



HAL
open science

Agrandissement de cycle de propinols optiquement actifs - Application à la synthèse de composés biologiquement actifs

Ingrid Déchamps

► **To cite this version:**

Ingrid Déchamps. Agrandissement de cycle de propinols optiquement actifs - Application à la synthèse de composés biologiquement actifs. Chimie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. NNT: . pastel-00002248

HAL Id: pastel-00002248

<https://pastel.hal.science/pastel-00002248>

Submitted on 20 Apr 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS VI

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par

Ingrid DECHAMPS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS VI

Sujet de la thèse

AGRANDISSEMENT DE CYCLE DE PROLINOLS
OPTIQUEMENT ACTIFS

APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE COMPOSES
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

Soutenue le 2 Mars 2007, devant le Jury composé de

F. COUTY	Rapporteur
J. ROYER	Rapporteur
F. CHEMLA	Examineur
L. VAN HIJFTE	Examineur
D. GOMEZ PARDO	Examineur
J. COSSY	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la ville de Paris (E.S.P.C.I.), sous la direction du Pr. Janine COSSY. Je tiens à la remercier de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre son équipe et d'avoir pris le temps de suivre régulièrement mon travail pour me conseiller.

Je remercie particulièrement Domingo GOMEZ PARDO qui a encadré ce travail au quotidien. Merci d'avoir guidé mes pas dans le monde de la recherche et d'avoir su te rendre disponible pour discuter de mes résultats et pour me conseiller.

Je souhaite également remercier JOHNSON & JOHNSON pour son soutien financier et particulièrement le Dr Luc VAN HIJFTE pour avoir suivi mon travail au cours de ces trois années ainsi que pour ses conseils et ses encouragements.

Je remercie vivement le Pr. François COUTY, le Pr. Jacques ROYER et le Pr. Fabrice CHEMLA qui ont accepté de juger ce travail.

Merci au Dr Philippe KAROYAN qui a accueilli avec enthousiasme notre collaboration.

Merci également au Dr Emmanuel LACOTE qui a pris beaucoup de son temps pour me permettre de soutenir.

Je veux remercier aussi Claude CHASSAGNARD qui a fait de son mieux pour que mes échantillons passent rapidement en RMN même avec un RG déraisonnablement ridicule !

Je suis également très reconnaissante envers tous les permanents du Laboratoire qui ont toujours été disponibles pour parler Chimie mais aussi pour les multiples charges administratives dont ils s'occupent très efficacement afin de nous permettre de travailler : Véronique BELLOSTA, Christophe MEYER, Peter DALKO, Claude AMSTERDAMSKY, Sébastien REYMOND et Stellios ARSENIYADIS ainsi qu'Arthur DUPRAT sans oublier Damien BELOTTI qui était toujours disponible pour nous.

Je sais que ces pages seront probablement les plus lues de mon manuscrit... Je ne sais pas si elles le méritent, mais je voulais dire qu'au final, j'ai appris beaucoup au laboratoire... Mais je suis sûre que ce qui me servira le plus ce n'est pas la Chimie ! Ce qui me servira réellement je l'ai appris de la vie au quotidien dans le Laboratoire, de ce qu'elle apporte en rigueur scientifique bien sûr mais aussi en sens pratique, en persévérance, en inventivité, en organisation, en maîtrise des compromis, en gestion de son temps, et bien entendu en élaboration d'une stratégie face à un échec (il y en a beaucoup mais ça fait partie de la formation !) et en plaisir d'arriver à s'en sortir... J'avoue que je ne m'attendais pas vraiment *a priori* à ce que j'ai découvert en commençant ma thèse. J'ai probablement perdu au moins en partie la naïveté que j'avais en arrivant, mais je pense avoir gagné en maturité, y compris d'un point de vue humain, et je suis sûre qu'au final, c'est ça qui importe.

Et c'est ce facteur humain auquel je pense aujourd'hui parce qu'une vie ne se nourrit pas de science pure. Je tiens donc à **remercier tous mes camarades du laboratoire** qui étaient toujours disposés à parler Chimie bien sûr mais aussi et surtout à parler d'autre chose, c'est vous qui créez l'ambiance du Laboratoire ! Merci ! Je commencerai bien sûr par remercier les gens qui m'ont supportée (aux deux sens du terme) tous les jours au sein de la *Domingo Team* : Arno tout d'abord qui m'a guidée avec patience à mon arrivée dans ce labo, toujours avec bonne humeur (et souvent en musique), Jérôme, notre DEA parfois un peu dans la lune (mais j'adorais nos longues conversations !), Thomas-Xavier (Bravo pour ton enthousiasme et ta rigueur !), Matthieu et son sens de la rigolade au quotidien, Haidy tes grandes idées et ton pragmatisme (j'espère t'avoir aidée

de mon mieux), Marisa notre sympathique tornade espagnole et merci également à tous les stagiaires qui ont contribué à la vie du Laboratoire. Et bonne chance au 'petit nouveau', Romain !

Je voudrais également remercier les anciens thésards Magali, Catherine et Alexandre, qui représentaient la sagesse pour moi quand je suis arrivée : Merci pour tous vos conseils. Ludo aussi qui était toujours prêt à discuter lors de ses nombreuses visites. Je n'oublie pas non plus Lucie et Nico qui apportaient beaucoup de vie dans le labo, qui nous écoutaient et qui comprenaient nos problèmes, bonne chance à vous ! Mes 'camarades de promotion' ont également joué un rôle important : nous sommes arrivés en même temps au laboratoire, nous sommes passés par les mêmes phases de démotivations et d'interrogations (heureusement pas rigoureusement en même temps). Votre présence a été essentielle ! Alors un grand merci à Minh-Thu pour nos grandes discussions philosophiques et pour son enthousiasme face à toutes mes propositions (sauf peut-être pour l'opéra mais j'y arriverai !), à Candice (continue de rayonner !), à Sophie pour sa gentillesse, son pragmatisme et sa sagesse et enfin à Sylvain (l'autre J ! Merci pour tes encouragements et ta rigueur !). Restent les 'plus jeunes' : Dominique (bravo pour ton dynamisme au quotidien), Anne-Fred (continue à nous apporter du bonheur avec ta musique), Laurent (ses conseils et sa cuisine !), Thomas (merci pour ta patience, promis maintenant je t'embêterai plus pour avoir des plaques prépas !), Marion pour ta vivacité, et Tom pour ta bonne volonté et ta compassion.

Je pense également aux post-docs qui sont partis : Florent, Cyril, qui m'ont régulièrement conseillée, Giovanni, (notre américain fou, merci pour ta bonne humeur et pour les photos !), Jérôme (merci pour ton dynamisme et toutes tes bonnes idées), et ceux qui partent bientôt Joëlle (et ta joie de vivre qui remonte le moral), Jyotirmayee (ton calme et ta tranquillité), Tomoki (et ta grande sagesse asiatique !), Michaël (merci à notre correcteur officiel mais aussi au bon vivant !), sans oublier Fred et sa bonne humeur.

Citons également toutes les petites mains qui ne suivent pas notre chimie mais qui font tout pour que nous puissions travailler dans de bonnes conditions : je pense à Olga, Philibertine, Patricia et Mohamed qui ont toujours été très disponibles pour nous rendre service, merci à eux aussi !

Il reste probablement plein de gens que j'ai oubliés mais je voudrais au moins citer Kaori et nos soirées sushis, Agnès qui n'est pas restée longtemps mais qui s'était si bien intégrée à la vie du labo. Je voudrais également remercier chaleureusement Jorge et Oscar qui nous ont amené la joie de vivre espagnole et qui ont été de si bons guides à Barcelone.

Je crois avoir fini avec ma vie de 'chimiste'. Mais je sais que je n'aurai pas réussi à surmonter les phases de déprime sans **mes amis « normaux »** et je tiens particulièrement à les remercier d'avoir été là !

En premier lieu, je voudrais remercier particulièrement Greg et Guillaume, pour nos heures d'attente à Bastille, nos sorties CPS improvisées (Vive l'officiel !), nos lectures enthousiastes de programmes divers et variés, nos multiples mails d'annonces en tout genre, nos heures de promenades à la FNAC/au musée/au Séphora/à la chaumière à musiques, nos heures de recherche (et de longue attente) chez Descartes et les heures qui ont suivi à essayer de comprendre les règles du jeu... Merci aussi pour les voyages à Dunkerque/Lille/Londres/Orange/Lyon/Nantes... J'attends avec impatience nos futures découvertes !

Je souhaite remercier aussi mes camarades du XI : tout d'abord Delphine, la créatrice de l'évènement, qui nous a préféré une contrée lointaine et exotique, mais aussi Cyrille (fidèle de la première heure merci de répondre toujours présent), Emerson (ses apparitions inespérées et ses blagues du vendredi), Hervé (toujours overbooké mais souvent là finalement) et les nouveaux venus Philippe (j'attends de t'entendre au violon !) et Hélène (continue à nous proposer pleins de concerts tu finiras par tomber juste !). Bien sûr, les autres parisiens aussi : Caro et Jérôme pour leur

dynamisme et leurs idées sorties. Sans oublier Carine et Anne-Carine qui me soutenaient régulièrement au hasard des couloirs.

Un énorme Merci à tous les *Amacs* et surtout à Violaine : tu vas encore dire que je pense à toi que pour le théâtre mais j'ai pas réussi à te citer dans les paragraphes précédents, en tout cas, continue à nous transmettre ton enthousiasme et ton dynamisme et à organiser plein de choses : c'est génial ! Vivien aussi, je sais que je râle souvent et qu'on est rarement d'accord mais finalement j'aime bien nos grandes discussions, elles remettent toujours en perspectives les problèmes et elles aboutissent presque toujours sur quelque chose (preuve qu'on peut arriver à s'entendre) ! J'aimerais remercier bien sûr tous les autres Amacs avec qui on rit tellement : Delphine et ses talents de coiffeuse (sans compter son incroyable garde-robe), Juju notre grand-organisateur-de-soirée-ou-pas, Gui pour son enthousiasme et son efficacité, Cyril et son esprit de contradiction, Armen (ses talents artistiques multiples mais surtout : Quel danseur !), et Tanja qui nous a apporté un regard si différent sur nos projets... Voilà, c'était super important pour moi de m'investir aussi dans autre chose que mon projet de thèse (et oui, parce que la Chimie ne nous rend pas toujours tous les soins qu'on a pour elle), grâce à vous, j'ai vraiment eu l'impression de construire quelque chose, et cela dans la bonne humeur (enfin presque toujours) ! J'espère qu'on continuera longtemps !

Il y a plein de gens que je n'ai pas pu citer précédemment mais qui ont également représenté une bouffée d'oxygène régulièrement au cours de ces trois ans. Parmi ceux-ci, merci à Estelle, Yo, Cindy, Benjamin, Valoche, Emilie, P.E., Hélène et Christelle ! J'espère bien qu'on pourra se voir plus souvent à Paris, Rouen, Orléans ou ailleurs !

En plus de toutes ces personnes qui m'ont soutenue moralement par leur présence, je souhaiterais remercier les personnes pour qui je ne suis rien mais qui m'ont accompagnée tous les jours depuis des années : Natalie, Magdalena, Joan, Yann, Laurent, Olga, Ekaterina, Ying, Patricia, Ludovic, Susan, Rototo, Rododo, Anna, Glouglou, Lucianno, Marcello, Thomas, Joyce, Cristina, Samuel, Stéphane, Renée, Sumi, Beverly, José, Charles... Cette liste est bien sûr non exhaustive. Bizarrement, j'ai réellement commencé à vraiment m'intéresser à l'opéra à peu près au moment où j'ai commencé ma thèse, je pense que j'y ai trouvé une bonne soupape en retrouvant chaque soir le calme avec *Lakmé*, l'insouciance de *Manon*, la volonté de *La Traviata*, la constance de Juliette, l'excentricité de *la grande Duchesse*, la gaîté de Figaro, la force de *Carmen* ou la légèreté de *Lucia*... Alors le moins que je puisse faire c'est de remercier tous ces grands chanteurs (je pense bien sûr aussi aux compositeurs, chefs d'orchestre, metteurs en scène, bibliothèques de la ville de Paris etc. mais je ferai pas de listes exhaustives parce que ces personnes n'ont pas quand même autant d'importance que les 'vrais gens' et puis ces remerciements commencent vraiment à devenir longs).

Je finirai par le plus important : **un énorme MERCI à ma famille** qui m'a toujours soutenue ! A mon grand-père qui pense à moi discrètement, ma grand-mère qui nous a quittés récemment et qui nous manque. A mes frères, Jérôme et Cyril qui se sont beaucoup inquiétés et qui m'ont prodigué tant de conseils et d'encouragements. A Fabienne et Ayako, bien entendu, pour leur soutien bienveillant. A mes neveux Antoine et Hugo et à mes nièces Sarah et Marie : ils n'ont aucune idée de ce que peut être une réaction chimique et ça fait du bien de retrouver les valeurs fondamentales de temps en temps ! Et enfin, un très très grand merci à mes parents qui m'ont soutenue moralement et financièrement depuis le début et surtout qui m'ont fait confiance tout simplement ! MERCI !

*Ce sont rarement les réponses qui apportent la vérité
mais l'enchaînement des questions.*

D. Pennac (La Fée Carabine)

SOMMAIRE

Liste des abréviations	- 13 -
Introduction générale	- 15 -
CHAPITRE 1 :	
Synthèse de Pipéridines par Agrandissement de Cycle à partir de Pyrrolidines	- 19 -
I. Formation de Pipéridines via un Aziridinium ou une Aziridine Intermediaire.-	20 -
I.1. Passage par un aziridinium	- 20 -
I.1.1. Formation de pipéridines à partir de pyrrolidines méthanes substitués	- 20 -
I.1.1.1. Synthèse de 3-chloropipéridines	- 20 -
I.1.1.1.1. Réarrangement de chlorométhylpyrrolidines	- 20 -
I.1.1.1.2. Réarrangement de prolinols	- 24 -
I.1.1.2. Synthèse de 3-bromo et de 3-iodopipéridines	- 30 -
I.1.1.3. Synthèse de 3-fluoropipéridines	- 32 -
I.1.1.4. Synthèse de pipéridines par réduction de l'aziridinium	- 34 -
I.1.1.5. Synthèse de 3-alkylpipéridines	- 35 -
I.1.1.6. Synthèse de 3-aminopipéridines	- 38 -
I.1.1.7. Synthèse de 3-hydroxypipéridines	- 41 -
I.1.1.7.1. Agrandissement de cycle sous contrôle cinétique	- 41 -
I.1.1.7.2. Agrandissement de cycle en présence de l'anhydride trifluoroacétique (contrôle thermodynamique)	- 49 -
I.1.1.8. Synthèse de pipéridines soufrées	- 55 -
I.2. Agrandissement de cycle par ouverture d'une aziridine	- 57 -
I.2.1. Ouverture en milieu acide	- 57 -
I.2.2. Ouverture en présence d'un acide de Lewis	- 59 -
I.3. Agrandissement de cycle via un ylure d'ammonium bicyclique	- 60 -
II. Formation de Pipéridine par Ouverture du cycle Pyrrolidine et Recyclisation -	62 -
II.1. Réarrangement de Stevens	- 62 -
II.2. Formation de pipéridine par transamidification intramoléculaire	- 66 -
II.3. Formation de pipéridine par coupure réductrice induite par Sml_2	- 68 -
II.4. Réarrangement en milieu basique d'hydroxyiosindol-3-ones	- 70 -
III. Formation de Pipéridine par Réaction Pallado-catalysée	- 72 -
IV. Formation de Pipéridine par Ouverture d'un Cyclopropane	- 74 -
IV.1. Ouverture d'un cyclopropane bicyclique	- 74 -
IV.2. Formation du cyclopropane <i>in situ</i>	- 75 -
IV.2.1. Formation et ouverture de cyclopropane par voie anionique	- 75 -
IV.2.2. Formation et ouverture de cyclopropane par voie radicalaire	- 77 -
CHAPITRE 2 :	
Synthèse formelle du composé Ro 67-8867	- 81 -
I. Ro 67-8867 – Introduction	- 81 -
II. Synthèse du Composé Ro 67-8867 dans la Littérature	- 82 -
II.1. Synthèse racémique et dédoublement par cristallisation	- 82 -
II.2. Synthèse asymétrique en utilisant un dédoublement cinétique dynamique	- 84 -
III. Resultats - Synthèse du composé Ro 67-8867	- 87 -

III.1.	Formation de dérivés de proline par cyclisation d'énolate de zinc.....	- 87 -
III.2.	Cyclisation de l'énolate de zinc sur l'intermédiaire insaturé substitué par un phényle.....	- 90 -
III.2.1.	Approche rétrosynthétique.....	- 90 -
III.2.2.	Synthèse de la pyrrolidine 396 - Cyclisation de l'énolate de zinc.....	- 90 -
III.2.3.	Agrandissement de cycle	- 93 -
IV.	Partie Expérimentale – Ro 67-8867.....	- 97 -
IV.1.	Généralités	- 97 -
IV.1.1.	Synthèse des produits.....	- 97 -
IV.1.2.	Purification des produits synthétisés.....	- 97 -
IV.1.3.	Caractérisation des produits synthétisés	- 97 -
IV.1.4.	Nomenclature.....	- 98 -
IV.2.	Description des produits synthétisés.....	- 99 -
CHAPITRE 3 :		
	Synthèse de la (-)-swainsonine.....	- 111 -
I.	(-)-Swainsonine - Introduction	- 111 -
II.	Principales Synthèses de la (-)-Swainsonine Décrites dans la Littérature.....	- 113 -
II.1.	Synthèses utilisant un produit de départ issu du fond chiral naturel.....	- 113 -
II.1.1.	Synthèses à partir de carbohydrates.....	- 113 -
II.1.1.1.	Premières synthèses décrite de la (-)-swainsonine.....	- 113 -
II.1.1.1.1.	Synthèse de Richardson <i>et al.</i>	- 113 -
II.1.1.1.2.	Synthèse de Suami <i>et al.</i>	- 115 -
II.1.1.1.3.	Synthèse de Fleet <i>et al.</i>	- 116 -
II.1.1.2.	Synthèses de la (-)-swainsonine les plus efficaces	- 117 -
II.1.1.2.1.	Synthèse de Cha <i>et al.</i>	- 117 -
II.1.1.2.2.	Synthèse de Pearson <i>et al.</i>	- 119 -
II.1.2.	Utilisation d'autres produits de départ chiraux.....	- 120 -
II.2.	Synthèses utilisant une réaction énantiosélective pour introduire la chiralité	- 122 -
II.2.1.	Introduction de l'asymétrie par époxydation de Sharpless.....	- 122 -
II.2.1.1.	Synthèse de Sharpless <i>et al.</i>	- 122 -
II.2.1.2.	Synthèse de Riera <i>et al.</i>	- 124 -
II.2.2.	Induction de l'asymétrie par dihydroxylation de Sharpless.....	- 125 -
II.2.2.1.	Synthèse de Reiser <i>et al.</i>	- 125 -
II.2.2.2.	Synthèse de Pyne <i>et al.</i>	- 127 -
II.2.3.	Utilisation de la réduction asymétrique de Noyori – Synthèse de O'Doherty <i>et al.</i>	- 128 -
II.2.4.	Introduction de la chiralité par désymétrisation d'un composé méso.....	- 130 -
II.2.4.1.	Synthèse de Blechert <i>et al.</i>	- 130 -
II.2.4.2.	Synthèse de Mariano <i>et al.</i>	- 131 -
III.	Résultats - Synthèse de la (-)-Swainsonine.....	- 134 -
III.1.	Synthèse de la (-)-Swainsonine <i>via</i> une métathèse cyclisante, Agrandissement de cycle et cyclisation intramoléculaire.....	- 134 -
III.1.1.	Rétrosynthèse.....	- 134 -
III.1.2.	Synthèse de la (-)-swainsonine.....	- 135 -
III.1.2.1.	Synthèse du prolinol 520 – Addition diastéréosélective d'un organomagnésien sur un prolinal	- 135 -
III.1.2.2.	Métathèse par fermeture de cycle et dihydroxylation - Synthèse du prolinol 531	- 137 -

III.1.2.3.	Synthèse de la pipéridine 182 – Agrandissement de cycle	141 -
III.1.2.3.1.	Tentative d'agrandissement de cycle (contrôle thermodynamique) ..	141 -
III.1.2.3.2.	Etude de l'agrandissement de cycle sur un modèle de prolinol substitué par un méthyle	143 -
III.1.2.3.3.	Agrandissement de cycle sous contrôle cinétique	146 -
III.1.2.4.	Synthèse du squelette indolizidine	149 -
III.2.	Deuxième synthèse - Agrandissement de cycle et métathèse cyclisante	152 -
III.2.1.	Rétrosynthèse	152 -
III.2.2.	Synthèse	152 -
III.2.2.1.	Agrandissement de cycle – alcool substitué par une double liaison	152 -
III.2.2.2.	Agrandissement de cycle appliqué au prolinol <i>N</i> -allylé 572	154 -
III.2.2.3.	Métathèse cyclisante	156 -
IV.	Partie Expérimentale – Swainsonine	161 -

CHAPITRE 4 :

Agrandissement de cycle induit par le DAST	161 -
---	--------------

I.	Introduction	195 -
II.	Réactions du DAST avec un alcool	198 -
II.1.	Réaction de fluorodéshydroxylation	198 -
II.2.	Réaction de déshydratation	198 -
II.3.	Réarrangements induits par le DAST	199 -
II.3.1.	Réarrangements des alcools insaturés	199 -
II.3.1.1.	Réarrangements <i>via</i> un intermédiaire carbocation allylique	199 -
II.3.1.2.	Réarrangements <i>via</i> un intermédiaire cyclopropyle	200 -
II.3.2.	Réarrangements faisant intervenir un hétéroatome	201 -
II.3.2.1.	Réarrangements <i>via</i> un oxonium	201 -
II.3.2.2.	Réarrangements impliquant un azide	203 -
II.3.2.3.	Réarrangements d'amino-alcools <i>via</i> un aziridinium	204 -
II.3.2.3.1.	Réarrangements d'amino-alcools linéaires	204 -
II.3.2.3.2.	Agrandissements et contractions de cycle d'amino-alcools cycliques ..	205 -
II.3.3.	Participation d'un soufre	206 -
II.3.4.	Participation du carbonyle d'un ester ou d'un amide	207 -
III.	Résultats – Réarrangement induit par le DAST	209 -
III.1.	Synthèse des amino-alcools	209 -
III.1.1.	Synthèse des prolinols	209 -
III.1.1.1.	Synthèse de prolinols <i>N</i> -substitués	209 -
III.1.1.2.	Synthèse de prolinols substitués en C3 et en C4	210 -
III.1.1.3.	Synthèse de prolinols possédant un centre quaternaire en C2	213 -
III.1.2.	Synthèse de pipéridines méthanol	217 -
III.1.3.	Synthèse de la 3-hydroxypipéridine 711	218 -
III.2.	Synthèse de 3-Fluoropipéridines par agrandissement de cycle	219 -
III.2.1.	Mise au point de la procédure opératoire sur le prolinol 35	219 -
III.2.2.	Réarrangement de prolinols possédant un hydroxyle protégé en C3 ou C4 ...	222 -
III.2.3.	Influence de la substitution en C2	227 -
III.2.3.1.	Réarrangement des prolinols possédant un centre quaternaire en C2	227 -
III.2.3.2.	Enantiospécificité du réarrangement appliqués à des prolinols possédant un centre quaternaire en C2	230 -
III.2.3.3.	Rationalisation des sélectivités observées	234 -
III.2.4.	Influence du groupe protecteur sur l'amine	235 -

III.2.5. Cas des prolinols possédant un alcool secondaire	- 236 -
III.2.6. Agrandissement induit par le Deoxofluor [®]	- 236 -
III.2.7. Considérations mécanistiques	- 239 -
III.2.7.1. Formation de l'aziridinium intermédiaire	- 239 -
III.2.7.2. Contrôle cinétique/contrôle thermodynamique	- 240 -
III.3. Généralisation du réarrangement à d'autres amino-alcools	- 241 -
III.3.1. Synthèse de fluoroazépanes par agrandissement de cycle	- 241 -
III.3.2. Etude du réarrangement sur des composés linéaires	- 242 -
III.3.2.1. Dérivés de la phénylglycine et de la phénylalanine	- 242 -
III.3.2.2. Amino-alcool avec un centre quaternaire en α de l'atome d'azote	- 243 -
III.4. Conclusion	- 244 -
IV. Partie expérimentale	- 245 -
IV.1. Synthèses de amino-alcools	- 245 -
IV.2. Synthèse des composés fluorés	- 289 -
Conclusion Générale	- 323 -
Listes des références bibliographiques	- 325 -

LISTE DES ABREVIATIONS

Å : Angström
Ac : acétyle
AIBN : 2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Aq. : aqueux
APTS : acide *para*-toluène sulphonique
Ar : aromatique
Boc : *tert*-butoxycarbonyl
Bn : benzyle
Bu : butyl
Bz : benzoyle
c : concentration
cat. : catalytique
Cbz : benzyloxycarbonyle
CCM : chromatographie sur couche mince
CSA : acide camphre sulphonique
DAST : trifluorure diéthylaminosoufre
dba : dibenzylidène acétone
DEAD : diéthylazodicarboxylate
DIAD : Diisopropylazodicarboxylate
DIBAL : Hydrure de diisobutylaluminium
DMAP : diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulphoxide
DPEN : diphényléthylènediamine
dppb : 1,4-bis(diphénylphosphino)butane
ed : excès diastéréomérique
ee : excès énantiomérique
Et : éthyle
éq. : équivalent
GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GP : groupe partant
h : heure
HPLC : chromatographie haute pression en phase liquide
IC : ionisation chimique
IE : ionisation électronique
imid. : imidazole
***i*Pr** : isopropyle
IR : infrarouge
LDA : *N,N*-diisopropylamidure de lithium
Me : méthyle
Ms : mésyle (méthylsulphonyle)
M.S. : tamis moléculaire
min : minute
MOM : méthoxyméthyle
NBS : *N*-bromosuccinimide
Ni(Raney) : Nickel de Raney
NMO : oxyde de *N*-méthyle morpholine

Nu : Nucléophile
PCC : chlorochromate de pyridinium
Ph : phényle
Piv : pivaloyle
PMB : *p*-méthoxybenzyle
ppm : parties par million
Pr : propyle
Py : noyau pyridine
pyr. : pyridine
R : groupe alkyle non-défini
rd : rapport diastéréomérique
rdt : rendement
RMN : Résonance magnétique nucléaire
SM : spectrométrie de masse
SMHR : spectrométrie de masse haute résolution
T : température
t.a. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
***t*Bu** : *tert*-butyle
Teb : température d'ébullition
Tf : triflate (trifluorométhane sulphonate)
TFA : acide trifluoroacétique
TFAA : anhydride trifluoroacétique
TIPS : triisopropylsilyle
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
THF : tétrahydrofurane
Tr : trityle (triphénylméthyle)
Ts : *p*-toluènesulphonyle
Δ : chauffage
χ : électronégativité de Pauling
9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
18-crown-6 : éther couronne 18-6

INTRODUCTION GENERALE

Le motif pipéridine est présent dans de nombreuses molécules naturelles ou biologiquement actives. A titre d'exemple, le raloxifène (Evista[®]), qui contient une pipéridine non substituée, est un médicament prescrit dans la prévention de l'ostéoporose, de même, le Donepezil, qui contient un motif pipéridine monosubstitué, est prescrit dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans certaines molécules biologiquement actives, la pipéridine appartient à un système bicyclique ou tricyclique, c'est le cas du Bao Gong Teng A qui fait partie de la pharmacopée chinoise et qui s'est révélé efficace dans le traitement des glaucomes, mais aussi de la quinine, qui est un alcaloïde actif dans le traitement du paludisme et de la malaria ainsi que du FR904483, qui est un immunosuppresseur. De nombreux systèmes polycycliques complexes ont également été décrits. Parmi les plus connus, la morphine fait référence en tant qu'analgésique. La strychnine, qui est un puissant poison, présente pour sa part deux noyaux pipéridines au sein de sa structure polycyclique (Figure 1).

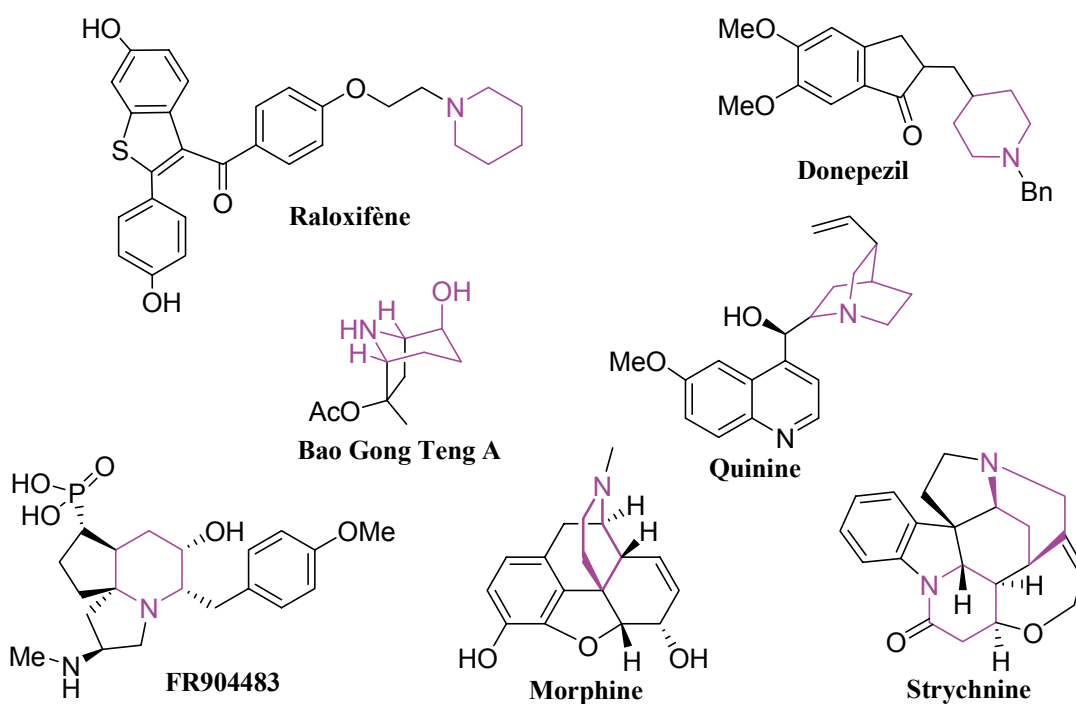


Figure 1

En raison du grand nombre de structures biologiquement actives comprenant un motif pipéridine, la préparation de pipéridines fonctionnalisées a été l'objet d'études intensives depuis de

¹ Revues Récentes (a) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781. (b) Felpin, F.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. (c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953. (d) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701.

nombreuses années et les stratégies de synthèse stéréosélective permettant d'accéder à des pipéridines fonctionnalisées optiquement actives sont aujourd'hui très nombreuses.¹

Parmi celles-ci, le réarrangement de pyrrolidine par agrandissement de cycle constitue une méthode originale d'accès aux pipéridines. Dans notre Laboratoire, des conditions permettant la préparation de 3-hydroxypipéridines par réarrangement de prolinols de type **1** ont été mises au point (anhydride trifluoroacétique, Et₃N, THF, 65 °C, puis NaOH) : ce réarrangement procède par assistance anchimère² de l'atome d'azote pour former l'aziridinium **2** (Schéma 1).

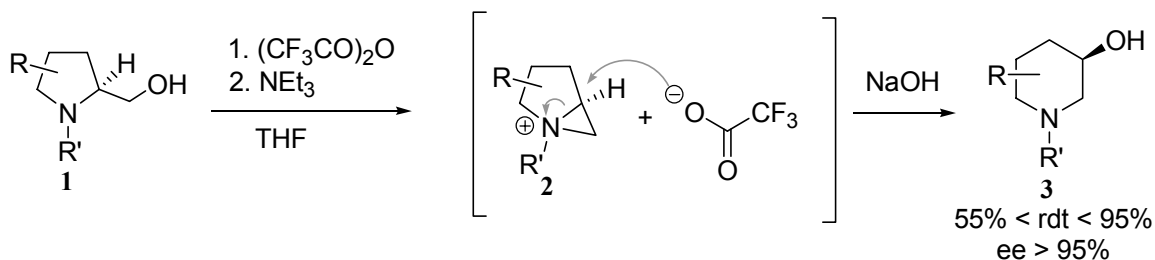


Schéma 1

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à des rappels bibliographiques concernant la préparation par agrandissement de cycle de pipéridines à partir de pyrrolidines.

Les chapitres 2 et 3 de ce manuscrit seront dédiés à l'utilisation de l'agrandissement de cycle, développé dans notre laboratoire, comme étape-clé en synthèse totale : d'une part, dans la synthèse du composé Ro 67-8867, développé par Hoffmann-La Roche contre les maladies du système nerveux central, et d'autre part, dans celle d'un alcaloïde naturel, la (-)-swainsonine qui possède des propriétés anticancéreuses (Figure 2).

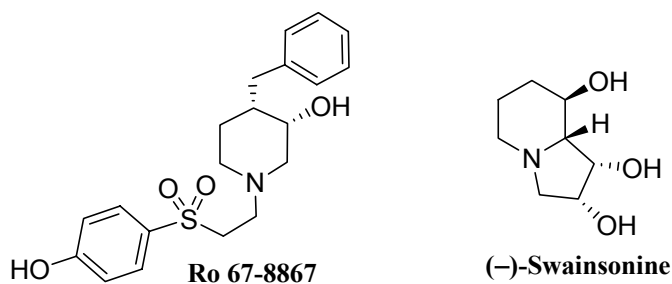


Figure 2

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à la mise au point d'un agrandissement de cycle visant à synthétiser des 3-fluoropipéridines optiquement actives à partir de prolinols.

² L'assistance anchimère est définie comme étant l'accélération d'une réaction résultant de l'interaction entre un centre réactionnel et des électrons d'un groupe appartenant à la même molécule mais qui ne sont pas conjugués avec ce centre. Cet effet est fréquemment à l'origine de réarrangements lors de substitution nucléophile.

CHAPITRE 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

SYNTHESE DE PIPERIDINES PAR AGRANDISSEMENT DE CYCLE A PARTIR DE PYRROLIDINES

Chapitre 1 : Synthèse de Pipéridines par Agrandissement de Cycle à partir de Pyrrolidines

Parmi les nombreuses méthodes permettant de synthétiser des pipéridines, les réarrangements par agrandissement de cycle offrent souvent un accès original à des structures pipéridiniques complexes. Pour notre part, nous nous intéresserons uniquement dans ce chapitre aux réarrangements d'azacycles à 5 chaînons du type pyrrolidine **5** permettant de former des cycles azotés à 6 chaînons de type pipéridine **4**. Dans ces agrandissements de cycle, un carbone appartenant à une chaîne latérale de la pyrrolidine doit être incorporé au sein du cycle pipéridine. Trois possibilités peuvent alors être envisagées (Schéma 2) :

- Le passage par un aziridinium ou une aziridine bicyclique de type **6**.
- L'ouverture du cycle pyrrolidine en α de l'atome d'azote, suivie d'une recyclisation du composé intermédiaire de type **7**.
- L'ouverture d'un cyclopropane bicyclique de type **8**.

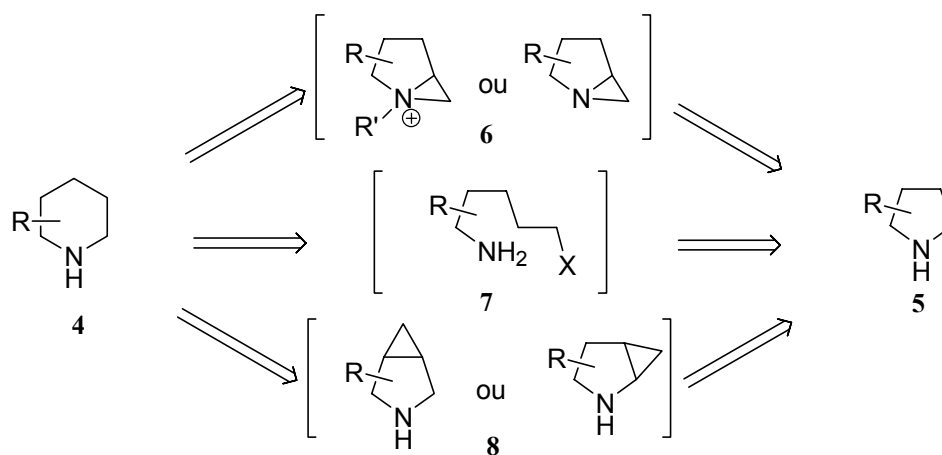


Schéma 2

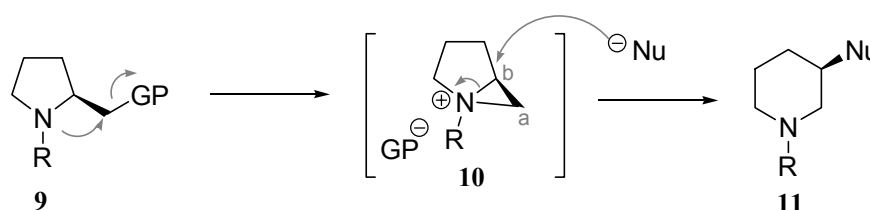
I. FORMATION DE PIPERIDINES VIA UN AZIRIDIUM OU UNE AZIRIDINE INTERMEDIAIRE

I.1. Passage par un aziridinium

I.1.1. Formation de pipéridines à partir de pyrrolidines méthanes substitués

Les agrandissements de cycle de pyrrolidines passant par un intermédiaire aziridinium sont les réarrangements les plus fréquemment rencontrés pour passer d'une pyrrolidine à une pipéridine.³

Ces réactions s'effectuent sur des pyrrolidines méthanes substitués de type **9**, possédant un groupe partant (GP) sur la chaîne latérale. Lorsque le doublet de l'atome d'azote est nucléophile (R = Alkyle), le groupe partant est déplacé par l'azote pour former un aziridinium bicyclique intermédiaire de type **10**. Lorsque cet aziridinium **10** est ouvert par attaque d'un nucléophile sur le carbone le plus substitué (position *b*), une pipéridine de type **11** fonctionnalisée en C3 est formée (Schéma 3).



I.1.1.1. Synthèse de 3-chloropipéridines

I.1.1.1.1. Réarrangement de chlorométhylpyrrolidines

Le premier agrandissement de cycle de ce type a été décrit en 1948. Les auteurs observent que le traitement du chlorhydrate de la *N*-éthyl-2-chloro-méthylpyrrolidine **12** en milieu basique ne fournit pas la pyrrolidine correspondante **13** mais la *N*-éthyl-3-chloropipéridine **15**. En revanche, lorsque le chlorhydrate de la *N*-éthyl-3-chloropipéridine **16** est traité par de la soude, aucun réarrangement n'est observé et seule la *N*-éthyl-3-chloropipéridine libre **15** est obtenue. Les auteurs ont noté que la *N*-éthyl-2-chloro-méthylpyrrolidine était stable sous forme du chlorhydrate

³ (a) Cossy, J.; Gomez Pardo, D. *Chemtracts* **2002**, *15*, 579. (b) Cossy, J.; Gomez Pardo, D. *Targets in Heterocyclic Systems* **2002**, *6*, 1.

12 en dessous de sa température de fusion, même après sublimation. Cependant, lorsque le sel **12** est chauffé au delà de sa température de fusion, c'est le produit d'agrandissement de cycle **15** qui est isolé (Schéma 4).⁴ Afin d'expliquer ces résultats, les auteurs postulent l'existence d'un intermédiaire bicyclique de type **14** qui ne peut pas se former lorsque le doublet non liant de l'atome d'azote de la chlorométhylpyrrolidine **12** est protégé sous forme de chlorhydrate.

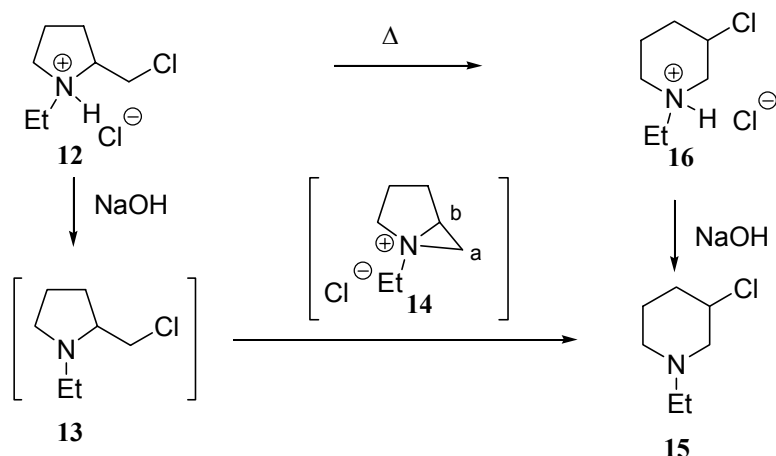


Schéma 4

C'est seulement en 1966 qu'une preuve de la formation d'un intermédiaire de ce type a pu être apportée : le produit de la réaction de la 3-chloropipéridine **15** avec le perchlorate d'argent donne un sel de perchlorate **17** identique au produit de quaternisation de l'azabicyclo[3.1.0]hexane **18** par action du perchlorate d'éthyle (Schéma 5).⁵

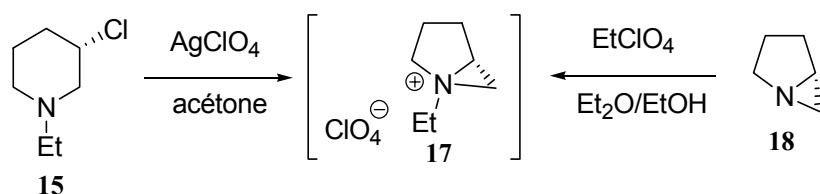
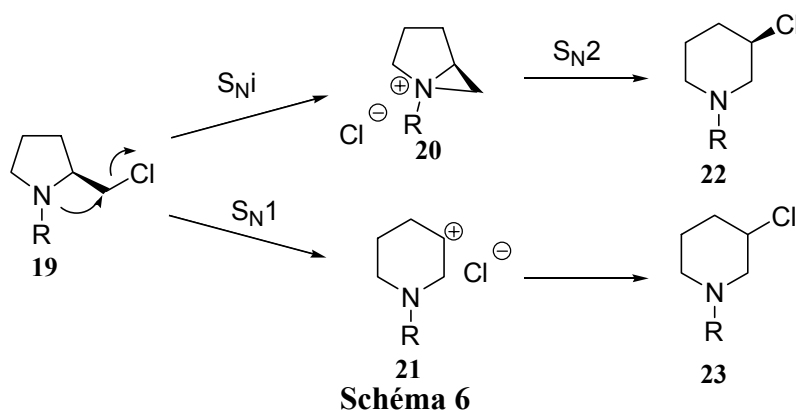


Schéma 5

En fait, deux mécanismes pourraient être invoqués pour expliquer la formation d'un produit d'agrandissement de cycle à partir d'une pyrrolidine de type **19**. Le premier fait intervenir l'ouverture stéréosélective d'un aziridinium de type **20** pour former la pipéridine **22** énantiopure. Un mécanisme concurrent passant par un intermédiaire ouvert de type **21** pourrait également être envisagé : un produit racémique de type **23** serait alors obtenu (Schéma 6).

⁴ Fuson, R. C.; Zirkle, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2760.

⁵ Hammer, C. F.; Heller, S. R. *Chem. Comm.* **1966**, *36*, 6443.



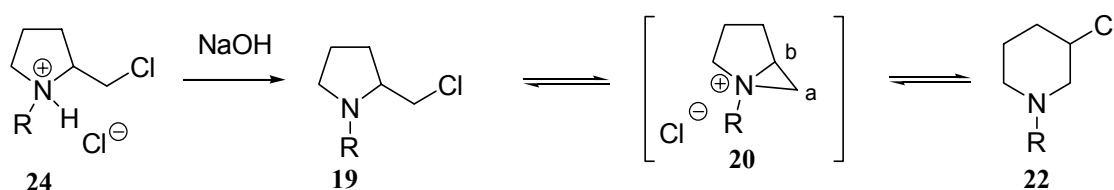
Afin de clarifier le mécanisme de la réaction, la stéréochimie et la cinétique du réarrangement ont été étudiées. Les résultats montrent que l'agrandissement de cycle de la pyrrolidine de type **19** en pipéridine de type **22** est 100% stéréospécifique et confirment le mécanisme en deux étapes avec participation de l'azote *via* une substitution nucléophile intramoléculaire (S_Ni) pour former l'aziridinium **20**, suivie d'une réaction d'ouverture de cet aziridinium selon un mode S_N2. La formation d'un intermédiaire ouvert de type **21** a pu être totalement exclue.^{6,7,8}

Le mécanisme de la réaction est désormais bien admis (Schéma 7) : lorsqu'une chlorométhylpyrrolidine est isolée sous forme d'un sel de chlorhydrate **24**, le doublet de l'atome d'azote n'est pas disponible et le composé est stable. En revanche, lorsque le doublet non liant est libéré par traitement en milieu basique, par exemple avec du NaOH, une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de l'azote sur le carbone portant le groupe partant peut être observée. Un aziridinium de type **20** est alors produit et, en l'absence d'autres nucléophiles dans le milieu réactionnel, le contre-anion chlorure peut ouvrir l'aziridinium. Deux ouvertures par substitution nucléophile sont alors possibles : le chlorure peut attaquer le carbone *a*, le substrat **19** est alors obtenu de nouveau, mais si l'attaque a lieu sur le carbone *b*, un agrandissement de cycle se produit et la pipéridine **22** est formée. Dans les deux cas, l'atome de chlore est un bon nucléofuge qui peut être de nouveau déplacé par le doublet non liant de l'azote. La réaction est donc équilibrée (contrôle thermodynamique) : le produit de la réaction est le produit le plus stable, dans ce cas, il s'agit de la pipéridine **22**.

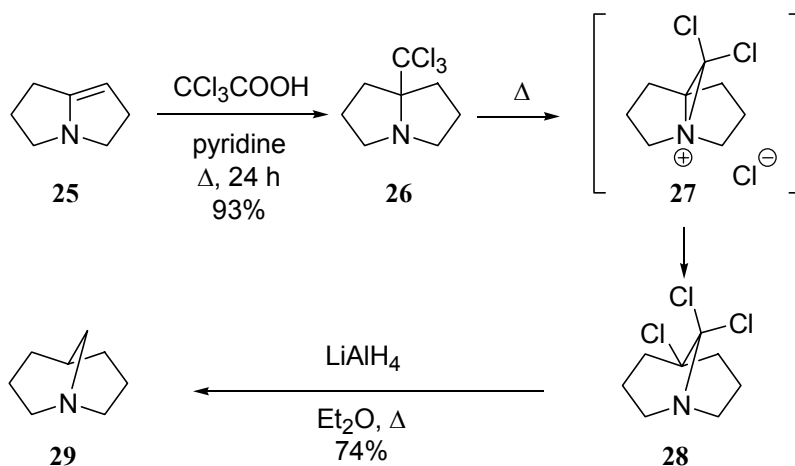
⁶ Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239.

⁷ Hammer, C. F.; Weber, J. D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2173.

⁸ Sjöholm, A.; Hemmerling, M.; Pradeille, N.; Somfai, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 891.



La réaction de réarrangement des chlorométhylpyrrolidines en 3-chloropipéridines semble être générale.⁹ Des structures difficiles d'accès telles que le 1-azabicyclo[3.3.1]nonane ont ainsi pu être synthétisées. Lorsque le 2,3,5,6-tétrahydro-1*H*-pyrrolizine **25** est traité par de l'acide trichloroacétique, la 7*a*-trichlorométhyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolizidine **26** est obtenue et peut être réarrangée thermiquement *via* l'aziridinium **27** en 5,9,9-trichloro-1-azabicyclo[3.3.1]nonane **28**, qui est réduit par LiAlH₄ pour fournir le 1-azabicyclo[3.3.1]nonane **29** (Schéma 8).¹⁰

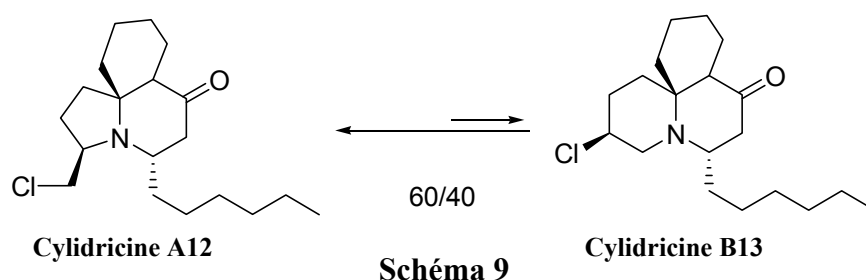


La formation de 3-chloropipéridines par agrandissement de cycle a également été observée sur des composés d'origine naturelle : lors de l'isolement de la cylidricine A12 et cylidricine B13 à partir de *Clavelina cylindrica*, il a été remarqué que chacun de ces deux alcaloïdes évoluait spontanément vers la formation de l'autre, vraisemblablement par un processus similaire à celui décrit ci-dessus. Après quelques jours, l'équilibre thermodynamique est atteint sous forme d'un mélange 60/40 en faveur de la cylidricine A12 (Schéma 9).¹¹

⁹ (a) Surzur, J.-M.; Stella, L.; Tordo, P. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 115. (b) Stella, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337.

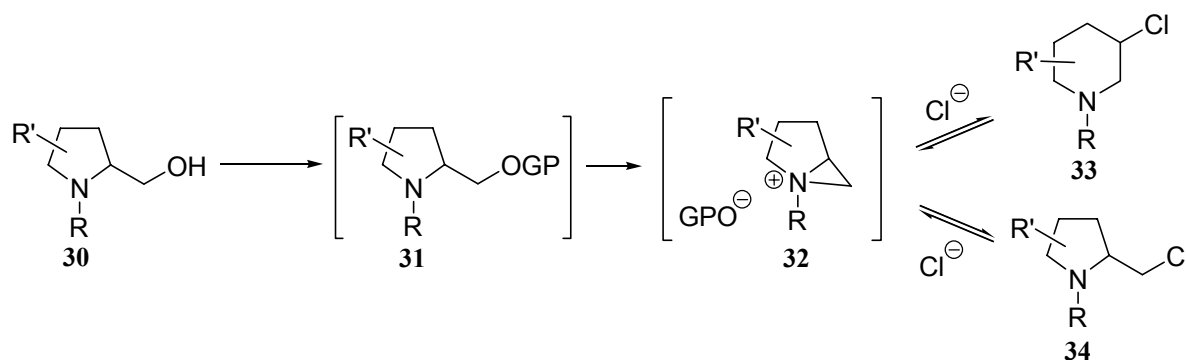
¹⁰ Miyano, S.; Mibu, N.; Irie, M.; Fuji, S.; Fujisaki, F.; Abe, N.; Sumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1987**, 313.

¹¹ Blackman, A. J.; Li, C.; Hockless, D. C. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645.



1.1.1.2. Réarrangement de prolinols

Les 3-chloropipéridines peuvent également être préparées directement à partir de prolinols de type **30**. Lorsque le groupe hydroxyle du composé **30** est transformé en bon groupe partant (intermédiaire **31**), un aziridinium de type **32** peut être formé par assistance anchimère² de l'azote de la pyrrolidine. Si un ion chlorure est présent dans le milieu, il peut ouvrir l'aziridinium et, comme dans le cas précédent, deux produits sont en équilibre : la 3-chloropipéridine **33** et la chlorométhylpyrrolidine **34**. Le produit le plus stable est alors obtenu, en général, il s'agit de la pipéridine **33** (Schéma 10).



Même si l'action du chlorure de thionyle sur les prolinols peut induire un agrandissement de cycle produisant une pipéridine chlorée,^{4,12} le réactif de choix pour réaliser ce type de réarrangement est le chlorure de mésyle. Par exemple, le traitement du *N*-benzylprolinol **35** par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine conduit à la formation de la 3-chloropipéridine **36** avec 77% de rendement.¹³ La pipéridine mésylée **37** n'a pas été isolée. D'un point de vue mécanistique, la réaction du chlorure de mésyle et de la triéthylamine sur le prolinol **35**, produit un

¹² (a) Carlier, P.; Simon, J. A. L.; Monteil, A. J.-C. FR 2608602 A1, 1988: *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 57525. (b) Anji Reddy K.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Bajji, A. C.; Vivekananda Reddy, K.; Rajamohan Reddy, P.; Hari Krishna, T.; Nageswara, Rao, I.; Kumar Jappo, H.; Manidi Rao, N. V. S.; Chakrabati, R.; Dileepkumar, T.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1927. (c) Anji Reddy K.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Sekar Reddy, A.; Rao Mamidi, N. V. S.; Papi Reddy, P.; Saibaba, V.; Jaipal Reddy, N.; Suryaprakash, A.; Misra, P.; Vikramadithyan, R. K.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3265.

¹³ Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693.

mésylate de type **38**. Le groupe partant mésylate peut alors être déplacé par assistance anchimère de l'azote pour former l'aziridinium bicyclique **39**. A ce stade, deux nucléophiles sont présents dans le milieu réactionnel : l'ion mésylate et l'ion chlorure. Le chlorure étant un meilleur nucléophile que le mésylate, il va ouvrir l'aziridinium **39** pour conduire à la pipéridine **36** et à la pyrrolidine **40**. Dans chaque produit, le chlore peut de nouveau être déplacé par l'azote pour reformer l'aziridinium **39**. La pipéridine **36**, qui est ici le produit le plus stable, est obtenue exclusivement avec un rendement de 77% (Schéma 11).

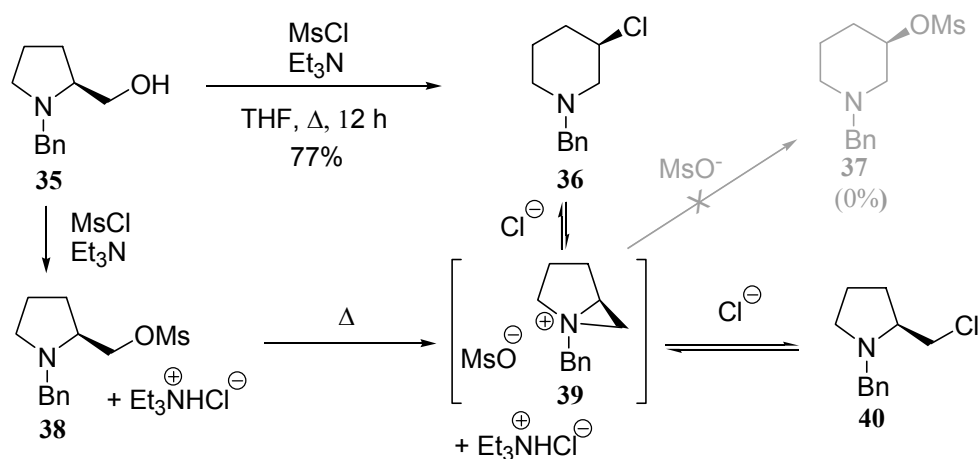


Schéma 11

Ces conditions ont pu être utilisées lors de l'étape-clé de la synthèse formelle de la (-)-paroxétine, un inhibiteur sélectif de la sérotonine, qui est utilisée dans le traitement de la dépression et des troubles compulsifs obsessionnels.¹⁴ Dans ce cas, le précurseur de la chloropipéridine est le prolinol **41**, substitué sur le cycle pyrrolidine par un groupement ester et un groupe *p*-fluorophényle. Ce composé peut être préparé à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique. Le traitement du prolinol **41** par traitement par MsCl en présence de Et₃N permet de réaliser l'agrandissement de cycle et la 3-chloropipéridine substituée **42** est isolée avec un rendement de 84%. La 3-chloropipéridine **42** est ensuite réduite par *n*Bu₃SnH en présence d'AIBN pour former la pipéridine **43** correctement substituée. Cette dernière peut alors être transformée en (-)-paroxétine en 3 étapes (Schéma 12).¹⁵

¹⁴ Mathis, C. A.; Gerdes, J. M.; Enas, J. D.; Whitney, J. M.; Taylor, S. E.; Zhang, L.; McKenna, D. J.; Havlik, S.; Peroutka, S. J. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, *44*, 801.

¹⁵ (a) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7805. (b) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3543.

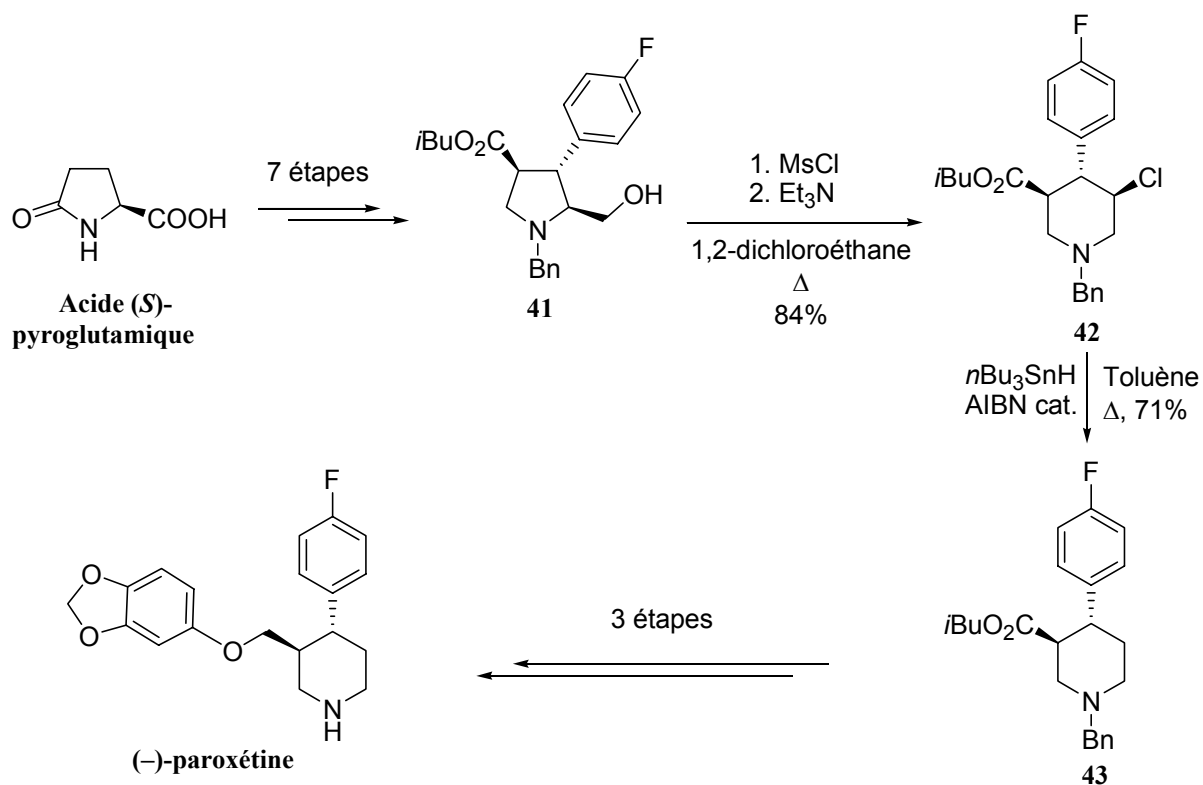


Schéma 12

Cette procédure a également pu être utilisée pour synthétiser des pipéridines 2,3-disubstituées optiquement actives. Les conditions d'expansion de cycle (MsCl/Et₃N) ont été appliquées à la (2*S*,6*R*)-*N*-benzyl-2-hydroxybenzylpyrrolidine **44** ce qui a permis d'isoler la (2*S*,3*R*)-3-chloro-2-phénylpipéridine **45** avec un rendement quantitatif (Schéma 13).¹⁶

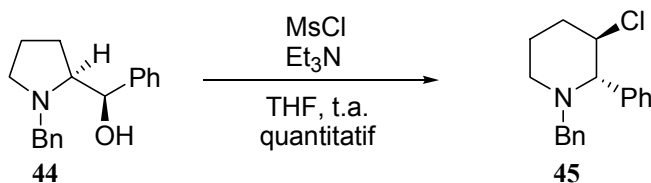
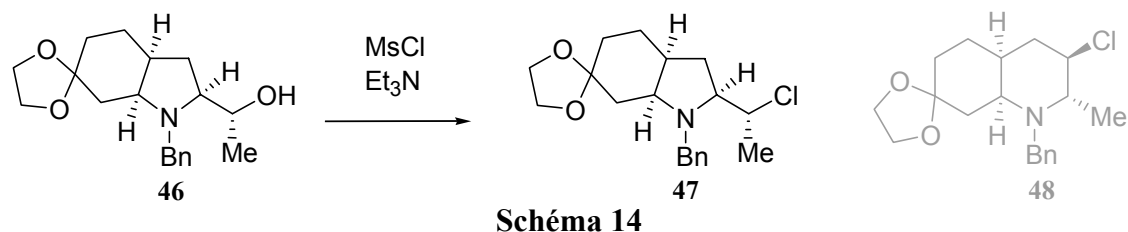


Schéma 13

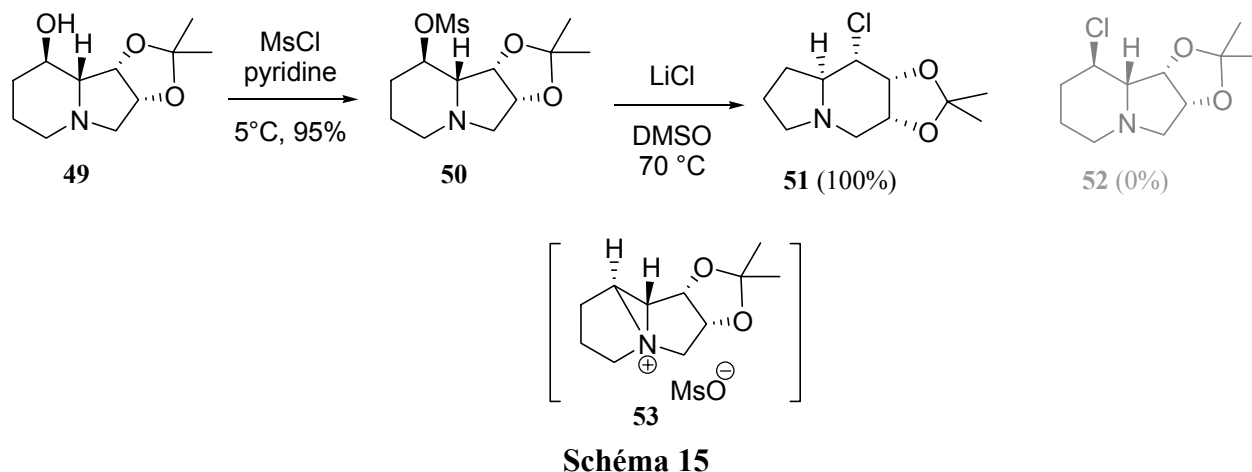
Cependant, il a été montré récemment que, dans les mêmes conditions, le composé bicyclique **46** substituée par un méthyle est transformé uniquement en composé non réarrangé, 2-(α -chloroéthyl)octahydroindole **47**. Aucune trace du produit d'agrandissement de cycle, la 3-chlorodécahydroquinoline **48**, n'a été observée (Schéma 14).¹⁷ Dans ce cas, il semble que le produit **47** soit le produit thermodynamique de la réaction.

¹⁶ Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9447.

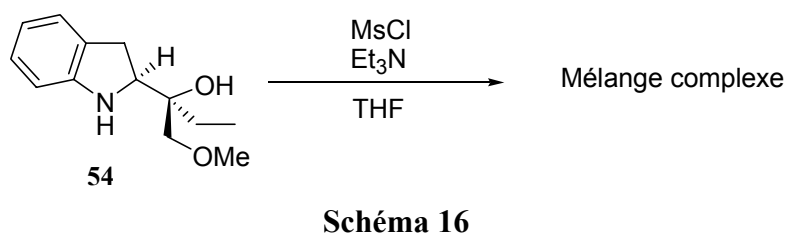
¹⁷ Mena, M.; Bonjoch, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5930.



Ces conditions de réarrangement ont également été appliquées à un système bicyclique de type indolizidine. Le comportement du mésylate **50**, obtenu à partir de l'acétonide **49**, dérivé de la (-)-swainsonine, a été étudié. Le mésylate **50** a été isolé puis traité par LiCl à chaud dans le DMSO. Dans ce cas, seul le produit **51** a été obtenu. *A priori*, un mélange de produits aurait été envisageable puisque deux indolizidines, **51** et **52**, pouvaient se former par ouverture de l'aziridinium **53**. La réaction étant sous contrôle thermodynamique, l'obtention du produit **51** ne peut s'expliquer que par sa plus grande stabilité par rapport à l'indolizidine **52** (Schéma 15).¹⁸



En revanche, il semble difficile de procéder à un agrandissement de cycle en utilisant une indoline-2-méthanol très substituée comme substrat. Le traitement de **54** dans les conditions précédentes (MsCl, Et₃N) donne en effet un mélange complexe (Schéma 16). Ce résultat a été expliqué par les auteurs par une diminution de la réactivité de la fonction alcool en raison du fort encombrement stérique autour de l'hydroxyle dans le composé **54**.¹⁹



¹⁸ Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1261.

¹⁹ Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2075.

De nouvelles conditions ont été mises au point afin d'effectuer ce réarrangement.^{19,20} Un meilleur agent de chloration (CCl_4 , PPh_3) a été utilisé afin de produire l'intermédiaire réactif **55**. La formation de l'aziridinium **56** est alors favorisée par la libération d'oxyde de triphénylphosphine. Ainsi, lorsque l'indoline **54** est traitée par CCl_4 et PPh_3 , la tétrahydroquinoline **57** est obtenue comme produit unique de la réaction avec 63% de rendement (Schéma 17). Il a été vérifié que le réarrangement, réalisé dans ces conditions, est stéréospécifique.

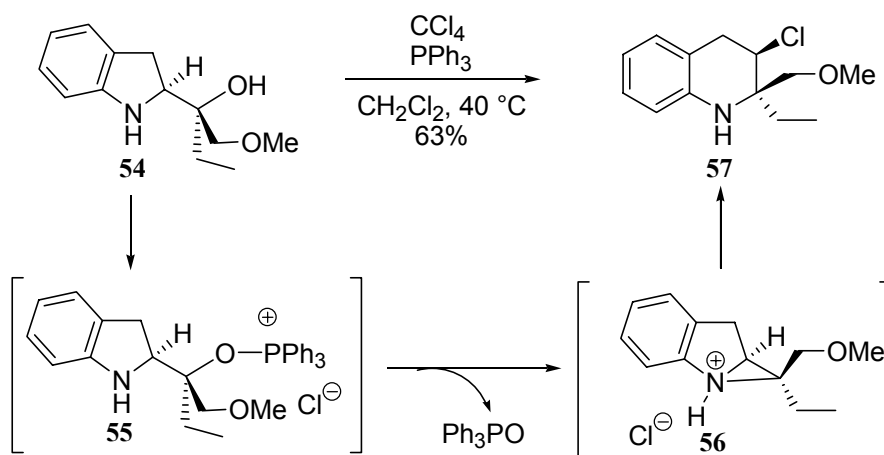


Schéma 17

Ces conditions ont également été appliquées à d'autres dérivés chiraux d'indoline-2-méthanol α,α -disubstituée de type **58**, possédant des substituants variés à la fois sur la position α de la chaîne latérale (R^1 = alkyle, vinyle, alcyne ou aryle) et sur le noyau aromatique de l'indoline (R^3 = brome, ester ou amide). Dans la plupart des cas, la réaction produit la tétrahydroquinoline 2,2,3-trisubstituée optiquement active de type **59** avec des rendements moyens à bons (Schéma 18).

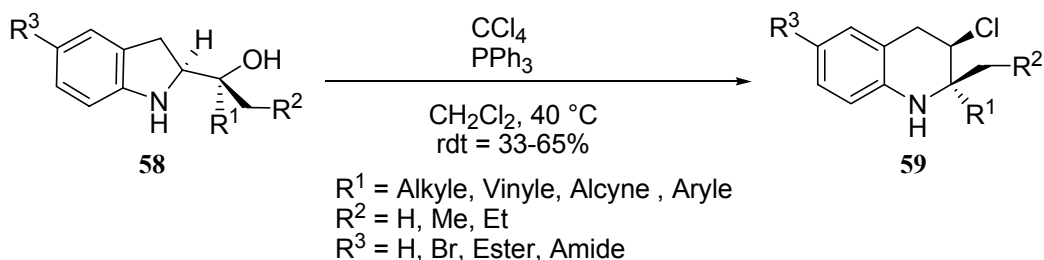


Schéma 18

Cependant, cet agrandissement de cycle semble sensible à la substitution du noyau aromatique de l'indoline. En effet, aucune réaction n'est observée sur le composé **60** substitué par un acide carboxylique ($\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{H}$).

²⁰ Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2540.

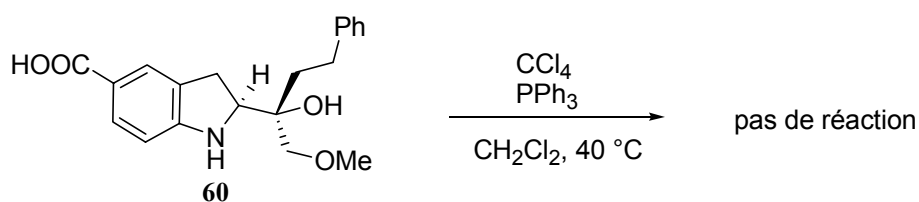


Schéma 19

De plus, cette méthode reste limitée aux alcools tertiaires. En effet, des mélanges complexes sont obtenus lorsque l'indoline-2-méthanol **61** est traitée par $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$. Les mêmes conditions ont également été testées sur l'indoline-2-méthanol monosubstituée **63** et, dans ce cas, un mélange de la tétrahydroquinoline chlorée **64** et de l'indoline chlorée non réarrangée **65** est obtenu dans un rapport respectif de 75/25 (Schéma 20).

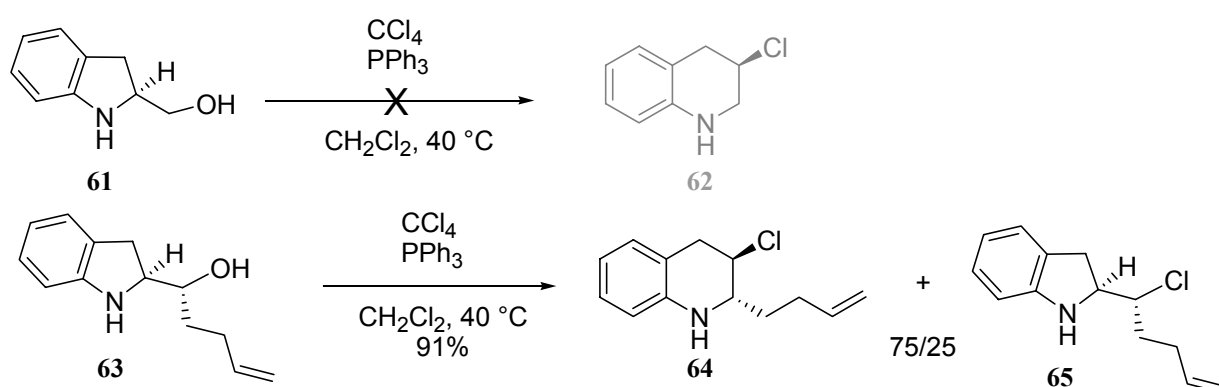


Schéma 20

Signalons que cette méthode a été utilisée comme étape-clé dans la synthèse totale de la (-)-virantmycine, un antiviral naturel. Le précurseur de l'agrandissement de cycle **66** a été synthétisé à partir de l'acide (*S*)-(-)-indoline-2-carboxylique en 7 étapes. Le produit de réarrangement, la chlorotétrahydroquinoline **67**, est préparé par action de la tributylphosphine et du tétrachlorométhane au reflux du dichlorométhane sur l'indoline-2-méthanol **66**. Une étape de carbonylation permet alors d'accéder à la (-)-virantmycine à partir de la chlorotétrahydroquinoline **67** (Schéma 21).

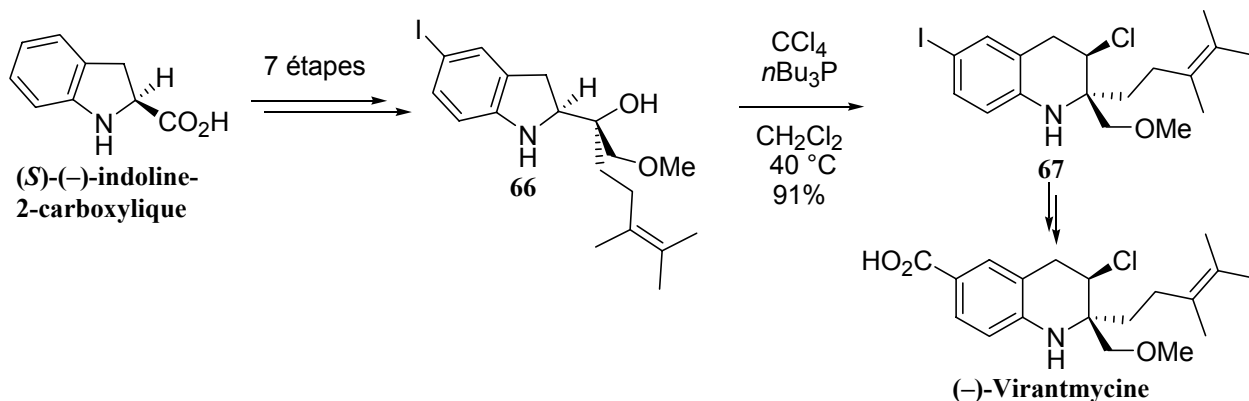
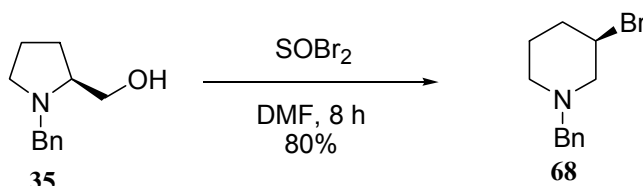


Schéma 21

I.1.1.2. Synthèse de 3-bromo et de 3-iodopipéridines

Deux autres halogènes, le brome et l'iode, possèdent les mêmes propriétés nucléophile/nucléofuge que le chlore. En effet, bien que leur utilisation soit plus rare, les ions bromure et iodure peuvent aussi être utilisés comme nucléophiles pour produire des pipéridines halogénées à partir de prolinols.

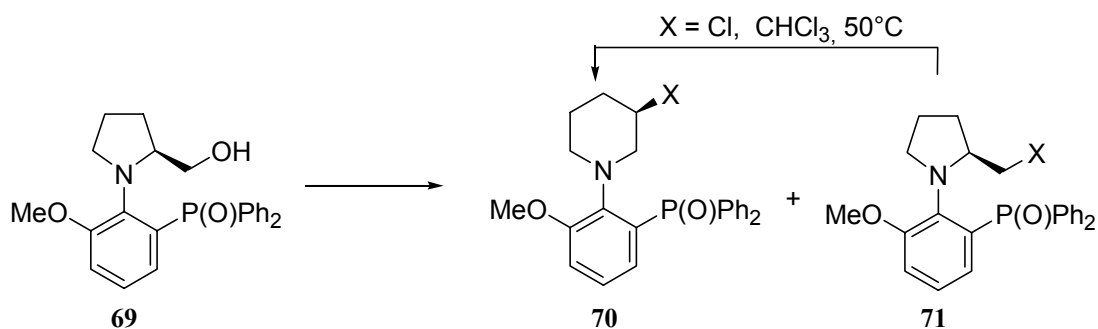
Ainsi, le traitement du *N*-benzylprolinol **35** par le bromure de thionyle dans le DMF permet d'accéder à la 3-bromopipéridine **68** avec 80% de rendement (Schéma 22).²¹



L'expansion de cycle du prolinol **69** a été étudiée dans différentes conditions d'halogénéation.²² Une pipéridine iodée de type **70** a pu être préparée par traitement du prolinol **69** par I₂/PPh₃ (X = I) (Tableau 1, entrée 1). De façon similaire, l'action de CBr₄/PPh₃ permet d'accéder à une 3-bromopipéridine avec un rendement de 92% (X = Br) (Tableau 1, entrée 2). En revanche, lorsque le prolinol **69** a été traité par CCl₄/PPh₃ à température ambiante, un mélange de chloropipéridine **70** et de pyrrolidine **71** est obtenu (X = Cl) (Tableau 1, entrée 3). Afin d'améliorer la sélectivité en faveur de la chloropipéridine de type **70**, d'autres conditions ont été utilisées (MsCl/Et₃N ou SOCl₂/Et₃N), dans chaque cas, un mélange de pyrrolidine et de pipéridine est obtenu (Tableau 1, entrées 4 et 5). Il est cependant possible de convertir la pyrrolidine chlorée **71** en 3-chloropipéridine **70** par simple chauffage dans le chloroforme.

²¹ Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011.

²² Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1937.



Entrée	X	Conditions	Rdt en 70	Rdt en 71
1	I	I ₂ , PPh ₃ , imid., THF, t.a., 3 h	95%	-
2	Br	CBr ₄ , PPh ₃ , MeCN, t.a.	92%	-
3	Cl	CCl ₄ , PPh ₃ , MeCN, t.a., 24 h	30%	15%
4	Cl	MsCl, Et ₃ N, THF, Δ, 3 h	56%	21%
5	Cl	SOCl ₂ , Et ₃ N, CHCl ₃ , t.a., 2 h	51%	31%

Tableau 1

Ce résultat montre la plus faible réactivité des chlorométhylpyrrolidines comparée à celles des bromo- ou iodométhylpyrrolidines. Cette plus faible réactivité a également été constatée dans la synthèse de squelette azabicyclo[3.3.1]octane de type **73**.²³ En effet, les azabicyclo[3.2.1]heptanes **72** se réarrangent thermiquement pour former les azabicyclo[3.3.1]octanes **73** lorsque X = Br ou I. Des calculs théoriques sur les structures bromées ont montré une différence de 11,38 kcal.mol⁻¹ entre le bromoazabicyclo[3.2.1]heptane de type **72** et le produit de réarrangement plus stable **73**. En revanche, l'azabicyclo-[3.2.1]heptane chloré de type **72** (X = Cl) ne se réarrange pas dans ces conditions (Schéma 23). Ce résultat peut être expliqué par la plus faible nucléophilie de l'azote dans ces systèmes : un phénomène d'assistance anchimère est observé lorsque de bons nucléofuges sont utilisés (X = Br ou I). Cependant, l'azote n'est pas assez nucléophile pour déplacer un moins bon groupe partant tel que le chlore. Les systèmes chlorés de ce type ne se réarrangent donc pas.

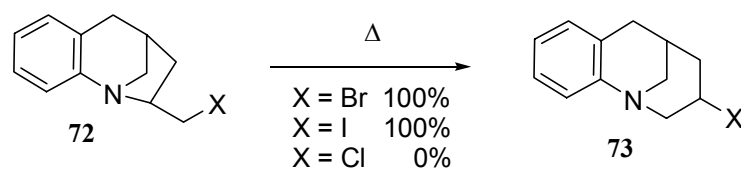
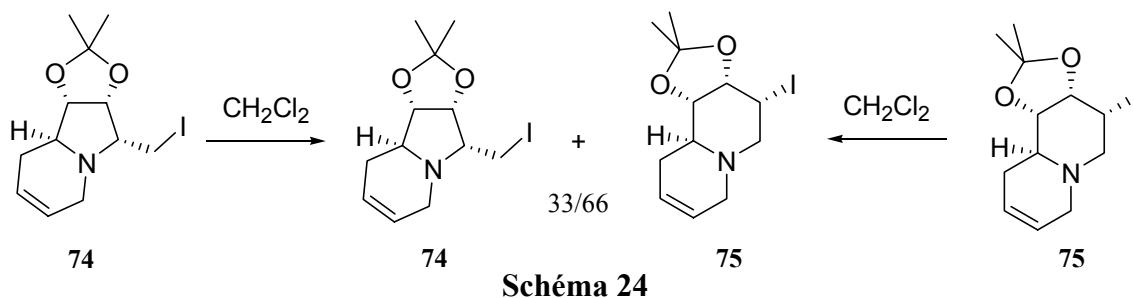


Schéma 23

Comme la réaction d'agrandissement de cycle reflète l'équilibre thermodynamique entre le cycle à 5 chaînons et le cycle à 6 chaînons, dans certains cas, un mélange de pyrrolidine et de pipéridine peut être obtenu si la différence d'énergie entre ces deux structures est faible. Ainsi, l'indolizidine **74** évolue spontanément vers un mélange de iodopyrrolidine **74** et de

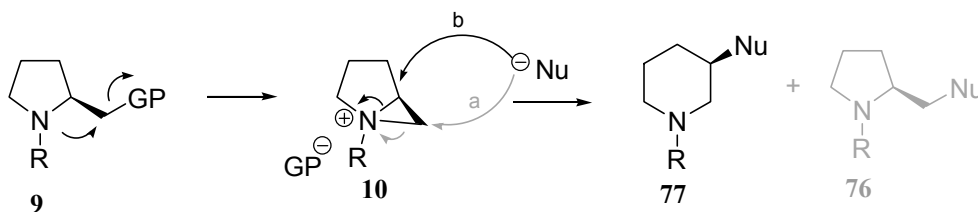
²³ Blough, B. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Carroll F. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 758.

3-iodopipéridine **75** dans un rapport de 33/66. Ce mélange représente effectivement l'équilibre thermodynamique puisque la quinolizidine **74**, une fois isolée, se réarrange partiellement pour redonner le mélange de cycles à 5 et à 6 chaînons avec le même rapport **74/75** (Schéma 24).²⁴



1.1.1.3. Synthèse de 3-fluoropipéridines

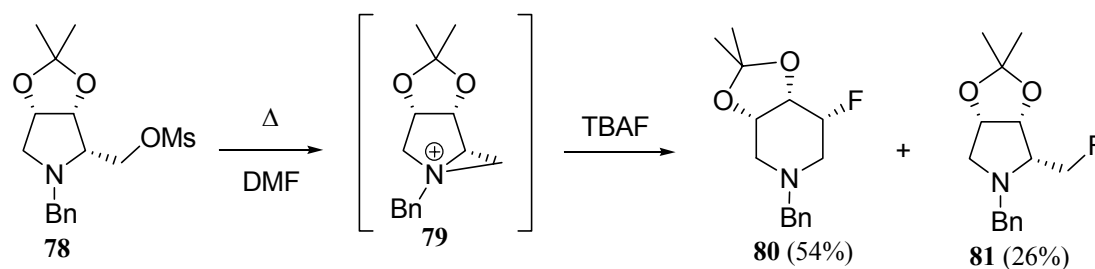
Au cours des réarrangements présentés jusqu'à présent, le nucléophile qui ouvre l'aziridinium est également un nucléofuge qui peut être de nouveau déplacé par l'azote. Dans le cas général, la réaction est donc réversible et s'effectue sous contrôle thermodynamique. En revanche, lorsqu'un autre nucléophile est présent dans le milieu, ce dernier peut participer au processus réactionnel et ouvrir l'aziridinium intermédiaire **10**. Si ce nouveau nucléophile est un mauvais nucléofuge, l'addition est irréversible et la réaction est alors régie par la cinétique d'addition. En général, un mélange de pyrrolidine de type **76** et de pipéridine de type **77** est alors obtenu (Schéma 25).



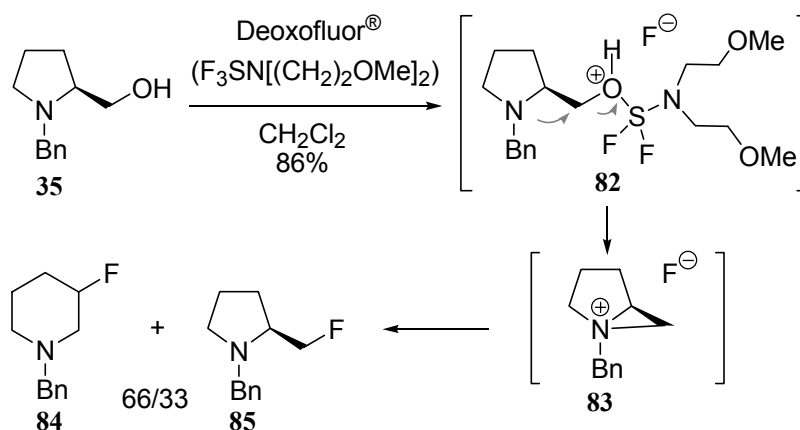
Bien que le fluor appartienne à la famille des halogènes, son mode de réaction sur un aziridinium diffère de celui des autres halogénures car le fluor est un mauvais nucléofuge, comparé au chlore par exemple. L'addition d'un fluorure sur un aziridinium bicyclique sera donc régie par un contrôle cinétique, et *a priori* l'obtention d'un mélange de 3-fluoropipéridine et de fluorométhylpyrrolidine est prévisible.

²⁴ Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598.

Ainsi, l'action du TBAF sur l'aziridinium, formé par chauffage du mésylate **78**, produit le produit d'agrandissement **80** et le produit non réarrangé **81** avec des rendements respectifs de 54% et de 26% (Schéma 26).²⁵



En 2004, une fluoropipéridine a été obtenue par réarrangement du prolinol **35** initié par le Deoxofluor[®] (trifluorure de diméthoxyéthylaminosoufre)²⁶. Dans ces conditions, le groupe hydroxyle du prolinol **35** est transformé par action du Deoxofluor[®] en bon groupe partant dans l'intermédiaire de type **82**. Le doublet libre de l'atome d'azote vient ensuite déplacer ce nucléofuge pour former l'intermédiaire aziridinium **83** qui est ouvert par un fluorure. Un mélange inséparable de fluoropipéridine **84** et de fluoropyrrolidine **85** est alors obtenu avec un rendement de 86% (Schéma 27). Notons que la configuration absolue du centre créé dans le produit agrandi n'a pas été déterminée.²⁷



²⁵ Kim, D.-K.; Kim G.; Kim, Y.-W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 803.

²⁶ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

²⁷ Ye, C.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1869.

I.1.1.4. Synthèse de pipéridines par réduction de l'aziridinium

L'addition d'un nucléophile autre qu'un halogénure sur un aziridinium a également été étudiée. Le cas le plus simple est l'ouverture de l'aziridinium par un hydrure. Par exemple, il a été montré que la réduction du sel d'iminium cyclique **87**, préparé à partir de la γ,δ -alcénylimine **86** donne accès au produit d'agrandissement, la pipéridine **89**. En effet, la réduction de l'iminium **87** par LiAlH_4 permet de former une amine, dont le doublet libre peut déplacer le brome de la chaîne latérale pour former l'aziridinium **88**. La réduction de cet aziridinium permet d'isoler la pipéridine **89** avec 87% de rendement. Signalons que la pyrrolidine **90** a été isolée avec un faible rendement de 3%. La sélectivité de la réaction est cependant inversée si l'iminium intermédiaire possède un brome tertiaire, comme dans le cas de l'iminium **92**, obtenu à partir de l'imine **91**. L'iminium **92** en effet est réduit pour donner uniquement la pyrrolidine **93** avec un rendement de 90% (Schéma 28).²⁸

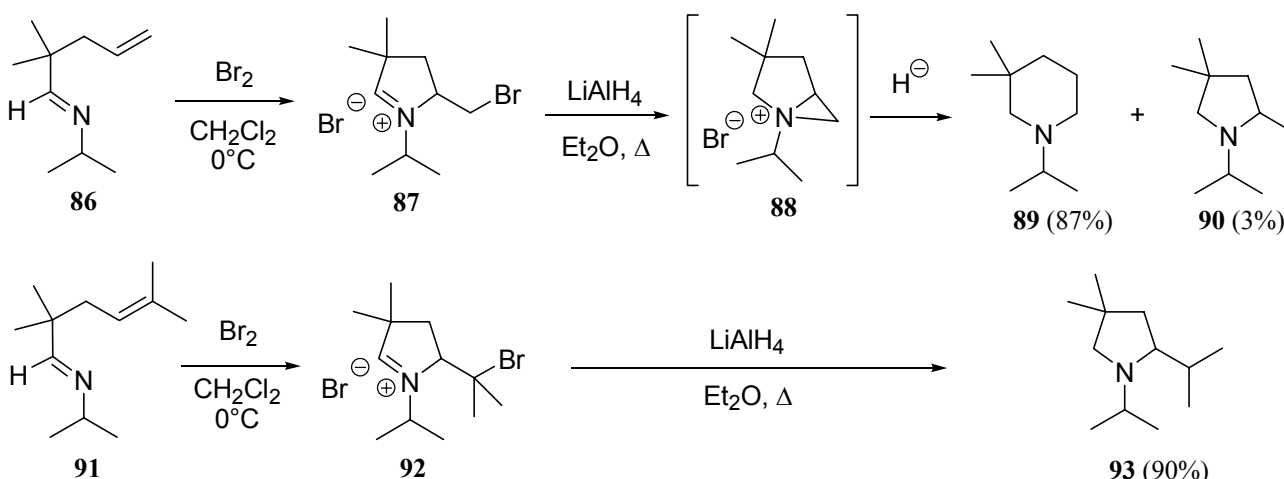
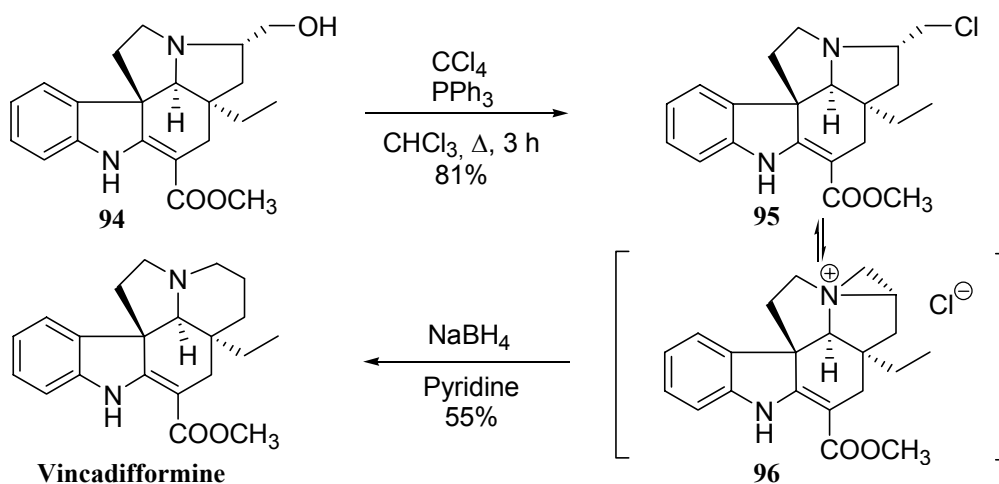


Schéma 28

Cet agrandissement de cycle par réduction de l'aziridinium a été utilisé lors de la dernière étape de la synthèse totale des deux énantiomères d'un alcaloïde naturel, la vincadifformine. Chaque énantiomère de l'(hydroxyméthyl)norvincadifformine **94** a été traité par $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$ afin de former l'espèce chlorée **95**, précurseur de l'intermédiaire aziridinium **96**. Chacun des deux aziridiniums énantiomères a pu être réduit par NaBH_4 pour donner le produit d'agrandissement de cycle correspondant, respectivement la (+)- et la (-)-vincadifformine (Schéma 29).²⁹

²⁸ De Kimpe, N.; Boelens, M.; Piqueur, J.; Baele, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1925.

²⁹ (a) Kuehne, M. E.; Okuniewicz, F. J.; Kirkemo, C. L.; Bohnert, J. C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1335. (b) Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 924.



I.1.1.5. Synthèse de 3-alkylpipéridines

En suivant le principe d'addition irréversible d'un nucléophile sur un aziridinium bicyclique, il semble possible d'utiliser une espèce organométallique pour synthétiser une pipéridine alkylée en position C3. Ainsi, dans la synthèse de la 3-(3-hydroxyphényl)-*N*-propylpipéridine (3-PPP), un antagoniste sélectif de l'autorécepteur de la dopamine, la synthèse stéréosélective du noyau pipéridine a été envisagée par agrandissement de cycle de la chlorométhylpyrrolidine **97** en utilisant le bromure de 3-méthoxyphényle magnésium comme nucléophile. Cependant, l'addition de 2 équivalents de ce réactif de Grignard sur le substrat **97** ne donne aucun produit de couplage. En revanche, lorsqu'une quantité catalytique de cyanure ou d'iodure de cuivre est ajoutée dans le milieu réactionnel, les deux produits d'addition **99** et **100** sont obtenus dans un rapport 82/18 avec 82% de rendement global. La pyrrolidine **99** est l'isomère majoritaire. La déméthylation du produit minoritaire, la pipéridine **100**, permet d'accéder à la (-)-3-PPP (Schéma 30).³⁰

³⁰ Thorberg, S.-O.; Gawell, L.; Csöreg, I.; Nilsson, J. L. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 129.

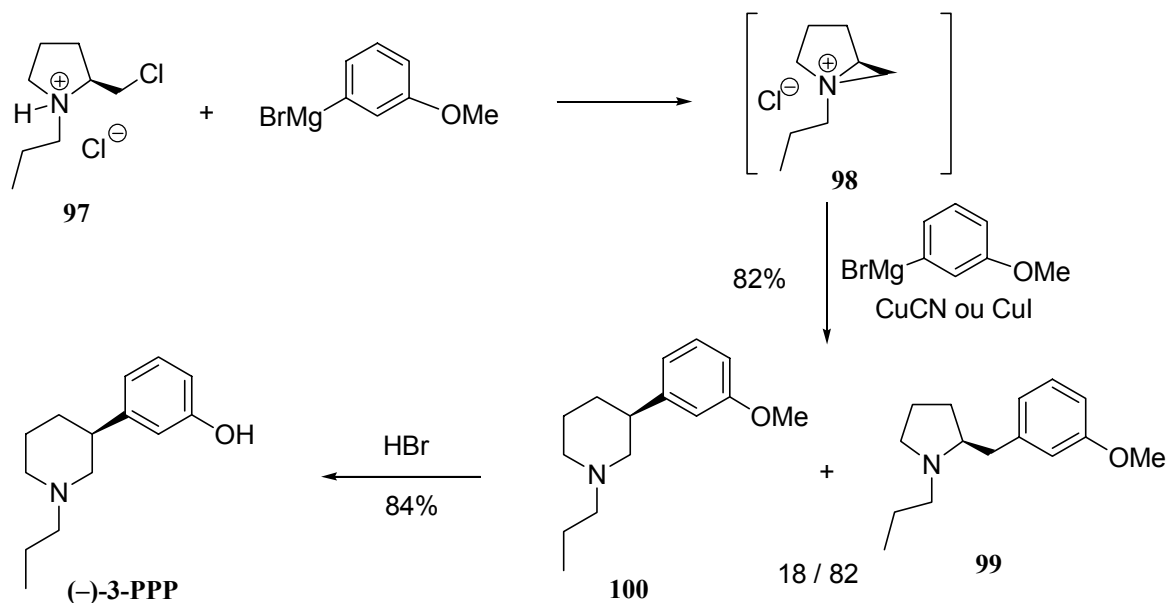


Schéma 30

Un résultat similaire a été observé lors de la condensation en milieu basique du diphénylacétonitrile sur l'aziridinium issu de la 3-chloropipéridine **101**. Un mélange équimolaire de pipéridine **102**, substituée en C3, et de pyrrolidine **103** a alors été obtenu (Schéma 31).³¹

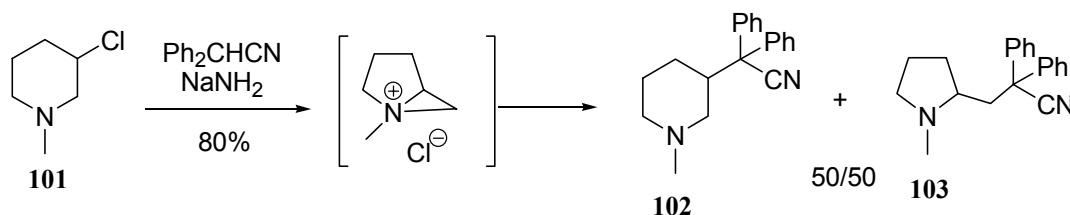


Schéma 31

L'utilisation d'un ion cyanure comme nucléophile a également été envisagée. Lorsque le prolinol **104** est traité par Ms₂O/Et₃N, l'aziridinium **105** est généré et l'addition de cyanure de lithium sur cet aziridinium permet alors d'accéder à un mélange de 3-cyanopipéridine **106** et de cyanométhylpyrrolidine **107** avec des rendements respectifs de 18% et 51% (Schéma 32).³²

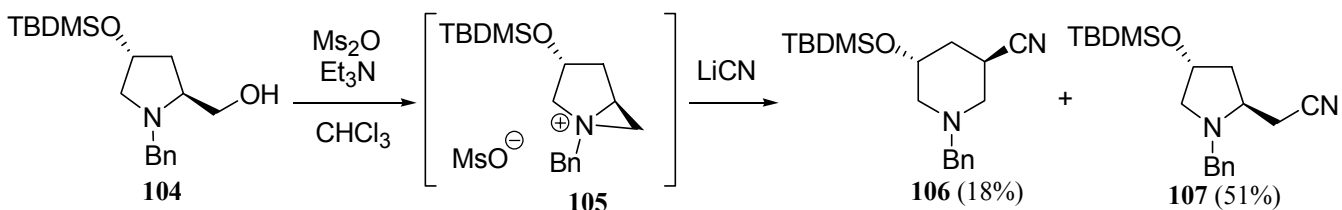


Schéma 32

³¹ Biel, J. H.; Sprengeler, E. P.; Leiser, H. A.; Horner, J.; Drucker, A.; Friedman, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2250.

³² Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3153.

Dans certains cas, l'addition d'un ion cyanure sur un aziridinium ne fournit pas de produit d'agrandissement de cycle. C'est ainsi que seule la pyrrolidine non réarrangée **108** est isolée, lorsque l'aziridinium **14**, généré à partir de **12**, est traité par du cyanure de sodium (Schéma 33).⁶

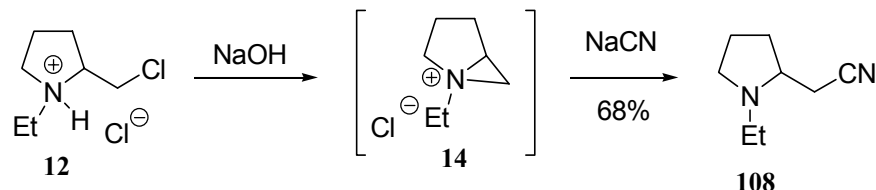


Schéma 33

Cependant, un cas d'agrandissement de cycle sélectif a été décrit en présence de KCN. L'iminium **110**, obtenu par cyclisation de l'imine **109** en présence de brome, fournit la pyrrolidine **111**, cyanée en α , après addition d'un premier équivalent de KCN. La bromométhylpyrrolidine **111** évolue ensuite spontanément vers la 5-cyano-3-bromopipéridine **112** via l'aziridinium **113**. Cette bromopipéridine est alors traitée par un deuxième équivalent de KCN pour former uniquement la 3-cyanopipéridine **114** également via l'aziridinium **113** (Schéma 34).³³

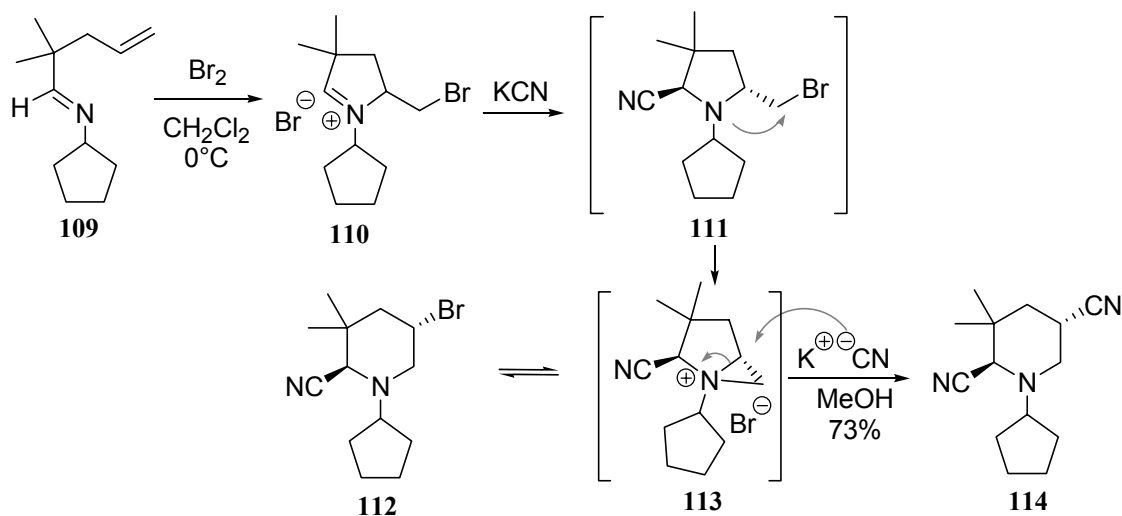


Schéma 34

Un agrandissement de cycle faisant intervenir un nucléophile carboné par attaque nucléophile intramoléculaire de type S_Ni peut donner accès à des composés polycycliques complexes. Ainsi, le traitement par AgSbF₆ du composé **115**, comportant le motif chlorométhylpyrrolidine, donne le produit polycyclique **117**. Ce résultat peut être expliqué par l'attaque nucléophile de l'éther d'énol silylé sur l'aziridinium intermédiaire **116** (Schéma 35).³⁴

³³ Alonso, E. R.; Tehrani, K. A.; Boelens, M.; Knight, D. W.; Yu, V.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3921.

³⁴ Broka, C. A.; Gerlits, J. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2144.

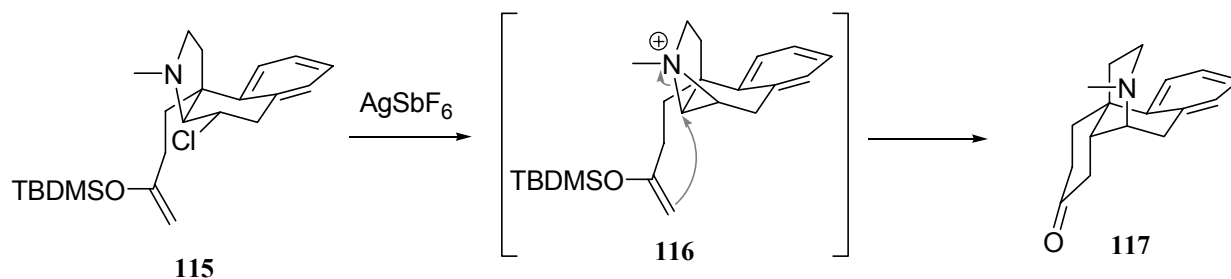
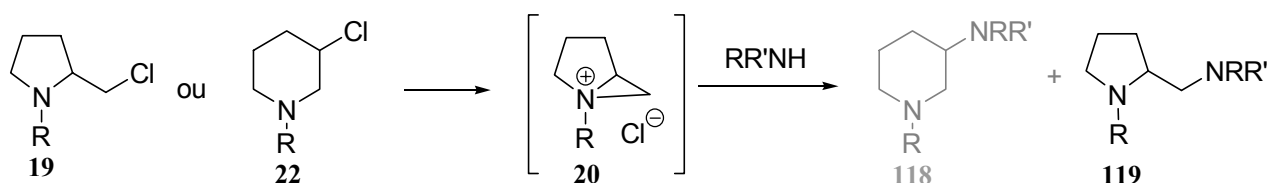


Schéma 35

I.1.1.6. Synthèse de 3-aminopipéridines

Le motif 3-aminopipéridine est présent dans de nombreux composés naturels et/ou biologiquement actifs. L'accès aux 3-aminopipéridines peut être envisagé par réaction d'agrandissement de cycle d'une 2-(halogénométhyl)pyrrolidine en utilisant différents nucléophiles azotés.

Le traitement de la chloropyrrolidine de type **19** par une amine produit en général exclusivement la pyrrolidine de type **119** (Tableau 2). En effet, que le nucléophile utilisé soit l'ammoniaque (entrée 1), une amine primaire (entrées 2 et 5), une amine secondaire (entrée 3) ou l'hydrazine (entrée 4), seule l'aminométhylpyrrolidine **119** est obtenue. Dans ces exemples, le produit d'agrandissement de cycle, la pipéridine **118**, n'est pas observée.



Entrée	R	NuH	Ratio 118/119	Rendement	Références
1	Et	NH ₃	0/100	56%	35
2	Et	PhCH ₂ NH ₂	0/100	80%	6
3	Et	(PhCH ₂) ₂ NH	0/100	43%	6
4	Me	NH ₂ NH ₂	0/100	68%	36
5	Me	NH ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂	0/100	69%	36

Tableau 2

Il faut cependant noter que lorsque le prolinol **35** est traité par CBr₄/PPh₃, dans un premier temps, puis par la pyrrolidine, la pipéridine **120**, produit d'agrandissement de cycle, a été isolée en

³⁵ (a) Reitsema, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2041. (b) Shen, T. Y.; Rogers, E. F.; Sarett, L. H.; US 28311862, 1962: *Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 49261.

³⁶ Biel, J. H.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2527.

tant que produit minoritaire avec 23% de rendement, accompagnée du produit majoritaire, la pyrrolidine **121**, obtenu avec 47% de rendement (Schéma 36).²²

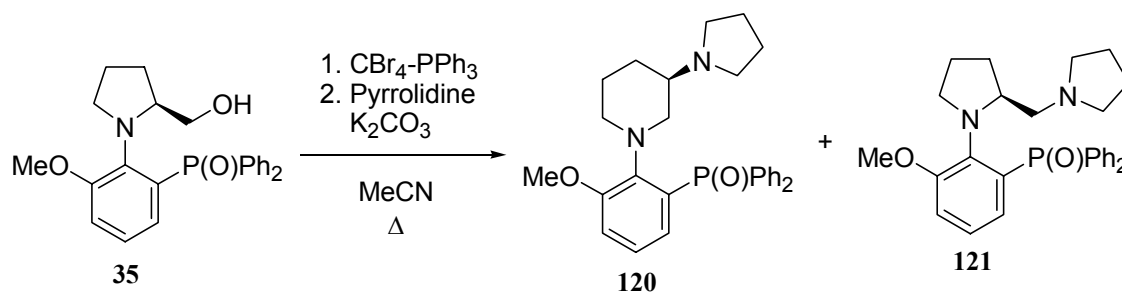


Schéma 36

Des amides ont également pu être utilisés comme nucléophile : lors de l'addition de la pyrrolidin-2-one sur la chlorométhylpyrrolidine **122** en présence de KF/Al₂O₃, un mélange de produit d'agrandissement de cycle **123** et de pyrrolidine non réarrangée **124** a été obtenu (Schéma 37).³⁷

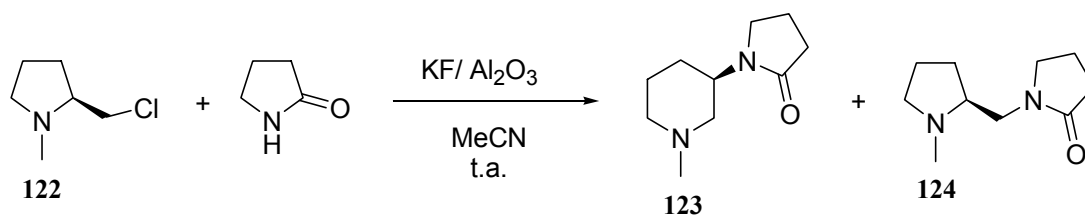


Schéma 37

Un exemple d'addition intramoléculaire d'un sulfonamide sur un aziridinium a également été observé lors de la synthèse de la saraine A. Dans ce cas, la conversion est totale en faveur de la 3-aminopipéridine. En effet, lorsque l'alcool bicyclique **125** a été traité par MsCl/Et₃N, un réarrangement a été observé et le composé agrandi **127** a été isolé avec 70% de rendement. Le composé **128**, précurseur de la saraine A, n'a pas été isolé dans ces conditions. Afin d'empêcher le réarrangement, les auteurs ont remplacé le groupe protecteur *N*-benzyle de l'azote par un groupe acyle qui permet de limiter le caractère nucléophile de l'atome d'azote et d'empêcher ainsi la formation de l'aziridinium (Schéma 38).³⁸

³⁷ Villeneuve, G.; Cécyre, D.; Lejeune, H.; Drouin, M.; Lan, R.; Quirion, R. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3847.

³⁸ Griffith, D. A.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2381.

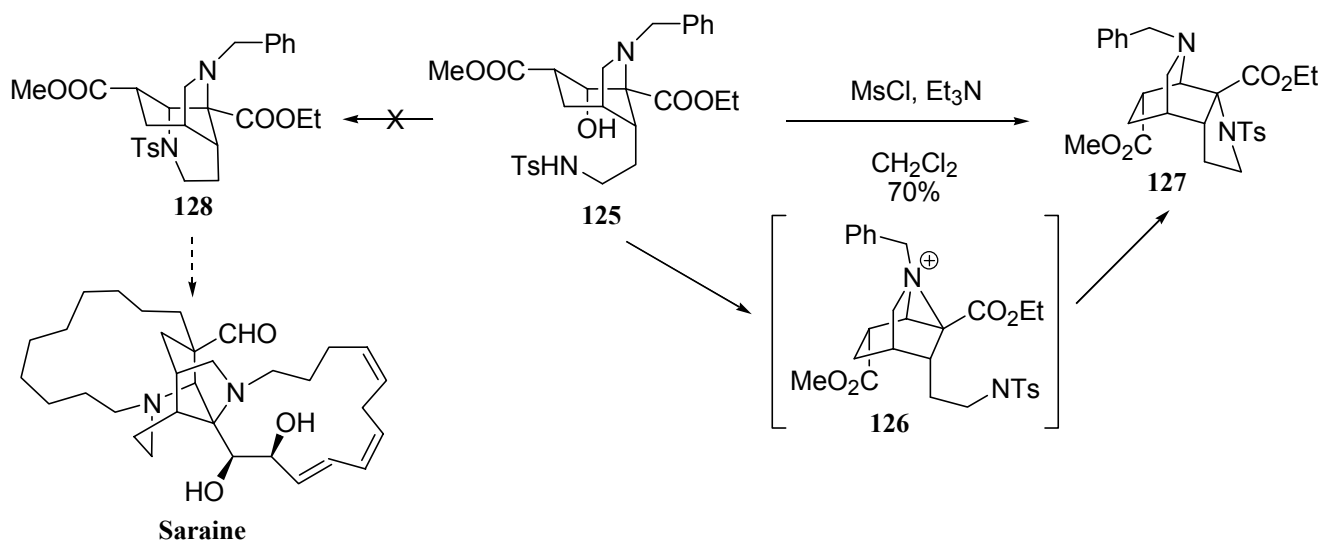


Schéma 38

En général, il est difficile d'obtenir une 3-aminopipéridine par addition d'une amine sur un aziridinium bicyclique et l'utilisation d'un azoture comme nucléophile azoté peut servir d'alternative. Le mésylate **78** a ainsi pu être transformé en un mélange de pipéridine **129** et de pyrrolidine **130** en présence d'azoture de sodium. Quelles que soient les conditions expérimentales (température, durée de chauffage ou source d'azoture), les deux produits d'addition sont obtenus dans des proportions identiques (Schéma 39).²⁵

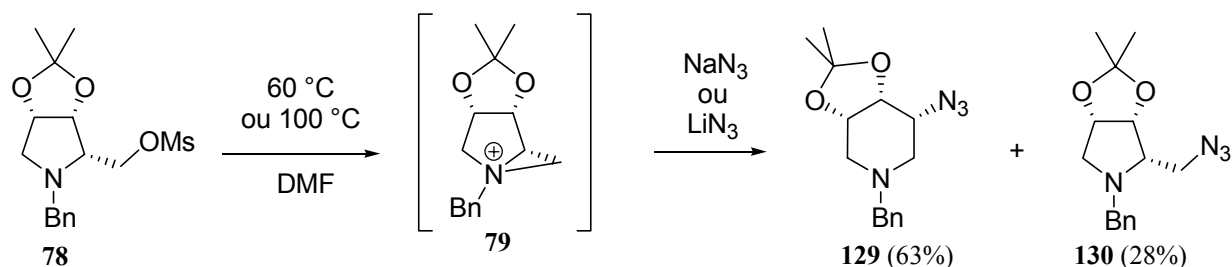


Schéma 39

Il est également possible d'accéder à des structures complexes comme, par exemple, la quinolizidine **132**. Celle-ci a pu être synthétisée en mélange 78/12 avec l'indolizidine **133** par réaction de l'iodoindolizidine **74** avec l'azoture de sodium (Schéma 40).²⁴

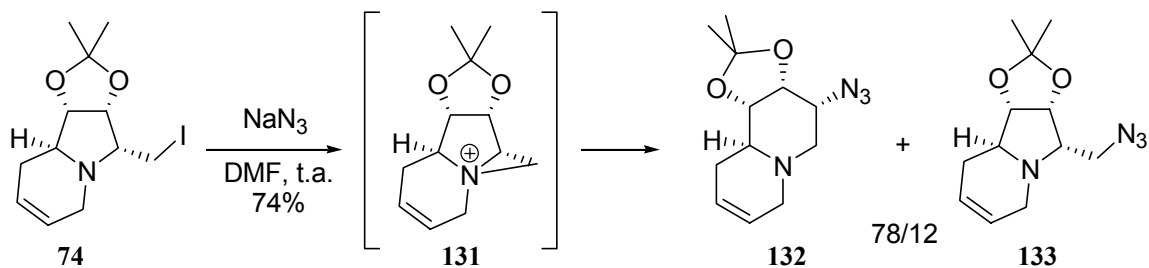


Schéma 40

1.1.1.7. Synthèse de 3-hydroxypipéridines

1.1.1.7.1. Agrandissement de cycle sous contrôle cinétique

Il est possible de synthétiser des pipéridines oxygénées en C3 par agrandissement de cycle de méthylpyrrolidines. Plusieurs nucléophiles oxygénés peuvent être envisagés, le plus simple étant H₂O, qui est malgré tout rarement utilisé. L'exemple le plus représentatif est la préparation du dérivé **135** de la vincadifformine à partir du composé **94**. Celui-ci est réarrangé par chauffage dans le DMF aqueux pour conduire majoritairement au produit d'agrandissement de cycle **135**, le produit non réarrangé n'étant présent qu'à l'état de traces (Schéma 41).²⁹

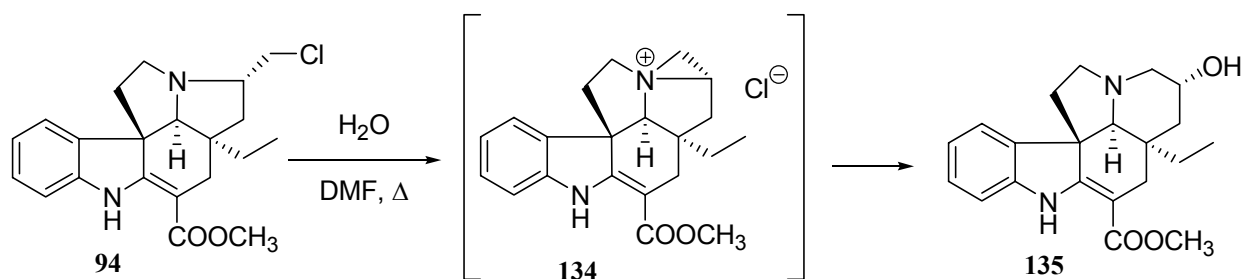


Schéma 41

L'utilisation d'ion hydroxyde comme nucléophile est plus courante. Ainsi, le traitement du chlorhydrate de la chlorométhylpyrrolidine **12** par la soude donne un mélange de 3-hydroxypipéridine **136** et de prolinol **137** dans un rapport 32/68 en faveur du composé non réarrangé **137** (Schéma 42).⁶ Il est important de noter qu'aucun des deux isomères ne se réarrange à haute température.

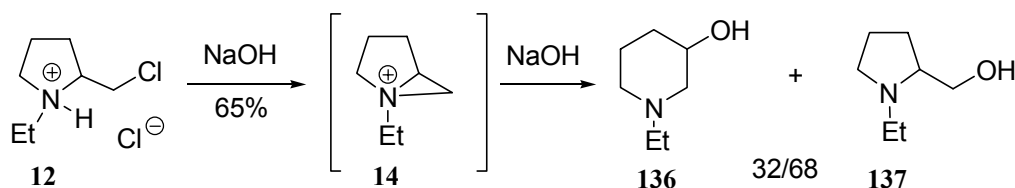


Schéma 42

L'ouverture d'aziridiniums bicycliques par la soude a été utilisée pour synthétiser des pyrrolidines polyhydroxylées.³⁹ Ainsi, le mésylate **78**, traité par NaOH, est transformé en pipéridine **138** en mélange avec la pyrrolidine **139** avec des rendements respectifs de 55% et 40% (Schéma 43).²⁵

³⁹ Shi, Z.-K.; Zeng, C.-M.; Lin, G.-Q. *Heterocycles* **1995**, *41*, 277.

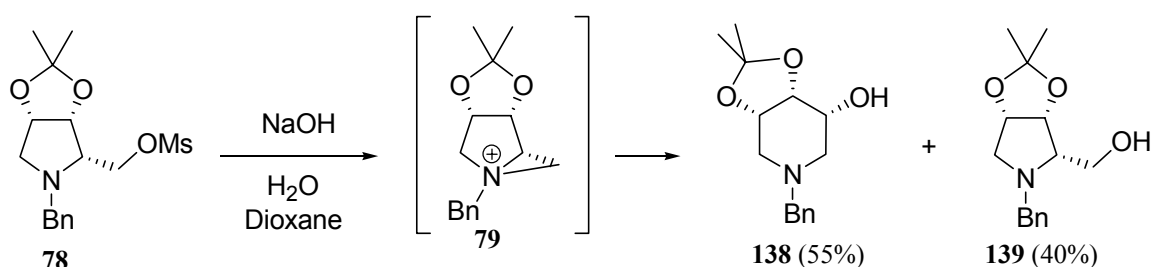
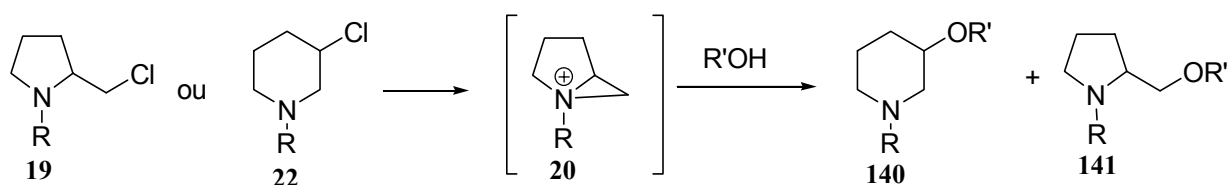


Schéma 43

Des alcoolates ont également été utilisés comme nucléophiles avec des résultats très contrastés au niveau de la sélectivité de l'addition (Tableau 3). En effet, lorsque le nucléophile qui attaque l'aziridinium bicyclique est un éthanolate, un mélange cycle à 6 chaînons/cycle à 5 chaînons est obtenu dans des proportions 70/30 en faveur de la pipéridine agrandie **140** (Tableau 3, entrée 1).⁴⁰ De façon assez surprenante, l'ouverture de l'aziridinium par l'anion de l'alcool benzylique donne sélectivement la pyrrolidine non réarrangée **141** (Tableau 3, entrée 2).⁴¹ En revanche, lorsqu'un phénate est utilisé comme nucléophile, la sélectivité de l'addition est inversée et la pipéridine de type **140** est le produit unique de la réaction (Tableau 3, entrée 3).⁴²



Entrée	R	NuH	Rapport 140/141	Rendement	Références
1	Et	NaOEt	70/30	67%	40
2	Me	NaOBn	0/100	53%	41
3	Me	NaOPh	100/0	83%	42

Tableau 3

La sélectivité de l'addition d'un phénate en faveur de la pipéridine n'est cependant pas généralisable. Lorsque l'aziridinium **143**, généré par réaction de Mitsunobu appliquée au prolinol **142**, est traité par le *p*-méthoxyphénol, le produit d'agrandissement **144** et le prolinol **145** sont obtenus dans un rapport 57/43 et isolés avec un rendement respectif de 46% et 35%.⁴³ L'influence de la stéréochimie des substituants du prolinol de départ a été étudiée. Dans des conditions identiques, le prolinol **146**, diastéréomère du prolinol **142**, produit un mélange de pipéridine **147** et de pyrrolidine **148** dans un rapport 29/71 en faveur de la pyrrolidine **148**. Le résultat le plus étonnant a été obtenu en appliquant ces conditions opératoires au prolinol **149**. En effet, le produit

⁴⁰ Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 736.

⁴¹ Brain, E. G.; Doyle, F. P.; Mehta, M. D. *J. Chem. Soc.* **1961**, 633.

⁴² Biel, J. H.; US 2831862. 1958: *Chem. Abstr.* **1958**, 52, 98039.

⁴³ Dondoni, A.; Richichi, B.; Marra, A.; Perrone, D. *Synlett* **2004**, 1711.

non réarrangé **150** est l'unique produit de la réaction (Schéma 44). La stéréochimie du substrat peut donc beaucoup influencer la régiosélectivité de l'ouverture de l'aziridinium.

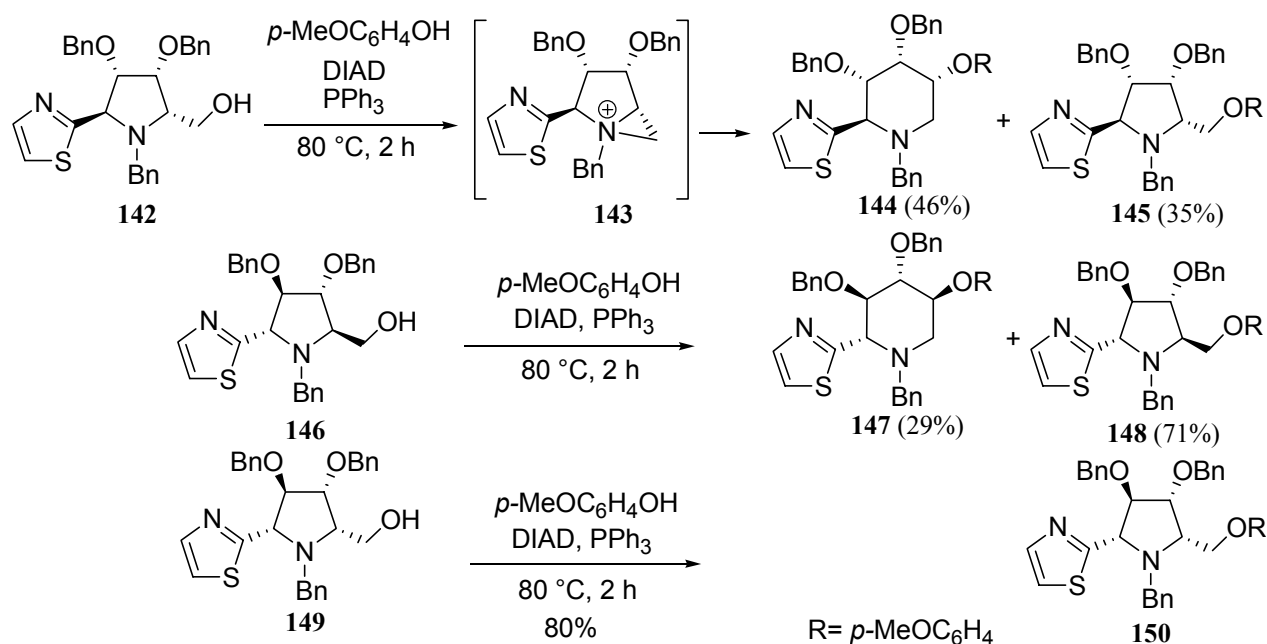


Schéma 44

Le réarrangement par addition d'un phénate sur un aziridinium a pu être utilisé dans la synthèse d'agents antidiabétiques. Ainsi, le traitement de la 3-chloropipéridine **151** par le 4-hydroxybenzaldéhyde en milieu basique donne un mélange 50/50 de pipéridine **152** et de pyrrolidine **153** (Schéma 45).¹²

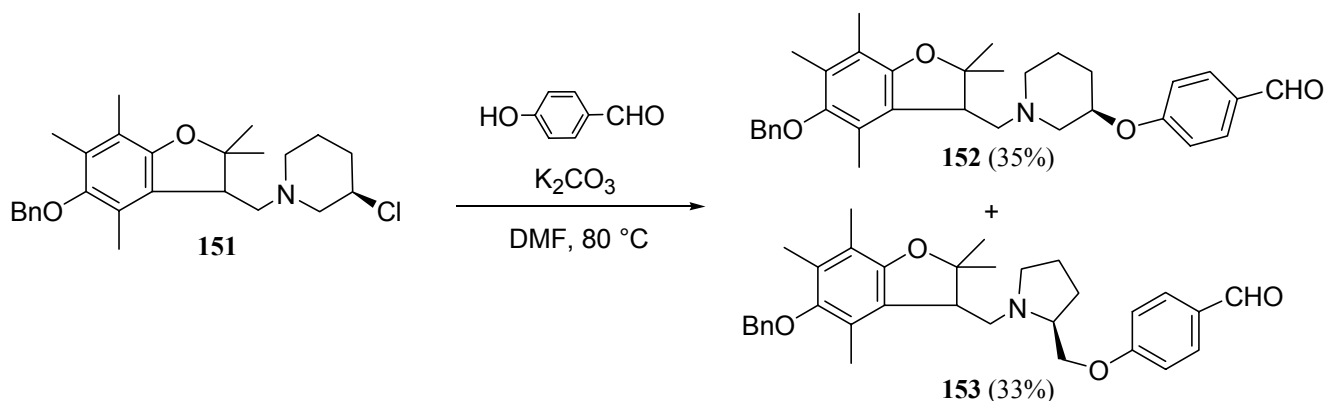


Schéma 45

De façon assez surprenante, la *O*-alkylation intramoléculaire d'un énolate sur un aziridinium a pu être réalisée avec succès. C'est ainsi que le composé **154**, comportant à la fois un motif chlorométhylpyrrolidine et une cétone se réarrange à chaud en milieu basique pour donner deux produits issus de l'attaque de l'aziridinium par un énolate. Ces deux produits ne correspondent pas aux deux ouvertures régiosélectives possibles de l'aziridinium intermédiaire, mais à l'attaque des

deux énolates de la cétone, **155** et **156**, sur la même position de l'aziridinium. Les isomères **157** et **158** sont obtenus dans des proportions 50/50. Les deux oxamorphiranes **157** et **158** sont alors ouverts par réaction avec le 1,3-propanedithiol pour conduire au même composé **159** avec un rendement de 60% pour les deux étapes (Schéma 46).³⁴

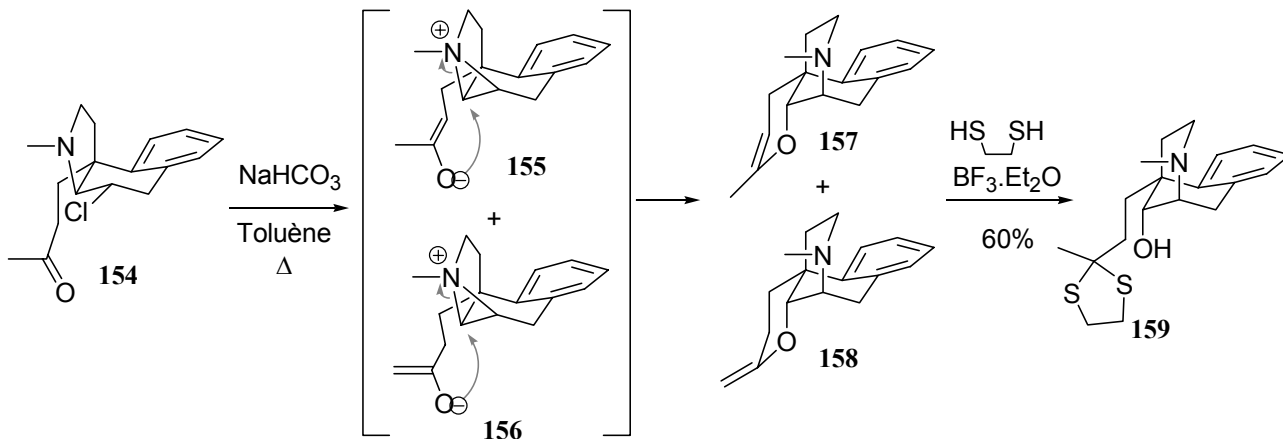


Schéma 46

Des éthers d'oximes peuvent également être obtenus par agrandissement de cycle. Lorsque la chlorométhylpyrrolidine **160** est traitée par l'oxime de l'acétone en présence de *t*BuOK, deux produits sont obtenus : la pipéridine **162** et la pyrrolidine **163** dans un ratio 33/67 en faveur de la pipéridine (Schéma 47).⁴⁴

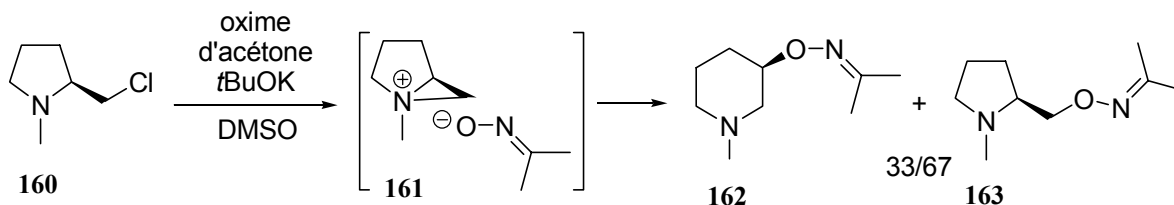


Schéma 47

Des acides carboxyliques ont également été utilisés comme nucléophile. L'addition de l'acide carboxylique **164** sur un aziridinium bicyclique tel que **14** donne un mélange de pipéridine **165** et de pyrrolidine **166** dans des proportions 40/60 en faveur de la pyrrolidine **166** (Schéma 48). Il faut cependant noter que la pyrrolidine **166** se réarrange lorsqu'elle est distillée pour produire la pipéridine **165**, plus stable.⁴⁵

⁴⁴ Pallavicini, M.; Moroni, B.; Bolchi, C.; Clementi, F.; Famagalli, L.; Gotti, C.; Vailati, S.; Valoti, E.; Villa, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5827.

⁴⁵ Biel, J. H.; Abood, L. G.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A.; Nuhfer, P. A.; Klucheski, E. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4096.

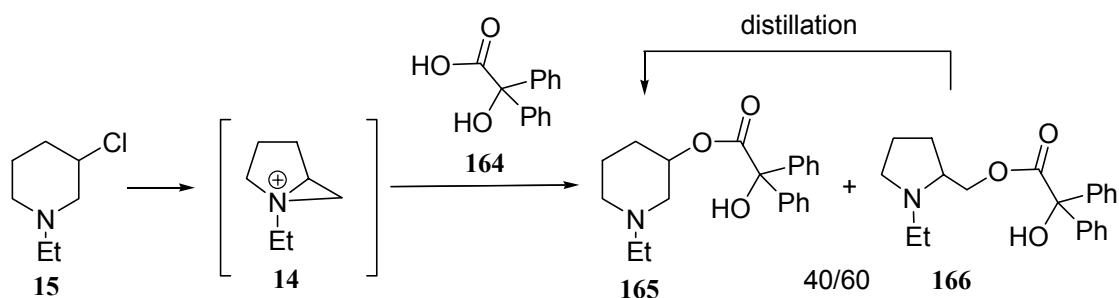


Schéma 48

Lorsque le prolinol **142** est traité dans les conditions de Mitsunobu en présence d'acide benzoïque, le produit d'agrandissement **167** et le prolinol substitué **168** sont obtenus dans un rapport de 70/30. Le rapport pipéridine **169**/pyrrolidine **170** est amélioré en faveur de la pipéridine **169** quand l'acide diphenylacétique est utilisé puisque le rapport pipéridine **169**/pyrrolidine **170** s'élève alors à 80/20.⁴³

En revanche, lorsque ces mêmes conditions sont appliquées au prolinol **146**, la sélectivité est inversée : la pipéridine **171** et la pyrrolidine **172** sont obtenues dans des proportions 29/71 en faveur de la pyrrolidine **172** (Schéma 49).

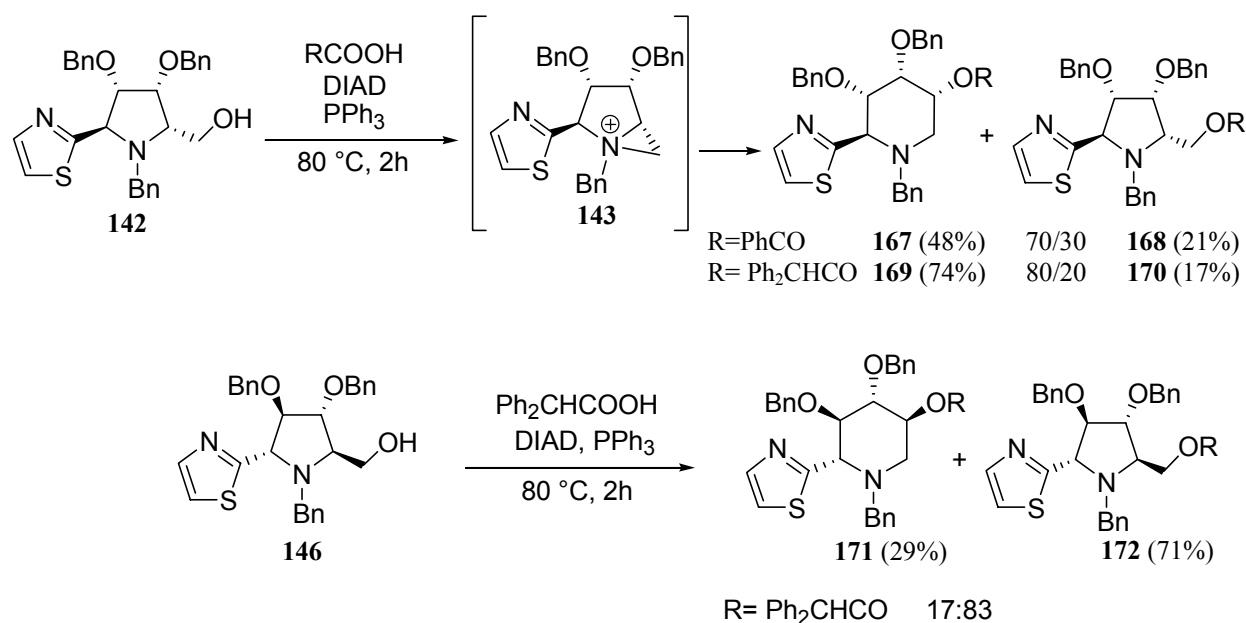


Schéma 49

D'autre part, lorsque le mésylate **50**, dérivé la (-)-swainsonine, est traité par le benzoate de sodium à chaud dans le DMSO, un mélange de deux indolizidines, **173** et **174**, est obtenu avec des rendements respectifs de 68% et 15% (Schéma 50).¹⁸

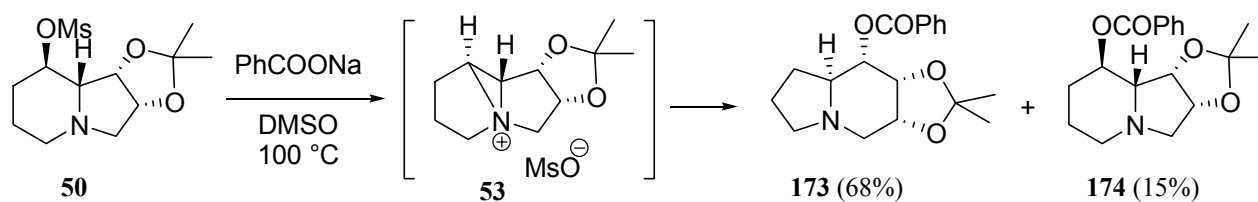


Schéma 50

L'un des nucléophiles les plus utilisés dans ces agrandissements de cycle est l'anion acétate qui permet de fonctionnaliser la position C3 de la pipéridine et d'obtenir directement une fonction alcool protégée et facile à manipuler.

Ainsi, l'addition d'un acétate sur la 3-chloropipéridine **15** permet d'accéder à un mélange de pipéridine **175** et de pyrrolidine **176**. Le ratio **175/176** dépend beaucoup des conditions opératoires. Lorsque la réaction est conduite en présence d'acétate de sodium dans l'anhydride acétique à 90 °C pendant 8 h, un mélange de pipéridine **175** et de pyrrolidine **176** est obtenu dans un rapport de 25/75.⁶ En revanche, un chauffage à 139 °C pendant 6 h produit un mélange **175/176** dans des proportions 80/20 dans lequel la pipéridine est le produit majoritaire (Schéma 51).⁴⁰ Cette différence de sélectivité est expliquée par le réarrangement de la pyrrolidine **176** (produit cinétique) en pipéridine **175** au reflux de l'anhydride acétique. Le mélange obtenu dans ces conditions ne reflète plus l'addition cinétique de l'acétate sur l'aziridinium mais l'équilibre thermodynamique entre les deux produits de la réaction.

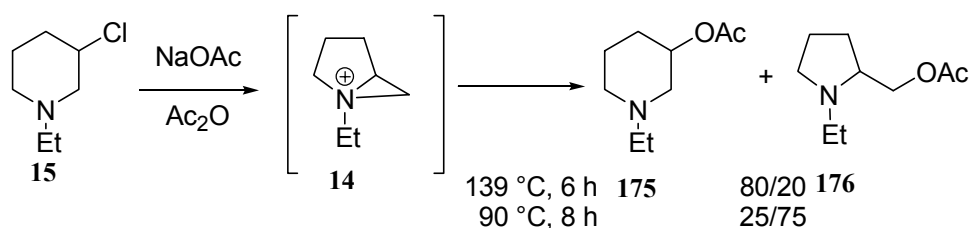
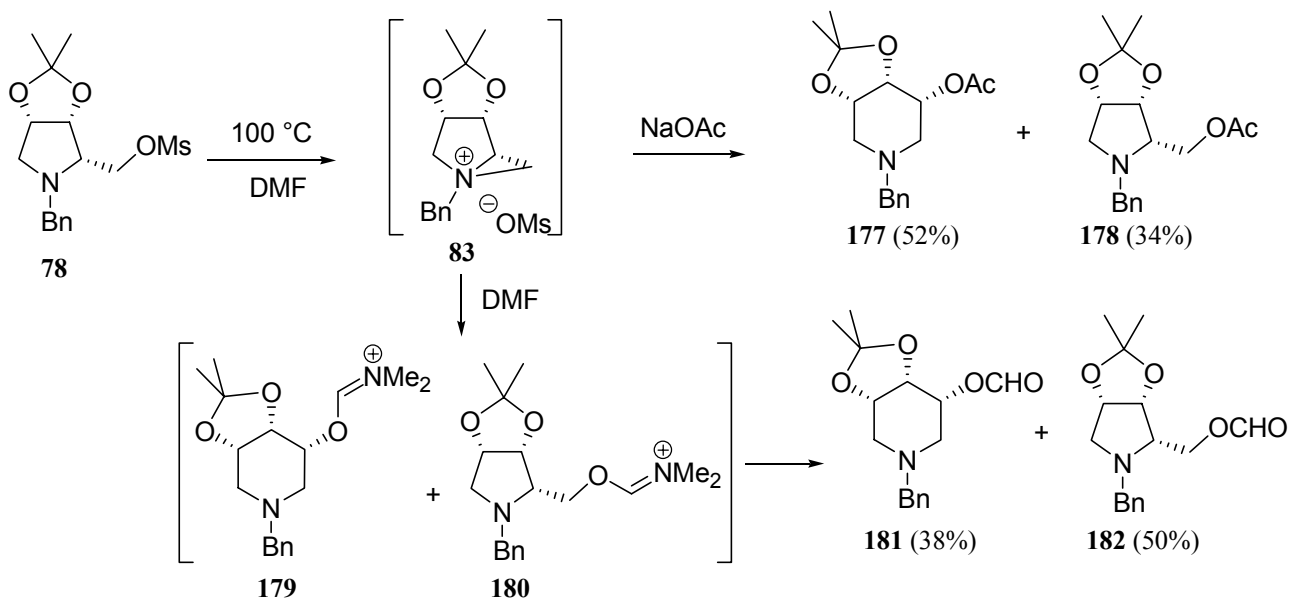
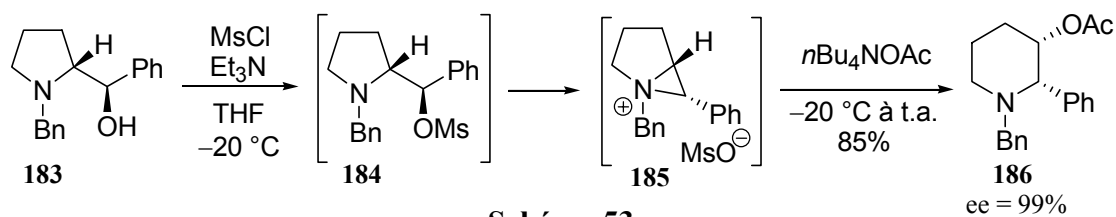


Schéma 51

Les substrats ne supportant que rarement les conditions drastiques nécessaires pour que la réaction se déroule sous contrôle thermodynamique, la plupart des agrandissements de cycle de la littérature en présence d'acétate proviennent de l'ouverture d'un aziridinium sous contrôle cinétique. Ainsi, le traitement du mésylate **78** par l'acétate de sodium conduit à un mélange de pipéridine substituée **177** et de pyrrolidine **178** avec des rendements respectifs de 52% et 34%. Il faut noter qu'en l'absence de nucléophile, c'est le solvant (ici le DMF) qui s'additionne sur le substrat pour donner, après hydrolyse, un mélange de la pipéridine **181** et de la pyrrolidine **182** (Schéma 52).²⁵



L'expansion de cycle par addition d'un acétate a également été réalisée avec succès à partir d'un prolinol possédant un alcool secondaire. Ainsi, le traitement du prolinol **183** par le chlorure de mésyle à froid permet de former le mésylate **184**. A cette température, la nucléophilie du contre-ion chlorure n'est pas suffisante pour donner lieu à un agrandissement de cycle. L'addition dans le milieu de $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ à -20 °C permet alors l'ouverture de l'aziridinium **185** pour former majoritairement la *cis*-3-acétoxy-2-phénylpipéridine **186** (Schéma 53). Il est intéressant de noter que, dans ce cas, le cycle à 5 chaînons a pu être détecté en très faible quantité (< 5% du mélange).⁴⁶



Ce réarrangement peut être appliqué à des structures bicycliques. Ainsi, l'addition de l'acétate de césium sur l'iodoindolizidine **74** produit un mélange de la quinolizidine **187** et d'indolizidine **188** dans des proportions 71/29 en faveur du produit d'agrandissement de cycle (Schéma 54).²⁴

⁴⁶ Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6223.

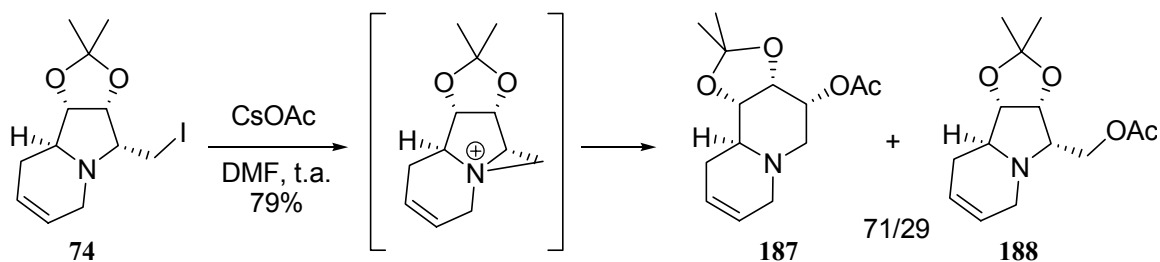


Schéma 54

Afin de préparer des 3-hydroxydécahydroquinolines, un agrandissement de cycle de 2-(hydroxyméthyl)octaindoles en présence d'acétate a été mis au point.¹⁷ L'octahydroindole **46**, traité par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine au reflux du THF, est transformé en composé chloré **47** (Schéma 14). L'ajout d'acétate d'argent entraîne la précipitation des ions chlorures laissant l'acétate libre de jouer le rôle de nucléophile (Méthode A). Dans ce cas, un mélange d'acétate réarrangé **189** et de produit non réarrangé **190** est obtenu avec respectivement 34% et 46% de rendement. Dans l'espoir de modifier la sélectivité de la réaction en faveur du produit de réarrangement, une deuxième procédure (Méthode B) a été mise au point : l'octahydroindole **46** a été traitée par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et l'action de l'acétate d'argent sur le mésylate intermédiaire **191** permet de synthétiser les composés **189** et **190** avec des rendements respectifs de 24 et 54% (Schéma 55).

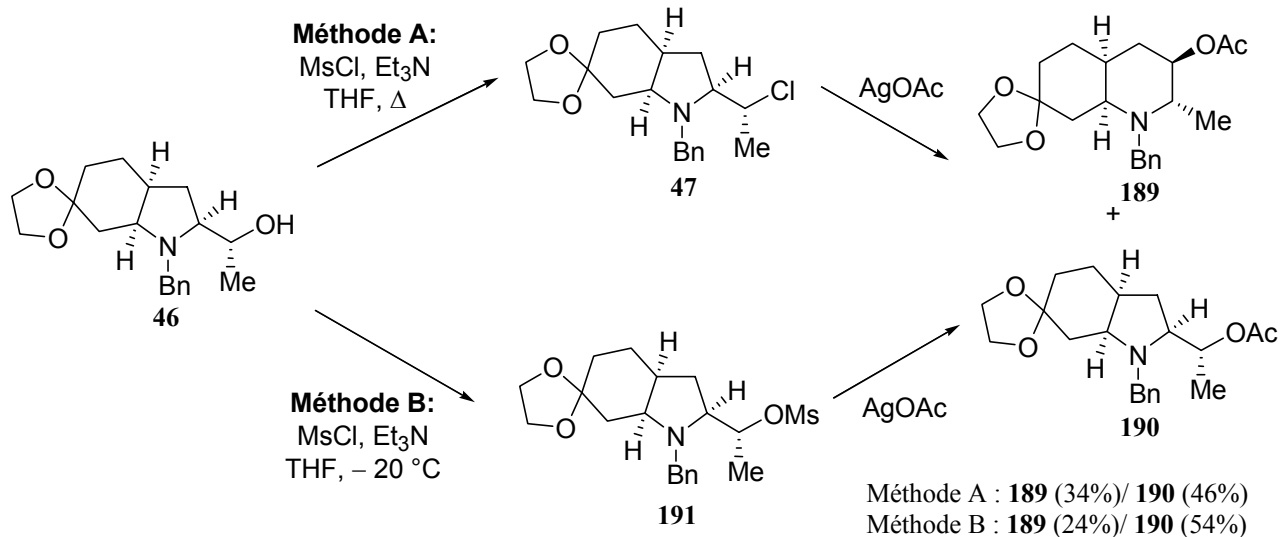


Schéma 55

1.1.1.7.2. Agrandissement de cycle en présence de l'anhydride trifluoroacétique (contrôle thermodynamique)

Tous les nucléophiles oxygénés décrits jusqu'à présent s'additionnent de façon irréversible sur l'aziridinium intermédiaire donnant généralement des mélanges de pipéridines et de pyrrolidines.

En revanche, des conditions mises au point dans notre Laboratoire permettent de réaliser un agrandissement de cycle sous contrôle thermodynamique en obtenant uniquement des 3-hydroxypipéridines. Ainsi, le traitement du prolinol **192** par l'anhydride trifluoroacétique et la triéthylamine au reflux du THF, suivi d'un traitement par la soude, produit uniquement la 3-hydroxypipéridine **193** avec 63% de rendement (Schéma 56).^{13,47} Il faut souligner que le réarrangement ne se produit pas en l'absence de triéthylamine. Ce réarrangement débute par une réaction d'estérification de l'alcool par l'anhydride trifluoroacétique pour produire le trifluoroacétate **194** sous forme de sel d'ammonium. Après ajout de triéthylamine, l'atome d'azote de la pyrrolidine **195** devient nucléophile et peut effectuer une attaque intramoléculaire sur le carbone portant le groupe partant trifluoroacétate (S_{Ni}). Un aziridinium bicyclique **196** est alors formé en libérant un ion trifluoroacétate dans le milieu réactionnel. Comme dans le cas de l'agrandissement des pyrrolidines chlorées, le trifluoroacétate peut également jouer le rôle de nucléophile et ouvrir l'aziridinium (S_{N2}) de façon réversible. La proportion de pyrrolidine **195** et/ou de pipéridine **197** obtenue(s) reflète alors la stabilité thermodynamique relative des deux produits. La pipéridine **197**, *a priori* plus stable, va s'accumuler dans le milieu. Une saponification permet alors de libérer la 3-hydroxypipéridine **193**. Le processus est stéréospécifique puisque la 3-hydroxypipéridine **193** a pu être isolée avec un excès énantiomérique supérieur à 95%. Il est à noter que ce réarrangement n'est pas observé lorsque le toluène et l'hexane sont utilisés comme solvants, probablement parce que la formation d'espèces ioniques est défavorisée dans les solvants peu polaires.

⁴⁷ Cossy, J.; Dumas, C.; Michel, P.; Gomez Pardo, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 549.

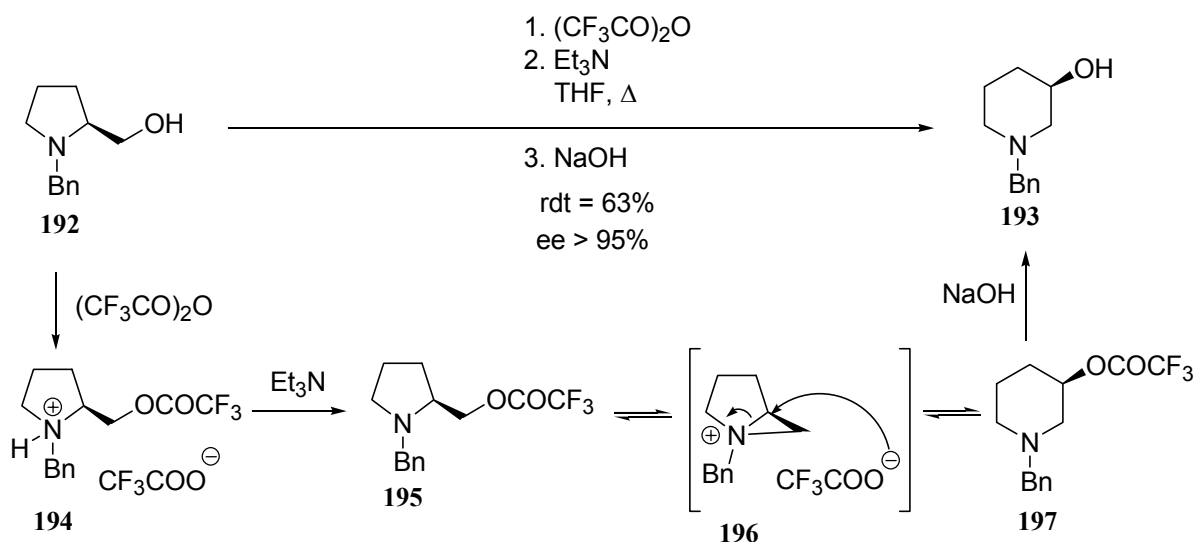


Schéma 56

Cet agrandissement de cycle s'est révélé général^{13,47,48} comme le montre le Tableau 4.

La réaction tolère même des alcools secondaires libres (Tableau 4, entrées 4 et 5) ou une fonction amine secondaire substituée sur le cycle (Tableau 4, entrée 6).^{13,48a} Il faut noter qu'un groupe protecteur sensible en milieu acide peut être également utilisé sans risque de déprotection (Tableau 4, entrées 7 et 8).^{13,49,50} Cependant, le choix du groupe protecteur sur l'atome d'azote de la pyrrolidine est important, puisque l'azote doit conserver son caractère nucléophile : les pyrrolidines **222** et **223**, par exemple, ne donnent pas lieu à un agrandissement de cycle dans ces conditions (Tableau 4, Entrée 9).¹³

Il faut noter que dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre une conversion totale, ainsi dans le cas du prolinol fonctionnalisé **198**, la 3-hydroxypipéridine **199** est obtenue avec 42% de rendement et le substrat **198** est isolé avec 35% de rendement. Ce mélange reflète vraisemblablement l'équilibre thermodynamique (Schéma 57).⁵¹

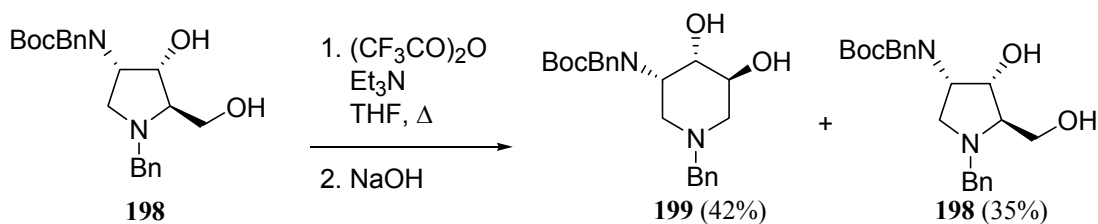


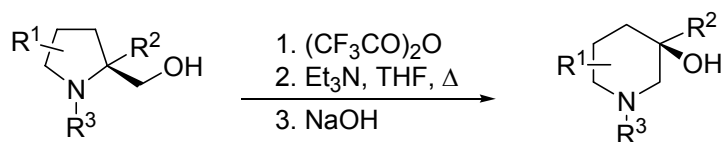
Schéma 57

⁴⁸ (a) Langlois, N.; Calvez, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4471. (b) Davis, P. W.; Osgood, S. A.; Hébert, N.; Sprankle, K. G.; Swayze, E. E. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *573*.

⁴⁹ Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357.

⁵⁰ Roudeau, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388.

⁵¹ Deyine, A.; Delcroix, J.-M.; Langlois, N. *Heterocycles* **2004**, *64*, 207.



Entrée	Prolinol	3-Hydroxypiperidine	Rendement
1	 200	 201	61% ¹³
2	 202	 203	70% ^{13,47}
3	 204	 205	82% ⁴⁷
4	 206 (70/30)	 207 (70/30)	58% ¹³
5	 208	 209	54% ¹³
6	 210	 211	88% ^{48a}
7	 212	 216	82% ^{13,49,50}
	R = Bn 213 R' = TBDMS	R = Bn 217 R' = TBDMS	47% ⁵⁰
	214 R' = TIPS	218 R' = TIPS	64% ⁵⁰
	215 R' = TBDPS	219 R' = TBDPS	100% ^{48b}
	R = PMB 215 R' = TBDMS	R = PMB 219 R' = TBDMS	
8	 220	 221	67% ¹³
9	 222 R = H	 224 R = H	0% ¹³
	223 R = <i>p</i> -NO ₂ Ph	225 R = <i>p</i> -NO ₂ Ph	0% ¹³

Tableau 4

Cette procédure d'agrandissement de cycle induit par l'anhydride trifluoroacétique a été appliquée aux prolinols bicycliques **226** qui ont pu être convertis en octahydro-1-pyrindin-3-ols **227** avec des rendements compris entre 36% et 66% (Schéma 58).⁵²

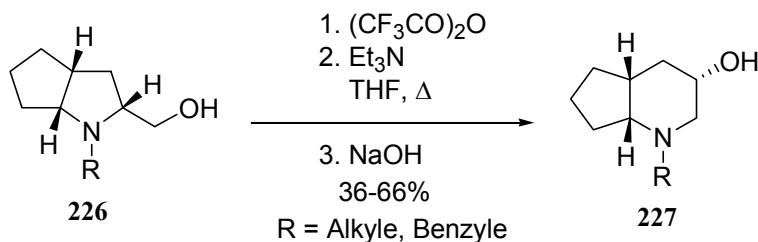


Schéma 58

Ces conditions ont également été appliquées à des octahydroindoles dans le but d'obtenir des *cis*-décahydroquinolines.¹⁷ Les 2-(hydroxyméthyl)octahydroindoles diastéréomères **228** et **229** ont ainsi pu être transformés avec de bon rendement en décahydroquinolines **230** et **231** par action de l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine (Schéma 59).

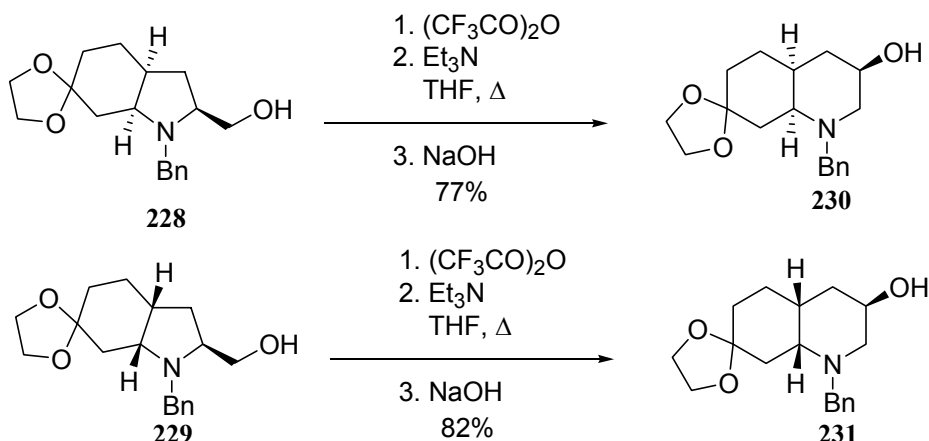


Schéma 59

En revanche, il faut noter que lorsque les mêmes conditions ont été appliquées à des octahydroindoles possédant un alcool secondaire, le produit de réarrangement **232** n'est pas observé même en utilisant des temps de réaction très longs. Il ne semble donc pas possible d'obtenir le squelette 2-méthyl-3-hydroxydécahydroquinoline dans des conditions thermodynamiques (Schéma 60).¹⁷ Notons que la plus grande stabilité de la 2-(α -chloroéthyl)octahydroindole par rapport à celle de la 3-chlorodécahydroquinoline avait également été observée lors d'une tentative d'agrandissement de cycle en présence de $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ (Schéma 14).

⁵² Wilken, J.; Kossenjans, M.; Saak, W.; Haase, D.; Pool, S.; Martens, J. *Liebigs Ann.* **1997**, 573.

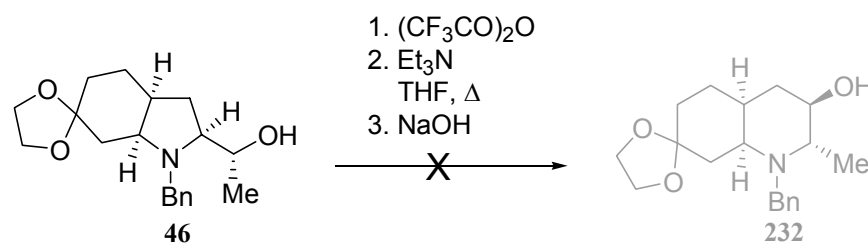


Schéma 60

L'agrandissement de cycle a également été testé sur des dérivés 2-(hydroxyméthyl)pyrrolidines possédant un alcool secondaire ou tertiaire. Lorsque les conditions du réarrangement (anhydride trifluoroacétique, Et₃N puis NaOH) ont été appliquées aux prolinols **233** et **234** possédant un alcool secondaire benzylique (respectivement *N*-méthylé et *N*-benzylé),^{13,16} les produits de réarrangement **235**¹³ et **236**¹⁶ ont pu être obtenus avec des rendements respectifs de 63% et 22%.⁵³ En revanche, lorsque l'expérience a été menée sur le prolinol **237**, diastéréomère de **233**,¹³ aucune réaction n'a été observée (Schéma 61).^{13,54}

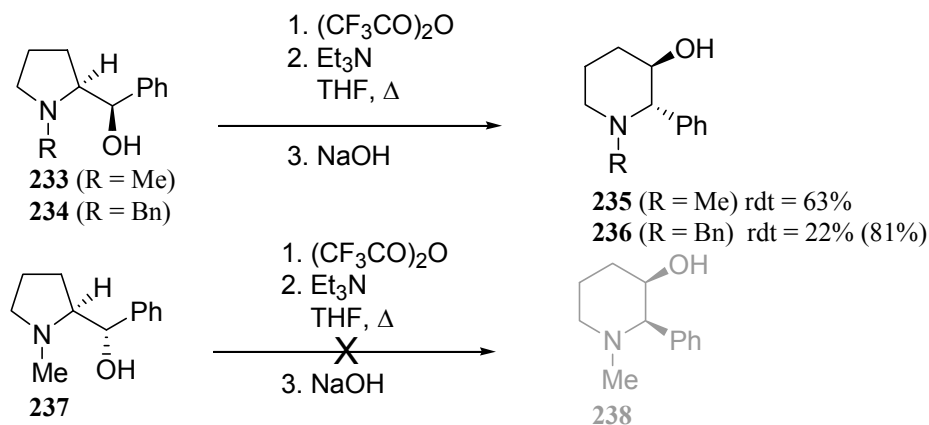


Schéma 61

Les résultats sur les prolinols présentant un alcool tertiaire ont également été négatifs.¹³ En effet, le traitement du prolinol **239** par l'anhydride trifluoroacétique, la triéthylamine puis de la soude ne permet pas la formation de la 3-hydroxypipéridine attendue **240**. Les conditions d'agrandissement de cycle ont également été appliquées au prolinol **241**, substitué par deux méthyles, dans ce cas, seul le produit d'élimination **242** est obtenu. La 3-hydroxypipéridine attendue **243** n'a pas été observée (Schéma 62).¹³

⁵³ Le rendement décrit par le groupe de N. Langlois pour la préparation de ce produit est de 22%. Dans notre Laboratoire, ce même réarrangement appliqué à **234** a conduit au produit **236** avec un rendement de 81% (Résultats non publiés, Rapport de D.E.A. de Benjamin Burger, Paris VI, 2001).

⁵⁴ Notons qu'un substrat de type **237** mais *N*-benzylé a pu être agrandi avec 15% de rendement (Résultats non publiés, Rapport de D.E.A. de Benjamin Burger, Paris VI, 2001).

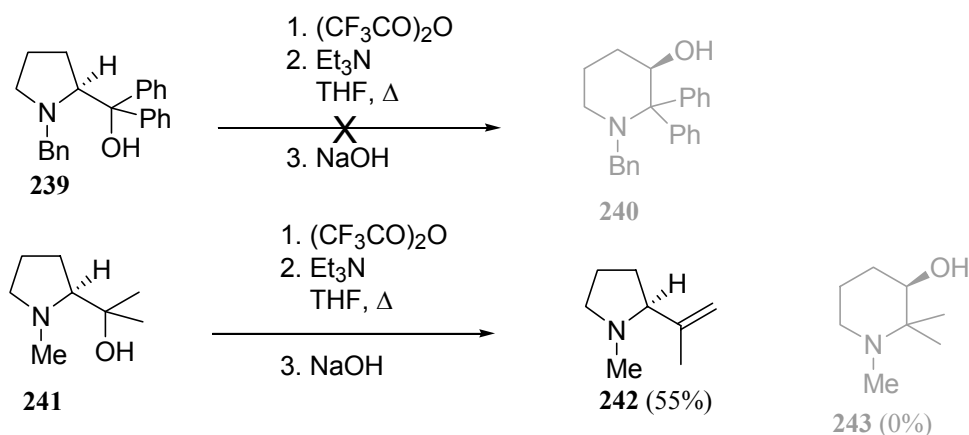


Schéma 62

L'agrandissement de cycle en présence d'anhydride trifluoroacétique a été utilisé afin de former un motif 2,6-dihydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonane en grande quantité. Ce motif a pu être facilement obtenu par addition de benzylamine sur le bis-époxyde **244**, ce qui fournit un mélange équimolaire des composés bicycliques **245** et **246**. Un traitement de ce mélange par l'anhydride trifluoroacétique permet alors de convertir **246** en 2,6-dihydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonane **245** (composé thermodynamiquement plus stable), qui est obtenu avec 95% de rendement pour les deux étapes (Schéma 63).⁵⁵

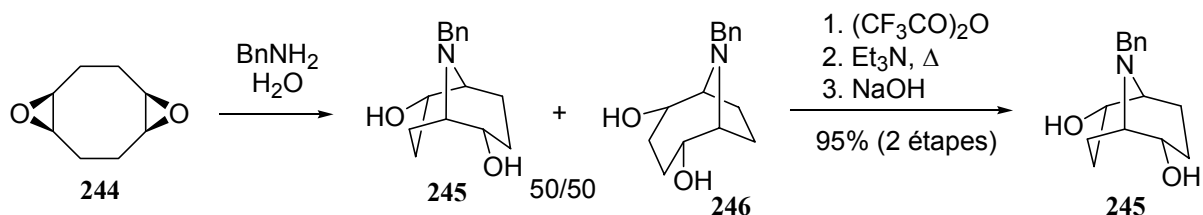


Schéma 63

L'agrandissement de cycle a également été utilisé comme étape-clé dans plusieurs synthèses totales, comme par exemple dans la synthèse totale de la (-)-pseudoconhydrine.⁵⁶ L'étape-clé de cette synthèse est l'expansion de cycle du prolinol **247**, qui a été synthétisé en 5 étapes à partir de la L-proline, pour former la 3-hydroxypipéridine **248** substituée en C6 (57% de rendement). Une hydrogénolyse du groupe benzyle permet alors d'accéder à la (-)-pseudoconhydrine (Schéma 64).

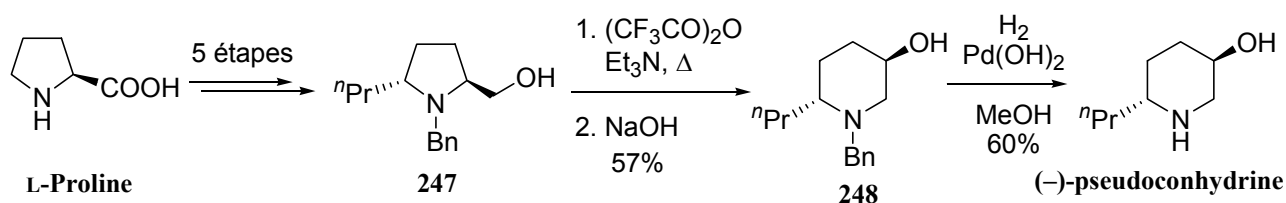
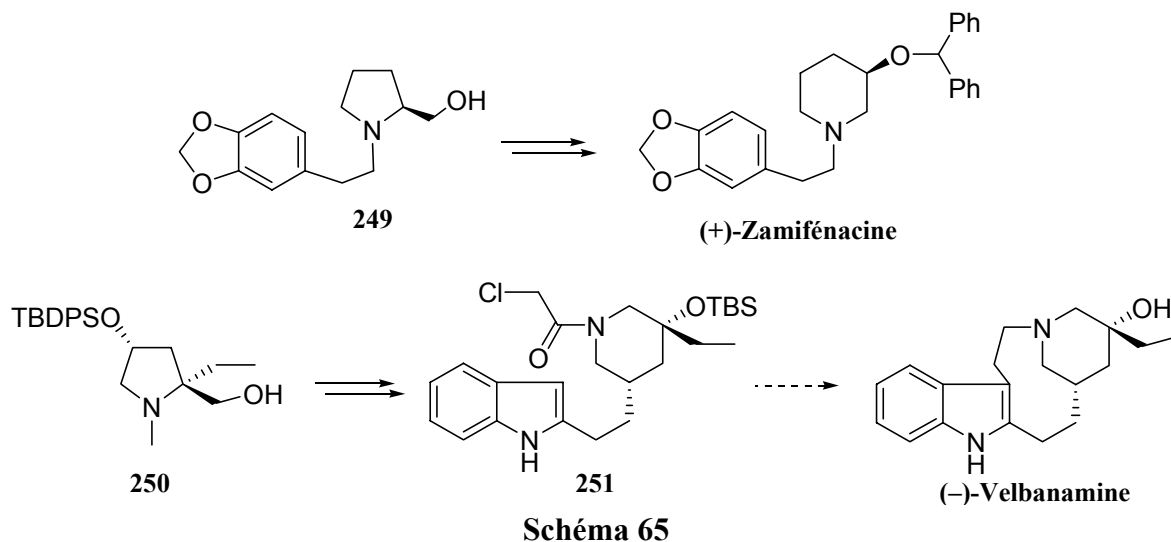


Schéma 64

⁵⁵ Michel, P.; Rassat, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2572.

⁵⁶ Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **1997**, 905.

Ces conditions de réarrangement ont été également mises à profit dans la synthèse de la (+)-zamifénacine à partir du prolinol **249**⁵⁷ ainsi que dans la synthèse du dérivé **251** précurseur de la (-)-velbanamine en utilisant un agrandissement de cycle appliqué au prolinol **250**⁵⁸ (Schéma 65).



I.1.1.8. Synthèse de pipéridines soufrées

Bien que le réarrangement d'amino-alcools linéaires *via* un aziridinium soit décrit dans la littérature en présence d'un nucléophile soufré (thiolate, thiolacétate ou thiocyanate),⁵⁹ peu de travaux ont été effectués pour synthétiser des pipéridines soufrées par agrandissement de cycle.

Citons ici la synthèse d'une quinolizidine soufrée par ouverture cinétique de l'aziridinium **252** isolé sous forme de perchlorate par le méthylthiolate. Un mélange d'indolizidine **253** et de quinolizidine **254** a été obtenu dans des proportions 33/67. Il faut cependant noter que lorsque l'indolizidine iodée **74** est traitée directement par le méthylthiolate de sodium, seul le produit non réarrangé **253** est isolé (Schéma 66).²⁴

Ces résultats peuvent s'expliquer par la très bonne nucléophilie de l'ion méthylthiolate. La formation de l'aziridinium étant une étape lente sur ce type de substrat, le traitement d'un motif iodométhylpyrrolidine de type **74** par un très bon nucléophile peut donner lieu à une substitution directe de l'iode ce qui génère uniquement le composé non réarrangé. En revanche, une

⁵⁷ Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1343.

⁵⁸ Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **2001**, 1575.

⁵⁹ (a) Anderson, J. C.; Cubbon, R.; Harding, M.; James, D. S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3461. (b) Anderson, S. R.; Ayers, J. T.; DeVries, K. M.; Ito, F.; Mendenhall, D.; Vanderplass, B. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 2655. (c) Chuang, T.-H.; Sharpless, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3555.

substitution directe de l'iode en présence d'un moins bon nucléophile tel que N_3^- (Schéma 40) ou AcO^- (Schéma 54) est plus difficile à température ambiante et l'assistance anchimère de l'atome d'azote pour former l'aziridinium peut alors avoir lieu. L'ouverture de cet aziridinium est ensuite plus rapide que la substitution directe de l'iode.

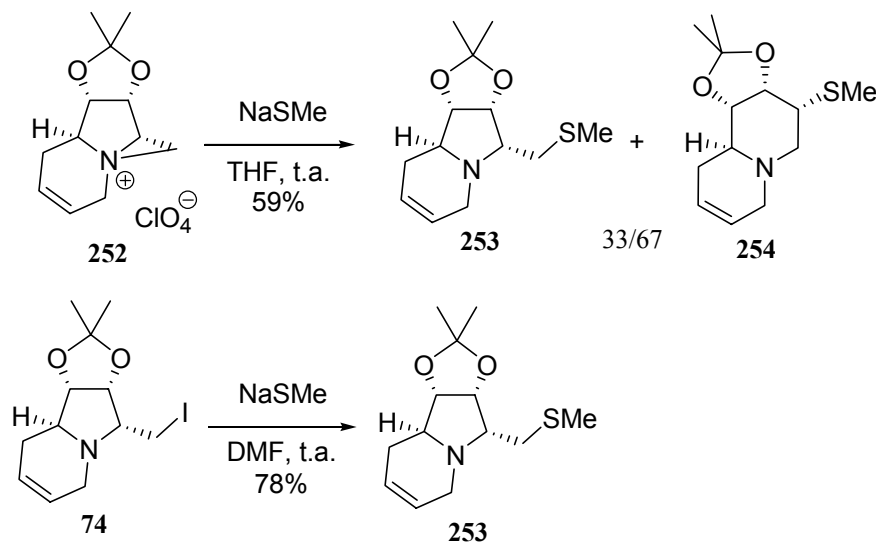


Schéma 66

Un réarrangement sous contrôle thermodynamique a également été décrit comme étape-clé de la synthèse de la (-)-facicularine. En s'inspirant de l'interconversion naturelle entre cylidricine A12 et cylidricine B13 (Schéma 9),¹¹ la synthèse d'un autre alcaloïde de la même famille, la (-)-facicularine⁶⁰ a été envisagée par un agrandissement de cycle utilisant un thiocyanate.⁶¹

La synthèse de ce composé met en jeu une réaction-clé d'azaspirocyclisation permettant d'obtenir efficacement l'amino-alcool tricyclique **256** en 8 étapes à partir de la (*S*)-*N*-Boc-2-pyrrolidinone **255**. Le motif prolinol du tricycle **256** a ensuite pu être agrandi par réaction de Mitsunobu en présence de thiocyanate d'ammonium. Dans ces conditions, un mélange 50/50 de produit réarrangé (la (-)-facicularine) et de produit non réarrangé **257** a été isolé. Cependant, le produit **257** est instable et il évolue spontanément vers la (-)-facicularine, lorsqu'il est laissé à température ambiante dans l'acétonitrile. Apparemment, ces conditions permettent un agrandissement de cycle réversible *via* l'aziridinium **258**, et la (-)-facicularine est obtenue. La conversion totale de **257** en (-)-facicularine ne s'explique que si la (-)-facicularine est le produit thermodynamiquement le plus stable (Schéma 67).

⁶⁰ Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Reichwein, R.; Cartre, B.; Killmer, L. B.; Faucette, L.; Johnson, R. K.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 363.

⁶¹ Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1473.

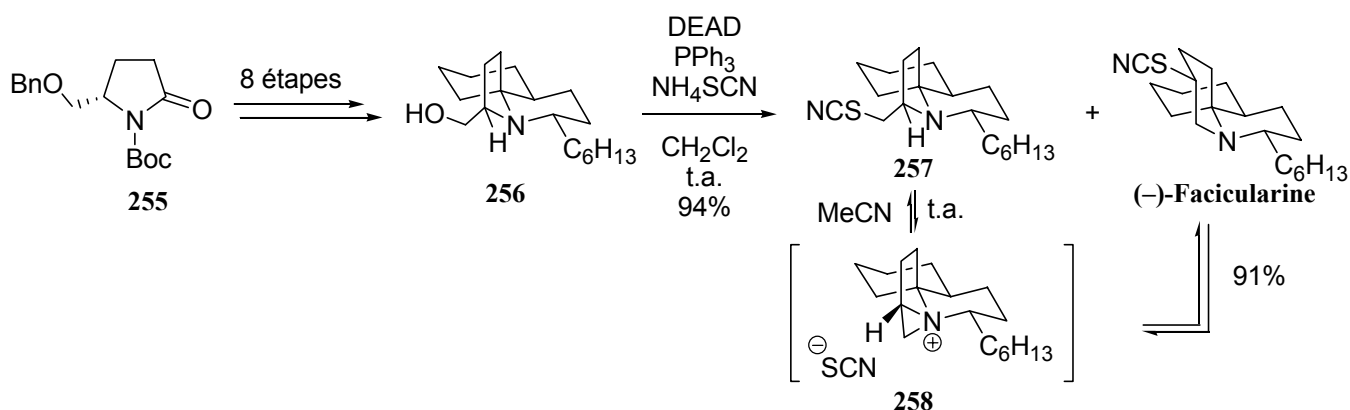


Schéma 67

Pour conclure sur le réarrangement de méthylpyrrolidines substituées en pipéridines *via* un aziridinium bicyclique, soulignons qu'il existe deux catégories d'agrandissement de cycle dépendant du nucléophile utilisé. Si le nucléophile est un bon nucléofuge, le résultat de la réaction d'agrandissement de cycle dépend uniquement de la stabilité relative des produits de la réaction (conditions thermodynamiques). En général, la pipéridine est plus stable que la pyrrolidine et elle sera l'unique produit de la réaction. Si, au contraire, le nucléophile est un mauvais nucléofuge et ne peut pas être de nouveau déplacé par l'atome d'azote de la pyrrolidine, la réaction est régie par la cinétique de l'addition du nucléophile sur l'aziridinium intermédiaire formé. Un mélange de pipéridine substituée en position C3 et de méthylpyrrolidine substituée est en général obtenu, dans des proportions qui dépendent à la fois de la nature du nucléophile, des conditions expérimentales, et du substrat (effets stériques et électroniques des substituants de la pyrrolidine).

I.2. Agrandissement de cycle par ouverture d'une aziridine

I.2.1. Ouverture en milieu acide

En traitant une aziridine en milieu acide, il est possible de se ramener au cas précédent d'agrandissement de cycle *via* un aziridinium. Une ouverture de ce type a été utilisée dans une synthèse totale de la (±)-virantmycine. Ainsi, le traitement par l'acide trifluoroacétique de l'aziridine (±)-259, préparée en 7 étapes à partir du 4-amino-3-(2-propényl)-benzoate d'éthyle, génère intermédiairement l'aziridinium (±)-260. Le chlorure de tétraéthylammonium présent dans le milieu réactionnel libère des ions chlorures qui agissent en tant que nucléophiles. L'ouverture de

l'aziridinium par ces derniers se fait alors de façon régiosélective et seule la tétrahydroquinoline correspondant à la (±)-virantmycine est obtenue (Schéma 68).⁶²

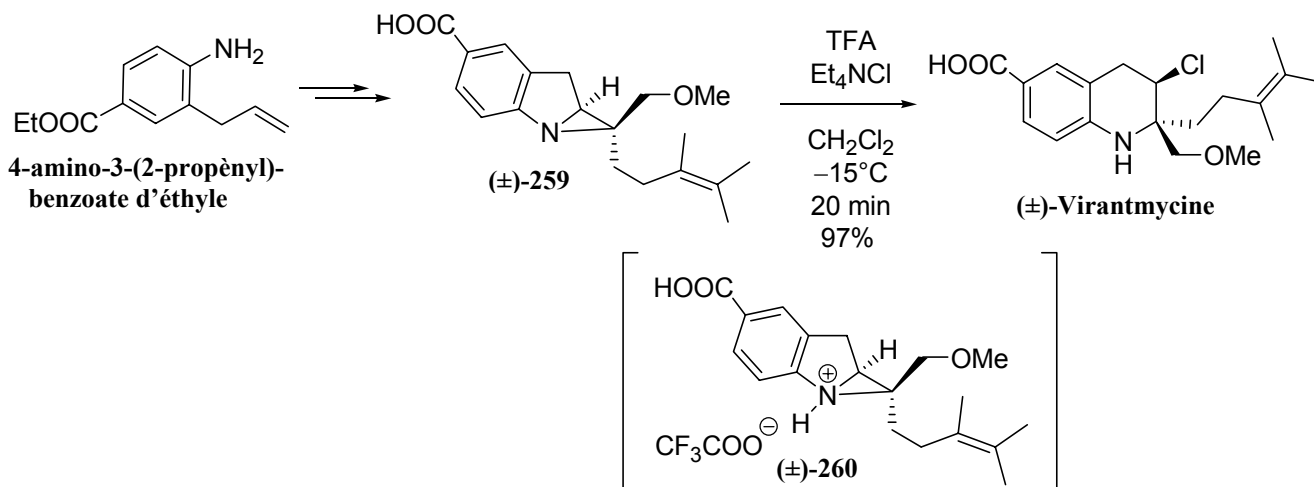


Schéma 68

Une approche similaire a été utilisée dans la synthèse totale de la (±)-pseudoconhydrine. Lorsque l'aziridine bicyclique (±)-261, synthétisée en 5 étapes à partir du 4-bromobutène, est traitée en présence d'acide trifluoroacétique, le produit majoritaire caractérisé par RMN est le produit (±)-265. Ce dernier est formé par attaque du trifluoroacétate sur l'aziridinium intermédiaire (±)-262, issu de la protonation de l'aziridine (±)-261 par l'acide trifluoroacétique, suivie de la migration du trifluoroacétyle sur l'atome d'azote pour former le *N*-trifluorocarbamate du composé (±)-265. En outre, il a été observé que le premier produit formé par l'attaque cinétique de l'aziridinium correspond à la pyrrolidine (±)-263. Celle-ci évolue ensuite spontanément pour donner le produit d'agrandissement de cycle (±)-264 qui est le produit thermodynamique de la réaction. Finalement, la déprotection de la pipéridine en milieu basique permet d'obtenir la (±)-pseudoconhydrine (Schéma 69).⁶³

⁶² (a) Morimoto, Y.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6031. (b) Morimoto, Y.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10609. (c) Morimoto, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10631.

⁶³ Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 40.

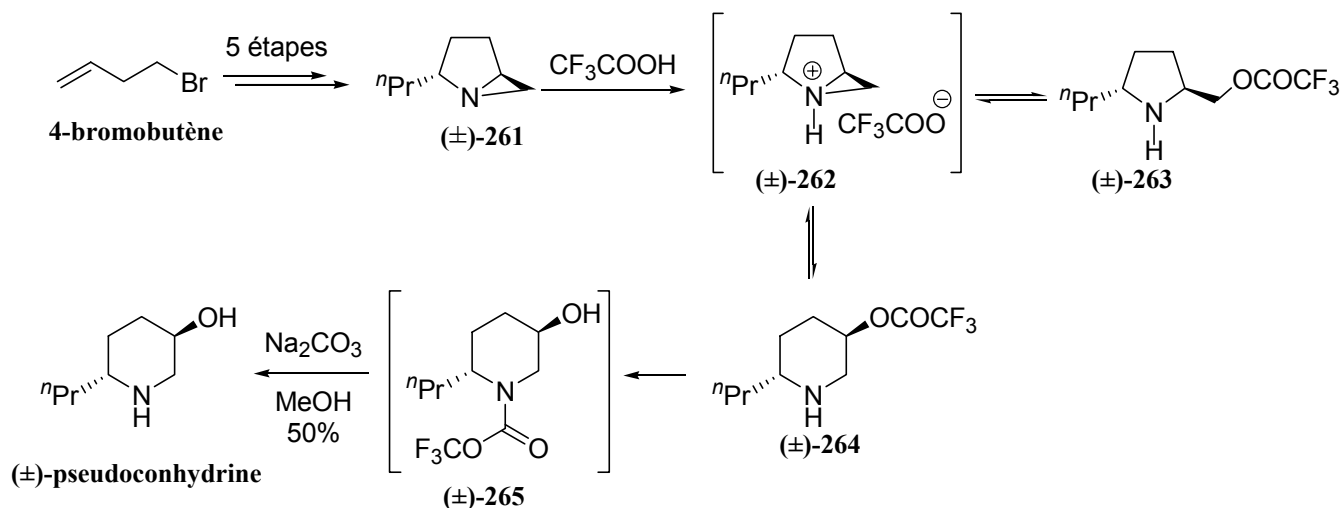


Schéma 69

La synthèse d'une pipéridine fluorée a également pu être réalisée par ouverture de l'aziridine **266** par traitement par HF·pyridine à 60 °C pendant 48 h. La pipéridine **267** a été obtenue avec 58% de rendement (Schéma 70).⁶⁴

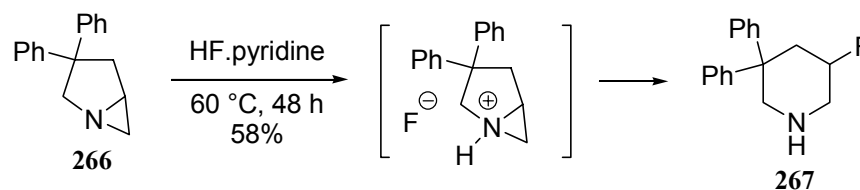


Schéma 70

I.2.2. Ouverture en présence d'un acide de Lewis

La synthèse de 2-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-ènes de type **269** par ouverture du cycle aziridine des 2-aza-tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-ènes correspondants de type **268** en présence d'un acide de Lewis tel que MgX_2 a été réalisée. Les composés agrandis de type **269** substitués par un chlore, un brome ou un iode ont pu ainsi être obtenus (Schéma 71).⁶⁵

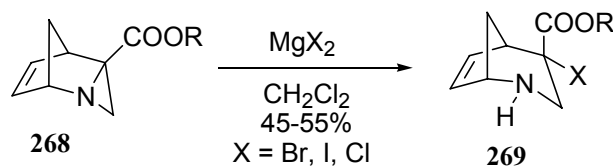


Schéma 71

⁶⁴ Al Vernhe, G.; Laurent, A.; Touhami, K. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 29, 363.

⁶⁵ (a) Timén, Å. S.; Fischer, A.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2003**, 1150. (b) Timén, Å. S.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9958.

I.3. Agrandissement de cycle *via* un ylure d'ammonium bicyclique

Un agrandissement de cycle mettant en jeu un intermédiaire ylure d'ammonium bicyclique généré par addition de l'azote de la pyrrolidine sur une espèce carbénique a été décrit.

Les *N*-aziridinylimines sont des précurseurs de carbènes. Lorsqu'une α -pyrrolidinyln-aziridinylimine de type **270** est chauffée, une espèce carbénique de type **271** est générée, et l'addition de l'atome d'azote de la pyrrolidine sur le carbène produit un intermédiaire ylure d'ammonium de type **272** qui se réarrange pour donner la pipéridine **273** (Schéma 72).⁶⁶

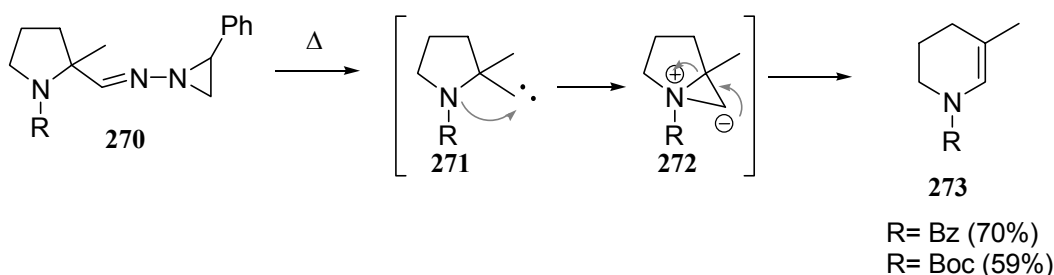
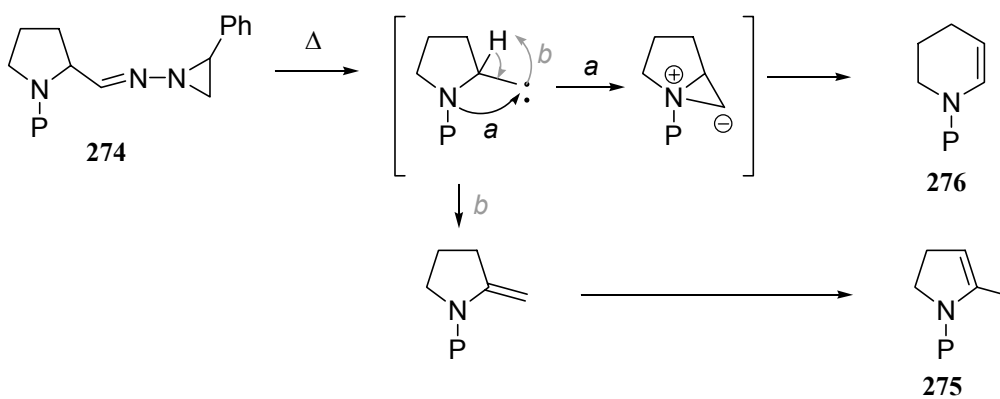


Schéma 72

Lorsque le centre en α de la pyrrolidine porte un hydrogène comme dans le substrat de type **274**, il est possible d'observer l'apparition d'un autre produit **275** issu de la migration d'un hydrogène dans l'espèce carbénique (voie *b*). Le rapport entre **275** et le produit d'agrandissement de cycle **276** dépend de la substitution sur l'atome d'azote : si la densité électronique sur l'azote est importante, le produit d'agrandissement de cycle est favorisé (Tableau 5, entrée 1). Au contraire, le groupe trifluoroacétyle qui génère une faible densité électronique sur l'atome d'azote permet la synthèse unique du composé issu de la migration d'hydrogène 1,2 (Tableau 5, entrée 5). Les groupes protecteurs intermédiaires donnent un mélange (Tableau 5, entrées 2-4).

⁶⁶ Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Synthesis* **2000**, 1622.



Entrée	P	Rdt en 275	Rdt en 276
1	Bn	0%	71%
2	Bz	12%	59%
3	Cbz	26%	50%
4	Tosyl	47%	17%
5	COCF ₃	60%	0%

Tableau 5

II. FORMATION DE PIPERIDINE PAR OUVERTURE DU CYCLE PYRROLIDINE ET RECYCLISATION

II.1. Réarrangement de Stevens

Le réarrangement de Stevens⁶⁷ correspond au réarrangement d'un ylure d'ammonium généralement formé par traitement d'un ammonium en milieu basique : la migration 1,2 d'un des substituants de l'ammonium quaternaire de type **277** permet alors de former une amine tertiaire. Par exemple, le composé **277** est transformé en cétoamide **278** lorsqu'il est traité par la soude (Schéma 73). Notons que cette migration se fait avec rétention de configuration lorsque le carbone migrant est asymétrique.⁶⁸

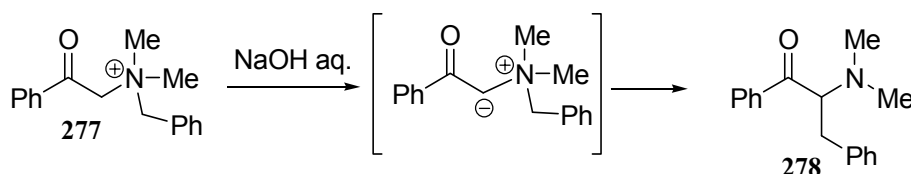


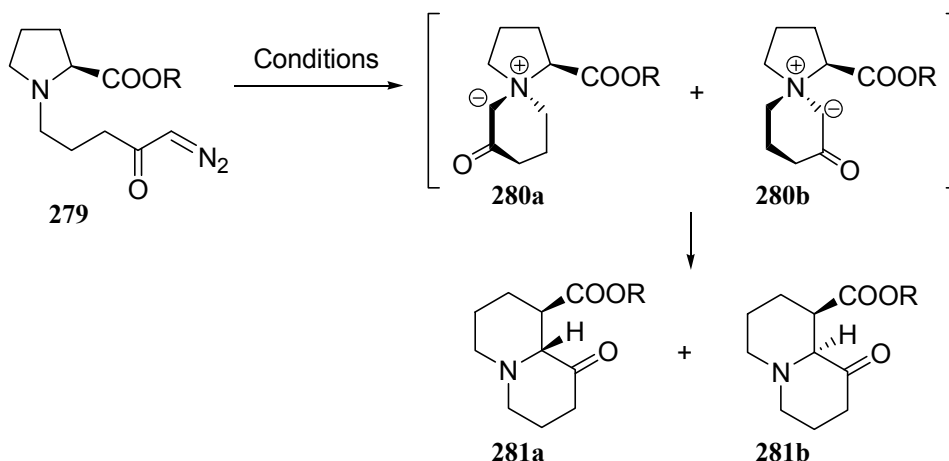
Schéma 73

Ce réarrangement peut être appliqué à des ylures d'ammonium cycliques dérivés de la proline afin de synthétiser des quinolizidines. Ainsi, une diazopyrrolidine de type **279** peut être transformée en deux ylures d'ammonium bicycliques diastéréomères **280a** et **280b**. Ces derniers évoluent spontanément vers les quinolizidines **281a** et **281b**. Afin d'optimiser la diastéréosélectivité de la réaction, plusieurs conditions opératoires ont été testées : l'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ permet d'obtenir les quinolizidines attendues **281a** et **281b** avec une diastéréosélectivité moyenne (Tableau 6, entrées 1 et 4). Une catalyse au cuivre a également été testée : lorsque le substrat **279** est substitué par un ester méthylique, aucune amélioration n'est constatée au niveau de la diastéréosélectivité (Tableau 6, entrées 2 et 3) ; en revanche, cette dernière est améliorée de façon appréciable pour le substrat possédant un ester benzylique (Tableau 6, entrées 5 à 7), les meilleurs résultats étant obtenus avec $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (Tableau 6, entrée 5). Il faut noter que, dans ces conditions, un excès énantiomérique de l'ordre de 65% à 75% est obtenu pour la quinolizidine **281a** ; en revanche, cet excès énantiomérique chute à 40%-55% lorsque $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ est utilisé comme catalyseur.⁶⁹

⁶⁷ Stevens, T. S.; Creighton, E. M.; Gordon, A. B.; MacNicol, M. *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193.

⁶⁸ Márko, I. E. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds. Pergamon: Oxford 1991: Vol. 3, 913.

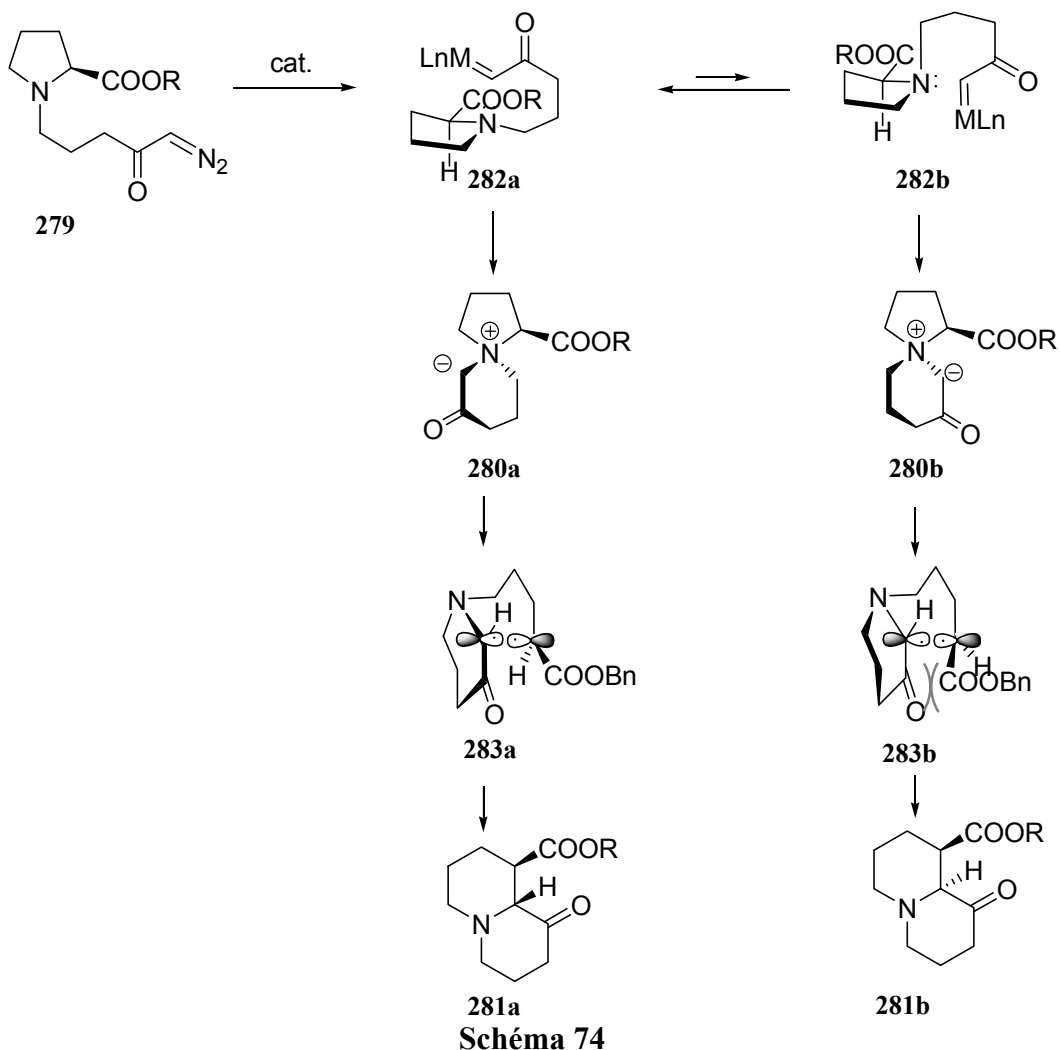
⁶⁹ Naidu, B. N.; West, F. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16565.



Entrée	R	Conditions	Rdt	rd 281a/281b
1	Me	Rh ₂ (OAc) ₄ (3mol%), CH ₂ Cl ₂ , t.a.	76%	89/11
2	Me	Cu(acac) ₂ (5 mol%), toluène, Δ	82%	84/16
3	Me	Cu (50 mol%), toluène, Δ	83%	82/18
4	Bn	Rh ₂ (OAc) ₄ (3mol%), CH ₂ Cl ₂ , t.a.	74%	75/25
5	Bn	Cu(acac) ₂ (5 mol%), toluène, Δ	84%	95/5
6	Bn	Cu (50 mol%), toluène, Δ	87%	94/6
7	Bn	Cu (15 mol%), toluène, Δ	87%	93/7

Tableau 6

L'obtention majoritaire du diastéréomère **281a** peut être expliquée par la tendance des deux substituants du cycle (ester et chaîne carbénoïque) à se placer en *trans* l'un par rapport à l'autre dans le métallocarbène **282a** ce qui permet la formation majoritaire de l'ylure intermédiaire bicyclique **280a**. Il est généralement admis aujourd'hui que la migration 1,2 du réarrangement de Stevens passe par un intermédiaire biradical de type **283a**. L'obtention de la quinolizidine **281a** énantiomériquement enrichie indique donc que la recombinaison du biradical **283a** est un processus diastéréosélectif. En revanche, le diastéréomère minoritaire **281b** est obtenu avec un excès énantiomérique plus faible, en raison des interactions stériques défavorables entre le cycle et l'ester au sein de l'intermédiaire **283b** (Schéma 74).



Afin de préparer des indolizidines chirales possédant un centre quaternaire, le précurseur **284** est traité dans les conditions de décomposition du groupe diazo. La diastéréosélectivité de la réaction est plus faible que précédemment puisque les indolizidines **285a** et **285b** sont obtenues avec un rapport de 72/28 dans le meilleur cas ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$). En revanche, de bons excès énantiomériques de l'ordre de 90% ont été obtenus (Schéma 75).⁷⁰

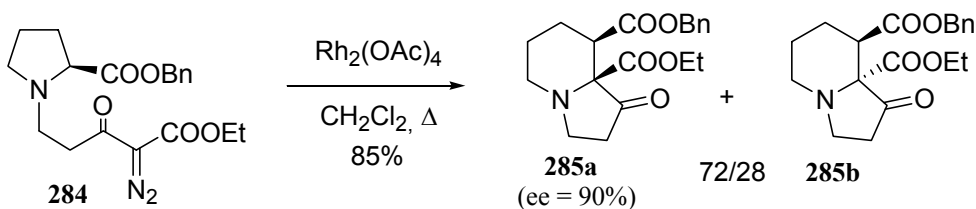


Schéma 75

Il est intéressant de noter que, dans ce cas, les ylures intermédiaires **286a** et **286b** ont pu être isolés dans un rapport 70/30. En chauffant l'ylure **286a** dans le toluène, l'indolizidine **285a** est

⁷⁰ Murono, D.; Saba, A.; Culeddu, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2609.

obtenue exclusivement avec un excellent excès énantiomérique de 95%. Ce résultat confirme que, dans le cas de ce substrat, la diastéréosélectivité provient exclusivement de l'étape de formation de l'ammonium. La migration 1,2 est diastéréosélective, ce qui implique une recombinaison très rapide du biradical intermédiaire (Schéma 76).

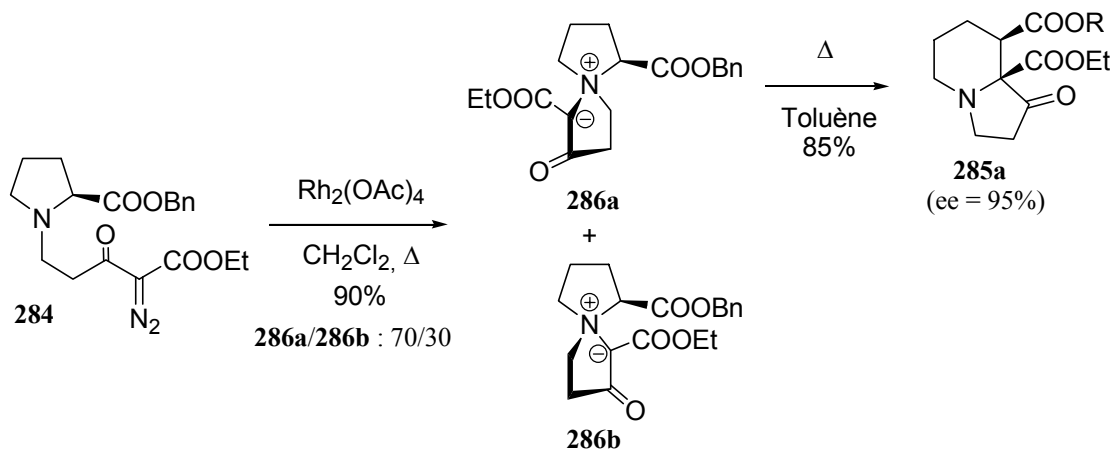


Schéma 76

La diversité des dérivés accessibles par cette méthode reste limitée aux composés bicycliques indolizidines ou quinolizidines et la présence d'un groupe stabilisant tel qu'un carbonyle ou un aryle sur le carbone migrant est nécessaire. Cependant, une variante a également montré qu'un groupe silylé possède la capacité de diriger la migration 1,2 : le traitement de la diazocétone **287** fournit la quinolizidine **288** comme unique diastéréomère. La bonne diastéréosélectivité est expliquée par la rigidité conformationnelle du cycle pyrrolidine de **287** due à la présence d'un groupe encombrant lors de l'addition du carbénoïde pour former l'ylure **289**. De plus, le réarrangement se produit avec 91% de rétention stéréochimique,⁷¹ suggérant qu'une plus faible stabilisation du biradical intermédiaire **290** améliore la rétention de configuration lors de la recombinaison (Schéma 77).⁷² L'intérêt synthétique de ce résultat est non négligeable puisque le composé **288** est un précurseur de la quinolizidine dihydroxylée **291** qui peut être obtenue en deux étapes par réduction de la cétone suivie d'une oxydation de type Tamao-Fleming du groupement silylé.⁷³

⁷¹ définie par le ratio de l'excès énantiomérique du produit **288** sur l'excès énantiomérique du substrat **287**

⁷² Vanecko, J. A.; West, F. G. *Org. Lett* **2002**, *4*, 2813.

⁷³ (a) Tamao, K.; Kumada, M.; Maeda, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 321. (b) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29.

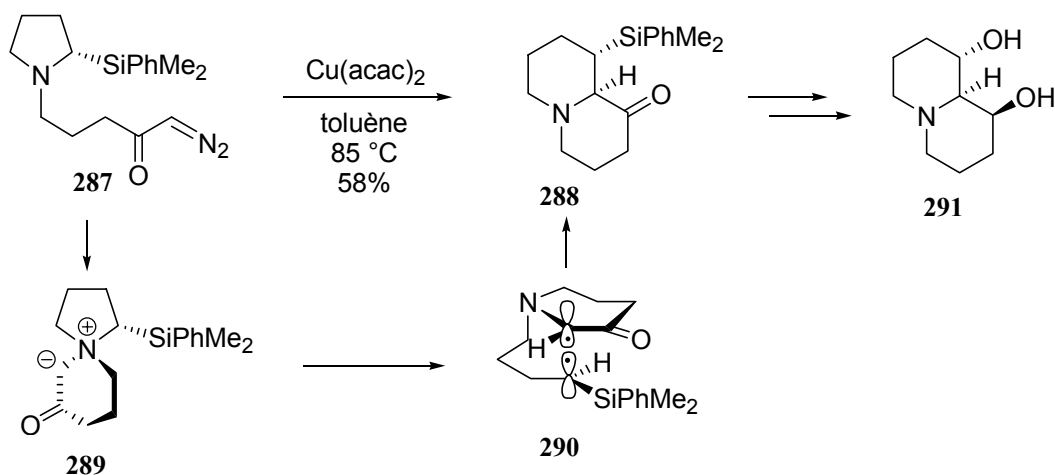


Schéma 77

II.2. Formation de pipéridine par transamidification intramoléculaire

Une synthèse de pipéridin-2-ones par transamidification intramoléculaire a été décrite en 2002. Le principe est simple : une pyrrolidinone telle que **292**, substituée par un azide, est traitée par H_2 /palladium sur charbon dans le but de réduire l'azide en amine primaire. La réaction intramoléculaire de l'amine sur le carbonyle de la pyrrolidinone **293** permet de former une espèce pontée intermédiaire de type **294**. Cette espèce va alors se réarranger et donner la pipéridinone **295** (Schéma 78).⁷⁴ Il est important d'avoir un groupe électroattracteur (Boc, Ac ou Ts) sur l'atome d'azote du lactame pour accroître la réactivité du carbonyle et l'efficacité de la réaction.⁷⁵

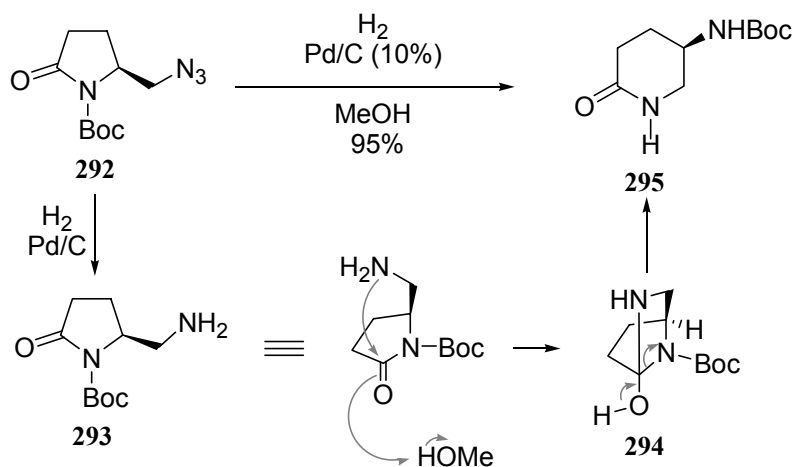
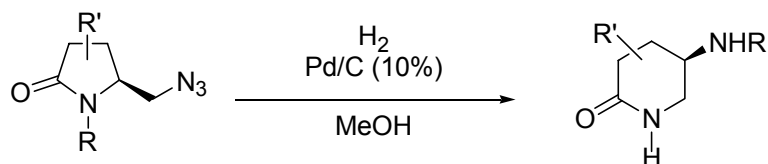


Schéma 78

⁷⁴ Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9531.

⁷⁵ Langlois, N.; Moro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3483.

Cette méthode a pu être utilisée pour construire des cycles pipéridinones diversement substitués. En effet, la méthode paraît compatible avec la présence sur le cycle d'alcool protégé (Tableau 7, entrée 1), d'alcool libre (Tableau 7, entrée 2) ou encore d'un amide (Tableau 7, entrée 3).



Entrée	Substrat	Produit	Rdt	Référence
1	 296	 297	R= Boc 90% R= Ac 75% R= Ts 80%	76
2	 298	 299	100%	77
3	 300	 301	96%	74

Tableau 7

Il a été montré que l'addition d'eau dans le milieu réactionnel permet d'améliorer les rendements. L'hypothèse est qu'en présence d'eau, l'électrophilie du carbonyle du lactame est accrue grâce à une liaison hydrogène (Figure 3). L'attaque nucléophile de l'amine sur ce carbonyle est alors facilitée.⁷⁶

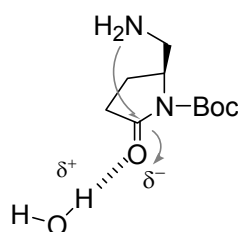


Figure 3

⁷⁶ Tanaka, K.-I.; Nemoto, H.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 809.

⁷⁷ Langlois, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 185.

II.3. Formation de pipéridine par coupure réductrice induite par SmI₂

Un agrandissement de cycle, qui utilise une désamination réductrice d'aminoesters cycliques en présence d'iodure de samarium,⁷⁸ a été mis au point en 1999.⁷⁹ Le principe consiste à rompre la liaison N-C d'une pyrrolidine ester de type **302** par action de SmI₂, qui agit comme donneur d'électrons.⁸⁰ L'aminoester linéaire **303** obtenu va alors évoluer spontanément par lactamisation vers le composé agrandi **304** (Schéma 79).

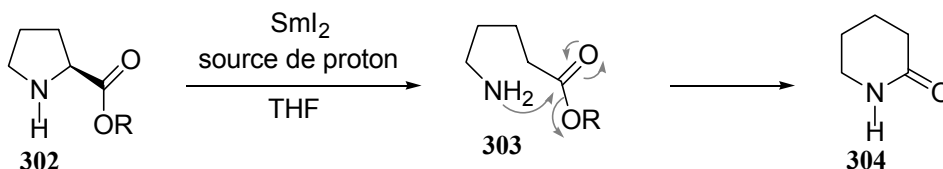


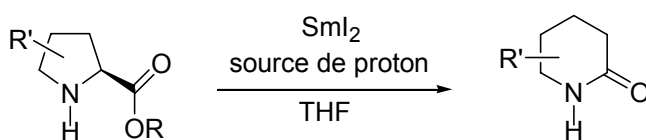
Schéma 79

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à un certain nombre d'esters de prolines substituées (Tableau 8). L'ester de proline **305** est le substrat le plus simple qui ait été testé. Deux sources de proton ont été employées : que ce soit en présence de méthanol ou d'acide pivalique, le substrat subit la même séquence fragmentation-cyclisation pour fournir le lactame **306** (Tableau 8, entrée 1). Les exemples suivants montrent que ces conditions tolèrent la présence d'un éther de silyle (Tableau 8, entrée 2), d'un noyau pyridinique (Tableau 8, entrée 3) et d'une double liaison (Tableau 8, entrées 4 et 5).

⁷⁸ (a) Molander, G. A.; Stengel, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6660. (b) Molander, G. A.; Sangel, P. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8887. (c) Kawahara, N. H.; Goodman, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2271.

⁷⁹ Honda, T.; Ishikawa, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1065.

⁸⁰ Molander, G. A. *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley & sons: New York, **1994**; vol 46, 211.



Entrée	Substrat	Produit	Conditions	Rdt	Référence
1	 305	 306	SmI ₂ , THF, MeOH, 30 min SmI ₂ , THF, acide Pivalique, 10 min	62% 73%	79
2	 307	 308	SmI ₂ , THF, MeOH, 1h30 Puis Δ, 2 jours	66%	79
3	 309	 310	SmI ₂ , THF/HMPA, MeOH	78%	83
4	 311	 312	SmI ₂ , THF/HMPA, MeOH	90%	82
5	 313	 314	SmI ₂ , THF/HMPA, MeOH	90%	81

Tableau 8

Cette méthodologie a également été utilisée dans plusieurs synthèses totales de produits naturels, dont la synthèse de la (+)-febrifugine,⁸¹ de la (-)-deoxynupharine,⁸² de la (+)-cytisine, de la (-)-kuraramine et de la (-)-jussiaeiine A.⁸³

A titre d'exemple, citons la synthèse totale de la (-)-adalanine qui a été réalisée à partir de l'acide (S)-(-)-pyroglutamique.⁸⁴ L'acide pyroglutamique a été transformé, après 8 étapes de synthèse, en pyrrolidine **315** qui a ensuite été traitée par SmI₂ dans un mélange THF/HMPA 7/1 en présence d'acide pivalique. La séquence fragmentation-cyclisation peut alors avoir lieu pour produire le lactame substitué **316**, qui a été transformé en (-)-adalanine en 2 étapes (Schéma 80).

⁸¹ Katoh, M.; Matsume, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221.

⁸² Katoh, M.; Mizutani, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5161.

⁸³ Honda, T.; Takahashi, R.; Namiki, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 499.

⁸⁴ Honda, T.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3925.

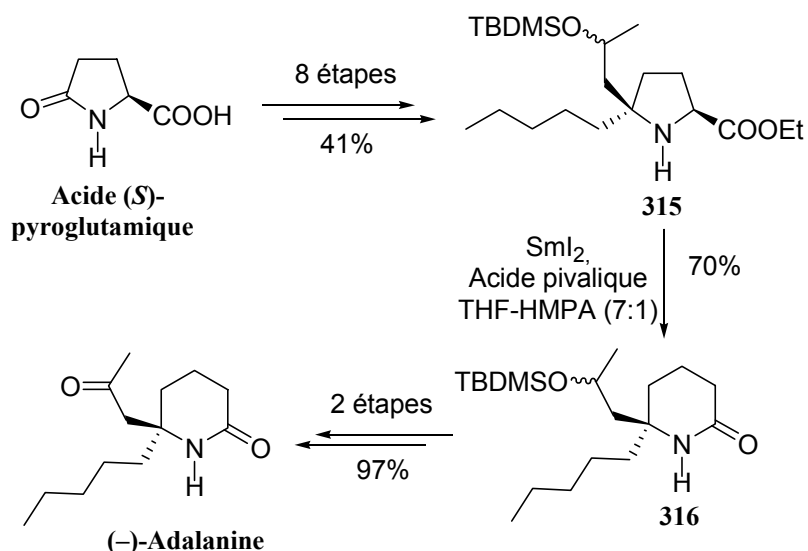


Schéma 80

II.4. Réarrangement en milieu basique d'hydroxyisindol-3-ones

Une transformation de 1-aryl-*N*-arylméthyl-1-hydroxyisindol-3-ones de type **317** en milieu basique pour fournir les hydroxyquinolin-1-ones de type **318** a également pu être mise au point.⁸⁵

D'un point de vue mécanistique, la déprotonation de l'alcool entraîne l'ouverture du cycle pour former un intermédiaire de type **320**. Une deuxième déprotonation de l'intermédiaire formé permet la cyclisation de l'anion formé sur le carbonyle dans l'intermédiaire **321** en incorporant le carbone benzylique afin de former le produit d'agrandissement de cycle **318** (Schéma 81).

⁸⁵ (a) Delcey, M. C.; Huel, C.; Bisagni, E. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1721. (b) Delcey, M. C.; Croisy, A.; Carrez, D.; Huel, C.; Chiaroni, A.; Ducrot, P.; Bisagni, E.; Jin, L.; Leclercq, G. *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629.

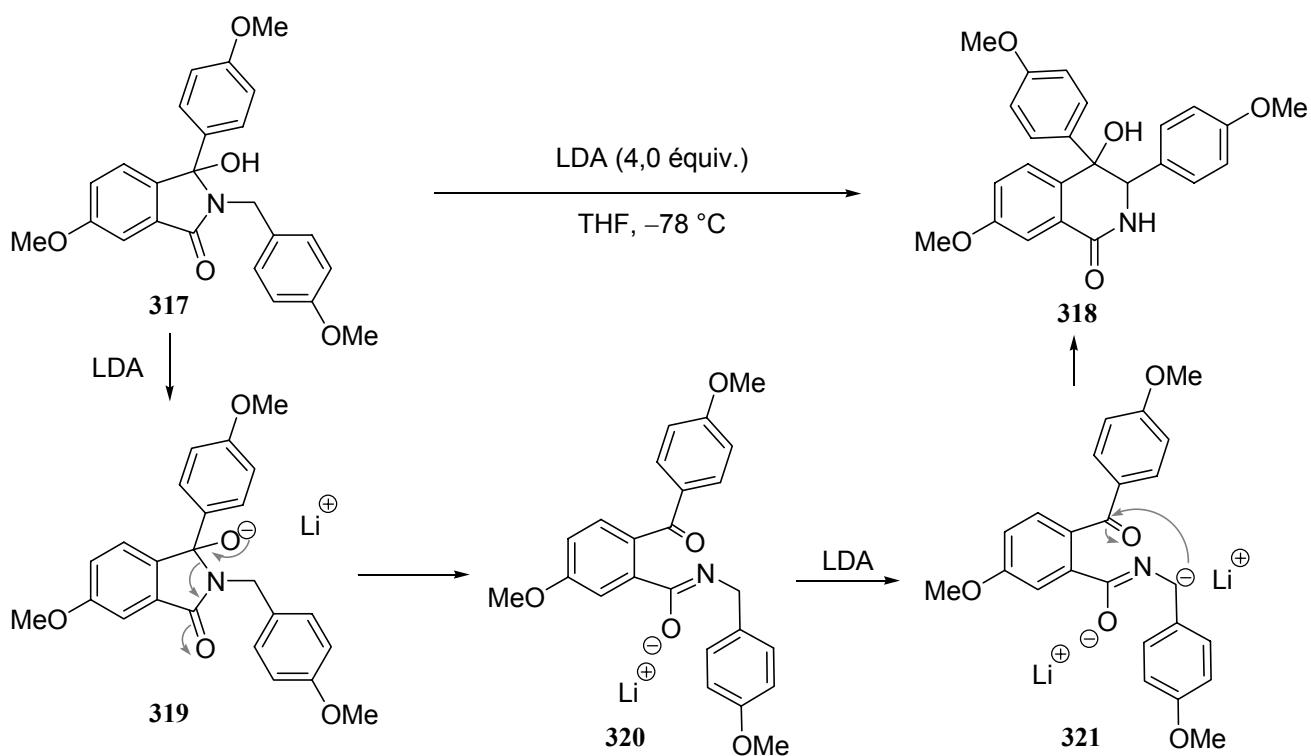


Schéma 81

La réaction produit deux centres stéréogènes qui sont, en général, détruits *in situ* lors d'une élimination en milieu acide pour former un dérivé isoquinolinone de type 322 (Schéma 82).

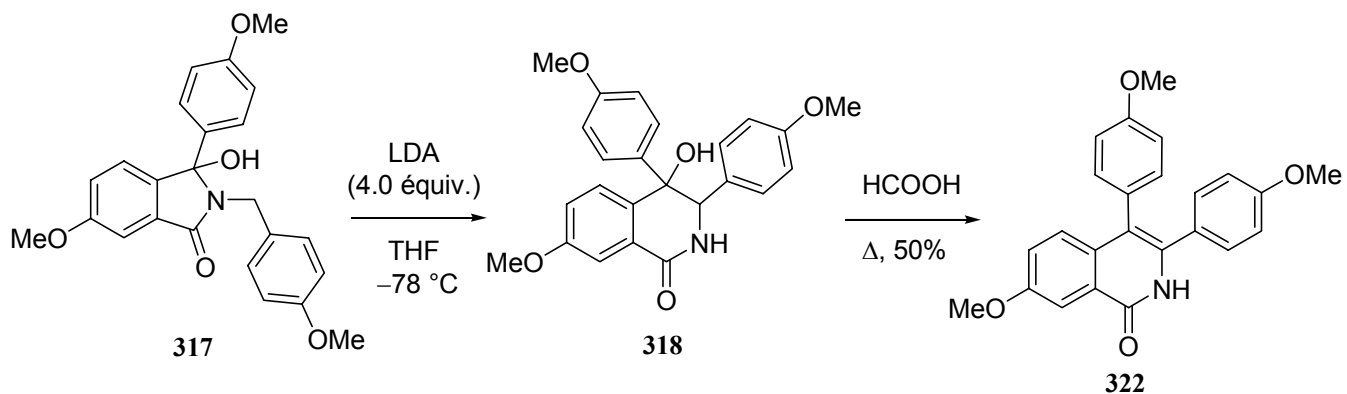


Schéma 82

III. FORMATION DE PIPERIDINE PAR REACTION PALLADO-CATALYSEE

Un réarrangement d'allénylcycloalcool catalysé par le palladium⁸⁶ a été développé pour accéder à des dérivés isoquinolones. Ce réarrangement utilise la carbopalladation d'un allényl alcool de type **323**, possédant un alcool en α de la fonction allénique, dans des conditions de type Heck. L'intermédiaire π -allylpalladium **324** se réarrange alors *via* l'attaque nucléophile de l'azote sur le complexe π -allylique pour former l'isoquinolone **325** (Schéma 83).⁸⁷

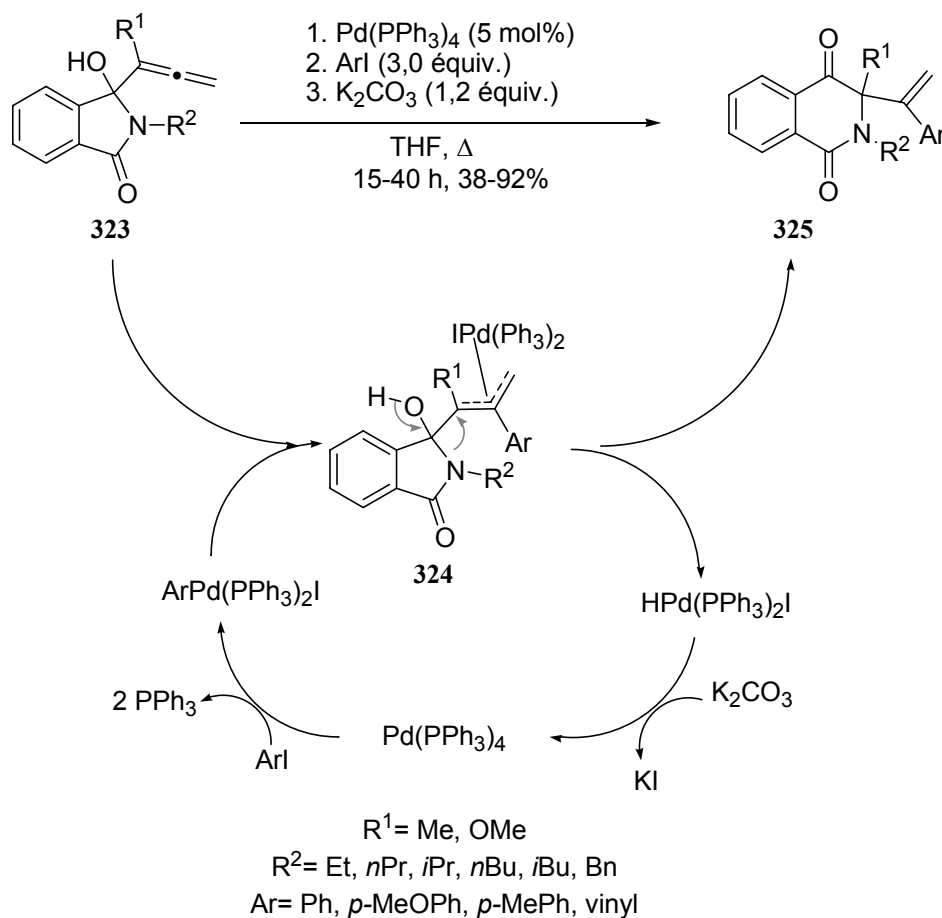


Schéma 83

Une version intramoléculaire de la réaction a également été développée. Lorsque l'halogénure d'aryle nécessaire au couplage de Heck est présent au sein du substrat comme dans l'isoindolinone **326**, l'isoquinolone **327** est alors accessible en une étape (Schéma 84).

⁸⁶ Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6450.

⁸⁷ (a) Jeong, I.-Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8677. (b) Nagao, Y.; Tanaka, S.; Ueki, A.; Jeong, I.-Y.; Sano, S.; Shiro, M. *Synlett* **2002**, 480.

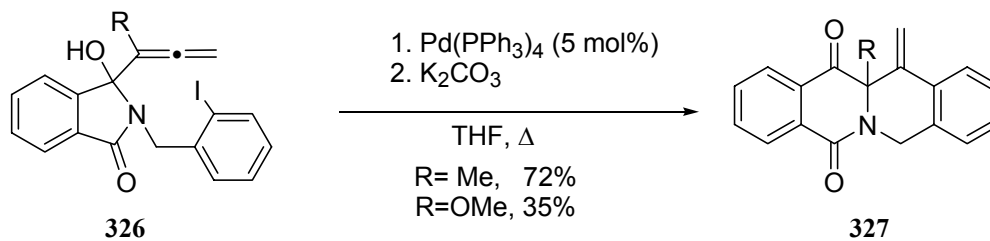


Schéma 84

Il a été montré qu'en l'absence d'halogénure d'aryle, les hydroxyméthoxyallénylindolinones **328** subissent une hydropalladation avant de se réarranger par agrandissement de cycle pour donner les isoquinolines de type **329** (Schéma 85).⁸⁸

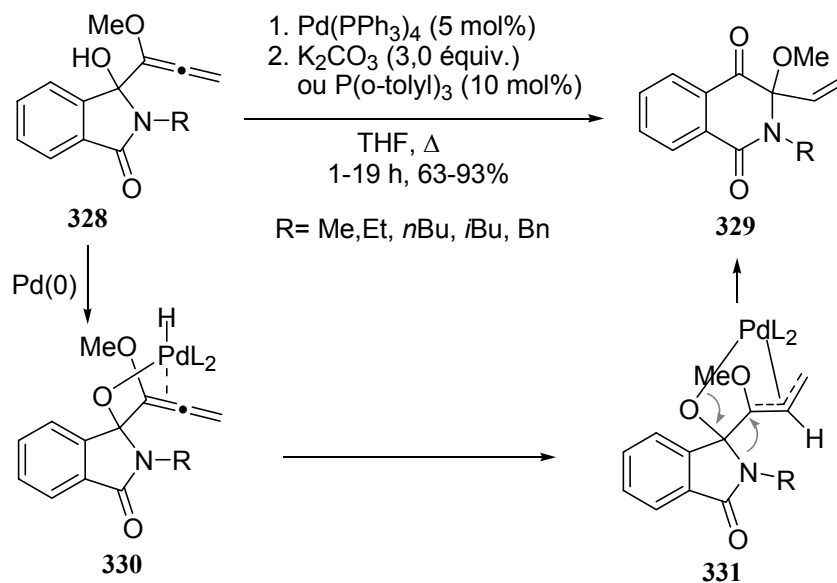


Schéma 85

⁸⁸ Nagao, Y.; Ueki, A.; Asano, K.; Tanaka, S.; Sano, S.; Shiro, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 455.

IV. FORMATION DE PIPERIDINE PAR OUVERTURE D'UN CYCLOPROPANE

IV.1. Ouverture d'un cyclopropane bicyclique

Une pyrrolidine bicyclique de type **332** peut être transformée en piperidine **333** par ouverture d'un cyclopropane bicyclique sans utiliser les propriétés nucléophiles de l'atome d'azote (Schéma 86).

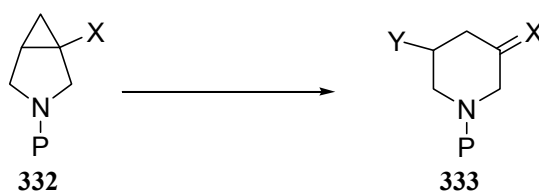
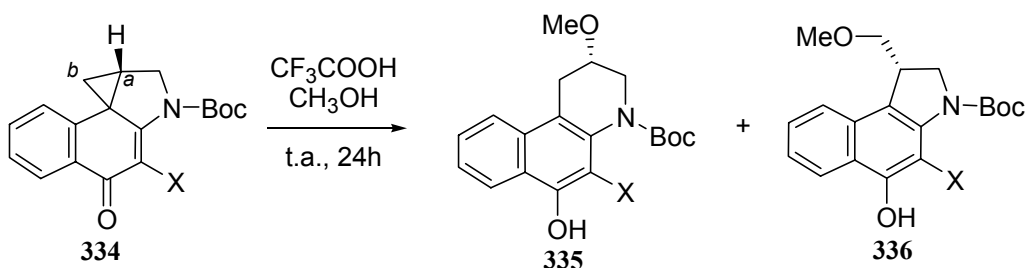


Schéma 86

La solvolysé de 1,2,9,9a-tétrahydrocyclopropa[c]benz[e]indol-4-ones de type **334** par le méthanol en présence d'acide trifluoroacétique permet d'accéder majoritairement à un produit d'agrandissement de cycle **335**, issu de l'attaque d'une molécule de MeOH sur le carbone 'a' du cyclopropane, mais aussi à un composé non réarrangé de type **336**, issu de l'addition du méthanol sur le carbone le moins substitué 'b'. Tous les composés décrits subissent majoritairement un agrandissement de cycle dans ces conditions. Lorsque le substituant X est un fluor, un mélange des composés **335/336** est obtenu dans un rapport de 80/20 en faveur du composé réarrangé (Tableau 9, entrée 1). Dans le cas des autres analogues (X= Cl, Br, I, Me), le produit d'agrandissement de cycle de type **335** est obtenu exclusivement (Tableau 9, entrées 2 à 5).⁸⁹



Entrée	X	Rapport 335/336	Rdt
1	F	80/20	82%
2	Cl	>95/5	86%
3	Br	>95/5	89%
4	I	>95/5	85%
5	Me	>95/5	82%

Tableau 9

⁸⁹ Boger, D. L.; Brunette, S. R.; Garbaccio, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5163.

Un agrandissement de cycle d'un cyclopropanol bicyclique initié par FeCl_3 ⁹⁰ a également été réalisé. Ainsi, le traitement de la pyrrolidine bicyclique **337** par FeCl_3 induit l'expansion de cycle et permet d'accéder à la 5-chloropipéridinone **338** avec un rendement quantitatif (Schéma 87).⁹¹

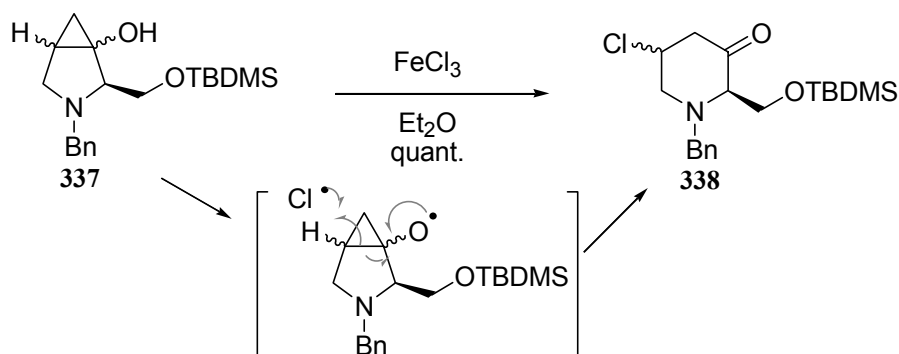


Schéma 87

IV.2. Formation du cyclopropane *in situ*

Dans certains cas, le cyclopropane peut être formé *in situ* puis ouvert par une réaction intramoléculaire. L'intermédiaire possédant le motif cyclopropane peut être formé de différentes façons.

IV.2.1. Formation et ouverture de cyclopropane par voie anionique

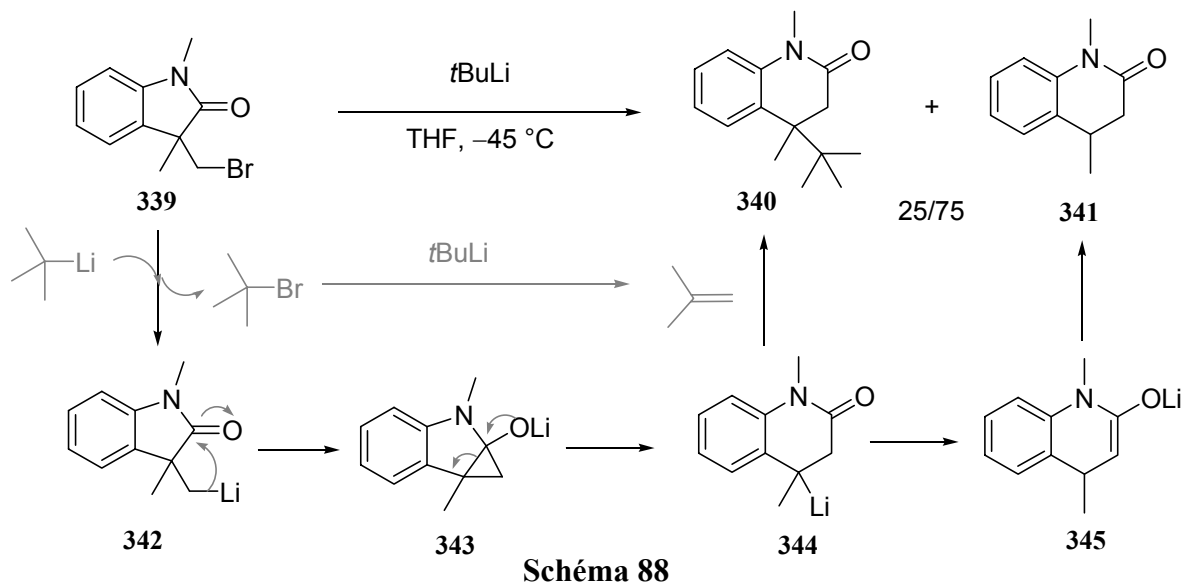
Certains agrandissements de cycle passent par un intermédiaire cyclopropane *via* un processus carbanionique.

Ainsi, le bromolactame **339** a été agrandi en dérivés quinolinoniques **340** et **341** par action du *t*BuLi. Dans ce cas, un échange halogène-lithium permet d'accéder à l'intermédiaire lithié **342** qui se cyclise pour produire le cyclopropane **343**. L'ouverture du cyclopropane permet d'obtenir l'espèce lithiée benzylique **344** qui peut réagir avec l'isobutylène (produit par l'excès de *t*BuLi sur le *t*BuBr généré lors de l'échange halogène-métal). Il est cependant possible de réduire la formation de ce produit en modifiant les conditions opératoires (solvant, température). L'intermédiaire **344** peut également évoluer vers l'énolate intermédiaire **345**, qui est transformé, après hydrolyse, en lactame **341** (Schéma 88).⁹²

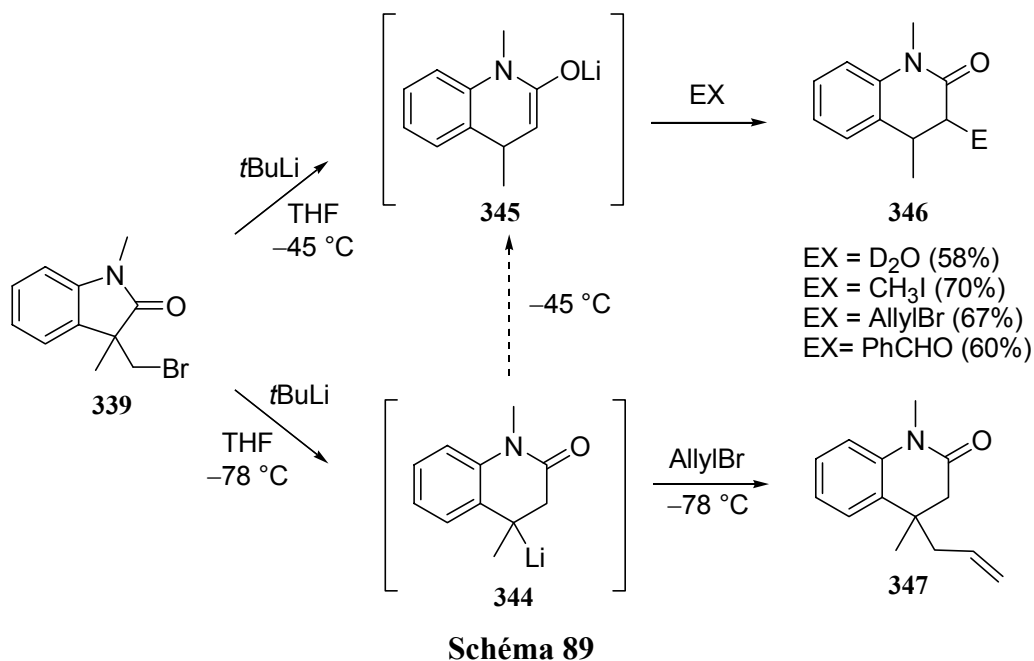
⁹⁰ Ito, Y.; Fujii, S.; Nakatsuka, M.; Kawamoto, F.; Saegusa, T. *Org. Synth. Coll.* **1988**, Vol. 6, 327.

⁹¹ Shirai, M.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5331.

⁹² Valacchi, M.; Cabri, W.; Mordini, A.; De Philipis, A.; Reginato, G. *Synlett* **2003**, 2025.



L'énolate intermédiaire **345** peut être piégé par l'ajout d'un électrophile dans le milieu réactionnel, le composé quinolinonique **346** est alors obtenu comme produit unique de la réaction quel que soit l'électrophile utilisé (D_2O , CH_3I , AllylBr, PhCHO). Cependant, lorsque la réaction est conduite à -78 °C , l'addition du bromure d'allyle donne uniquement le composé **347**, provenant de l'intermédiaire **344**. Apparemment, la forme énolate **345** ne se forme qu'en remontant la température du milieu réactionnel (Schéma 89).



Il faut cependant noter que la présence du groupe aromatique est indispensable. En effet, le bromolactame **348**, par exemple, ne donne aucun produit d'agrandissement de cycle de type **349** dans ces conditions. Seul le produit réduit **350** est obtenu (Schéma 90).

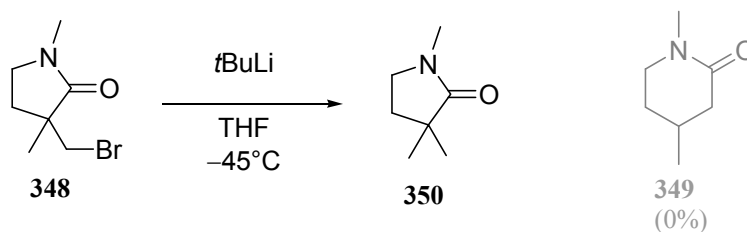


Schéma 90

IV.2.2. Formation et ouverture de cyclopropane par voie radicalaire

Un agrandissement de cycle radicalaire, permettant la construction de tétrahydropyridines, a été décrit récemment. Lorsque la pyrrolidine **351** est traitée par $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ en présence d'AIBN, le composé agrandi **352** est obtenu avec 78% de rendement (Schéma 91). Ce produit de réarrangement peut s'expliquer par la formation du radical **353**, qui se cyclise par attaque intramoléculaire de la double liaison selon un mode 3-*exo*-trig pour donner le cyclopropane bicyclique **354**. L'intermédiaire **354** va alors se réarranger selon un processus rétro-3-*exo*-trig pour former le radical captodatif **355** plus stable et une abstraction d'hydrogène par $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ permet alors d'obtenir la tétrahydropyridine **352**.⁹³

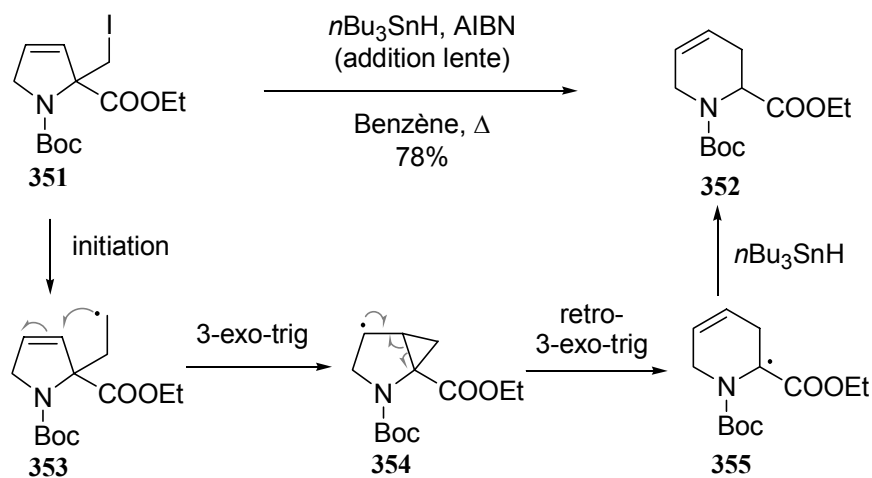


Schéma 91

La double liaison peut également être substituée. Ainsi, des pyrrolidines de type **356** peuvent être transformées en lactames à 6 chaînons de type **357** (Schéma 92).

⁹³ Turner, P. G.; Donohoe, T. J.; Cousins, R. P. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1422.

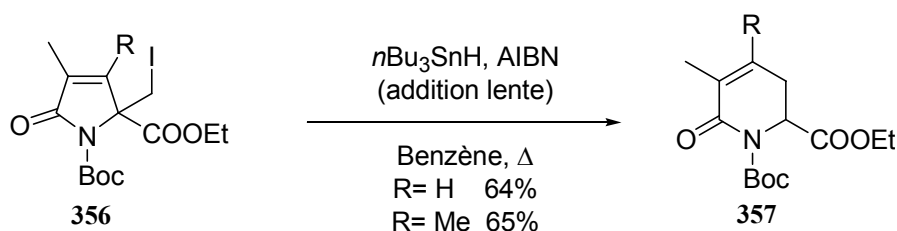


Schéma 92

Une expansion de cycle *via* une attaque radicalaire d'un noyau aromatique a également été observée. Lorsque l'oxindole bromé **358** a été traité par $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ / AIBN, la quinolinone **359** a pu être isolée. Il faut noter que le produit de réduction **360** est également formé dans ces conditions (Schéma 93).⁹⁴

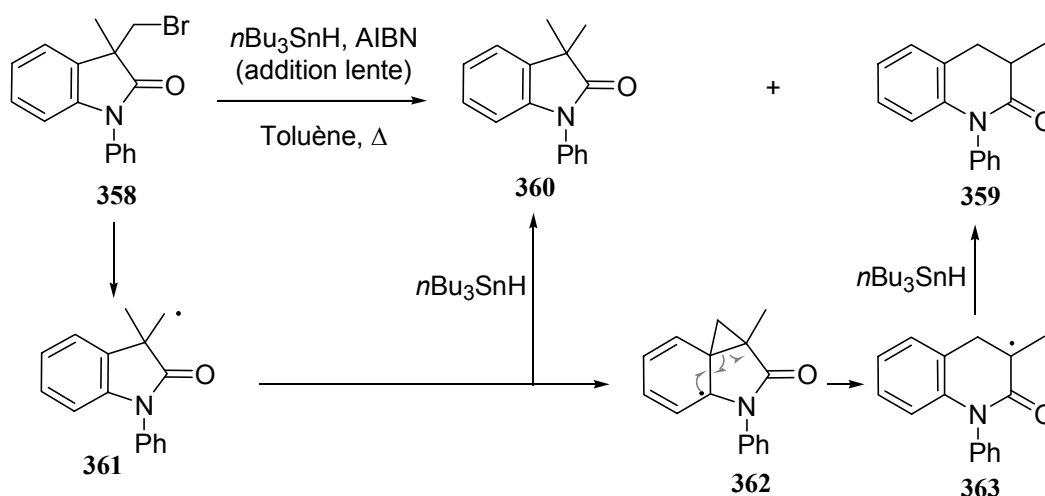


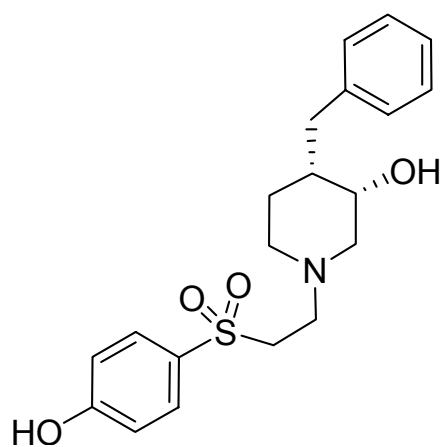
Schéma 93

Il existe donc de nombreux types d'agrandissements de cycle passant par des intermédiaires cationiques, anioniques, radicalaires ou carbéniques. A ce jour, les agrandissements de cycle les plus utilisés pour synthétiser des pipéridines sont les agrandissements de cycle passant par un aziridinium. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à l'application de l'agrandissement de cycle de prolinol induit par l'anhydride trifluoroacétique (I.1.1.7.2) pour réaliser la synthèse des pipéridines présentes dans le composé Ro 67-8867 et dans la (-)-swainsonine.

⁹⁴ Bowman, W. R.; Westlake, P. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4027.

CHAPITRE 2

SYNTHESE FORMELLE DU COMPOSE RO 67-8867



Chapitre 2 : Synthèse formelle du composé Ro 67-8867

I. Ro 67-8867 – INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, il est possible de synthétiser des 3-hydroxypipéridines optiquement actives par réarrangement stéréosélectif de prolinols en présence d'anhydride trifluoroacétique (cf. Chap. 1, I.1.1.7.2). Nous souhaitons mettre à profit cette méthodologie pour synthétiser le squelette du composé Ro 67-8867, un antagoniste très affiné du récepteur du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA), développé en 2001 par le groupe Hoffmann-La Roche (Figure 4).⁹⁵

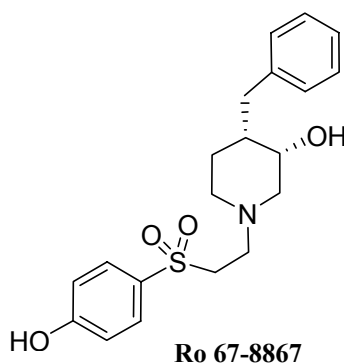


Figure 4

Les α -aminoacides glutamique et aspartique, qui sont des neurotransmetteurs du système nerveux central, jouent un rôle important dans les maladies neuronales telles que l'ischémie (attaque cérébrale), l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer. Il a été montré que ces neurotransmetteurs sont libérés en grandes quantités lors des attaques cérébrales et qu'une surexcitation trop importante des récepteurs associés entraîne la destruction des cellules neuronales.⁹⁶ Dans cette famille, les récepteurs NMDA sont les récepteurs les plus étudiés car les bloquer permet de prévenir la destruction des neurones lors des crises d'ischémie.

La famille de récepteurs NMDA est constituée de différents sous-types de récepteurs aux propriétés pharmacologiques différentes, selon les sous-unités qui les composent. L'intérêt du composé Ro 67-8867 réside dans sa sélectivité vis-à-vis du récepteur NMDA possédant la

⁹⁵ (a) Alanine, A.; Burner, S.; Buettelmann, B.; Heitz Neidhart, M.-P.; Jaeschke, G.; Pinard, E.; Wyler, R. WO0075109, **2000**; Chem. Abstr. **2000**, *134*, 42064. (b) Cramer, Y.; Scalone, M.; Waldmeier, P.; Widmer, U.; EP1136475, **2001**; Chem. Abstr. **2001**, *135*, 272882. (c) Alanine, A.; Buettelmann, B.; Fisher, H.; Huwyler, J.; Heitz Neidhart, M.-P.; Jaeschke, G.; Pinard, E.; Wyler, R. WO0216321, **2002**; Chem. Abstr. **2002**, *136*, 216649.

⁹⁶ Grauert, M.; Bechtel, W. D.; Ensinger, H. A.; Merz, H.; Carter, A. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2922.

sous-unité NR2B. Ce sous-type de récepteur est particulièrement présent dans les régions du cerveau vulnérables aux détériorations provoquées par les crises d'ischémie. La sélectivité du Ro 67-8867 lui permet de fournir une bonne neuroprotection sans occasionner les effets secondaires provoqués par les traitements anti-ischémiques disponibles sur le marché (hallucinations et hypertension). Ce principe actif est actuellement en étude clinique chez Hoffmann-La Roche dans le traitement des crises d'ischémie aiguës.⁹⁷

D'un point de vue structural, le composé Ro 67-8867 est constitué d'un noyau 3-hydroxypipéridine substitué en C4 par un groupe benzyle avec une stéréochimie relative *cis* par rapport au groupe hydroxyle. Une chaîne alkyle contenant un motif 4-hydroxyphénylsulphone vient substituer l'atome d'azote de la pipéridine.

Le motif 3-hydroxypipéridine du squelette devrait être facilement accessible par réaction d'agrandissement de cycle à partir d'un prolinol correctement substitué (cf. Chap. 1, I.1.1.7.2).

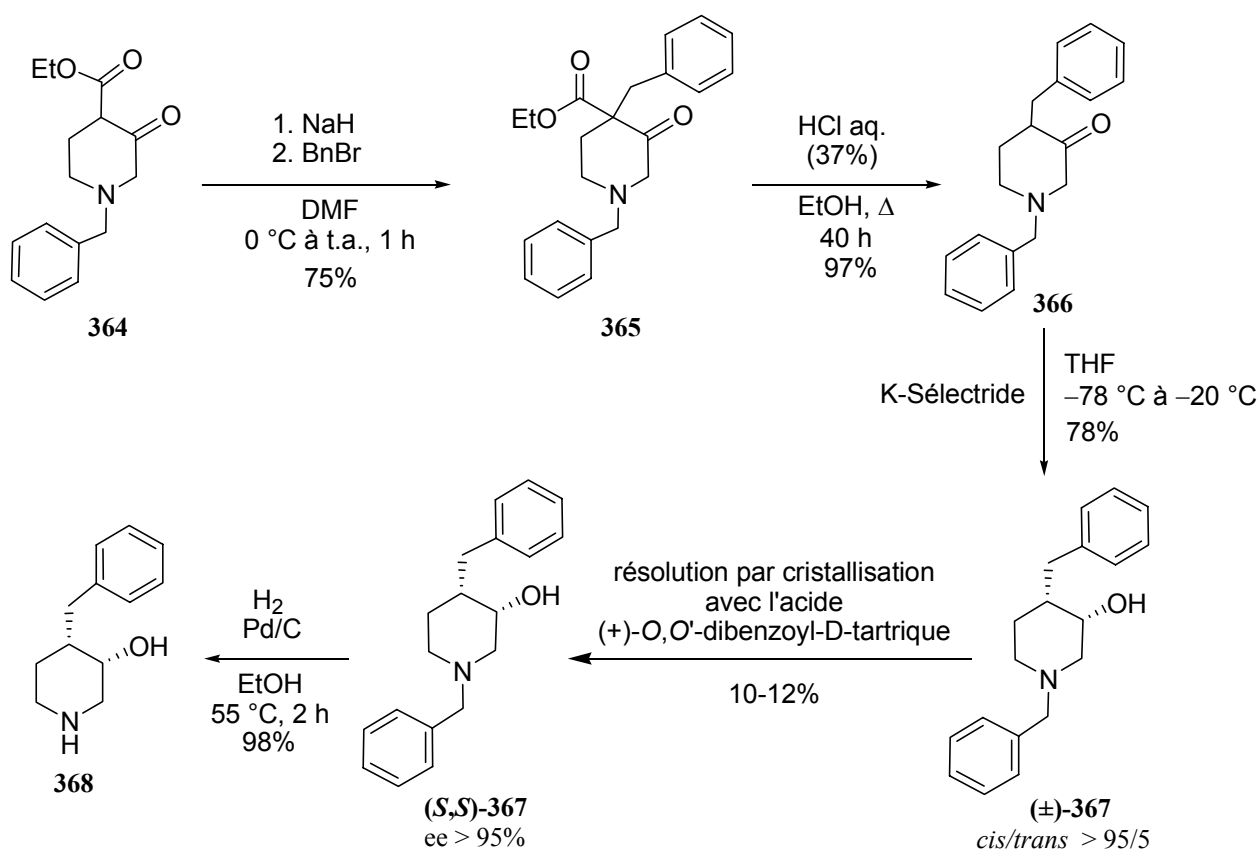
II. SYNTHÈSE DU COMPOSE RO 67-8867 DANS LA LITTÉRATURE

En 2003, l'équipe de Waldmeier chez Hoffmann-La Roche publie deux synthèses énantiosélectives du Ro 67-8867.⁹⁷

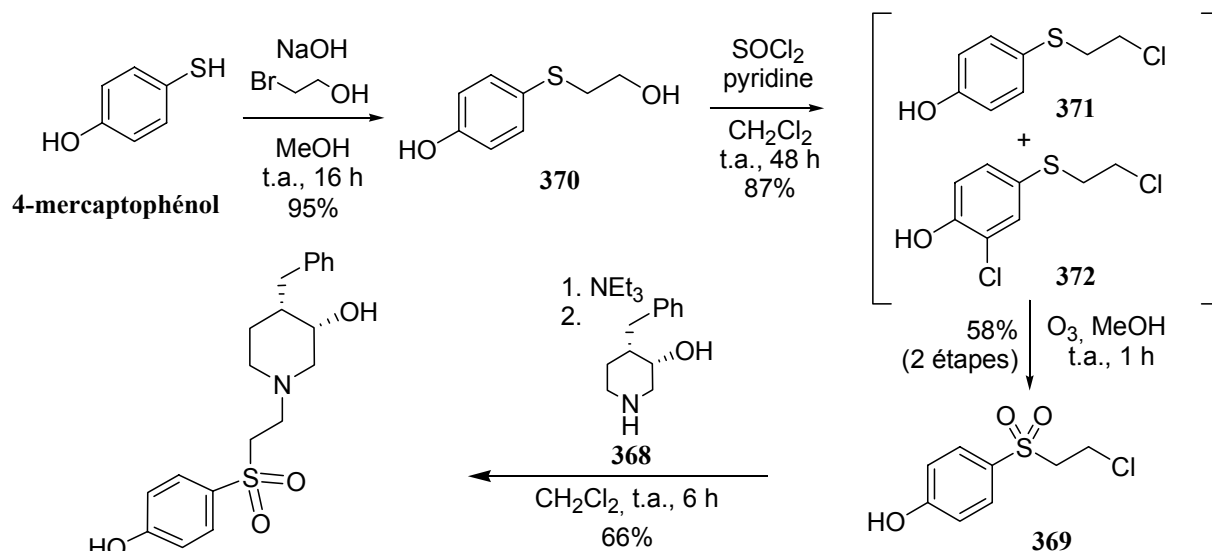
II.1. Synthèse racémique et dédoublement par cristallisation

La première synthèse a été réalisée à partir du β -cétoester **364**. Après alkylation de ce dernier par le bromure de benzyle en présence de NaH, l'ester résultant a été hydrolysé en milieu acide. Le β -cétoacide obtenu a été décarboxylé *in situ* pour fournir la pipéridinone racémique **366** (73% pour les deux étapes). Cette dernière a ensuite été réduite par action de K-Sélectride pour former la 3-hydroxypipéridine **367** racémique avec un rapport *cis/trans* supérieur à 95/5 (78%). Un dédoublement de ce mélange racémique par cristallisation des sels de (+)-*O,O'*-dibenzoyl-D-tartrate diastéréomériques a permis d'accéder à la 3-hydroxypipéridine (*S,S*)-**367** optiquement pure avec un excès énantiomérique supérieur à 95% mais avec un faible rendement de 12%. Après débenzylation, la pipéridine libre **368** a été isolée avec 98% de rendement (Schéma 94).

⁹⁷ Scalone, M.; Waldmeier, P. *Organic Process Research & Development* **2003**, 7, 418.



Afin de synthétiser le composé Ro 67-8867, la pipéridine **368** a dû être alkylée par le chlorure **369**. Ce dernier a été préparé à partir du 4-mercaptophénol. Tout d'abord, l'alcool **370**, obtenu par condensation du 4-mercaptophénol et du bromoéthanol, a été chloré en présence de SOCl_2 pour produire un mélange inséparable de l'intermédiaire **371** (instable et hautement mutagène) et du sous-produit **372**. Après une oxydation en présence d'ozone et plusieurs purifications, le composé **369** a pu être isolé. Le traitement de la sulfone chlorée **369** par la Et_3N conduit *in situ* à la vinylsulfone correspondante. La condensation de la pipéridine **368** sur cette vinylsulfone **369** produit alors le composé Ro 67-8867 avec 66% de rendement (Schéma 95).



Ro 67-8867

Schéma 95

Cette synthèse s'est révélée difficile à transposer à grande échelle en raison de son faible rendement global (seulement 3,5%), du produit de départ **364** coûteux et commercialisé uniquement à l'échelle du gramme, de l'instabilité de la pipéridinone **366**, de la faible efficacité du dédoublement de la 3-hydroxypipéridine racémique **367** et de la haute toxicité du composé chloré **371**. Les auteurs ont donc proposé une synthèse alternative optimisée du Ro 67-8867.

II.2. Synthèse asymétrique en utilisant un dédoublement cinétique dynamique

La pipéridinone **364** a tout d'abord été obtenue sous forme de chlorhydrate par condensation du *N*-benzylglycinate d'éthyle avec le 4-bromobutyrate, suivie d'une cyclisation de Dieckmann. L'alkylation de **364** par le bromure de benzyle (*t*BuOK/BnBr) fournit la pipéridinone racémique **365** qui donne, après une décarboxylation en milieu acide, le chlorhydrate **366.HCl** (65% sur les 4 étapes) qui est stable à température ambiante.

L'étape-clé de la synthèse du Ro 67-8867 est la réduction de **366** dans des conditions de dédoublement cinétique dynamique. Ainsi, après optimisation des conditions opératoires, l'hydrogénation asymétrique en milieu basique de la pipéridinone **366** en présence du catalyseur [RuCl₂((*S*)-3,5-*i*Pr-MeOBIPHEP)((*R,R*)-DPEN)] a permis l'obtention de la 3-hydroxypipéridine **367** avec un excès énantiomérique de 97%. Après déprotection de l'amine et recristallisation, la pipéridine libre **368** est obtenue avec un excès énantiomérique supérieur à 99,5% (Schéma 96).

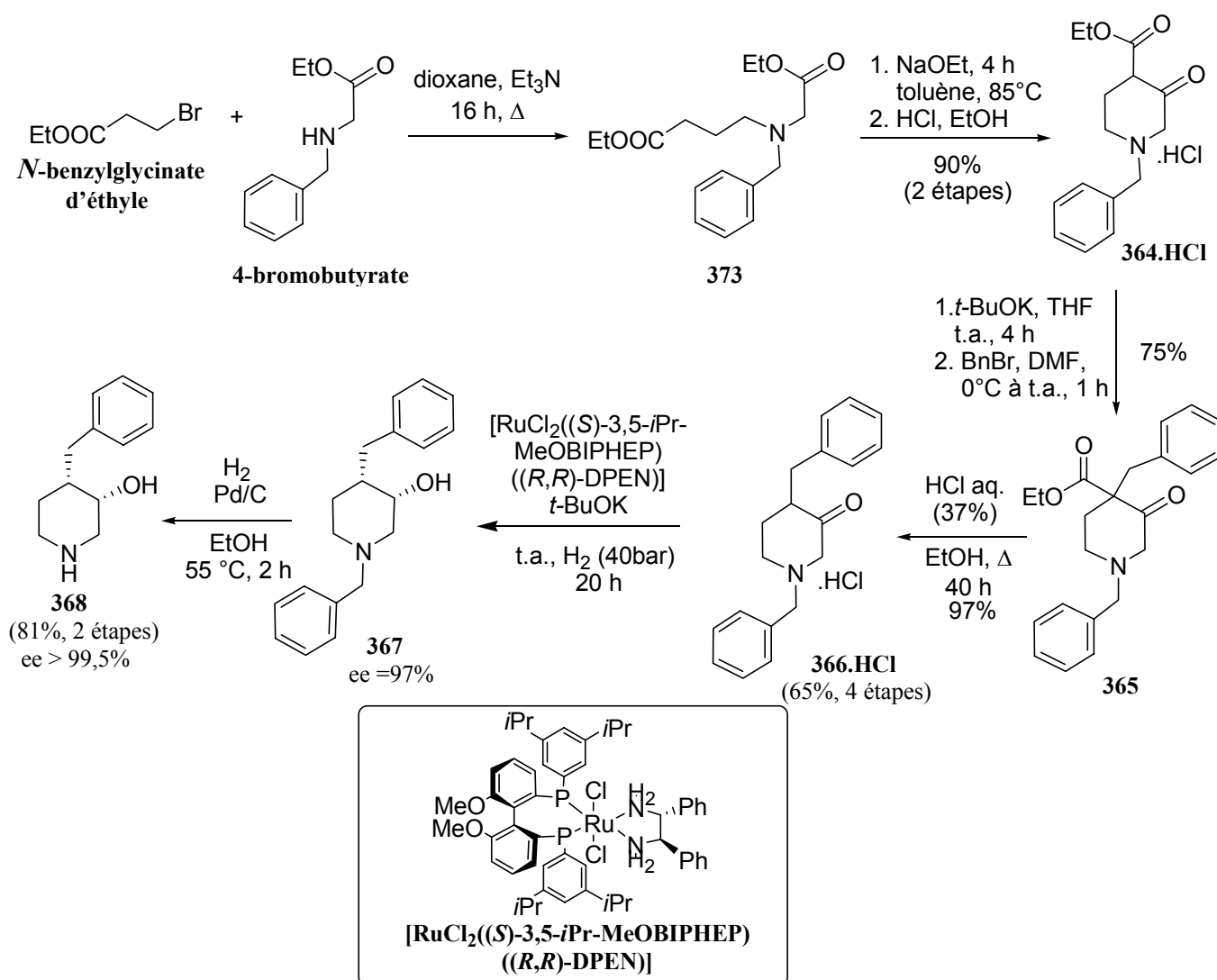


Schéma 96

La synthèse de la sulfone chlorée **369** a également été légèrement modifiée : après couplage du 4-mercaptophénol avec le 2-bromoéthanol, l'oxydation du sulfure **370** permet d'accéder à la sulfone **374** et la chloration de l'alcool libre de **374** a fourni **369** (83% pour les 3 étapes). Le traitement de **369** par la Et_3N suivi de l'ajout de la pipéridine **368** produit le composé Ro 67-8867 avec 85% de rendement après cristallisation. Ainsi, le composé Ro 67-8867 a été obtenu à partir du 4-mercaptophénol avec un rendement global de 57% sur 8 étapes (Schéma 97).

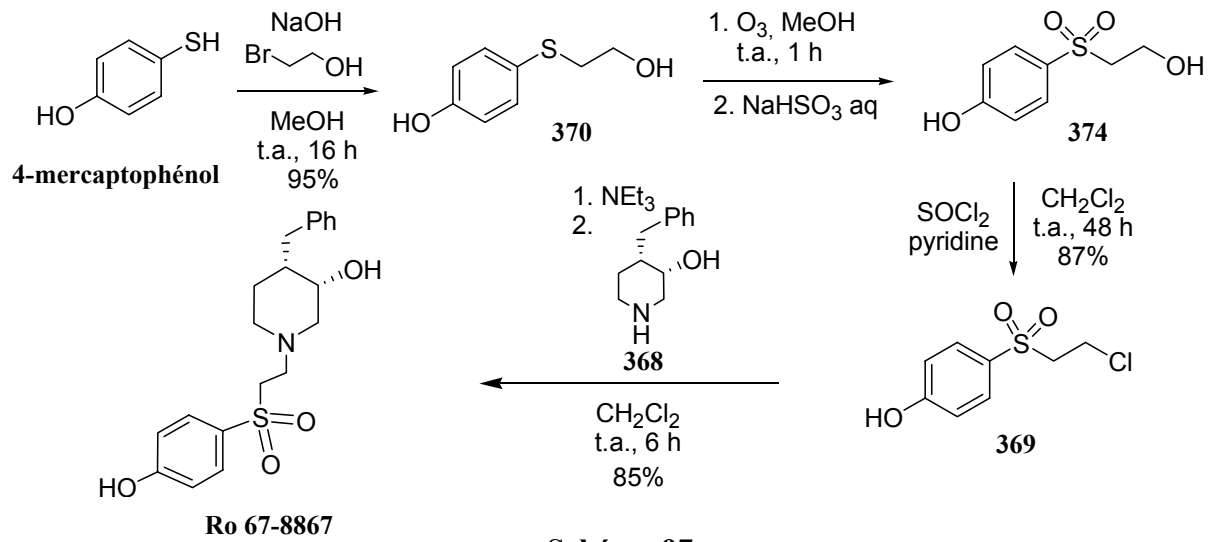


Schéma 97

III. RESULTATS - SYNTHÈSE DU COMPOSÉ RO 67-8867

La synthèse du composé Ro 67-8867 a fait l'objet d'une collaboration avec le Dr. Philippe Karoyan de l'Université Paris VI. Etant donné les méthodologies mises au point d'une part par Philippe Karoyan *et al.* (formation de dérivés substitués de proline par cyclisation d'énolate de zinc insaturé) et, d'autre part, par notre Laboratoire (synthèse de pipéridines par expansion de cycle appliquée à des prolinols), la synthèse du composé Ro 67-8867 devrait pouvoir être effectuée en un nombre restreint d'étapes.

III.1. Formation de dérivés de proline par cyclisation d'énolate de zinc

Il a été montré que des dérivés de la proline de type **378** substitués en C3 pouvaient être facilement obtenus par cyclisation de type 5-*exo*-trig de l'énolate de zinc d'un aminoester insaturé de type **375**.^{98,99} Cette réaction procède *via* la formation d'un énolate de lithium **376** par action du LDA sur un aminoester de type **375**. Une transmétallation par ZnBr₂ permet alors la formation d'un énolate de zinc qui se transforme spontanément en intermédiaire zincique cyclisé (±)-**377**, qui donne, après hydrolyse, la pyrrolidine (±)-**378** méthylée en C3 (Schéma 98).

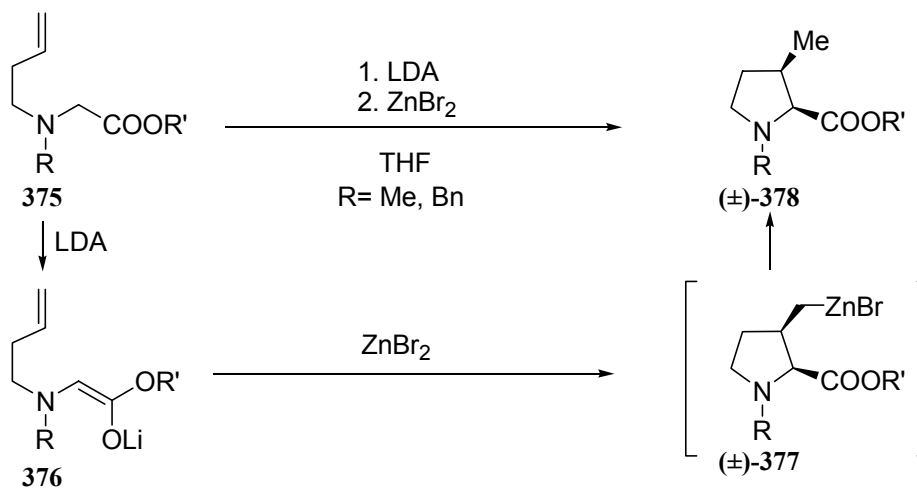


Schéma 98

Cette cyclisation est très régiosélective en faveur du produit 5-*exo*-trig mais elle est aussi hautement stéréosélective puisque seul le diastéréomère *cis* est obtenu (rd > 98/2). La formation

⁹⁸ (a) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 85. (b) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2025. (c) Karoyan, P.; Triolo, A.; Nannichi, R.; Giannotti, D.; Altamura, M.; Chassaing, G.; Perrotta, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 71. (d) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 253. (e) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1221. (f) Karoyan, P.; Quancard, J.; Vaissermann, J.; Chassaing, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2256. (g) Quancard, J.; Magellan, H.; Lavielle, S.; Chassaing, G.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2185. (h) Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940.

⁹⁹ (a) Lorthois, E.; Marek, I.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 89. (b) Lorthois, E.; Marek, I.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2442.

exclusive du dérivé *cis* a pu être expliquée par l'existence d'un état de transition de type chaise dans lequel le zinc interagit avec l'azote, la double liaison terminale et l'oxygène de l'énolate (Figure 5).¹⁰⁰

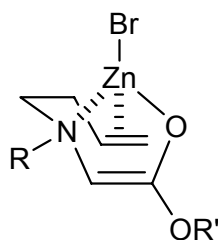


Figure 5

Les auteurs ont également développé une version permettant d'obtenir des dérivés optiquement actifs de type **380**. En effet, une excellente induction asymétrique ($ee = 96,5\%$) a pu être obtenue lorsque l'ainoester **379**, dérivant de la (*S*)- α -méthylbenzylamine chirale, est transformé en pyrrolidine substituée en utilisant la procédure précédente. Il faut noter que la présence de deux équivalents de bromure de zinc est indispensable pour obtenir une bonne diastéréosélectivité. De surcroît, la présence d'un aromatique dans l'inducteur chiral semble primordiale puisque le remplacement du phényle par un cyclohexyle dans l'ainoester **379** induit une perte totale de diastéréosélectivité. En tenant compte de ces éléments, les auteurs ont proposé un modèle dans lequel un premier atome de zinc chélate l'atome d'azote, l'oxygène de l'énolate et la double liaison et un deuxième zinc complexe l'oxygène de l'énolate et le noyau aromatique (Schéma 99).

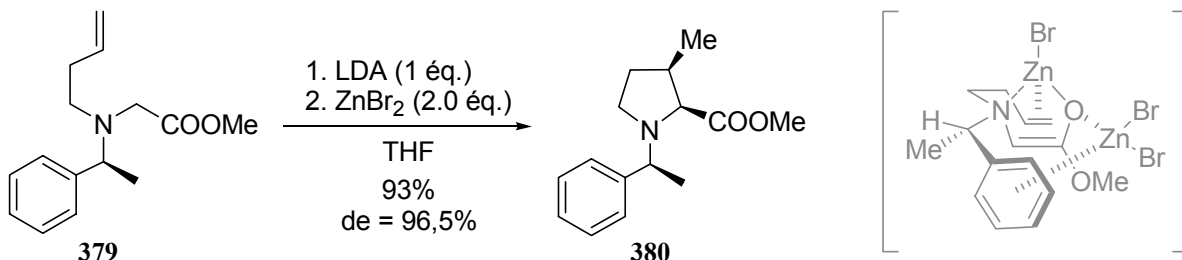


Schéma 99

Cependant, l'ainoester **381**, qui possède une double liaison trisubstituée, n'a pas pu être transformé en pyrrolidine dans ces conditions, probablement en raison de la transformation d'un anion secondaire en anion tertiaire, ce qui défavorise le processus. *A contrario*, lorsque la double liaison est substituée par un cyclopropyle plus réactif comme dans l'ainoester **383**, le dérivé de proline **384** a pu être obtenu exclusivement sous forme du diastéréomère *trans*. Cette stéréochimie

¹⁰⁰ Notons que dans la cyclisation des β -(*N*-allyl)-ainoesters, l'hypothèse d'un énolate de zinc centré sur l'oxygène ne permet pas de rationaliser la stéréochimie des pyrrolidines obtenues. Il est donc possible que l'énolate intermédiaire soit centré sur le carbone. (a) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *Synlett* **2002**, 919. (b) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3536.

a été expliquée par l'existence d'une interaction entre le cyclopropyle et le noyau aromatique dans l'état de transition (Schéma 100).

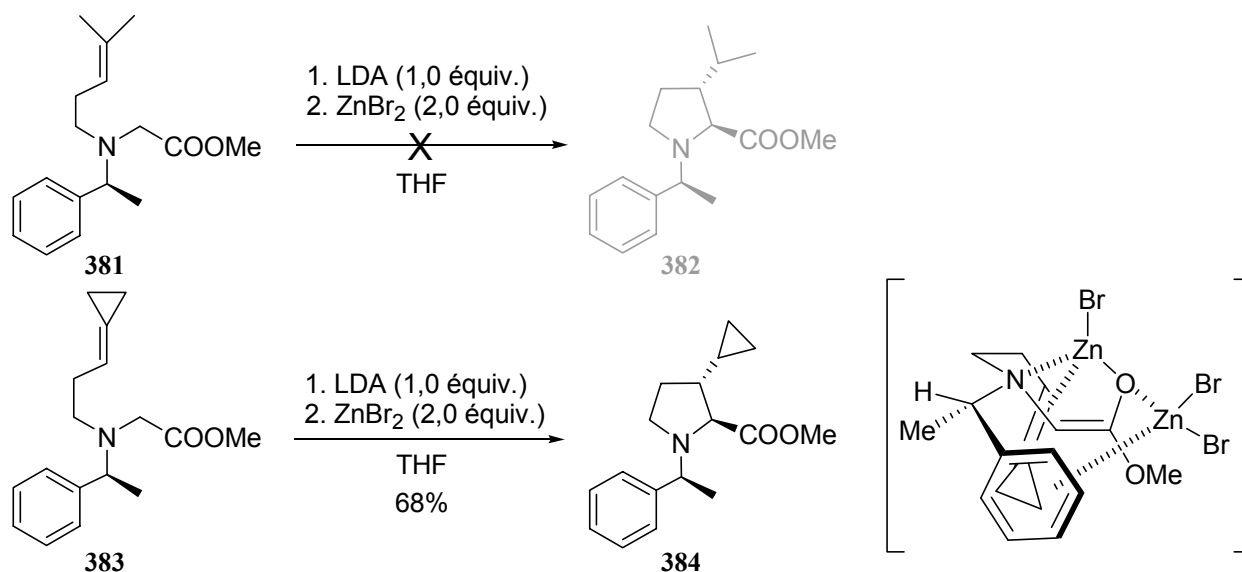
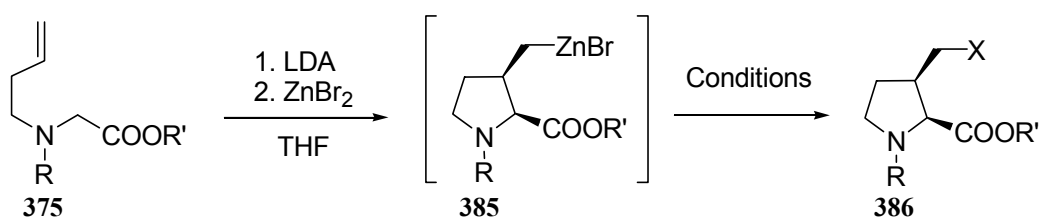


Schéma 100

Pour varier les possibilités de substitution de la position C3 des pyrrolidines obtenues, la réactivité du zincique formé **385** a été mise à profit soit directement par réaction avec I_2 (Tableau 10, entrée 1) soit par transmétallation par le cuivre, ce qui permet d'ajouter un groupement allyle, un phénylsulfure ou un groupement cyano (Tableau 10, entrées 2 à 4) ou encore un groupe phényle par couplage de type Negishi¹⁰¹ (Tableau 10, entrée 5).



Entrée	X	R	R'	Conditions	Rdt
1	I	Me	Me	I_2	64% ^{99a,99b}
2	Allyl	Me	Me	1. CuCN 2. AllylBr	55% ^{99a,99b}
3	SPh	α -méthylbenzyle	Me	CuCN-2LiCl Puis PhSO ₂ Ph	74% ^{98c}
4	CN	α -méthylbenzyle	Bn	CuCN-2LiCl Puis TsCN	68% ^{98d}
5	Ph	α -méthylbenzyle	Bn	Pd ₂ (dba) ₃ P(<i>o</i> -Tolyl) ₃ , PhI	50% ^{98f}

Tableau 10

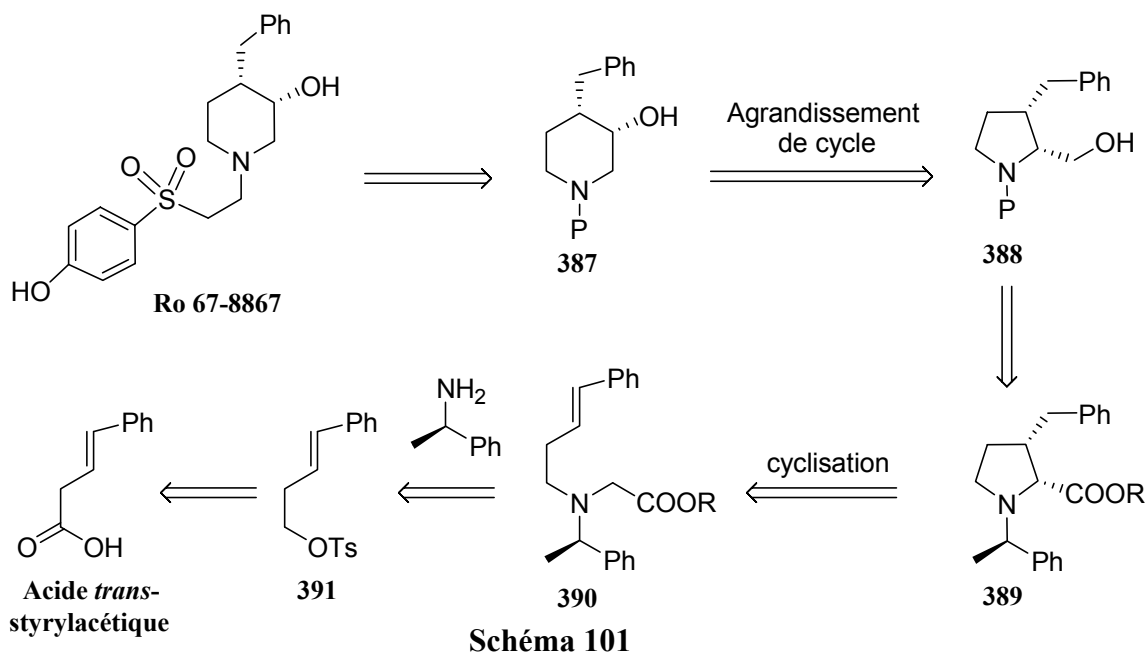
¹⁰¹ Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

Notons que des pipéridines 2,3-substituées ont également pu être obtenues en utilisant cette méthodologie.¹⁰²

III.2. Cyclisation de l'énolate de zinc sur l'intermédiaire insaturé substitué par un phényle

III.2.1. Approche rétrosynthétique

Pour notre part, nous avons envisagé la synthèse du composé Ro 67-8867 à partir de la 3-hydroxypipéridine **387** qui proviendrait d'un agrandissement de cycle appliqué au prolinol substitué **388**, et celui-ci pourrait être obtenu par réduction de la pyrrolidine ester **389**. La cyclisation de l'énolate de zinc de l'aminoester insaturé **390** devrait permettre d'accéder à la pyrrolidine optiquement enrichie **389**. L'amine **390** devrait pouvoir être obtenue par substitution nucléophile de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine sur le tosylate **391** dérivé de l'acide *trans*-styrylacétique commercial (Schéma 101).

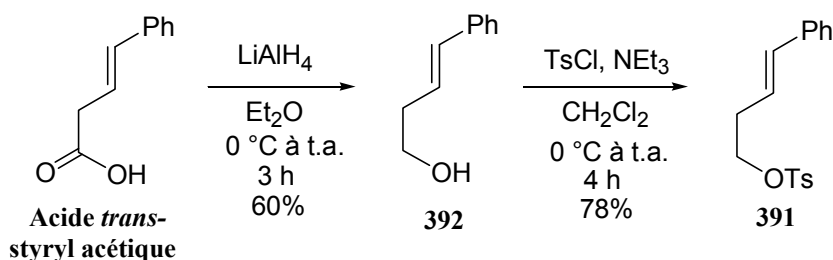


III.2.2. Synthèse de la pyrrolidine 396 - Cyclisation de l'énolate de zinc

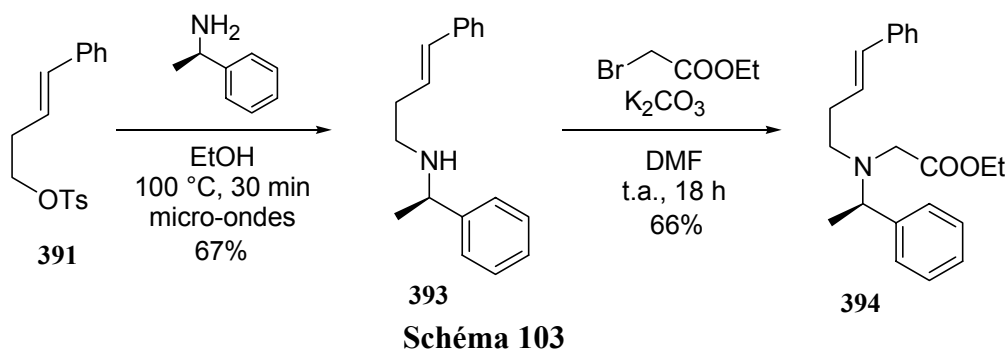
L'acide *trans*-styrylacétique a été transformé en tosylate **391** en deux étapes (Schéma 102). Dans un premier temps, l'acide *trans*-styrylacétique a été réduit par LiAlH₄ pour produire l'alcool

¹⁰² Lorthoïs, E.; Marek, I.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 566.

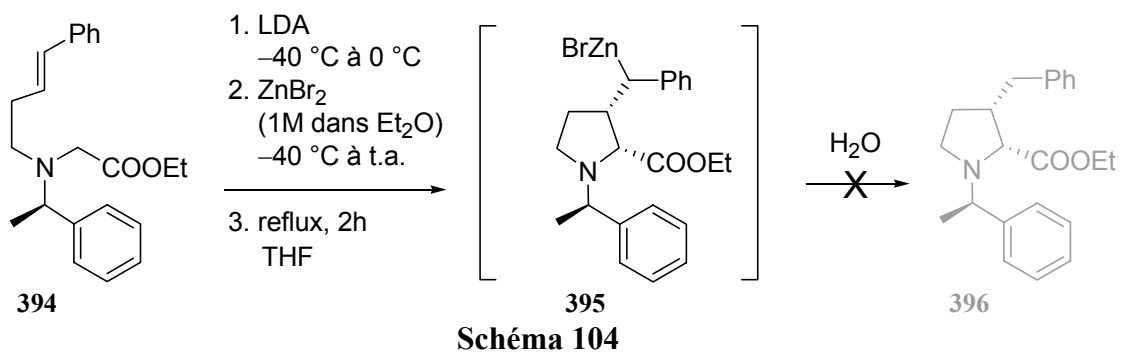
392 avec 60% de rendement et celui-ci a été transformé en tosylate **391** (78% de rendement) par réaction avec du chlorure de tosyloxy en présence de Et_3N (Schéma 102).



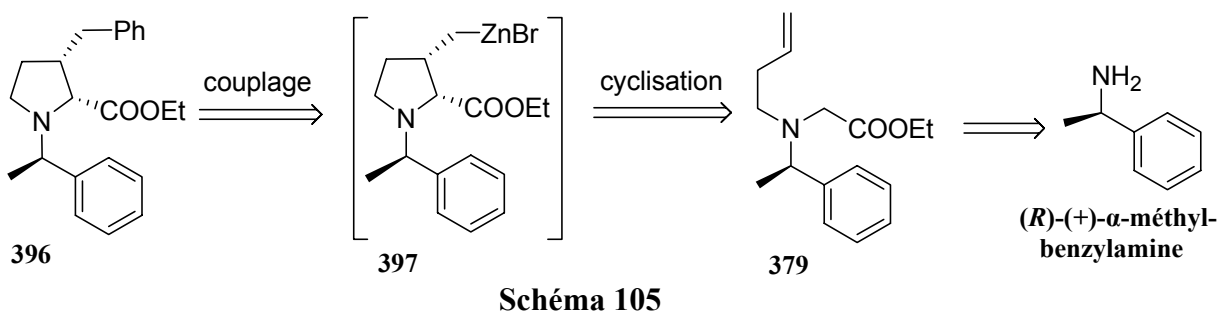
Afin d'obtenir le précurseur de cyclisation **394**, la condensation du tosylate **391** sur la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine a ensuite été réalisée dans l'éthanol à 100 °C sous irradiations micro-ondes, ce qui permet d'isoler l'amine secondaire **393** avec 67% de rendement. Une deuxième substitution nucléophile par le bromoéthanoate d'éthyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF a permis l'obtention de l'amine tertiaire **394** avec un rendement de 66% (Schéma 103).



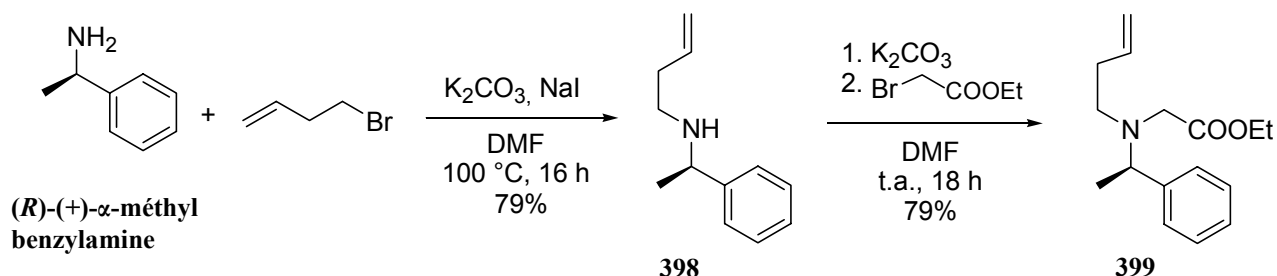
Afin de former le cycle pyrrolidine, l'aminoester insaturé **394** a été traité dans les conditions de cyclisation d'énolate de zinc. *A priori*, la cyclisation de cet aminoester dans les conditions décrites^{98,99} devrait être favorisée puisque le processus est susceptible de former un intermédiaire zincique benzylique de type **395**, stabilisé par la présence du phényle. Après addition de LDA sur l'aminoester **394** à -40 °C, la température du mélange réactionnel est remontée à 0 °C pendant 10 min, puis redescendue à -40 °C pour ajouter le ZnBr_2 en solution dans Et_2O (1M). La température du mélange est ensuite remontée à température ambiante puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux. Malheureusement, après hydrolyse, la pyrrolidine ester **396** n'a jamais été détectée (Schéma 104).



Face aux difficultés rencontrées pour synthétiser la pyrrolidine ester **396** à partir du composé **394** directement substitué par un groupe phényle sur l'insaturation, une approche rétrosynthétique alternative de **396**, plus proche de la littérature, a été envisagée. Un couplage pallado-catalysé entre un halogénure d'aryle et l'espèce organozincique **397** issue de la cyclisation de l'aminoester non substitué **379** devrait permettre d'accéder à la pyrrolidine **396**.^{98g} L'aminoester **379** pourrait être obtenu à partir de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine (Schéma 105).



La synthèse de l'aminoester non substitué **379** a été réalisée en deux étapes à partir de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine (Schéma 106). Tout d'abord, une première alkylation de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine par le bromobutène en présence de K_2CO_3 et de NaI a pu être réalisée dans le DMF à 100 °C pour conduire à l'amine secondaire **398** avec 79% de rendement. Une seconde alkylation de cette amine par le bromoéthanoate d'éthyle en présence de K_2CO_3 a permis d'isoler l'amine **399**, précurseur de la cyclisation, avec un rendement de 79%.



Afin d'obtenir la pyrrolidine ester **396**, une réaction de couplage pallado-catalysée de type Negishi a été appliquée à l'intermédiaire zincique issu de la cyclisation de l'énolate de zinc de

l'ainoester insaturé **399**. La cyclisation de l'amine **399** a été réalisée par addition de LDA puis de ZnBr_2 (1M dans Et_2O) à $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Lorsque la conversion en zincique cyclisé **397** est totale (après 18 h à température ambiante), l'addition de Pd_2dba_3 , $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ et d'iodobenzène permet d'obtenir le produit de couplage **396** avec un rendement non optimisé de 43% (Schéma 107).

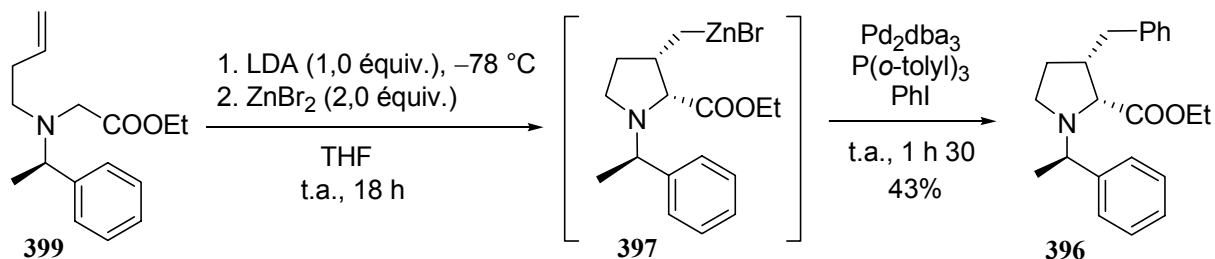


Schéma 107

Le précurseur de l'agrandissement de cycle **396** a donc été obtenu à partir de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine en 3 étapes avec un rendement de 27%.

III.2.3. Agrandissement de cycle

La réaction d'agrandissement de cycle a ensuite été étudiée afin d'obtenir la pipéridine **400**. Pour cela, l'ester de la pyrrolidine **396** a été réduit par LiAlH_4 pour produire le prolinol **401** avec 95% de rendement. Ce produit a ensuite été engagé dans l'étape-clé d'agrandissement de cycle (cf. Chap.1, I.1.1.7.2) : à cette fin, le prolinol **401** a été traité par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine et le mélange a été chauffé au reflux du THF pendant 15 h. Après saponification du trifluoroacétate intermédiaire, la 3-hydroxypipéridine **400** a pu être isolée avec 70% de rendement (Schéma 108).

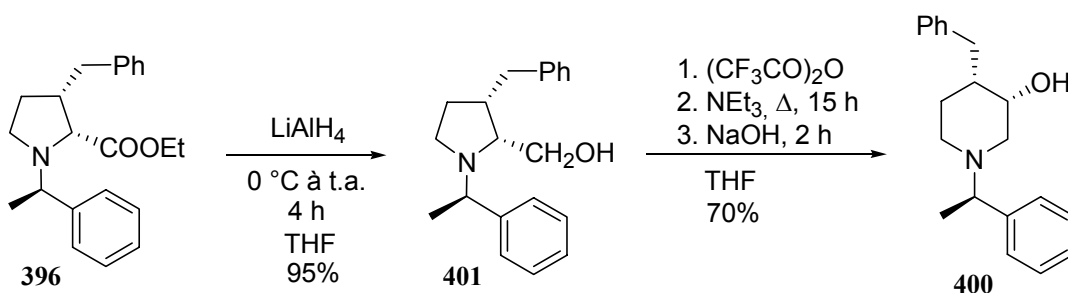


Schéma 108

Une dernière étape d'hydrogénolyse du groupe α -méthylbenzyle sur l'atome d'azote permet la formation de la 3-hydroxypipéridine libre **368**¹⁰³ avec 94% de rendement (Schéma 109). L'étape finale de couplage de cette pipéridine **368** avec le composé chloré **369** est décrite dans la littérature

¹⁰³ Les données spectrales de la pipéridine **368** correspondent à celles décrites dans la littérature.

(Schéma 97).⁹⁷ La synthèse du composé Ro 67-8867 peut être ainsi complétée avec 85% de rendement à partir de la pipéridine **368**.

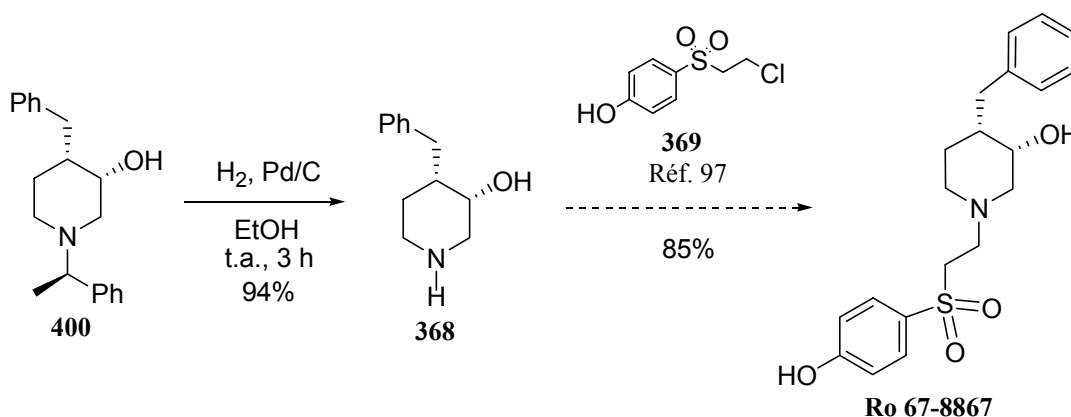


Schéma 109

Nous avons donc réalisé une synthèse formelle du composé Ro 67-8867 en 7 étapes à partir de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine avec un rendement global non optimisé de 11% (Schéma 110).¹⁰⁴

¹⁰⁴ Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Karoyan, P.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 7, 1170.

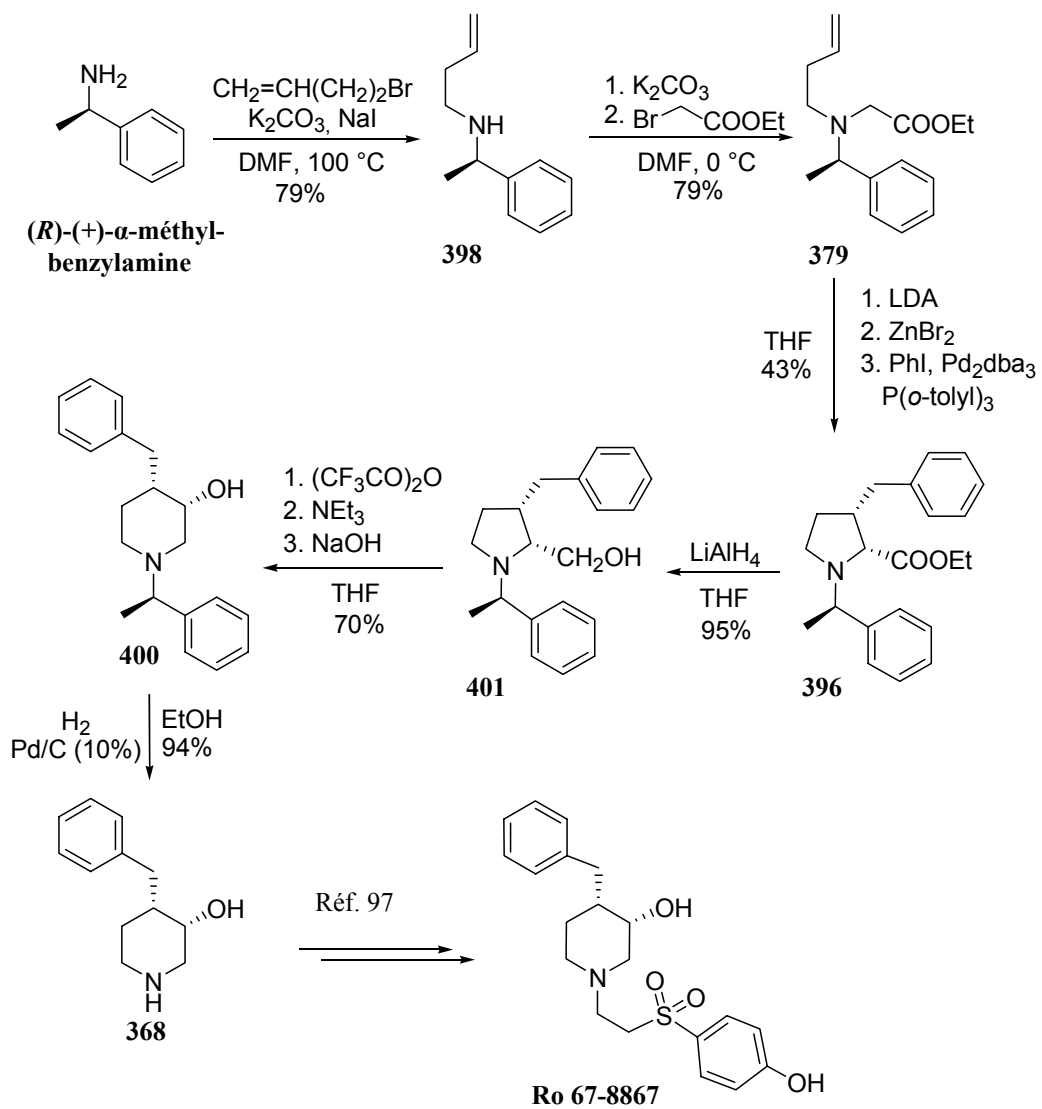


Schéma 110

IV. PARTIE EXPERIMENTALE – RO 67-8867

IV.1. Généralités

IV.1.1. Synthèse des produits

En l'absence de spécification, les produits commerciaux sont utilisés sans être purifiés. Les réactions conduites en milieu anhydre sont réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme.

L'éther diéthylique (Et₂O) et le tétrahydrofurane (THF) sont distillés sur sodium/benzophénone juste avant utilisation. Le dichlorométhane, le toluène, le *N,N*-diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), le benzène, la triéthylamine, la diisopropylamine et la pyridine sont distillés sur CaH₂. Pour la réaction de cyclisation d'énolate de zinc, le bromure de zinc est séché à la flamme sous argon et solubilisé dans l'Et₂O fraîchement distillé par simple agitation.

IV.1.2. Purification des produits synthétisés

Les chromatographies sur couches mince (CCM) ont été réalisées sur silice déposée sur plaque d'aluminium (référence 60F₂₅₄ Merk). La visualisation est effectuée à l'aide d'une lampe UV ou par action de différents révélateurs : solution aqueuse de KMnO₄/K₂CO₃/NaOH, solution de ninhydrine/AcOH dans le *n*-butanol, solution d'acide phosphomolybdique à 10% dans l'éthanol, solution de *p*-méthoxybenzaldéhyde dans un mélange EtOH/H₂SO₄ ou vapeur d'iode.

Les purifications par chromatographie éclair ont été réalisées sur gel de silice SDS 60 (230-240 mesh).

IV.1.3. Caractérisation des produits synthétisés

Les pouvoirs rotatoires des composés optiquement actifs ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer 343.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur des appareils Perkin Elmer 298, sous forme de film (sur pastille de NaCl) pour les produits liquides, sous forme de pastilles de KBr pour les solides ou sur un appareil Bruker IR-FT Tensor 27 équipé d'un réfractomètre ATR-diamant, sous forme de dépôt direct sur le diamant sans autre précaution. Les spectres sont réalisés dans la zone 4000-600 cm⁻¹ et les nombres d'ondes sont exprimés en cm⁻¹.

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AC 300 respectivement à 300 MHz pour le proton (¹H) et à 75 MHz pour le carbone 13 (¹³C). Les spectres à 400 MHz pour le proton (¹H) et à 100 MHz pour le carbone 13 (¹³C) ont été enregistrés à l'aide

d'un spectromètre Bruker Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm en utilisant le triméthylsilane (TMS) comme référence. La multiplicité des signaux sera indiquée comme suit : s pour un singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, et m pour multiplet ; s large signifie que le signal est élargi. Les constantes de couplage (J) sont données en Herz (Hz). Les spectres ^{13}C sont tracés découplés et la multiplicité des différents signaux a été déterminée par des expériences de DEPT. Les multiplicités indiquées correspondent, dans le cas général, aux couplages géminés entre le carbone et les protons. Dans le cas des composés fluorés, une constante supplémentaire entre les carbones et le fluor ^{19}F intervient, il est visualisé sur les spectres ^{13}C découplés sous la forme d'un doublet, dont la constante de couplage sera également donnée. Sauf indications contraires, les spectres sont réalisés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3).

Les spectres de masse (MS) en impact électronique (IE) ont été enregistrés sur un appareil tandem CPV-masse. La chromatographie en phase vapeur est un appareil Hewlett-Packard 5890A muni d'une colonne capillaire d'une longueur de 12 m. Le détecteur de masse est un Hewlett-Packard 5971 à impact électronique (70 eV). L'intensité relative des principaux signaux et du pic moléculaire, dans le cas où celui-ci est visible, sera indiquée entre parenthèse en prenant pour base le fragment le plus important.

Les spectres de masse en ionisation chimique (IC) ont été réalisés au Centre de Spectrochimie Organique de l'école Normale Supérieure Ulm de Paris.

Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été effectués alternativement par le service de Centre de Spectrochimie Organique de l'école Normale Supérieure Ulm de Paris et par le Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

Les analyses élémentaires des composés ont été réalisées au Service de Microanalyse de l'Institut des Substances Naturelles. Seules ont été réalisées les mesures concernant le carbone, l'hydrogène et l'azote.

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Koffler et sont donnés non-correctés.

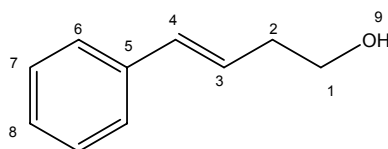
IV.1.4. Nomenclature

La nomenclature des composés organiques suit les règles préconisées par l'IUPAC. La numérotation des atomes figurant sur les molécules ne correspond pas toujours à la nomenclature et n'est utilisée que pour l'attribution des divers signaux des spectres RMN.

IV.2. Description des produits synthétisés

(E)-4-Phénylbut-3-én-1-ol (**392**)¹⁰⁵

A une suspension de LiAlH₄ (1.17 g, 30.8 mmol, 1.0 équiv) dans l'éther (20 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution d'acide *trans*-styrylacétique (5.0 g, 30.8 mmol, 1.0 équiv) dans 30 mL d'éther. L'agitation est maintenue 10 min à 0 °C, puis 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution de NaOH (5 M) (3.1 mL) à 0 °C, puis il est filtré sur célite. Le filtrat est séché sur MgSO₄ et, après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'alcool **392** (2.75 g, 18.6 mmol, 60%) sous forme d'un solide jaune pâle.



Formule brute : C₁₀H₁₂O

Masse moléculaire : M = 148 g.mol⁻¹

IR (pur) : 3210, 3024, 2923, 1493, 1448, 1354, 1333, 1173, 1035, 968, 741, 690 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.67 (s, 1H, H₉), 2.52 (dtd, J = 6.4, 6.4, 1.1 Hz, 2H, H₂), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₁), 6.23 (dt, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H, H₃), 6.52 (dm, J = 16.8 Hz, 1H, H₄), 7.21–7.42 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 36.4 (t, C₂), 62.0 (t, C₁), 126.1 (d, 2C₆), 126.4 (d), 127.3 (d) (C₃ et C₈), 128.6 (d, 2C₇), 132.8 (d, C₄), 137.3 (s, C₅).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 148 (M⁺, 32), 129 (3), 128 (3), 118 (22), 117 (100), 116 (13), 115 (56), 104 (4), 91 (22), 77 (5), 65 (5), 63 (4), 51 (5).

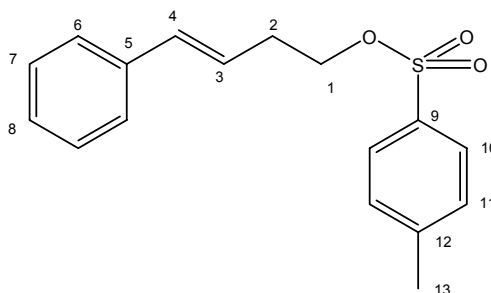
Point de fusion : 53°C

Toluène-4-sulfonate de (E)-4-phénylbut-3-ényle (**391**)^{105b}

A une solution de l'alcool **392** (1.2 g, 8.1 mmol, 1.0 équiv) dans le CH₂Cl₂ (15 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée la triéthylamine (1.37 mL, 9.7 mmol, 1.2 équiv) puis le chlorure de tosyle (1.62 g, 8.5 mmol, 1.05 équiv) en solution dans le CH₂Cl₂ (5 mL). Après 1 h à 0 °C, la température du

¹⁰⁵ (a) Le Ménez, P.; Brion, J.-D.; Lensen, N.; Chelain, E.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synthesis* **2003**, 2530. (b) Scheideman, M.; Shapland, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10502.

milieu réactionnel est remontée à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par ajout d'eau (20 mL) et extrait deux fois par le CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20) pour donner le tosylate **391** (1.91 g, 6.3 mmol, 78%) sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₇H₁₈O₃S **Masse moléculaire :** M = 302 g.mol⁻¹

IR (film) : 3027, 2957, 1597, 1494, 1355, 1188, 1173, 1096, 962, 916, 812, 764, 741, 692, 662 cm⁻¹.

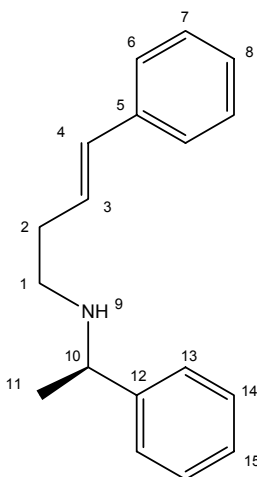
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 2.44 (s, 3H, H₁₃), 2.57 (dtd, J = 6.7, 6.7, 1.5 Hz, 2H, H₂), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H₁), 6.02 (dt, J = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H₃), 6.41 (dt, J = 15.8, 1.3 Hz, 1H, H₄), 7.21–7.39 (7H, H_{Ar}), 7.77–7.84 (2H, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 21.6 (q, C₁₃), 32.5 (t, C₂), 70.0 (t, C₁), 123.9 (d, C₃), 126.1 (d, 2C₆), 127.5 (d, C₈), 127.9 (d, 2C₇), 128.5 (d, 2C₁₀), 129.8 (d, 2C₁₁), 133.1 (s, C₅), 133.3 (d, C₄), 136.9 (s, C₉), 144.8 (s, C₁₂).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 302 (M⁺, 1), 258 (1), 155 (6), 131 (14), 130 (100), 129 (35), 117 (25), 115 (32), 102 (2), 91 (36), 77 (5), 65 (10), 51 (3).

((E)-4-Phénylbut-3-ényl)-((R)-1-phényléthyl)amine (393)

A une solution du tosylate **391** (1.43 g, 4.74 mmol, 1.0 équiv) dans l'éthanol (5 mL), est ajoutée la (R)-(+)-α-méthylbenzylamine (0.91 mL, 7.1 mmol, 1.5 équiv). Le milieu réactionnel est chauffé par irradiation micro-ondes pendant 30 min à 100 °C. Le milieu est ensuite hydrolysé par addition d'une solution de KOH (1M) (10 mL) et extrait par CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Et₂O/CH₂Cl₂/Et₃N : 80/20/0.1) pour donner l'amine **393** (1.03 g, 4.08 mmol, 67%) sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₁₈H₂₁N

Masse moléculaire : M = 251 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 68.0 (c 0.1, CHCl₃).

IR (film) : 3350, 3060, 3026, 2961, 2925, 2800, 1599, 1493, 1450, 1369, 1123, 965, 743, 700 cm⁻¹.

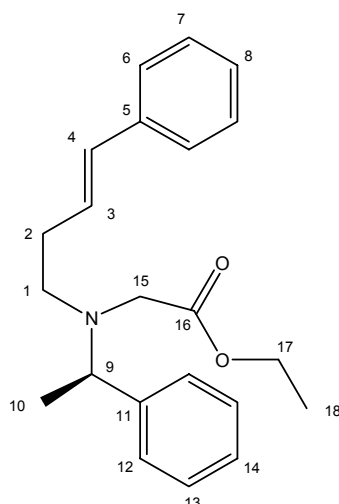
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₁₁), 1.65 (s large, 1H, H₉), 2.38 (m, 2H, H₂), 2.62 (m, 2H, H₁), 3.80 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H₁₀), 6.13 (dt, J = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H₃), 6.42 (dm, J = 15.8 Hz, 1H, H₄), 7.17–7.36 (10H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.2 (q, C₁₁), 33.5 (t, C₂), 47.0 (t, C₁), 58.3 (d, C₁₀), 126.0 (d), 126.6 (d), 127.0 (d), 127.1 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 128.5 (d) (2C₆, 2C₇, C₈, 2C₁₃, 2C₁₄, C₁₅), 131.6 (d, C₄), 137.5 (s, C₅), 145.4 (s, C₁₂).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 251 (M⁺, 1), 135 (5), 134 (51), 131 (3), 129 (2), 118 (5), 117 (6), 116 (3), 115 (8), 106 (9), 105 (100), 104 (3), 103 (6), 91 (10), 79 (7), 778 (3), 77 (9), 51 (3).

[((E)-4-Phénylbut-3-ényl)-((R)-N-phényléthyl)amino]acétate d'éthyle (394)

A une solution de l'amine secondaire **393** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 équiv) dans le DMF (15 mL), sont ajoutés, à 0 °C, le K₂CO₃ (1.02 g, 7.4 mmol, 3.7 équiv), puis le 2-bromoéthanoate d'éthyle (265 μL, 2.4 mmol, 1.2 équiv). Après 18 h d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par addition de 100 mL d'un mélange NH₄Cl/NH₃ (50/50) et extrait par Et₂O (3 × 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/Et₂O : 90/10) pour donner l'amine tertiaire **394** (440 mg, 1.31 mmol, 66%) sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : $C_{22}H_{27}NO_2$ **Masse moléculaire :** $M = 337 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +16.2$ (c 0.19, CHCl_3).

IR (film) : 3010, 2985, 2925, 1735, 1599, 1492, 1451, 1370, 1185, 1055, 1028, 962, 746, 705, 695 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{18}), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_{10}), 2.27 (m, 2H, H_2), 2.68 (m, 2H, H_1), 3.27 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 17.4$ Hz, 1H, H_{15}), 3.41 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{15'}$), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_9), 4.08 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{17}), 6.07 (dt, $J = 16.1, 7.0$ Hz, 1H, H_3), 6.28 (dm, $J = 15.6$ Hz, 1H, H_4), 7.08–7.34 (10H, H_{Ar}).

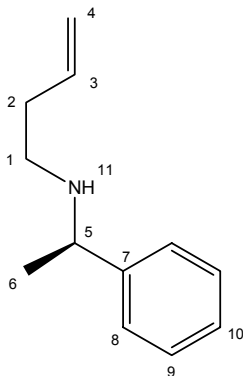
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 14.3 (q, C_{18}), 19.3 (q, C_{10}), 31.7 (t, C_2), 51.0 (t, C_1 ou C_{15}), 51.6 (t, C_1 ou C_{15}), 60.2 (t, C_{17}), 60.5 (d, C_9), 125.9 (d, C_3), 126.9 (d), 126.9 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 128.7 (d) ($2\text{C}_6, 2\text{C}_7, \text{C}_8, 2\text{C}_{12}, 2\text{C}_{13}, \text{C}_{14}$), 130.8 (d, C_4), 137.7 (s, C_5), 144.7 (s, C_{11}), 172.2 (s, C_{16}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 336 ($(\text{M}-\text{H})^+$, 1), 265 (2), 264 (10), 221 (8), 220 (57), 160 (4), 131 (3), 129 (2), 117 (8), 116 (61), 106 (9), 105 (100), 103 (6), 91 (8), 79 (7), 77 (7), 55 (3).

But-3-ényl-((*R*)-*N*-phényléthyl)amine (398)^{98b,99b}

A une suspension de K_2CO_3 (26 g, 188.4 mmol, 3.0 équiv) et NaI (28 g, 188.4 mmol, 3.0 équiv) dans le DMF (60 mL), sont ajoutés, à 0 °C, la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine (8.0 mL, 62.8 mmol, 1.0 équiv) et le 4-bromo-but-1-ène (6.69 mL, 66.0 mmol, 1.05 équiv). Après quelques minutes à 0 °C, le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 h. Le mélange est ensuite hydrolysé par addition de 100 mL d'un mélange $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ (50/50) et extrait trois fois par Et_2O (3×100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et les solvants sont évaporés sous

pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 50/50) pour donner l'amine **398** (8.68 g, 49.6 mmol, 79 %) sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₁₂H₁₇N

Masse moléculaire : M = 175 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 41.0 (c 1.1, CHCl₃).

IR (film) : 3307, 3055, 3018, 2960, 2915, 2800, 1638, 1602, 1490, 1450, 1369, 1125, 990, 912, 761, 702 cm⁻¹.

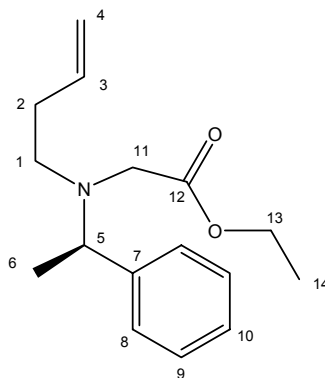
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₆), 1.72 (s large, 1H, H₁₁), 2.22 (m, 2H, H₂), 2.53 (m, 2H, H₁), 3.76 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H₅), 5.01 (m, 1H, H₄), 5.06 (m, 1H, H_{4'}), 5.73 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H, H₃), 7.19–7.35 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 24.3 (q, C₆), 34.4 (t, C₂), 46.7 (t, C₁), 58.3 (d, C₅), 116.3 (t, C₄), 126.6 (d, 2C₈ ou 2C₉), 126.9 (d, C₁₀), 128.4 (d), 136.6 (d, C₃), 145.7 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 174 ((M-H)⁺, 1), 160 (2), 135 (5), 134 (44), 131 (9), 118 (2), 106 (11), 105 (100), 104 (5), 103 (8), 91 (5), 79 (11), 77 (14), 55 (3).

[But-3-ényl-((R)-N-phényléthyl)amino]acétate d'éthyle (399)^{98c}

A une solution de l'amine secondaire **398** (8.68 g, 49.6 mmol, 1.0 équiv) dans le DMF (80 mL), sont ajoutés, à 0 °C, le K₂CO₃ (25.3 g, 183.5 mmol, 3.7 équiv), puis le 2-bromo-éthanoate d'éthyle (6.05 mL, 54.6 mmol, 1.1 équiv). Après 18 h d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par addition de 100 mL d'un mélange NH₄Cl/NH₃ (50/50) et extrait par Et₂O (3 × 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/Et₃N : 90/10/0.1) pour donner l'amine tertiaire **399** (10.2 g, 39.2 mmol, 79%) sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₁₆H₂₃NO₂ **Masse moléculaire :** M = 261 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 30.0 (c 0.79, CHCl₃).

IR (film) : 3070, 2975, 2925, 1735, 1640, 1492, 1451, 1369, 1175, 1027, 912, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H₁₄), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H₆), 2.12 (m, 2H, H₂), 2.61 (m, 2H, H₁), 3.21 (d_{sys. AB}, J = 17.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.37 (d_{sys. AB}, J = 17.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.97 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H₅), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₁₃), 4.85–4.98 (2H, 2H₄), 5.68 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H₃), 7.11–7.33 (5H, H_{Ar}).

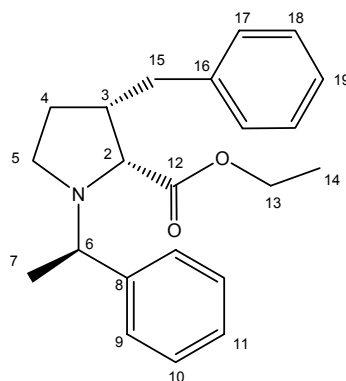
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 14.3 (q, C₁₄), 19.3 (q, C₆), 32.5 (t, C₂), 50.8 (t, C₁ ou C₁₁), 51.6 (t, C₁ ou C₁₁), 60.1 (t, C₁₃), 60.4 (d, C₅), 115.4 (t, C₄), 126.9 (d, C₁₀), 127.6 (d), 128.2 (d), 136.6 (d, C₃), 144.6 (s, C₇), 172.2 (s, C₁₂).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 260 ((M-H)⁺, 1), 221 (6), 220 (38), 188 (11), 117 (3), 106 (9), 105 (100), 104 (3), 103 (7), 91 (4), 84 (9), 79 (8), 77 (9), 55 (3).

(2R,3S)-N-((R)-1-Phényléthyl)-3-benzylprolinate d'éthyle (396)

A une solution de l'amoester **399** (6.52 g, 25.0 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (50 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (2 M) (13.0 mL, 26.0 mmol, 1.05 équiv). Après 5 min, une solution de ZnBr₂ dans Et₂O (1M) (17.21 g, 75 mmol, 3.0 équiv) est ensuite ajoutée et la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante. Après 18 h, Pd₂dba₃ (0.80 g, 0.875 mmol, 5 mol%), P(*o*-tolyl)₃ (1.07 g, 3.5 mmol, 14 mol%) et l'iodobenzène (3.6 mL, 32.6 mmol, 1.3 équiv.) sont ajoutés successivement. Après 1 h 30 à température ambiante, 50 mL d'éther et 50 mL d'une solution saturée de NH₄Cl sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'éther (3 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de

silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pyrrolidine **396** (3.63 g, 10.8 mmol, 43%) est isolée sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₂₂H₂₇NO₂ **Masse moléculaire :** M = 337 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 39.2 (c 1.38, CHCl₃).

IR (film) : 2962, 1724, 1491, 1450, 1371, 1160, 1089, 1026, 769, 740, 706 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H₁₄), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₇), 1.61–1.75 (2H, H₄), 2.23 (dd, J = 13.2, 10.6 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.69–2.80 (2H), 2.97 (dt, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H) (H₃, 2H₅, 2H₁₅), 3.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₂), 3.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H₆), 4.06 (m, 2H, H₁₃), 7.02–7.23 (10H, H_{Ar}).

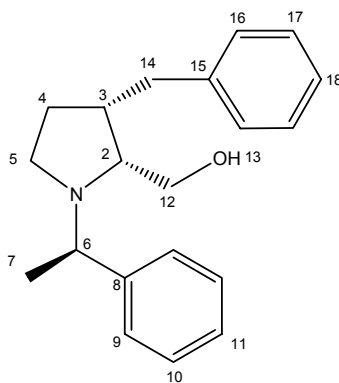
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 14.3 (q, C₁₄), 22.7 (q, C₇), 29.7 (t, C₄), 37.1 (t, C₁₅), 43.7 (d, C₃), 50.2 (t, C₅), 59.9 (t, C₁₃), 61.8 (d, C₆), 66.7 (d, C₂), 126.0 (d), 127.1 (d), 127.5 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.6 (d) (2C₉, 2C₁₀, C₁₁, 2C₁₇, 2C₁₈, C₁₉), 140.5 (s, C₁₆), 144.5 (s, C₈), 173.4 (s, C₁₂).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 337 (M⁺, 1), 265 (23), 264 (100), 143 (4), 106 (5), 105 (56), 104 (3), 103 (6), 91 (19), 79 (7), 77 (6), 68 (5).

Analyse élémentaire : Calc. pour C₂₂H₂₇NO₂ : C : 78.30, H : 8.06, N : 4.15, O : 9.48. Trouvé C : 78.11, H : 8.11, N : 4.11.

[(2R,3S)-3-Benzyl-N-((R)-1-phényléthyl)pyrrolidin-2-yl]méthanol (**401**)

A une suspension de LiAlH₄ (293 mg, 7.72 mmol, 2.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **396** (1.3 g, 3.86 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (15 mL). Après 4 h d'agitation à température ambiante, sont ajoutés successivement à 0 °C, de l'eau (31 µL), de la soude (2.5 M) (293 µL) et de l'eau (877 µL). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite[®], le filtrat est concentré sous pression réduite. L'alcool **401** (1.04 g, 3.6 mmol, 95%) est obtenu sous forme d'une huile incolore qui est utilisée sans autre forme de purification.



Formule brute : C₂₀H₂₅NO

Masse moléculaire : M = 295 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 8.6 (c 4.3, CHCl₃).

IR (film) : 3410, 3005, 2050, 2910, 1596, 1555, 1485, 1444, 1368, 1153, 1077, 1022, 743, 700 cm⁻¹

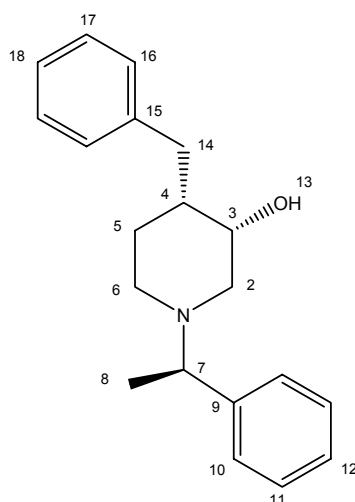
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₇). 1.40–1.54 (2H, H₄), 2.15–2.32 (2H, H₃ et H₅), 2.60 (m, 1H, H₁₄), 2.73–2.86 (2H, H_{5'} et H_{14'}), 3.04 (m, 1H, H₂), 3.49 (dd, J = 18.5, 10.9 Hz, 1H, H₁₂), 3.51 (dd, J = 19.4, 11.0 Hz, 1H, H_{12'}), 3.72 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H₆), 7.05–7.13 (3H, H_{Ar}), 7.14–7.28 (7H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 22.3 (q, C₇), 31.3 (t, C₄), 36.2 (t, C₁₄), 43.1 (d, C₃), 50.8 (t, C₅), 60.4 (t, C₁₂), 62.2 (d, C₂ ou C₆), 62.6 (d, C₂ ou C₆), 125.9 (d), 127.2 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.6 (d) (2C₉, 2C₁₀, C₁₁, 2C₁₆, 2C₁₇, C₁₈), 141.2 (s, C₈ ou C₁₅), 143.5 (s, C₈ ou C₁₅).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 295 (M⁺, 1), 280 (5), 265 (22), 264 (100), 161 (8), 160 (66), 143 (6), 106 (8), 105 (79), 103 (8), 91 (27), 79 (10), 77 (9), 68 (7).

(3S,4S)-N-((R)-1-Phényléthyl)-4-benzylpiperidin-3-ol (400)

A une solution du prolinol **401** (1.0 g, 3.4 mmol, 1.0 équiv) dans 40 mL de THF, refroidie à 0 °C, est additionné l'anhydride trifluoroacétique (574 μL, 4.1 mmol, 1.2 équiv) goutte à goutte. Après 20 minutes à 0 °C, la triéthylamine (1.9 mL, 13.6 mmol, 4.0 équiv) est ajoutée et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 h. Le mélange est alors refroidi à 0 °C pour ajouter une solution aqueuse de NaOH (2.5 M) (15 mL). L'agitation est maintenue 2 h à t.a. puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées par Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 85/15). La pipéridine **400** est obtenue sous forme d'une huile jaune (700 mg, 2.37 mmol, 70%)



Formule brute : C₂₀H₂₅NO **Masse moléculaire :** M = 295 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 24.6 (c 1.1, CHCl₃).

IR (film) : 3492, 3009, 2910, 2798, 1600, 1491, 1451, 1395, 1210, 1095, 1060, 762, 709 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₈), 1.31–1.54 (3H, H₄ et 2H₅), 1.80 (m, 1H, H₆), 1.98 (dd, J = 11.1, 1.3 Hz, 1H, H₂), 2.45 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H, H₁₄), 2.64–2.76 (2H, H_{2'} et H_{14'}), 2.84 (s large, 1H, H₁₃), 2.99 (m, 1H, H_{6'}), 3.40–3.55 (2H, H₃ et H₇), 7.05–7.12 (3H, H_{Ar}), 7.13–7.27 (7H, H_{Ar}).

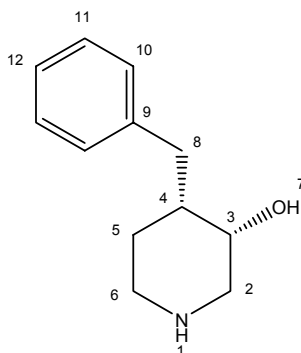
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 18.4 (q, C₈), 26.9 (t, C₅), 38.8 (t, C₁₄), 42.6 (d, C₄), 50.6 (t, C₆), 56.5 (t, C₂), 63.6 (d, C₇), 66.7 (d, C₃), 125.7 (d), 127.1 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 129.2 (d) (2C₁₀, 2C₁₁, C₁₂, 2C₁₆, 2C₁₇, C₁₈), 140.8 (s), 143.0 (s) (C₉ et C₁₅).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 295 (M⁺, 11), 281 (23), 280 (100), 218 (14), 190 (6), 105 (32), 103 (4), 91 (18), 79 (5), 77 (5).

SMHR (IC, CH₄) : Calculé pour C₂₀H₂₆NO : (MH)⁺, 296.2014. Trouvé: m/z 296.2012.

(3S,4S)-4-Benzylpiperidin-3-ol (368)⁹⁷

A une solution de la pipéridine **400** (266 mg, 0.9 mmol, 1.0 équiv) dans 25 mL d'EtOH, est ajouté le Palladium sur charbon (10 %) (54 mg, 0.045 mmol, 0.05 équiv). Le milieu réactionnel est ensuite placé sous atmosphère d'hydrogène pendant 3 h, puis filtré sur Célite[®]. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur alumine (dichlorométhane/méthanol : 95/5). La pipéridine **368** (161 mg, 0.846 mmol, 94%) est obtenue sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₁₂H₁₇NO

Masse moléculaire : M = 191 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 36.6 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) : 3290, 2915, 1604, 1532, 1452, 1282, 1263, 1110, 1001, 848, 753, 706 cm⁻¹.

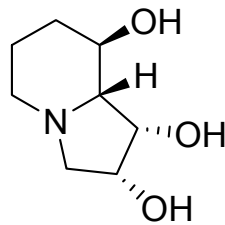
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.27–1.65 (3H, H₄ et 2H₅), 2.47–2.58 (5H, H₁, H₂, H₆, H₇ et H₈), 2.68 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H, H_{8'}), 2.86–2.99 (2H, H_{2'} et H_{6'}), 3.49 (m, 1H, H₃), 7.07–7.24 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 27.2 (t, C₅), 39.3 (t, C₈), 42.6 (d, C₄), 46.5 (t, C₆), 53.1 (t, C₂), 66.3 (d, C₃), 125.8 (d, C₁₂), 128.2 (d, 2C₁₀), 129.2 (d, 2C₁₁), 140.6 (s, C₈).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 191 (M⁺, 100), 162 (9), 147 (8), 131 (7), 1118 (32), 115 (13), 100 (20), 92 (11), 91 (67), 82 (22), 77 (11), 72 (11), 71 (42), 65 (22), 57 (30), 56 (30), 55 (26).

CHAPITRE 3

SYNTHESE DE LA (-)-SWAINSONINE



Chapitre 3 : Synthèse de la (-)-swainsonine

I. (-)-SWAINSONINE - INTRODUCTION

La (-)-swainsonine est un alcaloïde isolé pour la première fois en 1973 d'un champignon, *Rhizoctonia leguminicola*.¹⁰⁶ Sa véritable structure (1*S*,2*R*,8*R*,8*aR*)-1,2,8-trihydroxyindolizidine a été établie sans ambiguïté par diffraction de rayons X,¹⁰⁷ par études RMN¹⁰⁸ et par étude de sa biosynthèse¹⁰⁹ (Figure 6).

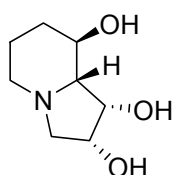


Figure 6

Par la suite, la (-)-swainsonine a été extraite d'un champignon *Metarhizium anisopliae*,¹¹⁰ d'une plante australienne, *Swainsona canescens*,¹¹¹ dont elle a hérité son nom, et des plantes *Astragalus lentiginosus*¹¹² en Amérique du nord et *Ipomea carnea* au Brésil¹¹³ ou encore *Sida carpinifolia* en Afrique.¹¹⁴ Elle a également pu être produite par culture des racines de *Swainsona galegifolia*.¹¹⁵ A l'heure actuelle, une trentaine d'espèces réparties sur quatre continents sont connues pour produire cet alcaloïde. Il reste cependant à déterminer si la synthèse de ce composé est due à un champignon endophyte ou si ces espèces produisent indépendamment la (-)-swainsonine.

Les plantes, qui produisent la (-)-swainsonine, sont connues dans de nombreuses régions pour intoxiquer le bétail qui les mangent. La toxicité de la (-)-swainsonine a été expliquée par sa forte activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -mannosidase lysosomale¹¹⁶ et de la mannosidase II de l'appareil

¹⁰⁶ Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.

¹⁰⁷ Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 435.

¹⁰⁸ Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. H. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 29.

¹⁰⁹ Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6863.

¹¹⁰ Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 936.

¹¹¹ Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.

¹¹² Molyneux R. J.; James, L. F. *Science* **1982**, *216*, 190.

¹¹³ Haraguchi, M.; Gorniak, S. L.; Ikeda, K.; Minami, Y.; Kato, A.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Asano, N. *Journal of Agricultural and food chemistry* **2003**, *51*, 4995.

¹¹⁴ Colodel, E. M.; Gardner, D. R.; Zlotowski, P.; Driemeier, D. *Veterinary and Human toxicology* **2002**, *44*, 177.

¹¹⁵ Ermayanti, T. M.; McComb, J. A.; O'Brien, P. A. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 313.

¹¹⁶ Liao, Y. F.; Lal, A.; Moreman, K. W. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 28348.

de Golgi.¹¹⁷ Cette activité a pu être reliée aux propriétés structurales de l'ammonium de la (-)-swainsonine, qui est formé *in vivo* et qui mime un des intermédiaires de l'hydrolyse du D-mannose, le cation mannosyle.¹¹⁸ La capacité de la (-)-swainsonine à inhiber la transformation des glycoprotéines lui confère des propriétés antitumorales¹¹⁹ et immunorégulatrices.¹²⁰ De nombreuses études ont en effet montré qu'en bloquant l'expression d'oligosaccharides complexes dans les cellules malignes, la (-)-swainsonine réduisait la mobilité de ces cellules et empêchait leur croissance ainsi que la dissémination de la tumeur primaire vers des sites secondaires.¹²¹ Apparemment, la (-)-swainsonine serait spécifique des cellules cancéreuses et ne s'attaquerait que très peu aux glycoprotéines des cellules saines.¹²² De plus, elle renforcerait les défenses naturelles antitumorales de l'organisme en activant les lymphocytes-T et les macrophages.¹²³ Elle accélérerait également la prolifération des tissus de la moelle osseuse dégradée par une chimio- ou une radiothérapie,¹²⁴ diminuant ainsi les risques d'infections opportunistes des patients immunodéficients (cancer ou SIDA). Suite à ces résultats encourageants, la (-)-swainsonine a été le premier inhibiteur de la transformation des glycoprotéines à être testé en tant qu'anticancéreux. En 2002, le chlorhydrate de la (-)-swainsonine est entrée en phase II de tests cliniques chez GLYCODesign Inc. sous le nom de GD0039.¹²⁵

Pour notre part, nous nous intéressons à l'utilisation d'un agrandissement de cycle appliqué à un prolinol (cf. Chap. 1, I.1.1.7.2) pour accéder au motif 3-hydroxypipéridine présent au sein du motif indolizidine de la (-)-swainsonine.

¹¹⁷ (a) Elbein, A. D.; Solf, R.; Dorling, P. R.; Vosbeck, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 7393. (b) Kaushal, G. P.; Szumilo, T.; Pastuszak, I.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 2168. (c) Pastuszak, I.; Kaushal, G. P.; Wall, K. A.; Pan, Y. T.; Sturm, A.; Elbein, A. D. *Glycobiology* **1990**, *1*, 71.

¹¹⁸ Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Colegate, S. M. *Biochem. J.* **1980**, *191*, 649.

¹¹⁹ (a) Goss, P. E.; Baker, M. A.; Carver, J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935. (b) Goss, P. E.; Reid, C. L.; Bailey, D.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 1077. (c) Dennis, J. W. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5131.

¹²⁰ White, S. L.; Schweitzer, K.; Humphries, M. J.; Olden, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *150*, 615.

¹²¹ (a) Dennis, J. W.; Koch, K.; Yousefi, S.; Van der Elst, I. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 1867. (b) Baptista, J. A.; Goss, P.; Nghiem, M.; Krepinsky, J. J.; Baker, M.; Dennis, J. W. *Clin. Chem.* **1994**, *40*, 426.

¹²² (a) Spearman, M. A.; Damen, J. E.; Kolodka, T.; Greenberg, A. H.; Jamieson, J. C.; Wright, J. A. *Cancer Lett.* **1991**, *57*, 7. (b) Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B. L.; Oredipe, O. A.; Newtown, S. A.; White, S. L. *Pharmacol. Ther.* **1991**, *50*, 285. (c) Korczak, B.; Dennis, J. W. *Int. J. Cancer* **1993**, *53*, 634.

¹²³ (a) White, S. L.; Nagai, T.; Akiyama, S. K.; Reeves, E. J.; Grzegorzewski, K.; Olden, K. *Cancer Commun.* **1991**, *3*, 83. (b) Das, P. C.; Roberts, J. D.; White, S. L.; Olden, K. *Oncol. Res.* **1995**, *7*, 425.

¹²⁴ Klein, J. L.; Roberts, J. D.; George, M. D.; Kurtzberg, J.; Breton, P.; Chermann, J. C. *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 87.

¹²⁵ Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.

II. PRINCIPALES SYNTHÈSES DE LA (-)-SWAINSONINE DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE

En raison de ses propriétés biologiques, la (-)-swainsonine a suscité un grand intérêt dans la communauté chimique qui a cherché à développer des approches synthétiques rapides et efficaces pour accéder à l'alcaloïde naturel mais également à des analogues. Depuis les premières synthèses totales réalisées en 1984, plus d'une trentaine de synthèses de la (-)-swainsonine ont été décrites. Une grande partie de ces synthèses a fait l'objet de 2 revues,¹²⁶ nous nous limiterons donc ici à la description des synthèses les plus représentatives des différentes stratégies utilisées pour accéder à la (-)-swainsonine ainsi qu'aux synthèses publiées récemment. Les stratégies de synthèse peuvent être regroupées en deux catégories : le premier groupe utilise un produit de départ chiral pour construire les 4 centres stéréogènes de la (-)-swainsonine, les autres stratégies s'appuient sur une ou plusieurs réactions énantiosélectives pour introduire la chiralité.

II.1. Synthèses utilisant un produit de départ issu du fond chiral naturel

L'utilisation de molécules provenant du fond chiral naturel (pool chiral) comme produit de départ est un procédé largement répandu pour introduire l'asymétrie lors de la synthèse d'un composé optiquement actif. Les carbohydrates et leurs dérivés ont de ce fait attiré l'attention de nombreux groupes, qui les ont utilisés pour synthétiser la (-)-swainsonine.

II.1.1. Synthèses à partir de carbohydrates

II.1.1.1. Premières synthèses décrites de la (-)-swainsonine

Les trois premières synthèses totales de la (-)-swainsonine ont été décrites simultanément en 1984 en partant de carbohydrates comme source de chiralité.

II.1.1.1.1. Synthèse de Richardson *et al.*

La première synthèse totale de la (-)-swainsonine, décrite par Richardson *et al.* en 1984 a permis d'établir la stéréochimie absolue de l'alcaloïde.¹²⁷ Le produit de départ de la synthèse est un dérivé du méthyl 3-amino-3-deoxy-D-mannopyranoside, qui possède quatre centres stéréogènes de même configuration que les centres stéréogènes de la (-)-swainsonine.

¹²⁶ (a) Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8579. (b) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 39.

¹²⁷ (a) Mezher, H. A.; Hough, L.; Richardson, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 447. (b) Ali, M. H.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1985**, 136, 225.

Dans un premier temps, le chlorhydrate de méthyl-3-amino-3-déoxy- α -D-mannopyranoside **402**¹²⁸ est *N*-protégé par un groupe carbamate de benzyle. La tosylation de l'alcool primaire conduit au composé **403** (82%). Une hydrogénolyse du carbamate de benzyle protégeant l'atome d'azote entraîne la formation du cycle à 5 chaînons du futur squelette indolizidine par attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine libérée sur le tosylate. Après protection de l'amine et réarrangement de l'acétal **404** en milieu acide, le composé bicyclique **405** est traité par l'éthanthiol pour fournir la pyrrolidine dihydroxylée **406**. Après acétylation des alcools et déprotection de l'aldéhyde, ce dernier est transformé en oléfine par réaction de Wittig, ce qui permet d'obtenir la pyrrolidine insaturée **407** sous forme d'un mélange équimolaire inséparable *E/Z*. Une hydrogénation en présence de palladium sur charbon permet alors simultanément la réduction de la double liaison et la déprotection de l'azote de la pyrrolidine qui se condense spontanément sur l'ester terminal pour former le lactame bicyclique **408**. La (-)-swainsonine est alors obtenue par réduction du lactame et déprotection des alcools. Il est à noter que lors de l'hydrogénation, le sous-produit **409**, issu de la migration d'un groupe acétyle sur l'atome d'azote, est observé (Schéma 111).

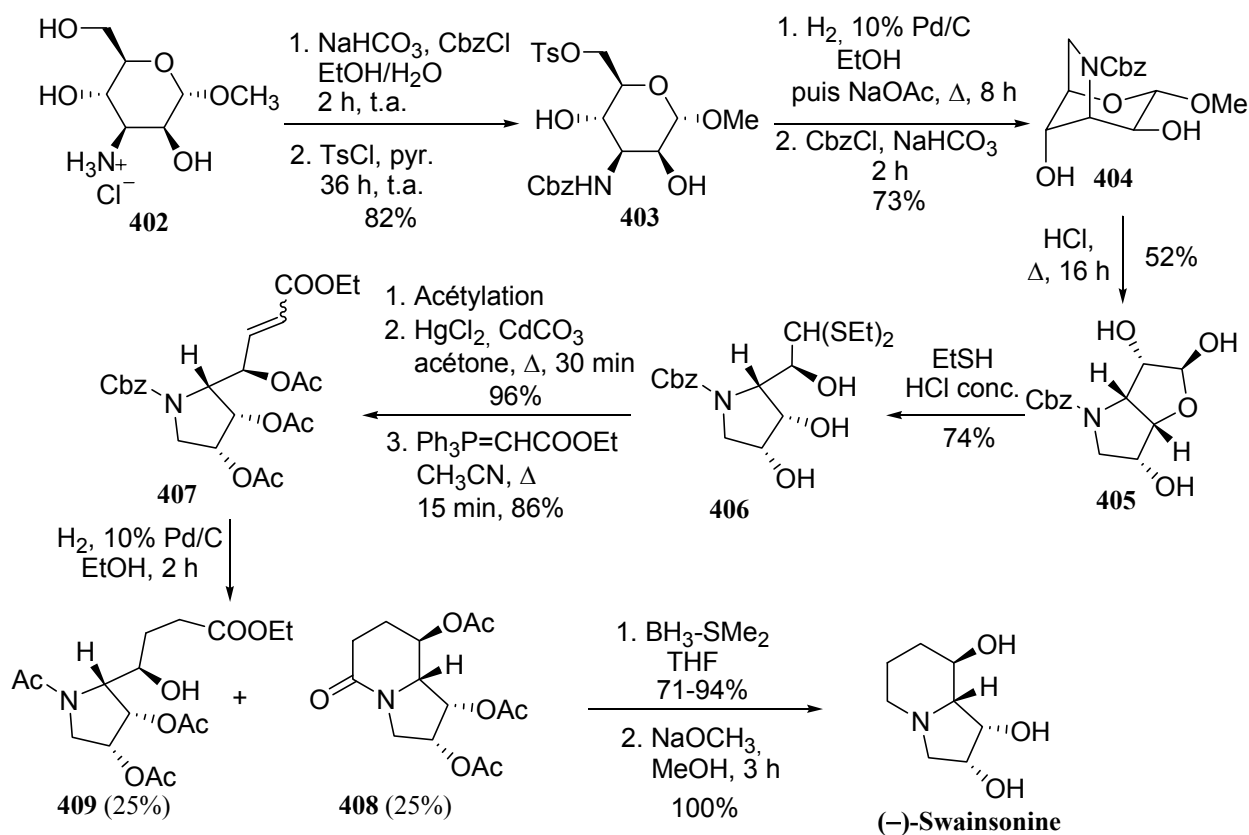


Schéma 111

¹²⁸ Richardson, A. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 373.

Cette synthèse fournit donc la (-)-swainsonine avec 2,7% de rendement global pour 12 étapes. Notons que, dans cette synthèse, tous les centres stéréogènes de la (-)-swainsonine proviennent du produit de départ sans modification de la configuration absolue des carbones asymétriques, cette synthèse a donc permis de prouver de façon irréfutable la configuration absolue des centres stéréogènes de la (-)-swainsonine.

II.1.1.1.2. Synthèse de Suami *et al.*

Une approche très similaire à celle de Richardson *et al.* a été mise au point simultanément par Suami *et al.* (Schéma 112).¹²⁹

Cette synthèse débute par des aménagements fonctionnels du 3-acétamido-3-déoxy-2-*O*-mésyl- α -D-mannose **410**^{128,130} (substitution nucléophile, déprotection, protection) afin d'inverser la configuration du mésylate présent en C2 dans le composé **410**. Le dérivé **411**, où tous les centres stéréogènes possèdent la bonne configuration pour être intégrés au squelette de la (-)-swainsonine, est alors obtenu. Après méthanolyse des groupements acétates et protection de l'aldéhyde et de l'alcool primaire, le dithiane **412** est soumis à une nouvelle séquence de protection-déprotection afin de former l'alcool primaire libre **413**. La transformation de cet alcool en tosylate suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire permet alors d'accéder à la pyrrolidine **414**. Après transformation du dithiane en aldéhyde, celui-ci réagit dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour fournir le composé insaturé **415** (*E/Z* ~ 40:1). Une hydrogénation catalytique suivie d'un chauffage prolongé en milieu fortement basique permet d'accéder au produit cyclisé **416** (Schéma 112). Comme précédemment, une séquence réduction/déprotection permet d'obtenir la (-)-swainsonine avec un rendement global de 1,4% sur les 16 étapes nécessaires à sa synthèse.

¹²⁹ (a) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 513. (b) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Carbohydr. Res.* **1985**, 136, 67. (c) Suami, T.; Tadano, K. Brevet JP60,218,389; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 78823b.

¹³⁰ Gurthrie, R. D.; Johnson, L. F. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4166.

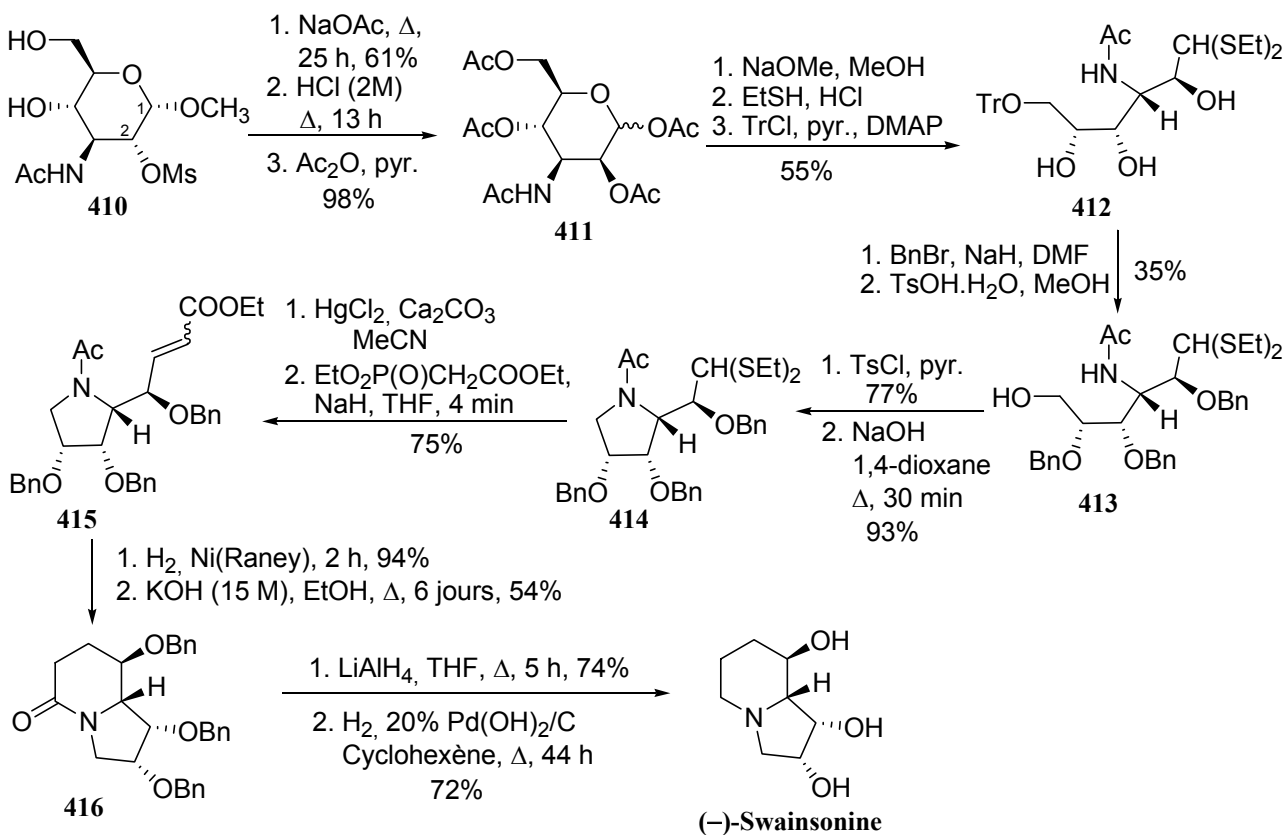


Schéma 112

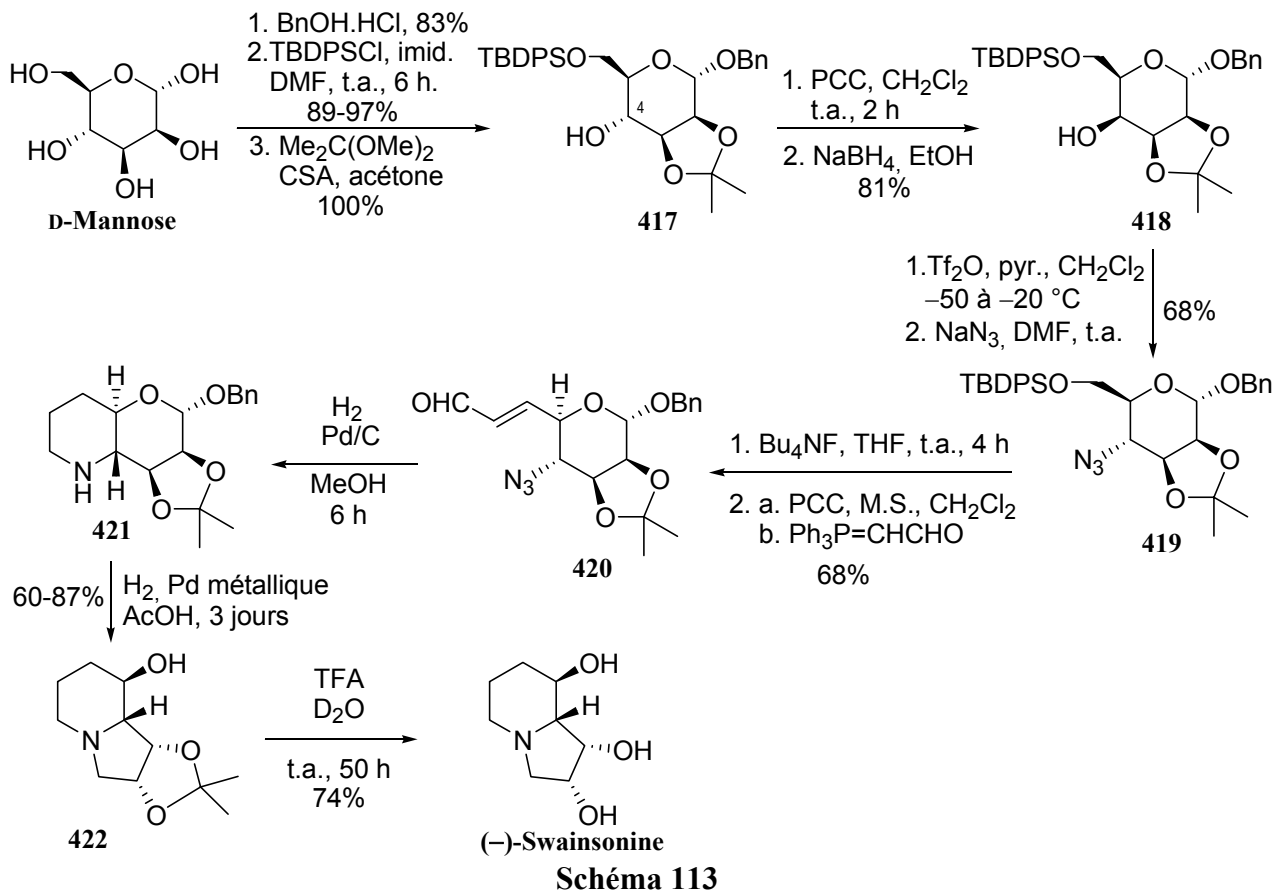
II.1.1.1.3. Synthèse de Fleet et al.

En 1984, Fleet *et al.* publie une synthèse de la (-)-swainsonine basée sur deux aminations réductrices successives. Cette fois, les quatre centres stéréogènes de la (-)-swainsonine proviennent du D-mannose.¹³¹

La synthèse commence par la protection de trois hydroxyles et de l'hémiacétal du D-mannose suivie de l'inversion de la configuration du centre en C4 de **417** par une séquence oxydation-réduction (l'hydrure attaquant la face la moins encombrée) qui mène à **418**. La transformation de cet alcool en triflate, suivie de l'addition d'un azoture permet d'accéder à **419** avec rétention globale de la configuration par rapport au D-mannose. L'éther de silyle est alors déprotégé, l'alcool résultant est oxydé en aldéhyde. Une réaction de Wittig permet alors d'accéder au composé insaturé **420**. Une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon permet alors à la fois la réduction de la double liaison de l'aldéhyde insaturé et de la fonction azide. L'amine formée *in situ* réagit alors sur l'aldéhyde par amination réductrice pour donner le composé bicyclique **421**. Dans ces conditions, le groupe benzylique de la position anomérique n'est pas

¹³¹ (a) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1853. (b) Bashyal, B. P.; Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3083.

hydrogénéolé. En revanche, l'éther de benzyle de **421** réagit en présence de palladium métallique et l'aldéhyde résultant peut alors se condenser sur l'amine secondaire pour conduire, après amination réductrice, à l'acétonide de la (-)-swainsonine **422**. L'acétonide est alors déprotégé en milieu acide pour former la (-)-swainsonine avec 16% de rendement global (Schéma 113).



II.1.1.2. Synthèses de la (-)-swainsonine les plus efficaces

Aujourd'hui, deux synthèses de la (-)-swainsonine font référence pour leur efficacité. Toutes les deux utilisent les dérivés des sucres comme produit de départ.

II.1.1.2.1. Synthèse de Cha *et al.*

A notre connaissance, la plus courte synthèse totale de la (-)-swainsonine a été décrite par Cha *et al.* en 1989 à partir du 2,3-*O*-isopropylidène-D-érythrose. L'étape-clé de cette synthèse est une cyclisation dipolaire 1,3 d'un azide sur une double liaison.¹³²

Le 2,3-*O*-isopropylidène-D-érythrose¹³³ est engagé dans une réaction de Wittig pour produire après tosylation de l'alcool libre, le composé insaturé **423**. La substitution nucléophile du tosylate

¹³² Bennet, R. B.; Choi, J. R.; Montgomery, W. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580.

¹³³ Coben, N.; Banner, B. L.; Lopresti, R. J.; Wong, F.; Rosenberger, M.; Liu, Y.-Y.; Thom, E.; Liebman, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3661.

par un azoture immédiatement suivie d'une cyclisation dipolaire 1,3 produit l'iminoester **425** via la décomposition de l'intermédiaire triazolone **424**.¹³⁴ Après saponification de l'ester dans **425** et addition intramoléculaire de l'acide carboxylique formé sur l'imine, la lactone **426** intermédiaire subit un réarrangement spontané de la lactone et après une déshydratation, le lactame **427** est formé. La (-)-swainsonine est obtenue après réduction/hydroboration du lactame insaturé et déprotection du diol (Schéma 114).

Cha *et al.* ont donc réalisé une synthèse de la (-)-swainsonine en 8 étapes avec un rendement global de 35%.

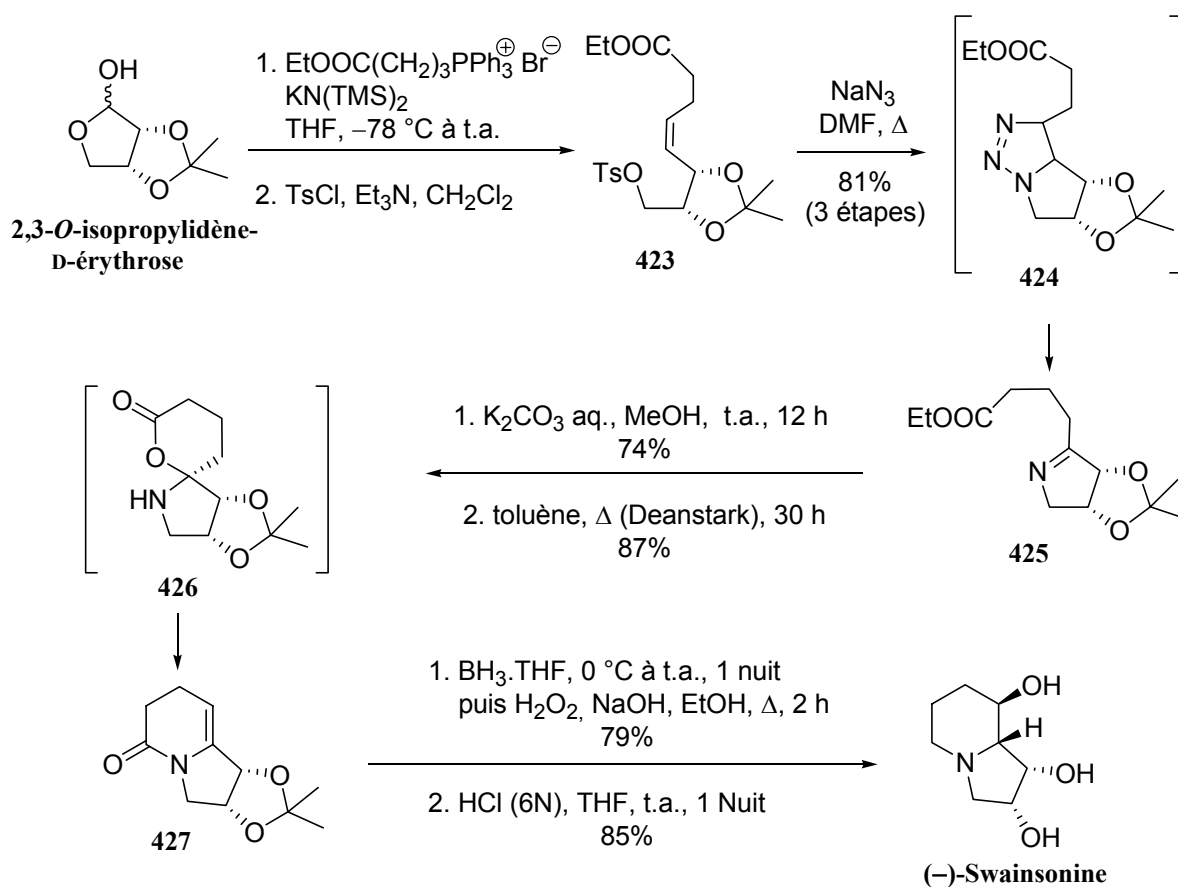


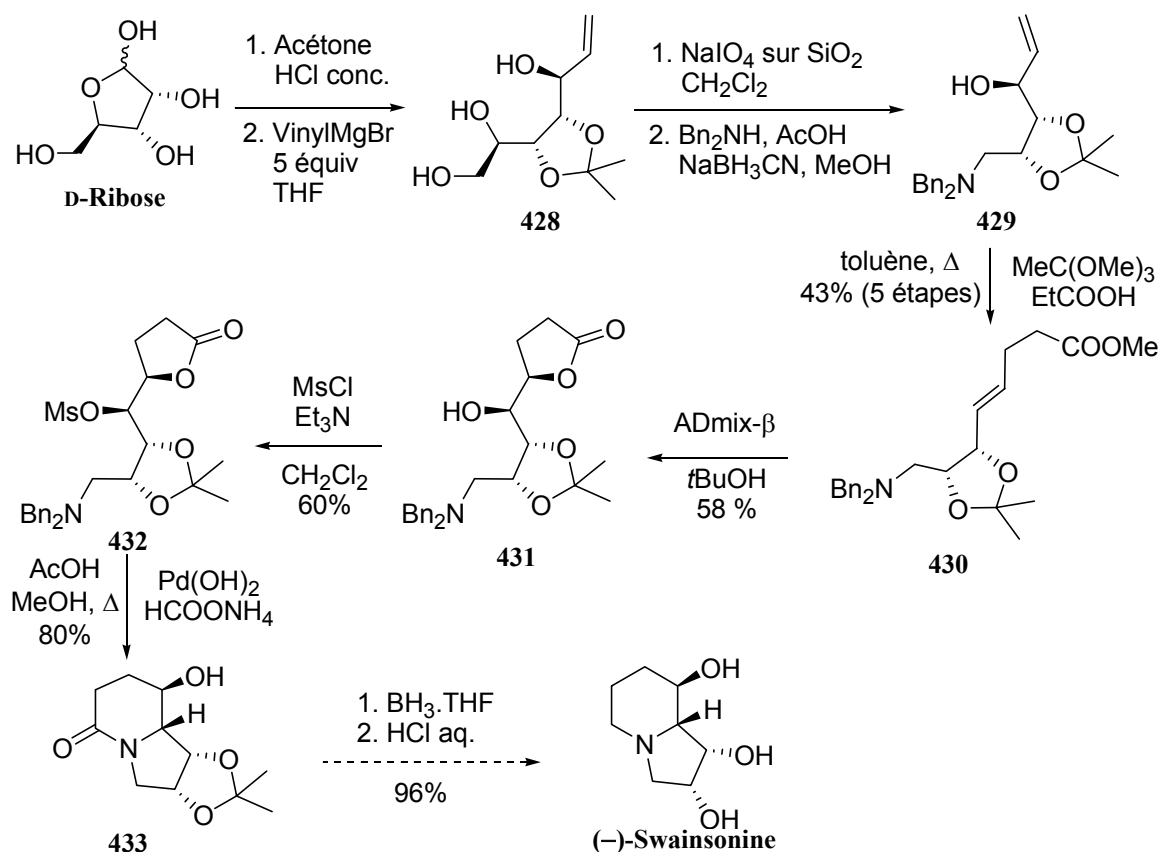
Schéma 114

¹³⁴ W. H. Pearson *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3527 et les références citées.

II.1.1.2.2. Synthèse de Pearson *et al.*

En 2002, Pearson *et al.* décrivent une synthèse à grande échelle de la (-)-swainsonine à partir du D-ribose en utilisant comme étape-clé un réarrangement de Johnson-Claisen et une double cyclisation en un seul pot.¹³⁵

Après protection du diol sous forme d'acétonide, le D-ribose est traité par un vinylmagnésien pour fournir le triol **428**. La stéréochimie de l'addition est conforme au modèle de Felkin-Anh.¹³⁶ La coupure oxydante du diol suivie d'une amination réductive permet la synthèse de l'aminool **429**. Ce dernier est transformé en ester insaturé **430** par un réarrangement de Johnson-Claisen.¹³⁷ Une *cis*-dihydroxylation asymétrique de la double liaison fournit l'hydroxylactone **431**, qui est transformée en mésylate **432**. Une hydrogénéolyse des groupes benzyles protégeant l'atome d'azote entraînent ensuite une double cyclisation, ce qui permet d'accéder à l'indolizidone **433**. La transformation de **433** en (-)-swainsonine par réduction et déprotection était décrite¹³⁸ (Schéma 115).



¹³⁵ Pearson, W. H.; Ren, Y.; Powers, J. D. *Heterocycles* **2002**, *58*, 421.

¹³⁶ (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.

¹³⁷ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Peterson, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.

¹³⁸ Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7217.

Cette synthèse a été réalisée en 10 étapes et 12% de rendement global. Elle ne requiert que 2 purifications par chromatographie sur colonne et une cristallisation. De plus, son produit de départ peu coûteux a permis la synthèse de la (-)-swainsonine à l'échelle de plusieurs grammes.

I.1.1. Utilisation d'autres produits de départ chiraux

Les sucres constituent une source de chiralité de choix pour introduire les quatre centres stéréogènes présents dans la (-)-swainsonine, cependant, il est intéressant de noter que d'autres produits de départ chiraux ont également été utilisés pour introduire les centres stéréogènes de la (-)-swainsonine tel que l'acide malique¹³⁹ ou encore les dérivés de l'acide tartrique¹⁴⁰.

Citons ici une des synthèses les plus récentes de la (-)-swainsonine qui utilise comme produit de départ un alcool optiquement pur, le (*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol, obtenu à partir de l'alcool racémique par dédoublement.¹⁴¹ Cette synthèse utilise comme étape-clé une cyclisation [2+2] diastéréosélective d'un éther d'énol sur le dichlorocétène.

Dans un premier temps, le précurseur de la cycloaddition, **435**, est synthétisé à partir du (*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol. Après réaction de cet alcool sur le trichloroéthène, l'éther d'énol dichloré résultant **434** est traité par le *n*BuLi puis alkylé par l'iodure d'allyle pour former, après réduction de la triple liaison intermédiaire, l'éther d'énol **435**. La cycloaddition [2+2] de cet éther d'énol sur le dichlorocétène permet ensuite d'accéder à la dichlorocyclobutanone **436** avec une excellente diastéréosélectivité (ed = 95%).¹⁴² Une réaction de Beckmann¹⁴³ permet ensuite de construire le lactame à 5 chaînons puis une déchloration conduit au lactame **437**. Une oxydation par SeO₂ permet de synthétiser l'alcool allylique **438** ainsi que son diastéréomère (mélange équimolaire). Le manque de diastéréosélectivité de la réaction impose une séquence d'oxydation/réduction pour former majoritairement le diastéréomère **438** (rapport diastéréomérique de 92/8). La protection de l'alcool allylique sous forme d'éther silylé a dû être suivie d'un traitement par AcOH afin d'hydrolyser sélectivement l'imidate de silyle formé simultanément. Une allylation de l'atome d'azote par catalyse par transfert de phase donne ensuite accès au diène **439**, qui peut être cyclisé par métathèse de fermeture de cycle en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération **440**.¹⁴⁴

¹³⁹ Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1358.

¹⁴⁰ Dener, J. M.; Hart, D. J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6022.

¹⁴¹ Delair, P.; Kanzawa, A. M.; de Azevedo, M. B.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707.

¹⁴² (a) Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5525. (b) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210.

¹⁴³ (a) Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1886**, *89*, 988. (b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, *1*.

¹⁴⁴ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

L'indolizidinone résultante **441** est alors hydrogénée sur Palladium sur charbon. La coupure sélective de l'éther chiral en milieu acide suivie de la réduction du lactame permet d'accéder à l'indolizidine **442**. Une réaction de déshydratation par le sulfurane de Martin¹⁴⁵ produit la déhydroindolizidine **443**. Après dihydroxylation de **443**, le diol est obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité (20/1). Une séquence de désilylation/acylation/déprotection permet l'obtention de la (-)-swainsonine (Schéma 116).¹⁴⁶

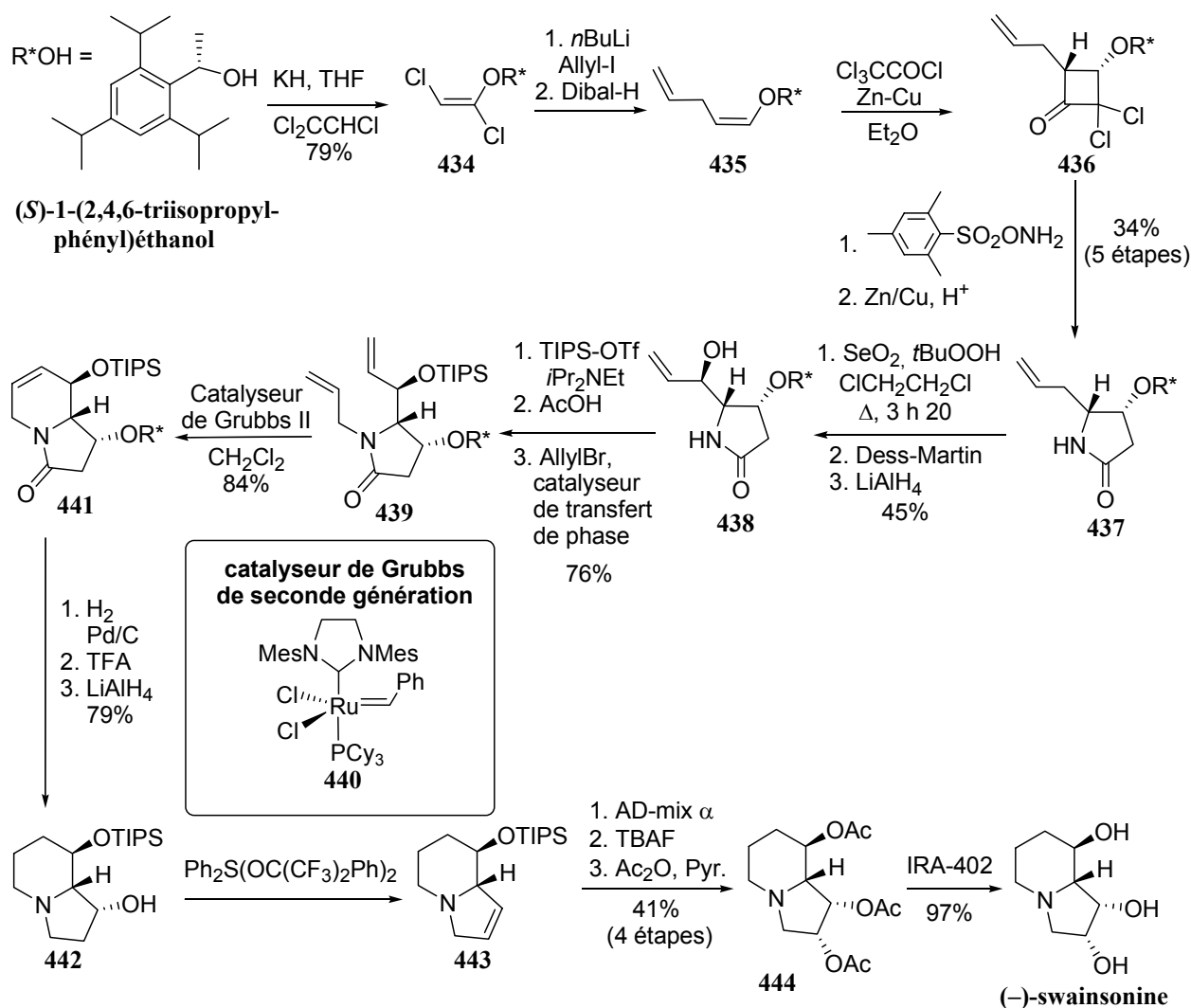


Schéma 116

Cette stratégie de synthèse permet d'accéder à la (-)-swainsonine en 20 étapes avec 2,4% de rendement.

¹⁴⁵ (a) Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2339. (b) Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327.

¹⁴⁶ Cecon, J.; Greene, A.E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739.

De nombreux groupes ont réalisé la synthèse de la (-)-swainsonine en utilisant un produit de départ chiral, et plus particulièrement un carbohydrate. Cependant, dans d'autres stratégies, la chiralité est introduite à l'aide de réactions énantiosélectives.

II.2. Synthèses utilisant une réaction énantiosélective pour introduire la chiralité

I.1.2. Introduction de l'asymétrie par époxydation de Sharpless

II.2.1.1. Synthèse de Sharpless *et al.*

En 1985, Sharpless *et al.* décrivent la première synthèse totale de la (-)-swainsonine qui n'utilise pas de carbohydrate pour introduire la chiralité.¹⁴⁷ La construction du squelette indolizinique est effectuée à partir de la *N*-benzyl-*p*-toluènesulfonamide et l'asymétrie est introduite par deux époxydations asymétriques de Sharpless.¹⁴⁸

La synthèse débute par la préparation de l'alcool allylique **446**, qui est obtenu en trois étapes à partir de la *N*-benzyl-*p*-toluènesulfonamide. Ainsi, après alkylation de l'atome d'azote de la *N*-benzyl-*p*-toluènesulfonamide, le composé chloré formé **445** subit une substitution nucléophile par un acétate suivie de la méthanolyse de l'acétate résultant pour donner l'alcool allylique **446**. Une époxydation asymétrique de Sharpless permet alors d'accéder à l'époxyde **447**. L'attaque de **447** par un thiolate en milieu basique permet l'ouverture sélective d'un époxyde intermédiaire issu du réarrangement de l'époxyde initial.¹⁴⁹ Après la protection de l'alcool formé et un réarrangement de Pummerer, le thioacétal mixte **448** est transformé en aldéhyde **449**, qui est traité par une séquence de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons/réduction/époxydation asymétrique pour former l'époxyde **450**. Après oxydation de Moffat¹⁵⁰ et réaction de Wittig, l'ester α,β -insaturé est réduit par le diimide¹⁵¹ pour donner l'époxyester **451**. La déprotection de l'amine provoque ensuite l'attaque intramoléculaire de l'amine secondaire sur l'époxyde. La protection de l'alcool formé et la réduction de l'ester terminal permettent ensuite d'accéder à la pyrrolidine **452**. L'alcool obtenu est alors métylé, entraînant une deuxième cyclisation qui aboutit à l'ammonium quaternaire **453**. La (-)-swainsonine est isolée après hydrogénéolyse des groupes benzyles et désilylation (Schéma 117).

¹⁴⁷ Adams, C. E.; Walker, F. J.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 420.

¹⁴⁸ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

¹⁴⁹ Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373.

¹⁵⁰ Pfitzner, K. E.; Moffat, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027.

¹⁵¹ Hammersma, J. W.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3985.

La synthèse totale de la (-)-swainsonine a donc été réalisée en 21 étapes avec un rendement global de 7%.

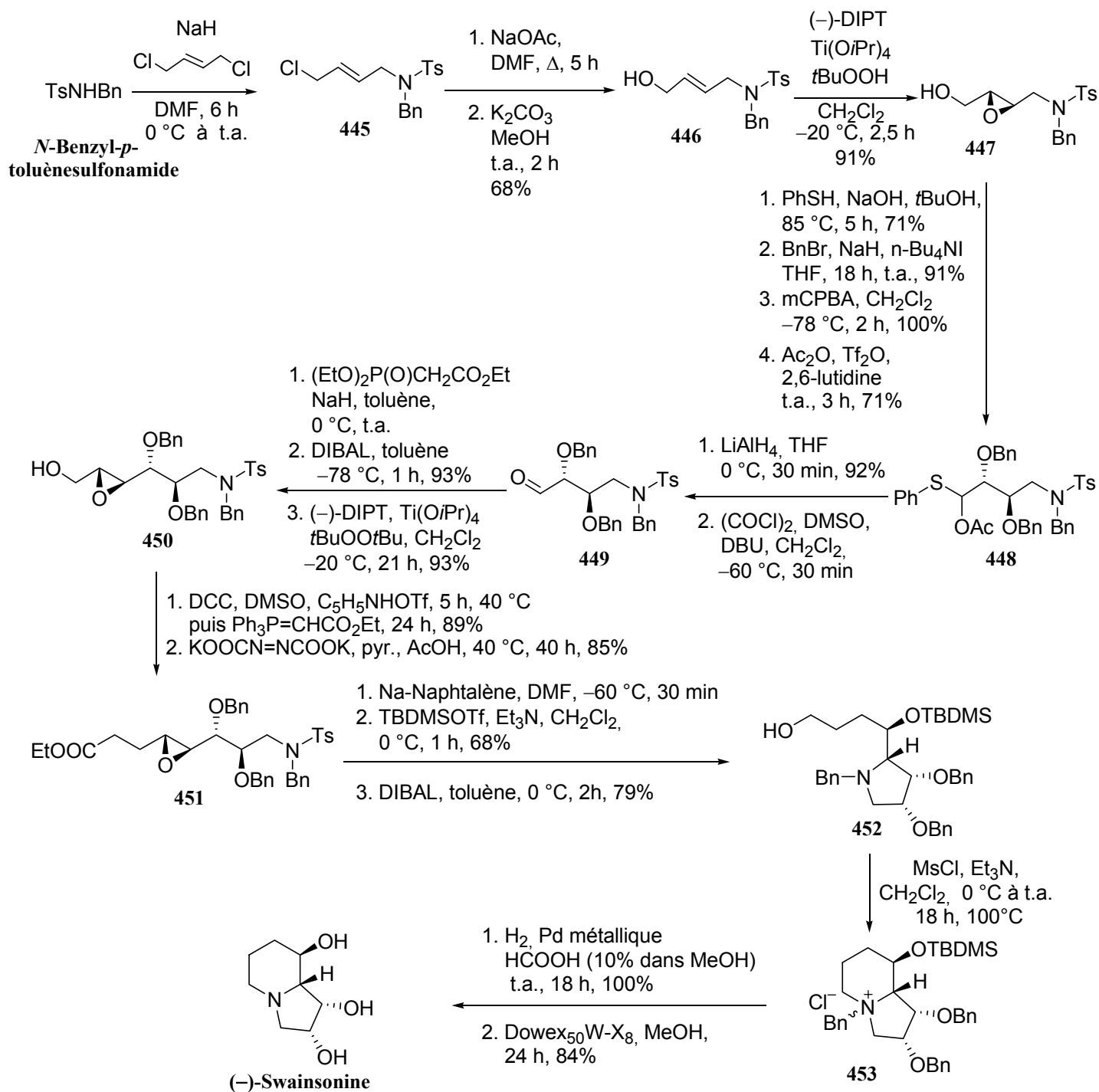


Schéma 117

II.2.1.2. Synthèse de Riera *et al.*

En 2005, Riera *et al.* ont également utilisé une époxydation de Sharpless sur le (*E*)-2,4-pentadièn-1-ol pour introduire la chiralité dans leur synthèse de la (-)-swainsonine à partir de ce substrat diénique. La construction de la structure indolizidine fait intervenir une métathèse cyclisante et une cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire.¹⁵²

Après époxydation asymétrique du (*E*)-2,4-pentadièn-1-ol, l'époxy alcool obtenu **454** est traité par l'allylisocyanate pour former le carbamate **455**. Placé en milieu basique, le composé **455** subit une ouverture intramoléculaire de l'époxyde qui permet d'isoler l'oxazolidinone insaturée **456**. Une métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs de première génération **457**¹⁵³ permet alors la construction du squelette oxazolidinylpipéridine du composé **458**. Après hydrogénation de l'insaturation et protection de l'alcool sous forme d'éther benzylique, le carbamate de **459** est saponifié et l'amine libérée est protégée en présence de Boc₂O pour produire l'hydroxyméthylpipéridine **460**. Une séquence oxydation/réaction de Horner-Wadsworth-Emmons fournit la pipéridine insaturée **461** qui est dihydroxylée par OsO₄/NMO pour produire la pipéridine **462** avec une excellente diastéréosélectivité. La déprotection de l'azote de la pipéridine **462** permet alors une cyclisation intramoléculaire qui engendre l'indolizidinone **463**. De simples étapes de protection/réduction/déprotection permettent alors la synthèse de la (-)-swainsonine (Schéma 118).

Cette synthèse totale constitue une voie d'accès à la (-)-swainsonine en 17 étapes avec un rendement global de 7%.

¹⁵² Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325.

¹⁵³ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.

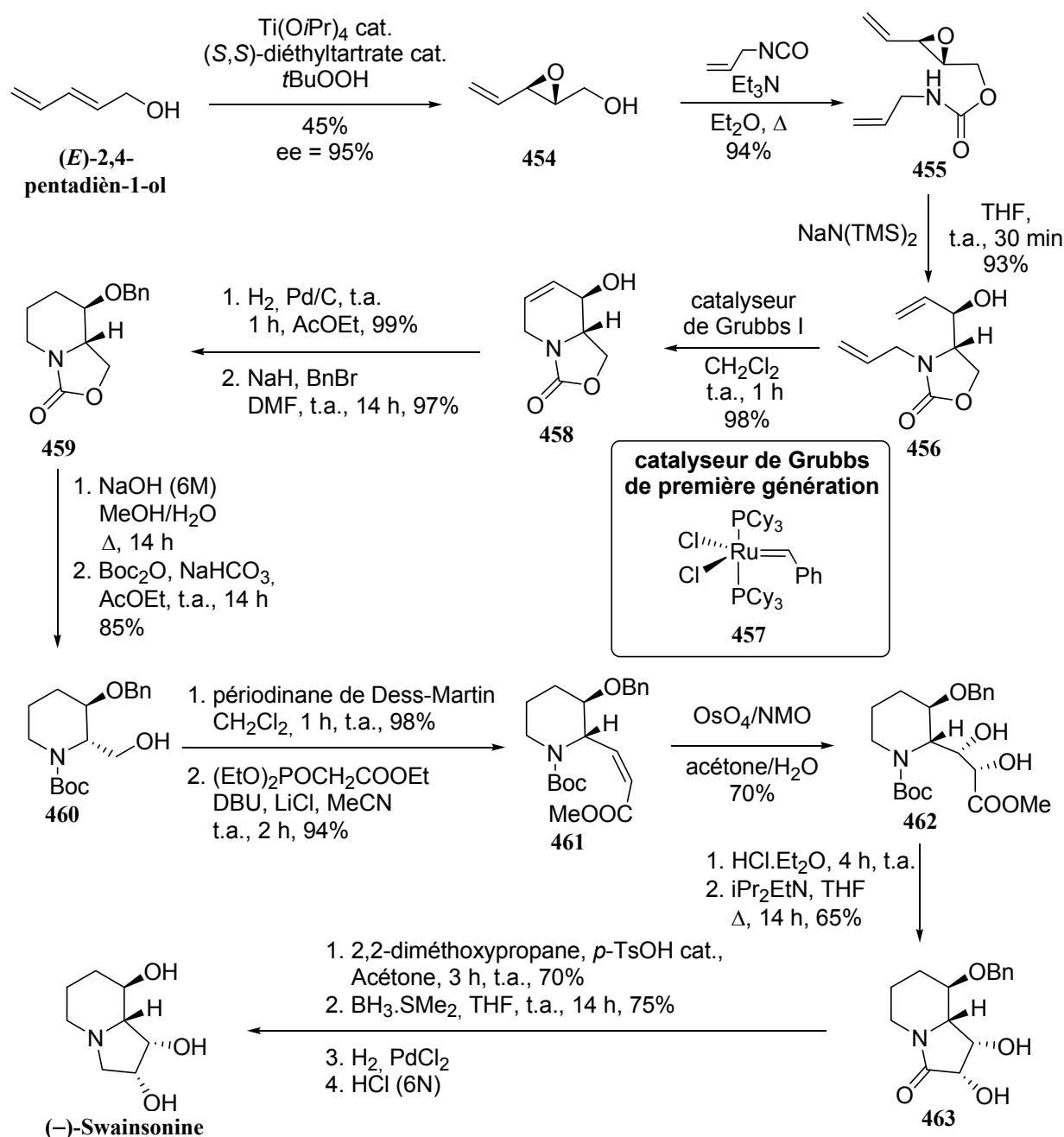


Schéma 118

I.1.3. Induction de l'asymétrie par dihydroxylation de Sharpless

II.2.1.3. Synthèse de Reiser *et al.*

Récemment, Reiser *et al.* ont décrit une synthèse totale de la (-)-swainsonine qui utilise une pyridine comme produit de départ afin de construire la pipéridine du squelette.¹⁵⁴ L'asymétrie est introduite par une dihydroxylation de Sharpless.¹⁵⁵

¹⁵⁴ Heimgärtner, G.; Rätz, D.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2005**, 61, 643.

La synthèse débute par la transformation de la pyridine-2-carbaldéhyde en oléfine par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Cette réaction est suivie d'une oxydation qui permet l'obtention du *N*-oxyde de pyridine insaturé **465**. Le diol **466** est alors préparé avec 98% d'excès énantiomérique par dihydroxylation asymétrique de Sharpless. La réduction du *N*-oxyde de pyridine par hydrogénation sur oxyde de platine entraîne la lactamisation ce qui permet de former l'indolizidine **467** sous forme d'un mélange inséparable d'épimères en proportion 60/40. Afin d'inverser le centre stéréogène en C1, le diol *anti* est monobenzoylé. Un traitement par l'anhydride triflique permet ensuite d'obtenir le diol *syn* monobenzoylé **469**.¹⁵⁶ Après une séquence de déprotection/protection, l'indolizidine **470** obtenue est oxydée régiosélectivement par catalyse au ruthénium-(VIII).¹⁵⁷ L'aminal **471** résultant est déshydraté pour conduire à l'énamine **472**. Une séquence réduction/hydroboration/déprotection permet la synthèse de la (-)-swainsonine (Schéma 119). Cette synthèse totale comprend 12 étapes et s'effectue avec un rendement global de 4,2%.

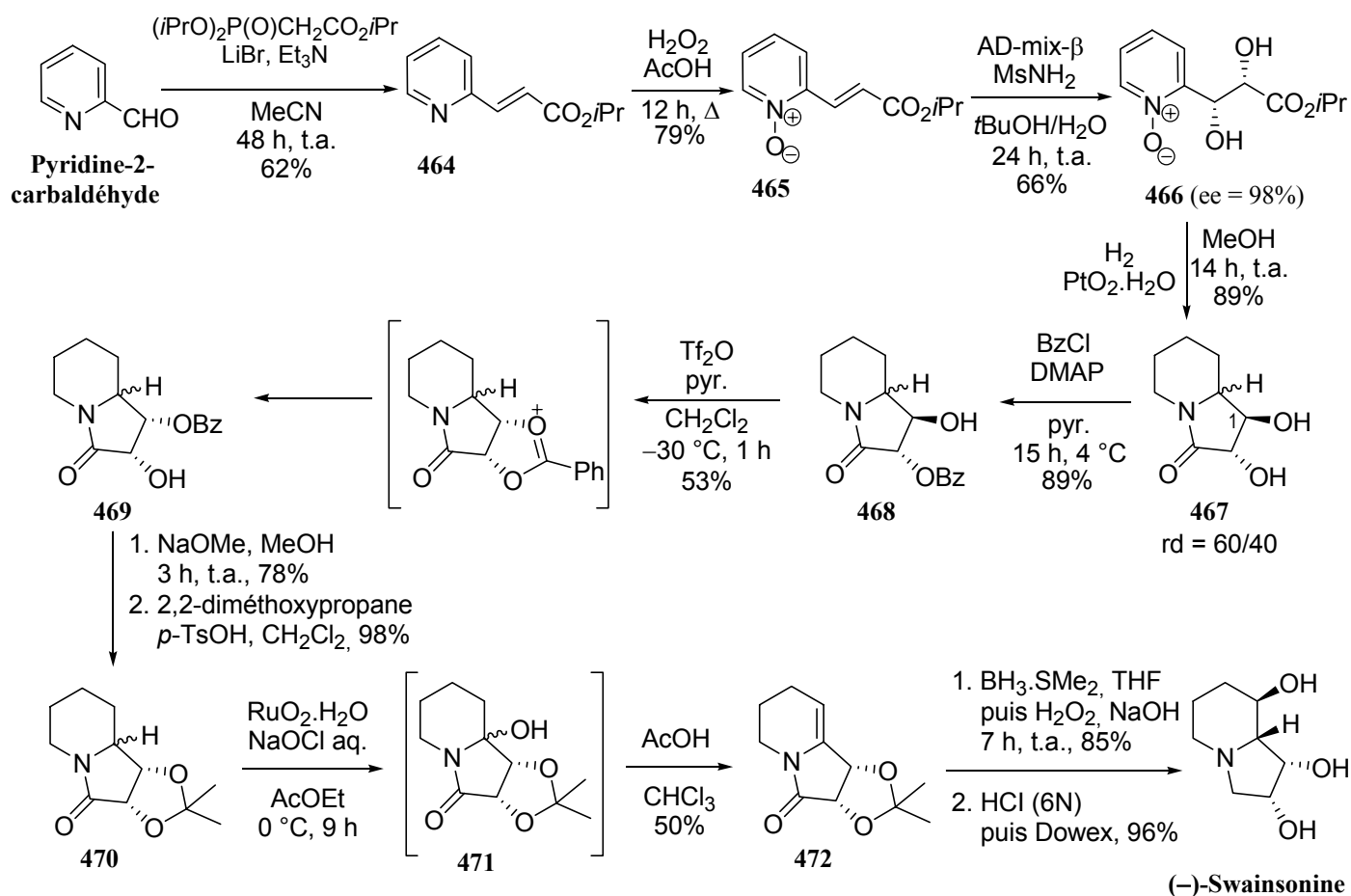


Schéma 119

¹⁵⁵ Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

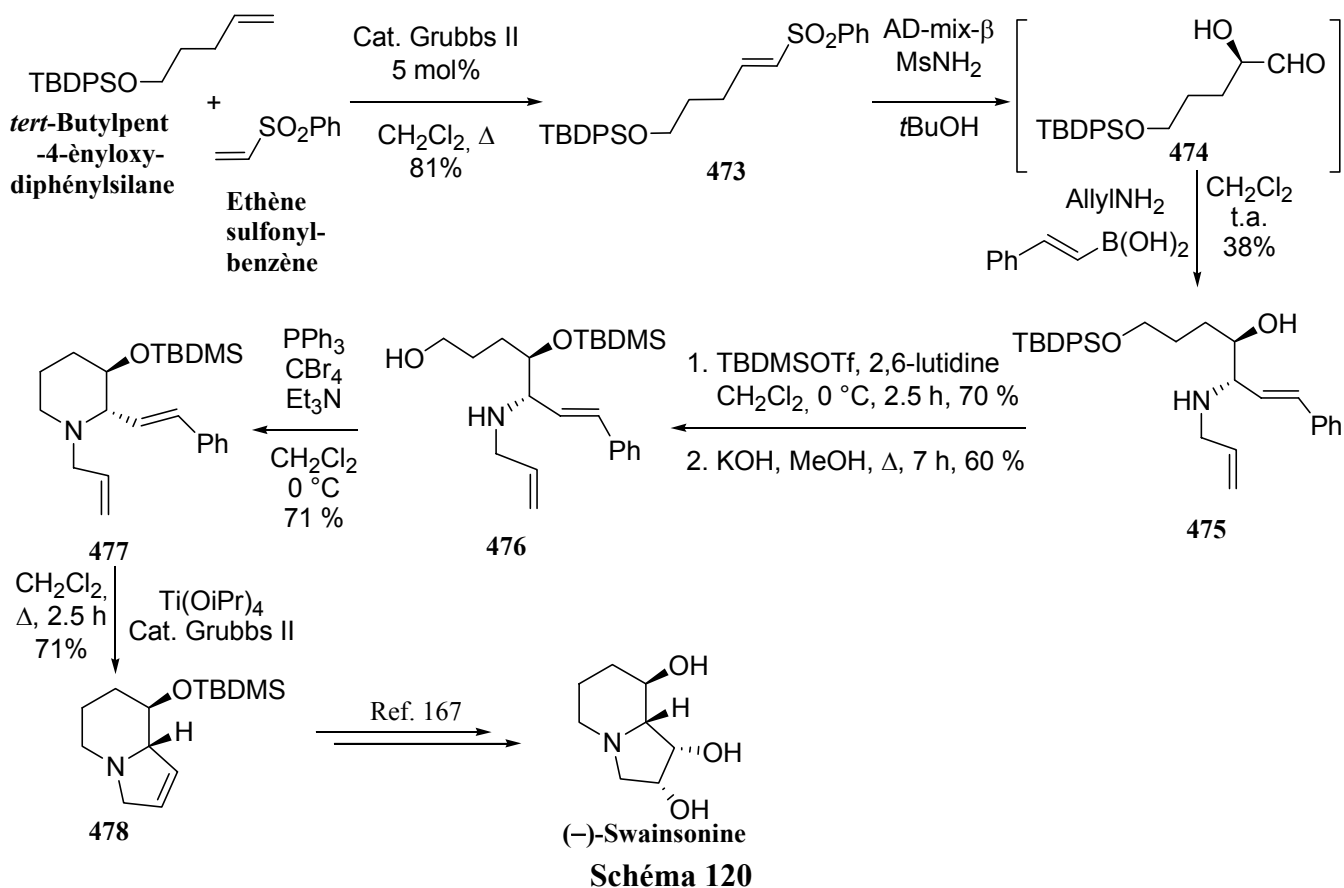
¹⁵⁶ Kazula, Z.; Mostowicz, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 225.

¹⁵⁷ Shigeyuki, Y.; Yukimi, A.; Yoshihiro, N. *Chem Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5042.

II.2.1.4. Synthèse de Pyne *et al.*

Pyne *et al.* ont également utilisé les conditions de dihydroxylation asymétrique de Sharpless sur une sulfone vinylique afin d'introduire la chiralité.¹⁵⁸

La synthèse débute par la métathèse croisée du *tert*-butylpent-4-ényloxydiphénylsilane et de l'éthène sulfonylbenzène ce qui permet de produire la sulfone vinylique **473**. Traitée dans les conditions de dihydroxylation asymétrique de Sharpless, cette vinylsulfone **473** est transformée en aldéhyde optiquement actif **474**.¹⁵⁹ Celui-ci est soumis à une réaction de type borono-Mannich qui s'effectue en présence d'acide β -styrényle boronique et d'allylamine.¹⁶⁰ Le 1,2-amino-alcool *anti* **475** est soumis à une séquence de protection/déprotection, et l'alcool primaire résultant **476** est transformé *in situ* en dérivé bromé (PPh₃/CBr₄) qui évolue spontanément *via* une substitution nucléophile intramoléculaire pour fournir la pipéridine **477**. Une métathèse cyclisante appliquée cette la pipéridine **477** permet d'obtenir le dérivé bicyclique **478**, précurseur de la (-)-swainsonine.¹⁶⁷ Cette stratégie permet donc une synthèse formelle de la (-)-swainsonine avec un rendement global de 4,3 % sur 11 étapes (Schéma 120).



¹⁵⁸ Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7097.

¹⁵⁹ Evans, P.; Leffray, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7973.

¹⁶⁰ Petasis, N. A.; Zavalov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798.

I.1.4. Utilisation de la réduction asymétrique de Noyori – Synthèse de O'Doherty *et al.*

O'Doherty *et al.* affirment avoir effectué la synthèse de la (-)-swainsonine et de son énantiomère à partir du furane en utilisant une réduction de Noyori pour induire l'asymétrie.¹⁶¹ Nous décrivons ici la synthèse de l'énantiomère naturel, bien que seule la synthèse de la (+)-swainsonine soit décrite de façon détaillée dans la publication d'origine.

La synthèse débute par l'addition du 2-lithiofurane (obtenu par déprotonation du furane par le *n*BuLi) sur la γ -butyrolactone. Après protection de l'alcool primaire sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, la cétone **479** est réduite dans les conditions modifiées de réduction asymétrique de Noyori¹⁶² pour donner l'alcool optiquement actif **480** avec un excès énantiomérique de 96%. Le traitement par du *N*-bromosuccinimide¹⁶³ permet de réarranger ce furylalcool **480** en pyranone **481**. La formation d'un éther benzylé en position anomérique par carbonatation/glycosylation diastéréosélective pallado-catalysée permet l'obtention de la pyranone benzylée **482** sous forme d'un unique diastéréomère.¹⁶⁴ Une réduction diastéréosélective de la cétone par NaBH₄ suivie d'une carbonatation fournit le carbonate mixte **483**, précurseur de l'azoture allylique **484** obtenu par réaction pallado-catalysée de type Tsuji-Trost.¹⁶⁵ A partir de cet intermédiaire-clé **484**, deux voies d'accès à la (-)-swainsonine basées sur le même principe sont décrites : la première commence par la transformation de l'éther de silyle en mésylate, suivie d'une dihydroxylation stéréosélective,¹⁶⁶ ce qui permet l'obtention du dérivé **486**. La (-)-swainsonine est alors obtenue par hydrogénolyse du groupe benzyle et réduction simultanée de l'azide en présence d'hydrogène sur Pd(OH)₂. Signalons que cette dernière étape implique une double cyclisation spontanée de l'amine formée (réduction de l'azide) par substitution du mésylate d'une part et amination réductrice de l'aldéhyde formé *in situ* d'autre part.

Dans la seconde voie, le dérivé **484** est dihydroxylé et, après protection du diol, le composé **487** est transformé en mésylate **488**. La double cyclisation est également obtenue par action de H₂ sur Pd(OH)₂. Une déprotection de l'acétonide de **422** termine cette synthèse (Schéma 121).

¹⁶¹ Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609.

¹⁶² (a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117. (b) Li, M.; Scott, J. G.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1005.

¹⁶³ Achmatowicz, O.; Bielski, R. *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, 165.

¹⁶⁴ Babu, R. S.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12406.

¹⁶⁵ (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387. (b) de Oliveira, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastana, R. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271.

¹⁶⁶ (a) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Bolonik, J.; Maurya, R.; Stanton, M. L.; Thorpe, A. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1717. (b) Takao, K.-I.; Hara, M.; Tsujita, T.; Yoshida, K.-I.; Tadano, K.-I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4665.

La (-)-swainsonine a donc pu être synthétisée à partir du furane et de la γ -butyrolactone selon deux approches très similaires avec respectivement 17,3% sur 13 étapes et 14,8% sur 15 étapes.

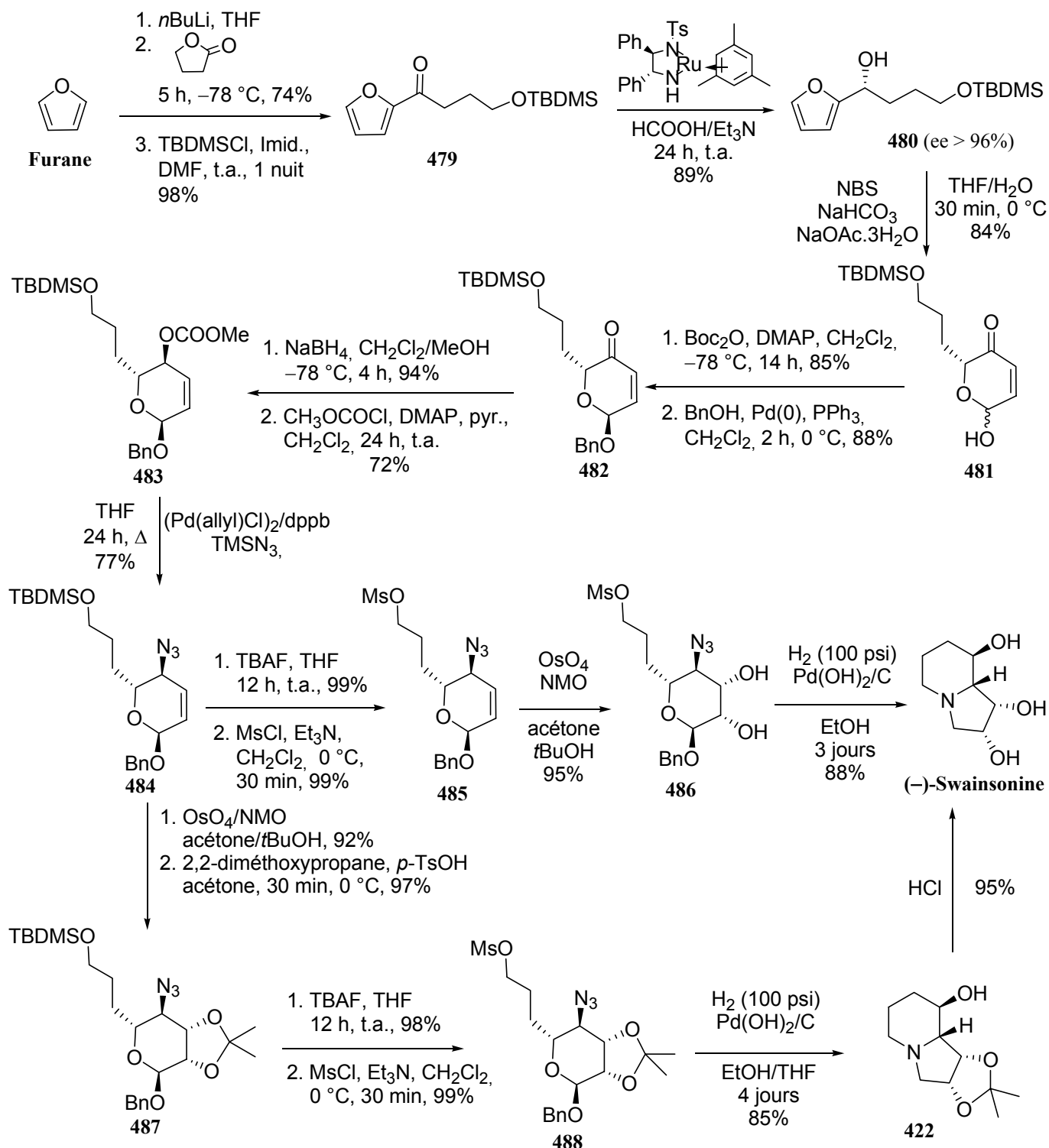


Schéma 121

I.1.5. Introduction de la chiralité par désymétrisation d'un composé méso

II.2.1.5. Synthèse de Blechert *et al.*

En 2002, Blechert *et al.* décrivent une synthèse de la (-)-swainsonine dans laquelle la chiralité est engendrée par désymétrisation d'un diol *méso*. L'étape-clé de cette synthèse est une réaction tandem métathèse d'ouverture de cycle/métathèse cyclisante.¹⁶⁷

Le (1*S*,3*R*)-cyclopent-4-èn-1,3-diol est transformé en *méso*-bis-carbamate **489**, qui est désymétrisé par couplage pallado-catalysé en présence du ligand chiral **490** pour donner l'oxazolidinone **491**.¹⁶⁸ Après hydrolyse du carbamate, le sulfonamide et le groupe hydroxyle formés sont respectivement allylé et silylé pour produire le précurseur de métathèse **492**. En présence de catalyseur de Grubbs de première génération **457**, le composé **492** est converti en dihydropyrrole **493** par réaction tandem de métathèse d'ouverture de cycle et métathèse de fermeture de cycle. Il faut noter que la présence d'un éther de silyle stériquement encombré semble primordiale pour déplacer l'équilibre vers la conversion totale en composé **493**. La double liaison terminale est alors fonctionnalisée par hydroboration et l'alcool obtenu **494** est engagé dans une séquence de déprotection/protection de l'amine résultante. Une méthylation permet ensuite d'accéder au précurseur de cyclisation **495**. La déprotection du groupe allyloxy-carbonyl entraîne alors la substitution nucléophile intramoléculaire du méthylate pour former l'indolizidine **496**. Bien que la *syn*-dihydroxylation de l'indolizidine racémique (\pm)-**496** par OsO₄/NMO ait été décrite dans la littérature avec un bon rapport diastéréomérique de 88/12,¹⁶⁹ l'application de ces conditions à l'indolizidine optiquement pure **496** a donné un mélange presque équimolaire des deux diastéréomères. Afin d'effectuer la *syn*-dihydroxylation diastéréosélective de l'insaturation, l'AD-mix- α a été utilisé. Le rapport diastéréomérique est alors de 20/1. Le mélange n'étant pas séparable, les auteurs décrivent une séquence de désilylation/acétylation/séparation/hydrolyse nécessaire à l'obtention de la (-)-swainsonine optiquement pure (Schéma 122).

La (-)-swainsonine a donc pu être obtenue en 12 étapes avec un rendement global de 40%.

¹⁶⁷ Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325.

¹⁶⁸ Trost, B. M.; Patterson, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1339.

¹⁶⁹ Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Miyazawa, K.; Yamagushi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281.

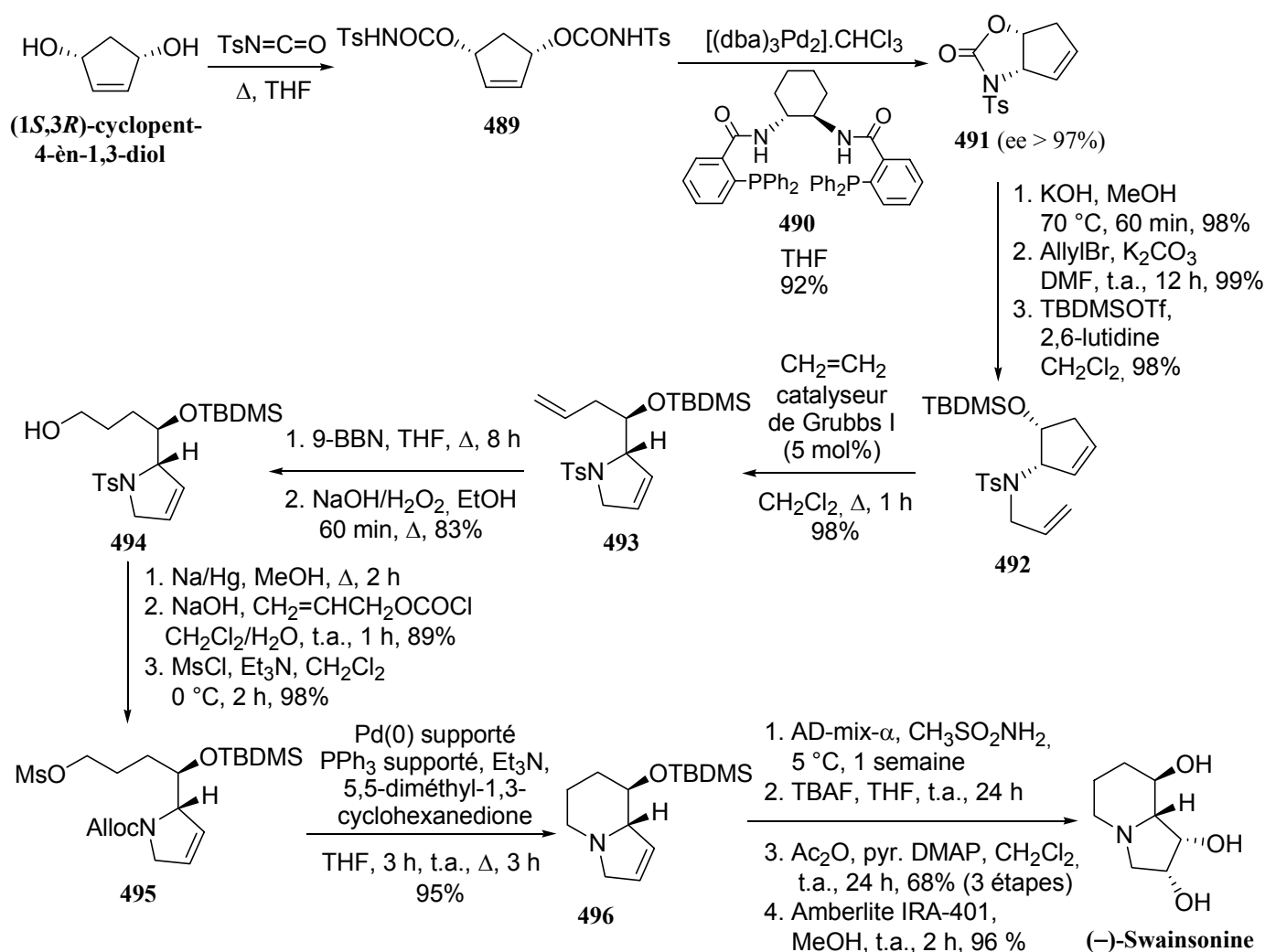


Schéma 122

II.2.1.6. Synthèse de Mariano *et al.*

La synthèse de la (-)-swainsonine décrite récemment par Mariano *et al.* à partir de la pyridine s'appuie également sur une réaction tandem métathèse d'ouverture de cycle/métathèse cyclisante. Dans cette approche, la chiralité provient de la désymétrisation d'un diester *méso* par une enzyme.¹⁷⁰

Un diol *méso* aminé, généré par photochimie à partir d'un pyridinium, est piégé *in situ* pour former le dérivé triacétylé **497**,¹⁷¹ qui est désymétrisé par réaction enzymatique en utilisant EEACE (Electric Eel AcétylCholine Esterase).¹⁷² L'alcool **498** formé est ensuite impliqué dans une séquence classique de protection/déprotection, et le centre stéréogène portant l'hydroxyle libre

¹⁷⁰ Song, L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7284.

¹⁷¹ Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439.

¹⁷² Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6072.

dans le composé **499** est inversé à l'aide du sel de Burgess (hydroxyde de (méthoxycarbonylsulfamoyl) triéthylammonium) ce qui permet d'accéder au dérivé **500**.¹⁷³ Après benzylation de l'alcool et allylation de l'amide, le composé **501** est traité dans les conditions du réarrangement par métathèse afin d'obtenir la pipéridine insaturée **502**. Une séquence de déprotection/protection suivie d'une dihydroxylation de la double liaison par OsO₄ donne un mélange inséparable de diastéréomères **504** et **505** dans des proportions 19/81 en faveur du produit attendu **505**. Le mélange est alors traité dans les conditions de Mitsunobu¹⁷⁴ pour produire, après acétylation, le mélange des indolizidines diacétates **506** et **507** qui peuvent être séparées. Après hydrogénation et déprotection des alcools, la (-)-swainsonine a été obtenue avec un rendement global de 2,4% sur les 16 étapes (Schéma 123).

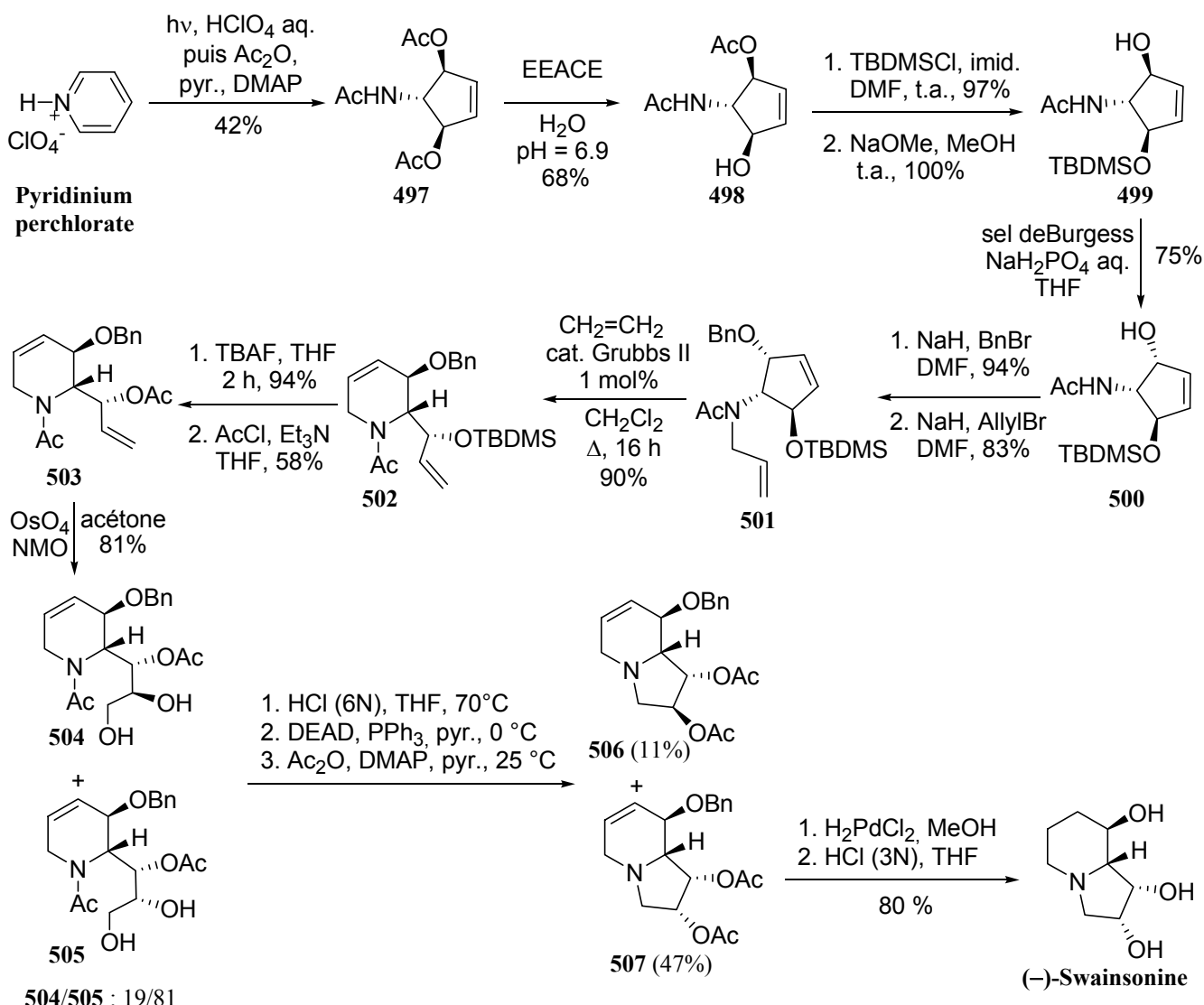


Schéma 123

¹⁷³ Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1575.

¹⁷⁴ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1.

Ainsi, nous avons décrit ci-dessus plusieurs stratégies de synthèse de la (-)-swainsonine qui ont été explorées depuis une vingtaine d'années. Deux grandes tendances peuvent être distinguées : de nombreuses synthèses utilisent la chimie des sucres qui permet d'accéder facilement à la structure polyols avec une stéréochimie contrôlée. La deuxième approche consiste à introduire la chiralité par des réactions chimiques énantiosélectives classiques (époxydations, dihydroxylations, réductions énantiosélectives) ou par des réactions enzymatiques.

III. RESULTATS - SYNTHÈSE DE LA (-)-SWAINSONINE

Pour notre part, nous avons souhaité réaliser la synthèse de la (-)-swainsonine à partir d'un acide aminé naturel, la L-proline, en utilisant l'agrandissement d'un cycle de type prolinol (cf. Chap.1, I.1.1.7.2) afin de construire le cycle à 6 chaînons du squelette indolizidine. A ce jour, à notre connaissance, aucune approche synthétique de la (-)-swainsonine n'utilise la chiralité des acides aminés naturels pour construire les centres stéréogènes de la (-)-swainsonine.

III.1. Synthèse de la (-)-swainsonine *via* une métathèse cyclisante, agrandissement de cycle et cyclisation intramolécule

III.1.1. Rétrosynthèse

La synthèse de la (-)-swainsonine a été envisagée à partir de la pipéridine fonctionalisée **509** : une substitution nucléophile intramolécule par attaque de l'azote de la pipéridine **509** sur l'alcool primaire activé permettrait de construire le squelette indolizidine de la (-)-swainsonine. La pipéridine **509** serait synthétisée par agrandissement de cycle du prolinol substitué **510**, dont la chaîne latérale serait construite par dihydroxylation de la lactone insaturée **511**. Cette lactone devrait être accessible en utilisant une réaction de métathèse cyclisante^{175,176} appliquée au prolinol ester insaturé **512**. Ce dernier pourrait être synthétisé par addition diastéréosélective d'une espèce organométallique sur l'aldéhyde **513** dérivé de la L-proline, et estérification de l'alcool résultant (Schéma 124).

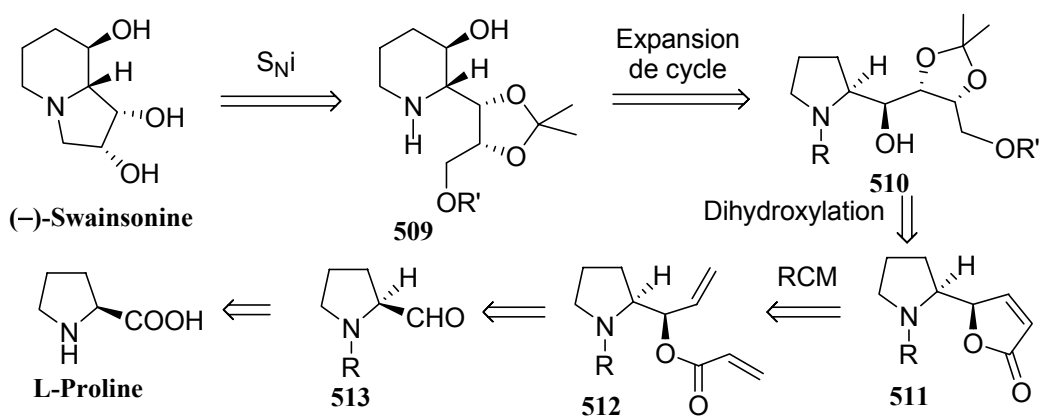


Schéma 124

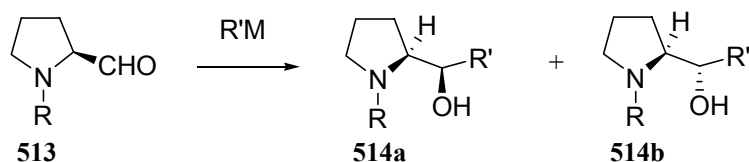
¹⁷⁵ (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036. (b) Grubbs R. G.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (c) Armstrong, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371. (d) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012. (e) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

¹⁷⁶ Métathèse sur des composés azotés : (a) Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75. (b) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93. (c) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. (d) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.

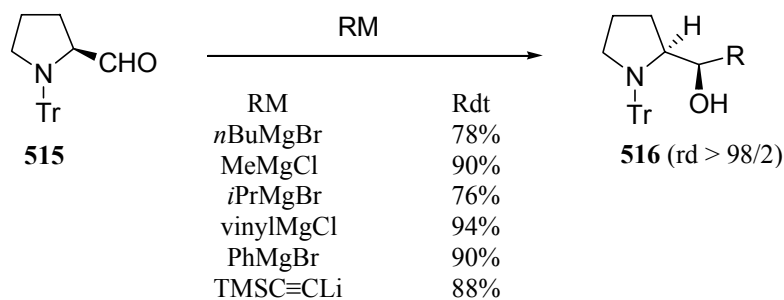
III.1.2. Synthèse de la (-)-swainsonine

III.1.2.1. Synthèse du prolinol 520 – Addition diastéréosélective d'un organomagnésien sur un prolinol

La première étape-clé de la synthèse consiste à créer un deuxième centre stéréogène par addition diastéréosélective d'un organomagnésien sur un prolinol de type **513**. Cependant, l'addition nucléophile d'un organométallique sur un prolinol, dont l'atome d'azote est protégé par un groupe protecteur benzyle ou carbalkoxy (le plus souvent R = Boc), donne en général un mélange de deux diastéréomères **514a** et **514b** dans des proportions qui varient en fonction du groupe protecteur R et de l'espèce organométallique utilisée (Schéma 125).¹⁷⁷ En général, le prolinol *syn* **514a** est le diastéréomère majoritaire mais il peut arriver que le produit d'addition *anti* **514b** soit obtenu majoritairement.



Cependant, Chemla *et al.* ont montré que l'addition d'un organométallique sur le prolinol *N*-tritylé **515** dans Et₂O à -78 °C offre une diastéréosélectivité remarquable en faveur du produit d'addition *syn* de type Felkin **516** (Schéma 126).¹⁷⁸ De plus, contrairement au prolinol *N*-benzylé, le prolinol *N*-tritylé **515** est stable configurationnellement.



La conformation de l'état de transition peut permettre d'expliquer cette bonne diastéréosélectivité observée (Schéma 127). *A priori*, la gêne stérique provoquée par la présence du

¹⁷⁷ (a) Kiyooka, S.-I.; Nakano, M.; Shiota, F.; Fujiyama, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5409. (b) Reed, P. E.; Ketzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2624. (c) St-Denis, Y.; Chan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3078. (d) Barret, A. G. M.; Damiani, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1410. (e) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez, A.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8521. (f) Ma, D.; Pan, Q.; Han, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9401.

¹⁷⁸ Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747.

groupe trityle empêche toute chélation avec l'atome d'azote. De plus, il a été montré que l'aldéhyde occupait une position pseudo-équatoriale sur le cycle, il est donc possible d'imaginer deux états de transition. Dans le premier état de transition (**A**), le carbonyle se place en *exo* par rapport au cycle pyrrolidine et la face *Si*, qui est la face la plus dégagée, sera la face d'attaque privilégiée pour un nucléophile. Cependant, une approche avec un angle de 105° est défavorisée en raison de la gêne stérique induite par la présence du cycle. Dans le second état de transition **B**, le carbonyle se place en *endo* par rapport au cycle pyrrolidine, la face *Si* est donc masquée par le groupe trityle, mais la face *Re* est totalement dégagée ce qui permet de former le produit d'addition *syn* majoritairement.¹⁷⁸

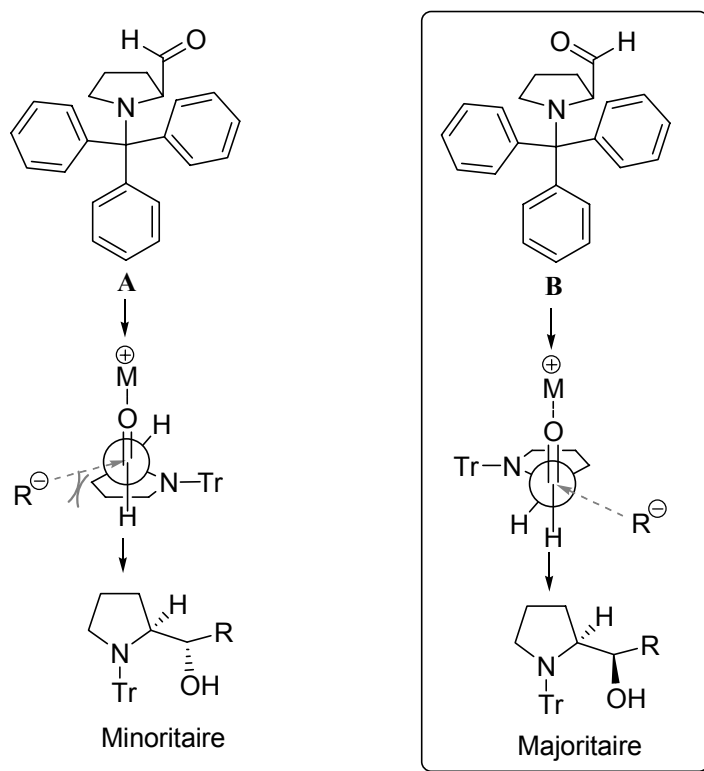
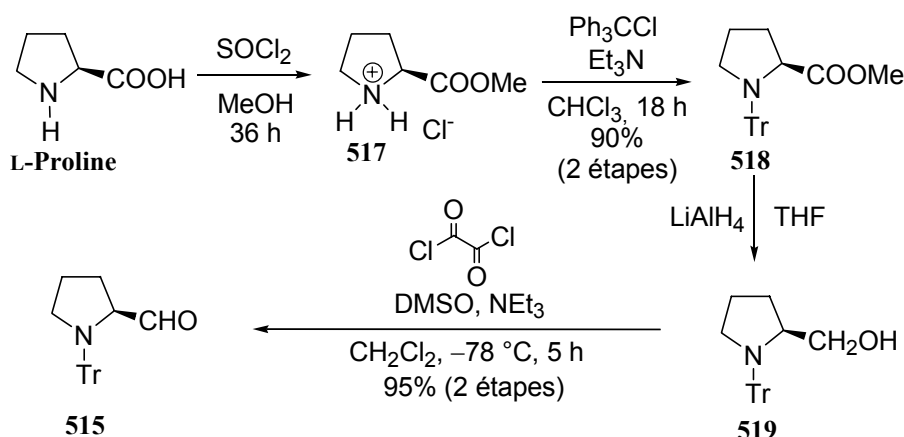
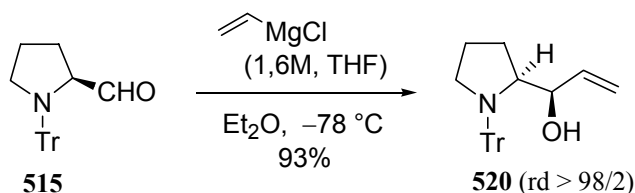


Schéma 127

Afin de synthétiser le prolinol substitué **520** avec une bonne diastéréosélectivité, la méthodologie développée par Chemla *et al.* a été appliquée et le prolinal *N*-tritylé **515** a été préparé en 4 étapes à partir de la L-proline, qui a tout d'abord été estérifiée en présence de $SOCl_2$ dans le MeOH. Le chlorhydrate de l'ester **517** a été traité par le chlorure de trityle en présence de triéthylamine dans le chloroforme et la pyrrolidine *N*-tritylée **518** a été obtenue avec 90% de rendement sur les deux étapes. Apparemment la transformation directe de l'ester méthylique en aldéhyde par le DIBAL-H est difficile,¹⁷⁸ c'est pourquoi l'ester a été réduit par $LiAlH_4$ et l'alcool **519** résultant a été oxydé dans les conditions de Swern pour produire le prolinal **515** avec un rendement de 95% (Schéma 128).



Lorsque le prolinal **515** a été traité par le chlorure de vinylmagnésium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans l' Et_2O ,¹⁷⁸ le prolinol insaturé **520** a été obtenu sous forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 93 % (Schéma 129). Comme décrit dans la littérature, le second diastéréomère n'a pas été observé.



III.1.2.2. Métathèse par fermeture de cycle et dihydroxylation - Synthèse du prolinol **531**

Afin de préparer un prolinol de type **510**, précurseur de l'agrandissement de cycle, un allongement de chaîne par réaction de métathèse appliquée à la double liaison du prolinol insaturé **520** a été étudiée.

Dans l'idée de vérifier que les catalyseurs de métathèse étaient compatibles avec la présence d'une amine *N*-tritylée, le prolinol insaturé **520** a été testé dans une réaction de métathèse croisée. L'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** en présence de 5 équivalents d'acrylate de méthyle, à $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le toluène, a induit à une dégradation partielle du substrat. Le produit de la métathèse croisée **521** a pu être détecté dans le mélange réactionnel mais en trop faible quantité pour être isolé. L'utilisation du catalyseur d'Hoveyda **522**¹⁷⁹ n'a pas permis non plus d'obtenir la pyrrolidine substituée **521** en quantités isolables. Un essai a également été mené à $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ en tube scellé en présence du catalyseur d'Hoveyda **522**, là encore, la pyrrolidine substituée

¹⁷⁹ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

521 n'a pas pu être isolée (Schéma 130). Ces échecs sont probablement dus à un empoisonnement du catalyseur de métathèse par le doublet non liant de la fonction amine.

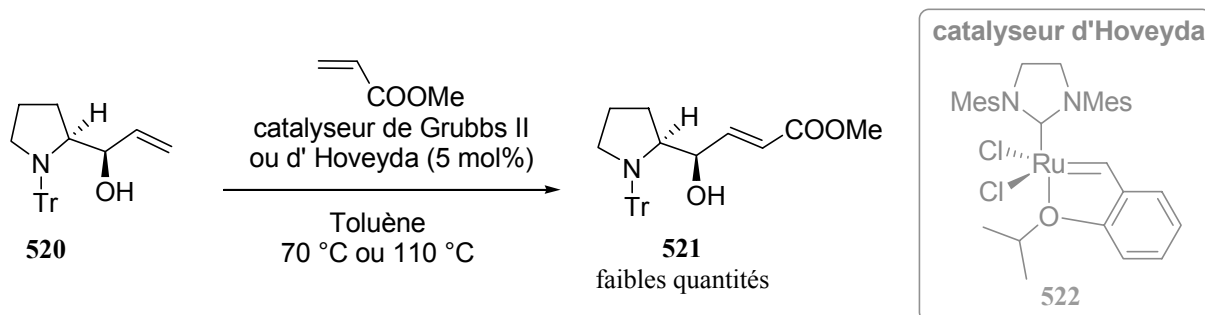


Schéma 130

Afin de limiter les propriétés chélatantes de l'amine, le remplacement du groupe trityle par un groupe benzoyle a été entrepris. Le prolinol *N*-tritylé **520** a été déprotégé en milieu acide. L'amine libre résultante a été placée en milieu basique et traitée par le chlorure de benzoyle afin de produire le prolinol *N*-benzoylé **523** avec 68% de rendement. Le traitement de ce prolinol **523** par l'acrylate de méthyle en présence de catalyseur d'Hoveyda **522**, dans le toluène à 80 °C, a permis d'obtenir le produit de métathèse croisée **524** avec un rendement de 64% (Schéma 131). Seul le composé de stéréochimie (*E*) a été isolé. Le résultat de cet essai montre que le prolinol *N*-benzoylé **523** peut être fonctionnalisé par réaction de métathèse.

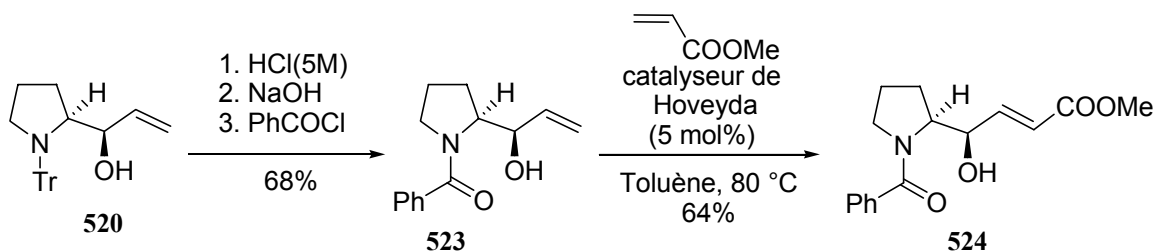


Schéma 131

Afin de réaliser une dihydroxylation diastéréosélective contrôlée par les centres stéréogènes présents dans le substrat, la synthèse d'une lactone insaturée de type **526** a été envisagée. Pour cela, le prolinol **523** a été acylé par traitement par le chlorure d'acryloyle en présence de DMAP et de Et_3N pour produire le diène **525** avec 68% de rendement. Le traitement de ce diène par le catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** a permis de former la lactone insaturée **526** selon un processus de métathèse de fermeture de cycle. Malheureusement, après purification, un nouveau composé apparaît en mélange avec la lactone **526** : il s'agit de la lactone insaturée **527**, épimère de **526**. La présence de cet épimère peut être rationalisée en supposant le passage par l'intermédiaire de type **528** (Schéma 132). Signalons que la lactone épimérisée **527** n'est pas formée dans le milieu réactionnel mais pendant la phase de purification (sur silice ou sur alumine).

Pour empêcher cette épimérisation, le diène **525** a été traité dans les conditions de métathèse de fermeture de cycle et le brut réactionnel a été engagé directement dans l'étape suivante de dihydroxylation sans purification.

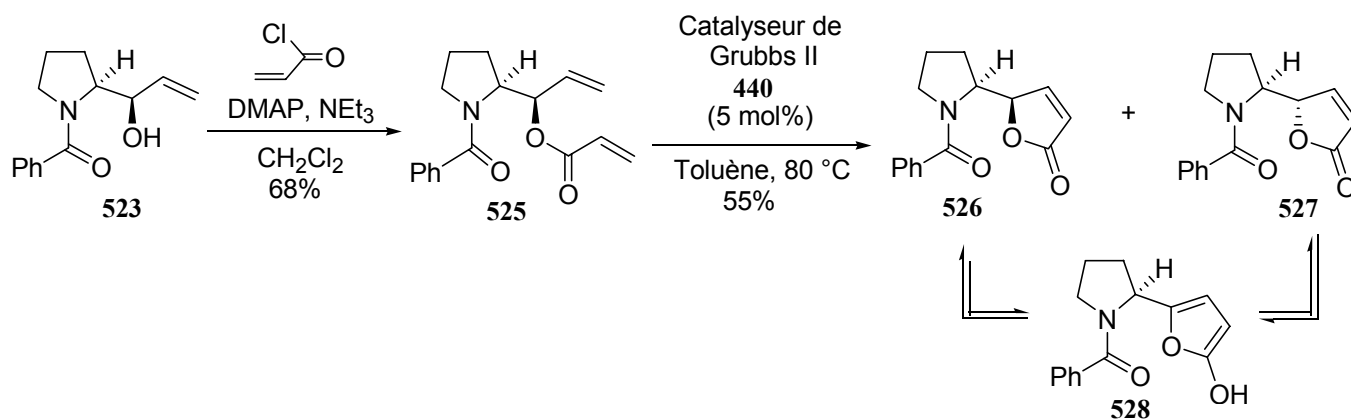


Schéma 132

La prochaine étape est donc la dihydroxylation de la double liaison de la lactone **526**. En raison de la présence d'un centre stéréogène sur la lactone insaturée, les deux centres devraient pouvoir être créés avec une bonne diastéréosélectivité par des méthodes classiques de dihydroxylation.¹⁸⁰ En effet, comme la face supérieure de la lactone est encombrée par la présence de la pyrrolidine, l'approche de l'oxydant se fera préférentiellement par la face inférieure (Figure 7). Ainsi, la configuration des centres créés devraient être conforme à celle nécessaire à l'élaboration du squelette de la (-)-swainsonine.

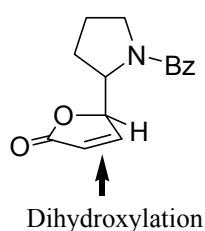


Figure 7

Plusieurs tentatives de dihydroxylation ont été réalisées sur le substrat **526** : lorsque OsO₄/NMO a été utilisé comme oxydant (acétone/H₂O, température ambiante), la lactone **526** inchangée a été récupérée. Le traitement du composé **526** par KMnO₄/dicyclohexyl-18-crown-6 (CH₂Cl₂, -40 °C) n'a été accompagné que d'une dégradation du substrat. En revanche, la lactone dihydroxylée **529** a pu être isolée avec 64% de rendement en utilisant RuO₄ (généralisé *in situ* par

¹⁸⁰ Exemples récents : (a) Duvold, T.; Rohmer, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9847. (b) Duvold, T.; Rohmer, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3865. (c) Fazio, F.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2143. (d) Dehoux, C.; Gorrichon, L.; Baltas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *6*, 1105.

réaction de RuCl_3 avec NaIO_4).¹⁸¹ L'excès diastéréomérique n'a pu être déterminé à cette étape en raison de la mauvaise résolution du spectre RMN ^1H probablement due à des liaisons hydrogènes engendrées par la présence des deux alcools libres. Le diol **529** a pu être protégé sous forme d'acétonide par action du diméthoxypropane en présence d'APTS dans le CH_2Cl_2 pour fournir **530** avec 60% de rendement (Schéma 133).

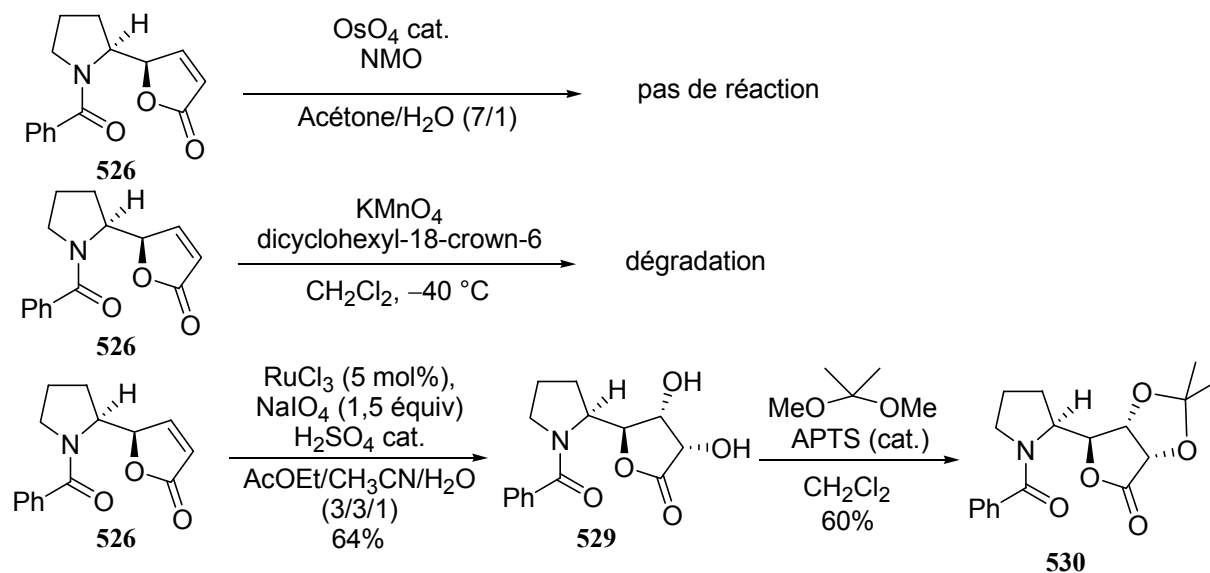


Schéma 133

Afin de vérifier que la dihydroxylation de la lactone insaturée **526** par $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ est diastéréosélective, une séquence de métathèse cyclisante/dihydroxylation/protection du diol a été réalisée à partir du diène **525** sans purification des intermédiaires. Le rapport diastéréomérique mesuré à partir du mélange brut obtenu est supérieur à 95/5 puisque le diastéréomère de la lactone **530** n'est pas détectable par examen des spectres RMN ^1H et ^{13}C du brut réactionnel. Après purification, la lactone **530** a été isolée avec 41% de rendement global sur les trois étapes. Le précurseur de l'agrandissement de cycle a ensuite pu être synthétisé par traitement de la lactone **530** par LiAlH_4 au reflux du THF : la double réduction de la lactone et du groupement benzoylé permet alors d'isoler le prolinol benzylé **531** avec un rendement de 94% (Schéma 134).

¹⁸¹ (a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312. (b) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W.-F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50. (c) Hegedus, L. S.; Geisler, L.; Riches, A. G.; Salman, S. S.; Umbricht, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7694. (d) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353.

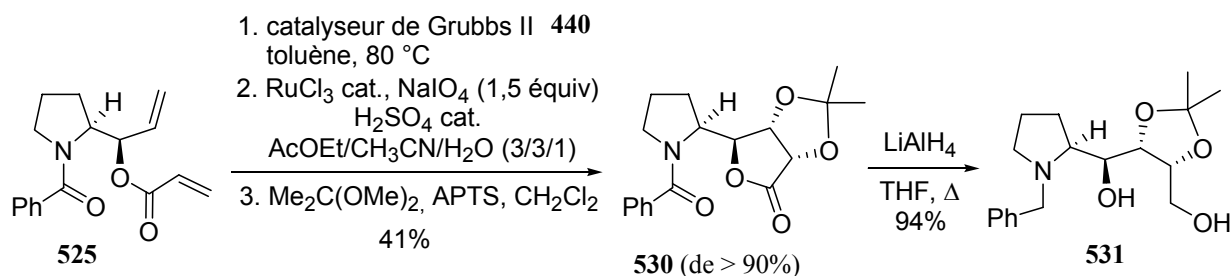


Schéma 134

III.1.2.3. Synthèse de la pipéridine 182 – Agrandissement de cycle

III.1.2.3.1. Tentative d'agrandissement de cycle sous contrôle thermodynamique

L'expansion de cycle (cf. Chap. 1, I.1.1.7.2) appliquée au prolinol **531** a ensuite été étudiée. Un excès d'anhydride trifluoroacétique a dû être utilisé en raison de la présence de l'alcool primaire en bout de chaîne. En théorie, ce dernier est trop éloigné de la pyrrolidine pour concurrencer le processus d'agrandissement de cycle. Malheureusement, après traitement du prolinol **531** dans les conditions d'agrandissement de cycle (anhydride trifluoroacétique, Et₃N, THF, 24 h à reflux), la 3-hydroxypipéridine attendue **532** n'a pas été détectée et seule une dégradation du substrat a été observée. L'utilisation de l'irradiation micro-onde (10 min à 120 °C) a conduit au même résultat (Schéma 135).

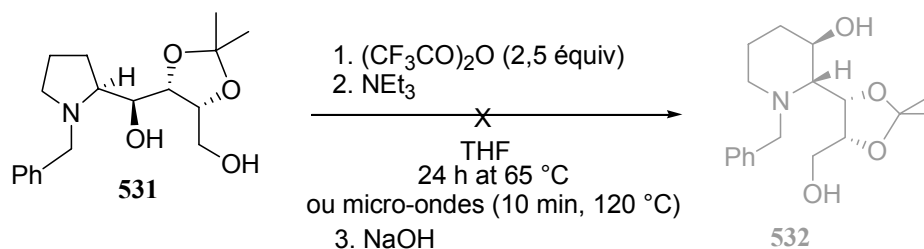


Schéma 135

L'échec de l'agrandissement de cycle pourrait être dû à la formation du trifluoroacétate de l'alcool primaire non protégé dans le composé **531** par action de l'anhydride trifluoroacétique. Cet intermédiaire étant très réactif, il pourrait être à l'origine de la dégradation du substrat de départ. La protection de l'alcool primaire a donc été envisagée. Notre choix s'est porté, dans un premier temps, sur une protection sous forme d'un éther silylé qui pourrait être déprotégé sélectivement par la suite. Malheureusement, la monoprotection sélective de l'alcool primaire sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle s'est révélée difficile : le traitement du diol **531** par TBDMSCl (1,1 équivalents), en présence de Et₃N et de DMAP en quantité catalytique, ne fournit pas l'éther silylé

533 et seul le substrat de départ a été isolé (Schéma 136). Les conditions n'ont pas été poussées de peur de réaliser la double protection de l'alcool primaire et de l'alcool secondaire.

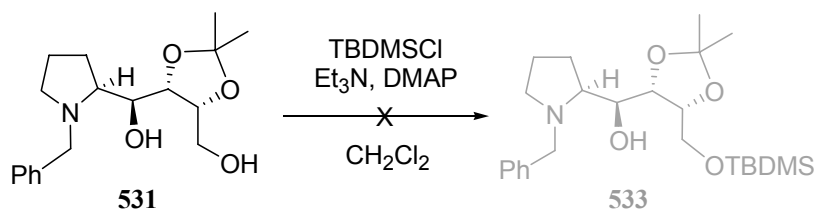


Schéma 136

Une protection de l'alcool primaire sous forme d'acétate a ensuite été envisagée. L'utilisation de AcCl (1,1 équivalents) et de la 2,4,6-collidine¹⁸² dans le CH₂Cl₂ a permis l'obtention du monoacétate **534** avec 88% de rendement. En revanche, le traitement de ce prolinol par l'anhydride trifluoroacétique en présence de Et₃N (65 °C, 15 h) ne permet pas de former la 3-hydroxypipéridine **535**, seul le prolinol **534** a été isolé (Schéma 137). L'utilisation de l'irradiation par les micro-ondes (100 °C, 1 h) a donné les mêmes résultats.

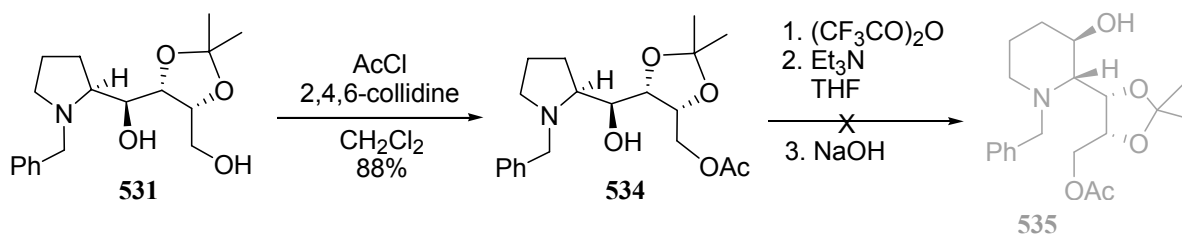


Schéma 137

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer l'échec de l'agrandissement de cycle appliqué au prolinol **534**. La première hypothèse est l'encombrement stérique autour de l'alcool secondaire de **534** qui aurait pour conséquence une diminution de la réactivité de ce dernier : celui-ci ne pourrait pas être transformé en trifluoroacétate dans les conditions utilisées. Une deuxième possibilité serait que l'alcool peut réagir mais qu'en raison de cet encombrement stérique, l'aziridinium ne se forme pas.

Cependant, l'hypothèse la plus vraisemblable semble liée à la stabilité relative des composés **534** et **535**. Si la 3-hydroxypipéridine **535** est moins stable que le prolinol **534**, le produit d'agrandissement de cycle ne peut pas être formé dans des conditions régies par un contrôle thermodynamique.

Il est possible que la présence de l'acétone, qui impose un coude dans la chaîne latérale de la pipéridine **535**, soit à l'origine d'une forte contrainte stérique entre cette chaîne latérale et le groupe benzyle. La pipéridine **535** serait alors déstabilisée par rapport au prolinol **534**. De surcroît,

¹⁸² Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791.

une diminution de la réactivité de la fonction alcool peut également résulter de l'encombrement stérique dû au groupe acétonide. Le remplacement de cet acétonide par deux groupes protecteurs méthoxyméthyles a donc été envisagé : malheureusement, le traitement de la lactone dihydroxylée **529** par MOMCl en présence de la base de Hünig et de $n\text{Bu}_4\text{NI}$ dans le dichlorométhane n'a pas permis d'isoler le diol protégé **536**. Une tentative de protection du diol **529** sous forme d'éther de benzyle (BnBr, NaH, $n\text{Bu}_4\text{NI}$, AcOEt) a également mené à la formation d'un mélange complexe de produits et le diol protégé **537** n'a pu être isolé de ce mélange (Schéma 138).

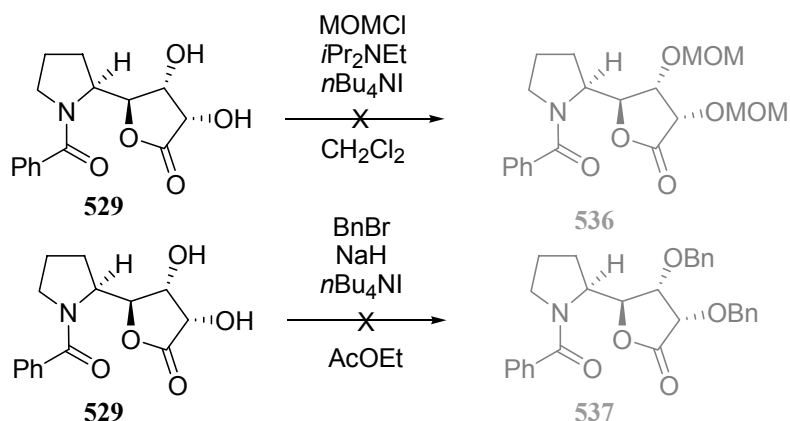


Schéma 138

III.1.2.3.2. Etude de l'agrandissement de cycle sur un modèle de prolinol substitué par un méthyle

Afin de mieux appréhender les limites de l'expansion de cycle induite par l'action de l'anhydride trifluoroacétique, en particulier sur les prolinols possédant un alcool secondaire, une étude de l'influence du groupement R du prolinol de type **538** sur l'équilibre entre les deux intermédiaires, générés au cours de l'agrandissement de cycle, le trifluoroacétate pyrrolidine **539** et le trifluoroacétate pipéridine **540**, a été entreprise (Schéma 139).

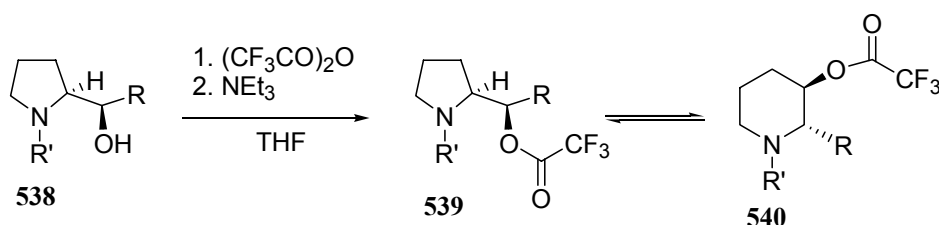


Schéma 139

Notons que l'agrandissement de cycle de prolinols possédant un alcool secondaire a été décrit sur le prolinol **234** substitué par un phényle (cf. Chap. 1, Schéma 61). Ce substituant, hybridé sp^2 et donc plan, représente un encombrement stérique assez faible. En revanche, aucun exemple

d'agrandissement de cycle n'a été décrit avec un substituant alkyle hybridé sp^3 , au contraire, l'octahydroindole **46** méthylé a récemment posé des problèmes lors d'une tentative d'agrandissement de cycle par l'action de l'anhydride trifluoroacétique (cf. Chap. 1, Schéma 60).

Afin d'obtenir des résultats rationalisables sur des prolinols possédant un alcool secondaire substitué par un alkyle, l'expansion de cycle d'un prolinol modèle **542** substitué par un méthyle a été étudiée. La synthèse du prolinol **542** débute par l'addition de MeMgBr (3M dans le THF) sur l'aldéhyde **515** dans l'Et₂O à -78 °C.¹⁷⁸ Le prolinol **541** a été isolé avec 67% de rendement et un excellent excès diastéréomérique supérieur à 90% (en fait, le prolinol **541** est le seul diastéréomère détecté). Le prolinol *N*-tritylé **541** a ensuite été *N*-déprotégé en milieu acide, puis protégé par un groupe benzyle en présence de K₂CO₃ et de *n*Bu₄NI pour fournir le prolinol *N*-benzylé **542** avec un rendement de 74% (Schéma 140).

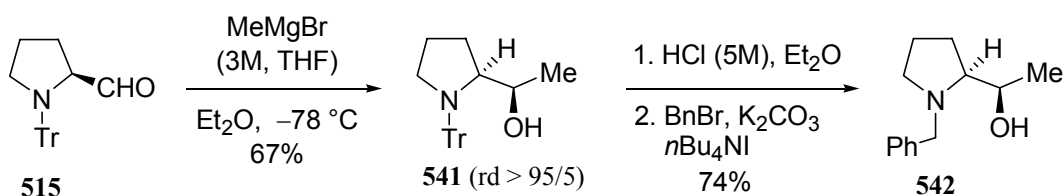


Schéma 140

Le prolinol **542** a ensuite été soumis aux conditions d'agrandissement de cycle. Après addition d'anhydride trifluoroacétique et de Et₃N à 0 °C, le milieu réactionnel a été chauffé par irradiation par les micro-ondes à 100 °C pendant 1 h. Après saponification, le produit d'agrandissement de cycle **543** est formé majoritairement mais le substrat de départ **542** est toujours présent. Les deux composés ont pu être dosés dans des proportions de 65/35 en faveur de la pipéridine **543** avec un rendement global de 97%. Une modification des conditions opératoires (ajout de plusieurs équivalents d'anhydride trifluoroacétique et de Et₃N et chauffage à 100 °C pendant 5 h) ne permet pas d'augmenter la proportion de pipéridine **543** dans le mélange réactionnel et le rapport **543/542** reste de 65/35 (Schéma 141).

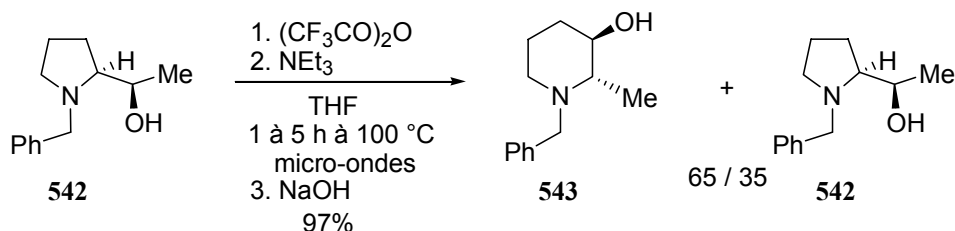


Schéma 141

Afin de montrer que le mélange obtenu représente l'équilibre thermodynamique, la 3-hydroxypipéridine **543**, isolée en petites quantités, a été placée de nouveau dans les conditions

d'agrandissement de cycle. Après 1 h à 100 °C, un mélange de pipéridine **543** et de prolinol **542** a de nouveau été obtenu dans un rapport **543/542** de 65/35 en faveur de la pipéridine **543**. Ce mélange reflète donc l'équilibre thermodynamique entre les deux espèces trifluoroacétates intermédiaires (Schéma 142).

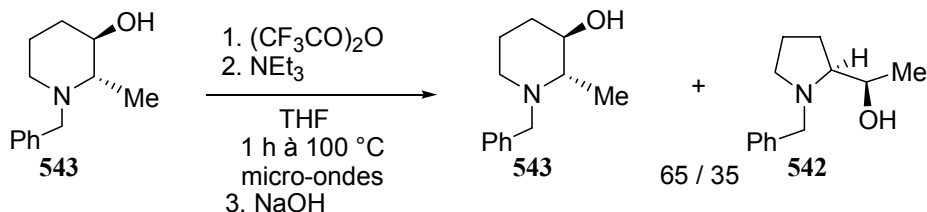


Schéma 142

Ces résultats nous permettent de conclure que l'agrandissement de cycle de prolinols en présence d'anhydride trifluoroacétique s'effectue difficilement lorsque le prolinol comprend un alcool secondaire. L'effet de l'encombrement stérique est vraisemblablement important : dans le cas d'un alcool secondaire substitué par un groupe alkyle hybridé sp³ (Schéma 143), une interaction stérique importante est générée dans le produit d'agrandissement de cycle entre le groupe protecteur de l'azote (Bn) et le substituant alkyle (Me). La formation du trifluoroacétate pipéridine **545** est donc défavorisée par rapport au trifluoroacétate pyrrolidine **544**, dans lequel cette interaction n'existe pas.

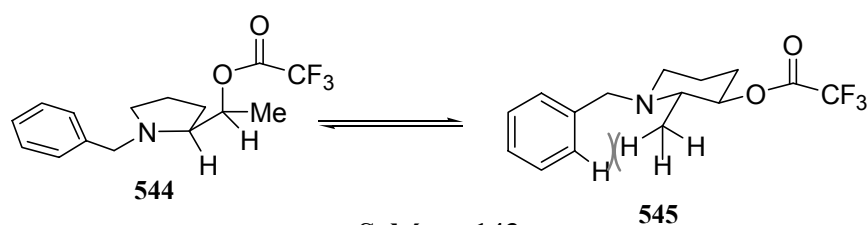


Schéma 143

En revanche, lorsque le substituant de l'alcool secondaire est un phényle (Schéma 144), la gêne stérique est plus faible car le substituant est plan, la pipéridine est donc moins défavorisée que dans le cas précédent et l'expansion de cycle est alors totale (cf. Chap. 1, Schéma 61).

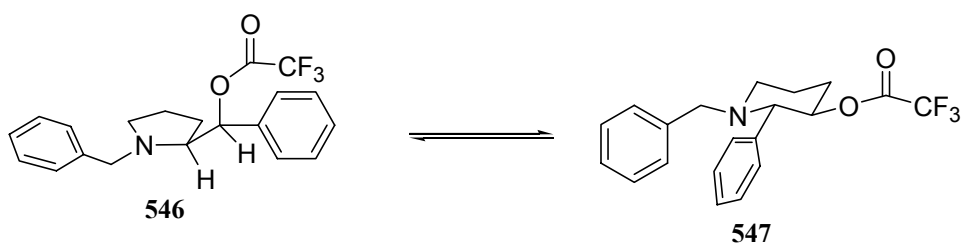


Schéma 144

Pour confirmer cette hypothèse, des calculs théoriques, visant à quantifier la différence d'énergie entre les pyrrolidines et les pipéridines substitués par un groupe sp² et les composés

équivalents possédant un substituant hybridé sp^3 , sont actuellement en cours dans notre Laboratoire.

III.1.2.3.3. Agrandissement de cycle sous contrôle cinétique

Compte tenu des résultats précédents, l'obtention d'un produit d'agrandissement de cycle à partir du prolinol **534** semble compromise dans les conditions thermodynamiques. Un agrandissement de cycle du prolinol **534** dans les conditions cinétiques a alors été envisagé. Pour cela, l'alcool secondaire de **534** doit être transformé en bon groupe partant (**548**) afin de former l'aziridinium **549** qui pourra ensuite être ouvert par un acétate (cf. Chap. 1, Schéma 51). *A priori*, un mélange du produit d'agrandissement de cycle **550** et de la pyrrolidine **551** est attendu (Schéma 145).

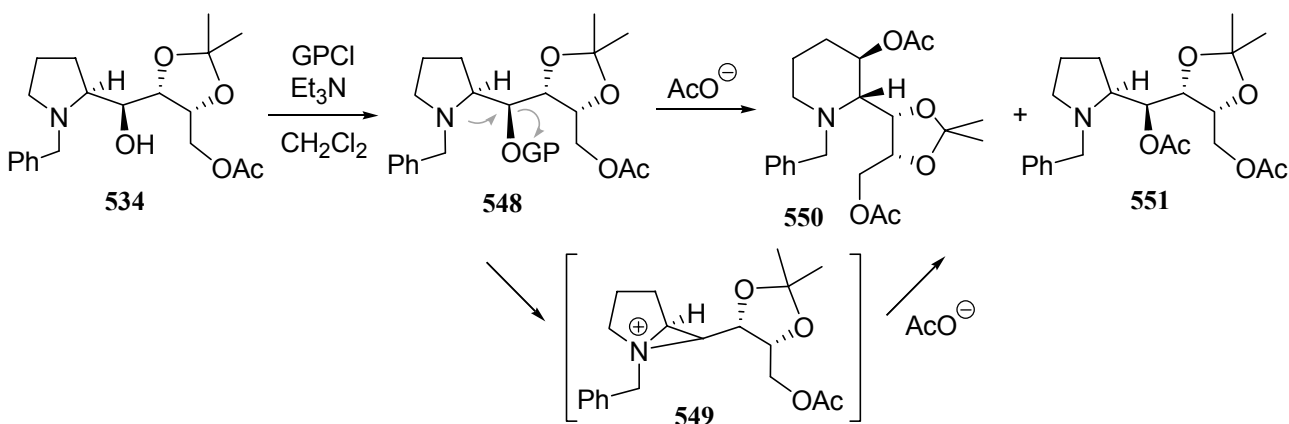


Schéma 145

Dans un premier temps, l'utilisation de l'espèce chlorée de type **553** comme précurseur de l'aziridinium a été envisagée : le traitement du prolinol **534** par MsCl (1,5 équivalents) et la Et₃N (3 équivalents) au reflux du THF a été entrepris mais la transformation s'est révélée particulièrement lente. L'utilisation de 6 équivalents de MsCl et de 12 équivalents de Et₃N sous irradiation par les micro-ondes à 100 °C pendant plusieurs heures dans le THF a été nécessaire pour obtenir le composé chloré non-réarrangé **552** avec un rendement faible de 24% (Schéma 146).

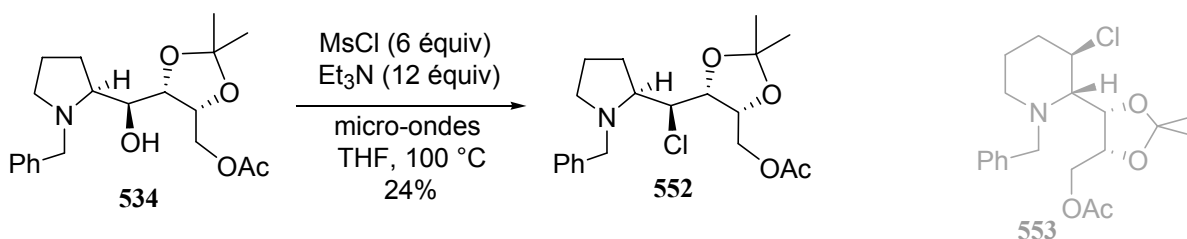


Schéma 146

Malgré son faible rendement, cette réaction met en lumière deux points importants :

- L'obtention exclusive du produit non-agrandi **552** confirme que, dans ce cas, la pyrrolidine est thermodynamiquement favorisée par rapport au produit d'agrandissement de cycle **553** et que l'obtention d'un produit agrandi de type **550** est impossible sous contrôle thermodynamique.
- La nécessité d'utiliser des conditions drastiques pour obtenir un produit de réaction montre que l'encombrement stérique autour de l'alcool secondaire présent dans **534** diminue fortement sa réactivité.

Etant donné la faible efficacité de la synthèse du composé chloré **552**, l'utilisation d'un intermédiaire plus réactif tel que le mésylate **554** a ensuite été envisagée. Ainsi, le prolinol **534** a été traité par chlorure de mésyle à température ambiante afin de former le mésylate **554**. Après 2 h à température ambiante, de l'acétate d'argent a été ajouté, malheureusement, aucun produit correspondant à l'addition de l'acétate (**550** ou **551**) n'a été observé et le prolinol **534** a été obtenu inchangé (Schéma 147). Ce résultat est peu surprenant dans la mesure où le mésylate **554** est un intermédiaire permettant d'accéder à la pyrrolidine chlorée **552** (Schéma 146). La difficulté de formation du composé chloré provient vraisemblablement de la difficulté de formation du mésylate **554** à partir du prolinol **534**.

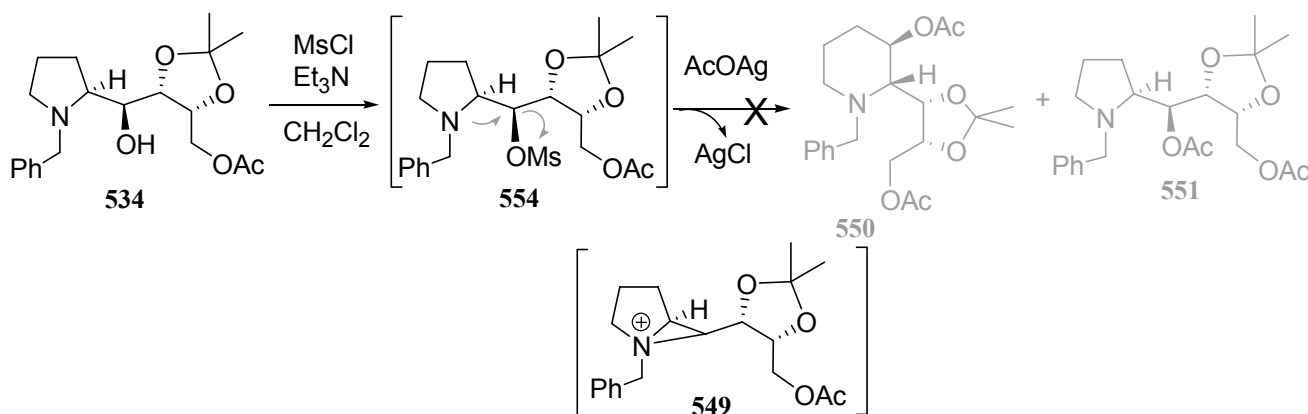


Schéma 147

L'utilisation d'un électrophile plus puissant, susceptible de réagir avec l'alcool secondaire peu réactif, tel que l'anhydride triflique, a été considérée. Cependant, lorsque le prolinol **534** a été placé en présence de Tf₂O et de Et₃N dans le toluène à 0 °C, l'addition d'acétate de tétrabutylammonium sur le triflate **555** intermédiaire ne fournit pas non plus les produits d'addition **550** et **551** attendus. Seule une dégradation du substrat est observée (Schéma 148).

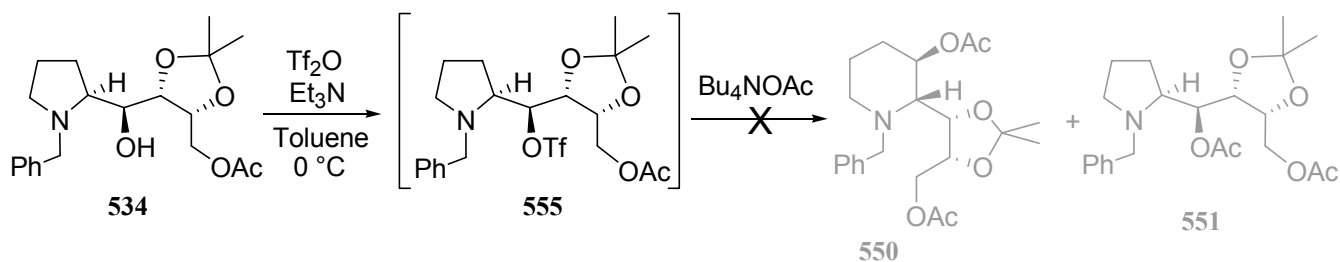


Schéma 148

La synthèse de l'intermédiaire réactif bromé **556** a également été envisagée. Malheureusement, le traitement du prolinol **534** par $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ n'a pas abouti pas à la formation du composé bromé **556** souhaité mais à une nouvelle dégradation du milieu réactionnel (Schéma 149).

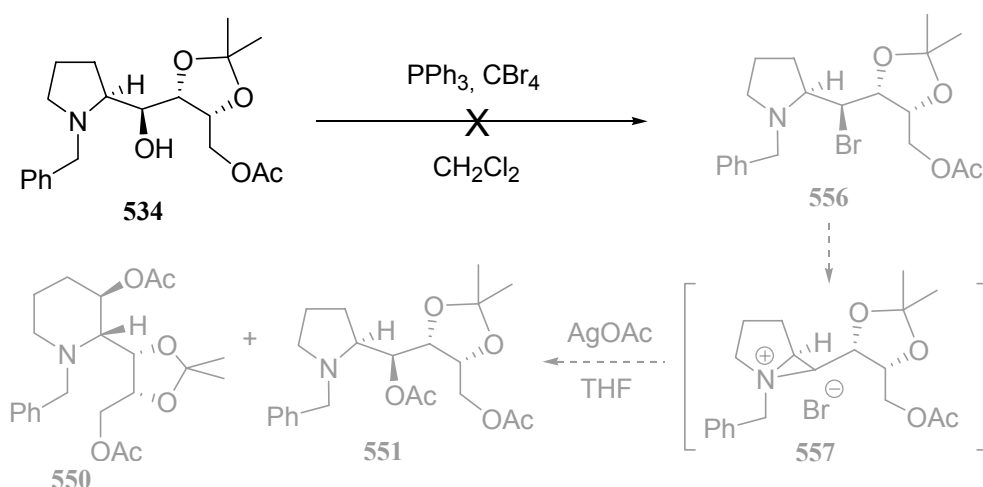


Schéma 149

Suite à ces résultats peu encourageants, l'addition d'un acétate sur l'espèce chlorée **552** a de nouveau été envisagée et une version 'one-pot' a tout d'abord été étudiée. Ainsi, le prolinol **534** a été traité par le chlorure de mésyle en présence de Et_3N sous irradiation par les micro-ondes à 100°C pendant 1 h. Lorsque la conversion totale en composé chloré **552** est obtenue, un excès d'acétate d'argent est ajouté au milieu réactionnel qui est de nouveau chauffé sous irradiation micro-onde. Après 2 h à 100°C , le produit d'agrandissement de cycle **550** a été obtenu exclusivement avec un rendement faible de 14% (Schéma 150). Notons que le cycle à 5 chaînons **551** n'a pas été détecté par examen du spectre RMN ^1H du brut réactionnel.

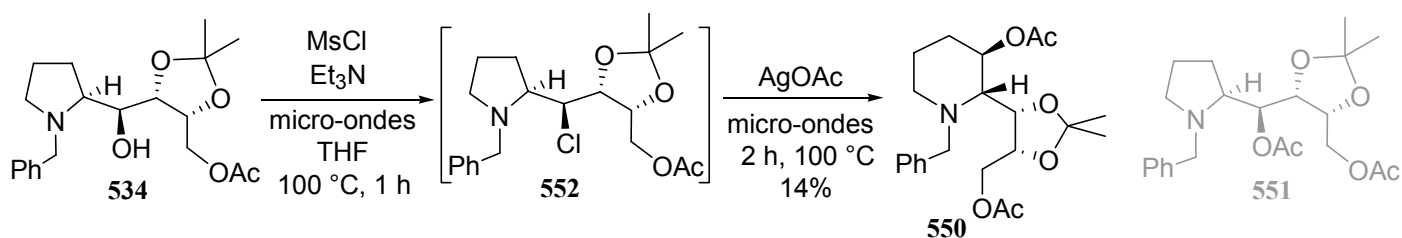


Schéma 150

Dans l'espoir d'augmenter les rendements, la réaction précédente a été réalisée en deux temps : le composé chloré **552**, isolé précédemment, a été chauffé à 100 °C en présence d'acétate d'argent. La pipéridine **550** a été le seul produit isolé avec un rendement de 46% (Schéma 151).

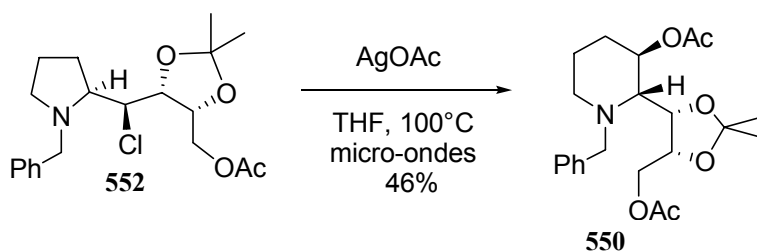


Schéma 151

La formation sélective du composé agrandi **550** peut être expliquée à partir de l'attaque de l'aziridinium bicyclique intermédiaire **549** : *a priori* les deux sites d'attaque *a* et *b* possèdent des densités électroniques assez comparables. En revanche, d'un point de vue de l'encombrement stérique, l'approche d'un nucléophile attaquant le carbone *a* de la jonction de cycle n'est pas gênée (attaque *a*), au contraire, l'attaque sur le carbone *b* est gênée par la présence de la chaîne alkyle qui perturbe la trajectoire du nucléophile (Schéma 152).

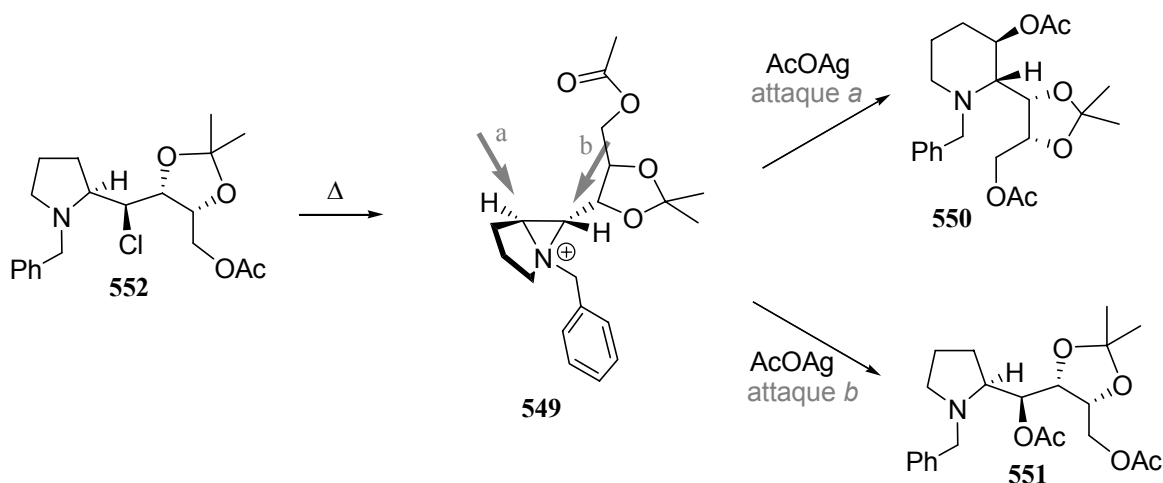


Schéma 152

Bien qu'obtenu en faible quantité, la pipéridine **550** a pu être isolée et les dernières étapes de la synthèse de la (-)-swainsonine ont pu être testées.

III.1.2.4. Synthèse du squelette indolizidine

Pour réaliser la dernière étape-clé de cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire, la synthèse du mésylate **559** a été envisagée. Pour cela, la désacétylation de la pipéridine **550** a été réalisée par NaOMe/MeOH dans le THF. L'amino-diol **558** a pu être obtenu avec un rendement de 83%. Cependant, lorsque l'alcool primaire du composé **558** a été traité par MsCl (1,1 équivalents)

en présence de Et₃N dans le dichlorométhane, le monomésylate **559** n'a pas pu être isolé et seule une dégradation du substrat a été observée (Schéma 153).

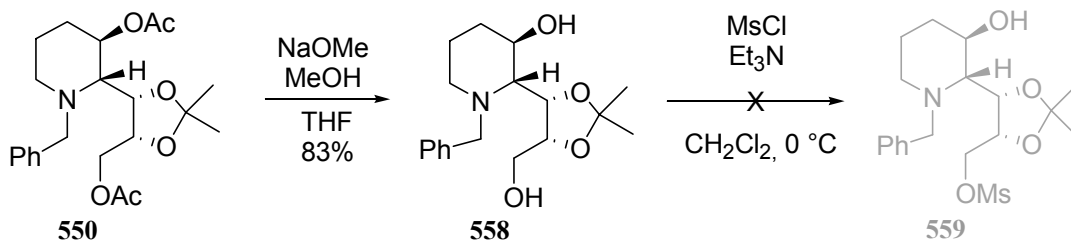


Schéma 153

Compte tenu de la faible quantité disponible en substrat **558**, aucun autre essai de formation du mésylate n'a été tenté et une autre approche de cyclisation *via* une réaction de Mitsunobu a été testée. Après hydrogénolyse du groupe protecteur benzyle de la pipéridine **558**, la pipéridine libre obtenue **560** a subi une réaction de Mitsunobu (PPh₃, DEAD, pyridine) qui permet la formation du squelette indolizidine. L'acétonide de la (-)-swainsonine **422** a pu être isolée avec un rendement non optimisé de 27% sur les deux dernières étapes soit avec un rendement corrigé de 47%, (taux de conversion de la réaction de Mitsunobu : 57%) (Schéma 154).

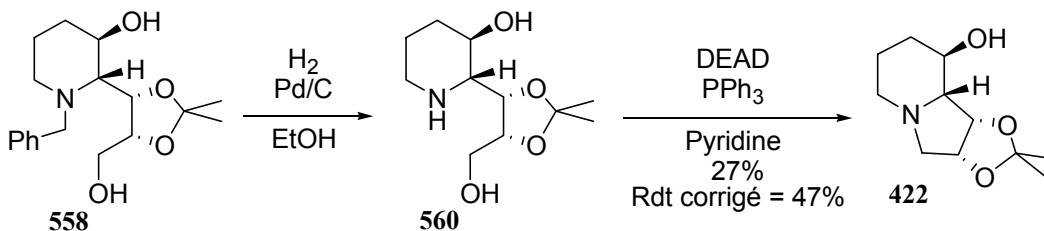


Schéma 154

Le précurseur de la (-)-swainsonine, l'indolizidine **422**, a été obtenu en très petite quantité et la dernière étape de déprotection de l'acétonide n'a pas pu être réalisée. Cependant, cette déprotection a été décrite par Fleet,¹³¹ Cha,¹³² Pearson¹³⁵ et O'Doherty¹⁶¹ par traitement de **422** en milieu acide et la (-)-swainsonine est alors obtenue avec 95% de rendement (Schéma 155). Les données spectrales de **422** correspondent à celles décrites dans la littérature.^{131,161}

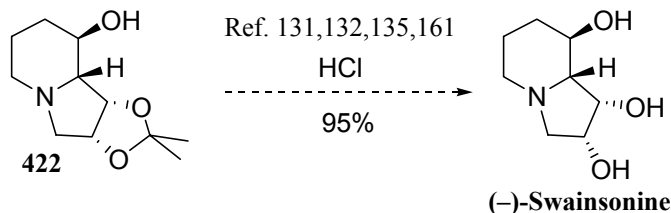


Schéma 155

L'obtention de l'indolizidine **422** conclue donc cette synthèse formelle de la (-)-swainsonine qui compte 18 étapes à partir de la L-proline avec un rendement global de 0,3% (Schéma 156).

Notons que, dans cette synthèse, tous les centres stéréogènes de la (-)-swainsonine ont été construits par des réactions diastéréosélectives à partir du seul carbone asymétrique de la L-proline.

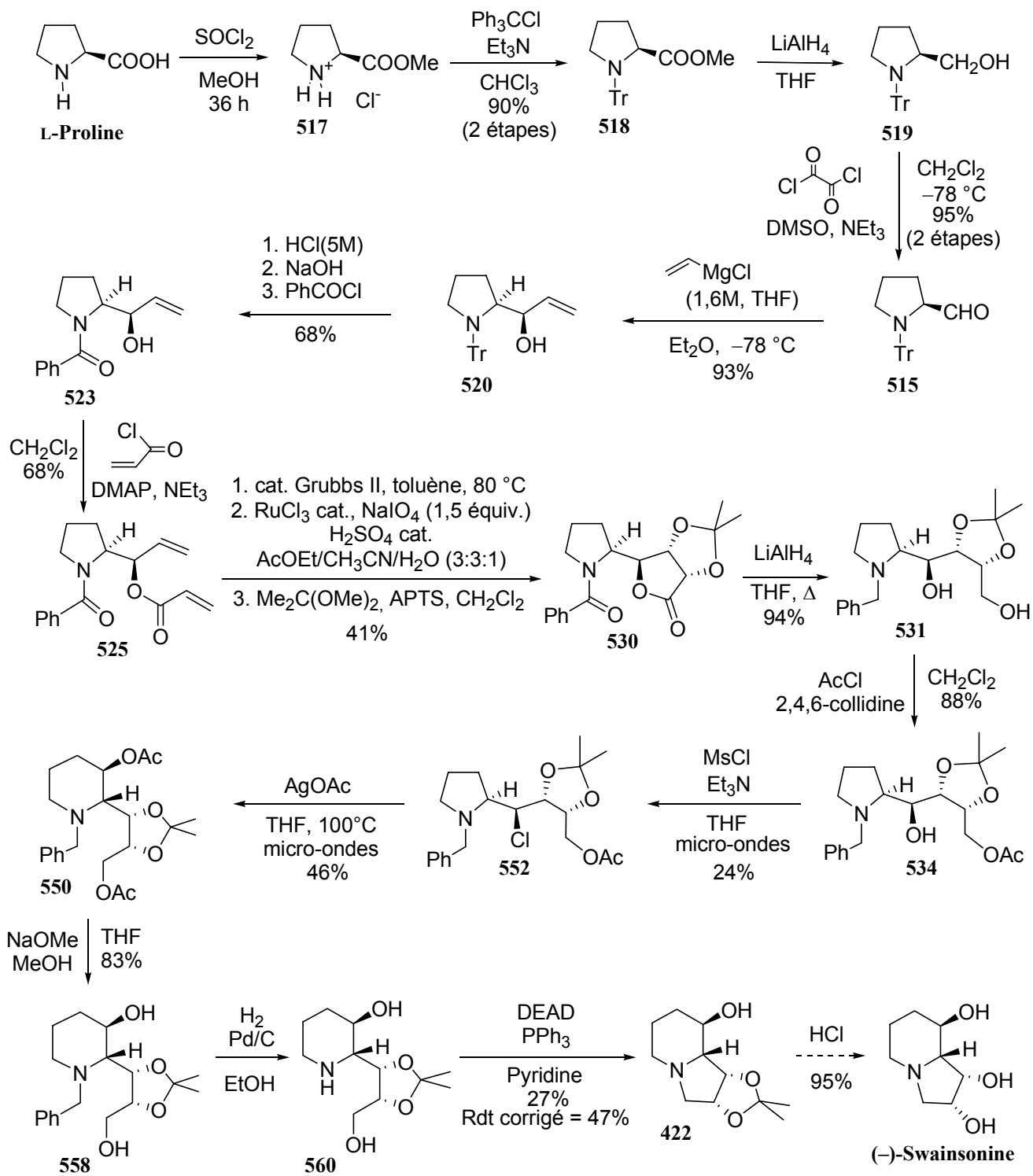


Schéma 156

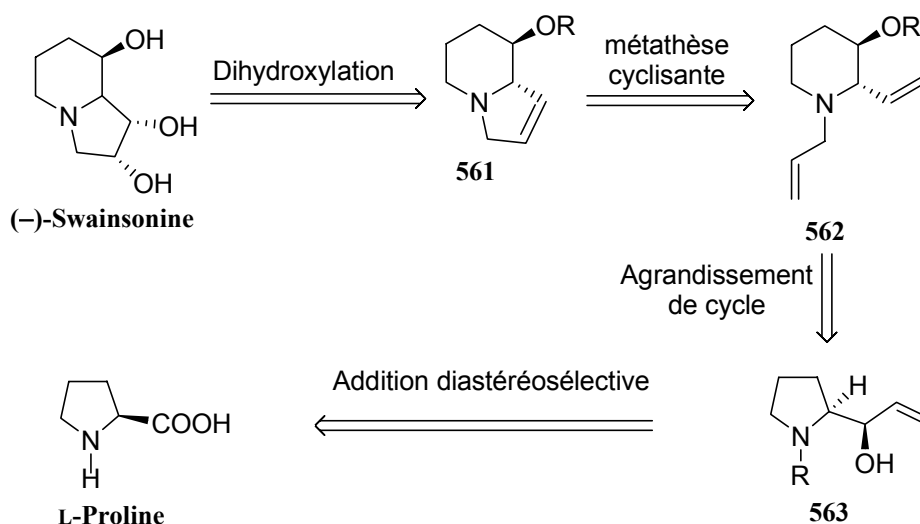
III.2. Deuxième Synthèse - Agrandissement de Cycle et Métathèse Cyclisante

Cyclisante

Face à la faible efficacité de la synthèse précédente, une voie de synthèse alternative de la (-)-swainsonine a été envisagée.

III.2.1. Rétrosynthèse

Dans cette nouvelle approche, l'agrandissement de cycle d'un prolinol a encore une fois été envisagé, mais cette fois, cette étape-clé prendra place plus tôt dans la synthèse. La (-)-swainsonine devrait en effet pouvoir être obtenue par dihydroxylation de l'indolizidine insaturée **561**, qui pourrait être synthétisée par métathèse de fermeture de cycle appliquée à la pipéridine diénique **562**. Le squelette de la pipéridine **562** pourrait être construit par agrandissement de cycle du prolinol **563**, qui serait préparé comme précédemment à partir de la L-proline (Schéma 157).



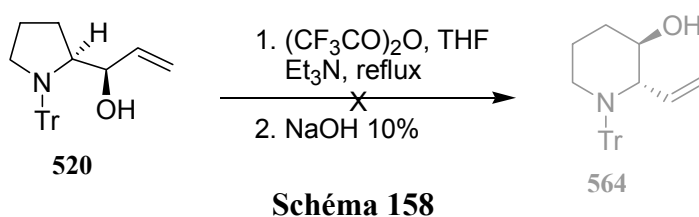
III.2.2. Synthèse

III.2.2.1. Agrandissement de cycle – alcool substitué par une double liaison

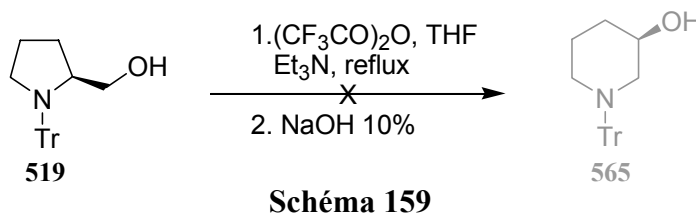
La première grande interrogation soulevée par cette stratégie est la faisabilité de l'agrandissement de cycle. Les difficultés rencontrées dans l'approche précédente montre que le traitement de prolinols possédant un alcool secondaire par l'anhydride trifluoroacétique ne permet pas toujours d'accéder au produit d'agrandissement de cycle (cf. III.1.2.3.1). Cependant, le

prolinol **563** est substitué par un groupement vinyle hybridé sp^2 , comparable d'un point de vue stérique au phényle du prolinol **234** (cf. Chap. 1, Schéma 61). Un agrandissement de cycle du prolinol **563** avec conversion totale en présence d'anhydride trifluoroacétique reste donc envisageable.

Afin de vérifier cette hypothèse, le prolinol **520**, préparé précédemment, a été traité dans les conditions d'agrandissement de cycle (anhydride trifluoroacétique, Et_3N , reflux dans le THF, 18 h). Cependant, après saponification, aucune trace de la 3-hydroxypipéridine **564** attendue n'a été détectée et le substrat **520** a été récupéré inchangé (Schéma 158).



Compte tenu de cet échec, deux facteurs doivent être étudiés avec plus d'attention : le premier facteur est le groupe vinyle substituant l'alcool, et le second correspond à la présence du groupe trityle protégeant l'atome d'azote. En effet, aucun agrandissement de cycle n'a encore été décrit sur un prolinol dont l'azote est protégé par un groupement trityle. Il est possible d'envisager que ce groupe protecteur engendre une gêne stérique importante et que la réaction d'agrandissement de cycle ne puisse pas avoir lieu en raison de cette gêne stérique. Pour le vérifier, une tentative d'expansion de cycle a été réalisée sur le prolinol **519** *N*-tritylé possédant un alcool primaire, l'utilisation des conditions classiques (anhydride trifluoroacétique, Et_3N , THF, reflux, 18 h) n'a pas permis d'obtenir la 3-hydroxypipéridine *N*-tritylé **565** (Schéma 159). L'agrandissement de cycle semble donc être sensible à la gêne stérique occasionnée autour de l'atome d'azote par la présence du groupement trityle, qui est probablement responsable d'une diminution des propriétés nucléophiles de l'azote. Le trifluoroacétate, qui n'est pas un excellent groupe partant, ne peut alors pas être déplacé et l'agrandissement de cycle ne peut pas avoir lieu.



Suite à ce résultat, l'agrandissement de cycle du prolinol **567** *N*-benzylé et substitué par un groupe vinyle a été étudié. Le prolinol **567** a été synthétisé en deux étapes à partir du prolinol *N*-tritylé **520**. Une déprotection du groupe trityle en présence d'acide chlorhydrique (5M) dans

l' Et_2O permet de former la pyrrolidine **566** (72%). Une benzylation de la pyrrolidine **566** par BnBr en présence de NaHCO_3 dans le MeOH fournit le prolinol *N*-benzylé **567** avec un rendement de 74% (Schéma 160).

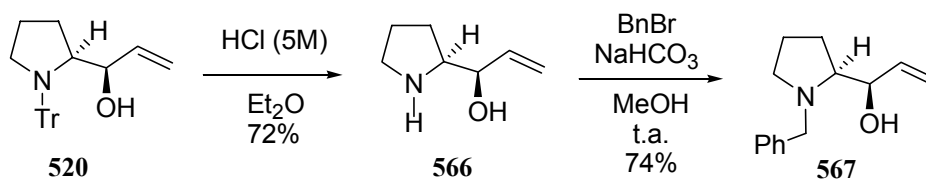


Schéma 160

Lorsque le prolinol **567** a été traité par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine au reflux du THF, le produit d'agrandissement de cycle **568** a été isolé avec 60% de rendement (Schéma 161). Ainsi, l'utilisation d'un prolinol possédant un motif alcool allylique est compatible avec une stratégie d'agrandissement de cycle à condition que l'atome d'azote ne soit pas protégé par un groupement trop encombrant tel qu'un trityle.

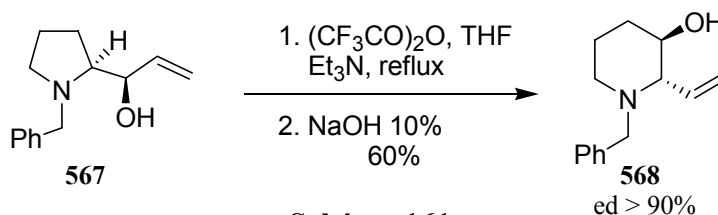


Schéma 161

III.2.2.2. Agrandissement de cycle appliqué au prolinol *N*-allylé **572**

Afin d'éviter de multiples étapes de protection/déprotection, l'application de l'expansion de cycle directement sur le prolinol *N*-allylé **572** a été envisagée.

Pour synthétiser ce prolinol **572**, le plus simple serait de procéder à une addition directe d'un vinylmétal sur le prolinol *N*-allylé **571**. Etant donné qu'aucun exemple d'addition de réactif de Grignard appliqué à un prolinol allylé n'a été décrit dans la littérature, l'addition du chlorure de vinylmagnésium sur le prolinol **571** a été étudiée dans un premier temps.

Le prolinol **571** a été synthétisé en 4 étapes à partir de la L-proline. La L-proline a tout d'abord été estérifiée par SOCl_2 dans le MeOH. Une étape d'allylation de l'amine par le bromure d'allyle en présence de Et_3N dans le DMF a permis d'isoler la pyrrolidine ester *N*-allylée **569**, qui a été réduite par LiAlH_4 dans le THF pour produire le prolinol correspondant **570**. Une oxydation de Swern a fourni le prolinol allylé **571** avec un rendement de 97% (Schéma 162).

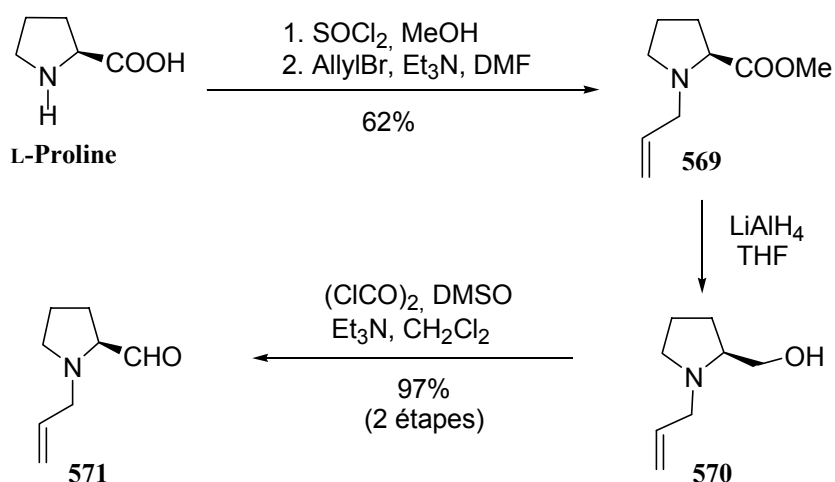


Schéma 162

D'après la littérature, ces amino-aldéhydes chiraux posent deux problèmes principaux. Le premier problème est une instabilité configurationnelle du centre stéréogène du prolinal.¹⁸³ Une chute dramatique de l'excès énantiomérique du prolinal **571** a en effet été observée par simple mesure de son pouvoir rotatoire : l' $[\alpha]_D$ mesuré juste après la synthèse s'élevait à $-109,7$ mais après un stockage de 3 mois au congélateur, une racémisation presque totale a été constatée puisque l' $[\alpha]_D$ chute à $-4,4$. Le deuxième problème décrit par la littérature est la mauvaise diastéréosélectivité de l'addition d'un organométallique sur ce type de prolinal.¹⁷⁷ Le traitement du prolinal **571** par le chlorure de vinylmagnésium a également donné un mélange de deux diastéréomères **572** et **573** dans des proportions 34/66 en faveur du diastéréomère **573** qui ne possède pas la stéréochimie voulue pour synthétiser la (-)-swainsonine (Schéma 163).

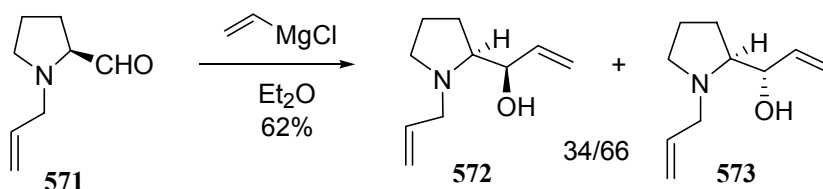


Schéma 163

Suite à ces résultats et constatations, le prolinal **572** a été synthétisé à partir du prolinal **566** obtenu précédemment. L'atome d'azote de **566** a ainsi été allylé en présence de bromure d'allyle et de NaHCO_3 dans le MeOH ce qui a permis d'isoler le prolinal **572** avec un rendement de 62% (Schéma 164).

¹⁸³ (a) Lubell, W. D.; Rappoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236. (b) Rittle, K. E.; Homnick, C. F.; Ponticello, G.; Evans, B. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3016.

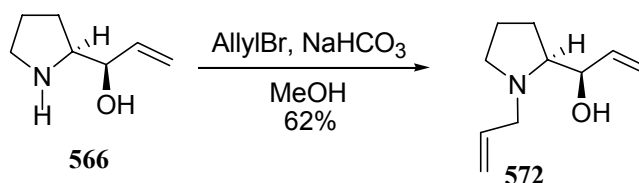


Schéma 164

Cependant, étant donné les problèmes liés à l'isolement du prolinol libre **566**, une version en un pot de la synthèse du prolinol **572** a été mise au point à partir du prolinol **520**. Pour cela, le prolinol **520** a été traité par une solution de HCl (5M) et lorsque la conversion totale a été atteinte, la phase aqueuse a été basifiée par K_2CO_3 puis traitée par du bromure d'allyle et $n\text{Bu}_4\text{NI}$ en milieu biphasique eau/toluène. Le prolinol **572** a ainsi pu être obtenu avec un rendement de 50%. Lorsque les conditions d'agrandissement de cycle ont été appliquées au prolinol **572**, la pipéridine diène **574** a été isolée avec un rendement de 95% (Schéma 165).

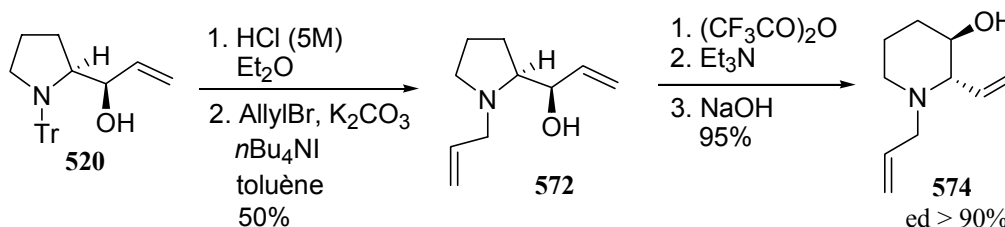


Schéma 165

III.2.2.3. Métathèse cyclisante

Une métathèse de fermeture de cycle devrait permettre de transformer l'aminodiène **574** en indolizidine **575**. Les différents essais sont résumés dans le Tableau 11.

Le premier essai a été réalisé sur l'aminodiène **574** sans protection préalable du doublet non liant de l'amine tertiaire. Après 15 h d'agitation en présence de catalyseur de Grubbs de première génération **457** dans le CH_2Cl_2 à température ambiante, l'indolizidine **575** n'a pas été détectée et le diène **574** a été récupéré inchangé (Tableau 11, entrée 1).

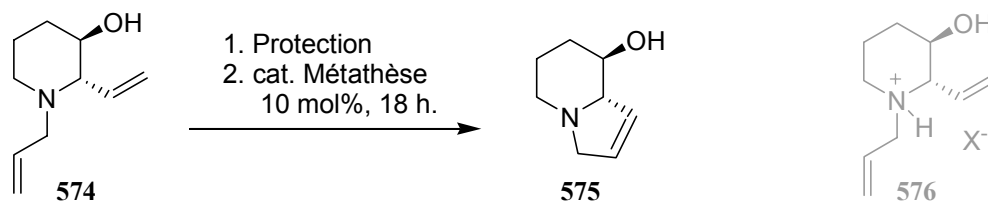
L'amine non protégée pouvant empoisonner le catalyseur de métathèse, le doublet non liant de l'atome d'azote a été protégé sous forme d'un sel d'ammonium dans les essais suivants. Le traitement de l'aminodiène **574** par HCl dans le MeOH a permis, après évaporation des composés volatiles, l'obtention de l'ammonium **576** ($\text{X}^- = \text{Cl}^-$). Cependant, lorsque le chlorhydrate **576** a été chauffé en présence de catalyseur de Grubbs de première génération **457**, à 60°C dans le toluène, aucune réaction n'a été observée et, après passage en milieu basique, la pipéridine **574** a pu être récupérée (Tableau 11, entrée 2).

En revanche, lorsque le catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** a été utilisé sur le chlorhydrate **576** (THF, température ambiante), l'indolizidine **575** a été détectée par GC-MS, malheureusement en quantité trop faible pour être isolée (Tableau 11, entrée 3).

Dans l'idée que des traces de MeOH pourraient perturber la réaction, la formation du chlorhydrate a été réalisée avec HCl dans l'AcOEt. Le traitement du chlorhydrate **576** par le catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** au reflux du CH₂Cl₂ a également donné lieu à la formation de petites quantités d'indolizidine **575** qui n'ont pas pu être isolées (Tableau 11, entrée 4). Un chauffage plus poussé dans le toluène à 100 °C n'a pas permis d'obtenir le produit de cyclisation par métathèse et après traitement par Na₂CO₃, le diène **574** a été obtenu seul (Tableau 11, entrée 5). Ce dernier résultat pourrait être expliqué par une mauvaise solubilité du chlorhydrate dans le toluène.

L'addition successive du catalyseur en 4 fois n'a pas permis d'améliorer la conversion en indolizidine **575** et une dégradation du substrat est observée (Tableau 11, entrée 6).

Afin de mieux doser la quantité d'acide ajoutée dans le milieu, l'APTS a été utilisée comme source de proton pour former le sel d'ammonium.¹⁸⁴ Cependant, le traitement de l'ammonium **576** (X⁻ = *p*-TolSO₃⁻) par le catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** dans CH₂Cl₂ à température ambiante n'a pas permis de former l'indolizidine **575** (Tableau 11, entrée 7). Le chauffage de ce mélange à 40 °C a donné de faibles quantités d'indolizidine **575** (Tableau 11, entrée 8).



Entrée	Protection	Catalyseur	Solvant	Température	Détection de 575
1	Aucune	Grubbs I 457	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Non
2	MeOH, HCl	Grubbs I 457	Toluène	60 °C	Non
3	MeOH, HCl	Grubbs II 440	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Faible quantité
4	AcOEt, HCl	Grubbs II 440	CH ₂ Cl ₂	40 °C	Faible quantité
5	AcOEt, HCl	Grubbs II 440	Toluène	100°C	Non
6	AcOEt, HCl	Grubbs II 440	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Dégradation
Addition en 4 fois					
7	APTS	Grubbs II 440	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Non
8	APTS	Grubbs II 440	CH ₂ Cl ₂	40 °C	Faible quantité

Tableau 11

¹⁸⁴ Wright, D. L.; Schulte II, J. P.; Page, M. A. *Org. Lett* **2000**, 2, 1847.

Ces résultats décevants pourraient être expliqués par la présence d'un alcool libre dans le substrat **574**, celui-ci pourrait perturber le processus catalytique. La protection de l'alcool libre sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle a donc été réalisée par action du TBDMSCI en présence de Et₃N et de DMAP dans le CH₂Cl₂ et la pipéridine diène **577** a été isolée avec un rendement de 70% (Schéma 166).

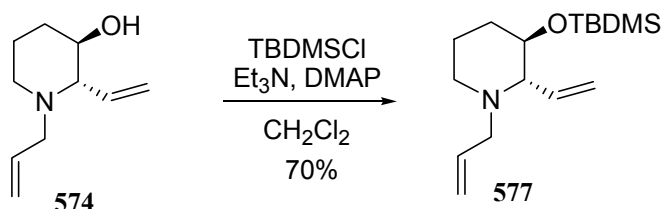


Schéma 166

Plusieurs tentatives de métathèse cyclisante ont alors été réalisées sur le sel d'ammonium de la pipéridine diénique **577**. Dans le souci de contrôler exactement la quantité d'acide ajoutée, l'acide camphre sulfonique (CSA) a été utilisé pour former le sel d'ammonium de CSA **578**, qui a ensuite été traité par le catalyseur d'Hoveyda **522** (10 mol%) au reflux du dichlorométhane.²⁴ Un produit de cyclisation est alors formé, mais, il a été impossible d'atteindre une conversion totale (taux de conversion = 68%). Après traitement en milieu basique, l'indolizidine **496** est obtenue avec 22% de rendement tandis que le substrat **577** est isolé avec 32% de rendement. En revanche, l'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** a permis d'obtenir une conversion totale du diène **577** en composé bicyclique **496** et, après traitement en milieu basique, l'indolizidine **496** est isolée avec un rendement de 49%. Signalons que le catalyseur le plus efficace s'est révélé être le catalyseur de Grubbs de première génération **457** puisque l'indolizidine **496** a pu être isolée avec 82% de rendement (Schéma 167).

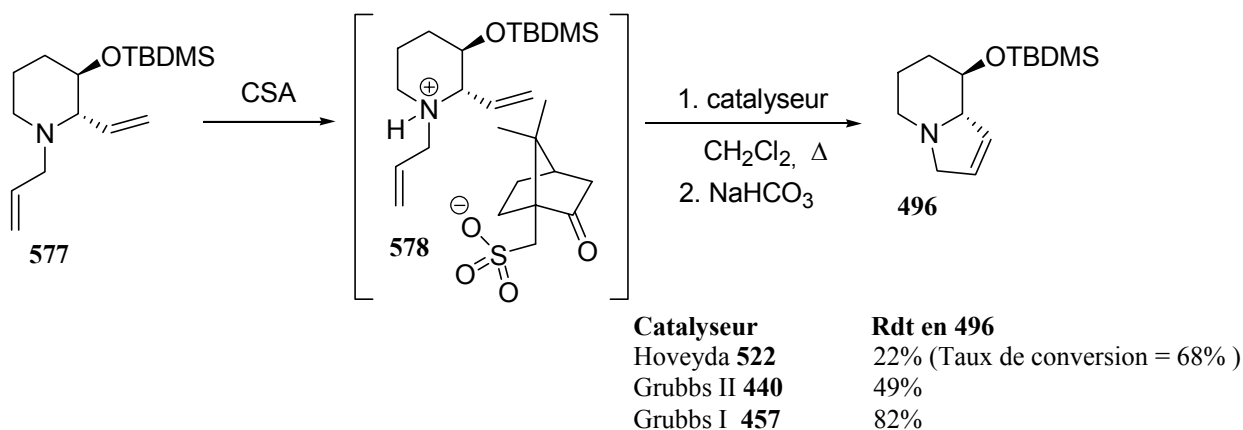


Schéma 167

Ainsi, l'indolizidine insaturée **496** a pu être obtenue en utilisant comme étapes-clés un agrandissement de cycle suivie d'une métathèse cyclisante. Cette synthèse constitue une synthèse

formelle de la (-)-swainsonine puisque la transformation de l'indolizidine **496** en (-)-swainsonine a été décrite par le groupe de Blechert en 4 étapes (Schéma 168).¹⁶⁷ Les données spectrales de l'indolizidine obtenue sont conformes à celles décrites dans la littérature.

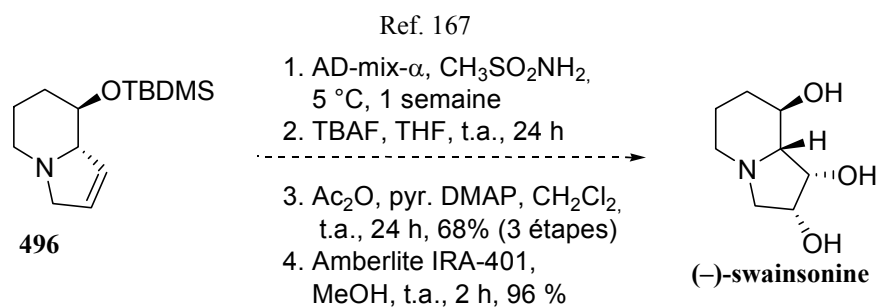


Schéma 168

Une synthèse formelle énantiosélective efficace de la (-)-swainsonine à partir de la L-proline a ainsi pu être réalisée en utilisant une réaction d'agrandissement de cycle d'un prolinol comme étape-clé avec un rendement global de 14% sur les 14 étapes (Schéma 169).¹⁸⁵

¹⁸⁵ Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Arkivoc* **2007**, v, 38.

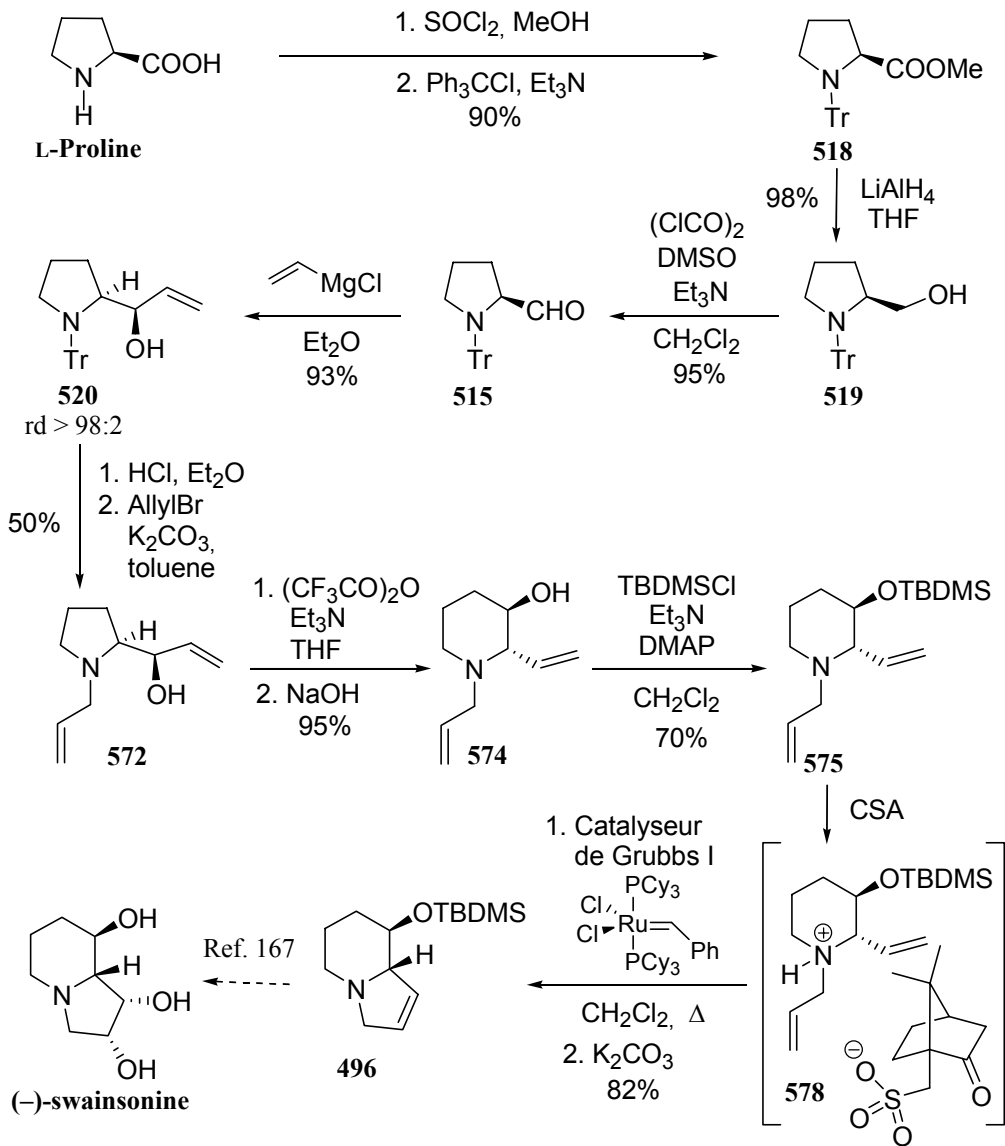
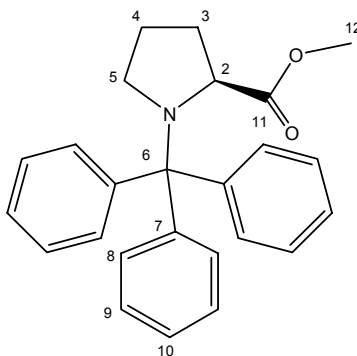


Schéma 169

IV. PARTIE EXPERIMENTALE – SWAINSONINE

(S)-N-Triptyl-prolinate de méthyle (518)¹⁷⁸

A une solution de L-proline (10 g, 87 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (100 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (12.4 mL, 173 mmol, 2.0 équiv) à 0 °C. Après 18 h d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution de l'huile obtenue dans le CHCl₃ (80 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (36.5 mL, 261 mmol, 3.0 équiv) et le chlorure de trityle (24 g, 87 mmol, 1.0 équiv) en solution dans 20 mL de CHCl₃. Après 18 h d'agitation à température ambiante, un mélange 2/1 d'une solution saturée de NH₄Cl et de NH₃ (28 % en solution dans l'eau) est ajouté. Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Après recristallisation du solide obtenu dans Et₂O, l'ester **518** (29.1 g, 78 mmol, 90%) est obtenu sous forme de solide blanc.



Formule brute : C₂₅H₂₅NO₂

Masse moléculaire : M = 371 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = -37.4 (c 0.33, CHCl₃).

IR (pur) : 3055, 2969, 2874, 1733, 1594, 1488, 1446, 1280, 1162, 1076, 1016, 900, 746, 700 cm⁻¹.

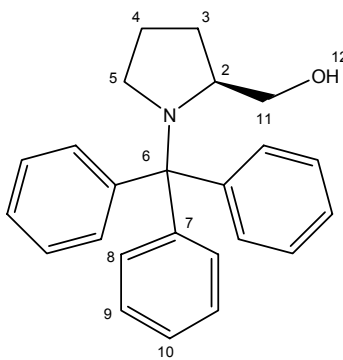
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.89–1.15 (2H), 1.48–1.72 (2H) (2H₃ et 2H₄), 2.89 (ddd, J = 10.7, 6.9 Hz, 1H, H₅), 3.47 (ddd, J = 11.2, 7.9, 5.3 Hz, 1H, H₅'), 3.72 (s, 3H, H₁₂), 3.92 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.14–7.45 (9H, H_{Ar}), 7.58–7.69 (6H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.3 (t), 31.3 (t (C₃ et C₄), 50.0 (t, C₅), 51.6 (q, C₁₂), 62.8 (d, C₂), 77.5 (s, C₆), 126.2 (d, 3C₁₀), 127.7 (d, 6C₈), 129.3 (d, 6C₉), 144.7 (s, 3C₇), 177.2 (s, C₁₁).

Point de fusion : 117 °C (Et₂O)

((S)-N-Trityl-pyrrolidin-2-yl)méthanol (519)¹⁷⁸

A une suspension de LiAlH₄ (154 mg, 4.0 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **518** (500 mg, 1.35 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0 °C et une solution saturée de sel de Rochelle (solution saturée de sel double de tartrate de sodium et de potassium) (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après ajout de Et₂O (20 mL), les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. L'alcool **519** (455 mg, 1.35 mmol) est obtenu sous forme d'une huile visqueuse incolore qui est utilisée sans autre forme de purification.



Formule brute : C₂₄H₂₅NO

Masse moléculaire : M = 343 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 40.0 (c 1.31, CHCl₃).

IR (film) : 3340, 3015, 2925, 2855, 1590, 1480, 1440, 1200, 1175, 1025, 900, 742, 705 cm⁻¹.

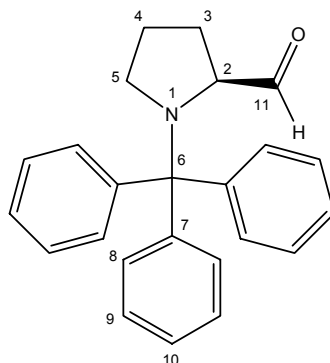
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : δ 0.59 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.35–1.47 (2H) (2H₃ et 2H₄), 2.24 (s large, 1H, H₁₂), 2.99 (m, 1H, H₅), 3.19 (m, 1H, H_{5'}), 3.49 (m, 1H, H₂), 3.55–3.65 (2H, H₁₁), 7.14–7.21 (3H, H_{Ar}), 7.23–7.30 (6H, H_{Ar}), 7.54–7.61 (6H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 24.0 (t), 29.0 (t) (C₃ et C₄), 50.8 (t, C₅), 61.0 (d, C₂), 65.7 (t, C₁₁), 77.5 (s, C₆), 126.0 (d, 3C₁₀), 127.6 (d, 6C₈), 129.5 (d, 6C₉), 145.0 (s, 3C₇).

(S)-N-Trityl-pyrrolidin-2-carbaldéhyde (515)¹⁷⁸

A une solution de chlorure d'oxalyle (8.07 mL, 92.4 mmol, 1.2 équiv) dans 40 mL de dichlorométhane sous argon, refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de DMSO (10.6 mL, 154 mmol, 2.0 équiv) dans 30 mL de CH₂Cl₂. Après 10 minutes d'agitation, une solution de l'alcool **519** (26.4g, 77 mmol, 1.0 équiv) dans 50 mL de CH₂Cl₂ est additionnée goutte

à goutte à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 1 h 30 à cette température, la Et_3N (43.3 mL, 308 mmol, 4.0 équiv) est ajoutée et l'agitation est maintenue 1 h 30 à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis un mélange 2/1 d'une solution saturée de NH_4Cl et de NH_3 (28% en solution dans l'eau) est ajouté (100 mL). Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 ($3 \times 150\text{ mL}$), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Après recristallisation dans Et_2O , l'aldéhyde **515** (25.8 g, 75.7 mmol, 95%) est obtenu sous forme de solide blanc.



Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$ **Masse moléculaire :** $M = 341\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.1$ ($c\ 0.74$, CHCl_3).

IR (pur) : 3045, 2955, 2860, 2780, 2695, 1955, 1720, 1592, 1482, 1442, 1317, 1204, 1172, 1060, 1030, 900, 850 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 0.81 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.62 (m, 1H) (2H_3 et 2H_4), 2.93 (ddd, $J = 11.6, 7.5, 5.7\text{ Hz}$, 1H, H_5), 3.30 (ddd, $J = 7.2, 7.2, 11.4\text{ Hz}$, 1H, H_5'), 3.77 (ddd, $J = 3.3, 3.3, 9.2\text{ Hz}$, 1H, H_2), 7.16–7.22 (3H, H_{Ar}), 7.25–7.32 (6H, H_{Ar}), 7.54–7.60 (6H, H_{Ar}), 9.87 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H, H_{11}).

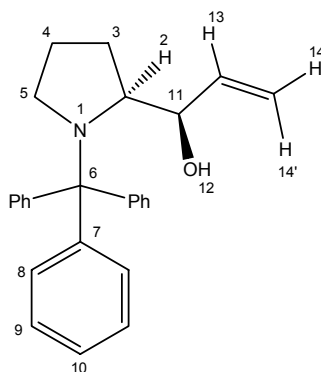
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 24.1 (t, C_3), 27.9 (t, C_4), 50.4 (t, C_5), 68.3 (d, C_2), 76.7 (s, C_6), 126.3 (d, 3C_{10}), 127.7 (d, 6C_8), 129.3 (d, 6C_9), 144.3 (s, 3C_7), 204.3 (d, C_{11}).

Point de fusion : décomposition à $140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(R)-1-((S)-N-Trityl-pyrrolidin-2-yl)prop-2-én-1-ol (520)¹⁷⁸

A une solution de l'aldéhyde **515** (20 g, 58.6 mmol, 1.0 équiv) dans 400 mL d' Et_2O sous argon, refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est additionnée goutte à goutte une solution de VinylMgCl (1,6 M dans le THF) (73.3 mL, 117.3 mmol, 2.0 équiv). Après 5 h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par un mélange 2/1 d'une solution saturée de NH_4Cl et de NH_3 (28% en solution dans l'eau). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O ($2 \times 300\text{ mL}$), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après

purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/Et₃N : 90/10/0.1), l'alcool **520** (20.1 g, 54.5 mmol, 93 %) est obtenu sous forme d'huile incolore.



Formule brute : C₂₆H₂₇NO

Masse moléculaire : M = 369 g.mol⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -21.5$ (c 1.58, CHCl₃).

IR (film) : 3430, 3050, 2920, 2840, 1955, 1595, 1485, 1445, 1005, 925, 900, 710 cm⁻¹.

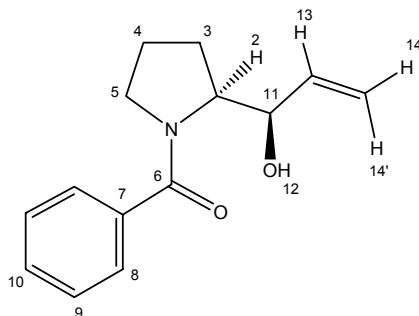
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.19 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.0 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 3.03 (ddd, *J* = 11.7, 7.9, 3.6 Hz, 1H, H₅), 3.13 (s large, 1H, H₁₂), 3.20 (ddd, *J* = 12.2, 9.3, 7.0 Hz, 1H, H_{5'}), 3.50 (ddd, *J* = 8.9, 5.6, 3.4 Hz, 1H, H₂), 4.45 (m, 1H, H₁₁), 5.06 (ddd, *J* = 10.7, 2.0, 1.5 Hz, 1H, H₁₄), 5.18 (ddd, *J* = 17.3, 2.0, 1.5 Hz, 1H, H_{14'}), 5.65 (ddd, *J* = 17.3, 10.8, 4.8 Hz, 1H, H₁₃), 7.19 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H, H_{Ar}), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.6 (t, C₄), 25.9 (t, C₃), 53.0 (t, C₅), 64.0 (d, C₂), 74.8 (d, C₁₁), 78.0 (s, C₆), 114.4 (t, C₁₄), 126.2 (d, 3C₁₀), 127.4 (d, 6C₈), 129.7 (d, 6C₉), 137.9 (d, C₁₃), 144.5 (s, 3C₇).

[(S)-2-((R)-1-Hydroxyallyl)pyrrolidin-1-yl]phénylméthanone (523)

A une solution de prolinol **520** (3.34 g, 9.1 mmol, 1.0 équiv) dans 40 mL d'Et₂O refroidie à 0 °C, est ajoutée une solution aqueuse de HCl (5 M) (18 mL, 91 mmol, 10 équiv). Un précipité blanc apparaît rapidement dans la phase aqueuse. Après 18 h de forte agitation à température ambiante, le précipité disparaît et la phase aqueuse prend un aspect brun translucide. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par Et₂O (3 × 30 mL). La phase aqueuse est ensuite refroidie à 0 °C et rendue basique par ajout d'une solution de NaOH (2.5 M) (121 mmol, 48.4 mL, 13.3 équiv). Après addition d'Et₂O (40 mL), le chlorure de benzoyle (3.17 mL, 27.3 mmol, 3.0 équiv) est ajouté. Après 7 h d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés sous

pression réduite, de l'éthanol (25 mL) est ajouté et le milieu est agité 2 h à température ambiante. Les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 60 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 50/50). Le composé **521** (1.41 g, 6.1 mmol, 68%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₁₄H₁₇NO₂ **Masse moléculaire :** M = 231 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 155.1 (c 4.33, CHCl₃).

IR (film) : 3370, 2960, 2886, 1720, 1605, 1570, 1492, 1425, 1336, 1270, 1210, 1140, 990, 925, 792, 734, 705 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.52–1.84 (3H), 2.10 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 3.30 (m, 1H, H₅), 3.40 (m, 1H, H_{5'}), 4.26 (dm, J = 5.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.43 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H₂), 5.18 (ddd, J = 10.3, 1.5, 1.5 Hz, 1H, H₁₄), 5.32 (ddd, J = 17.0, 1.5, 1.5 Hz, 1H, H_{14'}), 5.39 (s large, 1H, H₁₂), 5.85 (ddd, J = 17.0, 10.6, 6.0 Hz, 1H, H₁₃), 7.28–7.35 (2H, H_{Ar}), 7.36–7.42 (3H, H_{Ar}).

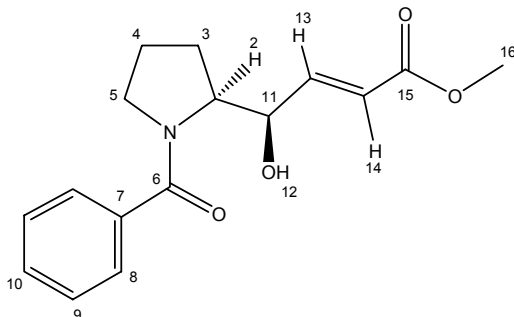
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 25.0 (t, C₄), 27.9 (t, C₃), 51.8 (t, C₅), 63.8 (d, C₂), 75.0 (d, C₁₁), 116.8 (t, C₁₄), 127.0 (d, 2C₈), 128.3 (d, 2C₉), 130.2 (d, C₁₀), 136.0 (d, C₁₃), 136.7 (s, C₇), 171.9 (s, C₆).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 231 (M⁺, 1), 175 (8), 174 (50), 146 (11), 106 (8), 105 (100), 77 (30), 51 (4).

[(E)-(R)-4-((S)-N-Benzoyl-pyrrolidin-2-yl)-4-hydroxybut-2-énoate de méthyle (524)]

A une solution du prolinol **521** (80 mg, 0.35 mmol, 1.0 équiv) dans 3 mL de toluène, est ajouté le catalyseur d'Hoveyda (12.5 mg, 0.02 mmol, 0.05 équiv), puis l'acrylate de méthyle (157 μL, 1.75 mmol, 5.0 équiv). Le milieu est chauffé 3 h 30 au reflux puis concentré sous pression réduite. Le

résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30) pour fournir le composé **524** (65 mg, 0.22 mmol, 64%) sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₁₆H₁₉NO₄ **Masse moléculaire :** M = 289 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 133.1 (c 1.11, CHCl₃).

IR (film) : 3350, 3055, 2945, 2875, 1715, 1600, 1575, 1497, 1425, 1265, 1170, 1130, 1029, 975, 930, 910, 797, 739, 709 cm⁻¹.

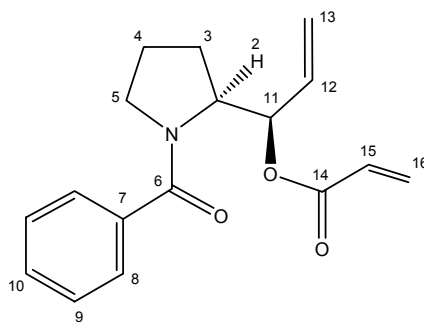
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.52–1.88 (3H, H₃ et 2H₄), 2.16 (m, 1H, H_{3'}), 3.28–3.45 (2H, H₅), 3.67 (s, 3H, H₁₆), 4.43 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H, H₂), 4.53 (m, 1H, H₁₁), 5.56 (s large, 1H, H₁₂), 6.17 (dd, J = 15.7, 1.7 Hz, 1H, H₁₄), 6.98 (dd, J = 15.8, 4.1 Hz, 1H, H₁₃), 7.25–7.41 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 25.1 (t), 27.8 (t) (C₃ et C₄), 51.6 (q, C₁₆), 51.7 (t, C₅), 63.5 (d, C₂), 73.1 (d, C₁₁), 122.2 (d, C₁₄), 126.9 (d, 2C₈), 128.4 (d, 2C₉), 130.3 (d, C₁₀), 136.3 (s, C₇), 146.1 (d, C₁₃), 166.9 (s, C₁₅), 172.0 (s, C₆).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 289 (M⁺, 1), 258 (1), 175 (9), 174 (55), 146 (1), 106 (8), 105 (100), 78 (2), 77 (27), 76 (1), 70 (2), 55 (2), 51 (4).

Acryloate de (R)-1-((S)-N-benzoyl-pyrrolidin-2-yl)allyle (**525**)

A une solution du prolinol **521** (1.52 g, 6.8 mmol, 1.0 équiv) dans 25 mL de CH₂Cl₂, sont ajoutés successivement à -78 °C la DMAP (40 mg, 0.32 mmol, 0.05 équiv), la triéthylamine (1.85 mL, 13.2 mmol, 2.0 équiv), et le chlorure d'acryloyle (0.80 mL, 9.9 mmol, 1.5 équiv). L'agitation est maintenue 3 h tandis que le milieu revient lentement à température ambiante. Après hydrolyse par une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 40/60). Le composé **525** (1.26 g, 4.42 mmol, 65%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $C_{17}H_{19}NO_3$ **Masse moléculaire :** $M = 285 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -144.3$ (c 1.15, CHCl_3).

IR (film) : 2978, 2876, 1722, 1629, 1576, 1449, 1410, 1295, 1045, 985, 930, 812, 730, 709 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.75 (m, 1H), 1.85–2.20 (3H) (2H_3 et 2H_4), 3.33–3.49 (2H, H_5), 4.61 (m, 1H, H_2), 5.28 (m, 1H, H_{13}), 5.39 (m, 1H, H_{13}'), 5.85–5.99 (2H, H_{12}), 6.17 (m, 1H, H_{11}), 6.22 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.35–7.50 (5H, H_{Ar}).

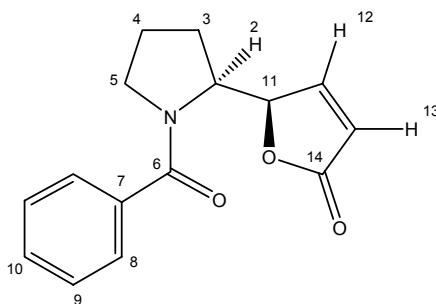
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 24.8 (t), 25.2 (t) (C_3 et C_4), 50.7 (t, C_5), 59.2 (d, C_2), 74.0 (d, C_{11}), 117.5 (t, C_{13}), 127.3 (d, 2C_8), 128.2 (d, 2C_9), 128.5 (d, C_{10}), 130.0 (d, C_{15}), 131.1 (t, C_{16}), 133.6 (d, C_{12}), 137.0 (s, C_7), 164.9 (s, C_{14}), 170.3 (s, C_6).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 285 (M^+ , 1), 230 (1), 175 (7), 174 (52), 106 (8), 105 (100), 77 (26), 55 (7), 51 (3).

Analyse élémentaire : Calc. pour $C_{17}H_{19}NO_3$ C : 71,56; H : 6,71; N : 4,91. Trouvé C : 71.28, H : 6.75, N : 4,99

(R)-5-((S)-N-Benzoyl-pyrrolidin-2-yl)-5H-furan-2-one (526)

A une solution du diène **525** (930 mg, 3.26 mmol, 1.0 équiv) dans 80 mL de toluène, est ajouté le catalyseur de Grubbs de seconde génération (55 mg, 0.064 mmol, 0.02 équiv), le milieu est chauffé à 80 °C pendant 2 h, puis du catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** (25 mg, 0.029 mmol, 0.01 équiv) sont de nouveau ajoutés, le chauffage est repris pendant 2 h ; si nécessaire, une nouvelle fraction de catalyseur (25 mg, 0.029 mmol, 0.01 équiv) est ajoutée et le milieu est de nouveau chauffé 2 h. Le milieu est filtré sur Célite[®] et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu (830 mg), obtenu sous forme d'une huile noire, est utilisé sans purification pour l'étape suivante.



Formule brute : $C_{15}H_{15}NO_3$ **Masse moléculaire :** $M = 257 \text{ g.mol}^{-1}$

IR (film) : 2947, 1750, 1622, 1576, 1404, 1157, 1116, 1031, 886, 819, 730, 700 cm^{-1} .

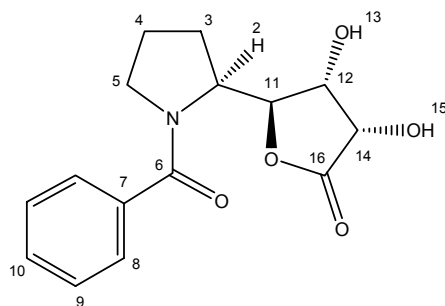
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.45–1.98 (4H, 2H_3 et 2H_4), 3.39–3.55 (2H, 2H_5), 4.55 (m, 1H, H_2), 5.75 (m, 1H, H_{11}), 6.14 (dd, $J = 5.7, 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H_{13}), 7.31–7.52 (6H, H_{12} et H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 25.2 (t), 26.9 (t) (C_3 et C_4), 50.4 (t, C_5), 62.4 (d, C_2), 82.5 (d, C_{11}), 122.5 (d, C_{13}), 127.4 (d, 2C_8), 128.3 (d, 2C_9), 130.4 (d, C_{10}), 136.3 (s, C_7), 154.4 (d, C_{12}), 170.4 (s, C_6), 173.3 (s, C_{14}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 257 (M^{+} , 2), 213 (1), 175 (5), 174 (37), 124 (1), 106 (8), 105 (100), 77 (30).

(S)-5-((S)-N-Benzoyl-pyrrolidin-2-yl)-3,4-dihydroxydihydrofuran-2-one (529)

A une suspension de NaIO_4 (1.05 g, 4.9 mmol, 1.5 équiv) dans 2 mL d'eau refroidie à 0 °C, sont ajoutées trois gouttes de H_2SO_4 , puis RuCl_3 (40 mg, 0.16 mmol, 0.05 équiv) en solution dans l'eau (2 mL). Un mélange MeCN/AcOEt 50/50 (20 mL) est ajouté suivi par une solution de la lactone insaturée **526** (1.0 équiv) précédemment obtenue en solution dans MeCN/AcOEt : 50/50 (40 mL). L'agitation est maintenue 1 min 30 à 0 °C et la réaction est arrêtée par ajout de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solide (5 g). Le milieu est filtré et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu, obtenu sous forme d'une huile noire, peut être purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 90/10) pour offrir une solide brun pâle (64%). Le composé **529** est en général utilisé sans purification.



Formule brute : C₁₅H₁₇NO₅ **Masse moléculaire :** M = 291 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 98.0 (c 1.81, CHCl₃).

IR (pur) : 3310, 2970, 1781, 1611, 1574, 1407, 1137, 1069, 1008, 938, 724, 701 cm⁻¹.

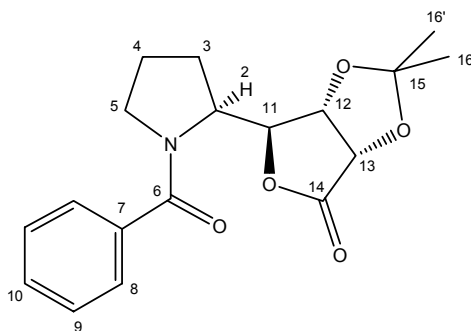
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.75–2.02 (4H, 2H₃ et 2H₄), 3.36 (m, 1H, H₅), 3.54 (m, 1H, H₅'), 4.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H₁₂), 4.44–4.54 (2H, H₂ et H₁₁), 4.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H₁₄), 7.35–7.46 (3H, H_{Ar}), 7.48–7.53 (2H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 24.4 (t), 26.8 (t) (C₃ et C₄), 50.4 (t, C₅), 57.1 (d, C₂), 68.6 (d, C₁₂ ou C₁₄), 69.6 (d, C₁₂ ou C₁₄), 84.8 (d, C₁₁), 127.4 (d, 2C₈), 128.5 (d, 2C₉), 130.7 (d, C₁₀), 135.7 (s, C₇), 172.2 (s, C₆), 175.5 (s, C₁₆).

Point de fusion : décomposition à partir de 60 °C

(S)-6-((S)-N-Benzoyl-pyrrolidin-2-yl)-2,2-diméthyl-dihydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-one (530)

A une solution du diol **529** (1.0 équiv) dans 30 mL de CH₂Cl₂, sont ajoutés successivement l'APTS (56 mg, 0.33 mmol, 0.1 équiv) et le diméthoxypropane (4.05 mL, 32.6 mmol, 10 équiv). Après 18 h d'agitation à température ambiante, la réaction est hydrolysée par une solution saturée de NaHCO₃ (25 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par le CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et filtrées, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/Et₃N : 30/70/0.1). Le composé **530** (640 mg, 1.9 mmol, 60%) est obtenu sous forme d'un solide brun pâle.



Formule brute : $C_{18}H_{21}NO_5$ **Masse moléculaire :** $M = 331 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -119.3$ (c 0.67, $CHCl_3$).

IR (pur) : 2986, 1784, 1624, 1576, 1405, 1384, 1175, 1152, 1086, 979, 792, 722, 698 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1.40 (s, 3H, H_{16}), 1.30 (s, 3H, $H_{16'}$), 1.68–2.03 (4H, $2H_3$ et $2H_4$), 3.34–3.55 (2H, H_5), 4.43 (m, 1H, H_2), 4.74–4.80 (3H, H_{11} , H_{12} et H_{13}), 7.32–7.50 (5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24.7 (t, C_3 ou C_4), 25.6 (q, C_{16}), 26.3 (t, C_3 ou C_4), 26.8 (q, $C_{16'}$), 50.5 (t, C_5), 57.9 (d, C_2), 74.7 (d), 77.3 (d) (C_{12} et C_{13}), 83.0 (d, C_{11}), 113.7 (s, C_{15}), 127.5 (d, $2C_8$), 128.4 (d, $2C_9$), 130.6 (d, C_{10}), 136.1 (s, C_7), 171.6 (s, C_6), 174.0 (s, C_{14}).

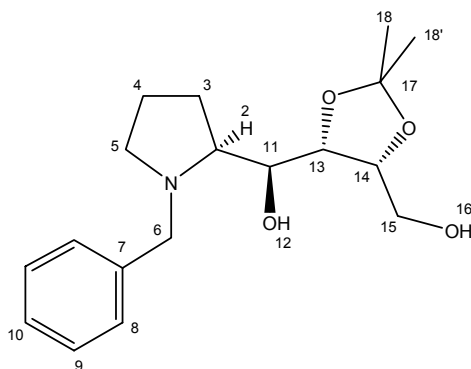
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 331 (M^+ , 1), 316 (3), 273 (3), 256 (6), 204 (3), 175 (9), 174 (57), 124 (2), 106 (8), 105 (100), 77 (24).

Point de fusion : 118 °C

Analyse élémentaire : Calc. pour $C_{18}H_{21}NO_5$ C : 65.24, H : 6.39, N : 4.23. Trouvé C : 65.35, H : 6.63, N : 3.92.

(S)-((S)-N-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-((4S,5R)-5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-méthanol (531)

A une suspension de $LiAlH_4$ (275 mg, 7.2 mmol, 4.0 équiv) dans le THF (20 mL) à 0 °C, est ajoutée une solution de **530** (600 mg, 1.8 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (15 mL). Après 20 minutes, le milieu est porté à reflux pendant 2 h 30. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (25 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est extrait par Et_2O (3×50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5). Le prolinol **531** (548 mg, 1.7 mmol, 94%) est isolé sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₁₈H₂₇NO₄ **Masse moléculaire :** M = 321 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 64.3 (c 0.96, CHCl₃).

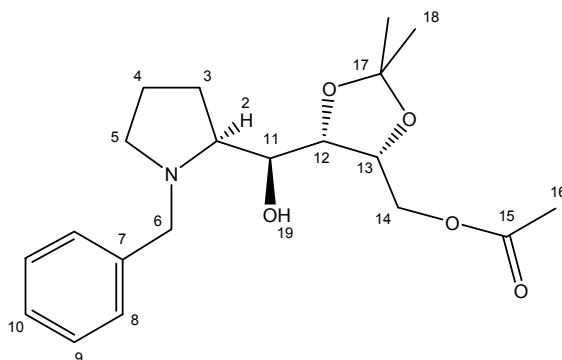
IR (film) : 3317, 2935, 1457, 1371, 1216, 1167, 1048, 919, 731, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.37 (s, 3H, H₁₈), 1.43 (s, 3H, H_{18'}), 1.66 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.83–1.98 (2H) (2H₃ et 2H₄), 2.37 (ddd, J = 9.3, 9.3, 7.5 Hz, 1H, H₅), 2.92 (ddd, J = 7.9, 7.9, 2.7 Hz, 1H, H₂), 3.04 (ddd, J = 9.5, 7.1, 2.8 Hz, 1H, H_{5'}), 3.42 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H₆), 3.57 (s large, 1H, H₁₂ ou H₁₆), 3.77–3.90 (4H, H₁₁, 2H₁₅ et H₁₂ ou H₁₆), 4.01 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H_{6'}), 4.09 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H, H₁₃), 4.40 (ddd, J = 8.5, 5.4, 5.4 Hz, 1H, H₁₄), 7.21–7.27 (3H, H_{Ar}), 7.33–7.38 (2H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 23.1 (t), 23.5 (t) (C₃ et C₄), 25.4 (q, C₁₈), 27.9 (q, C_{18'}), 54.4 (t, C₅), 58.2 (t, C₆), 60.6 (t, C₁₅), 65.0 (d, C₂), 65.7 (d, C₁₁), 77.7 (d), 77.7 (d) (C₁₃ et C₁₄), 108.5 (s, C₁₇), 127.5 (d, C₁₀), 128.5 (d), 128.9 (d) (2C₈ et 2C₉), 132.3 (s, C₇).

(4*R*,5*S*)-5-[(*S*)-((*S*)-*N*-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)hydroxyméthyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl acétate de méthyle (534)

A une solution du prolinol **531** (70 mg, 0.22 mmol, 1.0 équiv) dans le CH₂Cl₂ (5 mL) à -78 °C, sont ajoutés le chlorure d'acétyle (16.3 μL, 0.23 mmol, 1.05 équiv), puis la 2,4,6-collidine (58 μL, 0.44 mmol, 2.0 équiv). Après 2 h 30 à -78 °C et 1 h à température ambiante, le milieu est hydrolysé par addition d'eau (5 mL). Le mélange est ensuite extrait par CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5). L'acétate **534** (70 mg, 0.19 mmol, 88%) est isolé sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₂₀H₂₉NO₅

Masse moléculaire : M = 363 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 13.3 (c 1.16, CHCl₃).

IR (film) : 3449, 2936, 1738, 1454, 1371, 1217, 1167, 1076, 1041, 861, 740, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.26 (s, 3H, H₁₈), 1.36 (s, 3H, H_{18'}), 1.42–1.88 (4H, 2H₃ et 2H₄), 2.01 (s, 3H, H₁₆), 2.21 (ddd, J = 9.4, 9.2, 9.2 Hz, 1H, H₅), 2.78 (m, 1H, H₂), 2.90 (ddd, J = 9.5, 6.9, 2.4 Hz, 1H, H_{5'}), 3.27 (d_{sys}t. AB, J = 13.2 Hz, 1H, H₆), 3.62 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H, H₁₁), 3.88 (d_{sys}t. AB, J = 13.2 Hz, 1H, H_{6'}), 3.93 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H, H₁₂), 4.05 (dd, J = 12.0, 8.7 Hz, 1H, H₁₄), 4.34 (ddd, J = 8.7, 6.0, 2.6 Hz, 1H, H₁₃), 4.48 (dd, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H, H_{14'}), 7.13–7.27 (5H, H_{Ar}).

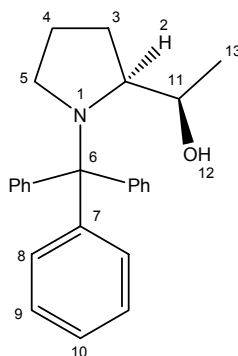
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 21.1 (q, C₁₆), 23.1 (t), 23.2 (t) (C₃ et C₄), 25.5 (q, C₁₈), 28.0 (q, C_{18'}), 54.3 (t, C₅), 58.2 (t, C₆), 63.7 (t, C₁₄), 65.2 (d, C₂), 65.6 (d, C₁₁), 76.0 (d, C₁₃), 77.3 (d, C₁₂), 109.1 (s, C₁₇), 127.2 (d, C₁₀), 128.4 (d), 128.7 (d) (2C₈ et 2C₉), 138.9 (s, H₇), 171.0 (s, C₁₅).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 348 ((M–Me)⁺, 4), 190 (4), 161 (13), 160 (100), 115 (2), 92 (4), 91 (47), 65 (2), 59 (1).

Analyse élémentaire : Calc. pour C₂₀H₂₉NO₅ : C : 66.09, H : 8.04, N : 3.85. Trouvé C : 65.97, H : 8.25, N : 4.12.

(R)-1-((S)-N-Tryl-pyrrolidin-2-yl)éthanol (541)¹⁷⁸

A une solution de l'aldéhyde **515** (1.0 g, 2.93 mmol, 1.0 équiv) dans 30 mL d'Et₂O sous argon, refroidie à -78 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de MeMgBr (3 M dans le THF) (1.95 mL, 5.87 mmol, 2.0 équiv). Après 5 h d'agitation à -78 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par un mélange 2/1 d'une solution saturée de NH₄Cl et de NH₃ (28% en solution dans l'eau). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 × 30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice, l'alcool **541** (700 mg, 1.96 mmol, 67%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.



Formule brute : C₂₅H₂₇NO

Masse moléculaire : M = 357 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 20.3 (c 1.48, CHCl₃).

IR (film) : 3449, 3056, 2970, 1595, 1487, 1446, 1032, 1008, 904, 730, 706 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.15 (m, 1H, H₄), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H₁₃), 1.11 (dddd, J = 12.8, 12.8, 4.3, 4.3 Hz, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.63 (m, 1H) (2H₃ et H_{4'}), 2.89 (s large, H₁₂), 3.02 (ddd, J = 11.8, 8.2, 3.2 Hz, 1H, H₅), 3.16 (ddd, J = 12.1, 8.5, 6.9 Hz, 1H, H_{5'}), 3.32 (ddd, J = 8.7, 5.7, 3.2 Hz, 1H, H₂), 4.09 (m, 1H, H₁₁), 7.14–7.19 (3H, H_{Ar}), 7.22–7.28 (6H, H_{Ar}), 7.52–7.57 (6H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14.2 (q, C₁₃), 24.8 (t, C₄), 24.9 (t, C₃), 53.2 (t, C₅), 65.0 (d, C₂), 69.7 (d, C₁₁), 78.1 (s, C₆), 126.3 (d, 3C₁₀), 127.5 (d, 6C₈), 129.9 (d, 6C₉), 144.7 (s, 3C₇).

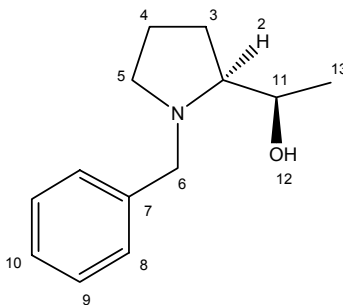
Point de fusion : 52 °C

(R)-1-((S)-N-Benzylpyrrolidin-2-yl)éthanol (542)¹⁸⁶

A une solution de prolinol **541** (637 mg, 1.78 mmol, 1.0 équiv) dans 20 mL d'Et₂O, est ajoutée goutte à goutte à 0 °C une solution aqueuse de HCl (5 M) (2.85 mL, 14.2 mmol, 8 équiv). Un précipité blanc apparaît rapidement dans la phase aqueuse. La température du milieu réactionnel est ensuite remontée à t.a. et après 18 h d'agitation vigoureuse, la phase aqueuse a repris un aspect translucide. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée 3 fois par Et₂O (3 × 20 mL). Du toluène (15 mL) est ensuite ajouté à la phase aqueuse et le mélange est refroidi à 0 °C pour ajouter du K₂CO₃ solide (2 g) puis l'iodure de tétrabutylammonium (115 mg, 0.35 mmol, 0.2 équiv) et le bromure de benzyle (640 μL, 5.35 mmol, 3.0 équiv). Après 5 h 30 de forte agitation à température ambiante, les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur

¹⁸⁶ Weber, B; Schwerdtfeger, J.; Fröhlich, R.; Göhr, A.; Hoppe, D. *Synthesis* **1999**, 1915.

gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle: 50/50). Le composé **542** (270 mg, 1.31 mmol, 74%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₃H₁₉NO

Masse moléculaire : M = 205 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 88.8 (c 0.86, CHCl₃).

IR (film) : 3456, 3027, 2970, 2872, 2794, 1495, 1453, 1404, 1353, 1284, 1119, 1072, 1027, 968, 884, 736, 697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H₁₃), 1.55–1.76 (3H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (m, 1H, H₅), 2.49 (m, 1H, H₂), 2.96 (m, 1H, H_{5'}), 3.19 (s large, 1H, H₁₂), 3.27 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H₆), 3.96 (dq, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H, H₁₁), 4.05 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H_{6'}), 7.22–7.35 (5H, H_{Ar}).

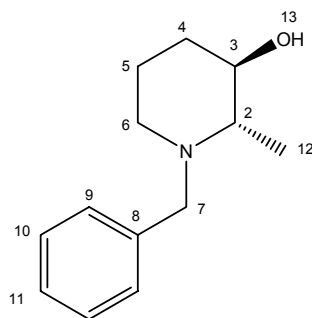
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 18.4 (q, C₁₃), 23.2 (t, C₃ et C₄), 54.6 (t, C₅), 58.2 (t, C₆), 64.2 (d, C₂), 68.6 (d, C₁₁), 127.0 (d, C₁₀), 128.3 (d), 128.7 (d) (2C₈ et 2C₉), 139.4 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 205 (M⁺, 1), 190 (1), 161 (14), 160 (100), 159 (1), 130 (1), 104 (2), 92 (8), 91 (96), 89 (2), 77 (1), 70 (3), 68 (1), 65 (9), 63 (1), 51 (1).

(2S,3R)-N-Benzyl-2-méthylpiperidin-3-ol (**543**)

A une solution de prolinol **542** (54 mg, 0.26 mmol, 1.0 équiv) dans 5 mL de THF, l'anhydride trifluoroacétique (74 μL, 0.52 mmol, 2.0 équiv) est additionné goutte à goutte à 0 °C. Après 10 minutes à 0 °C, la triéthylamine (148 μL, 1.02 mmol, 4.0 équiv) est ajoutée. Le milieu réactionnel revient à température ambiante sur 10 minutes puis est chauffé 1 h par irradiation micro-ondes à 100 °C. De l'anhydride trifluoroacétique (28 μL, 0.2 mmol, 0.75 équiv) est ajouté et l'irradiation est reprise pour 1 h à 100 °C. Le milieu réactionnel est ensuite traité à 0 °C par une solution de NaOH (2.5 M) (5 mL). L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le

résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt/Et₃N : 80/20/0.01). Le composé **543** et le composé **542** (52 mg, 0.25 mmol, 97%) sont obtenus en mélange dans des proportions 65/35 sous forme d'une huile jaune pâle. Un échantillon de **543** a pu être isolé par chromatographie sur couche mince préparative (chloroforme/méthanol : 90/10) afin de faire les analyses.



Formule brute : C₁₃H₁₉NO

Masse moléculaire : M = 205 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 7.3 (c 0.24, CHCl₃).

IR (film) : 3392, 2932, 1631, 1579, 1453, 1185, 1139, 1068, 1029, 746, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₁₂), 1.41–1.55 (2H), 1.68–1.78 (2H) (2H₄ et 2H₅), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.46 (d_{syst. AB}, J = 13.3 Hz, 1H, H₇), 3.51 (m, 1H, H₃), 3.69 (d_{syst. AB}, J = 13.3 Hz, 1H, H_{7'}), 7.21–7.33 (5H, H_{Ar}).

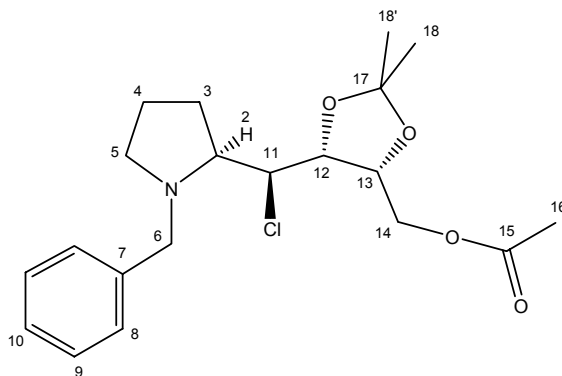
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 10.2 (q, C₁₂), 21.0 (t, C₅), 27.8 (t, C₄), 46.7 (t, C₆), 58.7 (t, C₇), 60.0 (d, C₂), 70.6 (d, C₃), 127.0 (d, C₁₁), 128.3 (d), 128.7 (d) (2C₉ et 2C₁₀), 139.1 (s, C₈).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 205 (M⁺, 10), 191 (7), 190 (65), 160 (15), 131 (10), 114 (16), 92 (14), 91 (100), 65 (11).

(4R,5R)-5-[(S)-((S)-N-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)chlorométhyl]-2,2-diméthyl-1,3]dioxolan-4-yl acétate de méthyle (552**)**

A une solution de **182** (138 mg, 0.38 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL) à 0 °C, sont ajoutés le chlorure de mésyle (44.1 μL, 0.57 mmol, 1.5 équiv) puis la triéthylamine (106.9 μL, 0.76 mmol, 2.0 équiv). Après 20 minutes, le milieu est chauffé à 100 °C pendant 1 h par irradiation micro-ondes. La réaction est suivie par GC-MS. Cinq séquences d'addition de MsCl (12.5 μL, 0.16 mmol, 0.6 équiv) et de triéthylamine (30 μL, 0.3 mmol, 1.2 équiv) suivi de 1 h à 100 °C par irradiation micro-ondes sont nécessaires pour arriver à une conversion totale. Le milieu réactionnel est hydrolysé par d'eau (3 mL) et extrait par AcOEt (3 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune

pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). La pyrrolidine chlorée **552** (25 mg, 0.065 mmol, 24%) est isolée sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₂₀H₂₈ClNO₄

Masse moléculaire : M = 381 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 1.6 (c 0.91, CHCl₃).

IR (film) : 2939, 1742, 1454, 1370, 1217, 1169, 1074, 1042, 861, 731, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.27 (s, 3H, H₁₈), 1.37 (s, 3H, H_{18'}), 1.58–1.90 (4H, 2H₃ et 2H₄), 2.02 (s, 3H, H₁₆), 2.22 (m, 1H, H₅), 2.96 (m, 1H, H_{5'}), 3.05 (m, 1H, H₂), 3.43 (d_{syst. AB}, J = 12.9 Hz, 1H, H₆), 3.82 (d_{syst. AB}, J = 12.9 Hz, 1H, H_{6'}), 3.88 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.97 (dd, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H, H₁₄), 4.10 (dd, J = 10.6, 5.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.22 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H, H_{14'}), 4.30 (ddd, J = 7.7, 5.5, 3.6 Hz, 1H, H₁₃), 7.16–7.30 (5H, H_{Ar}).

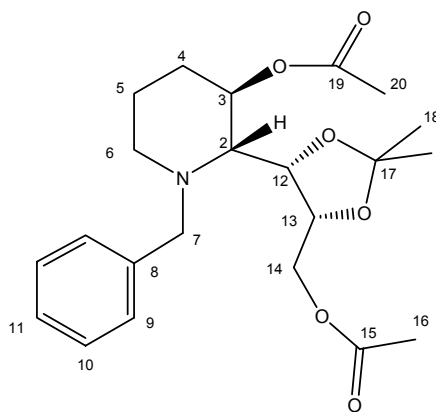
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 21.0 (q, C₁₆), 22.9 (t), 24.6 (t) (C₃ et C₄), 25.7 (q, C₁₈), 28.0 (q, C_{18'}), 54.4 (t, C₅), 58.7 (t, C₆), 59.2 (d, C₂), 62.9 (t, C₁₄), 64.1 (d, C₁₁), 71.6 (d), 78.1 (d) (C₁₂ et C₁₃), 109.6 (s, C₁₇), 127.2 (d, C₁₀), 128.3 (d), 129.0 (d) (2C₈ et 2C₉), 139.0 (s, C₇), 170.8 (s, C₁₅).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 266 ((M–Me)⁺, 269 (2), 210 (2), 208 (7), 161 (13), 160 (100), 115 (2), 92 (5), 91 (62), 77 (2), 65 (4), 60 (2), 58 (4), 55 (2).

Acétate de (2R,3R)- N-benzyl-2-((4S,5R)-5-acétoxyméthyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)pipéridin-3-yle (550)

A une solution de **552** (25 mg, 0.065 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL), est ajoutés l'acétate d'argent (33 mg, 0.19 mmol, 3.0 équiv). Le milieu est chauffé à 120 °C pendant 1 h par irradiation micro-ondes. La réaction est suivie par GC-MS. Trois nouvelles séquences d'addition de AcOAg (3 × 33 mg, 3 × 0.19 mmol, 3 × 3.0 équiv) suivi de 1 h d'irradiation à 120 °C sont nécessaires pour arriver à conversion totale. Le milieu réactionnel est hydrolysé par de l'eau (3 mL) et extrait par

AcOEt (3 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 60/40). La pipéridine **550** (12 mg, 0.030 mmol, 46%) est isolée sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₂₂H₃₁NO₆

Masse moléculaire : M = 405 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 34.0 (c 0.35, CHCl₃).

IR (film) : 2935, 1736, 1454, 1371, 1247, 1139, 1075, 1044, 913, 860, 797, 740, 701 cm⁻¹.

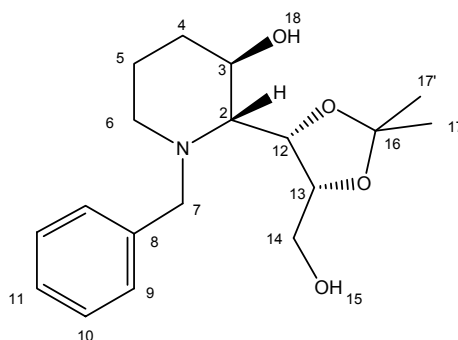
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.41 (s, 3H, H₁₈), 1.53 (s, 3H, H_{18'}), 1.58 (m, 1H), 1.73–1.94 (3H) (2H₄ et 2H₅), 2.04 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) (H₁₆ et H₂₀), 2.61 (ddd, J = 13.2, 4.3, 4.3 Hz, 1H, H₆), 2.96 (ddd, J = 12.9, 9.6, 3.3 Hz, 1H, H_{6'}), 3.05 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H, H₂), 3.83 (d_{syst. AB}, J = 14.0 Hz, 1H, H₇), 4.04 (d_{syst. AB}, J = 14.0 Hz, 1H, H_{7'}), 4.08 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H, H₁₄), 4.22 (ddd, J = 8.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H, H₁₃), 4.37 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H, H_{14'}), 4.58 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H, H₁₂), 4.80 (m, 1H, H₃), 7.20–7.39 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 19.2 (t, C₅), 20.9 (q), 21.3 (q) (C₁₆ et C₂₀), 25.8 (q, C₁₈), 26.7 (t, C₄), 28.3 (q, C_{18'}), 45.1 (t, C₆), 57.2 (t, C₇), 59.0 (d, C₂), 63.6 (t, C₁₄), 69.2 (d, C₃), 74.6 (d, C₁₂), 75.3 (d, C₁₃), 108.5 (s, C₁₇), 126.8 (d, C₁₁), 128.1 (d), 128.5 (d), 140.4 (s, C₈), 170.5 (s), 170.9 (s) (C₁₅ et C₁₉).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 404 ((M-H)⁺, 1), 390 (2), 233 (16), 232 (100), 190 (5), 173 (2), 160 (3), 92 (3), 91 (37).

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-2-((4*S*,5*R*)-5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)pipéridin-3-ol (558)

A une solution du diacétate **550** (6,0 mg, 0.015 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (2 mL), est ajouté le méthylate de sodium (8.0 mg, 0.15 mmol, 10.0 équiv) en solution dans le méthanol (0.5 mL). Le milieu est agité 3 h à température ambiante, puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution saturée de NaHCO₃ (1 mL) et extrait trois fois par AcOEt (3 × 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative sur gel de silice (dichlorométhane/MeOH : 95/5). Le diol **558** (4.9 mg, 0.012 mmol, 83%) est isolé sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₁₈H₂₇NO₄

Masse moléculaire : M = 321 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 82.1 (c 0.12, CHCl₃).

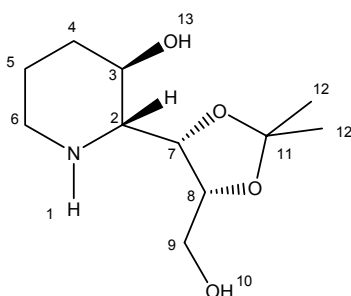
IR (film) : 3383, 2932, 2857, 1453, 1370, 1245, 1219, 1049, 986, 740, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.41 (s, 3H, H₁₇), 1.46–1.58 (5H, H₄ ou H₅ et H_{5'} et H_{17'}), 1.68 (m, 1H, H₄ ou H_{5'}), 1.83 (m, 1H, H_{4'}), 2.23 (m, 1H, H₆), 2.79 (ddd, J = 12.0, 7.6, 3.0 Hz, 1H, H_{6'}), 2.91 (dd, J = 7.6, 6.7 Hz, 1H, H₂), 3.56–3.64 (2H, H₇ et H₁₄), 3.78 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H, H_{14'}), 3.91 (m, 1H, H₃), 3.97 (d_{sys. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H₇), 4.34 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 1H, H₁₃), 4.85 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.25–7.34 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 20.7 (t, C₄ ou C₅), 25.5 (q, C₁₇), 28.4 (q, C_{17'}), 29.7 (t, C₄ ou C₅), 48.3 (t, C₆), 59.2 (t, C₇), 61.4 (t, C₁₄), 64.4 (d, C₂), 67.4 (d, C₃), 76.2 (d, C₁₂), 77.9 (d, C₁₃), 108.3 (s, C₁₆), 127.5 (d, C₁₁), 128.5 (d), 129.2 (d) (2C₉ et 2C₁₀), 138.6 (s, C₈).

(2R,3R)-2-((4S,5R)-5-Hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)pipéridin-3-ol (560)

A une solution de la pipéridine **558** (3,0 mg, 0.009 mmol, 1.0 équiv) dans l'éthanol (2 mL), est ajouté le palladium sur charbon (5 %) (0.5 mg). Le milieu est placé sous atmosphère d'hydrogène et agité vigoureusement pendant 3 h à température ambiante, puis le milieu est filtré sur Célite®. Le solvant est évaporé sous pression réduite, la pipéridine libre **560** (1.9 mg, 0.008 mmol, 93%) a été obtenue. Cette dernière est utilisée sans autre forme de purification pour l'étape suivante.



Formule brute : C₁₁H₂₁NO₄

Masse moléculaire : M = 231 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 82.3 (c 0.09, CHCl₃).

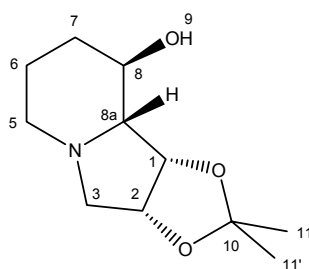
IR (film) : 3317, 2931, 2858, 1454, 1380, 1247, 1212, 1165, 1140, 1065, 1038, 772 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.37 (s, 3H, H₁₂), 1.41–1.54 (5H, H₅ et H_{12'}), 1.78 (m, 1H, H₄), 2.15 (m, 1H, H_{4'}), 2.49–2.58 (2H, H₂ et H₆), 3.03 (m, 1H, H_{6'}), 3.53 (ddd, J = 10.0, 10.0, 4.6 Hz, 1H, H₃), 3.69 (dd, J = 13.0, 1.5 Hz, 1H, H₉), 3.84 (dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H, H_{9'}), 4.25 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.5 Hz, 1H, H₈), 4.68 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.4 (q, C₁₂), 26.6 (t, C₅), 26.8 (q, C_{12'}), 34.6 (t, C₄), 44.6 (t, C₆), 60.2 (d, C₂), 60.3 (t, C₉), 69.1 (d, C₃), 74.4 (d, C₇), 77.7 (d, C₈), 107.4 (s, C₁₁).

(1S,2R,8R,8aR)-1,2-O-Isopropylidenedioxy-8-hydroxyindolizidine (Acétonide de la (-)-swainsonine) (422)^{131,138,161}

A une solution de la pipéridine **560** (1.6 mg, 0.007 mmol, 1.0 équiv) dans la pyridine (0.25 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté la triphénylphosphine (2.18 mg, 0.008 mmol, 1.2 équiv) en solution dans la pyridine (0.5 mL), puis le DEAD (1.3 μL, 0.008 mmol, 1.2 équiv). L'agitation est maintenue 2 h 30 à 0 °C, puis le milieu est concentré sous pression réduite. Après chromatographie éclair sur gel de silice, l'indolizidine **422** (0.4 mg, 0.002 mmol, 27%) est isolée ainsi que le diol **560** (0.7 mg, 0.003, 43%) qui n'a pas réagi.



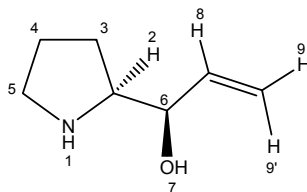
Formule brute : $C_{11}H_{19}NO_3$ **Masse moléculaire :** $M = 213 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.34 (s, 3H, H_{11}), 1.51 (s, 3H, $H_{11'}$), 1.60–1.70 (4H, $2H_6$ et $2H_7$), 1.85 (m, 1H, H_5), 2.06 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.14 (dd, $J = 10.8, 4.0$ Hz, 1H, H_3), 3.00 (m, 1H, $H_{3'}$), 3.16 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.85 (m, 1H, H_8), 4.62 (dd, $J = 6.2, 4.2$ Hz, 1H, H_1 ou H_2), 4.71 (dd, $J = 6.2, 4.7$ Hz, 1H, H_1 ou H_2).

SM (IE, 70 eV) : m/z (intensité relative): 213 (M^+ , 45), 198 (20), 156 (18), 155 (10), 138 (100), 126 (30), 120 (28), 113 (58), 99 (37), 96 (57), 84 (18), 71 (18), 70 (11), 68 (14), 55 (13).

(R)-(S)-(1-Pyrrolidin-2-yl)prop-2-én-1-ol (566)

A une solution de l'alcool **520** (2.1 g, 5.7 mmol, 1.0 équiv) dans 20 mL d' Et_2O , refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de HCl aq. (5 M) (9.1 mL, 46 mmol, 8.0 équiv), la phase aqueuse prend aussitôt un aspect blanc opaque. Après 6 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est devenu brun translucide. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée à l'éther (2×20 mL), puis refroidie à 0 °C et des pastilles de KOH sont ajoutées jusqu'à pH basique. La phase aqueuse est alors extraite par le CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'amino-alcool **566** (520 mg, 4.1 mmol, 72%) est obtenu sous forme d'huile brune et est utilisé sans purification pour l'étape suivante.



Formule brute : $C_7H_{13}NO$

Masse moléculaire : $M = 127 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +22.8$ (c 1.46, CHCl_3).

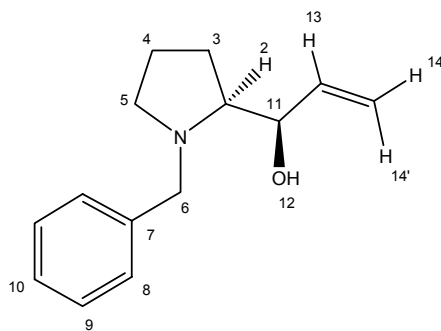
IR (film) : 3300, 2955, 2932, 1641, 1540, 1410, 1353, 1071, 996, 921, 704 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.63–1.81 (4H, H_3 et H_4), 2.89–3.05 (m, 2H, H_5), 3.25 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 4.0$ Hz, 1H, H_2), 3.47 (s large, 2H, H_1 et H_7), 4.19 (dddd, $J = 5.5, 4.0, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H_6), 5.17 (ddd, $J = 10.7, 1.7, 1.7$ Hz, 1H, H_9), 5.33 (ddd, $J = 17.5, 1.7, 1.7$ Hz, 1H, H_9'), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.7, 5.9$ Hz, 1H, H_8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 24.7 (t), 25.5 (t) (C_3 et C_4), 46.6 (t, C_5), 62.3 (d, C_2), 72.9 (d, C_6), 115.7 (t, C_9), 137.8 (d, C_8).

(R)-1-((S)-N-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)prop-2-én-1-ol (567)

A une solution de prolinol **566** (130 mg, 1.0 mmol, 1.0 équiv) dans le MeOH (5 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement le K_2CO_3 (170 mg, 1.2 mmol, 1.2 équiv) et le bromure de benzyle (122 μL , 1.15 mmol, 1.15 équiv). Après 45 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par KOH (1 M) (4 mL). Le milieu est extrait par AcOEt (3×5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/ Et_3N : 80/20/0.1), l'alcool **567** (160 mg, 0.74 mmol, 74%) est obtenu sous forme d'huile jaune.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$

Masse moléculaire : $M = 217 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.2$ (c 1.1, CHCl_3).

IR (film) : 3420, 3025, 2960, 2795, 1643, 1604, 1492, 1451, 1421, 1351, 1280, 1211, 1148, 1112, 1029, 990, 921, 755, 702 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.58–1.77 (3H), 1.88 (m, 1H) (2H_3 et 2H_4), 2.31 (m, 1H, H_5), 2.67 (m, 1H, H_2), 3.01 (m, 1H, H_5'), 3.37 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_6), 4.09 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_6'), 4.31 (dddd, $J = 5.0, 3.3, 1.7, 1.5$ Hz, 1H, H_{11}), 5.20 (ddd, $J = 10.5, 1.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{14}),

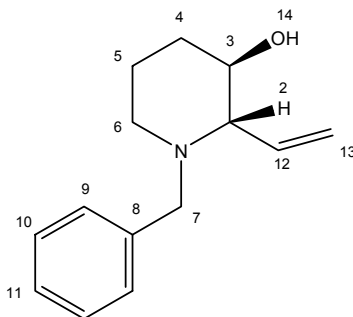
5.38 (ddd, $J = 17.1, 1.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{14'}), 5.83 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 5.2$ Hz, 1H, H₁₃), 7.24–7.38 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 23.2 (t), 23.8 (t) (C₃ et C₄), 54.3 (t, C₅), 58.0 (t, C₆), 67.5 (d, C₂), 69.7 (d, C₁₁), 115.4 (t, C₁₄), 127.0 (d, C₁₀), 128.2 (d), 128.6 (d) (2C₈ et 2C₉), 137.4 (d, C₁₃), 138.9 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 216 ((M-H)⁺, 1), 198 (1), 184 (1), 161 (12), 160 (100), 159 (3), 158 (2), 130 (2), 104 (2), 92 (6), 91 (96), 89 (3), 77(2), 70 (4), 65 (7).

(2S,3R)-N-Benzyl-2-vinylpipéridin-3-ol (568)

A une solution de prolinol **567** (150 mg, 0.7 mmol, 1.0 équiv) dans 5 mL de THF, l'anhydride trifluoroacétique (146 μ L, 1.04 mmol, 1.5 équiv) est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Après 15 minutes à 0 °C, la triéthylamine (491 μ L, 3.5 mmol, 5.0 équiv) est ajoutée. Le milieu réactionnel revient à température ambiante sur 20 minutes puis est chauffé à reflux pendant 24 h. De l'anhydride trifluoroacétique (59 μ L, 0.35 mmol, 0.5 équiv) et de la triéthylamine (123 μ L, 0.7 mmol, 1.0 équiv) sont ajoutés et le chauffage est repris pour 18 h. Afin d'atteindre une conversion totale, de l'anhydride trifluoroacétique (59 μ L, 0.35 mmol, 0.5 équiv) sont de nouveau ajoutés. Le milieu est chauffé 3 h à reflux, puis refroidi à 0 °C pour ajouter une solution de NaOH (2.5 M) (5 mL). L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 \times 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/NEt₃ : 80/20/0.01). Le composé **568** (90 mg, 0.41 mmol, 60%) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₁₄H₁₉NO

Masse moléculaire : M = 217 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 49.7 (c 2.1, CHCl₃).

IR (film) : 3365, 2930, 2785, 1645, 1602, 1496, 1451, 1368, 1262, 1092, 1070, 995, 926, 742 cm^{-1} .

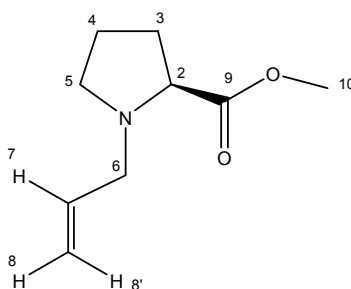
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.36 (m, 1H, H_4), 1.53 (m, 1H, H_5), 1.69 (m, 1H, H_5'), 2.08–1.94 (2H, H_4' et H_6), 2.23 (s large, 1H, H_{14}), 2.63 (dd, $J = 8.3, 8.2$ Hz, 1H, H_2), 2.75 (m, 1H, H_6'), 3.20 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_7), 3.43 (m, 1H, H_3), 3.97 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_7'), 7.36–7.22 (m, 2H, H_{13}), 5.89 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 9.2$ Hz, 1H, H_{12}), 7.36–7.22 (5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 22.3 (t, C_5), 30.3 (t, C_4), 50.5 (t, C_6), 59.4 (t, C_7), 69.6 (d, C_2), 72.9 (d, C_3), 120.2 (t, C_{13}), 126.7 (d, C_{11}), 128.0 (d), 128.8 (d) (2C_9 et 2C_{10}), 138.0 (d, C_{12}), 138.8 (s, C_8).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 217 (M^{+} , 4), 200 (2), 172 (6), 158 (6), 144 (5), 127 (6), 126 (100), 104 (5), 91 (68), 71 (8).

(S)-N-Allyl-prolinate de méthyle (569)¹⁸⁷

A une solution de L-proline (2 g, 17.4 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (30 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (1.51 mL, 20.9 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Après 48 h d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution de l'huile obtenue dans le DMF (30 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement la Et_3N (7.3 mL, 52.2 mmol, 3.0 équiv) et le bromure d'allyle (1.8 mL, 20.9 mmol, 1.2 équiv). Après 18 h d'agitation à température ambiante, 150 mL d'eau sont ajoutés et le milieu est extrait par AcOEt (3×100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice, l'ester **569** (1.8 g, 10.7 mmol, 62%) est obtenu sous forme d'huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Masse moléculaire : $M = 169 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -113.0$ (c 1.37, CHCl_3).

¹⁸⁷ Park, S. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2621.

IR (film) : 2951, 2795, 1732, 1644, 1435, 1357, 1276, 1195, 1167, 996, 917 cm^{-1} .

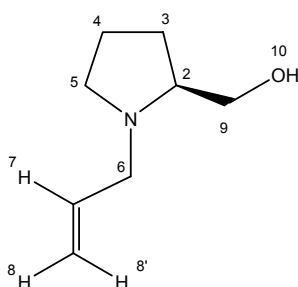
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.78 (m, 1H), 1.84–1.97 (m, 2H), 2.10 (m, 1H) (2H_3 et 2H_4), 2.35 (dd, $J = 16.5, 8.3$ Hz, 1H, H_5), 3.06–3.15 (3H, H_2 , H_5' et H_6), 3.27 (dd, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H, H_6'), 3.68 (s, 3H, H_{10}), 5.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_8), 5.15 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_8'), 5.89 (m, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 29.5 (t), 23.1 (t) (C_3 et C_4), 51.8 (q, C_{10}), 53.5 (t), 57.8 (t) (C_5 et C_6), 65.3 (d, C_2), 117.5 (t, C_8), 135.3 (d, C_7), 174.7 (s, C_9).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 169 (M^+ , 5), 111 (9), 110 (100), 108 (3), 81 (2), 80 (2), 70 (5), 68 (7), 55 (3).

((S)-N-Allyl-pyrrolidin-2-yl)méthanol (570)¹⁸⁷

A une suspension de LiAlH_4 (255 mg, 6.7 mmol, 2.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **569** (566 mg, 3.35 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL). Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0 °C et une solution saturée de sel de Rochelle (20 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après ajout d' Et_2O , les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et_2O (2×30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. L'alcool **570** (446 mg, 3.16 mmol) est obtenu sous forme d'une huile jaune qui est utilisée sans autre forme de purification pour l'étape suivante.



Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$

Masse moléculaire : $M = 141 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.8$ (c 1.21, CHCl_3).

IR (film) : 3383, 2961, 2873, 2800, 1643, 1419, 1349, 1262, 1201, 1080, 1042, 994, 916, 844 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.72–1.82 (3H), 1.89 (m, 1H) (2H_3 et 2H_4), 2.30 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 8.6$ Hz, 1H, H_5), 2.63 (dddd, $J = 8.8, 5.9, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H_2), 2.76 (s large, 1H, H_{10}), 2.92 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H, H_6), 3.11 (ddd, $J = 9.6, 4.7, 4.7$ Hz, 1H, H_5'), 3.36–3.43 (2H, H_6' et H_9),

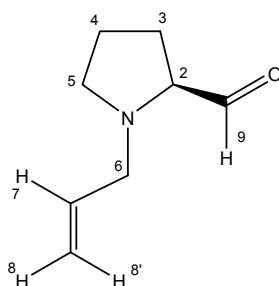
3.63 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H, H₉'), 5.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H₈), 5.19 (ddd, $J = 17.2, 3.1, 1.5$ Hz, 1H, H₈'), 5.88 (dddd, $J = 17.2, 10.0, 7.3, 5.5$ Hz, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 23.5 (t), 27.7 (t) (C₃ et C₄), 54.3 (t, C₅), 57.3 (t, C₆), 62.1 (t, C₉), 64.1 (d, C₂), 116.9 (t, C₈), 136.0 (d, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 141 (M⁺, 1), 112 (2), 111 (8), 110 (100), 108 (3), 82 (2), 80 (2), 70 (10), 68 (8), 55 (3).

(S)-N-Allyl-pyrrolidine-2-carbaldehyde (571)

A une solution de chlorure d'oxalyle (223 μ L, 2.55 mmol, 1.2 équiv) dans le dichlorométhane (5 mL) sous argon, refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte le DMSO (294 μ L, 4.25 mmol, 2.0 équiv). Après 20 minutes d'agitation, une solution de l'alcool **570** (300 mg, 2.13 mmol, 1.0 équiv) dans 10 mL de CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte à -78 °C et après 20 minutes d'agitation, la Et₃N (0.90 mL, 8.51 mmol, 3.0 équiv) est ajoutée. Après 1 h 30 d'agitation à -78 °C puis 30 min à température ambiante, du pentane est ajouté et le milieu est filtré sur Célite[®], les solvants sont évaporés sous pression réduite à froid et le résidu est repris à nouveau dans le pentane, puis de nouveau filtré et concentré sous pression réduite. L'aldéhyde **571** (286 mg, 2.05 mmol, 97%) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle.



Formule brute : C₈H₁₃NO

Masse moléculaire : M = 139 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 109.7 (*c* 0.845, CHCl₃).

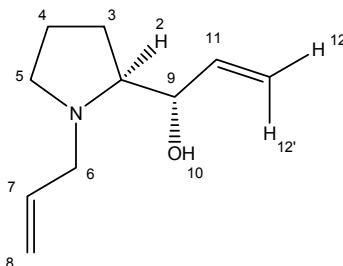
IR (film) : 2970, 2798, 1726, 1644, 1442, 1421, 1203, 1062, 995, 920 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.79–1.93 (3H), 1.99 (m, 1H) (H₃ et H₄), 2.39 (m, 1H, H₅'), 2.92 (ddd, $J = 9.1, 6.5, 3.7$ Hz, 1H, H₂), 3.13–3.27 (3H, H₅, H₆ et H₆'), 5.12 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1H, H₈), 5.19 (ddd, $J = 17.1, 3.0, 1.5$ Hz, 1H, H₈'), 5.86 (dddd, $J = 17.0, 10.2, 6.6, 6.6$ Hz, 1H, H₇), 9.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 23.9 (t), 26.6 (t) (C₃ et C₄), 54.3 (t), 58.2 (t) (C₅ et C₆), 71.5 (d, C₂), 118.2 (t, C₈), 135.2 (d, C₇), 203.4 (d, C₉).

(R)-1-[(R)-N-Allyl-pyrrolidin-2-yl]prop-2-én-1-ol (573)

A une solution du prolinal **571** (150 mg, 1.08 mmol, 1.0 équiv) dans 15 mL d'Et₂O sous argon, refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de VinylMgCl (1,6 M dans le THF) (1.35 mL, 2.16 mmol, 2.0 équiv). Après 5 h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par un mélange 2/1 d'une solution saturée de NH₄Cl et de NH₃ (28 % en solution dans l'eau). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20), un mélange de l'alcool **183** et de **573** est obtenu sous forme d'huile incolore (110 mg, 0.66 mmol, 61%). 4 mg de **573** propre ont pu être isolés par chromatographie sur couche mince préparative (dichlorométhane/méthanol : 9/1) pour les analyses.



Formule brute : C₁₀H₁₇NO

Masse moléculaire : M = 167 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 3.5 (c 0.12, CHCl₃).

IR (film) : 3348, 2958, 2924, 2854, 1644, 1457, 1419, 1261, 1123, 1053, 995, 919 cm⁻¹.

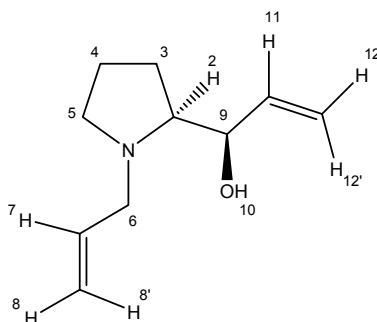
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.61–1.80 (3H, H_{3'} et 2H₄), 1.89 (m, 1H, H₃), 2.47 (ddd, 1H, J = 10.1, 7.6, 7.6 Hz, 1H, H₅), 2.92 (ddd, J = 8.9, 5.8, 3.7 Hz, 1H, H₂), 3.07 (2H, H_{5'} et H₆), 3.22 (s large, 1H, H₁₀), 3.45 (dddd, J = 13.8, 5.4, 1.5, 1.5 Hz, 1H, H_{6'}), 3.77 (dddd, J = 5.8, 5.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, H₉), 5.09–5.20 (m, 3H) (2H₈ et H₁₂), 5.32 (ddd, J = 17.2, 1.6, 1.6 Hz, 1H, H_{12'}), 5.79–5.92 (m, 2H, H₇ et H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.3 (t, C₄), 28.5 (t, C₃), 53.8 (t, C₅), 59.8 (t, C₆), 68.0 (d, C₂), 64.2 (d, C₉), 115.6 (t, C₁₂), 117.4 (t, C₈), 135.3 (d, C₇), 139.4 (d, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 140 ((M-CH=CH₂)⁺, 1), 111 (8), 110 (100), 109 (3), 109 (4), 82 (3), 80 (3), 70 (12), 68 (8), 55 (4).

(R)-1-[(S)-N-Allyl-pyrrolidin-2-yl]prop-2-én-1-ol (572)

A une solution de prolinol **520** (5.33 g, 14.4 mmol, 1.0 équiv) dans 40 mL d'Et₂O, est ajoutée goutte à goutte à 0 °C une solution aqueuse de HCl (5 M) (29 mL). Un précipité blanc apparaît rapidement dans la phase aqueuse. La température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante et après 24 h de forte agitation, la phase aqueuse a pris un aspect brun translucide. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par Et₂O (3 × 30 mL). Du toluène est ensuite ajouté à la phase aqueuse et le mélange est refroidi à 0 °C pour ajouter du K₂CO₃ solide (26 g) puis le iodure de tétrabutylammonium (0.93 g, 2.9 mmol, 0.2 équiv) et le bromure d'allyle (3.75 mL, 43.3 mmol, 3.0 équiv). Après 24 h de forte agitation à température ambiante, les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 × 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/Et₂O: 50/50). Le composé **572** (1.2 g, 7.2 mmol, 50%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.

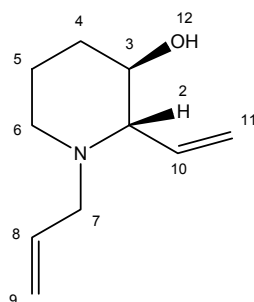
**Formule brute :** C₁₀H₁₇NO**Masse moléculaire :** M = 167 g.mol⁻¹**[α]_D²⁰** = - 54.3 (c 1.0, CHCl₃).**IR (film) :** 3405, 3075, 2960, 2795, 1642, 1604, 1444, 1419, 1351, 1280, 1205, 1150, 992, 921 cm⁻¹.**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) :** δ 1.58–1.72 (m, 3H), 1.82 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 2.30 (m, 1H, H₅), 2.53 (m, 1H, H₂), 2.92 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H, H₆), 3.15 (m, 1H, H_{5'}), 3.36 (s large, 1H, H₁₀), 3.48 (dd, J = 13.7, 5.2 Hz, 1H, H_{6'}), 4.24 (m, 1H, H₉), 5.08–5.24 (m, 3H, H₈, H_{8'} et H₁₂), 5.33 (ddd, J = 17.1, 1.8, 1.8 Hz, 1H, H_{12'}), 5.77 (ddd, J = 16.9, 10.7, 5.4 Hz, 1H, H₁₁), 5.89 (dddd, J = 17.2, 10.0, 7.5, 5.5 Hz, 1H, H₇).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) :** δ 23.4 (t, C₄), 24.0 (t, C₃), 54.3 (t, C₅), 56.5 (t, C₆), 67.2 (d, C₂), 69.8 (d, C₉), 115.4 (t, C₁₂), 116.9 (t, C₈), 135.8 (d, C₇), 137.7 (d, C₁₁).

MS (IC, CH₄) *m/z* (intensité relative): 168 (MH⁺, 100), 128 (8), 150 (12), 126 (4), 110 (47), 98 (3).

SMHR : Trouvé : *m/z* 168.1390. Calc. pour C₁₀H₁₈NO : (MH)⁺, 168.1388.

(2S,3R)-N-Allyl-2-vinylpipéridin-3-ol (574)

A une solution de prolinol **183** (1.2 g, 7.1 mmol, 1.0 équiv) dans 60 mL de THF, est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (1.5 mL, 10.6 mmol, 1.5 équiv) goutte à goutte à 0 °C. Après 15 minutes à 0 °C, la triéthylamine (3.0 mL, 21.2 mmol, 3.0 équiv) est ajoutée. Le milieu réactionnel revient à température ambiante sur 20 minutes puis est chauffé à reflux pendant 15 h. Le mélange est alors refroidi à 0 °C pour ajouter 15 mL d'une solution aqueuse de NaOH (2.5 M). L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par AcOEt (3 × 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées par Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). La pipéridine **574** est obtenue sous forme d'une huile jaune pâle (1.1 g, 6.7 mmol, 95%)



Formule brute : C₁₀H₁₇NO

Masse moléculaire : M = 167 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 50.2 (c 1.03, CHCl₃).

IR (film) : 3415, 3076, 2936, 2861, 2793, 1643, 1441, 1419, 1261, 1090, 994, 916, 889 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.30 (m, 1H, H₄), 1.56 (m, 1H, H₅), 1.71 (m, 1H, H₅'), 1.98–2.04 (m, 2H, H₄' et H₆), 2.23 (bs, 1H, H₁₂), 2.50 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H, H₂), 2.76–2.90 (m, 2H, H₆' et H₇), 3.31–3.39 (m, 2H, H₃ et H₇'), 5.10–5.19 (m, 2H, H₉), 5.31–5.37 (m, 2H, H₁₁), 5.70–5.90 (m, 2H, H₈ et H₁₀).

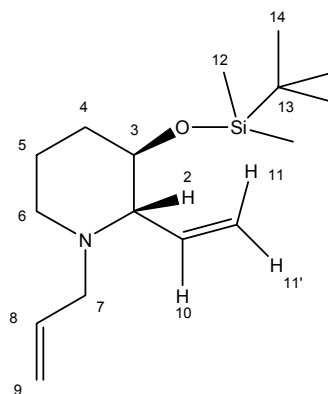
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22.7 (t, C₅), 30.8 (t, C₄), 50.9 (t, C₆), 58.3 (t, C₇), 69.9 (d, C₃), 73.1 (d, C₂), 117.8 (t, C₉), 120.3 (t, C₁₁), 134.8 (d, C₈), 137.9 (d, C₁₀).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 167 (M^+ , 9), 140 (9), 126 (100), 122 (16), 110 (17), 108 (21), 96 (14), 94 (18), 82 (17), 71 (16), 68 (18), 56 (14).

SMHR : Trouvé : m/z 168.1384. Calc. pour $C_{10}H_{18}NO$: $(MH)^+$, 168.1388.

(2S,3R)-N-Allyl-3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2-vinylpipéridine (577)

A une solution de la pipéridine **574** (0.670 g, 4.0 mmol, 1.0 équiv) dans le CH_2Cl_2 (50 mL), sont ajoutés successivement la DMAP (0.049 g, 0.4 mmol, 0.1 équiv), la Et_3N (1.13 mL, 8.0 mmol, 2.0 équiv) et le TBDMSCl (1.20 g, 8.0 mmol, 2.0 équiv). Après 18 h à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de $NaHCO_3$ jusqu'à pH \sim 10, les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par CH_2Cl_2 (2×30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Le composé **577** (0.788 g, 2.8 mmol, 70%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $C_{16}H_{31}NOSi$

Masse moléculaire : $M = 281 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +64.2$ (c 0.67, $CHCl_3$).

IR (film) : 2928, 2857, 2790, 1643, 1462, 1361, 1253, 1101, 997, 916, 834, 772 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ -0.02 (s, 3H, H_{12}), 0.00 (s, 3H, $H_{12'}$), 0.83 (s, 9H, H_{14}), 1.28 (m, 1H, H_4), 1.52 (m, 1H, H_5), 1.65 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.88–1.95 (2H, $H_{4'}$ et H_6), 2.42 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H, H_2), 2.74 (dd, $J = 13.9, 8.0$ Hz, 1H, H_7), 2.88 (m, 1H, $H_{6'}$), 3.35–3.49 (m, 2H, $H_{7'}$ et H_3), 5.07–5.14 (2H, H_9), 5.19 (m, 1H, H_{11}), 5.22 (m, 1H, $H_{11'}$), 5.58 (m, 1H, H_{10}), 5.82 (dddd, $J = 17.0, 10.3, 8.0, 5.3$ Hz, 1H, H_8).

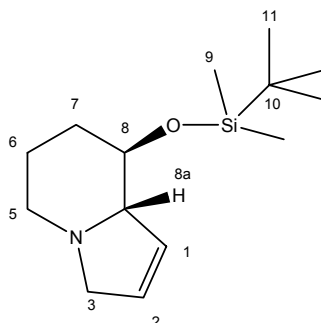
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ -4.3 (q, C_{12}), -4.2 (q, $\text{C}_{12'}$), 18.1 (s, C_{13}), 23.4 (t, C_5), 25.9 (q, 3C_{14}), 34.0 (t, C_4), 51.6 (t, C_6), 58.2 (t, C_7), 71.8 (d, C_2), 73.7 (d, C_3), 117.6 (t, C_9), 119.4 (t, C_{11}), 135.1 (d, C_8), 138.9 (d, C_{10}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 281 (M^{++} , 4), 241 (20), 240 (100), 224 (15), 185 (9), 150 (10), 122 (10), 110 (56), 108 (23), 73 (28).

SMHR : trouvé: m/z 282.2257. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NOSi}$: $(\text{MH})^+$, 282.2253.

(8R,8aS)-8-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizine (496)¹⁶⁷

A une solution de pipéridine **577** (79 mg, 0.28 mmol, 1.0 équiv) dans 10 mL de CH_2Cl_2 refroidie à 0 °C, est ajouté l'acide (+)-camphre sulfonique (72 mg, 0.31 mmol, 1.1 équiv). Après 10 minutes à 0 °C, la température du milieu réactionnel est ramené à température ambiante et le catalyseur Grubbs de première génération **457** est additionné par portions (3×8 mg, 0.035 mmol, 0.125 équiv), chaque addition étant suivi de 2 h de chauffage à reflux. Le milieu réactionnel est ensuite traité par K_2CO_3 (100mg) et filtré, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur couche mince préparative sur gel de silice (chloroforme/MeOH: 90/10). Le composé **496** (58 mg, 0.23 mmol, 82%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NOSi}$

Masse moléculaire : $M = 253 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88.9$ (c 0.70, CHCl_3).

IR (film) : 2931, 2886, 2857, 2778, 1467, 1368, 1253, 1148, 1095, 839, 775 cm^{-1} .

RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz) : δ 0.05 (s, 3H, H_9), 0.07 (s, 3H, H_9'), 0.99 (s, 9H, H_{11}), 1.27 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.89 (ddd, $J = 12.2, 7.9, 4.0$ Hz, 1H) (2H_6 et 2H_7), 2.25 (ddd, $J = 11.6, 11.6, 2.9$ Hz, 1H, H_5), 2.72 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.04 (m, 1H, H_5'), 3.13 (dddd, $J = 12.5, 6.5, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, H_3), 3.54 (dddd, $J = 12.5, 3.9, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, H_3'), 3.60 (ddd, $J = 10.2, 8.8, 4.4$ Hz, 1H, H_8), 5.69 (ddd, $J = 6.2, 4.0, 2.1$ Hz, 1H, H_1), 6.18 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz) : δ -4.5 (q, C₉), -4.1 (q, C_{9'}), 18.3 (s, C₁₀), 25.2 (t, C₆), 26.1 (q, 3C₁₁), 35.1 (t, C₇), 49.1 (t, C₅), 58.3 (t, C₃), 72.5 (d, C₈), 74.8 (d, C_{8a}), 128.9 (d, C₁), 131.5 (d, C₂).

MS (CI, CH₄) m/z (intensité relative): 254 (MH⁺, 100), 144 (3), 120 (24), 111 (3).

CHAPITRE 4

AGRANDISSEMENT DE CYCLE

INDUIT PAR LE DAST

SYNTHESE DE PIPERIDINES FLUOREES

Chapitre 4 : Agrandissement de cycle induit par le DAST

I. INTRODUCTION

Les composés organofluorés occupent aujourd'hui une place de choix dans le domaine des matériaux,¹⁸⁸ de l'agrochimie et de la chimie biomédicale.¹⁸⁹ En raison de la rareté des structures fluorées naturelles, les composés organiques fluorés ont pendant longtemps été ignorés en chimie médicinale, mais ils représentent désormais une classe importante des principes actifs commercialisés. Ainsi, leurs parts du marché pharmaceutique sont passées de 2% en 1970 à 18% en 2000. Ces médicaments peuvent être des antitumoraux, des anti-inflammatoires, des anesthésiques, des anti-dépresseurs ou encore des anti-viraux. Parmi ceux-ci, citons le 5-fluorouracile qui a été l'un des premiers médicaments fluorés développés (1956), la norfloxacin, la fluoxétine (le Prozac[®]), la gemcitabine ou l'éfavirenz (Figure 8).

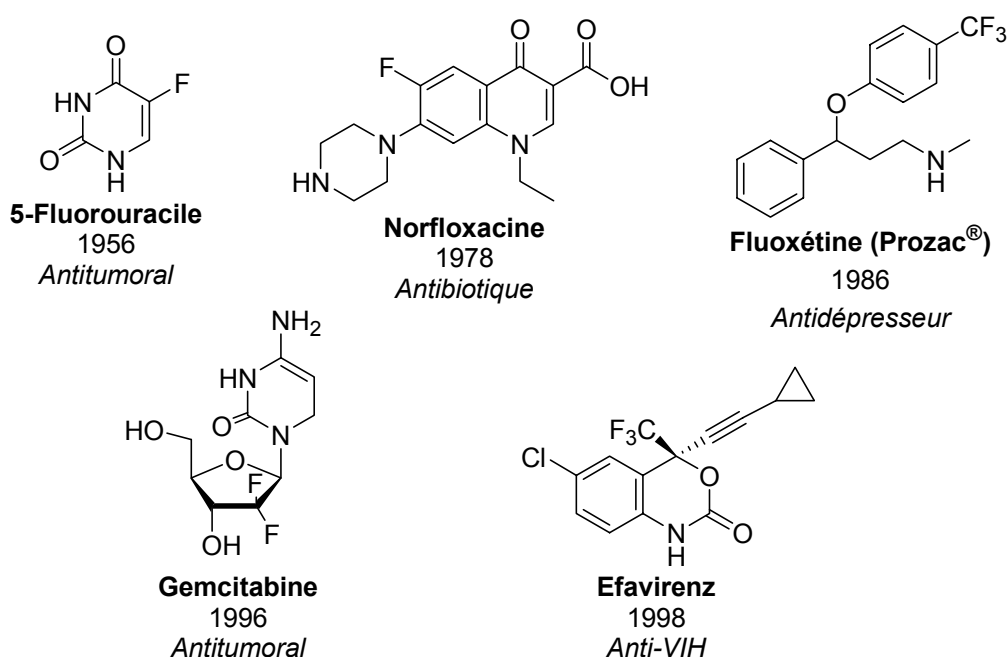


Figure 8

Les raisons de cet engouement pour les composés organofluorés sont liées à la taille et surtout à l'électronégativité du fluor ($\chi_F = 4,0$ à comparer avec $\chi_H = 2,2$), qui confère une grande force à la

¹⁸⁸ (a) Kirsch, P.; Bremer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4217. (b) Vlahakis, J. Z.; Wand, M. D.; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6862.

¹⁸⁹ (a) Rzepa, H. S.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **1997**, 645. (b) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335. (c) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9262.

liaison C-F (485,7 kJ/mol) par rapport à une liaison C-H (412 kJ/mol). L'introduction d'un fluor à la place d'un hydrogène permet donc de bloquer un site sensible aux réactions de dégradations métaboliques. Cette stratégie accroît souvent de façon significative la stabilité d'une molécule biologiquement active *in vivo* et augmente ainsi sa capacité à atteindre sa cible biologique. De plus, grâce à sa petite taille, le fluor mime assez bien un hydrogène (rayon de Van der Waals de 1,47 Å pour le fluor assez proche de 1,2 Å pour l'hydrogène), la reconnaissance de la molécule s'en trouve ainsi peu affectée.

Il faut cependant noter que la forte électronégativité du fluor peut induire des changements importants dans les propriétés du substrat (distribution électronique, acidité de la molécule, capacité à former des liaisons hydrogène, hydrophobie ou conformation). En chimie médicinale,¹⁹⁰ un ou plusieurs fluor sont souvent introduits dans le but d'ajuster les propriétés pharmacologiques d'une molécule active : un substituant fluoré peut par exemple être introduit en α d'un site sensible, l'effet électroattracteur du fluor permettra alors d'éviter la dégradation du substrat en défavorisant la formation d'une charge positive sur le carbone voisin.

La présence d'un groupe CF₃ en α d'un acide ou d'un alcool permet également de diminuer de plusieurs unités le pKa de ces fonctions, qui forment alors plus facilement des liaisons hydrogène. L'affinité du substrat pour sa cible biologique peut ainsi être accrue. La basicité des amines est, elle aussi, fortement réduite : une amine substituée par un CF₃ en α , par exemple, ne se protonera pas à pH physiologique. Ces modifications vont influencer le transport et l'absorption du composé. Un motif fluoré induit également une certaine hydrophobie qui peut faciliter les passages transmembranaires. Les changements conformationnels provoqués par la présence d'un fluor¹⁹¹ peuvent jouer un rôle déterminant pour l'affinité du principe actif envers la cible. Elles sont liées à des facteurs multiples tels que des liaisons hydrogènes, des effets hydrophobes, des interactions dipôles/dipôles, des répulsions électroniques...

Enfin, « l'effet fluor » occupe désormais une place importante dans la conception d'inhibiteurs d'enzyme : un processus enzymatique peut être bloqué en défavorisant un intermédiaire cationique. Au contraire, la stratégie du « substrat suicide » utilise la modification d'un pseudo-substrat par l'enzyme elle-même : un fluor favorise le développement d'une charge négative sur un carbone voisin induisant la possibilité d'une β -élimination d'un ion fluorure. L'espèce électrophile

¹⁹⁰ (a) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214 et références citées.

¹⁹¹ (a) Craig, N. C.; Chen, A.; Suh, K. H.; Klee, S.; Mellau, G. C.; Winnewisser, B. P.; Winnewisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4789. (b) Briggs, C. R. S.; Allen, M. J.; O'Hagan, D.; Tozer, D. J.; Slawin, A. M. Z.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 732. (c) Schuler, M.; O'Hagan, D.; Slawin, A. M. Z. *Chem. Commun.*, **2005**, 4324.

insaturée qui est générée est très réactive et peut alors réagir avant diffusion avec un résidu du site actif de l'enzyme en formant un adduit qui bloque le site catalytique de façon irréversible.¹⁹²

Compte tenu de l'intérêt que représentent les composés organofluorés, le développement de méthodologies permettant leur synthèse a connu un intérêt croissant au cours de ces 30 dernières années, en particulier, la préparation de composés organiques monofluorés optiquement actifs.¹⁹³ L'accès à des structures fluorées originales reste aujourd'hui un défi synthétique majeur pour accéder à de nouveaux médicaments.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de 3-fluoropipéridines de type **582** par agrandissement de cycle. Ainsi, le traitement d'un prolinol de type **579** par le DAST^{193a,194} (trifluorure de diéthylaminosoufre) pourrait transformer le groupe hydroxyle en bon groupe partant et l'assistance anchimère de l'azote devrait permettre la formation de l'aziridinium intermédiaire **581**. L'ouverture de cet aziridinium pourrait alors avoir lieu par attaque d'un fluorure soit sur le site *a* le moins substitué de l'aziridinium pour former la pyrrolidine **583**, soit sur le carbone le plus substitué *b* pour former le produit d'agrandissement de cycle **582** (Schéma 170).

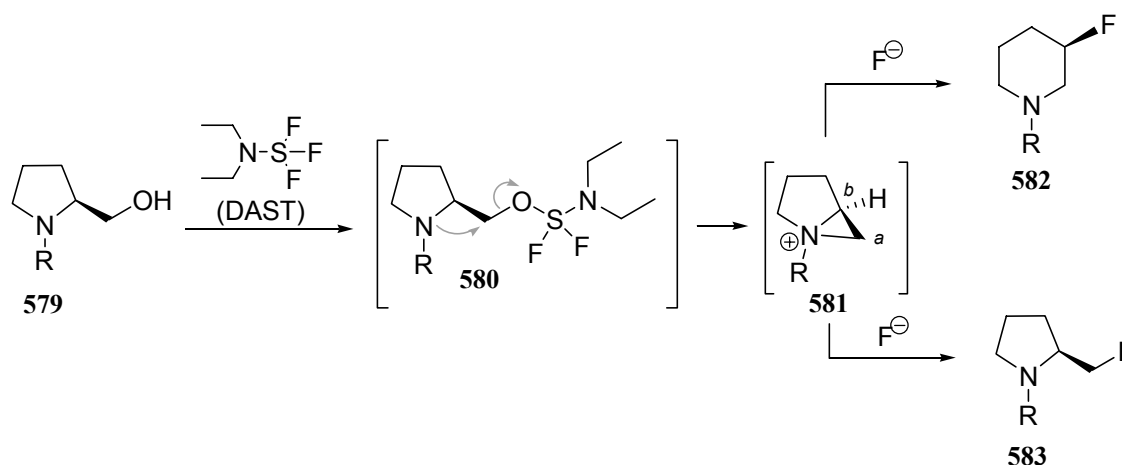


Schéma 170

Avant d'exposer nos résultats, nous ferons un rappel bibliographique sur les réarrangements décrits dans la littérature lorsqu'un alcool est traité par le DAST.

¹⁹² Bégué, J. P.; Bonnet-Delpont, D. *Actualité chimique* **2006**, 301-302, 83.

¹⁹³ Revues récentes : (a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561. (b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119. (c) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Rev.* **2004**, 37, 31. (d) Yoneda, N. *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 7. (e) Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 192. (f) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 214.

¹⁹⁴ (a) Middleton, W. J. *J. Chem.* **1975**, 40, 574. (b) Hudlicky, M. *Org. React.* **1988**, 35, 513. (c) Ferreira, S. B. *Synlett* **2006**, 1130.

II. REACTIONS DU DAST AVEC UN ALCOOL

II.1. Réaction de fluorodéshydroxylation

La fluorodéshydroxylation en présence de DAST (trifluorure de diéthylaminosoufre) est une méthode stéréosélective de choix pour introduire un fluor avec inversion de configuration à partir d'un alcool optiquement enrichi. En effet, le traitement d'un alcool de type **584** avec le DAST entraîne la transformation de l'hydroxyle en bon groupe partant et l'espèce intermédiaire **585** peut subir une substitution nucléophile (S_N2) par le fluorure libéré entraînant la formation du composé fluoré **586** avec inversion de configuration (Schéma 171).

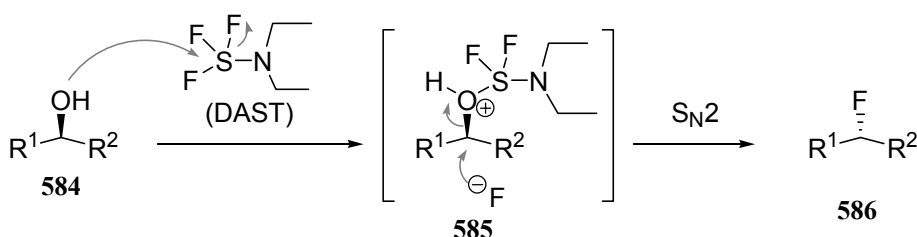


Schéma 171

Par exemple, l'utilisation du DAST a permis la préparation du composé fluoré **588** à partir de l'alcool **587** (Schéma 172).¹⁹⁵

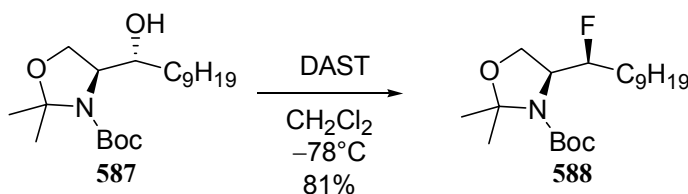


Schéma 172

II.2. Réaction de déshydratation

Notons que lorsque l'hydroxyle est très encombré, une réaction d'élimination peut se produire et, dans certains cas, seul le produit d'élimination est observé. Par exemple, le dérivé **589**, appartenant à la famille des bétulines, a pu être déshydraté par traitement par le DAST pour fournir le composé insaturé **590** (Schéma 173).

¹⁹⁵ De Jonghe, S.; Overmeire, I. V.; Calenbergh, S. V.; Hendrix, C.; Busson, R.; De Keukeleire, D.; Herdewijn, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3177.

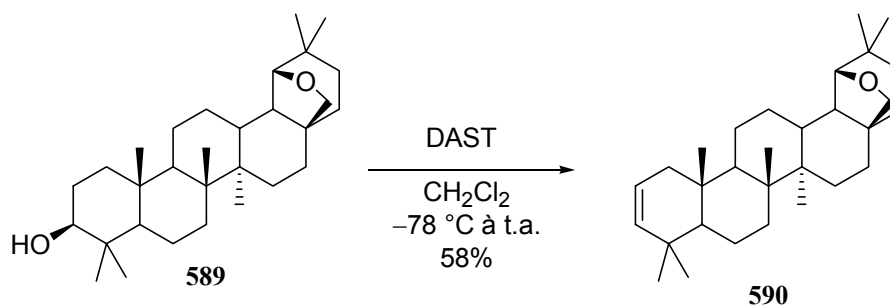


Schéma 173

II.3. Réarrangements induits par le DAST

Lorsqu'un groupement voisin du groupe hydroxyle est susceptible de participer par assistance anchimère, des réarrangements peuvent se produire. Il existe de nombreux groupements à caractère nucléophile qui peuvent ainsi déplacer le groupe partant $-\text{OSF}_2\text{NEt}_2$ formé lors du traitement de dérivés hydroxylés par le DAST.

II.3.1. Réarrangements des alcools insaturés

Des réarrangements ont par exemple été observés lorsque des alcools insaturés ont été traités par le DAST.

II.3.1.1. Réarrangements *via* un intermédiaire carbocation allylique

Lorsque l'alcool allylique **591** est traité par le DAST, le composé fluoré attendu **592** est obtenu en mélange avec le composé réarrangé majoritaire **593**, dans un rapport de 27/73.^{194a,196} Ce réarrangement peut s'expliquer par la participation de la double liaison pour former un carbocation allylique de type **595**. Deux sites d'attaque nucléophile sont alors possibles pour l'addition de l'anion fluorure donnant ainsi accès aux composés fluorés **592** et **593** (Schéma 174).

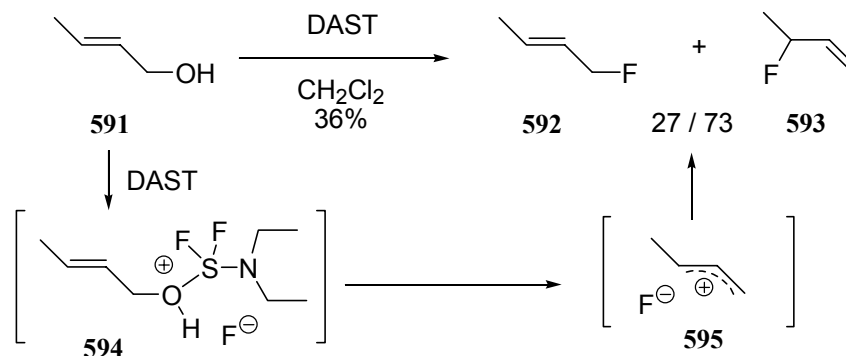


Schéma 174

¹⁹⁶ Boukerb, A.; Grée, D.; Laabassi, M.; Grée, R. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *88*, 23.

II.3.1.2. Réarrangements *via* un intermédiaire cyclopropyle

La participation de la double liaison d'un alcool homoallylique a également pu être observée.¹⁹⁷ Par exemple, le traitement par le DAST d'un alcool β,γ -insaturé substitué par un groupement méthoxy tel que **596** a récemment permis d'obtenir le produit réarrangé **597** qui évolue en présence de gel de silice vers l'aldéhyde β,γ -insaturé **598**. Deux mécanismes ont été avancés pour expliquer ce réarrangement : ou bien l'espèce formée **599** évolue par migration de la double liaison initiée par un doublet du groupement méthoxy pour fournir l'espèce **600** qui est ensuite piégée par attaque nucléophile d'un anion fluorure (réarrangement de type pinacolique), ou bien la double liaison participe au déplacement du groupe partant par assistance anchimère pour former l'espèce **601** qui se réarrange grâce à la participation du groupement méthoxy pour redonner **600** (Schéma 175).¹⁹⁸

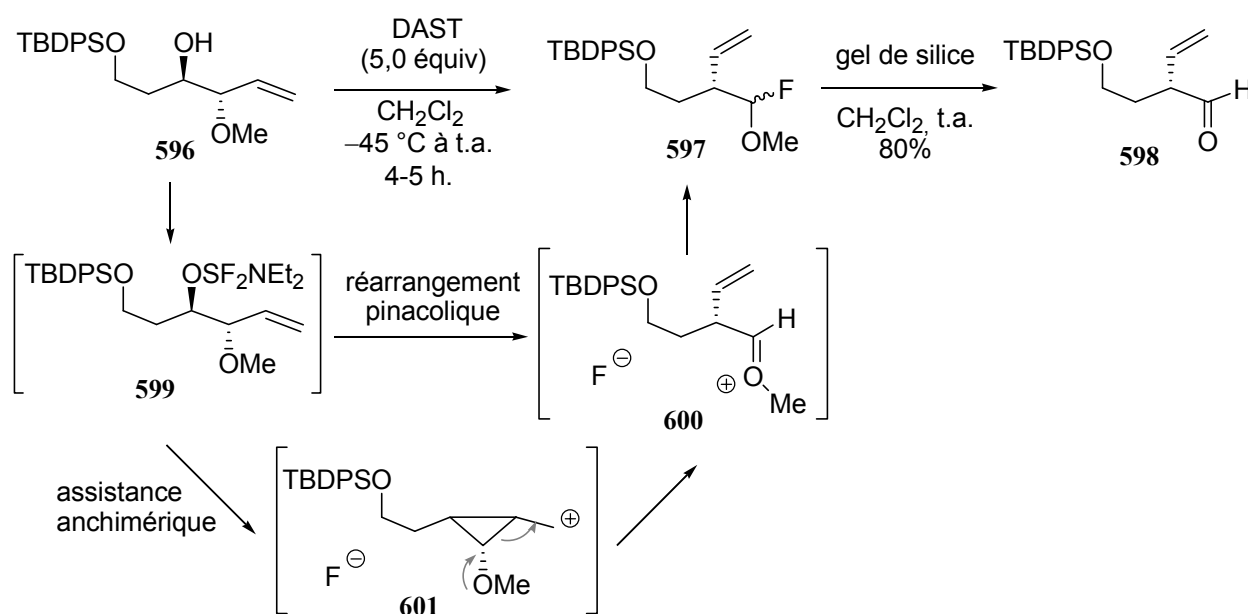


Schéma 175

Les noyaux aromatiques peuvent également contribuer à des réarrangements.¹⁹⁹ Par exemple, le traitement de l'alcool **602** par le DAST donne lieu à la migration du groupe indole *via* l'ouverture de l'intermédiaire cyclopropylique **604** pour donner le composé fluoré **605** comme unique produit de la réaction avec un rendement de 84% (Schéma 176).²⁰⁰

¹⁹⁷ (a) Rozen, S.; Faust, Y.; Ben-Yakov, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1823. (b) Burnell-Curty, C.; Faghieh, R.; Pagano, T.; Henry, R. F.; Lartey, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5153.

¹⁹⁸ Canova, S.; Bellosta, V.; Mignani, S.; Bigot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2091.

¹⁹⁹ (a) Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 399. (b) Grunewald, G. L.; Caldwell, T. M.; Li, Q.; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2849. (c) Giannini, G.; Marzi, M.; Moretti, G. P.; Penco, S.; Tiniti, M. O.; Pesci, S.; Lazzaro, F.; De Angelis, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2411.

²⁰⁰ Hallett, D. J.; Gerhard, U.; Goodacre, S. C.; Hitzel, L.; Sparey, T. J.; Thomas, S.; Rowley, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4984.

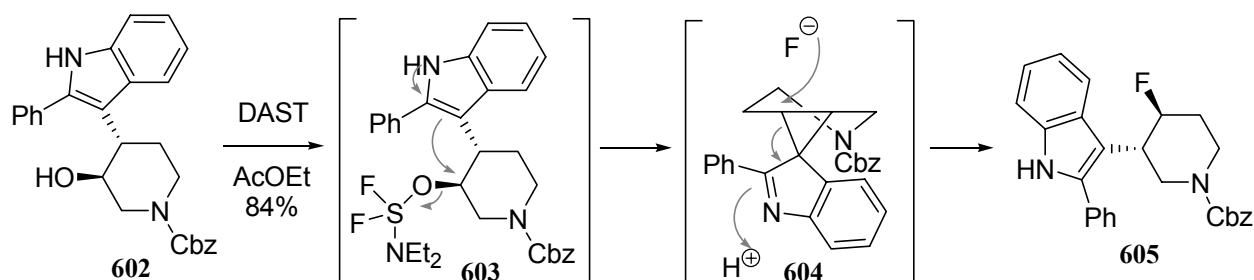


Schéma 176

II.3.2. Réarrangements faisant intervenir un hétéroatome

Les groupements fonctionnels possédant un hétéroatome tel que l'oxygène, l'azote et le soufre peuvent également donner lieu à une participation par assistance anchimère lors de la réaction d'un hydroxyle avec le DAST.

II.3.2.1. Réarrangements *via* un oxonium

La participation de groupes voisins oxygénés engendre des réarrangements passant en général par un intermédiaire oxonium. Un réarrangement impliquant la rupture de la liaison C-C d'un époxyde a par exemple été observé. Lorsque le composé **606** est traité par le DAST, le composé **607** est isolé comme produit unique de la réaction. Le mécanisme de ce réarrangement est encore mal connu, il pourrait impliquer le passage par un ion oxonium intermédiaire de type **609** (Schéma 177).²⁰¹

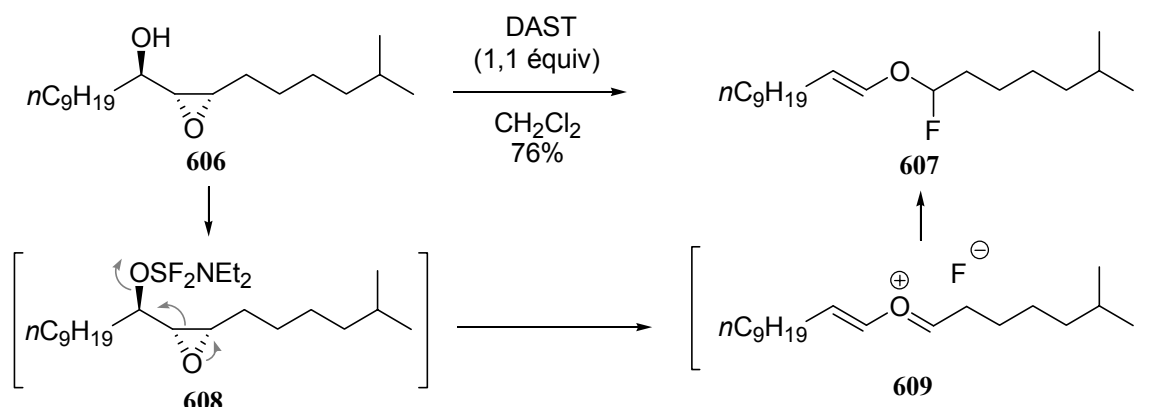


Schéma 177

²⁰¹ (a) Filmon, J.; Grée, D.; Grée, R. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 271. (b) Lakshmipathi, P.; Grée, D.; Grée, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 451.

Les alcools protégés, par exemple sous forme de méthoxy, peuvent également participer à certains réarrangements.²⁰² Ainsi, dans le 2-hydroxypyranoside **610**, qui présente une configuration relative *trans* diaxiale entre le groupe hydroxyle en C2 et le groupe méthoxy en position anomérique, une migration 1,2 du groupe méthoxy est observée en présence de DAST et les deux diastéréomères **611a** et **611b** sont alors obtenus. La formation de ces deux produits peut s'expliquer par l'attaque nucléophile intramoléculaire du groupe méthoxy, en position anomérique sur le carbone C2 de l'intermédiaire **612**, pour former un oxonium intermédiaire **613** qui se réarrange en oxonium **614**. L'attaque nucléophile de l'oxonium **614** par un fluorure permet de former les deux produits **611a** et **611b** (Schéma 178).^{203,204}

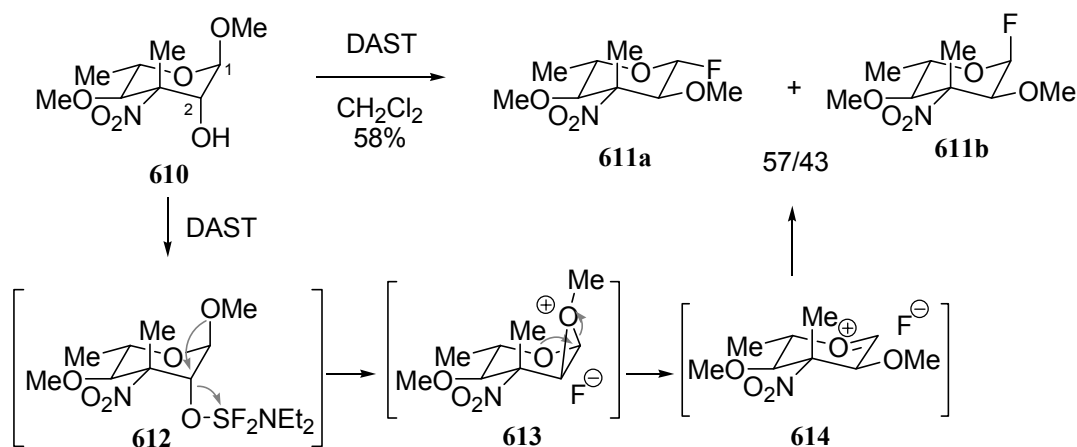


Schéma 178

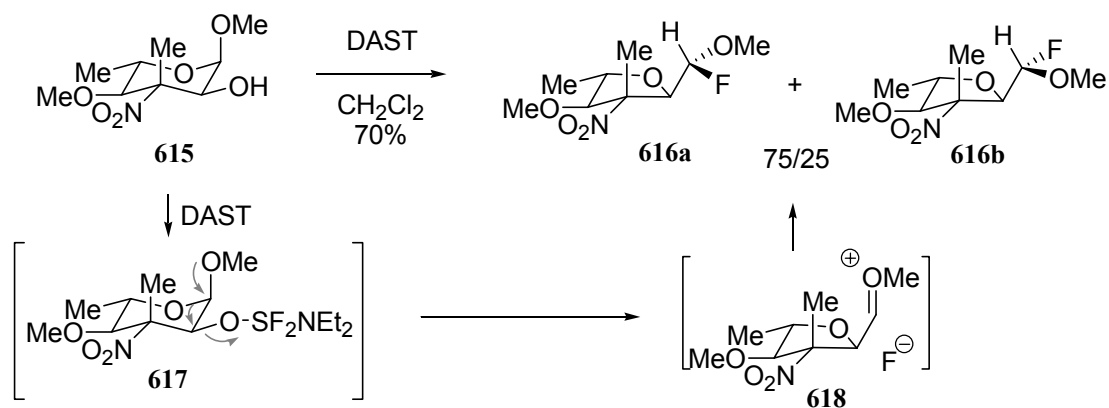
Il faut signaler que lorsque les substituants méthoxy en position anomérique et hydroxyle en C2 sont en *cis* l'un par rapport à l'autre comme dans le composé **615**, le réarrangement précédent est rendu impossible. Une réaction de contraction de cycle est alors observée et les composés **616a** et **616b** sont formés. Ce réarrangement procède vraisemblablement par migration de la liaison C1-O dans le composé **617** pour former l'intermédiaire oxonium de type **618** qui est ensuite attaqué par un ion fluorure (Schéma 179).^{203,205}

²⁰² Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. J. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 47.

²⁰³ (a) Borrachero-Moya, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Madrid-Díaz, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1231. (b) Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gómez-Guillén, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2927.

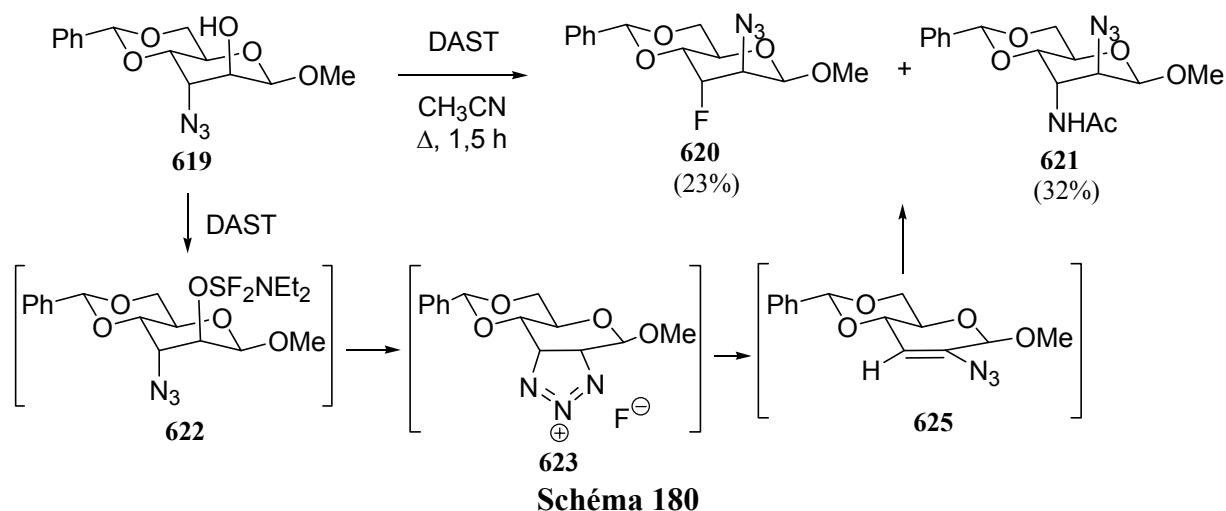
²⁰⁴ Nicolaou, K. C.; Ladduwahetty, T.; Randall, J. L.; Chucholowski, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2466.

²⁰⁵ Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 889.



II.3.2.2. Réarrangements impliquant un azide

Les composés azotés hydroxylés peuvent également subir des réarrangements en présence de DAST. Par exemple, le dérivé **619** substitué par un motif 1,2-hydroxyazide *trans* donne le composé fluoré **620** issu de la migration de l'azide avec un rendement corrigé de 31%. Cette migration peut être expliquée par la formation de l'intermédiaire cyclique **623**, qui se réarrange pour donner l'azide insaturé **625**. L'addition conjuguée d'un ion fluorure par la face la moins encombrée permet d'accéder au composé **620**. La stéréochimie *trans*-diaxiale du fluor et du groupe azido est expliquée par un effet de répulsion électronique. Il faut noter que le composé **621** issu de la réaction de l'acétonitrile sur l'intermédiaire **625** est le produit majoritaire de la réaction (32% de rendement) (Schéma 180).^{206,207}



²⁰⁶ Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gómez-Guillén, M. *Tetrahedron: Asymetry* **2004**, *15*, 429.

²⁰⁷ Castillon, S.; Dessinges, A.; Faghieh, R.; Lucaks, G.; Olesker, A.; Thang, T. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4913.

II.3.2.3. Réarrangements d'amino-alcools *via* un aziridinium

II.3.2.3.1. Réarrangements d'amino-alcools linéaires

Quelques exemples de réarrangements d'amino-alcools sont décrits dans la littérature. Ils procèdent en général *via* un intermédiaire aziridinium. Ainsi, l'ester benzylique de la *N,N*-dibenzyl-L-sérine **626** est transformé sélectivement en ester réarrangé **627**, lorsqu'il est traité par le DAST (90% de rendement). Ce résultat est expliqué par l'ouverture régiosélective de l'aziridinium **628** par un anion fluorure (Schéma 181).²⁰⁸

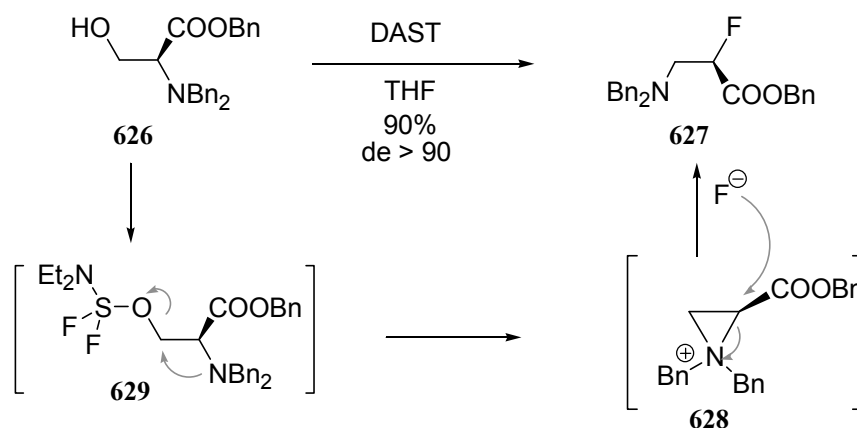
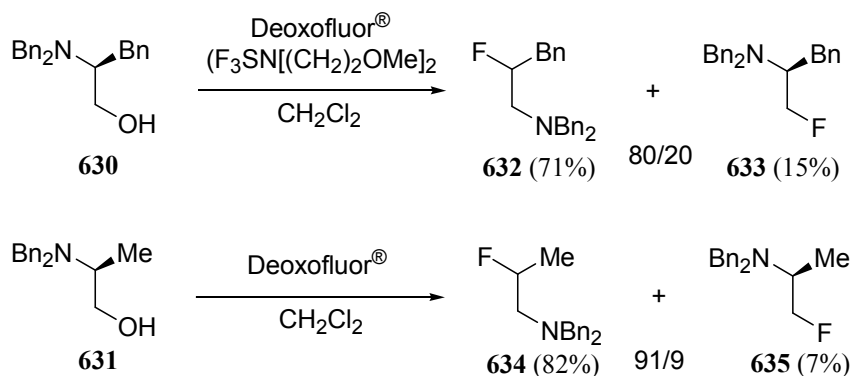


Schéma 181

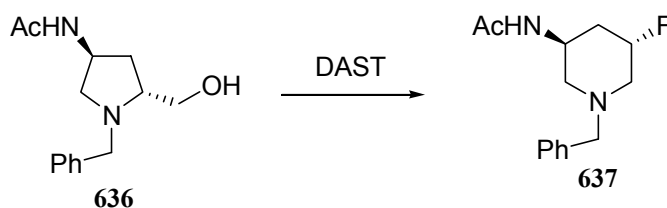
Notons qu'un réarrangement similaire a été observé sur les amino-alcools **630** et **631** en présence de Deoxofluor[®]. Ainsi, le (*R*)-*N,N*-dibenzyl-3-phénylpropan-1-ol **630** donne un mélange des produits **632** et **633**, qui correspondent respectivement au produit réarrangé et non-réarrangé, dans un rapport 80/20. Le produit de réarrangement **632** est le produit majoritaire (71% de rendement) mais le composé non réarrangé **633** a également été obtenu avec 15% de rendement. Lorsque le (*R*)-*N,N*-dibenzyl-3-méthylpropan-1-ol **631** est traité par le Deoxofluor[®], un mélange de produit réarrangé **634** et de produit non réarrangé **635** est obtenu dans un rapport de 91/9 et avec des rendements respectifs de 82% et 7% (Schéma 182). Notons que la stéréochimie des produits fluorés réarrangés **632** et **634** n'a été ni déterminée ni discutée par les auteurs.²⁷

²⁰⁸ (a) Somekh, L.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5836. (b) Gani, D.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1363. (c) Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691. (d) Floreancing, P. E.; Swalley, S. E.; Trauger, J. W.; Derwan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6342.

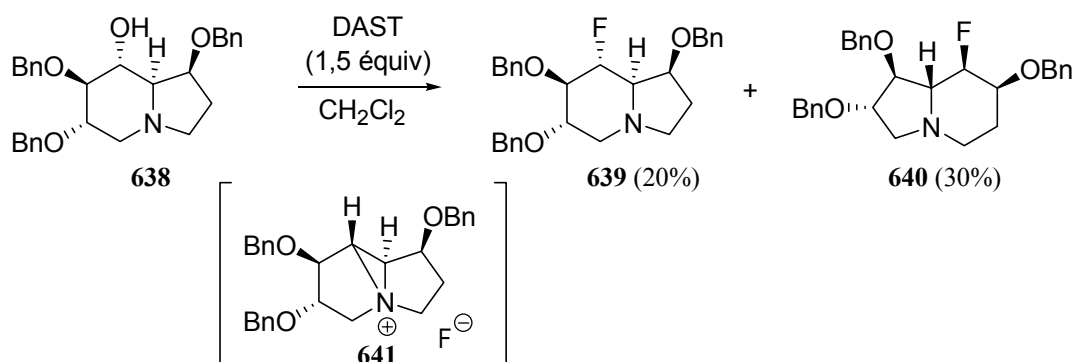


II.3.2.3.2. Agrandissements et contractions de cycle d'amino-alcools cycliques

Signalons que l'expansion de cycle d'un prolinol a également été observée. Lorsque le prolinol *N*-benzylé **636** est traité par le DAST, la pyrrolidine attendue n'est pas obtenue et seule la pipéridine **637** est isolée (Schéma 183).²⁰⁹



Le réarrangement d'un prolinol présent dans la structure indolizinique **638** a été observé pour donner l'indolizidine fluorée **639** obtenue avec rétention de configuration (20%) et le composé fluoré **640** issu d'un réarrangement *via* l'aziridinium **641** (Schéma 184).²¹⁰



²⁰⁹ Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1598.

²¹⁰ Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12611.

Une contraction de cycle impliquant un aziridinium formé par action du DAST sur un amino-alcool a pu être observée.²¹¹ Lorsque la diazépín-2-one **642** présentant un axe de symétrie C₂ est traitée par le DAST (1 équivalent), seule la pyrimidinone **643** est isolée. La formation de ce produit de contraction de cycle est expliquée par l'ouverture de l'aziridinium **644** par un anion fluorure (Schéma 185).

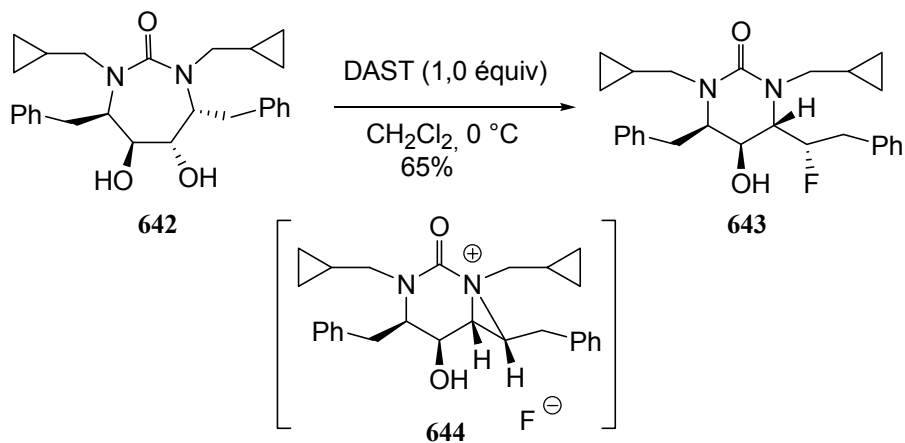


Schéma 185

II.3.3. Participation d'un soufre

Un réarrangement comparable a également été décrit en présence d'un atome de soufre. Par exemple, lorsque le composé **645** est traité par le DAST, le produit de contraction de cycle **646** est isolé avec 67% de rendement. La formation de ce produit peut s'expliquer par une attaque nucléophile du soufre sur le carbone portant le groupe partant dans le composé **647** pour former l'intermédiaire bicyclique **648**. L'ouverture de cet intermédiaire par un anion fluorure donne le cycle à 4 chaînons observé (Schéma 186)^{212,213}

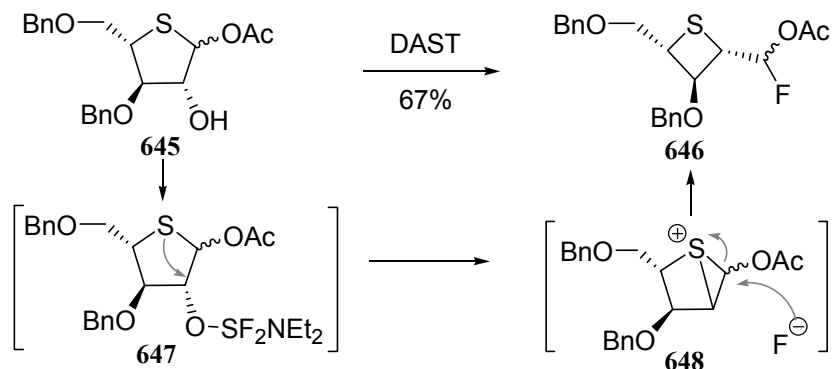


Schéma 186

²¹¹ De Lucca, G. V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4755.

²¹² Jeong, L. S.; Moon, H. R.; Yoo, S. J.; Lee, S. N.; Chun, M. W.; Lim, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5201.

²¹³ Carmona, A. T.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Diáñez, J.; Estrada, D.; López-Castro, A.; Ojeda, R.; Gómez-Guillén, M.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1751.

II.3.4. Participation du carbonyle d'un ester ou d'un amide

Dans certains cas, le DAST induit également des réarrangements qui ne conduisent pas à des composés fluorés. Ainsi, le traitement de l'hydroxyacétate *trans*-**649** par le DAST induit le déplacement du groupe partant formé dans **650** par participation du carbonyle de l'acétate pour former un intermédiaire cationique de type **651** qui permet d'obtenir, après hydrolyse, l'hydroxyacétate *cis*-**653** (Schéma 187).^{214,215}

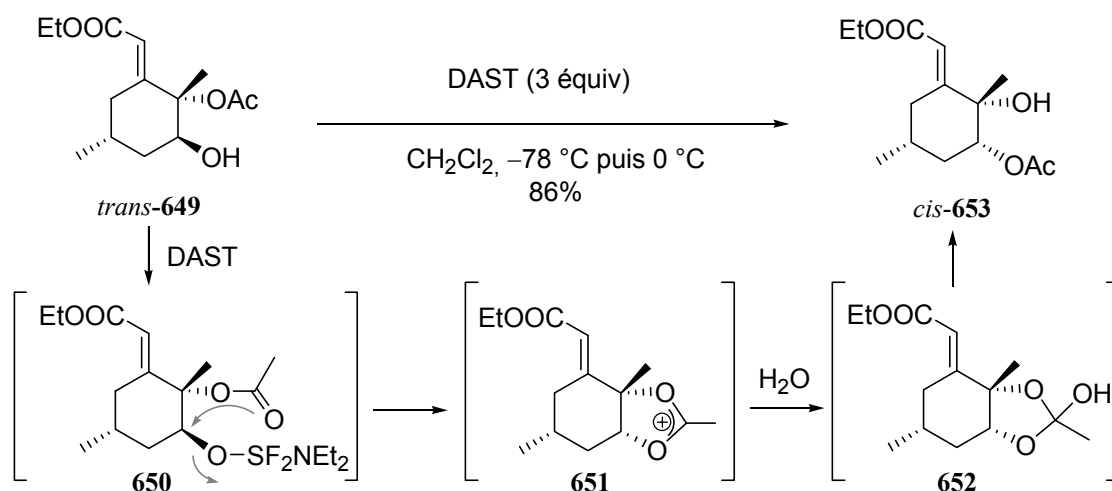


Schéma 187

Signalons qu'un réarrangement comparable impliquant une double assistance anchimère a également été observé. Ainsi, le traitement de l'indolizidine **654** par le DAST fournit un produit unique, l'indolizidine hydroxylée **655**. La formation de ce produit réarrangé peut être expliquée par la formation de l'aziridinium intermédiaire **656** et son ouverture par assistance du groupe benzoylé pour former l'intermédiaire cationique **657** (Schéma 188).²¹⁰

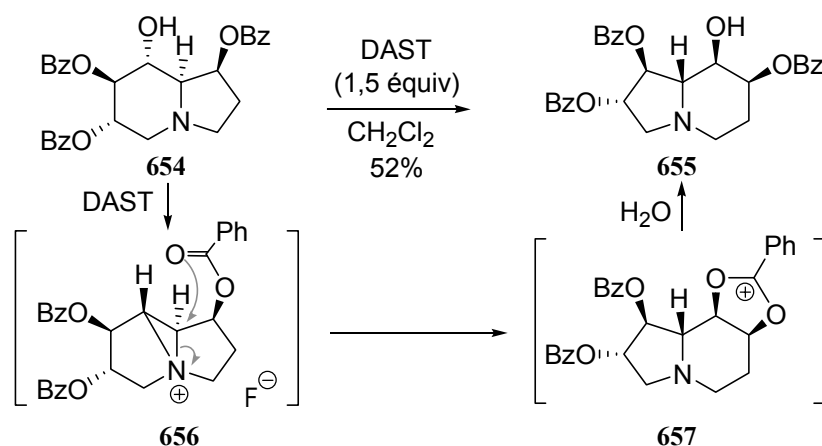


Schéma 188

²¹⁴ Shiuely, S.-J.; Kulesha, I.; Baggiolini, E. G.; Uskoković, M. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 243.

²¹⁵ (a) Yang, S. S.; Beattie, T. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1718. (b) Houge-Frydrych, C. S. V.; Pinto, I. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3349. (c) Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649.

De façon similaire, l'assistance anchimère du carbonyle d'un amide a été observée.²¹⁶ Par exemple, le traitement du β -hydroxyamide **658** par le DAST induit la formation de l'oxazoline **659** *via* l'intermédiaire **660** qui donne le composé cyclique **661** par attaque nucléophile intramoléculaire du carbonyle de l'amide sur le carbone portant le groupe partant. Une déprotonation permet alors de produire l'oxazoline **659** (Schéma 189). Là encore, aucun composé fluoré n'est observé.²¹⁷

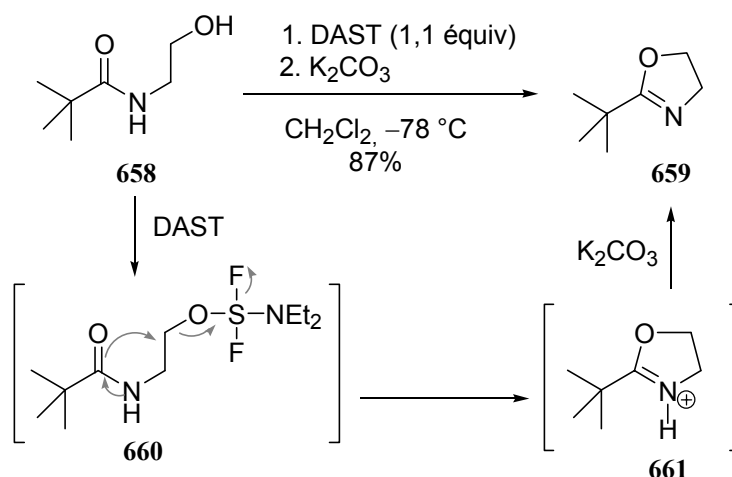


Schéma 189

En conclusion, le traitement d'un alcool par le DAST produit une espèce très réactive susceptible d'être déplacée par assistance anchimère d'un groupe voisin nucléophile.

Quelques exemples de la littérature montrent en particulier que le traitement d'amino-alcools 1,2 par le DAST peut donner lieu à des réarrangements *via* un intermédiaire aziridinium.

Pour notre part, nous souhaitons étudier la synthèse de 3-fluoropipéridines par réarrangement de prolinols induit par le DAST.

²¹⁶ (a) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, 171. (b) Nishio, T.; Kurokawa, Y.; Narasaki, Y.; Tokunaga, T. *Heterocycles* **2006**, 67, 247.

²¹⁷ Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165.

III.RESULTATS – REARRANGEMENT INDUIT PAR LE DAST

Le réarrangement induit par le DAST a été étudié sur des prolinols diversement substitués (sur l'azote, en C2, en C3 et en C4) ainsi que sur des pipéridines méthanol et des amino-alcools linéaires.

III.1. Synthèse des amino-alcools

Une partie des amino-alcools, qui ont été étudiés dans le réarrangement induit par le DAST, étaient disponibles au Laboratoire, mais certains autres ont dû être préparés. Ces amino-alcools sont trois prolinols de type **662** différemment substitués sur l'azote, huit prolinols de type **663** substitués par un hydroxyle protégé sur le cycle pyrrolidine, quatre prolinols de type **664** possédant un centre quaternaire en C2 et quatre pipéridines méthanol de type **665** (Figure 9). La première partie de ce Chapitre est consacrée à la synthèse de ces amino-alcools.

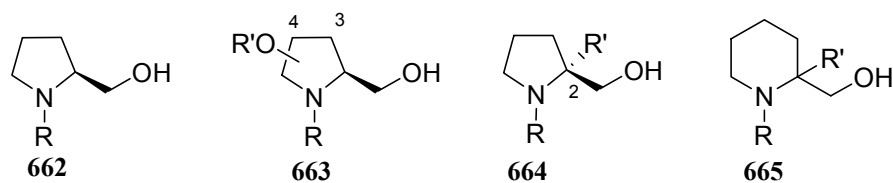


Figure 9

III.1.1. Synthèse des prolinols

III.1.1.1. Synthèse de prolinols *N*-substitués

Le prolinol *N*-benzylé **35** a été préparé en 2 étapes à partir de la L-proline. Après estérification de la L-proline par le MeOH en présence de SOCl₂, la *N*-benzylation de la pyrrolidine résultante a été réalisée par traitement avec BnBr en présence de Et₃N dans le dichlorométhane. La pyrrolidine ester *N*-benzylée **666** a été isolée avec 61% de rendement et une réduction par LiAlH₄ a permis de transformer l'ester **666** en alcool **35** avec un rendement de 99% (Schéma 190)

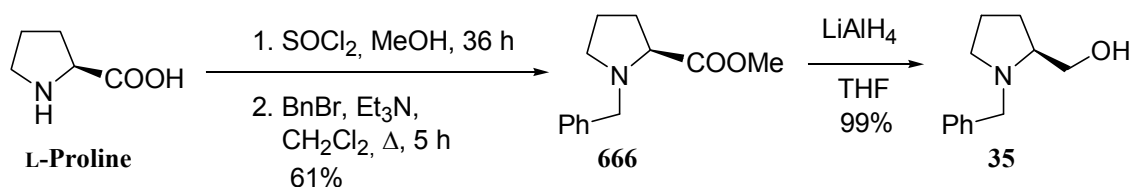


Schéma 190

Le prolinol **202** *N*-substitué par un groupement *tert*-butylméthyle (-CH₂*t*Bu) a également été synthétisé à partir de la L-proline. La condensation du pivaldéhyde sur la L-proline en présence

d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (TFA) a permis l'obtention du composé bicyclique **667** (90% de rendement) qui a été réduit par LiAlH_4 au reflux du THF pour produire le prolinol **202** avec 91% de rendement (Schéma 191).

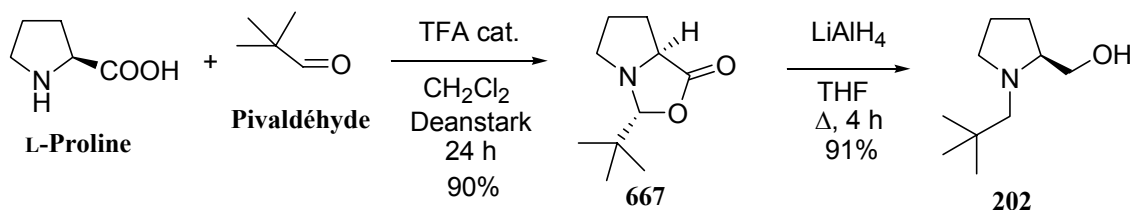


Schéma 191

Afin d'obtenir le prolinol **669**, *N*-protégé par un groupe encombrant diphenylméthyle (-CHPh₂), la L-proline a été estérifiée par $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$, puis alkylée par le chlorodiphénylméthane en présence de Et_3N dans l'acétonitrile. La pyrrolidine ester **668** a été isolée avec 27% de rendement. Après réduction par LiAlH_4 , le prolinol **669** a été obtenu avec un rendement de 66% (Schéma 192).

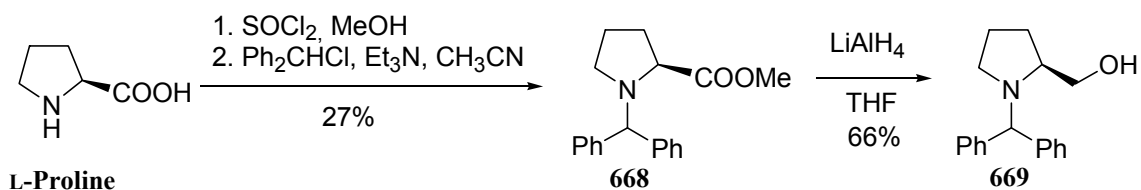


Schéma 192

III.1.1.2. Synthèse de prolinols substitués en C3 et en C4

La préparation du prolinol **672**, substitué par un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle en C3, a été réalisée à partir de la *trans*-3-hydroxy-L-proline. Une séquence estérification/benzoylation a permis d'accéder à la pyrrolidine **670** (67% de rendement). Le groupe hydroxyle libre a ensuite été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle pour former **671** avec 60% de rendement. Une réduction par LiAlH_4 permet l'obtention du prolinol **672** avec 28% de rendement (Schéma 193).

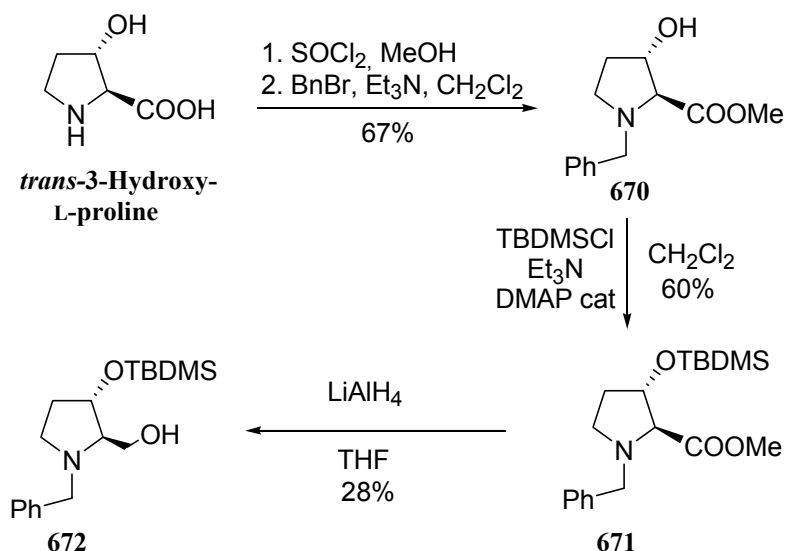


Schéma 193

La synthèse des prolinols **212** et **676**, substitués par un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle en C4, a été réalisée. Le prolinol **212**, substitué par un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle en *trans* par rapport au groupe ester, a été synthétisé à partir de la *trans*-4-hydroxy-L-proline. Une estérification par $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ suivie d'une séquence en un pot benzylation/silylation a permis la synthèse de l'ester **673** avec 70% de rendement. La réduction de l'ester par LiAlH_4 a produit le prolinol *trans* **212** avec 48% de rendement (Schéma 194).

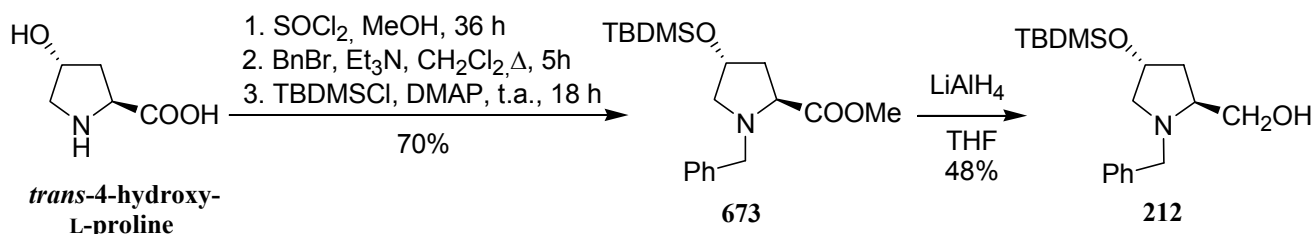
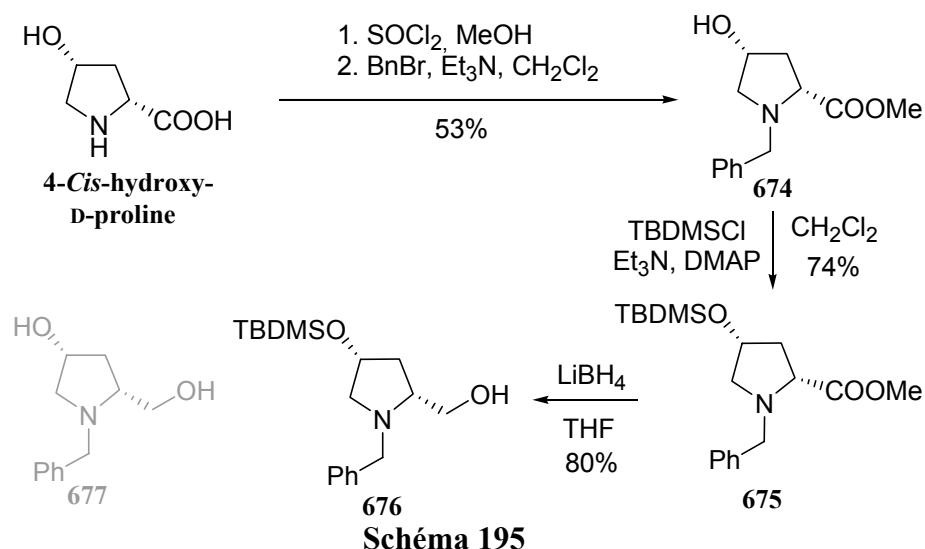


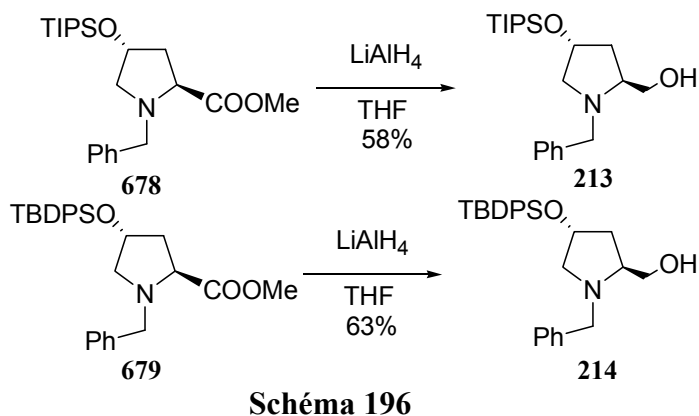
Schéma 194

La synthèse du prolinol **676** de stéréochimie relative *cis* entre les substituant en C2 et en C4 sur la pyrrolidine a été envisagée à partir de la 4-*cis*-hydroxy-L-proline. Celle-ci a été estérifiée et benzylée pour produire la pyrrolidine **674** (53% de rendement), dont l'hydroxyle libre en C4 a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle pour produire la pyrrolidine **675** avec 74% de rendement. Une réduction par LiBH_4 dans le THF a permis d'accéder au prolinol **676** (Schéma 195). Notons que la réduction de l'ester **675** par LiAlH_4 a conduit au diol déprotégé **677**.^{58,218}

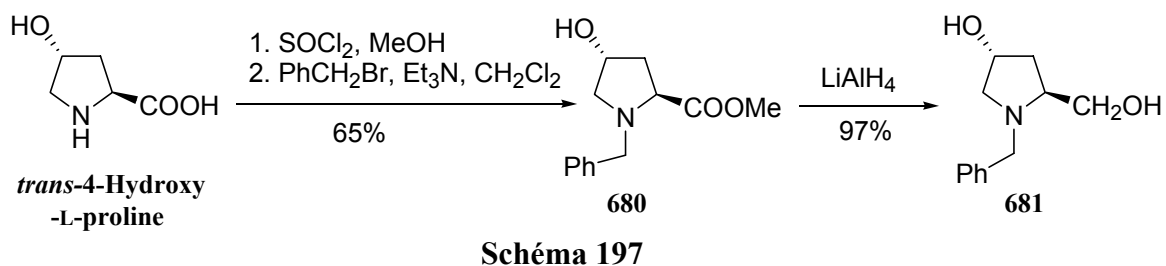
²¹⁸ De Vries, E. F. J.; Brussee, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133.



Les prolinols **213** et **214** ont été préparés à partir des esters de proline correspondants **678** et **679** qui avaient été synthétisés précédemment au Laboratoire selon une approche similaire à celle utilisée pour la synthèse de l'hydroxyproline ester **673**.⁵⁰ La réduction de l'ester **678** par LiAlH_4 a permis d'obtenir le prolinol **213** substitué par un éther de triisopropylsilyle en C4, avec 58% de rendement, tandis que les mêmes conditions appliquées à l'ester **679** donnent le prolinol **214**, substitué par un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle avec un rendement de 63% (Schéma 196).



La synthèse du diol **681** non protégé a ensuite été envisagée à partir de la *trans*-4-hydroxy-L-proline qui a été estérifiée et benzylée pour produire l'ester **680** (65% de rendement) et la réduction de la fonction ester a fourni le prolinol **681**, substitué par un hydroxyle en C4, avec un rendement de 97% (Schéma 197).



Afin de synthétiser le prolinol **683**, substitué par un groupement méthoxy en C4, l'hydroxypyrrolidine **680** a été traitée par l'iodure de méthyle en présence de *t*BuOK et la pyrrolidine **682** obtenue (46% de rendement) a été réduite par LiAlH₄ pour donner le prolinol **683** qui a été isolé avec un rendement de 55% (Schéma 198).

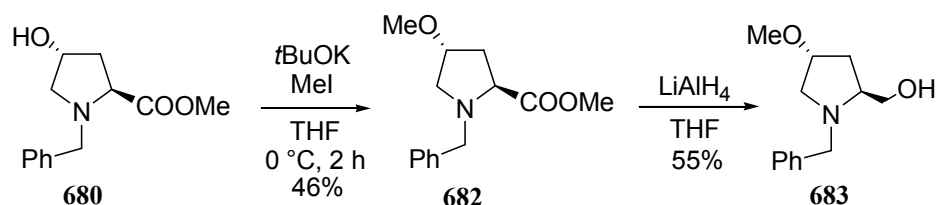


Schéma 198

La préparation du prolinol **685** substitué en C4 par un éther de trityle a ensuite été entreprise. L'alcool **680** a été traité par le chlorure de trityle en présence de Et₃N dans le CH₂Cl₂ et la pyrrolidine **684** a été isolée avec 31% de rendement. La réduction de l'ester présent dans **684** a permis d'accéder au prolinol **685** avec un rendement de 33% (Schéma 199).

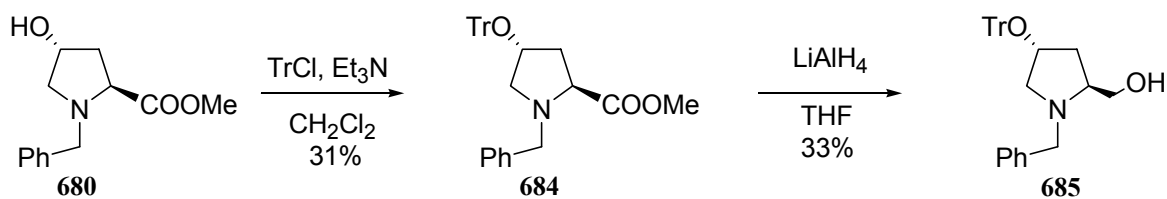


Schéma 199

III.1.1.3. Synthèse de prolinols possédant un centre quaternaire en C2

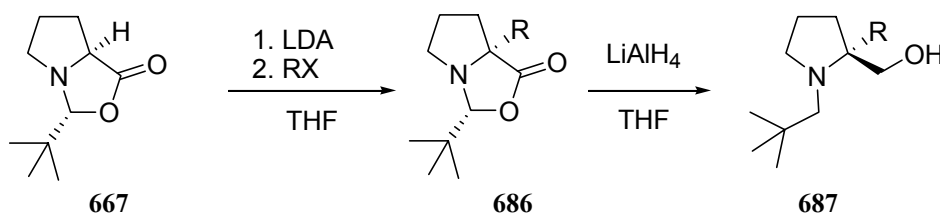
La synthèse de prolinols possédant un centre quaternaire en C2 a été envisagée par l'alkylation diastéréosélective du composé bicyclique **667** décrite par Seebach *et al.* qui permet d'obtenir des composés bicycliques de type **686** optiquement purs.²¹⁹ Après réduction par LiAlH₄, les prolinols de type **687**, possédant un centre quaternaire en C2, sont obtenus avec des excès énantiomériques excellents. Cette procédure a pu être appliquée à la synthèse des prolinols **689**, **691** et **693**. Les résultats sont résumés dans le Tableau 12.

Après traitement du composé **667** par le LDA à -78 °C, l'addition d'iodure d'éthyle a permis de synthétiser le composé alkylé **688** avec 52% de rendement. Une réduction par LiAlH₄ au reflux du THF a permis de produire le prolinol **689**, substitué par un groupement éthyle en C2, avec un rendement de 89% (Tableau 12, entrée 1).

²¹⁹ Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390.

La même procédure a été utilisée pour synthétiser le prolinol **691**. L'utilisation du bromure d'allyle comme électrophile permet d'accéder au composé bicyclique **690** (72% de rendement) qui, après réduction, permet d'isoler le prolinol **691** avec un rendement de 90% (Tableau 12, entrée 2).

Lorsque l'alkylation est réalisée à l'aide de bromure de benzyle, le composé bicyclique **692** est formé (56% de rendement) et après réduction par LiAlH₄, le prolinol **693** est préparé avec 94% de rendement (Tableau 12, entrée 3).



Entrée	RX	Composé alkylé de type 686	Rdt Alkylation	Prolinol de type 687	Rdt réduction
1	EtI	 688	52%	 689	89%
2	AllylBr	 690	72%	 691	90%
3	BnBr	 692	56%	 693	94%

Tableau 12

Afin d'obtenir le prolinol **695**, alkylé en C2 et *N*-benzylé, le composé bicyclique alkylé **692** a été hydrolysé en utilisant HBr aqueux (48%), puis *N*-protégé en présence de bromure de benzyle en présence de K₂CO₃. La pyrrolidine **694** a alors été isolée avec 15% de rendement. Après réduction de l'aminoester **694** par LiAlH₄, le prolinol *N*-benzylé **695** est obtenu avec 85% de rendement (Schéma 200).

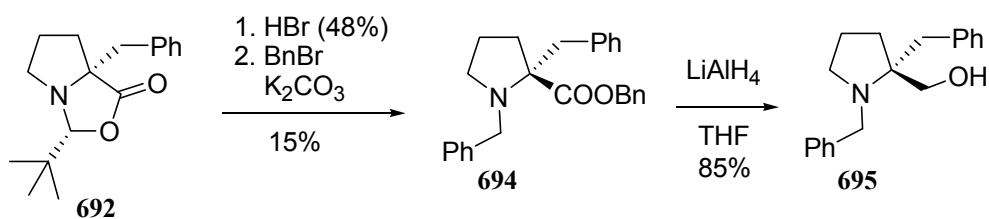
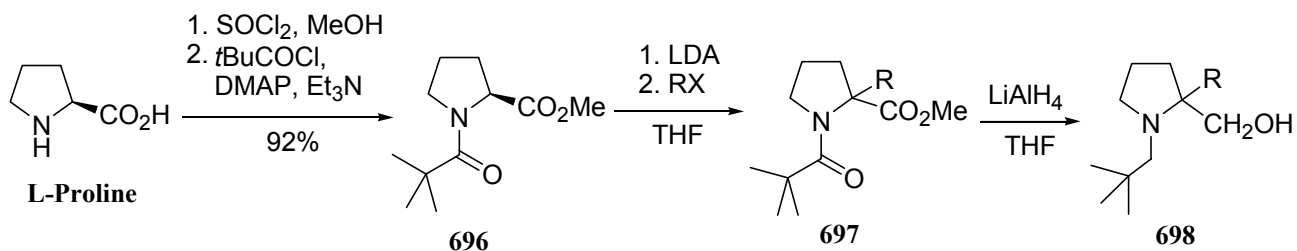


Schéma 200

Signalons dès à présent qu'afin de mesurer les excès énantiomériques des produits issus du réarrangement des prolinols possédant un centre quaternaire en C2, la synthèse des prolinols racémiques (\pm)-**689**, (\pm)-**691** et (\pm)-**693** a été entreprise à partir d'un intermédiaire commun, la pyrrolidine ester **696**.

La pyrrolidine ester **696** a été préparée avec 92% de rendement par estérification de la L-proline, suivie d'une acylation de l'amine par le chlorure de pivaloyle en présence de DMAP et de Et₃N. Cette ester de proline **696** est ensuite alkylé par traitement par le LDA suivi de l'addition d'un électrophile approprié pour produire les esters de proline alkylés racémiques de type **697**. Une réduction permet d'accéder aux prolinols racémiques de type **698** attendus. Les résultats sont résumés dans le Tableau 13.

Le prolinol racémique (\pm)-**689** a ainsi pu être obtenu par alkylation du composé **696** par EtI et la pyrrolidine ester **699** obtenue (71% de rendement) a été réduite par LiAlH₄ pour produire le prolinol (\pm)-**689** avec 60% de rendement (Tableau 13, entrée 1). Lorsque le bromure d'allyle est utilisé comme électrophile, le composé alkylé **700** a été isolé avec 44% de rendement et après réduction en présence de LiAlH₄, le prolinol (\pm)-**691** a été isolé avec 78% de rendement (Tableau 13, entrée 2). Afin de préparer le prolinol (\pm)-**693** substitué par un benzyle en C2, l'ester de proline **696** a été alkylé en présence de bromure de benzyle et le composé alkylé **701** a été isolé avec 84% de rendement, puis réduit par LiAlH₄ pour produire le prolinol (\pm)-**693** avec 65% de rendement (Tableau 13, entrée 3).



Entrée	RX	Produit Alkylé	Rdt de l'alkylation	Prolinol	Rdt de la réduction
1	EtI		71%		60%
2	AllylBr		44%		78%
3	BnBr		84%		65%

Tableau 13

Afin d'obtenir le prolinol *N*-benzylé racémique (±)-695, l'ester de proline *N*-benzylé 666 a été alkylé par le bromure de benzyle. La pyrrolidine alkylée 702, isolée avec 60% de rendement, a été réduite par LiAlH₄ ce qui permet d'accéder au prolinol racémique (±)-695 avec 88% de rendement (Schéma 201).

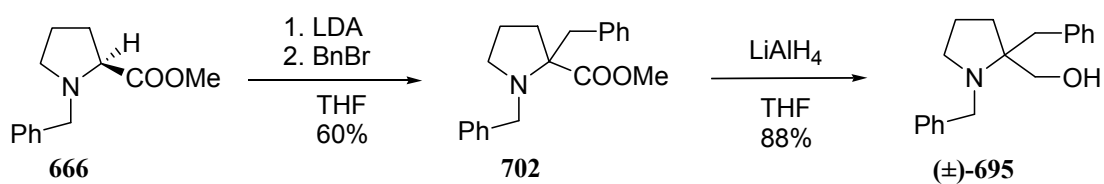
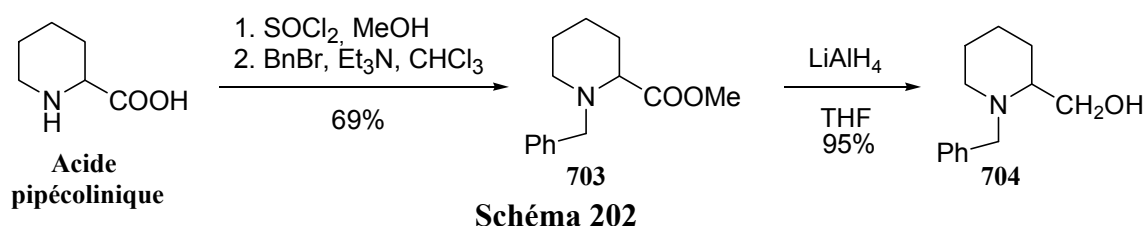


Schéma 201

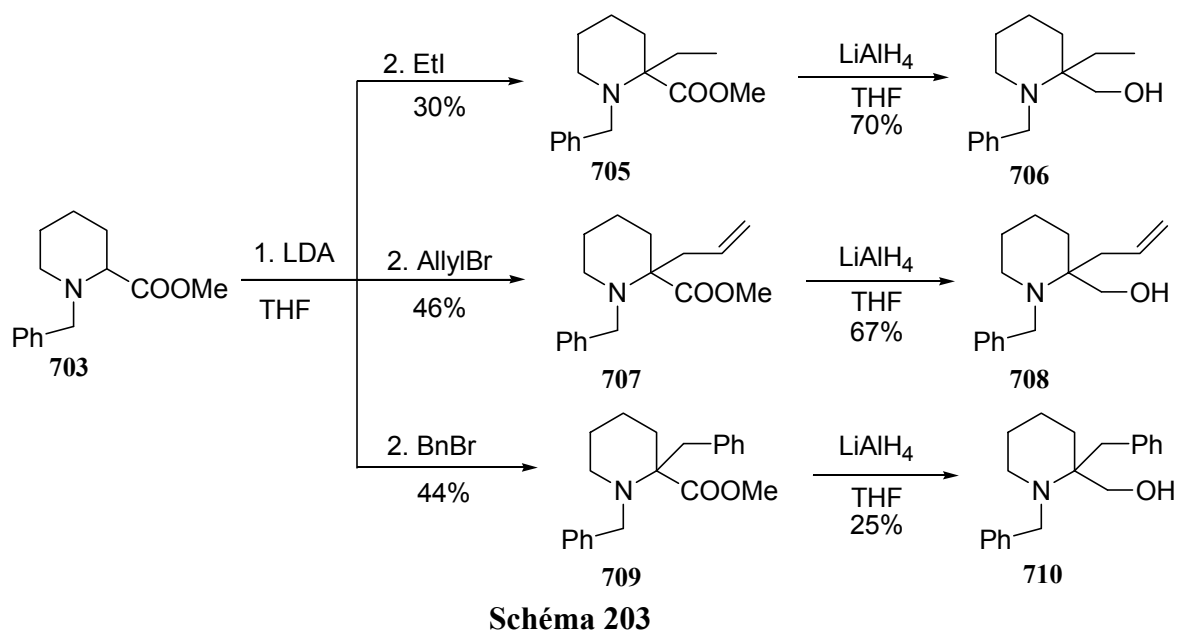
III.1.2. Synthèse de pipéridines méthanol

L'étude de l'agrandissement de cycle de 6 à 7 chaînons a également été envisagée. C'est pourquoi plusieurs pipéridines méthanol ont été préparées.

La pipéridine méthanol *N*-benzylée **704** a été préparée à partir de l'acide pipécolinique racémique qui a été estérifié puis *N*-benzylé pour produire la pipéridine ester **703** avec 69% de rendement. La réduction de l'ester par LiAlH_4 a permis d'accéder à l'alcool **704** avec un rendement de 95% (Schéma 202).



Des pipéridines méthanol substituées par un centre quaternaire en C2 ont également été synthétisées. Le traitement de la pipéridine ester **703** par le LDA suivie de l'addition d'iodure d'éthyle a permis de préparer la pipéridine substituée **705** avec un rendement de 30%. Une réduction de la fonction ester par LiAlH_4 a donné la pipéridine méthanol **706** substituée en C2 par un groupement éthyle avec un rendement de 70%. L'utilisation du bromure d'allyle comme électrophile a permis d'obtenir la pipéridine **707** (46% de rendement), qui, après réduction, a été transformée en pipéridine méthanol **708** avec un rendement de 67%. L'alkylation de pipéridine ester **703** par le bromure de benzyle (44% de rendement) suivie de la réduction de la pipéridine ester **709** par LiAlH_4 a fourni l'alcool **710** avec un rendement de 25% (Schéma 203)



III.1.3. Synthèse de la 3-hydroxypipéridine 711

La synthèse de la 3-hydroxypipéridine **711** a été réalisée par agrandissement de cycle du prolinol **35** en présence d'anhydride trifluoroacétique et de triéthylamine au reflux du THF pendant 12 h. Après saponification, la 3-hydroxypipéridine **711** a pu être isolée avec 44% de rendement (Schéma 204).⁴⁷

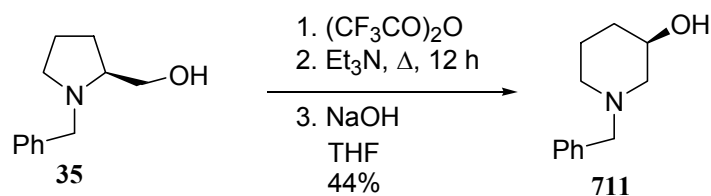


Schéma 204

III.2. Synthèse de 3-fluoropipéridines par agrandissement de cycle

L'étude du réarrangement par traitement par le DAST des amino-alcools préparés précédemment a ensuite été entreprise.

III.2.1. Mise au point de la procédure opératoire sur le prolinol **35**

Afin de déterminer les meilleures conditions opératoires du réarrangement, les premiers essais d'agrandissement de cycle induit par le DAST ont été réalisés sur le prolinol *N*-benzylé **35**. Ainsi, une solution du prolinol **35** dans le THF a été traitée par le DAST (1,5 équivalents) à 0 °C. Après 30 min à 0 °C, la température est remontée à température ambiante. Après 1 h d'agitation à température ambiante et hydrolyse, un mélange de produit agrandi **84** et de pyrrolidine fluorée **85** est obtenu dans un rapport 57/43 en faveur de la pipéridine **84**.²²⁰ Ces deux produits, qui n'ont pas pu être séparés, ont été isolés avec un rendement global de 60% (Schéma 205).

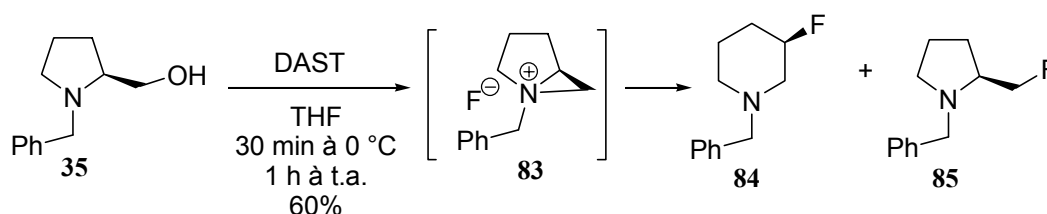


Schéma 205

L'obtention d'un mélange de produit agrandi **84** et de composé non réarrangé **85** laisse subsister une ambiguïté quant au contrôle (cinétique ou thermodynamique) de la réaction. Jusqu'à présent, le prolinol **35** a toujours donné sélectivement le produit d'agrandissement lorsqu'il était traité dans des conditions d'expansion de cycle sous contrôle thermodynamique (cf. Chap. 1, Schéma 11, Schéma 22 et Schéma 56). Dans ces conditions, il semble donc que le mélange obtenu soit issu de l'addition irréversible de l'anion fluorure sur l'aziridinium **83** (contrôle cinétique). Le fluor est connu pour être un mauvais nucléofuge, toutefois, il n'est pas possible d'exclure *a priori* l'existence d'un équilibre entre les produits **84** et **85** (contrôle thermodynamique). Si la différence d'énergie entre les deux produits est faible, cet équilibre conduirait à un mélange de **84** et **85**.

Une série d'expériences qualitatives a été réalisée dans l'espoir d'améliorer la sélectivité de la réaction en faveur de la formation du composé agrandi **84**. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 14.

²²⁰ Tous les rapports donnés ont été calculés à partir de l'examen du spectre RMN ¹H du mélange brut.

Dans l'hypothèse où un équilibre lent existe entre les deux produits **84** et **85**, les temps de réactions ont été augmentés. Cependant, aucune évolution n'a été observée dans les proportions du mélange obtenu que ce soit après 3 h ou 22 h à température ambiante (Tableau 14, entrées 1 et 2).

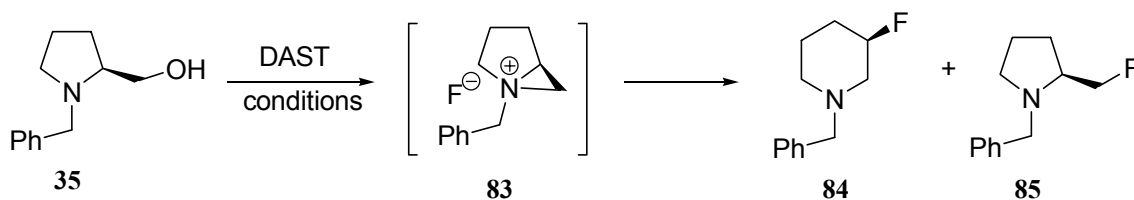
Afin de favoriser un éventuel équilibre, le mélange a été chauffé au reflux du THF pendant 4 heures. La pipéridine **84** et pyrrolidine **85** ont alors été obtenues avec le même rapport qu'à température ambiante à savoir 57/43 en faveur de la pipéridine **84** (Tableau 14, entrée 3). Signalons que l'utilisation des micro-ondes (70 °C, 10 min) n'a pas permis de faire évoluer le rapport **84/85** (Tableau 14, entrée 4).

Dans l'hypothèse où le proton, qui est libéré au cours de la réaction de l'hydroxyle avec le DAST, serait capté par l'atome d'azote du prolinol **35**, l'aziridinium **83** ne pourrait pas se former et le réarrangement ne pourrait pas avoir lieu. Afin d'éviter cette protonation (totale ou partielle) du substrat, la réaction a été réalisée en présence d'une base. Cependant, aucune modification de la sélectivité de la réaction n'a été observée que ce soit en présence de Et₃N ou de NaH (Tableau 14, entrées 5 et 6). Même le chauffage du milieu réactionnel en présence de Et₃N n'a aucune incidence sur les proportions du mélange obtenu (Tableau 14, entrée 7).

Il ne semble donc pas possible de convertir la pyrrolidine **85** en pipéridine **84**. Les expériences suivantes ont visé à étudier l'influence de la température ou du solvant sur les proportions du mélange obtenu par ouverture de l'aziridinium **83** par un fluorure. Lorsque la réaction a été conduite à -78 °C, aucune trace des composés fluorés **84** ou **85** n'a été observée (Tableau 14, entrée 8). Le DAST a ensuite été additionné à -78 °C, puis la température du milieu réactionnel a été remontée lentement jusqu'à température ambiante. Malheureusement, aucune évolution significative du rapport **84/85** n'a pu être observée. De plus, plusieurs sous-produits non identifiés ont été détectés (Tableau 14, entrée 9).

Puisque l'aziridinium **83** est un intermédiaire ionique, il est possible que le solvant joue un rôle important dans la réaction. Plusieurs solvants ont donc été étudiés. Lorsque la réaction est réalisée dans un solvant apolaire tel que le cyclohexane ou dans un solvant polaire tel que l'acétone, la pipéridine **84** et la pyrrolidine **85** ont été obtenues avec le même rapport de 57/43 que lors de l'essai de référence, mais de nombreux produits secondaires non identifiés ont également été détectés (Tableau 14, entrées 10 et 11). Signalons qu'un essai dans l'acétonitrile n'a donné lieu à aucune réaction et le prolinol **35** a été isolé inchangé (Tableau 14, entrée 12).

Enfin, le réarrangement de **35** a été mené dans le CH₂Cl₂. Dans ce solvant, un mélange de **84** et **85** a encore une fois été obtenu avec un rapport similaire de 58/42 (Tableau 14, entrée 13).



Entrée	Solvant	Température	Bases	Rapport 84/85
1	THF	30 min à 0 °C, 3 h à t.a.	-	57/43
2	THF	30 min à 0 °C, 22 h à t.a.	-	56/44
3	THF	30 min à 0 °C, 4 h à 65 °C	-	57/43
4	THF	Micro-ondes 10 min. à 70°C	-	58/42
5	THF	30 min à 0 °C, 1 h à t.a.	Et ₃ N	56/44
6	THF	1 h à 0 °C, 1 h à t.a.	NaH	57/43
7	THF	30 min à 0 °C, 40 h à 65 °C	Et ₃ N	55/45
8	THF	3 h à -78 °C	-	Pas de réaction
9	THF	Addition à -78 °C puis retour à t.a. sur 3 h	-	58/42 (+ sous-produits)
10	Cyclohexane	1 h à 0 °C, 1 h à t.a.	-	59/41 (+ sous-produits)
11	Acétone	1 h à 0 °C, 1 h à t.a.	-	55/45 (+ sous-produits)
12	Acétonitrile	1 h à 0 °C, 1 h à t.a.	-	Pas de réaction
13	CH ₂ Cl ₂	1 h à 0 °C, 1 h à t.a.	-	58/42

Tableau 14

Notons qu'un essai a également été réalisé dans le DMF : un mélange des produits fluorés **84** et **85** a alors été obtenu dans un rapport 60/40, accompagné de traces de 3-formylpipéridine **712** (Schéma 206). La formation de ce produit secondaire peut être expliquée par l'attaque de l'aziridinium **83** par une molécule de DMF pour former la pipéridine **713** qui, après hydrolyse, est transformée en 3-formylpipéridine **712**.

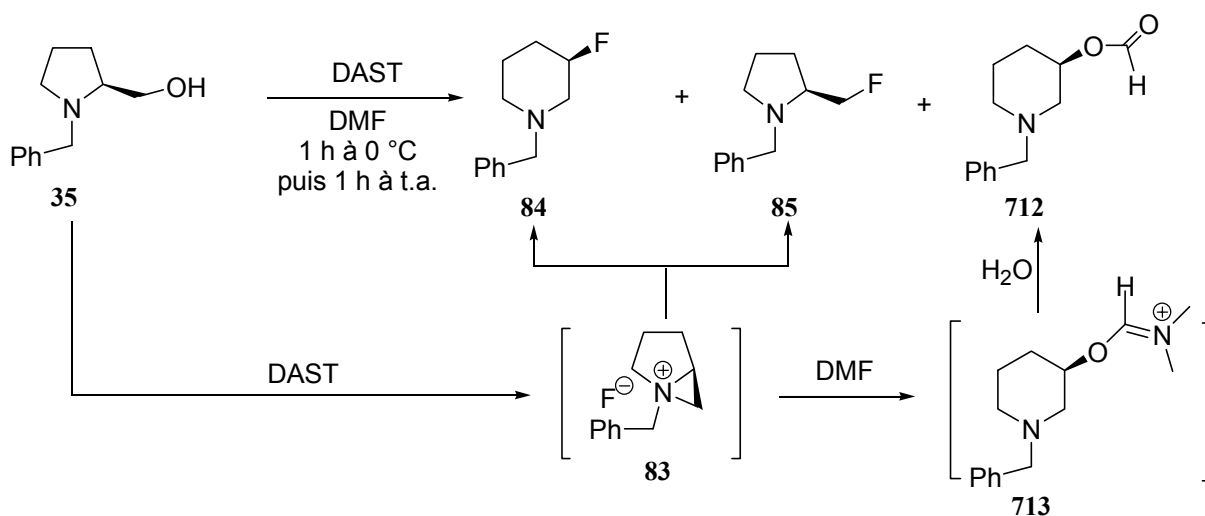


Schéma 206

En conclusion, le rapport pipéridine **84**/pyrrolidine **85**, obtenu lors du traitement du prolinol **35** par le DAST, reste inchangé quelles que soient les conditions utilisées. Sauf mention contraire, pour les essais suivants, tous les amino-alcools seront traités dans les mêmes conditions : le DAST (1,4 équivalents) sera ajouté à une solution de l' amino-alcool dans le THF à 0 °C et l' agitation sera ensuite maintenue 1 h à 0 °C puis 1 h à température ambiante

III.2.2. Réarrangement de prolinols possédant un hydroxyle protégé en C3 ou en C4

Afin d'étudier l'influence de la substitution de la pyrrolidine sur la sélectivité de la réaction, une série d'essais d'agrandissement de cycle induit par le DAST a été menée sur des prolinols substitués par un alcool protégé en position C3 ou C4.

La présence d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle en C3 a tout d'abord été étudiée. Le prolinol **672** a été traité dans les conditions d'expansion de cycle et la pipéridine **714** et la pyrrolidine **715** ont alors été obtenues avec 55% de rendement sous forme d'un mélange équimolaire inséparable (Schéma 207).

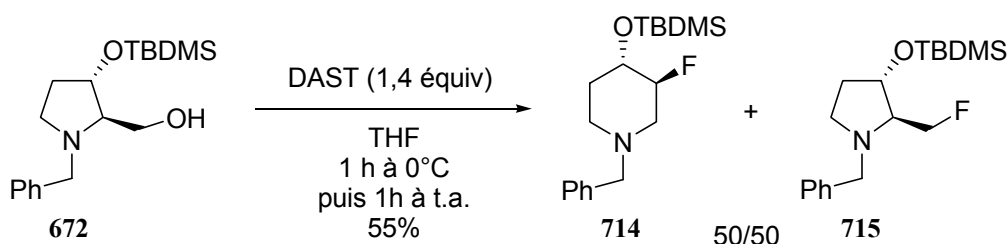


Schéma 207

En revanche, la substitution du prolinol par un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle en C4 entraîne une augmentation importante de la sélectivité, puisque dans les conditions de réarrangement, le prolinol **676**, possédant une stéréochimie relative *cis*, donne un mélange inséparable de fluoropipéridine **716** et de fluoropyrrolidine **717** dans un rapport de 75/25 avec un rendement de 73% (Schéma 208).

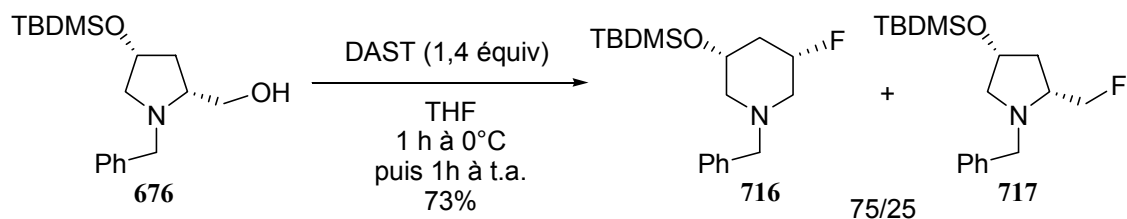


Schéma 208

Un changement de configuration relative des substituants en C2 et en C4 affecte également la sélectivité, puisque le prolinol **212**, diastéréomère de **676** possédant une stéréochimie relative *trans*, est transformé en un mélange de 3-fluoropipéridine **718** et de fluoropyrrolidine **719** dans un rapport amélioré de 80/20 en faveur du produit d'agrandissement de cycle **718**. Dans ce cas, les deux isomères ont pu être isolés respectivement avec 53% et 8% de rendement (Schéma 209).

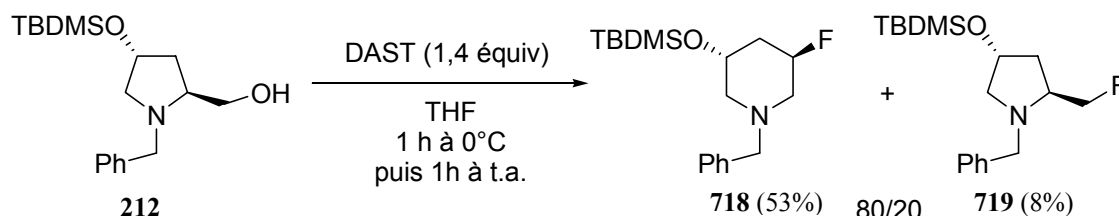


Schéma 209

Signalons qu'aucune trace de déprotection de l'éther de silyle n'a été observée dans ces conditions. Cependant, lorsque le prolinol **212** a été chauffé au reflux du THF en présence d'un excès de DAST (2,25 équivalents) pendant 18 h, le composé difluoré **720** a été isolé avec 85% de rendement (Schéma 210). La formation de ce composé peut s'expliquer par la déprotection de l'éther de silyle en présence d'ions fluorures. La libération du composé hydroxylé **721** entraîne une deuxième réaction de déhydroxyfluoruration passant vraisemblablement par un aziridinium intermédiaire **722** dont l'ouverture produit la pipéridine difluorée **720**. La mesure de l' $[\alpha]_D$ permet d'attribuer la stéréochimie relative du composé obtenu : en effet, l'obtention d'une rotation optique non nulle ($[\alpha]_D = +22,1$) permet de conclure que le composé obtenu est bien la pipéridine **720** et non un diastéréomère.

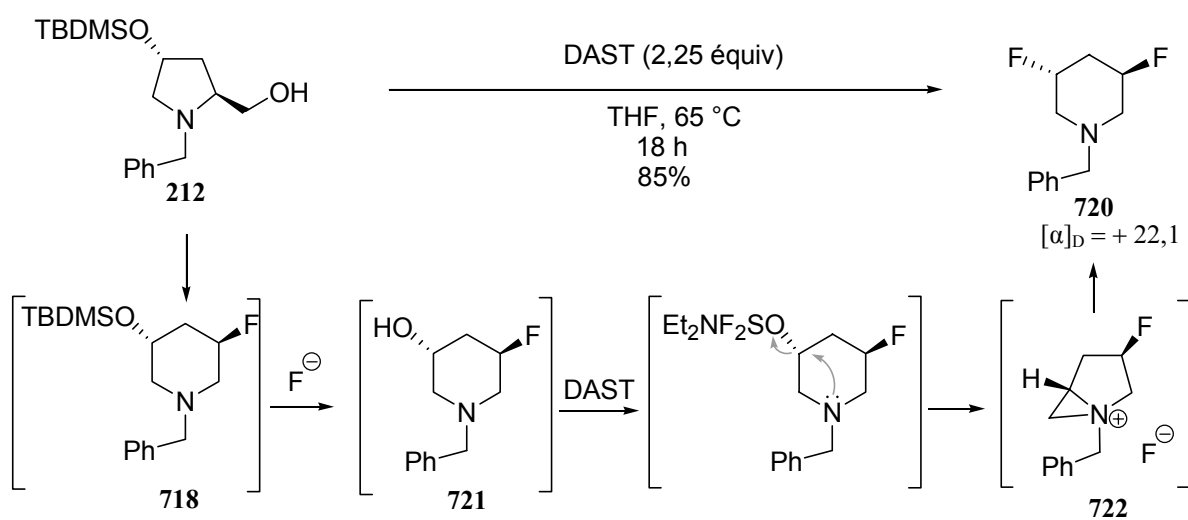


Schéma 210

La synthèse de pipéridines difluorées telles que la pipéridine **720** a été envisagée directement à partir du prolinol **681** possédant un hydroxyle non protégé en C4. Cependant, lorsque le prolinol **681** a été traité par 2,25 équivalents de DAST, la pipéridine fluorée **720** a bien été obtenue mais au sein d'un mélange complexe d'isomères fluorés (Schéma 211).

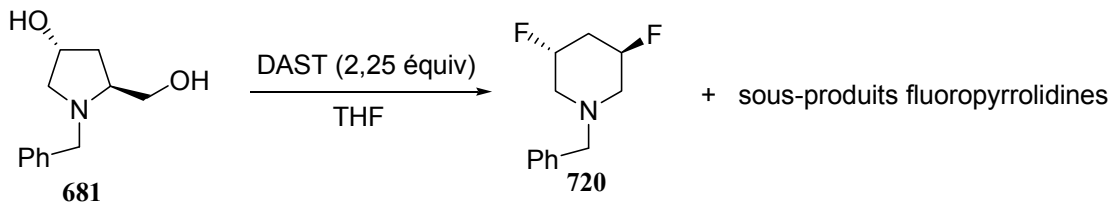


Schéma 211

Afin d'obtenir la monofluoropipéridine **723** à partir du prolinol **681**, celui-ci a également été traité par 1,05 équivalents de DAST. Malheureusement, encore une fois, un mélange complexe de produits a été obtenu (Schéma 212). Ainsi, il semble difficile d'obtenir directement la 3-fluoro-5-hydroxypipéridine **723** à partir du 4-hydroxyprolinol **681**.

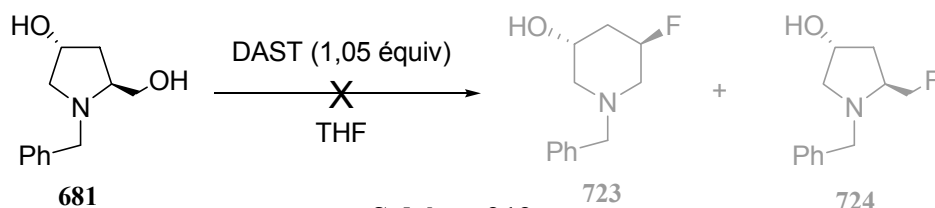


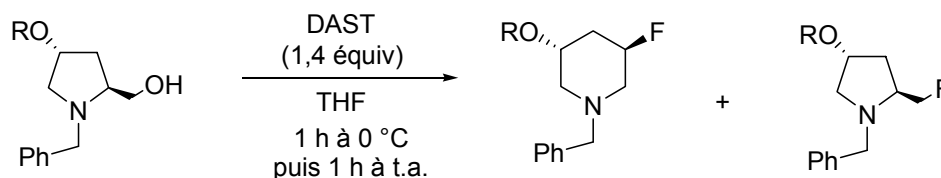
Schéma 212

En raison de la bonne sélectivité observée sur le prolinol **212**, des prolinols substitués en *trans* par une fonction alcool diversement protégée ont été traités par le DAST afin de former des pipéridines substituées par un hydroxyle protégé en C5. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 15.

Lorsque le 4-méthoxyprolinol **683** a été traité par le DAST, un mélange de fluoropipéridine **725** et de fluoropyrrolidine **726** a été obtenu dans les proportions 55/45 avec un rendement global de 55% (Tableau 15, entrée 1). La faible sélectivité obtenue avec un groupement méthoxy en C4 semble montrer que l'encombrement stérique joue un rôle important dans l'obtention majoritaire de la fluoropipéridine. Afin d'augmenter la gêne stérique en C4, la protection de l'hydroxyle par un groupement trityle a été effectuée. Le traitement du prolinol **685** par le DAST mène à un mélange d'isomères **727/728** avec un rapport 75/25 en faveur du composé agrandi **727**. Les deux isomères ont pu être isolés respectivement avec des rendements de 33% et 5% (Tableau 15, entrée 2). Ainsi, il semble que l'utilisation d'un groupe protecteur encombrant sur l'hydroxyle en C4 favorise la formation du produit d'agrandissement de cycle. Cependant, la sélectivité est un peu

inférieure à celle obtenue avec le prolinol **212** dont le groupe hydroxyle en C4 est protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle.

Puisque la présence d'un groupement silylé semble favoriser l'obtention de la 3-fluoropipéridine, l'étude du réarrangement des prolinols **213** et **214** substitués en C4 par un éther silylé plus encombrant (respectivement R= TIPS et R= TBDPS) a été effectuée. Lorsque les conditions de réarrangement ont été appliquées au prolinol **213**, la fluoropipéridine **729** est obtenue de façon majoritaire puisqu'elle représente 89% du mélange réactionnel et elle a pu être isolée avec 75% de rendement. Signalons que la fluoropyrrolidine **730** a pu également être isolée avec un rendement de 9% (Tableau 15, entrée 3). Le prolinol **214**, traité dans les mêmes conditions, donne également une très bonne sélectivité en faveur de la fluoropipéridine puisqu'un mélange **731/732** est obtenu avec un rapport 91/9 en faveur de la 3-fluoropipéridine **731**. Les deux isomères ont pu être séparés et isolés avec des rendements respectifs de 61% et 4% (Tableau 15, entrée 4).



Entrée	Prolinol	Produits	Proportions	Rdt	
1	 683	 725	+ 726	55/45	55%
2	 685	 727	+ 728	75/25	727 (33%) 728 (5%)
3	 213	 729	+ 730	89/11	729 (75%) 730 (9%)
4	 214	 731	+ 732	91/9	731 (61%) 732 (4%)

Tableau 15

Ainsi, la présence sur le cycle du prolinol d'un éther silylé encombrant en C4 induit une bonne sélectivité du réarrangement initié par le DAST.

Afin de déterminer la configuration du nouveau centre stéréogène formé, le spectre RMN ^1H de la fluoropipéridine **731** (Tableau 15, entrée 4) a été examiné. Si nos hypothèses sont vérifiées, le réarrangement procède *via* l'aziridinium **733** pour produire la pipéridine **731** possédant une configuration relative *trans* entre le fluor en C3 et l'éther de silyle en C5 qui n'est pas modifié par la réaction (Schéma 213).

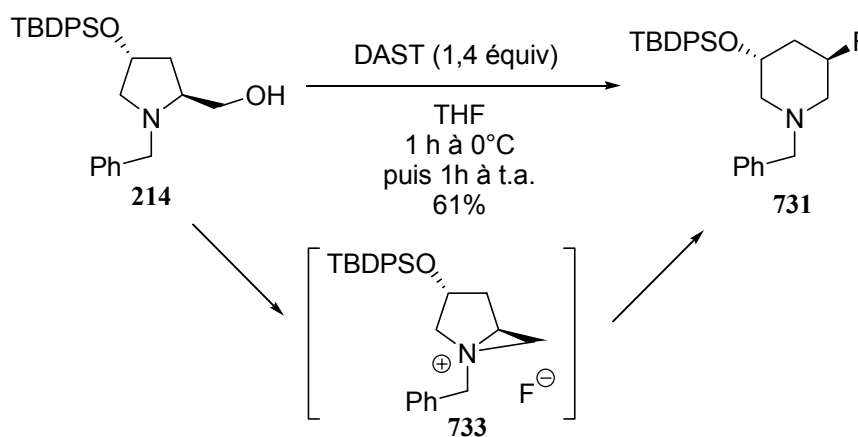


Schéma 213

En fait, la conformation de la fluoropipéridine **731** est imposée par la présence du groupe éther silylé encombrant en C5, qui sera en position équatoriale (Figure 10). Si la structure proposée pour la fluoropipéridine **731** est correcte, l'hydrogène en C3 devrait alors être équatorial et son signal en RMN ^1H devrait présenter des constantes de couplage ^1H - ^1H très faibles. En revanche, le proton H^5 devrait être axial et son signal devrait présenter des constantes de couplage plus importantes.

Au contraire, si la fluoropipéridine **731** possède une stéréochimie *cis*, les deux hydrogènes H^3 et H^5 seront axiaux et leurs signaux en RMN ^1H se caractériseront par de grandes constantes de couplage.

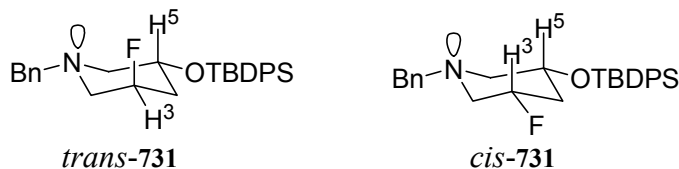


Figure 10

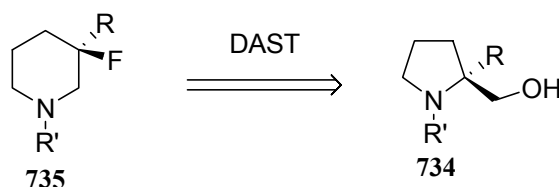
L'examen du spectre RMN ^1H de la pipéridine **731** montre que le proton H^5 sort sous la forme d'un 'dddd' avec deux grandes constantes de 8,0 et 8,0 Hz (dues aux couplages $\text{H}_{\text{axial}}\text{-H}_{\text{axial}}$) et deux constantes plus faibles de 4,0 et 4,0 Hz (dues aux couplages $\text{H}_{\text{axial}}\text{-H}_{\text{équatorial}}$), ce qui confirme

que le proton H^5 est axial. Le proton H^3 sort sous forme d'un 'dddd' avec une constante de couplage très importante de 47,7 Hz due au couplage avec le fluor, puis deux constantes de couplage plus petites de 5,0 et 5,0 Hz, enfin deux constantes très faibles de 2,5 et 2,5 Hz (couplages $H_{\text{équatorial}}-H_{\text{axial}}$ et couplages $H_{\text{équatorial}}-H_{\text{équatorial}}$). Cette analyse permet d'attribuer la stéréochimie *trans* et, puisque la configuration du centre en C5 est connue, la configuration absolue du centre créé peut être attribuée comme étant (*R*). Notons, de plus, que l'obtention de la pipéridine **731** sous forme d'un unique diastéréomère nous permet de conclure que, sur ce type de substrat, le réarrangement est stéréospécifique.

III.2.3. Influence de la substitution en C2

III.2.3.1. Réarrangement des prolinols possédant un centre quaternaire en C2

Nous avons constaté au Laboratoire que les prolinols de type **734**, possédant un centre quaternaire en C2, se réarrangeaient plus rapidement que les autres prolinols pour donner les 3-hydroxypipéridines correspondantes lorsqu'ils étaient traités par l'anhydride trifluoroacétique (cf. Chap. 1, I.1.1.7.2). L'influence de la présence d'un substituant en C2 sur le réarrangement des prolinols de type **734** en présence de DAST a donc été étudiée dans le but de former des 3-fluoropipéridines de type **735** (Schéma 214).



Le réarrangement induit par le DAST a été réalisé sur les prolinols **689**, **691** et **693**. Lorsque le prolinol **689** est traité par le DAST dans le THF, le produit d'agrandissement de cycle **736** est le seul produit obtenu, bien qu'avec un rendement assez faible de 43%. Ce faible rendement a été imputé à la volatilité du composé fluoré formé. En tenant compte de cette constatation, la réaction a été réalisée dans le CH_2Cl_2 et, à la fin de la manipulation, la phase organique a été évaporée à froid. La fluoropipéridine **736** a alors été isolée avec 76% de rendement. Signalons que la fluoropyrrolidine correspondante n'a pas été détectée (Tableau 16, entrée 1).

Lorsque le prolinol **691**, allylé en C2, a été traité dans les mêmes conditions, la 3-fluoropipéridine **737** a été obtenue sélectivement avec 89% de rendement (Tableau 16, entrée 2). Le prolinol **693**, substitué par un benzyle en C2, a pu être agrandi en pipéridine en utilisant le THF

comme solvant. La 3-benzyl-3-fluoropipéridine **738** est le seul produit de réaction, isolé avec un rendement de 87% (Tableau 16, entrée 3).

Afin de vérifier que cette sélectivité n'est pas due au changement de substituant sur l'atome d'azote, le prolinol *N*-benzylé **695** a été traité dans les conditions d'agrandissement de cycle. La pipéridine *N*-benzylée **739** a été l'unique produit formé et elle a été isolée avec un rendement de 30% (Tableau 16, entrée 4).

L'agrandissement de cycle induit par le DAST a également été testé sur le prolinol **740**, substitué par un éthyle en C2 et un éther silylé en C4 et la pipéridine **741** a été obtenue avec 72% de rendement (Tableau 16, entrée 5).

Entrée	Prolinol	Produit	Solvant	Rendement
1			THF CH ₂ Cl ₂	43% 76%
2			CH ₂ Cl ₂	89%
3			THF	87%
4			THF	30%
5			THF	72%

Tableau 16

Afin de procéder à des mesures d'excès énantiomériques, les pipéridines racémiques ont été synthétisées par traitement des prolinols racémiques par le DAST. Les rendements obtenus sont regroupés dans le Tableau 17.

En appliquant les conditions de réarrangement aux prolinols (\pm)-**689**, (\pm)-**691**, (\pm)-**693** et (\pm)-**695** (Tableau 17), un agrandissement de cycle sélectif a permis d'accéder respectivement aux 3-fluoropipéridines racémiques (\pm)-**736** (67% de rendement), (\pm)-**737** (80% de rendement), (\pm)-**738** (67% de rendement) et (\pm)-**739** (72% de rendement).

R[C@@H]1CC[C@H](R')N1CO >> R[C@@H]1CC[C@H](R')NCC1F

DAST
1 h à 0 °C puis 1 h à t.a.

Entrée	Prolinol	3-Fluoro pipéridine	Rdt du réarrangement
1	<p>(\pm)-689</p>	<p>(\pm)-736</p>	67%
2	<p>(\pm)-691</p>	<p>(\pm)-737</p>	80%
3	<p>(\pm)-693</p>	<p>(\pm)-738</p>	67%
4	<p>(\pm)-695</p>	<p>(\pm)-739</p>	72%

Tableau 17

Ainsi, les prolinols de type **734** possédant un centre quaternaire en C2 semblent se réarranger sélectivement en présence de DAST pour donner les 3-fluoropipéridines correspondantes de type **735**.

III.2.3.2. Enantiospécificité du réarrangement appliqués à des prolinols possédant un centre quaternaire en C2

L'influence du substituant en C2 sur la stéréospécificité du réarrangement pourrait être importante : un intermédiaire ouvert de type **742** pourrait par exemple être favorisé par rapport à l'intermédiaire **743** en raison de la stabilisation électronique et de la gêne stérique engendrée par la présence du groupe R (Schéma 215).

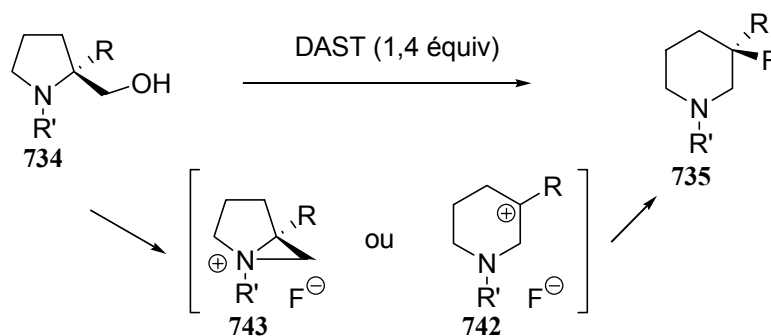


Schéma 215

La mesure des excès énantiomériques des pipéridines **736**, **737**, **738** et **739** a donc été entreprise. La séparation des deux pipéridines énantiomères des mélanges racémiques (\pm)-**736**, (\pm)-**737**, (\pm)-**738** et (\pm)-**739** par chromatographie liquide haute pression (HPLC) sur phase stationnaire chirale a été envisagée (Tableau 18). Malheureusement, les mélanges racémiques (\pm)-**736**, (\pm)-**737** et (\pm)-**739** n'ont donné lieu à aucune séparation des énantiomères sur les phases stationnaires chirales dont nous disposons (Tableau 18, entrées 1, 2 et 4). En ce qui concerne la pipéridine (\pm)-**738**, une séparation a pu être effectuée sur une colonne Daicel Chiralcel OJ-H en utilisant comme éluant l'hexane (0,3 mL/min). L'excès énantiomérique du composé **738**, issu de l'agrandissement de cycle induit par le DAST appliqué au prolinol **691**, a ainsi pu être mesuré : la pipéridine a été obtenue avec un excès énantiomérique de 99%.

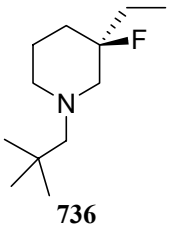
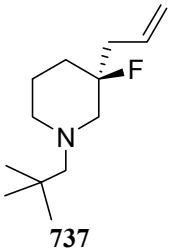
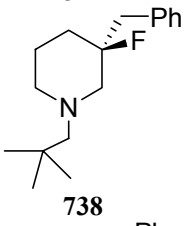
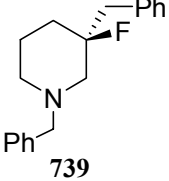
Entrée	Produit	Conditions de séparation du racémique	ee du produit enrichi
1	 736	Pas de séparation	-
2	 737	Pas de séparation	-
3	 738	OJ-H, hexane, 0.3 mL/min	99%
4	 739	Pas de séparation	-

Tableau 18

Notons qu'une tentative de mesure d'excès énantiomérique de la pipéridine **736** par RMN ^1H en présence de complexes de D-3-heptafluoropropylcamphorate europium [Eu(hfc)*] a été réalisée. Cependant, l'addition de [Eu(hfc)*] sur un échantillon racémique de fluoropipéridine (\pm)-**736** n'a donné lieu à aucun dédoublement de signaux, seul un élargissement des pics a été observé.

Face à ces difficultés, nous considérerons que le résultat obtenu pour la fluoropipéridine **738** peut être généralisé *a priori* aux autres pipéridines alkylées en C3. En effet, l'obtention d'un seul énantiomère lors du réarrangement du prolinol **691** montre que le réarrangement est stéréospécifique dans ce cas et permet d'exclure le passage par un intermédiaire ouvert de type **742**. Il semble raisonnable de supposer que les réarrangements des prolinols **736**, **737** et **739** procèdent de la même façon et sont également stéréospécifique.

Cependant, un doute subsiste sur la configuration absolue du centre créé. En effet, dans le cas des 3-fluoropipéridines **737**, **738** et **739**, il n'est pas possible d'exclure *a priori* la participation de

la double liaison ou du noyau aromatique²²¹ qui aboutirait à la formation de l'énantiomère de la fluoropipéridine **744** attendue, la fluoropipéridine **745** via l'intermédiaire **746** comme le montre le Schéma 216.

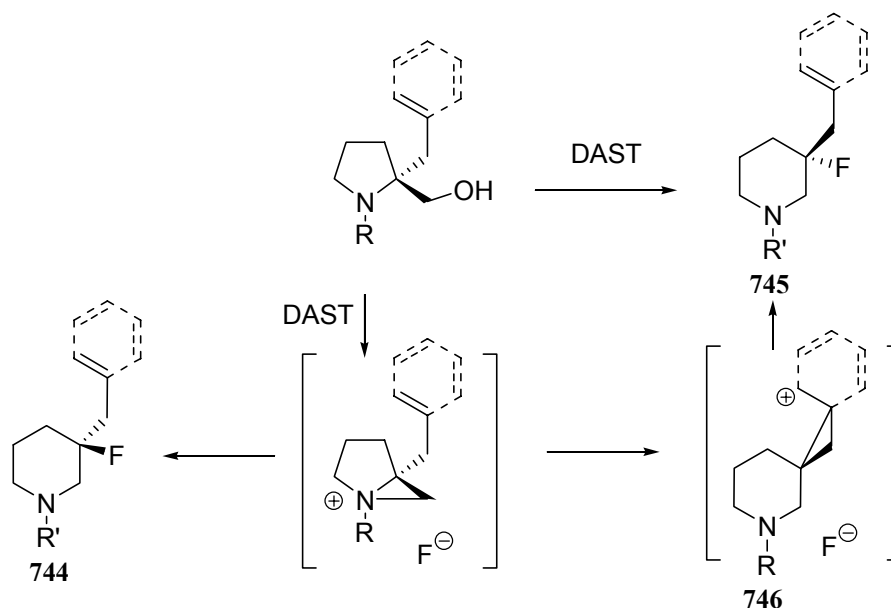


Schéma 216

Une étude visant à démontrer sans ambiguïté la configuration absolue du centre stéréogène formé a donc été entreprise. Un cliché de diffraction de rayons X d'un composé dérivé des pipéridines **737** et **738**, possédant un deuxième centre stéréogène de configuration connue, pourrait nous permettre d'attribuer sans ambiguïté la configuration du centre stéréogène formé.

Plusieurs dérivés des pipéridines **737** et **738** ont alors été synthétisés. Le premier essai a consisté à préparer un sel **747** par réaction de l'acide L-tartrique sur la pipéridine **738** dans CH_2Cl_2 (Schéma 217), malheureusement, ce sel s'est révélé très hygroscopique et la formation de monocristaux n'a donc pas pu être réalisée.

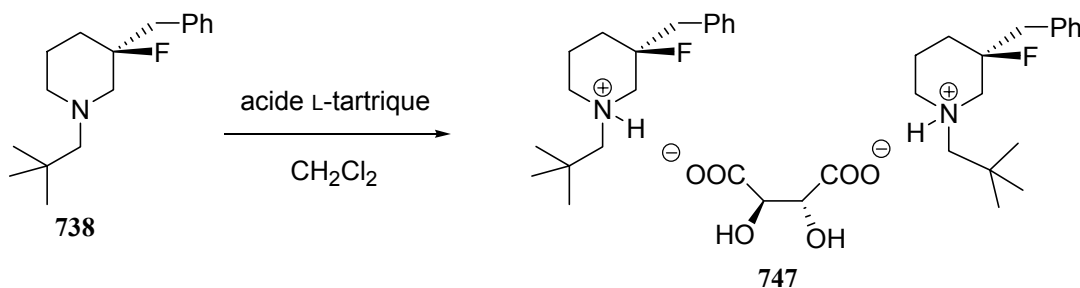
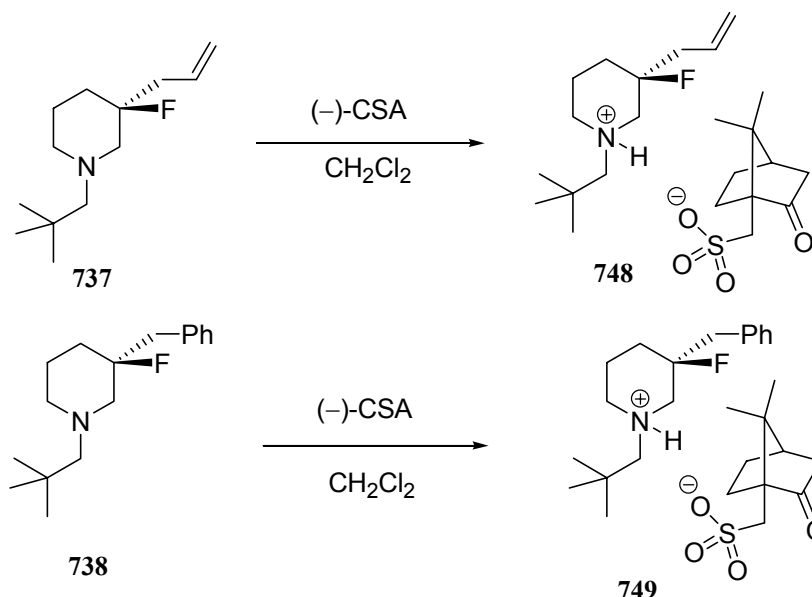


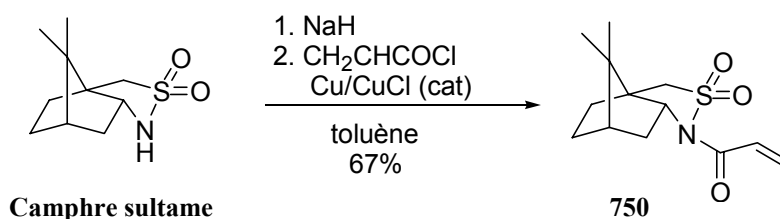
Schéma 217

²²¹ Des cas de participations de groupes voisins benzyle ou allyle ont été décrit en l'absence d'autres nucléophiles. Par exemple : (a) Haigh, D.; Jecott, L. J.; Magge, K.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1985. (b) Burnell-Curty, C.; Faghih, R.; Pagano, T.; Henry, R. F.; Lartey, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5153.

L'acide (-)-camphre sulfonique (CSA) a également été utilisé afin de produire les sels d'ammonium **748** et **749** qui sont obtenus par traitement des pipéridines respectivement **737** et **738** par le (-)-CSA dans CH₂Cl₂ (Schéma 218). Malheureusement, ces deux sels d'ammoniums se sont également révélés être hygroscopiques.



Face à l'échec de la stratégie visant à former des monocristaux par cristallisation d'un ammonium de **737** et de **738**, la fonctionnalisation de la double liaison de la pipéridine **737** par métathèse croisée a été envisagée. Pour cela, le partenaire de métathèse **750**, dérivé de la copule d'Oppolzer²²² a été préparé par traitement du camphre sultame par le NaH suivi du chlorure d'acryloyle dans le toluène. L'amide α,β -insaturée **750** a ainsi pu être synthétisé avec 67% de rendement (Schéma 219).



Afin d'éviter un éventuel empoisonnement du catalyseur de métathèse, la pipéridine **737** a été protégée sous forme de sel d'ammonium du (+)-CSA **751**. L'addition de catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** et de 3 équivalents de l'amide α,β -insaturée **750**, a permis de préparer, après 2 h 30 au reflux du CH₂Cl₂, le composé **752** avec un rendement de 23% (Schéma 220).

²²² Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.

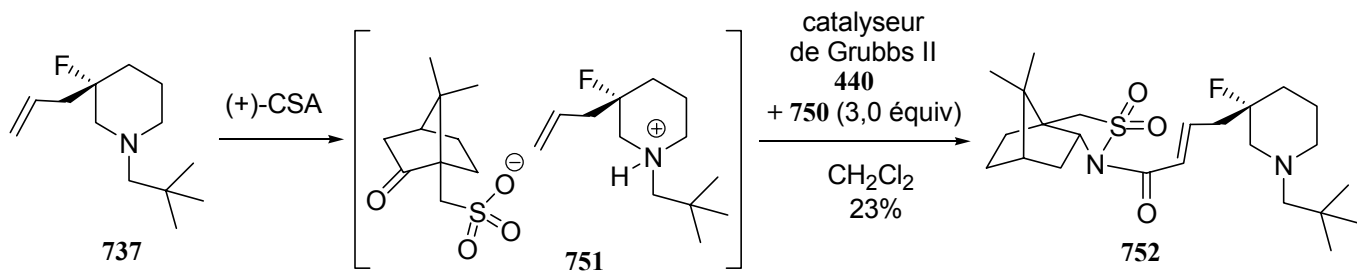


Schéma 220

Le composé **752** est effectivement un solide mais, jusqu'à présent, aucun monocristal, nécessaire à l'obtention de clichés de diffraction RX, n'a pu être obtenu.

Il n'a donc pas été possible de prouver sans ambiguïté la configuration absolue du nouveau centre stéréogène formé lors du réarrangement d'un prolinol possédant un centre quaternaire en C2. Cependant, compte tenu des résultats précédemment obtenus dans le réarrangement d'aminoalcools en présence d'anhydride trifluoroacétique,^{13,223} il semble raisonnable de postuler que les groupes allyle et benzyle ne possèdent pas une nucléophilie suffisante par rapport à l'azote pour ouvrir l'aziridinium. La configuration absolue du centre formé devrait donc *a priori* être conforme à celle décrite dans les sections précédentes.

III.2.3.3. Rationalisation des sélectivités observées

Les sélectivités observées lors de l'agrandissement de cycle des différents prolinols testés sont difficiles à rationaliser. L'explication la plus plausible pour rendre compte de la sélectivité totale du réarrangement appliqué à un prolinol possédant un centre quaternaire en C2 (R = Alkyle) consiste à postuler que le mécanisme n'est pas une pure S_N2 : la liaison C^b-N de l'aziridinium **753** serait beaucoup plus longue qu'une liaison C-N classique en raison des effets conjugués de l'encombrement stérique et des effets électroniques favorisant le développement d'une charge δ⁺ sur le carbone C^b. L'attaque du fluorure va donc rompre en priorité la liaison la plus fragile (Schéma 221).

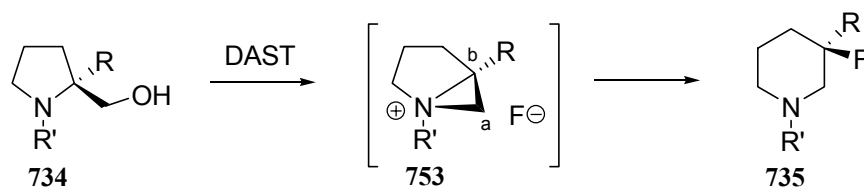


Schéma 221

²²³ Métro, T.-X.; Appenzeller, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3509.

III.2.4. Influence du groupe protecteur sur l'amine

Un phénomène similaire pourrait avoir lieu lorsque l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote est important. Afin d'évaluer le rôle du groupe alkyle porté par l'atome d'azote, des expériences d'agrandissement de cycle induit par le DAST ont été réalisées sur les prolinols **202**, **669** et **519**. Rappelons que, lorsque le prolinol *N*-benzylé **35** est traité par le DAST, un mélange de pipéridine **84** et de pyrrolidine **85** est obtenu avec un rapport 57/43 en faveur de la fluoropipéridine **84** (Schéma 222).

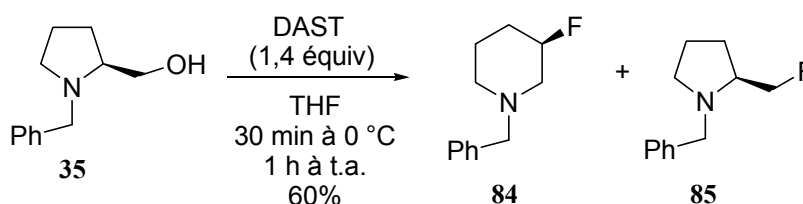


Schéma 222

Le prolinol **202**, *N*-substitué par un *tert*-butylméthyle (CH_2tBu), a été soumis aux conditions d'agrandissement de cycle induit par le DAST. Un mélange inséparable de fluoropipéridine **754** et de fluoropyrrolidine **755** dans un rapport de 60/40, proche de celui obtenu lors du réarrangement du prolinol *N*-benzylé **35**, a été isolé avec un rendement global de 54% (Schéma 223).

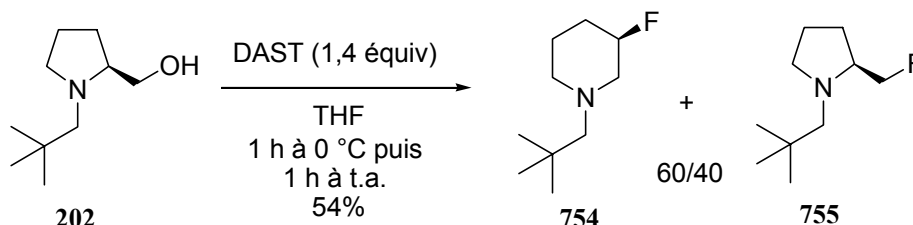


Schéma 223

Lorsque le prolinol **669**, *N*-substitué par un groupe diphenylméthyle, est traité par le DAST, un mélange de 3-fluoropipéridine **756** et de pyrrolidine **757** est isolé avec un rendement de 71% avec un rapport 76/24 en faveur du produit agrandi **756** (Schéma 224).

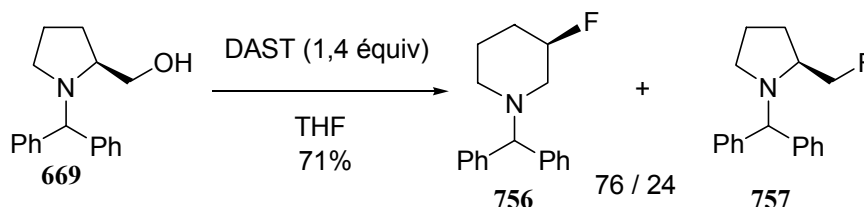


Schéma 224

Ainsi, l'augmentation de l'encombrement stérique au niveau de l'atome d'azote du prolinol semble favoriser le produit d'agrandissement de cycle. Pour confirmer cette hypothèse, le prolinol

N-tritylé **519** a été traité par le DAST. La 3-fluoropipéridine **758** est alors obtenue sélectivement avec 64% de rendement (Schéma 225).

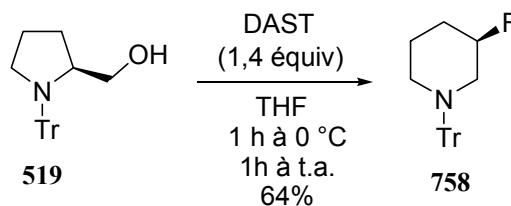


Schéma 225

L'utilisation d'un groupe protecteur encombrant sur l'atome d'azote semble donc favoriser le produit d'expansion de cycle.

Il est intéressant de noter que le prolinol **519** ne se réarrange pas dans les conditions d'agrandissement de cycle en présence d'anhydride trifluoroacétique (cf. Chap. 3, Schéma 159). La formation de la fluoropipéridine **758** montre que la présence d'un groupe trityle sur l'atome d'azote du prolinol **519** n'inhibe pas totalement le caractère nucléophile de l'azote qui peut participer à la formation d'un intermédiaire aziridinium, lorsqu'un très bon nucléofuge (-OSF₂NEt₂) est présent sur la chaîne latérale.

III.2.5. Cas des prolinols possédant un alcool secondaire

Afin d'accéder à des squelettes de 3-fluoropipéridines substituées en C2, l'utilisation de l'agrandissement de cycle induit par le DAST a été envisagée sur le prolinol **567**, qui possède un alcool secondaire. Malheureusement, lorsque ce dernier est traité dans les conditions du réarrangement, seule une dégradation du produit de départ a été observée (Schéma 226).

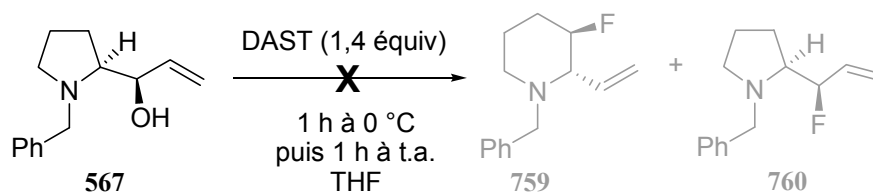


Schéma 226

III.2.6. Agrandissement induit par le Deoxofluor®

Le Deoxofluor® (trifluorure de bis(2-méthoxyéthylaminosoufre) est un agent fluorant connu pour être plus stable que le DAST.²⁶ L'utilisation du Deoxofluor® a été envisagée pour initier

l'agrandissement de prolinol. Une étude comparative du DAST et du Deoxofluor[®] a alors été entreprise.

Le traitement du prolinol **35** par le Deoxofluor[®] a été réalisé dans nos conditions (1,4 équivalents, CH₂Cl₂, 1 h à 0 °C, 1 h à température ambiante). Des résultats comparables à ceux de la littérature²⁷ ont été obtenus : la 3-fluoropipéridine **84** et la fluoropyrrolidine **85** sont formées dans un rapport 66/33 et sont isolés avec un rendement global de 65% (Schéma 227).

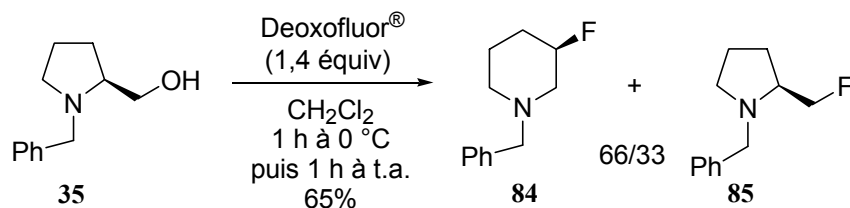


Schéma 227

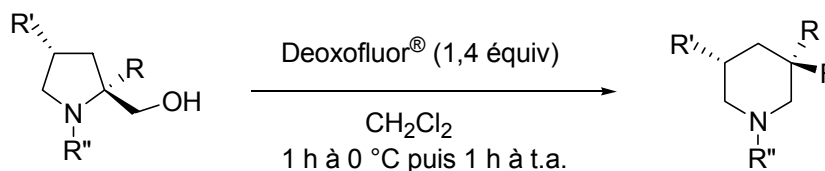
La sélectivité **84/85** de la réaction semble être améliorée en utilisant le Deoxofluor[®] à la place du DAST qui donnait un rapport **84/85** de 57/43 (Tableau 14). Compte tenu de ce résultat, une étude comparative a été réalisée sur les prolinols **212** et **214**, substitué par un éther silylé en C4 et sur les prolinols **689**, **691** et **693**, possédant un centre quaternaire en C2. Les résultats ont résumés dans le Tableau 19.

Ainsi, le prolinol **212**, substitué par un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, traité par le Deoxofluor[®], conduit à un mélange de pipéridine **718** et de pyrrolidine **719** dans un rapport 60/40 à comparer avec le rapport 80/20 obtenu en utilisant le DAST (Schéma 209). Les rendements isolés en pipéridine **718** et en pyrrolidine **719** de 58% et 14% sont comparables à ceux obtenus avec le DAST (Tableau 19, entrée 1).

Lorsque le prolinol **214**, substitué par un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, a été soumis aux conditions précédentes (Deoxofluor[®], CH₂Cl₂), un mélange de fluoropipéridine **731** et de fluoropyrrolidine **732** a été obtenu avec le même rapport **731/732** de 91/9 que celui obtenu en utilisant le DAST (Tableau 15, entrée 4). Les rendements en pipéridine **731** et de fluoropyrrolidine **732** sont également comparables (Tableau 19, entrée 2).

Les prolinols possédant un centre quaternaire en C2, **689**, **691** et **693**, ont également été réarrangés par traitement par le Deoxofluor[®]. Lorsque le prolinol **689**, substitué par un groupement éthyle en C2, a été traité par le Deoxofluor[®], la 3-fluoropipéridine **736** est l'unique produit qui a été isolé avec un rendement de 68% (Tableau 19, entrée 3). De même, le prolinol **691**, substitué par un groupement allyle en C2, donne en présence de Deoxofluor[®], un unique produit, la

fluoropipéridine **737** avec un rendement de 85% (Tableau 19, entrée 4). Lorsque le groupe allyle est remplacé par un groupe benzyle, le prolinol **693** est transformé sélectivement par action du Deoxofluor[®] pour fournir le composé d'agrandissement de cycle **738** avec 93% de rendement (Tableau 19, entrée 5). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les réarrangements induits par le DAST sur ces substrats (Tableau 16, entrées 1,2 et 3).



Entr\u00e9e	Prolinol	Produits	Rappel des rapports et rdt obtenus avec le DAST	rapports et rdt obtenus avec le Deoxofluor [®]
1	<p>212</p>	<p>718 + 719</p>	<p>718/719 = 80/20</p> <p>718 : 53%</p> <p>719 : 8%</p>	<p>718/719 = 60/40</p> <p>718 : 58%</p> <p>719 : 14%</p>
2	<p>214</p>	<p>731 + 732</p>	<p>731/732 = 91/9</p> <p>731 : 61%</p> <p>732 : 4%</p>	<p>731/732 = 91/9</p> <p>731 : 53%</p> <p>732 : 6%</p>
3	<p>689</p>	<p>736</p>	<p>76%</p>	<p>68%</p>
4	<p>691</p>	<p>737</p>	<p>89%</p>	<p>85%</p>
5	<p>693</p>	<p>738</p>	<p>87% (ee = 99%)</p>	<p>93% (ee = 93%)</p>

Tableau 19

Notons que l'excès énantiomérique de la 3-fluoropipéridine **738** préparée par réaction du prolinol **693** avec le Deoxofluor[®], a pu être déterminé : l'excès mesuré s'élève à 93%, ce qui montre que le réarrangement est également stéréosélectif lorsqu'il est initié par le Deoxofluor.

Le DAST et le Deoxofluor[®] donnent donc parfois des sélectivités différentes, mais il semble difficile de prévoir quel agent de fluoration donnera les meilleurs résultats. Les rendements obtenus sont comparables pour les deux réactifs.

III.2.7. Considérations mécanistiques

III.2.7.1. Formation de l'aziridinium intermédiaire

Il est possible d'envisager que l'obtention de la pyrrolidine fluorée résulte au moins en partie de l'addition directe d'un fluorure sur l'alcool activé par le DAST sans passer par un intermédiaire aziridinium.

Afin de prouver que le mélange de pipéridine **84** et de pyrrolidine **85**, obtenu par réarrangement du prolinol **35** (cf. Schéma 205), est uniquement issu de la formation d'un intermédiaire, la 3-hydroxypipéridine **711** a été traitée par le DAST (1,4 équivalents, THF, 1 h à 0 °C, 1 h à température ambiante). Dans ces conditions, un mélange de pipéridine **84** et de pyrrolidine **85** a pu être isolé avec 55% de rendement dans les mêmes proportions 57/43 que celles obtenues à partir du prolinol **35** (Schéma 228). Le mécanisme de la réaction passe donc par le même intermédiaire que ce soit à partir de la 3-hydroxypipéridine **711** ou du prolinol **35**. Nous pouvons ainsi conclure qu'un aziridinium intermédiaire **83** commun est formé. Notons que des sous-produits ont également été détectés dans le brut réactionnel obtenu à partir de la 3-hydroxypipéridine **711**.

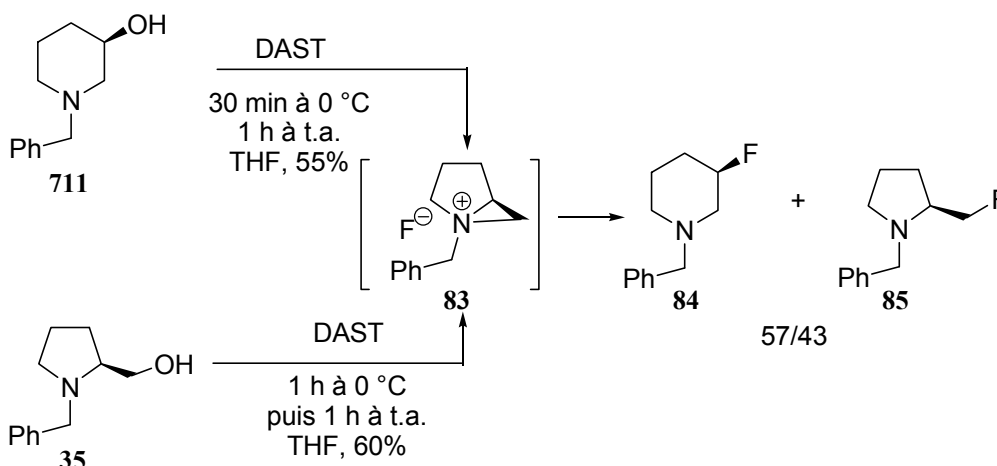


Schéma 228

III.2.7.2. Contrôle cinétique/contrôle thermodynamique

Afin de montrer que, dans ces conditions, la réaction est régie par un contrôle cinétique, la 3-fluoropipéridine **718**, isolée du mélange (80/20 avec la pyrrolidine **719**), obtenu par réarrangement du prolinol **212** en présence de DAST (Schéma 209), a été replacée dans les conditions de réaction. Dans l'idée de former les mêmes espèces intermédiaires que celles présentes dans le milieu réactionnel, 1,0 équivalent de MeOH a été ajouté. Après 1 h à 0 °C et 1 h à température ambiante, la 3-fluoropipéridine **718** a été obtenue inchangée (Schéma 229) et aucune trace de pyrrolidine **719** n'a été observée.

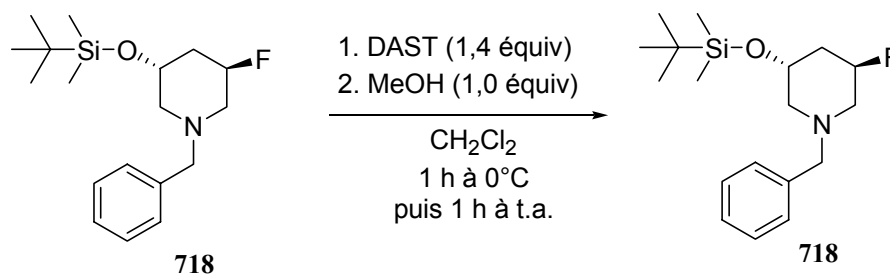


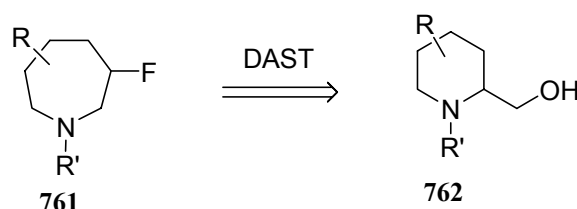
Schéma 229

Ainsi, dans les conditions de la réaction, les produits fluorés ne s'équilibrent pas. La réaction se déroule donc sous contrôle cinétique.

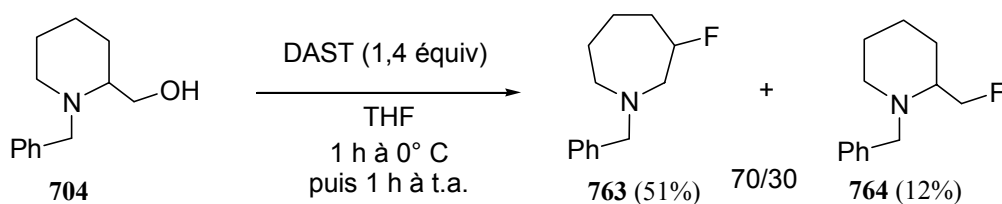
III.3. Généralisation du réarrangement à d'autres amino-alcools

III.3.1. Synthèse de fluoroazépanes par agrandissement de cycle

La généralisation de ce réarrangement à la synthèse de 3-fluoroazépanes a été envisagée : en effet, l'obtention de 3-fluoroazépanes de type **761** est envisageable par traitement des pipéridines méthanol de type **762** par le DAST (Schéma 230).



Ainsi, lorsque la pipéridine méthanol racémique **704** a été traitée par le DAST, un mélange de l'azépane **763**, issu du réarrangement, et de la pipéridine non réarrangée **764** a été obtenu dans un rapport 70/30 en faveur de l'azépane **763** qui a été isolé avec 51% de rendement, la pipéridine **764** étant obtenue avec un rendement de 12% (Schéma 231).



L'étude de la sélectivité du réarrangement des pipéridines méthanol de type **765** possédant un centre quaternaire en C2 a alors été envisagée. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 20.

Le traitement de la pipéridine méthanol **710**, substituée par un éthyle en C2, par le DAST a donné le composé réarrangé **767** comme produit unique de la réaction avec 63% de rendement. Aucune trace de composés non agrandi n'a été détectée (Tableau 20, entrée 1).

Lorsque le groupement éthyle a été remplacé par un groupement allyle, la pipéridine méthanol **708** a été transformée sélectivement en fluoroazépane **768** avec un rendement de 77% (Tableau 20, entrée 2).

De même, le substrat **706** substitué par un benzyle en C2 a donné lieu à un agrandissement de cycle sélectif pour former uniquement le 3-fluoroazépane **769** avec un rendement de 77% (Tableau 20, entrée 3).

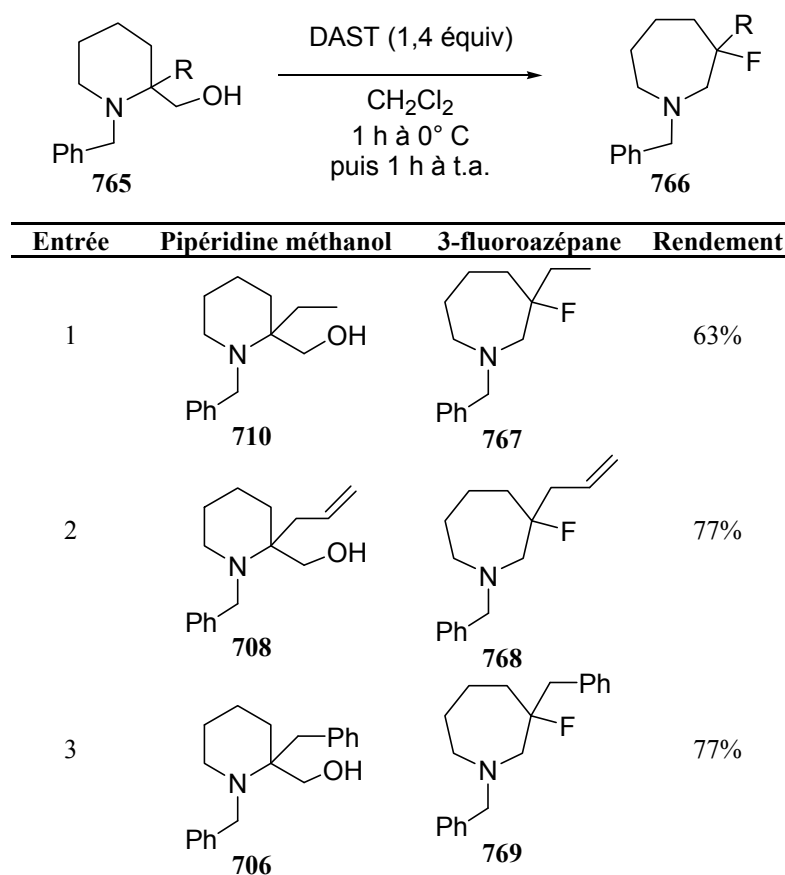


Tableau 20

Ainsi, la présence d'un centre quaternaire en C2 d'une pipéridine méthanol induit également une très bonne sélectivité en faveur de la formation de l'azépane lors du réarrangement de ces substrats en présence de DAST.

III.3.2. Etude du réarrangement sur des composés linéaires

III.3.2.1. Dérivés de la phénylglycine et de la phénylalanine

Le réarrangement induit par le DAST a également été envisagé à partir d'amino-alcools linéaires.

Le (*R*)-*N,N*-dibenzyl-2-phénylglycinol **770** a tout d'abord été étudié. Lorsque ce substrat est traité par du DAST, seul le produit réarrangé **771** a pu être isolé avec 46% de rendement (Schéma 232).

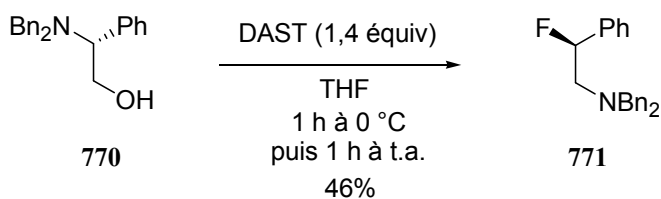


Schéma 232

Afin d'évaluer l'influence du phényle en α de l'atome d'azote, les conditions du réarrangement ont été appliquées au (*R*)-*N,N*-dibenzyl-2-amino-3-phénylpropan-1-ol **630**. Un mélange de composé réarrangé **632** et de composé non réarrangé **633** a été obtenu dans un rapport de 70/30 et avec un rendement de 72% (Schéma 233). Ce rapport peut être comparé au rapport 80/20 obtenu par action du Deoxofluor[®] dans la littérature.²⁷

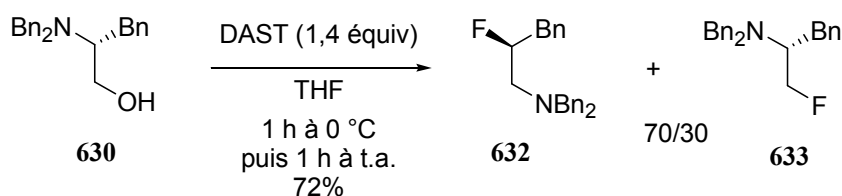


Schéma 233

Il semble donc que la présence d'un groupe phényle ou ester²⁰⁸ en α de l'atome d'azote permette d'obtenir un réarrangement sélectif d'un amino-alcool en présence de DAST. Cette sélectivité est vraisemblablement due à des effets électroniques.

III.3.2.2. Amino-alcool avec un centre quaternaire en α de l'atome d'azote

Par analogies avec les résultats obtenus sur les prolinols et les pipéridines méthanolés, et afin d'augmenter la sélectivité, l'étude d'amino-alcools linéaires possédant un centre quaternaire en α de l'atome d'azote a été envisagée.

Ainsi, lorsque le *N,N*-dibenzyl-2-amino-2-méthylpropan-1-ol achiral **772** a été traité dans les conditions du réarrangement, la β -fluoroamine **773** a été obtenue sélectivement avec 96% de rendement (Schéma 234). L'autre régioisomère n'a pas été détecté.

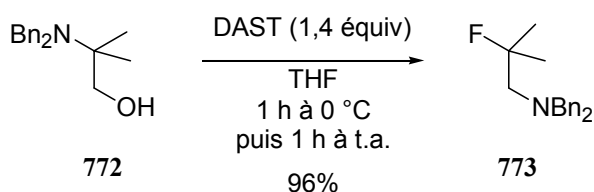


Schéma 234

Le réarrangement a ensuite été testé sur un amino-alcool non symétrique racémique possédant un centre quaternaire en α : le *N,N*-dibenzyl-2-allyl-2-phénylglycinol **774**. Lorsqu'il a été traité par le DAST, le composé fluoré **775** a été obtenu comme unique produit de la réaction et a pu être isolé avec 63% de rendement (Schéma 235).

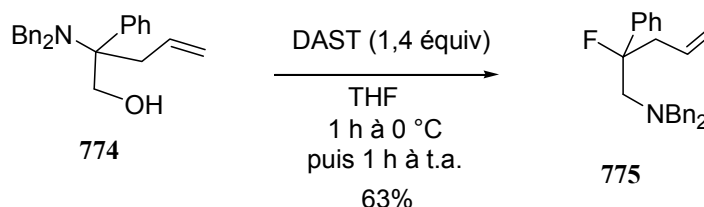


Schéma 235

III.4. Conclusion

Nous avons donc montré que le traitement de prolinols par le DAST donnait lieu à un réarrangement énantiosélectif permettant d'accéder aux 3-fluoropipéridines.²²⁴ Ce réarrangement est très sélectif lorsque les prolinols sont substitués par un groupement encombrant soit en C4 (éther silylé), soit en C2 (centre quaternaire), soit sur l'azote (Tr).

Un agrandissement de cycle a également été mis au point sur des pipéridines méthanol pour conduire à des fluoroazépanes. Enfin par un processus identique, des β -fluoroamines ont pu être obtenues à partir d'amino-alcools.

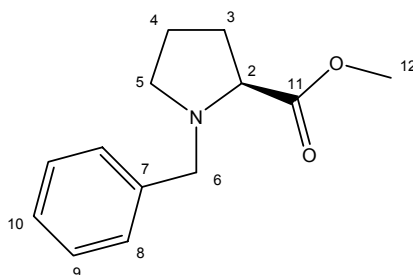
²²⁴ Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, sous presse.

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

IV.1. Synthèses de amino-alcools

(S)-N-Benzyl-prolinate de méthyle (666)²²⁵

A une solution de L-proline (2 g, 17.4 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (20 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (1.52 mL, 20.9 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Après 36 h d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution de l'huile obtenue dans le CH₂Cl₂ (20 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (9.83 mL, 70.0 mmol, 4.0 équiv) et le bromure de benzyle (2.5 mL, 20.9 mmol, 1.2 équiv). Le milieu est porté à reflux pendant 5 h, puis la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ (15 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). L'ester **666** (2.31 g, 10.5 mmol, 61%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₃H₁₇NO₂

Masse moléculaire : M = 219 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 81.0 (c 1.28, CHCl₃).

IR (film) : 2945, 2795, 1748, 1730, 1452, 1432, 1200, 1170, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.79 (m, 1H), 1.84–2.02 (2H), 2.14 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 2.40 (dd, J = 16.6, 5.3 Hz, 1H, H₅), 3.06 (m, 1H, H₅'), 3.26 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H, H₂), 3.58 (d_{sys. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆), 3.65 (s, 3H, H₁₂), 3.89 (d_{sys. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆'), 7.22–7.35 (5H, H_{Ar}).

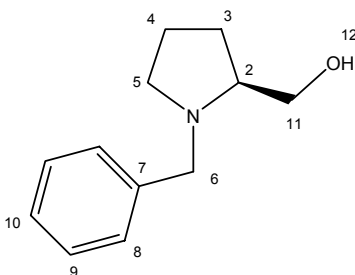
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 23.0 (t), 29.4 (t) (C₃ et C₄), 51.7 (q, C₁₂), 53.3 (t, C₅), 58.7 (t, C₆), 65.3 (d, C₂), 127.1 (d, C₁₀), 128.2 (d), 129.3 (d) (2C₈ et 2C₉), 138.2 (s, C₇), 174.5 (s, C₁₁).

²²⁵ Rispens, M. T.; Gelling, O. J.; de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3521.

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 219 (M^+ , 1), 161 (14), 160 (100), 104 (19), 92 (7), 91 (80), 65 (8).

((S)-N-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)méthanol (35)²²⁶

A une suspension de $LiAlH_4$ (347 mg, 9.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **666** (2.0 g, 9.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (15 mL). Après 3 h d'agitation à température ambiante, la conversion est totale. Le milieu est alors refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$ et une solution saturée de sel de Rochelle (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane ($3 \times 30\text{ mL}$), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. L'alcool **35** (1.7 g, 9.0 mmol) est obtenu sous forme d'une huile visqueuse incolore qui est utilisée sans autre forme de purification pour l'étape suivante.



Formule brute : $C_{12}H_{17}NO$

Masse moléculaire : $M = 191\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -57.4$ ($c\ 1.56$, $CHCl_3$).

IR (film) : 3390, 3010, 2940, 2860, 2780, 1601, 1490, 1450, 1372, 1355, 1210, 1074, 1030, 740, 700 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1.68–1.79 (2H), 1.81–2.01 (2H) ($2H_3$ et $2H_4$), 2.34 (ddd, $J = 9.0, 9.0, 7.7\text{ Hz}$, 1H, H_5), 2.78 (dddd, $J = 11.8, 3.0, 3.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H, H_2), 3.02 (ddd, $J = 9.6, 4.7, 4.7\text{ Hz}$, 1H, $H_{5'}$), 3.40 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.1\text{ Hz}$, 1H, H_6), 3.47 (dd, $J = 10.9, 2.3\text{ Hz}$, 1H, H_{11}), 3.69 (dd, $J = 10.9, 3.4\text{ Hz}$, 1H, $H_{11'}$), 4.00 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 12.8\text{ Hz}$, 1H, $H_{6'}$), 7.24–7.39 (5H, H_{Ar}).

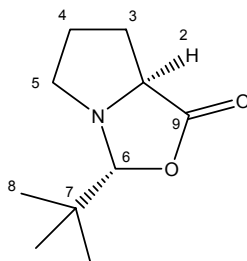
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23.5 (t), 27.8 (t) (C_3 et C_4), 54.4 (t, C_5), 58.6 (t, C_6), 61.7 (t, C_{11}), 64.4 (d, C_2), 127.1 (d, C_{10}), 128.4 (d), 128.8 (d) ($2C_8$ et $2C_9$), 139.2 (s, C_7).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 190 ($(M-H)^+$, 1), 161 (13), 160 (93), 130 (1), 104 (2), 92 (9), 91 (10), 89 (3), 80 (2), 70 (3), 65 (11), 63 (2), 51 (2).

²²⁶ (a) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2887. (b) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Boerner, A. *Synthesis* **2002**, 375.

(3*R*,7*aS*)-3-*tert*-Butyltétrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-1-one (667)²¹⁹

A une suspension de L-proline (10 g, 87 mmol, 1.0 équiv) dans le CH₂Cl₂ (150 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée successivement de l'acide trifluoroacétique (0.33 mL, 4.3 mmol, 0.05 équiv) et le pivaldéhyde (43.4 mL, 400 mmol, 4.6 équiv). Après 20 minutes d'agitation à 0 °C, le milieu est chauffé pendant 34 h dans un montage équipé d'un Deanstark à CH₂Cl₂. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par distillation au four à boule. Le composé **667** (13.3 g, 78.3 mmol, 90%) est obtenu sous forme d'une huile incolore qui se dégrade rapidement à température ambiante.



Formule brute : C₁₀H₁₇NO₂ **Masse moléculaire :** M = 183 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 35.2 (c 2.17, CHCl₃).

IR (film) : 2958, 2972, 1773, 1636, 1483, 1462, 1397, 1361, 1328, 1182, 1114, 1090, 1072, 1026, 957, 883 cm⁻¹.

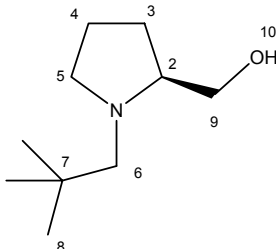
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 0.92 (s, 9H, H₈), 1.62–1.88 (2H), 1.97–2.22 (2H) (2H₃ et 2H₄), 2.80 (ddd, *J* = 10.3, 6.4, 6.4 Hz, 1H, H₅), 3.20 (ddd, *J* = 10.5, 6.5, 6.4 Hz, 1H, H_{5'}), 3.82 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H, H₂), 4.52 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 24.2 (q, 3C₈), 25.1 (t), 29.7 (t) (C₃ et C₄), 37.4 (s, C₇), 58.3 (t, C₅), 62.8 (d, C₂), 108.1 (d, C₆), 177.9 (s, C₉).

[(*S*)-*N*-(2,2-Diméthylpropyl)pyrrolidin-2-yl]méthanol (202)⁴⁷

A une suspension de LiAlH₄ (186 mg, 4.9 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (5 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de **667** (300 mg, 1.6 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL). Après 30 minutes, la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0 °C pour ajouter successivement de l'eau (54 μL), de NaOH (2.5 M) (0.54 mL), puis de l'eau

(1.5 mL). Après 3 h, le mélange est filtré sur Célite[®]. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30), l'alcool **202** (249 mg, 1.46 mmol, 91%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₀H₂₁NO

Masse moléculaire : M = 171 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 48.2 (c 0.57, CHCl₃).

IR (film) : 3394, 2950, 2867, 2809, 1478, 1463, 1396, 1361, 1312, 1197, 1144, 1112, 1078, 1030 cm⁻¹.

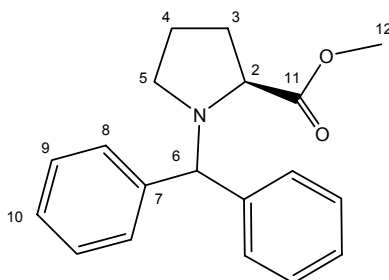
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 0.91 (s, 9H, H₈), 1.68–1.86 (4H, 2H₃ et 2H₄), 2.22 (d_{syst AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H₆), 2.35 (m, 1H, H₅), 2.43 (d_{syst AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H_{6'}), 2.65 (2H, H₁₀ et H_{5'}), 3.12 (m, 1H, H₂), 3.22 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H, H₉), 3.40 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H, H_{9'}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 23.4 (t), 24.7 (t) (C₃ et C₄), 28.6 (q, 3C₈), 32.5 (s, C₇), 57.7 (t, C₅), 61.9 (t, C₆), 67.3 (d, C₂), 68.8 (t, C₉).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 171 (M⁺, 1), 156 (9), 141 (3), 140 (31), 115 (7), 114 (100), 100 (3), 96 (3), 84 (3), 82 (4), 71 (3), 70 (31), 68 (3), 57 (4), 55 (8).

(S)-N-Benzhydrylproline de méthyle (668)

A une solution de L-proline (2 g, 17 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (15 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (2.5 mL, 21 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Après 18 h d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution de l'huile obtenue dans l'acétonitrile (20 mL), refroidie à -30 °C, sont ajoutés la Et₃N (9.8 mL, 69.5 mmol, 4.0 équiv) et le chlorodiphénylméthane (3.4 g, 19.1 mmol, 1.0 équiv). Le milieu est ensuite chauffé par irradiation micro-onde 1 h à 110 °C, puis 1 h à 120 °C. Après addition d'une solution saturée de NaHCO₃ (15 mL), le mélange est extrait par AcOEt (3 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/Et₂O : 98/2), l'ester **668** (1.36 g, 4.6 mmol, 27%) est obtenu sous forme de solide blanc.



Formule brute : C₁₉H₂₁NO₂ **Masse moléculaire :** M = 295 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 16.8 (c 0.78, CHCl₃).

IR (film) : 3449, 3026, 2949, 1731, 1598, 1492, 1451, 1277, 1169, 1076, 1027, 743, 697 cm⁻¹.

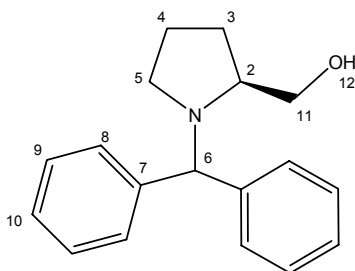
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.77–1.99 (3H), 2.13 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 2.61 (ddd, J = 9.1, 6.9, 6.9 Hz, 1H, H₅), 2.99 (m, 1H, H_{5'}), 3.43–3.48 (4H, H₂ et 3H₁₂), 4.75 (s, 1H, H₆), 7.13–7.46 (10H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 23.6 (t), 30.2 (t) (C₃ et C₄), 51.2 (t, C₅), 52.1 (q, C₁₂), 63.3 (d, C₂), 72.8 (d, C₆), 127.0 (d, C₁₀), 127.1 (d, C_{10'}), 128.0 (d, 2C₉), 128.3 (d, 2C_{9'}), 128.5 (d, 4C₈), 143.0 (s, C₇), 143.4 (s, C_{7'}), 175.3 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 295 (M⁺, 5), 237 (6), 236 (33), 218 (2), 168 (16), 167 (100), 166 (10), 165 (26), 153 (2), 152 (15), 104 (2).

((S)-N-Benzhydrylpyrrolidin-2-yl)méthanol (669)

A une suspension de LiAlH₄ (243 mg, 6.4 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **668** (630 mg, 2.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0 °C et une solution saturée de sel de Rochelle (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après addition d'Et₂O (20 mL), les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30), l'alcool **669** (368 mg, 1.38 mmol, 66%) est obtenu sous forme d'une huile visqueuse incolore.



Formule brute : C₁₈H₂₁NO

Masse moléculaire : M = 267 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 28.9 (c 0.28, CHCl₃).

IR (film) : 3384, 3025, 2946, 2871, 1597, 1491, 1451, 1194, 1075, 1027, 744, 698 cm⁻¹.

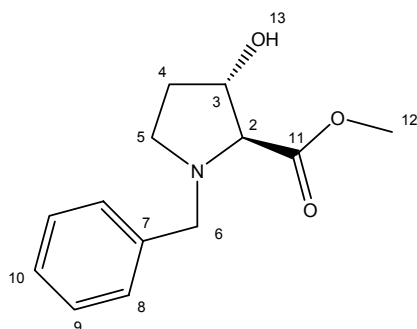
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.63–1.82 (3H, H₃ et 2H₄), 1.92 (m, 1H, H_{3'}), 2.43 (m, 1H, H₅), 2.97–3.07 (3H, H₂, H_{5'} et H₁₁), 3.18 (m, 1H, H_{11'}), 4.76 (s, 1H, H₆), 7.16–7.34 (6H, H_{Ar}), 7.36–7.41 (4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.0 (t), 29.0 (t) (C₃ et C₄), 52.8 (t, C₅), 62.1 (d, C₂), 63.6 (t, C₁₁), 72.5 (d, C₆), 127.0 (d, C₁₀), 127.2 (d, C_{10'}), 127.2 (d, 2C₉), 128.3 (d, 2C_{9'}), 128.4 (d, 4C₈), 142.4 (s, C₇), 143.1 (s, C_{7'}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 267 (M⁺, 1), 237 (4), 236 (22), 190 (4), 188 (4), 168 (16), 167 (100), 166 (9), 165 (27), 152 (14), 115 (2), 91 (2), 77 (2).

(2S,3S)-N-Benzyl-3-hydroxyproline de méthyle (670)

A une suspension de *trans*-3-hydroxy-L-proline (500 mg, 3.8 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (15 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (553 μ L, 7.6 mmol, 2.0 équiv) à 0 °C. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution du résidu obtenu dans le CH₂Cl₂ (15 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (2.1 mL, 15.3 mmol, 4.0 équiv) et le bromure de benzyle (547 μ L, 4.6 mmol, 1.2 équiv). Le milieu est porté à reflux pendant 5 h, puis la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de NaHCO₃ (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 \times 30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 60/40). La pyrrolidine **670** est obtenue sous forme d'une huile jaune pâle (600 mg, 2.6 mmol, 67%).



Formule brute : C₁₃H₁₇NO₃ **Masse moléculaire :** M = 235 g.mol⁻¹

[α]²⁰_D = - 52.2 (c 0.98, CHCl₃).

IR (film) : 3401, 2949, 2810, 1731, 1436, 1201, 1170, 1134, 1075, 989, 753, 699 cm⁻¹.

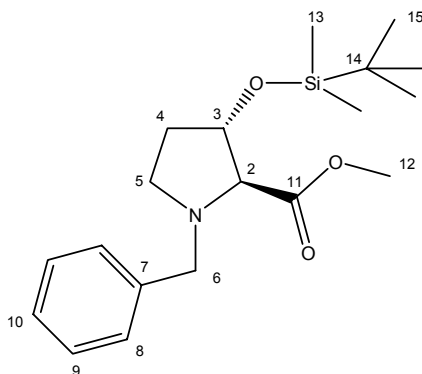
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.77 (dddd, J = 13.3, 7.6, 3.0, 3.0 Hz, 1H, H₄), 2.12 (s large, 1H, H₁₃), 2.24 (m, 1H, H₄), 2.69 (ddd, J = 9.0, 9.0, 7.5 Hz, 1H, H₅), 3.00 (dd, J = 8.6, 8.6, 3.0 Hz, 1H, H₅'), 3.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H₂), 3.65 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 3.70 (s, 3H, H₁₂), 3.95 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆'), 4.44 (m, 1H, H₃), 7.22–7.34 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 33.3 (t, C₄), 50.9 (t, C₅), 52.0 (q, C₁₂), 58.5 (t, C₆), 74.1 (d, C₂ ou C₃), 75.6 (d, C₂ ou C₃), 127.3 (d, C₁₀), 128.3 (d), 129.2 (d) (2C₈ et 2C₉), 138.0 (s, C₇), 172.9 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 235 (M⁺, 1), 215 (13), 183 (7), 177 (8), 176 (63), 156 (4), 92 (9), 91 (100), 77 (4), 65 (10).

(2S,3S)-N-Benzyl-3-(tert-butyltriméthylsilanyloxy)prolinate de méthyle (671)

A une solution de **670** (350 mg, 1.48 mmol, 1.0 équiv) dans le CH₂Cl₂ (15 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement la DMAP (18 mg, 0.15 mmol, 0.1 équiv), la Et₃N (419 μL, 2.98 mmol, 2.0 équiv) suivi du TBDMSCl (449 mg, 2.98 mmol, 2.0 équiv). Après 18 h, la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ (20 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Le composé **671** (310 mg, 0.89 mmol, 60%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₉H₃₁NO₃Si

Masse moléculaire : M = 349 g.mol⁻¹

[α]²⁰_D = - 8.1 (c 1.21, CHCl₃).

IR (film) : 2953, 2929, 2856, 1737, 1472, 1253, 1203, 1101, 1061, 1028, 1006, 832, 773, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.04 (s, 3H, H₁₃), 0.02 (s, 3H, H_{13'}), 0.87 (s, 9H, H₁₅), 1.67 (m, 1H, H₄), 2.10 (m, 1H, H_{4'}), 2.64 (m, 1H, H₅), 3.01 (m, 1H, H_{5'}), 3.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H₂), 3.61 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆), 3.64 (s, 3H, H₁₂), 3.86 (d_{syst. AB}, J = 12.6 Hz, 1H, H_{6'}), 4.41 (ddd, J = 7.0, 3.5, 3.5 Hz, 1H, H₃), 7.21–7.34 (5H, H_{Ar}).

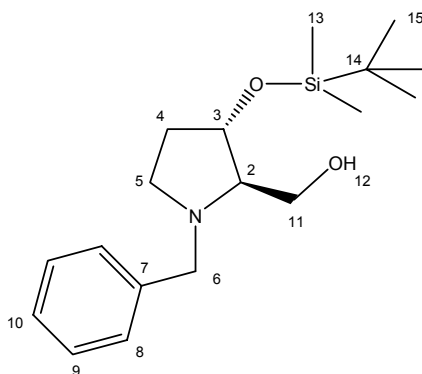
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ -4.9 (q, C₁₃), -4.9 (q, C_{13'}), 18.0 (s, C₁₄), 25.7 (q, 3C₁₅), 34.3 (t, C₄), 51.6 (q, C₁₂), 51.8 (t, C₅), 59.3 (t, C₆), 74.9 (d, C₂ ou C₃), 76.4 (d, C₂ ou C₃), 127.2 (d, C₁₀), 128.2 (d), 129.3 (d) (2C₈ et 2C₉), 138.0 (s, C₇), 173.5 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 349 (M⁺, 1), 292 (11), 291 (26), 290 (100), 232 (2), 159 (3), 100 (3), 92 (3), 91 (39), 75 (5), 73 (4).

[(2R,3S)-N-Benzyl-3-(tert-butyl diméthylsilyloxy)pyrrolidin-2-yl]méthanol (672)²²⁷

A une suspension de LiAlH₄ (34 mg, 0.91 mmol, 2.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de **671** (158 mg, 0.45 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0 °C et une solution saturée de sel de Rochelle (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après addition d'Et₂O (10 mL), les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30), l'alcool **672** (41 mg, 0.13 mmol, 28%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.

²²⁷ Herdeis, C.; Hubmann, H. P.; Lotter, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 119.



Formule brute : C₁₈H₃₁NO₂Si

Masse moléculaire : M = 321 g.mol⁻¹

[α]²⁰_D = - 9.3 (c 1.22, CHCl₃).

IR (film) : 3396, 2928, 2856, 1471, 1380, 1253, 1102, 1045, 834, 775, 733, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.06 (s, 3H, H₁₃), 0.07 (s, 3H, H_{13'}), 0.89 (s, 9H, H₁₅), 1.64 (dddd, J = 12.9, 7.0, 2.5, 2.5 Hz, 1H, H₄), 1.86 (dddd, J = 13.0, 10.5, 7.5, 6.5 Hz, 1H, H_{4'}), 2.56–2.64 (2H, 2H₅), 2.92 (m, 1H, H₂), 3.45 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆), 3.62 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 3.62 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H, H_{11'}), 3.94 (d_{syst. AB}, J = 12.6 Hz, 1H, H_{6'}), 4.42 (ddd, J = 6.4, 3.0, 3.0 Hz, 1H, H₃), 7.23–7.34 (5H, H_{Ar}).

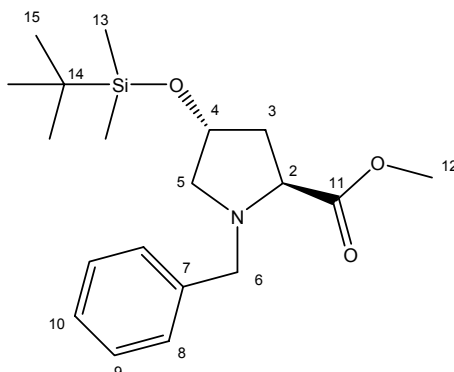
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ -4.7 (q, C₁₃), -4.6 (q, C_{13'}), 18.0 (s, C₁₄), 25.8 (q, 3C₁₅), 34.2 (t, C₄), 52.0 (t, C₅), 58.7 (t), 59.8 (t) C₆ et C₁₁), 73.8 (d), 75.1 (d) (C₂ et C₃), 127.1 (d, C₁₀), 128.4 (d), 128.7 (d) (2C₈ et 2C₉), 139.1 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 291 (24), 290 ((M-CH₂OH)⁺, 100), 260 (4), 183 (15), 165 (5), 153 (5), 105 (17), 92 (5), 91 (59), 77 (12), 75 (23), 73 (8), 65 (4).

N-Benzyl-4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)proline de méthyle (673)⁵⁰

A une solution de 4-*trans*-hydroxy-L-proline (5 g, 38.1 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (150 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (3.4 mL, 45.7 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Après 36 h d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution du sel obtenu dans le CH₂Cl₂ (50 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (21.4 mL, 152.4 mmol, 4.0 équiv) et le bromure de benzyle (5.5 mL, 45.7 mmol, 1.2 équiv). Le milieu est porté à reflux pendant 5 h, puis refroidi à 0 °C pour ajouter la DMAP (460 mg, 3.8 mmol, 0.1 équiv) suivi du TBDMSCl (6.9 g, 45.7 mmol, 1.2 équiv). Après 18 h à température ambiante, la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ (40 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par

chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Le composé **673** (9.35 g, 26.8 mmol, 70%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₉H₃₁NO₃Si **Masse moléculaire :** M = 349 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 48.5 (c 1.07, CHCl₃).

IR (film) : 2952, 2928, 2855, 1736, 1471, 1436, 1361, 1252, 1198, 1171, 1095, 1030, 910, 833, 774, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ -0.01 (s, 3H, H₁₃), 0.00 (s, 3H, H_{13'}), 0.84 (s, 9H, H₁₅), 2.00 (ddd, J = 12.8, 8.5, 4.2 Hz, 1H, H₃), 2.15 (m, 1H, H_{3'}), 2.34 (m, 1H, H₅), 3.23 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H, H_{5'}), 3.50 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H, H₂), 3.56 (d_{syst. AB}, J = 12.7 Hz, 1H, H₆), 3.61 (s, 3H, H₁₂), 3.88 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H_{6'}), 4.38 (ddd, J = 10.6, 5.3, 5.3 Hz, 1H, H₄), 7.19–7.32 (5H, H_{Ar}).

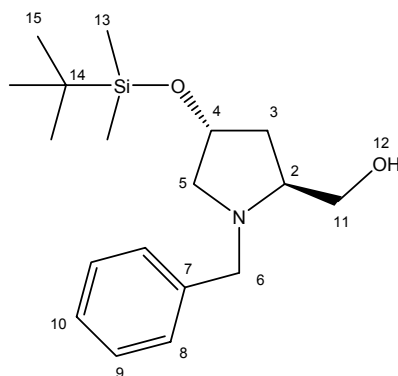
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ -4.8 (q, C₁₃), -4.6 (q, C_{13'}), 18.0 (s, C₁₄), 25.8 (q, 3C₁₅), 39.6 (t, C₃), 51.8 (q, C₁₂), 59.4 (t), 61.7 (t) (C₅ et C₆), 64.4 (d, C₂), 70.5 (d, C₄), 127.1 (d, C₁₀), 128.2 (d), 129.2 (d) (2C₈ et 2C₉), 138.1 (s, C₇), 174.3 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 349 (M⁺, 1), 291 (26), 290 (100), 158 (13), 142 (3), 100 (2), 92 (4), 91 (48), 75 (5), 73 (4), 65 (2).

[(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyl diméthylsilyloxy)pyrrolidin-2-yl]méthanol (212**)⁵⁰**

A une suspension de LiAlH₄ (283 mg, 7.4 mmol, 2.0 équiv) dans le THF (5 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de **670** (1.3 g, 3.7 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL). Après 4 h d'agitation à température ambiante, le milieu est alors refroidi à 0 °C et une solution saturée de sel de Rochelle (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après addition d'Et₂O, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression

réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20), l'alcool **212** (1.15 g, 3.58 mmol, 48%) est obtenu sous forme de solide blanc.



Formule brute : C₁₈H₃₁NO₂Si

Masse moléculaire : M = 321 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = -51.1 (c 1.14, CHCl₃).

IR (pur) : 3422, 2953, 2928, 2855, 1471, 1380, 1252, 1109, 1049, 912, 834, 774, 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.00 (s, 3H, H₁₃), 0.02 (s, 3H, H_{13'}), 0.86 (s, 9H, H₁₅), 1.81 (ddd, J = 13.0, 8.5, 4.5 Hz, 1H, H₃), 2.05 (ddd, J = 13.0, 7.2, 7.2, 1H, H_{3'}), 2.34 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H, H₅), 2.71 (s large, 1H, H₁₂), 3.04 (m, 1H, H₂), 3.11 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H, H_{5'}), 3.36 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.45 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H₆), 3.62 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H, H_{11'}), 3.95 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H_{6'}), 4.25 (dddd, J = 5.9, 5.9, 5.5, 5.5 Hz, 1H, H₄), 7.23–7.33 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ -4.8 (q, C₁₃), -4.8 (q, C_{13'}), 18.0 (s, C₁₄), 25.8 (q, 3C₁₅), 37.9 (t, C₃), 58.8 (t, C₆), 61.1 (t, C₁₁), 62.3 (t, C₅), 63.5 (d, C₂), 74.8 (d, C₄), 127.1 (d, C₁₀), 128.4 (d), 128.7 (d) (2C₈ et 2C₉), 139.2 (s, C₇).

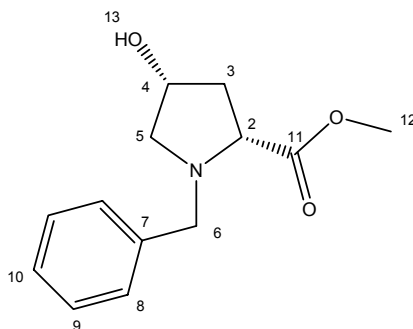
SM (IE, 70 eV) : m/z (intensité relative): 320 ((M-1)⁺, 1), 306 (3), 291 (25), 290 (100), 158 (15), 157 (23), 156 (3), 92 (8), 91 (95), 77 (5), 76 (4), 75 (55), 73 (4), 65 (8).

Point de fusion : 57 °C

(2S,4S)-N-Benzyl-4-hydroxyproline de méthyle (674)²⁰⁹

A une suspension de *cis*-4-hydroxy-L-proline (1 g, 7.6 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (30 mL) est ajouté du chlorure de thionyle (830 μL, 11.4 mmol, 1.5 équiv) à 0 °C. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le solvant et les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution du sel obtenu dans le CH₂Cl₂ (30 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (4.29 mL, 30.5 mmol, 4.0 équiv) et le bromure de benzyle (4.29 mL, 30.5 mmol, 1.2 équiv). Le milieu est

porté à reflux pendant 5 h, puis la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de NaHCO_3 (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3×30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/ NEt_3 : 70/30/0.1). La pyrrolidine **674** (950 mg, 4.0 mmol, 53%) est obtenue sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Masse moléculaire : $M = 235 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.7$ (c 0.44, CHCl_3).

IR (film) : 3415, 2950, 2801, 1730, 1495, 1377, 1200, 1174, 1082, 1050, 743, 699 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.87 (dddd, $J = 14.1, 4.0, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H_3), 2.31 (ddd, $J = 14.3, 10.0, 5.7$ Hz, 1H, H_3'), 2.55 (dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H, H_5), 2.94 (ddd, $J = 10.0, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H_5'), 3.11 (s large, 1H, H_{13}), 3.26 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H, H_2), 3.55 (s, 3H, H_{12}), 3.63 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.1$ Hz, 1H, H_6), 3.79 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.1$ Hz, 1H, H_6'), 4.17 (m, 1H, H_4), 7.15–7.26 (5H, H_{Ar}).

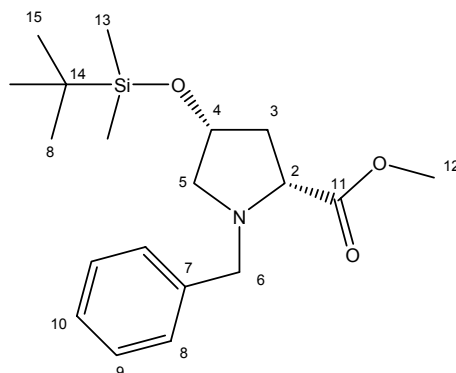
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 39.2 (t, C_3), 52.1 (q, C_{12}), 58.1 (t), 61.8 (t) (C_5 et C_6), 63.3 (d, C_2), 71.0 (d, C_4), 127.3 (d, C_{10}), 128.3 (d), 129.0 (d) (2C_8 et 2C_9), 137.9 (s, C_7), 175.6 (s, C_{11}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 235 (M^+ , 1), 177 (13), 176 (100), 159 (2), 158 (2), 92 (8), 91 (92), 89 (2), 65 (7), 56 (2).

(2R,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyltriméthylsilyloxy)proline de méthyle (675)

A une solution de l'alcool **674** (700 mg, 2.98 mmol, 1.0 équiv) dans le CH_2Cl_2 (20 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement la DMAP (36 mg, 0.30 mmol, 0.1 équiv), la Et_3N (837 μL , 5.96 mmol, 2.0 équiv) suivi du TBDMSCl (897 mg, 5.96 mmol, 2.0 équiv). Après 18 h à température ambiante, la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na_2CO_3 (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3×20 mL), les phases organiques sont rassemblées,

séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pyrrolidine **675** (710 mg, 2.21 mmol, 74%) est obtenue sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₉H₃₁NO₃Si

Masse moléculaire : M = 349 g.mol⁻¹

[α]²⁰_D = + 46.0 (c 0.43, CHCl₃).

IR (film) : 2951, 2929, 2855, 1736, 1494, 1436, 1361, 1252, 1197, 1197, 1149, 1097, 904, 834, 774, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ -0.01 (s, 3H, H₁₃), 0.01 (s, 3H, H_{13'}), 0.84 (s, 9H, H₁₅), 1.99 (ddd, J = 12.7, 7.5, 5.0 Hz, 1H, H₃), 2.39 (ddd, J = 12.7, 7.5, 7.5 Hz, 1H, H_{3'}), 2.70 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H, H₅), 2.94 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H_{5'}), 3.35 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H, H₂), 3.62 (d_{sys}.AB, J = 13.2 Hz, 1H, H₆), 3.69 (s, 3H, H₁₂), 3.95 (d_{sys}.AB, J = 13.1 Hz, 1H, H_{6'}), 4.34 (dddd, J = 6.9, 6.9, 4.7, 3.5 Hz, 1H, H₄), 7.21–7.35 (5H, H_{Ar}).

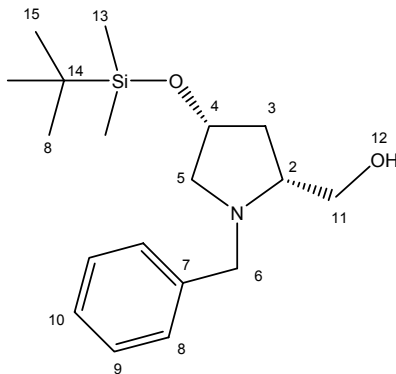
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ -4.8 (q, C₁₃), -4.8 (q, C_{13'}), 18.0 (s, C₁₄), 25.8 (q, 3C₁₅), 40.0 (t, C₃), 51.7 (q, C₁₂), 57.8 (t, C₆), 60.9 (t, C₅), 64.0 (d, C₂), 70.4 (d, C₄), 127.0 (d, C₁₀), 128.2 (d), 129.0 (d) (2C₈ et 2C₉), 138.3 (s, C₇), 174.0 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 349 (M⁺, 1), 291 (26), 290 (100), 264 (8), 158 (18), 142 (3), 100 (3), 92 (6), 91 (71), 75 (9), 73 (6), 65 (4).

[(2R,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyltriméthylsilanyloxy)pyrrolidin-2-yl]méthanol (676)³²

A une suspension de LiBH₄ (134 mg, 6.1 mmol, 4.1 équiv) dans le THF (5 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de **675** (520 mg, 1.5 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL). Après 18 h d'agitation à température ambiante, LiBH₄ (2.0 équiv) est de nouveau ajouté à 0 °C. Après 3 jours à température ambiante, le milieu est hydrolysé par addition d'eau et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur

Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 80/20), l'alcool **676** (380 mg, 1.18 mmol, 80%) est obtenu sous forme d'huile brune.



Formule brute : C₁₈H₃₁NO₂Si

Masse moléculaire : M = 321 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 42.3 (c = 1.03, CHCl₃).

IR (film) : 3423, 2953, 2928, 2855, 1462, 1372, 1253, 1098, 1037, 1003, 910, 833, 774, 736, 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.00 (s, 3H, H₁₃), 0.04 (s, 3H, H_{13'}), 0.88 (s, 9H, H₁₅), 1.87 (m, 1H, H₃), 2.21 (ddd, J = 13.8, 9.6, 5.8, 1H, H_{3'}), 2.43 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H, H₅), 2.84–2.94 (3H, H₁₂, H₂, H_{5'}), 3.41 (d_{syst. AB}, J = 13.5 Hz, 1H, H₆), 3.46 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H, H₁₁), 3.72 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H, H_{11'}), 4.03 (d_{syst. AB}, J = 13.5 Hz, 1H, H_{6'}), 4.26 (m, 1H, H₄), 7.21–7.36 (5H, H_{Ar}).

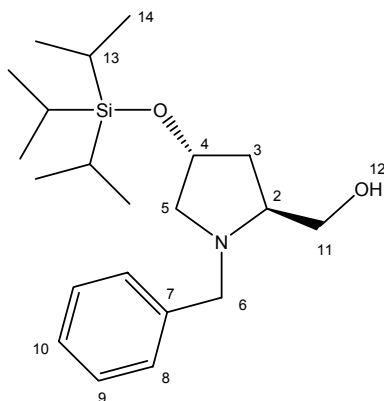
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ -4.8 (q, 2C₁₃), 18.0 (s, C₁₄), 25.8 (q, 3C₁₅), 37.7 (t, C₃), 57.7 (t, C₆), 61.4 (t, C₁₁), 62.1 (t, C₅), 63.2 (d, C₂), 70.7 (d, C₄), 127.0 (d, C₁₀), 128.3 (d), 128.5 (d) (2C₈ et 2C₉), 139.2 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 306 ((M–Me)⁺, 2), 291 (25), 290 (100), 264 (4), 158 (18), 157 (3), 142 (2), 92 (3), 91 (93), 75 (23), 73 (3), 65 (3).

((2S,4R)-N-Benzyl-4-triisopropylsilanyloxypyrrolidin-2-yl)méthanol (213)⁵⁰

A une suspension de LiAlH₄ (253 mg, 6.6 mmol, 2.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **678** (1.3 g, 3.3 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL). Après 3 h d'agitation à 0 °C, le milieu est hydrolysé par addition lente d'une solution saturée de sel de Rochelle (10 mL). Après addition d'Et₂O (10 mL), les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont

rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). L'alcool **213** (695 mg, 1.7 mmol, 58%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₂₁H₃₇NO₂Si

Masse moléculaire : M = 363 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 26.4 (c 0.73, CHCl₃).

IR (film) : 3422, 2941, 2865, 1462, 1381, 1246, 1111, 1051, 910, 881, 733, 698, 679, 657 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.01–1.10 (21H, 3 H₁₃ et 18H₁₄), 1.81 (ddd, J = 12.9, 8.4, 4.3 Hz, 1H, H₃), 2.02 (m, 1H, H_{3'}), 2.35 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H, H₅), 2.06 (s large, 1H, H₁₂), 3.01 (m, 1H, H₂), 3.11 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H, H_{5'}), 3.31 (dm, J = 11.0 Hz, 1H, H₁₁), 3.42 (d_{sys. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 3.57 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H, H_{11'}), 3.89 (d_{sys. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H_{6'}), 4.29 (m, 1H, H₄), 7.18–7.28 (5H, H_{Ar}).

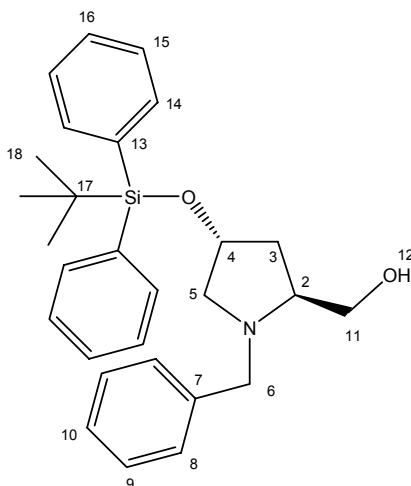
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 12.0 (d, 3C₁₃), 18.0 (q, 6C₁₄), 38.2 (t, C₃), 58.8 (t), 61.0 (t), 62.7 (t) (C₅, C₆ et C₁₁), 63.5 (d, C₂), 71.0 (d, C₄), 127.1 (d, C₁₀), 128.4 (d), 128.6 (d) (2C₈ et 2C₉), 139.2 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 363 (M⁺, 1), 334 (7), 333 (28), 332 ((M-CH₂OH)⁺, 100), 320 (4), 198 (2), 158 (14), 157 (5), 131 (4), 103 (4), 92 (4), 91 (55), 77 (2), 75 (7), 65 (7), 61 (4), 59 (2).

[(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)pyrrolidin-2-yl]méthanol (214**)⁵⁰**

A une suspension de LiAlH₄ (208 mg, 5.5 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (15 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de **679** (1.3 g, 2.7 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL). Après 3 h d'agitation à 0 °C, le milieu est hydrolysé par addition lente d'une solution saturée de sel de Rochelle (10 mL). Après addition d'Et₂O (15 mL), les deux phases sont séparées

et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). L'alcool **214** (757 mg, 1.7 mmol, 63%) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : C₂₈H₃₅NO₂Si

Masse moléculaire : M = 445 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 6.8 (c = 0.81, CHCl₃).

IR (film) : 3423, 2930, 2856, 1471, 1427, 1379, 1105, 1048, 910, 821, 736, 698 cm⁻¹.

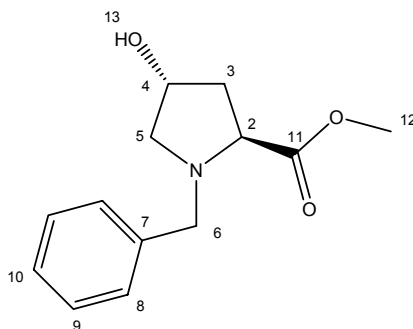
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.05 (s, 9H, H₁₈), 1.84–1.98 (2H, 2H₃), 2.48 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H, H₅), 3.03 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H, H_{5'}), 3.11 (dddd, J = 8.0, 8.0, 3.5, 2.0 Hz, 1H, H₂), 3.32 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 3.51 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 3.58 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H, H_{11'}), 3.96 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H_{6'}), 4.31 (ddd, J = 11.5, 5.0, 5.0 Hz, 1H, H₄), 7.21–7.44 (11H, H_{Ar}), 7.57–7.65 (4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 19.1 (s, C₁₇), 26.9 (q, 3C₁₈), 37.6 (t, C₃), 58.8 (t), 60.9 (t) (C₅ et C₆), 62.2 (t, C₁₁), 63.5 (d, C₂), 71.8 (d, C₄), 127.1 (d), 127.6 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 129.7 (d) (2C₈, 2C₉, C₁₀, 4C₁₅ et 2C₁₆), 134.0 (s, 2C₁₃), 135.6 (d, 4C₁₄), 139.1 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 445 (M⁺, 1), 415 (28), 414 (79), 388 (4), 3.86 (4), 200 (18), 199 (100), 183 (6), 158 (11), 157 (14), 137 (4), 135 (5), 92 (6), 91 (76), 78 (5), 77 (9), 65 (5).

(2S,4R)-N-Benzyl-4-hydroxyprolinate de méthyle (680)²²⁸

A une suspension de *trans*-4-hydroxy-L-proline (2 g, 15.3 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (30 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (1.32 mL, 18.3 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution du résidu obtenu dans le CH₂Cl₂ (25 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (6.44 mL, 45.8 mmol, 3.0 équiv) et le bromure de benzyle (2.18 mL, 18.3 mmol, 1.2 équiv). Le milieu est porté à reflux pendant 5 h, puis la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 50/50). Le composé **680** (2.33 g, 9.9 mmol, 65%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₃H₁₇NO₃

Masse moléculaire : M = 235 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 65.9 (c 0.43, CHCl₃).

IR (film) : 3401, 2949, 2805, 1731, 1436, 1199, 1173, 1084, 1028, 748, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.65–1.85 (2H, H₃ et H₁₃), 2.03 (m, 1H, H_{3'}), 2.20 (m, 1H, H₅), 2.45 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H_{5'}), 3.28 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H, H₂), 3.60 (s, 3H, H₁₂), 3.63 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆), 3.86 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H_{6'}), 4.40 (m, 1H, H₄), 7.15–7.33 (5H, H_{Ar}).

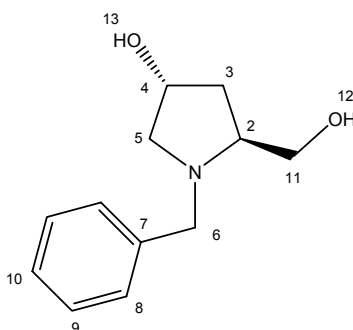
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 39.6 (t, C₃), 51.8 (q, C₁₂), 58.1 (t), 61.1 (t) (C₅ et C₆), 63.6 (d, C₂), 70.3 (d, C₄), 127.3 (d, C₁₀), 128.3 (d), 129.1 (d) (2C₈ et 2C₉), 137.9 (s, C₇), 173.9 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 235 (M⁺, 1), 177 (14), 176 (100), 158 (2), 130 (2), 104 (2), 92 (8), 91 (92), 89 (2), 65 (8).

²²⁸ Rosen, T.; Fesik, S. W.; Chu, D. T. W.; Pernet, A. G. *Synthesis* **1988**, 40.

(3R,5S)-N-Benzyl-5-hydroxyméthylpyrrolidin-3-ol (681)³²

A une suspension de LiAlH₄ (294 mg, 7.7 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'ester **680** (1.815 g, 7.7 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (15 mL). Après 3 h d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0 °C et une solution saturée de sel de Rochelle (20 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après addition de CH₂Cl₂ (15 mL), les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec CH₂Cl₂ (2 × 30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'alcool **681** (1.54 g, 7.4 mmol, 97%) est obtenu sous forme d'une huile jaune qui est utilisée sans autre forme de purification pour l'étape suivante.



Formule brute : C₁₂H₁₇NO₂

Masse moléculaire : M = 207 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 61.7 (c 0.36, CHCl₃).

IR (film) : 3319, 2924, 2806, 1494, 1453, 1209, 1125, 1080, 1027, 741, 698 cm⁻¹.

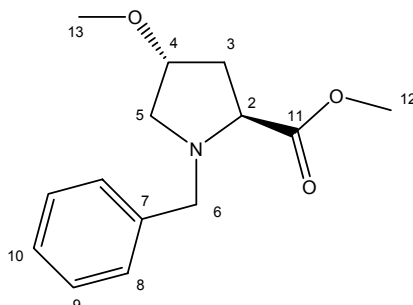
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.84 (ddd, J = 13.0, 8.4, 4.0 Hz, 1H, H₃), 1.92 (s large, 1H, H₁₂ ou H₁₃), 2.15 (ddd, J = 13.4, 7.5, 7.5 Hz, 1H, H_{3'}), 2.38 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H, H₅), 3.08 (dddd, J = 8.0, 8.0, 1.6, 1.6, 1.6 Hz, 1H, H₂), 3.25 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.41 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H, H₁₁), 3.48 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 3.68 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H, H_{11'}), 3.99 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H_{6'}), 4.34 (dddd, J = 5.5, 5.5, 5.5, 5.5 Hz, 1H, H₄), 7.23–7.35 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 37.5 (t, C₃), 58.6 (t), 60.8 (t), 63.2 (t) (C₅, C₆, C₁₁), 63.6 (d, C₂), 70.3 (d, C₄), 127.2 (d), 128.4 (d), 128.7 (d) (2C₈, 2C₉ et C₁₀), 138.9 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 207 (M⁺, 1), 177 (13), 176 (91), 158 (2), 130 (2), 104 (1), 92 (9), 91 (100), 89 (3), 65 (10), 56 (2), 51 (2).

(2S,4R)-N-Benzyl-4-méthoxyprolinate de méthyle (682)

A une solution de **680** (300 mg, 1.27 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (15 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté le *t*BuOK (214 mg, 1.91 mmol, 1.5 équiv), le mélange prend rapidement une coloration rouge vif et l'iodométhane (87 µL, 1.40 mmol, 1.1 équiv) est additionné. Après 2 h à 0 °C, le milieu s'est totalement décoloré et de l'eau est ajoutée (15 mL). Le mélange est extrait par AcOEt (3 × 20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Le composé **682** (145 mg, 0.58 mmol, 46%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₁₄H₁₉NO₃

Masse moléculaire : M = 249 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 67.8 (c 0.435, CHCl₃).

IR (film) : 2949, 2820, 1731, 1495, 1453, 1436, 1376, 1195, 1171, 1101, 1028, 743, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.97 (dddd, J = 13.8, 7.3, 3.2, 1.0 Hz, 1H, H₃), 2.36 (ddd, J = 13.7, 8.6, 7.2 Hz, 1H, H_{3'}), 2.43 (dd, J = 10.6, 5.7 Hz, 1H, H₅), 3.03 (dd, J = 10.6, 1.1 Hz, 1H, H_{5'}), 3.14–3.20 (4H, H₂ et H₁₃), 3.48 (d_{syst.AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H₆), 3.62 (s, 3H, H₁₂), 3.79 (dddd, J = 7.4, 5.6, 3.4, 1.9 Hz, 1H, H₄), 3.91 (d_{syst.AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H_{6'}), 7.13–7.29 (5H, H_{Ar}).

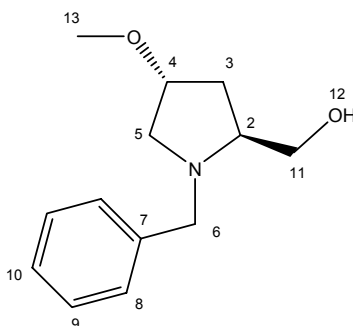
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 35.2 (t, C₃), 50.8 (q, C₁₂), 55.6 (q, C₁₃), 57.0 (t), 57.1 (t) (C₅ et C₆), 63.2 (d, C₂), 77.9 (d, C₄), 126.1 (d, C₁₀), 127.2 (d), 129.1 (d) (2C₈ et 2C₉), 136.7 (s, C₇), 172.7 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 249 (M⁺, 1), 191 (13), 190 (100), 183 (1), 172 (1), 158 (10), 144 (1), 130 (2), 100 (3), 92 (7), 91 (96), 89 (3), 75 (2), 71 (2), 65 (9), 59 (2), 51 (2).

((2S,4R)-N-Benzyl-4-méthoxypyrrolidin-2-yl)méthanol (683)

A une suspension de LiAlH₄ (25 mg, 0.66 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (5 mL), refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de **682** (55 mg, 0.22 mmol, 1.0 équiv) dans le THF

(5 mL). Après 4 h d'agitation à température ambiante, le milieu est alors refroidi à 0 °C et de l'eau (12 µL), de la soude (2.5 M) (121 µL) et de l'eau (327 µL) sont additionnés successivement avec précaution, le milieu est filtré sur Célite® et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 50/50), l'alcool **683** (27 mg, 0.12 mmol, 55%) est obtenu sous forme d'huile jaune.



Formule brute : C₁₃H₁₉NO₂ **Masse moléculaire :** M = 221 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 33.5 (c 1.34, CHCl₃).

IR (film) : 3422, 2930, 2821, 1495, 1454, 1375, 1344, 1303, 1240, 1131, 1098, 1028, 750, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.91 (dddd, J = 14.1, 6.3, 2.0, 2.0 Hz, 1H, H₃), 2.12 (ddd, J = 14.0, 9.0, 6.4 Hz, 1H, H_{3'}), 2.29 (dd, J = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H₅), 2.73 (dddd, J = 9.0, 6.4, 2.5, 2.5 Hz, 1H, H₂), 3.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.17 (s, 3H, H₁₃), 3.27 (d_{syst. AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H₆), 3.38 (dd, J = 10.9, 1.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.65 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H, H_{11'}), 3.72 (dddd, J = 6.3, 5.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H, H₄), 3.94 (d_{syst. AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H_{6'}), 7.13–7.29 (5H, H_{Ar}).

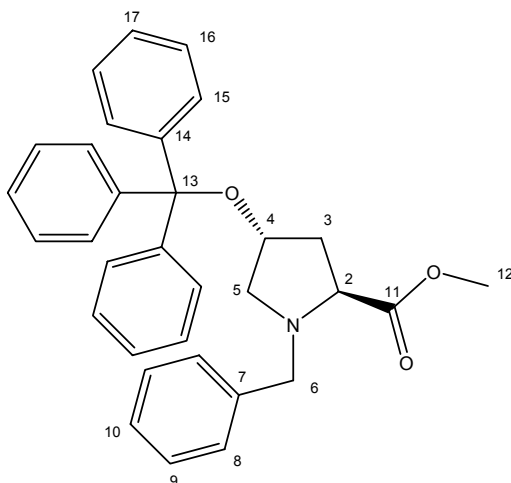
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 32.9 (t, C₃), 55.2 (q, C₁₃), 56.9 (t), 57.9 (t) (C₅ et C₆), 60.1 (t, C₁₁), 62.4 (d, C₂), 77.8 (d, C₄), 126.1 (d, C₁₀), 127.3 (d), 127.6 (d) (2C₈ et 2C₉), 137.7 (s, C₇).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 221 ((M)⁺, 1), 191 (13), 190 (90), 158 (10), 130 (1), 104 (2), 92 (9), 91 (100), 89 (3), 77 (1), 65 (8).

(2S,4R)-N-Benzyl-4-trityloxyproline de méthyle (684)

A une solution de l'alcool **680** (700 mg, 3.0 mmol, 1.0 équiv) dans le CH₂Cl₂ (20 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement la Et₃N (1.26 mL, 8.9 mmol, 3.0 équiv), la DMAP (36 mg, 0.30 mmol, 0.1 équiv) et le chlorure de trityle (1.7 g, 6.0 mmol, 2.0 équiv). Après 48 h, la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ (20 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), les phases organiques sont

rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pyrrolidine **684** (440 mg, 0.93 mmol, 31%) est obtenue sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₃₂H₃₁NO₃Si

Masse moléculaire : M = 477 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 16.7 (c 0.88, CHCl₃).

IR (film) : 3025, 2924, 2849, 1733, 1596, 1491, 1448, 1153, 1084, 1029, 899, 745, 697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.91–2.03 (2H, 2H₃), 2.34 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H, H₅), 2.93 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H, H₅'), 3.58 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H₂), 3.68 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆), 3.71 (s, 3H, H₁₂), 3.97 (d_{syst. AB}, J = 12.8 Hz, 1H, H₆'), 4.51 (dddd, J = 6.2, 6.2, 6.1, 6.1 Hz, 1H, H₄), 7.35–7.51 (14H, H_{Ar}), 7.63–7.68 (6H, H_{Ar}).

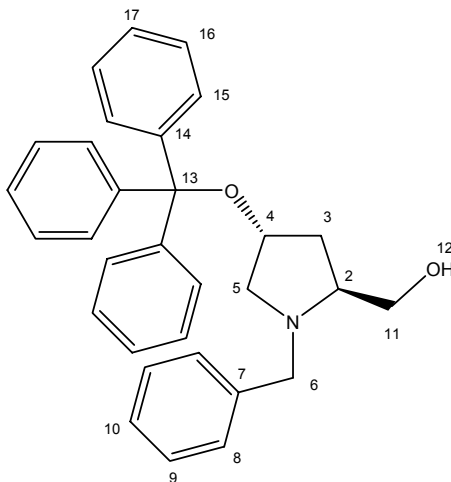
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 37.4 (t, C₃), 51.8 (q, C₁₂), 58.8 (t), 59.6 (t) (C₅ et C₆), 64.3 (d, C₂), 72.3 (d, C₄), 87.4 (s, C₁₃), 127.2 (d), 127.3 (d), 128.0 (d), 128.3 (d), 128.8 (d), 129.4 (d) (2C₈, 2C₉, C₁₀, 6C₁₅, 6C₁₆ et 3C₁₇), 137.8 (s, C₇), 147.2 (s, 3C₁₄), 173.9 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 419 (19), 418 ((M-CO₂Me)⁺, 58), 244 (30), 243 (100), 242 (23), 241 (28), 239 (19), 234 (10), 228 (13), 215 (16), 183 (12), 176 (23), 166 (14), 165 (78), 119 (6), 105 (10), 92 (7), 91 (82), 77 (7), 65 (5).

((2S,4R)-N-Benzyl-4-trityloxypyrrolidin-2-yl)méthanol (685)

A une solution de l'ester **684** (80 mg, 0.17 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté le LiAlH₄ (13 mg, 0.34 mmol, 2.0 équiv) par portions. Après 20 minutes à 0 °C, le milieu est porté à reflux pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (5 mL) à 0 °C. Après séparation des phases, la phase

aqueuse est extraite par l'éther (3×10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/triéthylamine : 70/30/0.1). L'alcool **685** (25 mg, 0.06 mmol, 33%) est isolé sous forme d'un solide blanc.



Formule brute : $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ **Masse moléculaire :** $M = 449 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.4$ ($c = 0.65$, CHCl_3).

IR (pur) : 3162, 3059, 2816, 1594, 1487, 1447, 1209, 1090, 1037, 746, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.51–1.73 (2H, H_3 et $\text{H}_{3'}$), 2.12 (m, 1H, H_5), 2.43 (dd, $J = 9.3$, 6.1 Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.86 (m, 1H, H_2), 3.20–3.31 (2H, H_6 et H_{11}), 3.55 (dd, $J = 11.2$, 3.2 Hz, 1H, $\text{H}_{11'}$), 3.84 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_6'), 4.06 (dddd, $J = 6.3$, 6.3, 6.3, 6.3 Hz, 1H, H_4), 7.11–7.30 (14H, H_{Ar}), 7.40–7.45 (6H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 35.4 (t, C_3), 58.0 (t), 60.1 (t), 60.7 (t) (C_5 , C_6 et C_{11}), 62.9 (d, C_2), 72.3 (d, C_4), 87.1 (s, C_{13}), 127.0 (d), 127.1 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 128.7 (d), 128.7 (d) (2C_8 , 2C_9 , C_{10} , 6C_{15} , 6C_{16} et 3C_{17}), 138.6 (s, C_7), 144.8 (s, 3C_{14}).

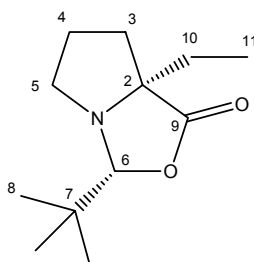
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 419 (31), 418 ($(\text{M}-\text{CH}_2\text{OH})^+$, 89), 244 (38), 243 (100), 242 (12), 241 (13), 238 (10), 206 (21), 182 (12), 167 (13), 166 (15), 165 (68), 157 (18), 105 (18), 92 (7), 91 (88), 77 (15).

Point de fusion : 132 °C

(3R,7aS)-3-tert-Butyl-7a-éthyltétrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (688)²¹⁹

A une solution du composé **667** (3 g, 16.4 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (40 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1M) (18.0 mL, 18.0 mmol, 1.1 équiv).

Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le iodoéthane (1.57 mL, 19.6 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h, puis 30 min à température ambiante. Le milieu est hydrolysé par addition d'eau (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle ($2 \times 50\text{ mL}$). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par distillation au four à boules ($T_{\text{eb}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous $0.5 \cdot 10^{-1}\text{ bar}$). Le composé **688** (1.8 g, 8.5 mmol, 52%) est isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ **Masse moléculaire :** $M = 211\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.1$ ($c\ 1.00$, CHCl_3).

IR (film) : 2961, 2973, 1774, 1485, 1461, 1397, 1360, 1329, 1261, 1188, 1133, 1117, 1082, 1030, 996, 958, 898 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.90 (s, 9H, H_8), 0.93–0.99 (3H, H_{11}), 1.55–1.84 (5H), 2.08 (m, 1H) (2H_3 , 2H_4 et 2H_{10}), 2.84 (m, 1H, H_5), 2.95 (m, 1H, H_5), 4.23 (s, 1H, H_6).

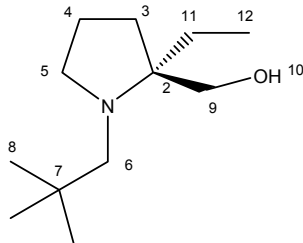
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 8.15 (q, C_{11}), 24.3 (q, 3C_8), 24.8 (t, C_4), 30.5 (t, C_{10}), 35.1 (t, C_3), 36.4 (s, C_7), 57.6 (t, C_5), 72.2 (s, C_2), 105.1 (d, C_6), 178.6 (s, C_9).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 211 (M^+ , 1), 182 (1), 168 (2), 155 (2), 154 (16), 152 (2), 127 (9), 126 (100), 110 (1), 99 (2), 98 (29), 96 (5), 82 (2), 70 (2), 69 (4), 68 (4), 57 (2), 56 (4), 55 (3), 54 (2).

[(S)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-2-éthylpyrrolidin-2-yl]méthanol (689)

A une suspension de LiAlH_4 (815 mg, 21.4 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (15 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajoutée une solution du composé **688** (1.51 g, 7.2 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL). Après 20 minutes à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, le milieu est porté à reflux pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (25 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par l'éther ($3 \times 30\text{ mL}$). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour

donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/triéthylamine : 95/5/0.1). Le prolinol **689** (1.26 g, 6.3 mmol, 89%) est isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₂H₂₅NO

Masse moléculaire : M = 199 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 31.7 (c 1.23, CHCl₃).

IR (film) : 3447, 2952, 2866, 2811, 1463, 1398, 1362, 1149, 1118, 1060, 944 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.83 (t, J = 13.1 Hz, 3H, H₁₂), 0.93 (s, 9H, H₈), 1.34 (m, 2H, H₁₁), 1.65–1.77 (3H, H₃ et 2H₄), 1.86 (m, 1H, H_{3'}), 2.12 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 2.39 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H_{6'}), 2.55 (m, 1H, H₅), 3.14 (d_{syst. AB}, J = 10.1 Hz, 1H, H₉), 3.28–3.36 (3H, H_{5'}, H₉ et H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 8.9 (q, C₁₂), 22.7 (t, C₄), 24.0 (t, C₁₁), 29.0 (q, 3C₈), 30.2 (t, C₃), 32.4 (s, C₇), 54.9 (t, C₅), 60.6 (t, C₆), 63.8 (t, C₉), 67.9 (s, C₂).

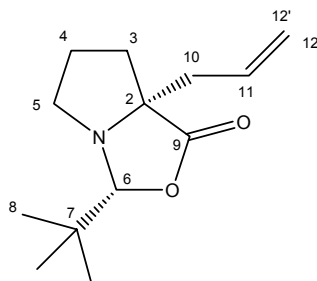
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 184 ((M-Me)⁺, 9), 169 (11), 168 (89), 142 (100), 124 (22), 110 (16), 98 (59), 70 (8), 55 (11).

Analyse élémentaire : Calc. pour C₁₂H₂₅NO : C : 72.31, H : 12.64, N : 7.03. Trouvé C 72.21, H 12.71, N 7.02.

(3R,7aR)-7a-Allyl-3-tert-butyltétrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (690)²¹⁹

A une solution de **667** (750 mg, 4.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (30 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1M) (4.3 mL, 4.3 mmol, 1.05 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure d'allyle (981 μL, 8.2 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel remonte ensuite lentement en température sur 4 h jusqu'à -10 °C, puis est hydrolysé par addition d'eau (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile

jaune pâle qui est purifiée par distillation au four à boules ($T_{eb} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous $0.5 \cdot 10^{-1}$ mbar). Le composé alkylé **690** (650 mg, 2.9 mmol, 72%) est isolé sous forme d'une huile.



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ **Masse moléculaire :** $M = 223 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (c 1.55, CHCl_3).

IR (film) : 2959, 2971, 1774, 1639, 1484, 1458, 1397, 1360, 1329, 1275, 1250, 1188, 1128, 1111, 1073, 1030, 916 cm^{-1} .

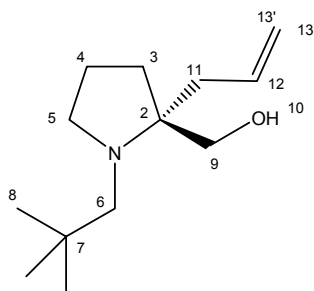
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 0.86 (s, 9H, H_8), 1.55 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.02 (m, 1H) (2H_3 et 2H_4), 2.35 (2H, 2H_{10}), 2.75 (m, 1H, H_5), 2.87 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 4.18 (s, 1H, H_6), 5.07 (m, 1H, H_{12}), 5.11 (m, 1H, $\text{H}_{12'}$), 5.82 (m, 1H, H_{11}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 24.2 (q, 3C_8), 24.9 (t, C_4), 35.3 (t, C_{10}), 36.4 (s, C_7), 42.0 (t, C_3), 58.0 (t, C_5), 71.5 (s, C_2), 105.7 (d, C_6), 119.1 (t, C_{12}), 132.9 (d, C_{11}), 178.3 (s, C_9).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 208 ($(\text{M}-\text{Me})^+$, 1), 183 (7), 182 (59), 180 (3), 166 (16), 154 (7), 139 (11), 138 (100), 122 (3), 111 (3), 110 (37), 108 (3), 97 (3), 96 (31), 82 (3), 68 (12), 67 (3), 57 (3), 55 (3).

[(R)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-2-allylpyrrolidin-2-yl]méthanol (691)

A une suspension de LiAlH_4 (985 mg, 25.9 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (30 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajoutée une solution du composé **690** (1.93 g, 8.6 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL). Après 20 minutes, le milieu est porté à reflux pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (25 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite trois fois par l'éther ($3 \times 30 \text{ mL}$). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/triéthylamine : 9/1/0.1). Le prolinol **691** (1.63 g, 7.7 mmol, 90%) est isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₃H₂₅NO

Masse moléculaire : M = 211 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 7.9 (c 1.02, CHCl₃).

IR (film) : 3449, 2951, 2866, 1638, 1464, 1397, 1362, 1313, 1209, 1112, 1038, 994, 910, 740 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.87 (s, 9H, H₈), 1.61–1.71 (3H), 1.79 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 1.91 (dd, J = 13.8, 7.5 Hz, 1H, H₁₁), 2.06 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 2.08 (ddd, J = 13.6, 1.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₁'), 2.35 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 2.47 (m, 1H, H₅), 3.09 (s large, 1H, H₁₀), 3.15 (d_{syst. AB}, J = 10.5 Hz, 1H, H₉), 3.22–3.29 (2H, H₅' et H₉'), 4.96 (m, 1H, H₁₃), 5.00 (m, 1H, H₁₃'), 5.64 (dddd, J = 17.1, 10.0, 7.3, 7.3 Hz, 1H, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22.4 (t, C₄), 29.0 (q, 3C₈), 30.4 (t, C₃), 32.5 (s, C₇), 36.3 (t, C₁₁), 54.8 (t, C₅), 60.8 (t, C₆), 64.0 (t, C₉), 67.6 (s, C₂), 117.8 (t, C₁₃), 134.5 (d, C₁₂).

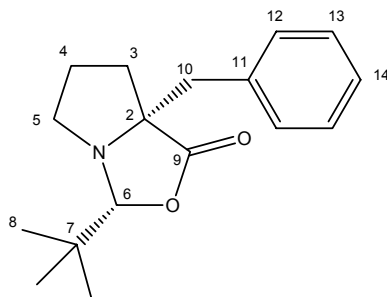
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 196 ((M-Me)⁺, 4), 180 (59), 170 (79), 154 (100), 136 (7), 110 (50), 100 (52), 56 (4), 55 (13).

Analyse élémentaire : Calc. pour C₁₃H₂₅NO : C : 73.88, H : 11.92, N : 6.63. Trouvé C : 73.49, H : 12.18, N : 6.93.

(3R,7aR)-7a-Benzyl-3-tert-butyltetrahydropyrrolo[1.2-c]oxazol-1-one (692)²¹⁹

A une solution de composé bicyclique **667** (7.15 g, 39.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (100 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1M) (43.0 mL, 43.0 mmol, 1.1 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure de benzyle (5.6 mL, 46.9 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel remonte ensuite lentement en température sur 3 h jusqu'à -30 °C, puis est hydrolysé par addition d'eau (70 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (2 × 60 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par distillation (T_{eb} = 225 °C sous 1 mbar).

Le composé alkylé **692** (5.6 g, 20.5 mmol, 56%) est isolé sous forme d'une huile brune qui cristallise.



Formule brute : C₁₇H₂₃NO₂ **Masse moléculaire :** M = 273 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 25.9 (c 0.01, CHCl₃).

IR (film) : 2959, 2986, 1772, 1482, 1455, 1397, 1360, 1343, 1274, 1252, 1189, 1112, 1074, 1029, 993, 760, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 0.82 (s, 9H, H₈), 1.31 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.77 (ddd, J = 13.2, 9.2, 7.3 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 13.1, 8.6, 4.5 Hz, 1H) (2H₃ et 2H₄), 2.49 (ddd, J = 11.9, 9.6, 6.0 Hz, 1H, H₅), 2.62 (ddd, J = 12.1, 6.8, 3.4 Hz, 1H, H_{5'}), 2.77 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 1H, H₁₀), 2.98 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 1H, H_{10'}), 4.17 (s, 1H, H₆), 7.09–7.29 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 24.3 (q, 3C₈), 24.6 (t, C₄), 34.9 (t, C₃), 36.5 (s, C₇), 42.2 (t, C₁₀), 57.7 (t, C₅), 72.7 (s, C₂), 105.6 (d, C₆), 126.8 (d, C₁₄), 128.0 (d), 130.8 (d) (2C₁₂ et 2C₁₃), 136.4 (s, C₁₁), 178.4 (s, C₉).

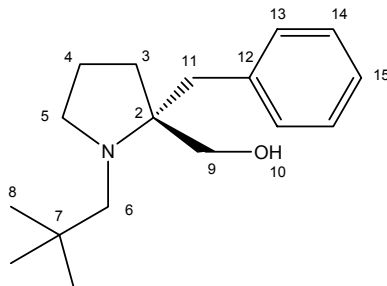
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 258 ((M-Me)⁺, 1), 216 (4), 189 (6), 188 (41), 183 (11), 182 (100), 161 (6), 160 (43), 154 (7), 130 (3), 117 (3), 115 (4), 114 (5), 97 (4), 96 (34), 91 (16), 68 (10), 65 (3), 57 (3).

Point de fusion : 69° C

[(R)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-2-benzylpyrrolidin-2-yl]méthanol (693)²¹⁹

A une suspension de LiAlH₄ (65 mg, 1.7 mmol, 3.0 équiv) dans le THF (5 mL) à 0 °C, est ajoutée une solution du composé **692** (155 mg, 0.57 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL). Après 20 minutes, le milieu est porté à reflux pendant 7 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (25 mL) à 0 °C. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par l'éther (3 × 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner

une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/triéthylamine : 90/10/0.1). Le prolinol **693** (140 mg, 0.53 mmol, 94%) est ainsi isolé sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : C₁₇H₂₇NO

Masse moléculaire : M = 261 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 16.1 (c = 0.99, CHCl₃).

IR (film) : 3431, 2951, 2866, 2812, 1602, 1464, 1362, 1312, 1110, 1042, 1028, 721, 701 cm⁻¹.

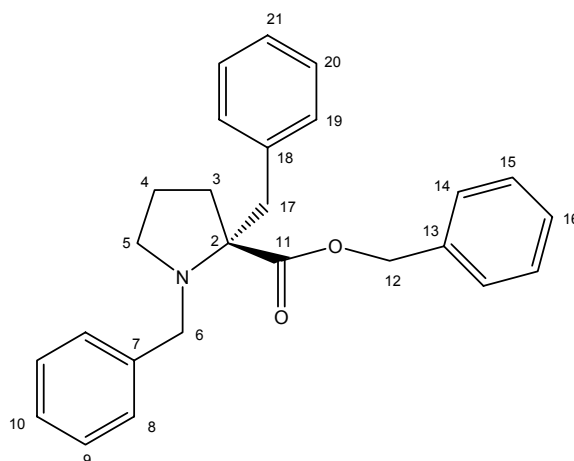
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.98 (s, 9H, H₈), 1.66–1.84 (4H, 2H₃ et 2H₄), 2.21 (d_{sys. AB}, J = 12.9 Hz, 1H, H₆), 2.54–2.64 (4H, H₅, H_{6'}, 2H₁₁), 3.30 (d_{sys. AB}, J = 10.5 Hz, 1H, H₉), 3.39 (m, 1H, H_{5'}), 3.44 (d_{sys. AB}, J = 10.5 Hz, 1H, H_{9'}), 7.07–7.11 (2H, H_{Ar}), 7.17–7.29 (3H, H_{Ar})

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21.7 (t, C₄), 28.8 (t, C₃), 29.2 (q, 3C₈), 32.5 (s, C₇), 36.3 (t, C₁₁), 54.2 (s, C₅), 60.9 (t, C₆), 62.8 (t, C₉), 68.9 (s, C₂), 126.2 (d, C₁₅), 127.9 (d), 130.2 (d) (2C₁₃ et 2C₁₄), 138.3 (s, C₁₂).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 246 ((M–Me)⁺, 5), 230 (23), 229 (9), 204 (55), 187 (10), 186 (66), 172 (27), 171 (14), 170 (100), 160 (16), 143 (6), 129 (8), 115 (9), 100 (26), 91 (31), 55 (4).

(R)-N-Benzyl-2-benzylprolinate de benzyle (694)²¹⁹

A 0 °C, HBr (48%) (5 mL) est ajouté sur le composé **692** (300 mg, 1.1 mmol, 1.0 équiv). L'agitation est maintenue 2 jours à température ambiante. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est mis en solution dans le DMF (7 mL), refroidi à 0 °C pour ajouter successivement K₂CO₃ (279 mg, 3.6 mmol, 3.3 équiv) puis le bromure de benzyle (395 μ L, 3.3 mmol, 3.0 équiv). Après 24 h à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/Et₂O : 98/2) pour fournir la pyrrolidine ester **694** (62 mg, 0.16 mmol, 15 %) sous forme d'huile jaune.



Formule brute : C₂₆H₂₇NO₂ **Masse moléculaire :** M = 385 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 30.3 (c 0.86, CHCl₃).

IR (film) : 3029, 2954, 1720, 1603, 1495, 1453, 1369, 1096, 1028, 979, 735, 696 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.51 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H) (2H₃ et 2H₄), 2.37 (m, 1H, H₅), 2.79–2.86 (2H, H_{5'} et H₁₇), 3.28 (d_{syst. AB}, J = 13.7 Hz, 1H, H_{17'}), 3.34 (d_{syst. AB}, J = 13.4 Hz, 1H, H₆), 4.12 (d_{syst. AB}, J = 13.4 Hz, 1H, H_{6'}), 5.10 (d_{syst. AB}, J = 12.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.15 (d_{syst. AB}, J = 12.2 Hz, 1H, H_{12'}), 7.12–7.31 (15H, H_{Ar}).

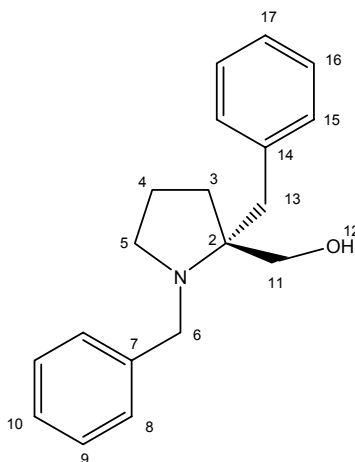
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 20.4 (t), 32.6 (t), 39.8 (t) (C₃, C₄ et C₁₇), 50.4 (t, C₅), 52.6 (t, C₆), 65.1 (t, C₁₂), 70.5 (s, C₂), 125.9 (d), 125.7 (d), 126.9 (d), 127.2 (d), 127.2 (d), 127.3 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.6 (d) (2C₈, 2C₉, C₁₀, C₁₄, 2C₁₅, 2C₁₆, 2C₁₉, 2C₂₀, C₂₁), 135.0 (s), 136.5 (s), 139.0 (s) (C₇, C₁₃ et C₁₈), 172.4 (s, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 384 ((M-1)⁺, 1), 295 (21), 294 (100), 251 (14), 250 (68), 158 (4), 130 (2), 92 (6), 91 (77), 65 (5).

[(R)-N-Benzyl-2-benzylpyrrolidin-2-yl]méthanol (695)

A une suspension de LiAlH₄ (33 mg, 0.85 mmol, 2.0 équiv) dans 3 mL de THF, refroidie à 0 °C, est ajoutée une solution de l'ester **694** (185 mg, 0.43 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (3 mL). Après 20 minutes, la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (15 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est extrait trois fois par l'éther (3 × 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par

distillation ($T_{\text{eb}} = 200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ sous 2.10^{-3} mbar). Le prolinol **695** (102 mg, 2.17 mmol, 85%) est isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$

Masse moléculaire : $M = 281 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.6$ (c 0.70, CHCl_3).

IR (film) : 3421, 3026, 2923, 2850, 1602, 1494, 1452, 1410, 1365, 1308, 1117, 1029, 699 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.53–1.72 (3H), 1.78 (m, 1H) (2H_3 et 2H_4), 2.51 (m, 1H, H_5), 2.68 (s, 2H, H_{13}), 2.92 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 3.34 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, H_{11}), 3.39 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 3.58 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{11'}$), 3.93 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.05–7.07 (2H, H_{Ar}), 7.12–7.29 (8H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 20.3 (t, C_4), 29.2 (t, C_3), 36.0 (t, C_{13}), 49.9 (t, C_5), 51.0 (t, C_6), 62.1 (t, C_{11}), 66.2 (s, C_2), 125.3 (d), 126.0 (d), 127.1 (d), 127.2 (d), 127.5 (d), 129.2 (d) (2C_8 , 2C_9 , C_{10} , 2C_{15} , 2C_{16} et C_{17}), 136.8 (s), 138.6 (s) (C_7 et C_{14}).

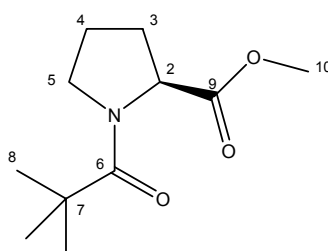
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 263 ($(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^{+}$, 1), 250 (33), 191 (12), 190 (89), 105 (4), 91 (100), 77 (5), 65 (8).

Analyse élémentaire : Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$: C : 81.10, H : 8.24, N : 4.98. Trouvé C 80.93, H 8.18, N 5.19.

(S)-N-(2,2-Diméthylpropionyl) prolinat de méthyle (**696**)

A une suspension de L-proline (6.2 g, 53.9 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (75 mL), refroidie à $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajouté goutte à goutte le chlorure de thionyle (4.6 mL, 64.7 mmol, 1.2 équiv). Après 14 h d'agitation à température ambiante, les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. L'huile résultante est dissoute dans le dichlorométhane (50 mL), et refroidie à $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ pour ajouter

la DMAP (66 mg, 2.7 mmol, 0.01 équiv), suivie de la Et₃N (13.9 mL, 98.7 mmol, 3 équiv) puis le chlorure de pivaloyle (9.96 mL, 80.6 mmol, 1.5 équiv). Le milieu remonte lentement en température sur 4 h, l'agitation est ensuite maintenue 18 h à température ambiante. Le milieu est hydrolysé à 0 °C par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (40 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). La pyrrolidine **696** (10.6 g, 49.8 mmol, 92%) est isolée sous forme d'une huile.



Formule brute : C₁₁H₁₉NO₃ **Masse moléculaire :** M = 213 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 72.0 (c = 1.76, CHCl₃).

IR (film) : 2956, 2877, 1743, 1621, 1479, 1404, 1361, 1167, 1007, 758 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.27 (s, 9H, H₈), 1.87 (1H), 1.97 (1H), 2.02–2.18 (2H) (2H₃, et 2H₄), 3.67–3.75 (4H, H₅, H₁₀), 3.78 (m, 1H, H_{5'}), 4.49 (m, 1H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 26.0 (t, C₃ ou C₄), 27.2 (q, 3C₈), 27.8 (t, C₃ ou C₄), 38.7 (s, C₇), 48.2 (t, C₅), 52.0 (q, C₁₀), 60.9 (d, C₂), 173.8 (s, C₉), 176.8 (s, C₆).

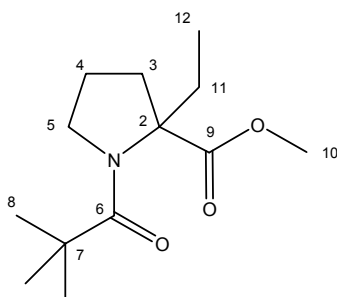
MS (IE, 70 eV) : m/z (intensité relative) 213 (M⁺, 14), 155 (10), 154 (100), 128 (58), 85 (42), 70 (76), 69 (11), 68 (11), 57 (98).

Analyse élémentaire : Calc. pour C₁₁H₁₉NO₃ : C : 61.95, H : 8.98, N : 6.57. Trouvé C : 61.63, H : 9.28, N : 6.68.

N-(2,2-Diméthylpropionyl)-2-éthylproline d'éthyle (699)

A une solution de la pyrrolidine ester **696** (2 g, 9.4 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (9.9 mL, 9.9 mmol, 1.05 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et l'iodoéthane (0.90 mL, 11.3 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel remonte ensuite lentement

en température sur 4 h jusqu'à température ambiante, puis est hydrolysé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois par l'acétate d'éthyle (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner un solide translucide qui est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). La pyrrolidine **699** (1.60 g, 6.6 mmol, 71%) est isolée sous forme d'une huile incolore qui cristallise.



Formule brute : C₁₃H₂₃NO₃ **Masse moléculaire :** M = 241 g.mol⁻¹

IR (pur) : 2966, 2875, 1735, 1612, 1478, 1409, 1377, 1228, 1195, 1154, 1116, 1007, 889, 734 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.78 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H, H₁₂), 1.66 (s, 9H, H₈), 1.77–1.96 (4H, H₃, 2H₄ et H₁₁), 2.03 (m, 1H, H_{3'}), 2.46 (dq, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H, H_{11'}), 3.51 (m, 1H, H₅), 3.68 (s, 3H, H₁₀), 3.97 (m, 1H, H_{5'}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 7.8 (q, C₁₂), 24.7 (t, C₄), 26.0 (t, C₁₁), 27.3 (q, 3C₈), 33.9 (t, C₃), 38.9 (s, C₇), 50.0 (t, C₅), 52.0 (q, C₁₀), 70.3 (s, C₂), 175.2 (s, C₉), 176.1 (s, C₆).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 241 (M⁺, 4), 183 (13), 182 (100), 156 (37), 128 (14), 98 (48), 96 (12), 85 (23), 69 (8), 57 (73).

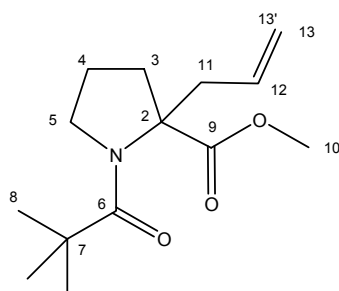
Point de Fusion : 89 °C

Analyse élémentaire : Calc. pour C₁₃H₂₃NO₃ : C : 64.70, H : 9.61, N : 5.80. Trouvé C : 64.71, H : 9.69, N : 5.91.

N-(2,2-Diméthylpropionyl)-2-allylprolinate de méthyle (700)

A une solution de la pyrrolidine **696** (2 g, 9.4 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (9.9 mL, 9.9 mmol, 1.05 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure d'allyle (0.97 mL, 11.3

mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel remonte ensuite lentement en température sur 4 h jusqu'à température ambiante, puis est hydrolysé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pyrrolidine alkylée **700** (1.04 g, 4.1 mmol, 44%) est isolée sous forme d'une huile qui cristallise.



Formule brute : C₁₄H₂₃NO₃ **Masse moléculaire :** M = 253 g.mol⁻¹

IR (film) : 2955, 2875, 1732, 1613, 1405, 1363, 1186, 1155, 1115, 1003, 924, 735 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.22 (s, 9H, H₈), 1.83–2.04 (4H, 2H₃ et 2H₄), 2.53 (dd, J = 14.0, 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 3.17 (dd, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H, H_{11'}), 3.46 (m, 1H, H₅), 3.67 (s, 3H, H₁₀), 3.90 (m, 1H, H_{5'}), 5.05 (m, 1H, H₁₃), 5.08 (m, 1H, H_{13'}), 5.63 (m, 1H, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.8 (t, C₄), 27.3 (q, 3C₈), 33.9 (t, C₃), 37.7 (t, C₁₁), 38.8 (s, C₇), 49.8 (t, C₅), 52.1 (q, C₁₀), 69.3 (s, C₂), 118.8 (t, C₁₃), 133.5 (d, C₁₂), 174.7 (s, C₉), 176.0 (s, C₆).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 253 (M⁺, 4), 212 (35), 194 (27), 168 (23), 128 (99), 110 (32), 85 (25), 68 (6), 57 (100).

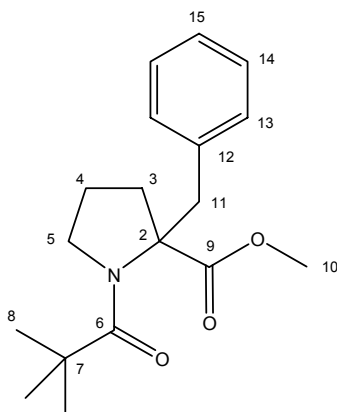
Point de Fusion : 83 °C

Analyse élémentaire : Calc. pour C₁₄H₂₃NO₃ : C : 66.37, H : 9.15, N : 5.53. Trouvé C : 66.25, H : 9.01, N : 5.61.

N-(2,2-Diméthylpropionyl)-2-benzylprolinate de méthyle (701)

A une solution de la pyrrolidine ester **696** (2 g, 9.4 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (9.9 mL, 9.9 mmol, 1.05 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure de benzyle (1.34 mL, 11.3 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. La température du milieu réactionnel remonte

ensuite lentement pendant 4 h jusqu'à température ambiante, puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner un solide translucide qui est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pyrrolidine **701** (2.38 g, 7.8 mmol, 84%) est isolée sous forme d'une huile qui cristallise.



Formule brute : C₁₈H₂₅NO₃ **Masse moléculaire :** M = 303 g.mol⁻¹

IR (pur) : 2951, 2874, 1736, 1621, 1453, 1404, 1362, 1231, 1182, 1154, 1116, 1024, 912, 733, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.22–1.32 (10H, H₄ et 9H₈), 1.74 (m, 1H, H_{4'}), 1.94 (ddd, J = 13.0, 7.4, 5.2 Hz, 1H, H₃), 2.05 (ddd, J = 13.1, 8.8, 7.1 Hz, 1H, H_{3'}), 2.86 (ddd, J = 9.8, 8.3, 6.5 Hz, 1H, H₅), 3.02 (d_{syst AB}, J = 13.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.66–3.74 (4H, H_{5'} et H₁₀), 3.87 (d_{syst AB}, J = 13.7 Hz, 1H, H_{11'}), 7.08–7.12 (2H, H_{Ar}), 7.19–7.28 (3H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 24.3 (t, C₄), 27.2 (q, 3C₈), 33.5 (t, C₃), 37.9 (t, C₁₁), 38.9 (s, C₇), 49.6 (t, C₅), 52.2 (q, C₁₀), 70.2 (s, C₂), 126.5 (d, C₁₅), 131.1 (d), 127.9 (d) (2C₁₃ et 2C₁₄), 137.3 (s, C₁₂), 174.9 (s, C₉), 176.2 (s, C₆).

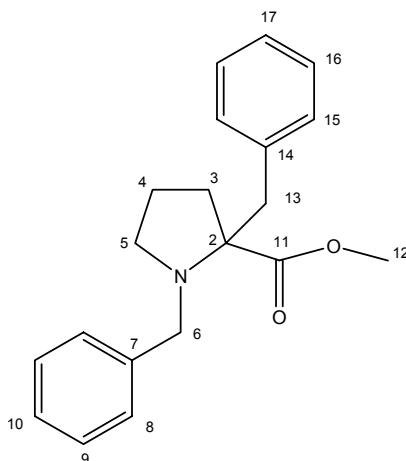
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 303 (M⁺, 1), 244 (14), 218 (6), 213 (11), 212 (82), 186 (7), 160 (18), 158 (7), 128 (100), 96 (8), 91 (8), 85 (17), 57 (46).

Point de Fusion : 64 °C

Analyse élémentaire : Calc. pour C₁₈H₂₅NO₃ : C : 71.26, H : 8.31, N : 4.62. Trouvé C : 71.37, H : 8.24, N : 4.81.

N-Benzyl-2-benzylprolinate de méthyle (702)²²⁹

A une solution de la pyrrolidine ester **666** (1.3 g, 5.9 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (40 mL), refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (6.5 mL, 6.5 mmol, 1.1 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure de benzyle (0.85 mL, 7.1 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel remonte ensuite lentement en température sur 4 h jusqu'à température ambiante, puis est hydrolysé par addition d'eau (30 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle ($2 \times 40\text{ mL}$). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pyrrolidine **702** (1.1 g, 3.55 mmol, 60%) est isolée sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ **Masse moléculaire :** $M = 309\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 3027, 2948, 2803, 1721, 1603, 1494, 1453, 1365, 1303, 1174, 1098, 1028, 983, 735, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.63 (m, 1H, H_4), 1.80 (m, 1H, H_4'), 1.92 (m, 1H, H_3), 2.13 (m, 1H, H_3'), 2.50 (m, 1H, H_5), 2.92–3.00 (2H, H_5' et H_{13}), 3.41–3.47 (2H, H_6 et H_{13}'), 3.79 (s, 3H, H_{12}), 4.25 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.9\text{ Hz}$, 1H, H_6'), 7.25–7.32 (6H, H_{Ar}), 7.34–7.41 (4H, H_{Ar}).

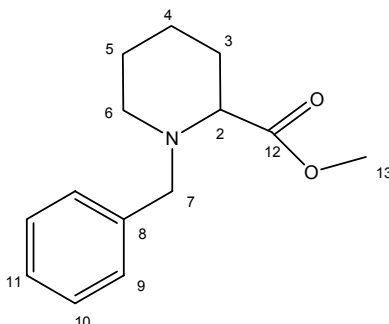
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 21.5 (t, C_4), 33.6 (t, C_3), 40.9 (t, C_{13}), 51.1 (q, C_{12}), 51.4 (t, C_5), 53.8 (t, C_6), 71.5 (s, C_2), 126.4 (d), 126.8 (d), 128.0 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 130.6 (d) (2C_8 , 2C_9 , C_{10} , 2C_{15} , 2C_{16} et C_{17}), 137.6 (s), 140.1 (s) (C_7 et C_{14}), 174.1 (s, C_{11}).

²²⁹ Ferey, V.; Vedrenne, P.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7244.

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 308 ((M-1)⁺,1), 251 (9), 250 (42), 219 (17), 218 (100), 158 (4), 130 (2), 103 (2), 92 (7), 91 (79), 65 (6).

N-Benzyl-pipéridin-2-méthanoate de méthyle (703)²³⁰

A une solution d'acide pipécolique racémique (5 g, 38.7 mmol, 1.0 équiv) dans le méthanol (90 mL) est ajoutée du chlorure de thionyle (5.61 mL, 77.4 mmol, 2.0 équiv) à 0 °C. Après 36 h d'agitation à température ambiante, les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. A une solution de l'huile obtenue dans le CH₂Cl₂ (100 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés la Et₃N (16.3 mL, 116.2 mmol, 3.0 équiv) et le bromure de benzyle (5.09 mL, 42.6 mmol, 1.1 équiv). Le milieu est porté à reflux pendant 5 h, puis la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ (80 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Le composé **703** (6.2 g, 26.6 mmol, 69%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₄H₁₉NO₂ **Masse moléculaire :** M = 233 g.mol⁻¹

IR (film) : 3027, 2936, 2854, 1732, 1444, 1370, 1280, 1190, 1161, 1130, 1106, 1068, 1008, 968, 734, 697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.38 (m, 1H), 1.53–1.67 (3H), 1.77–1.91 (2H) (H₃, H₄ et H₅), 2.17 (m, 1H, H₆), 2.94 (ddd, J = 11.2, 5.5, 5.5 Hz, 1H, H₆'), 3.17 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H, H₂), 3.41 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 1H, H₇), 3.74 (s, 3H, H₁₃), 3.78 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 1H, H₇'), 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29–7.34 (4H, H_{Ar}).

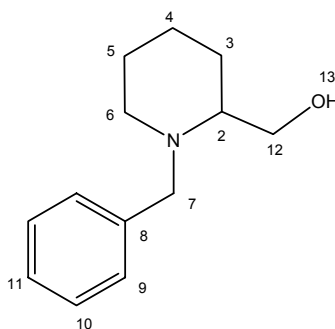
²³⁰ Quirante, J.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *Synlett* **1997**, 179.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 22.6 (t), 25.3 (t), 29.6 (t) (C_3 , C_4 et C_5), 50.2 (t, C_6), 51.6 (q, C_{13}), 60.7 (t, C_7), 64.5 (d, C_2), 127.0 (d, C_{11}), 128.2 (d), 129.2 (d) (2C_9 et 2C_{10}), 138.1 (s, C_8), 174.5 (s, C_{12}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 233 (M^+ , 1), 175 (15), 174 (100), 92 (5), 91 (61), 82 (2), 65 (5), 55 (3).

(*N*-Benzyl-pipéridin-2-yl)méthanol (704)²³¹

A une solution de l'ester **703** (405 mg, 1.75 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté le LiAlH_4 (132 mg, 3.49 mmol, 2.0 équiv) par portions. Après 20 minutes, la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante et l'agitation est maintenue 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (15 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est extrait par l'éther (3×30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner l'alcool **704** (340 mg, 1.65 mmol, 95%) sous forme d'une huile jaune pâle qui est utilisée sans autre forme de purification pour l'étape suivante.



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ **Masse moléculaire :** $M = 205 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 3358, 3027, 2929, 2856, 2794, 1494, 1451, 1059, 1041, 1028, 989, 780, 733, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.29–1.44 (2H), 1.50–1.75 (4H) (2H_3 , 2H_4 et 2H_5), 2.14 (m, 1H, H_6), 2.44 (ddd, $J = 12.6, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H_6'), 2.56 (s large, 1H, H_{13}), 2.86 (m, 1H, H_2), 3.31 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_7), 3.85 (dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz, 1H, H_{12}), 3.85 (dd, $J = 10.8, 4.2$ Hz, 1H, H_{12}'), 4.06 ($d_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_7'), 7.21–7.37 (5H, H_{Ar}).

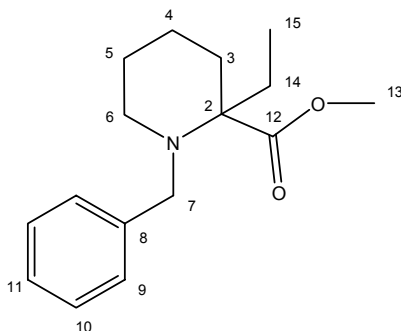
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 23.4 (t), 24.1 (t), 27.3 (t) (C_3 , C_4 et C_5), 50.8 (t, C_6), 57.7 (t, C_7), 61.0 (d, C_2), 62.3 (t, C_{12}) 127.0 (d, C_{11}), 128.3 (d), 128.9 (d) (2C_9 et 2C_{10}), 139.0 (s, C_8).

²³¹ Weber, B.; Scherdtfeger, J.; Fröhlich, R.; Göhrt, A.; Hoppe, D. *Synthesis* **1999**, 1915.

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 175 (14), 174 ((M-CH₂OH)⁺, 100), 173 (3), 172 (3), 104 (1), 92 (7), 91 (88), 89 (2), 84 (1), 82 (2), 77 (1), 65 (7), 55 (4).

N-Benzyl-2-éthylpipéridin-2-méthanoate de méthyle (705)

A une solution de la pipéridine **703** (1 g, 4.3 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (4.7 mL, 4.7 mmol, 1.1 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et l'iodoéthane (0.41 mL, 5.2 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. La température du milieu réactionnel remonte ensuite lentement pendant 4 h jusqu'à température ambiante, puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pipéridine ester **705** (330 g, 1.26 mmol, 30%) est isolée sous forme d'huile incolore.



Formule brute : C₁₆H₂₃NO₂ **Masse moléculaire** : M = 261 g.mol⁻¹

IR (film) : 2936, 1726, 1494, 1450, 1358, 1217, 1188, 1138, 1122, 1068, 994, 730, 697 cm⁻¹.

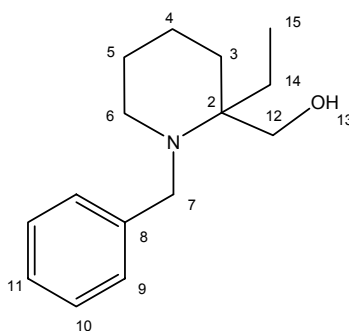
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₁₅), 1.34–1.52 (3H), 1.62–1.71 (2H) (H₃, 2H₄, et 2H₅), 1.74–1.92 (2H, H₁₄), 2.02 (m, 1H, H_{3'}), 2.44 (m, 1H, H₆), 2.61 (m, 1H, H_{6'}), 3.61 (d_{syst. AB}, J = 15.4 Hz, 1H, H₇), 3.74 (s, 3H, H₁₃), 4.17 (d_{syst. AB}, J = 15.4 Hz, 1H, H_{7'}), 7.17–7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27–7.33 (2H, H_{Ar}), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 7.8 (q, C₁₅), 22.2 (t), 25.9 (t), 29.6 (t), 32.7 (t) (C₃, C₄, C₅ et C₁₄), 48.0 (t, C₆), 51.0 (q, C₁₃), 54.0 (t, C₇), 66.5 (s, C₂), 126.3 (d, C₁₁), 127.7 (d), 128.2 (d) (2C₈ et 2C₉), 141.5 (s, C₈), 176.5 (s, C₁₂).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 261 (M⁺, 1), 232 (4), 203 (17), 202 (100), 110 (2), 92 (5), 91 (60), 82 (1), 65 (4), 55 (3).

N-Benzyl-2-éthylpipéridin-2-méthanoate de méthyle (706)

A une solution de l'ester **705** (242 mg, 0.93 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté le LiAlH₄ (70 mg, 1.85 mmol, 2.0 équiv) par portions. L'agitation est ensuite maintenue pendant 2 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (15 mL) à 0 °C. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extrait par l'éther (3 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/triéthylamine : 90/10/0.05). L'alcool **706** (150 mg, 0.64 mmol, 70%) est isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₅H₂₃NO

Masse moléculaire : M = 233 g.mol⁻¹

IR (film): 3424, 2932, 2863, 1494, 1451, 1414, 1363, 1311, 1242, 1122, 1065, 992, 942, 898, 733, 700 cm⁻¹.

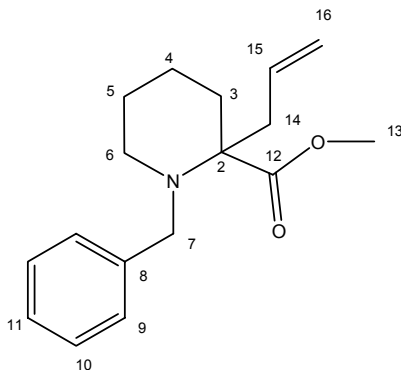
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.76 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 3H, H₁₅), 1.22–1.40 (3H), 1.42–1.55 (3H), 1.61 (m, 1H) (2H₃, 2H₄, 2H₅ et H₁₄), 1.83 (dq, *J* = 13.8, 7.7 Hz, 1H, H_{14'}), 2.26 (ddd, *J* = 11.8, 11.8, 3.0 Hz, 1H, H₆), 2.60 (m, 1H, H_{6'}), 3.00 (d_{syst. AB}, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₇), 3.28 (d_{syst. AB}, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₁₂), 3.44 (s large, 1H, H₁₃), 3.60 (d_{syst. AB}, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{12'}), 3.88 (d_{syst. AB}, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{7'}), 7.13–7.27 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 8.2 (q, C₁₅), 19.0 (t), 20.3 (t), 25.9 (t), 29.0 (t) (C₃, C₄, C₅ et C₁₄), 46.1 (t, C₆), 52.7 (t, C₇), 59.5 (t, C₁₂), 65.1 (s, C₂), 126.8 (d, C₁₁), 128.4 (d), 128.6 (d) (2C₉ et 2C₁₀), 139.1 (s, C₈).

SM (IE, 70 eV) *m/z* (intensité relative) : 233 (M⁺, 1), 203 (16), 202 (100), 186 (2), 172 (1), 134 (1), 120 (1), 112 (3), 110 (3), 104 (1), 92 (7), 91 (82), 65 (5), 55 (4).

N-Benzyl-2-allylpipéridin-2-méthanoate de méthyle (707)

A une solution de pipéridine ester **703** (1 g, 4.3 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (4.7 mL, 4.7 mmol, 1.1 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure d'allyle (0.448 mL, 5.2 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel remonte ensuite lentement en température sur 3 h jusqu'à température ambiante, puis est hydrolysé par addition d'eau (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle ($2 \times 40\text{ mL}$). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pipéridine **707** (540 g, 1.98 mmol, 46%) est isolée sous forme d'huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ **Masse moléculaire :** $M = 273\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 2934, 2852, 1727, 1638, 1602, 1494, 1450, 1358, 1222, 1207, 1141, 1121, 1092, 1069, 992, 913, 730, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.35–1.52 (3H), 1.59–1.73 (2H), 2.01 (m, 1H) (2H_3 , 2H_4 et 2H_5), 2.45–2.54 (2H, H_6 et H_{14}), 2.59 (m, 1H, H_6'), 2.65 (dd, $J = 14.5, 6.8\text{ Hz}$, 1H, H_{14}'), 3.61 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 15.0\text{ Hz}$, 1H, H_7), 3.75 (s, 3H, H_{13}), 4.19 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 15.0\text{ Hz}$, 1H, H_7'), 5.06 (m, 1H, H_{16}), 5.10 (m, 1H, H_{16}'), 5.92 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.0, 7.0\text{ Hz}$, 1H, H_{15}), 7.18–7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.32 (2H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

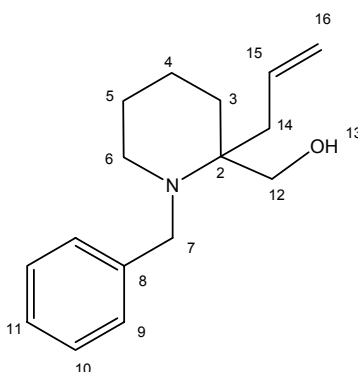
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 21.9 (t), 25.8 (t), 33.8 (t) (C_3 , C_4 , C_5), 41.0 (t, C_6), 47.8 (t, C_7), 51.1 (q, C_{13}), 54.4 (t, C_{14}), 66.0 (s, C_2), 118.0 (t, C_{16}), 126.4 (d, C_{10}), 128.0 (d), 128.1 (d) (2C_8 et 2C_9), 133.6 (d, C_{15}), 141.1 (s, C_8), 175.7 (s, C_{12}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 273 (M^+ , 1), 233 (15), 232 (91), 215 (16), 214 (92), 122 (3), 117 (3), 92 (8), 91 (100), 65 (7), 55 (3).

Analyse élémentaire : Calc. pour $C_{17}H_{23}NO_2$: C : 74.69, H : 8.48, N : 5.12. Trouvé C : 74.67, H : 8.48, N : 5.12.

(N-Benzyl-2-allylpipéridin-2-yl)méthanol (708)

A une solution de l'ester **707** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté le $LiAlH_4$ (139 mg, 3.7 mmol, 2.0 équiv) par portions. L'agitation est ensuite maintenue pendant 2 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (15 mL) à 0 °C. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extrait par l'éther (3×20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La pipéridine méthanol **708** (300 mg, 1.22 mmol, 67%) est sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $C_{16}H_{23}NO$

Masse moléculaire : $M = 245 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 3424, 2931, 2861, 2800, 1637, 1603, 1493, 1450, 1413, 1311, 1122, 1051, 994, 910, 719, 697 cm^{-1} .

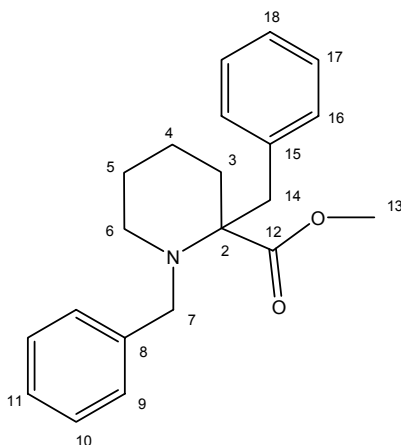
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 1.24–1.60 (5H), 1.67 (m, 1H) ($2H_3$, $2H_4$, et $2H_5$), 2.04 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H, H_{14}), 2.26 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 2.7$ Hz, 1H, H_6), 2.56 (dd, $J = 13.5, 7.8$ Hz, 1H, $H_{14'}$), 2.62 (m, 1H, H_6'), 3.02 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_7), 3.22 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_{12}), 3.67 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 10.6$ Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.92 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_7'), 4.97–5.06 (2H, $2H_{16}$), 5.63 (dddd, $J = 17.1, 9.7, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, H_{15}), 7.13–7.26 (5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ 20.2 (t), 25.9 (t), 30.1 (t), 31.7 (t) (C_3 , C_4 , C_5 et C_{14}), 46.3 (t, C_6), 52.9 (t, C_7), 59.5 (s, C_2), 65.5 (t, C_{12}), 117.9 (t, C_{16}), 126.9 (d, C_{10}), 128.4 (d), 128.5 (d) ($2C_9$ et $2C_{10}$), 133.8 (d, C_{15}), 139.5 (s, C_8).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 244 ((M-1)⁺, 1), 215 (9), 214 (53), 205 (10), 204 (69), 198 (2), 124 (2), 117 (2), 92 (8), 91 (100), 65 (6), 55 (3).

N-Benzyl-2-benzylpipéridine-2-méthanoate de méthyle (709)

A une solution de la pipéridine **703** (1 g, 4.3 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (20 mL), refroidie à -78 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (1 M) (4.7 mL, 4.7 mmol, 1.1 équiv). Après 20 minutes, le milieu a pris une coloration jaune et le bromure de benzyle (0.61 mL, 5.2 mmol, 1.2 équiv) est ajouté goutte à goutte. La température du milieu réactionnel remonte lentement sur 3 h jusqu'à température ambiante, puis le mélange est hydrolysé par addition d'eau (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par l'éther diéthylique (2 × 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1). La pipéridine ester **709** (610 mg, 1.89 mmol, 44%) est isolée sous forme d'huile incolore.



Formule brute : C₂₁H₂₅NO₂ **Masse moléculaire :** M = 323 g.mol⁻¹

IR (film) : 3027, 2926, 2849, 1723, 1603, 1494, 1450, 1357, 1247, 1207, 1194, 1168, 1147, 1118, 1068, 1004, 760, 730, 697 cm⁻¹.

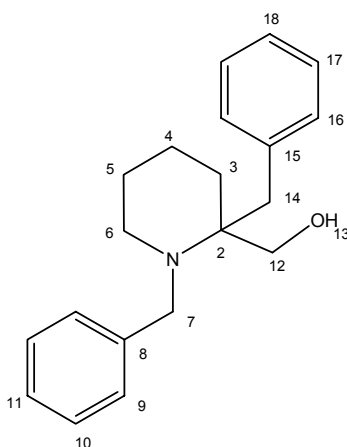
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.30–1.53 (5H), 1.83 (m, 1H) (2H₃, 2H₄ et 2H₅), 2.25 (m, 1H, H₆), 2.58 (m, 1H, H_{6'}), 2.84 (d_{syst. AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H₁₄), 3.32 (d_{syst. AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H_{14'}), 3.53 (d_{syst. AB}, J = 15.4 Hz, 1H, H₇), 3.68 (s, 3H, H₁₃), 4.45 (d_{syst. AB}, J = 15.4 Hz, 1H, H_{7'}), 7.03–7.07 (2H, H_{Ar}), 7.11–7.20 (4H, H_{Ar}), 7.21–7.26 (2H, H_{Ar}), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 21.8 (t), 25.7 (t), 33.7 (t) (C_3 , C_4 , C_5), 43.6 (t, C_{14}), 48.8 (t, C_6), 50.9 (q, C_{13}), 54.8 (t, C_7), 67.0 (s, C_2), 126.4 (d), 126.5 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 130.7 (d) (2C_9 , 2C_{10} , C_{11} , 2C_{16} , 2C_{17} et C_{18}), 136.7 (s), 141.4 (s) (C_8 et C_{15}), 175.1 (s, C_{12}).

SM (IE, 70 eV) : m/z (intensité relative): 323 (M^+ , 1), 265 (9), 264 (41), 233 (17), 232 (100), 172 (5), 117 (2), 115 (2), 92 (6), 91 (71), 65 (5).

(*N*-Benzyl-2-Benzylpipéridin-2-yl)méthanol (710)

A une solution de l'ester **709** (520 mg, 1.6 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (10 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté le LiAlH_4 (122 mg, 3.2 mmol, 2.0 équiv) par portions. L'agitation est ensuite maintenue pendant 2 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec précaution par une solution saturée de sel de Rochelle (15 mL) à 0 °C. Après séparation des phase, la phase aqueuse est extraite par l'éther (3×20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). L'alcool **710** (120 mg, 0.41 mmol, 25%) est isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$

Masse moléculaire : $M = 295 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 3389, 3028, 2931, 2853, 1492, 1448, 1305, 1127, 1037, 745, 694 cm^{-1} .

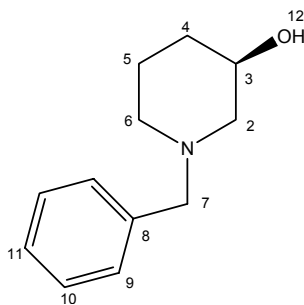
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.36–1.52 (2H), 1.58–1.74 (4H) (2H_3 , 2H_4 et 2H_5), 2.49 (ddd, $J = 12.2$, 12.2, 2.3 Hz, 1H, H_6), 2.70 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_{14}), 2.79 (m, 1H, H_6'), 3.10 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_{12}), 3.18 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_{14}'), 3.22 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_7), 3.90 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_{12}'), 4.16 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_7'), 7.13–7.37 (10H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 20.6 (t), 25.9 (t), 29.1 (t) (C_3 , C_4 , C_5), 32.9 (t, C_{14}), 46.3 (t, C_6), 52.9 (t, C_7), 60.5 (s, C_2), 65.3 (t, C_{12}), 126.3 (d), 127.0 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 130.1 (d) (2C_9 , 2C_{10} , C_{11} , 2C_{16} , 2C_{17} et C_{18}), 137.7 (s), 139.4 (s) (C_8 et C_{15}).

SM (IE, 70 eV) : m/z (intensité relative): 277 (16), 264 ($(\text{M}-\text{CH}_2\text{OH})^+$, 19), 263 (7), 205 (11), 204 (77), 186 (22), 92 (10), 91 (100), 65 (8).

(R)-N-Benzylpipéridin-3-ol (711)¹³

A une solution de prolinol **35** (300 mg, 1.57 mmol, 1.0 équiv) dans 10 mL de THF, est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (333 μL , 2.4 mmol, 1.5 équiv) goutte à goutte à 0 °C. Après 45 minutes à 0 °C, la triéthylamine (883 μL , 6.3 mmol, 4.0 équiv) est ajoutée. Le milieu réactionnel revient à température ambiante sur 10 minutes puis est chauffé 12 h à reflux. Le milieu réactionnel est ensuite traité à 0 °C par une solution de NaOH (2.5 M) (5 mL). L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (3 \times 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées par Na_2SO_4 , filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt/ Et_3N : 50/50/0.01). La 3-hydroxy-pipéridine **711** (130 mg, 0.68 mmol, 44%) est obtenue sous forme d'une huile jaune pâle.



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$

Masse moléculaire : $M = 191 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.9$ (c 0.59, CHCl_3).

IR (film) : 3322, 2935, 2858, 2795, 1494, 1453, 1368, 1347, 1296, 1153, 1100, 1059, 1025, 972, 737, 798 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.46–1.65 (3H), 1.78 (m, 1H) (2H_4 et 2H_5), 2.26 (m, 1H), 2.38–2.66 (4H) (2H_2 , 2H_6 , H_{12}), 3.50 (s, 2H, H_7), 3.80 (dddd, $J = 4.3, 4.3, 4.3, 4.3$ Hz, 1H, H_3), 7.21–7.34 (5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 21.7 (t), 31.8 (t) (C_4 et C_5), 53.5 (t), 60.3 (t), 63.0 (t) (C_2 , C_6 et C_7), 66.3 (d, C_3), 127.1 (d, C_{11}), 128.3 (d), 129.1 (d) (2C_9 et 2C_{10}), 138.2 (s, C_8).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 191 (M^+ , 31), 190 (18), 160 (3), 146 (10), 134 (22), 132 (4), 118 (5), 114 (18), 104 (3), 100 (36), 92 (11), 91 (100), 89 (3), 82 (3), 71 (8), 65 (11), 55 (3).

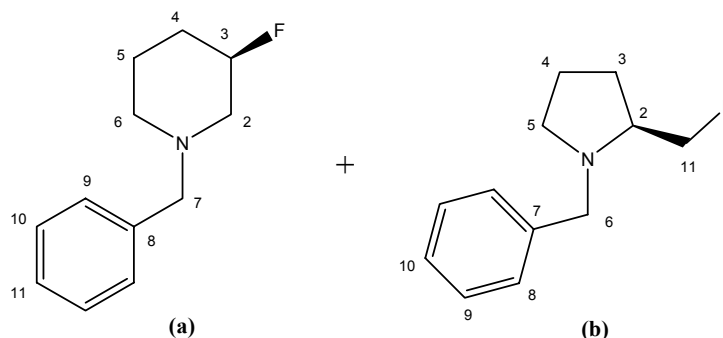
IV.2. Synthèse des composés fluorés

Mode opératoire I : Procédure générale d'agrandissement de cycle induit par le DAST:

A une solution de prolinol (0.5 mmol) dans le THF ou le dichlorométhane (5 mL) à 0 °C, est ajouté goutte à goutte le DAST (0.7 mmol, 1.4 équiv). Après 1 h à 0 °C, la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0 °C et hydrolysé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est extraite par l'acétate d'éthyle (2×20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

(*R*)-*N*-Benzyl-3-fluoropipéridine (**84**) et (*S*)-*N*-Benzyl-2-fluorométhylpyrrolidine (**85**)²⁷

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **35** (100 mg, 0.52 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (96 μL , 0.78 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). **84** et **85** sont obtenus en mélange inséparable (60 mg, 0.31 mmol, 60%) avec un rapport de 57/43 en faveur de la pipéridine **84**.



Formule brute : C₁₂H₁₆FN **Masse moléculaire :** M = 193 g.mol⁻¹

IR (film) : mélange 84 + 85 : 3028, 2945, 2799, 1495, 1453, 1375, 1349, 1263, 1156, 1105, 1073, 1018, 988, 969, 736, 697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 84 + 85 : δ 1.46–1.98 (4H_a et 4H_b, 2H_{4a}, 2H_{5a}, 2H_{3b}, et 2H_{4b}), 2.19–2.32 (1H_a et 1H_b, H_{5b} et H_{6a}), 2.36 (ddd, J = 8.1, 7.0, 7.0 Hz, 1H_a, H_{2a}), 2.49 (m, 1H_a, H_{6'a}), 2.78 (m, 1H_a, H_{2'a}), 2.88 (m, 1H_b, H_{2b}), 2.94 (m, 1H_b, H_{5'b}), 3.48 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H_b, H_{6b}), 3.54 (s, 2H_a, 2H₇), 4.03 (d_{syst. AB}, J = 13.1 Hz, 1H_b, H_{6'b}), 4.20–4.40 (2H_b, 2H_{11b}), 4.60 (dddd, J = 48.1, 7.7, 7.7, 3.8, 3.8 Hz, 1H_a, H_{3a}), 7.20–7.27 (1H_a et 1H_b, H_{Ar}), 7.27–7.35 (4H_a et 4H_b, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 84 + 85 : δ 22.2 (dt, J = 8 Hz, C_{5a}), 23.1 (t, C_{4b}), 27.3 (dt, C_{3b}), 30.2 (dt, J = 19 Hz, C_{4a}), 52.9 (t, C_{5b}), 54.7 (t, C_{6a}), 57.6 (dt, J = 23 Hz, C_{2a}), 59.7 (t, C_{6b}), 62.6 (dd, J = 20 Hz, C_{2b}), 62.9 (t, C_{7a}), 86.1 (dt, J = 169 Hz, C_{11b}), 88.3 (dd, J = 170 Hz, C_{3a}), 127.0 (d), 127.1 (d), 128.2 (d), 128.9 (d), 129.1 (d) (2C_{9a}, 2C_{10a}, C_{11a}, 2C_{8b}, 2C_{9b} et C_{10b}), 137.9 (s, C_{8a}), 139.5 (s, C_{7b}).

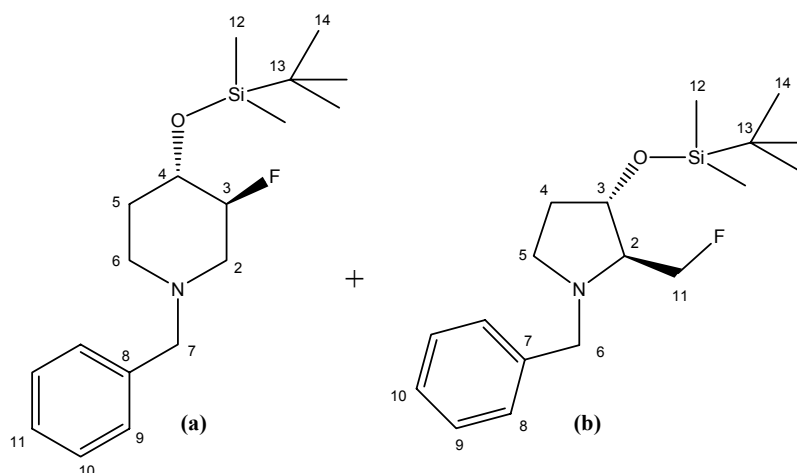
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 84 : 193 (M⁺, 44), 192 (42), 172 (2), 160 (2), 146 (6), 132 (4), 117 (6), 116 (54), 102 (45), 92 (19), 91 (100), 89 (4), 73 (3), 65 (16), 55 (5), 51 (3).

85 : 193 (M⁺, 13), 192 (9), 161 (9), 160 (65), 146 (2), 130 (2), 116 (14), 102 (10), 92 (11), 91 (100), 89 (3), 74 (3), 65 (13), 59 (2), 51 (3).

(3S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-3-fluoropipéridine (714) et

(2S,3S)-N-Benzyl-3-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-2-fluorométhylpyrrolidine (715)

Le prolinol **671** (24 mg, 0.07 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (15 µL, 0.10 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) en suivant le mode opératoire général I pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Les composés **714** et **715** sont obtenus en mélange inséparable (12 mg, 0.38 mmol, 55%) avec un rapport 50/50.



Formule brute : C₁₈H₃₀FNOSi

Masse moléculaire : M = 323 g.mol⁻¹

IR (film) : mélange 714+715 : 3057, 2935, 1596, 1490, 1448, 1375, 1213, 1185, 1070, 1035, 1004, 989, 907, 745, 710 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 714 + 715 : δ -0.01–0.02 (6H_a et 6H_b, H_{12a} et H_{12b}), 0.81–0.84 (9H_a et 9H_b, H_{14a} et H_{14b}), 1.49–1.64 (1H_a et 1H_b, H_{5a} et H_{4b}), 1.76–1.88 (1H_a et 1H_b, H_{5'a} et H_{4'b}), 2.06 (ddd, *J* = 10.8, 10.8, 3.0 Hz, 1H_a, H_{6a}), 2.16 (m, 1H_a, H_{2a}), 2.54 (m, 1H_b, H_{5b}), 2.69–2.58 (1H_a et 1H_b, H_{6'a} et H_{2b}), 2.83 (m, 1H_b, H_{5'b}), 2.91 (m, 1H_a, H_{2'a}), 3.46 (d_{syst. AB}, *J* = 13.1 Hz, 1H_a, H_{7a}), 3.49 (d_{syst. AB}, *J* = 13.1 Hz, 1H_a, H_{7'a}), 3.52 (d_{syst. AB}, *J* = 13.1 Hz, 1H_b, H_{6b}), 3.58 (m, 1H_a, H_{4a}), 3.93 (d_{syst. AB}, *J* = 13.1 Hz, 1H_b, H_{6'b}), 4.37–4.08 (1H_a et 3H_b, H_{3a}, H_{3b} et 2H_{11b}), 7.15–7.29 (5H_a et 5H_b, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 714 + 715 : δ -4.8 (q), -4.7 (q), -4.7 (q), -4.6 (q) (2C_{12a} et 2C_{12b}), 18.0 (s), 18.1 (s) (C_{13a} et C_{13b}), 25.8 (q, 3C_{14a} et 3C_{14b}), 32.0 (t, C_{5a}), 33.5 (t, C_{4b}), 50.3 (t, C_{6a}), 51.9 (t, C_{5b}), 54.8 (dt, *J* = 23 Hz, C_{2a}), 59.9 (t, C_{6b}), 62.4 (t, C_{7a}), 70.4 (d, C_{2b}), 72.0 (dd, *J* = 19 Hz, C_{4a}), 73.8 (d, C_{3b}), 83.4 (dt, *J* = 171 Hz, C_{11b}), 91.9 (dd, *J* = 171 Hz, C_{3a}), 127.0 (d), 127.1 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.9 (d), 129.0 (d) (2C_{9a}, 2C_{10a}, 2C_{11a}, 2C_{8b}, 2C_{9b} et C_{10b}), 138.0 (s, C_{8a} ou C_{7b}), 139.3 (s, C_{8a} ou C_{7b}).

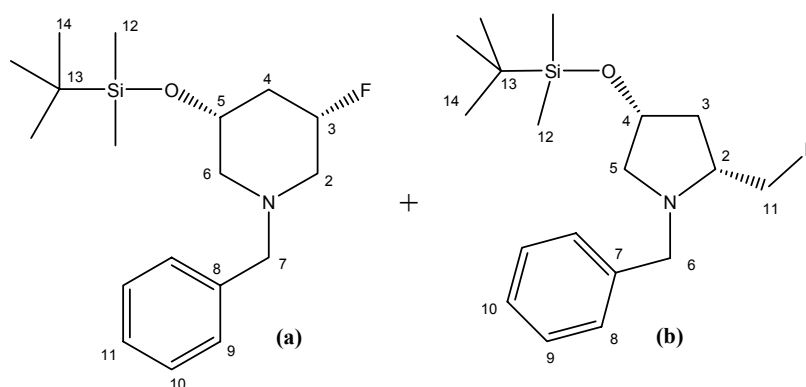
SM (IE, 70 eV) *m/z* (intensité relative) : 714 : 323 (M⁺, 4), 308 (3), 302 (4), 290 (4), 267 (10), 266 (48), 232 (9), 172 (8), 159 (3), 147 (12), 132 (3), 100 (3), 92 (9), 91 (100), 77 (8), 75 (4), 74 (3), 75 (5), 65 (4), 56 (3).

715 : 323 (M⁺, 3), 308 (3), 291 (14), 290 (58), 267 (7), 266 (30), 232 (7), 172 (6), 159 (3), 147 (9), 132 (3), 92 (9), 91 (100), 77 (8), 75 (8), 74 (13), 75 (6), 65 (5), 56 (3).

(3*S*,5*R*)-*N*-Benzyl-5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-3-fluoropipéridine (716) et

(2*R*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2-fluorométhylpyrrolidine (717)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **676** (150 mg, 0.47 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (86 μ L, 0.65 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/ Et₂O : 98/2). Les composés **716** et **717** sont obtenus en mélange inséparable (100 mg, 0.31 mmol, 73%) avec un rapport de 75/25 en faveur de la pipéridine **716**.



Formule brute : C₁₈H₃₀FNOSi

Masse moléculaire : M = 323 g.mol⁻¹

IR (film) : 716+717 : 2954, 2929, 2857, 1471, 1383, 1256, 1178, 1148, 1105, 1020, 837, 776, 740, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 716+717 : δ -0.03 (3H_b, H_{12b}), -0.01 (3H_b, H_{12b'}), 0.00 (3H_a, H_{12a}), 0.02 (3H_a, H_{12'a}) 0.80–0.86 (9H_a et 9H_b, H_{14a} et H_{14b}), 1.10 (dd, *J* = 14.8, 7.1 Hz, 1H_b), 1.39 (m, 1H_a), 1.60 (m, 1H_b), 1.80–1.95 (2H_a), 2.15 (m, 1H_b), 2.35 (m, 1H_a), 2.48 (m, 1H_b), 2.81–2.88 (1H_a et 1H_b), 3.00 (m, 1H_b), 3.05 (m, 1H_a) (2H_{2a}, 2H_{6a}, 2H_{4a}, H_{2b}, 2H_{3b}, H_{4b}, 2H_{5b}), 3.50 (d_{syst. AB}, *J* = 13.2 Hz, 1H_a, H_{7a}), 3.53 (d_{syst. AB}, *J* = 13.5 Hz, 1H_b, H_{6b}), 3.62 (d_{syst. AB}, *J* = 13.2 Hz, 1H_a, H_{7'a}), 3.72 (m, 1H_a, H_{5a}), 4.01 (d_{syst. AB}, *J* = 13.6 Hz, 1H_b, H_{6'b}), 4.24–4.62 (1H_a et 2H_b, H_{3a} et 2H_{11b}), 7.18–7.34 (5H_a et 5H_b, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 716+717 : δ -4.8 (q, 2C_{12b}) -4.8 (q, 2C_{12a}), 18.1 (s, C_{13a} et C_{13b}), 25.8 (q, 3C_{14a}), 25.8 (q, 3C_{14b}), 37.8 (dt, *J* = 5 Hz, C_{3b}), 41.1 (dt, *J* = 18 Hz, C_{4a}), 56.6 (dt, *J* = 26 Hz, C_{2a}), 59.3 (t, C_{5b} ou C_{6b}), 60.3 (t, C_{6a} ou C_{7a}), 61.8 (dd, *J* = 61.8 Hz, C_{2b}), 62.1 (t, C_{6a} ou C_{7a}), 62.3 (t, C_{5b} ou C_{6b}), 66.3 (dd, *J* = 15 Hz, C_{5a}), 71.0 (d, C_{4b}), 86.6 (dt, *J* = 169 Hz, C_{11b}), 86.8 (dd, *J* = 171 Hz, C_{3a}), 126.8 (d), 127.2 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.6 (d), 128.9 (d) (2C_{9a}, 2C_{10a}, C_{11a}, 2C_{8b}, 2C_{9b} et C_{10b}), 137.6 (s, C_{8a}), 139.3 (s, C_{7b}).

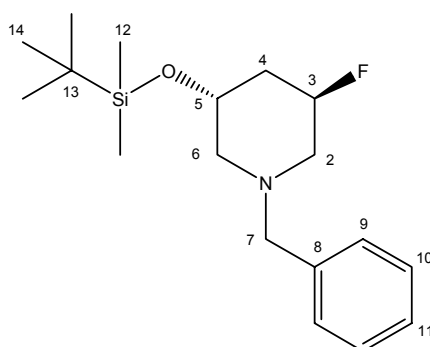
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 716 : 323 (2), 303 (3), 267 (7), 266 (35), 246 (5), 212 (3), 191 (4), 190 (4), 144 (2), 134 (11), 101 (4), 92 (9), 91 (100), 77 (4), 73 (9), 65 (3).

717 : 323 (1), 308 (2), 291 (15), 290 (58), 267 (4), 266 (21), 246 (3), 191 (2), 158 (7), 134 (5), 101 (3), 92 (8), 91 (100), 77 (4), 75 (5), 74 (8), 73 (8), 65 (4), 59 (2).

(3R,5S)-N-Benzyl-5-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-3-fluoropipéridine (718) et (2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-2-fluorométhylpyrrolidine (719)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **212** (500 mg, 1.56 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (245 μ L, 2.18 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (15 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Les composés **718** (265 mg, 0.82 mmol, 53%) et **719** (39 mg, 0.12 mmol, 8%) sont ainsi isolés respectivement sous forme d'un solide blanc et d'une huile jaune.

(3R,5S)-N-Benzyl-5-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-3-fluoropipéridine (718)



Formule brute : $C_{18}H_{30}NFOSi$

Masse moléculaire : $M = 323 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -6.7$ (c 0,135, $CHCl_3$).

IR (pur) : 2921, 1460, 1252, 1153, 1090, 835, 776, 739, 699 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 0,01 (s, 3H, H_{12}), 0,03 (s, 3H, $H_{12'}$), 0,83 (s, 9H, H_{14}), 1,51 (m, 1H, H_4), 1,99–2,29 (m, 3H, H_2 , $H_{4'}$ et H_6), 2,79–2,92 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 3,52 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_7), 3,64 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.4$ Hz, 1H, $H_{7'}$), 4,06 (dddd, $J = 9.5, 9.5, 4.5, 4.5$ Hz, 1H, H_5), 4,80 (dm, $J = 47.2$ Hz, 1H, H_3), 7,15–7,40 (5H, H_{Ar}).

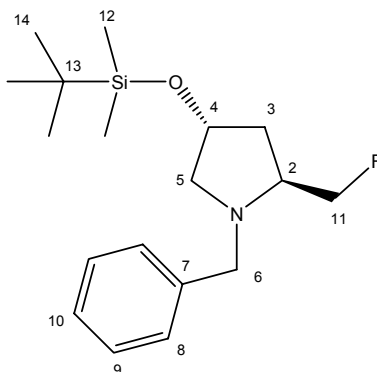
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ - 4,8 (q, C_{12}), - 4,8 (q, $C_{12'}$), 18,1 (s, C_{13}), 25,8 (q, 3 C_{14}), 38,8 (dt, $J = 20.2$ Hz, C_4), 56,1 (dt, $J = 20.2$ Hz, C_2), 60,2 (t, C_6), 62,3 (t, C_7), 65,1 (d, C_5), 87,9 (dd, $J = 171.2$ Hz, C_3), 127,1 (d, C_{11}), 128,2 (d, 2 C_{10}), 129,0 (d, 2 C_9), 137,5 (s, C_8).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 323 (M^+ , 2), 308 (3), 303 (2), 290 (2), 266 (31), 246 (4), 232 (2), 192 (3), 191 (4), 190 (3), 134 (11), 102 (2), 100 (2), 92 (9), 91 (100), 77 (3), 75 (4), 73 (10), 65 (3), 59 (3).

Point de fusion : 43°C

SMHR : Trouvé: m/z 324.2151. Calc. pour $C_{18}H_{31}NFOSi$: $(MH)^+$, 324.2154.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyl diméthylsilanyloxy)-2-fluorométhylpyrrolidine (719)



Formule brute : $C_{18}H_{30}FNOSi$

Masse moléculaire : $M = 323 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -16.8$ (c 0.62, $CHCl_3$).

IR (film) : 2954, 2929, 2857, 1471, 1455, 1381, 1255, 1119, 1030, 1008, 913, 836, 776, 700 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 0.00 (s, 6H, H_{12}), 0.85 (s, 9H, H_{14}), 1.81–1.88 (2H, $2H_3$), 2.30 (m, 1H, H_5), 3.06–3.20 (2H, H_2 et H_5'), 3.52 (m, 1H, H_6), 4.00 (m, 1H, H_6'), 4.21–4.38 (3H, H_4 , $2H_{11}$), 7.19–7.32 (5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ -4.8 (q, $2C_{12}$), 18.0 (s, C_{13}), 25.8 (q, $3C_{14}$), 37.5 (dt, $J = 4$ Hz, C_3), 59.9 (t, C_6), 61.8 (dd, $J = 19$ Hz, C_2), 62.5 (t, C_5), 70.3 (d, C_4), 85.8 (dt, $J = 169$ Hz, C_{11}), 127.0 (d, C_{10}), 128.3 (d), 128.8 (d) ($2C_8$ et $2C_9$), 139.3 (s, C_7).

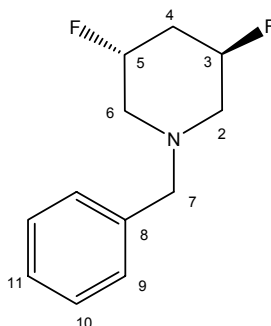
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 308 (3), 292 (6), 291 (24), 290 ($(M-CH_2F)^+$, 100), 266 (8), 158 (11), 92 (6), 91 (86), 75 (12), 74 (14), 56 (8).

SMHR : Trouvé: m/z 324.2154. Calc. pour $C_{18}H_{31}NFOSi$: $(MH)^+$, 324.2154.

(3R,5R)-N-Benzyl-3,5-difluoropipéridine (720)

A une solution du prolinol **212** (345 mg, 1.1 mmol, 1.0 équiv) dans le THF (5 mL) à 0 °C, est ajouté goutte à goutte le DAST (296 μ L, 2.4 mmol, 2.25 équiv). Après 30 min à 0 °C, le milieu est chauffé à reflux pendant 15 h. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0 °C et hydrolysé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×10 mL). Les phases organiques sont

rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10), et la difluoropipéridine **720** (193 mg, 0.91mmol, 85%) est obtenue sous forme d'huile brune.



Formule brute : C₁₂H₁₅F₂N **Masse moléculaire :** M = 211 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 22.1 (c 0.24, CHCl₃).

IR (film) : 2952, 2807, 1732, 1495, 1454, 1382, 1340, 1295, 1154, 1104, 1057, 1029, 986, 961, 929, 817, 748, 721, 699 cm⁻¹.

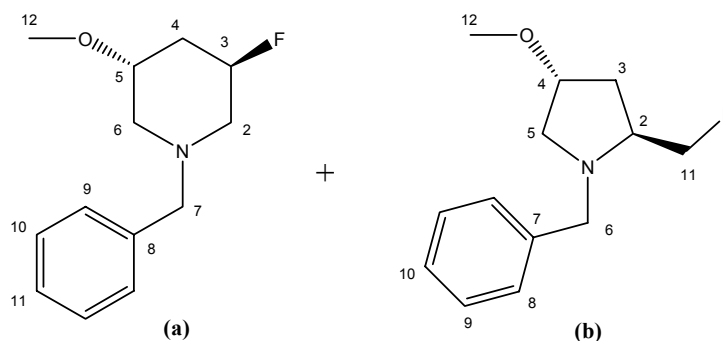
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.01–2.09 (2H, H₄), 2.57 (m, 2H, H₂ et H₆), 2.69 (ddd, J = 21.3, 11.7, 3.1 Hz, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 3.61 (d_{syst. AB}, J = 13.4 Hz, 1H, H₇), 3.65 (d_{syst. AB}, J = 13.4 Hz, 1H, H_{7'}), 4.88 (dm, J = 48.3 Hz, 2H, H₃ et H₅), 7.24–7.36 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ddt, J = 20, 20 Hz, C₄), 56.3 (dt, J = 14 Hz, C₂ et C₆), 62.1 (t, C₇), 86.6 (ddd, J = 172, 7 Hz, C₃ et C₅), 127.4 (d, C₁₁), 128.4 (d, 2C₁₀), 129.0 (d, 2C₉), 137.0 (s, C₈).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 211 (M⁺, 42), 210 (26), 178 (2), 134 (49), 120 (32), 92 (22), 91 (100), 89 (4), 73 (4), 65 (14), 51 (3).

(3R,5R)-N-Benzyl-3-fluoro-5-méthoxypipéridine(725) et (2S,4R)-N-Benzyl-2-fluorométhyl-4-méthoxypyrrolidine (726)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **683** (11 mg, 0.05 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (9 μL, 0.07 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (3 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). **725** et **726** sont obtenus en mélange inséparable (6 mg, 0.03 mmol, 55%) avec un rapport de 55/45 en faveur de **725**.



Formule brute : C₁₃H₁₈FNO

Masse moléculaire : M = 223 g.mol⁻¹

IR (film) : mélange 725 + 726 : 2944, 2818, 1495, 1454, 1381, 1263, 1179, 1149, 1102, 1028, 911, 801, 735, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 725 + 726 : δ 1.57–1.70 (1H_a et 1H_b, H_{4a} et H_{3b}), 1.83 (dd, *J* = 10.3, 9.7 Hz, 1H_a, H_{6a}), 2.00 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 5.4 Hz, 1H_a, H_{4a}), 2.15 (m, 1H_b, H_{3b}), 2.30 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H_b, H_{5b}), 2.43 (m, 1H_b, H_{5'b}), 2.80–3.03 (1H_b et 3H_a, 2H_{2a}, H_{6a} et H_{2b}), 3.17 (s, 3H_b, H_{12b}), 3.22–3.31 (4H_a, H_{5a} et H_{12a}), 3.41 (d_{syst. AB}, *J* = 13.3 Hz, 1H_b, H_{6b}), 3.51 (d_{syst. AB}, *J* = 13.2 Hz, 1H_a, H_{7a}), 3.56 (d_{syst. AB}, *J* = 13.2 Hz, 1H_a, H_{7'a}), 3.75 (m, 1H_b, H_{4b}), 4.00 (d_{syst. AB}, *J* = 13.3 Hz, 1H_b, H_{6'b}), 4.32 (ddd, *J* = 47.4, 9.4, 5.3 Hz, 1H_b, H_{11b}), 4.38 (m, 1H_b, H_{11b}), 4.51 (dm, *J* = 48.8 Hz, 1H_a, H_{3a}), 7.14–7.29 (5H_a et 5H_b, H_{Ar}).

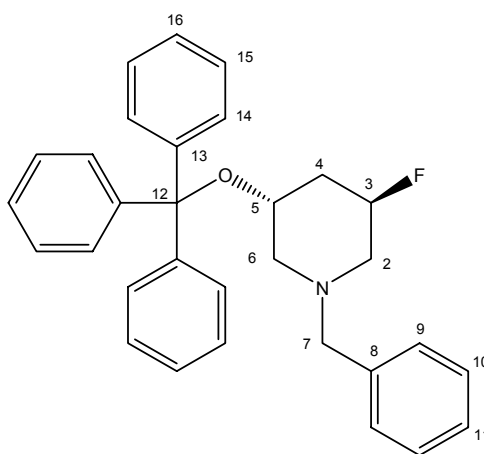
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 725 + 726 : δ 33.2 (t, C_{3b}), 36.0 (dt, *J* = 18 Hz, C_{4a}), 55.5 (q, C_{12a} et C_{12b}), 55.7 (t, C_{5b} ou C_{6a}), 55.8 (dt, *J* = 14 Hz, C_{2a}), 56.1 (t, C_{5b} ou C_{6a}), 58.1 (t, C_{6b}), 60.8 (dd, *J* = 20 Hz, C_{2b}), 61.3 (t, C_{7a}), 73.2 (dd, *J* = 13 Hz, C_{5a}), 78.3 (d, C_{4b}), 85.9 (dt, *J* = 169 Hz, H_{11b}), 85.8 (dd, *J* = 172 Hz, H_{3a}), 126.0 (d), 126.3 (d), 127.2 (d), 127.3 (d), 127.9 (d), 128.0 (d) (2C_{9a}, 2C_{10a}, C_{11a}, 2C_{8b}, 2C_{9b} et C_{10b}), 136.5 (s), 137.6 (s) (C_{7b} et C_{8a}).

SM (IE, 70 eV) *m/z* (intensité relative) : mélange 725 + 726 : : 223 (M⁺, 5), 222 (4), 208 (4), 193 (6), 192 (4), 191 (3), 190 (13), 178 (6), 146 (7), 134 (8), 132 (7), 120 (9), 118 (3), 102 (3), 92 (10), 91 (100), 89 (3), 82 (3), 65 (10), 58 (3).

(3R,5R)-N-Benzyl-3-fluoro-5-trityloxypipéridine (727) et (2S,4R)-N-Benzyl-4-trityloxy-2-fluorométhylpyrrolidine (728)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **685** (134 mg, 0.30 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (56 μ L, 0.42 mmol, 1.4 équiv) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Les composés **727** (40 mg, 0.09 mmol, 33%) et **728** (9mg, 0.02 mmol, 5%) sont ainsi isolés.

(3R,5R)-N-Benzyl-3-fluoro-5-trityloxypipéridine (727)



Formule brute : $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NFO}$

Masse moléculaire : $M = 451 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.5$ (c 0.26, CHCl_3).

IR (film) : 2921, 2852, 1597, 1491, 1448, 1151, 1059, 1029, 745, 698 cm^{-1} .

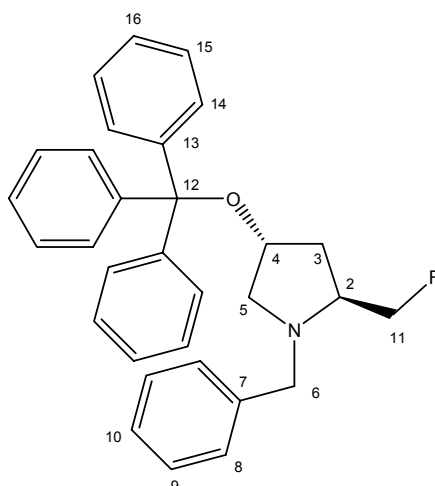
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.34 (m, 1H, H_4), 1.45 (m, 1H, H_4'), 1.59 (m, 1H, H_6), 2.06 (m, 1H, H_6'), 2.19 (ddd, $J = 32.1, 12.5, 2.0$ Hz, 1H, H_2), 2.66 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 4.0$ Hz, 1H, H_2'), 3.30 (s, 2H, 2H_7), 3.89 (dddd, $J = 8.0, 8.0, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H_5), 4.66 (dm, $J = 46.8$ Hz, 1H, H_3), 7.09–7.24 (14H, H_{Ar}), 7.34–7.41 (6H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 36.8 (dt, $J = 20$ Hz, C_4), 56.3 (dt, $J = 21$ Hz, C_2), 58.2 (t, C_6 ou C_7), 62.2 (t, C_6 ou C_7), 66.9 (d, C_5), 77.3 (s, C_{12}), 87.9 (dd, $J = 175$ Hz, C_3), 127.0 (d), 127.8 (d), 128.2 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 129.0 (d) ($2\text{C}_9, 2\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, 6\text{C}_{14}, 6\text{C}_{15}, 3\text{C}_{16}$), 137.6 (s, C_8), 144.9 (s, 3C_{13}).

MS (IC, CH_4) : m/z (intensité relative) 452 (MH^+ , 100), 432 (20), 279 (4), 271 (9), 262 (6), 244 (23), 244 (86), 210 (19), 208 (14), 192 (28), 167 (17), 127 (9), 106 (6).

SMHR : Trouvé: m/z 452.2392. Calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NFO}$: (MH) $^+$, 452.2390.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-trityloxy-2-fluorométhylpyrrolidine (728)



Formule brute : C₃₁H₃₀FNO

Masse moléculaire : M = 451 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 40.7 (c = 0.27, CHCl₃).

IR (film) : 3059, 3028, 2942, 2799, 1597, 1492, 1449, 1379, 1219, 1153, 1058, 1029, 994, 899, 745, 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.54–1.66 (2H, H₃), 2.14 (dd, J = 9.7, 6.9 Hz, 1H, H₅), 2.50 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H, H₅), 2.96 (m, 1H, H₂), 3.38 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H₆), 3.92 (d_{syst. AB}, J = 13.0 Hz, 1H, H₆), 4.06–4.26 (3H, H₄ et H₁₁), 7.15–7.30 (14H, H_{Ar}), 7.40–7.48 (6H, H_{Ar}).

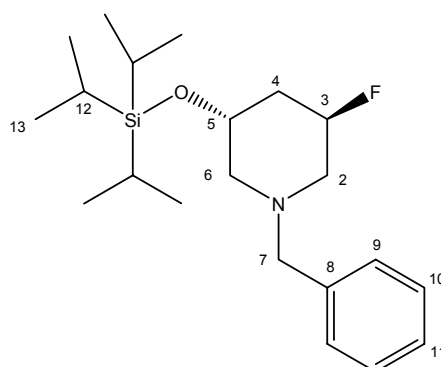
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 34.9 (dt, J = 5 Hz, C₃), 59.2 (t, C₅ ou C₆), 60.3 (t, C₅ ou C₆), 61.3 (dd, J = 19 Hz, C₂), 71.9 (d, C₄), 85.6 (dt, J = 169 Hz, C₁₁), 87.1 (s, C₁₂), 126.9 (d), 127.0 (d), 127.8 (d), 128.1 (d), 128.7 (d), 128.9 (d) (2C₈, 2C₉, C₁₀, 6C₁₄, 6C₁₅, 3C₁₆), 138.7 (s, C₇), 144.8 (s, 3C₁₃).

MSHR : Trouvé : m/z 452.2384. Calc. pour C₃₁H₃₁NFO : (MH)⁺, 452.2384.

(3R,5R)-N-Benzyl-3-fluoro-5-triisopropylsilanyloxy pipéridine (729) et (2S,4R)-N-Benzyl-4-triisopropylsilanyloxy-2-fluorométhylpyrrolidine (730)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **213** (232 mg, 0.64 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (116 μL, 0.89 mmol, 1.4 équiv) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative de silice (cyclohexane/Et₂O : 90/10). **729** (175 mg, 0.48 mmol, 75%) et **730** (21 mg, 0.06 mmol, 9%) sont ainsi isolés.

(3R,5R)-N-Benzyl-3-fluoro-5-triisopropylsilyloxy pipéridine (729)



Formule brute : C₂₁H₃₆NFOSi

Masse moléculaire : M = 365 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 16.5 (c 1.20, CHCl₃).

IR (film) : 2942, 2865, 2800, 1462, 1383, 1248, 1155, 1102, 1068, 975, 881, 798, 739, 678 cm⁻¹.

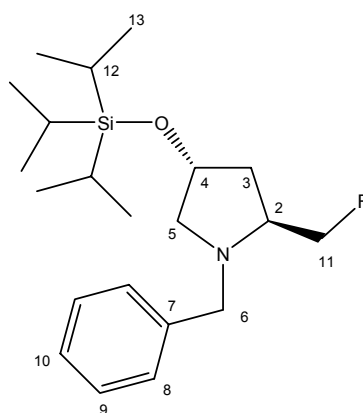
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.95–1.09 (21H, H₁₂ et H₁₃), 1.53 (m, 1H, H₄), 2.02 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H, H₆), 2.16–2.32 (2H, H₂ et H_{4'}), 2.87–2.96 (2H, H_{2'} et H_{6'}), 3.60 (s, 2H, 2H₇), 4.16 (dddd, J = 8.9, 8.9, 4.3, 4.3 Hz, 1H, H₅), 4.84 (dm, J = 47.5 Hz, 1H, H₃), 7.22–7.34 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 12.2 (d, 3C₁₂), 18.0 (q, 6C₁₃), 39.1 (dt, J = 20 Hz, C₄), 56.1 (dt, J = 20 Hz, C₂), 60.4 (t, C₆), 62.3 (t, C₇), 65.1 (d, C₅), 88.0 (dd, J = 170 Hz, C₃), 127.1 (d, C₁₁), 128.2 (d, 2C₉), 129.1 (d, 2C₁₀), 137.6 (s, C₈).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 365 (M⁺, 10), 345 (4), 332 (3), 322 (48), 302 (4), 274 (3), 192 (14), 191 (4), 172 (6), 151 (4), 134 (8), 120 (5), 92 (9), 91 (100), 77 (3), 75 (3), 59 (4).

MSHR : Trouvé : m/z 366.2623. Calc pour C₂₈H₃₅NFOSi : (MH)⁺, 366.2623.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-triisopropylsilyloxy-2-fluorométhylpyrrolidine (730)



Formule brute : C₂₁H₃₆FNOSi

Masse moléculaire : M = 365 g.mol⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -40.7$ ($c = 0.27$, CHCl_3).

IR (film) : 2942, 2865, 1495, 1463, 1382, 1246, 1119, 1053, 1013, 914, 882, 736, 698, 681 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.01–1.04 (21H, H_{13}), 1.88–1.93 (2H, H_3), 2.38 (dd, $J = 9.8$, 5.5 Hz, 1H, H_5), 3.11–3.24 (2H, H_2 et H_5), 3.57 (d_{syst. AB}, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_6), 4.03 (d_{syst. AB}, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_6), 4.24–4.43 (3H, H_4 , 2 H_{11}), 7.21–7.34 (5H, H_{Ar}).

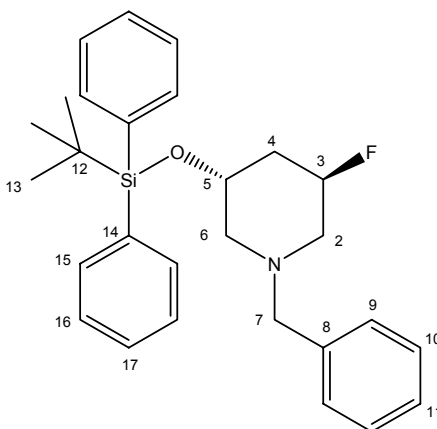
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 11.9 (s, 3 C_{12}), 17.8 (q, 6 C_{13}), 37.8 (dt, $J = 5$ Hz, C_3), 59.8 (t, C_6), 61.7 (dd, $J = 19$ Hz, C_2), 62.8 (t, C_5), 70.4 (d, C_4), 85.7 (dt, $J = 170$ Hz, C_{11}), 126.8 (d, C_{10}), 128.2 (d), 128.7 (d) (2 C_8 , 2 C_9), 139.1 (s, C_7).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 365 (M^+ , 3), 333 (6), 332 (25), 323 (8), 322 (27), 192 (9), 151 (3), 134 (6), 131 (4), 120 (4), 105 (3), 103 (3), 92 (8), 91 (100), 77 (5), 75 (6), 65 (3).

**(3R,5R)-N-Benzyl-3-(tert-butyldiphénylsilanyloxy)-5-fluoropipéridine (731) et
(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldiphénylsilanyloxy)-2-fluorométhylpyrrolidine (732)**

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **214** (129 mg, 0.29 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (57 μL , 0.41 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (10 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Les composés **731** (78 mg, 0.18 mmol, 61%) et **732** (6 mg, 0.013 mmol, 4%) sont ainsi isolés.

(3R,5R)-N-Benzyl-3-(tert-butyldiphénylsilanyloxy)-5-fluoropipéridine (731)



Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NFOSi}$

Masse moléculaire : $M = 447 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +37.6$ ($c = 0.35$, CHCl_3).

IR (film) : 3069, 2930, 2856, 2800, 1588, 1471, 1427, 1360, 1154, 1105, 1027, 976, 821, 738, 698 cm^{-1} .

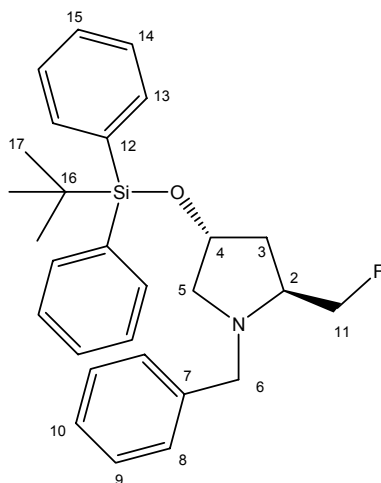
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.04 (s, 9H, H_{13}), 1.67 (m, 1H, H_4), 1.98 (m, 1H, H_4'), 2.15 (m, 1H, H_6), 2.40 (ddd, $J = 29.1, 12.1, 2.0$ Hz, 1H, H_2), 2.58–2.74 (m, 2H, H_2' et H_6'), 3.50 (s, 2H, 2H_7), 4.13 (dddd, $J = 8.0, 8.0, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H_5), 4.83 (dddddd, $J = 47.7, 5.0, 5.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H, H_3), 7.21–7.43 (11H, H_{Ar}), 7.65–7.58 (4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 19.2 (s, C_{12}), 27.0 (q, 3C_{13}), 38.5 (dd, $J = 20$ Hz, C_4), 56.3 (dt, $J = 21$ Hz, C_2), 59.6 (t, C_6), 62.2 (t, C_7), 66.2 (dd, $J = 3$ Hz, C_5), 87.7 (dd, $J = 170$ Hz, C_3), 127.1 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.2 (d), 129.0 (d), 129.6 (d), 129.7 (d) ($2\text{C}_9, 2\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, 2\text{C}_{17}, 4\text{C}_{16}$), 134.2 (s), 134.0 (s) (4C_{15}), 135.7 (d, 2C_{17}), 137.6 (s, C_8).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 447 (M^+ , 1), 414 (2), 392 (7), 391 (27), 390 (82), 370 (4), 225 (3), 222 (3), 201 (8), 199 (10), 192 (7), 191 (6), 183 (9), 181 (6), 170 (5), 135 (7), 92 (8), 91 (100), 65 (3).

SMHR : Trouvé: m/z 448.2473. Calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NFOSi}$: (MH) $^+$, 448.2472.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butylidiphénylsilanyloxy)-2-fluorométhylpyrrolidine (732)



Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FNOSi}$

Masse moléculaire : $M = 447 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.2$ ($c = 0.16, \text{CHCl}_3$).

IR (film) : 3070, 2930, 2856, 1472, 1428, 1380, 1112, 1009, 912, 822, 740, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.05 (s, 9H, H_{17}), 1.68 (m, 1H, H_3), 1.92 (ddd, $J = 12.8, 8.2, 4.4$ Hz, 1H, H_3'), 2.48 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H, H_5), 3.03 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H, H_5'), 3.22 (m, 1H, H_2), 3.60 ($\text{d}_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_6), 4.02 ($\text{d}_{\text{sys. AB}}$, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_6'), 4.14–4.36 (3H, $\text{H}_4, 2\text{H}_{11}$), 7.20–7.44 (12H, H_{Ar}), 7.57–7.65 (3H, H_{Ar}).

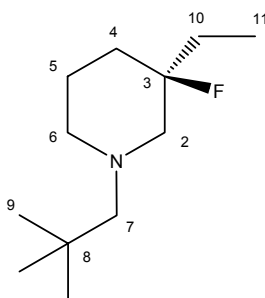
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 19.1 (s, C_{16}), 26.9 (q, C_{17}), 37.4 (dt, $J = 5$ Hz, C_3), 59.9 (t, C_6), 61.8 (dd, $J = 19$ Hz, C_2), 62.3 (t, C_5), 71.4 (d, C_4), 85.9 (dt, $J = 169$ Hz, C_{11}), 127.0 (d), 127.6 (d),

128.2 (d), 128.8 (d), 129.7 (d) (2C₈, 2C₉, C₁₀, 4C₁₃, 4C₁₄), 134.0 (s, 2C₁₂), 133.9 (s, C₇), 135.7 (d, 2C₁₅).

SM (IE, 70 eV) : *m/z* (intensité relative): 447 (M⁺, 1), 392 (5), 391 (20), 390 (67), 370 (3), 225 (2), 222 (2), 201 (11), 199 (14), 197 (4), 192 (6), 191 (5), 135 (7), 134 (4), 105 (3), 92 (8), 91 (100), 77 (3), 65 (3).

(R)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-3-éthyl-3-fluoropipéridine(736)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **689** (256 mg, 1.29 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (236 μ L, 1.80 mmol, 1.4 équiv) dans le dichlorométhane pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane/éther diéthylique : 95/5). La 3-fluoropipéridine **736** (196 mg, 0.975 mmol, 76%) est isolée sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₂H₂₄NF **Masse moléculaire :** M = 201 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 12.6 (c 1.42, CHCl₃).

IR (film) : 2948, 2865, 2792, 1463, 1359, 1126, 951, 891 cm⁻¹.

RMN ¹H (CHCl₃, 400 MHz) : δ 0.88 (s, 9H, H₉), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₁), 1.65–1.43 (3H, 2H₄ et H₅), 1.66–1.79 (3H, H_{5'}, H₁₀, H_{10'}), 2.02 (d_{syst AB}, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₇), 2.07 (d_{syst AB}, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_{7'}), 2.41–2.55 (4H, H₂ et H₆).

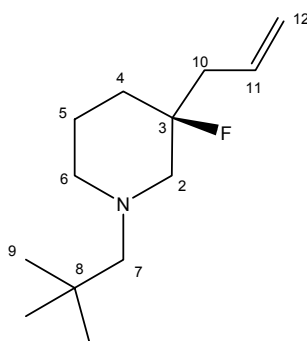
RMN ¹³C (CHCl₃, 100 MHz) : δ 7.0 (dq, *J* = 4 Hz, C₁₁), 22.9 (t, C₅), 27.7 (q, 3C₉), 29.8 (dt, *J* = 23.0 Hz, C₁₀), 32.7 (dt, *J* = 22.0 Hz, C₄), 33.2 (s, C₈), 56.1 (t, C₆), 63.5 (dt, *J* = 24.0 Hz, C₂), 69.8 (t, C₇), 94.8 (ds, *J* = 171.0 Hz, C₃).

SM (IE, 70 eV) *m/z* (intensité relative) : 201 (M⁺,1), 186 (7), 145 (10), 144 (100), 124 (12), 116 (2), 102 (3), 55 (4).

SMHR : Trouvé: *m/z* 202.1957. Calc. pour C₁₂H₂₅NF : (MH)⁺, 202.1971.

(S)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-3-allyl-3-fluoropipéridine (737)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **691** (256 mg, 1.21 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (220 μ L, 1.70 mmol, 1.4 équiv) dans le dichlorométhane (10 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane/éther diéthylique : 95/5). La pipéridine **737** (229 mg, 1.05 mmol, 89%) est isolée sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₃H₂₄FN **Masse moléculaire :** M = 213 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 11.6 (c = 1.65, CHCl₃).

IR (film) : 2950, 2865, 2787, 1643, 1466, 1360, 1115, 1023, 999, 976, 914 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.86 (9H, H₉), 1.49 (m, 1H, H₅), 1.56–1.62 (2H, 2H₄), 1.71 (m, 1H, H_{5'}), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H₇), 2.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H_{7'}), 2.38–2.54 (6H, H₂, H₆ et H₁₀), 5.10 (m, 2H, H₁₂), 5.86 (dddd, J = 17.1, 10.1, 7.0, 7.0 Hz, 1H, H₁₁).

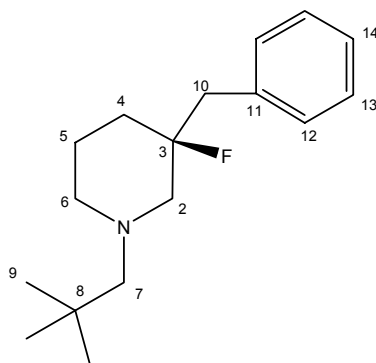
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 22.7 (dt, J = 6 Hz, C₅), 27.8 (q, 3C₉), 33.9 (dt, J = 21 Hz, C₄), 33.2 (s, C₈), 41.7 (dt, J = 22 Hz, C₁₀), 56.0 (t, C₆), 63.7 (dt, J = 23 Hz, C₂), 69.8 (t, C₇), 94.1 (ds, J = 173 Hz, C₃), 118.3 (t, C₁₂), 132.7 (dd, J = 4 Hz, C₁₁).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 213 (M⁺, 1), 198 (7), 157 (11), 156 (100), 136 (6), 115 (13), 114 (11), 76 (3).

SMHR : Trouvé: m/z 214.1960. Calc. pour C₁₃H₂₅NF : (MH)⁺, 214.1971.

(S)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-3-benzyl-3-fluoropipéridine (738)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **693** (25mg, 0.096 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (18 μ L, 0.13 mmol, 1.4 équiv) dans le THF pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La 3-fluoropipéridine **738** (22 mg, 0.084 mmol, 87%) est isolée sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $C_{17}H_{26}FN$

Masse moléculaire : $M = 263 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -4.3$ (c 1.75, CHCl_3).

IR (film) : 2945, 2862, 2785, 1605, 1454, 1358, 1112, 1020, 985, 910, 720, 699 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.87 (s, 9H, H_9), 1.44–1.58 (3H) (2H_4 et H_5), 1.69 (m, 1H, H_5'), 2.04 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H_7), 2.08 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H_7'), 2.38–2.58 (m, 4H, 2H_2 et 2H_6), 2.95 (dd, $J = 19.8, 14.4 \text{ Hz}$, 1H, H_{10}), 3.11 (dd, $J = 30.6, 14.4 \text{ Hz}$, 1H, H_{10}'), 7.21–7.31 (5H, H_{Ar}).

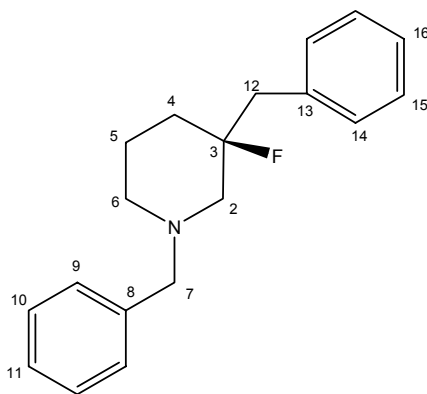
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 21.8 (dt, $J = 7 \text{ Hz}$, C_5), 26.8 (q, 3C_9), 31.2 (dt, $J = 28 \text{ Hz}$, C_4), 32.2 (s, C_8), 42.4 (dt, $J = 28 \text{ Hz}$, C_{10}), 55.0 (t, C_6), 63.3 (dt, $J = 31 \text{ Hz}$, C_2), 68.8 (t, C_7), 93.3 (ds, $J = 232 \text{ Hz}$, C_3), 125.4 (d, C_{14}), 127.0 (d, 2C_{13}), 129.5 (d, 2C_{13}), 135.5 (s, C_{11}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 263 (M^+ , 1), 248 (6), 207 (15), 206 (100), 186 (13), 115 (5), 96 (12), 91 (28).

Analyse élémentaire : Calc. pour $C_{17}H_{26}FN$: C : 77.52, H : 9.95, N : 5.32. Trouvé C : 77.13, H : 9.73, N : 5.34.

(S)-N-Benzyl-3-benzyl-3-fluoropipéridine (739)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **695** (43 mg, 0.15 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (26 μL , 0.18 mmol, 1.4 équiv) dans le THF pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). La fluoropipéridine **739** (13 mg, 0.045 mmol, 30%) est isolée sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : C₁₉H₂₂NF

Masse moléculaire : M = 283 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 3,9 (c = 0.41, CHCl₃).

IR (film) : 3029, 2943, 2802, 1495, 1354, 1346, 1301, 1116, 1079, 1029, 974, 926, 909, 739, 700 cm⁻¹.

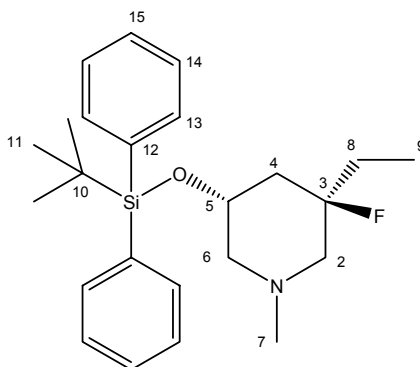
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.51–1.80 (4H) (2H₄ et 2H₅), 2.36–2.47 (m, 4H, 2H₂ et 2H₆), 2.95 (dd, J = 24.8, 14.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.02 (dd, J = 24.6, 14.2 Hz, 1H, H_{12'}), 3.48 (d_{syst. AB}, J = 13.2 Hz, 1H, H₇), 3.54 (d_{syst. AB}, J = 13.2, 1H, H₇), 7.16–7.20 (2H, H_{Ar}), 7.21–7.29 (4H, H_{Ar}), 7.30–7.33 (4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 21.3 (dt, J = 7 Hz, C₅), 32.4 (dt, J = 22 Hz, C₄), 42.4 (dt, J = 23 Hz, C₁₂), 51.4 (t, C₆), 59.5 (dt, J = 23 Hz, C₂), 61.8 (t, C₇), 93.0 (ds, J = 174 Hz, C₃), 125.5 (d), 126.0 (d), 127.1 (d), 127.2 (d), 128.1 (d), 129.5 (d) (2C₉, 2C₁₀, C₁₁, 2C₁₄, 2C₁₅ et C₁₆), 135.3 (s), 137.0 (s) (C₈ et C₁₃).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 283 (M⁺, 36), 282 (24), 263 (42), 206 (12), 192 (15), 191 (12), 186 (11), 172 (38), 146 (5), 134 (8), 115 (10), 92 (10), 91 (100), 65 (10).

(3R,5R)-N-Méthyl-5-(tert-butyl-diphénylsilyloxy)-3-éthyl-3-fluoropipéridine (741)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **740** (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (23 μL, 0.19 mmol, 1.5 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). La pipéridine **741** (36 mg, 0.09 mmol, 72%) est ainsi isolée sous forme d'huile jaune.



Formule brute : C₂₄H₃₄NFOSi

Masse moléculaire : M = 399 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 6.6 (c 0.35, CHCl₃).

IR (film) : 2930, 2856, 2786, 1460, 1427, 1384, 1252, 1180, 1106, 1083, 1048, 936, 888, 821, 776, 739, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₉), 1.06 (s, 9H, H₁₁), 1.51–1.63 (3H, H₄ et 2H₈), 1.78–2.00 (2H, H₂ et H₆), 2.07 (m, 1H, H₄'), 2.22 (s, 3H, H₇), 2.75 (m, 1H, H₂''), 2.87 (m, 1H, H₆'), 4.12 (dddd, *J* = 10.1, 10.1, 5.0, 5.1 Hz, 1H, H₅), 7.33–7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63–7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

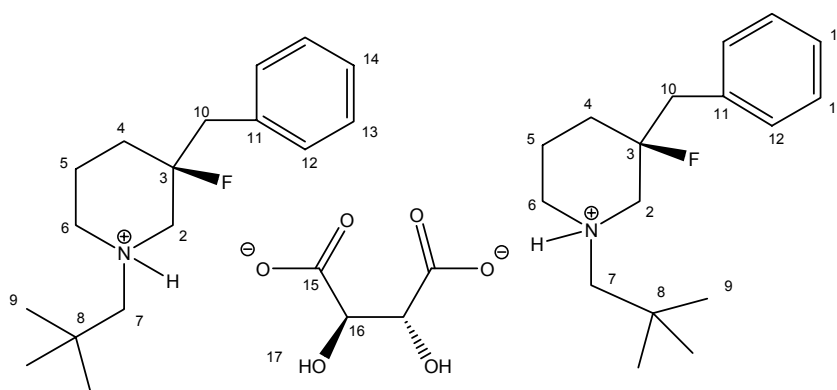
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 7.1 (q, C₉), 19.2 (s, C₁₀), 27.0 (q, 3C₁₁), 31.4 (dt, *J* = 23 Hz, C₈), 41.4 (dt, *J* = 22 Hz, C₄), 45.8 (q, C₇), 61.7 (dt, *J* = 21 Hz, C₂), 62.3 (t, C₆), 66.4 (d, C₅), 95.1 (ds, *J* = 172 Hz, C₃), 127.6 (d, 2C₁₅), 129.7 (d, 4C₁₃ ou 4C₁₄), 134.1 (s, 2C₁₂), 135.7 (d, 4C₁₃ ou 4C₁₄).

SM (IE, 70 eV) *m/z* (intensité relative) : 399 (M⁺, 2), 379 (12), 364 (9), 343 (28), 342 (100), 322 (15), 225 (7), 201 (11), 199 (13), 183 (18), 181 (10), 144 (18), 124 (30), 122 (23), 94 (11), 58 (12).

MSHR : Trouvé : *m/z* 400.2467. Calc. pour C₃₁H₃₁NFO : (MH)⁺, 400.2467.

Sel double de (L)-tartrate de bis-(S)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-3-benzyl-3-fluoropipéridinium (747)

A une solution de **738** (130 mg, 0.49 mmol, 1.0 équiv) dans le dichlorométhane (5 mL), refroidie à -78 °C, est ajouté de l'acide L-tartrique (37 mg, 0.25 mmol, 0.5 équiv). L'agitation est maintenue 10 min à -78 °C et 10 min à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite. Le composé **747** (166 mg, 0.49 mmol, quantitatif) est obtenu sans purification sous forme d'huile jaune très visqueuse.



Formule brute : C₃₈H₅₈F₂N₂O₆

Masse moléculaire : M = 676 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 8.0 (c = 0.565, MeOH).

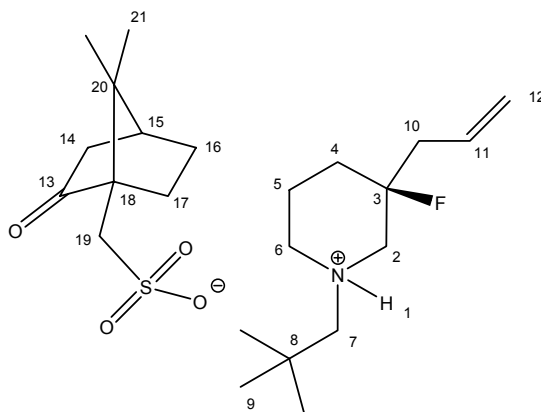
IR (film) : 3370, 2964, 1721, 1604, 1351, 1212, 1119, 1073, 1047, 880, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.85 (s, 18H, H₉), 1.42–1.66 (6H, 2H₄ et 4H₅), 1.84 (m, 2H, 2H_{4'}), 2.51 (d_{sys}t. AB, J = 13.7 Hz, 2H, H₁₀ et H_{10'}), 2.57 (d_{sys}t. AB, J = 13.7 Hz, 2H, H₁₀ et H_{10'}), 2.69–3.01 (12H, 4H₂, 4H₆ et 4H₇), 4.29 (s, 2H, 2H₁₆), 7.10–7.21 (10H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 20.8 (dt, 2C₅), 28.5 (q, 6C₉), 32.3 (dt, J = 22 Hz, 2C₄), 33.0 (s, 2C₈), 44.7 (dt, J = 21 Hz, 2C₁₀), 56.4 (t, 2C₆), 62.2 (dt, J = 22 Hz, 2C₂), 70.2 (t, 2C₇), 74.4 (d, 2C₁₆), 94.5 (ds, J = 175 Hz, 2C₃), 128.1 (d, 2C₁₄), 129.3 (d, 4C₁₃), 131.7 (d, 4C₁₂), 136.4 (s, 2C₁₁), 177.2 (s, 2C₁₅).

(1R)-camphre sulfonate de (S)-N-(2,2-diméthylpropyl)-3-allyl-3-fluoropipéridinium (748)

A une solution de pipéridine **737** (100 mg, 0.47 mmol, 1.0 équiv) dans le dichlorométhane (5 mL), refroidie à -78 °C, est ajouté de l'acide (-)-camphre sulphonique (109 mg, 0.47 mmol, 1.0 équiv). L'agitation est maintenue 10 min à -78 °C et 10 min à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite. Le sel d'ammonium **748** (209 mg, 0.38 mmol, quantitatif) est obtenu sans purification sous forme d'un solide jaune très hygroscopique.



Formule brute : C₂₃H₄₀FNO₄S

Masse moléculaire : M = 445 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 25.2 (c = 0.31, MeOH).

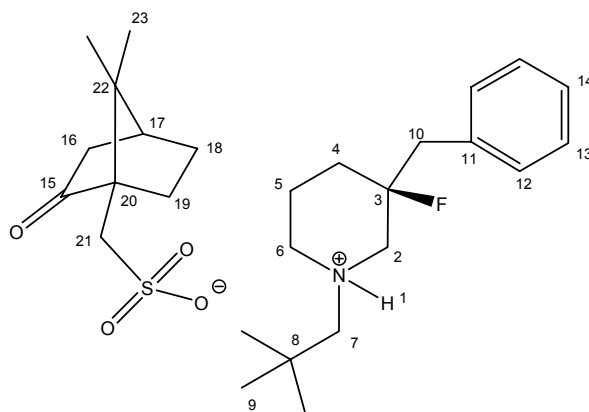
IR (film) : 3436, 2957, 1733, 1482, 1452, 1417, 1373, 1213, 1199, 1155, 1128, 1029, 963, 942, 870, 762 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.76 (s, 3H, H₂₁), 1.04 (s, 3H, H_{21'}), 1.06 (s, 9H, H₉), 1.30 (m, 1H, H₁₆ ou H₁₇), 1.55–1.84 (4H, H₄, H₅, H₁₀ et H₁₆ ou H₁₇), 1.85–2.09 (4H, H_{4'}, H_{5'}, H₁₄ et H_{16'} ou H_{17'}), 2.23 (m, 1H, H₁₅), 2.33–2.42 (2H, H₁₀ et H_{14'}), 2.64 (m, 1H, H_{16'} ou H_{17'}), 2.75 (d_{syst. AB}, J = 14.6 Hz, 1H, H₇), 2.95 (m, 1H, H₁₉), 3.11–3.21 (3H, H₂, H₆ et H_{19'}), 3.24 (d_{syst. AB}, J = 14.6 Hz, 1H, H₇), 3.68 (m, 1H, H_{6'}), 3.86 (m, 1H, H_{2'}), 5.08–5.18 (m, 2H, 2H₁₂), 5.70 (m, 1H, H₁₁), 9.93 (s large, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14.6 (dt, C₅), 19.8 (q, C₂₁), 20.0 (q, C_{21'}), 24.4 (t, C₁₆ ou C₁₇), 27.0 (t, C₁₆ ou C₁₇), 27.2 (q, 3C₉), 30.7 (dt, J = 23 Hz, C₄), 31.9 (s, C₈), 42.6 (d, C₁₅), 42.7 (dt, J = 7 Hz, C₁₀), 42.8 (t, C₁₄), 47.1 (s, C₂₀), 47.7 (t, C₇), 52.7 (t, C₆), 57.5 (dt, J = 17 Hz, C₂), 58.4 (s, C₁₈), 66.8 (t, C₁₉), 92.6 (ds, J = 173 Hz, C₃), 127.4 (t, C₁₂), 129.3 (dd, J = 5 Hz, C₁₁), 216.6 (s, C₁₃).

(1R)-camphre sulfonate de (S)-N-(2,2-diméthylpropyl)-3-benzyl-3-fluoropipéridinium (749)

A une solution de la pipéridine **738** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 équiv) dans le dichlorométhane (5 mL), refroidie à -78 °C, est ajouté de l'acide (-)-camphre sulphonique (88 mg, 0.25 mmol, 1.0 équiv). L'agitation est maintenue 10 min à -78 °C et 10 min à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite. L'ammonium **749** (188 mg, 0.38 mmol, quantitatif) est obtenu sans purification sous forme d'un solide jaune très hygroscopique.



Formule brute : C₂₇H₄₂FNO₄S

Masse moléculaire : M = 495 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 17.6 (c = 0.43, MeOH).

IR (film) : 3454, 2958, 1741, 1455, 1167, 1036, 751, 703 cm⁻¹.

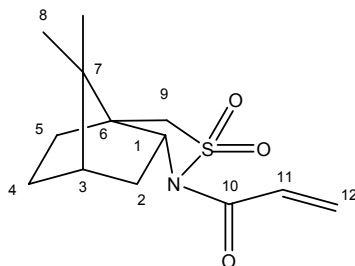
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.78 (s, 3H, H₂₃), 1.00 (s, 9H, H₉), 1.05 (s, 3H, H_{23'}), 1.30 (m, 1H, H₁₈ ou H₁₉), 1.58–1.83 (4H, H₄, H₅, H₁₆ et H₁₈ ou H₁₉), 1.84–2.09 (4H, H_{4'}, H_{5'}, H_{16'} et H_{18'} ou H_{19'}), 2.25 (m, 1H, H₁₇), 2.65 (m, 1H, H_{18'} ou H_{19'}), 2.79 (d_{syst. AB}, J = 14.6 Hz, 1H, H₇), 2.81–3.00 (3H, 2H₁₀ et H₂₁), 3.03–3.18 (3H, H₂, H₆ et H_{21'}), 3.26 (d_{syst. AB}, J = 14.6 Hz, 1H, H_{7'}), 3.75 (m, 1H, H_{6'}), 3.99 (m, 1H, H_{2'}), 7.11–7.15 (2H, H_{Ar}), 7.20–7.28 (3H, H_{Ar}), 10.05 (s large, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14.7 (t, C₅), 19.8 (q, C₂₃), 20.0 (q, C_{23'}), 24.5 (t, C₁₈ ou C₁₉), 27.0 (t, C₁₈ ou C₁₉), 27.3 (q, 3C₉), 30.8 (dt, J = 22 Hz, C₄), 31.9 (s, C₈), 42.7 (d, C₁₇), 42.9 (t, C₁₆), 44.3 (dt, J = 20 Hz, C₁₀), 47.2 (t, C₇), 47.9 (s, C₂₂), 52.7 (t, C₆), 57.8 (dt, J = 17 Hz, C₂), 58.5 (s, C₂₀), 66.9 (t, C₂₁), 94.8 (ds, J = 228 Hz, C₃), 127.4 (d, C₁₄), 128.5 (d, 2C₁₃), 130.5 (d, 2C₁₂), 133.2 (s, C₁₁), 216.8 (s, C₁₅).

1-((1R,5R)-10,10-Diméthyl-3,3-dioxo-3λ6-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0.1,5]dèc-4-yl)-propène (750)

A une suspension de NaH (110 mg, 2.79 mmol, 1.5 équiv) dans le toluène (10 mL), refroidie à 0 °C, sont ajoutés le (+)-camphre sultame (400 mg, 1.86 mmol, 1.0 équiv) en solution dans 10 mL de toluène, le chlorure d'acryloyle (228 μL, 2.79 mmol, 1.5 équiv) et, comme inhibiteur de polymérisation un mélange Cuivre (3 mg)/CuCl (3 mg). Le milieu réactionnel remonte lentement en température sur 2 h puis reste 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite traité par une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL), les phases sont ensuite séparées et la phase aqueuse est extraite par AcOEt (2 × 30 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le

solide blanc résultant est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle: 80/20). Le composé **750** (336 mg, 1.25 mmol, 67%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.



Formule brute : C₁₃H₁₉NO₃S

Masse moléculaire : M = 269 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 90.7 (c 1.08, CHCl₃).

IR (film) : 2958, 2884, 1673, 1618, 1414, 1328, 1315, 1272, 1237, 1222, 1165, 1132, 1115, 1061, 977, 800, 769 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.99 (s, 3H, H₈), 1.18 (s, 3H, H_{8'}), 1.33–1.47 (2H), 1.89–1.99 (3H), 2.08–2.20 (2H) (2H₂, H₃, 2H₄ et 2H₅), 3.46 (d_{syst AB}, J = 13.8 Hz, 1H, H₉), 3.53 (d_{syst AB}, J = 13.8 Hz, 1H, H_{9'}), 3.95 (dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 1H, H₁), 5.56 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H₁₂), 6.51 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_{12'}), 6.87 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 19.9 (q, C₈), 20.8 (q, C_{8'}), 26.5 (t), 32.9 (t), 38.4 (t) (C₂, C₄ et C₅), 44.7 (d, C₃), 47.8 (s), 48.6 (s) (C₆ et C₇), 53.1 (t, C₉), 65.1 (d, C₁), 127.8 (d, C₁₁), 131.4 (t, C₁₂), 163.8 (s, C₁₀).

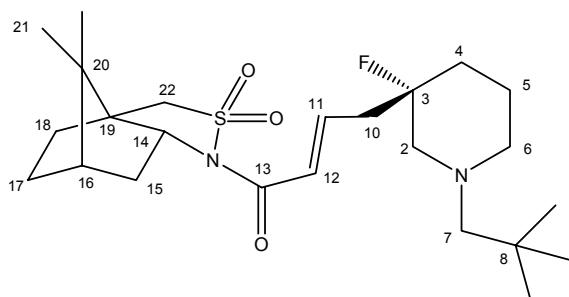
MS (IE, 70eV) : 269 (M⁺, 1), 205 (6), 190 (12), 186 (6), 176 (5), 162 (15), 150 (6), 136 (12), 135 (28), 134 (36), 119 (12), 109 (6), 108 (22), 107 (8), 93 (15), 91 (10), 79 (9), 77 (6), 67 (8), 55 (100)

Point de fusion : 202 °C

(E)-1-(10,10-Diméthyl-3,3-dioxo-3λ6-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]déc-4-yl)-4-[(S)-N-(2,2-diméthylpropyl)-3-fluoropipéridin-3-yl] but-2-én-1-one (752)

A une solution de pipéridine **737** (160 mg, 0.75 mmol, 1.0 équiv) dans 20 mL de CH₂Cl₂, refroidie à 0 °C, est ajouté l'acide (+)-camphre sulfonique (191 mg, 0.82 mmol, 1.1 équiv). Après 10 minutes à 0 °C, la température du milieu réactionnel est remontée et le composé **750** (606 mg, 2.25 mmol, 3 équiv) et le catalyseur de Grubbs de seconde génération **440** (63 mg, 0.075 mmol, 0.1 équiv) sont additionnés, et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h 30. Le milieu réactionnel est ensuite traité par une solution saturée d'acide citrique (15 mL), les phases sont

séparées et la phase aqueuse est lavée par AcOEt (2 × 30 mL), la phase aqueuse est alors refroidie à 0 °C pour additionner lentement Na₂CO₃ solide jusqu'à pH basique. Le milieu est alors extrait par AcOEt (2 × 30 mL). Les phases organiques obtenues sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle: 80/20). Le composé **752** (78 mg, 0.17 mmol, 23%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.



Formule brute : C₂₄H₃₉FN₂O₃S

Masse moléculaire : M = 454 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 64.5 (c 0.27, CHCl₃).

IR (pur) : 2952, 1684, 1643, 1457, 1333, 1283, 1269, 1239, 1218, 1165, 1135, 1118, 1049, 994 cm⁻¹.

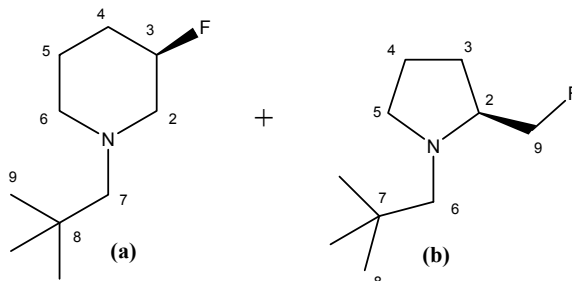
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.85 (s, 9H, H₉), 0.98 (s, 3H, H₂₁), 1.17 (s, 3H, H₂₁'), 1.32–1.76 (6H), 1.85–1.97 (3H) (H₁₆, 2H₄, 2H₅, et H₁₅, H₁₇, H₁₈ et H₁₇' ou H₁₈'), 2.05 (s, 2H, 2H₇), 2.06–2.20 (2H, H₁₅, H₁₇' ou H₁₈'), 2.36 (m, 1H, H₆), 2.46–2.58 (3H, H₂, H₂' et H₆'), 2.58–2.85 (2H, H₁₀), 3.43 (d_{syst AB}, J = 13.8 Hz, 1H, H₂₂), 3.51 (d_{syst AB}, J = 13.8 Hz, 1H, H₂₂'), 3.93 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H, H₁₄), 6.64 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.12 (ddd, J = 15.1, 7.6, 7.6 Hz, 1H, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 19.9 (q, C₂₁), 20.8 (q, C₂₁'), 22.8 (dt, J = 8 Hz, C₅), 26.5 (t, C₁₅, C₁₇ ou C₁₈), 27.8 (q, 3C₉), 32.8 (dt, J = 21 Hz, C₄), 32.9 (t, C₁₅, C₁₇ ou C₁₈), 33.2 (s, C₈), 38.6 (t, C₁₅, C₁₇ ou C₁₈), 40.0 (dt, J = 22 Hz, C₁₀), 44.7 (d, C₁₆), 47.8 (s), 48.4 (s) (C₁₉ et C₂₀), 53.2 (t, C₂₂), 55.8 (t, C₆), 63.0 (dt, J = 24 Hz, C₂), 65.1 (d, C₁₄), 69.7 (t, C₇), 94.4 (ds, J = 174 Hz, C₃), 124.1 (d, C₁₂), 144.4 (dd, J = 4 Hz, C₁₁), 163.6 (s, C₁₃).

(R)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-3-fluoropipéridine (754) et (S)-N-(2,2-Diméthylpropyl)-2-fluorométhylpyrrolidine (755)

Le prolinol **202** (55 mg, 0.32 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (59 μL, 0.48 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) en suivant le mode opératoire général I pour donner une huile brune

qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 95/5). Les composés **754** et **755** sont obtenus en mélange inséparable (30 mg, 0.17 mmol, 54 %) avec un rapport de 60/40 en faveur de la pipéridine **754**.



Formule brute : C₁₀H₂₀FN **Masse moléculaire :** M = 173 g.mol⁻¹

IR (film) : mélange 754 + 755 : 2951, 2927, 2856, 1465, 1360, 1261, 1206, 1152, 1104, 1027, 941, 799, 750 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 754 + 755 : δ 0.85 (s, 9H_a, H_{9a}), 0.88 (s, 9H_b, H_{8b}), 1.39–1.95 (4H_a et 4H_b, 2H_{3b}, 2H_{4a}, 2H_{4b}, 2H_{5a}), 2.06 (s, 2H_a, 2H_{7a}), 2.26 (d_{syst. AB}, J = 13.5 Hz, 1H_b, H_{6b}), 2.26–2.37 (1H_a et 1H_b, H_{2a} ou H_{6a} et H_{5b}), 2.43 (m, 1H_a, H_{2a} ou H_{6a}), 2.47 (d_{syst. AB}, J = 13.5 Hz, 1H_b, H_{6'b}), 2.53 (m, 1H_a, H_{6'a}), 2.79 (m, 1H_b, H_{5'b}), 2.88 (m, 1H_a, H_{2'a}), 3.20 (m, 1H_b, H_{2b}), 4.18 (ddd, J = 47.9, 9.0, 6.2 Hz, 1H_b, H_{9b}), 4.33 (ddd, J = 47.5, 9.0, 4.9 Hz, 1H_b, H_{9'b}), 4.56 (dddd, J = 48.8, 12.3, 4.1, 4.1, 4.1 Hz, 1H_a, H_{3a}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 754 + 755 : δ 22.4 (dt, J = 8 Hz, C_{5a}), 24.1 (t, C_{4b}), 27.3 (dt, J = 6 Hz, C_{3b}), 27.6 (q, 3C_{9a}), 28.4 (q, 3C_{8b}), 30.1 (dt, J = 19 Hz, C_{4a}), 32.7 (s, C_{7b}), 33.2 (s, C_{8a}), 42.3 (t, C_{5b}), 55.6 (t, C_{6a}), 58.1 (t, C_{6b}), 60.6 (dt, J = 23 Hz, C_{2a}), 65.6 (dd, J = 20 Hz, C_{2b}), 69.7 (t, C_{7a}), 86.1 (dt, J = 169 Hz, C_{9b}), 88.8 (dd, J = 170 Hz, C_{3a}).

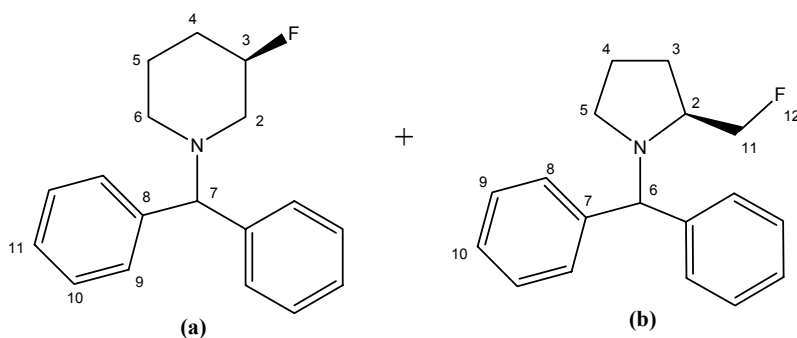
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 754 : 173 (M⁺, 2), 158 (9), 128 (1), 117 (7), 116 (100), 102 (2), 96 (4), 88 (2), 73 (3), 55 (4).

755 : 173 (M⁺, 3), 158 (10), 140 (2), 117 (7), 116 (100), 110 (2), 102 (3), 96 (2), 70 (3), 55 (4).

(R)-N-Benzhydryl-3-fluoropipéridine (756) et (S)-N-Benzhydryl-2-fluorométhylpyrrolidine (757)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **669** (80 mg, 0.30 mmol, 1.0 équiv) est traité par le DAST (55 µL, 0.41 mmol, 1.4 équiv) dans le CH₂Cl₂ (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Les composés **756** et **757** sont obtenus en mélange inséparable (57 mg, 0.21 mmol, 71%) avec un rapport de 76/24 en faveur de la pipéridine **756**.



Formule brute : C₁₈H₂₀NO **Masse moléculaire :** M = 269 g.mol⁻¹

IR (film) : mélange 756 + 757 : 3060, 3025, 2944, 2801, 1598, 1491, 1451, 1336, 1304, 1263, 1187, 1154, 1106, 1074, 1015, 969, 925, 891, 745, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 756 + 757 : δ 1.47–1.95 (4H_a et 4H_b, 2H_{4a}, 2H_{5a}, 2H_{3b} et 2H_{4b}), 2.16 (m, 1H_a, H_{6a}), 2.26–2.41 (1H_a et 1H_b, H_{2a} et H_{5b}), 2.45 (m, 1H_a, H_{6'a}), 2.74 (m, 1H_a, H_{2'a}), 2.92 (m, 1H_b, H_{5'b}), 3.11 (m, 1H_b, H_{2b}), 3.98 (ddd, J = 47.3, 8.9, 4.7 Hz, 1H_b, H_{11b}), 4.02 (ddd, J = 47.9, 8.9, 7.1 Hz, 1H_b, H_{11'b}), 4.34 (s, 1H_a, H_{7a}), 4.63 (dddd, J = 48.2, 7.7, 7.7, 3.8, 3.8 Hz, 1H_a, H_{3a}), 4.74 (s, 1H_b, H_{6b}), 7.14–7.44 (10H_a et 10H_b, H_{Ar}).

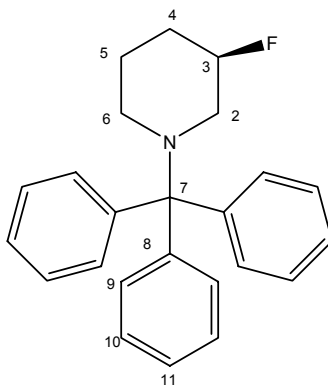
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 756 + 757 : δ 22.4 (dt, J = 7 Hz, C_{5a}), 23.6 (t, C_{4b}), 27.6 (t, C_{3b}), 30.5 (dt, J = 21 Hz, C_{4a}), 51.6 (t, C_{6a}), 53.0 (t, C_{5b}), 56.2 (dt, J = 24 Hz, C_{2a}), 60.1 (dd, J = 24 Hz, C_{2b}), 73.4 (d, C_{6b}), 75.7 (d, C_{7a}), 85.5 (dt, J = 169 Hz, C_{11b}), 88.7 (dd, J = 170 Hz, C_{3a}), 126.9 (d, C_{10b}), 127.0 (d, C_{11a}), 127.0 (d, C_{11'a}), 127.2 (d, C_{10'b}), 128.0 (d, 2C_{10a} et 2 C_{9b}), 128.3 (d, 2C_{10'a} et 2 C_{9'b}), 128.5 (d, 4C_{9a} et 4 C_{8b}), 142.3 (s, C_{8a} et C_{7b}), 142.4 (s, C_{8a'} et C_{7b'}).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 756 : 269 (M⁺, 19), 193 (11), 192 (78), 168 (18), 167 (100), 166 (12), 165 (35), 152 (18), 115 (3), 102 (6), 91 (4).

757 : 269 (M⁺, 6), 236 (18), 193 (5), 192 (34), 168 (17), 167 (100), 166 (9), 165 (29), 152 (15), 115 (2), 102 (2), 91 (4).

(R)-N-Trityl-3-fluoropipéridine (**758**)

En suivant le mode opératoire général I, le prolinol **519** (1.11 g, 3.2 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (480 μL, 3.6 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (15 mL) pour donner un solide brun qui est purifié par recristallisation (CH₂Cl₂) pour fournir la fluoropipéridine **758** (706 mg, 2.0 mmol, 64%) sous forme d'un solide blanc.



Formule brute : C₂₄H₂₄FN

Masse moléculaire : M = 345 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 7.6 (c 0.23, CHCl₃).

IR (pur : 2932, 1594, 1486, 1447, 1183, 1065, 1031, 1003, 971, 905, 852, 814, 777, 748, 708 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-D₆, 100 °C, 400 MHz) : δ 1.49 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.72–1.93 (2H), 2.03 (m, 1H) (2H₄, 2H₅ et H₆), 2.14–2.29 (2H, H₂ et H_{6'}), 2.54 (m, 1H, H₂), 4.83 (dddd, J = 48.7, 7.1, 7.1, 3.5, 3.5 Hz, 1H, H₃), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H₁₁), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 6H, H₁₀), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 6H, H₉).

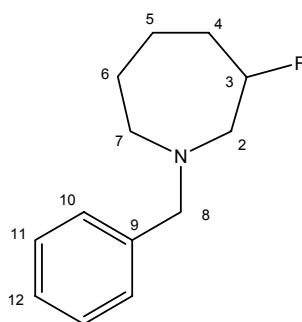
RMN ¹³C (DMSO-D₆, 100 °C, 100 MHz) : δ 22.4 (dt, J = 6 Hz, C₅), 29.0 (dt, J = 20 Hz, C₄), 48.7 (t, C₆), 53.2 (dt, J = 23 Hz, C₂), 77.3 (s, C₇), 87.9 (dd, J = 172 Hz, C₃), 126.5 (d, 3C₁₁), 128.0 (d, 6C₁₀), 129.3 (d, 6C₉), 142.7 (s, 3C₈).

Point de fusion : 179 °C (CH₂Cl₂)

N-Benzyl-3-fluoroazépane (763) et N-Benzyl-2-fluorométhylpipéridine (764)

En suivant le mode opératoire général I, la pipéridine méthanol **704** (120 mg, 0.58 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (107 μL, 0.82 mmol, 1.4 équiv) dans le dichlorométhane (10 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Les composés **763** (61 mg, 0.29 mmol, 51%) et **764** (15 mg, 0.07 mmol, 12%) sont ainsi isolés sous forme d'huiles.

N-Benzyl-3-fluoroazépane (763)



Formule brute : C₁₃H₁₈FN

Masse moléculaire : M = 207 g.mol⁻¹

IR (film) : 3026, 2928, 2860, 1494, 1452, 1353, 1066, 1025, 990, 908, 735, 697 cm⁻¹.

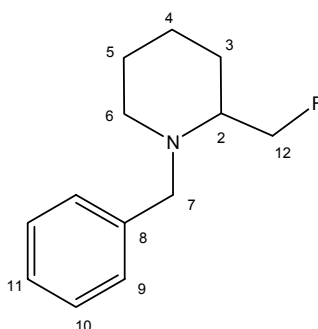
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.43 (m, 1H), 1.50–1.70 (3H) (2H₅ et 2H₆), 1.71–2.10 (2H, 2H₄), 2.57 (2H), 2.70–2.95 (2H) (2H₂ et 2H₇), 3.60 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 1H, H₈), 3.66 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 1H, H₈), 4.61 (dm, J = 47.9 Hz, 1H, H₃), 7.13–7.30 (5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 20.6 (dt, J = 9 Hz, C₅), 29.3 (t, C₆), 33.5 (dt, J = 21 Hz, C₄), 56.4 (t, C₇), 59.5 (dt, J = 27 Hz, C₂), 63.1 (t, C₈), 92.6 (dd, J = 181 Hz, C₃), 127.0 (d, C₁₂), 128.2 (d), 128.7 (d) (2C₁₀ ou 2C₁₁), 132.7 (s, C₉).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 207 (M⁺, 30), 206 (14), 175 (5), 174 (45), 160 (16), 146 (6), 130 (17), 116 (28), 92 (11), 91 (100), 84 (6), 70 (3), 65 (12), 55 (3).

MSHR : Trouvé : m/z 208.1496. Calc. pour C₁₃H₂₅NF : (MH)⁺, 208.1496.

N-Benzyl-2-fluorométhylpipéridine (764)



Formule brute : C₁₃H₁₈FN

Masse moléculaire : M = 207 g.mol⁻¹

IR (film) : 3028, 2934, 2857, 2797, 1494, 1452, 1372, 1339, 1131, 1116, 1082, 1055, 1015, 990, 734, 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.27–1.57 (4H), 1.65–1.74 (2H) (2H₃, 2H₄ et 2H₅), 2.04 (ddd, J = 11.6, 10.3, 3.2 Hz, 1H, H₆), 2.61 (m, 1H, H₂), 2.77 (ddd, J = 11.5, 4.2, 4.2 Hz, 1H, H₆), 3.34

($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.7$ Hz, 1H, H_7), 4.08 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.7$ Hz, 1H, H_7'), 4.48 (ddd, $J = 48.3, 9.9, 3.5$ Hz, 1H, H_{12}), 4.61 (ddd, $J = 47.4, 9.9, 5.5$ Hz, 1H, H_{12}'), 7.20–7.38 (5H, H_{Ar}).

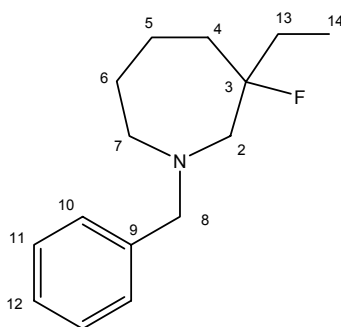
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 20.8 (t), 23.5 (t) (C_4, C_5), 28.3 (dt, $J = 8$ Hz, C_3), 52.0 (t, C_6), 59.9 (t, C_7), 60.0 (dd, $J = 18$ Hz, C_2), 86.4 (dt, $J = 169$ Hz, C_{12}), 126.8 (d, C_{11}), 128.2 (d, $2C_{10}$), 128.9 (d, $2C_9$), 139.4 (s, C_8).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 207 (M^+ , 4), 175 (15), 174 (100), 130 (3), 116 (2), 92 (7), 91 (85), 89 (2), 65 (7), 55 (3).

MSHR : Trouvé : m/z 208.1496. Calc. pour $C_{13}H_{25}NF$: $(MH)^+$, 208.1496.

N-Benzyl-3-éthyl-3-fluoroazépane (767)

En suivant le mode opératoire général I, le pipéridinol **710** (111 mg, 0.48 mmol, 1.0 équiv) est agrandi en présence de DAST (87 μL , 0.67 mmol, 1.4 équiv) dans le dichlorométhane (6 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane/éther diéthylique : 90/10). L'azépane **767** (70 mg, 0.30 mmol, 63%) est ainsi isolé sous forme d'une huile incolore.



Formule brute : $C_{15}H_{22}FN$ **Masse moléculaire :** $M = 235 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 2926, 1494, 1452, 1351, 1111, 968, 910, 863, 809, 735, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.70 (m, 3H, H_{14}), 1.34–1.92 (8H, $2H_4, 2H_5, 2H_6$, et $2H_{13}$), 2.45 (m, 1H, H_7), 2.58 (m, 1H, H_7'), 2.67–2.73 (2H, H_2), 3.57 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_8), 3.62 ($d_{\text{syst. AB}}$, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_8'), 7.13–7.19 (1H), 7.16–7.28 (4H) (H_{Ar}).

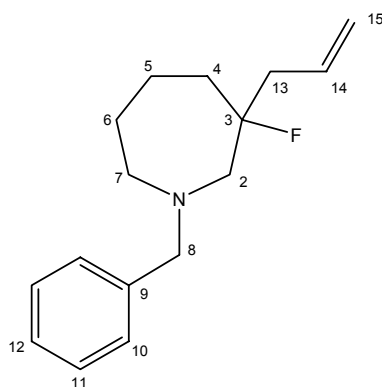
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 7.1 (dq, $J = 5$ Hz, C_{14}), 21.6 (dt, $J = 5$ Hz, C_5), 30.9 (t, C_6), 31.0 (dt, $J = 23$ Hz), 37.5 (dt, $J = 24$ Hz) (C_4 et C_{13}), 57.8 (t, C_7), 63.6 (dt, $J = 30$ Hz, C_2), 64.0 (t, C_8), 99.8 (ds, $J = 168$ Hz, C_3), 126.9 (d, C_{12}), 128.1 (d, $2C_{11}$), 128.9 (d, $2C_{10}$), 139.9 (s, C_9).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 235 (M^+ , 40), 215 (16), 200 (17), 186 (10), 174 (11), 160 (47), 158 (11), 146 (13), 144 (15), 134 (25), 120 (19), 92 (11), 91 (100), 65 (11), 55 (5).

MSHR : Trouvé : m/z 236.1809. Calc. pour $C_{13}H_{25}NF$: $(MH)^+$, 236.1809.

N-Benzyl-3-allyl-3-fluoroazépane (768)

En suivant le mode opératoire général I, l'alcool **708** (110 mg, 0.45 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (83 μ L, 0.63 mmol, 1.4 équiv) dans le CH_2Cl_2 (6 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane/ Et_2O : 90/10). Le 3-fluoroazépane **768** (85 mg, 0.34 mmol, 76%) est isolé sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : $C_{16}H_{22}FN$ **Masse moléculaire** : $M = 247 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 2928, 1641, 1494, 1452, 1351, 1268, 1106, 993, 915, 736, 697 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 1.35–1.52 (2H), 1.56–1.92 (4H) ($2H_4$, $2H_5$, $2H_6$), 2.26 (ddd, $J = 21.5, 7.2, 6.5 \text{ Hz}$, 2H, $2H_{13}$), 2.45 (ddd, $J = 12.5, 8.2, 4.4 \text{ Hz}$, 1H, H_7), 2.60 (m, 1H, H_7), 2.73 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 2H, $2H_2$), 3.67 (s, 2H, $2H_8$), 4.99 (m, 1H, H_{15}), 5.06 (m, 1H, $H_{15'}$), 5.77 (dddd, $J = 17.2, 10.1, 7.2, 7.2 \text{ Hz}$, 1H, H_{14}), 7.21–7.35 (5H, H_{Ar}).

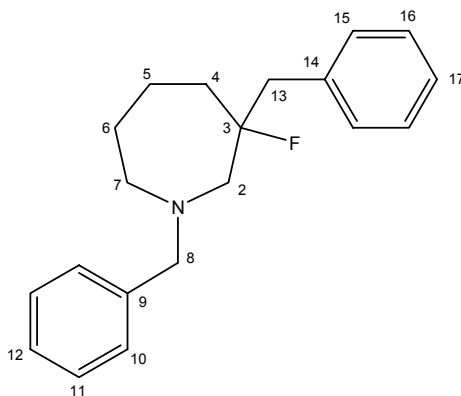
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ 21.5 (dt, $J = 4 \text{ Hz}$, C_5), 30.8 (t, C_6), 38.1 (dt, $J = 23 \text{ Hz}$, C_{13}), 43.9 (dt, $J = 23 \text{ Hz}$, C_4), 57.6 (t, C_7), 63.7 (dt, $J = 28 \text{ Hz}$, C_2), 63.8 (t, C_8), 98.3 (ds, $J = 170 \text{ Hz}$, C_3), 118.3 (t, C_{15}), 127.0 (d, C_{12}), 128.2 (d, $2C_{11}$), 128.8 (d, $2C_{10}$), 133.0 (dd, $J = 5 \text{ Hz}$, C_{14}), 139.8 (s, C_9).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 247 (M^+ , 12), 246 (10), 227 (21), 170 (11), 160 (15), 158 (18), 146 (10), 134 (13), 120 (14), 92 (11), 91 (100), 65 (12).

MSHR : Trouvé : m/z 248.1809. Calc. pour $C_{13}H_{25}NF$: $(MH)^+$, 248.1809.

N-Benzyl-3-benzyl-3-fluoroazépane (769)

En suivant le mode opératoire général I, la pipéridine **706** (47 mg, 0.16 mmol, 1.0 équiv) est réarrangée en présence de DAST (29 μ L, 0.22 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (4 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). L'azépane **769** (32 mg, 0.30 mmol, 68%) est isolé sous forme d'une huile jaune.



Formule brute : $C_{20}H_{24}FN$ **Masse moléculaire :** $M = 297 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (film) : 3027, 2926, 1603, 1495, 1453, 1263, 1107, 1077, 1009, 872, 733, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.35–1.53 (2H), 1.56–1.67 (2H), 1.70 (m, 1H), 1.76 (m, 1H) (2H₄, 2H₅ et 2H₆), 2.43 (ddd, $J = 12.5, 8.3, 4.5 \text{ Hz}$, 1H, H₇), 2.62 (m, 1H, H_{7'}), 2.67–2.88 (4H, 2H₂ et 2H₁₃), 3.58 (s, 2H, 2H₈), 7.04–7.29 (10H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 21.4 (dt, $J = 5 \text{ Hz}$, C₅), 30.8 (t, C₆), 30.9 (dt, $J = 23 \text{ Hz}$, C₄), 45.2 (dt, $J = 21 \text{ Hz}$, C₁₃), 57.7 (t, C₇), 63.9 (t, C₈), 64.0 (dt, $J = 30 \text{ Hz}$, C₂), 99.2 (ds, $J = 171 \text{ Hz}$, C₃), 126.4 (d), 127.0 (d) (C₁₂ et C₁₇), 128.0 (d), 128.2 (d) (2C₁₁ et 2C₁₆), 128.9 (d), 130.7 (d) (2C₁₀ et 2C₁₅), 136.7 (s), 139.8 (s) (C₉ et C₁₄).

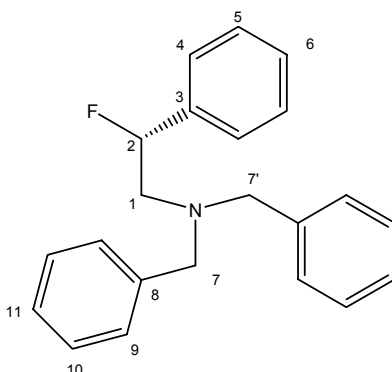
SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 297 (M^+ , 7), 278 (9), 277 (41), 200 (7), 187 (7), 186 (48), 174 (4), 160 (11), 134 (7), 132 (5), 129 (8), 128 (6), 120 (16), 117 (6), 115 (11), 92 (9), 91 (100), 65 (10).

MSHR : Trouvé: m/z 298.1965. Calc. pour $C_{13}H_{25}NF$: $(MH)^+$, 298.1965.

Dibenzyl-((R)-2-fluoro-2-phényléthyl)amine (771)

En suivant le mode opératoire général I, l'amino alcool **770** (25 mg, 0.08 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (16 μ L, 0.11 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/ acétate

d'éthyle : 98/2). La fluoroamine **771** (10 mg, 0.03 mmol, 41%) est ainsi isolée sous forme huile jaune pâle.



Formule brute : C₂₂H₂₂FN **Masse moléculaire :** M = 319 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 87.5 (c 0.54, CHCl₃).

IR (film) : 3026, 2927, 1603, 1493, 1450, 1365, 1254, 1130, 1074, 1012, 969, 747, 697 cm⁻¹.

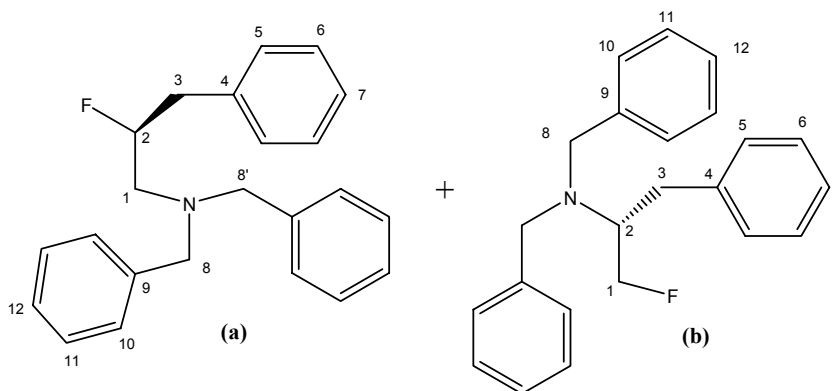
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.81 (ddd, J = 30.2, 14.6, 3.5 Hz, 1H, H₁), 3.00 (ddd, J = 16.6, 14.6, 8.0 Hz, 1H, H_{1'}), 3.70 (d_{syst.AB}, J = 13.6 Hz, 2H, H₇ et H_{7'}), 3.78 (d_{syst.AB}, J = 13.6 Hz, 2H, H₇ et H_{7'}), 5.59 (ddd, J = 48.4, 7.7, 3.5 Hz, 1H, H₂), 7.14–7.35 (15H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 58.9 (t, C₇ et C_{7'}), 57.8 (dt, J = 24 Hz, C₁), 93.6 (dd, J = 172 Hz, C₂), 125.5 (d), 125.6 (d), 127.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.8 (d) (2C₄, 2C₅, C₆, 4C₉, 4C₁₀ et 2C₁₁), 139.0 (ds, J = 20 Hz, C₃), 139.3 (s, 2C₈).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 299 ((M-HF)⁺, 22), 211 (9), 210 (56), 208 (22), 179 (6), 165 (3), 130 (4), 117 (5), 103 (3), 92 (8), 91 (100), 77 (4), 65 (9).

Dibenzyl-((S)-2-fluoro-3-phénylpropyl)amine (**632**) et Dibenzyl-((R)-1-benzyl-2-fluoroéthyl)amine (**633**)²⁷

En suivant le mode opératoire général I, l'amino alcool **630** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (30 μL, 0.21 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Les fluoroamines **632** et **633** sont ainsi obtenues en mélange (36 mg, 0.11 mmol, 72%) dans une proportion 70/30 en faveur du produit réarrangé **632** sous forme huile jaune pâle.



Formule brute : C₂₃H₂₄FN

Masse moléculaire : M = 333 g.mol⁻¹

IR (film) : mélange 632 + 633 : 3027, 2800, 1601, 1494, 1453, 1367, 1126, 1073, 1028, 908, 839, 738, 696 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : mélange 632 + 633 : δ 2.67–2.89 (4H_a et 1H_b, 2H_{1a}, 2H_{3a} et H_{3b}), 2.98 (m, 1H_b, H_{3'b}), 3.11 (dm, *J* = 26.3 Hz, 1H_b, H_{2b}), 3.66 (s, 4H_a, 4H_{8a}), 3.76 (d_{syst. AB}, *J* = 14.0 Hz, 2H_b, H_{8b} et H_{8'b}), 3.80 (d_{syst. AB}, *J* = 14.0 Hz, 2H_b, H_{8b} et H_{8'b}), 4.47 (ddd, *J* = 47.9, 9.8, 5.4 Hz, 1H_b, H_{1b}), 4.58 (ddd, *J* = 47.9, 9.9, 3.1 Hz, 1H_b, H_{1'b}), 4.81 (dm, *J* = 49.0 Hz, 1H_a, H_{2a}), 7.05–7.12 (2H_a et 2H_b, H_{Ar}), 7.16–7.37 (13H_a et 13H_b, H_{Ar}).

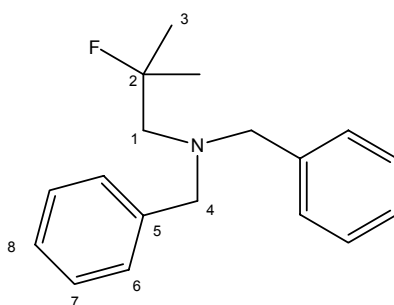
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : mélange 632 + 633 : δ 33.1 (dt, *J* = 6 Hz, C_{3b}), 39.7 (dt, *J* = 19 Hz, C_{3a}), 54.5 (t, 2C_{8b}), 56.6 (dt, *J* = 22 Hz, C_{1a}), 59.1 (t, 2C_{8a}), 59.2 (dd, *J* = 17 Hz, C_{2b}), 83.6 (dt, *J* = 172 Hz, C_{1b}), 93.5 (dd, *J* = 171 Hz, C_{2a}), 126.1 (d), 126.5 (d), 126.9 (d), 127.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 128.9 (d), 129.3 (d), 129.4 (d) (2C_{5a}, 2C_{6a}, C_{7a}, 4C_{10a}, 4C_{11a}, 2C_{12a}, 2C_{5b}, 2C_{6b}, C_{7b}, 4C_{10b}, 4C_{11b} et 2C_{12b}), 137.3 (s), 137.4 (s), 139.2 (s), 139.3 (s), 139.9 (s) (C_{4a}, 2C_{9a}, C_{4b} et 2C_{9b}).

SM (IE, 70 eV) *m/z* (intensité relative) : **632 :** 333 (M⁺, 1), 313 (3), 242 (1), 222 (4), 211 (19), 210 (100), 181 (9), 118 (2), 117 (3), 103 (2), 92 (7), 91 (78), 77 (2), 65 (6).

633 : 333 (M⁺, 1), 313 (1), 243 (7), 242 (40), 222 (5), 211 (9), 210 (51), 181 (7), 118 (2), 117 (4), 115 (2), 103 (2), 92 (8), 91 (100), 77 (2), 65 (7).

Dibenzyl-(2-fluoro-2-méthylpropyl)amine (773)

En suivant le mode opératoire général I, l'amino alcool **772** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (37 μL, 0.26 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2). La fluoroamine **773** (49 mg, 0.18 mmol, 96%) est ainsi isolée sous forme huile jaune pâle.



Formule brute : C₁₈H₂₂FN **Masse moléculaire :** M = 271 g.mol⁻¹

IR (film) : 3027, 2978, 2934, 2796, 1602, 1494, 1453, 1369, 1249, 1199, 1128, 1096, 1071, 1028, 970, 868, 737, 697 cm⁻¹.

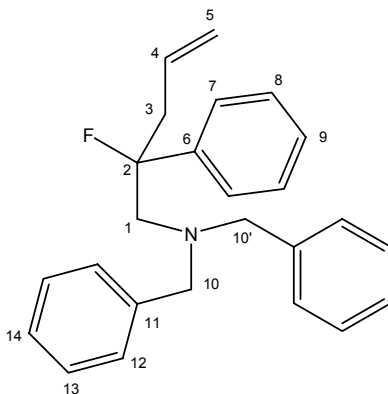
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.29 (d, J = 16 Hz, 6H, H₃), 2.55 (d, J = 22.4 Hz, 2H, H₁), 3.65 (s, 4H, H₄), 7.20–7.39 (10H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 25.4 (q, C₃), 25.6 (q, C₃'), 59.6 (t, 2C₄), 61.3 (dt, J = 21 Hz, C₁), 97.4 (dd, J = 165 Hz, C₂), 126.9 (d, 2C₈), 128.2 (d, 4C₇), 129.0 (d, 4C₆), 139.8 (s, 2C₅).

SM (IE, 70 eV) : m/z (intensité relative): 271 (M⁺, 1), 251 (6), 250 (2), 211 (12), 210 (66), 181 (7), 160 (13), 118 (2), 92 (10), 91 (100), 65 (10).

Dibenzyl-(2-fluoro-2-phénylpent-4-ényl)amine (775)

En suivant le mode opératoire général I, l'amino alcool **774** (49 mg, 0.13 mmol, 1.0 équiv) est réarrangé en présence de DAST (27 µL, 0.19 mmol, 1.4 équiv) dans le THF (5 mL) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2). La fluoroamine **775** (31 mg, 0.09 mmol, 63%) est ainsi isolée sous forme huile jaune pâle.



Formule brute : C₂₅H₂₆FN

Masse moléculaire : M = 359 g.mol⁻¹

IR (film) : 3027, 2797, 2934, 1642, 1602, 1494, 1448, 1370, 1260, 1028, 916, 804, 744, 696 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.35 (ddd, J = 32.4, 14.9, 6.9 Hz, 1H, H₁), 2.74–2.91 (3H, H_{1'} et 2H₃), 3.50 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 2H, H₁₀ et H_{10'}), 3.55 (d_{syst. AB}, J = 13.6 Hz, 2H, H₁₀ et H_{10'}), 4.86 (m, 1H, H₅), 4.89 (m, 1H, H_{5'}), 5.48 (m, 1H, H₄), 7.00–7.28 (15H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 41.9 (dt, J = 23 Hz, C₃), 58.3 (t, 2C₁₀), 60.3 (dt, J = 21 Hz, C₁), 99.7 (ds, J = 178 Hz, C₂), 117.3 (t, C₅), 125.8 (d, 2C₁₄), 126.0 (d, C₉), 126.7 (d), 126.8 (d) (2C₇ et 2C₈), 127.1 (d), 128.0 (d) (4C₁₂ et 4C₁₃), 131.3 (dd, J = 4 Hz, C₄), 138.4 (s, 2C₁₁), 140.8 (ds, J = 22 Hz, C₆).

SM (IE, 70 eV) m/z (intensité relative) : 358 ((M-H)⁺, 1), 340 (8), 339 (31), 298 (3), 249 (3), 248 (15), 211 (16), 210 (84), 206 (3), 181 (8), 143 (4), 131 (7), 129 (5), 128 (8), 115 (4), 92 (9), 91 (100), 65 (9).

CONCLUSION GENERALE

Les prolinols peuvent donc être transformés en pipéridines par réarrangements énantiosélectifs *via* un intermédiaire aziridinium.

L'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique en présence de Et_3N permet d'obtenir, après saponification, une 3-hydroxypipéridine optiquement pure à partir du prolinol chiral correspondant. Ce réarrangement a pu être utilisé comme étape-clé dans la synthèse formelle du composé Ro 67-8867, qui a été obtenu en 7 étapes avec 11% de rendement global à partir de la (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine (Schéma 236).

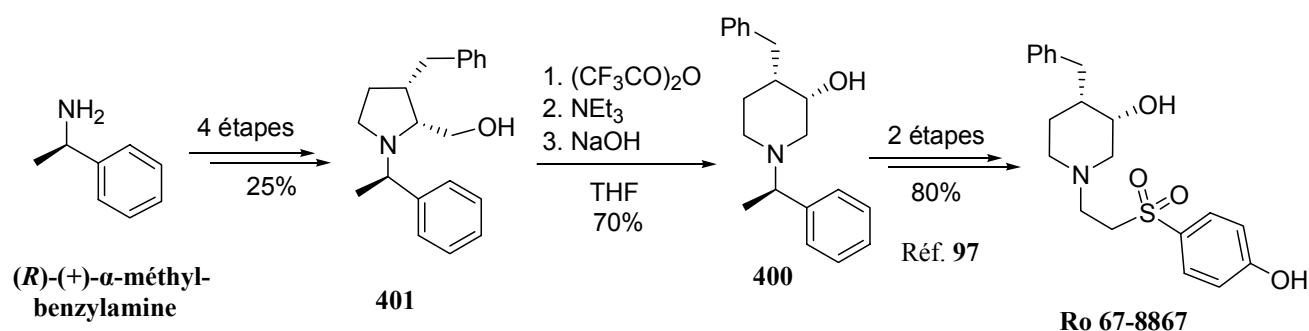


Schéma 236

Deux synthèses formelles de la (-)-swainsonine utilisant un agrandissement de cycle ont également été développées à partir de la L-proline. Dans la première voie, l'agrandissement de cycle en présence d'anhydride trifluoroacétique s'est révélé impossible. La (-)-swainsonine a cependant pu être obtenue (18 étapes avec un rendement global de 0,3%) en utilisant un agrandissement de cycle sous contrôle cinétique (Schéma 237).

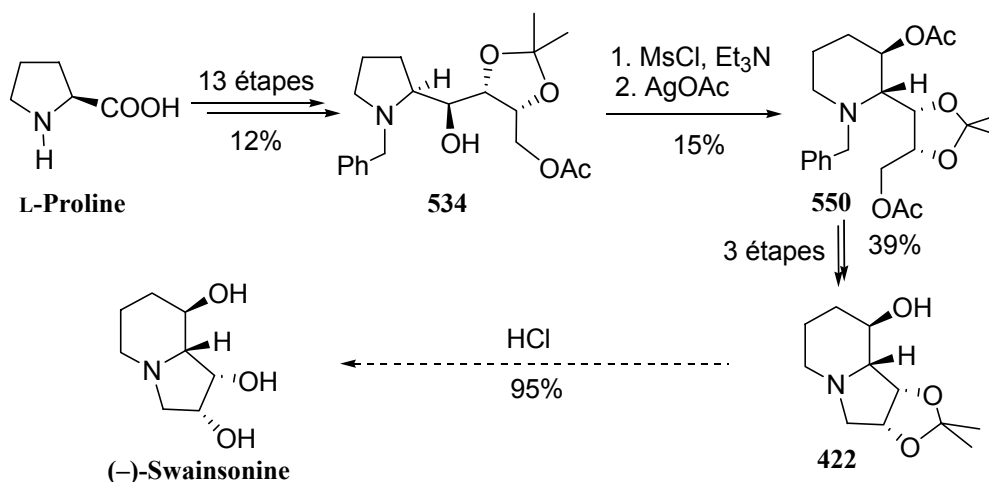
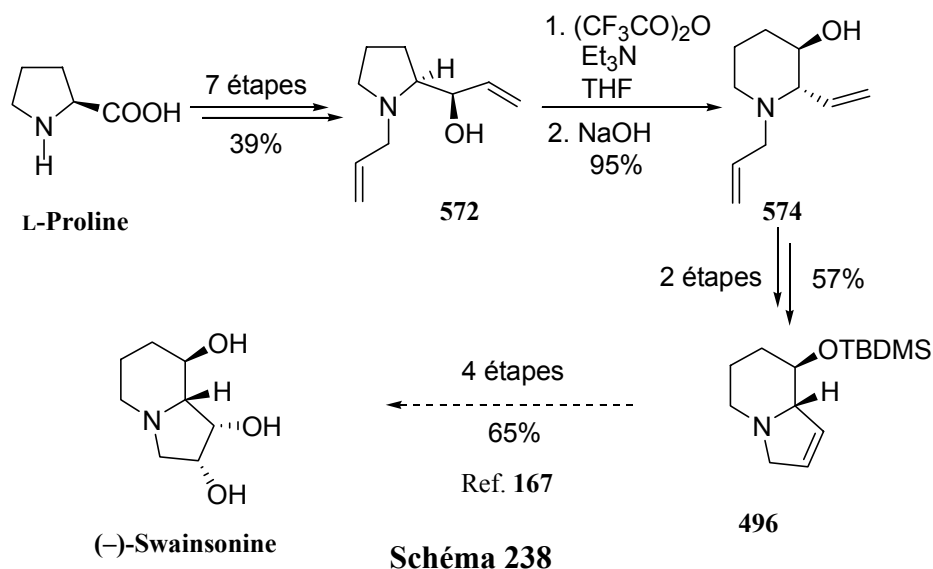


Schéma 237

Une deuxième synthèse formelle de la (-)-swainsonine, plus efficace (14 étapes avec un rendement global de 14%), a été mise au point en utilisant l'agrandissement de cycle induit par l'anhydride trifluoroacétique (Schéma 238).



Par analogie avec le réarrangement précédent, une méthodologie de synthèse de 3-fluoropipéridines à partir de prolinols a été développée. Ainsi, le traitement de prolinols par le DAST ou le Deoxofluor[®] produit en général un mélange d'une 3-fluoropipéridine et d'une fluorométhylpyrrolidine non réarrangée (Schéma 239).

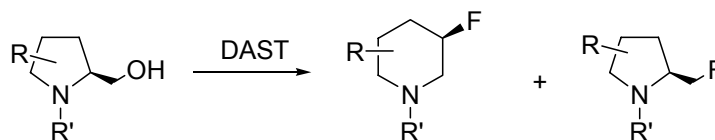


Schéma 239

Ce réarrangement est stéréosélectif et procède *via* un intermédiaire aziridinium. Des cas de réarrangements très sélectifs ont été observés lorsque les prolinols sont substitués par un groupement encombrant en C4 (éther silylé), en C2 (centre quaternaire), ou sur l'azote (Tr).

Un agrandissement de cycle similaire a également été mis au point sur des pipéridines méthanolés pour conduire à des 3-fluoroazépanes. Enfin, par un processus identique, des β -fluoroamines ont pu être obtenues à partir d'amino-alcools.

LISTES DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Revues Récentes (a) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781.
(b) Felpin, F.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
(c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953.
(d) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701.
2. L'assistance anchimère est définie comme étant l'accélération d'une réaction résultant de l'interaction entre un centre réactionnel et des électrons d'un groupe appartenant à la même molécule mais qui ne sont pas conjugués avec ce centre. Cet effet est fréquemment à l'origine de réarrangements lors de substitution nucléophile.
3. (a) Cossy, J.; Gomez Pardo, D. *Chemtracts* **2002**, *15*, 579.
(b) Cossy, J.; Gomez Pardo, D. *Targets in Heterocyclic Systems* **2002**, *6*, 1.
4. Fuson, R. C.; Zirkle, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2760.
5. Hammer, C. F.; Heller, S. R. *Chem. Comm.* **1966**, *36*, 6443.
6. Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239.
7. Hammer, C. F.; Weber, J. D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2173.
8. Sjöholm, A.; Hemmerling, M.; Pradeille, N.; Somfai, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **2001**, 891.
9. (a) Surzur, J.-M.; Stella, L.; Tordo, P. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 115.
(b) Stella, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337.
10. Miyano, S.; Mibu, N.; Irie, M.; Fuji, S.; Fujisaki, F.; Abe, N.; Sumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1987**, 313.
11. Blackman, A. J.; Li, C.; Hockless, D. C. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645.
12. (a) Carlier, P.; Simon, J. A. L.; Monteil, A. J.-C. FR 2608602 A1, 1988: *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 57525.
(b) Anji Reddy K.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Bajji, A. C.; Vivekananda Reddy, K.; Rajamohan Reddy, P.; Hari Krishna, T.; Nageswara, Rao, I.; Kumar Jappo, H.; Manidi Rao, N. V. S.; Chakrabati, R.; Dileepkumar, T.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1927.
(c) Anji Reddy K.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Sekar Reddy, A.; Rao Mamidi, N. V. S.; Papi Reddy, P.; Saibaba, V.; Jaipal Reddy, N.; Suryaprakash, A.; Misra, P.; Vikramadithyan, R. K.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3265.
13. Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693.
14. Mathis, C. A.; Gerdes, J. M.; Enas, J. D.; Whitney, J. M.; Taylor, S. E.; Zhang, L.; McKenna, D. J.; Havlik, S.; Peroutka, S. J. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, *44*, 801.
15. (a) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7805.
(b) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3543.
16. Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9447.
17. Mena, M.; Bonjoch, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930.
18. Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1261.
19. Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2075.
20. Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2540.
21. Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011.
22. Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1937.
23. Blough, B. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Carroll F. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 758.

24. Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598.
25. Kim, D.-K.; Kim G.; Kim, Y.-W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 803.
26. Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.
27. Ye, C.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1869.
28. De Kimpe, N.; Boelens, M.; Piqueur, J.; Baele, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1925.
29. (a) Kuehne, M. E.; Okuniewicz, F. J.; Kirkemo, C. L.; Bohnert, J. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1335.
(b) Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 924.
30. Thorberg, S.-O.; Gawell, L.; Csöreg, I.; Nilsson, J. L. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 129.
31. Biel, J. H.; Sprengeler, E. P.; Leiser, H. A.; Horner, J.; Druccker, A.; Friedman, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2250.
32. Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3153.
33. Alonso, E. R.; Tehrani, K. A.; Boelens, M.; Knight, D. W.; Yu, V.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3921.
34. Broka, C. A.; Gerlits, J. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2144.
35. (a) Reitsema, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2041.
(b) Shen, T. Y.; Rogers, E. F.; Sarett, L. H.; US 28311862, 1962: *Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 49261.
36. Biel, J. H.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2527.
37. Villeneuve, G.; Cécylre, D.; Lejeune, H.; Drouin, M.; Lan, R.; Quirion, R. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3847.
38. Griffith, D. A.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2381.
39. Shi, Z.-K.; Zeng, C.-M.; Lin, G.-Q. *Heterocycles* **1995**, *41*, 277.
40. Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 736.
41. Brain, E. G.; Doyle, F. P.; Mehta, M. D. *J. Chem. Soc.* **1961**, 633.
42. Biel, J. H.; US 2831862. 1958: *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 98039.
43. Dondoni, A.; Richichi, B.; Marra, A.; Perrone, D. *Synlett* **2004**, 1711.
44. Pallavicini, M.; Moroni, B.; Bolchi, C.; Clementi, F.; Famagalli, L.; Gotti, C.; Vailati, S.; Valoti, E.; Villa, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5827.
45. Biel, J. H.; Abood, L. G.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A.; Nuhfer, P. A.; Klucheski, E. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4096.
46. Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223.
47. Cossy, J.; Dumas, C.; Michel, P.; Gomez Pardo, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 549.
48. (a) Langlois, N.; Calvez, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4471.
(b) Davis, P. W.; Osgood, S. A.; Hébert, N.; Sprankle, K. G.; Swayze, E. E. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, 573.
49. Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357.
50. Roudeau, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388.
51. Deyine, A.; Delcroix, J.-M.; Langlois, N. *Heterocycles* **2004**, *64*, 207.
52. Wilken, J.; Kossenjans, M.; Saak, W.; Haase, D.; Pool, S.; Martens, J. *Liebigs Ann.* **1997**, 573.
53. Le rendement décrit par le groupe de N. Langlois pour la préparation de ce produit est de 22%. Dans notre Laboratoire, ce même réarrangement appliqué à **234** a conduit au produit **236** avec un rendement de 81% (Résultats non publiés, Rapport de D.E.A. de Benjamin Burger, Paris VI, 2001).

54. Notons qu'un substrat de type **237** mais *N*-benzylé a pu être agrandi avec 15% de rendement (Résultats non publiés, Rapport de D.E.A. de Benjamin Burger, Paris VI, 2001).
55. Michel, P.; Rassat, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2572.
56. Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **1997**, 905.
57. Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1343.
58. Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **2001**, 1575.
59. (a) Anderson, J. C.; Cubbon, R.; Harding, M.; James, D. S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3461.
(b) Anderson, S. R.; Ayers, J. T.; DeVries, K. M.; Ito, F.; Mendenhall, D.; Vanderplass, B. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 2655.
(c) Chuang, T.-H.; Sharpless, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3555.
60. Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Reichwein, R.; Cartre, B.; Killmer, L. B.; Faucette, L.; Johnson, R. K.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 363.
61. Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1473.
62. (a) Morimoto, Y.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6031.
(b) Morimoto, Y.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10609.
(c) Morimoto, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10631.
63. Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 40.
64. Al Vernhe, G.; Laurent, A.; Touhami, K. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 363.
65. (a) Timén, Å. S.; Fischer, A.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2003**, 1150.
(b) Timén, Å. S.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9958.
66. Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Synthesis* **2000**, 1622.
67. Stevens, T. S.; Creighton, E. M.; Gordon, A. B.; MacNicol, M. *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193.
68. Márko, I. E. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds. Pergamon: Oxford 1991: Vol. 3, 913.
69. Naidu, B. N.; West, F. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16565.
70. Murolo, D.; Saba, A.; Culeddu, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2609.
71. définie par le ratio de l'excès énantiomérique du produit **288** sur l'excès énantiomérique du substrat **287**
72. Vanecko, J. A.; West, F. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2813.
73. (a) Tamao, K.; Kumada, M.; Maeda, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 321.
(b) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29.
74. Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9531.
75. Langlois, N.; Moro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3483.
76. Tanaka, K.-I.; Nemoto, H.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 809.
77. Langlois, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 185.
78. (a) Molander, G. A.; Stengel, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6660.
(b) Molander, G. A.; Sangel, P. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8887.
(c) Kawahara, N. H.; Goodman, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2271.
79. Honda, T.; Ishikawa, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1065.
80. Molander, G. A. *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley & sons: New York, **1994**; vol 46, 211.
81. Katoh, M.; Matsume, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221.
82. Katoh, M.; Mizutani, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5161.
83. Honda, T.; Takahashi, R.; Namiki, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 499.
84. Honda, T.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3925.
85. (a) Delcey, M. C.; Huel, C.; Bisagni, E. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1721.
(b) Delcey, M. C.; Croisy, A.; Carrez, D.; Huel, C.; Chiaroni, A.; Ducrot, P.; Bisagni, E.; Jin, L.; Leclercq, G. *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629.
86. Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6450.

87. (a) Jeong, I.-Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8677.
 (b) Nagao, Y.; Tanaka, S.; Ueki, A.; Jeong, I.-Y.; Sano, S.; Shiro, M. *Synlett* **2002**, 480.
88. Nagao, Y.; Ueki, A.; Asano, K.; Tanaka, S.; Sano, S.; Shiro, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 455.
89. Boger, D. L.; Brunette, S. R.; Garbaccio, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5163.
90. Ito, Y.; Fujii, S.; Nakatsuka, M.; Kawamoto, F.; Saegusa, T. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *Vol. 6*, 327.
91. Shirai, M.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5331.
92. Valacchi, M.; Cabri, W.; Mordini, A.; De Philipis, A.; Reginato, G. *Synlett* **2003**, 2025.
93. Turner, P. G.; Donohoe, T. J.; Cousins, R. P. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1422.
94. Bowman, W. R.; Westlake, P. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4027.
95. (a) Alanine, A.; Burner, S.; Buettelmann, B.; Heitz Neidhart, M.-P.; Jaeschke, G.; Pinard, E.; Wyler, R. WO0075109, **2000**; Chem. Abstr. **2000**, *134*, 42064.
 (b) Crameri, Y.; Scalone, M.; Waldmeier, P.; Widmer, U.; EP1136475, **2001**; Chem. Abstr. **2001**, *135*, 272882.
 (c) Alanine, A.; Buettelmann, B.; Fisher, H.; Huwyler, J.; Heitz Neidhart, M.-P.; Jaeschke, G.; Pinard, E.; Wyler, R. WO0216321, **2002**; Chem. Abstr. **2002**, *136*, 216649.
96. Grauert, M.; Bechtel, W. D.; Ensinger, H. A.; Merz, H.; Carter, A. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2922.
97. Scalone, M.; Waldmeier, P. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 418.
98. (a) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 85.
 (b) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2025.
 (c) Karoyan, P.; Triolo, A.; Nannichi, R.; Giannotti, D.; Altamura, M.; Chassaing, G.; Perrotta, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 71.
 (d) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 253.
 (e) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1221.
 (f) Karoyan, P.; Quancard, J.; Vaissermann, J.; Chassaing, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2256.
 (g) Quancard, J.; Magellan, H.; Lavielle, S.; Chassaing, G.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2185.
 (h) Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940.
99. (a) Lorthois, E.; Marek, I.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 89.
 (b) Lorthois, E.; Marek, I.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2442.
100. Notons que dans la cyclisation des β -(*N*-allyl)-aminoesters, l'hypothèse d'un énolate de zinc centré sur l'oxygène ne permet pas de rationaliser la stéréochimie des pyrrolidines obtenues. Il est donc possible que l'énolate intermédiaire soit centré sur le carbone. (a) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *Synlett* **2002**, 919.
 (b) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3536.
101. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
102. Lorthois, E.; Marek, I.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 566.
103. Les données spectrales de la pipéridine **368** correspondent à celles décrites dans la littérature.
104. Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Karoyan, P.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, *7*, 1170.
105. (a) Le Ménez, P.; Brion, J.-D.; Lensen, N.; Chelain, E.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synthesis* **2003**, 2530.
 (b) Scheideman, M.; Shapland, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10502.
106. Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.
107. Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 435.
108. Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. H. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 29.
109. Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6863.

110. Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 936.
111. Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.
112. Molyneux R. J.; James, L. F. *Science* **1982**, *216*, 190.
113. Haraguchi, M.; Gorniak, S. L.; Ikeda, K.; Minami, Y.; Kato, A.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Asano, N. *Journal of Agricultural and food chemistry* **2003**, *51*, 4995.
114. Colodel, E. M.; Gardner, D. R.; Zlotowski, P.; Driemeier, D. *Veterinary and Human toxicology* **2002**, *44*, 177.
115. Ermayanti, T. M.; McComb, J. A.; O'Brien, P. A. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 313.
116. Liao, Y. F.; Lal, A.; Moreman, K. W. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 28348.
117. (a) Elbein, A. D.; Solf, R.; Dorling, P. R.; Vosbeck, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 7393.
(b) Kaushal, G. P.; Szumilo, T.; Pastuszak, I.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 2168.
(c) Pastuszak, I.; Kaushal, G. P.; Wall, K. A.; Pan, Y. T.; Sturm, A.; Elbein, A. D. *Glycobiology* **1990**, *1*, 71.
118. Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Colegate, S. M. *Biochem. J.* **1980**, *191*, 649.
119. (a) Goss, P. E.; Baker, M. A.; Carver, J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935.
(b) Goss, P. E.; Reid, C. L.; Bailey, D.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 1077.
(c) Dennis, J. W. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5131.
120. White, S. L.; Schweitzer, K.; Humphries, M. J.; Olden, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *150*, 615.
121. (a) Dennis, J. W.; Koch, K.; Yousefi, S.; Van der Elst, I. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 1867.
(b) Baptista, J. A.; Goss, P.; Nghiem, M.; Krepinsky, J. J.; Baker, M.; Dennis, J. W. *Clin. Chem.* **1994**, *40*, 426.
122. (a) Spearman, M. A.; Damen, J. E.; Kolodka, T.; Greenberg, A. H.; Jamieson, J. C.; Wright, J. A. *Cancer Lett.* **1991**, *57*, 7.
(b) Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B. L.; Oredipe, O. A.; Newtown, S. A.; White, S. L. *Pharmacol. Ther.* **1991**, *50*, 285.
(c) Korczack, B.; Dennis, J.W. *Int. J. Cancer* **1993**, *53*, 634.
123. (a) White, S. L.; Nagai, T.; Akiyama, S. K.; Reeves, E. J.; Grzegorzewski, K.; Olden, K. *Cancer Commun.* **1991**, *3*, 83.
(b) Das, P. C.; Roberts, J. D.; White, S. L.; Olden, K. *Oncol. Res.* **1995**, *7*, 425.
124. Klein, J. L.; Roberts, J. D.; George, M. D.; Kurtzberg, J.; Breton, P.; Chermann, J. C. *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 87.
125. Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.
126. (a) Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579. (b) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39.
127. (a) Mezher, H. A.; Hough, L.; Richardson, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 447.
(b) Ali, M. H.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 225.
128. Richardson, A. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 373.
129. (a) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 513.
(b) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 67.
(c) Suami, T.; Tadano, K. Brevet JP60,218,389; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 78823b.
130. Gurthrie, R. D.; Johnson, L. F. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4166.
131. (a) Fleet, G. W. J.; Gouh, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853.
(b) Bashyal, B. P.; Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3083.
132. Bennet, R. B.; Choi, J. R.; Montgommery, W. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580.
133. Coben, N.; Banner, B. L.; Lopresti, R. J.; Wong, F.; Rosenberger, M.; Liu, Y.-Y.; Thom, E.; Liebman, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3661.

134. W. H. Pearson *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3527 et les references citées.
135. Pearson, W. H.; Ren, Y.; Powers, J. D. *Heterocycles* **2002**, 58, 421.
136. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.
(b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145.
137. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Peterson, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
138. Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7217.
139. Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1358.
140. Dener, J. M.; Hart, D. J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6022.
141. Delair, P.; Kanzawa, A. M.; de Azevedo, M. B.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2707.
142. (a) Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525.
(b) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5210.
143. (a) Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1886**, 89, 988.
(b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1.
144. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.
145. (a) Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2339.
(b) Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4327.
146. Ceccon, J.; Greene, A.E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4739.
147. Adams, C. E.; Walker, F. J.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 420.
148. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
149. Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1373.
150. Pfitzner, K. E.; Moffat, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3027.
151. Hammersma, J. W.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3985.
152. Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2325.
153. Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039.
154. Heimgärtner, G.; Raatz, D.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2005**, 61, 643.
155. Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.
156. Kazula, Z.; Mostowicz, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 225.
157. Shigeyuki, Y.; Yukimi, A.; Yoshihiro, N. *Chem Pharm. Bull.* **1985**, 33, 5042.
158. Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7097.
159. Evans, P.; Leffray, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7973.
160. Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11798.
161. Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1609.
162. (a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117.
(b) Li, M.; Scott, J. G.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1005.
163. Achmatowicz, O.; Bielski, R. *Carbohydr. Res.* **1977**, 55, 165.
164. Babu, R. S.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12406.
165. (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387.
(b) de Oliviera, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastana, R. M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8271.
166. (a) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Bolonik, J.; Maurya, R.; Stanton, M. L.; Thorpe, A. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1717.
(b) Takao, K.-I.; Hara, M.; Tsujita, T.; Yoshida, K.-I.; Tadano, K.-I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4665.
167. Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4325.
168. Trost, B. M.; Patterson, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1339.

169. Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Miyazawa, K.; Yamagushi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281.
170. Song, L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7284.
171. Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439.
172. Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6072.
173. Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1575.
174. (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
(b) Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1.
175. (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036.
(b) Grubbs R. G.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
(c) Armstrong, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371.
(d) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012.
(e) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
176. Métathèse sur des composés azotés : (a) Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75.
(b) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93.
(c) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
(d) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
177. (a) Kiyooka, S.-I.; Nakano, M.; Shiota, F.; Fujiyama, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5409.
(b) Reed, P. E.; Ketzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2624.
(c) St-Denis, Y.; Chan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3078.
(d) Barret, A. G. M.; Damiani, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1410.
(e) Andrès, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez, A.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8521.
(f) Ma, D.; Pan, Q.; Han, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9401.
178. Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747.
179. Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
180. Exemples récents : (a) Duvold, T.; Rohmer, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9847.
(b) Duvold, T.; Rohmer, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3865.
(c) Fazio, F.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2143.
(d) Dehoux, C.; Gorrichon, L.; Baltas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *6*, 1105.
181. (a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312.
(b) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W.-F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50.
(c) Hegedus, L. S.; Geisler, L.; Riches, A. G.; Salman, S. S.; Umbricht, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7694.
(d) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353.
182. Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791.
183. (a) Lubell, W. D.; Rappoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236.
(b) Rittle, K. E.; Homnick, C. F.; Ponticello, G.; Evans, B. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3016.
184. Wright, D. L.; Schulte II, J. P.; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847.
185. Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Arkivoc* **2007**, *v*, 38.
186. Weber, B.; Schwerdtfeger, J.; Fröhlich, R.; Göhr, A.; Hoppe, D. *Synthesis* **1999**, 1915.
187. Park, S. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2621.
188. (a) Kirsch, P.; Bremer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4217.
(b) Vlahakis, J. Z.; Wand, M. D.; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6862.
189. (a) Rzepa, H. S.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **1997**, 645.
(b) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335.

- (c) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9262.
190. (a) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637.
 (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214 et références citées.
191. (a) Craig, N. C.; Chen, A.; Suh, K. H.; Klee, S.; Mellau, G. C.; Winnewisser, B. P.; Winnewisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4789.
 (b) Briggs, C. R. S.; Allen, M. J.; O'Hagan, D.; Tozer, D. J.; Slawin, A. M. Z.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 732.
 (c) Schuler, M.; O'Hagan, D.; Slawin, A. M. Z. *Chem. Commun.*, **2005**, 4324.
192. Bégué, J. P.; Bonnet-Delpont, D. *Actualité chimique* **2006**, *301-302*, 83.
193. Revues récentes : (a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561.
 (b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.
 (c) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Rev.* **2004**, *37*, 31.
 (d) Yoneda, N. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 7.
 (e) Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.
 (f) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.
194. (a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
 (b) Hudlicky, M. *Org. React.* **1988**, *35*, 513.
 (c) Ferreira, S. B. *Synlett* **2006**, 1130.
195. De Jonghe, S.; Overmeire, I. V.; Calenbergh, S. V.; Hendrix, C.; Busson, R.; De Keukeleire, D.; Herdewijn, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3177.
196. Boukerb, A.; Grée, D.; Laabassi, M.; Grée, R. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *88*, 23.
197. (a) Rozen, S.; Faust, Y.; Ben-Yakov, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1823.
 (b) Burnell-Curty, C.; Faghih, R.; Pagano, T.; Henry, R. F.; Lartey, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 5153.
198. Canova, S.; Bellosta, V.; Mignani, S.; Bigot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2091.
199. (a) Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 399.
 (b) Grunewald, G. L.; Caldwell, T. M.; Li, Q.; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2849.
 (c) Giannini, G.; Marzi, M.; Moretti, G. P.; Penco, S.; Tiniti, M. O.; Pesci, S.; Lazzaro, F.; De Angelis, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2411.
200. Hallett, D. J.; Gerhard, U.; Goodacre, S. C.; Hitzel, L.; Sparey, T. J.; Thomas, S.; Rowley, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4984.
201. (a) Filmon, J.; Grée, D.; Grée, R. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 271.
 (b) Lakshmipathi, P.; Grée, D.; Grée, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 451.
202. Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. *J. Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47.
203. (a) Borrachero-Moya, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Madrid-Diaz, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1231.
 (b) Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gómez-Guillén, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2927.
204. Nicolaou, K. C.; Ladduwahetty, T.; Randall, J. L.; Chucholowski, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466.
205. Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 889.
206. Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gómez-Guillén, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 429.
207. Castillon, S.; Dessinges, A.; Faghih, R.; Lucaks, G.; Olesker, A.; Thang, T. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4913.
208. (a) Somekh, L.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5836.

- (b) Gani, D.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1363.
(c) Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem*. **2004**, *5*, 691.
(d) Floreancing, P. E.; Swalley, S. E.; Trauger, J. W.; Derwan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6342.
209. Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598.
210. Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12611.
211. De Lucca, G. V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4755.
212. Jeong, L. S.; Moon, H. R.; Yoo, S. J.; Lee, S. N.; Chun, M. W.; Lim, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5201.
213. Carmona, A. T.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Diáñez, J.; Estrada, D.; López-Castro, A.; Ojeda, R.; Gómez-Guillén, M.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1751.
214. Shiuey, S.-J.; Kulesha, I.; Baggiolini, E. G.; Uskoković, M. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 243.
215. (a) Yang, S. S.; Beattie, T. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1718.
(b) Houge-Frydrych, C. S. V.; Pinto, I. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3349.
(c) Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649.
216. (a) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, 171.
(b) Nishio, T.; Kurokawa, Y.; Narasaki, Y.; Tokunaga, T. *Heterocycles* **2006**, *67*, 247.
217. Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.
218. De Vries, E. F. J.; Brussee, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133.
219. Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390.
220. Tous les rapports donnés ont été calculés à partir de l'examen du spectre RMN ¹H du mélange brut.
221. Des cas de participations de groupes voisins benzyle ou allyle ont été décrit en l'absence d'autres nucléophiles . Par exemple : (a) Haigh, D.; Jefcott, L. J.; Magge, K.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1985.
(b) Burnell-Curty, C.; Faghih, R.; Pagano, T.; Henry, R. F.; Lartey, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5153.
222. Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodrigez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.
223. Métro, T.-X.; Appenzeller, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3509.
224. Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, sous presse.
225. Rispens, M. T.; Gelling, O. J.; de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3521.
226. (a) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2887.
(b) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Boerner, A. *Synthesis* **2002**, 375.
227. Herdeis, C.; Hubmann, H. P.; Lotter, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 119.
228. Rosen, T.; Fesik, S. W.; Chu, D. T. W.; Pernet, A. G. *Synthesis* **1988**, 40.
229. Ferey, V.; Vedrenne, P.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7244.
230. Quirante, J.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *Synlett* **1997**, 179.
231. Weber, B.; Scherdtfeger, J.; Fröhlich, R.; Göhr, A.; Hoppe, D. *Synthesis* **1999**, 1915.