brut par RMN ^1H . Le rapport diastéréomérique (**3c** : diastéréoisomère au carbone 5) est >98 :2.

N-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*S*)-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (3c).

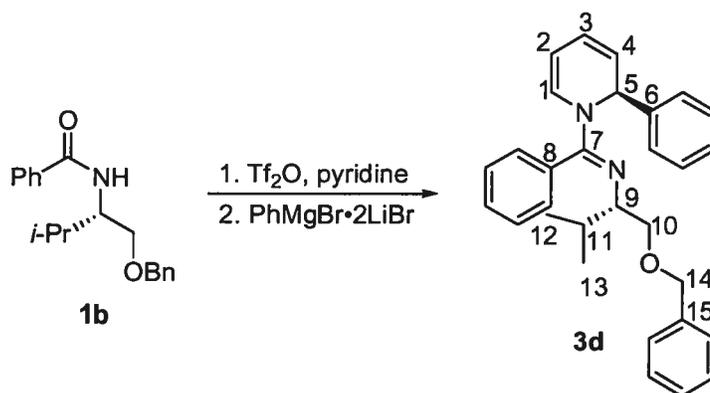


À une solution de pyridine (0.12 mL, 0.12 g, 1.5 mmol) et d'amide **1a** (110 mg, 0.50 mmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL) à -40 °C est ajouté le Tf₂O (0.10 mL, 0.17 g, 0.60 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3.5 heures. Dans un autre ballon est ajouté le phényllithium (1.45 mL d'une solution 0.86 M dans l'éther, 1.25 mmol), qui est refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, puis le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (323 mg, 1.25 mmol) est ajouté rapidement d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 2 heures. Le sel de pyridinium est refroidi à -20 °C et le bromure de phénylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 20 minutes. Le mélange est agité pendant 5 heures à -20 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NaHCO₃. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (192 mg)²⁸⁹ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexane) pour donner **3c** (160 mg, 89%) en tant qu'huile jaune: R_f 0.40 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -761 (c 1.13, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.03 (m, 10H, H_{ar}), 6.37 (br s, 1H, H-5), 6.01 (br s, 1H, H-1), 5.90 (ddt, J = 9.4, 5.4, 0.9 Hz, 1H, H-3), 5.55 (ddt, J = 9.4, 5.8, 1.2 Hz, 1H, H-4), 4.78 (ddd, J = 7.6,

²⁸⁹ Le ratio régiomérique (**3c** : 4-phényl-1,4-dihydropyridine) est >98:2 par analyse du produit brut par RMN ¹H. Le rapport diastéréomérique (**3c** : diastéréoisomère au carbone 5) est >98 :2.

5.5, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.26-3.18 (m, 1H, H-10), 2.92 (s, 3H, H-14), 2.95-2.81 (m, 2H, H-10 et H-9), 1.61-1.53 (m, 1H, H-11), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-12), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.9 (C, C-7), 144.3 (C, C-6), 133.0 (C, C-8), 129.9 (CH, C-1), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.8 (2CH, C_{ar}), 128.5, 128.1 (2CH, C_{ar}), 127.1 (2CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 121.4 (CH, C-3), 120.9 (CH, C-4), 100.3 (CH, C-2), 75.7 (CH_2 , C-10), 63.7 (CH, C-9), 58.9 (CH_3 , C-14), 55.9 (CH, C-5), 30.6 (CH, C-11), 20.3 (CH_3 , C-12), 17.7 (CH_3 , C-13); FTIR (film) 3060, 3028, 2958, 2888, 1632, 1599, 1572, 1492, 1445, 1381, 1334, 1271, 1114, 1074, 981, 968, 910 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 360.2202, trouvé 360.2210; Anal. calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$: C, 79.96; H, 7.83; N, 7.77, trouvé: C, 79.53; H, 7.86; N, 7.73.

***N*-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*S*)-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (3d).**

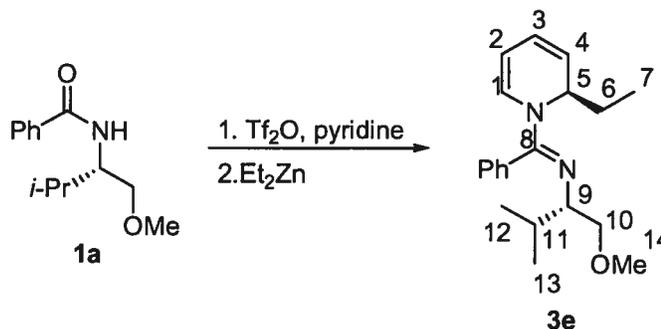


À une solution de pyridine (1.6 mL, 1.6 g, 20 mmol) et d'amide **1b** (2.0 g, 6.7 mmol) dans le dichlorométhane (34 mL) à -40 °C est ajouté le Tf_2O (1.2 mL, 2.1 g, 7.4 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à -10 °C à l'aide d'un cryostat et agité pendant 45 heures. Dans un autre ballon est ajouté le phényllithium (21.8 mL d'une solution 0.77 M dans l'éther, 16.8 mmol), qui est refroidi à $0-5$ °C à l'aide d'un bain de glace, puis le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (4.33 g, 16.8 mmol) est ajouté rapidement d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 1 heure. Le sel de pyridinium est refroidi à -20 °C et le bromure de phénylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une

préperiode de 15 minutes à l'aide d'une canule. Le mélange est agité pendant 2.25 heures à -20 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (3.9 g)²⁹⁰ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-2% EtOAc/hexane) pour donner **3d** (2.45 g, 84%) en tant qu'huile jaune: R_f 0.47 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -633 (*c* 1.29, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 6.2, Hz, 2H, H_{ar}), 7.45-7.24 (m, 9H, H_{ar}), 7.20-7.12 (m, 4H, H_{ar}), 6.53 (br s, 1H, H-5), 6.16 (br s, 1H, H-1), 6.03 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H, H-3), 5.70 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H, H-4), 4.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-2), 4.18 (s, 2H, H-14), 3.48 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H, H-10_b), 3.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10_a), 3.06 (dt, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 1H, H-9), 1.76 (hd, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 1H, H-11), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-12), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-13); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.0 (C, C-7), 144.5 (C, C-6), 139.1 (C, C-15), 133.0 (C, C-8), 129.9 (CH, C-1), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 128.2 (2CH, C_{ar}), 127.7 (2CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C_{ar}), 127.0 (3CH, C_{ar}), 121.2 (CH, C-3), 121.1 (CH, C-4), 100.2 (CH, C-2), 73.7 (CH₂, C-10), 73.2 (CH₂, C-14), 64.0 (CH, C-9), 56.1 (CH, C-5), 30.8 (CH, C-11), 20.3 (CH₃, C-12), 17.9 (CH₃, C-13); FTIR (film) 3029, 2956, 1629, 1599, 1571, 1333, 1106, 697 cm⁻¹; HRMS (ES) calc. pour C₃₀H₃₃N₂O (M + H)⁺: 437.2593, trouvé 437.2580.

²⁹⁰ Le ratio régiomérique (**3d** : 4-phényl-1,4-dihydropyridine) est de >98:2 par analyse du produit brut par RMN ¹H. Le rapport diastéréomérique (**3d** : diastéréoisomère au carbone 5) est de 98 :2.

N-[(1*E*)-[(2*R*)-2-Éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**3e**).

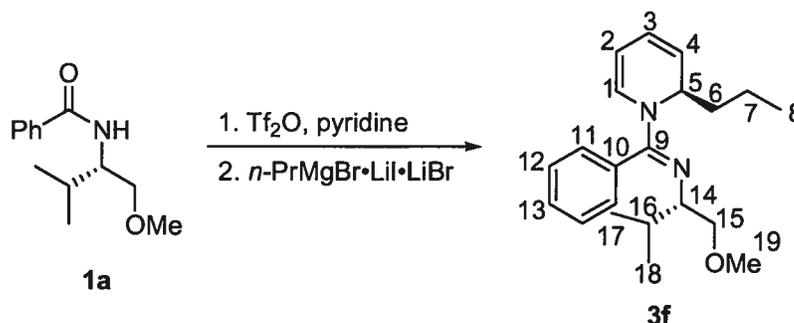


À une solution de pyridine (2.4 mL, 2.4 g, 30 mmol) et d'amide **1a** (2.2 g, 10 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) à -40 °C est ajouté le Tf₂O (1.9 mL, 3.1 g, 11 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 4 heures. Le sel de pyridinium est ensuite refroidi à -25 °C et le diéthylzinc (2.6 mL, 3.1 g, 25 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une période de 20 minutes à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 20 heures à -25 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (3.1 g)²⁹¹ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexane) pour donner **3e** (2.74 g, 88%) en tant qu'huile jaune: R_f 0.50 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -838 (c 1.00, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.27 (m, 4H, H_{ar}), 7.10-7.08 (m, 1H, H_{ar}), 5.93-5.89 (br s, 1H, H-1), 5.91 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H, H-3), 5.52 (ddt, *J* = 9.4, 5.8, 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.28 (br s, 1H, H-5), 4.83-4.80 (m, 1H, H-2), 3.46 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H, H-10_b), 3.29 (dd, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H, H-10_a), 3.26 (s, 3H, H-14), 2.95 (dt, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 1H, H-9), 1.81-1.56 (m, 3H, H-6 et H-11), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-7), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-12), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-13); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C, C-8), 133.5 (C, C_{ar}), 129.7 (CH, C-1), 129.1

²⁹¹ Le ratio régiomérique (**3e** : 4-éthyl-1,4-dihydropyridine) est de >98:2 par analyse du produit brut par RMN ¹H. Le rapport diastéréomérique (**3e** : diastéréoisomère au carbone 5) est >98 :2.

(2CH, C_{ar}), 128.7 (3CH, C_{ar}), 122.2 (CH, C-3), 120.2 (CH, C-4), 101.0 (CH, C-2), 76.1 (CH₂, C-10), 63.5 (CH, C-9), 59.1 (CH, C-14), 53.2 (CH, C-5), 30.9 (CH, C-11), 26.3 (CH₂, C-6), 20.2 (CH₃, C-12), 17.7 (CH₃, C-13), 9.1 (CH₃, C-7); FTIR (film) 3043, 2960, 2873, 1628, 1599, 1563, 1492, 1460, 1445, 1391, 1335, 1266, 1114, 974, 955 cm⁻¹; HRMS (MAB) calc. pour C₂₀H₂₈N₂O [M]⁺: 312.2202, trouvé 312.2202.

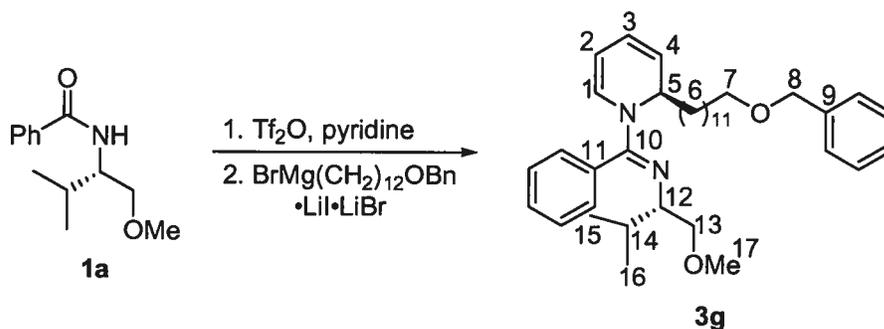
***N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (3f).**



À une solution de pyridine (0.600 mL, 588 mg, 7.50 mmol) et d'amide **1a** (552 mg, 2.50 mmol) dans le dichlorométhane (12.5 mL) à -40 °C est ajouté le Tf₂O (0.500 mL, 840 mg, 3.0 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Dans un autre ballon, le 1-iodopropane (0.63 mL, 1.1 g, 6.5 mmol) est dilué dans l'éther (13 mL) à -78 °C. Dans un troisième ballon est ajouté le *t*-butyllithium (7.1 mL d'une solution 1.82 M dans le pentane, 13 mmol), qui est refroidi à -78°C. La solution d'iodopropane est transférée goutte à goutte par canule sur la solution de *t*-butyllithium à -78 °C. La solution trouble est agitée 30 minutes à -78 °C puis est réchauffée à la température ambiante pendant 15 minutes. Cette solution trouble est refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace puis le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (1.68 g, 6.5 mmol) est ajouté rapidement d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité 15 minutes, puis refroidi à -78 °C. Le sel de pyridinium est refroidi à -78 °C et le bromure de propylmagnésium fraîchement préparé, à -78 °C, est ajouté goutte à goutte sur une période de 30 minutes à l'aide d'une canule. Le mélange est agité pendant 8 heures à -78 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont

séparées et la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentré sous pression réduite.²⁹² Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexane) pour donner **3f** (589 mg, 72%) en tant qu'huile orange: R_f 0.42 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -832$ (c 1.79, C_6H_6); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.45-7.35 (m, 3H, H-12 et H-13), 7.26 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-11), 7.09 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-11), 5.90 (dd + br s, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H, H-1 et H-3), 5.53 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H, H-4), 5.36 (br s, 1H, H-5), 4.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 3.47 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, H-15_b), 3.30 (dd, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H, H-15_a), 3.28 (s, 3H, H-19), 2.96 (dt, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H, H-14), 1.79-1.50 (m, 3H, H-6 et H-16), 1.49-1.35 (m, 2H, H-7), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-17), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-18); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 157.2 (C, C-9), 133.4 (C, C-10), 129.6 (CH, C-1), 129.1 (2CH, C-11), 128.7 (2CH, C-12), 128.6 (CH, C-13), 122.0 (CH, C-3), 120.7 (CH, C-4), 101.1 (CH, C-2), 76.2 (CH_2 , C-15), 63.5 (CH, C-14), 59.2 (CH_3 , C-19), 51.5 (CH, C-5), 35.4 (CH_2 , C-6), 30.9 (CH, C-16), 20.3 (CH_3 , C-17), 17.9 (CH_2 , C-7), 17.7 (CH_3 , C-18), 14.6 (CH_3 , C-8); FTIR (film) 3043, 1627, 1599, 1564, 1334, 1274, 1256, 1113 cm^{-1} . HRMS (MAB) calc. pour $C_{21}H_{30}N_2O$ (M)⁺: 326.2358, trouvé 326.2368.

N-[(1*E*)-[(2*R*)-2-[12-(Benzyloxy)dodécyl]pyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**3g**).



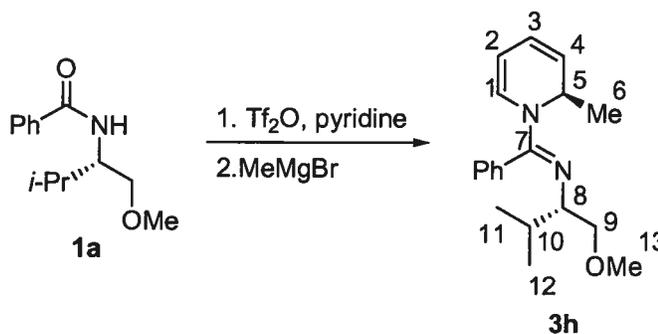
²⁹² Le ratio régiomérique (**3f** : 4-propyl-1,4-dihydropyridine) est de 92:8 par analyse du mélange brut par RMN 1H . Le rapport diastéréomérique (**3f** : diastéréoisomère au carbone 5) est >98 :2.

À une solution de pyridine (0.24 mL, 0.24 g, 3.0 mmol) et d'amide **1a** (221 mg, 1.00 mmol) dans le dichlorométhane (5.0 mL) à -40 °C est ajouté le Tf₂O (0.20 mL, 0.34 g, 1.2 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Dans un autre ballon, le 12-benzyloxy-1-iodododécane (**10**) (1.04 g, 2.60 mmol) est dilué dans l'éther (5.0 mL) et transféré dans une seringue. Dans un troisième ballon est ajouté le *t*-butyllithium (3.1 mL d'une solution 1.6 M dans le pentane, 5.0 mmol), qui est refroidi à -78°C. La solution de 12-benzyloxy-1-iodododécane est ajoutée goutte à goutte par canule sur la solution de *t*-butyllithium à -78 °C sur une période de 10 minutes puis le mélange est agité 30 minutes à -78 °C. Le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (670 mg, 2.60 mmol) est ajouté rapidement d'une portion par le septum, la suspension est réchauffée à la température ambiante et agité 5 minutes, puis transféré dans une seringue. Le sel de pyridinium est refroidi à -78 °C et le bromure de 12-benzyloxydodécylmagnésium (**9**) (contenant 1 équivalent de bromure de lithium et 2 équivalents d'iodure de lithium) fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 45 minutes à l'aide d'une pompe seringue. Le mélange est agité pendant 12 heures à -78 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (20 mL). Le mélange est réchauffé à la température ambiante, est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite.²⁹³ Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexane) pour donner **3g** (559 mg, 80%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.29 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -462 (c 6.70, C₆H₆); RMN ¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz) δ 7.50-7.40 (m, 4H, H_{ar}), 7.37 -7.30 (m, 4H, H_{ar}), 7.28-7.24 (m, 1H, H_{ar}), 7.10 (br d, *J* = 6.0, Hz, 1H, H_{ar}), 5.89 (br s et dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 2H, H-1 et H-3), 5.56 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H, H-4), 5.40 (br s, 1H, H-5), 4.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-2), 4.49 (s, 2H, H-8), 3.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-7), 3.45 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H, H-13_b), 3.32

²⁹³ Le ratio régiomérique (**3g**:4-(12-benzyloxydodécyl)-1,4-dihydropyridine) est de 88:12 par analyse du mélange brut par RMN ¹H. Le rapport diastéréomérique (**3g** : diastéréoisomère au carbone 5) est >98 :2.

(dd, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 1H, H-13_a), 3.24 (s, 3H, H-17), 3.00 (dt, $J = 7.2, 4.9$ Hz, 1H, H-12), 1.80-1.55 (m, 5H, H-6 et H-17), 1.50-1.25 (m, 18H, H-6), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-15), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 75 MHz) δ 158.1 (C, C-10), 140.1 (C, C-9), 134.1 (C, C-11), 129.9 (2CH, C-1 et C_{ar}), 129.6 (CH, C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.2 (2CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 122.8 (CH, C-3), 121.0 (CH, C-4), 102.1 (CH, C-2), 76.5 (CH₂, C-13), 73.2 (CH₂, C-8), 71.0 (CH₂, C-7), 64.2 (CH, C-12), 59.1 (CH₃, C-17), 52.4 (CH, C-5), 33.5 (CH₂, C-6), 31.5 (CH, C-17), 30.6 (CH₂, C-6), 30.5 (CH₂, C-6), 30.4 (5CH₂, C-6), 30.3 (CH₂, C-6), 27.1 (CH₂, C-6), 25.2 (CH₂, C-6), 20.5 (CH₃, C-15), 17.9 (CH₃, C-16); FTIR (film) 3040, 1634, 1600, 1568, 1455, 1336, 1267, 1114, 700 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calc. pour $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 559.4264, trouvé 559.4261.

***N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]amine (3h).**

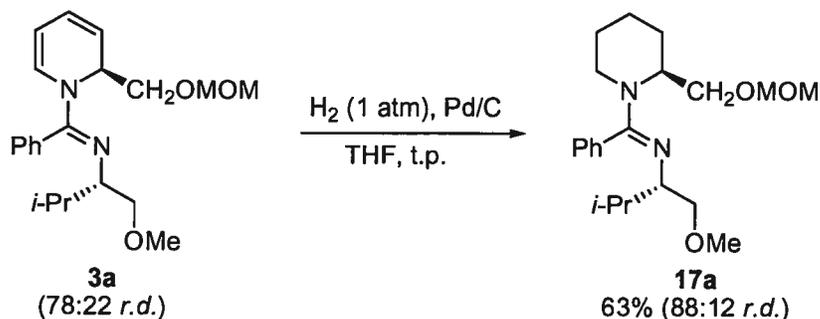


À une solution de pyridine (2.4 mL, 2.4 g, 30 mmol) et d'amide **1a** (2.2 g, 10 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) à -40 °C est ajouté le Tf_2O (1.9 mL, 3.1 g, 11 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 4 heures. Le sel de pyridinium est ensuite refroidi à -78 °C et le bromure de méthylmagnésium (8.3 mL d'une solution 3.0 M dans l'éther, 25 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une période de 40 minutes à l'aide d'une pompe seringue. Le mélange est agité pendant 20 heures à -78 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentré sous

pression réduite. Le résidu huileux (3.0 g)²⁹⁴ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexane) pour donner **3h** (2.5 g, 83%) en tant qu'huile jaune: R_f 0.40 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -759$ (c 1.01, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 4H, H_{ar}), 7.12-7.08 (br s, 1H, H_{ar}), 5.90 (br s, 1H, H-1), 5.87 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 5.46 (ddt, $J = 9.3, 5.9, 1.2$ Hz, 1H, H-4), 5.35 (br s, 1H, H-5), 4.86-4.82 (m, 1H, H-2), 3.48 (dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H, H-9_b), 3.33 (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H, H-9_a), 3.29 (s, 3H, H-13), 2.96 (dt, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H, H-8), 1.69-1.62 (m, 1H, H-10), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-6), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-11), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-12); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0 (C, C-7), 133.4 (C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C-1 et C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 121.9 (CH, C-3), 121.4 (CH, C-4), 100.8 (CH, C-2), 76.2 (CH_2 , C-9), 63.8 (CH, C-8), 59.2 (CH_3 , C-13), 48.4 (CH, C-5), 31.0 (CH, C-10), 20.2 (CH_3 , C-11), 17.9 (2 CH_3 , C-12 et C-6); FTIR (film) 3043, 2961, 2888, 1627, 1599, 1567, 1492, 1445, 1388, 1334, 1268, 1114, 1013, 921 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 298.2045, trouvé 298.2039.

Synthèse de l'acide pipécolique

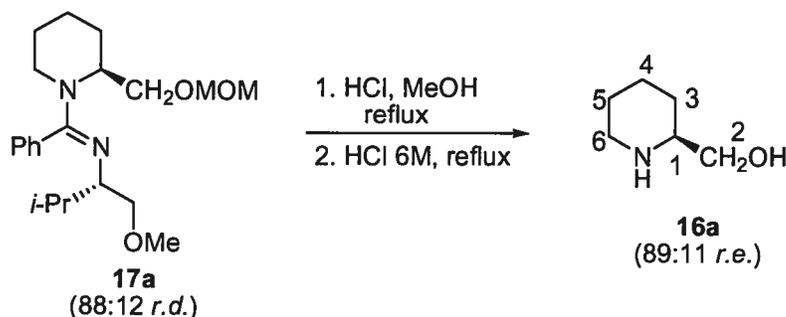
N-[(1*E*)-{(2*S*)-2-[(Méthoxyméthoxy)méthyl]pipéridin-1-yl}(phényl)méthylène]-
N-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (17a).



²⁹⁴ Le ratio régiomérique (**3h** : 4-méthyl-1,4-dihydropyridine) est de >98:2 par analyse du produit brut par RMN ^1H . Le rapport diastéréomérique (**3h** : diastéréoisomère au carbone 5) est 95:5.

À une solution de 1,2-dihydropyridine **3a** (68 mg, 0.19 mmol) dans le THF (2.3 mL) est ajouté le Pd/C (103 mg de Pd 10%/C, 0.097 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)) puis est agité pendant 18 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **17a** (43 mg, 63%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.47 (10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -71 (*c* 2.2, CHCl₃); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.35-7.28 (m, 3H, H_{ar}), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ar}), 4.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-7), 4.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-7), 4.12 (br s, 1H, H-1), 3.76 (dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H, H-6), 3.70-3.58 (m et dd, *J* = 9.2, 8.7 Hz, 2H, H-5_a et H-6), 3.37-3.33 (m, 1H, H-11_b), 3.34 (s, 3H, H-8), 3.19 (s, 3H, H-15), 3.16 (dd, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H, H-11_a), 2.84 (dt, *J* = 6.7, 5.3 Hz, 1H, H-10), 2.72 (td, *J* = 12.8, 3.0 Hz, 1H, H-5_b), 1.75-1.35 (m, 7H, H-2, H-3, H-4 et H-12), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-13), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-14); RMN ¹³C (C₆D₆, 100 MHz) δ 160.8 (C, C-9), 135.2 (C, C_{ar}), 128.4 (2CH, C_{ar}), 128.0 (2CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 96.2 (CH₂, C-7), 76.3 (CH₂, C-11), 64.4 (CH₂, C-6), 62.8 (CH, C-10), 58.8 (CH₃, C-15), 55.1 (CH₃, C-8), 50.5 (CH, C-1), 41.6 (CH₂, C-5), 30.7 (CH, C-12), 25.6 (CH₂, C-2), 25.4 (CH₂, C-4), 20.1 (CH₃, C-13), 20.0 (CH₂, C-3), 17.8 (CH₃, C-14); FTIR (film) 1616, 1597, 1113, 1046 cm⁻¹; HRMS (MAB) calc. pour C₂₁H₃₄N₂O₃ (M)⁺: 362.2569, trouvé 362.2561.

(2*S*)-Pipéridin-2-ylméthanol(**16a**).



À une solution de la pipéridine **17a** (43 mg, 0.12 mmol) dans le méthanol (2.4 mL) est ajouté du HCl concentré (6 gouttes). Un réfrigérant est installé et le mélange

est chauffé à reflux pendant 13 heures. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite, le résidu est solubilisé par l'ajout d'une solution de carbonate de potassium (1.0 M, 5 mL) et est transféré dans une ampoule à décanter. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (4X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu (28 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (25-100% EtOAc/hexane contenant 0.5% NEt₃, suivi de 10% MeOH/EtOAc). Les fractions contenant l'intermédiaire **21** (amine libre, R_f 0.52 (10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂)) sont rassemblées et concentrées sous pression réduite.²⁹⁵ Le résidu huileux (23 mg) obtenu est ensuite dissous avec une solution aqueuse de HCl (2.0 mL d'une solution 6 M), un réfrigérant est installé et la solution est chauffée à reflux pendant 4 heures. La solution est refroidie à la température ambiante (un précipité d'acide benzoïque est formé) et transférée dans une ampoule à décanter. La verrerie est rincée avec une solution aqueuse de HCl (2.0 mL d'une solution 1.2 M) et la phase aqueuse est lavée au dichlorométhane (4X2 mL). La phase aqueuse est ensuite concentrée, le résidu obtenu est dissous avec une solution aqueuse de NaOH (2 mL d'une solution 2 M) et la solution est transférée dans une ampoule à décanter. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (5X3 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner **16a** (7.2 mg, 63%) en tant que solide beige: P_f 66-68 °C, lit.²⁹⁶ 68-70 °C; R_f 0.08 (10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = 12 (c 0.55, EtOH), lit.^{297a} 15.9 (c 2.50, EtOH), lit. (énantiomère de **16a**)^{297b} -13.5 (c 2.38, EtOH); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.70 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H, H-2), 3.27 (dd, *J* = 10.8, 8.1 Hz, 1H, H-2), 3.20 (br s, 2H,

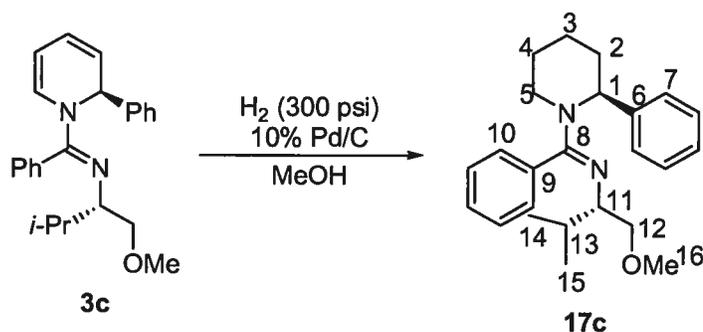
²⁹⁵ Le benzoate de l'intermédiaire **21** (amine libre) obtenu dans le mélange brut migre partiellement à sur l'amine (formation du benzamide) après concentration du produit purifié (le ratio ester benzoïque:benzamide est de 3:1 par RMN ¹H). Cette migration *O*-Bz vers *N*-Bz a été décrite pour cet intermédiaire, voir: Taguchi, T.; Kasuga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 241.

²⁹⁶ Aldrich Catalogue Handbook of Fine Chemicals, Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, É.-U.

²⁹⁷ (a) Segat-Dioury, F.; Lingibé, O.; Graffe, B.; Sacquet, M.-C.; Lhomme, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 233. (b) Kawaguchi, M.; Hayashi, O.; Sakai, N.; Hamada, M.; Yamamoto, Y.; Oda, J. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 3107.

O-H et N-H), 3.07 (br d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-6_b), 2.67-2.55 (m, 2H, H-1 et H-6_a) 1,83-1.74 (m, 1H, H-4_b), 1.65-1.57 (m, 1H, H-3_a), 1.57-1.49 (m, 1H, H-5_a), 1.48-1.27 (m, 2H, H-3_b et H-5_b), 1.11 (qd, 12.0, 7.9 Hz, 1H, H-4_a). La pureté optique de **16a** est de 77% *e.e.* par comparaison de la rotation optique obtenue et celle de la réf. 297a. La pureté énantiomérique de **16a** est 78% *e.e.* (89:11 *r.e.*) par analyse GC (échantillon (1 mg) dans le dichlorométhane (1 mL) traité avec le TFAA (10 μ L); colonne Chiraldex G-TA; 25 psi (H₂); split 1/100; 80 °C pendant 1 minute, gradient 2 °C/minute jusqu'à 120 °C, maintenu 10 minutes): (-)-**16a** T_r, 12.0 min, (+)-**16a** T_r, 13.0 min.

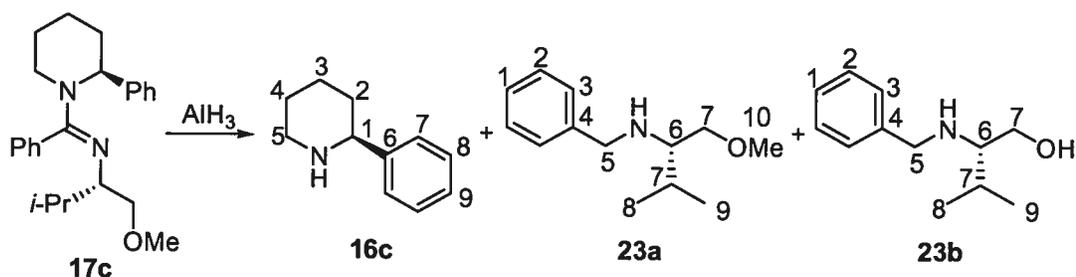
***N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*S*)-2-phénylpipéridin-1-yl]méthylène}amine (17c).**



À une solution de la 1,2-dihydropyridine **3c** (240 mg, 0.667 mmol) dans le méthanol (3.3 mL), dans une petite bombe à hydrogénation Parr, est ajouté le Pd/C (23 mg de Pd 10%/C, 0.022 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (250 psi suivi d'une dépressurisation à pression ambiante) puis agité pendant 50 heures sous atmosphère d'hydrogène (250 psi). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane (50 mL) et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (25-50% EtOAc/hexane contenant 0.5% NEt₃) pour donner **17c** (194 mg, 80%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.40 (5:10:85 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -124 (*c* 1.07, CHCl₃); RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-7), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-10), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 5.54 (br s, 1H, H-1), 3.82 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-5_a), 3.44 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H, H-12_b), 3.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-12_a), 3.18 (dt, $J = 7.8, 5.1$ Hz, 1H, H-11), 3.13 (s, 3H, H-16), 2.84 (dt, $J = 14.6, 2.7$ Hz, 1H, H-5_b), 2.02 (dq, $J = 13.7,$

2.0 Hz, 1H, H-2_b), 1.96-1.74 (m, 2H, H-2_a et H-13), 1.54-1.32 (m, 3H, H-3_a, H-3_b et H-4_b), 1.13-1.09 (m et d, $J = 6.7$ Hz, 4H, H-4_a et H-14), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-15); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 161.6 (C, C-8), 142.5 (C, C-6), 136.1 (C, C-9), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.8 (2CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 77.2 (CH₂, C-12), 64.0 (CH, C-11), 59.2 (CH₃, C-16), 54.3 (CH, C-1), 42.3 (CH₂, C-5), 31.8 (CH, C-11), 28.5 (CH₂, C-2), 26.3 (CH₂, C-4), 21.0 (CH₃, C-14), 20.9 (CH₂, C-3), 18.7 (CH₃, C-15); FTIR (film) 3059, 1615, 1596, 1494, 1446, 1273, 1127, 1113, 701 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (M)⁺: 364.2515, trouvé 364.2523; Anal. calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: C, 79.08; H, 8.85; N, 7.68, trouvé C, 79.13; H, 8.90; N, 7.58.

(S)-2-Phénylpipéridine (16c).



À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (169 mg, 4.45 mmol) dans l'éther (5.4 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (4.0 mL d'une solution 0.37 M dans l'éther, 1.48 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajouté lentement une solution de pipéridine **17c** (540 mg, 1.48 mmol) dans l'éther (4.4 mL), puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 2.5 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (30 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (30 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1.5 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X25 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (510 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice

(gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **16c**²⁹⁸ (196 mg, 82%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.31 (10:10:80 MeOH:AcOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -30.3 (c 0.27, MeOH), lit.^{298d} -27.0 (c 0.43, MeOH), lit.^{298a} (énantiomère de **16c**) 35.3 (MeOH), lit.^{298b} 27.6 (c 1.0, MeOH), lit.^{298c} 49.5 (c 0.202, CH₂Cl₂); RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.41 (dtd, *J* = 8.2, 1.5, 0.5 Hz, 2H, H-7), 7.22 (tdd, *J* = 7.1, 2.7, 1.0 Hz, 2H, H-8), 7.13 (tt, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H, H-9), 3.37 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.92 (dddd, *J* = 11.2, 4.0, 2.4, 1.8 Hz, 1H, H-5_a), 2.47 (td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H, H-5_b), 1.72-1.62 (m, 2H, H-2_a, H-4_a), 1.58-1.38 (m, 3H, H-2_b, H-3_b et H-4_b), 1.29 (tt, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 2H, H-3_a et N-H); LRMS (APCI) calc. pour C₁₁H₁₆N (M+H)⁺: 162.1, trouvé 162.2.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine²⁹⁹ (**23a**) (ou *N*-benzyl-*O*-méthylvalinol) (214 mg, 70%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.51 (10:90 MeOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -7.9 (c 2.0, MeOH), lit.^{299a} -5.9 (c 1.0, MeOH); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34-7.24 (m, 4H, H-2 et H-3), 7.19 (tt, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H, H-1), 3.76 (s, 2H, H-5), 3.41 (dd, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 1H, H-7_b), 3.28 (dd, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H, H-7_a), 3.28 (s, 3H, H-10), 2.54 (ddd, *J* = 6.9, 4.9, 4.2 Hz, 1H, H-6), 1.85 (hd, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H, H-7), 1.58 (s, 1H, N-H), 0.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-8), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-9); LRMS (APCI) calc. pour C₁₃H₂₂NO (M+H)⁺: 208.2, trouvé 208.3.

Du même mélange réactionnel a été isolée la (2*S*)-2-(benzylamino)-3-méthylbutan-1-ol³⁰⁰ (**23b**) (ou *N*-benzylvalinol) (7 mg, 8%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.29 (10:90 MeOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -29 (c 0.45, MeOH); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42-7.26 (m, 5H, H_{ar}), 3.91 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-1), 3.83 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-1), 3.68 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H, H-3_b), 3.46 (dd, *J* = 11.0, 7.1

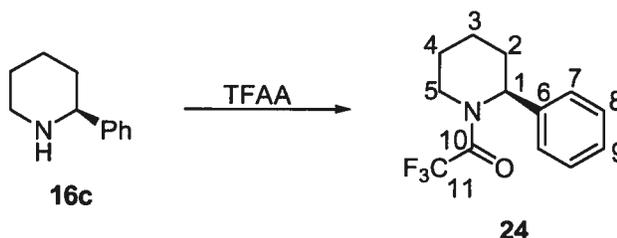
²⁹⁸ (a) Vetuschi, C.; Ottolino, A.; Tortorella, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 935. (b) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749. (c) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952. (d) Poerwono, H.; Higashiyama, K.; Yamauchi, T.; Takahashi, H. *Heterocycles* **1997**, *46*, 385.

²⁹⁹ (a) Ando, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4969. (b) Yanada, R.; Negoro, N.; Okaniwa, M.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yanada, K.; Fujita, T. *Synlett* **1999**, 537.

³⁰⁰ Hitchcock, S. R.; Nora, G. P.; Hedberg, C.; Casper, D. M.; Buchanan, L. S.; Squire, M. D.; West, D. X. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8799.

Hz, 1H, H-3_a), 3.05 (br s, 2H, O-H et N-H), 2.53 (td, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 1H, H-2), 1.92 (o, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-4), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-5), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6). LRMS (APCI) calc. pour C₁₃H₂₀NO (M+H)⁺: 194.2, trouvé 194.2.

(2*S*)-2-Phényl-1-(trifluoroacétyl)pipéridine (24).



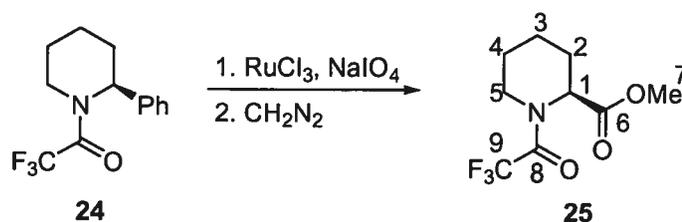
À une solution de (S)-2-phénylpipéridine (**16c**) (190 mg, 1.19 mmol) dans l'éther (5.5 mL), refroidie à -20 °C, est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (0.34 mL, 0.50 g, 2.4 mmol) et la solution est agitée pendant 30 minutes.³⁰¹ Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 2 heures et concentré sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (331 mg) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-25% EtOAc/hexane) pour donner **24** (296 mg, 96%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.62 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -130$ (c 3.26, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 69:31, * pour le rotamère minoritaire) δ 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H + 2H*, H-8), 7.32-7.20 (m, 3H + 3H*, H-7 et H-9), 5.90 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-1), 5.32 (br s, 1H*, H-1), 4.45 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H*, H-5_a), 3.84 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-5_a), 3.10 (dt, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1H, H-5_b), 2.77 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H*, H-5_b), 2.56 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H*, H-2_b), 2.49 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-2_b), 2.02-1.90 (m, 1H et 1H*, H-2_a), 1.77-1.55 (m, 4H et 4H*, H-3_a, H-3_b, H-4_a, et H-4_b); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 69:31, * pour le rotamère minoritaire)³⁰² δ 156.7 (q, $J = 35.3$ Hz, 1C et 1C*, C-10), 137.4, (C, C-6), 137.2 (C*, C-6), 129.2 (2CH*, C-7), 129.1 (2CH, C-7), 127.5 (CH*, C-9), 127.3 (CH, C-9), 126.6 (2CH, C-8), 126.4 (2CH*, C-8), 117.0 (q, $J = 286$ Hz, 1C et 1C*, C-11), 55.9 (CH*, C-1), 52.9 (CH, C-1), 42.4 (CH₂, C-5), 39.9 (CH₂*, C-

³⁰¹ Selon une procédure connue de trifluoroacétylation : Voir la réf. 136.

³⁰² Constantes de couplage ¹³C - ¹⁹F, nombre de spin = 1/2 chacun.

5), 28.5 (CH₂*, C-2), 27.0 (CH₂*, C-2), 26.3 (CH₂, C-3), 25.5 (CH₂*, C-3), 19.4 (CH₂, C-4), 19.3 (CH₂*, C-4); FTIR (film) 3063, 1689, 1456, 1213, 1140, 1004 cm⁻¹; HRMS (MAB) calc. pour C₁₃H₁₄F₃NO (M)⁺: 257.1027, trouvé 257.1025. Anal. calc. pour C₁₃H₁₄F₃NO : C, 60.70; H, 5.49; N, 5.44, trouvé C, 60.55; H, 5.51; N, 5.24. La pureté énantiomérique de **24** est 98.5% *e.e.* par analyse SFC (colonne Whelk-01; 2% MeOH, 2 mL/min., 40 °C, 200 Bar, analysé à 200 nm): (-)-**24** T_r, 3.5 min, (+)-**24** T_r, 4.6 min.

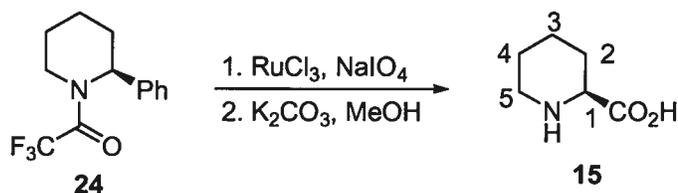
(2S)-1-(Trifluoroacétyl)pipéridine-2-carboxylate de méthyle (25).



À une solution biphasique de pipéridine **24** (135 mg, 0.517 mmol) dans le CCl₄ (2.4 mL), l'acétonitrile (2.4 mL) et l'eau (3.5 mL) est ajouté séquentiellement le periodate de sodium (1.66 g, 7.8 mmol) et l'hydrate du trichlorure de ruthénium (6.1 mg, 0.026 mmol) sous agitation. Après 22 heures, du dichlorométhane (10 mL) est ajouté, le mélange est filtré sur celite, rincé au dichlorométhane (50 mL), séché sur sulfate de magnésium et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le mélange brut montre une conversion de 30% par RMN ¹H. Le mélange brut est resoumis aux conditions d'oxydation ci-haut pendant 48 heures supplémentaires et le mélange brut est isolé comme décrit précédemment, puis dissous dans l'éther (10 mL), traité avec du charbon activé (1 g) et filtré sur celite. À la solution obtenue est ajouté du diazométhane (2.8 mL d'une solution 0.2 M dans le dichlorométhane, 1.2 mmol), la solution jaune est agitée pendant 2 heures et est concentrée sous pression réduite. L'huile rose obtenue (96 mg) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **25** (76 mg, 62%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.36 (25% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -51.1 (c 1.1, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 79:21, * pour le rotamère minoritaire) δ 5.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-1), 4.50 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H*, H-1), 4.39 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H*, H-5_a), 3.60 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-5_a), 3.17 (s, 3H et 3H*, H-

7), 3.01 (td, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 1H, H-5_b), 2.69 (td, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H*, H-5_b), 1.95-1.85 (m, 1H et 1H*, H-2_b), 1.12-0.85 (m, 5H et 5H*, H-2_a, H-3_a, H-3_b, H-4_a et H-4_b); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 79:21, * pour le rotamère minoritaire)³⁰² δ 170.3 (C, C-6), 170.2 (C*, C-6), 157.3 (q, $J = 35.8$ Hz, 1C et 1C*, C-8), 117.7 (q, $J = 288$ Hz, 1C et 1C*, C-9), 56.5 (CH*, C-1), 53.9 (CH, C-1), 52.4 (CH₃*, C-7), 52.3 (CH₃, C-7), 43.9 (q, $J = 3.7$ Hz, 1CH₂, C-5), 41.5 (CH₂*, C-5), 27.4 (CH₂*, C-2), 26.5 (CH₂, C-2), 25.1 (CH₂, C-4), 24.5 (CH₂*, C-4), 21.0 (CH₂, C-3), 20.5 (CH₂*, C-3); FTIR (film) 2955, 1746, 1694, 1450, 1210, 1141, 1015 cm^{-1} ; HRMS (ES) calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 240.0842, trouvé 240.0841. La pureté énantiomérique de **25** est 98.5% *e.e.* par analyse GC (colonne Chiraldex G-TA; 25 psi (H_2); split 1/100; 80 °C pendant 1 minute, gradient 2 °C/minute jusqu'à 120 °C, maintenu 10 minutes): (-)-**25** T_r, 12.1 min, (+)-**25** T_r, 13.4 min.

Acide (2S)-pipéridine-2-carboxylique (15).

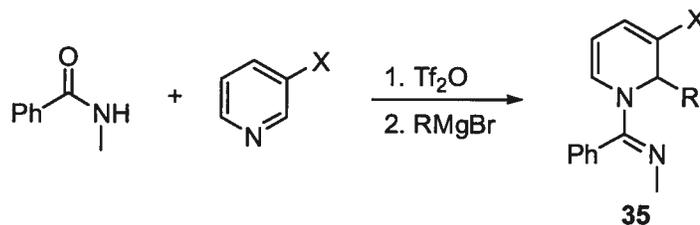


À une solution biphasique de pipéridine **24** (110 mg, 0.428 mmol) dans le CCl_4 (2.0 mL), l'acétonitrile (2.0 mL) et l'eau (3.0 mL) est ajouté séquentiellement le periodate de sodium (1.42 g, 6.6 mmol) et l'hydrate du trichlorure de ruthénium (5.0 mg, 0.021 mmol) sous agitation. Après 42 heures, du dichlorométhane (10 mL) est ajouté, le mélange est filtré sur celite, rincé au dichlorométhane (50 mL), séché sur sulfate de magnésium et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le mélange brut montre une conversion de 96% par analyse du RMN ^1H . Le mélange brut est resoumis aux conditions d'oxydation ci-haut, en utilisant 20% des quantités d'oxydants (soit 248 mg, 1.3 mmol de NaIO_4 et 1.1 mg, 0.005 mmol de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), est agité pendant 48 heures supplémentaires et le mélange brut est isolé comme décrit précédemment, puis dissous dans l'éther (10 mL), filtré sur celite et concentré sous pression réduite. L'huile noire obtenue (100 mg) est dissoute dans le méthanol (5.2 mL), du carbonate de potassium (364 mg, 2.6 mmol) est ajouté et le mélange

hétérogène est agité pendant 48 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite, dissous avec du HCl aqueux (5 mL de solution 1.2 M) et est purifié par chromatographie échangeuse d'ions (Dowex 50WX8-200, 100-200 mesh, 9.5 g, préalablement lavée avec 30 mL NH₄OH 5% (p/p), suivi de 30 mL d'eau, suivi de 30 mL HCl 1.2 M, élution avec 30 mL d'eau, 30 mL 1.5 % NH₄OH, 30 mL 3% NH₄OH et 30 mL 5% NH₄OH). Les fractions révélant à la ninhydrine sont rassemblées et concentrées sous pression réduite pour donner **15** (41 mg, 74%) en tant que solide jaune pâle. Le solide est décoloré par traitement au charbon activé (1g) au reflux dans l'eau (20 mL) pendant 15 minutes, suivi d'une filtration, pour donner **15** (40 mg, 72%) en tant que solide blanc. $P_f > 250$ °C, lit.²⁹⁶ 272 °C; $[\alpha]_D^{20} = -25.6$ (*c* 1.2, H₂O), lit.²⁹⁶ -26.4 (*c* 1.0, H₂O), lit.¹¹¹ -25.5 (*c* 1.3, H₂O), lit.¹⁰¹ -26.8 (*c* 0.5, H₂O); RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 3.52 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H, H-1), 3.35 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-5_a), 2.94 (tt, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 1H, H-5_b), 2.16 (br dq, *J* = 13.8, 2.6 Hz, 1H, H-2_a), 1.86-1.75 (m, 2H, H-3_b et H-4_a), 1.66-1.46 (m, 3H, H-2_b, H-3_a et H-4_b).

1,2-Dihydropyridines-2,3-disubstituées

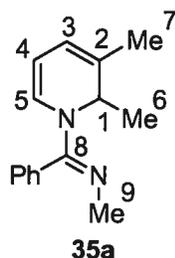
Procédure générale pour la synthèse de 1,2-dihydropyridines (35).



À une solution de *N*-méthylbenzamide (135 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (5.0 mL) est ajoutée la pyridine 3-substituée (3.0 mmol) et la solution est refroidie à -40 °C. Le Tf₂O (0.20 mL, 0.34 g, 1.2 mmol) est ajouté goutte à goutte, le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 2 heures. La solution est refroidie à -78 °C et le réactif organomagnésien (2.5 mmol, 3.0 M dans l'éther) est ajouté lentement de façon à maintenir la température interne sous -70 °C. Après complétion de la réaction, vérifié par CCM (2-3 heures), la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Le mélange est transféré

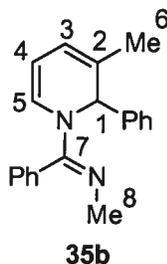
dans une ampoule à extraction à l'aide de dichlorométhane, basifié à pH >10 avec du NaOH 2 M, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3X10 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane).

***N*-[(1*E*)-(2,3-Diméthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (35a).**



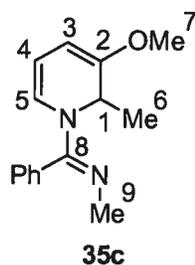
Huile jaune; R_f 0.40 (60% EtOAc/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.22 (m, 3H, H_{ar}), 7.03 (br d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.69 (br s, 1H, H-5), 5.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-3), 4.99 (br s, 1H, H-1), 4.76 (br t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-4), 2.76 (s, 3H, H-9), 1.69 (s, 3H, H-7), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-6); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C, C-8), 133.0 (C, C_{ar}), 130.8 (C, C-2), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.0 (2CH, C_{ar}), 125.2 (CH, C-5), 116.8 (CH, C-3), 102.3 (CH, C-4), 51.8 (CH, C-1), 38.3 (CH_3 , C-9), 20.6 (CH_3 , C-7), 14.5 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3037, 2969, 2927, 2869, 1628, 1583, 1493, 1445, 1424, 1406, 1348, 1297, 1270, 1167, 1085 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 226.1470, trouvé 226.1470.

***N*-[(1*E*)-(3-Méthyl-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]méthanamine (35b).**



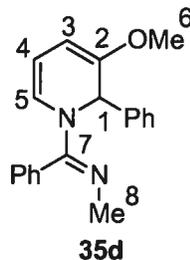
Solide beige; P_f 119-121 °C; R_f 0.43 (20% EtOAc/hexane); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.40 (m, 2H, H_{ar}), 7.39-7.29 (m, 3H, H_{ar}), 7.27-7.16 (m, 3H, H_{ar}), 6.98 (br s, 2H, H_{ar}), 6.11 (br s, 1H, H-1), 5.99 (br s, 1H, H-5), 5.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 4.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-4), 2.75 (s, 3H, H-8), 1.69 (s, 3H, H-6); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (C, C-7), 142.2 (C, C_{ar}), 133.1 (C, C_{ar}), 129.5 (C, C-2), 129.1 (2CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.2 (4CH, C_{ar}), 127.7 (2CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C-5), 117.8 (CH, C-3), 101.5 (CH, C-4), 59.6 (CH, C-1), 38.2 (CH_3 , C-8), 21.3 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 2925, 1630, 1586, 1491, 1424, 1405, 1337, 1308, 1265 cm^{-1} . HRMS (MAB) calc. pour $C_{20}H_{20}N_2$ $[M]^+$: 288.1626, trouvé 288.1632.

***N*-[(1*E*)-(3-Méthoxy-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (35c).**



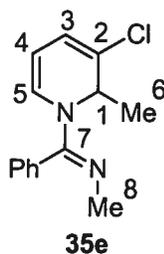
Huile jaune; R_f 0.20 (25% EtOAc/hexane); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.45-7.32 (m, 3H, H_{ar}), 7.11 (br s, 2H, H_{ar}), 5.68 (br s, 1H, H-5), 5.10 (br s, 1H, H-1), 4.91 (br m, 2H, H-3 et H-4), 3.54 (s, 3H, H-7), 2.81 (s, 3H, H-9), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-6); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8 (C, C-8), 154.4 (C, C-2), 133.1 (C, C_{ar}), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.0 (2CH, C_{ar}), 120.9 (CH, C-5), 101.9 (CH, C-4), 89.8 (CH, C-3), 54.9 (CH_3 , C-7), 50.6 (CH, C-1), 38.2 (CH_3 , C-9), 15.4 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 2932, 2866, 1628, 1589, 1445, 1419, 1403, 1346, 1293, 1269, 1224, 1174, 1090, 1039, 1006 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $C_{15}H_{18}N_2O$ $[M]^+$: 242.1419, trouvé 242.1429.

***N*-[(1*E*)-(3-Méthoxy-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (35d).**



Solide orange; P_f 78-79 °C; R_f 0.18 (25% EtOAc/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7.49-7.24 (m, 5H, H_{ar}), 7.24-7.08 (m, 3H, H_{ar}), 7.02 (br d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.19 (br s, 1H, H-1), 5.88 (br s, 1H, H-5), 5.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-3), 4.96-4.83 (m, 1H, H-4), 3.52 (s, 3H, H-6), 2.74 (s, 3H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0 (C, C-7), 152.6 (C, C-2), 141.2 (C, C_{ar}), 133.0 (C, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.2 (4CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 126.8 (2CH, C_{ar}), 122.4 (CH, C-5), 101.7 (CH, C-4), 91.2 (CH, C-3), 57.0 (CH, C-1), 55.2 (CH_3 , C-6), 38.2 (CH_3 , C-8); FTIR (film) 3060, 3029, 2933, 2865, 1631, 1590, 1492, 1403, 1335, 1260, 1025, 1010 cm^{-1} . HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 304.1576, trouvé 304.1575.

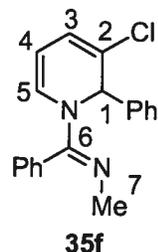
***N*-[(1*E*)-(3-Chloro-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (35e).**



Huile jaune; R_f 0.41 (10% EtOAc/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-3), 5.89 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 5.35 (br m, 1H, H-1), 4.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-4), 2.87 (s, 3H, H-8), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-6); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158.5 (C, C-7), 132.4 (C, C_{ar}), 129.22 (CH, C_{ar}), 129.17 (2CH, C_{ar}), 128.1 (2CH, C_{ar}), 126.7

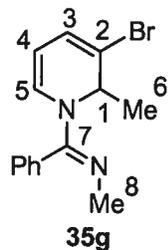
(CH, C-5), 124.7 (C, C-2), 119.5 (CH, C-3) 100.8 (CH, C-4), 53.9 (CH, C-1), 38.4 (CH₃, C-8), 14.8 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3060, 2973, 2926, 2867, 1629, 1600, 1563, 1492, 1445, 1422, 1404, 1338, 1288, 1255, 1150, 1072 cm⁻¹. HRMS (MAB) calc. pour C₁₄H₁₅ClN₂ [M]⁺: 246.0924, trouvé 246.0924.

***N*-[(1*E*)-(3-Chloro-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (35f).**



Solide orange pâle; P_f 74-76 °C; R_f 0.42 (10% EtOAc/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.52-7.42 (m, 3H, H_{ar}), 7.41-7.29 (m, 3H, H_{ar}), 7.11 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{ar}), 6.54 (br s, 1H, H-1), 6.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 6.18 (br s, 1H, H-5), 4.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-4), 2.88 (s, 3H, H-7); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C, C-6), 140.4 (C, C_{ar}), 132.3 (C, C_{ar}), 129.24 (CH, C_{ar}), 129.19 (2CH, C_{ar}), 128.4 (2CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C-5), 128.0 (3CH, C_{ar}), 127.6 (2CH, C_{ar}), 123.3 (C, C-2), 120.6 (CH, C-3), 100.3 (CH, C-4), 60.2 (CH, C-1), 38.2 (CH₃, C-7); FTIR (film) 3059, 2919, 2866, 1629, 1599, 1567, 1491, 1374, 1327, 1290, 1245, 1177, 1073 cm⁻¹. HRMS (MAB) calc. pour C₁₉H₁₇ClN₂ [M]⁺: 308.1080, trouvé 308.1079.

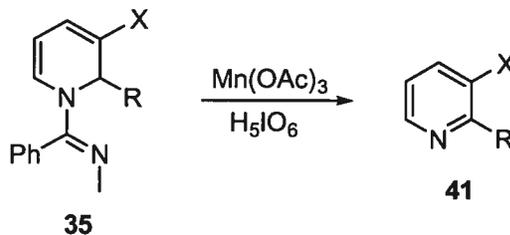
***N*-[(1*E*)-(3-Bromo-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (35g).**



Huile jaune; R_f 0.39 (10% EtOAc/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 3H, H_{ar}), 7.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.08 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-3), 5.86 (br s, 1H, H-5), 5.35 (br s, 1H, H-1), 4.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-4), 2.78 (s, 3H, H-8), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-6); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (C, C-7), 132.0 (C, C_{ar}), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.9 (2CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 126.9 (CH, C-5), 123.5 (CH, C-3), 113.5 (C, C-2), 101.1 (CH, C-4), 55.0 (CH, C-1), 38.2 (CH_3 , C-8), 14.5 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3051, 2975, 2926, 2868, 1628, 1600, 1562, 1492, 1445, 1422, 1406, 1339, 1288, 1256 cm^{-1} . HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ $[\text{M}]^+$: 290.0419, trouvé 290.0426. Le spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) à 55 °C résous le singulet large à 5.86 ppm en doublet ($J = 7.3$ Hz), résous le singulet large à 5.35 ppm en quadruplet ($J = 6.3$ Hz) et le triplet à 4.75 ppm en doublet de doublet ($J = 7.4, 6.0$ Hz).

Pyridines-2,3-disubstituées

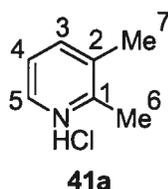
Procédure générale d'oxydation des 1,2-dihydropyridines-2,3-disubstituées avec $\text{Mn}(\text{OAc})_3/\text{H}_5\text{IO}_6$.



À une solution de dihydropyridine **35** (0.4 mmol) dans l'acide acétique (1 mL) est ajouté le $\text{Mn}(\text{OAc})_3(\text{H}_2\text{O})_2$ (0.2 mmol, 54 mg) et la suspension est chauffée à 60 °C pendant 2 heures. À la solution obtenue est ajouté l'acide periodique (0.2 mmol, 46 mg) solubilisé dans un mélange d'acide acétique et d'eau (2:1, 0.3 mL) et le mélange est chauffé à 80 °C jusqu'à complétion de la réaction, vérifiée par CCM (environ 1 heure). La solution est refroidie à la température ambiante et du HCl (2 mL d'une solution 1.0 M dans l'éther) est ajouté. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite, le résidu est dissous dans le dichlorométhane (10 mL) et transféré

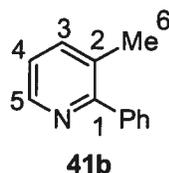
dans une ampoule à extraction. Le mélange est basifié par l'addition de NaOH 2 M (2 mL), l'ampoule vigoureusement agitée et la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (5x10 mL), la phase organique combinée est séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite avec un bain froid. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0:100 à 20:80 ether/hexane). Les fractions contenant la pyridine sont évaporées sous pression réduite avec un bain froid. Les pyridines isolées en tant que sels d'hydrochlorure sont traitées avec du HCl (2 mL d'une solution 1.0 M dans l'éther) avant la concentration sous pression réduite, sans bain froid.

2,3-Lutidine (41a).



Caractérisé en tant que sel d'hydrochlorure; solide blanc; P_f 171-173 °C; R_f 0.32 (pyridine libre; 50% EtOAc/hexane); RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 8.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-3), 7.68 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-4), 2.64 (s, 3H, H-6), 2.40 (s, 3H, H-7); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 153.0 (C, C-1), 146.9 (CH, C-5), 138.1 (C, C-2), 137.5 (CH, C-3), 124.5 (CH, C-4), 17.8 (CH_3 , C-6), 17.7 (CH_3 , C-7); FTIR (film, pyridine libre) 2953, 2922, 2852, 1588, 1462, 969 cm^{-1} . LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 108.1, trouvé 108.2.

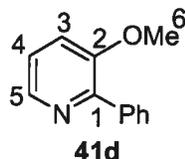
3-Méthyl-2-phénylpyridine (41b).



Huile incolore; R_f 0.44 (50% EtOAc/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 7.59 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, H-3), 7.56-7.50 (m, 2H, Ph), 7.50-7.35 (m, 3H, Ph), 7.19 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H, H-4), 2.37 (s, 3H, H-6);

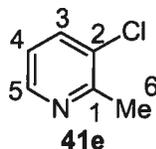
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9 (C, C-1), 147.2 (CH, C-5), 140.8 (C, Ph), 138.7 (CH, C-3), 131.0 (C, C-2), 129.1 (2CH, Ph), 128.3 (2CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 122.2 (CH, C-4), 20.2 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3052, 2957, 2928, 1580, 1564, 1451, 1436, 1423, 1118, 1020 cm^{-1} . HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 169.0891, trouvé 169.0891. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C concordent avec le produit vendu par Aldrich.

3-Méthoxy-2-phénylpyridine (41d).



Huile incolore; R_f 0.42 (50% EtOAc/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 7.86-7.77 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H, Ph), 7.41-7.27 (m, 3H, Ph), 7.20 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.14 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1H, H-4), 3.77 (s, 3H, H-6); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.7 (C, C-1), 148.4 (C, C-2), 141.5 (CH, C-5), 137.9 (C, Ph), 129.5 (2CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 123.1 (CH, C-4), 118.6 (CH, C-3), 55.6 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3052, 2938, 1578, 1464, 1441, 1425, 1269, 1196, 1128, 1070, 1018 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 185.0841, trouvé 185.0844. Le spectre RMN ^1H de **41d** et de l'isomère 5-méthoxy-2-phénylpyridine on été rapportés dans le CCl_4 , avec le TMS comme standard interne.³⁰³

3-Chloro-2-picoline (41e).

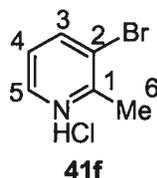


Huile incolore; R_f 0.30 (25% EtOAc/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-5), 7.63 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 7.10 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, H-4), 2.63 (s, 3H, H-6); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.4 (C, C-1),

³⁰³ Dufournet, R.; Court, J.; Bonnier, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1112.

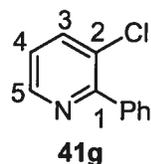
147.2 (CH, C-5), 136.7 (CH, C-3), 131.6 (C, C-2), 122.4 (CH, C-4), 22.9 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3056, 2958, 2926, 1573, 1438, 1425, 1135, 1048 cm⁻¹. LRMS (APCI) calc. pour C₆H₇ClN [M + H]⁺: 128.0, trouvé 128.1. Le spectre RMN ¹H concorde avec celui rapporté dans la littérature.³⁰⁴

3-Bromo-2-picoline (41f).



Caractérisé en tant que sel d'hydrochlorure; solide beige; P_f 133-134 °C; R_f 0.47 (pyridine libre; 50% EtOAc/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 8.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-5), 7.72 (dd, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H, H-4), 2.75 (s, 3H, H-6); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 155.4 (C, C-1), 150.9 (CH, C-5), 141.6 (CH, C-3), 127.1 (CH, C-4), 125.5 (C, C-2), 21.3 (CH₃, C-6); FTIR (film, pyridine libre) 3053, 2955, 2924, 1575, 1434, 1130, 1067 cm⁻¹; HRMS (MAB) calc. pour C₆H₆BrN [M]⁺: 170.9684, trouvé 170.9686.

3-Chloro-2-phénylpyridine (41g).



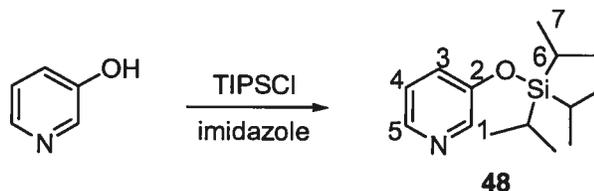
Huile incolore; R_f 0.53 (50% EtOAc/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.77-7.68 (m, 2H, Ph), 7.54-7.40 (m, 3H, Ph), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H, H-4); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 156.8 (C, C-1), 147.8 (CH, C-5), 138.4 (C, Ph), 138.2 (CH, C-3), 130.3 (C, C-2), 129.5 (2CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 123.2 (CH, C-4); FTIR (film) 3058, 1571, 1432, 1417, 1131, 1091, 1032, 1018 cm⁻¹; LRMS (EI) 189

³⁰⁴ Busby, R. E.; Iqbal, M.; Khan, M. A.; Parrick, J.; Shaw, C. J. *G J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1578.

$[M]^+$, 154 $[M-Cl]^+$. Le spectre RMN 1H de **41g** est différent de l'isomère 5-chloro-2-phénylpyridine.³⁰⁵

Synthèse du L-733,061

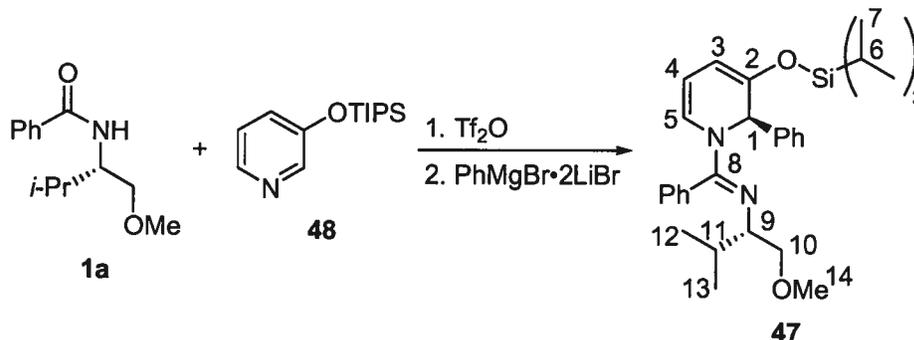
3-[(Triisopropylsilyl)oxy]pyridine (**48**).



À une solution de 3-hydroxypyridine (5.7 g, 60 mmol) et d'imidazole (8.1 g, 120 mmol) dans le DMF anhydre (60 mL) à 0-5 °C (bain de glace) est ajouté goutte à goutte le chlorure de triisopropylsilyle (11.6 mL, 10.5 g, 57 mmol). Le bain de glace est ensuite enlevé et le mélange est réchauffé à la température ambiante. Après 2 heures, la réaction est parachevée par addition d'eau (300 mL), le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et est extrait avec un mélange d'hexane et d'éther (1:1 v/v, 3X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% EtOAc/hexane) pour donner **48** (14.3 g, 95%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.21 (10% EtOAc/hexane); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.28 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H, H-1), 8.20 (dd, $J = 3.8, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 7.20-7.10 (m, 2H, H-3 et H-4), 1.26 (m, 3H, H-6), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 18H, H-7); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 152.7 (C, C-2), 142.6 (CH, C-5), 142.5 (CH, C-1), 126.6 (CH, C-3), 123.9 (CH, C-4), 17.9 (6CH₃, C-7), 12.7 (3CH, C-6); FTIR (film) 3032, 1581, 1478, 1418, 1278, 909 cm^{-1} . HRMS (EI) calc. pour $C_{14}H_{25}NOSi$ (M^+): 251.1705, trouvé 251.1701.

³⁰⁵ 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.

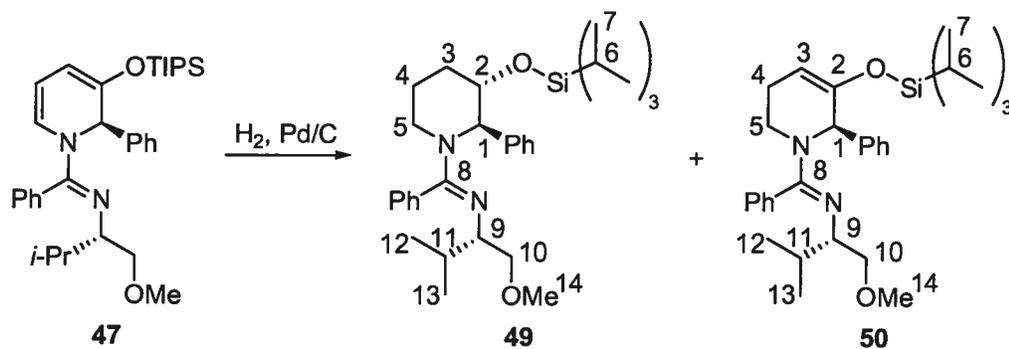
N-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*R*)-2-phényl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]pyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (47).



À une solution de pyridine **48** (750 mg, 3.0 mmol) et d'amide **1a** (221 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (5.0 mL) à -40 °C est ajouté goutte à goutte le Tf₂O (190 µL, 210 mg, 1.1 mmol). Le mélange est réchauffé à la température ambiante et est agité pendant 3 heures. Dans un autre ballon, le bromobenzène (470 mg, 3.0 mmol) est dilué dans l'éther (3.0 mL), refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, le butyllithium (1.6 mL d'une solution 1.60 M dans l'hexane, 2.5 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution est agitée pendant 15 minutes. À cette solution jaune pâle est ajouté rapidement le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (645 mg, 2.5 mmol) d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité 15 minutes, puis transféré dans une seringue. Le sel de pyridinium est refroidi à -78 °C et le bromure de phénylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 40 minutes à l'aide d'une pompe seringue. Le mélange est agité pendant 4 heures et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et extrait avec l'éther (3X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-5% EtOAc/hexane) pour donner **47** (306 mg, 57%) en tant qu'huile orange: R_f 0.32 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -371 (c 2,89, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.45-7.36 (m, 3H, H_{ar}), 7.34-7.20 (m, 4H, H_{ar}), 7.11 (br d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.42 (br s, 1H, H-5), 5.80 (br s, 1H, H-1), 5.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 3.42 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H, H-10_b), 3.11 (s, 3H, H-14), 3.10-3.00 (m, 2H, H-9

et H-10_a), 1.72 (hd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 1H, H-11), 1.30-1.20 (m, 3H, H-6), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 9H, H-7), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 9H, H-7), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-12), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157.0 (C, C-8), 147.3 (C, C-2), 142.3 (C, C_{ar}), 133.3 (C, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 127.7 (4CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 123.0 (CH, C-5), 100.8 (CH, C-4), 99.9 (CH, C-3), 75.9 (CH₂, C-10), 63.6 (CH, C-9), 59.2 (CH, C-1), 58.9 (CH₃, C-14), 30.7 (CH, C-11), 20.2 (CH₃, C-12), 18.1 (6CH₃, C-7), 17.4 (CH₃, C-13), 12.8 (3CH, C-6); FTIR (film) 3062, 3031, 1633, 1587, 1464, 1334, 1263, 958, 696 cm^{-1} . LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 533.8, trouvé 533.3; Anal. calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: C, 74.39; H, 9.08; N, 5.26, trouvé C, 74.28; H, 9.21; N, 5.24.

***N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-((1*E*)-phényl{(2*R*,3*S*)-2-phényl-3-[(triiisopropylsilyl)oxy]pipéridin-1-yl}méthylène)amine (49).**

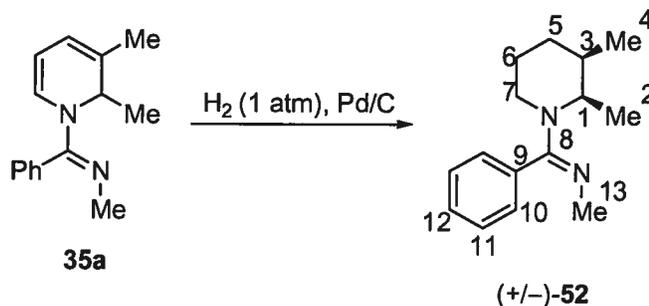


À une solution de 1,2-dihydropyridine **47** (260 mg, 0.488 mmol) dans le MeOH (5.0 mL) est ajouté le Pd/C (525 mg de Pd 10%/C, 0.50 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 20 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1 % NEt_3) pour donner **49** (68 mg, 26%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.10 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -103$ (c 2.94, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33 (d + t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.30-7.24 (m, 4H, H_{ar}), 7.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (br s, 2H, H_{ar}), 5.14 (br s, 1H, H-1), 4.50 (br s, 1H, H-2), 3.91 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-5_a), 3.35 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H,

H-10_b), 3.21 (s, 3H, H-14), 3.11 (dd, $J = 9.5, 6.8$ Hz, 1H, H-10_a), 2.99 (td, $J = 12.6, 2.8$ Hz, 1H, H-5_b), 2.84 (dt, $J = 6.5, 5.4$, 1H, H-9), 2.06 (qt, $J = 12.9, 4.1$ Hz, 1H, H-4_a), 1.74-1.63 (m, 2H, H-3_a et H-11), 1.54 (tq, $J = 13.3, 2.1$ Hz, 1H, H-3_b), 1.28 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-4_b), 1.09 (m + d, $J = 7.5$ Hz, 21H, H-6 et H-7), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-12), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 162.0 (C, C-8), 141.1 (C, C_{ar}), 135.3 (C, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 128.4 (2CH, C_{ar}), 128.1 (2CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.3 (2CH, C_{ar}), 76.5 (CH_2 , C-10), 69.4 (CH, C-2), 63.3 (CH, C-9), 61.7 (CH, C-1), 59.1 (CH_3 , C-14), 42.2 (CH_2 , C-5), 30.9 (CH, C-11), 28.1 (CH_2 , C-3), 20.3 (CH_3 , C-12), 19.3 (CH_2 , C-4), 18.5 (3 CH_3 , C-7), 18.4 (3 CH_3 , C-7), 18.2 (CH_3 , C-13), 12.6 (3CH, C-6); FTIR (film) 3060, 1615, 1596, 1463, 1115, 1029 cm^{-1} . LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 537.4, trouvé 537.4.

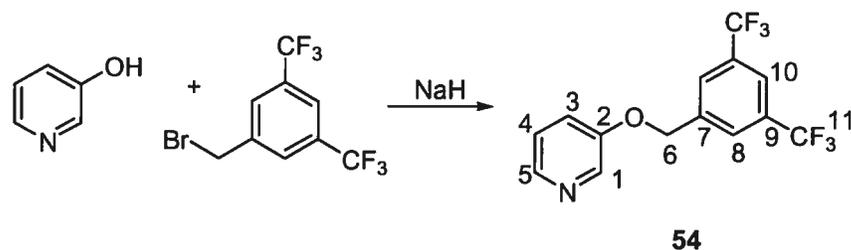
Du même mélange réactionnel est isolée la *N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(6*R*)-6-phényl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (**50**) (52 mg, 36%): R_f 0.36 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -179$ (c 5.26, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.41-7.21 (m, 6H, H_{ar}), 7.15 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.15 (br s, 1H, H-1), 5.13 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 3.44 (dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H, H-10_b), 3.26 (s, 3H, H-14), 3.19 (dd, $J = 9.3, 7.0$ Hz, 1H, H-10_a), 3.06 (br s, 1H, H-5_a), 2.92 (td, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 1H, H-9), 2.84 (ddd, $J = 13.6, 11.6, 4.1$ Hz, 1H, H-5_b), 2.22 (m, 1H, H-4_a), 1.83 (dt, $J = 16.2, 4.8$ Hz, 1H, H-4_b), 1.71 (hd, $J = 6.7, 4.7$ Hz, 1H, H-11), 1.23-1.15 (m, 3H, H-6), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 9H, H-7), 1.04 (d, 7.0 Hz, 9H, H-7), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-12), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-12); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.4 (C, C-8), 149.5 (C, C-2), 141.9 (C, C_{ar}), 135.1 (C, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.3 (4CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.8 (2CH, C_{ar}), 126.7 (CH, C_{ar}), 102.9 (CH, C-3), 76.4 (CH_2 , C-10), 63.0 (CH, C-9), 59.1 (CH_3 , C-14), 56.7 (CH, C-1), 39.0 (CH_2 , C-5), 30.7 (CH, C-11), 24.5 (CH_2 , C-4), 20.3 (CH_3 , C-12), 19.0 (6 CH_3 , C-7), 17.5 (CH_3 , C-13), 12.9 (3CH, C-6); FTIR (film) 3060, 1670, 1615, 1596, 1463, 1192, 971 cm^{-1} . LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 535.4, trouvé 535.4.

N-[(1*E*)-[(2*RS*,3*RS*)-2,3-Diméthylpipéridin-1-yl](phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (52).



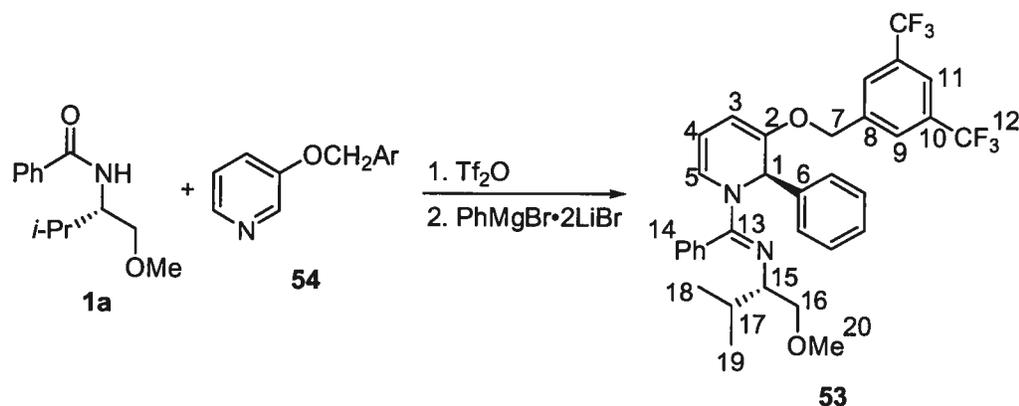
À une solution de 1,2-dihydropyridine **35a** (40 mg, 0.18 mmol) dans le MeOH (1.0 mL) est ajouté le Pd/C (10 mg de Pd 10%/C, 0.0094 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)) puis agité pendant 15 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 25-50% EtOAc/hexane contenant 1 % NEt₃) pour donner **52** (35 mg, 85%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.04 (EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-11), 7.37 (tt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H-12), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-10), 4.80-3.00 (br s, 2H, H-1 et H-7_a), 2.76 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1H, H-7_b), 2.75 (s, 3H, H-13), 1.77 (dq, *J* = 11.9, 5.5, 3.7 Hz, 1H, H-3),³⁰⁶ 1.57 (m, 1H, H-6_b), 1.53-1.40 (m, 2H, H-5_a et H-6_a), 1.32 (qd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 1H, H-5_b), 0.96 (br d, *J* = 5.7 Hz, 3H, H-2), 0.76 (br d, *J* = 5.5 Hz, 3H, H-4); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.6 (C, C-8), 135.0 (C, C-9), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C-12), 127.5 (2CH, C_{ar}), 52.3 (CH, C-1), 39.8 (CH₂, C-7), 38.1 (CH₃, C-13), 34.4 (CH, C-3), 27.6 (CH₂, C-5), 26.1 (CH₂, C-6), 19.2 (CH₃, C-4), 9.9 (CH₃, C-2); FTIR (film) 3057, 3024, 1615, 1598, 1397, 1268, 1089, 1009, 776, 703 cm⁻¹. LRMS (APCI) calc. pour C₁₅H₂₃N₂ (M + H)⁺: 231.2, trouvé 231.2.

³⁰⁶ Constantes de couplage identifiées par homodécouplage des spins d'hydrogène.

3-{{3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl}oxy}pyridine (**54**).

À une suspension de NaH (1.2 g, 30 mmol, 60% p/p dans l'huile minérale) dans le DMF (15 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée lentement une solution de 3-hydroxypyridine (2.9 g, 30 mmol) dans le DMF (5 mL). Le mélange est agité jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène cesse, puis une solution de bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle (7.7 g, 25 mmol) dans le DMF (5 mL) est ajoutée goutte à goutte, à 0-5 °C. Le bain de glace est enlevé et le mélange est agité pendant 20 heures à la température ambiante. La réaction est parachevée par addition d'eau (100 mL), le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et est extrait avec le *t*-butyl méthyl éther (5X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane) pour donner **54** (5.6 g, 70%) en tant que solide blanc: P_f 57-58 °C; R_f 0.10 (25% EtOAc/hexane); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-5), 8.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 7.90 (s, 2H, H-8), 7.85 (s, 1H, H-1), 7.30-7.20 (m, 2H, H-4 et H-10), 5.18 (s, 2H, H-6); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)³⁰² δ 154.4 (C, C-2), 143.3 (CH, C-3), 139.0 (C, C-7), 138.0 (CH, C-5), 132.2 (q, $J = 34$ Hz, 2C, C-9), 127.4 (q, $J = 3$ Hz, 2CH, C-8), 124.2 (CH, C-4), 123.3 (q, $J = 273$ Hz, 2C, C-11), 122.3 (h, $J = 4$ Hz, 1CH, C-10), 121.8 (CH, C-1), 68.8 (CH_2 , C-6); FTIR (film) 3036, 1626, 1587, 1427, 1279, 1263, 1113 cm^{-1} . LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 322.1, trouvé 322.0.

N-[(1*E*)-[(2*R*)-3-{[3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl]oxy}-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**53**).



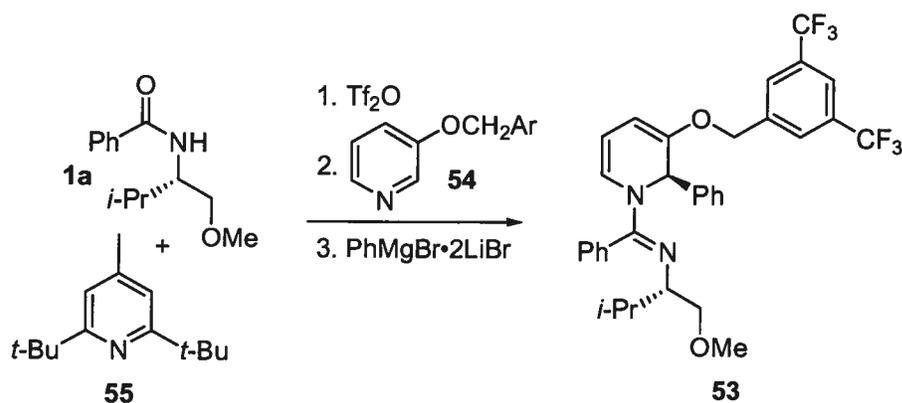
À une solution de pyridine **54** (1.61 g, 5.0 mmol) et d'amide **1a** (368 mg, 1.67 mmol) dans le dichlorométhane (8.3 mL) à -40 °C est ajouté goutte à goutte le Tf₂O (310 µL, 521 mg, 1.83 mmol). Le mélange est réchauffé à la température ambiante et est agité pendant 3 heures. Dans un autre ballon, le bromobenzène (0.53 mL, 0.79 g, 5.0 mmol) est dilué dans l'éther (4.0 mL), refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, le butyllithium (2.3 mL d'une solution 1.82 M dans l'hexane, 4.2 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution est agitée pendant 15 minutes. À cette solution jaune pâle est ajouté rapidement le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (1.07 g, 4.2 mmol) d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité 15 minutes, puis transféré dans une seringue. Le sel de pyridinium est refroidi à -40 °C et le bromure de phénylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 25 minutes.³⁰⁷ Le mélange est agité pendant 4 heures (la température monte à -10 °C pendant cette période) et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et extrait avec l'éther (3X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-5% EtOAc/hexane) pour donner **53** (841 mg, 84%) en tant qu'huile orange: R_f 0.32

³⁰⁷ L'utilisation de PhMgBr commercial ou préparé à partir de bromobenzène et de magnésium produit un mélange de dihydropyridines.

(10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -321 (*c* 10.3, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81 (s, 1H, H-11), 7.70 (s, 2H, H-9), 7.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_{ar}), 7.45-7.25 (m, 6H, H_{ar}), 7.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (br s, 1H, H_{ar}), 6.48 (br s, 1H, H-1), 5.91 (br s, 1H, H-5), 5.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-3), 5.01 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-7), 4.92 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-7), 4.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-4), 3.33 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H, H-16), 3.00 (s, 3H, H-20), 2.99-2.93 (m, 2H, H-15 et H-16), 1.68 (hd, *J* = 6.8, 4.2 Hz, 1H, H-17), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-18), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-19); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)³⁰² δ 156.5 (C, C-15), 150.6 (C, C-2), 142.3 (C, C-6), 139.7 (C, C-8), 133.1 (C, C_{ar}), 132.0 (q, *J* = 33 Hz, 2C, C-10), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.8 (2CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.1 (2CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 127.3 (2CH, C_{ar}), 127.2 (2CH, C-9), 123.9 (CH, C-5), 123.4 (q, *J* = 273 Hz, 2C, C-12), 121.9 (h, *J* = 4 Hz, 1CH, C-11), 99.1 (CH, C-4), 93.3 (CH, C-3), 75.8 (CH₂, C-16), 68.0 (CH₂, C-7), 63.9 (CH, C-15), 58.9 (CH₃, C-20), 58.1 (CH, C-1), 30.8 (CH, C-17), 20.2 (CH₃, C-18), 17.9 (CH₃, C-19); FTIR (film) 3063, 3032, 1635, 1595, 1335, 1280, 1178, 1136, 704 cm⁻¹. LRMS (APCI) calc. pour C₃₃H₃₃F₆N₂O₂ (M + H)⁺: 603.2, trouvé 603.3; Anal. calc. pour C₃₃H₃₂F₆N₂O₂ : C, 65.77; H, 5.35; N, 4.65, trouvé C, 65.35; H, 5.76; N, 4.61.

***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-3-[[3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl]oxy]-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (53).**

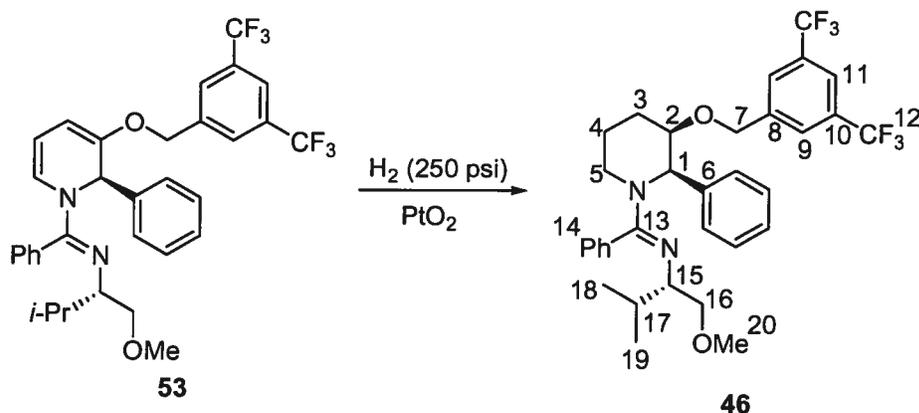
Procédure alternative utilisant 1.5 équivalent de pyridine 54.



À une solution de 2,6-di-*t*-butyl-4-méthylpyridine (55) (287 mg, 1.4 mmol) et d'amide 1a (221 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (5.0 mL) à -40 °C est ajouté

goutte à goutte le TiF_4 (185 μL , 310 mg, 1.1 mmol). Le mélange est réchauffé à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace et agité pendant 30 minutes. La pyridine **54** (482 mg, 1.5 mmol) est ajoutée rapidement d'une portion, le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Dans un autre ballon, le bromobenzène (0.32 mL, 0.48 g, 3.0 mmol) est dilué dans l'éther (2.4 mL), la solution est refroidie à 0-5 °C, le butyllithium (1.4 mL d'une solution 1.82 M dans l'hexane, 2.5 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution est agitée pendant 15 minutes. À cette solution jaune pâle est ajouté rapidement le complexe de bromure de magnésium-diéthyl éther (645 mg, 2.5 mmol) d'une portion. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 15 minutes, puis transféré dans une seringue. Le sel de pyridinium est refroidi à -40 °C et le bromure de phénylmagnésium fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte sur une période de 25 minutes. Le mélange est agité pendant 4 heures (la température monte à -10 °C pendant cette période) et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et extrait avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-5% EtOAc/hexane) pour donner **53** (424 mg, 70%).

N-[(1*E*)-((2*R*,3*R*)-3-{3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl}oxy)-2-phénylpipéridin-1-yl)(phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**46**).

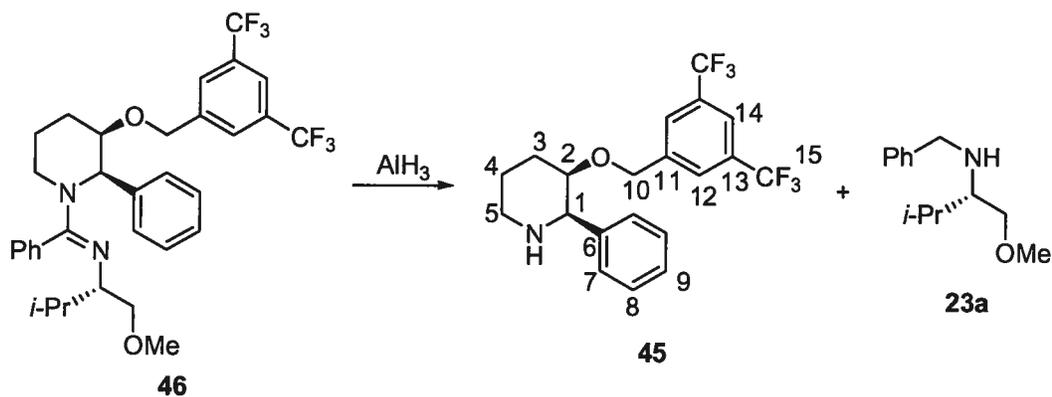


À une solution de dihydropyridine **53** (350 mg, 0.58 mmol) dans l'acide acétique (1.0 mL), dans une petite bombe à hydrogénation Parr, est ajouté le PtO₂ (14 mg, Pt 80% p/p, 0.057 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (250 psi suivi d'une dépressurisation à pression ambiante) puis agité pendant 36 heures sous atmosphère d'hydrogène (250 psi).³⁰⁸ Le mélange est alors filtré sur de la laine de coton, rincé avec le dichlorométhane (20 mL) et concentré sous pression réduite. Le résidu est basifié avec du NaOH 2 M jusqu'à pH>10, le mélange est transféré dans une ampoule à extraction à l'aide de dichlorométhane et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X20 mL), la phase organique combinée est séchée avec le carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (25-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **46** (184 mg, 52%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.05 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -62.8 (c 2.38, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (s, 3H, H-9 et H-10), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.42-7.32 (m, 5H, H_{ar}), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H_{ar}), 6.20 (br s, 1H, H-1), 4.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-7), 4.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-7), 3.97 (dt, J = 11.3, 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.36 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H, H-16_b), 3.20 (s, 3H, H-20), 3.20-3.10 (m, 1H, H-5_a), 3.13 (dd, J = 9.5, 7.2 Hz, 1H, H-16_a), 2.92 (dt, J = 6.9, 5.2 Hz, 1H, H-15), 2.70-2.62 (m, 1H, H-5_b), 2.12-1.98 (m, 2H, H-3_a et H-3_b), 1.72 (hd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H, H-17), 1.56-1.50 (m, 2H, H-4_a et H-4_b), 0.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-18), 0.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-19); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)³⁰² δ 160.4 (C, C-13), 141.6 (C, C-6), 139.5 (C, C-8), 134.8 (C, C_{ar}), 131.8 (q, J = 34 Hz, 2C, C-10), 128.8 (2H, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.4 (3CH, C_{ar}), 128.2 (2CH, C_{ar}), 127.6 (2CH, C-9), 126.7 (CH, C_{ar}), 123.5 (q, J = 271 Hz, 2C, C-12), 121.6 (h, J = 4 Hz, CH, C-11), 78.8 (CH, C-2), 76.3 (CH₂, C-16), 69.0 (CH₂, C-7), 63.0 (CH, C-15), 59.0 (CH₃, C-20), 53.4 (CH, C-1), 41.3 (CH₂, C-5), 30.7 (CH, C-17), 27.2 (CH₂, C-3), 25.6 (CH₂, C-4), 20.5 (CH₃, C-18), 17.9 (CH₃, C-19); FTIR (film) 3059, 2953, 2872, 1618, 1596, 1364, 1278, 1174, 1134, 703 cm⁻¹. LRMS (APCI) calc. pour C₃₃H₃₇N₂O₂

³⁰⁸ Le temps de réaction est de 3 heures si 50 mol% de Pt est utilisé au lieu de 10 mol%. **19** est alors obtenu avec un rendement de 54%.

(M + H)⁺: 607.3, trouvé 607.3; Anal. calc. pour C₃₃H₃₆N₂O₂ : C, 65.34; H, 5.98; N, 4.62, trouvé C, 65.57; H, 6.16; N, 4.54.

(2*R*,3*R*)-3-{{3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl}oxy}-2-phénylpipéridine ou (–)-L-733,061 (45).



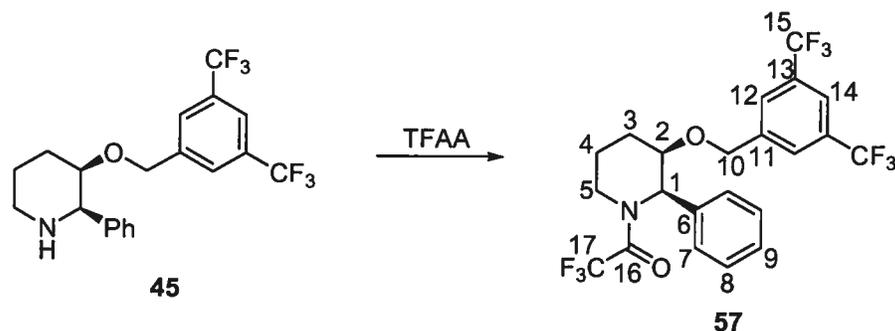
À une suspension d'hydruure de lithium aluminium (86 mg, 2.3 mmol) dans l'éther (1.0 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (1.0 mL d'une solution 0.74 M dans l'éther, 0.74 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajouté lentement une solution de pipéridine **46** (158 mg, 0.26 mmol) dans l'éther (1.0 mL), le ballon est rincé avec de l'éther (2X1 mL) puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Le mélange est refroidi à 0-5 °C, du benzène (3 mL) est ajouté, puis la réaction est parachevée par l'addition de fluorure de sodium (504 mg, 12 mmol) et d'eau (0.17 mL, 0.17 g, 9 mmol), puis le mélange est agité vigoureusement pendant 30 minutes à la température ambiante. La suspension est filtrée, les sels sont rincés avec du chloroforme à 60 °C (20 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite.¹³⁴ Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 3:3:94 à 10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂) et les fractions contenant **45** sont rassemblées dans un flacon Erlenmeyer. Le flacon est refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace et du NaOH 10 M est ajouté jusqu'à ce que le pH soit basique (>10). Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X20 mL), la phase organique combinée est

séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner **45** (78 mg, 75%) en tant qu'huile incolore. Le sel d'hydrochlorure est formé par l'addition d'une solution de HCl (0.3 M dans le méthanol) et concentration sous pression réduite: R_f 0.60 (10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂); P_f 200-202 °C, lit.³⁰⁹ 215-216 °C, lit.¹⁷⁶ 213-215 °C; [α]_D²⁰ = -83.9 (*c* 0.99, MeOH, amine libre), lit.³⁰⁹ (énantiomère de **45**) +87.3 (*c* 1.0, MeOH), lit.¹⁷⁶ +84.5 (*c* 0.8, MeOH); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, amine libre) δ 7.68 (s, 1H, H-14), 7.44 (s, 2H, H-12), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-7), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-8), 7.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-9), 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-10), 4.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-10), 3.84 (br s, 1H, H-1), 3.68 (br s, 1H, H-2), 3.28 (ddt, *J* = 12.2, 4.1, 2.1 Hz, 1H, H-5_b), 2.85 (td, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 1H, H-5_a), 2.22 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H-3_b), 1.95 (br s, 1H, N-H), 1.88 (qt, *J* = 13.0, 4.1 Hz, 1H, H-4_b), 1.71 (tdd, *J* = 13.7, 4.2, 2.3 Hz, 1H, H-3_a), 1.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-4_a); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, amine libre)³⁰² δ 142.1 (C, C-6), 141.4 (C, C-11), 131.5 (q, *J* = 33 Hz, 2C, C-13), 128.4 (2CH, C_{ar}), 127.7 (q, *J* = 4 Hz, 2CH, C-12), 127.3 (CH, C_{ar}), 127.0 (2CH, C_{ar}), 123.5 (q, *J* = 273 Hz, 2C, C-15), 121.4 (h, *J* = 4 Hz, C-14), 77.5 (CH₂, C-2), 70.3 (CH₂, C-10), 64.5 (CH, C-1), 47.3 (CH₂, C-5), 28.7 (CH₂, C-3), 20.8 (CH₂, C-4); FTIR (film, amine libre) 3308, 3065, 3030, 2936, 2858, 1624, 1460, 1375, 1353, 1279, 1174, 1132, 890, 703, 682 cm⁻¹. LRMS (APCI) calc. pour C₂₀H₂₀NO (M + H)⁺: 404.1, trouvé 404.0.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23a**) (45 mg, 84%).

³⁰⁹ Baker, R.; Harrison, T.; Hollingworth, G. J.; Swain, C. J.; Williams, B. J. EP 0 528, 495A1, 1993.

(2*R*,3*R*)-3-{{[3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl]oxy}-2-phényl-1-(trifluoroacétyl)pipéridine (57).

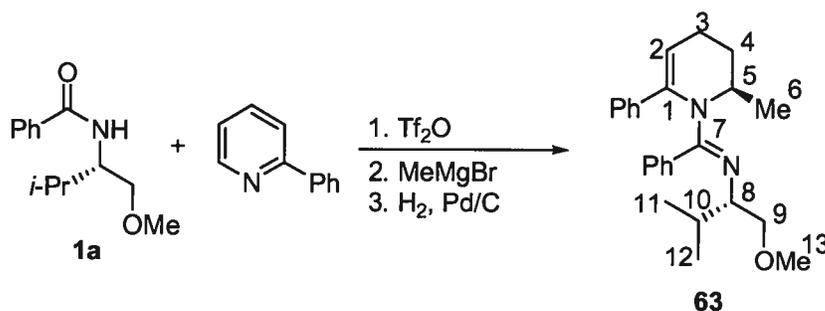


À une solution de pipéridine **45** (177 mg, 0.44 mmol) dans l'éther (3.0 mL), refroidie à -20 °C est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (0.13 mL, 0.19 g, 0.92 mmol) et la solution est agitée pendant 30 minutes.³⁰¹ Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 5.5 heures et la réaction est parachevée par son transfert sur un mélange d'éther (20 mL) et d'eau glacée (30 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (243 mg) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-25% EtOAc/hexane) pour donner **57** (199 mg, 91%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.22 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -71.7$ (c 3.21, CHCl_3); RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 79:21, * pour le rotamère minoritaire) δ 7.74 (s, 1H*, H-14), 7.71 (s, 1H et 2H*, H-14 et 2H*-12), 7.62 (s, 2H, H-12), 7.55 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H*, H-7), 7.47 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 7.35-7.20 (m, 3H et 3H*, H-8 et H-9), 6.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-1), 5.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H*, H-1), 4.75 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H*, H-10), 4.70 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H*, H-10), 4.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-10), 4.63 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-10), 4.25 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H*, H-5_a), 3.87 (dt, $J = 10.8, 4.6$ Hz, 1H et 1H*, H-2), 3.71 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-5_a), 3.05 (tt, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 1H, H-5_b), 2.64 (tt, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 1H*, H-5_b), 2.20-1.98 (m, 2H et 2H*, H-3_a et H-3_b), 1.84-1.55 (m, 2H et 2H*, H-4_a et H-4_b); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 79:21, * pour le rotamère minoritaire)³⁰² δ 156.6 (q, $J = 35.8$ Hz, 1C, C-16), 156.4 (q, $J = 35.8$ Hz, 1C*, C-16), 140.7 (C, C-11), 140.6 (C*, C-11), 135.6 (C, C-6), 135.2 (C*, C-6), 132.0 (q, $J = 33.4$

Hz, 2C*, C-13), 131.8 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C, C-13), 129.1 (2CH*, C-7), 129.0 (2CH, C-7), 128.5 (2CH*, C-8), 128.4 (2CH, C-8), 128.1 (CH*, C-9), 128.0 (CH, C-9), 127.4 (q, $J = 2.6$ Hz, 2CH et 2CH*, C-12), 123.5 (q, $J = 273$ Hz, 2C et 2C*, C-15), 121.8 (m, 1C et 1C*, C-14), 117.0 (q, $J = 288$ Hz, 1C*, C-17), 116.8 (q, $J = 288$ Hz, 1C, C-17), 80.1 (CH*, C-2), 78.1 (CH, C-2), 69.8 (CH₂ et CH₂*, C-10), 57.6 (CH*, C-1), 55.0 (CH, C-1), 41.5 (CH₂, C-3), 39.1 (CH₂*, C-3), 26.0 (CH₂, C-3), 25.8 (CH₂*, C-3), 24.6 (CH₂, C-4), 23.9 (CH₂*, C-4); FTIR (film) 3359, 3096, 3065, 3034, 1694, 1456, 1359, 1280, 1177, 1132 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₂₂H₁₉F₉NO₂ (M+H)⁺: 500.1, trouvé 500.2. Anal. calc. pour C₂₂H₁₈F₉NO₂ : C, 52.91; H, 3.63; N, 2.80, trouvé C, 53.14; H, 3.58; N, 2.77.

Addition nucléophile sur des sels de pyridinium différemment substitués

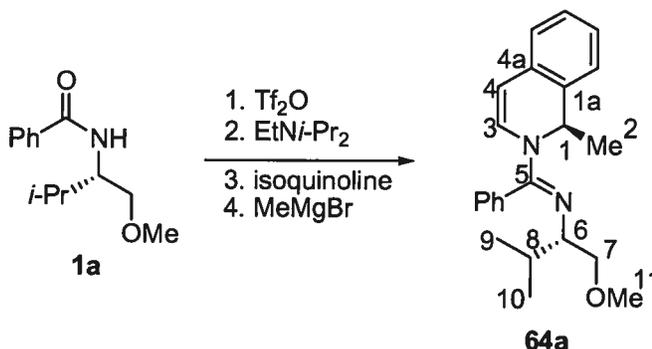
N-[(1S)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-N-[(1E)-[(2R)-2-méthyl-6-phényl-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl](phényl)méthylène]amine (63).



À une solution de 2-phénylpyridine (233 mg, 1.5 mmol) et d'amide **1a** (111 mg, 0.50 mmol) dans le dichlorométhane (3.0 mL) à -40 °C est ajouté le Tf₂O (0.10 mL, 161 mg, 0.60 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 4 heures. Le sel de pyridinium est refroidi à -78 °C et le bromure de méthylmagnésium (0.47 mL d'une solution 2.7 M dans l'éther, 1.25 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 5 heures à -78 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NaHCO₃. Le mélange est

transféré dans une ampoule à extraction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle (2X10 mL). La phase organique combinée lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-15% EtOAc/hexane). La dihydropyridine obtenue est contaminée avec la 2-phénylpyridine (ratio mol:mol de 1.0:4.4 respectivement par RMN ^1H). Ce mélange est solubilisé dans l'acétate d'éthyle (4.0 mL) et le Pd/C (14 mg de Pd 10%/C, 0.013 mmol) est ajouté. Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)) puis agité pendant 3 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **63** (70 mg, 37% sur deux étapes) en tant qu'huile incolore: R_f 0.13 (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -426$ (c 5.0, C_6H_6); RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.18-6.99 (m, 6H, H_{ar}), 5.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 4.26 (br s, 1H, H-5), 3.50 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-9_a), 3.41 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H, H-9_b), 3.34 (dt, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1H, H-8), 3.16 (s, 3H, H-13), 2.04-1.93 (m, 3H, H-3_b, H-4_a et H-4_b), 1.42 (hd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 1H, H-10), 1.35-1.30 (m, 1H, H-3_a), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 0.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-11), 0.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-12); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 160.1 (C, C-7), 143.5 (C, C_{ar}), 141.1 (C, C_{ar}), 135.8 (C, C-1), 129.8 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 128.2 (2CH, C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.5 (2CH, C_{ar}), 113.4 (CH, C-2), 77.1 (CH_2 , C-9), 65.1 (CH, C-8), 59.3 (CH_3 , C-13), 49.6 (CH, C-5), 32.1 (CH, C-10), 27.6 (CH_2 , C-4), 20.8 (CH_2 , C-4), 20.1 (CH_3 , C-11), 17.8 (CH_3 , C-12), 16.5 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3080, 3058, 3029, 1615, 1598, 1322, 1113, 756, 697 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (M) $^+$: 376.2515, trouvé 376.2513.

N-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(1*R*)-1-méthylisoquinolin-2(1*H*)-yl](phényl)méthylène]amine (**64a**).

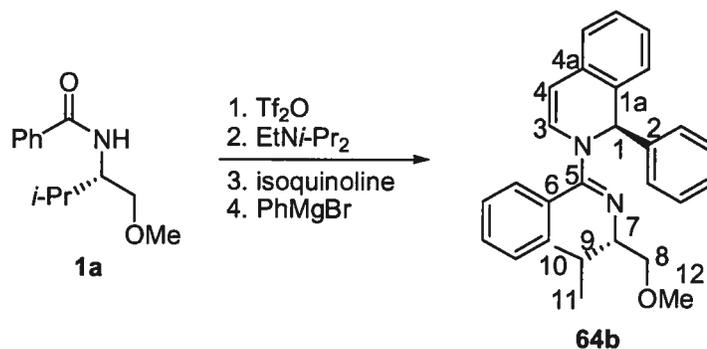


À une solution et d'amide **1a** (110 mg, 0.500 mmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL) à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté le Tf_2O (0.10 mL, 170 mg, 0.60 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$ à l'aide d'un bain de glace et est agité pendant 30 minutes. La diisopropyléthylamine (0.10 mL, 77 mg, 0.60 mmol) est ajoutée et le mélange est agité pendant 30 minutes. L'isoquinoline (193 mg, 1.50 mmol) est ajoutée, puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Le sel mélange est refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et le bromure de méthylmagnésium (0.47 mL d'une solution 2.7 M dans l'éther, 1.25 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1.75 heure à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NaHCO_3 . Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (4X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite.³¹⁰ Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 2-5% EtOAc/hexane) pour donner **64a** (135 mg, 77%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.36 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -587$ (c 0.45, C_6H_6); RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.47 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.15-6.92 (m, 6H, H_{ar}), 6.88 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.27 (br s, 1H, H-1), 6.14 (br s, 1H, H-3), 5.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 3.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-7), 3.23 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-6), 3.18 (s, 3H, H-11), 1.78 (m, 1H, H-8), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-2), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9), 0.74

³¹⁰ Le ratio diastéréomérique (**64a**:diastéréoisomère au C-1) est de 76:24 par analyse du mélange brut par RMN ^1H .

(d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-10); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 157.1 (C, C-5), 135.0 (C, C-4a), 133.9 (C, C-Ph), 132.4 (C, C-1a), 130.2 (CH, C_{ar}), 129.8 (CH, C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 129.1 (CH, C_{ar}), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C-3), 127.8 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 126.5 (CH, C_{ar}), 124.3 (CH, C_{ar}), 104.2 (CH, C-4), 77.0 (CH_2 , C-7), 64.8 (CH, C-6), 59.3 (CH_3 , C-11), 52.7 (CH, C-1), 32.0 (CH, C-8), 20.6 (CH_3 , C-2), 20.5 (CH_3 , C-9), 18.8 (CH_3 , C-10); FTIR (film) 3069, 3021, 1641, 1615, 1598, 1566, 1337, 1111, 771 cm^{-1} . HRMS (FAB) calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 349.2280, trouvé 349.2295.

***N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl}[(1*R*)-1-phénylisoquinolin-2(1*H*)-yl]méthylène}amine (64b).**

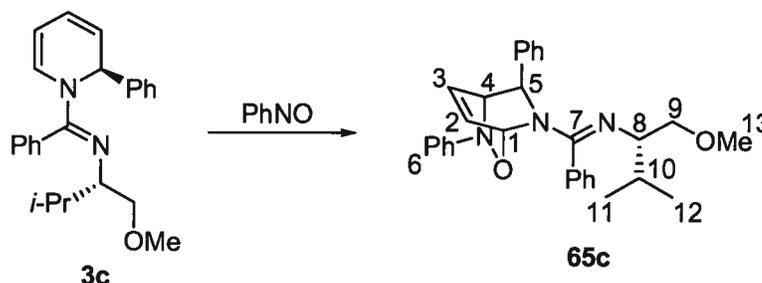


À une solution et d'amide **1a** (110 mg, 0.500 mmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL) à -40 °C est ajouté le Tf_2O (0.10 mL, 170 mg, 0.60 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à 0 - 5 °C à l'aide d'un bain de glace et est agité pendant 30 minutes. La diisopropyléthylamine (0.10 mL, 77 mg, 0.60 mmol) est ajoutée et le mélange est agité pendant 30 minutes. L'isoquinoline (193 mg, 1.50 mmol) est ajoutée, puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 3 heures. Le sel mélange est refroidi à -30 °C et le bromure de phénylmagnésium (0.38 mL d'une solution 3.3 M dans l'éther, 1.25 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 2.25 heures à -30 °C et est parachevé par l'addition d'une solution saturée de NaHCO_3 . Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (4X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous

pression réduite. Le résidu huileux³¹¹ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 2-5% EtOAc/hexane) pour donner **64a** (142 mg, 69%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.38 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -511$ (c 1.6, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.47 (br s, 1H, H-1), 7.36 (br s, 1H, H_{ar}), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.10-6.99 (m, 6H, H_{ar}), 6.96 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.92 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.86 (br s, 1H, H_{ar}), 6.24 (br s, 1H, H-3), 5.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 3.45 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H, H-8_b), 3.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8_a), 3.20 (dt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H, H-7), 3.08 (s, 3H, H-12), 1.78 (hd, $J = 6.8, 5.0$ Hz, 1H, H-9), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-10), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-11); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 157.6 (C, C-5), 144.7 (C, C-2), 133.6 (C, C-6), 132.8 (C, C-1a), 132.3 (C, C-4a), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.6 (CH, C-3), 129.1 (CH, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 124.7 (CH, C_{ar}), 105.1 (CH, C-4), 76.6 (CH₂, C-8), 64.8 (CH, C-7), 59.1 (CH₃, C-12), 58.4 (CH, C-1), 31.7 (CH, C-9), 20.6 (CH₃, C-10), 18.8 (CH₃, C-11); FTIR (film) 3061, 1641, 1598, 1565, 1334, 769 cm^{-1} . HRMS (FAB) calc. pour $C_{28}H_{31}N_2O$ (M+H)⁺: 411.2436, trouvé 411.2434. Anal. calc. pour $C_{28}H_{30}N_2O$: C, 81.91; H, 7.37; N, 6.82, trouvé C, 82.20; H, 7.55; N, 6.46.

Synthèse de 2-(Alkyl, aryl)-3-aminophényl-1,2,3,6-tétrahydropyridines

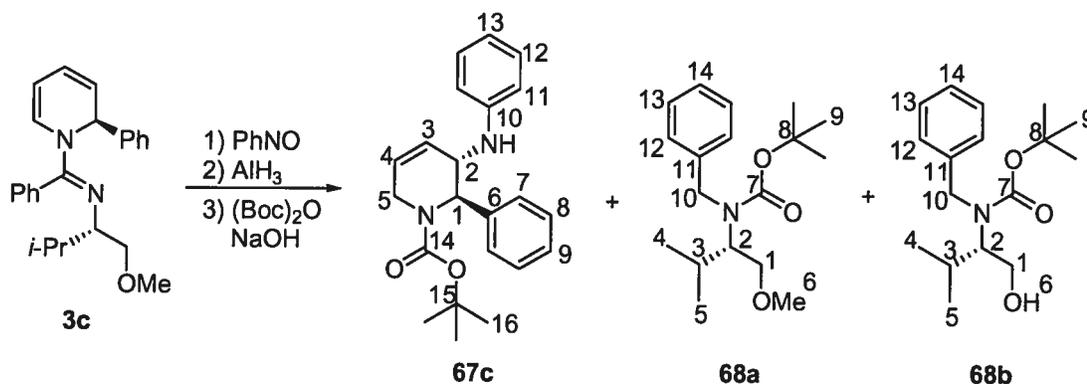
N-[(1*E*)-[(1*S*,4*R*,6*R*)-2,6-Diphényl-3-oxa-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-7-èn-5-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**65c**).



³¹¹ Le ratio diastéréomérique (**64b**:diastéréoisomère au C-1) est de 92:8 par analyse du mélange brut par RMN 1H .

À une solution de dihydropyridine **3c** (40 mg, 0.11 mmol) dans le C₆D₆ (1 mL), dans un tube RMN, est ajouté le nitrosobenzène (24 mg, 0.22 mmol). La solution brune-jaune est agitée brièvement puis reposée à la température ambiante pendant 2 heures: **65c**: RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.33 (br s, 4H, H_{ar}), 7.21 (br m, 3H, H_{ar}), 7.11 (br m, 5H, H_{ar}), 6.93 (m, 2H, H_{ar}), 6.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 5.97 (br s, 1H, H-2), 5.90 (br m, 1H, H-5), 5.42 (br s, 1H, H-1), 5.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-3), 4.44 (s, 1H, H-4), 3.09 (m, 2H, H-8 et H-9), 2.81 (s, 3H, H-13), 2.74 (br s, 1H, H-9), 1.77 (m, 1H, H-10), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-11), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-12); RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 158.4 (C, C-7), 152.0 (C, C-6), 141.2 (C, C_{ar}), 135.0 (C, C_{ar}), 130.9 (CH, C-2), 129.3 (CH, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 127.8 (2CH, C_{ar}), 127.3 (2CH, C-3 et C_{ar}), 123.0 (CH, C_{ar}), 122.8 (CH, C_{ar}), 118.1 (2CH, C_{ar}), 79.1 (CH, C-1), 76.2 (CH₂, C-9), 64.3 (CH, C-8), 63.6 (CH, C-4), 59.2 (CH-5), 58.8 (CH₃, C-13), 31.2 (CH, C-10), 20.7 (CH₃, C-11), 18.6 (CH₃, C-12); FTIR (neat) 3062, 3029, 2958, 2927, 2873, 1634, 1597, 1489, 1452, 1377, 1344, 1301, 1113, 1019, 846, 757, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₃₀H₃₄N₃O₂ (M + H)⁺: 468.3, trouvé 468.2.

***tert*-Butyl (2*R*,3*S*)-3-anilino-2-phényl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**67c**).**



À une solution de dihydropyridine **3c** (200 mg, 0.555 mmol) dans le benzène (4 mL) est ajouté le nitrosobenzène (71 mg, 0.663 mmol) et la solution brune-jaune est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. Dans un autre ballon est suspendu l'hydrure de lithium aluminium (253 mg, 6.66 mmol) dans l'éther (8 mL) et la suspension est refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace. Une solution de

chlorure d'aluminium (6.0 mL d'une solution 0.37 M dans l'éther, 2.22 mmol) est ajoutée lentement et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. La solution préalablement préparée de cycloadduit (**65c**) est diluée avec l'éther (6 mL) et est ajoutée lentement sur la suspension d'alane avec une seringue. La suspension résultante est réchauffée à la température ambiante et agitée pendant 16 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (50 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (50 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1.5 mL), agité fortement pendant 3 heures. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (4x25 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. À l'huile orangée (282 mg) obtenue est ajouté le di-tert-butyl dicarbonate (484 mg, 2.22 mmol) et le mélange est dilué dans le THF (2.5 mL), le NaOH 2.0 M aqueux (2.5 mL) est ajouté et le mélange est agité pendant 60 minutes. Le mélange réactionnel est extrait avec le dichlorométhane (4x10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite, pour donner une huile orange (530 mg). Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-10% EtOAc/hexane) pour donner **67c** (173 mg, 89%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.24 (15% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 16.7^\circ$ (c 2.22, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.31 (br s, 2H, H-7), 7.20-7.12 (m, 3H, H_{ar}), 7.12-7.02 (m, 2H, H-12), 6.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-13), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-11), 5.76 (br s, 1H, H-3), 5.71 (br s, 1H, H-1), 5.38 (dq, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.57 (br m, 1H, H-5_b), 4.26 (br s, 1H, H-2), 3.62 (br s, 1H, N-H), 3.22 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H, H-5_a), 1.29 (s, 9H, H-16); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz, 70°C) δ 7.33 (d, 2H, H-7), 7.20-7.12 (m, 3H, H_{ar}), 7.12-7.03 (m, 2H, H_{ar}), 6.69 (tt, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H, H-13), 6.57 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 2H, H-11), 5.77 (br m, 2H, H-1 et H-3), 5.47 (dq, $J = 10.2, 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H-4), 4.50 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5_b), 4.27 (br s, 1H, H-2), 3.61 (br s, 1H, N-H), 3.27 (dq, $J = 19.2, 2.3$ Hz, 1H, H-5_a), 1.32 (s, 9H, H-16); RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 155.5 (C, C-14), 147.2 (C, C-10), 139.8 (C, C-6), 129.7 (2CH, C-12), 128.8 (2CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C-4), 127.8 (2CH, C_{ar}) 127.6 (CH, C_{ar}), 124.6 (CH, C-3), 118.3 (CH, C-13), 114.0 (2CH, C-11), 79.7 (C, C-15), 54.8 (CH, C-1), 49.5 (CH, C-2), 40.1 (CH₂, C-5), 28.3 (3CH₃, C-16); FTIR (film) 3369, 2975, 2930,

1691, 1658, 1602, 1500, 1413, 1364, 1308, 1254, 1168, 1119, 749, 695 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 351.2, trouvé 351.1. La pureté énantiomérique de **67c** est 98% e.e. par analyse HPLC (Chiralpak AD-H, 95:5 n-hexane:i-PrOH, 1.0 mL/min: (-)-**67c** T_r , 7.7 min, (+)-**67c** T_r , 10.9 min).

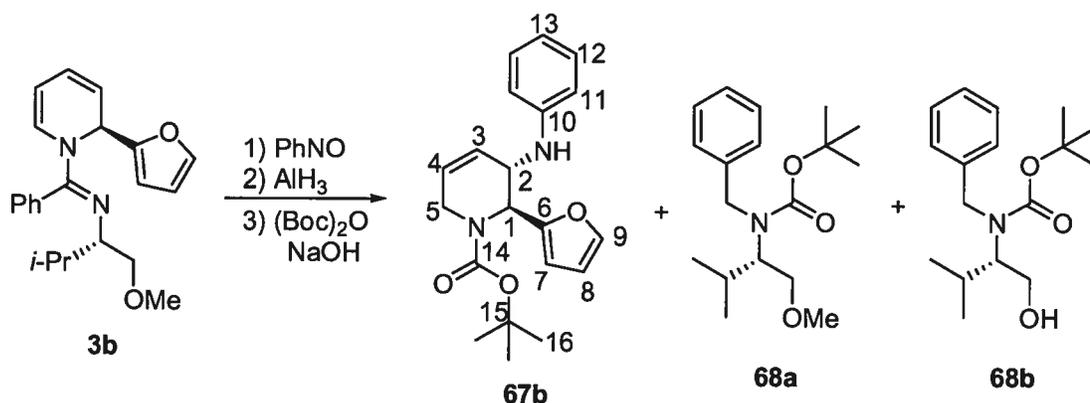
Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-Butyl benzyl[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68a**) (76 mg, 45%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.40 (15% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ (c 1.23, C_6H_6); RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz, 70 °C) δ 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-12), 7.18-7.11 (m, 2H, H-13) 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-14), 4.51 (br m, 1H, H-10), 4.32 (d, $J = 15.6$, 1H, H-10), 3.82 (br s, 1H, H-2), 3.43 (br m, 1H, H-1), 3.34 (dd, $J = 10.2, 3.7$ Hz, 1 H, H-1), 2.90 (s, 3H, H-6), 1.94 (br m, 1H, H-3), 1.38 (s, 9H, H-9), 0.84 (m, 6H, H-4 et H-5); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz, 70 °C) δ 156.7 (C, C-7), 141.4 (C, C-11), 128.6 (3CH, C_{ar}), 127.1 (2CH, C_{ar}), 79.6 (C, C-8), 74.0 (CH_2 , C-1), 63.8 (CH, C-2), 58.5 (CH_3 , C-6), 50.4 (CH_2 , C-10), 29.3 (CH, C-3), 28.9 (3 CH_3 , C-9), 20.8 (2 CH_3 , C-4 et C-5); FTIR (film) 3435, 2974, 2930, 1690, 1454, 1409, 1389, 1249, 1166, 1113, 772, 734, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 308.2, trouvé 308.2; Anal. calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: C, 70,32; H, 9,51; N, 4,56, trouvé C, 70,45; H, 9,58; N, 4,62.

Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-Butyl benzyl[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate³¹² (**68b**) (52 mg, 32%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.15 (15% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -20.1^\circ$ (c 2.66, C_6H_6); RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz, 70 °C) δ 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-12), 7.18-7.11 (m, 2H, H-13) 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-14), 4.32 (d, $J = 15.4$, 1H, H-10), 4.21 (br m, 1H, H-10), 3.66 (br m, 2H, H-1 et H-2), 3.27 (br m, 1H, H-1), 2.19 (br s, 1H, H-6), 1.37 (s, 9H, H-9), 1.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, H-4), 0.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-5); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz, 70 °C) δ 157.5 (C, C-7), 140.5 (C, C-11), 129.0 (3CH, C_{ar}), 127.7

³¹² Márquez, F.; Montoro, R.; Llebaria, A.; Lago, E.; Molins, E.; Delgado, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 308-311.

(2CH, C_{ar}), 80.3 (C, C-8), 68.2 (CH₂, C-1), 63.9 (CH, C-2), 52.3 (CH₂, C-10), 28.8 (3CH₃, C-9), 28.2 (CH, C-3), 20.8 (CH₃, C-4), 20.7 (CH₃, C-5); FTIR (film) 3436, 2972, 2875, 1668, 1605, 1455, 1411, 1367, 1250, 1166, 1110, 1076, 865, 737, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₇H₂₈NO₃ (M + H)⁺: 294.2, trouvé 294.1; Anal. calc. pour C₁₇H₂₇NO₃: C, 69,59; H, 9,28; N, 4,77, trouvé C, 69,43; H, 9,28; N, 4,78.

***tert*-Butyl (2*R*,3*S*)-3-anilino-2-(2-furyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (67b).**



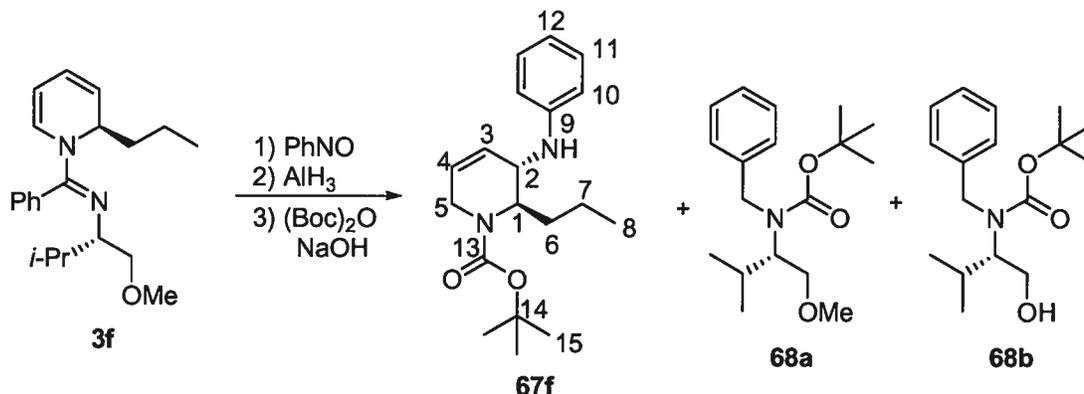
À une solution de dihydropyridine **3b** (146 mg, 0.417 mmol) dans le benzène (3 mL) est ajouté le nitrosobenzène (55 mg, 0.50 mmol) et la solution brune-jaune est agitée à la température ambiante pendant 1.5 heures. Dans un ballon séparé est suspendu l'hydrure de lithium aluminium (190 mg, 5.00 mmol) dans l'éther (3 mL) et la suspension est refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace. Une solution de chlorure d'aluminium (3.0 mL d'une solution 0.56 M dans l'éther, 1.67 mmol) est ajoutée lentement et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. La solution préalablement préparée de cycloadduit (**65b**) est diluée avec l'éther (3 mL) et est ajoutée lentement sur la suspension d'alane avec une seringue. La suspension résultante est réchauffée à la température ambiante et agitée pendant 16 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (50 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (50 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (2.0 mL), agité fortement pendant 1 heures. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X25 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. À l'huile orangée (182 mg) obtenue est ajouté le di-

tert-butyl dicarbonate (364 mg, 1.67 mmol) et le mélange est dilué dans le THF (2.5 mL), le NaOH 2.0 M aqueux (2.5 mL) est ajouté et le mélange est agité pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est extrait avec le dichlorométhane (4x10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite, pour donner une huile orange (530 mg). Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **67b** (96 mg, 68%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.40 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 30.4^\circ$ (c 1.91, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 400 MHz, 75 °C) δ 7.08 (ddt, $J = 8.6, 7.4, 2.0$ Hz, 2H, H-12), 7.05 (ddd, $J = 1.8, 0.8, 0.4$ Hz, 1H, H-9), 6.69 (tt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H, H-13), 6.53 (dtd, $J = 8.6, 2.0, 0.9$ Hz, 2H, H-11), 6.06 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 6.03 (dt, $J = 3.2, 1.0$ Hz, 1H, H-8), 5.84 (s, 1H, H-1), 5.69 (m, 1H, H-3), 5.47 (dddd, $J = 10.1, 4.1, 2.2, 0.8$ Hz, 1H, H-4), 4.43 (br d, $J = 19.1$ Hz, 1H, H-5_a), 4.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-2), 3.57 (br s, 1H, N-H), 3.41 (dq, $J = 19.0, 2.3$ Hz, 1H, H-5_b), 1.31 (s, 9H, H-16); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz, 75 °C) δ 155.7 (C, C-14), 153.8 (C, C-6), 147.5 (C, C-10), 142.3 (CH, C-9), 130.0 (2CH, C-12), 128.7 (CH, C-4), 124.7 (CH, C-3), 118.9 (CH, C-13), 114.6 (2CH, C-11), 110.7 (CH, C-8), 107.2 (CH, C-7), 80.2 (C, C-15), 51.8 (CH, C-1), 50.5 (CH, C-2), 41.3 (CH_2 , C-5), 28.6 (3 CH_3 , C-16); FTIR (film) 3370, 3043, 2975, 2926, 1694, 1660, 1602, 1504, 1415, 1365, 1168, 748 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{20}H_{25}N_2O_3$ (M + H)⁺: 341.2, trouvé 341.1; Anal. calc. pour $C_{20}H_{24}N_2O_3$: C, 70.56; H, 7.11; N, 8.23, trouvé C, 70.55; H, 7.20; N, 7.95.

Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-butyl benzyl[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68a**) (85 mg, 66%).

Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-butyl benzyl[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68b**) (22 mg, 18%).

tert-Butyl (2*R*,3*S*)-3-anilino-2-propyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-
carboxylate (**67f**).



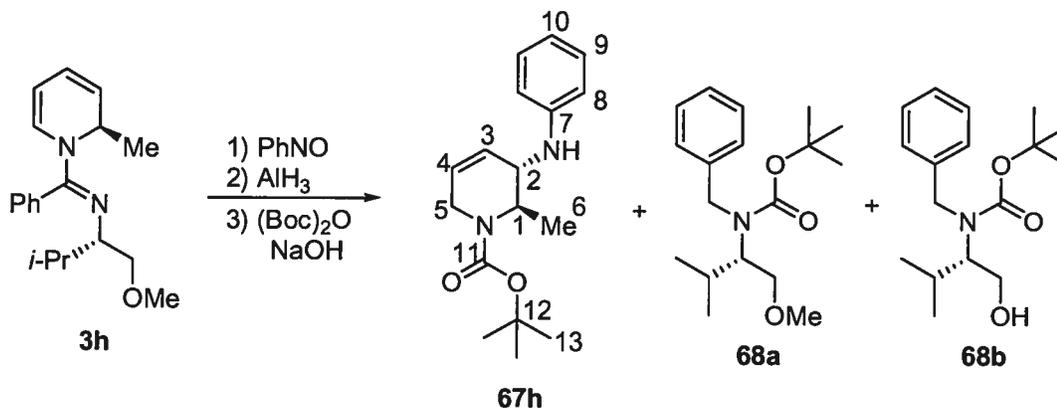
À une solution de dihydropyridine **3f** (204 mg, 0.626 mmol) dans le benzène (4.6 mL) est ajouté le nitrosobenzène (82 mg, 0.75 mmol) et la solution brune-jaune est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. Dans un ballon séparé est suspendu l'hydrure de lithium aluminium (293 mg, 7.50 mmol) dans l'éther (9 mL) et la suspension est refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace. Une solution de chlorure d'aluminium (6.0 mL d'une solution 0.42 M dans l'éther, 2.5 mmol) est ajoutée lentement et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. La solution préalablement préparée de cycloadduit (**65f**) est diluée avec l'éther (9 mL) et est ajoutée lentement sur la suspension d'alane avec une seringue. La suspension résultante est réchauffée à la température ambiante et agitée pendant 16 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (60 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (60 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (3.0 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (4X25 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. À l'huile orangée (247 mg) obtenue est ajouté le di-*tert*-butyl dicarbonate (559 mg, 2.50 mmol) et le mélange est dilué dans le THF (2.5 mL), le NaOH 2.0 M aqueux (2.5 mL) est ajouté et le mélange est agité pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est extrait avec le dichlorométhane (4x10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite, pour donner une huile orange (681 mg). Le résidu huileux est purifié

par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **67f** (109 mg, 55%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.31 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -1.42^\circ$ (c 6.42, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 400 MHz, 75 °C) δ 7.10 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H, H-11), 6.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 6.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-10), 5.63 (m, 1H, H-3), 5.46 (ddd, $J = 10.1, 3.9, 1.8$ Hz, 1H, H-4), 4.52 (br s, 2H, H-1 et H-5_a), 3.57 (br s, 1H, H-2), 3.51 (br s, 1H, N-H), 3.24 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H, H-5_b), 1.50-1.32 (m, 2H, H-6 et H-7), 1.31 (s, 9H, H-15), 1.29-1.23 (m, 1H, H-7), 1.15 (sx, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz, 75 °C) δ 155.9 (C, C-13), 148.0 (C, C-9), 129.9 (2CH, C-11), 128.9 (CH, C-4), 125.0 (CH, C-3), 118.4 (CH, C-12), 114.5 (2CH, C-10), 79.5 (C, C-14), 52.7 (CH, C-1), 52.1 (CH, C-2), 40.0 (CH₂, C-5), 33.0 (CH₂, C-6), 28.7 (3CH₃, C-15), 20.3 (CH₂, C-7), 14.3 (CH₃, C-8); FTIR (film) 3367, 3043, 2969, 2930, 1693, 1657, 1603, 1503, 1417, 1365, 1174, 748 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{19}H_{29}N_2O_2$ ($M + H$)⁺: 3167.2, trouvé 317.2; Anal. calc. pour $C_{19}H_{28}N_2O_2$: C, 72.12; H, 8.92; N, 8.85, trouvé C, 72.05; H, 8.94; N, 8.75.

Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-butyl benzyl[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68a**) (102 mg, 53%).

Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-butyl benzyl[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68b**) (90 mg, 48%).

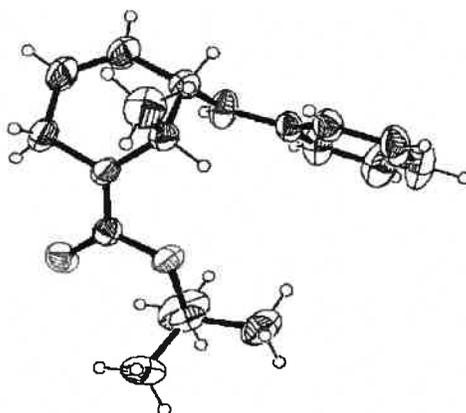
tert-Butyl (2*R*,3*S*)-3-anilino-2-méthyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**67h**).



À une solution de dihydropyridine **3h** (166 mg, 0.555 mmol) dans le benzène (4 mL) est ajouté le nitrosobenzène (71 mg, 0.56 mmol) et la solution brune-jaune est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. Dans un ballon séparé est suspendu l'hydrure de lithium aluminium (253 mg, 6.66 mmol) dans l'éther (8 mL) et la suspension est refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace. Une solution de chlorure d'aluminium (6.0 mL d'une solution 0.37 M dans l'éther, 2.2 mmol) est ajoutée lentement et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. La solution préalablement préparée de cycloadduit (**65h**) est diluée avec l'éther (6 mL) et est ajoutée lentement sur la suspension d'alane avec une seringue. La suspension résultante est réchauffée à la température ambiante et est agitée pendant 16 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (50 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (50 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1.5 mL), agité fortement pendant 3 heures. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (4X25 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. À l'huile orangée (263 mg) obtenue est ajouté le di-tert-butyl dicarbonate (484 mg, 2.22 mmol) et le mélange est dilué dans le THF (2.5 mL), le NaOH 2.0 M aqueux (2.5 mL) est ajouté et le mélange est agité pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est extrait avec le dichlorométhane (4x10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite, pour donner une huile orange (383 mg). Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-10% EtOAc/hexane) pour donner **67h** (114 mg, 71%) en tant que solide blanc: P_f 69 °C; R_f 0.26 (15% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = +14.4° (c 2.13, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz, 70 °C) δ 7.12-7.03 (m, 2H, H-9), 6.69 (tt, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H, H-10), 6.52 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 2H, H-8), 5.59 (br m, 1H, H-3), 5.47 (dq, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.64 (br q, J = 6.8 Hz, 1H, H-1), 4.43 (br d, J = 19.1 Hz, 1H, H-5_a), 3.49 (br s, 1H, N-H), 3.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.29 (br d, J = 19.2 Hz, 1H, H-5_b), 1.31 (s, 9H, H-13), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-6); RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz, 70 °C) δ 155.6 (C, C-12), 147.9 (C, C-7), 129.9 (CH, C-4), 127.7 (CH, C-3), 124.5 (2CH, C-9), 118.4 (CH, C-10), 114.5 (2CH, C-8), 79.6 (C, C-12), 53.0 (CH, C-2), 48.8 (CH, C-1), 40.0 (CH₂, C-5), 28.7 (3CH₃, C-13),

15.9 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3366, 2974, 2930, 1694, 1658, 1603, 1504, 1417, 1364, 1312, 1174, 1110, 1024, 866, 749, 693 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₇H₂₅N₂O₂ (M + H)⁺: 289.2, trouvé 289.1; Anal. calc. pour C₁₇H₂₄N₂O₂: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71, trouvé C, 71.04; H, 8.77; N, 9.48.

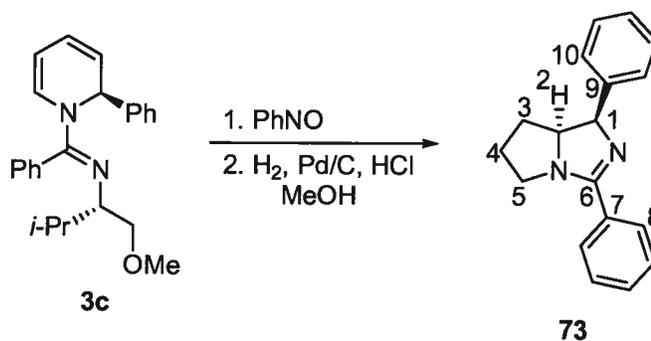
Structure cristalline de **67h** (ORTEP). Ellipsoïdes dessinées à un niveau de probabilité de 30%. Les hydrogènes sont représentés par des sphères de grandeur arbitraires. Voir l'annexe 1 pour l'analyse structurale détaillée.



Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-butyl benzyl[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68a**) (89 mg, 52%).

Du même mélange réactionnel a été isolé le *tert*-butyl benzyl[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropyl]carbamate (**68b**) (53 mg, 32%).

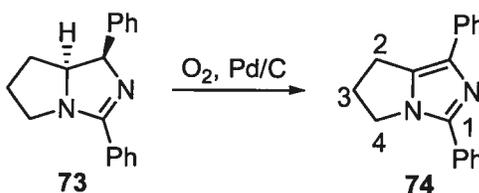
(1*R*,7*aS*)-1,3-Diphényl-5,6,7,7*a*-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (73**).**



Le nitrosobenzène (71 mg, 0.663 mmol) et la dihydropyridine **3c** (200 mg, 0.555 mmol) sont dilués dans le benzène (4 mL) et la solution brune-jaune est agitée

à la température ambiante pendant 2 heures. La solution est concentré sous pression réduite et le résidu est dissous dans une solution de HCl 0.3 M dans le méthanol (8 mL). À cette solution est ajouté le Pd/C (40 mg de Pd 10%/C, 0.038 mmol Pd), le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 18 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors transféré sur sur une solution de NaOH 2.0 M (25 mL) et est extrait avec le dichlorométhane (4X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur charbon activé/celite et concentrée sous pression réduite, pour donner une huile orange (206 mg). Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **73** (90 mg, 61%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.16 (5% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -1.24° (c 1.13, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H, H-8), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-10), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.24-7.10 (m, 4H, H_{ar}), 5.43 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-1), 4.00 (dd, *J* = 10.2 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-2), 2.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-5), 1.15 (m, 2H, H-4), 0.90 (m, 2H, H-3); RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 169.2 (C, C-6), 142.1 (C, C-7), 132.8 (C, C-9), 130.7 (CH, C_{ar}), 129.7-128.2 (8CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 70.4 (CH, C-1), 69.4 (CH, C-2), 50.8 (CH₂, C-5), 27.7 (CH₂, C-4), 26.4 (CH₂, C-3); FTIR (film) 3059, 3026, 2965, 2887, 1609, 1598, 1591, 1494, 1447, 1365, 1254, 1098, 1028, 782, 763, 720, 698 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₈H₁₉N₂ (M + H)⁺: 263.2, trouvé 263.1. La pureté énantiomérique de **73** est 83% e.e. par analyse HPLC (Chiralpak AD-H, 89.1:10.0:0.9 hexane:i-PrOH:Et₂NH, 1.0 mL/min: (+)-**73** t_r, 11.8 min, (-)-**73** t_r, 14.3 min).

1,3-Diphényl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole (**74**).

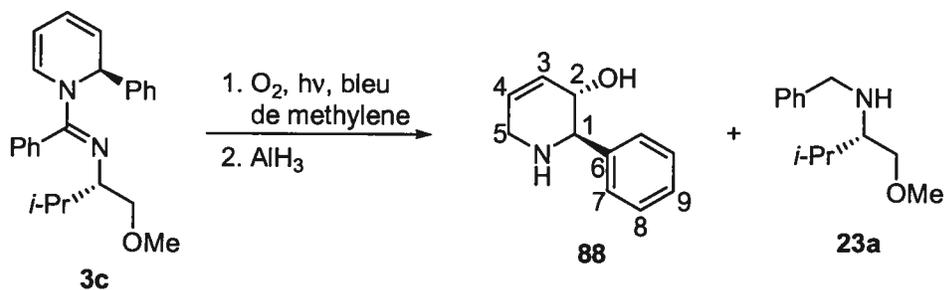


Le tétrahydropyrroloimidazole **73** (90 mg, 0.34 mmol) et le Pd/C (37 mg de Pd 10%/C, 0.034 mmol Pd), sont dilués dans le *o*-xylène (4 mL) et un réfrigérant est installé. Le mélange est chauffé à reflux pendant 66 heures et la complétion de la

réaction est vérifiée par CCM. Le mélange est alors refroidi et filtré sur Célite. Le filtrat est alors transféré sur une solution de NaOH 2.0 M (25 mL) et est extrait avec le dichlorométhane (4X25 mL). La phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (0.5% *i*-PrOH/CH₂Cl₂) pour donner **74** (64 mg, 72%) en tant que solide blanc: P_f 213-214 (lit.²¹⁹ 222-224 °C); R_f 0.37 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.89-7.80 (m, 4H, H_{ar}), 7.48-7.32 (m, 5H, H_{ar}), 7.22 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 4.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-4), 3.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.77 (qn, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-3); RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 141.6 (C, C-1), 135.6 (C, C_{ar}), 135.2 (C, C_{ar}), 132.1 (C, C_{ar}), 131.2 (C, C_{ar}), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 126.4 (2CH, C_{ar}), 126.0 (CH, C_{ar}), 125.0 (2CH, C_{ar}), 46.3 (CH₂, C-4), 30.0 (CH₂, C-2), 23.7 (CH₂, C-3); FTIR (film) 3037, 1602, 1583, 1446, 1409, 1069, 767, 691 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₈H₁₇N₂ (M + H)⁺: 261.1, trouvé 261.1.

Synthèse de l'acide *trans*-3-hydroxypipécolique

(2*R*,3*S*)-2-Phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (**88**).



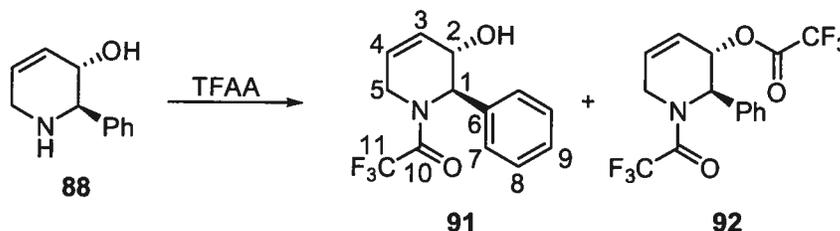
À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (181 mg, 4.8 mmol) dans l'éther (5.8 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (4.3 mL d'une solution 0.37 M dans l'éther, 1.6 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 45 minutes. Dans un autre ballon sont chargés la dihydropyridine **3c** (143 mg, 0.398 mmol) et le bleu de méthylène (26 mg, 0.070 mmol), qui sont solubilisés dans le dichlorométhane (58 mL). La solution

est refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, une aiguille connectée à une bonbonne d'oxygène est placée pour buller dans la solution, une aiguille de sortie d'oxygène est placée sur le septum et est connectée à un tygon de façon à buller la sortie d'oxygène dans un bécher d'eau. Une lampe UV (OSRAM Ultra-Vitalux 300W, 230V) est installée à environ 15 cm du ballon contenant la dihydropyridine et la solution est irradiée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (la température interne s'élève jusqu'à $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ environ), sous un débit constant d'oxygène. Après 1 heure la lampe est déconnectée et la completion de la réaction confirmée par la disparition de la dihydropyridine par CCM. L'autre ballon de suspension d'alane est alors refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et la solution d'endoperoxyde à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est transférée sur la suspension d'alane par canule. Le mélange est agité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 12 heures, réchauffé à température ambiante et agité 2 heures supplémentaires. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (50 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (50 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (2 mL), puis agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL) et la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium. La suspension bleue est décolorée par traitement au charbon activé (1 g), le mélange est agité pendant 5 minutes puis de la celite (20 g) est ajoutée pour aider la filtration. Le mélange est filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le solide jaune obtenu (177 mg) est purifié purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 2-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **88** (43 mg, 61%) en tant que solide blanc: P_f 139-140 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.22 (10% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = 58.7$ (c 1.90, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.44 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 7.37 (td, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H, H-8), 7.31 (tt, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H, H-9), 5.91 (ddt, $J = 10.2, 4.0, 1.8$ Hz, 1H, H-3), 5.84 (dq, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (ddq, $J = 8.6, 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 3.51 (ddt, $J = 17.3, 3.5, 2.5$ Hz, 1H, H-5_b), 3.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-1), 3.34 (ddt, $J = 17.4, 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H-5_a); RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ 143.1 (C, C-6), 132.0 (CH, C-4), 129.6 (2CH, C-7), 129.2 (2CH, C-8), 128.8 (CH, C-9), 128.5 (CH, C-3), 71.1 (CH, C-2), 66.2 (CH, C-1), 46.5 (CH₂, C-5); FTIR (film) 3600-3000, 3584, 3269, 3091, 3030, 2898, 1649, 1586, 1491, 1288, 1088, 1044, 757, 702 cm⁻¹; LRMS

(APCI) calc. pour $C_{11}H_{14}NO$ ($M + H$)⁺: 176.1, trouvé 176.1; Anal. calc. pour $C_{11}H_{13}NO$: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99, trouvé C, 75.08; H, 7.73; N, 7.82.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23a**) (55 mg, 66%).

(2*R*,3*S*)-2-Phényl-1-(trifluoroacétyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (91).

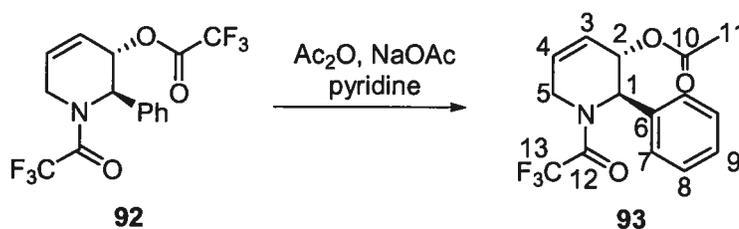


À une solution de **88** (108 mg, 0.617 mmol) dans l'éther (2.8 mL), refroidi à -20 °C est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (0.36 mL, 0.54 g, 2.6 mmol) et la solution est agitée pendant 30 minutes. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 21 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange d'éther (20 mL) et d'eau glacée (30 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (4X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (247 mg) est composé de **91** et de **92** dans un ratio de 12:88 par analyse du mélange brut par RMN ¹H. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-50% EtOAc/hexane) pour donner **91** (98 mg, 59%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.13 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -17.4$ (c 1.44, $CHCl_3$); RMN ¹H ($CDCl_3$, 300 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 54:46, * pour le rotamère minoritaire) δ 7.38-7.30 (m, 2H et 2H*, H-7), 7.29-7.23 (m, 3H et 3H*, H-8 et H-9), 6.27 (ddd, $J = 10.0, 5.7, 2.6$ Hz, 1H, H-3), 6.15 (ddd, $J = 10.1, 5.5, 2.4$ Hz, 1H*, H-3), 6.02 (s, 1H, H-1), 5.97-5.89 (m, 1H et 1H*, H-4), 5.36 (s, 1H*, H-1), 4.72 (ddd, $J = 18.5, 3.7, 2.3$ Hz, 1H*, H-1_b), 4.70-4.65 (m, 1H et 1H*, H-2), 4.30 (br d, $J = 18.4$ Hz, 1H, H-1_a), 3.63 (ddd, $J = 18.5, 4.0, 2.1$ Hz, 1H, H-1_b), 3.50 (br d, $J = 18.7$ Hz, 1H*, H-1_a), 2.57 (br s, 1H et 1H*, O-H); RMN ¹³C (C_6D_6 , 75 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 54:46, * pour le rotamère minoritaire)³⁰² δ 157.6 (q, $J = 35.8$ Hz, 1C*, C-10), 156.3 (q, $J = 36.1$ Hz, 1C, C-10), 135.6 (1C et 1C*, C-6),

128.85 (2CH*, C_{ar}), 128.79 (2CH, C_{ar}), 128.33 (CH, C_{ar}), 128.30* (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C-4), 127.4 (1CH et 1CH*, C_{ar} et C-4), 126.7 (CH, C_{ar}), 126.4 (2CH*, C_{ar}), 126.2 (CH, C-3), 125.1 (CH*, C-3), 116.6 (q, $J = 288$ Hz, 1C*, C-11), 116.5 (q, $J = 288$ Hz, 1C, C-11), 65.3 (CH*, C-2), 64.7 (CH, C-2), 61.4 (q, $J = 2.5$ Hz, 1CH*, C-1), 58.3 (CH, C-1), 41.1 (q, $J = 4.3$ Hz, 1CH₂*, C-5), 40.5 (CH₂, C-5); FTIR (film) 3434, 3043, 2921, 2856, 1683, 1603, 1498, 1452, 1196, 1142, 1032 cm⁻¹; LRMS (APPI) calc. pour C₁₃H₁₃F₃NO₂ (M+H)⁺: 272.1, trouvé 272.2. Anal. calc. pour C₁₃H₁₂F₃NO₂: C, 57.57; H, 4.46; N, 5.16, trouvé C, 57.64; H, 4.75; N, 4.90.

Du même mélange réactionnel a été isolé le trifluoroacétate de (2*R*,3*S*)-2-phényl-1-(trifluoroacétyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-yle (**92**) (73 mg, 32%) en tant qu'huile incolore, R_f 0.42(10% EtOAc/hexane), qui a été trans-estérifié selon la procédure suivante:

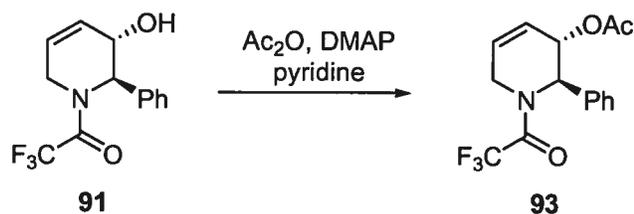
Acétate de (2*R*,3*S*)-1-trifluoroacétyl-2-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-yle (**93**).



À une solution de **92** (36 mg, 0.10 mmol) dans le THF (1.4 mL) sont ajoutés la pyridine (0.40 mL, 5.0 mmol), l'acétate de sodium (41 mg, 0.50 mmol) et l'anhydride acétique (0.20 mL, 2.1 mmol). Le mélange est agité pendant 26 heures à la température ambiante, est refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace et une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) est ajoutée. Après une heure d'agitation, de l'éther (10 mL) est ajouté, le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (35 mg) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **93** (27 mg, 86%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.35 (25% EtOAc/hexane);

$[\alpha]_D^{20} = +85.6$ (c 5.03, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 400 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 51:49, * pour le rotamère minoritaire) δ 7.09-7.06 (m, 1H et 1H*, H_{ar}), 7.01-6.98 (m, 4H et 4H*, H_{ar}), 6.26 (s, 1H, H-1), 5.81 (ddd, $J = 9.9, 5.7, 2.7$ Hz, 1H, H-3), 5.61-5.57 (m, 1H et 1H*, H-2 et H-3), 5.52 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H*, H-2), 5.34 (s, 1H, H-1*), 5.18 (ddd, $J = 10.0, 3.9, 2.4$ Hz, 1H*, H-4), 5.11 (ddd, $J = 10.1, 4.4, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (ddd, $J = 19.8, 3.7, 2.5$ Hz, 1*H, H-5_b), 3.82 (br d, $J = 18.7$ Hz, 1H, H-5_a), 3.06 (ddd, $J = 18.9, 4.1, 2.1$ Hz, 1H, H-5_b), 3.02 (br d, $J = 20.0$ Hz, 1H*, H-5_a), 1.65 (s, 3H*, H-11), 1.60 (s, 3H, H-11); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 51:49, * pour le rotamère minoritaire)³⁰² δ 170.3 (C et C*, C-10), 157.2 (q, $J = 35.9$ Hz, 1C et C*, C-12), 135.8 (C et C*, C-6), 130.4 (CH, C-4), 129.4 (2C et 2C*, C-8), 129.2 (CH*, C-4) 128.7 (CH et CH*, C-9), 127.8 (CH et CH*, C-7), 126.9 (CH et CH*, C-7), 123.1 (CH, C-3), 121.4 (CH*, C-3), 117.7 (q, $J = 288$ Hz, 1C*, C-13), 117.6 (q, $J = 288$ Hz, 1C, C-13), 67.2 (CH*, C-2), 66.9 (CH, C-2), 58.6 (CH*, C-1), 55.7 (CH, C-1), 41.4 (q, $J = 4.2$ Hz, 1CH₂, C-5), 40.6 (CH₂*, C-5), 20.7 (CH₃, C-11), 20.6 (CH₃*, C-11); FTIR (film) 3063, 3035, 1739, 1694, 1667, 1452, 1234, 1203, 1141, 1023 cm^{-1} ; HRMS (ES) calc. pour $C_{15}H_{14}F_3NO_3$ (M+Ag)⁺: 419.9971, trouvé 419.9963. Anal. calc. pour $C_{15}H_{14}F_3NO_3$: C, 57.51; H, 4.50; N, 4.47, trouvé C, 57.24; H, 4.36; N, 4.50.

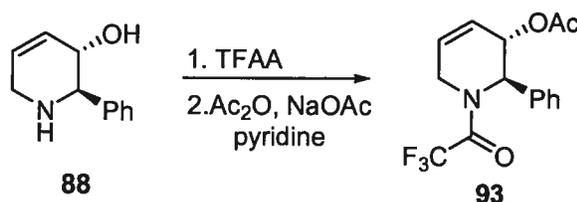
**Acétate de (2*R*,3*S*)-1-trifluoroacétyl-2-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-yle
(93) par acétylation de 91.**



À une solution de **91** (96 mg, 0.35 mmol) et de DMAP (2 mg, 0.02 mmol) dans le dichlorométhane (1 mL) sont ajoutés la pyridine (0.40 mL, 5.0 mmol) et l'anhydride acétique (0.20 mL, 2.1 mmol). Le mélange est agité pendant 24 heures à la température ambiante, est refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace et une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) est ajoutée. Après une heure d'agitation, de l'éther (10 mL) est ajouté, le mélange est transféré dans une ampoule à

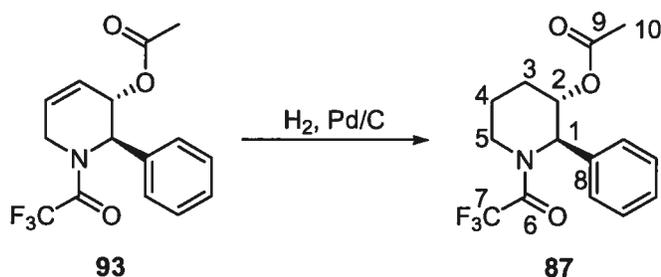
extraction et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (98 mg) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient de 0:100 à 20:80 EtOAc/hexane) pour donner **93** (85 mg, 77%).

Procédure en 2 étapes, une purification de synthèse de l'acétate de (2*R*,3*S*)-1-trifluoroacétyl-2-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-yle (93**) à partir de **88**.**



À une solution de **88** (38 mg, 0.22 mmol) dans l'éther (1.0 mL), refroidi à -20 °C est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (0.12 mL, 0.18 g, 0.87 mmol) et la solution est agitée pendant 30 minutes. Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 3 heures et concentrée sous pression réduite. L'intermédiaire est dissous dans le THF (3.1 mL), puis la pyridine (0.88 mL, 0.86 g, 11 mmol), l'acétate de sodium (90 mg, 1.1 mmol) et l'anhydride acétique (0.41 mL, 4.3 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 14 heures à la température ambiante, est refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace et une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) est ajoutée. Après une heure d'agitation, de l'éther (10 mL) est ajouté, le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (78 mg) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-15% EtOAc/hexane) pour donner **93** (60 mg, 89%).

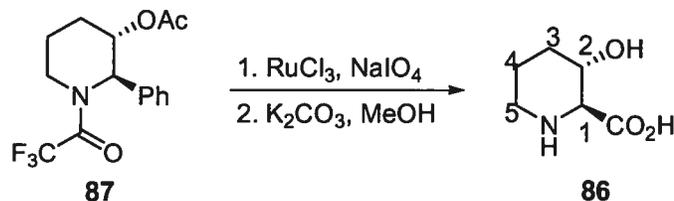
Acétate de (2*R*,3*S*)-2-phényl-1-(trifluoroacétyl)pipéridin-3-yle (87).



À une solution de tétrahydropyridine **88** (47 mg, 0.15 mmol) dans l'acétonitrile (1.5 mL) est ajouté le Pd/C (4.3 mg de Pd 10%/C, 0.0041 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)) puis agité pendant 15 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane (40 mL) et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux (48 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient de 0-15% EtOAc/hexane) pour donner **87** (44 mg, 93%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.35 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -42.8$ (c 0.975, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 400 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 55:45, * pour le rotamère minoritaire) δ 7.06-6.88 (m, 5H et 5H*, H_{ar}), 6.14 (s, 1H, H-1), 5.53 (q, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-2), 5.43 (q, $J = 2.5$ Hz, 1H*, H-2), 5.26 (s, 1H*, H-1), 4.38 (br d, $J = 13.4$ Hz, 1H*, H-5_a), 3.51 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-5_a), 2.62 (td, $J = 14.0, 2.6$ Hz, 1H, H-5_b), 2.36 (td, $J = 13.4, 2.7$ Hz, 1H*, H-5_b), 1.67 (s, 3H*, H-10), 1.65 (s, 3H, H-10), 1.64 (qt, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H et 1H*, H-4_a), 1.45 (br d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3_a), 1.35 (br d, $J = 14.1$ Hz, 1H*, H-3_a), 1.23 (tdd, $J = 13.9, 4.4, 2.7$ Hz, 1H, H-3_b), 1.08 (tdd, $J = 14.0, 4.3, 2.7$ Hz, 1H*, H-3_b), 0.78 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H*, H-4_b), 0.74 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-4_b); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, mélange de rotamères dans un ratio de 55:45, * pour le rotamère minoritaire)³⁰² δ 170.1 (C*, C-9), 170.0 (C, C-9), 157.8 (q, $J = 35.6$ Hz, 1C et 1C*, C-6), 135.7 (C, C-8), 135.6 (C*, C-8), 129.7-126.6 (5CH et 5CH*, C_{ar}), 117.9 (q, $J = 289$ Hz, 1C et 1C*, C-7), 69.4 (CH*, C-2), 69.1 (CH, C-2), 59.5 (CH*, C-1), 56.7 (CH, C-1), 42.1 (q, $J = 3.6$ Hz, 1CH₂*, C-5), 39.6 (CH₂, C-5), 24.3 (CH₂, C-3), 24.0 (CH₂*, C-3), 21.1 (CH₂, C-4), 20.8 (CH₃, C-10), 20.7 (CH₃*, C-10), 19.9 (CH₂*, C-4); FTIR (film) 3065, 2960, 1739, 1692, 1452, 1238, 1143, 1001 cm^{-1} ; HRMS (ES)

calc. pour $C_{15}H_{17}F_3NO_3$ ($M+H$)⁺: 316.1155, trouvé 316.1145. Anal. calc. pour $C_{15}H_{16}F_3NO_3$: C, 57.14; H, 5.12; N, 4.44, trouvé C, 57.55; H, 5.29; N, 4.48.

Acide (2*S*,3*S*)-3-hydroxypipéridine-2-carboxylique (86).

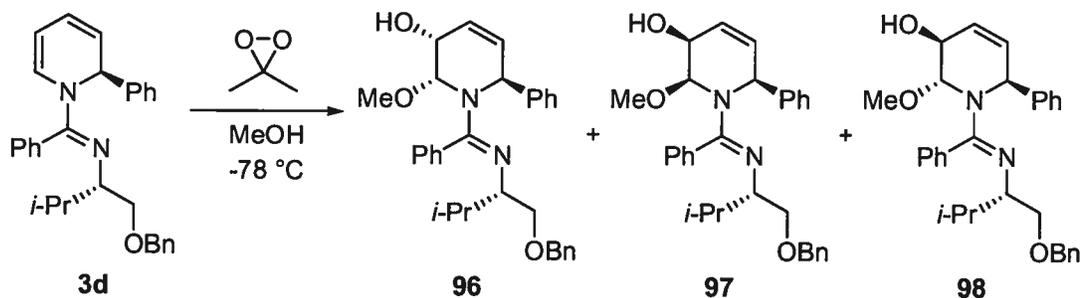


À une solution biphasique de pipéridine **87** (71 mg, 0.225 mmol) dans le CCl_4 (1.0 mL), l'acétonitrile (1.0 mL) et l'eau (1.5 mL) sont ajoutés séquentiellement le periodate de sodium (724 mg, 3.4 mmol) et l'hydrate du trichlorure de ruthénium (2.6 mg, 0.011 mmol) sous agitation. Après 119 heures, du dichlorométhane (20 mL) est ajouté, le mélange est filtré sur celite, rincé au dichlorométhane (50 mL), séché sur sulfate de magnésium et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le mélange brut montre une conversion de 92% par analyse du RMN 1H . Le mélange brut est resoumis aux conditions d'oxydation ci-haut, en utilisant 20% des quantités d'oxydants (soit 362 mg, 1.7 mmol de $NaIO_4$ et 1.3 mg, 0.005 mmol de $RuCl_3 \cdot xH_2O$). Le mélange est agité pendant 96 heures supplémentaires et le mélange brut est isolé comme décrit précédemment. L'huile noire obtenue (55 mg) est dissoute dans le méthanol (2.5 mL), du carbonate de potassium (188 mg, 1.36 mmol) est ajouté et le mélange hétérogène est agité pendant 48 heures. Le mélange est dilué avec du méthanol (10 mL), du charbon activé (1 g) est ajouté et la suspension noire est chauffée à reflux pendant 15 minutes. Le mélange est filtré sur celite, rincé au méthanol (20 mL), concentré sous pression réduite, dissous avec du HCl aqueux (5 mL de solution 1.2 M) et est purifié par chromatographie échangeuse d'ions (Dowex 50WX8-200, 100-200 mesh, 9.5 g, préalablement lavée avec 30 mL NH_4OH 5% (p/p), suivi de 30 mL d'eau, suivi de 30 mL HCl 1.2 M, élution avec 30 mL d'eau, 30 mL 2.5 % NH_4OH , et 30 mL 5% NH_4OH). Les fractions révélant à la ninhydrine sont rassemblées et concentrées sous pression réduite pour donner **86** (20 mg, 60%) en

tant que solide blanc: P_f 230 °C (déc), lit.^{313a} 232-236 °C, lit.²¹⁴ 232 °C (déc); $[\alpha]_D^{20} = 13$ (c 0.49, HCl 10% aq.), lit.³¹³ 13.5 (c 0.2, HCl 10% aq.), lit.^{217c} 15 (c 0.5, HCl 10% aq.), lit.²¹⁴ (énantiomère de **86**) -13 (c 0.45, HCl 10% aq.); RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 4.12 (td, $J = 7.3, 3.0$ Hz, 1H, H-2), 3.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 3.36-3.27 (m, 1H, H-5_b), 3.10-3.03 (m, 1H, H-5_a), 2.04-1.85 (m, 2H, H-3_b et H-4_a), 1.75-1.60 (m, 2H, H-3_a et H-4_b).

Époxydation-méthanolyse de la dihydropyridine **3d**

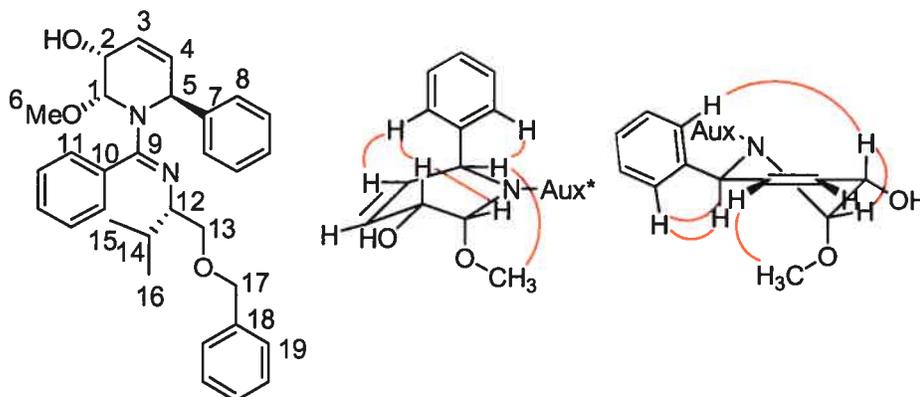
(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino](phényl)méthyl]-2-méthoxy-6-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (**96**).



La dihydropyridine **3d** (328 mg, 0.752 mmol) est dissoute dans le THF (5.0 mL) et le méthanol sec (18 mL, 14 g, 45 mmol). La solution est refroidie à -78 °C, le diméthyldioxirane (11 mL d'une solution 0.072 M dans l'acétone, 0.79 mmol) est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue, le mélange est agité à -78 °C pendant 2.75 heures, puis à la température ambiante pendant 1 heure. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu résineux obtenu (390 mg) consiste en un mélange des trois diastéréoisomères **96**, **97** et **98** dans un ratio de 76:13:11 par RMN ^1H . Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-30% EtOAc/hexane) et trois fractions sont obtenues: **97** (49 mg, 13%), **96** (206 mg, 57%)

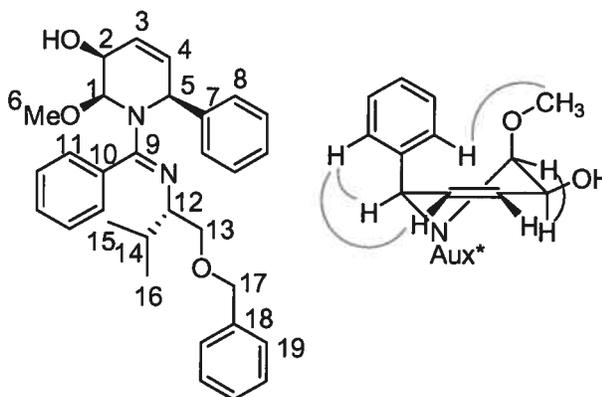
³¹³ Bodas, M. S.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8461.

et un mélange de **98** et de **96** (23 mg, ratio de 90:10, 6% de **98**). Au total 278 mg sont obtenus (76% rdt combiné).



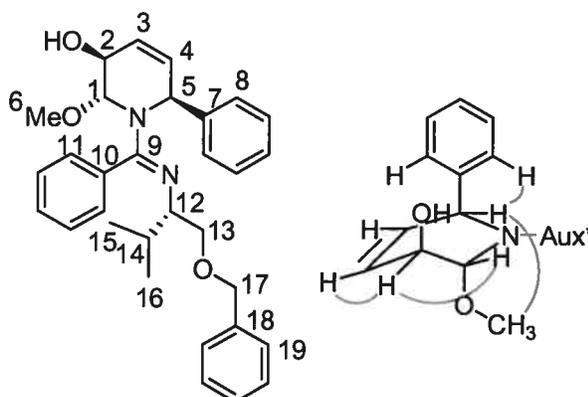
Assignation RMN et corrélations NOESY 2D observés pour **96**

96: Huile incolore; R_f 0.25 (25 % EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -43.5$ (c 3.61, CHCl_3); RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.45-7.38 (m, 3H, H_{ar}), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-8), 7.25-7.10 (m, 8H, H_{ar}), 6.96 (dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 2H, H-19), 5.62 (dt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 1H, H-4), 5.47 (dq, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H, H-3), 5.21 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (m, 1H, H-2), 3.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-17), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-17), 3.42 (s, 3H, H-6), 3.14 (td, $J = 6.6, 3.4$ Hz, 1H, H-12), 2.50 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H, H-13_a), 1.98 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H, H-13_b), 1.77 (hd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H, H-14), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-15), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 161.1 (C, C-9), 146.0 (C, C-10), 139.9 (C, C-18), 134.8 (C, C-7), 131.6 (CH, C_{ar}), 131.5-130.5 (4CH, C_{ar}), 130.2 (CH, C_{ar}), 129.2 (2CH, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C-3), 128.3 (2CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 124.8 (CH, C-4), 88.1 (CH, C-1), 73.3 (CH_2 , C-17), 72.7 (CH_2 , C-13), 68.9 (CH, C-2), 63.9 (CH, C-12), 58.9 (CH, C-5), 57.3 (CH_3 , C-6), 31.2 (CH, C-14), 21.1 (CH_3 , C-15), 17.9 (CH_3 , C-16); FTIR (film) 3600-3000, 3554, 3061, 3029, 2955, 1631, 1599, 1453, 1110, 1072, 757, 696 cm^{-1} ; LRMS (ES) calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 485.3, trouvé 485.3.



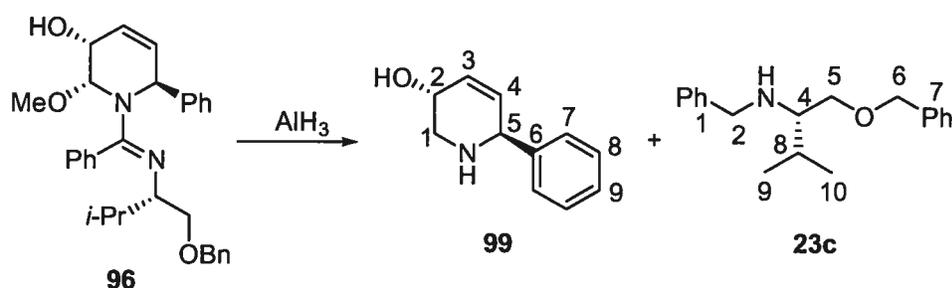
Assignation RMN et corrélations NOE observés pour NMR 97

Du même mélange réactionnel a été isolé le **(2*S*,3*S*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-méthoxy-6-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (97)**: Huile incolore; R_f 0.32 (25 % EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -179$ (c 3.26, MeOH); RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.69 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-8), 7.40-7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.28-7.10 (m, 9H, H_{ar}), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-11), 6.14 (br s, 1H, H-5), 5.85 (dt, $J = 10.4, 2.6$ Hz, 1H, H-4), 5.75 (ddt, $J = 10.4, 2.4, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (br s, 1H, H-1), 4.29 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-18), 4.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, H-18 et H-2), 3.53 (dd, $J = 9.2, 4.5$ Hz, 1H, H-13_b), 3.37 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-13_a), 2.90 (dt, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H, H-12), 2.75 (br s, 3H, H-6), 1.71 (hd, $J = 6.8, 4.5$ Hz, 1H, H-14), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-15), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 160.6 (C, C-9), 143.6 (C, C-10), 140.2 (C, C-18), 135.6 (C, C-7), 130.9 (2CH, C_{ar}), 130.6 (CH, C_{ar}), 129.7 (2CH, C-4 et C_{ar}), 129.5 (2CH, C_{ar}), 129.3 (3CH, C_{ar}), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C-3), 86.7 (CH, C-1), 75.0 (CH_2 , C-13), 74.4 (CH_2 , C-17), 67.7 (CH, C-2), 65.0 (CH, C-12), 55.6 (CH, C-5), 55.2 (CH_3 , C-6), 32.2 (CH, C-14), 20.7 (CH_3 , C-15), 18.8 (CH_3 , C-16); FTIR (film) 3600-3000, 3558, 3062, 3031, 2956, 1622, 1598, 1345, 1069, 701 cm^{-1} ; LRMS (ES) calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 485.3, trouvé 485.3; Anal. calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 76.83; H, 7.49; N, 5.78, trouvé C, 77.08; H, 7.71; N, 5.71.



Assignation RMN et corrélations NOE observés pour NMR **98**

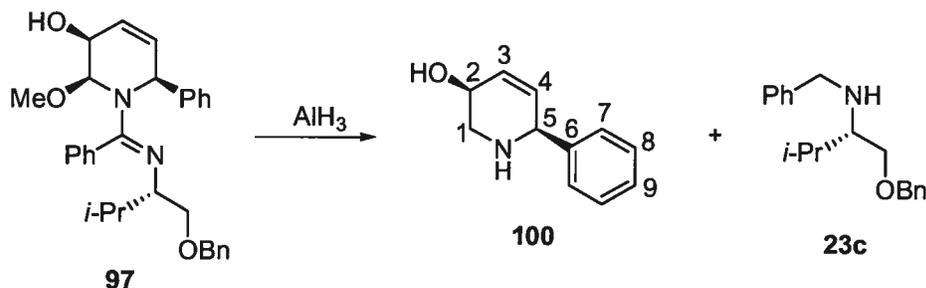
Du même mélange réactionnel a été isolé le **(2*R*,3*S*,6*S*)-1-[(*E*)-((1*S*)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl)imino)(phényl)méthyl]-2-méthoxy-6-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (**98**): Huile incolore; R_f 0.23 (25 % EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -2.3$ (c 0.60, MeOH); RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.48 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 2H, H-8), 7.45-7.38 (m, 3H, H_{ar}), 7.29-7.21 (m, 5H, H_{ar}), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.11 (tt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.98 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H, H-19), 5.81 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 5.71 (dddd, $J = 10.0, 5.6, 1.7, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 5.28 (dt, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.50 (dd, $J = 2.4, 1.0$ Hz, 1H, H-1), 4.04 (ddd, $J = 5.6, 2.4, 1.6$ Hz, 1H, H-2), 3.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-17), 3.75 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-17), 3.28 (s, 3H, H-6), 3.09 (ddd, $J = 7.2, 6.0, 3.6$ Hz, 1H, H-12), 2.48 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 1H, H-13_a), 1.97 (dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H, H-13_b), 1.74 (hd, $J = 7.0, 3.3$ Hz, 1H, H-14), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-15), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (CD_3OD , 300 MHz) δ 161.2 (C, C-9), 145.7 (C, C-7), 139.9 (C, C-18), 135.5 (CH, C-3), 134.5 (C, C-10), 130.0 (CH, C_{ar}), 129.2 (3CH, C_{ar}), 129.1 (3CH, C_{ar}), 128.82 (2CH, C_{ar}), 128.76 (2CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 121.1 (CH, C-4), 89.6 (CH, C-1), 73.4 (CH₂, C-17), 72.7 (CH₂, C-13), 65.2 (CH, C-2), 63.8 (CH, C-12), 59.0 (CH, C-5), 56.3 (CH₃, C-6), 31.2 (CH, C-14), 21.1 (CH₃, C-15), 17.6 (CH₃, C-16); FTIR (film) 3600-3000, 3061, 3030, 2956, 1629, 1599, 1073, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M + H$)⁺: 485.3, trouvé 485.3.**

(3*R*,6*S*)-6-Phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (99).

À une suspension d'hydruure de lithium aluminium (40 mg, 1.0 mmol) dans l'éther (0.5 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (1.0 mL d'une solution 0.35 M dans l'éther, 0.35 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajoutée lentement une solution de pipéridine **96** (168 mg, 0.35 mmol) dans l'éther (1.0 mL), le ballon est rincé avec de l'éther (2X 0.2 mL), puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 18 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (20 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (20 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (2 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X20 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (160 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **99** (59 mg, 96%) en tant que solide blanc: P_f 76-77 °C; R_f 0.19 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -223 (c 1.15, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.36-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 5.95 (dtd, J = 10.3, 2.4, 1.1 Hz, 1H, H-3), 5.84 (ddd, J = 10.3, 2.2, 1.7 Hz, 1H, H-4), 4.39 (q, J = 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.28 (dddd, J = 8.1, 5.3, 2.8, 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-2), 3.24 (ddd, J = 12.1, 5.4, 0.9 Hz, 1H, H-1_b), 2.70 (dd, J = 12.1, 8.1 Hz, 1H, H-1_a); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 143.5 (C, C-6), 132.6 (CH, C-4), 131.9 (CH, C-3), 129.7 (2CH, C-8), 129.2 (2CH, C-7), 128.9 (CH, C-9), 64.6 (CH, C-2), 59.5 (CH, C-5), 51.0 (CH₂, C-1); FTIR (film) 3600-2500, 3061, 3029, 1650, 1603, 1453, 1277, 1071, 757, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₁H₁₄NO (M + H)⁺: 176.1, trouvé 176.2.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(benzyloxyéthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23c**) (ou *N*-benzyl-*O*-benzylvalinol) (94 mg, 96%), en tant qu'huile incolore. R_f 0.52 (10:90 MeOH:CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = -14.0$ (c 1.5, MeOH); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40-7.22 (m, 10H, H_{ar}), 4.52 (s, 2H, H-7), 3.82 (s, 2H, H-2), 3.57 (dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz, 1H, H-5_b), 3.47 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H, H-5_a), 2.64 (ddd, $J = 6.6, 5.0, 4.3$ Hz, 1H, H-4), 1.95 (hd, $J = 6.9, 5.2$ Hz, 2H, H-8 et N-H), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-10); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 141.0 (C, C-7), 138.7 (C, C-1), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.52 (2CH, C_{ar}), 128.46 (2CH, C_{ar}), 127.81 (2CH, C_{ar}), 127.75 (CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 73.4 (CH₂, C-6), 70.4 (CH₂, C-5), 62.0 (CH, C-4), 52.1 (CH₂, C-2), 29.2 (CH, C-8), 19.2 (CH₃, C-9), 18.6 (CH₃, C-10); FTIR (film) 3331, 3086, 3029, 2957, 1495, 1454, 1102, 735, 697 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₉H₂₆NO (M+H)⁺: 284.2, trouvé 284.3.

(3*S*,6*S*)-6-Phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (**100**).

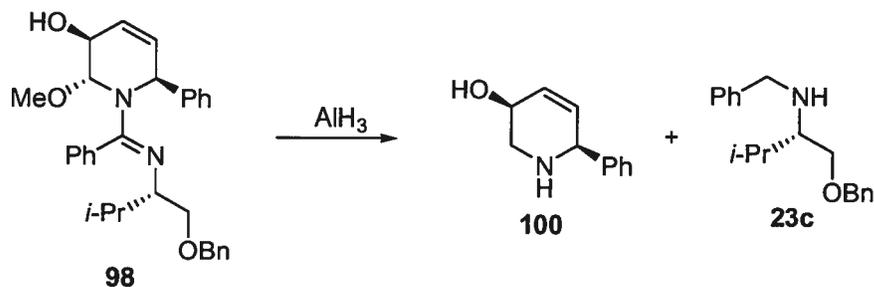


À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (7.7 mg, 0.20 mmol) dans l'éther (0.1 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée lentement une solution de chlorure d'aluminium (0.20 mL d'une solution 0.34 M dans l'éther, 0.068 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajouté lentement une solution de pipéridine **97** (33 mg, 0.068 mmol) dans l'éther (0.2 mL), le ballon est rincé avec de l'éther (2X 0.2 mL), puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 18 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (3 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (5 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires

sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (31 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **100** (11 mg, 95%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.17 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -76 (c 0.42, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.39 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 2H, H-7), 7.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-8), 7.29 (tt, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H, H-9), 6.06 (dddd, *J* = 10.2, 4.2, 2.2, 0.7 Hz, 1H, H-3), 5.95 (ddd, *J* = 10.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H, H-4), 4.34 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.07 (dtdd, *J* = 4.2, 3.8, 2.1, 1.0 Hz, 1H, H-2), 3.01 (dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H, H-1_a), 2.96 (ddd, *J* = 13.3, 3.7, 0.6 Hz, 1H, H-1_b); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 143.2 (C, C-6), 134.1 (CH, C-4), 130.0 (CH, C-3), 129.8 (2CH, C-8), 129.1 (2CH, C-7), 128.9 (CH, C-9), 62.9 (CH, C-2), 59.3 (CH, C-5), 49.9 (CH₂, C-1); FTIR (film) 3600-2500, 3062, 3029, 1644, 1602, 1454, 1049, 760, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₁H₁₄NO (M + H)⁺: 176.1, trouvé 176.2.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(benzyloxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23c**) (19 mg, 99%).

(3*S*,6*S*)-6-Phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (100).

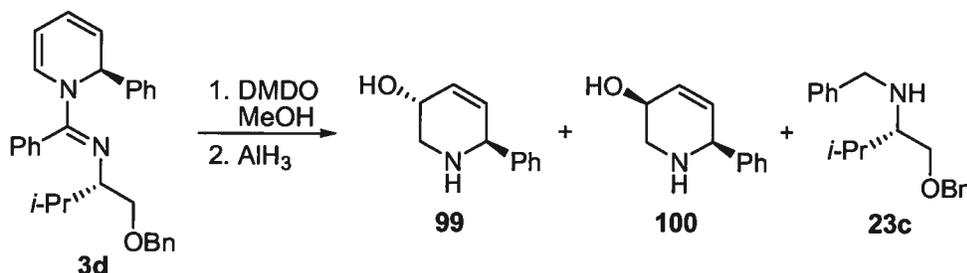


À une suspension d'hydruure de lithium aluminium (2.8 mg, 0.074 mmol) dans l'éther (0.1 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée lentement une solution de chlorure d'aluminium (0.20 mL d'une solution 0.13 M dans l'éther, 0.025 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajouté lentement une solution de pipéridine **98** (12 mg, 0.025 mmol) dans l'éther (0.2 mL), le ballon est rincé avec de l'éther (2X 0.2 mL), puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 16

heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (3 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (4 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (13 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **100** (2.6 mg, 78%).

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(benzyloxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23c**) (5.7 mg, 81%).

(3*R*,6*S*)-6-Phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (99) à partir de 3d sans purification de 96.



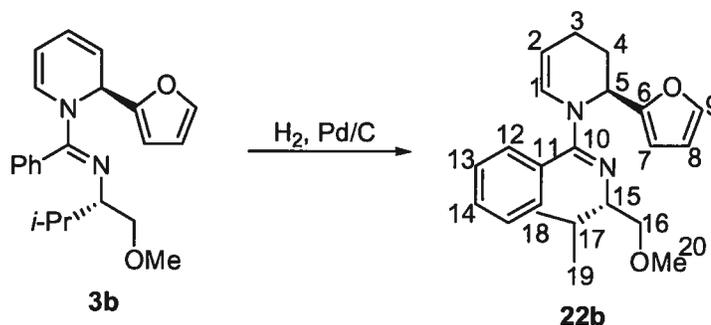
À une solution de dihydropyridine **3d** (201 mg, 0.461 mmol) dans le THF (3.1 mL) et le méthanol sec (11 mL, 8.9 g, 277 mmol), refroidi à -78 °C, est ajouté le diméthylidioxirane (6.7 mL d'une solution 0.072 M dans l'acétone, 0.48 mmol) rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité à -78 °C pendant 2.75 heures, puis à la température ambiante pendant 30 minutes. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu résineux obtenu est dissous dans l'éther (1.2 mL). À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (53 mg, 0.138 mmol) dans l'éther (0.6 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée lentement une solution de chlorure d'aluminium (1.2 mL d'une solution 0.37 M dans l'éther, 0.46 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajoutée lentement la solution du substrat ayant subi l'époxydation-méthanolyse, le ballon est rincé avec de l'éther (2X 0.2 mL), puis le

mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 12 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (25 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (25 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (3 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (209 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner un mélange de **99** et de **100** (80 mg, 99%) dans un ratio de 73:27 respectivement (analysé par RMN ¹H). Voir la caractérisation de **99** et de **100** ci-haut.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(benzyloxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23c**) (126 mg, 97%).

Synthèse de 1,2,3,4-tétrahydropyridines-2-substituées

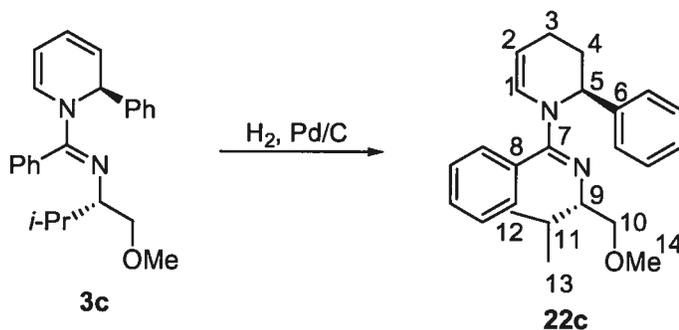
N-{(1*S*)-1-[(Méthoxy)méthyl]-2-méthylpropyl}-*N*-{(1*E*)-[(2*S*)-2-(2-furyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène}amine (**22b**).



À une solution de 1,2-dihydropyridine **3b** (482 mg, 1.38 mmol) dans l'acétonitrile (4.7 mL) est ajouté le Pd/C (40 mg de Pd 10%/C, 0.037 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 1 heure sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur

gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **22b** (381 mg, 79%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.42 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -113$ (c 2.79, CHCl_3); RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33-7.45 (m, 3H, H-13 et H-14), 7.30 (br s, 1H, H-9), 7.24 (br d, $J = 5.4$, 1H, H-12), 7.05 (br s, 1H, H-12), 6.42 (br s, 1H, H-1), 6.30 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-8), 6.15 (dt, $J = 3.2, 1.0$ Hz, 1H, H-7), 5.64 (br s, 1H, H-5), 4.56 (br s, 1H, H-2), 3.35 (dd, $J = 9.5, 5.1$ Hz, 1H, H-16_b), 3.16 (s, 3H, H-20), 3.11 (dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz, 1H, H-16_a), 2.88 (dt, $J = 7.1, 5.0$ Hz, 1H, H-16), 2.27 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-3_b), 1.95 (m, 3H, H-3_a, H-4_a et H-4_b), 1.69 (hd, $J = 6.8, 5.0$ Hz, 1H, H-17), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-18), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-19); RMN^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.8 (C, C-10), 155.6 (C, C-6), 140.8 (CH, C-9), 133.6 (C, C-11), 128.9 (CH, C-12), 128.6 (3CH, C-13 et C-14), 128.3 (CH, C-12), 127.2 (CH, C-1), 110.2 (CH, C-7), 106.0 (CH, C-8), 101.4 (CH, C-2), 76.0 (CH_2 , C-16), 63.6 (CH, C-15), 59.1 (CH_3 , C-20), 49.2 (CH, C-5), 30.8 (CH, C-17), 25.5 (CH_2 , C-3), 20.3 (CH_3 , C-18), 19.2 (CH_2 , C-4), 18.0 (CH_3 , C-19); FTIR (film) 3062, 1622, 1599, 1344, 1303 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (M)⁺: 352.2167, trouvé 352.2151; Anal. calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.01; N, 7.95, trouvé C, 74.61; H, 8.31; N, 7.91.

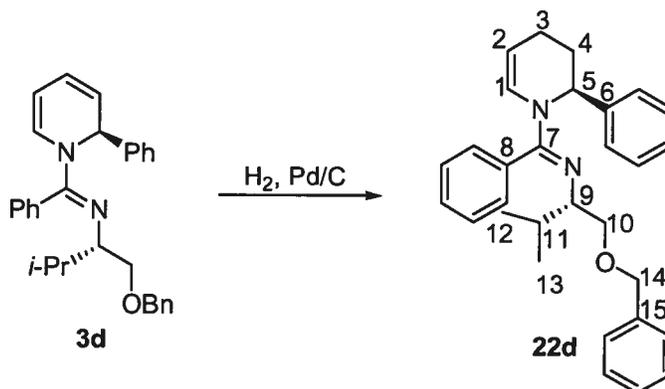
***N*-{(1*S*)-1-[(Méthoxy)méthyl]-2-méthylpropyl}-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*S*)-2-phényl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (22c).**



À une solution de 1,2-dihydropyridine **3c** (2.6 g, 7.2 mmol) dans l'acétonitrile (24 mL) est ajouté le Pd/C (160 de Pd 10%/C, 0.037 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 3 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient

0-25% EtOAc/hexane) pour donner **22c** (2.0 g, 78%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.33 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -67.9$ (c 2.97, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.43 (br s, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.05-6.90 (m, 3H, H_{ar} et H-1), 5.80 (br s, 1H, H-5), 4.55 (br s, 1H, H-2), 3.28 (dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H, H-10_b), 3.15-2.98 (m, 2H, H-9 et H-10_a), 2.93 (s, 3H, H-14), 2.01 (tt, $J = 12.7, 5.0$ Hz, 1H, H-4_a), 1.92-1.65 (m, 4H, H-3_a, H-3_b, H-4_b et H-11), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-12), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 157.3 (C, C-7), 144.4 (C, C-6), 134.5 (C, C-8), 129.8 (CH, C-1), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.6 (5CH, C_{ar}), 126.8 (2CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 101.8 (CH, C-2), 76.6 (CH₂, C-10), 64.3 (CH, C-9), 59.0 (CH₃, C-14), 55.1 (CH, C-5), 31.5 (CH, C-11), 28.5 (CH₂, C-3), 20.7 (CH₃, C-12), 18.9 (CH₂, C-4), 18.5 (CH₃, C-13); FTIR (film) 3062, 3028, 1621, 1598, 1340, 1301, 1114, 987, 699 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{24}H_{31}N_2O$ ($M + H$)⁺: 363.2, trouvé 363.2. Anal. calc. pour $C_{24}H_{30}N_2O$: C, 79.52; H, 8.34; N, 7.73, trouvé C, 79.32; H, 8.58; N, 7.77.

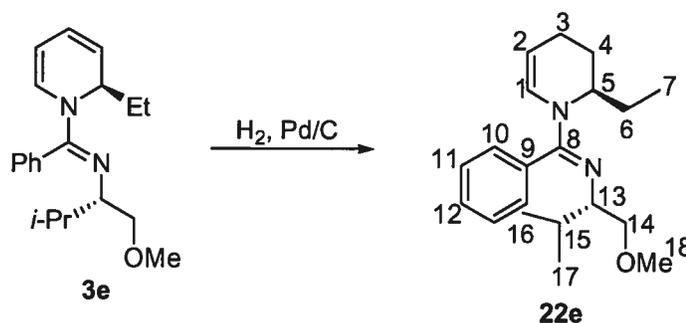
***N*-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*S*)-2-phényl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (22d).**



À une solution de 1,2-dihydropyridine **3d** (2.2 g, 5.1 mmol, 1.00 équiv) dans l'acétonitrile (17 mL, 0.30 M) est ajouté le Pd/C (160 mg de Pd 10%/C, 0.15 mmol, 0.03 équiv). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 2 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par

chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **22d** (1.8 g, 77%) en tant que solide jaune pâle: P_f 45 °C; R_f 0.27 (10 % EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -58.6$ (c 2.08, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33-7.17 (m, 14H, H_{ar}), 6.96 (br s, 1H, H_{ar}), 6.58 (br s, 1H, H-1), 5.59 (br s, 1H, H-5), 4.60 (br t, 1H, H-2), 4.16 (s, 2H, H-14), 3.35 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H, H-10_b), 3.10 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-10_a), 2.90 (dt, $J = 7.3, 4.8$, 1H, H-9), 2.12-2.05 (m, 2H, H-3_a et H-3_b), 1.92 (br d, $J = 16$ Hz, 1H, H-4_b), 1.82 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H, H-4_a), 1.70 (hd, $J = 6.6, 5.2$ Hz, 1H, H-11), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-12), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.0 (C, C-7), 143.8 (C, C-6), 139.3 (C, C-15), 133.7 (C, C-8), 129.1 (CH, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (3CH, C_{ar}), 128.3 (3CH, C_{ar}), 128.1 (2CH, C_{ar}), 127.6 (2CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C-1), 126.2 (3CH, C_{ar}), 101.5 (CH, C-2), 73.8 (CH_2 , C-10), 73.1 (CH_2 , C-14), 63.9 (CH, C-9), 54.4 (CH, C-5), 30.9 (CH, C-11), 28.0 (CH_2 , C-3), 20.3 (CH_3 , C-12), 18.4 (CH_2 , C-4), 18.0 (CH_3 , C-13); FTIR (film) 3062, 2954, 1619, 1598, 1340, 1268, 1107, 697 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ ($M + H$)⁺: 439.3, trouvé 439.3; Anal. calc. pour $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$: C, 82.15; H, 7.81; N, 6.39, trouvé C, 82.10; H, 8.11; N, 6.06.

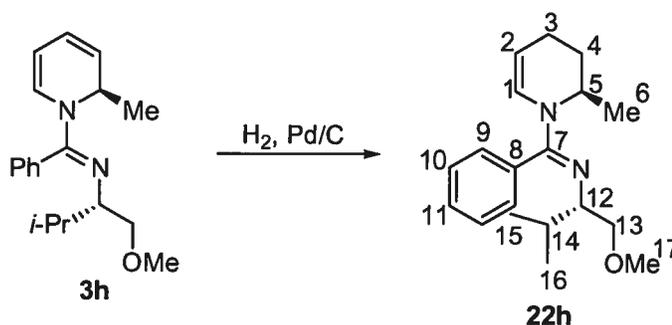
N-{(1*E*)-[(2*R*)-2-Éthyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène}-*N*-{(1*S*)-1-[(méthoxy)méthyl]-2-méthylpropyl}-amine (**22e**).



À une solution de 1,2-dihydropyridine **3e** (1.65 g, 5.29 mmol) dans l'acétonitrile (18 mL) est ajouté le Pd/C (155 mg de Pd 10%/C, 0.15 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 2 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur

gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **22e** (0.96 g, 58%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.23 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -175$ (c 1.50, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.42-7.32 (m, 3H, H-11 et H-12), 7.19 (br d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-10), 7.10 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-10), 6.05 (br s, 1H, H-1), 4.58 (br s, 1H, H-5), 4.42 (br t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-2), 3.42 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H, H-14_b), 3.23 (s, 3H, H-18), 3.22 (dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz, 1H, H-14_a), 2.89 (dt, $J = 6.5, 5.3$ Hz, 1H, H-13), 2.11 (dddd, $J = 17.4, 12.8, 6.1, 2.4, 1.8$ Hz, 1H, H-3_b), 1.99-1.87 (m, 2H, H-3_a et H-4_b), 1.80-1.63 (m, 3H, H-4_a, H-6 et H-15), 1.47 (dq, $J = 14.4, 7.4, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-7), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-16), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-17); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.2 (C, C-8), 134.3 (C, C-9), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C-1), 100.4 (CH, C-2), 76.3 (CH₂, C-14), 63.2 (CH, C-13), 59.0 (CH₃, C-18), 50.9 (CH, C-5), 30.8 (CH, C-15), 23.7 (CH₂, C-4), 23.1 (CH₂, C-6), 20.3 (CH₃, C-16), 18.5 (CH₂, C-3), 17.7 (CH₃, C-17), 10.8 (CH₃, C-7); FTIR (neat) 3064, 2959, 1617, 1598, 1345, 1113, 702 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ ($M + H$)⁺: 315.2, found 315.3; Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: C, 76.39; H, 9.62; N, 8.91, found C, 76.55; H, 9.90; N, 8.66.

***N*-{(1*S*)-1-[(Méthoxy)méthyl]-2-méthylpropyl}-*N*-{(1*E*)-[(2*R*)-2-méthyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène}amine (**22h**).**

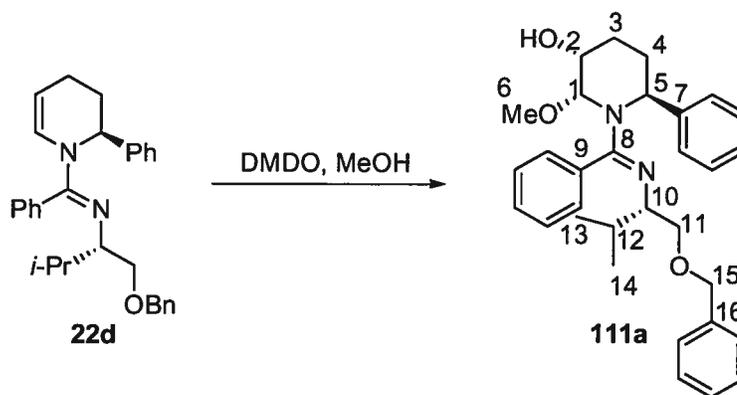


À une solution de 1,2-dihydropyridine **3h** (602 mg, 2.02 mmol) dans l'acétonitrile (6.75 mL) est ajouté le Pd/C (11 mg de Pd 10%/C, 0.010 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 2 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec le dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur

gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **22h** (569 mg, 86%) en tant qu'huile jaune pâle: R_f 0.20 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -143$ (c 3.92, C_6H_6); RMN 1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz) δ 7.40 (dt, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 2H, H-10), 7.36 (tt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H, H-11), 7.20 (br s, 1H, H-9), 7.11 (br s, 1H, H-9), 6.10 (br s, 1H, H-1), 4.59 (br s, 1H, H-5), 4.46 (br t, 1H, H-2), 3.39 (dd, $J = 9.5, 5.3$ Hz, 1H, H-13_b), 3.24 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H, H-13_a), 3.23 (s, 3H, H-17), 2.83 (dt, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 1H, H-12), 2.18 (m, 1H, H-3_b), 1.97 (dt, $J = 14.2, 5.5$ Hz, 1H, H-3_a), 1.80 (tt, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1H, H-4_a), 1.70 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1H, H-4_b), 1.64 (hd, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 1H, H-14), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-6), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-15), 0.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz) δ 157.4 (C, C-7), 134.7 (C, C-8), 130.1 (CH, C-9), 129.4 (CH, C-9), 128.9 (3CH, C-10 et C-11), 128.0 (CH, C-1), 100.4 (CH, C-2), 77.1 (CH_2 , C-13), 64.2 (CH, C-12), 59.3 (CH_3 , C-17), 46.3 (CH, C-5), 31.8 (CH, C-14), 27.7 (CH_2 , C-4), 20.7 (CH_3 , C-15), 19.0 (CH_2 , C-3), 18.5 (CH_3 , C-16), 16.5 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3063, 1614, 1597, 1343, 1111, 768, 702 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{19}H_{29}N_2O$ ($M + H$) $^+$: 301.2, trouvé 301.2; Anal. calc. for $C_{19}H_{28}N_2O$: C, 75.96; H, 9.39; N, 9.32, trouvé C, 75.63; H, 9.69; N, 9.23.

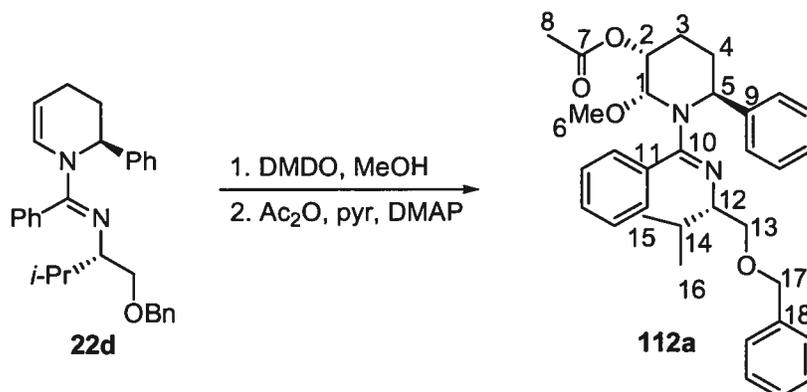
Synthèse de 3-pipéridinols-2,6-disubstitués

(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino](phényl)méthyl]-2-méthoxy-6-phénylpipéridin-3-ol (**111a**).



À une solution de tétrahydropyridine **22d** (314 mg, 0.717 mmol) dans le THF (4.8 mL) et le méthanol sec (3.0 mL, 2.4 g, 75 mmol) à -78 °C est ajouté le diméthyldioxirane (8.5 mL d'une solution 0.093 M dans l'acétone, 0.79 mmol) rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 2 heures à -78 °C et est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111a** (286 mg, 82%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.22 (50% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = 96.1 (*c* 3.27, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.40 (dd, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 3H, H_{ar}), 7.33-7.22 (m, 7H, H_{ar}), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H, H_{ar}), 4.59 (dd, *J* = 9.3, 4.1 Hz, 1H, H-5), 4.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-1), 3.98 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-15), 3.91 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-15), 3.81 (m, 1H, H-2), 3.43 (s, 3H, H-6), 3.16 (td, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H, H-10), 2.48 (dd, *J* = 9.6, 7.3 Hz, 1H, H-11_a), 2.16 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H, H-11_b), 2.03 (dt, *J* = 12.6, 4.2 Hz, 1H, H-4_a), 1.85 (qd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H, H-3_a), 1.80-1.63 (m, 3H, H-3_b, H-4_b et H-12), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-14); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 161.9 (C, C-8), 148.1 (C, C-7), 140.0 (C, C-16), 135.3 (C, C-9), 130.4 (2CH, C_{ar}), 130.0 (CH, C_{ar}), 129.5 (2CH, C_{ar}), 129.3 (2CH, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.4 (2CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 90.6 (CH, C-1), 73.4 (CH₂, C-15), 72.7 (CH₂, C-11), 71.4 (CH, C-2), 63.9 (CH, C-10), 58.5 (CH₃, C-6), 57.4 (CH, C-5), 33.7 (CH₂, C-4), 31.3 (CH, C-12), 27.5 (CH₂, C-3), 20.9 (CH₃, C-13), 17.9 (CH₃, C-14); FTIR (film) 3566, 3435, 3028, 2954, 1633, 1599, 1453, 1271, 1076, 700 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. pour C₃₁H₃₉N₂O₃ (M + H)⁺: 487.3, trouvé 487.3; Anal. calc. pour C₃₁H₃₈N₂O₃: C, 76.51; H, 7.87; N, 5.76, trouvé C, 76.41; H, 8.10; N, 5.64.

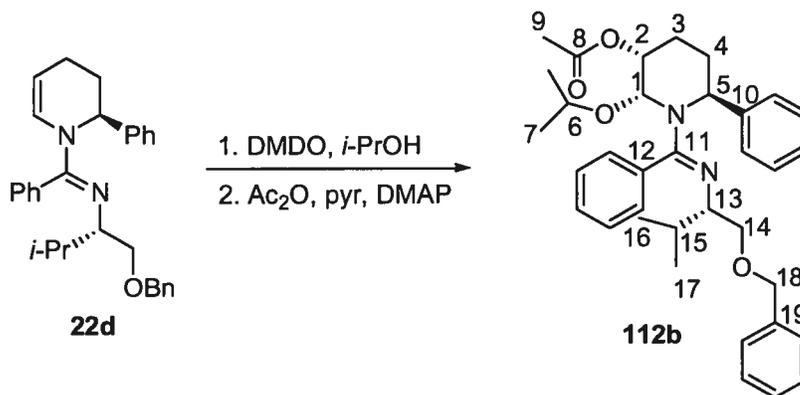
Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-((1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl)imino)(phényl)méthyl]-2-méthoxy-6-phénylpipéridin-3-yle (112a).



À une solution de tétrahydropyridine **22d** (370 mg, 0.840 mmol) dans le THF (5.6 mL) et le méthanol sec (3.4 mL, 2.7 g, 84 mmol), refroidi à -78 °C, est ajouté le diméthyldioxirane (17 mL d'une solution 0.053 M dans l'acétone, 0.88 mmol) rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 1 heure à -78 °C et est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est dissous dans la pyridine (2.0 mL, 2.0 g, 25 mmol), refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, le DMAP (2 mg, 0.02 mmol) et l'anhydride acétique (1.0 mL, 1.1 g, 11 mmol) sont ajoutés, et la solution est agitée pendant 16 heures. Le mélange est refroidi à 0-5 °C, est parachevé par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) puis agité pendant 30 minutes. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-25% EtOAc/hexane) pour donner **112a** (400 mg, 89%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.50 (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 101.6$ (c 4.19, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.41 (m, 3H, H_{ar}), 7.32-7.23 (m, 7H, H_{ar}), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.11-7.05 (m, 3H, H_{ar}), 4.94 (ddd, $J = 10.7, 5.1, 2.9$ Hz, 1H, H-2), 4.68 (dd, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H, H-5), 4.63 (d, $J = 2.6$, Hz, 1H, H-1), 3.99 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-17), 3.92 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-17), 3.35 (s, 3H, H-6), 3.11 (td, $J = 6.4, 4.1$ Hz, 1H, H-12), 2.56 (dd, $J = 10.4, 6.6$ Hz, 1H, H-13_a), 2.22 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H, H-13_b), 2.14 (dt, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 1H, H-4_a), 2.01-1.93 (m, 1H, H-3_b), 1.97 (s, 3H, H-8), 1.91-1.77 (m, 2H, H-3_a et H-4_b), 1.66 (hd, $J = 6.8, 4.2$ Hz, 1H, H-14),

0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-15), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 172.1 (C, C-7), 161.3 (C, C-10), 147.6 (C, C-9), 140.0 (C, C-18), 134.9 (C, C-11), 130.3 (2CH, C_{ar}), 130.0 (CH, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 129.2 (2CH, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 127.3 (2CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 87.7 (CH, C-1), 74.0 (CH, C-2), 73.4 (CH_2 , C-17), 72.9 (CH_2 , C-13), 64.8 (CH, C-12), 58.2 (CH_3 , C-6), 57.2 (CH, C-5), 32.7 (CH_2 , C-4), 31.3 (CH, C-14), 24.4 (CH_2 , C-3), 21.1 (CH_3 , C-8), 20.9 (CH_3 , C-15), 18.0 (CH_3 , C-16); FTIR (film) 3027, 1735, 1630, 1236, 1071, 698 cm^{-1} ; LRMS (ES) calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 529.3, trouvé 529.3; Anal. calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 74.97; H, 7.63; N, 5.30, trouvé C, 74.90; H, 7.60; N, 5.15.

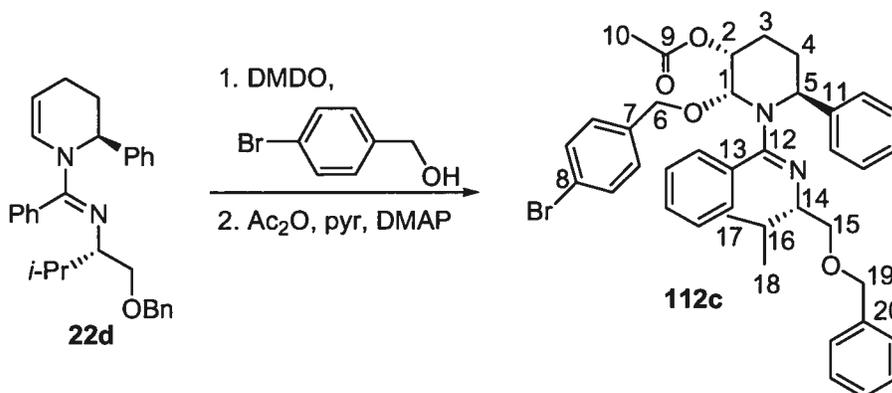
Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-isopropoxy-6-phénylpipéridin-3-yle (112b).



À une solution de tétrahydropyridine **22d** (52 mg, 0.12 mmol) dans le THF (0.8 mL) et l'isopropanol sec (0.93 mL, 0.73 g, 12 mmol) à -78 °C est ajouté le diméthyldioxirane (1.7 mL d'une solution 0.079 M dans l'acétone, 0.13 mmol) rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 2 heures à -78 °C et est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est dissous dans la pyridine (1.0 mL, 1.0 g, 12 mmol), refroidi à $0-5$ °C à l'aide d'un bain de glace, le DMAP (2 mg, 0.02 mmol) et l'anhydride acétique (0.50 mL, 0.55 g, 0.53 mmol) sont ajoutés, et la solution est agitée pendant 16 heures. Le mélange est refroidi à $0-5$ °C, est parachevé par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) puis agité

pendant 30 minutes. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-25% EtOAc/hexane) pour donner **112b** (400 mg, 89%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.35 (25 % EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 94.6$ (c 4.65, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.20-7.10 (m, 9H, H_{ar}), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.13 (ddd, $J = 10.8, 5.3, 3.1$ Hz, 1H, H-2), 5.04 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.81 (dd, $J = 9.7, 4.4$, Hz, 1H, H-5), 4.06 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-18), 4.00 (h, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-6), 3.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-18), 3.48 (td, $J = 6.3, 4.0$ Hz, 1H, H-13), 2.72 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H, H-14_b), 2.43 (dd, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H, H-14_a), 2.22 (dq, $J = 11.3, 5.0$ Hz, 1H, H-3_b), 2.10-1.91 (m, 2H, H-3_a et H-4_a), 1.90-1.75 (m, 2H, H-4_b et H-15), 1.57 (s, 3H, H-9), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-7), 0.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H-7), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-16), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-17); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 169.9 (C, C-8), 159.5 (C, C-11), 147.0 (C, C-10), 140.0 (C, C-19), 134.5 (C, C-13), 129.9 (2CH, C_{ar}), 129.3 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (3CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 127.0 (2CH, C_{ar}), 126.2 (CH, C_{ar}), 82.8 (CH, C-1), 72.9 (CH, C-2), 72.7 (CH₂, C-18), 72.5 (CH₂, C-14), 69.2 (CH, C-6), 63.6 (CH, C-13), 56.4 (CH, C-5), 31.7 (CH₂, C-4), 31.1 (CH, C-15), 24.5 (CH₂, C-3), 24.2 (CH₃, C-16), 22.1 (CH₃, C-7), 21.0 (CH₃, C-7), 20.8 (CH₃, C-9), 18.0 (CH₃, C-17); FTIR (film) 3029, 1736, 1631, 1241, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{35}H_{45}N_2O_4$ ($M + H$)⁺: 557.3, trouvé 557.3; Anal. calc. pour $C_{35}H_{44}N_2O_4$: C, 75.51; H, 7.97; N, 5.03, trouvé C, 75.28; H, 8.11; N, 4.97.

Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-((1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl)imino)(phényl)méthyl]-2-[(4-bromobenzyl)oxy]-6-phénylpipéridin-3-yle (112c).

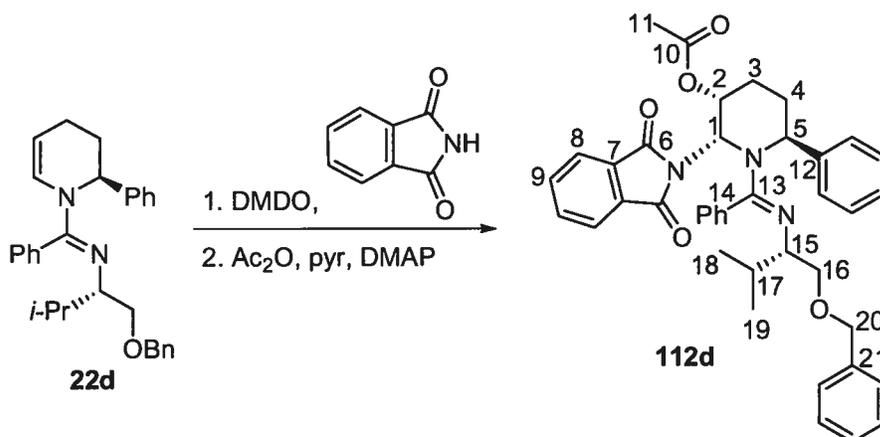


À une solution de tétrahydropyridine **22d** (85 mg, 0.19 mmol) et d'alcool 4-bromobenzyle (72 mg, 0.39 mmol) dans le THF (1.3 mL) à 0-5 °C est ajouté le diméthyldioxirane (3.8 mL d'une solution 0.057 M dans l'acétone, 0.21 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 14 heures et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est dissous dans la pyridine (1.0 mL, 1.0 g, 12 mmol), refroidi à 0-5 °C, le DMAP (2 mg, 0.02 mmol) et l'anhydride acétique (0.50 mL, 0.55 g, 0.53 mmol) sont ajoutés, et la solution est agitée pendant 18 heures. Le mélange est refroidi à 0-5 °C, est parachevé par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) puis agité pendant 30 minutes. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-25% EtOAc/hexane) pour donner **112c** (79 mg, 60%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.50 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 43.1$ (c 2.65, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.33-7.25 (m, 6H, H_{ar}), 7.18-7.00 (m, 13H, H_{ar}), 5.17 (ddd, $J = 10.5, 5.0, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 5.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-1), 4.81 (dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H, H-5), 4.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-6), 4.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-6), 3.99

³¹⁴ La solution de diméthyldioxirane est redistillée sur K_2CO_3 pour minimiser la teneur en eau, ce qui donne un meilleur rendement. De plus, la vaisselle utilisée est préalablement lavée au bain de base.

(d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-19), 3.91 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-19), 3.38 (td, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 1H, H-14), 2.70 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H, H-15_b), 2.36 (dd, $J = 9.1, 7.1$ Hz, 1H, H-15_a), 2.12 (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H, H-3_b), 2.01 (dt, $J = 13.6, 4.2$ Hz, 1H, H-4_a), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.48 (s, 3H, H-10), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-17), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-18); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 169.7 (C, C-9), 159.8 (C, C-12), 147.1 (C, C-11), 139.9 (C, C-20), 138.8 (C, C-7), 134.3 (C, C-13), 132.0 (2CH, C_{ar}), 131.5 (C, C-8), 129.7 (2CH, C_{ar}), 129.5 (2CH, C_{ar}), 129.3 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 126.8 (2CH, C_{ar}), 126.3 (CH, C_{ar}), 86.2 (CH, C-1), 73.1 (CH, C-2), 72.8 (CH₂, C-19), 72.7 (CH₂, C-15), 71.1 (CH₂, C-6), 63.6 (CH, C-14), 56.8 (CH, C-5), 32.3 (CH₂, C-4), 31.1 (CH, C-16), 24.2 (CH₂, C-3), 20.9 (CH₃, C-17), 20.9 (CH₃, C-10), 18.1 (CH₃, C-18); FTIR (film) 3061, 3029, 1737, 1634, 1238, 1070, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 683.2 et 685.2, trouvé 683.2 et 685.2; Anal. calc. pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{BrN}_2\text{O}_4$: C, 68.51; H, 6.34; N, 4.10, trouvé C, 68.47; H, 6.49; N, 4.03.

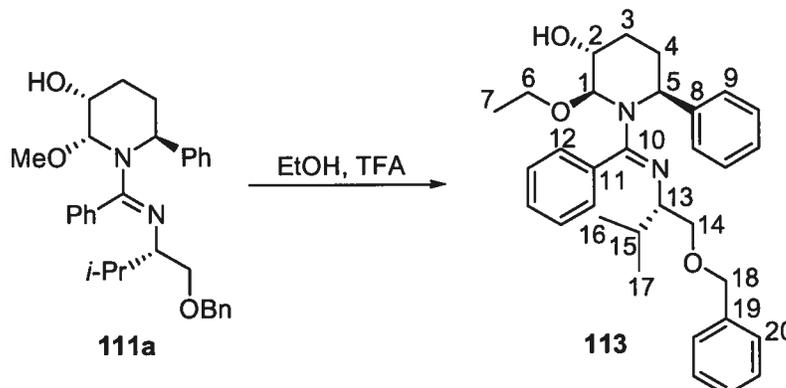
Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-6-phénylpipéridin-3-yle (112d).



À une solution de tétrahydropyridine **22d** (83 mg, 0.19 mmol) et de phthalimide (56 mg, 0.38 mmol) dans le THF (1.3 mL) à 0-5 °C est ajouté le diméthyldioxirane (3.7 mL d'une solution 0.057 M dans l'acétone, 0.21 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 14 heures et concentré sous pression réduite. Le résidu

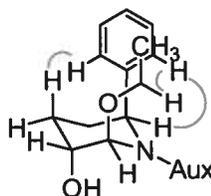
huileux est dissous dans la pyridine (1.0 mL, 1.0 g, 12 mmol), refroidi à 0-5 °C, le DMAP (2 mg, 0.02 mmol) et l'anhydride acétique (0.50 mL, 0.55 g, 0.53 mmol) sont ajoutés, et la solution est agitée pendant 18 heures. Le mélange est refroidi à 0-5 °C, est parachevé par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) puis agité pendant 30 minutes. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-25% EtOAc/hexane) pour donner **112d** (94 mg, 77%) en tant qu'huile incolore qui mousse sous le vide de la pompe mécanique: R_f 0.25 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 37.6$ (c 1.83, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.53 (dd, 5.5, 3.0 Hz, 2H, H-8), 7.20-7.05 (m, 7H, H_{ar}), 7.00 (t, 6.4 Hz, 5H, H_{ar}), 6.93 (m, 3H, H_{ar}), 6.90 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H, H-9), 6.85 (bd, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 5.68 (dt, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H, H-2), 5.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5), 3.63 (s, 2H, H-20), 3.13 (ddd, $J = 7.2, 5.3, 4.0$ Hz, 1H, H-15), 2.74 (dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1H, H-16_b), 2.65 (dq, $J = 11.5, 6.6$ Hz, 1H, H-4_a), 2.47 (dd, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 1H, H-16_a), 2.20 (tdd, $J = 12.1, 9.1, 6.6$ Hz, 1H, H-3_a), 1.83-1.71 (m, 2H, H-4_b et H-17), 1.71 (s, 3H, H-11), 1.62 (dq, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H, H-3_b), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-18), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-19); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 169.7 (C, C-10), 169.2 (2C, C-6), 159.5 (C, C-13), 148.6 (C, C-12), 139.9 (C, C-21), 134.0 (2CH, C-9), 133.9 (2C, C-7), 133.0 (C, C-14), 129.1 (CH, C_{ar}), 128.9 (3CH, C_{ar}), 128.7 (3CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 127.6 (2CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 126.7 (2CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 123.3 (2CH, C_{ar}), 73.5 (CH₂, C-16), 72.6 (CH₂, C-20), 69.8 (CH, C-2), 64.4 (CH, C-1), 63.2 (CH, C-15), 57.8 (CH, C-5), 31.1 (CH et CH₂, C-17 et C-4), 23.6 (CH₂, C-3), 20.9 (2CH₃, C-11 et C-18), 17.9 (CH₃, C-19); FTIR (film) 3089, 3062, 3032, 1775, 1739, 1715, 1627, 1366, 1311, 1231, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{40}H_{42}N_3O_5$ ($M + H$)⁺: 644.3, trouvé 644.2; Anal. calc. pour $C_{40}H_{41}N_3O_5$: C, 74.63; H, 6.42; N, 6.53, trouvé C, 74.29; H, 6.38; N, 6.20.

(2*S*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-éthoxy-6-phénylpipéridin-3-ol (**113**).



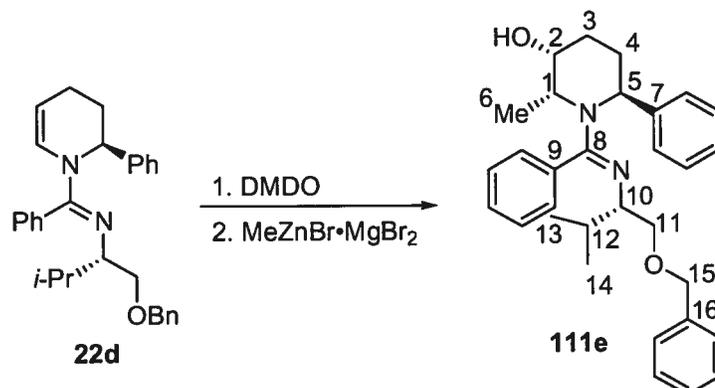
À une solution du pipéridinol **111a** (79 mg, 0.16 mmol) dans l'éthanol absolu (3 mL) est ajouté l'acide trifluoroacétique (70 μ L, 0.90 mmol) et la solution est agitée à la température ambiante pendant 76 heures. La solution est ensuite basifiée à pH >10 avec du NaOH 2.0 M et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **113** (60 mg, 74%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.27 (90% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -134 (*c* 1.32, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-9), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H-12 et H-20), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, H_{ar}), 7.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.63 (br s, 1H, H-1), 5.14 (br s, 1H, H-5), 4.37 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-18), 4.30 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-18), 3.89 (br s, 1H, H-2), 3.52-3.46 (m, 2H, H-14), 3.40 (dq, *J* = 15.4, 7.2 Hz, 1H, H-6), 3.17 (dt, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H, H-13), 2.97 (dq, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 1H, H-6), 2.80-2.20 (br s, 1H, O-H), 2.33 (tt, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 1H, H-3_b), 2.22 (tt, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H, H-4_a), 1.97 (dq, *J* = 13.8, 4.6 Hz, 1H, H-4_b), 1.76 (o, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-15), 1.50 (dq, *J* = 13.3, 4.3 Hz, 1H, H-3_a), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-24), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-25), 0.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-7); RMN ¹³C (C₆D₆, 100 MHz) δ 163.3 (C, C-10), 145.4 (C, C-8), 140.1 (C, C-19), 135.3 (C, C-11), 130.2 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (4CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 128.2 (3CH, C_{ar}), 128.0 (2CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 126.3 (CH, C_{ar}), 86.8 (CH, C-1), 74.7 (CH₂, C-14), 73.8 (CH₂, C-18), 69.2 (CH, C-2),

64.3 (CH, C-13), 63.1 (CH₂, C-6), 53.1 (CH, C-5), 31.9 (CH, C-15), 25.6 (CH₂, C-3), 21.6 (CH₂, C-4), 20.8 (CH₃, C-16), 18.8 (CH₃, C-17), 15.0 (CH₃, C-7) ; FTIR (film) 3600-3200, 3583, 3061, 3029, 1617, 1596, 1327, 1072, 989, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₃₂H₄₁N₂O₃ (M + H)⁺: 501.3, trouvé 501.3; Anal. calc. pour C₃₂H₄₀N₂O₃ : C, 76.77; H, 8.05; N, 5.60, trouvé C, 76.53; H, 8.28; N, 5.55.



Corrélations NOESY 2D observés pour 113

(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{[(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-méthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (111e).



À une solution de bromure de zinc (260 mg, 1.16 mmol) dans le THF (8 mL) à 0-5 °C est ajouté le bromure de méthylmagnésium (0.40 mL d'une solution 2.8 M dans l'éther, 1.2 mmol). La suspension blanche est réchauffée à la température ambiante, agitée pendant 30 minutes, puis refroidie à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22d** (97 mg, 0.22 mmol) dans le THF (1.5 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. À cette solution est ajouté le diméthyl-dioxirane (5.1 mL d'une solution 0.048 M dans l'acétone, 0.24 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 5 minutes puis le bromure de méthylzinc est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL), la suspension est agitée pendant 3 heures à -78 °C, elle est

parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111e** (70 mg, 67%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.20 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -3.09 (*c* 3.93, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00-7.60 (br s, 1H, O-H), 7.50-7.42 (m, *J* = 8.4 Hz, 4H, H_{ar}), 7.42-7.36 (m, *J* = 7.0 Hz, 4H, H_{ar}), 7.36-7.28 (m, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{ar}), 7.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}), 4.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-15), 4.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-15), 4.39 (br s, 1H, H-5), 3.72 (br s, 1H, H-2), 3.68 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H, H-11_b), 3.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-11_a), 3.30 (m, 2H, H-1 et H-10), 2.25 (ddt, *J* = 13.9, 12.2, 4.7 Hz, 1H, H-4_a), 1.96 (dq, *J* = 14.1, 3.4 Hz, 1H, H-4_b), 1.89-1.73 (m, 3H, H-3_a, H-3_b et H-12), 1.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-13), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-14); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.9 (C, C-8), 140.6 (C, C-7), 139.0 (C, C-16), 134.6 (C, C-9), 129.1 (2CH, C_{ar}), 128.7 (3CH, C_{ar}), 128.4 (4CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 126.7 (2CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 73.6 (2CH₂, C-11 et C-15), 70.3 (CH, C-2), 64.4 (CH, C-10), 58.7 (CH, C-5), 53.9 (CH, C-1), 31.3 (CH, C-12), 30.0 (CH₂, C-3), 21.5 (CH₂, C-4), 19.8 (CH₃, C-13), 18.0 (CH₃, C-14), 16.5 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3341, 3170, 3061, 3029, 1615, 1596, 1494, 1453, 1350, 1271, 1102, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₃₁H₃₉N₂O₂ (M + H)⁺: 471.3, trouvé 471.3; Anal. calc. pour C₃₁H₃₈N₂O₂ : C, 79.11; H, 8.14; N, 5.95, trouvé C, 78.97; H, 8.20; N, 5.62.

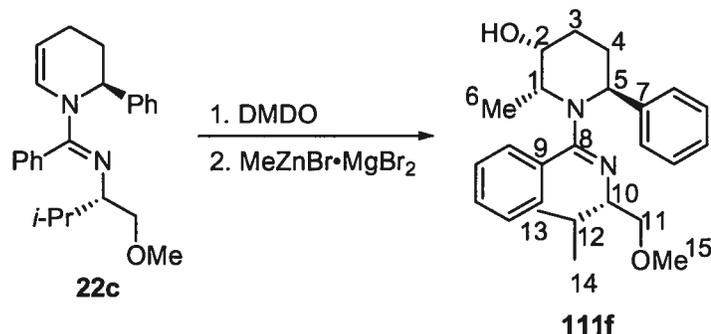
2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{[(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-méthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (111e).

Utilisation du diméthylzinc.



Une solution de diméthylzinc (0.32 mL d'une solution 2.0 M dans le toluène, 0.64 mmol) est ajoutée dans un ballon sec purgé sous argon, puis est refroidie à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22d** (28 mg, 0.063 mmol) dans le THF (0.42 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthylidioxirane (1.3 mL d'une solution 0.052 M dans l'acétone, 0.070 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 5 minutes, puis le diméthylzinc à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 3.5 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (2 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (4 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X15 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111e** (27 mg, 91%).

(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl]-2-méthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (111f).

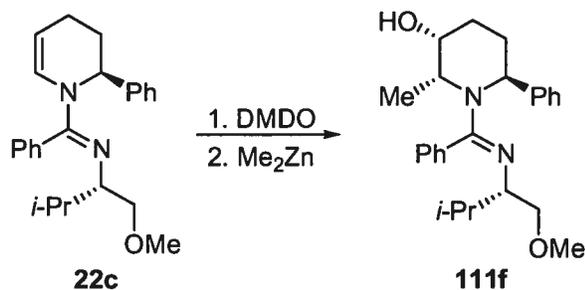


À une solution de bromure de zinc (318 mg, 1.41 mmol) dans le THF (8 mL) à 0-5 °C est ajouté le bromure de méthylmagnésium (0.48 mL d'une solution 2.8 M dans l'éther, 1.36 mmol). La suspension blanche est réchauffée à la température ambiante, agitée pendant 30 minutes, puis refroidie à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22c** (98 mg, 0.27 mmol) dans le THF (2.0 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. À cette solution est ajouté le diméthyl-dioxirane (3.8 mL d'une solution 0.078 M dans l'acétone, 0.30 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 5 minutes puis le bromure de méthylzinc est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL), la suspension est agitée pendant 4 heures à -78 °C, elle est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111f** (66 mg, 62%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.12 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -367 (*c* 1.29, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80-7.50 (br s, 1H, O-H), 7.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.40-7.30 (m, 7H, H_{ar}), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 4.41 (br t, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-5), 3.70 (br s, 1H, H-2), 3.55 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1H, H-11_b), 3.46-3.38 (m, 1H, H-11_a), 3.41 (s, 3H, H-15), 3.30 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1), 3.20 (dt, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H, H-10), 2.26 (ddt, *J* = 14.2, 11.0, 5.5 Hz, 1H, H-4_a), 1.97 (dq,

$J = 14.1, 3.8$ Hz, 1H, H-4_b), 1.88-1.78 (m, 2H, H-3_a et H-3_b), 1.72 (hd, $J = 6.8, 5.5$ Hz, 1H, H-12), 1.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 164.8 (C, C-8), 140.6 (C, C-7), 134.6 (C, C-9), 129.2 (2CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.5 (3CH, C_{ar}), 126.7 (2CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 75.8 (CH_2 , C-11), 70.3 (CH, C-2), 64.3 (CH, C-10), 59.5 (CH_3 , C-15), 58.7 (CH, C-5), 53.9 (CH, C-1), 31.3 (CH, C-12), 30.0 (CH_2 , C-3), 21.5 (CH_2 , C-4), 19.8 (CH_3 , C-13), 18.1 (CH_3 , C-14), 16.5 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3600-3000, 3083, 3061, 3028, 2933, 2870, 1615, 1597, 1446, 1350, 1271, 1114, 1072, 973, 701 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 395.3, trouvé 395.2; Anal. calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.10; H, 8.69; N, 7.10, trouvé C, 76.36; H, 9.06; N, 6.90.

(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl]-2-méthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (111f).

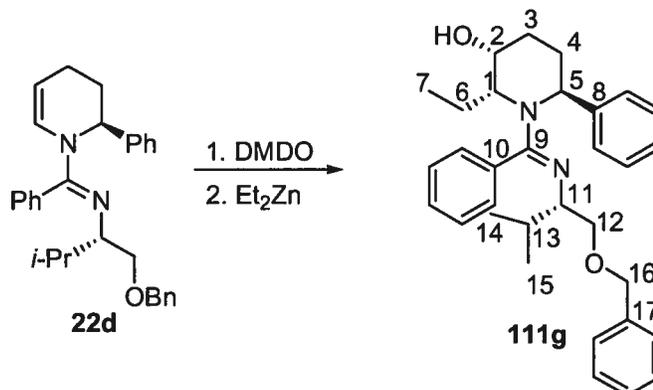
Utilisation du diméthylzinc.



Le diméthylzinc (1.1 mL d'une solution 2.0 M dans le toluène, 2.2 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22c** (79 mg, 0.22 mmol) dans le THF (1.5 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthyl-dioxirane (3.0 mL d'une solution 0.079 M dans l'acétone, 0.24 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 8 minutes, puis le diméthylzinc à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 3.5 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther

(3X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111f** (80 mg, 92%).

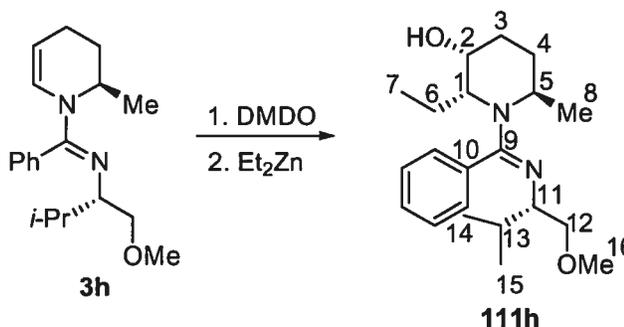
(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-éthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (111g**).**



Le diéthylzinc (0.17 mL, 0.21 g, 1.7 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon, est dilué dans le THF (1.7 mL) puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22d** (147 mg, 0.336 mmol) dans le THF (2.2 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthylidioxirane (4.0 mL d'une solution 0.093 M dans l'acétone, 0.37 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 10 minutes, puis le diéthylzinc à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 3 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (20 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X50 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111g** (121 mg, 75%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.21 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -275 (c 1.33, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.75-45 (br s + d, J = 7.0

Hz, 5H, O-H et H_{ar}), 7.28 (m, 4H, H_{ar}), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 4.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-16), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H, H-16 et H-5), 3.84 (br s, 1H, H-2), 3.66 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-12_a), 3.56 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H, H-12_b), 3.43 (dt, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H, H-11), 2.95 (ddd, $J = 8.5, 6.4, 2.1$ Hz, 1H, H-1), 2.74 (dq, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H, H-6), 2.35 (m, 1H, H-4_a), 2.08 (dq, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H, H-6), 1.98 (dq, $J = 13.1, 3.6$ Hz, 1H, H-3_a), 1.77-1.68 (m, 2H, H-3_b et H-4_b), 1.62 (hd, $J = 6.8, 4.9$ Hz, 1H, H-13), 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-7), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14), 0.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-15); RMN ¹³C (C₆D₆, 100 MHz) δ 165.4 (C, C-9), 141.2 (C, C-8), 139.9 (C, C-17), 135.5 (C, C-10), 129.4 (CH, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 128.9 (3CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.5 (3CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.4 (2CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 74.4 (CH₂, C-12), 74.2 (CH₂, C-16), 69.8 (CH, C-2), 65.1 (CH, C-11), 61.2 (CH, C-1), 59.3 (CH, C-5), 32.1 (CH, C-13), 30.9 (CH₂, C-3), 23.4 (CH₂, C-6), 22.4 (CH₂, C-4), 20.1 (CH₃, C-14), 18.7 (CH₃, C-15), 12.7 (CH₃, C-7); FTIR (film) 3500-3000, 3184, 3061, 1613, 1595, 1107 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₃₂H₄₁N₂O₂ (M + H)⁺: 485.3, trouvé 485.3; Anal. calc. pour C₃₂H₄₀N₂O₂ : C, 79.30; H, 8.32; N, 5.78, trouvé C, 79.30; H, 8.38; N, 5.43.

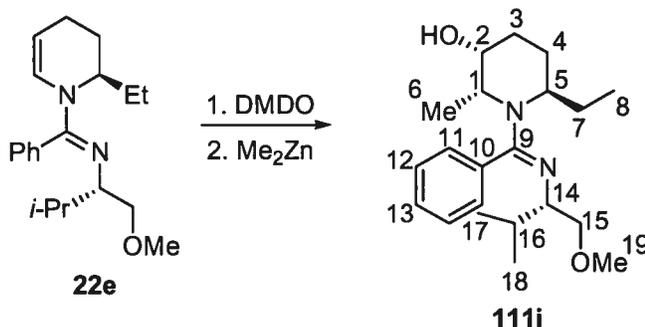
(2*R*,3*R*,6*R*)-2-Éthyl-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl]-6-méthylpipéridin-3-ol (111h).



Le diéthylzinc (0.12 mL, 0.14 g, 1.2 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon, est dilué dans le THF (1.2 mL) puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22h** (69 mg, 0.23 mmol) dans le THF (1.5 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthyl-dioxirane (5.3 mL d'une solution 0.048 M dans l'acétone, 0.25 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une

seringue. Le mélange est agité pendant 10 minutes, puis le diéthylzinc à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 2.5 heures à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (4 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (8 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt_3) pour donner **111h** (45 mg, 57%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.05 (90% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -3.31$ (c 0.54, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.80-7.30 (br s, 1H, O-H), 7.37 (s, 5H, H_{ar}), 3.84 (td, $J = 4.9, 2.9$ Hz, 1H, H-2), 3.54 (dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H, H-12_b), 3.39 (dd, $J = 9.1, 7.7$ Hz, 1H, H-12_a), 3.38 (s, 3H, H-16), 3.28 (sx, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-5), 3.19 (dt, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H, H-11), 3.09 (ddd, $J = 8.8, 6.2, 2.9$ Hz, 1H, H-1), 2.37 (dqn, $J = 14.0, 7.5$ Hz, 1H, H-6), 2.05-1.80 (m, 3H, H-3_a, H-4_b et H-6), 1.68-1.53 (m, 2H, H-3_b et H-13), 1.11-1.02 (m et t, $J = 7.4$ Hz, 4H, H-4_a et H-7), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14), 0.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-15); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 165.1 (C, C-9), 135.0 (C, C-10), 129.5 (2CH, C_{ar}), 129.1 (CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 76.0 (CH_2 , C-12), 69.8 (CH, C-2), 63.8 (CH, C-11), 59.5 (CH_3 , C-16), 58.9 (CH, C-1), 52.4 (CH, C-5), 31.2 (CH, C-13), 30.2 (CH_2 , C-3), 26.0 (CH_2 , C-4), 21.6 (CH_2 , C-6), 19.6 (CH_3 , C-14), 18.0 (CH_3 , C-8), 17.9 (CH_3 , C-15), 12.3 (CH_3 , C-7); FTIR (film) 3600-2800, 3061, 2961, 2929, 2873, 1610, 1595, 1446, 1322, 1115, 1071, 781, 706 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 347.3, trouvé 347.2; Anal. calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72.79; H, 9.89; N, 8.08, trouvé C, 72.80; H, 9.80; N, 8.14.

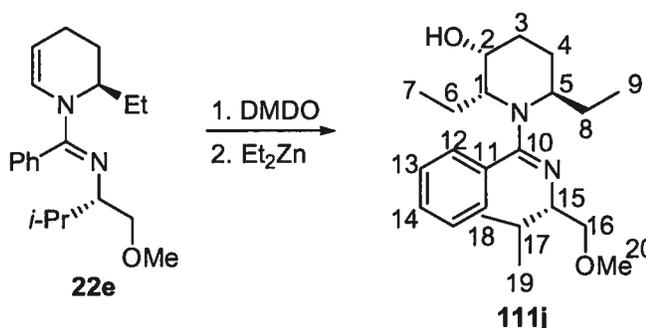
(2*R*,3*R*,6*R*)-6-Éthyl-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl]-2-méthylpipéridin-3-ol (**111i**).



Le diméthylzinc (1.5 mL d'une solution 2.0 M dans le toluène, 3.1 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22e** (96 mg, 0.31 mmol) dans le THF (2.1 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthylidioxirane (5.6 mL d'une solution 0.060 M dans l'acétone, 0.34 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 13 minutes, puis le diméthylzinc à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 10 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111i** (79 mg, 75%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.13 (75% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -287$ (c 1.26, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.80-7.30 (br s, 1H, O-H), 7.43 (br d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H-11), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-12), 7.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-13), 3.93 (br m, 1H, H-2), 3.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-15), 3.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-15), 3.42 (dt, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 1H, H-14), 3.34 (s, 3H, H-19), 3.23 (qd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H, H-1), 3.16 (dddd, $J = 9.4, 7.4, 5.5, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 2.18 (tdd, $J = 13.0, 5.5, 4.1$ Hz, 1H, H-4_a), 2.00 (dq, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1H, H-3_a), 1.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6), 1.77 (tt, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H, H-3_b), 1.72 (hd, $J = 6.8,$

5.1 Hz, 1H, H-16), 1.56 (ddq, $J = 14.2, 8.7, 7.4$ Hz, 1H, H-7), 1.10-0.98 (m, 2H, H-4_b et H-7), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-17), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-18), 0.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-8); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 165.4 (C, C-9), 136.0 (C, C-10), 130.3 (CH, C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 76.6 (CH₂, C-15), 70.5 (CH, C-2), 65.0 (CH, C-14), 59.5 (CH₃, C-19), 58.2 (CH, C-5), 53.1 (CH, C-1), 32.2 (CH, C-16) 30.7 (CH₂, C-3), 23.6 (CH₂, C-7), 23.5 (CH₂, C-4), 20.1 (CH₃, C-17), 18.7 (CH₃, C-18), 17.4 (CH₃, C-6), 11.5 (CH₃, C-8); FTIR (film) 3600-2400, 3580, 3060, 2962, 1613, 1596, 1321, 1113, 707 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 347.3, trouvé 347.3; Anal. calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72.79; H, 9.89; N, 8.08, trouvé C, 72.62; H, 10.16; N, 8.17.

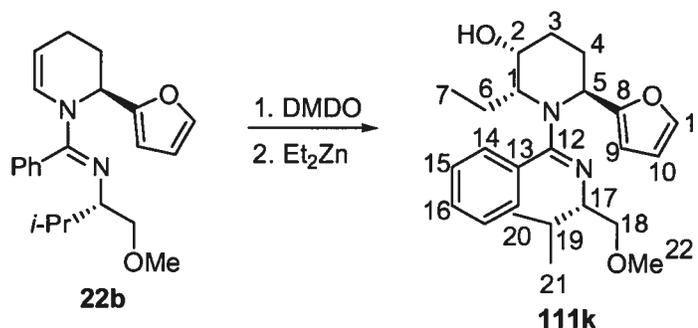
(2*R*,3*R*,6*R*)-2,6-Diéthyl-1-[(*E*)-{[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl] pipéridin-3-ol (111j).



Le diéthylzinc (0.28 mL, 0.34 g, 2.8 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon, est dilué dans le THF (2.8 mL) puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22e** (87 mg, 0.28 mmol) dans le THF (1.9 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthyldioxirane (5.1 mL d'une solution 0.060 M dans l'acétone, 0.31 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 14 minutes, puis le diéthylzinc à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 2.5 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur

carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111j** (60 mg, 60%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.14 (75% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -298 (*c* 1.79, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, O-H), 7.37 (s, 5H, H_{ar}), 3.83 (dq, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H, H-2), 3.54 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H, H-16_b), 3.38 (dd, *J* = 9.4, 7.5 Hz, 1H, H-16_a), 3.37 (s, 3H, H-20), 3.15 (dt, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H, H-15), 3.08 (m, 1H, H-5), 3.03 (ddd, *J* = 8.6, 6.1, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.46 (ddq, *J* = 14.0, 8.7, 7.4 Hz, 1H, H-6), 1.98 (dq, *J* = 14.0, 7.4, 6.2 Hz, 1H, H-6), 1.90 (m, 1H, H-4_a), 1.85 (tt, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1H, H-3_b), 1.73-1.61 (m, 3H, H-3_a, H-8 et H-17), 1.22 (dq, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1H, H-8), 1.14 (ddt, *J* = 13.2, 5.7, 3.9 Hz, 1H, H-4_b), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-7), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-18), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-19), 0.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.3 (C, C-10), 135.0 (C, C-11), 129.5 (2CH, C-12), 128.9 (CH, C-14), 128.2 (2CH, C-13), 75.9 (CH₂, C-16), 69.6 (CH, C-2), 64.0 (CH, C-15), 59.4 (CH₃, C-20), 59.3 (CH, C-1), 57.9 (CH, C-5), 31.1 (CH, C-17), 30.1 (CH₂, C-3), 23.8 (CH₂, C-4), 23.5 (CH₂, C-8), 22.3 (CH₂, C-6), 19.7 (CH₃, C-18), 17.8 (CH₃, C-19), 12.5 (CH₃, C-7), 11.0 (CH₃, C-9); FTIR (film) 3600-2400, 3058, 2962, 1611, 1595, 1463, 1344, 1115, 707 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₂₂H₃₇N₂O₂ (M + H)⁺: 361.3, trouvé 361.3; Anal. calc. pour C₂₂H₃₆N₂O₂ : C, 73.29; H, 10.06; N, 7.77, trouvé C, 73.22; H, 10.31; N, 7.58.

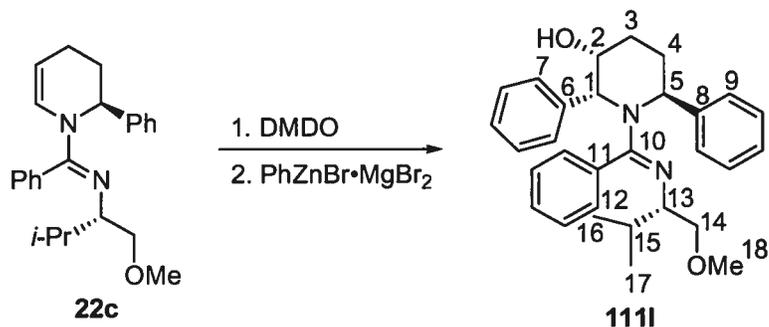
(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(Méthoxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-éthyl-6-(2-furyl)pipéridin-3-ol (111k).



Le diéthylzinc (0.088 mL, 0.10 g, 0.86 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon, est dilué dans le THF (0.9 mL) puis est refroidi à -78 °C. Dans un

autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22b** (60 mg, 0.17 mmol) dans le THF (1.0 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthylidioxirane (2.6 mL d'une solution 0.068 M dans l'acétone, 0.18 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 10 minutes, puis le diéthylzinc à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 3 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (3 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (6 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111k** (44 mg, 65%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.14 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -261 (c 3.72, C₆H₆); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H, O-H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-14), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-14), 7.42-7.34 (m, 3H, H-15 et H-16), 7.32 (dt, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-11), 6.29 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-10), 6.15 (ddd, J = 3.2, 1.3, 0.9 Hz, 1H, H-9), 4.33 (br d, J = 4.6 Hz, 1H, H-5), 3.81 (br s, 1H, H-2), 3.58 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H, H-18_b), 3.44 (dd, J = 9.3, 7.7 Hz, 1H, H-18_a), 3.40 (s, 3H, H-22), 3.28 (dt, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H, H-17), 3.06 (ddd, J = 8.4, 6.2, 1.9 Hz, 1H, H-1), 2.49 (ddq, J = 13.9, 8.7, 7.4 Hz, 1H, H-6), 2.12 (m, 1H, H-4_a), 1.93 (dq, J = 14.0, 7.4, 6.3 Hz, 1H, H-6), 1.90-1.80 (m, 3H, H-3_a, H-3_b et H-4_b), 1.66 (hd, J = 6.8, 4.7 Hz, 1H, H-19), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-7), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-20), 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-21); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.1 (C, C-12), 154.4 (C, C-8), 141.8 (CH, C-11), 134.1 (C, C-13), 129.6 (2CH, C-14), 129.4 (CH, C-16), 128.4 (2CH, C-15), 110.4 (CH, C-9), 107.3 (CH, C-10), 75.8 (CH₂, C-18), 69.4 (CH, C-2), 64.1 (CH, C-17), 61.1 (CH, C-1), 59.5 (CH₃, C-22), 55.3 (CH, C-5), 31.3 (CH, C-19), 30.8 (CH₂, C-3), 22.5 (CH₂, C-7), 21.6 (CH₂, C-4), 19.6 (CH₃, C-20), 18.1 (CH₃, C-21), 12.2 (CH₃, C-7); FTIR (film) 3600-3000, 3114, 3061, 1615, 1596, 1446, 1357, 1114 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₂₄H₃₅N₂O₃ (M + H)⁺: 399.3, trouvé 399.2; Anal. calc. pour C₂₄H₃₄N₂O₃ : C, 72.32; H, 8.60; N, 7.03, trouvé C, 72.14; H, 8.83; N, 6.95.

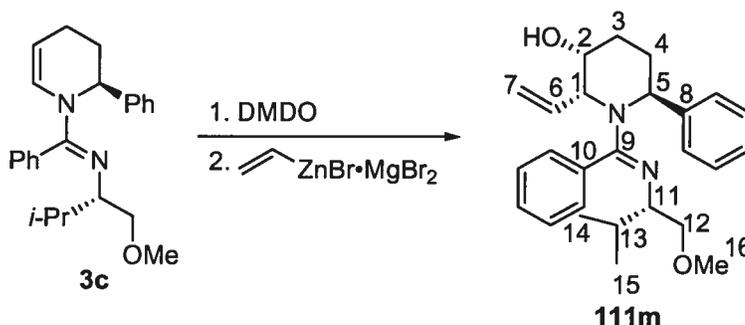
(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl]-2,6-diphénylpipéridin-3-ol (1111).



À une solution de bromure de zinc (132 mg, 0.59 mmol) dans le THF (3.0 mL) à la température ambiante est ajouté le bromure de phénylmagnésium (0.19 mL d'une solution 3.0 M dans l'éther, 0.57 mmol). La suspension blanche est agitée pendant 1 heure, puis refroidie à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22c** (41 mg, 0.11 mmol) dans le THF (0.7 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. À cette solution est ajouté le diméthylidioxirane (1.6 mL d'une solution 0.079 M dans l'acétone, 0.12 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 9 minutes puis le bromure de phénylzinc est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL), la suspension est agitée pendant 3 heures à -78 °C, elle est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (2 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (4 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **1111** (47 mg, 91%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.25 (75% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -448$ (c 2.59, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (br s, 1H, O-H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-7), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-9), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-12), 7.45-7.32 (m, 7H, H_{ar}), 7.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 4.62 (br dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 4.46 (m, 1H, H-2), 4.23 (br s, 1H, H-1), 3.42 (dd, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1H, H-14_b), 3.39 (s, 3H, H-18), 3.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-14_a), 2.97 (dt, J

= 7.9, 4.6 Hz, 1H, H-13), 2.43 (tt, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H, H-4_a), 2.18 (dtd, $J = 14.0, 3.4, 2.4$ Hz, 1H, H-4_b), 2.05 (dq, $J = 14.0, 3.3$ Hz, 1H, H-3_a), 1.93 (tt, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 1H, H-3_b), 1.08 (hd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 1H, H-15), 0.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-16), 0.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-17); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.3 (C, C-10), 140.4 (C, C-6), 140.0 (C, C-8), 134.3 (C, C-11), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.9 (3CH, C_{ar}), 128.4 (5CH, C_{ar}), 127.0 (2CH, C_{ar}), 126.9 (3CH, C_{ar}), 126.5 (CH, C_{ar}), 75.5 (CH₂, C-14), 66.5 (CH, C-2), 64.5 (CH, C-13), 59.4 (CH₃, C-18), 59.2 (CH, C-1), 58.3 (CH, C-5), 30.6 (CH, C-15), 30.3 (CH₂, C-3), 20.5 (CH₂, C-4), 18.9 (CH₃, C-16), 17.2 (CH₃, C-17); FTIR (film) 3600-2400, 3089, 3061, 3033, 2924, 1621, 1597, 1450, 1300, 1114, 993, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₃₀H₃₇N₂O₂ (M + H)⁺: 457.3, trouvé 457.3. Anal. calc. pour C₃₀H₃₆N₂O₂ : C, 78.91; H, 7.95; N, 6.13, trouvé C, 79.16; H, 7.99; N, 5.73.

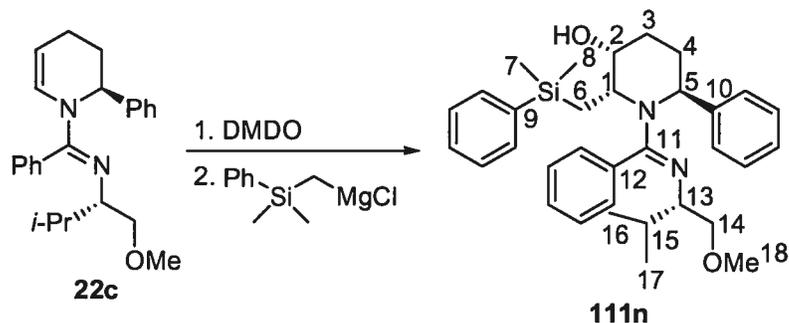
(2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino}(phényl)méthyl]-6-phényl-2-vinylpiperidin-3-ol (111m).



À une solution de bromure de zinc (135 mg, 0.60 mmol) dans le THF (3.0 mL) à la température ambiante est ajouté le bromure de vinylmagnésium (1.4 mL d'une solution 0.42 M dans le THF, 0.58 mmol). La suspension blanche est agitée pendant 1 heure, puis refroidie à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22c** (42 mg, 0.12 mmol) dans le THF (0.8 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. À cette solution est ajouté le diméthyl-dioxirane (1.6 mL d'une solution 0.079 M dans l'acétone, 0.12 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 10 minutes puis le bromure de vinylzinc est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL), la suspension est agitée pendant 3 heures à -78 °C, elle est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (2 mL) et réchauffée à

la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (4 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111m** (41 mg, 89%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.17 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -350 (*c* 1.79, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (br s, 1H, O-H), 7.46 (br s et d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H_{ar}), 7.40-7.30 (m, 5H, H_{ar}), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.50 (ddd, *J* = 17.5, 10.6, 5.4 Hz, 1H, H-6), 5.33 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H-7_Z), 5.20 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-7_E), 4.45 (br s, 1H, H-5), 3.96 (br s, 1H, H-2), 3.71 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1H, H-1), 3.50 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H, H-12_b), 3.39 (s, 3H, H-16), 3.37 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-12_a), 3.16 (dt, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, H-11), 2.29 (tt, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H, H-4_a), 2.05 (dq, *J* = 14.1, 3.3 Hz, 1H, H-4_b), 1.88 (dq, *J* = 14.0, 3.7 Hz, 1H, H-3_a), 1.76 (tt, *J* = 13.6, 3.7 Hz, 1H, H-3_b), 1.67 (hd, *J* = 6.7, 4.8 Hz, 1H, H-13), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-14), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-15); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.1 (C, C-9), 140.2 (C, C-8), 137.3 (CH, C-6), 134.2 (C, C-10), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.8 (3CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 126.8 (3CH, C_{ar}), 126.7 (CH, C_{ar}), 115.4 (CH₂, C-7), 75.7 (CH₂, C-12), 68.2 (CH, C-2), 64.2 (CH, C-11), 59.5 (CH, C-1), 59.4 (CH₃, C-16), 58.0 (CH, C-5), 31.2 (CH, C-13), 29.9 (CH₂, C-3), 21.4 (CH₂, C-4), 19.8 (CH₃, C-14), 17.8 (CH₃, C-15); FTIR (film) 3600-3000, 3584, 3061, 3028, 2927, 2871, 1621, 1597, 1446, 1299, 1114, 1072, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₂₆H₃₅N₂O₂ (M + H)⁺: 407.3, trouvé 407.3. Anal. calc. pour C₂₆H₃₄N₂O₂ : C, 76.81; H, 8.43; N, 6.89, trouvé C, 76.82; H, 8.41; N, 6.65.

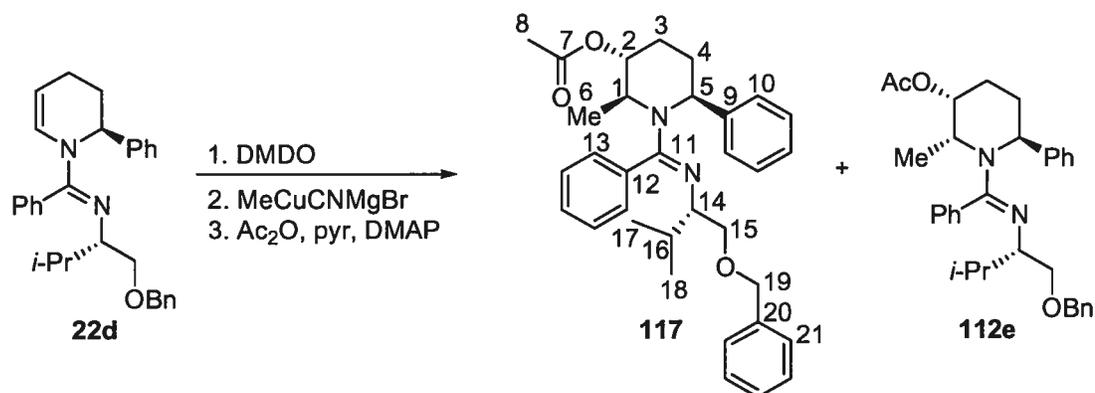
(2*R*,3*R*,6*S*)-2-{{Diméthyl(phényl)silyl)méthyl}-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl}imino}(phényl)méthyl]-6-phénylpipéridin-3-ol (**111n**).



Le PhSiMe₂CH₂MgCl (3.2 mL d'une solution 0.62 M dans l'éther, 2.0 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22c** (71 mg, 0.20 mmol) dans le THF (1.3 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthylidioxirane (3.1 mL d'une solution 0.069 M dans l'acétone, 0.22 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 10 minutes, puis l'organomagnésien à -78 °C est transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 14 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (4 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (8 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X20 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111n** (39 mg, 38%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.22 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -289 (*c* 1.08, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10-7.70 (br s, 1H, O-H), 7.47-7.40 (m, 4H, H_{ar}), 7.37-7.28 (m, 6H, H_{ar}), 7.26-7.22 (m, 4H, H_{ar}), 7.21-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 4.38 (br t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 3.60 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H, H-14_b), 3.57 (br s, 1H, H-2), 3.47 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-14_a), 3.43 (s, 3H, H-18), 3.30 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-1), 3.23 (dt, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H, H-13), 2.41 (dd, *J* = 14.8, 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.22 (m, 1H, H-4_a), 1.91 (dq, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H, H-4_b), 1.78-1.65 (m, 3H, H-3_a, H-3_b, H-15), 1.21 (dd, *J* = 14.8, 2.7 Hz, 1H, H-6), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H,

H-16), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-17), 0.26 (s, 3H, H-7), 0.25 (s, 3H, H-8); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.6 (C, C-11), 140.3 (C, C-10), 139.2 (C, C-9), 134.6 (C, C-12), 133.7 (2CH, C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 129.1 (CH, C_{ar}), 128.6 (3CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 126.7 (2CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 75.8 (CH_2 , C-14), 69.7 (CH, C-2), 64.3 (CH, C-13), 59.5 (CH_3 , C-18), 59.0 (CH, C-5), 55.5 (CH, C-1), 31.4 (CH, C-15), 30.3 (CH_2 , C-3), 21.6 (CH_2 , C-3), 19.9 (CH_3 , C-16), 18.5 (CH_2 , C-6), 18.1 (CH_3 , C-17), -1.7 (CH_3 , C-7), -2.5 (CH_3 , C-8); FTIR (film) 3650-3000, 3066, 2956, 2928, 1610, 1596, 1114, 841, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 529.3, trouvé 529.3. Anal. calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: C, 74.95; H, 8.39; N, 5.30, trouvé C, 74.71; H, 8.48; N, 5.18.

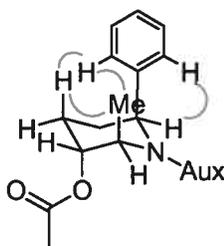
Acétate de (2*S*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino)(phényl)méthyl]-2-méthyl-6-phénylpipéridin-3-yle (117).



À une suspension de cyanure de cuivre (54 mg, 0.60 mmol) dans le THF (1.0 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le bromure de méthylmagnésium (0.18 mL d'une solution 3.1 M dans l'éther, 0.55). La suspension résultante verte foncée est réchauffée à la température ambiante, agitée pendant 30 minutes, puis transférée dans une seringue. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22d** (12 mg, 0.027 mmol) dans le THF (0.2 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. À cette solution est ajouté le diméthylidioxirane (0.46 mL d'une solution 0.065 M dans l'acétone, 0.030 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 5 minutes puis le méthylcyanocuprate de bromure de magnésium est ajouté sur cette solution. Le ballon et la canule sont rincés avec du

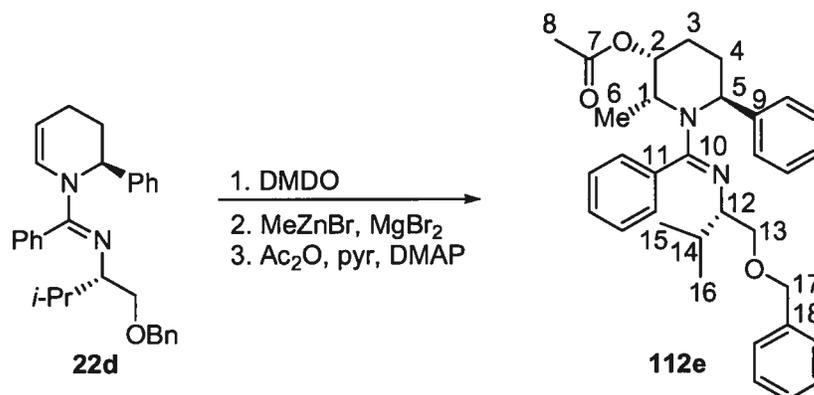
THF (1.0 mL) et la suspension est agitée pendant 2 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) et réchauffée à la température ambiante. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans la pyridine (1 mL), la solution est refroidie à 0-5 °C, du DMAP (2 mg, 0.016 mmol) et de l'anhydride acétique (1 mL) sont ajoutés. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 16 heures. La solution est refroidie à 0-5 °C et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL). Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 30 minutes et transféré dans une ampoule à extraction. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 15-25% EtOAc/hexane) pour donner **112e** (5.2 mg, 37%, voir caractérisation ci-bas) et **117** (7.4 mg, 53%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.05 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -52$ (c 1.10, MeOH); RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-10), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-21), 7.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-13), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.15-7.08 (m, 4H, H_{ar}), 7.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.31 (br s, 1H, H-5), 4.56 (br s, 1H, H-2), 4.34 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-15), 4.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-15), 3.88 (br q, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1), 3.45 (dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H, H-15_b), 3.40 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-15_a), 3.21 (dt, $J = 7.6, 4.7$ Hz, 1H, H-14), 2.15 (tt, $J = 13.5, 4.9$ Hz, 1H, H-4_a), 1.95-1.77 (m, 3H, H-3_b, H-4_b et H-16), 1.80 (s, 3H, H-8), 1.61 (dq, $J = 14.4, 3.8$ Hz, 1H, H-3_a), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-17), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-18), 0.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 169.6 (C, C-7), 162.0 (C, C-11), 145.4 (C, C-9), 140.3 (C, C-20), 136.1 (C, C-12), 129.2-127.6 (14CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 75.0 (CH₂, C-15), 73.6 (CH₂, C-19), 72.9 (CH, C-2), 64.0 (CH, C-14), 53.2 (CH, C-1), 50.1 (CH, C-5), 31.9 (CH, C-16), 21.8 (CH₂, C-3), 21.3 (CH₃, C-8), 20.9 (CH₃, C-17), 20.8 (CH₂, C-4), 19.9 (CH₃, C-6), 19.0 (CH₃, C-18); FTIR (film) 3085, 3061, 3029, 2955,

1733, 1615, 1595, 1243, 1019, 699 cm^{-1} ; LRMS (ES) calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 513.3, trouvé 513.3.



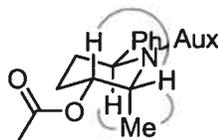
Corrélations NOESY 2D observés pour 117

Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-((1*S*)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-méthylpropyl)imino)(phényl)méthyl]-2-méthyl-6-phénylpipéridin-3-yle (112e).



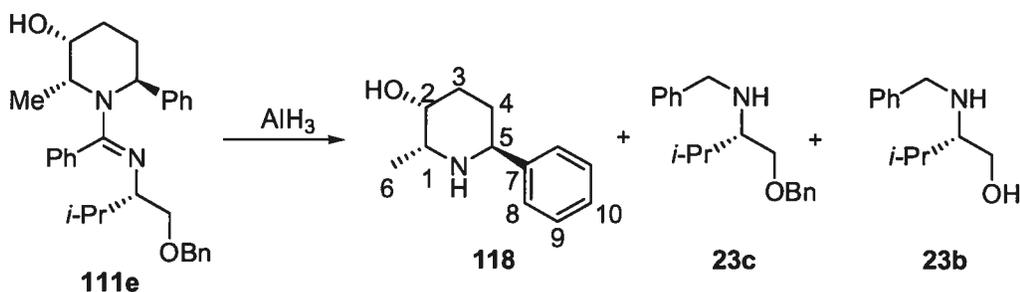
À une solution de bromure de zinc (31 mg, 0.14 mmol) dans le THF (0.5 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le bromure de méthylmagnésium (0.043 mL d'une solution 3.1 M dans l'éther, 0.13 mmol). La suspension blanche est réchauffée à la température ambiante, agitée pendant 45 minutes puis transférée dans une seringue. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22d** (12 mg, 0.027 mmol) dans le THF (0.2 mL) et la solution est refroidie à -78 °C. À cette solution est ajouté le diméthyl-dioxirane (0.56 mL d'une solution 0.053 M dans l'acétone, 0.029 mmol)³¹⁴ rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 5 minutes puis le bromure de méthylzinc est ajouté à cette solution. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL), la suspension est agitée pendant 2.25 heures à -78 °C, elle est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) et réchauffée à la température

ambiante. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans la pyridine (1 mL), la solution est refroidie à 0-5 °C, du DMAP (2 mg, 0.016 mmol) et de l'anhydride acétique (1 mL) sont ajoutés. Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 16 heures. La solution est refroidie à 0-5 °C et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL). Le mélange est réchauffé à la température ambiante, agité pendant 30 minutes et transféré dans une ampoule à extraction. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 15-25% EtOAc/hexane) pour donner **112e** (8 mg, 55%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.14 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 173$ (c 3.48, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.32 (t, 6.8 Hz, 4H, H_{ar}), 7.20-7.00 (m, 11H, H_{ar}), 5.20 (dt, $J = 10.8$, 4.9 Hz, 1H, H-2), 4.28 (dd, $J = 10.0$, 3.9 Hz, 1H, H-5), 3.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-17), 3.87 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-17), 3.78 (qd, $J = 6.6$, 5.2 Hz, 1H, H-1), 3.41 (td, $J = 6.6$, 3.6 Hz, 1H, H-12), 2.56 (dd, $J = 9.3$, 6.7 Hz, 1H, H-13_a), 2.16 (dd, $J = 9.3$, 6.5 Hz, 1H, H-13_b), 1.94 (hd, $J = 6.8$, 3.2 Hz, 1H, H-14), 1.77-1.52 (m, 4H, H-3_a, H-3_b, H-4_a et H-4_b), 1.45 (s, 3H, H-8), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-6), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-15), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-16); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 169.5 (C, C-7), 160.8 (C, C-9), 148.6 (C, C-9), 140.0 (C, C-18), 135.2 (C, C-11), 129.1 (CH, C_{ar}), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.4 (2CH, C_{ar}), 127.9 (2CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 126.7 (2CH, C_{ar}), 126.0 (CH, C_{ar}), 72.7 (CH₂, C-13), 72.4 (CH, C-2), 72.3 (CH₂, C-17), 63.0 (CH, C-12), 56.2 (CH, C-5), 52.1 (CH, C-1), 34.4 (CH₂, C-4), 30.7 (CH, C-14), 24.6 (CH₂, C-3), 21.2 (CH₃, C-15), 20.9 (CH₃, C-8), 17.7 (CH₃, C-16), 9.9 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3061, 3029, 2955, 1737, 1635, 1238, 1031, 699 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{33}H_{41}N_2O_3$ ($M + H$)⁺: 513.3, trouvé 513.3; Anal. calc. pour $C_{33}H_{40}N_2O_3$: C, 77.31; H, 7.86; N, 5.46, trouvé C, 77.32; H, 7.88; N, 5.17.



Corrélations NOESY 2D observés pour **112e**

(2*R*,3*R*,6*S*)-2-Méthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (**118**).



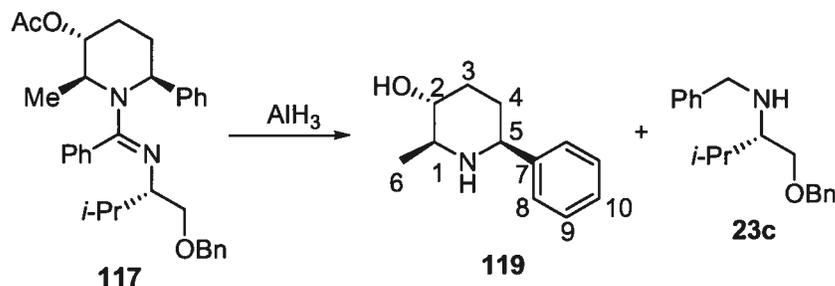
À une suspension d'hydruide de lithium aluminium (17 mg, 0.46 mmol) dans l'éther (0.2 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée lentement une solution de chlorure d'aluminium (0.40 mL d'une solution 0.37 M dans l'éther, 0.15 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajoutée lentement une solution de pipéridine **111e** (71 mg, 0.15 mmol) dans l'éther (0.4 mL), le ballon est rincé avec de l'éther (2X 0.2 mL), puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 18 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (3 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (5 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (65 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **118** (23 mg, 81%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.10 (10% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = 4.1$ (c 1.8, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.39 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 2H, H-8), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-9), 7.26 (tt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H, H-10), 3.96 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 3.93 (dt, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 3.33 (qd, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 1H, H-1), 1.92 (qd, $J = 12.2, 3.3$ Hz, 1H, H-3_b), 1.85-1.65 (m, 3H, H-3_a, H-4_a et H-4_b), 1.28 (d, $J =$

6.9 Hz, 3H, H-6); RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) δ 144.0 (C, C-7), 129.7 (2CH, C-9), 129.6 (CH, C-10), 128.1 (2CH, C-8), 69.9 (CH, C-2), 54.2 (CH, C-5), 54.0 (CH, C-1), 33.2 (CH_2 , C-3), 28.6 (CH_2 , C-4), 11.9 (CH_3 , C-6); FTIR (film) 3600-3000, 3062, 3028, 2935, 1452, 1080, 755, 699 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 192.1, trouvé 192.2.

Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(benzyloxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (23c) (18 mg, 42%).

Du même mélange réactionnel a été isolée la (2*S*)-2-(benzylamino)-3-méthylbutan-1-ol (23b) (9 mg, 31%).

(2*S*,3*R*,6*S*)-2-Méthyl-6-phénylpipéridin-3-ol (119).

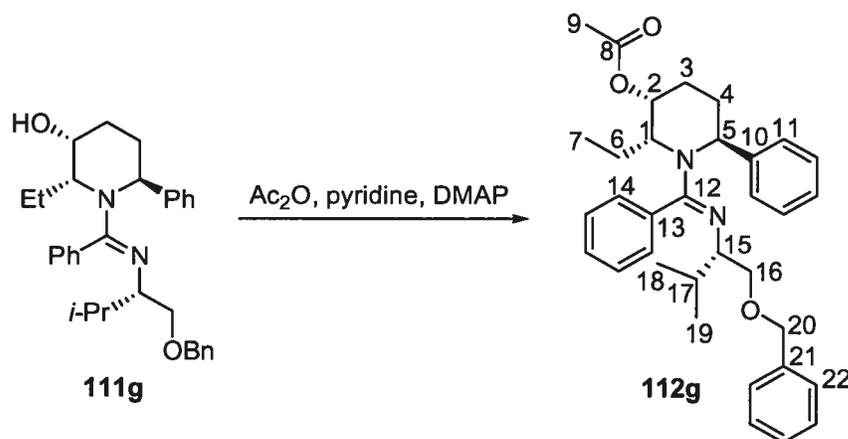


À une suspension d'hydruure de lithium aluminium (4.5 mg, 0.12 mmol) dans l'éther (0.1 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée lentement une solution de chlorure d'aluminium (0.20 mL d'une solution 0.20 M dans l'éther, 0.039 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 15 minutes. À cette suspension d'alane à 0-5 °C est ajoutée lentement une solution de pipéridine 117 (10 mg, 0.020 mmol) dans l'éther (0.2 mL), le ballon est rincé avec de l'éther (2X 0.2 mL), puis le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 18 heures. La réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique d'éther (3 mL), d'une solution de tartrate de sodium-potassium saturée (5 mL) et de NaOH 2.0 M aqueux (1 mL), agité fortement pendant 1 heure. Deux phases claires sont alors obtenues et séparées. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux (12 mg) est purifié par

chromatographie sur gel de silice (gradient 1-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **119** (3.3 mg, 89%) en tant que solide blanc: P_f 128-131 °C; R_f 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -51.4 (c 0.17, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.41 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H, H-8), 7.34 (td, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H, H-9), 7.27 (tt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H-10), 3.73 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.26 (ddd, *J* = 11.0, 9.0, 4.7 Hz, 1H, H-2), 2.66 (dq, *J* = 9.2, 6.3 Hz, 1H, H-1), 2.13 (dq, *J* = 12.5, 3.3 Hz, 1H, H-3_b), 1.91 (dq, *J* = 13.3, 2.9 Hz, 1H, H-4_a), 1.73 (tdd, *J* = 13.3, 11.5, 3.7 Hz, 1H, H-4_b), 1.56 (tdd, *J* = 12.7, 11.1, 4.0 Hz, 1H, H-3_a), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-6); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 144.6 (C, C-7), 129.7 (2CH, C-9), 128.6 (CH, C-10), 128.0 (2CH, C-8), 73.7 (CH, C-2), 62.9 (CH, C-5), 60.4 (CH, C-1), 35.3 (CH₂, C-3), 34.4 (CH₂, C-4), 18.5 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3600-3000, 3580, 3032, 2936, 1603, 1448, 1268, 1085, 1047, 893, 758, 700 cm⁻¹; HRMS (ES) calc. pour C₁₂H₁₈NO (M + H)⁺: 192.1383, trouvé 192.1381.

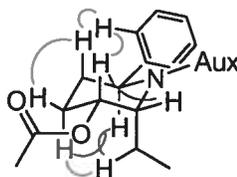
Du même mélange réactionnel a été isolée la *N*-benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(benzyloxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**23c**) (4.7 mg, 85%).

Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-((1*S*)-1-(benzyloxy)méthyl)-2-méthylpropyl]imino)(phényl)méthyl]-2-éthyl-6-phénylpipéridin-3-yle (112g**).**



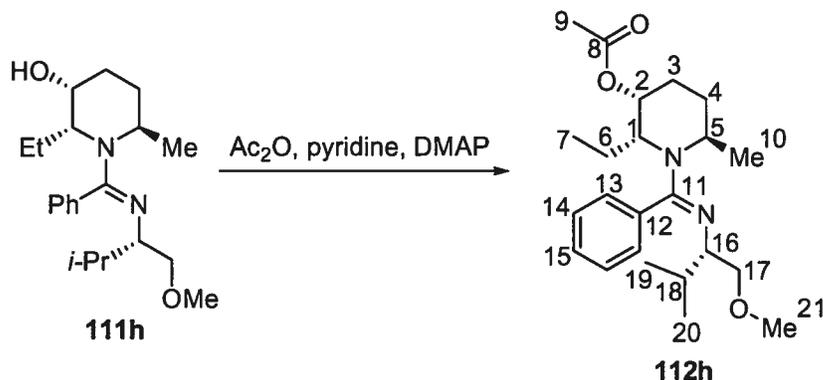
À une solution de pipéridinol **111g** (37 mg, 0.076 mmol) dans la pyridine (1 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, sont ajoutés du DMAP (2 mg, 0.016 mmol) et de l'anhydride acétique (1 mL). Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 16 heures. La solution est refroidie à 0-5 °C et

la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane) pour donner **112g** (31 mg, 87%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.17 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 197$ (c 2.14, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 600 MHz) δ 7.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-11), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-22), 7.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-14), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 5.31 (dt, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-20), 4.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-20), 4.18 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H, H-5), 3.62 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-1), 3.30 (dt, $J = 6.8, 5.0$ Hz, 1H, H-15), 2.99 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H, H-16_b), 2.82 (dd, $J = 8.7, 7.4$ Hz, 1H, H-16_a), 2.35 (qd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H, H-4_b), 1.88 (dq, $J = 12.4, 4.2$ Hz, 1H, H-3_b), 1.82 (dq, $J = 13.2, 3.7$ Hz, 1H, H-4_a), 1.74 (dqn, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H, H-6), 1.67 (qd, $J = 12.0, 4.6$ Hz, 1H, H-3_a), 1.60 (m, 2H, H-6 et H-17), 1.52 (s, 3H, H-9), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-7), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-18), 0.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-19); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz) δ 169.4 (C, C-8), 160.7 (C, C-12), 146.2 (C, C-10), 140.1 (C, C-21), 135.3 (C, C-13), 129.6 (2CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 128.1 (2CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.1 (2CH, C_{ar}), 126.1 (CH, C_{ar}), 73.4 (CH₂, C-16), 73.3 (CH₂, C-20), 72.2 (CH, C-2), 64.4 (CH, C-15), 58.4 (CH, C-1), 55.8 (CH, C-5), 31.2 (CH, C-17), 29.0 (CH₂, C-4), 25.9 (CH₂, C-3), 21.0 (CH₃, C-9), 20.6 (CH₃, C-18), 19.3 (CH₂, C-6), 18.2 (CH₃, C-19), 12.4 (CH₃, C-7); FTIR (film) 3062, 3030, 2960, 1738, 1628, 1238, 1030, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{34}H_{43}N_2O_3$ ($M + H$)⁺: 527.3, trouvé 527.3; Anal. calc. pour $C_{34}H_{42}N_2O_3$: C, 77.53; H, 8.04; N, 5.32, trouvé C, 77.17; H, 8.12; N, 5.02.



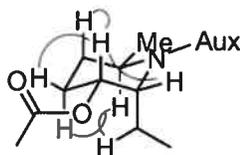
Corrélations NOESY 2D observés pour **112g**

Acétate de (2*R*,3*R*,6*S*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-[(méthoxy)méthyl]-2-méthylpropyl}imino](phényl)méthyl]-2-éthyl-6-méthylpipéridin-3-yle (112h).



À une solution de pipéridinol **111h** (45 mg, 0.13 mmol) dans la pyridine (1 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, sont ajoutés du DMAP (2 mg, 0.016 mmol) et de l'anhydride acétique (1 mL). Le mélange est réchauffé à la température ambiante et agité pendant 16 heures. La solution est refroidie à 0-5 °C et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X10 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane) pour donner **112h** (43 mg, 83%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.06 (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -138$ (c 1.58, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 600 MHz) δ 7.48 (br s, 2H, H-13), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-14), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-15), 5.30 (dt, $J = 11.0, 5.4$ Hz, 1H, H-2), 3.54 (dt, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H, H-1), 3.48 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H, H-17_b), 3.40 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H, H-17_a), 3.33 (dt, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 1H, H-16), 3.24 (dq, $J = 10.4, 6.7, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 3.22 (s, 3H, H-21), 2.39 (qd, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1H, H-4_b), 1.85 (dq, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H, H-3_b), 1.81 (hd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 1H, H-18), 1.75-1.63 (m, 2H, H-3_a et H6), 1.64 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-10), 1.53 (s, 3H, H-9), 1.45-1.36 (m, 2H, H-4_a et H6), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-19), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-7), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-20); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 169.5 (C, C-8), 162.3 (C, C-11), 136.3 (C, C-12), 129.9 (CH, C15), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.4 (2CH, C_{ar}), 76.8 (CH₂, C-17), 71.4 (CH, C-2), 65.0 (CH, C-16), 59.3 (CH₃, C-21), 58.4 (CH, C-1), 48.7 (CH, C-5), 31.9 (CH, C-18),

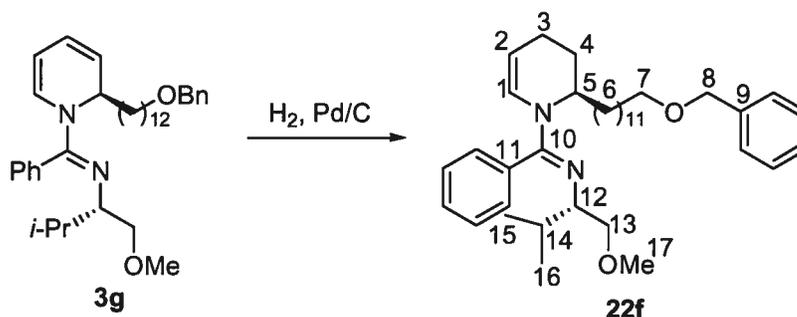
28.5 (CH₂, C-4), 26.4 (CH₂, C-3), 21.0 (CH₃, C-9), 20.8 (CH₃, C-10), 20.6 (CH₃, C-19), 18.8 (CH₃ et CH₂, C-20 et C-6), 11.3 (CH₃, C-7); FTIR (film) 3059, 1741, 1620, 1597, 1239, 1115, 1031, 706 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₂₃H₃₇N₂O₃ (M + H)⁺: 389.3, trouvé 389.2.



Corrélations NOESY 2D observés pour **112h**

Synthèse de la julifloridine

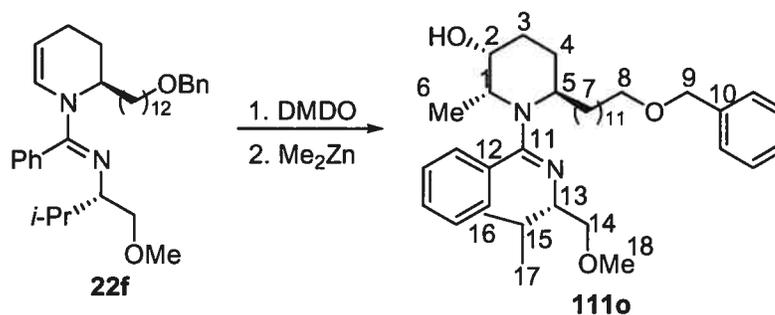
N-[(1*E*)-[(2*R*)-2-[12-(benzyloxy)dodécyl]-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**22f**).



À une solution de 1,2-dihydropyridine **3g** (113 mg, 0.202 mmol) dans le toluène (2.5 mL) est ajouté le Pd/C (4.8 mg de Pd 10%/C, 0.045 mmol). Le mélange est purgé trois fois sous atmosphère d'hydrogène (vide de la trompe à eau suivi d'hydrogène (1 atm)), puis agité pendant 2 heures sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est alors filtré sur celite, rincé avec CH₂Cl₂ et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **22f** (80 mg, 71%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.23 (25% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -96.5 (c 3.36, CH₃COCH₃); RMN ¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz) δ 7.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{ar}), 7.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}),

7.34-7.68 (m, 4H, H_{ar}), 7.23 (m, 2H, H_{ar}), 7.09 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 5.95 (br s, 1H, H-1), 4.80 (br s, 1H, H-5), 4.46 (s, 2H, H-8), 4.37 (br s, 1H, H-2), 3.44 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-7), 3.35 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H, H-13_b), 3.20 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-13_a), 3.17 (s, 3H, H-17), 2.90 (m, 1H, H-12), 2.11 (br t, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-3_b), 1.90 (dt, $J = 16.6, 4.8$ Hz, 2H, H-3_a et H-4_b), 1.78-1.63 (m, 3H, H-4_a, H-6 et H-14), 1.58 (qn, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-6), 1.50-1.30 (m, 19H, H-6), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-15), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-16); RMN ¹³C (CD₃COCD₃, 100 MHz) δ 157.8 (C, C-10), 140.2 (C, C-9), 134.8 (C, C-11), 129.7 (CH, C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 129.2 (3CH, C_{ar}), 129.0 (2CH, C-1 et C_{ar}), 128.3 (3CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 100.7 (CH, C-2), 76.7 (CH₂, C-13), 73.2 (CH₂, C-8), 71.0 (CH₂, C-7), 63.7 (CH, C-12), 59.0 (CH₃, C-17), 49.8 (CH, C-5), 31.4 (CH, C-14), 30.6 (CH₂, C-6), 30.5 (6CH₂, C-6), 30.4 (CH₂, C-6), 30.3 (CH₂, C-3), 27.1 (CH₂, C-6), 26.7 (CH₂, C-6), 24.7 (CH₂, C-4), 20.6 (CH₃, C-15), 19.0 (CH₂, C-6), 17.9 (CH₃, C-16); FTIR (film) 3064, 3029, 1615, 1598, 1345, 1115, 700 cm⁻¹; HRMS (FAB) calc. pour C₃₇H₅₇N₂O₂ (M + H)⁺: 561.4420, trouvé 561.4417; Anal. calc. pour C₃₇H₅₆N₂O₂ : C, 79.24; H, 10.06; N, 4.99, trouvé C, 79.33; H, 9.86; N, 4.96.

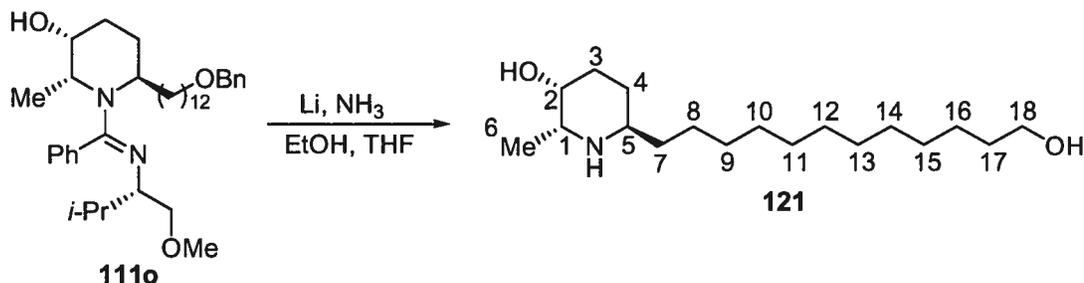
(2*R*,3*R*,6*R*)-6-[12-(benzyloxy)dodécyl]-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]imino} (phényl)méthyl]-2-méthylpipéridin-3-ol (111o).



Le diméthylzinc (0.45 mL d'une solution 2.0 M dans le toluène, 0.90 mmol) est ajouté dans un ballon sec purgé sous argon, puis est refroidi à -78 °C. Dans un autre ballon est dissoute la tétrahydropyridine **22f** (50 mg, 0.090 mmol) dans le THF (0.6 mL), la solution est refroidie à -78 °C et le diméthyl-dioxirane (1.6 mL d'une solution 0.063 M dans l'acétone, 0.099 mmol)³¹⁴ est ajouté rapidement à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité pendant 4 minutes, puis le diméthylzinc à -78 °C est

transféré sur cette solution à l'aide d'une canule. Le ballon et la canule sont rincés avec du THF (1.0 mL) et la solution est agitée pendant 15 heures à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (3 mL) et réchauffée à la température ambiante. Les sels sont dissous par l'addition d'hydroxyde d'ammonium 28% (6 mL) et la phase aqueuse est extraite avec l'éther (3X30 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% EtOAc/hexane contenant 1% NEt₃) pour donner **111o** (39 mg, 73%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.07 (EtOAc); [α]_D²⁰ = -252 (c 1.53, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.48 (br s, 3H, O-H et H_{ar}), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ar}), 7.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.16-7.05 (m, 4H, H_{ar}), 4.37 (s, 2H, H-9), 3.88 (br s, 1H, H-2), 3.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-14_a), 3.44 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H, H-14_b), 3.36 (t et m, *J* = 6.4, Hz, 3H, H-8 et H-13), 3.28-3.18 (m, 2H, H-1 et H-5), 3.26 (s, 3H, H-18), 2.13 (tt, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H, H-4_a), 1.95 (dq, *J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H, H-3_a), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6), 1.74 (tt, *J* = 13.4, 3.6 Hz, 1H, H-3_b), 1.68-1.50 (m, 4H, H-4_b, H-7 et H-15), 1.50-0.90 (m, 20H, H-7), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-16), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-17); RMN ¹³C (C₆D₆, 100 MHz) δ 165.4 (C, C-11), 139.9 (C, C-10), 136.1 (C, C-12), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.9 (2CH, C_{ar}), 128.7 (4CH, C_{ar}), 128.1 (2CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{ar}), 76.6 (CH₂, C-14), 73.3 (CH₂, C-9), 70.9 (CH₂, C-8), 70.5 (CH, C-2), 64.9 (CH, C-13), 59.5 (CH₃, C-18), 56.7 (CH, C-5), 53.2 (CH, C-1), 32.2 (CH, C-15), 30.8 (CH₂, C-7), 30.7 (2CH₂, C-7), 30.5 (CH₂, C-7), 30.4 (5CH₂, C-7), 30.3 (CH₂, C-7), 30.2 (CH₂, C-7), 27.1 (CH₂, C-4), 23.6 (CH₂, C-3), 20.1 (CH₃, C-16), 18.7 (CH₃, C-17), 17.4 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3581, 3550-3000, 3061, 3030, 2927, 2854, 1612, 1595, 1455, 1324, 1114, 1073, 707 cm⁻¹; HRMS (FAB) calc. pour C₃₈H₆₁N₂O₃ (M + H)⁺: 593.4682, trouvé 593.4673. Anal. calc. pour C₃₈H₆₀N₂O₃ : C, 76.98; H, 10.20; N, 4.72, trouvé C, 77.17; H, 10.46; N, 4.74.

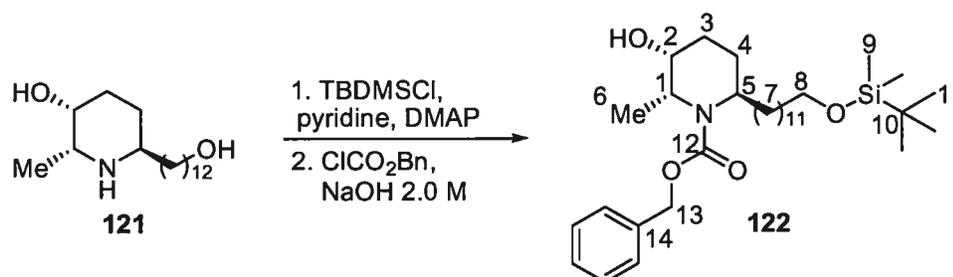
(2*R*,3*R*,6*R*)-6-[12-(Benzyloxy)dodécyl]-2-méthylpipéridin-3-ol,
(+)-julifloridine (**121**).



À une solution de pipéridine **111o** (72 mg, 0.12 mmol) dans le THF (3.6 mL) et ajouté de l'éthanol absolu (2.5 mL, 2.00 g, 42.5 mmol) et la solution est refroidie à -78 °C. Un condensateur à glace sèche est installé sur le ballon et de l'ammoniaque (environ 20 mL) est condensé dans la solution. Du fil de lithium fraîchement coupé (255 mg, 0.425 mmol, rincé à l'hexane) est ajouté sous agitation, la suspension noire est agitée pendant 25 minutes à -78 °C jusqu'à ce qu'elle devienne incolore. Du fil de lithium est ajouté (188 mg, 31,3 mmol), le mélange est réchauffé à -33 °C et agité sous reflux de l'ammoniaque pendant 3 heures. La réaction est parachevée par l'addition de chlorure d'ammonium jusqu'à ce que la couleur noire disparaisse, puis le mélange est réchauffé à la température ambiante à l'aide d'un bain d'eau. Le mélange est agité jusqu'à ce que le dégagement d'ammoniaque cesse et de l'eau est ajoutée (10 mL). Le mélange est alors transféré dans une ampoule à extraction, la phase aqueuse est extraite avec l'éther (4X25 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par sur gel de silice (gradient 2.5:2.5:95 à 10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂) et les fractions contenant **121** sont rassemblées dans un flacon Erlenmeyer. Le flacon est refroidi à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace et du NaOH 10 M est ajouté jusqu'à ce que le pH soit basique (>10). Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X20 mL), la phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner **121**

(30 mg, 83%) en tant que solide blanc: P_f 82-83 °C, lit.³¹⁵ 82-83 °C, lit.³¹⁶ 85-87.5 °C; R_f 0.23 (10:10:80 AcOH:MeOH:CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = + 7.3 (c 0.23, MeOH), lit.^{316,317} +18 (c 0.84, MeOH); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.64 (m et t, J = 6.6 Hz, 3H, H-2 et H-18), 3.11 (dq, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H, H-1), 2.82 (qn, J = 5.8 Hz, 1H, H-5), 2.20-1.90 (br s, 3H, N-H, 2O-H), 1.86 (ddt, J = 13.5, 8.9, 4.5 Hz, 1H, H-4_a), 1.76-1.44 (m, 5H, H-3_a, H-3_b, H-4_b et H-17), 1.40-1.20 (m, 20H, H-7 à H-16), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 69.5 (CH, C-2), 63.3 (CH₂, C-18), 50.3 (CH, C-1), 49.8 (CH, C-5), 33.1 (CH₂, C-3), 33.0 (CH₂, C-17), 29.9-29.6 (8CH₂, C-8 à C-15) 28.0 (CH₂, C-4), 26.9 (CH₂, C-7), 25.9 (CH₂, C-16), 16.3 (CH₃, C-6); FTIR (film) 3581, 3600-3000, 2924, 2853, 1740, 1464, 1370, 1060 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₈H₃₈NO₂ (M + H)⁺: 300.3, trouvé 300.3.

(2R,3R,6R)-6-(12-{{tert-butyl(diméthyl)silyloxy}dodécyl)-3-hydroxy-2-méthylpipéridine-1-carboxylate de benzyle (122).



À une solution de julifloridine **121** (13 mg, 0.043 mmol) dans le dichlorométhane (1.0 mL) et la pyridine (1.0 mL) sont ajoutés le DMAP (5.0 mg, 0.040 mmol) et le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (50 mg, 0.33 mmol). La solution est agitée pendant 5 heures à la température ambiante, puis la réaction est parachevée

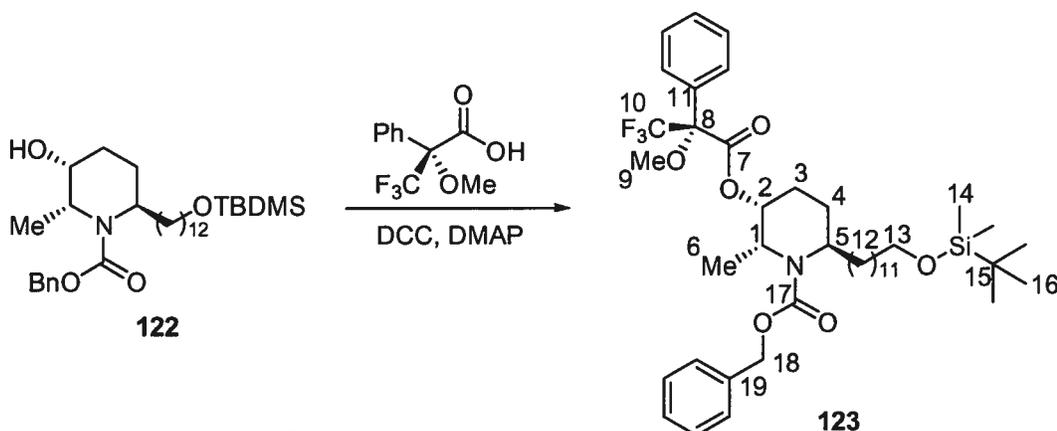
³¹⁵ Ahmad, V. U.; Basha, A.; Haque, W. Z. *Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1978**, *33B*, 347.

³¹⁶ Kiguchi, T.; Shirakawa, M.; Honda, R.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15589.

³¹⁷ Vu la différence considérable de rotation optique mesurée pour la julifloridine synthétique et celle publiée dans la réf. 316, nous avons prouvé la pureté optique de notre julifloridine par la dérivatisation de l'alcool secondaire en ester de Mosher, comme montré par la préparation de **123** à partir de **122**, qui fut préparé à partir de **121**. La configuration absolue est aussi démontrée par ces expériences (voir plus bas).

par l'addition de NaOH 2.0 M (5 mL) et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X5 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans le dichlorométhane (1.0 mL), du NaOH 2.0 M (1.0 mL) et du chloroformate de benzyle (50 uL, 60 mg, 0.35 mmol) sont ajoutés, puis le mélange biphasique est agité pendant 16 heures. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3X5 mL). La phase organique combinée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée, concentrée sous pression réduite et le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient. 5-50% EtOAc/hexane) pour donner **122** (17 mg, 72%) en tant qu'huile incolore: R_f 0.33 (25% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -16$ (c 0.60, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 1 goutte de D_2O ajoutée, 400 MHz) δ 7.40-7.28 (m, 5H, H_{ar}), 5.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-13), 5.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-13), 4.00 (td, $J = 7.4, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.92 (qd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 1H, H-1), 3.87 (m, 1H, H-5), 3.61 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-8), 2.03-1.34 (m, 9H, H-3, H-4 et H-7), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.32-1.20 (m, 17H, H-7), 0.90 (s, 9H, H-11), 0.06 (s, 6H, H-9); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.7 (C, C-12), 137.0 (C, C-14), 128.7 (2CH, C_{ar}), 128.1 (3CH, C_{ar}), 68.3 (CH, C-2), 67.1 (CH_2 , C-13), 63.6 (CH_2 , C-8), 52.9 (CH, C-5), 52.1 (CH, C-1), 34.0 (CH_2 , C-7), 33.1 (CH_2 , C-7), 29.8 (6 CH_2 , C-7), 29.7 (CH_2 , C-7), 27.2 (CH_2 , C-7), 26.2 (3 CH_3 , C-11), 26.0 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-7), 25.5 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-7), 23.2 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-7), 18.6 (C, C-10), 14.9 (CH_3 , C-6), -5.0 (2 CH_3 , C-9); FTIR (film) 3600-3000, 2925, 2853, 1692, 1674, 1456, 1411, 1317, 1061, 1025, 697 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{NO}_4\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 548.4, trouvé 548.4.

(2*R*,3*R*,6*R*)-6-(12-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}dodécyl)-2-méthyl-3-{{(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoyl}oxy}pipéridine-1-carboxylate de benzyle (123).



À une solution de l'alcool **122** (3.5 mg, 6.4 μmol), d'acide (*R*)-(+)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phenylacétique (7.4 mg, 32 μmol) et de DMAP (1.1 mg, 9.0 μmol) dans le dichlorométhane (0.2 mL), refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le dicyclohexylcarbodiimide (6.5 mg, 36 μmol). La suspension blanche est agitée pendant 1 heure à 0-5 °C, réchauffée à la température ambiante et agitée pendant 16 heures.³¹⁸ La complétion de la réaction est vérifiée par CCM, le mélange est refroidi à 0-5 °C et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL). Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (3X5 mL), la phase organique combinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur silice (1 cm), élué avec 25% EtOAc/hex pour enlever les sous produits polaires. Le produit obtenu est analysé par RMN ^{19}F et montre un ratio diastéréomérique de 99.3 :0.7. RMN ^{19}F (25% TFA/ CDCl_3 , 94.1 MHz) δ -70.84 (**123**), -70.94 (diastéréoisomère (2*S*,3*S*,6*S*) de **123**). Un produit pur est obtenu par chromatographie sur gel de silice (gradient. 0-25% EtOAc/hexane) pour donner **123** (2.8 mg, 57%) en

³¹⁸ Modification of a known procedure for the coupling of oxazolidinones and thiazolidinethiones with carboxylic acids: Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 2351.

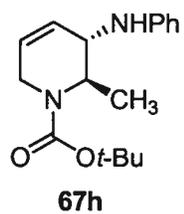
tant qu'huile incolore: R_f 0.31 (10% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{20} = 9.5$ (c 0.23, C_6H_6); RMN 1H (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.15-6.95 (m, 6H, H_{ar}), 5.19 (td, $J = 7.5, 4.2$ Hz, 1H, H-2), 5.16 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-18), 5.09 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-18), 4.16 (qd, $J = 6.7, 4.4$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (m, 1H, H-5), 3.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-13), 3.39 (s, 3H, H-9), 1.82-1.28 (m, 26H, H-3, H-4 et H-12), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-6), 1.09 (s, 9H, H-16), 0.09 (s, 6H, H-14); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz) δ 166.3 (C, C-7), 155.8 (C, C-17), 137.9 (C, C-19), 133.2 (C, C-11), 130.1 (2CH, C_{ar}), 130-120 (8CH et 1C, C_{ar} et C-10), 85.3 (C, C-8), 73.0 (CH, C-2), 67.4 (CH_2 , C-19), 63.7 (CH_2 , C-13), 55.8 (CH_3 , C-9), 52.5 (CH, C-5), 50.5 (CH, C-1), 34.2 (CH_2 , C-12), 33.7 (CH_2 , C-12), 30.5 ($5CH_2$, C-12), 30.3 ($2CH_2$, C-12), 27.7 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-12), 26.7 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-12), 26.5 ($3CH_3$, C-16), 23.4 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-12), 22.5 (CH_2 , C-3 ou C-4 ou C-12), 18.9 (C, C-15), 16.3 (CH_3 , C-6), -4.8 ($2CH_3$, C-14); FTIR (film) 3063, 3031, 2928, 2855, 1749, 1707, 1700, 1256, 1169, 1103, 1025 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $C_{42}H_{64}F_3NO_6Si$ ($M + H$)⁺: 764.5, trouvé 764.4.

La réaction a aussi été effectuée avec l'acide α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phenylacétique pour identifier les signaux des deux diastéréoisomères par RMN ^{19}F . La julifloridine **121** synthétique a donc une pureté optique de 98.6 *e.e.* et la préparation du diastéréoisomère **123** de l'ester de Mosher démontre la configuration absolue de **121**.³¹⁹

³¹⁹ (a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

Annexe 1

Analyse cristallographique complète pour la structure de **67h**



(CHAR121)

26 Oct 2004

Acta Cryst. (2004). C60, 000–000

Structure of CHA121

ANDR B. CHARETTE, DANIEL BEAUDOIN AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: andre.charette@umontreal.ca

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

$C_{17}H_{24}N_2O_2$

$M_r = 288.38$

Orthorhombic

$P2_12_12_1$

$a = 9.508(4) \text{ \AA}$

$b = 11.350(3) \text{ \AA}$

$c = 15.984(4) \text{ \AA}$

$V = 1724.9(10) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.110 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 19.00\text{--}22.00^\circ$

$\mu = 0.579 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.55 \times 0.22 \times 0.14 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

Data collection

Enraf-Nonius-CAD-4 diffractometer

 ω scans

Absorption correction:

by integration ABSORP in *NRCVAX*(Gabe *et al.* 1989) $T_{\min} = 0.8000$, $T_{\max} = 0.9200$

27408 measured reflections

3264 independent reflections

1993 reflections with

 $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.038$ $\theta_{\text{max}} = 69.91^\circ$ $h = -11 \rightarrow 11$ $k = -13 \rightarrow 13$ $l = -19 \rightarrow 19$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 2.00%

*Refinement*Refinement on F^2 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0393$ $wR(F^2) = 0.0708$ $S = 1.005$

3264 reflections

195 parameters

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0131P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$ $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.116 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.162 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL*

Extinction coefficient: 0.0319 (7)

Scattering factors from *International Tables*for *Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack H D (1983), 1388

Friedel Pairs

Flack parameter = 0.0 (3)

Table 1. *Selected geometric parameters* (\AA , $^\circ$)

N1—C11	1.342 (2)	O12—C13	1.462 (2)
N1—C2	1.457 (2)	C13—C15	1.472 (3)
N1—C6	1.461 (2)	C13—C16	1.513 (3)
C2—C3	1.525 (3)	C13—C14	1.513 (3)
C2—C21	1.530 (3)	N31—C32	1.377 (3)
C3—N31	1.442 (3)	C32—C33	1.368 (3)
C3—C4	1.483 (3)	C32—C37	1.396 (3)
C4—C5	1.306 (3)	C33—C34	1.367 (3)
C5—C6	1.483 (3)	C34—C35	1.371 (4)
C11—O11	1.209 (2)	C35—C36	1.362 (4)
C11—O12	1.344 (2)	C36—C37	1.377 (3)

C11—N1—C2	125.33 (19)	O12—C13—C15	110.7 (2)
C11—N1—C6	118.4 (2)	O12—C13—C16	108.56 (18)
C2—N1—C6	116.19 (17)	C15—C13—C16	113.0 (2)
N1—C2—C3	108.95 (18)	O12—C13—C14	102.84 (18)
N1—C2—C21	111.2 (2)	C15—C13—C14	110.9 (2)
C3—C2—C21	112.17 (19)	C16—C13—C14	110.3 (2)
N31—C3—C4	110.3 (2)	C32—N31—C3	124.4 (2)
N31—C3—C2	112.86 (18)	C33—C32—N31	119.8 (2)
C4—C3—C2	110.8 (2)	C33—C32—C37	118.4 (2)
C5—C4—C3	123.6 (3)	N31—C32—C37	121.8 (2)
C4—C5—C6	123.9 (3)	C34—C33—C32	121.8 (3)
N1—C6—C5	110.1 (2)	C33—C34—C35	119.8 (3)
O11—C11—N1	124.8 (2)	C36—C35—C34	119.3 (3)
O11—C11—O12	124.0 (2)	C35—C36—C37	121.5 (3)
N1—C11—O12	111.2 (2)	C36—C37—C32	119.1 (3)
C11—O12—C13	122.03 (18)		

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry* (\AA , $^\circ$)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N31—H31...O11 ⁱ	0.86	2.31	3.130 (3)	158.7

Symmetry codes: (i) $x - \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - y, 2 - z$.

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.93 to 0.98 and N—H 0.86 \AA) 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: CAD-4 Program (Nonius 1989). Cell refinement: CAD-4 Program (Nonius 1989). Data reduction: Local Program. 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

- 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.
- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Enraf–Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5. 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.
- LePage, Y. (1987). *J. Appl. Cryst.* **20**, 264–269.
- Nonius (1998). *Collect* Software, Nonius B. V., Delft, The Netherlands.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- 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)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j a_i \cdot a_j$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
N1	1.08530 (19)	0.06868 (15)	0.95412 (10)	0.0618 (5)
C2	1.0007 (2)	-0.01945 (18)	0.91097 (12)	0.0622 (6)
H2	0.9517	-0.0666	0.9533	0.075
C3	0.8902 (3)	0.0430 (2)	0.85784 (14)	0.0765 (7)
H3	0.8554	-0.0138	0.8165	0.092
C4	0.9535 (3)	0.1428 (3)	0.81136 (17)	0.1123 (11)
H4	0.9035	0.1745	0.7667	0.135
C5	1.0757 (3)	0.1886 (3)	0.82966 (16)	0.1005 (9)
H5	1.1093	0.2492	0.7959	0.121
C6	1.1640 (2)	0.1500 (2)	0.90098 (15)	0.0794 (7)
H6A	1.2480	0.1113	0.8801	0.095
H6B	1.1928	0.2180	0.9335	0.095
C11	1.0904 (2)	0.08405 (19)	1.03733 (14)	0.0573 (5)
O11	1.15696 (17)	0.16033 (13)	1.07232 (9)	0.0780 (5)
O12	1.01511 (16)	0.00126 (12)	1.07739 (8)	0.0654 (4)
C13	0.9829 (3)	0.0098 (2)	1.16662 (12)	0.0697 (6)
C14	0.8850 (3)	-0.0935 (2)	1.18063 (15)	0.1110 (10)
H14A	0.8090	-0.0900	1.1411	0.167
H14B	0.8479	-0.0902	1.2364	0.167
H14C	0.9359	-0.1658	1.1732	0.167
C15	1.1116 (3)	-0.0026 (3)	1.21704 (17)	0.1486 (14)
H15A	1.1676	-0.0660	1.1952	0.223
H15B	1.0867	-0.0194	1.2740	0.223
H15C	1.1645	0.0693	1.2148	0.223
C16	0.9065 (3)	0.1246 (2)	1.18223 (16)	0.1351 (13)
H16A	0.9695	0.1893	1.1725	0.203
H16B	0.8740	0.1269	1.2391	0.203
H16C	0.8276	0.1306	1.1450	0.203
C21	1.0928 (3)	-0.1022 (2)	0.85900 (15)	0.1025 (9)
H21A	1.1342	-0.0592	0.8135	0.154
H21B	1.0362	-0.1652	0.8372	0.154
H21C	1.1658	-0.1342	0.8937	0.154
N31	0.7713 (2)	0.08290 (16)	0.90607 (14)	0.0870 (7)
H31	0.7634	0.1573	0.9150	0.104
C32	0.6695 (3)	0.0099 (2)	0.93875 (14)	0.0670 (6)
C33	0.5594 (3)	0.0571 (2)	0.98255 (18)	0.0899 (8)
H33	0.5536	0.1385	0.9885	0.108
C34	0.4578 (3)	-0.0121 (3)	1.0178 (2)	0.1252 (12)
H34	0.3846	0.0221	1.0477	0.150
C35	0.4641 (3)	-0.1321 (3)	1.0088 (2)	0.1344 (13)
H35	0.3952	-0.1798	1.0325	0.161
C36	0.5721 (3)	-0.1808 (2)	0.96488 (18)	0.1037 (11)
H36	0.5763	-0.2622	0.9588	0.124
C37	0.6754 (3)	-0.1123 (2)	0.92921 (14)	0.0742 (7)
H37	0.7483	-0.1469	0.8991	0.089

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
N1	0.0725 (13)	0.0614 (12)	0.0515 (11)	-0.0151 (11)	0.0095 (10)	0.0041 (9)
C2	0.0709 (14)	0.0589 (14)	0.0566 (12)	-0.0110 (13)	0.0030 (12)	-0.0011 (11)

C3	0.0809 (18)	0.0803 (18)	0.0682 (16)	-0.0164 (16)	-0.0073 (14)	0.0168 (13)
C4	0.105 (2)	0.135 (3)	0.097 (2)	-0.037 (2)	-0.0152 (18)	0.060 (2)
C5	0.098 (2)	0.107 (2)	0.097 (2)	-0.0292 (19)	0.0004 (19)	0.0484 (18)
C6	0.0813 (17)	0.0804 (17)	0.0765 (17)	-0.0194 (16)	0.0147 (15)	0.0100 (14)
C11	0.0581 (14)	0.0523 (13)	0.0616 (14)	0.0026 (12)	0.0027 (12)	0.0053 (11)
O11	0.0918 (12)	0.0603 (9)	0.0819 (11)	-0.0150 (9)	-0.0157 (9)	-0.0039 (9)
O12	0.0856 (11)	0.0570 (8)	0.0537 (8)	-0.0095 (9)	0.0096 (8)	0.0009 (8)
C13	0.0856 (18)	0.0760 (16)	0.0475 (12)	0.0074 (16)	0.0071 (13)	0.0069 (12)
C14	0.131 (3)	0.120 (2)	0.0829 (19)	-0.014 (2)	0.0299 (18)	0.0168 (18)
C15	0.122 (3)	0.227 (4)	0.097 (2)	-0.017 (3)	-0.040 (2)	0.058 (3)
C16	0.190 (3)	0.105 (2)	0.110 (2)	0.053 (3)	0.057 (2)	-0.005 (2)
C21	0.112 (2)	0.0913 (19)	0.104 (2)	0.0028 (18)	0.0287 (18)	-0.0312 (16)
N31	0.0750 (14)	0.0566 (12)	0.1294 (19)	-0.0067 (11)	0.0076 (14)	0.0239 (12)
C32	0.0569 (14)	0.0585 (14)	0.0857 (17)	-0.0093 (14)	-0.0137 (13)	0.0189 (13)
C33	0.0626 (16)	0.0662 (17)	0.141 (2)	0.0014 (14)	0.0005 (18)	0.0161 (18)
C34	0.073 (2)	0.115 (3)	0.188 (3)	0.0138 (19)	0.020 (2)	0.039 (3)
C35	0.081 (2)	0.107 (3)	0.215 (4)	-0.022 (2)	0.013 (3)	0.061 (3)
C36	0.096 (2)	0.0660 (18)	0.149 (3)	-0.0265 (19)	-0.025 (2)	0.0269 (18)
C37	0.0780 (17)	0.0576 (14)	0.0869 (17)	-0.0107 (14)	-0.0096 (15)	0.0081 (13)

Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N1—C11	1.342 (2)	C14—H14c	0.96
N1—C2	1.457 (2)	C15—H15a	0.96
N1—C6	1.461 (2)	C15—H15b	0.96
C2—C3	1.525 (3)	C15—H15c	0.96
C2—C21	1.530 (3)	C16—H16a	0.96
C2—H2	0.98	C16—H16b	0.96
C3—N31	1.442 (3)	C16—H16c	0.96
C3—C4	1.483 (3)	C21—H21a	0.96
C3—H3	0.98	C21—H21b	0.96
C4—C5	1.306 (3)	C21—H21c	0.96
C4—H4	0.93	N31—C32	1.377 (3)
C5—C6	1.483 (3)	N31—H31	0.86
C5—H5	0.93	C32—C33	1.368 (3)
C6—H6a	0.97	C32—C37	1.396 (3)
C6—H6b	0.97	C33—C34	1.367 (3)
C11—O11	1.209 (2)	C33—H33	0.93
C11—O12	1.344 (2)	C34—C35	1.371 (4)
O12—C13	1.462 (2)	C34—H34	0.93
C13—C15	1.472 (3)	C35—C36	1.362 (4)
C13—C16	1.513 (3)	C35—H35	0.93
C13—C14	1.513 (3)	C36—C37	1.377 (3)
C14—H14a	0.96	C36—H36	0.93
C14—H14b	0.96	C37—H37	0.93

C11—N1—C2	125.33 (19)	H14A—C14—H14C	109.5
C11—N1—C6	118.4 (2)	H14B—C14—H14C	109.5
C2—N1—C6	116.19 (17)	C13—C15—H15A	109.5
N1—C2—C3	108.95 (18)	C13—C15—H15B	109.5
N1—C2—C21	111.2 (2)	H15A—C15—H15B	109.5
C3—C2—C21	112.17 (19)	C13—C15—H15C	109.5
N1—C2—H2	108.1	H15A—C15—H15C	109.5
C3—C2—H2	108.1	H15B—C15—H15C	109.5
C21—C2—H2	108.1	C13—C16—H16A	109.5
N31—C3—C4	110.3 (2)	C13—C16—H16B	109.5
N31—C3—C2	112.86 (18)	H16A—C16—H16B	109.5
C4—C3—C2	110.8 (2)	C13—C16—H16C	109.5
N31—C3—H3	107.6	H16A—C16—H16C	109.5
C4—C3—H3	107.6	H16B—C16—H16C	109.5
C2—C3—H3	107.6	C2—C21—H21A	109.5
C5—C4—C3	123.6 (3)	C2—C21—H21B	109.5
C5—C4—H4	118.2	H21A—C21—H21B	109.5
C3—C4—H4	118.2	C2—C21—H21C	109.5
C4—C5—C6	123.9 (3)	H21A—C21—H21C	109.5
C4—C5—H5	118	H21B—C21—H21C	109.5
C6—C5—H5	118	C32—N31—C3	124.4 (2)
N1—C6—C5	110.1 (2)	C32—N31—H31	117.8
N1—C6—H6A	109.6	C3—N31—H31	117.8
C5—C6—H6A	109.6	C33—C32—N31	119.8 (2)
N1—C6—H6B	109.6	C33—C32—C37	118.4 (2)
C5—C6—H6B	109.6	N31—C32—C37	121.8 (2)
H6A—C6—H6B	108.2	C34—C33—C32	121.8 (3)
O11—C11—N1	124.8 (2)	C34—C33—H33	119.1
O11—C11—O12	124.0 (2)	C32—C33—H33	119.1
N1—C11—O12	111.2 (2)	C33—C34—C35	119.8 (3)
C11—O12—C13	122.03 (18)	C33—C34—H34	120.1
O12—C13—C15	110.7 (2)	C35—C34—H34	120.1
O12—C13—C16	108.56 (18)	C36—C35—C34	119.3 (3)
C15—C13—C16	113.0 (2)	C36—C35—H35	120.3
O12—C13—C14	102.84 (18)	C34—C35—H35	120.3
C15—C13—C14	110.9 (2)	C35—C36—C37	121.5 (3)
C16—C13—C14	110.3 (2)	C35—C36—H36	119.2
C13—C14—H14A	109.5	C37—C36—H36	119.2
C13—C14—H14B	109.5	C36—C37—C32	119.1 (3)
H14A—C14—H14B	109.5	C36—C37—H37	120.4
C13—C14—H14C	109.5	C32—C37—H37	120.4
C11—N1—C2—C3	115.2 (2)	O11—C11—O12—C13	12.9 (3)
C6—N1—C2—C3	-61.3 (2)	N1—C11—O12—C13	-168.95 (19)
C11—N1—C2—C21	-120.6 (2)	C11—O12—C13—C15	-67.5 (3)
C6—N1—C2—C21	62.9 (2)	C11—O12—C13—C16	57.1 (3)
N1—C2—C3—N31	-79.3 (2)	C11—O12—C13—C14	174.0 (2)
C21—C2—C3—N31	157.09 (19)	C4—C3—N31—C32	162.9 (2)
N1—C2—C3—C4	44.9 (3)	C2—C3—N31—C32	-72.7 (3)
C21—C2—C3—C4	-78.7 (3)	C3—N31—C32—C33	-178.9 (2)
N31—C3—C4—C5	109.5 (3)	C3—N31—C32—C37	1.6 (3)
C2—C3—C4—C5	-16.1 (4)	N31—C32—C33—C34	-178.4 (2)
C3—C4—C5—C6	-2.4 (5)	C37—C32—C33—C34	1.0 (4)
C11—N1—C6—C5	-134.7 (2)	C32—C33—C34—C35	-0.7 (5)
C2—N1—C6—C5	42.1 (3)	C33—C34—C35—C36	0.1 (6)
C4—C5—C6—N1	-9.1 (4)	C34—C35—C36—C37	0.0 (5)
C2—N1—C11—O11	-177.1 (2)	C35—C36—C37—C32	0.4 (4)
C6—N1—C11—O11	-0.7 (4)	C33—C32—C37—C36	-0.9 (3)
C2—N1—C11—O12	4.8 (3)	N31—C32—C37—C36	178.6 (2)
C6—N1—C11—O12	-178.82 (16)		

