

Université de Montréal

Synthèse stéréosélective de pipéridines

par

Alexandre Larivée

Département de Chimie, Université de Montréal

Faculté des Arts et des Sciences

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

avril, 2007

© Alexandre Larivée, 2007



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 :

Synthèse stéréosélective de pipéridines

présentée par :

Alexandre Larivée

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, président-rapporteur

André B. Charette, directeur de recherche

Shawn Collins, membre du jury

Éric Fillion, examinateur externe

Hélène Lebel, représentant du doyen de la FES

Résumé

Cette thèse traite principalement de la synthèse stéréosélective de pipéridines. Le motif pipéridine est présent dans plusieurs composés naturels et synthétiques d'intérêts pharmaceutiques. Notre stratégie consiste à réduire des dérivés de type pyridinium de façon contrôlée afin d'obtenir des pipéridines hautement fonctionnalisées. Cette thèse est divisée en cinq chapitres.

Dans le premier chapitre, nous présentons un éventail de produits naturels et synthétiques possédant une pipéridine 2,5-substituée. De plus, nous résumons diverses approches modernes employées afin de préparer des pipéridines 2,5-substituées.

Dans le second chapitre, nous présentons une méthodologie permettant de préparer des pipéridines 2,5-cis-disubstituées non racémiques dans une séquence de cinq étapes à partir de la pyridine. Les étapes clés sont un couplage de Suzuki et une hydrogénation diastéréosélective. L'application de la méthodologie à la synthèse d'un agoniste non naturel des récepteurs α -adrénergiques est également présentée.

Dans le troisième chapitre, nous présentons une nouvelle réaction permettant de préparer des 1,2,3,4-tétrahydropyridine-*N*-imidate-2,6-disubstituées non racémiques en trois étapes. Ce chapitre traite également de l'aspect mécanistique de la réaction et l'isolation d'un palladacycle tend à démontrer l'implication d'un mécanisme d'insertion C-H.

Dans le quatrième chapitre, nous révisons brièvement les réactions d'activation de liaisons C-H des noyaux pyridines ainsi que les mécanismes impliqués lors de ces réactions.

Dans le cinquième chapitre, nous présentons le développement d'une nouvelle réaction d'arylation directe sur des ylures de *N*-iminopyridinium. Nous exposons également

les implications mécanistiques de cette réaction et proposons un mécanisme réactionnel. L'application de la méthodologie à la synthèse de l'anabasine en trois étapes est également présentée.

Mots-clés :

- Insertion C-H
- Couplage de Heck
- Halogénéation
- Couplage de Suzuki
- Hydrogénation diastéréosélective
- Pipéridine
- Époxydation
- Ylure de pyridinium
- Anabasine
- Palladium

Abstract

This thesis addresses the stereoselective synthesis of piperidines. The piperidine ring system is present among many natural and synthetic compounds of pharmaceutical interest. Our strategy consists of the controlled reduction of pyridinium derivatives to obtain highly functionalized piperidines. This thesis is divided into five chapters.

In the first chapter, we present a large number of natural and synthetic products possessing the 2,5-substituted piperidine motif. Also, we review numerous modern synthetic approaches to access 2,5-disubstituted piperidines.

In the second chapter, we present a methodology developed to synthesize non racemic 2,5-*cis*-disubstituted piperidines in five steps from pyridine. The key steps are a Suzuki cross-coupling and a diastereoselective hydrogenation. The application of this methodology to the synthesis of a non natural α -adrenergic receptor agonist is also presented.

In the third chapter, we present a new reaction allowing for the preparation of 2,6-substituted-1,2,3,4-tetrahydropyridine-*N*-imidates in three steps from commercially available pyridine. This chapter also examines the mechanism of the reaction and the isolation of a palladacycle suggesting a C-H insertion mechanism.

In the fourth chapter, we briefly review pyridine C-H bond activation reactions and their mechanisms.

In the fifth chapter, we present a new reaction consisting of the direct arylation of *N*-iminopyridinium ylides. We also discuss the mechanistic implications of that reaction and propose a reaction mechanism. The application of this methodology to the synthesis of racemic anabesine in three steps is also presented.

Keywords : -C-H insertion

- Heck coupling
- Halogenation
- Suzuki coupling
- Diastereoselective hydrogenation
- Piperidine
- Epoxidation
- Pyridinium Ylide
- Anabasine
- Palladium

Table des matières

Liste des tableaux.....	x
Liste des schémas.....	xiii
Liste des figures.....	xviii
Liste des abréviations.....	xx
<i>Chapitre 1</i> Pipéridines 2,5-substituées importantes et leur préparation.....	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Les pipéridines 2,5-substituées.....	2
1.3 Préparation des pipéridines 2,5-substituées.....	5
1.3.1 Synthèse de pipéridines par réactions péricycliques ou par cycloadditions ..	6
1.3.1.1 La réaction d'imino Diels-Alder.....	6
1.3.1.1.1 La méthodologie du professeur Barluenga.....	7
1.3.1.1.2 La méthodologie du professeur Kobayashi.....	9
1.3.1.2 Les azadiènes dans la réaction de Diels-Alder.....	12
1.3.1.2.1 Les réactions d'hétéro Diels-Alder des 1-azadiènes.....	13
1.3.1.2.2 Les réactions d'hétéro Diels-Alder des 2-azadiènes.....	15
1.3.1.3 Les réactions d'électrocyclisation.....	17
1.3.2 Synthèse de pipéridines par réaction de fermeture de cycle.....	20
1.3.2.1 Lactamisations, aminations réductrices et formation d'hémiaminals.....	20
1.3.2.1.1 Synthèse de pipéridines par lactamisation d'acides δ -aminés.....	20
1.3.2.1.2 Synthèse de pipéridines par amination réductrice et formation d'hémiaminals.....	21
1.3.2.2 Additions nucléophiles et addition conjuguées.....	27
1.3.2.2.1 Cyclisation par réaction de S_N2	27
1.3.2.2.2 Cyclisation intramoléculaire par addition de Michael.....	29
1.3.2.2.3 Cyclisation par addition de Mannich.....	32
1.3.2.3 Cyclisation radicalaire.....	35
1.3.2.4 Cyclisations d'alcènes catalysées par des métaux de transition.....	38

1.3.2.4.1	Cyclisation par réaction de métathèse.....	38
1.3.2.4.2	Cyclisation par hydroamination.....	46
1.3.2.4.3	Cyclisation catalysée au palladium.....	49
1.3.3	Synthèse de pipéridines par réactions d'expansion de cycle et de réarrangements.....	53
1.3.4	Synthèse de pipéridines par réduction de pyridines.....	57
1.3.4.1	Réduction de pyridines par hydrogénation.....	58
1.3.4.1.1	Hydrogénations diastéréosélectives de pyridines.....	58
1.3.4.1.2	Hydrogénations énantiosélectives de pyridines.....	60
1.3.4.2	Réduction de sels de pyridiniums par l'addition de nucléophiles.....	65
1.3.4.2.1	Réactions d'additions de nucléophiles dirigées du professeur Marazano.....	65
1.3.4.2.2	Réactions d'additions de nucléophiles diastéréosélectives par le professeur Comins.....	68
1.3.4.2.3	Additions nucléophiles sur des ylures de N-iminopyridinium.....	72
1.3.4.2.4	Additions nucléophiles sur des sels de triflate de pyridinium N-imidate.....	74
1.4	Conclusion.....	78
<i>Chapitre 2</i>	Synthèse de pipéridines 2,5-substituées.....	79
2.1	Introduction.....	79
2.2	Synthèse de pipéridines 2,5- <i>cis</i> -substituées par couplage de Suzuki.....	79
2.2.1	Halogénéation de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées.....	80
2.2.1.1	Résultats.....	80
2.2.1.2	Mécanisme.....	85
2.2.2	Couplage de Suzuki des 5-iodo-1,2,3,4-tétrahydropyridine-N-imidates 2-substituées.....	87
2.2.2.1	Résultats.....	88
2.2.2.2	Mécanisme.....	93

2.2.3	Réduction des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-substituées	94
2.2.3.1	Résultats	94
2.2.3.2	Mécanisme	97
2.2.4	Application à la synthèse d'un agoniste des récepteurs α -adrénergiques..	100
<i>Chapitre 3</i>	Synthèse de tétrahydropipéridines 2,6-substituées	107
3.1	Introduction	107
3.2	Réactions des 1,2,3,4-tétrahydropyridines dans les conditions de couplage de Heck... ..	107
3.2.1	Résultats	108
3.2.2	Mécanisme	114
<i>Chapitre 4</i>	Activation des liaisons C-H du noyau pyridine	124
4.1	Introduction	124
4.2	Arylation directe de pyridines de façon intramoléculaire	125
4.3	Arylation directe de pyridine de façon intermoléculaire.....	130
4.4	Conclusion	138
<i>Chapitre 5</i>	Arylation directe des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.....	139
5.1	Introduction	139
5.2	Résultats	140
5.3	Mécanisme	166
5.4	Applications	171
	Conclusion et perspective	176
	Partie expérimentale.....	178
	Annexe 1	ccxxxii
	Analyse cristallographique complète pour la structure de 24	ccxxxii
	Annexe 2	xxx
	Analyse cristallographique complète pour la structure de 30	xxx
	Annexe 3	xliv
	Analyse cristallographique complète pour la structure de 50	xliv

Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse en phase solide de pipéridines 2,5-substituées par cycloaddition de type imino Diels-Alder.....	8
Tableau 2. Synthèse énantiosélective de 4-pipéridones-2,5-substituées par la réaction d'imino Diels-Alder.	11
Tableau 3. Synthèse énantiosélective de 2-pipéridones polysubstituées.	17
Tableau 4. Synthèse diastéréosélective d'hexahydroquinolines par une condensation de Knoevenagel et une électrocyclisation en tandem.	19
Tableau 5. Synthèse de dihydropyridines à partir d'époxydes vinyliques.....	23
Tableau 6. Conversion de cétones propargyliques β -aminés en tétrahydropyridines.....	32
Tableau 7. Synthèse énantiosélective de lactames bicycliques par métathèse.....	41
Tableau 8. Synthèse énantiosélective de pipéridines par métathèse.....	42
Tableau 9. Application de la métathèse à la synthèse de pipéridines par Grigg.....	45
Tableau 10. Préparation de pipéridines 2,5-substituées par réaction d'hydroamination	48
Tableau 11. Utilisation de complexes π -allyles pour la préparation de pipéridines 2,5-substituées	52
Tableau 12. Hydrogénation diastéréosélective de Glorius.....	59
Tableau 13. Hydrogénation catalytique énantiosélective de quinolines 2-substituées	61
Tableau 14. Réactivité de la pyridine et espèces dérivées en hydrogénation catalysée à l'iridium	62
Tableau 15. Amination de pyridines par la O-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine	63
Tableau 16. Hydrogénation énantiosélective des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.....	64
Tableau 17. Réactions d'addition de réactifs de Grignard à des sels de pyridinium <i>N</i> -benzylés.....	66
Tableau 18. Réactions d'addition diastéréosélectives de réactifs de Grignard à des sels de 4-méthoxypyridinium.....	69

Tableau 19. Iodation de 2,3-dihydro-4-pipéridones par Comins	70
Tableau 20. Réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi pour la synthèse de 4-pipéridones 2,5-disubstituées	72
Tableau 21. Additions de réactifs de Grignard sur des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium	73
Tableau 22. Additions de réactifs organométalliques sur un sel de triflate de pyridinium <i>N</i> -imidate.....	75
Tableau 23. Monohydrogénation chimiosélective de 1,2-dihydropyridines <i>N</i> -imidate.....	77
Tableau 24. Différents agents d'iodation pour l'halogénéation de la tétrahydropyridine 1 ..	81
Tableau 25. Optimisation du solvant de réaction pour l'iodation de la tétrahydropyridine 1	82
Tableau 26. Optimisation de la base pour l'iodation de la tétrahydropyridine 1	83
Tableau 27. Optimisation finale pour l'iodation de la tétrahydropyridine 1.....	84
Tableau 28. Iodation de différentes 1,2,3,4-tétrahydropyridine <i>N</i> -imidates	85
Tableau 29. Optimisation du catalyseur de palladium pour le couplage de Suzuki	89
Tableau 30. Optimisation du solvant de réaction pour le couplage de Suzuki	90
Tableau 31. Conversions en fonction du temps pour différentes bases	91
Tableau 32. Couplage de Suzuki dans les conditions optimisées	92
Tableau 33. Optimisation des conditions d'hydrogénation de la tétrahydropyridine 19	95
Tableau 34. Couplage au palladium entre le diazonium de phényle et la tétrahydropyridine 1.....	110
Tableau 35. Optimisation du solvant de réaction pour le couplage au palladium entre l'iodobenzène et la 1,2,3,4-tétrahydropyridine 1	111
Tableau 36. Optimisation de la base pour le couplage au palladium entre l'iodobenzène et la 1,2,3,4-tétrahydropyridine 1.....	112
Tableau 37. Arylation directe intermoléculaire catalysée au palladium de l'oxyde de pyridine	134
Tableau 38. Influence du nombre d'équivalents d'oxyde de pyridine sur le rendement ...	135

Tableau 39. Utilisation de différents métaux de transition pour catalyser l'arylation d'ylures de pyridinium	141
Tableau 40. Optimisation de la source d'halogénures d'aryle	142
Tableau 41. Optimisation du solvant de réaction.....	143
Tableau 42. Optimisation de la base	144
Tableau 43. Optimisation de la source de palladium	145
Tableau 44. Utilisation de différents ligands monodentates	146
Tableau 45. Utilisation de différents ligands bidentates	147
Tableau 46. Optimisation de la stoechiométrie de la phosphine.....	148
Tableau 47. Effet de la concentration sur les rendements.....	149
Tableau 48. Effet de l'utilisation de tamis moléculaire comme additif	151
Tableau 49. Effet de la variation du nombre d'équivalents d'ylure utilisé.....	152
Tableau 50. Résultats des couplages de bromoarènes riches en électrons.....	153
Tableau 51. Optimisation de la quantité d'ylure utilisé pour les couplages avec des bromoarènes déficients en électrons	154
Tableau 52. Résultats des couplages de bromoarènes pauvres en électrons.....	155
Tableau 53. Optimisation de la quantité d'ylure utilisée pour les couplages avec des bromures d'hétéroaryle	156
Tableau 54. Résultats des couplages de bromures d'hétéroaryle.....	157
Tableau 55. Résultats de l'insertion du palladium dans des liaisons C-H aliphatiques.....	162

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse diastéréosélective de pipéridines 2,3,5-trisubstituées par cycloaddition de type imino Diels-Alder.....	9
Schéma 2. Diels-Alder intramoléculaire dans la synthèse de la (\pm)-tylophorine.....	13
Schéma 3. Hétéro Diels-Alder et addition diastéréosélective d'un allyle boronate en tandem	14
Schéma 4. Préparation des dihydro-1,4-oxazin-2-ones.....	15
Schéma 5. Préparation de pipéridin-5-ols 2,5-substitués à partir de dihydro-1,4-oxazin-2-ones.	16
Schéma 6. La méthodologie d'électrocyclisation du prof. Hsung	18
Schéma 7. Approche utilisant une lactamisation par Davis	21
Schéma 8. Synthèse de tétrahydropyridines à partir de l'allysine éthylène acétal.....	24
Schéma 9. Application de la méthodologie de Blaauw à la synthèse de produits naturels..	25
Schéma 10. Synthèse de la coniine par la méthodologie CN(R,S)	26
Schéma 11. Synthèse de la pumiliotoxine C par la méthode CN(R,S).....	27
Schéma 12. Synthèse de la (-)-silaframine par substitution nucléophile intramoléculaire ..	28
Schéma 13. Addition conjuguée d'une amine sur un vinyle sulfoxyde chiral.....	29
Schéma 14. Addition de Michael intramoléculaire appliquée à la synthèse d'alcaloïdes ...	30
Schéma 15. Addition conjuguée intramoléculaire d'une amine sur une cétone α,β -insaturée	31
Schéma 16. Synthèse de la (-)-indolizidine 209B par une réaction de Mannich intramoléculaire.....	34
Schéma 17. Synthèse de l'indolizidine (-)-223A par une réaction de Mannich intramoléculaire.....	35
Schéma 18. Cyclisation radicalaire 5-exo-trig sur une 2-méthylèneaziridine	36
Schéma 19. Synthèse de pipéridines 2,5-substituées par cyclisation radicalaire.....	37
Schéma 20. Résolution cinétique par métathèse de fermeture de cycle	40

Schéma 21. Application de la métathèse à la synthèse de lactames par Beak	44
Schéma 22. Application de la métathèse à la synthèse de lactames par Marco.....	44
Schéma 23. Hydroamination/cyclisation en tandem.....	49
Schéma 24. Réaction de Heck intramoléculaire dans la synthèse de la strychnine de Rawal	50
Schéma 25. Cyclisation intramoléculaire catalysée par le palladium dans la synthèse de la strychnine de Padwa.....	51
Schéma 26. Synthèse de la pumiliotoxine C par réarrangement de Beckmann.....	53
Schéma 27. Synthèse de pipéridines par réarrangement d'aza-Achmatowicz.....	54
Schéma 28. Synthèse de 2-pipéridones par déamination réductive d'esters α -aminés	55
Schéma 29. Synthèse de 2-piperidinones par réaction de Schmidt intramoléculaire	56
Schéma 30. Synthèse d'une pipéridine 2,5-disubstituée tricyclique par réaction de Schmidt intramoléculaire.....	57
Schéma 31. Hydrogénation diastéréosélective de 2- α -hydroxypyridines	58
Schéma 32. Synthèse d'une pipéridine 2,5- <i>trans</i> -substituée par Marazano	67
Schéma 33. Synthèse de 4-pipéridones 2,5-disubstituées par couplage au palladium	71
Schéma 34. Additions diastéréosélectives de réactifs de Grignard sur des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.....	74
Schéma 35. Synthèse de 5-amino-4-pipéridones 2-substituées	76
Schéma 36. Époxydation de tétrahydropyridines suivi d'une ouverture d'époxyde par addition nucléophile en tandem	78
Schéma 37. Mécanisme proposé pour la réaction de Suzuki catalysée au palladium.....	93
Schéma 38. Hydrogénation des tétrahydropyridines 2,5-substituées 13 et 15.....	96
Schéma 39. Protonation de l'énamine menant à la formation de pipéridines 2,5- <i>cis</i> -substituées	99
Schéma 40. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-substituées	100
Schéma 41. Synthèse de Macchia	102

Schéma 42. Époxydation et ouverture d'époxyde en tandem de la tétrahydropyridine 2,5-substituée 12.....	103
Schéma 43. Époxydation et réduction en tandem de la tétrahydropyridine 5.....	105
Schéma 44. Époxydation et réduction en tandem de la tétrahydropyridine 2,5-substituée 20.....	105
Schéma 45. Couplage de Heck.....	108
Schéma 46. Couplage de Heck anticipé sur les 1,2,3,4-tétrahydropyridines <i>N</i> -imidates ..	109
Schéma 47. Equilibre entre des espèces de palladium(II) à 14 et 16 électrons	113
Schéma 48. Couplage au palladium entre l'iodobenzène et la tétrahydropyridine 1.....	113
Schéma 49. Tentative de couplage au palladium entre l'iodobenzène et la dihydropyridine 24.....	114
Schéma 50. Mécanisme classique d'une réaction de Heck et produit normalement attendu	115
Schéma 51. Mécanisme possible de couplage de Heck entre l'iodobenzène et une tétrahydropyridine suivi par l'isomérisation de l'alcène.....	116
Schéma 52. Déprotonation intramoléculaire par l'amidine du proton équatorial benzylique	118
Schéma 53. Mécanisme possible d'insertion C-H pour le couplage entre le iodobenzène et une tétrahydropyridine	121
Schéma 54. Préparation du carbopalladacycle 30 à partir de la tétrahydropyridine 29	122
Schéma 55. Couplage entre une pyridine 2-halogénée et un dérivé aryle organométallique	124
Schéma 56. Premier exemple d'arylation directe intramoléculaire d'un noyau pyridine..	126
Schéma 57. Arylation directe intramoléculaire entre une pyridine et une chloropyridine	127
Schéma 58. Réactions en cascade entre le norbornène et des iodopyridines catalysées au palladium.....	128
Schéma 59. Formation de carbopalladacycle en présence de norbornène et d'un iodoaryle	128

Schéma 60. Deux mécanismes possibles pour les réactions en cascade entre le norbornène et l'iodopyridine	129
Schéma 61. Homocouplage de type Ullmann catalysé au palladium	131
Schéma 62. Couplage catalysé au palladium entre le chlorobenzène et la pyridine.....	131
Schéma 63. Mécanisme proposé par Sasson pour le couplage catalysé au palladium entre le chlorobenzène et la pyridine	133
Schéma 64. Influence des substituants de l'oxyde de pyridine.....	136
Schéma 65. Influence des substituants de l'oxyde de pyridine sur la vitesse de la réaction	136
Schéma 66. Cycle catalytique proposé par Fagnou pour l'arylation directe d'oxydes de pyridine	137
Schéma 67. Expérience d'effet cinétique isotopique intermoléculaire	138
Schéma 68. Réactivité des acétanilides et de leurs complexes	140
Schéma 69. Résultat pour l'utilisation de 1.2 equiv de Ph-Br	150
Schéma 70. Résultat de l'utilisation d'ylure en excès	150
Schéma 71. Arylation directe de l'ylure de <i>N</i> -iminoisoquinolinium 45	157
Schéma 72. Arylation directe de l'ylure de <i>N</i> -iminoquinolinium 47.....	158
Schéma 73. Arylation directe de l'ylure de 3-méthyl- <i>N</i> -iminopyridinium 49.....	159
Schéma 74. Arylation directe de l'ylure de 2-propyl- <i>N</i> -iminopyridinium 52	161
Schéma 75. Compétition entre l'activation de liens C-H aliphatiques et de liens C-H aromatiques	161
Schéma 76. Effet cinétique isotopique du deutérium observé pour la réaction d'arylation directe des ylure de pyridinium avec le bromobenzène	163
Schéma 77. Arylation directe de l'oxyde de pyridine dans nos conditions réactionnelles	164
Schéma 78. Expérience de compétition entre l'ylure de pyridinium et l'oxyde de pyridine	164
Schéma 79. Cycle catalytique pour l'arylation directe des ylures de pyridinium basé sur celui proposé par Fagnou	166

Schéma 80. Cycle catalytique proposé pour l'arylation directe des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.....	167
Schéma 81. État de transition de l'étape de transfert d'aryle entre deux complexes de palladium(II)	168
Schéma 82. Le ligand carbène: une forme limite de résonance du carbopalladacycle	169
Schéma 83. Espèces à l'équilibre au cours du cycle catalytique	170
Schéma 84. Hydrogénation chimiosélective du noyau pyridinium	172
Schéma 85. Réduction de la liaison N-N avec SmI ₂ et protection en un seul pot	173
Schéma 86. Déprotection du <i>t</i> -butylcarbamate par l'acide trifluoroacétique	173
Schéma 87. Préparation de l'anabasine <i>N</i> -BOC en 3 étapes et 61% de rendement global	174
Schéma 88. Arylation directe, addition de Grignard et réaromatisation en un pot.....	175

Liste des figures

Figure 1. Produits naturels biologiquement actifs possédant l'unité pipéridine.....	1
Figure 2. Pipéridines possédant le motif de substitution 1,2,5.	2
Figure 3. Produits naturels possédant une pipéridine polysubstituée avec des groupements aux positions 2 et 5.....	3
Figure 4. Composés synthétiques importants possédant le motif pipéridine 2,5-substituée..	5
Figure 5. La réaction d'imino Diels-Alder.....	6
Figure 6. La réaction de Diels-Alder des azadiènes.....	12
Figure 7. Catalyseurs de Schrock.....	39
Figure 8. Catalyseurs de Grubbs	43
Figure 9. Exemples de catalyseurs pour la réaction d'hydroamination	47
Figure 10. Synthèse de l'alcaloïde 6- <i>épi</i> -indolizidine 223A par Padwa	55
Figure 11. Expansion de cycle par réaction de Schmidt	56
Figure 12. Régiosélectivité d'addition nucléophile au noyau pyridinium	65
Figure 13. Approche rétrosynthétique aux pipéridines 2,5- <i>cis</i> -disubstituées	80
Figure 14. Formation d'un intermédiaire iminium lors l'iodation des tétrahydropyridines	86
Figure 15. Conformères possibles pour l'intermédiaire iminium formé.....	87
Figure 16. Effets nOe observés dans le spectre NOESY de 21	96
Figure 17. Représentation POV-Ray du spectre de diffraction des rayons X de la 2-phényl- 1,2-dihydropyridine- <i>N</i> -imidate 24	98
Figure 18. Agoniste des récepteurs α -adrénergiques.....	101
Figure 19. La norépinéphrine, un neurotransmetteur naturel des récepteurs adrénergiques	101
Figure 20. Effets nOe d'importances observés dans le spectre de 25.....	104
Figure 21. Rendement global de la synthèse de l'agoniste d'un récepteur α -adrénergique jusqu'à ce jour.....	106
Figure 22. Basicité de Lewis relative de certains groupements fonctionnels	118

Figure 23. État de transition d'une métathèse de liens sigma tel que proposé par Echavarren	120
Figure 24. Représentation du spectre de diffraction des rayons X du complexe de palladium 30.....	122
Figure 25. Structures d'un ylure de <i>N</i> -benzoyl- <i>N</i> -iminopyridinium et d'un acétanilide ...	139
Figure 26. Représentation du spectre de diffraction aux rayons X de l'ylure de 5-méthyl-2-phényl- <i>N</i> -iminopyridinium 50	160
Figure 27. Conversions en fonction du temps pour l'ylure de pyridinium et l'oxyde de pyridine	165
Figure 28. L'anabasine, un alcaloïde de <i>nicotiana glauca</i>	171

Liste des abbreviations

Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
<i>Acc. Chem. Res.</i>	<i>Accounts of Chemical Research</i>
<i>Adv. Heterocycl. Chem.</i>	<i>Advances in Heterocyclic Chemistry</i>
AIBN	azobis- <i>i</i> -butyronitrile
<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>	<i>Angewandte Chemie International Edition</i>
Ar	aryle
atm	atmosphère
BArF	tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino-1,1'-binaphtalène
<i>Bioorg. Med. Chem.</i>	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>
<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>
Boc	carbamate de <i>t</i> -butyle
BiPy	2,2'-bipyridine
<i>Can. J. Chem.</i>	<i>Canadian Journal of Chemistry</i>
Cbz	carbamate de benzyle
<i>Chem. Ber.</i>	<i>Chemische Berichte</i>
<i>Chem. Commun.</i>	<i>Chemical Communications</i>
<i>Chem. Eur. J.</i>	<i>Chemistry – A European Journal</i>
<i>Chem. Lett.</i>	<i>Chemistry Letters</i>
<i>Chem. Rev.</i>	<i>Chemical Reviews</i>
<i>Chem. Soc. Rev.</i>	<i>Chemical Society Reviews</i>
cod	cyclooctadiène
Cp*	pentaméthylcyclopentadiènyle
Cy	cyclohexyle
dba	<i>trans,trans</i> -dibenzylidèneacétone

DMA	acétamide de <i>N,N</i> -diméthyle
DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
DMF	formamide de <i>N,N</i> -diméthyle
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine
ee	excès énantiomère
ed	excès diastéréomérique
equiv	équivalent
Et	éthyle
Fur	furyle
h	heures
Het	hétéroaryle
HTIB	hydroxy(tosyloxy)iodobenzène
<i>i</i> -	<i>iso</i>
j	jours
<i>J. Am. Chem.Soc.</i>	<i>Journal of the American Chemical Society</i>
<i>J. C. S., Chem. Commun.</i>	<i>Journal of the Chemical Society, Chemical Communications</i>
<i>J. Mol. Cat. A</i>	<i>Journal of Molecular Catalysis A: Chemical</i>
<i>J. Mol. Cat.</i>	<i>Journal of Molecular Catalysis</i>
<i>J. Org. Chem.</i>	<i>Journal of Organic Chemistry</i>
<i>J. Organomet. Chem.</i>	<i>Journal of Organometallic Chemistry</i>
LC-MS	chromatographie liquide – spectroscopie de masse
LDA	di- <i>i</i> -propylamidure de lithium
MCPBA	acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
<i>Monats. Chem.</i>	<i>Monatshefte für Chemie</i>
Ms	méthylsulfonyle (mésyle)
MSH	<i>O</i> -mésitylènesulfonylhydroxylamine
<i>n</i> -	<i>neo</i>

Napht	naphtyle
n.d.	non déterminé
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NOE	effet nucléaire Overhauser
NOESY	effet nucléaire Overhauser et spectroscopie d'échange
Nu	nucléophile
<i>Org. Lett.</i>	<i>Organic Letters</i>
<i>Org. React.</i>	<i>Organic Reactions</i>
<i>Org. Synth.</i>	<i>Organic Syntheses</i>
Bpin	borane de pinacolyle
Ph	phényle
pH	mesure de l'acidité
Pr	propyle
psi	pounds / square inch
<i>Pure Appl. Chem.</i>	<i>Pure and Applied Chemistry</i>
Py	pyridyle
r.d.	rapport diastéréomérique
r.r.	rapport régioisomérique
SES	2-triméthylsilyléthanesulfonyle
<i>t</i> -	<i>tertio</i>
t.a.	température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
<i>Tetrahedron Lett.</i>	<i>Tetrahedron Letters</i>
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	tri- <i>i</i> -propylsilyle

T.M.	tamis moléculaire
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Tol	4-méthylphényle (toluyle)
Ts	4-méthylbenzènesulfonyle (tosyle)

“The only source of knowledge is experience”

-Albert Einstein

Remerciements

Les travaux de recherche présentés dans cette thèse ont été facilités par la collaboration de mes pairs et le support de mes proches. Ces remerciements ont pour but de reconnaître leurs contributions autant scientifiques que morales.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma gratitude à l'endroit de mon directeur de recherches, le professeur André B. Charette, pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherches et m'avoir accordé son soutien financier tout au long de mes études graduées. Par ailleurs, la formation académique et l'éthique de travail que m'ont fournies l'environnement du groupe Charette et l'université de Montréal m'ont très bien préparé, je crois, à relever tous ces défis. Le prof. Charette a eu une grande influence sur mon épanouissement professionnel autant pour sa rigueur scientifique, la liberté du champ de recherches qu'il m'a accordé, que par le partage de son opinion personnelle sur une foule de sujets.

Je tiens également à remercier tous les membres du groupe de recherches passés et actuels pour l'atmosphère familial, grouillant et chaleureux qu'ils ont créé à toutes heures du jour et de la nuit. Un merci particulier aux docteurs Michel Grenon, Jonathan Martel et Alexandre Lemire qui ont démarré le projet d'addition de réactifs organométalliques aux sels de pyridinium et au Dr Claude Legault qui est le père du projet des ylures de pyridinium. Leurs résultats et leurs conseils ont été grandement bénéfiques à mes recherches. Je voudrais également remercier les gens que j'ai cotoyés de plus près dans le laboratoire, Dr. Marie-Christine Lacasse, Sébastien Francoeur, Dr. Jean-Manuel Cloarec, Dr. Dino Alberico et Olga Lifchits. Et un merci tout particulier à Dr. Alessandro Boezio, Patrick L. DeRoy, Dr. Alexandre Lemire, Dr. Benoit Moreau, Christian Perreault, Guillaume Barbe et Alexandre Côté pour plusieurs discussions scientifiques enrichissantes. Je voudrais également remercier deux personnes qui ont participé à ces travaux de

recherches en tant qu'étudiants d'été, Justin Vinh Doan et Guillaume Pelletier, ainsi que James Mousseau qui a repris certains de mes travaux en débutant son doctorat.

Je voudrais remercier Barbara Bessis pour son efficacité, son dévouement ainsi que sa persévérance à nous épauler pour mille et une tâches administratives de façon presque quotidienne. Je tiens à souligner la participation du corps professoral à ma formation universitaire, par l'excellence des cours gradués dispensés et la disponibilité des professeurs du département de chimie. Je remercie également Dr. Tan Phan Viet, Sylvie Bilodeau, Robert Mayer et Cédric Malveau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour le soutien apporté dans les expériences RMN, Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons X, les membres du personnel de l'atelier électronique et mécanique, les membres du personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse élémentaire et le personnel courtois de l'administration, tout particulièrement Lyne Laurin.

Je voudrais aussi remercier mes collègues qui ont accepté de relire et corriger cette thèse, soit Sébastien Goudreau, Guillaume Barbe, Isabelle Bonnaventure, Dr. Maryon Ginisty et Dr. James Bull.

Cette liste de remerciements serait incomplète sans remercier les membres de ma famille. Tout d'abord, ma conjointe Fanie Lauzon que je remercie pour son amour inconditionnel, les voyages et son soutien psychologique et financier. Je voudrais également remercier mes parents Johanne Larivée et Pascal Tellier, ainsi que leurs conjoints Daniel et Louise, ma tante Josée Larivée et mes grand-parents Jeannine et Gilles Larivée pour leurs encouragements pendant ces longues années d'études. Finalement, je remercie mes amis de tous horizons qui ne comprennent rien à ce que je fais, mais qui veulent toujours connaître le titre de ma thèse!

Chapitre 1 Pipéridines 2,5-substituées importantes et leur préparation.

1.1 Introduction

L'unité pipéridine forme une famille de composés hétérocycliques incluant une multitude de produits naturels.^{1,2} L'intérêt de la communauté scientifique vis-à-vis cette classe de composés est décuplé par le fait que plusieurs d'entre eux présentent une activité biologique intéressante, notamment l'anoptérine, la pergoline, la scopolamine et la morphine (Figure 1).

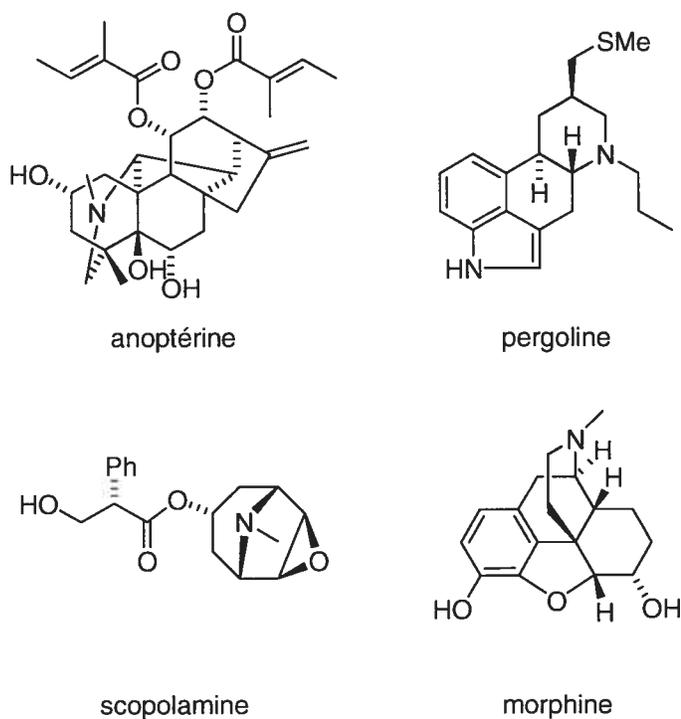


Figure 1. Produits naturels biologiquement actifs possédant l'unité pipéridine.

¹ J. W. Daly, T. F. Spande, M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556-1575.

² D. R. Dalton, dans *The Alkaloids*, P. G. Gassmani Ed.; Marcel Dekker, Inc: New York and Basel, 1979, Vol. 7, p. 97-760.

Une statistique intéressante montre que plus de 12000 molécules possédant une unité pipéridine ont été soumises à des essais cliniques ou précliniques entre juillet 1988 et décembre 1998.³

1.2 Les pipéridines 2,5-substituées

Bien qu'un nombre important de pipéridines parsèment la littérature scientifique, très peu de produits naturels possèdent le motif de substitution carboné 2,5 exclusivement. Néanmoins, la solanidine, un alcaloïde stéroïdien, et la (-)-déoxynupharidine, un alcaloïde diterpénoïde, sont deux molécules naturelles 1,2,5-trisubstituées (Figure 2).

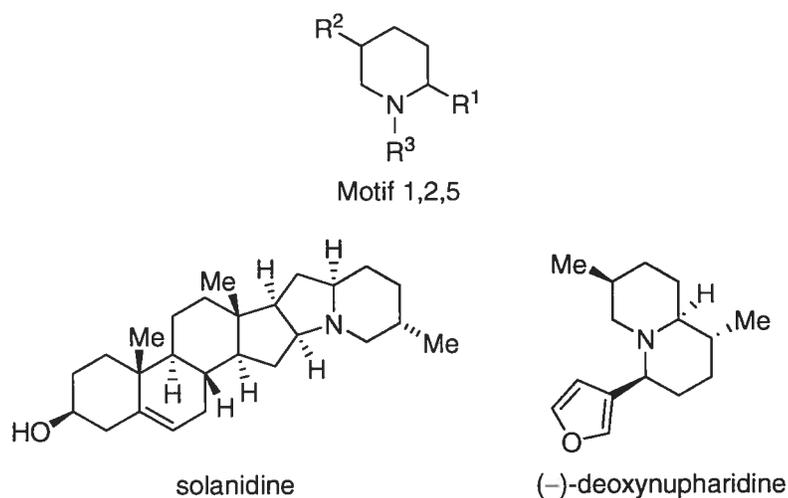


Figure 2. Pipéridines possédant le motif de substitution 1,2,5.

³ P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681.

En effet, la majorité des produits naturels possédant des substituants en position 2 et 5 sont des pipéridines polysubstituées. On peut citer en exemple plusieurs alcaloïdes; comme la spartéine dérivée de la lupine, l'émétine dérivé de la tyrosine, la réserpine dérivée du tryptophane ou encore des alcaloïdes générés à partir de l'incorporation d'un atome d'azote dans un squelette terpénoïde comme l'hétératisine (Figure 3).²

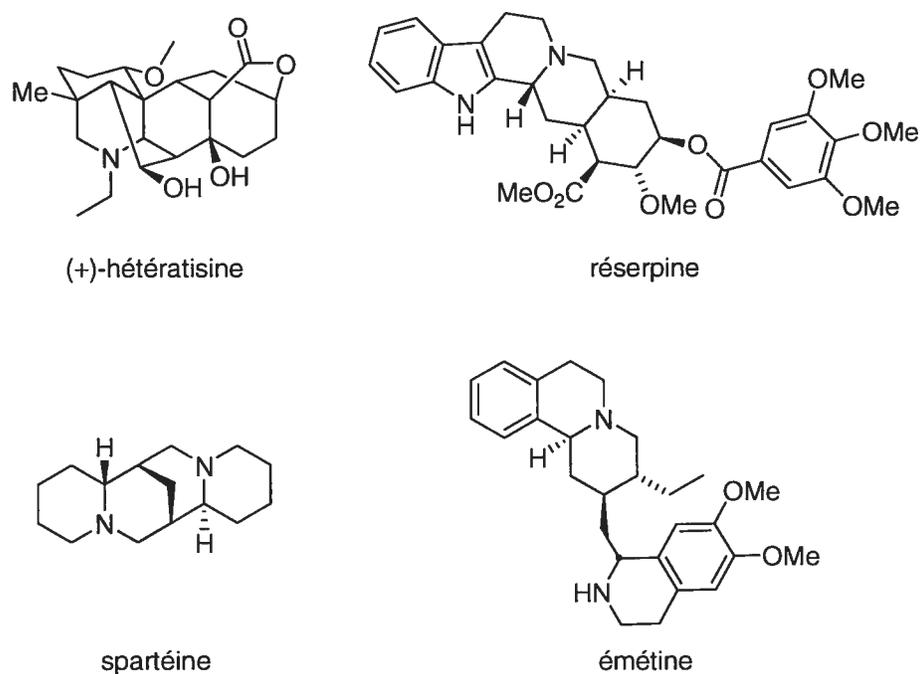


Figure 3. Produits naturels possédant une pipéridine polysubstituée avec des groupements aux positions 2 et 5

Compte tenu que les pipéridines dotées d'un motif de substitution 2,5 d'origine naturelle sont peu abondantes, il n'est pas étonnant de remarquer que la plupart des pipéridines 2,5-disubstituées connues sont des produits synthétiques souvent brevetés. Bien

que ces composés ne soient pas issus de milliers d'années d'évolution, certains d'entre eux sont biologiquement actifs ou possèdent des propriétés physiques intéressantes. Par exemple, certains pipéridinols 2,5-substitués ont été synthétisés pour leurs activités vis-à-vis des récepteurs adrénergiques.^{4,5,6} Pfizer a également rendu public la structure de pipéridines 2,5-disubstituées synthétisés dans leurs centres de recherche.⁷ Un brevet rapportant la synthèse de composés agonistes des récepteurs 1A et 1D de la sérotonine comme étant des agents psychothérapeutiques puissants, utilise une octahydropyrido-1,2-pyrazine disubstituée comme intermédiaire avancé dans la synthèse d'une quarantaine de composés biologiquement actifs.⁸ Au début des années 70, la 2,5-diméthylpipéridine 1-substituée fut brevetée pour différents usages allant de son utilisation comme herbicide à ses propriétés anti-inflammatoires (Figure 4).⁹

⁴ A. Balsamo, P. L. Barili, M. Gagliardi, A. Lapucci, B. Macchia, F. Macchia, M. Bergamaschi, *Chim. Ind.* **1976**, *58*, 222-222.

⁵ A. Balsamo, P. L. Barili, M. Gagliardi, A. Lapucci, B. Macchia, F. Macchia, M. Bergamaschi, *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, *17*, 285-289.

⁶ B. Macchia, M. Macchia, A. Martinelli E. Martinotti, E. Orlandini, F. Romagnoli, R. Scatizzi, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 231-240.

⁷ M. C. Desai, L. M. S. Stramiello, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7685-7688.

⁸ G. M. Bright, Brevet International, WO 9952907.

⁹ a) W. J. Houlihan, brevet américain, US 3,334,104; b) W. J. Houlihan, brevet allemand, DE 1 964 441; c) W. J. Houlihan, brevet américain, US 3,709,677; d) H. Tilles, brevet français, FR 2 095 399.

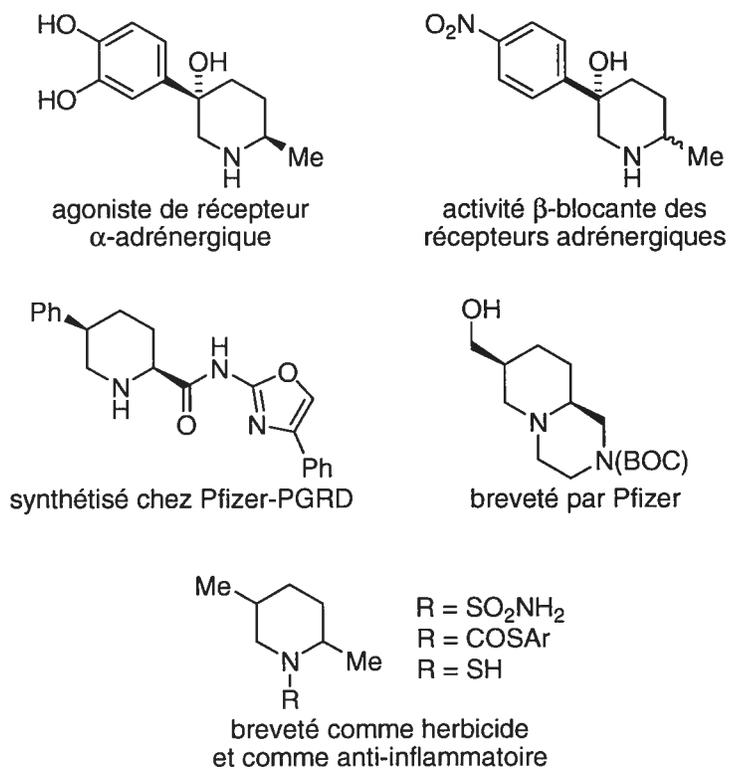


Figure 4. Composés synthétiques importants possédant le motif pipéridine 2,5-substituée.

1.3 Préparation des pipéridines 2,5-substituées

Plusieurs méthodes de synthèse permettent l'accès à une grande variété de pipéridines.^{10,11,12} Néanmoins, peu d'entre elles peuvent prétendre être générales et

¹⁰ M. G. P. Buffat, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1701-1729.

¹¹ P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borchering, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2953-2989.

¹² F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.

permettre l'accès à tous les motifs de substitution envisageables. Cette section présentera les différentes méthodes qui ont été utilisées pour les élaborer.

1.3.1 Synthèse de pipéridines par réactions péricycliques ou par cycloadditions

Une méthode populaire pour synthétiser les cycles à six membres est évidemment la réaction de Diels-Alder et la synthèse de pipéridines n'échappe pas à cette tendance.¹³ D'autres types de réactions péricycliques ont aussi été utilisés à cette fin, comme la réaction ène,¹⁴ les électrocyclisations et les cycloadditions dipolaires.¹⁵ Seules la réaction de Diels-Alder et les électrocyclisations seront résumées dans cette introduction.

1.3.1.1 La réaction d'imino Diels-Alder

La réaction d'imino Diels-Alder s'effectue normalement entre une imine et un diène riche en électrons. Elle est souvent catalysée par un acide de Lewis et génère normalement des dérivés de type 4-pyridone (Figure 5).

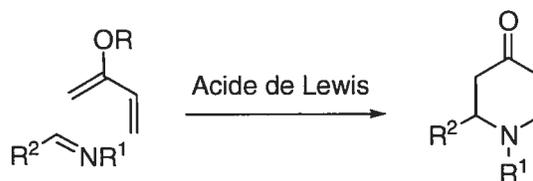


Figure 5. La réaction d'imino Diels-Alder.

¹³ K.-I. Takao, R. Munakata, K.-I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807.

¹⁴ J. T. Williams, P. S. Bahia, J. S. Snaith, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3727-3730.

Cette approche fut utilisée dans différentes méthodologies de synthèse de pipéridines achirales,¹⁶ en plus d'être employée à plusieurs occasions pour la synthèse de composés complexes.¹⁷ L'utilisation d'auxiliaires chiraux fut également exploitée avec succès.¹⁸ Néanmoins, cet ouvrage s'attardera davantage aux méthodologies développées par les professeurs Barluenga et Kobayashi.

1.3.1.1.1 La méthodologie du professeur Barluenga

Une méthodologie développée en Espagne dans les laboratoires du professeur Barluenga utilise comme diénophile une imine dérivée d'une benzyle amine supportée sur une résine de type Merrifield.¹⁹ Cette approche semble limitée aux arylimines et les substituants en position 5 sont peu variés. Néanmoins, elle offre une alternative intéressante pour la synthèse de *trans*-4-pipéridones-2,5-disubstituées en plus d'offrir les avantages de purification inhérents à la synthèse en phase solide (Tableau 1).

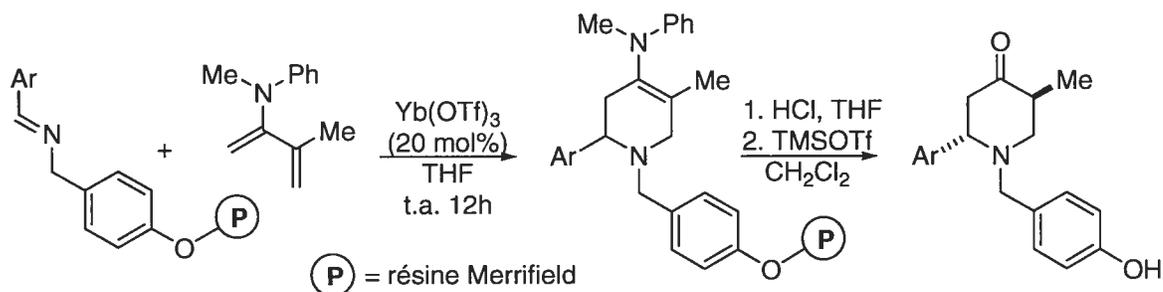
¹⁵ R. E. Looper, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 769-771.

¹⁶ a) P. D. Bailey, P. D. Smith, F. Pederson, W. Clegg, G. M. Rosair, S. J. Teat, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1067-1070; b) Y. Huang, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3321-3323; c) S. C. Schürer, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1877-1880.

¹⁷ a) P. D. Bailey, P. D. Smith, K. M. Morgan, G. M. Rosair, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1071-1074; b) L. F. Tietze, G. Ketschau, *Topics in Current Chemistry*; P. Metz, Ed.; Springer-Verlag: Berlin. 1997; Vol. 189, pages 1-20; b) G. R. Heintzelman, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4596-4599.

¹⁸ a) W. Maison, G. Adiwidjaja, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5957-5960; b) F. A. Davis, Y. Wu, H. Yan, K. R. Prasad, W. McCoull, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 655-658; c) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7601-7612.

Tableau 1. Synthèse en phase solide de pipéridines 2,5-substituées par cycloaddition de type imino Diels-Alder.



Ar	Rendement (%)	Ar	Rendement (%)
Ph	93	4-BrPh	67
3-(MeO)Ph	80	2-furyle	71
2-BrPh	83	3-furyle	76
3-BrPh	91	3-Py	71

Cette méthodologie est une variante d'une méthodologie d'abord développée en phase liquide pour la synthèse de dérivés de la famille des indolizidines et des quinolizidines.²⁰ Une autre variante de cette méthodologie a permis la synthèse diastéréosélective de pipéridines 2,3,5-trisubstituées à l'aide d'un auxiliaire chiral dérivé de la proline (Schéma 1).²¹

¹⁹ J. Barluenga, C. Mateos, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3667-3670.

²⁰ J. Barluenga, C. Mateos, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1971-1974.

²¹ J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdés, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3736-3740.

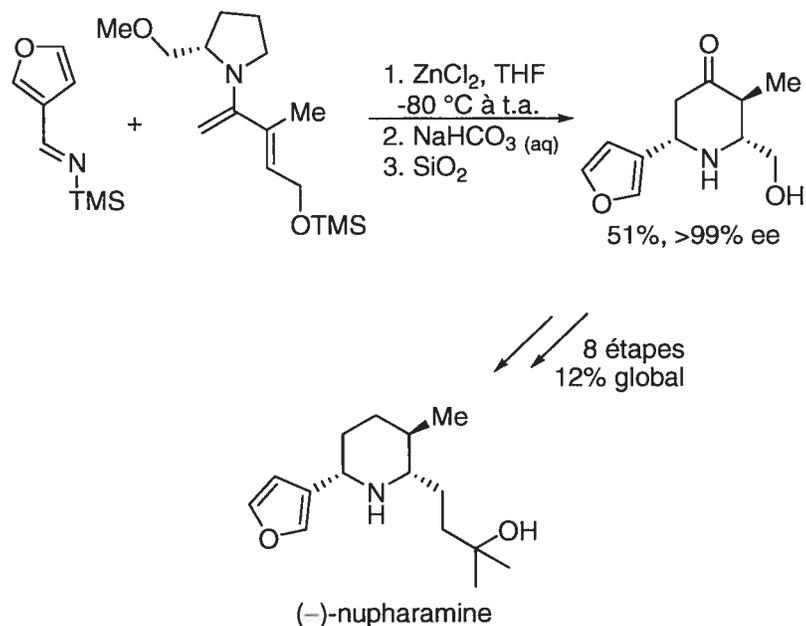


Schéma 1. Synthèse diastéréosélective de pipéridines 2,3,5-trisubstituées par cycloaddition de type imino Diels-Alder

1.3.1.1.2 La méthodologie du professeur Kobayashi

La méthodologie la plus élégante fut toutefois développée dans les laboratoires du professeur Kobayashi. Elle consiste en une réaction d'imino Diels-Alder énantiosélective catalysée par un complexe de zirconium auquel est greffé un ligand chiral de type binaphthol. Une première publication exploitant ce système permettait d'obtenir des excès énantiomères modérés (65-89% ee) avec des quantités de catalyseurs importantes (20 mol%).²² Dans une seconde publication, des modifications apportées au ligand du complexe de zirconium ont permis d'améliorer les excès énantiomères (80-89% ee) sans

²² S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 979-981.

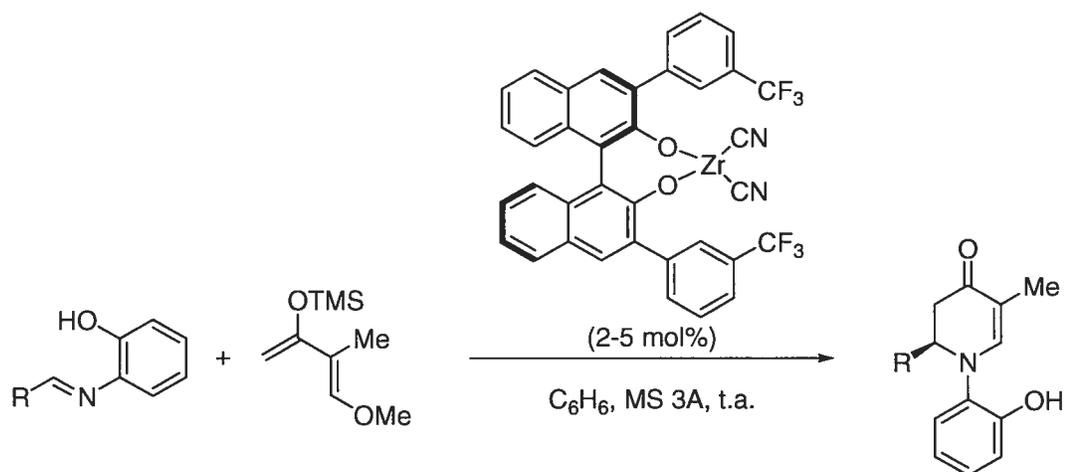
toutefois diminuer les quantités du catalyseur utilisées ($\text{Zr}(\text{OtBu})_4$: 20 mol%, ligand : 40 mol%).²³

Plus récemment, le professeur Kobayashi a publié une nouvelle amélioration à sa méthodologie basée une fois de plus sur des modifications apportées au ligand.²⁴ L'ajout de groupement CF_3 au substituant aryle en position 3,3' du ligand binaphtol et le remplacement des ligands *t*BuO du zirconium par des ligands cyano (CN) permis d'abaisser drastiquement les quantités du catalyseur utilisés tout en conservant des excès enantiomères élevés. Le diène utilisé dans cette réaction est limité aux diènes de type Danishefsky et seules des 4-pipéridones avec un groupement méthyle en position 5 ont été synthétisés. Les imines doivent être dérivées des 2-aminophénols et le groupement R semble limité aux substituants difficilement isomérisables à l'énamine (Tableau 2).

²³ S. Kobayashi, K.-I. Kusakabe, S. Komiyama, H. Ishitani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220-4221.

²⁴ S. Kobayashi, K.-I. Kusakabe, H. Ishitani, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225-1227.

Tableau 2. Synthèse énantiosélective de 4-pipéridones-2,5-substituées par la réaction d'imino Diels-Alder.



R	rendement (%)	ee (%)
Ph	81	91
2-(Me)Ph	72	88
1-Napht	71	84
	68	90
	75	84

Le professeur Jørgensen a publié une méthodologie similaire employant un catalyseur de cuivre auquel est lié un ligand de type BINAP, ce qui lui a permis d'obtenir également d'excellents excès énantiomères.²⁵

1.3.1.2 Les azadiènes dans la réaction de Diels-Alder

Les azadiènes ont été fréquemment utilisés pour générer des pipéridines.²⁶ Deux types d'azadiènes sont utilisés, les 1-azadiènes et les 2-azadiènes (Figure 6).

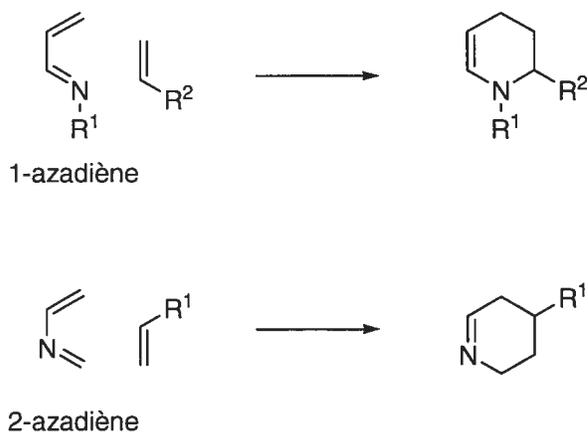


Figure 6. La réaction de Diels-Alder des azadiènes

²⁵ S. Yao, M. Johansen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121-3124.

²⁶ S. Jayakumar, M. P. S. Ishar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379-471.

1.3.1.2.1 Les réactions d'hétéro Diels-Alder des 1-azadiènes

Les 1-azadiènes sont des précurseurs attrayants pour préparer des pipéridines qui ont été utilisés dans la synthèse de plusieurs produits naturels.²⁷ Notamment, les professeurs Fukumoto et Kametani au Japon ont développé une méthodologie utilisant un amide α,β -insaturé comme précurseur d'un 1-azadiène qu'ils ont utilisé pour effectuer la synthèse racémique de la tylophorine (Schéma 2).^{28, 29}

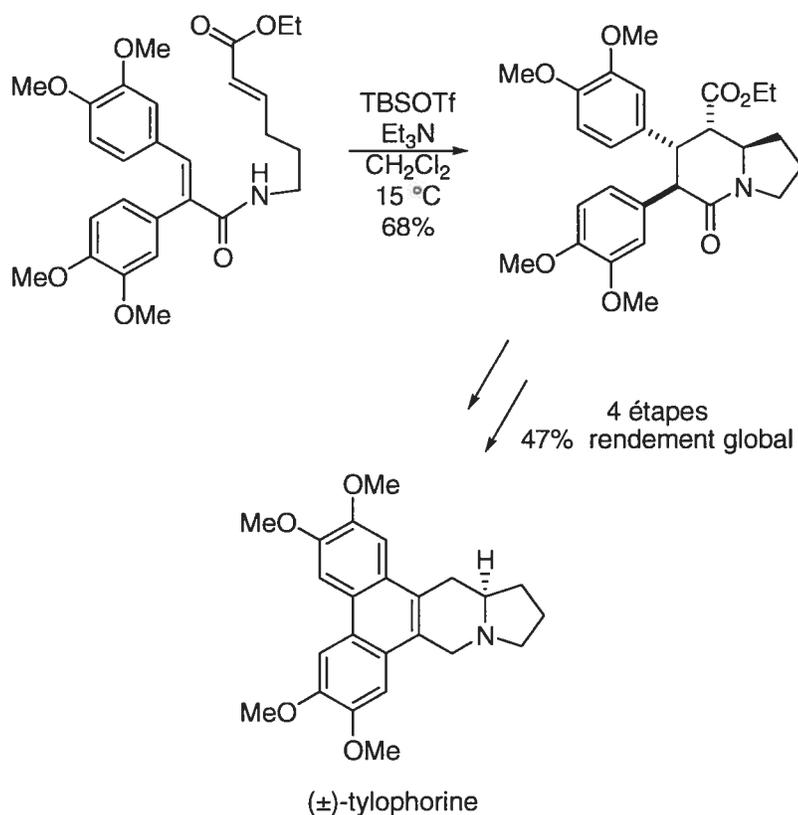


Schéma 2. Diels-Alder intramoléculaire dans la synthèse de la (±)-tylophorine

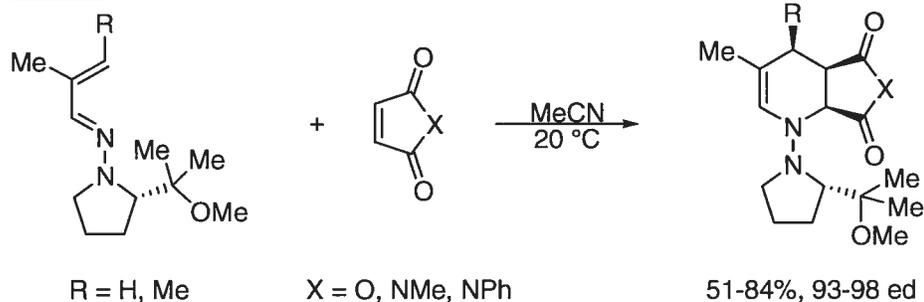
²⁷ M. Behforouz, M. Ahmadian, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5259-5288.

²⁸ M. Ihara, T. Kirihara, A. Kawaguchi, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4541-4544.

²⁹ M. Ihara, M. Tsuruta, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1159-1161.

Cependant, très peu de réactions de Diels-Alder des 1-azadiènes offrent la possibilité d'obtenir des produits énantiomériquement purs. Parmi les exemples diastéréosélectifs intéressants, une méthodologie développée par le professeur Ghosez en France utilise un auxiliaire chiral dérivé de la proline.³⁰ Quelques années plus tard, le professeur Hall au Canada a modifié cette méthodologie en utilisant un 1-azadiène avec un substituant ester boronique en position 4. Ceci permet d'effectuer en tandem l'hétéro Diels-Alder et l'addition stéréosélective de l'allyle borane généré sur un aldéhyde (Schéma 3).³¹

Ghosez (1994)



Hall (2000)

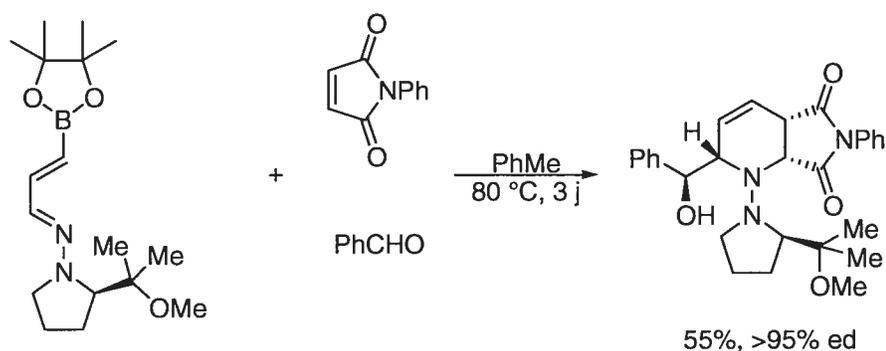


Schéma 3. Hétéro Diels-Alder et addition diastéréosélective d'un allyle boronate en tandem

³⁰ R. Beaudegnies, L. Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 557-560.

1.3.1.2.2 Les réactions d'hétéro Diels-Alder des 2-azadiènes

Les 2-azadiènes ont été largement utilisés pour la synthèse de pipéridines, notamment pour la synthèse de produits naturels complexes.^{32,33} Une méthodologie développée par le professeur Hoornaert en Belgique utilise des dihydro-1,4-oxazin-2-ones comme 2-azadiènes pour préparer des composés pipéridinols polysubstitués.³⁴ Les dihydro-1,4-oxazin-2-ones peuvent être préparées en deux étapes à partir de cyanohydrines (Schéma 4).³⁵

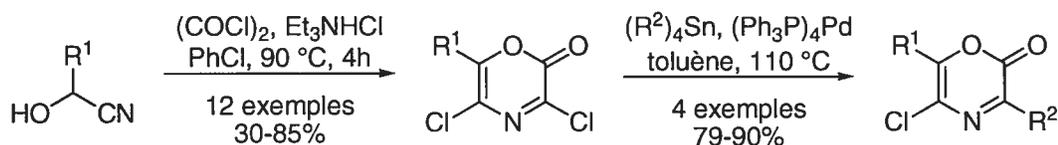


Schéma 4. Préparation des dihydro-1,4-oxazin-2-ones.

Ces hétérocycles réagissent avec l'éthylène pour former des composés de type bicyclo[2,2,2], qui une fois réduits donnent des pipéridin-5-ols 2,5-substitués. Cette méthodologie ne permet pas l'accès à d'autres motifs de substitution en plus d'être limitée à la synthèse de ces composés sous forme racémiques (Schéma 5).

³¹ J. Taylor, D. G. Hall, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3715-3718.

³² D. A. Powell, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2913-2916.

³³ K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, B. S. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941-1945.

³⁴ X. Wu, K. Dubois, J. Rogiers, S. Toppet, F. Compennolle, G. J. Hoornaert, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3043-3051.

³⁵ L. Meerpoel, G. J. Hoornaert, *Synthesis* **1990**, 905-908.

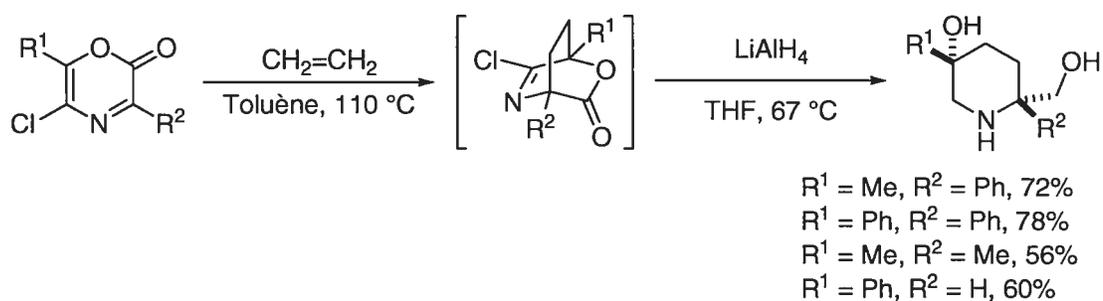
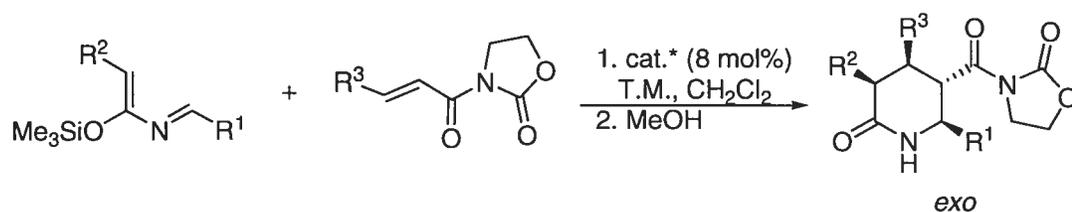
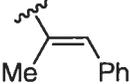


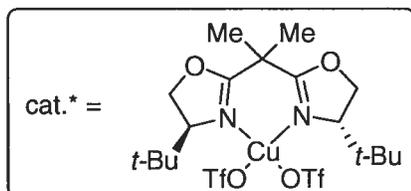
Schéma 5. Préparation de pipéridin-5-ols 2,5-substitués à partir de dihydro-1,4-oxazin-2-ones.

Une autre méthodologie très efficace impliquant une réaction de Diels Alder des 2-azadiènes a été développée par le professeur Ghosez. Elle consiste en la synthèse énantiosélective de 2-pipéridones polysubstituées à l'aide d'un catalyseur bisoxazoline de cuivre.³⁶ Bien qu'un faible éventail de substituants ait été incorporé pour démontrer l'étendue de cette méthodologie, elle n'en demeure pas moins une façon très élégante d'accéder à ces composés (Tableau 3).

³⁶ E. Jnoff, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617-2618.

Tableau 3. Synthèse énantiosélective de 2-pipéridones polysubstituées.

R ¹	R ²	R ³	température (°C)	<i>exo</i> : <i>endo</i>	rendement (%)	ee (%)
Ph	Me	Me	-45	>99 : 1	80	95
Ph	H	H	-45	6.1 : 1	83	98
Ph	Me	H	-45	>99 : 1	96	98
Ph	H	Me	t.a.	>99 : 1	80	93
	Me	Me	t.a.	>99 : 1	98	90



1.3.1.3 Les réactions d'électrocyclisation

L'électrocyclisation à six électrons des 1-azatriènes a été utilisée avec succès dans la synthèse de divers produits naturels. Notamment le professeur Katsumura a développé une réaction diastéréosélective utilisant un auxiliaire chiral qui lui a permis d'effectuer la synthèse formelle de la 20-épiuléine.³⁷ Néanmoins, cette méthodologie n'a pas démontré son efficacité dans la synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées.

³⁷ K. Tanaka, S. Katsumura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9660-9661.

Le professeur Hsung, quant à lui, a rapporté la synthèse de quelques produits naturels (4,8-diépipumilotoxine C, 2-épiperhydrohistrionicotoxine) en utilisant une méthodologie exploitant également une électrocyclisation.^{38, 39} Un iminium α,β -insaturé est mis en présence d'un amide vinylogue pour générer *in situ* l'azatriène par condensation de Knoevenagel. Celui-ci effectue l'électrocyclisation attendue pour générer en un seul pot l'hexahydroquinoline (Schéma 6). L'isolation par les auteurs d'un intermédiaire azatriène leur a permis d'élucider la voie mécanistique et surtout d'écarter un autre mécanisme possible impliquant l'addition conjuguée de l'amine sur l'iminium α,β -insaturé suivit d'une condensation intramoléculaire de type Knoevenagel.³⁹

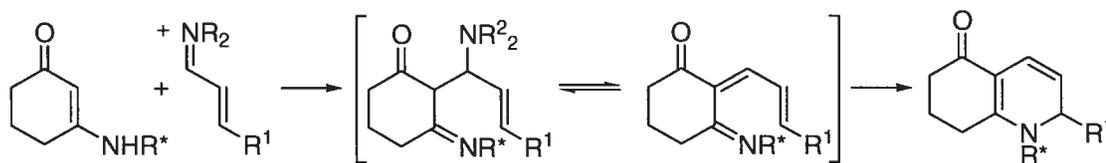


Schéma 6. La méthodologie d'électrocyclisation du prof. Hsung

Cette méthodologie donne accès en une seule étape à des hexahydroquinolines tétrasubstituées qui peuvent facilement être réduites aux octahydroquinolines correspondantes. L'utilisation d'un auxiliaire chiral branché sur l'azote de l'amide vinylogue permet la préparation de façon diastéréosélective de composés possédants différents groupements aryles et alkyles en position 2 (Tableau 4).⁴⁰

³⁸ M. J. McLaughlin, R. P. Hsung, K. P. Cole, J. M. Hahn, J. Wang, *Org Lett.* **2002**, *4*, 2017-2020.

³⁹ H. M. Sklenicka, R. P. Hsung, M. J. McLaughlin, L.-I. Wei, A. I. Gerasyuto, W. B. Brennessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10435-10442.

⁴⁰ H. M. Sklenicka, R. P. Hsung, L.-I. Wei, M. J. McLaughlin, A. I. Gerasyuto, S. J. Degen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1161-1164.

Tableau 4. Synthèse diastéréosélective d'hexahydroquinolines par une condensation de Knoevenagel et une électrocyclisation en tandem.

R ¹	produit	rendement (%)	r. d.
		79	90 : 10
		79	83 : 17
		55	85 : 15
		45	93 : 7
		54	87 : 13
		77	96 : 4

1.3.2 Synthèse de pipéridines par réaction de fermeture de cycle

La synthèse de pipéridines par fermeture de cycle est très répandue dans la littérature. Elle consiste généralement à l'installation des chaînes latérales de la pipéridine voulue sur un squelette carboné acyclique pour ensuite former le cycle à six membres par une réaction de cyclisation intramoléculaire.

1.3.2.1 Lactamisations, aminations réductrices et formation d'hémiaminals

1.3.2.1.1 Synthèse de pipéridines par lactamisation d'acides δ -aminés

Il serait possible de citer de nombreux exemples de fermeture de cycle à six membres par une réaction de lactamisation. Déjà en 1954, le professeur Woodward utilisait cette réaction dans la synthèse de la strychnine.⁴¹

Plus récemment, le professeur Davis a utilisé une approche de lactamisation pour la synthèse de pipéridines non racémiques.⁴² La chiralité du produit acyclique est induite par un auxiliaire de type sulfoxyde lors d'une réaction de Mannich diastéréosélective. Une lactamisation permet ensuite la fermeture du cycle et la réduction subséquente de la lactame donne accès à différents motifs de pipéridines (Schéma 7).

⁴¹ R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751.

⁴² F. A. Davis, B. Chao, T. Fang, J. M. Szewczyk, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1041-1043.

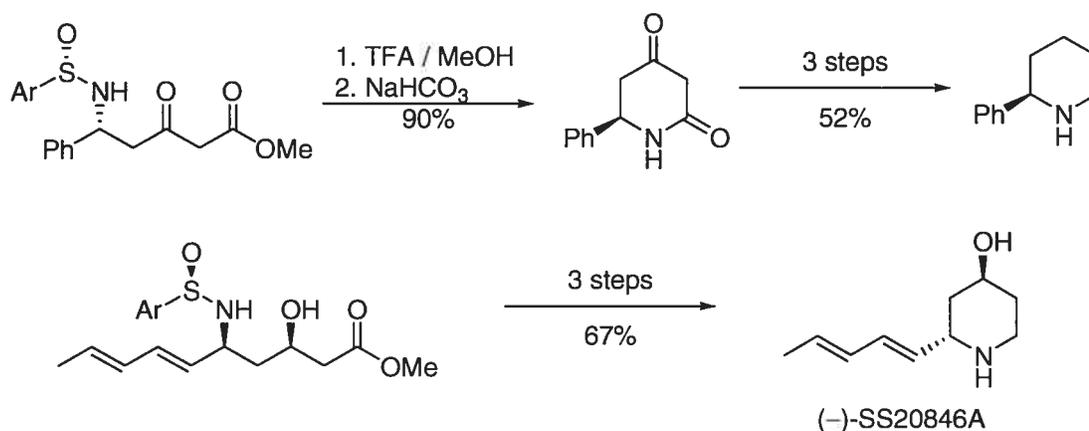


Schéma 7. Approche utilisant une lactamisation par Davis

Les 2-pipéridones peuvent aussi être transformées en triflates ou phosphonates d'énols et générer des tétrahydropyridines fonctionnalisées en position six par couplage de Suzuki⁴³ ou de Stille.⁴⁴ Il est à noter que les travaux du professeur Davis n'ont jamais menés à la synthèse de composés 2,5-disubstitués.

1.3.2.1.2 Synthèse de pipéridines par amination réductrice et formation d'hémiaminals

La réduction diastéréosélective ou énantiosélective d'imines a de nombreux précédents.⁴⁵ Notamment, l'hydrogénation énantiosélective de 3,4-dihydroisoquinolines avec la méthode développée par le professeur Noyori permet d'obtenir des tétrahydroisoquinolines avec des excès énantiomères élevés.⁴⁶ Cependant, cette thèse

⁴³ E. G. Occhiato, A. Trabocchi, A. Guarna, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459-2465.

⁴⁴ J. Jiang, R. J. De Vita, G. A. Doss, M. T. Goulet, M. T. Wyvratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 593-594.

⁴⁵ S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.

⁴⁶ N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.

tentera de s'attarder uniquement aux méthodologies qui semblent plus générales et qui ont démontrées leurs applications en synthèse totale de produits complexes.

Une fois de plus, l'induction asymétrique observée lors de la cyclisation est induite par des centres stéréogènes qui sont présents dans la chaîne acyclique. Il est d'ailleurs bien connu, tel que démontré par Yamamoto, qu'une 3,4,5,6-tetrahydropyridine 2,6-disubstituée peut être réduite sélectivement au produit *cis* ou *trans* grâce au contrôle de la tension allylique.⁴⁷ Le professeur Ellman utilise cette approche pour construire des pipéridines 2,4,6-substituées à partir de chaînes acycliques chirales.⁴⁸ Cette méthodologie tire avantage de l'accessibilité aux sulfinimines chirales tout comme la méthodologie de Davis décrite à la section 1.3.2.1.1.

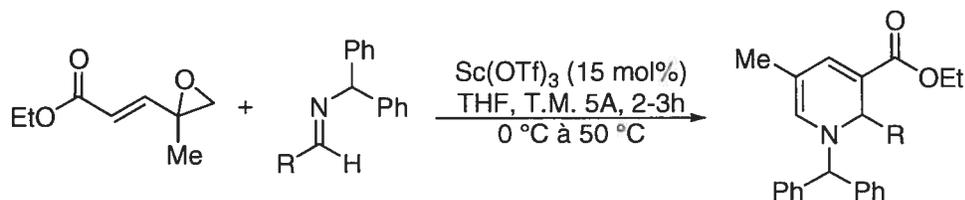
1.3.2.1.2.1 La méthodologie du professeur Lautens

Le professeur Lautens a développé une méthodologie pour préparer des 1,2-dihydropyridines impliquant la condensation intramoléculaire d'une amine secondaire avec un aldéhyde α,β -insaturé.⁴⁹ Cette réaction met en évidence le réarrangement d'époxydes vinyliques en présence d'un catalyseur de scandium (H[1,2] puis énolisation) pour générer une espèce diénolate. Ce diénolate effectue une addition de Mannich sur un imine *N*-benzylé ce qui produit un aldéhyde δ -aminé qui condense *in situ* sur lui-même (Tableau 5).

⁴⁷ K. Maruoka, T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, S. Sakane, K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831-2843.

⁴⁸ H. M. Peltier, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7342-7345.

⁴⁹ B. Brunner, N. Stogaitis, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3473-3476.

Tableau 5. Synthèse de dihydropyridines à partir d'époxydes vinyliques

R	rendement (%)	R	rendement (%)
4-(F)Ph	61	2,4-(Cl) ₂ Ph	53
4-(Cl)Ph	60	2-(Bpin)Ph	19
4-(Br)Ph	62	COOEt	63
Ph	37	2-Fur	37
4-(O ₂ N)Ph	43		

Ce protocole permet la synthèse racémique de dihydropyridines avec des rendements moyens à faibles. Toutefois, cette réaction pourrait éventuellement menée à une version asymétrique.

1.3.2.1.2.2 La méthodologie de Blaauw

Une méthodologie développée au Pays-Bas utilise une approche chiron pour synthétiser des tétrahydropyridines par condensation intramoléculaire d'un dérivé de l'allysine (Schéma 8).⁵⁰

⁵⁰ P. N. M. Botman, F. J. Dommerholt, R. de Gelder, Q. B. Broxterman, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, R. H. Blaauw, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4941-4944.

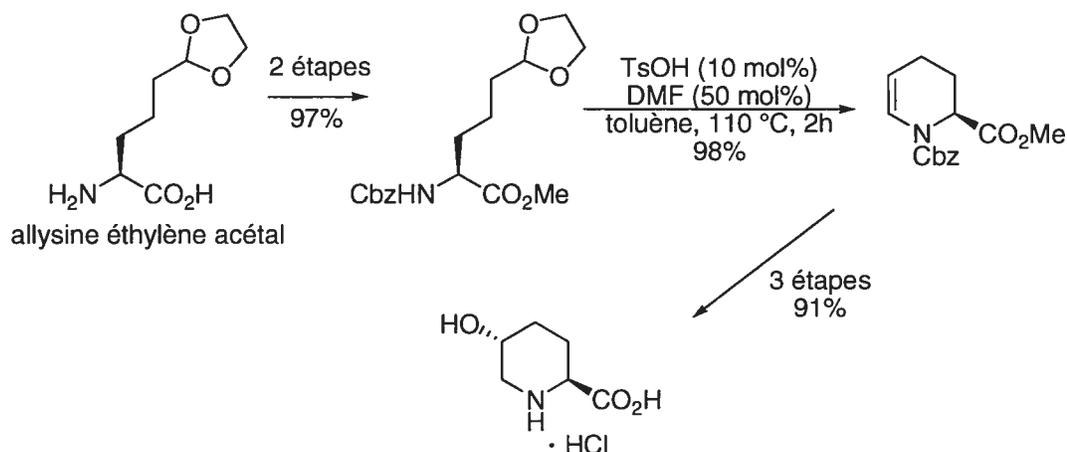


Schéma 8. Synthèse de tétrahydropyridines à partir de l'allysine éthylène acétal

L'allysine est impliquée dans la biosynthèse des protéines et est synthétisée à partir de la lysine et de la lysyle oxydase dans la dernière étape de la biosynthèse du collagène. La seule synthèse chimique de l'allysine éthylène acétal comporte huit étapes pour conduire au produit racémique et le rendement global est de 14%.⁵¹ Blaauw rapporte la synthèse de quelques produits naturels en utilisant cette méthodologie, notamment la (+)-épiquinamide⁵² et la (-)-dysibétaine PP⁵³ (Schéma 9).

⁵¹ A. Rumero, J. F. Martín, M. A. Lumbreras, P. Liras, C. Esmahan, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1237-1240.

⁵² M. A. Wijdeven, P. N. M. Botman, R. Wijtmans, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, R. H. Blaauw, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4005-4007.

⁵³ D. R. Ijzendoorn, P. N. M. Botman, R. H. Blaauw, *Org. Lett.* **2006**, 8, 239-242.

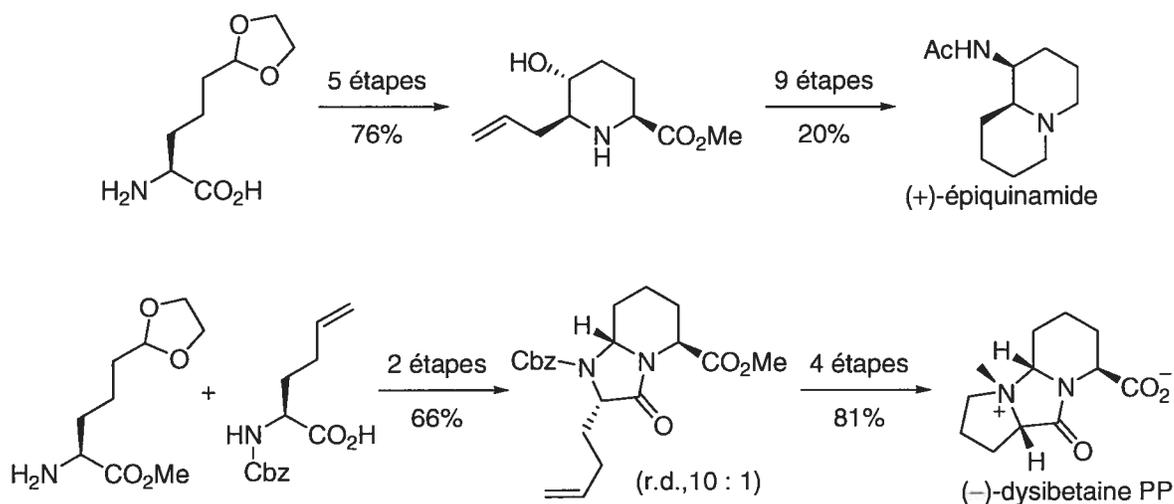


Schéma 9. Application de la méthodologie de Blaauw à la synthèse de produits naturels

1.3.2.1.2.3 La méthodologie CN(R,S)

Une méthodologie de cyclisation intermoléculaire entre un aminoalcool chiral et un dialdéhyde a été développée en France dans les laboratoires du professeur Husson. Cette méthode permet la préparation en deux étapes de la 2-cyano-6-phényloxazolopipéridine, un composé chiral, stable et équivalent à une 1,4-dihydropyridine.⁵⁴ Ce synthon fut utilisé pour la synthèse de plusieurs alcaloïdes. L'alkylation en α du groupement nitrile, son élimination, l'ouverture de l'oxazolidine puis une débenzylation permettent la synthèse de pipéridines 2-alkylées enantiopures avec 77% de rendement global (Schéma 10).⁵⁵

⁵⁴ M. Bonin, D. S. Grierson, J. Royer, H.-P. Husson, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 54-58.

⁵⁵ L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754-7755.

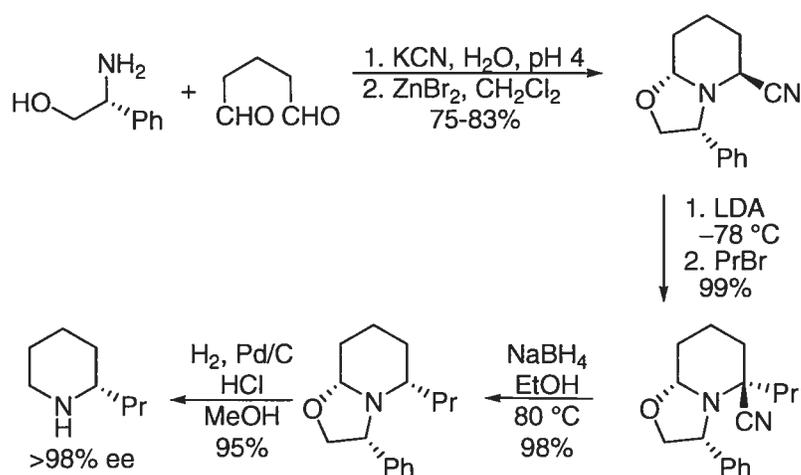


Schéma 10. Synthèse de la coniine par la méthodologie CN(R,S)

Cette méthodologie a démontré son efficacité pour la synthèse de plusieurs alcaloïdes comportant des pipéridines 2- et 2,6-disubstituées. Son efficacité pour la synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées reste cependant mitigée. Effectivement, la synthèse de la pumiliotoxine C publiée par Husson comporte peu d'étapes mais le rendement global du produit final est très faible (Schéma 11).⁵⁶

⁵⁶ M. Bonin, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1569-1572.

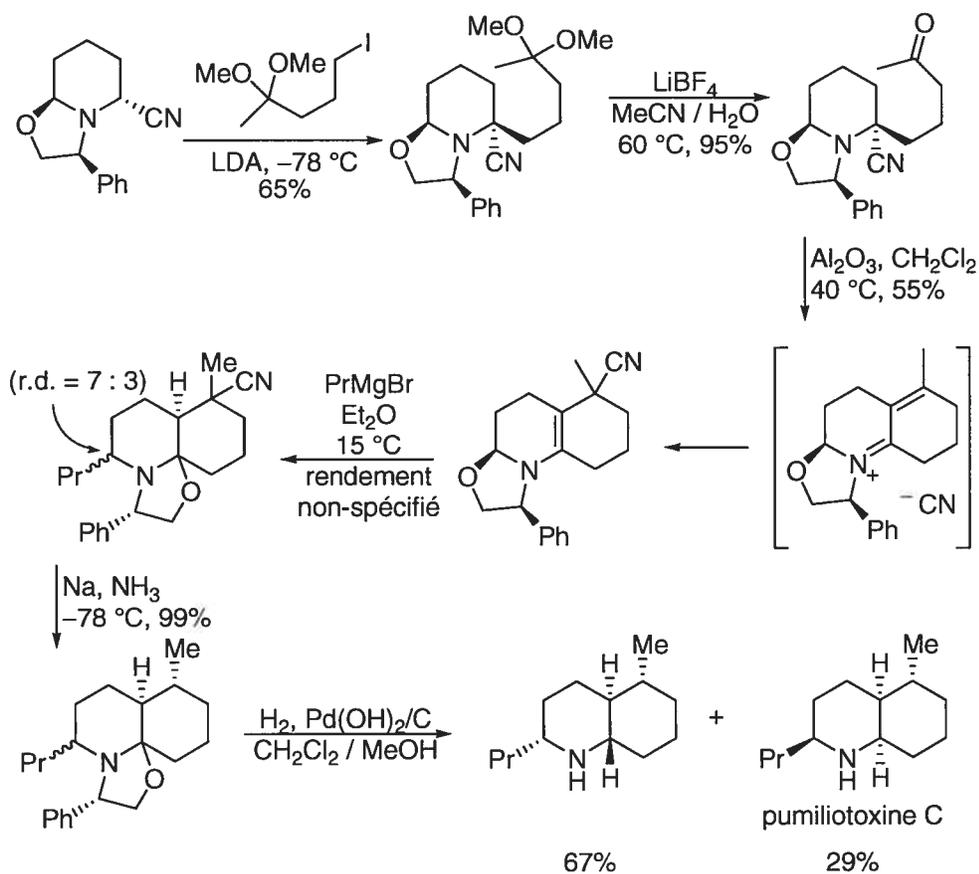


Schéma 11. Synthèse de la pumiliotoxine C par la méthode CN(R,S)

1.3.2.2 Additions nucléophiles et addition conjuguées

1.3.2.2.1 Cyclisation par réaction de S_N2

La réaction de substitution nucléophile d'un halogénure d'alkyle par une amine pour former une pipéridine est très bien documentée et c'est une méthode souvent utilisée pour procéder à la cyclisation dans les dernières étapes d'une synthèse. Il est possible de trouver des références de substitutions nucléophiles intramoléculaires dans lesquelles un atome

d'azote (amine, amide, sulfonamide et phosphinoylamine) déplace soit un chlorure,⁵⁷ un bromure^{58,59} ou un iodure d'alkyle.⁶⁰ Toutefois, les groupements tosylates et mésylates sont davantage utilisés comme groupements partants.⁶¹ Dans la plupart des cas, les centres chiraux de la molécule sont élaborés lors de la synthèse du précurseur acyclique. Une illustration intéressante de cette stratégie est la synthèse de la (-)-sflaframine par la professeure Cossy (Schéma 12).⁶²

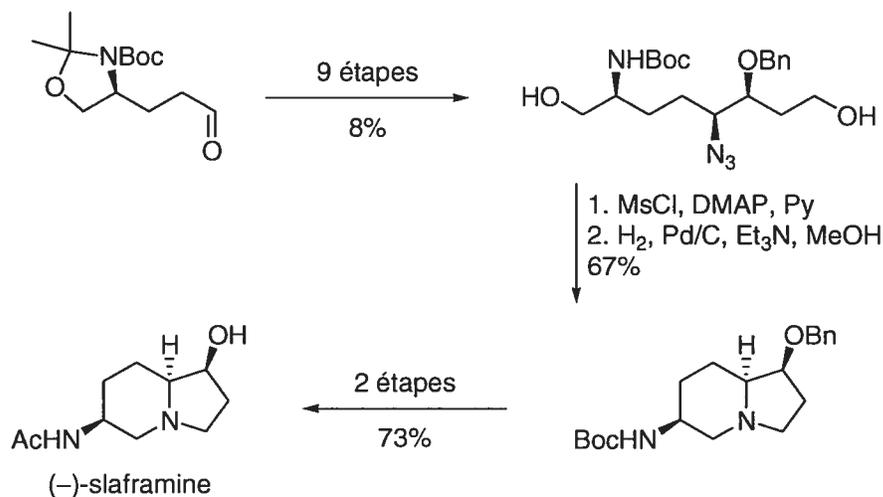


Schéma 12. Synthèse de la (-)-sflaframine par substitution nucléophile intramoléculaire

⁵⁷ S. Hanessian, A. M. Griffin, L. D. Cantin, *Chirality* **2000**, *12*, 342-345.

⁵⁸ H. Mao, G. J. Joly, K. Peeter, G. J. Hoonart, F. Compennolle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 907-910.

⁵⁹ L. T. Liu, P.-C. Hong, H.-L. Huang, S.-F. Chen, C.-L. J. Wang, Y.-S. Wen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 419-426.

⁶⁰ S. Sugimoto, S. Yamada, J. B. Wang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2170-2176.

⁶¹ S. Najdi, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3279-3282.

⁶² J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, L. Saint-Jalmes, *Synthesis* **2002**, *7*, 951-957.

L'addition nucléophile intramolécule d'amines sur des époxydes a également été publiée.⁶³ Cette approche est extrêmement efficace pour la préparation de 3-pipéridinols, mais elle demeure peu utilisée.

1.3.2.2.2 Cyclisation intramolécule par addition de Michael

La formation de pipéridines par addition de Michael intramolécule a été largement utilisée. Le problème majeur de cette approche demeure le contrôle de la diastéréosélectivité. Bien que des additions de Michael intramolécules soient utilisées pour la formation de liaisons carbone-carbone,^{64,65} la majorité des exemples impliquent l'addition conjuguée d'une amine.

L'addition d'amines sur des sulfoxydes α,β -insaturés permet parfois un bon contrôle de la sélectivité. Tel que démontré par le professeur Pyne, l'utilisation de sulfoxydes chiraux a conduit à la préparation de pipéridines 2-substituées avec de bons rapports diastéréomériques (Schéma 13).⁶⁶

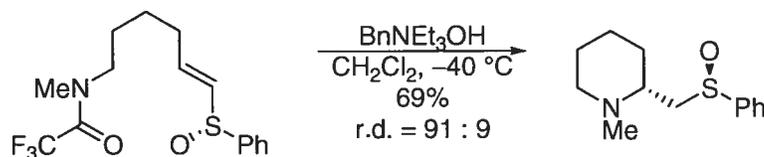


Schéma 13. Addition conjuguée d'une amine sur un vinyle sulfoxyde chiral

⁶³ A. Kilonda, F. Compennolle, K. Peeters, G. J. Joly, S. Toppet, G. J. Hoornaert, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1005-1012.

⁶⁴ F. Hughes, R. B. Grossman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2911-2914.

⁶⁵ A. Barco, S. Beneti, A. Casolari, G. P. Pollini, G. Spalluto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3039-3042.

⁶⁶ S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1086-1093.

Le professeur Ma en Chine a utilisé, quant à lui, l'addition conjuguée d'une amine sur une sulfone α,β -insaturée dans la synthèse convergente des clavipictines A et B ainsi que de la pictamine.⁶⁷ Le contrôle de la diastéréosélectivité du nouveau centre créé est excellent grâce aux substituants équatoriaux en position 2 et 3 de la pipéridine. La pipéridine trisubstituée de départ a été préalablement synthétisée par une amination réductrice intramoléculaire (Schéma 14).

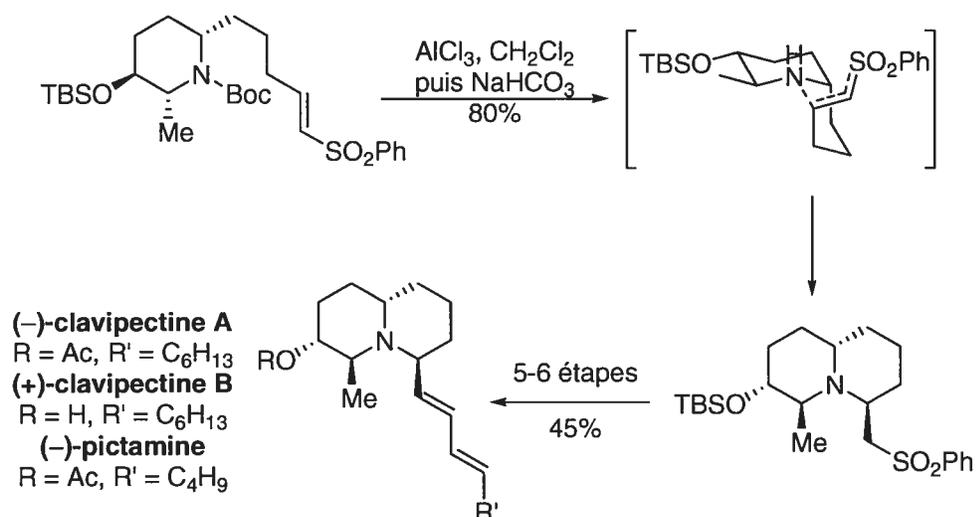


Schéma 14. Addition de Michael intramoléculaire appliquée à la synthèse d'alcaloïdes

L'addition conjuguée d'amines sur des cétones α,β -insaturées a également menée à un bon contrôle de la diastéréosélectivité. On peut citer en exemple la cyclisation intramoléculaire d'une chaîne hautement fonctionnalisée par le professeur Armstrong dans

⁶⁷ S. Yu, X. Pu, T. Cheng, R. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3179-3182.

le cadre de la synthèse d'une guanidine tricyclique utilisée comme modèle de la cylindrospermopsine (Schéma 15).⁶⁸

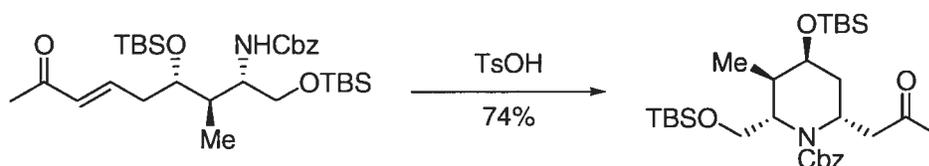


Schéma 15. Addition conjuguée intramoléculaire d'une amine sur une cétone α,β -insaturée

L'addition conjuguée intramoléculaire de type 6-exo-dig d'amines sur des esters propargyliques est bien documentée.⁶⁹ Mais, une publication récente rapporte la première addition conjuguée intramoléculaire d'une amine sur une cétone propargylique.⁷⁰ Ces réactions ne produisent cependant aucun nouveau centre chiral. D'autre part, les observations expérimentales de cette dernière publication ont montré que le mécanisme n'impliquait pas réellement une addition de Michael intramoléculaire. En effet, l'addition de méthanol à la triple liaison formerait un β -cétocétale qui condenserait ensuite avec l'amine pour générer la 4-pipéridone (Tableau 6).

⁶⁸ I. J. McAlpine, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1849-1853.

⁶⁹ D. Ma, W. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3927-3929.

Tableau 6. Conversion de cétones propargyliques β -aminés en tétrahydropyridines

cétone propargylique	tétrahydropyridine	rendement (%)
		R = H 87 R = Me 87 R = Ph 91
		R = H 89 R = Me 87 R = Ph 89
		R = H 92 R = Me 96
		R = H 99 R = Me 95

1.3.2.2.3 Cyclisation par addition de Mannich

L'addition de Mannich intramoléculaire est une méthode efficace et stéréosélective pour synthétiser des 4-pipéridones hautement fonctionnalisées. Cette réaction a été utilisée pour accéder à plusieurs composés alcaloïdes isolés de peaux de grenouilles *dendrobates*

⁷⁰ B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8702-8703.

pumilio.⁷¹ Une approche très élégante utilise des cétales β -aminés comme précurseurs, qui après condensation avec un aldéhyde cyclisent par réaction de Mannich pour générer des 4-pipéridone-2,6-*cis*-disubstituées. Cette façon de faire a d'abord été décrite par le professeur Troin,⁷² puis réutilisée quelques années plus tard par le professeur Davis qui a développé une méthodologie permettant la synthèse des précurseurs avec des rendements supérieurs.⁷³ Davis a d'abord procédé à la synthèse de produits naturels comportant des pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées,^{74, 75} puis il s'est ensuite attaqué à la synthèse de composés plus complexes. Comme dans le cas des pipéridone-2,6-*cis*-disubstituées, l'addition de Mannich intramoléculaire menant à l'alcaloïde (-)-indolizidine 209B a été très sélective ne générant qu'un seul diastéréoisomère (Schéma 16).⁷⁶

⁷¹ M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

⁷² S. Carbonnel, Y. Troin, *Heterocycles* **2002**, *57*, 1807-1830.

⁷³ Pour une revue de la méthodologie de Davis employant les sulfinimines, voir: P. Zhou, B.-C. Chen, F. A. Davis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003-8030.

⁷⁴ Pour la synthèse de l'alcaloïde (+)-241D, voir: F. A. Davis, B. Chao, A. Rao, *Orgl Lett.* **2001**, *3*, 3169-3171.

⁷⁵ Pour la synthèse de l'alcaloïde (-)-épimyrtine, voir: F. A. Davis, Y. Zhang, G. Anilkumar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8061-8064.

⁷⁶ F. A. Davis, B. Yang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5011-5014.

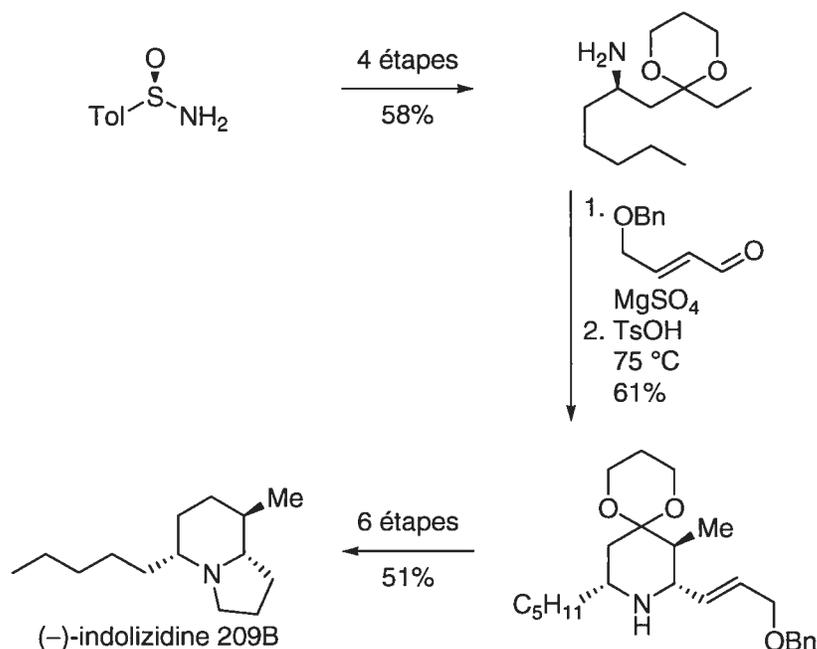


Schéma 16. Synthèse de la (-)-indolizidine 209B par une réaction de Mannich intramoléculaire

L'addition de Mannich fut beaucoup moins sélective lorsqu'il procéda à la cyclisation conduisant aux 4-pipéridone-2,3,5,6-tétrasubstituées.⁷⁷ Effectivement dans ce cas-ci, la chaîne éthyle en position pseudo axiale déstabilise l'état de transition chaise et la contribution de l'état de transition bateau croisé explique la formation du diastéréoisomère minoritaire. Cette approche permet néanmoins la préparation de l'alcaloïde (-)-indolizidine 223A avec un nombre d'étapes record de dix et avec 10% de rendement global (Schéma 17).

⁷⁷ F. A. Davis, B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8398-8407.

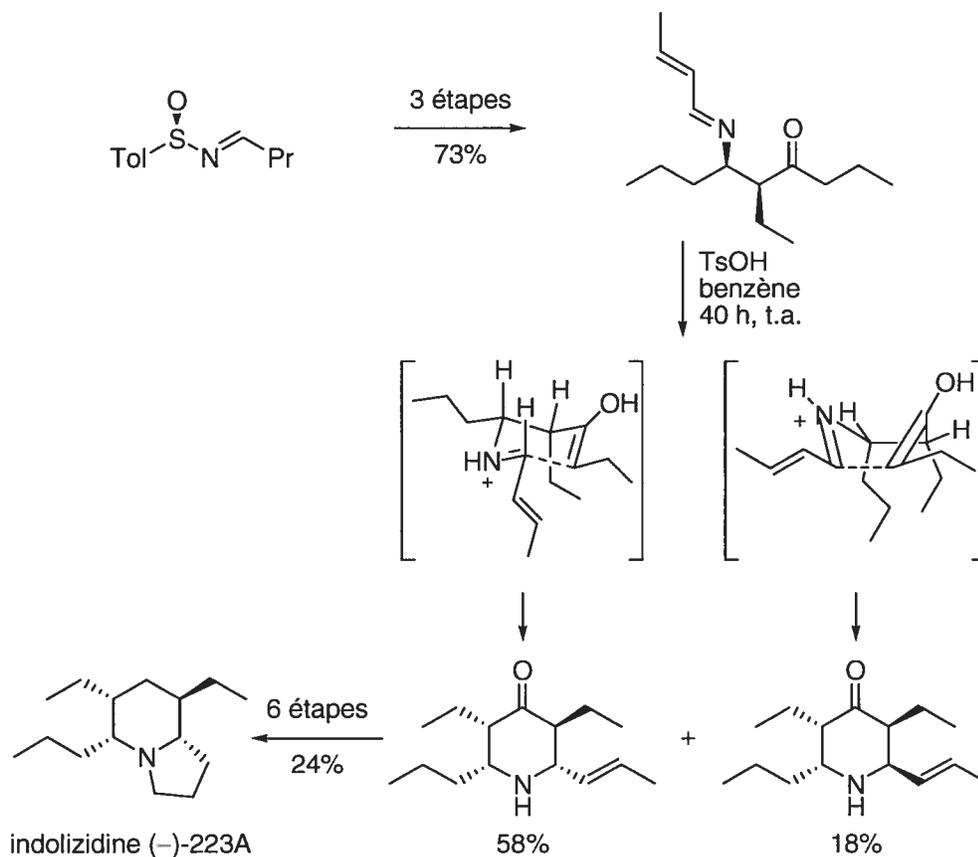


Schéma 17. Synthèse de l'indolizidine (-)-223A par une réaction de Mannich intramoléculaire

1.3.2.3 Cyclisation radicalaire

Les cyclisations radicalaires pour former des piperidines sont peu exploitées. Les cyclisations utilisant l'hydruire d'étain se sont avérées très peu sélectives.^{78,79,80} L'utilisation

⁷⁸ S. E. Yoo, K. Y. Yi, S. H. Lee, N. Jeong, *Synlett* **1990**, 575-576.

⁷⁹ A. F. Parson, R. M. Pettifer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5907-5910.

d'iodure de samarium pour synthétiser des pipéridines est rare dans la littérature. La fonctionnalité phenylsélényle a été plus souvent utilisée comme précurseur de radicaux, dont entre autres pour préparer des pipéridines 3-substituées énantiopures à l'aide d'un auxiliaire chiral dérivé de la pulégone. Les diastéréosélectivités observées étaient cependant de moyennes à faibles.⁸¹ Cette fonctionnalité fut également utilisée avec succès pour la préparation de l'alcaloïde (-)-indolizidine 223AB, mais une fois de plus la sélectivité de l'étape clé de cyclisation radicalaire était moyenne (r.d. = 4 : 1).⁸²

Une méthodologie de cyclisation radicalaire qui permet la synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées fut développée au Royaume-Uni par le professeur Shipman.⁸³ Elle implique la cyclisation 5-*exo*-trig d'un radical carbone primaire sur une 2-méthylèneaziridine. Le réarrangement du 1-amino[3,1,0]bicyclopentane-3-carbinyle radical génère un radical azote homoallylique qui propage la réaction en chaîne (Schéma 18).

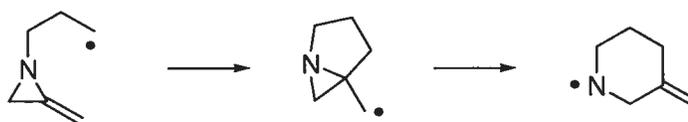


Schéma 18. Cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig sur une 2-méthylèneaziridine

⁸⁰ T. Naito, K. Nakagawa, T. Nakamura, A. Kasei, I. Ninomiya, T. Kigushi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2003-2009.

⁸¹ R. Pedrosa, C. Andrés, J. P. Duque-Soladana, C. D. Rosón, *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 2809-2821.

⁸² E. Lee, E. J. Jeong, S. J. Min, S. Hong, J. Lim, S. K. Kim, H. J. Kim, B. G. Choi, K. C. Koo, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2169-2171.

⁸³ N. Prévost, M. Shipman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2383-2385.

Le radical primaire est généré par le bris hétérolytique d'une liaison carbone-sélénium. Cette méthodologie a permis de préparer différentes pipéridines 2,5-disubstituées ainsi qu'un squelette octahydroindolizidine à l'aide d'une deuxième cyclisation en tandem (Schéma 19).⁸⁴

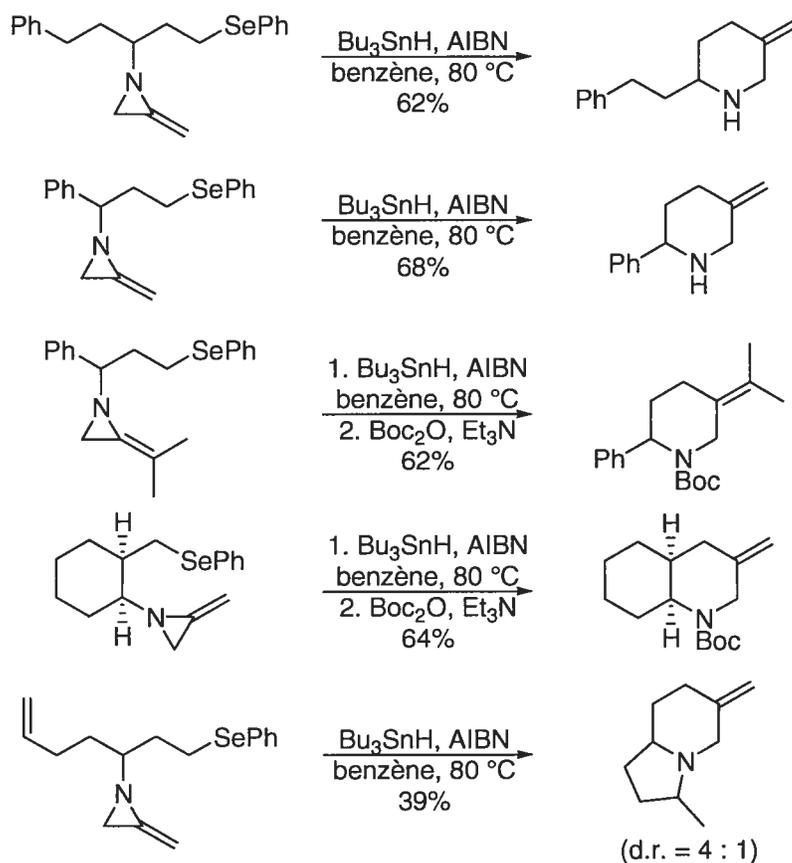


Schéma 19. Synthèse de pipéridines 2,5-substituées par cyclisation radicalaire

⁸⁴ N. Prévost, M. Shipman, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7165-7175.

1.3.2.4 Cyclisations d'alcènes catalysées par des métaux de transition

1.3.2.4.1 Cyclisation par réaction de métathèse

Découverte dans les années 1960, l'utilisation de la réaction de métathèse a connu un essor phénoménal depuis le début des années 1990. En effet, un nombre effarant de publications font état de nouveaux développements dans ce domaine.⁸⁵ La remise du prix Nobel de chimie 2005 aux professeurs Chauvin, Grubbs et Schrock pour « le développement de la réaction métathèse en chimie organique » témoigne de l'impact marqué qu'elle a eu sur la synthèse organique.⁸⁶

L'application de la métathèse par fermeture de cycle à la synthèse de pipéridines n'échappe pas à cette tendance.⁸⁷ On peut classer les catalyseurs de métathèse en deux grandes familles; soit les complexes de ruthénium plus communément appelés « catalyseurs de Grubbs » et les « catalyseurs de Schrock » qui incluent les complexes de molybdène et de tungstène.

1.3.2.4.1.1 Les catalyseurs de Schrock

Les catalyseurs de Schrock ont le désavantage d'être sensibles aux traces d'oxygène et d'eau en plus d'être incompatibles avec plusieurs groupements fonctionnels tels que les acides carboxyliques, les cétones, les aldéhydes, les alcools et les amines primaires. Par contre, contrairement aux catalyseurs de Grubbs, ils sont compatibles avec les thioéthers. Les complexes de molybdène sont aussi de façon générale plus réactif que les catalyseurs

⁸⁵ Pour des revues de littérature traitant de la réaction de métathèse, voir: a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923; b) A. Furstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.

⁸⁶ The Royal Swedish Academy of Science, *Advanced Information on the Nobel Prize in Chemistry 2005*, 30 novembre **2005**.

⁸⁷ Pour la synthèse de pipéridines par réaction de métathèse, voir: a) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; b) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.

de Grubbs et ils se sont montrés supérieurs en catalyse énantiosélective. La synthèse d'une panoplie de catalyseurs de molybdène et de tungstène a été rapportée dans la littérature.⁸⁸ Une liste d'exemples choisis de catalyseurs de Schrock est présentée à la Figure 7.

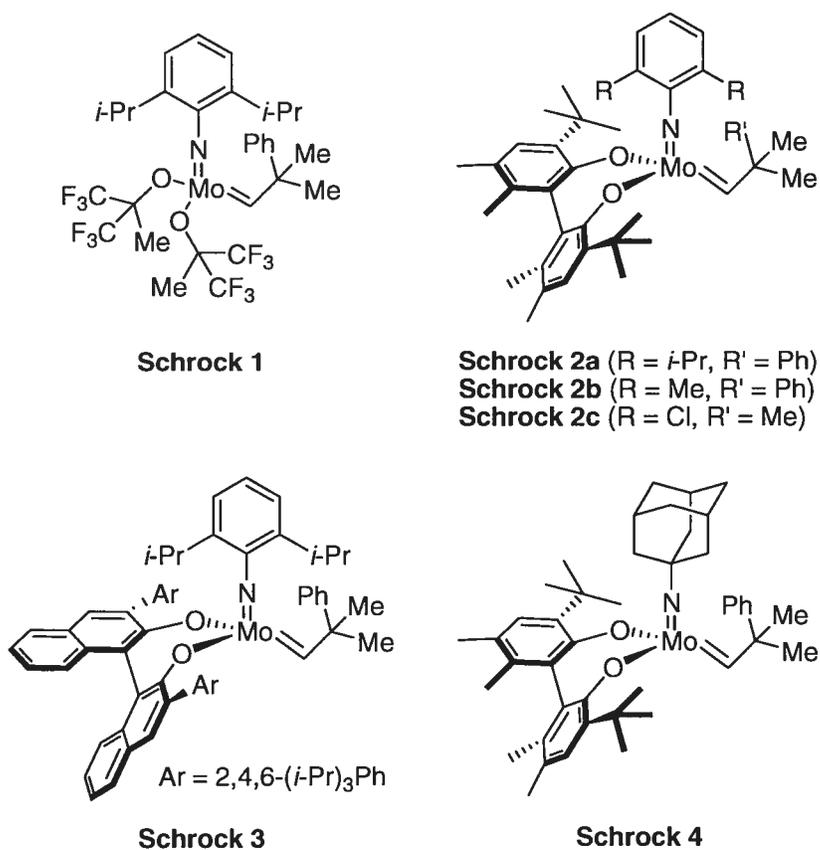


Figure 7. Catalyseurs de Schrock

Les travaux les plus remarquables en synthèse de pipéridines par catalyse énantiosélective de métathèse par fermeture de cycles furent rapportés conjointement par

⁸⁸ R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633.

les professeurs Schrock et Hoveyda.^{89, 90} Peu d'exemples de résolution cinétique ont été rapportés, mais les résultats préliminaires sont impressionnants (Schéma 20).

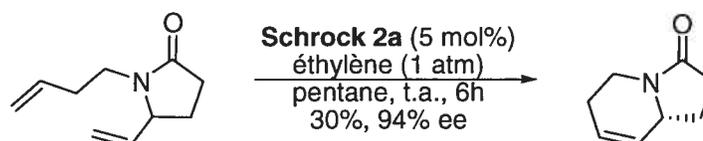
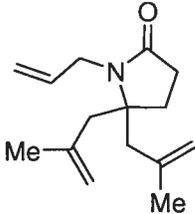
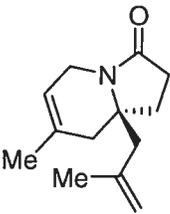
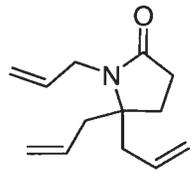
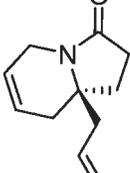
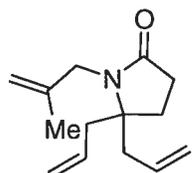
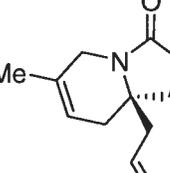


Schéma 20. Résolution cinétique par métathèse de fermeture de cycle

La majorité des réactions catalytiques énantiosélectives de métathèse sont des réactions de désymétrisation de triènes. La préparation de lactames bicycliques possédant un centre quaternaire en jonction de cycle a donné des résultats intéressants (Tableau 7).

⁸⁹ S. J. Dolman, E. S. Sattely, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991-6997.

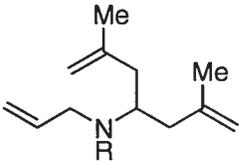
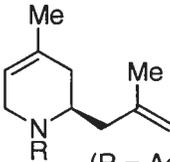
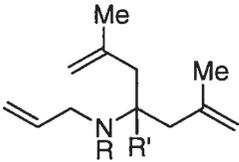
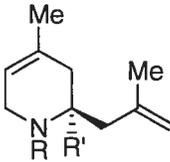
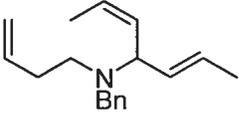
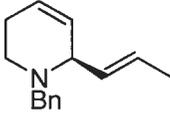
Tableau 7. Synthèse énantiosélective de lactames bicycliques par métathèse

substrat	produit	catalyseur	rendement (%)	ee (%)
		Schrock 3	91	>98
		Schrock 3	92	88
		Schrock 3	30	90

La synthèse énantiosélective de pipéridines a également été rapportée par Schrock et Hoveyda. Une fois de plus, la désymétrisation de triènes s'est avérée être une approche efficace. Cependant, seul le motif de substitution 2,4 a été synthétisé à l'aide de cette méthodologie. Les résultats obtenus n'en demeurent pas moins impressionnants, le dernier exemple du Tableau 8 a permis de préparer la coniine en trois étapes à partir du triène avec 72% de rendement global et 87% ee.

⁹⁰ E. S. Sattely, A. Cortez, D. C. Moebius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526-8533.

Tableau 8. Synthèse énantiosélective de pipéridines par métathèse

substrat	produit	catalyseur	rendement (%)	ee (%)
				
	(R = Ac) Schrock 4	90	96	
	(R = Cbz) Schrock 4	98	95	
	(R = H) Schrock 2a	50	87	
				
	(R = Ac, R' = Me) Schrock 3	63	75	
	(R = H, R' = Ph) Schrock 2c	95	71	
	(R = H, R' = Cy) Schrock 2b	56	33	
		Schrock 2b	83	87

1.3.2.4.1.2 Les catalyseurs de Grubbs

Les catalyseurs de Grubbs sont plus couramment utilisés en synthèse organique parce qu'ils sont plus stables à l'air, beaucoup plus tolérants vis-à-vis des groupements fonctionnels et suffisamment réactifs pour accomplir la majorité des réactions de métathèse. Une liste d'exemples choisis de catalyseurs de Grubbs couramment utilisés est présentée à la Figure 8.

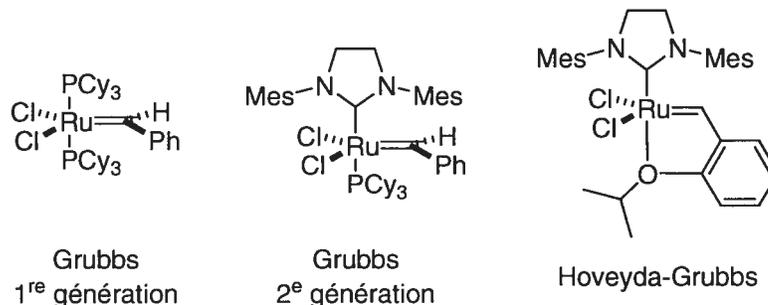


Figure 8. Catalyseurs de Grubbs

Bien que des catalyseurs de Grubbs possédant des ligands chiraux aient été synthétisés,⁹¹ aucune application à la synthèse de pipéridines par une réaction de métathèse énantiosélective n'est connue à ce jour. Néanmoins, l'utilisation de catalyseurs de Grubbs pour la cyclisation de chaînes carbonées chirales est courante. Uniquement pour la synthèse stéréosélective de la coniine, la métathèse trouve quatre applications.⁹² Quelques publications utilisent cette méthodologie afin de synthétiser des pipéridines 2,5-disubstituées. On peut citer en exemple la synthèse totale de la (\pm)- α -isospartéine par le professeur Blakemore.⁹³ Le professeur Beak utilise également la métathèse pour cycliser des lactames bicycliques (Schéma 21).⁹⁴

⁹¹ T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3225-3228.

⁹² a) K. Pachamuthu, Y. D. Vankar, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 359-363; b) R. Kumareswaran, A. Hassner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2269-2276; c) J. C. A. Hunt, P. Laurent, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2378-2389; d) J. C. A. Hunt, C. Lloyd, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, A. K. Takle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3443-3454; e) S. G. Davies, K. Iwamoto, C. A. P. Smethurst, A. D. Smith, H. Rodriguez-Solla, *Synlett* **2002**, 1146-1148.

⁹³ P. R. Blakemore, C. Kilner, N. R. Norcross, P. C. Astles, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4721-4724.

⁹⁴ S. H. Lim, S. Ma, P. Beak, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9056-9062.

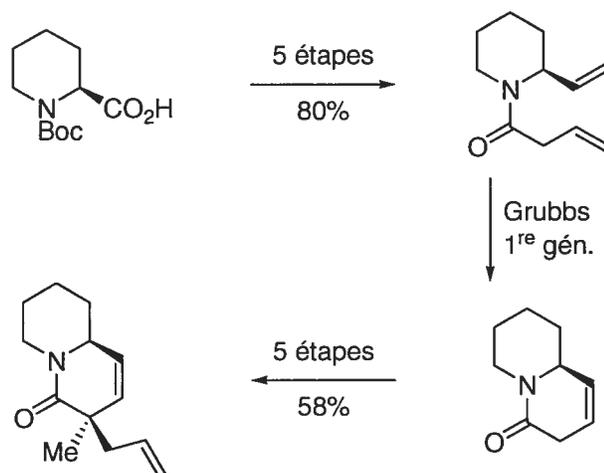


Schéma 21. Application de la métathèse à la synthèse de lactames par Beak

La cyclisation de lactames ayant le motif de substitution correspondant à une pipéridine 2,5-substituée par métathèse de fermeture de cycle a également été rapportée par le professeur Marco en Espagne (Schéma 22).⁹⁵

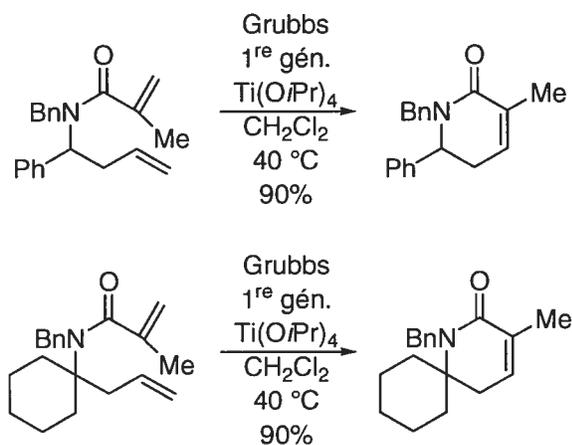
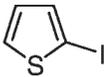
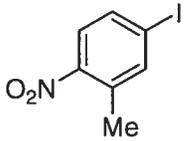


Schéma 22. Application de la métathèse à la synthèse de lactames par Marco

Une méthodologie développée par le professeur Grigg au Royaume-Uni permet la préparation de tétrahydropyridines 2,5-disubstituées en deux étapes.⁹⁶ La première étape consiste en un couplage au palladium à trois composants soit un iodure d'aryle, un allène et une sulfonamide. Dans une deuxième étape, le produit est cyclisé par métathèse pour générer la tétrahydropyridine désirée (Tableau 9).

Tableau 9. Application de la métathèse à la synthèse de pipéridines par Grigg

Arl	rendement couplage (%)	rendement métathèse (%)
PhI	81	77
	71	71
	72	74
1-I-Napht	70	75
3-I-Tol	81	68
5-I-indole	80	84

⁹⁵ S. Rodríguez, E. Castillo, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1185-1192.

⁹⁶ H. A. Dondas, G. Balme, B. Clique, R. Grigg, A. Hodgson, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8673-8675.

1.3.2.4.2 Cyclisation par hydroamination

Les réactions d'hydroamination offrent une route alternative pour la synthèse de pipéridines de tous genres et un grand nombre de publications traitant de ce sujet ont été publiées au cours de la dernière décennie. Ce qui est d'autant plus surprenant est la grande variété de métaux qui peuvent catalyser ce type de réactions. En effet, des complexes de Ca,⁹⁷ Ag,⁹⁸ Nd,⁹⁹ Ni,¹⁰⁰ La,¹⁰¹ Sm,¹⁰² Yb,¹⁰³ Y,¹⁰⁴ Sc,¹⁰⁵ Pd¹⁰⁶ et de Pt¹⁰⁷ peuvent catalyser la réaction d'hydroamination. À l'exception du nickel, tous ces catalyseurs furent utilisés pour préparer des pipéridines par hydroamination intramoléculaire. Il a été démontré que l'acide trifluorométhanesulfonique pouvait également catalyser la réaction d'hydroamination, notamment lors de la préparation de pipéridines.¹⁰⁸ Toutefois, les succès obtenus en catalyse asymétrique permettent de croire que les métaux sont bel et bien impliqués dans l'état de transition et que des traces d'acides ne sont pas responsables des rendements obtenus. Dépendamment des systèmes catalytiques, on peut être en présence d'un mécanisme d'activation de la liaison double par le catalyseur suivi d'une addition nucléophile de l'amine, ou bien d'un mécanisme d'activation du lien N-H par le catalyseur suivi de l'insertion de la liaison π . Des produits de type Markovnikov ou anti-Markovnikov

⁹⁷ M. R. Crimmin, I. J. Casely, M. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2042-2043.

⁹⁸ B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 823-826.

⁹⁹ G. A. Molander, E. D. Dowdy, S. K. Pack, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344-4347.

¹⁰⁰ J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669-3679.

¹⁰¹ S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768-14783.

¹⁰² S. Hong, A. M. Kawaoka, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878-15892.

¹⁰³ J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1038-1052.

¹⁰⁴ J. Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1737-1739.

¹⁰⁵ J. Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4391-4393.

¹⁰⁶ F. E. Michael, B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246-4247.

¹⁰⁷ C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070-1071.

¹⁰⁸ B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471-1474.

peuvent être obtenus en variant les catalyseurs et les substrats. Des exemples de catalyseurs actifs dans la réaction d'hydroamination sont présentés à la Figure 9.

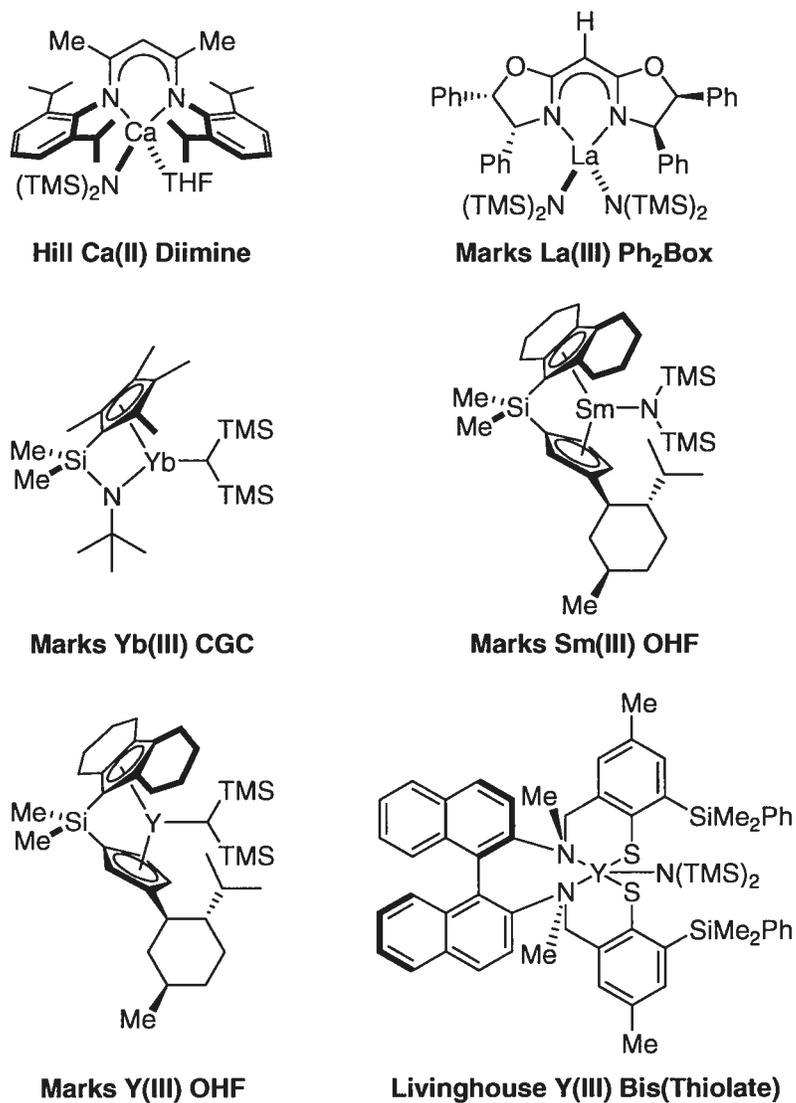
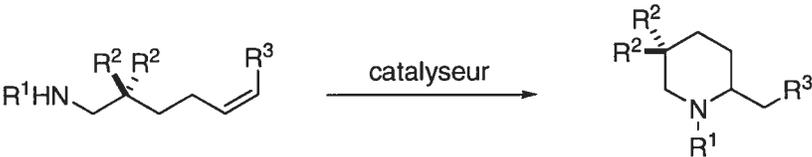


Figure 9. Exemples de catalyseurs pour la réaction d'hydroamination

L'hydroamination initiée par des quantités stoechiométriques de métaux est connue depuis longtemps.¹⁰⁹ Bien que la catalyse à l'aide de palladium était connue, les travaux du professeur Molander ont permis l'éclosion de cette réaction en version catalytique. Molander a su exploiter cette réaction pour effectuer la synthèse de produits naturels à partir d'amines chirales et notamment de catalyseurs de néodyme.⁹⁹ Plus récemment les travaux du professeur Marks ont démontré l'efficacité de nombreux complexes métalliques de la famille des lanthanides.¹¹⁰ L'utilisation de la réaction d'hydroamination pour préparer des pipéridines 2,5-substituées a été rapportée par plusieurs groupes de recherche. Leurs résultats sont présentés au Tableau 10.

Tableau 10. Préparation de pipéridines 2,5-substituées par réaction d'hydroamination



R ¹	R ²	R ³	catalyseur	température (°C)	rendement (%)	ee (%)
H	Me	H	Hill Ca(II) Diimine	60	86	-
Bn	(CH ₂) ₅	H	[PtCl ₂ (H ₂ C=CH ₂) ₂ / PPh ₃	120	57	-
H	Me	Me	Marks Yb(III) CGC	125	82	-
H	Me	H	Marks La(III) Ph ₂ Box	60	n.d.	56 (S)
H	Me	H	Marks Sm(III) OHF	25	n.d.	41 (S)
H	Me	Me	Marks Y(III) OHF	60	n.d.	68 (S)
H	Me	H	Y(III) Bis(Thiolate)	75	n.d.	80 (S)

¹⁰⁹ T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675-703.

¹¹⁰ S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673-686.

Bien que les énantiosélectivités observées jusqu'à maintenant pour la préparation de pipéridines soient de moyennes à faibles, cette approche de synthèse est prometteuse. Les résultats d'hydroamination/cyclisation en tandem pour assembler des molécules complexes en une seule étape sont impressionnants (Schéma 23).^{111, 112}

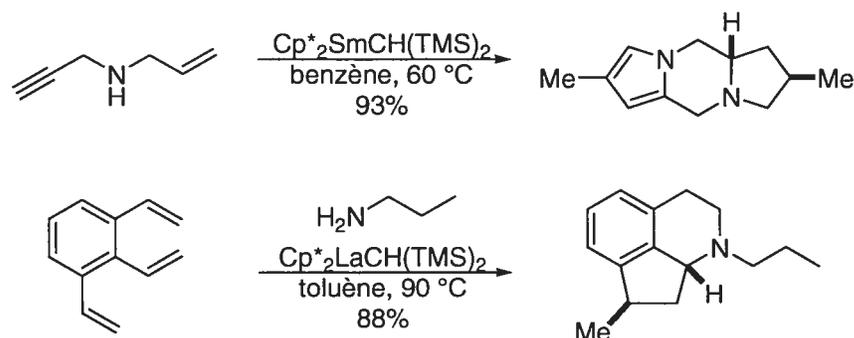


Schéma 23. Hydroamination/cyclisation en tandem

1.3.2.4.3 Cyclisation catalysée au palladium

Avec l'émergence des réactions catalysées au palladium au cours des 50 dernières années, il n'est guère surprenant de trouver des exemples de synthèse de pipéridines par des cyclisations catalysées au palladium. Notamment, les couplages de Heck intramolécules se sont avérés très utiles pour la préparation d'une variété de systèmes hétérocycliques.¹¹³ Un exemple superbe de son utilisation pour la synthèse de pipéridines 2,5-substituées est

¹¹¹ Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757-1771.

¹¹² J.-S. Ryu, G. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12584-12605.

¹¹³ J. T. Link, *Org. React.* **2002**, *60*, 157-534.

son application à la synthèse de la strychnine par le professeur Rawal.¹¹⁴ En effet, cette réaction de Heck en fin de synthèse permet l'élaboration de la pipéridine 1,2,4,5-tétrasubstituée. Cette synthèse s'inscrit par ailleurs comme une des synthèses les plus efficaces de la strychnine à ce jour et l'utilisation de la stratégie employé par Rawal fut réutilisée dans plusieurs synthèses subséquentes (Schéma 24).¹¹⁵

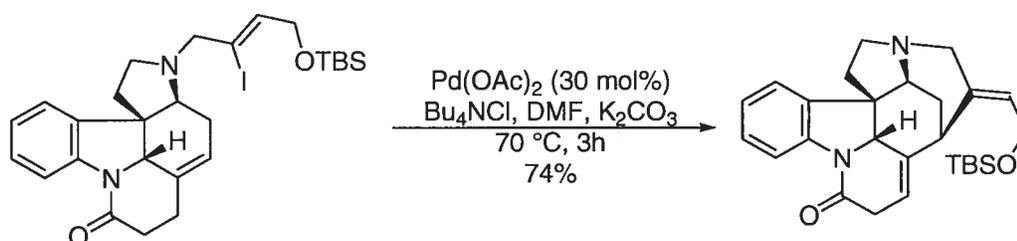


Schéma 24. Réaction de Heck intramoléculaire dans la synthèse de la strychnine de Rawal

Le professeur Padwa réutilise également cette approche dans sa synthèse de la strychnine à la seule différence que la réaction n'est plus un couplage de Heck. La réaction effectuée est plutôt un couplage intramoléculaire entre un iodure vinylique et un éther d'énol (Schéma 25).¹¹⁶

¹¹⁴ V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685-2686.

¹¹⁵ a) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655-665; b) M. J. Eichberg, R. L. Dorta, D. B. Grotjahn, K. Lamottke, M. Schmidt, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324-9337; c) M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9801-9807.

¹¹⁶ H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279-282.

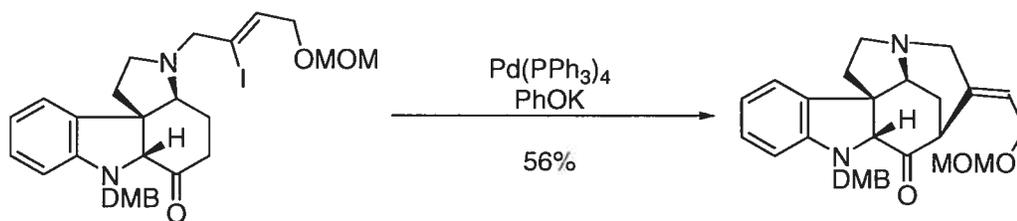


Schéma 25. Cyclisation intramoléculaire catalysée par le palladium dans la synthèse de la strychnine de Padwa

La synthèse de pipéridines par cyclisation intramoléculaire entre un halogénure vinylique et un énoï catalysée par le palladium avait déjà été rapportée par un groupe de recherche espagnol au début des années 2000.¹¹⁷

Les complexes π -allyles de palladium ont été utilisés comme électrophiles en présence d'amines pour former de nouveaux liens C-N et sans surprise la version intramoléculaire de cette réaction permet la préparation de pipéridines avec de bons rendements. La méthodologie développée par le professeur Harrity permettant la préparation stéréosélective de pipéridines à partir d'aziridines énantiomèrement enrichies illustre bien l'efficacité de cette approche.¹¹⁸ Dans cet exemple, le nucléophile impliqué dans la réaction catalysée au palladium est une sulfonamide (Tableau 11).

¹¹⁷ D. Solé, E. Peidró, J. Bonjoch, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2225-2228.

¹¹⁸ K. M. Goodenough, P. Raubo, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2993-2996.

Tableau 11. Utilisation de complexes π -allyles pour la préparation de pipéridines 2,5-substituées

aziridine	piperidine	rendement global (%)
$R^1 = \text{Ts}, R^2 = \text{Bn}$	$R^1 = \text{Ts}, R^2 = \text{Bn}$	87
$R^1 = \text{Ts}, R^2 = \text{Me}$	$R^1 = \text{Ts}, R^2 = \text{Me}$	62
$R^1 = \text{SES}, R^2 = \text{Me}$	$R^1 = \text{SES}, R^2 = \text{Me}$	38
		62 (r.r. = 8 : 1)
		74
		69
		58
		47

Les rendements ainsi que les diastéréosélectivités de cette séquence de deux étapes se sont avérés supérieurs aux rendements obtenus si l'acétate de 2-(triméthylesilyle)-2-

propèn-1-yle était utilisé. Cette approche fut utilisée par le professeur Harrity lors de la préparation des alcaloïdes (-)-deoxynupharidine, (-)-castanoramine et (-)-nupharolutine.¹¹⁹

1.3.3 Synthèse de pipéridines par réactions d'expansion de cycle et de réarrangements

Le réarrangement de Beckmann est l'un des réarrangements le plus connu et ancien.¹²⁰ Son application à la synthèse de pipéridines 2,5-substituées a permis, grâce à une modification du professeur Yamamoto employant des complexes de trialkylaluminium, la synthèse de la pumiliotoxine C (R = Pr, Schéma 26).¹²¹

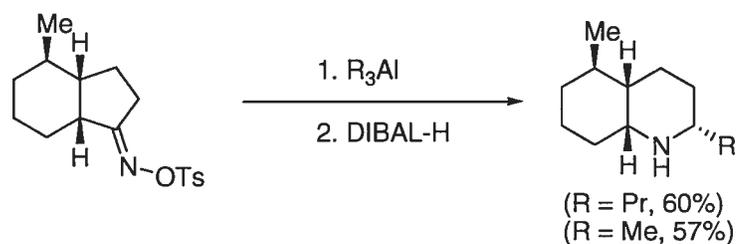


Schéma 26. Synthèse de la pumiliotoxine C par réarrangement de Beckmann

Un autre réarrangement utilisé pour la synthèse de pipéridines, notamment pour la préparation d'aza-sucres, est la transformation du benzoate de 2-aminofuryle en 3-

¹¹⁹ K. M. Goodenough, W. J. Moran, P. Raubo, J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 207-213.

¹²⁰ E. Beckmann, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 988-993.

¹²¹ K. Maruoka, T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, S. Sakane, K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831-2843.

pipéridones.¹²² Cette transformation est souvent appelée réaction d'aza-Achmatowicz en reconnaissance des travaux de pionnier d'Achmatowicz dans ce domaine. Le traitement du benzoate de 2-aminofuryle par mCPBA induit un réarrangement oxydatif qui produit un hémiaminal avec un bon rendement (Schéma 27).¹²³

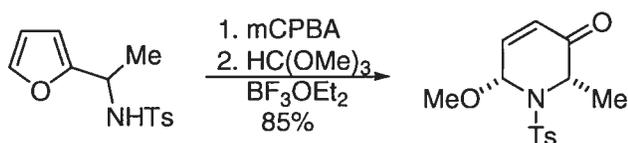


Schéma 27. Synthèse de pipéridines par réarrangement d'aza-Achmatowicz

Cette approche fut utilisée par le professeur Padwa pour synthétiser plusieurs produits naturels, notamment des 3-pipéridinols naturels.^{124,125} Son groupe de recherche a également effectué la synthèse racémique de la 6-*épi*-indolizidine 223A (structure originellement proposée pour l'indolizidine 223A).¹²⁶ La synthèse est effectuée en 13 étapes avec un rendement global de 13% (Figure 10).

¹²² M. A Ciufolini, C. Y. W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Synlett*, **1998**, 105-114.

¹²³ M. A. Ciufolini, C. Y. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5085-5088.

¹²⁴ C. A. Leverett, M. P. Cassidy, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8591-8601.

¹²⁵ M. P. Cassidy, A. Padwa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4029-4031.

¹²⁶ J. M. Harris, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4371-4381.

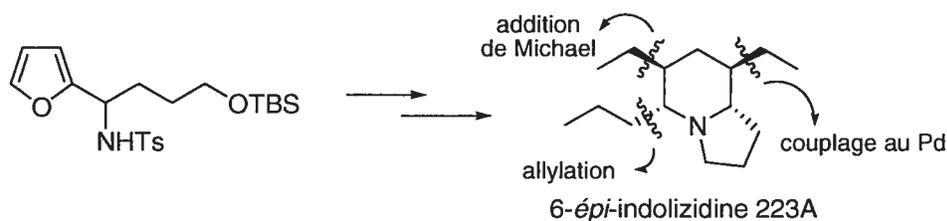


Figure 10. Synthèse de l'alcaloïde 6-*épi*-indolizidine 223A par Padwa

Un réarrangement permettant la synthèse efficace de 2-pipéridones a été développé par le professeur Honda au Japon. La réaction consiste en une déamination réductive d'esters α -aminés promue par le diiodure de samarium. L'amidation intramoléculaire de l'ester par l'amine générée produit des 2-pipéridones avec de bons rendements (Schéma 28).¹²⁷

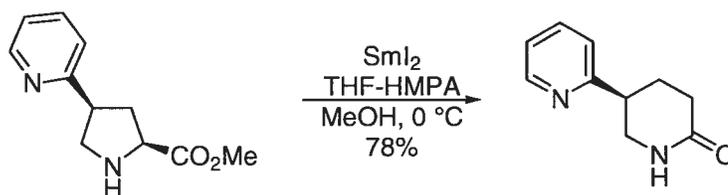


Schéma 28. Synthèse de 2-pipéridones par déamination réductive d'esters α -aminés

Cette méthodologie n'a jusqu'à maintenant jamais été utilisée pour préparer des pipéridines 2,5-disubstituées. Elle fut néanmoins utilisée pour la synthèse de la (+)-cytisine, de la (-)-kuraramine, de la (-)-isokuraramine et de la (-)-jussiaeiine A.

¹²⁷ T. Honda, R. Takahashi, H. Namiki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 499-504.

Le professeur Aubé au Kansas a quant à lui développé une méthodologie exploitant une expansion de cycle pour effectuer la synthèse des 2-pipéridones. Elle consiste en une réaction de Schmidt où le départ d'azote moléculaire induit la migration [1,2] d'un lien C-C (Figure 11).¹²⁸

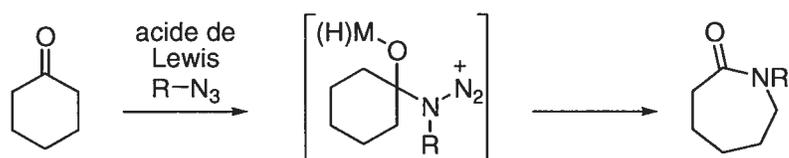


Figure 11. Expansion de cycle par réaction de Schmidt

Malheureusement, la version intermoléculaire de cette réaction donne de très faibles rendements pour la synthèse de cycles à six membres.¹²⁸ Cependant, la version intramoléculaire s'est avérée extrêmement efficace pour la synthèse de 2-pipéridinones bicycliques (Schéma 29).¹²⁹

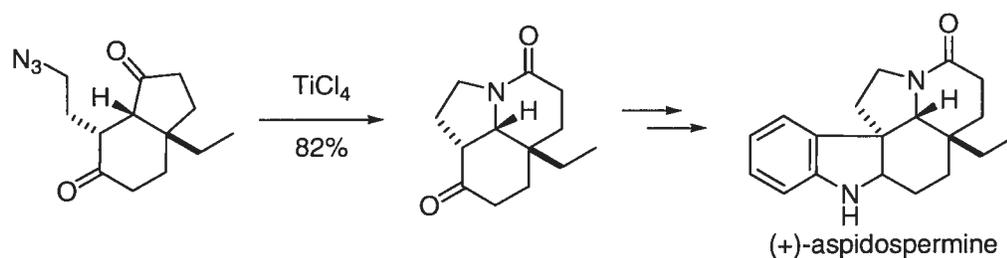


Schéma 29. Synthèse de 2-piperidinones par réaction de Schmidt intramoléculaire

¹²⁸ P. Desai, K. Schildknecht, K. A. Agrios, C. Mossman, G. L. Milligan, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7226-7232.

¹²⁹ R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645-10652.

Par ailleurs, Aubé a utilisé cette méthodologie pour synthétiser une pipéridine 2,5-disubstituée tricyclique naturelle avec un excellent rendement.¹³⁰ L'utilisation de cette réaction avec succès dans l'avant-dernière étape de la synthèse de l'indolizidine 251F confirme l'efficacité de cette approche (Schéma 30).

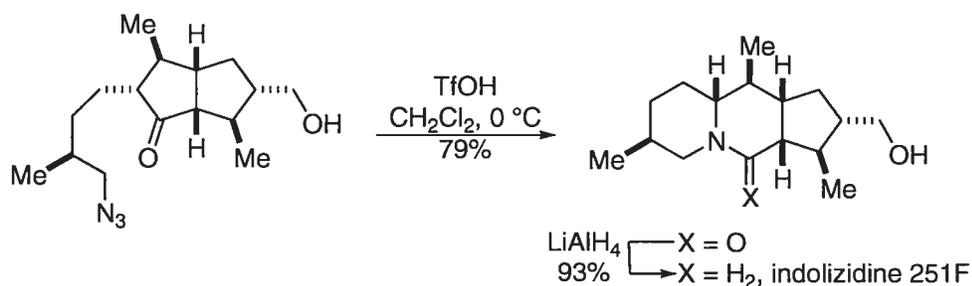


Schéma 30. Synthèse d'une pipéridine 2,5-disubstituée tricyclique par réaction de Schmidt intramoléculaire

1.3.4 Synthèse de pipéridines par réduction de pyridines

La synthèse de pipéridines par réduction d'un noyau pyridine comporte plusieurs avantages, notamment l'accessibilité à un grand nombre de pyridines possédant des substituants variés et cela, à faibles coûts. La réduction d'une pyridine est généralement précédée d'une activation du cycle aromatique via la paire d'électrons libres de l'azote par protonation, alkylation, acylation ou complexation d'un catalyseur.

1.3.4.1 Réduction de pyridines par hydrogénation

Peu d'exemples d'hydrogénations stéréosélectives efficaces de pyridines sont connus dans la littérature. Les systèmes applicables à une grande variété de substrats sont rares et ont été développés assez récemment.

1.3.4.1.1 Hydrogénations diastéréosélectives de pyridines

Le groupe de recherche de la professeure Pinel a tenté d'utiliser des auxiliaires chiraux acylés à des dérivés de type 3-nicotinate-2-substitués avec peu de succès (30% ed).¹³¹ Des sélectivités beaucoup plus intéressantes ont été obtenues pour l'hydrogénation de 2- α -hydroxypyridines par le groupe de recherche du professeur Solladié-Cavallo en France.¹³² Malheureusement l'étendue de la réaction n'a pas été démontrée à ce jour et uniquement deux substrats racémiques sont rapportés dans la publication (Schéma 31).

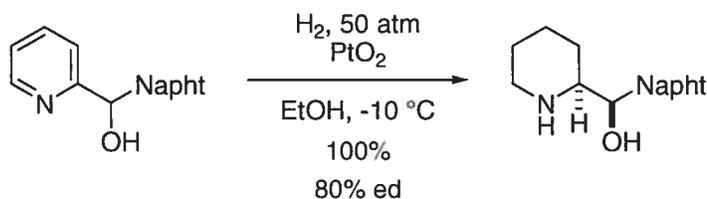


Schéma 31. Hydrogénation diastéréosélective de 2- α -hydroxypyridines

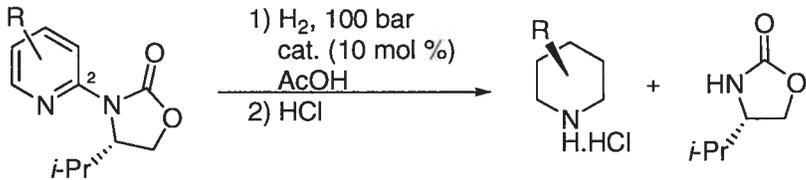
¹³⁰ A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475-5481.

¹³¹ a) N. Douja, R. Malacea, M. Besson, C. Pinel, *J. Mol. Cat. A* **2004**, *210*, 205-209; b) N. Douja, M. Besson, P. Gallezot, C. Pinel, *J. Mol. Cat. A* **2002**, *186*, 145-151.

¹³² A. Solladié-Cavallo, C. Marsol, M. Yaakoub, K. Azyat, A. Klein, M. Roje, C. Suteu, T. B. Freedman, X. Cao, L. A. Nafie, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7308-7315.

Néanmoins, une méthodologie d'hydrogénation diastéréosélective très efficace a été développée par le professeur Glorius en Allemagne.¹³³ Elle permet la préparation de pipéridines mono, di ou tri substituées énantiopures par catalyse hétérogène employant des métaux sur charbon qui sont peu dispendieux. L'auxiliaire chiral oxazolidinone utilisé est clivé dans l'étape d'hydrogénation et peut être récupéré avec un rendement avoisinant 88%. Les rendements et diastéréosélectivités observés sont excellents dans la majorité des cas, mais la préparation stéréosélective de pipéridines 2,5-disubstituées n'est pas possible (Tableau 12).

Tableau 12. Hydrogénation diastéréosélective de Glorius



R	catalyseur	rendement (%)	ee (%)
6-Me	Pd(OH) ₂ / C	93	91
6-nPr	Pd(OH) ₂ / C	95	95 ^a
6-CHO	Pd(OH) ₂ / C	64	97 ^b
5-Me	Pd(OH) ₂ / C	90	98
5-CF ₃	Pd(OH) ₂ / C	93	95 ^a
5-CONMe ₂	Pd(OH) ₂ / C	92	85 ^a
3-Me	Rh / C	100	4
5,6-(CH ₂) ₄	Rh / Pd / C	94 ^c	96 ^a
4-Me-5,6-(CH ₂) ₄	Rh / Pd / C	92 ^c	94

^a L'oxazolidinone dérivé du *t*-leucinol fut utilisé

^b R = CH₂OH suite à l'hydrogénation

^c Uniquement le diastéréoisomère *cis* est isolé

¹³³ F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850-2852.

1.3.4.1.2 Hydrogénations énantiosélectives de pyridines

Les réactions d'hydrogénation énantiosélectives de pyridines efficaces et applicables à une grande variété de substrats sont moins nombreuses que celles d'hydrogénation diastéréosélectives. Les méthodes utilisant des catalyseurs hétérogènes n'ont été couronnées d'aucun succès à ce jour, les meilleures sélectivités obtenues étant inférieures à 6% ee.¹³⁴

Des recherches effectuées chez Solvias en Suisse sous la supervision de Studer ont conduit aux premiers résultats encourageants d'hydrogénation catalytique énantiosélective de pyridine. L'hydrogénation à l'aide de catalyseurs homogènes de rhodium(I) cationique a permis de réduire le 2-nicotinate d'éthyle avec d'excellents rendements mais des énantiosélectivités faibles (27% ee ou moins).¹³⁵

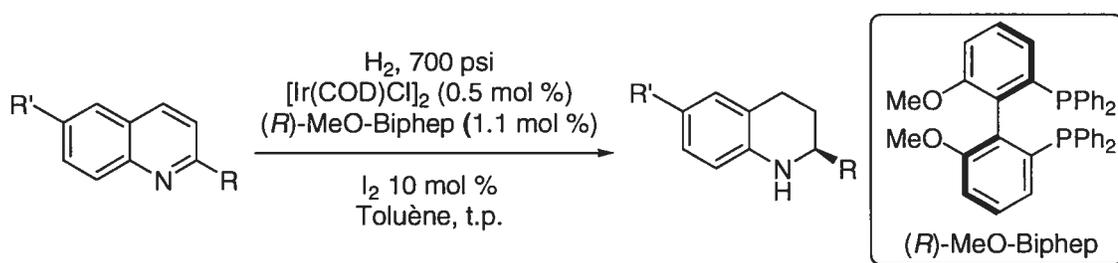
Néanmoins, des systèmes catalytiques énantiosélectifs performants ont été développés pour d'autres hétérocycles. Par exemple, l'hydrogénation de 2-méthylquinoxalines catalysée par un complexe d'iridium donne lieu à d'excellents excès énantiomères (90% ee) avec un rendement acceptable.¹³⁶ Cependant, l'application à d'autres substrats n'a pas été démontrée. Des systèmes similaires ont été développés séparément par Zhou¹³⁷ et Chan¹³⁸ pour l'hydrogénation énantiosélective de quinolines 2-substituées. Les résultats obtenus par le professeur Zhou sont présentés au Tableau 13.

¹³⁴ K. Nasar, F. Fache, M. Lemaire, J.-C. Beziat, M. Besson, P. Gallezot, *J. Mol. Cat.* **1994**, *87*, 107-115.

¹³⁵ M. Studer, C. Wedemeyer-Exl, F. Spindler, H.-U. Blaser, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1335-1343.

¹³⁶ C. Bianchini, P. Barbaro, G. Scapacci, E. Farnetti, M. Graziani, *Organometallics* **1998**, *17*, 3308-3310.

¹³⁷ W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536-10537.

Tableau 13. Hydrogénation catalytique énantiosélective de quinolines 2-substituées

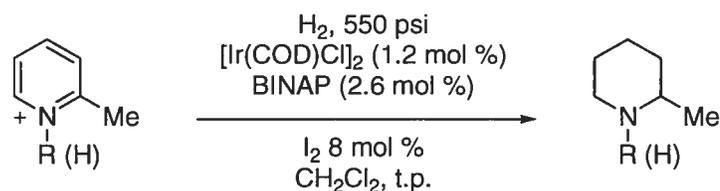
R'	R	rendement (%)	ee (%)
H	Me	94	94
F	Me	88	96
Me	Me	91	91
OMe	Me	89	84
H	Et	88	96
H	<i>n</i> -Pr	92	93
H	<i>n</i> -Bu	86	92
H	<i>n</i> -Pentyle	92	94
H	Phénéthyle	94	93
H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	87	94
H	Ph	95	72

Une avancée majeure dans le domaine des réactions d'hydrogénation de pyridines a émergé au sein de notre groupe de recherche récemment. Les travaux de Claude Legault ont mené à la découverte que les ylures de *N*-iminopyridinium 2-substituées réagissent avec d'excellents rendements dans des conditions semblables à celles employées par Zhou, et ce même si les pyridines sont non réactives (Tableau 14).¹³⁹

¹³⁸ L. Xu, K. H. Lam, J. Ji, J. Wu, Q.-H. Fan, W.-H. Lo, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2005**, 1390-1392.

¹³⁹ C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966-8967.

Tableau 14. Réactivité de la pyridine et espèces dérivées en hydrogénation catalysée à l'iridium



substrat	conversion (%)
	<5
	<5
	<5
	>95

Les ylures de *N*-aminopyridinium sont connus depuis le début des années 1970 et ils ont été utilisés notamment pour des cycloadditions 1,3-dipolaires et dans des réarrangements photochimiques.¹⁴⁰ Ce sont des solides stables à l'air et facile à manipuler. Ces dérivés peuvent être synthétisés avec de bons rendements par l'amination de pyridines à l'aide de la *O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH).¹⁴¹ L'utilisation de ce réactif d'amination comporte cependant des inconvénients, notamment son instabilité et son coût

¹⁴⁰ Pour une revue des ylures de *N*-iminopyridinium, voir: a) H.-P. Timpe, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *17*, 213-253; b) Y. Tamura, M. Ikeda, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *29*, 71-139.

¹⁴¹ Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 1-17.

élevé de synthèse. Un autre réactif d'amination plus stable et moins dispendieux permettant la préparation d'ylures de *N*-iminopyridinium est la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine.¹⁴² À ce jour, il demeure le réactif de choix pour préparer ce type de composés (Tableau 15).

Tableau 15. Amination de pyridines par la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine

1) $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{O}-\text{NH}_2$ (1.2 équiv)
 THF:H₂O (1:1)
 40 °C, 12 h

2) PhCOCl (1.5 équiv)
 NaOH 10%, t.p., 4 h

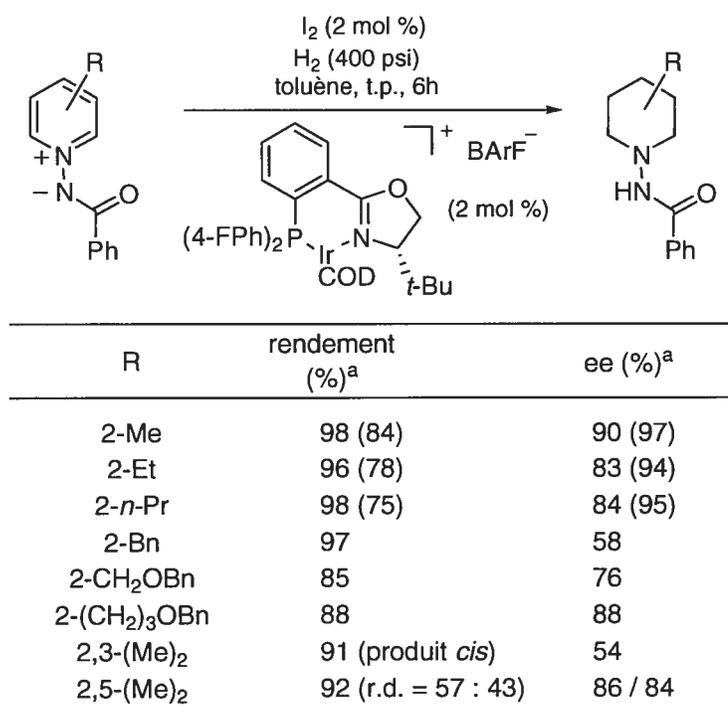
R	rendement (%)
H	96
3-Me	99
2-Me	98
2,4-(Me) ₂	93
2,6-(Me) ₂	95
3-MeO	94
3-(1-pyrrolidine)	91
2- <i>i</i> -PrO	54
quinoline	93
isoquinoline	94

L'hydrogénation énantiosélective des ylures de *N*-iminopyridinium 2-alkylsubstitués a donnée d'excellents résultats.¹³⁹ Les ligands de type phosphinooxazolines

¹⁴² C. Legault, A. B. Charrette, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119-7122.

(PHOX)¹⁴³ se sont avérés être les plus performants, conjointement avec le contre ion non complexant tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyle)phényle)borate (BArF). Les excès énantiomères obtenus sont de moyens à bons. Les propriétés physiques des ylures de pyridinium permettent de les recristalliser facilement pour obtenir des produits avec des excès énantiomères élevés et de bons rendements. Cependant, la préparation de pipéridines 2,5-disubstituées de cette façon s'est montrée laborieuse. En effet, l'hydrogénation de l'ylure de *N*-benzoylimino-2,5-diméthylpyridinium a fourni un mélange (57 : 43) des produits *cis* et *trans*, chacun avec des ee acceptables (Tableau 16).

Tableau 16. Hydrogénation énantiosélective des ylures de *N*-iminopyridinium



^aLes rendements et excès énantiomériques entre parenthèses sont calculés après recristallisation

¹⁴³ G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.

1.3.4.2 Réduction de sels de pyridiniums par l'addition de nucléophiles

Tout comme la réduction de pyridines par hydrogénation, l'addition nucléophile sur un noyau pyridinium possède l'avantage de l'accessibilité à un grand nombre de pyridines possédant des substituants variés et à faibles coûts. De plus, les dihydropyridines normalement générées permettent la fonctionnalisation des doubles liaisons restantes et la synthèse de pipéridines variées. Cependant, le noyau pyridinium possède trois sites électrophiles en positions 2, 4 et 6 et l'obstacle majeur à l'élaboration d'une telle méthodologie demeure le contrôle de la régiosélectivité de l'addition nucléophile (Figure 12).

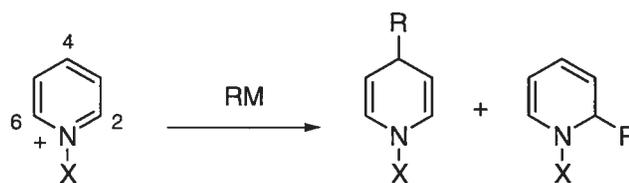


Figure 12. Régiosélectivité d'addition nucléophile au noyau pyridinium

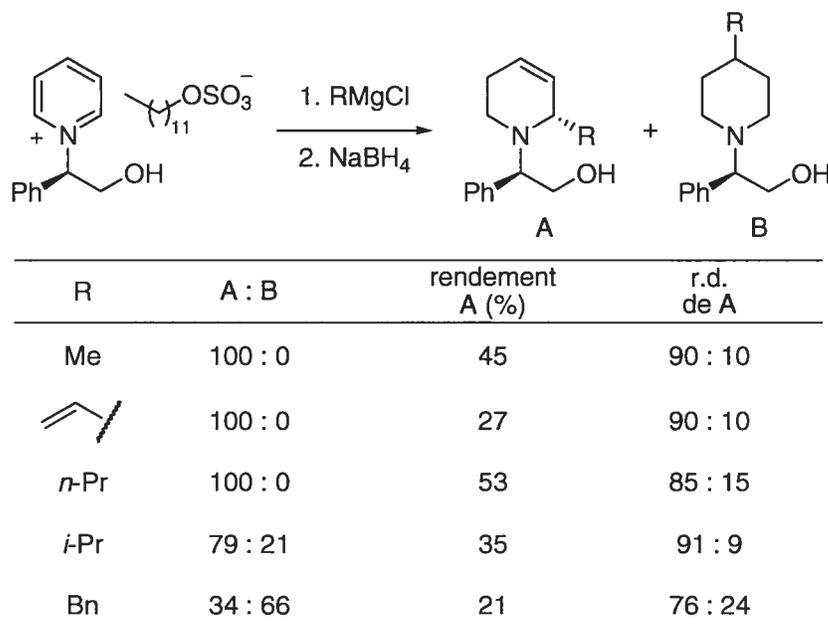
1.3.4.2.1 Réactions d'additions de nucléophiles dirigées du professeur Marazano

Le professeur Marazano en France a développé une méthodologie d'additions nucléophiles diastéréosélectives d'organomagnésiens à des pyridiniums *N*-benzylés chiraux.¹⁴⁴ Ces sels de pyridinium sont aisément synthétisés en utilisant la réaction de

¹⁴⁴ B. Guilloteau-Bertin, D. Compère, L. Gil, C. Marazano, B. C. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391-1399.

Zincke-Koenig.¹⁴⁵ L'utilisation du 1-dodécasulfonate comme contre-ion du pyridinium est crucial, puisqu'il permet de solubiliser le sel de pyridinium dans le solvant de réaction et ainsi augmenter drastiquement les rendements. L'ajout d'un groupement directeur alkoxyde à l'auxiliaire chiral s'est montré primordial pour l'obtention de bonnes régiosélectivités et diastéréosélectivités (Tableau 17).

Tableau 17. Réactions d'addition de réactifs de Grignard à des sels de pyridinium *N*-benzylés



¹⁴⁵ M. Mehmandoust, C. Marazano, R. Singh, B. Gillet, M. Cesario, J. L. Fourrey, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4423-4426.

Une variante de cette méthodologie fut utilisée par Marazano lors de la synthèse de pipéridines 2,5-substituées à partir du 3-méthylpyridinium.¹⁴⁶ La réduction du sel de pyridinium par $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ génère la 1,4-dihydropyridine qui réagit en présence d'alumine pour former un hémiaminal bicyclique. Sous l'action du bromure de pentylmagnésium, une pipéridine 2,5-*trans*-substituée est formée avec des diastéréosélectivités moyennes. Le diastéréoisomère minoritaire est la pipéridine 2,5-*trans*-substituée des épimères aux centres 2 et 5. Cette pipéridine aurait facilement pu être réduite à la pipéridine 2,5-*trans*-disubstituée, mais elle a plutôt été dérivatisée pour la synthèse de la (+)-indolizidine 209B avec 9% de rendement global (Schéma 32).

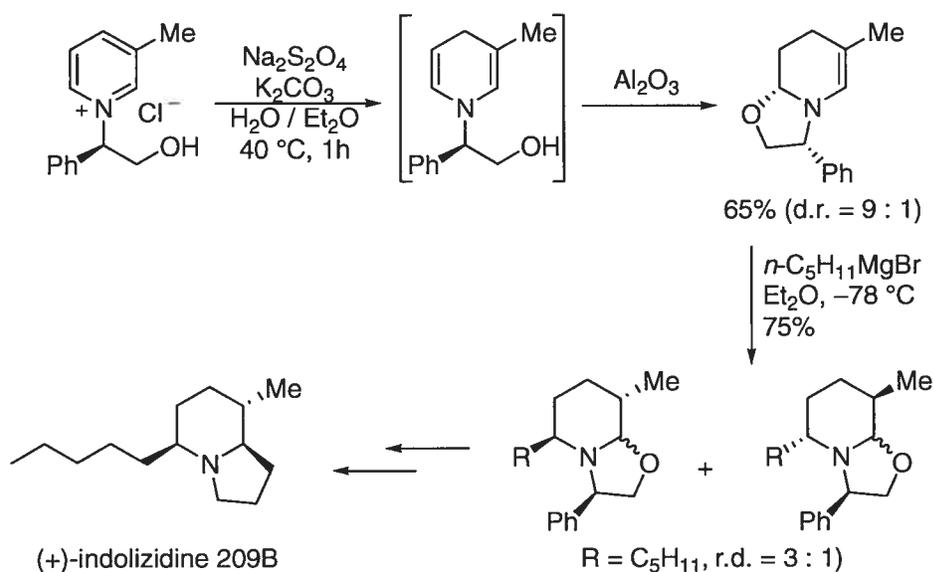


Schéma 32. Synthèse d'une pipéridine 2,5-*trans*-substituée par Marazano

¹⁴⁶ D. Gnecco, C. Marazano, B. C. Das, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 625-626.

1.3.4.2.2 Réactions d'additions de nucléophiles diastéréosélectives par le professeur Comins

Le professeur Comins en Caroline du Nord a également développé une méthodologie d'additions diastéréosélectives sur des sels de pyridinium chiraux.¹⁴⁷ La formation du sel de pyridinium est effectuée à l'aide du chloroformate dérivé du menthol. Compte tenu que le groupement carbamate est peu complexant et donc inefficace pour diriger l'addition d'un réactif de Grignard, un groupement méthoxy a été installé en position 4 afin d'éviter la formation de 1,4-dihydropyridines. De plus, l'utilisation d'un substituant en position 3 de la pyridine augmente largement les diastéréosélectivités, le groupement tri-*iso*-propylsilyle s'avérant être le substituant par excellence.¹⁴⁸ Le parachèvement de la réaction en conditions acides aqueuses permet l'hydrolyse de l'éther d'énol et l'obtention de 4-pipéridones avec de bons rendements (Tableau 18).

¹⁴⁷ D. L. Comins, S. P. Joseph, R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *114*, 4719-4728.

¹⁴⁸ Pour l'addition de PhMgCl : 3-TIPS, 94% ed; 3-H, 34% ed

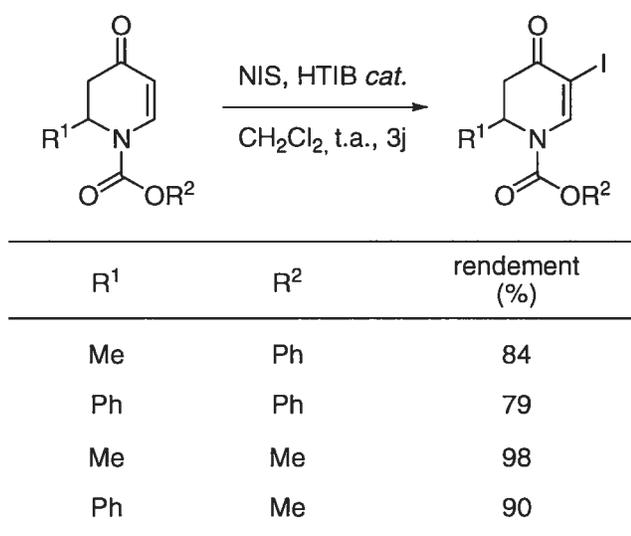
Tableau 18. Réactions d'addition diastéréosélectives de réactifs de Grignard à des sels de 4-méthoxypyridinium

RMgX	rendement (%)	r.d.
PhMgCl	80	97 : 3
4-(Me)PhMgBr	75	91 : 9
2-(Me)PhMgCl	66	80 : 20
4-(MeO)PhMgBr	68	87 : 13
4-(Cl)PhMgBr	67	91 : 9
MeMgCl	85	96 : 4
<i>i</i> -BuMgBr	86	96 : 4
cyclohexyleMgBr	83	91 : 9
<i>n</i> -PrMgCl	88	96 : 4
1-hexynyleMgCl	74	92 : 8
vinyleMgCl	75	93 : 7

La protodésilylation s'effectue avec un bon rendement en milieu acide fort (HBr, HOAc).¹⁴⁷ Comins a effectué la synthèse de pipéridines 2,5-substituées en utilisant plusieurs stratégies. Chaque approche utilise une 5-iodo-2,3-dihydro-4-pipéridone comme précurseur. La synthèse de cet iodure vinylique fut effectuée avec le *N*-iodosuccinimide comme agent oxydant et une quantité catalytique d'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène (HTIB)

dans le dichlorométhane (Tableau 19).¹⁴⁹ Une autre publication où Comins utilise ces précurseurs fait mention de la possibilité de les synthétiser en utilisant une solution d'iodure chlorhydrique (ICl).¹⁵⁰ Cette façon de faire comporterait l'avantage d'avoir des temps de réaction beaucoup plus courts.

Tableau 19. Iodation de 2,3-dihydro-4-pipéridones par Comins



Ces composés iodés ont été utilisés par Comins dans des couplages de Stille,¹⁵¹ de Sonogashira¹⁵² ainsi que dans des méthoxycarbonylations catalysées au palladium pour préparer des 4-pipéridones 2,5-disubstituées (Schéma 33).¹⁴⁹

¹⁴⁹ D. L. Comins, S. P. Joseph, X. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9141-9144.

¹⁵⁰ D. L. Comins, A.-C. Hiebel, S. Huang, *Org. Lett.* **2001**, 3, 769-771.

¹⁵¹ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638.

¹⁵² K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

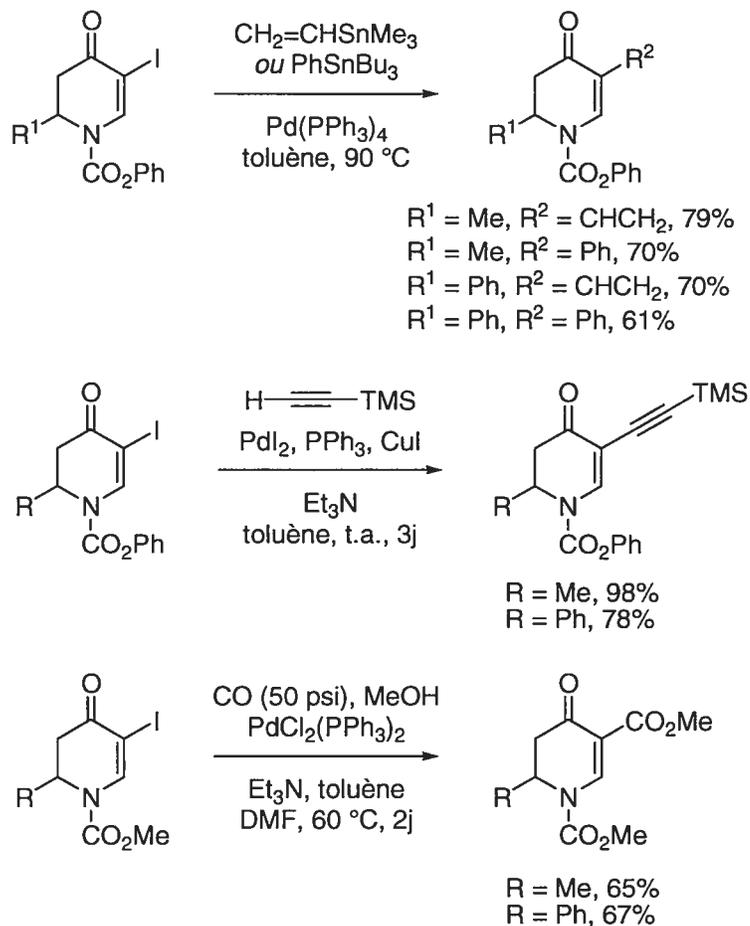


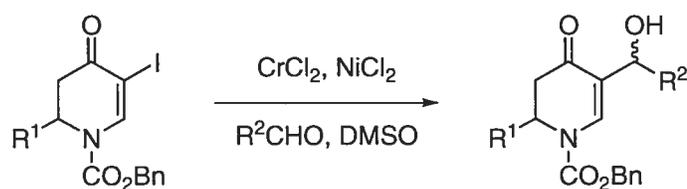
Schéma 33. Synthèse de 4-pipéridones 2,5-disubstituées par couplage au palladium

Une autre méthodologie développée par Comins pour la synthèse de 4-pipéridones 2,5-disubstituées fait intervenir le dérivé 5-iodé dans une réaction de type Nozaki-Hiyama-Kishi¹⁵³ en présence d'aldéhydes.¹⁵⁰ La réaction fonctionne avec des rendements moyens

¹⁵³ A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991-1045.

avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques. Cependant, les aldéhydes sont utilisés en excès (3 équivalents) et les diastéréosélectivités obtenues pour les alcools générés sont faibles (Tableau 20). L'alcool allylique élimine facilement en conditions acides et il a été utilisé dans diverses réactions de substitutions nucléophiles.

Tableau 20. Réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi pour la synthèse de 4-pipéridones 2,5-disubstituées



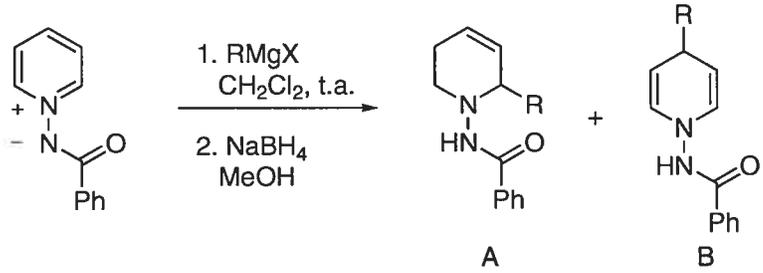
R ¹	R ²	rendement (%)	r.d.
Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	64	2.5 : 1
Ph	<i>n</i> -pentyle	57	1.7 : 1
Ph	Ph	80	7 : 1
Ph	3-furanyle	68	2.6 : 1
Ph	cyclohexyle	64	n.d.
Me	<i>n</i> -pentyle	64	2.6 : 1
Me	Ph	57	3.5 : 1

1.3.4.2.3 Additions nucléophiles sur des ylures de *N*-iminopyridinium

À la section 1.3.4.1.2 il a été démontré que les ylures de *N*-iminopyridiniums peuvent être hydrogénés de façon énantiosélective. Une autre méthodologie développée dans notre groupe de recherche tire avantage de l'anion amide de cet ylure comme groupement directeur pour l'addition nucléophile de réactifs de Grignard en position 2 du

cycle pyridinium.¹⁵⁴ L'addition d'organomagnésiens est particulièrement efficace dans les cas où un groupement benzyle, allyle et *t*-butyle sont transférés. Ces groupement sont reconnus pour conduire à des régiosélectivités plus modestes dans les autres systèmes (voir par exemple Tableau 17). Les 1,2-dihydropyridines formées suite à l'addition du réactif de Grignard sont instables et nécessitent d'être réduites *in situ* par le borohydure de sodium (Tableau 21).

Tableau 21. Additions de réactifs de Grignard sur des ylures de *N*-iminopyridinium



RMgX	A : B	rendement A (%)
MeMgBr	>95 : 5	91
EtMgBr	>95 : 5	83
<i>n</i> -PrMgCl	>95 : 5	87
<i>i</i> -PrMgBr	>95 : 5	81
<i>t</i> -BuMgCl	43 : 57	39 (28 B)
vinyleMgBr	>95 : 5	77
allyleMgBr	>95 : 5	79
BnMgCl	>95 : 5	85

Une version diastéréosélective de cette réaction fut développée, mais les sélectivités se sont avérés être modeste (ca. 5 : 1) (Schéma 34).

¹⁵⁴ C. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360-6361.

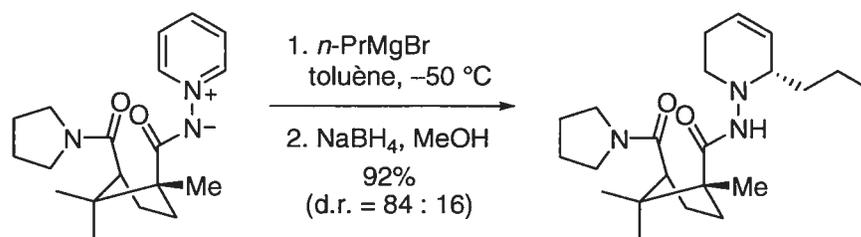


Schéma 34. Additions diastéréosélectives de réactifs de Grignard sur des ylures de *N*-iminopyridinium

Cette méthodologie n'a jamais été appliquée à la synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées. L'addition nucléophile sur des ylures de pyridinium 3-substitués favorise normalement la formation du produit 2,3-disubstitué.¹⁵⁵ Il est donc raisonnable de croire que cette tendance serait observée dans le cas des ylures de pyridinium. Par ailleurs, advenant la possibilité d'effectuer l'addition d'un réactif de Grignard sur un ylore de pyridinium 3,5-disubstitué, le centre chiral en position 5 serait formé lors de l'isomérisation de l'énamine en iminium préalablement à sa réduction par le NaBH₄; ce qui donnerait probablement lieu à de faibles sélectivités.

1.3.4.2.4 Additions nucléophiles sur des sels de triflate de pyridinium *N*-imidate

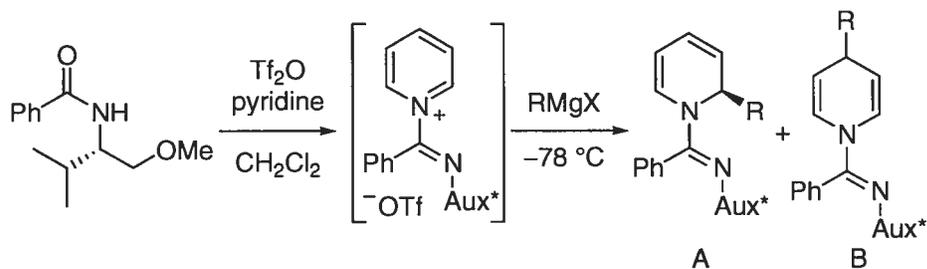
Une autre méthodologie basée sur l'addition de nucléophiles sur un noyau pyridinium fut développée dans notre groupe de recherche au cours de la dernière décennie. Celle-ci utilise des amides comme réactifs précurseurs de l'électrophile. Sous l'action d'anhydride triflique en présence de pyridine, les amides réagissent pour former un sel de triflate de pyridinium *N*-imidate.¹⁵⁶ L'addition de nucléophiles organométalliques à ce sel

¹⁵⁵ R. J. Sundberg, G. Hamilton, C. Trindle, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3672-3679.

¹⁵⁶ A. B. Charette, M. Grenon, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.

de pyridinium donne lieu à la formation régiosélective de 1,2-dihydropyridines.¹⁵⁷ La paire d'électrons libres de l'amidine sert donc de groupement directeur lors de l'addition. L'utilisation d'une amide chirale dérivée de la valine permet d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités lors de l'addition et l'obtention éventuelle de pipéridines 2-substituées énantiorenrichies (Tableau 22).

Tableau 22. Additions de réactifs organométalliques sur un sel de triflate de pyridinium *N*-imidate



RMgX	A : B	rendement A (%)	r.d.
MeMgBr	>95 : 5	77	>95 : 5
EtMgBr	75 : 25	79 (A+B)	>95 : 5
Et ₂ Zn	>95 : 5	73	>95 : 5
PhMgBr.LiBr	>95 : 5	89	>95 : 5
2-furylMgCl	>95 : 5	68	>95 : 5
1-HexynylMgBr	>95 : 5	65	>95 : 5

¹⁵⁷ A. B. Charette, M. Grenon, A. Lemire, M. Pourashraf, J. Martel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

L'addition d'organomagnésiens sur les sels de triflates de pyridinium 3-substitués génère de façon régiosélective les dihydropyridines 2,3-disubstituées, mais elle ne permet pas la préparation de pipéridines 2,5-substituées avec de bons rendements.¹⁵⁸ Il est à noter que notre groupe de recherche a récemment rapporté l'utilisation de cette méthodologie pour préparer une 5-amino-4-pipéridone-2-substituée dans la synthèse des (-)-barrenazines A et B.¹⁵⁹ L'addition nucléophile de réactifs de Grignard sur un sel de 4-méthoxypyridinium a permis l'iodation de la dihydro-4-pipéridone obtenue à l'instar de la méthodologie développée par Comins (Tableau 19). L'iodure vinylique fut ensuite engagé avec le *t*-butylcarbamate dans un couplage C-N de Buchwald¹⁶⁰ catalysé au cuivre (Schéma 35).

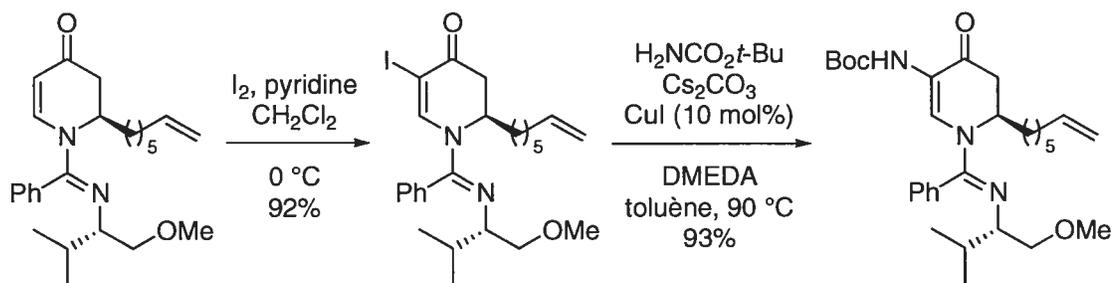


Schéma 35. Synthèse de 5-amino-4-pipéridones 2-substituées

Les 1,2-dihydropyridines produites lors de l'addition d'organométalliques aux sels de pyridinium peuvent être hydrogénées chimiosélectivement de façon à obtenir des

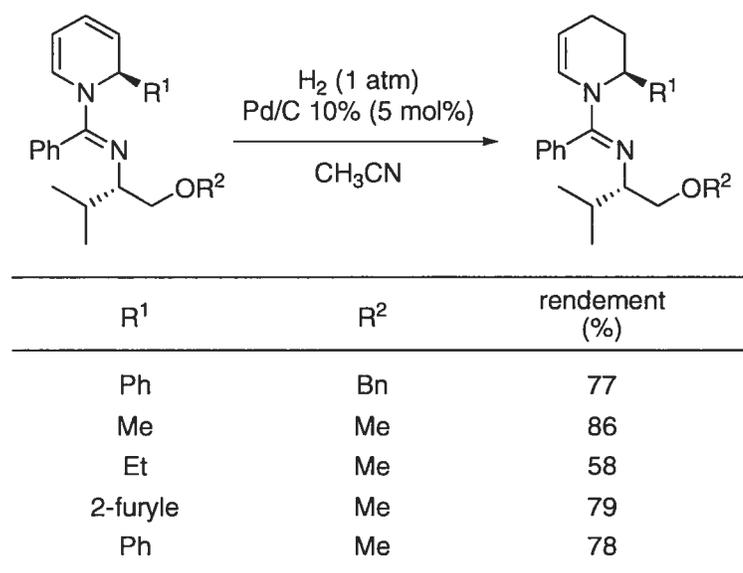
¹⁵⁸ A. Lemire, M. Grenon, M. Pourashraf, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520.

¹⁵⁹ T. Focken, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985-2988.

¹⁶⁰ L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.

1,2,3,4-tétrahydropyridines par l'hydrogénation sélective de la double liaison la plus éloignée de l'atome d'azote (Tableau 23).¹⁶¹

Tableau 23. Monohydrogénation chimiosélective de 1,2-dihydropyridines *N*-imidate



Ces 1,2,3,4-tétrahydropyridines ont été utilisées pour préparer des 5-pipéridinols 2,6-*trans*-disubstitués avec une méthodologie d'époxydation suivie d'une ouverture d'époxyde par addition nucléophile.¹⁶¹ La réaction fonctionne dans de bons rendements avec plusieurs nucléophiles, notamment des alcools, le phtalimide et des diorganozinciques (Schéma 36).

¹⁶¹ A. Lemire, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2747-2750.

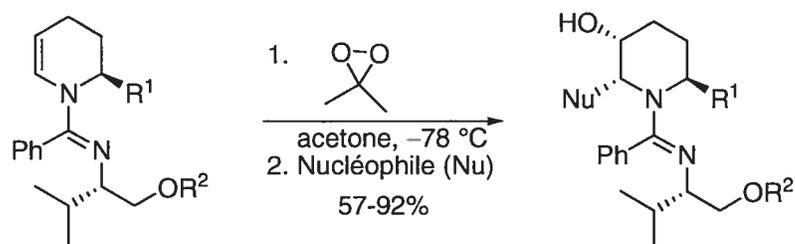


Schéma 36. Époxydation de tétrahydropyridines suivi d'une ouverture d'époxyde par addition nucléophile en tandem

1.4 Conclusion

Comme il a été décrit dans ce chapitre, différentes méthodes ont été utilisées pour effectuer la préparation des pipéridines 2,5-disubstituées. Nous avons présenté ces nombreuses approches en les divisant en quatre catégories. La synthèse de pipéridines par réaction de fermeture de cycle est l'approche la plus répandue (section 1.3.2, page 20). Néanmoins, les méthodologies utilisant une réactions de cycloaddition (section 1.3.1, page 6), et celle tirant avantage de la réduction de cycles pyridines (section 1.3.4, page 57) sont généralement plus avantageuses d'un point de vue d'économie d'atomes ainsi qu'au niveau du nombre d'étapes.

Chapitre 2 Synthèse de pipéridines 2,5-substituées

2.1 Introduction

Comme peu de produits naturels possèdent le motif pipéridine 2,5-substituées exclusivement, peu de méthodes ont été élaborées dans le but d'effectuer leur synthèse. Nous croyons cependant que la découverte d'une voie synthétique rapide et efficace pour cette classe de composés est importante compte tenu de l'activité biologique de certains de ces dérivés synthétiques.

2.2 Synthèse de pipéridines 2,5-*cis*-substituées par couplage de Suzuki

Nous avons imaginé une nouvelle voie synthétique afin d'accéder aux pipéridines 2,5-*cis*-substituées. Notre méthodologie est similaire à celle employée par le professeur Comins illustrée au Tableau 19 (page 70) et au Schéma 33 (page 71). L'approche rétrosynthétique pour la préparation de pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées est exposée à la Figure 13.

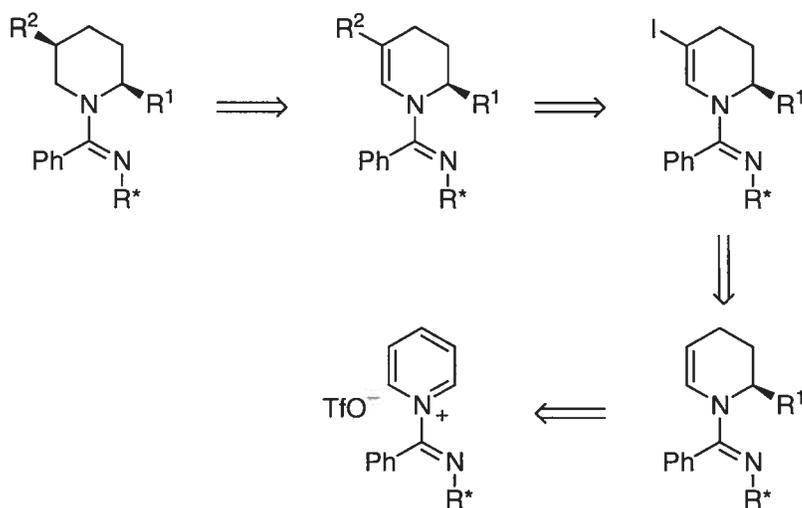


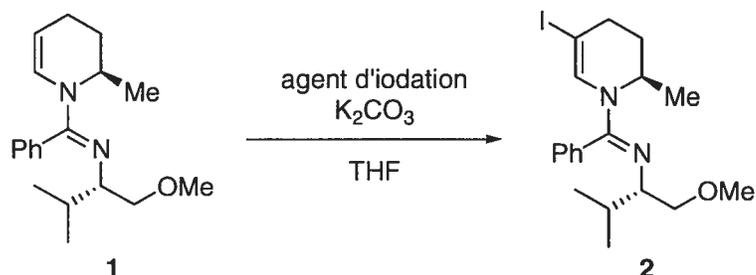
Figure 13. Approche rétrosynthétique aux pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées

2.2.1 Halogénéation de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées

Nous avons en fait envisagé d'installer des substituants en position 5 par une réaction de couplage au palladium. Pour ce faire, nous avons entrepris d'installer un atome d'iode à la position 5 qui agira comme précurseur dans une réaction de type Suzuki.

2.2.1.1 Résultats

Afin d'obtenir l'iodure vinylique désiré nous avons d'abord testé différents agents d'iodation dans le tétrahydrofurane à température ambiante. Plusieurs réactifs ont donné lieu majoritairement à des produits de décomposition. L'iode s'est démarqué comme étant le réactif permettant d'obtenir les meilleurs rendements (Tableau 24).

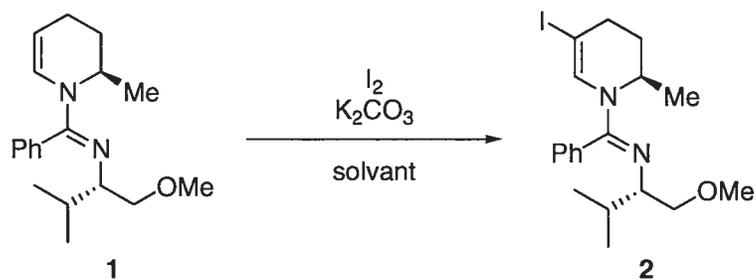
Tableau 24. Différents agents d'iodation pour l'halogénéation de la tétrahydropyridine **1**

agent d'iodation	rendement (%)
Ph_3P, I_2	0
NIS	14 ^a
NIS, HTIB	0 ^a
NIS	0 ^b
$I_2, AgNO_3$	0
ICl	29
I_2	63

^a Dans le CH_2Cl_2 ^b Dans le DMF

Suite à ces résultats intéressants, nous avons testé l'efficacité de quelques solvants pour effectuer cette transformation. L'utilisation de solvants polaires, protiques ou non, n'a pas permis d'augmenter les rendements. Dans toutes ces conditions, le produit de départ est complètement consommé, sauf pour l'utilisation de toluène en présence d'un éther couronne qui n'a pas permis d'obtenir des conversions intéressantes. Le THF s'est avéré être le solvant de choix (Tableau 25).

Tableau 25. Optimisation du solvant de réaction pour l'iodation de la tétrahydropyridine **1**

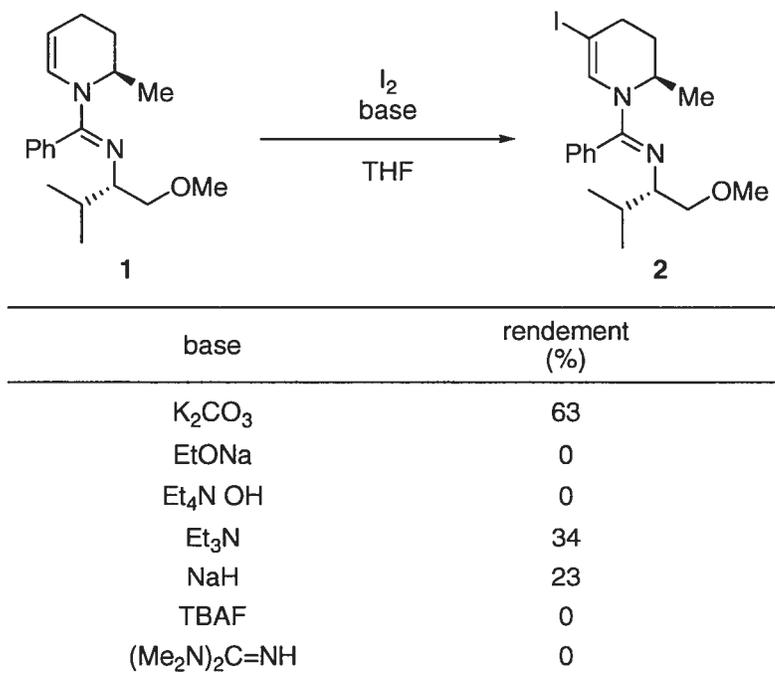


solvant	rendement (%)
EtOH	0 ^a
DMF	55 ^b
CH ₃ CN	41
toluène, 18-c-6	0
THF	63

^a La base est le EtONa

^b La base est le KOH

Ensuite, nous avons entrepris l'optimisation de la base de la réaction. Une fois de plus, l'utilisation d'une grande variété de bases ne nous a pas permis d'augmenter les rendements. Aussi, pour chaque base, tout le produit de départ fut consommé en 8 heures ou moins. Quelques exemples des bases utilisées sont présentés au Tableau 26.

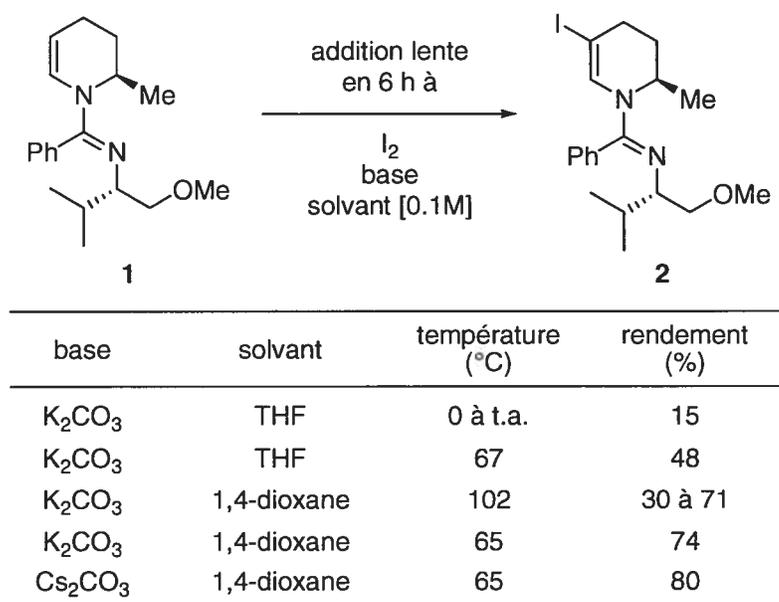
Tableau 26. Optimisation de la base pour l'iodation de la tétrahydropyridine **1**

Les tentatives pour augmenter les rendements en faisant varier la température se montrèrent également infructueuses. L'augmentation de la dilution des réactions de [0.2 M] à [0.01 M] nous a permis d'augmenter légèrement les rendements. Mais un problème de taille persistait : la non reproductibilité de nos résultats. En effet, les rendements obtenus dans des conditions identiques pouvaient varier grandement d'une expérience à l'autre, le produit secondaire obtenu étant un gel d'apparence polymérique.

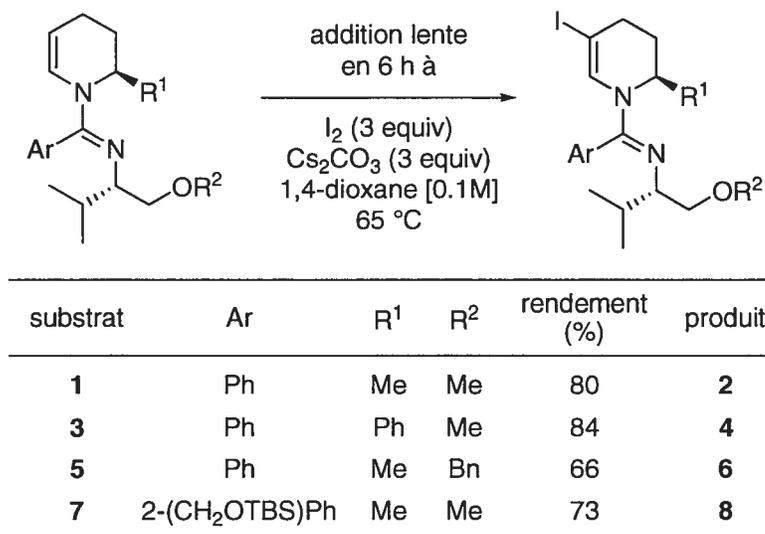
C'est alors qu'une expérience a permis une avancé majeure dans l'optimisation de nos résultats. L'addition lente d'une solution de la tétrahydropyridine **1** sur plusieurs heures au mélange réactionnel nous a permis de minimiser grandement la formation de polymères. L'analyse de la réaction par spectroscopie de masse montrait alors la formation de sous-produits différents de ceux observés précédemment.

Suite à ces découvertes, une nouvelle optimisation du solvant, de la base et de la température de réaction nous a enfin permis d'obtenir le produit désiré **2** dans des rendements acceptables et reproductibles (Tableau 27).

Tableau 27. Optimisation finale pour l'iodation de la tétrahydropyridine **1**



Dans ces conditions, nous avons été en mesure d'obtenir de bons rendements pour tous les substrats testés. Les éthers benzyliques ainsi que les éthers silylés se sont montrés résistants aux conditions de réaction (Tableau 28).

Tableau 28. Iodation de différentes 1,2,3,4-tétrahydropyridine *N*-imidates

2.2.1.2 Mécanisme

L'iodation d'amides vinylogues et d'indoles à la position 3 sont des réactions bien documentées et normalement faciles à effectuer dans de bons rendements.^{149, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169} Cependant, l'iodation de simples énamines est difficile à réaliser parce que le

¹⁶² J. T. Kuethe, C. A. Brooks, D. L. Comins, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 321-323.

¹⁶³ S. Katayama, N. Ae, R. Nagata, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3474-3483.

¹⁶⁴ L. Petersen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Synthesis* **2001**, 559-564.

¹⁶⁵ C. Papageorgiou, G. Camenish, X. Borer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1549-1552.

¹⁶⁶ M. Alvarez, D. Fernández, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 315-317.

¹⁶⁷ G. Nam, C. M. Yoon, E. Kim, C. K. Rhee, J. H. Kim, J. H. Shin, S. H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 611-614.

¹⁶⁸ D. L. Comins, A. B. Fulp, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1941-1943.

¹⁶⁹ M. Tani, H. Ikegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, C. Kaneko, T. Notoya, M. Shimizu, M. Uchida, Y. Aida, Y. Yokoyama, Y. Murakami, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2349-2362.

pK_a du proton à abstraire est beaucoup plus élevé. L'intermédiaire iminium généré peut donc réagir avec les bases et les solvants nucléophiles ou dimériser (Figure 14).^{170, 171, 172}

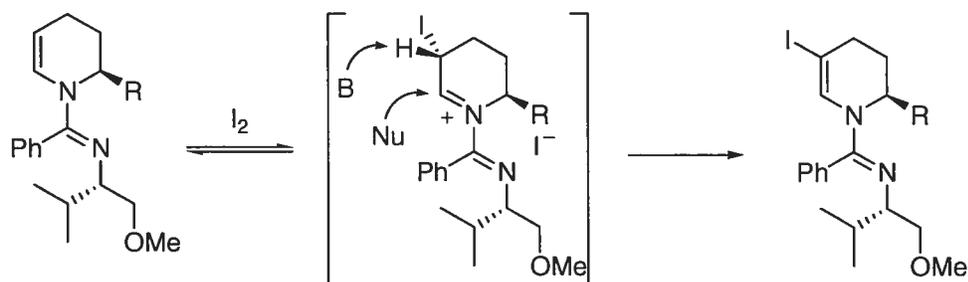


Figure 14. Formation d'un intermédiaire iminium lors l'iodation des tétrahydropyridines

Effectivement, la présence du substrat de départ lors de la formation de cet intermédiaire peut mener à l'addition nucléophile de l'énamine sur l'iminium et la formation de dimères. C'est pourquoi l'addition lente du réactif en solution diluée au milieu réactionnel augmente les rendements.

D'autre part, l'iodation de l'énamine donne lieu à la formation d'un lien C-I axial. Mais, la déprotonation nécessite l'alignement du lien C-H avec le système π de l'iminium et implique donc la formation d'un autre conformère par un changement de conformation de la chaise ou la formation d'un conformère bateau croisé (Figure 15). Le chauffage fourni donc à la molécule l'énergie nécessaire pour effectuer ce changement de conformation.

¹⁷⁰ R. Lavilla, O. Coll, R. Kumar, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2728-2730.

¹⁷¹ R. Lavilla, R. Kumar, O. Coll, C. Masdeu, J. Bosch, *Chem. Commun.* **1998**, 2715-2716.

¹⁷² M. Norton-Matos, C. A. M. Alfonso, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1221-1244.

Ceci explique donc pourquoi le chauffage de la réaction est essentiel pour minimiser la formation de polymères.

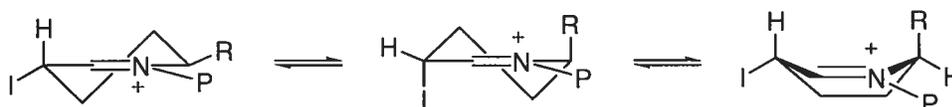


Figure 15. Conformères possibles pour l'intermédiaire iminium formé

Lors de la réaction de 1,2,3,4-tétrahydropyridine-*N*-imidates avec le diméthyl-dioxirane, les époxydes formés sont instables et leur décomposition génère un polymère ayant une masse caractéristique lors de l'analyse par LC-MS (Schéma 36, page 78). Le même produit fut observé par LC-MS lors de la réaction d'iodation dans les conditions optimisées. Nous croyons que la formation d'époxydes suivie de leur décomposition serait une réaction compétitive à la formation d'iodures vinyliques. L'époxydation pourrait survenir par l'addition d'un carbonate sur l'intermédiaire iminium suivie de la formation de dioxyde de carbone. Ceci peut donc expliquer pourquoi le carbonate de césium permet d'obtenir de meilleurs rendements que le carbonate de potassium (Tableau 27). Le Cs_2CO_3 est un sel davantage ionique et on peut supposer que sa solubilité est inférieure à celle du K_2CO_3 dans le dioxane.

2.2.2 Couplage de Suzuki des 5-iodo-1,2,3,4-tétrahydropyridine-*N*-imidates 2-substituées

Ayant l'iodure vinylique en main, nous avons décidé d'effectuer la liaison carbone-carbone voulue en utilisant un couplage de Suzuki catalysé au palladium. Nous avons fait

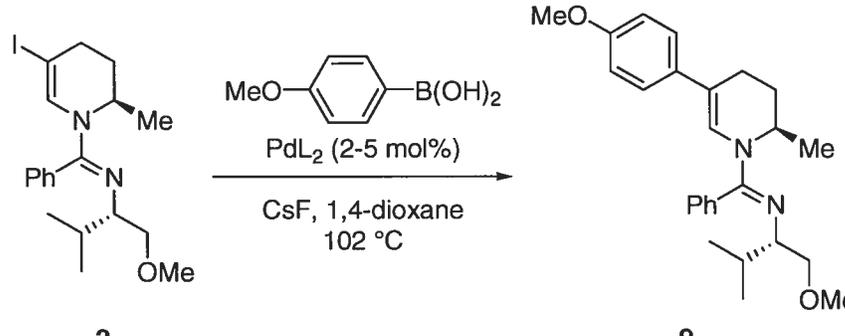
ce choix parce que les acides boroniques sont facile d'accès, thermiquement stable ainsi qu'inerte à l'eau et à l'air.¹⁷³

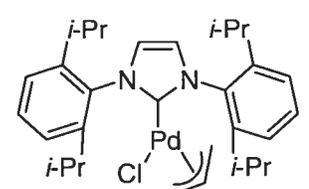
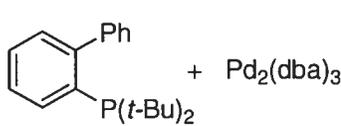
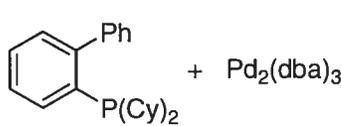
2.2.2.1 Résultats

L'optimisation des conditions permettant d'effectuer le couplage de Suzuki dans de bons rendements a débuté en testant une grande variété de catalyseurs de palladium et de ligands. Peu de catalyseurs ont permis d'obtenir des conversions appréciables. Au Tableau 29 sont présentés les meilleurs catalyseurs de palladium pour effectuer la réaction de couplage avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique. Le catalyseur de choix s'est montré être le complexe de bis(tri-*t*-butylphosphine)palladium.¹⁷⁴

¹⁷³ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

¹⁷⁴ A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.

Tableau 29. Optimisation du catalyseur de palladium pour le couplage de Suzuki


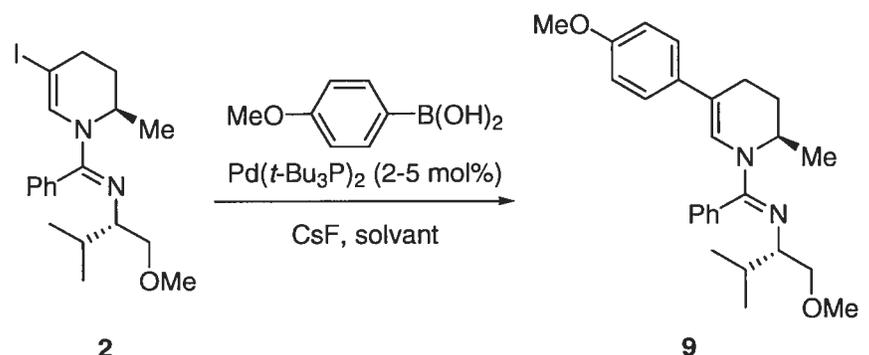
PdL ₂	temps de réaction (h)	conversion ^a (%)
Pd(<i>t</i> -Bu ₃ P) ₂	20	90
	59	69
	59	35
	21	16 ^b

^a Déterminée par RMN ¹H^b Le solvant de réaction est le toluène

L'optimisation du solvant a joué un rôle déterminant pour l'obtention des produits de couplage. L'utilisation du 1,4-dioxane a d'abord permis d'obtenir des rendements appréciables, mais l'utilisation d'un solvant protique a conduit à des conversions supérieures. Cette optimisation nous a également permis d'observer que les conversions

étaient supérieures à des températures réactionnelles plus élevées. C'est pourquoi notre choix de solvant s'est arrêté sur l'alcool *t*-amylique qui a un point d'ébullition de 102 °C (Tableau 30).¹⁷⁵

Tableau 30. Optimisation du solvant de réaction pour le couplage de Suzuki



solvant	température (°C)	temps de réaction (h)	conversion ^a (%)
DMF	130	25	13
THF	67	26	85
THF, H ₂ O, DMF	85	35.5	53
toluène	110	35	15
1,4-dioxane	102	19.5	90
alcool <i>t</i> -amylique	102	14	100

^a Déterminée par RMN ¹H

L'optimisation de la base de la réaction n'a pas permis de dénicher de meilleure base que le fluorure de césium utilisé initialement. Toutefois l'utilisation de *t*-butoxyde de

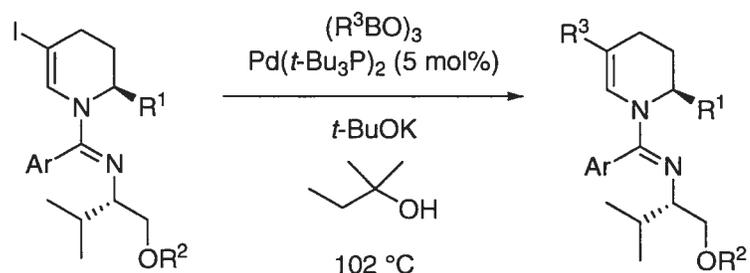
¹⁷⁵ J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663.

potassium permet d'obtenir des conversions complètes dans un temps de réaction légèrement plus long (Tableau 31).

Tableau 31. Conversions en fonction du temps pour différentes bases

base	temps de réaction (h)	conversion (%)
CsF	14	100
<i>t</i> -BuOK	21	100

Nous avons choisi d'utiliser le *t*-butoxyde de potassium pour la majorité des substrats compte tenu de son coût d'achat inférieur à celui du fluorure de césium. Par ailleurs, dans les conditions optimisées nous avons choisi d'utiliser les dérivés boroxines plutôt que les acides boroniques. Les rendements pour les réactions avec les acides boroniques et les boroxines sont exactement les mêmes. Cependant, les acides boroniques sont généralement contaminés avec des quantités variables de boroxines par une réaction lente de déshydratation. C'est donc dans le but d'utiliser des réactifs purs et exempts de produits de décomposition que nous avons décidé d'utiliser les boroxines (Tableau 32).

Tableau 32. Couplage de Suzuki dans les conditions optimisées

substrat	R ³	rendement (%)	produit
2	4-(MeO)Ph	92	9
2	4-(Cl)Ph	85	10
2	3,4-(BnO) ₂ Ph (11)	83	12
4	4-(MeO)Ph	85	13
4	4-(Cl)Ph	70	14
4	Ph	91	15
4	2-(Me)Ph	80	16
4	4-(NC)Ph	84 ^a	17
4	<i>n</i> -Bu	65 ^b	18
6	3,4-(BnO) ₂ Ph (11)	97	19
8	3,4-(BnO) ₂ Ph (11)	74	20

^a CsF a été utilisé plutôt que *t*-BuOK

^b Pd₂(dba)₃ et P(*t*-Bu)₂Me ont été utilisés plutôt que Pd(*t*-Bu₃P)₂

Les boroxines riches en électrons ont fourni d'excellents rendements lors des couplages aux 5-iodo-1,2,3,4-tétrahydropyridines. Les boroxines possédant des groupements électro-attracteurs ont donné des rendements légèrement inférieurs, mais l'utilisation du fluorure de césium comme base a permis d'augmenter significativement leurs rendements (produit **17**). Les boroxines stériquement encombrés se sont montrés de bons partenaires de couplage (produit **16**). Néanmoins, la comparaison des rendements obtenus avec la 5-iodo-2-phényle-1,2,3,4-tétrahydropyridine et la 5-iodo-2-méthyle-1,2,3,4-

tétrahydropyridine a révélé la sensibilité de la réaction à l'encombrement stérique induit par le groupement en position 2 de la tétrahydropyridine (produit **9** et **13**). Le couplage de boroxines d'alkyle en utilisant le complexe bis(tri-*t*-butylphosphine) palladium a donné lieu majoritairement à la déhalogénéation du produit de départ et l'obtention de la tétrahydropyridine correspondante. Une optimisation rapide du catalyseur a permis d'identifier la di-*t*-butylméthylphosphine comme meilleur ligand pour effectuer cette transformation (produit **18**).¹⁷⁵

2.2.2.2 Mécanisme

Tout porte à croire que le mécanisme de cette réaction est un mécanisme classique tel que proposé par Suzuki (Schéma 37).¹⁷³

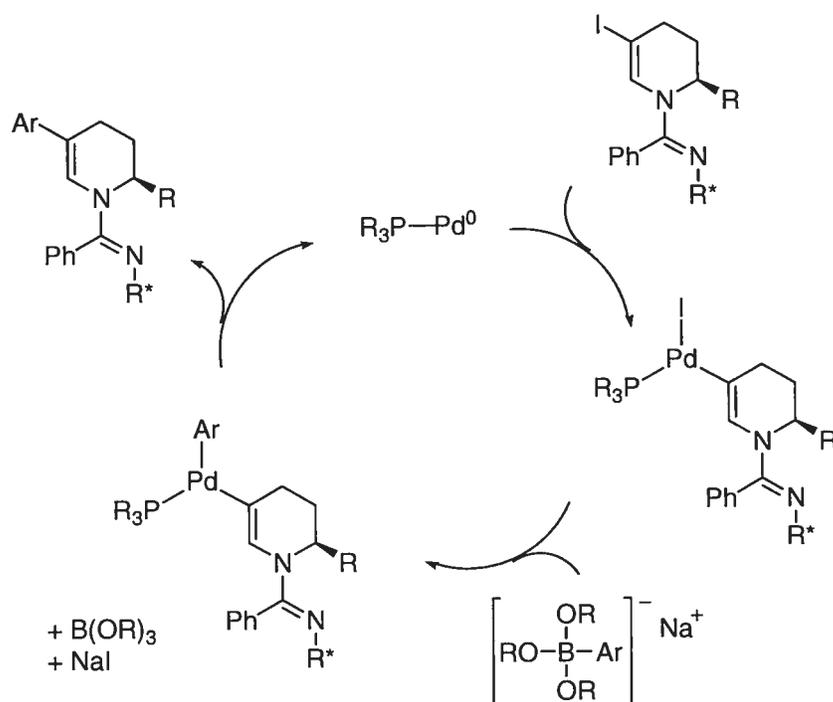


Schéma 37. Mécanisme proposé pour la réaction de Suzuki catalysée au palladium

On peut expliquer les rendements similaires obtenus avec les acides boroniques et les boroxines en supposant que ceux-ci sont transestérifiés rapidement dans le milieu réactionnel pour former des bis(*t*-amyl)esters boroniques.

Compte tenu que la réaction fonctionne uniquement avec des ligands phosphines fortement encombrés et sigma donneur, on peut supposer que l'étape limitante du cycle catalytique est l'élimination réductrice menant au produit final.

2.2.3 Réduction des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-substituées

Avec les tétrahydropyridines 2,5-disubstituées en main, nous avons entrepris d'effectuer leur réduction et ainsi permettre une nouvelle voie synthétique vers les pipéridines 2,5-substituées non racémiques. Étant donné le contrôle qu'offrait le groupement chiral en position 2 de la tétrahydropyridine, nous nous sommes concentré uniquement à la préparation des pipéridines *cis*-substituées.

2.2.3.1 Résultats

Cette liaison double trisubstituée et conjuguée à un atome d'azote s'est avérée très résistante à la réduction dans un grand nombre de conditions réactionnelles. Aucun hydrure métallique n'a permis d'obtenir des conversions, et ce, aussi bien en conditions protiques qu'aprotiques. Les conditions utilisant des réductions radicalaires par oxydation des métaux alcalins ont mené quant à elles, à de la décomposition.

D'autre part, plusieurs conditions d'hydrogénation utilisant divers métaux de transition comme catalyseurs ont été testées sans succès. Même à des pressions allant jusqu'à 65 atmosphères d'hydrogène, cette double liaison s'est avérée être très peu réactive.

Heureusement, nous avons été en mesure d'observer des conversions complètes en conditions acides protiques combinées à un seul atmosphère d'hydrogène (Tableau 33).

Tableau 33. Optimisation des conditions d'hydrogénation de la tétrahydropyridine **19**

The reaction scheme shows the hydrogenation of tetrahydropyridine **15** to products **21** and **22**. The starting material **15** is a tetrahydropyridine with a phenyl group at the 2-position, a methyl group at the 3-position, and a 2-methoxyethyl group at the 4-position. The reaction conditions are H₂, 1 atm, catalyst, solvent, and room temperature (t.a.). The products are **21** and **22**, which are diastereomers of the saturated tetrahydropyridine.

catalyseur	solvant	21 : 22
Pd / C	TFA	2.5 : 1
Pd / C	TFA / MeOH (1:1)	6 : 1
Pd / C	AcOH	aucune conversion
PtO ₂	TFA	2 : 1 ^a
PtO ₂	AcOH	8 : 1 ^a

^a Quantité importante de réduction de groupements phényles

Le palladium sur charbon et l'oxyde de platine se sont avérés être deux catalyseurs efficaces pour la réduction des tétrahydropyridines. Cependant, l'oxyde de platine a donné lieu à la réduction de groupements phényles selon nos analyses LC-MS et RMN. Malheureusement, les produits obtenus n'étaient pas séparables. Nous avons donc décidé de poursuivre nos expériences en utilisant le catalyseur de palladium. Pour chacun des catalyseurs il est important de noter que les temps de réaction sont très longs (36 heures).

Néanmoins, les rendements ainsi que les diastéréosélectivités obtenus sont bonnes sous ces conditions optimisées (Schéma 38).

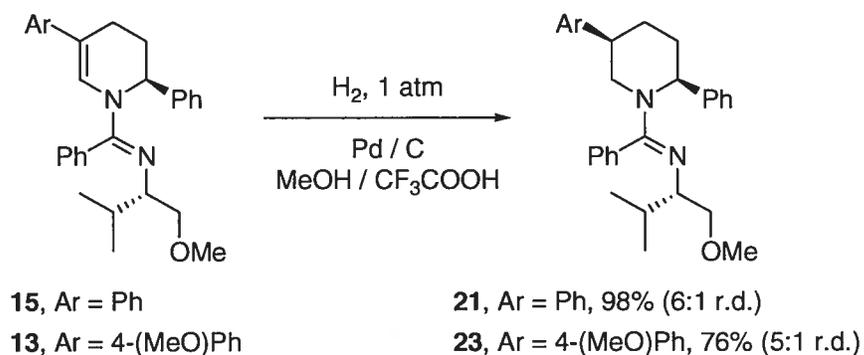


Schéma 38. Hydrogénation des tétrahydropyridines 2,5-substituées **13** et **15**

La stéréochimie relative des produits obtenus fut confirmée par l'étude des spectres NOESY (Figure 16).

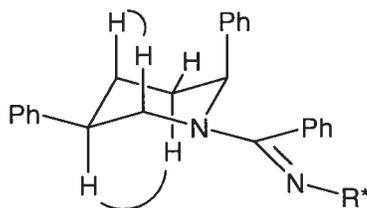


Figure 16. Effets nOe observés dans le spectre NOESY de **21**

2.2.3.2 Mécanisme

Dans cette réaction, le groupement phényle en position 2 de la tétrahydropyridine dicte la stéréochimie du produit final. Cette molécule est figée dans la conformation chaise ayant le groupement phényle en position 2 axiale, due à la minimisation de la tension allylique $A^{1,3}$ entre le groupement phényle et l'amidine. Il est d'ailleurs bien connu que les substituants en positions 2 et 6 d'une pipéridine dont l'azote est hybridé sp^2 préfèrent adopter la position axiale.^{176, 177} Cette hypothèse fut confirmée par les constantes de couplage des spectres RMN 1H ainsi que par le spectre de diffraction des rayons X de la structure cristalline de la 2-phényl-1,2-dihydropyridine-*N*-imidate **24**, où le groupement phényle est clairement orienté en position pseudo axiale (Figure 17). Une face de l'alcène est donc bloquée par le groupement phényle permettant ainsi un certain contrôle pour la formation du centre en position 5.

¹⁷⁶ F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 375-413.

¹⁷⁷ R. W. Hoffmann, *Chem Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.

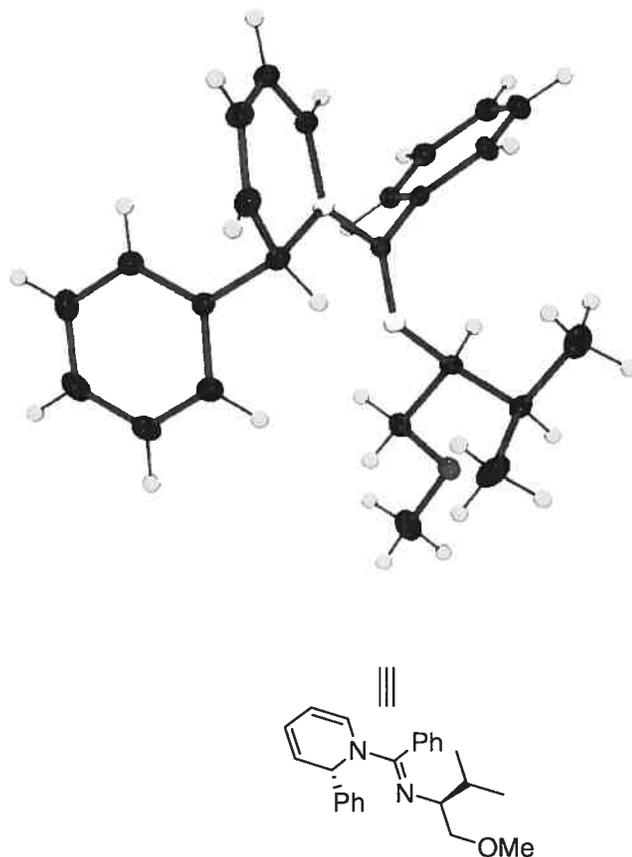


Figure 17. Représentation POV-Ray du spectre de diffraction des rayons X de la 2-phényl-1,2-dihydropyridine-*N*-imidate **24**

Un détail intéressant est que la réaction fonctionne uniquement en présence d'acide de Bronsted. On pourrait alors être porté à croire que la protonation initiale de l'énamine est essentielle pour que le produit soit obtenu (Schéma 39).

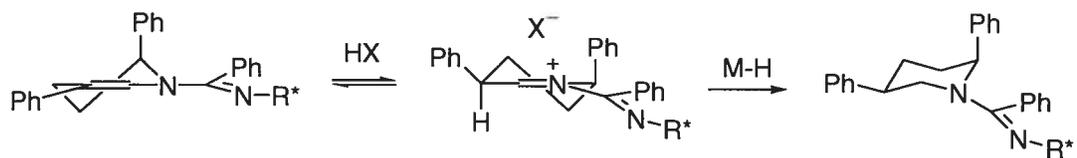


Schéma 39. Protonation de l'énamine menant à la formation de pipéridines 2,5-*cis*-substituées

Cependant, les insuccès rencontrés lors des essais de réduction de l'énamine par des hydrures métalliques en conditions acides nous ont amené à rejeter cette hypothèse. Par ailleurs, les résultats obtenus dans les mêmes conditions acides avec des catalyseurs différents auraient dû donner des conversions similaires.

Nous croyons plutôt que la protonation de l'amidine est essentielle au bon fonctionnement de la réaction. La proximité de l'amidine avec l'énamine et sa grande affinité pour les métaux préviendrait la complexation de l'énamine au palladium. La complexation de l'énamine au palladium est la deuxième étape du cycle catalytique que nous proposons (Schéma 40).

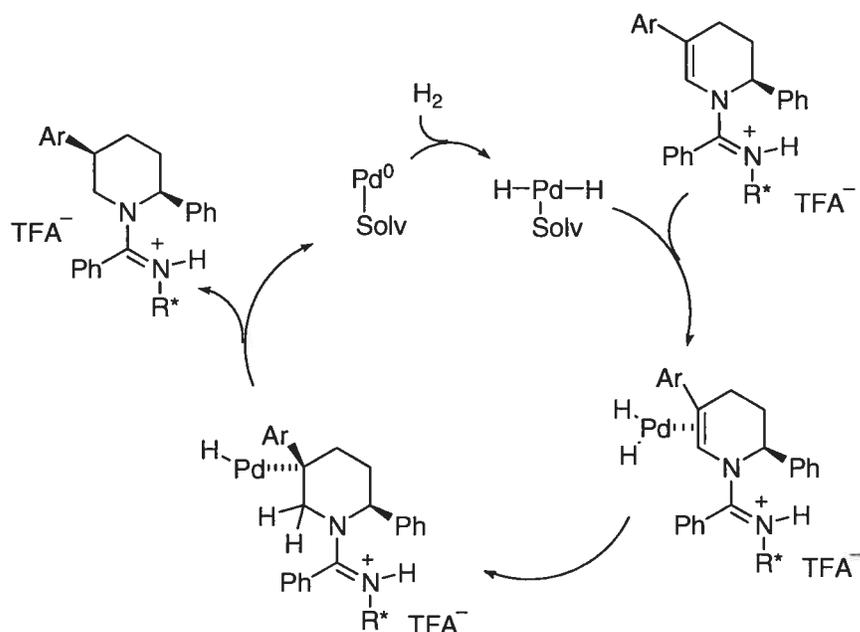


Schéma 40. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-substituées

2.2.4 Application à la synthèse d'un agoniste des récepteurs α -adrénergiques

Ayant élaboré une nouvelle voie synthétique pour la préparation de pipéridines 2,5-substituées, nous avons voulu l'appliquer à la synthèse d'un produit d'intérêt biologique. Comme vu précédemment au chapitre 1, un choix de composés plutôt restreint s'offrait à nous. Nous avons alors décidé de nous attaquer à la préparation d'un agoniste des récepteurs α -adrénergiques (Figure 18).

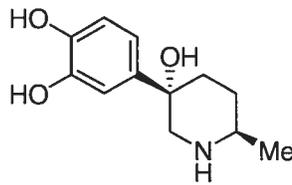


Figure 18. Agoniste des récepteurs α -adrénergiques

La préparation de ce composé représente un défi compte tenu de la présence de l'alcool tertiaire benzylique chiral. La solubilité de ce composé en phase aqueuse ajoute également aux inconvénients que peut représenter sa préparation.

La seule synthèse connue de ce composé remonte au début des années 1980 par le professeur Macchia en Italie.^{5, 6} Dans cette publication, Macchia présente la synthèse de différents analogues de la norépinéphrine (Figure 19), un neurotransmetteur naturel des récepteurs adrénergiques. Les synthèses ont été réalisées pour étudier la structure tridimensionnelle de ces récepteurs qui était alors méconnue. Les récepteurs adrénergiques font partis du système nerveux sympathique et permettent la régulation de nombreux mécanismes physiologiques.

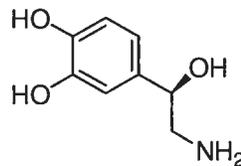


Figure 19. La norépinéphrine, un neurotransmetteur naturel des récepteurs adrénergiques

Notre cible de synthèse s'est avérée être l'une des molécules les plus actives dans l'étude du professeur Macchia. La synthèse de cet agoniste par Macchia était racémique en plus de donner lieu à un mélange d'épimères du centre en position 5 de la pipéridine. Qui plus est, sa synthèse débute avec la *N*-benzyl-6-méthyl-3-pipéridone, un produit qui n'est pas disponible commercialement mais qui peut être synthétisé en trois étapes à partir de la 6-méthyl-3-hydroxypyridine.¹⁷⁸ Le rendement pour l'addition du réactif de Grignard sur la pipéridone est particulièrement surprenant et aucune explication n'est fournie quant à la nature des problèmes rencontrés (Schéma 41).

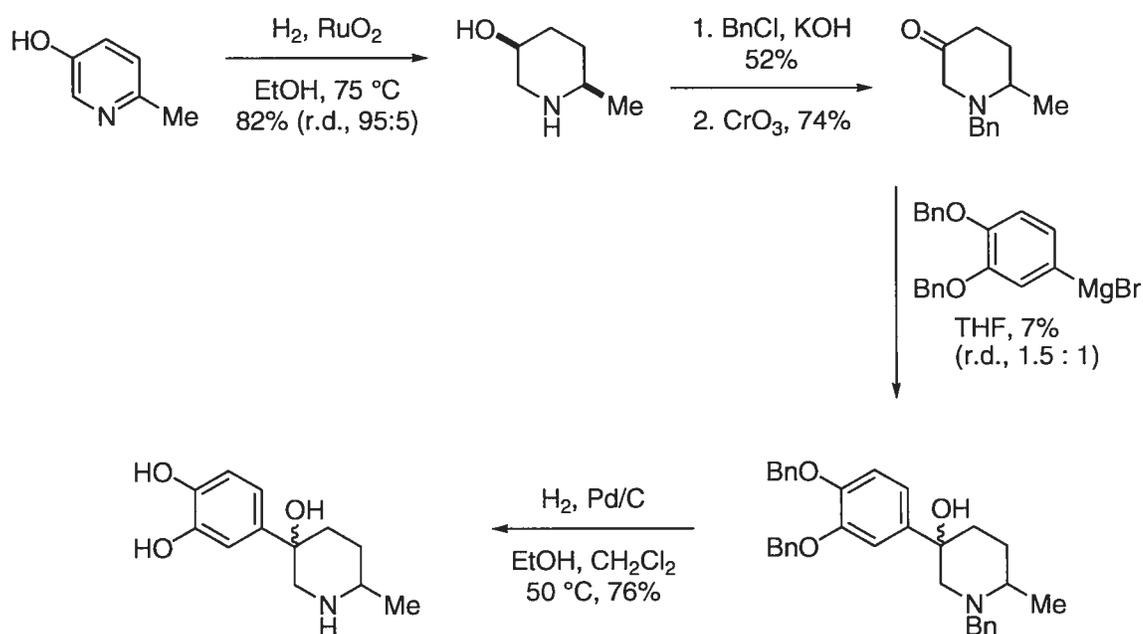


Schéma 41. Synthèse de Macchia

¹⁷⁸ M. M. Cook, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3678-3686.

Ayant la méthodologie en main pour accéder au tétrahydropyridines 2,5-substituées, nous avons entrepris de faire l'oxydation de l'énamine afin d'obtenir l'alcool désiré. Tous les essais d'hydroboration effectués s'étant révélés infructueux, nous nous sommes retourné vers la méthodologie d'époxydation et ouverture d'époxyde en tandem développée par Alexandre Lemire (Schéma 36, page 78).¹⁶¹ Lorsque l'époxydation de la tétrahydropyridine 2,5-substituée **12** fut effectuée en présence de méthanol tel que dans les conditions décrites par Lemire, un dérivé 3-pipéridinol hautement fonctionnalisé fut isolé avec un rendement et une stéréosélectivité exceptionnels (Schéma 42).

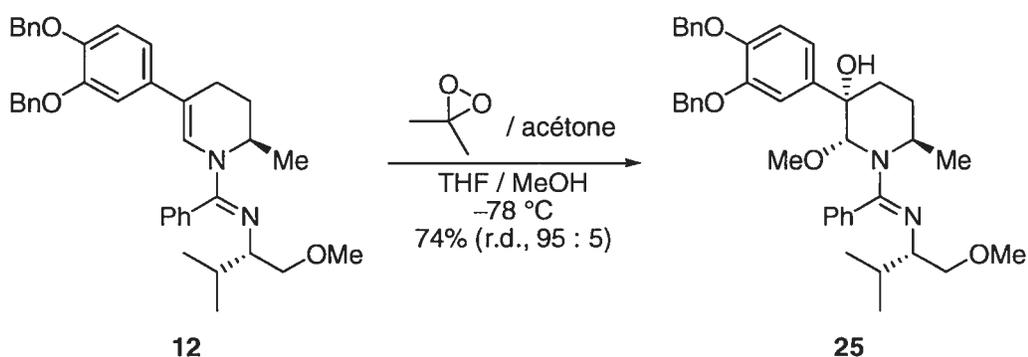


Schéma 42. Époxydation et ouverture d'époxyde en tandem de la tétrahydropyridine 2,5-substituée **12**

La stéréochimie relative de **25** fut confirmée par l'étude de spectres RMN nOe (Figure 20).

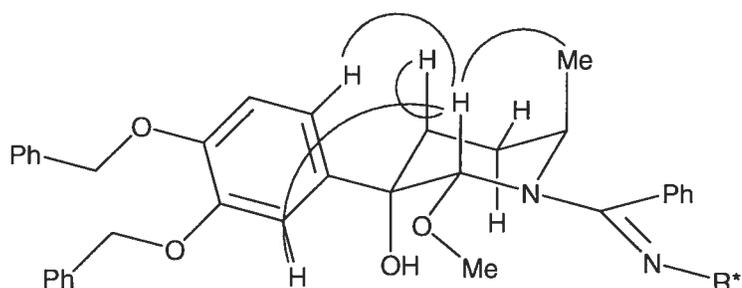


Figure 20. Effets nOe d'importances observés dans le spectre de **25**

Bien que cette méthodologie soit très stéréosélective et efficace pour plusieurs nucléophiles, aucun nucléophile de type hydrure n'avait jamais été additionné pour ouvrir l'époxyde. Il faut d'abord savoir que l'époxyde généré est instable à température ambiante et qu'il décompose si la solution est concentrée, et ce même à basse température. Ceci complique nos manipulations, puisque l'époxyde est produit sous l'action du diméthyl-dioxirane qui est utilisé dans une solution très diluée d'acétone. Notre époxyde se retrouve donc en présence d'un large excès d'acétone, un solvant peu compatible avec plusieurs espèces d'hydrures métalliques.

Nous avons d'abord effectué nos expériences d'optimisation sur des tétrahydropyridines 2-substituées. Après quelques tests préliminaires, le cyanoborohydrure de sodium s'est avéré être le réactif de choix (Schéma 43).

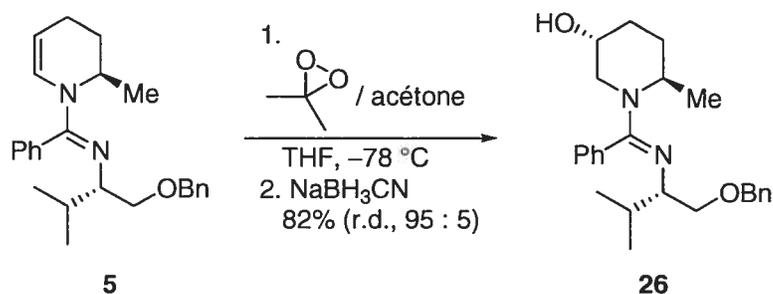


Schéma 43. Époxydation et réduction en tandem de la tétrahydropyridine **5**

L'application de ces conditions optimisées à l'époxydation et à la réduction en tandem de tétrahydropyridines 2,5-substituées fonctionne dans des rendements légèrement inférieurs mais avec une stéréosélectivité remarquable (Schéma 44).

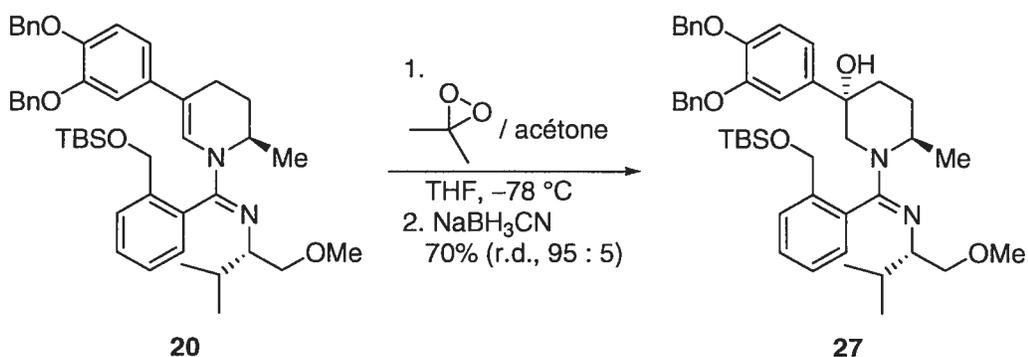


Schéma 44. Époxydation et réduction en tandem de la tétrahydropyridine 2,5-substituée **20**

Avec ces composés en main, il restait à effectuer le clivage de l'amidone ainsi que des groupements benzyles pour obtenir l'agoniste désiré. Malheureusement, l'alcool

tertiaire benzylique s'est montré extrêmement sensible à des conditions légèrement acides ou légèrement basiques pour régénérer immédiatement les tétrahydropyridines 2,5-substituées préalablement synthétisées. L'élimination s'est montrée également très rapide en conditions thermiques, si bien que le clivage de l'amidine en évitant la destruction de l'alcool tertiaire s'est avéré impossible jusqu'à maintenant. En effet, la synthèse fut tentée avec trois auxiliaires chiraux différents pour contrevenir à ce problème sans succès. Le clivage de l'amidine directement au niveau de la tétrahydropyridine 2,5-disubstituée s'est également montré infructueux, et ce dans les trois séries (**12**, **19** et **20**). La synthèse de ce composé avec les groupements protecteurs encore en place en seulement 5 étapes à partir de la pyridine et 25 % de rendement global démontre l'efficacité de la méthodologie que nous avons développée. Cependant, l'impossibilité d'effectuer le clivage de l'amidine en présence de groupements fonctionnels sensibles comme un alcool tertiaire benzylique expose la faiblesse de notre approche (Figure 21).

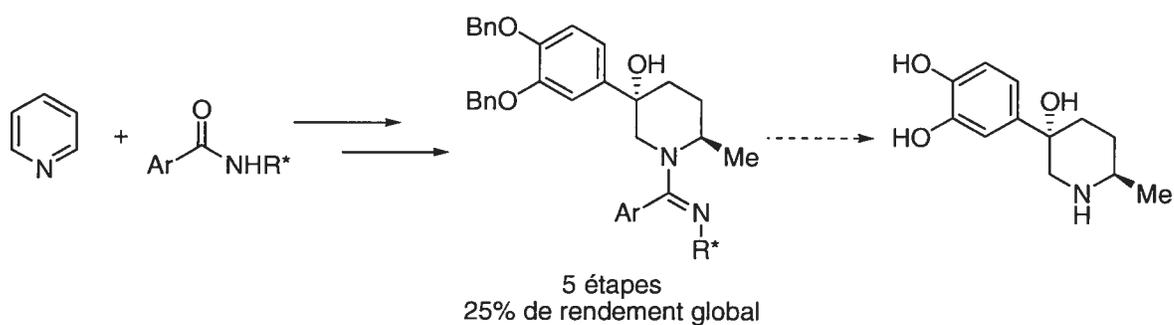


Figure 21. Rendement global de la synthèse de l'agoniste d'un récepteur α -adrénergique jusqu'à ce jour

Chapitre 3 Synthèse de tétrahydropipéridines 2,6-substituées

3.1 Introduction

La réaction d'addition de nucléophiles organométalliques sur des sels de triflate de pyridinium *N*-imidates développée au sein de notre groupe de recherche, permet l'isolation de dérivés dihydropyridines stables (Tableau 22, page 75). Ces produits sont des précurseurs intéressants pour effectuer des réactions de couplage catalysées à l'aide de métaux de transitions, de façon à synthétiser les tétrahydropyridines 2,6-substituées. Plusieurs produits naturels possèdent le motif pipéridine 2,6-substitué et de nombreux représentants de cette classe de composés possèdent une activité biologique intéressante.

3.2 Réactions des 1,2,3,4-tétrahydropyridines dans les conditions de couplage de Heck

Le couplage catalysé au palladium entre un alcène et un halogénure ou triflate d'aryle ou de vinyle est généralement appelé couplage de Heck (Schéma 45).^{179, 180} Cette réaction est sans doute l'une des réactions les plus importantes de formation de liaisons carbone-carbone en chimie organique.

¹⁷⁹ R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-152.

¹⁸⁰ I. P. Beletskaya, A. Cheprokov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 111-118.

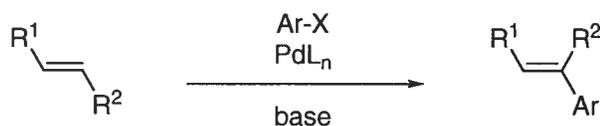


Schéma 45. Couplage de Heck

3.2.1 Résultats

En s'appuyant sur les résultats précédemment rapportés dans la littérature concernant les réactions de Heck impliquant des énamines où l'azote est lié à un groupement électro-attracteur,^{181,182} il était envisageable d'obtenir la formation de tétrahydropyridines 2,6-substituées à partir des tétrahydropyridine-*N*-imidates. Dans le but de vérifier cette hypothèse nous avons soumis la 2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyridine-*N*-imide **1** à différentes conditions classiques de couplage de Heck. Malheureusement, les premiers essais de couplage se sont avérés infructueux. Bien qu'une centaine de conditions différentes employant une dizaine de ligands phosphine mono et bidentates furent employées pour effectuer cette réaction, la formation du produit désiré n'a jamais été observée (Schéma 46).

¹⁸¹ W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558-3563.

¹⁸² K. S. A. Vallin, Q. Zhang, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6639-6645.

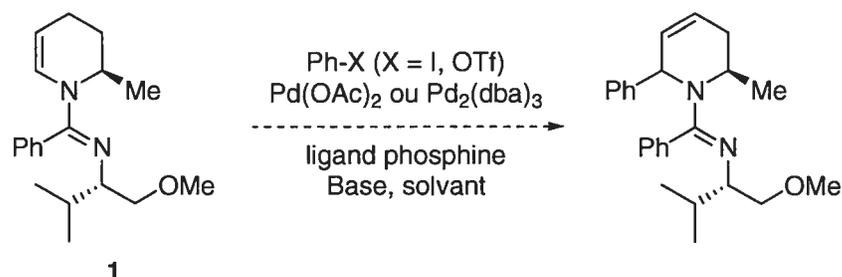


Schéma 46. Couplage de Heck anticipé sur les 1,2,3,4-tétrahydropyridines *N*-imidates

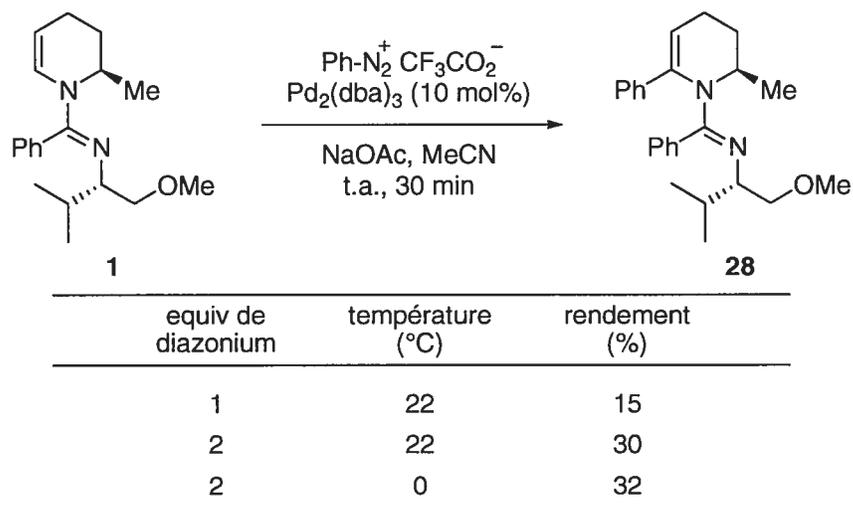
Bien que les réactions de Heck fonctionnant sans ligand demeurent rares, elles sont avantageuses du point de vue économique et opérationnel.^{183, 184} C'est pourquoi notre attention fut attirée par une publication du professeur Correia du Brésil qui a rapporté d'excellents rendements pour des réactions de Heck impliquant des dihydropyroles dans des conditions n'utilisant aucun ligand pour le palladium.¹⁸⁵ Ainsi, dans ces conditions nous avons observé pour la première fois des conversions pour la réaction de Heck avec la 1,2,3,4-tétrahydropyridine 2-substituée **1**. Comme Correia, nous avons utilisé le diazonium d'aryle comme partenaire de couplage (Tableau 34).

¹⁸³ Q. Yao, E. P. Kinney, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7528-7531.

¹⁸⁴ T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113-10130.

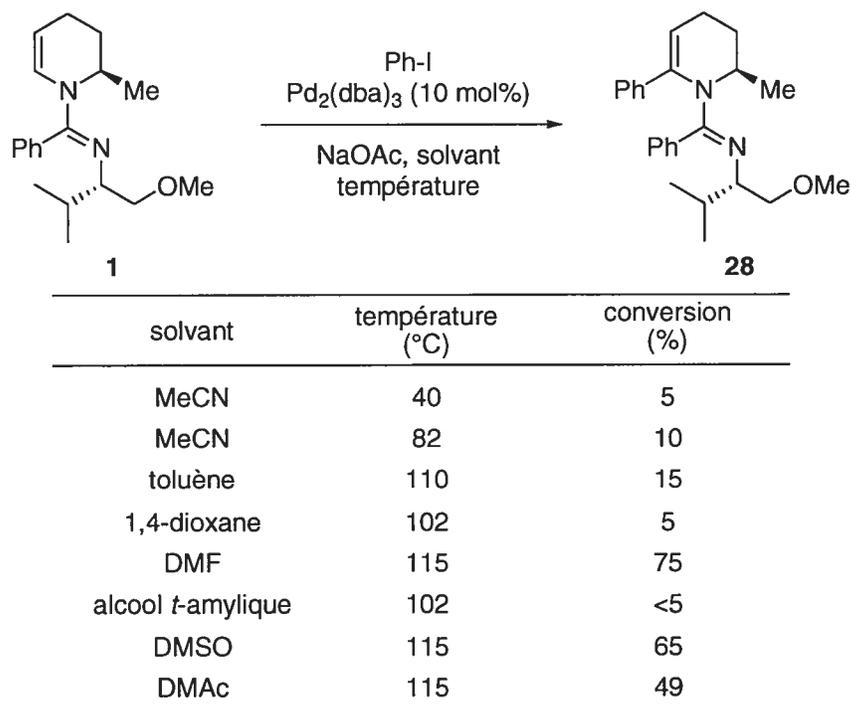
¹⁸⁵ E. A. Severino, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039-3042.

Tableau 34. Couplage au palladium entre le diazonium de phényle et la tétrahydropyridine **1**



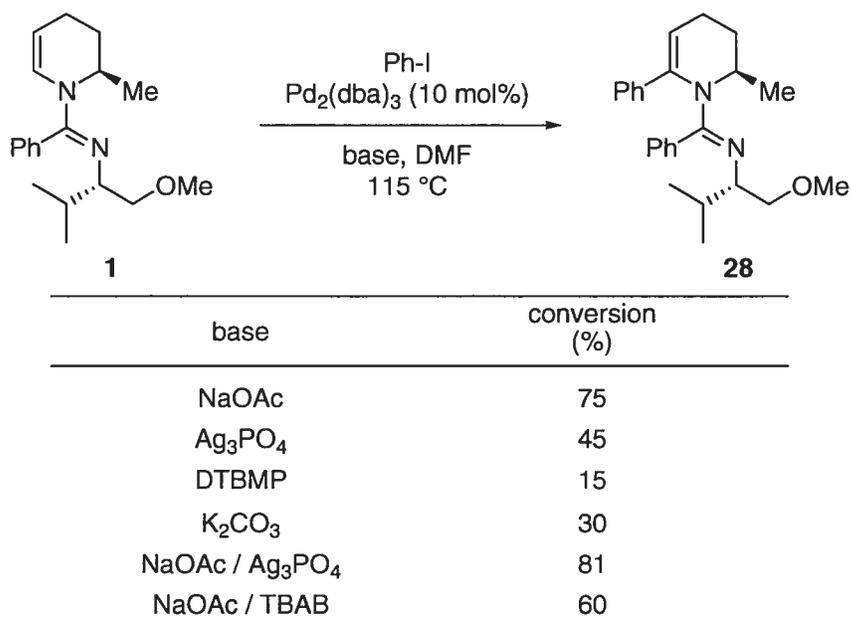
Suite à ces résultats nous avons entrepris l'optimisation de la réaction en utilisant cette fois l'iodobenzène comme partenaire de couplage. Dans les conditions développées par Correia, même au reflux de l'acétonitrile, les conversions de **1** en **28** étaient très faibles. Une optimisation rapide du solvant de réaction nous a permis d'identifier le *N,N*-diméthylformamide comme solvant de choix pour cette réaction (Tableau 35).

Tableau 35. Optimisation du solvant de réaction pour le couplage au palladium entre l'iodobenzène et la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **1**



Une optimisation non exhaustive de la base utilisée pour cette réaction n'a pas permis de trouver de meilleures bases que l'acétate de sodium. Toutefois, l'utilisation de sels d'argent a permis d'obtenir des conversions légèrement supérieures (Tableau 36).

Tableau 36. Optimisation de la base pour le couplage au palladium entre l'iodobenzène et la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **1**



Les sels d'argent favorisent la formation de complexes de palladium(II) cationique à 14 électrons (Schéma 47). La formation de ces espèces de palladium a généralement une grande influence sur la réactivité du catalyseur et influence les rendements ainsi que les énantiosélectivités observées dans plusieurs réactions rapportées dans la littérature.^{186, 187}

¹⁸⁶ A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477-6487.

¹⁸⁷ A. Ashimori, B. Bachand M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488-6499.

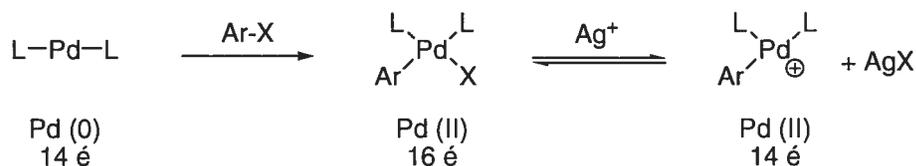


Schéma 47. Equilibre entre des espèces de palladium(II) à 14 et 16 électrons

Un des inconvénients de cette réaction est son temps de réaction prolongé (24-36 heures). Cependant, le temps peut être diminué en soumettant la réaction aux irradiations micro-ondes. En effet, en irradiant le mélange réactionnel pendant 35 minutes à 200 °C, il est possible d'isoler la 2-méthyl-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyridine-*N*-imidate (**28**) avec 51% de rendement après chromatographie éclair (Schéma 48).

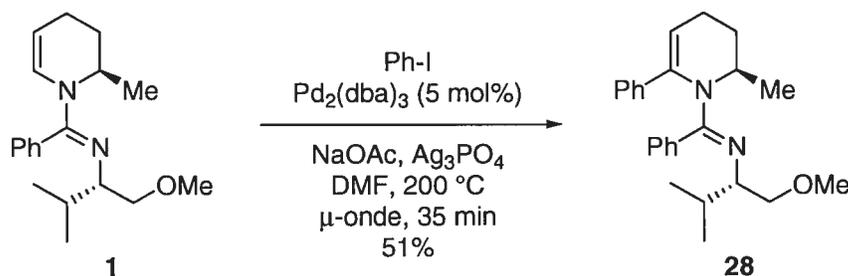


Schéma 48. Couplage au palladium entre l'iodobenzène et la tétrahydropyridine **1**

Quelques essais de couplage avec une 1,2-dihydropyridine ont été tentés afin d'intercepter l'intermédiaire π -allyle potentiellement généré avec un nucléophile. Malheureusement, tous les nucléophiles utilisés (énolates de sodium, amines secondaires)

ont donné lieu à des réactions de décomposition et aucun produit caractérisable n'a pu être isolé (Schéma 49).

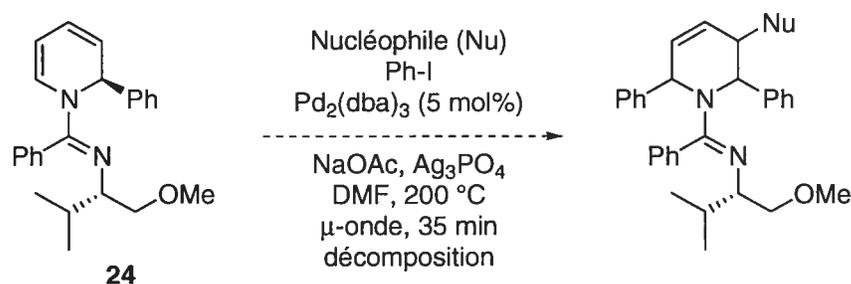


Schéma 49. Tentative de couplage au palladium entre l'iodobenzène et la dihydropyridine **24**

3.2.2 Mécanisme

Un résultat particulièrement surprenant de ces réactions est l'obtention systématique de la 1,2,3,4-tétrahydropyridine. En effet, pour une réaction de Heck avec un alcène cyclique, le produit découlerait d'une carbo-palladation synpériplanaire et de l'abstraction *beta* d'hydrure également synpériplanaire, il serait raisonnable de prédire la formation de la 1,2,3,5-tétrahydropyridine (Schéma 50).¹⁸⁸ Cependant, ce produit n'a jamais été observé dans nos conditions réactionnelles.

¹⁸⁸ G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427-436.

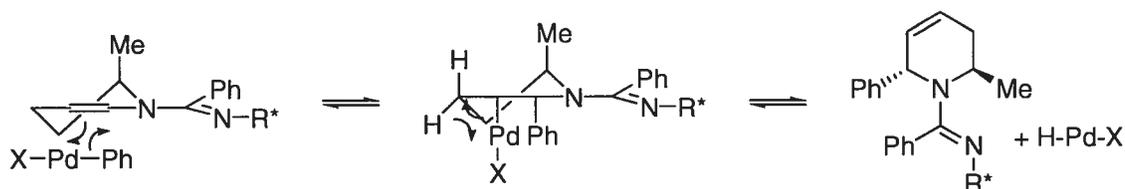


Schéma 50. Mécanisme classique d'une réaction de Heck et produit normalement attendu

Les migrations d'alcènes dans les réactions de Heck sont bien documentées.^{188, 189} La migration d'alcènes peut être influencée par plusieurs facteurs comme le solvant de la réaction, la source de palladium, la nature des ligands, les bases et la nature des groupements aryles couplés.^{190, 191} Le mécanisme postulé pour la migration d'alcènes implique l'addition d'un hydruure de palladium à la double liaison suivi d'une abstraction *beta* d'un hydruure sur le carbone en β .

Toutefois, il est assez rare de voir la double liaison reprendre sa position initiale dans les systèmes d'alcènes cycliques à six membres.^{192, 193} La migration de l'alcène à sa position initiale implique la décomplexation de l'hydruure de palladium à la double liaison suivi de la recomplexation du palladium sur l'autre face de l'alcène. De plus, la migration de la double liaison pour obtenir l'énamine du côté du groupement méthyle n'a jamais été observée (Schéma 51).

¹⁸⁹ R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *J.C.S., Chem. Commun.* **1986**, 1697-1699.

¹⁹⁰ T. Tu, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3651-3653.

¹⁹¹ O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis* **1997**, 1338-1345.

¹⁹² C. G. Hartung, K. Köhler, M. Beller, *Org. Lett.* **1999**, 1, 709-711.

¹⁹³ R. P. Polniaszek, L. W. Dillard, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4103-4110.

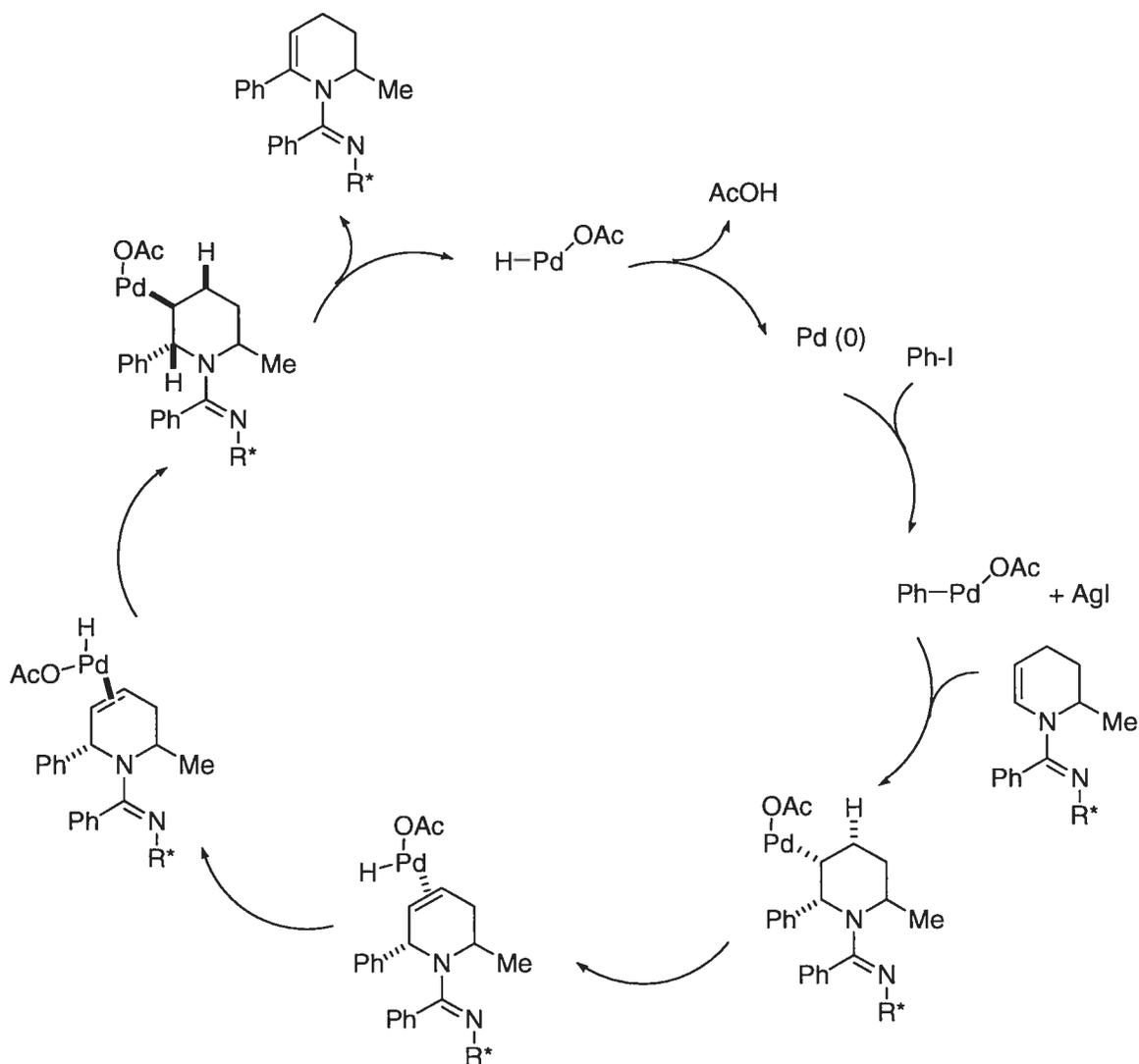


Schéma 51. Mécanisme possible de couplage de Heck entre l'iodobenzène et une tétrahydropyridine suivi par l'isomérisation de l'alcène

Les acides conjugués des bases utilisées lors des couplages de Heck sont connus pour catalyser l'isomérisation d'alcènes à hautes températures (AcOH dans notre cas).¹⁹² Compte tenu que nous avons obtenu la 1,2,3,4-tétrahydropyridine dans les conditions

réactionnelles à la température ambiante avec le trifluoroacétate de phényldiazonium (Tableau 34), l'hypothèse d'une migration de l'alcène après la réaction de Heck fut rejetée.

Une autre possibilité pouvant expliquer la formation de 1,2,3,4-tétrahydropyridines est l'élimination du palladium par déprotonation antipériplanaire. L'élimination antipériplanaire du palladium a été évoquée à quelques reprises dans la littérature.^{194, 195, 196} Cependant, cette éventualité n'a pas été démontrée hors de tous doutes et il a été évoqué qu'un intermédiaire de type carbène de palladium comme mécanisme alternatif possible pour certaines transformations, pouvait être impliqué.^{197, 198} Alternativement, l'activation directe de liens C-H du carbone sp^2 a aussi été postulé comme mécanisme plus plausible.¹⁹⁹ Dans notre système, il est important de constater la possibilité d'une déprotonation intramoléculaire par l'amidine. Ce mécanisme semble très envisageable, compte tenu de la proximité et de la basicité du groupement amidine ($pK_a \sim 12$ pour l'acide conjugué). Cependant, seul le proton benzylique en position équatorial paraît orienté correctement pour réagir avec l'amidine et l'alignement de ce proton avec la liaison C-Pd n'est pas optimale, l'élimination de groupements *trans*-diaxiaux étant normalement favorisée (Schéma 52).

¹⁹⁴ J. M. Takacs, E. C. Lawson, F. Clement, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5956-5957.

¹⁹⁵ N. J. Adams, J. Bargon, J. M. Brown, E. J. Farrington, E. Galardon, R. Giernoth, H. Heinrich, B. D. John, K. Maeda, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 343-346.

¹⁹⁶ M. Lautens, Y.-Q. Fang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679-3682.

¹⁹⁷ a) C. A. Busacca, J. Swestock, R. E. Johnson, T. R. Bailey, L. Musza, C. A. Rodger, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7553-7556; b) S. Schweizer, Z.-Z. Song, F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1452-1454.

¹⁹⁸ V. Farina, M. A. Hossain, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6997-7000.

¹⁹⁹ C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569-1572.

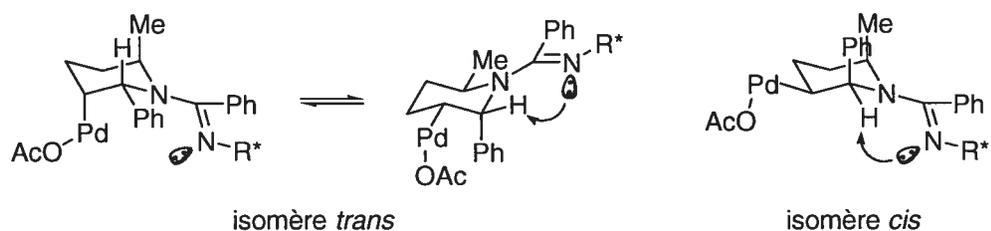


Schéma 52. Déprotonation intramoléculaire par l'amidinate du proton équatorial benzylique

Un autre mécanisme possible que nous envisageons est la possibilité que cette réaction soit en fait le fruit d'une insertion dans la liaison C-H vinylique. Le groupement fonctionnel amidine est un groupement directeur puissant (Figure 22).

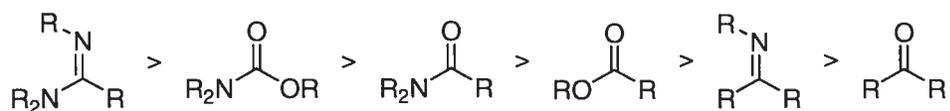


Figure 22. Basicité de Lewis relative de certains groupements fonctionnels

En effet, la fonctionnalité amidine s'est avérée être un groupement directeur efficace lors de réactions d'insertion C-H aliphatique catalysées au ruthénium.²⁰⁰ Des imines aromatiques ont dirigé efficacement des insertions C-H sp^2 catalysées au ruthénium²⁰¹ et au palladium.^{202, 203} Plus récemment, plusieurs réactions d'insertion C-H

²⁰⁰ S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220-14221.

²⁰¹ F. Kakiuchi, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1996**, 111-112.

²⁰² H. Onoue, I. Moritani, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *43*, 431-436.

catalysées au palladium sous des conditions oxydantes ont été rapportées dans la littérature. Sauf exceptions, elles tirent toutes avantages d'un groupement directeur. Un exemple d'insertion C-H sp^2 aromatique dirigée par une phénylimine fut récemment rapporté.²⁰⁴ Le groupement *O*-méthyloxime a également été largement utilisé comme groupement directeur pour des insertions dans des liaisons C-H sp^2 ²⁰⁵ et sp^3 .^{206, 207}

Il fut démontré par la professeure Sanford que les couplages au palladium impliquant une insertion C-H sous des conditions oxydantes fonctionnent par un cycle catalytique Pd(II) / Pd(IV).²⁰⁸ Toutefois, les couplages au palladium impliquant l'activation de liaisons C-H sous des conditions non oxydantes comme celles que nous utilisons favoriseraient un autre mécanisme. L'étude théorique d'une réaction impliquant une insertion C-H aromatique par le professeur Dedieu a suggéré que l'existence d'une espèce catalytique de palladium(IV) était peu probable.²⁰⁹ Le professeur Echavarren a quant à lui proposé une transmetallation entre deux espèces de palladium(II) plutôt que l'existence d'intermédiaire de palladium(IV) de très haute énergie.²¹⁰ Echavarren a également invoqué pour l'insertion dans les liaisons C-H la métathèse de liens sigma à l'état de transition, le tout appuyé sur des calculs théoriques (Figure 23).²¹¹

²⁰³ J. M. Thompson, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2667-2674.

²⁰⁴ A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300-2301.

²⁰⁵ L. V. Desai, H. A. Malik, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141-1144.

²⁰⁶ L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542-9543.

²⁰⁷ H.-Y. Thu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048-9049.

²⁰⁸ A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790-12791.

²⁰⁹ A. J. Mota, A. Dedieu, C. Bour, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171-7182.

²¹⁰ D. J. Cardenas, B. Martin-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033-5040.

²¹¹ D. Garcia-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067.

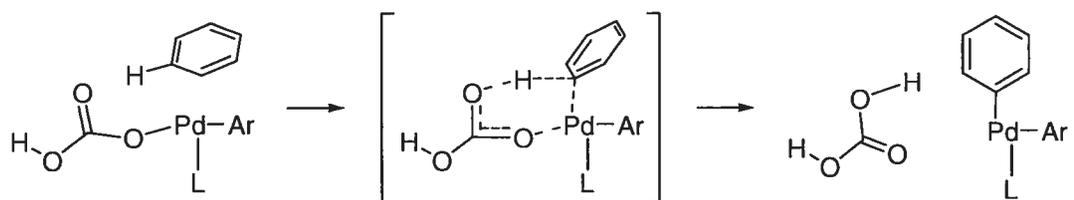


Figure 23. État de transition d'une métathèse de liens sigma tel que proposé par Echavarren

L'état de transition proposé par Echavarren nécessite l'utilisation de carbonates comme bases. Dans nos conditions l'acétate de sodium est optimal, le carbonate de potassium résultant en des conversions inférieures (Tableau 36). Il serait néanmoins envisageable que l'acétate joue le rôle du carbonate à l'état de transition (Schéma 53).

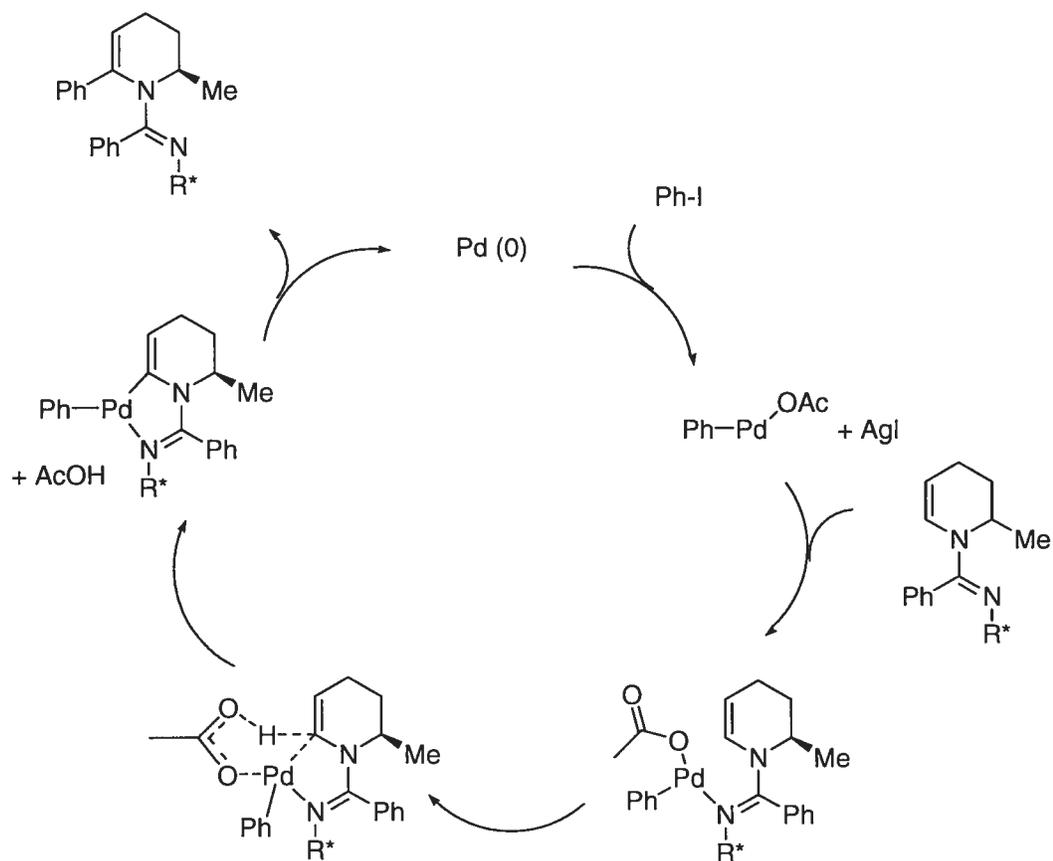


Schéma 53. Mécanisme possible d'insertion C-H pour le couplage entre le iodobenzène et une tétrahydropyridine

L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de palladium en présence de la tétrahydropyridine **29** et d'une base, nous a permis d'isoler le carbopalladacycle **30** sous la forme d'un dimère dans des rendements de 47% à 62% (Schéma 54).

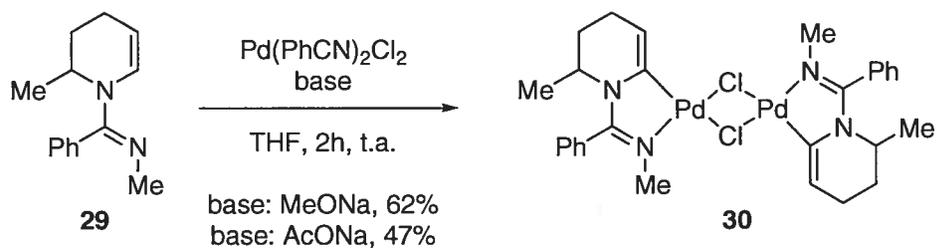


Schéma 54. Préparation du carbopalladacycle **30** à partir de la tétrahydropyridine **29**

La cristallisation du complexe de palladium **30** nous a permis d'obtenir une représentation tridimensionnelle par spectroscopie de diffraction des rayons X. L'analyse du spectre rayon X permet d'affirmer que les atomes de palladium adoptent une géométrie plan carré (Figure 24).

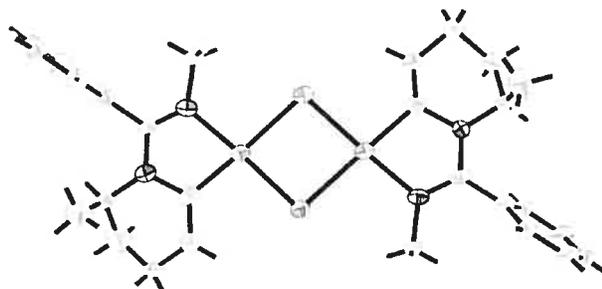


Figure 24. Représentation du spectre de diffraction des rayons X du complexe de palladium **30**

L'isolation de ce complexe de palladium ne prouve pas hors de tout doute que la réaction de couplage procède par une insertion C-H, l'implication de cette espèce de palladium dans le cycle catalytique n'ayant pas été démontrée.

Les rendements obtenus pour les couplages sont intéressants et une meilleure compréhension du mécanisme pourrait nous permettre de les améliorer davantage. De plus, cette réaction permet d'isoler les 1,2,3,4-tétrahydropyridine-2,6-substituées non racémiques en seulement trois étapes à partir de la pyridine.

Chapitre 4 Activation des liaisons C-H du noyau pyridine

4.1 Introduction

Bien que les pyridines soient accessibles commercialement avec différents motifs de substitution, la variété des substituants disponibles demeure assez limitée et les coûts peuvent être élevés dans certains cas. C'est le cas des pyridines substituées en position 2 par des groupements aryles. Toutefois, de façon générale ces composés peuvent être synthétisés aisément par des couplages entre une pyridine halogénée en position 2 et un dérivé aryle possédant un substituant organométallique (Schéma 55).^{212, 174}

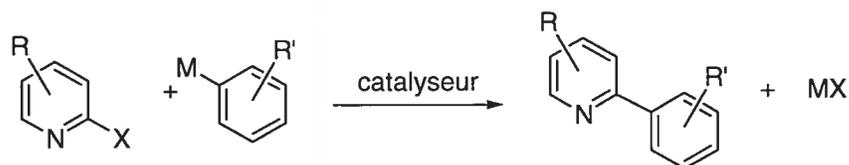


Schéma 55. Couplage entre une pyridine 2-halogénée et un dérivé aryle organométallique

Cette approche est bien documentée et efficace. Néanmoins, elle requiert l'utilisation d'une quantité stoechiométrique d'un groupement organométallique parfois

²¹² G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

toxique. Dans le but de réduire les coûts de production ainsi que de réduire la génération de sous-produits de réaction, l'industrie chimique et la communauté scientifique ont porté une attention considérable au cours des dernières années aux réactions directes d'arylation. En effet, l'activation d'une liaison C-H plutôt que l'utilisation d'une fonctionnalité organométallique pour permettre le couplage entre un dérivé aryle et des dérivés halogénés s'est récemment imposée comme étant une méthode de choix pour la formation de liaisons carbone-carbone d'hybridation sp^2 .^{213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220} Bien que plusieurs récentes publications rapportent l'arylation directe de composés hétéroaryles,^{221, 222, 223, 224} bien peu traitent de l'arylation directe du noyau pyridine.

4.2 Arylation directe de pyridines de façon intramoléculaire

Les premiers résultats d'arylation directe d'un noyau pyridine étaient tous des réactions intramoléculaires et les rendements étaient souvent très faibles. En effet, en 1984 les professeurs Ames et Opalko rapportaient le premier exemple d'insertion C-H sur une

²¹³ D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.

²¹⁴ K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67-72.

²¹⁵ J.-P. LeClerc, K. Fagnou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781-7786.

²¹⁶ M. Miura, T. Satoh, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 55-83.

²¹⁷ J. P. Wolfe, J. S. Thomas, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 625-655.

²¹⁸ F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101.

²¹⁹ M. Miura, M. Nomura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 211-241.

²²⁰ G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698-1712.

²²¹ J.-P. LeClerc, K. Fagnou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1-7.

²²² X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996-4997.

²²³ B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.

²²⁴ K. Kobayashi, A. Sugie, M. Takahashi, K. Masui, A. Mori, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5083-5085.

pyridine.²²⁵ Leur succès était néanmoins mitigé, compte tenu du faible rendement obtenu (10%). Cependant, l'utilisation de nitrobenzènes au lieu de la pyridine donnèrent des rendements également très faibles indiquant que les conditions réactionnelles n'étaient probablement pas optimales (Schéma 56).

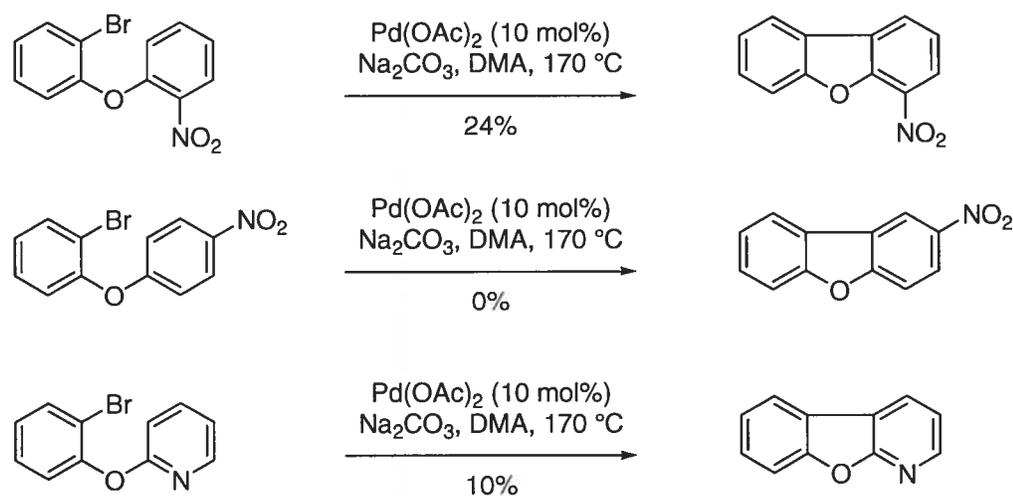


Schéma 56. Premier exemple d'arylation directe intramoléculaire d'un noyau pyridine

Beaucoup plus récemment, le professeur Maes en Belgique a rapporté l'insertion C-H intramoléculaire d'un noyau pyridine avec un rendement plus acceptable.²²⁶ Bien que la réaction soit effectuée avec une 3-chloropyridine, les conditions relativement rudes qui sont utilisées (120 °C, 36 h), portent à croire que cette réaction n'est pas très favorisée (Schéma 57).

²²⁵ D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919-1925.

²²⁶ T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemièrre, G. Rombouts, L. Pieters, A. Haemers, R. A. Dommissie, *Synlett* **2003**, *5*, 615-618.

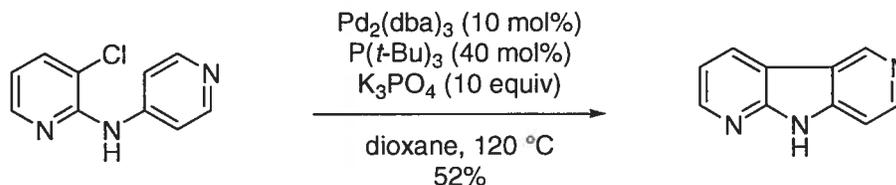


Schéma 57. Arylation directe intramoléculaire entre une pyridine et une chloropyridine

Ces réactions possèdent fort probablement des mécanismes de réaction assez similaires. Par le passé des mécanismes impliquant un intermédiaire de palladium à l'état d'oxydation IV furent proposés. Toutefois, de récentes publications basées sur des calculs théoriques tendent à réfuter ces mécanismes pour favoriser un état de transition de type métathèse de liens sigma (Figure 23, page 120).²¹¹

Dans des conditions inspirées de la réaction de Catellani avec le norbornène,²²⁷ l'utilisation de iodopyridines a donné lieu à l'arylation directe du noyau pyridine de façon intramoléculaire dans le cadre d'une réaction en cascade catalysée au palladium (Schéma 58).²²⁸

²²⁷ M. Catellani, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E.-I. Negishi, A. de Meijere, Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2002; pages 1479-1489.

²²⁸ K. Albrecht, O. Reiser, M. Weber, B. Knieriem, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 383-401.

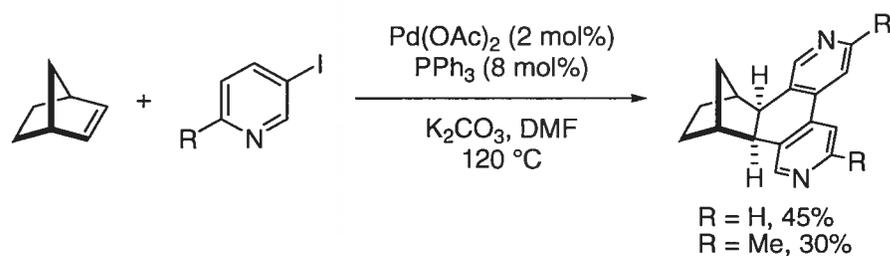


Schéma 58. Réactions en cascade entre le norbornène et des iodopyridines catalysées au palladium

Le mécanisme proposé à l'époque par le professeur de Meijere proposait la formation d'un carbopalladacycle de palladium(II). Des versions stabilisées de ce carbopalladacycle ont été isolées^{229, 230} et il existe peu de doutes quant à sa participation dans le cycle catalytique (Schéma 59).

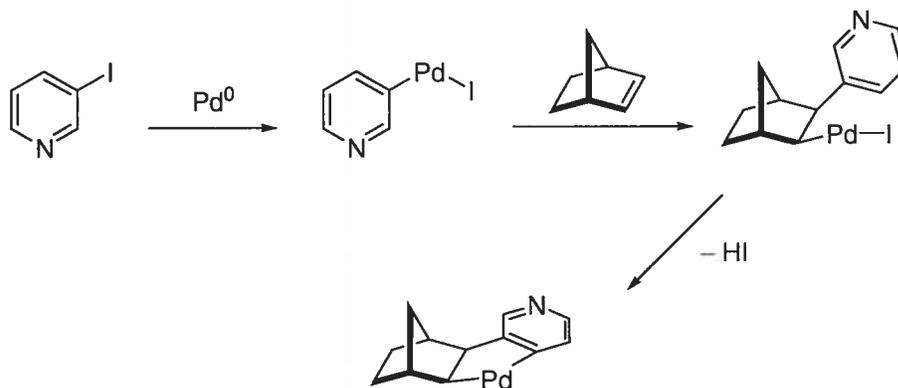


Schéma 59. Formation de carbopalladacycle en présence de norbornène et d'un iodoaryle

²²⁹ C. Mateo, D. J. Cárdenas, C. Fernández-Rivas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **1996**, *12*, 1596-1606.

²³⁰ M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C27-C30.

Les palladacycles de ce type réagissent facilement avec des halogénures d'alkyle, d'allyle et de benzyle pour former des espèces de palladium(IV) qui ont été isolées et caractérisées.^{231, 232, 233, 234} Toutefois, la réactivité des carbopalladacycles vis-à-vis des dérivés iodoaryles demeure méconnue. Le mécanisme proposé en 1994 par le professeur de Meijere pour la réaction présentée au Schéma 58 implique l'insertion oxydante d'une espèce carbopalladacycle de palladium(II) dans la liaison C-I de l'iodopyridine pour former un intermédiaire de palladium(IV).²²⁸ Un mécanisme alternatif consistant en l'implication d'une transmétallation entre deux complexes de palladium(II) a été proposé par le professeur Dyker.²³⁵ Plus récemment le professeur Echavarren a effectué des calculs théoriques pour tenter d'éclaircir le mécanisme de cette réaction.²¹⁰ Les deux mécanismes sont présentés au Schéma 60.

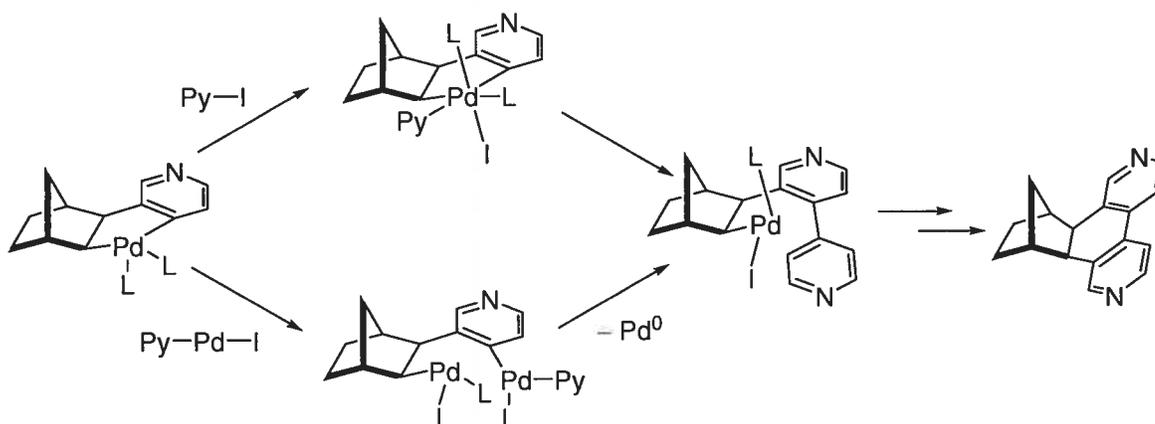


Schéma 60. Deux mécanismes possibles pour les réactions en cascade entre le norbornène et l'iodopyridine

²³¹ A. J. Canty, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E.-I. Negishi, Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2002; pages 189-211.

²³² D. J. Cárdenas, C. Mateo, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2445-2447.

²³³ G. Bocelli, M. Catellani, S. Ghelli, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, C12-C15.

²³⁴ M. Catellani, B. E. Mann, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 251-255.

Les échanges de ligands carbonés entre deux complexes de palladium(II) ont déjà été rapportés dans la littérature^{236, 237} et procèdent généralement avec de bons rendements. L'insertion oxydante d'un palladium(II) dans le lien C(sp²)-I pour former une espèce de palladium IV a été calculé par Echavarren comme étant thermodynamiquement favorisée (-4.9 kcal/mol) en l'absence de ligands phosphine. L'énergie d'activation pour cette insertion est cependant relativement élevée (11-15 kcal/mol). En comparaison, l'énergie d'activation calculée pour le processus de transmétallation Pd-Pd est de 5.4 kcal/mol. Echavarren conclut sa publication en proposant que l'insertion oxydante de palladium(II) dans la liaison C(sp²)-I n'est pas le chemin réactionnel préféré en présence d'espèces de palladium(0). Les calculs ne supportent donc pas la participation de complexes de palladium(IV) dans ce type de transformations et le mécanisme de transmétallation entre deux complexes de palladium(II) est favorisé par Echavarren.

4.3 Arylation directe de pyridine de façon intermoléculaire

L'arylation directe de pyridines de façon intermoléculaire comporte peu de précédents. L'un des rares exemples connus fut rapporté au début des années 2000 par le professeur Sasson en Israël. Le professeur Sasson est connu pour ses travaux dans les réactions d'homocouplage de type Ullmann catalysées au palladium.²³⁸ Ces réactions sont basées essentiellement sur un cycle d'oxydoréduction Pd²⁺ / Pd⁰, où une quantité stoechiométrique de Zn⁰ et d'eau sont utilisés comme réducteurs (Schéma 61).

²³⁵ G. Dyker, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739-742.

²³⁶ F. Osawa, T. Hidaka, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253-263.

²³⁷ Y. Suzaki, K. Osakada, *Organometallics* **2003**, *22*, 2193-2195.

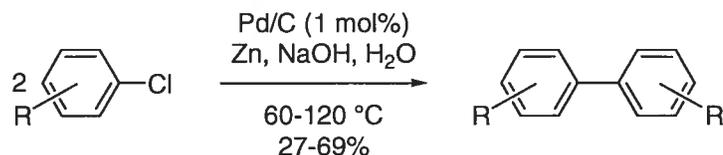


Schéma 61. Homocouplage de type Ullmann catalysé au palladium

Dans des conditions similaires et en présence de pyridine, il parvient à coupler des halogénures d'aryle sélectivement en position 2 de la pyridine dans de faibles rendements.²³⁹ Cette méthode comporte l'avantage d'utiliser une pyridine non activée. Malheureusement, la tolérance aux substitutions du groupement aryle n'a pas été démontrée. De plus, le couplage de pyridines substituées n'a pas été rapporté (Schéma 62).

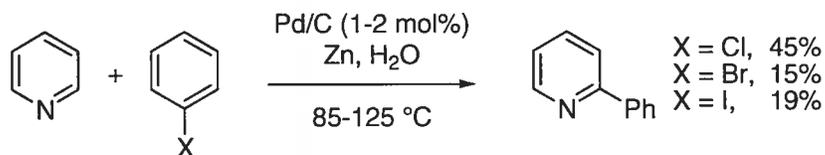


Schéma 62. Couplage catalysé au palladium entre le chlorobenzène et la pyridine

Dans toutes ces réactions, l'homocouplage de type Ullmann est la réaction compétitrice. Le biphényle est d'ailleurs le produit majoritaire lorsque le bromo- et

²³⁸ S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, Y. Sasson, *Org. Lett.* **2000**, 2, 211-214.

²³⁹ S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, M. Baidossi, D. E. Ponde, Y. Sasson, *J. C. S., Perkin Trans. 2* **2000**, 1809-1812.

l'iodobenzène sont utilisés. Peu importe l'halogénure utilisé, environ 10% de produit de déhalogénéation (benzène) est également observé.

Le mécanisme proposé par Sasson pour cette réaction est cependant très différent des mécanismes de réaction d'insertion C-H vus précédemment. Comme le catalyseur utilisé dans cette réaction est hétérogène, la réaction s'effectue à la surface d'un agglomérat de palladium. La réaction procède par le transfert d'un électron du palladium au chlorobenzène, qui à la suite du départ de l'anion chlorure génère un radical phényle à la surface du catalyseur.²⁴⁰ Ensuite, une pyridine complexée à un palladium sur un site adjacent au radical phényle subit l'attaque radicalaire. Ce mécanisme permet d'expliquer la différence remarquable dans la distribution des produits entre l'utilisation des différents halogénobenzène. Pour le bromo- et l'iodobenzène, la formation de phényle radical est plus rapide qu'avec le chlorobenzène.²⁴¹ Ainsi, la concentration de radicaux phényles à la surface du catalyseur serait plus élevée dans le cas des bromures et des iodures, favorisant la formation de biphényle. Malheureusement, le reste du mécanisme n'est pas très détaillé par Sasson, mais on peut supposer que la réaromatation pour donner la pyridine est rapide (Schéma 63).

²⁴⁰ S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, H. Wiener, Y. Sasson, *J. C. S., Perkin trans. 2* **1999**, 2481-2484.

²⁴¹ L. Pause, M. Robert, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7158-7159.

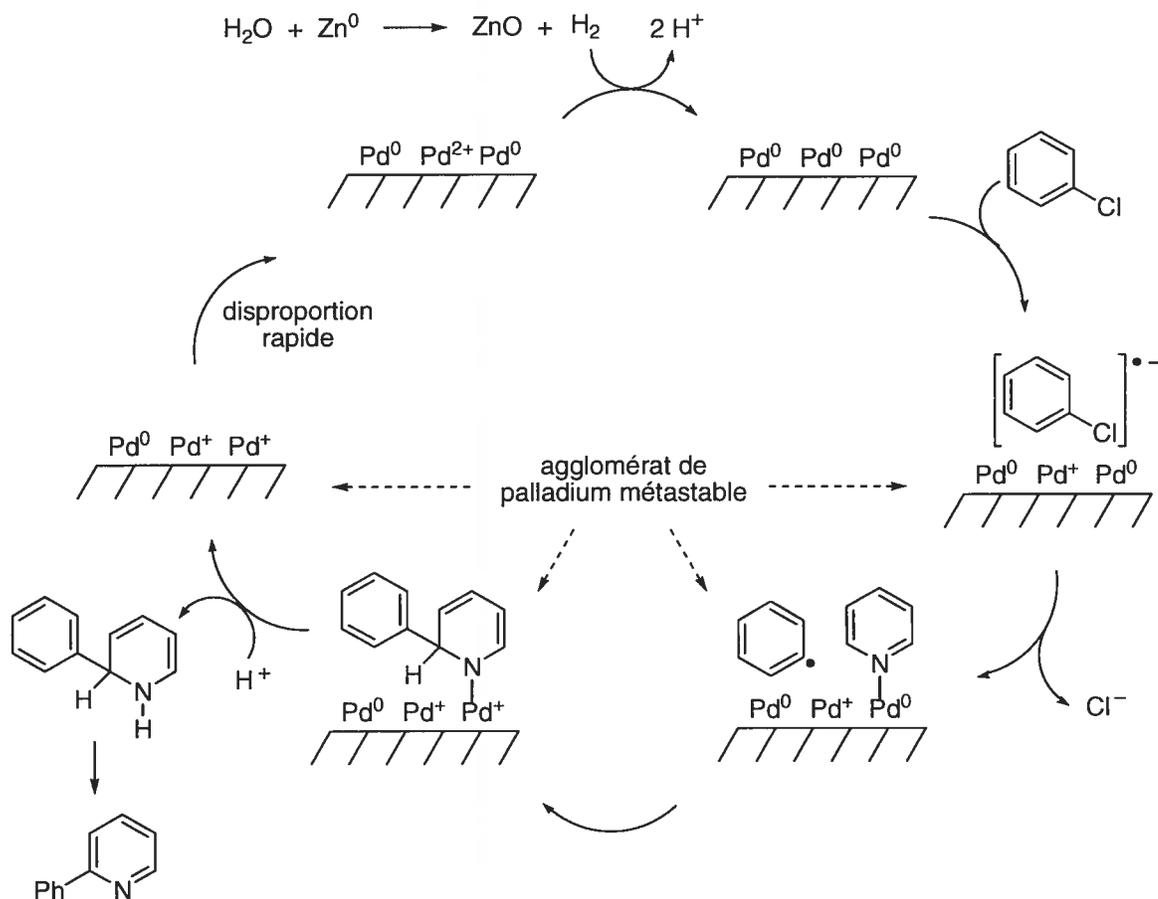


Schéma 63. Mécanisme proposé par Sasson pour le couplage catalysé au palladium entre le chlorobenzène et la pyridine

Le zinc métallique et l'eau ne seraient pas impliqués dans le cycle catalytique. L'hydrogène réagit avec le palladium(II) pour former du palladium(0) et deux protons plus rapidement que le palladium(0) n'insère dans une molécule d'hydrogène.²⁴⁰ Le zinc agirait seulement comme source d'hydrogène suite à sa réaction avec l'eau. Pour valider cette hypothèse les auteurs ont effectué la réaction en présence d'hydrogène gazeux en

remplacement du zinc et de l'eau. La 2-phénylpyridine a pu être isolée dans ces conditions mais dans des rendements inférieurs.

Le système d'arylation directe de pyridine intermoléculaire le plus performant rapporté à ce jour est celui du professeur Fagnou de l'Université d'Ottawa.²⁴² Il utilise l'oxyde de pyridine comme noyau pyridine activé et groupement directeur pour faciliter l'activation des liaisons C-H en position 2. Ce système permet de coupler différents bromures d'aryle dans de bons rendements. La réaction ne semble pas sensible à l'encombrement stérique compte tenu du rendement élevé obtenu pour le couplage du 2-bromotoluène. On peut aussi affirmer que les rendements sont supérieurs pour les bromures d'aryle riches en électrons comparativement aux rendements obtenus avec les ayles possédant des groupements électroattracteurs (Tableau 37).

Tableau 37. Arylation directe intermoléculaire catalysée au palladium de l'oxyde de pyridine

Ar	rendement (%)	Ar	rendement (%)
4-(Me)Ph	91	3,5-(Me) ₂ Ph	95
3-(MeO)Ph	97	1-(Napht)Ph	88
2-(Me)Ph	87	4-(MeO)Ph	80
4-(MeO ₂ C)Ph	74	4-(F ₃ C)Ph	76

²⁴² L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020-18021.

Afin de minimiser la formation de produits diarylés et d'augmenter ses rendements, quatre équivalents d'oxyde de pyridine ont été utilisés même si dans certains cas deux à trois équivalents permettent d'obtenir des rendements acceptables (Tableau 38).

Tableau 38. Influence du nombre d'équivalents d'oxyde de pyridine sur le rendement

X (equiv)	rendement (%)
4	95
3	89
2	76
1	45

Peu de couplages avec les oxydes de pyridines substituées ont été rapportés. Néanmoins, les groupements électrodonneurs et électroattracteurs sont tolérés (Schéma 64).

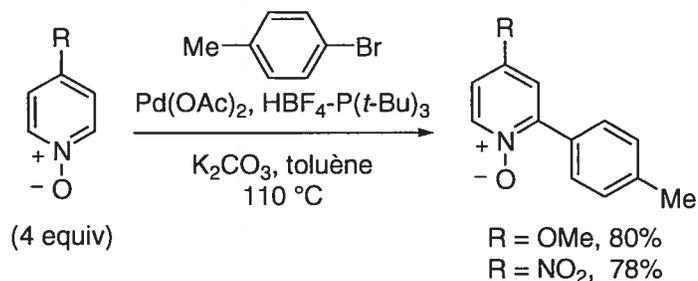


Schéma 64. Influence des substituants de l'oxyde de pyridine

Bien que les rendements ne soient pas affectés par l'électronique des substituants sur l'oxyde de pyridine, ceux-ci affectent grandement les vitesses de réaction. En effet, il semble que plus l'oxyde de pyridine soit électrodéficient, plus la vitesse de réaction soit grande (Schéma 65).

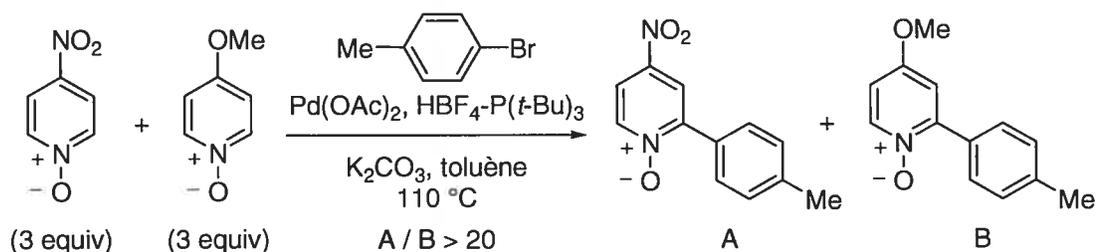


Schéma 65. Influence des substituants de l'oxyde de pyridine sur la vitesse de la réaction

Fagnou a proposé que l'état de transition pour l'activation de la liaison C-H du cycle pyridine soit une métathèse de liens sigma (Figure 23, page 120). En se basant sur les travaux d'Echavarren,²¹⁰ il propose un cycle catalytique tout à fait similaire à celui

impliqué pour l'arylation directe intramoléculaire de composés diarylés.²⁴³ Le catalyseur de palladium(II) doit d'abord être réduit à l'état d'oxydation zéro dans le milieu réactionnel. Le Pd(0) ferait une insertion oxydante dans la liaison C-Br du composé bromure d'aryle. Par la suite, l'échange du ligand bromure du palladium pour un bicarbonate est nécessaire pour permettre la métathèse de liens sigma. Une élimination réductrice des deux ligands carbonés du palladium fournirait le composé oxyde de 2-arylpyridine (Schéma 66).

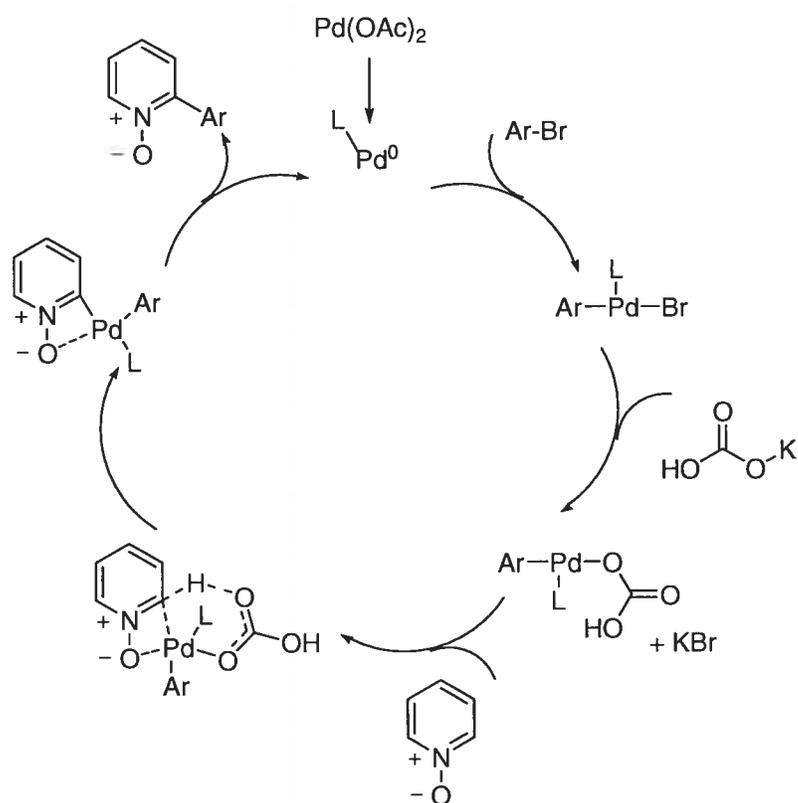


Schéma 66. Cycle catalytique proposé par Fagnou pour l'arylation directe d'oxydes de pyridine

²⁴³ Le professeur Fagnou a proposé l'implication de ce mécanisme pour l'oxyde de pyridine uniquement lors de présentations orales et cette hypothèse n'a jamais été incluse dans une publication.

Dans le cas de ce couplage, la métathèse de liens sigma semble être l'étape limitante du cycle catalytique compte tenu de l'effet isotopique primaire (4.7) observé par Fagnou lors d'une expérience d'effet cinétique isotopique intermoléculaire (Schéma 67).

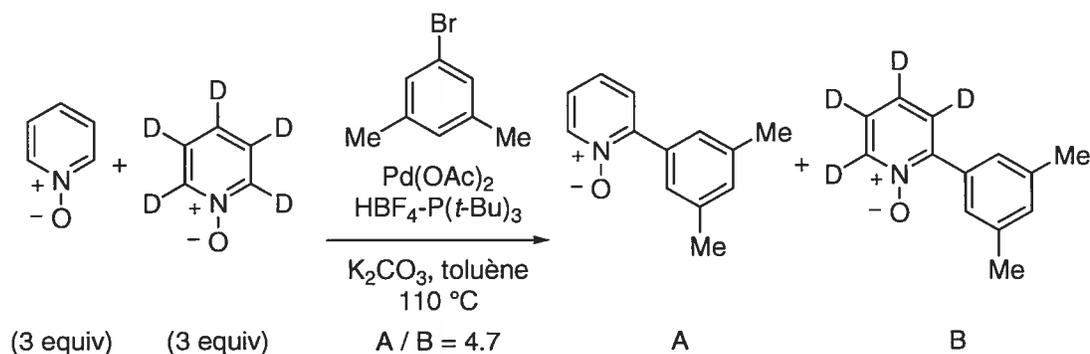


Schéma 67. Expérience d'effet cinétique isotopique intermoléculaire

4.4 Conclusion

Malgré l'intérêt grandissant qui est porté aux réactions d'activations de liaisons C-H, très peu de méthodologies ont été appliquées à la synthèse de pyridines. Le développement de nouvelles voies de synthèse est donc souhaitable, et plus particulièrement la développement de méthodologies qui pourront mener à la préparation de pipéridines polysubstituées non racémiques.

Chapitre 5 Arylation directe des ylures de *N*-iminopyridinium

5.1 Introduction

Notre groupe de recherche possède une expertise pour la préparation et l'utilisation en synthèse des ylures de *N*-benzoyl-*N*-iminopyridinium (section 1.3.4.1.2, page 60 et section 1.3.4.2.3, page 72). Ces composés sont des analogues structuraux des dérivés acétanilides (Figure 25). Ces derniers se sont montrés très réactifs vis-à-vis de l'insertion C-H du palladium en position deux du cycle benzénique pour former des complexes de palladium(II) stables.²⁴⁴ Ce type de complexe a par ailleurs été utilisé avec succès dans des réactions avec des électrophiles de type iodure d'alkyle et des styrènes (Schéma 68).²⁴⁵

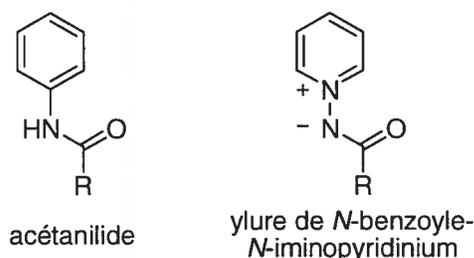


Figure 25. Structures d'un ylure de *N*-benzoyl-*N*-iminopyridinium et d'un acétanilide

²⁴⁴ H. Horino, N. Inoue, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416-4422.

²⁴⁵ S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759-5760.

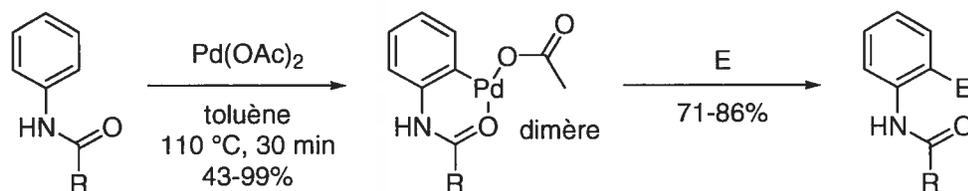


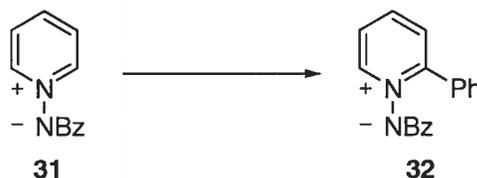
Schéma 68. Réactivité des acétanilides et de leurs complexes

Compte tenu de ces publications mais aussi du fait que les ylures de *N*-iminopyridinium sont isoélectroniques aux *N*-oxydes de pyridinium utilisés par Fagnou pour l'arylation directe intermoléculaire du noyau pyridine (Tableau 37, page 134), nous avons entrepris d'utiliser l'arylation directe des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium afin de faciliter l'accès aux ylures de pyridinium 2-arylés. Nous pourrions ainsi étendre l'application de nos méthodologies vers la synthèse rapide et efficace de molécules hétérocycliques plus complexes.

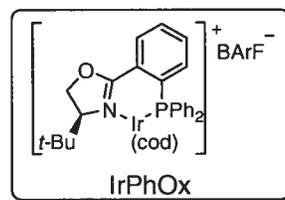
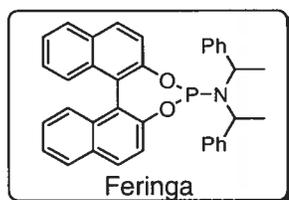
5.2 Résultats

Nous avons tout d'abord testé différents métaux de transition afin de cibler le meilleur catalyseur possible pour effectuer cette transformation. Seul le palladium nous a permis d'obtenir le produit désiré (30% de rendement isolé). Avec tous les autres systèmes employés, l'ylure de pyridinium est demeuré intact sauf dans le cas de la réaction avec le cobalt qui a mené à l'obtention de produits de décomposition (Tableau 39).

Tableau 39. Utilisation de différents métaux de transition pour catalyser l'arylation d'ylures de pyridinium



condition	récupération de 31 (%)
PhBr, Ni(cod) ₂ (16 mol%), BiPy (25 mol%), <i>t</i> BuOK alcool <i>t</i> -amylique, t.a., 60 °C ou 102 °C	100
PhI, CrCl ₂ (46 mol%), THF, t.a.	100
PhI, Co(acac) ₃ (43 mol%), Pyr, MeOH, 0 °C	67
PhI, CuI (35 mol%), THF, 0 °C	100
PhI, AuCl (34 mol%), PPh ₃ (51 mol%) toluène, 110 °C	100
(MeO ₂ C) ₂ CH ₂ , AuCl ou AuCl ₃ (5 mol%), AgOTf CH ₂ Cl ₂ , t.a.	100
PhB(OH) ₂ , [Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (5 mol%), Feringa (21 mol%), KOH, dioxane / H ₂ O, t.a.	100
PhB(OH) ₂ , IrPhOx, I ₂ , toluène, t.a.	100
PhI, IrPhOx, toluène, t.a.	100
PhI, Pd(OAc) ₂ , P(<i>t</i> Bu) ₃ , K ₂ CO ₃ toluène, 110 °C	52



Nous avons donc poursuivi notre optimisation en utilisant un catalyseur de palladium. Nous avons tout d'abord voulu vérifier quel halogénure d'aryle réagissait le plus rapidement avec l'ylure de *N*-iminopyridinium. Ainsi, en utilisant le bromobenzène, l'ylure de pyridinium est non seulement consommé plus rapidement, mais les rendements s'avèrent également supérieurs à ceux obtenus avec les analogues iodé et chloré (Tableau 40).

Tableau 40. Optimisation de la source d'halogénures d'aryle

Ph-X	récupération de 31 (%)	rendement isolé de 32 (%)
Ph-Cl	>60 ^a	N.D.
Ph-Br	42	46
Ph-I	52	30

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

L'optimisation du solvant de réaction a par la suite permis de constater que les solvants plus polaires empêchent toute conversion. Le toluène est demeuré notre solvant de choix même si l'alcool *t*-amylique nous a permis d'obtenir des rendements similaires. Cette expérience nous a alors permis de constater que la réaction tolère bien la fonctionnalité alcool tertiaire (Tableau 41).

Tableau 41. Optimisation du solvant de réaction

C1=CC=CC=C1[N+]1=CC=CC=C1
 $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{ solvant } [0.1\text{M}], 14 \text{ h}]{\text{Pd(OAc)}_2, \text{ P}(t\text{Bu})_3, \text{ Ph-Br (2.5 equiv)}}$
C1=CC=CC=C1[N+]1=CC=C(C=C1)C=C1

31 **32**

solvant	température (°C)	rendement RMN de 32 (%) ^a
toluène	110	17
DMF	115	0
alcool <i>t</i> -amylique	102	19
1,4-dioxane	102	7
MeNO ₂	115	0

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

Une optimisation non exhaustive de la base utilisée dans cette réaction a permis de constater que le carbonate de potassium donne des rendements largement supérieurs à ceux obtenus avec les autres bases testées. Par ailleurs, l'addition d'une source externe d'ions bromure ne permet pas d'augmenter les rendements de façon significative. Cependant, l'utilisation d'acétate d'argent pour piéger les ions bromure fait chuter drastiquement les conversions (Tableau 42).

Tableau 42. Optimisation de la base

base	rendement RMN de 32 (%) ^a
K ₂ CO ₃	17
K ₂ CO ₃ , Bu ₄ NBr	21 ^b
K ₂ CO ₃ , AgOAc	0
<i>t</i> BuOK ^c	0
NaOAc	0

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

^b 125 °C, 18 h

^c Le toluène est remplacé par l'alcool *t*-amylique, 102 °C

L'optimisation de la source de palladium utilisée n'a pas permis quant à elle d'améliorer nos rendements, même si dans un premier temps l'iodure de palladium (PdI₂) avait semblé plus performant que l'acétate de palladium (Pd(OAc)₂). Cependant, la quantité de PdI₂ utilisée était deux fois plus importante que celle de Pd(OAc)₂. La comparaison de résultats subséquents nous a permis de conclure que les deux sources de palladium donnent des résultats très similaires (Tableau 43).

Tableau 43. Optimisation de la source de palladium

Pd (x mol\%)
 $\text{P}(t\text{Bu})_3 \text{ (2x mol\%)}$
 Ph-Br (2.5 equiv)
 $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{ toluène}$
 $[0.1\text{M}], 125\text{ °C}$
 23 h

source de Pd (x mol%)	rendement RMN de 32 (%) ^a
Pd(OAc) ₂ (5)	34
PdCl ₂ (16)	29
Pd(dba) ₂ (2)	7
Pd(O ₂ CCF ₃) ₂ (15)	27
PdI ₂ (10)	51

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

Afin de compléter notre étude, nous avons entrepris d'examiner différents ligands afin de déterminer les conditions de réaction optimales. L'examen de ligands monodentates a permis de constater que seules les alkylphosphines permettent d'accéder au produit arylé attendu (**32**). Par ailleurs, l'utilisation d'oxyde de tri-*t*-butylphosphine nous a permis de confirmer que la forme oxydée de notre ligand n'était pas l'espèce active (Tableau 44).

Tableau 44. Utilisation de différents ligands monodentates

x (mol %)	ligand	rendement RMN de 32 (%) ^a
3	P(<i>t</i> Bu) ₃	17 ^b
4	P(<i>t</i> Bu) ₂ Me	8 ^b
3	Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂	0 ^c
10	PBn ₃	<5
10	P(4-(MeO)Ph) ₃	<5
23	P(<i>i</i> Pr) ₃	9
12	P(2-(Me)Ph) ₃	0
11	P(<i>n</i> Bu) ₃	<5
14	P(2-BiPh)(<i>t</i> Bu) ₂	13
5	Pd(<i>i</i> Pr)Cl ₂ dimer	0 ^c
5	PO(<i>t</i> Bu) ₃	0 ^b

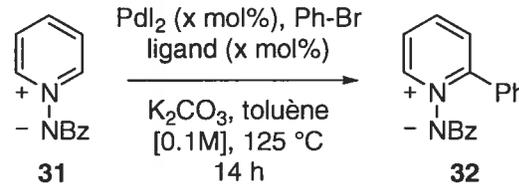
^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne.

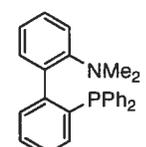
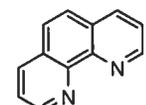
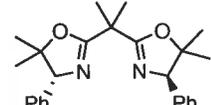
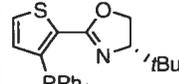
^b Le PdI₂ est remplacé par le Pd(OAc)₂, à 110 °C.

^c Aucun PdI₂ ne fut ajouté à la réaction.

Nous avons ensuite entrepris l'examen de nombreux ligands bidentates. Malheureusement, aucune conversion appréciable n'a été obtenue avec cette classe de ligands (Tableau 45).

Tableau 45. Utilisation de différents ligands bidentates



x (mol %)	ligand	rendement RMN de 32 (%) ^a
8	dppm	<5
13	dppe	<5
15	dppb	0
14	dppp	0
13	2,2'-bipyridine	0
13		5
11		0
11		<5
14		<5

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

À la lumière des résultats obtenus, la $P(t\text{Bu})_3$ s'est avérée être le meilleur ligand. Nous avons démontré que l'utilisation de trois équivalents de cette phosphine par rapport au palladium permet d'augmenter les rendements (Tableau 46).

Tableau 46. Optimisation de la stoechiométrie de la phosphine

x (mol %)	y (mol %)	rendement RMN de 32 (%) ^a
5	10	27
6	18	36
6	24	36

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

Malgré toutes ces optimisations nous n'étions pas en mesure d'obtenir des rendements appréciables du produit désiré (**32**). Nous avons alors procédé à une optimisation à première vue anodine, qui nous a permis d'augmenter nos rendements de façon drastique. En effet, les rendements de cette réaction varient substantiellement en fonction de la concentration. La dilution de la réaction fait chuter énormément les rendements, alors qu'à concentration plus élevée l'arylation de **32** devient compétitive avec l'arylation de **31**. Il est à noter que les rendements obtenus sont supérieurs aux tableaux précédents puisqu'une plus grande quantité de palladium est utilisée (Tableau 47).

Tableau 47. Effet de la concentration sur les rendements

concentration (M)	quantité de 31 restant (%) ^a	rendement RMN de 32 (%) ^a
0.01	91	9
0.05	60	33
0.1	13	56
0.3	0	39
1.0	0	17

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

En débutant ce projet, contrairement aux travaux du professeur Fagnou (Tableau 37, page 134), nous avons tenté d'utiliser l'ylure de pyridinium comme réactif limitant parce que ce dernier n'est pas disponible commercialement et doit être synthétisé (Tableau 15, page 63). Malheureusement même en utilisant 1.2 équiv de bromobenzène, l'arylation de **32** demeure compétitive à l'arylation de **31** et seul un rendement moyen de 61% de **32** est observé (Schéma 69).

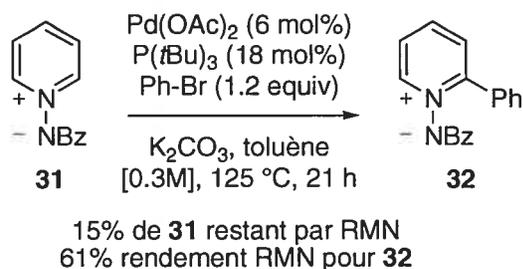


Schéma 69. Résultat pour l'utilisation de 1.2 equiv de Ph-Br

Face à ce résultat l'ylure de pyridinium a ensuite été utilisé en excès. Le premier essai réalisé avec 1.5 équiv d'ylure (**31**) et le bromobenzène comme réactif limitant a été très concluant, nous permettant d'obtenir **32** avec 81% de rendement par RMN (Schéma 70).

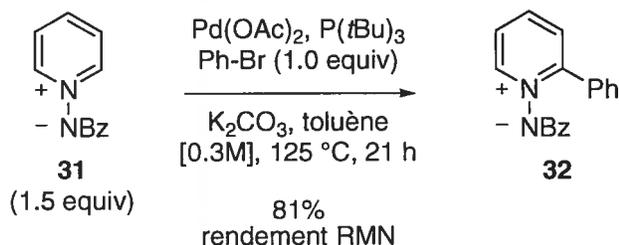


Schéma 70. Résultat de l'utilisation d'ylure en excès

Les ylures de *N*-iminopyridinium sont des solides cristallins très hygroscopiques. L'hypothèse selon laquelle la présence de traces d'eau dans nos réactions pouvait affecter les rendements a été vérifiée. Nous avons noté une amélioration de rendement de l'ordre de 5% suite à l'ajout de tamis moléculaire. Bien que nous n'ayons pas vérifié si effectivement

l'eau en plus grande quantité tuait la réaction, l'augmentation aussi légère soit elle des rendements justifiait pour nous l'utilisation de tamis moléculaire (Tableau 48).

Tableau 48. Effet de l'utilisation de tamis moléculaire comme additif

additif	rendement RMN de 32 (%) ^a
-	81
T.M. 3A	87

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

Dans le but d'utiliser le moins d'ylure possible, différentes expériences basées sur la variation de la quantité d'ylure en excès ont été réalisées. Comme le montrent les résultats présentés dans le Tableau 49, en deçà de 1.5 équivalent d'ylure, les rendements chutent considérablement.

Tableau 49. Effet de la variation du nombre d'équivalents d'ylure utilisé

quantité de 31 (equiv)	rendement RMN de 32 (%) ^a
1.2	65
1.3	64
1.4	67
1.5	87

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

Une fois optimisées, les conditions mises au point ont été étendues à un spectre plus large de substrats. Le couplage avec des bromoarènes riches en électrons a permis d'isoler les ylures de 2-aryle-*N*-benzoyliminopyridinium dans de bons rendements en utilisant 1.5 équiv de **31**. Par ailleurs, le couplage du 2-bromotoluène n'a pas souffert de l'encombrement stérique et a permis d'obtenir un rendement tout à fait comparable aux autres bromoarènes. Cependant, la fonctionnalité phénol en position *ortho* du brome semble inhiber la réaction puisqu'aucun produit d'arylation directe n'a pu être observé avec le 4-fluoro-2-bromophénol (Tableau 50).

Tableau 50. Résultats des couplages de bromoarènes riches en électrons

$\text{Ar-Br} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{T.M. 3A, toluène, [0.3M], 125 }^\circ\text{C}]{\text{Pd(OAc)}_2, \text{P(tBu)}_3}$

Ar	rendement isolé (%)	produit
Ph	80	32
4-(MeO)Ph	77	33
3,4-(OCH ₂ O)Ph	69	34
2-(Me)Ph	72	35
2-(HO)-4-(F)Ph	0	-

L'arylation directe utilisant des bromoarènes possédant des substituants électroattracteurs, s'est avérée plus problématique. Il est bien connu que l'insertion oxydante du palladium dans le lien carbone-brome est plus rapide dans le cas des bromoarènes pauvres en électrons.²⁴⁶ Cependant, l'accélération de cette étape du cycle catalytique se fait au détriment des rendements obtenus. L'utilisation du bromoarène en excès (1.4 equiv de ArBr ou 0.7 equiv de **31**) n'a pas permis d'augmenter les rendements, au contraire. Heureusement l'augmentation de la quantité d'ylure utilisé dans une proportion de 2.5 equiv a permis la formation du produit attendu dans des rendements (RMN) supérieurs à 80% (Tableau 51).

²⁴⁶ A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13944-13945.

Tableau 51. Optimisation de la quantité d'ylure utilisé pour les couplages avec des bromoarènes déficients en électrons

C1=CC=C(C=C1)[N+]([O-])C1=CC=CC=C1 (31) + Ar-Br (1.0 equiv) $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{T.M. 3A, toluène, [0.3M], 125\text{ °C}}]{\text{Pd(OAc)}_2, \text{P}(t\text{Bu})_3}$ C1=CC=C(C=C1)[N+]([O-])C1=CC=C(C=C1)Ar (36-37)

Ar	quantité de 31 (x equiv)	rendement RMN (%) ^a	produit
4-(NC)Ph	0.7 ^b	42	36
4-(NC)Ph	1.5	57	36
4-(NC)Ph	2.5	86	36
4-(MeCO)Ph	1.5	63	37
4-(MeCO)Ph	2.5	80	37

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

^b 1.4 equiv De Ar-Br par rapport à l'ylure

Une fois ces résultats obtenus, nous avons utilisé de façon systématique 2.5 équiv pour les couplages avec les bromoarènes pauvres en électrons. Cette approche nous a permis d'obtenir des rendements moyens à bons avec la plupart des substrats testés. Seuls les bromoarènes les plus déficients en électrons se sont montrés résistants au couplage (Tableau 52).

Tableau 52. Résultats des couplages de bromoarènes pauvres en électrons

C1=CC=C(C=C1)[N+]([O-])C
 $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{T.M. 3A, toluène, [0.3M], 125 }^\circ\text{C}]{\text{Ar-Br, Pd(OAc)}_2, \text{P}(t\text{Bu})_3}$
C1=CC=C(C=C1)[N+]([O-])C-Ar

31 (2.5 equiv) **36-40**

Ar	rendement isolé (%)	produit
4-(NC)Ph	76	36
4-(MeCO)Ph	65	37
4-(MeO ₂ C)Ph	76	38
4-(F ₃ C)Ph	56	39
3,5-(F) ₂ Ph	53	40
4-(O ₂ N)Ph	0	-
2,3,4,5,6-(F) ₅ Ph	0	-

L'arylation directe de l'ylure de *N*-iminopyridinium par des bromures d'hétéroaryle a également nécessité une optimisation quant aux quantités d'ylure requises, mais contrairement aux bromures d'aryle, la quantité d'ylure optimale est assez difficilement prévisible (Tableau 53).

Tableau 53. Optimisation de la quantité d'ylure utilisée pour les couplages avec des bromures d'hétéroaryle

C1=CC=C[N+]1[NBz] (31) $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{T.M. 3A, toluène, [0.3M], 125 }^\circ\text{C}]{\text{Het-Br (1.0 equiv), Pd(OAc)}_2, \text{P}(t\text{Bu})_3}$ C1=CC=C[N+]1[NBz]Het (41-44)

Het	quantité de 31 (x equiv)	rendement RMN (%) ^a	produit
3-pyridine	0.4 ^b	38	41
3-pyridine	1.5	65	41
3-pyridine	2.5	48	41
2-pyridine	0.4 ^b	37	42
2-pyridine	1.5	48	42
2-pyridine	2.5	61	42
5-pyrimidine	1.5	35	43
5-pyrimidine	2.5	55	43
2-thiophène	0.4 ^b	9	44
2-thiophène	1.5	10	44
2-thiophène	2.5	5	44

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

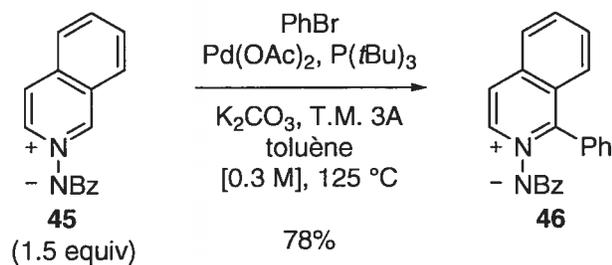
^b 2.5 equiv De Het-Br par rapport à l'ylure.

Ces optimisations nous ont permis d'obtenir les bis(hétéroaryles) attendus dans des rendements intéressants. Il est à noter l'augmentation considérable du rendement pour le couplage de la 3-bromopyridine lorsque la réaction est réalisée à plus grande échelle (1.3 mmol) (Tableau 54).

Tableau 54. Résultats des couplages de bromures d'hétéroaryle

Het	quantité de 31 (x equiv)	rendement isolé (%)	produit
3-Pyridine	1.5	83	41
2-Pyridine	2.5	50	42
5-Pyrimidine	2.5	50	43
2-thiophène	1.5	10	44

Encouragés par ces résultats, nous avons alors entrepris d'effectuer le couplage sur des ylures de *N*-iminopyridinium possédant différents substituants. Parmi ceux-ci, l'ylure de *N*-benzoyliminoisoquinolinium (**45**) possède une réactivité très similaire aux ylures de pyridinium utilisés précédemment. La réaction est extrêmement régiosélective avec ce substrat, puisque seule la formation de l'ylure de 1-phényl-*N*-iminoisoquinolinium (**46**) est observée (Schéma 71).

**Schéma 71.** Arylation directe de l'ylure de *N*-iminoisoquinolinium **45**

En revanche, l'arylation directe de l'ylure de *N*-iminoquinolinium s'est avérée beaucoup plus difficile, puisque même après plusieurs heures de réaction, l'ylure de départ **47** reste présent en quantités non négligeables. Toutefois, l'utilisation d'un excès de bromobenzène et une augmentation de la concentration de la réaction à 1 M nous a permis d'obtenir un rendement satisfaisant pour la formation de l'ylure de 2-phényl-*N*-iminoquinolinium **48**. De plus, l'arylation directe de cet ylure est très régiosélective ne présentant aucun produit issu de l'arylation en position 8 de l'adduit quinolinium (Schéma 72).

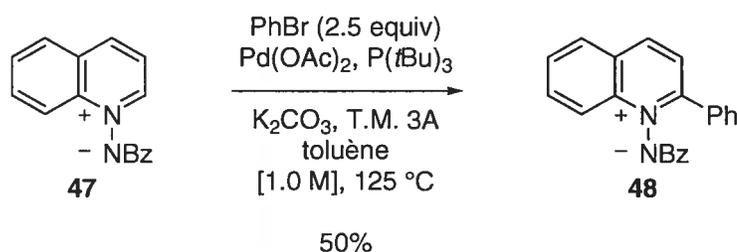


Schéma 72. Arylation directe de l'ylure de *N*-iminoquinolinium **47**

Pour l'arylation directe de l'ylure de 3-méthyl-*N*-iminopyridinium, l'utilisation de l'ylure ou bien du bromobenzène en excès nous a donné des rendements très similaires. Nous avons donc choisi de rapporter la réaction utilisant le bromobenzène en excès pour des raisons évidentes de différence de coûts entre les deux réactifs. La régiosélectivité de l'arylation directe est de 10 : 1 en faveur de la formation du produit possédant le motif de substitution 2,5. Il est intéressant de noter que la régiochimie du couplage est inversée par

rapport à la régiochimie normalement observée lors de l'addition de nucléophiles organométalliques sur les intermédiaires pyridinium (Schéma 73).¹⁵⁵

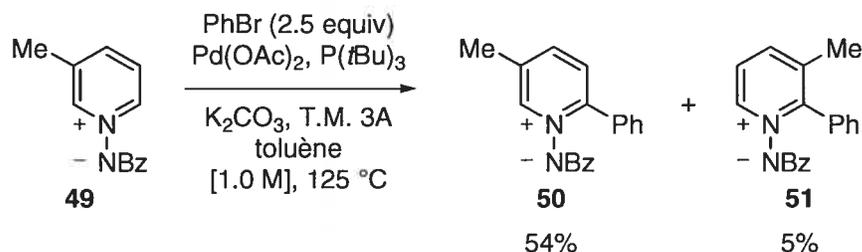


Schéma 73. Arylation directe de l'ylure de 3-méthyl-*N*-iminopyridinium **49**

Par ailleurs, la recristallisation de l'adduit 2,5-substitué (**50**) dans le dichlorométhane et l'hexane nous a permis d'obtenir une structure rayons X de notre produit. L'analyse de cette structure nous permet de constater que le groupement phényle en position 2 et le substituant iminobenzoyle sont tous deux orthogonaux au plan du cycle pyridinium suggérant que celui-ci est non conjugué aux systèmes π de ses deux substituants. De plus, on peut remarquer que le doublet libre localisé dans une orbitale sp^2 de l'azote est également orthogonal au plan du pyridinium (Figure 26).

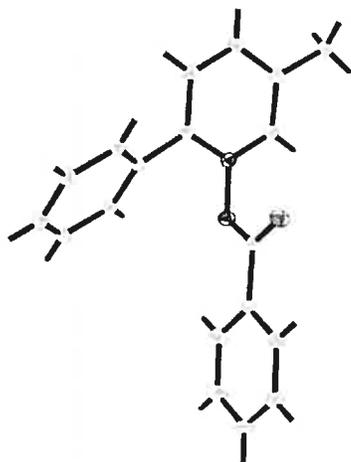


Figure 26. Représentation du spectre de diffraction aux rayons X de l'ylure de 5-méthyl-2-phényl-*N*-iminopyridinium **50**

Nous avons par la suite procédé à l'arylation directe d'ylure de *N*-iminopyridinium substitués par des groupements alkyles en position 2. L'arylation directe de l'ylure de 2-propyl-*N*-iminopyridinium (**52**) s'est déroulée de façon similaire à celle de l'ylure de *N*-iminoquinolinium (**47**) (Schéma 72). C'est-à-dire qu'une grande quantité de produit de départ demeurait présente dans le mélange réactionnel et ce même après plusieurs heures de réaction. À l'instar de l'ylure de quinolinium, une augmentation de la concentration ainsi que l'utilisation d'un large excès de bromobenzène ont permis d'isoler l'ylure de pyridinium 2,6-disubstitué **53** avec un rendement acceptable (Schéma 74).

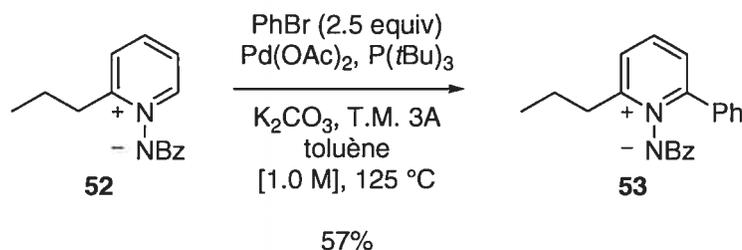


Schéma 74. Arylation directe de l'ylure de 2-propyl-*N*-iminopyridinium **52**

Toutefois quand l'ylure de 2-méthyl-*N*-iminopyridinium (**54**) a été utilisée, il n'a pas été possible d'effectuer l'arylation dans de bons rendements, et ce, même suite à l'augmentation de la concentration et à l'utilisation d'un large excès de bromobenzène. Après plusieurs heures de réaction, uniquement 26% de l'ylure de départ a été consommé. À notre grande surprise le produit majoritaire obtenu n'a pas été l'ylure de 2-phényl-6-méthyl-*N*-iminopyridinium (**55**), mais l'ylure de 2-benzyl-*N*-iminopyridinium (**56**) issu de l'insertion du palladium dans la liaison C-H d'hybridation sp^3 du groupement méthyle (Schéma 75).

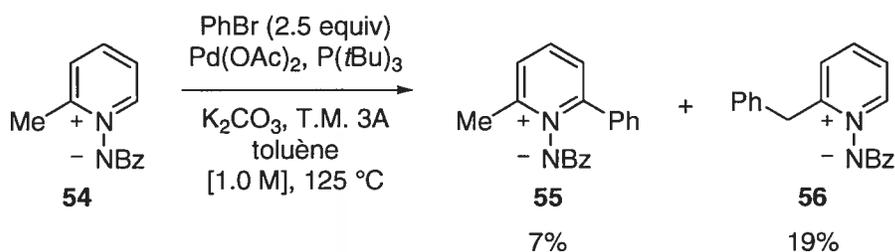


Schéma 75. Compétition entre l'activation de liens C-H aliphatiques et de liens C-H aromatiques

L'utilisation de l'ylure de 2,6-diméthyl-*N*-iminopyridinium (**57**) n'a pas permis d'accroître le rendement pour l'insertion du palladium dans une liaison C-H aliphatique. L'utilisation de l'ylure ou du bromobenzène en excès n'a pas non plus permis d'obtenir des rendements satisfaisants (Tableau 55).

Tableau 55. Résultats de l'insertion du palladium dans des liaisons C-H aliphatiques

concentration (M)	quantité de 57 (equiv)	rendement de 58 (%)
1.0	0.4 ^a	16
0.3	2.5	8

^a 2.5 equiv De Ph-Br par rapport à l'ylure.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'effet cinétique isotopique observable en remplaçant les protons aux positions 2 et 6 de l'ylure de pyridinium (**31**) par des deutériums. Pour ce faire nous avons préparé l'ylure de *N*-iminopyridinium pentadeutééré (**59**) en effectuant l'amination de la pentadeutéropyrindine disponible commercialement. Par comparaison des intégrations obtenues sur le spectre RMN ¹H de **32** entre les protons H⁴ et H⁶ du pyridinium d'une part et les protons en *ortho* du groupement benzoyle d'autre part, il nous a été possible de déterminer l'effet cinétique isotopique du deutérium qui correspond à 1.3 (Schéma 76).

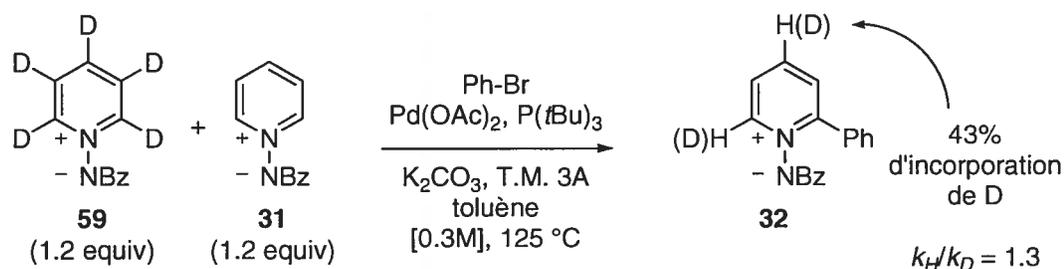


Schéma 76. Effet cinétique isotopique du deutérium observé pour la réaction d'arylation directe des ylure de pyridinium avec le bromobenzène

Cet effet cinétique isotopique est faible, signifiant que l'activation de la liaison C-H n'est pas l'étape limitante de notre réaction. L'absence d'effet isotopique lors d'expériences de compétition isotopique intermoléculaire est courante pour les réactions d'arylation directe, les effets isotopiques étant généralement plus importants lors d'expériences de compétition isotopique intramoléculaire.^{247, 248} Ce résultat reste tout de même surprenant compte tenu de l'effet isotopique primaire (4.7) observé par Fagnou lors d'une expérience similaire à la nôtre (Schéma 67, page 138).

Cette différence au plan cinétique entre notre système et celui rapporté par le professeur Fagnou, nous a amené à creuser plus en profondeur la comparaison de réactivité entre les ylures de *N*-iminopyridinium et les oxydes de pyridine. Nos conditions réactionnelles sont très similaires à celles rapportées par Fagnou, néanmoins l'oxyde de pyridine a été soumis à nos conditions afin de vérifier ces résultats. En utilisant l'oxyde de pyridine en large excès, nous avons obtenu l'oxyde de 2-phénylpyridine avec un excellent rendement (Schéma 77).

²⁴⁷ A. Pinto, L. Neuville, P. Retailleau, J. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927-4930.

²⁴⁸ E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.

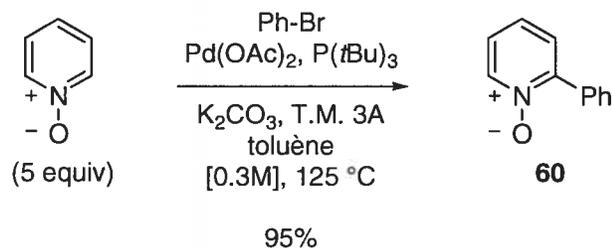


Schéma 77. Arylation directe de l'oxyde de pyridine dans nos conditions réactionnelles

Nous avons par la suite effectué une expérience de compétition en mélangeant 1.5 équiv d'ylure de *N*-iminopyridinium et 2 équiv d'oxyde de pyridine en présence d'un équiv de bromobenzène. Étonnamment, seul l'ylure de 2-phényl-*N*-iminopyridinium **32** a été isolé comme produit de réaction. Le rendement obtenu est inférieur à celui obtenu normalement, mais aucune trace d'oxyde de 2-phénylpyridine **60** n'a été observée (Schéma 78).

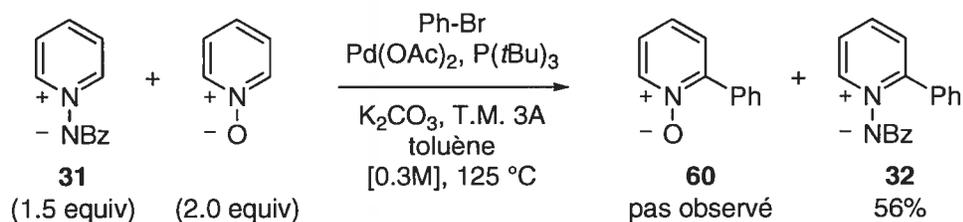


Schéma 78. Expérience de compétition entre l'ylure de pyridinium et l'oxyde de pyridine

Ceci nous a amené à nous questionner quant à savoir si la vitesse de la réaction avec l'ylure était véritablement supérieure à celle de l'oxyde de pyridine, ou bien si la basicité de l'ylure et son affinité pour le palladium étaient responsables de ce résultat. Nous avons donc effectué les réactions en parallèle en ajoutant un standard interne à la réaction (tri(méthoxy)benzène). Nous avons extrait de petits échantillons au cours de la réaction et déterminé les conversions par RMN de chaque échantillon pour chacune des réactions. Après 127 minutes de réaction, l'ylure de pyridinium était à 75% de conversion alors que l'oxyde de pyridine était à 27% de conversion. On peut donc affirmer que l'arylation directe des ylures de *N*-iminopyridinium est beaucoup plus rapide que celle des oxydes de pyridine (Figure 27).

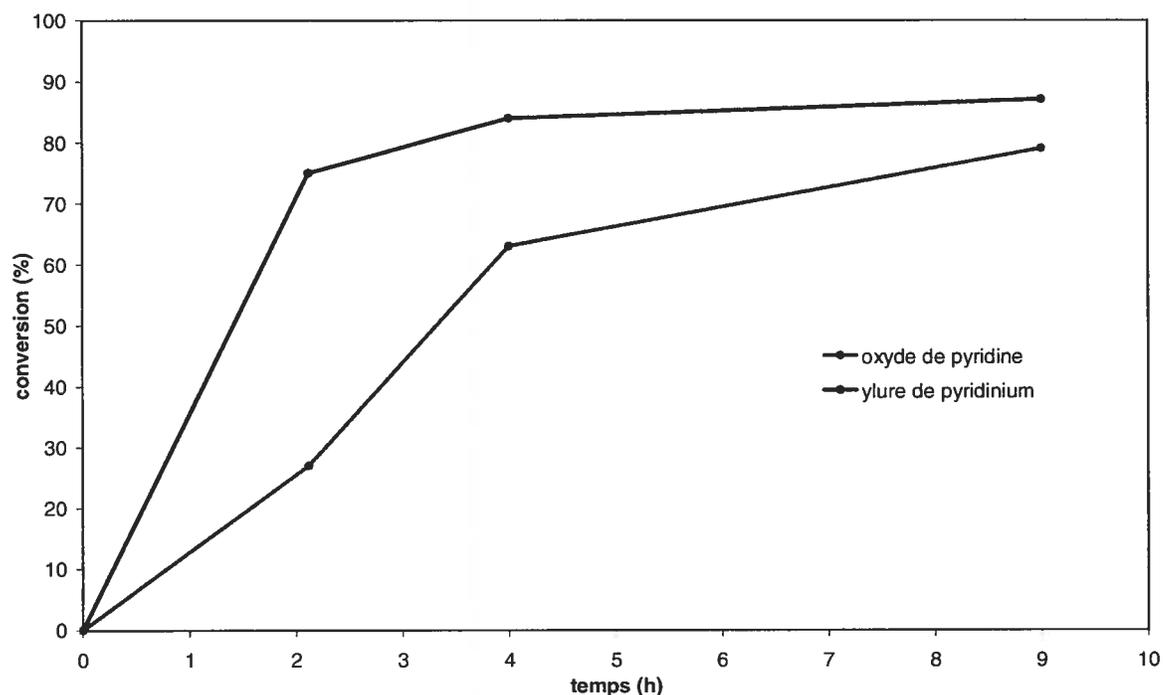


Figure 27. Conversions en fonction du temps pour l'ylure de pyridinium et l'oxyde de pyridine

5.3 Mécanisme

Bien que l'étude de l'effet isotopique du deutérium ait démontré que l'étape limitante de notre mécanisme de réaction n'est pas celle de métathèse de liens sigma (Schéma 76, page 163), il est raisonnable de croire que le cycle catalytique de notre réaction est très similaire à celui de l'arylation directe des oxydes de pyridine rapporté par Fagnou (Schéma 66, page 137).²⁴² On pourrait donc proposer un cycle catalytique basé sur ce dernier, présenté au Schéma 79.

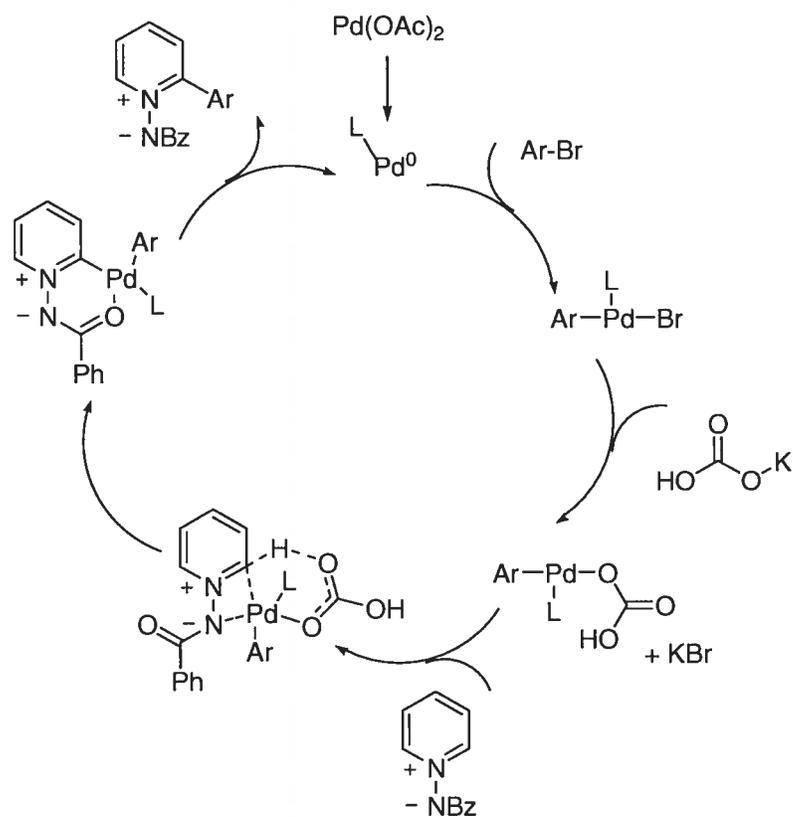


Schéma 79. Cycle catalytique pour l'arylation directe des ylures de pyridinium basé sur celui proposé par Fagnou

Cependant, ce cycle catalytique ne permet pas d'expliquer plusieurs observations faites au cours de nos nombreuses optimisations. Notamment concernant l'utilisation de sources de Pd(0), qui donne des conversions inférieures à celles obtenues avec les sources de Pd(II) (Tableau 43, page 145). La très grande influence de la concentration sur les rendements obtenus est surprenante (Tableau 47, page 149) et difficile à expliquer en se basant sur ce mécanisme. Un autre phénomène difficilement explicable à l'aide de ce cycle catalytique est les rendements inférieurs obtenus lorsqu'on utilise l'iodobenzène plutôt que le bromobenzène (Tableau 40, page 142). De façon similaire, les bromoarènes pauvres en électrons donnent des rendements inférieurs aux électrons riches, un problème résolu en utilisant davantage d'ylure en excès (Tableau 51, page 154). Toutes ces observations nous ont donc amené à proposer un cycle catalytique différent, et même si chaque étape est appuyée par la littérature, jamais un mécanisme comme celui présenté sur le Schéma 80 n'a encore été proposé à notre connaissance.

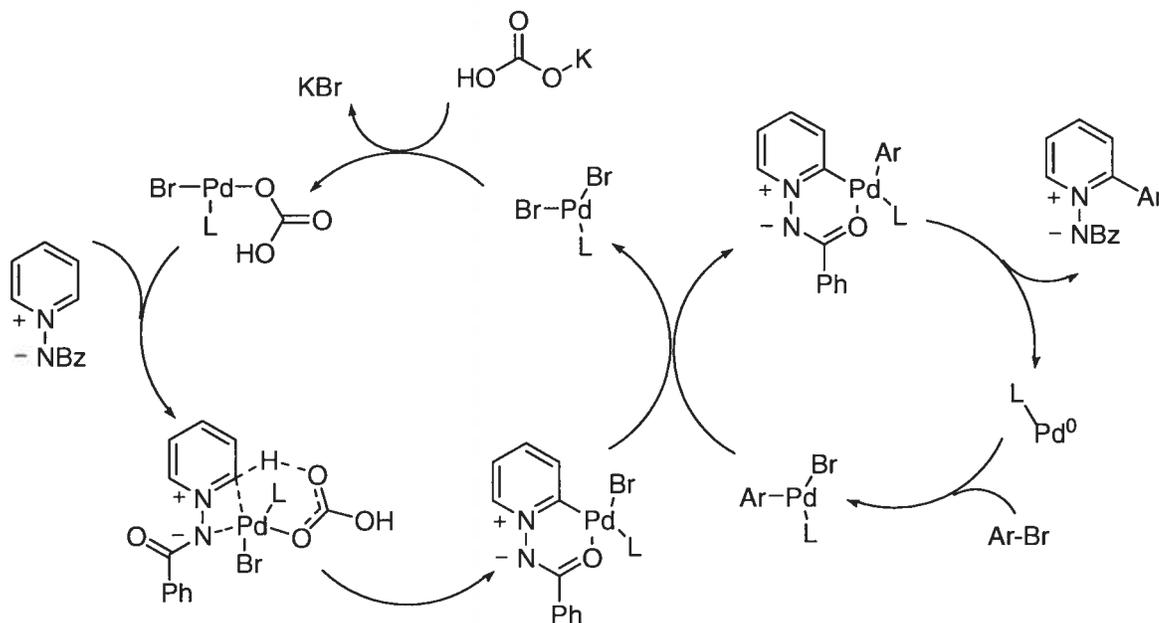


Schéma 80. Cycle catalytique proposé pour l'arylation directe des ylures de *N*-iminopyridinium

Nous croyons donc que la métathèse des liens sigma s'effectue avec une espèce de bromure(bicarbonate) de palladium(II) plutôt qu'une espèce bromure(aryle) de palladium(II). Ce type d'espèce de palladium est bien connu pour effectuer des insertions C-H en l'absence de bromures d'aryles et générer des carbopalladacycles.^{244, 249} Ceci expliquerait pourquoi une source de palladium(II) est nécessaire au bon fonctionnement de la réaction.

Le groupement aryle serait ensuite transféré au carbopalladacycle par une transmétallation entre deux espèces de palladium(II) pour générer le même complexe que dans le mécanisme proposé par Fagnou ainsi qu'un équivalent de dibromure de palladium. Les transferts de groupements aryles entre deux espèces de palladium en quantité catalytiques ont été proposés pour expliquer le mécanisme des réactions en cascade catalysées au palladium et des calculs théoriques (B3LYP) supportent ce type de mécanisme.²⁰⁹ Une telle transmétallation expliquerait la chute drastique des conversions lorsque la réaction est diluée. L'état de transition calculé par Echavarren pour le transfert du groupement aryle s'apparente à celui d'une métathèse de liens sigma (Schéma 81).

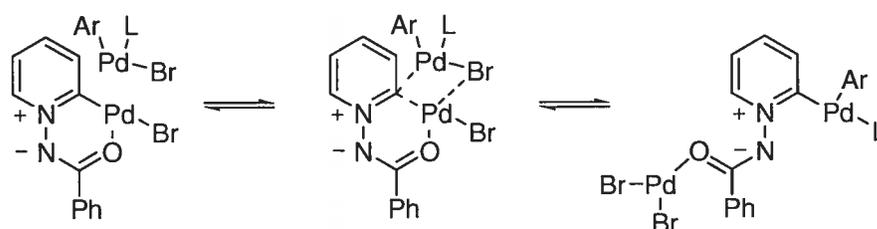


Schéma 81. État de transition de l'étape de transfert d'aryle entre deux complexes de palladium(II)

Nous croyons que le palladium se lie au groupement amide par l'atome d'oxygène ou d'azote dans un équilibre grâce à la possibilité d'une rotation autour du lien N-N, l'isomère liant le palladium à l'oxygène étant plus stable pour des raisons de tension de cycle. Par ailleurs, le carbopalladacycle peut être vu comme un ligand carbène, stabilisé par un seul hétéroatome (Schéma 82). Un ligand carbène très semblable a déjà été isolé lié à un atome d'iridium.²⁵⁰

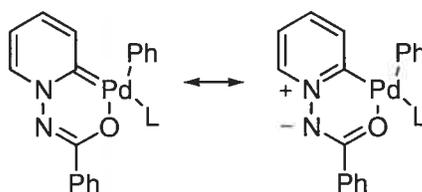


Schéma 82. Le ligand carbène: une forme limite de résonance du carbopalladacycle

Les complexes de palladium possédant un ligand carbène sont bien connus dans la littérature^{251, 252} et l'une des voies de décomposition la plus importante de ce type de complexe repose justement sur l'élimination réductrice du groupement carbène avec un autre ligand carboné lié au palladium.²⁵³

²⁴⁹ J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527-2571.

²⁵⁰ E. Alvarez, S. Conejero, M. Paneque, A. Petronilho, M. L. Poveda, O. Serrano, E. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13060-13061.

²⁵¹ M. Mayr, K. Wurst, K.-H. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256-1266.

²⁵² D. Kreamsow, G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1833-1853.

²⁵³ D. S. McGuinness, N. Saendig, B. F. Yates, K. J. Cavell, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4029-4040.

Le cycle catalytique que nous proposons a la particularité d'impliquer l'utilisation de palladium(0) et de palladium(II). La réduction de Pd(II) en Pd(0) est possible en oxydant les ligands phosphine. La réoxydation du Pd(0) en Pd(II) dans nos conditions réactionnelles est improbable si l'on considère le puit de potentiel que représente la formation de l'oxyde de *t*Bu₃P. Il est possible d'interpréter certains de nos résultats grâce à l'équation présentée au Schéma 83.

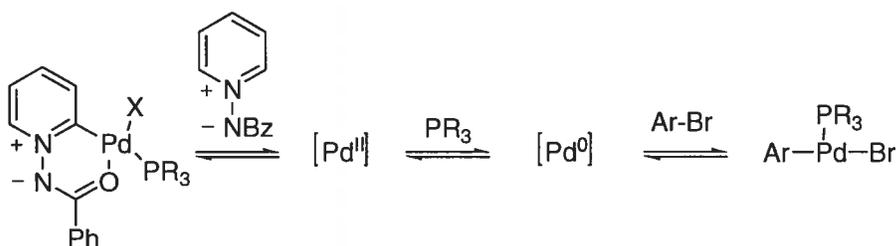


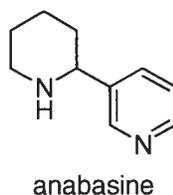
Schéma 83. Espèces à l'équilibre au cours du cycle catalytique

En s'appuyant sur ce schéma, il est possible d'imaginer pourquoi les bromures d'aryles pauvres en électrons donnent des rendements inférieurs. Nous croyons qu'en accélérant la vitesse de réaction de l'insertion oxydante dans le lien C-Br, la quantité de Pd(II) dans le milieu réactionnel décroît, de même que la quantité de carbopalladacycle. On peut présumer qu'un ratio d'environ 1 : 1 entre les espèces de Pd(II) et de Pd(0) est optimal pour la réaction. L'utilisation d'un plus large excès d'ylure de pyridinium permettrait de maintenir ce ratio plus près de sa valeur optimale.

Plusieurs expériences demeurent à effectuer pour démontrer l'existence d'un tel mécanisme même si les observations effectuées au cours de nos expériences d'optimisation nous permettent de croire à un tel mécanisme.

5.4 Applications

Afin de démontrer le potentiel synthétique de notre méthodologie, nous avons voulu l'appliquer à la synthèse d'un produit naturel tel que l'anabasine, un alcaloïde présent en grande quantité dans la plante *nicotiana glauca* (Figure 28). Ce composé possède une activité biologique très importante, déjà testé sur plusieurs cibles thérapeutiques. L'anabasine est un agoniste des récepteurs α_7 -nicotinique de l'acétylcholine. Des recherches ont tenté de démontrer son efficacité dans le traitement de la schizophrénie²⁵⁴ et certains analogues ont montré des résultats prometteurs pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.^{255, 256} Des études ont aussi porté sur son utilisation en tant qu'inhibiteur du cytochrome P450 humain²⁵⁷ et sur ses activités antibactériennes.²⁵⁸



anabasine

Figure 28. L'anabasine, un alcaloïde de *nicotiana glauca*

²⁵⁴ J. Mastropaolo, R. B. Rosse, S. I. Deutsch, *Behav. Brain Res.* **2004**, *153*, 419-422.

²⁵⁵ C. Stokes, J. K. P. Papke, N. A. Horenstein, W. R. Kem, T. J. McCormack, R. L. Papke, *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 14-24.

²⁵⁶ W. R. Kem, *Behav. Brain Res.* **2000**, *113*, 169-181.

²⁵⁷ T. T. Denton, X. Zhang, J. R. Cashman, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 751-756.

²⁵⁸ G. G. Baikenova, G. A. Abdulina, A. M. Gazaliev, S. D. Fazylov, S. Z. Kudaibergenova, *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 19-20.

La synthèse réalisée débute par l'utilisation du composé **41** issu de l'arylation directe de l'ylure de pyridinium **31** avec la 3-bromopyridine. Le noyau pyridinium étant plus électrophile que la pyridine, sa réduction sélective tout en préservant intacte la pyridine a donc été envisagée. L'utilisation de palladium sur charbon avec une forte pression d'hydrogène (750 psi) pendant plusieurs jours n'a pas permis d'obtenir des conversions complètes. Heureusement, l'utilisation d'oxyde de platine et d'hydrogène nous a permis d'obtenir le produit désiré **61** dans un excellent rendement (Schéma 84).

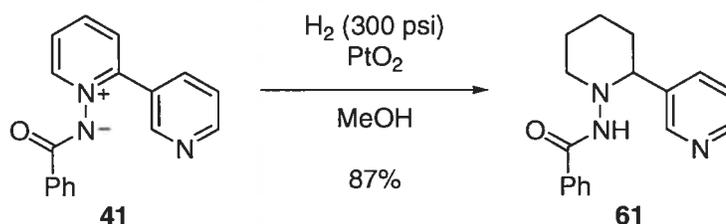


Schéma 84. Hydrogénation chimiosélective du noyau pyridinium

À ce stade, seule la réduction de la liaison N-N était nécessaire pour obtenir l'anabasine racémique. Plusieurs réducteurs ont été utilisés sans succès, tel que des métaux alcalins comme le lithium métallique en présence de 4,4'-di-*t*-butylbiphényle, l'hydrogénolise au palladium ou encore le nickel de Raney.

Le diiodure de samarium a été utilisé par le professeur Leighton pour réduire des liaisons N-N très similaires à la nôtre.²⁵⁹ En fonction des additifs conjointement utilisés avec ce réducteur, une réactivité assez différente peut être observée.^{260, 261} Les additifs de

²⁵⁹ S. Shirakawa, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9974-9975.

²⁶⁰ G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307-338.

source protique (MeOH, H₂O, PhOH) ont menés à la décomposition du produit. Par contre, l'utilisation d'hexaméthylphosphoramide (HMPA) nous a permis d'obtenir le produit **62** dans un rendement excellent. La séparation de l'anabasine du HMPA s'étant révélée ardue, nous avons choisi de procéder à sa protection sous forme de *tert*-butylcarbamate en un seul pot (Schéma 85).

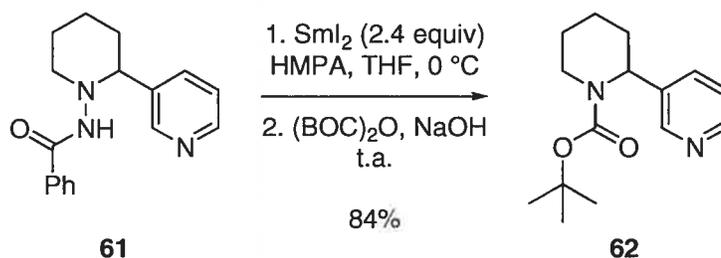


Schéma 85. Réduction de la liaison N-N avec SmI₂ et protection en un seul pot

L'anabasine peut être obtenue sous la forme de sel de trifluoroacétate dans un rendement quantitatif par simple traitement du produit protégé sous la forme de *tert*-butylcarbamate avec l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (Schéma 86).

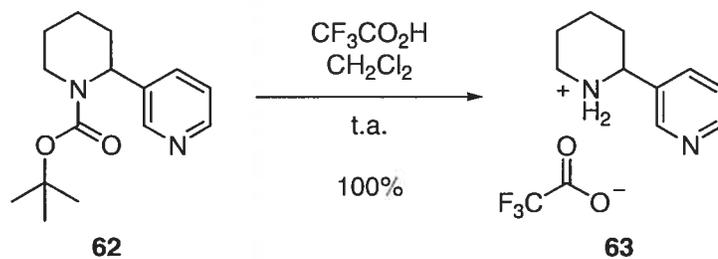


Schéma 86. Déprotection du *t*-butylcarbamate par l'acide trifluoroacétique

²⁶¹ P. R. Chopade, E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44-45.

Cette séquence de réactions nous a donc permis de préparer l'anabasine *N*-protégée de façon racémique en trois étapes à partir de l'ylure de *N*-iminopyridinium avec un rendement global de 61% (Schéma 87).

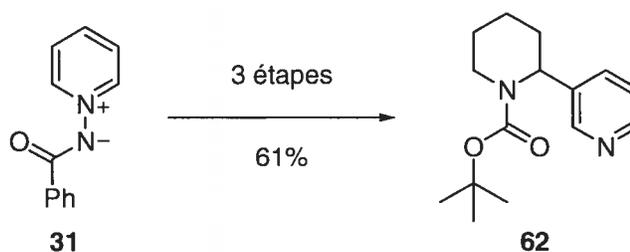


Schéma 87. Préparation de l'anabasine *N*-BOC en 3 étapes et 61% de rendement global

Suite à la tentative infructueuse de l'arylation directe du bromobenzène sur l'ylure de 2-méthyl-*N*-iminopyridinium (Schéma 75, page 161), nous avons envisagé d'effectuer l'arylation de l'ylure de pyridinium non substitué puis de faire l'addition en un seul pot de réactifs de Grignard afin d'obtenir des pyridines 2,6-substituées. L'utilisation d'un réactif s'est avérée nécessaire suite à l'addition du bromure de méthylmagnésium afin d'obtenir un produit aromatique stable. Après avoir testé quelques bases et métaux, nous avons fait la découverte que le chlorure de cuivre(II) permet d'obtenir la 2-phényl-6-méthylpyridine. L'optimisation de la température lors de l'addition du cuivre nous a permis d'obtenir la pyridine **64** dans un rendement de 31% (Schéma 88).

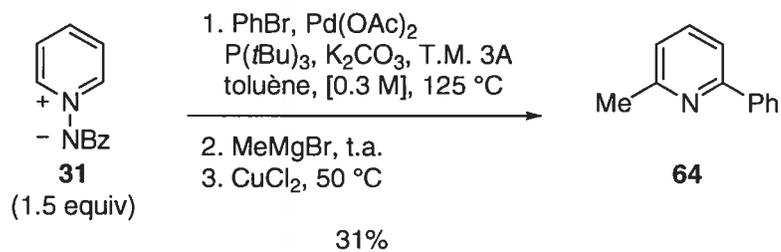


Schéma 88. Arylation directe, addition de Grignard et réaromatisation en un pot

Bien que le rendement de cette séquence de réactions en un pot soit faible, plusieurs paramètres n'ont pas encore été optimisés. Ainsi donc, cette réaction est prometteuse.

Conclusion et perspective

Cette thèse traite principalement de la synthèse stéréosélective de pipéridines. Dans le premier chapitre, nous avons présenté un éventail de produits naturels et synthétiques possédant une pipéridine 2,5-substituée. De plus, nous avons résumé diverses approches modernes employées dans la littérature afin de préparer des pipéridines 2,5-substituées.

Dans le second chapitre, nous avons présenté une nouvelle réaction permettant de préparer des 1,2,3,4-tétrahydropyridine-*N*-imidate-2,6-disubstituées non racémiques en trois étapes. L'étape clé de cette séquence a consisté en l'arylation directe d'une tétrahydropyridine par l'iodobenzène catalysée avec un complexe de palladium. L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de palladium en l'absence d'iodobenzène nous a permis d'isoler un palladacycle. Ce résultat semble supporter l'hypothèse selon laquelle la réaction procède par l'activation d'une liaison C-H sp^2 . L'utilisation de l'amidine comme groupement directeur pour l'activation de liaisons C-H pourrait possiblement être appliqué à une vaste gamme de substrats et également au développement de réactions en cascades. Ce composé forme également un nouveau type de ligand C,N. Son utilisation en phase solide pour extraire le palladium de milieux réactionnels pourrait être une avenue envisageable. Son utilisation avec d'autres métaux de transitions pourrait permettre, quant à elle, de vérifier l'efficacité de la projection de chiralité de ces nouveaux ligands.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté une méthodologie permettant de préparer des pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées non racémiques dans une séquence de cinq étapes à partir de la pyridine. Les étapes clés sont un couplage de Suzuki et une hydrogénation diastéréosélective. L'étape d'halogénéation pourrait être testée sur les dérivés dihydropyridines pour permettre après couplage la préparation de dérivés polyènes. L'application de la méthodologie à la synthèse d'un agoniste des récepteurs α -adrénergiques non naturels a été présentée. La synthèse n'a pu être complétée car la présence d'un groupement alcool tertiaire benzylique ne tolère pas les conditions nécessaires au clivage de l'amidine. La synthèse pourrait être complétée en faisant

l'hydrogénation diastéréosélective de la tétrahydropyridine, suivit du clivage de l'amidine et de l'oxydation du lien C-H benzylique tertiaire par un dioxyrane.

Finalement, nous avons présenté le développement d'une nouvelle réaction d'arylation directe sur des ylures de *N*-iminopyridinium. Nous avons démontré que notre système est plus réactif que les autres systèmes connus dans la littérature. Des résultats préliminaires d'insertion C-H sp^3 sont prometteurs et pourraient mener au développement d'une nouvelle réaction. L'hydrogénation énantiosélective de 2-arylpipéridines est sans précédents, mais les connaissances de notre groupe de recherche dans ce domaine pourraient nous permettre de faire le développement d'une telle réaction. Par ailleurs, l'hydrogénation chimiosélective des composés bihétéroaryles synthétisés pourrait mener à une nouvelle classe de ligands bidentates chiraux de type pyridine-pipéridine. Un nouveau mécanisme réactionnel a été proposé suite à ces travaux. La démonstration de l'existence de ce mécanisme demeure à accomplir. De plus, ce mécanisme implique un nouveau type de ligand carbène. La conception de nouveaux ligands similaires à celui proposé dans notre mécanisme pourrait présenter une réactivité intéressante. Notre réaction a été appliquée à la synthèse de l'anabasine en trois étapes et 61% de rendement global. Ce faisant, une nouvelle façon de cliver la liaison N-N a été développée.

Partie expérimentale

Notes générales :

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon ou d'azote dans de la verrerie séchée 8 heures à l'étude à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon ou d'azote en utilisant les techniques standards.²⁶² Les solvants usuels proviennent de VWR. Les solvants anhydres (dichlorométhane, éther, tétrahydrofurane, benzène, toluène, hexane, acétonitrile, *N,N*-diméthylformamide et méthanol) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). La pyridine a été distillée sur CaH₂ sous atmosphère d'argon. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium et solution de ninhydrine dans l'éthanol. Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still²⁶³ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

La nomenclature utilisée afin d'établir les noms des molécules compris dans la partie expérimentale a été obtenue à partir du logiciel ACD/Name 5.05.

²⁶² D. F. Shriver, M. A. Drezdon, *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2^e Édition, éd.; Wiley: New York, 1986.

²⁶³ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 et AV-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 et AV-400 (400 MHz et 100 MHz) et DMX-600 (600 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintet, sx = sextet, h = heptet, o = octet, m = multiplet et br = "broad"), de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation (les indices a et b sont utilisés pour définir un hydrogène sous le plan (a) ou devant le plan (b) lorsque nécessaire). Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC HP 1100 muni d'un détecteur UV à diode. Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (T_r). Les chromatographies analytiques en phase supercritique (SFC) sont effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (T_r).

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse à haute performance (GC) ont été effectuées à l'aide d'un GC Hewlett Packard 5880A équipé avec un injecteur capillaire et un détecteur à ionisation de flamme. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C; la pression en tête de colonne est de 25 psi et le débit total d'hydrogène est ajusté à 2 mL/min. Les conditions d'injection sont décrites de façon spécifique pour chacun des produits injectés dans la partie expérimentale. Dans tous les cas, les résultats sont reportés de la façon suivante: (type de colonne, longueur de la colonne, température initiale, temps initial, taux de chauffage, température finale, temps de rétention (T_r)).

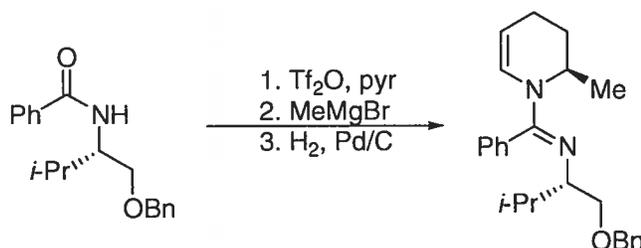
Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Ebraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

Les spectres de masse de haute résolution ont été effectués au Laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les spectres de masse basses résolutions déterminés par la technique d'impact électronique (EI) ont été effectués sur un chromatographe en phase gazeuse à haute performance avec spectromètre de masse (GCMS) Agilent 5973 avec un détecteur de masse "Electron Impact". La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C et la pression en tête de colonne est de 63 psi et le débit total d'hydrogène est ajusté à 1.5 mL/min. Les spectres de masse basses résolutions déterminés par la technique "electrospray" (ES), "Atmospheric Pressure Chemical Ionization" (APCI) et " Atmospheric Pressure Photoionization " (APPI) ont été effectués sur un chromatographe en phase liquide à haute performance avec spectromètre de masse (LCMS) Agilent 1100 Series avec le détecteur de masse spécifié.

Réactifs : Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals et sont utilisés tel que

reçus. Ces produits sont utilisés sans purification supplémentaire. L'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O) a été distillé sur P₂O₅. Les réactifs de Grignard (MeMgBr et PhMgBr) ainsi que le butyle de lithium (BuLi) ont été titrés avant leurs utilisations conformément aux procédures connues.²⁶⁴ La 1,2-dihydropyridine **24** et les 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées **1**, **3** et **29** ont été préparées conformément aux procédures connues.^{157, 161} Les boroxines synthétisés, l'ont été conformément aux procédures connues.^{265, 266} Les solutions de diméthylidioxirane dans l'acétone ont été préparée conformément aux procédures connues, redistillées sur du carbonate de potassium et titrés à l'aide de thioanisole. Le *N*-oxyde de pyridine a été séché par filtration sur Na₂SO₄. Les ylures **31**, **45**, **47**, **49** et **52** ont été préparés conformément aux procédures connues.¹⁴²

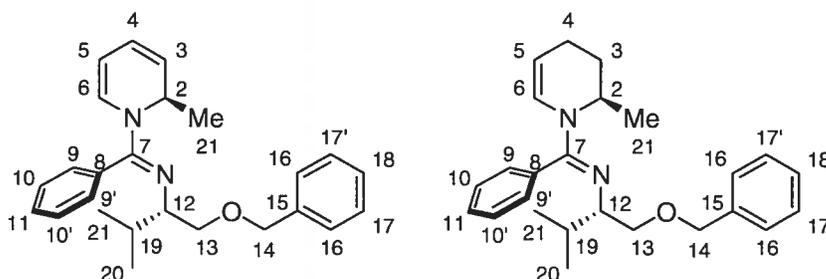
Procédures expérimentales et caractérisation des produits :



²⁶⁴ B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

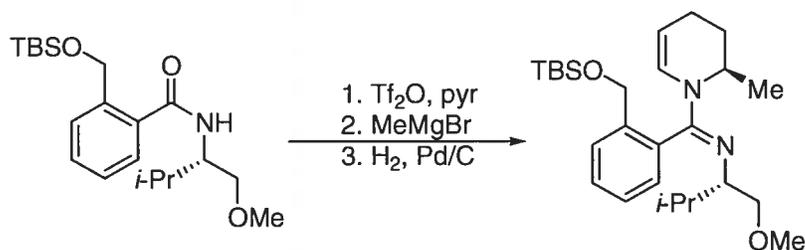
²⁶⁵ D. G. Hall, *Boronic acids : Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*; 1^{re} Édition; Wiley: New York, 2005.

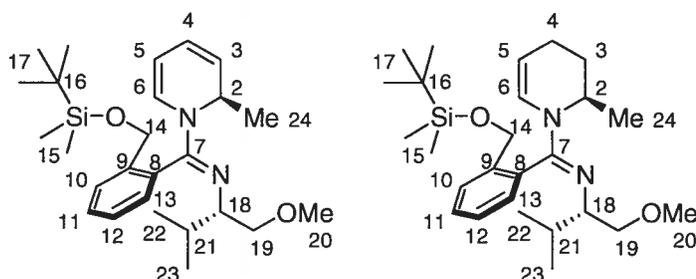
²⁶⁶ W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394-5397.



***N*-{*(1S)*-1-[(*Benzyloxy*)methyl]-2-methylpropyl}-*N*-[*(1E)*-[*(2R)*-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl](phenyl)methylene]amine (5).** To a solution of amide (2.1 g, 7.0 mmol) in dichloromethane (35 mL) was added pyridine (21.1 mmol) and the solution was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Triflic anhydride (1.3 mL, 7.7 mmol) was then slowly added along the inner side of the flask. The reaction was warmed up to $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 min after addition and stirred at this temperature for 51 h. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of the Grignard reagent in ether (17.6 mmol) was added drop wise to maintain the internal temperature below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight. The reaction was quenched with a 3M aqueous solution of NaOH and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to a separation funnel with diethylether and the organic layer was removed. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 25 mL), the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude 1,2-dihydropyridine was purified by flash chromatography using a gradient 2-10% EtOAc in hexane to afford the 1,2-dihydropyridine as a colorless oil (2.3 g, 87%). $R_f = 0.63$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -591.4$ (c 2.68, C_6H_6); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.42-7.29 (m, 3H, 9-11), 7.27-6.93 (m, 7H, 10-16-17-18), 6.03 (br s, 1H, 6), 5.84 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H, 4), 5.69 (br s, 1H, 2), 5.40 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H, 5), 4.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, 3), 4.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, 14), 3.63-3.59 (m, 2H, 13), 3.27 (dt, $J = 6.7, 5.3$ Hz, 1H, 12), 1.77 (dh, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 1H, 19), 1.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 21), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 20) 0.75 (d $J = 6.8$ Hz, 3H, 21); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 157.6, 139.7, 133.8, 129.8, 129.4, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.6, 122.0, 121.9, 101.6, 74.2, 73.4, 64.4, 48.9, 31.6, 20.4, 18.2; FTIR (film) 3036, 2958, 2866, 1625, 1564, 1332,

1266, 1094, 1011, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 375.24. Found: 375.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: C 80.17, H 8.07, N 7.48. Found: C 80.27, H 8.16, N 7.47. The 1,2-dihydropyridine derivative (2.3 g, 6.1 mmol) was dissolved in acetonitrile (20 mL). The palladium catalyst (382 mg of 10 wt.% Pd/C, 0.36 mmol Pd) was added and the mixture purged three times with an atmosphere of hydrogen. The mixture was stirred for 2.25 h at room temperature under an atmosphere of hydrogen (1.0 bar), then the reaction was filtered through Celite®, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue (gradient 2-25% EtOAc in hexane) afforded **5** as a colorless oil (1.8 g, 78%). $R_f = 0.33$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -121.5$ (c 1.19, C_6H_6); ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.39-6.96 (m, 10H, 9-10-11-16-17-18), 6.26 (br s, 1H, 6), 5.03 (br s, 1H, 2), 4.43-4.35 (m, 3H, 5-14), 3.62-3.53 (m, 2H, 13), 3.23 (dt, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 1H, 12), 2.14 (ddt, $J = 13.7, 5.7, 3.6$ Hz, 1H, 4b), 1.89-1.77 (m, 3H, 3a-4a-19), 1.51 (dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H, 3b), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 21), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 20), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 21); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ 157.4, 139.9, 134.6, 129.9, 129.1, 128.5, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 100.3, 74.5, 73.5, 64.2, 46.1, 31.7, 27.6, 20.6, 18.8, 18.3, 16.4; FTIR (neat) 3063, 2955, 1611, 1596, 1343, 1284, 1109, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 377.25. Found: 377.2. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: C 79.75, H 8.57, N 7.44. Found: C 79.78, H 8.88, N 7.50.

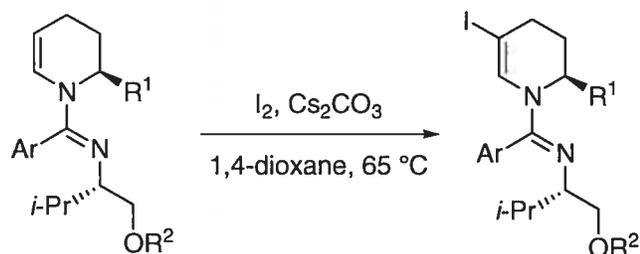




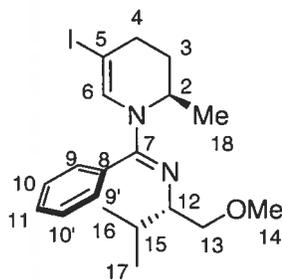
***N*-{*(1E)*-[2-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]phenyl}[*(2R)*-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl]methylene}-*N*-[*(1S)*-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (7).**

To a solution of amide¹⁵⁸ (1.0 g, 2.8 mmol) in dichloromethane (28 mL) was added pyridine (8.4 mmol) and the solution was cooled to -40 °C. Triflic anhydride (510 μ L, 3.1 mmol) was then slowly added along the inner side of the flask. The reaction was warmed to room temperature 5 min after the addition and stirred at that temperature for 3 h. The reaction was then cooled to -78 °C and a solution of the Grignard reagent in ether (6.9 mmol) was added drop wise, at all time the internal temperature was maintained below -70 °C. The reaction was stirred at -78 °C overnight. The reaction was quenched with a 3 M aqueous solution of NaOH and then warmed to room temperature. The mixture was transferred to a separation funnel with diethylether and the organic layer was removed. The aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 25 mL), the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude 1,2-dihydropyridine was purified by flash chromatography using a gradient 0-10% EtOAc in hexane to afford the 1,2-dihydropyridine as a pale yellow oil (1.0 g, 84%). $R_f = 0.72$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -562.8$ (c 0.565, C₆H₆); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.91 and 7.82 (d and d, $J = 7.8$ Hz and 7.7 Hz, 1H, 13), 7.40, 7.25-7.16 and 6.89 (dd, m and br d, $J = 7.5$, 1.0 Hz and 7.2 Hz, 2H, 10-11), 7.10 and 6.98 (dt and t, $J = 7.5$, 0.6 Hz and 6.9 Hz, 1H, 12), 6.07-5.86 and 5.72-5.61 (two m, 2H, 2-6), 5.77 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H, 4), 5.39-5.33 (m, 1H, 3), 5.15, 5.11 and 4.87-4.68 (two s and m, 3H, 5-14), 3.50-3.39 and 3.34 (m and dd, $J = 9.0$, 3.9 Hz, 2H, 19), 3.19 and 3.04-2.99 (dt and br m, $J = 7.3$, 4.8 Hz, 1H, 18), 3.14 and 3.09 (two s, 3H, 20), 1.79 and 1.70 (two dh, $J = 6.8$, 4.7 Hz and 6.7, 4.8 Hz, 1H, 21), 1.43-

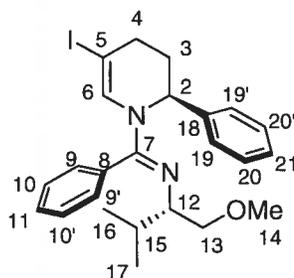
1.35 (m, 3H, 24), 1.04, 1.02-1.00 and 0.91 (s, m and d, $J = 6.9$ Hz, 12H, 17-22), 0.88 and 0.82 (two d, $J = 6.9$ Hz and 6.9 Hz, 3H, 23), 0.18 and 0.12 (two s, 6H, 15); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 156.0, 155.6, 140.0, 130.9, 130.2, 129.7, 129.5, 129.2, 128.8, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.0, 126.9, 126.5, 122.1, 121.9, 121.6, 102.8, 101.3, 76.1, 76.0, 64.1, 64.0, 62.7, 62.2, 58.9, 58.6, 48.7, 48.4, 32.3, 31.4, 26.3, 20.3, 19.5, 19.0, 18.7, 18.4, 18.1, 18.0, 5.0; FTIR (neat) 3037, 2956, 2925, 2860, 1622, 1567, 1471, 1387, 1330, 1258, 1114, 1058, 1032, 1012, 838 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 443.30. Found: 443.3. The 1,2-dihydropyridine derivative (968.9 mg, 2.2 mmol) was dissolved in acetonitrile (7.5 mL). The palladium catalyst (120 mg of 10 wt% Pd/C, 0.11 mmol Pd) was added and the mixture purged three times with an atmosphere of hydrogen. The mixture was stirred for 2 h at room temperature under an atmosphere of hydrogen (1.0 bar), then the reaction was filtered through Celite®, washed with CH_2Cl_2 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue (gradient 0-25% EtOAc in hexane) afforded **7** as a pale yellow oil (766.7 mg, 79%). $R_f = 0.55$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -98.4$ (c 0.62, C_6H_6); ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.86-7.83 (m, 1H, 13), 7.28, 7.24-7.19 and 7.09-6.98 (d, m and m, $J = 7.5$ Hz, 3H, 10-11-12), 6.10-5.87 (m, 1H, 6), 5.36, 5.23-5.05, 4.91-4.82 and 4.72 (br s, m, m and d, $J = 14.3$ Hz, 3H, 2-14), 3.48 and 3.43-3.33 (dd and m, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 2H, 19), 3.13, 3.12-3.06 and 3.03-2.99 (s, m and m, 4H, 18-20), 2.12-2.04 (m, 1H, 4b), 1.88-1.71 (m, 3H, 3a-4a-21), 1.63-1.48 (br m, 1H, 3b), 1.34-1.24 (br m, 3H, 24), 1.08-0.92 and 0.85 (m and d, $J = 6.9$ Hz, 15H, 17-22-23), 0.17, 0.16 and 0.11 (s, s and s, 6H, 15); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ 155.5, 155.2, 155.0, 140.5, 140.3, 139.4, 139.1, 131.2, 130.8, 129.5, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 126.9, 126.7 (2), 126.5, 100.7, 100.3, 76.2, 63.7, 63.3, 62.7, 62.6, 58.9, 58.6, 45.6, 44.9, 32.4, 31.3, 27.5, 26.3, 26.2, 20.4, 19.7, 19.1, 18.8, 18.7 (2), 18.6, 18.3, 16.1, 15.8, -5.0, -5.1 (2), -5.2; FTIR (neat) 3062, 2955, 2928, 2857, 1612, 1343, 1286, 1113, 1076, 839 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 445.32. Found: 445.3. Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: C 70.22, H 9.97, N 6.30. Found: C 69.82, H 10.34, N 6.19.



General procedure for the formation of 5-iodo-1,2,3,4-tetrahydropyridines derived from 1,2,3,4-tetrahydropyridines. Iodine (4.1 g, 16.2 mmol, 3 equiv.) and anhydrous Cs_2CO_3 (5.3 g, 16.2 mmol, 3 equiv.) were suspended in 1,4-dioxane (540 mL). The red suspension was heated to 65 °C and a solution of the 1,2,3,4-tetrahydropyridine **1** (5.4 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was added dropwise over 6 h. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 6 h more before being concentrated under reduced pressure. The red paste obtained was dissolved in *t*-butylmethylether (50 mL) and transferred to a separation funnel. A 1:1 mixture of aqueous NaOH 3 M and saturated aqueous solution of Na_2SO_3 (50 mL) was added and the organic layer was removed. The aqueous layer was extracted with *t*-butylmethylether (3 x 25 mL), the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded pure **2**.

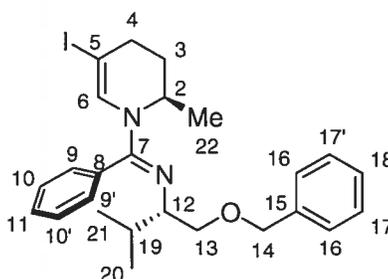


***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-Iodo-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (2).** Flash chromatography (4% EtOAc in hexane) afforded **2** as a colorless oil (242.9 mg, 80%). $R_f = 0.7$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -112.5$ (c 1.04, C_6H_6); 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.43-7.34 (m, 3H, 10-11), 7.20-7.10 (m, 2H, 9), 6.59 (br s, 1H, 6), 4.60 (br s, 1H, 2), 3.42 (dd, $J = 9.4, 5.0$ Hz, 1H, 13a), 3.29-3.19 (m, 4H, 13b-14), 2.86 (dt, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H, 12), 2.58 (dddd, $J = 17.4, 12.3, 6.1, 2.0$ Hz, 1H, 4b), 2.37 (dd, $J = 17.6, 5.1$, 1H, 4a), 2.00 (tdd, $J = 13.1, 5.6, 4.5$ Hz, 1H, 3a), 1.74-1.63 (m, 2H, 3b-15), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 18), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 16), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 17); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 155.7, 133.0, 132.7, 128.9, 128.6, 128.3, 75.9, 65.1, 63.3, 58.9, 44.6, 31.6, 30.7, 29.1, 19.9, 17.7, 16.3; FTIR (neat) 3081, 2954, 2925, 2871, 1614, 1598, 1336, 1300, 1196, 1114, 702 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $C_{19}H_{28}IN_2O$ ($M + H$) $^+$: 427.1. Found: 427.1.

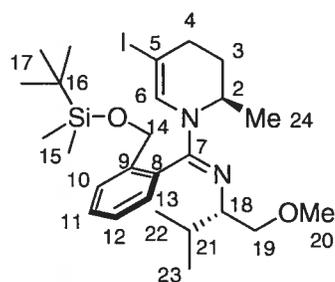


***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-5-Iodo-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (4).** Flash chromatography (5% EtOAc in hexane) afforded **4** as a pale yellow oil (2.2 g, 84%). $R_f = 0.69$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -98.5$ (c 1.87, C_6H_6); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.45-7.10 (m, 10H, 9-10-11-19-20-21), 6.83 (br s, 1H, 6), 5.38 (br s, 1H, 2), 3.24 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H, 13a), 3.07-2.87 (m, 4H, 13b-14), 2.81 (dt, $J = 7.3, 4.9$, 1H, 12), 2.34-2.12 (m, 3H, 3a-4a-4b), 2.01 (d, $J = 10.4$, 1H, 3b), 1.63 (dh, $J = 6.7, 5.4$ Hz, 1H, 15), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16), 0.72 (d, $J =$

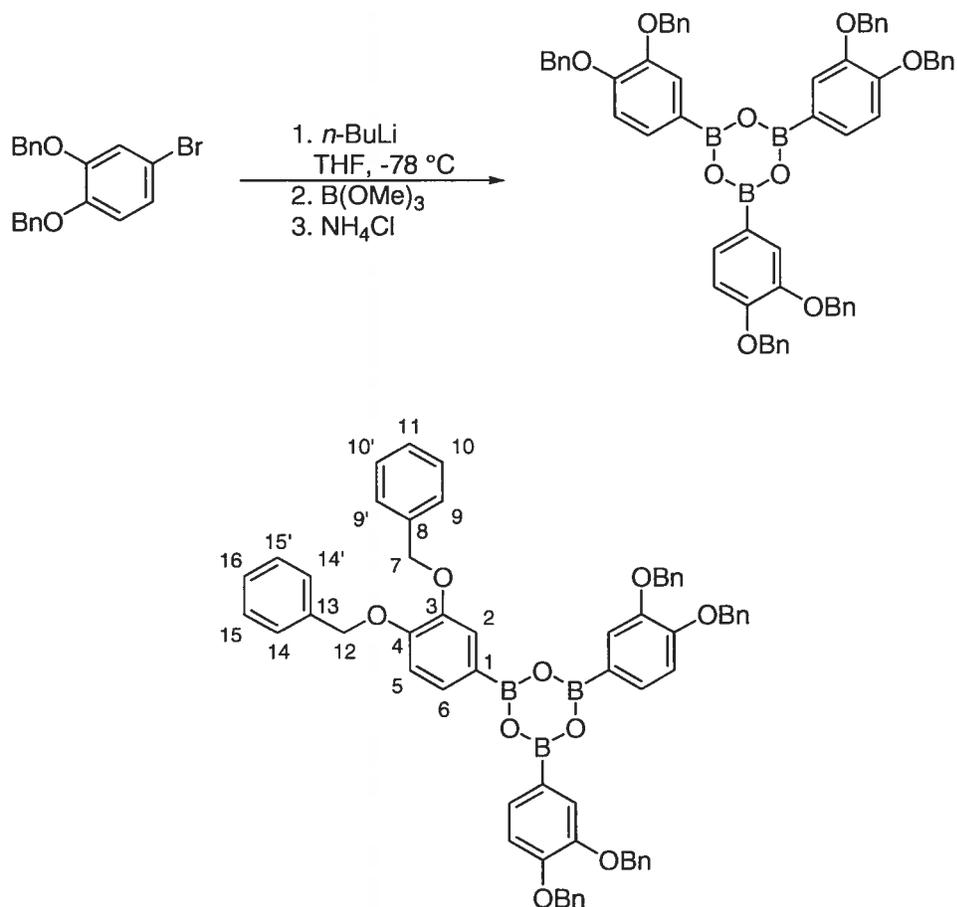
6.8 Hz, 3H, 17); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.7, 142.4, 133.7, 132.4, 128.6, 128.3, 128.1, 127.4, 126.4, 125.8, 75.5, 65.9, 63.4, 58.7, 53.3, 31.4, 30.4, 29.7, 20.0, 17.7; FTIR (neat) 3062, 2956, 1620, 1599, 1331, 1304, 1204, 1114, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 489.1. Found: 489.1. Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{O}$: C 59.02, H 5.98, N 5.74. Found: C 59.28, H 6.02, N 5.74.



***N*-{*(1S)*-1-[(Benzyloxy)methyl]-2-methylpropyl}-*N*-[*(1E)*-[*(2R)*-5-iodo-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1-(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (6).** Flash chromatography (gradient 2-5% EtOAc in hexane) afforded **6** as a pale yellow oil (776.1 mg, 66%). $R_f = 0.75$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -126.0$ (c 1.54, C_6H_6); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 9), 7.31-7.17 (m, 4H, 11-17-18), 7.14-6.85 (m, 5H, 6-10-16), 4.84 (br s, 1H, 2), 4.42 (s, 2H, 14), 3.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 13), 3.22 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, 12), 2.51 (dddd, $J = 17.3, 12.4, 6.1, 1.9$ Hz, 1H, 4b), 2.30 (dd, $J = 17.3, 5.6$ Hz, 1H, 4a), 1.89-1.78 (m, 2H, 3a-19), 1.35-1.29 (br m, 1H, 3b), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 22), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 20), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 156.5, 139.8, 133.9, 133.5, 130.0, 129.1, 128.6, 128.3, 127.9, 127.8, 74.4, 73.5, 65.5, 64.4, 45.2, 32.2, 31.7, 29.4, 20.6, 18.5, 16.7; FTIR (neat) 3061, 3028, 2954, 2867, 1612, 1597, 1388, 1336, 1299, 1195, 1104, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{IN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 503.15. Found: 503.1. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}$: C 59.76, H 6.22, N 5.58. Found: C 59.64, H 6.24, N 5.45.



***N*-{*(1E)*-[2-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]phenyl}[(*2R*)-5-iodo-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1-(2*H*)-yl]methylene}-*N*-[(*1S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (**8**). Flash chromatography (5% EtOAc in hexane) afforded **8** as a pale yellow oil (124.7 mg, 73%). $R_f = 0.76$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -112.0$ (c 5.81, C_6H_6); 1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 13), 7.19-7.13 and 7.02-6.92 (two m, 3H, 10-11-12), 6.64-6.44 (br m, 1H, 6), 5.43-5.03, 4.82 and 4.70 (br m, q, d, $J = 13.8$ Hz and 13.8 Hz, 3H, 2-14), 3.42-3.26 (m, 2H, 19), 3.10, 3.06-3.01 and 2.96 (s, m and dt, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 4H, 18-20), 2.51-2.33 (m, 1H, 4b), 2.25-2.16 (m, 1H, 4a), 2.11-1.63 (m, 2H, 3a-21), 1.47-1.11 (br m, 4H, 3b-24), 1.06 and 1.02 (two s, 9H, 17), 0.96, 0.91, 0.87 and 0.80 (four d, $J = 6.8, 6.9, 6.9$ and 6.8 Hz, 6H, 22-23), 0.20, 0.14 and 0.13 (br s, s and s, 6H, 15); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 154.6, 154.1, 140.1, 139.2, 133.0, 130.2, 129.7, 129.5, 129.4, 128.4, 128.3, 128.2, 127.0, 126.9 (2), 76.0, 75.9, 63.9, 63.8, 62.6, 58.8, 44.4, 43.6, 32.2, 32.0, 31.9, 31.3, 29.2, 28.8, 26.3, 26.2, 20.1, 19.6, 19.0, 18.7, 18.6, 18.4, 16.2, 16.0, -5.0, -5.1 (2), -5.2; FTIR (neat) 3062, 2954, 2927, 2856, 1612, 1389, 1336, 1318, 1300, 1196, 1114, 1076, 838, 777 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $C_{26}H_{44}N_2O_2Si$ ($M + H$) $^+$: 571.21. Found: 571.3.**

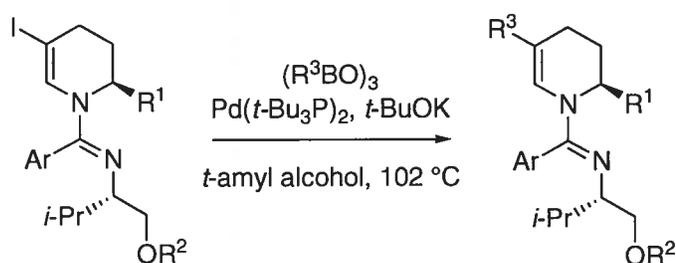


Procedure for the preparation of Tris[3,4-bis(benzyloxy)phenyl]boroxin (11). 1,2-Bis(benzyloxy)-4-bromobenzene^{267, 268} (1.0 g, 2.8 mmol) was dissolved in THF (19 mL). The brown solution was cooled to -78 °C and a solution of *n*-BuLi in hexane (2.5 mmol) was added drop wise over 10 min. After stirring at that temperature for 1 h, the reaction was canulated to a -78 °C solution of B(OMe)₃ (620 μL, 5.6 mmol) in THF (5 mL) over 10 min. 30 min Later the acetone dry-ice bath was removed and the reaction warmed up to room temperature and 30 min later the reaction mixture was poured onto a saturated aqueous solution of NH₄Cl (40 mL). The biphasic solution was transferred to a separation

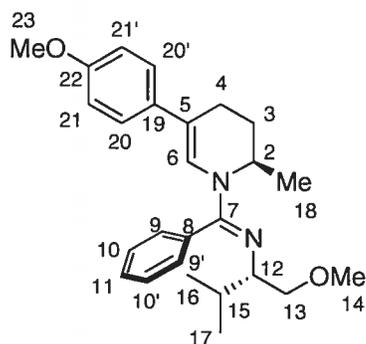
²⁶⁷ S. Quideau, M. Lebon, A.-M. Lamidey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978.

²⁶⁸ S. H. Pines, S. Karady, M. Sletzing, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1758-1761.

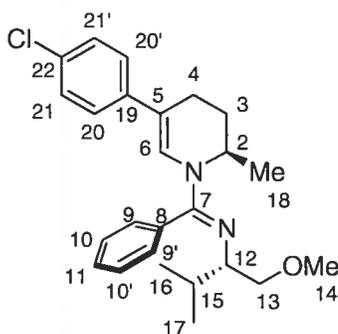
funnel with EtOAc and the organic layer was removed. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 25 mL) and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (gradient 10-25% acetone in benzene) afforded **11** as a white powder (437.1 mg, 55%). $R_f = 0.20$ (25% acetone/benzene); Mp: 147-152; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75-7.71 (m, 6H, 11-16), 7.58-7.24 (m, 30H, 2-6-9-10-14-15), 7.05 (d, $J = 7.7$, 3H, 5), 5.28 (s, 12H, 7-12); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 153.1, 148.4, 137.6, 137.1, 130.5, 129.4, 128.9, 128.7, 128.0, 127.6, 127.5, 127.3, 121.9, 113.7, 71.8, 70.8; FTIR (film) 3032, 2874, 1416, 1348, 1264, 738 cm⁻¹.



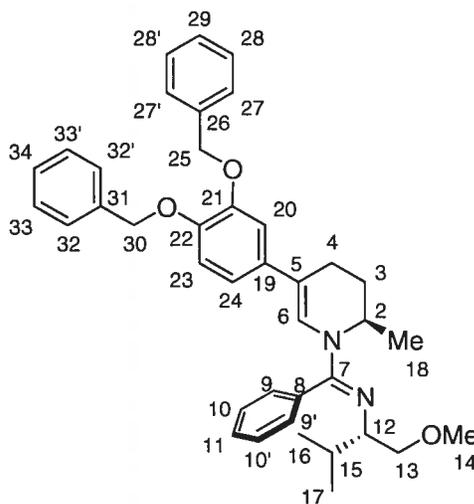
General procedure for the Suzuki cross-coupling reaction with 5-iodo-1,2,3,4-tetrahydropyridines. 5-Iodo-1,2,3,4-tetrahydropyridine **2** (0.61 mmol), 4-methoxyphenylboroxin (0.33 mmol, 0.5 equiv.), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (12.1 mg, 0.02 mmol, 4 mol%) and *t*-BuOK (226.4 mg, 2.02 mmol, 3.3 equiv.) were suspended in Ar degassed *t*-amyl alcohol (12 mL). The white suspension turned into a yellow solution upon heating to gentle reflux for 12 h. The reaction was cooled to room temperature, filtered on a small pad of silica, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded pure **9**.



***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (9).** Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **9** as a colorless oil (35.4 mg, 92%). $R_f = 0.08$ (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -196.5$ (c 1.15, C₆H₆); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.51-7.36 (m, 3H, 9-11), 7.26-7.11 (m, 2H, 10), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 20), 6.79-6.56 (m, 3H, 6-21), 4.67 (br s, 1H, 2), 3.76 (s, 3H, 23), 3.47 (dd, $J = 5.3, 9.5$ Hz, 1H, 13a), 3.33-3.28 (m, 4H, 13b-14), 2.95 (dt, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 1H, 12), 2.57-2.36 (m, 2H, 4a-4b), 2.02-1.84 (m, 2H, 3a-3b), 1.72 (dh, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 1H, 15), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 16) 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 157.1, 156.8, 133.8, 133.6, 128.9, 128.5, 128.4, 124.3, 123.7, 113.6, 110.2, 76.0, 63.3, 58.9, 55.2, 45.4, 30.7, 27.0, 20.6, 20.0, 17.6, 16.4; FTIR (neat) 3062, 2955, 2926, 1611, 1595, 1512, 1244, 1112, 1040, 825, 703 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₆H₃₅N₂O₂ (M + H)⁺: 407.26. Found: 407.2.

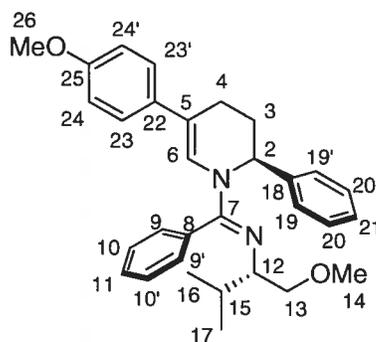


***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (10).** Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **10** as a pale yellow oil (25.6 mg, 85%). *R*_f = 0.60 (50% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -161.3 (*c* 1.09, C₆H₆); ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.56-7.44 (br s, 1H, 6), 7.29-6.98 (m, 9H, 9-10-11-20-21), 5.05 (br s, 1H, 2), 3.58-3.53 (m, 2H, 13), 3.32 (dt, *J* = 6.9, 5.2 Hz, 1H, 12), 17.33 (s, 3H, 14), 2.38 (dddd, *J* = 16.9, 12.7, 5.8, 1.6 Hz, 1H, 4b), 2.22 (dd, *J* = 16.9, 5.1 Hz, 1H, 4a), 1.96-1.88 (m, 2H, 3a-15), 1.70 (dd, *J* = 13.1, 5.8 Hz, 1H, 3b), 1.36 (d, *J* = 6.3, 3H, 18), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 16), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 157.5, 140.3, 134.2, 131.0, 130.1, 129.1, 129.0, 128.2, 126.4, 124.1, 110.1, 76.9, 64.5, 59.2, 46.2, 31.9, 27.5, 21.0, 20.6, 18.7, 17.0; FTIR (neat) 3062, 2956, 1619, 1598, 1317, 1262, 1201, 711 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₅H₃₂ClN₂O (M + H)⁺: 411.2. Found: 411.2. Anal. Calcd for C₂₅H₃₁ClN₂O: C 73.06, H 7.60, N 6.82. Found: C 72.78, H 7.83, N 6.60.



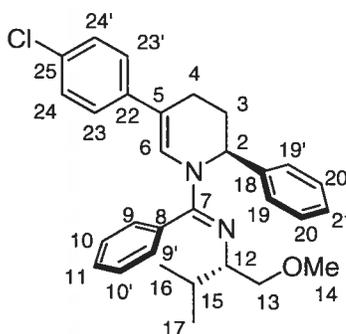
***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-[3,4-bis(Benzyloxy)phenyl]-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (12).** Flash

chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **12** as a pale yellow oil (297.2 mg, 83%). $R_f = 0.16$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -124.3$ (c 1.22, C₆H₆); ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.46-7.29 (m, 6H, 9-28-33), 7.24-6.87 (m, 11H, 6-10-11-20-27-29-32-34), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 24), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 23), 5.04 (br s, 1H, 2), 4.90 (s, 1H, 25), 4.85 (s, 1H, 30), 3.52-3.43 (m, 2H, 13), 3.26 (dt, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H, 12), 3.17 (s, 3H, 14), 2.39 (dt, $J = 16.9, 6.1$ Hz, 1H, 4b), 2.28 (dd, $J = 4.9, 16.1$ Hz, 1H, 4a), 1.93-1.80 (m, 2H, 3a-15), 1.62 (br d, $J = 10.8$, 1H, 3b), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 18), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz) δ 157.3, 149.8, 147.7, 138.3, 138.3, 135.7, 134.3, 129.9, 129.1, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 124.9, 117.0, 116.0, 111.6, 110.9, 76.7, 71.6, 71.4, 64.2, 58.9, 45.9, 31.6, 27.4, 21.0, 20.4, 18.3, 16.7, 14.3; FTIR (neat) 3031, 2956, 2927, 1615, 1596, 1362, 1280, 1202, 1114, 697 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₃₉H₄₅N₂O₃ (M + H)⁺: 589.34. Found: 589.4.

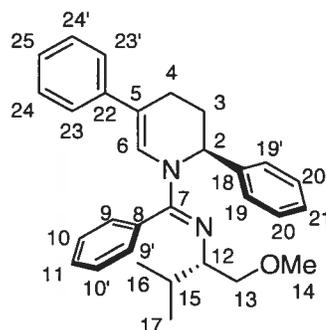


***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (13).** Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **13** as a pale yellow oil (80.1 mg, 85%). $R_f = 0.11$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -114.1$ (c 1.01, C₆H₆); ¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.47 (br s, 1H, 6), 7.31-6.87 (m, 12H, 9-10-11-19-20-21-23), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 24), 5.77 (br s, 1H, 2), 3.35-3.25 (m, 4H, 13a-26), 3.19-3.03 (m, 2H, 12-13b), 2.95

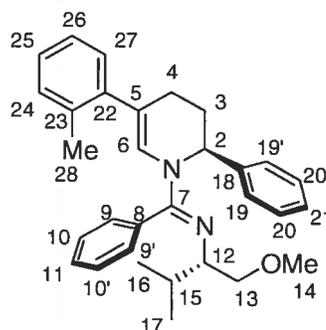
(s, 3H, 14), 2.23-1.73 (m, 5H, 3a-3b-4a-4b-15), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 16), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 17); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 158.5, 157.5, 144.3, 134.5, 134.4, 130.0, 128.9, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 125.4, 125.1, 114.6, 112.9 (br), 76.6, 64.5, 59.1, 55.1 (2)(br), 31.6, 28.6, 21.4, 20.7, 18.6; FTIR (neat) 3062, 2953, 1615, 1597, 1511, 1321, 1244, 1112, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 469.28. Found: 469.3.



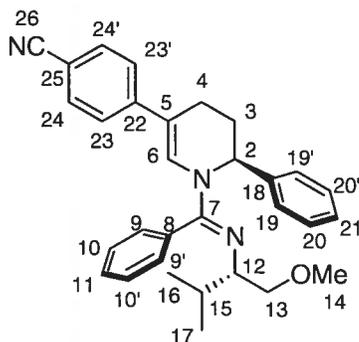
***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-5-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (14).** Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **14** as a pale yellow oil (41.4 mg, 70%). $R_f = 0.64$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -78.7$ (c 0.75, C_6H_6); ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.45 (br s, 1H, 6), 7.30-6.82 (m, 14H, 9-10-11-19-20-21-23-24), 6.11-5.26 (br s, 1H, 2), 3.28-3.22 (br m, 1H, 13a), 3.19-3.01 (m, 2H, 12-13b), 2.93 (s, 3H, 14), 2.10-1.84 (m, 4H, 3a-3b-4a-4b), 1.78 (dh, $J = 6.5, 5.0$ Hz, 1H, 15), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 17); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ 157.1, 143.7, 140.0, 133.8, 131.6, 130.9, 129.7, 128.4, 128.0, 127.7, 126.8, 126.6, 126.3, 125.1, 111.6, 76.2, 64.3, 58.7, 54.9, 31.3, 28.1, 20.7, 20.4, 18.4; FTIR (neat) 3062, 2956, 1619, 1599, 1493, 1321, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 473.23. Found: 473.2.



***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (15).** Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **15** as a white solid (76.5 mg, 91%). $R_f = 0.50$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -91.9$ (c 0.68, C₆H₆); Mp: 85-87; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.65-6.91 (m, 16H, 6-9-10-11-19-20-21-23-24-25), 5.50 (br s, 1H, 2), 3.24 (dd, $J = 7.2, 3.0$ Hz, 1H, 13a), 2.99-2.84 (m, 5H, 12-13b-14), 2.38-2.17 (m, 4H, 3a-3b-4a-4b), 1.68 (dh, $J = 6.5, 4.6$ Hz, 1H, 15), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.9, 143.5, 141.1, 133.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 126.6, 126.3, 126.1, 126.0, 125.0, 123.5, 112.0, 75.7, 63.6, 58.9, 54.1, 30.6, 28.0, 20.5, 20.2, 17.8; FTIR (neat) 3062, 2954, 2925, 1618, 1594, 1317, 1258, 1112, 751, 698 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₃₀H₃₅N₂O (M + H)⁺: 439.27. Found: 439.2.

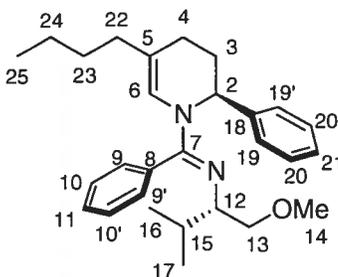


***N*-[*(1S)*-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[*(1E)*-[*(2S)*-5-(2-methylphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl](phenyl)methylene]amine (16).** Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **16** as a colorless oil (44.4 mg, 80%). $R_f = 0.17$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -45.7$ (c 1.23, C₆H₆); ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.50-7.22 (m, 6H, 6, 9-10-11), 7.16-6.90 (m, 9H, 19-20-21-24-25-26-27), 6.07-5.37 (br m, 1H, 2), 3.27 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H, 13a), 3.14-3.01 (m, 2H, 12-13b), 2.93 (s, 3H, 14), 2.30-2.05 (m, 5H, 3a-4b-28), 2.04-1.89 (m, 2H, 3b-4a), 1.78 (dh, $J = 6.7, 4.6$ Hz, 1H, 15), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 16), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 157.2, 144.0, 142.5, 135.6, 134.1, 130.9, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5 (2), 128.4, 126.7, 126.5, 126.4, 126.2, 76.3, 64.2, 58.8, 54.6, 31.3, 28.6, 23.8, 23.1, 21.1, 20.5, 18.3; FTIR (neat) 3059, 2952, 2923, 1618, 1597, 1347, 1314, 1205, 1112, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₃₁H₃₇N₂O (M + H)⁺: 453.28. Found: 453.3. Anal. Calcd for C₃₁H₃₆N₂O: C 82.26, H 8.02, N 6.19. Found: C 82.13, H 8.39, N 5.90.



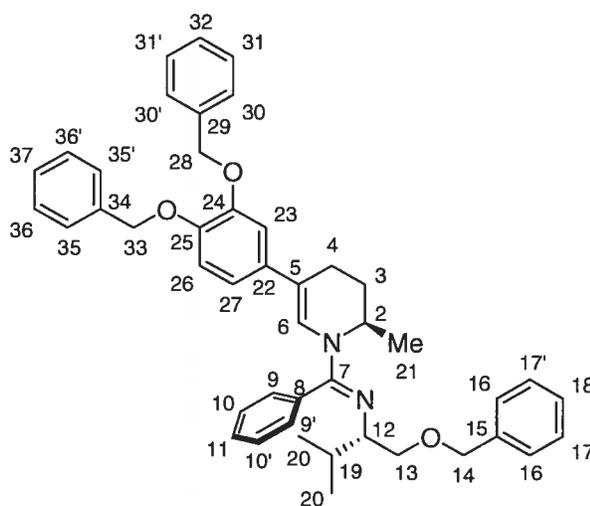
4-[(*6S*)-1-[(*E*)-{[(*1S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-6-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]benzonitrile (17). The title compound **17** was prepared according to the general procedure described above, except that CsF (99.6 mg, 0.66 mmol, 3.2 equiv.) was used instead of *t*-BuOK. Flash chromatography (3% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **17** as a pale yellow oil (79.5 mg, 84%). $R_f = 0.47$ (50%

EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -59.3$ (*c* 1.64, C₆H₆); ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.43 (br s, 1H, 6), 7.20-6.93 (m, 9H, 9-10-11-23-24), 6.92-6.74 (m, 5H, 19-20-21), 5.99-5.19 (br m, 1H, 2), 3.24 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H, 13a), 3.15-2.96 (m, 2H, 12-13b), 5.76 (s, 3H, 14), 1.94-1.80 (m, 4H, 3a-3b-4a-4b), 1.74 (dh, *J* = 6.7, 5.0 Hz, 1H, 15), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 16), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 157.0, 145.2, 143.3, 133.3, 132.2, 129.7, 129.0, 128.6, 128.4 (2), 126.9, 126.2, 123.5, 119.5, 110.7, 108.3, 76.1, 64.4, 58.7, 55.0, 31.3, 27.9, 20.3, 20.1, 18.4; FTIR (neat) 3060, 2955, 2220, 1620, 1587, 1321, 1259, 1150, 700 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₃₁H₃₃N₃O (M + H)⁺: 464.26. Found: 464.3.



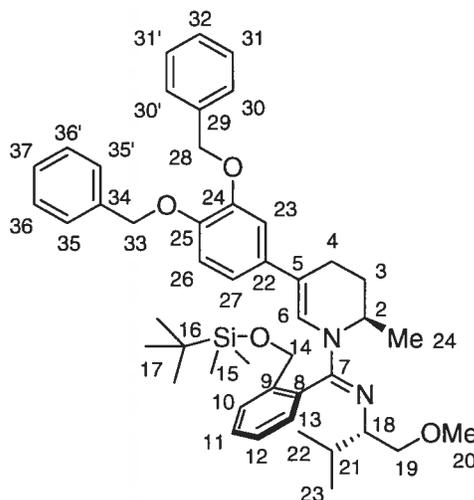
N-[(1E)-[(2S)-5-Butyl-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl](phenyl)methylene]-N-[(1S)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (18). The title compound **18** was prepared according to the general procedure described above, except that Pd₂(dba)₃ (13.1 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) and P(*t*-Bu)₂Me (4.8 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) were used instead of Pd(P*t*-Bu)₃)₂. Flash chromatography (gradient 2-25% EtOAc in hexane) afforded **18** as a colorless oil (79.3 mg, 65%). *R*_f = 0.66 (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -75.6$ (*c* 0.23, C₆H₆); ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.49 (br s, 1H, 6), 7.35-6.94 (m, 10H, 9-10-11-19-20-21), 5.75 (br s, 1H, 2), 3.33 (br s, 1H, 13a), 3.18-3.07 (m, 2H, 12-13b), 2.97 (s, 3H, 14), 2.11-1.72 (m, 6H, 3a-4a-4b-15-22), 1.63 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H, 3b), 1.28-1.02 (m, 7H, 16-23-24), 0.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 17), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 25); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 157.5, 144.4, 134.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 126.9, 123.8, 114.4, 76.8, 64.3,

59.1, 55.0, 36.0, 31.7, 31.0, 30.7, 28.6, 22.9, 22.3, 20.8, 18.6, 14.5; FTIR (neat) 3027, 2955, 2925, 2872, 1621, 1598, 1340, 1323, 1132, 1114, 700 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 419.30. Found: 419.3.



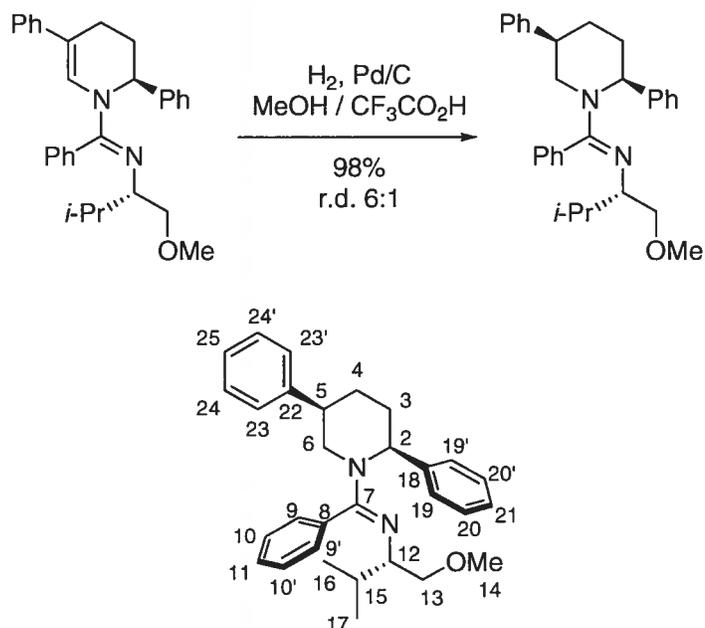
***N*-{*(1S)*-1-[(Benzyloxy)methyl]-2-methylpropyl}-*N*-[*(1E)*-[*(2R)*-5-[3,4-bis(benzyloxy)phenyl]-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (**19**). Flash chromatography (gradient 2-10% EtOAc, 1% Et₃N in hexane) afforded **19** as a pale yellow oil (94.3 mg, 97%). $R_f = 0.49$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -177.0$ (c 0.11, C_6H_6); ¹H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.45-7.27 (m, 7H, 6-9-31-36), 7.24-6.98 (m, 14H, 10-11-16-17-18-30-32-35-37), 6.91 (s, 1H, 23), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 27), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 26), 5.22-4.83 (m, 5H, 2-28-33), 4.39 (s, 2H, 14), 3.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 13), 3.30 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, 12), 2.41 (dt, $J = 17.5, 4.8$ Hz, 1H, 4b), 2.27 (dd, $J = 17.2, 5.6$ Hz, 1H, 4a), 1.91-1.81 (m, 2H, 3a-19) 1.62 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 3b), 1.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, 21), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 20), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 20); ¹³C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ 157.4, 149.9, 147.8, 139.8, 138.3, 138.3, 135.7, 134.4, 133.0, 130.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6 (2), 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 124.8, 117.1, 116.1, 111.6, 110.9, 74.4, 73.4, 71.7, 71.5, 64.4, 45.9, 31.7, 27.4, 21.0, 20.5, 18.3, 16.8; FTIR (neat) 3030, 2867,**

1615, 1598, 1513, 1280, 1244, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 665.37. Found: 665.3.



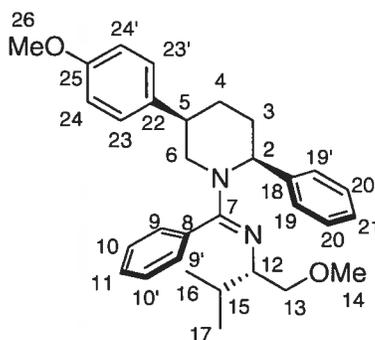
***N*-{[(1*E*)-[(2*R*)-5-[3,4-bis(Benzyloxy)phenyl]-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl][2-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]phenyl]methylene}-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (20)**. Flash chromatography (2% EtOAc, 1% Et_3N in hexane) afforded **20** as a colorless oil (56.1 mg, 74%). $R_f = 0.67$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -104.5$ (c 0.66, C_6H_6); ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 13), 7.44-7.31 and 7.24-7.02 (m and m, 14H, 6-10-11-12-30-31-32-35-36-37), 6.86-6.84 (m, 1H, 23), 6.76-6.54 (m, 2H, 26-27), 5.41-5.13 and 4.99-4.77 (m and m, 7H, 2-14-28-33), 3.53-3.35 (m, 2H, 19), 3.23-3.04 (m, 4H, 18-20), 2.48-2.20 (m, 2H, 4a-4b), 2.07-1.60 (m, 3H, 3a-3b-21), 1.37-1.26 (m, 3H, 24), 1.09-0.86 (m, 15H, 17-22-23), 0.19-0.01 (m, 6H, 15); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.2, 155.8, 150.4, 150.3, 148.3 (2), 141.0, 138.9, 138.8 (2), 136.0, 135.9, 131.8, 131.4, 130.3, 129.9, 129.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.4, 128.3 (3), 128.2, 127.6, 127.4, 127.3 (2), 124.6, 124.4, 117.5, 116.5 (2), 112.0, 111.9, 111.6, 76.8, 72.1, 72.1, 72.0, 71.9, 64.7, 64.6, 63.4, 63.3, 59.4, 59.2, 46.1, 45.4, 37.2, 33.0, 32.0, 26.7 (2), 21.6, 21.3, 20.8, 20.2, 19.7, 19.2 (2), 19.0, 17.1, 16.8, 9.3,

4.6, 4.7 (2); FTIR (neat) 3031, 2927, 2856, 1612, 1599, 1513, 1362, 1252, 1114, 1107, 839, 697 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 733.43. Found: 733.5.



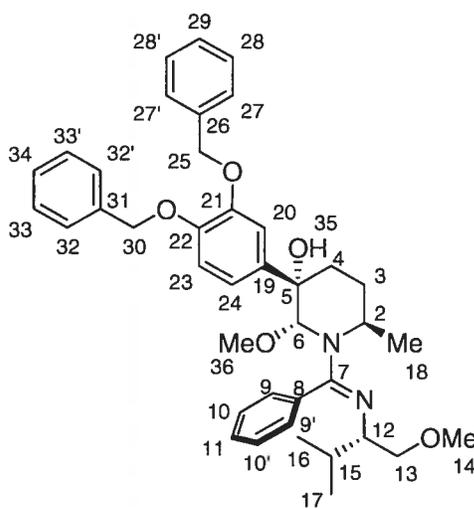
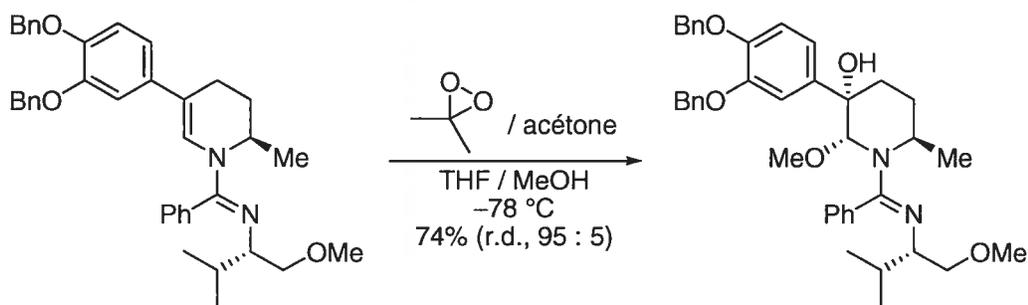
***N*-[(1*E*)-[(2*S*,5*R*)-2,5-Diphenylpiperidin-1-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (**21**). **15** (20.9 mg, 0.05 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of MeOH and CF_3COOH (2 mL). The palladium catalyst (6.2 mg of 10 wt.% Pd/C, 0.006 mmol Pd, 12 mol%) was added and the reaction vessel purged three times with an atmosphere of hydrogen. The mixture was stirred for 36 h at room temperature under an atmosphere of hydrogen (1.0 bar). Then the reaction was filtered through Celite®, washed with MeOH and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash chromatography (10% AcOH, 10% MeOH in CH_2Cl_2) and the fractions containing **21** were collected in an Erlenmeyer flask. The flask was cooled to 0 °C with an ice bath and an aqueous solution of NaOH 10 M was added until the pH shown to be basic (pH >10). Extraction with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), drying with Na_2SO_4 , filtration and concentration under reduced pressure afforded **21** as a pale yellow oil (21.4 mg, 98%, 6:1 *d.r.*). $R_f = 0.17$**

(100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -69.3$ (c 0.88, C_6H_6); 1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.58-7.38 (m, 3H, 9-11), 7.34-7.09 (m, 6H, 10-20-24), 7.08-6.89 (m, 6H, 19-21-23-25), 5.70-5.30 (br s, 1H, 2), 4.74-3.97 (br s, 1H, 6a), 3.49 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H, 13a), 3.41 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, 13b), 3.25 (dt, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1H, 12), 3.17 (s, 3H, 14), 3.08-2.85 (m, 2H, 5-6b), 2.16 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 3b), 2.03-1.64 (m, 4H, 3a-4a-4b-15), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 17); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ 161.2, 144.5, 141.7, 135.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4 (2), 127.5, 127.4, 126.6, 77.0, 63.9, 58.9, 48.8, 32.0, 31.6, 27.5, 23.1, 20.6, 18.4, 14.4; FTIR (neat) 3058, 3026, 2925, 2867, 1614, 1595, 1493, 1446, 1323, 1128, 1112, 699 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $C_{30}H_{37}N_2O$ ($M + H$) $^+$: 441.28. Found: 441.4.



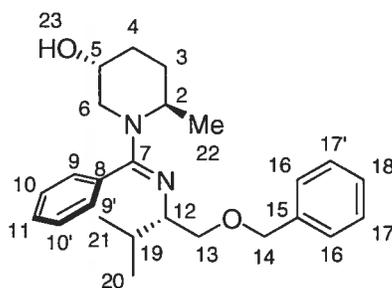
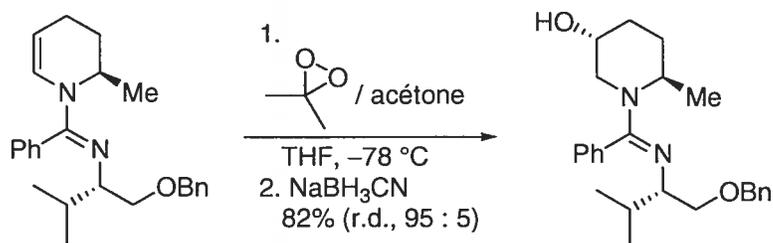
***N*-[(1 *S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1 *E*)-[(2 *S*,5 *R*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpiperidin-1-yl](phenyl)methylene]amine (23).** The title compound **23** was prepared according to the procedure described above for the synthesis of **21**. Flash chromatography (gradient 25-100% EtOAc in hexane) afforded **23** as a colorless oil (73.7 mg, 76%, 5:1 d.r.). $R_f = 0.28$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} = -58.7$ (c 1.09, C_6H_6); 1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 7.62-7.40 (m, 3H, 9-11), 7.32-6.94 (m, 7H, 10-19-20-21), 6.85 (br s, 2H, 23), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 24), 5.90-3.67 (br m, 2H, 2-6a), 3.50 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H, 13a), 3.42 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 13b), 3.29-3.23 (m, 4H, 12-26), 3.17 (s, 3H, 14), 3.06-2.79 (m, 2H, 5-6b), 2.19 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H, 3b), 2.04-1.86 (m, 2H, 3a-15), 1.84-1.67 (m, 2H, 4a-4b), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 16), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 17); ^{13}C

NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161.9, 158.8, 142.1, 136.9, 135.9, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9 (2), 127.2, 126.9, 114.5, 77.3, 64.2, 59.2, 55.1, 54.2, 49.6, 42.4, 32.0, 30.8, 28.1, 20.9, 18.8; FTIR (neat) 3059, 3027, 2952, 2926, 2869, 1613, 1595, 1512, 1247, 1112, 825, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₃₁H₃₉N₂O₂ (M + H)⁺: 471.29. Found: 471.3.

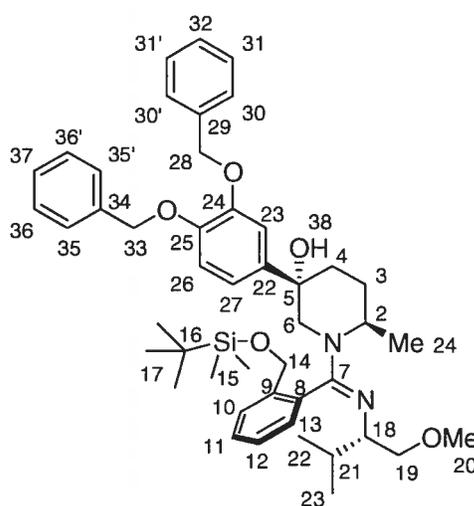
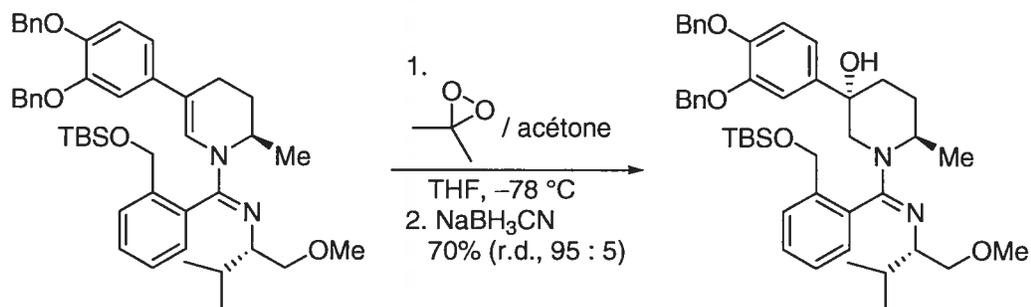


(2*R*,3*S*,6*R*)-3-[3,4-bis(Benzyloxy)phenyl]-2-methoxy-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl}imino](phenyl)methyl]-6-methylpiperidin-3-ol (25). The tétrahydropyridine derivative **12** (65.5 mg, 0.111 mmol) was dissolved in THF (1.1 mL, 0.1 M) and the solution was cooled to -78 °C. A solution of dimethyldioxirane (2.0 mL of a solution 0.062 M in acetone, 0.122 mmol) was added rapidly using a syringe and the mixture was stirred at -78 °C for 20 Minutes. Then, methanol (0.5 mL, 355.6 mg, 11

mmol) was transferred to the reaction with a syringe at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue (gradient 15-20% EtOAc/hexane with 1% NEt_3) afforded **25** as a colorless oil (51.3 mg, 74%, 95:5 *d.r.*). $R_f = 0.10$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} = -30.6$ (c 0.59, C_6H_6); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 20), 7.41-7.35 (m, 6H, 9-28-33), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, 24), 7.19-7.01 (m, 10H, 10-11-27-29-32-34-35), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 23), 5.0 (s, 2H, 30), 4.94 (s, 2H, 25), 4.59 (s, 1H, 6), 3.74 (br m, 1H, 2), 3.52-3.44 (m, 3H, 12-13), 3.18 (s, 3H, 14), 3.15 (s, 3H, 36), 2.40-2.23 (m, 2H, 3b-4b), 2.06 (dd, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H, 4a), 1.75 (dh, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 1H, 15), 1.29 (dt, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 1H, 3b), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 18), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 17), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 16); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75 MHz) δ 161.5, 149.6, 148.7, 141.3, 138.6, 134.8, 130.1, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8 (2), 119.6, 115.4, 115.1, 93.1, 76.2, 75.2, 74.9, 71.8, 71.7, 64.2, 59.0, 57.5, 50.0, 35.6, 31.9, 26.5, 20.1, 17.9; FTIR (neat) 3034, 2954, 2871, 1615, 1596, 1509, 1454, 1260, 1137, 1110, 1072, 677 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 637.36. Found: 637.3.

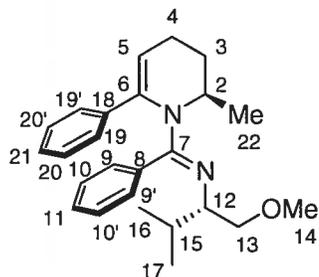
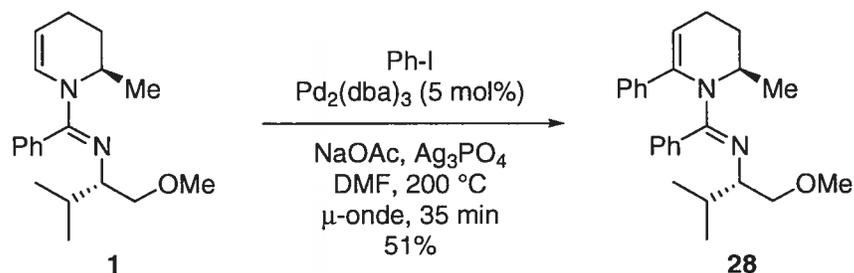


(3*R*,6*R*)-6-Methyl-1-[(*E*)-{[(1*S*)-2-methyl-1-(phenoxy)methyl]propyl]imino}(phenyl)methyl]piperidin-3-ol (26). The tétrahydropyridine derivative **5** (96.4 mg, 0.256 mmol) was dissolved in THF (8.5 mL, 0.05 M) and the solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of dimethyldioxirane (5.63 mL of a solution 0.050 M in acetone, 0.282 mmol) was added rapidly using a syringe and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 Minutes. Then, solid NaBH_3CN (163.6 mg, 2.603 mmol) was transferred to the reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 hours. The reaction was quenched by the addition of a saturated solution of K_2CO_3 , warmed to room temperature and transferred to a separation funnel. The aqueous layer was removed and the aqueous layer was extracted with MTBE (3x). The organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue (gradient 25-50% EtOAc/hexane with 1% NEt_3) afforded **26** as a white crystalline solid (82.4 mg, 82%, r.d. 95:5). $R_f = 0.10$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -285.0$ (c 1.00, C_6H_6); Mp: 71-74; $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, 9), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 17), 7.16-7.00 (m, 6H, 10-11-16-18), 6.10-5.99 (br s, 1H, 23), 4.61 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 6a), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 14a), 4.41 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 14b), 4.03 (s, 1H, 5), 3.64-3.55 (m, 2H, 13), 3.37-3.30 (m, 2H, 12-2), 2.94 (dd, $J = 14.2, 2.0$ Hz, 1H, 6b), 2.15 (tt, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H, 4b), 1.80 (dq, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H, 3b), 1.66 (dh, $J = 6.8, 5$ Hz, 1H, 19), 1.54 (tt, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H, 3a), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 20), 0.85 (m, 4H, 4a-22), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz) δ 166.2, 139.7, 134.9, 129.0, 128.54, 128.4, 128.1, 127.6, 125.4, 74.4, 73.7, 67.5, 63.8, 50.1, 45.2, 31.9, 27.9, 24.8, 20.3, 18.1, 16.1; FTIR (neat) 3184, 3061, 2928, 2866, 1608, 1593, 1493, 1454, 1403, 1334, 1112, 1029, 705 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 395.26. Found: 395.3.



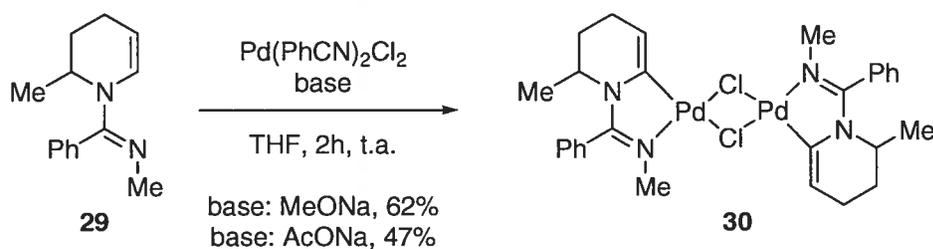
(3*S*,6*R*)-3-[3,4-bis(Benzyloxy)phenyl]-1-((*E*)-[2-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]phenyl){[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}methyl)-6-methylpiperidin-3-ol (27). The tétrahydropyridine derivative **20** (97.5 mg, 0.133 mmol) was dissolved in THF (1.5 mL, 0.1 M) and the solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of dimethyldioxirane (1.94 mL of a solution 0.076 M in acetone, 0.146 mmol) was added rapidly using a syringe and the reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 Minutes. Then, solid NaBH_3CN (83.7 mg, 1.330 mmol) was transferred to the epoxide at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 12 hours. After being warmed to rt, the reaction was diluted with 15 mL of MTBE and transferred to a separation funnel. The organic layer was washed with a 3 M solution of KOH, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue (gradient 2-50% EtOAc/hexane with 1% NEt_3) afforded

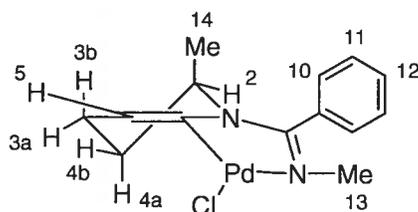
27 as a pale yellow oil (69.9 mg, 70%, 95:5 *d.r.*). $R_f = 0.27$ (50% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -82.3$ (*c* 1.13, C_6H_6); 1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.92-7.82 (m, 1H, 13), 7.76-7.56 (m, 1H, 11), 7.49-7.35 and 7.28-7.03 and 6.90 (m, m and t, $J = 8.5$ Hz, 15H, 10-12-23-26-27-30-31-32-35-36-37), 5.26-4.59 (m, 8H, 2-6a-14-28-33), 5.54-3.36 and 3.35-2.96 (m and m, 8H, 6b-18-19-20-38), 2.45-2.30 (m, 1H, 4b), 2.14-1.79 (m, 2H, 4a, 3b), 1.76-1.59 (m, 1H, 21), 1.19-0.67 (m, 19H, 3a-17-22-23-24), 0.28, 0.27, 0.15 and 0.13 (four s, 6H, 15); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 149.7, 148.7, 148.6, 140.5, 138.3, 132.6, 131.1, 129.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.6 (2), 128.2 (2), 128.1, 127.9, 127.6 (2), 127.4 (2), 127.2, 126.9, 126.5, 126.4, 118.5, 118.3, 115.5, 113.9, 113.6, 76.1, 73.8, 71.6, 63.5, 63.4, 63.3, 62.5, 59.1, 58.9, 49.9, 33.8, 33.5, 32.6, 31.2, 26.3, 26.2, 20.2, 19.6, 18.8, 18.7, 18.1, -5.0, -5.1, -5.2 (2); FTIR (neat) 3215, 3064, 3032, 2954, 2928, 2857, 1606, 1593, 1506, 1454, 1407, 1258, 1115, 839 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $C_{46}H_{63}N_2O_5Si$ ($M + H$) $^+$: 751.44. Found: 751.5.



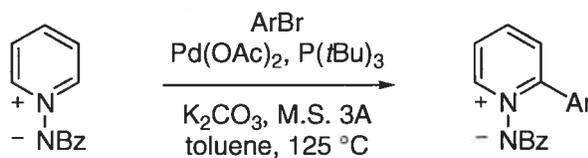
***N*-[(1*S*)-1-(Methoxy)methyl-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (28).** A microwave vessel was

charged with tetrahydropyridine **1** (28.7 mg, 0.093 mmol), Pd₂(dba)₃ (5.8 mg, 0.006 mmol), NaOAc (45.0 mg, 0.549 mmol), Ag₃PO₄ (50.1 mg, 0.119 mmol) and a stirrer bar inside a glovebox. DMF (1 mL) and PhI (31 μL, 0.279 mmol) were then added with a syringe. The reaction was heated to 200 °C by irradiation in a microwave for 30 minutes. Once at room temperature, the reaction mixture was diluted with 10 mL of MTBE and 15 mL of a 3M aqueous solution of NaOH. The organic layer was separated with a separation funnel and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude 2,6-substituted tetrahydropyridine was purified by flash chromatography (gradient 5-10% EtOAc / hexane) to afford **28** as a pale yellow oil (18.0 mg, 51%). R_f = 0.20 (50% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -120.0 (c 0.38, C₆D₆); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.38 (br s, 1H, 5), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 9), 7.13-6.91 (m, 8H, 10-11-19-20-21), 5.03 (br s, 1H, 2), 3.52-3.40 (m, 2H, 13a-13b), 3.23 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H, 12), 3.16 (s, 3H, 14), 2.43 (ddd, *J* = 16.8, 15.2, 5.2 Hz, 1H, 4b), 2.29 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H, 4a), 1.94-1.77 (m, 2H, 3a-15), 1.63 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H, 3b), 1.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, 22), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 16), 0.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 17); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 157.6, 141.9, 134.4, 129.0, 128.6, 128.4, 126.0, 125.6, 124.1, 111.3, 77.0, 64.5, 59.2, 46.3, 41.4, 31.9, 27.6, 21.1, 20.7, 18.6, 17.0; FTIR (film) 3055, 2965, 2927, 2885, 1615, 1594, 1330, 1262, 1201, 1113, 751, 703 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₅H₃₃N₂O (M + H)⁺: 377.25. Found: 377.3.

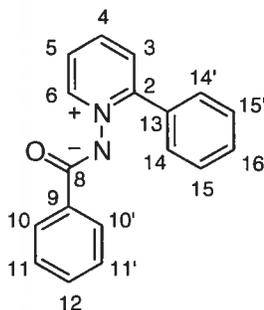




Chloro{6-methyl-1-[(*E*)-(methylimino)(phenyl)methyl]-1,4,5,6-tetrahydropyridin-2-yl}palladium dimer (30). A round bottom flask was charged with tetrahydropyridine **29** (810.0 mg, 3.782 mmol), Pd(PhCN)₂Cl₂ (1.517 g, 3.972 mmol), THF (24 mL, 0.16 M) and a stirrer bar. The dark brown solution was chilled to 0 °C and solid MeONa (224.7 mg, 4.160 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction slowly turned orange and after 1 h at 0 °C the ice bath was removed. After 1.5 h at room temperature, the reaction mixture became bright yellow, Et₂O (5 mL) was slowly added and a yellow solid crashed out of solution. The yellow solid was filtered on a büchner and wash with Et₂O to afford **30** as a yellow solid (830.2 mg, 62%). After 6 h in solution in CDCl₃ the diastereomeric mixture of dimers mostly dissociated into a monomer, which is characterised as follow: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.47 (m, 4H, 10-11), 7.35 (br m, 1H, 12), 5.07 (br t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5), 3.55 (br m, 1H, 2), 3.30 (s, 3H, 13), 3.03 (br m, 1H, 4a), 2.43 (dd, *J* = 18, 5.9 Hz, 1H, 3a), 2.30 (br m, 1H, 3b), 1.40 (dd, *J* = 14.1, 6.6 Hz, 1H, 4b), 1.04-1.96 (m, 3H, 14); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 169.6, 141.8, 130.9, 130.1, 130.0, 129.2, 128.0, 127.9, 75.9, 51.3, 41.2, 26.1, 22.6, 19.6; FTIR (film) 3048, 2925, 2831, 1613, 1563, 1503, 1455, 1440, 1272, 1257, 1104, 774, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₈H₃₅Cl₂N₄Pd₂ (M + H)⁺: 712.02. Found: 713.0.

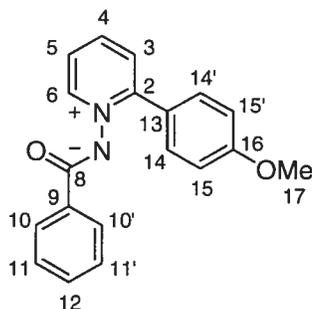


General procedure for the formation of 2-aryl-*N*-benzoyliminopyridinium ylides derived from *N*-benzoyliminopyridinium ylides. *N*-Benzoyliminopyridinium ylides (**31**) (102.9 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), *t*-Bu₃P (10.7 mg, 0.05 mmol, 15 mol%), anhydrous powdered K₂CO₃ (150.0 mg, 1.09 mmol, 3 equiv.) and 3 Å molecular sieves (105.7 mg) were charge with a stir bar in a Schlenk flask inside a glovebox. Toluene (1.2 mL, 0.3 M) was added and the suspension was stirred vigorously at rt for 5 min. Then, ArBr (PhBr, 36 µL, 0.35 mmol, 1 equiv.) was added and the vigorously stirred reaction mixture was heated to 125 °C in an oil bath. After 16-20 h of reaction the suspension was chilled to rt, filtered on a short pad of silica (eluted with 15% MeOH in CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Preparative High Performance Liquid Chromatography afforded pure **32**.

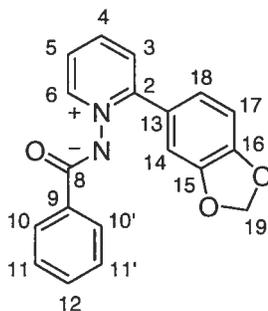


2-Phenyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (32**).** Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 7.77$ min) afforded **32** as a pale yellow solid (76.1 mg, 80%). $R_f = 0.42$ (15% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 96-100; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.73 (dd, $J = 6.4, 0.9$ Hz, 1H, 6), 7.99 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, 4), 7.94 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 2H, 10), 7.75 (dd, 8.0, 1.3 Hz, 1H, 3), 7.68-7.62 (m, 3H, 5-14), 7.48-7.30 (m, 6H, 11-12-15-16); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.4, 153.1, 146.0, 137.2, 136.8, 132.0, 130.0, 129.5, 129.0, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 124.1; FTIR (neat) 3060, 1591, 1549, 1478,

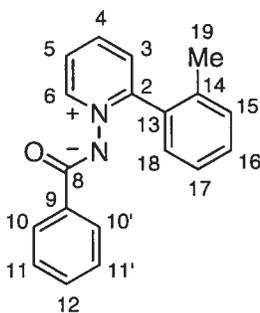
1332, 764, 712, 697 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 275.11. Found: 275.2.



2-(4-Methoxyphenyl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (33). Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H_2O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 8.07$ min) afforded **33** as a pale yellow solid (80.9 mg, 77%). $R_f = 0.46$ (15% MeOH/25% hexane/ CH_2Cl_2); Mp: 110-114; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (dd, $J = 6.5, 1.2$ Hz, 1H, 6), 8.01-7.92 (m, 3H, 4-10), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, 3), 7.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 14), 7.58 (ddd, $J = 9.3, 6.5, 1.9$ Hz, 1H, 5), 7.43-7.31 (m, 3H, 11-12), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 15), 3.83 (s, 3H, 17); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.9, 161.5, 153.5, 146.5, 137.7, 137.3, 131.4, 130.1, 128.4, 128.3, 128.0, 124.6, 123.9, 113.9, 55.6; FTIR (neat) 3060, 1606, 1592, 1548, 1481, 1336, 1253, 1179, 716; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 304.12. Found: 305.2.

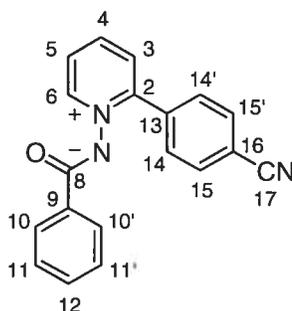


2-(1,3-Dibenzodioxol-5-yl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (34). Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 10 min, 20 mL/min: t_r = 7.85 min) afforded **34** as a white foam (54.7 mg, 69%). R_f = 0.40 (15% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 165-167; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 1H, 6), 8.00-7.91 (m, 3H, 4-10), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, 3), 7.58 (ddd, J = 7.4, 6.4, 1.7 Hz, 1H, 5), 7.41-7.31 (m, 3H, 11-12), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 14), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H, 18), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 17), 5.98 (s, 2H, 19); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.9, 153.3, 149.6, 147.7, 146.4, 137.9, 137.2, 130.1, 128.5, 128.2, 128.0, 125.9, 124.5, 124.2, 109.9, 108.4, 101.8; FTIR (neat) 3061, 2973, 2844, 1611, 1590, 1544, 1473, 1340, 1230, 1033, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₁₅N₂O₃ (M + H)⁺: 318.10. Found: 319.2.

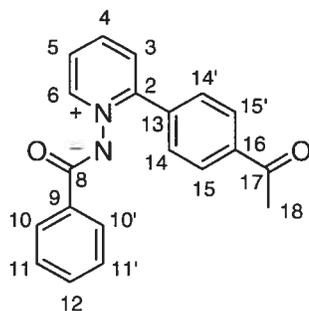


2-(2-Methylphenyl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (35). Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 10 min, 20 mL/min: t_r = 7.53 min) afforded **35** as a beige solid (28.2 mg, 72%). R_f = 0.52 (15% MeOH/CH₂Cl₂); Mp: 103-107; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 6), 8.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 4), 8.04 (br t, J = 6.6 Hz, 1H, 5), 7.94 (d, J = 8.4, 1H, 3), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 10), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 12), 7.46-7.36 (m, 4H, 11-16-18), 7.33-7.25 (m, 2H, 15-17), 2.27 (s, 3H, 19); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.9, 158.8, 149.2, 145.2, 136.7, 133.4, 131.6, 131.0, 130.3, 130.1, 129.6, 129.2, 128.9,

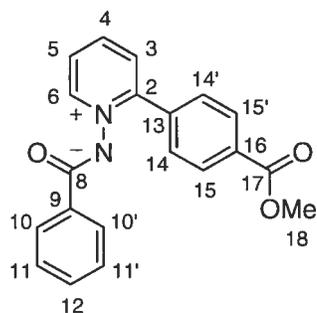
128.3, 126.9, 126.3, 19.8; FTIR (neat) 3071, 1676, 1620, 1480, 1270, 1197, 1132, 718, 706 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 288.13. Found: 289.2.



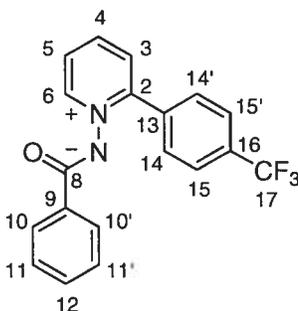
2-(4-Cyanophenyl)-N-benzoyliminopyridinium ylide (36). The title compound **36** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31** were used instead of 1.5 equiv. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H_2O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 7.47$ min) afforded **36** as a pale yellow foam (30.4 mg, 76%). $R_f = 0.21$ (5% MeOH/ CH_2Cl_2); Mp: 74-79; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 6), 8.03 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, 4), 7.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 10), 7.78-7.66 (m, 6H, 3-5-14-15), 7.40-7.28 (m, 3H, 11-12); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.7, 151.6, 146.5, 138.1, 136.9, 136.8, 132.1, 130.3, 130.1, 128.3, 128.0 (2), 125.8, 118.2, 114.1; FTIR (neat) 3061, 2973, 2865, 2230, 1681, 1590, 1546, 1483, 1338, 1295, 1199, 1178, 1033, 716 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 300.11. Found: 300.2.



2-(4-Acetylphenyl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (37). The title compound **37** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31** were used instead of 1.5 equiv. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 7.26$ min) afforded **37** as a pale yellow foam (43.3 mg, 65%). $R_f = 0.22$ (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 56-58; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.77 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 6), 8.06 (td, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H, 4), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 15), 7.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, 10), 7.78-7.76 (m, 3H, 3-14), 7.72 (ddd, $J = 7.3, 6.2, 1.9$ Hz, 1H, 5), 7.41-7.30 (m, 3H, 11-12), 2.61 (s, 3H, 18); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 197.6, 170.9, 158.3 152.7, 146.5, 138.3, 138.1, 136.8, 130.4, 129.8, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 125.4, 27.0; FTIR (neat) 3061, 1681, 1591, 1545, 1484, 1401, 1337, 1263, 1177, 911, 772, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₀H₁₇N₂O₂ (M + H)⁺: 317.12. Found: 317.2.

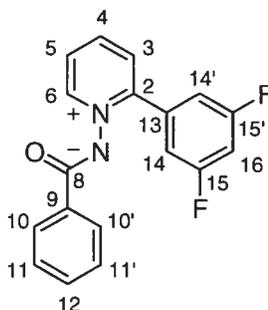


2-[(4-Methoxycarbonyl)phenyl]-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (38). The title compound **38** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31** were used instead of 1.5 equiv. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 7.45$ min) afforded **38** as a pale yellow oil (23.5 mg, 76%). $R_f = 0.24$ (5% MeOH/CH₂Cl₂); Mp: 52-56; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 6), 8.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 15), 8.07-7.98 (m, 2H, 3-5), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 10), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 14), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 12), 7.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, 11), 3.92 (s, 3H, 18); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.8, 166.0, 157.3, 148.7, 145.4, 134.2, 133.5, 133.1, 130.2, 130.1, 129.8, 129.4, 129.0, 128.4, 127.1, 52.8; FTIR (neat) 3072, 2975, 1723, 1676, 1620, 1283, 1195, 1131, 770, 718, 703 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₀H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺: 333.12. Found: 333.2.

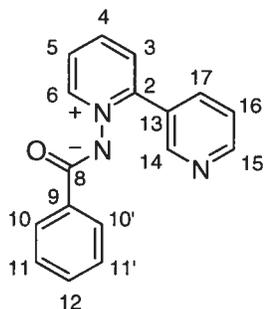


2-(4-Trifluoromethylphenyl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (39). The title compound **39** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31** were used instead of 1.5 equiv. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 9.65$ min) afforded **39** as a yellow oil (22.3 mg, 56%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 6), 8.04 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, 4), 7.92 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 2H, 10), 7.83-7.67 (m, 6H, 3-5-14-15), 7.43-7.30 (m, 3H, 11-12); ¹³C NMR (CDCl₃, 75

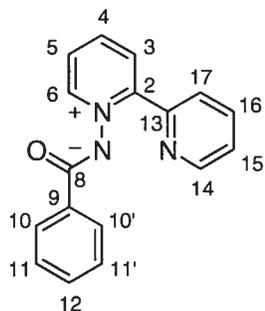
MHz) δ 171.0, 152.2, 146.7, 137.9, 137.1, 136.1, 132.4 (q, $J = 25.5$ Hz), 130.3, 130.0, 128.5, 128.1, 128.0, 125.5, 125.4, 123.8 (q, $J = 202.8$ Hz); FTIR (neat) 3061, 1591, 1547, 1485, 1322, 1169, 1124, 1070, 712 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 343.10. Found: 343.2.



2-(3,5-Difluorophenyl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (40). The title compound **40** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31** were used instead of 1.5 equiv. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H_2O over 10 min, 20 mL/min: $t_r = 8.68$ min) afforded **40** as a yellow solid (18.3 mg, 53%). $R_f = 0.26$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2); Mp: 44-46; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, 6), 8.07 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 4), 7.99 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H, 10), 7.80-7.71 (m, 2H, 3-5), 7.47-7.34 (m, 3H, 11-12), 7.34-7.24 (m, 2H, 16), 6.96 (tt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H, 14); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.9, 162.7 (dd, $J = 250.0, 13.9$ Hz), 151.3, 146.7, 137.9, 137.1, 135.3 (t, $J = 11.5$ Hz), 130.3, 128.4, 128.1 (2), 125.6, 113.0 (d, $J = 28.0$ Hz), 106.1 (t, $J = 25.8$ Hz); FTIR (neat) 3060, 1595, 1552, 1458, 1336, 1123, 990, 714 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 311.09. Found: 311.2.

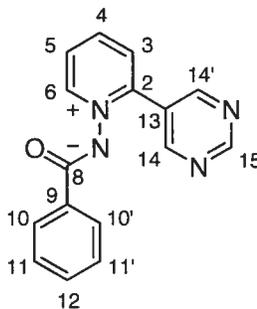


2-(Pyridin-3-yl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (41). Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 20 min, 20 mL/min: $t_r = 6.22$ min) afforded **41** as a pale yellow oil (199.4 mg, 83%). $R_f = 0.24$ (15% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.89-8.80 (m, 2H, 6-14), 8.71 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H, 17), 8.11-8.05 (m, 2H, 4-15), 7.5 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 2H, 10), 7.80 (dd, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H, 3), 7.74 (ddd, $J = 10.2, 8.8, 2.4$ Hz, 1H, 5), 7.42-7.31 (m, 4H, 11-12-16); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.9, 151.4, 150.6, 149.5, 146.7, 138.0, 137.3, 137.0, 130.3, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 125.5, 123.0; FTIR (neat) 3060, 1592, 1552, 1471, 1337, 772, 712 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₇H₁₄N₃O (M + H)⁺: 275.11. Found: 276.2.

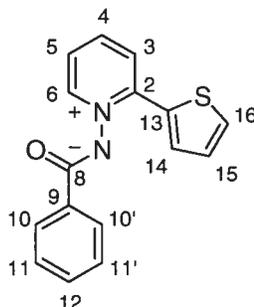


2-(Pyridin-2-yl)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (42). The title compound **42** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31**

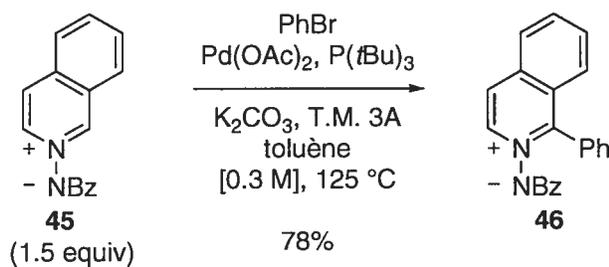
were used instead of 1.5 equiv. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 20 min, 20 mL/min: t_r = 7.30 min) afforded **42** as a pale yellow oil (23.5 mg, 50%). R_f = 0.26 (15% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.80-8.75 (m, 2H, 6-14), 8.23 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H, 3), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 17), 8.08-8.02 (m, 3H, 4-10), 7.76-7.68 (m, 2H, 5-16), 7.45-7.34 (m, 4H, 11-12-15); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.0, 151.1, 150.0, 149.8, 146.1, 137.7, 137.2, 136.2, 130.3, 129.2, 128.3, 128.1, 126.4, 125.4, 125.1; FTIR (neat) 3062, 1592, 1550, 1464, 1337, 1177, 911, 768, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₇H₁₄N₃O (M + H)⁺: 276.11. Found: 276.2.

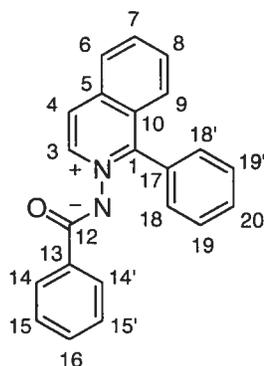


2-(5-Pyrimidine)-N-benzoyliminopyridinium ylide (43). The title compound **43** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of **31** were used instead of 1.5 equiv. Flash chromatography of the brown solid (gradient 5-15% MeOH in 25% hexane/CH₂Cl₂) afforded **43** as a pale yellow solid (24.5 mg, 50%). R_f = 0.14 (10% MeOH/CH₂Cl₂); Mp: 52-56; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.27 (s, 1H, 15), 9.10 (s, 2H, 14), 8.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H, 6), 8.09 (td, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, 4), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H, 10), 7.81-7.76 (m, 2H, 3-5), 7.43-7.32 (m, 3H, 11-12); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8, 159.7, 157.0, 152.1, 147.7, 146.8, 137.9, 136.6, 130.6, 128.2 (2), 127.6, 126.3; FTIR (neat) 3060, 1591, 1552, 1411, 1329, 1294, 1178, 770, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₆H₁₃N₄O (M + H)⁺: 277.10. Found: 277.2.

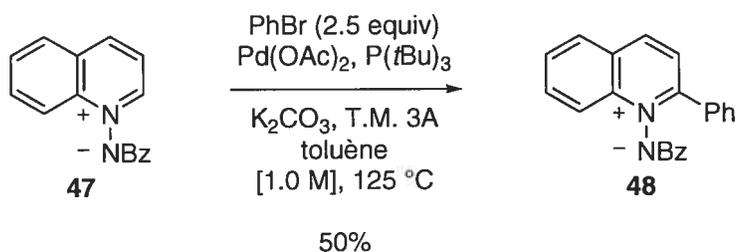


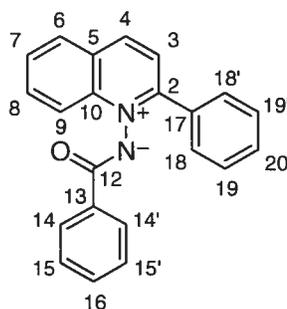
2-(2-Thiophene)-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (44). Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 60% MeCN in H₂O over 20 min, 20 mL/min: $t_r = 12.62$ min) afforded **44** as a pale yellow solid (5.6 mg, 10%). Mp: 164-168; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.73 (dd, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H, 6), 8.35 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 2H, 10), 8.21 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 3), 7.95 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1H, 16), 7.87 (ddd, $J = 8.8, 7.4, 1.4$ Hz, 1H, 4), 7.66 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H, 14), 7.52-7.47 (m, 3H, 11-12), 7.44 (ddd, $J = 7.8, 6.7, 1.8$ Hz, 1H, 5), 7.18 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1H, 15); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.2, 146.1, 145.9, 137.2, 136.3, 135.8, 131.7, 131.3, 130.5, 128.8, 128.1, 126.9, 124.0, 121.8; FTIR (neat) 2973, 2844, 1594, 1554, 1481, 1324, 1296, 1054, 1012, 762 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₆H₁₃N₂OS (M + H)⁺: 281.07. Found: 281.1.



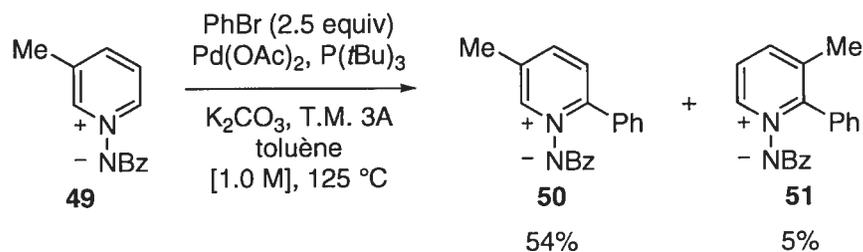


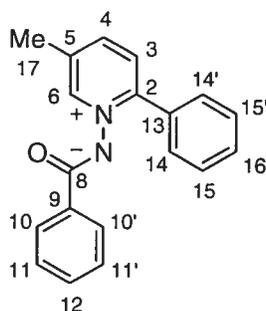
1-Phenyl-*N*-benzoyliminoisoquinolinium ylide (46). Preparative Thin Liquid Chromatography (5% MeOH/30% hexane/CH₂Cl₂) afforded **46** as a beige solid (46.7 mg, 78%). $R_f = 0.30$ (5% MeOH/30% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 232-235; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 3), 8.07-8.01 (m, 2H, 4-9), 7.92 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, 7), 7.84-7.80 (m, 3H, 6-14), 7.70 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.3$ Hz, 1H, 8), 7.60-7.52 (m, 5H, 18-19-20), 7.37-7.26 (m, 3H, 15-16); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.3, 144.9, 144.7, 138.7, 137.7, 135.4, 133.3, 130.6, 130.3, 129.8, 129.4, 129.3, 128.8, 128.5, 128.1, 127.8, 127.3, 123.6; FTIR (neat) 3061, 1591, 1548, 1514, 1493, 1448, 1330, 1295, 1146, 907, 764, 712, 714, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₂H₁₇N₂O (M + H)⁺: 325.13. Found: 325.2.



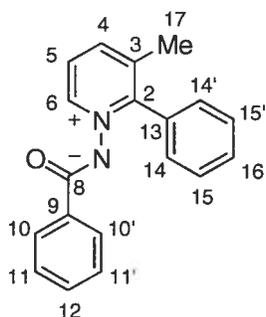


2-Phenyl-*N*-benzoyliminoquinolinium ylide (48). The title compound **48** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of PhBr were used instead of 1.0 equiv, 1.0 equiv of **47** was used instead of 1.5 equiv and the concentration used was 1.0 M instead of 0.3 M. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 40% to 20% MeCN in H₂O over 15 min, 20 mL/min: t_r = 4.05 min) afforded **48** as a yellow solid (48.9 mg, 50%). R_f = 0.48 (5% MeOH/30% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 85-89; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3), 8.07-7.97 (m, 3H, 9-14), 7.92 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.6 Hz, 1H, 7), 7.85-7.73 (m, 4H, 6-7-18), 7.47-7.32 (m, 6H, 15-16-19-20); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.1, 155.6, 140.6, 139.1, 137.5, 134.2, 134.0, 130.6, 130.0, 129.4, 129.3, 129.1, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 124.2, 121.6; FTIR (neat) 3059, 1593, 1548, 1342, 1295, 903, 712 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₂H₁₇N₂O (M + H)⁺: 325.13. Found: 325.2.

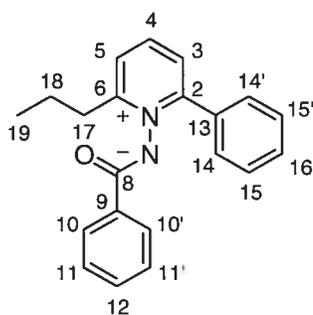
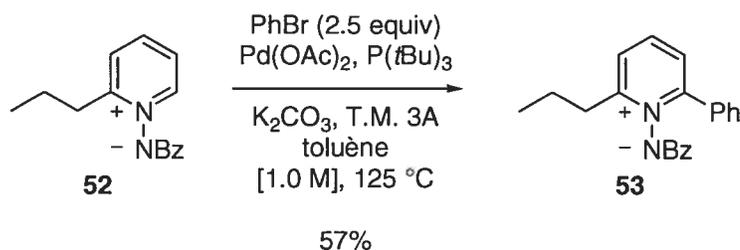




5-Methyl-2-phenyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (50). The title compound **50** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of PhBr were used instead of 1.0 equiv, 1.0 equiv of **49** was used instead of 1.5 equiv and the concentration used was 1.0 M instead of 0.3 M. Preparative Thin Liquid Chromatography (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂) afforded **50** as beige needle like crystals (35.6 mg, 54%). $R_f = 0.31$ (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 189-192; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H, 6), 7.94 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 2H, 10), 7.79 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, 4), 7.65-7.60 (m, 3H, 3-14), 7.46-7.28 (m, 6H, 11-12-15-16), 2.49 (s, 3H, 17); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8, 151.0, 145.9, 139.1, 137.3, 135.6, 132.4, 130.3, 130.0, 129.5, 128.3, 128.1, 127.9 (2), 18.4; FTIR (neat) 3059, 1591, 1547, 1487, 1335, 1295, 710 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₁₇N₂O (M + H)⁺: 289.13. Found: 289.2.

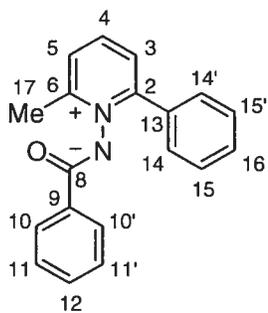
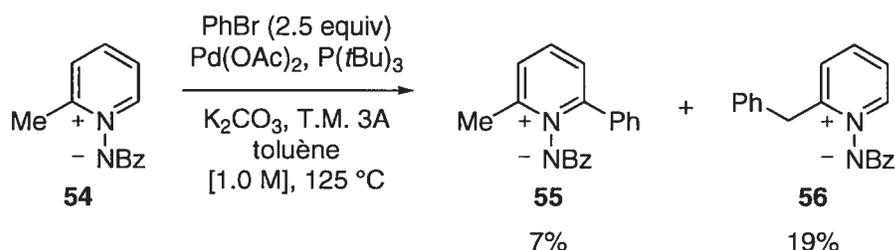


3-Methyl-2-phenyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (51). The title compound **51** was prepared according to the procedure described above for the synthesis of **50**. Preparative Thin Liquid Chromatography (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂) afforded **51** as beige solid (3.5 mg, 5%). $R_f = 0.26$ (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 6), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4), 7.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 10), 7.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, 5), 7.48-7.37 (m, 5H, 11-12-14), 7.35-7.22 (m, 3H, 15-16), 2.29 (s, 3H, 17); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.0, 153.9, 143.7, 139.7, 137.6, 137.5, 131.8, 129.8 (2), 128.7, 128.2, 128.0, 127.8, 124.4, 20.3; FTIR (neat) 3059, 1591, 1547, 1487, 1335, 1295, 710 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₁₇N₂O (M + H)⁺: 289.13. Found: 289.2.



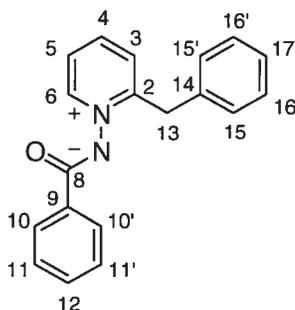
2-Phenyl-6-propyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (53). The title compound **53** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of PhBr were used instead of 1.0 equiv, 1.0 equiv of **52** was used instead of 1.5 equiv and the

concentration used was 1.0 M instead of 0.3 M. Preparative Thin Liquid Chromatography (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂) afforded **53** as a pale yellow solide (28.8 mg, 57%). *R_f*= 0.33 (10% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂); Mp: 42-46; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, 10), 7.66-7.59 (m, 3H, 3-14), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, 5), 7.40-7.26 (m, 6H, 11-12-15-16), 3.17 (ddd, *J* = 16.4, 9.3, 7.5 Hz, 1H, 17a), 3.00 (ddd, *J* = 16.0, 9.0, 6.7 Hz, 1H, 17b), 1.85 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H, 18), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 19); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 170.2, 158.6, 155.7, 137.9, 137.8, 133.8, 129.9, 129.7, 128.8, 128.2, 128.0, 127.8, 126.3, 125.1, 34.2, 20.4, 14.0; FTIR (neat) 3059, 2962, 1592, 1550, 1474, 1340, 1175, 712 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₁H₂₁N₂O (M + H)⁺: 317.16. Found: 317.2.

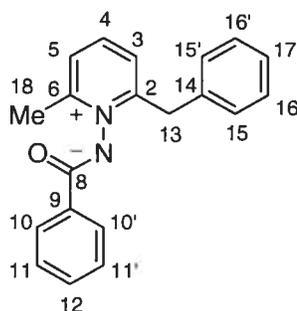
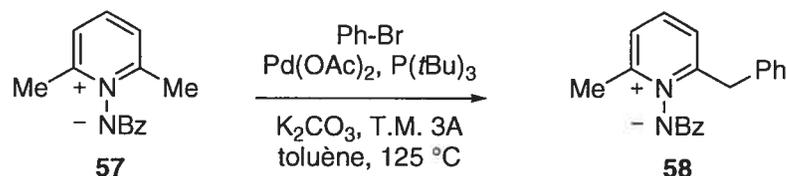


6-Methyl-2-phenyl-N-benzoyliminopyridinium ylide (55). The title compound **55** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of PhBr were used instead of 1.0 equiv, 1.0 equiv of **54** was used instead of 1.5 equiv and the concentration used was 1.0 M instead of 0.3 M. Reverse phase preparative High

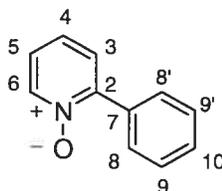
Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 72% MeCN in H₂O over 12 min, 20 mL/min: $t_r = 7.98$ min) afforded **55** as a yellow solid (23.6 mg, 7%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 4), 7.84 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 2H, 10), 7.66-7.55 (m, 4H, 3-5-14), 7.42-7.26 (m, 6H, 11-12-15-16), 2.76 (s, 3H, 17); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.4, 155.7, 155.4, 137.8, 137.6, 133.7, 130.1, 129.7, 128.9, 128.3, 128.1, 127.9, 126.9, 126.4, 20.3; FTIR (neat) 3060, 1592, 1551, 1478, 1348, 718 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₁₇N₂O (M + H)⁺: 289.13. Found: 289.2.



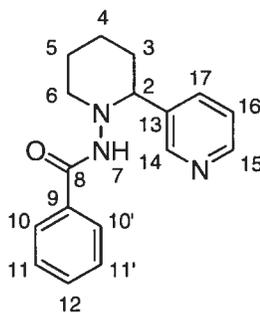
2-Benzyl-N-benzoyliminopyridinium ylide (56). The title compound **56** was prepared according to the procedure described above for the synthesis of **55**. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 72% MeCN in H₂O over 12 min, 20 mL/min: $t_r = 8.98$ min) afforded **56** as a beige solid (62.1 mg, 19%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H, 6), 8.21 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 2H, 10), 7.80 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, 4), 7.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, 5), 7.47-7.24 (m, 9H, 3-11-12-15-16-17), 4.47 (s, 2H, 13); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.4, 170.2, 156.5, 145.3, 137.4, 135.4, 130.3, 130.1, 129.3, 128.2, 128.0, 127.7, 126.9, 123.6, 37.9; FTIR (neat) 3060, 3028, 1592, 1550, 1489, 1327, 1293, 1176, 712 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₁₇N₂O (M + H)⁺: 289.13. Found: 289.1.



2-Benzyl-6-methyl-N-benzoyliminopyridinium ylide (58). The title compound **58** was prepared according to the general procedure described above, except that 2.5 equiv of PhBr were used instead of 1.0 equiv, 1.0 equiv of **57** was used instead of 1.5 equiv and the concentration used was 1.0 M instead of 0.3 M. Reverse phase preparative High Performance Liquid Chromatography (ZORBAX Eclipse XDB-C8, 2% to 72% MeCN in H₂O over 12 min, 20 mL/min: *t_r* = 9.29 min) afforded **58** as a pale yellow solid (10.2 mg, 16%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H, 10), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 4), 7.49-7.41 (m, 4H, 5-11-12), 7.40-7.29 (m, 3H, 16-17), 7.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, 15), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 3), 4.65 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, 13a), 4.17 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, 13b), 2.72 (s, 3H, 18); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.3, 157.6, 154.8, 137.4, 137.3, 135.8, 130.3, 130.2, 129.3, 128.3, 128.1, 127.6, 125.4, 124.6, 38.2, 20.2; FTIR (neat) 3060, 1620, 1594, 1555, 1487, 1337 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₂₀H₁₉N₂O (M + H)⁺: 303.14. Found: 303.2.

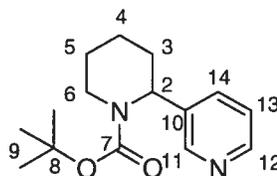


2-Phenylpyridine-*N*-oxide (60). The title compound **60** was prepared according to the general procedure described above, except that 5.0 equiv of pyridine *N*-oxide were used instead of 1.5 equiv of **31**. Flash Chromatography (5% acetone/CH₂Cl₂) afforded **60** as a white solid (65.2 mg, 95%). *R_f* = 0.45 (10% MeOH/acetone); Mp: 146-150; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, 6), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 2H, 8), 7.53-7.42 (m, 4H, 3-9-10), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, 4), 7.24 (td, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1H, 5); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.6, 140.8, 132.9, 129.8, 129.5, 128.5, 127.6, 125.8, 124.7; FTIR (neat) 3063, 3045, 1477, 1419 1241, 841, 760 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₁H₁₀NO (M + H)⁺: 172.07. Found: 172.2.



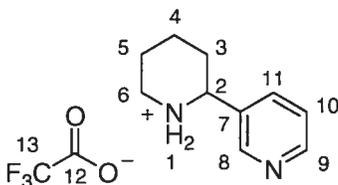
***N*-(2-Pyridin-3-ylpiperidin-1-yl)benzamide (61).** In a flame dried 10 mL test tube under argon was added 2-pyridin-3-yl-*N*-Benzoyliminopyridinium ylides **41** (133.0 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.), PtO₂ (10.4 mg, 0.05 mmol, 9 mol%) and MeOH (2.0 mL, 0.2 M). The test tube was inserted in a high pressure hydrogenation vessel and purged three times with 100 psi of hydrogen. A hydrogen pressure of 300 psi was applied and the reaction was

stirred at room temperature for 24 h. Then, the pressure was release and the reaction mixture was filtered on a short pad of celite, washed with MeOH and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the brown solid (gradient 0-5% MeOH in CH₂Cl₂) afforded **61** as a pale yellow solid (118.1 mg, 87%). $R_f = 0.30$ (10% MeOH/CH₂Cl₂); Mp: 148-150; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 14), 8.45 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H, 17), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 15), 7.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, 12), 7.35-7.20 (m, 5H, 10-11-16), 6.88 (s, 1H, 7), 3.89 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 2), 3.42 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 6a (eq)), 2.99 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H, 6b (ax)), 1.93-1.68 (m, 5H, 3a-3b-4a-5a-5b), 1.44 (qt, $J = 13.4, 3.8$ Hz, 1H, 4b); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.4, 149.0, 148.9, 138.6, 135.4, 134.1, 131.7, 128.8, 126.9, 124.0, 67.7, 57.4, 35.9, 25.9, 24.3; FTIR (neat) 3059, 2936, 2855, 1650, 1578, 1542, 1428, 1304, 1028, 918, 803, 714, 695 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₇H₂₀N₃O (M + H)⁺: 282.15. Found: 282.2.



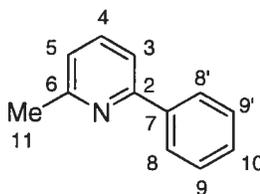
tert-Butyl-2-pyridin-3-ylpiperidine-1-carboxylate (62). Piperidine **61** (70.1 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) and HMPA (1.08 mL, 6.23 mmol, 25 equiv.) were charge with THF (5 mL, 0.05 M) in a round bottom flask cooled in an ice bath. To this mixture a 0.1 M solution of SmI₂ (6.0 mL, 0.60 mmol, 2.4 equiv.) was added dropwise over 10 min. After 15 min, the yellow reaction mixture was warmed to ambient temperature and 5 mL of an aqueous NaOH 3 M solution was added rapidly followed 5 min. later by solid (BOC)₂O (550.4 mg, 2.52 mmol, 10.1 equiv.). The reaction was stirred at rt for 3 Hours and 20 mL of a NaCl saturated solution was added and the mixture was transferred to a separation funnel. The organic layer was removed and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The orange oily

residu was dissolved with 25 mL of EtOAc and wash with H₂O (4 x 15 mL) in a separation funnel. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Two flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) and (5% MeOH/25% hexane/CH₂Cl₂) afforded **62** as a pale yellow oil (54.8 mg, 84%). *R_f* = 0.20 (5% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54-8.47 (m, 2H, 11-14), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 12), 7.29 (dd, *J* = 8.4 5.2 Hz, 1H, 13), 5.47 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H, 2), 4.08 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, 6a), 2.74 (ddd, *J* = 15.8, 12.2, 3.6 Hz, 1H, 6b), 2.29 (dd, *J* = 14.1, 3.5 Hz, 1H, 3a), 1.94 (dddd, *J* = 13.9, 13.2, 5.6, 3.7 Hz, 1H, 3b), 1.71-1.33 (m, 13H, 4-5-9); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.7, 148.6, 148.0, 136.1, 134.7, 123.6, 80.2, 51.8, 40.4, 28.6, 28.1, 25.5, 19.5; FTIR (neat) 2978, 2933, 1696, 1478, 1409, 1272, 1155, 1023, 716 cm⁻¹; LRMS (APCI) Calcd for C₁₅H₂₃N₂O₂ (M + H)⁺: 263.17. Found: 263.2.



Anabasine trifluoroacetate salt (63). *N*-BOC Anabasine (**62**) (50.8 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) and CF₃CO₂H (0.15 mL, 2.02 mmol, 10.6 equiv.) were charge with CH₂Cl₂ (2 mL, 0.1 M) at ambient temperature in a round bottom flask. After stirring 15 h the reaction was concentrated under reduced pressure to afford **63** as a yellow oil (78.1 mg, quantitative). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H, 8), 8.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 11), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 9), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H, 10), 5.10 (s, 2H, 1), 4.54 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H, 2), 3.58 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, 6a), 3.25 (td, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H, 6b), 2.20-1.96 (m, 4H, 3a-3b-4a-5a), 1.94-1.73 (m, 2H, 4b-5b); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 162.4 (q, *J* = 32.3 Hz), 146.7, 145.5, 143.3, 137.3, 128.0, 117.9 (q, *J* = 290 Hz), 59.1, 47.1, 30.6, 23.8, 23.1;

FTIR (neat) 2956, 2725, 1668, 1431, 1198, 1130, 721 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 163.24. Found: 163.2.

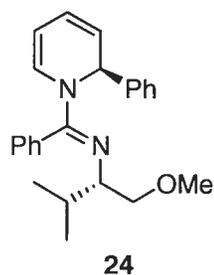


6-Methyl-2-phenylpyridine (64). A Schlenk flask was charged with *N*-Benzoyliminopyridinium ylides **31** (129.4 mg, 0.65 mmol, 1.5 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.0 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), *t*- Bu_3P (14.2 mg, 0.07 mmol, 16 mol%), anhydrous powdered K_2CO_3 (179.8 mg, 1.30 mmol, 3 equiv), 3 Å molecular sieves (129.4 mg) and a stirrer bar inside a glovebox. Toluene (1.45 mL, 0.3 M) was added and the suspension was stirred vigorously at rt for 5 min. Then, PhBr (46 μL , 0.44 mmol, 1 equiv) was added and the vigorously stirred reaction mixture was heated to 125 °C in an oil bath. After 14 h the reaction mixture was cooled to rt and MeMgBr 3M in Et_2O (0.44 mL, 1.31 mmol, 3 equiv) was added in 1 min. with a syringe. After 30 min. at rt, solid CuCl_2 (293.1 mg, 2.21 mmol) was added and the reaction mixture was immediately heated to 50 °C for 2 h. The reaction was quenched with 5 ml of a saturated solution of NH_4Cl and the biphasic mixture was filtered on a cotton plug and washed with EtOAc. The organic layer was removed and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (gradient 100% hexane to 100% CH_2Cl_2) afforded **64** as a pale yellow oil (22.9 mg, 31%). R_f = 0.86 (15% MeOH/25%hexane/ CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 8), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 4), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 5), 7.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 9), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H, 10), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 158.6, 157.2,

140.0, 137.1, 128.9 (2), 127.2, 121.8, 117.9, 25.0; FTIR (neat) 3062, 2923, 1591, 1573, 1458, 1447, 757 cm^{-1} ; LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 170.09. Found: 170.1.

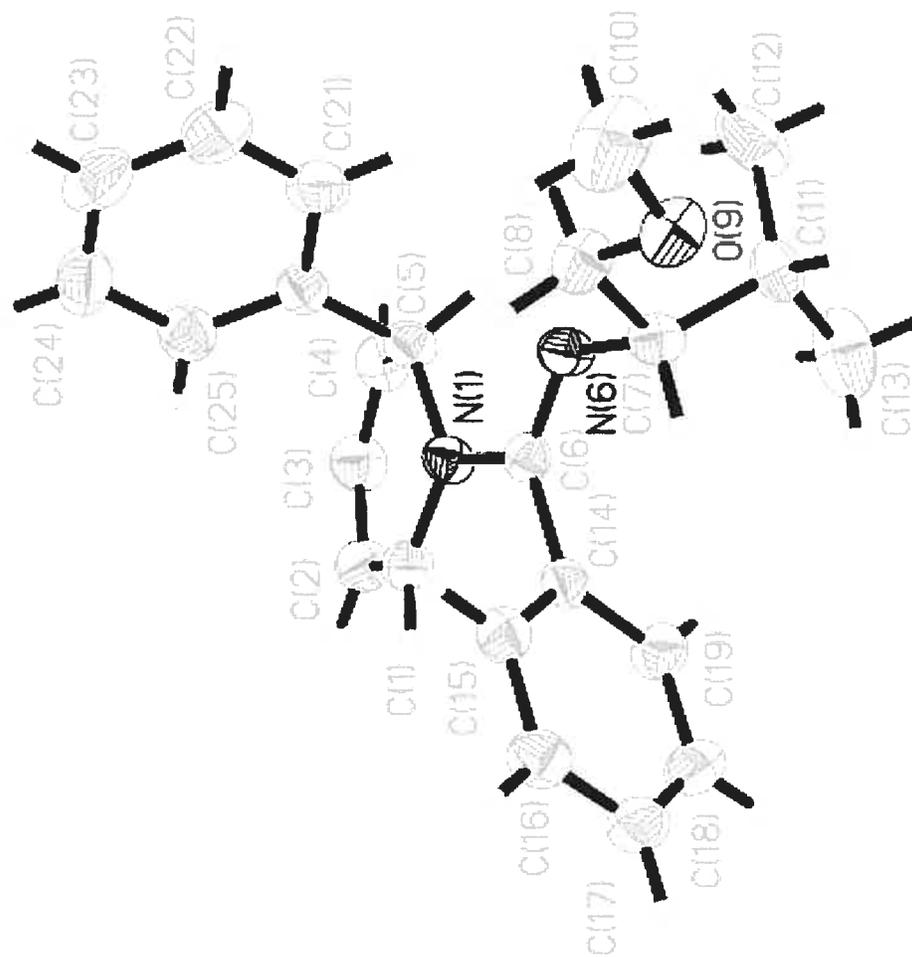
Annexe 1

Analyse cristallographique complète pour la structure de **24**



24

(CHAR96)





CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₄ H₂₈ N₂ O COMPOUND (char96)

Thursday, June 14, 2007

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₄ H₂₈ N₂ O.

Identification code	char96
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O
Formula weight	360.48
Temperature	220(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	a = 10.8957(4) Å α = 90° b = 8.6813(4) Å β = 90.239(2)° c = 11.1855(4) Å γ = 90°
Volume	1058.01(7) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.132 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.534 mm ⁻¹
F(000)	388
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.05 mm
Theta range for data collection	3.95 to 55.13°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -8 ≤ k ≤ 9, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	8776
Independent reflections	2539 [R _{int} = 0.055]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9800 and 0.5100
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2539 / 1 / 248
Goodness-of-fit on F ²	0.965
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0660, wR ₂ = 0.1530
R indices (all data)	R ₁ = 0.0943, wR ₂ = 0.1635
Absolute structure parameter	-0.6(7)

Extinction coefficient	0.0020(10)
Largest diff. peak and hole	0.206 and -0.198 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₄H₂₈N₂O.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(1)	1797(3)	3391(4)	8798(3)	51(1)
C(1)	763(5)	4305(6)	8976(5)	60(1)
C(2)	816(5)	5565(7)	9656(5)	70(2)
C(3)	1943(6)	6012(7)	10211(5)	74(2)
C(4)	2909(5)	5092(7)	10169(5)	69(2)
C(5)	2853(4)	3502(6)	9621(4)	56(1)
C(6)	1863(5)	2313(6)	7864(4)	47(1)
N(6)	2850(4)	1558(5)	7747(3)	56(1)
C(7)	2987(4)	433(5)	6790(4)	52(1)
C(8)	3130(5)	-1132(6)	7418(5)	67(2)
O(9)	3359(3)	-2272(4)	6550(3)	69(1)
C(10)	3598(8)	-3717(7)	7071(6)	111(2)
C(11)	4079(5)	805(6)	6010(4)	60(1)
C(12)	5288(5)	878(9)	6681(6)	110(3)
C(13)	3843(7)	2298(7)	5335(6)	107(2)
C(14)	759(4)	2214(6)	7068(4)	50(1)
C(15)	-89(5)	1054(6)	7240(4)	60(1)
C(16)	-1109(5)	939(7)	6507(5)	67(2)
C(17)	-1275(5)	1975(8)	5585(5)	72(2)
C(18)	-429(6)	3092(8)	5411(5)	76(2)
C(19)	573(5)	3238(6)	6136(5)	65(2)
C(20)	2809(4)	2251(6)	10573(4)	55(1)
C(21)	3568(5)	959(8)	10493(5)	77(2)
C(22)	3534(6)	-170(8)	11342(7)	91(2)
C(23)	2741(7)	-76(9)	12274(7)	91(2)
C(24)	1992(6)	1166(10)	12381(5)	89(2)
C(25)	2025(5)	2334(7)	11519(5)	69(2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H28 N2 O.

	x	y	z	U_{eq}
H(1)	16	4029	8611	72
H(2)	106	6162	9771	84
H(3)	1998	6964	10608	89
H(4)	3657	5440	10491	83
H(5)	3609	3350	9148	67
H(7)	2233	422	6293	63
H(8A)	3813	-1089	7991	81
H(8B)	2379	-1381	7857	81
H(10A)	4308	-3640	7593	166
H(10B)	3759	-4466	6447	166
H(10C)	2891	-4042	7531	166
H(11)	4148	-27	5409	72
H(12A)	5253	1688	7277	164
H(12B)	5946	1094	6124	164
H(12C)	5441	-102	7071	164
H(13A)	3048	2246	4943	161
H(13B)	4477	2446	4740	161
H(13C)	3852	3155	5891	161
H(15)	29	338	7860	72
H(16)	-1689	156	6637	80
H(17)	-1967	1905	5084	87
H(18)	-535	3787	4774	91
H(19)	1139	4036	6002	77
H(21)	4109	865	9845	92
H(22)	4064	-1020	11282	110
H(23)	2711	-871	12844	109
H(24)	1454	1241	13033	107
H(25)	1499	3187	11592	83

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₄ H₂₈ N₂ O.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
N(1)	48(3)	51(3)	53(3)	-13(2)	1(2)	3(2)
C(1)	58(4)	65(4)	56(3)	-6(3)	-2(3)	5(3)
C(2)	74(4)	68(4)	67(4)	-13(4)	-1(3)	17(3)
C(3)	81(4)	64(4)	77(4)	-12(3)	2(4)	5(4)
C(4)	66(4)	78(4)	64(3)	-14(3)	-2(3)	-20(4)
C(5)	47(3)	62(4)	58(3)	-13(3)	-4(3)	-3(3)
C(6)	48(3)	47(3)	47(3)	2(3)	0(2)	-4(3)
N(6)	49(3)	60(3)	58(3)	-11(2)	-5(2)	6(2)
C(7)	56(3)	40(3)	61(3)	-8(3)	-4(3)	3(2)
C(8)	86(4)	56(4)	60(3)	0(3)	-3(3)	3(3)
O(9)	96(3)	47(2)	64(2)	-4(2)	-7(2)	2(2)
C(10)	186(7)	49(4)	97(5)	15(4)	2(5)	20(4)
C(11)	66(4)	51(4)	63(3)	-11(3)	15(3)	-4(3)
C(12)	58(4)	152(7)	119(5)	-43(5)	17(4)	-15(4)
C(13)	149(6)	63(5)	110(5)	1(4)	52(5)	-12(4)
C(14)	47(3)	56(3)	46(3)	-5(3)	5(2)	-1(3)
C(15)	58(3)	65(4)	58(3)	2(3)	1(3)	-3(3)
C(16)	58(4)	67(4)	76(4)	-11(3)	-2(3)	-8(3)
C(17)	63(4)	88(5)	65(4)	-12(4)	-10(3)	4(4)
C(18)	70(4)	89(5)	68(4)	17(3)	-11(3)	3(4)
C(19)	67(4)	59(4)	68(3)	19(3)	-3(3)	-3(3)
C(20)	49(3)	61(4)	55(3)	-8(3)	-3(3)	-5(3)
C(21)	62(4)	91(5)	77(4)	-3(4)	-9(3)	9(3)
C(22)	103(6)	71(5)	99(5)	19(4)	-8(5)	16(4)
C(23)	96(5)	78(5)	98(6)	28(4)	-23(5)	-10(5)
C(24)	90(5)	106(6)	71(4)	14(4)	3(3)	-19(5)
C(25)	68(4)	66(4)	74(4)	0(3)	3(3)	2(3)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₄ H₂₈ N₂ O

N(1)-C(1)	1.393(6)	C(14)-C(15)-C(16)	120.5(5)
N(1)-C(6)	1.405(5)	C(17)-C(16)-C(15)	119.9(5)
N(1)-C(5)	1.474(6)	C(18)-C(17)-C(16)	119.2(5)
C(1)-C(2)	1.333(7)	C(17)-C(18)-C(19)	121.7(6)
C(2)-C(3)	1.427(7)	C(18)-C(19)-C(14)	120.2(5)
C(3)-C(4)	1.322(7)	C(25)-C(20)-C(21)	117.7(5)
C(4)-C(5)	1.511(7)	C(25)-C(20)-C(5)	121.7(5)
C(5)-C(20)	1.522(7)	C(21)-C(20)-C(5)	120.5(5)
C(6)-N(6)	1.267(5)	C(22)-C(21)-C(20)	120.9(5)
C(6)-C(14)	1.497(6)	C(23)-C(22)-C(21)	120.7(6)
N(6)-C(7)	1.458(6)	C(24)-C(23)-C(22)	119.9(6)
C(7)-C(11)	1.513(7)	C(23)-C(24)-C(25)	119.9(6)
C(7)-C(8)	1.537(7)	C(20)-C(25)-C(24)	120.9(6)
C(8)-O(9)	1.410(6)		
O(9)-C(10)	1.407(7)		
C(11)-C(12)	1.515(8)		
C(11)-C(13)	1.522(8)		
C(14)-C(15)	1.380(7)		
C(14)-C(19)	1.384(7)		
C(15)-C(16)	1.382(7)		
C(16)-C(17)	1.380(7)		
C(17)-C(18)	1.352(8)		
C(18)-C(19)	1.363(7)		
C(20)-C(25)	1.365(6)		
C(20)-C(21)	1.397(7)		
C(21)-C(22)	1.366(8)		
C(22)-C(23)	1.359(9)		
C(23)-C(24)	1.358(9)		
C(24)-C(25)	1.400(8)		
C(1)-N(1)-C(6)	122.0(4)		
C(1)-N(1)-C(5)	120.2(4)		
C(6)-N(1)-C(5)	117.8(4)		
C(2)-C(1)-N(1)	121.1(5)		
C(1)-C(2)-C(3)	120.4(5)		
C(4)-C(3)-C(2)	120.2(5)		
C(3)-C(4)-C(5)	122.4(5)		
N(1)-C(5)-C(4)	110.1(4)		
N(1)-C(5)-C(20)	111.3(4)		
C(4)-C(5)-C(20)	111.7(4)		
N(6)-C(6)-N(1)	117.9(4)		
N(6)-C(6)-C(14)	126.1(4)		
N(1)-C(6)-C(14)	115.9(4)		
C(6)-N(6)-C(7)	120.8(4)		
N(6)-C(7)-C(11)	111.3(4)		
N(6)-C(7)-C(8)	105.5(4)		
C(11)-C(7)-C(8)	112.0(4)		
O(9)-C(8)-C(7)	108.9(4)		
C(10)-O(9)-C(8)	111.9(4)		
C(7)-C(11)-C(12)	114.1(4)		
C(7)-C(11)-C(13)	109.7(4)		
C(12)-C(11)-C(13)	110.8(5)		
C(15)-C(14)-C(19)	118.5(5)		
C(15)-C(14)-C(6)	119.7(4)		
C(19)-C(14)-C(6)	121.7(5)		

Table 6. Torsion angles [°] for C24 H28 N2 O.

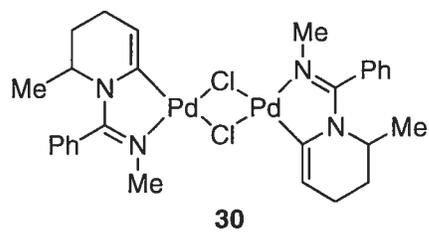
C(6)-N(1)-C(1)-C(2)	-163.2(5)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	18.7(7)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.5(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-7.7(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-4.4(8)
C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	-27.6(6)
C(6)-N(1)-C(5)-C(4)	154.2(4)
C(1)-N(1)-C(5)-C(20)	96.8(5)
C(6)-N(1)-C(5)-C(20)	-81.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	20.9(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(20)	-103.3(6)
C(1)-N(1)-C(6)-N(6)	178.2(4)
C(5)-N(1)-C(6)-N(6)	-3.7(6)
C(1)-N(1)-C(6)-C(14)	0.5(6)
C(5)-N(1)-C(6)-C(14)	178.6(4)
N(1)-C(6)-N(6)-C(7)	-179.3(4)
C(14)-C(6)-N(6)-C(7)	-1.9(7)
C(6)-N(6)-C(7)-C(11)	122.8(5)
C(6)-N(6)-C(7)-C(8)	-115.6(5)
N(6)-C(7)-C(8)-O(9)	-175.7(4)
C(11)-C(7)-C(8)-O(9)	-54.5(6)
C(7)-C(8)-O(9)-C(10)	175.3(5)
N(6)-C(7)-C(11)-C(12)	58.2(6)
C(8)-C(7)-C(11)-C(12)	-59.6(6)
N(6)-C(7)-C(11)-C(13)	-66.8(5)
C(8)-C(7)-C(11)-C(13)	175.4(4)
N(6)-C(6)-C(14)-C(15)	83.0(6)
N(1)-C(6)-C(14)-C(15)	-99.5(5)
N(6)-C(6)-C(14)-C(19)	-95.5(6)
N(1)-C(6)-C(14)-C(19)	82.0(5)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	-1.0(7)
C(6)-C(14)-C(15)-C(16)	-179.5(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	1.0(7)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.1(8)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.1(8)
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	1.0(8)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	0.0(7)
C(6)-C(14)-C(19)-C(18)	178.5(5)
N(1)-C(5)-C(20)-C(25)	-75.8(6)
C(4)-C(5)-C(20)-C(25)	47.6(6)
N(1)-C(5)-C(20)-C(21)	103.2(5)
C(4)-C(5)-C(20)-C(21)	-133.3(5)
C(25)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.9(8)
C(5)-C(20)-C(21)-C(22)	-179.9(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	1.4(9)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.5(1)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	1.1(1)
C(21)-C(20)-C(25)-C(24)	0.5(7)
C(5)-C(20)-C(25)-C(24)	179.6(5)
C(23)-C(24)-C(25)-C(20)	-0.6(9)

ORTEP view of the C₁₉ H₁₆ N₂ O compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

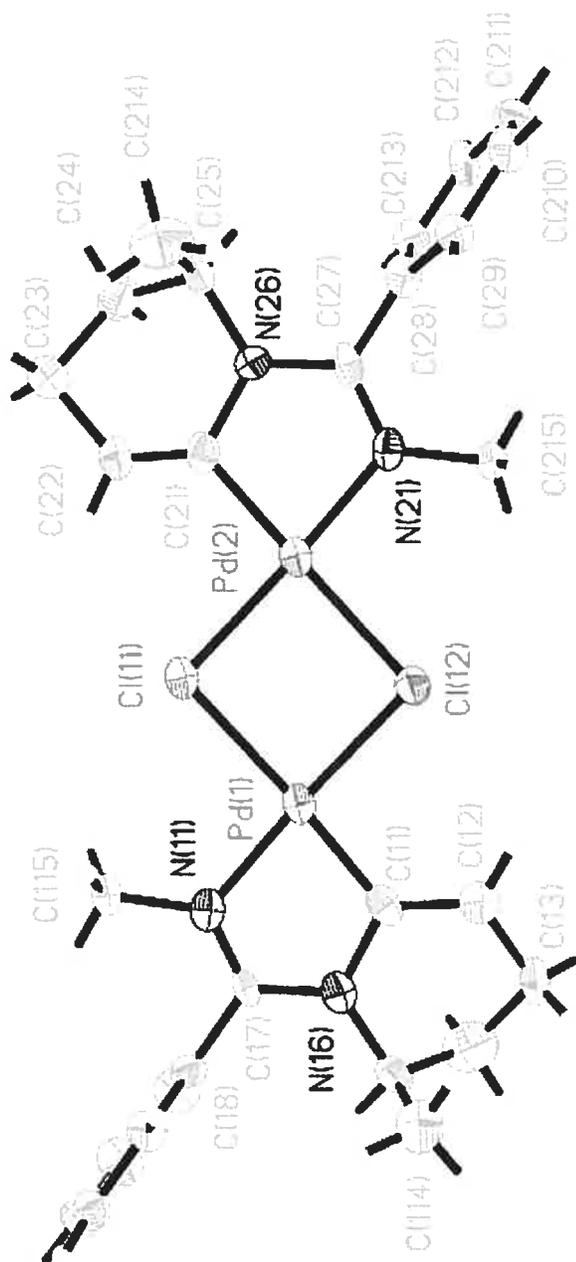
ORTEP view of the C₂₄ H₂₈ N₂ O compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

Annexe 2

Analyse cristallographique complète pour la structure de **30**



(CHAR159)



CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₈ H₃₄ Cl₂ N₄ Pd₂ COMPOUND (cha159)

Equipe CHARETTE

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger-
Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₈ H₃₄ Cl₂ N₄ Pd₂.

Identification code	cha159
Empirical formula	C ₂₈ H ₃₄ Cl ₂ N ₄ Pd ₂
Formula weight	710.29
Temperature	100(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 10.728(2) Å α = 94.036(10)° b = 11.735(2) Å β = 98.845(10)° c = 11.982(2) Å γ = 109.351(10)°
Volume	1394.4(5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.692 g/cm ³
Absorption coefficient	12.351 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.06 x 0.03 x 0.02 mm
Theta range for data collection	3.77 to 60.93°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	20922
Independent reflections	3784 [R _{int} = 0.078]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.4600
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3784 / 168 / 329
Goodness-of-fit on F ²	1.185
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.1240, wR ₂ = 0.3637
R indices (all data)	R ₁ = 0.1571, wR ₂ = 0.4004

Largest diff. peak and hole

2.569 and -3.136 e/Å³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H34 Cl2 N4 Pd2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Pd(1)	290(1)	3120(1)	6284(1)	44(1)
Pd(2)	2320(2)	5033(1)	8741(1)	45(1)
Cl(11)	2141(5)	5067(5)	6772(4)	49(1)
Cl(12)	281(5)	3221(5)	8232(5)	53(2)
N(11)	171(16)	2994(15)	4603(15)	43(4)
C(11)	-1100(20)	1540(20)	5816(18)	49(6)
C(12)	-1810(20)	770(20)	6490(20)	54(6)
C(13)	-2750(30)	-490(20)	6050(20)	79(8)
C(14)	-2450(30)	-960(30)	4890(30)	103(10)
C(15)	-2470(20)	-10(20)	4138(19)	55(6)
N(16)	-1384(16)	1135(16)	4619(15)	46(5)
C(17)	-680(20)	1985(18)	4049(16)	40(5)
C(18)	-834(19)	1703(19)	2789(18)	45(5)
C(19)	-1560(20)	2221(19)	2051(18)	46(5)
C(110)	-1700(20)	1970(20)	876(19)	52(6)
C(111)	-1090(20)	1300(20)	493(18)	46(5)
C(112)	-370(30)	770(30)	1190(20)	71(7)
C(113)	-270(20)	900(20)	2350(20)	66(7)
C(114)	-3720(30)	260(30)	3910(30)	94(10)
C(115)	1030(20)	3960(20)	4090(20)	59(6)
N(21)	2488(16)	5121(16)	10432(15)	44(5)
C(21)	4050(20)	6410(20)	9177(19)	50(6)
C(22)	4800(20)	6970(20)	8540(20)	60(7)
C(23)	6260(30)	7940(30)	8910(20)	85(9)
C(24)	6720(30)	7770(20)	10230(20)	74(8)
C(25)	5600(20)	7740(20)	10919(18)	50(6)
N(26)	4444(16)	6668(16)	10404(14)	50(5)
C(27)	3580(20)	5976(19)	11011(18)	47(6)
C(28)	3880(20)	6198(19)	12267(19)	47(5)
C(29)	3130(20)	6650(20)	12859(19)	57(6)
C(210)	3420(20)	6830(20)	14030(20)	52(6)
C(211)	4420(20)	6490(20)	14611(19)	52(6)
C(212)	5170(20)	5990(20)	14014(19)	52(6)
C(213)	4890(20)	5849(19)	12854(18)	51(6)
C(214)	5250(30)	8780(30)	10870(30)	95(10)
C(215)	1470(20)	4320(20)	10992(18)	50(6)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H34 Cl2 N4 Pd2.

	x	y	z	U _{eq}
H(12)	-1696	1056	7271	65
H(13A)	-3686	-510	5934	94
H(13B)	-2646	-1046	6617	94
H(14A)	-1554	-1054	5009	124
H(14B)	-3140	-1750	4551	124
H(15)	-2284	-280	3390	66
H(19)	-1959	2752	2352	55
H(110)	-2229	2295	372	63
H(111)	-1132	1170	-306	56
H(112)	65	281	859	85
H(113)	168	481	2829	79
H(11A)	-3830	694	4597	141
H(11B)	-4489	-497	3676	141
H(11C)	-3683	779	3294	141
H(11D)	1973	4105	4412	89
H(11E)	828	4702	4232	89
H(11F)	870	3713	3262	89
H(22)	4456	6781	7742	72
H(23A)	6246	8771	8853	102
H(23B)	6874	7781	8436	102
H(24A)	6920	7009	10261	89
H(24B)	7553	8460	10581	89
H(25)	5901	7652	11731	60
H(29)	2403	6848	12466	68
H(210)	2932	7188	14446	63
H(211)	4599	6585	15420	63
H(212)	5869	5763	14407	62
H(213)	5396	5504	12438	62
H(21A)	5251	9019	10101	142
H(21B)	5915	9449	11420	142
H(21C)	4359	8622	11057	142
H(21D)	1878	4311	11782	76
H(21E)	1150	3487	10585	76
H(21F)	719	4611	10981	76

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C28 H34 Cl2 N4 Pd2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Pd(1)	47(1)	48(1)	45(1)	15(1)	18(1)	22(1)
Pd(2)	50(1)	48(1)	46(1)	16(1)	18(1)	22(1)
Cl(11)	54(3)	51(3)	50(3)	18(2)	19(2)	23(2)
Cl(12)	52(3)	61(3)	47(3)	12(2)	16(2)	17(3)
N(11)	42(9)	43(10)	58(11)	13(9)	21(8)	25(8)
C(11)	57(11)	64(12)	42(10)	10(9)	20(9)	37(10)
C(12)	56(11)	53(11)	62(12)	7(10)	18(9)	31(10)
C(13)	85(14)	81(14)	65(13)	29(12)	38(11)	8(11)
C(14)	103(17)	87(16)	117(18)	17(14)	1(14)	36(13)
C(15)	61(12)	67(12)	38(10)	8(9)	10(9)	22(10)
N(16)	48(9)	55(11)	51(11)	15(9)	20(8)	31(9)
C(17)	48(10)	47(10)	34(9)	15(8)	19(8)	21(9)
C(18)	38(9)	46(10)	48(11)	6(9)	2(8)	12(9)
C(19)	58(11)	41(10)	48(11)	-5(9)	21(9)	27(9)
C(110)	59(11)	46(11)	54(12)	11(9)	12(10)	20(10)
C(111)	48(10)	64(12)	39(10)	9(9)	13(8)	32(10)
C(112)	92(14)	83(14)	60(13)	-5(11)	39(11)	51(12)
C(113)	63(12)	76(13)	74(14)	11(12)	15(11)	45(11)
C(114)	92(15)	99(16)	90(16)	22(13)	25(13)	25(13)
C(115)	68(12)	56(11)	50(11)	22(10)	18(9)	10(10)
N(21)	38(9)	50(10)	54(10)	22(9)	17(8)	19(8)
C(21)	48(10)	50(11)	54(11)	22(9)	9(9)	18(9)
C(22)	66(12)	60(12)	54(11)	22(10)	19(10)	17(10)
C(23)	99(15)	81(14)	59(13)	8(12)	19(12)	8(12)
C(24)	77(13)	66(13)	79(14)	13(12)	21(11)	21(11)
C(25)	67(12)	50(11)	40(10)	14(9)	18(9)	22(9)
N(26)	47(9)	48(10)	45(10)	0(8)	9(8)	3(8)
C(27)	65(12)	46(10)	49(11)	32(9)	24(9)	34(10)
C(28)	42(10)	46(10)	61(12)	14(10)	15(9)	24(9)
C(29)	59(11)	57(11)	49(11)	10(10)	10(10)	13(10)
C(210)	54(11)	50(11)	65(12)	14(10)	21(10)	27(9)
C(211)	60(11)	52(11)	42(10)	4(9)	4(9)	17(10)
C(212)	56(11)	61(12)	56(11)	32(10)	27(9)	31(10)
C(213)	64(11)	48(11)	56(11)	19(9)	17(9)	31(9)
C(214)	99(16)	75(15)	113(17)	-5(13)	2(13)	45(13)
C(215)	52(10)	51(11)	42(10)	10(9)	15(9)	7(9)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C28 H34 Cl2 N4 Pd2

Pd(1)-C(11)	1.94(2)	CL11-PD2-CL12	84.98(18)
Pd(1)-N(11)	1.990(17)	PD2-CL11-PD1	94.36(17)
Pd(1)-Cl(12)	2.331(6)	PD1-CL12-PD2	94.39(18)
Pd(1)-Cl(11)	2.441(5)	C(17)-N(11)-C(115)	124.50(18)
Pd(2)-C(21)	1.99(2)	C(17)-N(11)-PD1	114.40(13)
Pd(2)-N(21)	1.999(17)	C(115)-N(11)-PD1	121.00(14)
Pd(2)-Cl(11)	2.342(5)	C(12)-C(11)-N(16)	117(2)
Pd(2)-Cl(12)	2.449(5)	C(12)-C(11)-PD1	128.00(17)
N(11)-C(17)	1.29(3)	N(16)-C(11)-PD1	114.60(14)
N(11)-C(115)	1.45(2)	C(11)-C(12)-C(13)	123(2)
C(11)-C(12)	1.37(3)	C(12)-C(13)-C(14)	111(2)
C(11)-N(16)	1.43(3)	C(15)-C(14)-C(13)	106(3)
C(12)-C(13)	1.49(3)	N(16)-C(15)-C(114)	107(2)
C(13)-C(14)	1.57(5)	N(16)-C(15)-C(14)	109.70(19)
C(14)-C(15)	1.48(4)	C(114)-C(15)-C(14)	117(2)
C(15)-N(16)	1.46(3)	C(17)-N(16)-C(11)	111.80(17)
C(15)-C(114)	1.48(4)	C(17)-N(16)-C(15)	127.10(17)
N(16)-C(17)	1.34(2)	C(11)-N(16)-C(15)	120.50(17)
C(17)-C(18)	1.49(3)	N(11)-C(17)-N(16)	119.50(18)
C(18)-C(19)	1.39(3)	N(11)-C(17)-C(18)	121.50(17)
C(18)-C(113)	1.39(3)	N(16)-C(17)-C(18)	118.90(17)
C(19)-C(110)	1.39(3)	C(19)-C(18)-C(113)	120(2)
C(110)-C(111)	1.28(3)	C(19)-C(18)-C(17)	120(2)
C(111)-C(112)	1.37(3)	C(113)-C(18)-C(17)	119.90(19)
C(112)-C(113)	1.37(3)	C(18)-C(19)-C(110)	121(2)
N(21)-C(27)	1.32(3)	C(111)-C(110)-C(19)	118(2)
N(21)-C(215)	1.47(2)	C(110)-C(111)-C(112)	123(2)
C(21)-C(22)	1.25(3)	C(111)-C(112)-C(113)	122(3)
C(21)-N(26)	1.45(3)	C(112)-C(113)-C(18)	116(2)
C(22)-C(23)	1.57(3)	C(27)-N(21)-C(215)	122.40(17)
C(23)-C(24)	1.63(3)	C(27)-N(21)-PD2	114.40(13)
C(24)-C(25)	1.55(4)	C(215)-N(21)-PD2	123.20(13)
C(25)-C(214)	1.40(4)	C(22)-C(21)-N(26)	121.60(19)
C(25)-N(26)	1.45(3)	C(22)-C(21)-PD2	128.10(19)
N(26)-C(27)	1.35(3)	N(26)-C(21)-PD2	110.20(13)
C(27)-C(28)	1.48(3)	C(21)-C(22)-C(23)	127(2)
C(28)-C(29)	1.36(3)	C(22)-C(23)-C(24)	104.60(19)
C(28)-C(213)	1.40(3)	C(25)-C(24)-C(23)	111(2)
C(29)-C(210)	1.38(3)	C(214)-C(25)-N(26)	110(2)
C(210)-C(211)	1.37(3)	C(214)-C(25)-C(24)	111(2)
C(211)-C(212)	1.38(3)	N(26)-C(25)-C(24)	106.30(19)
C(212)-C(213)	1.36(3)	C(27)-N(26)-C(21)	116.50(16)
		C(27)-N(26)-C(25)	123.10(18)
		C(21)-N(26)-C(25)	119.70(16)
C(11)-PD1-N(11)	79.6(8)	N(21)-C(27)-N(26)	117.20(18)
C(11)-PD1-CL12	97.8(6)	N(21)-C(27)-C(28)	122.60(18)
N(11)-PD1-CL12	176.4(5)	N(26)-C(27)-C(28)	120.20(18)
C(11)-PD1-CL11	175.6(7)	C(29)-C(28)-C(213)	120(2)
N(11)-PD1-CL11	97.3(5)	C(29)-C(28)-C(27)	121.50(19)
CL12-PD1-CL11	85.40(18)	C(213)-C(28)-C(27)	119(2)
C(21)-PD2-N(21)	81.7(8)	C(28)-C(29)-C(210)	120(2)
C(21)-PD2-CL11	96.0(6)	C(211)-C(210)-C(29)	121(3)
N(21)-PD2-CL11	176.2(5)	C(210)-C(211)-C(212)	120(2)
C(21)-PD2-CL12	175.4(7)	C(213)-C(212)-C(211)	119(2)
N(21)-PD2-CL12	97.5(5)	C(212)-C(213)-C(28)	121(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 6. Torsion angles [°] for C28 H34 Cl2 N4 Pd2.

C(21)-PD2-CL11-PD1	168.6(7)	C(110)-C(111)-C(112)-C(113)	0(4)
N(21)-PD2-CL11-PD1	-138(7)	C(111)-C(112)-C(113)-C(18)	-5(4)
CL12-PD2-CL11-PD1	-6.89(19)	C(19)-C(18)-C(113)-C(112)	5(3)
C(11)-PD1-CL11-PD2	-131(8)	C(17)-C(18)-C(113)-C(112)	-176(2)
N(11)-PD1-CL11-PD2	-175.1(5)	C(21)-PD2-N(21)-C(27)	-0.20(16)
CL12-PD1-CL11-PD2	7.2(2)	CL11-PD2-N(21)-C(27)	-54(8)
C(11)-PD1-CL12-PD2	170.1(7)	CL12-PD2-N(21)-C(27)	175.20(14)
N(11)-PD1-CL12-PD2	-146(8)	C(21)-PD2-N(21)-C(215)	178.90(19)
CL11-PD1-CL12-PD2	-6.92(19)	CL11-PD2-N(21)-C(215)	125(7)
C(21)-PD2-CL12-PD1	-96(8)	CL12-PD2-N(21)-C(215)	-5.70(17)
N(21)-PD2-CL12-PD1	-175.7(5)	N(21)-PD2-C(21)-C(22)	176(3)
CL11-PD2-CL12-PD1	7.2(2)	CL11-PD2-C(21)-C(22)	-7(2)
C(11)-PD1-N(11)-C(17)	-1.60(15)	CL12-PD2-C(21)-C(22)	95(8)
CL12-PD1-N(11)-C(17)	-46(9)	N(21)-PD2-C(21)-N(26)	0.90(15)
CL11-PD1-N(11)-C(17)	175.30(14)	CL11-PD2-C(21)-N(26)	177.80(14)
C(11)-PD1-N(11)-C(115)	-179.30(18)	CL12-PD2-C(21)-N(26)	-80(9)
CL12-PD1-N(11)-C(115)	136(7)	N(26)-C(21)-C(22)-C(23)	4(4)
CL11-PD1-N(11)-C(115)	-2.40(17)	PD2-C(21)-C(22)-C(23)	-171(2)
N(11)-PD1-C(11)-C(12)	-178(2)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	16(4)
CL12-PD1-C(11)-C(12)	-1(2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-48(3)
CL11-PD1-C(11)-C(12)	137(7)	C(23)-C(24)-C(25)-C(214)	-57(3)
N(11)-PD1-C(11)-N(16)	3.40(15)	C(23)-C(24)-C(25)-N(26)	63(2)
CL12-PD1-C(11)-N(16)	-179.20(14)	C(22)-C(21)-N(26)-C(27)	-177(2)
CL11-PD1-C(11)-N(16)	-41(9)	PD2-C(21)-N(26)-C(27)	-2(2)
N(16)-C(11)-C(12)-C(13)	6(4)	C(22)-C(21)-N(26)-C(25)	12(4)
PD1-C(11)-C(12)-C(13)	-172(2)	PD2-C(21)-N(26)-C(25)	-172.50(16)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	19(4)	C(214)-C(25)-N(26)-C(27)	-94(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-53(3)	C(24)-C(25)-N(26)-C(27)	145(2)
C(13)-C(14)-C(15)-N(16)	64(3)	C(214)-C(25)-N(26)-C(21)	76(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(114)	-59(3)	C(24)-C(25)-N(26)-C(21)	-44(3)
C(12)-C(11)-N(16)-C(17)	176.90(19)	C(215)-N(21)-C(27)-N(26)	-180(2)
PD1-C(11)-N(16)-C(17)	-5(2)	PD2-N(21)-C(27)-N(26)	-1(3)
C(12)-C(11)-N(16)-C(15)	5(3)	C(215)-N(21)-C(27)-C(28)	0(3)
PD1-C(11)-N(16)-C(15)	-176.30(16)	PD2-N(21)-C(27)-C(28)	179.10(16)
C(114)-C(15)-N(16)-C(17)	-85(3)	C(21)-N(26)-C(27)-N(21)	1(3)
C(14)-C(15)-N(16)-C(17)	147(3)	C(25)-N(26)-C(27)-N(21)	172.10(19)
C(114)-C(15)-N(16)-C(11)	86(2)	C(21)-N(26)-C(27)-C(28)	-178.20(19)
C(14)-C(15)-N(16)-C(11)	-42(3)	C(25)-N(26)-C(27)-C(28)	-8(3)
C(115)-N(11)-C(17)-N(16)	177(2)	N(21)-C(27)-C(28)-C(29)	-68(3)
PD1-N(11)-C(17)-N(16)	-1(3)	N(26)-C(27)-C(28)-C(29)	111(3)
C(115)-N(11)-C(17)-C(18)	2(3)	N(21)-C(27)-C(28)-C(213)	107(2)
PD1-N(11)-C(17)-C(18)	-175.70(16)	N(26)-C(27)-C(28)-C(213)	-73(3)
C(11)-N(16)-C(17)-N(11)	3(3)	C(213)-C(28)-C(29)-C(210)	4(3)
C(15)-N(16)-C(17)-N(11)	174(2)	C(27)-C(28)-C(29)-C(210)	178.90(19)
C(11)-N(16)-C(17)-C(18)	178.60(19)	C(28)-C(29)-C(210)-C(211)	-4(3)
C(15)-N(16)-C(17)-C(18)	-10(3)	C(29)-C(210)-C(211)-C(212)	2(3)
N(11)-C(17)-C(18)-C(19)	-78(3)	C(210)-C(211)-C(212)-C(213)	-1(3)
N(16)-C(17)-C(18)-C(19)	106(2)	C(211)-C(212)-C(213)-C(28)	1(3)
N(11)-C(17)-C(18)-C(113)	103(3)	C(29)-C(28)-C(213)-C(212)	-2(3)
N(16)-C(17)-C(18)-C(113)	-73(3)	C(27)-C(28)-C(213)-C(212)	-177.70(18)
C(113)-C(18)-C(19)-C(110)	-1(3)		
C(17)-C(18)-C(19)-C(110)	179.60(17)		
C(18)-C(19)-C(110)-C(111)	-3(3)		
C(19)-C(110)-C(111)-C(112)	4(3)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

ORTEP view of the C₂₈ H₃₄ Cl₂ N₄ Pd₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2006). SAINT Release 7.34A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2006). APEX2 Release 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (2004). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

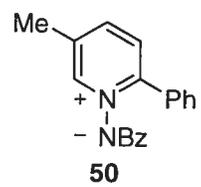
Sheldrick, G. M. (1997a). SHELXS97. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1997b). SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.

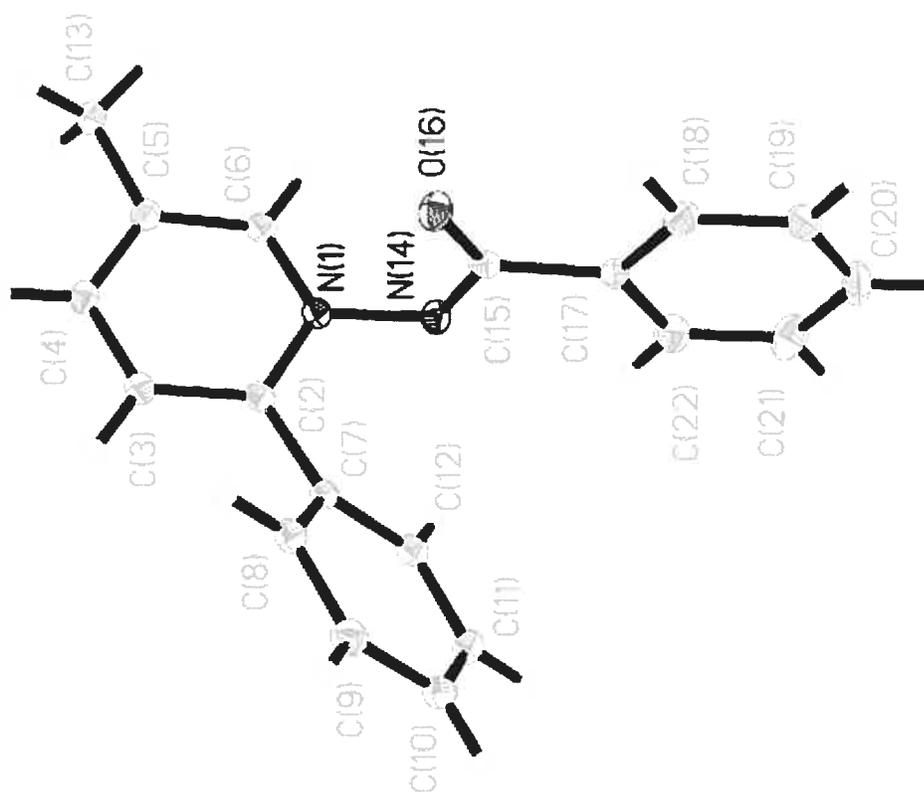
Spek, A. L. (2000). PLATON, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe 3

Analyse cristallographique complète pour la structure de **50**



(CHAR145)



**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₉ H₁₆ N₂ O COMPOUND (cha145)**

jeudi, juin 14, 2007

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₉ H₁₆ N₂ O.

Identification code	cha145
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O
Formula weight	288.34
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Fdd2
Unit cell dimensions	a = 22.2335(5) Å α = 90° b = 30.6599(7) Å β = 90° c = 8.6382(2) Å γ = 90°
Volume	5888.5(2) Å ³
Z	16
Density (calculated)	1.301 g/cm ³
Absorption coefficient	0.644 mm ⁻¹
F(000)	2432
Crystal size	0.30 x 0.16 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.91 to 68.80°
Index ranges	-26 ≤ h ≤ 26, -36 ≤ k ≤ 36, -10 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	19945
Independent reflections	2542 [R _{int} = 0.042]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9600 and 0.8500
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2542 / 1 / 200
Goodness-of-fit on F ²	1.065
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0384, wR ₂ = 0.1032
R indices (all data)	R ₁ = 0.0418, wR ₂ = 0.1068
Absolute structure parameter	-0.1(3)
Largest diff. peak and hole	0.372 and -0.154 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H16 N2 O.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
N(1)	395(1)	2923(1)	9605(2)	23(1)
C(2)	478(1)	3115(1)	8186(2)	22(1)
C(3)	7(1)	3363(1)	7601(2)	24(1)
C(4)	-529(1)	3404(1)	8392(2)	24(1)
C(5)	-608(1)	3197(1)	9804(2)	24(1)
C(6)	-125(1)	2962(1)	10386(2)	24(1)
C(7)	1046(1)	3054(1)	7313(2)	24(1)
C(8)	1006(1)	2976(1)	5726(2)	26(1)
C(9)	1525(1)	2931(1)	4846(3)	31(1)
C(10)	2084(1)	2965(1)	5540(3)	33(1)
C(11)	2130(1)	3046(1)	7116(3)	33(1)
C(12)	1612(1)	3087(1)	8005(3)	28(1)
C(13)	-1190(1)	3222(1)	10686(3)	30(1)
N(14)	861(1)	2664(1)	10265(2)	25(1)
C(15)	800(1)	2258(1)	9735(2)	23(1)
O(16)	387(1)	2115(1)	8896(2)	30(1)
C(17)	1305(1)	1957(1)	10212(2)	24(1)
C(18)	1273(1)	1526(1)	9716(2)	29(1)
C(19)	1714(1)	1228(1)	10071(2)	33(1)
C(20)	2202(1)	1356(1)	10929(3)	37(1)
C(21)	2248(1)	1785(1)	11427(3)	40(1)
C(22)	1803(1)	2086(1)	11066(2)	33(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H16 N2 O.

	x	y	z	U_{eq}
H(3)	55	3508	6637	29
H(4)	-845	3574	7967	29
H(6)	-163	2825	11366	29
H(8)	623	2954	5246	31
H(9)	1495	2877	3765	37
H(10)	2438	2933	4934	39
H(11)	2514	3073	7586	40
H(12)	1643	3137	9087	34
H(13A)	-1221	3507	11191	45
H(13B)	-1199	2992	11472	45
H(13C)	-1527	3183	9970	45
H(18)	938	1435	9117	35
H(19)	1681	935	9722	39
H(20)	2507	1151	11182	45
H(21)	2587	1873	12019	48
H(22)	1839	2380	11403	39

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H16 N2 O.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	22(1)	19(1)	29(1)	3(1)	-2(1)	1(1)
C(2)	24(1)	15(1)	28(1)	0(1)	-1(1)	-2(1)
C(3)	28(1)	20(1)	25(1)	2(1)	-2(1)	1(1)
C(4)	22(1)	23(1)	27(1)	-3(1)	-4(1)	2(1)
C(5)	24(1)	18(1)	31(1)	-4(1)	-2(1)	0(1)
C(6)	24(1)	22(1)	27(1)	2(1)	-1(1)	0(1)
C(7)	22(1)	15(1)	34(1)	5(1)	2(1)	1(1)
C(8)	26(1)	21(1)	32(1)	2(1)	0(1)	2(1)
C(9)	34(1)	24(1)	34(1)	2(1)	6(1)	3(1)
C(10)	27(1)	26(1)	45(1)	7(1)	9(1)	3(1)
C(11)	22(1)	29(1)	49(1)	10(1)	-1(1)	1(1)
C(12)	28(1)	23(1)	34(1)	5(1)	-2(1)	-2(1)
C(13)	23(1)	30(1)	36(1)	3(1)	1(1)	3(1)
N(14)	24(1)	24(1)	27(1)	0(1)	-5(1)	2(1)
C(15)	21(1)	24(1)	23(1)	1(1)	3(1)	-2(1)
O(16)	26(1)	27(1)	37(1)	-5(1)	-7(1)	1(1)
C(17)	23(1)	26(1)	22(1)	6(1)	5(1)	4(1)
C(18)	24(1)	32(1)	32(1)	-1(1)	4(1)	1(1)
C(19)	37(1)	26(1)	34(1)	3(1)	13(1)	6(1)
C(20)	37(1)	40(1)	35(1)	10(1)	3(1)	18(1)
C(21)	31(1)	54(1)	35(1)	-3(1)	-12(1)	8(1)
C(22)	34(1)	31(1)	33(1)	-4(1)	-1(1)	3(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C19 H16 N2 O

N(1)-C(6)	1.345(2)	C(3)-C(2)-C(7)	121.68(16)
N(1)-C(2)	1.371(2)	C(4)-C(3)-C(2)	121.34(17)
N(1)-N(14)	1.424(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120.37(16)
C(2)-C(3)	1.391(2)	C(4)-C(5)-C(6)	117.21(17)
C(2)-C(7)	1.481(2)	C(4)-C(5)-C(13)	122.18(17)
C(3)-C(4)	1.378(3)	C(6)-C(5)-C(13)	120.61(17)
C(4)-C(5)	1.386(3)	N(1)-C(6)-C(5)	122.08(17)
C(5)-C(6)	1.387(3)	C(8)-C(7)-C(12)	119.26(18)
C(5)-C(13)	1.502(2)	C(8)-C(7)-C(2)	117.96(16)
C(7)-C(8)	1.394(3)	C(12)-C(7)-C(2)	122.74(17)
C(7)-C(12)	1.398(3)	C(9)-C(8)-C(7)	120.28(18)
C(8)-C(9)	1.387(3)	C(10)-C(9)-C(8)	120.1(2)
C(9)-C(10)	1.384(3)	C(9)-C(10)-C(11)	120.32(19)
C(10)-C(11)	1.388(3)	C(10)-C(11)-C(12)	119.81(19)
C(11)-C(12)	1.389(3)	C(11)-C(12)-C(7)	120.27(19)
N(14)-C(15)	1.335(2)	C(15)-N(14)-N(1)	107.99(14)
C(15)-O(16)	1.248(2)	O(16)-C(15)-N(14)	126.95(17)
C(15)-C(17)	1.510(2)	O(16)-C(15)-C(17)	119.48(17)
C(17)-C(22)	1.387(3)	N(14)-C(15)-C(17)	113.55(15)
C(17)-C(18)	1.391(3)	C(22)-C(17)-C(18)	118.39(17)
C(18)-C(19)	1.375(3)	C(22)-C(17)-C(15)	124.35(17)
C(19)-C(20)	1.370(3)	C(18)-C(17)-C(15)	117.22(16)
C(20)-C(21)	1.387(3)	C(19)-C(18)-C(17)	121.75(19)
C(21)-C(22)	1.391(3)	C(20)-C(19)-C(18)	119.7(2)
		C(19)-C(20)-C(21)	119.80(18)
C(6)-N(1)-C(2)	121.70(15)	C(20)-C(21)-C(22)	120.5(2)
C(6)-N(1)-N(14)	118.37(15)	C(17)-C(22)-C(21)	119.8(2)
C(2)-N(1)-N(14)	119.90(14)		
N(1)-C(2)-C(3)	117.26(16)		
N(1)-C(2)-C(7)	121.06(15)		

Table 6. Torsion angles [°] for C19 H16 N2 O.

C(6)-N(1)-C(2)-C(3)	1.9(2)
N(14)-N(1)-C(2)-C(3)	179.90(15)
C(6)-N(1)-C(2)-C(7)	-177.57(17)
N(14)-N(1)-C(2)-C(7)	0.5(2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-2.0(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	177.39(17)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.7(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(13)	-178.30(17)
C(2)-N(1)-C(6)-C(5)	0.1(3)
N(14)-N(1)-C(6)-C(5)	-177.97(16)
C(4)-C(5)-C(6)-N(1)	-1.9(3)
C(13)-C(5)-C(6)-N(1)	178.08(16)
N(1)-C(2)-C(7)-C(8)	137.16(18)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-42.2(2)
N(1)-C(2)-C(7)-C(12)	-45.0(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(12)	135.62(19)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	0.0(3)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	177.93(16)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.2(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	-1.1(3)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	0.6(3)
C(2)-C(7)-C(12)-C(11)	-177.20(17)
C(6)-N(1)-N(14)-C(15)	91.37(19)
C(2)-N(1)-N(14)-C(15)	-86.73(19)
N(1)-N(14)-C(15)-O(16)	-4.5(3)
N(1)-N(14)-C(15)-C(17)	173.95(14)
O(16)-C(15)-C(17)-C(22)	176.13(19)
N(14)-C(15)-C(17)-C(22)	-2.5(3)
O(16)-C(15)-C(17)-C(18)	-1.8(2)
N(14)-C(15)-C(17)-C(18)	179.57(16)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	1.0(3)
C(15)-C(17)-C(18)-C(19)	179.10(18)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.3(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.3(3)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.2(4)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	-1.1(3)
C(15)-C(17)-C(22)-C(21)	-179.06(19)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	0.5(3)

REFERENCES

- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.