

Université de Montréal

*Activation d'amides avec l'anhydride triflique en présence de
pyridine: préparation de sels de pyridinium et application à la
synthèse de dihydropyridines et de pipéridines*

par
Michel Grenon

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

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

Août 2003

© Michel Grenon, 2003



QD

3

U54

2003

V.027

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.

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Activation d'amides avec l'anhydride triflique en présence de pyridine: préparation de sels de pyridinium et application à la synthèse de dihydropyridines et de pipéridines

Présentée par:
Michel Grenon

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Hélène Lebel	présidente-rapporteuse
André Charette	directeur de recherche
Jeffrey Wayne Keillor	membre du jury
Christian Marazano	examineur externe
Hélène Lebel	représentant du doyen

Thèse acceptée le: _____

Sommaire

Le contenu de cette thèse est centré sur l'activation d'amides secondaires et tertiaires avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique (triflique) en présence de pyridine. Dans un premier temps, un bref historique des applications déjà rapportées dans la littérature scientifique est discuté dans le premier chapitre et, le cas échéant, une comparaison avec les autres réactifs couramment employés est offerte.

Par la suite, la thèse est présentée sous la forme d'une série d'articles (sauf pour le sixième chapitre), chacun précédé d'une introduction appropriée sur le sujet. Les deux premiers articles portent sur l'application de cette méthodologie à la synthèse de sels d'amidines et de thioamides (chapitres 2 et 3 respectivement). Ainsi, l'addition d'un sel d'amine à l'amide activé procède à température ambiante pour donner le sel d'amidine. Le protocole mis au point pour la préparation de thioamides, qui découle des travaux antérieurs de P. Chua, se distingue par l'utilisation d'une solution aqueuse de sulfure d'ammonium, un réactif peu dispendieux et facilement accessible. Ce réactif est un substitut idéal pour le sulfure d'hydrogène puisqu'une quantité précise peut être ajoutée au milieu pour effectuer la thiolysse et qu'il ne nécessite pas le recours à de l'équipement spécialisé.

Dans un autre article, des études spectroscopiques ont permis d'identifier la nature exacte de l'agent de triflation, ainsi que la nature des intermédiaires réactionnels formés au cours du processus d'activation (chapitre 4). Dans chacun des cas, des sels de pyridinium sont impliqués. Comme ces espèces représentent des formes activées de la pyridine, similaires à des sels de *N*-acyl et *N*-alkylpyridinium, nous avons cru bon de vérifier leur comportement vis-à-vis l'addition d'espèces organométalliques. Comme pour les sels de *N*-acyl et *N*-alkylpyridinium, des 1,2-dihydropyridines sont isolées avec de bons rendements. La préférence marquée pour l'addition à la position α du sel de pyridinium provient vraisemblablement de la précomplexation du réactif organométallique sur la paire d'électrons libres de l'atome d'azote. Ces travaux ont conduit au développement d'un amide secondaire chiral, menant à un tout nouveau sel de pyridinium chiral et, sous l'influence d'un réactif organométallique, il est possible d'accéder à des 1,2-dihydropyridines de manière

hautement diastéréosélective. Ces travaux ont aussi été publiés dans la littérature scientifique (chapitre 5)

Des modifications structurales à différents endroits sur l'amide secondaire chiral ont permis d'établir les facteurs responsables à l'obtention de bonnes diastéréosélectivités. Avec l'aide de données spectroscopiques, et appuyée par des données cristallographiques publiées dans la littérature, la conformation de l'intermédiaire réactif menant aux 1,2-dihydropyridines est discutée (chapitre 6).

Finalement, l'addition de réactifs organométalliques sur des sels de pyridinium 3-substitués a été étudiée. L'isolation de la 1,2-dihydropyridine résultant de l'attaque prédominante à la position α située à proximité du substituant est concordant avec certains résultats obtenus pour des sels de *N*-acylpyridinium. Basé sur ces travaux, la synthèse énantiosélective de la (-)-CP-99,994 a été effectuée et ces travaux ont également fait l'objet d'une publication (chapitre 7)

MOTS-CLÉS:

- Activation d'amides
- Amidines
- Thioamides
- Sels de pyridinium
- 1,2-Dihydropyridines
- Pipéridines
- (-)-CP-99,994

Summary

The contents of this thesis are centred on the activation of secondary and tertiary amides with trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride in the presence of pyridine. A brief overview of the applications already published in the scientific literature will be discussed in the first chapter and, when possible, a comparison with the other frequently used reagents will be provided.

Following this section, the thesis is presented as a series of articles (except for chapter 6), each of which is preceded by an appropriate introduction on the subject. The first two articles describe the application of this methodology to the synthesis of amidine salts and thioamides (chapters 2 and 3 respectively). Accordingly, the addition of an amine salt to the activated amide proceeds at room temperature to give the amidine salt. The procedure developed for the synthesis of thioamides, based on the earlier work done by P. Chua, relies on the use of an aqueous ammonium sulfide solution, a cheap and readily available reagent. This reagent is an ideal substitute for hydrogen sulfide since a precise amount can be added to the reaction medium to effect the thiolysis and no specialized equipment is required.

In another article, spectroscopic studies have clearly established the exact nature of the triflating agent, as well as the nature of the reactive intermediates formed during the activation process (chapter 4). In every case, pyridinium salts are implicated. Since these species represent activated forms of pyridine, comparable to *N*-acyl and *N*-alkylpyridinium salts, we decided to investigate their behaviour towards organometallic reagents. Similar to *N*-acyl and *N*-alkylpyridinium salts, good yields of 1,2-dihydropyridines were isolated. The marked preference for addition at the α position of the pyridinium salt is likely to be a consequence of the precomplexation of the organometallic reagent to the electron lone pair on the nitrogen. These findings have led to the development of a chiral secondary amide, that produces a novel chiral pyridinium salt and, under the influence of an organometallic reagent, it is possible to gain access to 1,2-dihydropyridines in a highly diastereoselective manner. These findings have also been published in the scientific literature (chapter 5)

Structural modifications at different sections on the chiral secondary amide have allowed us to determine the factors responsible to attain high levels of diastereoselectivity. With the aid of spectroscopic data, and based on crystallographic data published in the literature, the conformation of the reactive intermediate leading to 1,2-dihydropyridines will be discussed (chapter 6).

Finally, the addition of organometallic reagents to 3-substituted pyridinium salts was studied. The isolation of 1,2-dihydropyridines resulting from the predominant attack at the α position located next to the substituent is consistent with certain results obtained with *N*-acylpyridinium salts. Based on these results, the enantioselective synthesis of (-)-CP-99,994 was accomplished and this work has also been the object of an article (chapter 7).

KEYWORDS:

- Amide activation
- Amidines
- Thioamides
- Pyridinium salts
- 1,2-Dihydropyridines
- Piperidines
- (-)-CP-99,994

Table des matières

Sommaire	i
Summary	iii
Table des matières	v
Liste des Figures	xi
Liste des Tableaux/Tables	xiii
Liste des Schémas/Schemes	xv
Liste des abréviations	xix
Remerciements	xxiii

Chapitre 1. Précédents sur l'activation d'amides avec l'anhydride triflique

1.1. Principaux réactifs pour l'activation d'amides	1
1.2. Activation d'amides par l'anhydride trifluorométhanesulfonique	5
1.3. Références	12

Chapitre 2. Synthèse d'amidines par l'activation d'amides avec l'anhydride triflique en présence de pyridine

2.1. Applications des amidines	16
2.2. Méthodes de synthèse conventionnelles des amidines	20
2.2.1. Addition d'amines sur des nitriles	21
2.2.2. Addition d'amines sur des sels de nitriliums	22
2.2.3. Addition d'amines sur des <i>S</i> -alkyliminiums	23
2.2.4. Addition de nucléophiles sur des carbodiimides	24
2.2.5. Hydrogénation catalytique d'amidoximes	24
2.2.6. Synthèse d'amidines à partir d'isonitriles et d'isocyanates	25

2.2.7. Thermolyse d'acides carboxyliques en présence d'amines	26
2.2.8. Acylation d'imino-phosphoranes suivi de l'addition d'une amine	27
2.3. Synthèse d'amidines à partir d'amides	28
2.3.1. Synthèses faisant appel à un réactif d'activation d'amide incorporant l'amine	28
2.3.2. Synthèses faisant appel à un réactif d'activation d'amide et une amine externe	29
2.4. Activation d'amides avec l'anhydride triflique et conversion en sels d'amidines	31
2.5. Abstract	34
2.6. Introduction	34
2.7. Acknowledgements	36
2.8. Partie expérimentale	38
2.9. Références/References	44

Chapitre 3. Synthèse et applications des thioamides

3.1. Applications des thioamides	50
3.2. Méthodes courantes de synthèse des thioamides	51
3.2.1. Méthodes conventionnelles de synthèse des thioamides	51
3.2.1.1. Thiolyse de nitriles	51
3.2.1.2. Addition sur un thiocétène	55
3.2.1.3. Addition sur un isothiocyanate ou un thiocyanate	55
3.2.1.4. Addition sur le disulfure de carbone	56
3.2.1.5. Addition sur le chlorure de <i>N,N</i> -diméthylcarbamoyle et les monosulfures de thiurames	57
3.2.1.6. Réaction de couplage	57
3.2.1.7. Réaction de Willgerodt-Kindler	60
3.2.1.8. Cyclisation d'aldonitrones	61
3.2.2. Synthèse de thioamides par la sulfuration des amides	61
3.2.3. Synthèse de thioamides par l'activation/sulfuration des amides	65

3.3. Utilisation du sulfure d'ammonium aqueux comme agent de sulfuration d'amides activés	69
3.4. Abstract	71
3.5. Results and Discussion	71
3.6. Experimental Section	78
3.7. Acknowledgment	78
3.8. Experimental	79
3.9. Références/References	85

Chapitre 4. Intermédiaires réactionnels proposés lors de l'activation d'amides avec l'anhydride triflique

4.1. Intermédiaires réactionnels proposés lors de l'activation d'amides avec l'anhydride triflique	91
4.2. Activation d'amides avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence de pyridine	93
4.3. Abstract	95
4.4. Introduction	95
4.5. Results and discussion	98
4.5.1. Reaction of secondary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine	98
4.5.2. Reaction of tertiary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine	100
4.5.3. Nature of the triflating agent	103
4.5.4. General mechanisms for the amide activation process and conversion of the intermediates into ethyl esters	107
4.6. Conclusion	111
4.7. Experimental	111
4.8. Références/References	115

Chapitre 5. Synthèse et applications des 1,2-dihydropyridines

5.1. Applications des 1,2-dihydropyridines	118
5.1.1. Réactions de cycloadditions impliquant une 1,2-dihydropyridine	119
5.1.2. Cyclisation électrocyclique photochimique des 1,2-dihydropyridines	121
5.1.3. Oxydation avec des peracides et osmylation	122
5.1.4. Processus organométalliques	122
5.2. Méthodes de synthèse des 1,2-dihydropyridines	124
5.2.1. 6π -Azaélectrocyclisation de 1-azatriènes en 1,2-dihydropyridines	124
5.2.2. Réduction électrochimique de pyridines	126
5.2.3. Élimination de tétrahydropyridines	127
5.3. Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux	128
5.3.1. Régiosélectivités d'attaque sur des sels de pyridinium	128
5.3.2. Sels de <i>N</i> -acylpyridinium chiraux dérivés du 8-phénylmenthol	129
5.3.3. Sels de <i>N</i> -acylpyridinium chiraux dérivés d'oxazolidines et de pyrrolidines chirales	132
5.3.4. Sel de <i>N</i> -acylpyridinium chiral dérivé de l'acide (+)-camphorique	133
5.3.5. Sel de pyridinium chiral dérivé d'une pyrrolidine chirale bicyclique	134
5.3.6. Ylure de pyridinium chiral dérivé de l'acide (+)-camphorique	135
5.3.7. Sels de pyridinium chiraux dérivés de la (<i>R</i>)-1-phényléthylamine et du phénylglycinol	135
5.3.8. Sels de pyridinium chiraux dérivés de carbohydrates	138
5.4. Results and discussion	141

5.5. Acknowledgment	146
5.6. Experimental	147
5.7. Références/References	166

Chapitre 6. Addition diastéréosélective sur des sels de pyridinium chiraux et étude sur l'origine des sélectivités

6.1. Préparation d'amides secondaires chiraux	174
6.2. Addition diastéréosélective sur les sels de pyridinium chiraux dérivés des benzamides 10a à 10k	181
6.3. Modifications au niveau du groupement protecteur sur l'atome d'oxygène	183
6.4. Étude spectroscopique sur les sels de pyridinium dérivés des benzamides 10	185
6.5. Modifications au niveau du groupement R ¹ sur l'amide modèle	189
6.6. Études spectroscopiques additionnelles	192
6.6.1. Preuve de l'échange de la pyridine sur les sels de pyridinium	192
6.6.2. Preuve de l'isomérisation du lien C=N des sels de pyridinium 23d/24d	194
6.7. Hypothèse pour la différence de réactivité observée entre les deux isomères des sels de pyridinium et proposition de la structure de l'intermédiaire réactif	198
6.8. Partie expérimentale	202
6.9. Références	232

Chapitre 7. Addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués et application à la synthèse totale de la (-)-CP-99,994

7.1. Addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués	236
---	-----

7.1.1. Nature et taille du groupe R ² en position 3 du sel de pyridinium	236
7.1.2. Régiosélectivité d'attaque 2 versus 6: l'effet "ortho"	242
7.2. Synthèses préalables de la (+)-CP-99,994	244
7.3. Synthèse de la (-)-CP-99,994 par addition diastéréosélective de diphénylzinc sur un sel de pyridinium chiral	250
7.4. Abstract	252
7.5. Results and discussion	252
7.6. Acknowledgment	260
7.7. Experimental	260
7.8. Références/References	275

Chapitre 8. Conclusion

Liste des Figures

Chapitre 2

Figure 2.1. Exemples d'amidines d'intérêt thérapeutique	16
Figure 2.2. Métallation/alkylation assistées par des formamidines	18
Figure 2.3. Synthetic strategy for the preparation of amidines	34

Chapitre 3

Figure 3.1. Exemples d'hétérocycles préparés à partir de thioamides	50
Figure 3.2. Pyridinium salts generated from the treatment of amides with Pyr and Tf ₂ O	72
Figure 3.3. Functional/protecting group compatibility	77

Chapitre 4

Figure 4.1. Postulated intermediates formed in the reaction of amides with triflic anhydride	97
Figure 4.2. ¹ H NMR of the reaction of <i>N</i> -methyl-3-phenylpropionamide 14 with triflic anhydride in the presence of pyridine	99
Figure 4.3. ¹ H NMR of the reaction of <i>N,N</i> -dimethyl-3-phenylpropionamide 16 with triflic anhydride in the presence of pyridine	101
Figure 4.4. ¹ H NMR of the reaction of <i>N,N</i> -diethylbenzamide 18 with triflic anhydride in the presence of pyridine	103
Figure 4.5. ¹⁹ F NMR of the reaction of <i>N</i> -(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate 20 with <i>N</i> -methyl-3-phenylpropionamide 14 in the presence of pyridine	105

Figure 4.6. ^{19}F NMR monitoring of the reaction of <i>N</i> -methyl-3-phenylpropionamide 14 with triflic anhydride	106
Figure 4.7. ^1H NMR monitoring of the reaction of 1-pyridylimidoyl triflate 15 with ethanol- d_6 .	111
<i>Chapitre 5</i>	
Figure 5.1. Exemples de 1,2-dihydropyridines	118
Figure 5.2. Sites réactifs sur un sel de pyridinium	129
<i>Chapitre 6</i>	
Figure 6.1. Stratégie derrière l'optimisation de la structure de l'amide chiral	175
Figure 6.2. Preuve de l'échange de la pyridine sur le sel de pyridinium 38	193
Figure 6.3. RMN ^1H du mélange de 1,2-dihydropyridine 40 et 41	194
Figure 6.4. Détermination de k_{obs} en fonction du temps de mélange	197
Figure 6.5. Détermination de la géométrie du lien C=N sur la 1,2-dihydropyridine 42	198
Figure 6.6. Exemples de <i>N</i> -acylpyridinium résolus par cristallographie rayon-X	200
Figure 6.7. Exemples d'imines dérivées de la benzophénone résolus par cristallographie rayon-X	201
Figure 6.8. Espèce réactive menant aux 1,2-dihydropyridines	202
<i>Chapitre 7</i>	
Figure 7.1. Dihydropyridines issues de l'addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués	235
Figure 7.2. Explications pour l'effet "ortho"	244
Figure 7.3. Structure de la Substance P et de certains inhibiteurs	245
Figure 7.4. Structure of SP antagonists and precursors	253
Figure 7.5. Structure of various pyridinium salts	253

*Liste des Tableaux/Tables**Chapitre 1*

Tableau 1.1. Réactifs courants pour l'activation d'amides	2
---	---

Chapitre 2

Table 2.1. Synthesis of amidines from secondary and tertiary amides	37
---	----

Chapitre 3

Tableau 3.1. Méthodes conventionnelles de synthèse des thioamides	53
Tableau 3.2. Méthodes de synthèse des thioamides par la sulfuration des amides	62
Tableau 3.3. Méthodes de synthèse de thioamides par l'activation/sulfuration des amides	67
Table 3.4. Synthesis of secondary thioamides	74
Table 3.5. Synthesis of tertiary thioamides and thiolactams	76

Chapitre 5

Table 5.1. Addition of organomagnesium reagents to pyridinium salts derived from amide 99	143
Table 5.2. Addition of organomagnesium reagents to pyridinium salts derived from chiral amide 104	145

Chapitre 6

Tableau 6.1. Addition de bromure de méthylmagnésium sur les benzamides 10a à 10k	182
Tableau 6.2. Données spectrales issues des études spectroscopiques sur les benzamides 10a à 10k	187
Tableau 6.3. Données spectroscopiques menant au calcul de k_{obs}	234

Chapitre 7

Table 7.1. Nucleophilic addition to 3-substituted pyridium salts derived from 71 and 72	254
Table 7.2. Oxidation of 1,2-dihydropyridines	255

Liste des Schémas/Schemes

Chapitre 1

Schéma 1.1. Conversion de <i>N</i> -oxyde pyridines en 2-aminopyridine amides	9
Schéma 1.2. Conversion de pyrrolidinones en 2-amidofuranes	11
Schéma 1.3. Cyclisation d'équivalents de radicaux acyles provenant d'amides activés	12

Chapitre 2

Schéma 2.1. Préparation et utilisation d'amidines sur support solide	20
Schéma 2.2. Conversion d'imino-phosphoranes en amidines	27
Schéma 2.3. Préparation d'amidines par couplage entre un amide et une amine	31

Chapitre 3

Schéma 3.1. Exemples de thiolyse de nitriles	52
Schéma 3.2. Préparation de thioamides par l'ajout d'amines sur des thiocétènes	55
Schéma 3.3. Préparation de thioamides à partir d'isothiocyanates/thiocyanates	56
Schéma 3.4. Préparation de thioamides par couplage entre un thioacide et une amine	58
Schéma 3.5. Préparation de thioamides à partir de thioacides et de 2 <i>H</i> -azirin-3-amines	58
Schéma 3.6. Préparation de thioamides à partir de phosphoramidothionates	59
Schéma 3.7. Préparation de thioamides par la réaction de Willgerodt-Kindler	60
Schéma 3.8. Mécanisme de la conversion des amides en thioamides avec le réactif de Lawesson	64

Schéma 3.9. Stratégie derrière l'activation/sulfuration des amides en thioamides	66
Scheme 3.10. Formation of <i>N,N'</i> -dimethyl- <i>N</i> -thiobenzoylamidine (52)	75

Chapitre 4

Scheme 4.1. Functional group interconversion involving amides as starting material	96
Scheme 4.2. Proposed mechanistic pathways for the conversion of secondary amides to pyridinium intermediates	108
Scheme 4.3. Proposed mechanistic pathways for the conversion of tertiary amides to pyridinium intermediates	109
Scheme 4.4. Alcoholysis of activated amides to form esters	110

Chapitre 5

Schéma 5.1. Réactions de Diels-Alder impliquant une 1,2-dihydropyridine	119
Schéma 5.2. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de Katsumura	125
Schéma 5.3. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de Hsung	126
Schéma 5.4. Préparation de 1,2-dihydropyridines à partir de tétrahydropyridines	127
Schéma 5.5. Sel de <i>N</i> -acylpyridinium dérivé du 8-phénylmenthol	130
Schéma 5.6. Sel de <i>N</i> -acylpyridinium dérivé de l'acide (+)-camphorique	133
Schéma 5.7. Sel de <i>N</i> -acylpyridinium dérivé de la cétone 73	134
Scheme 5.8. Synthesis of (<i>R</i>)-(-)-coniine 112	146

Chapitre 6

Schéma 6.1. Préparation de 1,2-aminoalcools <i>O</i> -méthylés	176
--	-----

Schéma 6.2. Préparation de 1,2-aminoalcools <i>O</i> -méthylés	176
Schéma 6.3. Préparation de benzamides chiraux à partir de 1,2-aminoalcools <i>O</i> -méthylés	177
Schéma 6.4. Préparation du benzamide 10g	178
Schéma 6.5. Préparation du benzamide 10h	179
Schéma 6.6. Préparation du benzamide 10i	179
Schéma 6.7. Préparation du benzamide 10j	180
Schéma 6.8. Préparation du benzamide 10k	181
Schéma 6.9. Fragmentation des amides 18 et 19 en oxazoline 21	185
Schéma 6.10. Calcul de la différence de déplacement chimique pour H _α lors de l'activation des benzamides 10	186
Schéma 6.11. Addition de MeMgBr sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 26	190
Schéma 6.12. Isomérisation des sels de pyridinium 23d/24d	195
Schéma 6.13. Conformères possibles des isomères A et B	199

Chapitre 7

Schéma 7.1. Addition d'organostannanes sur des sels de pyridinium 3-substitués	241
Schéma 7.2. Synthèse de la (+)-CP-99,994 par l'alkylation diastéréosélective d'une β-lactame	246
Schéma 7.3. Synthèse racémique de la CP-99,994 par une réaction de Knoevenagel	246
Schéma 7.4. Synthèse de la CP-99,994 à partir de la sérine	247
Schéma 7.5. Synthèse de la CP-99,994 par une réaction de nitro-Mannich catalytique	248
Schéma 7.6. Synthèse d'un précurseur de la CP-99,994	249
Scheme 7.7. Synthesis of (-)-L-733,061	256
Scheme 7.8. Synthesis of pyridine 83	257
Scheme 7.9. Hydroxy-assisted cleavage of the auxiliary	258

Scheme 7.10. Synthesis of novel amides

258

Scheme 7.11. Synthesis of (-)-CP-99,994

259

Liste des abréviations

Å	Ångstrom
Ac	acétyle
aq.	aqueux
Ar	aryle
Aux	auxiliaire
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyle
Bt	benzotriazole
Bu	butyle
°C	degré Celsius
cat.	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
cm	centimètre
conv.	conversion
δ	déplacement chimique
Δ	reflux
d	doublet
D-	dextrogyre
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
1,2-DHP	1,2-dihydropyridine
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMA	diméthylacétamide
DMEU	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde

dppe	diphénylphosphinoéthane
dppf	diphénylphosphinoférocényle
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine
DTBP	2,6-di- <i>t</i> -butylpyridine
(<i>E</i>)	entgegen
<i>e.d.</i>	excès diastéréoisomérique
<i>e.e.</i>	excès énantiomérique
équiv.	équivalent(s)
Et	éthyle
FTIR	infrarouge a Transformée de Fourier
<i>et al.</i>	et autres
g	gramme
GP	groupement partant
h	heure
HMDS	hexaméthylsilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
<i>i-</i>	iso
Im	imidazole
<i>J</i>	constante de couplage
k	constante de vitesse
k_{obs}	constante de vitesse observée
<i>K</i>	constante d'équilibre
L-	levogyre
LUMO	orbitale moléculaire vide de plus basse énergie
m	multiplet
M	molarité
mA	milliampère
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme

MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxyméthyle
MsO	méthanesulfonate (mésylate)
n-	normal
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
nOe	effet nucléaire Overhauser
NOESY	spectroscopie nucléaire Overhauser et échange
Nu	nucléophile
Oct	octyle
OMB	<i>o</i> -méthoxybenzyle
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
Pr	propyle
Pyr.	pyridine
q	quadruplet
(<i>R</i>)	rectus
RA	réactif d'activation d'amide
<i>r.d.</i>	rapport diastéréoisomérique
<i>R_f</i>	mobilité relative sur CCM
<i>r.i.</i>	rapport isomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire
RMN-2D	résonance magnétique nucléaire à deux dimensions
<i>r.r.</i>	rapport régioisomérique
RS	réactif de sulfuration
s	singulet

(<i>S</i>)	sinister
sec	seconde
SMHR	spectre de masse haute résolution
t	triplet
<i>t</i> -	tert
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TfO	trifluorométhanesulfonate (triflate)
THF	tétrahydrofuranne
TIPS	triisopropylsilyle
TM	tamis moléculaire
TMS-	triméthylsilyle
TMS	tétraméthylsilane
t.p.	température de la pièce
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle
(<i>Z</i>)	zusammen

Remerciements

«*No man is an island, entire of itself; every man is a piece of the continent, a part of the main...*»

Bien que je n'aie pas la prétention d'être un lecteur assidu de John Donne, j'estime que cette citation illustre parfaitement le fait que les succès rencontrés proviennent non seulement de ces propres efforts mais d'un effort collectif.

Avec cette pensée en tête, il y a un bon nombre de personnes que je tiens à remercier pour leur aide et leur soutien tout au cours de mes études universitaires, de mes humbles débuts à Sherbrooke jusqu'au moment du dépôt de cette thèse.

Dans un premier temps, je tiens à remercier le Pr. Spino de l'Université de Sherbrooke pour m'avoir donné ma toute première chance d'évoluer dans le domaine de la chimie organique. Par son enthousiasme pour l'enseignement et la recherche, il a su m'inculquer la passion pour cette science. Le Pr. Spino est aussi à l'origine de ma toute première incursion dans l'industrie pharmaceutique, alors que j'ai eu la chance d'effectuer un stage chez Bristol-Myers Squibb. Sous la supervision du Dr. F. Beaulieu, j'ai eu l'opportunité d'apprendre les techniques du métier et le *modus operandi* du milieu. Je tiens également à remercier le Pr. Deslongchamps de l'Université de Sherbrooke, et particulièrement É. Bourque, pour sa supervision lors d'un stage effectué dans ses laboratoires.

Je tiens à souligner la contribution des professionnels et des techniciens affiliés aux différents services offerts au département: du service de RMN (Dr. Tan, Sylvie et Robert), de l'atelier de mécanique/électronique (Martin, Jean-François, Julien et Louis), de la spectroscopie rayon-X (Francine et Michel) et de la spectrométrie de masse (Dr. Evans). Je tiens aussi à remercier Lyne, la secrétaire du département, pour s'être occupée de mon dossier tout au long de mes études et de s'assurer qu'aucun problème ne survienne.

J'exprime mon extrême gratitude à tous les membres du groupe, passés et présents, pour leur camaraderie, leur soutien et les nombreuses discussions scientifiques (et autres) tout au long de ce périple. Je tiens particulièrement à

souligner la contribution de A. Gagnon, A. Beauchemin, S. Francœur et A. Lemire qui ont été des personnes ressources pour moi. J'ai beaucoup appris en vous côtoyant au cours des dernières années, et j'espère que vous avez également appris certaines choses de moi (autant les choses à faire, que celles à éviter!).

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, j'ai eu l'opportunité d'élargir mon champs de connaissance en interagissant avec des experts dans leurs domaines respectifs. Je tiens particulièrement à remercier le Pr. Keillor pour son aide (et sa patience!) dans le traitement des données cinétiques, ainsi que le Pr. Lebel pour de nombreuses discussions et pour sa coopération à la rédaction d'un ouvrage scientifique.

À ma famille, je crains que les quelques lignes écrites ici ne suffisent pas à exprimer l'étendue de ma reconnaissance envers eux. Mes parents, Jean-Rock et Ruth, ont été l'inspiration derrière cet ouvrage, autant par leur altruisme que par leur sens des responsabilités. Ils m'ont appuyé à tous les stades de mes études et ils étaient présents au moments de grandes joies, comme au moments plus difficiles. Je tiens aussi à remercier Danik et Nadia, pour m'avoir soutenu et aidé à garder les choses en perspective.

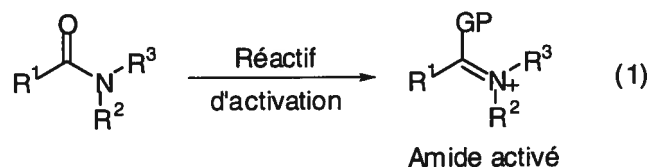
Finalement, je suis reconnaissant envers mon directeur de recherche, le Pr. André Charette, pour son support tout au long de mes études. J'ai appliqué pour un poste dans son groupe, à la recherche d'un défi, et je le remercie pour m'en avoir donné un de taille. La formation acquise durant mon séjour dans son groupe de recherche sera un atout qui me suivra tout au long de ma carrière. Je suis également redevable au Pr. Charette pour m'avoir donné l'occasion de voyager à différents endroits afin de présenter les fruits de mes travaux, et de m'avoir accordé la chance de rencontrer des conférenciers provenant de part le monde.

Chapitre 1. Précédents sur l'activation d'amides avec l'anhydride triflique

Dans ce chapitre, nous allons discuter brièvement des réactifs d'activation d'amides les plus employés en chimie organique, ainsi que les limites et les inconvénients associés avec ceux-ci. L'ensemble des précédents de la littérature où l'activation d'un amide s'effectue au moyen de l'anhydride trifluorométhane-sulfonique (triflique) sera ensuite détaillé.

1.1. Principaux réactifs pour l'activation d'amides

Dans le présent ouvrage, le concept "d'amide activé" désigne un amide qui, par l'action d'un réactif ou d'une combinaison de réactifs, voit sa fonction carbonyle devenir plus électrophile par la formation d'un intermédiaire comme celui illustré ci-dessous (éq. 1, GP = groupement partant). Le Tableau 1.1 regroupe l'ensemble des réactifs les plus couramment employés pour activer des amides.¹ Une séparation y est faite selon la nature du réactif utilisé, en tenant compte du type d'atome (P, S ou C) de l'électrophile qui réagit avec l'atome d'oxygène de l'amide.



Parmi les réactifs à base de phosphore, l'oxyde de trichlorophosphine (POCl_3) est celui qui a connu le plus de succès. L'intermédiaire **1** est initialement formé, mais celui-ci réagit ensuite avec un ion chlorure pour donner le chloro iminium **3** qui est l'espèce exploitée lors de réactions subséquentes.² Une combinaison de réactifs qui a trouvée de nombreuses applications est le couple triphénylphosphine/ CCl_4 qui mène à la formation de dichlorure de triphénylphosphine (Cl_2PPh_3).³ Lorsque mis en présence d'un amide, l'adduit **2** se forme ($\text{R}^4 = \text{Ph}$).

Tableau 1.1. Réactifs courants pour l'activation d'amides

Réactifs pour l'activation d'amides	Intermédiaires formés	
Réactifs à base de phosphore		
$\begin{array}{ccc} \text{X}-\text{P}(=\text{O})-\text{X} & \text{X}-\text{P}(=\text{O})-\text{OR}^4 & \text{X}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2 \\ \text{X}-\text{P}(\text{X})_2 & \text{R}^4-\text{P}(\text{X})_2 & \text{X}-\text{P}(\text{X})_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}-\text{P}(\text{X})_2 \quad \text{R}^3 \\ \text{1} \end{array}$ <p>X = halogène, OR⁴</p> $\begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{3} \end{array}$ <p>X = halogène</p>	$\begin{array}{c} \text{R}^4 \quad \text{R}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O}-\text{P}(\text{X})-\text{R}^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{2} \end{array}$ <p>X = halogène R⁴ = halogène, aryle</p>
Réactifs à base de soufre		
$\begin{array}{ccc} \text{X}-\text{S}(=\text{O})-\text{X} & \text{X}-\text{S}(=\text{O})-\text{OR}^4 & \text{R}^4-\text{S}(=\text{O})-\text{X} \\ \text{R}^4\text{O}-\text{S}(=\text{O})-\text{GP} & \text{Ph}-\text{S}^+(\text{R}^4)(\text{Ph})-\text{BF}_4^- & \end{array}$ <p>GP = F, CF₃, OR⁴</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}-\text{S}(\text{X})-\text{R}^3 \\ \text{4} \end{array}$ <p>X = halogène</p> $\begin{array}{c} \text{OR}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{6} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OSO}_2\text{R}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{5} \end{array}$ <p>X = halogène</p> $\begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{3} \end{array}$ <p>X = halogène</p>
Réactifs à base de carbone		
$\begin{array}{ccc} \text{X}-\text{C}(=\text{O})-\text{X} & \text{X}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{X} & \text{R}^4\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{X} \\ \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})-\text{X} & \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4 & \text{R}^4-\text{O}^+(\text{R}^4)-\text{BF}_4^- \end{array}$ <p>R⁴X, AgX</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4 \\ \text{7} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{OR}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{6} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{N}^+-\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \\ \text{3} \end{array}$ <p>X = halogène</p>

Celui-ci peut aussi réagir avec un ion chlorure et mener à **3** suite à l'expulsion d'un équivalent d'oxyde de triphénylphosphine (O=PPh₃). D'autres réactifs comme le diphenyle chlorophosphate ou le phényle dichlorophosphate ont également été

employés pour mener à des intermédiaires similaires à **1** (X , $X = \text{OPh}$, OPh ou Cl , OPh),⁴ tandis que le PCl_5 génère un produit comme **3** ($X = \text{Cl}$).⁵

Tout aussi utilisé, les agents d'activation à base de soufre constituent une alternative intéressante aux réactifs discutés ci-dessus. Dans cette famille, le chlorure de thionyle (SOCl_2) et le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) sont les plus versatiles.⁶ Bien que ces deux réactifs produisent des intermédiaires relativement stables comme **4** et **5** (X et $R_4 = \text{Cl}$), ils décomposent à plus haute température en chloro iminium **3** suite à l'éjection d'une molécule de SO_2 et de SO_3 respectivement. Le chlorure de benzènesulfonyl (PhSO_2Cl) est aussi reconnu pour activer des amides (**5**, $R^4 = \text{Ph}$).⁷ Par contre, le fait que cette réaction est à l'équilibre peut occasionner certains problèmes (*vide infra*).

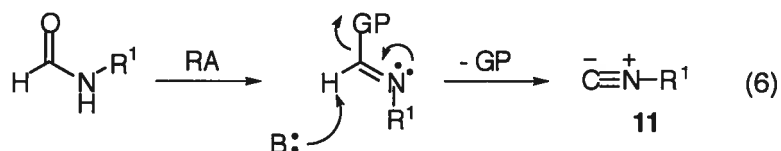
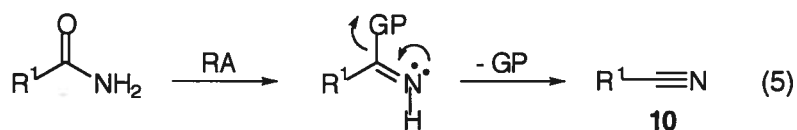
Les esters sulfoniques (FSO_2OR^4 , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OR}^4$)⁸ et les sels d'alkyles diphenyl sulfoniens $[\text{R}^4\text{S}(\text{Ph})_2]^+$ ⁹ sont des agents alkylants qui possèdent une activité comparable aux sels de Meerwein et qui mènent aux *O*-alkyliminiums **6** lorsque mis en présence d'amides. Les dialkyles sulfates $[(\text{R}_4\text{O})_2\text{SO}_2]$ peuvent aussi être employés,¹⁰ mais l'équilibre défavorable de cette réaction lorsque les substituants de l'amide sont encombrés peut entraîner des réactions incomplètes.

Le phosgène (Cl_2CO) réagit rapidement en présence d'amides et conduit aux chloro iminiums **3** suite au dégagement de CO_2 .¹¹ Le chlorure d'oxalyle joue un rôle identique et mène aussi à **3** suite au dégagement de CO_2 et de CO .¹² L'activation d'amides avec des chloroformates d'alkyles $[\text{R}_4\text{OC}(\text{O})\text{Cl}]$ s'effectue aussi d'une façon similaire, alors qu'un équivalent de CO_2 est libéré de l'adduit **7** ($R_4 = \text{alkyle}$) lors de la formation du *O*-alkyliminium **6**.¹³

D'autres réactifs qui ont été utilisés occasionnellement sont les chlorures d'acides (R^4COCl)¹⁴ et les anhydrides $[(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}]$.¹⁵ Toutefois, ces réactions sont à l'équilibre et l'activation incomplète du substrat constitue un obstacle important (voir éq. 2). L'emploi de sels de trialkyloxoniums $[(\text{R}^4)_3\text{O}^+]$ constitue la méthode la plus efficace pour accéder aux *O*-alkyliminiums **6**.¹⁶ Alternativement, les amides peuvent être alkylés avec des halogénures d'alkyles en présence de sels d'argent.¹⁷

Les équations 2 à 6 dénombrent certaines limites et réactions secondaires qui peuvent avoir lieu lors de l'activation d'amides avec différents agents. Selon la nature

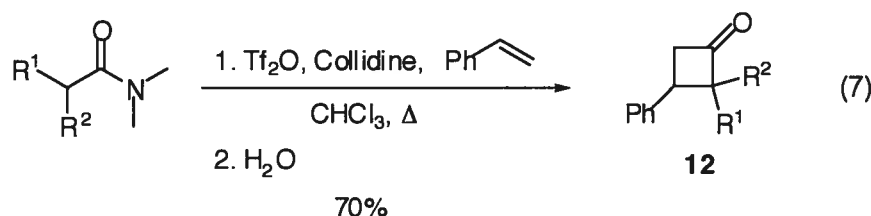
pratiquement tous les réactifs d'activation (RA) selon les mécanismes illustrés dans les équations 5 et 6, ce qui prévient leur utilisation comme précurseurs.



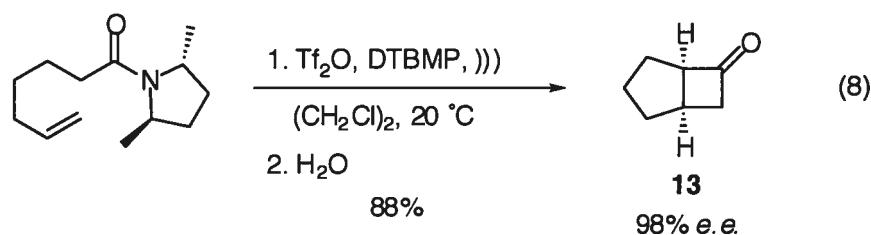
1.2. Activation d'amides par l'anhydride trifluorométhanesulfonique

Dans la section suivante, nous allons discuter de la conversion d'amides en divers groupements fonctionnels par une activation à l'aide d'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique).¹⁹ Typiquement, l'activation d'amides par l'anhydride triflique se fait à basse température dans des solvants inertes halogénés (ex.: dichlorométhane, chloroforme). Une base est souvent présente dans le milieu pour capturer l'équivalent d'acide triflique formé dans le processus (particulièrement dans le cas des amides secondaires). Dû au caractère inerte de l'anion triflate, les activations sont essentiellement irréversibles et des réactions secondaires sont rarement observées. Le cas échéant, une comparaison avec d'autres réactifs d'activation sera faite.

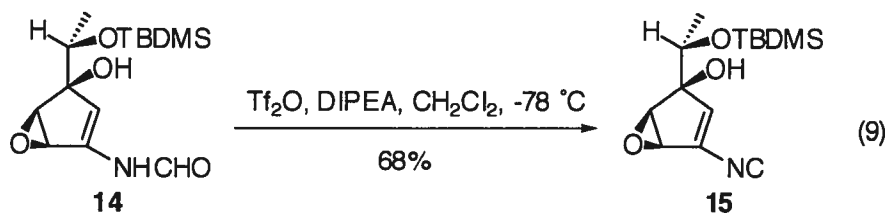
Au début des années 1980, Ghosez *et al.* ont rapporté la conversion d'amides tertiaires possédant des protons énolisables en triflates de cétèniminiums au moyen de l'anhydride triflique en présence de collidine.²⁰ Lorsqu'un alcène est présent dans le milieu, une cycloaddition [2 + 2] se produit et, suivant l'hydrolyse du mélange réactionnel, les cyclobutanones **12** sont isolées avec de bons rendements (éq. 7).



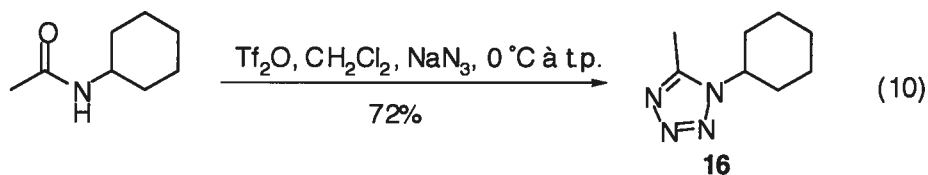
La réaction fonctionne aussi lorsque des alcynes sont utilisés et les cyclobuténones sont isolées avec d'aussi bons rendements.²¹ Lorsque l'amide tertiaire possède un alcène, une cycloaddition [2 + 2] intramoléculaire s'effectue pour donner les cyclobutanones bicycliques **13** (éq. 8).²² L'utilisation d'amides tertiaires où les substituants sur l'azote sont dérivés de pyrrolidines chirales C_2 symétriques (ex. 2,5-diméthylpyrrolidine) permet d'obtenir des cyclobutanones bicycliques chirales suite à la cycloaddition intramoléculaire.²³ Le recours aux ultrasons est primordial afin d'obtenir de bons excès diastéréomériques.



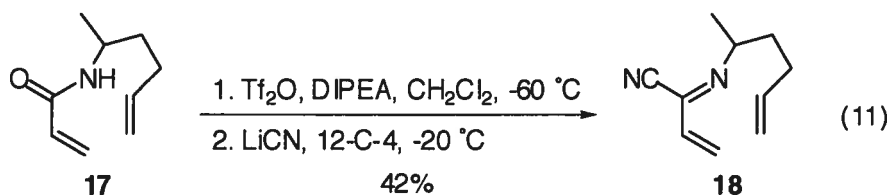
Tel que mentionné dans la section 1.1, les formamides secondaires sont souvent transformés en isonitriles lorsque mis en présence d'un réactif d'activation d'amide. Comme l'anion OTf est un très bon groupement partant, il n'est donc pas surprenant de voir que le traitement du formamide secondaire **14** avec l'anhydride triflique en présence de DIPEA à basse température conduit rapidement à l'isonitrile **15** (éq. 9). Cette méthode s'est avérée supérieure aux autres méthodes de déshydratation qui font appel à des réactifs hautement toxiques comme le diphosgène, le triphosgène et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle.²⁴ Il est à noter que la présence d'un alcool tertiaire est tolérée, probablement en raison de l'encombrement stérique.



Certains amides secondaires peuvent être convertis en tétrazoles **16** par l'action de l'anhydride triflique et l'azidure de sodium (éq. 10).²⁵ Les réactions sont effectuées dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile et les rendements isolés varient de faibles à acceptables. La réaction ne fonctionne pas lorsque l'anhydride triflique est remplacé par l'anhydride trifluoroacétique (TFAA).

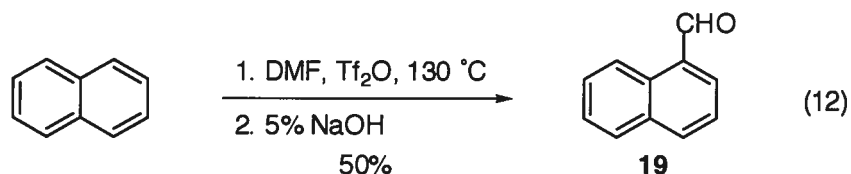


Grierson, Fowler *et al.* ont traité les amides secondaires α,β -insaturés **17** avec de l'anhydride triflique en présence de DIPEA à basse température et, suite à l'addition de cyanure de lithium en présence d'éther couronne, ils ont été en mesure d'isoler les 2-cyano-1-aza-1,3-butadiènes **18** (éq. 11).²⁶ Ces substrats sont ensuite impliqués dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, ce qui permet d'accéder facilement au noyau des indolizidines et des quinolizidines.

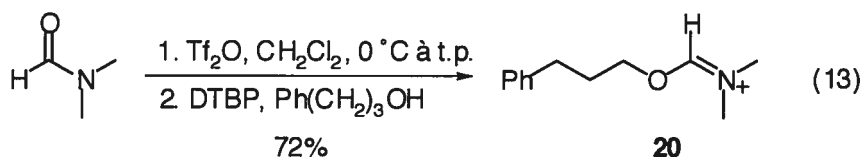


La formylation de composés aromatiques est une réaction couramment utilisée en synthèse organique, mais des problèmes de réactivité surviennent dans le cas des substrats contenant un noyau aromatique pauvre en électrons. Le réactif préparé à partir du DMF et d'anhydride triflique, similaire au réactif de Vilsmeier-Haack fait à

partir du DMF et du POCl_3 , peut effectuer la formylation de ces substrats problématiques. À titre d'exemple, le naphthalène est converti en 1-formylnaphtalène (**19**), tandis qu'aucune réaction ne se produit avec le réactif de Vilsmeier-Haack (éq. 12).²⁷

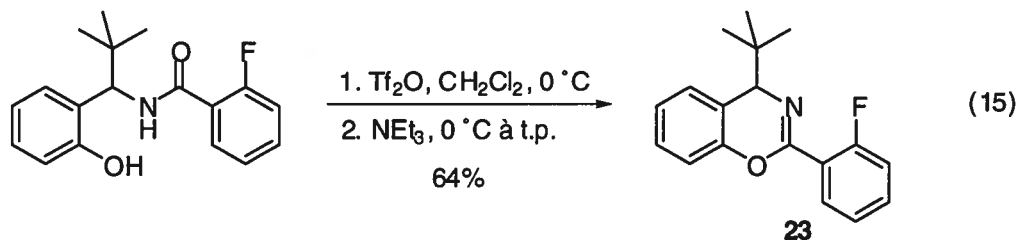
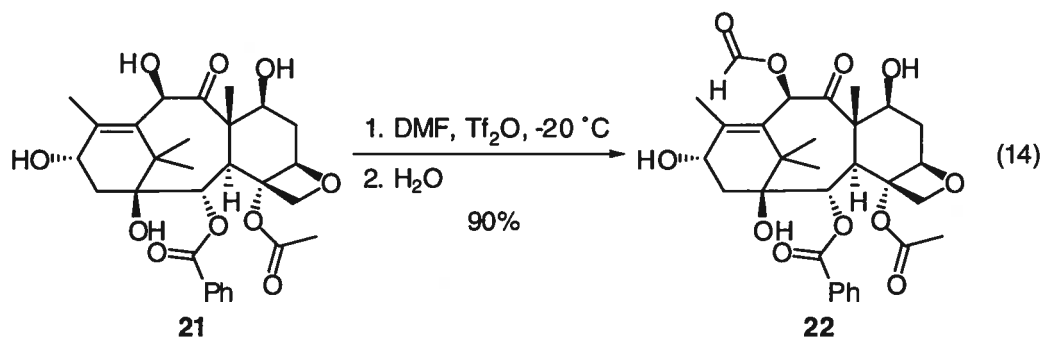


En 1998, Dossena *et al.* ont démontré que le réactif issu du couple $\text{Tf}_2\text{O}/\text{DMF}$ (ou $\text{Tf}_2\text{O}/\text{DMA}$) peut être traité avec divers hétéronucléophiles (ex.: alcools) afin de générer les *O*-alkyliminiums **20** (éq. 13).²⁸ Bien que les *O*-alkyliminiums soient stables à température ambiante et peuvent être isolés et caractérisés, l'hydrolyse/thiolyse de ces composés avec du NaOH ou du NaSH aqueux à pH légèrement basique (7 à 8) permet d'isoler les esters et les thioesters correspondants.



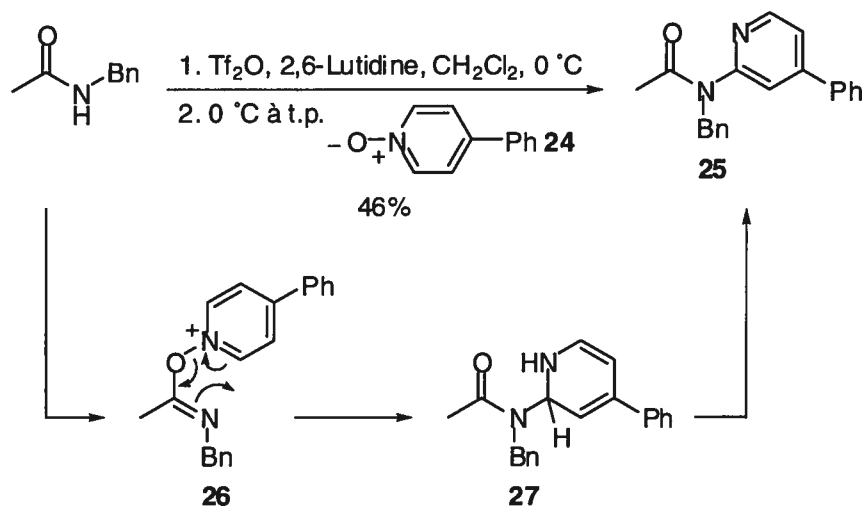
La même combinaison de réactifs ($\text{DMF}/\text{Tf}_2\text{O}$) a été employée afin d'acyler de façon régiosélective un alcool sur la 10-déacetylbaccatin III (**21**), une taxane isolée du *Taxus baccata* et utilisée comme précurseur du paclitaxel et du docétaxel.²⁹ La réaction est effectuée dans le DMF à basse température et permet d'isoler la baccatin III (**22**) suite à l'hydrolyse en milieu aqueux (éq. 14). Comme nous l'avons vu dans l'équation 9, un alcool libre peut être présent lors du processus d'activation.

De la même façon, un amide secondaire contenant un phénol non-protégé peut être activé avec l'anhydride triflique. Suite à l'ajout d'une base, une cyclisation intramoléculaire se produit pour donner la benzoxazine **23** (éq. 15).³⁰



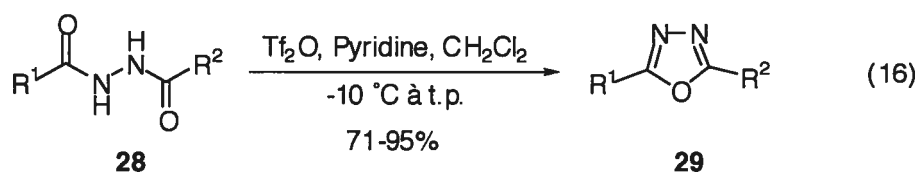
L'addition de la *N*-oxyde 4-phénylpyridine (**24**) au *O*-triflylimidate du *N*-benzyl acétamide mène à la formation de l'amide **25** (Schéma 1.1).³¹ Un mécanisme qui explique la formation de cet amide implique le déplacement du triflate de l'amide activé par la *N*-oxyde pyridine **24** pour donner **26**. Un réarrangement intramoléculaire de ce dernier fournit la dihydropyridine **27** qui s'oxyde dans l'étape finale pour mener à **25**.

Schéma 1.1. Conversion de *N*-oxyde pyridines en 2-aminopyridine amides



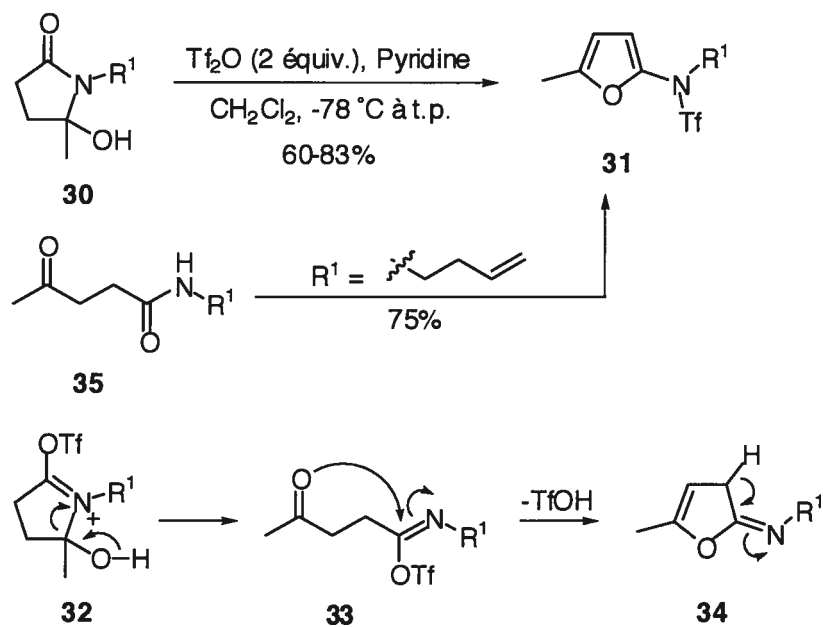
Il est à noter que cette transformation procède mieux avec le chlorure d'oxalyle comme agent activant (85%) et que des *N*-oxyde quinolines et isoquinolines peuvent être employées.

La déshydratation de diacylhydrazines **28** constitue l'approche la plus populaire pour générer les 1,3,4-oxadiazoles **29** (éq. 16).³² Bien que plusieurs réactifs soient reconnus pour effectuer la transformation (SOCl₂, POCl₃, P₂O₅, PPh₃/CCl₄, HMDS), la nécessité de chauffer et les temps de réaction prolongés augmentent les risques de décomposition. En employant l'anhydride triflique, les réactions sont terminées après moins de 10 heures à température ambiante et les rendements isolés de **29** sont excellents.



Les 5-hydroxy-5-méthylpyrrolidinones **30**, facilement accessibles par la condensation d'une amine primaire avec la α -angelica lactone, cyclisent en dérivés furanes **31** sous l'action de l'anhydride triflique et de la pyridine (Schéma 1.2).³³ Une façon d'expliquer ce résultat est illustrée dans le schéma ci-dessous. Suite à la formation du *O*-triflyliminium **32**, l'oxygène de la fonction alcool assiste le bris du cycle à cinq pour donner l'imidate **33**. L'oxygène de la méthyle cétone attaque ensuite l'imidate et expulse un équivalent d'acide triflique pour mener à **34**, qui à son tour perd un proton et réagit avec le second équivalent d'anhydride triflique pour donner **31**. Le fait que la γ -céto amide **35** produise aussi le furane semble appuyer le mécanisme proposé. Encore une fois, il est intéressant de noter que l'alcool tertiaire ne réagit pas avec l'anhydride triflique ajouté.

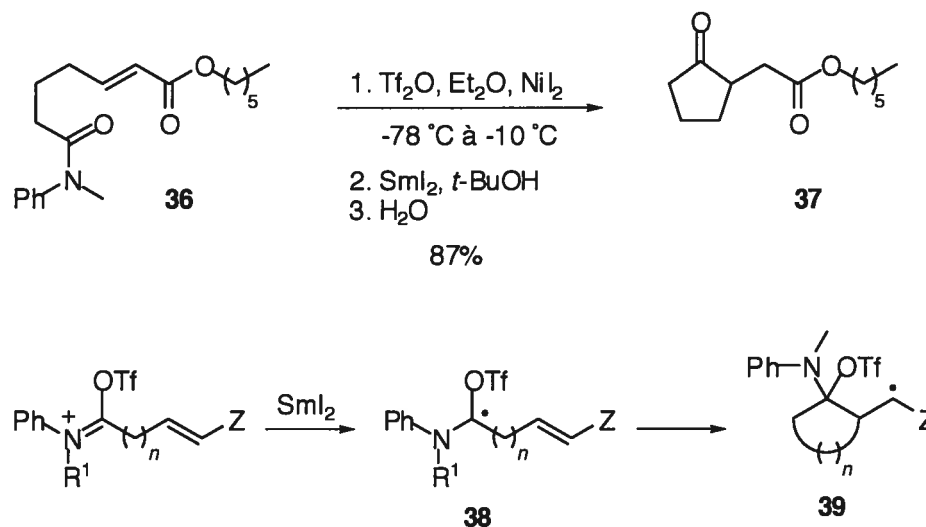
Schéma 1.2. Conversion de pyrrolidinones en 2-amidofuranes



Cependant, l'anhydride trifluoroacétique et l'anhydride acétique réagissent avec **30** pour mener à des produits qui découlent de la formation initiale d'un ion *N*-acyliminium.

McDonald a démontré que le traitement de *N*-alkyl-*N*-phénylamides **36** avec de l'anhydride triflique, suivi de l'addition de diiodure de samarium (SmI_2) ainsi que d'autres additifs (NiI_2 et *t*-BuOH) permettait d'isoler les cétones cycliques **37** via une réaction de cyclisation radicalaire intramoléculaire (Schéma 1.3).³⁴ Le transfert d'un électron du SmI_2 vers le *O*-triflyliminium mène au radical **38** qui cyclise sur l'alcène α,β -insaturé pour générer l'espèce **39**. Suite au transfert d'un second électron et à l'hydrolyse finale, la cétone **37** est libérée. Lorsque l'atome d'azote de l'amide se retrouve à l'intérieur de la chaîne qui va former le cycle, des pyrrolidines et des pipéridines 2,3-disubstituées sont isolées avec des rendements acceptables. Le chlorure de triméthylsilane (TMSCl) a aussi été utilisé pour activer l'amide, mais le rendement isolé de cétone cyclique était beaucoup plus faible.

Schéma 1.3. Cyclisation d'équivalents de radicaux acyles provenant d'amides activés



Comme on peut le constater, l'anhydride triflique s'avère un réactif d'activation d'amides extrêmement efficace. En tirant parti de la chimiosélectivité démontrée par ce réactif envers les amides en présence d'autres groupements fonctionnels, une multitude de réactions peuvent être effectuée selon des conditions expérimentales douces. L'interférence par des réactions secondaires durant la période d'activation n'est pas un problème, principalement en raison de la faible nucléophilie et basicité de l'anion triflate. Finalement, il est à noter que selon les conditions opératoires et la structure de l'amide, différents intermédiaires réactionnels peuvent être générés. Ce sujet sera discuté en détail dans le chapitre 4.

1.3. Références

- 1 Kantlehner, W. dans *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 6; Chapitre 2.7, p 485.
- 2 a) Fujita, S.; Koyama, K.; Inagaki, Y. *Synthesis* **1982**, 68. b) Harris, R. L. N. *Synthesis* **1981**, 907.
- 3 Pour une variante où la phosphine est attachée sur support solide, voir: Harrison, C. R.; Hodge, P.; Rogers, W. J. *Synthesis* **1983**, 139.

- 4 a) Arrieta, A.; Garcia, T.; Lago, J. M.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 471. b) Arrieta, A.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 967. c) Garcia, T.; Arrieta, A.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 681.
- 5 a) Sekiya, M.; Morimoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1241. b) Eloy, F.; Deryckere, A.; Maffrand, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1974**, *9*, 602.
- 6 a) Sone, T.; Abe, Y.; Sato, N.; Ebina, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1063. b) Arrieta, A.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3365.
- 7 Ulery, H. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2464.
- 8 a) Hennige, H.; Kreher, R.; Uhrig, J. *Synthesis* **1982**, 842. b) Hoskin, D. H.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5222. c) McClelland, R. A.; Patel, G.; Lam, P. W. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1011.
- 9 Julia, M.; Mestdagh, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 433.
- 10 a) Knorr, R.; Löw, P.; Hassel, P. *Synthesis* **1983**, 785. b) Meyers, A. I.; Hoeve, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7125.
- 11 Wieland, G.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem* **1985**, 2178.
- 12 Fujisawa, T.; Mori, T.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5059.
- 13 Richter, R.; Tucker, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2625.
- 14 Bottomley, W. E.; Boyd, G. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 790.
- 15 Boyd, G. V.; Monteil, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1338.
- 16 Meerwein, H.; Borner, P.; Fuchs, O.; Sasse, H. J.; Schrodt, H.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2060.
- 17 Nader, R. B.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1477.
- 18 Lambert, C.; Caillaux, B.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3331.
- 19 Pour une revue sur ce sujet, voir: Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Baraznenok, I. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077.
- 20 a) Falmagne, J.-B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879. b) Falmagne, J. B.; Schmit, C.; Escudero, J.; Vanlierde, H.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199. c) Genicot, C.; Gobeaux, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3827. d) Pour des

- cycloadditions en présence d'imines, voir: Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480.
- 21 Schmit, C.; Taleb-Sahraoui, S.; Differding, E.; Dehasse-De Lombaert, C. G.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5043.
- 22 a) Marko, I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Dumas, S.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192. b) Ghosez, L.; Marko, I.; Hesbain-Frisque, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5211. c) Gobeaux, B.; Ghosez, L. *Heterocycles* **1989**, *28*, 29.
- 23 a) Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467. b) Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1181.
- 24 a) Baldwin, J. E.; Aldous, D. J.; Chan, C.; Harwood, L. M.; O'Neil, I. A.; Peach, J. M. *Synlett* **1989**, *9*. b) Baldwin, J. E.; O'Neil, I. A. *Synlett* **1990**, 603. c) Baldwin, J. E.; O'Neil, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2047.
- 25 Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767.
- 26 Sisti, N. J.; Zeller, E.; Grierson, D. S.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2093.
- 27 Martínez, A. G.; Alvarez, R. M.; Barcina, J. O.; de la Moya Cerero, Cerero, S. de la Moya; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1571.
- 28 Sforza, S.; Dossena, À.; Corradini, R.; Virgili, E.; Marchelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 711. Des amidiniums et des S-alkyliminiums peuvent aussi être isolés suite à l'ajout d'une amine ou d'un thiol.
- 29 Cravallee, C.; Didier, E.; Pecquet, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4263.
- 30 a) Kündig, E., P.; Meier, P. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1360. b) Pour une cyclisation intramoléculaire similaire impliquant un phénol, voir: Morris, J.; Wishka, D. G.; Fang, Y. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 849.
- 31 Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127.
- 32 Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* **2000**, 437.
- 33 a) Rashatasakhon, P.; Padwa, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 189. b) Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609.

- 34 McDonald, C. E.; Galka, A. M.; Green, A. I.; Keane, J. M.; Kowalchick, J. E.; Micklitsch, C. M.; Wisnoski, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 163.

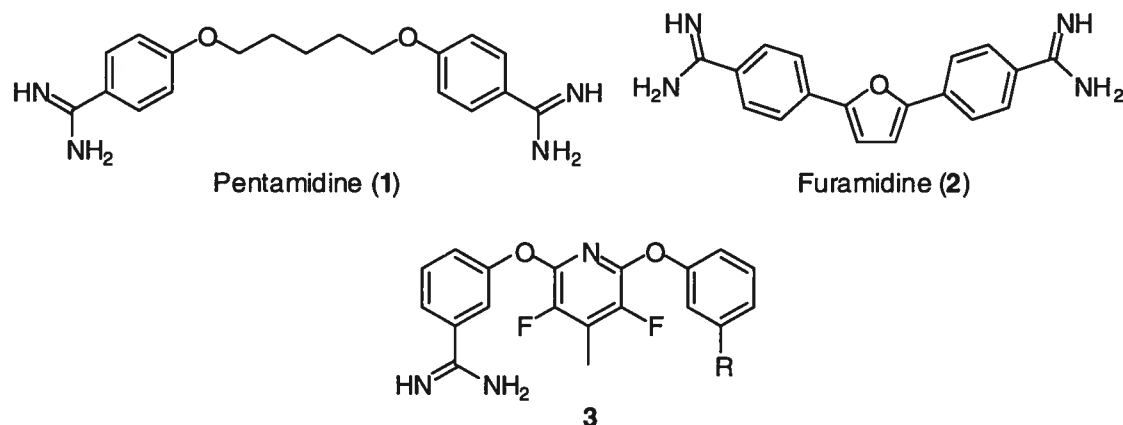
Chapitre 2. Synthèse d'amidines par l'activation d'amide avec l'anhydride triflique en présence de pyridine

Le contenu de ce chapitre va porter sur l'utilité ainsi que sur les méthodes de préparation conventionnelles ou récentes des amidines et des sels d'amidines. De nombreux articles de revue sur le sujet sont disponibles, et le lecteur intéressé est encouragé à les consulter.¹

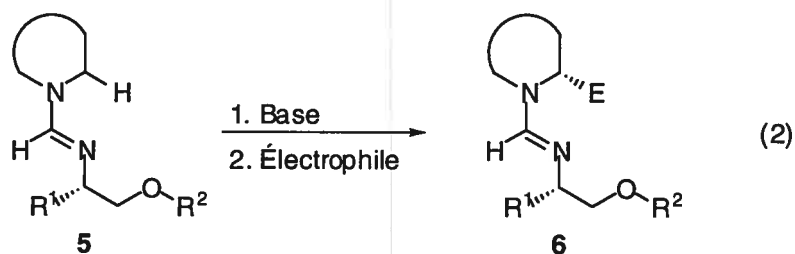
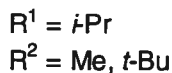
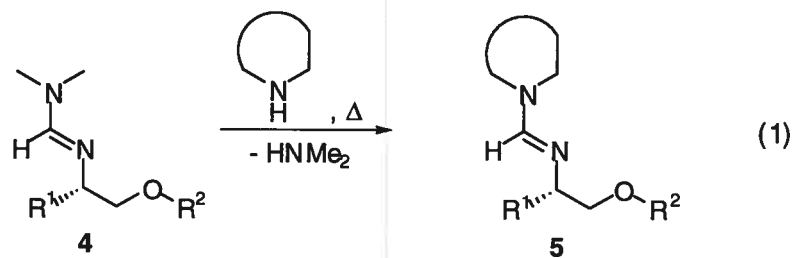
2.1. Applications des amidines

Au cours des dernières années, de nombreuses arylamidines possédant des propriétés pharmacologiques variées ont été préparées. Parmi des exemples récents, notons que la pentamidine (1) et la furamidine (2) ont été employées comme agents thérapeutiques contre la pneumonie *Pneumocystis carinii* (PCP) qui affecte jusqu'à 80% des patients atteints du SIDA (Figure 2.1).² Les benzamidines 3, diversement fonctionnalisées en R, ont aussi démontrées leur utilité comme agent anticoagulant en tant qu'inhibiteurs sélectifs du facteur Xa (fXa).³

Figure 2.1. Exemples d'amidines d'intérêt thérapeutique

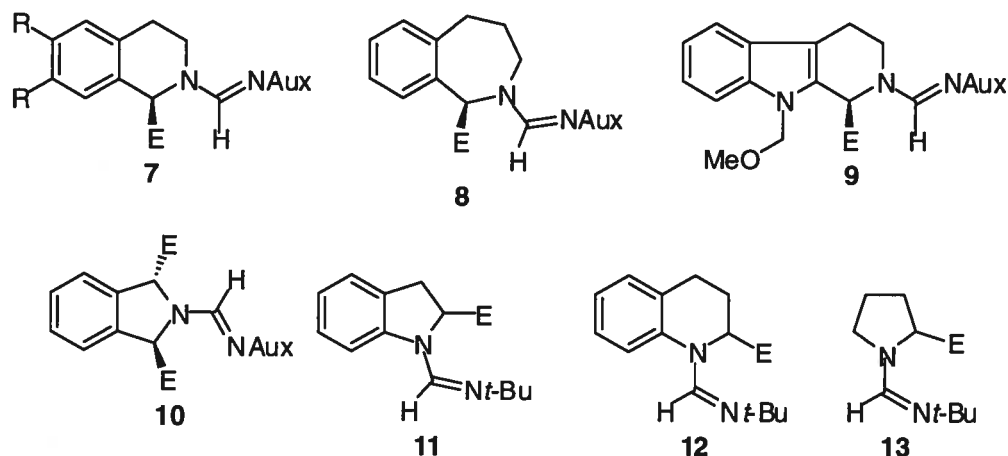


Dans le domaine de la synthèse stéréosélective, les formamidines chirales de type **5** développées par Meyers *et al.* sont des auxiliaires de choix pour la synthèse totale d'alkaloïdes. Ces dérivés sont facilement accessibles *via* une réaction de transamidation entre l'amidine **4** et une amine secondaire cyclique (éq. 1).⁴ Suite à une réaction de métallation/alkylation, les cycles azotés de type **6** sont formés de manière hautement diastéréosélective (éq. 2).

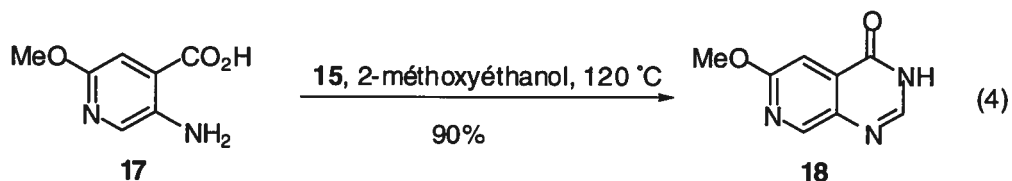
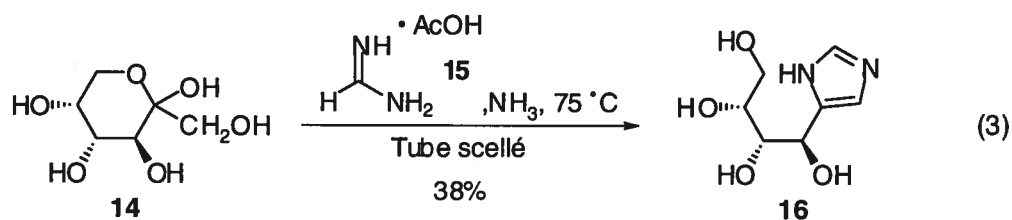


Au cours des années, cette méthodologie s'est avérée très efficace pour la synthèse asymétrique de cycles azotés de différentes tailles, tels que les tétrahydroisoquinolines **7**,⁵ les tétrahydrobenzazépines **8**,⁶ les β -carboline **9**,⁷ les isoindolines C_2 -symétriques **10**,⁸ les indolines **11**,⁹ les tétrahydroquinolines **12** et les pyrrolidines **13**¹⁰ (Figure 2.2). Dans certaines circonstances, une seconde séquence de métallation/alkylation conduit à la génération d'un centre quaternaire sur le C en position α de l'atome d'azote avec de bonnes diastéréosélectivités.

Figure 2.2. Métallation/alkylation assistées par des formamidines

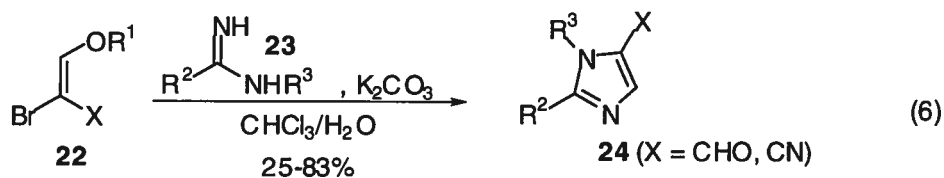
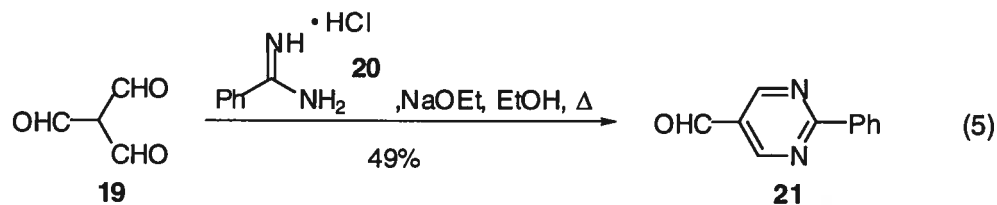


Les amidines sont souvent employées comme réactifs pour la préparation de systèmes polycycliques azotés. À titre d'exemple, l'acétate de formamidine (**15**)¹¹ en présence d'ammoniaque mène à la conversion de monosaccharides comme le D-Fructose (**14**) en imidazole **16** (éq. 3).¹² Lorsque la pyridine **17** est chauffée en présence de **15**, une réaction de cyclisation a lieu pour donner la pyrimidinone **18** avec un bon rendement (éq. 4).¹³

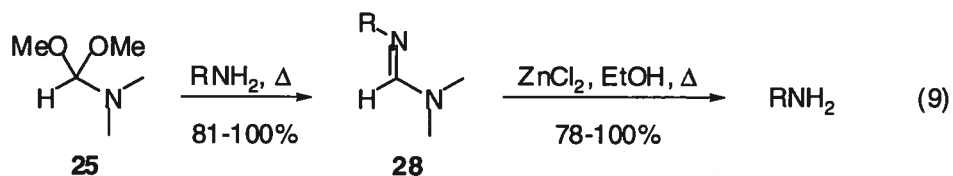
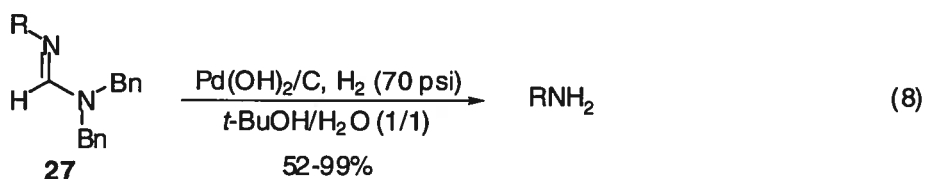
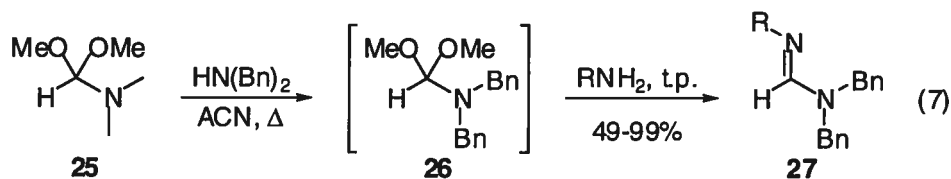


D'autres amidines plus substituées ont aussi été employées dans ce type de cyclisation avec succès. Ainsi, le chlorhydrate de la benzamidine (**20**) est transformé en pyrimidine **21** lorsque traité en présence de triméthylméthane (**19**) en milieu basique (éq. 5).¹⁴ Les imidazoles fonctionnalisés **24** peuvent également être préparés

en milieu basique à partir des précurseurs **22** et des amidines monosubstituées **23** (éq. 6).¹⁵



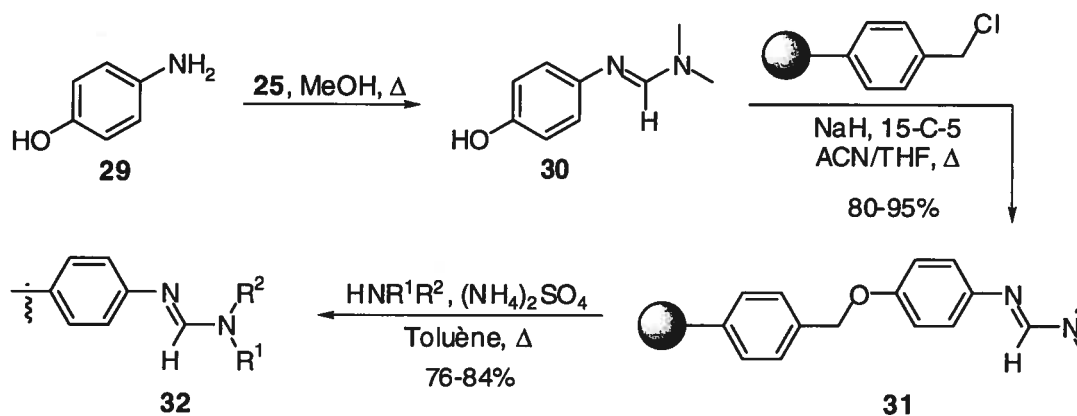
Dans certaines circonstances, les amidines ont été employées comme groupement protecteur pour une amine libre. Ainsi, la *N,N*-dibenzylformamidine **27**,¹⁶ tout comme la *N,N*-diméthylformamidine **28**¹⁷ sont accessibles *via* la réaction entre une amine primaire avec le dibenzylformamide diméthylacétal (**26**) ou le diméthylformamide diméthylacétal (**25**) (éq. 7 et 9).



La déprotection de ces formamidines se fait au moyen d'une hydrogénation catalytique pour le dérivé **27** (éq. 8), ou d'une alcoolyse en présence d'un acide de Lewis (ZnCl_2) pour libérer à nouveau l'amine primaire (éq. 9). Alternativement, la déprotection des formamidines peut s'effectuer par l'ajout d'hydrazine. Ce réactif a été utilisé à maintes reprises par Meyers *et al.* dans le cas des formamidines chirales évoquées précédemment.

Les amidines ont récemment trouvées des applications intéressantes dans le domaine de la synthèse sur support solide. Furth *et al.* ont démontré que la formamidine **30** peut être attachée à la résine de Merrifield et qu'une réaction de transamidation permettait ensuite d'introduire une amine secondaire (Schéma 2.1).¹⁸ Les formamidines ainsi obtenues peuvent ensuite être soumises à une variété de réactions avant que l'amine soit libérée sous l'action de l'hydrazine.

Schéma 2.1. Préparation et utilisation d'amidines sur support solide

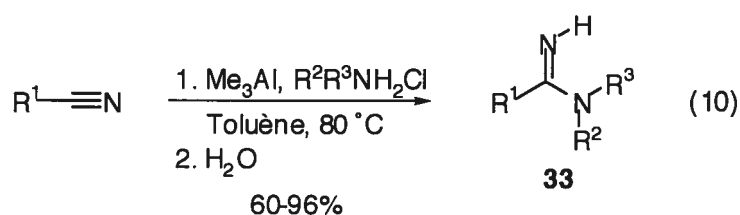


2.2. Méthodes de synthèse conventionnelles des amidines

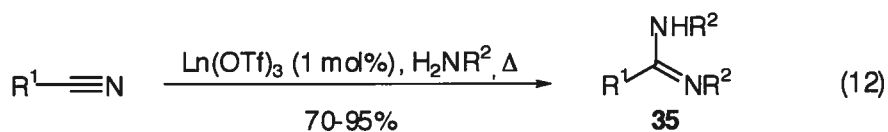
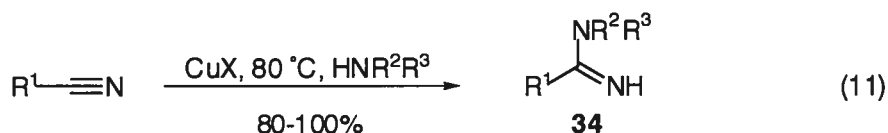
Dans la section 2.1, nous avons déjà mentionné quelques méthodes de synthèse d'amidines, comme la condensation d'une amine avec le diméthylformamide diméthylacétal (**25**, éq. 7 et 9) et la réaction de transamidation entre une *N,N*-diméthylamidine et une amine (éq. 1 et Schéma 2.1). Dans la section qui suit, nous allons discuter des autres méthodes fréquemment rencontrées.

2.2.1. Addition d'amines sur des nitriles

L'addition d'une amine sur un nitrile constitue sans doute l'une des méthodes les plus fréquemment employées pour préparer des amidines. Bien que cette réaction puisse sembler facile *a priori*, seulement certains nitriles possédant un groupement électroattracteur en α comme le trichloroacétonitrile (Cl_3CCN) réagissent efficacement avec une amine.¹⁹ Afin de remédier à ce problème, différentes stratégies ont été développées afin de faciliter cette conversion. Tout d'abord, l'amine peut être métallée de manière à la rendre plus nucléophile. À titre d'exemple, les amidures d'aluminium préparés à partir de triméthylaluminium et du chlorhydrate d'une amine conduisent aux amidines **33** (éq. 10).²⁰ Cette méthode s'est avérée particulièrement efficace pour la synthèse d'amidines non-substituées ($\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$). Par contre, l'utilisation d'une substance hautement pyrophorique (Me_3Al) peut représenter un obstacle de taille, surtout si de grandes quantités d'amidines sont nécessaires.

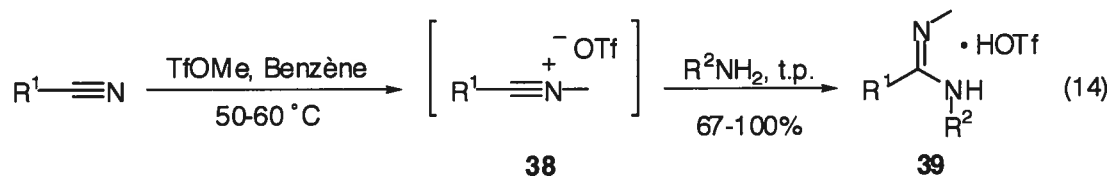
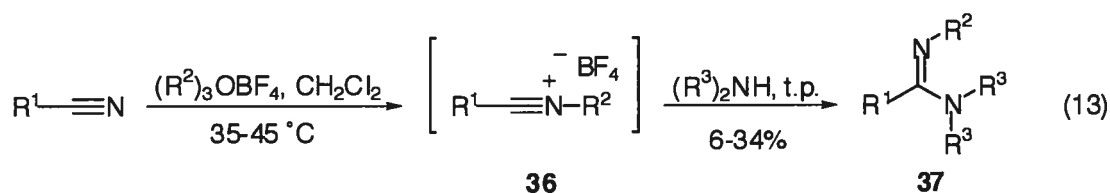


Selon une autre approche plus populaire, le nitrile peut être activé par un acide de Lewis de façon à le rendre plus électrophile. L'aluminium (AlCl_3),²¹ le cuivre (CuCl , 1 equiv.),²² le samarium (SmI_2 , 2.5 mol%),²³ le platine (hydrure de tris-diméthylphosphinito platine, 0.1 mol%)²⁴ ainsi que les triflates de lanthanides (III) (1 mol%)²⁵ figurent parmi les métaux employés jusqu'à présent. Deux exemples sont illustrés dans les équations ci-dessous, où les amidines *N,N*-disubstituées **34** et les amidines *N,N'*-disubstituées **35** sont facilement préparées (éq. 11 et 12).



2.2.2. Addition d'amines sur des sels de nitriliums

Un moyen détourné de préparer des amidines à partir de nitriles consiste à traiter ces derniers en présence d'un agent d'alkylation fort comme le sel de Meerwein,²⁶ le fluorosulfate de méthyle (FSO₃Me)²⁷ ou le triflate de méthyle (CF₃SO₃Me)²⁸ de façon à générer les sels de nitrilium **36** et **38** (éq. 13 et 14). L'ajout d'une amine permet ensuite d'isoler les amidines correspondantes **37** et **39**. Bien que des rendements supérieurs soient obtenus avec le fluorosulfate de méthyle (51-84%) et le triflate de méthyle (67-100%), ces protocoles sont restreints à la préparation d'amidines où R² est un méthyle ou un éthyle et ne tolère pas la présence d'autres fonctions.

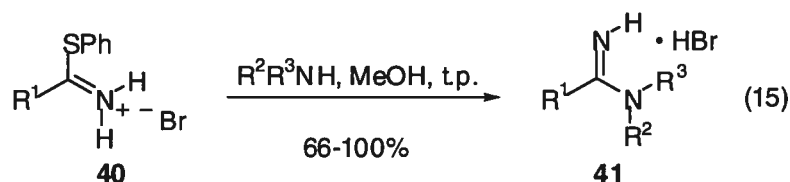


Afin de remédier à ce problème, Fuks *et al.* ont démontré que des sels de nitrilium **36** où R² est un isopropyle ou un *tert*-butyle sont accessibles lorsqu'un nitrile est traité à basse température en présence d'un halogénure d'alkyle (*i*-PrCl ou *t*-BuCl) et de FeCl₃.²⁹

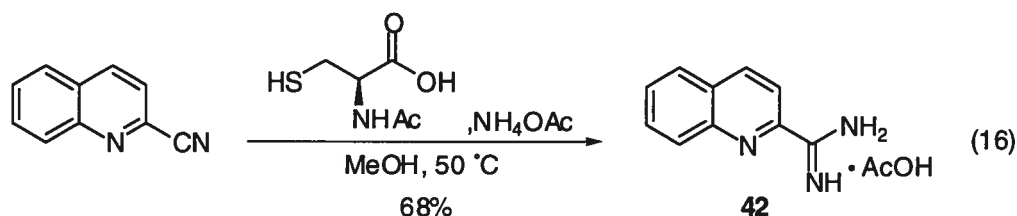
2.2.3. Addition d'amines sur des *S*-alkyliminiums

Une autre façon détournée de préparer des amidines à partir de nitriles consiste à convertir ces derniers en *O*-alkyliminiums avec un alcool en présence d'un acide (synthèse de Pinner), et à traiter cet intermédiaire avec une amine.³⁰

Comme les thiols sont de meilleurs groupements partants que les alcools correspondants, de nombreux chercheurs ont su tirer avantage de cette propriété en modifiant la procédure originale de Pinner. Ainsi, la condensation d'un thiol sur un nitrile en présence d'un acide conduit au *S*-alkyliminium **40** (éq. 15). Une amine est ensuite additionnée à température ambiante pour donner les sels d'amidines *N*-substitués et *N,N*-disubstitués **41**.³¹ Récemment, cette méthode a été appliquée à la synthèse sur support solide, où le groupement *S*-alkyle provient d'une résine commerciale.³²

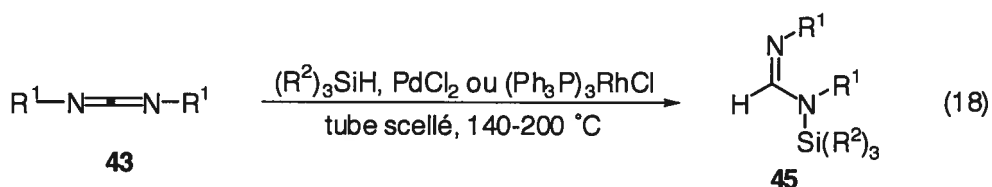
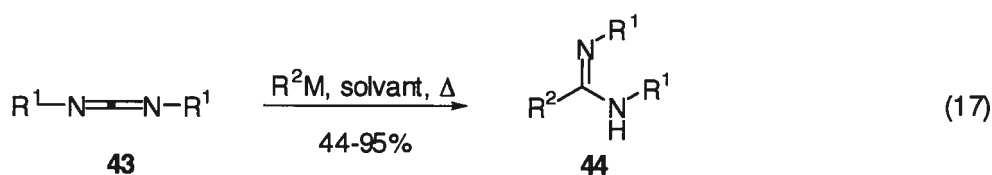


Dans certaines circonstances, le *S*-alkyliminium peut être généré *in situ* à partir du nitrile en présence d'une quantité catalytique de thiol. Schäfer *et al.* ont démontré que la *N*-acétylcystéine (10 mol%) en présence d'acétate d'ammonium conduit au sel d'amidine non-substitué **42** (éq. 16).³³



2.2.4. Addition de nucléophiles sur des carbodiimides

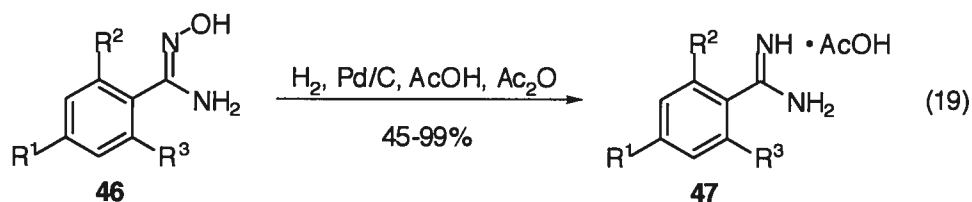
L'addition d'organolithiens, d'organomagnésiens ou d'organozinciques sur un carbodiimide **43** ($R^1 = i\text{-Pr, Ph, } c\text{-C}_6\text{H}_{11}$) se déroule aisément pour donner les amidines disubstituées **44** (éq. 17).³⁴ De façon similaire, les hydrures ou les sels de phosphoniums³⁵ conduisent aussi à la formation de formamidines et d'amidines disubstituées. L'hydrosilylation de carbodiimides catalysée par le palladium ou le rhodium menant aux amidines silylées **45** constitue une alternative à la réduction directe avec un hydrure (éq. 18).³⁶ Une modification intéressante qui permet d'effectuer la réaction à température ambiante sans catalyseur fait appel à l'utilisation d'hydrures de silicium pentavalents.³⁷ Par contre, celle-ci peut mener à la formation de l'autre isomère (le produit de C-silylation) selon la nature du groupement R^1 sur le carbodiimide **43**. Les amidines silylées peuvent ensuite être hydrolysées aux amidines correspondantes suite à un traitement en milieu aqueux.



2.2.5. Hydrogénation catalytique d'amidoximes

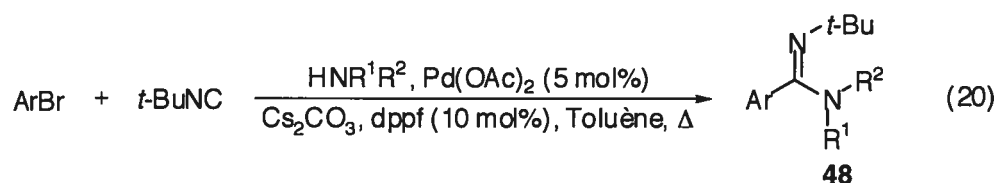
Judkins *et al.* ont développé un protocole efficace qui permet d'accéder aux amidines non-substituées **47** *via* l'hydrogénation d'amidoximes **46** (préparés à partir des nitriles correspondants et du chlorhydrate d'hydroxylamine) en présence d'une quantité catalytique de palladium dans l'acide acétique (éq. 19).³⁸ Le rôle de l'anhydride acétique dans cette réaction consiste à acétyler la fonction hydroxy de **46** de façon à faciliter le bris du lien N-O lors de l'hydrogénation. Cette méthode s'est

avérée particulièrement efficace dans le cas d'amidoximes possédant des substituants en position *ortho* sur le cycle aromatique.

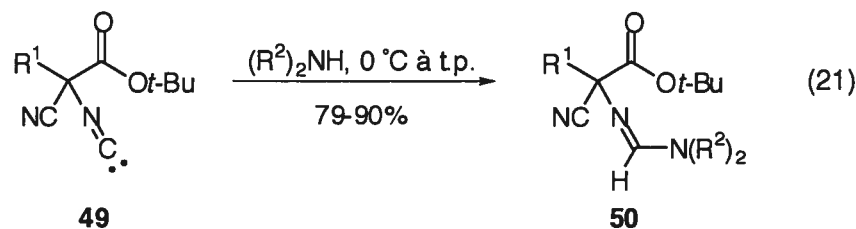


2.2.6. Synthèse d'amidines à partir d'isonitriles et d'isocyanates

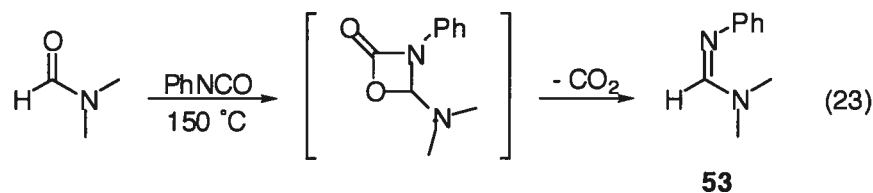
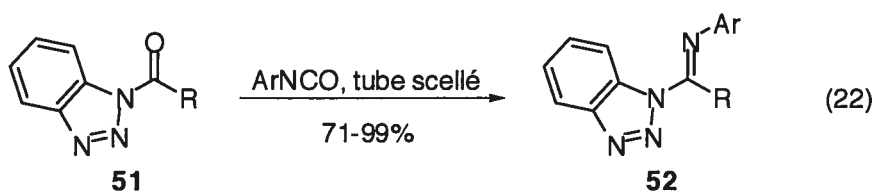
Deux voies différentes ont été développées où le précurseur de la fonction amidine est un isonitrile. La première implique l'insertion d'un halogénure d'aryle dans un isonitrile catalysée par du palladium en présence d'une amine (éq. 20).³⁹ Comme source de palladium, l'utilisation de PdCl₂ ou de Pd(OAc)₂ est recommandée, tout comme l'utilisation de phosphines bidentates comme ligand. Comme pour les réactions de couplages d'amines avec des halogénures d'aryles, cette réaction se déroule mieux lorsqu'un léger excès de carbonate de césium est présent comme base. Malheureusement, cette réaction est limitée à l'utilisation de *tert*-butylisonitrile, et seules les benzamidines **48** peuvent être préparées.



La seconde voie consiste à traiter directement l'isonitrile **49** en présence de l'amine et, suite à la réaction d'insertion dans le lien N-H, l'amidine correspondante **50** est isolée (éq. 21).⁴⁰ D'autres exemples ont été rapportés où une quantité catalytique de cuivre (I) (ex.: CuCl, Cu₂O) permettait aussi d'effectuer cette transformation.⁴¹



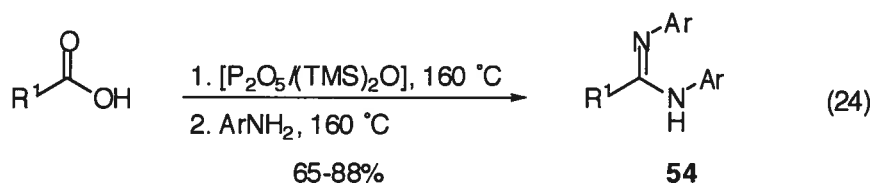
Finalement, Katritzky *et al.* ont démontré que la thermolyse d'arylisocyanates en présence de *N*-acyl-1-benzotriazoles **51** dans un tube scellé constitue un procédé efficace pour préparer des amidines **52** contenant une fonction benzotriazole (éq. 22).⁴² Cette réaction procède vraisemblablement selon le même mécanisme que celui rapporté pour la conversion du phénylisocyanate en *N,N*-diméthyl-*N'*-phénylformamidine (**53**) lorsque chauffé en présence de DMF (éq. 23).⁴³ Bien qu'elle soit opérationnellement simple, le recours à des températures élevées et le risque associé à la formation d'une composante gazeuse (CO₂) dans un contenant fermé sont des inconvénients majeurs à prendre en considération.



2.2.7. Thermolyse d'acides carboxyliques en présence d'amines

La préparation d'amidines *N,N'*-disubstituées symétriques **54** peut être accomplie à partir d'acides carboxyliques et d'amines primaires lorsque la réaction s'effectue sur le résidu issu de la condensation entre l'héxaméthylsiloxane et le P₂O₅ (éq. 24).⁴⁴ Comme inconvénients majeurs, soulignons que seules les amines aromatiques participent à cette réaction de déshydratation et que les températures

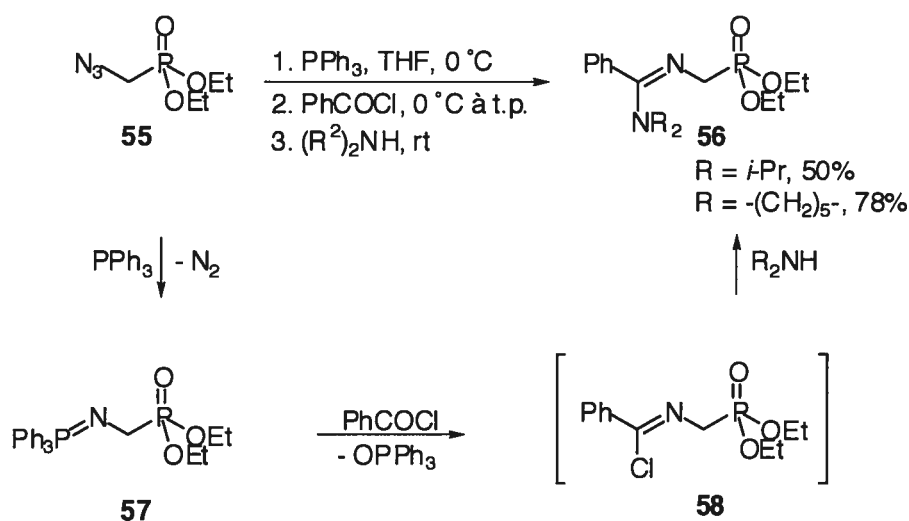
élevées limitent le nombre de substrats. Il est à noter que les amides secondaires et tertiaires fournissent les amidines disubstituées et trisubstituées correspondantes, suggérant la possibilité que des amides soient impliqués dans le processus concernant les acides carboxyliques.



2.2.8. Acylation d'iminophosphoranes suivi de l'addition d'une amine

Une approche intéressante, décrite par Palacios *et al.*, consiste à traiter successivement l'azidure **55** avec la triphénylphosphine, un chlorure d'acide et à ensuite ajouter une amine secondaire pour former les amidines **56**.⁴⁵ Le mécanisme proposé pour cette transformation est illustré dans le Schéma 2.2. L'azidure initial est décomposé en iminophosphorane **57**⁴⁶ suite à l'expulsion d'une molécule d'azote. Ce dernier est ensuite acylé sur l'atome d'azote et réarrange après un certains temps en chloroimidate **58**. L'addition de l'amine secondaire mène ensuite à l'amidine **56**.

Schéma 2.2. Conversion d'iminophosphoranes en amidines

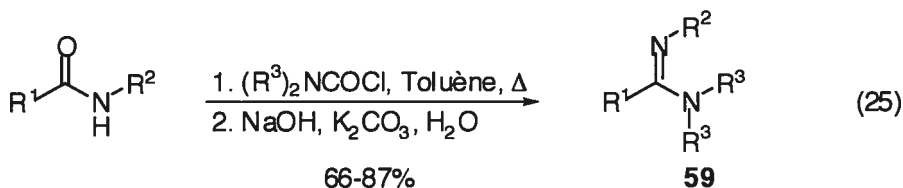


2.3. Synthèse d'amidines à partir d'amides

Mis à part les nitriles, les amides constituent la seconde classe de précurseurs les plus fréquemment employés pour la préparation d'amidines. De façon générale, un amide requiert une activation préalable par un réactif externe avant que l'amine puisse convertir ce dernier en amidine. Dans les méthodes qui suivent, une distinction est faite au niveau de la nature du réactif d'activation d'amides. Ainsi, nous discuterons dans un premier temps des réactifs d'activation d'amides qui incorporent déjà l'amine et dans un second temps, nous verrons les réactifs d'activation d'amides où une amine externe doit être ajoutée.

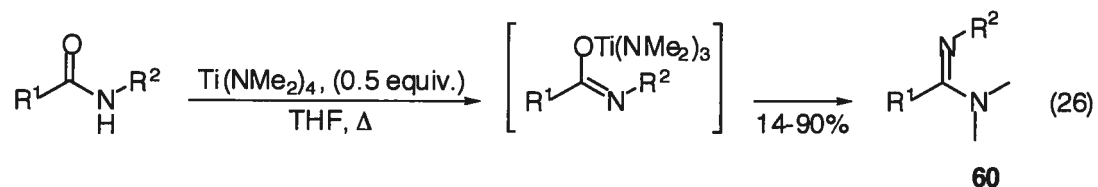
2.3.1. Synthèses faisant appel à un réactif d'activation d'amides incorporant l'amine

Le traitement d'amides secondaires en présence de chlorures de carbamoyles à haute température constitue une méthode versatile pour préparer des amidines et des formamidines trisubstituées tel que **59** (éq. 25).⁴⁷ Cette méthode est opérationnellement simple lorsque le chlorure de carbamoyle est accessible. La génération d'un équivalent de CO₂ et la nécessité de chauffer au reflux du toluène sont des inconvénients mineurs associés à ce protocole. Il est à noter que dans certaines circonstances (ex.: lactames), le produit issu de la *N*-acylation peut être formé de façon prédominante.⁴⁸



Wilson *et al.* ont rapporté que le tétrakis(diméthylamino)titane, lorsque chauffé en présence d'un amide secondaire, menait à l'isolation d'amidines trisubstituées **60** (éq. 26).⁴⁹ L'isolation de l'amidine libre est relativement simple

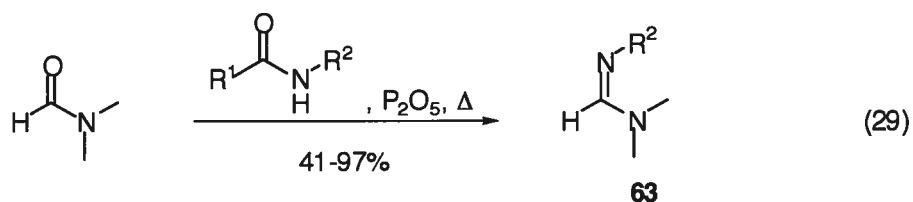
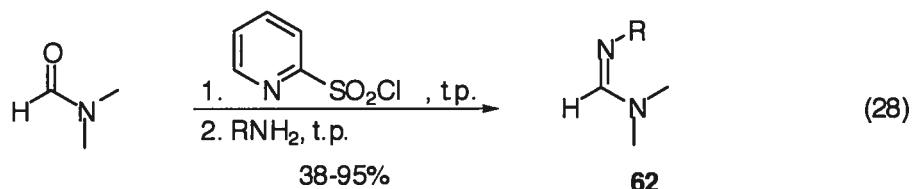
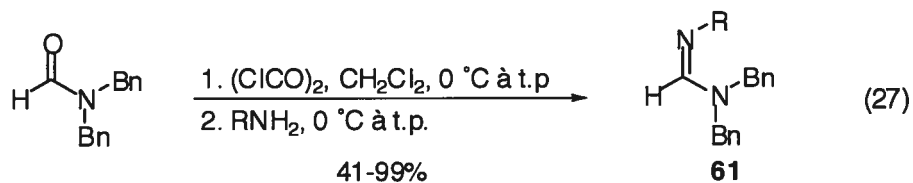
pusiqu'il suffit de filtrer l'oxyde de titane (TiO_2) formé au cours de la réaction. Par contre, cette réaction est limitée à la préparation d'amidines trisubstituées où l'on retrouve une fonction *N,N*-diméthyle, bien qu'il soit envisageable d'utiliser d'autres amidures de titane.



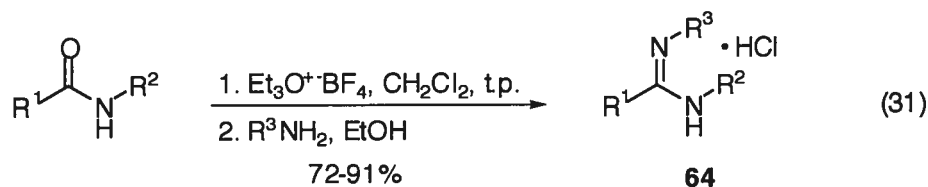
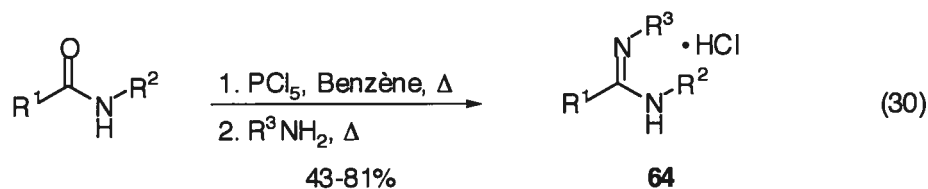
Le traitement d'amides secondaires au reflux du HMPA $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}]$ donne aussi des amidines trisubstituées comme **60**, avec des rendements variants entre 26% et 64%.⁵⁰

2.3.2. Synthèses faisant appel à un réactif d'activation d'amides et une amine externe

Comme on l'a vu dans la section 1.1, de nombreux réactifs permettent l'activation d'un amide de manière à faciliter l'attaque par un nucléophile externe. En ce qui concerne la synthèse d'amidines, plusieurs de ces réactifs ont été employés avec succès comme le chlorure d'oxalyle,⁵¹ le chlorure de 2-pyridinesulfonyle,⁵² le P_2O_5 ,⁵³ le PCl_5 ⁵⁴ et les sels de trialkyloxonium⁵⁵ (voir éq. 27 à 31).

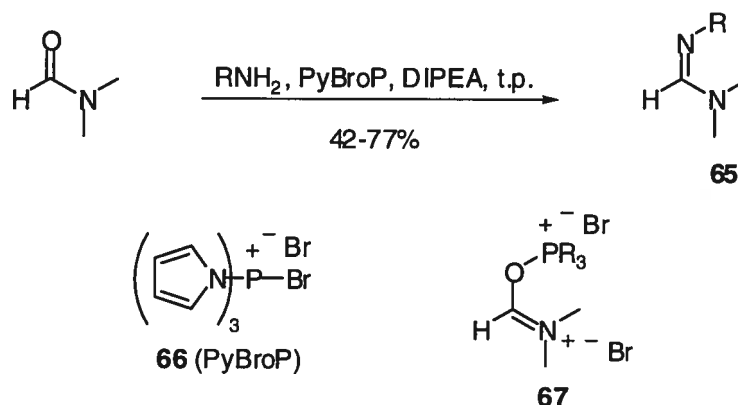


Bien que la conversion de formamides en formamidines (**61** à **63**) soit la réaction la plus étudiée afin de mieux comparer les différents réactifs (éq. 27 à 29), il est à noter que des amides plus encombrés participent également à cette transformation pour donner les amidines **64** (éq. 30 et 31).



Le PyBroP (**66**), un réactif reconnu pour les réactions de couplage peptidiques, peut également être employé comme agent d'activation d'amides pour préparer des formamidines **65** dérivées du DMF (Schéma 2.3).⁵⁶ Comme pour les autres réactifs discutés ci-dessus, la formation d'un iminium comme **67** rend l'amide propice à l'attaque par une amine pour mener aux formamidines.

Schéma 2.3. Préparation d'amidines par couplage entre un amide et une amine



Comme on l'a vu dans cette section, plusieurs réactifs d'activation d'amides facilitent la conversion d'amides secondaires et tertiaires en amidines. La plupart du temps, des formamides comme le DMF sont les seuls substrats employés (parfois comme solvant) et la généralité de ces protocoles n'a pas été démontrée pour d'autres types d'amides. Un réactif plus général, combiné avec des conditions opératoires simples serait donc grandement souhaitable.

2.4. Activation d'amides avec l'anhydride triflique et conversion en sels d'amidines

Depuis quelques années, notre groupe de recherche travaille activement à mettre au point des protocoles permettant la conversion d'amides secondaires et tertiaires en d'autres groupements fonctionnels.⁶² Les conditions optimales, développées par P. Chua, consistent à traiter un amide avec un léger excès d'anhydride triflique en présence de pyridine (3 équiv.). Dans le but de préparer des amidines, l'addition d'une amine ou d'un sel d'amine sur cet amide activé a donc été envisagée. Il est important de noter que parallèlement à ces travaux, d'autres chercheurs avaient rapportés la conversion d'amides en sels d'amidines au moyen d'anhydride triflique.⁶³ Étant donné l'emploi d'une base différente (la 2,6-di-*tert*-butylpyridine) et la limitation à deux substrats (le DMF et le DMA), nous avons jugé

qu'une étude plus approfondie était nécessaire. Les détails sont donnés dans l'article qui suit.

Mild method for the synthesis of amidines by the electrophilic activation of amides

André B. Charette¹ and Michel Grenon

Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec, H3C 3J7,
Canada

Article publié dans: *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677.

¹ Corresponding author. Tel: (514) 343-6283; fax: (514) 343-5900; e-mail:
[REDACTED] (A. B. Charette)

2.5. Abstract

The synthesis of amidines was achieved by the addition of amines to amides that were previously activated with trifluoromethanesulfonic anhydride (triflic anhydride) and pyridine. Various disubstituted and trisubstituted amidines were prepared in yields up to 84%. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

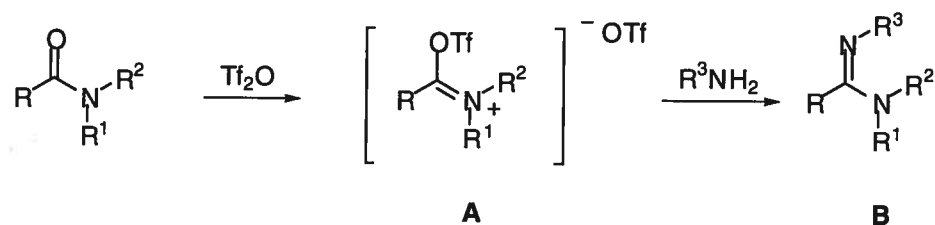
Keywords: amides; amidines.

2.6. Introduction

Amidines have long been regarded as useful intermediates in the synthesis of heterocyclic compounds. Accordingly, the condensation of amidines with α -halo ketones or α -hydroxy ketones yields imidazole rings, while heating amidine salts with ethylene diamine yields dihydroimidazoles.⁵⁷ Pyrimidine derivatives have also been prepared from amidines using a vast array of β -dicarbonyl compounds, β -dinitriles, β -cyano esters, β -keto nitriles as well as α,β -unsaturated esters, nitriles and carbonyls.⁵⁷

Conventional strategies for amidine synthesis include: (1) the addition of metal amides or amines to nitriles;⁵⁸ (2) the addition of amines to imido ester intermediates;⁵⁹ (3) the condensation of amides with amines in the presence of halogenating reagents.⁶⁰ In the latter strategy, harsh conditions are generally used in order to activate the amide and make it more prone to nucleophilic attack.

Figure 2.3. Synthetic strategy for the preparation of amidines



Recently, we have demonstrated that secondary and tertiary amides can be activated with trifluoromethanesulfonic anhydride (triflic anhydride)⁶¹ to generate the corresponding iminium salts which can further react with ethanol, hydrogen sulfide, ¹⁸O-labeled water, aminothiols or 1,1,1-tris(hydroxymethyl)ethane to give the corresponding ethyl esters, thioamides, ¹⁸O-labeled amides, thiazolines and cyclic orthoesters, respectively.⁶² Dossena and co-workers have also reported similar results using triflic anhydride and 2,6-di-*tert*-butylpyridine for the activation of simple amides (usually DMF and *N,N*-dimethylacetamide) and their subsequent conversion into thioimidates, esters and *O*-alkyl thioesters.⁶³ They also reported the formation of amidine salts when an amine was added, but only two examples were reported and the yields were moderate (57% and 59%). Concurrently to their work, we also focused our attention to develop a general protocol to access amidines in high yields from both secondary and tertiary amides based on our previous findings and using pyridine as the base.

The general strategy that was envisioned is illustrated in Figure 2.3. The addition of triflic anhydride to a secondary or tertiary amide and pyridine would generate the iminium triflate **A** that should be converted into the amidine **B** upon addition of the appropriate amine.

In our first attempt, amide **68** was activated with triflic anhydride and pyridine for two hours at 0 °C, after which time a solution of methylamine in dichloromethane (5.0 equiv.) was added and allowed to react overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and a ¹H NMR of the crude material revealed that a complex mixture of products was formed. Substitution of methylamine for diethylamine also resulted in complete decomposition. We then decided to add the amine as its hydrochloric salt assuming that the diminished nucleophilicity would prevent the extensive decomposition. Gratifyingly, amidine **76** was isolated in 68% yield when amide **68** was activated as mentioned above and allowed to react with dimethylamine hydrochloride (1.2 equiv.) (Table 2.1, entry 1). Following the same procedure, amide **69** and **70** were also smoothly converted into amidines **79** (64%) and **81** (46%). After optimization, we found that the addition of 3.0 equiv. of the amine hydrochloride salt at low temperature (between -30 °C and

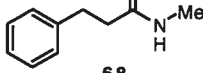
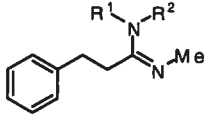
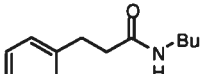
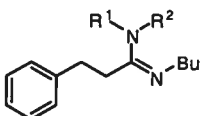
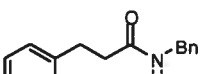
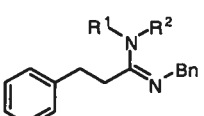
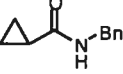
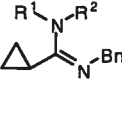
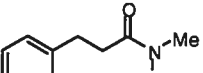
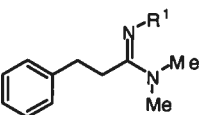
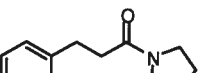
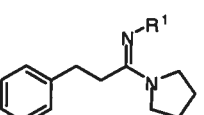
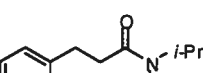
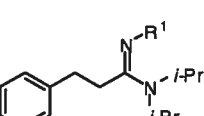
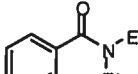
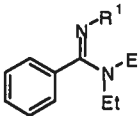
-40 °C) followed by the slow warming of the reaction to room temperature gave the best yields. Other amine hydrochloride salts reacted in a similar fashion to give the corresponding amidines in good to excellent yields (Table 2.1).⁶⁴ As outlined in Table 2.1, long chain *N*-alkylated secondary amides (**69**), *N*-benzylamides (**70**), and cyclopropanamides (**71**) were easily converted into the corresponding amidines. We then focused our attention on the activation of tertiary amides with triflic anhydride and found that they gave slightly lower yields of the desired products (see Table 2.1). The activation periods with tertiary amides are slightly longer than those required for secondary amides. Interestingly, very hindered amidines such as compounds **92** and **93** could also be synthesized.

In summary, we have shown that a wide variety of amidines can be easily prepared from amides. The reaction conditions are milder than the usual methods employing amides as starting material and the reagents used are all commercially available or readily accessible.

2.7. Acknowledgements

This research was supported by the Natural Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, Merck Frosst Canada, F.C.A.R (Québec), and the Université de Montréal.

Table 2.1. Synthesis of amidines from secondary and tertiary amides

Entry	Substrate	Amine ^a	Product ^b	Yield (%) ^c
1	 68	Me ₂ NH	 76	68% (R ¹ = R ² = Me) ^d
2		EtNH ₂		77% (R ¹ = H, R ² = Et) ^e
3		BnNH ₂		84% (R ¹ = H, R ² = Bn)
4	 69	Me ₂ NH	 79	64% (R ¹ = R ² = Me) ^d
5		EtNH ₂		83% (R ¹ = H, R ² = Et)
6		BnNH ₂		81% (R ¹ = R ² = Me) ^d
7	 70	Me ₂ NH	 81	73% (R ¹ = R ² = Me) ^d
8		EtNH ₂		77% (R ¹ = H, R ² = Et) ^e
9		BnNH ₂		61% (R ¹ = H, R ² = Bn)
10	 71	Me ₂ NH	 84	74% (R ¹ = R ² = Me) ^e
11		EtNH ₂		82% (R ¹ = H, R ² = Et)
12		BnNH ₂		63% (R ¹ = H, R ² = Bn)
13	 72	EtNH ₂	 87	75% (R ¹ = Et) ^f
14		BnNH ₂		64% (R ¹ = Bn)
15				
16	 73	EtNH ₂	 88	55% (R ¹ = Et)
17		BnNH ₂		48% (R ¹ = Bn)
18				
19	 74	EtNH ₂	 90	55% (R ¹ = Et) ^e
20		BnNH ₂		53% (R ¹ = Bn) ^e
21				
22	 75	EtNH ₂	 92	45% (R ¹ = Et) ^f
23		BnNH ₂		34% (R ¹ = Bn)
24				

^a Added as its hydrochloride salt; ^b The amidines were isolated as the corresponding amidine salts (HX) where X = Cl and OTf; ^c Yields were calculated assuming that OTf is the counterion; ^d 1.2 equiv of the amine salt added at 0 °C; ^e 3.0 equiv of the amine salt added at 0 °C; ^f 3.0 equiv of the amine salt added at -10 °C

2.8. Partie expérimentale

Information générale. Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère inerte (azote ou argon). La verrerie employée a été rigoureusement séchée à la flamme sous atmosphère inerte, et les solvants/réactifs ont été purifiés avant leur utilisation. Le dichlorométhane et la pyridine ont été distillés sur l'hydruure de calcium (CaH_2), alors que l'anhydride trifluorométhanesulfonique a été distillé sur le pentoxyde de phosphore (P_2O_5). Les déplacements chimiques pour les spectres ^1H sont rapportés en ppm, en utilisant le pic de résonance du solvant comme référence (chloroforme, δ 7.27 ppm et méthanol, δ 4.87 ppm). Les déplacements chimiques pour les spectres ^{13}C sont rapportés en ppm, en utilisant le pic de résonance central du solvant comme référence (chloroforme, δ 77.23 ppm et méthanol, δ 49.15 ppm). La présence de l'anion OTf est confirmée sur le spectre ^{13}C RMN par la présence d'un quadruplet à 120.5 ppm ($J = 319$ Hz). Comme la nature du contre-anion (Cl, OTf ou un mélange des deux) n'est pas entièrement certaine, les points de fusion de tous les composés n'ont pas été déterminés.

Sel du *N*-méthyl-*N'*,*N'*-diméthyl-3-phénylpropionamidine (76). Solide beige: $P_f > 200$ °C; R_f 0.34 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 5H, *H* aromatiques), 3.23 (s, 3H, NCH_3), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 3.05-3.00 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 2.98 (s, 3H, $=\text{NCH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 168.3, 140.0, 130.1(2), 129.8(2), 128.4(2), 41.4, 39.4, 32.0, 31.3, 30.2; FTIR (solide) 3316, 2925, 1646, 1455, 1250, 1223, 1147, 1076, 1029 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 191.1548, trouvé 191.1552.

Sel du *N*-éthyl-*N'*-méthyl-3-phénylpropionamidine (77). Mélange *ca.* 1:1 d'isomères. Solide beige: R_f 0.21 (5% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 et 8.35 (deux m larges, 1H, *H* du sel), 7.89-7.86 (m, 1H, *NH*), 7.31-7.19 (m, 5H, *H* aromatiques), 3.31-3.24 (m, 2H, NCH_2CH_3), 2.96-2.90 (m, 5H, PhCH_2CH_2 et NCH_3), 2.80-2.74 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.22-1.18 (m, 3H, NCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1 [166.0], 138.13 [138.09], 129.09(2) [129.06(2)], 128.5(2)

[128.4(2)], 127.4, 39.3 [37.4], 33.0 [32.6], 31.9 [31.8], 30.2 [28.8], 15.2 [12.6]; FTIR (solide) 3271, 3158, 2949, 1664, 1596, 1471, 1456, 1395, 1242, 1226, 1163, 1028 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2 [\text{M}]^+$ 191.1548, trouvé 191.1555.

Sel du *N*-butyl-*N'*,*N'*-diméthyl-3-phénylpropionamidine (79). Semi-solide jauneâtre: R_f 0.52 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.40 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.37-7.34 (m, 3H, *H* aromatiques), 3.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.27 (s, 3H, NCH_3), 3.19 (s, 3H, NCH_3), 3.05 (s large, 4H, PhCH_2CH_2), 1.61 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 167.4, 140.0, 130.1(2), 129.8(2), 128.3, 45.8, 41.5, 39.6, 33.0, 32.5, 30.1, 20.8, 14.1; FTIR (film) 3515, 3306, 3255, 2962, 2875, 1642, 1498, 1455, 1253, 1160, 1078, 1031 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2 [\text{M}]^+$ 233.2018, trouvé 233.2011.

Sel du *N*-butyl-*N'*-éthyl-3-phénylpropionamidine (80). Mélange *ca.* 1:1 d'isomères. Huile jaune pâle: R_f 0.35 (5% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 et 8.29 (deux m larges, 1H, *H* du sel), 7.89-7.84 (m, 1H, *NH*), 7.31-7.20 (m, 5H, *H* aromatiques), 3.34-3.17 (m, 4H, NCH_2CH_3 et $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.96-2.93 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 2.81-2.75 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.60-1.50 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36-1.18 (m, 5H, NCH_2CH_3 et $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.91-0.87 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165.25 [165.17], 138.22 [138.14], 129.0(2), 128.5(2), 127.3, 44.1 [42.3], 39.3 [37.5], 33.32 [33.27], 31.9 [31.7], 31.9 [29.3], 19.9 [19.8], 15.2 [12.6], 13.62 [13.58]; FTIR (film) 3268, 3141, 2963, 1660, 1594, 1498, 1456, 1385, 1349, 1247, 1164, 1031 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2 [\text{M}]^+$ 233.2018, trouvé 233.2011.

Sel du *N*-benzyl-*N'*,*N'*-diméthyl-3-phénylpropionamidine (81). Solide beige: $P_f > 200$ °C; R_f 0.54 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.19 (m, 10H, *H* aromatiques), 4.57 (s large, 2H, NCH_2Ph), 3.29 (s, 3H, NCH_3), 3.26 (s, 3H, NCH_3), 2.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 168.3, 139.9, 138.1, 130.3(2), 130.1(2), 129.6(2),

129.3, 128.3, 128.2(2), 48.5, 41.7, 39.9, 32.2, 30.5; FTIR (solide) 3288, 1616, 1498, 1456, 1423, 1279, 1241, 1225, 1153, 1079, 1025 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 267.1861, trouvé 267.1869.

Sel du *N*-benzyl-*N'*-éthyl-3-phénylpropionamide (82). Mélange *ca.* 1.3:1 d'isomères. Solide beige: R_f 0.30 (5% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.08 (m, 10H, *H* aromatiques), 4.54 (m, 2H, NCH_2Ph majeur), 4.35 (m, 2H, NCH_2Ph mineur), 3.39 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, NCH_2CH_3 mineur), ~3.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, NCH_2CH_3 majeur), 2.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2 mineur), 2.87 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2 mineur), 2.79 (s, 4H, PhCH_2CH_2 majeur), 1.21-1.16 (m, 3H, NCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 167.7 [167.0], 139.9 [139.9], 138.0 [135.6], 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 128.30, 128.26, 48.2 [47.0], 40.5 [38.5], 34.0 [33.9], 33.2 [33.0], 15.4 [13.1]; FTIR (solide) 3280, 3145, 2985, 1651, 1590, 1500, 1472, 1455, 1256, 1239, 1170, 1025 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 267.1861, trouvé 267.1869.

Sel du *N*-benzyl-*N'*-benzyl-3-phénylpropionamide (83). Solide orange pâle: R_f 0.28 (5% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (t large, $J = 5.8$ Hz, 1H, *H* du sel), 8.34 (t large, $J = 6.1$ Hz, 1H, HNCH_2Ph), 7.33-7.19 (m, 11H, *H* aromatiques), 7.00-6.98 (m, 2H, *H* aromatiques), 6.93-6.90 (m, 2H, *H* aromatiques), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, $=\text{NCH}_2\text{Ph}$), 4.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, HNCH_2Ph), 2.74-2.67 (m, 4H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 137.9, 135.8, 133.9, 129.2(2), 129.1(2), 129.0(2), 128.5, 128.4(2), 128.3, 128.2(2), 127.2, 126.8(2), 47.0, 45.6, 32.8, 32.0; FTIR (solide) 3443, 3128, 1651, 1592, 1498, 1473, 1455, 1278, 1235, 1171, 1151, 1029 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 329.2018, trouvé 329.2027.

Sel du *N*-benzyl-*N',N'*-diméthylcyclopropylamide (84). Huile dense jaune pâle: R_f 0.39 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s large, 1H, *H* du sel), 7.30-7.24 (m, 5H, *H* aromatiques), 4.74 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, NCH_2Ph), 3.31 (s large, 3H, NCH_3), 3.16 (s large, 3H, NCH_3), 1.42 (m, 1H, $-\text{CHC}(=\text{NBn})\text{NMe}_2$), 1.24-

1.20 (m, 2H, *H* cyclopropane), 0.92-0.89 (m, 2H, *H* cyclopropane); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 136.6, 129.0(2), 128.0, 127.3(2), 48.1, 42.1, 39.7, 10.3, 9.0(2); FTIR (film) 3519, 3299, 3241, 3031, 1634, 1524, 1498, 1455, 1412, 1362, 1258, 1160, 1031 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 202.1470, trouvé 202.1479.

Sel du *N*-benzyl-*N'*-éthylcyclopropanamidine (85). Isolé sous la forme d'un mélange d'isomères. Solide jaune pâle: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0 [166.1], 136.4 [134.3], 129.1(2) [128.2(2)], 129.0 [128.4], 127.1(2) [127.9(2)], 47.0 [44.9], 37.5 [39.3], 12.7 [14.7], 11.6 [11.3], 7.3(2) [7.3(2)]. SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 203.1548, trouvé 203.1543.

Sel du *N*-benzyl-*N'*-benzylcyclopropanamidine (86). Solide beige: R_f 0.46 (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (m large, 1H, *H* du sel), 8.23 (m large, 1H, HNCH_2Ph), 7.36-7.34 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.28-7.26 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.21-7.16 (m, 3H, *H* aromatiques), 6.89-6.87 (m, 2H, *H* aromatiques), 4.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, $=\text{NCH}_2\text{Ph}$), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, HNCH_2Ph), 1.59-1.55 (m, 1H, $-\text{CHC}(=\text{NBn})\text{NHBn}$), 1.07-0.96 (m, 4H, *H* cyclopropane); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 135.8, 134.3, 129.2(2), 129.1(2), 128.6, 128.2, 128.1(2), 126.8(2), 47.2, 45.2, 11.8, 7.8(2)

Sel du *N*-éthyl-*N',N'*-diméthyl-3-phénylpropionamidine (87). Semi solide jaunâtre: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s large, 1H, *H* du sel), 7.33-7.23 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.16-7.14 (m, 2H, *H* aromatiques), 3.35 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 3.07 (s, 3H, NCH_3), 2.91-2.85 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 137.7, 129.2(2), 128.3(2), 127.6, 41.1, 40.1, 39.6, 31.8, 29.1, 15.2.

Sel du *N*-benzyl-*N',N'*-pyrrolidinyl-3-phénylpropionamide (88). Solide jaune pâle: R_f 0.39 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s large, 1H, *H* du sel), 7.37-7.26 (m, 8H, *H* aromatiques), 7.04-7.02 (m, 2H, *H* aromatiques), 4.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 2.80-2.77 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.71-2.67 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.01 (q, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 1.89 (q, *J* = 6.7 Hz, NCH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 137.9, 136.6, 129.4(2), 129.3(2), 128.5, 128.3(2), 127.7, 127.6(2), 50.4, 49.2, 47.7, 31.4(2), 25.3, 24.7; FTIR (solide) 3288, 3238, 2983, 1638, 1499, 1453, 1282, 1239, 1165, 1153, 1027 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₂₀H₂₅N₂ [M]⁺ 293.2018, trouvé 293.2009.

Sel du *N*-éthyl-*N',N'*-pyrrolidinyl-3-phénylpropionamide (89). Solide beige: R_f 0.19 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s large, 1H, *H* du sel), 7.33-7.23 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.17-7.15 (m, 2H, *H* aromatiques); 3.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 3.45-3.38 (m, 2H, NCH₂CH₃), 3.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 2.94-2.84 (m, 4H, PhCH₂CH₂), 1.95 (q, *J* = 6.9 Hz, NCH₂CH₂), 1.81 (q, *J* = 6.9 Hz, NCH₂CH₂), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 137.8, 129.2(2), 128.4(2), 127.6, 50.2, 48.6, 39.8, 31.9, 30.8, 25.1, 24.6, 15.3; FTIR (KBr) 3297, 3245, 2989, 1643, 1494, 1455, 1284, 1252, 1149, 1034 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₁₅H₂₃N₂ [M]⁺ 231.1861, trouvé 231.1853.

Sel du *N*-éthyl-*N',N'*-diisopropyl-3-phénylpropionamide (90). Solide beige: R_f 0.33 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34-7.23 (m, 5H, *H* aromatiques), 4.26-4.20 (m, 1H, NCH(CH₃)₂), 4.12-4.05 (m, 1H, NCH(CH₃)₂), 3.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 3.01-2.92 (m, 4H, PhCH₂CH₂), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, NCH(CH₃)₂), 1.21-1.17 (m, 9H, NCH(CH₃)₂ et NCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 165.6, 139.7, 130.2(2), 129.9(2), 128.4, 55.1(large), ~49.2(large), 41.1, 33.6, 30.4, 20.4(2, large), 19.2(2), 15.8; FTIR (solide) 3361, 2982, 1599, 1497, 1456, 1383, 1356, 1279, 1255, 1223, 1137, 1030 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₁₇H₂₉N₂ [M]⁺ 261.2331, trouvé 261.2340.

Sel du *N*-benzyl-*N'*,*N'*-diisopropyl-3-phénylpropionamide (91). Solide beige: R_f 0.30 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.37 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.33-7.21 (m, 6H, *H* aromatiques), 7.12-7.10 (m, 2H, *H* aromatiques), 4.55 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.30 (s large, 1H, NCH(CH₃)₂), 4.20 (s large, 1H, NCH(CH₃)₂), 2.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 1.49 (s large, 6H, NCH(CH₃)₂), 1.27 (s large, 6H, NCH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 166.5, 139.6, 138.2, 130.4(2), 130.1(2), 129.7(2), 129.3, 128.4, 128.1(2), 55.4(large), ~49.2(large), 48.9, 33.2, 31.1, 20.4(2, large), 19.1(2, large); FTIR (solide) 3359, 2977, 1616, 1495, 1473, 1453, 1358, 1278, 1249, 1225, 1142, 1076, 1033 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₂₂H₃₁N₂ [M]⁺ 323.2487, trouvé 323.2494.

Sel du *N*-éthyl-*N'*,*N'*-diéthylbenzamide (92). Solide beige: R_f 0.32 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s large, 1H, *H* du sel), 7.65-7.60 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.32-7.30 (m, 2H, *H* aromatiques), 3.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 3.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 3.10 (m, 2H, =NCH₂CH₃), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1.13-1.06 (m, 6H, NCH₂CH₃ et =NCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 132.1, 130.2(2), 127.2, 126.7(2), 47.5, 43.4, 41.6, 15.5, 13.9, 11.6; FTIR (solide) 3267, 3219, 2983, 1624, 1525, 1457, 1282, 1244, 1225, 1152, 1096, 1073, 1028 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₁₃H₂₁N₂ [M]⁺ 205.1705, trouvé 205.1711.

Sel du *N*-benzyl-*N'*,*N'*-diéthylbenzamide (93). Solide blancheâtre: P_f 155-160 °C; R_f 0.38-0.51 (85/10/5 CH₂Cl₂/MeOH/AcOH); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s large, 1H, *H* du sel), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, *H* aromatique), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, *H* aromatiques), 7.22-7.20 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, *H* aromatiques), 6.93-6.91 (m, 2H, *H* aromatiques), 4.27 (s, 2H, CH₂Ph), 3.80 (q, $J = 7.1$, 2H, NCH₂CH₃), 3.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, NCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 136.3, 131.9, 129.7(2), 128.6(2), 127.9, 127.6(2), 126.9(2), 126.7, 49.0, 47.5,

43.5, 13.6, 11.6; FTIR (KBr) 3268, 3218, 2988, 1629, 1286, 1239, 1166, 1031 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2 [\text{M}]^+$ 267.1861, trouvé 267.1850.

2.9. Références/References

- 1 a) Gautier, J.-A.; Miocque, M.; Farnoux, C. C. in *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: London, New York, Sydney, Toronto, 1975; 283. b) Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1983**, *52*, 377. Pour un article de revue sur la chimie de coordination des amidines, voir: Barker, J.; Kilner, M. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 219.
- 2 Rahmathullah, S. M.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; McCurdy, D. R.; Tidwell, R. R.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3994.
- 3 Phillips, G.; Guilford, W. J.; Buckman, B. O.; Davey, D. D.; Eagen, K. A.; Koovakkat, S.; Liang, A.; McCarrick, M.; Mohan, R.; Ng, H. P.; Pinkerton, M.; Subramanyam, B.; Ho, E.; Trinh, L.; Whitlow, M.; Wu, S.; Xu, W.; Morrissey, M. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2484.
- 4 Meyers, A. I.; Fuentes, L. M.; Kubota, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1361.
- 5 a) Matulenko, M. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 573. b) Meyers, A. I.; Nguyen, T. H. *Heterocycles* **1994**, *39*, 513. c) Meyers, A. I.; Elworthy, T. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4732. d) Meyers, A. I.; Gonzalez, M. A.; Struzka, V.; Akahane, A.; Guiles, J.; Warmus, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5501. e) Gottlieb, L.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5659. f) Meyers, A. I.; Guiles, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2813. g) Meyers, A. I.; Du, B.; Gonzalez, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4218. h) Meyers, A. I.; Dickman, D. A.; Boes, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5095.
- 6 a) Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. *Heterocycles* **1996**, *42*, 475. b) Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1807.
- 7 Beard, R. L.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2091.
- 8 a) Meyers, A. I.; Santiago, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5877. Pour des exemples de monoalkylation, voir: b) Beeley, L. J.; Rockell, C. J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 417.

- 9 a) Meyers, A. I.; Milot, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6538. b) Meyers, A. I.; Hellring, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5119.
- 10 Elworthy, T. R.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6089.
- 11 Pour la préparation de l'acétate de formamidine, voir: Taylor, E. C.; Ehrhart, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3138.
- 12 Streith, J.; Boiron, A.; Frankowski, A.; Le Nouen, D.; Rudyk, H.; Tschamber, T. *Synthesis* **1995**, 944.
- 13 a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Winters, R. T.; Colbry, N. L.; Showalter, H. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2221. b) Stevenson, T. M.; Kazmierczak, F.; Leonard, N. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 616.
- 14 a) Takagi, K.; Bajnati, A.; Hubert-Habart, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 973. b) Lim, M.-I.; Klein, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 25.
- 15 Shilcrat, S. C.; Mokhallalati, M. K.; Fortunak, J. M. D.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8449.
- 16 Vincent, S.; Mons, S.; Lebeau, L.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7527.
- 17 Toste, D.; McNulty, J.; Still, I. W. *J. Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1617.
- 18 a) Furth, P. S.; Reitman, M. S.; Gentles, R.; Cook, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6643. b) Furth, P. S.; Reitman, M. S.; Cook, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5403.
- 19 Grivas, J. C.; Taurins, A. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 761.
- 20 Garigipati, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1969.
- 21 a) Lee, G. T.; Prasad, K.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3255. b) Ogonor, J. I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2909. c) Cooper, F. C.; Partridge, M. W. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 64.
- 22 Rousselet, G.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6395.
- 23 a) Xu, F.; Sun, J.; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1867. Pour la synthèse d'amidines par une réaction de couplage réductif entre un nitroarène et un nitrile aromatique en présence de diiodure de samarium, voir: b) Zhou, L.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 596.

- 24 Cobley, C. J.; van den Heuvel, M.; Abbadi, A.; de Vries, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2467.
- 25 Forsberg, J. H.; Spaziano, V. T.; Balasubramanian, T. M.; Liu, G. K.; Kinsley, S. A.; Duckworth, C. A.; Poteruca, J. J.; Brown, P. S.; Miller, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1017.
- 26 McCarthy, J. R.; Wright, D. L.; Schuster, A. J.; Abdallah, A. H.; Shea, P. J.; Eyster, R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1721.
- 27 Strebelle, M.; Fuks, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 717.
- 28 Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1151.
- 29 a) Fuks, R.; Van den Bril, M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1681. b) Fuks, R.; Caillaux, B.; Hanocq, M.; Van den Bril, M. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 265. c) van den Bril, M.; Fuks, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980**, *89*, 433.
- 30 Pour un article de revue sur la chimie des imidates, voir: Roger, R.; Neilson, D. G. dans *The Chemistry of Imidates*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1960; 179.
- 31 a) Baati, R.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *Synthesis* **1999**, 927. b) Shearer, B. G.; Oplinger, J. A.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 179.
- 32 Ursini, A.; Delpogetto, M.; Guercio, G.; Perboni, A.; Rossi, T. *Synlett* **2001**, 388.
- 33 Lange, U. E. W.; Schäfer, B.; Baucke, D.; Buschmann, E.; Mack, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7067.
- 34 a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Matsuda, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1997. b) Pornet, J.; Miginiac, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 994.
- 35 a) Cristau, H.-J.; Perraud-Darcy, A.; Ribeill, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2693. b) Ohshiro, Y.; Mori, Y.; Minami, T.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2076.
- 36 Ojima, I.; Inaba, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 97.
- 37 Corriu, R. J. P.; Lanneau, G. F.; Perrot-Petta, M. *Synthesis* **1991**, 954.

- 38 Judkins, B. D.; Allen, D. G.; Cook, T. A.; Evans, B.; Sardharwala, T. E. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4351.
- 39 a) Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4156. b) Kosugi, M.; Ogata, T.; Tamura, H.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1197.
- 40 a) Simon, J. R. *Synthesis* **2001**, 2011. b) Bergemann, M.; Neidlein, R. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 909.
- 41 a) Hashida, Y.; Imai, A.; Sekiguchi, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 901. b) Smith, R.; Livinghouse, T. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 639. c) Saegusa, T.; Murase, I.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2876. d) Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6121.
- 42 Katritzky, A. R.; Huang, T.-B.; Voronkov, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1043.
- 43 a) Weiner, M. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2245. b) King, C. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 352.
- 44 a) Ogata, S.-I.; Mochizuki, A.; Kakimoto, M.-A.; Imai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2171. b) Kakimoto, M.-A.; Ogata, S.-I.; Mochizuki, A.; Imai, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 821.
- 45 Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Pagalday, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 913.
- 46 La réaction entre des iminophosphoranes aliphatiques et le DMF conduit aussi à des amidines trisubstituées: Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2255.
- 47 Haug, E.; Kantlehner, W.; Speh, P.; Bräuner, H.-J. *Synthesis* **1983**, 35.
- 48 Hunter, D. J.; Markwell, R. E.; Smith, S. A.; Wyman, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2585.
- 49 Wilson, J. D.; Wager, J. S.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1613.
- 50 a) Pedersen, E. B.; Vesterager, N. O.; Lawesson, S.-O. *Synthesis* **1972**, 547. Pour la synthèse d'amidines à partir d'aryles cétoximes au reflux du HMPA, voir: b) Gupton, J. T.; Idoux, J. P.; Leonard, R.; DeCrescenzo, G. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 1083.

- 51 Vincent, S.; Lebeau, L.; Mioskowski, C. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 167.
- 52 a) Cai, L.; Han, Y.; Ren, S.; Huang, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8253. b) Han, Y.; Cai, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5423.
- 53 a) Pedersen, E. B. *Synthesis* **1979**, 546. Pour la dimérisation d'amides secondaires en présence de P₂O₅, voir: b) Oberlander, E. A.; Tebby, J. C. *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 261.
- 54 Webster, G. L.; Rodia, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1761
- 55 Weintraub, L.; Oles, S. R.; Kalish, N. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1679.
- 56 Delarue, S.; Sergheraert, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5487.
- 57 a) Gautier, J.-A.; Miocque, M.; Farnoux, C. C. in *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: London, New York, Sydney, Toronto, 1975; 283. b) Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1983**, *52*, 377.
- 58 a) Rousselet, G.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6395. b) Garigipati, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1969. c) Forsberg, J. H.; Spaziano, V. T.; Balasubramanian, T. M.; Liu, G. K.; Kinsley, S. A.; Duckworth, C. A.; Poteruca, J. J.; Brown, P. S.; Miller, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1017.
- 59 Roger, R.; Neilson, D. G. in *The Chemistry of Imidates*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1960; 179.
- 60 a) Ogata, S.; Mochizuki, A.; Kakimoto, A.; Imai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2171. b) Haug, E.; Kantlehner, W. *Synthesis* **1983**, 35. c) Wilson, J. D.; Wager, J. S.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1613.
- 61 a) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480. b) Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Saharaoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879.
- 62 a) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. b) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245. c) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908. d) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499.
- 63 Sforza, S.; Dossena, A.; Corradini, R.; Virgili, E.; Marchelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 711.

- 64 To a solution of amide **70** (237.4 mg, 1.0 mmol) and pyridine (240 μ L, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at -40 $^\circ\text{C}$ was slowly added Tf_2O (220 μ L, 1.3 mmol). The mixture was allowed to warm to 0 $^\circ\text{C}$ over 2.5 h. The solution was then cooled to -40 $^\circ\text{C}$ and $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (250 mg, 3.0 mmol) was introduced in one portion. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for *ca.* 20 h. The reaction was then diluted with CH_2Cl_2 and saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 (3X), and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography using $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ (0 to 10% MeOH) afforded 304.6 mg (73%) of the amidine salt as an off-white solid. $\text{Mp} > 200$ $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.14 (m, 10H), 4.52 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 168.2, 139.8, 138.0, 130.2, 130.0, 129.5, 129.2, 128.2, 128.1, 120.3 (q, $J = 319$ Hz), 48.5, 41.6, 39.8, 32.1, 30.4. HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 267.1861. Found: 267.1869. The free base could be isolated (>95%) by dissolving the amidinium salt in 4N NaOH and by washing the aqueous layer with ether (3X). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the analytically pure amidine as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.20 (m, 10H), 4.56 (s, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H). HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$: 266.1783. Found: 266.1792.

Chapitre 3. Synthèse et applications des thioamides

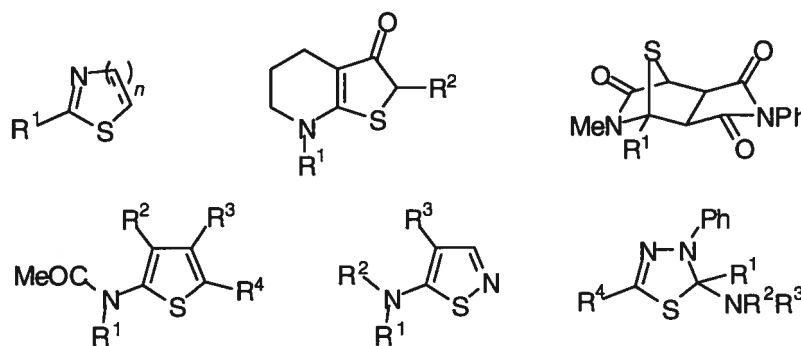
Dans ce chapitre, nous allons discuter dans un premier temps des applications principales des thioamides. Les méthodes synthétiques conventionnelles menant aux thioamides seront ensuite détaillées, selon le type de précurseur utilisé. Finalement, l'article inclus à la fin de ce chapitre décrit une modification efficace de notre protocole original, qui permet de convertir des amides en thioamides.

3.1. Applications des thioamides

Dans les revues de littérature sur les thioamides, les auteurs font souvent mention de leur utilité dans le domaine industriel comme promoteurs de vulcanisation, comme désactivateurs de métaux dans l'industrie pétrochimique ou comme pigments dans le domaine des plastiques.¹

L'importance des thioamides en chimie organique se reflète principalement dans le vaste éventail de systèmes hétérocycliques qui peuvent être synthétisés à partir de ces précurseurs.² À titre d'exemple, les *N,S*-hétérocycles illustrés dans la figure ci-dessous proviennent tous de thioamides suivant une réaction quelconque. De plus, plusieurs processus au cours desquels l'atome de soufre est éjecté mènent également à une panoplie d'autres hétérocycles.

Figure 3.1. Exemples d'hétérocycles préparés à partir de thioamides



Le remplacement d'un amide par un thioamide s'accompagne parfois d'une hausse d'activité biologique pour certaines drogues,³ tandis que l'incorporation d'un thioamide dans un squelette peptidique altère les propriétés conformationnelles de ce dernier et entraîne parfois une plus grande résistance à la dégradation enzymatique.⁴ On voit donc que l'importance grandissante des thioamides pousse continuellement les chercheurs à envisager des stratégies de synthèse de plus en plus pratiques et efficaces.

3.2. Méthodes courantes de synthèse des thioamides

Dans cette section, nous allons traiter des méthodes conventionnelles de préparation des thioamides. Celles-ci sont illustrées sommairement dans le Tableau 3.1, et une brève description des conditions expérimentales ainsi que du champ d'application accompagne chacune d'elles.

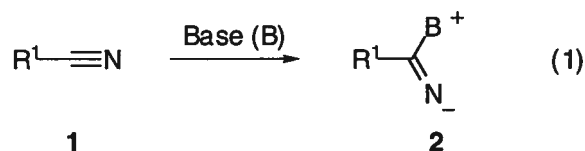
Puisque la sulfuration des amides représente la méthode de synthèse des thioamides la plus répandue, une discussion plus détaillée des réactifs employés pour cette transformation sera présentée. Afin de permettre une comparaison plus judicieuse des différents réactifs, ceux-ci ont été séparés en deux classes; dans la première, le réactif de sulfuration agit seul en présence de l'amide (Tableau 3.2) tandis que dans la seconde, l'amide est préalablement activé avec un autre réactif avant d'être mis en présence de l'agent de sulfuration (Tableau 3.3).

3.2.1. Méthodes conventionnelles de synthèse des thioamides

3.2.1.1. Thiolyse de nitriles

A priori, les nitriles semblent être des candidats idéaux pour synthétiser des thioamides par une réaction de thiolyse avec le sulfure d'hydrogène (Tableau 3.1, entrée 1). Dans les faits, cette réaction est plutôt difficile et requiert des pressions élevées. Pour pallier à ce problème, l'utilisation de bases comme la pyridine et la triéthylamine permet de réduire la pression nécessaire tout en augmentant le

rendement en thioamide, supposément par la formation d'une espèce comme **2** qui serait plus apte à être thiolysée (éq. 1).



L'utilisation d'un système de solvants biphasique en présence d'un catalyseur de transfert de phase,⁵ ainsi que le recours à une résine échangeuse d'anions sont d'autres techniques qui rendent l'emploi du sulfure d'hydrogène plus efficace.⁶ Une autre façon de remédier à ce problème consiste à substituer le sulfure d'hydrogène par un autre réactif lors de la thiolysé. Ainsi, l'acide thioacétique,⁷ le *O,O*-diéthylester de l'acide dithiophosphorique,⁸ l'acide diphenylphosphinodithioïque,⁹ et le thioacétamide¹⁰ se sont avérés efficaces à cette fin (entrées 2 à 5). Ces réactions procèdent par la formation initiale de thioimidates comme **3**, **4** et **5** tel qu'illustré dans le schéma ci-dessous. Suite à l'attaque d'un second équivalent de réactif sur le lien C=O de **3** ou sur le lien P=S de **4**, le thioamide est formé en plus d'un équivalent d'anhydride. Dans le cas où le thioacétamide est employé, un équilibre s'établit et la formation du thioamide est favorisée par la distillation de l'acétonitrile hors du milieu réactionnel (**5**, Schéma 3.1).

Schéma 3.1. Exemples de thiolysé de nitriles

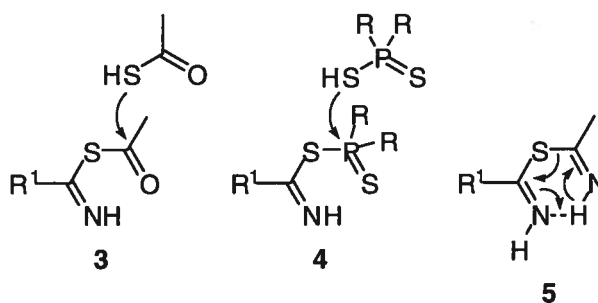


Tableau 3.1. Méthodes conventionnelles de synthèse des thioamides

Entrée	Précurseur	Produit	Conditions Expérimentales
Thiolyse de nitriles			
1	$R^1-C\equiv N$	$R^1-C(=S)NH_2$	H_2S , pression, base
2			CH_3COSH , acide de Lewis ou hv
3			$(Ph)_2PSSH$, <i>i</i> -PrOH, 40 °C
4			$(EtO)_2PSSH$, THF, H_2O , 70 °C
5			CH_3CSNH_2 , DMF, HCl, Δ
6			Me_3SiNa , DMEU, 80 °C
7			P_4S_{10} , NaSH, THF, 20 °C
Addition sur un thiocétène			
8	$R^1-CH=C=S$	$R^1-CH_2-C(=S)N(R^2)_2$	$HN(R^2)_2$, S_8 , Δ
Addition sur un isothiocyanate/thiocyanate			
9	R^1-NCS	$Ar-C(=S)N(R^1)H$	Aryle, $AlCl_3$, $MeNO_2$, t.p.
10	$(Ph)_3P(SCN)_2$	$R^1-C(=S)NH_2$	R^1MgX , -40 °C à t.p.
11	R^1-NCS	$H-C(=S)N(R^1)H$	SmI_2 , THF, HMPA \neq BuOH, -78 °C
Addition sur le CS_2			
12	CS_2 , R^1MgBr	$R^1-C(=S)N(R^2)R^3$	THF, $BtSO_2CF_3$, HNR^2R^3
13			THF, $R^2R^3NSO_2Ar$, Δ
Addition sur le chlorure de <i>N,N</i> -diméthylthiocarbamoyle et les monosulfures de thiurames			
14	$Cl-C(=S)N(CH_3)_2$ (14)	$R^1-C(=S)N(CH_3)_2$	R^1MgX , $NiCl_2(dppe)$, THF, t.p.
15	$R^3-N(R^2)-C(=S)-S-C(=S)-N(R^2)-R^3$ (15)	$R^1-C(=S)N(R^2)R^3$	R^1Li , THF, -70 °C

Tableau 3.1. Méthodes conventionnelles de synthèse des thioamides (suite)

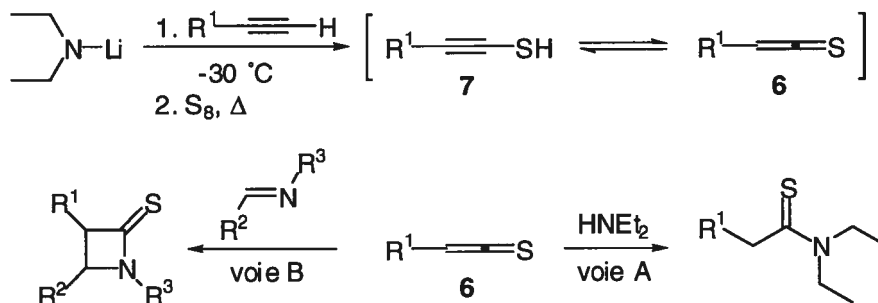
Entrée	Précurseur	Produit	Conditions Expérimentales
Réaction de couplage			
16			PyNop ou PyFop, DIPEA HNR ² R ³ , CH ₂ Cl ₂ , t.p.
17			 18 CH ₂ Cl ₂ , t.p.
18	 19		HNR ² R ³ , CH ₂ Cl ₂ , t.p.
19	 20		HNR ² R ³ , THF, 0 °C
20	 21		HNR ² R ³ , CH ₂ Cl ₂ ou CHCl ₃ , 0 °C
21			1. (MeO) ₂ PSNHR ² , NaH, THF 2. CCl ₄ , Δ 3. H ₂ O, THF
Réaction de Willgerodt-Kindler			
22			S ₈ , HNR ¹ R ² , Δ
Cycloaddition d'aldonitrones			
23			1,1'-Thiocarbonyldiimidazole benzène, Δ

D'autres réactifs qui se sont avérés utiles à la préparation de thioamides primaires sont le triméthylsilanethiolate de sodium (TMSSiNa, entrée 6)¹¹ et l'agent de sulfuration issu de la réaction entre le sulfure de sodium et le P₄S₁₀ (entrée 7).¹²

3.2.1.2. Addition sur un thiocétène

Bien que les thiocétènes comme **6** (Schéma 3.2) aient tendance à dimériser à l'état pur, celles-ci peuvent être préformées et piégées par divers nucléophiles. Ainsi, la déprotonation d'un alcyne avec un amidure de lithium suivi de l'ajout de soufre mène à l'alcyne-thiol **7**, la forme tautomérique de la thiocétène **6**. L'amine attaque ensuite sur le lien C=S et un dernier transfert de proton donne le thioamide (voie A).¹³ Des β-thiolactames peuvent aussi être préparées par une réaction de cycloaddition [2 + 2] entre la thiocétène **6** et une imine (voie B, Schéma 3.2).¹⁴

Schéma 3.2. Préparation de thioamides par l'ajout d'amines sur des thiocétènes

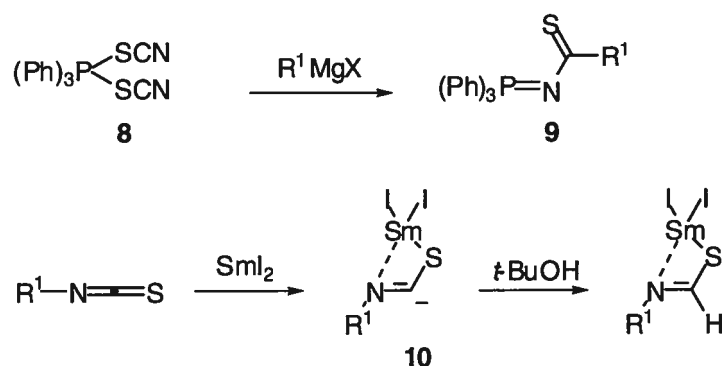


3.2.1.3. Addition sur un isothiocyanate ou un thiocyanate

Les isothiocyanates et les thiocyanates ont également été utilisés comme précurseurs de thioamides (entrées 9 à 11).¹⁵ La réaction de Friedel-Crafts entre un cycle aromatique substitué (même un phénol) avec un aryle ou un alkylisothiocyanate en présence de deux équivalents de chlorure d'aluminium permet d'isoler des thiobenzamides secondaires. L'addition d'un réactif de Grignard sur le thiocyanate de triphénylphosphine (**8**), suivi d'un traitement en milieu aqueux acide de la

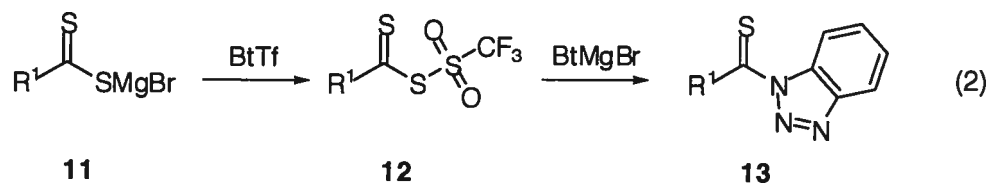
phosphinimine intermédiaire **9** mène aux thioamides primaires (Schéma 3.3). En revanche, la réduction d'aryles et d'alkylisothiocyanates par l'iodure de samarium à basse température conduit aux thioformamides secondaires, probablement via l'espèce carbanionique **10** qui soustrait un proton à l'alcool *tert*-butylique, suivi de la protonation de l'énolate de samarium qui en résulte (Schéma 3.3).

Schéma 3.3. Préparation de thioamides à partir d'isothiocyanates/thiocyanates



3.2.1.4. Addition sur le disulfure de carbone

L'addition de réactifs de Grignard sur le disulfure de carbone (CS_2), suivi du traitement successif du dithiocarboxylate de magnésium **11** avec le 1-trifluorométhyl sulfonylbenzotriazole (BtTf) et une amine permet d'isoler des amides secondaires et tertiaires avec de bons rendements (entrée 12).¹⁶ Le rôle du BtTf est d'activer **11** en transformant le dithiocarboxylate **11** en un bon groupement partant, selon la séquence illustrée dans l'équation ci-dessous. Le dérivé benzotriazole **13** une fois formé réagit avec l'amine pour donner le thioamide. Une communication ultérieure mentionne que l'anhydride triflique peut remplacer le BtTf sans aucune incidence sur la réactivité du système.¹⁷ Dans ce cas, l'amine attaque sur l'intermédiaire **12** (éq. 2). Selon un protocole relié, le traitement du dithiocarboxylate de magnésium **11** avec un arylsulfonamide à haute température permet aussi de générer des thioamides (entrée 13).¹⁸



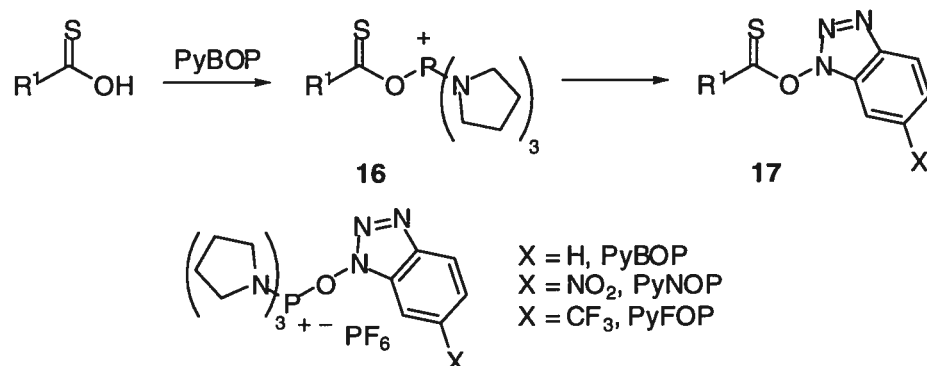
3.2.1.5. Addition sur le chlorure de *N,N*-diméthylcarbamoyle et les monosulfures de thiurames

La réaction entre le chlorure de *N,N*-diméthylthiocarbamoyle (**14**) et un réactif de Grignard catalysée par un complexe de nickel (II) constitue une façon rapide de préparer des *N,N*-diméthylthiobenzamides (entrée 14).¹⁹ L'addition d'un organolithien sur un monosulfure de thiurame comme **15** permet aussi de préparer des thioamides tertiaires selon cette même stratégie (entrée 15).²⁰ Ces deux méthodes sont très limitées puisqu'elles font appel à des nucléophiles peu compatibles avec d'autres groupements fonctionnels, les précurseurs sont difficilement accessibles et que ces méthodes ne s'appliquent qu'à la synthèse de thioamides tertiaires.

3.2.1.6. Réaction de couplage

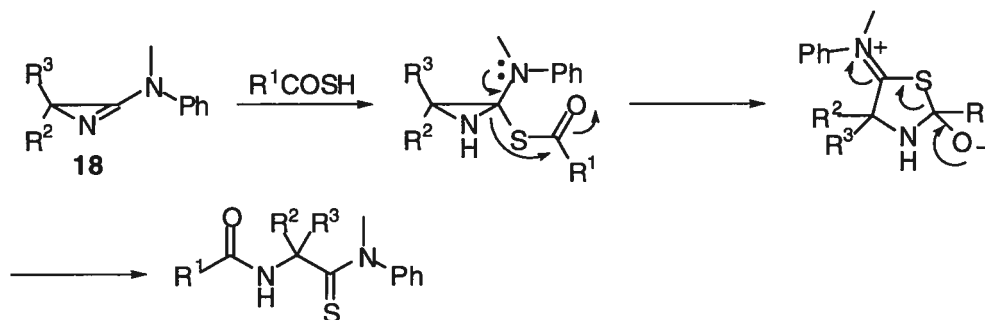
A priori, l'une des méthodes les plus attrayantes pour préparer des thioamides, et plus particulièrement les thiopeptides, consiste à coupler une amine avec un thioacide en présence d'un agent de couplage à base de phosphore (entrée 16). Ainsi, l'utilisation du PyBOP et de certains de ses dérivés (PyNOP et PyFOP) mène dans un premier temps à un sel de phosphonium comme **16** (Schéma 3.4), qui est ensuite attaqué par le 1-hydroxybenzotriazole libéré lors de la première étape pour générer un thionoester **17** très activé.²¹ L'amine est ensuite additionnée pour donner le thioamide souhaité. Bien que cette approche fonctionne bien sur papier, l'isolation de quantités importantes d'amide et la difficulté de préparer des thioacides sont des facteurs dissuasifs qui ont poussé les chercheurs à trouver une meilleure alternative.

Schéma 3.4. Préparation de thioamides par couplage entre un thioacide et une amine



Au lieu d'employer une stratégie axée sur la plus grande affinité du phosphore pour l'oxygène, une autre stratégie qui utilise des thioacides consiste à tirer avantage de la plus grande nucléophilie du soufre. Ainsi, lorsqu'un thioacide est mis en présence d'une 2*H*-azirin-3-amine **18** (entrée 17), un réarrangement se produit pour donner le thioamide selon un mécanisme qui implique une expansion de cycle (Schéma 3.5).²² Cette méthode s'est avérée particulièrement efficace pour la préparation de thiopeptides α,α -disubstitués.

Schéma 3.5. Préparation de thioamides à partir de thioacides et de 2*H*-azirin-3-amines

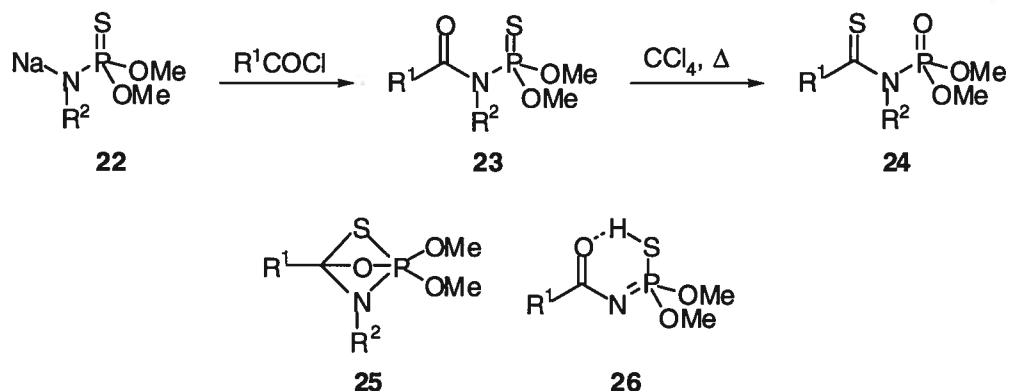


Une percée importante dans le domaine de la synthèse de thiopeptides est survenue au courant des années 90 alors que différents réactifs de thioacylation qui permettaient l'incorporation d'une unité thioamide dans un peptide ont fait leur

apparition (entrées 18 à 20). Ainsi, les thioacyl-*N*-benzimidazolinones **19**,²³ les thioacyl-*N*-benzotriazoles **20**²⁴ et les thioacyl-*N*-phthalimides **21**²⁵ dérivés d'acide aminés, lorsque mis en présence d'une amine, mènent aux thioamides correspondants avec de bons rendements. Ces méthodes sont considérablement plus pratiques que les méthodes de couplage passant par des thionoesters (R^1CSOR^2) et des dithioesters ($R^1CS_2R^2$), où des temps de réaction prolongés conduisent à l'épimérisation du thiopeptide.²⁶

Un moyen détourné de préparer des thioamides à partir d'acides carboxyliques consiste à condenser un chlorure d'acide avec un sel de phosphoramidothionate **22** (entrée 21) et à chauffer l'imide mixte **23** ainsi formé pour effectuer l'échange S/O (Schéma 3.6).²⁷ L'hydrolyse de **24** libère ensuite le thioamide désiré. L'échange des hétéroatomes procéderait via l'intermédiaire **25** qui fragmenterait vers **24** selon un processus favorisé par la formation d'un lien P=O. Bien qu'intéressante, cette méthode est toutefois limitée puisque seulement les acides carboxyliques qui peuvent générer des chlorures d'acides peuvent être employés et que seules les amines primaires peuvent être couplées. La stabilité de l'espèce **26** (tautomère de **23** quand $R_2 = H$) inhibe complètement le processus d'échange de sorte que les thioamides primaires ne peuvent être isolés.

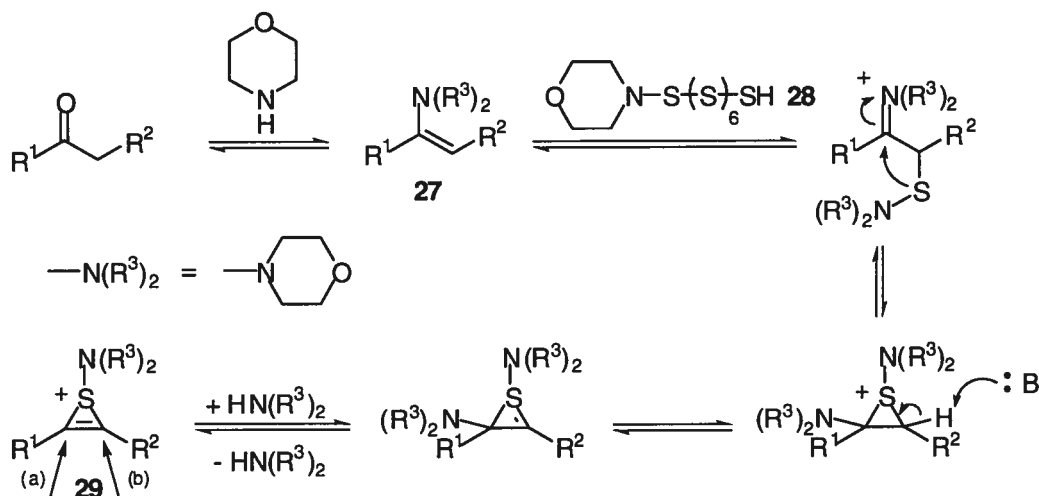
Schéma 3.6. Préparation de thioamides à partir de phosphoramidothionates



3.2.1.7. Réaction de Willgerodt-Kindler

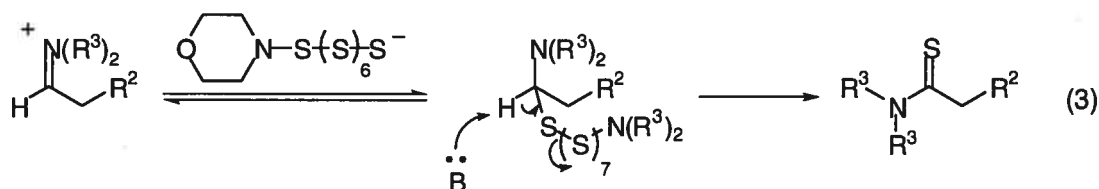
Historiquement, la réaction de Willgerodt-Kindler a été l'une des premières voies de synthèses générales pour la préparation de thioamides.²⁸ Selon la procédure originale, le traitement d'une aryle alkylcétone avec du soufre en présence d'une amine secondaire à haute température mène à la formation de thioamides où le carbonyle se retrouve réduit en méthylène et la position terminale de l'alkane est oxydée en thioamide (entrée 22). Cette méthode a depuis été étendue à d'autres substrats comme des aldéhydes,²⁹ des alcènes ainsi que des alcynes.³⁰ Bien que le mécanisme demeure à ce jour un sujet de vives discussions, une hypothèse qui englobe toutes les observations pertinentes est présentée dans le Schéma 3.7.³¹ Ainsi, l'énamine **27** initialement formée réagit avec **28** (généralisé *in situ* à partir du S₈ et de la morpholine) et conduit après quelques étapes au sulfonium cyclique **29**. Cet intermédiaire clé explique la migration apparente du C=O vers la position terminale de la chaîne alkane.

Schéma 3.7. Préparation de thioamides par la réaction de Willgerodt-Kindler



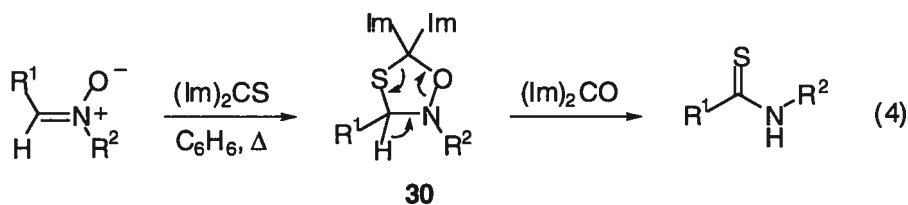
Puisque cette réaction implique des équilibres à chaque étape, l'attaque de la morpholine par la voie (a) conduit à l'énamine initiale, tandis que l'attaque par la voie (b) conduit à une autre énamine. Ce processus se déroule jusqu'à ce que la position

terminale de la chaîne soit atteinte et qu'un mécanisme d'oxydation similaire à celui décrit ci-dessous donne le thioamide désiré (éq. 3). Récemment, il a été démontré que l'irradiation de la réaction avec des micro-ondes diminue considérablement les temps de réaction, en plus d'augmenter les rendements dans certains cas.³²



3.2.1.8. Cyclisation d'aldonitrones

La cycloaddition 1,3-dipolaire entre une aldonitronne et le 1,1'-thiocarbonyle diimidazole constitue une façon simple de préparer des thioamides et des thiolactames secondaires (entrée 23).³³ Ainsi, suite à la réaction de cyclisation initiale, le produit **30** élimine une molécule de 1,1'-carbonyle diimidazole et libère le thioamide (éq. 4). Il est à noter que cette réaction est catalysée par la présence d'une base (ex.: pyridine) et que les cétonitrones sont inertes aux conditions réactionnelles. Ces observations sont en accord avec le mécanisme illustré ci-dessous. Une cycloaddition similaire entre une aldonitronne et le disulfure de carbone (CS₂) qui procède par l'élimination d'une molécule de COS a aussi été rapportée.³⁴



3.2.2. Synthèse de thioamides par la sulfuration des amides

Tel que mentionné plus tôt dans l'introduction de ce chapitre, la sulfuration directe des amides constitue sans doute la voie la plus exploitée et rapide pour

synthétiser des thioamides. L'un des premiers réactifs à être popularisé pour cette conversion est le décasulfure de tétraphosphore (P_4S_{10}), dont la structure polymérique est illustrée dans le Tableau 3.2 (entrées 1 à 5).³⁵ Les procédures initiales faisaient appel à l'utilisation d'un excès du réactif dans un solvant à haut point d'ébullition comme le toluène, le xylène ou la pyridine (entrée 1). Même sous ces conditions réactionnelles drastiques, les rendements isolés de thioamides demeuraient faibles et des améliorations devaient être apportées. Ainsi, l'utilisation de solvants plus polaires (ex.: diglyme, acétonitrile et éther),³⁶ tout comme l'emploi d'ultrasons,³⁷ ont permis de diminuer les températures de réaction et d'accroître les rendements.

Une autre avancée majeure consiste en l'utilisation d'additifs à caractère nucléophile comme le butyllithium,³⁸ le Na_2CO_3 ,³⁹ le $NaHCO_3$,³⁶ et l'hexaméthylsiloxane $[(TMS)_2O]$.⁴⁰ Le rôle des trois premiers additifs consiste à fragmenter la nature polymérique du P_4S_{10} par le bris de liens P-S de façon à obtenir des espèces comme **31**, **32** et **33** tel qu'illustré dans les équations ci-dessous. Les solutions résultantes, qui doivent être utilisées immédiatement, sont capables de sulfuriser les amides à des températures plus basses. Le rôle de l'hexaméthylsiloxane, tel que démontré par des réactions de contrôle, consisterait plutôt à réagir avec les sous-produits de la réaction entre l'amide et le P_4S_{10} de façon à prévenir les réactions secondaires.

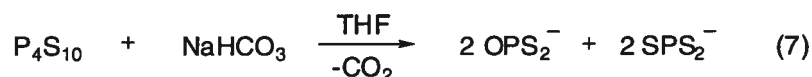
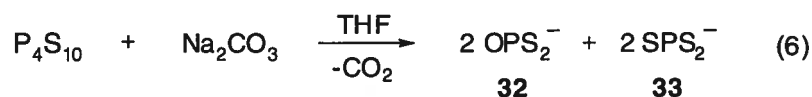
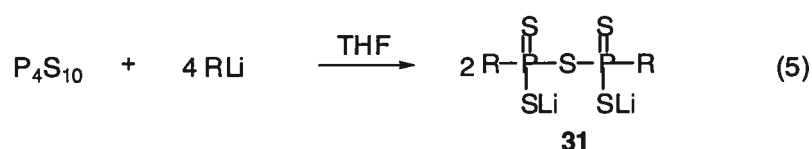
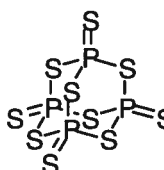
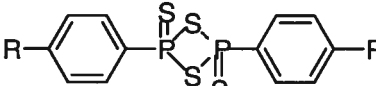
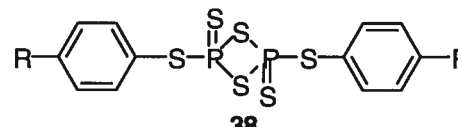
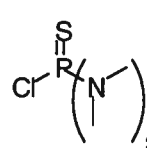
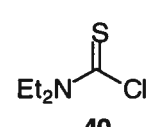


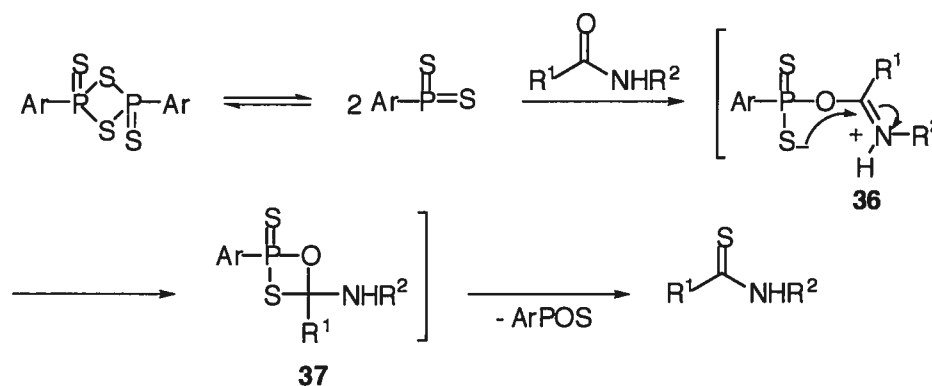
Tableau 3.2. Méthodes de synthèse des thioamides par la sulfuration des amides

Entrée	Réactif de Sulfuration	Conditions Expérimentales
1	 (P ₄ S ₁₀)	Toluène, xylène, pyridine, Δ
2		RLi (4 équiv.), THF, Δ
3		Na ₂ CO ₃ (1 équiv.), THF, t.p.
4		NaHCO ₃ (3.3 équiv.), Et ₂ O, Δ
5		(TMS) ₂ O, solvant
6	 34 (R = OMe) 35 (R = OPh)	Toluène, Δ (avec 34) THF, t.p. (avec 35)
7	 38	THF, t.p.
8	 39	Sans solvant, Δ
9	 40	AlCl ₃ (9 mol %), DCE, 80 °C
10	41 (EtAlS) _n	Et ₃ Al, H ₂ S, amide (Solvant) t.p. ou 60 °C
11	42 B ₂ S ₃	CHCl ₃ , Δ
12	42	[(C ₆ H ₁₁) ₃ Sn] ₂ S, 2/3 BCl ₃ Toluène, Δ

Le réactif de Lawesson **34** [2,4-bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3-dithiadiphosphétane-2,4-disulfure], synthétisé pour la première fois en 1956⁴¹ mais popularisé vers la fin des années 70, demeure à ce jour l'un des réactifs de

sulfuration les plus employés en chimie organique.⁴² Il est disponible commercialement et peut alternativement être préparé sur grande échelle par l'action de l'anisole sur le P_4S_{10} à haute température.⁴³ Lorsqu'il est chauffé, il se dissocie en l'espèce hautement électrophile $ArPS_2$ qui, sous l'action de l'amide, mène à l'intermédiaire **36** (Schéma 3.8). Celui-ci cyclise ensuite pour donner **37** qui expulse un équivalent de $ArPOS$ et le thioamide final. Il est à noter que les intermédiaires **36** et **37** s'apparentent respectivement à une bétaine et un oxaphosphétane que l'on retrouve dans la réaction de Wittig. Des dérivés du réactif de Lawesson comme le réactif de Belleau (**35**) sont spécialement conçus pour la sulfuration régiosélective des peptides,⁴⁴ alors que le dérivé **38** (entrée 7) permet de travailler à des températures plus basses.⁴⁵

Schéma 3.8. Mécanisme de la conversion des amides en thioamides avec le réactif de Lawesson



Les deux réactifs discutés jusqu'à présent sont applicables à presque toutes les classes d'amides, de lactames et de peptides. Par comparaison, les autres agents de sulfuration qui figurent dans le Tableau 3.2 ont reçu considérablement moins d'attention et ne sont pas aussi compatibles avec une vaste gamme d'amides. Le réactif **39** transforme les amides secondaires et tertiaires en thioamides à haute température (>120 °C) et en l'absence de solvant (entrée 8).⁴⁶ Certains amides tertiaires ont été convertis en thioamides avec le chlorure de diéthylthiocarbamoyle (**40**) en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'aluminium (entrée 9).⁴⁷ Par

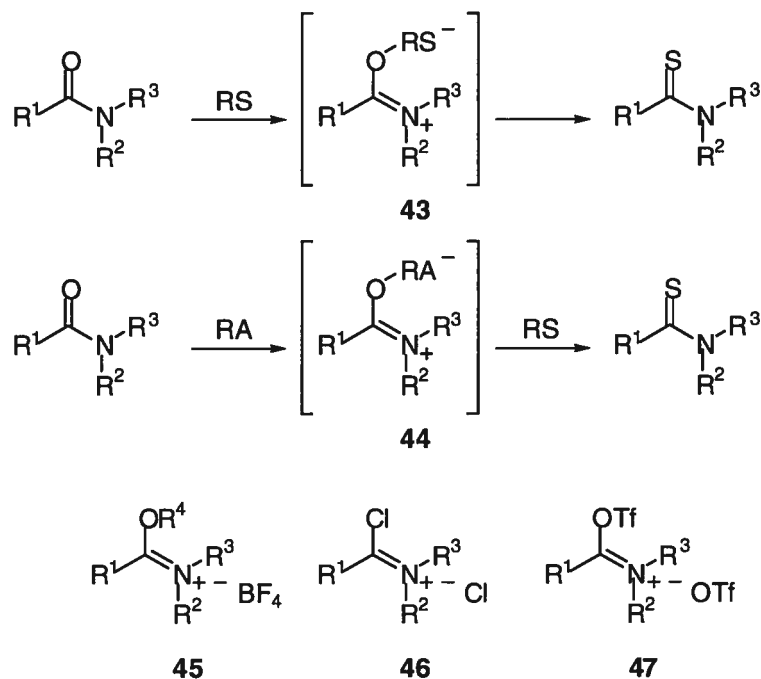
contre la méthode n'a pu être étendue aux amides primaires et secondaires. La condensation d'un équivalent de sulfure d'hydrogène avec deux équivalents de triéthylaluminium produit un solide poudreux décrit comme du sulfure d'éthylaluminium (**41**).⁴⁸ Le produit se dissout rapidement dans le DMF ou le DMA à température ambiante pour donner les thioamides correspondants (entrée 10). En revanche, le *N,N*-diméthylbenzamide et **41** doivent être chauffés à 60 °C (sans solvant) afin que la réaction procède. Finalement, le sulfure de bore (**42**), rapporté comme étant plus efficace dans les réactions de sulfuration de carbonyles,⁴⁹ réagit avec des β -lactames pour donner les dérivés soufrés correspondants avec des rendements faibles (entrée 11).⁵⁰ Une procédure modifiée où le sulfure de bore est généré *in situ* à partir de chlorure de bore et de sulfure de bis(tricyclohexylétain) en présence de l'amide donne de meilleurs rendements (entrée 12).⁵¹

3.2.3. Synthèse de thioamides par l'activation/sulfuration des amides

Les méthodes décrites dans la dernière section représentent celles où l'amide et le réactif de sulfuration (RS) réagissent ensemble sans l'intervention d'un agent externe pour activer l'amide. Les réactifs ont tous une composante électrophile (généralement un atome de phosphore, de bore ou d'aluminium) qui est attaqué par l'atome d'oxygène de l'amide pour générer un intermédiaire similaire à **43** (Schéma 3.9). Suite à un réarrangement intramoléculaire, le thioamide est libéré.

Dans la plupart des cas, des températures élevées et/ou un excès du réactif de sulfuration sont nécessaires. Afin de pallier à ces inconvénients, des stratégies visant à transformer l'amide de façon à rendre ce dernier *électrophile* ont été développées (voir **44**, Schéma 3.9). Une panoplie de réactifs d'activation d'amides (RA) ont été mis au point au fil des années afin de remplir cet objectif. Il est à noter que le réactif de sulfuration (RS) utilisé dans ces réactions doit revêtir un caractère exclusivement nucléophile. Le Tableau 3.3 énumère les différentes combinaisons de réactifs utilisés (RA/RS) afin d'effectuer la conversion d'amides en thioamides.

Schéma 3.9. Stratégie derrière l'activation/sulfuration des amides en thioamides



RS = Réactif de sulfuration
RA = Réactif d'activation d'amide

Le sel de Meerwein (R_3OBF_4 , $\text{R} = \text{Me}$ ou Et)⁵² a été l'un des premiers réactifs d'activation d'amides à être employé (entrée 1). Lorsqu'une lactame tertiaire est mise en présence de ce sel, un sel de *O*-alkyliminium (**45**, Schéma 3.9) est généré rapidement. Suite à la purification de ce dernier, l'ajout d'un excès d'hydrosulfure de sodium (NaSH) dans l'acétone permet d'obtenir les thiolactames avec de bons rendements.⁵³ Le sulfure d'hydrogène (H_2S) peut substituer le NaSH, mais il devient nécessaire d'ajouter de la pyridine et les rendements isolés sont plus faibles. Cette méthode est très limitée; les *O*-alkyliminiums dérivés de lactames secondaires sont déprotonés et, par conséquent, moins réactifs tandis que les amides tertiaires acycliques donnent majoritairement des thioesters.

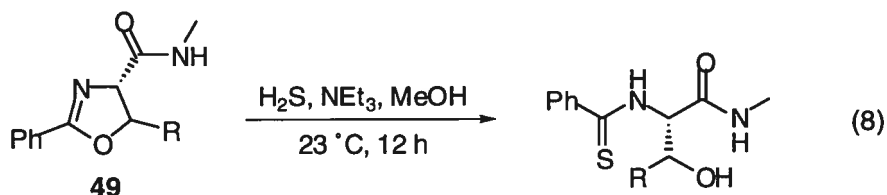
Tableau 3.3. Méthodes de synthèse de thioamides par l'activation/sulfuration des amides

Entrée	Réactif d'Activation/Sulfuration	Conditions Expérimentales
1	$R_3OBF_4/NaSH$	Activation: n/d Sulfuration: NaSH, Acétone, 0 °C
2	$POCl_3$ (ou chlorure d'oxalyle)/ $(TMS)_2S$	Activation: -78 °C à 0 °C, CH_2Cl_2 Sulfuration: $(TMS)_2S$, 0 °C à t.p.
3	$POCl_3$ (ou chlorure d'oxalyle)/ $(BnNEt_3)_2MoS_4$ (48)	Activation: -78 °C à 0 °C, CH_2Cl_2 Sulfuration: (48), -78 °C à t.p.
4	Tf_2O/H_2S	Activation: -50 °C à 0 °C, CH_2Cl_2 Sulfuration: H_2S , 0 °C

La réaction de Vilsmeier est sans doute l'une des méthodes les plus courantes pour activer un amide *via* la formation d'un sel de chloro iminium tel que **46** (Schéma 3.9). Le chlorure d'oxalyle et l'oxyde de trichlorophosphine sont deux réactifs qui permettent d'obtenir aisément le sel de chloro iminium **46** à basse température (entrées 2 et 3). Ce dernier n'est pas isolé, mais traité directement avec un réactif de sulfuration comme l'hexaméthylidisilathiane $[(TMS)_2S]$,⁵⁴ ou le tétrathiomolybdate de benzyltriéthyl ammonium (**48**).⁵⁵ Ces deux méthodes se sont avérées efficaces pour la préparation de thiolactames (2° et 3°) et de thioamides (2° et 3°) et les rendements sont généralement comparables à ceux obtenus avec le réactif de Lawesson. Le dégagement de gaz (CO_2 et CO) lorsque le chlorure d'oxalyle est utilisé, et le coût associé aux réactifs de sulfuration (surtout le $(TMS)_2S$) sont les inconvénients principaux de cette méthode, particulièrement pour la synthèse sur grande échelle.

Finalement, des oxazolines comme **49**, qui sont des versions cycliques de *O*-alkylimidates, peuvent aussi être thiolysées en thioamides par l'ajout d'une solution de sulfure d'hydrogène dans un mélange de méthanol et de triéthylamine (éq. 8).⁵⁶ De cette façon, des dipeptides contenant une unité thioamide ont été préparés. Bien que cette méthode soit plus efficace que la sulfuration directe avec le réactif de

Lawesson/Belleau ou le P_4S_{10} , elle est restreinte à la préparation de thiopeptides contenant une unité sérine ($R = H$) ou thréonine ($R = Me$) et, à cet égard, les techniques faisant appel aux réactifs de thioacylations discutés dans le Tableau 3.1 sont préférables.



Depuis quelques années, notre groupe de recherche s'est intéressé de près à l'utilisation de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (triflique) à titre d'agent d'activation pour les amides. Le Dr. Chua a développé des procédures simples et efficaces qui permettent de convertir une multitude d'amides en thiazolines,⁵⁷ en esters,⁵⁸ en orthoesters cycliques⁵⁹ ainsi qu'en thioamides.⁶⁰ Cette dernière méthode passe par l'activation de l'amide avec l'anhydride triflique à basse température (entrée 4, Tableau 3.3), suivi par la sulfuration de l'intermédiaire avec du sulfure d'hydrogène. De bons rendements ont été obtenus (70 à 95%) et les conditions réactionnelles tolèrent la présence de groupements protecteurs comme des esters, des acétals cycliques, ainsi que des éthers benzyliques et silylés. La purification consiste simplement à filtrer le mélange réactionnel sur une petite colonne de silice et, si nécessaire, le produit peut ensuite être recristallisé ou purifié par chromatographie. L'utilisation du sulfure d'hydrogène est probablement l'inconvénient principal relié à cette méthode, puisque ce gaz est hautement toxique, corrosif et inflammable. De plus, la nécessité de se procurer de l'équipement spécialisé (manomètre en acier inoxydable), couplé avec le prix élevé des bonbonnes et l'impossibilité de livrer une quantité fixe de H_2S enlève beaucoup d'attrait à cette méthode. Ces raisons nous ont motivées à chercher un remplacement pour le sulfure d'hydrogène qui garderait tous les avantages de ce dernier, mais qui serait plus pratique, plus sécuritaire et moins dispendieux.

3.3. Utilisation du sulfure d'ammonium aqueux comme agent de sulfuration d'amides activés

Dans l'article qui suit, nous démontrons qu'une solution aqueuse de sulfure d'ammonium $[(\text{NH}_4)_2\text{S}]$ constitue un excellent substitut au sulfure d'hydrogène comme agent de sulfuration d'amides activés. Le réactif ne coûte pas cher (environ 0.23\$ US/ mL), est facile à se procurer de différents fournisseurs, n'a évidemment pas besoin d'être protégé de l'humidité et une quantité précise peut être ajoutée à l'aide d'une seringue. Deux procédures différentes sont décrites. Selon la première, l'addition rapide de la solution de $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ fonctionne bien pour les amides secondaires et tertiaires ainsi que pour les lactames tandis que pour la seconde, l'addition lente du mélange réactionnel à la solution aqueuse de $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ est mieux adaptée pour les amides secondaires peu encombrés. Le réactif tolère la présence de groupements fonctionnels couramment rencontrés en synthèse (*vide supra*) et des résultats préliminaires indiquent que des thionoesters peuvent aussi être préparés. Nous croyons que ces modifications simplifient beaucoup le protocole original et qu'elles sauront plaire aux chimistes qui veulent préparer des thioamides sur grande échelle.

Mild Method for the Conversion of Amides to Thioamides

André B. Charette* and Michel Grenon

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

████████████████████

Article publié dans: *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792.

* To whom correspondence should be addressed.

3.4. Abstract

Aqueous ammonium sulfide was found to be an ideal substitute for hydrogen sulfide for the thiolysis of activated amides. High yields of the corresponding thioamides were obtained for a broad range of substrates, using two different procedures that are both operationally simple and inexpensive, as well as amenable to large-scale preparation. Preliminary results indicate that aqueous ammonium sulfide may also replace hydrogen sulfide in the synthesis of thionoesters from amides.

3.5. Results and Discussion

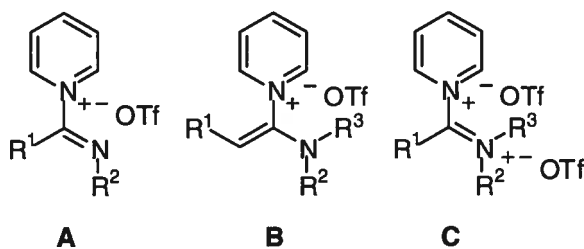
Heterocycles containing both nitrogen and sulfur within their backbones are found in all areas of chemistry, and over the past several years, there have been many synthetic strategies aimed at their preparation from simple and readily available precursors. One such strategy that has been used on numerous occasions involves the use of thioamides as starting materials, where both atoms can be introduced within the heterocyclic system in a single step.⁶¹ In view of their synthetic importance, many routes have been developed to gain access to thioamides from various sources.⁶²

Not surprisingly, one of the most exploited routes to thioamides involves the thionation of their amide analogues.⁶³ These can be classified as either proceeding through direct treatment of the amide with the thionating reagent or by prior activation of the amide with an electrophilic reagent. Methods employing the former strategy include treatment of the amide with P_4S_{10} , either with or without additives,⁶⁴ use of diethylthiocarbamoyl chloride,⁶⁵ ethylaluminum sulfide,⁶⁶ or boron sulfide,⁶⁷ and use of Lawesson's reagent.⁶⁸ A polymer-supported thionating reagent prepared from a commercially available diamine resin and ethyl dichlorothiophosphate has also recently been disclosed,⁶⁹ along with procedures involving microwave irradiation.⁷⁰ Methods that proceed through prior activation of the amide include combinations of oxalyl chloride or phosphorus oxychloride with benzyltriethylammonium tetrathiomolybdate,⁷¹ phosphorus oxychloride with

hexamethyldisilathiane,⁷² and trialkyloxonium tetrafluoroborates with sodium hydrosulfide.⁷³

Over the past several years, our research group has enjoyed continued success in the area of amide activation by using trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride in the presence of pyridine. A wide variety of functional group interconversions starting from amides were rendered efficient by addition of the appropriate heteronucleophile.⁷⁴ The effectiveness of these reactions stems from the highly electrophilic nature of pyridinium salts **A–C**, formed from secondary and tertiary amides during the activation process (Figure 3.2).⁷⁵ In our initial procedure for the conversion of amides to thioamides, we relied on the use of hydrogen sulfide (H₂S) to effect the thiolysis of the pyridinium salts.⁷⁶ However, the inability to deliver a controlled amount of thionating reagent, combined with the requirement of using specialized equipment, prompted us to find a safer, cheaper and more convenient alternative to effect this transformation.

Figure 3.2. Pyridinium salts generated from the treatment of amides with Pyr and Tf₂O

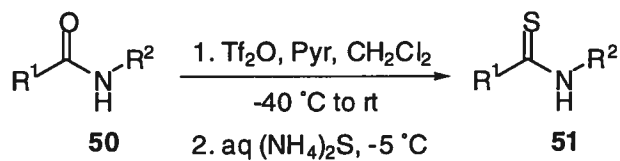


Initially, we focused on the use of anhydrous sodium hydrosulfide (NaSH) and found that the addition of an excess of this reagent to the activated amides produced the desired thioamides in good yields.⁷⁷ Unfortunately, these reactions proceeded most efficiently with NaSH prepared by reacting hydrogen sulfide with sodium ethoxide in ethanol,⁷⁸ since the commercial material was found to be inadequate for our purposes. In addition, the high cost associated with this reagent convinced us to search for a more affordable alternative.

While screening for a better thionating reagent, we were curious to see if a 20 wt % aqueous solution of ammonium sulfide ($(\text{NH}_4)_2\text{S}$) could be a viable substitute for either hydrogen sulfide or sodium hydrosulfide. At first, the idea may seem counterintuitive, since the water or ammonia present could also react with the activated amide to give either the starting material or an amidine, but we reasoned that the highly nucleophilic character of the sulfide ion may override their effect. Indeed, treatment of a nitrile with 20% aqueous ammonium sulfide was reported to give a high yield of the primary thioamide.⁷⁹

As illustrated in Table 3.4, addition of 1.5 equiv of aqueous $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ to the activated amides at $-5\text{ }^\circ\text{C}$ produced the desired secondary thioamides, albeit in modest yields (method A, see entries 1, 3, 5, 7, and 9). The addition of more aqueous $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (3.0 and 6.0 equiv) did not improve the conversions, nor did conducting the reaction at a higher temperature ($20\text{ }^\circ\text{C}$) when using amide **50e** as a model substrate. In virtually every run using this amide, a less polar byproduct was formed along with the thioamide (determined by TLC analysis), but attempts to isolate the former by chromatography failed in every case. To gain further insight, we deemed it necessary to determine the nature of this product and decided to screen other amides. Gratifyingly, when amide **50a** was used, the byproduct proved to be stable and was easily purified by chromatography. Full spectral characterization of this compound clearly established that *N,N'*-dimethyl-*N*-thiobenzoylamidine (**52**) was formed over the course of the reaction, presumably according to the sequence outlined in Scheme 3.10.⁸⁰

Table 3.4. Synthesis of secondary thioamides

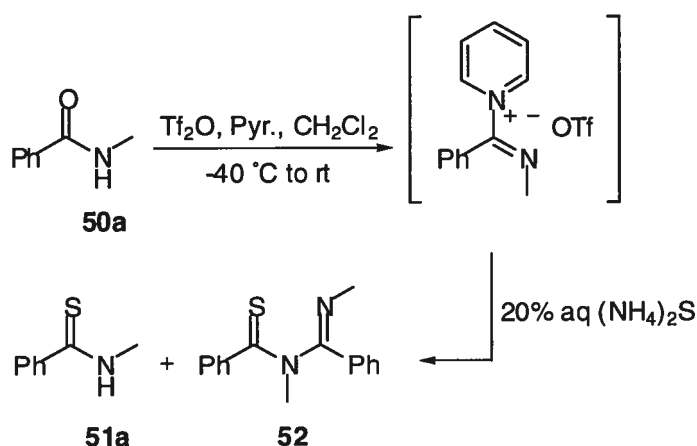


Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^a
1 2		51a	37 (A) ^b 91 (B)
3 4		51b	33 (A) 62 (B)
5 6		51c	42 (A) 83 (B)
7 8		51d	35 (A) 75 (B)
9 10		51e	41 (A) 80 (B)
11		51f	89 (A) ^c
12 13		51g	90 (A) 88 (A) ^d
14		51h	82 (A)
15		51i	86 (A)

^a The letter in parentheses refers to the method of addition of (NH₄)₂S. Method A: addition of ammonium sulfide to the reaction mixture. Method B: slow addition of reaction mixture to ammonium sulfide. ^b **3** was also isolated (53%). ^c Addition done at -15 °C. ^d Performed on a 5 mmol scale with commercial reagents.

Since this product is formed by condensation of thioamide **51a** with the pyridinium salt, we reasoned that proceeding by slow addition (30–45 min) of the pyridinium salt into the aqueous $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ solution (3.0 equiv) would obviate the formation of undesired **52** (method B). To our delight, the yields of thioamides increased dramatically, as can be seen by comparing entries 1–10 in Table 3.4 (methods A and B). The extent of dimerization appears to be very sensitive to steric interactions and in the cases where both R^1 and R^2 are bulky, method A can be used (compare entries 1 and 9 with entries 11–13). Amides such as **50h** and **50i**, which we have recently reported as effective chiral auxiliaries for the diastereoselective synthesis of 2-substituted 1,2-dihydropyridines,⁸¹ were also smoothly converted to their corresponding thioamides in high yields. The reaction can be performed on a more substantial amount of amide, and the solvent (dichloromethane) and reagents (pyridine, triflic anhydride) do not require extensive purification or drying prior to use (compare entries 12 and 13).⁸² Due to the nature of the thionating reagent, crude reaction mixtures obtained after a simple filtration on a short pad of silica gel are devoid of any major impurities, which can be a serious drawback when other thionating reagents are used.

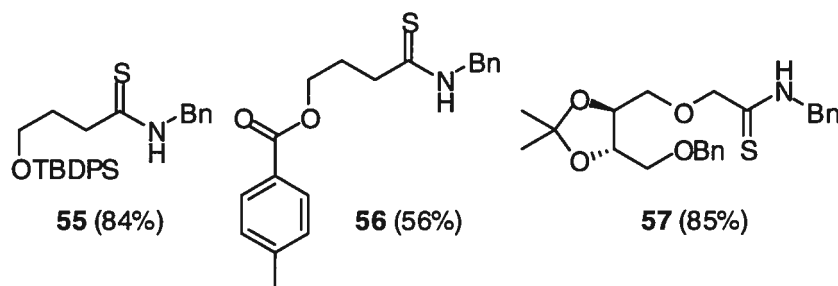
Scheme 3.10. Formation of *N,N'*-dimethyl-*N*-thiobenzoylamidine (**52**)



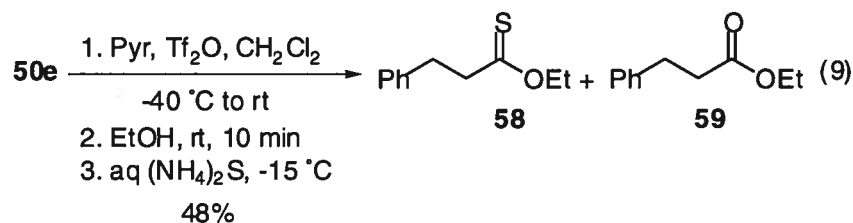
The method is also applicable for the synthesis of tertiary thioamides and thiolactams, as depicted in Table 3.5. Amides **53a**, **53b**, **53d** and **53e** reacted

aqueous ammonium sulfide did not significantly affect the reaction either (see Figure 3.3). Indeed, yields were comparable to those obtained with H_2S for thioamides **55** and **57**, whereas a slight decrease was observed in the case of thioamide **56** bearing a benzoate protecting group.

Figure 3.3. Functional/protecting group compatibility



Finally, preliminary results suggest that aqueous ammonium sulfide can replace hydrogen sulfide in the conversion of amides to thionoesters (see eq 9). Accordingly, after initial activation of amide **50e** with triflic anhydride and pyridine, sequential treatment with EtOH (1.5 equiv) and aqueous $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (1.5 equiv) gave thionoester **58** along with small amounts of ester **59** (6:1 ratio).



In conclusion, we have shown that aqueous ammonium sulfide is a suitable replacement for hydrogen sulfide for the conversion of amides into thioamides. The ability of delivering a controlled amount of this inexpensive and widely available reagent, without having to rely on any specialized equipment, are key features that any synthetic chemist will surely appreciate. The yields for a variety of thioamides were comparable with our previously reported procedure, and the conditions were

shown to be tolerant of other functional groups as well. The use of aqueous $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ was also extended to the synthesis of a thionoester, albeit in modest yield. Further improvements will be reported in due course.

3.6. Experimental Section

Method A. A solution of amide (1 mmol) and pyridine (240 μL , 3 mmol) in dichloromethane (5.0 mL) was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and trifluoromethanesulfonic anhydride (200 μL , 1.2 mmol) was added along the inner side of the flask. The mixture was allowed to gradually warm to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ over a period of 2 h and was then stirred for an additional 2 h at room temperature. The reaction was then cooled to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ and aqueous ammonium sulfide (510 μL of a 20 wt % solution, 1.5 mmol) was rapidly added. After ca. 2 h at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, the crude reaction mixture was filtered through a short pad of silica. Flash chromatography of the resulting residue with EtOAc/hexane afforded the corresponding thioamide.

Method B. A solution of amide (1 mmol) and pyridine (240 μL , 3 mmol) in dichloromethane (5.0 mL) was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and trifluoromethanesulfonic anhydride (200 μL , 1.2 mmol) was added along the inner side of the flask. The mixture was allowed to gradually warm to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ over a period of 2 h and stirred for an additional 2 h at room temperature. The resulting solution was then added dropwise to aqueous ammonium sulfide (1.02 mL of a 20 wt % solution, 3.0 mmol) cooled to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ over a 30–45 min period. After ca. 2 h at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, the crude reaction mixture was filtered through a short pad of silica. Flash chromatography of the resulting residue with EtOAc/hexane afforded the corresponding thioamide.

3.7. Acknowledgment

This work was supported by the National Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada and the Université de Montréal.

3.8. Experimental

General Information. Unless otherwise stated, reactions were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.⁸³ All glassware was flame-dried prior to use. Dichloromethane was obtained by filtration through drying columns. Pyridine was distilled over calcium hydride. Triflic anhydride was distilled over phosphorus pentoxide. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV and aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica. Melting points are uncorrected. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.27 ppm). Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.23 ppm) as the internal standard. All spectra were obtained with complete proton decoupling. Optical rotations were determined at a wavelength of 589 nm.

***N*-Methylthiobenzamide (51a).** Prepared from *N*-Methylbenzamide (134.8 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 136.9 mg (91%) of thioamide **51a** as a pale yellow solid. Mp 77-79 °C; *R_f* 0.48 (30% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (br s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 141.5, 131.1, 128.5(2), 126.7(2), 33.7; FTIR (solid) 3311, 3063, 2923, 1538, 1488, 1457, 1434, 1356, 1234, 1043 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₈H₉NS: C, 63.54; H, 6.00; N, 9.26. Found: C, 63.10; H, 6.07; N, 9.24.

***N,N'*-Dimethyl-*N*-thiobenzoylbenzamidine (52).** Pale yellow solid; Mp 114-118 °C; *R_f* 0.38 (30% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 3.64 (s, 3H),

3.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.5, 156.4, 142.7, 135.0, 131.3, 130.0, 128.9(2), 128.0(2), 127.8(2), 126.6(2), 41.8, 39.5; FTIR (neat solid) 3064, 2914, 1646, 1460, 1435, 1367, 1288, 1268, 1103, 1070, 1022 cm^{-1} ; HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 268.1034, Found 268.1026.

***N*-Isopropyl-3-phenylthiopropionamide (51b).** Prepared from *N*-Isopropyl-3-phenylpropionamide (189.1 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 125.3 mg of thioamide **51b** (62%) as a beige solid. Mp 62-64 °C; R_f 0.49 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 6.63 (br s, 1H), 4.60-4.49 (m, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 140.3, 128.7(4), 126.6, 49.5, 47.5, 35.6, 21.3(2); FTIR (solid) 3192, 3027, 2975, 1533, 1496, 1454, 1408, 1363, 1210, 1098, 1074 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NS}$: C, 69.51; H, 8.26; N, 6.76. Found: C, 69.62; H, 8.62; N, 6.87.

***N*-Benzyl-3-phenylthiopropionamide (51c).** Prepared from *N*-Benzyl-3-phenylpropionamide (238.1 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 210.5 mg (83%) of thioamide **51c** as a yellowish solid. Mp 76-78 °C; R_f 0.35 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (br s, 1H) 7.33-7.20 (m, 8H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 140.2, 135.9, 128.8(2), 128.63(2), 128.56(2), 128.2(2), 128.0, 126.5, 50.2, 48.7, 35.5; FTIR (solid) 3177, 3026, 2931, 1539, 1495, 1447, 1400, 1304, 1189, 1121, 1070 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NS}$: C, 75.25; H, 6.71; N, 5.48. Found: C, 75.29; H, 6.80; N, 5.46.

***N*-Benzylthiocyclopropylamide (51d).** Prepared from *N*-Benzylcyclopropylamide (172.6 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 141.5 mg (75%) of thioamide **51d** as a brown solid. Mp 58-60 °C; R_f 0.38 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (br s, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 4.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 207.3, 136.5, 129.0(2), 128.5(2), 128.2, 50.4, 24.6, 12.3(2); FTIR (neat)

3220, 3026, 1528, 1451, 1416, 1324, 1191, 1069, 1002 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NS}$: C, 69.07; H, 6.85; N, 7.32. Found: C, 69.21; H, 7.05; N, 7.41.

***N*-Methyl-3-phenylthiopropionamide (51e)**. Prepared from *N*-Methyl-3-phenylpropionamide (162.8 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 142.8 mg (80%) of thioamide **51e** as a brownish oil. R_f 0.22 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (br s, 1H) 7.29-7.18 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 5H), 2.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 140.3, 128.6(2), 128.4(2), 126.5, 48.6, 35.5, 33.0; FTIR (film) 3222, 3028, 1541, 1457, 1362, 1210, 1091, 1052 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NS}$: C, 66.99; H, 7.31; N, 7.81. Found: C, 66.68; H, 7.50; N, 7.80.

***N*-Isopropylthiobenzamide (51f)**. Prepared from *N*-Isopropylbenzamide (162.8 mg) according to method A, except that the ammonium sulfide solution was added at -15 $^\circ\text{C}$. Filtration of the crude product on a pad of silica gel with 20% EtOAc/hexane (100 mL) afforded 159.2 mg (89%) of thioamide **51f** as a pale yellow solid. Mp 55-57 $^\circ\text{C}$; R_f 0.46 (30% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.64 (m, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.79-4.73 (m, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.8, 142.2, 130.9, 128.4(2), 126.7(2), 48.2, 21.4(2); FTIR (solid) 3241, 3029, 2968, 1520, 1486, 1447, 1361, 1332, 1236, 1167, 1127 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NS}$: C, 66.99; H, 7.31; N, 7.81. Found: C, 66.93; H, 7.41; N, 7.85.

***N*-Benzylthiobenzamide (51g)**. Prepared from *N*-Benzylbenzamide (211.4 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 205.5 mg (90%) of thioamide **51g** as a pale yellow solid. Mp 78-80 $^\circ\text{C}$; R_f 0.45 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.76 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.49-7.35 (m, 8H), 5.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.3, 141.8, 136.3, 131.3, 129.2(2), 128.7(2), 128.5(2), 128.4, 126.9(2), 51.2; FTIR (solid) 3313, 3029, 2930, 1520, 1486, 1447, 1387, 1321, 1266, 1200, 1089, 1066, 1029 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$: C, 73.97; H, 5.76; N, 6.16. Found: C, 73.84; H, 5.86; N, 6.24.

(S)-N-[2-(1-Methoxy-3-methylbutyl)]-thiobenzamide (51h). Prepared from (S)-N-[2-(1-Methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (222.0 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 194.7 mg (82%) of thioamide **51h** as a pale yellow solid. Mp 39-41 °C; R_f 0.47 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -37.5$ (c 0.48 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (br s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 4.76-4.68 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 199.0, 142.5, 131.1, 128.6(2), 126.8(2), 71.1, 61.0, 59.4, 29.6, 19.7, 19.5; FTIR (solid) 3386, 3269, 3028, 2962, 1515, 1487, 1448, 1368, 1232, 1196, 1112, 1032 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}$: C, 65.78; H, 8.07; N, 5.90. Found: C, 65.62; H, 8.45; N, 5.94.

(S)-N-[2-(1-Methoxy-3-phenylpropyl)]-thiobenzamide (51i). Prepared from (S)-N-[2-(1-Methoxy-3-phenylpropyl)]-benzamide (270.1 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 246.3 mg (86%) of thioamide **51i** as a yellow oil. R_f 0.27 (15% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -34.6$ (c 0.75 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.51-7.24 (m, 8H), 5.06-4.96 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.1, 9.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 142.2, 137.7, 131.2, 129.6(2), 128.7(2), 128.6(2), 126.8(3), 70.7, 59.3, 57.0, 35.7; FTIR (neat) 3380, 3264, 3027, 2927, 1506, 1487, 1449, 1373, 1202, 1120 cm^{-1} ; HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOS}$ $[\text{M}]^+$: 285.1187, Found 285.1195.

N,N-dimethyl-3-phenylthiopropionamide (54a). Prepared from N,N-dimethyl-3-phenylpropionamide (176.6 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 182.1 mg (95%) of thioamide **54a** as a pale yellow solid. Mp 44-46 °C; R_f 0.27 (20% EtOAc/hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.19 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.14-3.03 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 203.2, 140.7, 128.6(2), 128.5(2), 126.5, 45.0, 44.7, 41.6, 35.7; FTIR (solid) 3021, 2937, 1524,

1493, 1455, 1390, 1288, 1260, 1248, 1190, 1099, 1066 cm^{-1} ; HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 194.1003, Found 194.1011.

3-Phenyl-1-pyrrolidin-1-yl-propane-1-thione (54b). Prepared from 3-Phenyl-1-pyrrolidin-1-yl-propane-1-one (201.0 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 195.2 mg (90%) of thioamide **54b** as a pale yellow solid. Mp 46-48 °C; R_f 0.49 (30% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.19 (m, 5H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 140.7, 128.48(2), 128.44(2), 126.3, 53.8, 50.7, 45.6, 35.5, 26.3, 24.2; FTIR (solid) 3024, 2969, 2870, 1484, 1450, 1439, 1326, 1256, 1227, 1207, 1178, 1103 cm^{-1} ; HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 220.1160, Found 220.1156.

***N,N*-Diethylthiobenzamide (54c).** Prepared from *N,N*-Diethylbenzamide (175.1 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 100.4 mg (53%) of thioamide **54c** as a yellow oil. R_f 0.55 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.23 (m, 5H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.5, 144.1, 128.6(2), 128.2, 125.2(2), 48.0, 46.3, 14.0, 11.5; FTIR (film) 3056, 2975, 2934, 1496, 1441, 1381, 1315, 1287, 1253, 1192, 1139, 1075 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NS}$: C, 68.35; H, 7.82; N, 7.25. Found: C, 68.28; H, 8.16; N, 7.28.

***N*-Methylpiperidine-2-thione (54d).** Prepared from *N*-Methyl-2-piperidone (114.6 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 111.2 mg (85%) of thioamide **54d** as a colorless solid. The ^1H NMR spectra of this material is in accordance with the one previously reported in the literature.⁸⁴

Pyrrolidine-2-thione (54e). Prepared from 2-Pyrrolidinone (84.1 mg) according to method A. Flash chromatography afforded 91.7 mg (92%) of thioamide **54e** as a beige solid. The ^1H NMR spectra of this material is in accordance with the one previously reported in the literature.⁸⁴

***N*-Benzyl-4-(*t*-butyldiphenylsilyloxy)butylthioamide (55).** Prepared from *N*-Benzyl-4-(*t*-butyldiphenylsilyloxy)butylamide (215.2 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 186.9 mg (84%) of thioamide **55** as a yellow oil. R_f 0.26 (20% EtOAc/hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (br s, 1H), 7.61-7.58 (m, 4H), 7.45-7.27 (m, 11H), 4.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.00 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 136.3, 135.6(4), 133.5(2), 129.9(2), 129.1(2), 128.4(2), 128.2, 127.9(4), 62.5, 50.4, 43.5, 31.7, 27.0(3), 19.3; FTIR (film) 3237, 3070, 2930, 2858, 1521, 1455, 1428, 1404, 1329, 1111 cm^{-1} ; HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NOSSi}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 448.2130, Found 448.2140.

***N*-Benzyl-4-(4-methylbenzoyloxy)butylthioamide (56).** Prepared from *N*-Benzyl-4-(4-methylbenzoyloxy)butylamide (157.0 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 92.3 mg (56%) of thioamide **56** as a yellow oil. R_f 0.29 (20% EtOAc/hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (br s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 204.2, 167.1, 144.0, 136.2, 129.7(2), 129.2(2), 129.0(2), 128.5(2), 128.2, 127.2, 63.7, 50.5, 43.1, 28.7, 21.8; FTIR (neat) 3305, 3032, 2959, 1715, 1611, 1532, 1455, 1408, 1276, 1178, 1111, 1021 cm^{-1} ; HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 328.1371, Found 328.1364.

(4*S*,5*S*)-4-(2-*N*-Benzylthioacetamidyl)oxymethyl-5-benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (57). Prepared from (4*S*, 5*S*)-4-(2-*N*-Benzylacetamidyl)oxymethyl-5-benzyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (197.2 mg) according to method B. Flash chromatography afforded 175.0 mg (85%) of thioamide **57** as a yellow oil. R_f 0.51 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -25.0$ (c 1.00 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (br s, 1H), 7.39-7.26 (m, 10H), 4.91 (dd, $J = 14.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 14.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.53-3.48 (m,

1H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.4, 137.7, 136.0, 128.9(2), 128.6(2), 128.5(2), 128.2, 128.0, 127.8(2), 109.8, 78.0, 76.9, 75.7, 73.7, 71.2, 70.3, 48.9, 26.9, 26.7; FTIR (neat) 3293, 3031, 2986, 2917, 1532, 1455, 1405, 1371, 1311, 1252, 1216, 1090 cm^{-1} ; HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 416.1895, Found 416.1901.

3-Phenylthiopropionic acid *O*-ethyl ester (58). A solution of *N*-Methyl-3-phenylpropionamide (163.7 mg, 1.0 mmol) and pyridine (240 μL , 3 mmol) in dichloromethane (5.0 mL) was cooled to -40 $^\circ\text{C}$ and trifluoromethanesulfonic anhydride (200 μL , 1.2 mmol) was added along the inner side of the flask. The mixture was allowed to gradually warm to -5 $^\circ\text{C}$ over a period of 2 h, and stirred for an additional 2 h at room temperature. Ethanol (87 μL , 1.5 mmol) was then added, the mixture stirred for 10 min before cooling to -15 $^\circ\text{C}$ and adding aqueous ammonium sulfide (510 μL of a 20 wt % solution, 1.5 mmol). After ca. 2 h at -15 $^\circ\text{C}$, the crude reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel with 20% EtOAc/hexane (100 mL). Flash chromatography of the resulting residue with EtOAc/hexane afforded 94.1 mg (48%) of a (6:1) mixture of **58** and **59** as a colorless liquid. Pure **58**; colorless liquid; R_f 0.44 (2% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.19 (m, 5H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 4H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 223.0, 140.5, 128.6(4), 126.4, 68.5, 48.6, 34.8, 13.8; FTIR (neat) 3063, 3027, 2982, 1603, 1496, 1454, 1368, 1303, 1246, 1186, 1075, 1031 cm^{-1} ; HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OS}$ $[\text{M}]^+$: 194.0765, Found 194.0764.

3.9. Références/References

- 1 a) Walter, W.; Bode, K.-D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 447. (b) Hurd, R. N.; De La Mater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45. c) Bauer, W.; Kühlein, K. dans *Houben-Weyl's Methoden der Organische Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1985; Vol. E5, p 1218.
- 2 Jagodzinski, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.

- 3 À titre d'exemple, voir: Cale, A. D. *et al. J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2178.
- 4 Hoeg-Jensen, T. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1996**, 108, 257.
- 5 Cassar, L.; Panossian, S.; Giordano, C. *Synthesis* **1978**, 917.
- 6 Liboska, R.; Zyka, D.; Bobek, M. *Synthesis* **2002**, 1649.
- 7 Gauthier, J. Y.; Lebel, H. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1994**, 95-96, 325.
- 8 a) Goff, D.; Fernandez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 423. b) Shabana, R.; Meyer, H. J.; Lawesson, S.-O. *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* **1985**, 25, 297.
- 9 a) Benner, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1851. b) Benner, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1855.
- 10 Taylor, E. C.; Zoltewicz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2656.
- 11 a) Shiao, M.-J.; Lai, L.-L.; Ku, W.-S.; Lin, P.-Y.; Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4742. b) Lin, P.-Y.; Ku, W.-S.; Shiao, M.-J. *Synthesis* **1992**, 1219.
- 12 Brillon, D. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1397.
- 13 Sukhai, R. S.; de Jong, R.; Brandsma, L. *Synthesis* **1977**, 888.
- 14 Schaumann, E.; Scheiblich, S.; Wriede, U.; Adiwidjaja, G. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1165.
- 15 a) Jagodzinski, T. *Synthesis* **1988**, 717. b) Duceppe, J. S.; Gauthier, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 1685. c) Tamura, Y.; Kawasaki, T.; Adachi, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1979**, 887.
- 16 Katritzky, A. R.; Moutou, J.-L.; Yang, Z. *Synlett* **1995**, 99.
- 17 Katritzky, A. R.; Moutou, J.-L.; Yang, Z. *Synthesis* **1995**, 1497.
- 18 Messeri, T.; Sternbach, D. D.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1673.
- 19 Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Synlett* **1994**, 719.
- 20 Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B.; Temciuc, M. *Synthesis* **1993**, 483.
- 21 a) Høeg-Jensen, T.; Holm, A.; Sorensen, H. *Synthesis* **1996**, 383. b) Høeg-Jensen, T.; Olsen, C. E.; Holm, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1257.
- 22 Strässler, C.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1528.
- 23 a) Zacharie, B.; Lagraoui, M.; Dimarco, M.; Penney, C. L.; Gagnon, L. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2046. b) Zacharie, B.; Martel, R.; Sauv e, G.; Belleau, B.

- Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 619. c) Zacharie, B.; Sauvé, G.; Penney, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10489.
- 24 Shalaby, M. A.; Grote, C. W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045.
- 25 Brain, C. T.; Hallett, A.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808.
- 26 Hartke, K. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, *58*, 223.
- 27 a) DeBruin, K. E.; Boros, E. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6091. b) DeBruin, K. E.; Boros, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1047.
- 28 Brown, E. V. *Synthesis* **1975**, 358.
- 29 Kanyonyo, M. R.; Gozzo, A.; Lambert, D. M.; Lesieur, D.; Poupaert, J. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 39.
- 30 King, J. A.; McMillan, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2335.
- 31 Carmack, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1319.
- 32 a) Aghapoor, K.; Darabi, H. R.; Tabar-Heydar, K. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2002**, *177*, 1183. b) Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Tabar-Heydar, K.; Nooshabadi, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2002**, *177*, 1189. c) Moghaddam, F. M.; Ghaffarzadeh, M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 317. d) Moghaddam, F. M.; Ghaffarzadeh, M.; Dakamin, M. G. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 228.
- 33 a) Harpp, D. N.; MacDonald, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4927. b) Harpp, D. N.; MacDonald, J. G.; Larsen, C. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 951.
- 34 Black, D. St. C.; Watson, K. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 47.
- 35 Hartke, K.; Gerber, H.-D. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 763.
- 36 Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* **1973**, 149.
- 37 Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3558.
- 38 Goel, O. P.; Krolls, U. *Synthesis* **1982**, 162.
- 39 Brillon, D. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3085.
- 40 Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.
- 41 Lecher, H. Z.; Greenwood, R. A.; Whitehouse, K. C.; Chao, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5018.
- 42 Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.

- 43 Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158.
- 44 Lajoie, G.; Lépine, F.; Maziak, L.; Belleau, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815.
- 45 Yokoyama, M.; Hasegawa, Y.; Hatanaka, H.; Kawazoe, Y.; Imamoto, T. *Synthesis* **1984**, 827.
- 46 Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 693.
- 47 Ogata, M.; Matsumoto, H. *Heterocycles* **1978**, *11*, 139.
- 48 Hirabayashi, T.; Inoue, K.; Yokota, K. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *92*, 139.
- 49 Dean, F. M.; Goodchild, J.; Hill, A. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2192.
- 50 Wojtkowski, P. W.; Dolfini, J. E.; Kocy, O.; Cimarusti, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5628.
- 51 Steliou, K.; Mrani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3104.
- 52 Meerwein, H.; Porner, P.; Fuchs, O.; Sasse, H.-J.; Schrodtt, H.; Spille, J. *Chem Ber.* **1956**, *89*, 2060.
- 53 Bodine, J. J.; Kaloustian, M. K. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 787.
- 54 Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348.
- 55 Ilankumaran, P.; Ramesha, A. R.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8311.
- 56 a) Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395. b) Goldberg, A. A.; Kelly, W. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1919.
- 57 Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908.
- 58 Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.
- 59 Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499.
- 60 Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245.
- 61 For a recent review on the synthesis of heterocycles from thioamides, see: Jagodzinski, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.
- 62 For reviews on the preparation of thioamides, see: a) Schaumann, E. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 6; Chapter 2.4, pp 419–434. b) Bauer, W.; Kühlein,

- K. In *Methoden Org. Chem.* **1985**, E5, 1218. c) Walter, W.; Bode, K.-D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 447. d) Hurd, R. N.; De La Mater, G. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 45. e) see also ref. 63 and 68.
- 63 For a review on thionation methods, see: Brillon, D. *Sulfur Rep.* **1992**, 12, 297.
- 64 a) Hartke, K.; Gerber, H.-D. *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 763. b) Use of ultrasound, see: Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3558. c) Use of NaHCO₃, see: Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* **1973**, 149. d) Use of Na₂CO₃, see: Brillon, D. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3085. e) Use of RLi, see: Goel, O. P.; Krolls, U. *Synthesis* **1987**, 162. f) Use of (TMS)₂O, see: Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6461.
- 65 Ogata, M.; Matsumoto, H. *Heterocycles* **1978**, 11, 139.
- 66 Hirabayashi, T.; Inoue, K.; Yokota, K. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 92, 139.
- 67 a) Steliou, K.; Mrani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3104. b) Wojtkowski, P. W.; Dolfini, J. E.; Kocy, O.; Cimarusti, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5628.
- 68 Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061.
- 69 Ley, S. V.; Leach, A. G.; Storer, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 358.
- 70 Varma, R. S.; Kumar, D. *Org. Lett.* **1999**, 1, 697.
- 71 Ilankumaran, P.; Ramesha, A. R.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8311.
- 72 Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 348.
- 73 Bodine, J. J.; Kaloustian, M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 787.
- 74 a) Amidines, see: Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1677. b) Thiazolines, see: Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908. c) Esters, see: Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. d) Cyclic Orthoesters, see: Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8499.
- 75 Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1694.
- 76 Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 245.

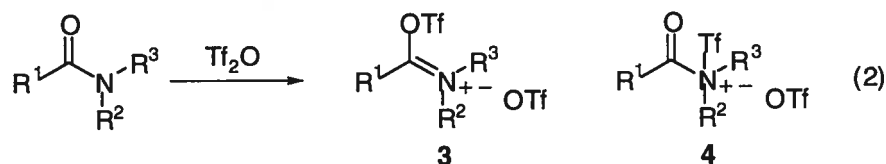
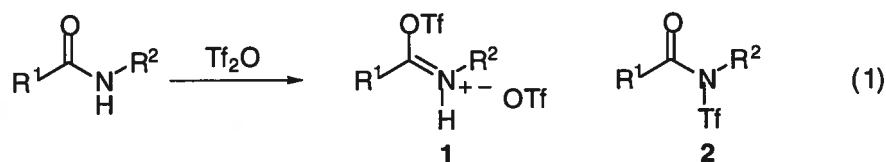
- 77 For instance, thioamides **51c** (80%), **51d** (63%), **51f** (94%), and **54b** (90%)
were obtained after adding NaSH (3.0 equiv) to the activated amides at 0 °C.
- 78 Kleinberg, J. *Inorg. Synth.* **1963**, 7, 128.
- 79 a) Spsychala, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7981. b) Spsychala, J. *Synth. Commun.*
1997, 27, 3431.
- 80 This compound has been previously reported, but no spectral characterization
was available: Takikawa, Y.; Shimada, K.; Sato, K.; Sato, S.; Takizawa, S.
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1985**, 58, 995.
- 81 Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am.*
Chem. Soc. **2001**, 123, 11829.
- 82 The reaction was also performed on a 25 mmol scale with amide **50g**
according to method A (84%).
- 83 Shriver, D. F.; Drezzon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*;
2nd Edition; Wiley: New York, 1986.
- 84 Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 348.

Chapitre 4. Intermédiaires réactionnels proposés lors de l'activation d'amides avec l'anhydride triflique

Dans ce chapitre, une brève discussion des intermédiaires formés lors de l'activation d'amides avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) est présentée. Les résultats de nos études spectroscopiques concernant la nature exacte des intermédiaires générés selon notre protocole, la nature de l'agent de triflation et le rôle exercé par la pyridine sont ensuite détaillés dans l'article qui suit.

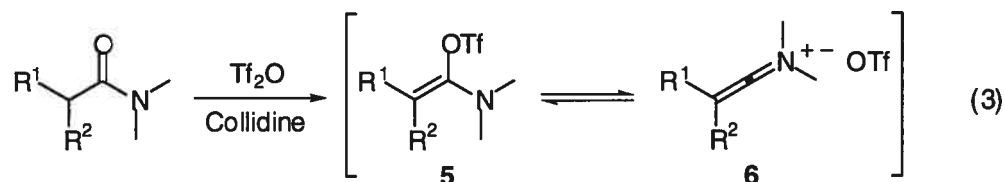
4.1. Intermédiaires réactionnels proposés lors de l'activation d'amides avec l'anhydride triflique

Au cours des années, une variété d'intermédiaires réactionnels a été isolée ou postulée pour la réaction d'un amide avec de l'anhydride triflique. Ainsi, lorsqu'un amide secondaire ou tertiaire est traité avec de l'anhydride triflique en présence ou en l'absence d'une base non-nucléophile, des triflates de *O*-triflyliminiums **1** et **3** ont souvent été impliqués (éq. 1 et 2). Lorsque l'addition d'anhydride triflique se fait à une température suffisamment élevée, la *N*-triflation des amides peut avoir lieu (voir **2** et **4**).

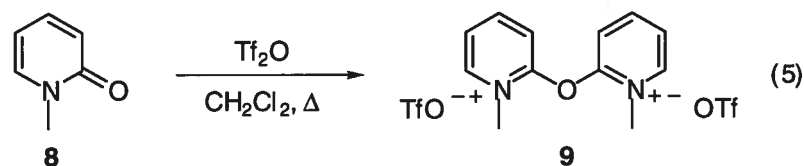
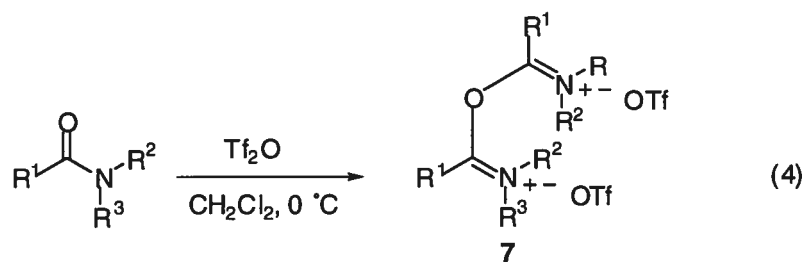


Dans le cas des amides tertiaires possédant des protons énolisables en α , le produit *O*-triflé est converti en triflate de (*N,N*-dialkylamino)alcényle **5** (éq. 3). Ces

intermédiaires peuvent ensuite générer des triflates de céténiminiums **6**, utilisés dans les réactions de cycloadditions [2+2] pour accéder à des cyclobutanones, tel que discuté dans la section 1.2.



Un autre type d'intermédiaire est observé lorsque les amides tertiaires ne possédant pas de protons énolisables en α sont traités avec seulement 0.5 équivalent d'anhydride triflique. Des sels d'éthers dicationiques **7** sont formés, présumément *via* un mécanisme d'addition/élimination où une molécule d'amide réagit avec une molécule de triflate de *O*-triflyliminium (éq. 4).¹ Un comportement similaire est observé lorsque la *N*-méthylpyridone (**8**) est traitée avec seulement 0.5 équivalent d'anhydride triflique pour donner **9** (éq. 5).²



4.2. Activation d'amides avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence de pyridine

Au courant des dernières années, notre groupe de recherche s'est intéressé de près à l'activation d'amides par l'anhydride triflique en présence de pyridine. Des procédures très simples ont été développées par Peter Chua pour convertir des amides secondaires ou tertiaires en esters, orthoesters cycliques, thiazolines, thioamides et amides marqués avec de l'oxygène ^{18}O .³ Ce qu'il y a de particulier avec le protocole qu'il a mis au point se situe au niveau de la base utilisée, la pyridine, ainsi que du nombre d'équivalents nécessaires pour que les réactions procèdent avec de bons rendements (>2 équivalents). Il est à noter que la pyridine peut agir comme base et comme nucléophile dans ces réactions.

Puisque la nature de l'intermédiaire formé lorsqu'un amide est exposé à l'anhydride triflique dépend de variables telles que la structure de l'amide, la quantité d'anhydride triflique utilisée et la nature de la base (si présente), nous avons décidé d'entreprendre une étude spectroscopique systématique afin d'identifier la structure des intermédiaires générés selon le protocole expérimental développé dans notre groupe. Dans l'article qui suit, nous allons discuter en détail des études spectroscopiques relatives à l'activation d'amides secondaires et tertiaires par l'anhydride triflique en présence de pyridine. L'emphase sera mise principalement sur le rôle de la pyridine, l'identification des intermédiaires générés et la nature de l'agent de triflation.

Spectroscopic studies of the electrophilic activation of amides with triflic anhydride and pyridine

André B. Charette* and Michel Grenon

Département de chimie, Université de Montréal, PO Box 6128, Station Downtown, Montréal, Québec, CANADA, H3C 3J7.

This paper is dedicated to Professor Victor Snieckus in recognition of his many contributions to the science of organic synthesis.

Article publié dans: *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.

* Author to whom correspondence may be addressed. Telephone: (514) 343-2432. Fax: (514) 343-5900. e-mail: [REDACTED]

4.3. Abstract

The reaction of amides with trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride in the presence of pyridine was thoroughly investigated by NMR spectroscopic techniques. Different pyridinium intermediates were generated from secondary amides, tertiary amides with enolizable protons and tertiary amides lacking enolizable protons. It was found that the actual triflating reagent is *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** which is formed by the initial reaction of triflic anhydride with pyridine. The alcoholysis of these intermediates yields *O*-alkyliminium ethers which can then be easily hydrolyzed under mild acidic conditions to the corresponding esters.

Keywords: amides, triflic anhydride, pyridinium intermediates, NMR study.

La réaction entre un amide et l'anhydride trifluorométhanesulfonique (triflique) en présence de pyridine a été examinée minutieusement à l'aide de nombreuses techniques de spectroscopie RMN. Des intermédiaires pyridiniums différents ont été générés à partir d'amides secondaires, d'amides tertiaires avec des protons énolisables et d'amides tertiaires ne possédant pas de protons énolisables. Nous avons aussi démontré que le triflate de *N*-(trifluorométhylsulfonyl)pyridinium **20**, formé lors de la réaction initiale entre l'anhydride triflique et la pyridine, est le véritable agent de triflation. L'alcoolyse de ces intermédiaires donne des éthers *O*-alkyliminiums qui peuvent être facilement hydrolysés dans des conditions légèrement acides aux esters correspondants.

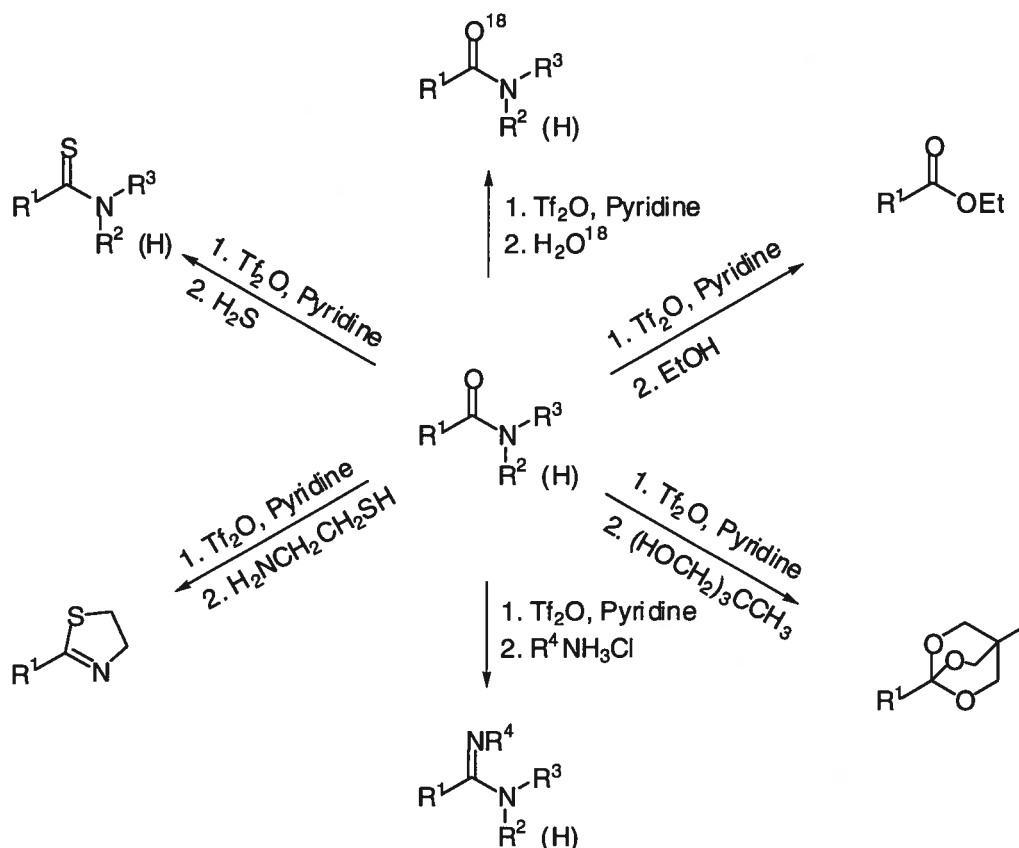
Mots clés: amides, anhydride triflique, intermédiaires pyridiniums, études RMN.

4.4. Introduction

In recent years, trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride has proven to be a very useful reagent for the activation of amides and their subsequent transformation into other functional groups.⁴ Our research group has recently extended the use of this

reagent to the synthesis of amidines, thiazolines, thioamides, esters as well as cyclic orthoesters from simple amides (Scheme 4.1).⁵

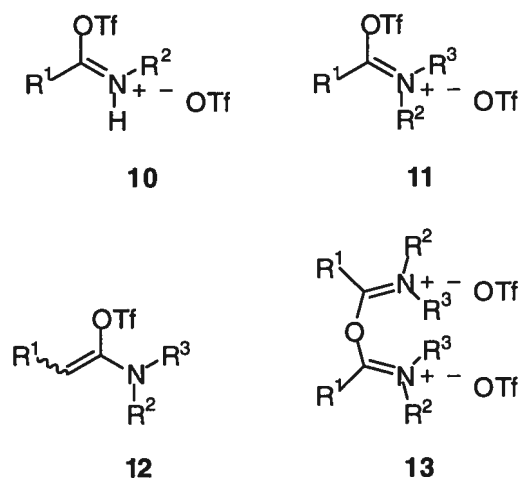
Scheme 4.1. Functional group interconversion involving amides as starting material



A variety of intermediates have been either isolated or postulated from the reaction of secondary or tertiary amides with triflic anhydride under different conditions (Figure 4.1). *O*-triflyliminium triflates **10** and **11** have been postulated as potential intermediates when secondary and tertiary amides were treated with triflic anhydride either in the presence or absence of a non-nucleophilic base.⁶ In the case of tertiary amides bearing enolizable protons it was found that when the sulfonylation was performed in the presence of a tertiary base, the *O*-sulfonylated derivatives were converted into (*N,N*-dialkylamino)alkenyl triflates **12**.⁷ These can then spontaneously generate keteniminium triflates which are valuable intermediates in [2+2]

cycloadditions.⁸ Yet another intermediate was observed when tertiary amides were left to react with only half an equivalent of triflic anhydride. Stable dicationic ether salts such as **13** were isolated, which presumably arise from the attack of the amide on the initially formed *O*-triflyliminium triflate **10**.⁹

Figure 4.1. Postulated intermediates formed in the reaction of amides with triflic anhydride



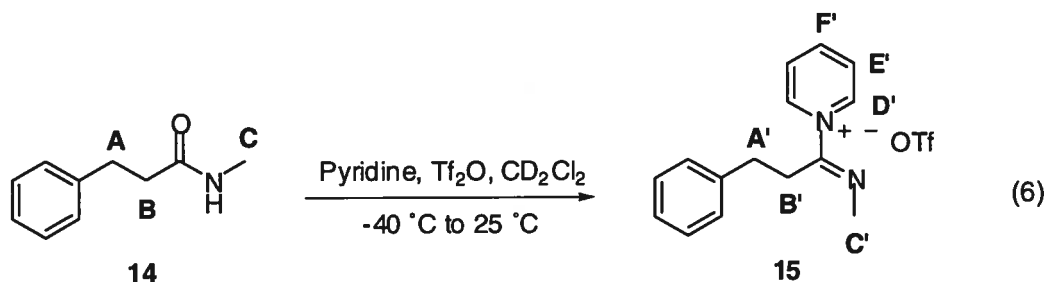
Since the nature of the intermediates formed upon exposure of amides to triflic anhydride is dependent upon several variables such as the amide structure, the amount of anhydride used and the nature of the base (if present), we decided to carry out a careful spectroscopic study to identify the structure of the intermediates generated according to a new reaction protocol developed in our laboratory. This procedure differs from others in that in most cases, we need at least 2 equiv of pyridine to get optimal yields of the desired products. It is noteworthy that pyridine can not only act as a proton scavenger in these reactions but also as a nucleophilic partner. Herein, we disclose the detailed spectroscopic investigation of the reaction of secondary and tertiary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine. The emphasis will be on the spectroscopic identification of the reactive intermediates and of the triflating agent, and their subsequent conversion to ethyl esters.

4.5. Results and discussion

4.5.1. Reaction of secondary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine

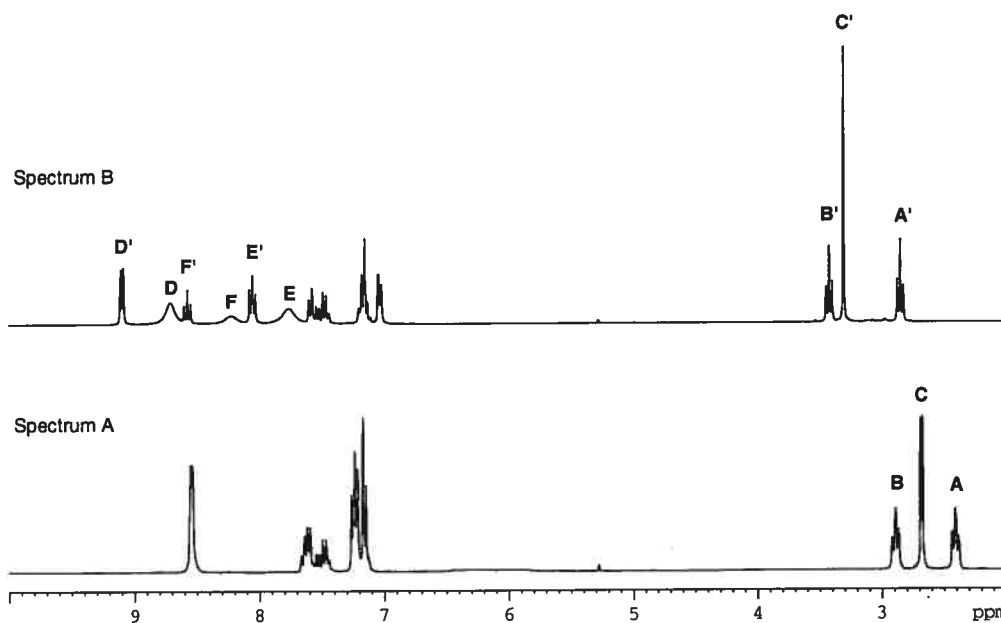
In an effort to identify the nature of the intermediates formed in the activation process, we decided to monitor the reactions by NMR spectroscopic techniques. ^1H and ^{19}F NMR spectroscopy are particularly suited in view of the inherent ease of analysis and the large amount of structural information it provides.

The first set of experiments involved the slow addition of triflic anhydride to a solution of 1.0 equiv of *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** and 3.0 equiv of pyridine in CD_2Cl_2 . After the addition, the solution was warmed to room temperature and the NMR spectra were recorded. NMR analysis indicated that 1-pyridylimidoyl triflate **15** was formed quantitatively in less than 2 hours (equation 6).¹⁰



Telltale signs of the existence of this intermediate are found in the ^1H NMR spectrum where two distinct sets of signals are found for the pyridine unit. The first set of signals is assigned to pyridinium **15** (see **D'**, **E'** and **F'**, Spectrum B, Figure 4.2). This assignment of the resonances of pyridinium **15** was also confirmed by NOESY. The other set of signals (**D**, **E**, **F**) corresponds to pyridinium hydrotriflate and free pyridine that are involved in a rapid proton exchange process.

Figure 4.2. ^1H NMR of the reaction of *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: amide **14** (1.0 equiv) + pyridine (3.0 equiv) + α,α,α -trifluorotoluene (1.0 equiv, used as internal standard) in CD_2Cl_2 . Spectrum B: 2 h after the addition of triflic anhydride (1.2 equiv).



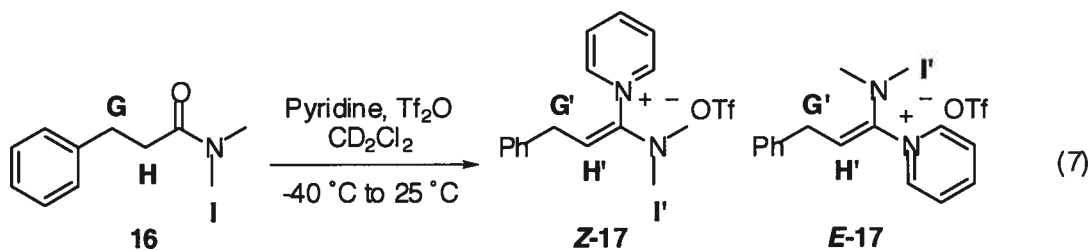
This was also confirmed by comparing the spectrum with an independent sample prepared by mixing 2 equiv of pyridine and 1 equiv of TfOH. In addition, the doublet ($\delta = 2.7$ ppm) corresponding to the methyl group of the starting amide (Spectrum A) is converted into a singlet ($\delta = 3.3$ ppm), which is also consistent with the formation of adduct **15**.

Further evidence is provided by ^{19}F NMR where signals corresponding to the triflate anion (-79.8 ppm) and *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium **20** (-75.9 ppm) (equation 9) are exclusively observed, the latter compound arising from the reaction of the excess triflic anhydride with pyridine.¹¹ Pyridinium **15** proved to be very stable under the reaction conditions, showing no signs of decomposition after six days at -3 °C under dry atmosphere. It is noteworthy that this behaviour is quite general and has been observed for a vast array of secondary amides. Another striking feature of the activation process is that at no time during the reaction are signals corresponding to

the *O*-triflyliminium or *O*-triflylimidate observed, indicating that these intermediates, when formed, react rapidly with pyridine to generate **15**.

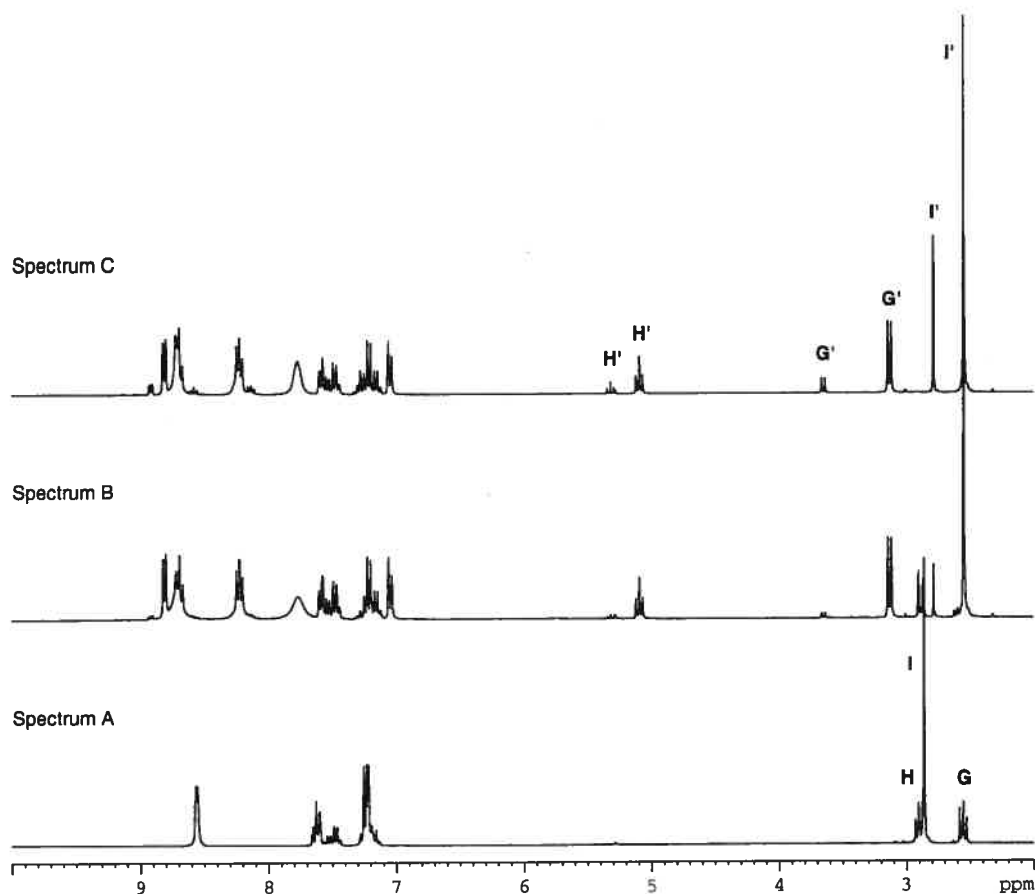
4.5.2. Reaction of tertiary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine

Our next spectroscopic study of the activation process was done with tertiary amides with α -enolizable protons. The reaction of *N,N*-dimethyl-3-phenylpropionamide **16** with triflic anhydride and pyridine was carried out in a fashion similar to that described above to afford *N,N*-(dimethylamino)alkenylpyridinium triflate **17** as a 5:1 mixture of *Z*:*E* isomers (equation 7).



Evidence for the formation of **17** is provided by the ^1H NMR spectrum shown in Figure 4.3 (Spectrum C). Two triplets corresponding to protons **H'** ($\delta = 5.3$ and 5.1 ppm, $J = 7.6$ Hz), two doublets corresponding to protons **G'** ($\delta = 3.6$ and 3.1 ppm, $J = 7.6$ Hz), and two singlets for protons **I'** ($\delta = 2.8$ and 2.5 ppm) are consistent with the formation of both isomers.

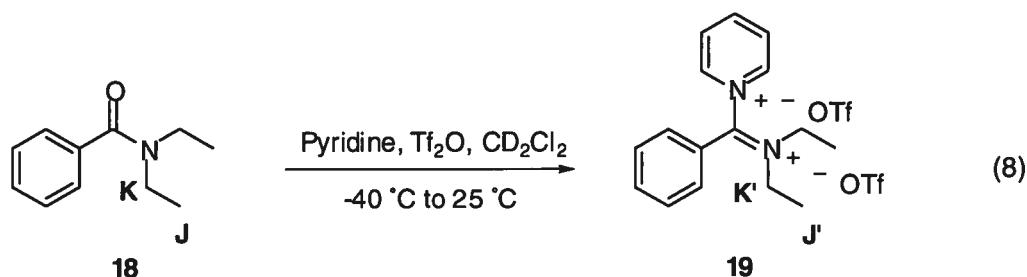
Figure 4.3. ^1H NMR of the reaction of *N,N*-dimethyl-3-phenylpropionamide **16** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: amide **16** (1.0 equiv) + pyridine (3.0 equiv) + α,α,α -trifluorotoluene (1.0 equiv, used as internal standard) in CD_2Cl_2 . Spectrum B: 2 h after the addition of triflic anhydride (1.2 equiv). Spectrum C: 3 h after the addition of triflic anhydride.



Once again, three sets of signals are observed for the pyridine units. Two of them arise from both isomers of **17** and one additional signal arises from the pyridinium hydrotriflate/pyridine equilibrium. Once again, the ^{19}F NMR spectrum shows only signals associated with the triflate anion (-79.8 ppm) and *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium **20** (-75.9 ppm).

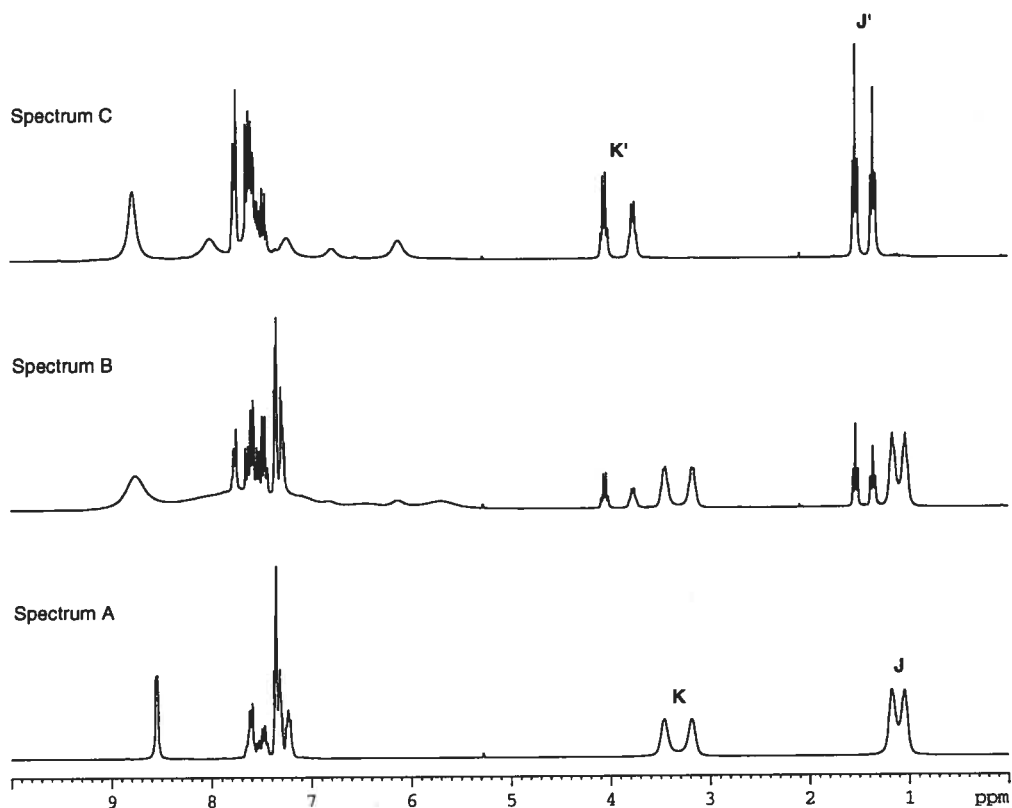
Having established the nature of the intermediate formed in the reaction of a tertiary amide with enolizable protons with triflic anhydride in the presence of pyridine, we focused next on the activation of tertiary amides lacking enolizable

protons since these substrates can also be activated under these reaction conditions and be converted into esters upon ethanol addition. The reaction of *N,N*-diethylbenzamide **18** with triflic anhydride in the presence of pyridine was monitored by NMR spectroscopy and it appears that this amide, quite surprisingly, was also converted into a pyridinium adduct which was assigned as 1-pyridyl-*N,N*-diethyliminium ditriflate **19** (equation 8).



Longer reaction times were required in order to get complete consumption of the starting material (Figure 4.4). The ^1H NMR spectrum of the reaction mixture shows only 28% conversion of the amide **18** to pyridinium intermediate **19** after 2 hours (Spectrum B, Figure 4.4). *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium **20** was the major species in the reaction mixture as observed by ^{19}F NMR (-75.9 ppm). However, after 4 hours the ^1H NMR spectrum of the dark blue solution shows complete conversion to pyridinium **19** (Spectrum C, Figure 4.4). In contrast with intermediates **15** and **17**, the signals associated with the pyridine unit are much broader and they cover a wider portion of the spectrum. The protons corresponding to the *N*-Et groups (**K'** and **J'**) are well-defined (Spectrum C, Figure 4.4). Once again, after 4 hours of reaction time, the ^{19}F NMR spectrum shows only the signals corresponding to triflate anion (OTf^-) and *N*-(trifluoromethylsulfonyl) pyridinium **20**.

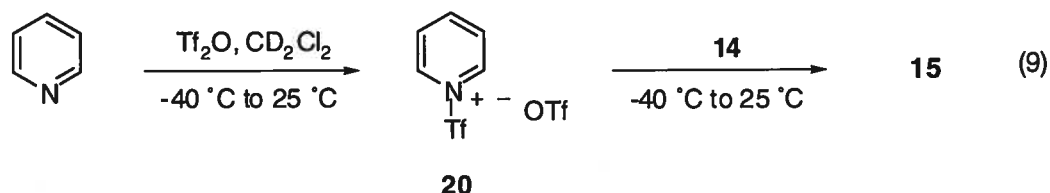
Figure 4.4. ^1H NMR of the reaction of *N,N*-diethylbenzamide **18** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: amide **18** (1.0 equiv) + pyridine (3.0 equiv) + α,α,α -trifluorotoluene (1.0 equiv, used as internal standard) in CD_2Cl_2 . Spectrum B: 2 h after the addition of triflic anhydride (1.2 equiv). Spectrum C: 4 h after the addition of triflic anhydride.



4.5.3. Nature of the triflating agent

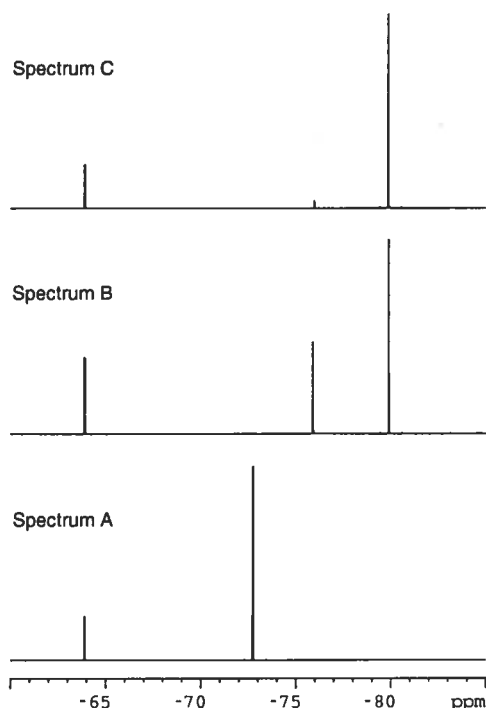
An interesting aspect of this amide activation protocol is to further investigate the nature of the triflating reagent. When triflic anhydride is added to a mixture of the amide *and* pyridine in dichloromethane, it can either react with the amide to generate an *O*-triflyliminium intermediate (such as **21** in equation 10), or it can generate *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20**. In principle, both pathways should be competing but what is less clear is whether **20** is sufficiently electrophilic to react with the amide. To clarify this issue, we monitored by NMR the reaction of *N*-

methyl-3-phenylpropionamide **14** with *preformed* *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** to verify whether this reagent was electrophilic enough to convert amide **14** into the pyridinium intermediate **15** in the presence of pyridine (equation 9).



As expected, the reaction of pyridine with triflic anhydride led to the instantaneous appearance of two signals of equal intensities in the ^{19}F NMR spectrum (Spectrum B, Figure 4.5). The triflic anhydride was completely consumed and a precipitate was formed instantly upon its addition. At this point, amide **14** was added at low temperature to *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** and the reaction was allowed to warm to room temperature and monitored by NMR (Figure 4.5). After the usual activation period, ^{19}F NMR analysis indicated that the resonance corresponding to the *N*-triflyl group in **20** (-75.9 ppm) significantly decreased in favor of that of triflate anion (-79.8 ppm). In addition the ^1H NMR spectrum obtained after the activation was identical to that observed when our standard activation protocol was used (Spectrum B, Figure 4.2). This observation strongly supports the fact that *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** is capable of activating amide **14** by converting it into the pyridinium intermediate **15**.

Figure 4.5. ^{19}F NMR of the reaction of *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** with *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** in the presence of pyridine. Spectrum A: triflic anhydride (1.2 equiv) + α,α,α -trifluorotoluene (1.0 equiv, used as internal standard) in CD_2Cl_2 . Spectrum B: after the addition of pyridine (3.0 equiv). Spectrum C: 2 h after the addition of amide **5** (1.0 equiv).



In a parallel experiment, triflic anhydride was added to amide **14** at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ to produce a precipitate that was assigned as the *O*-triflyliminium triflate **21** (equation 10). As anticipated, the ^{19}F NMR spectrum showed a signal corresponding to triflate anion (-79.8 ppm) and to the cationic component of adduct **21** (-72.8 ppm). The latter displays a chemical shift very close to that of triflic anhydride (Spectrum B, Figure 4.6). Low temperature addition of pyridine to the reaction mixture followed by the usual activation period resulted in the disappearance of the cationic component of adduct **21** and an increase in the concentration of triflate ion (Spectrum C, Figure 4.6). A small amount of *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium **20** was also observed due to the reaction of the excess triflic anhydride with pyridine. The ^1H NMR

spectrum of the activated specie is identical to that obtained when the conventional activation protocol was used (Spectrum B, Figure 4.2).

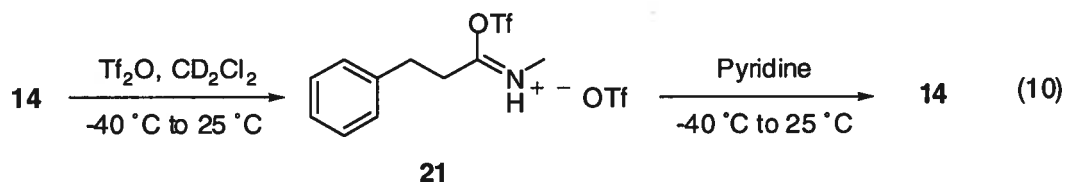
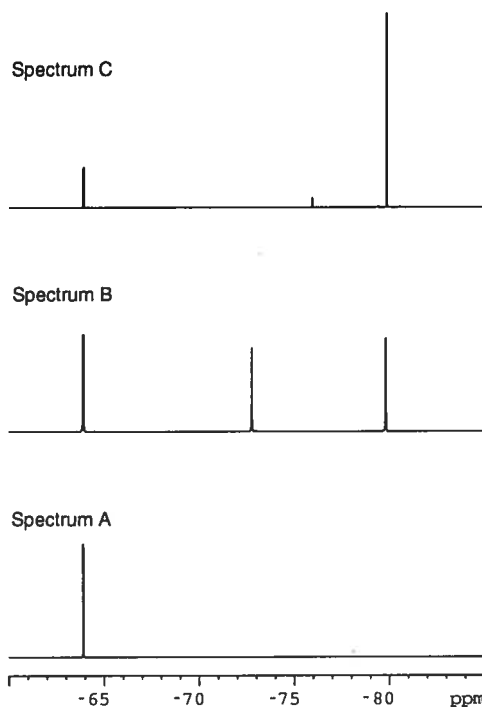


Figure 4.6. ^{19}F NMR monitoring of the reaction of *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** with triflic anhydride. Spectrum A: amide **14** (1.0 equiv) + α,α,α -trifluorotoluene (1.0 equiv, used as internal standard) in CD_2Cl_2 . Spectrum B: after the addition of triflic anhydride (1.2 equiv). Spectrum C: 2 h after the addition of pyridine (3.0 equiv).



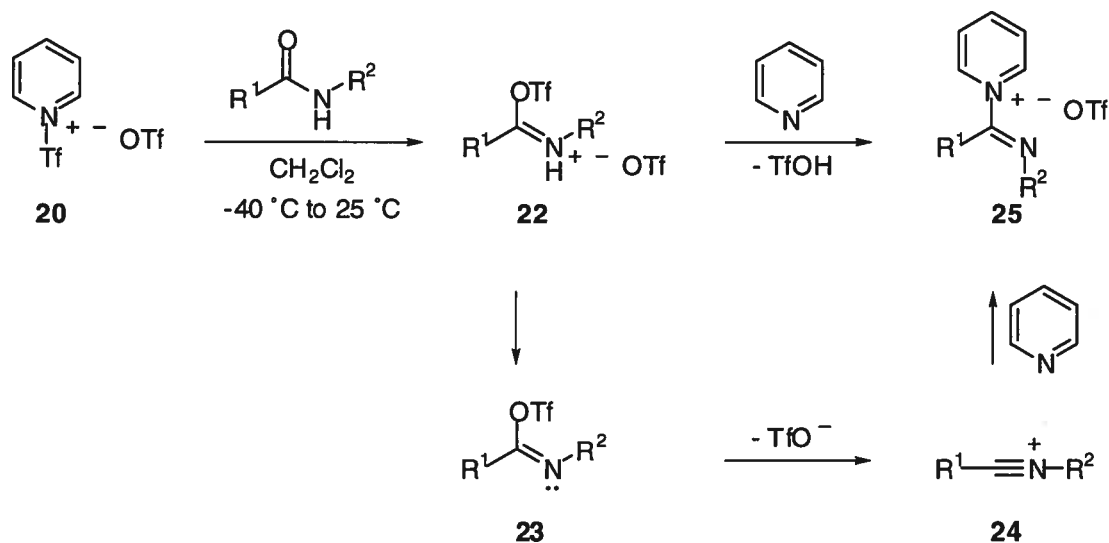
Since triflic anhydride and *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** were both capable of reacting with amides to afford pyridinium intermediates upon exposure to excess pyridine, we carried out low temperature NMR experiments to

establish with which specie triflic anhydride reacted first when it was added to a mixture of the amide and pyridine. Accordingly, after adding triflic anhydride to a mixture of the amide **14** and pyridine in CD_2Cl_2 at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ the NMR tube was rapidly transferred to the pre-cooled spectrometer probe at the same temperature. The ^{19}F NMR spectrum of the reaction mixture taken after 16 minutes showed complete consumption of the triflic anhydride and the exclusive formation of *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20**. No detectable amount of adduct **21** was observed. The ^1H NMR spectrum also showed that the amide **14** was left unchanged in the first minutes after the addition. The pyridinium intermediate **15** started to appear only when the reaction mixture was allowed to warm up to higher temperatures. With this experiment in mind, we can conclude that the triflic anhydride reacts initially with pyridine to form *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** which is the actual triflating reagent in these amide activation reactions.

4.5.4. General mechanisms for the amide activation process and conversion of the intermediates into ethyl esters

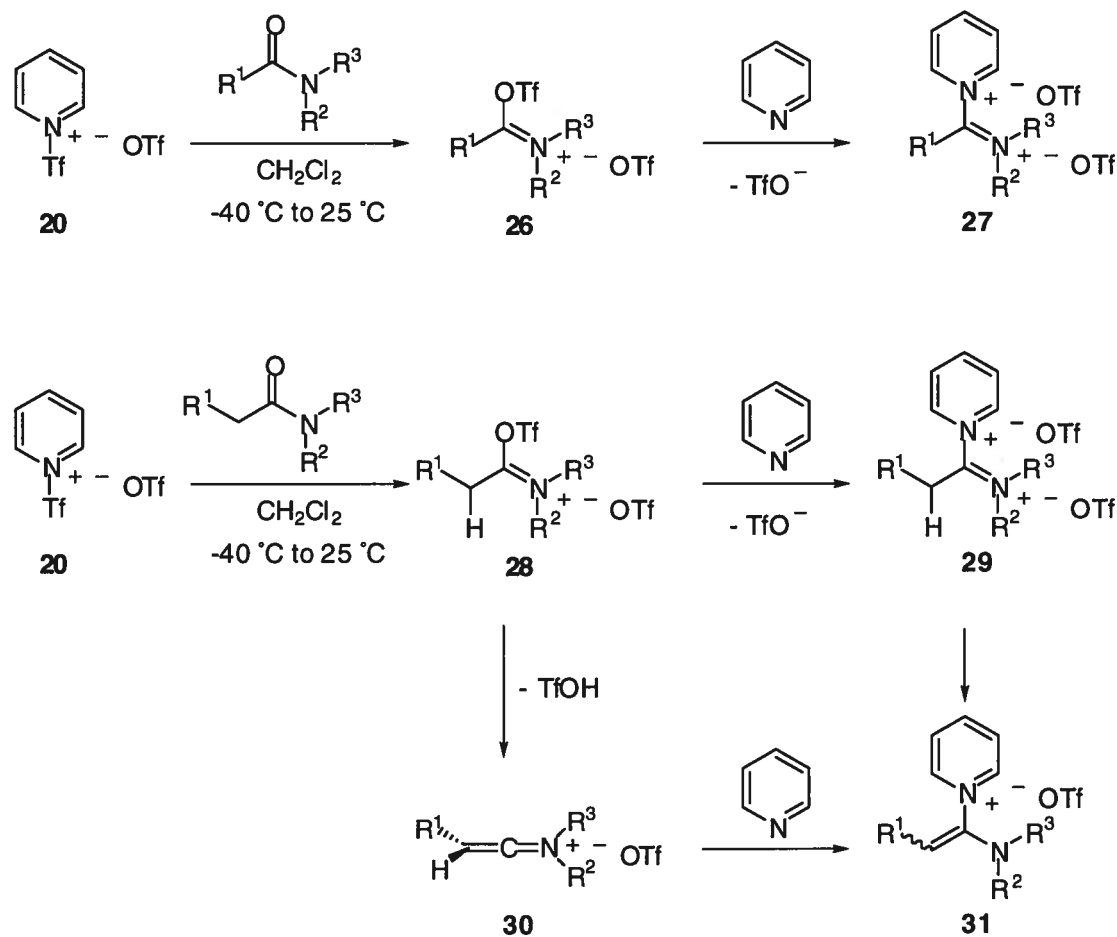
With these results in hand, we were able to suggest the following mechanistic pathways for the reaction of secondary and tertiary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine. Initially, the anhydride reacts with pyridine to form *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20**. This is then followed by the reaction of secondary amides with **20** upon warming to yield *O*-triflyliminium triflates **22**, which have not been observed in solution since they reacted immediately with the excess pyridine to yield pyridinium intermediates **25** (Scheme 4.2). The latter step can proceed through a stepwise addition of pyridine to **22** followed by the expulsion of triflic acid. Alternatively, the elimination of triflate anion from imidoyl triflates **23** can generate nitriliums **24** which then further reacts with pyridine to produce pyridinium intermediates **25**.

Scheme 4.2. Proposed mechanistic pathways for the conversion of secondary amides to pyridinium intermediates



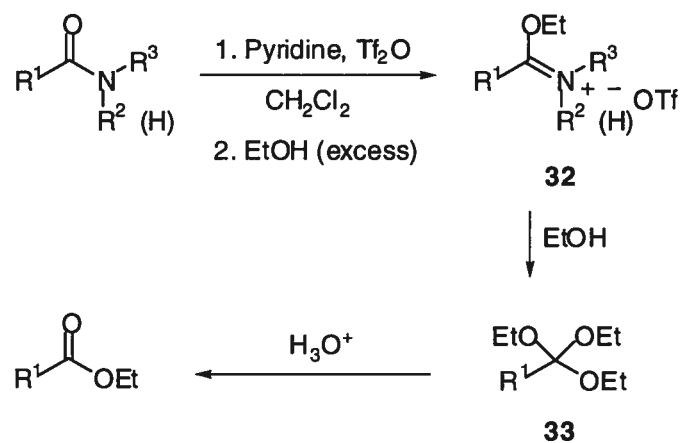
Tertiary amides lacking enolizable protons can also react via a similar reaction pathway (Scheme 4.3). For these substrates, longer activation times are required in order to ensure complete conversion to the pyridinium intermediates **27**. Once again, *O*-triflyliminium triflates **26** are not observed in solution due to their rapid reaction with pyridine. In the case of tertiary amides bearing enolizable protons, two different routes could lead to pyridinium intermediates **31** after the initial formation of adducts **28** (Scheme 4.3). The first route involves the ejection of triflic acid by deprotonation to yield keteniminium triflates **30** which could then further react with excess pyridine. Alternatively, the sequential addition of pyridine and expulsion of triflate anion could afford intermediates **29**. Proton abstraction could then generate pyridiniums **31**.

Scheme 4.3. Proposed mechanistic pathways for the conversion of tertiary amides to pyridinium intermediates



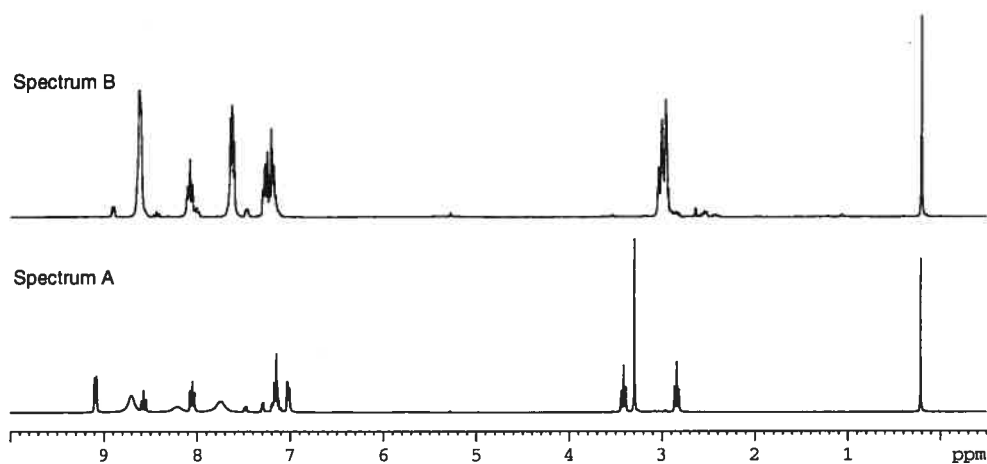
It is important to point out that all these pyridinium intermediates (**25**, **27**, **31**) are converted into their corresponding ethyl esters upon ethanol addition and work-up. In our original communication on the alcoholysis of amides, we postulated that acidic hydrolysis of the acyclic orthoester **33** was the leading pathway to yield the observed esters (Scheme 4.4). Conversely, there are numerous reported examples of hydrolysis of *O*-alkyliminium ethers such as **32** under acidic¹² or basic¹³ conditions. In an effort to identify which of these two intermediates was formed, we decided to monitor the alcoholysis of 1-pyridylimidoyl triflate **15** with ethanol- d_6 by ^1H NMR (Figure 4.7).

Scheme 4.4. Alcoholysis of activated amides to form esters



Following the addition of ethanol- d_6 , the pyridinium **15** was rapidly converted to the *O*-ethyliminium triflate (Spectrum B, Figure 4.7). The latter intermediate persisted in the reaction mixture over an extended period of time, showing only slight decomposition after 9 hours at room temperature. No detectable amount of an acyclic orthoester intermediate was observed over the course of the reaction.¹⁴ Interestingly, the alcoholysis of 1-pyridyl-*N,N*-diethyliminium ditriflate **19** also occurred rapidly at room temperature requiring less than one hour, while *N,N*-(dimethylamino)-alkenylpyridinium triflate **17** required about 6 hours. Acidic hydrolysis of these *O*-ethyliminium triflates afforded the expected esters.

Figure 4.7. ^1H NMR monitoring of the reaction of 1-pyridylimidoyl triflate **15** with ethanol- d_6 . Spectrum A: Reaction mixture containing 1-pyridylimidoyl triflate **15** and phenyltrimethylsilane (used as internal standard). Spectrum B: 1 h after the addition of ethanol- d_6 (33 equiv).



4.6. Conclusion

The reaction of secondary and tertiary amides with triflic anhydride in the presence of pyridine has been investigated by various NMR spectroscopic techniques. Pyridinium intermediates were generated in all cases studied, demonstrating the crucial effect of the base used in the activation processes. We have also demonstrated that *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20**, which is formed by the reaction of triflic anhydride with the pyridine present during the initial stage of the reaction, was the activating reagent. Alcoholysis of the intermediates affords the expected *O*-alkyliminium triflates which are then converted into esters under the mild acidic work-up conditions.

4.7. Experimental

General. NMR spectra were recorded on a Bruker AV-300 spectrometer, while variable temperature NMR experiments were performed on a Bruker ARX-400 spectrometer. Pyridine was distilled over CaH_2 prior to use. Triflic anhydride was

distilled over a small amount of phosphorus pentoxide before use. Dichloromethane- d_2 was purchased from CDN Isotopes. Ethanol- d_6 was purchased from CIL. Pyridine- d_5 , phenyltrimethylsilane and α,α,α -trifluorotoluene were purchased from Aldrich.

Reaction of *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** with triflic anhydride in the presence of pyridine (equation 6 and Figure 4.2)

To a dry NMR tube was added *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** (32.6 mg, 0.2 mmol) which was then capped with a rubber septum and purged with nitrogen. Dichloromethane- d_2 (1.0 g) was then added and the NMR tube slightly shaken. Pyridine (48 μ L, 0.6 mmol) and α,α,α -trifluorotoluene (24.5 μ L, 0.2 mmol) were then added and the NMR tube was shaken again. At this point ^1H NMR and ^{19}F NMR reference spectra were taken. The tube was then cooled to -40 $^\circ\text{C}$ under a nitrogen atmosphere and triflic anhydride (40 μ L, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to slowly warm up to -5 $^\circ\text{C}$ in the acetone bath over two hours after which ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the golden solution were taken showing complete consumption of the starting material and formation of 1-pyridylimidoyl triflate **15**.

Reaction of *N,N*-dimethyl-3-phenylpropionamide **16** with triflic anhydride in the presence of pyridine (equation 7 and Figure 4.3)

To a dry NMR tube was added *N,N*-dimethyl-3-phenylpropionamide **16** (35.5 mg, 0.2 mmol) which was then capped with a rubber septum and purged with nitrogen. Dichloromethane- d_2 (1.0 g) was then added and the NMR tube slightly shaken. Pyridine (48 μ L, 0.6 mmol) and α,α,α -trifluorotoluene (24.5 μ L, 0.2 mmol) were then added and the NMR tube was shaken again. At this point ^1H NMR and ^{19}F NMR reference spectra were taken. The tube was then cooled to -40 $^\circ\text{C}$ under a nitrogen atmosphere and triflic anhydride (40 μ L, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to slowly warm up to -5 $^\circ\text{C}$ in the acetone bath over two hours after which ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the reaction mixture were taken. The

NMR tube was then kept under nitrogen and left to react for an additional hour at room temperature. ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the deep orange solution showed complete consumption of the starting material and formation of *N,N*-(dimethylamino)alkenylpyridinium triflate intermediates **17** as a 5:1 mixture of isomers.

Reaction of *N,N*-diethylbenzamide **18** with triflic anhydride in the presence of pyridine (equation 8 and Figure 4.4)

To a dry NMR tube was added *N,N*-diethylbenzamide **18** (35.5 mg, 0.2 mmol) which was then capped with a rubber septum and purged with nitrogen. Dichloromethane- d_2 (1.0 g) was then added and the NMR tube slightly shaken. Pyridine (48 μL , 0.6 mmol) and α,α,α -trifluorotoluene (24.5 μL , 0.2 mmol) were then added and the NMR tube was shaken again. At this point ^1H NMR and ^{19}F NMR reference spectra were taken. The tube was then cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ under a nitrogen atmosphere and triflic anhydride (40 μL , 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to slowly warm up to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ in the acetone bath over two hours after which ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the reaction mixture were taken. The NMR tube was then kept under nitrogen and left to react for two more hours at room temperature. ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the deep blue solution showed complete consumption of the starting material and formation of 1-pyridyl-*N,N*-diethyliminium ditriflate **19**.

Reaction of *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** with *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20** in the presence of pyridine (equation 9 and Figure 4.5)

To a dry NMR tube capped with a rubber septum and purged with nitrogen was added dichloromethane- d_2 (1.0 g) and α,α,α -trifluorotoluene (24.5 μL , 0.2 mmol). Triflic anhydride (40 μL , 0.24 mmol) was then added and the NMR tube was slightly shaken. At this point ^1H NMR and ^{19}F NMR reference spectra were taken. The NMR tube was then cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ under a nitrogen atmosphere and pyridine

(48 μL , 0.6 mmol) was slowly added. After 30 minutes, the NMR tube was warmed up to room temperature at which point ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra were taken showing the complete consumption of triflic anhydride and formation of *N*-(trifluoromethylsulfonyl)pyridinium triflate **20**. The mixture was then cooled again to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and *N*-methyl-3-phenylpropionamide (32.6 mg, 0.2 mmol) was quickly added. The NMR tube was allowed to slowly warm up to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ in the acetone bath over two hours after which ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the reaction mixture were taken showing complete consumption of the amide and formation of pyridinium intermediate **15**.

Reaction of *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** with triflic anhydride (equation 10 and Figure 4.6)

To a dry NMR tube was added *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** (32.6 mg, 0.2 mmol) which was then capped with a rubber septum and purged with nitrogen. Dichloromethane- d_2 (1.0 g) was then added and the NMR tube slightly shaken. α,α,α -Trifluorotoluene (24.5 μL , 0.2 mmol) was then added and the NMR tube was shaken again. At this point ^1H NMR and ^{19}F NMR reference spectra were taken. The NMR tube was then cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ under a nitrogen atmosphere and triflic anhydride (40 μL , 0.24 mmol) was slowly added. After 30 minutes, the NMR tube was warmed up to room temperature at which point ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra were taken showing the complete consumption of the amide and formation of *O*-triflyliminium triflate **21**. The mixture was then cooled again to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and pyridine (48 μL , 0.6 mmol) was slowly added. The NMR tube was allowed to slowly warm up to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ in the acetone bath over two hours after which ^1H NMR and ^{19}F NMR spectra of the reaction mixture were taken showing complete consumption of *O*-triflyliminium triflate **21** and formation of the pyridinium intermediate **15**.

Alcoholysis of 1-pyridylimidoyl triflate **15** with ethanol- d_6 (Figure 4.7)

To a dry NMR tube was added *N*-methyl-3-phenylpropionamide **14** (32.6 mg, 0.2 mmol) which was then capped with a rubber septum and purged with nitrogen. Dichloromethane-*d*₂ (1.0 g) was then added and the tube slightly shaken. Pyridine (48 μL, 0.6 mmol) and phenyltrimethylsilane (7.0 μL, 0.04 mmol) were added and the tube was shaken again. The tube was then cooled to -40 °C under a nitrogen atmosphere and triflic anhydride (40 μL, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to slowly warm up to -5 °C in the acetone bath over two hours after which a ¹H NMR spectrum was taken. The tube was then kept under nitrogen and ethanol-*d*₆ (390 μL, 6.6 mmol) was added at room temperature. The tube was shaken and left to react at room temperature. ¹H NMR spectra were then recorded at different time intervals.

4.8. Références/References

- 1 a) Gramstad, T.; Husebye, S.; Sæbø, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3919. b) Gramstad, T.; Husebye, S.; Sæbø, J. *Acta Chem. Scand.* **1985**, *B39*, 505.
- 2 a) Stang, P. J.; Maas, G.; Smith, D. L.; McCloskey, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4837. b) Stang, P. J.; Maas, G.; Fisk, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6361.
- 3 a) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499. b) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245. d) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908.
- 4 For a recent review on the use of triflic anhydride in synthetic organic chemistry; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Baraznenok, I. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077.
- 5 a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677. b) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908. c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245. d) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. e) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499.
- 6 a) Didier, E.; Cravallee C.; Pecquet, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4263. b) Dossena, A.; Sforza, S.; Corradini, R.; Virgili, E.; Marchelli, R. *Tetrahedron*

- Lett.* **1998**, *39*, 711. c) Sisti, N. J.; Zeller, E.; Grierson, D. S.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2093. d) Martínez, A. G.; Alvarez, R. M.; Barcina, J. O.; Cerero, S.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hannack, M.; Subramanian, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1571.
- 7 Battaglia, A.; Barbaro, G.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480.
- 8 a) Ghosez, L.; Genicot, C.; Gobeaux, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3827. b) Ghosez, L.; Chen, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1181. c) Ghosez, L.; Chen, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467. d) Ghosez, L.; Schmit, C.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Vanlierde, H. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199. e) Ghosez, L.; Gobeaux, B. *Heterocycles* **1989**, *28*, 29. f) Ghosez, L.; Markó, I.; Hesbain-Frisque, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5211. g) Ghosez, L.; Markó, I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Dumas, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192. h) Ghosez, L.; Schmit, C.; Taleb-Sahraoui, S.; Differding, S.; Dehasse-De Lombaert, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5043. i) Ghosez, L.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879.
- 9 Gramstad, T.; Husebye, S.; Sæbø, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3919.
- 10 Savělova, V. A.; Taran, N. A.; Drizdh, L. P. *J. Org. Chem. (U.S.S.R)* **1992**, *28*, 2031.
- 11 a) Anders, E.; Haase, M.; Goerls, H. *Synthesis* **1998**, 195. b) Toscano, R. A.; Hernández-Galindo, M.; Rosas, R.; García-Mellado, O.; Portilla, F.; Amábile-Cuevas, C.; Álvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 957.
- 12 a) McClure, C. K.; Kiessling, A. J. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 923. b) Barcock, R. A.; Chadwick, D. J.; Storr, R. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4149. c) Menezes, R.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1625. d) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219. e) Chittenden, R. A.; Cooper, G. H. *J. Chem. Soc.* **1970**, 49. f) Schroeder, J. P.; Schroeder, D.

- C.; Hardin, J.; Marshall, J. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3332. g) Barthel, W. F.; Leon, J.; Hall, S. A. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 485.
- 13 a) Keck, G. E.; McLaws, M. D.; Wager, T. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9875. b) Aubé, J.; Forsee, J. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4381. c) Aubé, J.; Forsee, J. E.; Smith, B. T.; Frank, K. E. *Synlett* **1998**, 1258. d) Hegedus, L. S.; Kalivretenos, A.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883. e) Baum, J. S.; Viehe, H. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183. f) Sheehan, J. C.; Nafissi-V, M. M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4246. g) Muxfeldt, H.; Behling, J.; Grethe, G.; Rogalski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4991. h) Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *16*, 1549.
- 14 It is interesting to note that when 2,2-bis(hydroxymethyl)-1-propanol is used as the nucleophile, we observed the *in situ* formation of the orthoester. In this case, the formation of the orthoester is probably an entropy driven cyclization.

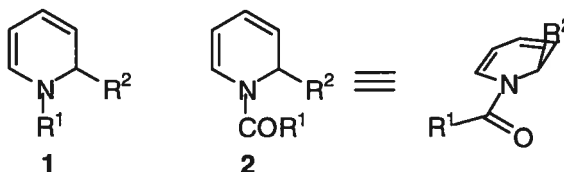
Chapitre 5. Synthèse et applications des 1,2-dihydropyridines

Dans ce chapitre, nous allons discuter tout d'abord des applications synthétiques des 1,2-dihydropyridines en examinant les différentes classes de réactions auxquelles elles peuvent être soumises. Les méthodes de synthèse les plus couramment utilisées seront ensuite exposées. Comme l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium est la méthode de synthèse la plus répandue, une section sera spécialement consacrée à celle-ci et l'emphase portera sur les systèmes menant aux 1,2-dihydropyridines de façon diastéréosélective. Finalement, l'article incorporé à la fin de ce chapitre relate nos travaux concernant le développement d'un tout nouveau système d'addition de nucléophiles sur un sel de pyridinium, préparé à partir d'un amide chiral et de pyridine.

5.1. Applications des 1,2-dihydropyridines

En raison de la réactivité différente des deux alcènes et de la présence d'un groupement en position 2 qui peut conduire à la différenciation faciale du cycle quasi planaire, les 1,2-dihydropyridines comme **1** et **2** ont souvent été employées en chimie organique comme précurseurs de molécules naturelles plus complexes (Figure 5.1). Plus particulièrement, les alcaloïdes contenant une unité pipéridine, quinolizidine ou indolizidine sont facilement accessibles à partir de ces dérivés.¹

Figure 5.1. Exemples de 1,2-dihydropyridines



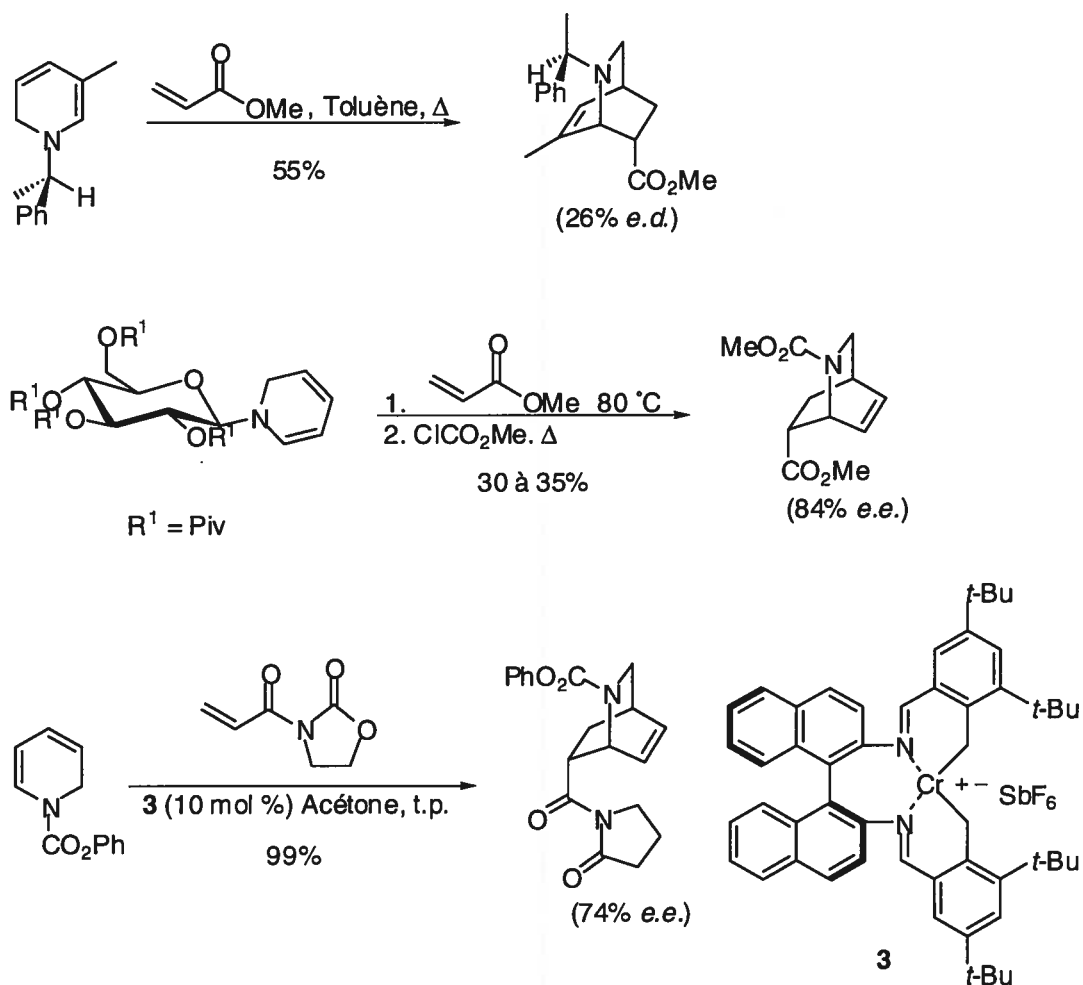
Dans la section qui suit, une brève description des réactions où une 1,2-dihydropyridine est utilisée comme précurseur sera donnée. Dans un premier temps,

nous verrons l'ensemble des réactions de cycloaddition qui ont été utilisées jusqu'à présent avec succès. Certains processus photochimiques sont aussi possibles, comme la réaction d'électrocyclisation, qui permet la synthèse de systèmes bicycliques tendus. L'oxydation de 1,2-dihydropyridines constitue aussi un moyen extrêmement efficace d'introduire divers substituants sur le cycle à six chaînons. Certains processus organométalliques sont aussi inclus.

5.1.1. Réactions de cycloadditions impliquant une 1,2-dihydropyridine

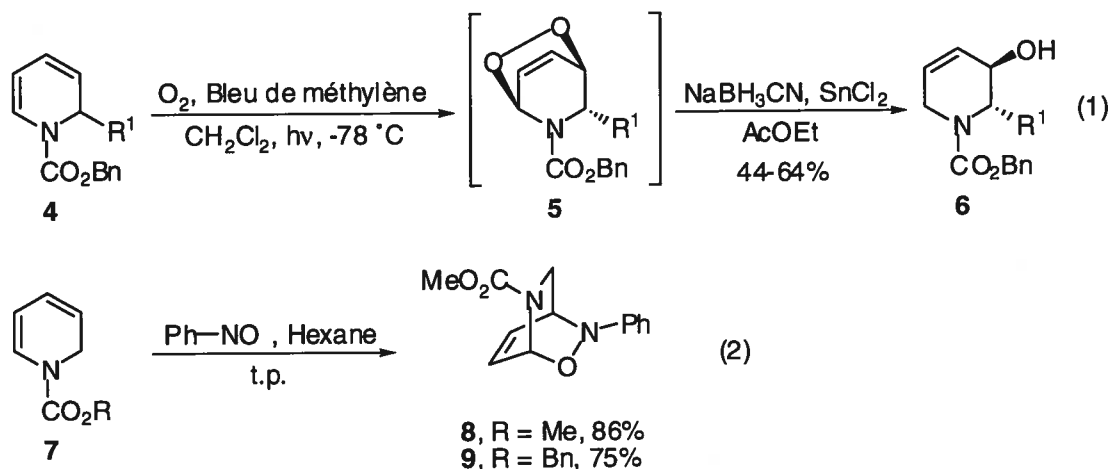
La majorité des réactions impliquant une 1,2-dihydropyridine sont des réactions de cycloaddition qui font appel à l'un des deux alcènes, ou au diène.

Schéma 5.1. Réactions de Diels-Alder impliquant une 1,2-dihydropyridine



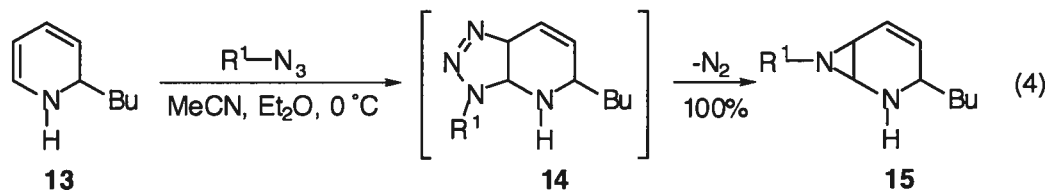
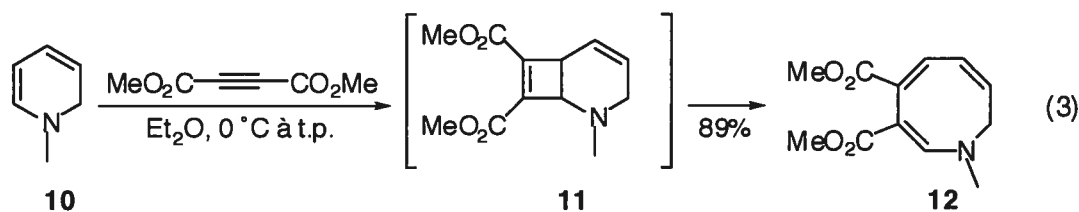
La réaction de Diels-Alder a été exploitée à maintes reprises; typiquement, la 1,2-dihydropyridine joue le rôle d'un diène riche en électrons et lorsque chauffé en présence d'un diénophile pauvre en électrons, conduit aux isoquinuclidines correspondantes. Quelques variantes diastéréosélectives ont été développées² et, plus récemment, la toute première version catalytique asymétrique utilisant le complexe de chrome **3** a été divulguée.³ Ces exemples sont illustrés dans le Schéma 5.1.

Des diénophiles contenant des hétéroatomes ont également été employés. Ainsi, l'oxygène à l'état singulet (O=O) et le nitrosobenzène (Ph-NO) sont des partenaires efficaces lors de réactions de hétéro Diels-Alder (éq. 1 et 2 respectivement). Lorsque l'oxygène à l'état singulet réagit en présence de la 1,2-dihydropyridine **4**, un endopéroxyde **5** est initialement formé. Le produit n'est pas isolé, mais plutôt traité *in situ* avec un hydrure (ou un autre nucléophile) en présence d'un acide de Lewis pour donner la tétrahydropyridine **6**.⁴ De façon analogue, le nitrosobenzène (Ph-NO) réagit à température ambiante en présence des 1,2-dihydropyridines **7** pour mener aux adduits **8** et **9** qui eux peuvent être aisément purifiés. Ces produits sont ensuite convertis en aza-sucres suite à des étapes de dihydroxylations et d'hydrogénations.⁵



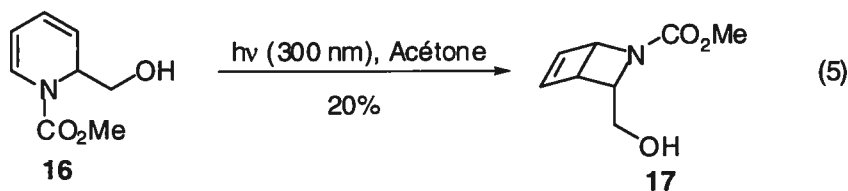
Dans certains cas, l'un des deux alcènes de la 1,2-dihydropyridine peut être impliqué dans une réaction de cycloaddition. Quelques exemples sont donnés ci-

dessous. Lorsque la 1,2-dihydropyridine **10** est agitée en présence d'acétylènedicarboxylate de méthyle, une réaction de cycloaddition [2 + 2] se déroule dans un premier temps pour mener au cyclobutène **11** (éq. 3). Une ouverture électrocyclique s'effectue ensuite et donne l'azocine **12**.⁶ Certaines cycloadditions 1,3-dipolaires sont aussi possibles et conduisent à la formation de systèmes polycycliques intéressants. Ainsi, lorsqu'un azidure est mis en présence d'une 1,2-dihydropyridine comme **13**, l'adduit **14** issu de la réaction de cycloaddition est formé rapidement et perd une molécule d'azote pour mener à l'aziridine bicyclique **15** (éq. 4).⁷



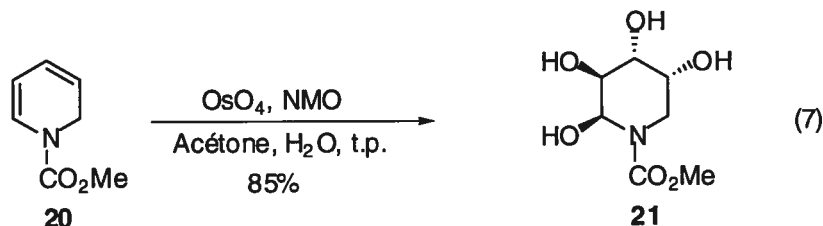
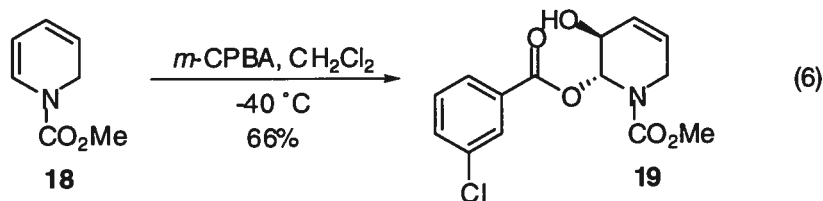
5.1.2. Cyclisation électrocyclique photochimique des 1,2-dihydropyridines

Basé sur les travaux antérieurs de Fowler *et al.*,⁸ la cyclisation électrocyclique photochimique de la 1,2-dihydropyridine **16** conduit au système bicyclique tendu **17** suite à son irradiation dans l'acétone (éq. 5).⁹ Bien que ce type de réaction fournisse le produit désiré avec un rendement faible (typiquement environ 20%), la rapidité avec laquelle le bicyclic est généré, couplé avec la possibilité de préparer les précurseurs en peu d'étapes sont des attraits importants de cette méthodologie.



5.1.3. Oxydation avec des peracides et osmylation

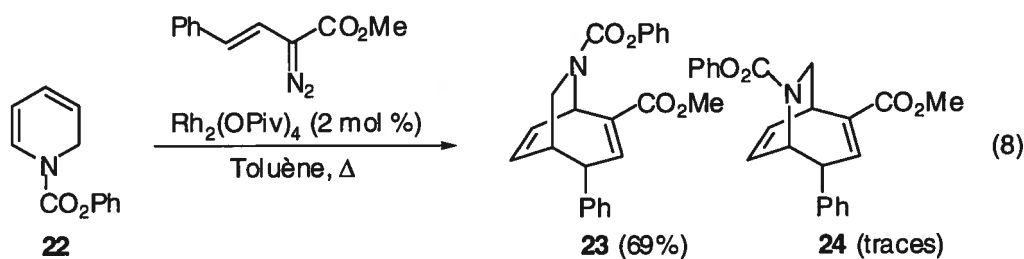
Lavilla *et al.* ont démontré que la 1,2-dihydropyridine **18** peut être époxydée avec le *m*-CPBA au niveau de l'énamine. L'hydroxyiminium résultant de l'ouverture de l'époxyde est ensuite piégé par l'acide *m*-chlorobenzoïque pour donner la tétrahydropyridine hautement fonctionnalisée **19** (éq. 6).¹⁰ Une réaction remarquable se produit lorsque la 1,2-dihydropyridine **20** est traitée avec une quantité catalytique de OsO₄ en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (éq. 7). En effet, le tétraol **21** provenant de deux réactions de dihydroxylation consécutives est isolé comme seul produit.¹¹



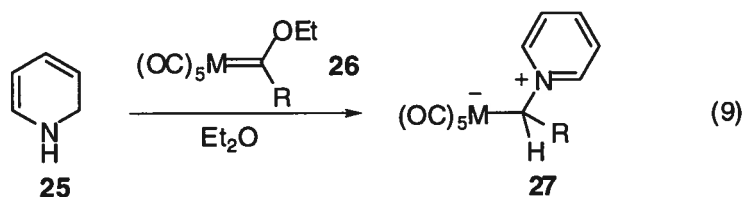
5.1.4. Processus organométalliques

Davies *et al.* ont récemment rapporté que la décomposition de vinyldiazométhanes, catalysée par une source de rhodium (II) en présence de la 1,2-dihydropyridine **22** menait à la formation du 6-azabicyclo[3.2.2]nonane **23** (éq. 8).¹² Ces réactions procèdent selon un mécanisme qui implique une cyclopropanation

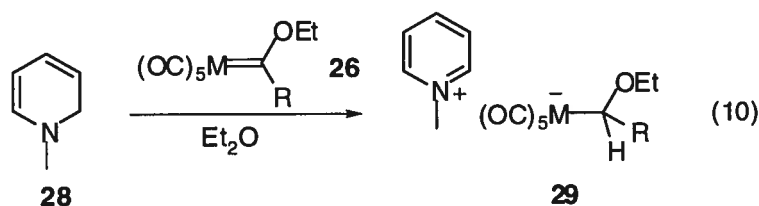
initiale du carbénoïde de rhodium sur l'énamine de la 1,2-dihydropyridine, suivi d'un réarrangement de Cope du divinylcyclopropane intermédiaire. La taille des ligands sur le catalyseur a un effet prononcé sur la régiochimie de la réaction de cyclopropanation initiale. En effet, lorsque le catalyseur est remplacé par le complexe $\text{Rh}_2(\text{OOct})_4$, une plus grande quantité du régioisomère **24** est formé ($\text{23:24} = 3:1$).



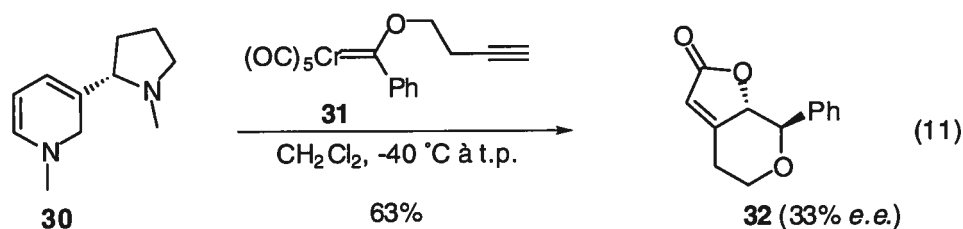
Rudler *et al.* ont démontré que les 1,2-dihydropyridines **25** et **28** peuvent réduire des carbènes de type Fischer comme **26** et mener à la formation d'ylures de pyridinium **27** et aux métallates de pyridinium **29** respectivement (éq. 9 et 10).¹³



M = W, Cr



M = W, Cr



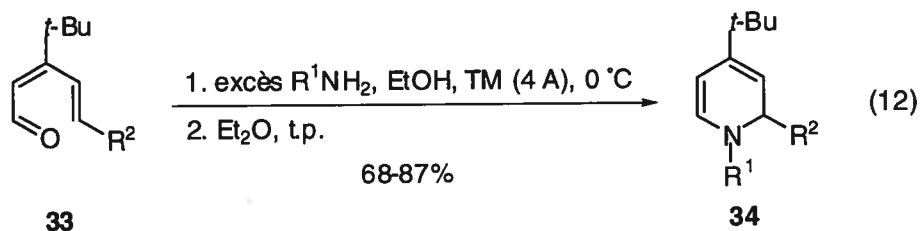
Selon la nature de R, ces deux composés peuvent ensuite prendre part à différents processus organométalliques, conduisant notamment à l'isolation de cyclopropanes,¹⁴ et de buténolides.¹⁵ D'ailleurs, une approche asymétrique a été divulguée récemment, où la 1,2-dihydropyridine **30** dérivée de la (-)-nicotine réagit avec le carbène de chrome **31** pour donner le buténolide **32** avec une énantiosélectivité modeste (éq. 11).¹⁶

5.2. Méthodes de synthèse des 1,2-dihydropyridines

Dans cette section du chapitre, nous allons discuter des méthodes de préparation de 1,2-dihydropyridines les plus couramment rencontrées en chimie organique. La synthèse de 1,4-dihydropyridines, ainsi que les autres types de dihydropyridines, ne sera pas discutée dans le présent ouvrage. Le lecteur intéressé peut consulter des articles de revue sur le sujet.¹⁷

5.2.1. 6 π -Azaélectrocyclisation de 1-azatriènes en 1,2-dihydropyridines

La cyclisation péricyclique des 1-azatriènes constitue une méthode très simple de synthétiser des 1,2-dihydropyridines. Cette réaction péricyclique, qui procède selon un mécanisme disrotatoire¹⁸ a connu récemment un regain de popularité, suite à la découverte que l'introduction d'un groupement électrodonneur ou électroattracteur à la position *N*-terminale de l'azatriène accélérerait cette transformation.¹⁹ Des exemples typiques sont illustrés ci-dessous, où les aldéhydes **33** sont traités en présence d'un excès d'amine primaire pour mener aux 1,2-dihydropyridines **34** (éq. 12).

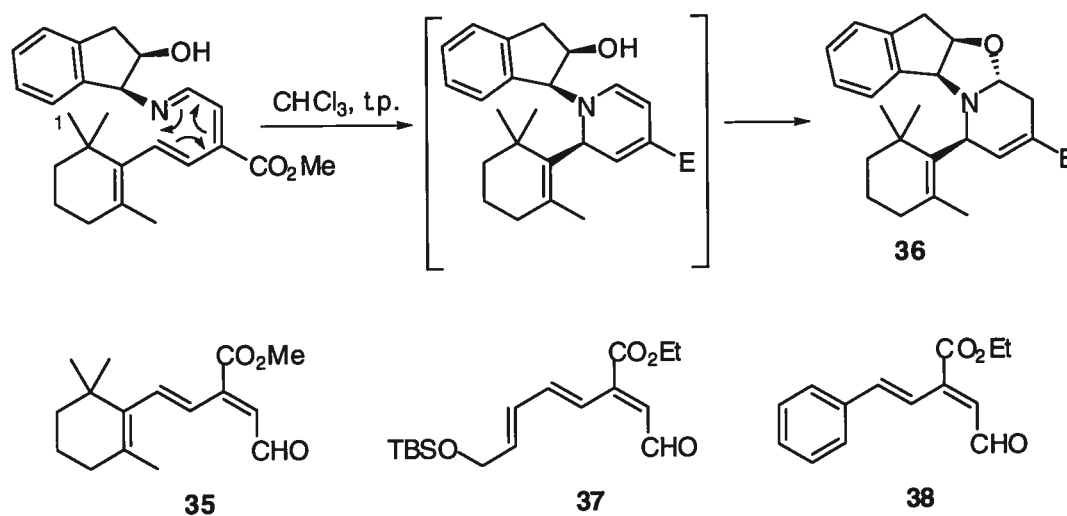


$R^1 = n\text{-Bu}, s\text{-Bu}, t\text{-Bu}, \text{Ph}, p\text{-Cl-Ph}, p\text{-MeO-Ph}$

$R^2 = \text{Ph}, p\text{-Cl-Ph}, p\text{-MeO-Ph}, t\text{-Bu}$

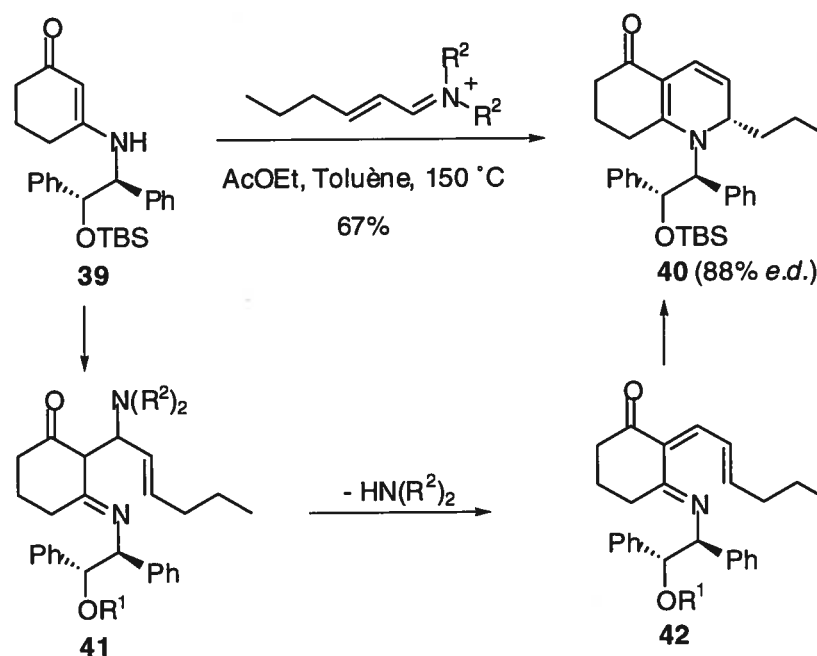
Utilisant la *cis*-1-amino-2-indanol comme amine, Katsumura *et al.* ont récemment démontré que la réaction péricyclique avec l'aldéhyde **35** pouvait se dérouler de façon hautement diastéréosélective dans le chloroforme à température ambiante pour donner quantitativement la tétrahydropyridine **36** (Schéma 5.2).²⁰ Afin d'examiner la généralité de la réaction, les aldéhydes **37** et **38** ont aussi été soumis aux conditions optimales. Par contre de faibles diastéréosélectivités ont été observées. Une modification en C₁ sur le cycle aromatique de l'aminoindanol (remplace H par *i*-Pr) résulte en une augmentation dramatique des sélectivités (3:1 à 10:1 pour **37** et 3:1 à 24:1 pour **38**). Le potentiel de cette réaction demeure à être exploré.

Schéma 5.2. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de Katsumura



Une réaction électrocyclique similaire est postulée lorsque l'amide vinylogue **39** est chauffé dans un tube scellé en présence d'un sel d'iminium α,β -insaturé (Schéma 5.3).²¹ Le mécanisme proposé menant à **40** comporte initialement une condensation de Knoevenagel entre **39** et le sel d'iminium menant à **41**, l'élimination d'une molécule d'amine, suivi d'une 6π -azaélectrocyclisation de l'azatriène **42** pour donner **40**. Le rapport diastéréoisomérique observé provient d'une équilibration thermodynamique des deux diastéréoisomères à haute température. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse d'un analogue de la Pumiliotoxin C.

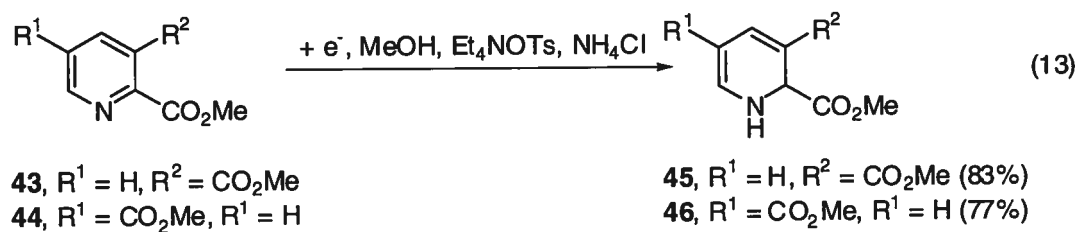
Schéma 5.3. Électrocyclisation diastéréosélective de 1-azatriènes selon la méthode de Hsung



5.2.2. Réduction électrochimique de pyridines

La réduction électrochimique des pyridines **43** et **44** mène à la formation des 1,2-dihydropyridines **44** et **45** avec de bons rendements (éq. 13).²² Les conditions optimales font appel à l'utilisation d'un sel de tétraalkylammonium comme électrolyte (Et_4NOTs) en présence d'un acide faible (NH_4Cl ou AcOH) dans le

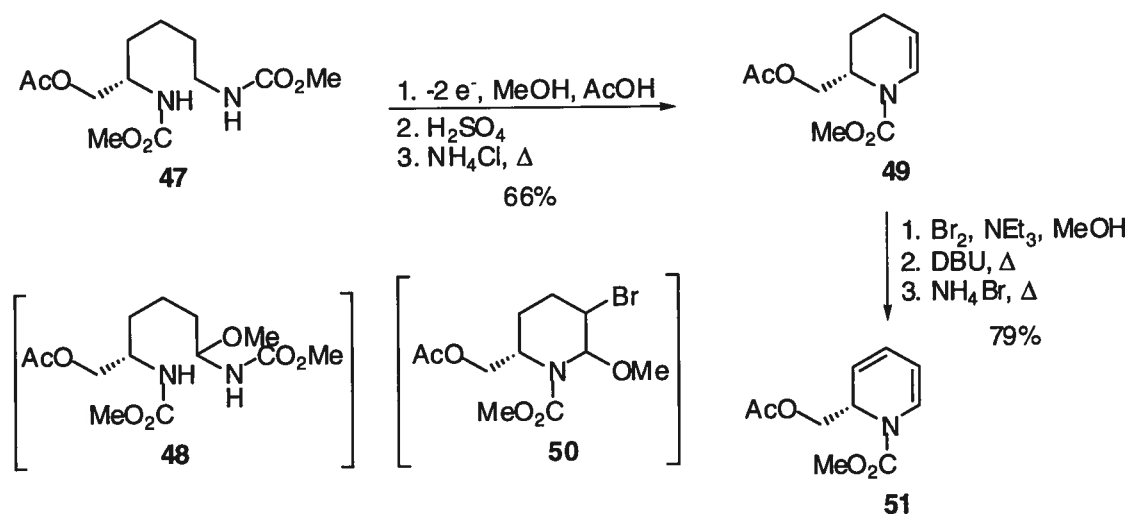
MeOH. L'application d'un courant constant (15 à 20 mA/cm²) entre une anode de carbone et une cathode de platine rend possible la conversion de ces pyridines en 1,2-dihydropyridines. Il est à noter que les pyridines 2,4-, 2,6-, et 3,4-disubstituées conduisent à la formation exclusive des 1,4-dihydropyridines correspondantes. La stabilité du radical anion initialement formé serait à l'origine de cette régiosélectivité.



5.2.3. Élimination de tétrahydropyridines

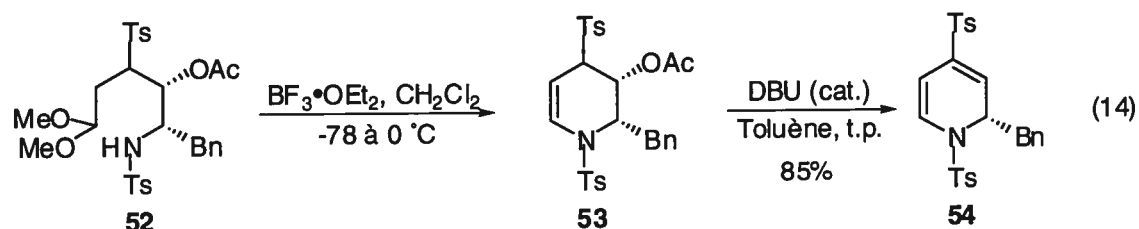
La préparation de 1,2-dihydropyridines suite à une réaction d'élimination d'un dérivé tétrahydropyridine représente une voie de synthèse plutôt linéaire pour accéder à ces produits (Schéma 5.4).²³ Partant de la L-lysine, le substrat **47** peut être préparé en quelques étapes.

Schéma 5.4. Préparation de 1,2-dihydropyridines à partir de tétrahydropyridines



L'oxydation électrochimique de ce dernier dans le méthanol en présence d'acide conduit au produit α -méthoxylé **48**, qui cyclise ensuite en milieu acide à la tétrahydropyridine **49**. La 1,2-dihydropyridine **51** est préparée suite à une bromination dans le méthanol pour mener dans un premier temps à l'intermédiaire **50**, qui perd ensuite une molécule de HBr et de MeOH sous l'action consécutive de DBU et de bromure d'ammonium.

Une approche similaire a été employée afin de parvenir à la 1,2-dihydropyridine **54** (éq. 14).²⁴ Suite à la cyclisation de l'acétal **52** en présence d'un excès d'acide de Lewis, la tétrahydropyridine **53** est traitée avec une quantité catalytique de DBU pour mener à **54**.



5.3. Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux

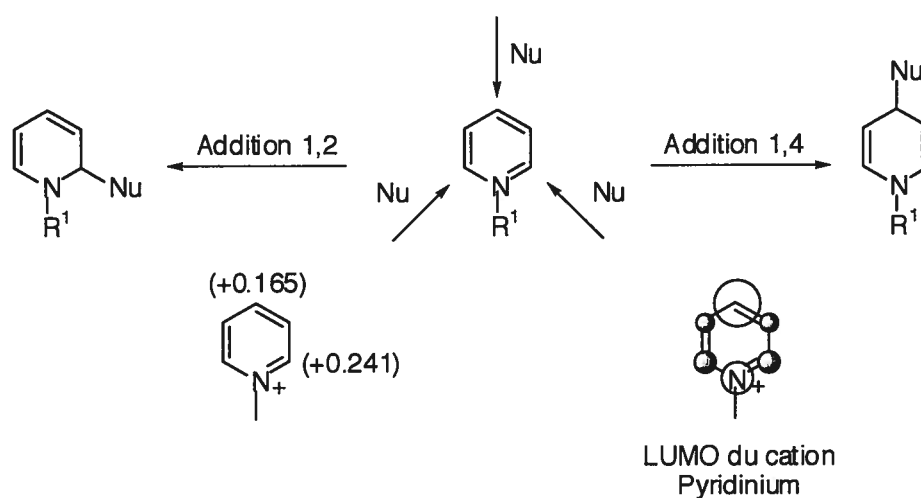
Dans cette section, nous allons discuter de l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux générés à partir de chloroformates, de chlorures d'acides, d'amines, et de carbohydrates possédant au moins un centre asymétrique. Nous soulignerons aussi brièvement les avantages et les inconvénients de chacun de ces systèmes.

5.3.1. Régiosélectivités d'attaque sur des sels de pyridinium

Avant d'entrer dans le sujet, une généralisation sur la régiosélectivité d'attaque doit être faite. Dépendamment de la nature du nucléophile, l'attaque de ce dernier sur un sel de pyridinium peut avoir lieu à trois sites différents et mener à la formation de deux dihydropyridines différentes (Figure 5.2).²⁵ Les nucléophiles

possédant un caractère mou comme les organocuprates, les éthers d'énols silylés et les énolates forment majoritairement les 1,4-dihydropyridines. À l'inverse, les hydrures (principalement le borohydrure de sodium) et les organomagnésiens mènent à la formation des 1,2-dihydropyridines. Ces résultats peuvent être expliqués selon le principe HSAB (Hard-Soft-Acid-Base).²⁶ En effet, puisque la LUMO du cation pyridinium possède un plus gros coefficient orbitalaire à la position 4 et que la différence énergétique entre la HOMO du nucléophile et la LUMO du cation pyridinium est faible, une plus grande stabilisation découlera de l'intégration de ces deux orbitales selon le terme orbitalaire de l'équation de Klopman-Salem (Figure 5.2). En revanche, lorsqu'on considère un nucléophile dur, le terme coulombique devient le terme prédominant et ce sera la position la plus déficiente en électron sur la LUMO qui va interagir avec la HOMO du nucléophile

Figure 5.2. Sites réactifs sur un sel de pyridinium

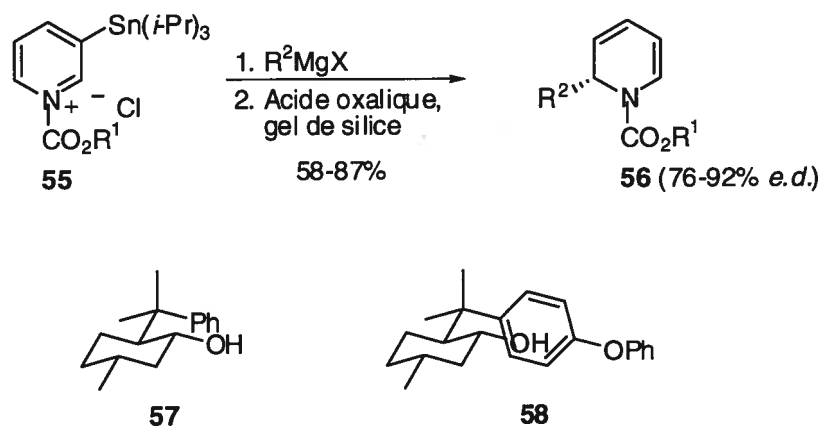


5.3.2. Sels de *N*-acylpyridinium chiraux dérivés du 8-phénylmenthol

Tel que discuté dans la section 5.1, on peut voir qu'il y a eu un intérêt considérable au courant des dernières décennies à synthétiser des 1,2-dihydropyridines et à les utiliser dans le contexte de la synthèse totale de produits naturels. Bien que leur apparition date de la fin des années 1960, il faudra attendre

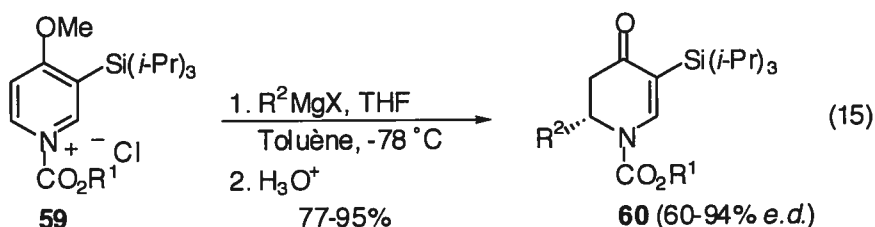
jusqu'en 1991 pour voir le tout premier exemple de synthèse diastéréosélective de 1,2-dihydropyridine (Schéma 5.5).

Schéma 5.5. Sel de *N*-acylpyridinium dérivé du 8-phénylmenthol



La méthodologie, développée par Comins *et al.*, consiste à condenser un chloroformate énantiopur dérivé du (-)-8-phénylmenthol (**57**) ou du (-)-8-(4-phénoxyphényl)menthol (**58**) avec la 3-(triisopropylstannyl)pyridine pour générer *in situ* les sels de *N*-acylpyridinium correspondants **55** (Schéma 5.5).²⁷ L'addition d'organomagnésiens sur ces sels de *N*-acylpyridinium procède avec un excellent régiocontrôle pour donner exclusivement les 1,2-dihydropyridines **56** avec des rendements isolés supérieurs à 71%, sauf pour le chlorure de benzylmagnésium où un rendement de 58% est obtenu. Les diastéréosélectivités observées pour l'addition d'halogénures d'alkylmagnésium (linéaires et branchés), de vinylmagnésium et d'arylmagnésium varient entre 76 et 92% *e.d.*, ce qui démontre la généralité de leur méthode. Il est à noter que le chloroformate dérivé du (-)-8-(4-phénoxyphényl)menthol s'avère être un meilleur auxiliaire chiral que celui dérivé du (-)-8-phénylmenthol, fournissant les 1,2-dihydropyridines avec un *e.d.* plus élevé (~5%). La présence du groupement triisopropylstannyle sur la pyridine est primordiale afin de bloquer l'attaque aux autres positions par l'organomagnésien. Ce groupement directeur, une fois son rôle accompli, peut être enlevé simplement en traitant avec de l'acide oxalique.

Bien que cette méthodologie se soit avérée efficace pour la synthèse diastéréosélective de 1,2-dihydropyridines, les travaux ultérieurs de Comins *et al.* ont porté sur l'addition de nucléophiles sur les sels de *N*-acylpyridinium **59** dérivés de la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyl)pyridine et de chloroformates chiraux (éq. 15).²⁸ Suite à la réaction, les 1,2-dihydropyridines sont hydrolysées en milieu acide aqueux pour donner les *N*-acyl-2,3-dihydropyridones **60** correspondantes.



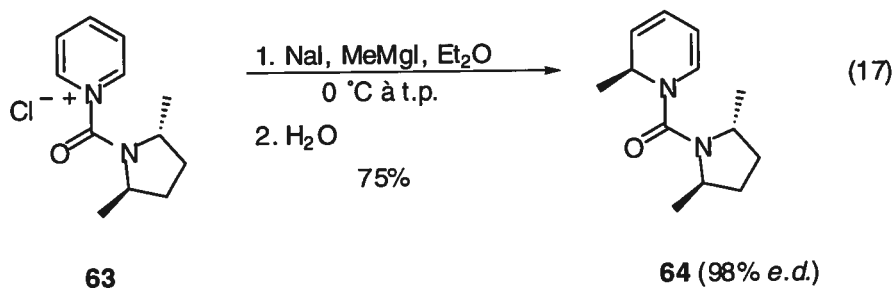
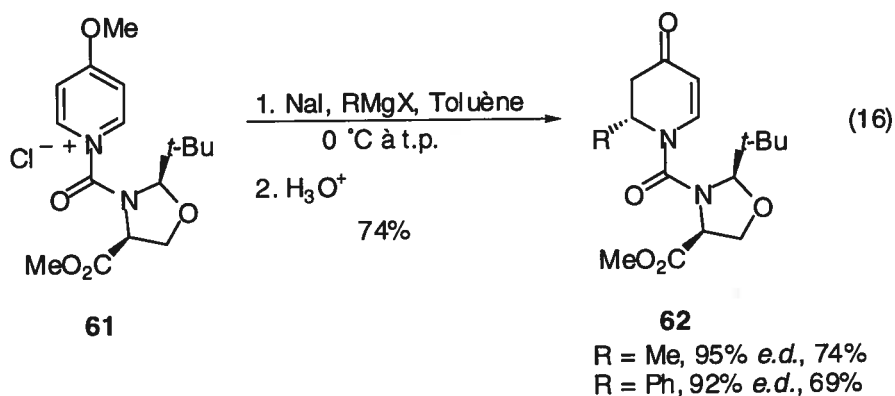
Encore une fois, la présence d'un groupement triisopropylsilyle en position 3 sur la pyridine a pour effet d'augmenter les diastéréosélectivités en réduisant le nombre de positions accessibles (seulement 34% *e.d.* pour la 4-méthoxypyridine). L'utilisation d'un groupement trialkylstannyle encombré en position 3 fonctionne tout aussi bien pour donner les *N*-acyl-2,3-dihydropyridones déstannylées avec de bons rendements (-Sn(*i*-Pr)₃, 84% *e.d.*; -Sn(*c*-Hex)₃, 80% *e.d.*). Alors que les diastéréosélectivités dépendent fortement de la composition du solvant (composition optimale; toluène/THF, 4/1), la température d'addition du nucléophile n'affecte pas les sélectivités mais plutôt les rendements isolés. L'addition d'énolates de zinc sur ces sels de pyridinium a aussi été rapportée.²⁹

Cette méthodologie, par la grande versatilité des produits qu'elle peut générer, s'est avérée un outil de synthèse de choix et le nombre de synthèses totales publiées au cours des dernières en témoignent amplement.³⁰ La limitation principale reliée à ce système consiste en l'utilisation d'un auxiliaire chiral dont la synthèse requiert plusieurs étapes. En effet, le (-)-8-phénylmenthol se prépare en cinq étapes à partir de la (+)-pulegone,³¹ tandis que le (+)-8-phénylmenthol requiert huit étapes à partir de la (-)-citronellol.³² Pour contrer cet inconvénient, Comins *et al.* ont démontré que le squelette de base de son auxiliaire chiral pouvait être synthétisé en trois étapes à partir de l'époxyde du cyclohexène, quoique la procédure comprend deux résolutions

enzymatiques consécutives afin d'avoir le produit énantiopur.³³ La nécessité d'avoir un groupement directeur en position 3 sur la pyridine constitue aussi une autre limitation importante, puisque des étapes additionnelles sont requises afin d'introduire et d'enlever ce groupement temporaire.

5.3.3. Sels de *N*-acétopyridinium chiraux dérivés d'oxazolidines et de pyrrolidines chirales

Basé sur les travaux du groupe de Comins, Streith *et al.* ont développé le sel de *N*-acétopyridinium chiral **61**, où le groupement silyle (stannyle) en position 3 n'est pas nécessaire à l'obtention de bonnes stéréosélectivités (éq. 16).³⁴ L'oxazolidine que l'on retrouve dans ce sel provient de la condensation entre la L-sérine et le pivalaldéhyde, qui est ensuite mis en présence de phosgène pour donner le chlorure de carbamoyle correspondant. L'addition d'iodure de méthylmagnésium ou de bromure de phénylmagnésium sur **61** procède bien et donne un bon rendement de dihydropyridones **62** suite à une hydrolyse en milieu aqueux acide.

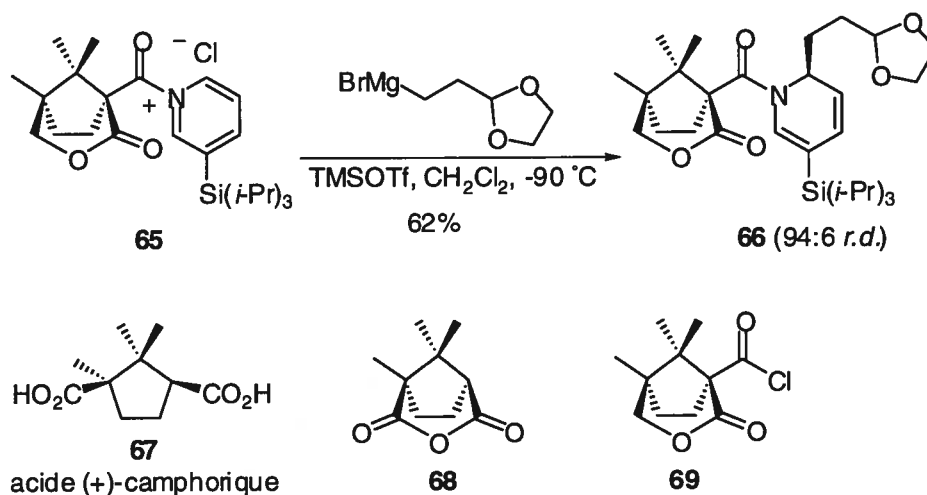


Le sel de pyridinium **63**, dérivé de la (2*R*, 5*R*)-2,5-diméthylpyrrolidine, donne aussi accès aux 1,2-dihydropyridines **64** avec un excellent diastéréocontrôle suite à l'addition d'iodure de méthylmagnésium (éq. 17). Un chélate entre le carbonyle de la fonction urée et le réactif organométallique serait à l'origine des sélectivités obtenues.

5.3.4. Sel de *N*-acylpyridinium chiral dérivé de l'acide (+)-camphorique

Le sel de *N*-acylpyridinium **65**, introduit par Wanner *et al.*, permet aussi la synthèse diastéréosélective de 1,2-dihydropyridines comme **66** (Schéma 5.6).³⁵ L'auxiliaire chiral provient de l'acide (+)-camphorique (**67**) et nécessite 4 étapes afin d'arriver au chlorure d'acide **69**, dont la réduction de l'anhydride **68** en lactone qui procède avec un régiocontrôle moyen (70%).³⁶ Bien que l'influence du groupement silyle en position 3 sur la diastéréosélectivité de l'addition n'a pas été établie, la présence de la lactone est requise afin de livrer le nucléophile sur la face supérieure par complexation.

Schéma 5.6. Sel de *N*-acylpyridinium dérivé de l'acide (+)-camphorique



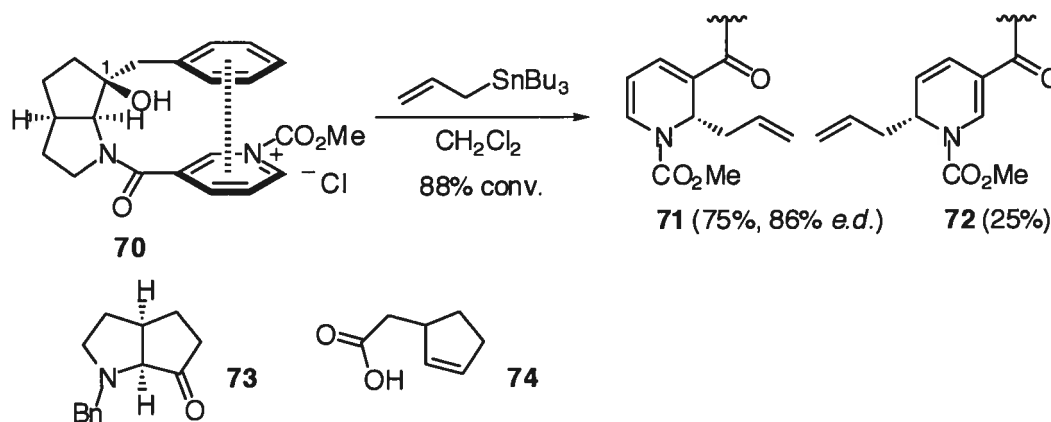
Il est à noter qu'un rendement plus élevé est obtenu lorsque la réaction se déroule en présence d'un léger excès de TMSOTf, dont le rôle est de déplacer

l'équilibre qui existe entre la pyridine libre et le sel de pyridinium vers la formation de ce dernier.³⁷ L'efficacité de ce système n'est toutefois pas général puisque l'addition d'organomagnésiens sur d'autres sels de *N*-acylpyridinium donne de très faibles rapports de diastéréoisomères (environ 3:1).³⁸

5.3.5. Sel de pyridinium chiral dérivé d'une pyrrolidine chirale bicyclique

Un autre sel de *N*-acylpyridinium, où la source de chiralité est située en position 3 sur le sel a fait son apparition récemment (Schéma 5.7).³⁹ Le sel de pyridinium **70** est accessible en trois étapes à partir de la cétone **73**, elle-même préparée à partir de l'acide **74** en cinq étapes.⁴⁰ Bien que ce système ait été développé dans le contexte de la synthèse diastéréosélective de 1,4-dihydropyridines suite à l'addition de cétènes silyles acétals, les chercheurs ont démontré que l'addition d'allyltributylétain sur **70** procède avec un régiocontrôle moyen (3:1) pour mener à la 1,2-dihydropyridine **71** (86% *e.d.*).

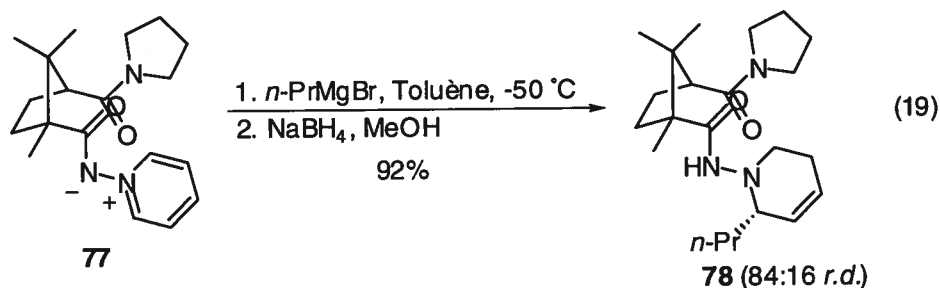
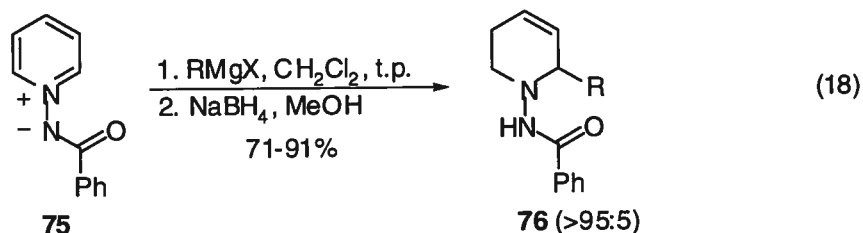
Schéma 5.7. Sel de *N*-acylpyridinium dérivé de la cétone **73**



La nécessité d'avoir un groupement benzyle en C_1 pour obtenir de bonnes diastéréosélectivités semble supporter l'hypothèse qu'un empilement du système π est crucial pour bloquer la face supérieure du sel de pyridinium.

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

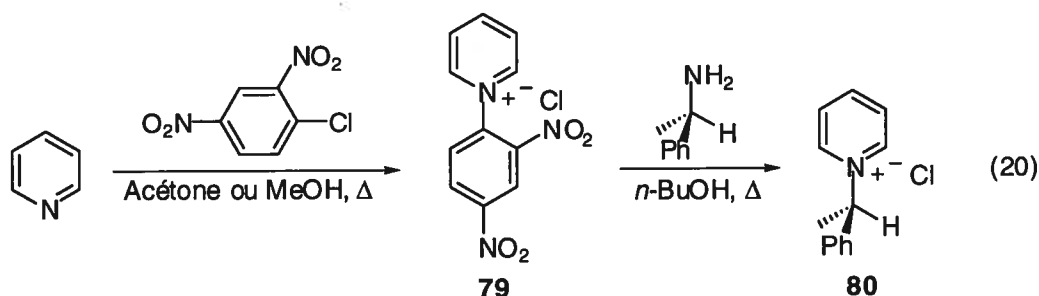
Récemment, notre groupe de recherche a démontré que l'addition d'organomagnésiens sur l'ylure de *N*-benzoyliminopyridinium (**75**), suivi de la réduction de la 1,2-dihydropyridine avec le borohydrure de sodium menait à la formation majoritaire des tétrahydropyridines **76** (éq. 18).⁴¹ Même l'addition de nucléophiles problématiques comme le bromure d'allyle magnésium et le chlorure de benzyle magnésium procède à la position 2 avec un excellent régiocontrôle. Ce qu'il y a de particulier avec ce système ce situe au niveau du contre-ion, qui se retrouve lié directement au sel de pyridinium au lieu d'être dissocié de ce dernier. Un système diastéréosélectif, basé sur l'ylure de pyridinium **77** dérivé de l'acide (+)-camphorique (**67**) semble prometteur, tel que démontré par la préparation de la tétrahydropyridine **78** avec un rapport diastéréoisomérique de 84:16 (éq. 19).



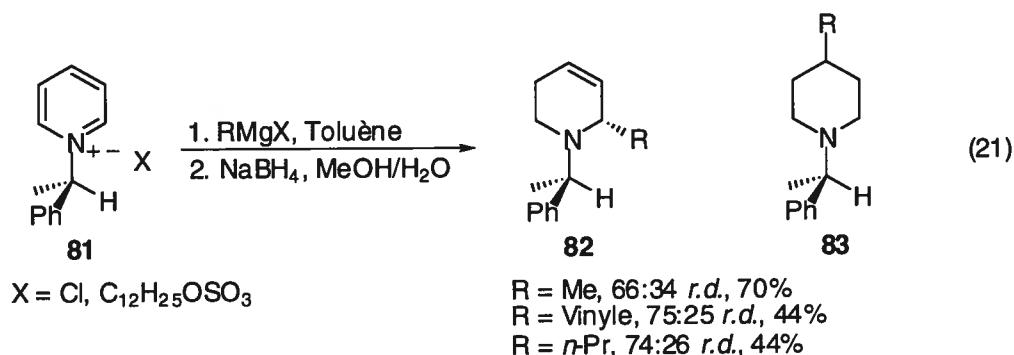
5.3.7. Sels de pyridinium chiraux dérivés de la (*R*)-1-phényléthylamine et du phénylglycinol

Marazano *et al.* ont synthétisé différents *N*-alkylpyridiniums chiraux (ex.: **80**) à partir du chlorure de *N*-2,4-dinitrophénylpyridinium (**79**) et d'amines chirales *via* la

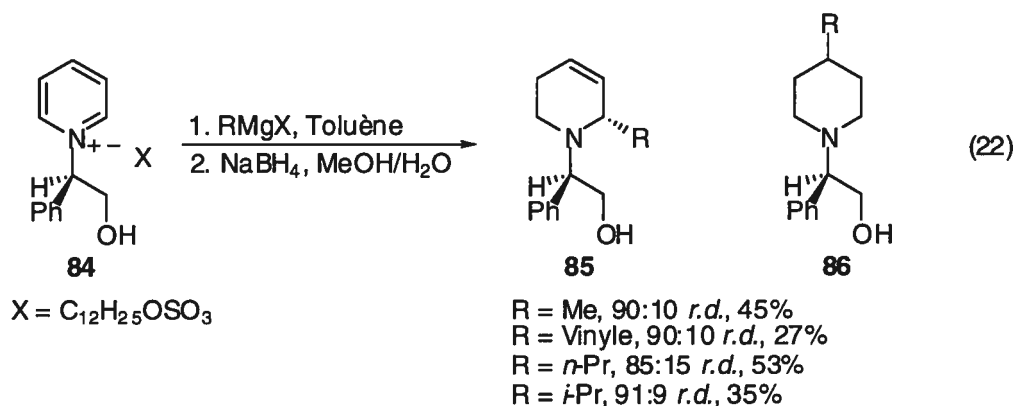
réaction de Zincke (éq. 20).⁴² L'addition de réactifs organométalliques, principalement des organomagnésiens, sur ces sels de pyridinium a par la suite été étudiée en fonction de la nature de l'amine chirale.⁴³ De façon générale, les dihydropyridines correspondantes sont réduites *in situ* avec du borohydrure de sodium dans le méthanol puisque ces dihydropyridines sont trop instables pour être isolées.



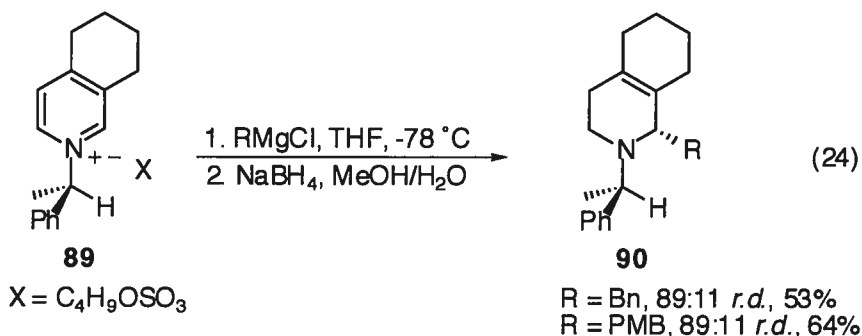
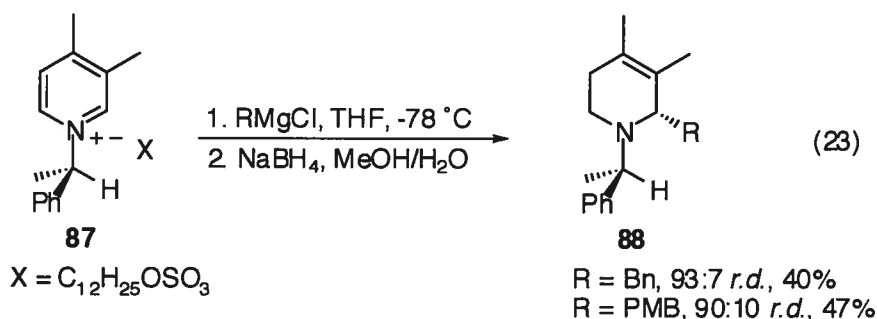
Lorsque la (*R*)-(+)-1-phényléthylamine est employée comme auxiliaire chiral, l'addition de chlorure de méthylmagnésium et de vinylmagnésium procède avec une bonne régiosélectivité sur le sel de pyridinium **81** (addition exclusive en position 2, voir éq. 21). Malheureusement, les diastéréosélectivités pour les tétrahydropyridines **82** sont faibles (*r.d.* de 75:25 et 66:34). Les réactifs organomagnésiens plus encombrés comme le chlorure de propylmagnésium donne un mélange des deux diastéréoisomères d'addition en 2 (*r.d.* de 74:26) ainsi que la pipéridine **83** avec un rapport régioisomérique de 70:30. La situation s'aggrave encore plus lorsque le bromure d'isopropylmagnésium et le chlorure de benzylmagnésium sont employés comme nucléophiles, alors que le produit d'addition **83** est formé majoritairement.



Le sel de *N*-alkylpyridinium **84** dérivé du (*R*)-phénylglycinol a aussi été étudié dans l'espoir d'augmenter les régiosélectivités et les diastéréosélectivités d'addition de nucléophiles. La présence d'un contre-ion lipophile est essentielle afin de bien solubiliser le sel dans le toluène et d'avoir de bons rendements isolés de produit. Encore une fois, le mélange réactionnel est réduit avec un excès de borohydrure de sodium dans le méthanol en raison de la grande sensibilité des produits formés. Avec cet auxiliaire, on note que l'addition de chlorure de méthylmagnésium, vinylmagnésium et même propylmagnésium procède régiosélectivement pour donner le produit d'addition **85** (éq. 22). La diastéréosélectivité est aussi améliorée, avec des rapports diastéréoisomériques supérieurs à 85:15 pour ces trois exemples. L'addition de bromure d'isopropylmagnésium s'effectue aussi avec un meilleur régiocontrôle (**85:86** = 79:21), favorisant cette fois-ci l'addition en 2 avec une diastéréosélectivité comparable aux autres réactifs organomagnésiens. Encore une fois, l'addition de chlorure de benzylmagnésium est problématique et donne principalement la pipéridine **86** suite à la réduction des deux énamines.



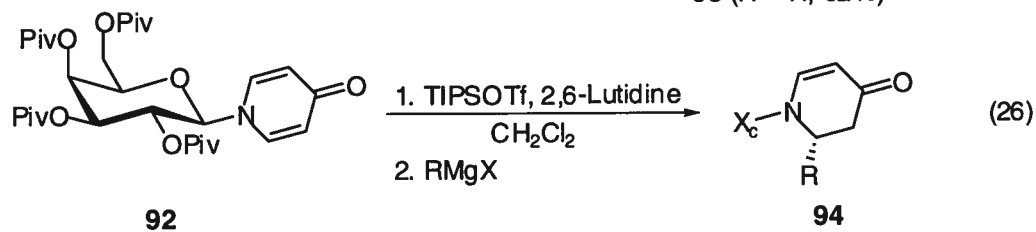
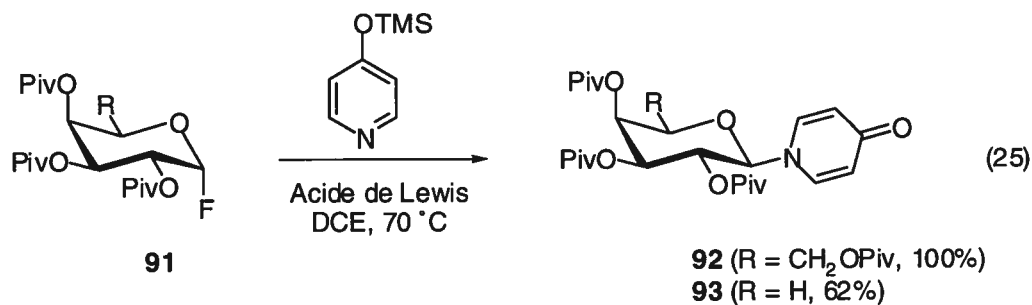
Lorsque le sel de *N*-alkylpyridinium chiral **87** dérivé de la (*R*)-(+)-1-phényléthylamine est utilisé, l'addition de bromure de benzylmagnésium ou de chlorure de *p*-méthoxybenzylmagnésium procède avec un bon régiocontrôle (la position 4 est bloquée) et un rapport diastéréoisomérique supérieur à 90:10 (éq. 23).⁴⁴



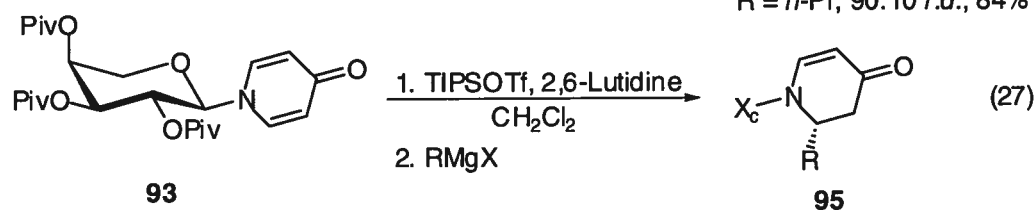
Par contre, les rendements isolés de tétrahydropyridines **88** obtenues suite à la réduction des 1,2-dihydropyridines avec le borohydrure de sodium sont modestes (40 et 47% respectivement). L'addition des mêmes organomagnésiens sur le sel de pyridinium **89** donne également les tétrahydropyridines **90** avec un bon rapport diastéréoisomérique (89:11) et avec des rendements légèrement supérieurs (53 et 64% respectivement, éq. 24).

5.3.8. Sels de pyridinium chiraux dérivés de carbohydrates

Kunz *et al.* ont démontré que la *N*-(2,3,4,6-tétra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)pyrid-4-one (**92**) et la *N*-(2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -L-arabino pyranosyl)pyrid-4-one (**93**) peuvent être traitées avec du triflate de triisopropylsilyle (TIPSOTf) en présence de lutidine dans le dichlorométhane pour donner les sels de *N*-glycosyl-4-triisopropylsilyloxy pyridinium correspondants.⁴⁵



R = Me, >95:5 *r.d.*, 74%
 R = Ph, >95:5 *r.d.*, 83%
 R = *n*-Pr, 90:10 *r.d.*, 84%



R = Me, >95:5 *r.d.*, 37%
 R = Ph, >95:5 *r.d.*, 96%
 R = *n*-Pr, 88:12 *r.d.*, 100%

L'addition d'un réactif de Grignard en solution dans l'éther ou dans le THF à ce mélange permet d'isoler les pyridones **94** et **95** suite à l'hydrolyse avec des rendements supérieurs à 70% dans la plupart des cas et des ratios diastéréoisomériques supérieurs à 88:12 (éq. 26 et 27). Les précurseurs **92** et **93** sont accessibles *via* les carbohydrates **91** suite à l'ajout de 4-triméthylsilyloxy-pyridine et d'un acide de Lewis (TiCl₄ ou SnCl₄, voir éq. 25).

**Practical and Highly Regio- and Stereoselective
Synthesis of 2-Substituted Dihydropyridines and
Piperidines: Application to the Synthesis of (-)-
Coniine.**

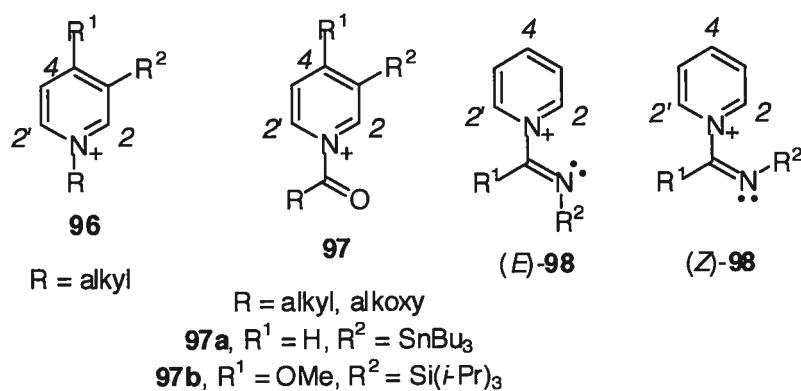
**André B. Charette,* Michel Grenon, Alexandre Lemire, Mehrnaz
Pourashraf and Jonathan Martel**

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

Article publié dans: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

5.4. Results and discussion

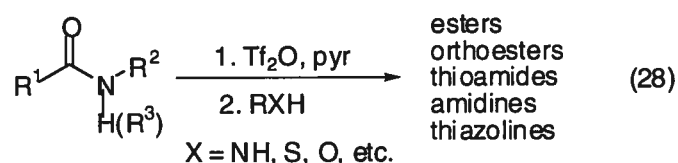
The piperidine subunit is one of the most important pharmacophores that is widely found in biologically active molecules and natural products. Many synthetic methodologies have been developed to access these very useful heterocyclic compounds.⁴⁶ One very attractive and cost-effective approach consists of activating pyridine to generate either an *N*-alkyl- or a *N*-acylpyridinium salt **96** or **97** (R^1 and $R^2 = H$). A subsequent nucleophilic attack by an organometallic reagent generates a substituted dihydropyridine which can then be further derivatized.⁴⁷ The drawback of this approach is the lack of regiocontrol when an unsubstituted pyridinium salt is used. Typically, mixtures of 1,2- and 1,4-adducts which had to be separated were obtained. To circumvent this problem, several systems in which directing or blocking groups had to be included (such as in **97a** and **97b**) to achieve high levels of regio- and stereocontrol were developed. In this communication, we report a novel highly regio- and stereoselective approach to 2-substituted dihydropyridines from *unsubstituted* *N*-pyridinium salts. This approach relies on the stereoselective formation of the (*E*)-isomer of *N*-pyridinium imidate **98** from the corresponding amide in which the nitrogen imidate lone pair is oriented in the proper position to direct the addition of an organometallic reagent at the 2 position.



We have recently reported that secondary or tertiary amides could be activated towards nucleophilic attack upon treatment with triflic anhydride (Tf_2O) and pyridine.

A subsequent addition of several heteronucleophiles (ROH, RNH₂, H₂S, etc.) gave rise to a variety of useful functional group transformations (eq. 28).⁴⁸

A spectroscopic investigation of the activation process has shown that *N*-pyridinium intermediate **98** was formed in the activation process.⁴⁹ NOESY experiments have confirmed that the (*E*)-imidate was formed as the only isomer when the appropriate R¹ and R² groups were selected. Initial studies on the activation of *N*-methylbenzamide **99** confirmed that the (*E*)-imidate was formed exclusively upon treatment with Tf₂O and pyridine.



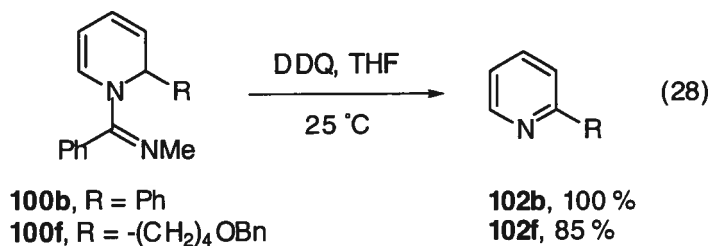
The results of the addition of organometallic reagents is summarized in Table 5.1. As illustrated, the addition of organomagnesium reagents proceeds extremely well at low temperatures to give the desired 1,2-dihydropyridines **100** in good to excellent isolated yields. The regioselectivity of addition was found to be very high in general, favoring the 1,2-adduct in all cases. Although the addition of methylmagnesium bromide occurred with the exclusive formation of **100a** (entry 1), the addition of more hindered alkylmagnesium and functionalized Grignard reagents gave rise to slightly lower regioselectivities (entry 4,7). In those cases, it was found that the addition of the related cuprate reagents proceeded with slightly higher regioselectivities (entry 5,8). The regiochemical outcome with cuprates is in sharp contrast to what is observed with *N*-acylpyridinium salts which give exclusively 1,4-addition with these reagents.⁵⁰ The addition of phenyl- (entry 2), vinyl- (entry 3) and furyl- (entry 6) proceeded extremely well to provide the 1,2-dihydropyridines in excellent yields.

Table 5.1. Addition of organomagnesium reagents to pyridinium salts derived from amide **99**⁵¹

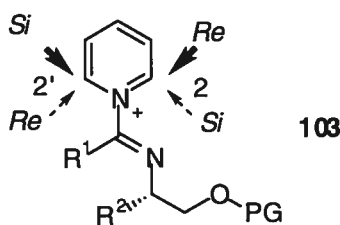
Entry	RMgX	100/101 ^a	Yield (%)	Product
1	MeMgBr	>95/5	83	100a
2	PhMgBr	>95/5	84	100b
3	MgBr	>95/5	86	100c
4	EtMgBr	90/10	82 ^b	100d
5	EtCuCNMgBr	92/8	65	100d
6	MgBr	>95/5	96	100e
7	BnO(CH ₂) ₃ MgBr	90/10	70 ^c	100f
8	BnO(CH ₂) ₃ CuCN MgBr	94/6	76	100f

^a Ratios determined by ¹H NMR; ^b Combined yield of dihydropyridines; ^c Organomagnesium reagent added at -30 °C.

To illustrate the synthetic utility of the 1,2-dihydropyridine adducts, compounds **100b** and **100f** were oxidized upon treatment with DDQ to afford the corresponding 2-substituted pyridines **102b** and **102f** in excellent yields (100% and 85% respectively) (eq. 29). Therefore, the overall sequence entitles one to gain rapid access to various α -substituted pyridines in two steps from pyridine itself in a high-yielding process.



Having established that the imidate lone pair could effectively direct the nucleophilic attack at the 2-position, we then focused our attention in getting access to enantiomerically enriched 2-substituted piperidines. The stereoselective addition to unsubstituted pyridinium salts is complicated by the fact that 4 electrophilic faces (2 and 2' position, **103**) could be subjected to nucleophilic attack. If, however, a bulky substituent is introduced at the R¹ position, nucleophilic attack at the 2'-position (in **103**) may be suppressed. Neither this substituent nor the *N*-substituent of the imidate should preclude (*E*)-imidate formation. After extensive optimization, it was found that the optimal R¹ group was phenyl and that a bidentate chiral auxiliary derived from valinol produced excellent results in nucleophilic addition reactions.

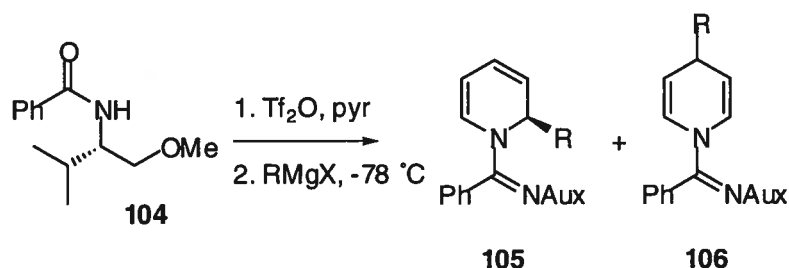


As shown in Table 5.2, amide **104** derived from (*S*)-valinol, in which the alcohol was protected as a methyl ether,⁵² gave in most cases excellent regio- and diastereoselectivities.

Once again, although the addition of methylmagnesium bromide proceeded very well to afford **105a**, the addition of more hindered alkylmagnesium reagents suffers from a lack of regiocontrol (compare entry 1 and 2). For the introduction of alkyl chains, we found that although organocuprates led to slightly better regioselectivities, the diastereoselectivities were quite modest. In contrast, addition of diethylzinc proceeded extremely well to produce **105b** in excellent yield, regio- and

diastereoselectivities (entry 3). The addition of aryl-, furyl- and alkynylmagnesium bromides led to the adducts with excellent regio- and stereocontrol (entries 4-7).⁵³ To further demonstrate the synthetic potential of this methodology, an expedient synthesis of the piperidine alkaloid (*R*)-(-)-coniine starting from amide **108** is presented (Scheme 5.8).⁵⁴ The addition of *cis*-1-propenylmagnesium bromide **109** proceeded well to yield 1,2-dihydropyridine **110** in 61% isolated yield. Hydrogenation of the three alkenes and hydrogenolysis of the benzyl ether led to **111** which spontaneously cyclized under the reaction conditions to the oxazoline **114** and to (*R*)-(-)-coniine **112** which was isolated as its *N*-Boc derivative **113** in 60% yield for the two step process.⁵⁵

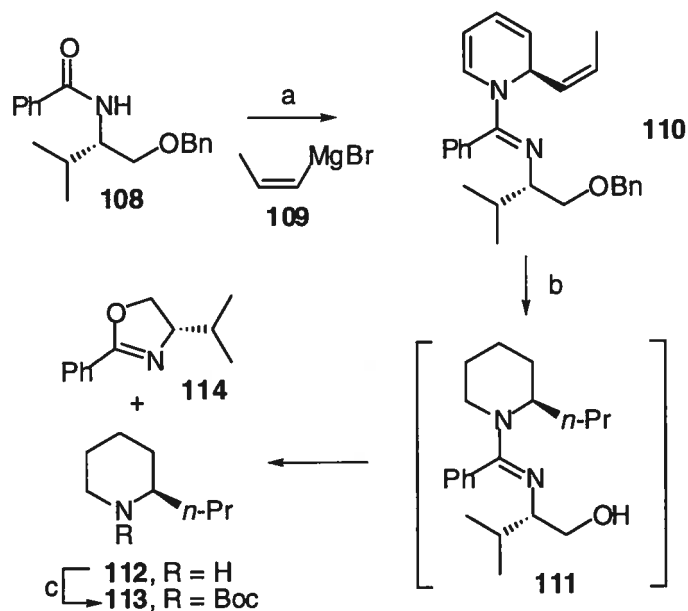
Table 5.2. Addition of organomagnesium reagents to pyridinium salts derived from chiral amide **104**



Entry	RM	105/106 ^a	<i>d.r.</i> ^a	Yield (%)	Product
1	MeMgBr	>95/5	>95/5	77	105a
2	EtMgBr	75/25	>95/5	79 ^b	105b
3	Et ₂ Zn	>95/5	>95/5	73 ^c	105b
4	PhMgBr	90/10	>95/5	74	105c
5	PhMgBr ^d	>95/5	>95/5	89	105c
6		>95/5	>95/5	68	105d
7		>95/5	>95/5	65	107

^a Ratios determined by ¹H NMR; ^b Combined yield of dihydropyridines; ^c Et₂Zn added at -20 °C; ^d Prepared from PhLi.

Scheme 5.8. Synthesis of (*R*)-(-)-coniine **112**.^a



^a Conditions: (a) i) Pyridine, Tf₂O, CH₂Cl₂, -40 °C to 0 °C ii) **109**, -78 °C to -30 °C, 61%; (b) H₂, Pd(OH)₂, EtOH, 25 °C then add cyclohexene and AcOH, 100 °C; c) (Boc)₂O, THF, NaOH 2.0 M, 60% (two steps).

In summary, we have reported an expedient regio- and stereoselective approach to 2-substituted dihydropyridines that relies on the powerful directing ability of the imide group. Further applications of this methodology will be reported in due course.

5.5. Acknowledgment

This work was supported by the E. W. R. Steacie Fund, NSERC, Merck Frosst Canada, Boehringer Ingelheim, and the Université de Montréal. A.L. thanks NSERC for a postgraduate fellowship. J.M. thanks NSERC and FCAR (Québec) for a postgraduate fellowship.

5.6. Experimental

General: All non-aqueous reactions were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.⁵⁶ All glassware was stored in the oven and/or was flame-dried prior to use under an inert atmosphere of gas. Anhydrous solvents were obtained either by filtration through drying columns (THF, ether, CH₂Cl₂, benzene, DMF, CH₃CN, toluene, hexane, methanol) on a GlassContour system (Irvine, CA), by distillation over calcium hydride (Et₃N, ClCH₂CH₂Cl, pyridine, diisopropylamine, isopropanol) or by distillation over sodium/benzophenone (DME). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F₂₅₄). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance, aqueous cerium molybdate, ethanolic phosphomolybdic acid, iodine, or aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (EM Science or Silicycle) of the indicated solvent system according to standard technique.⁵⁷ Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY) were recorded either on a Bruker AV 300, AMX 300, AV 400, AMX 400, or DMX 600 spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.27 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration, and assignment. Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.23 ppm) as the internal standard. All spectra were obtained with complete proton decoupling. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HMQC and DEPT experiments. Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter at 589 or 546 nm. Data are reported as follows: $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$,

concentration (c in g/100 mL), and solvent. High resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Combustion analyses were performed by the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

Analytical gas chromatography was carried out on a Hewlett Packard 5880A gas chromatograph equipped with a splitless mode capillary injector and a flame ionization detector or with a Agilent 6890 Series GC system equipped with an Agilent 5973 EI mass detector. Unless otherwise noted, the injector and detector temperatures were set to 250 °C and hydrogen was used as the carrier gas (63 psi). Data are reported as follows: column type, oven temperature, carrier pressure, and retention time (t_r).

Analytical High Performance Liquid Chromatography was performed either on a Waters 600E system controller/486 tunable UV detector or Waters 410 RI detector; on an Agilent 1100 Series LC system equipped with a diode array UV detector; or on an Agilent 1100 Series LC system equipped with a electrospray or APCI mass detector with simultaneous diode array UV detection. Data are reported as follows: column type, eluent, flow rate, and retention time (t_r).

Reagents: Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Triflic anhydride was distilled over a small amount of P_2O_5 and was stored for no more than five days before redistilling. Furan was purified by washing three times with 5% aqueous KOH, drying over Na_2SO_4 and distillation over sodium. 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) was recrystallized from a large volume of dichloromethane. 1-hexyne was purified by bulb-to-bulb distillation.

***N*-(methyl)-benzamide (99).** Benzoyl chloride (52.0 g, 0.37 mol) was added to a 2.0 L round-bottomed flask previously dried and flushed with nitrogen. Dichloromethane (800 mL) was added and the solution was cooled to 0 °C. An excess of a methylamine solution in dichloromethane was then slowly added and the reaction mixture was left to stir overnight. The heterogeneous mixture was then concentrated under reduced pressure. The remaining solid was taken in EtOAc and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and transferred to an extraction funnel. The organic

phase was extracted twice with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , once with a saturated aqueous solution of NaCl , dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was triturated with hexanes, filtered and washed with cold hexanes to afford 32.0 g (64%) of **99** as a white solid: mp 77-78 °C; R_f 0.2 (50% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 6.50 (br. s, 1H), 3.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 134.8, 131.5, 128.7(2), 127.0(2), 27.0; FTIR (neat) 3322, 3055, 2939, 1634, 1603, 1547, 1492, 1408, 1309, 1164 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 135.0684, found 135.0687; Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36; Found: C, 70.92; H, 6.89; N, 10.51.

General procedure for the formation of the pyridinium salt derived from *N*-(methyl)-benzamide (99**).** *N*-(methyl)-benzamide **99** (1.0 mmol) was added to a 25 mL round-bottomed flask, previously dried and flushed with nitrogen. Dichloromethane (5.0 mL) and pyridine (240 μL , 3.0 mmol) were then added and the resulting solution was cooled to -40 °C. Triflic anhydride (185 μL , 1.1 mmol) was then slowly added along the side of the flask. The reaction was left to warm up to 0 °C over two hours, during which an intense yellow color appeared. The reaction was then stirred for one hour at room temperature to ensure complete formation of the pyridinium intermediate.

***N*-(2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidinium (**100a**).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 135.2 mg of amide **99** according to the general procedure; see above) was cooled to -78 °C and methylmagnesium bromide (830 μL of a 3.0 M solution in ether, 2.5 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below -75 °C. The reaction was stirred at -78 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then

combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 176.4 mg (83%) of **100a** as a pale yellow oil: R_f 0.3 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.39 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.98 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.87 (ddt, $J = 9.4, 5.3, 0.6$ Hz, 1H), 5.47 (ddt, $J = 9.3, 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.92 (ddd, $J = 7.5, 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 133.0, 129.1(2), 128.9, 128.2(3), 122.0, 121.4, 101.8, 48.0, 38.4, 18.0; FTIR (neat) 3042, 2921, 2782, 1629, 1600, 1567, 1492, 1445, 1387, 1346, 1274, 1011, 920, 909 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 213.1392, found 213.1396.

***N*-(2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100b).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 137.6 mg of amide **99** according to the general procedure; see above) was cooled to -78 °C and phenylmagnesium bromide (780 μL of a 3.2 M solution in ether, 2.5 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below -75 °C. The reaction was stirred at -78 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 234.7 mg (84%) of **100b** as a pale yellow oil: R_f 0.4 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.13 (m, 10H), 6.40-6.20 (m, 2H), 5.99 (ddt, $J = 9.4, 5.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.70 (ddt, $J = 9.4, 6.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.97 (ddd, $J = 7.6, 5.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 143.6, 132.9, 129.5,

129.1(2), 129.0, 128.4(2), 128.1(2), 127.2, 126.4(2), 121.6, 120.7, 101.5, 55.1, 38.3; FTIR (neat) 3059, 2917, 2866, 2782, 1633, 1600, 1568, 1492, 1380, 1338, 1271, 1175, 1000, 969 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 274.1470, found 274.1458.

***N*-(2-vinyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100c).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 138.1 mg of amide **99** according to the general procedure; see above) was cooled to -78 °C and vinylmagnesium bromide (1.8 mL of a 1.4 M solution in ether, 2.5 mmol) was added rapidly to the solution (to prevent the needle from clogging). The temperature was monitored during the addition and reached a maximum of -65 °C before cooling back to -78 °C. The reaction was stirred at -78 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 197.0 mg (86%) of **100c** as a pale orange oil: R_f 0.4 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.13 (br s, 1H), 5.99 (dd, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.87 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 4.3$ Hz, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.98 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 134.8, 132.8, 129.14(2), 129.11, 128.6, 128.3(2), 122.8, 118.2, 114.0, 102.1, 53.1, 38.5; FTIR (neat) 3045, 2919, 2783, 1630, 1565, 1379, 1339, 1288, 1261, 994, 912 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 225.1392, found 225.1397.

***N*-(2-ethyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100d).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 139.9 mg of amide **99**

according to the general procedure; see above) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and ethylmagnesium bromide (1.22 mL of a 2.05 M solution in ether, 2.5 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 120.2 mg (51%) of a mixture of **100d** and **101d** and 71.0 mg (30%) of **100d** as a pale orange oil: R_f 0.3 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.37 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 5.90 (ddt, $J = 9.4, 5.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.48 (ddt, $J = 9.4, 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.87 (br t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 133.2, 129.1(3), 128.9, 128.1(2), 122.3, 120.1, 102.1, 52.7, 38.4, 26.0, 8.9; FTIR (neat) 3043, 2963, 2868, 2782, 1629, 1565, 1493, 1445, 1390, 1339, 1269, 1017, 974 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 227.1548, found 227.1551.

***N*-(2-furyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100e).** Furan (220 μL , 3.0 mmol) in ether (3.0 mL) was cooled to $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *n*-butyllithium (1.1 mL of a 2.4 M solution in hexanes, 2.5 mmol) was added dropwise. The resulting solution was then warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a period of 30 min. and stirred at that temperature for an additional hour. The solution was then cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the septum was temporarily removed to allow the quick introduction of magnesium bromide diethyl etherate (650 mg, 2.5 mmol). The suspension was warmed to room temperature and then stirred for an additional 30 min., resulting in a yellow two-phase solution. The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 135 mg of amide **99**

according to the general procedure; see above) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the furylmagnesium bromide biphasic solution was added dropwise *via* syringe over a 20 min. period. The solution was stirred for 3 hours at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, after which time saturated sodium bicarbonate and ether were added and the mixture was left to warm to room temperature. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane and the combined organic fractions were dried with K_2CO_3 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 260 mg (96%) of **100e** as a pale yellow oil: R_f 0.2 (25% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.40 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 6.45 (br s, 1H), 6.30 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.22 (dt, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.20 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.09 (ddt, $J = 9.2, 5.4, 0.7$ Hz, 1H), 5.61 (ddt, $J = 9.2, 6.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (ddd, $J = 7.2, 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 154.8, 142.0, 132.6, 129.1(3), 128.8, 128.2(2), 123.6, 117.0, 110.2, 107.0, 102.2, 48.8, 38.4; FTIR (neat) 3047, 2866, 2782, 1633, 1566, 1337, 1259, 1002 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 264.1263, found 264.1264.

4-Bromo-1-benzyloxybutane (114). A solution of triphenylphosphine (1.1 g, 4.16 mmol) in ether (4.0 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was treated with carbon tetrabromide (1.38 g, 4.16 mmol) whereupon a precipitate was formed. The mixture was allowed to react for 30 minutes at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of 4-benzyloxy-butan-1-ol⁵⁸ (0.3 g, 1.80 mmol) in ether (4.0 mL) was then added dropwise and the mixture was heated to reflux for 2 hours. The suspension was cooled to room temperature and hexanes were added. After concentration under reduced pressure the residue was filtered over celite, washed with hexanes and concentrated again. This procedure (addition of hexanes, filtration and concentration) was repeated several times. The obtained oily residue was then purified by flash chromatography using hexanes/EtOAc to afford 0.40 g (97%) of 4-bromo-1-benzyloxybutane as a colorless liquid; R_f 0.5 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (br s, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz,

CDCl_3) δ 138.6, 128.5(2), 127.7(3), 73.0, 69.4, 33.9, 29.8, 28.5; LRMS (FAB) 244, 243, 169, 154, 137.

Preparation of 4-benzyloxybutyl magnesium bromide. A suspension of Mg (1.7 g, 70.8 mmol) in ether (2 mL) was treated dropwise with a solution of 4-bromo-1-benzyloxybutane (6.5 g, 26.7 mmol) in ether (10 mL) over a period of 4 hours at room temperature. The suspension was then heated at 37 °C for 2 hours. The obtained Grignard reagent was separated from unreacted magnesium and stored under argon.

***N*-(2-(4-benzyloxy-butyl)-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100f).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 67.0 mg, 0.5 mmol of amide **99** according to the general procedure; see above) was cooled to -30 °C and 4-benzyloxybutyl magnesium bromide (1.0 mL of a 1.26 M solution in ether, 1.26 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature at -30 °C. The reaction was stirred at -30 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The organic phases were then combined and washed with an aqueous solution of NaCl, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 127 mg (70%) of **100f** as a yellow oil: R_f 0.2 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.24 (m, 8H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.12-5.98 (br s, 1H), 5.92 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.34-5.18 (br s, 1H), 4.92 (br t, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 1H) 1.73-1.62 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 138.9, 133.1, 129.1(2), 128.9, 128.8, 128.5(2), 128.1(2), 127.7(2), 127.5, 122.3, 120.4, 102.2, 73.0, 70.6, 51.4, 38.3, 32.8, 30.1, 21.1; FTIR (neat) 3030, 2933, 2860, 1626, 1600, 1563, 1444, 1453, 1388, 1338, 1268, 1098 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 360.2202, found 360.2212.

***N*-(2-ethyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100d).** To a suspension of CuCN (270 mg, 3.0 mmol) in THF (10 mL) cooled at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise ethylmagnesium bromide (810 μL of a 3.1 M solution in ether, 2.5 mmol). The resulting mixture was stirred for 10 minutes at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ after which it was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 135.9 mg of amide **99** according to the general procedure; see above) was added dropwise to the mixture while maintaining the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et_3N) afforded 80.2 mg (35%) of a mixture of **100d** and **101d** and 67.4 mg (30%) of **100d**.

***N*-(2-(4-benzyloxy-butyl)-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (100f).** To a suspension of CuCN (135 mg, 1.5 mmol) in THF (5 mL) cooled $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise 4-benzyloxybutyl magnesium bromide (0.75 mL of a 2.0 M solution in ether, 1.5 mmol). The resulting mixture was stirred for 10 minutes at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ after which it was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 67.0 mg of amide **99** according to the general procedure; see above) was added dropwise to the mixture while maintaining the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were then combined and extracted once with a saturated aqueous solution of

NaCl. The organic phase was then dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et₃N) afforded 138 mg (76%) of **100f** as a yellow oil.

2-Phenylpyridine (102b). A solution of **100b** (170 mg, 0.62 mmol) in THF (2.0 mL) was cooled to 0 °C. A solution of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (154 mg, 0.68 mmol) in THF (0.5 mL) is then added dropwise. The mixture is left to warm to room temperature and was stirred for 3-5 hours. After complete conversion, as indicated by TLC, the mixture was cooled to 0 °C, quenched with an aqueous solution of NaOH (0.3 mL of a 3.0 M solution) and stirred at 0 °C for 15 min. Celite and Na₂SO₄ were then added and the mixture was stirred for an additional 10 min. The solids were removed by filtration and washed with CH₂Cl₂ and Et₂O. The solvent was removed under reduced pressure, using a cold water bath, and the oily residue was purified by flash chromatography (ether/*n*-hexane) to provide quantitatively 2-phenylpyridine **102b** as a yellowish oil: R_f 0.6 (30% EtOAc/*n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (br d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 149.8, 139.5, 136.9, 129.1, 128.9(2), 127.1(2), 122.2, 120.7; FTIR (neat) 3062, 3008, 1586, 1580, 1565, 1468, 1449, 1425 cm⁻¹; HRMS (MAB) calcd for C₁₁H₉N [M]⁺: 155.0735, found 155.0729. The ¹H and ¹³C NMR spectrum were identical with those of the commercial available product.

2-(4-Benzyloxybutyl)pyridine (102f). A solution of **100f** (105 mg, 0.29 mmol) in THF (1.0 mL) was cooled to 0 °C. A solution of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (70 mg, 0.31 mmol) in THF (0.5 mL) is then added dropwise. The mixture is left to warm to room temperature and was stirred for 3-5 hours. After complete conversion, as indicated by TLC, the mixture was cooled to 0 °C, quenched with an aqueous solution of NaOH (0.2 mL of a 3.0 M solution) and stirred at 0 °C for 15 min. Celite and Na₂SO₄ were then added and the mixture was stirred for an additional 10 min. The solids were removed by filtration and washed with CH₂Cl₂ and Et₂O. The solvent was removed under reduced pressure, using a cold water bath,

and the oily residue was purified by flash chromatography (ether/*n*-hexane) to provide 60 mg (85%) of 2-(4-Benzyloxy-butyl)pyridine **102f** as a colorless oil: R_f 0.4 (50% EtOAc/*n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 149.4, 138.7, 136.4, 128.5(2), 127.8(2), 127.7, 122.9, 121.1, 73.1, 70.4, 38.3, 29.6, 26.6; FTIR (neat) 3011, 2941, 2860, 2245, 2209, 1592, 1569, 1475, 1454, 1434, 1363, 1101, 910 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 242.1545, found 242.1542.

(S)-N-[2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (104). The hydrochloride salt of (*S*)-(+)-1-methoxy-2-amino-3-methylbutane⁵⁹ (18.0 g, 0.12 mol) was dissolved in dry dichloromethane (180 mL). Triethylamine (50 mL, 0.35 mol) was added, the solution cooled to 0 °C and benzoyl chloride (16 mL, 0.14 mol) was added dropwise. The solution was stirred overnight and then concentrated under reduced pressure. The white slurry was dissolved in ether/ethyl acetate and 10% HCl and transferred to an extraction funnel. After extraction, the aqueous layer was discarded and the organic layer was washed with 10% HCl, saturated NaHCO_3 and brine. The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the off-white solid with EtOAc afforded 25 g (95%) of **104** as a white solid, contaminated with traces of benzoyl chloride. Recrystallization with hot ether and pentane afforded 24 g (93%) of **104** as a white solid: mp 67-69 °C; R_f 0.4 (40% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -42.9$ (c 1.33, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 6.40 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.01-0.98 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 135.1, 131.5, 128.7(2), 127.1(2), 72.7, 59.3, 54.7, 29.9, 19.8, 19.4; FTIR (neat) 3304, 3062, 2967, 1631, 1543, 1492, 1469, 1322, 1263, 1196, 1145, 1098, 922 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 222.1494, found 222.1497; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33; Found: C, 70.83; H, 9.04; N, 6.29.

General procedure for the formation of the pyridinium salt derived from (*S*)-*N*-[2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (104**).** (*S*)-*N*-[2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide **104** (1.0 mmol) was added to a 25 mL round-bottomed flask, previously dried and flushed with nitrogen. Dichloromethane (5.0 mL) and pyridine (240 μ L, 3.0 mmol) were then added and the resulting solution was cooled to -40 °C. Triflic anhydride (185 μ L, 1.1 mmol) was then slowly added along the side of the flask. The reaction was left to warm up to 0 °C over two hours, during which a pale yellow color appeared. The reaction was then stirred for one hour at room temperature to ensure complete formation of the pyridinium intermediate.

***N*-[(*R*)-2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (**105a**).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 332.0 mg, 1.5 mmol of amide **104** according to the general procedure; see above) was cooled to -78 °C and methylmagnesium bromide (1.2 mL of a 3.1 M solution in ether, 3.7 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below -75 °C. The reaction was stirred at -78 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic phase was then extracted with a saturated aqueous solution of NaCl, dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 344.7 mg (77%) of **105a** as a yellow oil: R_f 0.4 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -759.4$ (c 1.01, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 4H), 7.12-7.08 (br s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 5.46 (ddt, $J = 9.3, 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (dt, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 133.4, 129.1(2), 128.9, 128.7, 128.6(2), 121.9, 121.4, 100.8, 76.2, 63.8, 59.2, 48.4, 31.0, 20.2, 17.9(2); FTIR (neat) 3043, 2961, 2888, 1627, 1599, 1567, 1492, 1445, 1388,

1334, 1268, 1114, 1013, 921 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 298.2045, found 298.2039.

***N*-[(*R*)-2-ethyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidinium (105b).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 221.5 mg of amide **104** according to the general procedure; see above) was cooled to -78 °C and ethylmagnesium bromide (960 μL of a 2.6 M solution in ether, 2.5 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below -75 °C. The reaction was stirred at -78 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 123.9 mg (40%) of a mixture of **105b** and **106b** and 121.7 mg (39%) of **105b** as an orange oil: R_f 0.5 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -837.6$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.27 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.93-5.89 (br s, 1H), 5.91 (dd, $J = 9.5, 5.3$ Hz, 1H), 5.52 (ddt, $J = 9.4, 5.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.95 (dt, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.81-1.56 (m, 3H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 133.5, 129.7, 129.1(2), 128.7(3), 122.2, 120.2, 101.0, 76.1, 63.5, 59.1, 53.2, 30.9, 26.3, 20.2, 17.7, 9.1; FTIR (neat) 3043, 2960, 2873, 1628, 1599, 1563, 1492, 1460, 1445, 1391, 1335, 1266, 1114, 974, 955 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 312.2202, found 312.2202.

***N*-[(*R*)-2-ethyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidinium (105b).** The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 66 mg, 0.3 mmol of amide **104** according to the general procedure; see above) was cooled to -20 °C and diethylzinc (92 μL , 0.9 mmol) was slowly added dropwise

to the solution. The reaction was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 hours. The reaction was quenched by adding methanol (0.3 mL) to the cold solution. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the mixture was then transferred to an extraction funnel, where the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined and washed successively with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and a brine solution. The organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes (from 100% hexanes to 95% hexanes) afforded 68 mg (73%) of **105b** as an orange oil.

***N*-[(*R*)-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (**105c**). The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 225.5 mg of amide **104** according to the general procedure; see above) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and phenylmagnesium bromide (1.04 mL of a 2.4 M solution in ether, 2.5 mmol) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (usually between 3 to 5 hours). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 268.3 mg (74%) of **105c** as a dense orange oil: R_f 0.4 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -761.2$ (c 1.13, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.03 (m, 10H), 6.37 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.90 (ddt, $J = 9.4, 5.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.55 (ddt, $J = 9.4, 5.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.78 (ddd, $J = 7.6, 5.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 144.3, 133.0, 129.9, 129.0(2C), 128.8(2C), 128.5, 128.1(2C), 127.1(2C), 127.0, 121.4, 120.9, 100.3, 75.7, 63.7, 58.9, 55.9, 30.6, 20.3, 17.7; FTIR**

(neat) 3060, 3028, 2958, 2888, 1632, 1599, 1572, 1492, 1445, 1381, 1334, 1271, 1114, 1074, 981, 968, 910 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 360.2202, found 360.2210; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$: C, 79.96; H, 7.83; N, 7.77; Found: C, 79.53; H, 7.86; N, 7.73.

Alternative procedure using phenyllithium and MgBr_2 . Phenyllithium (1.45 mL of a 0.86 M solution in ether, 1.25 mmol) was cooled to 0 °C and the septum was temporarily removed to allow the quick introduction of magnesium bromide diethyl etherate (330 mg, 1.3 mmol). The suspension was warmed to room temperature and then stirred for an additional 30 min. The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 110 mg of amide **104** according to the general procedure; see above) was cooled to -20 °C and the phenylmagnesium bromide solution prepared above was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature at -20 °C. The reaction was stirred at -20 °C for 5 hours and was quenched by adding a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The organic phase was then dried with potassium carbonate, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 160 mg (89%) of **105c**.

***N*-[(*S*)-2-furyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-**

benzamidine (105d). Furan (110 μL , 1.5 mmol) in ether (1.5 mL) was cooled to -45 °C and *n*-butyllithium (0.51 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 1.3 mmol) was added dropwise. The resulting solution was warmed to 0 °C on a period of 30 min. and stirred at that temperature for an additional hour. The solution was then cooled to -30 °C and the septum was temporarily removed to allow the quick introduction of magnesium bromide diethyl etherate (330 mg, 1.3 mmol). The suspension was warmed to room temperature and then stirred for an additional 30 min., resulting in a yellow two-phase solution. The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 110 mg of amide **104** according to the general procedure; see above)

was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the furylmagnesium bromide biphasic solution was added dropwise *via* syringe over a 1 hour period. The solution was stirred for 4 hours at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and was then warmed to $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at that temperature overnight. Saturated sodium bicarbonate and ether were added and the mixture was left to warm to room temperature. After extraction, the organic fraction was dried with K_2CO_3 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 120 mg (68%) of **105d** as a pale yellow oil: R_f 0.8 (25% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -703$ (c 0.030, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.31 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.08 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (dt, $J = 7.1, 5.0$ Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 155.4, 141.4, 132.8, 129.3, 129.0(2), 128.9, 128.7, 128.6, 123.3, 117.2, 110.2, 106.8, 100.8, 75.9, 63.8, 59.1, 49.3, 30.7, 20.3, 17.8; FTIR (neat) 3049, 1630, 1566, 1327, 1257, 1113 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 350.1994, found 350.1992.

***N*-[(*R*)-2-hexylpiperidin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidinium (107).** In a dry 16/100 mm glass culture tube equipped with a magnetic stirrer was added ether (0.5 mL) followed by 1-hexyne (290 μL , 2.5 mmol). Ethylmagnesium bromide (715 μL of a 2.8 M solution in ether, 2.0 mmol) was then added dropwise at room temperature and the mixture was stirred for 3 hours. The solution containing the pyridinium intermediate (prepared from 109.1 mg of amide **104** according to the general procedure; see above) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the 1-hexynylmagnesium bromide solution was added dropwise while maintaining the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 3.5 hours, the reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of

NaCl. The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The oily residue was dissolved immediately in methanol (3.0 mL) and palladium (34.0 mg of 10 wt. % on carbon, 0.032 mmol) was added. The mixture was purged three times under hydrogen atmosphere and was left to stir for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was then filtered over a small pad of celite and washed with methanol. The solution was concentrated under reduced pressure to afford an oil which was chromatographed with 50 % EtOAc/hexanes containing 1% NEt_3 to afford 119.4 mg (65%) of **107** as a colorless oil: R_f 0.5 (85/10/5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$); $[\alpha]_D^{20} = -50.0$ (c 0.75, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 3.84 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.29 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 1.74-1.19 (m, 17H), 0.85-0.80 (m, 5H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 136.0, 128.4(2), 128.2(2), 127.9, 76.6, 63.0, 59.0, 51.3, 40.6, 32.1, 30.8, 29.6, 29.1, 28.1, 26.7, 25.9, 22.9, 20.3, 20.0, 18.2, 14.4; FTIR (neat) 2928, 2858, 1613, 1596, 1492, 1467, 1444, 1407, 1264, 1115 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 372.3141 found 372.3145; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.37; H, 10.82; N, 7.52; Found: C, 76.94; H, 11.10; N, 7.42.

(S)-N-[2-(1-hydroxy-3-methylbutyl)]-benzamide (115). Benzoyl chloride (1.41 g, 10 mmol) was added to a 50 mL round-bottomed flask previously dried and flushed with nitrogen. Dichloromethane (20 mL) was added and the solution was cooled to -10 °C. (*S*)-(+)-2-amino-3-methyl-1-butanol (L-valinol, 1.13 g, 11 mmol) was then added, followed immediately by triethylamine (2.1 mL, 15 mmol). The mixture was stirred for 1.5 hours, after which TLC analysis showed complete consumption of the benzoyl chloride. The reaction was quenched with 10% HCl, diluted with EtOAc and transferred to an extraction funnel. After extraction, the aqueous phase was discarded and the organic phase was extracted with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl. The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.74 g (84%) of amide **115** as a white solid: mp 100-101 °C; R_f 0.2 (60% EtOAc/*n*-hexane); $[\alpha]_D^{20} = -44.0$ (c 1.08, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.78 (m,

2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.34 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 2.19 (br s, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 134.7, 131.8, 128.8(2), 127.2(2), 64.1, 57.7, 29.5, 19.8, 19.2; FTIR (neat) 3314, 2959, 2870, 1617, 1578, 1532, 1490, 1408, 1330, 1075, 979 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 207.1259 found 207.1260; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76; Found: C, 69.65; H, 8.54; N, 6.71.

(S)-N-[2-(1-benzyloxy-3-methylbutyl)]-benzamide (108). A suspension of NaH (0.24 g of a 60% dispersion, 6 mmol) in THF (3.0 mL) at 0 °C was treated dropwise with a solution of amide **115** (1.0 g, 4.8 mmol) in THF (18 mL). The mixture was stirred 2 hours at this temperature and was then treated with benzylbromide (0.9 mL, 7.6 mmol) and stirred overnight. The reaction was quenched with 10% HCl, diluted with EtOAc and transferred to an extraction funnel. After extraction, the aqueous phase was discarded and the organic layer was washed twice with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and then with a saturated aqueous solution of NaCl. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 1.4 g (97%) of **108**, which could be recrystallized in dichloromethane/pentane to afford **108** as a white, cotton-like solid: mp 73-74 °C; R_f 0.4 (30% EtOAc/*n*-hexane); $[\alpha]_D^{20} = -49.0$ (*c* 1.01, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.72 (m, 2H), 7.49-7.23 (m, 8H), 6.39 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 138.3, 135.1, 131.5, 128.7(2), 128.6(2), 127.93, 127.88(2), 127.1(2), 73.5, 70.2, 54.8, 29.8, 19.8, 19.4; FTIR (neat) 3313, 3063, 2960, 2871, 1637, 1579, 1537, 1490, 1318, 1105 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 298.1807 found 298.1814; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 76.73; H, 7.80; N, 4.71; Found: C, 76.78; H, 7.79; N, 4.67.

Preparation of *cis*-1-propenylmagnesium bromide (109). In a previously dried 16/100 mm glass culture tube equipped with a magnetic stirrer was added *cis*-1-propenyllithium⁶⁰ (2.0 mL of a 0.63 M solution in ether, 1.26 mmol) and the solution

was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The septum was then temporarily removed to allow the quick introduction of magnesium bromide diethyl etherate (355 mg, 1.38 mmol). The heterogeneous mixture was stirred for 5 minutes at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, after which it was warmed to room temperature and left to stir for an additional 30 minutes. During this period of time, the solid disappeared completely to give a colorless, transparent solution.⁶¹

***N*-[(*R*)-2-(*cis*-1-propenyl)-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-benzyloxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (110)**. In a previously dried 16/100 mm glass culture tube equipped with a magnetic stirrer was dissolved amide **108** (149.3 mg, 0.5 mmol) in dichloromethane (3.0 mL). Pyridine (120 μL , 1.5 mmol) was then added and the resulting solution was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Triflic anhydride (100 μL , 0.6 mmol) was then slowly added along the side of the tube. The reaction was left to warm up to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over two hours, and was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for an additional 18 hours. The solution containing the pyridinium intermediate was then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *cis*-1-propenylmagnesium bromide **109** (see above for experimental procedure) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 6 hours, and then at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for an additional 17 hours. The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, extracted once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once more with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with ether/hexanes afforded 122.5 mg (61%) of **110** as a pale yellow oil: R_f 0.4 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -637.0$ (c 1.21, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.13 (m, 10H), 6.03 (br s, 2H), 5.90 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.43-5.29 (m, 1H), 4.87 (br t, $J = 6.0$ Hz), 4.45 (s, 2H), 3.59 (dd, $J = 9.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 9.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.06 (dt, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 4H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 139.2, 133.2, 129.2(3), 128.6(2), 128.5, 128.4(3), 127.7(2), 127.4, 123.2, 121.9, 119.5, 101.1, 73.8, 73.3,

64.0, 49.7, 31.1, 20.3, 17.8, 13.7; FTIR (neat) 3028, 2957, 1624, 1599, 1563, 1493, 1445, 1383, 1365, 1335, 1280, 1256, 1110, 978 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 400.2515, found 400.2525.

(R)-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-2-propylpiperidine (113). To a solution containing dihydropyridine derivative **110** (89.3 mg, 0.22 mmol) in ethanol (1.0 mL) was added the palladium catalyst (95.6 mg of 20 wt. % $\text{Pd}(\text{OH})_2$, $\leq 50\%$ water content). The mixture was purged three times under hydrogen atmosphere and was left to stir for 17 hours at room temperature. Cyclohexene (2.0 mL) and acetic acid (40 drops) were then added and the heterogeneous mixture was heated at 100 °C under a small argon flow until TLC analysis showed complete consumption of the fully hydrogenated (but still benzyl protected) derivative of **110** (typically 1-3 hours). The mixture was allowed to cool to room temperature and the catalyst was removed by filtering through a Pasteur pipette (packed with a small piece of cotton and covered with 1 cm of sand) into a 25 mL round-bottomed flask and washed with THF (8.0 mL). To the clear, colorless solution was then added a solution of NaOH (10 mL of a 2.0 M aqueous solution) along with a magnetic stirrer. Di-tert-butyl dicarbonate (98.0 mg, 0.45 mmol) dissolved in THF (2.0 mL) was added to the biphasic mixture and stirred vigorously at room temperature for 18.5 hours. The THF was then removed under reduced pressure and the aqueous phase was extracted three times with ether. The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with ether/hexanes afforded 30.4 mg (60%) of (R)-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-2-propylpiperidine **113** as a colorless liquid. The ^1H NMR of this product was identical in all regards with the product reported by Enders.⁶² $[\alpha]_D^{23} = -29.9$ (c 0.67, CHCl_3); $[\alpha]_D^{23}$ lit. = -31.6 (c 0.86, CHCl_3).

5.7. Références/References

- 1 Pour des articles de revues sur le sujet, voir: a) Kumar, R.; Chandra, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *78*, 269. b) Comins, D. L.; Joseph, S. P. *Adv.*

- Nitrogen Heterocycles* **1996**, *2*, 251. c) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223. d) Kutney, J. P. *Heterocycles* **1977**, *7*, 593.
- 2 a) dos Santos, D. C.; de Freitas Gil, R. P.; Gil, L.; Marazano, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6109. b) Marazano, C.; Yannic, S.; Genisson, Y.; Mehmandoust, M.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1995.
- 3 Takenaka, N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8299.
- 4 a) Muratake, H.; Abe, I.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2573. b) Utsunomiya, I.; Ogawa, M.; Natsume, M. *Heterocycles* **1992**, *33*, 349. c) Natsume, M.; Sekine, Y.; Ogawa, M.; Soyagimi, H.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3473.
- 5 a) Streith, J.; Defoin, A. *Synlett* **1996**, 189. b) Augelmann, G.; Streith, J.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 95. c) Streith, J.; Augelmann, G.; Fritz, H.; Strub, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1909. d) Knaus, E. E.; Avasthi, K.; Giam, C. S. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2447. Pour l'utilisation de dérivés acylnitroso comme diénophiles, voir: e) Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554.
- 6 a) Bamatraf, M. M. M.; Vernon, J. M.; Wilson, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1647. b) Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144. c) Yerino, L. V.; Osborn, M. E.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1579. b) Kawahara, N.; Nakajima, T. *Heterocycles* **1981**, *16*, 729. d) Weinstein, B.; Lin, L.-C.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1657. e) Mariano, P. S.; Osborn, M. E.; Krochmal, E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2741. f) Acheson, R. M.; Paglietti, G.; Tasker, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2496.
- 7 a) Ondrus, T. A.; Pednekar, P. R.; Knaus, E. E. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2362. b) Ondrus, T. A.; Knaus, E. E.; Giam, C. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 409. c) Ondrus, T. A.; Knaus, E. E.; Giam, C. S. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2342.
- 8 Beecken, P.; Bonfiglio, J. N.; Hasan, I.; Piwinski, J. J.; Weinstein, B.; Zollo, K. A.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6677.

- 9 a) Krow, G. R.; Lee, Y. B.; Lester, W. S.; Liu, N.; Yuan, J.; Duo, J.; Herzon, S. B.; Nguyen, Y.; Zacharias, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1805. b) Krow, G. R.; Yuan, J.; Fang, Y.; Meyer, M. D.; Anderson, D. J.; Campbell, J. E.; Carroll, P. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9227.
- 10 a) Lavilla, R.; Barón, X.; Coll, O.; Gullón, F.; Masdeu, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10001. Pour un résultat inusité provenant de l'attaque de l'acide selon la régiochimie inverse, voir: b) Zhao, G.; Deo, U. C.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 201.
- 11 a) Tschamber, T.; Backenstrass, F.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Streith, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1135. b) Backenstrass, F.; Streith, J.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2139.
- 12 Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Thornley, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2707.
- 13 a) Rudler, H.; Parlier, A.; Durand-Réville, T.; Martín-Vaca, B.; Audoin, M.; Garrier, E.; Certal, V.; Vaissermann, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5001. b) Rudler, H.; Martín-Vaca, B.; Nicolas, M.; Audoin, M.; Vaissermann, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 361. c) Martín-Vaca, B.; Rudler, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3119. d) Rudler, H.; Audoin, M.; Parlier, A.; Martín-Vaca, B.; Goumont, R.; Durand-Réville, T.; Vaissermann, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12045.
- 14 a) Rudler, H.; Durand-Réville, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 571. b) Martín-Vaca, B.; Rudler, H.; Audoin, M.; Nicolas, M.; Durand-Réville, T.; Vissière, B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 119.
- 15 a) Rudler, H.; Parlier, A.; Certal, V.; Humbert, N.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5897. b) Rudler, H.; Parlier, A.; Certal, V.; Vaissermann, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3417. b) Rudler, H.; Parlier, A.; Martín-Vaca, B.; Garrier, E.; Vaissermann, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1439.
- 16 Rudler, H.; Parlier, A.; Certal, V.; Frison, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5235.

- 17 Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1977**, *27*, 291.
- 18 a) Walker, M. J.; Hietbrink, B. N.; Thomas, B. E.; Nakamura, K.; Kallel, E. A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6669. b) Rodríguez-Otero, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6842.
- 19 a) Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763. b) de Lera, A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.
- 20 a) Tanaka, K.; Katsumura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9660. b) Tanaka, K.; Mori, H.; Yamamoto, M.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3099.
- 21 Sklenicka, H. M.; Hsung, R. P.; McLaughlin, M. J.; Wei, L.-L.; Gerasyuto, A. I.; Brennessel, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10435.
- 22 a) Kita, Y.; Maekawa, H.; Yamasaki, Y.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2095. b) Kita, Y.; Maekawa, H.; Yamasaki, Y.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8587.
- 23 a) Matsumura, Y.; Nakamura, Y.; Maki, T.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7685. b) Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073.
- 24 Carballares, S.; Craig, D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 380.
- 25 Pour une discussion sur la régiosélectivité d'attaque en fonction du nucléophile, voir: Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.-I.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215.
- 26 I. Fleming, dans *Frontier orbitals and organic chemical reactions*; John Wiley & Sons: New York, 1976, p. 66.
- 27 a) Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197. Pour l'addition de nucléophiles sur des sels de *N*-acylisoquinolinium chiraux, voir: b) Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1869.
- 28 a) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574. b) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719.
- 29 a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 855. b) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651. c)

- Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851. d) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5035.
- 30 Pour des exemples récents, voir: a) Huang, S.; Comins, D. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 569. b) Brooks, C. A.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3551. c) Comins, D. L.; Williams, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2839. d) Comins, D. L.; Green, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 217. e) Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1941. f) Comins, D. L.; Libby, A. H.; Al-awar, R. S.; Foti, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2184. g) Comins, D. L.; Zhang, Y.-M.; Joseph, S. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 657. h) Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Al-awar, R. S.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 229.
- 31 Ort, O. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 203.
- 32 a) Corey, E. J.; Ensley, H. E.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380. b) Buschmann, H.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1988**, 827.
- 33 a) Comins, D. L.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4656. Pour la synthèse d'un autre auxiliaire chiral similaire au 8-phénylmenthol, voir: b) Comins, D. L.; Guerra-Weltzien, L.; Salvador, J. M. *Synlett* **1994**, 972.
- 34 a) Streith, J.; Boiron, A.; Paillaud, J.-L.; Rodriguez-Perez, E.-M.; Strehler, C.; Tschamber, T.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 61. b) Streith, J.; Boiron, A.; Sifferlen, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927.
- 35 a) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, H. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757. b) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383. Pour l'addition de nucléophiles sur des sels de *N*-acylisoquinolinium chiraux, voir: c) Wanner, K. T.; Beer, H.; Höfner, G.; Ludwig, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2019.
- 36 Wanner, K. T.; Paintner, F. F. *Liebigs Ann.* **1996**, 1941.
- 37 Pabel, J.; Hösl, C. E.; Maurus, M.; Ege, M.; Wanner, K. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9272.

- 38 L'addition d'organozinciques donne des rapports diastéréoisomériques légèrement supérieurs (entre 6:1 et 9:1).
- 39 Yamada, S.; Saitoh, M.; Misono, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5853.
- 40 Corey, E. J.; Chen, C.-P.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547.
- 41 Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360.
- 42 Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Synlett* **1992**, 431.
- 43 a) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391. Pour l'addition nucléophile sur des sels de *N*-alkylisoquinolinium chiraux, voir: Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1767.
- 44 Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052.
- 45 Follmann, M.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 989.
- 46 For recent reviews on the stereoselective synthesis of piperidines, see: a) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781. b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862.
- 47 From chiral *N*-alkylpyridinium salts, see: a) Guilloteau-Berlin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391. b) Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052. From chiral *N*-acylpyridinium salts, see: c) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651. d) Comins, D. L.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12248. e) Comins, D. L.; Guerra-Weltzien, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3807. f) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719.
- 48 a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677. b) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908 and references cited therein.
- 49 Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
- 50 Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.
- 51 Typical procedure: A solution of **99** in CH₂Cl₂ containing pyridine (3.0 equiv) was cooled to -40 °C and treated with Tf₂O (1.2 equiv). The mixture was then

warmed to room temperature. After 1 h of stirring at room temperature, the solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the nucleophile (2.5 equiv) was added. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC analysis showed complete disappearance of the starting amide (ca. 3 h). Aqueous workup, followed by chromatography, yielded the dihydropyridine. For further details, see Supporting Information.

- 52 Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.
- 53 The 1,2-dihydropyridine **105e** proved unstable and was isolated as the fully hydrogenated compound **107**.
- 54 Coniine is a common synthetic target for testing new piperidine synthesis methodology. For selected examples, see: a) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155. b) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6344. c) Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699. d) Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7084.
- 55 The stereochemistry of the chiral center created in **110** was established by comparing the optical rotation of **113** with the previously reported value ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -29.9$ (*c* 0.67, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ lit. = -31.6 (*c* 0.86, CHCl_3): Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 173.
- 56 Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, 1986.
- 57 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- 58 The alcohol was prepared by the mono-benylation of 1,4-butanediol.
- 59 Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.
- 60 The *cis*-1-propenyllithium solution was prepared from *cis*-1-bromopropene and metallic lithium, following a known procedure: Whitesides, G. M.; Casey, C. P.; Krieger, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379. For an efficient synthesis of *cis*-1-bromopropene, see: Fuller, C. E.; Walker, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4066.

- 61 The isomeric purity of the *cis*-1-propenyllithium solution was controlled by reacting benzaldehyde (1 equiv.) with the organolithium solution (1.2 equiv.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in ether to give a 95% isolated yield of (*Z*)-1-phenylbut-2-en-1-ol. For spectral data of both (*Z*)- and (*E*)-1-phenylbut-2-en-1-ol, see: Gazzard, L. J.; Motherwell, W. B.; Sandham, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 979.
- 62 Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 173.

Chapitre 6. Addition diastéréosélective sur des sels de pyridinium chiraux et étude sur l'origine des sélectivités

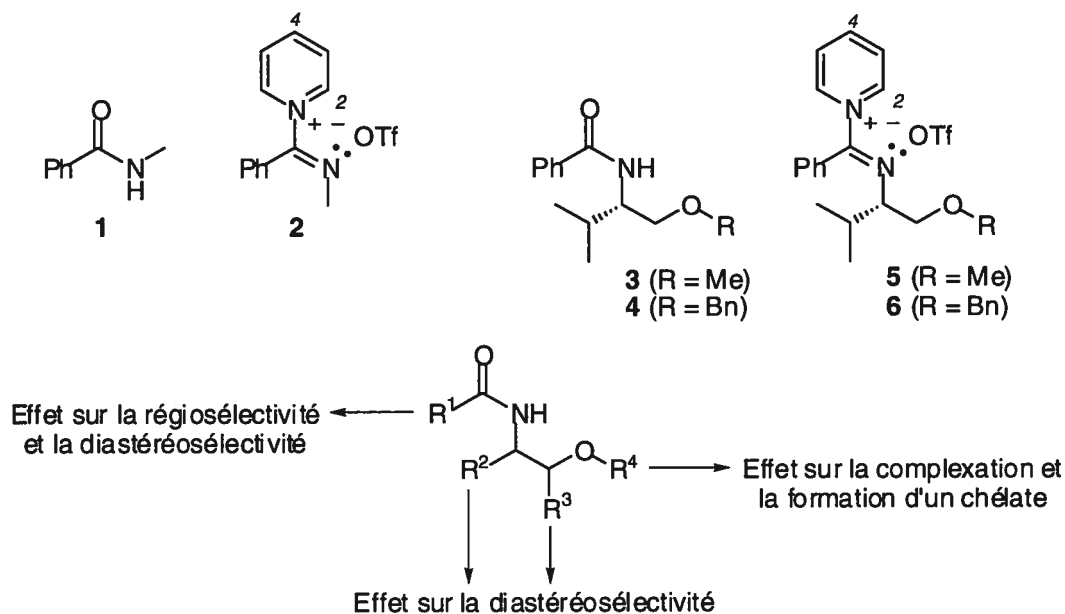
Ce chapitre se veut une extension du chapitre 5, dans lequel nous allons discuter de la synthèse d'amides chiraux et du comportement des sels de pyridinium correspondants. Des modifications structurales ont été effectuées sur le sel de pyridinium chiral et, afin de mesurer leurs effets sur les diastéréosélectivités, l'addition de bromure de méthylmagnésium à basse température a été utilisée comme réaction standard. Dans le but de déterminer l'origine des sélectivités observées, quelques résultats d'études RMN seront aussi discutés. Finalement, un modèle représentant l'intermédiaire réactif basé sur l'ensemble de ces résultats ainsi que sur des précédents de la littérature sera proposé.

6.1. Préparation d'amides secondaires chiraux

Tel que démontré dans l'article inclus à la fin du chapitre 5, la basicité de la paire d'électrons libres sur l'azote du sel de pyridinium **2** provenant du *N*-méthylbenzamide (**1**) permet une complexation intramoléculaire de l'espèce organométallique, résultant en de hautes régiosélectivités d'attaque en position 2 (voir Figure 6.1). Suite à ces résultats encourageants, nous avons synthétisé une série d'amides chiraux et nous avons découvert que les amides **3** et **4**, dont la source de chiralité provient de la L-valine, sont des auxiliaires de choix pour la synthèse diastéréosélective de 1,2-dihydropyridines. Comme on peut s'y attendre, l'optimisation de la structure de ces amides s'est fait graduellement, en modifiant les différentes sections de l'amide chiral modèle illustré au bas de la Figure 6.1. Ces modifications peuvent être apportées à trois endroits différents sur le modèle. Tout d'abord, l'alcool peut être protégé par des groupements R⁴ différents, ce qui aura un incidence sur le pouvoir complexant de l'atome d'oxygène et sa capacité à former un chélate à cinq chaînons. Deuxièmement, le choix judicieux des groupements R² et R³ sur le 1,2-aminoalcool aura un impact sur la conformation adoptée par le complexe, et

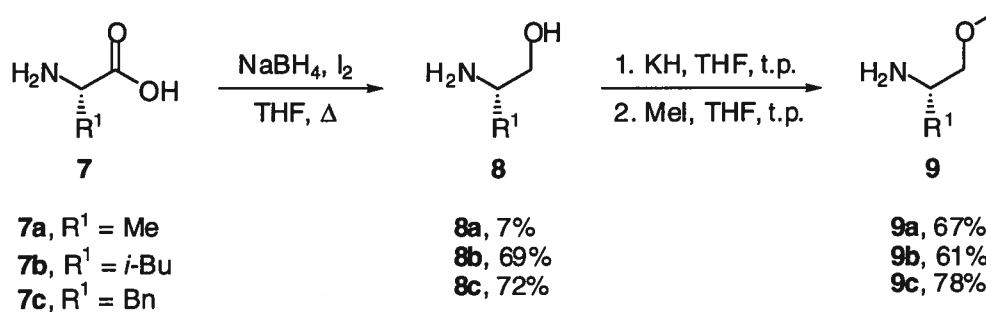
par conséquent sur la diastéréosélectivité. Troisièmement, la nature du groupement en R^1 aura un effet majeur sur la régiosélectivité d'attaque du nucléophile.

Figure 6.1. Stratégie derrière l'optimisation de la structure de l'amide chiral



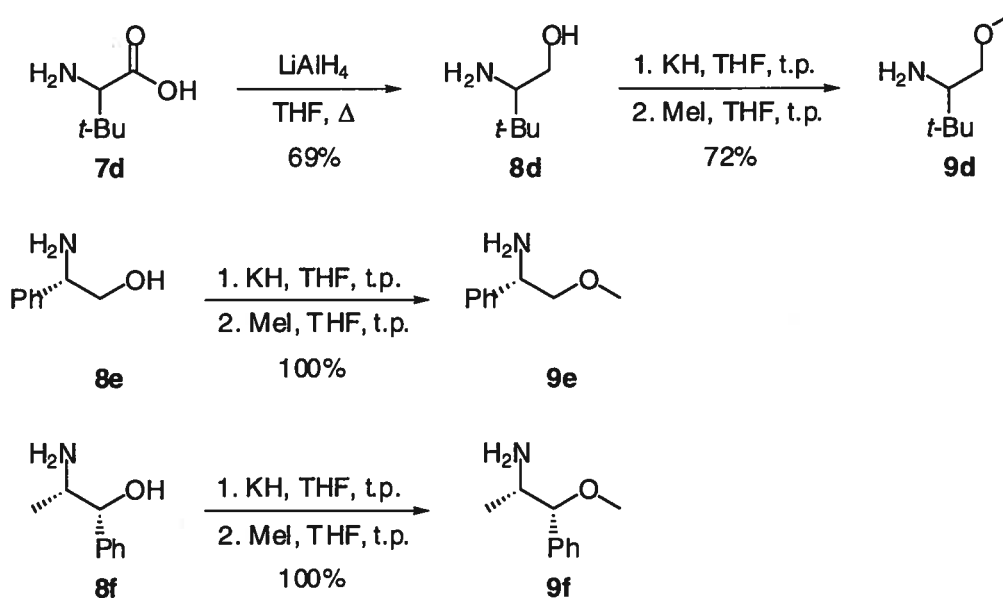
La disponibilité d'un large éventail de 1,2-aminoalcools est une bonne raison pour commencer avec ce synthon comme source de chiralité. Certains d'entre eux sont commerciaux (par exemple, la noréphédrine **8f**), tandis que d'autres sont aisément accessibles par des voies synthétiques simples. Ainsi, la réduction d'acides α -aminés avec le borohydrure de sodium en présence d'iode est une manière facile et sécuritaire pour préparer de grandes quantités de 1,2-aminoalcools chiraux avec différents substituants en R^2 (Schéma 6.1).¹

Schéma 6.1. Préparation de 1,2-aminoalcools *O*-méthylés



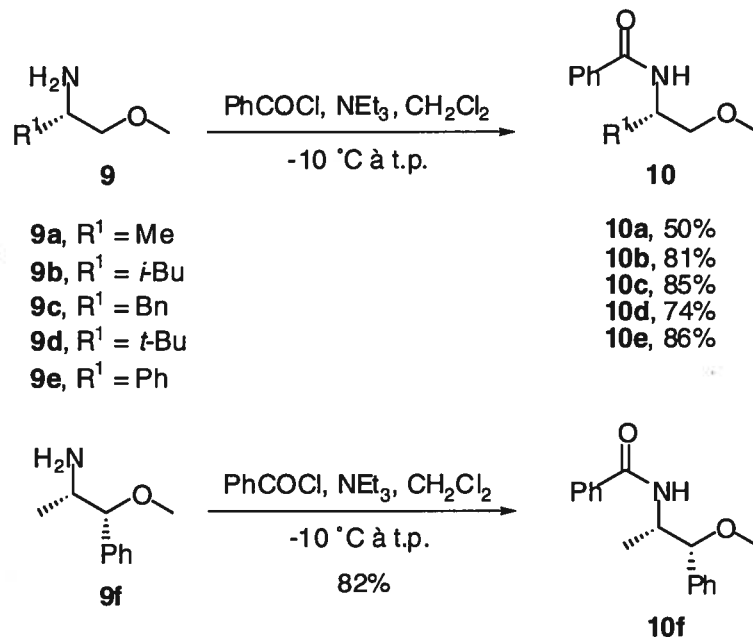
Le rendement faible dans le cas de l'alaninol **8a** peut être attribuable à une plus grande solubilité de ce dernier dans la phase aqueuse basique lors des extractions. Alternativement, la réduction peut aussi être effectuée sous l'action du LiAlH₄ dans les cas où le risque de racémisation n'est pas un facteur déterminant. Ainsi, la réduction de la (±)-*tert*-leucine a pu être réalisée avec un rendement acceptable de 69% (Schéma 6.2, **8d**).

Schéma 6.2. Préparation de 1,2-aminoalcools *O*-méthylés



Afin de favoriser la formation d'un chélate à cinq chaînons, l'atome d'oxygène de ces 1,2-aminoalcools a ensuite été méthylé avec de l'iodométhane.² Ces réactions procèdent sans aucune difficulté et permettent d'obtenir les 1,2-aminoalcools *O*-méthylés correspondants avec de bons rendements (voir Schémas 6.1 et 6.2). Finalement, la condensation de ces 1,2-aminoalcools *O*-méthylés avec le chlorure de benzoyle permet d'accéder aux benzamides chiraux **10a** à **10f** d'une façon rapide et efficace tel qu'illustré dans le Schéma 6.3 ci-dessous.

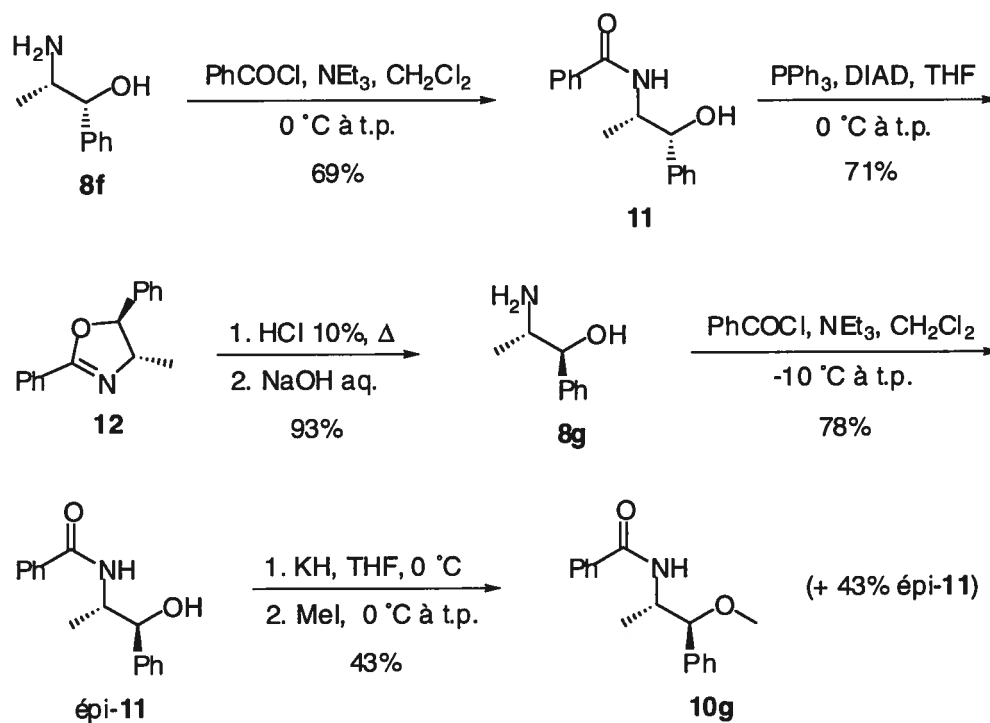
Schéma 6.3. Préparation de benzamides chiraux à partir de 1,2-aminoalcools *O*-méthylés



Afin de vérifier l'importance de la stéréochimie relative des deux groupements sur le benzamide **10f**, le benzamide **10g** a été préparé à partir de la (1*R*, 2*S*)-noréphédrine (Schéma 6.4). Comme la pseudonoréphédrine **8g** est extrêmement dispendieuse, nous avons jugé bon de la préparer selon des procédures bien établies.³ Suite à la condensation de la (1*R*, 2*S*)-noréphédrine (**8f**) avec le chlorure de benzoyle, l'amidoalcool **11** est traité avec du DIAD et de la triphénylphosphine pour donner l'oxazoline **12** suite à une réaction de Mitsunobu intramoléculaire. Bien que

l'oxazoline soit isolée avec un rendement acceptable, il est intéressant de noter qu'une faible quantité (<5%) de l'aziridine, issue d'une attaque 3-*exo*-tet de l'atome d'azote, est aussi isolée.⁴ L'hydrolyse en milieu aqueux acide de l'oxazoline, suivi de la basification du milieu réactionnel, permet d'isoler la pseudonoréphédrine (**8g**) avec un haut rendement. Comme approche différente, nous avons décidé d'inverser les deux dernières étapes *i.e.* condenser le chlorure de benzoyle avec l'aminoalcool **8g** et ensuite protéger la fonction hydroxy libre sous forme de méthyle éther pour donner **10g**. Bien que cette route conduise au produit désiré, l'étape d'alkylation avec l'iodométhane n'est pas très efficace et une quantité importante de produit de départ épi-**11** est isolé.

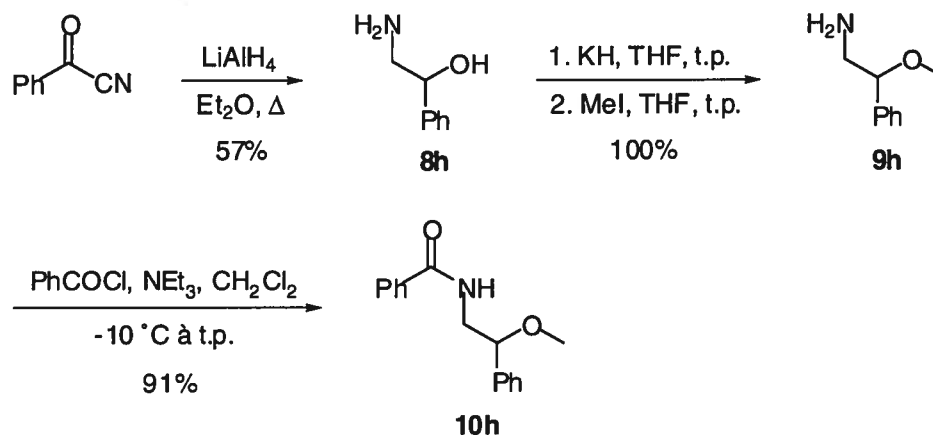
Schéma 6.4. Préparation du benzamide **10g**



Afin d'étudier l'effet de la position du substituant sur le 1,2-aminoalcool (R^2 vs R^3 , voir Figure 6.1), les benzamides **10h** et **10i** ont été préparés tel qu'illustré dans les schémas ci-dessous (Schéma 6.5 et 6.6). Dans un premier temps, la réduction du

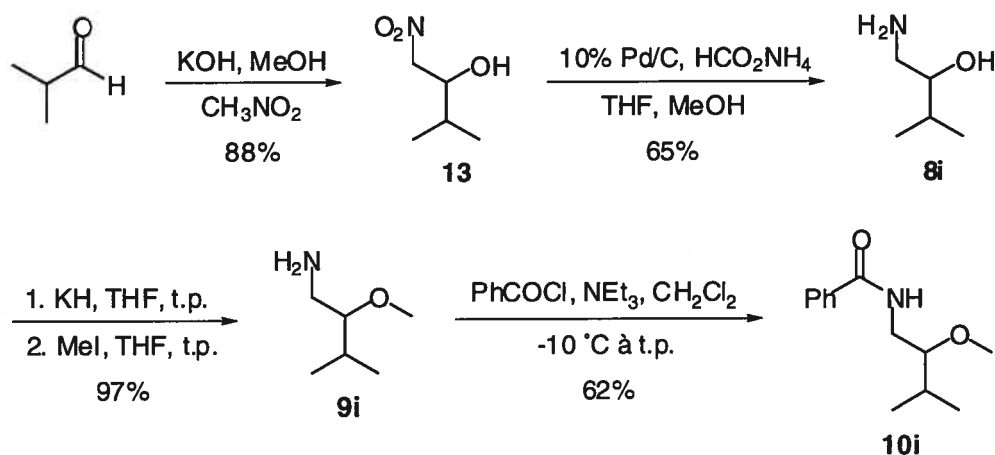
cyanure de benzoyle par le LiAlH_4 donne le 1,2-aminoalcool **8h**,⁵ qui est ensuite converti efficacement au benzamide **10h** en deux étapes selon la méthode habituelle.

Schéma 6.5. Préparation du benzamide **10h**



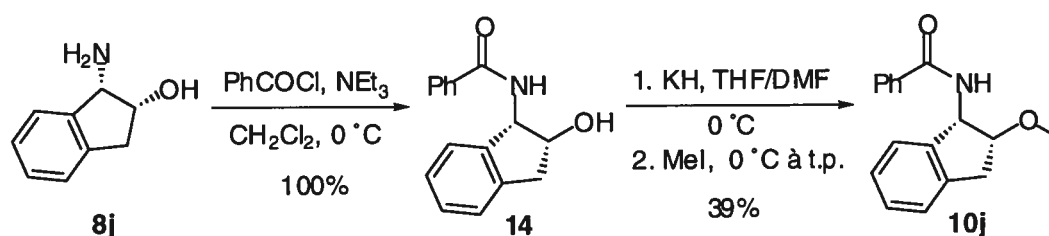
La synthèse du benzamide **10i** commence par une réaction de Henri entre le nitrométhane et l'isobutyraldéhyde.⁶ Le nitroalcool **13** est ensuite hydrogéné par le formate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de palladium pour donner le 1,2-aminoalcool **8i**.⁷ La *O*-méthylation de l'alcool libre suivi de la condensation de l'amine primaire avec le chlorure de benzoyle procède encore une fois sans difficulté pour donner le benzamide **10i**.

Schéma 6.6. Préparation du benzamide **10i**



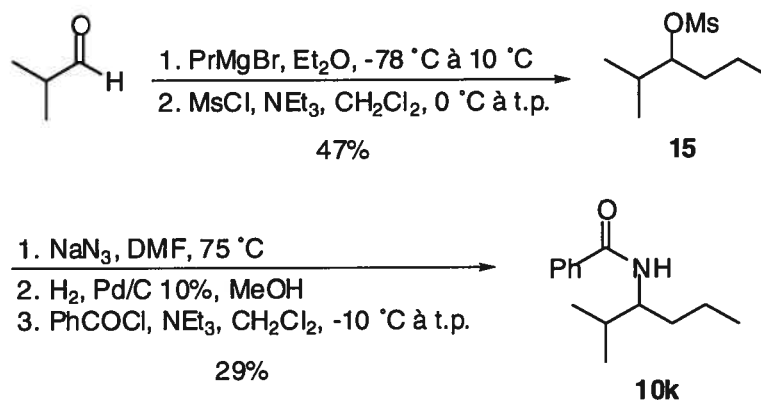
Le benzamide **10j**, dérivé du (1*S*, 2*R*)-aminoindanol (**8j**), a aussi été préparé selon la route discutée ci-dessus pour l'amide **10g** (Schéma 6.7). Encore une fois, l'alkylation avec l'iodométhane ne donne qu'un faible rendement de l'amide souhaité, même lorsqu'un mélange de DMF et de THF est utilisé comme solvant. Cet amide, qui ressemble à l'amide **10e**, est conformationnellement plus rigide et nous avons anticipé que la projection de chiralité serait amplifiée par rapport à ce dernier.

Schéma 6.7. Préparation du benzamide **10j**



Finalement, dans le but de vérifier si la formation d'un chélate à cinq chaînons est nécessaire afin d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités d'addition, le benzamide **10k** où l'atome d'oxygène de l'éther a été remplacé par un méthylène a été synthétisé selon la route illustrée ci-dessous (Schéma 6.8). Tout d'abord, l'addition du bromure de propylmagnésium sur l'isobutyraldéhyde, suivi de la conversion de l'alcool secondaire en mésylate conduit à l'intermédiaire **15**. Une tentative de purification de ce mésylate par distillation est responsable du faible rendement isolé (voir partie expérimentale). Le mésylate est ensuite déplacé avec l'azidure de sodium dans le DMF, et l'azidure qui en résulte est directement hydrogéné à l'amine correspondante en présence de palladium sur charbon. Après avoir filtré le brut réactionnel pour séparer le catalyseur, un léger excès d'acide trifluoroacétique est ajouté, le solvant est enlevé et l'amine protonnée est traitée avec du chlorure de benzoyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine pour donner l'amide **10k** avec un rendement faible de 29% sur trois étapes.

Schéma 6.8. Préparation du benzamide 10k



6.2. Addition diastéréosélective sur les sels de pyridinium chiraux dérivés des benzamides 10a à 10k

Avec l'ensemble de ces amides en main, nous avons tout d'abord vérifié quelle combinaison de groupements R^1 et R^2 sur les benzamides **10** menait aux 1,2-dihydropyridines **16** avec de bons rapports diastéréoisomériques. Pour cette étude, nous avons décidé d'ajouter le bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium à basse température, puis de déterminer le rapport diastéréoisomérique de **16** par RMN ^{13}C (délai d'acquisition de 10 sec). Les résultats sont comptabilisés dans le Tableau 6.1.

Les sélectivités pour les benzamides provenant d'acides α -aminés (entrées 1 à 5) montrent que la taille du groupement R^1 a une influence majeure. En effet, on constate une croissance progressive des diastéréosélectivités d'addition suivant l'ordre $\text{Me} < \text{Ph} < i\text{-Bu} < \text{Bn}$ (entrées 1, 2, 3 et 5). Par contre, lorsqu'il y a un groupement $t\text{-Bu}$, le rapport chute à nouveau et une faible sélectivité est observée (entrée 4). En plus d'une conversion incomplète pour cette dernière entrée, une quantité non-négligeable de 1,4-dihydropyridine est aussi formée.

Les sels de pyridinium dérivés des benzamides **10f**, **10g** et **10j**, sur lesquels il y deux substituants susceptibles d'induire de la sélectivité lors de l'addition, mènent aux 1,2-dihydropyridines souhaitées avec des rendements acceptables (entrées 6, 7 et 10). Malheureusement, le rapport diastéréoisomérique est faible pour ces substrats. Il

est intéressant de constater que le benzamide **10f** et son épimère **10g** donnent des sélectivités similaires. Par contre, nous n'avons pas tenté de déterminer si le sens d'induction asymétrique au nouveau centre chiral formé pour l'isomère majoritaire était le même dans les deux cas.

Tableau 6.1. Addition de bromure de méthylmagnésium sur les benzamides **10a** à **10k**

1. Pyr., Tf₂O, CH₂Cl₂
-40 °C à t.p.
2. MeMgBr, -78 °C

Entrée	Amide	R ¹	R ²	X	<i>r.d.</i> ^a	Rdt (%) ^b
1	10a	Me	H	O	2.0:1	72
2	10b	<i>i</i> -Bu	H	O	4.7:1	73(64)
3	10c	Bn	H	O	7.3-8.2:1	71
4	10d	<i>t</i> -Bu	H	O	1.6:1	63
5	10e	Ph	H	O	3.2:1	68
6	10f	Me	Ph	O	2.2:1	77
7	10g	Me	Ph ^c	O	1.6:1	81(51)
8	10h	H	Ph	O	1.7:1	76
9	10i	H	<i>i</i> -Pr	O	1.9:1	81
10	10j			O	3.8:1	63
11	10k	<i>i</i> -Pr	H	CH ₂	1.3:1	83
12	3	<i>i</i> -Pr	H	O	>19:1	77

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹³C ou ¹H sur le mélange réactionnel brut.

^b Rendement combiné de dihydropyridines. ^c Épimère au niveau de R².

Nous avons été surpris de constater que l'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium du benzamide **10j** résulte en une sélectivité modeste (entrée 10). Nous avons cru que la restriction de mouvement résulterait en une hausse significative de sélectivité. Toutefois, il est à noter que la diastéréosélectivité est plus élevée que pour l'amide **10f** (entrée 6), qui est également disubstitué.

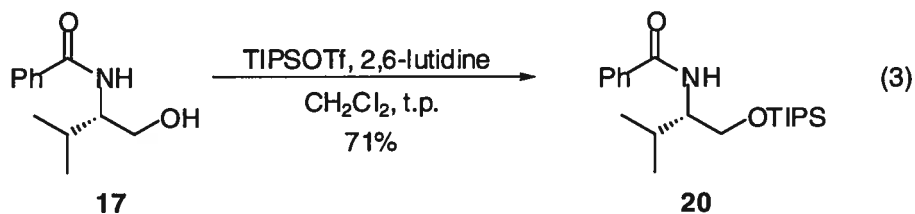
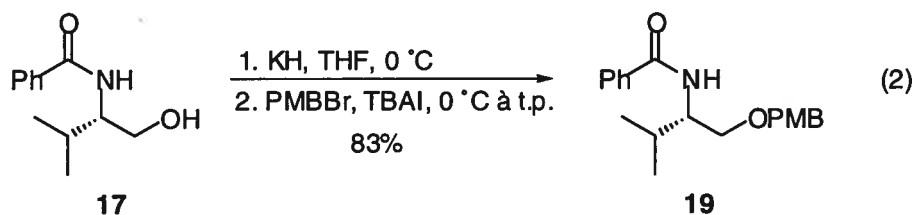
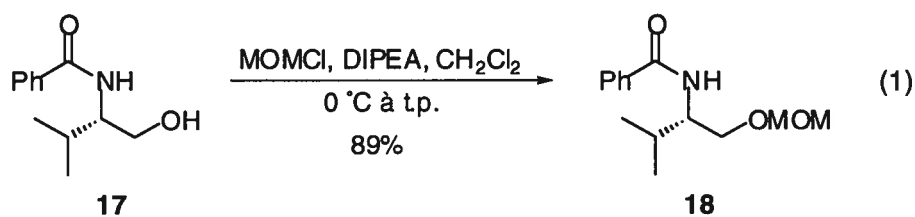
L'influence de la position du groupement inducteur sur l'auxiliaire chiral a un effet prononcé sur les sélectivités d'addition, comme en témoignent les entrées 8 et 9 dans le Tableau 6.1. En effet, l'addition sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **10i** procède avec une perte dramatique de sélectivité alors qu'un rapport diastéréoisomérique de seulement 1.9:1 est observé. Il est à souligner que lorsque le groupement isopropyle est situé sur l'autre carbone (entrée 12), une seule 1,2-dihydropyridine est isolée (voir Table 5.2, section 5.4). Une chute de sélectivité est aussi observée pour le benzamide **10h** lorsque la position du groupement inducteur est interchangée (entrées 5 et 8).

Finalement, l'addition de bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium du benzamide **10k**, qui ne possède que l'atome d'azote comme site chélatant, a été examinée. Bien que la réaction produise la 1,2-dihydropyridine avec un bon rendement isolé, une perte quasi totale de diastéréosélectivité est observée (entrée 11). Ce résultat semble appuyer l'hypothèse selon laquelle la formation d'un chélate à cinq chaînons est cruciale pour l'obtention de bonnes sélectivités.

6.3. Modifications au niveau du groupement protecteur sur l'atome d'oxygène

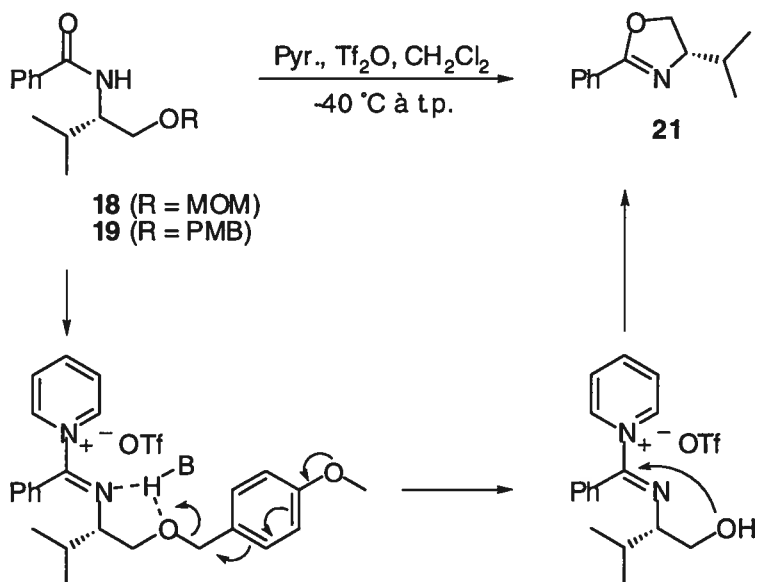
Afin de vérifier l'influence du groupement protecteur sur l'atome d'oxygène, les amides chiraux **18**, **19** et **20** ont été préparés selon des méthodes standards (voir éq. 1 à 3). Ainsi, lorsque l'amide **17** est traité avec du chlorométhyle méthyle éther en présence de diisopropyléthylamine, le dérivé **18** est obtenu. L'addition de bromure de *p*-méthoxybenzyle (PMBBr) sur l'alkoxyde de l'amide **17**, catalysée par le bromure de tétrabutylammonium (TBAI), mène au benzamide benzylique **19** avec un bon

rendement. Le dérivé silylé **20** est également accessible à partir de l'amide **17**, en utilisant le triflate de triisopropylsilyle en présence de 2,6-lutidine.

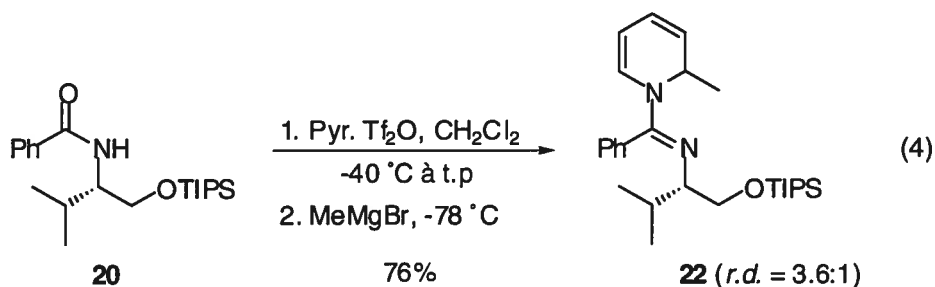


Lorsque les amides **18** et **19** sont traités avec de l'anhydride triflique en présence de pyridine selon les conditions d'activation habituelles, le groupement protecteur sur l'alcool est clivé et une réaction de cyclisation intramoléculaire a lieu pour donner l'oxazoline **21**. Il semble probable que la nature légèrement acide du milieu réactionnel lors de l'activation fasse en sorte que la fragmentation se produise selon le mécanisme illustré dans le schéma ci-dessous.

Schéma 6.9. Fragmentation des amides **18** et **19** en oxazoline **21**



En revanche, l'activation de l'amide **20** selon les mêmes conditions se produit sans problème et la 1,2-dihydropyridine **22** est isolée avec un bon rendement suite à l'addition de bromure de méthylmagnésium (éq. 4). Malheureusement, un rapport diastéréoisomérique d'environ 3.6:1 est obtenu (déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel), démontrant encore une fois l'importance de former un chélate à cinq chaînons lors de l'addition du nucléophile.⁸

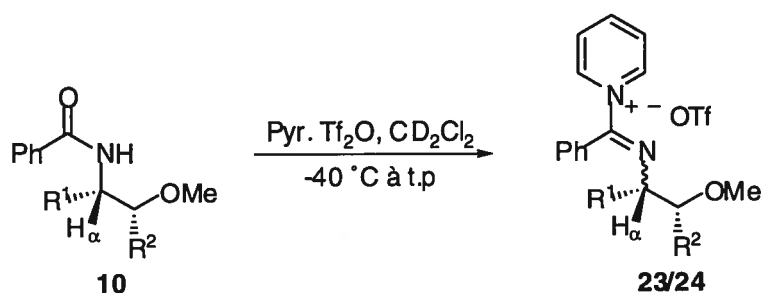


6.4. Étude spectroscopique sur les sels de pyridinium dérivés des benzamides **10**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, l'activation d'amides secondaires avec l'anhydride triflique mène à la formation de sels de pyridinium. Les études

spectroscopiques semblent indiquer la formation d'un seul isomère par rapport au lien C=N. Afin de déterminer la géométrie du lien C=N sur les sels de pyridinium dérivés des benzamides **10** et de corrélérer ces résultats avec les résultats d'addition nucléophile discutés précédemment, nous avons entrepris une étude spectroscopique. Nous étions particulièrement intéressés par la différence de déplacement chimique du proton H_α , engendrée lors de la conversion des amides **10** en sels de pyridinium **23/24** (Schéma 6.10).

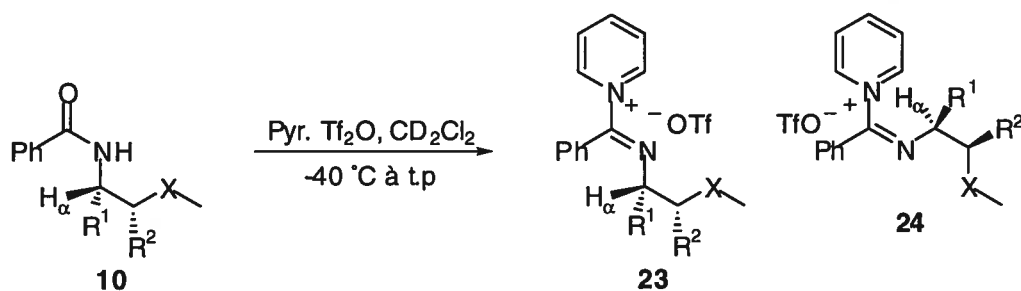
Schéma 6.10. Calcul de la différence de déplacement chimique pour H_α lors de l'activation des benzamides **10**



$$\Delta\delta(H_\alpha) = \delta H_\alpha(23/24) - \delta H_\alpha(10)$$

Ces expériences simples se déroulent dans un tube RMN, en utilisant le dichlorométhane- d_2 comme solvant. Un spectre RMN 1H de l'amide **10** et de la pyridine (3.0 équiv.) est accumulé avant l'ajout d'anhydride triflique et constitue le spectre de référence. Suite à l'acquisition de ce spectre, le tube RMN est refroidi et de l'anhydride triflique est ajouté. Le tube est réchauffé graduellement jusqu'à 0 °C sur une période d'environ 2 heures, puis laissé à température ambiante. Après 1 à 2 heures supplémentaires, un autre spectre RMN 1H est accumulé. Habituellement, l'amide de départ est entièrement consommé à ce moment, et les sels de pyridinium **23** et **24** sont formés. Les résultats sont compilés dans le Tableau 6.2.

Tableau 6.2. Données spectrales issues des études spectroscopiques sur les benzamides **10a** à **10k**



Entrée	Amide	R^1	R^2	X	<i>r.i.</i> (23:24)	$\Delta\delta(H_\alpha)^a$	<i>r.d.</i> ^b
1	10a	Me	H	O	6.3:1	-0.41	2.0:1
2	10b	<i>i</i> -Bu	H	O	7.8:1	-0.45	4.7:1
3	10c	Bn	H	O	2.5:1	-0.49(-1.33)	7.3-8.2:1
4	3	<i>i</i> -Pr	H	O	4.1:1	-0.45(-1.13)	>19:1
5	10d	<i>t</i> -Bu	H	O	3.1:1	-0.53(-1.31)	1.6:1
6	10e	Ph	H	O	8.5:1	-0.51(-1.10)	3.2:1
7	10f	Me	Ph	O	6.8:1	-0.57	2.2:1
8	10h	H	Ph	O	7.6:1	+0.43, +0.10 ^c	1.7:1
9	10i	H	<i>i</i> -Pr	O	>10:1	+0.37, +0.08 ^c	1.9:1
10	10j			O	>10:1	-0.59	3.8:1
11	10k	<i>i</i> -Pr	H	CH_2	>10:1	-0.65	1.3:1

^a Calculé selon la formule donnée dans le Schéma 6.10. Le nombre entre parenthèse est la valeur attribuée à l'isomère minoritaire. ^b Rapport diastéréoisomérique pour l'addition de $MeMgBr$ (voir Tableau 6.1). ^c Valeurs calculées pour les deux H_α diastéréotopiques de l'isomère majoritaire.

Les résultats donnés dans les entrées 1 à 6 du Tableau 6.2 sont particulièrement importants puisqu'ils nous permettent de mesurer l'effet de la taille du groupement en R^1 sur le rapport des sels de pyridinium **23** et **24**. Tout d'abord, il est intéressant de constater que la formation des deux isomères est observée dans

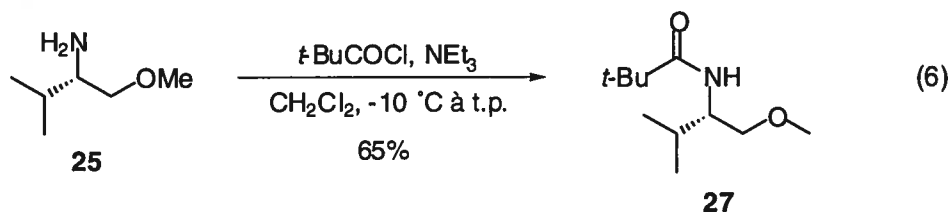
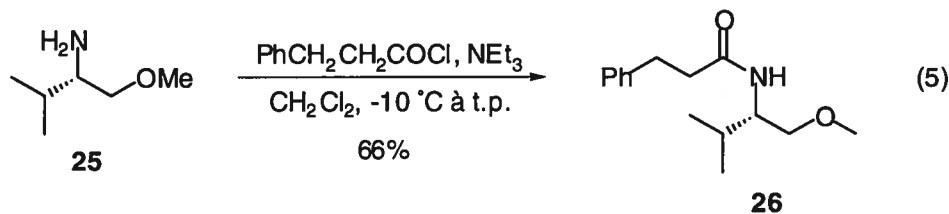
chacun des cas, même si le $\Delta\delta(H_\alpha)$ n'a pu être mesuré pour l'isomère minoritaire dans le cas des sels de pyridinium **24a** et **24b** (entrées 1 et 2). Le rapport de ces deux isomères (*r.i.*) varie entre 2.5:1 et 8.5:1, et les substituants les plus encombrés en R¹ tendent à donner les rapports isomériques les plus faibles (entrées 3, 4 et 5). La raison de cette variation de rapport isomérique en fonction de la taille du substituant en R¹ n'est pas encore connue. Par contre, nous croyons qu'un effet stéréoélectronique est responsable de ces variations, puisque les groupement phényle et pyridinyle dans les isomères **23** et **24** ont la même taille. Une étude de la variation du rapport isomérique en fonction de la nature du substituant en position *para* sur le phényle pourrait peut être nous éclairer sur ce point.

La différence de déplacement chimique ($\Delta\delta(H_\alpha)$) est une autre donnée importante qui se démarque dans les entrées 1 à 6. Une valeur comprise entre -0.41 et -0.53 ppm est observée pour les isomères majoritaires, alors qu'une valeur comprise -1.10 et -1.31 ppm est observée pour les isomères minoritaires. Afin de clarifier quel signal correspond à quel isomère, des spectres nOe à basse température (253 K)⁹ ont été accumulés sur le mélange de **23d/24d**. Nous avons ainsi pu déduire que l'isomère majoritaire est bel et bien **23d** puisqu'un effet nOe est observé entre H _{α} et les deux hydrogènes en *ortho* sur le phényle. De plus, un effet nOe est observé entre H _{α} et les deux hydrogènes en *ortho* sur le noyau pyridine dans le cas de l'isomère minoritaire **24d**, ce qui confirme l'assignation des espèces.¹⁰

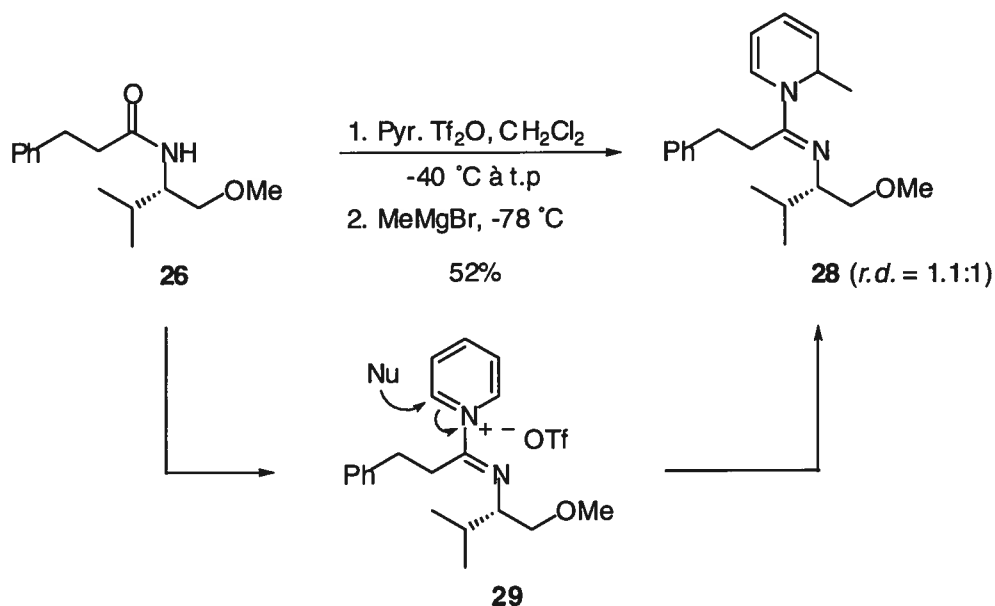
Les autres entrées du Tableau 6.2 ne donnent pas beaucoup d'informations supplémentaires. L'activation des amides **10f**, **10j** et **10k** mène à la formation prédominante de l'isomère **23** à en juger par la valeur de $\Delta\delta(H_\alpha)$ qui varie entre -0.57 et -0.65 ppm. Il est à noter que le rapport isomérique dans le cas de l'amide **10k** est beaucoup plus élevé que pour l'amide **3**, bien qu'aucune explication ne soit présentement disponible. L'activation des amides **10h** et **10i**, qui possèdent deux protons diastéréotopiques H _{α} , donne aussi un isomère majoritaire. Par contre, il est impossible de corréliser les résultats obtenus pour $\Delta\delta(H_\alpha)$ avec ceux des autres entrées et de prédire la géométrie du lien C=N.

6.5. Modifications au niveau du groupement R¹ sur l'amide modèle

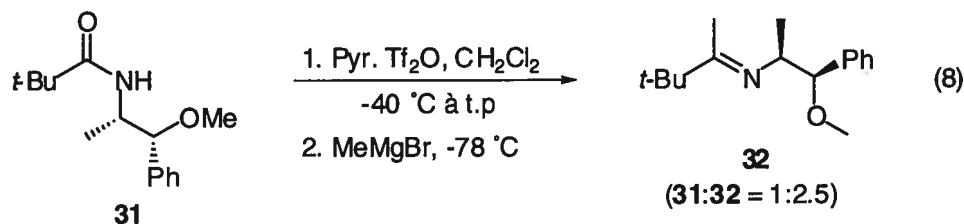
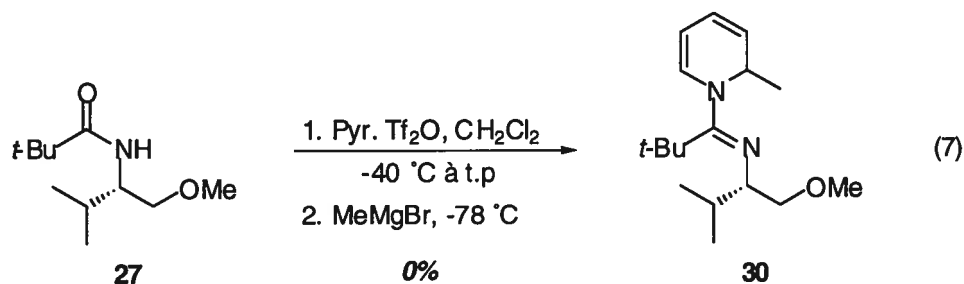
Jusqu'à présent, les amides étudiés comportaient tous un groupement phényle à la position R¹ sur l'amide modèle illustré au bas de la Figure 6.1. Afin de vérifier l'influence de ce dernier sur les diastéréosélectivités d'addition de nucléophiles, les amides **26** et **27** ont été préparés en condensant l'amine **25** avec le chlorure de 3-phénylpropionyle et le chlorure de pivaloyle (éq. 5 et 6 respectivement). Nous avons aussi considéré de faire le dérivé formamide où R¹ est un hydrogène, mais comme ce type d'amide est reconnu pour déshydrater en isonitrile sous l'action de l'anhydride triflique à basse température, nous avons décidé de ne pas préparer ce dérivé.



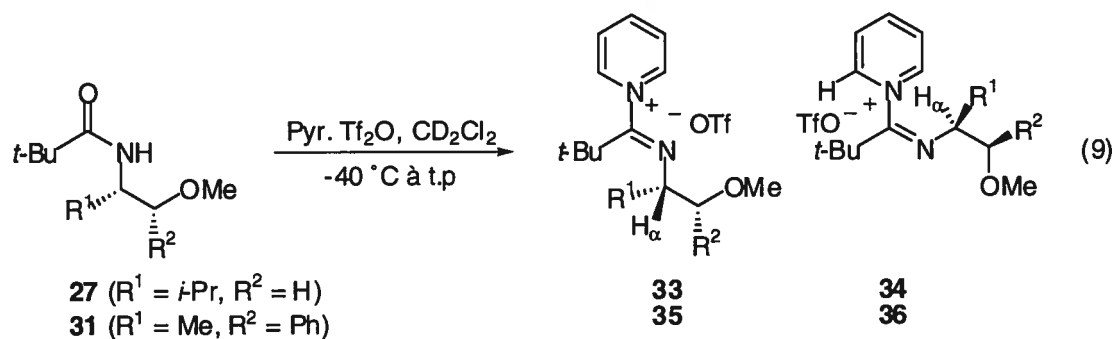
L'addition du bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium découlant de l'amide **26** procède facilement à basse température pour donner la 1,2-dihydropyridine **28** avec un rendement modeste, bien que la conversion soit complète selon le spectre RMN ¹H du mélange brut (Schéma 6.11). De plus, les spectres ¹H et ¹³C du mélange indique que la réaction s'est déroulée avec une perte complète de diastéréocontrôle. Comme le groupement 3-phénylpropionyle est moins encombrant que le groupement phényle, il est envisageable que l'addition du nucléophile se produise sans que la précomplexation ait lieu, tel qu'illustré par **29** (Schéma 6.11).

Schéma 6.11. Addition de MeMgBr sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **26**

Fait surprenant, l'addition de bromure de méthylmagnésium sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **27** ne mène à aucune trace de la 1,2-dihydropyridine attendue (**30**, éq. 7). Un comportement similaire est également observé pour l'amide **31**, préparé à partir de chlorure de pivaloyle et de l'amine **9f**, qui ne mène pas à la 1,2-dihydropyridine prévue (éq. 8). Dans ce dernier cas, le RMN ¹H du mélange brut contient du produit de départ et l'imine **32** (1:2.5), caractérisée par la présence d'un singulet à 1.40 ppm attribué au groupement méthyle de l'imine. La formation de l'imine **32** peut provenir de l'addition du réactif de Grignard sur le lien C=N, suivi de l'expulsion d'une molécule de pyridine.



Comme ces résultats contrastent dramatiquement avec tous les exemples d'addition de nucléophiles discutés jusqu'à présent, nous avons décidé de faire une étude RMN ¹H du processus d'activation de ces amides afin de trouver une explication. À cet effet, l'expérience illustrée ci-dessous a été conduite dans un tube RMN afin de vérifier si, dans un premier temps, le sel de pyridinium était bel et bien formé et, dans un second temps, de déterminer la géométrie du lien C=N (éq. 9).



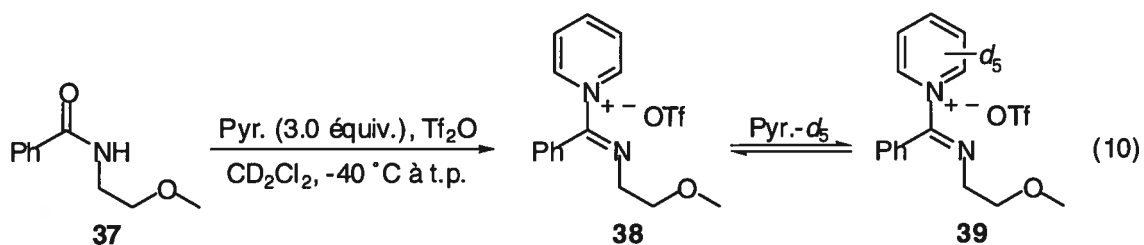
À première vue, le spectre RMN ¹H semble confirmer que l'activation procède sans aucun problème et que le produit de départ est presque entièrement consommé après quatre heures à température ambiante. À notre grande surprise, un seul isomère est formé durant le processus d'activation, et la différence de déplacement chimique ($\Delta\delta_{H_\alpha}$) est de -1.32 ppm (**27**) et -1.43 ppm (**31**), ce qui serait

en accord avec la formation des sels de pyridinium **34** et **36** (voir section 6.4). Comme preuve additionnelle, un effet nOe entre les signaux de H_α et les CH₃ du groupement isopropyle avec les protons en position *ortho* sur le sel de pyridinium **34** semble confirmer la géométrie du lien C=N. De plus, l'analyse du spectre RMN ¹⁹F exclut la possibilité qu'il s'agisse du sel de *O*-triflyliminium puisque le seul signal majeur observé est celui associé à l'ion triflate (⁻OTf δ = -79.8 ppm, voir section 4.5). Ces résultats semblent donc suggérer que pour les substrats où l'isomère **24** est formé majoritairement et où l'isomérisation de celui-ci pour donner **23** n'est pas favorisée, l'addition du nucléophile se produit sur le lien C=N avec l'éjection subséquente de la pyridine.

6.6. Études spectroscopiques additionnelles

6.6.1. Preuve de l'échange de la pyridine sur les sels de pyridinium

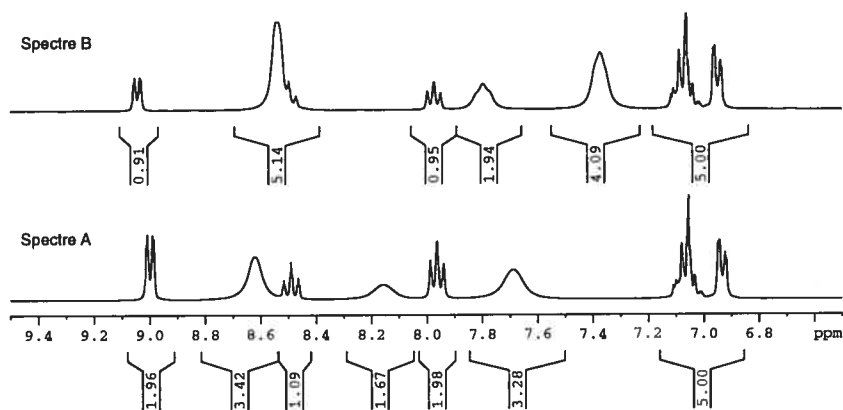
Dans le but de prouver que le noyau pyridine du sel de pyridinium échange avec la pyridine libre présente dans le milieu, l'expérience illustrée dans l'équation 10 a été conduite dans un tube RMN, selon le même protocole que celui utilisé pour les études spectroscopiques discutées dans la section 6.4.



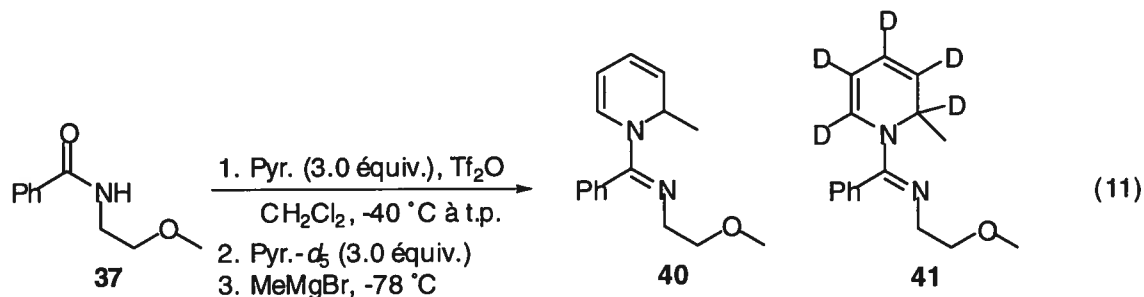
L'amide **37** a été traité avec de l'anhydride triflique en présence de pyridine (3.0 équiv.) dans le dichlorométhane-*d*₂ selon le protocole habituel, suite à quoi un spectre RMN ¹H a été accumulé. Un agrandissement de la région du spectre comprise entre 9.5 et 6.5 ppm révèle que le sel de pyridinium **38** est bel est bien formé, tel qu'indiqué par les signaux fins situés à 9.0, 8.5 et 8.0 ppm (Figure 6.2, Spectre A).

Suite à l'accumulation de ce spectre, de la pyridine- d_5 (3.0 equiv.) est ajoutée au milieu et après 10 min, un autre spectre RMN ^1H est enregistré. Fait intéressant, l'intégration des signaux mentionnés ci-dessus se retrouve réduite de moitié, alors que l'intégration des signaux pour la pyridine libre (signaux larges) se retrouve augmentée (Figure 6.2, Spectre B). Ce résultat s'explique facilement si on stipule que le processus d'échange illustré dans l'équation 10 est opérationnel, alors qu'un mélange 1:1 des sels de pyridinium **38** et **39** serait formé.

Figure 6.2. Preuve de l'échange de la pyridine sur le sel de pyridinium **38**. Spectre A: Sel de pyridinium **38** avant l'ajout de pyridine- d_5 . Spectre B: après l'ajout de pyridine- d_5 (3.0 équiv.)

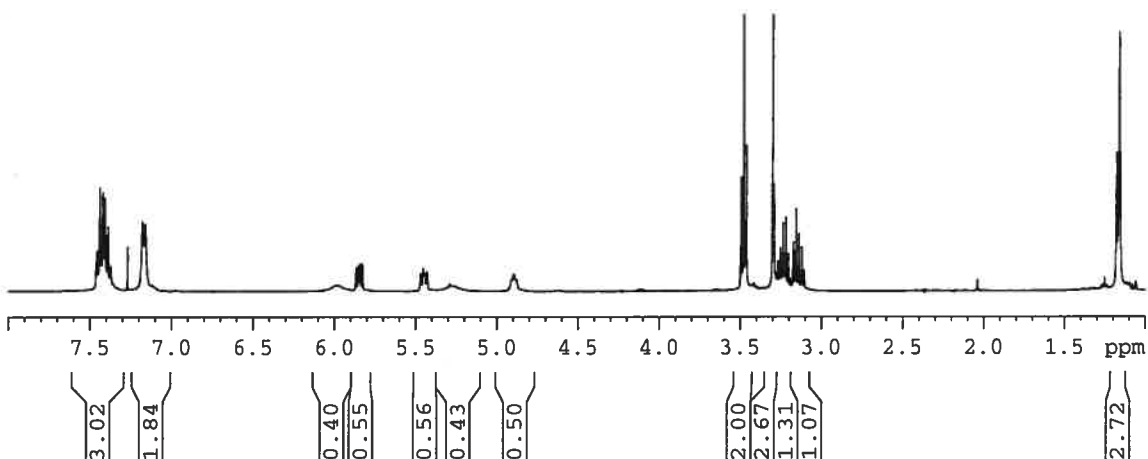


Comme on peut s'y attendre, l'addition de bromure de méthylmagnésium à ce mélange de sel de pyridinium devrait mener à la formation d'un mélange équimolaire des 1,2-dihydropyridines **40** et **41**, tel qu'illustré dans l'équation 11.



Lorsque l'expérience a été conduite, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel démontre clairement qu'un tel mélange est isolé (Figure 6.3). En effet, les signaux compris entre 6.5 et 4.5 ppm, correspondants aux protons sur le cycle de la 1,2-dihydropyridine **40** n'intègrent que pour la moitié de la valeur attendue. De plus, le doublet attribué au méthyle à 1.2 ppm n'est pas symétrique. L'un des pics est plus intense, probablement parce que le singulet attribuable au méthyle de la 1,2-dihydropyridine **41** possède le même déplacement chimique.

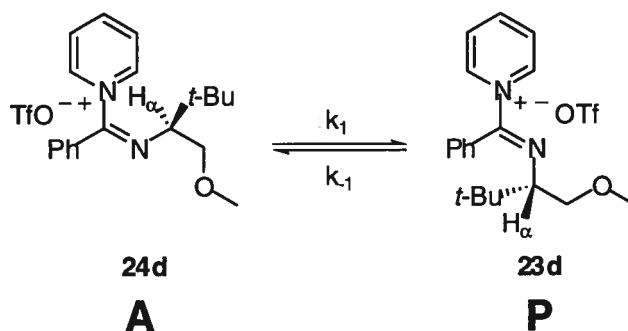
Figure 6.3. RMN ^1H du mélange de 1,2-dihydropyridine **40** et **41**



6.6.2. Preuve de l'isomérisation du lien C=N des sels de pyridinium **23d/24d**

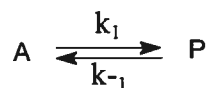
Un phénomène intéressant est observé lorsqu'un spectre NOESY est accumulé pour le mélange de sels de pyridinium **23d** et **24d** issu du benzamide **10d** (voir entrée 5, Tableau 6.2). Pour un signal donné (ex.: H_α), des pics hors-diagonales sont observés entre les deux isomères, signalant la présence d'un processus d'échange (Schéma 6.12). En effet, si il y a un processus d'interconversion entre ces deux espèces, la relaxation suite à l'excitation du signal de H_α dans **23d** peut se manifester par l'apparition d'une interaction avec le signal H_α dans **24d** et vice-versa.

Schéma 6.12. Isomérisation des sels de pyridinium 23d/24d



Une expérience RMN-2D simple permet de déduire la constante de vitesse observée ($k_{\text{obs}} = k_1 + k_{-1}$) pour ce processus d'isomérisation.¹¹ Celle-ci consiste à accumuler une série de spectres NOESY en fonction du « temps de mélange », c'est-à-dire le délai de temps compris entre l'irradiation de l'échantillon et l'acquisition du spectre, pendant lequel le processus d'échange se produit. Un traitement mathématique (*vide infra*) reliant l'intégration du signal du pic croisé par rapport au signal du pic normal en fonction du temps de mélange permet ensuite de déterminer k_{obs} . Comme l'accumulation d'une série de spectres NOESY représente plusieurs heures consécutives d'acquisition, une variante à une dimension de cette expérience a été développée.¹² Celle-ci consiste à irradier seulement un des signal d'une des espèces présentes et à mesurer la même variation d'intégration de signaux en fonction du temps de mélange. Le traitement mathématique permettant de calculer la valeur de k_{obs} est illustré ci-dessous:

Prenant en considération que la réaction est réversible:



$$\text{Vitesse} = v = \frac{d[P]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = k_1 [A] - k_{-1} [P]$$

$$\text{Au début de la réaction,} \quad t = 0; \quad [A] = [A]_0; \quad [P] = [P]_0$$

$$\text{Après un temps infini} \quad t = t_{\infty}; \quad [A] = [A]_{\text{éq}}; \quad [P] = [P]_{\text{éq}}$$

C'est-à-dire que la réaction est à l'équilibre.

$$[A]_0 + [P]_0 = [A]_{\text{éq}} + [P]_{\text{éq}}$$

$$[A]_0 = [A]_{\text{éq}} + [P]_{\text{éq}} - [P]_0$$

À un temps donné t :

$$[A] = [A]_0 - ([P] - [P]_0) = [A]_0 + [P]_0 - [P]$$

Donc,

$$[A] = [A]_{\text{éq}} + [P]_{\text{éq}} - [P]_0 + [P]_0 - [P]$$

$$[A] = [A]_{\text{éq}} + [P]_{\text{éq}} - [P]$$

Donc,

$$\begin{aligned} -\frac{d[A]}{dt} &= \frac{d[P]}{dt} = k_1([A]_{\text{éq}} + [P]_{\text{éq}} - [P]) - k_{-1}[P] \\ &= k_1[A]_{\text{éq}} + k_1[P]_{\text{éq}} - (k_1 + k_{-1})[P] \end{aligned}$$

Or, à l'équilibre, $v = 0$ et $k_1 [A]_{\text{éq}} = k_{-1} [P]_{\text{éq}}$

Donc,

$$\begin{aligned} -\frac{d[A]}{dt} &= \frac{d[P]}{dt} = k_{-1}[P]_{\text{éq}} + k_1[P]_{\text{éq}} - (k_1 + k_{-1})[P] \\ &= (k_1 + k_{-1})([P]_{\text{éq}} - [P]) \end{aligned}$$

$$\int_0^P \frac{d[P]}{[P]_{\text{éq}} - [P]} = (k_1 + k_{-1}) \int_0^t dt$$

$$\ln([P]_{\text{éq}} - [P]_0) - \ln([P]_{\text{éq}} - [P]) = (k_1 + k_{-1}) t$$

$$\boxed{\ln \frac{([P]_{\text{éq}} - [P]_0)}{([P]_{\text{éq}} - [P])} = (k_1 + k_{-1}) t} \quad (\text{relation linéaire})$$

On voit donc qu'une relation linéaire existe entre le temps de mélange (t) et le terme de gauche de l'équation ci-dessus, où la pente de la droite correspond à k_{obs} . En incorporant les données obtenues dans l'équation ci-dessus, on obtient le graphique représenté ci-dessous avec une pente calculée de 1.1 s^{-1} .¹³ Sachant que:

$$K_{\text{éq}} = k_1/k_{-1} = [P]_{\text{éq}}/[A]_{\text{éq}} = 3.1 \text{ (voir entrée 5, Tableau 6.2)}$$

et que, $k_{\text{obs}} = k_1 + k_{-1} = 1.1$

$$k_{-1} = 1.1 - k_1$$

on voit que, $k_1/(1.1 - k_1) = 3.1$

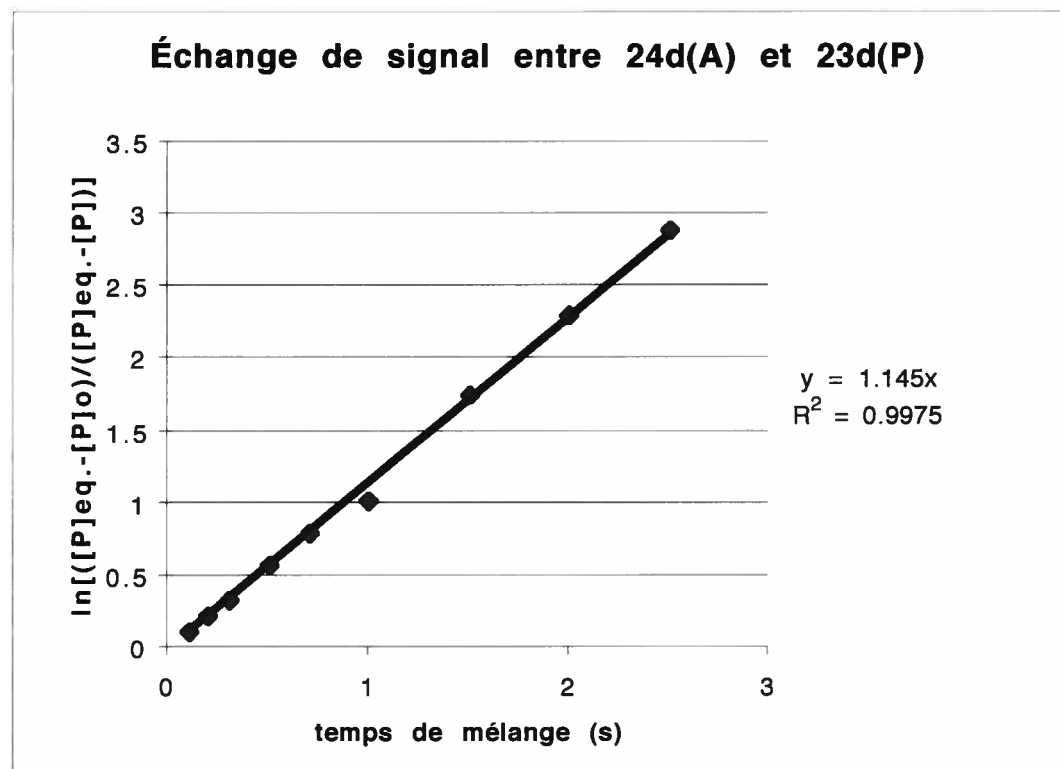
$$k_1 = 3.41 - 3.1k_1$$

$$4.1k_1 = 3.41$$

$$k_1 = 0.83 \text{ s}^{-1}$$

Du même coup, on obtient $k_{-1} = 0.27 \text{ s}^{-1}$.

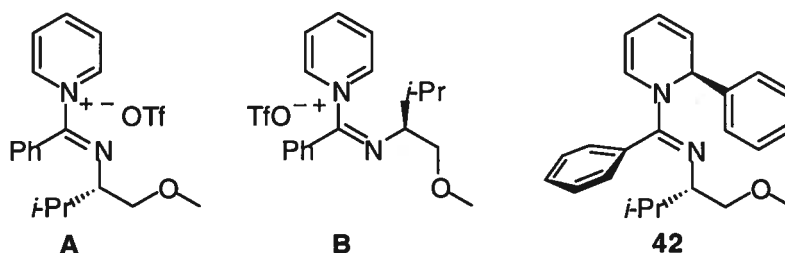
Figure 6.4. Détermination de k_{obs} en fonction du temps de mélange



6.7. Hypothèse pour la différence de réactivité observée entre les deux isomères des sels de pyridinium et proposition de la structure de l'intermédiaire réactif

Comme nous l'avons vu dans la section 6.4 (Tableau 6.2), les deux isomères par rapport au lien C=N du sel de pyridinium **5** sont formés au cours du processus d'activation (voir **A** et **B**, Figure 6.5). Par contre, l'addition de nucléophiles sur ce mélange de sels de pyridinium ne donne qu'une seule 1,2-dihydropyridine (voir Table 5.2, chapitre 5). La structure rayon-X de la 1,2-dihydropyridine **42** a récemment été résolue, prouvant hors de tout doute la géométrie du lien C=N.¹⁴

Figure 6.5. Détermination de la géométrie du lien C=N sur la 1,2-dihydropyridine **42**

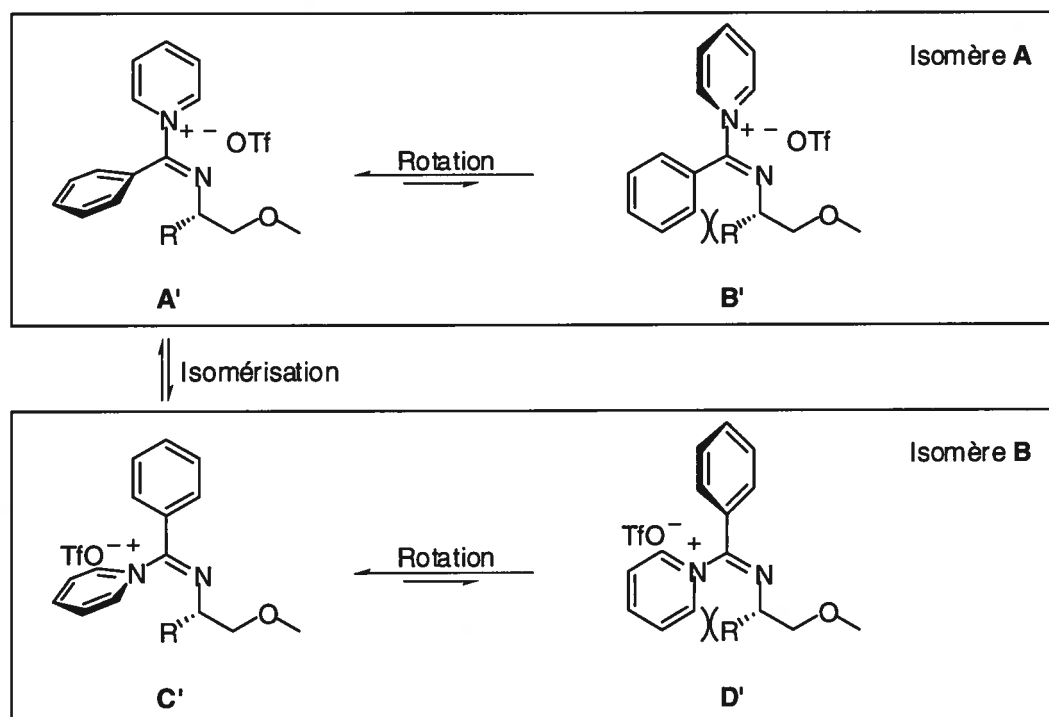


Cette observation implique qu'un processus d'isomérisation se produit au cours de la réaction, comme nous l'avons déterminé dans la section 6.6.2. Ces résultats soulèvent quelques questions fondamentales. Tout d'abord, quelle est la raison principale pour le manque de réactivité de l'isomère **B** face aux nucléophiles? Est-ce que la précomplexation/livraison intramoléculaire du nucléophile sur le sel de pyridinium **A** est le seul facteur responsable de la formation des 1,2-dihydropyridines, ou est-ce qu'un autre facteur contribue aussi à favoriser cette conversion?

L'hypothèse actuelle que nous avons concernant cette différence de réactivité est illustrée dans le schéma ci-dessous. Celle-ci est basée sur deux suppositions: i) le cycle de la pyridine est *coplanaire* avec le lien C=N du sel de pyridinium lors de l'addition du nucléophile et ii) le groupement phényle cherche à être *hors-plan* avec ceux-ci. Le Schéma 6.13 illustre les conformères **A'** et **D'**, provenant respectivement

des isomères **A** et **B**, qui respectent les exigences mentionnées. À titre de comparaison, nous avons aussi illustré les conformères **B'** et **C'**, qui sont des rotamères de **A'** et **D'** respectivement, où le groupement phényle et non la pyridine se retrouve coplanaire avec le lien C=N.

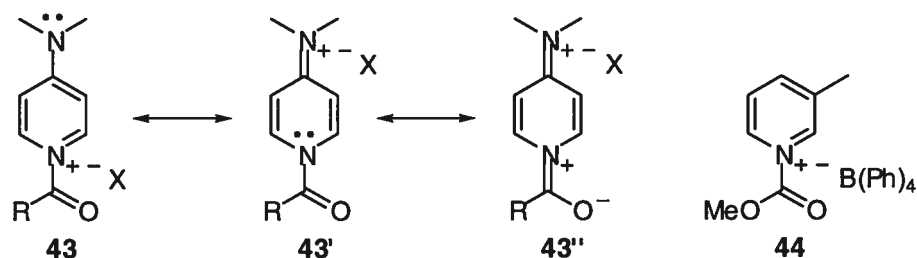
Schéma 6.13. Conformères possibles des isomères **A** et **B**



La première supposition, qui consiste à placer la pyridine et le lien C=N dans le même plan, a comme conséquence de baisser la LUMO du sel de pyridinium par délocalisation de la densité électronique π dans le lien C=N. Ceci a pour effet de rendre le noyau pyridine encore plus propice à l'attaque par un nucléophile externe. Quelques exemples de structures cristallines de sels de *N*-acylpyridinium ont été rapportés dans la littérature, et la coplanarité entre le carbonyle et la pyridine est habituellement observée.¹⁵ La majorité des exemples implique un groupement électrodonneur (ex.: -NMe₂ ou -OMe) en position *para* sur la pyridine (voir **43**, Figure 6.6). Ces exemples sont biaisés puisque la délocalisation d'une paire d'électron permet de stabiliser le système (voir les formes de résonances **43'** et **43''**).

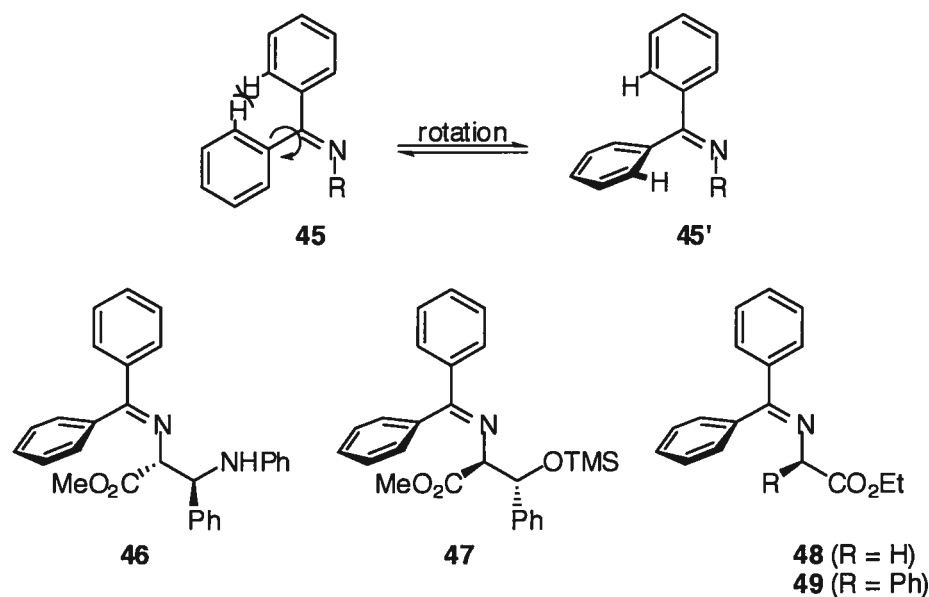
En ce sens, la structure rayon-X du *N*-méthoxycarbonyl-3-méthylpyridinium tétraphénylborate (**44**) est unique puisque cette délocalisation est absente. Il est donc intéressant de constater que pour ce substrat, le carbonyle et le noyau pyridine sont essentiellement coplanaires, avec une déviation mesurée de seulement 15.0°.

Figure 6.6. Exemples de *N*-acylpyridinium résolus par cristallographie rayon-X



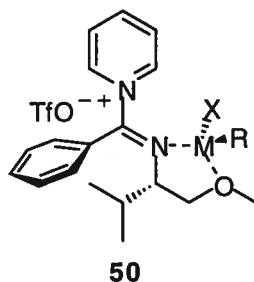
Quant à la seconde supposition, celle-ci est basée sur la structure rayon-X d'imines dérivées de la benzophénone rapportée dans la littérature.¹⁶ Bien que par souci de simplicité ce type d'imine soit dessiné comme **45**, la structure **45'**, qui résulte de la rotation du phényle *cis* au groupement R, est plus représentative de la réalité (Figure 6.7). En effet, une interaction stérique importante entre les atomes d'hydrogène en *ortho* sur les deux cycles aromatiques déstabilise considérablement la structure **45**. Il est important de noter que seul le phényle *cis* au groupement R se positionne de façon à être quasi orthogonal avec le lien C=N et le cycle aromatique *trans*. La minimisation des interactions stériques entre le groupement R et le phényle *cis* est probablement à l'origine de ce phénomène.

Figure 6.7. Exemples d'imines dérivées de la benzophénone résolues par cristallographie rayon-X



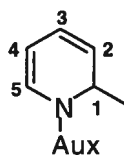
Lorsqu'on applique cette hypothèse aux conformères **B'**, **C'**, et **D'** dans le Schéma 6.13, on voit rapidement pourquoi ceux-ci ne sont pas impliqués comme intermédiaires menant aux 1,2-dihydropyridines. Tout d'abord, les conformères **B'** et **C'** vont à l'encontre de la première supposition puisque le groupement phényle et non le cycle de la pyridine se retrouve dans le même plan que le lien C=N. De plus, le conformère **B'** est sujet à des interactions stériques similaires à la tension allylique **A**^{1,3}. Quant à l'isomère **D'**, les mêmes interactions stériques vont faire en sorte que le rotamère **C'** va être favorisé. Le conformère **A'**, qui satisfait aux suppositions initiales et dont la géométrie du lien C=N permet la précomplexation/livraison intramoléculaire du nucléophile (voir Figure 6.8), est à notre avis l'espèce réactive menant aux 1,2-dihydropyridines. La formation du chélate **50**, dans lequel le groupement R du nucléophile se retrouve sur la face opposée au groupement isopropyle, serait à l'origine du sens d'induction asymétrique au centre stéréogénique nouvellement créé.

Figure 6.8. Espèce réactive menant aux 1,2-dihydropyridines



6.8. Partie expérimentale

Information générale. Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère inerte (azote ou argon). La verrerie employée a été rigoureusement séchée à la flamme sous atmosphère inerte et les solvants/réactifs ont été purifiés avant leur utilisation. Le bromure de méthylmagnésium provient de Strem Chemicals. Le dichlorométhane- d_2 provient de Aldrich et CDN Isotopes, alors que la pyridine- d_5 provient de Cambridge Isotope Laboratories. Les déplacements chimiques pour les spectres ^1H sont rapportés en ppm, en utilisant le pic de résonance du solvant comme référence (chloroforme, δ 7.27 ppm et méthanol, δ 4.87 ppm). Les déplacements chimiques pour les spectres ^{13}C sont rapportés en ppm, en utilisant le pic de résonance central du solvant comme référence (chloroforme, δ 77.23 ppm et méthanol, δ 49.15 ppm). Dans l'assignation des signaux des spectres ^{13}C , les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de carbone et les chiffres entre crochets représentent les signaux du diastéréoisomère minoritaire. Dans le cas des études spectroscopiques discutées dans la section 6.4, le tétraméthylsilane a été utilisé comme standard interne ($\delta = 0$ ppm). L'assignation des protons du cycle dihydropyridine se fait selon la numérotation donnée dans la Figure ci-dessous.



Protocole général pour la réduction d'acides α -aminés avec le borohydrure de sodium et l'iode.

La procédure décrite par Meyers *et al.* a été employée pour la réduction de l'alanine **7a**, de la leucine **7b** et de la phénylalanine **7c**.¹ Comme exemple typique, la procédure pour la réduction de la phénylalanine **7c** est donnée. À une suspension de borohydrure de sodium (9.08 g, 240 mmol) dans le THF (260 mL) dans un ballon tricol est ajouté de la L-phénylalanine (16.5 g, 100 mmol). La suspension est refroidie à 0 °C et une solution d'iode (25.4 g, 100 mmol) dans le THF (70 mL) est ajoutée goutte à goutte. Suite à l'addition, le mélange est chauffé à reflux pendant 18.5 heures. Après avoir été refroidi à température ambiante, du méthanol est ajouté lentement à la suspension jusqu'à ce qu'une solution transparente apparaisse. La solution est agitée environ trente minutes, puis le solvant est enlevé sur l'évaporateur rotatif et le résidu est dissous dans 150 mL d'une solution aqueuse de KOH 20% et agité pendant 4 heures à température ambiante. La phase aqueuse basique est ensuite extraite avec du dichlorométhane (3 x 200 mL), les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et concentrées sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est ensuite recristallisé dans le toluène pour donner 10.8 g (72%) de **8c**, un solide blanc.

(S)-(-)-Alaninol (8a). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant de la L-alanine (8.91 g, 100 mmol), du borohydrure de sodium (9.08 g, 240 mmol) et de l'iode (25.4 g, 100 mmol) dans le THF à reflux. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite pour donner 536 mg (7%) de **8a**, une huile incolore.

(S)-(-)-Leucinol (8b). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant de la L-leucine (13.1 g, 100 mmol), du borohydrure de sodium (9.08 g, 240 mmol) et de l'iode (25.4 g, 100 mmol) dans le THF à reflux. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite pour donner 8.09 g (69%) de **8b**, une huile incolore.

(±)-*tert*-Leucinol (**8d**). À une suspension de LiAlH_4 (1.14 g, 28.5 mmol) dans le THF (26 mL) refroidie à 0 °C est ajouté la (±)-*tert*-leucine (2.66 g, 20.3 mmol) par petites portions. Le bain de glace est enlevé et le mélange est chauffé à reflux pendant 27.5 heures. La réaction est terminée par l'addition lente d'eau (1.1 mL) à 0 °C, suivi par l'addition d'une solution aqueuse de NaOH 15% (1.1 mL) et d'une dernière portion d'eau (3.3 mL). Le mélange est agité à 0 °C pendant 30 minutes, filtré et lavé avec de l'éther. La phase organique est séchée avec du Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est distillé sous pression réduite pour donner 1.65 g (69%) de **7d**, un solide blanc.

Protocole général pour la *O*-méthylation des 1,2-aminoalcools

La procédure décrite par Meyers *et al.* a été employée pour la *O*-méthylation des 1,2-amino-alcools **8a**, **8b**, **8c**, **8d**, **8e**, **8f**, **8h** et **8i**.² Comme exemple typique, le protocole pour la *O*-méthylation du (*S*)-(-)-phénylalaninol (**8c**) est donné. À une suspension de KH (1.29 g, 32.1 mmol) dans le THF (25 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de phénylalaninol **8c** (4.54 g, 30 mmol) dans le THF (62.5 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 19 heures, puis une solution d'iodométhane (1.87 mL, 30 mmol) dans le THF est ajoutée goutte à goutte. Suite à l'addition, le mélange est agité pendant 3 heures, puis la réaction est versée dans 250 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl froid. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 200 mL), les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est distillé sous pression réduite pour donner 3.88 g (78%) de **9c**, une huile incolore.

(*S*)-2-Amino-1-méthoxypropane (**9a**). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant de l'alaninol **8a** (536 mg, 7.1 mmol), de l'hydruure de potassium (305 mg, 7.6 mmol) et de l'iodométhane (440 μL , 7.1 mmol) dans le THF. Une masse brute de 429 mg (67%) de **9a** est obtenue après les

extractions avec de l'éther. Ce matériel a été utilisé sans purification additionnelle pour la prochaine étape, soit la condensation avec le chlorure de benzoyle.

(S)-2-Amino-1-méthoxy-4-méthylpentane (9b). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant du leucinol **8b** (3.51 g, 30 mmol), de l'hydrure de potassium (1.29 g, 32.1 mmol) et de l'iodométhane (1.87 mL, 30 mmol) dans le THF. Le résidu est distillé sous pression réduite pour donner 2.39 g (61%) de **9b**, une huile incolore.

(±)-2-Amino-1-méthoxy-3,3-diméthylbutane (9d). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant du (±)-*tert*-leucinol **8d** (1.65 g, 14.2 mmol), de l'hydrure de potassium (606 mg, 15.1 mmol) et de l'iodométhane (860 µL, 13.8 mmol) dans le THF. Une masse brute de 1.34 g (72%) de **9d** est obtenue après les extractions avec de l'éther. Ce matériel a été utilisé sans purification additionnelle pour la prochaine étape, soit la condensation avec le chlorure de benzoyle.

(S)-2-Amino-1-méthoxy-2-phényléthane (9e). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant du phénylglycinol **8e** (600 mg, 4.4 mmol), de l'hydrure de potassium (188 mg, 4.7 mmol) et de l'iodométhane (270 µL, 4.4 mmol) dans le THF. Suite aux extractions avec l'éther, le matériel a été utilisé sans purification additionnelle pour la prochaine étape, soit la condensation avec le chlorure de benzoyle.

(1R, 2S)-2-Amino-1-méthoxy-1-phénylpropane (9f). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant de la (1R, 2S)-noréphédrine **8f** (4.54 g, 30 mmol), de l'hydrure de potassium (1.29 g, 32.1 mmol) et de l'iodométhane (1.87 mL, 30 mmol) dans le THF. Une masse brute de 4.95 g (100%) de **9f** est obtenue après les extractions avec de l'éther. Ce matériel a été utilisé sans purification additionnelle pour la prochaine étape, soit la condensation avec le chlorure de benzoyle.

Protocole général pour la préparation des benzamides 10a à 10k.

Comme exemple typique, la préparation de la (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-phénylpropyl)]-benzamide (**10c**) est donnée. À une solution de (*S*)-(-)-2-amino-1-méthoxy-3-phénylpropane (1.65 g, 10 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) est ajoutée de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol). La solution est refroidie à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec un bain de glace/acétone et du chlorure de benzoyle (1.16 mL, 10 mmol) est ajouté lentement sur une période d'environ 5 minutes contre la paroi intérieure du ballon. La réaction est réchauffée graduellement jusqu'à température ambiante en maintenant le ballon dans le bain de glace/acétone. Après environ 15 heures, le mélange est concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec de l'AcOEt et une solution aqueuse de HCl 10%. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu solide est ensuite recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 2.07 g (77%) de **10c**. Les liqueurs mères sont concentrées sur l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 226 mg (8%) de **10c**, un solide blanc: P.f. 82-83 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.25 (30% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -50.7 (c 1.00, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.74 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.52-7.48 (m, 1H, *H* aromatique), 7.45-7.41 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.35-7.22 (m, 5H, *H* aromatiques), 6.48 (d large, $J = 8.1$ Hz, 1H, *NH*), 4.50-4.47 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.44-3.38 (m, 2H, PhCH_2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{H}_b\text{OCH}_3$), 2.96 (dd, $J = 13.4, 8.6$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 138.2, 134.9, 131.6, 129.7(2), 128.7(4), 127.1(2), 126.7, 72.3, 59.3, 50.8, 37.6. FTIR (solide) 3302, 3029, 2964, 1634, 1532, 1491, 1448, 1335, 1285, 1205, 1179, 1104, 1079 cm^{-1} . Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20; trouvée: C, 76.04; H, 7.27; N, 5.23.

(S)-N-[2-(1-méthoxy-propyl)]-benzamide (10a). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9a** (272 mg, 3.0 mmol), du chlorure de benzoyle (350 μ L, 3.0 mmol) et de la triéthylamine (510 μ L, 3.7 mmol) dans le dichlorométhane (8 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 293 mg (50%) de **10a**, un solide blanc: P.f. 62-66 °C; R_f 0.22 (30% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -1.5 (c 0.33, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.76 (m, 2H, H aromatiques), 7.52-7.40 (m, 3H, H aromatiques), 6.39 (s large, 1H, NH), 4.42-4.33 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.50 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.45 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 134.9, 131.6, 128.7(2), 127.1(2), 75.7, 59.4, 45.4, 18.0; FTIR (solide) 3295, 2968, 2876, 1634, 1539, 1485, 1351, 1309, 1203, 1136, 1113 cm^{-1} . Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25; trouvée: C, 68.31; H, 8.19; N, 7.17.

(S)-N-[2-(1-méthoxy-4-méthylpentyl)]-benzamide (10b). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9b** (1.31 g, 10 mmol), du chlorure de benzoyle (1.16 mL, 10 mmol) et de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 1.91 g (81%) de **10b**, un solide blanc: P.f. 47-49 °C; R_f 0.35 (30% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -34.4 (c 1.14, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.77 (m, 2H, H aromatiques), 7.53-7.41 (m, 3H, H aromatiques), 6.30 (d large, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.43-4.34 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.53-3.45 (m, 2H, $\text{HNCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.73-1.54 (m, 2H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50-1.41 (m, 1H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 135.0, 131.6, 128.7(2), 127.1(2), 74.9, 59.4, 47.7, 41.3, 25.2, 23.2, 22.6; FTIR (solide) 3338, 2965, 2900, 1635, 1543, 1492, 1352, 1293, 1126, 1102, 1084 cm^{-1} . Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 71.46; H, 8.99; N, 5.95; trouvée: C, 71.62; H, 9.33; N, 5.97.

(±)-*N*-[2-(1-méthoxy-3,3-diméthylbutyl)]-benzamide (**10d**). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9d** (1.34 g, 10 mmol), du chlorure de benzoyle (1.18 mL, 10 mmol) et de la triéthylamine (1.70 mL, 12 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL). Le résidu solide est recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 1.44 g (60%) de **10d**. Les liqueurs mères sont concentrées sur l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 329 mg (14%) de **10d**, un solide blanc: P.f. 117-119 °C; R_f 0.27 (30% AcOEt/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.79 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.54-7.42 (m, 3H, *H* aromatiques), 6.44 (d large, $J = 9.5$ Hz, 1H, *NH*), 4.15 (dt, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.64 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.50 (dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 135.3, 131.5, 128.8(2), 127.2(2), 72.3, 59.1, 56.2, 34.9, 27.5(3); FTIR (solide) 3338, 2965, 2900, 1635 1543, 1492, 1352, 1293, 1126, 1102, 1084 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 235.1572, trouvé 235.1577. Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 71.46; H, 8.99; N, 5.95; trouvée: C, 71.34; H, 9.11; N, 5.89.

(*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-2-phényléthyl)]-benzamide (**10e**). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9e** (660 mg, 4.4 mmol), du chlorure de benzoyle (560 μL , 4.8 mmol) et de la triéthylamine (720 μL , 5.2 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 963 mg (86%) de **10e**, un solide beige: P.f. 102-105 °C; R_f 0.43 (40% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -11.3 (c 0.30, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.82 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.55-7.26 (m, 8H, *H* aromatiques), 6.91 (d large, $J = 6.9$ Hz, 1H, *NH*), 5.41-5.35 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{HNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.40 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 140.1, 134.6, 131.8, 128.80(2), 128.78(2), 127.7, 127.3(2), 127.0(2), 75.2, 59.3, 53.1; FTIR (solide) 3344, 3029, 2929, 1634, 1527, 1489, 1456, 1305, 1291, 1202, 1128, 1101, 1083, 1028, 973 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 255.1259, trouvé 255.1260.

***N*-[(*S*)-2-((*R*)-1-méthoxy-1-phénylpropyl)]-benzamide (10f).** Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9f** (1.65 g, 10 mmol), du chlorure de benzoyle (1.16 mL, 10 mmol) et de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL). Le résidu solide est recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 2.20 g (82%) de **10f**, un solide blanc: P.f. 119-120 °C; R_f 0.44 (30% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -38.6 (c 0.56, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.78 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.54-7.28 (m, 8H, *H* aromatiques), 6.53 (d large, $J = 8.7$ Hz, 1H, *NH*), 4.48-4.40 (m, 2H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 138.7, 135.0, 131.5, 128.7(2), 128.6(2), 127.8, 127.1(2), 126.9(2), 85.5, 57.9, 50.5, 14.0; FTIR (solide) 3331, 2988, 2923, 1634, 1525, 1492, 1451, 1336, 1113, 1096, 1067, 973 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.1494, trouvé 270.1499. Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20; trouvée: C, 75.77; H, 7.22; N, 5.21.

(1*R*, 2*S*)-*N*-(2-Hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)-benzamide (11). Le produit mentionné ci-dessus a été préparé selon un protocole déjà décrit dans la littérature,³ en utilisant la (1*R*, 2*S*)-noréphédrine (7.6 g, 50 mmol), le chlorure de benzoyle (5.8 mL, 50 mmol) et la triéthylamine (8.4 mL, 60 mmol) dans le dichlorométhane. Après les extractions aqueuses, le produit est recristallisé (AcOEt) pour donner 8.8 g (69%) de **11**, un solide blanc.

(4*S*, 5*S*)-4-Méthyl-2,5-diphényloxazoline (12). Le produit mentionné ci-dessus a été préparé selon un protocole déjà décrit dans la littérature,³ en utilisant la (1*R*, 2*S*)-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)-benzamide (10.0 g, 39.2 mmol), le diisopropylazodicarboxylate (9.50 mL, 48.0 mmol) et de la triphénylphosphine (12.6 g, 48.0 mmol) dans le THF (250 mL). Après environ 13 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sur l'évaporateur rotatif et le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther/hexanes) pour donner

463 mg (5%) d'oxazoline **12** contaminée avec l'aziridine⁴ et 6.6 g (71%) d'oxazoline **12**, une huile incolore.

(1S, 2S)-2-amino-1-phénylpropanol (norpseudoéphédrine) (8g). Le produit mentionné ci-dessus a été préparé selon un protocole déjà décrit dans la littérature,³ sauf pour l'isolation du produit. La (4S, 5S)-4-méthyl-2,5-diphényloxazoline (7.6 g, 32 mmol) est hydrolysée avec une solution aqueuse de HCl 10% (250 mL) à reflux pendant 29 heures avant d'être refroidie à température ambiante. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C avec un bain de glace/eau et une solution aqueuse de NaOH (20 g de NaOH dans 100 mL d'eau) est ajoutée lentement. La phase aqueuse basique est ensuite extraite avec du dichlorométhane (3 x 300 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et concentrées sur l'évaporateur rotatif pour donner 4.5 g (93%) de norpseudoéphédrine (**8g**), un solide blanc.

N-[(S)-2-((S)-1-hydroxy-1-phénylpropyl)]-benzamide (épi-11). À une solution de (1S, 2S)-2-amino-1-phénylpropanol (2.27 g, 15 mmol) dans le dichlorométhane (38 mL) est ajoutée de la triéthylamine (2.51 mL, 18 mmol). La solution est refroidie à -10 °C avec un bain de glace/acétone, puis du chlorure de benzoyle (1.74 mL, 15 mmol) est ajouté sur une période d'environ 5 minutes contre la paroi intérieure du ballon. La réaction est réchauffée graduellement jusqu'à température ambiante en maintenant le ballon dans le bain de glace/acétone. Après 14 heures, le mélange est concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec de l'AcOEt et une solution aqueuse de HCl 10%. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu solide est ensuite recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 2.99 g (76%) de épi-**11**, un solide blanc: P.f. 124-125 °C; R_f 0.36 (50% AcOEt/hexanes); [α]_D²⁰ 77.3 (c 0.42, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.71 (m, 2H, H aromatiques), 7.54-7.28 (m, 8H, H aromatiques), 6.32 (d large, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.77 (dd, J = 5.3, 4.2 Hz, 1H, HNCH(CH₃)CH(C₆H₅)OH), 4.45-4.38 (m, 1H, HNCH(CH₃)CH(C₆H₅)OH), 3.28 (d, J

= 4.0 Hz, 1H, OH), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, HNCH(CH₃)CH(C₆H₅)OH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 141.8, 134.6, 131.8, 128.8(2), 128.6(2), 128.1, 127.1(2), 126.6(2), 77.7, 52.0, 17.7; FTIR (solide) 3324, 3034, 2974, 2932, 1631, 1533, 1488, 1453, 1343, 1315, 1036, 1024 cm⁻¹. Anal. élémentaire calculée pour C₁₆H₁₇NO₂: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49; trouvée: C, 75.29; H, 6.95; N, 5.47.

***N*-[(*S*)-2-((*S*)-1-méthoxy-1-phénylpropyl)]-benzamide (10g).** À une solution de *N*-[(*S*)-2-((*S*)-1-hydroxy-1-phénylpropyl)]-benzamide (1.28 g, 5 mmol) dans le THF (25 mL) refroidie à 0 °C avec un bain de glace/eau est ajouté du KH (221 mg, 5.5 mmol). Le mélange est agité pendant une heure à 0 °C, puis de l'iodométhane (470 µL, 7.5 mmol) est ajouté. La réaction est agitée à 0 °C pendant 1.33 heures et à température ambiante pendant 16.5 heures. Le mélange est ensuite concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec de l'AcOEt et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 553 mg (43%) de produit de départ et 586 mg (43%) de **10g**, un solide beige: P.f. 119-121 °C; R_f 0.38 (30% AcOEt/hexanes); [α]_D²⁰ 97.5 (*c* 0.48, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.69 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.51-7.26 (m, 8H, *H* aromatiques), 6.24 (d large, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.47-4.40 (m, 1H, HNCH(CH₃)CH(C₆H₅)OCH₃), 4.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, HNCH(CH₃)CH(C₆H₅)OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, HNCH(CH₃)CH(C₆H₅)OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 138.8, 135.0, 131.5, 128.7(2), 128.5(2), 128.1, 127.2(2), 127.0(2), 85.2, 57.7, 50.4, 17.6; FTIR (solide) 3339, 3031, 2982, 2933, 1627, 1579, 1531, 1489, 1448, 1340, 1160, 1109, 1093, 1066 cm⁻¹; Anal. élémentaire calculée pour C₁₇H₁₉NO₂: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20; trouvée: C, 75.53; H, 7.14; N, 5.17.

(±)-2-Amino-1-phényléthanol (8h). Le produit mentionné a été préparé selon un protocole déjà décrit dans la littérature,⁵ en utilisant du cyanure de benzoyle (7.35 g, 56.1 mmol) et du LiAlH₄ (10.0 g, 264 mmol) dans l'éther (400 mL, volume total). Le

produit obtenu après parachèvement est distillé sous vide de pompe pour donner 4.34 g (57%) **8h**, un solide blanc.

(±)-2-Amino-1-méthoxy-1-phényléthane (9h). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus pour la *O*-méthylation des 1,2-aminoalcools **8**, en utilisant l'aminoalcool **8h** (1.37 g, 10 mmol), de l'hydrure de potassium (429 mg, 10.7 mmol) et de l'iodométhane (620 μ L, 10 mmol) dans le THF. Une masse brute de 1.51 g (100%) de **9h** est obtenue après les extractions avec de l'éther. Ce matériel a été utilisé sans purification additionnelle pour la prochaine étape, soit la condensation avec le chlorure de benzoyle.

(±)-N-[2-(1-méthoxy-1-phényléthyl)]-benzamide (10h). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9h** (1.51 g, 10 mmol), du chlorure de benzoyle (1.16 mL, 10 mmol) et de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL). Le résidu solide est recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 2.17 g (91%) de **10h**, un solide blanc: P.f. 88-91 °C; R_f 0.32 (30% AcOEt/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.77 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.49-7.28 (m, 8H, *H* aromatiques), 6.85 (s large, 1H, NH), 4.39 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H, $\text{HNCH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.89 (ddd, $J = 13.8, 7.5, 4.0$ Hz, 1H, $\text{HNCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.41 (ddd, $J = 13.8, 8.8, 4.2$ Hz, 1H, $\text{HNCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 139.2, 134.6, 131.4, 128.7(2), 128.5(2), 128.2, 127.0(2), 126.7(2), 82.3, 56.9, 46.2; FTIR (solide) 3339, 3030, 2932, 1630 1538, 1490, 1450, 1289, 1113, 1062, 1022 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.1338, trouvé 256.1331. Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49; trouvée: C, 75.21; H, 6.76; N, 5.50.

(±)-1-Nitro-3-méthyl-2-butanol (13). Le produit mentionné a été préparé selon un protocole déjà décrit dans la littérature,⁶ en utilisant de l'isobutyraldéhyde (2.88 g, 40 mmol), du nitrométhane (4.88 g, 80 mmol) et de l'hydroxyde de potassium (150 μ L d'une solution 3.0 M dans le MeOH). Suite au parachèvement, 4.70 g (88%) de **13** est

obtenu comme une huile jaune pâle qui est utilisée directement pour la prochaine étape sans purification additionnelle.

(±)-1-Amino-3-méthyl-2-butanol (8i). Le produit mentionné a été préparé selon un protocole déjà décrit dans la littérature.⁷ Du 1-nitro-3-méthyl-2-butanol (**13**) (2.66 g, 20 mmol) est dissous dans du THF (90 mL) et du MeOH (90 mL). Du palladium sur charbon (1.34 g de 10%, 1.3 mmol) est ensuite ajouté, suivi par l'addition de formate d'ammonium (12.6 g, 200 mmol). Le mélange est agité à température ambiante sous un léger courant d'azote pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, lavé avec du MeOH, concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec du dichlorométhane. Une solution aqueuse de NaOH (2.0 M) est ensuite ajoutée et la phase aqueuse est extraite quatre fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et concentrées sur l'évaporateur rotatif pour donner 1.33 g (65%) de **8i**, une huile incolore qui est utilisée directement pour la prochaine étape sans purification additionnelle.

(±)-1-Amino-2-méthoxy-3-méthylbutane (9i). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus pour la *O*-méthylation des 1,2-aminoalcools **8**, en utilisant l'aminoalcool **8i** (1.03 g, 10 mmol), de l'hydruure de potassium (429 mg, 10.7 mmol) et de l'iodométhane (620 µL, 10 mmol) dans le THF. Une masse brute de 1.13 g (97%) de **9i** est obtenue après les extractions avec de l'éther. Ce matériel a été utilisé sans purification additionnelle pour la prochaine étape, soit la condensation avec le chlorure de benzoyle.

(±)-*N*-[1-(2-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (10i). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant **9i** (1.13 g, 9.7 mmol), du chlorure de benzoyle (1.12 mL, 9.7 mmol) et de la triéthylamine (1.62 mL, 11.6 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 1.34 g (62%) de **10i**, une huile incolore: *R_f* 0.38 (30% AcOEt/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.77 (m,

2H, *H* aromatiques), 7.53-7.42 (m, 3H, *H* aromatiques), 6.46 (s large, 1H, *NH*), 3.80 (ddd, $J = 13.9, 6.2, 3.5$ Hz, 1H, $\text{HNCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OCH}_3$), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (ddd, $J = 13.9, 7.1, 4.9$ Hz, 1H, $\text{HNCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OCH}_3$), 3.15 (m, 1H, $\text{HNCH}_2\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OCH}_3$), 1.95 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 134.8, 131.5, 128.7(2), 127.0(2), 84.8, 58.0, 39.7, 29.5, 18.7, 17.8; FTIR (film) 3322, 3064, 2962, 1639, 1543, 1490, 1367, 1310, 1145, 1095 cm^{-1} .

(1*S*, 2*R*)-*N*-(*cis*-2-hydroxyindan-1-yl)-benzamide (14). À une solution de (1*S*, 2*R*)-aminoindanol (1.49 g, 10 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL) est ajoutée de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol). La solution est refroidie à 0 °C avec un bain de glace/acétone et du chlorure de benzoyle (1.16 mL, 10 mmol) est ajouté lentement sur une période d'environ 5 minutes contre la paroi intérieure du ballon. Après 2 heures, le mélange est concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec de l'AcOEt et une solution aqueuse de HCl 10%. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 2.35 g (100%) de **14**, un solide blanc: P.f. 165-168 °C; R_f 0.36 (50% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20} -18.5$ (c 0.48, CH_3OH); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.85 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.57-7.44 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.39-7.35 (m, 1H, *H* aromatique), 7.31-7.24 (m, 3H, *H* aromatiques), 6.84 (d large, $J = 6.9$ Hz, 1H, *NH*), 5.64 (dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{Ar})\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ar})\text{OH}$), 4.80-4.75 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{Ar})\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ar})\text{OH}$), 3.27 (dd, $J = 16.3, 5.5$ Hz, 1H, ArCH_aH_b), 3.02 (dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz, 1H, ArCH_aH_b), 2.11 (s large, 1H, *OH*); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 170.7, 142.4, 142.0, 135.8, 133.0, 129.8(2), 129.2, 128.7(2), 128.1, 126.4, 125.5, 74.3, 59.4, 41.0; FTIR (solide) 3294, 3022, 2936, 1637, 1526, 1481, 1456, 1346, 1281, 1173, 1080, 1057 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 253.1103, trouvé 253.1108.

(1S, 2R)-N-(cis-2-méthoxyindan-1-yl)-benzamide (10j). À une solution de (1S, 2R)-N-(cis-2-hydroxyindan-1-yl)-benzamide (1.27 g, 5 mmol) dans un mélange de THF/DMF (1/1, 10 mL) refroidie à 0 °C avec un bain de glace/eau est ajouté du NaH (220 mg, dispersion 60% dans l'huile minérale, 5.5 mmol). Le mélange est agité pendant 35 minutes à 0 °C, puis de l'iodométhane (470 µL, 7.5 mmol) est ajouté. La réaction est agitée à 0 °C pendant 1 heure et à température ambiante pendant 7 heures. La réaction est terminée par l'ajout d'eau et diluée avec de l'acétate d'éthyle. Le mélange est ensuite transféré dans une ampoule à extraction de 250 mL et la phase organique est lavée à deux reprises avec de l'eau. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 525 mg (39%) de **10j**, un solide blanc: P.f. 100-102 °C; R_f 0.20 (30% AcOEt/hexanes); [α]_D²⁰ +26.6 (c 0.46, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.85 (m, 2H, H aromatiques), 7.56-7.38 (m, 4H, H aromatiques), 7.27-7.20 (m, 3H, H aromatiques), 7.00 (d large, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.75 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H, HNCH(Ar)CH(CH₂Ar)OCH₃), 4.28-4.24 (m, 1H, HNCH(Ar)CH(CH₂Ar)OCH₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (dd, J = 16.3, 1.6 Hz, 1H, ArCH_aH_b), 3.05 (dd, J = 16.4, 4.6 Hz, 1H, ArCH_aH_b); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 141.8, 139.7, 134.7, 131.7, 128.8(2), 128.2, 127.3, 127.2(2), 125.2, 124.7, 82.5, 57.4, 56.5, 35.9; FTIR (solide) 3322, 2925, 2825, 1633, 1527, 1489, 1458, 1347, 1283, 1194, 1091, 1027 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₁₇H₁₈NO₂ [M]⁺: 268.1338, trouvé 268.1329.

(±)-2-méthyl-3-(méthylsulfonyloxy)-hexane (15). À une solution d'isobutyraldéhyde (7.2 g, 100 mmol) dans l'éther (250 mL) refroidie à -78 °C est ajouté lentement du bromure de propylmagnésium (38 mL d'une solution 2.6 M dans l'éther, 99 mmol) de façon à maintenir la température sous -65 °C. Le mélange est graduellement réchauffé jusqu'à 10 °C sur une période d'environ 7.5 heures en gardant le ballon dans le bain d'acétone. La réaction est ensuite versée dans une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (250 mL), puis transférée dans une ampoule à extraction. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 200 mL), séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif pour donner 11.9 g (100%) de

l'alcool (contaminé avec un peu d'éther). Ce produit est utilisé directement pour la réaction de méthylation sans purification additionnelle. À une solution de l'alcool (6.70 g, 58 mmol) dans le dichlorométhane (125 mL) est ajouté de la triéthylamine (19.3 mL, 139 mmol) et le mélange est refroidi à 0 °C. Le chlorure de méthanesulfonyle (9.8 mL, 127 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte et la réaction est réchauffée graduellement jusqu'à température ambiante en gardant dans le bain de glace. Après 19.5 heures d'agitation, le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et lavé avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le produit est distillé sous vide de pompe à eau et la fraction passant entre 78 et 82 °C est récoltée pour donner 5.26 g (47%) de **15**, un liquide incolore: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (dt, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H, MsOCH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₃), 3.02 (s, 3H, ROSO₂CH₃), 2.08-2.00 (m, 1H, HC(CH₃)₂), 1.75-1.56 (m, 2H, MsOCH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₃), 1.53-1.32 (m, 2H, MsOCH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₃), 1.08-0.94 (m, 9H, MsOCH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₃ et HC(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 88.8, 38.9, 33.2, 31.7, 18.8, 18.2, 17.7, 14.1; FTIR (film) 2964, 2877, 1468, 1354, 1175 cm⁻¹.

(±)-*N*-[3-(2-méthylhexyl)]-benzamide (**10k**). À une solution du mésylate **15** (972 mg, 5 mmol) dans le DMF (10 mL) est ajouté de l'azidure de sodium (1.63 g, 25 mmol) et le mélange est chauffé à 75 °C pendant 3 heures. La réaction est ensuite transférée dans une ampoule à extraction avec de l'éther (100 mL) et la phase organique est lavée avec de l'eau (4 x 50 mL), séchée avec du MgSO₄, filtrée et l'éther est distillé du milieu à pression ambiante. Le résidu est ensuite dissous dans le MeOH (10 mL) et du palladium (229 mg de 10% sur charbon) est ajouté. Le milieu réactionnel est purgé sous atmosphère d'hydrogène (3x) avant d'être agité sous une atmosphère d'hydrogène pendant 19.5 heures. Après avoir filtré la réaction sur une petite colonne de célite avec du MeOH, de l'acide trifluoroacétique (770 µL, 10 mmol) est ajouté puis le mélange est concentré sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est ensuite dissout dans le dichlorométhane (13 mL), et de la triéthylamine (1.68 mL, 12

mmol) est ajoutée. Le mélange est ensuite refroidi à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ et du chlorure de benzoyle ($580\ \mu\text{L}$, $5\ \text{mmol}$) est ajouté lentement, puis la réaction est réchauffée graduellement jusqu'à température ambiante en gardant dans le bain de glace. Après 19 heures d'agitation, le solvant est enlevé sur l'évaporateur rotatif et le résidu est transféré dans une ampoule à extraction avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner $322\ \text{mg}$ (29%) de **10k**, un solide blanc: P.f. $119\text{-}121\text{ }^{\circ}\text{C}$; R_f 0.44 (20% AcOEt/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.76 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.53-7.43 (m, 3H, *H* aromatiques), 5.80 (d large, $J = 8.9\ \text{Hz}$, 1H, NH), 4.09-4.04 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.89-1.84 (m, 1H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$), 1.62-1.57 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45-1.37 (m, 3H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98-0.93 (m, 9H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ et $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 135.4, 131.4, 128.8(2), 127.0(2), 54.5, 34.7, 32.3, 19.7, 19.5, 18.1, 14.3; FTIR (solide) 3313, 2954, 2871, 1632, 1578, 1543, 1492, 1463, 1342, 1317, 1279, $1153\ \text{cm}^{-1}$. SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 219.1623, trouvé 219.1619.

Protocole général pour la préparation des 1,2-dihydropyridines **16a** à **16k**.

Comme exemple typique, la préparation de la *N*-[(*R*)-2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-méthoxy-3-phénylpropyl)]-benzamidine (**16c**) est donnée. À une solution d'amide **10c** ($135\ \text{mg}$, $0.50\ \text{mmol}$) dans le dichlorométhane ($3.0\ \text{mL}$) est ajoutée de la pyridine ($120\ \mu\text{L}$, $1.5\ \text{mmol}$). La solution est refroidie à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ et de l'anhydride triflique ($100\ \mu\text{L}$, $0.60\ \text{mmol}$) est ajouté lentement contre la paroi intérieure du ballon. Le mélange est réchauffé graduellement en maintenant le ballon dans le bain d'acétone jusqu'à une température d'environ $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (durée approximative de 2 heures), puis agité à température ambiante pendant 2 heures de plus. Le mélange est ensuite refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et du bromure de méthylmagnésium ($400\ \mu\text{L}$ d'une solution $3.1\ \text{M}$

dans l'éther, 1.25 mmol) est ajouté goutte à goutte de façon à maintenir la température en-dessous de $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 4 heures d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la réaction est terminée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis réchauffée à température ambiante. Le mélange est ensuite transféré dans une ampoule à extraction avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 124 mg (71%, mélange 8.5:1 de diastéréoisomères) de **16c**, un solide beige: P.f. $72\text{-}75\text{ }^{\circ}\text{C}$; R_f 0.43 (20% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -881 (c 0.29, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.06 (m, 7H, H aromatiques), 6.96 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H aromatiques), 6.02 (d large, $J = 6.1$ Hz, 1H, H aromatique), 5.90 (s large, 1H, H_5), 5.86 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H, H_3), 5.48 (dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz, 1H, H_2), 5.30 (s large, 1H, H_1), 4.85 (t large, $J = 6.2\text{-}6.5$ Hz, 1H, H_4), 3.48-3.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.33-3.27 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 2.76 (dd, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_d\text{H}_b\text{OCH}_3$), 2.56 (dd, $J = 12.8, 8.9$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_a\text{H}_c\text{OCH}_3$), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.8 [158.0], 139.9 [140.3], 133.2 [133.3], 130.1(2) [130.3(2)], 128.7, 128.5(2), 128.4(3), 128.2, 128.1(2), 125.87 [125.95], 122.0 [122.2], 121.4 [121.3], 101.4, 61.3, 59.3 [59.1], 48.3 [47.7], 40.7 [40.6], 18.0 [18.3]; FTIR (film) 3027, 2966, 2920, 1626, 1567, 1493, 1444, 1389, 1336, 1270, 1169, 1126, 1085, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 346.2045, trouvé 346.2048.

***N*-[(*R*)-2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-méthoxy-propyl)]-benzamidine**

(16a). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10a** (98 mg, 0.51 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 13.7 mg (10%) du diastéréoisomère minoritaire, 24.2 mg (18%) de fractions mixtes et 60.8 mg (45%) du diastéréoisomère majoritaire. Le diastéréoisomère majoritaire est une huile orange pâle: R_f 0.38 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -797 (c 1.01, CHCl_3);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.35 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.26-7.10 (m, 2H, *H* aromatiques), 5.93 (d large, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_5), 5.84 (dd, $J = 9.5, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.44 (ddt, $J = 9.2, 5.8, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 5.35 (s large, 1H, H_1), 4.86-4.82 (m, 1H, H_4), 3.37-3.20 (m, 3H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP), 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 133.4, 128.9(2), 128.8, 128.5, 128.4(2), 122.0, 121.4, 101.1, 79.0, 59.2, 54.4, 48.1, 19.8, 17.9; FTIR (film) 3042, 2965, 2891, 1626, 1567, 1445, 1388, 1332, 1271, 1110, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 270.1732, trouvé 270.1720.

***N*-[(*R*)-2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-méthoxy-4-méthylpentyl)]-**

benzamidine (16b). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10b** (120 mg, 0.51 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 15.3 mg (10%) de fractions mixtes et 101 mg (64%) de **16b**, une huile orangée: R_f 0.59 (20% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -809 (c 0.61, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.27 (m, 4H, *H* aromatiques), 7.14 (s large, 1H, *H* aromatique), 5.89-5.84 (m, 1H, H_5), 5.87 (dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 1H, H_3), 5.49-5.44 (m, 1H, H_2), 5.40-5.30 (m, 1H, H_1), 4.86 (t large, $J = 5.7-6.6$ Hz, 1H, H_4), 3.37-3.28 (m, 2H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.27-20 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 1.46-1.39 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33-1.25 (m, 1H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19-1.10 (m, 1H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 133.3, 129.1(2), 128.84, 128.82, 128.7(2), 122.0, 121.5, 101.1, 78.4, 59.2, 56.9, 48.2, 43.6, 24.5, 24.0, 22.2, 17.7; FTIR (film) 3043, 2954, 2921, 1626, 1567, 1445, 1388, 1337, 1269, 1115, 1013 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 312.2202, trouvé 312.2204.

(\pm)-*N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[2-(1-méthoxy-3,3-diméthylbutyl)]-

benzamidine (16d). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-

dessus, en utilisant l'amide **10d** (119 mg, 0.51 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 99.2 mg (63%, mélange de diastéréoisomères) de **16d**, une huile orange pâle: R_f 0.65 (10% AcOEt/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.27 (m, 4H, H aromatiques), 7.15-7.05 (m, 1H, H aromatique), 5.95 (s large, 1H, H_5 mineur), 5.89-5.83 (m, 2H, H_5 majeur et H_3), 5.50-5.36 (m, 2H, H_1 et H_2), 4.85-4.78 (m, 1H, H_4), 3.61 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$ majeur), 3.45 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$ mineur), 3.38 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ majeur), 3.28 (s, 3H, OCH_3 majeur), 3.23 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ mineur), 3.14 (s, 3H, OCH_3 mineur), 2.87-2.83 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 1.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP mineur), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP majeur), 0.87 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ mineur), 0.78 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ majeur); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.5 [156.7], 133.3 [133.5], 130.1 [130.5], 129.3 [129.2], 128.7-128.5(2), 128.4-128.2(2), 121.8 [121.9], 121.5 [121.4], 100.5 [100.3], 75.0 [75.1], 67.0 [66.6], 59.1 [58.8], 48.5 [47.9], 34.3 [34.5], 27.1(3) [27.4(3)], 18.0 [18.7]; FTIR (film) 3043, 2962, 1634, 1568, 1493, 1445, 1387, 1353, 1327, 1269, 1169, 1121, 1081, 1012 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 312.2202, trouvé 312.2207.

***N*-[(*R*)-2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-méthoxy-2-phényléthyl)]-**

benzamidine (16e). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10e** (127 mg, 0.50 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 48.3 mg (29%) de fractions mixtes et 63.2 mg (38%) de **16e**, un solide beige: P.f. 72-75 $^\circ\text{C}$; R_f 0.32 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -868 (c 0.63, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 1H, H aromatique), 7.43-7.32 (m, 3H, H aromatiques), 7.29-7.19 (m, 5H, H aromatiques), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H aromatique), 5.99 (s large, 1H, H_5), 5.86 (ddd, $J = 8.9, 5.3, 0.6$ Hz, 1H, H_3), 5.51-5.47 (m, 1H, H_1), 5.49 (dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 1H, H_2), 4.87 (t large, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_4), 4.25

(dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.61 (dd, $J = 9.5, 7.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OMe}$), 3.57 (dd, $J = 9.5, 5.2$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OMe}$), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 1.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 143.2, 133.2, 128.9, 128.8(2), 128.6(2), 128.4, 128.3(2), 127.5(2), 126.9, 122.3, 121.3, 101.3, 79.4, 63.6, 59.2, 48.5, 18.2; FTIR (film) 3044, 2976, 2892, 1622, 1568, 1493, 1445, 1388, 1336, 1270, 1121, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 332.1889, trouvé 332.1889.

***N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-((*R*)-1-méthoxy-1-phénylpropyl)]-**

benzamidine (16f). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10f** (134 mg, 0.50 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 28.8 mg (17%) du diastéréoisomère minoritaire, 59.8 mg (35%) de fractions mixtes et 43.0 mg (25%) du diastéréoisomère majoritaire. Le diastéréoisomère majoritaire est une huile jaune pâle; R_f 0.39 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +815$ (c 1.78, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.03 (m, 9H, H aromatiques), 6.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H aromatique), 5.83-5.78 (m, 1H, H_5), 5.80 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.40 (ddt, $J = 9.2, 5.9, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 5.06 (s large, 1H, H_1), 4.81 (t large, $J = 5.5-6.2$ Hz, 1H, H_4), 3.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.19 (s, 3H, OCH_3), 3.13-3.04 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 141.1, 133.2, 128.8, 128.7(2), 128.4(2), 128.0(2), 127.8(2), 127.5, 127.3, 121.8, 121.3, 101.4, 88.9, 60.8, 57.2, 48.2, 20.4, 17.9; FTIR (film) 3042, 2965, 2925, 2885, 1623, 1567, 1493, 1445, 1388, 1352, 1271, 1114, 1093, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 346.2045, trouvé 346.2048. Le diastéréoisomère minoritaire est une huile jaune pâle; R_f 0.50 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20} -394$ (c 2.32, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 8H, H aromatiques), 7.05 (s large, 1H, H aromatique), 6.24 (s large, 1H, H aromatique), 5.81 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.71 (d large, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_5), 5.43 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H, H_2), 5.33 (s large, 1H, H_1),

4.76 (t large, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_4), 4.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.23-3.16 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.20 (s, 3H, OCH_3), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 141.4, 133.3, 128.70(2), 128.65, 128.4(3), 128.1(2), 127.9(2), 127.5, 122.1, 121.3, 101.1, 89.2, 60.6, 57.1, 47.4, 20.4, 18.3; FTIR (film) 3042, 2965, 2925, 2888, 1622, 1567, 1493, 1445, 1388, 1352, 1337, 1271, 1112, 1093, 1014 cm^{-1} ; SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 346.2045, trouvé 346.2047.

***N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-((*S*)-1-méthoxy-1-phénylpropyl)]-**

benzamidine (16g). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10g** (136 mg, 0.50 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 37.4 mg (21%) du diastéréoisomère minoritaire, 14.2 mg (8%) de fractions mixtes et 89.4 mg (51%) du diastéréoisomère majoritaire. Le diastéréoisomère majoritaire est une huile jaune pâle; R_f 0.44 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -395 (c 0.89, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.35 (m, 3H, H aromatiques), 7.33-7.24 (m, 3H, H aromatiques), 7.21-7.19 (m, 2H, H aromatiques), 7.10 (m, 1H, H aromatique), 6.99 (m, 1H, H aromatique), 5.88-5.85 (m, 1H, H_5), 5.86 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.55-5.45 (m, 2H, H_1 et H_2), 4.83 (t large, $J = 5.8$ -6.8 Hz, 1H, H_4), 4.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.29-3.23 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 1.26 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 140.9, 133.4, 128.9, 128.7(3), 128.6, 128.4, 128.1(4), 127.5, 122.1, 121.4, 101.0, 89.3, 60.2, 57.4, 47.8, 19.6, 18.1; FTIR (film) 3042, 2974, 2926, 2889, 1627, 1568, 1494, 1445, 1388, 1335, 1271, 1137, 1094, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 346.2045, trouvé 346.2052. Le diastéréoisomère minoritaire est une huile jaune pâle; R_f 0.31 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ +814 ° (c 0.36, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.35 (m, 3H, H aromatiques), 7.33-7.24 (m, 3H, H aromatiques), 7.15-7.13 (m, 2H, H aromatiques), 7.09 (m, 1H, H

aromatique), 6.91 (m, 1H, *H* aromatique), 6.03 (s large, 1H, H_5), 5.88 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.48 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H, H_2), 5.34 (s large, 1H, H_1), 4.87 (t large, $J = 6.0-6.3$ Hz, 1H, H_4), 3.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NCH(CH₃)CH(C₆H₅)OCH₃), 3.25-3.17 (m, 1H, NCH(CH₃)CH(C₆H₅)OCH₃), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NCH(CH₃)CH(C₆H₅)OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 140.8, 133.6, 129.3, 128.6(3), 128.6, 128.1(2), 128.0(2), 127.6, 127.5, 121.9, 121.5, 101.1, 89.2, 60.2, 57.4, 48.2, 19.4, 18.2; FTIR (film) 3042, 2974, 2926, 2887, 1627, 1568, 1493, 1445, 1389, 1334, 1271, 1138, 1093, 1014 cm⁻¹; SMHR (MAB) calculé pour C₂₃H₂₆N₂O [M]⁺: 346.2045, trouvé 346.2051.

(±)-*N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[2-(1-méthoxy-1-phényléthyl)]-benzamidine (16h). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10h** (126 mg, 0.49 mmol), de la pyridine (120 μL, 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL, 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 125 mg (76%, mélange de diastéréoisomères) de **16h**, une huile jaune pâle: R_f 0.46 (20% AcOEt/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.15 (m, 8H, *H* aromatiques), 7.10 (s large, 1H, *H* aromatique), 6.85-6.60 (m large, 1H, *H* aromatique), 5.90 (s large, 1H, H_5), 5.85 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.49-5.43 (m, 1H, H_2), 5.27 (s large, 1H, H_1), 4.89-4.84 (m, 1H, H_4), 4.40-4.35 (m, 1H, NCH₂CH(C₆H₅)OCH₃), 3.44 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H, NCH_aH_bCH(C₆H₅)OCH₃ majeur), 3.37 (dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H, NCH_aH_bCH(C₆H₅)OCH₃ mineur), 3.28 (s, 3H, OCH₃ majeur), 3.27 (s, 3H, OCH₃ mineur), 3.23-3.14 (m, 1H, NCH_aH_bCH(C₆H₅)OCH₃), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP du majeur), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP du mineur); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8 [158.7], 141.3 [141.4], 133.0 [133.1], 128.8(3), 128.4-128.2(5), 127.6-127.3(3), 122.2, 121.3, 101.6, 84.9 [85.1], 57.9, 57.3 [57.2], 48.2 [48.0], 18.06 [18.14]; FTIR (film) 3041, 2975, 2920, 1627, 1567, 1493, 1445, 1388, 1335, 1270, 1169, 1111, 1014 cm⁻¹; SMHR (MAB) calculé pour C₂₂H₂₄N₂O [M+H]⁺: 332.1889, trouvé 332.1886.

(±)-*N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[1-(2-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamidine (**16i**). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10i** (114 mg, 0.52 mmol), de la pyridine (120 µL, 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 µL, 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 127 mg (81%, mélange de diastéréoisomères) de **16i**, une huile jaune pâle: R_f 0.62 (10% AcOEt/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.37 (m, 3H, H aromatiques), 7.18-7.15 (m, 2H, H aromatiques), 6.03 (s large, 1H, H_5 majeur), 5.98 (s large, 1H, H_5 mineur), 5.86 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.49-5.43 (m, 1H, H_2), 5.29 (s large, 1H, H_1), 4.89 (t large, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_4), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.19-2.99 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OCH}_3$), 1.86-1.78 (m, 1H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP du mineur), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3 de la 1,2-DHP du mineur), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$ majeur), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$ mineur), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 133.4 [133.3], 129.0-128.9(3), 128.5-128.3(3), 122.1 [122.0], 121.45 [121.39], 101.4, 87.7 [87.6], 59.0 [58.9], 52.1 [51.9], 48.09 [48.15], 30.53 [30.50], 19.43 [19.36], 18.2 [18.1], 17.6 [17.8]; FTIR (film) 3043, 2963, 1627, 1567, 1493, 1444, 1387, 1339, 1271, 1169, 1137, 1096, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 298.2045, trouvé 298.2042.

***N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(1*S*, 2*R*)-*cis*-2-méthoxyindan-1-yl)]-**

benzamidine (16j). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10j** (134 mg, 0.50 mmol), de la pyridine (120 µL, 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 µL, 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 47.3 mg (28%) de fractions mixtes et 61.1 mg (36%) de **16j**, une huile jaune pâle: R_f 0.48 (20% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +645$ (c 0.28, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.42 (m, 3H, H aromatiques), 7.33 (d large, $J = 7.2$ Hz, 2H, H aromatiques), 7.24-7.16 (m, 4H, H aromatiques), 6.00 (s large, 1H, H_5), 5.87 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.55 (s large, 1H, H_1), 5.49 (dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H, H_2), 4.92 (t large, $J = 6.2-6.6$ Hz, 1H, H_4), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{Ar})\text{CH}$

(CH₂Ar)OCH₃), 3.79-3.76 (m, 1H, NCH(Ar)CH(CH₂Ar)OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (dd, $J = 15.8, 3.4$ Hz, 1H, ArCH_aH_b), 2.86 (dd, $J = 15.8, 5.4$ Hz, 1H, ArCH_aH_b), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 144.8, 140.5, 133.5, 129.1(3), 128.6, 128.3, 128.0, 127.2, 126.7, 124.9, 124.2, 122.7, 121.2, 101.8, 85.1, 66.5, 57.9, 48.3, 36.9, 18.2; FTIR (film) 3043, 2921, 2826, 1615, 1568, 1492, 1444, 1434, 1389, 1356, 1328, 1269, 1122, 1107, 1014 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₂₃H₂₄N₂O [M]⁺: 344.1889, trouvé 344.1899.

(±)-N-(2-méthyl-2H-pyridin-1-yl)-N-[3-(2-méthylhexyl)]-benzamidine (16k). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **10k** (109 mg, 0.50 mmol), de la pyridine (120 μL, 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL, 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 122 mg (83%, mélange de diastéréoisomères) de **16k**, une huile orange pâle: R_f 0.45 (10% AcOEt/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.35 (m, 3H, H aromatiques), 7.14 (d large, $J = 5.8$ Hz, 2H, H aromatiques), 5.93-5.84 (m, 1H, H₃), 5.86 (ddd, $J = 8.9, 5.3, 0.7$ Hz, 1H, H₃), 5.48-5.37 (m, 2H, H₁ et H₂), 4.84-4.79 (m, 1H, H₄), 2.71-2.62 (m, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₃), 1.70-1.60 (m, 1H, HC(CH₃)₂ majeur), 1.60-1.48 (m, 1H, HC(CH₃)₂ mineur), 1.47-1.08 (m, 3H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bCH₂CH₃), 1.01-0.82 (m, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bCH₂CH₃), 0.89-0.73 (m, 9H, NCH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₃ et HC(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4 [155.3], 133.9 [133.8], 129.3, 128.9, 128.5(4), 121.7, 121.5, 100.4, 64.1 [63.9], 48.1 [47.9], 36.8 [36.6], 33.9 [33.7], 20.2 [20.0], 19.9 [19.8], 18.9 [18.8], 18.21 [18.17], 14.9 [14.6]; FTIR (film) 3043, 2957, 2870, 1626, 1567, 1493, 1444, 1388, 1331, 1269, 1168, 1140, 1094, 1069, 1013 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₂₀H₂₈N₂ [M]⁺: 296.2252, trouvé 296.2246.

(S)-N-[2-(1-(méthyloxyméthyl)oxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (18). À une solution de N-[(S)-2-(1-hydroxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (**17**)¹⁷ (500 mg, 2.4 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) est ajoutée de la diisopropyléthylamine (630 μL, 3.6 mmol). Le mélange est refroidi à 0 °C et du chlorure de méthoxyméthyle (550

mL, 7.2 mmol) est ajouté. Après une heure à 0 °C, la réaction est agitée à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est terminée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et transférée dans une ampoule à extraction avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 534 mg (89%) de **18**, un solide blanc: P.f. 66-68 °C; R_f 0.26 (30% AcOEt/hexanes); [α]_D²⁰ -36.5 (c 0.98, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7.82-7.79 (m, 2H, *H* aromatiques), 7.53-7.43 (m, 3H, *H* aromatiques), 6.49 (d large, *J* = 8.2 Hz, 1H, *NH*), 4.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH_aH_bOCH₃), 4.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH_aH_bOCH₃), 4.11-4.06 (m, 1H, HNCH(CH(CH₃)₂)CH₂OCH₂OCH₃), 3.87 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H, HNCH(CH(CH₃)₂)CH₂OCH_aH_bOCH₃), 3.60 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H, HNCH(CH(CH₃)₂)CH₂OCH_aH_bOCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 2.06-2.00 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 167.3, 135.1, 131.5, 128.8(2), 127.1(2), 97.2, 68.7, 55.7, 54.8, 29.9, 19.8, 19.7; FTIR (solide) 3312, 3064, 2950, 1634, 1538, 1492, 1463, 1389, 1344, 1320, 1214, 1152, 1114, 1071, 1043 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₁₄H₂₁NO₃ [M]⁺: 251.1521, trouvé 251.1533.

(S)-N-[2-(1-(*p*-Méthoxybenzyloxy)-3-méthylbutyl)]-benzamide (19). À une suspension d'hydrure de potassium (220 mg, 5.5 mmol) dans le THF (25 mL) refroidie à 0 °C avec un bain de glace/eau est ajouté du *N*-[(*S*)-2-(1-hydroxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (**17**) (1.04 g, 5 mmol). Le mélange est agité à 0 °C pendant une heure, puis du bromure de *p*-méthoxybenzyle (1.51 g, 7.5 mmol) est ajouté. La solution est agitée quelques minutes à 0 °C puis réchauffée à température ambiante et agitée pendant 7 heures. La réaction est terminée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, diluée avec de l'éther et transférée dans une ampoule à extraction. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu solide

est ensuite recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 1.36 g (83%) de **19**, un solide blanc: P.f. 99-101 °C; R_f 0.33 (30% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -51.1 (c 0.88, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.73 (m, 2H, H aromatiques), 7.53-7.41 (m, 3H, H aromatiques), 7.27-7.22 (m, 2H, H aromatiques), 6.89-6.84 (m, 2H, H aromatiques), 6.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, ArCH_aH_b), 4.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, ArCH_aH_b), 4.09-4.01 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$), 3.80 (s, 3H, ArOCH_3), 3.69 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_2\text{Ar}$), 3.52 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_2\text{Ar}$), 2.07-2.00 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 159.4, 135.1, 131.5, 130.3, 129.5(2), 128.7(2), 127.1(2), 114.0(2), 73.1, 69.8, 55.4, 54.8, 29.8, 19.8, 19.4; FTIR (solide) 3333, 3061, 2958, 1634, 1616, 1516, 1489, 1461, 1444, 1304, 1252, 1175, 1155, 1099, 1081, 1027 cm^{-1} . Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 73.37; H, 7.70; N, 4.28; trouvée: C, 73.05; H, 7.88; N, 4.28.

(S)-N-[2-(1-triisopropylsilyloxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (20). À une solution de *N*-[(*S*)-2-(1-hydroxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (**17**) (1.01 g, 4.9 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) est ajoutée de la 2,6-lutidine (680 μL , 5.9 mmol), suivi de trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (1.32 mL, 4.9 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 17 heures, puis transférée dans une ampoule à extraction avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 1.26 g (71%) de **20**, un solide blanc: P.f. 65-66 °C; R_f 0.30 (10% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -42.8 (c 1.01, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.76 (m, 2H, H aromatiques), 7.53-7.41 (m, 3H, H aromatiques), 6.50 (d large, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 4.01-3.91 (m, 2H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTIPS}$), 3.81 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTIPS}$), 2.10-2.03 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.18-1.00 (m, 27H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ et $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 135.2, 131.5, 128.8(2),

126.9(2), 63.4, 56.3, 29.5, 19.9, 19.5, 18.2(6), 12.1(3); FTIR (solide) 3292, 3071, 2941, 1635, 1538, 1463, 1382, 1359, 1343, 1325, 1296, 1129, 1082, 1014 cm^{-1} . SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.2672, trouvé 364.2680.

***N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-triisopropylsilyloxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (22)**. Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **20** (181 mg, 0.50 mmol), de la pyridine (120 μL , 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μL , 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 167 mg (76%, mélange de diastéréoisomères) de **22**, une huile jaune pâle: R_f 0.47 (5% AcOEt/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.33 (m, 3H, *H* aromatiques), 7.21 (s large, 1H, *H* aromatique), 7.14 (d large, $J = 6.5$ Hz, 1H, *H* aromatique), 5.99 (s large, 1H, H_5 majeur), 5.91 (s large, 1H, H_5 mineur), 5.84 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 1H, H_3), 5.48-5.33 (m, 2H, H_1 et H_2), 4.85 (t large, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_4 mineur), 4.82 (t large, $J = 6.3$ -6.8 Hz, 1H, H_4 majeur), 3.75 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOTIPS mineur), 3.62 (dd, $J = 9.5, 7.4$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOTIPS mineur), 3.59 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOTIPS majeur), 3.40 (dd, $J = 9.5, 6.9$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOTIPS majeur), 2.94-2.88 (m, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH₂OTIPS), 1.92-1.84 (m, 1H, HC(CH₃)₂ majeur), 1.75-1.71 (m, 1H, HC(CH₃)₂ mineur), 1.19 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP majeur), 1.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP mineur), 1.11-0.96 (m, 21H, OSi(CH(CH₃)₂)₃), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ majeur), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ mineur), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ majeur), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H HC(CH₃)₂ mineur); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 133.55 [133.50], 129.5-129.2(1), 128.8-128.6(4), 128.2, 121.9 [122.0], 121.4, 100.7 [100.8], 66.0 [66.4], 65.4 [65.9], 47.9 [48.5], 30.2 [30.5], 20.8 [20.4], 18.2(6) [18.3(6)], 18.2 [17.9], 17.4 [17.5], 12.19(3) [12.23(3)]; FTIR (film) 3044, 2958, 2866, 1627, 1568, 1492, 1464, 1387, 1336, 1270, 1107, 1069, 1012 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 440.3223, trouvé 440.3211.

Protocole général pour les études RMN ^1H des benzamides **3** et **10a** à **10k**

À un tube RMN sec est ajouté du (*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-benzamide (**3**) (44.8 mg, 0.21 mmol). Le tube est recouvert d'un septum, entouré avec du ruban de Teflon et purgé sous atmosphère inerte. Du dichlorométhane- d_2 (1.0 g) est ensuite ajouté et le tube légèrement agité. De la pyridine (48 μL , 0.60 mmol) et du tétraméthylsilane (50 μL d'une solution préparée en solubilisant 250 μL de TMS dans 1.0 g de CD_2Cl_2) sont ensuite ajoutés et le tube est agité vigoureusement. À ce moment, un spectre RMN ^1H est accumulé. Le tube est ensuite refroidi à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère inerte et de l'anhydride triflique (40 μL , 0.24 mmol) est ajouté. Le mélange est graduellement réchauffé jusqu'à une température d'environ $-5\text{ }^\circ\text{C}$ en le maintenant dans le bain d'acétone sur une période d'environ 2 heures, puis laissé à température ambiante pendant 1 ou 2 heures de plus. Un autre spectre RMN ^1H est accumulé à ce moment et habituellement, tout le produit de départ est converti en sel de pyridinium (voir Tableau 6.2).

(*S*)-*N*-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-3-phénylpropionamide (26). À une solution de (*S*)-2-amino-1-méthoxy-3-méthylbutane (**25**) (1.17 g, 10 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL) est ajoutée de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol). La solution est refroidie à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ avec un bain de glace/acétone, puis du chlorure de 3-phénylpropionyle (1.49 mL, 10 mmol) est ajouté sur une période d'environ 5 minutes contre la paroi intérieure du ballon. Le mélange réactionnel est réchauffé graduellement jusqu'à température ambiante en maintenant le ballon dans le bain de glace/acétone. Après 15 heures, le mélange est concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse de HCl 10%. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu solide est ensuite recristallisé (AcOEt/hexanes) pour donner 1.34 g (54%) de **26**. Les liqueurs mères sont concentrées sur l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur

gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 288 mg (12%) de **26**, un solide beige: P.f. 78-80 °C; R_f 0.29 (50% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -40.8 (c 1.03, CHCl_3); RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.31 (m, 2H, H aromatiques), 7.27-7.23 (m, 3H, H aromatiques), 5.57 (d large, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 3.87-3.83 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.49 (dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (dd, $J = 9.7, 3.9$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.85-1.81 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 141.1, 128.7(2), 128.6(2), 126.4, 72.7, 59.2, 54.1, 38.8, 32.0, 29.5, 19.6, 19.1; FTIR (solide) 3300, 3064, 2957, 1636, 1548, 1496, 1453, 1380, 1226, 1196, 1112, 1033, 973 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 249.1729, trouvé 249.1723. Anal élémentaire calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62; trouvée: C, 72.55; H, 9.39; N, 5.70.

(S)-N-[2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-triméthylacétamide (27). À une solution de **(S)-(-)-2-amino-1-méthoxy-3-phénylpropane (25)** (586 mg, 5.0 mmol) dans le dichlorométhane (12 mL) est ajoutée de la triéthylamine (840 μL , 6 mmol). La solution est refroidie à -10 °C avec un bain de glace/acétone et du chlorure de pivaloyl (620 μL , 5 mmol) est ajouté lentement sur une période d'environ 5 minutes contre la paroi intérieure du ballon. La réaction est réchauffée graduellement jusqu'à température ambiante en maintenant le ballon dans le bain de glace/acétone. Après 15 heures, le mélange est concentré sur l'évaporateur rotatif et transféré dans une ampoule à extraction avec de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse de HCl 10%. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée sur l'évaporateur rotatif. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 650 mg (65%) de **27**, un solide blanc: P.f. 40-42 °C; R_f 0.38 (30% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -54.9 (c 0.45, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (d large, $J = 6.7$ Hz, 1H, NH), 3.85-3.77 (m, 1H,

HNCH(CH(CH₃)₂)CH₂OCH₃), 3.52 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H, HNCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H, HNCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOCH₃), 1.93-1.81 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.2, 72.8, 59.3, 53.8, 39.0, 29.6, 27.8(3), 19.8, 19.2; FTIR (solide) 3330, 2958, 2871, 1632, 1531, 1468, 1367, 1306, 1200, 1118 cm⁻¹. SMHR (MAB) calculé pour C₁₁H₂₃NO₂ [M]⁺: 201.1729, trouvé 201.1725.

***N*-[2-méthyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-méthoxy-3-méthylbutyl)]-3-phényl**

propionamide (28). Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit ci-dessus, en utilisant l'amide **26** (126 mg, 0.51 mmol), de la pyridine (120 μ L, 1.5 mmol) et de l'anhydride triflique (100 μ L, 0.60 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 128 mg (77%, mélange de diastéréoisomères) de **28**, une huile jaune pâle: R_f 0.49 (20% AcOEt/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.20 (m, 5H, *H* aromatiques), 6.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, *H*₅), 5.91 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H, *H*₃), 5.49 (ddd, $J = 9.1, 6.0, 1.0$ Hz, 1H, *H*₂), 5.45-5.35 (m, 1H, *H*₁ majeur), 5.38-5.29 (m, 1H, *H*₁ mineur), 5.12-5.07 (m, 1H, *H*₄), 3.53 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOCH₃ mineur), 3.45-3.35 (m, 2H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOCH₃ majeur et NCH(CH(CH₃)₂)CH₂OCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃ mineur), 3.29 (s, 3H, OCH₃ majeur), 3.21 (dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOCH₃ mineur), 3.01 (dd, $J = 10.8, 8.8$ Hz, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CH_aH_bOCH₃ majeur), 2.93-2.61 (m, 4H, C₆H₅CH₂CH₂), 1.93-1.82 (m, 1H, HC(CH₃)₂ majeur), 1.77-1.67 (m, 1H, HC(CH₃)₂ mineur), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP majeur), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃ de la 1,2-DHP mineur), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ majeur), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ majeur), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ mineur), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, HC(CH₃)₂ mineur); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3 [155.2], 141.0 [141.1], 128.8(2) [128.7(2)], 128.37(2) [128.42(2)], 126.8 [127.0], 126.5 [126.4], 122.9 [122.8], 121.2, 102.0 [101.8], 76.2 [76.1], 62.9 [63.2], 59.1 [59.2], 47.3 [47.9], 33.0 [32.9], 31.4 [31.2], 27.3 [27.4], 20.5 [20.1], 17.77(2) [17.83(2)]; FTIR (film) 3042, 2961, 2888, 1634, 1567, 1497, 1455, 1388, 1335,

1267, 1184, 1113, 1075, 1014 cm^{-1} . SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 326.2358, trouvé 326.2371.

***N*-[(*S*)-2-((*R*)-1-méthoxy-1-phénylpropyl)]-triméthylacétamide (31).** Le produit mentionné a été préparé selon le protocole décrit pour la préparation des benzamides **10**, en utilisant **9f** (1.65 g, 10 mmol), du chlorure de pivaloyle (1.23 mL, 10 mmol) et de la triéthylamine (1.67 mL, 12 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes) pour donner 2.12 g (85%) de **31**, un solide blanc: P.f. 57-60 °C; R_f 0.40 (20% AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -72.8 (c 0.72, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H, *H* aromatiques), 5.96 (d large, $J = 7.9$ Hz, 1H, *NH*), 4.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 4.20-4.16 (m, 1H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 138.9, 128.5(2), 127.7, 126.9(2), 85.4, 57.9, 49.8, 38.8, 27.7(3), 14.0; FTIR (solide) 3337, 3064, 2967, 1631, 1537, 1494, 1479, 1452, 1204, 1124, 1095, 1068 cm^{-1} . Anal. élémentaire calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62; trouvée: C, 72.06; H, 9.90; N, 5.67.

6.9. Références

- 1 McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
- 2 Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.
- 3 Colman, B.; de Sousa, S. E.; O'Brien, P.; Towers, T. D.; Watson, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4175.
- 4 Werry, J.; Stamm, H.; Lin, P.-Y.; Falkenstein, R.; Gries, S.; Irgartinger, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5015.
- 5 Burger, A.; Hornbaker, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *94*, 5514.
- 6 Kurth, M. J.; Randall, L. A. A.; Takenouchi, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8755.
- 7 Béraud, V.; Perfetti, P.; Pfister, C.; Kaafarani, M.; Vanelle, P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4923.

- 8 Une faible quantité de 1,4-dihydropyridine est aussi formée lors de la réaction.
- 9 Les spectres ont été accumulés à basse température puisqu'un processus d'échange chimique a lieu à plus haute température (voir section 6.6.2).
- 10 Il est intéressant de constater qu'à basse température (253 K), les deux hydrogènes en *ortho* sur le noyau pyridine de l'isomère **24d** sont différents.
- 11 Gay, I. D.; Hu, B.; Sheng, T.-C. *Langmuir* **1999**, *15*, 6132.
- 12 Connor, C.; Naito, A.; Takegoshi, K.; McDowell, C. A. *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *113*, 123.
- 13 L'ensemble des données spectrales est jointe dans l'Annexe 1 à la fin de ce chapitre
- 14 Larivée, A.; Charette, A. B., résultats non-publiés.
- 15 Pour la compilation des exemples connus à ce jour, voir: Wagner, R.; Wiedel, B.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2383.
- 16 a) Ali, A.; Ahmad, V. U.; Ziemer, B.; Liebscher, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4365. b) Tasheva, D.; Angelova, O.; Dryanska, V. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 428. c) Köll, P.; Kopf, J.; Abeln, D.; BeMiller, J.; Petrus, L. *Carbohydr. Res.* **1992**, *232*, 321. d) van der Werf, A. W.; Kellogg, R. M.; van Bolhuis, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 682. e) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y.-A.; Huffman, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3909.
- 17 Pour la préparation de cet amide, voir la section 5.6.

Annexe 1

Tableau 6.3. Données spectroscopiques menant au calcul de k_{obs}

Temps de mélange (s)	Intégration du pic normal A	Intégration du pic croisé P	% Intégration du pic normal A	% Intégration du pic croisé P
0.1	10.974	1.000	91.65	8.35
0.2	5.482	1.000	84.6	15.4
0.3	3.584	1.000	78.2	21.8
0.5	2.058	1.000	67.3	32.7
0.7	1.407	1.000	58.5	41.5
1.0	0.932	1.000	51.8	48.2
1.5	0.601	1.000	37.5	62.5
2.0	0.467	1.000	32.0	68.0
2.5	0.396	1.000	28.6	71.4

$$\%P_{\text{éq}} = 75.6 \text{ (3.1:1)}$$

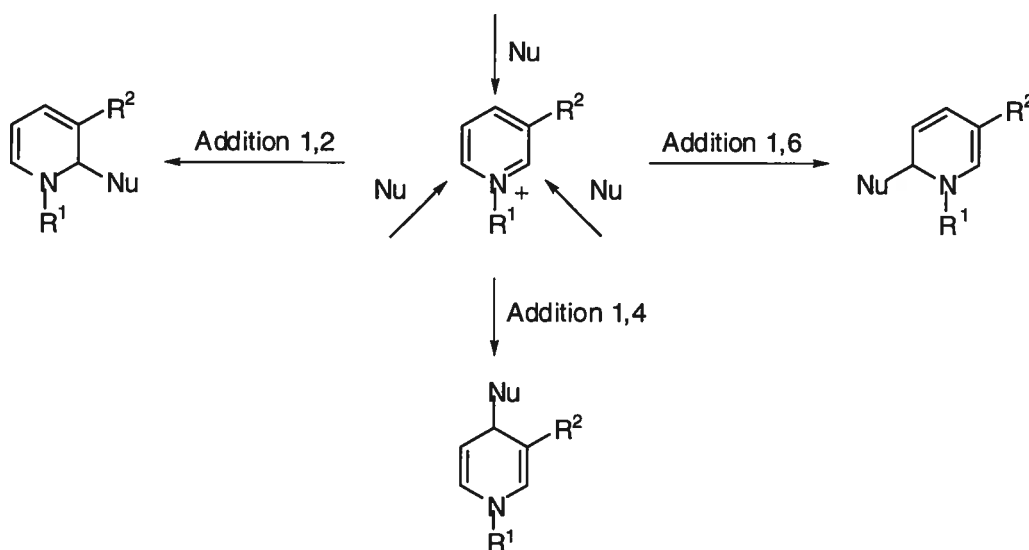
$$\%P_0 = 0$$

Il est à noter que nous avons substitué les termes de concentration comme [P] et [A] dans les équations par des termes de pourcentage comme %P ou %A. Le même traitement mathématique s'applique dans les deux cas.

Chapitre 7. Addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués et application à la synthèse totale de la (-)-CP-99,994

Dans ce chapitre, nous discuterons de l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium substitués en position 3. Comme ces derniers ne possèdent pas de plan de symétrie, l'addition d'un nucléophile peut avoir lieu aux trois positions électrophiles du cycle et conduire à trois régioisomères différents (voir Figure 7.1). La nature et la taille du groupe R^2 ainsi que celle du nucléophile (Nu), le solvant et la température sont les facteurs principaux qui influenceront le rapport de ces trois produits.

Figure 7.1. Dihydropyridines issues de l'addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués



Suite à cette discussion, nous traiterons de la (+)-CP-99,994, une pipéridine 2,3-disubstituée, et des méthodes de synthèse utilisées jusqu'à présent pour la préparer. Finalement, l'article présenté à la fin de ce chapitre démontrera que l'addition de réactifs organométalliques sur des sels de pyridinium issus de la réaction entre le *N*-méthyle-benzamide et des pyridines 3-substituées procède avec un bon

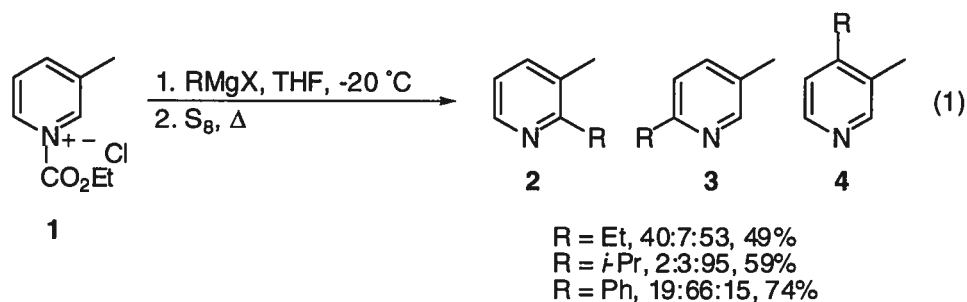
régiocontrôle pour donner majoritairement les 1,2-dihydropyridines. La synthèse totale de la (-)-CP-99,994, basée sur l'addition diastéréosélective de diphénylzinc sur un sel de pyridinium chiral hautement fonctionnalisé provenant de la 3-aminopyridine et d'un amide chiral dérivé du valinol sera aussi divulguée.

7.1. Addition nucléophile sur des sels de pyridinium 3-substitués

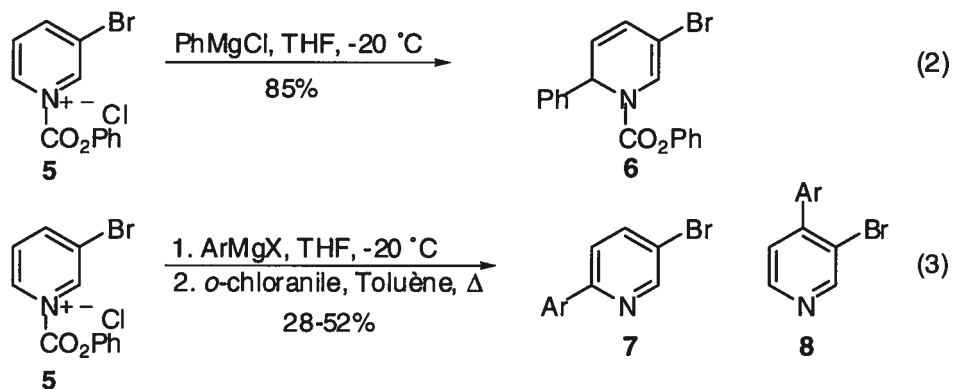
Tel que mentionné ci-dessus, la juxtaposition de différents facteurs peut dans la majorité des cas mener à la formation exclusive ou majoritaire d'un seul des trois régioisomères illustrés dans la Figure 7.1. Ces facteurs sont discutés en détail dans la section qui suit.

7.1.1. Nature et taille du groupe R² en position 3 du sel de pyridinium

Comme on peut s'y attendre, la nature et la taille du groupe en position 3 du sel de pyridinium ont une influence importante sur la régiosélectivité d'attaque du nucléophile. Comins *et al.* ont démontré que l'addition d'organomagnésiens sur le sel de *N*-éthoxycarbonyl-3-picolinium (**1**) donne un mélange de dihydropyridines, qui est ensuite oxydé en pyridines **2** à **4** par le soufre (éq. 1).¹ L'addition de chlorure d'éthylmagnésium donne majoritairement la pyridine **4**, démontrant encore une fois le problème de régiosélectivité rencontré avec les organomagnésiens possédant des chaînes alkyles.² Par contre, il est à noter que parmi les deux produits d'addition en α de l'atome d'azote, le produit **2** prédomine (**2:3** = 85:15). L'addition de chlorure d'isopropylmagnésium donne presque exclusivement le produit **4** résultant de l'attaque en position 4 tandis que le chlorure de phénylmagnésium donne majoritairement le produit **3**.³ Lorsqu'une quantité catalytique de cuivre est présente lors de l'addition (CuI, 5 mol%), le produit **4** est isolé quasi exclusivement (régiosélectivité > 92%).⁴

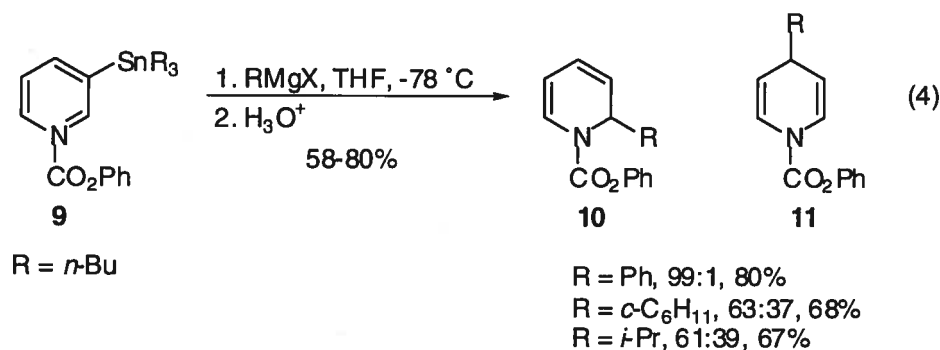


Un comportement similaire est observé lors de l'addition d'arylmagnésiens sur le sel de *N*-phénoxy-carbonyl-3-bromopyridinium (**5**) (éq. 2 et 3).⁵ L'addition de chlorure de phénylmagnésium donne un bon rendement isolé de la 1,6-dihydropyridine **6**. Une faible quantité de 1,4-dihydropyridine (<10% par RMN) est aussi formée lors de la réaction. D'autres arylmagnésiens additionnent aussi préférentiellement en position 6 et les dihydropyridines qui en résultent peuvent être oxydées avec de l'*o*-chloranile pour donner les pyridines **7**. Lorsque les organomagnésiens sont substitués en *para* (*p*-Cl, *p*-MeO) ou en *mé*ta (2-naphtyle), les pyridines **7** sont les produits majoritaires (48-52%). Les pyridines **8** sont aussi formées minoritairement (5-11%). Les organomagnésiens substitués en *ortho* (*o*-Me, 1-naphtyle) donnent un mélange quasi identique de pyridines **7** et **8** avec de faibles rendements (<30%).

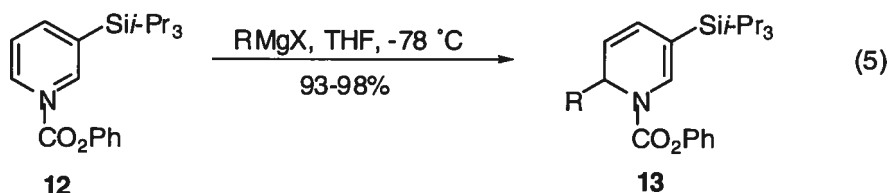


L'addition de nucléophiles sur les sels de pyridinium **9**, dérivés des 3-trialkylstannylpyridines et du phényl chloroformate, constitue une méthode détournée de synthétiser des 1,2-dihydropyridines.⁶ Bien que le groupement trialkylstannyle soit

faiblement électrodonneur, le rôle principal exercé par ce dernier est de bloquer les positions 2 et 4 du sel de pyridinium. Suite à la réaction, le groupement trialkylstannyle peut être enlevé par une protodéstannylation en milieu acide aqueux pour donner les dihydropyridines **10** et **11** (éq. 4).

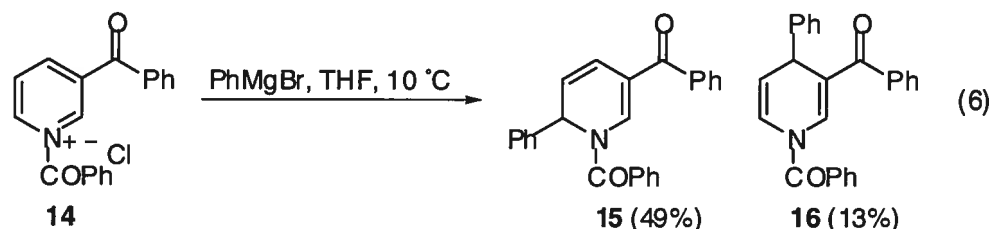


Bien que l'addition du chlorure de phénylmagnésium procède avec un excellent régiocontrôle (>99:1), l'addition d'alkylmagnésiens donne encore de mauvaises régiosélectivités (*c*-C₆H₁₁MgCl, 63:37; *i*-PrMgCl, 61:39). L'inefficacité du groupement trialkylstannyle à projeter l'encombrement stérique serait dû à la longueur du lien carbone-étain (2.14 Å). Une amélioration considérable a été apportée quelques années plus tard, alors que le groupement trialkylstannyle a été remplacé par un groupement triisopropylsilyle (éq. 5).⁷ Un régiocontrôle parfait est observé lors de l'addition sur **12**, en plus d'obtenir d'excellents rendements en 1,6-dihydropyridines **13**. Même les organomagnésiens contenant de longues chaînes alkyle (BuMgCl) ou des chaînes branchées en α (*c*-C₆H₁₁MgBr) additionnent de façon hautement sélective.

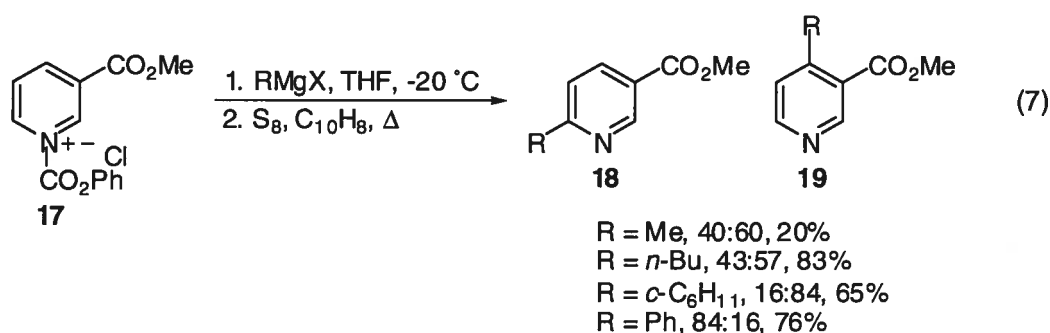


L'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium 3-substitués où le groupement est électroattracteur a aussi été étudiée de façon exhaustive.

Généralement, un mélange de 1,4- et 1,6-dihydropyridines est obtenu et seulement de faibles quantités de 1,2-dihydropyridines sont isolées. Par exemple, l'addition de bromure de phénylmagnésium sur le sel de pyridinium **14** donne exclusivement les dihydropyridines **15** et **16** (éq. 6).⁸

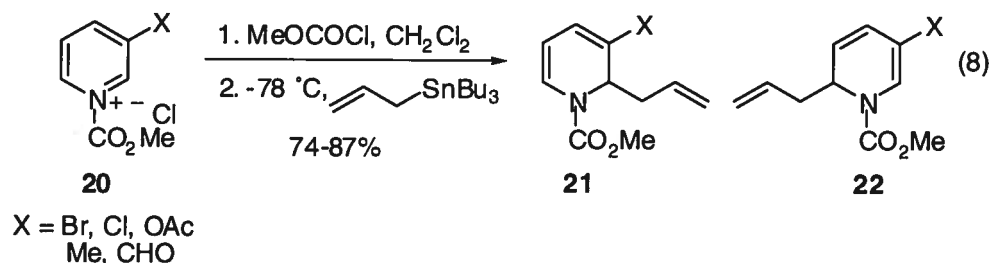


Lorsque la pyridine possède un groupement ester en position 3, l'addition d'organomagnésiens sur le sel de pyridinium correspondant génère aussi un mélange de 1,4- et 1,6-dihydropyridines. Ce mélange est ensuite oxydé avec du soufre pour donner les pyridines **18** et **19** (éq. 7).^{4d} Comme on peut le constater, l'addition sur le dérivé nicotinique **17** induit la formation prédominante de la pyridine 3,4-disubstituée **19** pour les alkylmagnésiens, alors que le chlorure de phénylmagnésium donne la pyridine 2,5-disubstituée **18** de façon majoritaire. Fait intéressant, la variation du substituant alkyle de l'ester (Me, *i*-Pr, *t*-Bu) n'a aucune incidence sur la régiosélectivité d'attaque lorsque le chlorure de phénylmagnésium est employé.



Yamaguchi *et al.* ont démontré que l'addition d'allyltributylétain sur les sels de *N*-méthoxycarbonyl pyridinium provenant des pyridines **20** permettait d'isoler les 1,2-dihydropyridines **21** avec d'excellents rendements (éq. 8).⁹ La régiosélectivité

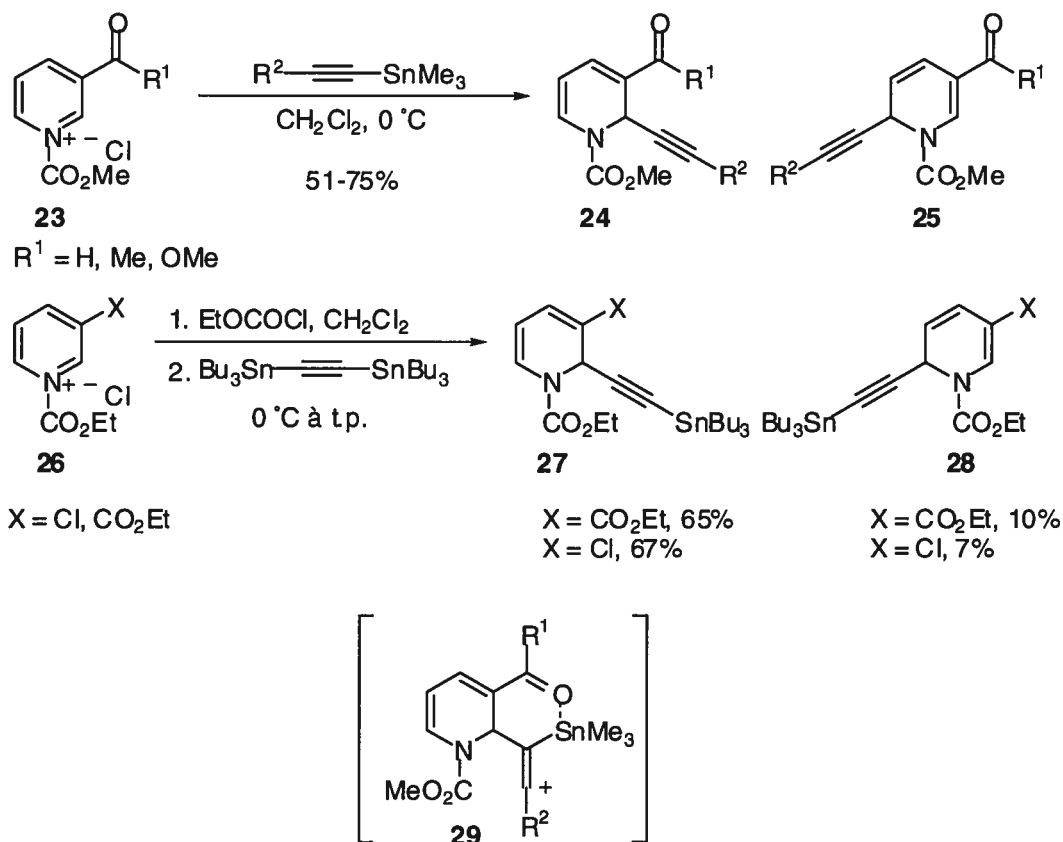
d'attaque est complète lorsque le substituant en 3 est un halogène ou un groupement acétoxyde,¹⁰ alors que la 1,6-dihydropyridine **22** est aussi formée à partir de la 3-picoline et de la 3-formyl pyridine (X = Me ou CHO, **21:22** = 75:25). Il est à noter que l'allyltriméthylsilane n'additionne pas sur le sel de pyridinium.



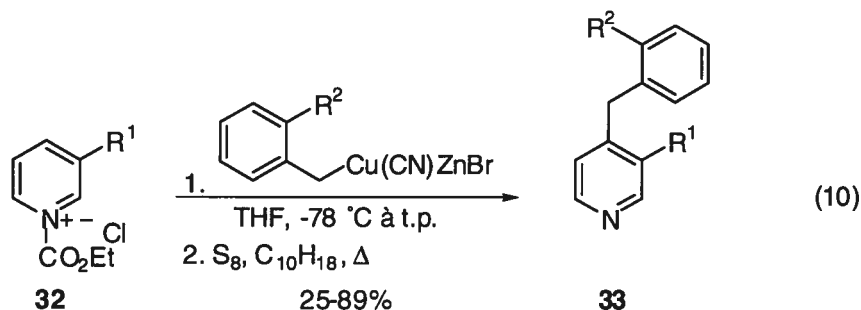
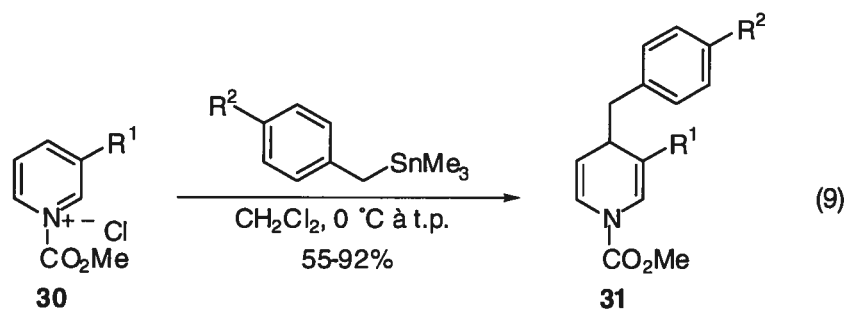
D'une façon similaire, l'addition d'alcynyltriméthylétains sur les sels de *N*-méthoxycarbonyl pyridinium **23** substitués par un groupement électroattracteur procède de manière hautement régiosélective pour mener aux 1,2-dihydropyridines **24** (Schéma 7.1).¹¹ Les régiosélectivités sont supérieures à 80:20 dans tous les cas, favorisant la dihydropyridine **24**, et un intermédiaire comme **29** a été postulé pour expliquer le régiocontrôle de ces réactions. Ces résultats vont à l'encontre de ceux généralement observés pour les sels de pyridinium de ce type (groupe électroattracteur en 3), où l'attaque aux positions 4 et 6 prédomine.

L'addition du bis(tributylstannyl)acétylène sur les sels de pyridinium dérivés de **26** et d'éthyle chloroformate mène aussi préférentiellement aux 1,2-dihydropyridines **27** (Schéma 7.1).¹² Encore une fois, de faibles quantités de 1,6-dihydropyridines **28** sont isolées comme sous-produit de la réaction.

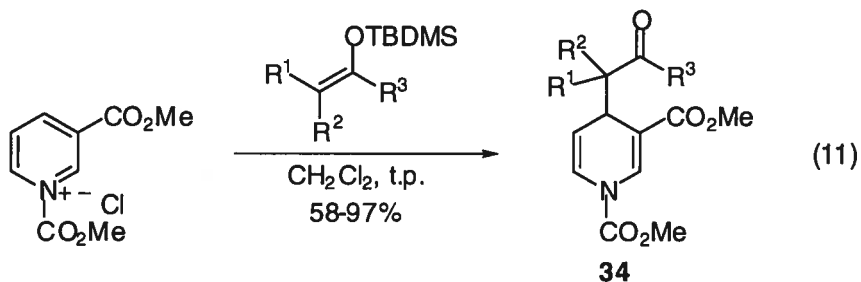
Schéma 7.1. Addition d'organostannanes sur des sels de pyridinium 3-substitués



A l'inverse des réactifs à base d'étain discutés ci-dessus, l'addition de benzyle triméthylétains ($\text{ArCH}_2\text{SnMe}_3$) sur des sels de pyridinium 3-substitués comme **30** mène à la formation exclusive de 1,4-dihydropyridines **31**, quelque soit la nature du substituant (éq. 9).¹³ Fait intéressant, la présence d'un substituant en position 4 n'a aucune influence sur la régiosélectivité d'attaque et dans ces cas, des 1,4-dihydropyridines 4,4-disubstituées sont formées. D'autres réactifs organométalliques benzyliques sont aussi reconnus pour additionner sélectivement en position 4, indépendamment de la nature du substituant en position 3. L'addition de cuprates mixtes préparés à partir de ArCH_2ZnBr par transmétallation avec du CuCN sur les sels de pyridinium **32** mène à la formation exclusive des pyridines **33** suite à une oxydation par le soufre (éq. 10).¹⁴



Finaleme nt, comme les éno lates et les éthers d'éno ls silylés revê tent un caractère relativement mou, il n'est pas étonnant de constater que l'addition de ces réactifs procède avec la formation majoritaire ou exclusive de 1,4-dihydropyridines comme **34**, quelque soit la nature du groupement en position 3 (éq. 11).¹⁵



7.1.2. Régiosélectivité d'attaque 2 versus 6: l'effet "ortho"

Lorsqu'un sel de pyridinium est substitué en position 3, deux produits d'addition en α de l'atome d'azote sont possibles (1,2 et 1,6-dihydropyridines). Si le substituant est encombré stériquement (ex. $-\text{Si}i\text{-Pr}_3$), il n'est pas étonnant de constater que la 1,6-dihydropyridine est formée de façon prédominante. Par contre, si la taille du substituant est réduite (ex.: $-\text{Me}$, $-\text{OR}$, $-\text{COR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$, halogène), la nature

électronique (groupement électrodonneur ou électroattracteur) devient le facteur dominant qui va gouverner la régiosélectivité d'attaque.

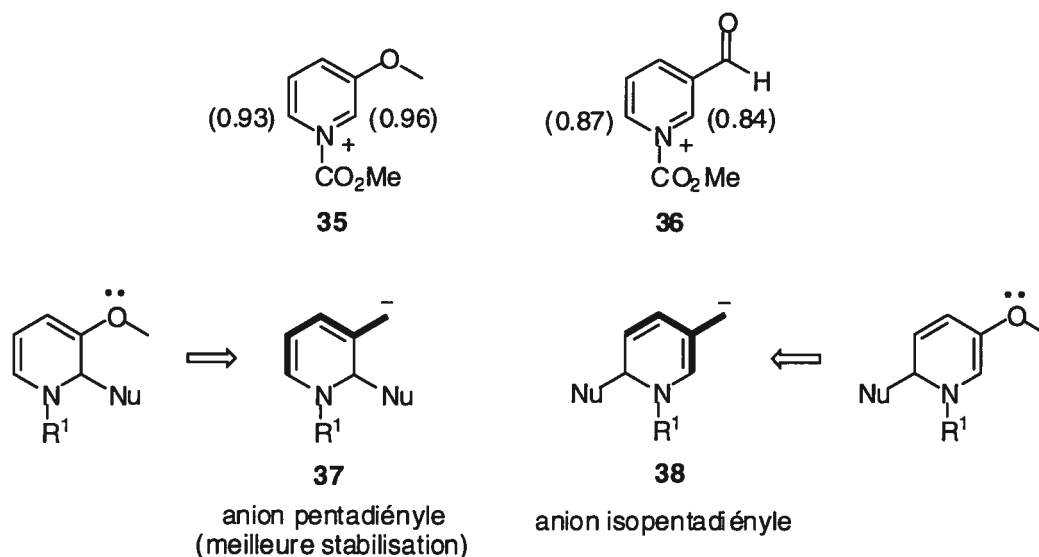
Les tendances généralement observées sont les suivantes; (i) un substituant électrodonneur (ex.: -Me, -OR, halogène) dirige l'attaque en position 2 de façon préférentielle, et (ii) un substituant électroattracteur (ex.: -COR, -CO₂R, -CN) tend à favoriser l'attaque préférentielle en position 6, quoique le régiocontrôle ne soit pas aussi prononcé.

Selon Sundberg *et al.* le substituant peut affecter le cycle aromatique de la pyridine de trois façon différentes.¹⁶ Tout d'abord, la charge totale sur les positions 2 et 6 sera influencée par la nature du substituant. Si la réaction d'addition nucléophile est régie par les principes de HSAB (Hard-Soft-Acid-Base), on s'attendrait à ce que la position la plus déficiente en électron mène au produit majoritaire dans le cas d'un nucléophile dur. Deuxièmement, la nature du substituant influence aussi la forme des orbitales du pyridinium. Dans ce cas, les valeurs des coefficients des positions 2 et 6 dictent quel produit sera formé de façon prédominante. Finalement, dans le cas d'une réaction où l'état de transition est tard, le postulat de Hammond stipule que le produit le plus stable sera celui formé majoritairement. Ainsi, la dihydropyridine la plus stabilisée par le substituant en position 3 devrait être formée préférentiellement.

Malheureusement, les résultats des calculs effectués par Sundberg *et al.* n'offrent pas une explication complète des régiosélectivités. En effet, la charge totale π sur les positions 2 et 6 dans le cas des sels de pyridinium **35** et **36** est légèrement déséquilibrée, mais dans le sens inverse des résultats expérimentaux observés (voir Figure 7.2). De plus, la taille des coefficients orbitales de la LUMO va aussi à l'encontre des résultats obtenus pour l'addition de nucléophiles sur les sels de pyridinium 3-substitués. En revanche, l'énergie relative entre les 1,2 et les 1,6-dihydropyridines va dans le même sens que les résultats expérimentaux; l'isomère 1,2 est plus stable lorsqu'il y a un substituant électrodonneur tandis que l'isomère 1,6 est légèrement plus stable lorsqu'il y a un substituant électroattracteur. Un modèle très simple est illustré dans la figure ci-dessous afin d'expliquer cette observation. Si le substituant est électrodonneur (ex.: -OMe), ce dernier peut contribuer deux électrons et un centre sp^2 et on se retrouve avec l'équivalent d'un anion pentadiényle **37** dans le

cas d'une addition 1,2 alors qu'on se retrouve avec l'équivalent d'un anion isopentadiényle **38** dans le cas d'une addition 1,6. L'anion **37** est plus stable en raison de la linéarité du système π , alors que le système π branché dans **38** est moins stabilisé.

Figure 7.2. Explications pour l'effet "ortho"

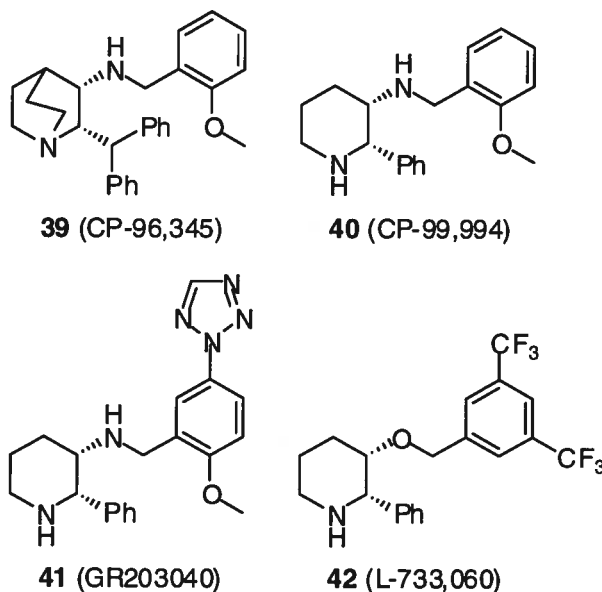


7.2. Synthèses préalables de la (+)-CP-99,994

La Substance P (Figure 7.3) est un peptide contenant 11 acides aminés, impliqué dans la pathogénèse de diverses maladies comme l'arthrite, l'asthme et l'inflammation intestinale. Suite à un "screening" intensif de différents composés et des modifications structurales spécifiques, la quinuclidine **39** a été développée par les chercheurs de Pfizer comme un inhibiteur efficace de la Substance P au niveau du récepteur NK-1 (Figure 7.3). Une autre série de modifications a permis de simplifier davantage la structure de la drogue originale à la pipéridine **40**, la (+)-CP-99,994.¹⁹ D'autres dérivés ont ensuite été mis au point, comme **41** (GR203040) par Glaxo¹⁷ et **42** (L-733,060) par Merck Sharp and Dohme¹⁸ qui partagent tous une jonction *syn* 2,3-disubstituée avec un groupement phényle en position 2 sur le squelette d'une pipéridine.

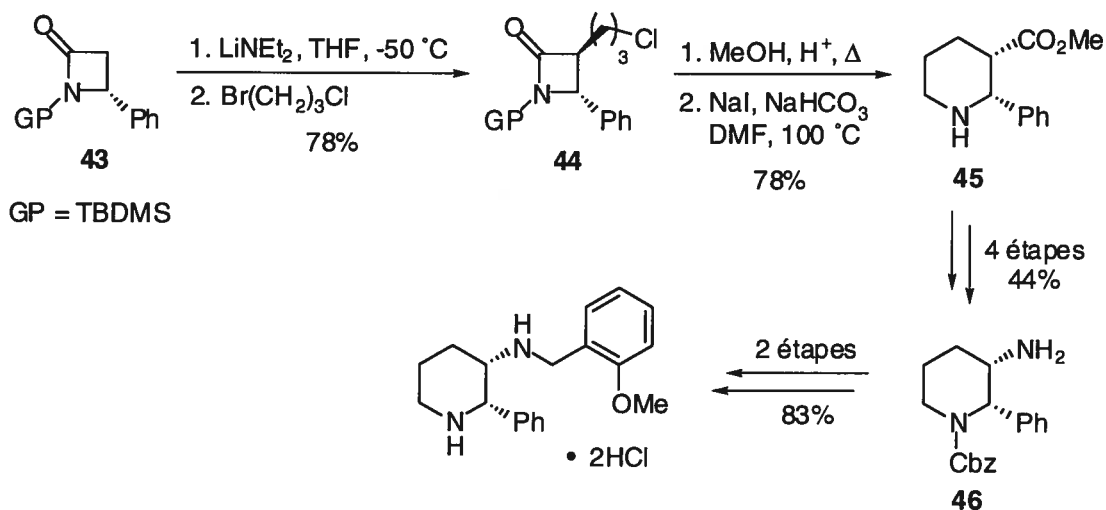
Figure 7.3. Structure de la Substance P et de certains inhibiteurs

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



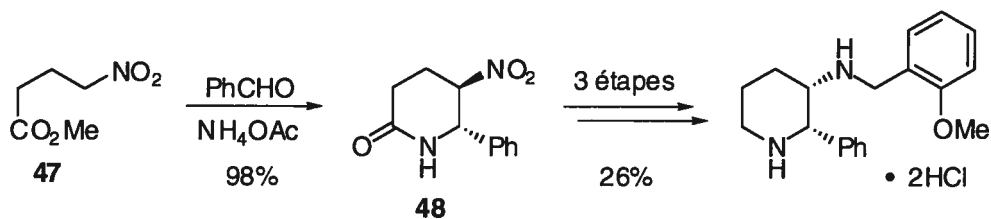
La première synthèse rapportée de la (+)-CP-99,994 est basée sur l'alkylation hautement diastéréosélective de la β -lactame **43** (Schéma 7.2).¹⁹ L'énolate provenant de **43** attaque de façon préférentielle le 1-bromo-3-chloropropane sur la face opposée au phényle pour mener à l'adduit **44**. Cette étape permet de fixer la configuration du centre stéréogénique en position 3 sur le produit final. La méthanolyse de la lactame, suivie de la cyclisation de l'amine libérée sur l'halogénure terminal facilitée par la présence d'iodure de sodium donne rapidement accès à la pipéridine **45**. La fonction amine qu'on retrouve dans le produit final est introduite en 4 étapes; (i) protection de l'amine secondaire de **45** avec un Cbz, (ii) conversion de l'ester en amide primaire (Me₃Al, NH₄Cl), (iii) dégradation de Hoffmann de l'amide primaire [Pb(OAc)₄, *t*-BuOH] pour donner l'amine *N*-Boc avec rétention de la stéréochimie et (iv) clivage du *N*-Boc pour donner l'amine **46**. La synthèse se termine ensuite par une amination réductrice avec l'*o*-méthoxybenzaldéhyde en présence de cyanoborohydrure de sodium suivi de l'hydrogénolyse du groupement Cbz pour donner la (+)-CP-99,994.

Schéma 7.2. Synthèse de la (+)-CP-99,994 par l'alkylation diastéréosélective d'une β -lactame



Une synthèse racémique de la CP-99,994 a par la suite été publiée par la même équipe de chercheurs.²⁰ Une réaction de Knoevenagel entre le γ -nitrobutyrate **47** et le benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium mène efficacement à la lactame **48** (Schéma 7.3). À ce stade, la stéréochimie relative des substituants n'est pas cruciale puisqu'une réaction d'ozonolyse en présence de *tert*-butoxyde de potassium conduit à la cétone *via* une réaction de Nef. Cette dernière est ensuite convertie en oxime ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) avant d'être hydrogénée à l'amine primaire de stéréochimie *syn* avec du nickel de Raney.

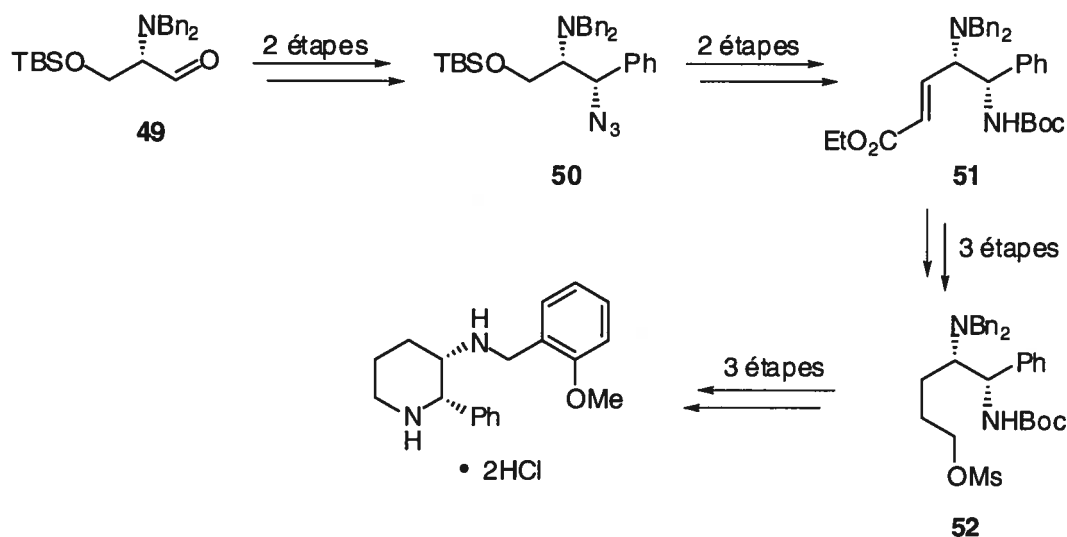
Schéma 7.3. Synthèse racémique de la CP-99,994 par une réaction de Knoevenagel



Finalement, une amination réductrice avec l'*o*-méthoxybenzaldéhyde installe le substituant benzylique sur l'azote et une réduction finale de l'amide avec le borane fournit la CP-99,994, isolée sous forme de chlorohydrate.

Une synthèse plutôt linéaire paru récemment prend comme précurseur initial le *N,N*-dibenzyl-*O*-*tert*-butyldiméthylsilylène sérinol (Schéma 7.4).²¹ L'oxydation de ce dernier conduit à l'aldéhyde **49**, qui donne à son tour l'azidure **50** suite à l'addition de bromure de phénylmagnésium suivie d'une réaction de Mitsunobu en présence d'une source d'azidure. La réduction de **50** avec du LiAlH_4 , suivie par l'ajout de $(\text{Boc})_2\text{O}$ mène à l'amine protégée que l'on retrouve dans **51** tandis que la déprotection/oxydation de l'alcool dans **50** suivi d'une oléfination de type Horner-Emmons génère l'ester α,β -insaturé.

Schéma 7.4. Synthèse de la CP-99,994 à partir de la sérine

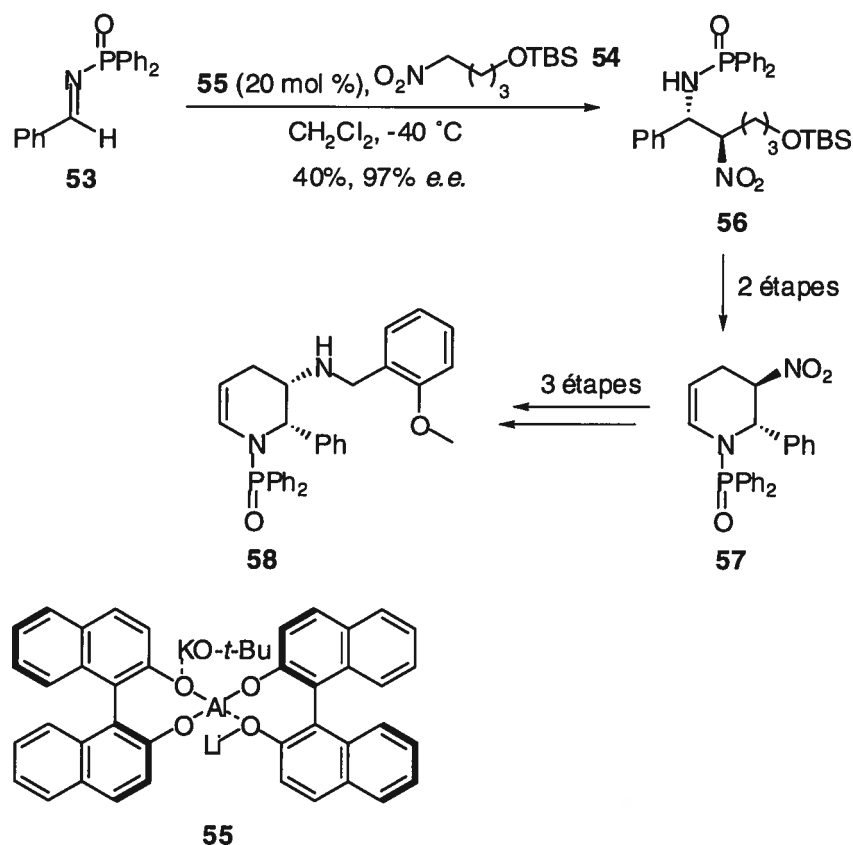


Le précurseur à la réaction de cyclisation **51** nécessite la réduction de l'alcène (Mg , MeOH), suivie de la réduction de l'ester à l'alcool (NaBH_4 , LiCl) et conversion au mésylate **52**. Lorsque mis en présence d'hydruure de sodium, ce dernier cyclise à la pipéridine correspondante. L'hydrogénolyse des deux benzyles, suivie d'une amination réductrice avec l'*o*-méthoxybenzaldéhyde en présence de

cyanoborohydrure de sodium et d'un traitement en milieu acide conduit finalement à la (+)-CP-99,994.

Une approche catalytique asymétrique, basée sur la réaction de nitro-Mannich, a été divulguée par Shibasaki *et al.* (Schéma 7.5).²² Partant de la diphénylphosphinoylimine **53**, l'addition du nitroalkane **54** catalysée par le complexe d'aluminium **55** donne un mélange de diastéréoisomères (*anti:syn* 6:1, 90%). Bien que le diastéréoisomère *anti* ne soit pas énantiopur suite à la réaction (77% *e.e.*), le mélange brut peut être recristallisé pour donner 40% de **56** (97% *e.e.*). La déprotection de l'éther silylé, suivie de l'oxydation de l'alcool en aldéhyde génère la tétrahydropyridine **57** suite à une réaction de déshydratation spontanée.

Schéma 7.5. Synthèse de la CP-99,994 par une réaction de nitro-Mannich catalytique

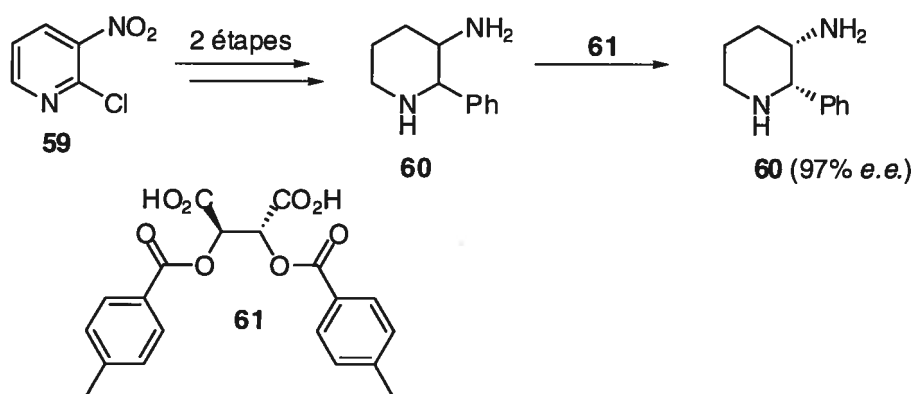


Une étape d'épimérisation est requise afin d'obtenir la stéréochimie *syn* et pour parvenir à cette fin, "l'énolate" de la fonction nitro est piégé avec le chlorure de

triméthylsilane et protoné avec de l'acide acétique à basse température (*syn:anti* 5:1, 83%). La réduction de la fonction nitro (Zn, NH₄Cl) suivie d'une amination réductrice avec l'*o*-méthoxybenzaldéhyde en présence de cyanoborohydrure de sodium donne la tétrahydropyridine **58**. Finalement, le clivage du lien N-P de la fonction *N*-diphénylphosphinoyl se déroule simultanément avec la réduction de l'énamine en présence de LiAlH₄, suite à quoi la (+)-CP-99,994 est isolée sous forme de chlorohydrate.

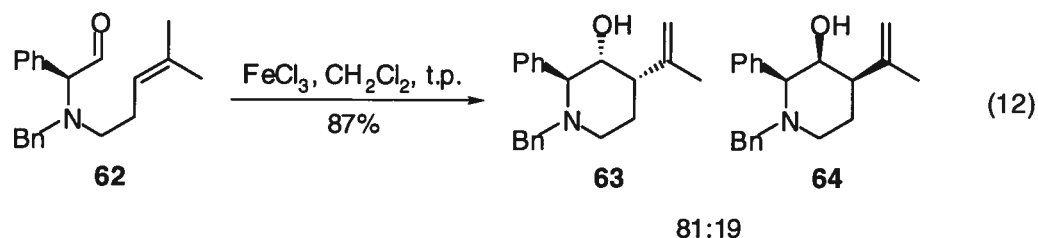
Une voie qui permet la synthèse de quantités importantes de CP-99,994 est décrite dans le schéma ci-dessous.²³ Un couplage de Suzuki entre la 2-chloro-3-nitropyridine **59** et l'acide phénylboronique, suivi d'une hydrogénation exhaustive mène à la pipéridine **60**.²⁴ La résolution du mélange racémique de diamine *cis* avec l'acide di-*p*-tolyle tartrique **61** donne la diamine **60** énantiopure. L'amination réductrice avec un aldéhyde en présence de cyanoborohydrure de sodium mène à la GR203040 (voir Figure 7.3) ainsi qu'à d'autres dérivés.

Schéma 7.6. Synthèse d'un précurseur de la CP-99,994



Une route intéressante menant à la préparation d'analogues de la CP-99,994 consiste à soumettre des aldéhydes comme **62** à un acide de Lewis de façon à initier une réaction de hétéro-ène (éq. 12).²⁵ L'aldéhyde **62**, préparé en quatre étapes à partir du méthyle ester de la phénylglycine, cyclise en présence d'un excès de chlorure de fer pour donner un mélange séparable des diastéréoisomères **63** et **64**. L'alcool en position 3 sur **64** peut être converti en amine avec inversion du centre asymétrique.

Une amination réductrice, suivie d'une débenzylation mène à des analogues de la CP-99,994 possédant un isopropyle en position 4.



7.3. Synthèse de la (-)-CP-99,994 par addition diastéréosélective de diphenylzinc sur un sel de pyridinium chiral

Dans l'article inclus à la fin de ce chapitre, la synthèse totale de la (-)-CP-99,994 est décrite. L'étape clé de la synthèse repose sur l'addition diastéréosélective de diphenylzinc sur un sel de pyridinium chiral, préparé à partir d'un amide secondaire dérivé du valinol et d'une pyridine fonctionnalisée à la position 3. Cette voie de synthèse est basée sur des résultats obtenus par M. Pourashraf, qui démontrent que l'addition sur le sel de pyridinium provenant de la *N*-méthylbenzamide et de pyridines 3-substituées procède avec un bon régiocontrôle pour donner des 1,2-dihydropyridines. La synthèse se démarque aussi par le fait que l'unité *o*-méthoxybenzyle sur l'amine est introduite au début de la synthèse par une réaction d'alkylation, alors que les autres routes font appel à une réaction d'amination réductrice vers la fin de la synthèse. Le clivage de l'auxiliaire chiral est aussi un autre point à souligner, puisqu'il est basé sur l'assistance d'une fonction hydroxy libre pour libérer le noyau pipéridine de la fonction amidine. Finalement, l'article inclus la synthèse totale d'une autre pipéridine, la (-)-L-733,061 (l'énantiomère de la L-733,060, voir Figure 7.3). La synthèse, réalisée par A. Lemire, est également basée sur l'addition diastéréosélective de bromure de phénylmagnésium (ou diphenylzinc) sur un sel de pyridinium chiral, préparé à partir d'un amide secondaire dérivé du valinol et d'une pyridine fonctionnalisée à la position 3.

Nucleophilic addition to 3-substituted pyridinium salts: application to the synthesis of (-)-L-733,061 and (-)-CP-99,994

André B. Charette,* Mehrnaz Pourashraf, Michel Grenon and Alexandre Lemire

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



Article soumis pour publication dans: *Org. Lett.* 2003.

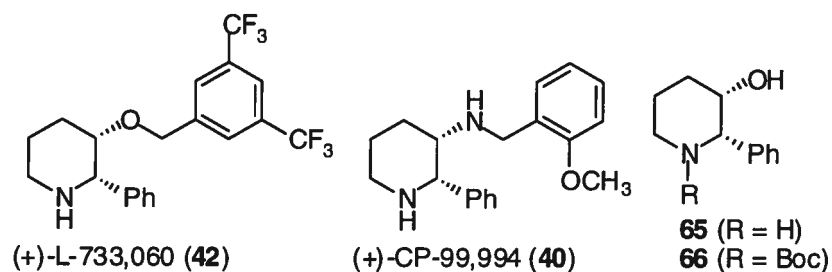
* Author to whom correspondence may be addressed.

7.4. Abstract

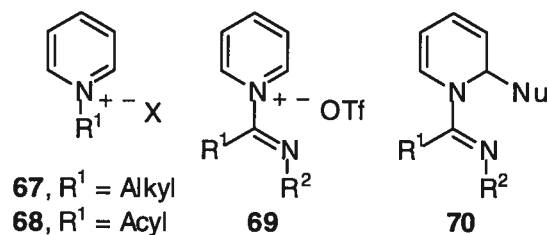
The addition of nucleophiles to 3-substituted pyridinium salts prepared from *N*-methylbenzamide and various pyridines has been investigated. 1,2-dihydropyridines were formed predominantly and regioselectivities were comparable or better to those obtained for *N*-acylpyridinium salts. Oxidation of these 1,2-dihydropyridines leads to the corresponding 2,3-disubstituted pyridines. This methodology was also applied successfully to the syntheses of two piperidines, (–)-L-733,061 and (–)-CP-99,994, members of a new class of highly potent, nonpeptide, Substance P antagonists.

7.5. Results and discussion

Efficient syntheses of *syn* 2,3-disubstituted piperidines are becoming increasingly important since the discovery that compounds like L-733,060 (**42**) and CP-99,994 (**40**) exhibit pronounced activity as Substance P antagonists (Figure 7.4). Enantioselective routes leading to **42**²⁶ rely either on resolution techniques,²⁷ or lengthy syntheses from a variety of chiral building blocks like (*S*)-glutamic acid²⁸ and L-phenylglycine.²⁹ Efficient syntheses of piperidines **65** and **66**, valuable precursors for the synthesis of **42** have also been reported.³⁰ Likewise, enantioselective routes leading to **40**³¹ include resolution of racemic intermediates,³² or linear syntheses starting from (*S*)-serine,³³ (*R*)-1-phenyl-1,2-ethanediol³⁴ or (*S*)-glutamic acid.²⁸ A catalytic asymmetric approach to **2**, based on a nitro-Mannich reaction, has also been reported recently.³⁵

Figure 7.4. Structure of SP antagonists and precursors

A strategy that has been frequently used to prepare piperidine alkaloids involves the addition of a nucleophile to an *N*-alkyl or an *N*-acylpyridinium salt such as **67** or **68** as illustrated in Figure 7.5. Recently, we have disclosed our results concerning the addition of nucleophiles to **69**,³⁶ a new class of pyridinium salts easily prepared by reacting a secondary amide with pyridine in the presence of triflic anhydride.³⁷ The addition of various organometallic reagents to these pyridinium salts proceeds in a highly regioselective manner to give 1,2-dihydropyridines such as **70** in good yields.³⁸

Figure 7.5. Structure of various pyridinium salts

In order to extend the scope of our methodology to include more complex piperidines, we decided to investigate the addition of nucleophiles to pyridinium salts substituted at the 3 position. Interestingly, the addition can occur at position 2 or 6 to give two regioisomeric dihydropyridines (1,2- and 1,6-),³⁹ as well as at position 4 to give a 1,4-dihydropyridine. Depending on the size and nature of the nucleophile, and

the nature of the substituent at the 3 position on the pyridine ring, different ratios of these products will be obtain.⁴⁰

Starting from *N*-methylbenzamide (**71**) and pyridines **72a** to **72d**, we can see that the addition of methyl and phenylmagnesium bromide proceeds well to give predominantly, and in some cases exclusively, the 1,2-dihydropyridines **11** (Table 7.1). Although the addition of methylmagnesium bromide provides ratios of products comparable to the *N*-acylpyridinium salts, the addition of phenylmagnesium bromide proceeds to give mostly the 1,2 adduct and not the 1,6-adduct.

Table 7.1. Nucleophilic addition to 3-substituted pyridium salts derived from **71** and **72**

Reaction scheme: **71** reacts with 1. **72**, Tf₂O, CH₂Cl₂ at -40 °C to rt, followed by 2. R²MgX, -78 °C, to yield products **73** and **74**.

Entry	Pyridine 72	R ¹	R ²	ratio 73 : 74 ^a	Product	Yield (%) ^b
1		Me	Me	89:11	73a	68
2		Me	Ph	79:21	73b	68(82)
3		OMe	Me	>95:5	73c	72
4		OMe	Ph	>95:5	73d	74
5		Cl	Me	95:5	73e	77
6		Br	Me	92:8	73f	72 ^c
7		Cl	Ph	78:22	73g	66(83)

^a Ratio determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield of pure **73**. Combined yield of dihydropyridines in parenthesis. ^c Reaction performed with 3-bromopyridine **72d**.

To clearly establish the regiochemical outcome of these reactions, we oxidized the major 1,2-dihydropyridine adducts shown above and, when possible,

compared the spectral and physical data of the corresponding pyridines with those described in the literature. To our surprise, oxidation with DDQ failed to give the expected pyridine. This result is in stark contrast with the oxidation of simple 2-substituted 1,2-dihydropyridines which gives the pyridines in high yields. After extensive experimentation using a variety of oxidants, we found that the use of manganese triacetate and periodic acid in acetic acid afforded pyridines **75** in good to excellent yields, as shown in Table 7.2.

Table 7.2. Oxidation of 1,2-dihydropyridines

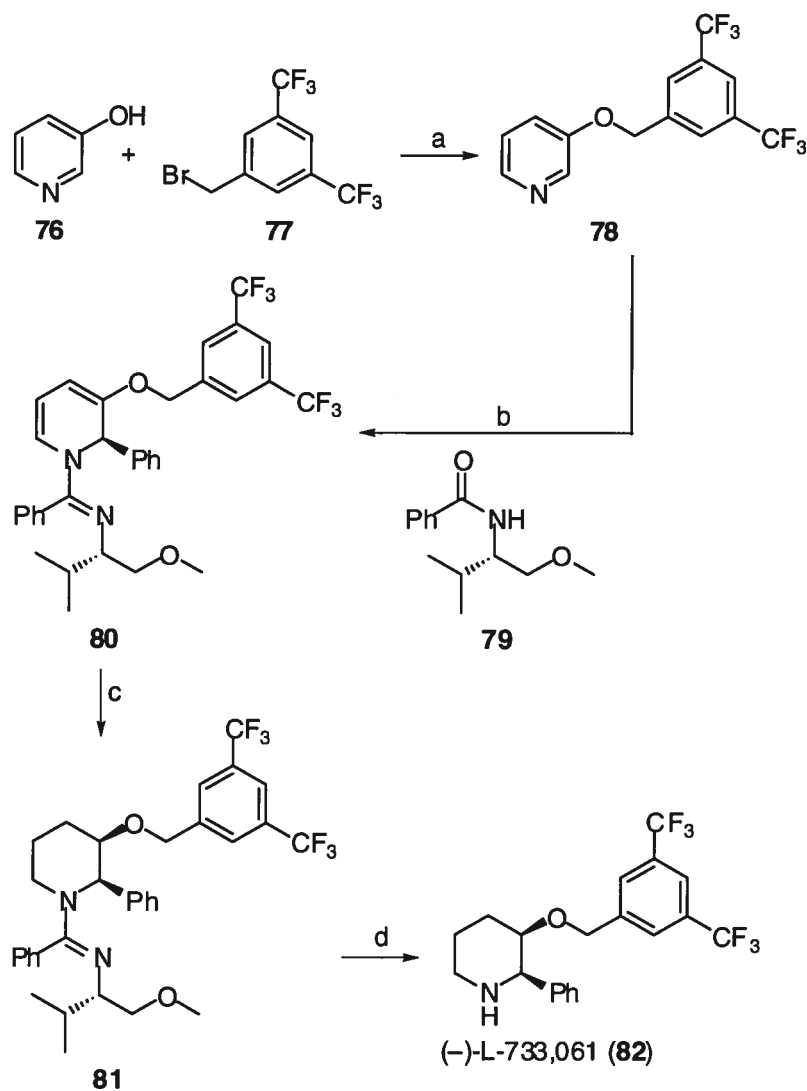
Reaction scheme: 1,2-dihydropyridine **73** (with substituents R¹ and R²) is oxidized to pyridine **75** using Mn(OAc)₃, H₅IO₆ in AcOH, H₂O at 60 °C.

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield (%)
1	Me	Me	75a	81
2	Me	Ph	75b	80
3	OMe	Ph	75d	100
4	Cl	Me	75e	63
5	Br	Me	75f	100
6	Cl	Ph	75g	91

With these encouraging results, we thought that (-)-L-733,061 (**81**), the enantiomer of (+)-L-733,060 (**42**), would be an ideal synthetic target to illustrate the potential of this methodology in the area of total synthesis (Scheme 7.7). 3-hydroxypyridine (**76**) was first reacted with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide (**77**) to afford the candidate for nucleophilic addition, pyridine **78**, in 85% yield. Phenylmagnesium bromide was then added to the pyridinium salt derived from **78** and amide **79**,⁴¹ which lead to 1,2-dihydropyridine **80** in 61% yield. Hydrogenation of **80** from the opposite face of the phenyl ring at C₂ afforded piperidine **81** as the major

diastereoisomer (>95:5, 50% yield). Finally, alane promoted reduction of the amidine liberated (-)-L-733,061 (**81**) in 34% isolated yield.

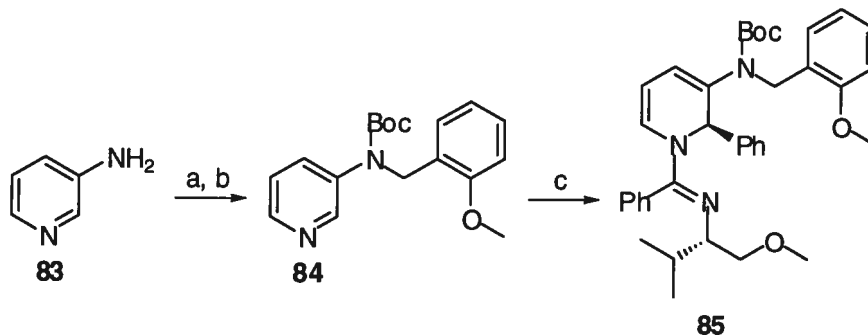
Scheme 7.7. Synthesis of (-)-L-733,061^a



^a Reagents and conditions (a) NaH, DMF, 0 °C (70%); (b) *i*) amide **77**, pyridine **16** (3 equiv), Tf₂O, CH₂Cl₂, -40 °C to rt, *ii*) PhMgBr, -40 °C to -10 °C (84%); (c) H₂ (250 psi), PtO₂, AcOH, rt (54%); (d) AlH₃, Et₂O, rt (75%).

To further illustrate the potential of this methodology in the area of total synthesis, we elected to prepare (-)-CP-99,994 (**95**) by adding the appropriate organometallic reagent to the pyridinium salt derived from amide **79** and pyridine **84**. The synthesis of pyridine **84** is very straightforward, starting from 3-aminopyridine (**83**) (Scheme 7.8). Deprotonation with NaHMDS (2 equiv),⁴² followed by the addition of di-*tert*-butyl dicarbonate afforded a 78% yield of the mono-Boc protected pyridine, which was then alkylated with *o*-methoxybenzyl bromide to yield pyridine **83** (78%).

Scheme 7.8. Synthesis of pyridine **83**^a



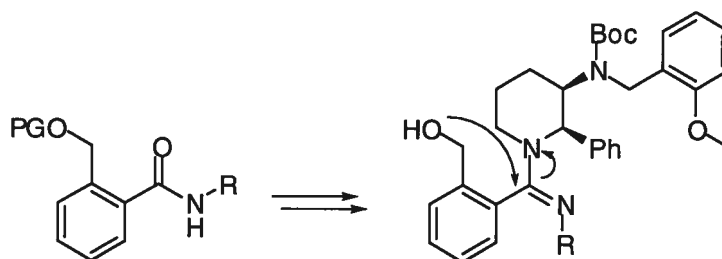
^a Reagents and conditions: (a) NaHMDS, THF, (Boc)₂O, rt (78%); (b) NaH, DMF, *o*-MeOPhCH₂Br, 0 °C to rt (78%); (c) *i*) amide **79**, pyridine **84** (3.0 equiv), Tf₂O, CH₂Cl₂, -40 °C to rt; *ii*) Ph₂Zn, -20 °C (77%).

Addition of various organometallic reagents to the pyridinium salt derived from amide **79** and pyridine **84** proved to be somewhat troublesome. Addition of PhLi and PhMgBr, prepared from different sources, produced mixtures of dihydropyridines. However, we were pleased to see that the addition of Ph₂Zn proceeded well to give 1,2-dihydropyridine **85** in 77% yield (Scheme 7.8).

Following the hydrogenation of **85**, further problems arose during the cleavage of the chiral auxiliary.⁴³ This unfortunate situation prompted us to devise an amide with a latent hydroxy function on the aromatic ring. Upon removal of the

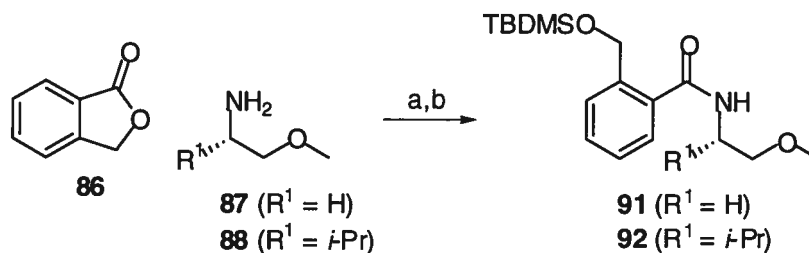
protecting group under milder and more suitable conditions, the piperidine fragment would be expelled with the assistance of the hydroxy group as shown in Scheme 7.9.

Scheme 7.9. Hydroxy-assisted cleavage of the auxiliary



Amides **91** and **92**, with a TBDMS protected alcohol, were easily prepared according to the sequence outlined in Scheme 7.10. From phthalide (**86**), opening of the lactone with 2-methoxyethylamine (**87**) using Weinreb's procedure afforded hydroxyamide **89**.⁴⁴ A lower yield was obtained when *O*-methyl valinol (**88**) was used (68%), probably due to steric factors. Protection of the benzylic alcohol with TBDMSCl proceeded efficiently with both substrates to give amides **91** and **92** in excellent yields.

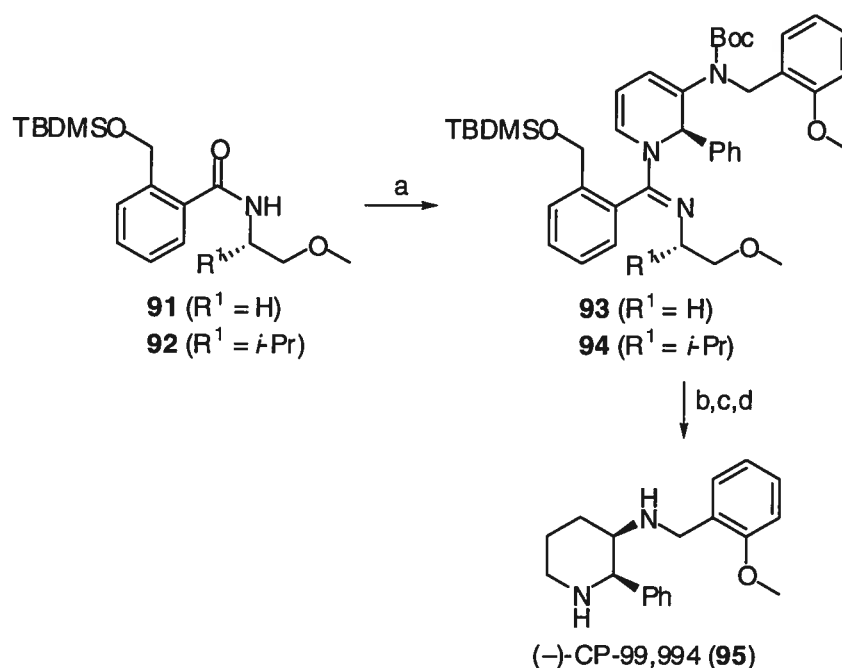
Scheme 7.10. Synthesis of novel amides^a



^a Reagents and conditions: (a) **87** or **88**, Me_3Al , CH_2Cl_2 , 40 °C (**89** 100%, **90** 68%); (b) TBDMSCl, imidazole, THF, rt (**91** 92%, **92** 91%).

The addition of Ph_2Zn to the pyridinium salts derived from amides **91** or **92** and pyridine **84** produced the expected 1,2-dihydropyridines, although in a lower isolated yield (53% and 54% respectively, Scheme 7.11).

Scheme 7.11. Synthesis of (–)-CP-99,994^a



^a Reagents and conditions: (a) *i*) Pyridine **84** (3.0 equiv), Tf_2O , CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$ to rt *ii*) Ph_2Zn , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (**93** 54%, **94** 53%); (b) H_2 (250 psi), PtO_2 , AcOH, rt; (c) AcOH/ H_2O /THF (1/3/1), $75\text{ }^\circ\text{C}$; (d) TFA/ CH_2Cl_2 (2/1), rt (from **93** 59%, from **94** 49%).

From this material, hydrogenation of the two alkenes in the 1,2-dihydropyridine ring with PtO_2 , followed by cleavage of the auxiliary under acidic conditions and removal of the *N*-Boc protecting group with TFA afforded (±)- and (–)-CP,99-994 (**95**).

In conclusion, we have shown that the addition of organometallic reagents to pyridinium salts substituted at the 3 position gives predominantly the 1,2-dihydropyridine adducts. These can be oxidized to 2,3-disubstituted pyridines with

manganese triacetate and periodic acid. On the other hand, the resulting 1,2-dihydropyridines can be used for the synthesis of piperidines. This was demonstrated by the concise syntheses of (-)-L-733,061 and (-)-CP-99,994. Further applications of this methodology in the area of total synthesis are currently underway.

7.6. Acknowledgment

This work was supported by the National Science and Engineering Research of Canada (NSERC), Merck Frosst Canada, Boehringer Ingelheim and the Université de Montréal. A.L. thanks NSERC (Canada) and FQRNT (Québec) for a postgraduate fellowship. We also thank Pr. William D. Lubell for helpful discussions.

7.7. Experimental

General Information. Unless otherwise stated, reactions were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.⁴⁵ All glassware was flame-dried prior to use. Dichloromethane was obtained by filtration through drying columns on a GlassContour system (Irvine, CA). Pyridine was distilled over calcium hydride. Triflic anhydride was distilled over phosphorus pentoxide. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F₂₅₄). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV and aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (EM Science or Silicycle). Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR. Nuclear magnetic resonance spectra were recorded either on Bruker AV 300, AMX 300, AV 400 or ARX 400 spectrometers. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.27 ppm). Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.23

ppm) as the internal standard. All spectra were obtained with complete proton decoupling. Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter at 589 nm. High resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Combustion analyses were performed by the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

General procedure for the synthesis of 1,2-dihydropyridines (73). To a solution of *N*-methylbenzamide (1.0 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added the 3-substituted pyridine (3.0 mmol) and the solution was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Triflic anhydride (200 μL , 1.2 mmol) was then slowly added along the inner side of the flask. The reaction was left to warm up gradually to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 2 hour period, and was then stirred for 1-2 hours at room temperature. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of the Grignard reagent in ether (2.5 mmol) was added while maintaining the internal temperature below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After complete conversion, as indicated by TLC (between 2-3 hours), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel with ethyl acetate and the organic phase was washed once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , once with a saturated aqueous solution of NaCl , dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude 1,2-dihydropyridine was purified by flash chromatography using EtOAc/hexane.

***N*-(3-Methyl-2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73a).** Isolated as a yellow oil; R_f 0.40 (60% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.22 (m, 3H), 7.03 (br d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 5.69 (br s, 1H), 5.49 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.76 (br t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 133.0, 130.8, 128.9(2), 128.7, 128.0(2), 125.2, 116.8, 102.3, 51.8, 38.3, 20.6, 14.5; FTIR (film) 3037, 2969, 2927, 2869, 1628, 1583, 1493, 1445, 1424, 1406, 1348, 1297, 1270, 1167, 1085 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 226.1470, Found 226.1470.

***N*-(3-Methyl-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73b).** Isolated as an off-white solid; Mp 119-121 °C; R_f 0.43 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.40 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.98 (br s, 2H), 6.11 (br s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 142.2, 133.1, 129.5, 129.1(2), 128.9, 128.2(4), 127.7(2), 127.4, 126.8, 117.8, 101.5, 59.6, 38.2, 21.3; FTIR (film) 2925, 1630, 1586, 1491, 1424, 1405, 1337, 1308, 1265 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 288.1626, Found: 288.1632.

***N*-(3-Methoxy-2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73c).** Isolated as a pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45-7.32 (m, 3H), 7.11 (br s, 2H), 5.68 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 154.4, 133.1, 128.9(2), 128.7, 128.0(2), 120.9, 101.9, 89.8, 54.9, 50.6, 38.2, 15.4; FTIR (film) 2932, 2866, 1628, 1589, 1445, 1419, 1403, 1346, 1293, 1269, 1224, 1174, 1090, 1039, 1006 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 242.1419, Found 242.1429.

***N*-(3-Methoxy-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73d).** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.49-7.24 (m, 5H), 7.24-7.08 (m, 3H), 7.02 (br d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.96-4.83 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 152.6, 141.2, 133.0, 129.0(2), 128.9, 128.5, 128.2(4), 127.4, 126.8(2), 122.4, 101.7, 91.2, 55.2, 38.2; FTIR (film) 3060, 3029, 2933, 2865, 1631, 1590, 1492, 1403, 1335, 1260, 1025, 1010 cm^{-1} . HRMS (MAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 304.1576, found 304.1575.

***N*-(3-Chloro-2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73e).** Isolated as a yellow oil; R_f 0.41 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.37 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.89 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 132.4, 129.22, 129.17(2), 128.1(2), 126.7, 124.7, 119.5, 100.8, 53.9, 38.4, 14.8; FTIR (film) 3060, 2973, 2926, 2867, 1629, 1600,

1563, 1492, 1445, 1422, 1404, 1338, 1288, 1255, 1150, 1072 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ $[\text{M}]^+$: 246.0924, Found 246.0924.

***N*-(3-Bromo-2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73f).** Isolated as a yellow oil; R_f 0.39 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.08 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 132.0, 129.0, 128.9(2), 127.9(2), 126.9, 123.5, 113.5, 101.1, 55.0, 38.2, 14.5; FTIR (film) 3051, 2975, 2926, 2868, 1628, 1600, 1562, 1492, 1445, 1422, 1406, 1339, 1288, 1256 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ $[\text{M}]^+$: 290.0419, Found 290.0426. In addition, a ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectra of this material was taken at a higher temperature (55 $^\circ\text{C}$). The broad singlet at 5.86 ppm gives a doublet ($J = 7.3$ Hz), the broad singlet at 5.35 ppm gives a quadruplet ($J = 6.3$ Hz) and the triplet at 4.75 ppm gives a doublet of doublet ($J = 7.4, 6.0$ Hz).

***N*-(3-Chloro-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (73g).** Isolated as a pale orange solid; Mp 74-76 $^\circ\text{C}$; R_f 0.42 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.11 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.54 (br s, 1H), 6.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 140.4, 132.3, 129.24, 129.19(2), 128.4(2), 128.1-127.9(4), 127.6(2), 123.3, 120.6, 100.3, 60.2, 38.2; FTIR (film) 3059, 2919, 2866, 1629, 1599, 1567, 1491, 1374, 1327, 1290, 1245, 1177, 1073 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ $[\text{M}]^+$: 308.1080, Found 308.1079.

General procedure for the oxidation with $\text{Mn}(\text{OAc})_3/\text{H}_5\text{IO}_6$. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ dihydrate (0.2 mmol) was added to a solution of dihydropyridine (0.4 mmol) in acetic acid (1 mL) and the suspension was heated to 60 $^\circ\text{C}$ for 3 hours. After this period, the resulting solution was then treated with a solution of H_5IO_6 (0.2 mmol) in a mixture of AcOH/ H_2O (2/1, 0.3 mL) and refluxed until complete conversion as indicated by TLC. The solution was then cooled to room temperature and treated with a solution

of HCl in ether. Acetic acid was then removed under reduced pressure, the residue made basic with 2.0 M NaOH and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (6 x 10 mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure using a cold water bath to afford the crude pyridine which was purified by column chromatography on silica gel (ether/*n*-hexane).

2,3-Lutidine (75a). Characterized as the HCl salt; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 153.0, 146.9, 138.1, 137.5, 124.5, 17.8, 17.7; FTIR (film) 2953, 2922, 2852, 1588, 1462, 969 cm⁻¹.

3-Methyl-2-phenylpyridine (75b). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 147.2, 140.8, 138.7, 131.0, 129.1(2), 128.3(2), 128.1, 122.2, 20.2; FTIR (film) 3052, 2957, 2928, 1580, 1564, 1451, 1436, 1423, 1118, 1020 cm⁻¹. HRMS (MAB) Calcd for C₁₂H₁₁N [M]⁺: 169.0891, Found 169.0891. The ¹H and ¹³C NMR spectra are in accordance with the material supplied by Aldrich.

3-Methoxy-2-phenylpyridine (75d) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 7.24-7.11 (m, 2H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 148.4, 141.5, 137.9, 129.5(2), 128.5, 128.1(2), 123.1, 118.6, 55.6; FTIR (film) 3052, 2938, 1578, 1464, 1441, 1425, 1269, 1196, 1128, 1070, 1018 cm⁻¹; HRMS (MAB) Calcd for C₁₂H₁₁NO [M]⁺: 185.0841, Found 185.0844. The ¹H NMR spectra for **75d** and the isomeric 5-methoxy-2-phenylpyridine have been reported in CCl₄ using TMS as a standard.⁴⁶

3-Chloro-2-picoline (75e). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 147.2, 136.7, 131.6, 122.4, 22.9; FTIR (film) 3056, 2958,

2926, 1573, 1438, 1425, 1135, 1048 cm^{-1} . The ^1H NMR spectrum is in accordance with the spectrum reported in the literature.⁴⁷

3-Bromo-2-picoline (75f). Characterized as the HCl salt; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 155.4, 150.9, 141.6, 127.1, 125.5, 21.3; FTIR (neat, free base) 3053, 2955, 2924, 1575, 1434, 1130, 1067 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$ $[\text{M}]^+$: 170.9684, Found 170.9686.

3-Chloro-2-phenylpyridine (75g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dd, $J = 4.6$, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.1$, 4.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 147.8, 138.4, 138.2, 130.3, 129.5(2), 129.0, 128.2(2), 123.2; FTIR (film) 3058, 1571, 1432, 1417, 1131, 1091, 1032, 1018 cm^{-1} . LRMS (EI) 189 $[\text{M}]^+$, 154 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. The ^1H NMR spectrum of this material is different from the isomeric 5-chloro-2-phenylpyridine.⁴⁸

3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]oxy]pyridine (78). To a suspension of NaH (1.2 g, 30 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (15 mL) at 0-5 $^\circ\text{C}$ (ice bath cooling) was added dropwise a solution of 3-hydroxypyridine (76) (2.9 g, 30 mmol) in DMF (5 mL). 5 min after gas evolution ceased, a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide (7.7 g, 25 mmol) in DMF (5 mL) was added dropwise. The ice bath was removed and the mixture was warmed to room temperature. After stirring for 20 h, water (100 mL) was added, the mixture was transferred to an extraction funnel and extracted 5 times with methyl *t*-butyl ether. The organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 5.6 g (70%) of 78 as a white solid: Mp 57-57 $^\circ\text{C}$; R_f 0.10 (25% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.18 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.4, 143.3, 139.0, 138.0, 132.2 (q, $J = 34$ Hz, 2C), 127.4 (q, $J = 3$ Hz, 2C), 124.2, 123.3 (q, $J = 273$ Hz, 2C), 122.3 (hept, $J = 4$ Hz), 121.8, 68.8; FTIR (neat) 3036,

1626, 1587, 1427, 1279, 1263, 1113 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 322.1, Found 322.0.

N-[(2*R*)-3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]oxy]-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (**80**). Pyridine **78** (1.61 g, 5.0 mmol) and amide **79** (368 mg, 1.67 mmol) were dissolved in dichloromethane (8.3 mL) and the mixture was cooled to -40 °C. Triflic anhydride (310 μL , 1.83 mmol) was added dropwise, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. In a separate flask, bromobenzene (527 μL , 5.0 mmol) was dissolved in ether (4 mL) and cooled to 0-5 °C (ice bath cooling). Butyllithium (2.3 mL of a 1.82 M solution in hexanes, 4.2 mmol) was added dropwise, the solution was stirred for 15 min and solid magnesium bromide diethyl ether complex (1.07 g, 4.2 mmol) was added rapidly in one portion. The suspension was warmed to room temperature, stirred 15 min and then transferred in a syringe. The pyridinium salt was cooled to -40 °C and the freshly prepared phenylmagnesium bromide was added dropwise over a period of 25 min. The mixture was warmed to -10 °C over a period of 4 h, then the reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH_4Cl . The mixture was transferred to an extraction funnel and extracted three times with ether. The combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes afforded 841 mg of **80** (84%) as an orange oil: R_f 0.32 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -321 (c 10.3, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.45-7.25 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 1.68 (dhept, $J = 4.2, 6.8$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156.5, 150.6, 142.3, 139.7, 133.1, 132.0 (q, $J = 33$ Hz, 2C), 129.0, 128.9, 128.8 (2), 128.5, 128.1 (2), 127.4, 127.3 (2), 127.2 (2), 123.9, 123.4 (q, $J = 273$ Hz, 2C), 121.9 (hept, $J = 4$ Hz), 99.1, 93.3, 75.8, 68.0, 63.9, 58.9, 58.1, 30.8, 20.2, 17.9; FTIR (neat) 3063, 3032, 1635, 1595, 1335, 1280, 1178, 1136, 704 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 603.2, Found

603.3. Anal. Calcd for $C_{33}H_{32}F_6N_2O_2$: C, 65.77; H, 5.35; N, 4.65, Found C, 65.35; H, 5.76; N, 4.61.

N-[(2*R*,3*R*)-3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]oxy]-2-phenyl-piperidin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (**81**). 1,2-Dihydropyridine derivative **80** (220 mg, 0.36 mmol) was dissolved in AcOH (2.5 mL) and transferred in a small Parr bomb. Platinum oxide (45 mg of 80% Pt, 0.18 mmol) was added and the mixture purged three times with hydrogen. Hydrogen (250 psi) was then introduced in the Parr bomb and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The mixture was then filtered on a pad of celite, washed with methanol and concentrated under reduced pressure. The concentrate was basified using 2 M NaOH at pH >10, the mixture transferred to an extraction funnel and extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The organic phase was dried with K_2CO_3 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexanes containing 1% NEt_3 afforded 118 mg (54%) of **81** as a colorless oil: R_f 0.05 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -62.8$ (c 2.38, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.78 (s, 3H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.20 (br s, 1H), 4.80 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.97 (dt, $J = 11.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 9.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J = 6.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.72 (dhept, $J = 4.9, 6.8$ Hz, 1H), 1.56-1.50 (m, 2H), 0.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 160.4, 141.6, 139.5, 134.8, 131.8 (q, $J = 34$ Hz, 2C), 128.8 (2), 128.6 (2), 128.4 (3), 128.2 (2), 127.6 (2), 126.7, 123.5 (q, $J = 271$ Hz, 2C), 121.6 (hept, $J = 4$ Hz), 78.8, 76.3, 69.0, 63.0, 59.0, 53.4, 41.3, 30.7, 27.2, 25.6, 20.5, 17.9; FTIR (neat) 3059, 2953, 2872, 1618, 1596, 1364, 1278, 1174, 1134, 703 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $C_{33}H_{37}N_2O_2$ ($M + H$) $^+$: 607.3, Found 607.3. Anal. Calcd for $C_{33}H_{36}N_2O_2$: C, 65.34; H, 5.98; N, 4.62, Found C, 65.57; H, 6.16; N, 4.54.

(-)-**L-733,061 (82)**. Lithium aluminum hydride (86 mg, 2.3 mmol) was suspended in Et_2O (1 mL) and cooled to 0-5 °C (ice bath cooling). A solution of aluminum chloride

(99 mg, 0.74 mmol) in Et₂O (1 mL) was added and the mixture stirred for 2 min. A solution of piperidine **81** (158 mg, 0.26 mmol) in Et₂O (1 mL) was added dropwise, the flask rinsed twice with Et₂O (1 mL) and the mixture was warmed to room temperature. After stirring for 3 h, the mixture was cooled to 0-5 °C and benzene (3 mL), sodium fluoride (504 mg, 12 mmol) and water (0.17 mL, 9 mmol) were added sequentially.⁴⁹ The gray suspension was stirred vigorously for 30 min, filtered, the residue rinsed with chloroform and the filtrate concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with AcOH/MeOH/CH₂Cl₂ (gradient from 3:3:94 to 10:10:80) afforded 78 mg (75%) of **82** (after neutralization with 2 M NaOH, extraction with CH₂Cl₂ and drying with K₂CO₃) as a colorless oil. Treatment of **82** with methanolic HCl gave the hydrochloride salt: R_f 0.05 (EtOAc); Mp 200-202 °C; [α]_D²⁰ = -83.9 (c 0.99, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, free base) δ 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.28 (ddt, *J* = 12.2, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 2.85 (td, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 2.22 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.88 (qt, *J* = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 1.71 (tdd, *J* = 13.7, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, free base) δ 142.1, 141.4, 131.5 (q, *J* = 33 Hz, 2C), 128.4 (2), 127.7 (q, *J* = 4 Hz, 2C), 127.3, 127.0 (2), 123.5 (q, *J* = 273 Hz, 2C), 121.4 (hept, *J* = 4 Hz), 77.5, 70.3, 64.5, 47.3, 28.7, 20.8; FTIR (neat, free base) 3308, 3065, 3030, 2936, 2858, 1624, 1460, 1375, 1353, 1279, 1174, 1132, 890, 703, 682 cm⁻¹. LRMS (APCI) Calcd for C₂₀H₂₀NO (M + H)⁺: 404.1, Found 404.0.

***N*-tert-Butoxycarbonyl-3-aminopyridine.** The title compound was prepared according to a known procedure,⁵⁰ except that the workup was modified. 3-aminopyridine (4.71 g, 50 mmol) dissolved in THF (45 mL) was added dropwise to a solution of NaHMDS (18.3 g, 100 mmol) in THF (100 mL) at room temperature. Stirring was continued for 25 min, then (Boc)₂O (10.9 g, 50 mmol) in THF (45 mL) was added at room temperature (caution: exothermic reaction). After 2 h of stirring, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was transferred to a 1.0 L extraction funnel with EtOAc (300 mL) and a saturated aqueous solution of

NaHCO₃ (500 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 300 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography with hexane/EtOAc afforded 7.62 g (78%) of *N-tert*-butoxycarbonyl-3-aminopyridine as a beige solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d large, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 1.54 (s, 9H).

***N,N*-Di-*tert*-butoxycarbonyl-3-aminopyridine.** The title compound was prepared according to the procedure described above, except that less NaHMDS was used (10.0 g, 55 mmol). In this way, 6.13 g (42%, based on amount of 3-aminopyridine used) of *N,N*-di-*tert*-butoxycarbonyl-3-aminopyridine was obtained as a beige solid; Mp 95-97 °C; R_f 0.32 (40% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 149.4, 148.5, 136.2, 135.4, 123.5, 83.6, 28.0; FTIR (neat) 3037, 2981, 2939, 1744, 1704, 1481, 1431, 1352, 1237, 1154, 1116, 1053 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₅H₂₂N₂O₄: C, 61.21; H, 7.53; N, 9.52. Found: C, 61.07; H, 7.65; N, 9.46.

***N-tert*-Butoxycarbonyl-*N*-(*o*-methoxybenzyl)-3-aminopyridine (84).** To a suspension of sodium hydride (836 mg of 60% NaH in mineral oil, 20.9 mmol) in DMF (40 mL) is added a solution of *N-tert*-butoxycarbonyl-3-aminopyridine (3.69 g, 19 mmol) in DMF (40 mL) at 0 °C. The mixture is stirred for 30 min, after which *o*-methoxybenzyl bromide (4.19 g, 20.9 mmol) in DMF (20 mL) is added. After stirring the reaction overnight, the crude mixture was poured into water (350 mL) and transferred to a 1.0 L extraction funnel. The aqueous layer was extracted with ether (1 x 300 mL, 1 x 200 mL and 1 x 100 mL portions). The organic layers were then combined and washed with water (3 x 150 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography with hexane/EtOAc afforded 4.66 g (78%) of **84** as a brown solid; Mp 61-63 °C; R_f 0.16 (30% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.91 (td, *J* = 7.5, 0.8

Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 154.6, 147.9, 146.4, 139.6, 133.4, 128.6(2), 125.9, 123.0, 120.6, 110.3, 81.2, 55.2, 48.7, 28.4(3); FTIR (film) 3037, 2977, 2935, 1699, 1602, 1588, 1493, 1464, 1429, 1384, 1293, 1245, 1160, 1052, 1029, 1015 cm^{-1} . HRMS (MAB) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 314.1630, Found 314.1638. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.77; H, 7.05; N, 8.91. Found: C, 68.75; H, 7.14; N, 8.67.

2-(Hydroxymethyl)-*N*-(2-methoxyethyl)-benzamide (89). To a solution of 2-methoxyethylamine (650 μL , 7.5 mmol) in dichloromethane (18 mL) was added dropwise a solution of trimethylaluminum in hexane (3.75 mL of a 2.0 M solution, 7.5 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 15 min before adding solid phthalide (671 mg, 5 mmol) after rapidly removing the septa. The mixture was then heated at 40 °C overnight (*ca.* 20 h). After cooling the flask to room temperature, 10% HCl (50 mL) was slowly added and the mixture was transferred to a 125 mL extraction funnel. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 50 mL). The combined organic layers were then dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.05 g (100%) of **89**, which was used in the following step without further purification.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-benzamide (91). To a solution of amide **89** (1.45 g, 6.9 mmol) in THF (50 mL) was added imidazole (940 mg, 13.8 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.08 g, 13.8 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h, the solvent was removed under reduced pressure and transferred to a 250 mL extraction funnel with EtOAc (125 mL). The organic phase was washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography with hexane/EtOAc afforded 2.05 g (92%) of **91** as a colorless oil; R_f 0.24 (30% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H) 7.42-7.31 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 138.2, 135.4, 130.6, 129.1, 128.9, 127.9, 71.4, 64.1, 58.9, 39.9, 26.0(3), 18.4, -5.0(2); FTIR (film) 3309, 2930, 2857, 1645,

1601, 1538, 1472, 1307, 1257, 1198, 1122, 1079 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 63.12; H, 9.04; N, 4.33. Found: C, 63.09; H, 9.30; N, 4.22.

2-(Hydroxymethyl)-*N*-[(2*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (90). The title compound was prepared following the procedure described above for **89**. From *O*-methoxy-valinol (439 mg, 3.75 mmol) and phthalide (335 mg, 2.5 mmol), 430 mg (68%) of amide **90** was obtained as a white solid after flash chromatography with hexane/EtOAc; Mp 69-71 °C; R_f 0.37 (60% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -43.4$ (c 0.68 CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H) 6.42 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.51 (dd, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 140.1, 136.3, 131.1, 130.8, 128.2, 127.7, 72.6, 64.7, 59.2, 54.9, 29.7, 19.7, 19.2; FTIR (neat) 3258, 2966, 2898, 1629, 1600, 1537, 1450, 1387, 1348, 1195, 1104, 1021 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57. Found: C, 66.94; H, 8.64; N, 5.49.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-*N*-[(2*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (92). The title compound was prepared following the procedure described above for **91**. From amide **90** (430 mg, 1.7 mmol), imidazole (231 mg, 3.4 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (512 mg, 3.4 mmol), 567 mg (91%) of amide **92** was obtained as a colorless oil; R_f 0.45 (30% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -2.2$ (c 0.44 CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H) 7.12 (br s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 138.4, 135.7, 130.5, 129.0, 128.8, 127.8, 72.9, 64.1, 59.2, 54.9, 29.6, 26.1(3), 19.9, 19.4, 18.6, -4.8(2); FTIR (film) 3297, 2958, 2858, 1644, 1602, 1538, 1472, 1389, 1256, 1199, 1115, 1074 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 65.71; H, 9.65; N, 3.83. Found: C, 65.74; H, 9.92; N, 3.84.

***N*-[(2*R*)-3-[*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-(*o*-methoxybenzyl)]-amino-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (85).** A solution of amide **79** (0.23 mmol) and pyridine **84** (235 mg, 0.75 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Triflic anhydride (50 μL , 0.30 mmol) was then slowly added along the inner side of the flask. The reaction was left to warm up gradually to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 2 h period, and was then stirred for 2 h at room temperature. The solution was then cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of diphenylzinc (137 mg, 0.63 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added. After 45 min of stirring, the reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel with ethyl acetate and the organic phase was washed once with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and once with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic phase was then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude material with EtOAc/hexane afforded 104.9 mg (77%) of **85** as a pale yellow oil; R_f 0.28 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} = -399.8$ (c 1.03 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 6H), 7.06 (br s, 1H), 6.90 (dt, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 7.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 156.6, 154.5, 142.8, 133.0, 132.4, 129.0(2), 128.8, 128.7, 128.5, 128.0(3), 127.91, 127.88, 127.8(2), 127.21, 127.16, 120.5, 116.7, 110.1, 99.5, 80.4, 75.7, 63.7, 58.9, 57.7, 55.3, 48.1, 30.7, 28.4(3), 20.3, 17.6; FTIR (film) 3062, 2962, 2929, 1698, 1634, 1584, 1493, 1456, 1430, 1386, 1333, 1243, 1164, 1133, 1075, 1031 cm^{-1} . HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596.3488, Found 596.3507.

***N*-[(2*R*)-3-[*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-(*o*-methoxybenzyl)]-amino-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-(2-methoxyethyl)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-benzamidine (93).** Treatment of amide **91** (82.0 mg, 0.25 mmol) and pyridine **84** (236 mg, 0.75 mmol) with triflic anhydride (50 μL , 0.30 mmol) according to the

procedure described for **85** afforded 95.4 mg (54%) of **93** as a pale yellow oil; R_f 0.17 (10% EtOAc/hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.45 (m, 3H), 7.45-7.08 (m, 7H), 7.02-6.75 (m, 4H), 5.84-5.65 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.28 and 3.26 (two s, 3H), 3.14-2.96 (m, 2H), 1.51 and 1.46 (two s, 9H), 0.96 and 0.85 (two s, 9H), 0.08 and -0.10 (two s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1 [157.0], 156.5 [156.4], 154.4 [154.1], 141.7 [141.1], 139.3 [138.8], 134.3 [133.2], 130.14 [130.08], 129.31 [129.26], 128.5, 128.2-127.8(4), 127.7-127.3(3), 127.3-127.1(2), 126.7-126.4(2), 120.54 [120.51], 116.5 [115.0], 110.2, 101.4 [100.5], 80.7 [80.5], 73.9, 62.0 [61.5], 58.9, 57.0 [56.8], 55.3, 50.6, 49.4 [48.4], 28.5(3) [28.4(3)], 26.2(3) [26.1(3)], 18.5 [18.4], -5.11 [-5.16], -5.36 [-5.39]; FTIR (film) 3064, 2929, 2857, 1705, 1630, 1583, 1492, 1463, 1428, 1366, 1329, 1244, 1162, 1124, 1080 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$: C, 70.55; H, 7.94; N, 6.02. Found: C, 70.33; H, 8.12; N, 5.88.

***N*-[(2*R*)-3-[*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-(*o*-methoxybenzyl)]-amino-2-phenyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(2*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-benzamidine (**94**). Treatment of amide **92** (85.4 mg, 0.23 mmol) and pyridine **84** (220 mg, 0.70 mmol) with triflic anhydride (47 μL , 0.28 mmol) according to the procedure described for **85** afforded 20.1 mg (12%) of mixed fractions and 91.2 mg (53%) of **94** as a pale orange oil; R_f 0.30 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -320.1$ (c 1.47 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.50 (m, 3H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.31-7.07 (m, 6H), 7.04 and 6.98 (two d, $J = 7.2$ and 7.0 Hz, 1H), 6.90-6.79 (m, 3H), 5.82 and 5.78 (two d, $J = 7.2$ and 6.6 Hz, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 4.82-4.53 (m, 3H), 4.35 and 4.15-4.00 (d and m, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.76 and 3.75 (two s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.01 and 2.98 (two s, 3H), 2.98-2.78 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.44 and 1.42 (two s, 9H), 1.00-0.79 (m, 15H), 0.07 (s, 3H), -0.03 and -0.05 (two s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.2 [157.0], 155.1 [154.8], 154.6 [154.2], 142.5 [142.2], 140.0 [139.6], 133.6 [132.8], 129.8 [129.7], 129.3 [129.2], 128.7-127.8(7), 127.6-126.1(5), 120.5, 117.3 [115.8], 110.2, 100.9 [99.3], 80.4 [80.2], 75.3 [75.1], 63.6 [63.5], 62.0 [61.7], 58.8 [58.6], 57.4, 55.4 [55.3], 49.0 [47.8], 31.4 [30.8], 28.44(3) [28.40(3)], 26.2(3) [26.1(3)], 20.1 [19.7], 18.5 [18.4], 18.2**

[17.8], -5.16 [-5.19], -5.26; FTIR (film) 3065, 2957, 1696, 1631, 1586, 1492, 1463, 1430, 1386, 1366, 1327, 1243, 1165, 1114, 1076 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 740.4, Found 740.4.

(\pm)-CP-99,994 (**95**). To a solution of **93** (133.7 mg, 0.19 mmol) in AcOH (5 mL) was added PtO_2 (30.4 mg of 80%, 0.11 mmol) in a disposable, borosilicate culture tube. The culture tube was then placed inside a small Parr bomb and purged twice under a hydrogen atmosphere. Hydrogen (250 psi) was then introduced in the Parr bomb and the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. After opening the Parr bomb, the crude mixture was filtered over a pad of celite and washed with MeOH. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in a mixture of AcOH/ H_2O /THF (1/3/1, 5 mL) and heated at 75 °C for 18 h. After cooling to room temperature, the reaction was transferred dropwise to a 60 mL extraction funnel containing 2.0 M aqueous NaOH and dichloromethane. The organic phase was washed once, dried with Na_2SO_4 and filtered. An excess of TFA (half a pipette) was then added and the solution was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was redissolved in a mixture of TFA/ CH_2Cl_2 (2/1, 4.5 mL) and stirred for 1.5 h at room temperature. The crude mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 /MeOH + 1% AcOH). The fractions were then combined and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and 2.0 M NaOH and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 33.7 mg (59%) of (\pm)-CP-99,994 (**95**) as a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.20 (m, 5H), 7.16 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.42 (d, 1H), 3.33-3.24 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.15 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.21-1.86 (br s, 2H of free amine), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.61 (tt, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.41 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 142.4, 129.8, 128.4(2), 128.3, 128.1, 126.8, 126.5(2), 120.2, 110.2, 110.0, 64.1, 54.9, 47.9, 46.9, 28.3, 20.4; FTIR (film) 3323,

2934, 2854, 1493, 1463, 1243, 1030, 753, 701 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.2, Found 297.1.

(-)-CP-99,994 (**95**). To a solution of **94** (92.0 mg, 0.12 mmol) in AcOH (3 mL) was added PtO_2 (17.6 mg of 80%, 0.062 mmol) in a disposable, borosilicate culture tube. The culture tube was then placed inside a small Parr bomb and purged twice under a hydrogen atmosphere. Hydrogen (250 psi) was then introduced in the Parr bomb and the mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. After opening the Parr bomb, the crude mixture was filtered through a Pasteur pipette (packed with a small piece of cotton and covered with 1 cm of sand) and washed with MeOH. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in a mixture of AcOH/ H_2O /THF (1/3/1, 3 mL) and heated at 75 °C for 11 h. After cooling to room temperature, the reaction was transferred dropwise to a 60 mL extraction funnel containing 2.0 M aqueous NaOH and dichloromethane. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x), the organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in a mixture of TFA/ CH_2Cl_2 (2/1, 3 mL) and stirred for 1.5 h at room temperature. The crude mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$). The fractions were then combined and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and 2.0 M NaOH and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 18.2 mg (49%) of (-)-CP-99,994 (**95**) as a colorless oil. Optical rotation was determined on the HCl salt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.7$ (*c* 1.01 MeOH); lit.³² $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +77$ (*c* 1.0 MeOH). The reason for this loss of optical purity remains unknown. The spectral data of this material was identical with the material described above.

7.8. Références/References

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

- 2 En revanche, l'addition d'iodure de méthylmagnésium donne seulement **1** et **2** (84:16), voir: Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 131.
- 3 Pour d'autres exemples d'addition d'arylmagnésiens sur des sels de pyridinium 3-substitués, voir: Chia, W.-L.; Shen, S.-W.; Lin, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2177.
- 4 Pour d'autres exemples de synthèse de 1,4-dihydropyridines *via* l'ajout d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium 3-substitués en présence d'une quantité catalytique de cuivre, voir: a) Comins, D. L.; Stroud, E. D. *Heterocycles* **1986**, *24*, 3199. b) Comins, D. L.; Stroud, E. D. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 1419. c) Comins, D. L.; Smith, R. K.; Stroud, E. D. *Heterocycles* **1984**, *22*, 339. d) Comins, D. L.; Stroud, E. D.; Herrick, J. J. *Heterocycles* **1984**, *22*, 151. e) Shiao, M.-J.; Chia, W.-L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 401. Pour des exemples stœchiométriques, voir: f) Akiba, K.-Y.; Iseki, Y.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1984**, *57*, 1994.
- 5 Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *J. Het. Chem.* **1983**, *20*, 1239.
- 6 Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1987.
- 7 Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292.
- 8 Lyle, R. E.; Marshall, J. L.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1015.
- 9 a) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507. b) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287.
- 10 Pour un exemple d'application en synthèse totale, voir: a) Magnus, P.; Ródriguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059. b) Magnus, P.; Ródriguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382.
- 11 Yamaguchi, R.; Hata, E.-I.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1785.
- 12 Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13089.
- 13 Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 211.

- 14 a) Shing, T.-L.; Chia, W.-L.; Shiao, M.-J.; Chau, T.-Y. *Synthesis* **1991**, 849. b) Chia, W.-L.; Shiao, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2033. Pour des exemples d'additions 1,4 d'organocuprates mixtes fonctionnalisés, voir: c) Shiao, M.-J.; Chia, W.-L.; Peng, C.-J.; Shen, C.-C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3162. Pour des exemples d'additions 1,4 d'organocuprates mixtes provenant d'iodures d'arylzinc, voir: d) Shiao, M.-J.; Liu, K.-H.; Lin, L.-G. *Synlett* **1992**, 655. e) Shiao, M.-J.; Chia, W.-L.; Shing, T.-L.; Chow, T. J. *J. Chem. Res., Synop.* **1992**, 247.
- 15 a) Akiba, K.-Y.; Ohtani, A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5328. b) Wada, M.; Nishihara, Y.; Akiba, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3267. c) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3297.
- 16 Sundberg, R. J.; Hamilton, G.; Trindle, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3672.
- 17 Ward, P.; Armour, D. R.; Bays, D. E.; Evans, B.; Giblin, G. M. P.; Heron, N.; Hubbard, T.; Liang, K.; Middlemiss, D.; Mordaunt, J.; Naylor, A.; Pegg, N. A.; Vinader, M. V.; Watson, S. P.; Bountra, C.; Evans, D. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4985.
- 18 Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2733.
- 19 Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.
- 20 Desai, M. C.; Thadeio, P. F.; Lefkowitz, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5831.
- 21 Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5071.
- 22 Tsuritani, N.; Yamada, K.-I.; Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **2002**, 276.
- 23 a) Armour, D. R.; Chung, K. M. L.; Congreve, M.; Evans, B.; Guntrip, S.; Hubbard, T.; Kay, C.; Middlemiss, D.; Mordaunt, J. E.; Pegg, N. A.; Vinader, M. V.; Ward, P.; Watson, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1015. b) Congreve, M. S. *Synlett* **1996**, 359.

- 24 Pour une synthèse efficace de la 3-amino-2-phénylpyridine qui peut aussi mener à **60** suite à une réaction d'hydrogénation, voir: Caron, S.; Massett, S. S.; Bogle, D. E.; Castaldi, M. J.; Braish, T. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 254.
- 25 Laschat, S.; Fox, T. *Synthesis* **1997**, 475.
- 26 For a racemic route to **42**, see: Tomooka, K.; Nakazaki, A.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 408.
- 27 Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2545.
- 28 Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927.
- 29 Bhaskar, G.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 915.
- 30 a) Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223. b) Stadler, H.; Bös, M. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1067. c) Calvez, O.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7099.
- 31 For a racemic route to **40**, see: Desai, M. C.; Thadeio, P. F.; Lefkowitz, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5831.
- 32 Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.
- 33 Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5071.
- 34 Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7979.
- 35 Tsuritani, N.; Yamada, K.-I.; Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **2002**, 276.
- 36 Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.
- 37 a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694. For a review on reactions involving triflic anhydride, see: b) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Baraznenok, I. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077. For a recent example of amide activation with triflic anhydride, see: c) Padwa, A.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5139.

- 38 For another example of a pyridinium salt giving 1,2,5,6-tetrahydropyridines in a highly regioselective process, see: Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360.
- 39 For a discussion of the factors responsible for the preferential formation of the 1,2-adduct over the 1,6-adduct, see: Sundberg, R. J.; Hamilton, G.; Trindle, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3672.
- 40 For examples of addition of organomagnesium reagents to *N*-acyl 3-substituted pyridinium salts, see: a) Chia, W.-L.; Shen, S.-W.; Lin, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2177. b) Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292. c) Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1987. d) Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 131. e) Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *J. Het. Chem.* **1983**, *20*, 1239. f) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315. g) Lyle, R. E.; Marshall, J. L.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1015. For examples of addition of organotin reagents leading to 1,2-dihydropyridines, see: h) Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13089. i) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507. j) Yamaguchi, R.; Hata, E.-I.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1785. k) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287.
- 41 For the preparation of amide **79** and its use for the stereoselective synthesis of 1,2-dihydropyridines, see ref. 36.
- 42 Using 1.1 equiv of NaHMDS resulted in the exclusive formation of the bis-Boc protected pyridine in 42% yield (50% max. yield, see Supporting Info.
- 43 Demethylation of the aromatic methyl ether occurred during de amidine reduction step.
- 44 Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171.
- 45 Shriver, D. F.; Drezdzon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition; Wiley: New York, 1986.
- 46 Dufournet, R.; Court, J.; Bonnier, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1112.

- 47 Busby, R. E.; Iqbal, M.; Khan, M. A.; Parrick, J.; Shaw, C. J. *G J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1578.
- 48 Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P. G.; Davies, I. W.; Hughes, D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4194.
- 49 Yamamoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4186.
- 50 Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9003

Chapitre 8. Conclusion

En résumé, l'activation d'amides avec l'anhydride triflique en présence de pyridine s'est avérée être une méthode facile de transformation des amides en d'autres groupements fonctionnels, ainsi qu'une méthode efficace d'activer un noyau pyridine et de préparer des 1,2-dihydropyridines.

Dans le second chapitre, nous avons vu que la préparation de sels d'amidines suite à l'ajout de sels d'amines sur des amides activés constitue une approche simple et pratique vers ce type de composés. En particulier, le fait d'éviter le recours à des températures élevées et la possibilité d'avoir des amides encombrés comme précurseurs sont des avantages majeurs de cette méthodologie.

Dans le troisième chapitre, nous avons démontré qu'une solution aqueuse de sulfure d'ammonium est un substitut idéal pour le sulfure d'hydrogène lors de la conversion d'amides en thioamides. Un résultat préliminaire indique que des thionoesters peuvent également être préparés suite à l'ajout successif d'un alcool et d'une solution aqueuse de sulfure d'ammonium. Bien que le rendement soit faible et qu'une quantité non-négligeable d'ester soit isolée, il est concevable que ce résultat puisse être amélioré suite à l'optimisation des conditions expérimentales. De plus, la substitution d'un alcool par un thiol dans la réaction décrite ci-dessus permettrait de générer des dithioesters.

Comme nous l'avons vu dans le quatrième chapitre, des sels de pyridinium sont formés lors du processus d'activation. La nature exacte de ces intermédiaires a pu être démontrée clairement par des études spectroscopiques RMN ^1H et ^{19}F . D'autres expériences spectroscopiques ont permis d'établir qu'un processus d'échange entre le noyau pyridine du sel de pyridinium et la pyridine libre se produit en solution. Le mécanisme par lequel ce processus d'échange opère n'est pas encore connu. Comme travail futur, il serait intéressant de déterminer ce dernier et surtout de voir si la pyridine est impliquée dans l'étape limitante du processus d'échange. Dans le sixième chapitre, nous avons également observé, par l'entremise d'une autre expérience spectroscopique, qu'un processus d'isomérisation du lien $\text{C}=\text{N}$ du sel de pyridinium se produisait. La constante de vitesse de ce phénomène a pu être calculée

à partir de données cinétiques issues de cette expérience et comme travail futur, il serait intéressant de calculer la barrière énergétique requise pour ce processus, ainsi que de déterminer son mécanisme.

Dans les cinquième et sixième chapitres, nous avons développé un amide secondaire chiral dérivé du valinol, dont le sel de pyridinium correspondant permettait de synthétiser des 1,2-dihydropyridines d'une manière hautement diastéréosélective. Par la modification successive des différentes sections de l'amide, il nous a été possible de déterminer les caractéristiques structurales nécessaires à l'obtention de bonnes sélectivités. Suite à des études spectroscopiques RMN ^1H et en nous basant sur des données cristallographiques provenant de la littérature scientifique, nous avons proposé la structure conformationnelle du sel de pyridinium menant aux 1,2-dihydropyridines. Comme travail futur, il serait intéressant d'élucider la structure rayon-X du sel de pyridinium chiral afin de vérifier la validité de notre hypothèse et, par la suite, comparer la structure de ce dernier avec celle de la 1,2-dihydropyridine correspondante.

Finalement, nous avons démontré dans le septième chapitre que la méthodologie d'addition nucléophile sur des sels de pyridinium chiraux constituait une route efficace pour la préparation de pipéridines d'intérêts pharmaceutiques. Plus particulièrement, nous avons établi que l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium 3-substitués procède avec un bon régiocontrôle et de bonnes sélectivités. Afin d'étendre cette méthodologie à la synthèse de pipéridines plus complexes, il serait primordial de développer des conditions expérimentales permettant la préparation de sels de pyridinium 2-substitués et 4-substitués. En effet, peu d'efforts ont été consacrés jusqu'à présent pour activer les pyridines 4-substituées, et le seul exemple de pyridine 2-substituée qui a été activé avec succès est la 2-phénylpyridine. Une étude approfondie des pyridines pouvant être utilisées dans ce système est donc souhaitable.

