

Université de Montréal

**Développement de méthodologies stéréosélectives
d'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium**

par

Jonathan Martel

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
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en chimie

Février 2006

© Jonathan Martel, 2006



QD
3
U54
2006
v.013

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 études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Développement de méthodologies stéréosélectives d'addition de
nucléophiles sur des sels de pyridinium**

présentée par :
Jonathan Martel

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Richard Giasson, président-rapporteur

André B. Charette, directeur de recherche

Hélène Lebel, membre du jury

Keith Fagnou, examinateur externe

Richard Giasson, représentant du doyen de la FES

Résumé

La présente thèse de doctorat a pour sujet le développement de méthodologies stéréosélectives qui visent la formation de 1,2-dihydropyridines chirales par l'addition nucléophile de réactifs organométalliques sur des sels de *N*-iminopyridinium. Ces sels de pyridinium sont obtenus par l'activation d'amides en présence d'anhydride triflique et de pyridines. Les dihydropyridines chirales sont des précurseurs exceptionnels pour la synthèse de pipéridines polysubstituées, des hétérocycles présents dans une variété de composés naturels et synthétiques montrant des activités biologiques intéressantes.

La première méthodologie présentée dans cet ouvrage consiste en l'addition régio- et diastéréosélective d'organozinciques sur un sel de *N*-iminopyridinium chiral dont la partie asymétrique est dérivée du L-valinol. Avec l'utilisation de dialkylzinciques purs comme nucléophiles, des rendements de 53 à 73% et des rapports de diastéréoisomères de 90 : 10 à >97 : 3 ont été obtenus pour la formation exclusive de 1,2-dihydropyridines chirales. L'utilisation d'organozinciques formés *in situ* par la transmétallation entre des organomagnésiens ou des organolithiens et des sels de zinc a permis d'ajouter une variété de groupements alkyles et aryles en position 2 de sels de *N*-iminopyridinium chiraux. Les 1,2-dihydropyridines résultantes ont été formées avec des rapports de diastéréoisomères allant de 75 : 25 à 92 : 8.

La seconde méthodologie développée dans le cadre de ces travaux se définit par l'addition régio- et énantiosélective catalysée au cuivre de dialkylzinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium. L'utilisation de phosphoramidites chirales comme ligands pour le cuivre a permis de générer, après une optimisation systématique de plusieurs paramètres de la réaction, les 1,2-dihydropyridines correspondantes avec de bons rendements et des excès énantiomères allant jusqu'à 76% *ee*.

Finalement, des 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées ont été synthétisées par l'addition stéréosélective de nucléophiles organométalliques sur des sels de *N*-imino-2-

alkylpyridinium obtenus suite à l'activation de lactames. Un système diastéréosélectif a été développé à partir de lactames chirales dérivées de l'acide pyroglutamique. Des 2,6-dialkyl-1,2-dihydropyridines chirales ont ainsi été synthétisées par l'addition d'organomagnésiens avec des rendements de 59 à 75% et des excès diastéréoisomères de 12 à 91% *de*. Quant au développement d'une version énantiosélective de cette réaction, l'utilisation d'un complexe chiral de cuivre a permis d'ajouter régiosélectivement un organozincique sur un sel de *N*-imino-2-éthylpyridinium dérivé de la 2-pyrrolidinone avec un excès énantiomère de 31% *ee*.

Mots-clés : Sels de *N*-iminopyridinium
Activation d'amides
1,2-Dihydropyridines
Pipéridines
Addition nucléophile diastéréosélective
Addition nucléophile énantiosélective
Organozinciques
Catalyse asymétrique au cuivre
Ligands phosphoramidites

Abstract

The subject of this thesis is the development of stereoselective methodologies for the formation of chiral 1,2-dihydropyridines by nucleophilic addition of organometallic reagents to *N*-iminopyridinium salts. The pyridinium salts are obtained by the activation of amides with triflic anhydride and pyridines. Chiral dihydropyridines are valuable precursors for the synthesis of polysubstituted piperidines, heterocycles that are present in a wide array of natural and synthetic compounds that exhibit interesting biological activities.

The first methodology presented in this document consists of the regio- and diastereoselective addition of diorganozincs to a chiral *N*-iminopyridinium salt derived from a L-valinol moiety. With the use of neat dialkylzinc reagents as nucleophiles, the exclusive formation of chiral 1,2-dihydropyridines has been achieved with yields ranging from 53 to 73% and diastereomeric ratios from 90 : 10 to >97 : 3. With organozinc species formed *in situ* by transmetallation between organomagnesium or organolithium reagents and a zinc salt, a number of alkyl and aryl groups have been added to position 2 of chiral *N*-iminopyridinium salts. The resulting 1,2-dihydropyridines have been formed in this case with diastereomeric ratios ranging from 75 : 25 to 92 : 8.

The second methodology developed in this work is the copper-catalyzed regio- and enantioselective addition of dialkylzinc species to *N*-iminopyridinium salts. The use of chiral phosphoramidite ligands has allowed, after the optimization of many reaction parameters, the formation of 1,2-dihydropyridines with good yields and enantiomeric excess up to 76% *ee*.

Finally, chiral 2,6-disubstituted 1,2-dihydropyridines have been synthesized by the stereoselective addition of organometallic nucleophiles to *N*-imino-2-alkylpyridinium salts obtained via the activation of lactams. A high substrate-controlled selectivity was achieved using chiral lactams derived from pyroglutamic acid. 2,6-Dialkyl-1,2-dihydropyridines have thus been synthesized by the diastereoselective addition of organomagnesium reagents

in 59 to 75% yield and a diastereomeric excess ranging from 12 to 91% *de*. The enantioselective addition of diethylzinc to a *N*-imino-2-ethylpyridinium salt derived from 2-pyrrolidinone has also been accomplished in 31% *ee* with the use of a chiral copper complex.

Keywords : *N*-iminopyridinium salts
Amide activation
1,2-Dihydropyridines
Piperidines
Diastereoselective nucleophilic addition
Enantioselective nucleophilic addition
Organozinc reagents
Asymmetric copper catalysis
Phosphoramidite ligands

Table des matières

Chapitre 1 : Les pipéridines chirales	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Rôles et activités biologiques des pipéridines chirales.....	2
1.2.1 <i>Pipéridines chirales isolées de sources naturelles</i>	2
1.2.2 <i>Azasucres</i>	6
1.3 Synthèse des pipéridines chirales.....	8
1.3.1 <i>Les pipéridines par métathèse</i>	8
1.3.2 <i>Les pipéridines par aza-Diels-Alder</i>	10
1.3.3 <i>Les pipéridines par amination réductrice</i>	12
1.3.4 <i>Les pipéridines par substitution nucléophile</i>	14
1.3.5 <i>Les pipéridines par addition de type Michael</i>	16
1.3.6 <i>Les pipéridines par hydroamination</i>	18
1.3.7 <i>Les pipéridines par réduction de pyridines</i>	19
1.4 Conclusions.....	21
Chapitre 2 : Historique des additions nucléophiles diastéréosélectives sur des sels de pyridinium chiraux	22
2.1 Introduction.....	22
2.2 Régiosélectivité d'attaque sur les sels de pyridinium.....	23
2.3 Méthodologies diastéréosélectives d'addition nucléophile sur des sels de pyridinium chiraux – synthèse de 1,2-dihydropyridines	26
2.3.1 <i>Sels de N-acylpyridinium chiraux dérivés du (-)-menthol et du (-)-8-phénylmenthol</i>	26
2.3.2 <i>Sels de N-acylpyridinium dérivés d'oxazolidines et de pyrrolidines chirales</i>	32

2.3.3	<i>Sels de pyridinium dérivés de la (R)-1-phényléthylamine et du phénylglycinol.....</i>	34
2.3.4	<i>Sels de pyridinium chiraux dérivés de glucides.....</i>	37
2.3.5	<i>Sels de N-acylpyridinium possédant une pyrrolidine chirale bicyclique en C-3.....</i>	40
2.3.6	<i>Sels de N-acylpyridinium chiraux dérivés de l'acide (+)-camphorique.....</i>	42
2.3.7	<i>Ylures de pyridinium chiraux dérivés de l'acide (+)-camphorique.....</i>	44
2.4	<i>Conclusions.....</i>	46
Chapitre 3 : Addition nucléophile d'organozinciques sur des sels de N-iminopyridinium ..		48
3.1	<i>Introduction.....</i>	48
3.2	<i>Formation et utilisation de sels de pyridinium obtenus via l'activation d'amides.....</i>	49
3.2.1	<i>Activation de la fonctionnalité amide.....</i>	49
3.2.2	<i>Activation d'amides par l'anhydride triflique en absence de base nucléophile.....</i>	51
3.2.3	<i>Activation d'amides par l'anhydride triflique en présence de pyridine : formation de sels de N-iminopyridinium.....</i>	53
3.2.4	<i>Utilisation de sels de pyridinium dérivés d'amides comme intermédiaires réactionnels électrophiles.....</i>	55
3.3	<i>Résultats antérieurs : addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur un sel de N-iminopyridinium chiral dérivé du valinol.....</i>	57
3.4	<i>Addition régiosélective d'organozinciques sur des sels de N-iminopyridinium.....</i>	61
3.4.1	<i>Propriétés des organozinciques.....</i>	61
3.4.2	<i>Régiochimie lors de l'addition de diorganozinciques purs sur des sels de N-iminopyridinium.....</i>	62
3.4.3	<i>Régiochimie lors de l'addition d'halogénoorganozinciques et de diorganozinciques obtenus par transmétallation sur des sels de N-iminopyridinium ..</i>	66

3.5	Addition diastéréosélective d'organozinciques sur des sels de <i>N</i> -iminopyridinium chiraux	73
3.5.1	<i>Addition diastéréosélective d'organozinciques</i>	73
3.5.2	<i>Origine de la diastéréosélectivité et du sens de l'induction observés lors de l'addition d'organométalliques sur le sel de pyridinium dérivé du valinol</i>	79
3.5.3	<i>Addition diastéréosélective d'organométalliques (cuivre, aluminium, magnésium) sur des sels de N-iminopyridinium chiraux</i>	84
3.6	Conclusions.....	89

Chapitre 4 : Développement d'un système catalytique énantiosélectif pour l'addition d'organozinciques sur des sels de <i>N</i> -iminopyridinium.....		91
4.1	Introduction.....	91
4.2	Précédents de la littérature.....	92
4.2.1	<i>Réaction énantiosélective de type Reissert sur des sels de pyridinium</i>	92
4.2.2	<i>Addition énantiosélective de Michael à l'aide d'organozinciques</i>	95
4.3	Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par le nickel.....	97
4.4	Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par le cuivre ...	100
4.4.1	<i>Utilisation de ligands diphosphines</i>	101
4.4.2	<i>Utilisation de ligands bidentates N,N et P,N</i>	104
4.4.3	<i>Utilisation de ligands phosphoramidites</i>	107
4.4.4	<i>Optimisation des solvants de la réaction</i>	112
4.4.5	<i>Optimisation de la stœchiométrie cuivre : ligand</i>	114
4.4.6	<i>Variation de la source de cuivre</i>	116
4.4.7	<i>Variation de l'organozincique</i>	118
4.4.8	<i>Optimisation de la structure de l'amide de départ</i>	121
4.4.9	<i>Optimisation du ligand chiral : les phosphoramidites et les phosphites</i> ...	126
4.4.10	<i>Variation de la température sur la réaction optimisée</i>	132
4.5	Influence des espèces générées lors de l'activation d'amides.....	134

4.5.1	<i>Utilisation de bases non nucléophiles</i>	135
4.5.2	<i>Les sels de nitrilium comme précurseurs de sels de N-iminopyridinium</i> ...	138
4.6	La structure du ligand chiral actif lors de la réaction	142
4.7	Considérations mécanistiques	146
4.7.1	<i>Mécanisme proposé pour l'addition d'organozinciques sur des énones catalysée par des complexes cuivre-phosphoramidites</i>	147
4.7.2	<i>Mécanisme de l'addition catalysée au cuivre d'organozinciques sur des sels de N-iminopyridinium</i>	153
4.8	Conclusions.....	157
Chapitre 5 : Développement de systèmes stéréosélectifs pour la formation de		
	1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées chirales	158
5.1	Introduction.....	158
5.2	Activation d'amides en présence d'anhydride triflique et de pyridines 2-substituées.....	159
5.3	Utilisation de lactames comme précurseurs pour la formation de sels de N-iminopyridinium	164
5.3.1	<i>Activation de lactames en présence d'anhydride triflique et de pyridine</i> ..	164
5.3.2	<i>Activation de lactames en présence d'anhydride triflique et de pyridines 2-substituées</i>	169
5.4	Développement d'une méthodologie diastéréosélective pour l'addition d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 2-substitués	172
5.4.1	<i>Synthèse des lactames chirales</i>	172
5.4.2	<i>Activation des lactames chirales et formation des sels de pyridinium correspondants</i>	174
5.4.3	<i>Addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 2-substitués</i>	177

5.5	Développement d'une méthodologie énantiosélective pour l'addition d'organozinciques sur des sels de pyridinium 2-substitués.....	183
5.6	Conclusions.....	185
Partie expérimentale : Notes générales.....		187
Partie expérimentale : Chapitre 3		191
Partie expérimentale : Chapitre 4		240
Partie expérimentale : Chapitre 5		313

Liste des tableaux

Tableau 1. Formation de pipéridines chirales par hydrogénation d'ylures de pyridinium ...	20
Tableau 2. Influence de l'encombrement stérique du groupement directeur en C-3	29
Tableau 3. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur des sels de pyridinium chiraux dérivés de la (<i>R</i>)-1-phényléthylamine et du (<i>R</i>)-phénylglycinol	35
Tableau 4. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de 4-triméthylsilyloxy pyridinium 65 dérivé du D-galactose	38
Tableau 5. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de 2-triméthylsilyloxy pyridinium 68 dérivé du D-galactose	39
Tableau 6. Addition diastéréosélective d'allyltributylétain sur les sels de <i>N</i> -acylpyridinium chiraux 72	41
Tableau 7. Addition diastéréosélective d'organomagnésiens et d'organozinciques sur des sels de pyridinium chiraux dérivés de l'acide (+)-camphorique	43
Tableau 8. Addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur un sel de pyridinium chiral dérivé du valinol	58
Tableau 9. Addition d'organomagnésiens et de diorganozincs sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 99	62
Tableau 10. Influence de la température sur le ratio des produits lors de l'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 99	64
Tableau 11. Influence de la température sur le ratio des produits lors de l'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 116	64
Tableau 12. Addition de chlorobutylzinc, de dibutylzinc et de tributylzincates sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 99	68
Tableau 13. Addition de nucléophiles de zinc obtenus par transmétallation avec des organomagnésiens	70

Tableau 14. Comparaison entre les additions diastéréosélectives d'organomagnésiens et d'organozinciques sur un sel de pyridinium chiral dérivé du valinol	74
Tableau 15. Addition diastéréosélective de nucléophiles de zinc formés par transmétallation entre le chlorure de zinc et des organolithiens ou des organomagnésiens	75
Tableau 16. Influence du solvant lors de l'addition diastéréosélective du groupement phényle par transmétallation avec un organomagnésien et un sel de zinc	77
Tableau 17. Additions diastéréosélectives d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium chiraux dérivés de benzamides 2-substitués	86
Tableau 18. Addition énantiosélective catalysée au nickel du diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 99	98
Tableau 19. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands diphosphines	103
Tableau 20. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands bidentates N,N et P,N	106
Tableau 21. Variation de la température de l'addition énantiosélective avec le ligand 183	109
Tableau 22. Optimisation du solvant d'activation pour la réaction énantiosélective.....	112
Tableau 23. Optimisation du solvant du catalyseur pour la réaction énantiosélective	113
Tableau 24. Optimisation de la stœchiométrie cuivre : ligand	114
Tableau 25. Optimisation de la source de cuivre pour le catalyseur	117
Tableau 26. Addition énantiosélective de différents dialkylzinciques	118
Tableau 27. Optimisation de la structure de la chaîne sur l'azote de l'amide de départ....	121
Tableau 28. Optimisation de la structure du groupement sur le carbonyle de l'amide.....	123
Tableau 29. Influence de l'oxygène chélatant de la chaîne située sur l'azote de l'amide .	125
Tableau 30. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands phosphoramidites	128
Tableau 31. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands phosphites.....	131

Tableau 32. Variation de la température sur la réaction énantiosélective optimisée	132
Tableau 33. Utilisation de bases non nucléophiles pour la réaction d'addition de diéthylzinc sur un sel de pyridinium	136
Tableau 34. Activation de lactames en présence d'anhydride triflique et de pyridine	165
Tableau 35. Variation de la température pour l'addition de dialkylzinciques sur un sel de pyridinium dérivé de la 2-pyrrolidinone	167
Tableau 36. Comparaison de la vitesse de formation entre un sel de pyridinium non substitué et 2-substitué	169
Tableau 37. Addition d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium formés sous l'action de micro-ondes	171
Tableau 38. Influence de la température sur la vitesse de formation de sels de pyridinium chiraux 2-substitués	175
Tableau 39. Variation de la structure du sel de pyridinium chiral 2-substitué.....	177
Tableau 40. Influence du solvant lors de l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur un sel de 2-éthylpyridinium chiral.....	182
Tableau 41. Addition énantiosélective d'organozinciques sur des sels de pyridinium et de 2-éthylpyridinium formés à partir de la lactame 259	183

Liste des figures

Figure 1. Exemples d'alcaloïdes biologiquement actifs contenant un motif pipéridine.....	3
Figure 2. Exemples d'alcaloïdes biologiquement actifs contenant un motif pipéridine.....	4
Figure 3. Exemples d'alcaloïdes polycycliques biologiquement actifs contenant un motif pipéridine.....	5
Figure 4. Exemples d'azasucres biologiquement actifs contenant un motif pipéridine.....	6
Figure 5. Charges totales et coefficients relatifs de la LUMO des sites électrophiles du cation <i>N</i> -méthylpyridinium	25
Figure 6. Synthèses totales effectuées à l'aide des méthodologies de Comins <i>et al.</i>	31
Figure 7. Conformations d'énergie minimale des sels de pyridinium 54 et 56 selon le programme "Molecular Simulations <i>Cerius-Dreiding II</i> "	33
Figure 8. Chélation et non chélation du nucléophile par le substrat lors des additions	59
Figure 9. Comparaison de la réactivité entre les halogénoalkylzinciques, dialkylzinciques et trialkylzincates	67
Figure 10. Ligands chiraux utilisés pour l'addition énantiosélective de type Reissert sur des sels de pyridinium	93
Figure 11. Chélation des catalyseurs de nickel et de cuivre lors d'additions conjuguées	96
Figure 12. Diphosphines chirales testées comme ligands.....	102
Figure 13. Ligands bidentates chiraux P,N et N,N testés	106
Figure 14. Phosphoramidites chirales testées comme ligands.....	127
Figure 15. Phosphites chirales testées comme ligands	130
Figure 16. Bases non nucléophiles utilisées pour capturer l'acide triflique libéré	136
Figure 17. Spectres RMN ¹ H du sel de <i>N</i> -iminopyridinium 234 formé soit par l'alkylation de la benzonitrile, soit par l'activation de la <i>N</i> -méthylbenzamide	140
Figure 18. Modes de complexation d'une double liaison C=N sur un métal	153
Figure 19. Structure de pipéridines 2,3-disubstitués antagonistes de la Substance P	159

Figure 20. Synthèses de lactames chirales à cinq chaînons.....	173
Figure 21. Diagramme ORTEP du sel de pyridinium 269	184

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse de pipéridines chirales polysubstituées par l'addition stéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium dérivés d'amides	1
Schéma 2. Formation de pipéridines chirales par la réaction de métathèse (RCM)	9
Schéma 3. Formation de tétrahydropyridines chirales par RCM asymétriques	10
Schéma 4. Formation de pipéridines chirales par des réactions d'aza-Diels-Alder diastéréosélectives	11
Schéma 5. Formation de pipéridines chirales par des réactions d'aza-Diels-Alder énantiosélectives	12
Schéma 6. Formation de pipéridines chirales par amination réductrice	13
Schéma 7. Formation de pipéridines chirales par cyclisation et addition nucléophile sur un intermédiaire aminoacétal	13
Schéma 8. Formation d'une pipéridine chirale 2,6-disubstituée par amination réductrice...14	
Schéma 9. Formation d'une pipéridine chirale par substitution nucléophile	15
Schéma 10. Formation d'une pipéridine chirale par addition de Michael sur un vinylsulfoxyde	17
Schéma 11. Formation d'une pipéridine chirale par addition de Michael n'impliquant pas l'atome d'azote	17
Schéma 12. Formation d'une pipéridine chirale par l'hydroamination d'un alcène	18
Schéma 13. Formation d'une pipéridine chirale par l'hydroamination d'un allène.....	19
Schéma 14. Sites électrophiles sur un noyau pyridinium non substitué.....	23
Schéma 15. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur des sels de 4-méthoxy-3-triisopropylsilylpyridinium chiraux	27

Schéma 16. Clivage du groupement bloqueur silylé et de l'auxiliaire chiral.....	28
Schéma 17. Formation de sels de pyridinium chiraux dérivés de la (<i>R</i>)-1-phényléthylamine et du (<i>R</i>)-phénylglycinol.....	34
Schéma 18. Mécanisme pour la formation de sels de pyridinium dérivés d'amides	54
Schéma 19. Synthèse de différents groupements fonctionnels par l'activation d'amides en présence d'anhydride triflique et de pyridine.....	56
Schéma 20. Sites d'attaque préférentiels de différents nucléophiles sur des sels de pyridinium dérivés d'amides	56
Schéma 21. Mécanisme radicalaire de type SET proposé pour l'addition de nucléophiles benzyliques.....	71
Schéma 22. Conformères possibles du sel de pyridinium chiral dérivé de l'amide 105	82
Schéma 23. Équilibres conformationnels possibles pour les additions nucléophiles sur les sels de pyridinium chiraux dérivés de benzamides 2-substitués.....	87
Schéma 24. Formation des dérivés <i>N</i> -trifluoroacétylpipéridines pour l'analyse par GC.	88
Schéma 25. Synthèse du complexe de nickel cationique dérivé de la proline	97
Schéma 26. Synthèse de la phosphoramidite 223 dérivée de l'octahydrobinaphtol	127
Schéma 27. Espèces générées lors de l'activation d'amides	134
Schéma 28. Cycle catalytique proposé par Feringa pour l'addition catalysée au cuivre de diéthylzinc sur la cyclohexénone et la chalcone	148
Schéma 29. Cycle catalytique proposé par Alexakis pour l'addition catalysée au cuivre de diéthylzinc sur la cyclohexénone	151
Schéma 30. Cycle catalytique proposé pour l'addition catalysée au cuivre de diéthylzinc sur un sel de <i>N</i> -iminopyridinium.....	156
Schéma 31. Déprotonation du groupement méthyle d'un sel de 2-méthylpyridinium	160
Schéma 32. Conformères réactifs d'un sel de 2-phénylpyridinium dérivé d'un benzamide	162

Schéma 33. Conformères réactifs d'un sel de 2-phénylpyridinium dérivé d'un amide aliphatique.....	162
Schéma 34. Conversion du <i>O</i> -triflylimidate 292 en sel de pyridinium 293 en fonction du temps.	176

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
anh.	anhydre
APCI	"atmospheric pressure chemical ionization"
aq.	aqueux, aqueuse
Ar	aryle
atm	atmosphère
BARF	tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
BDPP	2,4-bis(diphénylphosphino)pentane
BINOL	1,1'-binaphtyl-2,2'-diol
Bn	benzyle
BozPHOS	1-oxyde de 1-[2-(2,5-diméthylphospholan-1-yl)phényl]-2,5-diméthylphospholane
Bu	butyle
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CAM	molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyle
<i>c</i> -Hex	cyclohexyle
cm	centimètre
COD	1,5-cyclooctadiène
conc.	concentré
Conv.	conversion

δ	déplacement chimique
Δ	reflux
d	doublet
D	dextrogyre
DAIB	3-exo-(diméthylamino)isobornéol
<i>de</i>	excès diastéréoisomère
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIOP	<i>O</i> -Isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dm	décimètre
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
dpe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
<i>dr</i>	rapport de diastéréoisomères
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
<i>ee</i>	excès énantiomère
équiv.	équivalent(s)
ES	"electrospray"
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
Et-BPE	1,2-bis(2,5-diéthylphospholano)éthane
Fm	fluorénylméthyle
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
h	heure
hep	heptuplet

HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
HSAB	concept des acides et bases, durs et mous (hard-soft-acid-base)
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
<i>i</i> -Pr-DuPHOS	1,2-bis(2,5-di- <i>i</i> -propylphospholano)benzène
IR	spectroscopie infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	lévogyre
LCMS	chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (leaving group)
litt.	littérature
LUMO	orbitale moléculaire occupée de plus basse énergie
LRMS	spectroscopie de masse de basse résolution
<i>m</i>	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
Me-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire

Ms	méthanesulfyle (mésyle)
<i>n</i>	normal
μL	microlitre
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
naph	naphtyle
nm	nanomètre
NMO	<i>N</i> -oxyde de la <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
nOe	effect nucléaire Overhauser
NOESY	spectroscopie à effet nucléaire Overhauser
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oc	octuplet
ORTEP	"Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"
<i>p</i>	<i>para</i>
p.é.	point d'ébullition
p.f.	point de fusion
Pd/C	palladium sur charbon activé
PEA	phényléthylamine
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PHANEPHOS	4,12-bis(diphénylphosphino)-[2.2]-paracyclophane
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
Pr	propyle
psi	livres par pouce carré (Pounds per Square Inch)
q	quadruplet

qn	quintuplet
R	groupement général
<i>R</i>	<i>rectus</i>
RCM	fermeture de cycle par métathèse (Ring-Closing Metathesis)
Rdt	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
RMN-2D	résonance magnétique nucléaire à deux dimensions
RPE	résonance paramagnétique électronique
s	singulet
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sat.	saturé, saturée
sec	seconde
sep	septuplet
SET	transfert d'électron unique (Single Electron Transfer)
sex	sextuplet
SFC	chromatographie par fluide supercritique
SOMO	orbitale moléculaire occupée par un seul électron (singly occupied molecular orbital)
t	triplet ou temps
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
TADDOL	4,5-Bis[hydroxy(diphényl)méthyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCC	<i>trans</i> -2-(α -cumyl)cyclohexanol
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne

TIPS	triisopropylsilyle
TMS	tétraméthylsilyle
t.p.	température de la pièce
TPS	triphénylsilyle
Tr	trityle (triphénylméthyle)
T_r	temps de rétention
X	halogénure
X_c	auxiliaire chiral
Z	<i>zusammen</i>

*« The man who removes a mountain
begins by carrying away small stones. »*

Proverbe chinois

Remerciements

J'aimerais d'abord exprimer ma sincère reconnaissance à mon superviseur de thèse, le professeur André B. Charette. En m'accueillant dans son groupe de recherche au tout début de ma carrière, il m'a donné les outils tant techniques que scientifiques pour réaliser mes travaux de recherche dans une ambiance stimulante et motivante. Son professionnalisme, son inventivité et sa rigueur scientifique ont été des incitatifs constants vers l'excellence et le dépassement de soi.

J'aimerais remercier tous les membres du groupe de recherche que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de mes années à l'Université de Montréal. Je remercie tout particulièrement Marie-Christine Lacasse pour ses encouragements inconditionnels et pour la correction de cet ouvrage. Je tiens à souligner le travail et le dévouement incroyable de Barbara Bessis. Grâce à toi, la vie de tous les membres du groupe est grandement facilitée! Je remercie spécialement Michel Grenon dont la perspicacité et le travail acharné a permis d'initier le projet de recherche dont cette thèse fait l'objet. Je remercie également Alexandre Lemire, Alexandre Larivée et Marcelo Sales pour les intéressantes discussions et suggestions qu'ils ont amenées sur ce projet à l'intérieur des rencontres de sous-groupe et ailleurs.

Un merci particulier à Éric Anctil qui a eu la patience de m'apprendre les techniques de laboratoire à mes tout débuts. Je profite aussi de l'occasion pour remercier Alexandre Gagnon, André Beauchemin et Carmela Molinaro qui ont été des exemples exceptionnels d'ingéniosité, de productivité et de passion pour la chimie à mon arrivée. Je remercie également Sébastien Francoeur, Ryan Wurz, Claude Legault, Alessandro Boezio et Jean-François Fournier pour nos échanges stimulants sur tous les domaines de la chimie et ce,

tout au long de mes études graduées. Finalement, je remercie les anciens du Lab A (Alexandre Côté, Caroline Lauzon, Isabelle Bonnaventure, Jean-Nicolas Desrosiers, et Julien Pytkowicz) pour l'atmosphère agréable et productive que nous avons créée au laboratoire et pour leur amitié sincère.

Je tiens à souligner la participation du corps professoral à ma formation universitaire par l'excellence des cours gradués offerts et par la disponibilité des professeurs du département de chimie. Je remercie le Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau, Robert Mayer, Véronique Desjardins et le Dr. Cédric Malveau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour l'excellent entretien qu'ils font des appareils et pour leur soutien technique quant à la réalisation des expériences RMN. Je suis reconnaissant à Francine Bélanger-Gariépy et au Dr. Michel Simard du laboratoire de diffraction des rayons-X pour leur disponibilité et leur professionnalisme. Je tiens à remercier Jean-François Myre, Julien Del Tesla, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier électronique et mécanique pour leur dévouement et leur savoir-faire qui facilitent sans cesse notre travail dans le laboratoire. Je remercie également Alexandra Furtos du Centre de spectrométrie de masse et Huguette Diné du laboratoire d'analyse élémentaire. Finalement, je remercie Lyne Laurin du secrétariat de chimie pour son efficacité et Dalbir Singh Sekhon pour son aide quant au bon fonctionnement de nos appareils analytiques.

Je suis très reconnaissant au CRSNG, au FCAR (maintenant FQRNT) et à l'Université de Montréal pour l'aide financière qu'ils m'ont apportée au cours de mes études graduées.

Je remercie énormément mon père André, ma mère Diane et mon frère Hugues pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements constants. Merci à mes amis Simon, Jonathan et Vincent que je ne vois que trop peu souvent.

Chapitre 1 : Les pipéridines chirales

1.1 Introduction

La présente thèse de doctorat porte sur le développement de méthodologies stéréosélectives pour l'addition en position 2 de réactifs organométalliques sur des sels de *N*-iminopyridinium. Ces substrats électrophiles peuvent être aisément formés par l'activation d'un amide secondaire en présence d'une pyridine, qu'elle soit substituée ou non (Schéma 1). Les produits obtenus par ces réactions d'addition nucléophile sont des 1,2-dihydropyridines substituées. Les dihydropyridines sont des précurseurs exceptionnels pour la synthèse de pipéridines chirales, car elles permettent une polyfonctionnalisation du cycle pipéridine grâce à la présence des deux doubles liaisons de réactivités différentes.

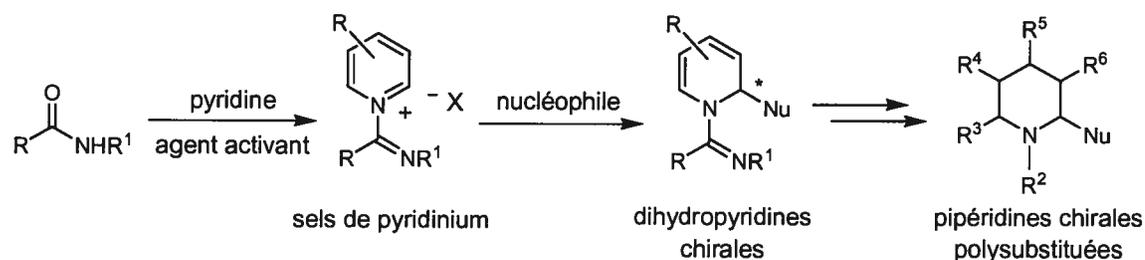


Schéma 1. Synthèse de pipéridines chirales polysubstituées par l'addition stéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium dérivés d'amides

C'est donc avec pour objectif de développer des méthodologies efficaces, générales et versatiles pour la synthèse de pipéridines chirales substituées que ce projet a vu le jour. Avant tout, au cours de ce premier chapitre, l'intérêt multidisciplinaire des pipéridines chirales et leurs techniques de synthèse les plus efficaces seront brièvement abordés.

1.2 Rôles et activités biologiques des pipéridines chirales

Les pipéridines fonctionnalisées sont parmi les motifs hétérocycliques les plus fréquemment rencontrés au sein de la structure des produits naturels et synthétiques possédant des activités biologiques importantes. Selon Watson *et al.*, de 1988 à 1998, plus de douze mille composés différents contenant des noyaux de type pipéridine ont été mentionnés dans des études cliniques ou précliniques.¹ Au cours des prochaines sections, l'activité biologique et l'utilité médicale de quelques pipéridines chirales seront abordées et ce, tant pour des substances isolées de sources naturelles (alcaloïdes) que pour des produits obtenus par voies synthétiques (certains azasucres par exemple).

1.2.1 Pipéridines chirales isolées de sources naturelles

La coniine **1** (Figure 1) est l'un des alcaloïdes les plus abondants dans la cigüe (*Conium Matulatum*), une plante herbacée toxique qui a été rendue célèbre par les Athéniens de l'Antiquité pour son utilisation dans l'exécution des condamnés à mort.² Une consommation trop importante de cette pipéridine cause une dépression du système nerveux central et un ralentissement des fonctions motrices pouvant mener à la paralysie et à la mort.³ Par contre, lorsqu'il est utilisé à doses contrôlées, cet alcaloïde se révèle être un sédatif et un antispasmodique efficace. Son mode d'action étant antagoniste à

1. Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681.

2. Reynolds, T. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399-1406.

3. Vetter, J. *Food Chem. Toxicol.* **2004**, *42*, 1373-1382.

celui de la strychnine, la coniine est utilisée comme un antidote en cas d'empoisonnement par cette dernière.⁴

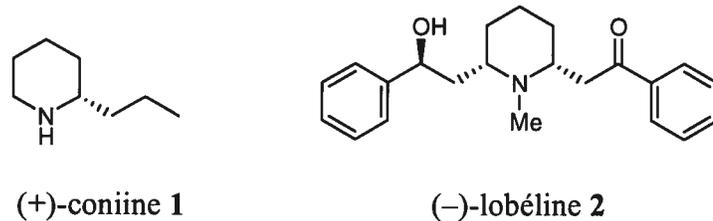


Figure 1. Exemples d'alcaloïdes biologiquement actifs contenant un motif pipéridine

Dû à l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays industrialisés, les désordres neurologiques comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson deviennent un important problème de santé publique. Conséquemment, la découverte d'agents efficaces pour le traitement de ces pathologies est un défi important de la médecine actuelle. La (-)-lobéline 2 (Figure 1) est l'un des représentants d'une famille d'alcaloïdes isolés du tabac indien *Lobelia infla*⁵ qui constitue une nouvelle classe d'agents thérapeutiques très prometteurs pour le traitement de déficiences du système nerveux central.⁶ Ces composés sont perçus comme des antagonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. La (-)-lobéline a également montré un certain potentiel au niveau du contrôle de la douleur⁷ et du traitement de l'anxiété.⁸

4. (a) Lopez, T. A.; Cid, M. S.; Bianchini, M. L. *Toxicon* **1999**, *37*, 841-865. (b) Mitich, L. W. *Weed Technology* **1998**, *12*, 194-197.

5. Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10127-10153.

6. (a) Meth-Cohn, O.; Yu, C.-Y.; Lestage, P.; Lebrun, M.-C.; Cagniard, D.-H.; Renard, P. Eur. Pat., 1050531, 2000. (b) Decker, M. W.; Majchrzak, M. J.; Arneric, S. P. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993**, *45*, 571-576.

7. Damaj, M. I.; Fei-Yin, M.; Dukat, M.; Glassco, W.; Glennon, R. A.; Martin, B. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284*, 1058-1065.

8. Brioni, J. D.; O'Neill, A.; Kim, D. J. B.; Decker, M. W. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *238*, 1-8.

La Figure 2 présente d'autres pipéridines chirales simples qui ont été isolées de sources naturelles et qui possèdent des activités biologiques impressionnantes. Isolée à partir des plantes du genre *Sedum*, la sédamine **3** fait partie d'une famille d'alcaloïdes qui se révèle être très performante pour le traitement de certains désordres cognitifs.⁹ La prosophylline **4**, un produit naturel isolé des feuilles du mimosa *Prosopis africana*, possède de remarquables propriétés antibiotiques et anesthésiques.¹⁰ Finalement, la zamifenacine **5** est un antagoniste sélectif des récepteurs muscarinique M₃ qui permet de traiter des désordres liés à la motilité de l'intestin grêle et du côlon.¹¹

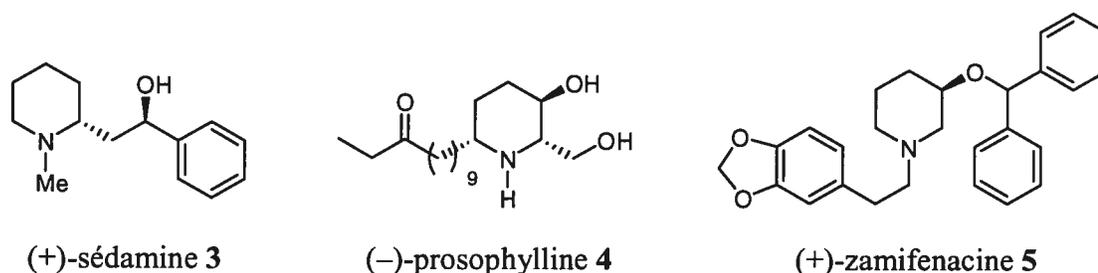


Figure 2. Exemples d'alcaloïdes biologiquement actifs contenant un motif pipéridine

L'unité pipéridine est également présente à l'intérieur de composés polycycliques complexes, tels que la morphine **6** et la strychnine **7** (Figure 3). Extraite de l'opium en 1806 par Sertürner, la morphine est le premier alcaloïde à avoir été isolé à partir d'une plante, la *Papaver somniferum L.*¹² Cet alcaloïde demeure à ce jour l'un des plus

9. (a) Bates, R. W.; Boonsombat, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 520-523. (b) Meth-Cohn, O.; Yau, C. C.; Yu, C.-Y. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, *36*, 1549-1554.

10. Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2001**, 1578-1580.

11. (a) Wallis, R. M.; Alker, D.; Burges, R. A.; Cross, P. E.; Newgreen, D. T.; Quinn, P. *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *109*, 36P. (b) Wallis, R. M. *Life Sci.* **1995**, *56*, 861-868. (c) Quinn, P.; Miner, W. D.; Wallis, R. M. *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *109*, 37P.

12. Huxtable, R. J.; Schwarz, S. K. W. *Mol. Interventions* **2001**, *1*, 189-191.

puissants analgésiques connus et sa structure complexe constitue toujours un défi synthétique important.¹³

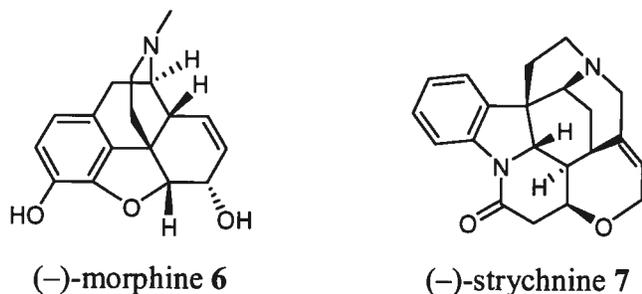


Figure 3. Exemples d'alcaloïdes polycycliques biologiquement actifs contenant un motif pipéridine

Isolée des graines de la plante indienne *Strychnos nux vomica* dès 1818 par Caventou et Pelletier, la strychnine 7 est un puissant poison qui agit comme un antagoniste des récepteurs de la glycine retrouvés dans certaines synapses inhibitrices du système nerveux central.¹⁴ Sa consommation amène une surproduction de différents signaux synaptiques qui se traduisent chez le sujet par de violentes convulsions entraînant la mort par arrêt respiratoire. Lorsque la strychnine est utilisée en petites quantités sur des tissus cervicaux ou cérébraux, elle peut permettre de déterminer les connectivités fonctionnelles dans le système nerveux central.¹⁵

13. Novak, B. H.; Hudlicky, T.; Reed, J. W.; Mulzer, J.; Trauner, D. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343-362.

14. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; More, P. K. *Pharmacology*, 4^e éd.; Churchill Livingstone: Londres, 1999.

15. Stephan, K. E.; Hilgetag, C. C.; Burns, G. A. P. C.; O'Neill, M. A.; Young, M. P.; Kotter, R. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B-Biol. Sci.* **2000**, *355*, 111-126.

1.2.2 Azasucres

Découverte il y a près de quarante ans, la nojirimycine **8** fut le premier alcaloïde isolé à posséder une structure analogue à celle d'un sucre (Figure 4).¹⁶ À ce jour, plus d'une centaine d'alcaloïdes cycliques polyhydroxylés ont été isolés à partir de plantes et de micro-organismes. Les azasucres peuvent se définir comme des analogues de sucres contenant un hétérocycle azoté au lieu d'un cycle oxygéné. Cette famille de produits peut être divisée en cinq classes structurelles, les pipéridines polyhydroxylées constituant la plus imposante. Les autres classes structurelles sont les pyrrolidines, les indolizidines, les pyrrolizidines et les nortropanes polyhydroxylés. Le développement d'azasucres synthétiques et l'étude de leurs activités biologiques sont des domaines de recherche qui ont suscité un grand intérêt au cours des dernières années.¹⁷

Les glycosidases et les glycosyltransférases sont des enzymes impliquées dans la biosynthèse et la dégradation des oligosaccharides, des glycoprotéines et des glycolipides présents dans pratiquement toutes les formes de vie. Conséquemment, leur inhibition peut affecter la digestion des polysaccharides, ainsi que la maturation, le transport et la sécrétion des glycoprotéines.

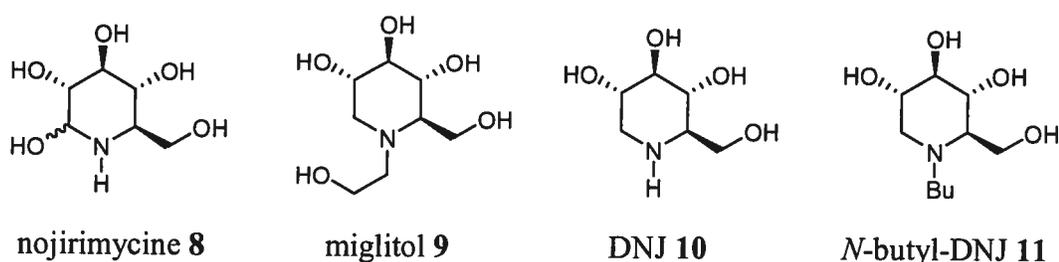


Figure 4. Exemples d'azasucres biologiquement actifs contenant un motif pipéridine

16. Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288-292.

De par leur ressemblance structurelle aux substrats naturels des glycosidases, plusieurs azasucres se sont avérés d'excellents inhibiteurs de ces enzymes. Les α -glucosidases digestives du petit intestin hydrolysent les glucides des aliments en monosaccharides. Un travail trop efficace de ces enzymes serait à l'origine du diabète de type II (non-dépendant de l'insuline). Le miglitol **9**, un dérivé synthétique d'une pipéridine polyhydroxylée naturelle, a été identifié comme un puissant inhibiteur de cette glyco-génolyse. Aujourd'hui, le miglitol est un médicament prescrit en Amérique du Nord (GLYSET™) pour le traitement du diabète de type II.

L'infection d'une cellule par le virus du VIH est promue par la participation clé de deux glycoprotéines présentes dans la membrane de la cellule (gp120 et gp41). Des composés capables d'interférer avec la glycosylation normale de ces glycoprotéines pourraient prévenir l'invasion de la cellule par le virus. C'est par ce mode d'action que la 1-déoxynojirimycine (DNJ) **10** et son analogue *N*-butylé **11** ont été trouvés actifs contre le VIH à des concentrations de 0.5 mg/mL.¹⁸

17. Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159-2191.

18. Fleet, G. W. J.; Karpas, A.; Dwek, R. A.; Fellow, L. E.; Tyms, A. S.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Smith, P. W.; Son, J. C.; Wilson, F.; Witty, D. R.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *FEBS Lett.* **1988**, *237*, 128-132.

1.3 Synthèse des pipéridines chirales

L'importance des pipéridines chirales dans de nombreux domaines scientifiques (chimie pure et appliquée, biologie, biochimie, pharmacologie) a été un incitatif constant au développement de nouvelles méthodologies pour leur synthèse. Leur grande diversité structurale (polysubstitutions, composés annelés) a permis aux chimistes de faire appel à des stratégies très variées pour leur synthèse.¹⁹ Il serait donc difficile de résumer de façon complète l'ensemble des méthodes synthétiques permettant la formation de pipéridines chirales. Toutefois, certaines des stratégies les plus populaires seront présentées dans les prochaines sections.

1.3.1 Les pipéridines par métathèse

Depuis plus de dix années, la fermeture de cycle par métathèse (RCM) s'est révélée être une méthode fiable et efficace pour la formation de cycles carbonés et d'hétérocycles.²⁰ Comme la RCM ne forme habituellement pas directement des centres chiraux, la plupart des chercheurs ayant utilisé cette approche pour la formation de pipéridines chirales ont

19. (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. (c) Bates, R. W. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5957-5978. (d) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813.

20. (a) Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833-1836. (b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. (c) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037-2056. (d) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388. (e) Wright, D. L. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 211-240.

d'abord synthétisé un précurseur divinyle qui comporte déjà un ou plusieurs centres asymétriques.²¹

Cossy *et al.* ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de la (+)-sedamine (3).²² À l'aide du précurseur 12 obtenu en huit étapes, la tétrahydropyridine 13 a été formée par la réaction de métathèse à l'aide du catalyseur de ruthénium développé par Grubbs²³ (Schéma 2). Les centres chiraux du produit naturel étant déjà en place, la pipéridine désirée est ensuite obtenue en trois étapes.

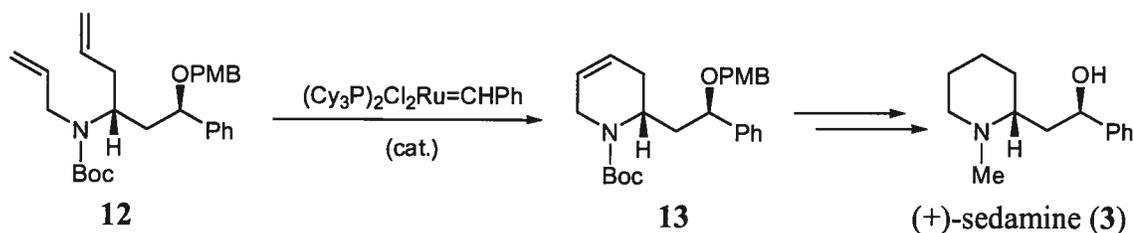


Schéma 2. Formation de pipéridines chirales par la réaction de métathèse (RCM)

Des réactions de RCM asymétriques ont également été développées.²⁴ Elles reposent sur l'utilisation de catalyseurs de métathèse chiraux pouvant effectuer différentes transformations, telles que la discrimination entre deux alcènes énantiotopiques (désymétrisation) ou la résolution cinétique de diènes racémiques. Ces deux concepts ont

21. (a) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. (b) Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 359-363. (c) Lesma, G.; Crippa, S.; Danieli, B.; Passarella, D.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Viridis, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6437-6442.

22. (a) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Bouzbouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1982-1992. (b) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Bouzbouz, S. *Synlett* **2000**, 1461-1463.

23. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18-29.

24. Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 945-950. Des ouvertures asymétriques d'alcènes cycliques *meso* sont également effectuées par métathèse.

été appliqués à la synthèse de tétrahydropyridines chirales par Hoveyda et Schrock (Schéma 3).²⁵

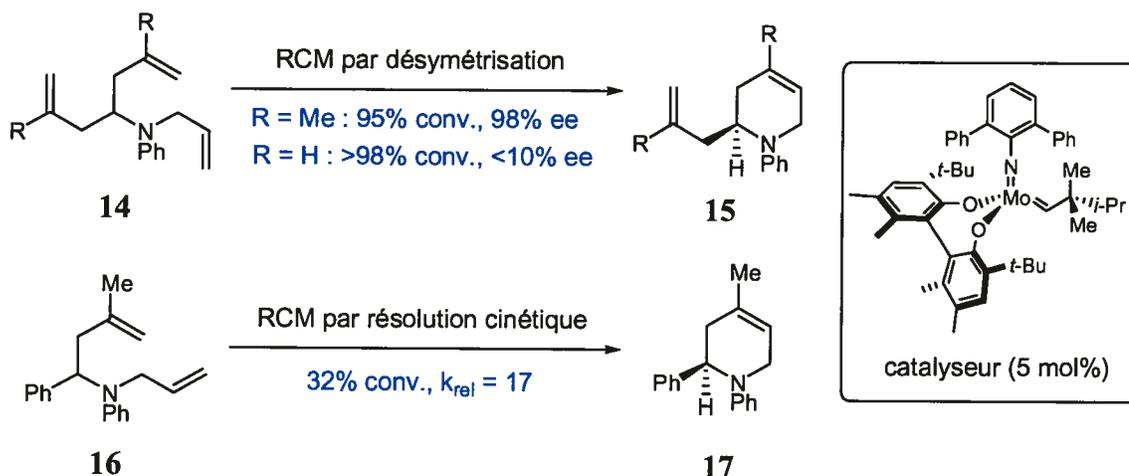


Schéma 3. Formation de tétrahydropyridines chirales par RCM asymétriques

1.3.2 Les pipéridines par aza-Diels-Alder

Depuis sa découverte en 1928,²⁶ la réaction de Diels-Alder a constitué une pierre angulaire de la recherche sur la formation de carbocycles et d'hétérocycles à six chaînons. Outre sa facilité d'exécution, l'un des attraits principaux de cette réaction est la possibilité de créer simultanément plusieurs centres chiraux.

Au cours des dix dernières années, de nombreuses versions catalytiques asymétriques de la réaction d'aza-Diels-Alder ont été développées,²⁷ la plupart impliquant une cycloaddition entre une imine et un diène. Parmi les méthodologies diastéréosélectives

25. Dolman, S. J.; Sattely, E. S.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991-6997.

26. Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.

27. Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.

développées, il est à noter que certaines utilisent une imine chirale, tandis que d'autres placent la chiralité initiale sur le diène. Un exemple de chacune de ces stratégies est présenté au Schéma 4, alors que Barluenga *et al.* (diène chiral **18**)²⁸ et Díaz-de-Villegas *et al.* (imine chirale **19**)²⁹ ont procédé à la synthèse de dérivés de l'acide pipécolique.

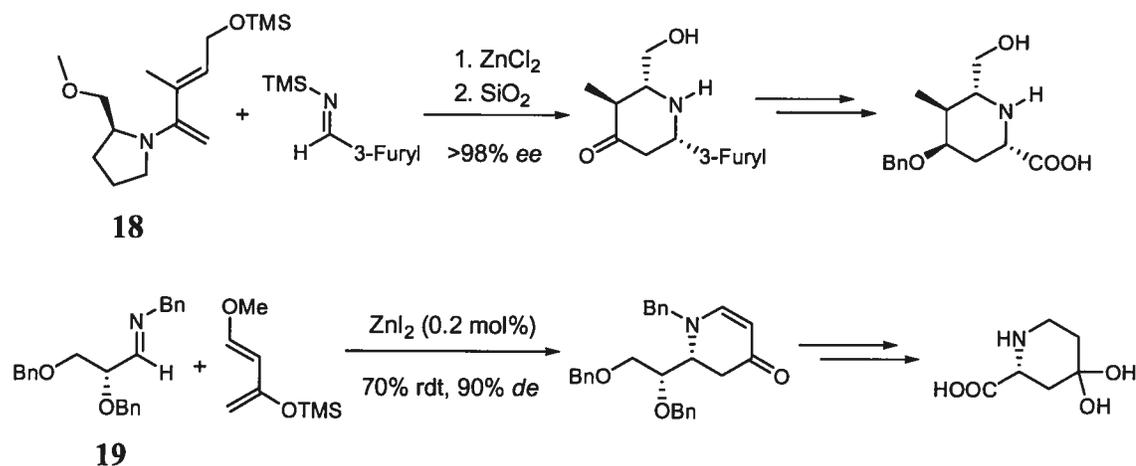


Schéma 4. Formation de pipéridines chirales par des réactions d'aza-Diels-Alder diastéréosélectives

Les systèmes énantiosélectifs sont habituellement catalysés par des acides de Lewis métalliques chiraux. À titre d'exemple, une réaction énantiosélective d'aza-Diels-Alder catalysée par un complexe de zirconium a été développée et appliquée à la synthèse de la (+)-coniine **1** par Kobayashi *et al.* (Schéma 5).³⁰

28. Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdés, C.; Ribas, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3918-3924.

29. Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2547-2550.

30. Yamashita, Y.; Mizuki, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803-1806.

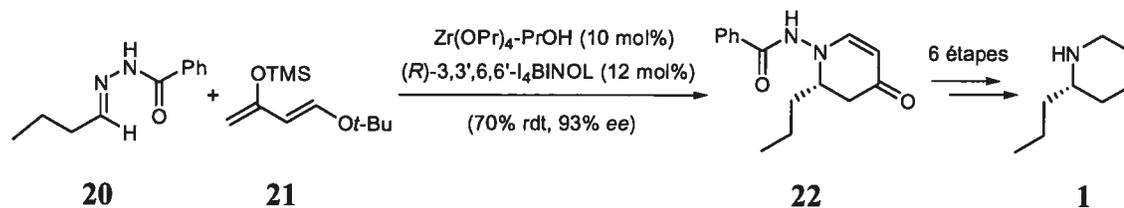


Schéma 5. Formation de pipéridines chirales par des réactions d'aza-Diels-Alder énantiosélectives

1.3.3 Les pipéridines par amination réductrice

L'une des méthodes les plus répandues pour la synthèse de pipéridines est sans contredit l'amination réductrice. Elle implique généralement la cyclisation d'un 1,5-aminoaldéhyde pour former un intermédiaire imine (ou aminohémiacétal dans le cas de certaines amines secondaires) qui sera subséquentement réduit, produisant ainsi la pipéridine désirée. Les agents réducteurs les plus couramment utilisés pour cette réaction sont le cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN) et l'hydrure de lithium aluminium (LiAlH_4).

Les travaux de Urban *et al.* constituent un exemple de l'application de l'amination réductrice à la synthèse de pipéridines chirales (Schéma 6).³¹ Après avoir effectué avec succès l'addition du β -cétoamide **23** sur l'acroléine, ces chercheurs ont observé que le produit **24** cyclisait de façon réversible en aminohémiacétal **25** pour donner un mélange de produits au bout de quelques heures. Une réduction de ce mélange avec LiAlH_4 a entraîné une cyclisation réductrice de l'aminohémiacétal, formant ainsi la pipéridine désirée **26** avec un bon rendement.

31. Bendl, M.; Eder, M.; Langhammer, L.; Urban, E. *Heterocycles*, **2000**, *53*, 115-126.

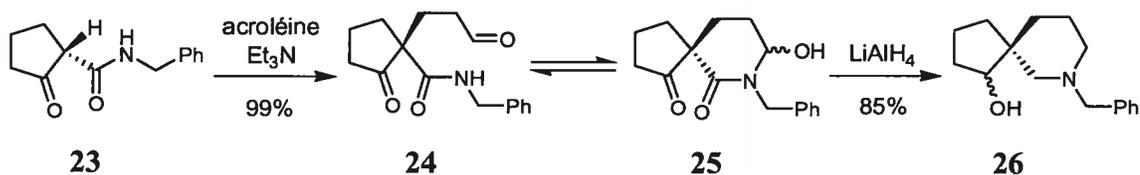


Schéma 6. Formation de pipéridines chirales par amination réductrice

Lorsque l'imine ou l'intermédiaire équivalent est suffisamment stable pour être isolé, il est possible d'y additionner un réactif organométallique au lieu d'un hydrure. Cette stratégie a été utilisée avec succès par Kibayashi *et al.* pour donner lieu à l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse énantiosélective de pipéridines 2-substituées (Schéma 7).³² En chauffant à reflux l'amino-alcool **27** avec le 5-chloropentanal dans un mélange d'acide acétique et d'éthanol, un seul diastéréoisomère du 1,3,4-oxadiazinane **28** est formé. À basse température (-80 à -90 °C), des réactifs de Grignard peuvent être additionnés via un processus S_N2 pour donner de bonnes diastéréosélectivités (64-98% *de*) avec une inversion de configuration au carbone C-2 du noyau pipéridine. Suivant une réduction du lien N-N de **29** avec BH_3 (rendement de 64%), la (+)-coniine **1** a été obtenue avec une sélectivité de 90% *ee*.

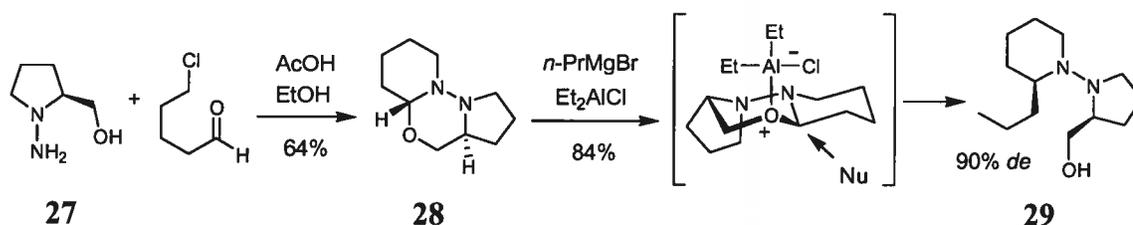


Schéma 7. Formation de pipéridines chirales par cyclisation et addition nucléophile sur un intermédiaire aminoacétal

L'amination réductrice peut également être effectuée à partir d'une aminocétone, mais la réduction de la cétimine formée doit être contrôlée puisqu'elle donne lieu à la formation

32. Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4623-4626.

d'un nouveau centre chiral. Cette stratégie de synthèse doit être complétée par une réduction stéréosélective de l'imine ou contrôlée par la formation de la pipéridine la plus stable. Cette méthode est commune pour effectuer la préparation de pipéridines 2,6-disubstituées de stéréochimie relative *cis* (Schéma 8).³³

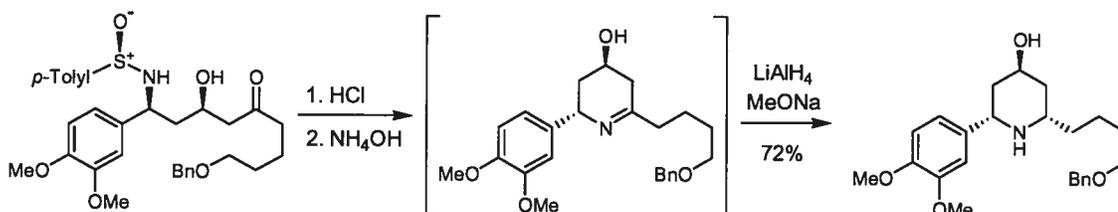


Schéma 8. Formation d'une pipéridine chirale 2,6-disubstituée par amination réductrice

1.3.4 Les pipéridines par substitution nucléophile

La substitution nucléophile se révèle être une méthode fiable pour la formation de pipéridines. Elle repose sur la synthèse d'une chaîne linéaire contenant déjà le squelette des substituants désirés. L'atome d'azote de cette chaîne doit ensuite effectuer une substitution nucléophile sur un groupement partant adéquatement placé pour la formation du cycle à six chaînons. Cette méthode est souvent utilisée comme l'une des étapes finales pour la synthèse de produits naturels contenant des pipéridines.

Parmi les groupements partants les plus utilisés pour cette réaction, on retrouve les halogènes, les acétates, les mésylates, les tosylates et les époxydes. Bien que moins réactifs que les bromures et iodures correspondants, les chlorures peuvent également être utilisés pour cette réaction (Schéma 9). Dans le cadre de leurs travaux sur la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés, Hanessian *et al* ont cyclisé le phosphinoylaminochlorure

33. Davis, F. A.; Chao, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2623-2635.

30 en présence de *tert*-butoxyde de potassium dans le DMF pour former la *N*-phosphinoylpipéridine 2,3-disubstituée **31**.³⁴

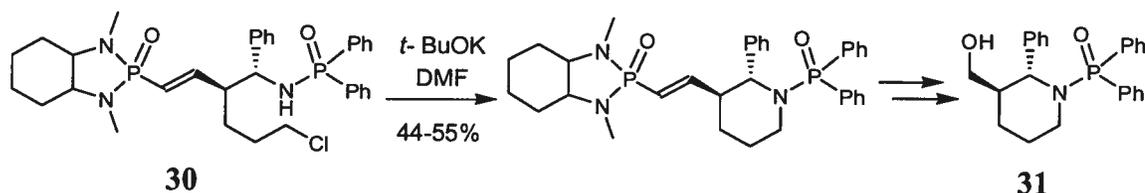
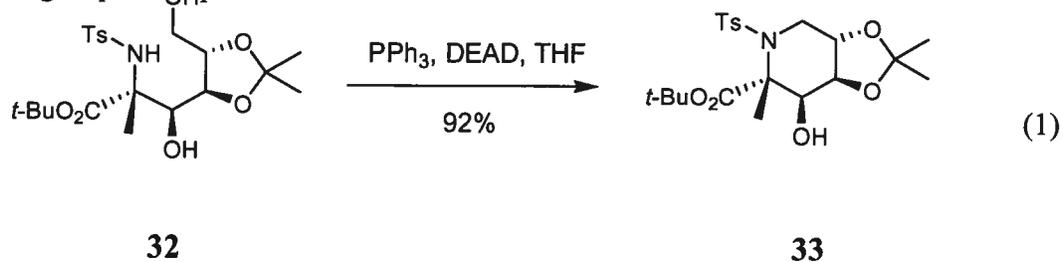


Schéma 9. Formation d'une pipéridine chirale par substitution nucléophile

Bien qu'utilisés beaucoup moins fréquemment, les alcools libres peuvent servir de précurseurs de groupements partants pour donner de bons résultats pour ce type de cyclisation, spécialement lorsque l'amine est porteuse d'un groupement électroattracteur qui lui permet de réagir dans les conditions de Mitsunobu. Kazmaier *et al.* ont ainsi cyclisé avec succès l'alcool *N*-tosylaminé **32** sous les conditions de Mitsunobu pour obtenir la pipéridine désirée **33** avec un excellent rendement de 92% (équation 1).³⁵ Cette stratégie présente l'avantage d'éliminer les étapes nécessaires à la formation d'un meilleur groupement partant.

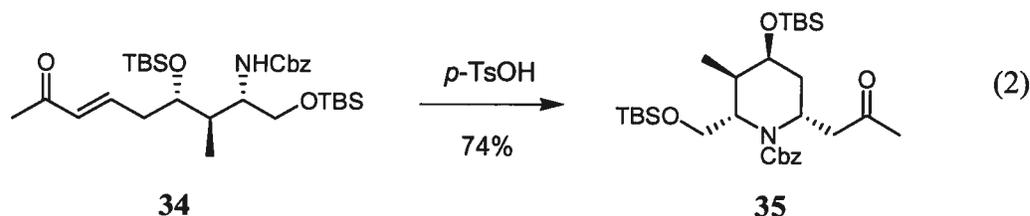


34. Hanessian, S.; Griffin, A. M.; Cantin, L. D. *Chirality* **2000**, *12*, 342-345.

35. Grandel, R.; Kazmaier, U.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4524-4528.

1.3.5 Les pipéridines par addition de type Michael

Les additions de type Michael intramoléculaires sont des réactions fréquemment utilisées pour la synthèse de pipéridines chirales par cyclisation. Le contrôle stéréosélectif de l'addition s'avère être la principale difficulté de ce type de cyclisation. Ce contrôle peut parfois être effectué de manière thermodynamique, c'est-à-dire par la formation de la pipéridine la plus stable. Dans leur approche vers la synthèse de la cylindropermopsine, Armstrong *et al.* ont synthétisé avec un stéréocontrôle complet la pipéridine **35** via une addition de Michael (équation 2).³⁶



Les vinylsulfoxydes chiraux peuvent être utilisés pour effectuer des additions diastéréosélectives de type Michael menant à la formation de 2-alkylpipéridines. En effectuant la déprotection du trifluoroacétamide **36** sous des conditions basiques (Schéma 10), Pyne *et al.* ont obtenu la pipéridine **38** avec une bonne diastéréosélectivité (86% *de*).³⁷ L'intermédiaire **37** est proposé pour expliquer la sélectivité, alors que la paire d'électrons libres du sulfoxyde est placée de façon *syn* coplanaire à la double liaison carbone-carbone (minimisation de la tension allylique 1,3). L'attaque de l'amine s'effectue ensuite sur la face la moins encombrée (attaque du côté de l'oxygène plutôt que du côté de l'aryle).

36. MalAlpine, I. J.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1849-1853.

37. Pyne, S. G.; Bloem, P.; Chapman, S. L.; Dixon, C. E.; Griffith, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1086-1093.

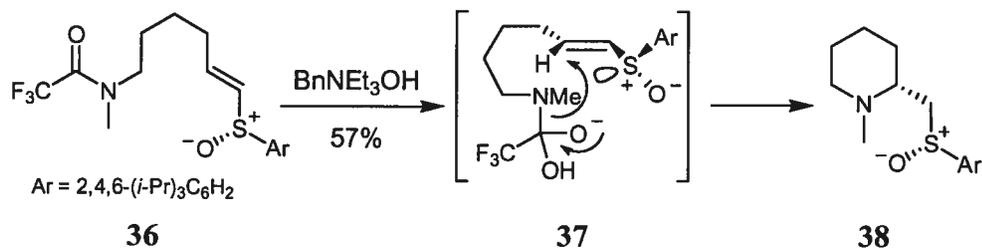


Schéma 10. Formation d'une pipéridine chirale par addition de Michael sur un vinylsulfoxyde

Dans le cadre d'une addition de Michael n'impliquant pas l'amine comme nucléophile, Hirai *et al.* ont utilisé avec succès des bases chirales pour former des pipéridines 3,4-disubstituées énantiomériquement pures (Schéma 11).³⁸ Ainsi, à partir du substrat **40**, les deux énantiomères de la pipéridine **39** ont pu être obtenus avec des excès énantiomères de 90% en utilisant la (*R*) ou la (*S*)-1-phényléthylamine (PEA).

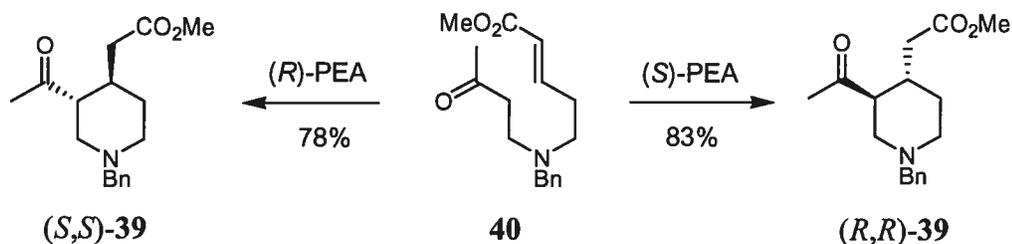


Schéma 11. Formation d'une pipéridine chirale par addition de Michael n'impliquant pas l'atome d'azote

38. Hirai, Y.; Terada, T.; Yamazaki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 958-960.

1.3.6 Les pipéridines par hydroamination

Bien qu'un nombre impressionnant de méthodologies aient été développées pour la formation de pipéridines par hydroamination,³⁹ il n'existe que peu d'exemples diastéréosélectifs ou énantiosélectifs. Parmi ceux-ci, la méthodologie diastéréosélective développée par Molander *et al.* permet de synthétiser des 2,6-pipéridines de stéréochimie relative *cis* par une réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée au néodyme (Schéma 12).⁴⁰ Suite à la déprotection de l'alcool de la pipéridine **41** en milieu basique, le (-)-pinidinol (**42**) a été obtenu avec un excès énantiomère supérieur à 99% *ee*. La présence de groupements encombrants et la grosseur du métal semblent être des facteurs importants pour l'obtention de bonnes diastéréosélectivités.

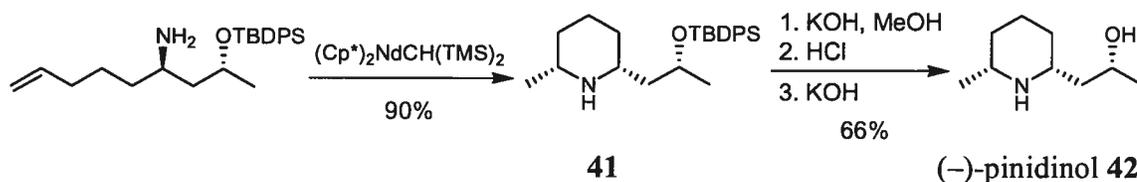


Schéma 12. Formation d'une pipéridine chirale par l'hydroamination d'un alcène

Yamamoto *et al.* ont développé une chimie similaire pour l'hydroamination intramoléculaire d'allènes en présence d'un catalyseur de palladium (Schéma 13).⁴¹ Le produit de la réaction est une 2,6-alkylvinylpipéridine de géométrie *cis* qui a été obtenue avec un rendement de 52% et un excès diastéréoisomère supérieur à 90% *de*.

39. Avec rhodium: (a) Krafft, M. E.; Wilson, L. J.; Onan, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6421-6424. (b) Zang, Z.; Ojima, I. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 281-289. Avec palladium: (c) Larock, R. C.; Yang, H.; Weinreb, S. M.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4172-4178. (d) Kadota, I.; Shibuya, A.; Lutete, L. M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570-4571. Avec titane: (e) Haak, E.; Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 457-463.

40. Molander, G. A.; Dowdy, E. D.; Pack, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344-4347.

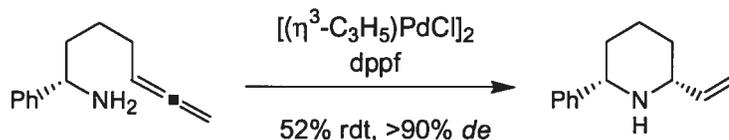


Schéma 13. Formation d'une pipéridine chirale par l'hydroamination d'un allène

1.3.7 Les pipéridines par réduction de pyridines

De par leur disponibilité, leur faible coût et leur ressemblance structurale, les pyridines sont des produits de départ de choix pour la synthèse de pipéridines. En effet, la réduction stéréosélective de pyridines substituées constitue une voie très directe pour la synthèse de pipéridines chirales. Il est par contre difficile de développer des conditions d'hydrogénation qui soient à la fois suffisamment fortes pour briser l'énergie stabilisatrice liée à l'aromaticité des pyridines et suffisamment délicates pour différencier les faces d'attaque des hétérocycles.⁴²

La réactivité des doubles liaisons des pyridines peut être augmentée par la formation de sels de pyridinium ou d'ylures de pyridinium. C'est en utilisant ces derniers que Claude Legault, lors de ses études de doctorat au sein de notre groupe de recherche, a développé une méthodologie permettant l'hydrogénation énantiosélective de pyridines substituées à l'aide de catalyseurs d'iridium (Tableau 1).⁴³ Les ylures de 2-alkylpyridinium **43** ont été hydrogénés à l'aide du complexe d'iridium **45** et d'iode pour former les pipéridines chirales **44** avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités allant de 58 à 90% *ee*.

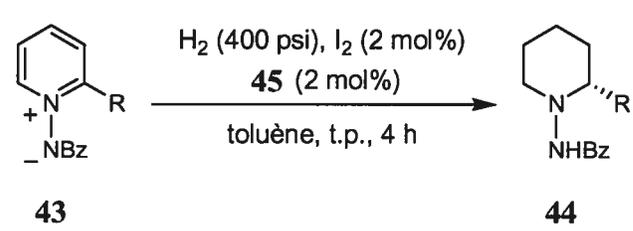
41. Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421-5424.

42. Raynor, S. A.; Thomas, J. M.; Raja, R.; Johnson, B. F. G.; Bell, R. G.; Mantle, M. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1925-1926.

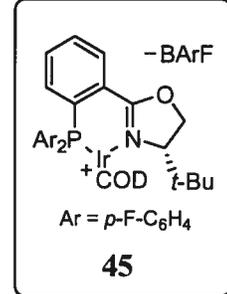
43. Legault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966-8967.

L'iode est essentiel à la réaction. Il agirait comme un oxydant permettant de convertir les complexes d'iridium(I) en complexes actifs d'iridium(III).

Tableau 1. Formation de pipéridines chirales par hydrogénation d'ylures de pyridinium



43 **44**



45

Entrée	R	Rdt 44 (%)	ee 44 (%) ^a
1	Me	98	90
2	Et	96	83
3	<i>n</i> -Pr	98	84
4	Bn	97	58
5	CH ₂ OBn	85	76

^a Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

1.4 Conclusions

Tel que souligné au cours de ce chapitre, les pipéridines chirales sont des motifs structuraux rencontrés à l'intérieur de nombreuses substances naturelles possédant des activités biologiques exceptionnelles. L'industrie pharmaceutique a consacré d'énormes efforts au développement de pipéridines chirales synthétiques comme médicaments, alors que plus de douze mille composés différents contenant des noyaux pipéridines ont été soumis à des études cliniques ou précliniques.¹

Au cours des années, les chimistes ont développé de nombreuses méthodologies énantiosélectives et diastéréosélectives pour la synthèse de pipéridines chirales. Toutefois, à cause de leur grande diversité structurale, aucune stratégie ne peut prétendre être suffisamment puissante et générale pour permettre la synthèse de toutes les pipéridines désirées. C'est pourquoi le développement de nouvelles méthodologies dans le domaine demeure un objectif important en synthèse organique.

Mentionnée brièvement en introduction à ce chapitre, l'une des stratégies importantes pour la formation de cycles azotés chiraux à six chaînons est l'addition stéréosélective de nucléophiles sur des noyaux de type pyridine. C'est cette stratégie de synthèse qui a inspiré le projet de recherche qui est l'objet de cette thèse. Le prochain chapitre présentera les différentes méthodologies stéréosélectives déjà existantes qui ont également eu recours à cette stratégie pour la synthèse de dihydropyridines et de pipéridines chirales.

Chapitre 2 : Historique des additions nucléophiles diastéréosélectives sur des sels de pyridinium chiraux

2.1 Introduction

L'addition d'un nucléophile carboné sur un sel de pyridinium constitue une approche classique pour la formation d'un lien carbone-carbone lors de la synthèse d'un composé azoté possédant un noyau de type pyridine partiellement ou totalement réduit. Selon le site d'attaque du nucléophile sur le sel de pyridinium, le produit généralement obtenu par cette réaction est une 1,2-dihydropyridine ou une 1,4-dihydropyridine.

Depuis déjà plusieurs décennies, les dihydropyridines ont reçu l'attention de plusieurs groupes de recherche pour leur réactivité particulière, leurs utilités pharmacologiques (par exemple comme agents mimant de NADH, une coenzyme réductrice essentielle chez les animaux) et leur versatilité comme intermédiaires lors de nombreuses synthèses totales, notamment celles de pipéridines chirales polysubstituées.⁴⁴

Au cours des dernières années, notre groupe de recherche a déployé d'importants efforts pour mettre au point de nouvelles méthodologies d'addition nucléophile permettant la synthèse efficace de 1,2-dihydropyridines chirales. La synthèse et l'utilisation des 1,4-dihydropyridines et des autres types de dihydropyridines ne seront pas discutées dans le présent ouvrage. Le lecteur intéressé peut consulter des articles de revue sur le sujet.⁴⁵

44. (a) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223-243. (b) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 291-314. (c) Comins, D. L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 199-267.

45. (a) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 291-314. (b) Meyers, A.I.; Natale, N. R.; Wettlafer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5123-5126.

Ce second chapitre fera une brève revue de la littérature scientifique en présentant les différentes méthodologies menant à la formation des 1,2-dihydropyridines chirales par l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium. Mais dans un premier temps, à cause de l'importance de bien contrôler la régiosélectivité de l'attaque lors de ces réactions, la nature des différents sites électrophiles des pyridinium sera brièvement analysée.

2.2 Régiosélectivité d'attaque sur les sels de pyridinium

Un noyau pyridinium non substitué contient trois sites électrophiles qui peuvent, suite à une attaque nucléophile, mener à la formation de deux dihydropyridines différentes, soit une 1,2-dihydropyridine et une 1,4-dihydropyridine (Schéma 14). Le contrôle de la régiosélectivité lors d'une addition nucléophile sur une telle espèce est donc un enjeu capital. Cette section présentera une brève discussion sur la régiosélectivité de l'attaque selon la nature du nucléophile.

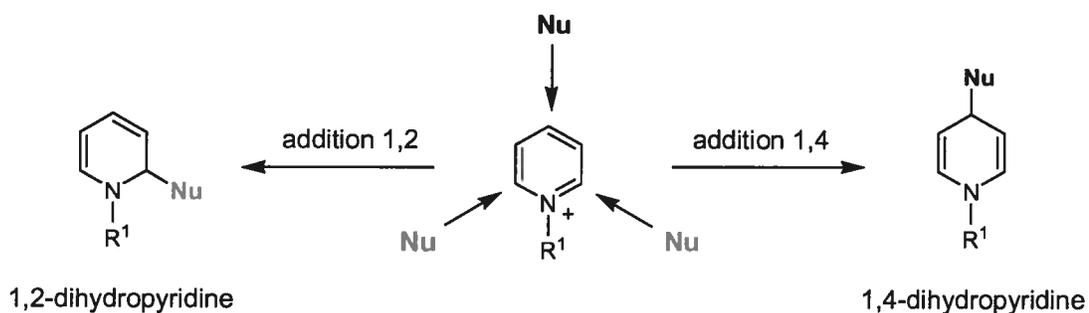


Schéma 14. Sites électrophiles sur un noyau pyridinium non substitué

L'équation de Klopman-Salem⁴⁶ est utilisée pour déterminer l'énergie perdue ou gagnée lorsque les orbitales d'un réactif interagissent avec celles d'un autre réactif (équation 3).⁴⁷ Cette équation est divisée en trois termes. Le premier terme représente les interactions entre les orbitales pleines d'une molécule et les orbitales pleines d'une autre molécule. Pour deux molécules définies qui réagiront ensemble, cette énergie est similaire peu importe le chemin réactionnel emprunté (advenant la possibilité de former plusieurs produits). Elle est donc habituellement négligée.

$$\Delta E = \underbrace{- \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{terme des interactions entre orbitales pleines}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{terme coulombien}} + \underbrace{\sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{inocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{inocc.}} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{\text{terme des interactions orbitales vides - orbitales pleines}} \quad (3)$$

Le second terme représente les attractions ou répulsions coulombiennes entre molécules polarisées ou chargées. Plus la différence entre les charges des molécules sera grande, plus important sera ce deuxième terme. Il s'agit de l'interaction dur-dur du principe HSAB (hard-soft-acid-base).⁴⁸

Le troisième terme, quant à lui, représente les recouvrements entre les orbitales vides d'une molécule et les orbitales pleines d'une autre molécule. La plus grande partie de ce terme est attribuable aux orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), puisque

46. (a) Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223-234. (b) Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543-552. (c) Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553-566.

47. q_a, q_b sont les populations électroniques des orbitales atomiques a et b; β, S représentent les intégrales de résonance et de recouvrement; Q_k, Q_l sont les charges totales des atomes k et l; ϵ est la constante diélectrique locale; R_{kl} est la distance entre les atomes k et l; c_{ra} est le coefficient de l'orbitale atomique a dans l'orbitale moléculaire r; E_r est l'énergie de l'orbitale moléculaire r.

48. (a) Pearson, R.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539. (b) Pearson, R.-G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827-1836. (c) Hudson, R. F.; Klopman, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1103-1108.

leurs énergies similaires permettent un meilleur recouvrement orbitalaire. Plus l'énergie de l'HOMO du nucléophile sera semblable à l'énergie de la LUMO de l'électrophile, plus la valeur de ce terme sera importante. Ce terme représente l'interaction mou-mou du principe HSAB.

Les charges totales des atomes (liées au terme coulombien) et les coefficients relatifs de la LUMO (liés au troisième terme) du sel de *N*-méthylpyridinium sont présentés à la Figure 5.⁴⁹ La charge totale du carbone en position 2 étant supérieure à celle du carbone en position 4 (Figure 5, à gauche), les nucléophiles qui possèdent un caractère dur préféreront effectuer une addition 1,2. Ainsi, les additions d'hydrures et d'organomagnésiens auront tendance à générer des 1,2-dihydropyridines.

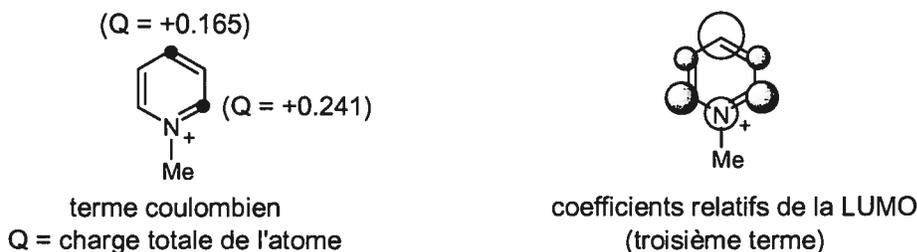


Figure 5. Charges totales et coefficients relatifs de la LUMO des sites électrophiles du cation *N*-méthylpyridinium

À l'inverse, le coefficient du carbone en position 4 de la LUMO est supérieur au coefficient du carbone en position 2 (Figure 5, à droite). Les additions de nucléophiles qui possèdent un caractère mou (HOMO de haute énergie) comme les organocuprates, les énolates et les éthers d'énols silylés devraient donc mener à la formation de 1,4-dihydropyridines.

49. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: New York, 1976, pp. 66-68.

Il faut garder à l'esprit qu'il ne s'agit que d'une généralisation. La structure des sels de pyridinium et les conditions expérimentales utilisées ont sans aucun doute un impact très important sur les régiosélectivités observées. Ainsi, les résultats expérimentaux qui suivront dans les prochaines sections et les prochains chapitres ne pourront être tous expliqués par la présente généralisation.

2.3 Méthodologies diastéréosélectives d'addition nucléophile sur des sels de pyridinium chiraux – synthèse de 1,2-dihydropyridines

Les prochaines sections présenteront les différents systèmes développés pour la formation de 1,2-dihydropyridines chirales à partir de l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium. Il est à noter que toutes ces méthodologies sont diastéréosélectives, à savoir qu'elles utilisent des sels de pyridinium possédant au moins un centre asymétrique afin de contrôler la chiralité du nouveau centre formé lors de l'attaque nucléophile. Les avantages et les inconvénients de chacun de ces systèmes seront également soulignés.

2.3.1 Sels de N-acylpyridinium chiraux dérivés du (-)-menthol et du (-)-8-phénylmenthol

Le tout premier système permettant d'effectuer des additions diastéréosélectives en position 2 de sels de pyridinium a été développé par Comins *et al.*, au début des années 90.⁵⁰ Il consiste en l'addition en position 2 de réactifs de Grignard sur les sels de

50. (a) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2754-2756.
(b) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.

pyridinium chiraux **48** (Schéma 15). Ces sels de pyridinium sont formés par la réaction entre la 4-méthoxy-3-triisopropylsilylpyridine **47** et un chloroformate dérivé du (-)-menthol **49** ou du (-)-8-phénylmenthol **50**. Dans quelques cas, de meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du *trans*-2-(α -cumyl)cyclohexanol **51** (TCC) comme auxiliaire chiral. Suite à la réaction d'addition des réactifs de Grignard, les 1,2-dihydropyridines obtenues sont hydrolysées en milieu acide pour générer les *N*-acyl-2,3-dihydropyridones **52** correspondantes.

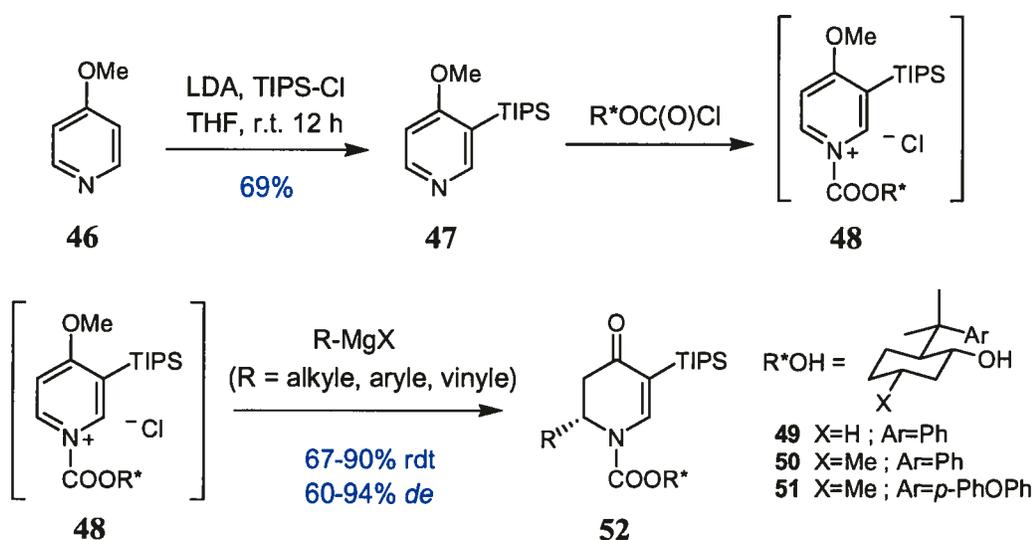


Schéma 15. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur des sels de 4-méthoxy-3-triisopropylsilylpyridinium chiraux

Alors que les diastéréosélectivités dépendent fortement de la composition du solvant (un mélange toluène : tétrahydrofurane donnant des résultats optimaux), la température d'addition du nucléophile n'affecte que légèrement les sélectivités. Des additions d'alkylmagnésiens, de vinylmagnésiens et d'arylmagnésiens ont été effectuées avec des rendements de 67 à 90% et des diastéréosélectivités de 60 à 94% *de*, ce qui démontre la

généralité de la réaction. L'utilisation d'énolates de zinc,⁵¹ d'alcynyllithiens⁵² et d'organocuprates⁵³ comme nucléophiles a également été rapportée pour l'addition diastéréosélective sur ces sels de pyridinium.

Le groupement bloqueur silylé et l'auxiliaire chiral peuvent ensuite être enlevés avec une facilité relative à l'aide d'un traitement acide et d'un traitement basique (Schéma 16).

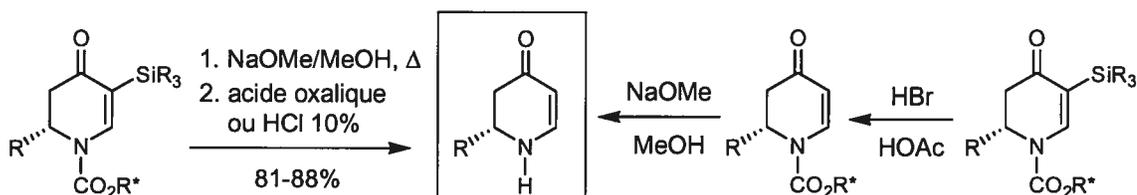


Schéma 16. Clivage du groupement bloqueur silylé et de l'auxiliaire chiral

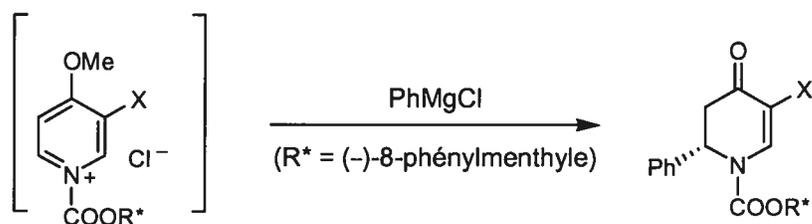
Il est à noter que la stéréosélectivité de cette méthodologie repose non seulement sur l'efficacité de l'auxiliaire chiral attaché à l'atome d'azote (diastéréosélectivité), mais également sur la présence de substituants bloqueurs qui forcent le nucléophile à réagir à un seul endroit (régiosélectivité). La présence de l'éther méthylique et du groupement TIPS est donc essentielle afin de bloquer le site d'attaque en position 4 et de bloquer l'un des sites d'attaque adjacents à l'azote du noyau pyridinium.

51. (a) Huang, S.; Comins, D. L. *Chem. Commun.* **2000**, 569-570. (b) Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5219-5231. (c) Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 855-857. (d) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651-2652. (e) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851-8852. (f) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5035-5036.

52. (a) Comins, D. L.; Huang, S.; McArdle, C. L.; Ingalls, C. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 469-471. (b) Comins, D. L.; Stolze, D. A.; Thakker, P.; McArdle, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5693-5696.

D'autres groupements imposants, comme les trialkylstannyles, peuvent également être positionnés en C-3 avec un certain succès (Tableau 2).^{50b} Pour l'addition de PhMgCl (94% *de* avec le TIPS), la présence des groupements triisopropylstannyle et tricyclohexylstannyle a mené à des diastéréosélectivités de 84% *de* et 80% *de* respectivement (entrées 2 et 3). Dès que l'encombrement stérique du groupement directeur en C-3 est diminué, les diastéréosélectivités chutent appréciablement. Ainsi, toujours pour l'addition de PhMgCl, les diastéréosélectivités observées sont de 65% *de* avec un groupement triméthylsilyle et de 30% *de* avec un hydrogène (entrées 4 et 5).

Tableau 2. Influence de l'encombrement stérique du groupement directeur en C-3

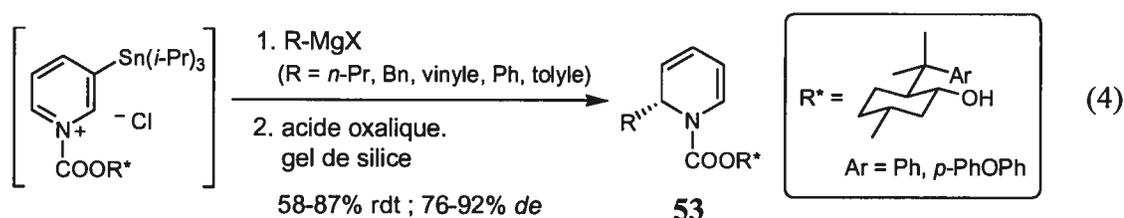


Entrée	X	rdt (%) ^a	<i>de</i> (%) ^b
1	TIPS	88	94
2	Sn(<i>i</i> -Pr) ₃	80	84
3	Sn(<i>c</i> -Hex) ₃	75	80
4	TMS	82	65
5	H	83	30

^a Rendement isolé des deux diastéréoisomères. ^b Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

53. (a) Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6839-6841. (b) Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Abad Grillo, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829-6832. (c) Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1941-1943.

Avec l'utilisation d'un groupement suffisamment encombrant en C-3, la présence du groupement méthoxy en C-4 n'est pas essentielle à l'atteinte de régiosélectivités élevées. En effet, avec la seule présence d'un groupement directeur triisopropylstannyle en position 3 du noyau pyridinium, des additions de réactifs de Grignard ont été effectuées avec un régiocontrôle complet pour donner exclusivement les 1,2-dihydropyridines 2,5-disubstituées correspondantes (équation 4).⁵⁴



Une fois le rôle du groupement directeur accompli, celui-ci peut être enlevé en traitant la molécule avec de l'acide oxalique. Les 1,2-dihydropyridines **53** sont obtenues avec des rendements de 58 à 87% et des diastéréosélectivités de 76 à 92% *de*. Comins *et al.* n'ont fait que très peu d'exemples impliquant des pyridines non substituées en position 4.

Une des limitations de cette stratégie de synthèse est liée à la nécessité de posséder un groupement directeur imposant en position 3 du noyau pyridine, puisque des étapes additionnelles sont requises pour introduire et enlever ce groupement temporaire. Un autre inconvénient provient de la difficulté de synthèse des auxiliaires chiraux. En effet, le (-)-8-phénylmenthol peut être préparé en cinq étapes à partir de la (+)-pulegone,⁵⁵ tandis que son énantiomère requiert huit étapes à partir du (-)-citronellol.⁵⁶ Le (+)-TCC

54. Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197-7199.

55. (a) Ort, O. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 203-210. Pour un auxiliaire semblable au (-)-8-phénylmenthol : (b) Comins, D. L. ; Guerra-Weltzien, L. ; Salvador, J. M. *Synlett* **1994**, 972-974.

56. (a) Corey, E. J.; Ensley, H. E.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380-381. (b) Buschmann, H.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1988**, 827-830.

peut être obtenu en trois étapes à partir de l'époxyde du cyclohexène, mais la procédure implique deux résolutions enzymatiques consécutives.⁵⁷ Quant au (-)-TCC, deux étapes de plus sont nécessaires à sa synthèse énantio pure. Toutefois, par la grande versatilité des produits qu'elles peuvent générer, les méthodologies développées par le groupe de Comins se sont révélées être des outils puissants pour la synthèse totale de nombreuses pipéridines chirales biologiquement actives (Figure 6).

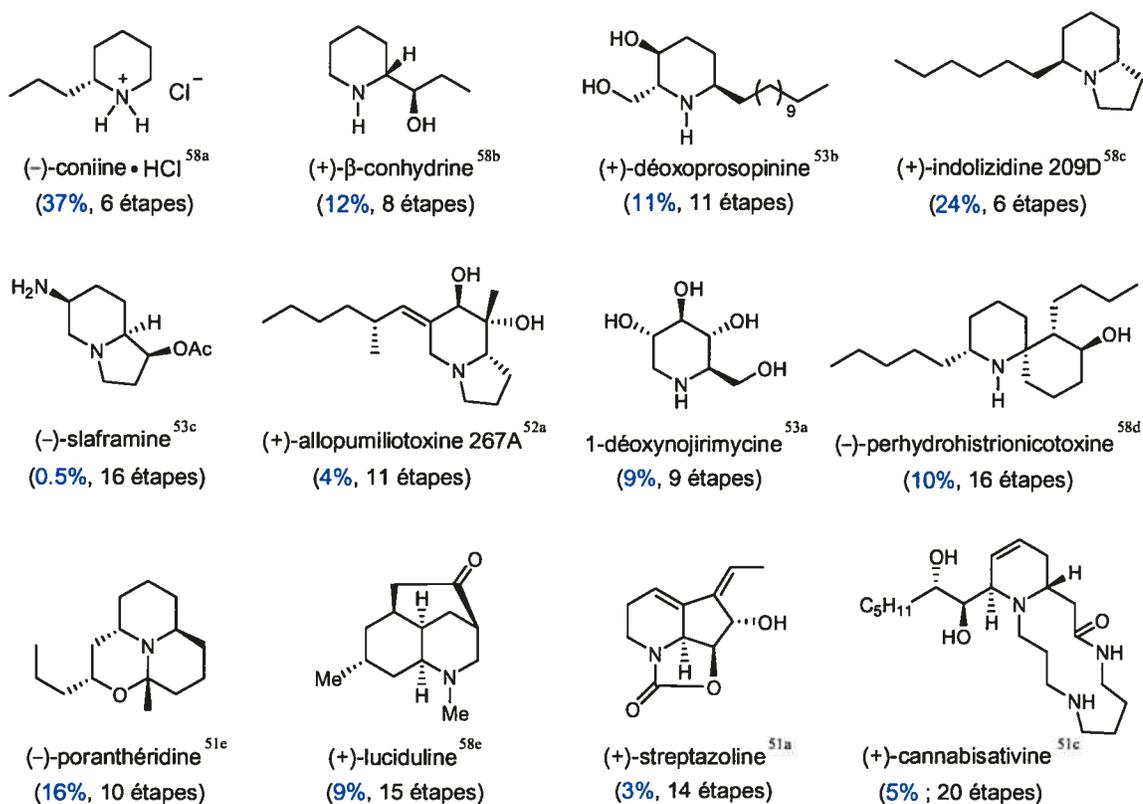


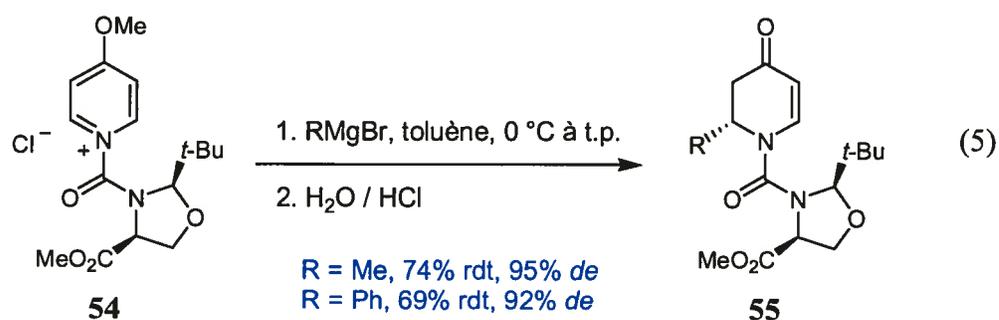
Figure 6. Synthèses totales effectuées à l'aide des méthodologies de Comins *et al.*

57. Comins, D. L.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4656-4661.

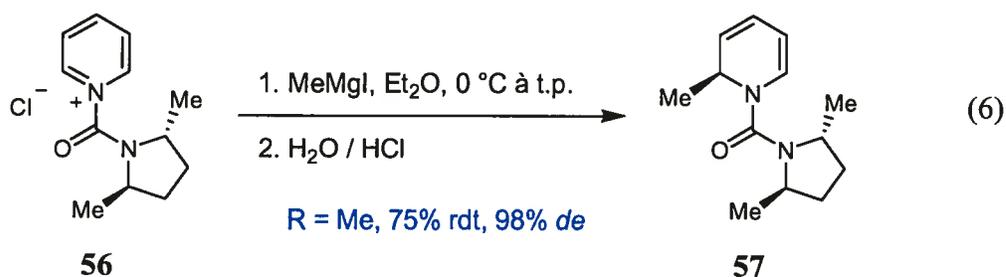
58. (a) Al-awar, R. S.; Joseph, S. P.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7732-7739. (b) Comins, D. L.; Williams, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2839-2842. (c) Comins, D. L.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12248-12249. (d) Comins, D. L.; Zhang, Y.; Zheng, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2509-2510. (e) Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Al-awar, R. S.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 229-231.

2.3.2 Sels de *N*-acylpyridinium dérivés d'oxazolidines et de pyrrolidines chirales

En utilisant une stratégie similaire à celle employée par Comins (section 2.3.1), Streith *et al.* ont réussi à additionner des réactifs de Grignard sur le sel de 4-méthoxypyridinium **54** avec d'excellentes diastéréosélectivités (équation 5).⁵⁹ Ce sel de pyridinium provient de l'addition de la 4-méthoxypyridine sur un chlorure de carbamoylé formé en trois étapes à partir de la L-sérine et du pivalaldéhyde. Le rôle d'auxiliaire chiral y est joué par une fonction oxazolidine et la régiosélectivité de l'addition est assurée par la présence d'un éther méthylique en position 4.



En faisant appel à une pyrrolidine chirale de symétrie C_2 , Streith *et al.* ont additionné l'iodure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium non substitué **56** pour générer la dihydropyridine **57** avec une excellente diastéréosélectivité de 98% *de* (équation 6).⁶⁰



59. Streith, J.; Boiron, A.; Sifferien, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927-3930.

60. Streith, J.; Boiron, A.; Paillaud, J.-L.; Rodriguez-Perez, E.-M.; Strehler, C.; Tschamber, T.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 61-72.

Il est à noter que contrairement au système développé par Comins, un groupement imposant en position 3 n'est pas nécessaire à l'obtention de bonnes sélectivités. Les auteurs expliquent ces bons résultats par la formation d'un chélate entre le réactif organométallique et le carbonyle de la fonction urée, dont l'oxygène est beaucoup plus nucléophile que l'oxygène du carbamate présent dans le système de Comins.

La modélisation moléculaire des sels de pyridinium **54** et **56** a été effectuée en utilisant le programme "Molecular Simulations *Cerius-Dreiding II*".⁶⁰ Les conformations d'énergie minimale obtenues montrent un angle dièdre d'environ 60° entre le groupement carbonyle de l'urée et le noyau pyridinium (Figure 7). Bien que les auteurs postulent que ce carbonyle complexe le nucléophile et concluent qu'une livraison du nucléophile par l'oxygène du carbonyle est nettement favorisée sur une seule des faces d'un seul des carbones C-2 du noyau pyridinium, leurs arguments sont basés sur une étude conformationnelle de l'état fondamental. Même si ces modèles sont en accord avec la stéréochimie absolue obtenue pour les produits **55** et **57**, il semble peu plausible que la conformation réactive soit celle postulée (voir section 3.5.2).

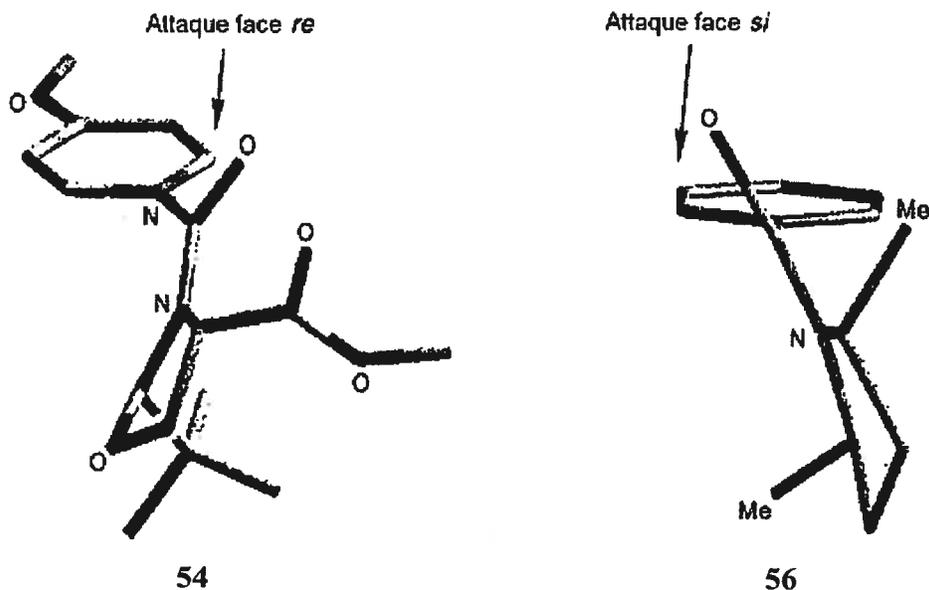


Figure 7. Conformations d'énergie minimale des sels de pyridinium **54** et **56** selon le programme "Molecular Simulations *Cerius-Dreiding II*"

2.3.3 Sels de pyridinium dérivés de la (*R*)-1-phényléthylamine et du phénylglycinol

En utilisant la réaction de Zincke,⁶¹ Marazano *et al.* ont synthétisé avec de bons rendements les sels de pyridinium chiraux **59** et **60** à partir du chlorure de *N*-2,4-dinitrophénylpyridinium **58** et d'amines chirales (Schéma 17).⁶²

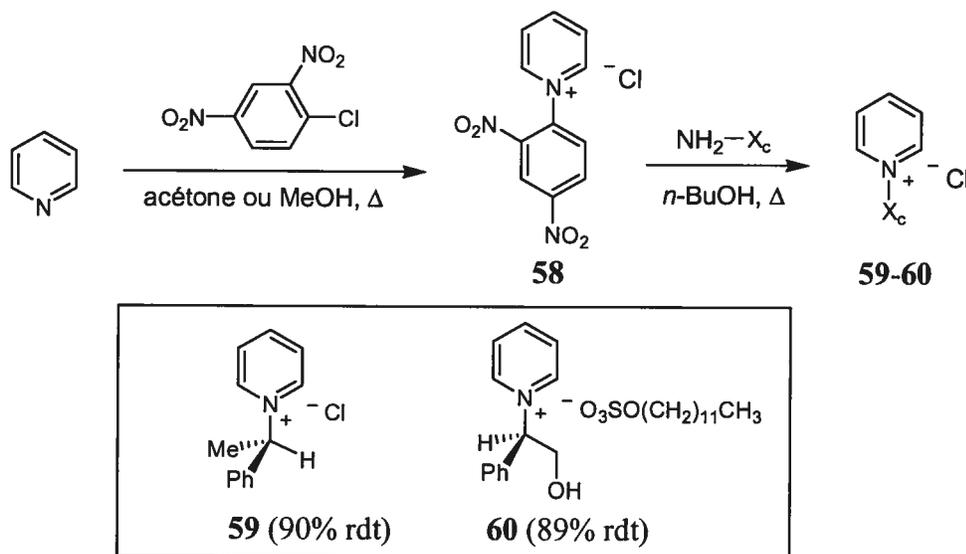


Schéma 17. Formation de sels de pyridinium chiraux dérivés de la (*R*)-1-phényléthylamine et du (*R*)-phénylglycinol

L'addition d'organomagnésiens sur ces sels de pyridinium a été étudiée (Tableau 3).^{63,64} La présence d'un contre-ion lipophile est nécessaire au pyridinium **60** afin de faciliter sa

61. (a) Zincke, T. *Ann. Chem.* **1903**, 330, 361. (b) Kost, A. N.; Gromov, S. P.; Sagitullin, R. S. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3423-3454.

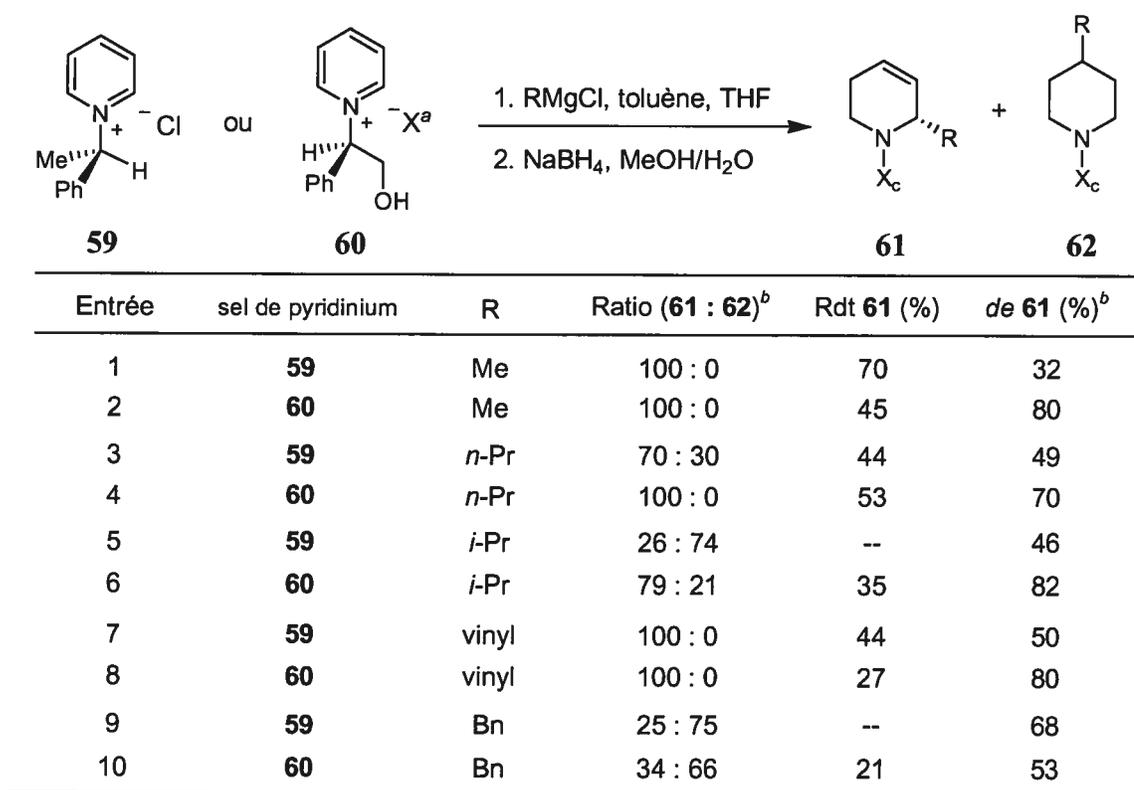
62. Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Ginecco, D.; Das, B. C. *Synlett* **1992**, 431-434.

63. Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org.Chem.* **2000**, 1391-1399.

64. Pour la synthèse et l'addition nucléophile sur des sels d'isoquinolinium, voir : (a) Barbier, D.; Marazano, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org.Chem.* **1996**, 61, 9596-9598. (b) Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org.Chem.* **1998**, 63, 1767-1772.

solubilisation dans le mélange de solvants utilisé lors de la réaction d'addition. Les dihydropyridines générées à la suite de ces additions nucléophiles étant généralement trop instables pour être isolées, leurs fonctionnalités énamines sont réduites *in situ* avec du borohydrure de sodium dans le méthanol pour former les tétrahydropyridines (**61**) et les pipéridines (**62**) correspondantes.

Tableau 3. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur des sels de pyridinium chiraux dérivés de la (*R*)-1-phényléthylamine et du (*R*)-phénylglycinol

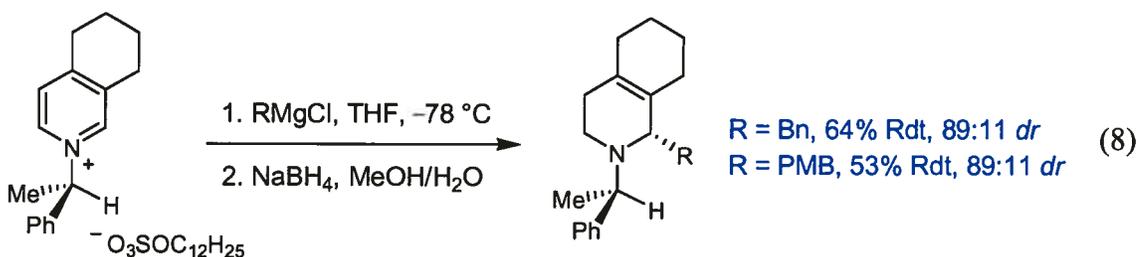
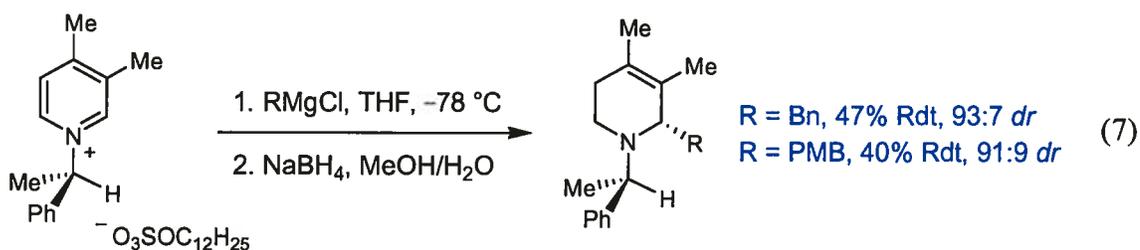


^a X = O₃SO(CH₂)₁₁CH₃. ^b Déterminé par intégration du spectre RMN ¹H brut ou par analyse GC.

De façon générale, les régiosélectivités pour la position 2 et les diastéréosélectivités sont supérieures lorsque le sel de pyridinium **60** est utilisé. Les rendements isolés des produits sont par contre modestes avec ce dernier, allant de 21% à 53%. L'addition de chaînes alkyles primaires (méthyle, *n*-propyle) et du groupement vinyle s'effectue avec un excellent régiocontrôle, alors que l'attaque en position 4 est complètement supprimée.

Les excès diastéréoisomères observés sont bons, allant de 70 à 80% *de* (entrées 2, 4 et 8). Par contre, bien qu'une bonne diastéréosélectivité de 82% *de* soit observée, l'addition du groupement isopropyle est effectuée avec un régiocontrôle modeste de 79:21 (entrée 6). La situation est encore plus problématique lorsque le chlorure de benzylmagnésium est utilisé comme nucléophile, alors que le produit d'addition en position 4 devient majoritaire avec un ratio de 34:66 (entrée 10).

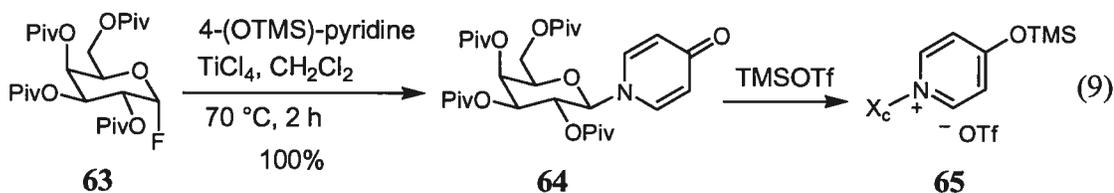
Un régiocontrôle peut par contre être imposé à ces nucléophiles problématiques en bloquant la position 4 des sels de pyridinium à l'aide d'un substituant (équations 7 et 8).⁶⁵ L'addition des chlorures de benzylmagnésium et de *p*-méthoxybenzylmagnésium s'accomplit alors avec des diastéréosélectivités comparables à celles obtenues pour l'addition d'alkyles primaires (de 89 :11 à 93 :7).



65. Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052-2057.

2.3.4 Sels de pyridinium chiraux dérivés de glucides

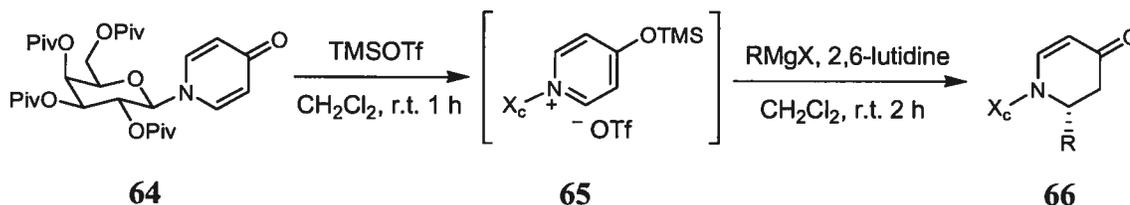
Plus récemment, Kunz *et al.* ont démontré qu'un dérivé du D-galactose pouvait être utilisé comme un auxiliaire chiral très efficace pour l'addition nucléophile de réactifs de Grignard sur le sel de 4-triméthylsilyloxy pyridinium **65** (équation 9).⁶⁶ Afin de former ce sel, la *N*-(2,3,4,6-tétra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)pyrid-4-one **64** est d'abord obtenue par la réaction entre la 4-triméthylsilyloxy pyridine et le dérivé fluoré **63** du galactose en présence de TiCl₄. Lorsque cette pyridone est soumise à l'action du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf), le sel de pyridinium désiré **65** est généré avec une excellente pureté.



L'addition de réactifs de Grignard sur le sel de pyridinium **65** permet généralement d'isoler les pyridones correspondantes **66** avec de bons rendements (Tableau 4). Pour l'addition des groupements méthyle, phényle et vinyle, les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes (entrées 1, 5 et 6). Elles sont par contre diminuées lors de l'addition de chaînes alkyles, allant de 79 :21 à 92 :8 (entrées 2, 3 et 4). Une autre limitation de la méthode est liée à la difficulté de synthèse de l'énantiomère non naturel de l'auxiliaire.

66. (a) Klegraf, E.; Follmann, M.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346-3360. (b) Follmann, M.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 989-990.

Tableau 4. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de 4-triméthylsilyloxy-pyridinium **65** dérivé du D-galactose



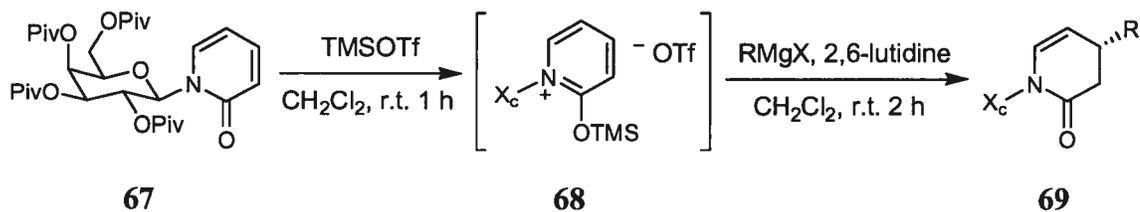
Entrée	RMgX	Rdt (%)	<i>dr</i> (S : R) ^a
1	MeMgCl	74	95 : 5
2	<i>n</i> -PrMgCl	84	89 : 11
3	<i>i</i> -PrMgCl	89	92 : 8
4	<i>n</i> -DecMgBr	71	79 : 21
5	vinylMgBr	51	99 : 1
6	PhMgCl	83	> 99 : 1

^a Déterminé par intégration du spectre RMN ¹H brut ou par analyse HPLC.

Il est à noter que cette méthodologie donne des résultats encore plus spectaculaires lorsque le substrat utilisé est la pyrid-2-one chirale **67** (Tableau 5).^{66a,67} Suite à l'addition de réactifs de Grignard sur le sel de pyridinium **68**, les diastéréosélectivités des pyrid-2-ones 4-substituées **69** obtenues sont excellentes pour tous les nucléophiles utilisés (alkyles, benzyle, phényle). Bien que les rendements de cette réaction soient généralement acceptables, ils ont été particulièrement décevants pour l'addition des groupements *tert*-butyle et benzyle (entrées 4 et 5).

67. Follmann, M.; Rösch, A.; Klegraf, E.; Kunz, H. *Synlett* **2001**, 1569-1570.

Tableau 5. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de 2-triméthylsilyloxypyridinium **68** dérivé du D-galactose

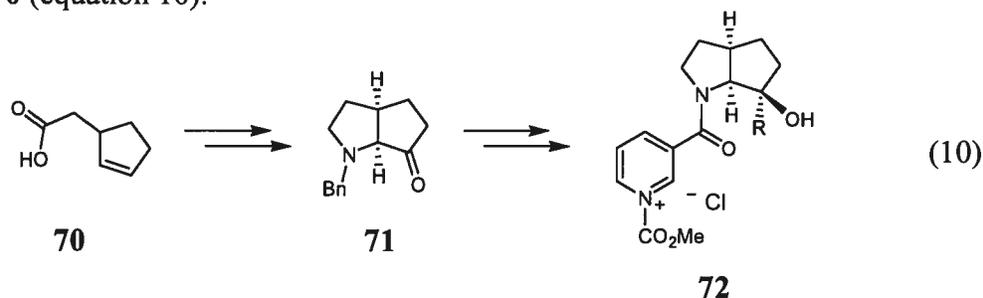


Entrée	RMgX	Rdt (%)	<i>dr</i> (R : S) ^a
1	EtMgCl	54	> 99 : 1
2	<i>n</i> -PrMgCl	68	> 99 : 1
3	<i>i</i> -PrMgCl	88	> 99 : 1
4	<i>t</i> -BuMgCl	22	> 99 : 1
5	BnMgBr	34	> 99 : 1
6	PhMgCl	76	> 99 : 1

^a Déterminé par intégration du spectre RMN ¹H brut ou par analyse HPLC.

2.3.5 Sels de *N*-acylpyridinium possédant une pyrrolidine chirale bicyclique en C-3

En utilisant une approche innovatrice pour contrôler la diastéréosélectivité, Yamada *et al.* ont développé une méthodologie qui permet l'addition en position 2 de l'allyltributylétain sur les sels de pyridinium **72**.⁶⁸ L'auxiliaire chiral, une pyrrolidine bicyclique dont le groupement R est modulable, est positionné en C-3 plutôt que sur l'atome d'azote du pyridinium (sections 2.3.1 à 2.3.4). Ces sels peuvent être synthétisés en quatre étapes à partir de la cétone **71**, elle-même accessible en cinq étapes à partir de l'acide **70** (équation 10).⁶⁹



Bien que ce système ait initialement été développé avec succès pour l'addition diastéréosélective d'énols d'éther silylés en position 4 exclusivement,⁷⁰ les auteurs ont démontré que l'addition de l'allyltributylétain permet de former les dihydropyridines **73** et **74** avec des conversions de 65 à 88% (Tableau 6).⁶⁸ Les régiosélectivités obtenues sont par contre modestes, allant de 62 : 38 à 82 : 18 en faveur de l'attaque en position 2 plutôt qu'en position 6. Les diastéréosélectivités observées pour les dihydropyridines **73** semblent dépendre énormément de la nature du groupement R de l'auxiliaire chiral. En effet, de meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'un groupement aromatique se situe à

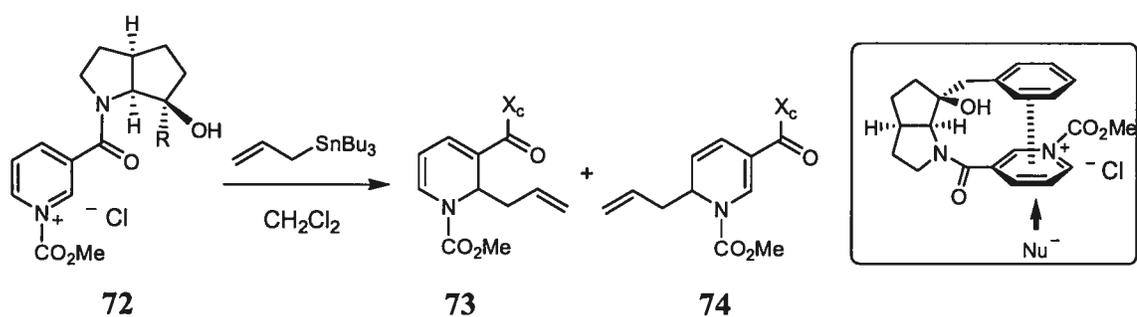
68. Yamada, S.; Saitoh, M.; Misono, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5853-5857.

69. Corey, E. J.; Chen, C.-P.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547-5550.

70. Pour des systèmes similaires d'addition en position 4, voir : (a) Yamada, S.; Morita, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8184-8185. (c) Yamada, S.; Misono, T.; Ichikawa, M.; Morita, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8939-8949. (c) Yamada, S.; Misono, T.; Tsuzuki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9862-9872.

cette position (entrées 3, 4 et 6). Ceci semble supporter l'hypothèse qu'un empilement des systèmes π du noyau pyridinium et de l'aromatique du groupement R permet de bloquer efficacement l'une des faces d'attaque, tel que montré dans l'encadré du Tableau 6.

Tableau 6. Addition diastéréosélective d'allyltributylétain sur les sels de *N*-acylpyridinium chiraux **72**



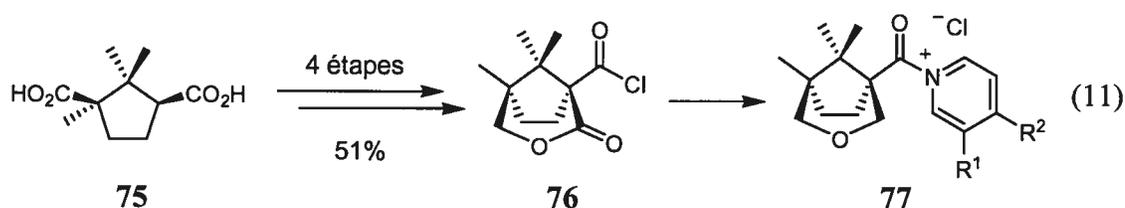
Entrée	R	Conv. (%) ^a	Ratio (73 : 74) ^b	de 73 (%) ^b
1	H	65 (33)	82 : 18	14
2	Me	71 (40)	70 : 30	30
3	Ph	84 (46)	73 : 27	84
4	Bn	88 (56)	75 : 25	86
5 ^c	Bn	79 (24)	62 : 38	34
6	CH ₂ -2-naph	79 (61)	78 : 22	60

^a Rendement isolé entre parenthèses. ^b Déterminé par spectroscopie RMN ¹H. ^c Le solvant utilisé est un mélange CH₂Cl₂:toluène dans un rapport 10:1

Lorsqu'un solvant possédant un noyau aromatique est ajouté à la réaction (toluène, entrée 5), les vitesses de réaction chutent drastiquement, tout comme les diastéréosélectivités. Cet effet inattendu du toluène peut être attribué à un recouvrement du noyau pyridinium par le solvant aromatique, ce qui nuit à la réaction du nucléophile avec le substrat.

2.3.6 Sels de *N*-acylpyridinium chiraux dérivés de l'acide (+)-camphorique

Wanner *et al.* ont effectué l'addition de réactifs organométalliques sur les sels de pyridinium chiraux **77** (équation 11).⁷¹ Ces sels de pyridinium sont obtenus par la réaction entre le chlorure d'acide **76**, formé en quatre étapes à partir de l'acide (+)-camphorique **75**,⁷² et une pyridine substituée en position 3 ou 4 (3-triisopropylsilylpyridine, 4-phénylpyridine ou 4-méthoxypyridine).



Le Tableau 7 présente les différentes additions nucléophiles diastéréosélectives effectuées sur les sels de pyridinium **77**. Il est à noter que ces réactions sont effectuées en présence d'un équivalent de triflate de triméthylsilyle. Ce dernier a pour rôle d'associer un contre-ion triflate au pyridinium et ainsi de déplacer l'équilibre qui existe entre la pyridine libre et le sel de pyridinium vers la formation de ce dernier (le contre-ion triflate étant moins nucléophile que le contre-ion chlorure).

Additionnés à basse température, certains organomagnésiens présentant des chaînes alkyles ont pu générer les 1,2-dihydropyridines **78** avec des diastéréosélectivités excellentes (entrées 1 et 2). Cette méthodologie est cependant loin d'être générale, alors que peu de nucléophiles donnent d'aussi bonnes sélectivités. L'influence des substituants du noyau pyridine sur les sélectivités n'est pas clairement démontrée, alors que

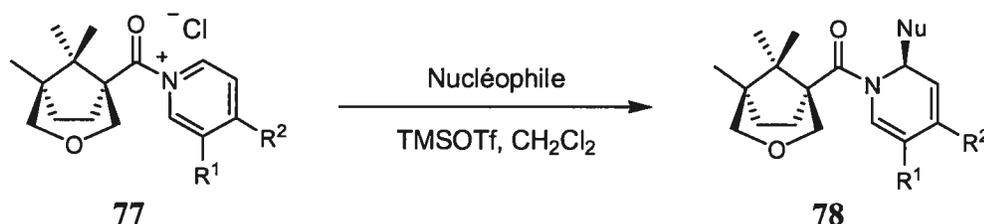
71. (a) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757-6770.

(b) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383-392.

72. Wanner, K. T.; Paintner, F. F. *Liebigs Ann.* **1996**, 1941-1948.

l'utilisation d'un même nucléophile sur des sels de pyridinium différents mène à des diastéréosélectivités pratiquement identiques (entrées 1 et 2 ; entrées 3 et 4).

Tableau 7. Addition diastéréosélective d'organomagnésiens et d'organozinciques sur des sels de pyridinium chiraux dérivés de l'acide (+)-camphorique



Entrée	R ¹	R ²	Nucléophile	T (°C)	Rdt (%)	<i>dr</i> ^a
1	Si(<i>i</i> -Pr) ₃	H	BrMg-	-90	62	94 : 6
2	H	Ph	BrMg-	-78	72	93 : 7
3	H	Ph	PhMgBr	-78	83	38 : 62
4	H	OMe	PhMgBr	-78	64	34 : 66
5	H	OMe	PhMgBr + ZnCl ₂ + NMP	0	51	73 : 27
6	H	OMe	Et ₂ Zn + NMP	-78 à 0	55	82 : 18

^a Déterminé par HPLC à partir du mélange réactionnel brut.

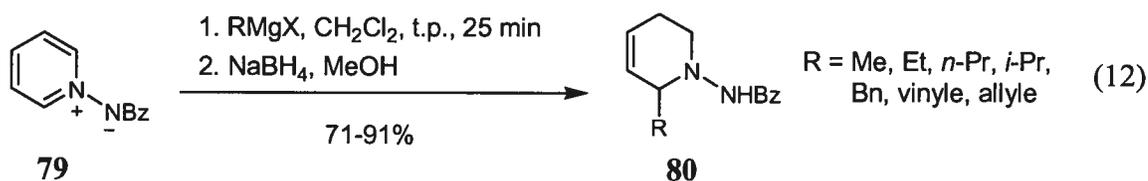
La diastéréosélectivité# de l'addition du groupement phényle a pu être améliorée jusqu'à un ratio de 73 : 27 par l'ajout d'un sel de zinc au bromure de phénylmagnésium (entrée 5). Le rôle de ce sel est de générer des espèces organozinciques par transmétallation avec le réactif de Grignard. L'utilisation du diéthylzinc comme nucléophile a permis l'obtention d'un rapport diastéréoisomérique de 82 : 18 (entrée 6). Il est à remarquer qu'à l'intérieur de ce système, les nucléophiles de zinc ne privilégient pas la même face d'attaque que le bromure de phénylmagnésium, alors que les rapports diastéréoisomériques se voient complètement inversés (entrée 4 vs 5-6). Les

organozinciques étant moins nucléophiles que les organomagnésiens, les additions qui les impliquent ont nécessité l'ajout de NMP comme co-solvant pour augmenter la réactivité de ces derniers. De plus, ces réactions ont été effectuées à 0 °C plutôt qu'à très basse température.

En utilisant le même auxiliaire chiral, Wanner *et al.* ont également additionné des nucléophiles sur d'autres hétérocycles aminés.⁷³ Ces systèmes ne seront par contre pas décrits dans ce document.

2.3.7 Ylures de pyridinium chiraux dérivés de l'acide (+)-camphorique

Récemment, notre groupe de recherche a développé une méthodologie permettant l'addition exclusive en position 2 de réactifs de Grignard sur l'ylure de *N*-benzoyliminopyridinium **79**.⁷⁴ Cet ylure peut être synthétisé par une amination-benzoylation en un pot à l'aide de *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine et de chlorure de benzoyle.⁷⁵ Une fois l'addition du réactif de Grignard effectuée, une réduction des 1,2-dihydropyridines générées avec du borohydrure de sodium mène à la formation exclusive des tétrahydropyridines **80** avec des rendements allant de 71 à 91% (équation 12).

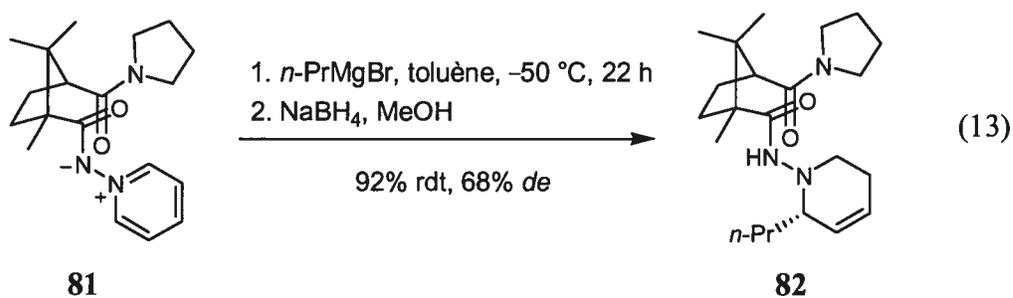


73. (a) Addition sur des sels de β -carbolinium : Weber, U.; Hoesl, C.; Ponikwar, W.; Suter, M.; Nöth, H.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2747-2767. (b) Addition sur des sels d'isoquinolinium : Ludwig, M.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2003**, *61*, 299-326.

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

Un sel de pyridinium est habituellement constitué d'un noyau pyridinium et d'un contre-ion dissocié. Ce système est particulier par le fait que le contre-ion est directement attaché au noyau pyridinium. Cette particularité est utilisée pour diriger les attaques nucléophiles. En effet, les excellentes régiosélectivités observées sont expliquées par une pré-complexation entre le nucléophile et la partie anionique de l'ylure, ce qui rend une addition en position 4 peu probable.

Une version diastéréosélective de cette réaction utilise l'ylure de pyridinium **81** qui est formé à l'aide d'un dérivé de l'acide (+)-camphorique. L'addition du chlorure de *n*-propylmagnésium sur ce substrat a permis de générer la tétrahydropyridine **82** avec une diastéréosélectivité de 68% *de* (équation 13).



2.4 Conclusions

Dans un premier temps, ce chapitre a mis en perspective la problématique liée au contrôle de la régiochimie lors d'une attaque nucléophile sur un noyau pyridinium. L'analyse des charges totales atomiques et des orbitales moléculaires frontières du cation *N*-méthylpyridinium a suggéré que l'attaque d'un nucléophile possédant un caractère mou serait favorisé en position 4, alors que celle d'un nucléophile au caractère dur le serait en position 2.

Par la suite, nous avons présenté les diverses méthodes existantes dans la littérature pour la formation de 1,2-dihydropyridines chirales par l'addition régiocontrôlée et diastéréocontrôlée de nucléophiles sur des sels de pyridinium.

Les systèmes développés par Commins (dérivés du 8-phénylmenthol), Streith (dérivés d'oxazolidines) et Kunz (dérivés de carbohydrates) permettent tous d'effectuer l'addition d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium avec généralement de bonnes régiosélectivités pour la position 2 et d'excellentes diastéréosélectivités. L'un des principaux défauts de ces systèmes est que les sels de pyridinium utilisés doivent posséder des groupements particuliers en position 3 et/ou 4 du cycle pyridinium pour assurer le stéréocontrôle de la réaction. Plusieurs étapes réactionnelles sont parfois nécessaires à la modification ou à l'enlèvement de ces groupements fonctionnels.

Bien qu'elle présente des diastéréosélectivités allant de faibles à bonnes, la méthodologie développée par Marazano avec des dérivés de la 1-phényléthylamine et du phénylglycinol a le mérite d'être l'une des seules à pouvoir fournir directement des produits d'addition monosubstitués. En utilisant une approche originale impliquant l'empilement du système π du pyridinium avec un autre cycle aromatique adjacent, Yamada *et al* ont réussi l'addition d'allyltributylétain sur un sel de pyridinium chiral avec des régiosélectivités et des diastéréosélectivités allant de faibles à bonnes.

Bien que prometteuse, la méthodologie d'ylures de pyridinium développée par Claude Legault au sein de notre groupe recherche donne présentement lieu à des diastéréosélectivités modérées (<70% *de*). Finalement, les travaux de Wanner utilisant un auxiliaire dérivé de l'acide (+)-camphorique démontrent une faible généralité, présentent des diastéréosélectivités de mauvaises à bonnes et nécessitent la présence d'un groupement en position 3 ou 4.

Au cours des prochains chapitres, nous présenterons les travaux de notre groupe de recherche qui ont porté sur le développement d'une méthodologie générale et efficace pour la synthèse de dihydropyridines chirales par l'addition stéréosélective de réactifs organométalliques sur des sels de pyridinium.

Chapitre 3 : Addition nucléophile d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium

3.1 Introduction

Au cours des dernières années, notre groupe de recherche a déployé des efforts considérables pour développer une nouvelle stratégie permettant la synthèse de dihydropyridines chirales par l'addition stéréosélective de réactifs organométalliques sur des sels de pyridinium. L'une des innovations importantes de notre méthodologie consiste en l'utilisation d'une nouvelle famille de sels de pyridinium qui sont obtenus par l'activation d'amides en présence de pyridine. Ces sels de pyridinium se distinguent de ceux précédemment utilisés pour des additions nucléophiles (section 2.3) par la présence d'un lien imine basique à proximité de l'hétérocycle.

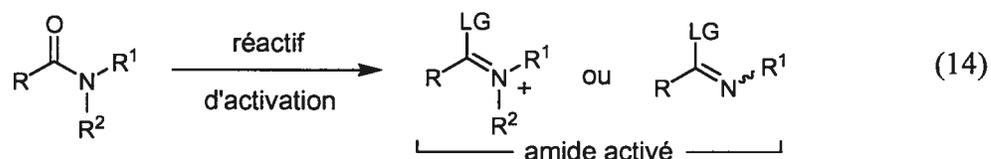
Le début de ce chapitre portera donc sur la formation de ces sels de pyridinium et leur utilisation comme intermédiaires pour la transformation d'amides en différents groupements fonctionnels. Par la suite, les résultats initiaux portant sur l'addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium chiraux dérivés d'amides seront présentés. Les limitations liées à ces travaux antérieurs permettront de mieux définir les objectifs associés à la première partie de mon projet de recherche, à savoir l'addition diastéréosélective de nucléophiles de zinc sur des sels de *N*-iminopyridinium chiraux dérivés d'amides. Les résultats obtenus dans le cadre de ces expériences feront l'objet de la dernière partie de ce chapitre.

3.2 Formation et utilisation de sels de pyridinium obtenus via l'activation d'amides.

La présente section portera sur le concept d'activation d'amides et sur la synthèse de sels de *N*-iminopyridinium à partir de ces derniers. L'utilisation et la nature électrophile des sels de *N*-iminopyridinium ainsi formés seront brièvement discutées.

3.2.1 Activation de la fonctionnalité amide

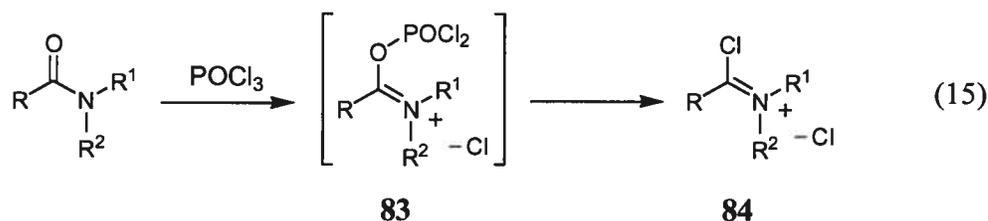
Dans le présent ouvrage, le terme "amide activé" désignera une fonction amide qui, par l'action d'un réactif ou d'une combinaison de réactifs, verra son groupement carbonyle transformé en un meilleur groupement électrophile (équation 14).



Les réactifs d'activation font habituellement appel à des atomes électrophiles de phosphore, de carbone ou de soufre pour réagir avec l'oxygène de l'amide. Parmi les réactifs à base de phosphore, l'oxyde de trichlorophosphine est l'un des plus couramment utilisés. Bien que l'intermédiaire **83** soit initialement formé lors de l'activation, c'est le chloroiminium **84**, subséquentement généré par l'attaque d'un ion chlorure, qui est généralement considéré comme étant l'espèce électrophile réactive (équation 15).⁷⁶ Fréquemment utilisés pour l'activation d'amides, le couple triphénylphosphine-

76. (a) Fujita, S.; Koyama, K.; Inagaki, Y. *Synthesis* **1982**, 68-69. (b) Harris, R. L. N. *Synthesis* **1981**, 907-908.

tétrachlorure de carbone (PPh_3 et CCl_4) et le pentachlorure de phosphore (PCl_5) sont des réactifs qui permettent également la formation du chloroiminium **84**.



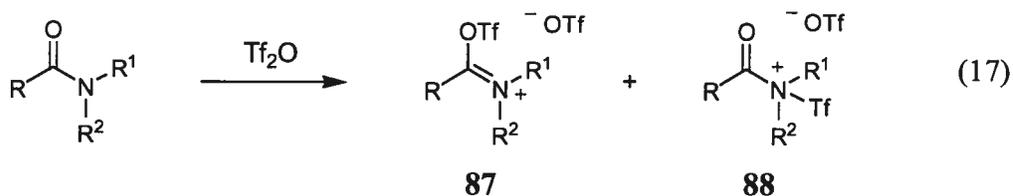
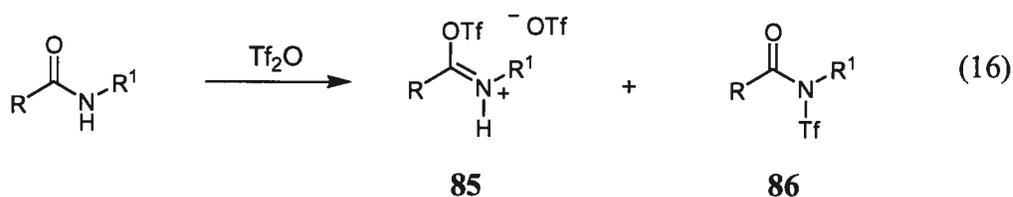
Au niveau des réactifs d'activation qui possèdent des carbones électrophiles, le phosgène (Cl_2CO), le triphosgène (carbonate de trichlorométhyle) et le chlorure d'oxalyle ($(\text{COCl})_2$) sont fréquemment utilisés sur des amides pour générer également l'espèce **84** suite à la libération de CO_2 et de CO . Le chlorure de thionyle (SOCl_2) et le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) sont des réactifs à base de soufre très versatiles pour l'activation d'amides. Ces réactifs permettent la formation d'intermédiaires électrophiles relativement stables qui portent respectivement un groupement $-\text{OS}(\text{O})\text{Cl}$ et $-\text{OS}(\text{O})_2\text{Cl}$. Ces intermédiaires peuvent être décomposés à des températures modérément élevées pour générer le chloroiminium **84** par l'éjection d'une molécule de SO_2 ou de SO_3 .

Finalement, l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) est un autre réactif électrophile à base de soufre capable d'activer efficacement les amides.⁷⁷ Puisque c'est avec ce réactif que notre groupe de recherche a développé une méthodologie permettant la formation de sels de pyridinium à partir d'amides, les deux prochaines sections s'attarderont à la réactivité de l'anhydride triflique avec les amides et ce, en absence et en présence de pyridine.

77. Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Baraznenok, I. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119.

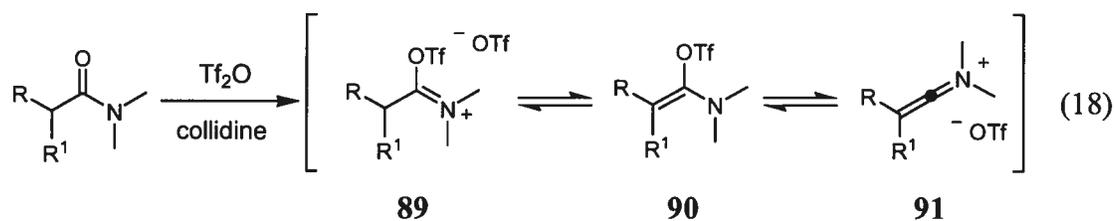
3.2.2 Activation d'amides par l'anhydride triflique en absence de base nucléophile

Au cours des années, de nombreux intermédiaires réactionnels ont été observés ou postulés pour la réaction d'un amide avec l'anhydride triflique. Lorsqu'un amide secondaire ou tertiaire est traité avec de l'anhydride triflique, la formation des triflates de *O*-triflyliminium **85** et **87** a souvent été observée et ce, en présence ou en absence d'une base non nucléophile (équations 16 et 17). Selon le substrat et la température à laquelle la réaction est effectuée, les produits de *N*-triflation **86** et **88** peuvent également être formés.

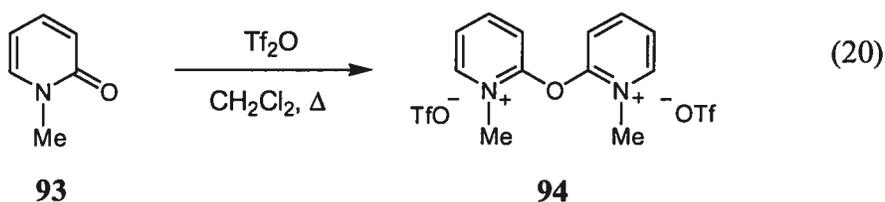
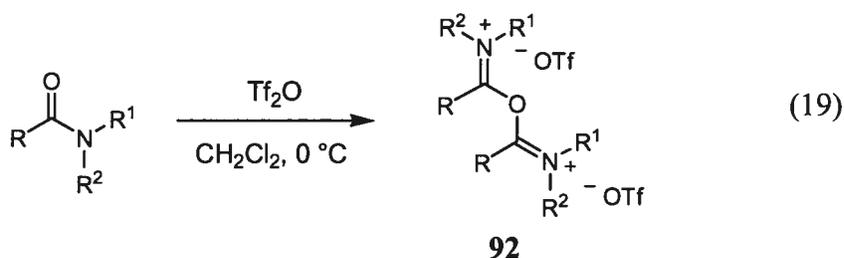


Lors de l'activation d'un amide tertiaire possédant au moins un proton énolisable en α , les triflates de *O*-triflyliminium **89** sont en équilibre avec les triflates d'énamines **90** et les triflates de cétèneiminium **91** (équation 18). De tels cétèneiminiums ont d'ailleurs été utilisés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des alcènes, permettant ainsi l'accès à différentes cyclobutanones.⁷⁸

78. (a) Falmagne, J.-B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879-880. (b) Falmagne, J. B.; Schmit, C.; Escudero, J.; Vanlierde, H.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199-202. (c) Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 1181-1184.



Lorsqu'un amide tertiaire ne possédant pas de proton énolisable en α est traité avec une quantité sous-stœchiométrique d'anhydride triflique (0.5 équivalent pour des résultats optimaux), un intermédiaire dimérique **92** est observé (équation 19). Ces molécules doublement chargées sont formées présumément via un mécanisme d'addition/élimination où une molécule d'amide réagit avec une molécule du triflate de *O*-triflyliminium.⁷⁹ Cette dimérisation est observée lorsque la *N*-méthylpyridone **93** est traitée avec 0.5 équivalent d'anhydride triflique, alors que le sel de dipyridinium **94** est généré (équation 20).⁸⁰



79. (a) Gramstad, T.; Husebye, S.; Sæbø, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3919-3920. (b) Gramstad, T.; Husebye, S.; Sæbø, J. *Acta Chem. Scand.* **1985**, *B39*, 505-509.

80. (a) Stang, P. J.; Maas, G.; Smith, D. L.; McCloskey, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4837-4845. (b) Stang, P. J.; Maas, G.; Fisk, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6361-6362.

3.2.3 Activation d'amides par l'anhydride triflique en présence de pyridine : formation de sels de *N*-iminopyridinium

Depuis quelques années, notre groupe de recherche s'intéresse à l'activation d'amides par l'anhydride triflique en présence de pyridine. Lorsqu'un amide secondaire est exposé à l'action d'un agent triflant, le triflate de *O*-triflyliminium **95** est obtenu (Schéma 18). Lorsqu'il y a également de la pyridine présente dans le milieu, l'agent triflant peut être soit l'anhydride triflique, soit le triflate de triflylpyridinium provenant de la réaction entre le Tf₂O et la pyridine. Des études spectroscopiques ont démontré que l'anhydride triflique réagit plus rapidement avec la pyridine qu'avec l'amide, ce qui laisse supposer que l'agent triflant est le triflate de triflylpyridinium.⁸¹

Des études spectroscopiques de résonance magnétique nucléaire ¹H et ¹⁹F menées par Michel Grenon ont démontré que l'activation d'amides secondaires par l'anhydride triflique en présence de pyridine génère les sels de *N*-iminopyridinium **96**.⁸¹ Ces sels peuvent être formés selon deux mécanismes différents (Schéma 18). Le composé **95** peut subir l'addition d'une molécule de pyridine et la perte d'une molécule d'acide triflique pour générer directement le sel de *N*-iminopyridinium **96** (voie A). Il peut également perdre d'abord une molécule d'acide triflique pour produire l'imidate *O*-triflé **97**. L'équilibre possible entre l'espèce **97** et le triflate de nitrilium **98** peut permettre à ce dernier, suite à l'addition d'une molécule de pyridine, de générer également le sel de *N*-iminopyridinium **96** (voie B).

La particularité de cette activation d'amides provient du fait que la pyridine, en plus de participer à la formation de l'agent triflant (triflate de triflylpyridinium), joue à la fois les

81. Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.

rôles de base et de nucléophile. Ceci explique pourquoi un minimum de deux équivalents de pyridine est requis pour la formation efficace des sels de *N*-iminopyridinium **96**.

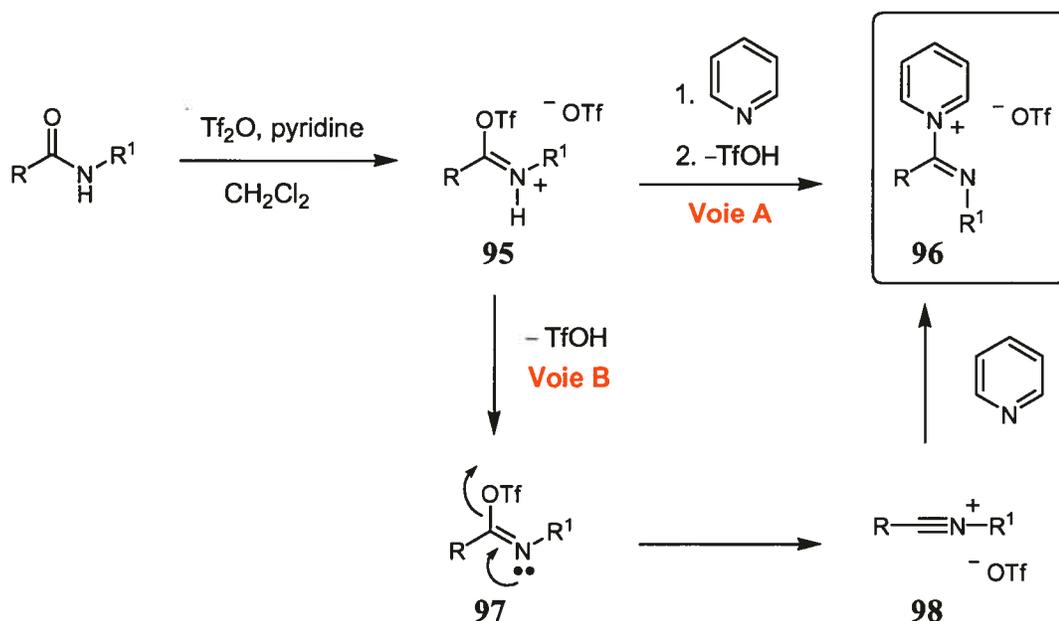
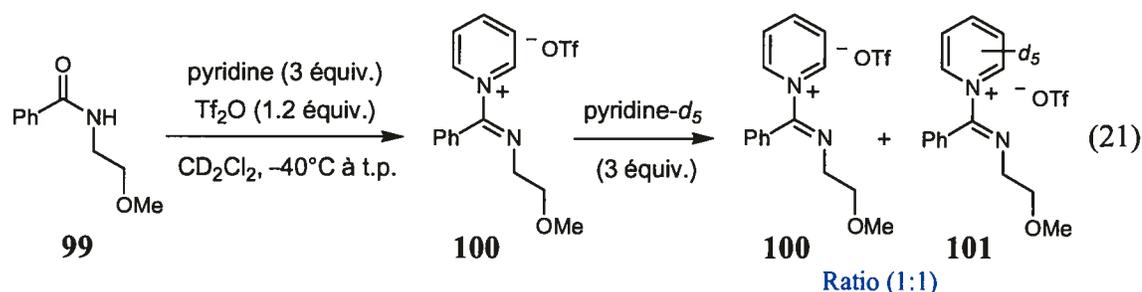


Schéma 18. Mécanisme pour la formation de sels de pyridinium dérivés d'amides

Finalement, une expérience RMN 1H a permis de prouver que le noyau pyridine du sel de pyridinium échange constamment avec la pyridine libre présente dans le milieu (équation 21).⁸² En effet, en ajoutant trois équivalents de pyridine deutérée au sel de pyridinium **100** formé à l'aide de trois équivalents de pyridine, un mélange équimolaire des sels de pyridinium deutéré et non deutéré a été obtenu.



82. Grenon, M. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2003, p. 192.

3.2.4 Utilisation de sels de pyridinium dérivés d'amides comme intermédiaires réactionnels électrophiles

Au sein de notre groupe de recherche, les premiers travaux qui ont impliqué la formation et l'utilisation des sels de pyridinium dérivés d'amides ont été réalisés par Peter Chua et Michel Grenon. À l'aide de protocoles simples et efficaces, les sels de *N*-iminopyridinium **96** ont été utilisés comme intermédiaires réactionnels lors de la transformation d'amides secondaires en de nombreuses fonctionnalités telles que les orthoesters,⁸³ les esters,⁸⁴ les thiazolines,⁸⁵ les thioamides⁸⁶ et les amidines⁸⁷ (Schéma 19). Le mécanisme permettant la formation de ces produits peut être mieux compris en observant les différents sites électrophiles présents sur les sels de pyridinium utilisés.

Les sels de pyridinium **96** possèdent plusieurs sites électrophiles susceptibles d'être attaqués par des nucléophiles (Schéma 20). La différenciation entre ces sites lors de l'approche d'un nucléophile est essentielle à l'obtention de réactions chémo-, régio- et éventuellement stéréosélectives. Le site électrophile illustré en bleu permet un déplacement du noyau pyridine par un nucléophile pour donner les produits **102** (voie A). Plusieurs exemples de ce type de déplacement sont présentés au Schéma 19. Les réactifs qui comportent un hétéroatome nucléophile semblent préférer ce site d'attaque, car les produits obtenus sont stables et les réactions non réversibles.

83. Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499-8502.

84. Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165.

85. Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909.

86. (a) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248. (b) Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792-5794.

87. Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680.

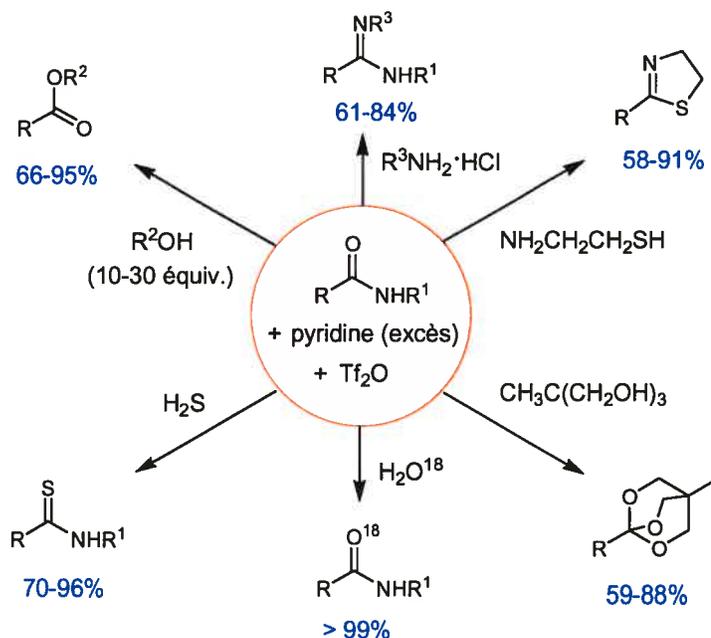


Schéma 19. Synthèse de différents groupements fonctionnels par l'activation d'amides en présence d'anhydride triflique et de pyridine

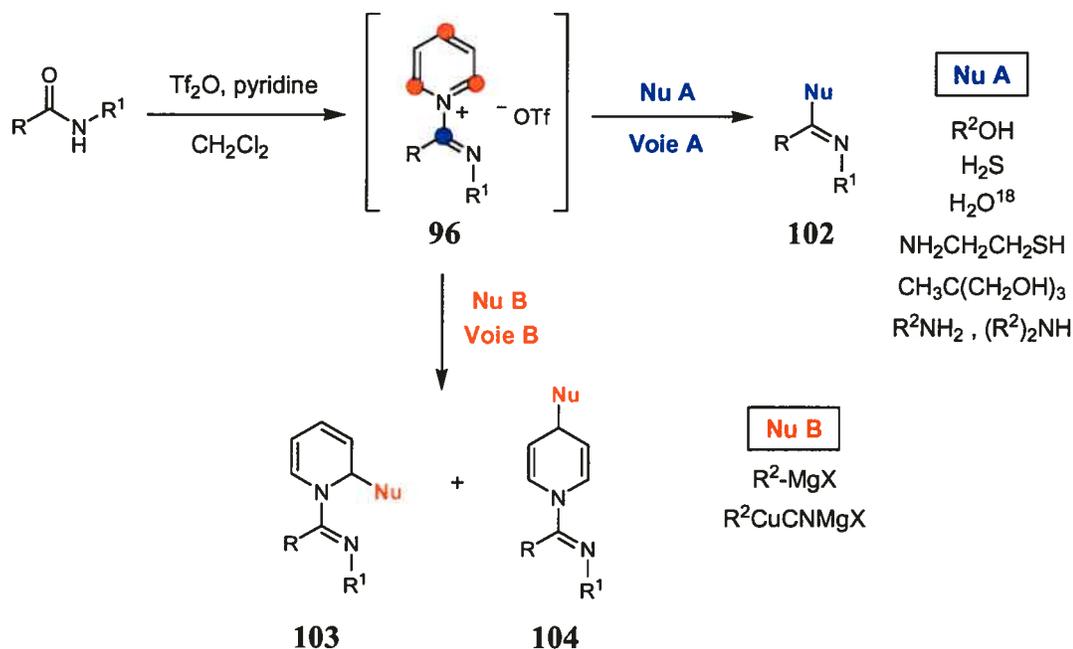


Schéma 20. Sites d'attaque préférentiels de différents nucléophiles sur des sels de pyridinium dérivés d'amides

Les sites d'attaque illustrés en rouge mènent à l'addition du nucléophile sur le noyau pyridine pour former les 1,2-dihydropyridines **103** et les 1,4-dihydropyridines **104** (voie B). Ces sites d'attaque sont privilégiés par des réactifs fortement nucléophiles comme les organomagnésiens ou les organocuprates. Cette forte nucléophilie est nécessaire pour réussir à briser l'énergie de stabilisation associée au caractère aromatique du noyau pyridinium.⁸⁸ Comme les sites d'attaque sur le noyau pyridinium mènent à des réactions potentiellement réversibles par la réaromatisation du cycle pyridinium, il n'est pas étonnant de n'avoir pu observer la formation de dihydropyridines avec des réactifs de plus faible nucléophilie (alcools, amines, thiols).

3.3 Résultats antérieurs : addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur un sel de *N*-iminopyridinium chiral dérivé du valinol

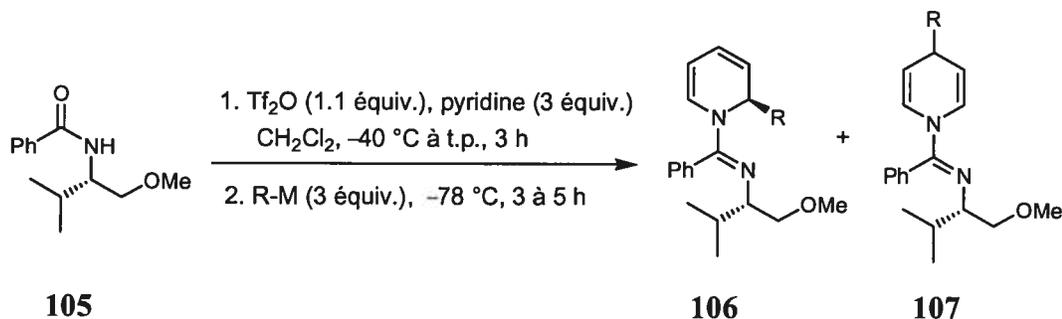
Les premiers exemples d'addition diastéréosélective de réactifs organométalliques sur des sels de pyridinium dérivés d'amides ont été effectués par Michel Grenon.⁸⁹ Après l'optimisation de la structure de l'amide ainsi que des conditions réactionnelles, il a déterminé que l'amide **105** dérivé du valinol était un excellent substrat pour l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de pyridinium correspondant (Tableau 8). D'excellentes régiosélectivités ont été obtenues en faveur de la formation des 1,2-dihydropyridines **106** pour l'addition de réactifs de Grignard possédant un carbone sp^2 ou sp , comme les groupements vinyle, phényle, furyle et hexynyle (entrées 5

88. À titre indicatif, les énergies de stabilisation aromatique de la pyridine et des 2-, 3- et 4-picolines ont été évaluées à près de 30 kcal/mol : Schleyer, P. v. R.; Pühlhofer, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2873-2876.

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

à 9). Parmi ces réactifs, seule l'addition du bromure de vinylmagnésium a présenté une diastéréosélectivité décevante (34% *de*, entrée 5).

Tableau 8. Addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur un sel de pyridinium chiral dérivé du valinol



Entrée	R-M	Ratio (106 : 107) ^a	Rdt 106 (%) ^b	<i>dr</i> 106 ^c
1	MeMgBr / Et ₂ O	> 19 : 1	69	> 95 : 5
2	EtMgBr / Et ₂ O	3 : 1	79	> 95 : 5
3	EtCuCNMgBr / THF	5 : 1	68	76 : 24
4	<i>n</i> -PrMgBr / Et ₂ O	4 : 1	75	> 95 : 5
5	vinylMgBr / THF	10 : 1	79	67 : 33
6	PhMgBr / Et ₂ O	9 : 1	74	> 95 : 5
7	PhMgBr / Et ₂ O ^d	> 19 : 1	89	> 95 : 5
8	2-FurylMgBr / Et ₂ O	> 19 : 1	68	> 95 : 5
9	1-HexynylMgBr / Et ₂ O	> 19 : 1	65 ^e	> 95 : 5

^a Ratios déterminés par RMN ¹H. ^b Rendements combinés des dihydropyridines. ^c Ratios déterminés par RMN ¹H et ¹³C. ^d Additionné à -20 °C. Préparé à partir de PhLi. ^e La dihydropyridine étant instable, la pipéridine correspondante a été isolé après réduction des doubles liaisons.

Dans le cas des réactifs de Grignard aliphatiques primaires, la longueur de la chaîne alkyle est importante. En effet, bien que l'addition du bromure de méthylmagnésium ait mené à la formation exclusive de la 1,2-dihydropyridine **106** (entrée 1), l'utilisation de chaînes plus longues s'est traduite par l'apparition de quantités non négligeables de 1,4-dihydropyridines **107** (entrées 2 et 4). L'utilisation de réactifs de Grignard à des

températures plus élevées a mené à des réactions moins propres qui ont présenté des niveaux de régiosélectivité inchangés.

L'addition d'un alkylcuprate primaire a permis d'obtenir une régiosélectivité légèrement supérieure à celle observée avec le réactif de Grignard correspondant, mais les diastéréosélectivités ont chuté considérablement (entrées 3 vs 2). Ainsi, lors du début de mes travaux sur ce projet, l'une des principales limitations de cette méthodologie était liée à l'addition stéréosélective de chaînes alkyles.

L'origine des diastéréosélectivités observées sera discutée plus en profondeur à la section 3.5.2. Quant à la régiochimie de la réaction favorisant une attaque en position 2, elle proviendrait d'une double chélation du centre métallique du nucléophile par les doublets libres de l'imine et l'éther (Figure 8). Le groupement R ne pourrait alors être livré qu'à la position 2 adjacente. Ainsi, afin de contrôler la stéréochimie d'attaque du nucléophile sur la position 2 d'un sel de *N*-iminopyridinium chiral, il serait important de favoriser au maximum la présence de l'addition chélatée au détriment des trois additions non chélatées compétitives (Figure 8).

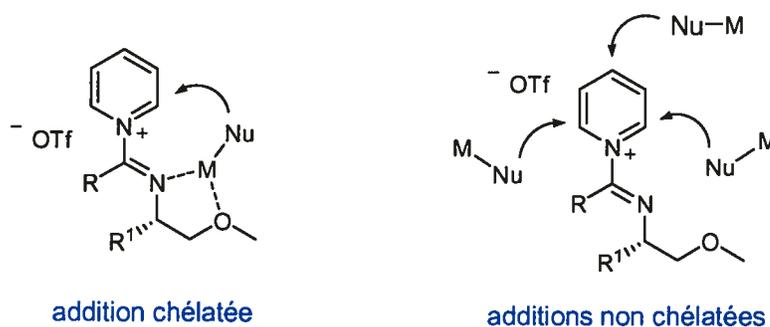


Figure 8. Chélation et non chélation du nucléophile par le substrat lors des additions

Il existe trois stratégies principales pour favoriser cette addition chélatée. La première stratégie consiste à augmenter le caractère base de Lewis du substrat. Il s'agit de placer des groupements plus basiques sur l'auxiliaire chiral du sel de pyridinium pour aider la complexation du nucléophile. Les travaux de Michel Grenon ont déjà tenté d'optimiser la

structure de l'auxiliaire chiral. Les meilleures régiosélectivités ont été obtenues avec un éther méthylique chélatant, tandis que le groupement isopropyle issu du valinol a mené aux meilleures diastéréosélectivités. Une seconde stratégie se traduirait par l'augmentation du caractère acide de Lewis du nucléophile. Ce dernier se verrait ainsi plus aisément complexé par le substrat. Ceci pourrait être réalisé en appauvrissant électroniquement le centre métallique du nucléophile par l'augmentation de son degré d'oxydation ou par la présence de ligands électroattracteurs. Un nucléophile dont le centre métallique est davantage électropositif pourrait également être utilisé. Finalement, la dernière stratégie consiste à utiliser un nucléophile qui ne serait pas suffisamment réactif pour procéder à une addition sur le substrat sans une chélation préalable. Les organozinciques étant moins réactifs que les organomagnésiens, c'est avec cette stratégie en tête que nous avons décidé d'étudier l'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium dérivés d'amides. Le premier objectif sera de contrôler la régiochimie d'addition lors des réactions impliquant les nucléophiles problématiques, c'est à dire principalement les nucléophiles constitués d'une chaîne alkyle. Les prochaines sections traiteront donc de la régiosélectivité observée lors de l'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium achiraux.

3.4 Addition régiosélective d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium

3.4.1 Propriétés des organozinciques

La structure et la capacité des organozinciques à former des liaisons peuvent s'expliquer à l'aide des électrons de valence de l'atome de zinc central. À l'état fondamental, la configuration électronique en périphérie du zinc est $3d^{10}4s^2$. En utilisant les électrons contenus dans son orbitale $4s$ pour faire deux liaisons covalentes, le zinc peut atteindre son état d'oxydation favorisé (Zn^{2+}) tout en laissant ses orbitales $3d$ complètement remplies.

Dans un composé diorganozincique, la géométrie de la molécule est linéaire car les liens zinc-carbone occupent deux orbitales équivalentes hybridées sp (formées à partir de l'orbitale $4s$ et de l'une des trois orbitales $4p$).⁹⁰ Les deux orbitales $4p$ vides qui restent peuvent ensuite être utilisées pour la formation de liaisons de coordination avec des ligands datifs. La géométrie autour de l'atome de zinc devient alors tétraédrique et le complexe obéit à la règle des 18 électrons.

Un des avantages liés à l'utilisation d'organozinciques découle de leur plus faible réactivité. Contrairement aux organolithiens et aux organomagnésiens, les organozinciques sont considérés comme étant plus tolérants vis-à-vis la présence de différentes fonctionnalités dans le milieu.⁹¹ De plus, la plus faible réactivité d'un nucléophile permet généralement de mieux contrôler la stéréosélectivité de l'attaque lors d'une réaction d'addition.

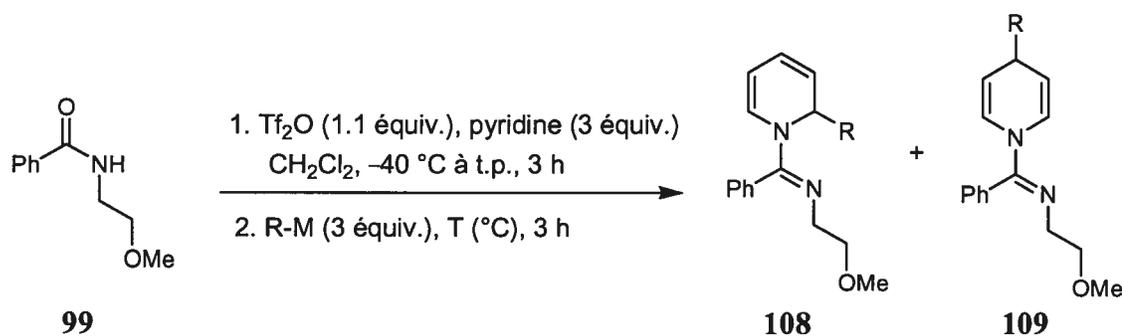
90. Strohmeier, W.; Nützel, K. *Z. Elektrochem.* **1955**, *59*, 538.

91. Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*; Wiley : New York, 1979.

3.4.2 Régiochimie lors de l'addition de diorganozinciques purs sur des sels de *N*-iminopyridinium

Afin d'étudier la régiochimie de l'attaque d'organozinciques sur des sels de pyridinium dérivés d'amides, l'amide achiral **99** a été utilisé comme substrat test car il possède une structure semblable à l'amide utilisé pour le système diastéréosélectif d'addition de réactifs de Grignard. L'utilisation de réactifs de Grignard aliphatiques sur cet amide achiral mène à l'obtention de rapports de régioisomères semblables à ceux observés avec le système diastéréosélectif. Ainsi, tel que présenté au Tableau 9, des ratios de régioisomères allant de 2 : 1 à 5 : 1 en faveur de l'attaque en position 2 sont obtenus pour l'addition des chaînes éthyle, butyle et cyclohexyle (entrées 2 à 4).

Tableau 9. Addition d'organomagnésiens et de diorganozincs sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**



Entr\u00e9e	R-M	T (°C)	Ratio (108 : 109) ^a	Rdt (%) ^b
1	MeMgBr ^c	-78	> 19 : 1	79 (110)
2	EtMgBr ^c	-78	3 : 1	80 (111)
3	BuMgBr ^c	-78	5 : 1	68 (112)
4 ^d	c-HexMgBr ^c	-78	2 : 1	88 (113)
5 ^e	Et ₂ Zn	-78	2 : 1	28 (111)
6 ^e	Et ₂ Zn	-20	> 19 : 1	77 (111)
7 ^{e,f}	Me ₂ Zn	0	-- : --	--

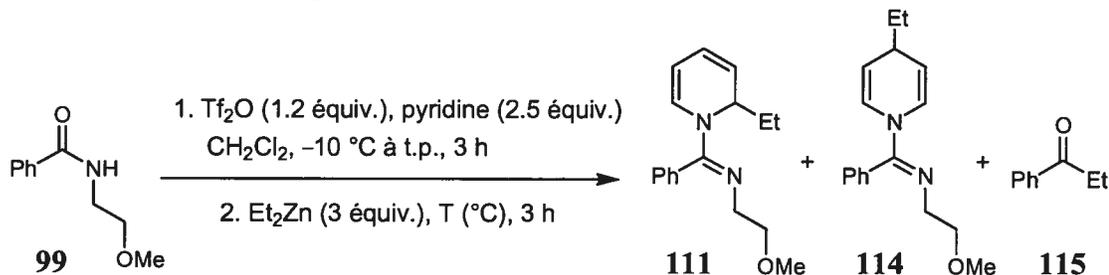
^a Ratios d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹H. ^b Rendements combin\u00e9s des dihydropyridines. ^c R\u00e9actif en solution dans Et₂O. ^d R\u00e9sultat de Michel Grenon. ^e Activation de -10 \u00b0C \u00e0 t.p. avec 1.2 \u00e9quiv. de Tf₂O et 2.5 \u00e9quiv. de pyridine. ^f Temps de r\u00e9action: 16 h.

Lorsque le diéthylzinc pur (*neat*) a été utilisé comme nucléophile dans les mêmes conditions expérimentales, une faible réactivité et une régiosélectivité modeste ont été observées (entrée 5). Compte tenu de la nucléophilie moindre des organozinciques par rapport aux organomagnésiens, la température a été augmentée afin de favoriser la réaction. Lorsqu'elle a été effectuée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99** a eu lieu avec un bien meilleur rendement de 77% et avec une régiochimie contrôlée permettant l'addition exclusive du nucléophile en position 2 (entrée 6). L'addition de diméthylzinc pur, un organozincique peu nucléophile à cause d'une absence de substituant donneur sur ses carbones nucléophiles,⁹² n'a pu être effectuée et ce, même à plus haute température (entrée 7).

La température d'addition semble avoir un impact très important sur le rendement et la régiosélectivité de la réaction lors de l'utilisation d'organozinciques. Afin de bien définir les tendances qui en découlent, le diéthylzinc a été additionné à différentes températures sur les sels de pyridinium dérivés des amides **99** (Tableau 10) et **116** (Tableau 11). Suite à l'analyse des résultats obtenus, une température réactionnelle de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ apparaît comme optimale pour l'addition régiosélective du diéthylzinc sur les sels de pyridinium dérivés des amides **99** et **116**. En effet, la présence des produits d'addition en position 4 est minimisée à cette température et les 1,2-dihydropyridines **111** et **117** sont obtenues avec les meilleurs rendements, soit 77% (Tableau 10, entrée 3) et 47% (Tableau 11, entrée 2) respectivement. Certaines tendances semblent se dégager de ces tableaux. Plus la température d'addition est basse ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), plus les conversions diminuent et plus la proportion des 1,4-dihydropyridines **114** et **118** augmente. Les conversions obtenues à partir de l'amide **99** sont supérieures à celles obtenues à partir de l'amide **116**, ce qui laisse supposer que ce dernier, qui est substitué par un alkyle plutôt que par un phényle, est moins réactif face à l'organozincique.

92. Inoue, S.; Imanaka, Y. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, 1-7.

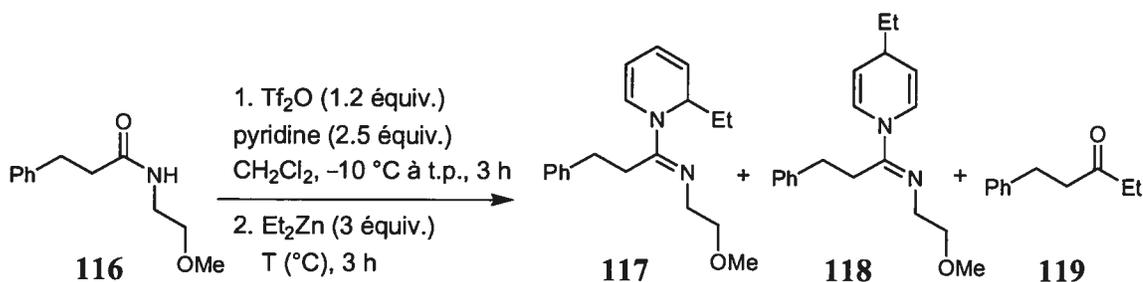
Tableau 10. Influence de la température sur le ratio des produits lors de l'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**



Entrée	T ($^\circ\text{C}$)	Ratio (111 : 114) ^a	Conv. (%) ^a	Rendement (%) ^a		
				111	114	115
1	20	96 : 4	95	48	2	10
2	0	96 : 4	95	74	3	5
3	-20	> 97 : 3	85	77	1	0
4	-40	80 : 20	84	47	12	0
5	-78	68 : 32	54	19	9	0

^a Déterminés par RMN ^1H avec un standard interne.

Tableau 11. Influence de la température sur le ratio des produits lors de l'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **116**



Entrée	T ($^\circ\text{C}$)	Ratio (117 : 118) ^a	Conv. (%) ^a	Rendement (%) ^a		
				117	118	119
1	20	> 97 : 3	90	19	0	46
2	-20	> 97 : 3	79	47	1	21
3	-40	56 : 44	53	22	17	3
4	-78	-- : --	< 15	0	0	0

^a Déterminés par RMN ^1H avec un standard interne.

Lorsque la réaction est effectuée à une température plus élevée (0 °C ou 20 °C), on observe l'apparition des cétones **115** et **119**, soit les produits associés au déplacement du noyau pyridine par l'attaque du nucléophile sur le sel de pyridinium (Tableau 10, entrées 1 et 2 ; Tableau 11, entrée 1). Cette réaction secondaire semble être totalement inhibée à basse température. Pour obtenir un bon rendement des 1,2-dihydropyridines désirées, il s'avère donc essentiel d'utiliser une température d'addition intermédiaire qui permet de minimiser à la fois la présence des cétones (haute température) et des 1,4-dihydropyridines (basse température).

Bien que l'addition de diéthylzinc ait donné un excellent résultat une fois les conditions expérimentales optimisées, la généralité de la méthode doit être vérifiée en utilisant différents organozinciques. Comme les organozinciques disponibles commercialement sont peu nombreux, il faut souvent avoir recours à diverses méthodes de synthèse pour les obtenir. La prochaine section présentera les résultats obtenus pour l'addition de différentes espèces d'organozinciques obtenus suite à une transmétallation entre un sel de zinc et un organométallique de lithium ou de magnésium.

3.4.3 Régiochimie lors de l'addition d'halogénoorganozinciques et de diorganozinciques obtenus par transmétallation sur des sels de N-iminopyridinium

L'une des méthodes classiques de préparation d'organozinciques implique la réaction d'un organolithien ou d'un organomagnésien avec un sel de zinc (Figure 9).⁹³ Ce type de transformation favorise la formation du sel le plus ionique et la formation du lien carbone-métal possédant le carbone le moins électropositif. Selon l'échelle de Pauling,⁹⁴ les électronégativités du lithium, du magnésium et du zinc sont respectivement de 1.0, 1.2 et 1.6. Le lien zinc-carbone possédant le caractère le plus covalent parmi les trois organométalliques, les sels de zinc sont capables d'effectuer aisément des réactions de transmétallation avec des organolithiens et des organomagnésiens. Ces réactions s'effectuent habituellement dans des solvants polaires tels que le THF afin de favoriser la solubilisation des sels de zinc.

Selon la stœchiométrie utilisée (Figure 9), il est possible de former par transmétallation trois types de nucléophiles de zinc: les halogénoalkylzinciques ($RZnX$), les dialkylzinciques (R_2Zn) et les trialkylzincates⁹⁵ ($R_3Zn^- M^+$). Le pouvoir nucléophile du réactif de zinc augmente avec la richesse en électrons du métal ($RZnX < R_2Zn < R_3Zn^- M^+$). Profitant de l'apport électronique de trois groupements alkyles donneurs et d'une charge formelle négative, les trialkylzincates sont les meilleurs nucléophiles du groupe. Quant au caractère acide de Lewis de ces espèces, il est en relation avec la

93. Nützel, K. dans *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl, Éd.: E. Müller), Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1973, Vol. 13/2a, p. 552.

94. Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3570-3582.

95. Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O.; Yokoyama, N.; Koike, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934-4946.

déficiencia en electrons de l'atome de zinc. Plus le métal est électroniquement pauvre, plus il sera un bon acide de Lewis ($RZnX > R_2Zn > R_3Zn^- M^+$).

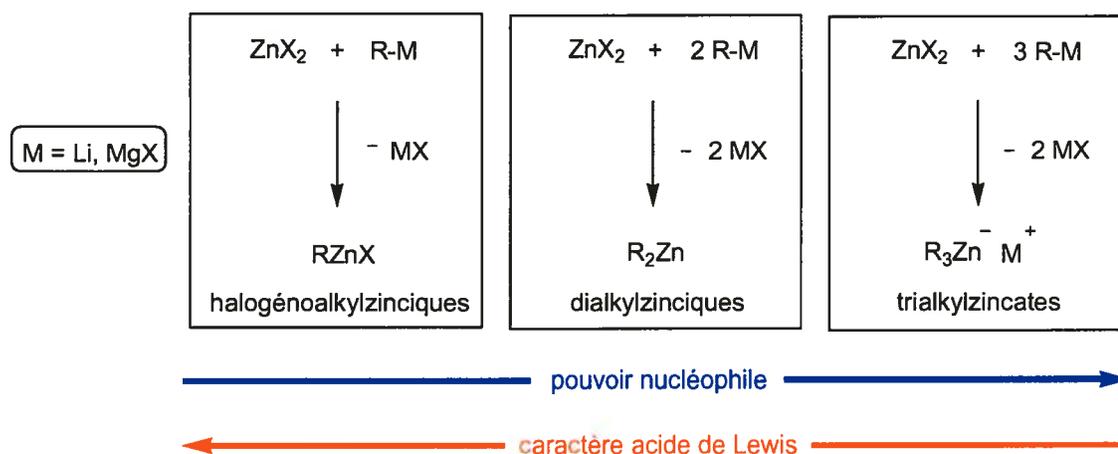


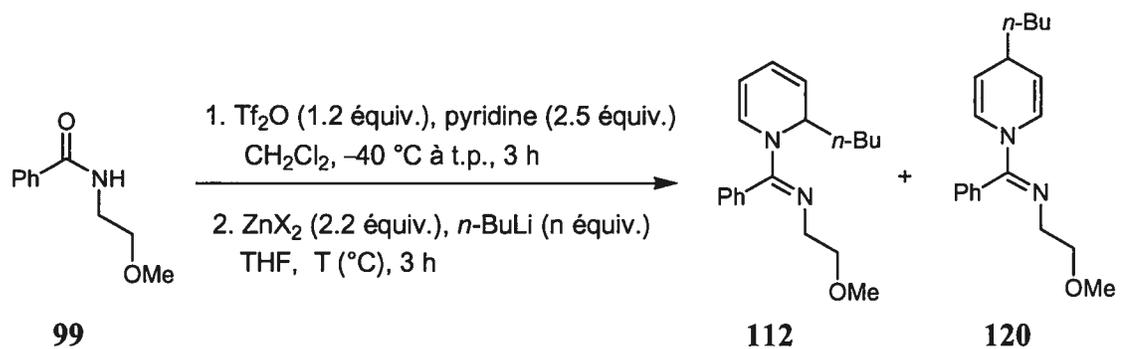
Figure 9. Comparaison de la réactivité entre les halogénoalkylzinciques, dialkylzinciques et trialkylzincates

Nous avons donc appliqué cette stratégie à la préparation de divers nucléophiles de zinc qui ont été testés pour l'addition sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99** (Tableau 12). Le chlorobutylzinc et le dibutylzinc, formés par l'ajout de respectivement un et deux équivalents de *n*-butyllithium à du chlorure de zinc dans le THF, ont été additionnés à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ au sel de pyridinium dérivé de l'amide **99** (entrées 1 et 2). Les conversions et le régiocontrôle pour l'addition en position 2 ($\geq 97 : 3$) sont excellents dans les deux cas.

Les résultats sont par contre différents lorsque le tributylzincate de lithium est utilisé comme nucléophile (entrées 3 à 7). Lorsque les conditions réactionnelles sont identiques à celles utilisées pour le chlorobutylzinc et le dibutylzinc, une régiosélectivité de 56 : 44 a été obtenue en faveur de l'addition en position 2 (entrée 3). La formation du tributylzincate de lithium à partir d'un autre sel de zinc, soit le triflate de zinc, n'a pas eu beaucoup d'effet sur la régiosélectivité (entrée 6). La température de la réaction n'a également que peu d'effet sur les régiosélectivités observées, alors que les additions

effectuées à -20 °C donnent pratiquement les mêmes résultats que celles effectuées à -78 °C (entrées 4 et 7).

Tableau 12. Addition de chlorobutylzinc, de dibutylzinc et de tributylzincates sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**



Entrée	ZnX_2	n (équiv.) ^a	T (°C)	Ratio (112 : 120) ^b	Conversion (%) ^b
1	ZnCl_2	2.2	-78	$> 97 : 3$	89
2	ZnCl_2	4.4	-78	$97 : 3$	97
3	ZnCl_2	6.4	-78	$56 : 44$	83
4	ZnCl_2	6.4	-20	$56 : 44$	76
5 ^c	ZnCl_2	6.4	-78	$38 : 62$	96
6	Zn(OTf)_2	6.4	-78	$48 : 52$	98
7	Zn(OTf)_2	6.4	-20	$43 : 57$	89

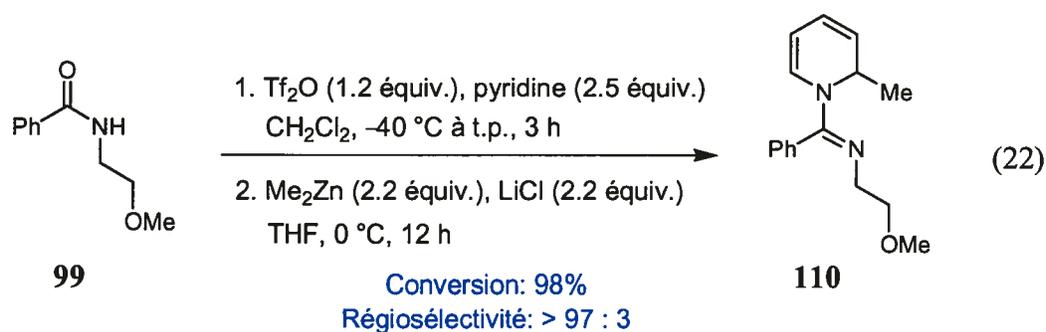
^a $n\text{-BuLi}$: 2.5M dans l'hexane. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c L'organozincique a été formé dans Et_2O plutôt que dans THF.

Finalement, lorsque le tributylzincate de lithium est formé dans l'éther plutôt que dans le THF, la régiosélectivité devient légèrement en faveur du produit d'addition 1,4 (38 : 62, entrée 5). Ainsi, malgré de nombreuses tentatives, la régiosélectivité pour l'addition en position 2 de trialkylzincates de lithium est demeurée médiocre. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que, comparativement aux halogénoalkylzinciques et dialkylzinciques, les trialkylzincates sont de meilleurs nucléophiles et sont plus difficiles à complexer par les

groupements donneurs du sel de pyridinium, puisqu'ils possèdent moins de sites libres de coordination. Ces facteurs favorisent une addition non chélatée du nucléophile, ce qui est en accord avec le faible régiocontrôle observé.

Puisque le diéthylzinc pur ne réagit pas avec le substrat à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tableau 9, entrée 5), il peut sembler surprenant que les additions de chlorobutylzincique et dibutylzincique aient lieu dans les conditions réactionnelles décrites au Tableau 12. Cette augmentation de réactivité peut être attribuable soit à la présence de THF, soit à la présence des sels de lithium résiduels provenant de la réaction de transmétallation. Une expérience contrôle a montré que le diéthylzinc n'additionne pas sur le sel de pyridinium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lorsque mis en présence d'un système de solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$. L'augmentation de la réactivité observée au Tableau 12 doit donc être attribuée à la présence des sels de lithium.

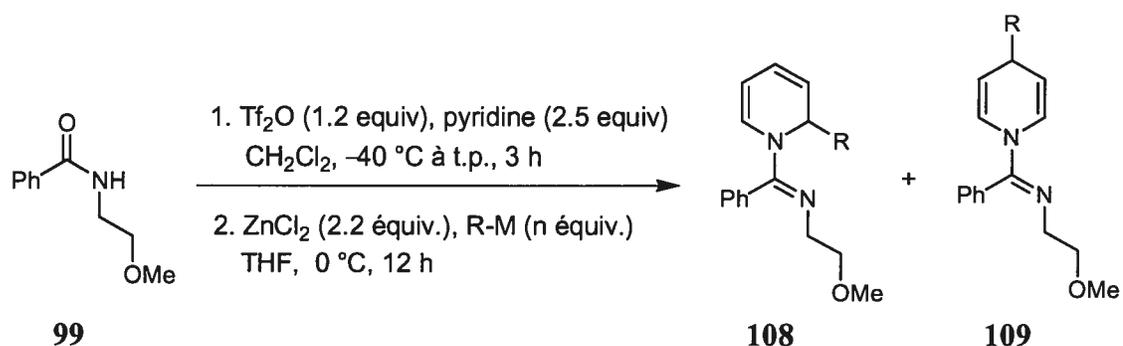
Afin de valider cette hypothèse, le diméthylzinc pur (non réactif lorsque mis uniquement en présence du sel de pyridinium) a été additionné avec succès à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ lorsque mis en présence de chlorure de lithium solide pour générer exclusivement la 1,2-dihydropyridine **110** avec une excellente conversion (équation 22).



Afin de tester la généralité de la méthodologie, une variété d'halogénoorganozinciques et de diorganozinciques ont été additionnés au sel de pyridinium dérivé du même amide **99** (Tableau 13). Ces organozinciques ont été obtenus en additionnant respectivement un ou deux équivalents du réactif de Grignard approprié au chlorure de zinc dans le THF.

Comme les précédents résultats pour l'addition des groupements éthyle et butyle l'ont démontré, l'addition de chaînes alkyles primaires s'effectue avec une excellente régiosélectivité pour la position 2 et ce, tant avec les halogénoalkylzinciques qu'avec les diorganozinciques (entrées 1 et 2). L'addition de chaînes alkyles secondaires est également régiosélective alors que le groupement isopropyle amène un ratio supérieur à 97 : 3 pour l'attaque en position 2 (entrée 3). Un excellent régiocontrôle est également observé lorsqu'un groupement aryle est utilisé comme nucléophile (entrée 4). Probablement à cause de sa plus faible nucléophilie, le bromure d'éthynylzinc n'a pas mené à la formation de dihydropyridine (entrée 5).

Tableau 13. Addition de nucléophiles de zinc obtenus par transmétallation avec des organomagnésiens



Entrée	R-M ^a	n (équiv.)	Ratio (108 : 109) ^b	conversion (%) ^b
1	<i>n</i> -Pr-MgCl	2.2	96 : 4	71 (121)
2	<i>n</i> -Pr-MgCl	4.0	> 97 : 3	> 99 (121)
3	<i>i</i> -Pr-MgBr	2.2	> 97 : 3	85 (122)
4	Ph-MgBr ^c	2.2	> 97 : 3	59 (123)
5	≡C-MgBr	2.2	-- : --	0 (124)
6	allyl-MgBr	2.2	78 : 22	94 (125)
7	allyl-MgBr	4.0	> 97 : 3	> 99 (125)
8	Bn-MgCl	2.2	< 3 : 97	91 (126)
9	Bn-MgCl	4.0	< 3 : 97	90 (126)

^a *n*-PrMgCl : 3.0M dans Et₂O. *i*-PrMgBr : 2.6M dans Et₂O. PhMgBr : 3.0M dans Et₂O. CHCMgBr : 0.5M dans THF. allyl-MgBr : 2.8M dans Et₂O. BnMgCl : 3.0M dans Et₂O. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Réaction à -78 °C pendant 3 h.

Selon la nature du nucléophile de zinc utilisé, des régiosélectivités différentes ont été observées pour l'addition du groupement allyle. En effet, l'halogénoallylzincique a favorisé l'attaque en position 2 dans un rapport 78 : 22 (entrée 6), tandis que le diallylzinc a mené à la formation exclusive de la 1,2-dihydropyridine **125** (entrée 7). Finalement, l'addition du groupement benzyle a été réalisée exclusivement en position 4 et ce, tant pour le chlorobenzylzinc que pour le dibenzylzinc. Ce résultat particulier pourrait s'expliquer par un mécanisme radicalaire de transfert d'électron unique ou SET (Single Electron Transfer) plutôt que par un mécanisme d'addition nucléophile (Schéma 21).

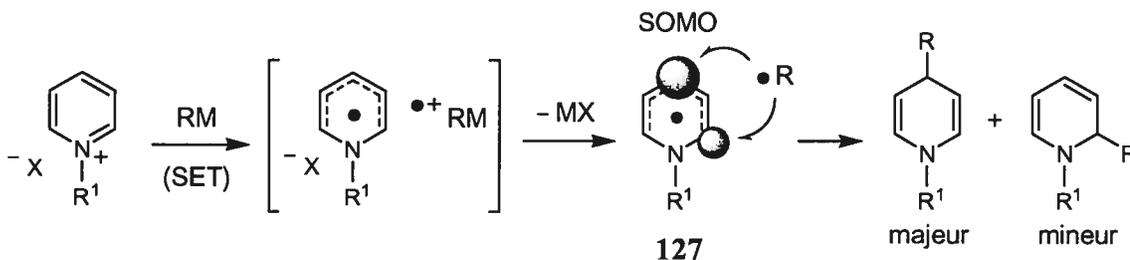


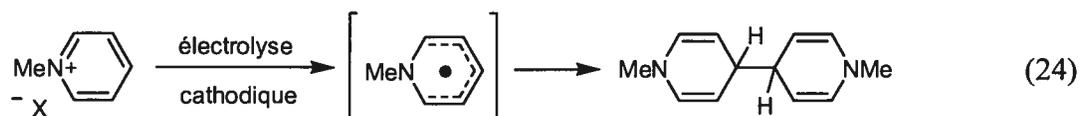
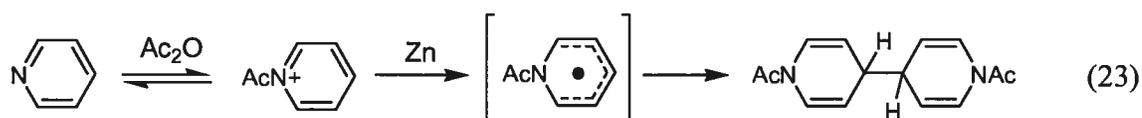
Schéma 21. Mécanisme radicalaire de type SET proposé pour l'addition de nucléophiles benzyliques

Ce mécanisme par transfert électronique, souvent associé à l'addition de certains benzyl- et allylmétaux,⁹⁶ permettrait d'expliquer l'obtention exclusive de la 1,4-dihydropyridine. En effet, tel qu'illustré au Schéma 21, le coefficient orbitalaire de la SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital) d'un radical de type **127** est plus élevé en position 4 qu'en

96. (a) Walling, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6846-6850. (b) Pour une discussion sur le transfert d'un électron lors de l'addition d'allylmétaux (Li, Mg, Zn, Sn) sur le benzaldéhyde : Gajewski, J. J.; Bocian, W.; Brichford, N. L.; Henderson, J. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4236-4240.

position 2.⁹⁷ Il n'est donc pas surprenant d'observer uniquement le produit d'addition en position 4 pour l'addition de benzylzinciques si un mécanisme radicalaire est en jeu.

Les équations 23⁹⁸ et 24⁹⁹ présentent deux exemples de dimérisation où la formation d'un radical semblable à **127** a mené à une réactivité préférentielle en position 4 du noyau pyridine.



En résumé, l'utilisation d'organozinciques comme nucléophiles pour l'addition régiosélective sur des sels de pyridinium dérivés d'amides a permis d'augmenter la généralité de la réaction précédemment développée avec des réactifs de Grignard. Parmi les nucléophiles qu'il est maintenant possible d'introduire exclusivement en position 2, mentionnons les chaînes alkyles primaires, les chaînes alkyles secondaires et les groupements allyles. Seul le groupement benzyle demeure toujours problématique. Ayant démontré l'efficacité des organozinciques du point de vue régiosélectif, les sections suivantes traiteront de leur comportement lors de l'addition diastéréosélective sur des sels de *N*-iminopyridinium chiraux.

97. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: New York, 1976, p. 195.

98. Dimroth, O.; Frister, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 1223.

3.5 Addition diastéréosélective d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium chiraux

Dans la présente section, nos travaux portant sur l'addition diastéréosélective de nucléophiles de zinc sur des sels de pyridinium chiraux seront résumés. La diastéréosélectivité et le sens de l'induction observés seront ensuite discutés à la lumière d'expériences de résonance magnétique nucléaire (RMN) effectuées lors de l'étude de la méthodologie voisine impliquant l'addition de réactifs de Grignard. Finalement, la fin de ce chapitre présentera quelques résultats diastéréosélectifs obtenus pour l'addition de nucléophiles organométalliques à base de cuivre, d'aluminium et de magnésium.

3.5.1 Addition diastéréosélective d'organozinciques

Afin de bien mettre en perspective les travaux présentés dans cette section, il est utile de rappeler que les additions des réactifs de Grignard comportant les groupements méthyle, phényle et furyle ont été effectuées sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **105** avec d'excellentes régiosélectivités et diastéréosélectivités (Tableau 8). Les 1,2-dihydropyridines chirales correspondantes **106** ont ainsi été obtenues avec de bons rendements. Par contre, le régiocontrôle est davantage problématique lors de l'addition de chaînes alkyles plus imposantes que le groupement méthyle, tel qu'en témoigne l'addition du bromure d'éthylmagnésium (Tableau 14, entrée 1). Bien qu'elle ait permis d'augmenter légèrement la régiosélectivité de l'addition, l'utilisation de l'organocuprate correspondant a donné lieu à une diastéréosélectivité modeste.

Dans les précédentes sections, il a été démontré que les organozinciques préfèrent généralement additionner en position 2 d'un sel de *N*-iminopyridinium. Cette tendance s'est confirmée lors de l'addition de dialkylzinciques purs sur le sel de pyridinium chiral dérivé de l'amide **105**. En plus de former presque exclusivement les 1,2-dihydropyridines désirées, les additions de diéthylzinc et de dibutylzinc ont mené à des rapports diastéréoisomériques de respectivement >97 : 3 et 90 : 10 (entrées 3 et 4).

Tableau 14. Comparaison entre les additions diastéréosélectives d'organomagnésiens et d'organozinciques sur un sel de pyridinium chiral dérivé du valinol

1. pyridine (2.5 équiv.),
Tf₂O (1.2 équiv.), CH₂Cl₂
2. R-M (3 équiv.), T (°C), 3 h

Entrée	R-M	T (°C)	Ratio (106 : 107) ^b	Rdt 106 (%) ^b	dr 106 ^b
1	EtMgBr ^a	- 78	3 : 1	79	> 97 : 3
2	EtCuCNMgBr ^a	- 78	5 : 1	68	76 : 24
3	Et ₂ Zn	- 20	22 : 1	73 (128)	> 97 : 3
4	Bu ₂ Zn	- 20	13 : 1	53 (129)	90 : 10
5	Me ₂ Zn	- 20	---	< 1	---

^a EtMgBr et EtCuCNMgBr dans Et₂O. ^b Déterminés par analyse RMN ¹H et ¹³C.

Ces résultats se révèlent être nettement supérieurs à ceux obtenus à l'aide des réactifs de Grignard ou des organocuprates correspondants. Le sens de l'induction lors de l'addition d'organozinciques est également le même que celui observé avec les organomagnésiens. Finalement, tel que démontré précédemment avec les sels de pyridinium achiraux, le

diméthylzinc n'est pas un nucléophile suffisamment réactif pour additionner sur le substrat chiral à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 5).

Les résultats obtenus pour l'addition d'organozinciques formés par la transmétallation entre un sel de zinc et un organométallique (organolithien, organomagnésien) dans un solvant polaire (THF) sont présentés au Tableau 15. Selon le nombre d'équivalents du réactif organométallique utilisé par rapport au sel de zinc, une variété d'halogénoalkylzinciques et de dialkylzinciques ont été générés et additionnés sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **105**.

Tableau 15. Addition diastéréosélective de nucléophiles de zinc formés par transmétallation entre le chlorure de zinc et des organolithiens ou des organomagnésiens

Entrée	R-M ^a	n (équiv.)	Conv. (%) ^b	Ratio 106 : 107 ^b	dr 106 ^b
1 ^c	<i>n</i> -BuLi	2.2	95 ^d	> 97 : 3	81 : 19 (129)
2	<i>n</i> -BuLi	4.0	90	90 : 10	82 : 18 (129)
3	<i>n</i> -Pr-MgCl	2.2	> 98	> 97 : 3	75 : 25 (130)
4 ^e	<i>n</i> -Pr-MgCl	2.2	> 98	> 97 : 3	76 : 24 (130)
5 ^e	<i>n</i> -Pr-MgCl	4.0	> 98	92 : 8	86 : 14 (130)
6	allyl-MgBr	2.2	> 98 ^f	83 : 17	61 : 39 (131)
7	allyl-MgBr	4.0	> 98	80 : 20	65 : 35 (131)

^a *n*-BuLi : 2.5M dans hexane. allyl-MgBr : 2.8M dans Et₂O. *n*-PrMgCl : 3.0M dans Et₂O. ^b Déterminés par analyse RMN ¹H et ¹³C. ^c Un résultat similaire a été obtenu lorsque la réaction a été débutée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et réchauffée lentement jusqu'à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^d Rendement isolé de 67%. ^e Le toluène a été utilisé comme solvant au lieu du THF. ^f Rendement isolé de 69%.

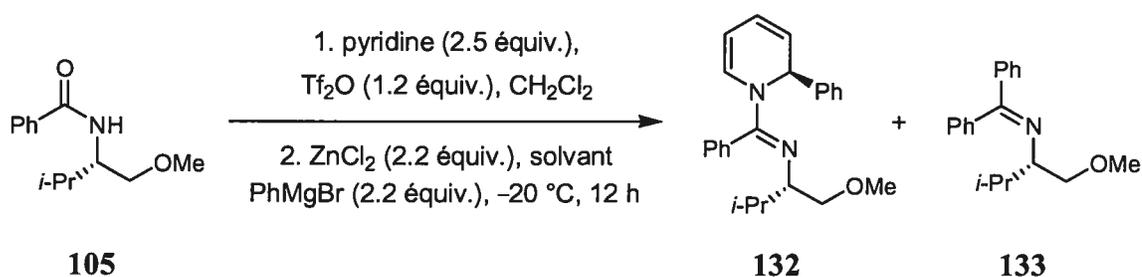
Contrairement aux résultats obtenus avec les organomagnésiens, les organozinciques générés par transmétallation ont permis d'additionner les chaînes *n*-butyle et *n*-propyle avec d'excellentes régiosélectivités pour la position 2 (entrées 1 à 5). Il est à noter que le remplacement du THF par un solvant non polaire comme le toluène ne semble pas affecter d'une façon significative les résultats (entrées 3 vs 4). Les diastéréosélectivités observées pour ces réactions n'ont malheureusement pas été aussi élevées que celles obtenues avec les zinciques « neat », alors que des rapports allant de 75 : 25 à 86 : 14 ont été obtenus. Malgré des résultats supérieurs à ceux obtenus avec le réactif de Grignard correspondant, les stéréosélectivités obtenues pour l'addition du groupement allyle sont demeurées modestes tant pour l'halogénoallylzincique que pour le diallylzincique (entrées 6 et 7).

D'une façon générale, bien que les différences n'aient pas été marquées, les dialkylzinciques ont montré des régiosélectivités inférieures et des diastéréosélectivités légèrement supérieures aux halogénoalkylzinciques (entrées 1 vs 2, 4 vs 5 et 6 vs 7). Comparativement à l'utilisation d'organomagnésiens seuls, les zinciques obtenus par transmétallation ont démontré des régiosélectivités nettement supérieures et des diastéréosélectivités inférieures pour l'addition de chaînes alkyles. Il est possible que ces plus faibles diastéréosélectivités soient attribuables à la présence des sels métalliques (de magnésium ou de lithium) générés lors de la transmétallation. Ces derniers, par leur caractère acide de Lewis, pourraient aisément influencer l'agencement requis des espèces à l'état de transition pour l'obtention de hautes diastéréosélectivités. Ceci expliquerait les différences observées entre l'utilisation d'un organozincique « neat » et d'un organozincique formé par transmétallation.

Les résultats obtenus pour l'addition d'un groupement aromatique comme le phényle sont présentés au Tableau 16. Tout comme l'utilisation de l'organomagnésien correspondant, le phénylzincique formé par transmétallation dans le THF n'a pas mené à la formation de la 1,4-dihydropyridine. Cependant, en plus de la 1,2-dihydropyridine 132

attendue qui a été formée avec un rapport diastéréoisomérique de 83 : 17, le produit de déplacement du noyau pyridine **133** a été obtenu en quantité non négligeable (entrée 1). L'utilisation du toluène comme solvant pour la transmétallation a permis de diminuer la quantité produite de cette imine et d'augmenter la diastéréosélectivité de la 1,2-dihydropyridine **132** générée (entrée 2). Un effet de solvant très important a également été observé avec le dichlorométhane, alors que le produit de déplacement du noyau pyridine a été majoritairement obtenu (entrée 3).

Tableau 16. Influence du solvant lors de l'addition diastéréosélective du groupement phényle par transmétallation avec un organomagnésien et un sel de zinc



Entr\u00e9e	Solvant	Conv. (%) ^b	Ratio 132 : 133 ^b	<i>dr</i> 132 ^b
1	THF	> 98	75 : 25	83 : 17
2	tolu\u00e8ne	> 98	84 : 16	92 : 8
3	CH ₂ Cl ₂	> 98	20 : 80	84 : 16

^a PhMgBr : 3.0M dans Et₂O. ^b D\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹H.

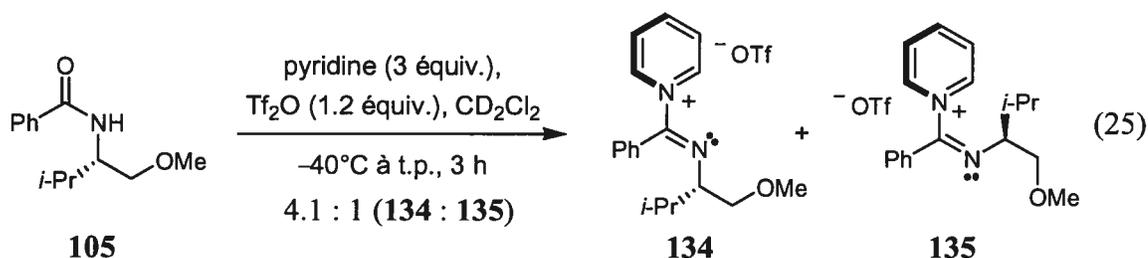
Les grandes diff\u00e9rences observ\u00e9es selon le solvant utilis\u00e9 pourraient \u00eatre expliqu\u00e9es par l'encombrement st\u00e9rique relativement \u00e9lev\u00e9 du site d'attaque du sel de pyridinium qui m\u00e8ne \u00e0 la formation du produit **133**. Des solvants comme le THF (oxyg\u00e8ne donneur) et le tolu\u00e8ne (empilement π) qui peuvent complexer certaines des esp\u00e8ces en solution auront tendance \u00e0 augmenter l'encombrement st\u00e9rique aux diff\u00e9rents sites r\u00e9actionnels par rapport \u00e0 un solvant non complexant comme le dichlorom\u00e9thane. Il est donc plausible de croire que ces solvants aient minimis\u00e9 l'attaque \u00e0 la position \u00e9lectrophile la plus

encombrée du sel de pyridinium, à savoir celle menant à la formation de l'imine **133**. Ce produit n'a pas été observé lorsque le bromure de phénylmagnésium a été utilisé comme unique nucléophile (absence de sels de zinc), possiblement à cause de sa plus grande réactivité ou de son caractère plus dur que le zincique correspondant.

3.5.2 Origine de la diastéréosélectivité et du sens de l'induction observés lors de l'addition d'organométalliques sur le sel de pyridinium dérivé du valinol

Dans cette section, nous tenterons d'expliquer au meilleur de notre connaissance les succès stéréosélectifs et le sens de l'induction observés avec notre méthodologie pour la synthèse de 1,2-dihydropyridines chirales.

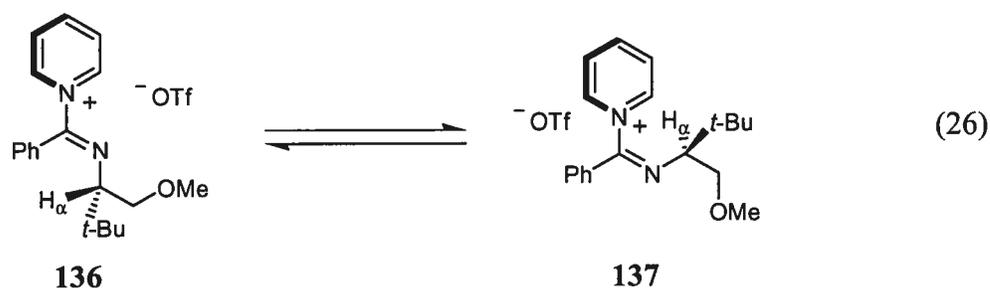
Des études RMN ^1H à l'intérieur de notre groupe de recherche ont démontré que lors de l'activation de l'amide **105**, les isomères **134** et **135** du sel de pyridinium sont formés dans un rapport de 4.1 : 1 (équation 25).¹⁰⁰ La raison exacte pouvant expliquer la différence de proportion entre l'isomère majoritaire **134** et l'isomère minoritaire **135** n'est pas encore connue, mais une interaction entre la paire d'électrons de l'imidate et le pyridinium semble possible. Puisque les groupements phényle et pyridinyle sont de taille similaire, le rapport des isomères est probablement dû à un effet stéréoélectronique. Il serait intéressant de mettre en évidence ce dernier en observant la variation du rapport des isomères formés selon la présence de différents substituants donneurs et attracteurs en *para* du groupement phényle.



Après avoir pris connaissance de l'existence simultanée des isomères **134** et **135**, il était mécanistiquement important de savoir si ces deux isomères étaient en équilibre l'un avec l'autre. La réponse à cette question a été obtenue en effectuant une expérience RMN-2D

100. Grenon, M. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2003, p. 187.

NOESY sur un mélange des isomères **136** et **137** (équation 26).¹⁰¹ S'il y avait interconversion (équilibre) entre les deux isomères, la relaxation du proton excité H_α de **136**, par exemple, pourrait se manifester par l'apparition d'une interaction NOESY de signe identique à la diagonale avec le signal H_α de **137**, et vice-versa. Or, des pics hors-diagonale de signes identiques à cette dernière ont été observés entre les signaux du proton H_α de chacun des isomères. Ceci démontre la présence d'un phénomène d'échange entre les isomères, ce qui confirme l'équilibre entre ces espèces.

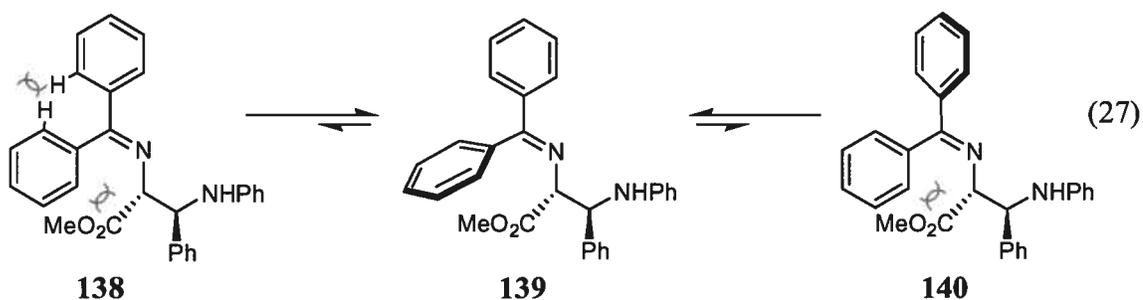


Ainsi, bien qu'il y ait un mélange d'isomères du sel de pyridinium dans le milieu réactionnel lors de l'activation, seul le produit issu de l'addition sur l'isomère le plus réactif est observé à cause de l'équilibre entre les isomères (principe de Curtin-Hammett). L'isomère **134** est présumé plus réactif que l'isomère **135** par sa capacité à pré-complexer et à effectuer une livraison intramoléculaire du nucléophile.

Avant de tenter d'expliquer le sens de l'induction observé lors de l'addition nucléophile, des considérations conformationnelles doivent également être prises en compte afin de déterminer la forme réactive du sel de pyridinium. Les conformères où le groupe phényle est coplanaire au groupe pyridinyle doivent être ignorés à cause d'une interaction stérique trop importante entre les atomes d'hydrogène en *ortho* des deux groupements

101. Grenon, M. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2003, p. 194.

aromatiques. Cette interaction est similaire à celles observées dans la littérature par cristallographie de diffraction aux rayons-X pour des imines dérivées de la benzophénone (**138**, équation 27).¹⁰² Afin d'éviter l'encombrement stérique présent dans le conformère **138**, un des groupements phényles cherche à se placer perpendiculairement au plan formé par l'autre groupement phényle et l'imine, comme pour les conformères **139** et **140**. Il faut aussi noter qu'afin de minimiser l'interaction stérique présente dans **140**, c'est presque toujours le phényle *cis* au groupement sur l'azote de l'imine qui cherchera à être quasi orthogonal au lien C=N. Le conformère **139** est donc favorisé par rapport au conformère **140**. Plusieurs autres imines de la benzophénone dont les structures par cristallographie aux rayons-X ont été obtenues présentent la même conformation que **139**.¹⁰³



Le Schéma 22 présente les conformères les plus plausibles que peut adopter le sel de pyridinium dérivé de l'amide **105**, soit ceux où les deux groupements aromatiques ne sont pas coplanaires. Deux des conformères sont ceux où la pyridine est dans le plan de l'imine et *trans* (**141**) ou *cis* (**142**) à la chaîne alkyle chirale sur l'azote. Les deux autres

102. Tasheva, D.; Angelova, O.; Dryanska, V. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 428-429.

103. (a) Ali, A.; Ahmad, V. U.; Ziemer, B.; Liebscher, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4365-4375.

(b) van der Werf, A. W.; Kellogg, R. M.; van Bolhuis, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 682-683.

(c) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y.; Huffman, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3909-3912.

conformères placent le phényle dans le plan de l'imine et *cis* (**143**) ou *trans* (**144**) à la chaîne alkyle.

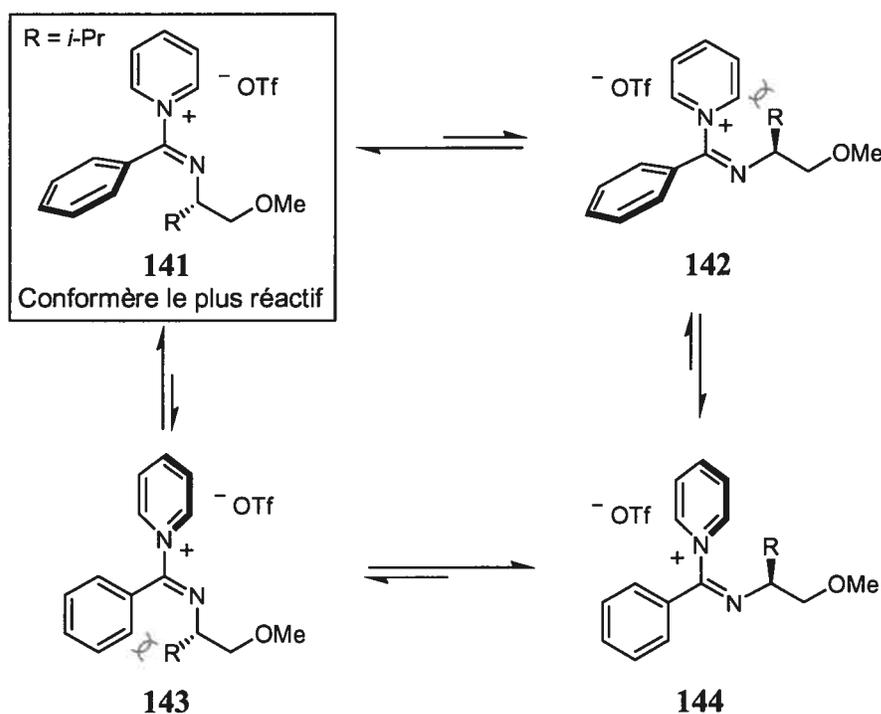
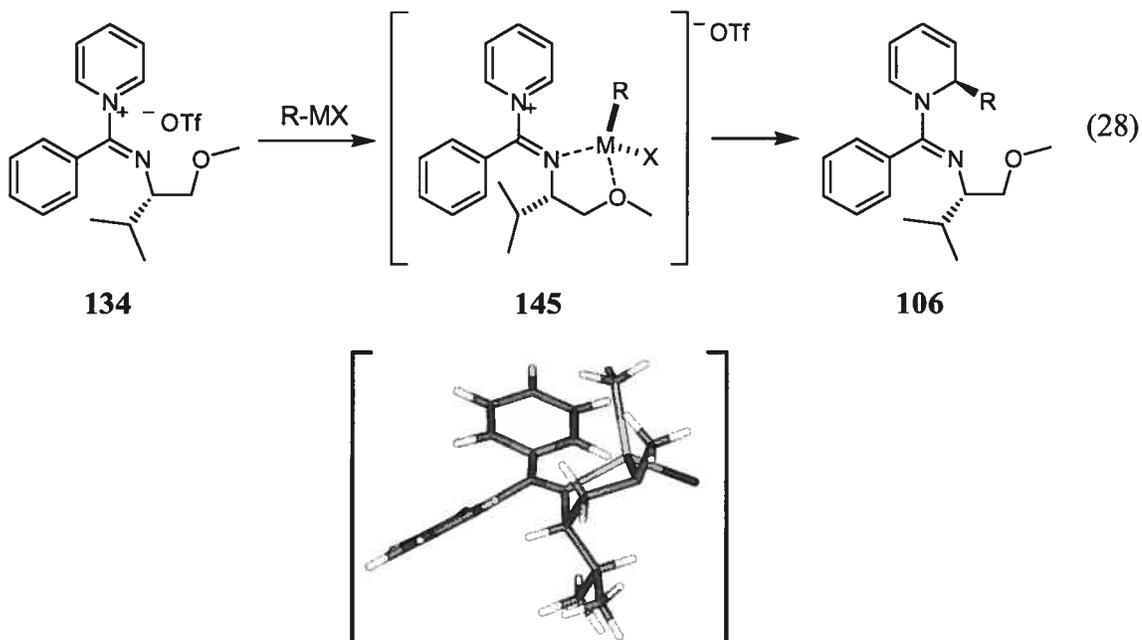


Schéma 22. Conformères possibles du sel de pyridinium chiral dérivé de l'amide **105**

Les conformères **142** et **144** ne sont pas favorisés à l'état de transition car ils ne peuvent effectuer une pré-complexation et une livraison intramoléculaire du nucléophile par la paire d'électrons de l'imidate. Bien que le conformère **143** souffre de la présence d'un encombrement stérique entre son groupement phényle et la chaîne alkyle chirale de l'imine, ce conformère est possiblement le plus stable à l'état fondamental car il est le seul dont la géométrie permet une stabilisation de la charge positive du pyridinium par la paire d'électrons libres de l'imidate. Outre le fait que le conformère **141** puisse effectuer une pré-complexation et une livraison intramoléculaire du nucléophile, il existe également un argument orbitalaire pouvant expliquer sa plus grande réactivité par rapport aux autres conformères. Le fait de placer la pyridine dans le même plan que l'imine a pour conséquence de diminuer l'énergie de la LUMO du sel de pyridinium par

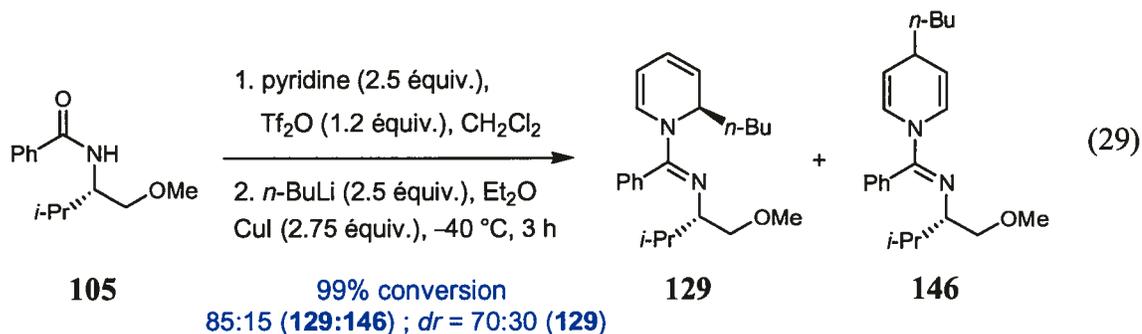
délocalisation de la densité électronique π dans le lien C=N. Le noyau pyridine devient alors plus propice à subir une attaque nucléophile. Conséquemment, le conformère **141** est à notre avis le conformère favorisé dans l'état de transition menant aux 1,2-dihydropyridines chirales après une addition nucléophile diastéréosélective.

En résumé, les régiosélectivités en faveur de l'attaque en position 2 du sel de pyridinium **134** proviendraient d'une double chélation du centre métallique du nucléophile par les doublets libres de l'imine et l'éther méthylique (**145**, équation 28). Le groupement nucléophile R ne pourrait alors être livré qu'à la position 2 adjacente. Cette chélation sur le conformère le plus réactif du sel de pyridinium serait également responsable du sens de l'induction et des diastéréosélectivités observées pour les 1,2-dihydropyridines **106**. Ceux-ci seraient définis par la présence du groupement volumineux isopropyle (vers le bas) qui forcerait, avant la livraison intramoléculaire, le groupement nucléophile R à prendre place du côté opposé (vers le haut) du plan du cycle à cinq chaînons. Cette explication est applicable autant à l'addition d'organozinciques qu'à l'addition d'organomagnésiens.

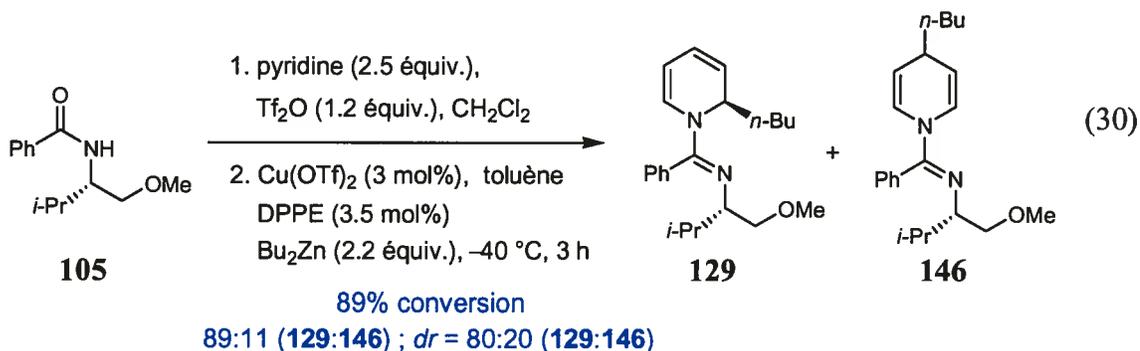


3.5.3 Addition diastéréosélective d'organométalliques (cuivre, aluminium, magnésium) sur des sels de *N*-iminopyridinium chiraux

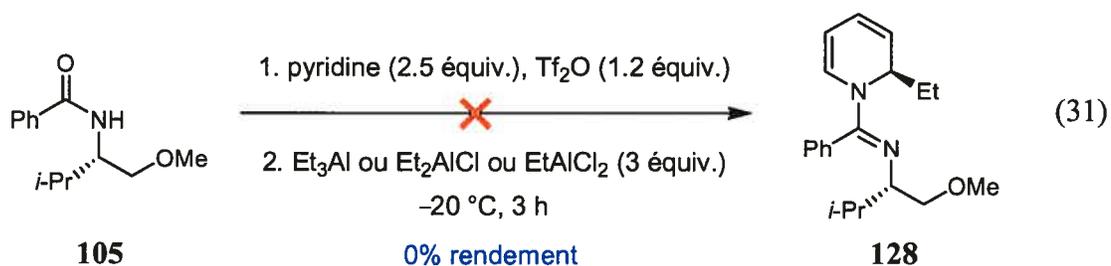
L'addition d'alkylzinciques formés par transmétallation n'ayant pas fourni les diastéréosélectivités désirés, d'autres types de nucléophiles permettant l'addition de groupements alkyles ont été étudiés. L'utilisation de *n*-butylcuivreux (équation 29) généré par la réaction entre un équivalent de *n*-butyllithium et un équivalent d'iodure de cuivre a donné lieu à une régiosélectivité moyenne (85 :15) et une diastéréosélectivité modeste (70 :30).



Afin d'améliorer les résultats obtenus pour l'addition du *n*-butylcuivreux, nous avons voulu augmenter la stabilité de ce dernier par la présence de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (DPPE), une diphosphine qui forme facilement des complexes avec le cuivre (équation 30). Dans le but de minimiser les voies de décomposition et la formation d'agrégats, l'organocuivreux a été généré par un système catalytique impliquant du dibutylzinc afin d'augmenter artificiellement le ratio substrat : nucléophile lors de la réaction. Ceci est bien sûr en considérant que l'organocuivreux réagisse plus rapidement que l'organozinc. Les résultats obtenus n'ont par contre pas été satisfaisants, alors que de faibles augmentations de la régiosélectivité (89 :11) et de la diastéréosélectivité (80 :20) ont été observées pour la formation de la dihydropyridine **129**.



Des composés d'aluminium comportant un groupement alkyle ont ensuite été testés comme nucléophiles pour la réaction d'addition sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **105**. Ni le triéthylaluminium, le chlorodiéthylaluminium ou le dichloroéthylaluminium n'ont mené à la formation de la 1,2-dihydropyridine **128** (équation 31).



Un bref retour sur l'addition d'alkylmagnésiens a également été effectué, alors que l'influence d'une *o*-substitution sur le groupe aryle de la benzamide **105** a été étudiée (Tableau 17). Étonnamment, la présence d'un groupement méthoxy ou phényle en position 2 de l'aryle s'est révélée bénéfique pour les régiosélectivités alors que seule la 1,2-dihydropyridine **147** a été observée (entrées 2, 3 et 4). Les diastéréosélectivités ont par contre chuté considérablement, alors que les groupements méthoxyle et phényle ont mené à des excès diastéroisomères de 38% et 61% *de* respectivement. L'augmentation de la température de la réaction a étrangement amélioré la diastéréosélectivité pour le substrat substitué par un groupement phényle (72% *de*, entrée 4).

Tableau 17. Additions diastéréosélectives d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium chiraux dérivés de benzamides 2-substitués

Entrée ^a	R	T (°C)	Conv. (%) ^b	Ratio 147 : 148 ^b	de 147 (%) ^c	
1	105	H	-78	> 99	75 : 25	> 90 (130)
2	149	OMe	-78	> 99	> 97 : 3	38 (150)
3	151	Ph	-78	> 99	> 97 : 3	61 (152)
4	151	Ph	-40	> 99	> 97 : 3	72 (152)

^a *n*-PrMgBr : 1.82M dans Et₂O. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminé par RMN et par analyse GC avec une phase stationnaire chirale du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine correspondant.

La baisse des diastéréosélectivités observées pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'encombrement stérique occasionnée par les substituants en position 2 du noyau aromatique de la benzamide. Tel que discuté à la section 3.5.2, une isomérisation autour du lien imine se produit suite à la formation du sel de pyridinium. Les isomères **153** et **154** se retrouvent alors à l'équilibre (Schéma 23). Ces isomères, qui placent le noyau pyridine et le lien C=N dans le même plan, sont supposés être les plus réactifs par un abaissement de la LUMO du sel de pyridinium suite à la délocalisation de sa densité électronique π dans le lien C=N. Les isomères où le noyau pyridine est hors-plan du lien C=N ne seront donc pas considérés.

Lorsque le groupement R est un hydrogène, l'isomère **153** est majoritaire à l'équilibre (voir équation 25). Ce dernier permet une livraison intramoléculaire du nucléophile par une complexation avec le doublet d'électrons libres de l'azote de la fonction imine. Le

nucléophile peut alors prendre avantage au maximum de l'auxiliaire chiral pour attaquer le noyau pyridinium de façon diastéréosélective et générer la 1,2-dihydropyridine **155**. Par contre, plus le groupement R est volumineux, plus il est raisonnable de croire que l'équilibre est déplacé vers la formation de l'isomère **154** à cause de l'encombrement stérique généré entre l'aryle et la chaîne alkyle situé sur l'azote de l'imine. Cet isomère (**154**) ne peut chélater le nucléophile de façon à le livrer préférentiellement sur l'un des sites d'attaque du noyau pyridinium. Ainsi, plus cet isomère est présent à l'équilibre, plus il y a de chance qu'il subisse l'attaque nucléophile et plus les diastéréosélectivités ont tendance à baisser via une addition non chélatée du nucléophile.

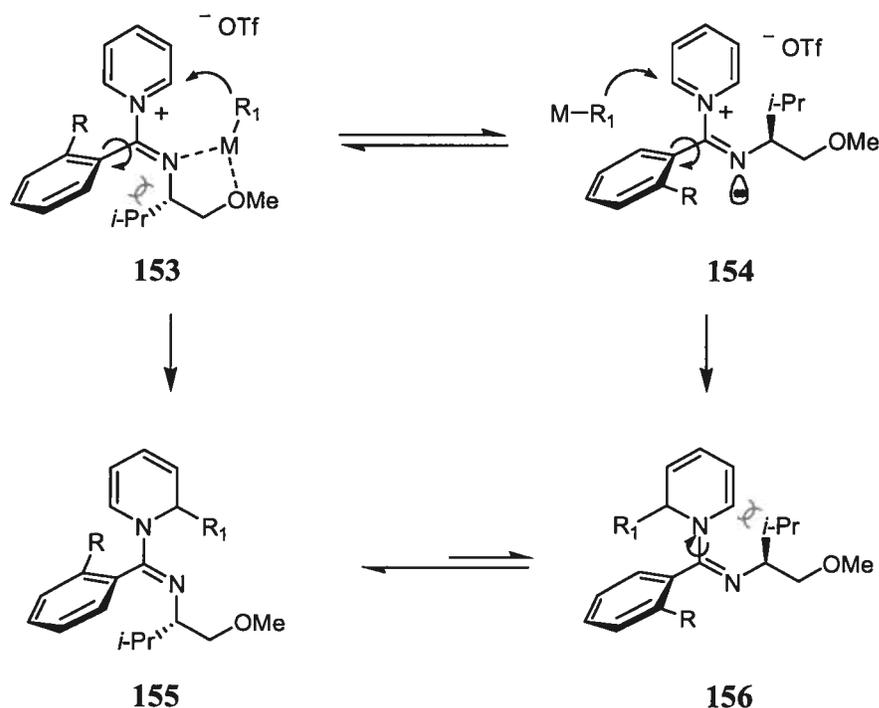


Schéma 23. Équilibres conformationnels possibles pour les additions nucléophiles sur les sels de pyridinium chiraux dérivés de benzamides 2-substitués

Les 1,2-dihydropyridines **155** et **156** sont considérées comme les conformères les plus stables des produits, car la conjugaison de la fonction amidine est conservée (doublet d'électrons libres de l'azote de la dihydropyridine et liaison C=N). Comme la 1,2-

dihydropyridine **156** n'a pas été isolée comme produit de la réaction, peu importe la grosseur du groupement R, il est raisonnable de croire qu'elle isomériserait rapidement vers la 1,2-dihydropyridine **155** par une délocalisation des électrons de la fonction amidine. L'encombrement stérique présent dans le conformère **156** entre le noyau dihydropyridine substitué et la chaîne alkyle se voit ainsi éliminé.

Soulignons finalement que les diastéréosélectivités observées au Tableau 17 ont été déterminées par l'analyse de chromatographie en phase gazeuse des dérivés *N*-trifluoroacétylpipéridines correspondants (Schéma 24). Ces dérivés volatils sont obtenus en trois étapes simples, soit l'hydrogénation des dihydropyridines en *N*-iminopipéridines, le clivage des liens amidine à l'aide de conditions fortement réductrices pour générer les pipéridines libres, et la *N*-trifluoroacétylation de ces dernières à l'aide d'anhydride trifluoroacétique.

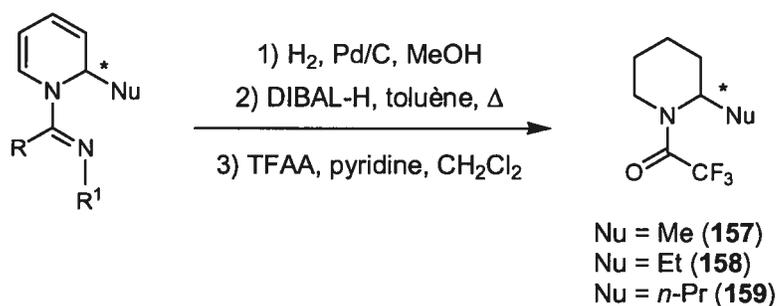


Schéma 24. Formation des dérivés *N*-trifluoroacétylpipéridines pour l'analyse par GC.

Ce protocole sera utilisé à plusieurs reprises au chapitre suivant pour déterminer l'énantiosélectivité des dihydropyridines chirales. La formation des dérivés *N*-trifluoroacétylpipéridines et pipéridines a également permis de déterminer (par comparaison avec des produits connus) et d'extrapoler la stéréochimie absolue des dihydropyridines formées.

3.6 Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons d'abord présenté la méthodologie développée dans notre groupe de recherche pour la formation de sels de *N*-iminopyridinium par l'activation d'amides en présence d'anhydride triflique et de pyridine. Après avoir démontré l'utilité de ces intermédiaires électrophiles comme précurseurs de nombreux groupements fonctionnels, nous avons présenté en détail les travaux de Michel Grenon sur la formation de 1,2-dihydropyridines chirales par l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard.

Dans le but d'améliorer les régiosélectivités observées avec les organomagnésiens pour l'attaque en position 2 de certains nucléophiles problématiques (chaînes alkyles), nous avons cherché à utiliser des nucléophiles organométalliques moins réactifs, à savoir les organozinciques. C'est avec satisfaction que nous avons démontré que les dialkylzinciques, lorsqu'ils sont utilisés « neat » (sans autre sel ou solvant présent) sur le sel de pyridinium chiral **105**, peuvent être additionnés uniquement en position 2 avec d'excellentes diastéréosélectivités pour la formation exclusive de 1,2-dihydropyridines chirales.

Les dialkylzinciques fonctionnalisés étant généralement difficiles à isoler, divers protocoles permettant de les générer en solution ont été utilisés afin de les additionner sur des sels de pyridinium. Lorsque générés par transmétallation entre un sel de zinc et un organomagnésien ou un organolithien, les dialkylzinciques ont eux aussi été additionnés presque exclusivement en position 2. L'utilisation de ces nucléophiles a par contre mené à l'obtention de diastéréosélectivités légèrement inférieures à celles obtenues avec des organomagnésiens ou des organozinciques « neat ». Finalement, nous avons tenté d'expliquer au meilleur de notre connaissance le stéréocontrôle et le sens de l'induction observés lors de ces réactions diastéréosélectives.

Devant les succès obtenus pour l'addition diastéréosélective d'organozinciques sur des sels de pyridinium dérivés d'amides chiraux, nous avons ensuite tenté de développer une version énantiosélective de cette méthodologie. Le prochain chapitre présentera l'étendue de nos efforts en ce sens.

Chapitre 4 : Développement d'un système catalytique énantiosélectif pour l'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium

4.1 Introduction

L'addition énantiosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium est une approche directe et attrayante pour la formation de 1,2-dihydropyridines chirales. À ce jour, aucune méthodologie générale de ce type n'a encore été développée, principalement à cause des difficultés liées à cette stratégie au niveau du régio- et de l'éntiocontrôle. Typiquement, il y a trois sites réactionnels d'électrophilies similaires sur les noyaux pyridinium (positions 2, 4 et 6), ce qui peut donner lieu à des additions non régiosélectives. De plus, afin de contrôler les faces d'attaque et de maximiser l'éntiosélectivité de la réaction, la rotation du lien entre l'azote du noyau pyridinium et son substituant doit être fixée à l'état de transition.

Ces problèmes potentiels pourraient être surmontés par le design judicieux d'un système visant l'addition énantiosélective d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium. En effet, tel que vu au chapitre précédent, les organozinciques ont montré une forte tendance à additionner sélectivement à une position adjacente de l'azote du cycle pyridinium (positions 2 et 6). Quant à la rotation du lien entre l'azote du noyau pyridinium et son substituant, l'utilisation de sels de *N*-iminopyridinium devrait permettre de fixer cette rotation à l'état de transition par la délocalisation de la densité électronique du noyau pyridinium dans la double liaison C=N. Un abaissement de la LUMO du pyridinium est ainsi créé et une augmentation de sa réactivité s'ensuit (section 3.5.2).

Dans un premier temps, nous présenterons les méthodologies déjà existantes qui ont inspiré le début de nos travaux dans ce domaine. Une fois les premiers résultats prometteurs obtenus, nous procéderons à une optimisation systématique des paramètres de la réaction afin de maximiser les régiosélectivités et les énantiosélectivités observées.

4.2 Précédents de la littérature

4.2.1 Réaction énantiosélective de type Reissert sur des sels de pyridinium

Bien que le premier système diastéréosélectif pour l'addition d'organométalliques sur des sels de pyridinium ait été développé il y a plus de quinze ans,⁵⁰ le premier et seul système énantiosélectif d'addition nucléophile sur ce type de substrat n'a été rapporté que tout récemment par le groupe de Shibasaki.¹⁰⁴ Cette méthodologie est inspirée par la réaction de Reissert qui consiste en la formation de dérivés 1-acyl-2-cyano-1,2-dihydroquinolines par la réaction de chlorures d'acides avec de la quinoline et du cyanure de potassium.¹⁰⁵ Après avoir développé une réaction de type Reissert énantiosélective et catalytique pour les quinolines¹⁰⁶ et les isoquinolines,¹⁰⁷ Shibasaki *et al.* ont orienté leurs efforts vers l'utilisation de pyridines.

104. Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808-11809.

105. Reissert, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1603.

106. (a) Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327-6328.

(b) Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801-6808.

107. Funabashi, K.; Ratni, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784-10785.

En utilisant un catalyseur chiral bifonctionnel préparé à partir du chlorure de diéthylaluminium et du ligand **162** (Figure 10), les auteurs ont réussi à additionner le cyanure de triméthylsilyle sur des sels de 3-acylpyridinium formés à partir des dérivés nicotiniques **160** et de chloroformate de fluorénylméthyle (équation 32).¹⁰⁸ Alors que les amides nicotiniques amènent d'excellents résultats (>93% *ee*), les esters nicotiniques donnent lieu à des énantiosélectivités modestes (57% *ee*). Il est à noter qu'une faible réactivité est observée avec la pyridine et la 3-acétylpyridine.

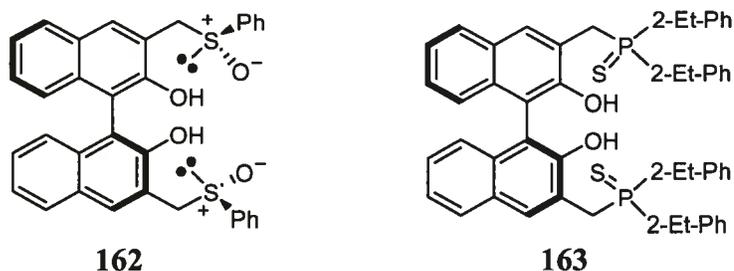
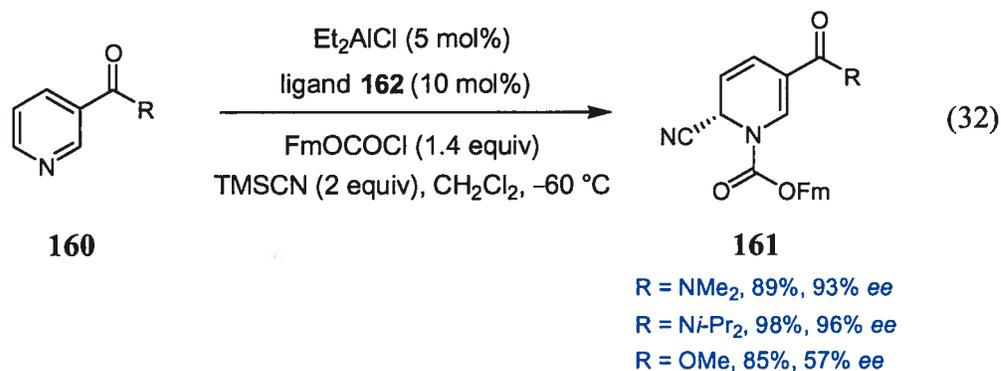
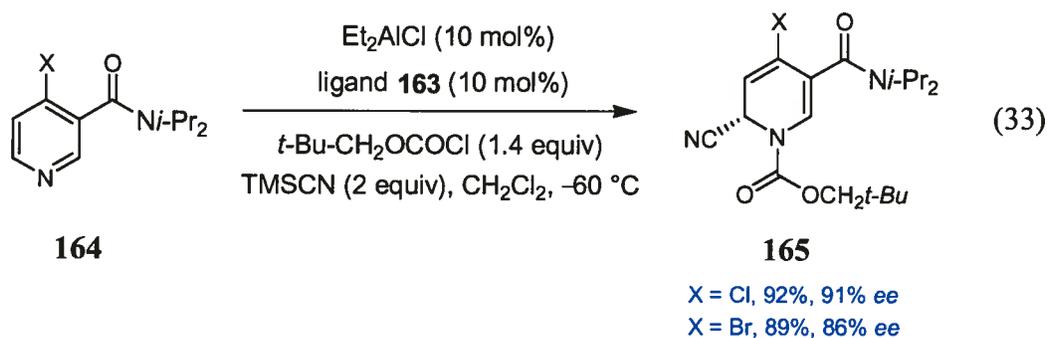


Figure 10. Ligands chiraux utilisés pour l'addition énantiosélective de type Reissert sur des sels de pyridinium

108. Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808-11809.

La réaction a également été optimisée pour les dérivés nicotiniques 4-substitués **164**. En utilisant le ligand **163** et le chloroformate de néopentyle, d'excellents rendements et des énantiosélectivités de 91% et 86% *ee* ont été obtenus pour les dérivés chloré et bromé respectivement (équation 33). Les conditions décrites à l'équation 32 avaient mené à des énantiosélectivités de 61% et 52% *ee* pour ces dérivés.



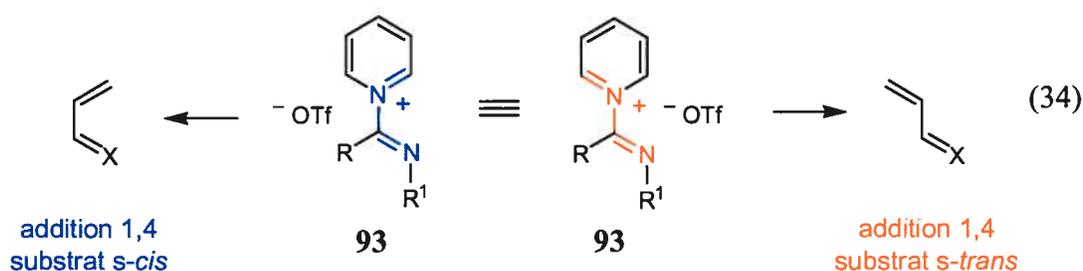
Cette méthodologie a la particularité d'utiliser un complexe bifonctionnel.¹⁰⁹ Cette catalyse se décrit conceptuellement comme l'activation de l'électrophile (*N*-acylpyridinium) et du nucléophile (TMSCN) par, respectivement, une fonctionnalité acide de Lewis (atome d'aluminium) et une fonctionnalité base de Lewis (sulfoxyde ou thioxyde de phosphore) du catalyseur asymétrique. Ce dernier peut ainsi contrôler plus aisément l'accès du nucléophile au substrat.

Cette méthodologie possède par contre d'importantes limitations. La présence de groupements acyle en position 3 du noyau pyridine est essentielle pour rendre le sel de pyridinium suffisamment électrophile et seule l'addition du groupement cyanure a été effectuée avec succès. Le développement d'une méthodologie permettant l'addition d'une variété de nucléophiles sur un sel de pyridinium non substitué serait donc fort souhaitable.

109. (a) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491-1508. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1989-1999.

4.2.2 Addition énantiosélective de Michael à l'aide d'organozinciques

Afin de développer une méthodologie énantiosélective catalytique pour l'addition d'organozinciques sur les sels de *N*-iminopyridinium **93**, nous avons d'abord recherché des similitudes avec des systèmes existants. L'équation 34 permet de constater que l'attaque d'un nucléophile en position 2 du sel de pyridinium **93** peut également être décrite comme une addition conjuguée 1,4 (addition de Michael).



Aux cours des dernières années, des progrès considérables ont été effectués dans le domaine des additions de Michael énantiosélectives catalytiques.¹¹⁰ Parmi les nombreux systèmes développés, deux grandes classes utilisent principalement les organozinciques comme nucléophiles. Celles-ci sont les additions de Michael catalysées par le cuivre et les additions de Michael catalysées par le nickel. Dans les deux cas, les réactions sont décrites comme se réalisant via une transmétallation de l'organozincique avec le catalyseur métallique chiral pour former les organocuvreux et les composés organonickéliques correspondants.

Selon le métal utilisé pour la catalyse, la façon d'interagir avec le substrat est présumée différente.¹¹¹ Des études de spectroscopie infrarouge ont démontré que, lors d'additions de Michael effectuées sur des énones, les catalyseurs de nickel possèdent une affinité

110. Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196.

111. de Vries, A. H. M.; Imbos, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1467-1473.

pour l'oxygène du carbonyle (Figure 11). Ceci a comme conséquence de permettre une addition énantiosélective efficace du nucléophile sur une énone *s-cis* (**166**). Par contre, de très faibles énantiosélectivités ont toujours été observées lorsque l'énone est cyclique, alors que la molécule est forcée d'adopter la conformation *s-trans*. Les ligands chiraux du nickel seraient alors trop loin de la position β du carbonyle pour effectuer un transfert de chiralité efficace lors de l'addition conjuguée (**167**).

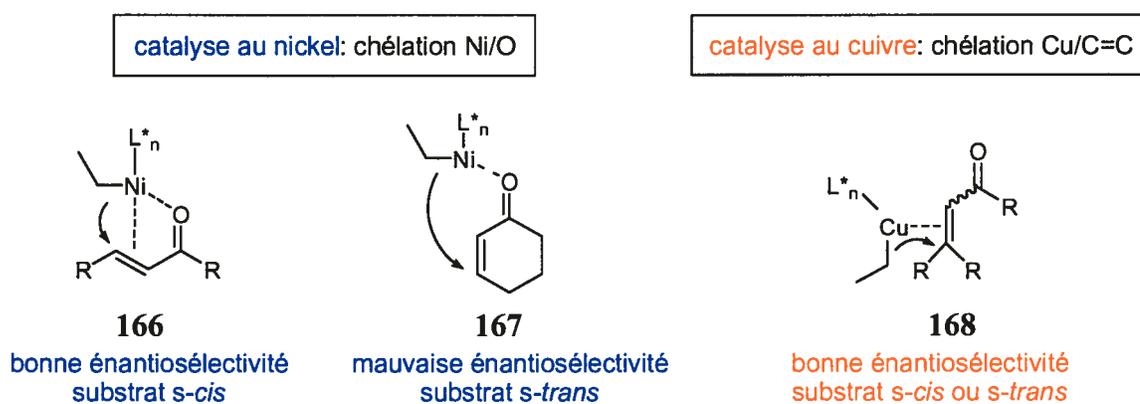


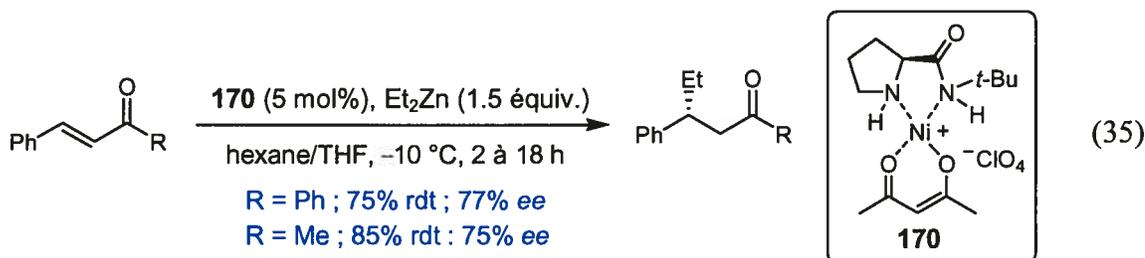
Figure 11. Chélation des catalyseurs de nickel et de cuivre lors d'additions conjuguées

Lors d'additions de Michael catalysées par le cuivre, une coordination entre ce métal et la double liaison carbone-carbone de l'énone serait impliquée (**168**). Ceci expliquerait pourquoi de bonnes énantiosélectivités ont été obtenues avec le cuivre à la fois pour les énonés cycliques et acycliques (*s-cis* et *s-trans*).

Les systèmes énantiosélectifs pour l'addition conjuguée d'organozinciques à l'aide de catalyseurs de cuivre et de nickel étant fort nombreux, ils ne pourront être tous décrits dans le présent document.¹¹⁰ Les exemples les plus pertinents seront présentés en même temps que les travaux qu'ils nous ont inspirés sur les sels de *N*-iminopyridinium.

4.3 Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par le nickel

Afin de catalyser l'addition énantiosélective d'organozinciques sur des énones acycliques, le groupe de Sánchez a développé le complexe de nickel cationique **170**. Ce complexe leur a permis de faire l'addition conjuguée de diéthylzinc sur la chalcone (1,3-diphénylpropénone) et la 1-méthyl-3-phénylpropénone avec des excès énantiomères supérieurs à 75% *ee* (équation 35).¹¹²



Avant de pouvoir déterminer le potentiel de ce complexe pour notre réaction, nous avons d'abord synthétisé ce dernier en quatre étapes à partir de proline naturelle et d'acétylacétonate de nickel(II) (Schéma 25).¹¹³

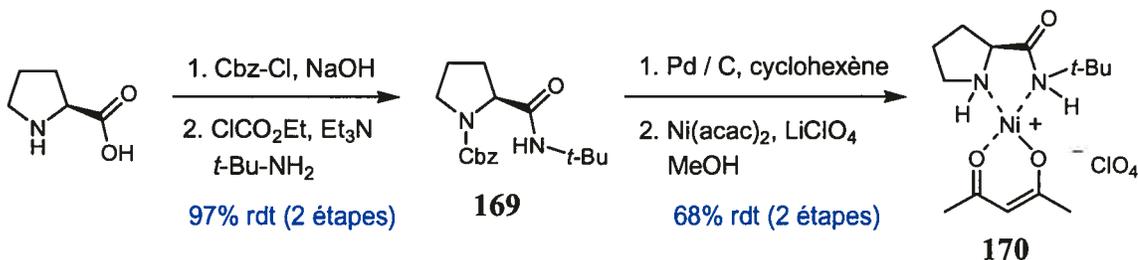


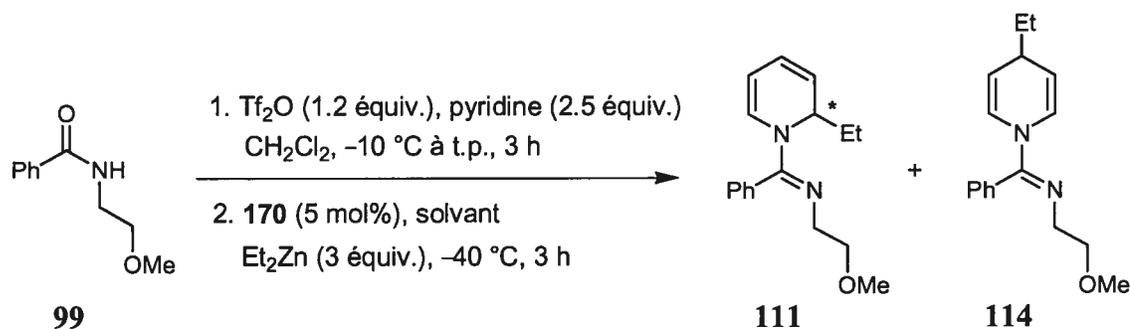
Schéma 25. Synthèse du complexe de nickel cationique dérivé de la proline

112. Corma, A.; Iglesias, M.; Martin, M. V.; Rubio, J.; Sánchez, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 845-848.

113. Corma, A.; Iglesias, M.; del Pino, C.; Sánchez, F. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 431, 233-246.

L'efficacité de ce complexe cationique comme catalyseur chiral pour l'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99** a ensuite été testée (Tableau 18). Bien que de bons rendements et d'excellentes régiosélectivités pour l'addition en position 2 aient été obtenus, la 1,2-dihydropyridine **111** a été isolée sous forme racémique. Le fait de préformer le nucléophile dans un solvant polaire (THF) ou non polaire (hexane) n'a pas eu d'influence sur la réaction. Le complexe cationique de nickel **170** n'ayant pas agi comme un catalyseur chiral efficace pour la réaction, nous nous sommes tournés vers d'autres systèmes de catalyse au nickel.

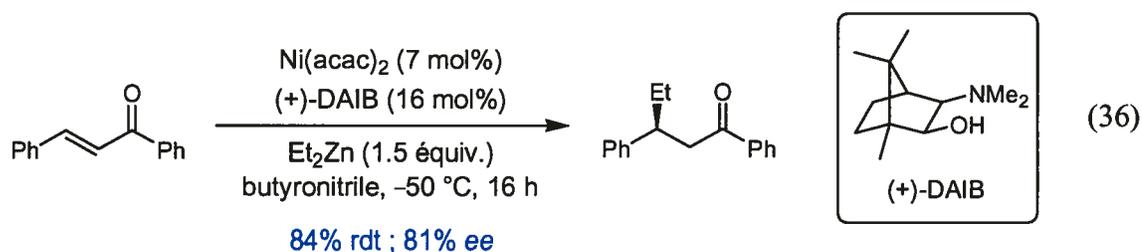
Tableau 18. Addition énantiosélective catalysée au nickel du diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**



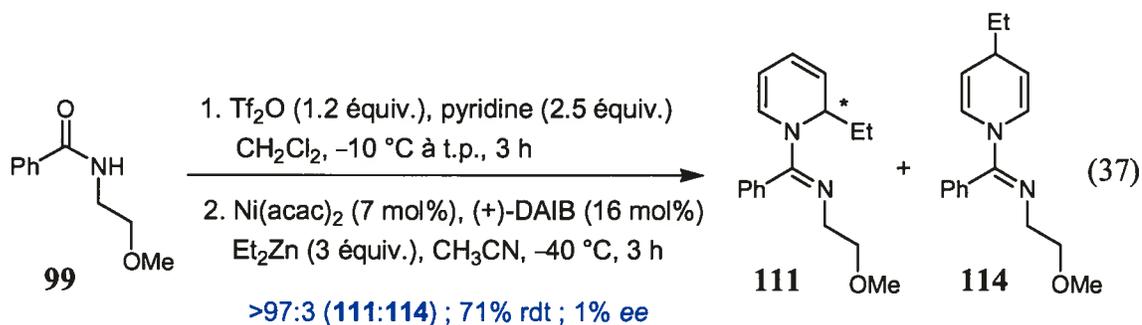
Entrée ^a	Solvant	Ratio (111 : 114) ^b	Rdt 111 (%)	ee 111 (%) ^c
1	hexane:THF (9:1)	> 97 : 3	78	0
2	THF	> 97 : 3	89	1

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale.

Il y a quelques années, Feringa *et al.* ont publié une méthodologie utilisant le nickel qui permet l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur des énones.¹¹⁴ Le catalyseur utilisé est formé par le mélange, dans un rapport de 1 à 2.3, d'acétylacétonate de nickel(II) et de l'aminoalcool (+)-DAIB. La structure de ce dernier est présentée à l'équation 36. Les conditions expérimentales optimisées ont mené à un excès énantiomère de 81% *ee* pour l'addition du diéthylzinc sur la chalcone.



Lorsque ce système de catalyse a été appliqué à l'addition du diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**, la 1,2-dihydropyridine **111** a été obtenue avec un bon rendement, sans trace du produit d'addition en position 4 (équation 37). Malheureusement, aucune énantiosélectivité n'a été observée pour cette réaction.



Devant le peu de succès obtenu avec le nickel, notre attention s'est ensuite portée sur les systèmes d'addition d'organozinciques utilisant une catalyse au cuivre.

114. de Vries, A. H. M.; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479-4491.

4.4 Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par le cuivre

Les premiers exemples d'additions conjuguées catalysées par le cuivre ont été décrits par le groupe de Kharasch en 1941.¹¹⁵ À l'époque, l'organocuisse utilisé en quantité stœchiométrique était habituellement préparé par la transmétallation d'un sel de cuivre avec un organolithien ou un organomagnésien. Cependant, ces organométalliques sont en général trop réactifs avec le substrat pour permettre une approche catalytique avec le cuivre.

Au début des années 90, le développement de nombreux ligands chiraux phosphorés et l'utilisation d'organozinciques¹¹⁶ ont mené à une explosion de la recherche dans le domaine des additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le cuivre.¹¹⁷ Visant à faire un parallèle entre cette réaction et l'addition d'organozinciques sur des sels de pyridinium dérivés d'amides, les prochaines sections présenteront une vaste gamme de ligands ayant fait leurs preuves dans les additions de Michael catalysées par des complexes de cuivre chiraux. Pour chaque catégorie de ligands, principalement des composés phosphorés, nos travaux concernant l'étude de leur potentiel catalytique pour l'addition sur des sels de *N*-iminopyridinium seront présentés.

115. Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.

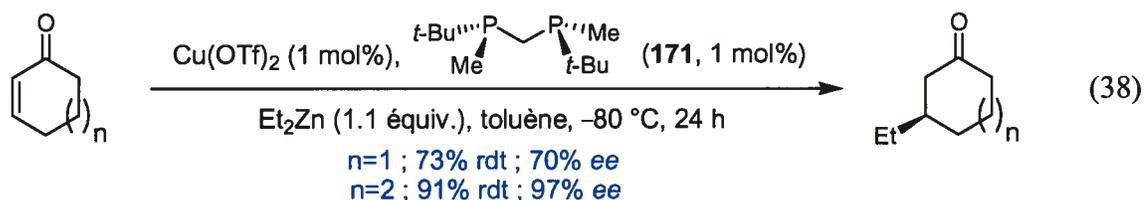
116. Pour le premier exemple d'addition conjuguée énantiosélective catalysée au cuivre impliquant un organozincique : Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.

117. Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.

4.4.1 Utilisation de ligands diphosphines

Les diphosphines chirales ont été utilisées avec succès comme ligands bidentates pour la catalyse de plusieurs réactions énantiosélectives.¹¹⁸ On compte parmi celles-ci les hydrogénations asymétriques¹¹⁹ (doubles liaisons carbone-carbone, carbone-oxygène et carbone-azote), les hydroborations asymétriques¹²⁰ et les réactions asymétriques de Pauson-Khand.¹²¹

Malgré des énantiosélectivités généralement modestes, les diphosphines chirales ont également été abondamment utilisées avec des sels de cuivre pour la catalyse d'additions conjuguées impliquant des organozinciques.¹¹⁷ Pour l'addition du diéthylzinc sur des énonés, l'utilisation de *t*-Bu-Miniphos **171** a mené aux meilleurs résultats (équation 38).¹²² Des énantiosélectivités respectives de 70% et 97% *ee* ont été observées pour l'addition sur la cyclohexénone et la cyclohepténone. Un résultat similaire a été obtenu avec la chalcone, une énone acyclique (71% *ee*).



118. (a) Clark, T. P.; Landis, C. R. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 2123-2137. (c) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363-372. (b) Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 1890-1901.

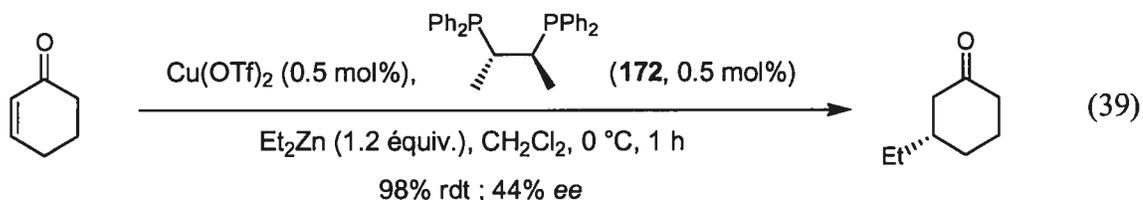
119. (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069. (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Asymmetric Hydrogenation*. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000; pp 1-110. (c) Crépy, K. V. L.; Imamoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79-101.

120. Carroll, A.-M.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609-631.

121. Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 797-808.

122. Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988-2989.

Parmi les nombreuses diphosphines testées par Alexakis *et al.* pour l'addition de diéthylzinc sur la cyclohexénone, la Chiraphos **172** s'est révélée être la plus efficace avec une énantiosélectivité de 44% *ee* (équation 39).¹²³



Afin de développer une version énantiosélective, catalysée au cuivre, de la réaction d'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium, une variété de diphosphines ont été testées comme ligands chiraux (Figure 12).

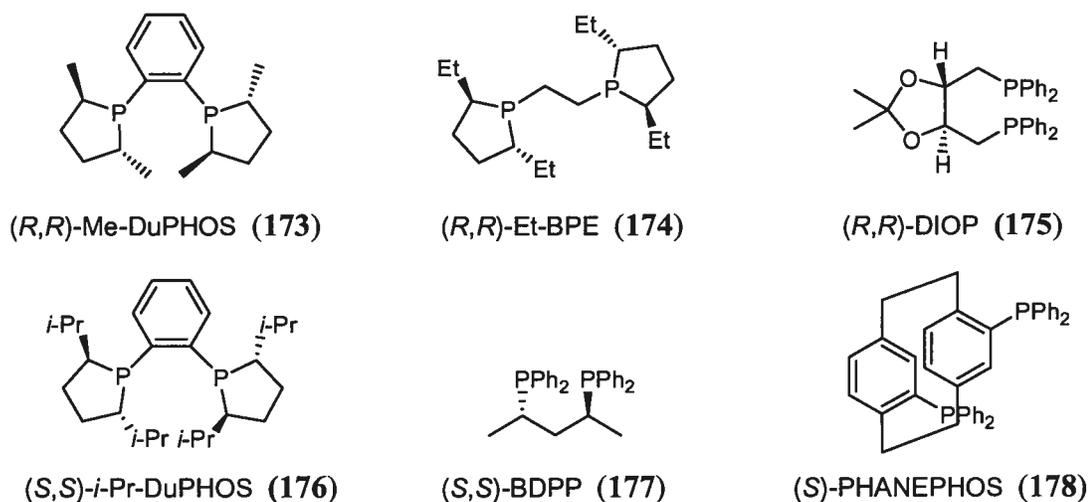


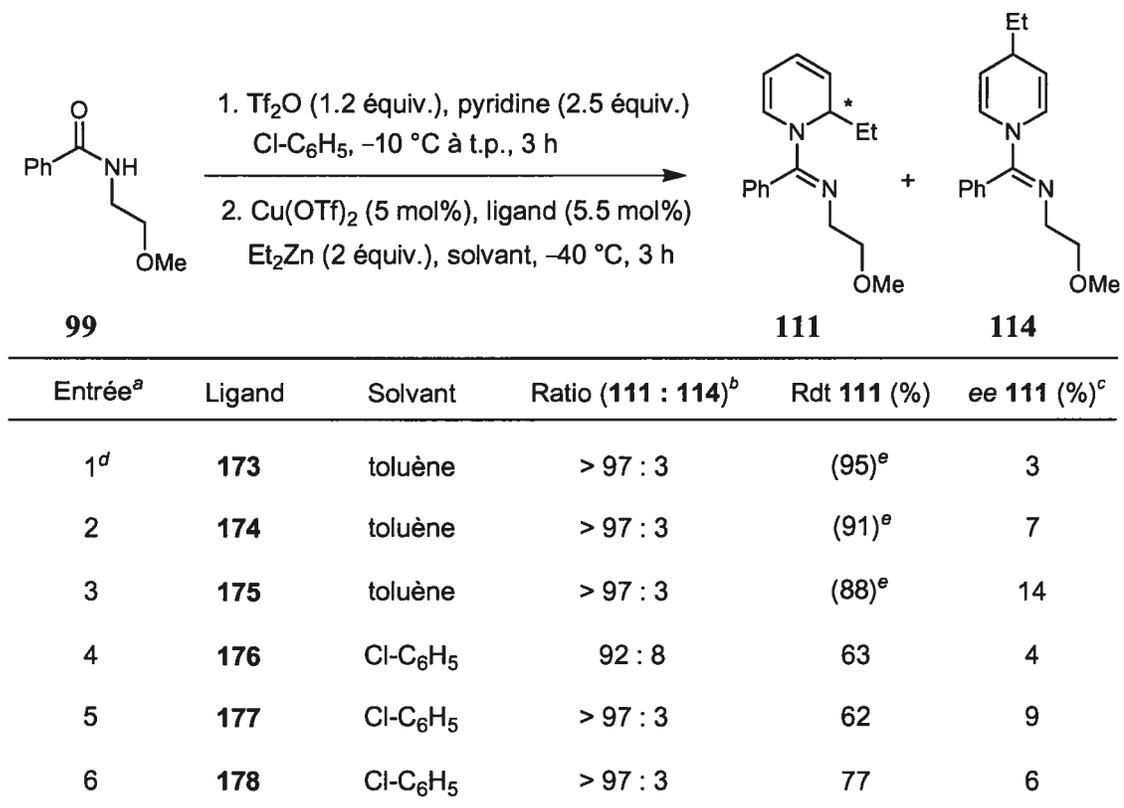
Figure 12. Diphosphines chirales testées comme ligands

L'amide **99** a été utilisé comme substrat test pour cette réaction (Tableau 19). Cet amide est en fait une version achirale du substrat qui a donné les meilleurs résultats pour le

123. Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 3987-3990.

système diastéréosélectif, soit l'amide **105**. Des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées pour les additions conjuguées décrites plus haut ont été appliquées. Le dichlorométhane n'a pas été utilisé afin d'éliminer la possibilité d'addition nucléophile des ligands phosphines sur ce solvant. Le toluène et le chlorobenzène ont donc été préférés pour jouer ce rôle. Les réactions ont d'abord été effectuées à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, une température intermédiaire visant un équilibre entre la réactivité et la sélectivité. Le catalyseur a été formé par un mélange, dans un ratio de 1 à 1.1, de triflate de cuivre et de l'une des diphosphines présentées à la Figure 12.

Tableau 19. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands diphosphines



^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d Lorsque le sel de pyridinium a été formé dans le CH_2Cl_2 ou le toluène, des ee de respectivement 2% et 3% ont été obtenus. ^e Le résultat est une conversion.

Les résultats obtenus avec les six diphosphines commerciales étudiées montrent que bien que les rendements et les régiosélectivités pour l'attaque en position 2 soient excellents dans tous les cas, les excès énantiomères observés sont décevants. La meilleure énantiosélectivité est de 14% *ee* et a été obtenue avec la (*R,R*)-DIOP **175** (entrée 3). Le choix du solvant de réaction n'a pas affecté les énantiosélectivités observées (entrée 1). Les diphosphines chirales ne semblant pas efficaces pour la catalyse de cette réaction, d'autres types de ligands chiraux capables de catalyser les additions conjuguées ont dû être envisagés.

4.4.2 Utilisation de ligands bidentates *N,N* et *P,N*

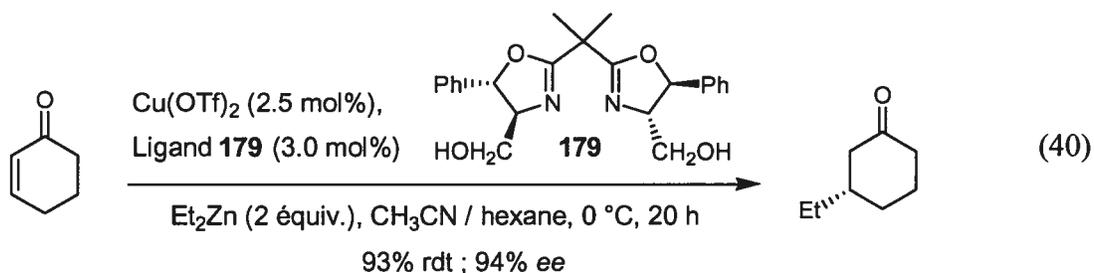
Les ligands bidentates *N,N* possèdent deux atomes d'azote donneurs capables de chélater un centre métallique. En catalyse asymétrique, les bisoxazolines chirales constituent l'une des classes les plus importantes de ce type de ligands. Elles ont été abondamment utilisées pour la catalyse au cuivre de plusieurs réactions, telles que les cycloadditions de Diels-Alder, les réactions d'aldolisations et les additions de Mukaiyama-Michael.¹²⁴ Des complexes de cuivre et de bisoxazolines chirales ont également été employés pour catalyser l'addition conjuguée de réactifs organométalliques sur des dérivés de cyclohexénone. L'addition conjuguée de triméthylaluminium a mené généralement à de faibles énantiosélectivités (jusqu'à 33% *ee*) avec des bisoxazolines chirales.¹²⁵ Quant au diéthylzinc, son addition a pu être accomplie sur la cyclohexénone avec une énantiosélectivité de 94% *ee* en utilisant la bisoxazoline **179** (équation 40).¹²⁶ Il est à

124. Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

125. Takemoto, Y.; Kuraoka, S.; Hamaue, N.; Aoe, K.; Hiramatsu, H.; Iwata, C. **1996**, *52*, 14177-14188.

126. Schinnerl, M.; Seitz, M.; Kaiser, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262.

noter que l'utilisation d'un autre substrat que la cyclohexénone fait chuter dramatiquement les sélectivités.



Les ligands bidentates hétéroatomiques sont des composés qui peuvent chélater un centre métallique à l'aide de deux atomes électrodonneurs différents. Lorsque ces ligands sont chiraux, ils présentent l'avantage de pouvoir induire de l'asymétrie à l'intérieur d'une réaction non seulement à travers des facteurs stériques en rigidifiant l'état de transition, mais également à travers des facteurs électroniques par leurs atomes donneurs non identiques. La classe la plus répandue de ces ligands hétérodentates comporte un atome d'azote et un atome de phosphore comme éléments chélatants. Ces ligands P,N ont été abondamment utilisés en catalyse asymétrique pour un grand nombre de réactions chimiques.¹²⁷ Plus d'une vingtaine de ces ligands ont d'ailleurs été utilisés pour la catalyse de réactions d'addition conjuguée.^{117,128}

La Figure 13 présente les ligands bidentates P,N et N,N que nous avons testés dans le cadre de la réaction d'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 20.

127. Guiry, P. J.; Saunders, C. P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497-537.

128. (a) Hu, Y.; Liang, X.; Wang, J.; Zheng, Z.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4542-4545. (b) Hu, X.; Chen, H.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3518-3521.

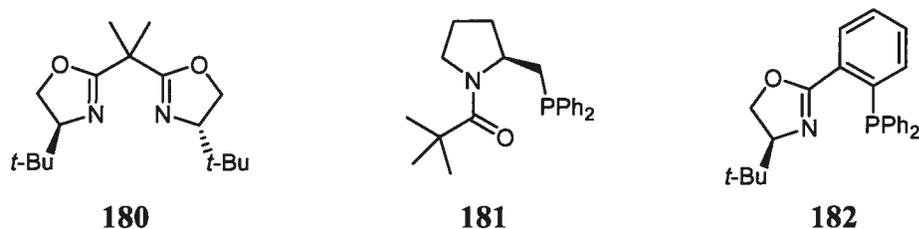
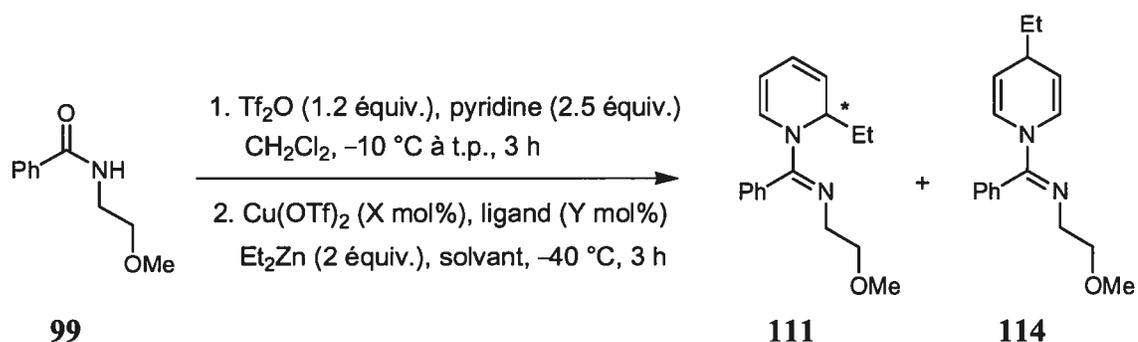


Figure 13. Ligands bidentates chiraux P,N et N,N testés

Tableau 20. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands bidentates N,N et P,N



Entrée ^a	Ligand	X (mol%)	Y (mol%)	Solvant	Ratio (111 : 114) ^b	Rdt 111 (%)	ee 111 (%) ^c
1	180	10	11	THF	> 97 : 3	68	0
2	180	10	11	CH ₂ Cl ₂	81 : 19	62	0
3	181	3	4	toluène	> 97 : 3	65	18
4	182	5	5.5	Cl-C ₆ H ₅	28 : 72	15	0

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale.

L'utilisation de la bisoxazoline **180** n'a mené à aucune énantiosélectivité et ce, avec ou sans la présence d'un solvant polaire comme le THF (entrées 1 et 2). Le ligand **181**, un dérivé de la proline qui comporte une fonction amide et une fonction phosphine, a permis d'obtenir exclusivement la 1,2 dihydropyridine **111** avec un bon rendement et une énantiosélectivité modeste de 18% *ee*. En plus de n'avoir conduit à aucune énantiosélectivité, la diphenylphosphinoaryloxazoline **182** a mené à la formation

majoritaire de la 1,4-dihydropyridine **114**. Ce bref survol des ligands bidentates P,N et N,N nous a permis de constater que ces ligands n'étaient pas des candidats satisfaisants pour conduire à l'addition énantiosélective d'organozinciques sur nos sels de *N*-iminopyridinium.

4.4.3 Utilisation de ligands phosphoramidites

Les phosphoramidites sont des composés de phosphore trivalent dont la structure générale est $(RO)_2PNR_2$. Bien que ces composés soient connus depuis quelques décennies,¹²⁹ ils ont été longtemps délaissés à cause de leur instabilité face à l'hydrolyse.¹³⁰ Cette instabilité peut par contre être diminuée en utilisant des amines ou des alcools volumineux sur le phosphore ou en liant ces groupements l'un à l'autre (diol ou aminoalcool). Depuis une dizaine d'années, les phosphoramidites chirales ont été abondamment utilisées comme ligands en catalyse asymétrique par leur facilité de synthèse, leur caractère modulable et leur efficacité à induire de l'asymétrie lors de certaines réactions chimiques.¹³¹ Cette classe de ligands s'est particulièrement distinguée pour les réactions d'hydrogénation catalysées au rhodium,¹³² d'étherification allylique catalysées à l'indium¹³³ et d'addition conjuguée catalysées au cuivre.^{107,134}

129. (a) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942. (b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445.

130. Nurminen, E.; Lönnberg, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 1-17.

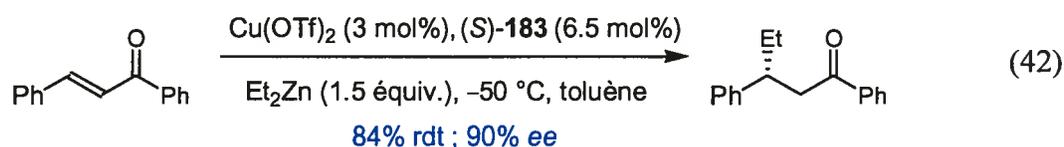
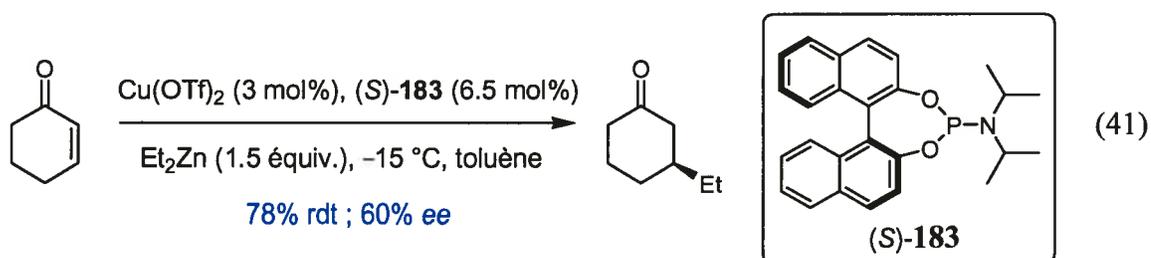
131. Ansell, J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259-268.

132. (a) Jerphagnon, T.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101-2111. (b) Liu, Y.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10488-10489.

133. López, F.; Ohmura, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426-3427.

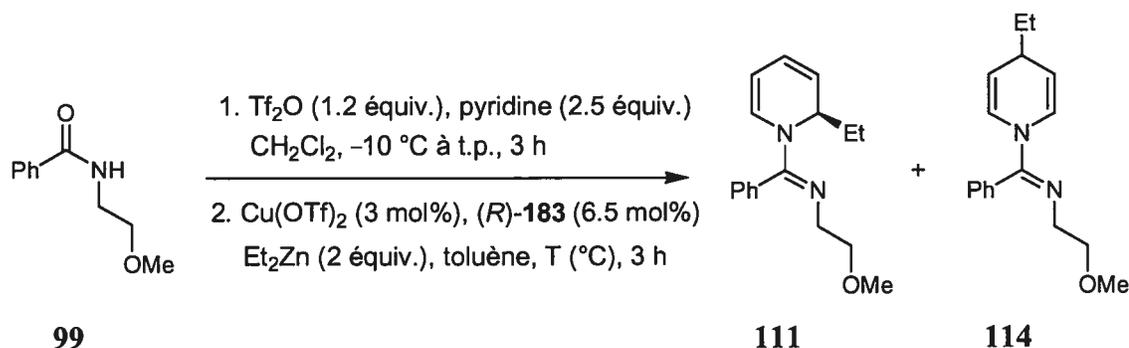
134. Feringa, B. L. *Acc. Chem. Rev.* **2000**, *33*, 346-353.

Les équations 41 et 42 présentent l'une des premières phosphoramidites chirales à avoir été utilisée avec succès dans un complexe de cuivre pour l'addition de diéthylzinc sur des énonés.¹³⁵ Ce ligand **183**, développé par le groupe de Feringa, est formé à partir de trichlorure de phosphore, de diisopropylamine et de (*S*)-2,2'-binaphtol. Des énantiosélectivités respectives de 60% et 90% *ee* ont été obtenues pour l'addition de diéthylzinc sur la cyclohexénone et la chalcone (énone acyclique).



Nous avons utilis\u00e9 la phosphoramidite (*R*)-**183** avec du triflate de cuivre pour catalyser l'addition de di\u00e9thylzinc sur le sel de pyridinium d\u00e9riv\u00e9 de l'amide **99**. Des conditions similaires \u00e0 celles d\u00e9crites par Feringa ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es, \u00e0 savoir 6,5 mol% de ligand et 3 mol% du sel de cuivre dans le tolu\u00e8ne. Puisque les conditions de Feringa faisaient appel \u00e0 diff\u00e9rentes temp\u00e9ratures selon le substrat (\u00e9quations 41 et 42), ce param\u00e8tre a \u00e9t\u00e9 optimis\u00e9 et les r\u00e9sultats sont pr\u00e9sent\u00e9s au Tableau 21.

135. de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374-2376.

Tableau 21. Variation de la température de l'addition énantiosélective avec le ligand **183**

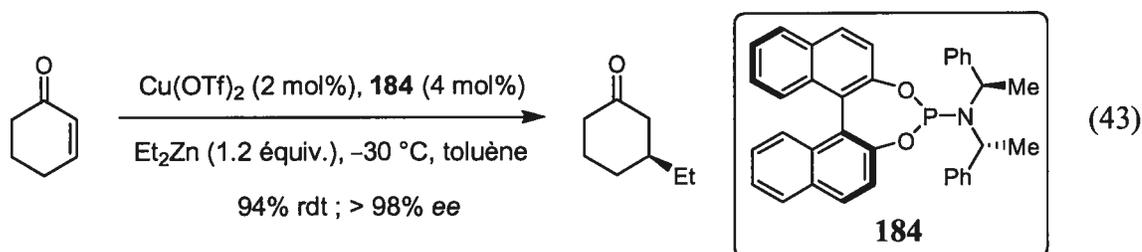
Entrée ^a	T ($^\circ\text{C}$)	Ratio (111 : 114) ^b	Rdt 111 (%)	ee 111 (%) ^c
1	0	> 97 : 3	74	40
2	-20	> 97 : 3	72	44
3	-30	> 97 : 3	60	46
4	-40	> 97 : 3	60	48
5	-78	35 : 65	22	---
6 ^d	-30	> 97 : 3	63	17

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d Le sel de pyridinium dans le dichlorométhane a été ajouté à la solution de cuivre et de ligand dans le toluène. Une solution de Et_2Zn dans CH_2Cl_2 a ensuite été ajoutée lentement (90 minutes).

Dans tous les cas, la formation du sel de pyridinium a été effectuée selon le protocole développé précédemment. Lorsque la température de la réaction lors de l'addition du nucléophile se situait entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ et $-40\text{ }^\circ\text{C}$, seul le produit d'addition en position 2 a été obtenu (entrées 1 à 4). Les énantiosélectivités observées pour cette 1,2-dihydropyridine **111** se sont alors échelonnées de 40% *ee* à 48% *ee*, les meilleurs résultats étant obtenus avec les températures les plus basses. Lorsque la réaction a été soumise à une température encore plus basse ($-78\text{ }^\circ\text{C}$, entrée 5), la régiochimie de la réaction a changé drastiquement alors que la 1,4-dihydropyridine **114** est devenue le produit

majoritairement formé. Dans le but d'augmenter artificiellement la quantité du catalyseur chiral actif par rapport au nucléophile achiral compétitif (Et_2Zn) présent en solution, une addition lente du diéthylzinc a été effectuée (entrée 6). Ceci n'a pas permis d'augmenter l'énantiosélectivité observée alors que cette dernière a chuté à 17% *ee*, probablement à cause d'une destruction du catalyseur actif avec le temps. En résumé, une température réactionnelle de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ semble être un bon point de départ pour l'optimisation des autres paramètres de la réaction.

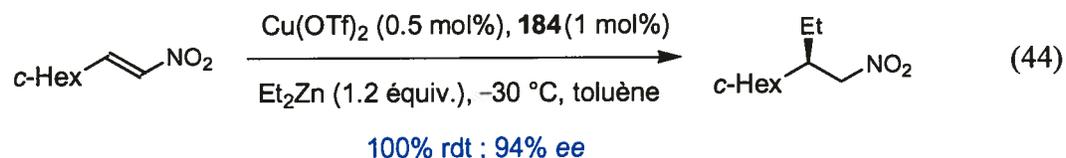
Suite à la découverte de l'efficacité de la phosphoramidite **183** pour des réactions d'addition conjuguée énantiosélective, le groupe de Feringa a synthétisé un nombre impressionnant de dérivés afin d'améliorer les résultats obtenus.¹³⁶ Une percée importante a été réalisée lorsqu'en plus de la chiralité placée sur les parties oxygénées de la phosphoramidite, de la chiralité a été instaurée sur la partie amine de la molécule. Parmi cette nouvelle génération de phosphoramidites, le dérivé **184** s'est démarqué avec des résultats exceptionnels pour la catalyse asymétrique d'additions conjuguées.¹³⁷ Une énantiosélectivité de plus de 98% *ee* a été observée pour l'addition conjuguée de diéthylzinc sur la cyclohexénone (équation 43).



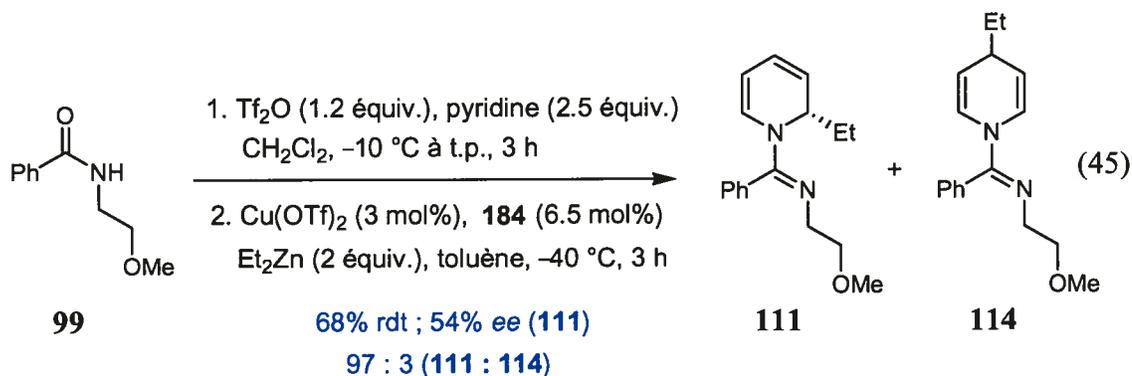
136. Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.

137. Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620-2623.

Le groupe d'Alexakis a également utilisé ce ligand pour additionner le diéthylzinc sur des nitroalcènes de manière énantiosélective avec des résultats parfois excellents (équation 44).¹³⁸



Lorsque nous avons testé ce ligand pour la réaction d'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**, la 1,2-dihydropyridine **111** a été formée avec un bon rendement et une énantiosélectivité de 54% *ee* (équation 45). Devant ce résultat prometteur, l'optimisation des conditions de cette réaction a été entreprise et sera présentée dans les prochaines sections.

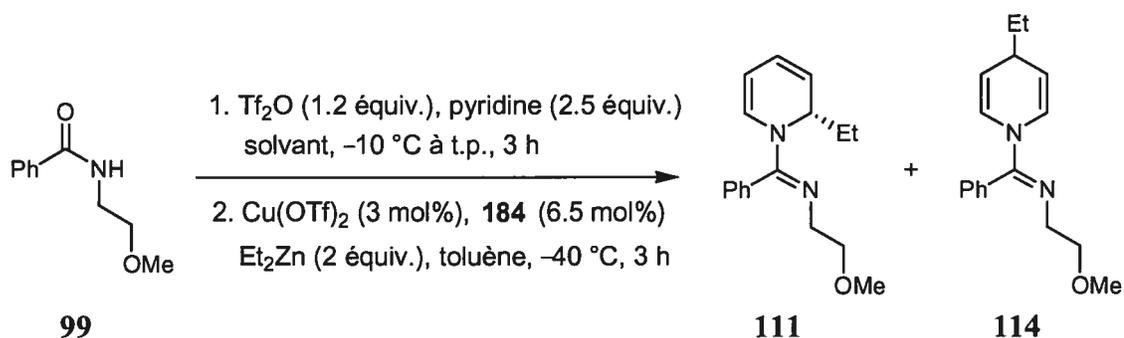


138. Alexakis, A.; Benhaim, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579-2581. Des résultats respectifs de 71% *ee* et 20% *ee* ont été obtenus avec le dibutylzinc et le diméthylzinc.

4.4.4 Optimisation des solvants de la réaction

Des travaux précédents au sein de notre groupe de recherche ont démontré que des solvants peu polaires comme le dichlorométhane étaient à privilégier pour l'activation d'amides à l'aide d'anhydride triflique.¹³⁹ Le dichlorométhane, le toluène et le chlorobenzène ont donc été testés comme solvant pour la formation du sel de pyridinium correspondant à l'activation de l'amide **99** en présence de Tf₂O et de pyridine (Tableau 22).

Tableau 22. Optimisation du solvant d'activation pour la réaction énantiosélective



Entrée ^a	Solvant	Conv. (%) ^b	Ratio (111 : 114) ^b	ee 111 (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	92	> 97 : 3	54 ^c
2	toluène	89	> 97 : 3	38 ^d
3	chlorobenzène	93	> 97 : 3	41 ^d

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d Déterminés par analyse GC avec une phase stationnaire chirale du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine correspondant.

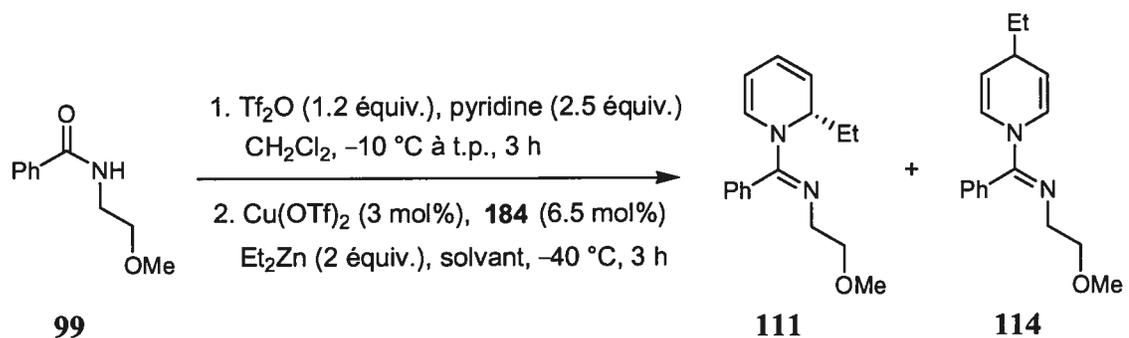
Dans tous les cas, le mélange du sel de cuivre, du ligand et de l'organozincique a été fait dans le toluène. Bien que les régiosélectivités pour le produit d'addition en position 2

139. Charette, A. B.; Chua, P. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909.

aient été excellentes dans tous les solvants utilisés, l'énantiosélectivité obtenue à l'équation 45 avec le dichlorométhane est demeurée la meilleure (54% *ee*, entrée 1).

En conservant le dichlorométhane comme solvant de choix pour la formation du sel de pyridinium, nous avons fait varier le solvant utilisé pour la formation du catalyseur et du nucléophile actif (Tableau 23). Dans tous les cas, la 1,2-dihydropyridine **111** a été le seul produit de réaction observé et isolé dans de bons rendements de 68 à 71%. Un résultat presque équivalent mais légèrement inférieur à celui de l'équation 45 a été obtenu avec le dichlorométhane (50% *ee*, entrée 2). Finalement, l'utilisation d'un solvant polaire comme le tétrahydrofurane a été néfaste pour l'énantiosélectivité de la réaction (38% *ee*, entrée 3).

Tableau 23. Optimisation du solvant du catalyseur pour la réaction énantiosélective



Entrée ^a	Solvant	Conv. (%) ^b	Ratio (111 : 114) ^b	Rdt 111 (%)	<i>ee</i> 111 (%) ^c
1	toluène	92	> 97 : 3	68	54
2	CH ₂ Cl ₂	96	> 97 : 3	68	50
3	THF	98	> 97 : 3	71	38

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale.

En résumé, pour ce qui est des solvants de la réaction, il semble que le dichlorométhane soit à privilégier pour la formation du sel de pyridinium et que le toluène soit le solvant de choix pour la formation du catalyseur et du nucléophile actif.

4.4.5 Optimisation de la stœchiométrie cuivre : ligand

En catalyse asymétrique, une variation de la stœchiométrie entre le ligand chiral et son centre métallique peut avoir une énorme influence sur les résultats de la réaction, habituellement par la formation de catalyseurs actifs différents. Le Tableau 24 présente les résultats obtenus pour l'addition de diéthylzinc sur le sel de *N*-iminopyridinium dérivé de l'amide **99** lorsque le ratio et les quantités de cuivre et de ligand sont altérés.

Tableau 24. Optimisation de la stœchiométrie cuivre : ligand

Entrée ^a	X (mol%)	Y (mol%)	Conv. (%) ^b	Ratio (111 : 114) ^b	Rdt 111 (%)	ee 111 (%) ^c
1	3	6.5	92	> 97 : 3	68	54
2	6	6.5	87	> 97 : 3	61	49
3	6	13	91	> 97 : 3	68	53
4	0	6.5	97	> 97 : 3	71	3

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale.

Tel que vu à l'équation 45, l'utilisation des conditions standards de Feringa, à savoir 3 mol% du triflate de cuivre et 6.5 mol% de la phosphoramidite **183**, a permis d'obtenir la 1,2-dihydropyridine **111** avec une énantiosélectivité de 54% *ee* (entrée 1). Lorsque la quantité de cuivre est doublée (ratio près de 1 : 1), l'énantiosélectivité baisse légèrement à 49% *ee* (entrée 2). Le fait de soustraire complètement le cuivre de la réaction n'a pas

empêché l'addition du groupement éthyle, mais celle-ci s'est probablement faite via un organozincique achiral et a présenté une énantiosélectivité pratiquement nulle (entrée 4).

Une des questions importantes à se poser lorsque l'on travaille avec un système catalytique énantiosélectif d'addition nucléophile est de savoir si le catalyseur chiral est essentiel à l'exécution de la transformation chimique. Advenant que l'addition du nucléophile puisse s'effectuer sans la présence du catalyseur, il faut s'assurer que l'addition catalysée par le complexe chiral est largement plus rapide que l'addition achirale non catalysée, faute de quoi les énantiosélectivités de la réaction en seraient affectées. Les résultats présentés dans le Tableau 9 ont démontré que les organozinciques étaient suffisamment nucléophiles pour additionner sur les sels de pyridinium dérivés d'amides. Il a donc été important de déterminer si l'addition catalysée par le complexe cuivre : phosphoramidite était suffisamment rapide pour que l'énantiosélectivité de la réaction ne soit pas affectée par la réaction compétitive d'addition non catalysée.

Ceci a pu être fait en doublant la quantité du catalyseur actif lors de la réaction. Une augmentation simultanée de la quantité du ligand (13 mol%) et du triflate de cuivre (6 mol%) par rapport aux conditions standards n'a pas amélioré les résultats obtenus (entrée 3 vs entrée 1). Ce résultat est important parce qu'il laisse croire que l'énantiosélectivité de la réaction est limitée, non pas par une addition achirale compétitive, mais bien par l'efficacité même du catalyseur actif. En effet, l'augmentation de la quantité du catalyseur chiral actif par rapport aux autres composantes de la réaction devrait favoriser le chemin réactionnel où ce catalyseur est impliqué et défavoriser les autres, comme les additions achirales non catalysées du nucléophile. Si la présence d'une addition achirale compétitive avait nui à l'énantiosélectivité, une hausse de cette dernière aurait dû être observée suite à l'augmentation de la quantité du catalyseur. Comme l'énantiosélectivité de la réaction est demeurée identique malgré l'augmentation de la quantité du catalyseur, il ne semble pas y avoir présence d'additions achirales compétitives.

4.4.6 *Variation de la source de cuivre*

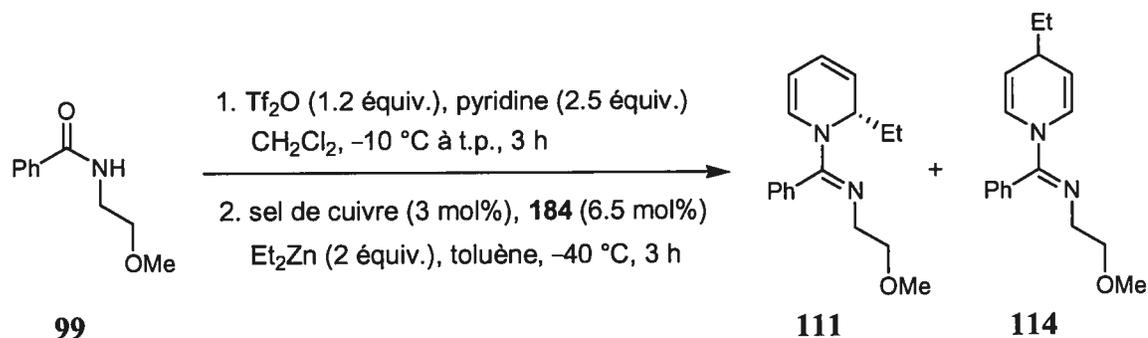
Le choix du sel de cuivre à utiliser pour la formation de catalyseurs destinés à l'addition conjuguée d'organozinciques a fait l'objet de nombreuses études, puisqu'il est essentiel à l'activité catalytique et aux énantiosélectivités élevées de ces réactions.¹¹⁷ Généralement, il a été observé que les halogénures de cuivre ne constituent pas le meilleur choix. Il a également été démontré que les sels de cuivre(I) et les sels de cuivre(II) présentent habituellement la même efficacité. Comme les sels de cuivre(I) sont plus sensibles à l'oxydation que les sels de cuivre(II), ces derniers sont souvent préférés. Il est à noter que le sel de cuivre(II) est réduit *in situ* par l'organozincique pour former le sel de cuivre(I) qui est la véritable espèce active. Finalement, des expériences semblent indiquer que des sels de cuivres présentant un fort caractère acide de Lewis (hexafluoroantimonate de cuivre) et une grande lipophilicité (carboxylates de cuivre)¹⁴⁰ démontrent une activité catalytique et une sélectivité supérieures aux sels de cuivre usuels (triflate de cuivre).

Devant l'impact du choix du sel de cuivre sur les résultats de la réaction qu'il catalyse, nous avons testé une variété de sels de cuivre pour notre réaction (Tableau 25). Les rendements ont été bons et les régiosélectivités excellentes dans tous les cas, alors que le produit d'addition en position 2 a été le seul observé. Les halogénures de cuivre ont mené à des résultats inférieurs à celui obtenu avec le triflate de cuivre (54% *ee*), alors que le chlorure, le bromure et l'iodure ont donné des énantiosélectivités respectives de 44%, 47% et 27% *ee* (entrées 2 à 4). L'hexafluorophosphate de cuivre, un sel possédant un fort caractère acide de Lewis, a mené à une énantiosélectivité de 45% *ee* (entrée 5). Les triflates de cuivre(I) ont généré des énantiosélectivités légèrement inférieures à celle obtenue avec le triflate de cuivre(II), avec 49% *ee* pour le complexe de benzène (entrée

140. Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Hunam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263.

6) et 51% *ee* pour le complexe de toluène (entrée 7). Finalement, le thiophèncarboxylate de cuivre, un sel plus lipophile que les précédents, a mené à une énantiosélectivité de 41% *ee* (entrée 8).

Tableau 25. Optimisation de la source de cuivre pour le catalyseur



Entrée ^a	Sel de cuivre	Conv. (%) ^b	Ratio (111 : 114) ^b	Rdt 111 (%)	<i>ee</i> 111 (%) ^c
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	92	> 97 : 3	68	54
2	CuCl_2	92	> 97 : 3	66	44
3	CuBr	91	> 97 : 3	73	47
4	CuI	72	> 97 : 3	41	27
5	$\text{CuPF}_6 \cdot (\text{MeCN})_4$	90	> 97 : 3	65	45
6	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$	88	> 97 : 3	78	49
7	$\text{CuOTf} \cdot \text{C}_7\text{H}_8$	93	> 97 : 3	79	51
8	CuTc (185)	93	> 97 : 3	93 ^d	41

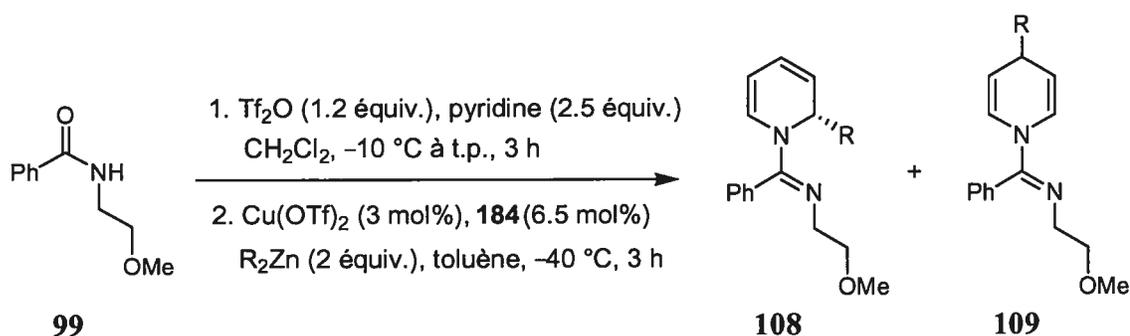
^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d Le résultat est une conversion.

En résumé, le triflate de cuivre(II) est la source de cuivre testée qui a donné la meilleure énantiosélectivité pour notre réaction.

4.4.7 Variation de l'organozincique

La généralité d'une réaction est un facteur très important pour expliquer sa popularité et sa fréquence d'utilisation. Il est donc intéressant de déterminer si des groupements différents de l'éthyle peuvent être additionnés avec les mêmes résultats sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **99**. Le Tableau 26 présente les énantiosélectivités obtenues suite à l'addition de différents dialkylzinciques purs. Le diéthylzinc, le dibutylzinc et le diméthylzinc ont tous fourni la 1,2-dihydropyridine correspondante **108** avec des énantiosélectivités similaires de respectivement 54%, 59% et 57% *ee* (entrées 1 à 3). Il est intéressant de noter que, sous les conditions expérimentales utilisées, un dialkylzincique aussi peu réactif que le diméthylzinc a pu être additionné exclusivement en position 2 avec une conversion de 53%. Le catalyseur de cuivre a donc contribué à l'addition partielle du diméthylzinc, une espèce qui n'est pas suffisamment réactive pour additionner seule à cette température (voir Tableau 9, Chapitre 3).

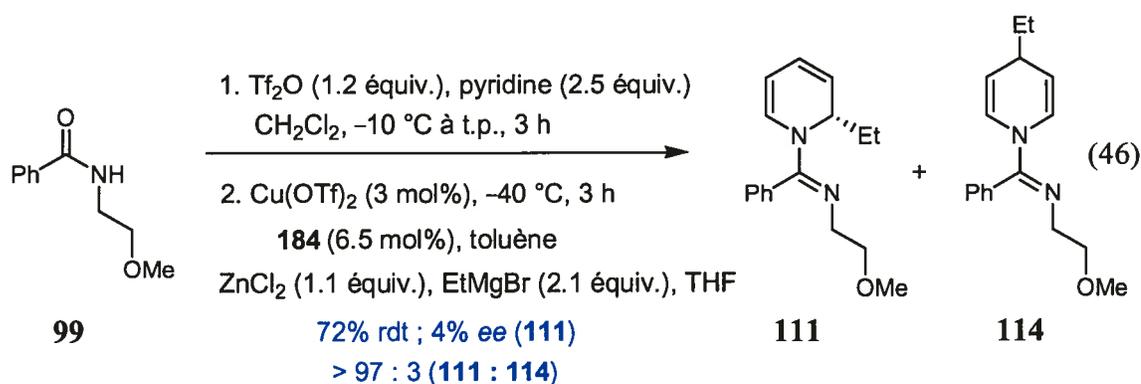
Tableau 26. Addition énantiosélective de différents dialkylzinciques



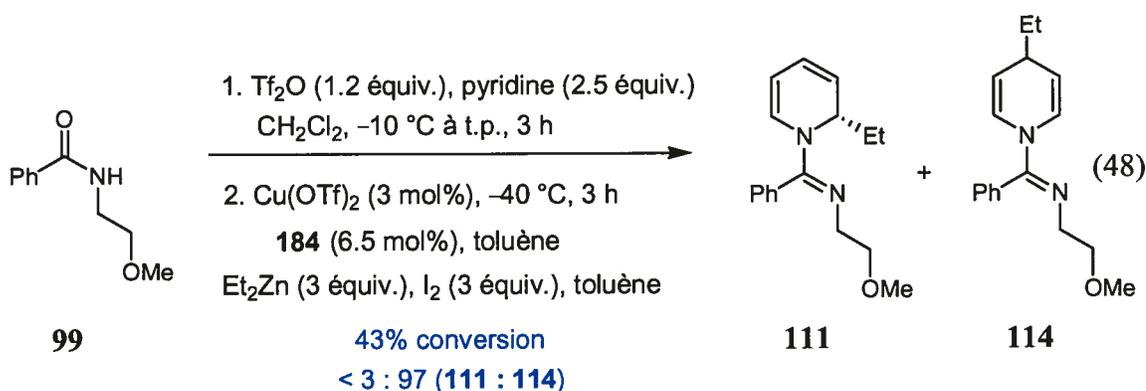
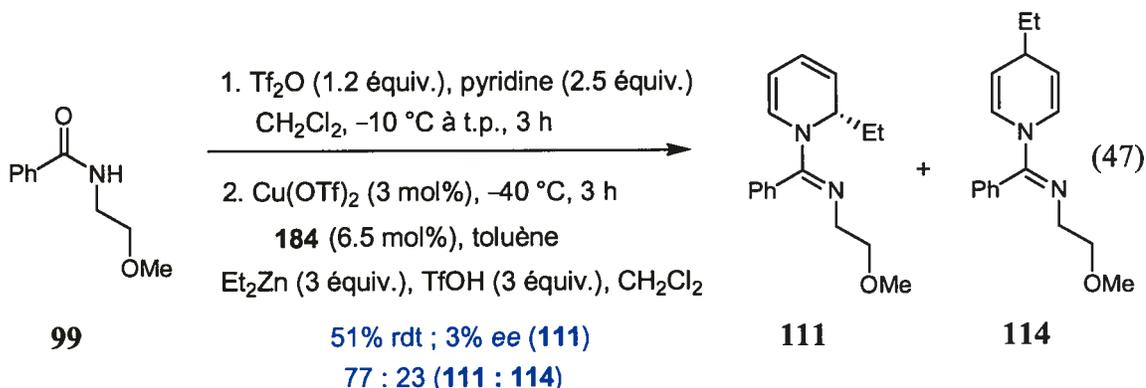
Entrée ^a	R_2Zn	Ratio (108 : 109) ^b	Rdt 108 (%)	<i>ee</i> 108 (%) ^c
1	Et_2Zn	> 97 : 3	68 (111)	54
2	Bu_2Zn^d	> 97 : 3	66 (112)	59
3	Me_2Zn	> 97 : 3	53 ^e (110)	57

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d 2.5 équiv. de Bu_2Zn ont été utilisés. ^e Le résultat est une conversion.

Puisque très peu d'organozinciques sont disponibles commercialement et qu'ils sont généralement difficiles à synthétiser et à isoler sans la présence de solvants ou de sels résiduels (voir Chapitre 3), l'addition de diéthylzinc formé par transmétallation entre le chlorure de zinc et deux équivalents de bromure d'éthylmagnésium a été testée (équation 46). Malgré une excellent régiosélectivité et un bon rendement pour la formation de la 1,2-dihydropyridine **111**, une chute drastique de l'énantiosélectivité a été observée (4% *ee*). Celle-ci peut avoir été occasionnée par la présence des sels de magnésium. Ces derniers peuvent autant modifier l'aggrégation et la conformation du catalyseur chiral que faire l'objet d'une chélation par les groupements basiques du substrat et ainsi nuire à l'approche contrôlée du nucléophile.



L'addition de monoalkylzinciques comme le triflate d'éthylzinc et l'iodure d'éthylzinc a également été effectuée (équations 47 et 48). Ces nucléophiles ont été respectivement formés par le mélange équimolaire de diéthylzinc avec de l'acide triflique (pour EtZnOTf) ou de l'iode (pour EtZnI). Malheureusement, les régiosélectivités pour l'attaque en position 2 ont été décevantes dans les deux cas. Un ratio de 77 : 23 a été obtenu en faveur de la formation de la 1,2-dihydropyridine **111** avec le triflate d'éthylzinc (équation 47), tandis que l'iodure d'éthylzinc a mené à la formation exclusive de la 1,4-dihydropyridine **114** (équation 48).



Il faut aussi souligner que la 1,2-dihydropyridine **111** formée à l'aide du triflate d'éthylzinc ne présentait pratiquement pas d'énantiosélectivité (3% *ee*). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que, contrairement au diéthylzinc qui est plus riche en électrons, le triflate d'éthylzinc aurait de la difficulté à transmétaller avec le sel de cuivre pour générer le nucléophile chiral de cuivre. Le triflate d'éthylzinc constituerait alors le nucléophile le plus actif du milieu et son addition non catalysée, donc achirale, sur le substrat serait la voie prédominante vers la formation du produit.

En conclusion, la réaction semble être générale pour l'addition de dialkylzinciques purs, mais elle perd son efficacité lorsque des monoalkylzinciques ou des dialkylzinciques formés par transmétallation sont utilisés comme nucléophiles.

4.4.8 Optimisation de la structure de l'amide de départ

L'une des variables très importantes qu'il restait à modifier pour optimiser la réaction était la structure du substrat. Cette optimisation s'est accomplie en deux temps, soit par la variation du groupement attaché à l'azote de l'amide, puis par la variation du groupement lié au carbonyle de l'amide. Le Tableau 27 présente les différents groupements testés pour la partie amine du substrat.

Tableau 27. Optimisation de la structure de la chaîne sur l'azote de l'amide de départ

1. Tf_2O (1.2 équiv.), pyridine (2.5 équiv.)
 CH_2Cl_2 , $-10\text{ }^\circ\text{C}$ à t.p., 3 h
 2. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3 mol%), **184** (6.5 mol%)
 Et_2Zn (2.5 équiv.), toluène, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h

Entrée ^a	Amide	R	Ratio (187 : 188) ^b	Rdt 187 (%)	ee 187 (%) ^c
1	99		> 97 : 3	68 (111)	54
2	189		> 97 : 3	68 (190)	31 ^d
3	191		> 97 : 3	81 (192)	16
4	193		> 97 : 3	80 (194)	7
5	195		> 97 : 3	71 (196)	4 ^d
6	197		> 97 : 3	60 (198)	25

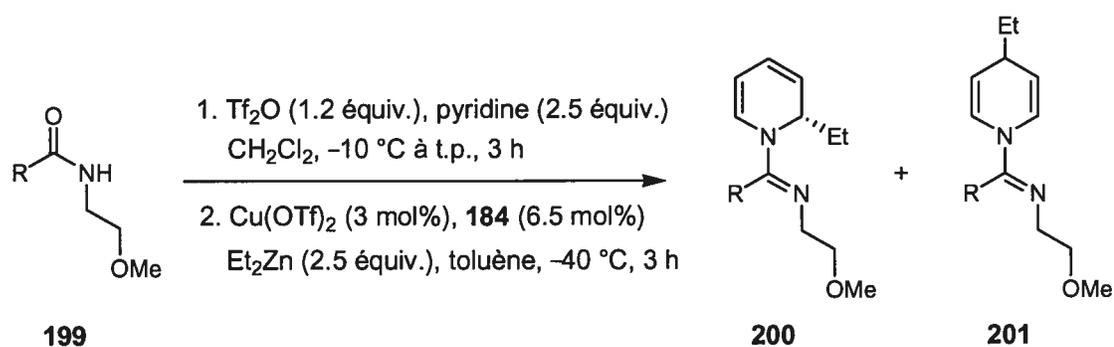
^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale, à moins d'une indication contraire. ^d Déterminés par analyse GC avec une phase stationnaire chirale du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine correspondant.

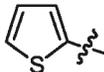
Il est à noter que, pour tous les cas, seul le produit d'addition en position 2 a été observé. Le meilleur résultat obtenu jusqu'à maintenant (équation 45) est reproduit à l'entrée 1 (54% *ee*). Le fait d'espacer d'un carbone la proximité du groupement méthoxy n'a pas été salubre pour la réaction, alors que la 1,2-dihydropyridine **190** a été obtenue avec une énantiosélectivité de 31% *ee* (entrée 2). Dans le but de rigidifier la conformation entre les deux groupements basiques du substrat pour permettre une chélation plus facile du nucléophile, un groupement phényle a été utilisé afin de forcer l'azote et l'oxygène de l'éther méthylique à demeurer dans le même plan (entrée 3). Malheureusement, l'énantiosélectivité observée a chuté à 16% *ee*, possiblement à cause d'un plus faible pouvoir chélatant de ces hétéroatomes par la délocalisation de leurs doublets d'électrons libres dans le cycle aromatique adjacent.

Le groupement chélatant sur la chaîne de l'azote a ensuite été modifié afin de déterminer son influence sur l'issue de la réaction. Lorsqu'un méthylthioéther est utilisé comme groupement chélatant, une chute dramatique de l'énantiosélectivité est observée (7% *ee*, entrée 4). Ceci pourrait s'expliquer par une trop grande affinité de l'atome de soufre pour les complexes de cuivre. En effet, suite à l'addition du groupement éthyle, les groupements basiques du substrat pourraient retenir trop fortement le catalyseur de cuivre. Ce dernier se verrait donc privé de sites de coordination libres pour effectuer, avec l'organozincique, la transmétallation nécessaire à la régénération du nucléophile chiral de cuivre. Une énantiosélectivité pratiquement nulle a aussi été observée avec l'utilisation d'un éther benzylique comme groupement chélatant (4% *ee*, entrée 5). Un encombrement stérique trop important pour la chélation bidentate du nucléophile par le substrat est peut-être responsable de ce résultat. Finalement, le remplacement du groupement basique de la chaîne de l'azote par un groupement aromatique a généré une énantiosélectivité modeste de 25% *ee* (entrée 6).

Ayant déterminé que la fonctionnalité méthoxyéthyle donnait les meilleurs résultats pour la chaîne de l'azote du substrat, nous avons ensuite cherché à modifier la partie attachée au carbonyle de l'amide. Les variations effectuées sont présentées au Tableau 28.

Tableau 28. Optimisation de la structure du groupement sur le carbonyle de l'amide



Entrée ^a	Amide	R	Ratio (200 : 201) ^b	Rdt 200 (%)	ee 200 (%) ^c
1	99	Ph	> 97 : 3	68 (111)	54
2	202	Ph-CH ₂	96 : 4	54 (203)	65
3	116	Ph-CH ₂ -CH ₂	> 97 : 3	55 (117)	65
4	204	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	87 : 13	32 ^d (205)	57 ^e
5	206	1-Naph-CH ₂	- - ^f	55 (207)	62
6	208	<i>p</i> -F-Ph	92 : 8	62 (209)	53 ^e
7	210		95 : 5	52 (211)	62

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale, à moins d'indication contraire. ^d Faible rendement à cause de régioisomères difficilement séparables. ^e Déterminés par analyse GC avec une phase stationnaire chirale du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine correspondant. ^f Réaction pas assez propre pour déterminer la régiosélectivité à l'aide du brut.

Le fait d'éloigner le groupement phényle du carbonyle de l'amide a eu des effets bénéfiques sur l'énantiosélectivité, alors que cette dernière est passée de 54% *ee* (entrée 1) à 65% *ee* lorsqu'un groupement benzyle ou phénéthyle est utilisé (entrées 2 et 3).

L'ajout d'un méthylène supplémentaire a cependant fait baisser l'énantiosélectivité à 57% (entrée 4). Un groupe légèrement plus volumineux que le benzyle n'a pas augmenté les sélectivités, alors que le naphtylméthyle, malgré une réaction un peu sale, a permis d'obtenir la 1,2-dihydropyridine avec 62% *ee* (entrée 5). La présence d'un groupement électroattracteur en *para* du phényle n'a pas eu d'influence sur l'énantiosélectivité, alors que le 4-fluorophényle a mené à 53% *ee* (entrée 6 vs 1). Finalement, un hétérocycle aromatique comme le thiophène a permis d'obtenir une énantiosélectivité de 62% *ee* (entrée 7), soit un résultat légèrement inférieur à ceux obtenus avec les dérivés benzyle et phénéthyle.

Une fois le groupement sur le carbonyle de l'amide optimisé, le groupement éther méthylique a été remplacé par des dérivés totalement carbonés afin de déterminer l'importance du groupement chélatant situé sur la chaîne de l'azote (Tableau 29). Les dérivés *N*-butyles se sont montrés inférieurs aux dérivés méthoxyéthyles, alors que des énantiosélectivités de 57% *ee* et 42% *ee* ont été obtenues pour la formation des 1,2-dihydropyridines **216** et **218** (entrées 2 vs 1 et 4 vs 3). Le dérivé *N*-méthyle, qui est stériquement peu encombré, a également mené à une énantiosélectivité inférieure à celle obtenue avec la chaîne chélatante (56% *ee*, entrée 5).

Il semble donc que la présence d'un groupement donneur sur la chaîne de l'azote soit bénéfique à l'expression de la chiralité du catalyseur, probablement via une chélation bidentate *N,O* du complexe de cuivre chiral porteur du groupement éthyle nucléophile.

Tableau 29. Influence de l'oxygène chélatant de la chaîne située sur l'azote de l'amide

Entrée ^a	Amide	R	R ¹	Ratio (213 : 214) ^b	Rdt 213 (%)	ee 213 (%) ^c
1	116	Ph-CH ₂ -CH ₂		> 97 : 3	55 (117)	65
2	215	Ph-CH ₂ -CH ₂		91 : 9	41 (216)	57
3	202	Ph-CH ₂		96 : 4	54 (203)	65
4	217	Ph-CH ₂		--- ^d	51 (218)	42
5	219	Ph-CH ₂		92 : 8	53 (220)	56

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d Réaction pas suffisamment propre pour déterminer la régiosélectivité à l'aide du brut.

4.4.9 Optimisation du ligand chiral : les phosphoramidites et les phosphites

Dans les précédentes sections, nous avons cherché à optimiser la plupart des paramètres susceptibles d'affecter notre réaction. Ces efforts nous ont permis de passer d'une énantiosélectivité initiale de 48% *ee* jusqu'à une énantiosélectivité de 65% *ee*. Bien qu'encourageants, ces résultats nous ont laissés croire qu'il fallait possiblement revoir la structure du ligand chiral utilisé jusqu'à maintenant, soit la phosphoramidite **184**.

Lorsque la chiralité est introduite à plus d'un endroit sur un ligand, comme c'est le cas pour la phosphoramidite **184**, il est possible qu'il existe une relation pairée / non pairée entre les différents diastéréoisomères de ce ligand. Un ligand diastéréoisomérique pairé se traduit par une synergie des différents centres chiraux quant à l'induction asymétrique que ces derniers apportent à la réaction. À cause d'un travail non synergique de ses différentes parties chirales, un ligand non pairé donne lieu à des sélectivités plus basses qui peuvent aller jusqu'à l'observation de la stéréochimie absolue opposée à celle obtenue avec le ligand pairé. Afin de déterminer si la phosphoramidite (*S,R,R*)-**184** est le ligand pairé pour notre réaction, son diastéréoisomère (*R,R,R*)-**221** a été synthétisé (Figure 14).

Deux autres phosphoramidites chirales ont également été testées, soit le dérivé diphénylamine **222** et le dérivé octahydrobinaphtyle **223** (Figure 14), dont la synthèse est présentée au Schéma 26.¹⁴¹ L'octahydrobinaphtol **224** a récemment été utilisé avec

141. Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930-1946.

succès dans la composition de plusieurs ligands comme substitut du binaphtol, principalement à cause du caractère non planaire de ses bicycles.¹⁴²

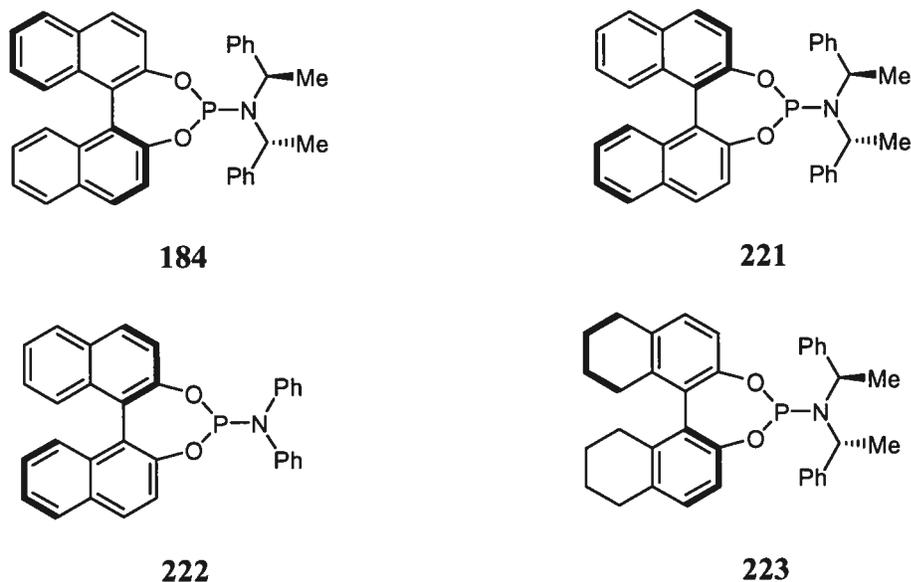


Figure 14. Phosphoramidites chirales testées comme ligands

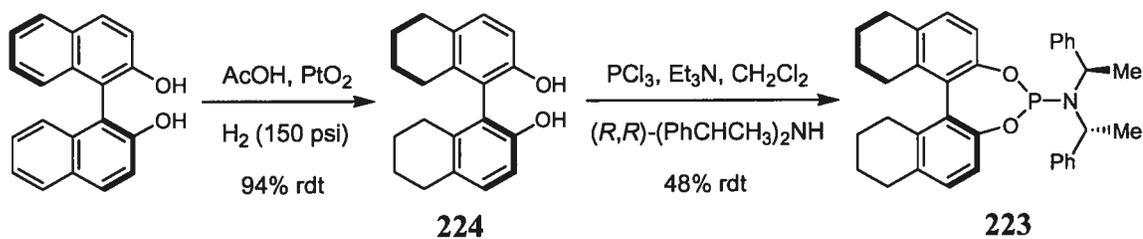
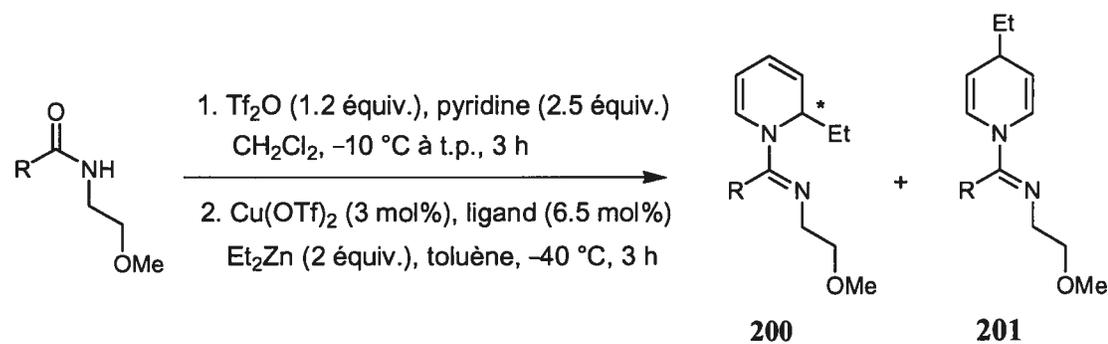


Schéma 26. Synthèse de la phosphoramidite **223** dérivée de l'octahydrobinaphtol

142. (a) Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559-7570. (b) Liang, L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3799-3801. (c) Aeilts, S. L.; Cefalo, D. R.; Bonitatebus, Jr., P. J.; Houser, J. H.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1452-1456.

Les résultats obtenus avec les phosphoramidites de la Figure 14 pour l'addition de diéthylzinc sur différents sels de *N*-iminopyridinium sont présentés au Tableau 30.

Tableau 30. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands phosphoramidites



Entrée ^a	Ligand	R (Amide)	Ratio (200 : 201) ^b	Rdt 200 (%)	ee 200 (%) ^c
1	184	Ph-CH ₂ (202)	96 : 4	54 (203)	65 (S)
2	221	Ph-CH ₂ (202)	60 : 40	7 ^d (203)	30 (R)
3	222	Ph-CH ₂ (202)	95 : 5	61 (203)	63 (R)
4	222	Ph (99)	> 97 : 3	46 (111)	51 (R)
5	223	Ph-CH ₂ -CH ₂ (116)	> 97 : 3	95 ^e (117)	63 (S) ^f

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminé par SFC avec une phase stationnaire chirale, à moins d'une indication contraire. ^d Le faible rendement isolé s'explique par la difficulté de séparer la 1,2-dihydropyridine de la 1,4-dihydropyridine. ^e Le résultat est une conversion. ^f Déterminé par analyse GC avec une phase stationnaire chirale du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine correspondant.

L'utilisation de la phosphoramidite **221** (entrée 2), soit le diastéréoisomère du ligand le plus efficace, a mené à un mauvais contrôle régioisomérique lors de l'addition (60 :40) et à une faible énantiosélectivité de la 1,2-dihydropyridine **203** (30% *ee*). Ce résultat signifie clairement que le diastéréoisomère (*R,R,R*)-**221** est le ligand non pairé pour notre réaction, alors que le diastéréoisomère (*S,R,R*)-**184** est le ligand pairé.

Comme les 1,2-dihydropyridines énantiorenrichies générées à l'aide de ces ligands ne possèdent pas la même stéréochimie absolue, la stéréochimie de la partie BINOL semble déterminer la configuration du produit final. Quant aux phosphoramidites **222** et **223**, elles ont menées à des résultats pratiquement équivalents à ceux obtenus avec le ligand **184**, soit 63% *ee* dans les deux cas (entrées 3 et 5 vs entrée 1).

Les phosphites sont une classe de ligands voisine des phosphoramidites dont la formule générale est $P(OR)_3$. Lorsqu'ils sont chiraux, ces composés ont été utilisés avec succès comme ligands pour la catalyse asymétrique de nombreuses réactions,¹³¹ telles que l'hydrogénation asymétrique catalysées par le rhodium¹⁴³ et les additions conjuguées d'organozinciques catalysées par le cuivre.^{117,144} Moins susceptibles à l'hydrolyse et à l'oxydation que les phosphoramidites, les phosphites chirales utilisées en catalyse sont habituellement formées d'une unité diol, ce qui permet d'accroître leur stabilité et aide à rigidifier leur arrangement spatial (meilleur transfert de la chiralité).

L'une des unités diol la plus fréquemment employée comme élément chiral d'un ligand phosphite est le TADDOL.¹⁴⁵ La Figure 15 présente les quatre phosphites chirales de ce type qui ont été testées comme ligands pour notre réaction. Toutes ces phosphites ont été synthétisées à partir du (*S,S*)-TADDOL, du trichlorure de phosphore et de l'alcool libre correspondant.

143. Hua, Z.; Vassar, V. C.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3831-3834.

144. Luo, X.; Hu, Y.; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1227-1231 et références incluses.

145. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.

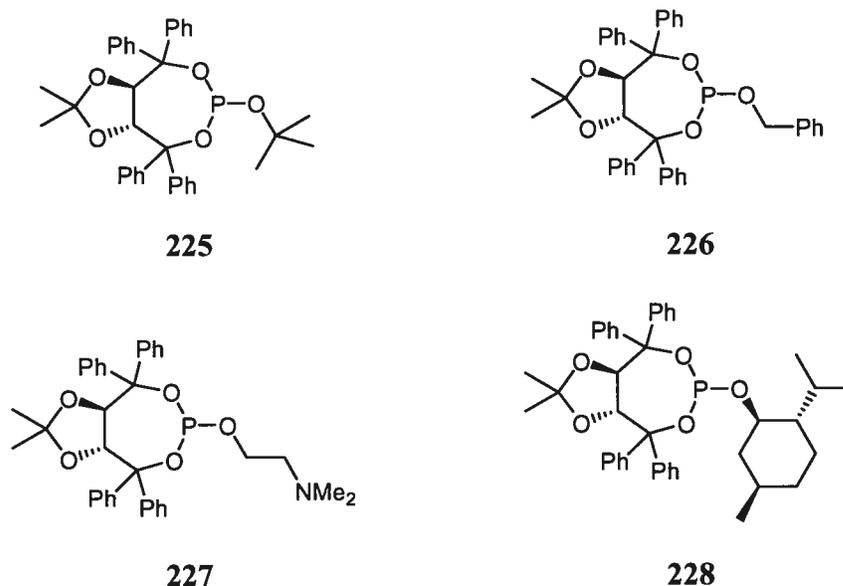
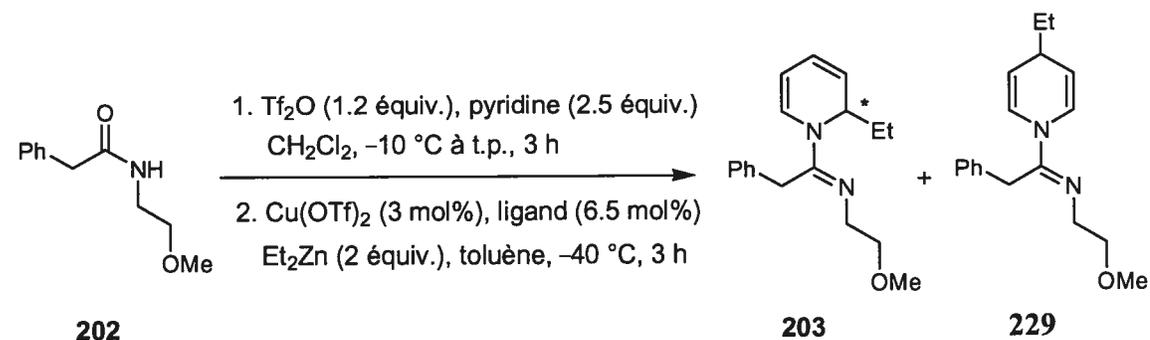


Figure 15. Phosphites chirales testées comme ligands

Tel que présenté au Tableau 31, les dérivés du *tert*-butanol (**225**) et de l'alcool benzylique (**226**) ont mené à la formation de la 1,2-dihydropyridine **203** avec des excès énantiomères de 19% et 9% respectivement (entrées 1 et 2). Les rapports régioisomériques ont également été décevants, alors que des quantités non négligeables de 1,4-dihydropyridine **229** ont été observées (75:25 et 89:11).

La phosphite **227**, qui a la particularité de pouvoir être un ligand bidentate par la présence de son unité amine, a mené à la formation exclusive du produit d'addition en position 2, mais l'énantiosélectivité observée a été pratiquement nulle (3% *ee*, entrée 3). Finalement, la phosphite dérivée du (–)-menthol (**228**), malgré la présence d'un élément de chiralité supplémentaire, a donné lieu à une énantiosélectivité décevante de 13% *ee* (entrée 4). Malgré leurs ressemblances aux ligands phosphoramidites, les phosphites chirales ne semblent pas être une classe efficace de ligands pour notre réaction d'addition.

Tableau 31. Addition énantiosélective sur des sels de pyridinium catalysée par des complexes de cuivre utilisant des ligands phosphites



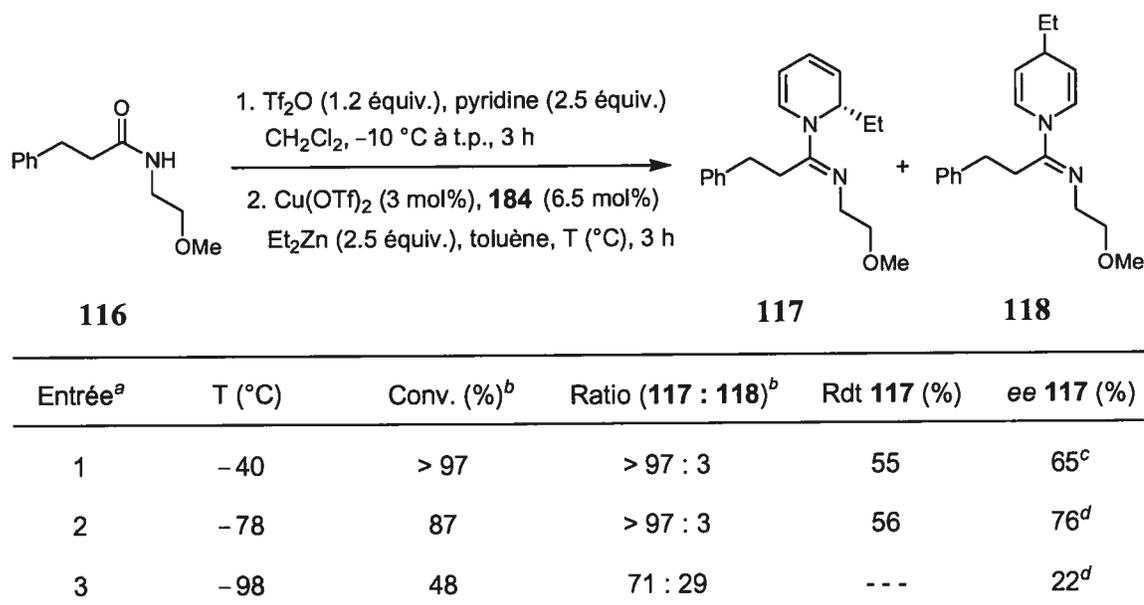
Entrée ^a	Ligand	Ratio (203:229) ^b	Rdt 203 (%)	ee 203 (%) ^c
1	225	75 : 25	24 ^d	19
2	226	89 : 11	37 ^d	9
3	227	97 : 3	44	2
4	228	95 : 5	45	13

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ^1H . ^c Déterminés par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d Les faibles rendements isolés s'expliquent par la difficulté de séparer les 1,2-dihydropyridines des 1,4-dihydropyridines.

4.4.10 Variation de la température sur la réaction optimisée

Au début du processus d'optimisation, il a été déterminé qu'avec les conditions expérimentales originales, une température réactionnelle trop froide ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) amenait un faible rendement et une formation importante de 1,4-dihydropyridines (Tableau 21). La plupart des paramètres de la réaction étant maintenant optimisés, il a été important de déterminer si les températures plus froides influençaient l'issue de la réaction de la même façon qu'auparavant. Ainsi, en utilisant les conditions optimales trouvées jusqu'à maintenant, la réaction d'addition de diéthylzinc sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **116** a été effectuée à des températures de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tableau 32).

Tableau 32. Variation de la température sur la réaction énantiosélective optimisée



^a La solution du sel de pyridinium a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9e \u00e0 la solution du nucl\u00e9ophile et du catalyseur. ^b D\u00e9termin\u00e9s par RMN ^1H . ^c D\u00e9termin\u00e9s par SFC avec une phase stationnaire chirale. ^d D\u00e9termin\u00e9s par analyse GC avec une phase stationnaire chirale du d\u00e9riv\u00e9 *N*-trifluoroac\u00e9tylpip\u00e9ridine correspondant.

Contrairement aux r\u00e9sultats pr\u00e9liminaires du Tableau 21, une temp\u00e9rature réactionnelle de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a g\u00e9n\u00e9r\u00e9 exclusivement la 1,2-dihydropyridine **117** avec un bon rendement lorsque les conditions optimis\u00e9es sont utilis\u00e9es (entr\u00e9e 2). De plus, cette baisse de

température a permis à l'énantiosélectivité du produit de passer de 65% *ee* à 76% *ee* (entrées 1 vs 2). Lorsqu'une température encore plus froide est utilisée (-98 °C), des effets similaires à ceux rencontrés au Tableau 21 sont observés, à savoir la chute de la conversion et la formation d'une quantité non négligeable de la 1,4-dihydropyridine **118** (entrée 3). L'énantiosélectivité de la 1,2-dihydropyridine **117** produite est également en baisse à 22% *ee*.

En résumé, les conditions optimisées permettent d'effectuer l'addition régiosélective du groupement éthyle à une température plus froide que les conditions originales et ce, tout en améliorant l'énantiosélectivité observée. Ceci pourrait s'expliquer principalement par la présence d'un sel de pyridinium plus réactif ou par l'utilisation d'un catalyseur plus efficace, ce qui permettrait à la réaction de se produire par un chemin réactionnel impliquant le catalyseur même à basse température. Lorsque la température devient trop basse pour permettre cette addition catalysée, la réaction semble se produire lentement via des chemins réactionnels peu sélectifs (chute des régiosélectivités et des énantiosélectivités).

4.5 Influence des espèces générées lors de l'activation d'amides

Un des aspects importants à analyser lors du développement d'une méthodologie catalytique énantiosélective est l'effet que peuvent avoir les différentes espèces générées lors de la réaction. La formation de sels de *N*-iminopyridinium à partir d'un amide, d'anhydride triflique et de pyridine génère des espèces secondaires qui peuvent influencer la catalyse de réactions subséquentes. Selon nos conditions usuelles pour l'activation d'amides, la formation d'un équivalent du sel de pyridinium **96** amène théoriquement la formation de 1 équivalent de triflate de pyridinium, la formation de 0.2 équivalent de triflate de *N*-triflylpyridinium et la présence de 0.3 équivalent de pyridine résiduelle (Schéma 27).

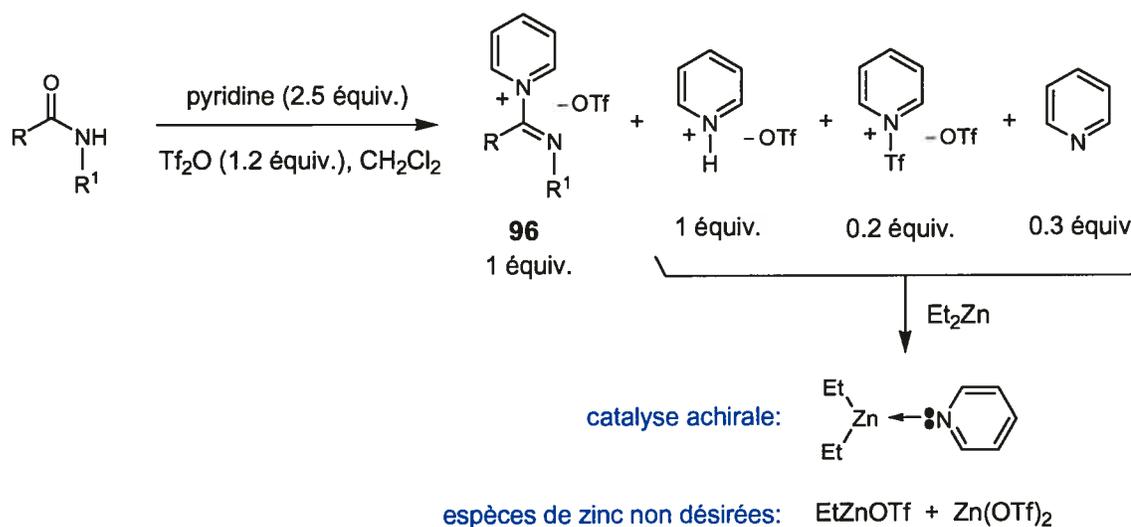


Schéma 27. Espèces générées lors de l'activation d'amides

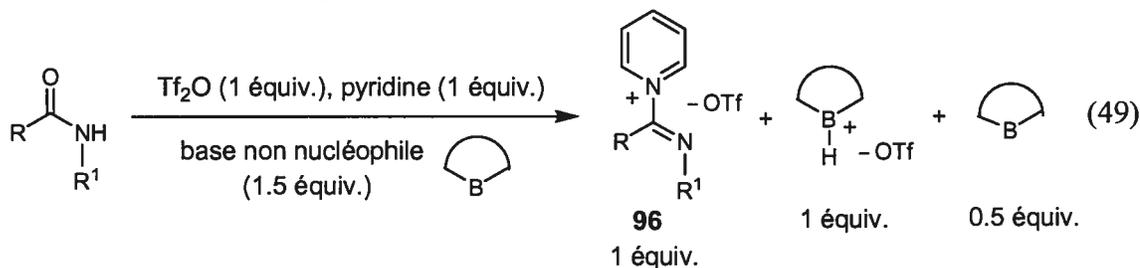
Ces espèces peuvent affecter de plusieurs façons la catalyse asymétrique d'une réaction d'addition d'organozinciques sur le sel de pyridinium **96**. Lorsque mis en présence d'un organozincique comme le diéthylzinc, le triflate de pyridinium est rapidement déprotoné pour libérer de la pyridine et générer du triflate d'éthylzinc ou du triflate de zinc. Cette pyridine peut devenir un ligand donneur achiral en complexant le nucléophile

(organozincique ou organocuvivre) et en favorisant son addition non stéréosélective sur le substrat (Schéma 27). Quant au triflate d'éthylzinc et au triflate de zinc, ils peuvent venir influencer la réaction en agissant comme acides de Lewis achiraux ou en changeant la conformation et l'état d'agglomération des espèces métalliques actives.

Afin de déterminer l'influence de ces espèces sur la réaction d'addition d'organozinciques, deux stratégies ont été envisagées afin de limiter leur présence. La première nécessite l'utilisation de bases non nucléophiles encombrées et la seconde implique la génération de sels de *N*-iminopyridinium via la *N*-alkylation de nitriles.

4.5.1 Utilisation de bases non nucléophiles

L'utilisation de bases non nucléophiles vise à éliminer la présence de pyridine libre dans le milieu, ce qui empêchera cette dernière de potentiellement agir comme ligand achiral auprès des espèces organométalliques. Cette stratégie consiste à utiliser un seul équivalent de pyridine pour la formation du sel de pyridinium et à capturer l'acide triflique généré à l'aide de bases très encombrées, donc non nucléophiles (équation 49). Ces bases se doivent d'être capables de déprotoner les acides forts tout en étant très peu nucléophiles pour plusieurs raisons: elles ne doivent pas additionner sur l'amide de départ *O*-triflé, elles ne doivent pas déplacer le noyau pyridine du sel de pyridinium **96** et elles ne doivent pas agir comme ligands donneurs auprès des espèces organométalliques du milieu lors de l'addition sur le sel de pyridinium.



La Figure 16 présente les trois bases encombrées non nucléophiles que nous avons utilisées afin d'éliminer la présence de pyridine libre lors de la réaction d'addition d'organozinciques sur des sels de pyridinium.

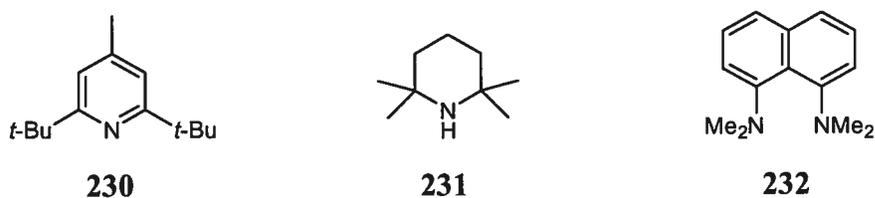
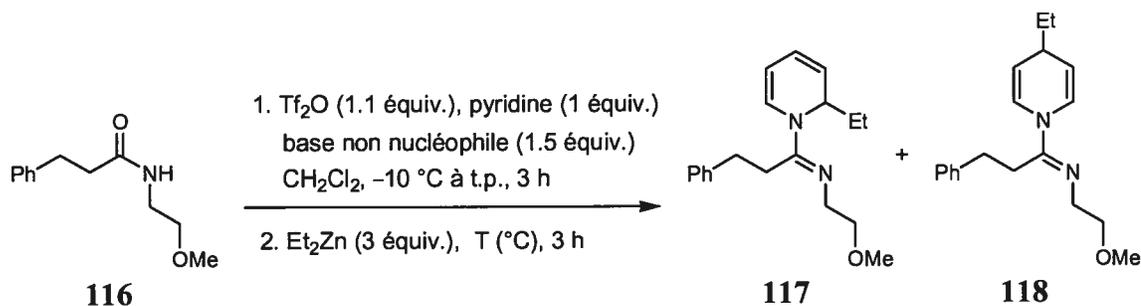


Figure 16. Bases non nucléophiles utilisées pour capturer l'acide triflique libéré

Les conditions expérimentales utilisées et les résultats obtenus sont présentés au Tableau 33. La réaction a été testée sans catalyseur chiral pour vérifier l'effet des bases encombrées sur la régiosélectivité et le rendement de la réaction d'addition.

Tableau 33. Utilisation de bases non nucléophiles pour la réaction d'addition de diéthylzinc sur un sel de pyridinium



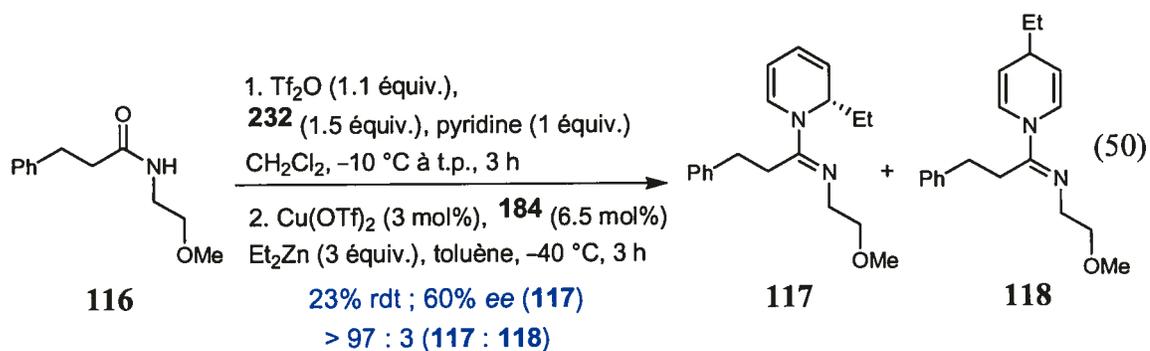
Entrée	Base non nucléophile	T (°C)	Ratio (117 : 118) ^a	Rdt 117 (%)
1	230	-20	---	0
2	231	-20	---	< 10
3	232	-40	91 : 9	30

^a Déterminés par RMN ¹H.

Lorsque la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (**230**) et la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (**231**) ont été utilisées, des rendements pratiquement nuls ont été obtenus pour la formation de la 1,2-dihydropyridine **117** (entrées 1 et 2). Malgré une régiosélectivité satisfaisante de 91 : 9 en faveur de l'attaque en position 2, un rendement relativement faible de 30% a été obtenu avec le 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène **232** (éponge-à-proton, entrée 3).

Les maigres rendements observés pour ces réactions sont possiblement dus à une formation plus lente du sel de pyridinium occasionnée par la faible quantité de pyridine présente dans le milieu. Un temps de réaction plus long ou une température plus élevée pour la formation du sel de pyridinium pourraient constituer des solutions adéquates.

Le résultat avec « l'éponge-à-proton » **232** nous a tout de même encouragés à tester la version énantiosélective de la réaction avec cette base encombrée et les conditions expérimentales décrites à l'équation 50. Malgré un faible rendement isolé, la 1,2-dihydropyridine **117** a été obtenue avec une excellente régiosélectivité et une énantiosélectivité de 60% *ee*, ce qui est un résultat similaire à celui obtenu avec un excès de pyridine (65% *ee*, Tableau 28).



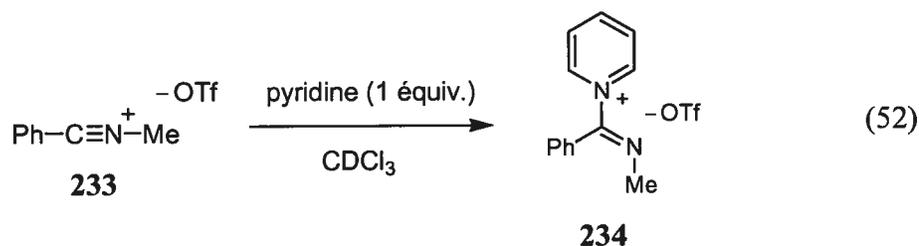
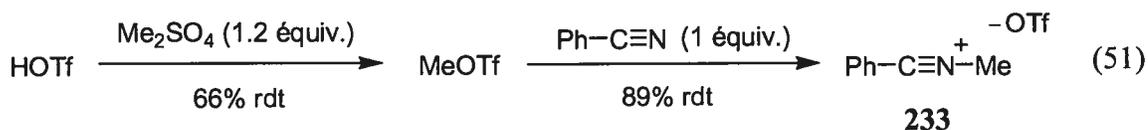
Suite à cette expérience, il semble qu'un excès de pyridine ne soit pas néfaste pour les énantiosélectivités de la réaction. Les effets du triflate d'éthylzinc et du triflate de zinc, des composés générés lors de l'addition du diéthylzinc à la réaction, seront discutés à la section suivante.

4.5.2 Les sels de nitrilium comme précurseurs de sels de *N*-iminopyridinium

Comme il en a été question au Schéma 27, notre méthodologie pour l'addition de diéthylzinc sur des sels de pyridinium génère du triflate de zinc ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) et du triflate d'éthylzinc (EtZnOTf) lorsque le dialkylzincique réagit avec l'acide triflique libéré lors de l'activation de l'amide. De plus, puisque le contre-ion de nos sels de *N*-iminopyridinium est un anion triflate, l'addition du diéthylzinc en absence de catalyseur de cuivre génère également du triflate d'éthylzinc. Pour le système énantiosélectif catalysé au cuivre, la transmétallation entre le triflate de cuivre et diéthylzinc amène également la formation de triflate d'éthylzinc. Ce dernier est par contre un moins bon nucléophile que le diéthylzinc et il ne devrait pas, en principe, agir comme nucléophile lorsqu'il reste du diéthylzinc présent en solution.

À l'intérieur du système énantiosélectif catalysé au cuivre, le triflate de zinc et le triflate d'éthylzinc pourraient jouer un rôle important sur l'énantiosélectivité des réactions. En effet, ces composés possèdent la capacité d'agir comme des acides de Lewis auprès du substrat. Ils peuvent également modifier la structure ou l'état d'agglomération du catalyseur actif. Afin de déterminer l'influence de ces espèces sur notre réaction, nous nous sommes appliqués à imaginer des stratégies qui permettraient de limiter leur production. L'une d'elles impliquait la formation du sel de pyridinium sans la génération d'acide triflique. Lorsque le mécanisme pour la formation des sels de *N*-iminopyridinium à partir d'amides a été discuté, les triflates de nitrilium **98** ont été considérés comme des intermédiaires plausibles de la réaction (Schéma 18, voie B). Si ces composés pouvaient être synthétisés aisément, il ne suffirait que de leur ajouter de la pyridine pour générer les sels de *N*-iminopyridinium désirés sans la présence d'acide triflique.

Le groupe de Booth a synthétisé des triflates de nitrilium par la simple alkylation de nitriles avec du triflate de méthyle.¹⁴⁶ Nous avons utilisé cette méthodologie afin d'isoler, sous la forme d'un solide jaune, le triflate de *N*-méthylbenzonitrilium **233** avec un rendement de 89% (équation 51). Lorsqu'un équivalent de pyridine a été ajouté à ce composé, le sel de pyridinium correspondant a été formé avec une excellente pureté (équation 52).



La Figure 17 montre le spectre RMN ¹H du sel de pyridinium **234** obtenu à partir de la benzonitrile. À titre comparatif, le spectre observé suite à l'activation de la *N*-méthylbenzamide dans les conditions usuelles en présence de pyridine et d'anhydride triflique y est également présenté.

146. Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1151-1153.

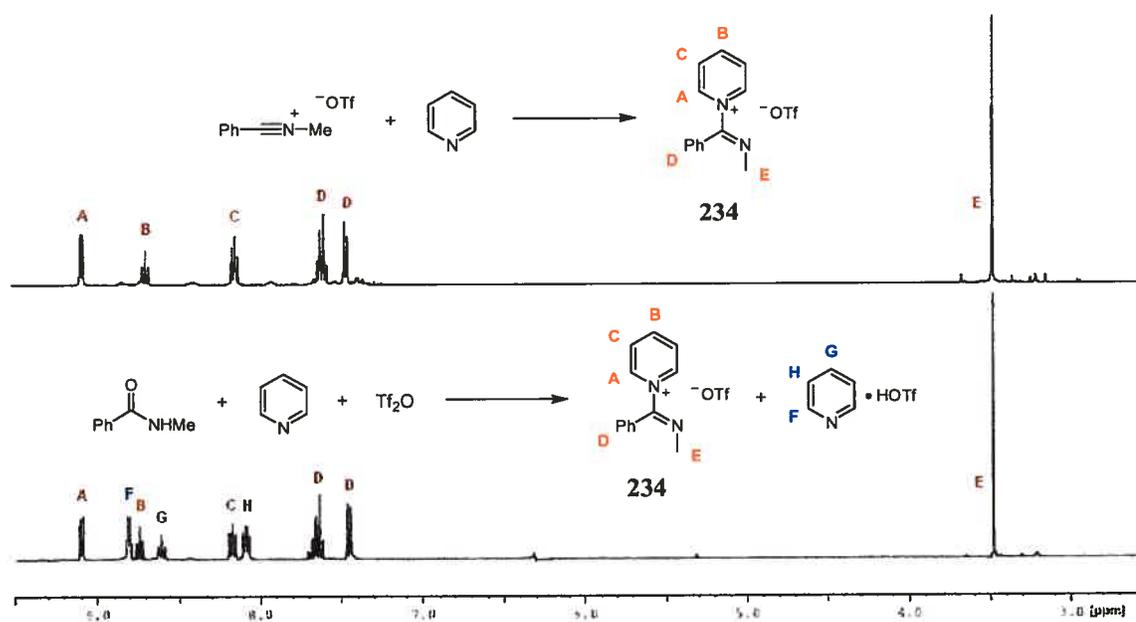
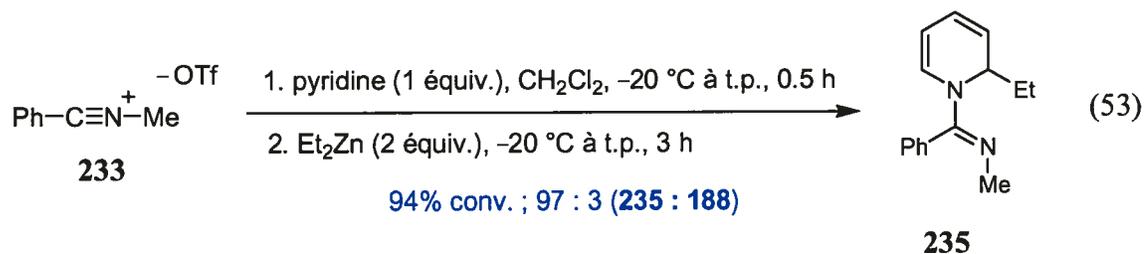
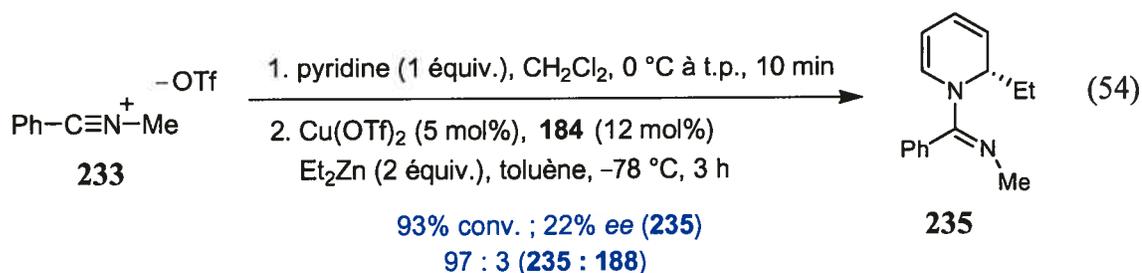


Figure 17. Spectres RMN ¹H du sel de *N*-iminopyridinium **234** formé soit par l'alkylation de la benzonitrile, soit par l'activation de la *N*-méthylbenzamide

Ayant réussi à synthétiser le sel de pyridinium **234** sans la présence de pyridine·HOTf ou de pyridine libre, nous avons additionné le diéthylzinc sur ce substrat pour former exclusivement la 1,2-dihydropyridine **235** (équation 53). L'application de la méthodologie énantiosélective à l'addition du diéthylzinc sur le sel de pyridinium généré de cette façon a permis de synthétiser la 1,2-dihydropyridine **235** avec une énantiosélectivité modeste de 22% *ee* (équation 54).

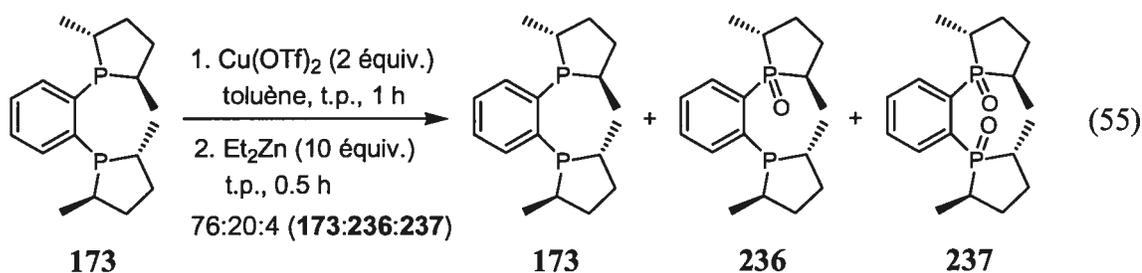




Lorsque le sel de pyridinium g\u00e9n\u00e9r\u00e9 de fa\u00e7on usuelle \u00e0 partir de la *N*-m\u00e9thylbenzamide a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 dans les m\u00eames conditions exp\u00e9rimentales ($-78 \text{ }^\circ\text{C}$), la 1,2-dihydropyridine **235** n'a \u00e9t\u00e9 obtenue qu'avec une \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de 7% *ee*. La suppression de l'acide triflique et de la pyridine en exc\u00e8s ainsi que la diminution des quantit\u00e9s de triflate d'\u00e9thylzinc et de triflate de zinc pr\u00e9sentes dans le milieu ont donc \u00e9t\u00e9 l\u00e9g\u00e8rement b\u00e9n\u00e9fiques pour l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action. Cependant, cette fa\u00e7on de g\u00e9n\u00e9rer les sels de *N*-iminopyridinium demeure tr\u00e8s limit\u00e9e puisqu'il s'av\u00e8re tr\u00e8s difficile de *N*-alkyler un compos\u00e9 nitrile avec un groupement plus imposant qu'un m\u00e9thyle.¹⁴⁶

4.6 La structure du ligand chiral actif lors de la réaction

En catalyse asymétrique, la structure active du ligand chiral joue un rôle primordial dans le résultat de la réaction. À ce titre, des réactions secondaires d'oxydo-réduction ont été rapportées entre des ligands phosphorés et des métaux de transition présents dans le milieu réactionnel.¹⁴⁷ Ces processus modifient d'une façon importante les ligands et peuvent être soit néfastes,¹⁴⁸ soit bénéfiques pour la réaction. De récentes études au sein de notre groupe de recherche ont démontrées que lors de réactions énantiosélectives d'addition d'organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines, le ligand diphosphine Me-DuPHOS 173 se faisait partiellement monooxyder par des sels de cuivre(II) pour générer *in situ* le ligand énantiosélectif actif BozPHOS 236 (équation 55).¹⁴⁹



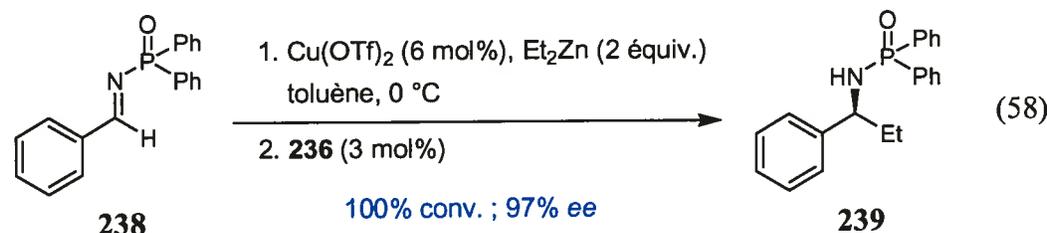
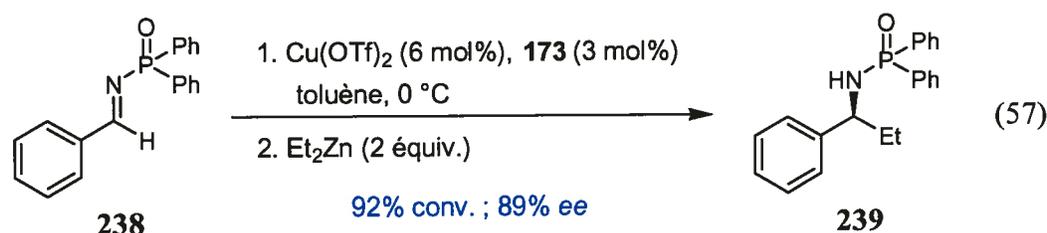
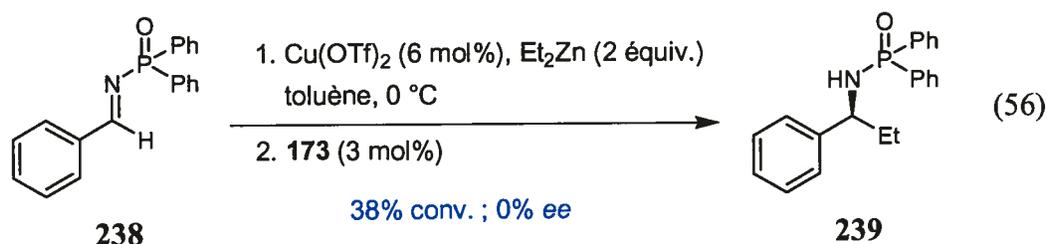
Lorsque le triflate de cuivre est d'abord mélangé à un excès de diéthylzinc, l'oxydation du Me-DuPHOS est évitée par la transformation du sel de cuivre(II) en un composé de cuivre peu oxydant, soit l'éthylcuivre(I). Comme le démontrent les équations 56 à 58, l'ordre d'addition des réactifs joue un rôle primordial pour cette méthodologie d'addition d'organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines. Lorsque le triflate de cuivre est d'abord

147. (a) Bianchini, C.; Meli, A.; Oberhauser, W. *Organometallics* **2003**, *22*, 4281-4285. (b) Marshall, W. J.; Grushin, V. V. *Organometallics*, **2003**, *22*, 555-562.

148. Shimizu, I.; Matsumoto, Y.; Shoji, K.; Ono, T.; Satake, A.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7115-7118.

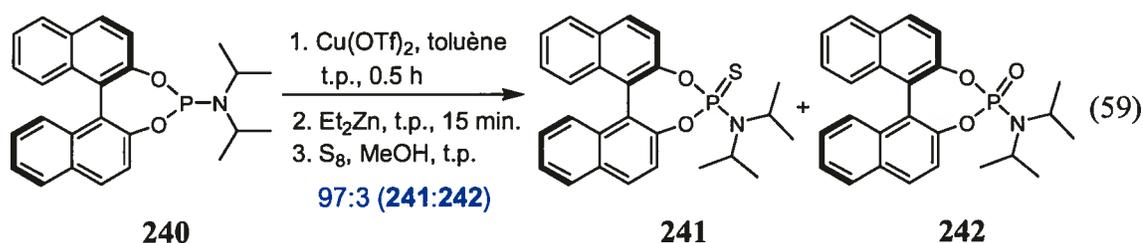
149. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525-6528.

réduit par le diéthylzinc, le seul catalyseur présent en solution est le Me-DuPHOS et aucune énantiosélectivité n'est observée (équation 56). Lorsqu'on laisse au Me-DuPHOS la chance d'être oxydé en BozPHOS par le sel de cuivre(II) avant que le diéthylzinc ne soit ajouté, d'excellentes conversions et énantiosélectivités sont obtenues (équation 57). Finalement, afin de prouver hors de tout doute que le BozPHOS **236** est bien le ligand qui donne lieu aux excellentes énantiosélectivités observées, l'utilisation de ce dernier dans des conditions non oxydantes (mélange initial de Cu^{II} et de diéthylzinc) permet d'obtenir la *N*-diphénylphosphinoamine **239** avec 97% *ee*, soit l'énantiosélectivité la plus élevée des trois résultats présentés (équation 58).

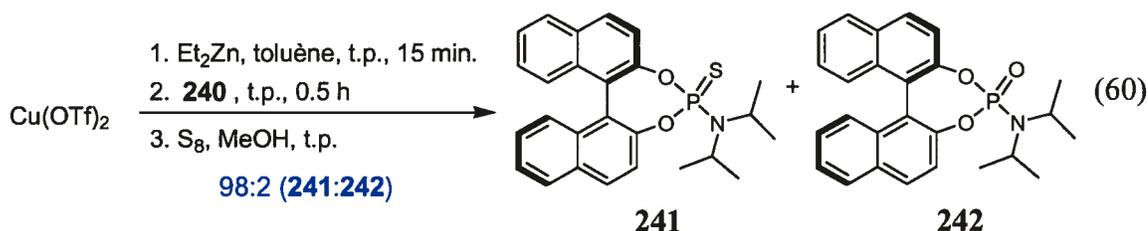


Suite à cette découverte, nous avons cherché à savoir si une oxydation similaire avait lieu entre le triflate de cuivre(II) et les ligands phosphoramidites pour notre réaction d'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium. Dans un premier temps,

le triflate de cuivre et la phosphoramidite **240** ont été placés ensemble en suivant les conditions expérimentales utilisées typiquement pour notre réaction, puis le diéthylzinc a été ajouté afin de réduire le sel de cuivre(II) et empêcher l'oxydation subséquente du ligand (équation 59). Toujours dans le but de minimiser toute oxydation subséquente du ligand à l'air, du soufre solide a été ajouté afin de thiooxyder la phosphoramidite. Après parachèvement, les spectres RMN ^{31}P ont montré qu'il n'y avait pratiquement pas eu d'oxydation de la phosphoramidite par le triflate de cuivre, alors qu'un ratio de 97 : 3 en faveur du produit thiooxydé **241** a été observé.

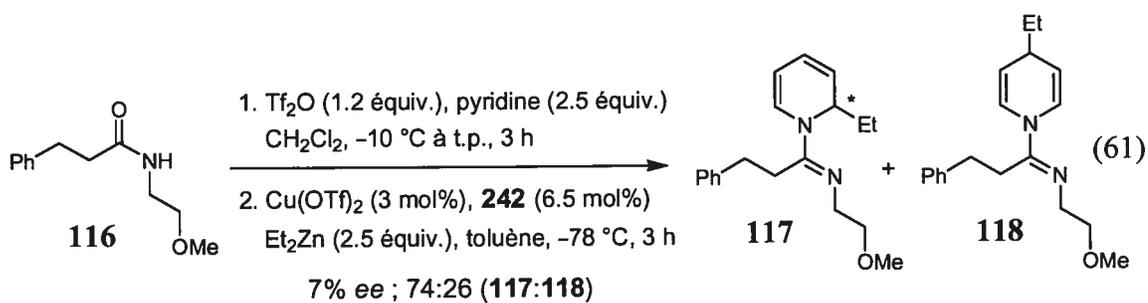


L'ordre d'addition inverse a également été testé, alors que triflate de cuivre a d'abord été soumis à un excès de diéthylzinc afin de le transformer en éthylcuivre(I). Là encore il n'y a eu que peu de traces d'oxydation, alors qu'un ratio de 98 : 2 a été obtenu pour la phosphoramidite thiooxydée **241** (équation 60).



Ces deux expériences démontrent que seulement une infime quantité de phosphoramidite oxydée est présente dans le milieu réactionnel lors de la réaction d'addition puisque la phosphoramidite est elle-même présente en quantité catalytique.

Bien qu'elle ne semble pas être produite en quantité significative lors de la réaction d'addition d'organozinciques sur des sels de pyridinium, la phosphoramidite oxydée **242** a tout de même été synthétisée et testée comme ligand chiral (équation 61). Malheureusement, une faible énantiosélectivité de 7% *ee* a été obtenue, ce qui démontre que les phosphoramidites chirales semblent être de meilleurs ligands pour cette réaction que leurs contreparties oxydées.



4.7 Considérations mécanistiques

Au cours de cette section, nous tenterons de postuler un mécanisme pour la réaction d'addition d'organozinciques sur des sels d'iminopyridinium catalysée au cuivre. Nous appuierons notre raisonnement avec des études mécanistiques réalisées sur une réaction similaire, à savoir l'addition conjuguée d'organozinciques sur des énones catalysée au cuivre. Les mécanismes proposés pour cette réaction par Feringa¹³⁶ et Alexakis¹⁴⁰ font appel à des étapes mécanistiques qui ont été mises en lumière par l'étude de la réaction d'addition conjuguée impliquant des cuprates de Gilman (LiCuR_2).¹⁵⁰ Ainsi, nous débuterons par la présentation de quelques conclusions tirées de diverses études portant sur le mécanisme de cette dernière réaction.

Il y a près de quarante ans, une étude mécanistique portant sur la conformation des énoates de lithium formés suite à l'addition conjuguée de cuprates de Gilman sur des énones a écarté la possibilité que l'addition du groupement R se fasse via un état de transition cyclique à six chaînons ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ et $\text{R}-\text{Cu}$).¹⁵¹ Plusieurs années plus tard, des études cinétiques¹⁵² et des études RMN¹⁵³ portant sur l'addition de ces cuprates sur des énones ont mis en évidence le fait qu'avant de traverser une étape irréversible menant à l'adduit conjugué, le produit de départ forme d'abord un intermédiaire de façon réversible. Krause *et al.* ont identifié cet intermédiaire comme étant le résultat d'une π -complexation du cuprate sur la double liaison carbone-carbone de l'énone.¹⁵⁴ La

150. Pour des articles de revue sur le sujet, voir: (a) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393-401. (b) Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771.

151. House, H. O.; Respess, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128-3140.

152. Krauss, S. R.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 141-148.

153. (a) Ullenius, C.; Christensen, B. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 57-64. (b) Vellekoop, A. S.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2902-2913.

154. Krause, N.; Wagner, R.; Gerold, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 381-382.

complexation du carbonyle de l'énone par des espèces de lithium est également devenue un concept accepté. Finalement, des études cinétiques par effet isotopique ont démontré que l'étape limitante de cette réaction est la formation du lien carbone-carbone par une élimination réductrice impliquant un intermédiaire Cu^{III} .¹⁵⁵

4.7.1 Mécanisme proposé pour l'addition d'organozinciques sur des énonnes catalysée par des complexes cuivre-phosphoramidites

En s'inspirant de certaines conclusions ci-haut mentionnées (absence d'un état de transition à six chaînons, π -complexation entre le cuivre et l'alcène, coordination du carbonyle par un acide de Lewis dur), Feringa *et al.*¹³⁶ ont été les premiers à proposer un cycle catalytique pour l'addition catalysée par un complexe cuivre-phosphoramidite du diéthylzinc sur la cyclohexénone et la chalcone (Schéma 28). Ces deux réactions ont été présentées précédemment aux équations 41 et 42.

Le cycle catalytique débute par la formation d'éthylcuivre(I) suite au transfert d'un groupement éthyle entre le diéthylzinc et le sel de cuivre.¹⁵⁶ Cet éthylcuivre(I) se coordonne au substrat par une complexation de type π avec le lien oléfinique, tandis que l'espèce de zinc EtZnX agit comme acide de Lewis envers le carbonyle de l'énone. Bien que non mentionné au Schéma 28, les auteurs soulignent que cette chélation et cette activation du substrat pourraient très bien impliquer la présence d'un complexe bimétallique ponté entre le cuivre et le zinc.

155. Frantz, D. E.; Singleton, D. A.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3383-3384.

156. (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188. (b) Thiele, K.-H.; Kohlr, J. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 225-229.

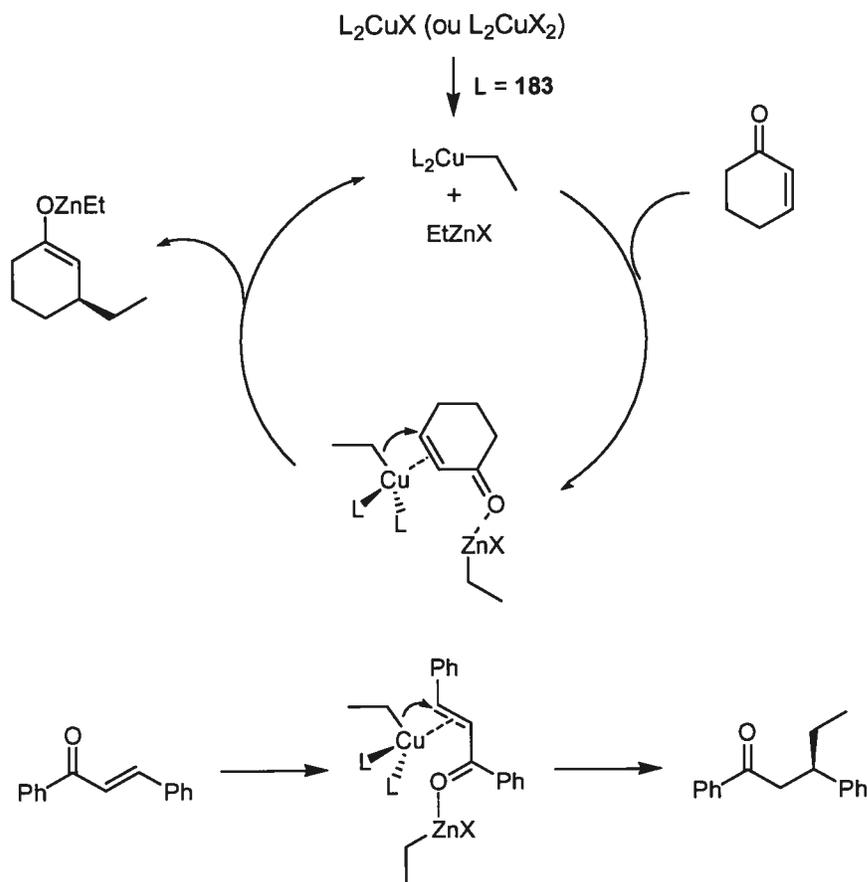


Schéma 28. Cycle catalytique proposé par Feringa pour l'addition catalysée au cuivre de diéthylzinc sur la cyclohexénone et la chalcone

La façon dont le groupement éthyle est additionné sur l'énone n'est pas décrite, mais les auteurs supposent que les sites restants de la sphère de coordination tétraédrique du nucléophile de cuivre sont occupés par deux phosphoramidites chirales qui permettent une livraison stéréosélective du groupement éthyle. Finalement, suite à l'addition du nucléophile, l'électronégativité inférieure du zinc (1.6) par rapport à celle du cuivre (1.9)

suggère, avant le parachèvement de la réaction, la formation d'un énolate de zinc au lieu d'un énolate de cuivre.¹⁵⁷

Les travaux de Feringa ont démontré que la stœchiométrie ligand : cuivre idéale est de 2 : 1 avec les phosphoramidites monodentates et de 1 : 1 avec les phosphoramidites bidentates. Il a également été observé qu'un ratio phosphoramidite : ligand de 3 : 1 peut mener à la formation d'un complexe stable inactif du point de vue de la catalyse. Cette inactivité a été attribuée à un encombrement stérique trop important autour du centre métallique. Un tel complexe est à ce jour la seule espèce cuivre : phosphoramidite dont la structure a pu être étudiée par cristallographie aux rayons-X.¹⁵⁸

Comme l'ont confirmé les résultats du Tableau 25, autant les sels de cuivre(I) que les sels de cuivre(II) peuvent être utilisés pour catalyser les réactions d'addition nucléophile de diéthylzinc.^{117,134} Les sels de cuivre(II) possèdent habituellement l'avantage d'être moins dispendieux et plus faciles à manipuler. Mais peu importe le sel de cuivre initial, c'est toujours une espèce de cuivre(I) qui est proposée comme intermédiaire réactionnel. Ceci est généralement expliqué par la réduction quantitative des sels de cuivre(II) en leur contrepartie cuivre(I) lorsqu'ils sont en présence d'un large excès de diéthylzinc.¹⁵⁹ Schrader *et al.*¹⁶² ont expérimentalement vérifié ce phénomène en effectuant des mesures de RPE (spectroscopie par résonance paramagnétique électronique) sur une solution de toluène contenant du triflate de cuivre(II) et 25 équivalents de diéthylzinc à la

157. (a) Arai, M.; Kawasuji, T.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5121-5129. (b) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141-5144.

158. de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374-2376.

159. (a) Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH: New York, 2002. (b) Breiting, D. K.; Herrmann, W. A. dans *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry, Vol. 5* (Éditeurs Herrmann, W. A.; Brauer, G.), Thieme: Stuttgart, 1999.

température de la pièce. La conversion complète du Cu^{II} paramagnétique en Cu^{I} diamagnétique a été observée en 20 minutes.

Un cycle catalytique un peu plus détaillé a été proposé par Alexakis *et al.*¹⁴⁰ quelques années plus tard (Schéma 29). Ce cycle débute par le transfert d'un groupement éthyle entre le diéthylzinc et le sel de cuivre pour former le complexe bimétallique ponté **A** qui est constitué de l'éthylcuivre(I) et du EtZnX (en rouge). L'existence du complexe bimétallique suggéré est supportée par le fait que les sels de cuivre dont l'anion possède une plus grande facilité à la complexation bidentate (carboxylate, triflate) ont mené aux meilleurs résultats pour cette réaction.¹⁶⁰ Ceci expliquerait pourquoi les halogénures de cuivre ne sont pas des sels optimaux pour les réactions d'addition conjuguée.

Le cycle catalytique d'Alexakis implique également une double coordination du substrat par le nucléophile actif (intermédiaire **B**), alors que le cuivre complexe la double liaison de l'énone et que le zinc active le carbonyle comme un acide de Lewis. Les auteurs proposent ensuite que la partie organocuire du complexe bimétallique éjecte l'un de ses ligands phosphoramidites et capture une molécule de diéthylzinc (en mauve) pour former un agglomérat Cu/Zn hautement nucléophile **C**. Il est à noter que le déplacement d'une phosphoramidite chirale aussi tôt dans le mécanisme n'est pas certain. En effet, des effets non linéaires négatifs¹⁶¹ ont été observés pour la catalyse asymétrique de ces réactions.¹³⁶ Ces résultats laissent croire que deux molécules de ligand sont impliquées lors de l'étape de stéréodifférentiation de la réaction.

160. Un processus similaire a été proposé pour un sulfonamide de cuivre: Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2000**, *73*, 999-1014.

161. Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2923-2959.

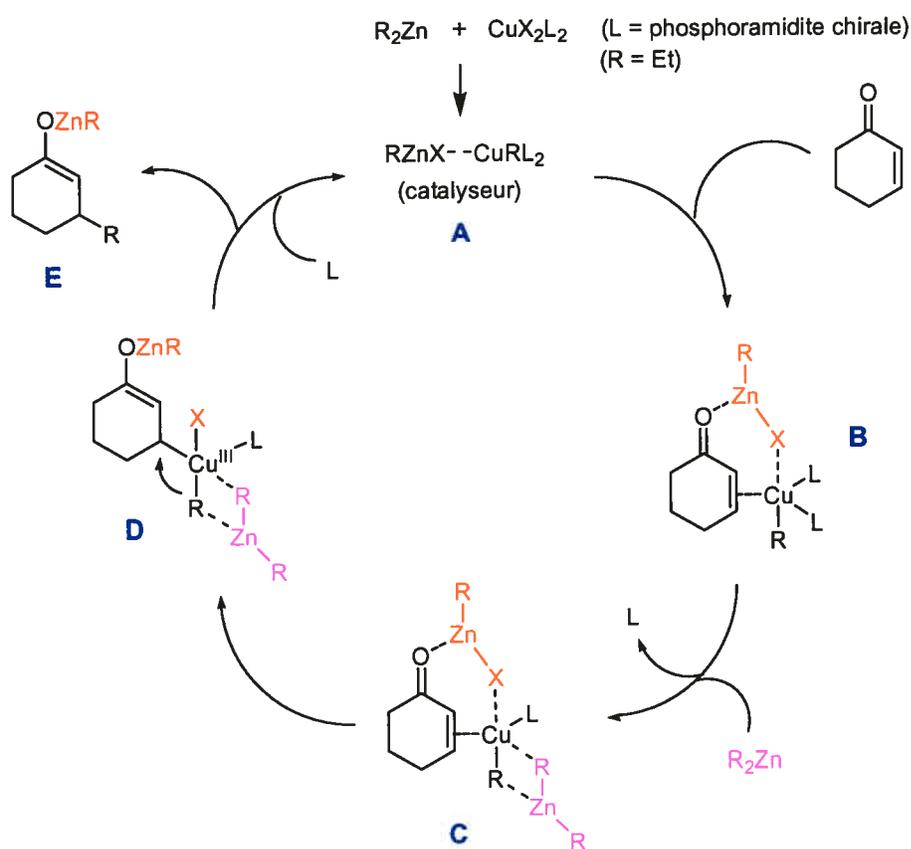


Schéma 29. Cycle catalytique proposé par Alexakis pour l'addition catalysée au cuivre de diéthylzinc sur la cyclohexénone

Il est ensuite proposé que l'addition oxydante de la partie organocuiivre de l'agglomérat Cu/Zn sur l'énone génère l'intermédiaire Cu^{III} **D**. Une élimination réductrice impliquant la formation du lien carbone-carbone désiré est avancée pour mener à l'obtention du produit final **E**. Alexakis a émis l'hypothèse que, d'une façon similaire aux additions de cuprates de Gilman sur des énones, l'élimination réductrice effectuant la formation du lien carbone-carbone serait l'étape limitante de la réaction.

De récents travaux de Schrader¹⁶² ont donné force à cette hypothèse. Il a démontré que l'addition du diéthylzinc sur la cyclohexénone catalysée au cuivre est grandement accélérée par l'utilisation de ligands phosphorés électroattracteurs. Inversement, les ligands phosphorés électrodonneurs conduisent à des additions plutôt lentes. Il a expliqué ces résultats en invoquant que les tendances observées sont en accord avec le fait que l'élimination réductrice serait l'étape limitante de la réaction. Puisque l'élimination réductrice enrichit électroniquement le Cu^{III} en le transformant en Cu^I, des ligands électroattracteurs qui appauvrissent électroniquement le Cu^{III} devraient favoriser ce phénomène en incitant davantage le centre métallique à augmenter sa densité électronique. En contrepartie, des ligands électrodonneurs ne devraient pas favoriser l'élimination réductrice, puisqu'ils donnent lieu à des espèces de Cu^{III} relativement riches en électrons qui ont moins tendance à se transformer en Cu^I. Si l'élimination réductrice n'était pas l'étape limitante, l'influence des ligands sur sa facilité de réalisation n'aurait que peu d'impact sur la vitesse de la réaction.

La nature exacte du complexe nucléophile organocuire-phosphoramidite n'étant pas connue, aucun état de transition n'a encore été proposé pour tenter d'expliquer les énantiosélectivités observées avec les phosphoramidites chirales. Au cours de la prochaine section, nous tenterons de voir comment le mécanisme proposé pour l'addition conjuguée catalysée au cuivre d'organozinciques sur des énonés peut être transposé à notre réaction d'addition sur des sels de *N*-iminopyridinium.

162. Pfretzschner, T.; Kleemann, L.; Janza, B.; Harms, K.; Schrader, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6048-6057.

4.7.2 Mécanisme de l'addition catalysée au cuivre d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium

L'une des caractéristiques importantes qui différencie l'addition conjuguée d'organocuvivres par rapport à l'addition d'autres organométalliques est la capacité qu'a le cuivre d'effectuer une complexation de type π (η^2) avec les doubles liaisons carbone-carbone du substrat. Les sels de *N*-iminopyridinium ne sont pas des substrats conjugués typiques, puisque la double liaison électrophile est de type carbone-azote et elle fait partie du noyau aromatique du pyridinium. Lorsqu'une double liaison C=N complexe un centre métallique, elle le fait habituellement de façon η^1 via le doublet d'électrons de son atome d'azote (Figure 18).¹⁶³

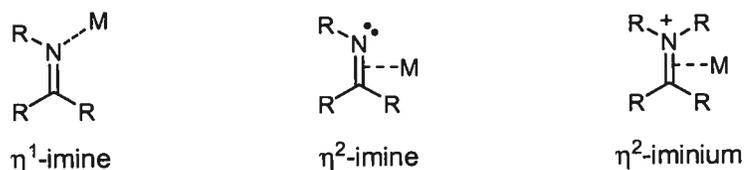


Figure 18. Modes de complexation d'une double liaison C=N sur un métal

Certains métaux, particulièrement le zirconium, ont démontré une certaine propension à être complexés de façon η^2 par des imines.¹⁶⁴ Bien que ce dernier comportement n'ait pas été observé avec le cuivre, une complexation η^2 entre un centre de cuivre(I) et une

163. (a) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202. (b) Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539-1540. (c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: New York, 1999.

164. (a) Jensen, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4495-4496. (b) Coles, N.; Harris, M. C. J.; Whitby, R. J.; Blagg, J. *Organometallics* **1994**, *13*, 190-199. (c) Scott, M. J.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 5857-5868.

double liaison P=N a été récemment identifiée.¹⁶⁵ Puisqu'une double liaison iminium (ou C=N d'un pyridinium) ne possède pas de doublet d'électrons sur l'azote, elle ne pourrait complexer un atome de cuivre que de façon η^2 (Figure 18).

Il serait plausible de croire que le caractère aromatique d'un noyau pyridinium pourrait nuire à une éventuelle complexation η^2 avec un atome de cuivre. Bien que ce phénomène n'ait jamais été observé avec un noyau pyridinium, les complexations η^2 entre un noyau aromatique et un atome de cuivre ne sont pas rares.¹⁶⁶ Ainsi, bien qu'il n'y ait pas de précédent dans la littérature, il ne semble pas impossible qu'un complexe de cuivre puisse être coordonné de façon η^2 par un sel de pyridinium.

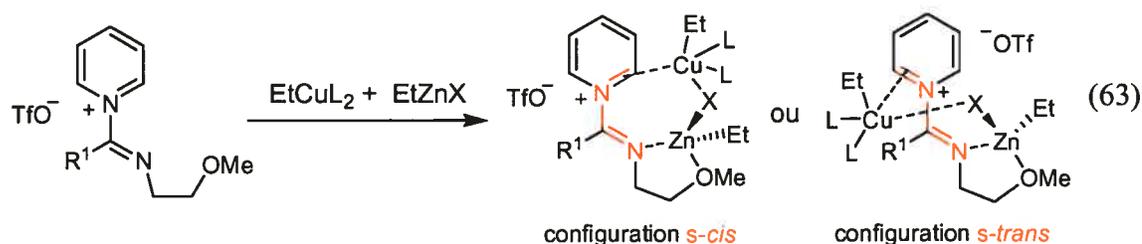
Nous allons maintenant tenter de proposer un cycle catalytique pour notre réaction d'addition énantiosélective d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium. Tout comme pour les cycles catalytiques suggérés par Feringa et Alexakis pour l'addition sur les énones (section 4.7.1), le mélange de triflate de cuivre(II), de diéthylzinc et de phosphoramidite **184** doit générer un complexe éthylcuivre(I) chiral (EtCuL₂) et du triflate d'éthylzinc (équation 62).



165. Gudat, D.; Nieger, M.; Schmitz, K.; Szarvas, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1820-1821.

166. (a) Wang, X.-S.; Zhao, H.; Li, Y.-H.; Xiong, R.-G.; You, X.-Z. *Top. Catal.* **2005**, *35*, 43-61. (b) Ye, Q.; Wang, X.-S.; Zhao, H.; Xiong, R.-G. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 208-225. (c) Osako, T.; Terada, S.; Tosha, T.; Nagatomo, S.; Furutachi, H.; Fujinami, S.; Kitagawa, T.; Suzuki, M.; Itoh, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2005**, 3514-3521. (d) Striejewske, W. S.; Conry, R. R. *Chem. Commun.* **1998**, 555-556.

L'équation 63 présente une façon plausible de concevoir l'approche du substrat par ces espèces métalliques.



Tout d'abord, tel que discuté à la section 3.5.2, l'imine et le noyau pyridinium sont placés dans le même plan. Le groupement le plus basique du substrat étant l'azote de l'imine, celui-ci est complexé au meilleur acide de Lewis du milieu, à savoir le triflate d'éthylzinc. Puisque les résultats du Tableau 29 ont démontré que l'éther méthylique du substrat avait une influence positive sur l'énantiosélectivité de la réaction, il semble nécessaire de l'impliquer dans la chélation du nucléophile actif via l'atome oxophile de zinc. Quant au complexe d'éthylcuivre, il est coordonné de façon η^2 à la double liaison $\text{C}=\text{N}$ du noyau pyridinium. Étant donné la nature symétrique de ce dernier, les liaisons $\text{C}=\text{N}$ conjuguées peuvent être placées suivant une conformation *s-cis* ou *s-trans*. Finalement, un complexe bimétallique Cu-Zn ponté similaire à celui proposé par Alexakis (section 4.7.1) a été impliqué afin d'augmenter la rigidité du système à l'état de transition.

Inspiré des cycles catalytiques postulés par Feringa et Alexakis, le Schéma 30 présente un cycle catalytique plausible pour notre réaction énantiosélective d'addition d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium. Il faut toutefois considérer que le cycle catalytique proposé ne repose pas sur une structure rayons-X du catalyseur actif ou sur des calculs théoriques rigoureux. Les interactions proposées ne sont que spéculatives et sont basées sur des observations faites sur des systèmes qui ne sont qu'en partie semblables au nôtre.

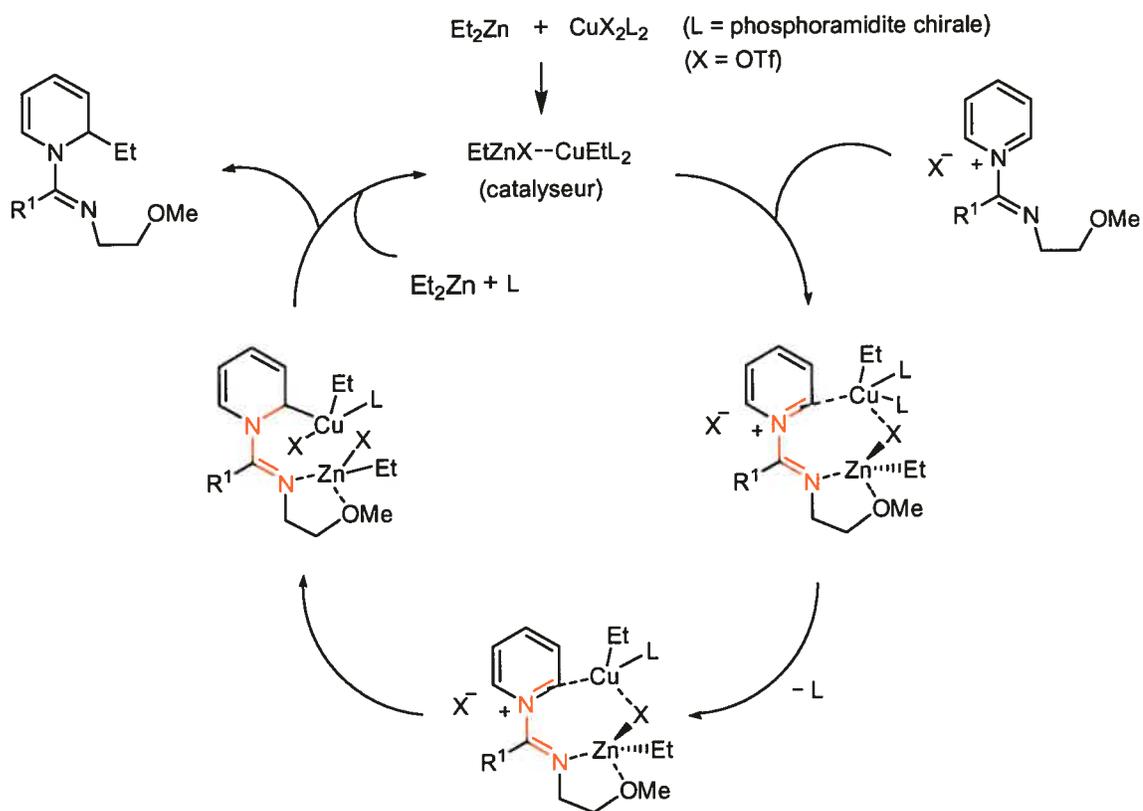


Schéma 30. Cycle catalytique proposé pour l'addition catalysée au cuivre de diéthylzinc sur un sel de *N*-iminopyridinium

4.8 Conclusions

Suite aux succès obtenus avec les méthodologies d'addition diastéréosélective d'organomagnésiens et d'organozinciques sur des sels de pyridinium dérivés d'amides, nous avons orienté nos efforts vers le développement d'un système énantiosélectif catalytique pour l'addition d'organométalliques sur ces mêmes sels de pyridinium.

En s'inspirant de systèmes énantiosélectifs catalytiques pour des additions de Michael, nous avons tenté d'effectuer l'addition énantiosélective d'organozinciques sur des sels de *N*-iminopyridinium à l'aide de catalyseurs de nickel et de cuivre. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'utilisation de catalyseurs formés à l'aide de sels de cuivre et de phosphoramidites chirales. Après une optimisation systématique de plusieurs paramètres de la réaction comme la structure du substrat, la température, la nature du sel de cuivre, le solvant et la structure du ligand chiral, le diéthylzinc a pu être additionné exclusivement en position 2 du sel de pyridinium dérivé de l'amide **116** avec plus de 75% *ee*.

La formation de sels de *N*-iminopyridinium par la *N*-alkylation de nitriles en présence de pyridine a permis de démontrer que la suppression et la diminution de certains produits secondaires issus de l'activation d'amides (excès de pyridine, zinc triflate et éthylzinc triflate) avaient un effet légèrement bénéfique sur les énantiosélectivités de la réaction.

Finalement, un cycle catalytique a été proposé pour cette réaction. Celui-ci est inspiré des cycles catalytiques proposés dans la littérature pour la réaction voisine d'addition conjuguée catalysée au cuivre d'organozinciques sur des énonés.

Chapitre 5 : Développement de systèmes stéréosélectifs pour la formation de 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées chirales

5.1 Introduction

Jusqu'à maintenant, nous avons concentré nos efforts sur le développement de méthodologies permettant la synthèse de 1,2-dihydropyridines ne possédant qu'un substituant en position 2. Ces composés sont très versatiles pour la synthèse de pipéridines chirales polysubstituées car ils portent deux doubles liaisons de réactivités différentes qui peuvent être par la suite modifiées pour accommoder de nombreux groupements fonctionnels.¹⁶⁷

Une autre stratégie qui permet la formation de pipéridines chirales polysubstituées consiste en la synthèse de 1,2-dihydropyridines portant déjà des substituants sur les doubles liaisons. Ces dernières peuvent alors être réduites d'une façon stéréocontrôlée pour mener aux pipéridines désirées. La formation de ces dihydropyridines polysubstituées peut être accomplie par l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium déjà substitués.¹⁶⁸

Ce dernier chapitre présentera les difficultés rencontrées et les solutions envisagées pour la formation de 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées chirales par l'addition de réactifs organométalliques sur des sels de pyridinium 2-substitués. En plus de fournir un accès direct aux pipéridines 2,6-disubstituées comme la lobéline **2**, ces substrats permettront d'étudier l'influence qu'un substituant en position 2 du cycle pyridinium peut avoir sur le stéréocontrôle de la réaction.

167. (a) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747-2750. (b) Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368-2371.

5.2 Activation d'amides en présence d'anhydride triflique et de pyridines 2-substituées

Dans le but d'augmenter la versatilité de la réaction d'addition nucléophile sur des sels de pyridinium formés par l'activation d'amides, notre groupe de recherche a tenté d'appliquer la méthodologie diastéréosélective développée précédemment à des pyridines déjà substituées. L'activation de l'amide chiral **105** en présence d'anhydride triflique et de pyridines 3-substituées est généralement effectuée avec succès. Cette stratégie a d'ailleurs été utilisée lors de la synthèse du (-)-L-733,061 et du (-)-CP-99,994 (Figure 19).¹⁶⁸ Ces deux pipéridines sont des antagonistes de la Substance P, un neurotransmetteur peptidique de la classe des neurokinines.¹⁶⁹

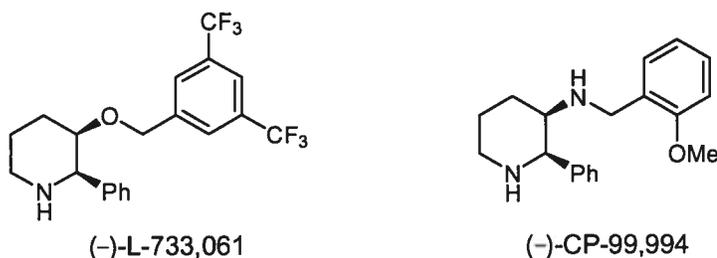


Figure 19. Structure de pipéridines 2,3-disubstitués antagonistes de la Substance P

Par contre, l'addition de réactifs de Grignard sur des sels de pyridinium obtenus à l'aide de pyridines 2-substituées s'est révélée problématique.¹⁷⁰ En effet, l'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium formé à partir de l'amide **105**, d'anhydride triflique et de pipécoline (2-Me-pyridine) n'a pas permis d'obtenir la 1,2-dihydropyridine désirée **243** (équation 64). La décomposition observée avait été attribuée à une

168. Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520.

169. Datar, P.; Srivastava, S.; Coutinho, E.; Govil, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 75-103.

170. Michel Grenon, Université de Montréal, travaux non publiés.

déprotonation du substituant alkyle par un mécanisme intermoléculaire (réactif de Grignard) ou intramoléculaire (doublet d'électrons libres de l'azote de la fonction amidine). Cette possible déprotonation est présentée au Schéma 31.

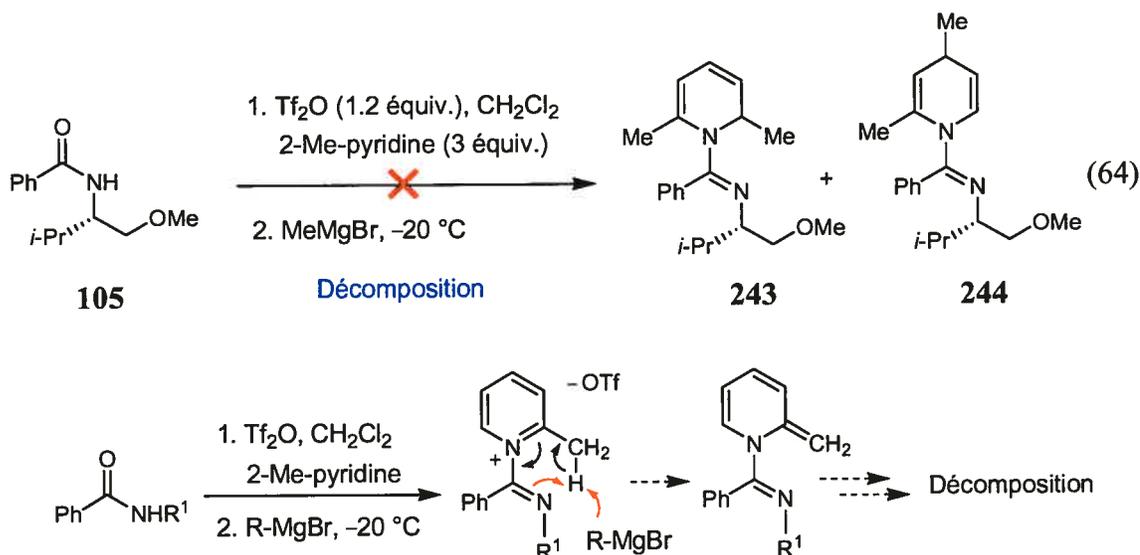
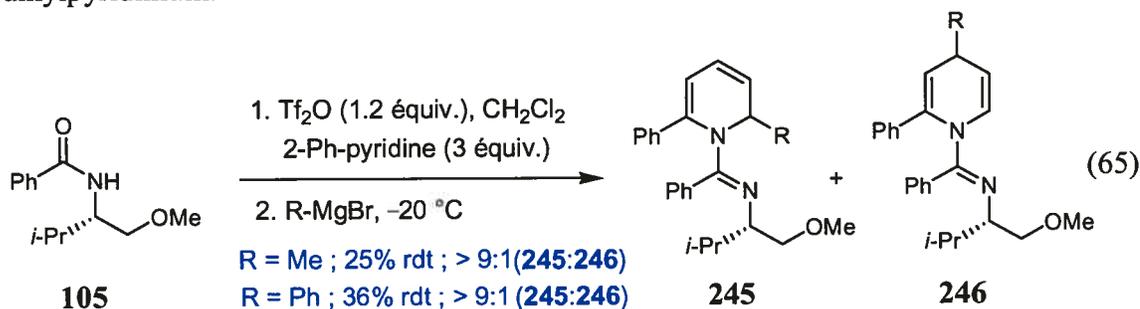
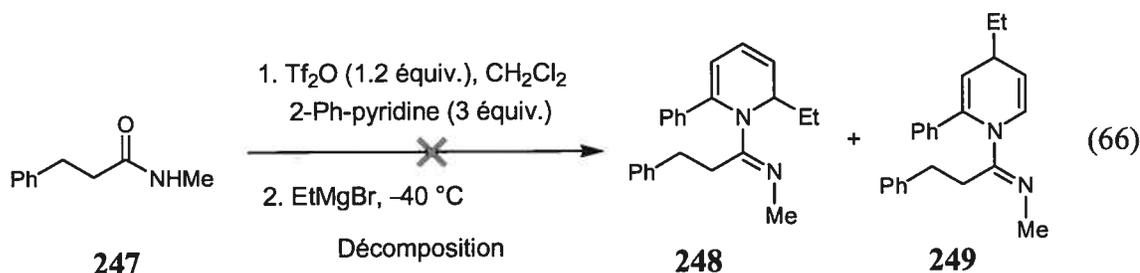


Schéma 31. Déprotonation du groupement méthyle d'un sel de 2-méthylpyridinium

Contrairement à l'exemple précédent qui impliquait une 2-alkylpyridine, des additions d'organomagnésiens ont pu être effectuées avec succès sur le sel de pyridinium formé par la 2-phénylpyridine et l'amide chiral **105** (équation 65).¹⁷⁰ Bien qu'isolées avec des rendements modestes, les 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées **245** ont été générées avec d'excellentes régiosélectivités. Comme les sels de 2-phénylpyridinium ne peuvent être déprotonés en α de la position 2 du noyau pyridine, ces résultats ont renforcé l'hypothèse de la déprotonation du substituant alkyle lors de l'utilisation de sels de 2-alkylpyridinium.



L'expérience présentée à l'équation 66 a soulevé de nouvelles questions, alors que l'addition de bromure d'éthylmagnésium sur le sel de 2-phénylpyridinium formé à l'aide de l'amide **247** et de 2-phénylpyridine n'a pas permis d'obtenir les dihydropyridines attendues **248** et **249**.



Puisque l'addition d'organomagnésiens sur le sel de pyridinium non substitué correspondant a été effectuée avec succès,¹⁷⁰ la présence de protons en α du carbone de l'amidine ne semble pas problématique. Afin de rationaliser la différence entre les résultats obtenus avec les amides **105** et **247**, nous avons eu recours à des arguments conformationnels et stériques.

À cause des facteurs orbitaux invoqués précédemment (Section 3.5.2), les conformères réactifs du sel de 2-phénylpyridinium issu de l'amide **105** placent vraisemblablement leur noyau pyridine dans le même plan que la double liaison C=N (Schéma 32). Le conformère **250** possède l'avantage de minimiser les interactions stériques entre les groupements aromatiques, mais il nuit à la chélation du nucléophile par le doublet d'électrons libres du substrat en empêchant l'approche de ce côté. Ce conformère serait ainsi peu sujet à une attaque nucléophile en position 6 du sel de pyridinium.

Quant au conformère **251**, il bénéficie d'une interaction stabilisante de type empilement π qui pourrait déplacer l'équilibre conformationnel vers la formation de celui-ci (Schéma 32). De plus, son doublet d'électrons libres est stériquement peu encombré, ce qui favorise la formation de la 1,2-dihydropyridine 2,6-disubstituée **252** en permettant une chélation et une livraison intramoléculaire du nucléophile.

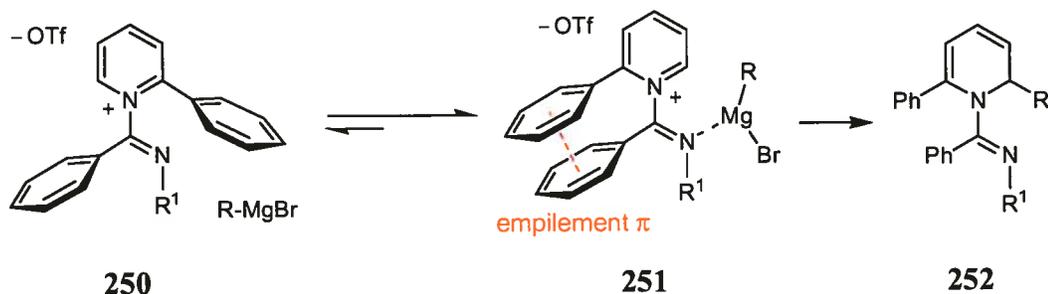


Schéma 32. Conformères réactifs d'un sel de 2-phénylpyridinium dérivé d'un benzamide

La situation conformationnelle est différente pour le sel de 2-phénylpyridinium formé à partir de l'amide aliphatique **247**. Tout comme le conformère **250**, le conformère **253** minimise les interactions stériques mais nuit à la chélation du nucléophile par le doublet d'électrons de l'azote du substrat (Schéma 33). Bien qu'il souffre d'interactions stériques supérieures, le conformère **254** a l'avantage de pouvoir chélater le nucléophile et de mener plus facilement à la formation de 1,2-dihydropyridines. Mais contrairement au conformère **251** qui peut posséder un empilement π stabilisant, le conformère **254** est probablement fort minoritaire à l'équilibre conformationnel. Ceci pourrait expliquer pourquoi il a été difficile d'observer la formation de la 1,2-dihydropyridine 2,6-disubstituée **255** à partir de ce sel de 2-phénylpyridinium.

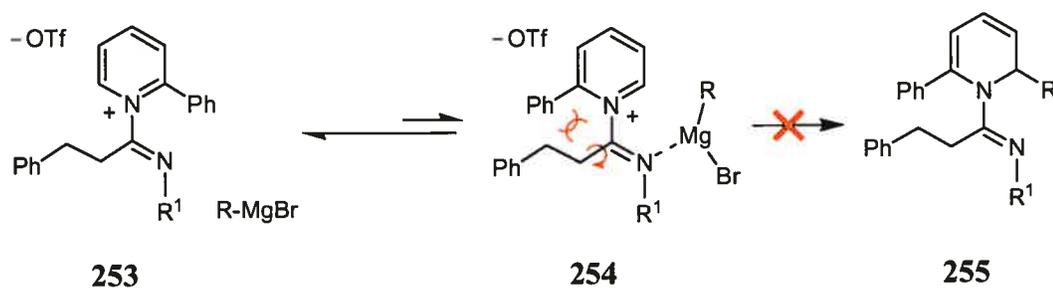
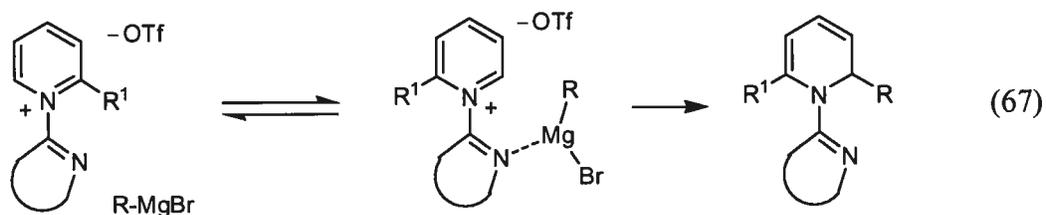


Schéma 33. Conformères réactifs d'un sel de 2-phénylpyridinium dérivé d'un amide aliphatique

Nous nous sommes ensuite demandé si une telle interaction stérique n'était pas également responsable des difficultés d'addition sur les sels de 2-alkylpyridinium (équation 64). Afin de minimiser les interactions stériques du conformère permettant la chélation du nucléophile, nous avons décidé d'utiliser des sels de pyridinium où le substituant sur l'azote du lien C=N serait lié au substituant du carbone du lien C=N (équation 67). Ce dernier se verrait alors placé en tout temps le plus loin possible du substituant en position 2 du noyau pyridine.

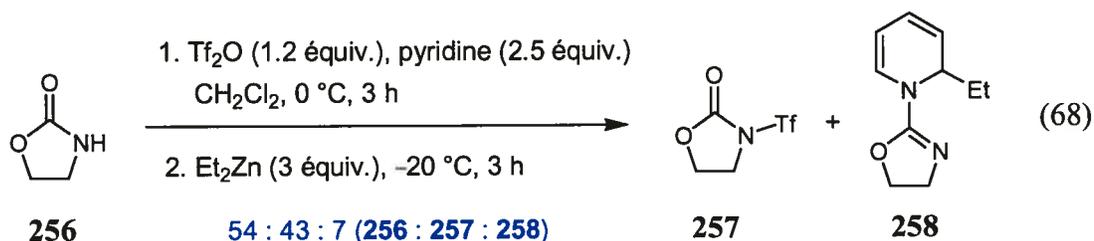


Selon cette hypothèse, les lactames et les oxazolidinones seraient parmi les produits de départ les plus susceptibles de mener à la formation de sels de pyridinium 2-substitués de ce type.

5.3 Utilisation de lactames comme précurseurs pour la formation de sels de *N*-iminopyridinium

5.3.1 Activation de lactames en présence d'anhydride triflique et de pyridine

Avant de vérifier notre hypothèse avec les pyridines 2-substituées, nous avons d'abord procédé à l'activation de lactames en présence de pyridine. Le premier substrat cyclique qui a été testé dans les conditions usuelles d'activation d'amides est la 2-oxazolidinone **256** (équation 68). Suite à l'activation de cette dernière et à l'addition de diéthylzinc, le produit de *N*-triflation **257** et l'oxazolidinone de départ ont été majoritairement observés par spectroscopie RMN ^1H . La présence du produit de départ est probablement attribuable à l'hydrolyse de **257** lors du parachèvement de la réaction.

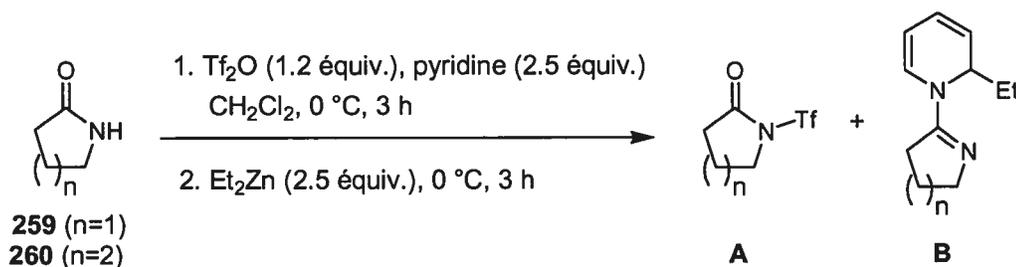


Cette *N*-triflation presque exclusive peut s'expliquer par une plus faible délocalisation du doublet de l'azote dans la fonction carbamate à cause de la présence de l'oxygène additionnel qui présente lui aussi un caractère donneur envers le carbonyle. L'azote d'un carbamate comme la 2-oxazolidinone est ainsi plus nucléophile que celui d'un amide, d'où l'obtention majoritaire du produit de *N*-triflation au détriment des produits associés à une *O*-triflation (dihydropyridines).

Les lactames **259** et **260** ont ensuite été soumises à des protocoles d'activation impliquant l'anhydride triflique et la pyridine (Tableau 34). Le premier protocole a consisté en l'ajout d'anhydride triflique à une solution de lactame et de pyridine (entrées 1 et 2). Suite à l'addition de diéthylzinc, seule la dihydropyridine **262** a été observée comme produit lorsque la 2-pyrrolidinone **259** a été utilisée (entrée 1). Quant à la 2-

pipéridone (δ -valérolactame) **260**, les spectres RMN ont montré la présence d'un mélange 70 : 30 de *N*-triflyl-2-pipéridone **263** et de 1,2-dihydropyridine **264** (entrée 2). Aucune addition en position 4 n'a été observée. L'attaque du diéthylzinc est par conséquent totalement régiosélective.

Tableau 34. Activation de lactames en présence d'anhydride triflique et de pyridine



Entr\u00e9e	n	Conversion (%) ^c	Ratio (A : B) ^c
1 ^a	1	> 97	0 : 100 (261 : 262)
2 ^a	2	86	70 : 30 (263 : 264)
3 ^b	1	> 97	0 : 100 (261 : 262)
4 ^b	2	60	50 : 50 (263 : 264)

^a Le Tf₂O a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 \u00e0 un m\u00e9lange de la lactame et de pyridine. ^b La lactame a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9e \u00e0 un m\u00e9lange de pyridine et de Tf₂O. ^c D\u00e9termin\u00e9s par analyse RMN ¹H.

Cette diff\u00e9rence dans les r\u00e9sultats, particuli\u00e8rement au niveau de la ch\u00e9mos\u00e9lectivit\u00e9, s'explique par la plus faible d\u00e9stabilisation associ\u00e9e \u00e0 la pr\u00e9sence d'une double liaison dans un cycle \u00e0 cinq cha\u00eenes plut\u00f4t que dans un cycle \u00e0 six cha\u00eenes.¹⁷¹ En effet, la pr\u00e9sence d'une double liaison augmente consid\u00e9rablement la tension dans un cycle \u00e0 six cha\u00eenes en cr\u00e9ant des interactions \u00e9clips\u00e9es d\u00e9favorables. Cette augmentation de la tension est moindre pour un cycle \u00e0 cinq cha\u00eenes.

171. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 4e \u00e9d.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2000, pp. 162 et 172.

Cette caractéristique influence l'issue de la réaction de deux façons. Premièrement, le doublet d'électrons de l'azote se délocalise plus facilement dans le carbonyle (forme imidate) pour la lactame **259** que pour la lactame **260**. L'azote de cette dernière sera donc plus nucléophile, ce qui favorise la formation du produit de *N*-triflation avec ce substrat. Deuxièmement, la génération d'une double liaison C=N est inévitable lors de la formation des dihydropyridines, car la voie synthétique menant à ces dernières nécessite une *O*-triflation initiale du substrat en *O*-triflylimidate (Schéma 18, Chapitre 3). Puisque la formation du dérivé *O*-triflylimidate est davantage défavorisée pour la lactame à six chaînons, il n'est pas surprenant d'observer une formation accrue du produit de *N*-triflation avec le substrat **260**.

L'ordre d'addition des réactifs lors de l'activation peut avoir un impact significatif sur le ratio *O*-triflation / *N*-triflation observé, puisqu'il peut modifier la nature de l'agent triflant. Des travaux antérieurs ont démontré que l'anhydride triflique et le triflate de *N*-triflylpyridinium peuvent tous deux agir comme agents triflants d'amides.⁸¹ Il n'est pas exclu que ces réactifs puissent avoir des affinités différentes envers l'azote ou l'oxygène des lactames. En général, l'anhydride triflique réagit plus vite avec la pyridine qu'avec les amides, ce qui forme le triflate de *N*-triflylpyridinium.⁸¹ Mais lorsque l'anhydride triflique est ajouté à un mélange de pyridine et de substrat, il n'est pas exclu qu'une partie de l'anhydride réagisse directement avec ce dernier.

Afin d'éliminer cette possibilité, nous avons utilisé un protocole d'activation où les lactames sont ajoutées à une solution contenant déjà de l'anhydride triflique et de la pyridine en excès (Tableau 34, entrées 3 et 4). Suite à l'ajout de diéthylzinc, le résultat a été identique pour la 2-pyrrolidinone **259** alors que seule la dihydropyridine **262** a été obtenue (entrée 3). La 2-pipéridone (δ -valérolactame) **260** a mené à un mélange 50 : 50 de *N*-triflyl-2-pipéridone **263** et de 1,2-dihydropyridine **264** (entrée 4), ce qui constitue une amélioration par rapport au ratio obtenu avec l'autre ordre d'addition. Ce résultat n'est par contre pas suffisamment bon pour considérer les lactames à six chaînons

comme des précurseurs efficaces de dihydropyridines. Nos efforts ont donc été concentrés sur l'utilisation des lactames à cinq chaînons.

Le diéthylzinc et le diméthylzinc ont été additionnés avec succès sur le sel de pyridinium dérivé de la 2-pyrrolidinone **259** pour former les 1,2-dihydropyridines correspondantes. Comme le démontrent les résultats au Tableau 35, la température d'addition s'est révélée être un facteur important lors de la réaction. L'addition régiosélective de diéthylzinc a pu être effectuée avec d'excellents rendements à des températures de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour générer exclusivement la 1,2-dihydropyridine **262** (entrées 2 et 3). L'utilisation d'une température beaucoup plus basse ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) a mené à l'apparition d'une quantité non négligeable du produit d'addition en position 4, soit la 1,4-dihydropyridine **265** (entrée 1). Cette tendance est similaire à celle observée avec les amides acycliques au Tableau 10 et au Tableau 11.

Tableau 35. Variation de la température pour l'addition de dialkylzinciques sur un sel de pyridinium dérivé de la 2-pyrrolidinone

1. Tf_2O (1.2 équiv.), pyridine (2.5 équiv.)
 CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h
 2. R_2Zn (2.5 équiv.), T ($^{\circ}\text{C}$), 3 h

Entrée ^a	R	T ($^{\circ}\text{C}$)	Ratio (A : B) ^b	Rdt A (%)
1	Et	-78	44 : 56 (262 : 265)	40
2	Et	-20	96 : 4 (262 : 265)	86
3	Et	0	> 97 : 3 (262 : 265)	88
4	Me	-20	> 97 : 3 (266 : 267)	29
5	Me	0	> 97 : 3 (266 : 267)	63
6	Me	20	> 97 : 3 (266 : 267)	67

^a Le Tf_2O a été ajouté à un mélange de la lactame et de pyridine. ^b Déterminés par analyse RMN ^1H .

À cause de son caractère moins nucléophile, le diméthylzinc a requis une température réactionnelle plus élevée pour additionner avec un bon rendement en position 2 du sel de pyridinium dérivé de la 2-pyrrolidinone **259**. À $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, un rendement de seulement 29% a été obtenu (entrée 4) pour la 1,2-dihydropyridine **266**, tandis que des rendements de 63% et 67% ont été observés à des températures respectives de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrées 5 et 6). Aux températures étudiées, ce nucléophile n'a pas mené à la formation de la 1,4-dihydropyridine **267**.

La viabilité de l'addition régiosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium formés à partir de lactames, d'anhydride triflique et de pyridine a été démontrée. La prochaine étape consiste à faire de même avec des sels de pyridinium 2-substitués.

5.3.2 Activation de lactames en présence d'anhydride triflique et de pyridines 2-substituées

Afin de déterminer si l'encombrement stérique amené par un substituant en position 2 du noyau pyridine allait modifier la vitesse de formation du sel de pyridinium correspondant, l'activation de la lactame **259** en présence de pyridine et de 2-éthylpyridine a été observée par spectroscopie RMN. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 36. Lorsque la pyridine est utilisée, la réaction se produit rapidement et la formation du sel de pyridinium **269** est complète en moins de deux heures lorsque la température initiale est de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 1). Dans les mêmes conditions expérimentales, l'utilisation de la 2-éthylpyridine mène à la formation d'un mélange 86 : 14 du *O*-triflylimidate **268** et du sel de 2-éthylpyridinium **270** (entrée 2). La vitesse de réaction peut être augmentée en additionnant la 2-éthylpyridine et le Tf_2O à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après deux heures, un mélange 25 : 75 est obtenu et après une période d'activation de cinq heures, la formation du sel de 2-éthylpyridinium **270** à partir de l'intermédiaire **268** est complète (entrées 3 et 4).

Tableau 36. Comparaison de la vitesse de formation entre un sel de pyridinium non substitué et 2-substitué

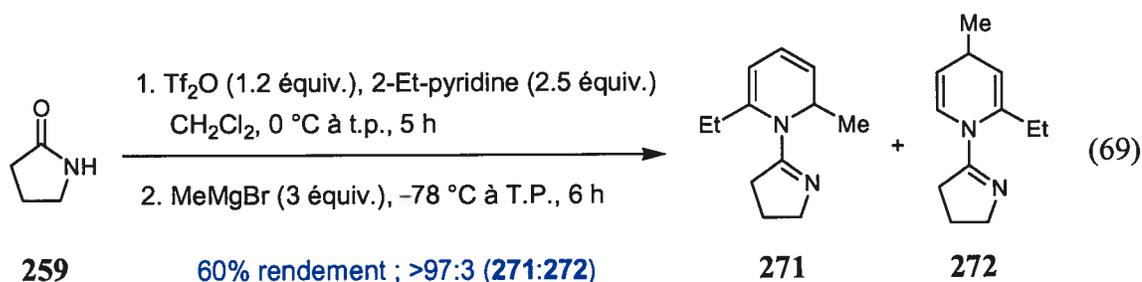
$\text{259} \xrightarrow[\text{CD}_2\text{Cl}_2, T (^{\circ}\text{C}) \text{ à t.p., } t \text{ (h)}]{\text{Tf}_2\text{O (1.1 \text{ \text{equiv.})}, \text{2-R-pyridine (2.2 \text{ \text{equiv.})}}$

A + **B**

Entrée ^a	R	T ($^{\circ}\text{C}$) ^b	t (h)	Ratio (A : B) ^b
1	H	-78	2	0 : 100 (268 : 269)
2	Et	-78	2	86 : 14 (268 : 270)
3	Et	0	2	25 : 75 (268 : 270)
4	Et	0	5	0 : 100 (268 : 270)

^a Les pyridines ont été ajoutées à un mélange de la lactame et du Tf_2O . Les réactions sont légèrement plus propre lorsque le Tf_2O est ajouté en dernier. ^b Le Tf_2O et la pyridine sont ajoutés à la température indiquée, le bain refroidissant est retiré après 0.5 h. ^c Déterminés par analyse RMN ^1H .

Puisque l'activation a pu être effectuée avec succès, l'addition régiosélective de réactifs organométalliques sur ces sels de 2-alkylpyridinium a ensuite été testée. Comme le démontre l'équation 69, le bromure de méthylmagnésium se révèle être un excellent nucléophile pour additionner sélectivement en position 6 du sel de 2-éthylpyridinium dérivé de la lactame **259**. La 1,2-dihydropyridine 2,6-disubstituée **271** désirée a été le seul produit isolé suite à cette réaction. L'hypothèse que les lactames soient de meilleurs produits de départ que les amides acycliques pour les réactions d'addition sur des sels de pyridinium 2-substitués semble donc se vérifier.



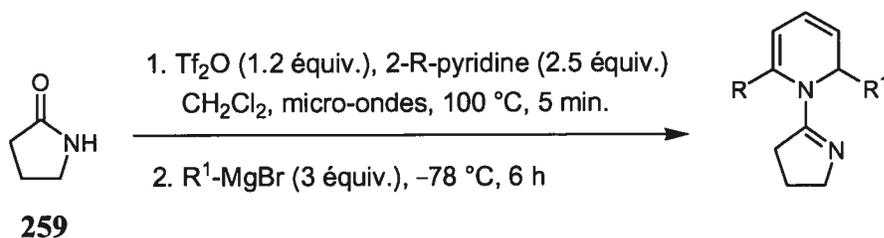
Dans le but de diminuer le temps nécessaire à la formation des sels de pyridinium 2-substitués, l'activation des lactames a été tentée en présence de micro-ondes. La technologie des micro-ondes a connu un essor considérable au cours des dernières années, principalement pour sa capacité à forcer la réaction entre des produits habituellement non réactifs et par son efficacité à réduire le temps de réaction de méthodologies existantes.¹⁷²

Avec un temps réactionnel de cinq minutes et une température de 100 °C, les micro-ondes ont permis la formation complète de sels de pyridinium, 2-substitués ou non, à partir de la 2-pyrrolidinone **259**, d'anhydride triflique et de pyridines. L'addition de réactifs de Grignard sur ces sels de pyridinium à -78 °C a mené à la formation de

172. de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.

plusieurs 1,2-dihydropyridines monosubstituées et disubstituées dans de bons rendements allant de 56 à 89% (Tableau 37).

Tableau 37. Addition d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium formés sous l'action de micro-ondes



Entrée ^a	R	R ¹ -MgBr	Rdt (%)
1	H	Me-MgBr	89 (266)
2	H	Et-MgBr	88 (262)
3	Me	Me-MgBr	66 (273)
4	Me	Et-MgBr	72 (274)
5	Et	Me-MgBr	56 (271)

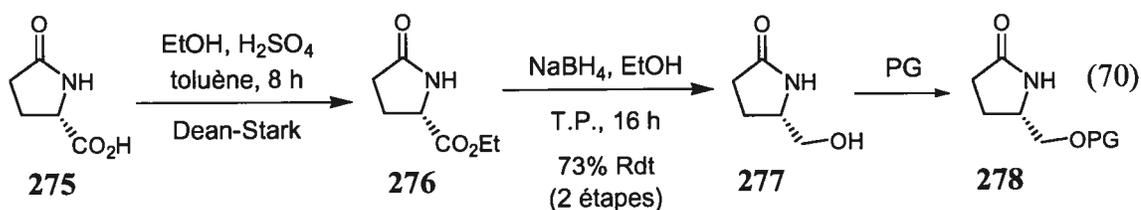
^a Le Tf₂O a été ajouté à une solution de la lactame et de pyridine à 0 °C. La réaction a ensuite été soumise aux micro-ondes.

Ayant réussi à additionner des réactifs organométalliques de façon achirale sur des sels de pyridinium 2-substitués, nous avons ensuite cherché à développer une version diastéréosélective de la méthodologie.

5.4 Développement d'une méthodologie diastéréosélective pour l'addition d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 2-substitués

5.4.1 Synthèse des lactames chirales

Nous avons précédemment démontré que les lactames à cinq chaînons constituaient d'excellents substrats pour la formation de sels de 2-alkylpyridinium en présence d'anhydride triflique et de 2-alkylpyridines. Si des lactames chirales étaient utilisées, l'addition de nucléophiles sur les sels de 2-alkylpyridinium correspondants pourrait être effectuée de façon diastéréosélective, ce qui permettrait l'obtention de 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées chirales. Afin de concevoir une méthodologie diastéréosélective pour cette réaction, nous avons pensé nous inspirer du système précédemment développé pour les sels de pyridinium formés à partir de l'amide acyclique **105**. Cet amide comporte un centre chiral en α de l'amine et un alcool protégé en β qui semble important pour une chélation bidentate du nucléophile. Ces deux caractéristiques peuvent être retrouvées sur des lactames à cinq chaînons dont la structure générale est présentée en **278** (équation 70).



Ces lactames peuvent être obtenues en trois étapes simples à partir de l'acide (*S*)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylique **275** (acide L-pyroglutamique), un produit commercialement disponible. Ce produit doit d'abord voir sa fonction acide être estérifiée, puis réduite en alcool pour mener à la (*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277**. De nombreux groupements protecteurs peuvent ensuite être placés sur cet alcool pour générer différentes lactames **278**.

La Figure 20 présente les lactames chirales qui ont été synthétisées à partir du précurseur **277** et les rendements qui ont été obtenus pour les réactions de protection. Ces lactames sont les dérivés *O*-tritylé **279**, *O*-triisopropylsilylé **280**, *O*-triphénylsilylé **281**, *O*-*tert*-butyldiméthylsilylé **282**, *O*-pivaloylé **283** et *O*-acétylé **284**.

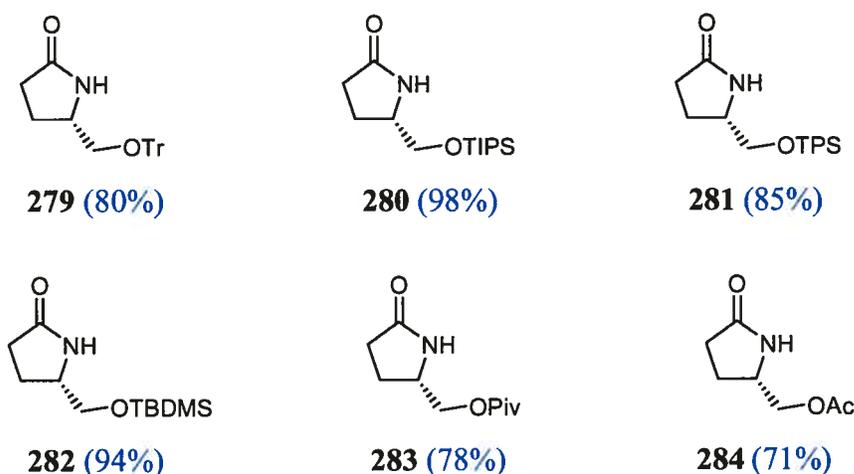
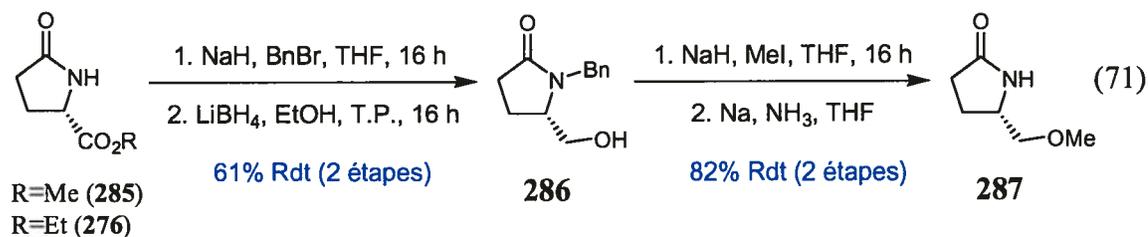


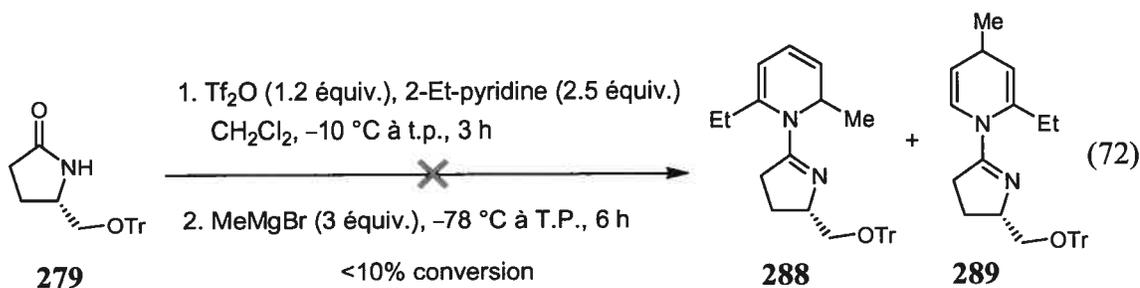
Figure 20. Synthèses de lactames chirales à cinq chaînons

La synthèse du dérivé *O*-méthylé **287** s'est révélée être plus problématique, alors que la *N*-méthylation du composé **277** est difficile à éviter. Les lactames **276** et **285** ont d'abord été *N*-protégés à l'aide d'un groupement benzyle et les esters ont été réduits en alcool pour générer le composé **286** (équation 71). Suite à la protection de cet alcool à l'aide d'iodure de méthyle, le groupement benzyle a pu être enlevé pour mener au dérivé désiré **287** avec de bons rendements.



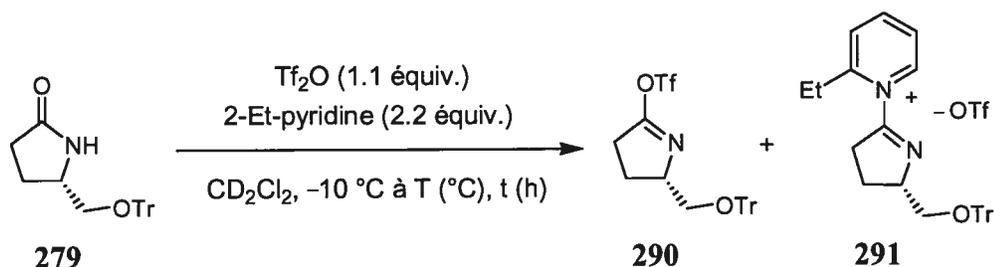
5.4.2 Activation des lactames chirales et formation des sels de pyridinium correspondants

La première lactame chirale qui a été soumise au protocole d'activation impliquant l'anhydride triflique et la 2-éthylpyridine est le composé *O*-tritylé **279** (équation 72). Suite à l'ajout du bromure de méthylmagnésium comme nucléophile, une très faible conversion du produit de départ a été observée. Ce résultat pourrait s'expliquer par une formation inefficace du sel de 2-éthylpyridinium à cause des interactions stériques supplémentaires apportées par la présence de la chaîne chirale sur la lactame.



L'activation de la lactame **279** en présence de pyridine et de 2-éthylpyridine a donc été étudiée à différentes températures par spectroscopie RMN ^1H (Tableau 38). Les résultats obtenus ont démontré que suite à la formation rapide du *O*-triflylimidate **290** (absence du produit de départ dans tous les cas), la transformation de ce dernier en sel de 2-éthylpyridinium **291** par l'addition nucléophile de la 2-éthylpyridine est très lente à la température de la pièce (entrées 1 et 2). Les temps d'activation nécessaires à la formation de **291** peuvent par contre être considérablement réduits en amenant la solution à reflux. Les rapports observés entre le produit de *O*-triflation et le sel d'éthylpyridinium sont alors de 17:83 après quatre heures à reflux et de 4:96 après huit heures (entrées 3 et 4).

Tableau 38. Influence de la température sur la vitesse de formation de sels de pyridinium chiraux 2-substitués



Entrée ^a	T (°C)	t (h)	Ratio 290 : 291
1	20	24	37 : 63
2	20	120	0 : 100
3	40	4	17 : 83
4	40	8	4 : 96

^a Le Tf_2O a été ajouté à une solution de la lactame chirale et de la pyridine. ^b Déterminés par analyse RMN ^1H .

L'activation de la lactame chirale **287** à l'aide d'anhydride triflique et de 2-éthylpyridine a également été étudiée en fonction du temps (Schéma 34). Lorsque la réaction est mise à reflux, le produit de *O*-triflation **292** est rapidement formé. Le déplacement du groupement triflate par la 2-éthylpyridine pour former le sel de 2-éthylpyridinium **293** est par contre beaucoup plus lent.

Le Schéma 34 présente la transformation à 40 °C du triflylimidate **292** en sel de pyridinium **293** en fonction du temps, telle que suivie par spectroscopie RMN ^1H . Ce graphique nous permet de constater qu'après 3.5 heures de reflux, le sel de 2-éthylpyridinium **293** est formé à plus de 95%. Afin de s'assurer d'une formation adéquate des sels de pyridinium pour toutes les lactames chirales testées, un temps d'activation de cinq heures à reflux sera utilisé comme norme lors des réactions d'addition diastéréosélective.

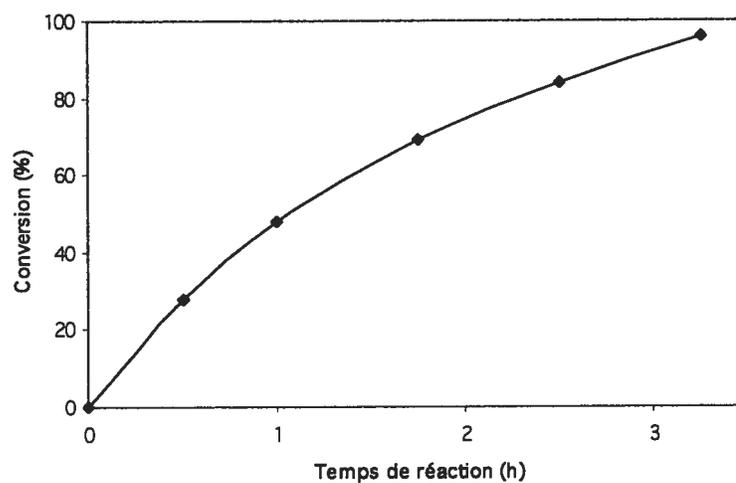
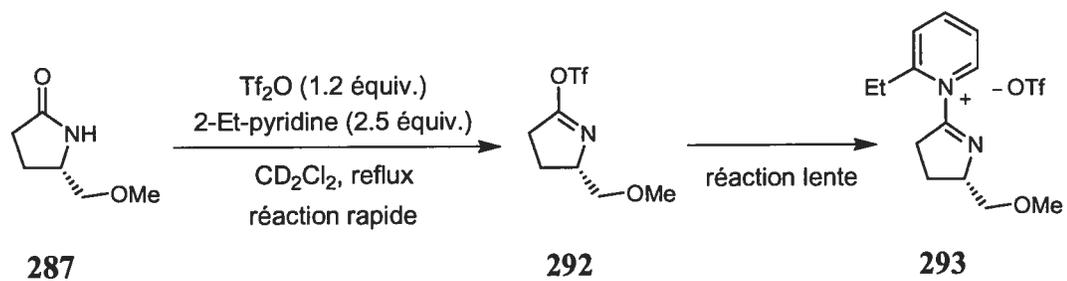


Schéma 34. Conversion du *O*-triflylimidate **292** en sel de pyridinium **293** en fonction du temps.

5.4.3 Addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 2-substitués

Après avoir déterminé des conditions efficaces pour la formation des sels de 2-éthylpyridinium chiraux dérivés des amides **280** à **287** et de la 2-éthylpyridine, l'addition de bromure de méthylmagnésium a été accomplie avec succès pour mener aux 1,2-dihydropyridines **294**. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 39.

Tableau 39. Variation de la structure du sel de pyridinium chiral 2-substitué

Entrée	OPG	R	Ratio (294 : 295) ^a	Rdt 294 (%)	de 294 (%) ^b
1	OTIPS (280)	Et	> 97 : 3	75 (296)	12
2	OSiPh ₃ (281)	Et	-- : -- ^c	34 ^d (297)	14
3	OTBDMS (282)	Et	-- : -- ^c	29 ^d (298)	18
4	OPiv (283)	H	> 97 : 3	71 (299)	24 ^e
5	OPiv (283)	Et	> 97 : 3	66 (300)	32
6	OAc (284)	H	> 97 : 3	72 (301)	70 ^e
7	OAc (284)	Et	> 97 : 3	59 (302)	84
8	OMe (287)	Et	> 97 : 3	71 (303)	91 ^f

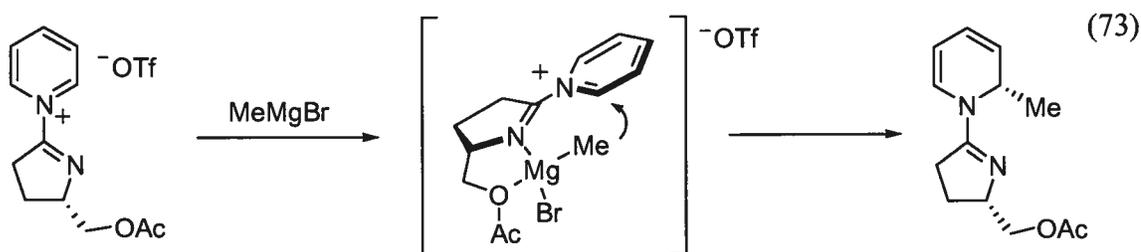
^a Déterminés par analyse RMN ¹H. ^b Déterminés par analyse RMN ¹H et ¹³C. ^c La réaction n'était pas suffisamment propre pour déterminer la régiosélectivité à l'aide du brut. ^d Entrée 2: du MeSiPh₃ a été récupéré avec un rendement de 40%. Entrée 3: le groupement TBDMS a possiblement été déprotégé par le nucléophile. ^e Les diastéréoisomères majoritairement formés sont les 1,2-dihydropyridines (*S,S*)-**299** et (*S,S*)-**301**. ^f Le spectre RMN NOESY semble indiquer que le produit majoritaire est la 1,2-dihydropyridine (*R,R*)-**303**.

L'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de 2-éthylpyridinium dérivé de l'amide *O*-triisopropylsilylé **280** (entrée 1) a généré exclusivement la 1,2-dihydropyridine **296** avec un bon rendement (75%) et une faible diastéréosélectivité (12% *de*). De faibles rendements et de mauvaises diastéréosélectivités (respectivement 14% *de* et 18% *de*) pour la formation des 1,2-dihydropyridines **297** et **298** ont été observés avec les dérivés *O*-triphénylsilylé **281** (entrée 2) et *O*-*tert*-butyldiméthylsilylé **282** (entrée 3). Une déprotection des groupements silylés par le nucléophile serait possiblement responsable des faibles rendements obtenus. Cette hypothèse a été renforcée par l'isolation d'une quantité non négligeable (40%) de méthyltriphénylsilane Me-TPS (entrée 2).

Lorsque le bromure de méthylmagnésium a été additionné sur les sels de pyridinium et de 2-éthylpyridinium dérivés de l'amide *O*-pivaloylé **283**, les 1,2-dihydropyridines **299** et **300** ont été obtenues avec de bons rendements (entrées 4 et 5). De faibles diastéréosélectivités de respectivement 24% *de* et 32% *de* ont malheureusement été observées. L'utilisation des sels de pyridinium et de 2-éthylpyridinium dérivés de l'amide *O*-acétylé **284** a également mené à l'addition régiosélective du réactif de Grignard (entrées 6 et 7). Une hausse appréciable des diastéréosélectivités a été observée avec cet amide, alors que les 1,2-dihydropyridines correspondantes **301** et **302** ont été générées avec 70% *de* et 84% *de*. Finalement, le meilleur substrat pour cette réaction s'est révélé être l'amide *O*-méthylé **287** (entrée 8), alors que la 1,2-dihydropyridine **303** a été obtenue comme unique produit avec une excellente diastéréosélectivité de 91% *de*.

La stéréochimie absolue des 1,2-dihydropyridines 2-substituées majoritairement formées (entrées 4 et 6) s'explique par l'orientation de la chaîne oxygénée. À cause des contraintes rotationnelles du cycle à cinq chaînons, cette chaîne est obligatoirement dirigée vers une seule des faces du plan pyridinium-imine lors de l'addition (face inférieure au plan de la feuille selon la représentation à l'équation 73). En supposant une

chélation bidentate du réactif organométallique par l'azote de l'imine et par la chaîne oxygénée du substrat, le nucléophile se doit d'être livré sur le cycle pyridinium par la même face où se trouve la chaîne oxygénée. Cette hypothèse est en accord avec les résultats expérimentaux observés, à savoir la formation majoritaire des dihydropyridines (*S,S*)-**299** et (*S,S*)-**301**.



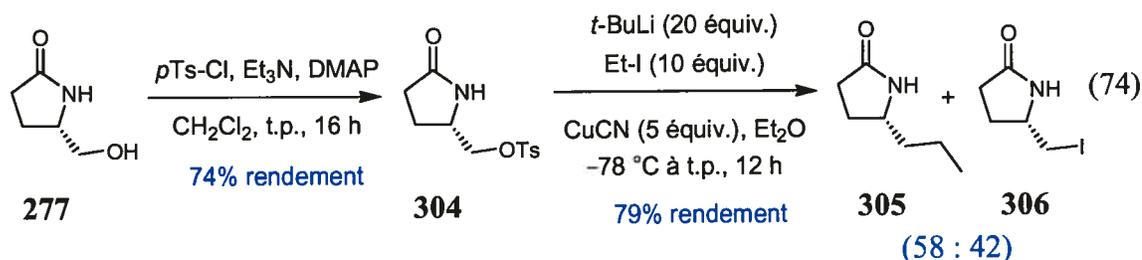
La capacité de chélation de la chaîne oxygénée semble être un facteur important pour expliquer le niveau des diastéréosélectivités observées. Les modestes excès diastéréoisomères obtenus avec les dérivés *O*-silylés (**280**, **281** et **282**) sont possiblement imputables à la faible basicité des éthers silylés, car ces derniers sont généralement de mauvais groupes complexants.¹⁷³ Cette faible propension à la chélation s'explique par la délocalisation des doublets d'électrons de l'oxygène dans les orbitales *d* vides de l'atome de silicium adjacent.

L'encombrement stérique du groupement protecteur est également un facteur qui influence les diastéréosélectivités observées. En effet, puisque les diastéréosélectivités observées avec le dérivé *O*-acétylé **284** sont supérieures à celles obtenues avec le dérivé *O*-pivaloylé **283**, il semble qu'un groupement protecteur trop imposant soit néfaste pour la sélectivité de la réaction. Quant au dérivé *O*-méthylé **287**, il allie à la fois un faible

173. (a) Sternbach, B.; MacDiarmid, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3384-3388. (b) West, R.; Wilson, L. S.; Powell, D. L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 5-9.

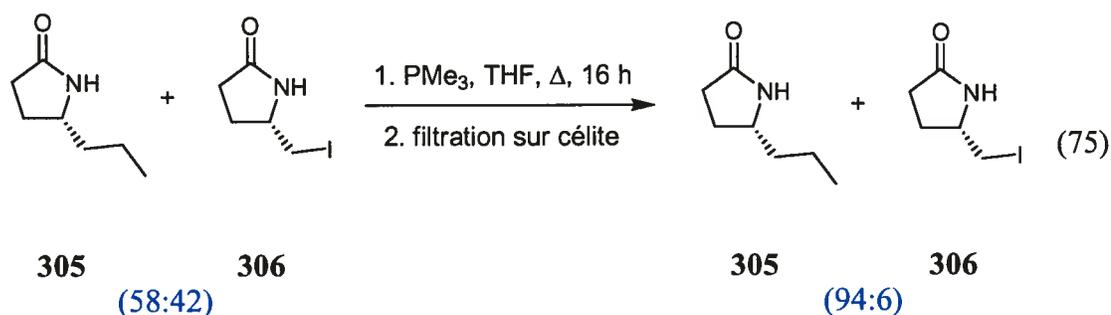
encombrement stérique et une bonne capacité de chélation du nucléophile. Il n'est donc pas surprenant que les meilleures diastéréosélectivités soient observées avec ce substrat.

Afin de déterminer l'importance de l'oxygène protégé dans la sélectivité de la réaction, nous avons cherché à synthétiser un dérivé semblable à l'amide **287**, mais où la chaîne chirale serait complètement carbonée. Pour ce faire, l'alcool libre du dérivé **277** a d'abord été changé en bon groupement partant par la mise en place d'un tosylate (équation 74). Le groupement tosylate a ensuite subi un déplacement nucléophile par un cuprate d'éthyle pour former la lactame à chaîne carbonée **305**.

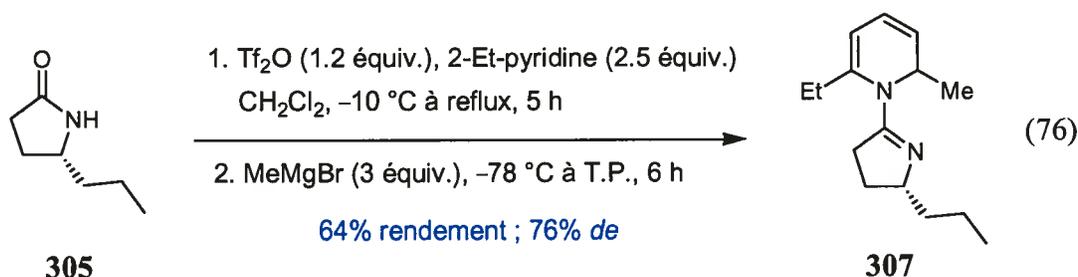


Malheureusement, le déplacement de la fonction tosylate par un iodure métallique (lithium ou cuivre) a également été observé en quantité non négligeable dans les conditions expérimentales utilisées. Puisque la lactame à chaîne carbonée **305** et la lactame iodée **306** (ratio de 58 : 42) n'ont pu être séparées par chromatographie sur colonne, une stratégie basée sur une différence de réactivité a dû être utilisée pour purifier le produit désiré.

Ainsi, lorsque le mélange de ces espèces a été exposé à un excès de triméthylphosphine, cette dernière a déplacé l'atome d'iode pour former l'iodure de phosphonium correspondant, une substance insoluble dans le tétrahydrofurane (équation 75). Après une filtration sur célite, le mélange obtenu contenait très majoritairement la lactame à chaîne carbonée **305** (ratio 94 : 6).



Le protocole expérimental utilisé au Tableau 39 pour l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur des sels de 2-alkylpyridinium a ensuite été appliqué à la lactame **305** (équation 76). Comme pour la plupart des lactames chirales testées, seule l'addition en position 6 du sel de 2-éthylpyridinium a été observée et la 1,2-dihydropyridine correspondante **307** a pu être isolée avec un bon rendement. Bien que la diastéréosélectivité obtenue ait été relativement élevée (76% *de*), elle est demeurée bien en deçà de celle observée avec le dérivé oxygéné (91% *de*, Tableau 39, entrée 8).

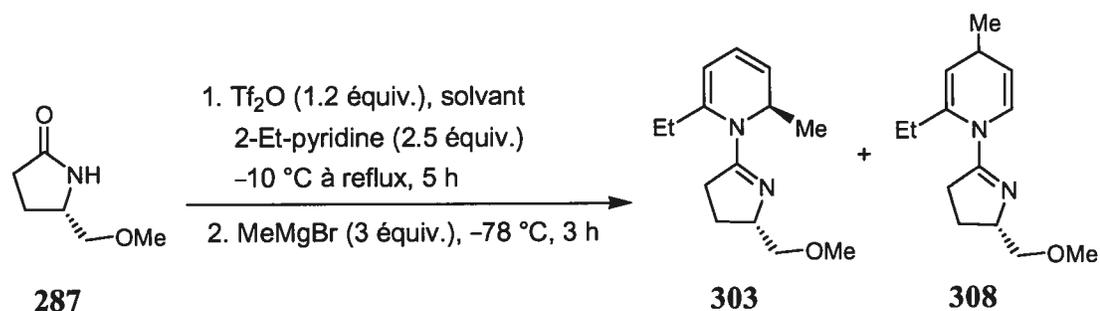


Ainsi, comme dans le cas des systèmes diastéréosélectif et énantiosélectif développés avec les amides acycliques, la présence d'un groupement oxygéné en β de l'azote est bénéfique pour les sélectivités de ces réactions. Cet effet bénéfique est attribuable à un meilleur contrôle lors de l'approche du nucléophile à cause d'une chélation accrue de ce dernier par le substrat.

Dans le but d'améliorer les diastéréosélectivités observées pour l'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de 2-éthylpyridinium dérivé de l'amide chiral **287**, la réaction a été testée dans différents solvants peu polaires. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 40.

Tel que souligné précédemment (Tableau 39, entrée 8), l'utilisation du dichlorométhane avec l'amide **287** a mené à la formation exclusive de la 1,2-dihydropyridine **303** avec un rendement de 71% et une excellente diastéréosélectivité de 91% *de* (Tableau 40, entrée 1). Le toluène n'a pas permis d'améliorer les résultats précédemment obtenus avec le dichlorométhane, alors qu'un rendement de 53% et une diastéréosélectivité de 82% *de* ont été observés pour la 1,2-dihydropyridine 2,6-disubstituée **303** (entrée 2).

Tableau 40. Influence du solvant lors de l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur un sel de 2-éthylpyridinium chiral



Entrée	Solvant	Ratio (303 : 308) ^a	Rdt 303 (%)	<i>de</i> 303 (%) ^b
1	CH_2Cl_2	> 97 : 3	71	91
2	toluène	> 97 : 3	53	82
3	Et_2O	> 97 : 3	27	80
4	hexane	-- : -- ^c	< 5	-- ^c

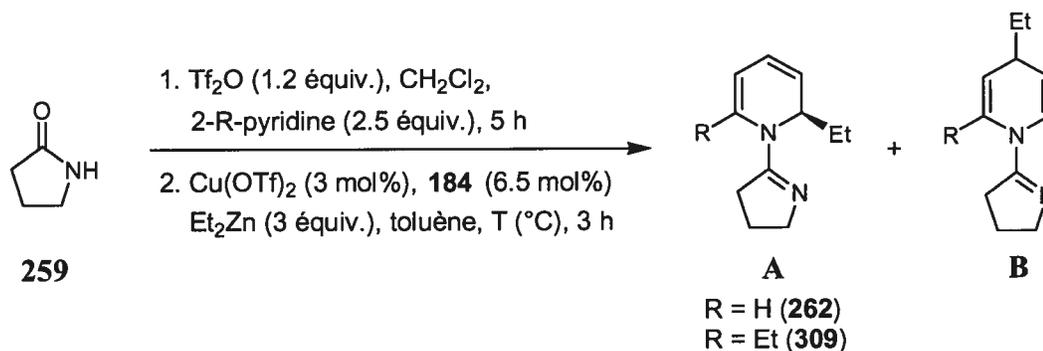
^a Déterminés par analyse RMN ^1H . ^b Déterminés par analyse RMN ^1H et ^{13}C . ^c La réaction n'était pas suffisamment propre pour déterminer la régiosélectivité et la diastéréosélectivité à l'aide du brut.

L'utilisation d'un solvant plus polaire comme l'éther diéthylique a mené à la formation de la 1,2-dihydropyridine désirée avec un faible rendement de 27% et une diastéréosélectivité similaire à celle obtenue avec le toluène (80% *de*, entrée 3). Finalement, l'utilisation de l'hexane comme solvant n'a pas permis d'obtenir le produit désiré à cause d'un manque de solubilité des réactifs lors de la formation du sel de 2-éthylpyridinium (entrée 4).

5.5 Développement d'une méthodologie énantiosélective pour l'addition d'organozinciques sur des sels de pyridinium 2-substitués

Après avoir réussi à mettre au point une méthodologie diastéréosélective pour la formation de dihydropyridines 2,6-disubstituées, nous avons cherché à synthétiser ces composés par une méthodologie énantiosélective catalytique. Les conditions expérimentales optimisées au chapitre précédent pour l'addition énantiosélective d'organozinciques sur des sels de pyridinium dérivés d'amides ont été appliquées aux sels de pyridinium et d'éthylpyridinium dérivés de la 2-pyrrolidinone **259** (Tableau 41).

Tableau 41. Addition énantiosélective d'organozinciques sur des sels de pyridinium et de 2-éthylpyridinium formés à partir de la lactame **259**



Entrée ^a	T (°C)	R	Ratio (A : B) ^b	Conv. (%) ^b	ee A (%) ^c
1	0	H	> 97 : 3	> 98	20
2	0	Et	> 97 : 3	> 98	19 ^d
3	-40	H	> 97 : 3	> 98	35
4	-40	Et	> 97 : 3	> 98	31 ^d
5	-78	H	> 97 : 3	> 98 (66) ^e	58
6 ^f	-78	H	93 : 7	> 98 (78) ^g	50
7 ^{f,h}	-78	H	74 : 26	> 98 (59) ^g	27
8	-78	Et	-- : --	< 5	--

^a La solution du sel de pyridinium a été ajoutée à la solution du nucléophile et du catalyseur. ^b Déterminés par RMN ¹H. ^c Déterminés par GC avec une phase stationnaire chirale. ^d Stéréochimie absolue non déterminée. ^e Rendement isolé entre parenthèses. ^f Sel de pyridinium utilisé sous forme solide. ^g Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne entre parenthèses. ^h Le catalyseur a été formé dans le CH_2Cl_2 au lieu du toluène.

La température de la réaction a semblé affecter grandement les énantiosélectivités observées. À 0 °C, les dihydropyridines **262** et **309** ont été générées régiosélectivement avec des excès énantiomères de 20% *ee* et de 19% *ee* (entrées 1 et 2). Une température réactionnelle de -40 °C a permis d'améliorer ces énantiosélectivités à 35% *ee* et 31% *ee* (entrées 3 et 4). Lorsque la température a été abaissée à -78 °C, la dihydropyridine **262** a été obtenue avec 66% de rendement et 58% *ee* (entrée 5). Le composé **309** n'a pas contre pas été observé à cette température (entrée 8), probablement à cause de l'encombrement stérique supplémentaire qui est présent chez le sel de 2-éthylpyridinium correspondant. La stéréochimie absolue de la dihydropyridine **262** a été déterminée en formant le dérivé trifluoroacétylpipéridine **158** déjà connu.

Récemment, notre groupe de recherche a réussi à isoler sous forme solide et à caractériser par rayons-X le sel de pyridinium **269** formé à partir de la lactame **259** et de la pyridine (Figure 21).¹⁷⁴ Lorsque ce solide a été utilisé comme substrat au lieu du sel de pyridinium généré *in situ*, une énantiosélectivité légèrement inférieure a été observée (50% *ee*, entrée 6). Finalement, l'utilisation du dichlorométhane comme solvant pour la formation du catalyseur de cuivre a mené à une diminution de la régiosélectivité (74 : 26) et de l'énantiosélectivité (27% *ee*) de la réaction (entrée 7).

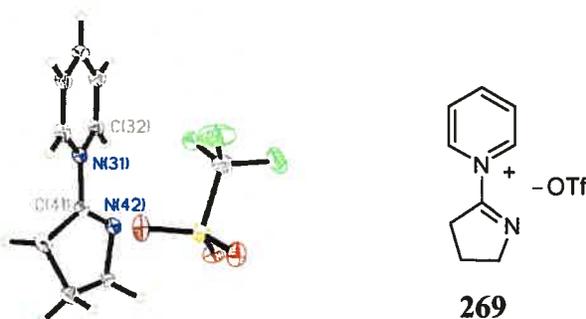


Figure 21. Diagramme ORTEP du sel de pyridinium **269**

174. Charette, A. B.; Mathieu, S.; Martel, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5401-5404.

5.6 Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté l'étendue de nos travaux portant sur l'addition diastéréosélective d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 2-substitués. La formation de sels de 2-alkylpyridinium n'a pu être accomplie à partir des amides acycliques habituellement activés. Ce problème serait lié à un encombrement stérique trop important de l'imidate *O*-triflé, ce qui empêcherait l'attaque nucléophile de la pyridine 2-substituée et la formation du pyridinium désiré.

À cause de leur encombrement stérique inférieur, l'utilisation de lactames à cinq chaînons a permis de remédier à cette situation. Dans un premier temps, nous avons déterminé des conditions efficaces pour la génération de sels de 2-alkylpyridinium à partir de la 2-pyrrolidinone. Les micro-ondes se sont d'ailleurs révélées être des outils précieux pour la formation rapide de ces espèces. Plusieurs 1,2-dihydropyridines 2,6-disubstituées ont ensuite été synthétisées par l'addition régiosélective de réactifs de Grignard sur les sels de pyridinium formés à partir de la 2-pyrrolidinone et de pyridines 2-substituées.

Suite à la synthèse de nombreuses lactames chirales à cinq chaînons, nous avons réussi à additionner régio- et diastéréosélectivement des organomagnésiens sur les sels de 2-alkylpyridinium dérivés de ces dernières. Le meilleur résultat a été obtenu avec la lactame **287** portant un éther méthylique, alors que le bromure de méthylmagnésium a pu être additionné sur le sel de 2-éthylpyridinium correspondant avec une diastéréosélectivité supérieure à 90% *de*.

Finalement, en utilisant les conditions énantiosélectives développées au chapitre précédent pour l'addition d'organozinciques catalysée avec un complexe chiral de cuivre, nous avons réussi à additionner le diéthylzinc sur les sels de pyridinium et de 2-éthylpyridinium dérivés de la 2-pyrrolidinone avec des énantiosélectivités de 58% *ee* et 31% *ee* respectivement.

Partie expérimentale : Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 120 °C et ce, en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.¹⁷⁵

Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels provenaient de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals. Outre les réactifs et les solvants énumérés ci-dessous, tous les produits ont été utilisés directement sans purification supplémentaire. Les réactifs et les solvants suivants ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite:

acétone	séchée sur CaSO ₄ puis distillée sous atmosphère inerte
acétonitrile	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
benzène	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
benzonnitrile	distillé sur CaH ₂
chlorobenzène	distillé sur P ₂ O ₅
CH ₂ Cl ₂	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
DMF	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
Et ₂ O	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour

175. Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

Et ₃ N	distillé sur CaH ₂
hexane	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
MeCN	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
MeOH	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
POCl ₃	distillé sous atmosphère inerte
pyridine	distillée sur CaH ₂
TFA	distillé sur P ₂ O ₅
Tf ₂ O	distillé sur P ₂ O ₅
THF	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
toluène	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
ZnCl ₂	chauffé à 150 °C sous pression réduite pendant 12 h

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (Merck GF-UV254, 0.25 mm) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol et solution de 2,6-dinitrophénylhydrazine dans l'éthanol aqueux (DNP). Les chromatographies sur colonne de type "flash" ont été réalisées selon la procédure décrite par Still¹⁷⁶ en utilisant un gel de silice Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh) ou Merck 9385.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ¹H, ¹³C, ³¹P et ¹⁹F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (¹⁹F), 121 MHz (³¹P)), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz, 162 MHz

176. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

(^{31}P) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz, 162 MHz (^{31}P)). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité, de sa constante ou de ses constantes de couplage, de son intégration et de son assignation. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY. Tous les rapports diastéréoisomériques et les conversions déterminés par RMN ^1H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID ("Gaussian" ou "Exponential Window Function").

Les analyses par **chromatographie en phase gazeuse (GC)** ont été réalisées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard série II équipé d'un injecteur capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme. La température des injecteurs et des détecteurs était de 250 °C, la pression en tête de colonne était de 25 psi et le débit total du gaz porteur (hélium ou hydrogène) était de 2 mL/min. Les conditions d'injection spécifiques sont décrites pour chacun des produits injectés.

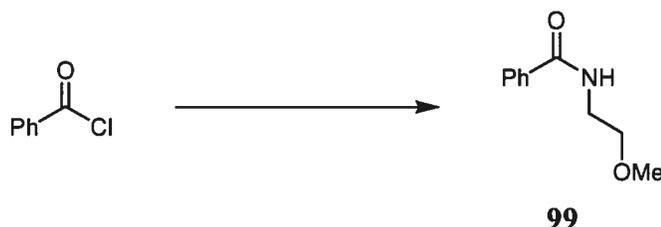
Les analyses par **chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC)** ont été effectuées à l'aide d'un instrument Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à barette de diodes. Les solvants étaient de qualité HPLC et une pré-colonne était utilisée. Les conditions d'injection et les résultats de l'analyse sont spécifiés pour chacun des produits injectés selon la forme : (nom de la colonne, éluant, vitesse d'écoulement, longueur d'onde de détection, temps de rétention du produit).

Les analyses par **chromatographie en phase supercritique (SFC)** ont été effectuées sur un appareil Berger Analytical muni d'un détecteur UV à barette de diodes. La phase mobile était du CO_2 supercritique avec du méthanol comme modificateur dans des proportions variables spécifiées pour chacun des produits. Les conditions d'injection et les résultats de l'analyse sont spécifiés pour chacun des produits injectés selon la forme : (nom de la colonne, pourcentage du modificateur, vitesse d'écoulement, temps de rétention du

produit). Les conditions d'injection et les résultats de l'analyse sont spécifiés pour chacun des produits injectés selon la forme : (nom de la colonne, modificateur, vitesse d'écoulement, temps de rétention du produit).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés. Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires (α_D) ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température de la pièce dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires (AE) ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de basse résolution (LRMS) ont été effectués sur un appareil LC-MS Agilent 1100 avec un détecteur UV à barette de diodes sans utiliser de colonne et avec un éluant composé à 100% d'acétonitrile ou composé d'un mélange d'eau et de méthanol. Le détecteur de masse était muni d'une source APCI (atmospheric pressure chemical ionization) ou d'une source ES (electrospray).

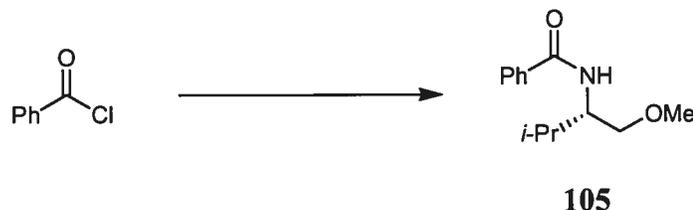
Partie expérimentale : Chapitre 3



N-(2-méthoxyéthyl)benzamide¹⁷⁷ **99**:

À une solution de 2-méthoxyéthylamine (3.24 g, 43.1 mmol) dans 40 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajoutée de la triéthylamine (9.0 mL, 64.6 mmol). Du chlorure de benzoyle (5.00 mL, 43.1 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte à cette solution. Le mélange est amené à t.p. et agité pendant 12 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (30 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner 7.28 g (95%) de l'amide **99** comme une huile jaune pâle: R_f 0.22 (50% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.71 (m, 2H, Ar), 7.36 (tt, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H, Ar), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, Ar), 7.12 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.53 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.24 (s, 3H, NHCH₂CH₂OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 134.1 (C), 130.9 (CH), 128.0 (2 CH), 126.7 (2 CH), 70.7 (CH₂), 58.3 (CH₃), 39.3 (CH₂); IR (film) 3314, 3062, 2930, 2880, 1636, 1603, 1578, 1537, 1489, 1448, 1393, 1362, 1306, 1196, 1118, 1018, 960, 930, 880, 803, 693 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₀H₁₄NO₂ [M + H]⁺: 180.1, observé: 180.2.

177. Gentle, C. A.; Bugg, T. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1279-1285.

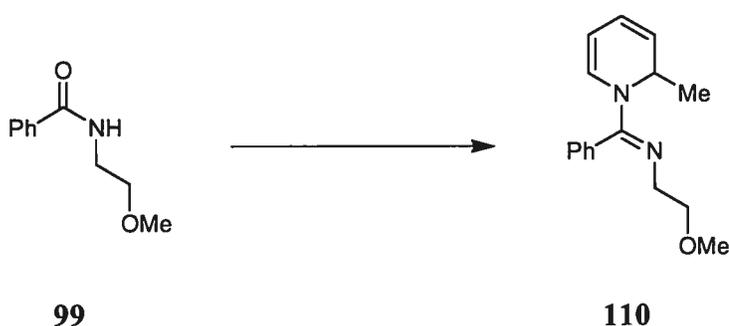


(*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide⁸⁹ **105**:

À une solution de l'hydrochlorure de (*S*)-(+)-1-méthoxy-2-amino-3-méthylbutane¹⁷⁸ (4.49 g, 29.2 mmol) et de DMAP (72 mg, 0.58 mmol) dans 45 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajoutée de la triéthylamine (12.2 mL, 87.6 mmol). Du chlorure de benzoyle (3.4 mL, 29.2 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte à cette solution. Le mélange est amené à t.p. et agité pendant 4 h. La solution est concentrée sous pression réduite, puis de l'AcOEt (30 mL) et une solution aqueuse de HCl 10% (30 mL) sont ajoutés. Le mélange est extrait à l'AcOEt (4 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de HCl 10%, de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% AcOEt/hexane). Le produit est recristallisé dans un mélange hexane/pentane pour donner 4.93 g (77%) de l'amide **105** comme un solide blanc cristallin: p.f. 68-69 °C, p.f. litt.⁸⁹ 67-69 °C; [α]_D -43.6 (*c* 1.1, CHCl₃), [α]_D litt.⁸⁹ -42.9 (*c* 1.33, CHCl₃); R_f 0.33 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ar), 7.54-7.40 (m, 3H, Ar), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 4.09-4.00 (m, 1H, NHCHCH₂), 3.62 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H, NHCHCH_aH_b), 3.45 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H, NHCHCH_aH_b), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.00 (oc, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.04-0.97 (m, 6H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C), 134.9 (C), 131.3 (CH), 128.5 (2 CH), 126.9 (2 CH), 72.5 (CH₂), 59.1 (CH₃), 54.5

178. Meyers, A.I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892-898.

(CH), 29.7 (CH), 19.6 (CH₃), 19.2 (CH₃); IR (film) 3293, 3063, 2967, 2881, 2823, 1647, 1629, 1602, 1578, 1540, 1492, 1469, 1388, 1367, 1318, 1263, 1196, 1145, 1108, 1079, 1047, 923, 802, 694, 663 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₃H₂₀NO₂ [M + H]⁺: 222.2, observé: 222.3.



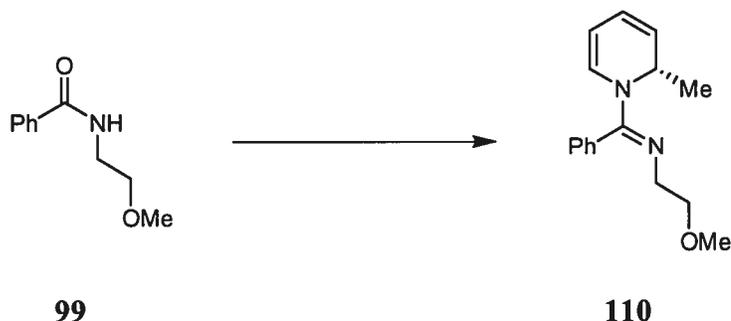
(±)-*N*-(2-Méthoxyéthyl)-*N*-[(1*E*)-(2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]amine
(±)-**110**:

À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est amenée à -40 °C et du MeMgBr 2.85 M dans Et₂O (316 µL, 0.900 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3 h à -40 °C et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-20% AcOEt/hexane) pour donner 51 mg (67%) de la 1,2-dihydropyridine **110** comme une huile jaune pâle: R_f 0.15 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.36 (m, 3H, Ar), 7.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, Ar), 5.97 (s

(large), 1H, =CHN), 5.85 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 5.45 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H, =CHCHCH₃), 5.27 (s (large), 1H, CH₃CHN), 4.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH=CHN), 3.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.30 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.23 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂OCH₃), 3.14 (dt, $J = 13.0, 6.4$ Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂OCH₃), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CHCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (C), 132.9 (C), 128.8 (CH), 128.7 (2 CH), 128.0 (CH), 127.9 (large, 2 CH), 122.0 (CH), 121.1 (CH), 101.6 (CH), 73.7 (CH₂), 58.8 (CH₃), 50.6 (CH₂), 47.9 (CH), 17.8 (CH₃); IR (film) 3042, 2964, 2919, 1621, 1563, 1492, 1444, 1433, 1387, 1331, 1303, 1267, 1195, 1169, 1121, 1094, 1012, 961, 920, 838, 819, 768, 701, 637, 568 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₂₃N₂O [M + H]⁺: 257.2, observé: 257.3.

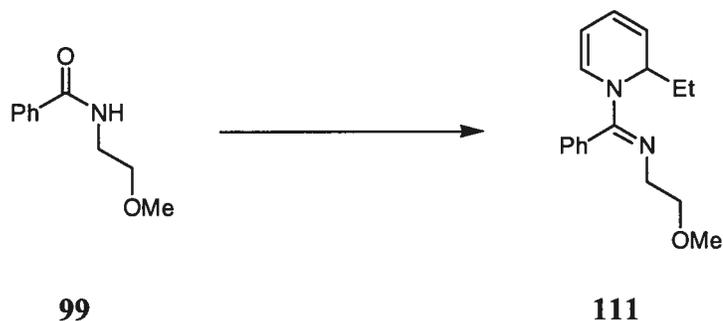
Protocole utilisé à l'équation 22:

À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 μ L, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 μ L, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de LiCl (28 mg, 0.66 mmol) dans 1 mL de THF anh. à 0 °C est ajouté du Me₂Zn (46 μ L, 0.66 mmol). Cette solution est agitée 30 min à 0 °C, puis la solution du sel de pyridinium précédemment formé y est ajoutée. Le mélange est agité 12 h à 0 °C et parachevé par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la 1,2-dihydropyridine **110** comme une huile jaune pâle.



N-(2-méthoxyéthyl)-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]amine (*S*)-**110**:

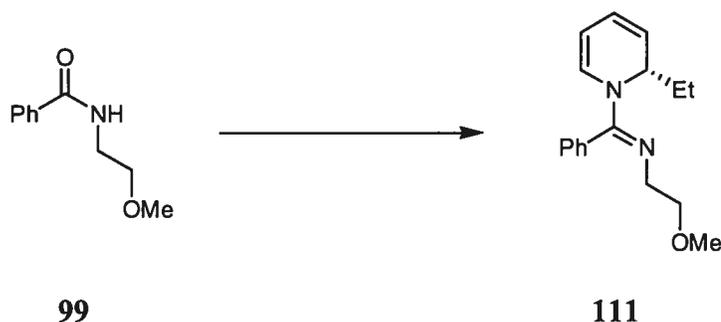
Protocole utilisé au Tableau 26, entrée 3. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p., puis amenée à -40 °C. Du Me₂Zn (42 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 15 min -40 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. Le mélange est agité 3 h à -40 °C et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la 1,2-dihydropyridine **110** avec 57% *ee* comme une huile jaune pâle. Pour la caractérisation, voir la synthèse du produit racémique à la page précédente. L'excès énantiomère du produit (57% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **157** correspondant.



(±)-*N*-[(1*E*)-(2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine
 (±)-**111**:

Protocole utilisé au Tableau 9, entrée 6. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est amenée à -20 °C et du Et₂Zn (92 µL, 0.90 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3 h à -20 °C et parachevé par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 8-15% AcOEt/hexane) pour donner 62 mg (77%) de la 1,2-dihydropyridine **111** comme une huile jaune pâle: R_f 0.36 (40% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Ar), 7.40 (tt, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, Ar), 6.05 (s (large), 1H, =CHN), 5.92 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.51 (ddt, *J* = 9.4, 5.9, 1.1 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.24 (s (large), 1H, EtCHN), 4.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH=CHN), 3.53-3.45 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.32 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.22 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂OCH₃), 3.15 (dt, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂OCH₃), 1.81 (dq, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.55 (dq, *J* = 12.5, 7.5, 5.1 Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C), 133.1 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2

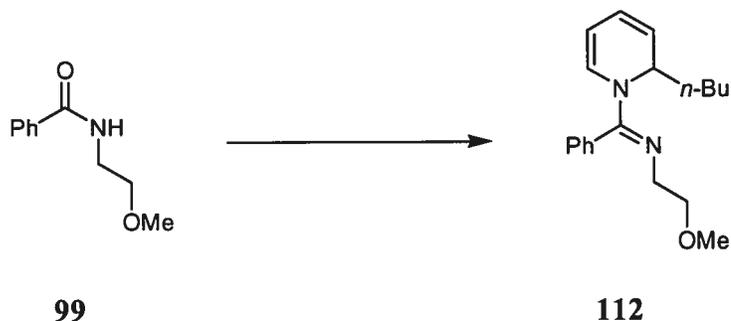
CH), 128.7 (CH), 128.0 (large, 2 CH), 122.0 (CH), 120.2 (CH), 101.8 (CH), 73.8 (CH₂), 58.8 (CH₃), 52.6 (CH), 50.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 3043, 2963, 2874, 2357, 1623, 1562, 1445, 1433, 1390, 1332, 1266, 1120, 973, 958, 771, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₂₃N₂O [M + H]⁺: 271.2, observé: 271.3. Séparation des énantiomères par SFC (Chiralcel OJ et OJ placées en série, 2.5% MeOH, 0.6 mL/min): T_r 19.0 min et 20.6 min.



N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine (*S*)-**111**:

Protocole utilisé à l'équation 45. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p., puis amenée à -40 °C. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 15 min -40 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. Le mélange est agité 3 h à -40 °C et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse

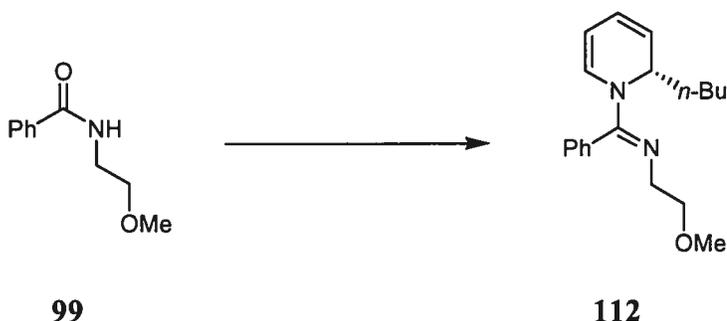
de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 8-15% AcOEt/hexane) pour donner 55 mg (68%) de la 1,2-dihydropyridine 111 avec 54% *ee* comme une huile jaune pâle. Pour la caractérisation, voir la synthèse du produit racémique à la page précédente. L'excès énantiomère du produit (54% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OJ et OJ placées en série, 2.5% MeOH, 0.6 mL/min): T_r (mineur) 19.7 min, T_r (majeur) 21.0 min.



(±)-*N*-[(1*E*)-(2-butylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine
(±)-**112**:

À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est amenée à -20 °C et du Bu₂Zn (130 µL, 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3 h à -20 °C et parachevé par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 8-15% AcOEt/hexane) pour donner 43 mg (48%) de la 1,2-dihydropyridine **112** comme une huile jaune pâle: *R*_f 0.20 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.35 (m, 3H, Ar), 7.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, Ar), 6.02 (s (large), 1H, =CHN), 5.89 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHBu), 5.50 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H, =CHCHBu), 5.26 (s (large), 1H, BuCHN), 4.88 (dd, *J* = 6.7, 5.8 Hz, 1H, CH=CHN), 3.51-3.44 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.31 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.26-3.07 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 1.81-1.66 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₂CH₂CH₃), 1.60-1.46 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₂CH₂CH₃), 1.41-1.24 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz,

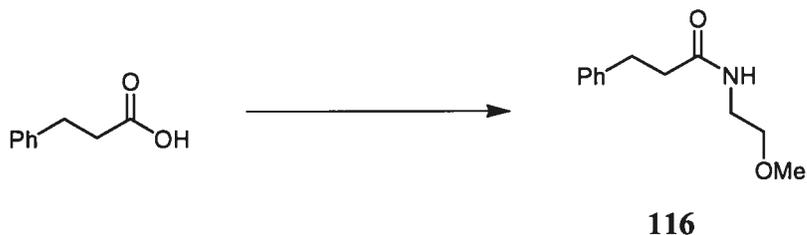
CDCl₃) δ 158.8 (C), 133.1 (C), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 121.8 (CH), 120.7 (CH), 101.9 (CH), 73.8 (CH₂), 58.8 (CH₃), 51.3 (CH), 50.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 22.8 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 3042, 2922, 2856, 1625, 1600, 1563, 1492, 1434, 1390, 1333, 1268, 1243, 1196, 1169, 1124, 978, 772, 703, 643 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₉H₂₇N₂O [M + H]⁺: 299.2, observé: 299.3. Séparation des énantiomères par SFC (Chiralcel OJ et OJ placées en série, 2% MeOH, 1 mL/min): T_r 12.6 min et 14.9 min.



N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-butylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine
(*S*)-**112**:

Protocole utilisé au Tableau 26, entrée 2. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Bu₂Zn (130 µL, 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution amenée à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. Le mélange est ensuite agité 3 h à -40 °C et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de

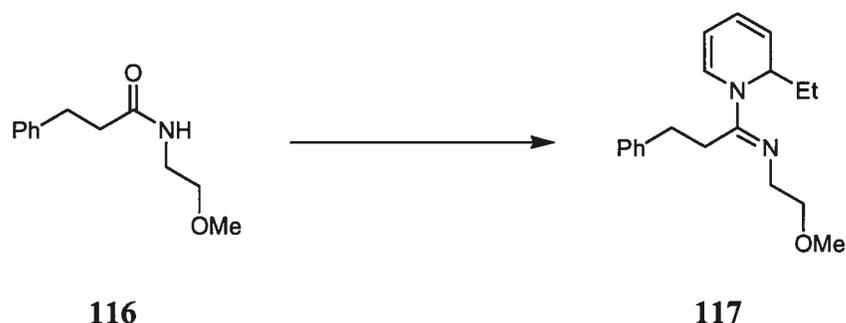
5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 59 mg (66%) de la 1,2-dihydropyridine **112** avec 59% *ee* comme une huile jaune pâle. Pour la caractérisation, voir la synthèse du produit racémique à la page précédente. L'excès énantiomère (59%) a été mesuré par SFC (Chiralcel OJ et OJ placées en série, 2% MeOH, 1 mL/min): T_r (mineur) 13.8 min, T_r (majeur) 16.0 min.



N-(2-méthoxyéthyl)-3-phénylpropanamide **116**:

Une solution anhydre d'acide hydrocinnamique (1,00 g, 6.66 mmol) dans le SOCl₂ (10 mL) est portée à reflux pour 3 h. Le mélange est concentré sous pression réduite pour donner le chlorure de 3-phénylpropanoyle qui est directement utilisé dans la prochaine étape.

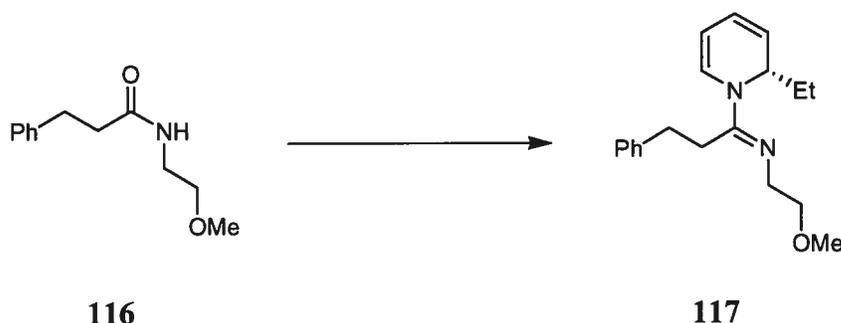
À une solution de 2-méthoxyéthylamine (500 mg, 6.66 mmol) dans 20 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajoutée de la triéthylamine (1.4 mL, 10 mmol). Une solution de chlorure de 3-phénylpropanoyle (6.66 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ anh. est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution de 2-méthoxyéthylamine. Le mélange est amené à t.p. et agité pendant 12 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (30 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (75% AcOEt/hexane) pour donner 1.17 g (85%, deux étapes) de l'amide **116** comme une huile jaune pâle: R_f 0.19 (75% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.20 (m, 2H, Ar), 7.18-7.13 (m, 3H, Ar), 6.16 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.39-3.31 (m, 4H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.26 (s, 3H, NHCH₂CH₂OCH₃), 2.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.45 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (C), 140.8 (C), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 126.0 (CH), 71.0 (CH₂), 58.5 (CH₃), 39.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 31.6 (CH₂); IR (film) 3287, 3062, 3027, 2926, 1644, 1547, 1496, 1453, 1359, 1264, 1196, 1122, 1095, 1031, 751, 701, 630 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₂H₁₈NO₂ [M + H]⁺: 208.1, observé: 208.2.



(±)-*N*-[(1*E*)-1-(2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl)-3-phénylpropylidène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine (±)-**117**:

À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-3-phénylpropanamide **116** (62 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est amenée à -78 °C et du EtMgBr 2.48 M dans Et₂O (363 µL, 0.900 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3 h à -78 °C et parachevé par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (rapport de dihydropyridines 1,2:1,4 est de 92:8) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 50-100% AcOEt/hexane) pour donner 51 mg (57%) de la 1,2-dihydropyridine **117** comme une huile jaune: R_f 0.17 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar), 7.25-7.19 (m, 3H, Ar), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CHN), 5.94 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.53 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.19 (dd, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 1H, EtCHN), 5.12 (ddd, *J* = 7.1, 5.3, 1.0 Hz, 1H, CH=CHN), 3.54-3.41 (m, 3H, =NCH_aH_bCH₂), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.39-3.31 (m, 1H, =NCH_aH_bCH₂), 2.87-2.68 (m, 4H, PhCH₂CH₂), 1.68 (dq, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.43 (dq, *J* = 12.6, 7.5, 5.0 Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (C), 140.4 (C), 128.6 (2 CH),

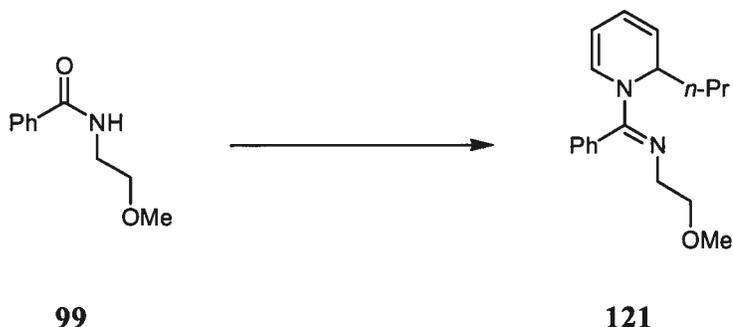
128.2 (2 CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 121.8 (CH), 121.1 (CH), 103.2 (CH), 74.0 (CH₂), 59.0 (CH₃), 52.0 (CH), 49.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 25.6 (CH₂), 8.9 (CH₃); IR (film) 3027, 2962, 2873, 1627, 1562, 1496, 1454, 1390, 1336, 1265, 1195, 1160, 1123, 1078, 1031, 975, 840, 751, 699, 632, 595 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₉H₂₇N₂O [M + H]⁺: 299.2, observé: 299.2; Analyse élémentaire calculée pour C₁₉H₂₆N₂O: C, 76.47; H, 8.78; N, 9.39; observée: C, 76.08; H, 8.74; N, 9.02. Séparation des énantiomères par SFC (Chiralcel AS, 20% MeOH, 1.5 mL/min): T_r 9.6 min et 11.6 min.



N-{[(1*E*)-1-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl]-3-phénylpropylidène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine (*S*)-117:

Protocole utilisé au Tableau 32, entrée 2. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-3-phénylpropanamide **116** (62 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (130 µL, 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 20 min à t.p. À cette solution amenée à -78 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. Le

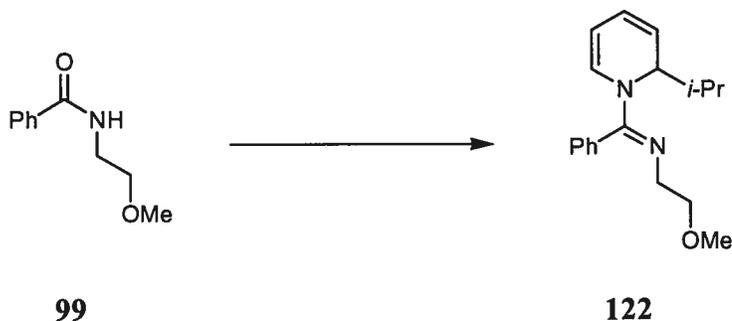
mélange est ensuite agité 3 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 50 mg (56%) de la 1,2-dihydropyridine **117** avec 76% *ee* comme une huile jaune. Pour la caractérisation, voir la synthèse du produit racémique à la page précédente. L'excès énantiomère du produit (76% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **158** correspondant.



(±)-*N*-(2-méthoxyéthyl)-*N*-[(1*E*)-phényl(2-propylpyridin-1(2*H*)-yl)méthylène]amine **121**:

Protocole utilisé au Tableau 13, entrée 2. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -40 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1.0 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de chlorure de *n*-propylmagnésium (405 µL, 1.20 mmol) dans l'éther (3.0 M). Le mélange est réchauffé à t.p., agité pendant 0.5 h et refroidi à -20 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de *N*-iminopyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite réchauffée à 0 °C, agitée pendant 12 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (conversion >99%, rapport des dihydropyridines 1,2:1,4 est de >97:3) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 8-15% AcOEt/hexane) pour donner la 1,2-dihydropyridine **121** comme une huile jaune: R_f 0.40 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.35 (m, 3H, Ar), 7.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, Ar), 6.02 (s (large), 1H, =CHN), 5.88 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHPr), 5.50 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H, =CHCHPr), 5.28 (s (large), 1H, PrCHN), 4.89 (dd, *J* = 6.4, 5.5 Hz, 1H, CH=CHN), 3.50-

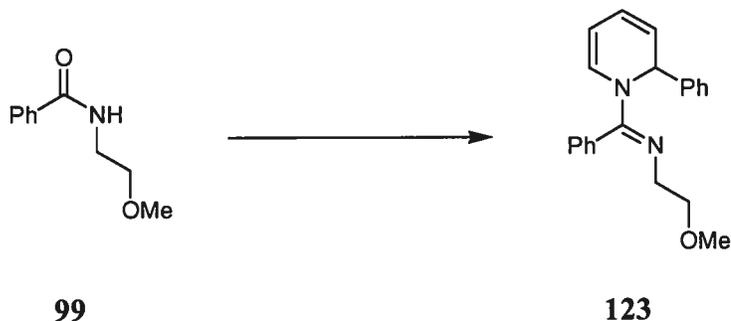
3.45 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.30 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.24-3.09 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 1.77-1.67 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₂CH₃), 1.56-1.45 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₂CH₃), 1.45-1.32 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C), 133.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 121.8 (CH), 120.7 (CH), 102.0 (CH), 73.8 (CH₂), 58.8 (CH₃), 51.1 (CH), 50.6 (CH₂), 35.3 (CH₂), 17.6 (CH₂), 14.3 (CH₃); IR (film) 3042, 2956, 2927, 2871, 1624, 1563, 1492, 1444, 1433, 1390, 1332, 1274, 1256, 1195, 1169, 1123, 1020, 975, 963, 920, 773, 702, 628 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₈H₂₅N₂O [M + H]⁺: 285.2, observé: 285.3.



(±)-*N*-[(1*E*)-(2-isopropylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine **122**:

Protocole utilisé au Tableau 13, entrée 3. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -40 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1.0 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de bromure d'isopropylmagnésium (257 µL, 0.66 mmol) dans l'éther (2.6 M). Le mélange est réchauffé à t.p., agité pendant 0.5 h et refroidi à -20 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de *N*-iminopyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite réchauffée à 0 °C, agitée pendant 12 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (conversion 85%, rapport des dihydropyridines 1,2:1,4 est de >97:3) est purifié par chromatographie sur gel de silice (8% AcOEt/hexane) pour donner la 1,2-dihydropyridine **122** comme une huile jaune: R_f 0.31 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.35 (m, 3H, Ar), 7.19-7.12 (m, 2H, Ar), 6.01 (s (large), 1H, =CHN), 5.94 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCH-*i*Pr), 5.46 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H,

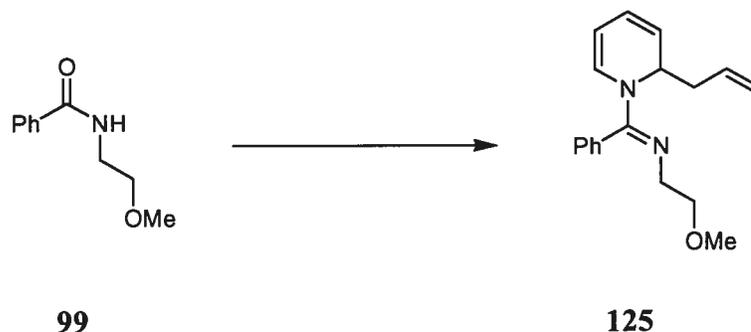
=CHCH-*i*Pr), 5.27 (s (large), 1H, *i*PrCHN), 4.83 (dd, $J = 6.4, 6.1$ Hz, 1H, CH=CHN), 3.51-3.41 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.29 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.15 (td, $J = 6.4, 1.7$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 2.17 (oc, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (C), 133.2 (C), 129.5 (CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 122.7 (CH), 118.4 (CH), 102.1 (CH), 73.7 (CH₂), 58.8 (CH₃), 56.3 (CH), 50.5 (CH₂), 32.2 (CH), 18.3 (CH₃), 17.0 (CH₃); IR (film) 3044, 2958, 2924, 2870, 1626, 1600, 1571, 1492, 1444, 1433, 1394, 1379, 1366, 1330, 1277, 1260, 1223, 986, 965, 919, 830, 807, 772, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₈H₂₅N₂O [M + H]⁺: 285.2, observé: 285.3.



(±)-*N*-(2-méthoxyéthyl)-*N*-[(1*E*)-phényl(2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl)méthylène]amine **123**:

Protocole utilisé au Tableau 13, entrée 4. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -40 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1.0 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de bromure de phénylmagnésium (220 µL, 0.66 mmol) dans l'éther (3.0 M). Le mélange est réchauffé à t.p., agité pendant 0.5 h et refroidi à -78 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de *N*-iminopyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée pendant 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (conversion 59%, rapport des dihydropyridines 1,2:1,4 est de >97:3) est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner la 1,2-dihydropyridine **123** comme une huile jaune: R_f 0.21 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.20 (m, 8H, Ar), 7.11 (d (large), *J* = 5.2 Hz, 2H, Ar), 6.44 (s (large), 1H, PhCHN), 6.19 (s (large), 1H, =CHN), 5.97 (ddd, *J* = 9.4, 5.4, 0.7 Hz, 1H, CH=CHCHPh), 5.63 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H, =CHCHPh), 4.92 (dd, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 1H,

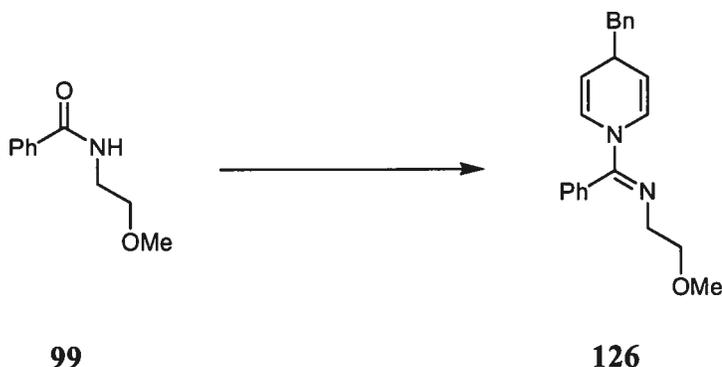
$CH=CHN$), 3.49-3.33 (m, 2H, $=NCH_2CH_2OCH_3$), 3.25 (s, 3H, $=NCH_2CH_2OCH_3$), 3.13 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $=NCH_2CH_2OCH_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4 (C), 143.4 (C), 132.6 (C), 129.1 (CH), 128.8 (2 CH), 128.2 (CH), 128.1 (2 CH), 127.6 (CH), 127.0 (2 CH), 126.8 (2 CH), 121.1 (CH), 120.8 (CH), 100.9 (CH), 73.6 (CH_2), 58.7 (CH_3), 55.2 (CH), 50.5 (CH_2); IR (film) 3028, 2977, 2872, 1625, 1598, 1566, 1491, 1444, 1431, 1380, 1329, 1262, 1193, 1168, 1120, 1074, 1016, 978, 968, 922, 878, 828, 772, 694, 634 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_{21}H_{23}N_2O$ $[M + H]^+$: 319.2, observé: 319.3.



(±)-*N*-[(1*E*)-(2-allylpyridin-1(2H)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine **125**:

Protocole utilisé au Tableau 13, entrée 7. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -40 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1.0 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de bromure d'allylmagnésium (429 µL, 1.20 mmol) dans l'éther (2.8 M). Le mélange est réchauffé à t.p., agité pendant 0.5 h et refroidi à -20 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de *N*-iminopyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite réchauffée à 0 °C, agitée pendant 12 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (conversion >99%, rapport des dihydropyridines 1,2:1,4 est de >97:3) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-10% AcOEt/hexane) pour donner la 1,2-dihydropyridine **125** comme une huile jaune: R_f 0.47 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.35 (m, 3H, Ar), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, Ar), 6.04-5.85 (m, 3H, CH=CHN et CH=CHCH₂CH=CH₂), 5.50 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H, CH=CHCH₂CH=CH₂), 5.45 (s (large), 1H, NCHCH₂CH=CH₂), 5.10-5.01 (m, 2H,

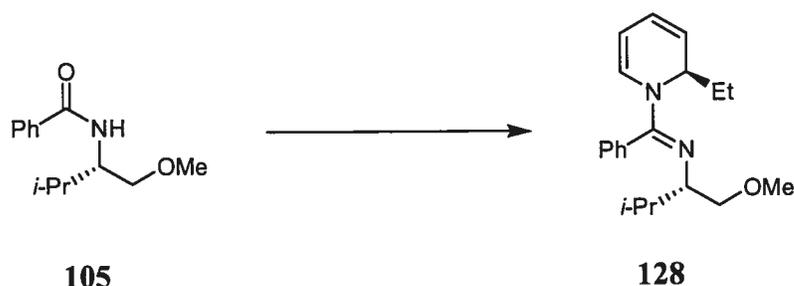
NCHCH₂CH=CH₂), 4.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH=CHN), 3.48 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.31 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.24-3.09 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 2.57-2.45 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH=CH₂), 2.35-2.24 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH=CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (C), 134.8 (CH), 132.9 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.0 (large, 2 CH), 122.1 (CH), 120.1 (CH), 116.7 (CH), 101.7 (CH), 73.8 (CH₂), 58.8 (CH₃), 51.1 (CH), 50.6 (CH₂), 37.9 (CH₂); IR (film) 3074, 2919, 1626, 1600, 1565, 1492, 1433, 1389, 1332, 1281, 1256, 1195, 1169, 1123, 983, 914, 839, 772, 703 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₈H₂₃N₂O [M + H]⁺: 283.2, observé: 283.3.



N-[(1*E*)-(4-benzylpyridin-1(4*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine **126**:

Protocole utilisé au Tableau 13, entrée 8. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-benzamide **99** (54 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -40 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1.0 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de chlorure de benzylmagnésium (216 µL, 0.66 mmol) dans l'éther (3.0 M). Le mélange est réchauffé à t.p., agité pendant 0.5 h et refroidi à -20 °C. À cette solution est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de *N*-iminopyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite réchauffée à 0 °C, agitée pendant 12 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (conversion 91%, rapport des dihydropyridines 1,2:1,4 est de <3:97) est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner la 1,4-dihydropyridine **126** comme une huile jaune: R_f 0.13 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.13 (m, 10H, Ar), 6.60 (s (large), 2H, N(CH)₂), 4.64 (dd (large), *J* = 7.5, 2.3 Hz, 2H, BnCH(CH)₂), 3.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃),

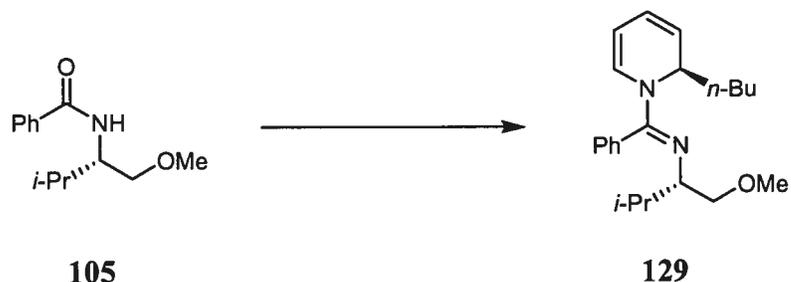
3.32-3.25 (m, 1H, $\text{BnCH}(\text{CH})_2$), 3.31 (s, 3H, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 2.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, PhCH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2 (C), 139.1 (C), 132.0 (C), 129.3 (2 CH), 129.1 (CH), 128.9 (2 CH), 128.1 (4 CH), 125.8 (CH), 124.6 (2 CH), 107.0 (2 CH), 73.6 (CH_2), 58.8 (CH_3), 50.6 (CH_2), 46.0 (CH_2), 35.6 (CH); IR (film) 3059, 3025, 2913, 1683, 1636, 1612, 1599, 1493, 1444, 1418, 1374, 1336, 1306, 1213, 1195, 1171, 1122, 1076, 1018, 980, 963, 833, 773, 729, 699, 632, 584 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333.2, observé: 333.3.



N-[(1*E*)-[(2*R*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine **128**:

Protocole utilisé au Tableau 14, entrée 3. À une solution de (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide **105** (66 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est ensuite amenée à -20 °C et du Et₂Zn (92 µL, 0.90 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3 h à -20 °C et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% AcOEt/hexane) pour donner 68 mg (73%) d'un seul diastéréoisomère de la 1,2-dihydropyridine **128** comme une huile jaune: [α]_D -791 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.35 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.24 (m, 4H, Ar), 7.09 (d (large), *J* = 5.9 Hz, 1H, Ar), 5.93 (s (large), 1H, =CHN), 5.91 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.51 (ddt, *J* = 9.6, 5.9, 1.2 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.27 (s (large), 1H, EtCHN), 4.81 (ddd, *J* = 7.4, 5.3, 1.2 Hz, 1H, CH=CHN), 3.46 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.30 (dd, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.26 (s, 3H, NCHCH₂OCH₃), 2.95 (dt, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H, NCHCH₂OCH₃), 1.86-1.51 (m, 3H, NCHCH(CH₃)₂ et CHCH₂CH₃), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CHCH₂CH₃), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H,

CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (C), 133.2 (C), 129.5 (CH), 128.8 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (CH), 121.9 (CH), 120.0 (CH), 100.8 (CH), 75.9 (CH₂), 63.3 (CH), 58.9 (CH₃), 53.0 (CH), 30.6 (CH), 26.0 (CH₂), 20.0 (CH₃), 17.4 (CH₃), 8.9 (CH₃); IR (film) 3043, 2958, 2927, 2872, 1625, 1599, 1561, 1492, 1444, 1434, 1384, 1332, 1264, 1198, 1167, 1112, 1072, 1030, 973, 954, 848, 820, 780, 713, 699, 639 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₀H₂₉N₂O [M + H]⁺: 313.2, observé: 313.3.



N-[(1*E*)-[(2*R*)-2-butylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine **129**:

Protocole utilisé au Tableau 15, entrée 1. À une solution de (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide **105** (66 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (264 µL, 0.66 mmol). Le mélange est agité 30 min à 0 °C, amené à -20 °C et la solution du sel de pyridinium précédemment formé y est ajoutée. La réaction est agitée 12 h à -20 °C et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (*dr* de 81:19) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-2% AcOEt/hexane) pour donner 68 mg (67%) du mélange des diastéréoisomères de la 1,2-dihydropyridine **129** comme une huile jaune.

Le rapport des diastéréoisomères est déterminé par RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157.2 (C_{min}), 157.0 (C_{maj}), 133.4 (C_{min}), 133.2 (C_{maj}), 129.4 (CH_{maj}), 129.2 (CH_{min}), 128.9 (2 CH_{maj} et min), 128.6 (CH_{min}), 128.5 (2 CH_{maj}), 128.4 (2 CH_{min}), 128.3 (CH_{maj}), 121.8 (CH_{min}), 121.7 (CH_{maj}), 120.4 (CH_{maj}), 120.3 (CH_{min}), 100.9 (CH_{maj}), 100.7 (CH_{min}), 76.0

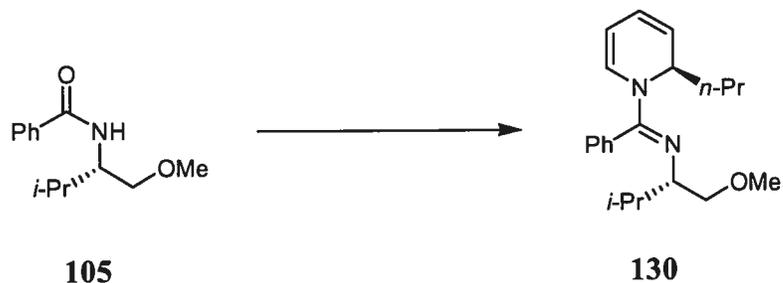
(CH₂-maj), 75.7 (CH₂-min), 63.3 (CH_{maj}), 62.9 (CH_{min}), 58.9 (CH₃-maj), 58.8 (CH₃-min), 51.6 (CH_{maj}), 51.5 (CH_{min}), 33.0 (CH₂-min), 32.5 (CH₂-maj), 30.8 (CH_{min}), 30.7 (CH_{maj}), 26.6 (CH₂-maj), 26.5 (CH₂-min), 23.0 (CH₂-min), 22.8 (CH₂-maj), 20.2 (CH₃-min), 20.0 (CH₃-maj), 17.5 (CH₃-maj), 17.4 (CH₃-min), 14.2 (CH₃-min), 14.1 (CH₃-maj).

Le diastéréoisomère majoritaire a également été isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-2% AcOEt/hexane): $[\alpha]_D -712$ (c 0.98, CHCl₃); R_f 0.25 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.33 (m, 3H, Ar), 7.27 (d (large), $J = 6.3$ Hz, 1H, Ar), 7.08 (d (large), $J = 5.7$ Hz, 1H, Ar), 5.91 (s (large), 1H, =CHN), 5.89 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, CH=CHCHBu), 5.52 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H, =CHCHBu), 5.32 (s (large), 1H, BuCHN), 4.82 (dd, $J = 6.8, 5.8$ Hz, 1H, CH=CHN), 3.45 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.32-3.27 (m, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.26 (s, 3H, NCHCH₂OCH₃), 2.95 (dt, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H, NCHCH₂OCH₃), 1.79-1.54 (m, 3H, NCHCH(CH₃)₂ et CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.40-1.28 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (C), 133.2 (C), 129.4 (CH), 128.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (CH), 121.8 (CH), 120.4 (CH), 100.9 (CH), 76.0 (CH₂), 63.3 (CH), 58.9 (CH₃), 51.6 (CH), 32.4 (CH₂), 30.7 (CH), 26.6 (CH₂), 22.8 (CH₂), 20.0 (CH₃), 17.5 (CH₃), 14.1 (CH₃); IR (film) 3043, 2956, 2927, 2872, 1626, 1599, 1562, 1492, 1444, 1384, 1334, 1266, 1243, 1199, 1167, 1114, 1073, 978, 772, 701, 641 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₂H₃₃N₂O [M + H]⁺: 341.3, observé: 341.4.

Protocole utilisé au Tableau 14, entrée 4:

À une solution de (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide **105** (66 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 μ L, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 μ L, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est ensuite amenée à -20 °C et du Bu₂Zn (156 μ L, 0.90

mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3 h à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et parachevé par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (*dr* de 90:10) est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-2% AcOEt/hexane) pour donner 55 mg (53%) de la 1,2-dihydropyridine **129** comme une huile jaune pâle.



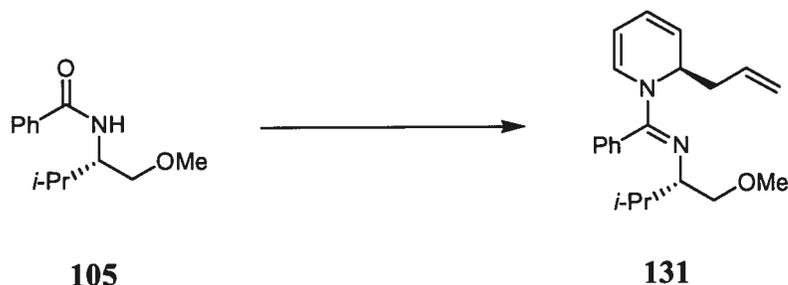
N-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine **130**:

Protocole utilisé au Tableau 15, entrée 5. À une solution de (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide **105** (66 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1 mL de toluène anh. à -78 °C est ajoutée une solution de *n*-PrMgCl 2.97 M dans Et₂O (405 µL, 1.20 mmol). Ce mélange est réchauffé à t.p., agité 30 min, amené à -20 °C et la solution du sel de pyridinium précédemment formé y est ajoutée. La réaction est agitée 12 h à -20 °C et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la 1,2-dihydropyridine **130** avec un *dr* de 86:14 comme une huile jaune.

Le rapport des diastéréoisomères est déterminé par RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (C_{min}), 156.9 (C_{maj}), 133.2 (C_{min}), 133.1 (C_{maj}), 129.2 (CH_{maj}), 129.1 (CH_{min}), 128.7 (2 CH_{maj}), 128.4 (2 CH_{min}), 128.3 (CH_{maj}), 128.3 (CH_{min}), 128.2 (2 CH_{maj}), 127.8 (2 CH_{min}), 121.7 (CH_{min}), 121.6 (CH_{maj}), 120.3 (CH_{maj}), 120.1 (CH_{min}), 100.8 (CH_{maj}), 100.6 (CH_{min}), 75.8 (CH_{maj}), 75.6 (CH_{min}), 63.2 (CH_{2-maj}), 62.8 (CH_{2-min}), 58.7 (CH_{3-maj}), 58.6

(CH₃-min), 51.2 (CH_{maj}), 51.1 (CH_{min}), 35.3 (CH₂-min), 35.1 (CH₂-maj), 30.7 (CH_{min}), 30.6 (CH_{maj}), 20.0 (CH₃-min), 19.8 (CH₃-maj), 17.6 (CH₃-maj), 17.5 (CH₃-min), 17.3 (CH₂-maj et min), 14.2 (CH₃-min), 14.1 (CH₃-maj).

Le diastéréoisomère majoritaire a été isolé par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane): $[\alpha]_D -770$ (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.15 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.02 (m, 5H, Ar), 5.92 (s (large), 1H, =CHN), 5.90 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHPr), 5.52 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, =CHCHPr), 5.36 (s (large), 1H, PrCHN), 4.80 (dd, *J* = 6.8, 5.9 Hz, 1H, CH=CHN), 3.42 (dd, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.32-3.25 (m, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.23 (s, 3H, NCHCH₂OCH₃), 2.92 (dt, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H, NCHCH₂OCH₃), 1.86-1.46 (m, 3H, NCHCH(CH₃)₂ et CHCH₂CH₂CH₃), 1.44-1.30 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CHCH₂CH₂CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{min}, CH(CH₃)₂), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{maj}, CH(CH₃)₂), 0.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H_{min}, CH(CH₃)₂), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{maj}, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (C), 133.2 (C), 129.3 (CH), 128.8 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (CH), 121.8 (CH), 120.4 (CH), 100.9 (CH), 75.9 (CH₂), 63.3 (CH), 58.9 (CH₃), 51.3 (CH), 35.2 (CH₂), 30.7 (CH), 20.0 (CH₃), 17.7 (CH₂), 17.5 (CH₃), 14.3 (CH₃); IR (film) 3043, 2956, 2928, 2871, 1626, 1599, 1562, 1492, 1445, 1384, 1333, 1273, 1255, 1198, 1113, 1073, 976, 774, 701, 641 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₁H₃₁N₂O [M + H]⁺: 327.2, observé: 327.3.

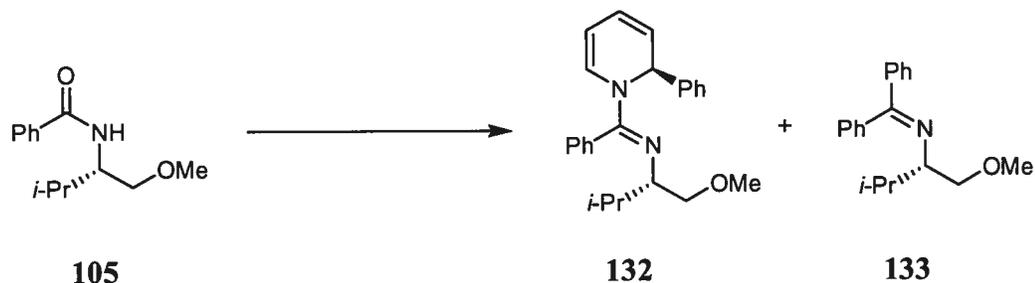


N-[(1*E*)-[(2*R*)-2-allylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine **131**:

Protocole utilisé au Tableau 15, entrée 6. À une solution de (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide **105** (66 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1 mL de THF anh. à 0 °C est ajouté du bromure d'allylmagnésium (236 µL, 0.66 mmol) dans l'éther (2.8 M). Cette solution est agitée 30 min à 0 °C, amenée à -20 °C et la solution du sel de pyridinium précédemment formé y est ajoutée. La réaction est agitée 12 h à -20 °C et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (*dr* de 61:39, rapport des dihydropyridines 1,2:1,4 de 83:17) est purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 67 mg (69%) du mélange des diastéréoisomères de la 1,2-dihydropyridine **131** comme une huile jaune.

Le rapport des diastéréoisomères du produit est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.27 (s, 3H_{maj}, NCHCH₂OCH₃), 3.18 (s, 3H_{min}, NCHCH₂OCH₃). Le diastéréoisomère majoritaire a été isolé par chromatographie sur gel de silice (2%

AcOEt/hexane): $[\alpha]_D -751$ (c 0.50, CHCl_3); R_f 0.17 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.33 (m, 3H, Ar), 7.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, Ar), 6.01-5.85 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CHN}$ et $\text{CH}=\text{CHCHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.50 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.44 (s (large), 1H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10-5.01 (m, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.83-4.77 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHN}$), 3.46 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, $\text{NCHCH}_d\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.30 (dd, $J = 9.3, 7.3$ Hz, 1H, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.27 (s, 3H, $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 2.96 (dt, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H, $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 2.57-2.48 (m, 2H, $\text{NCHCH}_d\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.39-2.31 (m, 1H, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.73-1.61 (m, 1H, $\text{NCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.9 (C), 135.1 (CH), 133.1 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (CH), 122.1 (CH), 119.8 (CH), 116.6 (CH_2), 100.7 (CH), 75.9 (CH_2), 63.4 (CH), 58.9 (CH_3), 51.7 (CH), 37.8 (CH_2), 30.6 (CH), 20.0 (CH_3), 17.5 (CH_3); IR (film) 3075, 2957, 2887, 1626, 1599, 1564, 1492, 1435, 1389, 1332, 1279, 1255, 1199, 1167, 1113, 1073, 984, 967, 911, 774, 701, 641 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 325.2, observé: 325.3.



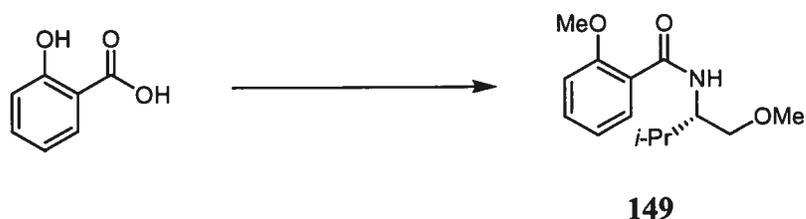
N-[(*R*)-2-phényl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamidine⁸⁹
132:

Protocole utilisé au Tableau 16, entrée 2. À une solution de (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide **105** (66 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. À une solution de ZnCl₂ (90 mg, 0.66 mmol) dans 1 mL de toluène anh. à -78 °C est ajouté du PhMgBr 3.0 M dans Et₂O (220 µL, 0.66 mmol). Cette solution est réchauffée à t.p., agitée 30 min, amenée à -20 °C et la solution du sel de pyridinium précédemment formé y est ajoutée. La réaction est agitée 12 h à -20 °C et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner, dans un rapport 84:16, la 1,2-dihydropyridine **132** (*dr* de 92:8) et l'imine **133**.

Le rapport des diastéréoisomères de **132** est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H_{maj}, CH=CHCHPh), 5.88 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H_{min}, CH=CHCHPh), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{maj}, CH(CH₃)₂), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{maj}, CH(CH₃)₂), 0.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{min}, CH(CH₃)₂), 0.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H_{min},

CH(CH₃)₂). Le diastéréoisomère majoritaire a été isolé par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) comme une huile jaune-orangée: $[\alpha]_D -781$ (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.20 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.46-7.36 (m, 3H, Ar), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.29-7.11 (m, 3H, Ar), 6.49 (s (large), 1H, PhCHN), 6.14 (s (large), 1H, =CHN), 6.01 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H, CH=CHCHPh), 5.67 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H, =CHCHPh), 4.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH=CHN), 3.34 (dd, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 1H, NCHCH₂OCH₃), 3.04 (s, 3H, NCHCH₂OCH₃), 3.01-2.93 (m, 2H, NCHCH₂OCH₃), 1.70 (dtd, *J* = 13.4, 6.7, 4.3 Hz, 1H, NCHCH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C), 144.1 (C), 132.8 (C), 129.7 (CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (2 CH), 126.8 (2 CH), 126.7 (CH), 121.1 (CH), 120.7 (CH), 100.1 (CH), 75.4 (CH₂), 63.5 (CH), 58.7 (CH₃), 55.7 (CH), 30.4 (CH), 20.0 (CH₃), 17.5 (CH₃); IR (film) 3059, 2957, 2887, 1629, 1599, 1572, 1492, 1445, 1433, 1380, 1333, 1273, 1113, 1074, 1030, 980, 967, 922, 830, 775, 698, 638 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₄H₂₉N₂O [M + H]⁺: 361.2, observé: 361.3.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **133**: δ 7.67-7.22 (m, 10H, Ar), 3.62-3.57 (m, 2H, NCHCH₂), 3.47-3.37 (m, 1H, NCHCH₂), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 1.91 (oc, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).



2-Méthoxy-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]benzamide 149:

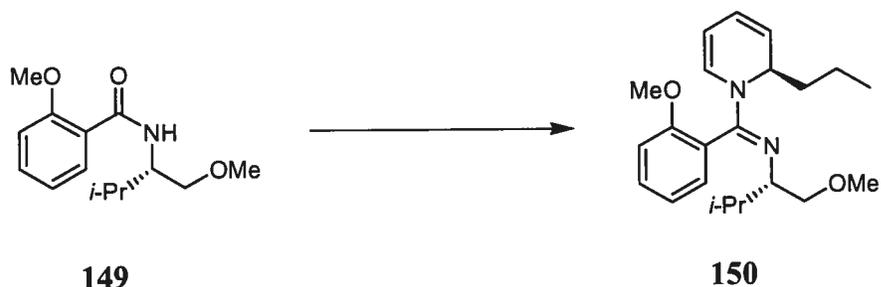
À une solution d'acide salicylique (500 mg, 3.62 mmol) dans 5 mL de benzène anh. est ajouté goutte à goutte du SOCl₂ (792 µL, 10.9 mmol). La solution est portée à reflux pour 12 h. Le mélange est concentré sous pression réduite pour donner le chlorure de 2-hydroxybenzoyle qui est directement utilisé dans la prochaine étape.

À une solution du chlorure de 2-hydroxybenzoyle (3.62 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂ anh. sont ajoutés de la Et₃N (757 µL, 5.43 mmol) et du valinol¹⁷⁹ (439 µL, 3.98 mmol). Le mélange est agité à t.p. pendant 3 h et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 40-50% AcOEt/hexane) pour donner 205 mg de la 2-hydroxy-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropyl]benzamide.

À une solution de 2-hydroxy-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropyl]benzamide (200 mg, 0.896 mmol) et d'Ag₂O (2.08 g, 8.96 mmol) dans 50 mL de CH₃CN anh. est ajouté goutte à goutte du MeI (1.12 mL, 17.9 mmol). Le mélange est agité à t.p. pendant 72 h à l'abri de la lumière, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 133 mg (60%) de l'amide 149 comme une huile visqueuse incolore sous la forme de deux conformères dans un rapport 85:15 à t.p.: [α]_D -22.6 (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.13 (m, 1H_{min}, Ar), 8.17 (dd, J =

179. McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

7.7, 1.7 Hz, 1H_{maj}, Ar), 8.04-7.98 (m, 1H_{min}, NH), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H_{maj}, NH), 7.43-7.36 (m, 1H_{maj} et min, Ar), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H_{maj} et min, Ar), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H_{min}, Ar), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H_{maj}, Ar), 4.34-4.19 (m, 3H_{min}, NHCHCH₂), 4.10 (ddt, $J = 9.0, 7.0, 4.5$ Hz, 1H_{maj}, NHCHCH₂), 3.93 (s, 3H_{min}, ArOCH₃), 3.92 (s, 3H_{maj}, ArOCH₃), 3.73 (s, 3H_{min}, CH₂OCH₃), 3.56 (dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H_{maj}, NHCHCH_aH_b), 3.40 (dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H_{maj}, NHCHCH_aH_b), 3.33 (s, 3H_{maj}, CH₂OCH₃), 1.99 (oc, 1H_{maj} et min, CH(CH₃)₂), 0.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H_{maj} et min, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.5 (C_{min}), 165.4 (C_{maj}), 157.9 (C_{maj}), 156.1 (C_{min}), 133.2 (CH_{min}), 133.0 (CH_{maj}), 132.7 (CH_{min}), 132.6 (CH_{maj}), 122.3 (C_{maj}), 121.9 (C_{min}), 121.7 (CH_{min}), 121.6 (CH_{maj}), 111.8 (CH_{maj} et min), 73.1 (CH₂-maj), 68.3 (CH₂-min), 59.5 (CH₃-maj et min), 56.4 (CH₃-maj), 55.3 (CH₃-min), 54.5 (CH_{maj}), 53.7 (CH_{min}), 29.7 (CH_{maj}), 29.6 (CH_{min}), 20.1 (CH₃-maj), 20.0 (CH₃-min), 19.0 (CH₃-min); IR (film) 3394, 2960, 2874, 1750, 1650, 1599, 1525, 1482, 1465, 1388, 1270, 1236, 1181, 1161, 1112, 1049, 1020, 963, 882, 790, 756, 652 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₄H₂₂NO₃ [M + H]⁺: 252.2, observé: 252.3.

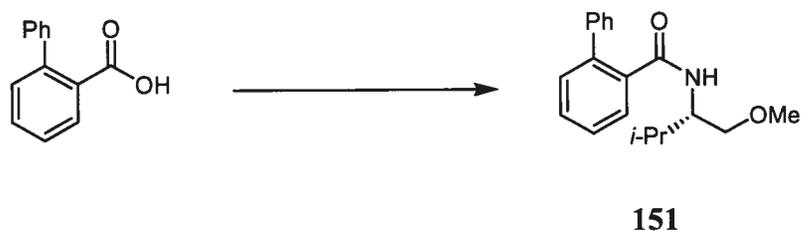


N-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-(2-méthoxyphényl)}[(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène) amine **150**:

Protocole utilisé au Tableau 17, entrée 2. À une solution de 2-Méthoxy-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]benzamide **149** (38 mg, 0.15 mmol) dans 1.0 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (31 µL, 0.38 mmol) et du Tf₂O (30 µL, 0.18 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p., agitée pendant 3 h et refroidie à -78 °C. Une solution de bromure de *n*-propylmagnésium (247 µL, 0.45 mmol) dans l'éther (1.82 M) est ensuite ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la 1,2-dihydropyridine **150** avec un excès diastéréoisomère de 38% *de* comme une huile jaune: R_f 0.16 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 1H, Ar), 7.17-6.86 (m, 3H, Ar), 6.02-5.90 (m, 1H, =CHN), 5.87 (dt, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H, CH=CHCHPr), 5.55-5.32 (m, 2H, =CHCHPr et PrCHN), 4.84-4.72 (m, 1H, CH=CHN), 3.80 (s, 3H_{min}, ArOCH₃), 3.72 (s, 3H_{maj}, ArOCH₃), 3.48-3.39 (m, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.24-3.12 (m, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.23 (s, 3H_{maj}, NCHCH₂OCH₃), 3.21 (s, 3H_{min}, NCHCH₂OCH₃), 2.96-2.80 (m, 1H, NCHCH₂OCH₃), 1.87-1.31 (m, 5H, NCHCH(CH₃)₂ et CHCH₂CH₂CH₃), 0.95-0.83 (m, 6H, CHCH₂CH₂CH₃ et CH(CH₃)₂), 0.77-0.70 (m, 3H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.3 (C_{min}), 156.2 (C_{maj}), 154.4 (C_{min}), 154.0 (C_{maj}), 130.2 (CH_{min}), 130.2 (CH_{maj}), 130.1 (CH_{min}), 130.1 (CH_{maj}), 129.3 (C_{min}), 128.9 (C_{maj}), 122.0 et 121.8 et 121.6 (2 CH_{maj} et min), 120.6 (CH_{maj}), 120.5 (CH_{min}), 120.4 (CH_{maj}), 120.3 (CH_{min}), 110.7 (CH_{maj} et min), 100.6 (CH_{maj}), 100.2 (CH_{min}), 75.6 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 74.7 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 63.6 (CH_{min}), 63.5 (CH_{maj}), 58.8 ($\text{CH}_3\text{-maj}$ et min), 55.2 ($\text{CH}_3\text{-min}$), 55.1 ($\text{CH}_3\text{-maj}$), 51.4 (CH_{min}), 51.2 (CH_{maj}), 35.7 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 35.0 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 30.3 (CH_{min}), 29.8 (CH_{maj}), 20.2 ($\text{CH}_3\text{-min}$), 19.8 ($\text{CH}_3\text{-maj}$), 17.6 et 17.5 et 17.4 et 16.8 ($\text{CH}_3\text{-maj}$ et min et $\text{CH}_2\text{-maj}$ et min), 14.4 ($\text{CH}_3\text{-maj}$ et min); IR (film) 2955, 2929, 2871, 1749, 1624, 1598, 1562, 1490, 1461, 1435, 1384, 1333, 1270, 1247, 1198, 1182, 1162, 1112, 1047, 1025, 963, 754, 701, 640 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 357.3, observé: 357.3.

L'excès diastéréoisomère du produit (38% *de*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **159** correspondant (Cyclodex G-TA, 25 m, 2 min à 50 °C, puis 50-140 °C à 5 °C/min): T_r (majeur) 12.4 min, T_r (mineur) 13.3 min.

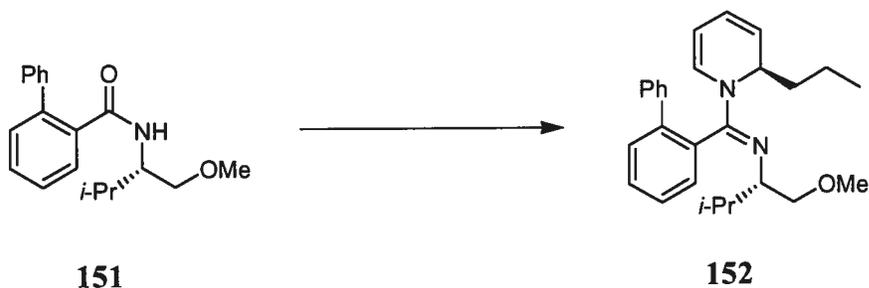


N-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-1,1'-biphényl-2-carboxamide (*S*)-**151**:

À une solution d'acide 2-phénylbenzoïque (718 mg, 3.62 mmol) dans 5 mL de benzène anh. est ajouté goutte à goutte du SOCl₂ (792 µL, 10.9 mmol). La solution est portée à reflux pour 12 h. Le mélange est concentré sous pression réduite pour donner le chlorure de 2-phénylbenzoyle qui est directement utilisé dans la prochaine étape.

À une solution du chlorure de 2-phénylbenzoyle (3.62 mmol) dans 2.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutées de la Et₃N (757 µL, 5.43 mmol) et une solution de (*S*)-(+)-1-méthoxy-2-amino-3-méthylbutane¹⁷⁸ (424 mg, 3.62 mmol) dans 2.5 mL de CH₂Cl₂ anh. Le mélange est amené à t.p. et agité pendant 12 h. Une solution aqueuse de HCl 10% (10 mL) est ajoutée, le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 20-40% AcOEt/hexane) pour donner 830 mg (77%) de l'amide **151** comme un solide blanc: p.f. 63-65 °C; [α]_D -51.4 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.17 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, Ar), 7.36-7.19 (m, 8H, Ar), 5.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 3.73 (ddt, *J* = 8.8, 7.9, 4.0 Hz, 1H, NHCHCH₂), 3.19 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H, NHCHCH_aH_b), 3.00 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (dd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 1H, NHCHCH_aH_b), 1.61 (oc, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C), 139.9 (C), 138.8 (C), 135.9 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (2 CH), 128.1 (CH), 128.0 (2 CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 71.3 (CH₂), 58.3 (CH₃), 53.8 (CH), 28.7 (CH), 18.9 (CH₃), 18.2 (CH₃); IR

(film) 3427, 3287, 3058, 2959, 2873, 1640, 1597, 1512, 1474, 1449, 1388, 1317, 1252, 1197, 1113, 1050, 1008, 963, 918, 882, 776, 744, 699, 660, 615 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 298.2, observé: 298.3.

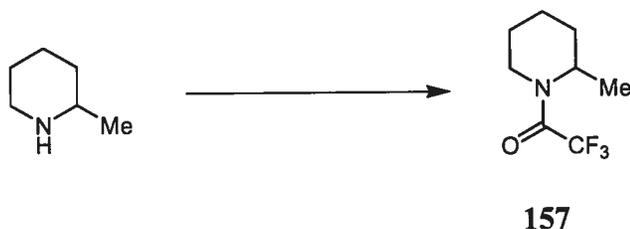


N-{[(1*E*)-1,1'-biphényl-2-yl]-(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl)méthylène}-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine **152**:

Protocole utilisé au Tableau 17, entrée 4. À une solution de *N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-1,1'-biphényl-2-carboxamide **151** (38 mg, 0.15 mmol) dans 1.0 mL de CH_2Cl_2 anh. à -10°C sont ajoutés de la pyridine (31 μL , 0.38 mmol) et du Tf_2O (30 μL , 0.18 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p., agitée pendant 3 h et refroidie à -40°C . Une solution de bromure de *n*-propylmagnésium (247 μL , 0.45 mmol) dans l'éther (1.82 M) est ensuite ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -40°C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la 1,2-dihydropyridine **152** avec un excès diastéréoisomère de 72% de comme une huile jaune: R_f 0.16 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.24 (m, 9H, Ar), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{min} , Ar), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{maj} , Ar), 6.20-6.11 (m, 1H, =CHN), 5.98-5.89 (m, 1H, CH=CHCHPr), 5.59-5.33 (m, 2H, =CHCHPr et PrCHN), 4.99-4.90 (m, 1H, CH=CHN), 3.28-3.22 (m, 1H_{min} , NCHCH_aH_bOCH₃), 3.09 (s, 3H_{min} , NCHCH₂OCH₃),

3.07-2.95 (m, 1H_{maj} et 1H_{min}, NCHCH_aH_bOCH₃ et NCHCH_aH_bOCH₃), 3.00 (s, 3H_{maj}, NCHCH₂OCH₃), 2.84-2.74 (m, 1H_{maj}, NCHCH_aH_bOCH₃), 2.72-2.63 (m, 1H, NCHCH₂OCH₃), 1.78-1.28 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₃), 1.10-0.98 et 0.72-0.62 (m, 1H, NCHCH(CH₃)₂), 0.97-0.87 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₃), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_{maj}, CH(CH₃)₂), 0.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H_{min}, CH(CH₃)₂), 0.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_{maj}, CH(CH₃)₂), 0.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H_{min}, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (C_{maj} et min), 154.9 (C_{maj} et min), 140.6 (C_{maj}), 140.5 (C_{min}), 140.3 (C_{maj}), 140.2 (C_{min}), 131.7 (CH_{min}), 131.4 (CH_{maj}), 130.7 (CH_{maj}), 130.0 (CH_{min}), 129.8 (CH_{min}), 129.8 (CH_{maj}), 129.5 (C_{maj}), 129.3 (C_{min}), 129.1 (CH_{maj}), 129.0 (CH_{min}), 128.7 (CH_{maj} et min), 128.6 (CH_{min}), 128.5 (CH_{maj}), 128.3 (CH_{maj} et min), 127.5 (CH_{maj}), 127.4 (CH_{min}), 127.3 (CH_{maj}), 127.0 (CH_{min}), 121.7 (CH_{maj}), 121.5 (CH_{min}), 120.9 (CH_{min}), 120.5 (CH_{maj}), 102.0 (CH_{min}), 101.3 (CH_{maj}), 74.2 (CH₂-min), 73.2 (CH₂-maj), 63.0 (CH_{maj}), 61.9 (CH_{min}), 58.6 (CH₃-maj), 58.5 (CH₃-min), 51.7 (CH_{maj}), 50.6 (CH_{min}), 35.6 (CH₂-min), 34.2 (CH₂-maj), 30.1 (CH_{min}), 29.8 (CH_{maj}), 20.2 (CH₃-maj), 17.9 (CH₃-min), 17.7 (CH₂-min), 17.5 (CH₂-maj), 16.3 (CH₃-maj), 14.4 (CH₃-min), 14.2 (CH₃-maj et min); IR (film) 3043, 2956, 2927, 2870, 1622, 1563, 1477, 1464, 1449, 1434, 1387, 1327, 1273, 1250, 1198, 1165, 1112, 1076, 1009, 964, 776, 744, 700, 643 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₇H₃₅N₂O [M + H]⁺: 403.3, observé: 403.4.

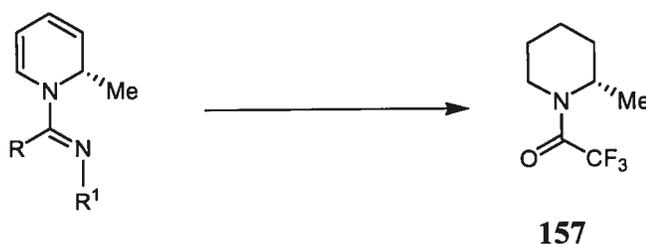
L'excès diastéréoisomère du produit (72% *de*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **159** correspondant (Cyclodex G-TA, 25 m, 2 min à 50 °C, puis 50-140 °C à 5 °C/min): T_r (majeur) 12.3 min, T_r (mineur) 13.3 min.



(±)-2-Méthyl-1-(trifluoroacétyl)pipéridine (±)-**157**:

À une solution de 2-méthylpipéridine (143 mg, 1.44 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du TFAA (2.0 mL, 14.4 mmol). La solution est agitée 15 min à 0 °C et de la Et_3N (500 μL , 3.60 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité 10 min à 0 °C, puis réchauffé à t.p. Une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (10 mL) est ajoutée très doucement. Le mélange est ensuite extrait au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt /hexane) pour donner 246 mg (88%) du trifluoroacétamide **157** comme une huile incolore sous la forme de deux conformères dans un rapport 55:45 à t.p.: R_f 0.21 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.81–4.72 (m, 1H_{maj} , NCHCH_3), 4.34 (dd, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H_{min} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.28–4.19 (m, 1H_{min} , NCHCH_3), 3.73 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.17 (td, $J = 13.8, 2.6$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.85 (td, $J = 13.6, 1.6$ Hz, 1H_{min} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75–1.51 (m, 5H_{maj} et 5H_{min} , $\text{NCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.50–1.33 (m, 1H_{maj} et 1H_{min} , $\text{NCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H_{min} , NCHCH_3), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_{maj} , NCHCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3 (q, $J = 35.1$ Hz, 1C_{maj} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 155.2 (q, $J = 35.1$ Hz, 1C_{min} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 116.8 (q, $J = 287.9$ Hz, 1C_{min} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 116.6 (q, $J = 288.3$ Hz, 1C_{maj} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 48.9 (q, $J = 3.1$ Hz, 1C_{min} , NCHCH_3), 45.9 (s, 1C_{maj} , NCHCH_3), 40.6 (q, $J = 3.6$ Hz, 1C_{min} , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 37.8 (s, 1C_{maj} , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.5 (s, 1C_{min} , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.4 (s, 1C_{maj} ,

NCH₂CH₂CH₂CH₂), 25.8 (s, 1C_{min}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 25.2 (s, 1C_{maj}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 18.3 (s, 1C_{maj}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 18.2 (s, 1C_{min}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 16.6 (s, 1C_{min}, NCHCH₃), 15.2 (s, 1C_{maj}, NCHCH₃); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -69.2 (s, 3F_{maj}, CF₃C(=O)N), -69.4 (s, 3F_{min}, CF₃C(=O)N); IR (film) 2944, 2300, 1679, 1513, 1446, 1382, 1295, 1271, 1238, 1215, 1179, 1126, 1098, 1066, 1036, 1108, 993, 948, 866, 756, 734, 662, 612 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₈H₁₃F₃NO [M + H]⁺: 196.1, observé: 196.2.

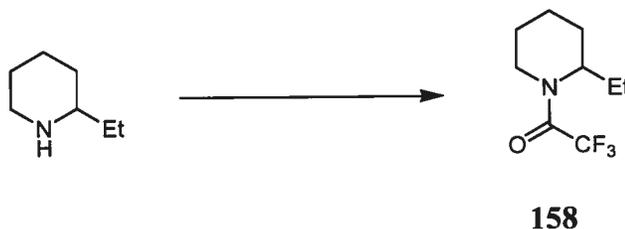


(2*S*)-2-Méthyl-1-(trifluoroacétyl)pipéridine (*S*)-157:

Détermination de l'énantiosélectivité de la 1,2-dihydropyridine **110** (Tableau 26, entrée 3) : La 1,2-dihydropyridine **110** (50 mg, 0.20 mmol) et du Pd/C 10% (20 mg) sont placés dans une bombe à hydrogénation. Après avoir ajouté quelques gouttes d'AcOEt et 4 mL de MeOH, le mélange est soumis à 300 psi de H₂ à 75 °C pour 1 h. Le mélange est filtré sur célite en rinçant avec du CH₂Cl₂, puis concentré sous pression réduite pour donner la *N*-iminopipéridine correspondante utilisée directement dans la prochaine étape.

À une solution de la *N*-iminopipéridine dans 4 mL de CHCl₃ anh. à 0 °C est ajouté 1 mL d'une solution de DIBAL-H 1 M dans l'hexane. La réaction est chauffée à reflux pour 1 h et parachevée par l'ajout d'un large excès de Na₂SO₄ décahydraté. Le mélange est filtré sur célite, amené à -78 °C et de la pyridine (0.5 mL) et du TFAA (0.25 mL) sont ajoutés.

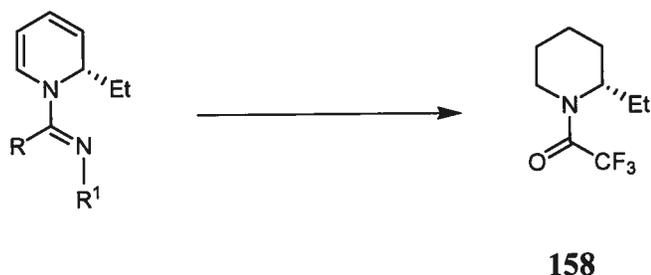
Le mélange est ensuite réchauffé à t.p., agité 15 min, concentré sous pression réduite (en amenant presque à sec) et filtré sur une mince couche de silice avec un éluant 10% AcOEt/hexane. Après avoir concentré la solution sous pression réduite (sans amener à sec), l'excès énantiomère (57% *ee*) est mesuré par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (Cyclodex G-TA, 25 m, 2 min à 50 °C, puis 50-100 °C à 5 °C/min): T_r (mineur) 9.3 min, T_r (majeur) 9.8 min.



(±)-2-Éthyl-1-(trifluoroacétyl)pipéridine (±)-**158**:

À une solution de 2-éthylpipéridine (165 mg, 1.46 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du TFAA (2.0 mL, 14.6 mmol). La solution est agitée 15 min à 0 °C et de la Et_3N (500 μL , 3.65 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité 10 min à 0 °C, puis réchauffé à t.p. Une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (10 mL) est ajoutée très doucement. Le mélange est ensuite extrait au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt /hexane) pour donner 232 mg (76%) du trifluoroacétamide **158** comme une huile incolore sous la forme de deux conformères dans un rapport 60:40 à t.p.: R_f 0.26 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.59–4.51 (m, 1H_{maj} , $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$), 4.34 (dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H_{min} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.92–3.84 (m, 1H_{min} , $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$), 3.73 (dd, $J = 13.5, 1.4$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.10 (td, $J = 13.4, 2.6$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.77 (td, $J = 13.4, 1.3$ Hz, 1H_{min} , $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.81–1.32 (m, 8H_{maj} et 8H_{min} , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ et $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$), 0.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H_{min} , $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$), 0.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H_{maj} , $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8 (q, $J = 34.9$ Hz, 1C_{maj} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 155.6 (q, $J = 34.6$ Hz, 1C_{min} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 116.8 (q, $J = 288.0$ Hz, 1C_{min} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 116.7 (q, $J = 288.2$ Hz, 1C_{maj} , $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 54.8 (q, $J = 3.0$ Hz, 1C_{min} , $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$), 51.7 (s, 1C_{maj} , $\text{NCHCH}_2\text{CH}_3$), 40.9 (q, $J = 3.7$ Hz, 1C_{min} , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38.2 (s, 1C_{maj} , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.2 (s, 1C_{min} ,

NCH₂CH₂CH₂CH₂), 27.6 (s, 1C_{maj}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 25.9 (s, 1C_{maj}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 25.2 (s, 1C_{min}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 22.7 (s, 1C_{min}, NCHCH₂CH₃), 22.0 (s, 1C_{maj}, NCHCH₂CH₃), 18.6 (s, 1C_{maj}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 18.5 (s, 1C_{min}, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 10.2 (s, 1C_{min}, NCHCH₂CH₃), 10.1 (s, 1C_{maj}, NCHCH₂CH₃); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -68.5 (s, 3F_{min}, CF₃C(=O)N), -69.1 (s, 3F_{maj}, CF₃C(=O)N); IR (film) 2941, 2879, 1679, 1511, 1456, 1383, 1295, 1271, 1212, 1189, 1128, 1046, 1018, 989, 859, 810, 755, 729, 692, 666, 621 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₉H₁₅F₃NO [M + H]⁺: 210.1, observé: 210.1.



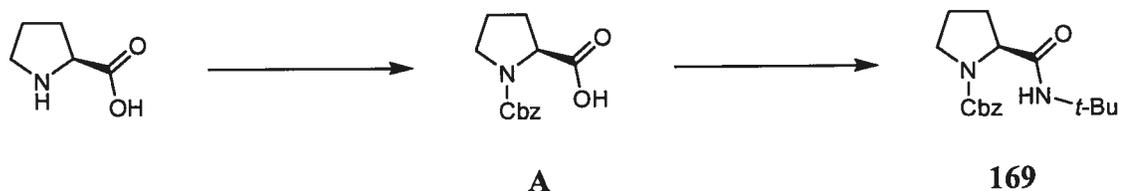
(2S)-2-Éthyl-1-(trifluoroacétyl)pipéridine (*S*)-158:

Détermination de l'énantiosélectivité de la 1,2-dihydropyridine 117 (Tableau 32, entrée 2) : La 1,2-dihydropyridine 117 (50 mg, 0.17 mmol) et du Pd/C 10% (20 mg) sont placés dans une bombe à hydrogénation. Après avoir ajouté quelques gouttes de AcOEt et 4 mL de MeOH, le mélange est soumis à 400 psi de H₂ à 75 °C pour 2.5 h. Le mélange est filtré sur célite en rinçant avec du MeOH, puis concentré sous pression réduite pour donner la *N*-iminopipéridine correspondante utilisée directement dans la prochaine étape.

À une solution de la *N*-iminopipéridine dans 4 mL de toluène anh. à 0 °C est ajouté 1 mL d'une solution de DIBAL-H 1 M dans l'hexane. La réaction est ensuite portée à 100 °C pour 8 h et parachevée par l'ajout d'un large excès de Na₂SO₄ décahydraté. Le mélange

est filtré sur célite (en rinçant avec du toluène), amené à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et de la pyridine (0.5 mL) et du TFAA (0.25 mL) sont ajoutés. Le mélange est ensuite réchauffé à t.p., agité 15 min, concentré sous pression réduite (en amenant presque à sec) et filtré sur une mince couche de silice avec un éluant 10% AcOEt/hexane. Après concentration sous pression réduite (sans amener à sec), l'excès énantiomère (76% *ee*) est mesuré par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (Cyclodex G-TA, 25 m, 2 min à $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $50\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ et 6 min à $90\text{ }^{\circ}\text{C}$): T_r (mineur) 11.6 min, T_r (majeur) 12.5 min.

Partie expérimentale : Chapitre 4



1-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*-(*tert*-butyl)-L-prolinamide¹¹³ 169:

À une solution de (*S*)-proline (2.303 g, 20.00 mmol) dans 10 mL de NaOH 2 M à 0 °C est ajoutée goutte à goutte, sur 10 min, une solution de chloroformate de benzyle (4.095 g, 24.00 mmol) dans 15 mL de NaOH 2 M. Après une agitation de 15 min à 0 °C, la phase aqueuse est lavée à l'Et₂O (2 x 20 mL), puis acidifiée avec une solution de HCl 6 M jusqu'à l'atteinte d'un pH entre 4 et 5. La solution acide est alors extraite avec de l'AcOEt (2 x 50 mL). Les phases organiques sont ensuite combinées, lavées avec H₂O, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 5.00 g. (99%) de la 1-[(benzyloxy)carbonyl]-L-proline¹⁸⁰ A comme une huile visqueuse qui cristallise avec le temps en solide blanc (à température de la pièce, le spectre RMN montre la présence de deux conformères dans un ratio 55:45): p.f. 69-70 °C, p.f. litt.¹⁸¹ 72-73 °C; $[\alpha]_D -71.9$ (*c* 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D$ litt.¹⁸² -69.7 (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.38 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (s, 1H, COOH), 7.44-7.26 (m, 5H, Ar), 5.28-5.12 (m, 2H, CH₂Ph), 4.48 (dd, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H_{major}, NCH), 4.42 (dd, *J* = 8.7,

180. Berger, A.; Kurtz, J.; Katchalski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5552-5554.

181. Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265-270.

182. Mazzini, C.; Sambri, L.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3351-3356.

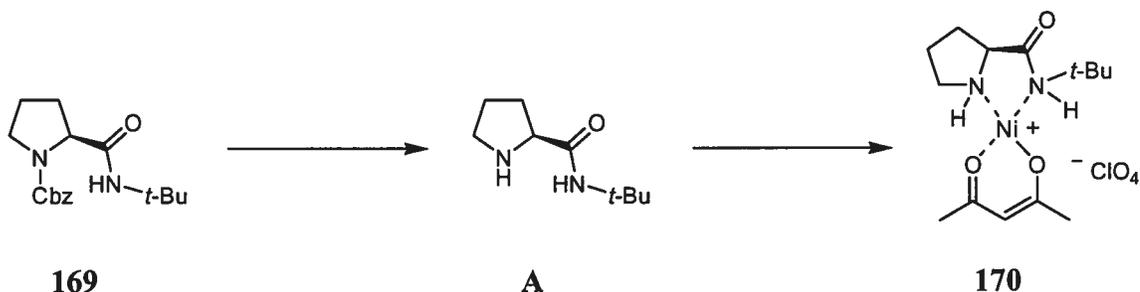
3.7 Hz, $1H_{\min}$, NCH), 3.72-3.45 (m, 2H, NCH_2), 2.38-1.84 (m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7 (C_{\min}), 176.8 (C_{maj}), 155.3 (C_{maj}), 154.4 (C_{\min}), 136.2 (C_{\min}), 136.2 (C_{maj}), 128.3 (2 CH_{maj}), 128.2 (2 CH_{\min}), 127.9 (CH_{maj}), 127.7 (2 CH_{maj}), 127.7 (CH_{\min}), 127.4 (2 CH_{\min}), 67.2 ($C_{2-\text{maj}}$), 67.0 ($C_{2-\min}$), 59.0 (CH_{maj}), 58.5 (CH_{\min}), 46.8 ($CH_{2-\min}$), 46.4 ($CH_{2-\text{maj}}$), 30.7 ($CH_{2-\min}$), 29.5 ($CH_{2-\text{maj}}$), 24.1 ($CH_{2-\text{maj}}$), 23.3 ($CH_{2-\min}$); IR (film) 3034 (large), 2958, 2884, 1746, 1704, 1671, 1420, 1359, 1179, 1123, 1090, 1029, 984, 960, 919, 876, 769, 739, 698, 610 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_{13}H_{14}NO_4$ $[M - H]^-$: 248.1, observé: 248.2.

À une solution de 1-[(benzyloxy)carbonyl]-L-proline A (5.00 g, 20.0 mmol) dans 100 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée de la Et_3N (2.79 mL, 20.0 mmol). Du chloroformate d'éthyle (1.91 mL, 20.0 mmol) est ensuite ajouté sous agitation vigoureuse. Après une agitation de 30 min à 0 °C, une solution de *tert*-butylamine (1.46 g, 20.0 mmol) dans 25 mL de THF anh. est ajoutée sur 15 min. Le mélange est ensuite agité 1 h à 0 °C, filtré sur célite (solides lavés avec AcOEt) et concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est dissous dans de l'AcOEt et lavé avec de l'eau, puis avec des solutions aqueuses de $NaHCO_3$ sat. et de NaCl sat. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 5.87 g. (97%) du 1-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*-(*tert*-butyl)-L-prolinamide¹¹³ **169** comme un solide blanc (à température de la pièce, le spectre RMN montre la présence de deux conformères dans un ratio 55:45): p.f. 81-83 °C, litt.¹⁸³ 84-85 °C; $[\alpha]_D$ -94.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ litt.¹⁸⁴ -90.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$); R_f 0.25 (30% AcOEt/hexane); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 5H, Ar), 6.56 (s, $1H_{\text{maj}}$, NH), 5.65 (s, $1H_{\min}$, NH), 5.30-4.94 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.27-4.11 (m, 1H, NCH), 3.60-3.34 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2$), 2.38-1.78 (m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$), 1.29 (s, $9H_{\text{maj}}$,

183. Munegumi, T.; Maruyama, T.; Takasaki, M.; Harada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1990**, *63*, 1832-1834.

184. Asagarasu, A.; Uchiyama, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 697-703.

$C(CH_3)_3$, 1.20 (s, $9H_{\min}$, $C(CH_3)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (C_{\min}), 170.5 (C_{maj}), 156.0 (C_{maj}), 155.0 (C_{\min}), 136.4 (C_{maj}), 136.2 (C_{\min}), 128.4 (2 CH_{maj} et min), 128.0 (2 CH_{maj} et min), 127.7 (CH_{maj} et min), 67.1 ($CH_2\text{-maj}$ et min), 61.3 (CH_{\min}), 60.9 (CH_{maj}), 50.8 (C_{maj} et min), 47.5 ($CH_2\text{-min}$), 46.8 ($CH_2\text{-maj}$), 30.9 ($CH_2\text{-min}$), 28.5 (3 $CH_3\text{-maj}$ et min), 27.9 ($CH_2\text{-maj}$), 24.4 ($CH_2\text{-maj}$), 23.5 ($CH_2\text{-min}$); IR (film) 3330, 2968, 2879, 1682, 1665, 1546, 1450, 1415, 1355, 1258, 1224, 1170, 1117, 1089, 1029, 988, 961, 929, 871, 768, 736, 697, 610 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_{17}H_{25}N_2O_3$ $[M + H]^+$: 305.2, observé: 305.3.



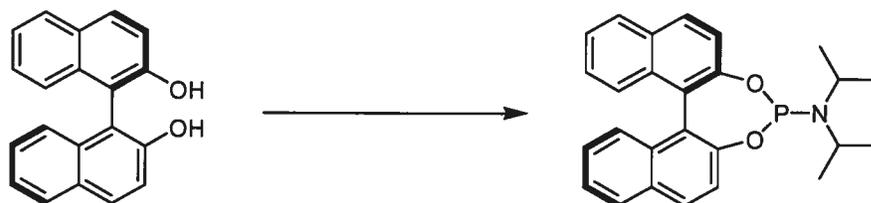
Perchlorate de *N*-(*tert*-butyl)prolinamide {[*(1Z)*-1-méthyl-3-oxobut-1-ènyl]hydroxyl} nickel¹¹³ **170**:

À une solution de 1-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*-(*tert*-butyl)-*L*-prolinamide **169** (3.733 g, 12.26 mmol) et de Pd/C 10% (80 mg) dans 25 mL de EtOH anh. est ajouté du cyclohexène (1.86 mL, 18.4 mmol). La solution est portée à reflux pour 6 h. Le mélange est ensuite amené à t.p., filtré sur célite (solides lavés avec EtOH) et concentré sous pression réduite pour donner 2.070 g. (99%) de *N*-(*tert*-butyl)-*L*-prolinamide¹¹³ **A** comme un solide blanc: p.f. 72-73 °C, p.f. litt.¹⁸⁵ 80-81 °C; $[\alpha]_D -84.3$ (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.12 (20% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s (large), 1H, NH), 3.56 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.96 (dt, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H, NCHCH₂CH₂CH_aH_b), 2.84 (dt, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H, NCHCH₂CH₂CH_aH_b), 2.13-1.95 (m, 2H, NH et NCHCH_aH_bCH₂CH₂), 1.84 (dtd, *J* = 12.5, 6.9, 5.6 Hz, 1H, NCHCH_aH_bCH₂CH₂), 1.75-1.55 (m, 2H, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.30 (s, 9H, NC(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C), 61.0 (CH), 49.9 (C), 47.1 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.6 (3 CH₃), 26.1 (CH₂); IR (film) 3287, 3073, 2964, 2870, 1651, 1521, 1479, 1454,

185. Reich, S. H; Melnick, M.; Pino, M. J.; Fuhry, M. A. M.; Trippe, A. J.; Appelt, K.; Davies II, J. F.; Wu, B.-W.; Musick, L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2781-2794.

1391, 1363, 1263, 1227, 1103, 931, 641, 600 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 171.2, observé: 171.3.

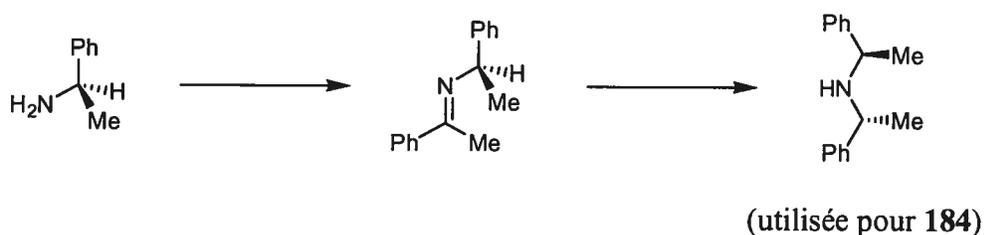
À une solution verte de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (514 mg, 2.00 mmol) dans 5 mL de MeOH anh. à t.p. est ajoutée une solution de *N*-(*tert*-butyl)-L-prolinamide A (341 mg, 2.00 mmol) et de LiClO_4 (213 mg, 2.00 mmol) dans 5 mL de MeOH anh. Le mélange est agité 48 h. à t.p. et passe progressivement de la couleur verte à la couleur bleue. Le mélange est ensuite filtré et concentré sous pression réduite pour donner un solide vert-bleu. Ce solide est lavé plusieurs fois à l' Et_2O anh. pour enlever la coloration verte et donner 575 mg. (68%) du complexe perchlorate de *N*-(*tert*-butyl)prolinamide{[(1*Z*)-1-méthyl-3-oxobut-1-ènyl]hydroxyl}nickel¹¹³ **170** pur comme un solide bleu pâle: p.f. >180 °C (décomposition en solide gris cendré); $[\alpha]_{\text{D}}$ -51.4 (*c* 0.50, MeOH); IR (film) 3563, 3319, 2973, 1630, 1589, 1518, 1457, 1397, 1369, 1297, 1263, 1219, 1094, 1020, 928, 870, 773, 623, 577 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NiO}_3$ $[\text{M}]^+$: 327.1, observé: 327.2.

**183**

N,N-diisopropyldinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine^{136,158} **183**:

À une solution de Et₃N (480 µL, 3.44 mmol) dans 10 mL de toluène anh. à -60 °C est ajouté du PCl₃ (150 µL, 1.72 mmol). À cette solution à -60 °C est ajoutée sur 5 min, à l'aide d'une ampoule à addition, une solution chauffée à 60 °C de (*R*)-BINOL (493 mg, 1.72 mmol) dans 15 mL de toluène anh. Le mélange est agité 2 h à -60 °C, puis réchauffé à t.p. et filtré sous atmosphère inerte. Pendant ce temps, une solution de LDA est préparée par l'ajout de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (641 µL, 1.60 mmol) à une solution de diisopropylamine (225 µL, 1.60 mmol) dans 6 mL de THF anh. à -40 °C. Cette solution de LDA est agitée 10 min à -40 °C, puis on y ajoute goutte à goutte la solution de (BINOL)PCl précédemment formée. Ce mélange est ensuite réchauffé à t.p., agité pendant 16 h, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 299 mg (42%) de la phosphoramidite **183** comme un solide blanc: p.f. 202-204 °C; [α]_D -540 (*c* 0.50, CHCl₃), [α]_D litt.(énantiomère opposé)¹⁵⁸ -591 (*c* 0.68, CHCl₃); R_f 0.28 (25% CH₂Cl₂/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.87 (m, 4H, Ar), 7.54-7.36 (m, 4H, Ar), 7.34-7.16 (m, 4H, Ar), 3.40 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.37 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.4, 150.3, 150.2, 132.8, 132.7, 131.3, 130.5, 124.0, 123.9, 121.8 (8 C), 130.1, 129.3, 128.3, 128.2, 127.1, 127.0, 125.9, 125.8,

124.6, 124.2, 122.5, 122.4 (12 CH), 44.7 (d, $J_{C-P} = 12.6$ Hz, 2 CH), 24.5 (d, $J_{C-P} = 8.2$ Hz, 4 CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (s); IR (film) 3056, 2970, 1618, 1590, 1506, 1463, 1431, 1396, 1365, 1328, 1233, 1201, 1174, 1155, 1124, 1071, 1028, 978, 945, 908, 821, 797, 789, 749, 733, 697, 681, 624, 595, 557 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₆H₂₇NO₂P [M + H]⁺: 416.2, observé: 416.3.



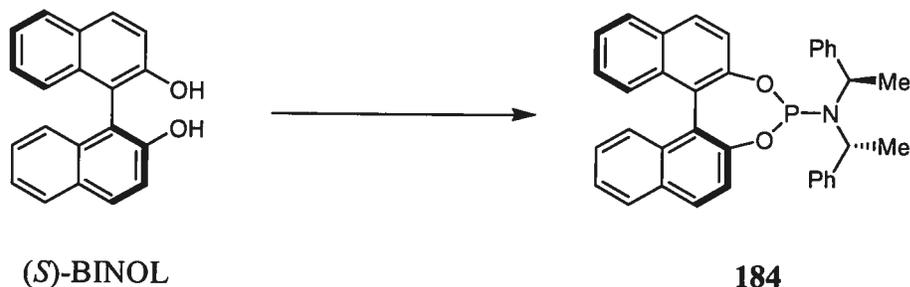
N,N-Bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine (utilisée pour 184)

La préparation de la *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine a été effectuée selon le protocole rapporté par Marshall.¹⁸⁶

Une solution de la *N*-[(1*R*)-1-phényléthyl]-*N*-[(1*E*)-1-phényléthylidène]amine¹⁸⁶ (8.73 g, 39.1 mmol) et de Pd/C 10% (350 mg, 0.329 mmol) dans 55 mL de THF anh. est placée dans une bombe à hydrogénation en verre. Le contenu est soumis à une pression de 10 atm en H₂ pendant 2 h à t.p. Le mélange est ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite (p.é. 109 °C à 0.2 Torr, p.é. litt.¹⁸⁶ 86-96 °C à 0.05 Torr). L'huile obtenue est ajoutée lentement à une solution de H₂O (175 mL) et de HCl conc. (5.5 mL). Un solide cristallise lentement de cette solution lorsqu'elle revient à t.p. Après filtration du mélange, le solide est lavé à l'eau froide et traité avec une solution de KOH 3 M pendant 1 h à t.p. La solution est extraite trois fois à l'Et₂O, puis les phases organiques sont combinées et lavées avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 4.95 g. (57%) de la *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine comme une huile incolore: $[\alpha]_D +168.4$ (*c* 1.1, CHCl₃), $[\alpha]_D$ litt.¹⁸⁶ +167.6 (*c* 1.1 CHCl₃); *R_f* 0.45 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz,

186. Marshall, J. A.; Lebreton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2925-2931.

CDCl_3) δ 7.41-7.34 (m, 4H, Ar), 7.32-7.23 (m, 6H, Ar), 3.54 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, 2 x CHCH_3), 1.61 (s (large), 1H, NH), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2 x CHCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.7 (2 C), 128.3 (4 CH), 126.7 (2 CH), 126.6 (4 CH), 55.0 (2 CH), 25.0 (2 CH_3); IR (film) 3061, 3024, 2959, 2925, 2862, 1602, 1491, 1450, 1367, 1278, 1201, 1124, 1022, 950, 909, 789, 759, 697, 592, 563 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 226.2, observé: 226.3.

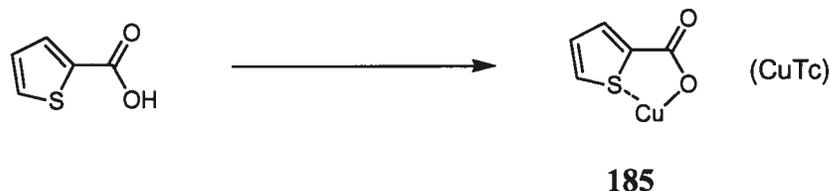


N,N-Bis[(1*R*)-1-phényléthyl]dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine^{136,187}
184:

À une solution de PCl_3 (152 μL , 1.75 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 anh. à -78°C est ajoutée très lentement une solution de *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine¹⁸⁶ (394 mg, 1.75 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 anh. De la Et_3N (803 μL , 5.76 mmol) est ensuite ajoutée et le mélange est agité 20 min à -78°C , puis 20 min à t.p. La réaction est refroidie à -78°C et une solution de (*S*)-BINOL (500 mg, 1.75 mmol) dans 8 mL de CH_2Cl_2 anh. est ajoutée lentement. La réaction est agitée 20 min à -78°C , puis 8 h à t.p. Après avoir concentré le mélange sous pression réduite, de l' Et_2O (25 mL) est ajouté et la réaction est filtrée sur célite, puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% CH_2Cl_2 /hexane) pour donner 770 mg (82%) de la phosphoramidite **184** comme un solide blanc: p.f. 100-105 $^\circ\text{C}$, p.f. litt.¹⁸⁷ (énantiomère opposé) 102-104 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +497$ (*c* 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}$ litt.¹³⁶ +456.0 (*c* 0.79 CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}$ litt.¹⁸⁷ (énantiomère opposé) -485.7 (*c* 0.7 CHCl_3); R_f 0.18 (20% CH_2Cl_2 /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar), 7.93 (dd, $J = 8.0, 4.3$ Hz, 2H, Ar), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar), 7.46-7.39 (m, 3H, Ar), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.30-7.23 (m, 2H, Ar), 7.19-7.13 (m, 10H,

187. Rimkus, A.; Sewald, N. *Synthesis*, **2004**, 135-146.

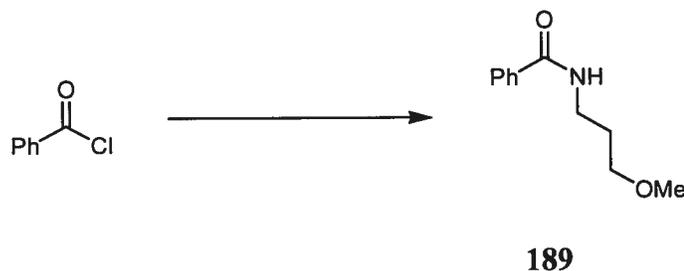
Ar), 4.56 (dq, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 2H, 2 x CHCH₃), 1.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2 x CHCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 150.0, 149.5, 142.8, 132.8, 132.7, 131.3, 130.4, 130.2, 129.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.1, 127.0, 126.6, 126.0, 125.9, 124.7, 124.4, 122.4, 52.3, 52.2, 22.0; RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (s); IR (film) 3059, 2972, 1619, 1590, 1495, 1463, 1375, 1327, 1230, 1203, 1134, 1070, 1051, 948, 924, 909, 865, 822, 780, 748, 732, 697, 626 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₆H₃₁NO₂P [M + H]⁺: 540.2, observé: 540.3.



Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)¹⁸⁸ **185**:

Un mélange d'acide 2-thiophénecarboxylique (5.00 g, 39.0 mmol) et de Cu₂O (1.40 g, 9.78 mmol) dans 15 mL de toluène anh. est chauffé à reflux avec un appareil Dean-Stark pendant 12 h. La réaction est amenée à t.p. et filtrée sous atmosphère inerte. Le solide est lavé avec 15 mL de MeOH anh. et rincé abondamment avec de l'Et₂O anh. Le solide est ensuite récupéré sous atmosphère inerte et séché sous pression réduite pour donner 2.92 g (76%) du complexe de cuivre **185** comme un solide orange-brun (tanné): IR (film) 2973, 1527, 1421, 1399, 1229, 1126, 1033, 860, 804, 756, 717, 564 cm⁻¹; Analyse élémentaire calculée pour C₅H₃CuS(Cu₂O)_{0.05} : C, 30.35; H, 1.53; S, 16.21; observée: C, 30.50; H, 1.32; S, 15.94; litt.¹⁸⁸ C, 30.35; H, 1.55; S, 16.11.

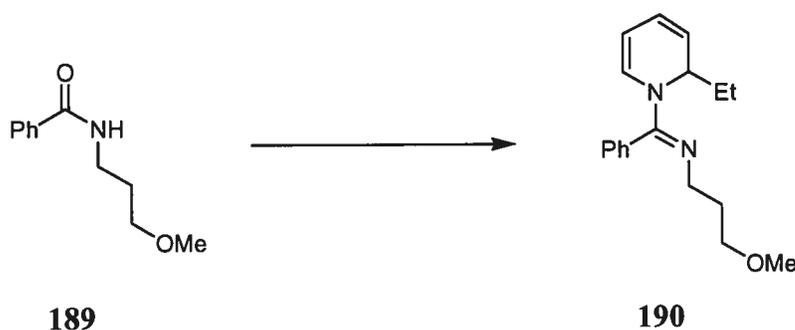
188. Zhang, S; Zhang, D; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.



***N*-(3-méthoxypropyl)benzamide **189**:**

À une solution de 3-méthoxypropylamine (1.783 g, 20.00 mmol) dans 100 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (4.19 mL, 30.0 mmol) et du chlorure de benzoyle (2.32 mL, 20.0 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout de NH₄Cl sat. (60 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 60 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner 3.581 g (93%) du *N*-(3-méthoxypropyl)benzamide **189** comme un solide blanc: p.f. 40-41 °C; R_f 0.45 (100% AcOEt), 0.20 (50% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (m, 2H, Ar), 7.45 (tt, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.11 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.53 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 1.85 (qn, *J* = 5.9 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C), 134.6 (C), 131.1 (CH), 128.3 (2 CH), 126.7 (2 CH), 72.1 (CH₂), 58.8 (CH₃), 38.8 (CH₂), 28.8 (CH₂); IR (film) 3313, 3063, 2927, 2871, 2300, 1635, 1603, 1578, 1537, 1489, 1448, 1386, 1306, 1222, 1189, 1158, 1110, 1028, 912, 804, 693, 664 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₁H₁₆NO₂ [M + H]⁺: 194.1, observé: 194.1.

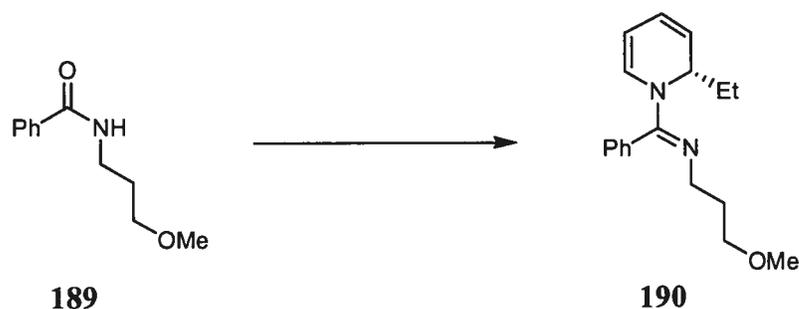
Protocole standard pour la formation des dihydropyridines racémiques du chapitre 4:



(±)-*N*-[(1*E*)-(2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl)(phényl)méthylène]-*N*-(3-méthoxypropyl)amine
(±)-**190**:

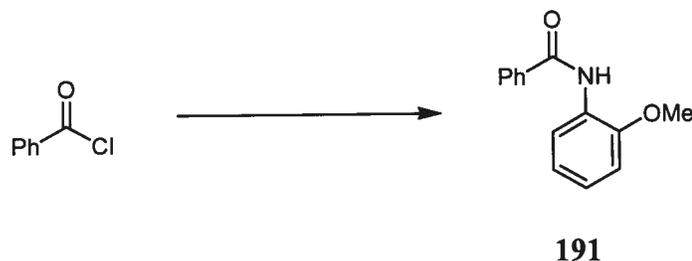
À une solution de *N*-(3-méthoxypropyl)benzamide **189** (58 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est amenée à -20 °C et du Et₂Zn (92 µL, 0.90 mmol) est ajouté goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -20 °C et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-50% AcOEt/hexane) pour donner 70 mg (82%) de la 1,2-dihydropyridine **190** comme une huile jaune: *R_f* 0.25 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.36 (m, 3H, Ar), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 6.00 (s (large), 1H, =CHN), 5.90 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.49 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.22 (s (large), 1H, EtCHN), 4.87-4.81 (m, 1H, CH=CHN), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, =NCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.28 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.04 (m, 2H, =NCH₂CH₂CH₂OCH₃), 1.85-1.74 (m, 1H, CHCH₂H₆CH₃), 1.73 (qn, *J* = 6.7

Hz, 2H, =NCH₂CH₂CH₂OCH₃), 1.53 (dq, $J = 15.0, 7.5, 4.7$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C), 133.2 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (large, CH), 122.0 (CH), 120.0 (CH), 101.4 (CH), 71.0 (CH₂), 58.5 (CH₃), 52.6 (CH), 47.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 3043, 2923, 2871, 1623, 1561, 1444, 1434, 1390, 1330, 1267, 1169, 1119, 974, 958, 764, 701, 630 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₈H₂₅N₂O [M + H]⁺: 285.2, observé: 285.3.



N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-(3-méthoxypropyl)amine (*S*)-**190**:

Protocole utilisé au Tableau 27, entrée 2. À une solution de *N*-(3-méthoxy-propyl)-benzamide **189** (58 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. Elles sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour mener à la 1,2-dihydropyridine **190** avec 31% *ee* comme une huile jaune. Pour la caractérisation, voir la synthèse du produit racémique à la page précédente. L'excès énantiomère du produit (31% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **158** correspondant.



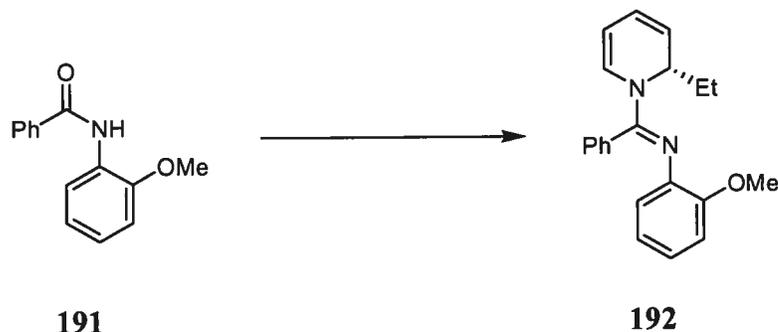
N-(2-méthoxyphényl)benzamide¹⁸⁹ **191**:

À une solution de *o*-anisidine (2.463 g, 20.00 mmol) dans 100 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (4.19 mL, 30.0 mmol) et du chlorure de benzoyle (2.32 mL, 20.0 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 16 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (80 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 100 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane), puis par recristallisation (le produit est une huile avant cela) dans EtOH anh. pour donner 2.130 g (47%) du *N*-(2-méthoxyphényl)benzamide **191** comme un solide blanc cristallin: p.f. 62-63 °C, p.f. litt.¹⁹⁰ 64-66 °C; R_f 0.18 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s (large), 1H, NH), 8.56 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.94-7.88 (m, 2H, Ar), 7.59-7.46 (m, 3H, Ar), 7.09 (td, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.03 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, Ar), 6.92 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar), 3.92 (s,

189. (a) Tsutsui, H.; Ichikawa, T.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1999**, *72*, 1869-1878. (b) Ma, Y.; Song, C.; Chai, Q.; Ma, C.; Andrus, M. B. *Synthesis* **2003**, *18*, 2886-2889. (c) Hibbert, F.; Mills, J. F.; Nyburg, S. C.; Parkins, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, *3*, 629-634. (d) Parra, R. D.; Zeng, H.; Zhu, J.; Zheng, C.; Zeng, X. C.; Gong, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4352-4357.

190. Kudelko, A.; Zielinski, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 247-252.

3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1 (C), 148.0 (C), 135.2 (C), 131.6 (CH), 128.6 (2 CH), 127.7 (C), 126.9 (2 CH), 123.8 (CH), 121.1 (CH), 119.7 (CH), 109.8 (CH), 55.7 (CH_3); IR (film) 3428, 1673, 1602, 1524, 1497, 1480, 1459, 1433, 1338, 1290, 1252, 1218, 1177, 1124, 1046, 1026, 747, 707 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_{14}H_{14}NO_2$ $[M + H]^+$: 228.1, observé: 228.2.

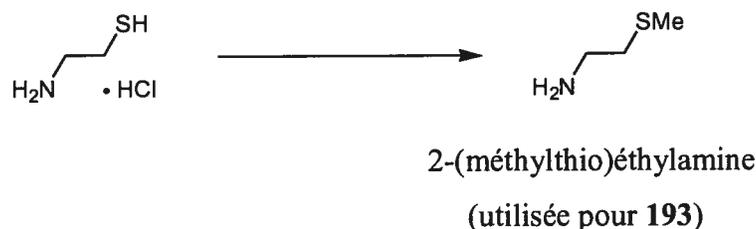


N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyphényl)amine
(*S*)-**192**:

Protocole utilisé au Tableau 27, entrée 3. À une solution de *N*-(2-méthoxyphényl)-benzamide **191** (68 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. Elles sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (3% AcOEt/hexane) pour donner 77 mg (81%) de la 1,2-dihydropyridine **192** avec 16% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.27 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.17 (m, 3H, Ar), 6.76 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar), 6.67-6.60 (m, 2H, Ar), 6.52 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar), 6.07 (s (large), 1H, =CHN), 5.97 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H,

$CH=CHCHEt$), 5.63 (dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 1H, $=CHCHEt$), 5.49 (s (large), 1H, $EtCHN$), 4.99 (s (large), 1H, $CH=CHN$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.01-1.88 (m, 1H, $CHCH_aH_bCH_3$), 1.82-1.70 (m, 1H, $CHCH_aH_bCH_3$), 1.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.5 (C), 140.0 (C), 132.9 (C), 128.6 (2 CH), 128.5 (C), 127.8 (2 CH), 122.9 (CH), 122.5 (CH), 121.7 (CH), 121.4 (CH), 120.3 (CH), 111.0 (CH), 103.1 (CH), 55.2 (CH_3), 53.3 (CH), 25.7 (CH_2) 8.9 (CH_3); IR (film) 3057, 2960, 2932, 2832, 1613, 1598, 1562, 1491, 1462, 1432, 1391, 1343, 1243, 1219, 1147, 1110, 1047, 1028, 973, 912, 836, 779, 741, 703 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_{21}H_{23}N_2O$ $[M + H]^+$: 319.2, observé: 319.2.

L'excès énantiomère du produit (16% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OJ, 2% MeOH, 1.5 mL/min): T_r (mineur) 8.1 min, T_r (majeur) 9.3 min.

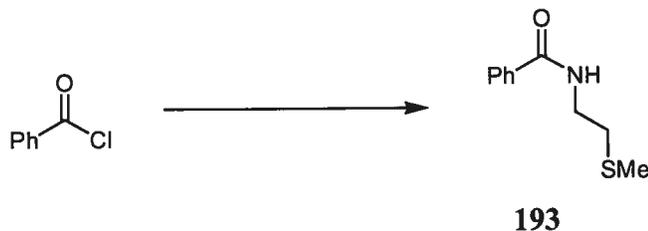


Synthèse de la 2-(méthylthio)éthylamine¹⁹¹ :

À une solution d'hydrochlorure de 2-aminoéthanethiol (3.000 g, 26.41 mmol) dans 300 mL de EtOH anh. à 0 °C est ajouté du sodium (2.307 g, 100.3 mmol) en petits morceaux sur 15 min. Du MeI (2.06 mL, 33.0 mmol) est ajouté goutte à goutte sur 5 min et la réaction est agitée 16 h à t.p. Le mélange est filtré sur célite et concentré sous pression réduite pour obtenir un solide blanc. Une solution aqueuse de NaOH 3 M (100 mL) est ajoutée au solide et le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (4 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite (p.é. 45 °C à 15 Torr, p.é. litt.¹⁹² 40 °C à 9 Torr) pour donner 510 mg (22%, rendement litt.¹⁹¹ 30%) de la 2-(méthylthio)éthylamine comme une huile incolore qui est directement utilisée pour la synthèse de l'amide **193**.

191. Hinterberger, S.; Hofer, O.; Greger, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6279-6286.

192. Okuda, J.; Eberle, T.; Spaniol, T. P.; Piquet-Fauré, V. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *591*, 127-137.

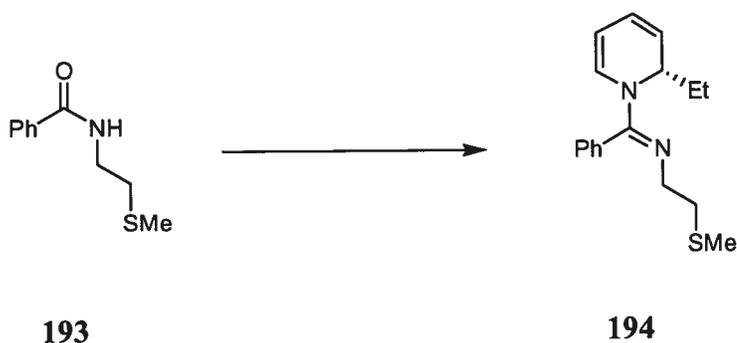


N-[2-(méthylthio)éthyl]benzamide¹⁹³ **193**:

À une solution de 2-(méthylthio)éthylamine¹⁹¹ (510 mg, 5.60 mmol) dans 25 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (1.17 mL, 8.40 mmol) et du chlorure de benzoyle (650 µL, 5.60 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 16 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (25 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 963 mg (88%) du *N*-[2-(méthylthio)éthyl]benzamide **193** comme un solide blanc: p.f. 55 °C, p.f. litt.¹⁹⁴ 57 °C; R_f 0.22 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 6.84 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂SCH₃), 3.63 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, NHCH₂CH₂SCH₃), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, NHCH₂CH₂SCH₃), 2.11 (s, 3H, NHCH₂CH₂SCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 134.3 (C), 131.4 (CH), 128.5 (2 CH), 126.9 (2 CH), 37.9 (CH₂), 33.6 (CH₂), 14.8 (CH₃); IR (film) 3324, 3059, 2984, 2920, 2833, 1634, 1601, 1578, 1528, 1488, 1435, 1359, 1296, 1230, 1190, 1158, 1077, 1037, 1028, 1003, 945, 851, 803, 766, 721, 693, 658 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₀H₁₄NOS [M + H]⁺: 196.1, observé: 196.2.

193. Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2183-2192.

194. Schneider, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *386*, 332-350.

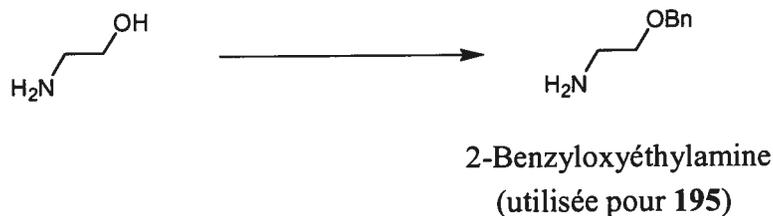


N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[2-(méthylthio)éthyl]amine (*S*)-**194**:

Protocole utilisé au Tableau 27, entrée 4. À une solution de *N*-[2-(méthylthio)éthyl]-benzamide **193** (59 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. Elles sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-10% AcOEt/hexane) pour donner 68 mg (79%) de la 1,2-dihydropyridine **194** avec 7% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.38 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.39 (m, 3H, Ar), 7.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, Ar), 6.00 (s (large), 1H, =CHN), 5.92 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.52 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.24 (s (large), 1H, EtCHN), 4.93-4.85 (m, 1H, CH=CHN), 3.22 (m, 2H,

=NCH₂CH₂SCH₃), 2.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂SCH₃), 1.99 (s, 3H, =NCH₂CH₂SCH₃), 1.88-1.76 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.61-1.49 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C), 132.9 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (large, CH), 127.6 (large, CH), 121.9 (CH), 120.2 (CH), 102.0 (large, CH), 52.6 (large, CH), 50.4 (CH₂), 36.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 15.7 (CH₃), 8.8 (CH₃); IR (film) 3042, 2961, 2913, 2872, 1619, 1561, 1433, 1390, 1357, 1329, 1266, 1225, 1025, 973, 955, 701, 631 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₂₃N₂S [M + H]⁺: 287.2, observé: 287.2.

L'excès énantiomère du produit (7% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OJ et OJ placées en série, 2.5% MeOH, 2 mL/min): T_r (mineur) 6.3 min, T_r (majeur) 7.2 min.

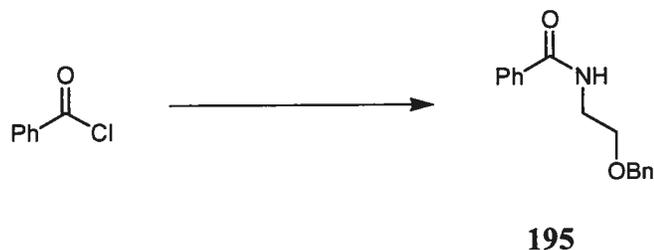


Synthèse de la 2-benzyloxyéthylamine:¹⁹⁵

À une solution d'éthanolamine (3.000 g, 49.12 mmol) dans 53 mL de THF anh. à t.p. est ajouté du NaH 60% dans l'huile minérale (1.965 g, 49.12 mmol) en petites portions pour produire une solution jaune avec un précipité blanc. Le mélange est chauffé à reflux pour 30 min et du chlorure de benzyle (4.92 mL, 42.7 mmol) est ajouté en une portion. Le mélange est de nouveau chauffé à reflux pour 2 h. La réaction est amenée à t.p. et parachevée par l'ajout de 4 mL de H₂O, puis de 50 mL d'une solution aqueuse de HCl 10%. Le mélange est lavé avec du CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) et la phase aqueuse est basifiée avec une solution aqueuse de NaOH 10%. La solution est ensuite extraite trois fois au CH₂Cl₂ et les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu sous la forme d'une huile incolore est la 2-benzyloxyéthylamine (5.167 g, 80%) qui est suffisamment propre pour être utilisée telle quelle: p.é. 116 °C (8 Torr), p.é. litt.¹⁹⁶ 100 °C (6 Torr); R_f 0.15 (20% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.23 (m, 5H, Ar), , 4.52 (s, 2H, NH₂CH₂CH₂OCH₂Ph), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H, NH₂CH₂CH₂OBn), 2.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H, NH₂CH₂CH₂OBn), 1.40 (s (large), 1H, NH₂CH₂CH₂OBn); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 128.0 (2 CH), 127.3 (2 CH), 127.2 (CH), 72.7 (CH₂), 72.2 (CH₂), 41.6 (CH₃); IR (film) 3600-2700 (très large), 3030, 2863, 1570, 1478, 1454, 1359, 1309, 1100, 737, 699, 600 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₉H₁₄NO [M + H]⁺: 152.1, observé: 152.2.

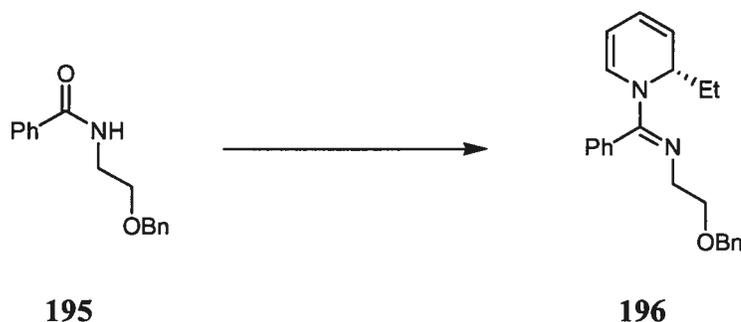
195. Hu, X. E.; Cassady, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 907-913.

196. Armarego, W. L. F.; Milloy, B. A.; Pendergast, W. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2229-2237.



N-[2-(benzyloxy)éthyl]benzamide **195**:

À une solution de 2-benzyloxyéthylamine¹⁹⁵ (1.200 g, 7.936 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (1.66 mL, 11.9 mmol) et du chlorure de benzoyle (921 µL, 7.94 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (25 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 1.811 mg (90%) du *N*-[2-(benzyloxy)éthyl]benzamide **195** comme une huile visqueuse qui cristallise avec le temps en solide blanc: p.f. 48-50 °C; R_f 0.17 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.74 (m, 2H, Ar), 7.48 (tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.40 (tt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, Ar), 7.36-7.26 (m, 5H, Ar), 6.76 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂OCH₂Ph), 4.54 (s, 2H, NHCH₂CH₂OCH₂Ph), 3.70-3.63 (m, 4H, NHCH₂CH₂OCH₂Ph); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 137.8 (C), 134.4 (C), 131.2 (CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.7 (CH), 127.6 (2 CH), 126.8 (2 CH), 73.0 (CH₂), 68.7 (CH₂), 39.7 (CH₂); IR (film) 3318, 3062, 3030, 2861, 1638, 1603, 1578, 1537, 1489, 1454, 1356, 1304, 1098, 1028, 802, 737, 695, 615 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₆H₁₈NO₂ [M + H]⁺: 256.1, observé: 256.2.

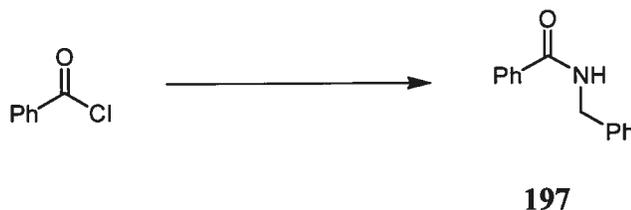


N-[2-(benzyloxy)éthyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]amine (*S*)-**196**:

Protocole utilisé au Tableau 27, entrée 5. À une solution de *N*-[2-(benzyloxy)éthyl]-benzamide **195** (77 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (77 µL, 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 8-15% AcOEt/hexane) pour donner 73 mg (71%) de la 1,2-dihydropyridine **196** avec 4% *ee* comme une huile jaune: *R*_f 0.33 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.23 (m, 8H, Ar), 7.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, Ar), 6.02 (s (large), 1H, =CHN), 5.92 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.51 (ddt, *J* = 9.4, 5.9, 1.1 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.24 (s (large), 1H, EtCHN), 4.92-4.83 (m, 1H, CH=CHN), 4.51 (s, 2H, CH₂OCH₂Ph),

3.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₂Ph), 3.26 (dt, $J = 25.7, 6.3$ Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂OCH₂Ph), 3.22 (dt, $J = 26.0, 6.3$ Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂OCH₂Ph), 1.91-1.73 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.55 (dq, $J = 15.0, 7.5, 4.9$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C), 138.7 (C), 133.0 (C), 128.9 (large, CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (large, CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 122.0 (CH), 120.2 (CH), 101.8 (CH), 72.9 (CH₂), 71.3 (CH₂), 52.6 (CH), 50.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 3030, 2962, 2854, 1623, 1562, 1453, 1433, 1390, 1332, 1266, 1101, 1027, 974, 957, 734, 697, 630 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₃H₂₇N₂O [M + H]⁺: 347.2, observé: 347.3.

L'excès énantiomère du produit (4% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **158** correspondant.

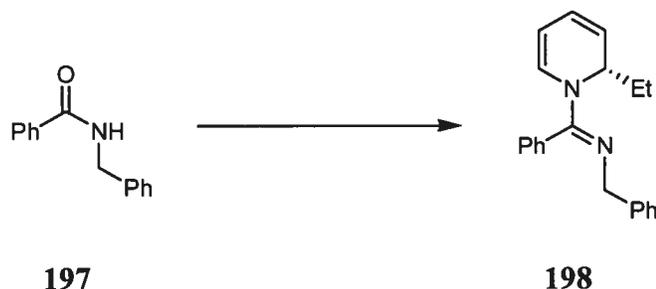


N-benzylbenzamide¹⁹⁷ **197**:

À une solution de benzylamine (437 μ L, 4.00 mmol) dans 20 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et_3N (837 μ L, 6.00 mmol) et du chlorure de benzoyle (465 μ L, 4.00 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 2 h et parachevée par l'ajout de NH_4Cl sat. (12 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 12 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 837 mg (99%) de la *N*-benzylbenzamide **197** comme un solide blanc: p.f. 100-101 °C, p.f. litt.¹⁹⁸ 101-103 °C; R_f 0.52 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dt, $J = 3.6, 2.4$ Hz, 2H, Ar), 7.52 (tt, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (tt, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 2H, Ar), 7.39-7.28 (m, 5H, Ar), 6.75 (s (large), 1H, NHCH_2Ph), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, NHCH_2Ph); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (C), 138.2 (C), 134.3 (C), 131.4 (CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.5 (CH), 126.9 (2 CH), 43.0 (CH_2); IR (film) 3318, 3059, 3030, 2931, 1961, 1872, 1815, 1639, 1602, 1577, 1539, 1489, 1452, 1418, 1362, 1311, 1258, 1186, 1152, 1077, 1055, 1028, 1002, 989, 928, 903, 850, 821, 804, 794, 726, 691, 664, 598 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 212.1, observé: 212.2.

197. Hayat, S.; Rahman, A.; Choudhary, M. I.; Khan, K. M.; Schumann, W.; Bayer, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9951-9957.

198. Salehi, P.; Khodaei, M. M.; Zolfigol, M. A.; Keyvan, A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1947-1952.

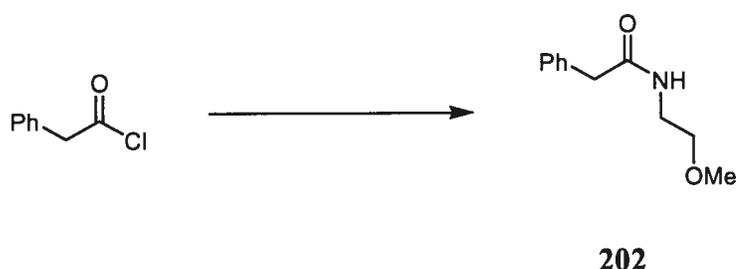


N-benzyl-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]amine (*S*)-**198**:

Protocole utilisé au Tableau 27, entrée 6. À une solution de *N*-benzylbenzamide **197** (64 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (3% AcOEt/hexane) pour donner 54 mg (60%) de la 1,2-dihydropyridine **198** avec 25% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.33 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.39 (m, 3H, Ar), 7.31-7.13 (m, 7H, Ar), 6.03 (s (large), 1H, =CHN), 5.93 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H, CH=CHC₂H₅), 5.55 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H, =CHC₂H₅), 5.36 (s (large), 1H, NC₂H₅), 4.90 (s (large), 1H, CH=CHN), 4.28 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, =NCH_aH_bPh), 4.22 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, =NCH_aH_bPh), 1.87 (dq, *J* = 20.5, 7.5 Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.69-1.51 (s (large), 1H,

CHCH_aH_bCH₃), 0.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, CHCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (C), 142.2 (C), 133.0 (C), 128.9 (CH), 128.3 (large, CH), 128.1 (CH), 127.7 (large, CH), 127.6 (large, CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 122.0 (CH), 120.4 (CH), 102.1 (CH), 54.3 (CH₂), 52.9 (CH), 26.0 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 3060, 2962, 2873, 2326, 1620, 1598, 1562, 1493, 1444, 1432, 1390, 1358, 1334, 1291, 1266, 1168, 1138, 1106, 1076, 1038, 1026, 973, 956, 928, 907, 850, 779, 696, 628 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₁H₂₃N₂ [M + H]⁺: 303.2, observé: 303.2.

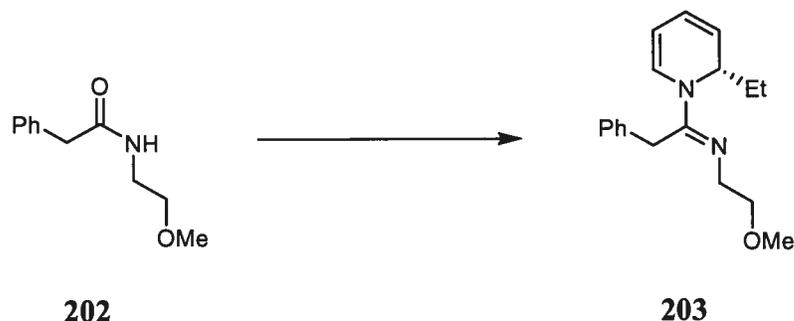
L'excès énantiomère du produit (25% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OJ, 2.0% MeOH, 1.5 mL/min): T_r (mineur) 10.9 min, T_r (majeur) 12.3 min.



N-(2-méthoxyéthyl)-2-phénylacétamide¹⁹⁹ **202**:

À une solution de 2-méthoxyéthylamine (1.000 g, 13.31 mmol) dans 50 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (2.78 mL, 20.0 mmol) et du chlorure de phénylacétyle (1.76 mL, 13.3 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout de NH₄Cl sat. (60 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 60 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner 1.311 g (51%) du *N*-(2-méthoxyéthyl)-2-phénylacétamide **202** comme un solide blanc cassé: p.f. 37-38 °C; R_f 0.25 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.34 (m, 2H, Ar), 7.33-7.26 (m, 3H, Ar), 5.79 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.60 (s, 2H, ArCH₂C(=O)N), 3.44-3.41 (m, 4H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.31 (s, 3H, NHCH₂CH₂OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C), 134.8 (C), 129.2 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.1 (CH), 71.0 (CH₂), 58.6 (CH₃), 43.6 (CH₂), 39.3 (CH₂); IR (film) 3288, 3064, 2928, 2879, 1643, 1544, 1496, 1454, 1312, 1196, 1121, 1091, 1030, 966, 837, 726, 696 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₁H₁₆NO₂ [M + H]⁺: 194.1, observé: 194.1.

199. (a) Wang, W.-B.; Restituyo, J. A.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7217-7220. (b) Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2771-2774.

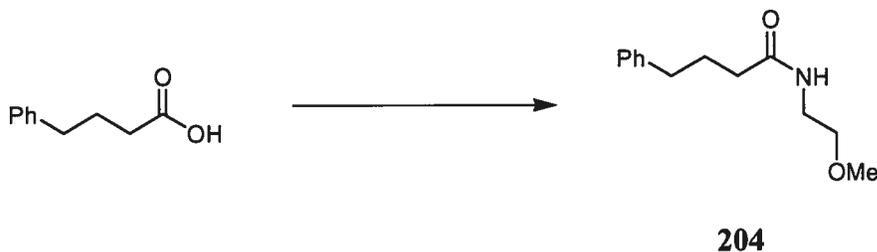


N-{(1*E*)-1-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl]-2-phényléthylidène}-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine (*S*)-**203**:

Protocole utilisé au Tableau 28, entrée 2. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-2-phénylacétamide **202** (58 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 10-30% AcOEt/hexane) pour donner 46 mg (54%) de la 1,2-dihydropyridine **203** avec 65% *ee* comme une huile jaune: *R_f* 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ar), 6.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CHN), 5.90 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCH₂Et), 5.52 (dd,

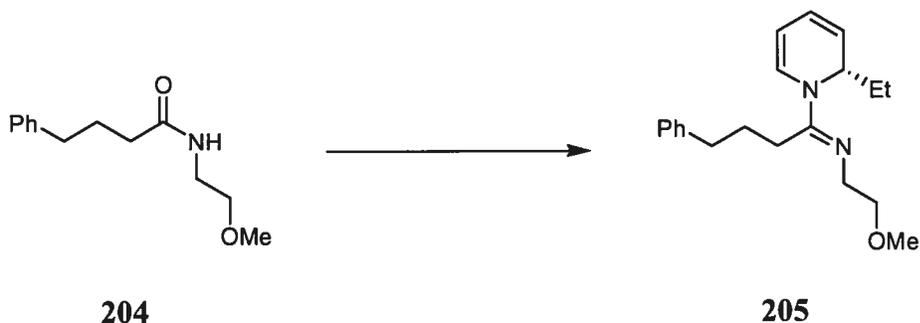
$J = 9.3, 6.1$ Hz, 1H, =CHCHEt), 5.27 (dd, $J = 12.5, 5.8$ Hz, 1H, EtCHN), 5.03-4.98 (m, 1H, CH=CHN), 4.00 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, PhCH_aH_bC(=N)N), 3.70 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, PhCH_aH_bC(=N)N), 3.62-3.53 (m, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.37 (s, 3H, CH₂OCH₃), 1.79-1.66 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.47 (dq, $J = 14.8, 7.4, 5.0$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (C), 134.9 (C), 128.9 (2 CH), 127.5 (2 CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 121.8 (CH), 121.0 (CH), 103.4 (CH), 73.9 (CH₂), 59.0 (CH₃), 52.1 (CH), 49.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 8.9 (CH₃); IR (film) 3029, 2963, 2874, 1626, 1563, 1454, 1390, 1329, 1268, 1190, 1120, 1075, 974, 951, 710, 636 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₈H₂₅N₂O [M + H]⁺: 285.2, observé: 285.3; Analyse élémentaire calculée pour C₁₈H₂₄N₂O: C, 76.02; H, 8.51; N, 9.85; observée: C, 76.45; H, 8.94; N, 9.68.

L'excès énantiomère du produit (65% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OD, 5.0% MeOH, 1.0 mL/min): T_r (mineur) 10.3 min, T_r (majeur) 11.7 min.



N-(2-méthoxyéthyl)-4-phénylbutanamide **204**:

À une solution d'acide 4-phénylbutyrique (1.642 g, 10.00 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂ anh. à t.p. est ajouté du SOCl₂ (730 µL, 10.0 mmol). La solution est chauffée à 50 °C pendant 3 h. Le mélange est ensuite amené à -78 °C et la 2-méthoxyéthylamine (2.61 mL, 30.0 mmol) est ajoutée lentement. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (20 mL). Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (10 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) pour donner 2.059 g (93%) du *N*-(2-méthoxyéthyl)-4-phénylbutanamide **204** comme une huile jaune pâle: R_f 0.23 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂OCH₃), 7.06-7.00 (m, 2H, Ar), 6.97-6.90 (m, 3H, Ar), 3.20 (s (large), 4H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.06 (s, 3H, NHCH₂CH₂OCH₃), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂CH₂C(=O)N), 2.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂CH₂CH₂C(=O)N), 1.75 (qn, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂CH₂CH₂C(=O)N); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C), 140.7 (C), 127.5 (2 CH), 127.4 (2 CH), 124.9 (CH), 70.2 (CH₂), 57.4 (CH₃), 38.2 (CH₂), 34.6 (CH₂), 34.3 (CH₂), 26.4 (CH₂); IR (film) 3299, 3063, 3027, 2927, 1643, 1544, 1497, 1453, 1359, 1251, 1197, 1122, 1095, 1029, 910, 825, 745, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₃H₂₀NO₂ [M + H]⁺: 222.1, observé: 222.1.

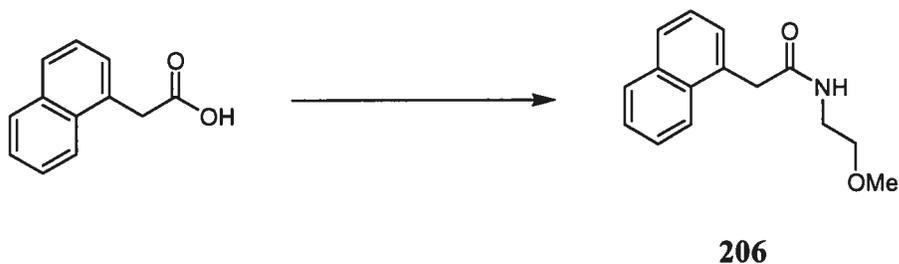


N-{(1*E*)-1-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl]-4-phénylbutylidène}-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine (*S*)-**205**:

Protocole utilisé au Tableau 28, entrée 4. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-4-phénylbutanamide **204** (33 mg, 0.15 mmol) dans 1.0 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (31 µL, 0.38 mmol) et du Tf₂O (30 µL, 0.18 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (2.7 mg, 0.0075 mmol) et de phosphoramidite **184** (9.7 mg, 0.018 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (46 µL, 0.45 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 15 mg (32%) de la 1,2-dihydropyridine **205** avec 57% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.13 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar), 7.23-7.16 (m, 3H, Ar), 6.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, =CHN), 5.89 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.47 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.13 (dd, *J* = 12.5, 5.8 Hz, 1H,

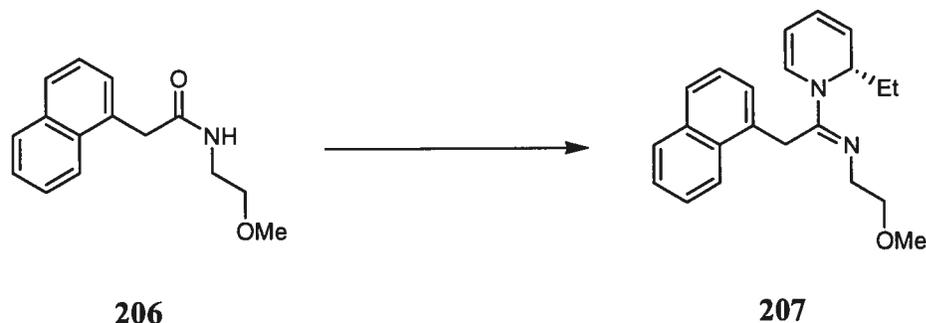
EtCHN), 5.04-4.99 (m, 1H, CH=CHN), 3.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.50-3.35 (m, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.38 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, PhCH₂CH₂CH₂C(=N)N), 2.47-2.34 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂C(=N)N), 1.92-1.71 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂C(=N)N), 1.68-1.56 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.35 (dq, $J = 12.6, 7.5, 5.03$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C), 141.1 (C), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 121.7 (CH), 121.0 (CH), 102.8 (CH), 74.0 (CH₂), 59.0 (CH₃), 51.7 (CH), 49.1 (CH₂), 35.7 (CH₂), 27.8 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.0 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 3027, 2962, 2927, 2873, 1627, 1562, 1454, 1390, 1334, 1263, 1193, 1123, 1080, 975, 748, 699, 634 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₀H₂₉N₂O [M + H]⁺: 313.4, observé: 313.3.

L'excès énantiomère du produit (57% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **158** correspondant.



N-(2-méthoxyéthyl)-2-(1-naphtyl)acétamide **206**:

Un mélange d'acide 1-naphtylacétique (1.50 g, 8.06 mmol) et de SOCl₂ (3.23 mL, 44.3 mmol) est chauffé à 50 °C pour 12 h. L'excès de SOCl₂ est enlevé par distillation sous pression réduite et du CH₂Cl₂ anh. (5 mL) est ajouté au résidu. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2-méthoxyéthylamine (605 mg, 8.06 mmol) et de Et₃N (1.69 mL, 12.1 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout de NH₄Cl sat. (30 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner 1.362 g (70%) du *N*-(2-méthoxyéthyl)-2-(1-naphtyl)acétamide **206** comme un solide blanc cassé: p.f. 92-93 °C; R_f 0.28 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.77 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H, Ar), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.42 (qnd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2H, Ar), 7.36-7.27 (m, 2H, Ar), 6.29 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.89 (s, 2H, ArCH₂C(=O)N), 3.22 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.17 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.02 (s, 3H, NHCH₂CH₂OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C), 133.4 (C), 131.7 (C), 131.0 (C), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 70.4 (CH₂), 58.0 (CH₃), 40.9 (CH₂), 38.8 (CH₂); IR (film) 3250, 3088, 2983, 2922, 2820, 2300, 1640, 1569, 1511, 1450, 1431, 1367, 1346, 1256, 1230, 1188, 1139, 1083, 978, 806, 793, 784, 571 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₅H₁₈NO₂ [M + H]⁺: 244.1, observé: 244.1.

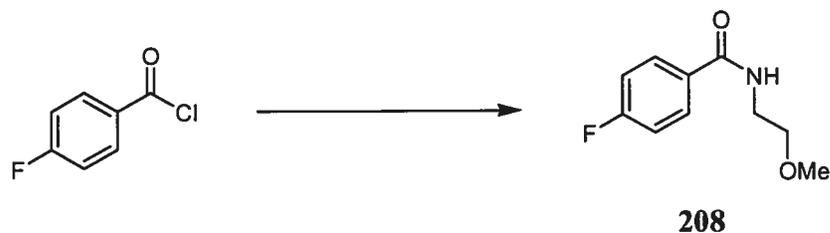


N-[(1*E*)-1-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl]-2-(1-naphtyl)éthylidène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine (*S*)-**207**:

Protocole utilisé au Tableau 28, entrée 5. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)-2-(1-naphtyl)acétamide **206** (73 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% AcOEt/hexane) pour donner 55 mg (55%) de la 1,2-dihydropyridine **207** avec 62% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.62-7.52 (m, 2H, Ar), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar), 6.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H,

=CHN), 5.92 (dd, $J = 9.4, 5.2$ Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.56 (dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz, 1H, =CHCHEt), 5.33 (dd, $J = 11.4, 6.0$ Hz, 1H, EtCHN), 4.98-4.93 (m, 1H, CH=CHN), 4.33 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, ArCH_aH_bC(=N)N), 4.12 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, ArCH_aH_bC(=N)N), 3.65-3.52 (m, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.50-3.37 (m, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.36 (s, 3H, CH₂OCH₃), 1.89-1.71 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.59 (dq, $J = 12.3, 7.5, 4.7$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C), 133.8 (C), 131.4 (C), 130.1 (C), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 123.9 (CH), 122.7 (CH), 121.8 (CH), 121.1 (CH), 103.6 (CH), 73.9 (CH₂), 59.0 (CH₃), 52.3 (CH), 49.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 8.9 (CH₃); IR (film) 3043, 2962, 2873, 1627, 1563, 1435, 1392, 1334, 1270, 1188, 1122, 1076, 975, 792, 710, 632 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₂H₂₇N₂O [M + H]⁺: 335.2, observé: 335.3.

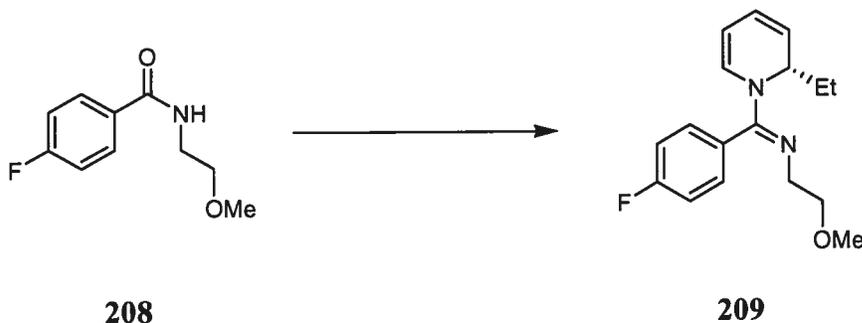
L'excès énantiomère du produit (62% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OD, 3.0% MeOH, 1.5 mL/min): T_r (mineur) 35.9 min, T_r (majeur) 40.6 min.



4-Fluoro-*N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide²⁰⁰ **208**:

À une solution de 2-méthoxyéthylamine (0.947 g, 12.6 mmol) dans 40 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (2.64 mL, 18.9 mmol) et du chlorure de 4-fluorobenzoyle (1.49 mL, 12.6 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout de NH₄Cl sat. (60 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 60 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **208** (2.363 g, 95%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc qui est suffisamment pur pour être utilisé tel quel: p.f. 74 °C; R_f 0.29 (100% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 2H, Ar), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 6.56 (s (large), 1H, NH), 3.63 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.54 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (s, 1C, FCCHCHCC=O), 164.7 (d, *J* = 258.9 Hz, 1C, FCCHCHCC=O), 130.6 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C, FCCHCHCC=O), 129.2 (d, *J* = 8.9 Hz, 2C, FCCHCHCC=O), 115.5 (d, *J* = 22.1 Hz, 2C, FCCHCHCC=O), 71.1 (s, 1C, NCH₂CH₂OCH₃), 58.8 (s, 1C, NCH₂CH₂OCH₃), 39.7 (s, 1C, NCH₂CH₂OCH₃); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -108.8 (tt, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1F, *F*-Ar); IR (film) 3353, 2934, 2897, 1636, 1605, 1593, 1553, 1507, 1444, 1339, 1290, 1238, 1200, 1166, 1122, 957, 852, 764, 629 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₀H₁₃FNO₂ [M + H]⁺: 198.1, observé: 198.1.

200. Svensson, A.; Fex, T.; Kihlberg, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7649-7652.

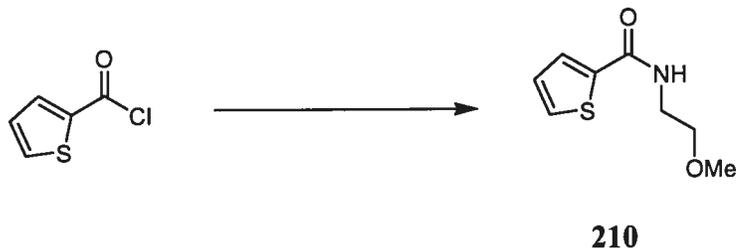


N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](4-fluorophényl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)-amine (*S*)-**209**:

Protocole utilisé au Tableau 28, entrée 6. À une solution de 4-Fluoro-*N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide **208** (59 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner 54 mg (62%) de la 1,2-dihydropyridine **209** avec 53% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.30 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.11 (m, 4H, Ar), 6.35 (s (large), 1H, =CHN), 5.93 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.57-5.47 (m, 1H, =CHCHEt), 5.22 (s (large), 1H, EtCHN), 4.97-4.87

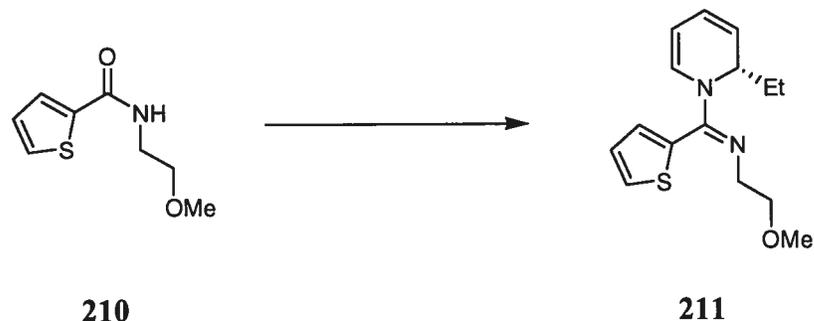
(m, 1H, CH=CHN), 3.50 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 3.28-3.08 (m, 2H, =NCH₂CH₂OMe), 1.89-1.71 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.63-1.46 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163.1 (d, $J = 248.8$ Hz, C), 158.4 (C), 130.6 (m, 2 CH), 129.4 (d, $J = 4$ Hz, C), 129.1 (CH), 122.4 (CH), 120.8 (CH), 116.5 (d, $J = 21.6$ Hz, 2 CH), 102.6 (CH), 74.2 (CH₂), 59.3 (CH₃), 53.2 (CH), 51.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 9.3 (CH₃); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -112.3 (qn, $J = 7.0$ Hz, 1F, *F*-Ar); IR (film) 2964, 2924, 1624, 1604, 1564, 1508, 1333, 1266, 1225, 1123, 974, 959, 843, 702 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₂₂FN₂O [M + H]⁺: 289.2, observé: 289.2.

L'excès énantiomère du produit (53% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **158** correspondant.



N-(2-méthoxyéthyl)thiophène-2-carboxamide **210**:

À une solution de 2-méthoxyéthylamine (1.000 g, 13.31 mmol) dans 50 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la Et₃N (2.78 mL, 20.0 mmol) et du chlorure de 2-thiophènecarbonyl (1.43 mL, 13.3 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p., agitée pendant 8 h et parachevée par l'ajout de NH₄Cl sat. (60 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 60 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (75% AcOEt/hexane) pour donner 2.366 g (96%) du *N*-(2-méthoxyéthyl)thiophène-2-carboxamide **210** comme un solide blanc: p.f. 61-63 °C; R_f 0.29 (70% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 1H, *H*_{thiophène}), 7.45 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H, *H*_{thiophène}), 7.05 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H, *H*_{thiophène}), 6.48 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.61 (td, *J* = 5.3, 1.0 Hz, 2H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.53 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, NHCH₂CH₂OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (C), 138.9 (C), 129.9 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 71.1 (CH₂), 58.8 (CH₃), 39.6 (CH₂); IR (film) 3303, 3086, 2928, 2880, 1623, 1541, 1512, 1419, 1353, 1299, 1244, 1196, 1116, 1010, 956, 917, 846, 778, 715, 654 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₈H₁₂NO₂S [M + H]⁺: 186.1, observé: 186.1.

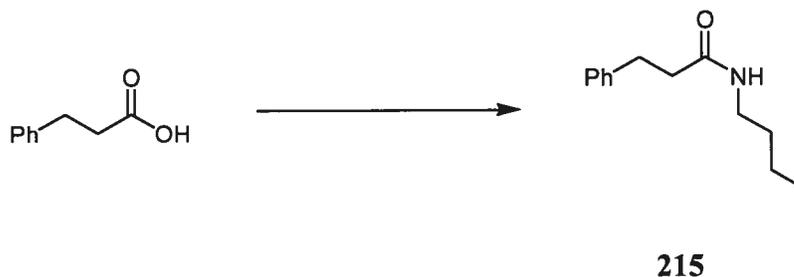


N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](thièn-2-yl)méthylène]-*N*-(2-méthoxyéthyl)amine (*S*)-**211**:

Protocole utilisé au Tableau 28, entrée 7. À une solution de *N*-(2-méthoxyéthyl)thiophène-2-carboxamide **210** (56 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (62 µL, 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 8-15% AcOEt/hexane) pour donner 43 mg (52%) de la 1,2-dihydropyridine **211** avec 62% *ee* comme une huile jaune: *R*_f 0.38 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H, SCHCH), 7.10 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H, SCHCH), 6.97 (dd, *J* = 3.5, 0.9 Hz, 1H,

SCHCHCH), 6.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, =CHN), 5.92 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.50 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H, =CHCHEt), 5.12 (dd, $J = 12.2, 5.6$ Hz, 1H, NCHEt), 4.98-4.92 (m, 1H, CH=CHN), 3.54-3.48 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.38-3.21 (m, 2H, =NCH₂CH₂OCH₃), 3.33 (s, 3H, =NCH₂CH₂OCH₃), 1.84-1.71 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.52 (dq, $J = 12.5, 7.5, 5.0$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, NCHCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152.4 (C), 131.3 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 122.0 (CH), 120.4 (CH), 102.3 (CH), 73.7 (CH₂), 58.9 (CH₃), 53.4 (CH), 51.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 8.8 (CH₃); IR (film) 2963, 2926, 1617, 1565, 1523, 1431, 1391, 1355, 1317, 1264, 1123, 974, 956, 850, 702 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₅H₂₁N₂OS [M + H]⁺: 277.1, observé: 277.2.

L'excès énantiomère du produit (62% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel OJ et OJ placées en série, 1.0% MeOH, 1.5 mL/min): T_r (mineur) 9.7 min, T_r (majeur) 11.6 min.



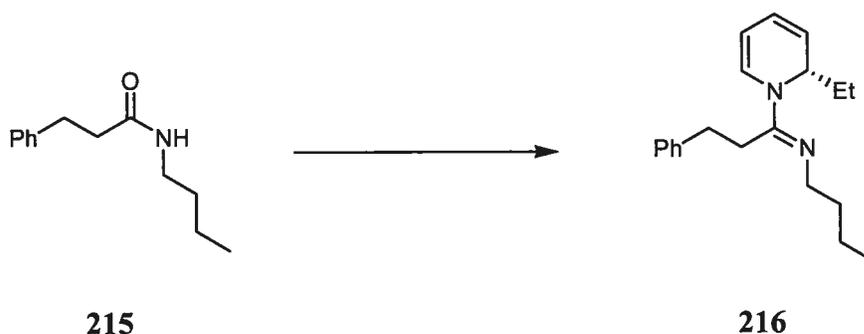
N-butyl-3-phénylpropanamide²⁰¹ **215**:

Un mélange d'acide hydrocinnamique (1.20 g, 8.00 mmol) et de SOCl₂ (5 mL) est chauffé à 50 °C pour 8 h. L'excès de SOCl₂ est enlevé par distillation sous pression réduite et le résidu est amené à 0 °C. De la *n*-butylamine (3.95 mL, 40.0 mmol) est ajoutée très lentement au résidu (réaction exothermique). La solution est amenée à t.p., agitée pour 8 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (15 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 1.243 g (76%) du *N*-butyl-3-phénylpropanamide **215** comme un solide blanc: p.f. 35 °C, p.f. litt.²⁰² 29-31 °C; R_f 0.25 (50% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.21 (m, 2H, Ar), 7.19-7.13 (m, 3H, Ar), 5.66 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂C(=O)N), 2.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂C(=O)N), 1.38 (qn, *J* = 7.2 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.23 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃); RMN

201. Barton, D. H. R.; Ferreira, J. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9347-9366.

202. Kametani, T.; Umezawa, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 369-375.

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 140.8 (C), 128.4 (2 CH), 128.2 (2 CH), 126.1 (CH), 39.1 (CH_2), 38.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.5 (CH_2), 19.9 (CH_2), 13.6 (CH_3); IR (film) 3289, 3086, 3028, 2958, 2931, 2872, 1641, 1552, 1497, 1454, 1377, 1264, 1229, 1162, 1075, 988, 748, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 206.1, observé: 206.1.

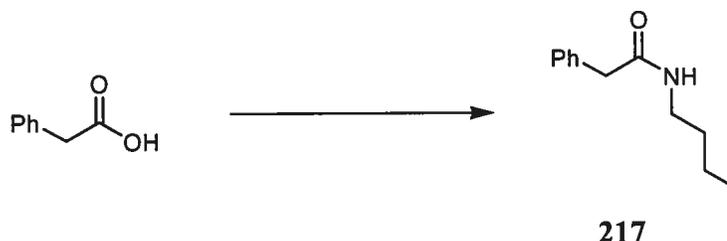


N-butyl-*N*-{*(1E)*-1-[(*2S*)-2-éthylpyridin-1(*2H*)-yl]-3-phénylpropylidène}amine (*S*)-**216**:

Protocole utilisé au Tableau 29, entrée 2. À une solution de *N*-butyl-3-phénylpropanamide **215** (62 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sont ajoutés de la pyridine (61 μL , 0.75 mmol) et du Tf_2O (61 μL , 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et_2Zn (77 μL , 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3

sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 15-30% AcOEt/hexane) pour donner 36 mg (41%) de la 1,2-dihydropyridine **216** avec 57% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar), 7.26-7.18 (m, 3H, Ar), 6.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, =CHN), 5.95 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.52 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.20 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H, EtCHN), 5.10 (ddd, *J* = 7.2, 5.3, 1.1 Hz, 1H, CH=CHN), 3.25 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂CH₂CH₃), 3.15 (dt, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H, =NCH_aH_bCH₂CH₂CH₃), 2.85-2.71 (m, 2H, PhCH₂CH₂C(=N)N), 2.73-2.66 (m, 2H, PhCH₂CH₂C(=N)N), 1.75-1.62 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₃), 1.53-1.42 (m, 2H, =NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45-1.37 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₃), 1.41-1.30 (m, 2H, =NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, =NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, NCHCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (C), 140.5 (C), 128.6 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 121.8 (CH), 120.8 (CH), 102.6 (CH), 51.9 (CH), 48.8 (CH₂), 34.3 (CH₂), 32.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 20.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 8.9 (CH₃); IR (film) 3028, 2959, 2929, 2872, 1628, 1562, 1496, 1455, 1334, 1268, 1150, 1077, 975, 750, 699, 668, 633 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₀H₂₉N₂ [M + H]⁺: 297.2, observé: 297.3.

L'excès énantiomère du produit (57% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel AS, 20% MeOH, 2.0 mL/min): T_r (mineur) 9.6 min, T_r (majeur) 12.2 min.

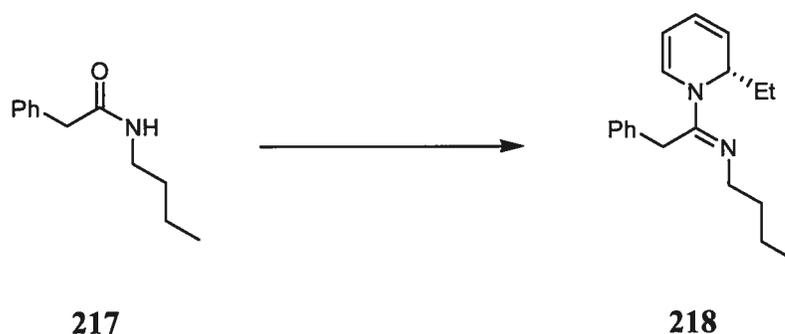


N-butyl-2-phénylacétamide²⁰³ **217**:

Un mélange d'acide phénylacétique (2.00 g, 14.7 mmol) et de SOCl₂ (5 mL) est chauffé à 50 °C pour 8 h. L'excès de SOCl₂ est enlevé par distillation sous pression réduite et le résidu est amené à 0 °C. De la *n*-butylamine (7.26 mL, 73.5 mmol) est ajoutée très lentement au résidu (réaction exothermique). La réaction est amenée à t.p., agitée pour 8 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (15 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange AcOEt/hexane pour donner 1.875 g (67%) du *N*-butyl-2-phénylacétamide **217** comme un solide blanc: p.f. 53 °C; R_f 0.27 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ar), 7.31-7.22 (m, 3H, Ar), 5.58 (s (large), 1H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.55 (s, 2H, PhCH₂C(=O)N), 3.19 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.39 (qn, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.25 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C), 135.0 (C), 129.3 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.2 (CH), 43.7

203. (a) Hassen, Z.; Akacha, A. B.; Zantour, H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2241-2253. (b) Zradni, F.-Z.; Hamelin, J.; Derdour, A. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3525-3531. (c) Eddarir, S.; Francesch, C.; Mestdagh, H.; Rolando, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*(8-9), 741-755.

(CH₂), 39.3 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 13.6 (CH₃); IR (film) 3290, 3085, 3033, 2956, 2930, 2872, 1640, 1553, 1495, 1455, 1434, 1342, 1269, 1229, 1171, 1157, 1116, 1081, 1030, 968, 740, 695, 625 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₂H₁₈NO [M + H]⁺: 192.1, observé: 192.1.

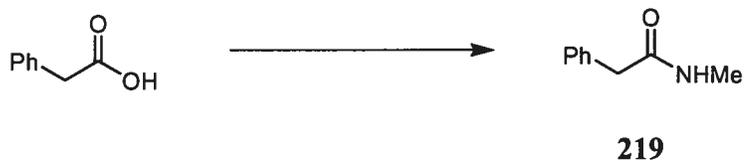


N-butyl-*N*-{(1*E*)-1-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl]-2-phényléthylidène}amine (*S*)-**218**:

Protocole utilisé au Tableau 29, entrée 4. À une solution de *N*-butyl-2-phénylacétamide **217** (58 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (77 µL, 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le

produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (8% AcOEt/hexane) pour donner 43 mg (51%) de la 1,2-dihydropyridine **218** avec 42% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar), 7.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar), 6.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, =CHN), 5.90 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.51 (dd, $J = 9.3, 6.1$ Hz, 1H, =CHCHEt), 5.27 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, EtCHN), 5.00-4.94 (m, 1H, CH=CHN), 3.98 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_a\text{H}_b\text{C}(=\text{N})\text{N}$), 3.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_a\text{H}_b\text{C}(=\text{N})\text{N}$), 3.29 (dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, =NCH $_a$ H $_b$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 3.25 (dt, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H, =NCH $_a$ H $_b$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 1.78-1.65 (m, 1H, NCHCH $_a$ H $_b$ CH $_3$), 1.58-1.49 (m, 2H, =NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 1.51-1.42 (m, 1H, NCHCH $_a$ H $_b$ CH $_3$), 1.43-1.32 (m, 2H, =NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, =NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, NCHCH $_2$ CH $_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0 (C), 135.2 (C), 128.9 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 121.9 (CH), 120.7 (CH), 102.9 (CH), 52.0 (CH), 49.3 (CH $_2$), 34.2 (CH $_2$), 31.6 (CH $_2$), 25.4 (CH $_2$), 20.6 (CH $_2$), 14.1 (CH $_3$), 8.8 (CH $_3$); IR (film) 3043, 2959, 2930, 2872, 1628, 1564, 1495, 1455, 1434, 1391, 1344, 1321, 1273, 1176, 1108, 1075, 976, 710, 636 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 283.2, observé: 283.3.

L'excès énantiomère du produit (42% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel AS, 20% MeOH, 2.5 mL/min): T_r (mineur) 4.1 min, T_r (majeur) 5.9 min.

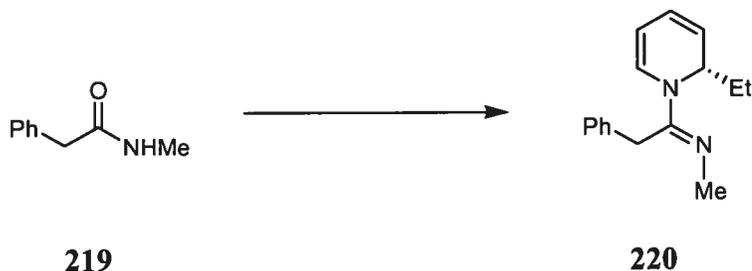


N-méthyl-2-phénylacétamide²⁰⁴ **219**:

Un mélange d'acide phénylacétique (2.00 g, 14.7 mmol) et de SOCl₂ (5 mL) est chauffé à 50 °C pour 8 h. L'excès de SOCl₂ est enlevé par distillation sous pression réduite et le résidu est amené à 0 °C. De la méthylamine 40% dans H₂O (6.36 mL, 73.5 mmol) est ajoutée très lentement au résidu (réaction exothermique). La réaction est amenée à t.p., agitée pour 8 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (15 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner 0.752 g (35%) du *N*-méthyl-2-phénylacétamide **219** comme un solide blanc qui a longtemps demeuré une huile: p.f. 51-52 °C, p.f. litt.²⁰⁵ 54.5-55 °C; R_f 0.27 (70% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 3H, Ar), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ar), 5.65 (s (large), 1H, NHCH₃), 3.56 (s, 1H, ArCH₂C(=O)N), 2.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, NHCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C), 134.8 (C), 129.4 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.2 (CH), 43.6 (CH₂), 26.4 (CH₃); IR (film) 3289, 3087, 3030, 2941, 1644, 1556, 1496, 1454, 1411, 1346, 1261, 1165, 1078, 1031, 935, 696, 629 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₉H₁₂NO [M + H]⁺: 150.1, observé: 150.1.

204. (a) Hassner, A.; Ferdinandi, E. S.; Isbister, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1672-1675. (b) Dorie, J.; Gouesnard, J. P.; Mechin, B.; Naulet, N. Martin, G. *J. Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 126-131.

205. Kotera, K.; Okada, T.; Miyazaki, S. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5677-5690.

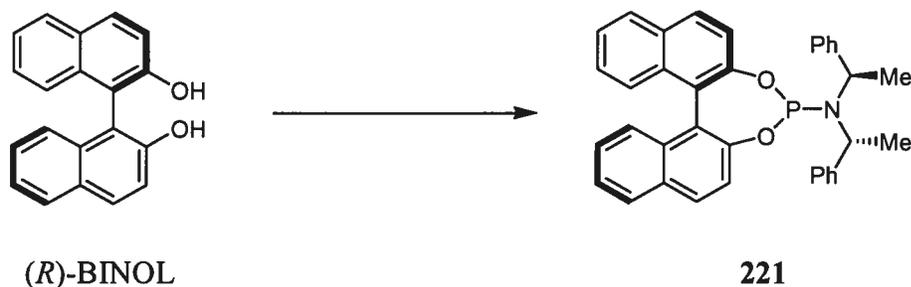


N-{(1*E*)-1-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl]-2-phényléthylidène}-*N*-méthylamine (*S*)-**220**:

Protocole utilisé au Tableau 29, entrée 5. À une solution de *N*-méthyl-2-phénylacétamide **219** (45 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (61 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La réaction est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (77 µL, 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est ensuite agitée 30 min à t.p. À cette solution refroidie à -40 °C est ajoutée goutte à goutte la solution du sel de pyridinium précédemment formé. La réaction est ensuite agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 30-50% AcOEt/hexane) pour donner 38 mg (53%) de la 1,2-dihydropyridine **220** avec 56% *ee* comme une huile jaune: R_f 0.06 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.27 (m, 1H, Ar), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 6.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, =CHN), 5.94 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.55 (dd, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 1H, =CHCHEt), 5.21 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H, EtCHN), 5.08-5.03 (m, 1H, CH=CHN), 4.05 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, ArCH_aH_bC(=N)N), 3.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, ArCH_aH_bC(=N)N),

3.14 (s, 3H, C=NCH₃), 1.77 (m, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.48 (dq, $J = 12.4, 7.5, 4.9$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C), 134.7 (C), 128.9 (2 CH), 127.5 (2 CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 103.6 (CH), 52.0 (CH), 36.8 (CH₃), 31.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 8.7 (CH₃); IR (film) 3029, 2962, 2932, 2874, 1630, 1563, 1454, 1435, 1389, 1350, 1332, 1273, 1177, 1109, 975, 951, 711 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₆H₂₁N₂ [M + H]⁺: 241.2, observé: 241.3.

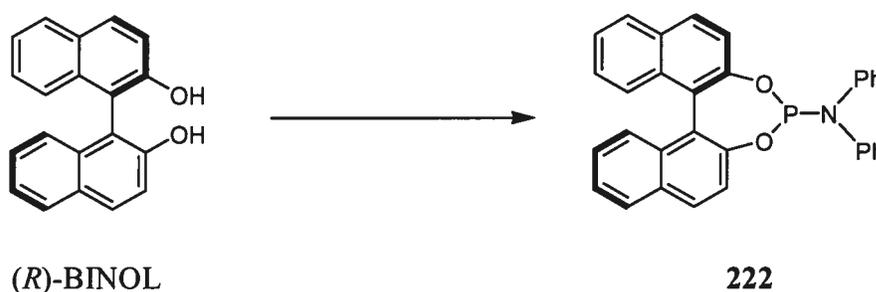
L'excès énantiomère du produit (56% *ee*) a été mesuré par SFC (Chiralcel AS, 25% MeOH, 2.0 mL/min): T_r (mineur) 8.8 min, T_r (majeur) 15.6 min.



N,N-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine **221**:

À une solution de PCl_3 (152 μL , 1.75 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 anh. à -78°C est ajoutée très lentement une solution de *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine¹⁸⁶ (394 mg, 1.75 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 anh. De la Et_3N (803 μL , 5.76 mmol) est ensuite ajoutée et le mélange est agité 20 min à -78°C , puis 20 min à t.p. La réaction est refroidie à -78°C et une solution de (*R*)-BINOL (500 mg, 1.75 mmol) dans 8 mL de CH_2Cl_2 anh. est ajoutée lentement. La réaction est agitée 20 min à -78°C , puis 1.5 h à t.p. Après avoir concentré la réaction sous pression réduite, de l' Et_2O (25 mL) est ajouté et le mélange est filtré sur célite, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% CH_2Cl_2 /hexane) pour donner 661 mg (70%) de la phosphoramidite **221** comme un solide blanc: p.f. 87-92 $^\circ\text{C}$, p.f. litt.¹⁸⁷ (énantiomère opposé) 87-89 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -25.8$ (c 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}$ litt.¹³⁶ (énantiomère opposé) +20.2 (c 0.79 CHCl_3); R_f 0.28 (30% CH_2Cl_2 /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar), 7.47-7.37 (m, 4H, Ar), 7.34-7.19 (m, 13H, Ar), 4.46 (dq, $J = 11.0, 7.0$ Hz, 2H, 2 x CHCH_3), 1.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 x CHCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 150.4, 149.7, 143.1, 143.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.7, 131.3, 130.3, 124.2, 124.1, 121.2, 121.1 (10 C), 130.4, 129.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 127.1, 126.6, 126.0, 125.8, 124.7, 124.3, 122.5, 122.4, 122.3 (22 CH), 54.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz, 2 CH), 23.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz, 2 CH_3);

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 150.8 (s); IR (film) 3059, 2970, 1618, 1590, 1495, 1462, 1373, 1326, 1229, 1202, 1115, 1070, 1051, 1032, 1015, 982, 947, 925, 908, 865, 819, 784, 747, 731, 695, 627 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 540.2, observé: 540.3.

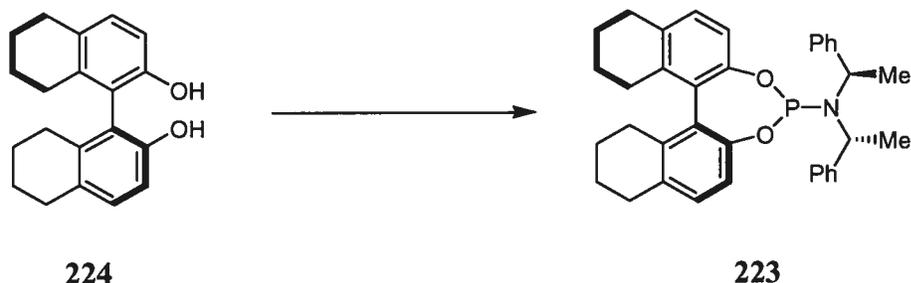


N,N-diphényldinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d'*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine²⁰⁶ **222**:

À une solution de (*R*)-BINOL (200 mg, 0.699 mmol) dans 7 mL de CH_2Cl_2 anh. à -78 °C est ajouté rapidement du PCl_3 (61 μL , 0.699 mmol). De la Et_3N (487 μL , 3.49 mmol) est ensuite additionnée goutte à goutte. La réaction est agitée 1 h à -78 °C, réchauffée à t.p. et agitée encore 1 h. Après avoir refroidi la réaction à -78 °C, de la diphénylamine (134 μL , 0.699 mmol) est ajoutée et le mélange est chauffé à reflux pour 12 h. De l'hexane est ajouté pour faire précipiter les sels d'ammonium, puis le mélange est filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% CH_2Cl_2 /hexane) pour donner 246 mg (69%) de la phosphoramidite **222** comme un solide blanc: p.f. 163-164 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -140$ (*c* 1.2, CHCl_3);

206. Duursma, A.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1682-1684.

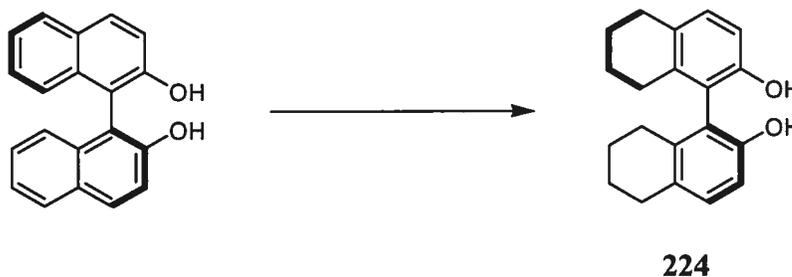
R_f 0.40 (40% CH_2Cl_2 /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar), 7.54 (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 1H, Ar), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (ddd, $J = 8.1, 6.5, 1.4$ Hz, 1H, Ar), 7.37 (ddd, $J = 8.1, 6.6, 1.3$ Hz, 1H, Ar), 7.30-7.18 (m, 4H, Ar), 7.11-7.01 (m, 8H, Ar), 6.99-6.94 (m, 3H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 149.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz, C), 148.4 (2 C), 144.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz, C), 132.7 (C), 132.1 (C), 131.3 (C), 130.2 (CH), 129.2 (C), 129.1 (CH), 128.6 (4 CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (2 CH), 126.2 (2 CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (2 CH), 124.3 (CH), 124.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, C), 121.7 (CH), 121.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, C); RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 139.5 (s); IR (film) 3057, 1589, 1487, 1463, 1431, 1360, 1326, 1253, 1231, 1188, 1155, 1070, 1030, 1006, 980, 946, 908, 886, 820, 805, 749, 732, 693, 639, 630, 556 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 484.2, observé: 484.2.



N,N-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine **223**:

À une solution de PCl_3 (30 μL , 0.34 mmol) dans 2 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée très lentement une solution de *N,N*-bis[(1*R*)-1-phényléthyl]amine¹⁸⁶ (77 mg, 0.34 mmol) dans 1 mL de CH_2Cl_2 anh. La solution est agitée 10 min à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, puis 1 h à t.p. avant d'être refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. De la Et_3N (156 μL , 1.12 mmol) est ensuite ajoutée et le mélange est agité 5 min à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, puis 5 min à t.p. La réaction est refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et une solution de (*S*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-1,1'-binaphtalène-2,2'-diol **224** (100 mg, 0.340 mmol) dans 2 mL de CH_2Cl_2 anh. est ajoutée lentement. La réaction est réchauffée à t.p. et agitée 12 h. Après avoir concentré le mélange sous pression réduite, de l'éther (5 mL) est ajouté et la réaction est filtrée sur célite, puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% CH_2Cl_2 /hexane) pour donner 89 mg (48%) de la phosphoramidite **223** comme une huile visqueuse incolore: $[\alpha]_{\text{D}} +235$ (*c* 0.97, CHCl_3); R_f 0.24 (30% CH_2Cl_2 /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.07 (m, 12H, Ar), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 4.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CHCH_3), 4.37 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.95-2.58 (m, 6H, H_8 -binaphtol), 2.39-2.17 (m, 2H, H_8 -binaphtol), 1.86-1.72 (m, 6H, H_8 -binaphtol), 1.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2 x CHCH_3), 1.62-1.46 (m, 2H, H_8 -binaphtol); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C_{min}), 166.1 (C_{maj}), 140.4 (C_{maj}), 140.0 (C_{min}), 124.3 (CH_{min}), 124.2 (CH_{maj}), 121.6 (CH_{maj}), 121.5 (CH_{min}), 109.6 (CH_{maj}), 109.2 (CH_{min}), 77.4 (CH_2 -maj), 76.3 (CH_2 -min), 67.3 (CH_{maj}), 66.8 (CH_{min}), 59.2 (CH_3 -min), 59.1 (CH_3 -maj), 50.3

(CH_{min}), 50.1 (CH_{maj}), 33.5 (CH_{2-maj}), 32.8 (CH_{2-min}), 27.6 (CH_{2-min}), 27.4 (CH_{2-maj}), 27.1 (CH_{2-maj}), 26.8 (CH_{2-min}), 17.3 (CH_{3-maj}), 16.9 (CH_{3-min}), 12.3 (CH_{3-maj}), 12.2 (CH_{3-min}); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (s); IR (film) 2931, 2858, 1581, 1494, 1467, 1449, 1375, 1246, 1231, 1219, 1133, 1119, 1049, 966, 938, 923, 833, 816, 779, 755, 697, 662, 609 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₆H₃₉NO₂P [M + H]⁺: 548.3, observé: 548.4.



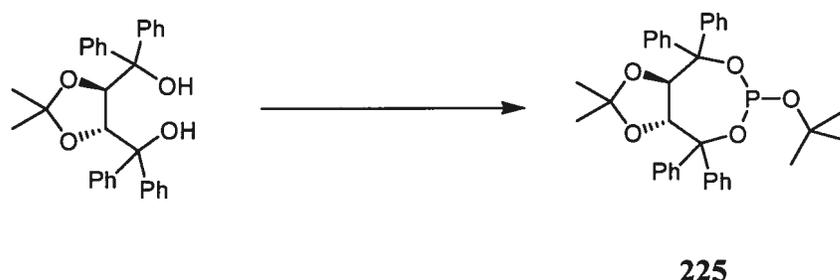
(*S*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-1,1'-binaphtalène-2,2'-diol^{142c,207} (*S*)-**224**:

Du (*S*)-BINOL (250 mg, 0.873 mmol), du PtO₂ 80% H₂O (46 mg, 0.162 mmol) et de l'acide acétique (10 mL) sont placés dans une bombe à hydrogénation. Le mélange est soumis à 150 psi de H₂ à t.p. et agité pour 12 h. La réaction est ensuite filtrée sur célite (rinçage au CHCl₃) et concentrée sous pression réduite. Du CHCl₃ (10 mL) est ajouté au résidu et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ sat., puis avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée

207. (a) Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930-1946. (b) Korostylev, A.; Tararov, V. I.; Fischer, C.; Monsees, A.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3220-3221. (c) Karam, O.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C.; Cousson, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6629-6638.

sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% CH₂Cl₂) pour donner 241 mg (94%) du (*S*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-1,1'-binaphtalène-2,2'-diol **224** comme un solide blanc: p.f. 152-153 °C, p.f. litt.²⁰⁸ 161-162 °C; [α]_D -49.7 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]₅₇₈ litt.^{207a} -55.5 (*c* 1.1, CHCl₃), [α]_D litt.^{207a} (énantiomère opposé) +52.8 (*c* 1.1, CHCl₃); R_f 0.17 (100% CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.72 (s, 2H, OH), 2.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H, =CHN), 2.30 (dt, *J* = 16.7, 6.0 Hz, 2H, CH=CHCHEt), 2.17 (dt, *J* = 17.1, 6.0 Hz, 2H, =CHCHEt), 1.80-1.63 (m, 8H, EtCHN); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3 (C), 137.1 (C), 130.8 (CH), 129.9 (C), 118.9 (C), 112.9 (CH), 29.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 22.9 (CH₂); IR (film) 3474, 3383, 2929, 2856, 1586, 1471, 1333, 1300, 1287, 1248, 1197, 1152, 936, 829, 814, 756, 728, 606 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₀H₂₁O₂ [M - H]⁻: 293.2, observé: 293.2.

208. Sugimura, T.; Yamada, H.; Inoue, S.; Tai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649-655.

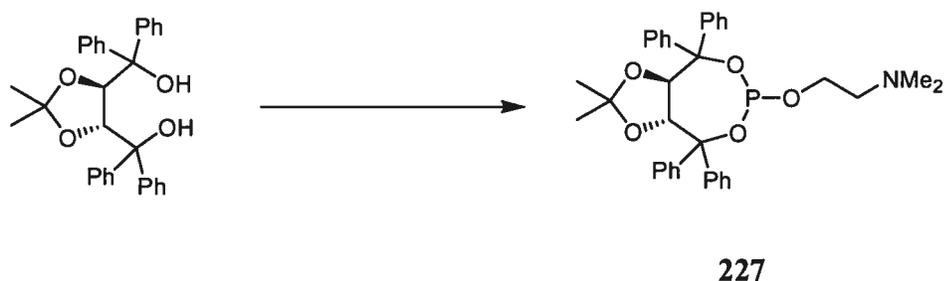


(3a*R*,8a*R*)-6-*tert*-Butoxy-2,2-diméthyl-4,4,8,8-tétraphényltétrahydro[1,3]dioxolo[4,5-*e*][1,3,2]dioxaphosphépine **225**:

La synthèse du composé **225** a été effectuée en suivant les conditions rapportées par Alexakis.²⁰⁹ À une solution de PCl_3 (56 μL , 0.64 mmol) dans 2.5 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée de la Et_3N (279 μL , 2.00 mmol) goutte à goutte. À cette solution à 0 °C est ajoutée, sur 30 min, une solution de *tert*-butanol (48 mg, 0.64 mmol) dans 2.5 mL de THF anh. Le mélange est réchauffé à t.p. et agité 1.5 h. Du (*R,R*)-TADDOL (300 mg, 0.643 mmol) est ajouté à la réaction en une portion. La solution est agitée 1.5 h à t.p. et du Et_2O (15 mL) est ajouté pour aider la précipitation des sels d'ammonium. La réaction est ensuite filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (rapport 95/4/1 de hexane/ Et_2O / Et_3N) pour donner 161 mg (44%) de la phosphite **225** comme un solide blanc: p.f. 157-158 °C.; p.f. litt.²⁰⁹ 174-176 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -136$ (*c* 0.65, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}$ litt.²⁰⁹ -133.4 (*c* 1.06, CHCl_3); R_f 0.27 (5% Et_2O /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.44 (m, 8H, Ar), 7.41-7.18 (m, 12H,

209. Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Benhaim, C.; Fournieux, X.; van den Heuvel, A.; Levêque, J.-M.; Mazé, F.; Rosset, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011-4027.

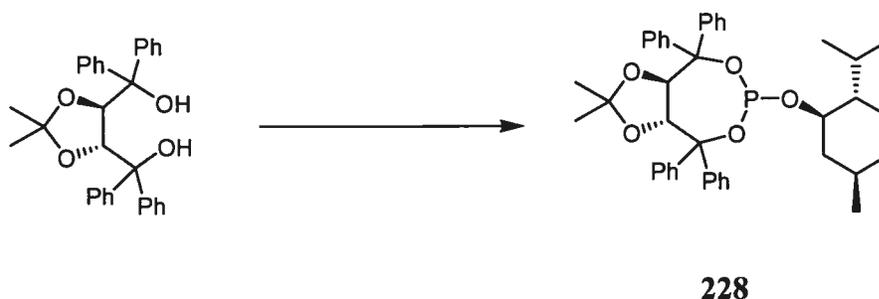
Ar), 5.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH), 4.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH), 1.01 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.58 (s, 3H, C(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147.0 (d, $J_{C-P} = 3.3$ Hz, C), 146.9 (d, $J_{C-P} = 1.0$ Hz, C), 142.6 (d, $J_{C-P} = 1.1$ Hz, C), 142.3 (d, $J_{C-P} = 3.2$ Hz, C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 112.1 (CH), 84.7 (d, $J_{C-P} = 10.3$ Hz, 2 C), 83.4 (d, $J_{C-P} = 7.8$ Hz, C), 82.5 (d, $J_{C-P} = 10.9$ Hz, CH), 80.1 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz, CH), 34.1 (C), 30.0 (d, $J_{C-P} = 8.9$ Hz, CH₃), 26.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 22.3 (CH₃), 14.1 (CH₃); RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ 131.3 (s); IR (film) 3059, 2978, 1493, 1447, 1368, 1252, 1214, 1165, 1080, 1051, 1031, 1016, 969, 932, 914, 901, 885, 852, 828, 812, 738, 698, 640 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₅H₃₈O₅P [M + H]⁺: 569.3, observé: 569.3.



N-(2-{[(3*aR*,8*aR*)-2,2-diméthyl-4,4,8,8-tétraphényltétrahydro[1,3]dioxolo[4,5-*e*][1,3,2]dioxaphosphépin-6-yl]oxy}éthyl)-*N,N*-diméthylamine **227**:

La synthèse du composé **227** a été effectuée en s'inspirant des conditions rapportées par Alexakis.²⁰⁹ À une solution de (*R,R*)-TADDOL (300 mg, 0.643 mmol) dans 2.5 mL de THF à -78 °C est ajoutée lentement une solution de *n*-BuLi (527 μ L, 1.32 mmol) 2.5 M dans l'hexane. La solution est agitée 10 min à -78 °C, puis 2 h à t.p. Elle est ensuite ajoutée lentement par canule à une solution refroidie à -78 °C de PCl_3 (59 μ L, 0.68 mmol) dans 1.3 mL de THF. La réaction est réchauffée à t.p., agitée 2 h et refroidie à -78 °C. À cette solution est ajoutée une solution formée en 5 min à -10 °C de 2-diméthylaminoéthanol (65 μ L, 0.64 mmol) et de *n*-BuLi (257 μ L, 0.643 mmol, 2.5 M dans l'hexane) dans 1.3 mL de THF. La réaction est réchauffée à t.p., agitée 1 h et concentrée sous pression réduite. Du toluène (2.5 mL) est ajouté et le mélange est agité 18 h à t.p. sous argon. La réaction est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% Et_2O) pour donner 159 mg (43%) de la phosphite **227** comme un solide blanc: p.f. 132-133 °C, p.f. litt.²⁰⁹ 139-141 °C; $[\alpha]_D -185$ (*c* 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_D$ litt.²⁰⁹ -186 (*c* 0.72, CHCl_3); R_f 0.20 (100% Et_2O); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.60 (m, 4H, Ar), 7.59-7.53 (m, 2H, Ar), 7.51-7.45 (m, 2H, Ar), 7.43-7.21 (m, 12H, Ar), 5.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH), 5.09 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H, CH), 4.11-3.87 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H,

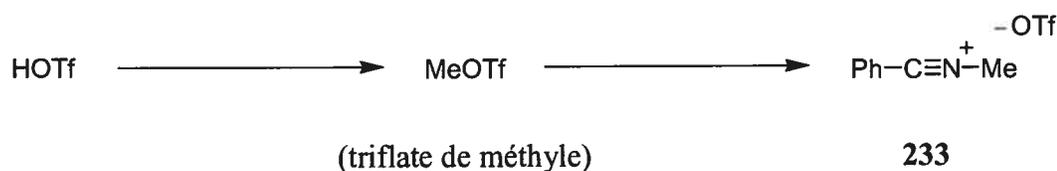
OCH₂CH₂N), 2.24 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0.98 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.59 (s, 3H, C(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146.1 (C), 146.0 (d, *J*_{C-P} = 1.3 Hz, C), 141.4 (d, *J*_{C-P} = 2.8 Hz, C), 141.3 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 112.6 (CH), 84.8 (d, *J*_{C-P} = 8.6 Hz, 2 C), 82.5 (C), 82.2 (d, *J*_{C-P} = 16.5 Hz, CH), 81.0 (d, *J*_{C-P} = 4.3 Hz, CH), 60.2 (CH₂), 59.3 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, CH₂), 45.6 (2 CH₃), 26.9 (CH₃), 26.1 (CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 132.4 (s); IR (film) 3059, 2938, 2770, 1494, 1447, 1382, 1371, 1250, 1215, 1165, 1081, 1050, 1029, 999, 885, 830, 803, 739, 698, 664, 640 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₅H₃₉NO₅P [M + H]⁺: 584.3, observé: 584.3.



(3*aR*,8*aR*)-6- {[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl]oxy}-2,2-diméthyl-4,4,8,8-tétraphényltétrahydro[1,3]dioxolo[4,5-*e*][1,3,2]dioxaphosphépine **228**:

La synthèse du composé **228** a été effectuée en suivant les conditions rapportées par Alexakis.²⁰⁹ À une solution de (-)-menthol (100 mg, 0.643 mmol) dans 1.3 mL de THF est ajoutée lentement une solution de PCl₃ (56 µL, 0.64 mmol) dans 1.2 mL de THF. La réaction est agitée 1 h à t.p. et refroidie à -10 °C. De la triéthylamine (279 µL, 2.00 mmol) est ensuite ajoutée goutte à goutte. Le mélange est réchauffé à t.p., agité 0.5 h et refroidi à 0 °C. Du (*R,R*)-TADDOL (300 mg, 0.643 mmol) est ajouté à la solution en une portion et la réaction est agitée 1 h à t.p. De l'éther (15 mL) est ajouté afin d'aider la précipitation des sels d'ammonium. La réaction est ensuite filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (rapport 95/4/1 de hexane/Et₂O/Et₃N) et recristallisé dans un mélange Et₂O/pentane pour donner 175 mg (42%) de la phosphite **228** comme un solide blanc: p.f. 146-148 °C, p.f. litt.²⁰⁹ 155-156 °C; [α]_D -177 (*c* 0.50, CH₂Cl₂), [α]_D litt.²⁰⁹ -176.1 (*c* 1.14, CH₂Cl₂); R_f 0.30 (5% Et₂O/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.61 (m, 4H, Ar), 7.54-7.50 (m, 2H, Ar), 7.49-7.45 (m, 2H, Ar), 7.39-7.20 (m, 12H, Ar), 5.15 (s, 2H, 2 x CHCAr₂), 4.01 (qd, *J* = 10.5, 4.4 Hz, 1H, CHOP), 2.24-2.12 (m, 1H, menthyle), 2.09-2.01 (m, 1H, menthyle), 1.68-1.58 (m, 2H, menthyle), 1.43-1.20 (m, 2H, menthyle), 1.11-0.72 (m, 3H, menthyle), 1.09 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 x CH₃-menthyle), 0.67 (d, *J* =

6.9 Hz, 3H, CH_3 -menthyle), 0.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.4 (C), 145.8 (d, $J_{C-P} = 1.4$ Hz, C), 142.0 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz, C), 141.3 (d, $J_{C-P} = 1.2$ Hz, C), 129.0 (CH), 128.9 (d, $J_{C-P} = 3.9$ Hz, CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz, CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 112.4 (CH), 84.0 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz, 2 C), 82.4 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz, C), 82.2 (d, $J_{C-P} = 17.8$ Hz, CH), 81.3 (d, $J_{C-P} = 4.3$ Hz, CH), 76.1 (d, $J_{C-P} = 12.9$ Hz, CH), 48.5 (d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz, CH), 43.9 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz, CH_2), 34.1 (CH_2), 31.7 (CH), 27.2 (CH_3), 25.7 (CH), 25.3 (CH_3), 23.0 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 15.8 (d, $J_{C-P} = 1.5$ Hz, CH_3); RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$) δ 143.7 (s); IR (film) 3059, 2954, 2925, 2869, 1955, 1599, 1494, 1447, 1382, 1371, 1240, 1215, 1165, 1088, 1051, 1027, 1005, 979, 964, 928, 917, 883, 825, 802, 738, 698, 665, 640 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_{41}H_{48}O_5P$ $[M + H]^+$: 651.3, observé: 651.3.



Triflate de méthylbenzonitrilium²¹⁰ **233**:

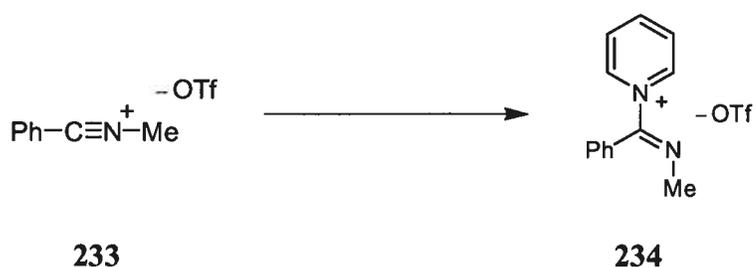
De l'acide triflique (5.00 g, 33.3 mmol) est ajouté lentement à t.p. à du sulfate de diméthyle (3.79 mL, 40.0 mmol). Après une agitation de 10 min, le mélange est distillé (p.é. 97 °C à 760 Torr, p.é. litt.²¹¹ 98-99 °C à 760 Torr) sous argon à travers une colonne de type Vigreux pour donner 3.58 g (66%) de MeOTf comme une huile jaune pâle qui est directement utilisée pour la synthèse du composé **233**.

Du benzonitrile (1.89 mL, 18.5 mmol) est ajouté lentement à t.p. à du MeOTf (3.79 mL, 40.0 mmol) sous argon. Le mélange est ensuite soumis à trois cycles de congélation-pompage-fonte (*freeze-pump-thaw*) afin de dégazer le milieu. La réaction est chauffée à 75 °C sous pression réduite statique pendant 20 min. Elle est ensuite amenée à t.p. et mise sous atmosphère d'argon pour reposer 8 h sans agitation. Le solide jaune alors formé est lavé sous argon avec du benzène (5 x 5 mL), ce qui permet de récupérer sous forme pure 4.390 g (89%) de triflate de méthylbenzonitrilium **233** comme un solide jaune pâle: p.f. 83-85 °C, p.f. litt.²¹⁰ 84-86 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 4.17 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (CH), 135.9 (2 CH), 129.9 (2 CH), 102.8 (C), 32.2 (CH₃); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -79.8 (s, 3F, CF₃SO₃⁻); IR (film) 3355, 1626,

210. Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1067-1073.

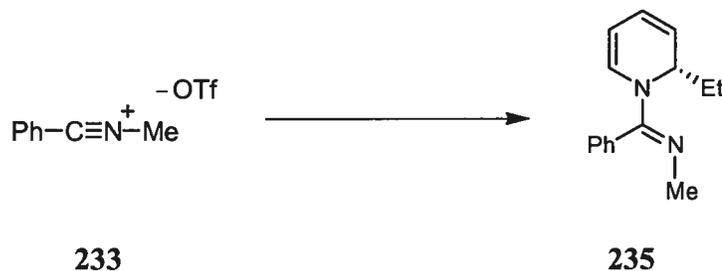
211. Beard, C. D.; Baum, K.; Grakauskas, V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3673-3677.

1604, 1574, 1492, 1450, 1359, 1239, 1225, 1170, 1064, 1027, 817, 789, 762, 710, 637, 576 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_8\text{H}_8\text{N} [\text{M}]^+$: 118.1, observé: 118.0 (mineur) et 253.2 (majeur) qui correspond au produit d'hydrolyse dimérisé $[\text{PhC(=NMe)OC(=NHMe)Ph}]^+$.



Trifluorométhanesulfonate de 1-[(*E*)-(méthylimino)(phényl)méthyl]pyridinium **234**:

Protocole utilisé à l'équation 52. À une solution de triflate de méthylbenzoyl cation **233** (50 mg, 0.19 mmol) dans 1 mL de CDCl_3 anh. à t.p. est ajoutée de la pyridine (15 μL , 0.19 mmol). Les spectres RMN de la solution montrent la présence très propre du triflate d'imino-pyridinium **234**: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08-9.05 (m, 2H, *NCHCHCHCHCH*), 8.67 (tt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, *NCHCHCHCHCH*), 8.15-8.10 (m, 2H, *NCHCHCHCHCH*), 7.64-7.55 (m, 3H, Ar), 7.46-7.42 (m, 2H, Ar), 3.43 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154.8 (C), 149.2 (CH), 141.2 (2 CH), 132.3 (CH), 129.9 (2 CH), 129.0 (2 CH), 127.9 (2 CH), 125.5 (C), 40.3 (CH_3).

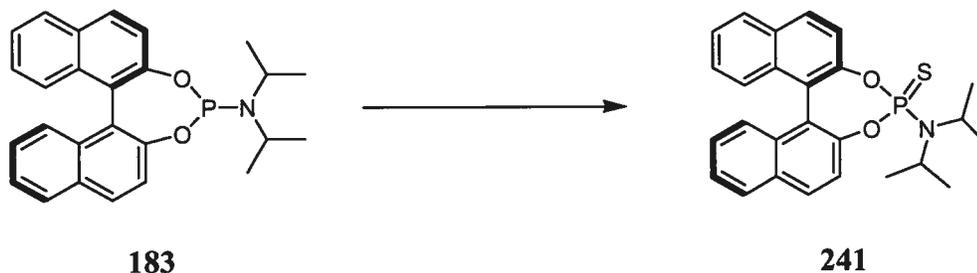


N-[(1*E*)-[(2*S*)-2-éthylpyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-méthylamine (*S*)-**235**:

Protocole utilisé à l'équation 54. Une solution de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et_2Zn (62 μL , 0.60 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est agitée 15 min à t.p. et qui est ensuite amenée à -78°C . À une solution de triflate de méthylbenzoyl cation **233** (50 mg, 0.19 mmol) dans 1 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0°C est ajoutée de la pyridine (15 μL , 0.19 mmol). La solution est agitée pendant 10 min. Elle est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution du zinc à -78°C . La réaction est agitée 3 h à -78°C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la 1,2-dihydropyridine **235** avec 22% *ee* comme une huile jaune pâle: R_f 0.16 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.42 (m, 2H, Ar), 7.40 (tt, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.14 (dt, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 2H, Ar), 6.02 (s (large), 1H, =CHN), 5.91 (ddt, $J = 9.4, 5.3, 0.7$ Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.49 (ddt, $J = 9.4, 5.9, 1.1$ Hz, 1H, =CHCHEt), 5.14 (s (large), 1H, NCHEt), 4.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH=CHN), 2.83 (s, 3H, =NCH₃), 1.80 (dq, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 1.50 (dq, $J = 12.4, 7.5, 4.7$ Hz, 1H, CHCH_aH_bCH₃), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (C), 133.0 (C), 128.9 (2 CH), 128.7 (CH), 127.9 (large, 3 CH), 122.1 (CH), 119.9 (CH),

101.9 (CH), 52.5 (CH), 38.2 (CH₃), 25.8 (CH₂), 8.7 (CH₃); IR (film) 2961, 1627, 1563, 1493, 1434, 1389, 1338, 1268, 1017, 974, 778, 708, 630 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₅H₁₉N₂ [M + H]⁺: 227.2, observé: 227.2.

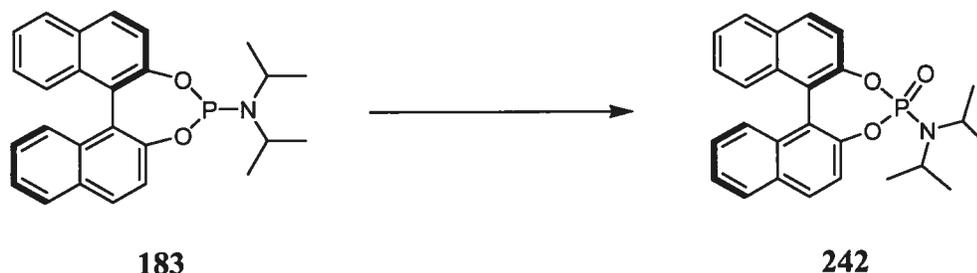
L'excès énantiomère du produit (22% *ee*) a été déterminé par l'analyse GC, à l'aide d'une phase stationnaire chirale, du dérivé *N*-trifluoroacétylpipéridine **158** correspondant.



N,N-diisopropyl-*N*-(4-sulfidodinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d'*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-yl)amine²¹²
(*R*)-**241**:

À une solution de phosphoramidite **183** (10 mg, 0.024 mmol) dans 1 mL de toluène anh. à t.p. est ajoutée une solution de soufre S₈ (77 mg, 2.4 mmol) dans 4 mL de MeOH anh. La réaction est agitée pendant 1 h et parachevée par l'ajout de solutions aqueuses de NH₄Cl sat. (5 mL) et de NaCl sat. (5 mL). Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Les spectres RMN du produit brut montrent la présence exclusive de la phosphoramidite thiooxydée **241**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, Ar), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 1H, Ar), 7.53-7.14 (m, 7H, Ar), 3.80 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.73 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 84.3 (s); IR (film) 2973, 2934, 1619, 1591, 1507, 1465, 1410, 1369, 1326, 1279, 1233, 1205, 1180, 1157, 1073, 1036, 1002, 988, 960, 944, 889, 853, 836, 815, 749, 714, 701, 653, 569 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₆H₂₇NO₃P [M + H]⁺: 432.2, observé: 432.3.

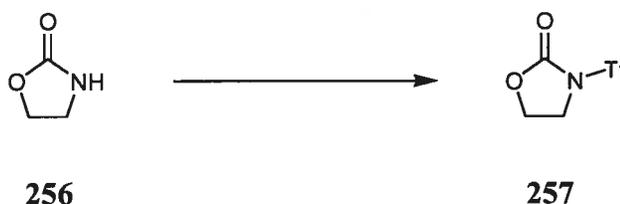
212. Naidu, M. S. R.; Bull, E. O. J.; Nagaraju, C. *Indian J. Chem., Section B*, **1990**, *29B*, 691-693.



N,N-diisopropyl-*N*-(4-oxidodinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-yl)amine
(*R*)-**242**:

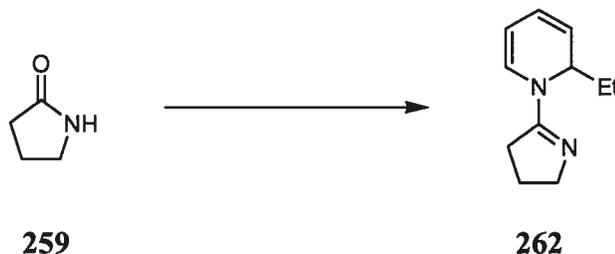
À une solution de phosphoramidite **183** (100 mg, 0.241 mmol) dans 4 mL de CH₂Cl₂ anh. à t.p. est ajouté du H₂O₂ 30% (4 mL). La réaction est agitée pendant 12 h et parachevée par l'ajout de solutions aqueuses de Na₂SO₃ sat. (50 mL) et de NaCl sat. (50 mL). Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/hexane) pour donner 101 mg (98%) de la phosphoramidite oxydée **242** comme un solide blanc: p.f. 248-250 °C; [α]_D -463 (*c* 0.50, CHCl₃); R_f 0.23 (50% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.91 (m, 4H, Ar), 7.61 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H, Ar), 7.51-7.39 (m, 4H, Ar), 7.34-7.28 (m, 1H, Ar), 7.27-7.23 (m, 2H, Ar), 3.33 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.27 (hep, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (d, *J*_{C-P} = 11.2 Hz, C), 146.9 (d, *J*_{C-P} = 9.0 Hz, C), 132.5 (d, *J*_{C-P} = 1.1 Hz, C), 132.4 (d, *J*_{C-P} = 1.4 Hz, C), 131.7 (d, *J*_{C-P} = 1.4 Hz, C), 131.1 (d, *J*_{C-P} = 1.2 Hz, C), 131.0 (d, *J*_{C-P} = 1.3 Hz, CH), 130.3 (CH), 128.4 (d, *J*_{C-P} = 0.9 Hz, CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (d, *J*_{C-P} = 0.6 Hz, CH), 125.3 (CH), 121.7 (d, *J*_{C-P} = 2.6 Hz, CH), 121.4 (d, *J*_{C-P} = 2.5 Hz, C), 120.9 (d, *J*_{C-P} = 3.8 Hz, CH), 120.8 (C), 47.2 (d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, 2 CH), 22.6 (d, *J*_{C-P} = 1.5 Hz, 2 CH₃), 22.5 (d, *J*_{C-P} = 1.1 Hz, 2 CH₃); RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ 12.1 (s).

Partie expérimentale : Chapitre 5



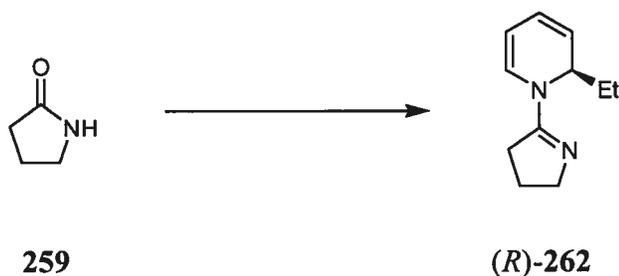
3-[(Trifluorométhyl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one **257**:

Protocole utilisé à l'équation 68. À une solution de 2-oxazolidone (26 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sont ajoutés de la pyridine (61 μL , 0.75 mmol) et du Tf_2O (61 μL , 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 3 h. La solution est ensuite amenée à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et du Et_2Zn (92 μL , 0.90 mmol) est ajouté goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le spectre RMN ^1H a montré la présence majoritaire du produit de départ et de la 3-[(trifluorométhyl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one **257**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.19 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).



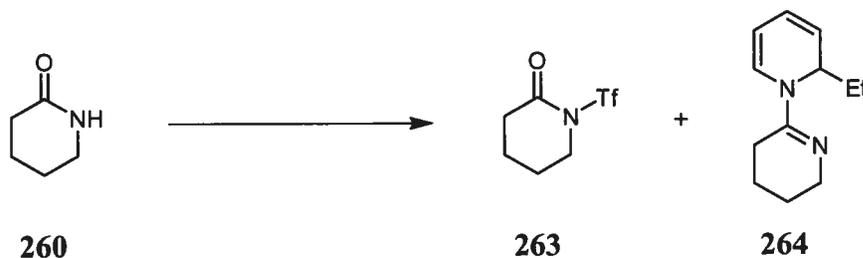
(±)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-éthyl-1,2-dihydropyridine **262**:

Protocole utilisé au Tableau 37, entrée 1. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (38 μL , 0.50 mmol) dans 3 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sont ajoutés de la pyridine (101 μL , 1.25 mmol) et du Tf_2O (101 μL , 0.60 mmol) goutte à goutte. La solution est soumise à l'action de micro-ondes (100 $^\circ\text{C}$, 5 min) et est amenée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Du EtMgBr 2.98 M dans Et_2O (500 μL , 1.50 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée 6 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La réaction est ensuite parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 40/59/1 de AcOEt /hexane/ Et_3N) pour donner 77.4 mg (88%) de la 1,2-dihydropyridine **262** comme une huile incolore: R_f 0.24 (20% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, =CHN), 5.88 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.45 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1H, =CHCHEt), 5.03 (ddd, $J = 6.8, 5.4, 0.9$ Hz, 1H, CH=CHN), 4.93 (s (br), 1H, EtCHN), 3.82-3.73 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}=\text{C}$), 3.69-3.60 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}=\text{C}$), 2.59-2.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{=N})\text{N}$), 2.05-1.87 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.80-1.68 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), -1.50-1.38 (dq, $J = 12.3, 7.6, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.9 (C), 128.0 (CH), 121.6 (CH), 120.2 (CH), 102.5 (CH), 57.0 (CH_2), 54.6 (CH), 31.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 8.3 (CH_3); IR (film) 3043, 2961, 2859, 1615, 1566, 1396, 1275, 984, 716, 630 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 177.1, observé : 177.2.



(2R)-1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-2-éthyl-1,2-dihydropyridine (R)-262:

Protocole énantiosélectif pour la formation de (R)-262 (Tableau 41, entrée 5). Une solution de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et_2Zn (77 μL , 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est agitée 15 min à t.p. et qui est ensuite amenée à -78°C . Une solution formée du sel de pyridinium solide **269** (89 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78°C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 40/59/1 de AcOEt/hexane/ Et_3N) pour donner 41 mg (78%) de la 1,2-dihydropyridine **262** avec 50% *ee* comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}} -582$ (*c* 1.0, CHCl_3). Pour la caractérisation, voir la synthèse du produit racémique à la page précédente. L'excès énantiomère du produit (50% *ee*) est déterminé par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (cyclodex- β , 25 m, 25 psi, isocratique 140°C): T_{r} (mineur) 18.0 min; T_{r} (majeur) 19.4 min.

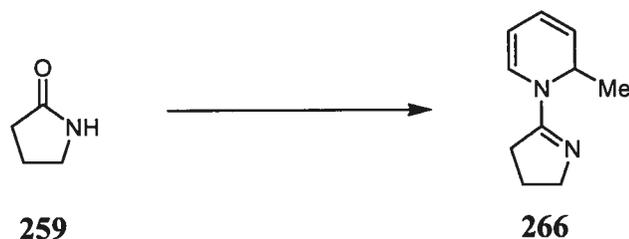


Protocole utilisé au Tableau 34, entrée 2. À une solution de δ -valérolactame (34 mg, 0.30 mmol) dans 1.5 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0 °C sont ajoutés de la pyridine (61 μL , 0.75 mmol) et du Tf_2O (61 μL , 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est agitée pendant 3 h à 0 °C. Du Et_2Zn (77 μL , 0.75 mmol) est ajouté goutte à goutte, puis la réaction est agitée 3 h à 0 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le spectre RMN ^1H des produits bruts a montré une conversion de 86% et la présence, dans un rapport 70:30, de la 1-[(trifluorométhyl)sulfonyl]pipéridin-2-one **263**²¹³ et de la (\pm)-2-éthyl-3',4',5',6'-tétrahydro-2H-1,2'-bipyridine **264**.

RMN ^1H pour **263** (300 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, NCH_2), 2.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}$), 2.00-1.89 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

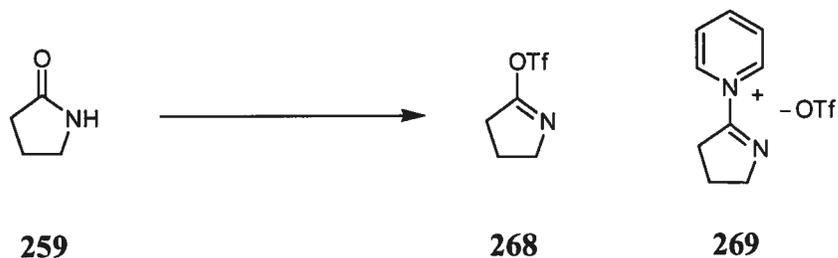
RMN ^1H pour **264** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $=\text{CHN}$), 5.98 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCHEt}$), 5.67 (dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H, $=\text{CHCHEt}$), 5.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHN}$), 4.99 (dd, $J = 13.1, 5.7$ Hz, 1H, EtCHN), 3.72-3.61 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}=\text{C}$), 3.59-3.48 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}=\text{C}$), 2.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{N})\text{N}$), 1.89-1.61 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ et $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 1.52-1.41 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

213. Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4607-4610.



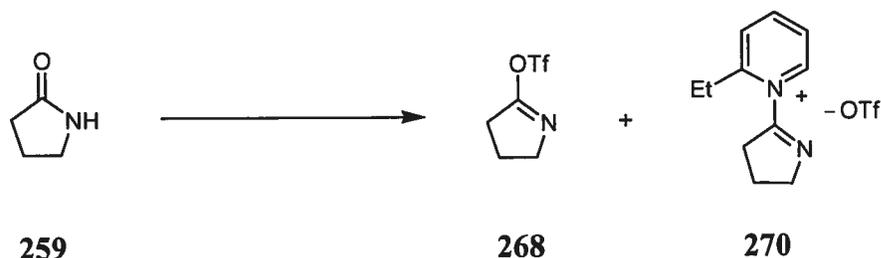
(±)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-méthyl-1,2-dihydropyridine **266**:

Protocole utilisé au Tableau 37, entrée 1. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (38 μL , 0.50 mmol) dans 3 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sont ajoutés de la pyridine (101 μL , 1.25 mmol) et du Tf_2O (101 μL , 0.60 mmol) goutte à goutte. La solution est soumise à l'action de micro-ondes (100 $^\circ\text{C}$, 5 min) et est amenée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Du MeMgBr 2.98 M dans Et_2O (500 μL , 1.50 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée 6 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La réaction est ensuite parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 50/49/1 de AcOEt /hexane/ Et_3N) pour donner 72.4 mg (89%) de la 1,2-dihydropyridine **266** comme une huile incolore: R_f 0.22 (20% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, =CHN), 5.81 (dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.41 (dddd, $J = 9.5, 5.8, 1.1, 1.1$ Hz, 1H, =CHCHMe), 5.09-5.01 (m, 2H, CH=CHN et MeCHN), 3.82-3.73 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}=\text{C}$), 3.69-3.60 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}=\text{C}$), 2.58-2.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{N})\text{N}$), 2.05-1.88 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.6 (C), 127.0 (CH), 122.2 (CH), 120.6 (CH), 102.1 (CH), 56.6 (CH_2), 49.6 (CH), 31.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 18.1 (CH_3); IR (film) 3043, 2962, 2859, 1613, 1567, 1393, 1276, 1017, 703, 635 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 163.1, observé : 163.2. Les énantiomères du produit ont été observés par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (cyclodex- β , 25 m, 25 psi, isocratique 120 $^\circ\text{C}$): T_r 31.6 min et 33.4 min.



Trifluorométhanesulfonate de 1-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)pyridinium **269**:

Protocole utilisé au Tableau 36, entrée 1. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (25.5 mg, 0.300 mmol) dans 1 g de CD₂Cl₂ anh. à -78 °C sont ajoutés de la pyridine (53 µL, 0.66 mmol) et du Tf₂O (55 µL, 0.33 mmol) goutte à goutte. La solution est agitée pendant 0.5 h à -78 °C, puis pendant 1.5 h à t.p. Les spectres RMN de la solution ont montré la présence exclusive du trifluorométhanesulfonate de 1-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)pyridinium **269**: RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, NCHCHCHCHCH), 8.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, NCHCHCHCHCH), 8.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NCHCHCHCHCH), 4.16 (tt, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.34 (tt, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.44-2.32 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂); ¹⁹F (282 MHz, CD₂Cl₂) δ -79.4 (s, 3F, OSO₂CF₃).

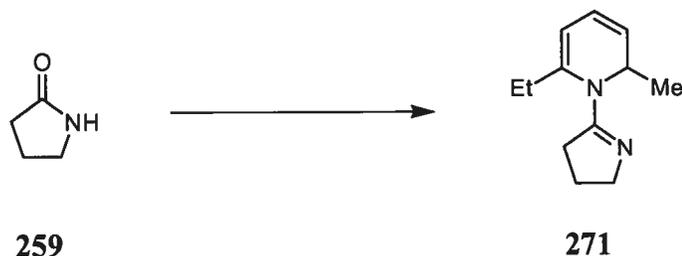


Trifluorométhanesulfonate de 1-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-éthylpyridinium **270**:

Protocole utilisé au Tableau 36, entrée 4. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (25.5 mg, 0.300 mmol) dans 1 g de CD₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (75 µL, 0.66 mmol) et du Tf₂O (55 µL, 0.33 mmol) goutte à goutte. La solution est agitée pendant 0.5 h à 0 °C, puis pendant 4.5 h à t.p. Les spectres RMN de la solution ont montré la présence exclusive du trifluorométhanesulfonate de 1-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-éthylpyridinium **270**: RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.93 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H, NCH), 8.63-8.57 (m, 1H, CH), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH), 8.00 (ddd, *J* = 7.6, 6.4, 1.3 Hz, 1H, CH), 4.18 (tt, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.18 (tt, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.09 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.42-2.31 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹⁹F (282 MHz, CD₂Cl₂) δ -79.4 (s, 3F, OSO₂CF₃).

Trifluorométhanesulfonate de 3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yle **268** (Tableau 36, entrée 3):

RMN ¹H de **268** (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.84 (tt, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.72 (tt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.20-2.12 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂); ¹⁹F (282 MHz, CD₂Cl₂) δ -74.5 (s, 3F, OSO₂CF₃).

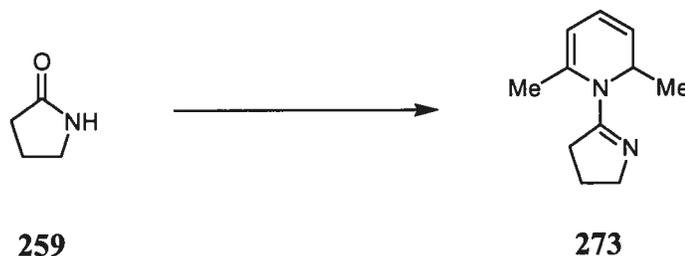


(±)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-6-éthyl-2-méthyl-1,2-dihydropyridine **271**:

Protocole utilisé à l'équation 69. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (51 mg, 0.60 mmol) dans 3 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (172 µL, 1.50 mmol) et du Tf₂O (121 µL, 0.72 mmol) goutte à goutte. La solution est agitée pendant 1 h à 0 °C, puis 4 h à t.p. Elle est amenée à -78 °C et du MeMgBr 2.98 M dans Et₂O (600 µL, 1.80 mmol) est ajouté goutte à goutte. La réaction est agitée 6 h en laissant réchauffer lentement de -78 °C à t.p. La réaction est ensuite parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (99% AcOEt/Et₃N) pour donner 68 mg (60%) de la 1,2-dihydropyridine **271** comme une huile incolore: R_f 0.11 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 5.54 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 5.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH₃CH₂C(=CH)N), 4.82 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 3.72-3.60 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂N=C), 2.68-2.55 (m, 2H, CH₃CH_aH_bC(=CH)N et CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.46 (ddd, *J* = 14.6, 9.4, 4.1 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.28 (dq, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 1H, CH₃CH_aH_bC(=CH)N), 2.05-1.82 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂N=C), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH=CHCHCH₃), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH₂C(=CH)N); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (C), 140.3 (C), 124.1 (CH), 121,5 (CH), 109.0

(CH), 56.0 (CH₂), 50.3 (CH), 33.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 17.1 (CH₃), 12.3 (CH₃); IR (film) 3041, 2965, 2857, 1639, 1605, 1571, 1450, 1413, 1392, 1370, 1340, 1302, 1228, 1159, 1137, 1016, 715 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₂H₁₉N₂ [M + H]⁺: 191.2, observé : 191.2.

Les énantiomères ont été observés par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (cyclodex-β, 25 m, 25 psi, isocratique 120 °C): *T_r*, 41.4 min et 44.7 min.

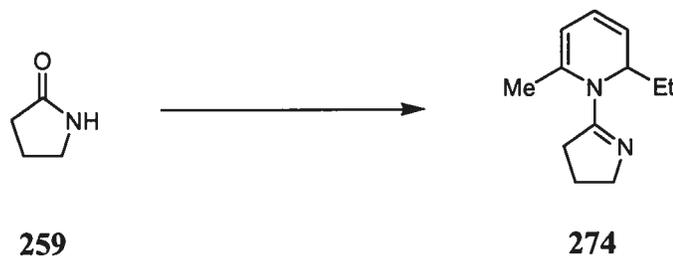


(±)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2,6-diméthyl-1,2-dihydropyridine **273**:

Protocole utilisé au Tableau 37, entrée 3. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (38 mg, 0.50 mmol) dans 3 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-méthylpyridine (124 µL, 1.25 mmol) et du Tf₂O (101 µL, 0.60 mmol) goutte à goutte. La solution est soumise à l'action de micro-ondes (100 °C, 5 min) et est amenée à -78 °C. Du MeMgBr 2.98 M dans Et₂O (500 µL, 1.50 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée 6 h à -78 °C. La réaction est ensuite parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 30/69/1 de AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 58 mg (66%) de la 1,2-dihydropyridine **273** comme une huile incolore: R_f 0.18 (20% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 5.53 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 5.35-5.31 (m, 1H, CH₃C(=CH)N), 4.91 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH=CHCHCH₃), 3.71-3.65 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂N=C), 2.71 (dtt, *J* = 15.5, 9.5, 1.5 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.47 (dddt, *J* = 15.5, 9.5, 3.8, 0.8 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.06 (s, 3H, CH₃C(=CH)N), 2.08-1.98 (m, 1H, CH₂CH_aH_bCH₂N=C), 1.97-1.84 (m, 1H, CH₂CH_aH_bCH₂N=C), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH=CHCHCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (C), 134.6 (C), 123.4 (CH),

121,5 (CH), 109.4 (CH), 55.9 (CH₂), 50.8 (CH), 34.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 22.3 (CH₃), 17.3 (CH₃); IR (film) 3042, 2962, 2921, 2854, 1640, 1603, 1570, 1407, 1389, 1369, 1295, 1238, 1194, 1159, 1136, 1076, 1052, 1039, 987, 951, 867, 807, 763, 712, 624, 592 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₁H₁₇N₂ [M + H]⁺: 177.1, observé : 177.2.

Les énantiomères du produit ont été observés par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (cyclodex-β, 25 m, 25 psi, isocratique 130 °C): *T_r* 20.9 min et 22.2 min.

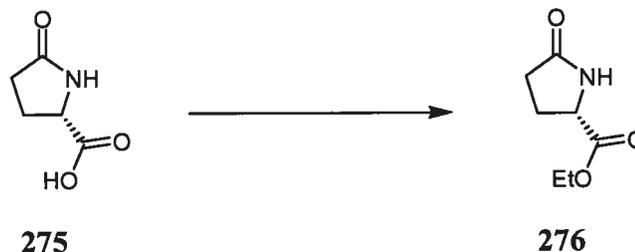


(±)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-éthyl-6-méthyl-1,2-dihydropyridine **274**:

Protocole utilisé au Tableau 37, entrée 4. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (38 mg, 0.50 mmol) dans 3 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-méthylpyridine (124 µL, 1.25 mmol) et du Tf₂O (101 µL, 0.60 mmol) goutte à goutte. La solution est soumise à l'action de micro-ondes (100 °C, 5 min) et est amenée à -78 °C. Du EtMgBr 2.98 M dans Et₂O (500 µL, 1.50 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée 6 h à -78 °C. La réaction est ensuite parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10/89/1 de AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 69 mg (72%) de la 1,2-dihydropyridine **274** comme une huile incolore: R_f 0.18 (20% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, CH=CHCHCH₂CH₃), 5.58 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHCH₂CH₃), 5.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH₃C(=CH)N), 4.61 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH=CHCHCH₂CH₃), 3.70-3.64 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂N=C), 2.68 (ddd, *J* = 17.0, 12.6, 9.2 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.45 (ddd, *J* = 18.8, 11.5, 6.7 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.07 (s, 3H, CH₃C(=CH)N), 2.05-1.94 (m, 1H, CH₂CH_aH_bCH₂N=C), 1.95-1.82 (m, 1H, CH₂CH_aH_bCH₂N=C), 1.57-1.38 (m, 2H, CH=CHCHCH₂CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH=CHCHCH₂CH₃); RMN ¹³C (100

MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C), 135.3 (C), 122.5 (CH), 122.1 (CH), 110.7 (CH), 56.1 (CH₂), 55.8 (CH), 33.6 (CH₂), 24.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 21.9 (CH₃), 9.3 (CH₃); IR (film) 3042, 2961, 2929, 2854, 1640, 1605, 1571, 1453, 1408, 1368, 1300, 1234, 1156, 1135, 946, 813, 710, 596 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₂H₁₉N₂ [M + H]⁺: 191.2, observé : 191.3.

Les énantiomères du produit ont été observés par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (cyclodex-β, 25 m, 25 psi, isocratique 110 °C): *T_r*, 69.5 min et 71.0 min.



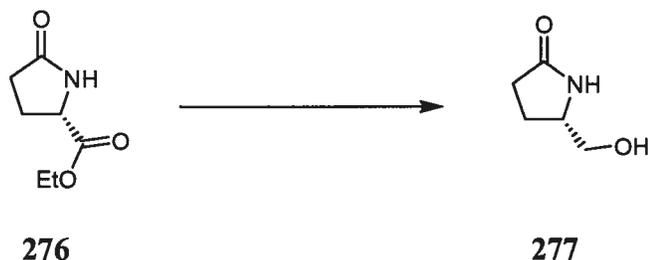
5-Oxo-L-prolinate d'éthyle²¹⁴ **276**:

Protocole utilisé à l'équation 70. Un mélange d'acide 2-pyrrolidone-5-carboxylique **275** (4.00 g, 31.0 mmol), de toluène (20 mL), d'éthanol (5 mL) et de H₂SO₄ conc. (0.1 mL) est chauffé à reflux avec un appareil Dean-Stark pendant 8 h. À cette solution amenée à t.p. sont ajoutés du CHCl₃ (20 mL) et du K₂CO₃ (1.54 g), puis la réaction est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (50% acétone/hexane) pour donner 4.812 g (99%) du 5-oxo-L-prolinate d'éthyle **276** comme un solide blanc floconneux: p.f. 47-49 °C, p.f. litt.²¹⁵ 49-50 °C; [α]_D +9.3 (c 1.0, CHCl₃), [α]_D litt.²¹⁶ +9.3 (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.32 (60% acétone/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.17 (t, J = 4.4 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H, C(=O)OCH₂CH₃), 2.43-2.19 (m, 3H, NHCHCH_aH_bCH₂), 210 (dtd, J = 12.2, 9.9, 6.2, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.20 (t J = 7.1 Hz, 3H, C(=O)OCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.3 (C), 172.0 (C), 61.3 (CH₂), 55.4 (CH), 29.2 (CH₂), 24.6 (CH₂), 13.9 (CH₃); IR (film) 3244, 2983, 2300, 1733, 1688, 1464, 1421, 1380, 1337, 1195, 1153, 1097, 1027, 861, 711 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₇H₁₂NO₃ [M + H]⁺: 158.2, observé: 158.2.

214. Davies, S. G.; Dixon, D. J. Doisneau, G. J.-M.; Prodger, J. C.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 647-658.

215. Huang, S.-B.; Nelson, J. S.; Weller, D. D. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3485-3496.

216. Rigo, B.; Ghammarti, S. E.; Gautret, P.; Couturier, D. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2597-2608.



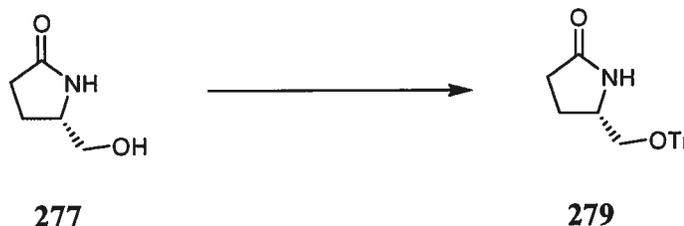
(5*S*)-5-(Hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one²¹⁴ **277**:

Protocole utilisé à l'équation 70. À une solution du 5-oxo-L-prolinate d'éthyle **276** (4.812 g, 30.6 mmol) dans 20 mL de EtOH anh. à 0 °C est ajouté en petites portions du NaBH₄ (1.173 g, 31.0 mmol) sur 10 min. La solution est lentement réchauffée de 0 °C à t.p. en 20 min, puis elle est agitée pour 8 h. La réaction est parachevée par l'addition lente de 1.5 mL de HCl conc., puis le mélange est filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% MeOH/AcOEt) pour donner 2.589 g (73%) de la (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** comme un solide blanc: p.f. 69-70 °C, p.f. litt.²¹⁷ 71 °C; [α]_D +39.0 (*c* 1.0, EtOH), [α]_D litt.²¹⁸ +34.5 (*c* 1.04, EtOH); *R_f* 0.20 (20% MeOH/AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHCH_aH_bOH), 3.67 (tdd, 8.4, 6.4, 3.5 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.53 (ddd, *J* = 11.4, 5.6, 3.4 Hz, 1H, CHCH_aH_bOH), 3.33 (dt, *J* = 11.5, 6.4 Hz, 1H, CHCH_aH_bOH), 2.27 (dt, *J* = 17.1, 4.7 Hz, 1H, NHCHCH₂CH_aH_b), 2.19 (dt, *J* = 17.1, 4.5 Hz, 1H, NHCHCH₂CH_aH_b), 2.04 (dddd, *J* = 13.0, 9.3, 8.2, 6.8 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.68 (dddd, *J* = 12.9, 9.6, 7.1, 5.5 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179.3 (C), 65.3

217. Hardegger, O. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 312-317.

218. Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838-845.

(CH₂), 56.3 (CH), 30.1 (CH₂), 22.3 (CH₂); IR (film) 3250 (large), 2934, 1651, 1462, 1422, 1284, 1161, 1089, 1054, 974, 946, 637 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₅H₁₀NO₂ [M + H]⁺: 116.1, observé: 115.9.



(5S)-5-[(Trityloxy)méthyl]pyrrolidin-2-one 279:

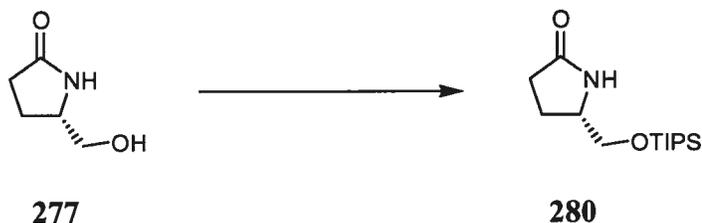
La préparation de la (5S)-5-[(trityloxy)méthyl]pyrrolidin-2-one a été effectuée en suivant le protocole rapporté par Konas.²¹⁹

Protocole utilisé à la Figure 20. Une solution de (5S)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (670 mg, 5.82 mmol) et de chlorure de trityle (2.435 g, 8.734 mmol) dans 10 mL de pyridine anh. est chauffée à reflux pour 4 h. La réaction est amenée à t.p. et parachevée en la versant lentement dans un mélange eau/glace de 30 mL sous agitation rapide. Une gomme orangée se forme alors au fond de la phase aqueuse trouble. La phase aqueuse est enlevée et la gomme est lavée deux fois avec de l'eau (par décantation). La gomme est dissoute dans du CH₂Cl₂, puis la phase organique est lavée une fois avec de l'eau et une fois avec une solution aqueuse de NaCl sat. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner 1.656 g (80%) de la (5S)-5-

219. Konas, D. W.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8831-8842.

[(trityloxy)méthyl]pyrrolidin-2-one **279** comme un solide blanc: p.f. 152-153 °C, p.f. litt.²²⁰ 165.5-166 °C; $[\alpha]_D +14.9$ (*c* 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D$ litt.²²⁰ +13.7 (CHCl₃); R_f 0.44 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.22 (m, 15H, Ar), 5.83 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.87 (tdd, 8.2, 5.8, 3.8 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.21 (dd, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H, CHCH_aH_bOTr), 3.00 (dd, *J* = 9.2, 8.2 Hz, 1H, CHCH_aH_bOTr), 2.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, NHCHCH₂CH₂), 2.15 (ddd, *J* = 15.7, 13.1, 7.9 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.66 (dtd, *J* = 14.4, 8.5, 5.9 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (C), 143.5 (3 C), 128.5 (6 CH), 127.9 (6 CH), 127.2 (3 CH), 86.8 (C), 67.2 (CH₂), 54.0 (CH), 29.6 (CH₂), 23.3 (CH₂); IR (film) 3204, 3058, 2914, 1696, 1490, 1448, 1322, 1220, 1157, 1075, 1033, 1000, 900, 776, 705 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₉H₁₅ [Ph₃C]⁺: 243.1, observé: 243.2.

220. Tomioka, K.; Suenaga, T.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 369-372.



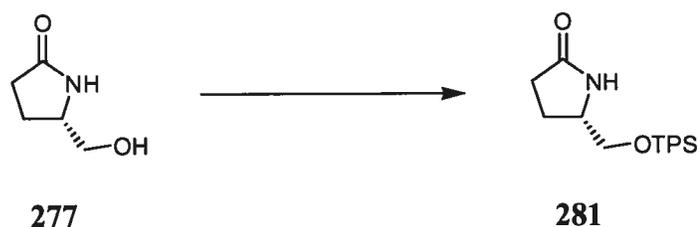
(5*S*)-5-[[Triisopropylsilyl]oxy]méthyl}pyrrolidin-2-one **280**:

La préparation de la pyrrolidinone **280** a été effectuée en suivant le protocole rapporté par Drew.²²¹

Protocole utilisé à la Figure 20. À une solution de (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (150 mg, 1.30 mmol) et d'imidazole (178 mg, 2.61 mmol) dans 1 mL de DMF anh. à t.p. est ajouté du chlorure de triisopropylsilyle (321 μ L, 1.50 mmol) goutte à goutte. La réaction est agitée 10 h à t.p. et parachevée par l'ajout de 3 mL de H₂O. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NH₄Cl sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) pour donner 345 mg (98%) de la pyrrolidinone **280** comme une huile incolore: $[\alpha]_D^{+35.7}$ (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.22 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.70 (tt, 7.5, 4.9 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.62 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H, CHCH_aH_bOTIPS), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 1H, CHCH_aH_bOTIPS), 2.35-2.18 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂), 2.10 (dddd, *J* = 13.0, 9.5, 7.8, 6.8 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.74 (dddd, *J* = 12.9, 9.7, 6.7, 5.1 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.01-0.95 (m, 21H, OSi(CH(CH₃)₂)₃); RMN ¹³C (100

221. Drew, M. G. B.; Harrison, R. J.; Mann, J.; Tench, A. J.; Young, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1163-1172.

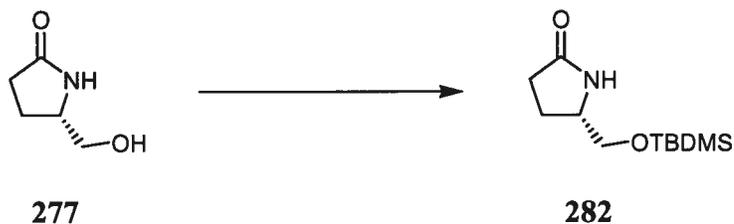
MHz, CDCl₃) δ 178.4 (C), 66.8 (CH₂), 55.9 (CH), 29.8 (CH₂), 22.6 (CH₂), 17.8 (6 CH₃), 11.7 (3 CH); IR (film) 3205, 2941, 2865, 1697, 1462, 1384, 1258, 1120, 1069, 1031, 996, 882, 684, 660 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₄H₃₀NO₂Si [M + H]⁺: 272.2, observé: 272.3.



(5*S*)-5-{{(triphénylesilyl)oxy}méthyl}pyrrolidin-2-one **281**:

Protocole utilisé à la Figure 20. À une solution de (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (150 mg, 1.30 mmol) et d'imidazole (178 mg, 2.61 mmol) dans 1 mL de DMF anh. à t.p. est ajouté du chlorure de triphénylesilyle (442 mg, 1.50 mmol) en une portion. La réaction est agitée 10 h à t.p. et parachevée par l'ajout de 3 mL de H₂O. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) pour donner 413 mg (85%) de la pyrrolidinone **281** comme un solide blanc: p.f. 131-133 °C; [α]_D +24.9 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.21 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.62 (m, 6H, Ar), 7.50-7.38 (m, 9H, Ar), 6.59 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.87-3.75 (m, 2H, NHCHCH_aH_bOTPS), 3.69 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bOTPS), 2.39-2.24 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂), 2.19-2.08 (m, 1H,

NHCHCH_aH_bCH₂), 1.82-1.71 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.1 (C), 135.1 (6 C), 133.3 (3 C), 130.1 (3 CH), 127.9 (6 CH), 66.9 (CH₂), 55.4 (CH-), 29.6 (CH₂), 22.7 (CH₂); IR (film) 3212, 3068, 2914, 2864, 2231, 1690, 1589, 1485, 1458, 1427, 1392, 1263, 1187, 1158, 1114, 1076, 1028, 996, 909, 870, 802, 730, 709, 697, 646 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₃H₂₄NO₂Si [M + H]⁺: 374.2, observé: 374.2.



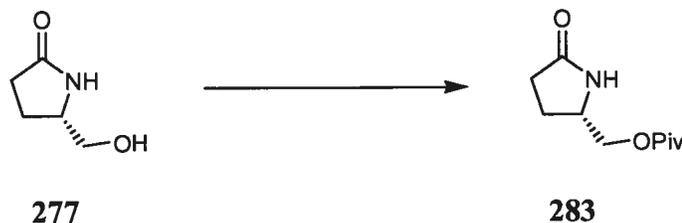
(5*S*)-5-({[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}méthyl)pyrrolidin-2-one²²² **282**:

Protocole utilisé à la Figure 20. À une solution de (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (150 mg, 1.30 mmol) et d'imidazole (178 mg, 2.61 mmol) dans 1 mL de DMF anh. à t.p. est ajouté du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (294 mg, 1.95 mmol) goutte à goutte. La réaction est agitée 10 h à t.p. et parachevée par l'ajout de 3 mL de H₂O. Le mélange est extrait à l'éther (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NH₄Cl sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) pour donner 279 mg (94%) de la

222. Oliveira, D. de J.; Coelho, F. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2143-2160.

pyrrolidinone **282** comme une huile incolore: $[\alpha]_D +48.1$ (c 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_D$ litt.²²³ +50 (c 1.1, CHCl_3); R_f 0.22 (100% AcOEt); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (s (large), 1H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 3.73-3.66 (m, 1H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 3.56 (dd, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{OTIPS}$), 3.43 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{OTIPS}$), 2.37-2.20 (m, 2H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.12 (dddd, $J = 13.0, 9.5, 7.9, 6.9$ Hz, 1H, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.73 (dddd, $J = 12.8, 9.7, 6.7, 5.1$ Hz, 1H, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{OSiCC}(\text{CH}_3)_3$), 0.00 (s, 6H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 178.3 (C), 66.6 (CH_2), 55.7 (CH), 29.8 (CH_2), 25.7 (3 CH_3), 22.7 (CH_2), 18.1 (C), -5.6 (2 CH_3); IR (film) 3211, 2952, 2928, 2886, 2856, 1693, 1462, 1389, 1361, 1252, 1110, 1037, 1028, 1005, 989, 939, 835, 775, 664, 616 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 230.2, observé: 230.3.

223. Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; Matt, P. von; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143-2156.



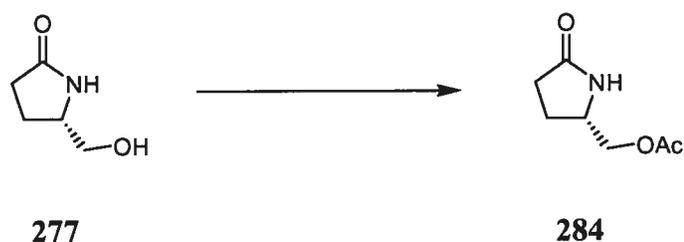
Pivalate de [(2*S*)-5-oxopyrrolidin-2-yl]méthyle **283**:

La préparation de la pyrrolidinone **280** a été effectuée en suivant le protocole rapporté par Busqué.²²⁴

Protocole utilisé à la Figure 20. À une solution de (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (150 mg, 1.30 mmol) et de DMAP (160 mg, 1.30 mmol) dans 8 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés de la pyridine (137 µL, 1.70 mmol) et du chlorure de triméthylacétyle (321 µL, 2.61 mmol) goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 30 h à t.p. et elle est concentrée sous pression réduite. De l'AcOEt (15 mL) est ajouté et le mélange est filtré, puis concentré à nouveau sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) pour donner 202 mg (78%) du pivalate de [(2*S*)-5-oxopyrrolidin-2-yl]méthyle **283** comme un solide blanc: p.f. 62-64 °C, p.f. litt.²²⁴ 64-65 °C; [α]_D +54.2 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]_D litt.²²⁴ +32.0 (*c* 5.2, CHCl₃); R_f 0.20 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.17 (dd, 9.8, 2.3 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.93-3.82 (m, 2H, CHCH₂OPiv), 2.41-2.18 (m, 3H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.88-1.77 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.18 (s, 9H, OC(O)C(CH₃)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.2 (C), 178.1 (C), 66.8 (CH₂), 52.8

224. Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 437-445.

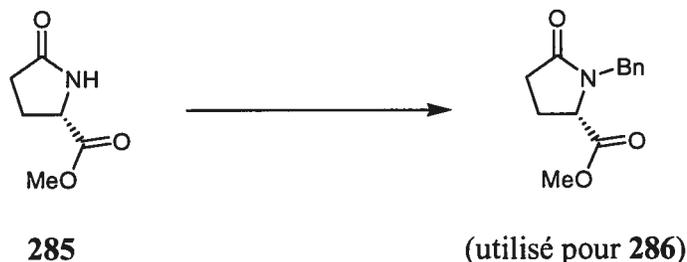
(CH), 38.7 (C), 29.5 (CH₂), 27.1 (3 x CH₃), 23.2 (CH₂); IR (film) 3249, 2971, 1726, 1690, 1661, 1645, 1477, 1467, 1440, 1418, 1394, 1365, 1343, 1281, 1222, 1166, 1031, 967, 900, 773, 647 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₀H₁₈NO₃ [M + H]⁺: 200.1, observé: 200.2; Analyse élémentaire calculée pour C₁₀H₁₇NO₃: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03; observée: C, 60.23; H, 8.84; N, 7.00.



Acétate de [(2*S*)-5-oxopyrrolidin-2-yl]méthyle²²⁵ **284**:

Protocole utilisé à la Figure 20. À une solution de (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (150 mg, 1.30 mmol) dans 3 mL de pyridine anh. à t.p. est ajouté de l'anhydride acétique (246 μ L, 2.61 mmol) goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 12 h à t.p., puis parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner 144 mg (71%) de l'acétate de [(2*S*)-5-oxopyrrolidin-2-yl]méthyle **284** comme un solide blanc: p.f. 65-67 °C, p.f. litt.^{225a} 67-69 °C; [α]_D +56.8 (*c* 1.02, CHCl₃), [α]_D litt.^{225a} +48.6 (*c* 1.94, CHCl₃); R_f 0.27 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.79 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.15 (dt, 9.4, 7.1 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.93-3.85 (m, 2H, CHCH₂OAc), 2.42-2.18 (m, 3H, NHCHCH_aH_bCH₂), 2.07 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.85-1.75 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.2 (C), 170.7 (C), 67.0 (CH₂), 52.7 (CH), 29.5 (CH₂), 23.1 (CH₂), 20.7 (CH₃); IR (film) 3234, 2952, 1739, 1695, 1425, 1379, 1234, 1046, 634 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₇H₁₂NO₃ [M + H]⁺: 158.1, observé: 158.2.

225. (a) Marco, J. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1059-1062. (b) Knapp, S.; Levorse, A. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006-4014.



1-Benzyl-5-oxo-L-prolinate de méthyle²²⁶ (utilisé pour **286**):

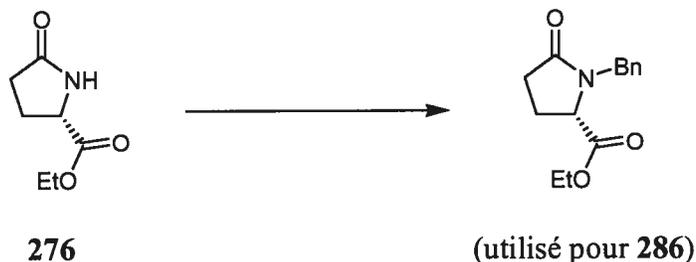
Protocole utilisé à l'équation 71. Le NaH est lavé avec de l'hexane anh. (3 x 5 mL) avant utilisation. À une solution de NaH 60% dans l'huile minérale (400 mg, 10.0 mmol) dans 20 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de 5-oxo-L-prolinate de méthyle^{222,227} **285** (716 mg, 5.00 mmol) dans 20 mL de THF anh. Du bromure de benzyle (892 µL, 7.50 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte, puis la réaction est amenée à t.p. et agitée pendant 16 h. Le mélange est concentré sous pression réduite, puis de l'Et₂O (40 mL) et une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (20 mL) sont ajoutés. La réaction est extraite à l'Et₂O (3 x 20 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% Et₂O) pour donner 492 mg (43%) du 1-benzyl-5-oxo-L-prolinate de méthyle comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D$ +35.2 (*c* 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D$ litt.²²⁸ +31.1 (*c* 1.06, CHCl₃); *R_f* 0.27 (100% Et₂O); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.20 (m, 3H, Ar), 7.18-7.14 (m, 2H, Ar), 4.96 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3.97 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3.95 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H,

226. Weigl, M.; Wunsch, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1173-1183.

227. Condon, M. E.; Petrillo Jr., E. W.; Ryono, D. E.; Reid, J. A.; Neubeck, R.; Puar, M.; Heikes, J. E.; Sabo, E. F.; Losee, K. A.; Cushman, D. W.; Ondetti, M. A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 250-258.

228. Brena-Valle, L. J.; Sanchez, R. C.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1019-1026.

NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 3.62 (s, 3H, C(=O)OCH₃), 2.52 (dtd, $J = 16.8, 9.5, 0.9$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.37 (ddd, $J = 16.8, 9.6, 3.7$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.20 (dq, $J = 13.2, 9.3$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.02 (ddt, $J = 13.2, 9.6, 3.5$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (C), 171.9 (C), 135.5 (C), 128.4 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.5 (CH), 58.4 (CH), 52.1 (CH₃), 45.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 22.5 (CH₂); IR (film) 2954, 1741, 1693, 1496, 1413, 1358, 1204, 1174, 1029, 992, 704 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₃H₁₆NO₃ [M + H]⁺: 234.1, observé: 234.2.



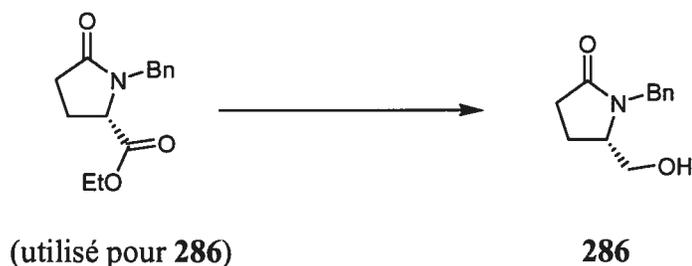
1-Benzyl-5-oxo-L-prolinate d'éthyle²²⁹ (utilisé pour **286**):

Protocole utilisé à l'équation 71. Le NaH est lavé avec de l'hexane anh. (3 x 5 mL) avant utilisation. À une solution de NaH 60% dans l'huile minérale (918 mg, 22.9 mmol) dans 75 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de 5-oxo-L-prolinate d'éthyle **276** (2.403 g, 15.29 mmol) dans 75 mL de THF anh. La réaction est agitée à t.p. pendant 30 min, puis elle est amenée à 0 °C. Du bromure de benzyle (2.00 mL, 16.8 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte, puis la réaction est amenée à t.p., agitée pendant 16 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (50 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (3 x 70 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% Et₂O) pour donner 2.388 g (63%) du 1-benzyl-5-oxo-L-prolinate d'éthyle comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D +13.6$ (*c* 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D$ litt.²³⁰ -5.7 (*c* 1.4, CH₂Cl₂); R_f 0.27 (100% Et₂O); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 3H, Ar), 7.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, Ar), 5.03 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 4.15 (dq, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H, C(=O)OCH_aH_bCH₃), 4.12 (dq, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, C(=O)OCH_aH_bCH₃), 4.01 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3.97 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.58 (dt,

229. Simandan, T.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1827-1838.

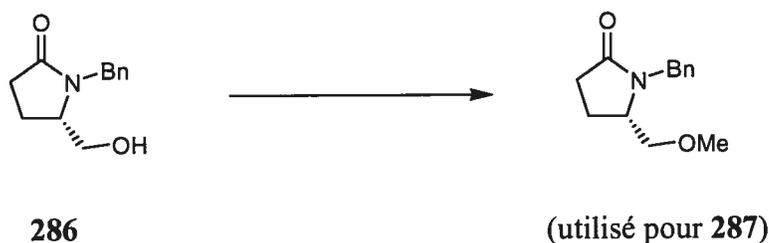
230. Deskus, J.; Fan, D.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1649-1660.

$J = 16.4, 9.4$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.43 (ddd, $J = 16.8, 9.6, 3.7$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.26 (dq, $J = 13.2, 9.3$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 2.07 (ddt, $J = 13.2, 9.6, 3.5$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH_cH_d), 1.25 (t $J = 7.1$ Hz, 3H, C(=O)OCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (C), 171.7 (C), 135.7 (C), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.7 (CH), 61.4 (CH₂), 58.7 (CH), 45.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 13.9 (CH₃); IR (film) 2982, 1739, 1695, 1496, 1414, 1362, 1199, 1033, 704 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₄H₁₈NO₃ [M + H]⁺: 248.1, observé: 248.2.



(5*S*)-1-Benzyl-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one²²⁸ **286**:

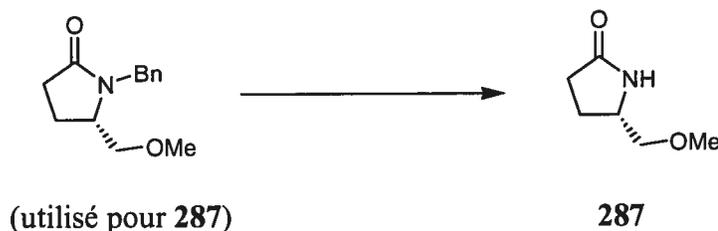
Protocole utilisé à l'équation 71. Du LiBH₄ (90 mg, 4.1 mmol) est agité 20 min à t.p. dans 5 mL de EtOH anh. À ce mélange amené à 0 °C est ajoutée une solution de 1-benzyl-5-oxo-L-prolinate d'éthyle (925 mg, 3.74 mmol) dans 5 mL de EtOH anh. La réaction est ensuite réchauffée à t.p. et agitée pendant 16 h. De l'acétone (40 mL) est ajoutée et le mélange est filtré sur célite, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner 736 mg (96%) de la (5*S*)-1-benzyl-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **286** comme un solide blanc: p.f. 67-69 °C; [α]_D +39.4 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]_D litt.²²⁸ +115.1 (*c* 1.09, MeOH); R_f 0.17 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 3H, Ar), 7.25 (dt, *J* = 6.7, 5.7 Hz, 2H, Ar), 4.94 (dd, *J* = 15.1, 9.1 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 4.12 (dd, *J* = 15.1, 6.1 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3.80 (dt, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOH), 3.66 (dt, *J* = 6.6, 5.6 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOH), 3.55-3.45 (m, 2H, NHCHCH_aH_bOH), 2.63-2.51 (m, 1H, NHCHCH₂CH_aH_b), 2.43-2.33 (m, 1H, NHCHCH₂CH_aH_b), 2.10-1.95 (m, 2H, NHCHCH₂CH_aH_b); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C), 136.5 (C), 128.6 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.5 (CH), 62.0 (CH₂), 58.6 (CH), 44.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 20.9 (CH₂); IR (film) 3376 (large), 2934, 1659, 1496, 1451, 1421, 1358, 1084, 1056, 821, 705, 653 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₂H₁₆NO₂ [M + H]⁺: 206.1, observé: 206.2.



(5*S*)-1-Benzyl-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-one²²⁸ (utilisé pour **287**):

Protocole utilisé à l'équation 71. Le NaH est lavé avec de l'hexane anh. (3 x 5 mL) avant utilisation. À une solution de NaH 60% dans l'huile minérale (585 mg, 14.6 mmol) dans 50 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de (5*S*)-1-benzyl-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **286** (2.00 g, 9.75 mmol) dans 40 mL de THF anh. La réaction est agitée 1 h à 0 °C, puis du MeI (1.22 mL, 19.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. La réaction est amenée à t.p., agitée pendant 16 h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (30 mL). Le mélange est extrait à l'AcOEt (5 x 30 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner 2.102 g (98%) de (5*S*)-1-benzyl-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-one comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D +37.4$ (*c* 0.5, CHCl₃) et $+22.9$ (*c* 1.0, MeOH), $[\alpha]_D$ litt.²²⁸ $+14.8$ (*c* 0.8, MeOH); R_f 0.31 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.08 (m, 5H, Ar), 4.79 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 4.10 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3.51 (td, 8.5, 4.4 Hz, 1H, NCHCH₂CH₂), 3.29 (dd, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.22 (dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H, NCHCH_aH_bOCH₃), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (ddd, *J* = 17.1, 9.7, 7.4 Hz, 1H, NCHCH₂CH_aH_b), 2.27 (ddd, *J* = 16.9, 10.0, 5.5 Hz, 1H, NCHCH₂CH_aH_b), 1.95 (dddd, *J* = 12.9, 10.0, 8.4, 7.5 Hz, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 1.73 (dtd, *J* = 13.0, 9.9, 5.1 Hz, 1H, NCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.5

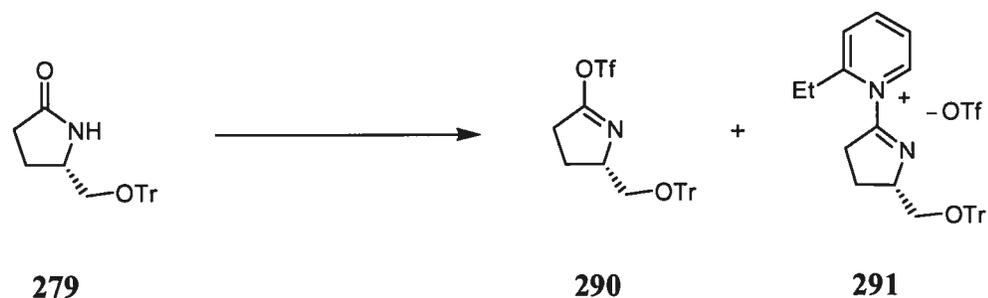
(C), 137.0 (C), 128.4 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.3 (CH), 73.6 (CH₂), 59.0 (CH₃), 56.9 (CH), 44.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 21.6 (CH₂); IR (film) 2878, 1680, 1495, 1447, 1418, 1360, 1251, 1200, 1119, 1082, 933, 704, 635, 593 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₃H₁₈NO₂ [M + H]⁺: 220.1, observé: 220.2.



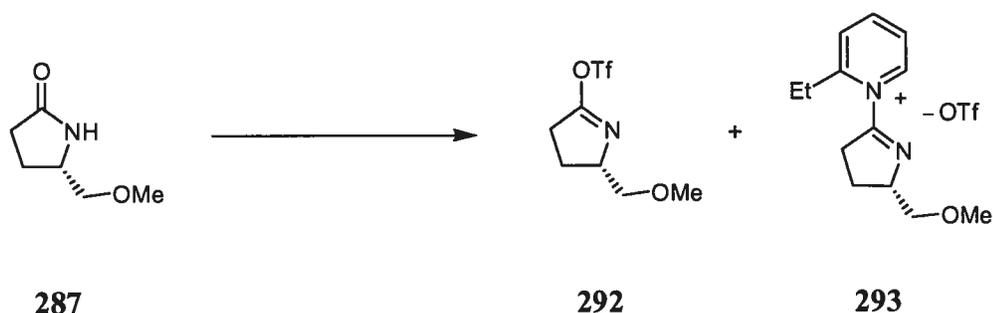
(5*S*)-5-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-one²¹⁹ **287**:

Protocole utilisé à l'équation 71. À une solution de NH₃ (4 mL) et de THF anh. (3 mL) à une température entre -50 °C et -78°C est ajouté un peu de Na⁽⁰⁾ pour obtenir une coloration bleu foncé (la coloration apparaît lorsque la solution est à près de -50 °C). À ce mélange est additionnée très lentement une solution de (5*S*)-1-benzyl-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-one (242 mg, 1.10 mmol) dans 2 mL de THF anh. et ce, tout en ajoutant périodiquement du Na⁽⁰⁾ afin de maintenir la coloration bleu foncé. Lorsque le substrat est totalement ajouté et que la coloration persiste, la réaction est agitée 10 min et parachevée par l'addition lente de EtOH anh. Le mélange est réchauffé à t.p. lentement (volatilisation du NH₃) et concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'eau et une solution aqueuse de HCl 10% est ajoutée jusqu'à l'obtention d'un pH de 7 (ajout d'une solution de NaHCO₃ sat. au besoin). Le mélange est extrait vingt fois au CH₂Cl₂ (ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de produit dans la phase organique). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% MeOH/AcOEt) pour donner 119 mg (84%) de la (5*S*)-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-one **287** comme une huile incolore: $[\alpha]_D^{20} +21.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.29 (10% MeOH/AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.82 (tdd, 8.0, 5.8, 4.1 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.39 (dd, *J* = 9.3, 4.0 Hz, 1H,

CHCH_aH_bOCH₃), 3.35 (s, 3H, CHCH₂OCH₃), 3.23 (dd, $J = 9.3, 8.1$ Hz, 1H, CHCH_aH_bOCH₃), 2.37-2.29 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂), 2.24-2.13 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.73 (dddd, $J = 13.9, 9.0, 7.8, 5.7$ Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 177.9 (C), 76.4 (CH₂), 59.1 (CH₃), 53.7 (CH), 29.6 (CH₂), 23.0 (CH₂); IR (film) 3234, 2880, 1685, 1461, 1320, 1262, 1199, 1168, 1120, 953, 631 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₆H₁₂NO₂ [M + H]⁺: 130.1, observé: 130.1.



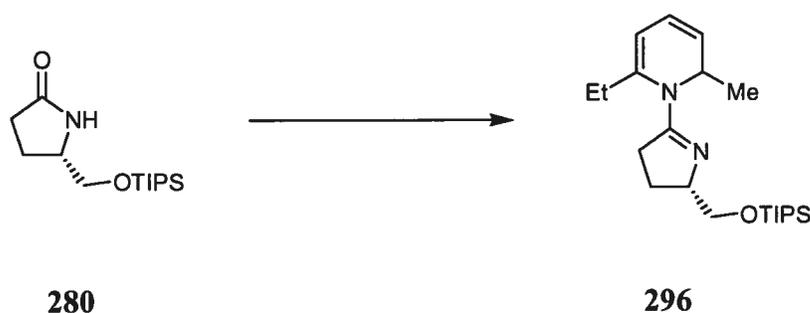
Protocole utilisé au Tableau 38, entrée 1: À une solution de (5*S*)-5-[(trityloxy)méthyl]pyrrolidin-2-one **279** (107 mg, 0.300 mmol) dans 0.75 mL de CD₂Cl₂ à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (76 µL, 0.66 mmol) et du Tf₂O (55 µL, 0.33 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée pendant 24 h. Le rapport des espèces présentes est déterminé par spectrosocopie RMN ¹H à l'aide des pics suivants : RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.65 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂ de **291**), 4.29 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂ de **290**).



Protocole utilisé au Schéma 34: À une solution de (5*S*)-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-one **287** (39 mg, 0.30 mmol) dans 3 g de CD₂Cl₂ à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux. Des aliquots sont prélevés périodiquement et le rapport des espèces présentes est déterminé par spectrosocopie RMN ¹H à l'aide des pics suivants: RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.64 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂ de **293**), 4.23 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂ de **292**).

Trifluorométhanesulfonate de (2*S*)-2-(méthoxyméthyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yle **292**: RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.23 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.48 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, CHCH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, CHCH₂OCH₃), 2.85-2.64 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂), 2.35-2.17 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 2.12-1.95 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); ¹⁹F (282 MHz, CD₂Cl₂) δ -74.5 (s, 3F, OSO₂CF₃).

Trifluorométhanesulfonate du 2-éthyl-1-[(2*S*)-2-(méthoxyméthyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl]pyridinium **293**: RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, =CH), 8.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, =CH), 8.07-7.98 (m, 2H, =CH), 4.64 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.76 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H, CHCH_aH_bOCH₃), 3.58 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H, CHCH_aH_bOCH₃), 3.37 (s, 3H, CHCH₂OCH₃), 3.25-3.09 (m, 4H, NHCHCH₂CH₂ et CH₂CH₃), 2.59-2.44 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 2.30 (ddd, *J* = 14.1, 10.3, 5.5 Hz, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹⁹F (282 MHz, CD₂Cl₂) δ -79.4 (s, 3F, OSO₂CF₃).

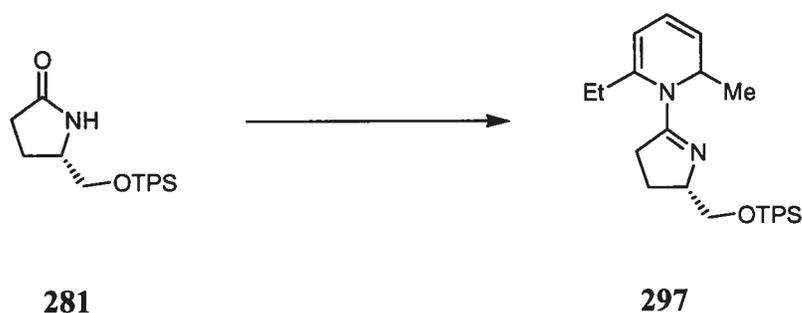


6-Éthyl-2-méthyl-1-((2*S*)-2-[[triisopropylsilyloxy]méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-1,2-dihydropyridine **296**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 1. À une solution de la 2-pyrrolidinone **280** (81.5 mg, 0.300 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (300 µL, 0.900 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (12% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 de AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 85 mg (75%) de la 1,2-dihydropyridine **296** comme une huile jaune caractérisée comme un mélange de diastéréoisomères: [α]_D (70% *de*, enrichi par chromatographie sur gel de silice) +344 (*c* 0.75, CHCl₃); R_f 0.10 (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.78 (m, 1H, CH=CHCHMe), 5.54 (dt, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.42 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H, NC=CH), 4.94 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 4.70 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.08-3.84 (m, 2H, NCHCH₂), 3.59 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H_{maj},

NCHCH₂), 3.54 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H_{min}, NCHCH₂), 2.83-2.19 (m, 4H, NCHCH₂CH₂ et NCCH₂CH₃), 2.15-1.76 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 1.08-1.02 (m, 27H, TIPS et NCHCH₃ et NCCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (C_{maj}), 166.1 (C_{min}), 140.7 (C_{min}), 140.2 (C_{maj}), 124.4 (CH_{maj}), 124.0 (CH_{min}), 121.6 (CH_{min}), 121.4 (CH_{maj}), 109.5 (CH_{min}), 109.1 (CH_{maj}), 69.6 (CH_{min}), 68.9 (CH_{maj}), 67.6 (CH_{2-min}), 66.8 (CH_{2-maj}), 50.2 (CH_{min}), 50.1 (CH_{maj}), 33.6 (CH_{2-min}), 33.1 (CH_{2-maj}), 27.7 (CH_{2-maj}), 27.1 (CH_{2-min}), 26.7 (CH_{2-min}), 26.4 (CH_{2-maj}), 18.0 (6 CH_{3-maj} et min), 17.3 (CH_{3-min}), 16.9 (CH_{3-maj}), 12.4 (CH_{3-maj} et min), 11.9 (3 CH_{maj} et min); IR (film) 2941, 2864, 1604, 1569, 1461, 1413, 1390, 1306, 1246, 1157, 1111, 1066, 1036, 1013, 997, 881, 815, 750, 713, 679, 658 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₂₂H₄₁N₂OSi [M + H]⁺: 377.3, observé: 377.4.

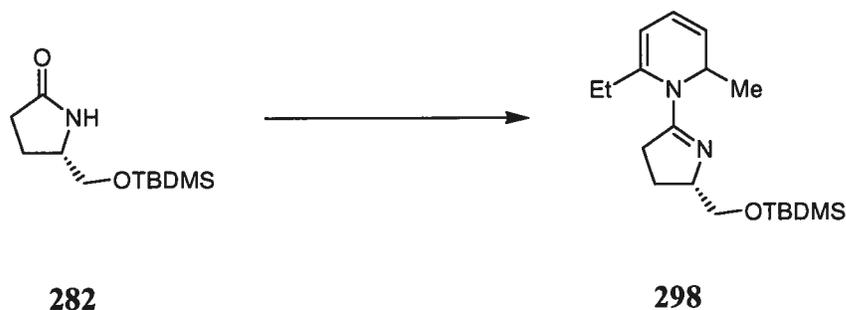
Le rapport des diastéréoisomères du produit est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 4.70 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{min}, NCHMe).



6-Éthyl-2-méthyl-1-((2*S*)-2-[[triphénylsilyl]oxy]méthyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-1,2-dihydropyridine **297**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 2: À une solution de la 2-pyrrolidinone **281** (112 mg, 0.300 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (300 µL, 0.900 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (14% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10/89/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 33 mg (40%) de MeSiPh₃ et 48 mg (33%) de la 1,2-dihydropyridine **297** comme une huile jaune orangée (84% *de*): [α]_D (84% *de*) +362 (*c* 1.0, CHCl₃). Le rapport des diastéréoisomères du produit est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H_{min}, NC=CH), 5.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H_{maj}, NC=CH), 4.93 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 4.74 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.02 (dd, *J* = 9.8, 4.1 Hz, 1H_{min}, NCHCH_aH_b), 3.98 (dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H_{maj}, NCHCH_aH_b), 3.77 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H_{maj}, NCHCH₂), 3.71 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H_{min}, NCHCH₂), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H_{min}, NCCH₂CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H_{maj}, NCCH₂CH₃).

Le diastéréoisomère majoritaire a été isolé par chromatographie sur gel de silice (5/94/1 AcOEt/hexane/Et₃N): $[\alpha]_D^{25} +460$ (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.15 (50% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.60 (m, 6H, Ar), 7.46-7.40 (m, 3H, Ar), 7.40-7.34 (m, 6H, Ar), 5.84 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.56 (dt, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, NC=CH), 4.92 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H, NCHMe), 4.10-4.03 (m, 1H, NCHCH₂), 3.96 (dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H, NCHCH_aH_b), 3.75 (dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz, 1H, NCHCH_aH_b), 2.75 (dtd, *J* = 15.4, 9.2, 1.3 Hz, 1H, NCHCH₂CH_aH_b), 2.53 (dq *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H, NCCH_aH_bCH₃), 2.39 (ddd, *J* = 15.4, 7.3, 5.8 Hz, 1H, NCHCH₂CH_aH_b), 2.22 (dq, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 1H, NCCH_aH_bCH₃), 2.11-2.04 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, NCHCH₃), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, NCCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C), 140.2 (C), 135.4 (6 CH), 134.3 (3 C), 129.9 (3 CH), 127.8 (6 CH), 124.4 (CH), 121.5 (CH), 109.0 (CH), 68.5 (CH), 67.1 (CH₂), 50.3 (CH), 33.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 16.9 (CH₃), 12.3 (CH₃); RMN ²⁹Si (80 MHz, CDCl₃) δ -12.9 (s); IR (film) 3067, 6045, 2967, 2921, 2867, 1638, 1602, 1568, 1428, 1413, 1392, 1305, 1157, 1115, 1036, 997, 820, 739, 710, 699 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₁H₃₅N₂OSi [M + H]⁺: 479.3, observé: 479.3.

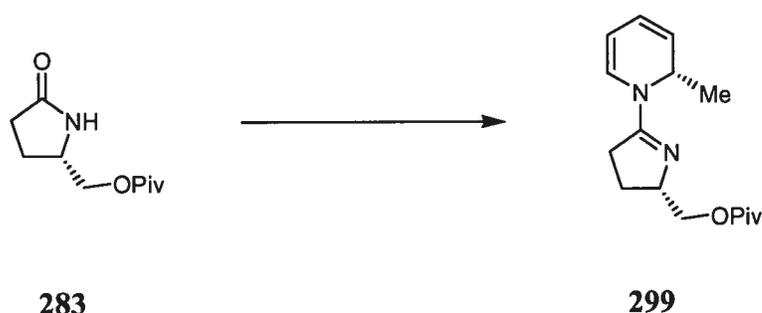


1-[(2*S*)-2-({*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy)méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl]-6-éthyl-2-méthyl-1,2-dihydropyridine **298**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 3. À une solution de la 2-pyrrolidinone **282** (69 mg, 0.30 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (300 µL, 0.900 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (18% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 29 mg (29%) de la 1,2-dihydropyridine **298** comme une huile jaune orangée. Le diastéréoisomère majoritaire a été isolé par chromatographie sur gel de silice (10/89/1 AcOEt/hexane/Et₃N): [α]_D +702 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.18 (50% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.56 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, NC=CH), 4.92 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H, NCHMe), 3.96-3.90 (m, 1H, NCHCH₂), 3.78 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H, NCHCH₂H_b), 3.50 (dd, *J* = 10.0, 6.1 Hz, 1H,

NCHCH_aH_b), 2.78-2.68 (m, 1H, NCHCH₂CH_aH_b), 2.60 (dq $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H, NCCH_aH_bCH₃), 2.38 (ddd, $J = 15.4, 9.0, 4.5$ Hz, 1H, NCHCH₂CH_aH_b), 2.28 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H, NCCH_aH_bCH₃), 2.07-1.92 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, NCHCH₃), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, NCCH₂CH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C), 140.2 (C), 124.4 (CH), 121.5 (CH), 109.2 (CH), 68.7 (CH), 66.5 (CH₂), 50.1 (CH), 33.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.0 (3 CH₃), 18.3 (C), 16.9 (CH₃), 12.5 (CH₃), -5.25 (CH₃), -5.34 (CH₃); RMN ²⁹Si (80 MHz, CDCl₃) δ 19.4 (s); IR (film) 3043, 2954, 2927, 2856, 1639, 1604, 1569, 1461, 1412, 1391, 1307, 1249, 1158, 1101, 1036, 1015, 938, 893, 834, 774, 750, 712, 664 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₉H₃₅N₂OSi [M + H]⁺: 335.3, observé: 335.3.

Le rapport des diastéréoisomères du produit (18% *de*) est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 4.70 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{min}, NCHMe).

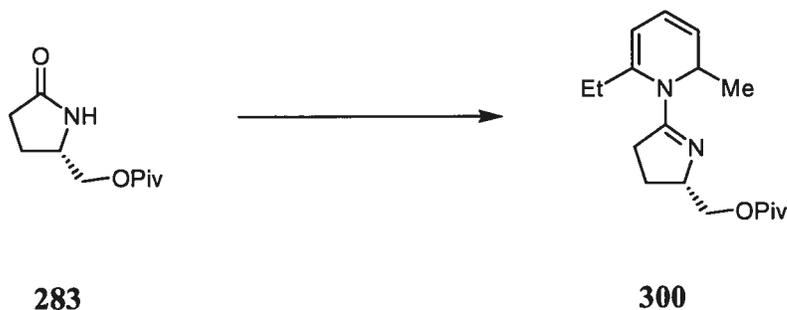


Pivalate de {(2*S*)-5-[(2*S*)-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl} méthyle (*S,S*)-**299**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 4. À une solution de la 2-pyrrolidinone **283** (40 mg, 0.20 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (41 µL, 0.50 mmol) et du Tf₂O (41 µL, 0.24 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée 3 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (200 µL, 0.600 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (24% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 39 mg (71%) de la 1,2-dihydropyridine **299** avec 24% *de* comme une huile jaune: [α]_D +76.0 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.15 (40/59/1 AcOEt/hexane/Et₃N); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34-6.21 (m, 1H, =CHN), 5.85 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H_{min}, CH=CHCHMe), 5.83 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H_{maj}, CH=CHCHMe), 5.45 (dddt, *J* = 9.6, 5.8, 4.7, 1.1 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.15-5.02 (m, 2H, NCH=CH et NCHMe), 4.30-4.01 (m, 3H, NCHCH₂O), 2.72-2.54 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 2.20-2.06 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 1.91-1.75 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₂),

1.17 (s, 9H_{maj}, C(CH₃)₃), 1.16 (s, 9H_{min}, C(CH₃)₃), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H_{maj}, NCHCH₃), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H_{min}, NCHCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.4 (C_{maj} et min), 165.0 (C_{min}), 164.9 (C_{maj}), 126.7 (CH_{maj}), 126.6 (CH_{min}), 122.6 (CH_{maj} et min), 120.6 (CH_{maj} et min), 102.9 (CH_{min}), 102.5 (CH_{maj}), 67.7 (CH_{2-min}), 67.6 (CH_{2-maj}), 66.8 (CH_{maj}), 66.7 (CH_{min}), 49.9 (CH_{maj}), 49.7 (CH_{min}), 38.7 (C_{maj} et min), 31.4 (CH_{2-maj}), 31.3 (CH_{2-min}), 27.2 (CH_{3-maj}), 27.1 (CH_{3-min}), 25.9 (CH_{2-min}), 25.7 (CH_{2-maj}), 18.3 (CH_{3-min}), 17.9 (CH_{3-maj}); IR (film) 2968, 1726, 1643, 1613, 1569, 1479, 1457, 1438, 1397, 1276, 1153, 1090, 1017, 987, 920, 804, 705, 635 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₆H₂₅N₂O₂ [M + H]⁺: 277.2, observé: 277.3.

Le rapport des diastéréoisomères du produit (24% *de*) est déterminé par RMN ¹³C.

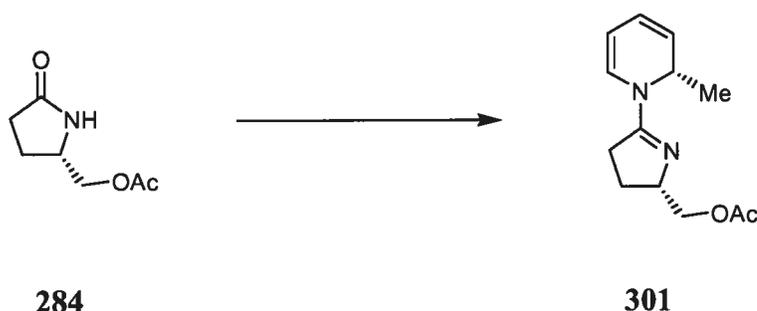


Pivalate de [(2S)-5-(6-éthyl-2-méthylpyridin-1(2H)-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]méthyle **300**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 5. À une solution de la 2-pyrrolidinone **283** (60 mg, 0.30 mmol) dans 2 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 μL , 0.75 mmol) et du Tf_2O (61 μL , 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (300 μL , 0.900 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. Le mélange est extrait au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (32% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/ Et_3N) pour donner 66 mg (72%) de la 1,2-dihydropyridine **300** avec 32% *de* comme une huile jaune: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +495$ (c 0.21, CHCl_3); R_f 0.19 (40/59/1 AcOEt/hexane/ Et_3N); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H_{min} , $\text{CH}=\text{CHCHMe}$), 5.83 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 1H_{maj} , $\text{CH}=\text{CHCHMe}$), 5.59-5.52 (m, 1H , $\text{CH}=\text{CHCHMe}$), 5.47 (dd, $J = 5.2, 0.6$ Hz, 1H_{min} , $\text{NC}=\text{CH}$), 5.44 (dd, $J = 5.1, 0.6$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NC}=\text{CH}$), 4.84 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{maj} , NCHMe), 4.62 (qn, $J = 6.6$ Hz, 1H_{min} , NCHMe), 4.23-3.98 (m, 3H, NCHCH_2O), 2.82-2.41 (m, 3H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ et

$\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.30 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H_{min} , $\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.29 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.15-2.02 (m, 1H , $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.87-1.78 (m, 1H_{maj} , $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.76-1.66 (m, 1H_{min} , $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.18 (s, 9H_{maj} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.17 (s, 9H_{min} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H_{min} , NCHCH_3), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H_{maj} , NCHCH_3), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H_{maj} , NCCH_2CH_3), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H_{min} , NCCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 178,5 (C_{maj} et min), 166.7 (C_{maj}), 166.3 (C_{min}), 140.6 (C_{min}), 140.0 (C_{maj}), 124.4 (CH_{maj}), 124.0 (CH_{min}), 121.7 (CH_{min}), 121.6 (CH_{maj}), 110.0 (CH_{min}), 109.7 (CH_{maj}), 67.9 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 67.3 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 66.4 (CH_{min}), 65.8 (CH_{maj}), 50.3 (CH_{min}), 50.2 (CH_{maj}), 38.8 (C_{min}), 38.7 (C_{maj}), 33.4 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 32.8 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 27.5 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 27.2 (3 $\text{CH}_3\text{-maj}$ et min), 26.9 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{-maj}$ et min), 17.4 ($\text{CH}_3\text{-min}$), 17.0 ($\text{CH}_3\text{-maj}$), 12.4 ($\text{CH}_3\text{-maj}$ et min); IR (film) 2968, 1727, 1602, 1569, 1480, 1456, 1415, 1394, 1367, 1283, 1228, 1153, 1034, 1015, 814, 716 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 305.2, observé: 305.3; Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.02; H, 9.27; N, 9.20; observée: C, 70.87; H, 9.46; N, 9.13.

Le rapport des diastéréoisomères du produit (32% *de*) est déterminé par RMN ^{13}C ou par RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{maj} , NCHMe), 4.62 (qn, $J = 6.6$ Hz, 1H_{min} , NCHMe), 1.87-1.78 (m, 1H_{maj} , $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.76-1.66 (m, 1H_{min} , $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$).

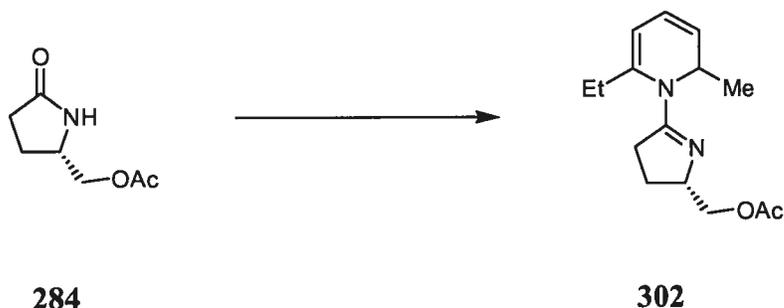


Acétate de {(2*S*)-5-[(2*S*)-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl} méthyle (*S,S*)-**301**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 6. À une solution de la 2-pyrrolidinone **284** (31.5 mg, 0.200 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la pyridine (41 µL, 0.50 mmol) et du Tf₂O (41 µL, 0.24 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée à t.p. et agitée 3 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (200 µL, 0.600 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (70% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 31 mg (66%) de la 1,2-dihydropyridine **301** avec 70% *de* comme une huile jaune: [α]_D -689 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.12 (40/59/1 AcOEt/hexane/Et₃N); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, =CHN), 5.85 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.52-5.40 (m, 1H, CH=CHCHMe), 5.18-5.01 (m, 2H, NCH=CH et NCHMe), 4.28-4.08 (m, 1H, NCHCH₂O), 4.11 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, NCHCH_aH_bO), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 5.9 Hz, 1H, NCHCH_aH_bO), 2.72-2.51 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 2.21-2.02 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 2.04 (s, 3H, OC(=O)CH₃),

1.83-1.66 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, NCHCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C_{maj} et min), 165.0 (C_{maj} et min), 126.7 (CH_{maj}), 126.6 (CH_{min}), 122.7 (CH_{maj}), 122.6 (CH_{min}), 120.6 (CH_{maj} et min), 102.9 (CH_{maj}), 102.6 (CH_{min}), 68.0 (CH_{maj} et min), 66.6 (CH_{maj} et min), 49.8 (CH_{min}), 49.6 (CH_{maj}), 31.2 (CH_{2-maj}), 31.0 (CH_{2-min}), 26.0 (CH_{2-maj}), 25.9 (CH_{2-min}), 21.0 (CH_{3-maj}), 20.9 (CH_{3-min}), 18.2 (CH_{3-maj}), 17.9 (CH_{3-min}); IR (film) 3044, 2964, 1733, 1642, 1608, 1567, 1437, 1399, 1378, 1305, 1226, 1182, 1146, 1088, 1035, 1017, 920, 806, 706, 635, 570 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₃H₁₉N₂O₂ [M + H]⁺: 235.1, observé: 235.3; Analyse élémentaire calculée pour C₁₃H₁₈N₂O₂: C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96; observée: C, 66.33; H, 7.92; N, 11.95.

Le rapport des diastéréoisomères du produit (70% *de*) est déterminé par RMN ¹³C.

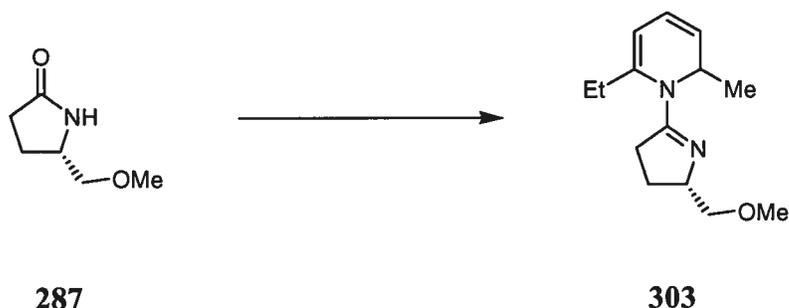


Acétate de [(2*S*)-5-(6-éthyl-2-méthylpyridin-1(2*H*)-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-yl]méthyle **302**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 7. À une solution de la 2-pyrrolidinone **284** (47 mg, 0.30 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (300 µL, 0.900 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (84% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 46 mg (59%) de la 1,2-dihydropyridine **302** avec 84% *de* comme une huile jaune: $[\alpha]_D -771$ (*c* 0.83, CHCl₃); R_f 0.10 (40/59/1 AcOEt/hexane/Et₃N); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.54 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, NC=CH), 4.86 (qn, *J* = 6.6 Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.61 (qn, *J* = 6.6 Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 4.18-4.00 (m, 3H, NCHCH₂O), 2.83-2.37 (m, 3H, NCHCH₂CH₂ et NCCH_aH_bCH₃), 2.23 (dq, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H, NCCH_aH_bCH₃), 2.15-2.00 (m, 1H,

NCHCH_aH_bCH₂), 2.02 (s, 3H, OC(=O)CH₃), 1.71-1.56 (m, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H_{maj}, NCHCH₃), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H_{min}, NCHCH₃), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H_{min}, NCCH₂CH₃), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H_{maj}, NCCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 171,1 (C_{maj} et min), 166.9 (C_{min}), 166.3 (C_{maj}), 140.4 (C_{maj}), 139.7 (C_{min}), 124.4 (CH_{min}), 124.1 (CH_{maj}), 121.7 (CH_{maj}), 121.5 (CH_{min}), 110.0 (CH_{maj}), 109.5 (CH_{min}), 68.2 (CH_{2-maj}), 67.5 (CH_{2-min}), 66.3 (CH_{maj}), 65.6 (CH_{min}), 50.3 (CH_{maj}), 50.2 (CH_{min}), 33.3 (CH_{2-maj}), 32.8 (CH_{2-min}), 27.6 (CH_{2-min}), 26.8 (CH_{2-maj}), 26.6 (CH_{2-maj}), 26.5 (CH_{2-min}), 20.9 (CH_{3-maj} et min), 17.3 (CH_{3-maj}), 16.8 (CH_{3-min}), 12.2 (CH_{3-maj}), 12.1 (CH_{3-min}); IR (film) 3043, 2966, 2872, 1738, 1639, 1600, 1567, 1415, 1373, 1298, 1227, 1159, 1138, 1036, 1015, 860, 752, 716, 604 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₅H₂₃N₂O₂ [M + H]⁺: 263.2, observé: 263.3.

Le rapport des diastéréoisomères du produit (84% *de*) est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (qn, $J = 6.6$ Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.61 (qn, $J = 6.6$ Hz, 1H_{maj}, NCHMe).

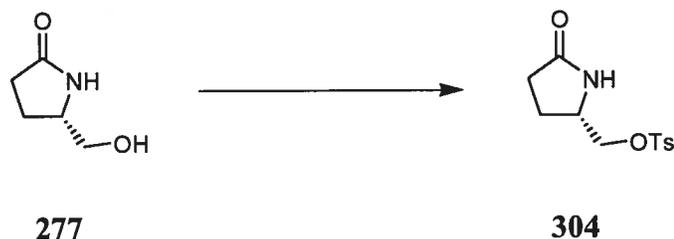


6-Éthyl-1-[(2*S*)-2-(méthoxyméthyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl]-2-méthyl-1,2-dihydropyridine **303**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 8. À une solution de la 2-pyrrolidinone **287** (39 mg, 0.30 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (300 µL, 0.900 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (91% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 50 mg (71%) de la 1,2-dihydropyridine **303** avec 91% *de* comme une huile jaune: $[\alpha]_D -251$ (*c* 0.62, CHCl₃); R_f 0.08 (40/59/1 AcOEt/hexane/Et₃N); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.54 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, NC=CH), 4.86 (qn, *J* = 6.4 Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.73 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 4.12-4.01 (m, 1H, NCHCH₂O), 3.57 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H, NCHCH_aH_bO), 3.35 (s, 3H_{maj}, OCH₃), 3.34 (s, 3H_{min}, OCH₃), 3.22 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H,

NCHCH_aH_bO), 2.79-2.35 (m, 3H, NCHCH₂CH₂ et NCCH_aH_bCH₃), 2.25 (dq, $J = 15.0$, 7.4 Hz, 1H, NCCH_aH_bCH₃), 2.10 (dddd, $J = 12.8, 9.7, 7.0, 3.8$ Hz, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 1.66 (dddd, $J = 12.6, 9.2, 9.1, 7.5$ Hz, 1H, NCHCH_aH_bCH₂), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, NCHCH₃), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, NCCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C_{min}), 166.1 (C_{maj}), 140.4 (C_{maj}), 140.0 (C_{min}), 124.3 (CH_{min}), 124.2 (CH_{maj}), 121.6 (CH_{maj}), 121.5 (CH_{min}), 109.6 (CH_{maj}), 109.2 (CH_{min}), 77.4 (CH₂-maj), 76.3 (CH₂-min), 67.3 (CH_{maj}), 66.8 (CH_{min}), 59.2 (CH₃-min), 59.1 (CH₃-maj), 50.3 (CH_{min}), 50.1 (CH_{maj}), 33.5 (CH₂-maj), 32.8 (CH₂-min), 27.6 (CH₂-min), 27.4 (CH₂-maj), 27.1 (CH₂-maj), 26.8 (CH₂-min), 17.3 (CH₃-maj), 16.9 (CH₃-min), 12.3 (CH₃-maj), 12.2 (CH₃-min); IR (film) 3042, 2967, 2924, 2872, 1638, 1600, 1567, 1450, 1414, 1394, 1370, 1321, 1297, 1269, 1246, 1227, 1197, 1159, 1125, 1098, 1015, 948, 753, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₄H₂₃N₂O [M + H]⁺: 235.2, observé: 235.3.

Le rapport des diastéréoisomères du produit (91% *de*) est déterminé par RMN ¹³C ou par RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (qn, $J = 6.4$ Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.73 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{maj}, NCHMe).



4-Méthylbenzènesulfonate de [(2S)-5-oxopyrrolidin-2-yl]méthyle²³¹ **304**:

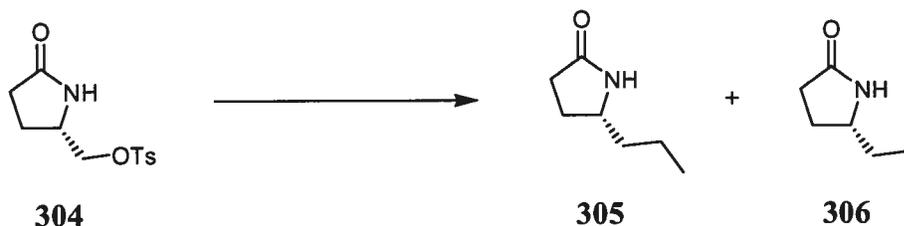
Protocole utilisé à l'équation 74. À une solution de (5S)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-one **277** (1.000 g, 8.686 mmol) dans 60 mL de CH₂Cl₂ anh. à t.p. sont ajoutés de la triéthylamine (11.4 mL), du DMAP (106 mg, 0.869 mmol) et du chlorure de *p*-toluènesulfonyle (2.318 g, 12.16 mmol). La réaction est agitée pendant 16 h et versée dans 60 mL de H₂O. Le mélange est acidifié avec du HCl conc. (pH 1-2) et extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans un mélange AcOEt/hexane pour donner 1.734 g (74%) de la pyrrolidinone **304** comme un solide blanc cassé cristallin: p.f. 122-123 °C, p.f. litt.²³² 125-126 °C; [α]_D +29.9 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]_D litt.²³³ +20.4 (*c* 1.05, CHCl₃); R_f 0.20 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 6.75 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.03-3.96 (m, 1H, CHCH_aH_bOTs), 3.92-3.83 (m, 2H, CHCH_aH_bOTs), 2.42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.36-2.13 (m, 3H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.81-1.69 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.0 (C), 145.2 (C), 132.2 (C),

231. Costa, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2205-2211.

232. Holmes, A. B.; Smith, A. L.; Williams, S. F.; Hughes, L. R.; Lidert, Z.; Swithenbank, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1393-1405.

233. Nakagawa, Y.; Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2857-2864.

130.0 (2 CH), 127.8 (2 CH), 71.8 (CH₂), 52.5 (CH), 29.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21,6 (CH₃);
IR (film) 3290 (large), 2972, 2928, 2327, 1928, 1699, 1653, 1597, 1493, 1464, 1436,
1397, 1351, 1334, 1307, 1247, 1189, 1165, 1121, 1098, 1077, 1035, 958, 944, 878, 832,
818, 733, 707, 669, 636, 610 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₁₂H₁₆NO₄S [M + H]⁺:
270.1, observé: 270.1.



Protocole utilisé à l'équation 74. À une solution de *t*-BuLi 1.66 M dans le pentane (6.71 mL, 11.1 mmol) et de Et₂O anh. (5 mL) à -78 °C est ajouté goutte à goutte du EtI (891 µL, 11.1 mmol) sur 10 min. Cette solution est agitée 1 h à -78 °C et est ajoutée par canule à une solution de CuCN (500 mg, 5.57 mmol) dans 5 mL de Et₂O anh. à -78 °C. Ce mélange est agité 10 min à -78 °C, puis 5 min sans la présence du bain refroidissant et finalement 5 min à -78 °C. À cette réaction est ajoutée une solution de pyrrolidinone **304** (300 mg, 1.11 mmol) dans 3 mL de Et₂O anh. La réaction est réchauffée jusqu'à t.p., agitée pendant 12 h et parachevée à l'aide d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat (15 mL). Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% MeOH/AcOEt) pour donner, dans un rapport de 58 à 42, 148 mg d'un mélange non séparable par chromatographie de (5*R*)-5-propylpyrrolidin-2-one **305** (46% Rdt) et de (5*S*)-5-(iodométhyl)pyrrolidin-2-one **306** (33% Rdt).

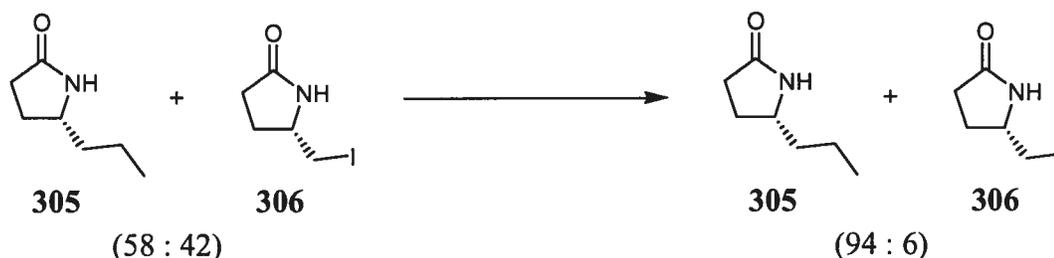
(5*R*)-5-Propylpyrrolidin-2-one²³⁴ **305**: solide blanc, p.f. 38-40 °C, p.f. litt. (énantiomère opposé)²³⁵ 45-47 °C; [α]_D +10.7 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]_D litt.²³⁵ (énantiomère opposé) -5.9 (*c* 11, EtOH); R_f 0.14 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s (large), 1H, NHCHCH₂CH₂), 3.60 (qn, *J* = 6.6 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 2.34-2.14 (m, 3H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.70-1.59 (m, 1H, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.54-1.43 (m, 1H,

234. Une solution commerciale d'éthyllithium a également permis de synthétiser **305** en absence de **306**.

235. Späth, E.; Kuffner, F.; Ensfellner, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*: 1933, 66, 591-601.

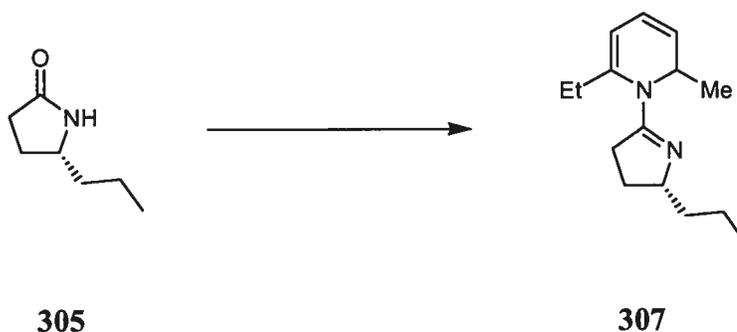
$CH_aH_bCH_2CH_3$), 1.43-1.25 (m, 1H, $CH_aH_bCH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7 (C), 54.5 (CH), 38.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 27.2 (CH_2), 19.1 (CH_2), 13.9 (CH_3); IR (film) 3205, 2957, 2929, 2872, 1686, 1460, 1425, 1384, 1344, 1311, 1284, 1263, 748, 646 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $C_7H_{14}NO$ $[M + H]^+$: 128.1, observé: 128.2.

(5*S*)-5-(Iodométhyl)pyrrolidin-2-one^{217,236} **306**: R_f 0.14 (100% AcOEt); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s (large), 1H, $NHCHCH_2CH_2$), 3.76 (dtd, $J = 7.1, 5.5, 5.3$ Hz, 1H, $NHCHCH_2CH_2$), 3.19 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H, $NHCHCH_aH_bI$), 3.15 (dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, 1H, $NHCHCH_aH_bI$), 2.43-2.19 (m, 3H, $NHCHCH_aH_bCH_2$), 1.81-1.70 (m, 1H, $NHCHCH_aH_bCH_2$).



Protocole utilisé à l'équation 75. À un mélange de pyrrolidinone **305** et de pyrrolidinone **306** (90 mg dans un rapport 58:42) dans 5 mL de THF anh. est ajoutée un excès de triméthylphosphine (1 mL). La solution est chauffée à reflux pendant 16 h. La réaction est ensuite filtrée sur célite (solides lavés avec du CH_2Cl_2 et une solution aqueuse de NH_4Cl sat.). La phase organique est isolée, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) pour donner, dans un rapport de 94 à 6, 51 mg d'un mélange de (5*R*)-5-propylpyrrolidin-2-one **305** et de (5*S*)-5-(iodométhyl)pyrrolidin-2-one **306** qui est utilisé tel quel.

236. Provot, O.; Celerier, J. P.; Petit, H.; Lhomme, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2163-2166.

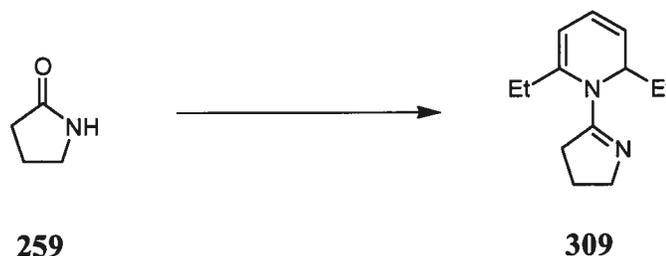


6-éthyl-2-méthyl-1-[(2*R*)-2-propyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl]-1,2-dihydropyridine **307**:

Protocole utilisé au Tableau 39, entrée 8. À une solution de la 2-pyrrolidinone **305** (51 mg, 0.40 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (114 µL, 1.00 mmol) et du Tf₂O (81 µL, 0.48 mmol) goutte à goutte. La solution est réchauffée et portée à reflux pour 5 h. Le mélange est refroidi à -78 °C et une solution de bromure de méthylmagnésium 3 M dans l'éther (400 µL, 1.20 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -78 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (76% *de*) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20/79/1 AcOEt/hexane/Et₃N) pour donner 59 mg (64%) de la 1,2-dihydropyridine **307** avec 76% *de* comme une huile jaune orangée: [α]_D (76% *de*) -736 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]_D (90% *de*, enrichi par chromatographie sur gel de silice) -928 (*c* 1.08, CHCl₃); R_f 0.24 (40/59/1 AcOEt/hexane/Et₃N); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.53 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H_{maj}, NC=CH), 5.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H_{min}, NC=CH), 4.82 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{min}, NCHMe), 4.67 (qn, *J* = 6.5 Hz, 1H_{maj}, NCHMe), 3.89-3.75 (m, 1H, NCHCH₂CH₂CH₃), 2.81-2.34 (m, 3H, NCHCH₂CH₂C et NCCH_aH_bCH₃), 2.25 (dq, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H_{min},

$\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.24 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.15-1.98 (m, 1H, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{C}$), 1.69-1.55 (m, 1H, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{C}$), 1.49-1.22 (m, 4H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, NCHCH_3), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, NCCH_2CH_3), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.8 (C_{min}), 164.6 (C_{maj}), 140.6 (C_{maj}), 140.3 (C_{min}), 123.8 (CH_{min}), 123.7 (CH_{maj}), 121.6 (CH_{maj}), 121.5 (CH_{min}), 109.1 (CH_{maj}), 108.6 (CH_{min}), 67.7 (CH_{maj}), 67.2 (CH_{min}), 50.2 (CH_{min}), 50.0 (CH_{maj}), 40.3 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 38.9 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 33.5 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 32.8 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 30.1 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 28.9 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 27.6 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 27.0 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 20.0 ($\text{CH}_2\text{-min}$), 19.5 ($\text{CH}_2\text{-maj}$), 17.4 ($\text{CH}_3\text{-maj}$), 16.9 ($\text{CH}_3\text{-min}$), 14.3 ($\text{CH}_3\text{-maj}$), 14.3 ($\text{CH}_3\text{-min}$), 12.3 ($\text{CH}_3\text{-maj et min}$); IR (film) 3042, 2957, 2926, 2870, 1638, 1600, 1567, 1451, 1412, 1391, 1320, 1294, 1246, 1227, 1200, 1158, 1137, 1068, 1014, 961, 901, 860, 815, 754, 711, 674, 602 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 233.2, observé: 233.3; Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$: C, 77.53; H, 10.41; N, 12.06; observée: C, 77.44; H, 10.80; N, 11.99.

Le rapport des diastéréoisomères du produit est déterminé par RMN ^{13}C ou par RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H_{maj} , $\text{NC}=\text{CH}$), 5.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H_{min} , $\text{NC}=\text{CH}$), 4.82 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{min} , NCHMe), 4.67 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H_{maj} , NCHMe).



1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2,6-diéthyl-1,2-dihydropyridine **309**:

Protocole utilisé au Tableau 41, entrée 4. À une solution de 2-pyrrolidinone **259** (25.5 mg, 0.300 mmol) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C sont ajoutés de la 2-éthylpyridine (86 µL, 0.75 mmol) et du Tf₂O (61 µL, 0.36 mmol) goutte à goutte. Le mélange est réchauffé et porté à reflux pour 5 h. Une solution de Cu(OTf)₂ (3.3 mg, 0.0090 mmol) et de phosphoramidite **184** (10.5 mg, 0.0195 mmol) dans 1.0 mL de toluène anh. est agitée 1 h à t.p. Du Et₂Zn (92 µL, 0.90 mmol) est ajouté goutte à goutte à cette solution qui est agitée 15 min à t.p. et qui est ensuite amenée à -40 °C. La solution du sel de pyridinium précédemment formé est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée 3 h à -40 °C et parachevée par l'ajout de 0.5 mL de MeOH et de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. Elles sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner exclusivement la 1,2-dihydropyridine **309** avec 31% *ee* comme une huile incolore: R_f 0.17 (20% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, CH=CHCHCH₂CH₃), 5.61 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H, CH=CHCHCH₂CH₃), 5.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH₃CH₂C(=CH)N), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH=CHCHCH₂CH₃), 3.75-3.62 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂N=C), 2.72-2.59 (m, 2H, CH₃CH_aH_bC(=CH)N et CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.48 (ddd, *J* = 14.7, 9.4, 4.6 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂CH₂N=C), 2.34 (dq, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 1H, CH₃CH_aH_bC(=CH)N), 2.05-1.84

(m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$), 1.48 (qn, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCHCH}_2\text{CH}_3$), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH})\text{N}$), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCHCH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1 (C), 141.4 (C), 123.1 (CH), 122.1 (CH), 110.1 (CH), 56.3 (CH_2), 55.9 (CH), 33.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.0 (CH_2), 12.9 (CH_3), 9.7 (CH_3); IR (film) 3042, 2964, 2931, 2872, 2308, 1638, 1606, 1571, 1454, 1411, 1392, 1367, 1345, 1303, 1226, 1155, 1137, 948, 711, 596 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 205.2, observé : 205.3.

L'excès énantiomère du produit (31% *ee*) est déterminé par GC à l'aide d'une phase stationnaire chirale (cyclodex- β , 25 m, 25 psi, isocratique 115 °C): T_r (majeur) 72.5 min, T_r (mineur) 73.9 min.



2023-2024