



Université de Reims  
Champagne-Ardenne

ECOLE DOCTORALE SCIENCES TECHNOLOGIES ET SANTE

THESE DE DOCTORAT

En vue de l'obtenir le grade de

Docteur en Sciences de l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par

M'hamed AHARI

Titre :

**Nouvelles synthèses diastéréosélectives d'hétérocycles azotés *via* la chimie du zirconium**

Directeur de thèse : Jan Szymoniak

Soutenue le 08 décembre 2008 devant le jury composé de :

**M. FORT Yves**, Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy

**M. KAROYAN Philippe**, Maître de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

**M. DAICH Adam**, Professeur à l'Université du Havre

**M. BEHR Jean-Bernard**, Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne

**M. SZYMONIAK Jan**, Professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne

**M. VASSE Jean-Luc**, Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne





## Remerciements

*A mes parents*

## Remerciements

### *Remerciements*

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (CNRS-UMR 6229), au sein de l'équipe de Méthodologie de Synthèse Organique (MSO).

Cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance, la patience de mon directeur de recherche, Monsieur Jan Szymoniak, que je veux vivement remercier. Je voudrais aussi le remercier de m'avoir donné les moyens de réaliser ce travail dans les meilleures conditions et d'avoir pris le temps de suivre régulièrement mon travail pour me conseiller.

Je suis tout particulièrement sensible à l'honneur que m'ont fait le Dr. Philippe Karoyan (rapporteur), le Prof. Yves Fort (rapporteur), le Prof. Adam Daïch (examineur) et le Dr. Jean-Bernard Behr (examineur) en acceptant de juger ce travail.

Mes plus sincères remerciements vont à Jean-Luc Vasse, qui en agissant à titre d'encadrant a fortement enrichi ma formation. Merci d'avoir guidé mes pas dans le monde de la recherche et d'avoir su te rendre disponible pour discuter de mes résultats. Tes conseils et tes commentaires auront été fort utiles, sans oublier évidemment ta bonne humeur qui rendait l'ambiance du travail plus agréable à vivre ; Merci d'avoir corrigé ma thèse de façon si minutieuse et de m'avoir si souvent porté par tes encouragements et Merci bien sûr pour ton café 'Carte noire'.

Je remercie bien évidemment les membres du laboratoire (Zr) en commençant par Clément Denhez qui été là lors de mon arrivé. Merci à Antoine Joosten, qui m'a accompagné durant ces trois années au laboratoire, pour nos discussions en chimie et le sport. Merci à Pierre-Olivier Delaye, pour la bonne humeur, Merci pour la complicité au labo et la bonne ambiance. Sans oublier le laboratoire (Ti) en particulier Chloé Tanguy, Christine Menant et Philipe Bertus.

Merci également aux stagiaires qui sont passés au laboratoire, en particulier la charmante Amandine Perez. qui a participé à cette thèse pendant son stage de M1.

Je remercie tous les membres des services communs de l'ICMR qui contribuent au bon fonctionnement de celui-ci : Dominique Harakat (SM), Henri Baillia et Aurélien

## Remerciements

Lebrun (RMN), Jacqueline Keller, Sylvie Lanthony (HPLC), et Christian Delafontaine.

Merci aussi à tous mes collègues et amis de longue date du laboratoire. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de bien. Je cite les thésards : Caroline A. (Ma petite sœur au labo, vraiment tu es adorable) ; Jean N. (mon complice au R.U., ta bien choisir la bonne place merci !) ; Marie B. (Ma rose préférée et notre miss au labo) ; Saskia M. (Mon rayon de soleil, toujours ravissant); Emilie T. (Garde bien tes charmantes sourires); Leslie B. (Merci pour ta gentillesse); Benjamin R. (Merci pour ton calme) ; Ziad D. ; Abir M. ; Marion M.; Damian M. ; Rabih J. et Ali Y. et M. ; Miloud, M. ; Malek ; Loïc P. ; Fabien A. ;

Merci également à la femme de mon chef, la très charmante Sophie G, Merci à Sonia G-B. ; Zouleka A. ; Abdoulaye G. ; Chahinaz A. ; Vincent K. ; Nicolas C. ; ...

Je ne terminerai pas mes remerciements sans avoir une pensée sympathique et particulière à mon compatriote Anas Allam, avec qui j'ai partagé les moments agréables.

Je souhaite également remercier mes amis, qu'ils soient au Maroc, ou en France, et je sais qu'ils sont nombreux : Mohamed Amassas., M'hamed Kobia., Hicham L., Hassan E., Said B., Souad L. ; Mekki E., Fouad T., Samir E., Fikri E., Monia B. ; Tarik E., Leila M.,... ; sans oublié les amis à Evariste-Galois et tous ceux que j'ai oublié ici ; et bien sûr à tous les Rifains.

*Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents (Mohamed et Aïcha), qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé tout au long de mes études. Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour vous. Je ne vous remercierai jamais assez .... Merci à mes sœurs (Samia, Siham et Meryem), mes frères (Noureddine, Karim et Hicham) et à toute la famille.*

**Merci à tous ...**

## **Sommaire**

**Abréviations**

**Introduction générale**

**Présentation du sujet**

**Introduction**

**Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation**

**Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique**

**Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs**

**Conclusion générale**

## Sommaire

**Introduction**

<b>1. Monographie du zirconium</b>	<b>33</b>
<b>2. Hydrozirconation</b>	<b>34</b>
2.1. Préparation de l'hydrure de chlorozirconocène	35
2.2. Etude théorique de la réaction d'hydrozirconation	36
2.3. Hydrozirconation des alcènes et des alcynes	38
2.4. Compatibilité fonctionnelle de la réaction d'hydrozirconation	40
2.5. Hydrozirconation de systèmes insaturés contenant un hétéroatome	41
2.5.1. Hydrozirconation de cétones et aldéhydes	41
2.5.2. Hydrozirconation d'imines	42
2.5.3. Hydrozirconation de phospho-alcènes et de phospho-imines	43
2.6. Réactivité des alkyl- et alcénylzirconocènes	44
2.6.1. Hydrolyse	44
2.6.2. Halogénéation	44
2.6.3. Oxydation	45
2.6.4. Amination	46
2.6.5. Carbonylation	46
2.7. Séquence hydrozirconation-transmétallation	47
2.7.1. Zirconium → Zinc	48
2.7.2. Zirconium → Aluminium	48
2.7.3. Zirconium → Cuivre	49
2.7.4. Couplage croisé	50
2.7.4.1. Zirconium → Nickel	50
2.7.4.2. Zirconium → Palladium	51
<b>3. Chimie du zirconium (II)</b>	<b>52</b>
3.1. Le fragment [Cp <sub>2</sub> Zr(II)]	52
3.2. Quelques exemples d'utilisation du « Cp <sub>2</sub> Zr » en synthèse	54
3.2.1. Echange de ligands	54

## Sommaire

3.2.2. Extension de cycles -----	55
3.2.3. Réarrangement -----	56
<b>3.3. Génération du zirconocène par réduction avec le mischmetall -----</b>	<b>57</b>
<b>Références -----</b>	<b>59</b>

**Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation**

<b>1. Partie théorique</b>	<b>65</b>
1.1. Introduction	65
1.2. Méthode de synthèse	66
1.2.1. Accès aux hétérocycles azotés par formation de liaison C-N	67
1.2.1.1. Cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire	67
1.2.1.2. Hétérocyclisation d'amine primaire	68
1.2.1.3. Cyclisation radicalaire	68
1.2.1.4. Cyclisation par activation de double liaison C=C	69
1.2.1.5. Cyclisation par hydroamination catalysée par un métal	71
1.2.2. Accès aux hétérocycles azotés par formation de liaison C-C	73
1.2.3. Accès aux hétérocycles azotés par cycloaddition 1,3-dipolaire	75
<b>2. Synthèse stéréosélective de pyrrolidines <i>via</i> une séquence hydrozirconation / iodation</b>	<b>76</b>
2.1. Introduction	76
2.2. Accès <i>via</i> la création d'une liaison C-N	79
2.3. Bibliographie	80
2.3.1. Allylation des imines chirales	80
2.4. Etude préliminaire	83
2.4.1. Synthèse d'amines homoallyliques	83
2.4.2. Optimisation de l'étape d'hydrozirconation	85
2.5. Etude de substrat	86
2.6. Accès aux pyrrolidines 2,3-disubstituées	91
2.7. Extension aux azétidines et pipéridines	93
2.7.1. Azétidines	93
2.7.2. Pipéridines	93

| Sommaire

<b>3. Conclusion</b>	-----	<b>95</b>
<b>4. Partie expérimentale</b>	-----	<b>97</b>
<b>Références</b>	-----	<b>125</b>

**Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique**

<b>1. Présentation</b>	<b>131</b>
<b>2. Les ligands bidentates - Partie bibliographique</b>	<b>132</b>
2.1. Ligands ( <i>P, P</i> )	132
2.2. Ligands ( <i>P, N</i> )	134
2.2.1. Les ligands pyridine-phosphine	136
2.2.2. Les ligands oxazolidine-ferrocène	137
2.2.3. Les ligands pyrrolidine-phosphine	138
2.3. Les ligands ( <i>N, N</i> )	139
2.4. Alkylation allylique asymétrique	140
<b>3. Synthèse de ligands possédant un squelette pyrrolidinique</b>	<b>143</b>
3.1. Ligand-1	143
3.2. Ligand-2	145
3.3. Tentative de Synthèse de ligand-3	149
3.4. Ligand-4 et ligand-4'	150
3.5. Ligand-5	151
<b>4. Tests en alkylation allylique asymétrique</b>	<b>152</b>
<b>5. Conclusion</b>	<b>153</b>
<b>6. Partie expérimentale</b>	<b>154</b>
<b>Références</b>	<b>165</b>

## Sommaire

## **Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs**

<b>1. Partie théorique</b>	<b>171</b>
<b>1.1. Introduction</b>	<b>171</b>
<b>1.2. Les pipéridines 2,3-disubstituées : principales méthodes de synthèse</b>	<b>173</b>
1.2.1. <i>Via</i> une réaction de métathèse	173
1.2.2. <i>Via</i> cyanuration catalysée par ( <i>R</i> )-oxynitrilase	174
1.2.3. <i>Via</i> réduction d'un motif bicyclique	174
1.2.4. <i>Via</i> un allylsilane	176
1.2.5. <i>Via</i> une amine portant un groupe partant	177
1.2.6. <i>Via</i> un réarrangement Ireland-Claisen et addition de Michael	178
<b>2. Nouvel accès aux pipéridines 2,3-disubstituées <i>via</i> une séquence hydrozirconation / iodation</b>	<b>179</b>
<b>2.1. Stratégie de synthèse</b>	<b>179</b>
<b>2.2. Etude préliminaire</b>	<b>181</b>
2.2.1. Synthèse de $\beta$ -aminoesters <i>N</i> -allylés	181
2.2.2. Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation	182
2.2.3. Optimisation des conditions de cyclisation	183
<b>2.3. Etude de substrat</b>	<b>183</b>
<b>2.4. Origine de la stéréosélectivité</b>	<b>187</b>
<b>3. Application à la synthèse de composés d'intérêt biologique</b>	<b>189</b>
<b>3.1. Synthèse asymétrique de (+)-Epilupinine</b>	<b>189</b>
3.1.1. Introduction	189
3.1.2. Principales voies de synthèse	190
3.1.3. Application	191
<b>3.2. Synthèse asymétrique de 2-Epi-CP-99,994</b>	<b>193</b>
3.2.1. Introduction	193

## Sommaire

3.2.2. Principales voies de synthèse -----	194
3.2.3. Application -----	195
<b>3.3. Synthèse d'un dérivé d'octahydrobenzoquinoléine -----</b>	<b>196</b>
3.2.1. Introduction -----	196
3.2.2. Principales voies de synthèse -----	196
3.2.3. Application -----	197
<b>4. Conclusion -----</b>	<b>198</b>
<b>5. Partie expérimentale -----</b>	<b>199</b>
<b>Références -----</b>	<b>221</b>

# Abréviations

## Abréviations

## Abréviations

### A

**AcOEt** Acétate d'éthyle

**AIBN** 2,2'-Azobisisobutyronitrile

**A.L.** Acide de Lewis

### B

**BMS** Borane diméthylsulfide

**Bn** Benzyle

**BSA** *N, O*-bistriméthylsilylacétamide

**Boc** tert-butoxycarbonyl

**Bu** Groupement butyle

**Bz** benzoyle

### C

**CCM** Chromatographie sur Couche mince

**Cp** Groupement cyclopentadiényle

### D

$\delta$  Déplacement chimique

**DCE** 1,2-Dichloroéthane

**DEPT** *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*

**DMAP** 4-(diméthylamino)pyridine

**DMF** Diméthyleformamide

**DMSO** Diméthylesulfoxyde

**DIB** Diacétoxyiodobenzène

### E

**ee** excès énantiomérique

**Et** Groupement éthyle

**EP** Ether de pétrole

**éq** Equivalent

### F

**Fc** Groupement ferrocényle

### H

**HPLC** *High Performance Liquid Chromatography*

### I

**IBAO** Isobutylaluminoxane

**IC** Ionisation chimique

**IE** Impact Electronique

### L

**LAH** hydrure de lithium et d'aluminium

**LDA** Diisopropylamidure de lithium

**LiDBB** Di-*tert*-butylbiphényllithium

**LiHMDS** Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

### M

**M** Masse moléculaire

**MAO** Méthylaluminoxane

**Me** Groupement méthyle

**Ms** Mésyle (méthanesulfonate)

### N

**NBS** *N*-bromosuccinimide

**NCS** *N*-chlorosuccinimide

### P

**PCC** Chlorochromate de pyridinium

**Pd/C** Palladium sur charbon

**PMB**: *p*-méthoxybenzyl

**Pd(OH)<sub>2</sub>** Hydroxyde de palladium

**Py** Pyridine

### R

**RMN** Résonance magnétique nucléaire

**r.d.** rapport diastéréomérique

### S

## Abréviations

**SM** Spectrométrie de Masse

### T

**t.a.** température ambiante

**TBAF** fluorure de tétrabutylammonium  
trihydraté

**TBDMSCI** Chlorure de *tert*-  
butyldiméthylsilylane

**TFA** Acide trifluoroacétique

**THF** Tétrahydrofurane

**TIPS** Triisopropylsilyle

### Z

**[Zr]** Cp<sub>2</sub>Zr

# Introduction générale

## Introduction générale

## Introduction générale

Une des thématiques de recherche du laboratoire de synthèse par voie organométallique concerne le développement de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique de composés hétérocycliques *via* la chimie du zirconium.

Cette thèse s'inscrit dans cet axe, et consiste à développer de nouvelles stratégies impliquant le réactif de Schwartz  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$  et à proposer de nouvelles approches pour la préparation de composés difficiles à obtenir par des voies plus classiques.

Les cibles synthétiques de ce projet sont des composés hétérocycliques azotés à quatre, cinq et six chaînons, composés importants en synthèse organique, tant par leurs activités biologiques que par leurs potentiels en tant que ligands ou catalyseurs.

En introduction, nous nous attacherons donc à présenter la chimie du zirconium, notamment ses applications importantes en synthèse organique.

Nous aborderons par la suite, les résultats de ce travail avec la description des différentes méthodes mises au point :

- ✚ La synthèse stéréosélective des pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / iodation / cyclisation (chapitre 1)
- ✚ La préparation de ligands possédant un squelette pyrrolidinique et leurs applications en catalyse (chapitre 2)
- ✚ La synthèse stéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs (chapitre 3)



# Présentation du sujet



## Présentation du sujet

Les alkylzirconocènes, constituent des intermédiaires très intéressants en synthèse organique. Une des méthodes les plus efficaces d'obtention de ces composés met en jeu l'hydrozirconation d'alcènes et d'alcynes par utilisation de l'hydrure de chlorozirconocène  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$  communément appelé le réactif de Schwartz.

De manière générale, les alkylzirconocènes peuvent être perçus formellement en tant que fragments à caractère nucléophile ou en tant que précurseurs de synthons électrophiles en inversant la polarité des alkylzirconocènes par un traitement à l'iode ou au NBS (Schéma 1).

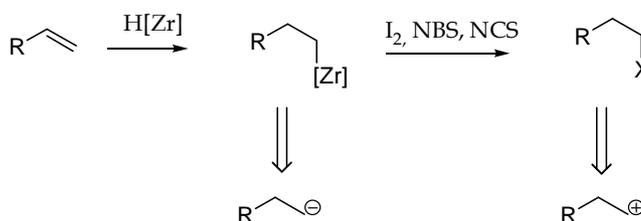


Schéma 1

En outre, la réaction d'hydrozirconation peut être effectuée chimiosélectivement sur les alcènes fonctionnalisés. Cette chimiosélectivité en faveur de la double liaison C=C permet d'envisager deux approches pour la synthèse de composés cycliques:

- La première, met en jeu un substrat possédant à la fois une chaîne insaturée et une fonction à caractère électrophile notée E, inerte vis-à-vis du réactif de Schwartz (Schéma 2). La réaction d'hydrozirconation permet donc la création d'un centre nucléophile, lequel pourrait réagir avec la fonction E après activation par un acide de Lewis, pour conduire à un composé cyclique.

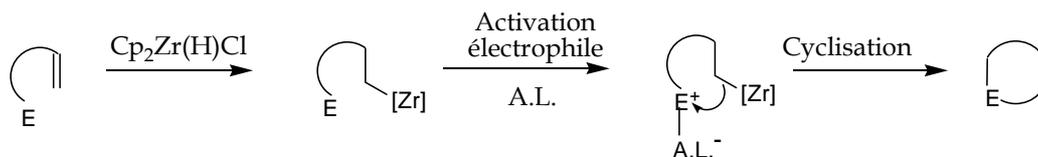


Schéma 2

Les zirconocènes sont aisément convertis en dérivés halogénés. Cette propriété est à l'origine de la deuxième approche, qui met en jeu un substrat possédant une chaîne insaturée et une fonction à caractère nucléophile notée Nu (Schéma 3). Dans ce cas, le zirconocène obtenu par hydrozirconation peut subir une inversion de polarité et ainsi générer un centre électrophile, lequel pourrait réagir avec un fragment nucléophile présent sur la molécule.

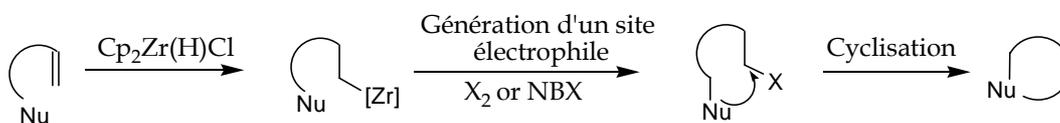


Schéma 3

Dans le cadre de cette thèse, nous envisageons d'exploiter cette 2<sup>ème</sup> approche pour la préparation d'hétérocycles azotés à cinq et six chaînons.

Dans un premier temps, nous avons porté notre choix sur la synthèse d'hétérocycles de type pyrrolidinique. La formation du squelette pyrrolidinique pourrait être envisagée par substitution nucléophile intramoléculaire à partir d'une amine possédant sur la chaîne latérale un groupe partant. Le nucléofuge pourrait être installé *via* une séquence hydrozirconation / halogénéation appliquée à l'alcène correspondant. A ce stade, le contrôle configurationnel en  $\alpha$  de l'atome d'azote, conduisant aux pyrrolidines 2-substituées de configuration (*R*), pourrait être réalisé par une réaction d'allylation diastérosélective d'une imine dérivant d'un aminoalcool convenablement choisi. Cette démarche est résumée sur le schéma rétrosynthétique suivant.

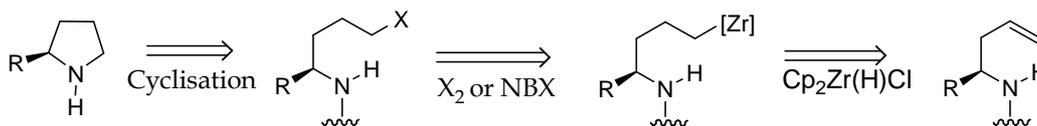


Schéma 4

## Présentation du sujet

Dans une seconde partie, nous envisageons d'étendre cette approche à la synthèse de pipéridines esters optiquement actives. La démarche consiste cette fois-ci à installer un centre électrophile, selon une séquence hydrozirconation / halogénéation, l'étape de cyclisation intervenant après activation d'un fragment nucléophile latent issu d'une fonction inerte vis-à-vis du réactif de Schwartz (Schéma 5).

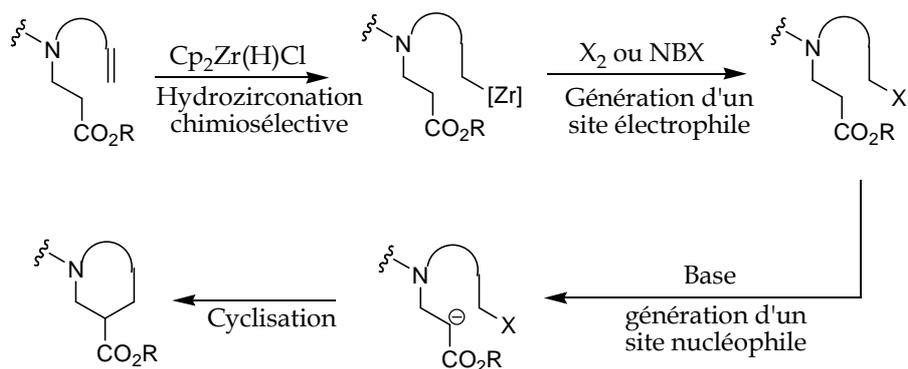


Schéma 5

## Présentation du sujet

# Introduction

1. Monographie du zirconium
2. Hydrozirconation
3. Chimie du zirconium (II)



## 1. Monographie du zirconium

Le zirconium est un élément qui a été découvert par un chimiste allemand, Martin Heinrich Klaproth, qui l'a extrait du zircon en 1789 sous forme d'oxyde. En 1824, Jöns Jacob Berzelius l'a isolé sous forme métal. Son nom vient de l'allemand *Zirkon*, introduit par le géologue et minéralogiste Abraham Gottlob Werner en 1783, que Martin Heinrich Klaproth décidera de reprendre en 1789. L'origine du mot allemand reste obscure et pourrait venir de l'arabe de *zarkûn*, lequel découlerait du persan *zargûn* signifiant « couleur de l'or ».



**Zirconium**

Le zirconium est un élément très abondant dans la croûte terrestre, à hauteur de 0,028 %, principalement sous forme de zircon ( $ZrSiO_4$ ) et dioxyde de zirconium ( $ZrO_2$ ) il est notamment trois fois plus abondant que le cuivre. Son principal minéral, le zircon  $ZrSiO_4$  se présente quelquefois sous forme d'une pierre précieuse, la hyacinthe. A pression atmosphérique, le zirconium peut exister sous deux variétés allotropiques : en-dessous de 863 °C, la variété  $\alpha$  de structure hexagonale compacte ; au-dessus de cette température, la variété  $\beta$  de structure cubique centrée.

Le zirconium est un élément de la colonne IV et de la période cinq de la classification périodique des éléments. La configuration électronique du zirconium est  $[Kr] 4d^2 5s^2$ , l'état d'oxydation le plus fréquent : 4, l'électronégativité: 1.33 (échelle de Pauling).

Les métaux des groupes III, IV et V sont souvent qualifiés de pauvres en électrons. Leur faible densité électronique peut être compensée par la présence de ligands fortement donneurs, tel que le ligand  $\eta^5$ -cyclopentadiényle (Cp).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Grammaticakis, P. *Comp. Rend Acad. Sci.* **1964**, 223, 804.

III	IV	V
21 <b>Sc</b>	22 <b>Ti</b> [Ar]3d <sup>2</sup> 4s <sup>2</sup>	23 <b>V</b>
39 <b>Y</b>	40 <b>Zr</b> [Kr]4d <sup>2</sup> 5s <sup>2</sup>	41 <b>Nb</b>
57 <b>La</b>	72 <b>Hf</b> [Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>2</sup> 6s <sup>2</sup>	73 <b>Ta</b>

Les complexes de métaux du groupe IV adoptent souvent une configuration électronique d<sup>0</sup> à 16 électrons. Par rapport aux autres éléments de leur groupe, le zirconium et l'hafnium ont des rayons atomiques et covalents semblables de par la contraction de leurs orbitales f, ils sont cependant plus volumineux que le titane. La chimie du zirconium et de l'hafnium met en jeu essentiellement des espèces au degré d'oxydation (II) et (IV), en revanche le titane donne également des espèces au degré d'oxydation (III).

L'utilisation de complexes de zirconium, essentiellement les dérivés de type zirconocène, en chimie organique date des années 70. Notamment avec la réaction d'hydrozirconation des alcènes et des alcynes qui a permis un accès simple à ces complexes. Ainsi de nombreuses réactions impliquant les zirconocènes ont été développées.<sup>2</sup>

## 2. Hydrozirconation

La réaction d'hydrozirconation, décrite pour la première fois par Wailes et Weigold en 1970,<sup>3</sup> a subi un essor considérable avec le développement de l'hydrure de chlorozirconocène communément appelé réactif de Schwartz.<sup>4,5,6,7</sup>

<sup>2</sup> Revues: (a) Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853. (b) Lipshutz, B.; Pfeiffer, S. S.; Noson, K.; Toioka, T. *In Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; p 110. (c) Wipf, P.; Kendall, C. *In Topics in Organometallic Chemistry*; Takahashi, T., Ed.; Springer-Verlag: New York, **2005**; Vol. 8, p1.

<sup>3</sup> Wailes, P. C.; Weigold, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, 405.

<sup>4</sup> Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115.

## 2.1. Préparation de l'hydrure de chlorozirconocène (Réactif de Schwartz)

La préparation de l'hydrure de chlorozirconocène  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  se réalise par réduction du dichlorozirconocène avec divers agents réducteurs. La première synthèse du  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  a été décrite par Wailes et al. par réduction du  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  avec 0.25 équivalent de  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF. Cependant, l'utilisation de  $\text{LiAlH}_4$ , s'accompagne de la formation de  $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2$ , produit de surréduction. En revanche, l'emploi d'autres hydrures d'aluminium s'avère plus sélectif, notamment le  $\text{LiAl(O-}i\text{Bu)}_3\text{H}$ , décrit par Wailes ou encore le  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  utilisé par Schwartz pour la préparation de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (Schéma 1).<sup>8,9</sup>

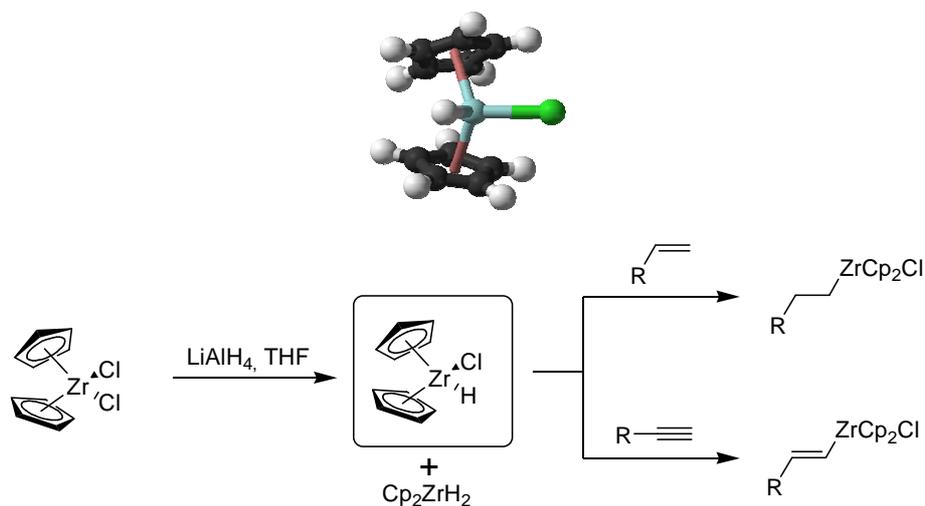


Schéma 1

L'hydrure de chlorozirconocène est un composé peu soluble dans de nombreux solvants organiques, ce qui permet de l'isoler par simple filtration. De même, le produit secondaire, non

<sup>5</sup> Hart, D.W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679.

<sup>6</sup> Bertelo, C. A.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 262.

<sup>7</sup> Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 333.

<sup>8</sup> Wailes, P. C.; Weigold, H. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 223.

<sup>9</sup> Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521.

réactif, le  $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2$ , présent lors de l'utilisation du  $\text{LiAlH}_4$ , peut être aisément converti en  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  par un lavage au dichlorométhane.<sup>10</sup>

En parallèle, de nombreuses méthodes de génération *in situ* du réactif de Schwartz ont été mises en place, par l'utilisation d'autres agents réducteurs. Lipshutz et al. ont développé un protocole de génération *in situ* de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  à partir de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  par traitement au  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  dans le THF.<sup>11</sup> De même, Negishi a exploité cette méthode à l'hydrozirconation d'alcynes en générant l'hydrure de chlorozirconocène par traitement au *t*-BuMgCl ou plus récemment, par utilisation de DIBAL-H dans le THF.<sup>12,13,14</sup>

En outre, la possibilité de générer l'hydrure métallique *in-situ* a permis de réaliser le marquage isotopique de molécules, *via* la préparation d'hydrures de chlorozirconocène marqués, par réduction du  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  en utilisant le  $\text{Li}^2\text{H}$  ou  $\text{Li}^3\text{H}$ . Les zirconocènes obtenus selon cette méthode sont ensuite diversement fonctionnalisés (Schéma 2).<sup>15</sup>

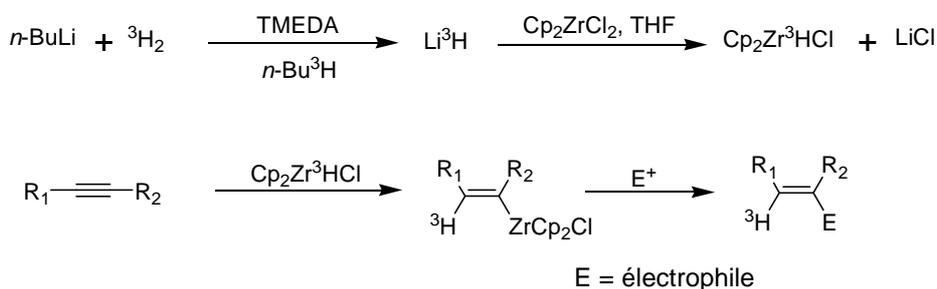


Schéma 2

## 2.2. Etude théorique de la réaction d'hydrozirconation

La réaction d'hydrozirconation procède selon un état de transition à quatre centres, autorisé par la symétrie du système et la présence d'orbitales d sur le Zirconium. En 1993, une approche

<sup>10</sup> Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Waston, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.

<sup>11</sup> Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7257.

<sup>12</sup> Swanson, D. R.; Nguyen, T.; Noda, Y.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2590.

<sup>13</sup> Negishi, E.; Miller, J. A.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3407.

<sup>14</sup> Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675.

<sup>15</sup> Zippi, E. M.; Andres, H.; Morimoto, H.; Williams, P. G. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1037.

théorique de la réaction d'hydrozirconation a été menée par Morokuma et coll.<sup>16</sup> Cette étude détaillée aborde, par des calculs *ab initio*, l'interaction la plus favorable, frontale (Voie A) ou latérale (Voie B), entre un alcène ou un alcyne et le centre métallique en utilisant l'éthylène et l'acétylène comme modèles (Schéma 3).

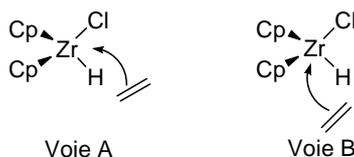


Schéma 3

Cette étude montre, dans un premier temps, qu'il n'existe pas d'interactions fortes, ou plus précisément de pré-complexation, entre l'éthylène et  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  et dans un second temps, que l'attaque frontale est plus favorable par rapport à l'attaque latérale. Néanmoins, l'énergie d'activation de ces deux processus demeure faible (au vu des résultats d'optimisation au niveau MP2 « Méthode Perturbative à l'ordre 2 » et au niveau HF « Méthode Hartree-Fock »).

De même, l'étude montre que l'approche frontale est également plus favorable que l'approche latérale dans le cas de l'acétylène, malgré une contrainte stérique plus importante que dans le cas de l'éthylène.

Plus récemment, une étude au niveau HF des liaisons agnostiques dans les complexes  $d^0$  a montré que les zirconocènes présentant de telles interactions étaient légèrement moins stables, justifiant la réversibilité de l'étape d'hydrozirconation.<sup>17</sup>

<sup>16</sup> Endo, J.; Koga, N.; Morokuma, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 2777.

<sup>17</sup> Scherer, W.; McGrady, G. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1782.

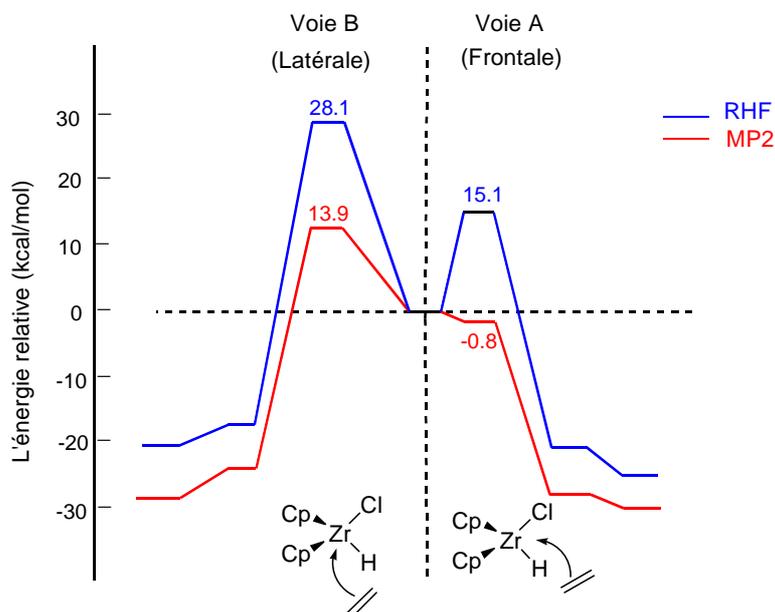


Schéma 4 : L'énergie relative des états de transition des produits lors de l'hydrozirconation de l'éthylène.

### 2.3. Hydrozirconation des alcènes et des alcynes

Les hydrures métalliques constituent une famille importante de complexes organométalliques. Leurs propriétés ont notamment été étudiées dans le cadre de l'hydroméallation d'alcènes et d'alcynes non-activés. L'hydroméallation d'un hydrocarbure insaturé suppose deux étapes équilibrées (Schéma 5) : coordination de l'hydrocarbure au métal (K1) et insertion migratoire proprement dite sur l'hydrocarbure (K2).

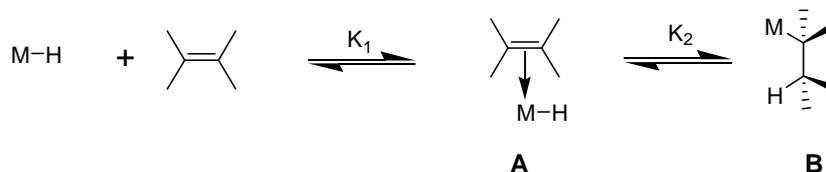


Schéma 5

Les hydrures des éléments des colonnes IIIA et IVA, principalement de bore, d'aluminium, de silicium et d'étain, sont bien connus pour réaliser de telles transformations. Au niveau de la réactivité, l'hydrozirconation se situe entre l'hydroboration et l'hydroaluminium. Alors que

l'hydroboration est efficace pour tous les types d'oléfines, l'hydrozirconation des oléfines tétrasubstituées demeure inefficace. Par contre, contrairement aux réactifs d'hydroalumination, le  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  réagit assez facilement avec les oléfines disubstituées.

En outre, le facteur stérique joue un rôle primordial sur la régiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation. En effet, l'addition de  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  sur les oléfines internes est un processus réversible qui s'accompagne de la « migration » de la double liaison C=C le long de la chaîne avec incorporation finale du zirconium sur le carbone le moins encombré, plus précisément en position terminale.<sup>18</sup> La migration du zirconium résulte d'un équilibre entre les composés  $\sigma$ -alkylzirconiums et les complexes  $\pi$  correspondants, qui conduit, « in fine », à l'alkylzirconium primaire plus stable.<sup>3</sup>

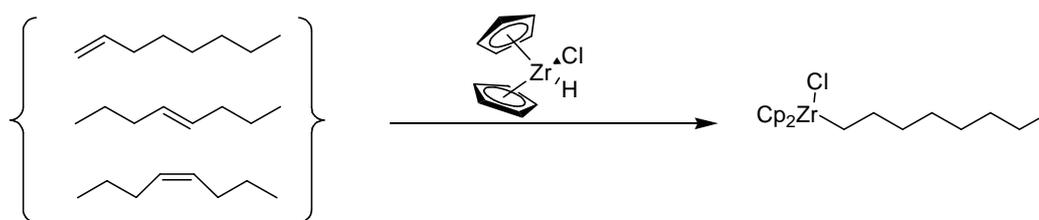


Schéma 6

L'hydrozirconation d'alcènes disubstitués est possible et conduit très majoritairement au produit d'hydrozirconation le moins encombré. De la même façon, l'hydrozirconation des diènes-1,3 se produit sur la double liaison la moins substituée (Schéma 7).

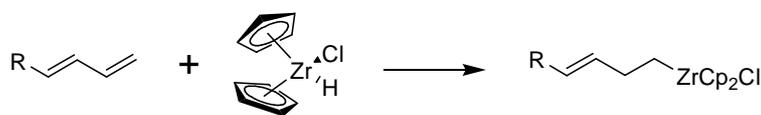


Schéma 7

L'efficacité de la réaction d'hydrozirconation diminue dans l'ordre suivant : alcyne vrai, alcène terminal monosubstitué, alcyne interne, alcène 1,2-disubstitué, alcène terminal 2,2-disubstitué,

<sup>18</sup> Schwartz J., Hart D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115.

polyène conjugué, alcène trisubstitué. Pour les alcènes cycliques, l'efficacité de l'hydrozirconation est fortement dépendante de la taille et de la tension du cycle. Enfin, l'hydrozirconation des oléfines tétrasubstituées et trisubstituées cycliques est très souvent impossible (Schéma 8).

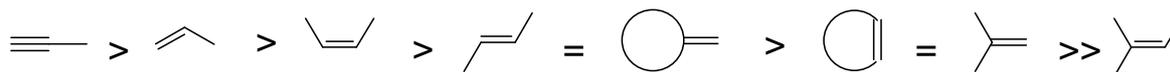


Schéma 8

L'hydrozirconation d'un alcyne vrai est régio- et stéréosélective, plaçant le zirconium sur l'atome de carbone terminal, et conduit à un vinylzirconocène de configuration E. Dans le cas d'alcynes dissymétriques disubstitués, un mélange de régioisomères est obtenu (Schéma 9).

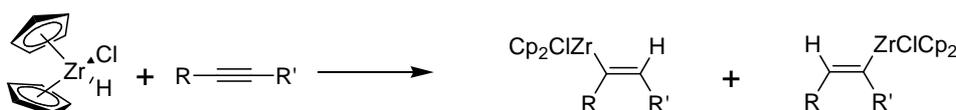


Schéma 9

La proportion des différents produits de ce mélange est fonction à la fois, de l'encombrement et de la quantité de réactif de Schwartz introduit dans le milieu réactionnel. La composition de ce mélange ne varie pas si  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  n'est pas introduit en excès. Dans le cas contraire, un équilibre se met en place à température ambiante. Il est à noter qu'une meilleure régiosélectivité est observée dans le cas de l'hydrozirconation, comparativement à l'hydroboration par des boranes encombrés.

## 2.4. Compatibilité fonctionnelle de la réaction d'hydrozirconation

En présence d'une fonction alcool ou acide carboxylique, un équivalent de  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  est consommé dans les conditions d'hydrozirconation pour donner les anions correspondants. Néanmoins, l'utilisation d'un équivalent sacrificiel de réactif de Schwartz ne perturbe pas la réaction d'hydrozirconation des double et triple liaisons C-C. De manière générale, la réaction

d'hydrozirconation des alcènes et des alcynes n'est pas compatible avec la présence de fonctions carbonylées, notamment, les aldéhydes, les cétones, la majorité des esters et amides non encombrés. De même, les époxydes et les nitriles sont réduits compétitivement. En revanche, les alcènes terminaux et les alcynes peuvent être chimiosélectivement hydrozirconés en présence d'acylsilanes volumineux, d'imines et d'esters ou amides encombrés, ceux-ci demeurant moins réactif vis-à-vis du réactif de Schwartz. Dès lors, on peut envisager l'hydrozirconation des alcènes et des alcynes en présence de ces fonctions.<sup>19,20</sup> Cependant, malgré un fort potentiel en synthèse, cette chimiosélectivité n'a pas été beaucoup exploitée.

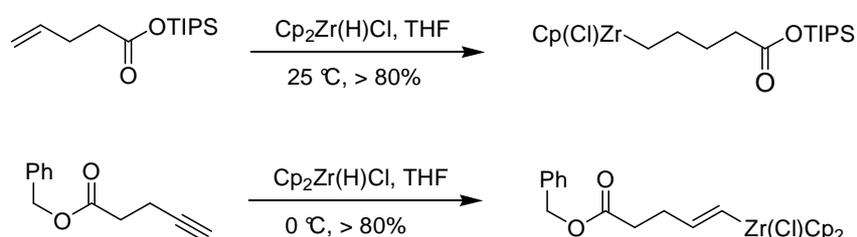


Schéma 10

## 2.5. Hydrozirconation de systèmes insaturés contenant un hétéroatome

Par analogie, avec la réaction d'hydrozirconation des alcènes et des alcynes, les systèmes insaturés C=Y et C≡Y à hétéroatomes peuvent également être réduits par le réactif de Schwartz.

### 2.5.1. Hydrozirconation de cétones et aldéhydes

Les fonctions carbonylées comptent parmi les fonctions les plus réactives vis-à-vis de la réaction d'hydrozirconation. Dans le cas des cétones et aldéhydes, le métal est incorporé sur l'atome d'oxygène, ceci, en raison de la polarité de la liaison carbone-oxygène, mais surtout de l'affinité entre les atomes de zirconium et d'oxygène.

<sup>19</sup> Etievant, P.; Gautheron, B.; Tainturier, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 292.

<sup>20</sup> Fromberg, W.; Erker, G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 280, 355.

Dès 1976, Schwartz a publié la réaction d'hydrozirconation d'aldéhydes et de cétones, lesquels sont transformés respectivement en alcools primaires et secondaires après hydrolyse.<sup>21</sup> Cependant, cette réaction a peu d'applications.

En 1982, Schwartz et coll. ont isolé l'intermédiaire zirconé **A**, résultant de l'hydrozirconation de la cétone correspondante (Schéma 11).<sup>22</sup>

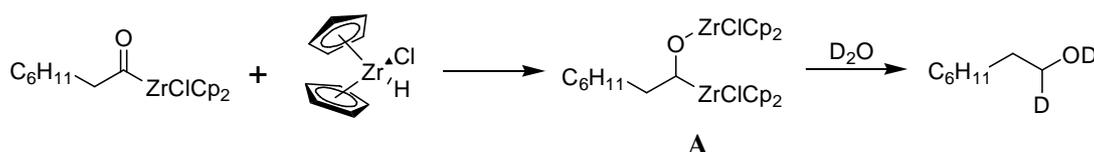


Schéma 11

### 2.5.2. Hydrozirconation d'imines

L'hydrozirconation des fonctions imines est une réaction assez rare, en effet seuls quelques cas sont rapportés dans la littérature.<sup>6,23</sup> Selon cette voie, Gambarotta accède à des amines métallées, lesquelles réagissent ensuite avec des chlorures d'acide pour conduire aux amides correspondants (Schéma 12).

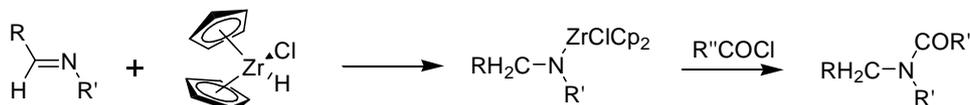


Schéma 12

La fonction nitrile peut également être réduite par le réactif de Schwartz et réagir avec un chlorure d'acide pour accéder aux acylimines.<sup>24</sup> Très récemment, une réaction « one-pot » a permis la synthèse d'amides bicycliques à partir des nitriles, par une séquence hydrozirconation de nitrile, acylation et cyclisation de Friedel-Crafts (Schéma 13).<sup>24b</sup>

<sup>21</sup> Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 333.

<sup>22</sup> Gell, K. I.; Posin, B.; Schwartz, J.; Williams, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1846.

<sup>23</sup> Wang, J.; Zhang, Y.; Qi, W.; Xu, Y.; Wang, L.; *Youji Huaxue* **1986**, *4*, 295 (Référence du Chemical Abstracts 107 : 115358h).

<sup>24</sup> (a) Wan, S.; Green, M. E.; Park, J.-H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385. (b) Xiao, Q.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1139.

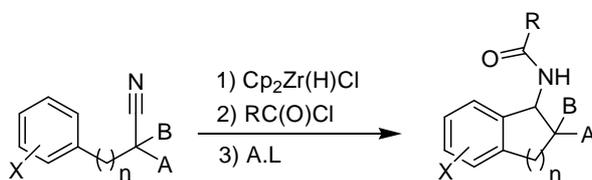


Schéma 13

### 2.5.3. Hydrozirconation de phospho-alcènes et de phospho-imines

En 1990, l'équipe de Majoral a réalisé l'hydrozirconation de phospho-alcène.<sup>25,26</sup> Malgré une faible polarisation de la liaison P=C et un encombrement stérique peu différent au niveau des atomes de phosphore et de carbone, le zirconium est incorporé régiosélectivement sur l'atome de carbone de la double liaison. Dans ce cas, la complexation intramoléculaire entre le doublet libre du phosphore et le zirconium, stabilise le complexe à 18 électrons et peut être à l'origine de la régiosélectivité observée (Schéma 14).

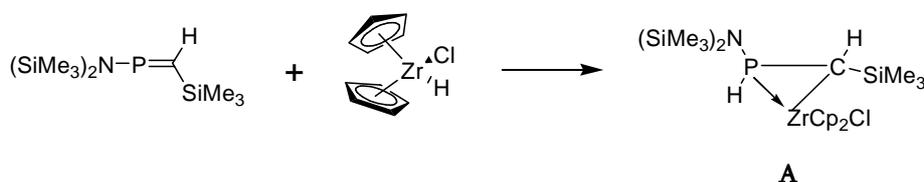


Schéma 14

De même, l'hydrozirconation de phospho-imines, incorpore le métal sur l'atome d'azote de façon à pouvoir stabiliser l'édifice par une complexation intramoléculaire entre le phosphore et le zirconium (Schéma 15).

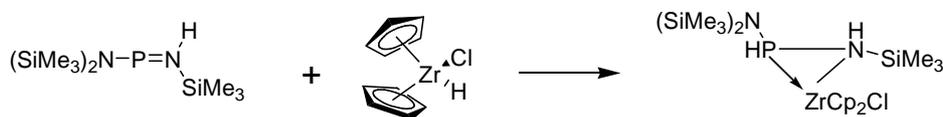


Schéma 15

<sup>25</sup> Majoral, J.-P.; Dufour, N.; Mayer, F.; Caminade, A.-M.; Choukroun, R.; Gervais, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 507.

<sup>26</sup> Dufour, N.; Caminade, A.-M.; Basso-Bert, M.; Igau, A.; Majoral, J.-P.; *Organometallics* **1992**, *11*, 1131.

## 2.6. Réactivité des alkyl- et alcénylzirconocènes

Le zirconium est le moins électronégatif des éléments de transition (1.33 selon Pauling). La polarité de la liaison Zr-C est comparable à celle d'une liaison Mg-C, cependant les alkyl- et les alcénylzirconocènes sont beaucoup moins nucléophiles que les organomagnésiens.

De nombreuses méthodes utilisant le caractère nucléophile de la liaison Zr-C, ont été développées, toutefois, il faut utiliser dans la plupart des cas des électrophiles puissants.

### 2.6.1. Hydrolyse

La rupture de la liaison Zr-C est aisément effectuée par hydrolyse à l'aide d'un acide dilué ou simplement avec de l'eau. En outre, cette méthode est fréquemment utilisée pour accéder à des produits marqués, par utilisation de D<sub>2</sub>O (Schéma 16).

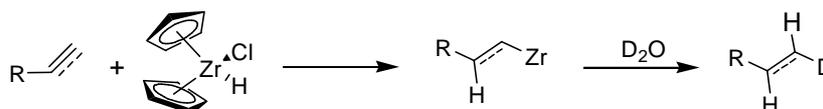


Schéma 16

### 2.6.2. Halogénéation

L'utilisation de réactifs électrophiles tels que Br<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, PhICl<sub>2</sub>, N-bromo- ou chlorosuccinimide, provoque la rupture de la liaison Zr-C et conduit à la formation d'une liaison C-X.<sup>3,4,5</sup> La réaction procède avec rétention de configuration,<sup>4,27</sup> et est devenue particulièrement utilisée pour convertir des alcynes en halogénures de vinyle (Schéma 17).<sup>28,29,30</sup>

<sup>27</sup> Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1303.

<sup>28</sup> Romo, D.; Johnson, D. D.; Plamondon, L.; Miwa, T.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5060.

<sup>29</sup> Ireland, R. E.; Highsmith, T. K.; Gegnas, L. D.; Gleason, J. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5071.

<sup>30</sup> Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12013.

## Introduction

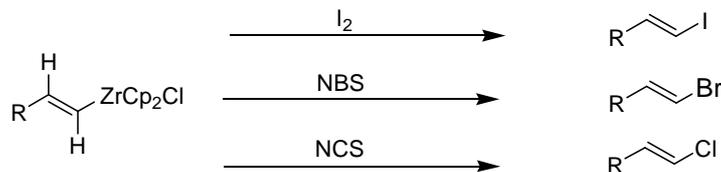


Schéma 17

La séquence hydrozirconation / iodation a notamment été mise en œuvre pour la synthèse totale de composés naturels ou synthétiques. A titre d'exemple, Mandai accède, selon cette voie, au (E)-1-iodo-4-hydroxyéthyl-4-méthylpent-1-ène,<sup>31</sup> un intermédiaire dans la synthèse de stéroïdes. De même, Nicolaou prépare régiosélectivement un des fragments du Rapamycine selon cette stratégie (Schéma 18).<sup>32</sup>

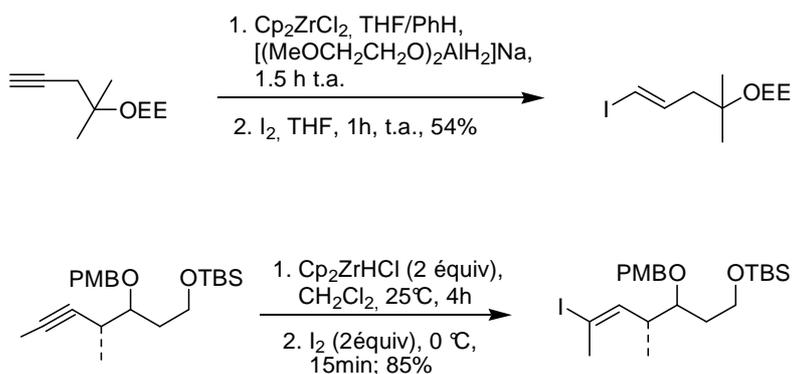


Schéma 18

### 2.6.3. Oxydation

L'oxydation des alkylyzirconocènes s'effectue avec divers réactifs tels que l'oxygène (schéma 19),  $H_2O_2$ , *t*-BuOOH,  $CrO_2Cl_2$ , MoOPh ou *m*-CPBA (Acide *m*-chloroperbenzoïque),<sup>33</sup> pour accéder aux alcools correspondants avec des rendements généralement modestes.

<sup>31</sup> Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6090.

<sup>32</sup> Nicolaou, K. C.; Bertinato, P.; Piscopio, A. D.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 619.

<sup>33</sup> Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3041.



Schéma 19

#### 2.6.4. Amination

Des amines primaires peuvent être obtenues par amination des chlorozirconocènes, suite au traitement par la *o*-(mésitylsulfonyl)hydroxylamine,<sup>34</sup> comme le montre le schéma suivant :

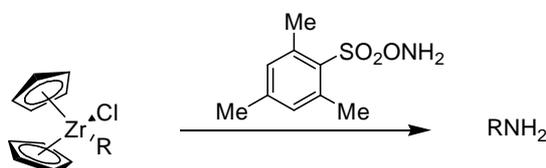


Schéma 20

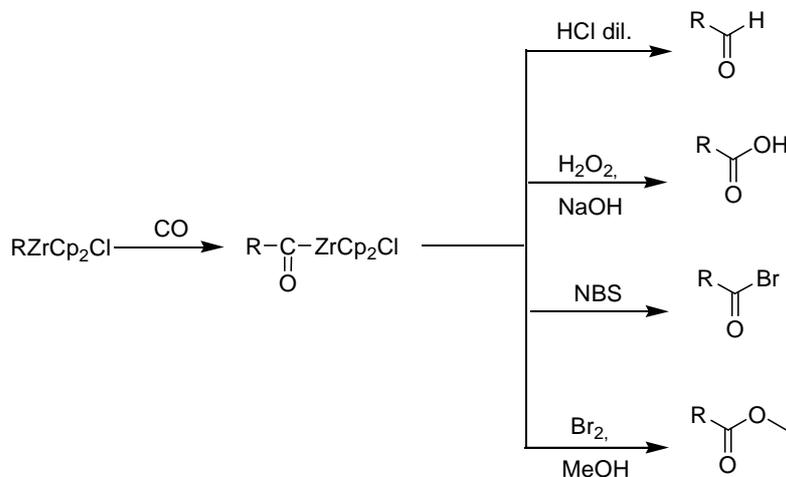
#### 2.6.5. Carbonylation

Le premier exemple de la réaction de carbonylation en chimie du zirconium, remonte aux travaux de Wailes, effectués en 1974, qui a mis en évidence la formation de  $\text{Cp}_2\text{ZrMe}(\text{COMe})$  à partir de  $\text{Cp}_2\text{ZrMe}_2$  en présence de CO. L'insertion du monoxyde de carbone dans la liaison C-Zr, conduit aux acylzirconocènes, composés qui se comportent comme des équivalents synthétiques non masqués d'anions acyle (Schéma 21).<sup>35</sup> Par la suite, Schwartz a largement développé l'utilisation des acylzirconocènes en synthèse. Il accède ainsi, selon le traitement, à des aldéhydes, des acides et dérivés. Plus récemment, Whitby a étendu les réactions d'insertion dans la liaison C-Zr aux carbénoïdes.<sup>36</sup>

<sup>34</sup> Zheng, B.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1912.

<sup>35</sup> Lauher, J. W.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1729.

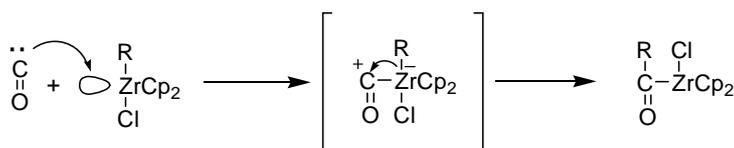
<sup>36</sup> Whitby, R. J. Elaboration of organozirconium species by insertion of carbenoids. Editeur: Marek, I. *Titanium and zirconium in Organic Synthesis* **2002**, 86-109. Publisher: Wiley-VCH, Weinheim, Germany.



**Schéma 21** : Formation d'acylzirconocène par carbonylation et leur conversion en aldéhyde, acide et dérivés.

L'insertion dans la liaison  $\sigma$  Zr-C de carbènes et de carbénoïdes s'effectue avec rétention de configuration au niveau de l'atome de carbone lié au zirconium.

Il a été postulé que le CO viendrait occuper l'orbitale vacante du zirconium, formant ainsi un complexe à 18 électrons. Le zirconium n'ayant pas d'électron pour former une liaison en retour avec l'orbitale  $\pi^*$  du CO, ce complexe intermédiaire évoluerait alors vers une forme plus stable. L'existence d'un recouvrement substantiel entre l'orbitale  $\pi^*$  du CO et l'orbitale  $\sigma$  du groupement R permettrait une insertion favorable. Une liaison de coordination entre l'oxygène et l'orbitale vacante du métal augmenterait la stabilité de l'édifice.



**Schéma 22**

## 2.7. Séquence hydrozirconation-transmétallation

De manière générale, la plupart des organozirconocènes se caractérisent par une faible réactivité vis-à-vis de nombreux substrats organiques. Afin de palier cette faible réactivité, un large panel de transmétallations, a été développée au cours des 30 dernières années. Plus

particulièrement, le zirconium peut être transmétallé par des métaux tels que le nickel, le palladium, le cuivre, l'aluminium, ou le zinc.

### 2.7.1. Transmétallation Zirconium → Zinc

Une variante synthétiquement utile de cette réaction de transmétallation au zinc a été décrite par Wipf et Xu en 1994, qui ont développé une procédure permettant de préparer des alcools allyliques à partir d'alcynes et d'aldéhydes (Schéma 23).<sup>37</sup> Le même type de séquence réactionnelle, appliqué aux imines, permet d'obtenir des amines allyliques.<sup>38</sup>

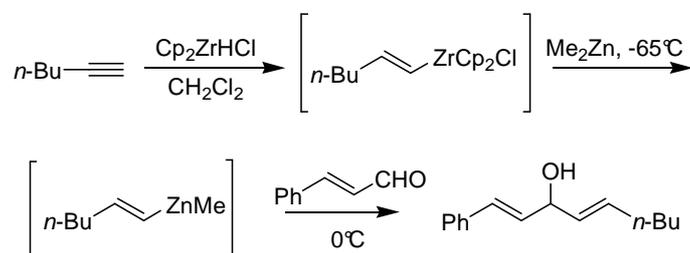


Schéma 23

Cette séquence hydrozirconation-transmétallation au zinc, à été appliquée pour préparer un vinylzincique, lequel est ensuite engagé dans un couplage croisé catalysé au palladium conduisant à la chaîne latérale de la Motuporine.<sup>39</sup>

La réaction d'hydrozirconation transmétallation au zinc est maintenant bien établie et est désormais fréquemment utilisée pour le couplage de fragments hautement fonctionnalisés en synthèse totale.<sup>40,41</sup>

### 2.7.2. Transmétallation Zirconium → Aluminium

Les réactions de transmétallation du zirconium à l'aluminium ont été décrites par Schwartz et Carr.<sup>42</sup> Les auteurs ont montré que le mélange simple de  $\text{Cp}_2\text{ZrRCl}$  avec différents chlorures

<sup>37</sup> Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5197.

<sup>38</sup> Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761.

<sup>39</sup> Hu, T.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3000.

<sup>40</sup> Drouet, K. E.; Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1987.

<sup>41</sup> Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Sugita, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3854.

<sup>42</sup> Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 638.

d'aluminium permet de générer l'organoaluminium correspondant, lequel réagit avec des chlorures d'acide (Schéma 24). Les meilleurs rendements sont obtenus en présence d' $\text{AlCl}_3$ ; et les temps de réaction sont fortement réduits. Cependant, cette méthodologie a très peu été valorisée.

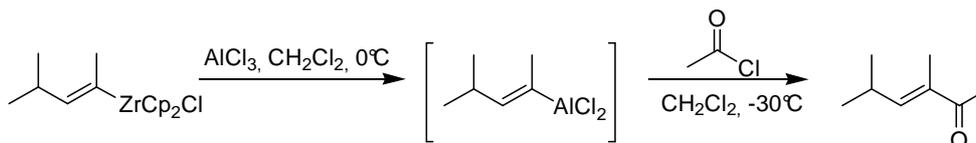


Schéma 24

Par la suite, Negishi a développé une nouvelle méthode régio- et stéréosélective de synthèse d'oléfines trisubstituées par carboaluminéation d'alcynes, catalysée par les complexes de type dichlorure de zirconocène.<sup>43</sup> Cette réaction met en jeu la formation d'une espèce bimétallique permettant l'alkylation d'alcène et d'alcyne.<sup>44</sup> Les produits de carboaluminéation sont obtenus avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités lors de l'utilisation de catalyseurs chiraux fortement encombrés, en particulier le dichlorure de (-)-bis (néomenthylidényl)-zirconocène.<sup>45,46</sup> En outre, Il a été montré que des additifs tels le MAO (méthylaluminoxane) et l'IBAO (isobutylaluminoxane),<sup>47</sup> s'accompagnent d'une augmentation de la vitesse de la réaction, et de l'excès énantiomérique de quelques pourcents.

### 2.7.3. Transmétallation Zirconium → Cuivre

Parallèlement aux transmétallations précédentes, le premier exemple de transmétallation par le cuivre met en jeu le transfert d'un groupement vinyle au cuivre (I), suivi de l'addition -1,4 sur des accepteurs de Michael à basse température (Schéma 25).<sup>48</sup>

<sup>43</sup> Van Hom, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252.

<sup>44</sup> Negishi, E.; Van Hom, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

<sup>45</sup> Negishi, E. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 239.

<sup>46</sup> Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771.

<sup>47</sup> Huo, S.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3253.

<sup>48</sup> Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *15*, 1303.

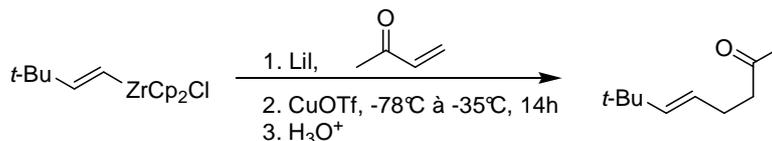


Schéma 25

Les dérivés organocuvrés possédant de nombreuses applications en synthèse, le transfert de ligands organiques du zirconium au cuivre est actuellement un processus très développé et a fait l'objet d'une revue détaillée par Wipf.<sup>49</sup>

#### 2.7.4. Couplage croisé

De manière générale, les organozirconocènes  $RZrCp_2Cl$  sont peu réactifs vis-à-vis des électrophiles classiques, notamment, ils ne réagissent pas directement avec les dérivés halogénés à la manière des organolithiens et des réactifs de Grignard. Seules les réactions impliquant les organozirconocènes avec les halogénures d'acyle font exception.

L'utilisation des organozirconocènes dans les réactions de couplage croisé a débuté en 1977 avec le couplage croisé catalysé par le nickel puis par le palladium.

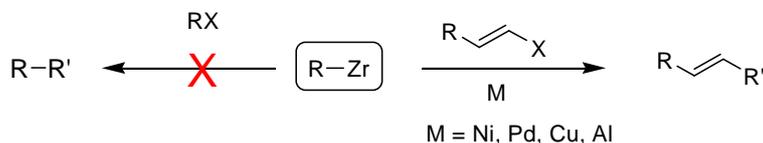


Schéma 26

##### 2.7.4.1. Zirconium → Nickel

En 1977, Negishi a décrit le couplage croisé entre un halogénure d'aryle et un vinylzirconocène en présence d'une quantité catalytique de  $Ni(PPh_3)_4$  (Schéma 27).<sup>50</sup> Cette réaction met en jeu une séquence hydrozirconation-transmétallation au nickel. Dans le cas des alcénylzirconocènes di- et trisubstitués l'addition de  $ZnCl_2$  facilite le couplage.<sup>51</sup>

<sup>49</sup> Wipf, P. *Synthesis*. **1993**, 573.

<sup>50</sup> Negishi, E.; Van Hom, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168.

<sup>51</sup> Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Hom, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254.

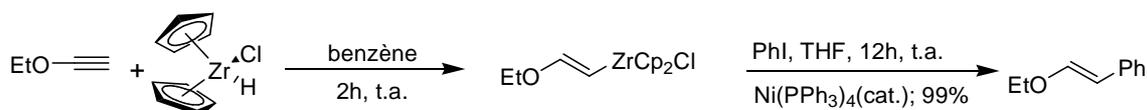


Schéma 27

Schwartz a montré que les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées peuvent également réagir avec un complexe de nickel résultant d'une transmétallation depuis un alcénylzirconium (Schéma 28).<sup>52,53</sup>

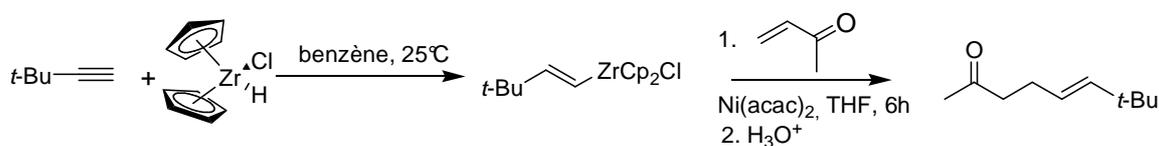


Schéma 28

Cette procédure a d'ailleurs été mise en œuvre dans la synthèse de prostaglandines.<sup>54</sup>

#### 2.7.4.2. Zirconium $\rightarrow$ Palladium

Historiquement, le couplage croisé catalysé par le nickel est suivi par le couplage au palladium de Negishi, la séquence est pratiquement identique (Schéma 29).<sup>55</sup>

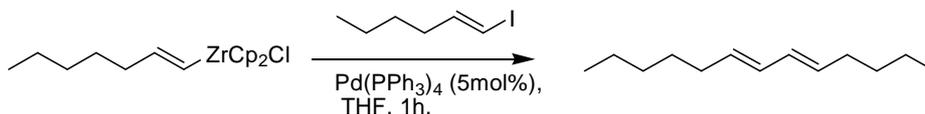


Schéma 29

Ensuite, des réactions entre des complexes  $\pi$ -allylpalladium et des alcénylzirconocènes ont été appliquées à la synthèse de stéroïdes.<sup>56</sup> Ainsi la réaction d'hydrozirconation suivie de la transmétallation au palladium a été utilisée pour la synthèse de la Lissoclinolide (Schéma 30).<sup>57</sup>

<sup>52</sup> Loots, M. J.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8045.

<sup>53</sup> Schwartz, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333.

<sup>54</sup> Coffen, D. L.; Manchand, P. S.; Truesdale, L. K. *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 186231.

<sup>55</sup> Okukado, N.; Van Hom, D. E.; Klima, W. E.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1027.

<sup>56</sup> Temple, J. S.; Riediker, M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1310.

<sup>57</sup> Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431.

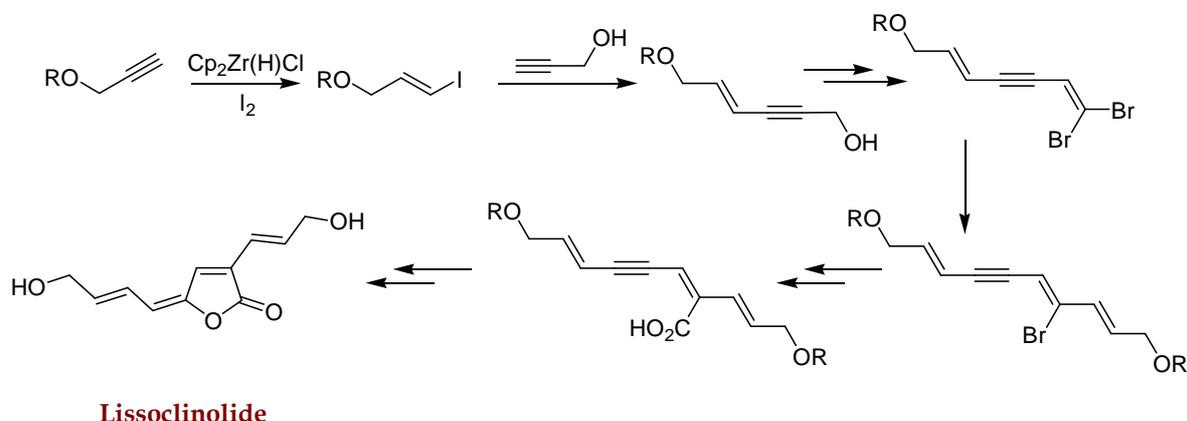


Schéma 30

### 3. Chimie du zirconium (II)

Un autre axe de recherche impliquant des zirconocènes à bas degré d'oxydation (II), s'est largement développé ces trente dernières années. Cette chimie basée sur la réactivité du zirconocène,  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$ , vis-à-vis de systèmes insaturés et polyinsaturés, a permis de développer de nouvelles réactions, à présent, très utilisées en synthèse organique. Cet essor est la conséquence du développement de méthodes efficaces de génération d'équivalents synthétiques du zirconocène « $\text{Cp}_2\text{Zr}$ ».

#### 3.1. Le fragment $[\text{Cp}_2\text{Zr(II)}]$

Le fragment  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$  est une espèce furtive à 14 électrons appelée le zirconocène. Le « $\text{Cp}_2\text{Zr}$ », de configuration  $d^2$ , peut être représenté selon deux états de spin : spin faible (état singulet, forme **A**) ou spin fort (état triplet, forme **B**). Le zirconocène possède donc une structure électronique comparable à celle d'un carbène, avec une orbitale vacante supplémentaire (Schéma 31).<sup>58</sup>

<sup>58</sup> (a) Britzinger, H. H.; Bartel, L. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1105.; (b) Britzinger, H. H.; Lohr, L. L.; Wong, K. L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5146.

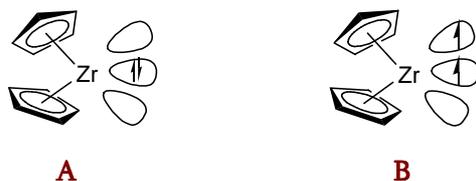


Schéma 31

La préparation d'une espèce permettant la libération d'un équivalent du zirconocène a été décrite à partir du  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  commercial et de deux équivalents de *n*-BuLi. Le dibutylzirconocène est généré à basse température, puis subit une  $\beta$ -fragmentation à une température proche de l'ambiante, conduisant à un zirconacyclopropane (Schéma 32).<sup>59</sup> Ce dernier peut être aussi représenté sous la forme de zirconocène (II) lié à un ligand butène, plus communément appelé réactif de Negishi. Ce ligand étant labile, ce réactif peut être assimilé à un vecteur du  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ .

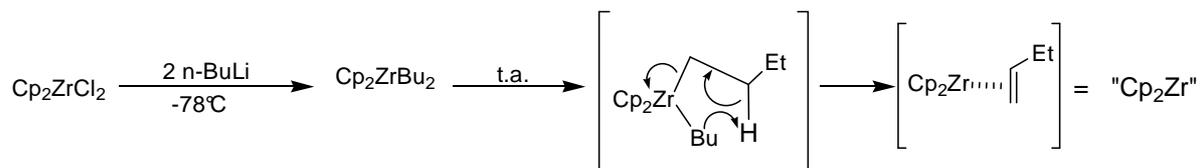


Schéma 32

La chimie du « $\text{Cp}_2\text{Zr}$ » a subi un grand essor *via* l'utilisation du réactif de Negishi ou encore d'autres sources d'équivalent du  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ . Par exemple le  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{CO})_2$ ,<sup>60</sup> le  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{i-Bu})(\text{i-Pr})$ ,<sup>61</sup>  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Me}_3\text{SiCCSiMe}_3)$ <sup>62</sup> permettent également de générer des zirconacycles. De manière générale, les procédures décrites par Negishi et Takahashi<sup>63</sup> ou encore Erker-Buchwald<sup>64</sup> sont actuellement les plus utilisées pour générer *in-situ* le zirconocène.

<sup>59</sup> Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.

<sup>60</sup> Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 248.

<sup>61</sup> Swanson, D. R.; Negishi, E. *Organometallics* **1991**, 10, 825.

<sup>62</sup> Ohft, A.; Pulst, S.; Lefeber, C.; Paulecke, N.; Arnd, P.; Burkalov, V. V.; Rosenthal, U. *Synlett* **1996**, 111.

<sup>63</sup> Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623.

<sup>64</sup> a) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2544. b) Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3659.

### 3.2. Quelques exemples d'utilisation du « Cp<sub>2</sub>Zr » en synthèse

Les utilisations du zirconium (II) en synthèse sont nombreuses. Le zirconocène est impliqué dans des réactions de formation de zirconacycles avec un système insaturé (alcène, alcyne ou imine). Ces espèces sont hautement réactives et constituent le point de départ de toute réaction impliquant la chimie du zirconium (II). Trois évolutions du zirconacycle initial se distinguent :

- ✂ Des échanges de ligands peuvent intervenir;
- ✂ Le zirconacycle peut subir une extension de cycles par insertion;
- ✂ Le zirconacycle peut se réarranger.

#### 3.2.1 Echange de ligands

Le réactif de Negishi obtenu selon le protocole Negishi-Takahashi, est fréquemment impliqué dans des processus d'échange de ligand avec un substrat insaturé pour former un nouveau zirconacycle (Schéma 33).

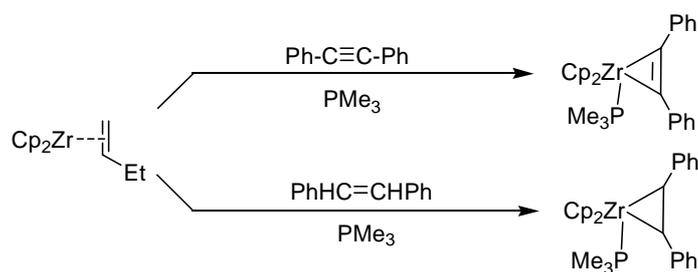


Schéma 33

Un autre protocole, décrit par Erker puis développé par Buchwald,<sup>65,66</sup> implique un organozirconocène qui se réarrange par  $\beta$ -H-fragmentation pour former un zirconacycle. La préparation de complexe alcyne-zirconocène (zirconacyclopropène) peut être effectuée par hydrozirconation d'un alcyne suivie de l'addition de bromure de méthylmagnésium (Schéma 34).

<sup>65</sup> Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3659.

<sup>66</sup> Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2544.

## Introduction

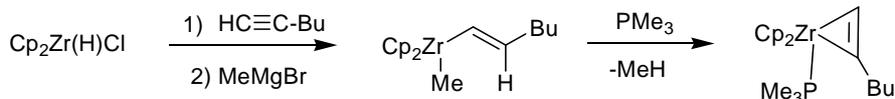


Schéma 34

### 3.2.2 Extension de cycles

Les principales réactions pour les expansions ou des contractions de cycles sont des réactions d'insertion et de  $\pi$ -substitution. Un schéma générale de la réactivité des zirconacycles avec les alcènes a été représenté ci-dessous (Schéma 35). L'insertion d'un ligand  $\pi$  dans le complexe **A** conduit au zirconacyclopentane **B** par expansion de cycle. Le complexe **B** peut alors éliminer le ligand initial de **A** et conduire à **C** par contraction de cycle.

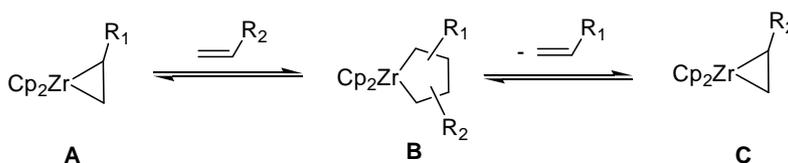


Schéma 35

Les réactions de bicyclisation des énynes impliquent une étape de  $\pi$ -complexation du zirconocène sur l'alcyne, puis une carbozirconation intramoléculaire pour former un zirconacyclopentène. L'organozirconocène peut ensuite être engagé dans des réactions de décarbonylation, d'halogénélyse ou d'hydrolyse (Schéma 36).

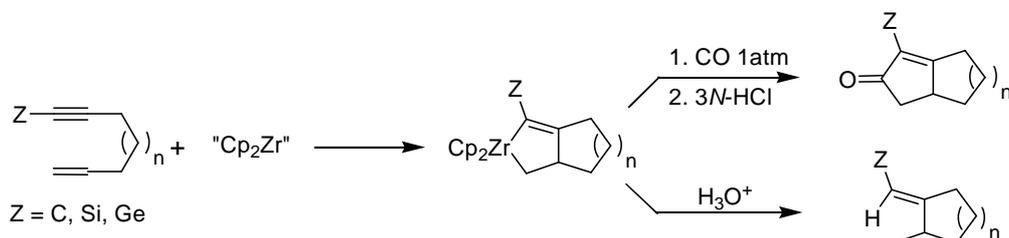


Schéma 36

Outre les réactions d'insertion avec un alcène ou un alcyne, les zirconacyclopropanes issus d'éthers allyliques et homoallyliques peuvent se réarranger pour conduire respectivement à des allyl- et cyclopropylcarbinyl zirconocènes. Ces produits de réarrangement constituent des intermédiaires à fort potentiel synthétique.

### 3.2.3 Réarrangement

En présence du réactif de Negishi les éthers allyliques, mais également les chlorures d'allyle, permettent d'accéder aux allylzirconocènes. La formation de ces allylzirconocènes est certes assimilable à une addition oxydante, cependant le mécanisme est différent. Dans un premier temps, le zirconacyclopropane est formé de «manière classique» entre le réactif de Negishi et l'éther allylique. S'ensuit le réarrangement, promu par une interaction entre l'atome d'oxygène de la fonction éther et le métal.

Les allylzirconocènes sont très utilisés en synthèse et peuvent être impliqués dans de nombreuses transformations. Ce mode de génération de dérivés allyliques a également été étendu à la préparation de diénylzirconocènes, lesquels réagissent régiosélectivement avec des aldéhydes avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 37).<sup>67</sup>

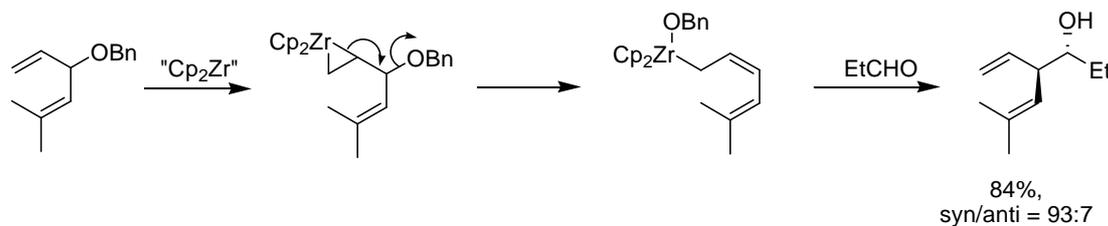


Schéma 37

Ce type de réaction est également connu avec les éthers homoallyliques (réarrangement  $\gamma$ ) donnant l'accès à des espèces de type cyclopropylcarbinyl (Schéma 38).<sup>68,69,70</sup>

<sup>67</sup> Bertus, P.; Cherouvier, F.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1677.

<sup>68</sup> (a) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1295. (b) Ito, H.; Nakamura, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3769.

<sup>69</sup> Szymoniak, J.; Bertus, P. « Zirconocene complexes as new reagents for the synthesis of cyclopropanes » *Topics in organometallic chemistry*, Ed. Marek, I., Springer Berlin, **2005**, 10, 107.

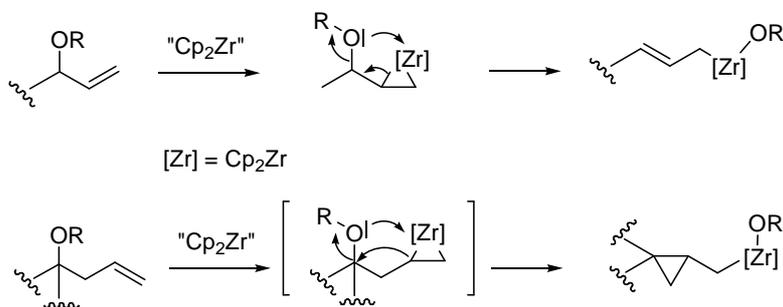


Schéma 38

### 3.3 Génération du zirconocène par réduction avec le mischmetall

La chimie du zirconocène est très étendue notamment pour la préparation de composés cycliques. Un des obstacles de cette chimie demeure le mode de génération du zirconocène. Certes, le protocole Negishi-Takahashi est très efficace, cependant l'utilisation de *n*-BuLi constitue une limitation pour le développement de procédés catalytiques mettant en jeu des substrats sensibles. Dès lors, le développement d'un mode de génération du zirconocène par utilisation d'un réducteur doux et sélectif demeure essentiel. Les lanthanides constituent des réducteurs de choix pour ce type de réduction. En effet, la forte inertie du mischmetall, vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, en fait un bon candidat pour générer le « Cp<sub>2</sub>Zr » à partir du Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>.

Récemment, une étude effectuée dans notre laboratoire par Clément Denhez, en collaboration avec l'équipe du professeur Namy, a prouvé la capacité du lanthane ou du mischmetall (alliage de lanthanides) à réduire le Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> en un équivalent du « Cp<sub>2</sub>Zr ».

Différentes réactions ont été testées avec ce nouveau réactif, comme par exemple la cyclodimérisation d'alcynes (Schéma 39).<sup>71</sup>

<sup>70</sup> Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827. (b) Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6449.

<sup>71</sup> Denhez, C.; Medegan, S.; Helion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2945.

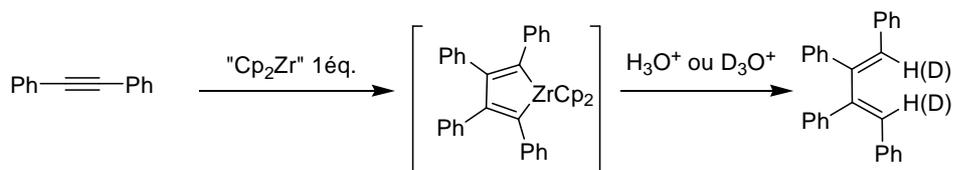


Schéma 39

De plus, ce nouvel équivalent du zirconocène a permis de réaliser des réactions inédites avec le réactif de Negishi, notamment, l'utilisation d'alcynes vrais dans de nombreux couplages réducteurs. De même, des réactions de dimérisation et de cyclotrimérisation d'alcynes, catalytiques en zirconium ont été mises en œuvre.<sup>72</sup>

<sup>72</sup> Joosten, A.; Souedan, M.; Denhez, C.; Harakat, D.; Héllion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4152.

## Références

- [1] Grammaticakis, P. *Comp. Rend Acad. Sci.* **1964**, 223, 804.
- [2] Revues: (a) Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853. (b) Lipshutz, B. ; Pfeiffer, S. S.; Noson, K.; Toüioka, T. *In Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; p 110. (c) Wipf, P.; Kendall, C. *In Topics in Organometallic Chemistry*; Takahashi, T., Ed.; Springer-Verlag: New York, **2005**; Vol. 8, p1.
- [3] Wailes, P. C.; Weigold, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, 405.
- [4] Hart, D. W.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115.
- [5] Hart, D.W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 679.
- [6] Bertelo, C. A.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 262.
- [7] Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 333.
- [8] Wailes, P. C.; Weigold, H. *Inorg. Synth.* **1979**, 19, 223.
- [9] Carr, D. B.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3521.
- [10] Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Waston, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.
- [11] Lipshutz, B. H.; Keil, R. ; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7257.
- [12] Swanson, D. R.; Nguyen, T.; Noda, Y.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2590.
- [13] Negishi, E.; Miller, J. A.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3407.
- [14] Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675.
- [15] Zippi, E. M.; Andres, H.; Morimoto, H.; Williams, P. G. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1037.
- [16] Endo, J.; Koga, N.; Morokuma, K. *Organometallics* **1993**, 12, 2777.
- [17] Scherer, W.; McGrady, G. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1782.
- [18] Schwartz J., Hart D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115.
- [19] Etievant, P.; Gautheron, B.; Tainturier, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 292.
- [20] Fromberg, W.; Erker, G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 280, 355.
- [21] Schwartz. J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, 15, 333.
- [22] Gell, K. I.; Posin, B.; Schwartz, J.; Williams, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1846.
- [23] Wang, J.; Zhang, Y.; Qi, W.; Xu, Y.; Wang, L.; *Youji Huaxue* **1986**, 4, 295.

- [24] (a) Wan, S.; Green, M. E.; Park, J.-H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385. (b) Xiao, Q.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1139.
- [25] Majoral, J.-P.; Dufour, N.; Mayer, F.; Caminade, A.-M.; Choukroun, R.; Gervais, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 507.
- [26] Dufour, N.; Caminade, A.-M.; Basso-Bert, M.; Igau, A.; Majoral, J.-P.; *Organometallics* **1992**, *11*, 1131.
- [27] Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1303.
- [28] Romo, D.; Johnson, D. D.; Plamondon, L.; Miwa, T.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5060.
- [29] Ireland, R. E.; Highsmith, T. K.; Gegnas, L. D.; Gleason, J. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5071.
- [30] Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12013.
- [31] Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6090.
- [32] Nicolaou, K. C.; Bertinato, P.; Piscopio, A. D.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 619.
- [33] Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3041.
- [34] Zheng, B.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1912.
- [35] Lauher, J. W.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1729.
- [36] Whitby, R. J. Elaboration of organozirconium species by insertion of carbenoids. Editeur: Marek, I. *Titanium and zirconium in Organic Synthesis* **2002**, 86-109. Publisher: Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [37] Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197.
- [38] Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761.
- [39] Hu, T.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3000.
- [40] Drouet, K. E.; Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1987.
- [41] Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Sugita, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3854.
- [42] Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 638.
- [43] Van Hom, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252.
- [44] Negishi, E.; Van Hom, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

- [45] Negishi, E. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 239.
- [47] Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10771.
- [48] Huo, S.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3253.
- [49] Wipf, P. *Synthesis* **1993**, 573.
- [50] Negishi, E.; Van Hom, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3168.
- [51] Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Hom, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2254.
- [52] Loots, M. J.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8045.
- [53] Schwartz, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1333.
- [54] Coffen, D. L.; Manchand, P. S.; Truesdale, L. K. *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 186231.
- [55] Okukado, N.; Van Hom, D. E.; Klima, W. E.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1027.
- [56] Temple, J. S.; Riediker, M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1310.
- [57] Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 431.
- [58] (a) Britzinger, H. H.; Bartel, L. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1105.; (b) Britzinger, H. H.; Lohr, L. L.; Wong, K. L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5146.
- [59] Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.
- [60] Sikora, D. J.; Moriarty, K. J.; Rausch, M. D. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 248.
- [61] Swanson, D. R.; Negishi, E. *Organometallics* **1991**, 10, 825.
- [62] Ohft, A.; Pulst, S.; Lefeber, C.; Paulecke, N.; Arnd, P.; Burkalov, V. V.; Rosenthal, U. *Synlett* **1996**, 111.
- [63] Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1987**, 623.
- [64] a) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2544. b) Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3659.
- [65] Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3659.
- [66] Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2544.
- [67] Bertus, P.; Cherouvier, F.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1677.
- [68] (a) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1295. (b) Ito, H.; Nakamura, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahydron Lett.* **1992**, 33, 3769.
- [69] Szymoniak, J.; Bertus, P. « Zirconocene complexes as new reagents for the synthesis of cyclopanes » *Topics in organometallic chemistry*, Ed. Marek, I., Springer Berlin, **2005**, 10, 107.

[70] Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4827. (b) Vasse, J. L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6449.

[71] Denhez, C.; Medegan, S.; Helion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2945.

[72] Joosten, A.; Souedan, M.; Denhez, C.; Harakat, D.; Héllion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4152.

## Chapitre 1

# Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

1. Partie théorique
2. Partie pratique
3. Conclusion
4. Partie expérimentale

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

## 1. Partie théorique

### 1.1. Introduction

Les pyrrolidines constituent une famille très importante d'hétérocycles à cinq chaînons. La pyrrolidine est présente naturellement dans les feuilles de tabac et de carotte et constitue le squelette de deux acides aminés naturels : la proline et l'hydroxyproline. De même, de nombreux alcaloïdes naturels telles la nicotine et l'hygrine, ou encore des composés d'intérêt biologique tels le procyclidine et le bepridil, possèdent un motif pyrrolidinique dans leur structure.

- ✚ **La nicotine** est un agoniste des canaux ioniques récepteurs de l'acétyl choline, ces récepteurs sont appelés nicotiques et se distinguent des récepteurs de l'acétyl choline muscariniques.
- ✚ **La L-proline** est l'un des acides aminés naturels, et se classe parmi les acides aminés protéinogéniques.



Schéma 1

Parallèlement, les pyrrolidines ont de nombreuses applications en synthèse asymétrique, notamment pour la synthèse de composés biologiquement actifs, en tant qu'auxiliaires chiraux dans des réactions d'alkylation diastéréosélectives<sup>1,2</sup> ou encore dans des réactions de cycloaddition impliquant des amides  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>3</sup> Ils peuvent également jouer le rôle de

<sup>1</sup> Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581.

<sup>2</sup> White, J. D.; Xu, Q.; Lee, C. S.; Valeriote, F. A. *Org. Bio. Chem.* **2004**, 2, 2092.

<sup>3</sup> Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, 947.

catalyseurs dans des réactions d'aldolisation,<sup>4</sup> comme illustré dans l'exemple suivant (Schéma 2) :

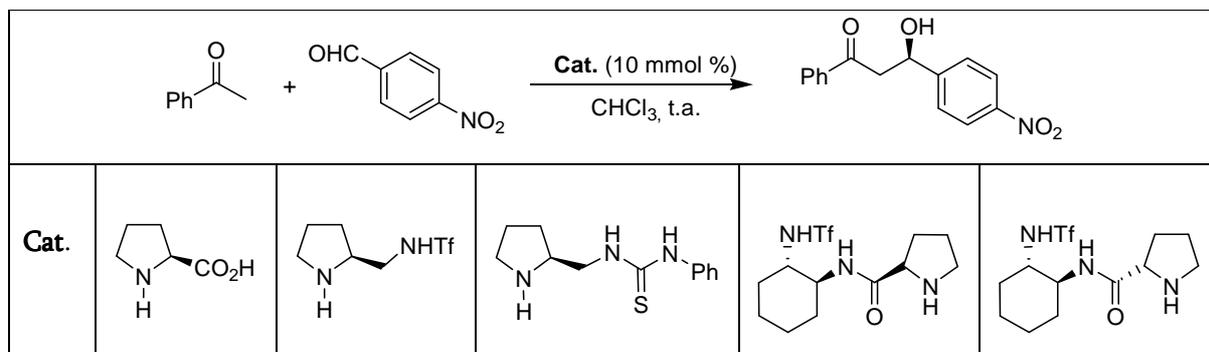


Schéma 2

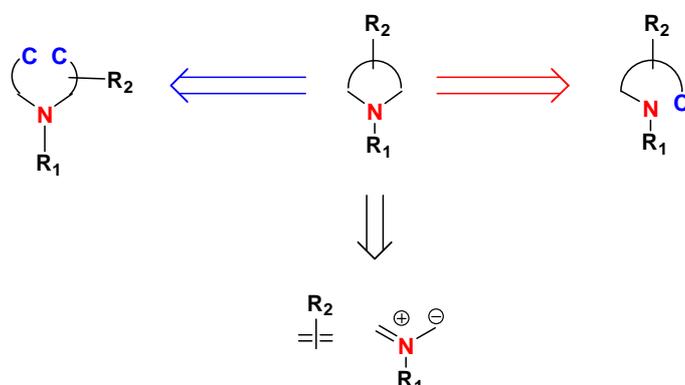
Il existe également de nombreux exemples de ligands construits à partir du squelette pyrrolidine qui permettent d'atteindre d'excellentes énantiosélectivités en catalyse asymétrique, notamment dans des réactions d'alkylation allylique asymétrique et d'hydroformylation.

## 1.2. Méthode de synthèse

De manière générale, les hétérocycles azotés peuvent être obtenus selon trois voies de synthèse :

- Par cyclisation *via* la création d'une liaison C-C;
- Par cyclisation *via* la création d'une liaison C-N;
- Par la cycloaddition 1,3-dipolaire.

<sup>4</sup> (a) Mei, K.; Zhang, S.; He, S.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G.; Zhang, H.; Song, L.; Duan, W.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2681. (b) Chandrasekhar, S.; Tiwari, B.; Parida, B.; Reddy, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 495. (c) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197. (d) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Brogan, A. P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3705. (e) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.



### 1.2.1 Accès aux hétérocycles azotés par formation de liaison C-N

Cette stratégie est la plus commune et a été largement décrite dans la littérature.

#### 1.2.1.1. Cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire

La plupart des méthodes mettant en jeu la formation d'une liaison C-N repose sur la génération d'un groupe partant à partir d'une amine fonctionnalisée. Très fréquemment, le nucléofuge est généré à partir d'une fonction alcool.<sup>5</sup> Par exemple, dans le schéma ci-dessous, des pyrrolidines disubstituées sont préparées par déplacement intramoléculaire d'un mésylate,<sup>6</sup> cette stratégie est également mise en œuvre pour accéder aux pipéridines avec de bons rendements.<sup>7</sup>

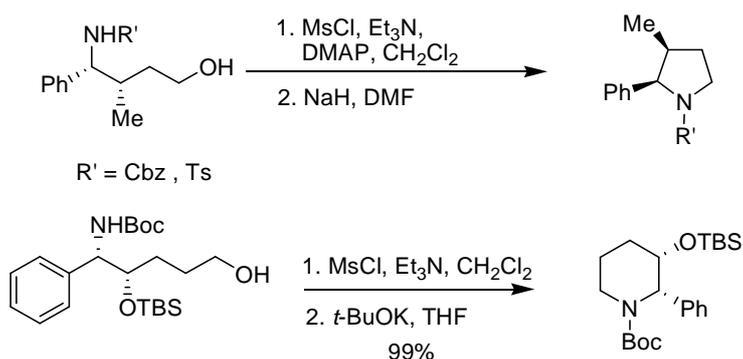


Schéma 3

<sup>5</sup> a) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 953. b) Back, T. G.; Parvez, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9389.

<sup>6</sup> Billet, M.; Koltz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 631.

<sup>7</sup> (a) Li, G-L.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 633. (b) Takahashi, M.; Macalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7514.

### 1.2.1.2. Hétérocyclisation d'amine primaire

En 1987, Lhommet et son équipe ont appliqué une stratégie,<sup>8</sup> précédemment décrite par Cloke,<sup>9</sup> mettant en jeu l'addition de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine sur des cyclopropanes activés, suivie de la condensation intramoléculaire du produit d'ouverture intermédiaire. Le dihydropyrrole obtenu est ensuite réduit diastéréosélectivement et constitue un précurseur de l'isoretronecanol (Schéma 4).

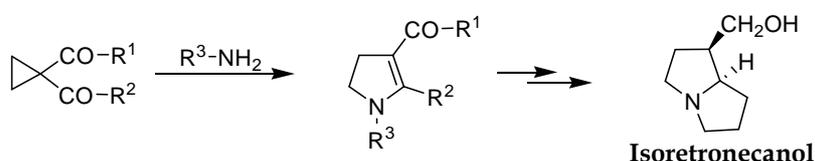


Schéma 4

Ce type de réaction a été étendu à la synthèse des pyrrolidines *cis* disubstituées avec d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 5).<sup>10</sup>

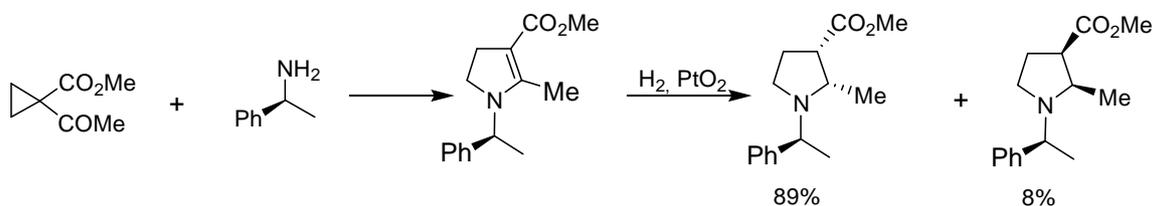


Schéma 5

### 1.2.1.3. Cyclisation radicalaire

Récemment, Li et col. ont décrit l'accès aux squelettes pyrrolidinique et pipéridinique par cyclisation photo-induite de sulfonamides insaturés en présence du couple le DIB et l'I<sub>2</sub>.<sup>11</sup> Le radical ainsi, généré peut subir deux types de cyclisation, laquelle est gouvernée par la position

<sup>8</sup> Célérier, J. P.; Haddad, M.; Jacoby, D.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6597.

<sup>9</sup> Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1174.

<sup>10</sup> David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M. C.; Haviari, G.; Célérier, J.-P.; Lhommet, G.; Gramain, J.-C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3122.

<sup>11</sup> Lu, H.; Chen, Q.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2564.

de l'atome d'halogène installé sur la double liaison C=C : le processus 6-endo conduisant aux pipéridines, le processus 5-exo, aux pyrrolidines (Schéma 6).

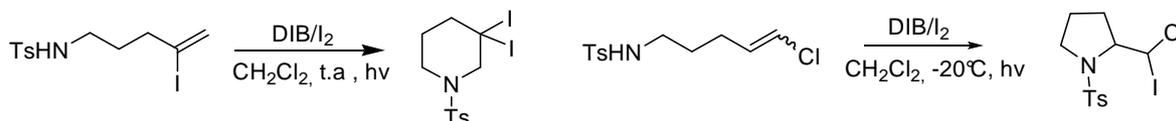


Schéma 6

Auparavant dans les années 90, Tokuda et al. ont proposé une méthode de synthèse de pyrrolidines disubstituées à partir d'amines homoallyliques secondaires (Schéma 7). Dans ce cas, les auteurs ont montré que le contrôle de la stéréochimie *cis-trans* dépendait des conditions réactionnelles. L'accès exclusif aux pyrrolidine *cis*,<sup>12</sup> s'effectue *via* oxydation anodique de l'amidure de lithium, obtenu par déprotonation de l'amine secondaire par le *n*-BuLi. Les pyrrolidines *trans*,<sup>13</sup> sont quant à elles obtenues en utilisant le couple NCS/AIBN.

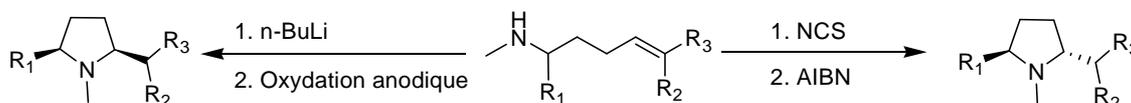


Schéma 7

#### 1.2.1.4. Cyclisation par activation de double liaison C=C

L'activation de la double liaison C=C constitue une méthode efficace de préparation d'hétérocycles azotés. Une des méthodes d'activation, les plus utilisées s'effectue en présence de diiode,<sup>14</sup> cette activation à été mise en jeu pour la synthèse asymétrique de pyrrolidines 2,5-disubstituées *trans* à partir d'amines homoallyliques secondaires (Schéma 8).<sup>15</sup> La double liaison peut également être activée par le Hg(OCOF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,<sup>16</sup> ou le Hg(OAc)<sub>2</sub>.<sup>17</sup> En outre, la

<sup>12</sup> Tokuda, M.; Miyamoto, T.; Fujita, H.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1991**, 47, 747.

<sup>13</sup> Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1994**, 777.

<sup>14</sup> (a) Takano, S.; Moriya, M.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3805. (b) Kim, J. H.; Long, M. J. C.; Kim, J. Y.; Park, K. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2273. (c) Donads, H. A.; de Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4179.

<sup>15</sup> Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2779.

<sup>16</sup> Yadav, V. K.; Gupta, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3212.

présence d'un atome d'iode sur l'hétérocycle offre des possibilités de fonctionnalisations ultérieures.

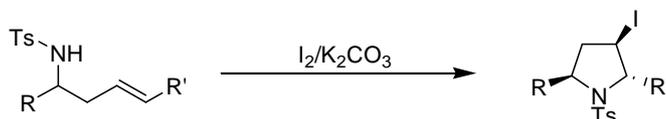


Schéma 8

Par ailleurs, nous pouvons également citer les méthodes impliquant une activation électrophile de la double liaison par catalyse acide.<sup>18</sup>

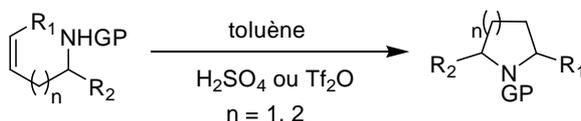


Schéma 9

La condensation d'une amine sur un alcyne ester suivie de l'hydrogénation constitue également une méthode d'accès rapide et efficace aux pyrrolidines et aux pipéridines.<sup>19</sup>

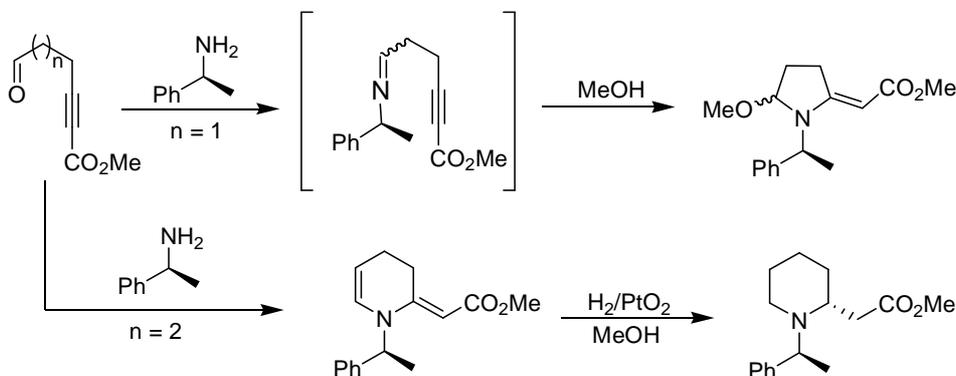


Schéma 10

<sup>17</sup> Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3920.

<sup>18</sup> (a) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471. (b) Mirura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385.

<sup>19</sup> David, O.; Calvet, S.; Chau, F.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Lhomme, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2888.

Cette méthodologie a été étendue à la synthèse asymétrique de pyrrolidines. Le bicyclic A intermédiaire, obtenu par condensation de  $\beta$ -cetoesters et de phénylglycinol est ensuite réduit diastéréosélectivement, puis l'auxiliaire chiral est clivé par le formiate d'ammonium en présence de palladium.<sup>20</sup>

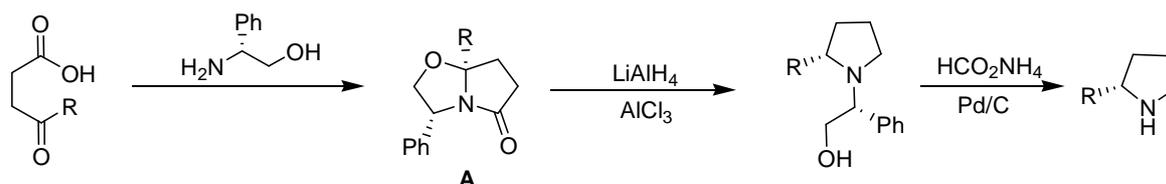


Schéma 11

#### 1.2.1.5. Cyclisation par hydroamination catalysée par un métal

La réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée constitue l'une des approches les plus simple et directe pour la construction d'hétérocycles azotés. Cette méthode est très générale et permet de préparer les hétérocycles azotés de différentes tailles (Schéma 12). C'est avec le développement de catalyseurs à base de métaux de transition, que cette réaction a subi un essor considérable ces dernières années, notamment pour la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines. Les premiers exemples de cette réaction impliquaient des métaux alcalins et alcalino-terreux,<sup>21</sup> par la suite les lanthanides et les actinides se sont révélés efficaces.<sup>22</sup> Enfin plus récemment, l'utilisation des métaux de transition a été développée.<sup>23</sup>

<sup>20</sup> (a) Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellasoued, M.-C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7774. (b) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656. (c) Andrés, J. M.; Herráiz, I.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Synlett*, **2004**, *11*, 2016.

<sup>21</sup> (a) Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2042. (b) Brunet, J. J.; Neibecker, D. In *catalytic Heterofunctionalization from hydroamination to hydrozirconation*; Togni, A., Grutzmacher, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; p 91.

<sup>22</sup> (a) Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959. (b) Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *44*, 5542. (c) Hoover, J. M.; Petersen, J. R.; Pikul, J. H.; Johnson, A. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4614. (d) Bytschkov, I.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104.

<sup>23</sup> (a) Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883. (b) Zulys, A.; Dochnahl, M.; Hollmann, D.; Lohnwitz, K.; Hermann, J.-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794. (c) Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1622.

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

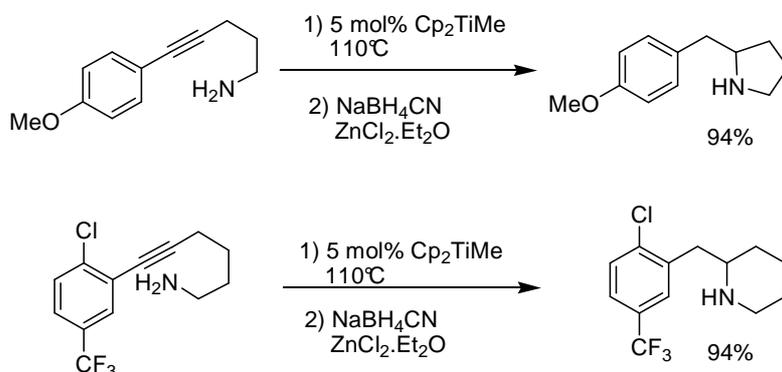


Schéma 12

Pour ce type de réaction, le zirconium et le titane sont particulièrement efficaces. Le mécanisme de la réaction d'hydroamination sous catalyse au zirconium implique dans un premier temps, la formation d'un complexe imido lequel subit une métathèse de liaison  $\sigma$  formant un azazirconacyclobutane. Le complexe imido est ensuite régénéré à partir de l'azazirconacyclobutane et du substrat avec libération du produit d'hydroamination, complétant ainsi le cycle catalytique (Schéma 13).

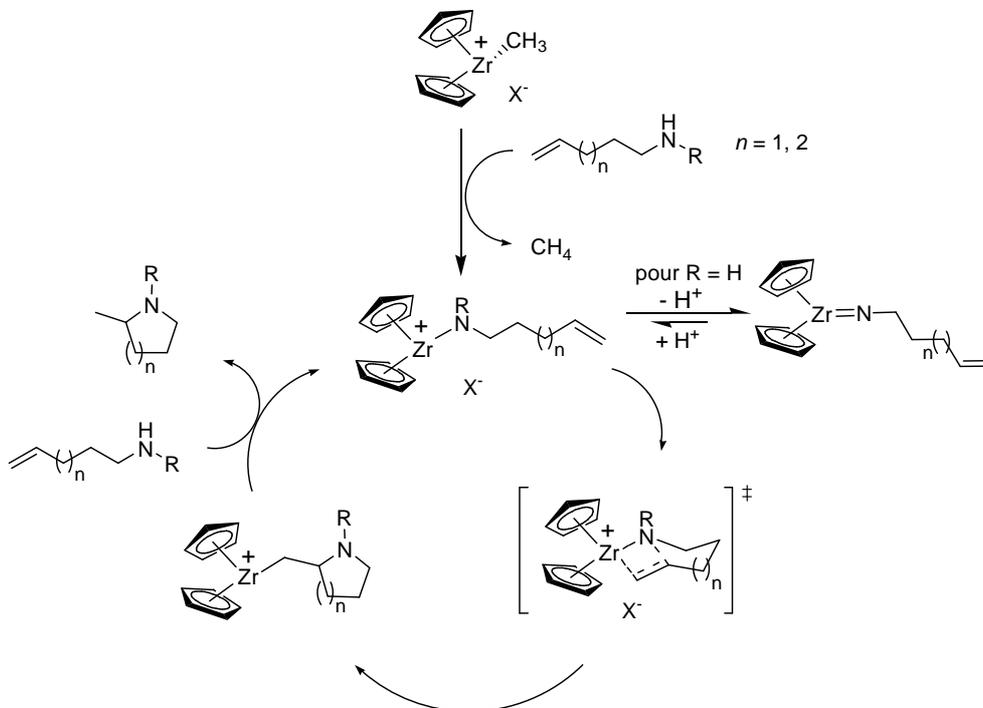


Schéma 13

### 1.2.2. Accès aux hétérocycles azotés par formation de liaison C-C

En parallèle de la stratégie impliquant la création d'une liaison C-N, des méthodes mettant en jeu la création d'une liaison C-C sont également décrites dans la littérature.<sup>24</sup> Nous pouvons notamment citer des processus radicalaires. Dans l'exemple ci-dessous, le radical est généré à partir d'un  $\beta$  *N*-allylsélénioéther. Le radical issu de la cyclisation est ensuite piégé par le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  pour donner les hétérocycles disubstitués correspondants (Schéma 14).<sup>24f</sup>

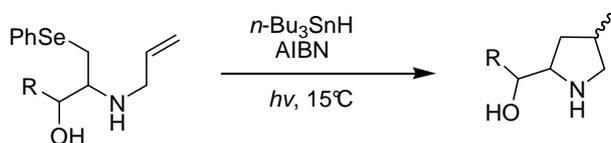
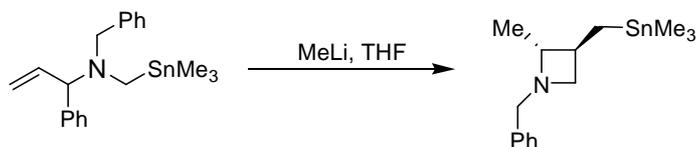


Schéma 14

L'accès aux hétérocycles peut également être envisagé par cyclisation anionique sur des systèmes éthylénique non activés. Dans l'exemple ci-dessous, le processus repose sur la formation d'un anion en  $\alpha$  de l'azote par une transmétallation  $\text{Sn} \rightarrow \text{Li}$ , cet anion réagit avec la chaîne homoallylique portée par la fonction amine, le carbanion résultant est ensuite piégé par  $\text{SnMe}_4$ . Cette voie de synthèse a été appliquée à la préparation de pyrrolidines et d'azétidines et permet d'atteindre de bonnes diastéréosélectivités. L'avantage de cette méthode réside dans l'utilisation d'une quantité catalytique d'agent transmétallant (Schéma 15).<sup>24b</sup>



<sup>24</sup> (a) Asrof, A. S.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 137. (b) Coldham, I.; Hufton, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2157. (c) Lorthoïs, E.; Marek, I.; Normant, J.-F., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 879. (d) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchia, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *22*, 3727. (e) Bustos, F.; Gorgojo, J. M.; Suero, R.; Aurrecochea, J. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6837. (f) Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023. (g) Husinic, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. (k) Nàjera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272.

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

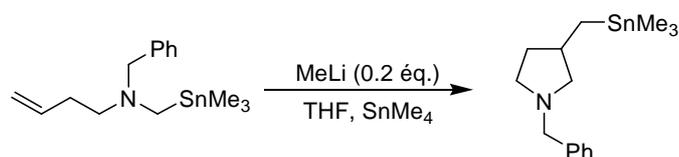


Schéma 15

Une version plus générale de cette stratégie de construction du cycle pyrrolidinique *via* amino-zinc-ène-cyclisation a été développée par Karoyan et al. Cette version permet d'obtenir de manière diastéréo- et énantiosélective des dérivés de la proline substitués en position 3. Cette méthode repose sur la génération d'un énolate de lithium en  $\alpha$  de l'azote par l'utilisation de LDA, suivi d'une transmétallation au zinc.<sup>25</sup> La stéréosélectivité de cette réaction repose sur la formation organisée d'un énolate de zinc, par complexation avec l'amine et l'alcène, lequel évolue vers un organozinc stabilisé par chélation intramoléculaire avec la fonction ester adjacente.

L'organozincique ainsi généré peut ensuite réagir avec divers électrophiles<sup>26</sup> ou être engagé dans des réactions de couplage.<sup>27</sup>

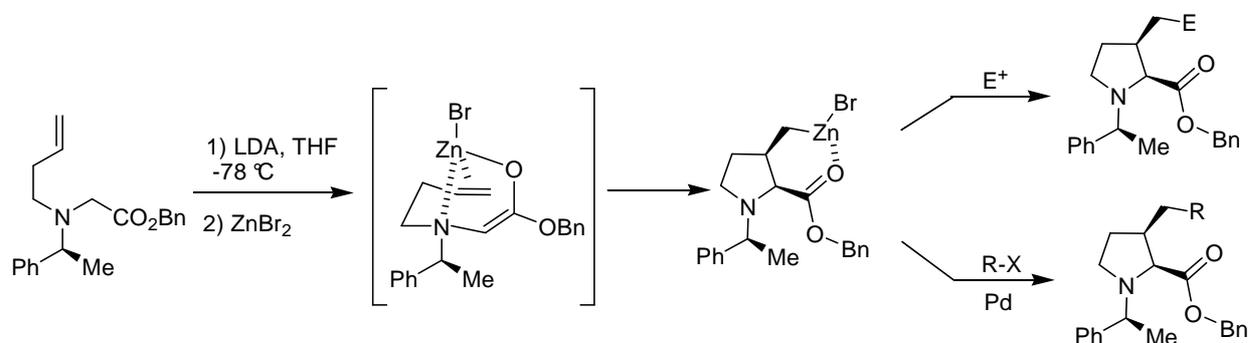


Schéma 16

Une autre stratégie applicable à la synthèse d'hétérocycles à cinq et six chaînons, décrite par Hiemstra, met en jeu des imines portant un bras allylsilane. L'étape de cyclisation intervient

<sup>25</sup> (a) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 84. (b) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2025. (c) Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940.

<sup>26</sup> Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 253.

<sup>27</sup> Mothes, C.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6707.

après conversion de l'imine en *N*-acyliminium. L'utilisation d'acides de Lewis ou de Brønsted, favorisant l'obtention de l'isomère *trans* (Schéma 17).<sup>28</sup>

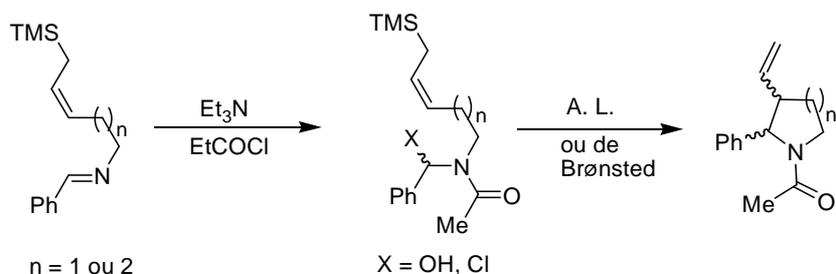


Schéma 17

### 1.2.3. Accès aux hétérocycles azotés par cycloaddition 1,3-dipolaire

Les cycloadditions 1,3-dipolaires constituent une autre approche de construction du cycle pyrrolidinique. Cette voie d'accès permet d'obtenir de manière rapide, et souvent quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq chaînons. Ces réactions comptent parmi les plus efficaces pour la préparation de pyrrolidines.<sup>29</sup>

La stéréospécificité de la cycloaddition suggère un mécanisme concerté. Néanmoins certains exemples laissent à penser qu'un mécanisme d'étapes en cascade avec des intermédiaires zwitterioniques ou diradicalaires puisse être impliqué.<sup>30</sup>

La procédure conduit généralement à des rendements élevés et à une bonne régio- et stéréosélectivité. La sélectivité est orientée par la proximité des réactifs et les contraintes conformationnelles des substrats et des intermédiaires (Schéma 18).

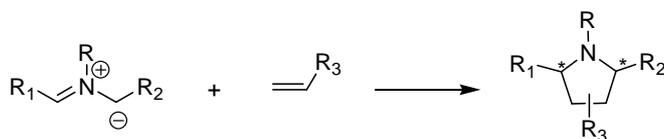


Schéma 18

<sup>28</sup> Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3155.

<sup>29</sup> (a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272. (b) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047.

<sup>30</sup> Houk, K. N.; Gonzalez, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81.

## 2. Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

### 2.1. Introduction

En 2002, notre laboratoire a décrit une nouvelle méthode de synthèse diastéréosélective de cyclopropanes à partir d'éthers allyliques.<sup>31</sup> Cette méthode repose sur une séquence hydrozirconation-cyclisation déoxygenante catalysée par un acide de Lewis. Ces deux étapes se révèlent chacune hautement diastéréosélective, conduisant aux cyclopropanes *trans*. La diastéréosélectivité de l'étape d'hydrozirconation reposerait sur une approche stéréocontrôlée de l'hydrure par assistance de la fonction éther selon la face la plus accessible de l'alcène (Schéma 19). La seconde étape, dont le mécanisme a été largement étudié par Casey, met en jeu un processus concerté dans lequel l'état de transition adopte une conformation de type W avec inversion de configuration sur chacun des deux atomes de carbone.<sup>32</sup> Un mécanisme similaire de fermeture conduisant aux cyclopropanes *via* la chimie des organoferreux avait d'ailleurs été précédemment proposé par Brookhart et Coll.<sup>33</sup>

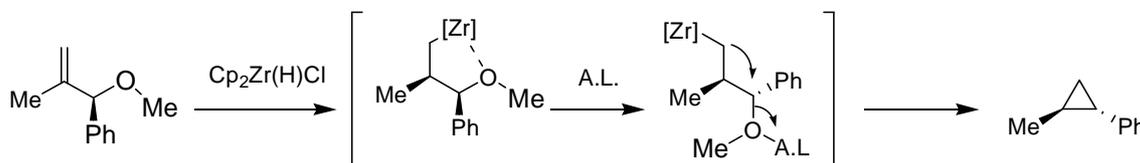


Schéma 19

Très récemment, nous avons étendu cette séquence réactionnelle à la synthèse asymétrique de pyrrolidines substituées en position 2.<sup>34</sup> La démarche repose sur la cyclisation d'un aminal portant une chaîne latérale zirconée, laquelle peut être aisément obtenue par hydrozirconation de l'alcène correspondant (Schéma 20).

<sup>31</sup> Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308.

<sup>32</sup> Casey, C. P.; Strotman, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1699.

<sup>33</sup> (a) Brookhart, M.; Liu, Y. *Organometallics* **1989**, *8*, 1569. (b) Brookhart, M.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 939.

<sup>34</sup> Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887.

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

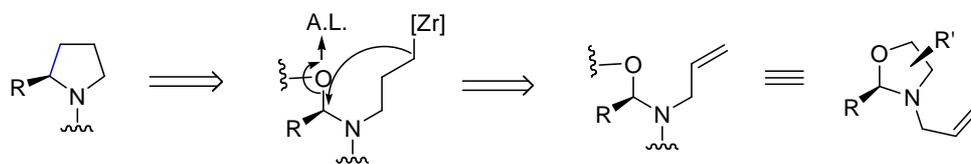


Schéma 20

Le contrôle configurationnel de l'aminal a été réalisé en incluant la fonction aminal dans une structure rigide de type oxazoline dérivée du (*R*)-phénylglycinol. Le choix du phénylglycinol en tant qu'inducteur chiral repose sur la possibilité de couper le résidu phénylglycinol pour obtenir les amines libres après l'étape de cyclisation.

Les *N*-allyl-oxazolidines sont aisément obtenues par allylation du (*R*)-phénylglycinol suivie de la condensation avec différents aldéhydes avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 21).

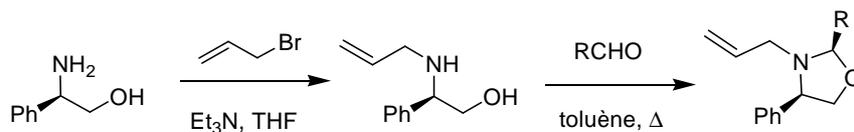


Schéma 21

Ces substrats sont ensuite engagés dans la réaction tandem hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis. Dans ces conditions, l'utilisation d'un équivalent de réactif de Schwartz permet l'hydrozirconation sélective de la double liaison C=C. L'étape de cyclisation a été testée avec différents acides de Lewis, les résultats les plus significatifs étant obtenus avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et le  $\text{TiCl}_4$ . On constate que la diastéréosélectivité de la cyclisation est fortement dépendante du choix de l'acide de Lewis. En effet, une faible sélectivité est observée lors de l'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . En revanche le  $\text{TiCl}_4$  permet d'atteindre de bonnes diastéréosélectivités en faveur des pyrrolidines 2-substituées de configuration (*S*) (Tableau 1).

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

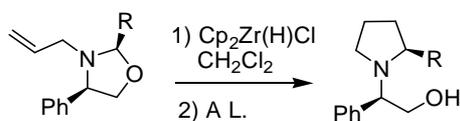


Schéma 22

Tableau 1

Entrée	R	A. L.	e.d.	Rendement
1	Ph	TiCl <sub>4</sub>	10 :1	62
2	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TiCl <sub>4</sub>	7,4 :1	53
3	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TiCl <sub>4</sub>	4 :1	55
4	3-furyl	TiCl <sub>4</sub>	12 :1	43
5	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	TiCl <sub>4</sub>	5,5 :1	52
6	<i>i</i> -Pr	TiCl <sub>4</sub>	7 :1	49

Une extension de cette réaction, vers les pyrrolidines 2,5-disubstituées a également été initiée. Cette étude consiste simplement à incorporer un substituant de configuration contrôlée sur la chaîne allylique. Ce qui a été effectué par addition de chlorure de vinylmagnésium sur une imine dérivée du (*R*)-phénylglycinol. Par la suite, l'aminoalcool obtenu est condensé avec un aldéhyde pour donner les oxazolidines correspondantes (Schéma 23).

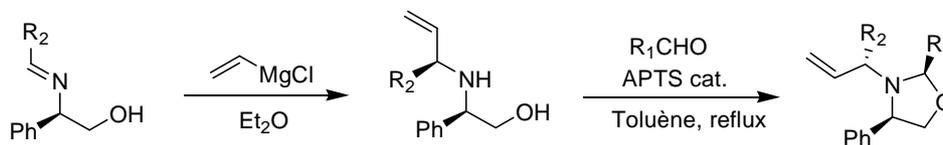


Schéma 23

Les pyrrolidines 2,5-disubstituées sont obtenues avec de bons rendements et une diastéréosélectivité totale en faveur de l'isomère *trans*, soit une rétention formelle de configuration du carbone de l'aminal, mais à présent en utilisant le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> comme acide de Lewis (Schéma 24).

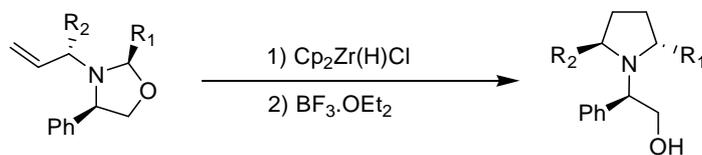


Schéma 24

## 2.2. Accès *via* création d'une liaison C-N

Cette méthode, qui met en jeu la création d'une liaison C-C lors de l'étape de cyclisation, permet d'obtenir sélectivement un des deux diastéréoisomères. Nous envisageons à présent d'accéder aux pyrrolidines 2-substituées de configuration opposée, selon une coupure rétrosynthétique différente *via* la création d'une liaison C-N. Cette approche, mettrait en jeu une amine secondaire possédant un groupement partant en position terminale sur sa chaîne latérale. Les zirconocènes étant aisément convertis en dérivés halogénés, par halogénéation, une séquence hydrozirconation / halogénéation permettrait donc d'accéder à ce type de synthons à partir d'amines homoallyliques optiquement pures. A ce stade le contrôle configurationnel pourrait être effectué par allylmétallation diastéréosélectives d'imines.

Cette stratégie nous permettrait d'étudier la réaction d'hydrozirconation en présence d'une fonction amine, étude qui à notre connaissance n'a pas de précédent dans la littérature. Cette nouvelle approche de synthèse de pyrrolidines 2-substituées *via* la réaction d'hydrozirconation offrirait une voie alternative complémentaire de celle précédemment décrite à partir des oxazolidines *N*-allylées (Schéma 25).

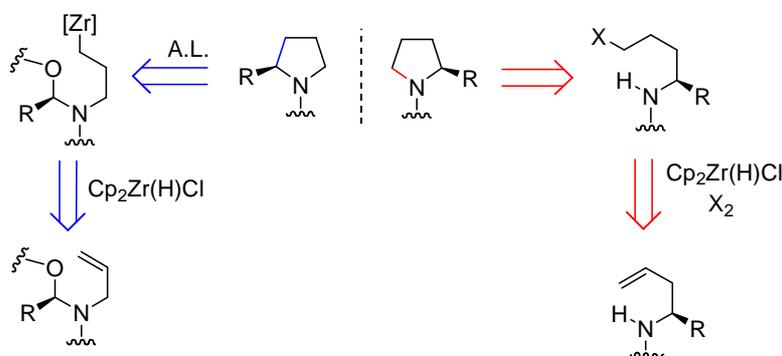


Schéma 25

## 2.3. Bibliographie

### 2.3.1 Allylmétallation des imines chirales

L'allylation des imines dérivées d'aminoalcools par le bromure d'allyle en présence d'un métal (zinc, bore, aluminium, étain, indium, chrome, silicium) dans des conditions de type Barbier, a été largement décrite dans la littérature et conduit aux amines homoallyliques avec de hautes diastéréosélectivités.

Dans une étude très récente,<sup>35a</sup> Vilaivan et al. ont examiné une variété d'amines chirales en tant qu'inducteurs chiraux dans la réaction d'allylation d'imines dérivées du benzaldéhyde (Tableau 2). La réaction d'allylation est effectuée en utilisant deux équivalents d'indium et trois équivalents de bromure d'allyle dans le méthanol absolu. Les auteurs constatent que l'utilisation de la (*R*)-1-phényléthylamine, la (*S*)-phénylalanine méthyl ester et du (*S*)-phénylalaninol conduisent à des diastéréosélectivités moyennes (entrées 1-3). L'utilisation du (*S*)-valinol permet d'augmenter sensiblement la diastéréosélectivité de la réaction (entrée 4). Enfin, le (*R*)-phénylglycinol se révèle être l'inducteur chiral le plus performant, tant du point de vue de la réactivité, l'amine homoallylique étant isolée avec un rendement de 92%, que de la sélectivité (entrée 5, e.d. = 98%). Ce constat avait déjà été établi lors de l'addition d'allylcériens sur de imines pour laquelle des diastéréosélectivités de 78 à 92% avaient été observées.<sup>36</sup>

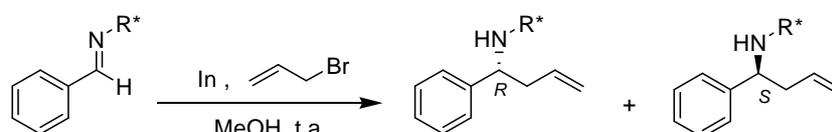


Schéma 26

<sup>35</sup> (a) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464. (b) Yanada, R.; Okaniwa, M.; Kaieda, A.; Ibuka, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1283. (c) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4639.

<sup>36</sup> (a) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *Synlett* **1990**, 636.

Tableau 2

Entrée	R*	Rendement (%)	e.d.
1		76	70 :30
2		55	73 :27
3		40	67 :33
4		51	90 :10
5		92	98 :2

Pour rendre compte de la haute diastéréosélectivité observée, plusieurs modèles de l'état de transition sont proposés dans la littérature. Le plus classique implique un état de transition à six centres adoptant une conformation *pseudo*-chaïse (Traxler-Zimmerman), dans lequel le métal est doublement complexé par l'azote et l'oxygène de l'imine.<sup>37</sup> Dans ces conditions, les substituants de la fonction imine se placent en positions axiales, la présence du groupement phényle volumineux sur l'auxiliaire chiral permettant de discriminer les chaïses diastéréoisomères pour conduire à l'isomère (*R, R*).

Le Schéma 27 représente le modèle de l'état de transition lors d'une addition d'allylindien sur une imine proposé par Vilaivan.<sup>38</sup>

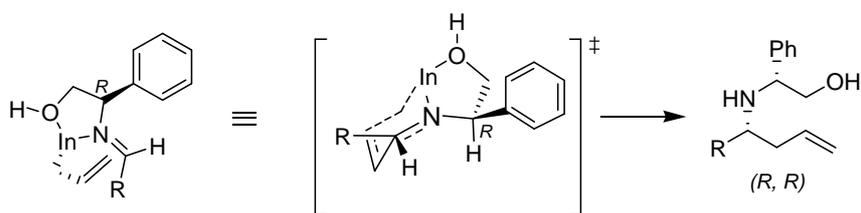


Schéma 27

<sup>37</sup> Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651.

<sup>38</sup> Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3464.

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

Par ailleurs, l'allylation des imines dérivées d'aminoolcool utilisant des bromures allyliques substitués est également décrite dans la littérature.<sup>39</sup>

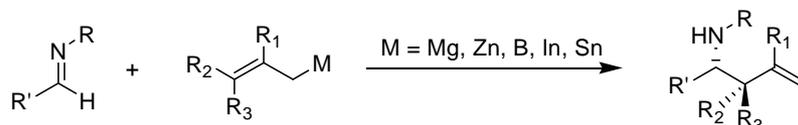


Schéma 28

La procédure Barbier s'avère plus efficace que celle du Grignard sur tous les plans, à savoir, le rendement, la quantité de métal, et le temps de réaction.<sup>40</sup> Quelques exemples d'allylation induit par l'indium et le zinc sont rassemblés dans le schéma 29.<sup>39a,e</sup>

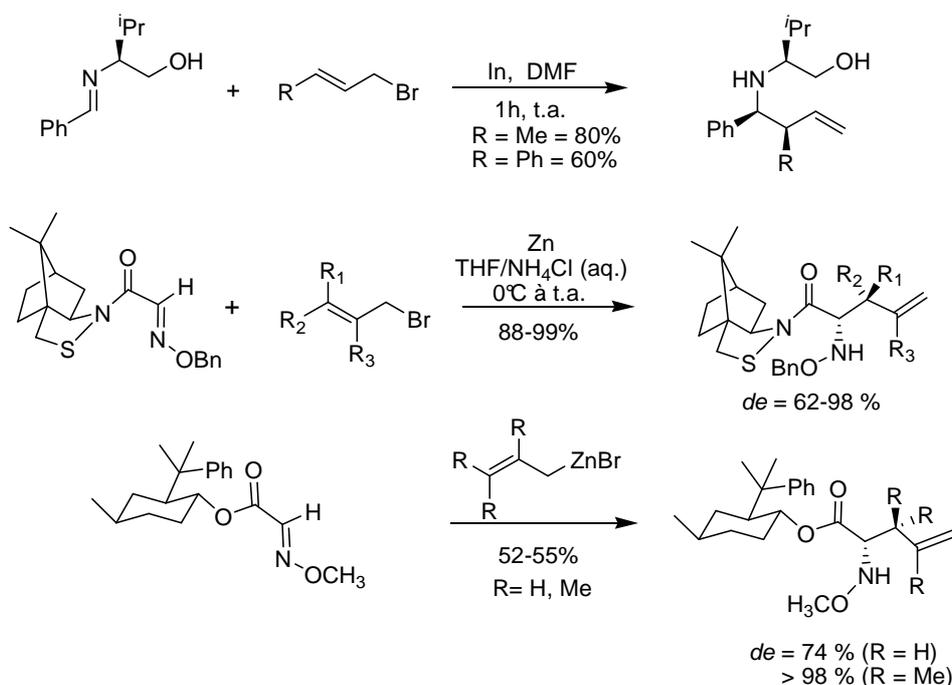


Schéma 29

<sup>39</sup> (a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3115. (b) Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766. (c) Itsuno, S.; El-Shehawy, A. A.; Abdelaal, M. Y.; Ito, K. *New J. Chem.* **1998**, 775. (d) Yanada, R.; Kaieda, A.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7516. (e) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.

<sup>40</sup> (a) Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5273. (b) Yamamoto, Y.; Ito, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5415.

## 2.4. Etude préliminaire

### 2.4.1. Synthèse d'amines homoallyliques

La réaction d'allylation d'imines étant bien établie, nous avons, dans un premier temps, préparé un substrat modèle, afin d'étudier la réaction d'hydrozirconation des amines homoallyliques. L'amine homoallylique modèle **2a** est préparée par addition du bromure d'allylmagnésium sur l'imine obtenue à partir de benzaldéhyde et de (*R*)-phénylgycolol. La réaction d'addition s'avère hautement diastéréosélective, un seul diastéréoisomère étant observé sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel (Schéma 30).

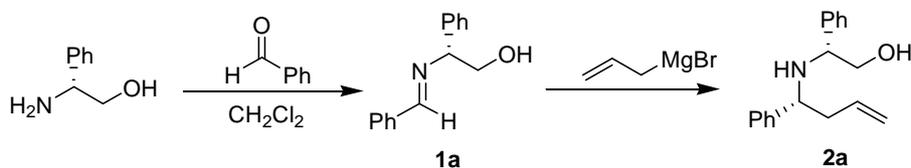


Schéma 30

### 2.4.2. Optimisation de l'étape d'hydrozirconation

Disposant d'un substrat modèle, nous avons dans un premier temps étudié la réaction d'hydrozirconation. Les alcools étant connus pour réagir avec le réactif de Schwartz (Voir Introduction), nous avons préalablement protégé la fonction alcool par un groupement TBS. L'amine homoallylique *O*-protégée est alors engagée dans la réaction d'hydrozirconation avec un équivalent de réactif de Schwartz, dans le dichlorométhane, à température ambiante. Dans ces conditions, le  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  est consommé après environ 30 minutes d'agitation, la réaction est alors traitée par du  $\text{D}_2\text{O}$  et conduit à l'amine saturée avec une incorporation totale d'un atome de deutérium en bout de chaîne. Ce premier test montre que, contrairement à la fonction alcool, la fonction amine secondaire demeure inerte vis-à-vis de la réaction d'hydrozirconation (Schéma 31).

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

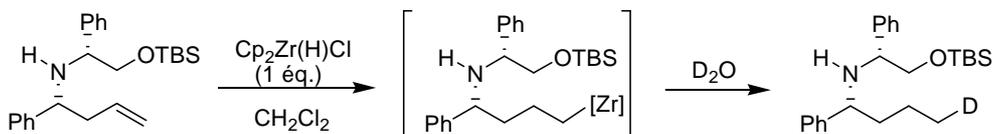


Schéma 31

Dans un second temps, nous avons engagé directement le substrat à fonction alcool non protégée; dans ces conditions, deux équivalents de réactif de Schwartz sont requis, le premier est consommé par la fonction alcool, pour permettre la réduction de la double liaison C=C. L'amine saturée est alors obtenue avec un rendement comparable.

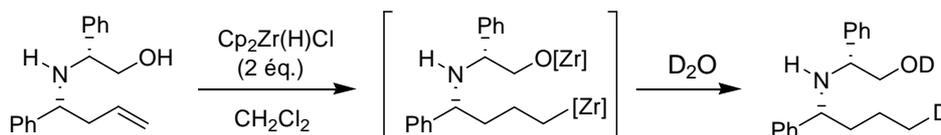


Schéma 32

Il est à noter que la possibilité d'installer un métal sur un substrat possédant une amine secondaire, sans avoir à protéger cette dernière, présente un grand potentiel en synthèse. Dans notre cas, nous nous sommes concentrés sur l'introduction d'un halogène en position terminale de la chaîne carbonée pour accéder aux pyrrolidines.

Le substrat modèle **2a**, *O*-protégé ou non, est à présent engagé dans une séquence hydrozirconation / iodation, par traitement avec du diiode, en présence de triéthylamine pour piéger le HI formé lors de l'étape de cyclisation. Dans ces conditions, la conversion est totale et la 2-phénylpyrrolidine est isolée avec de bons rendements, sous la forme d'un unique stéréoisomère, que le substrat soit *O*-protégé ou non.

Aucune trace de dérivé iodé n'étant détectée dans le brut réactionnel, il semblerait donc que la réaction de cyclisation s'effectue spontanément après formation du dérivé iodé.

Certes, deux équivalents d'hydruire sont nécessaires dans le cas du substrat non-protégé, cependant on s'affranchit des étapes de protection / déprotection de la fonction alcool.

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

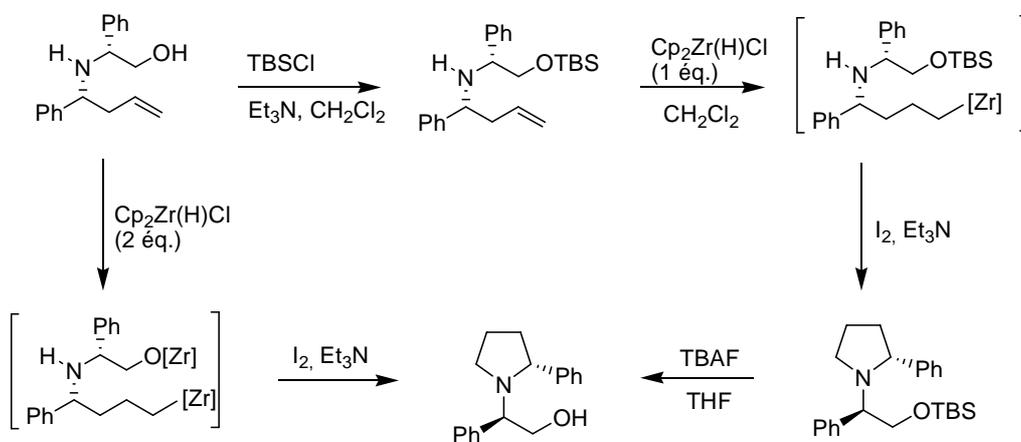


Schéma 33

Par la suite, nous avons mené une étude plus détaillée de la réaction. De manière classique, les réactions d'hydrozirconation sont effectuées dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le THF ou encore dans le toluène. Dans notre cas, le dichlorométhane demeure le meilleur solvant. En effet, dans le toluène, il est nécessaire de chauffer à 40°C pour que la réduction de la double liaison soit effective. Dans le THF, l'étape d'hydrozirconation est légèrement plus lente, de l'ordre d'une heure, mais avant tout l'étape de iodation n'est pas totale, car la pyrrolidine obtenue est accompagnée du produit parasite de réduction de la double liaison C=C à hauteur de 15%. Nous avons donc poursuivi notre étude en conservant le dichlorométhane comme solvant.

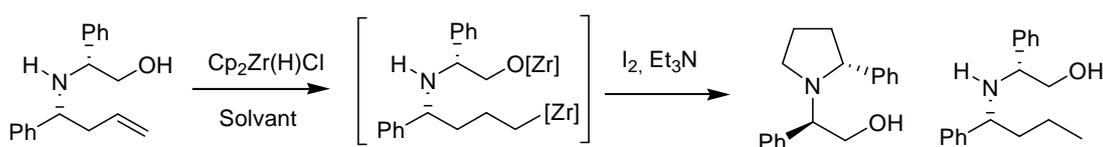


Schéma 34

Nous nous sommes également intéressés à l'utilisation d'amines primaires pour directement accéder, selon la séquence hydrozirconation / halogénéation, aux pyrrolidines libres. Nous avons donc engagé une amine homoallylique primaire dans la réaction d'hydrozirconation avec un équivalent de réactif de Schwartz suivie d'une deutérololyse. Dans ces conditions, nous obtenons l'amine saturée avec une totale incorporation de deutérium en position terminale.

Cependant, soumis à la séquence hydrozirconation / iodation, l'amine zirconée se dégrade. L'utilisation de NBS semble légèrement plus encourageante, un dihydropyrrole étant identifiable dans le brut réactionnel, néanmoins une importante dégradation est toujours observée.

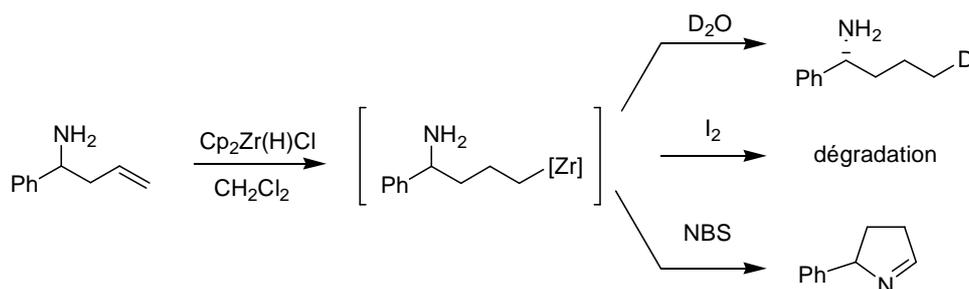


Schéma 35

## 2.5. Etude de substrat

Disposant d'une méthode efficace et rapide de préparation de pyrrolidines 2-substituées optiquement pures, nous avons fait varier la nature du groupement en position 2 afin d'étendre la gamme de pyrrolidines pouvant être obtenues selon cette stratégie.

Nous avons donc préparé une série d'imines par condensation du (*R*)-phénylglycinol avec différents aldéhydes (tableau 3).

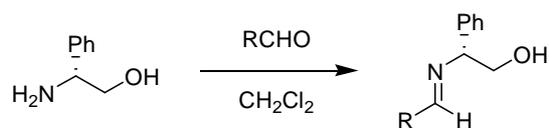


Schéma 36

Tableau 3

Entrée	R	Produit	Rendement
1	Ph	1a	94
2	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1b	82
3	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1c	88
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1d	78
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1e	90
6	3-Furyle	1f	88

Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

<b>7</b>	2-Naphthyle	<b>1g</b>	75
<b>8</b>	2-Thienyle	<b>1h</b>	90
<b>9</b>	3- <i>N</i> -Boc-indolye	<b>1i</b>	80
<b>10</b>	<i>i</i> -Pr	<b>1j</b>	92
<b>11</b>	Cinnamyle	<b>1k</b>	84
<b>12</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>1l</b>	85

Diverses amines homoallyliques ont été synthétisées à partir des imines préparées ci-avant selon trois méthodes différentes. La première méthode consiste en l'addition de bromure d'allylmagnésium, dans un mélange THF/Et<sub>2</sub>O à température ambiante (Méthode A). Les deux autres méthodes mettent en jeu des conditions de type Barbier, à savoir un mélange d'imine et de bromure d'allyle en présence de zinc et de CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O dans le THF (Méthode B) ou d'indium dans le méthanol absolu (Méthode C). Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

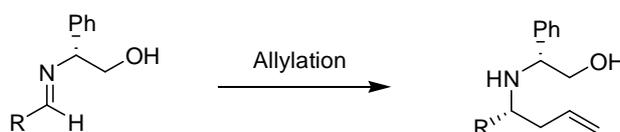


Schéma 37

Tableau 4

Entrée	R	produit	Méthode	e.d. <sup>a</sup>	Rendement
<b>1</b>	Ph	<b>2a</b>	A	97	80
<b>2</b>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2b</b>	A	95	72
<b>3</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b>	A	92	75
<b>4</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2d</b>	A	95	80
<b>5</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2e</b>	A	95	72
<b>6</b>	3-Furyl	<b>2f</b>	A	90	71
<b>7</b>	2-Naphthyle	<b>2g</b>	A	92	52
<b>8</b>	2-Thienyle	<b>2h</b>	A	94	70
<b>9</b>	3- <i>N</i> -Boc-indolye	<b>2i</b>	C	85	48
<b>10</b>	<i>i</i> Pr	<b>2j</b>	A	94	81
<b>11</b>	Cinnamyle	<b>2k</b>	C	92	78
<b>12</b>	<sup>n</sup> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>2l</b>	B	84	68
<b>13</b>	<sup>n</sup> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>2l</b>	C	95	80

<sup>a</sup> : La diastéréosélectivité est déterminée par la spectroscopie RMN <sup>1</sup>H de brut réactionnel.

Dans le cas des imines dérivées d'aldéhydes aromatiques (entrées 1-8) ou dans le cas d'imines portant un groupement alkyle encombrant (entrée 10), l'allylation est efficace, que la réaction soit effectuée par addition de bromure d'allylmagnésium, ou en conditions Barbier *via* le zincique, et permet d'obtenir les amines correspondantes avec de bons rendements et une diastéréosélectivité supérieure à 90%. En revanche, ces deux méthodes conduisent à des sélectivités plus modestes, dans le cas d'imines portant des groupements alkyles linéaires (entrée 12), cependant de hautes diastéréosélectivités sont obtenues en utilisant de l'indium en conditions Barbier (méthode C, entrée 13). Dans le cas particulier du dérivé indolique, la sélectivité reste moyenne quel que soit le protocole, il est tout de même possible d'isoler le diastéréoisomère majoritaire par chromatographie sur gel de silice.

Les différentes amines homoallyliques obtenues ont donc été engagées dans la séquence hydrozirconation / iodation, dans les conditions décrites précédemment pour le substrat modèle **2a**. Les résultats obtenus avec ces différentes amines, sont reportés dans le tableau ci-après.

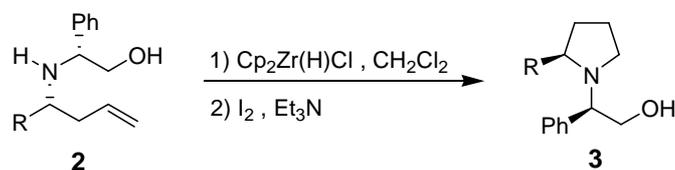


Schéma 38

Tableau 5

Entrée	R	Produit	Rendement
1	Ph	<b>3a</b>	68
2	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3b</b>	60
3	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	45
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	62
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	67
6	3-Furyle	<b>3f</b>	45
7	2-Naphthyle	<b>3g</b>	72
8	2-Thienyle	<b>3h</b>	67
9	3- <i>N</i> -Boc-indolyle	<b>3i</b>	40
10	<i>i</i> -Pr	<b>3j</b>	64
11	Cinnamyle	<b>3k</b>	57
12	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>3l</b>	66

Les pyrrolidines diversement substituées en position 2, certaines n'ayant jamais été décrites, sont obtenues sous forme diastéréoisomériquement pure à partir d'amines homoallyliques optiquement actives. La réaction d'hydrozirconation est compatible avec la présence de différents substituants aromatiques (entrées 1-5 et 7), hétéro aromatiques (entrées 6 et 8), ou aliphatiques (entrées 10-12). De même, dans le cas de l'amine **2k**, laquelle possède deux insaturations avec différents degrés de substitution, l'hydrozirconation est sélective en faveur de la double liaison C=C la moins substituée, permettant d'accéder à la pyrrolidine vinylique **3k** (entrée 11). Enfin, une pyrrolidine originale contenant un fragment indolique a été obtenue selon cette stratégie (entrée 9).

Afin d'accéder aux pyrrolidines libres, ou protégées sous une forme différente, nous avons envisagé d'éliminer le résidu phénylglycinol. Ce clivage, dans le cas de pyrrolidines substituées en position 2 par des groupements aliphatiques, peut être simplement effectué par hydrogénolyse catalysée par le Pd.<sup>41</sup> Ainsi la pyrrolidine **4** a été obtenue quantitativement et isolée sous forme de chlorhydrate.

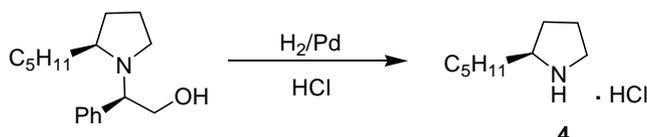


Schéma 39

Dans le cas des pyrrolidines substituées en position 2 par des groupements aromatiques, la déprotection par hydrogénation n'est pas sélective et conduit à l'ouverture du cycle, nous avons appliqué les conditions développées par Agami,<sup>42</sup> lequel transforme la fonction alcool en

<sup>41</sup> (a) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Joan Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919. (b) Bragg, R. A.; Clayden, J.; Bladon, M. Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3411. (c) Guncheol Kim, G.; Lee, E.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2073. (d) Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Piveteau, D.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2457. (e) Huang, P. Q.; Arseniyadis, S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 547.

<sup>42</sup> Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3709.

chlorure, puis traite cet intermédiaire par du KCN pour obtenir le produit de rétro addition-1,4; cependant dans notre cas, la réaction s'accompagne de nombreux composés parasites.

Meyers a décrit une méthode permettant d'accéder aux amines libres à partir de 2-arylprrrolidines possédant le même résidu phénylglycinol. Cette méthode applicable également aux pyrrolidines 2,5-diaryls substituées *trans*,<sup>43</sup> met en jeu la conversion de la fonction alcool en thioéther, suivie d'un traitement par le LiDBB pour générer le dérivé lithié, lequel se fragmente pour libérer la pyrrolidine libre (Schéma 40). Cette méthode ne permettant pas d'atteindre de bons rendements, nous avons entrepris de transformer l'auxiliaire chiral avant l'étape de cyclisation à partir de l'amine homoallylique.

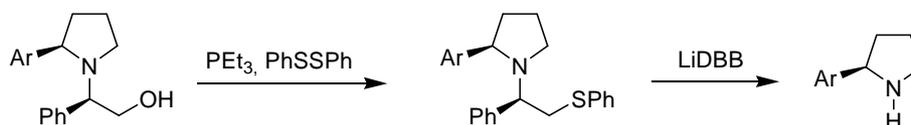


Schéma 40

Le clivage du résidu phénylglycinol, ou plus généralement des aminoalcools, peut s'effectuer facilement pour donner des amines primaires, par un traitement au Pb(OAc)<sub>4</sub> suivie d'une hydrolyse acide de l'imine intermédiaire ou d'une transamination.<sup>44, 45</sup>

Pour notre part, nous avons utilisé deux approches pour accéder à deux groupes protecteurs. L'amine homoallylique **2a** a été traitée par le Pb(OAc)<sub>4</sub> l'imine intermédiaire est ensuite soit réduite par le NaBH<sub>4</sub>, soit traitée successivement par la phénylhydrazine, puis par Boc<sub>2</sub>O pour conduire respectivement aux amines homoallyliques *N*-benzylée et *N*-Boc protégées. L'amine *N*-benzylée conduit à la pyrrolidine attendue avec un bon rendement. En revanche, dans le cas de l'amine *N*-Boc protégée, la réaction s'arrête au stade du dérivé iodé. L'amine libre est alors obtenue par addition de TFA suivi d'un traitement en milieu basique (Schéma 41).

<sup>43</sup> Higashiyama, K.; Inopue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083.

<sup>44</sup> (a) Comesse, S.; Bertin, B.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3807. (b) Stalker, R. A.; Munsh, T. E.; Tran, J. J.; Nie, X.; Warmuth, R.; Beatty, A.; Aakeroy, C. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4837.

<sup>45</sup> Vilaiwan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464.

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

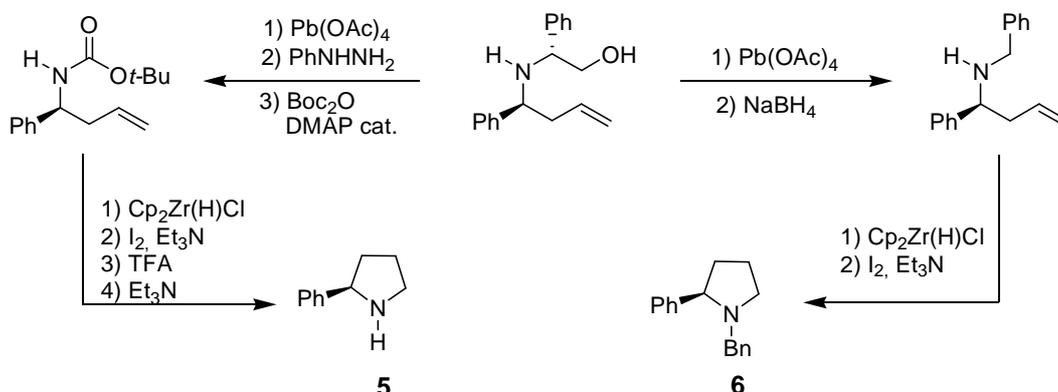


Schéma 41

### 2.6. Accès aux pyrrolidines 2,3-disubstituées

Nous avons évoqué précédemment que les réactions d'allylation *via* l'utilisation d'allyle substitué s'avère efficace. Une extension de la réaction vers les pyrrolidines 2,3-disubstituées peut ainsi être envisagée. Les réactions d'allylation ont été effectuées avec des imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol (Schéma 42).

Dans ces conditions, les homoallylamine alcools sont obtenus avec de bonnes stéréosélectivités et isolés sous forme diastéréoisomériquement pure, après purification par chromatographie sur colonne de silice. La fonction alcool résiduelle peut être par la suite protégée par silylation.

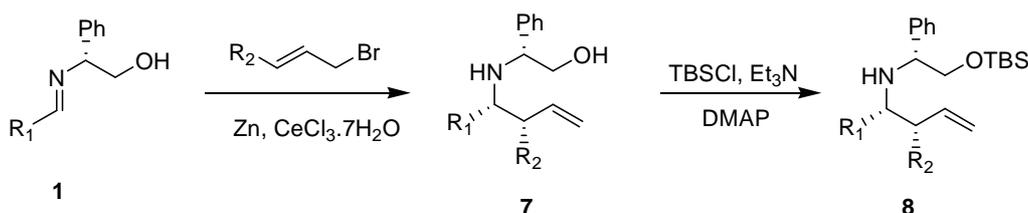


Schéma 42

Tableau 6

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit (%)	Produit (%)
1	Ph	Ph	7a (55)	8a (90)
2	2-thienyle	Ph	7b(70)	8b (87)

Les amines homoallyliques sont alors engagées dans la séquence hydrozirconation / iodation mais à présent les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant deux équivalents de réactif de Schwartz. Dans ces conditions, les pyrrolidines 2,3-disubstituées sont obtenues avec des rendements voisins de ceux obtenus dans le cas des pyrrolidines monosubstituées (Schéma 43).

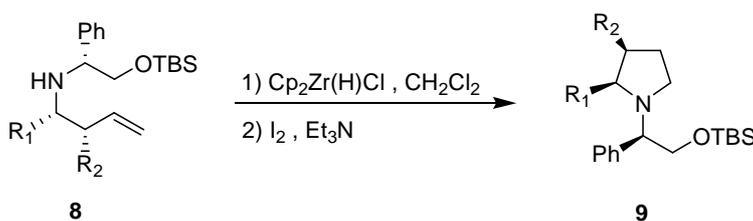


Schéma 43

Tableau 7

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit (%)
1	Ph	Ph	9a (65)
2	2-thienyle	Ph	9b (60)

L' aminoalcool homoallylique **7a** peut également être converti en homoallylamine benzylée *via* un traitement au Pb(OAc)<sub>4</sub>, suivi de la réduction de l'imine résultante par le NaBH<sub>4</sub>. Ce substrat est ensuite engagé dans la séquence hydrozirconation / cyclisation pour donner la pyrrolidine disubstituée correspondante avec un rendement moyen de 56% (Schéma 44).

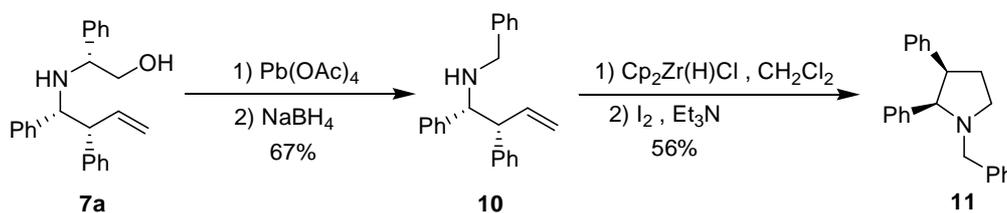


Schéma 44

## 2.7. Extension aux azétidines et pipéridines

### 2.7.1. Azétidines

La méthode que nous avons développée, a été également étendue à la synthèse d'azétidines. Les amines allyliques ont été synthétisées à partir des imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol, par l'addition de bromure de vinylmagnésium, dans un mélange THF/Et<sub>2</sub>O à 0°C. Ensuite la fonction alcool est protégée par le TBS ceci afin de limiter la quantité du réactif de Schwartz à utiliser lors de l'étape d'hydrozirconation.

A nouveau, deux équivalents de réactif de Schwartz sont nécessaires pour ce type de substrat. Les azétidines correspondants sont alors obtenues avec des rendements moyens.

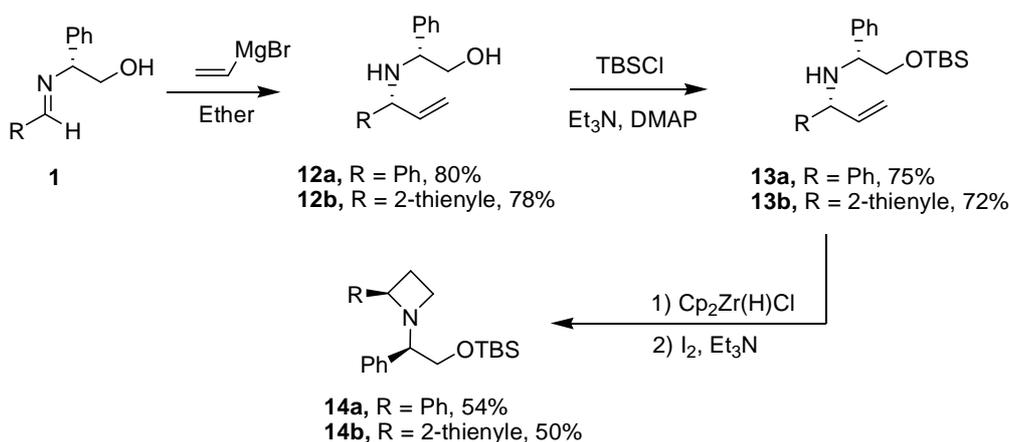
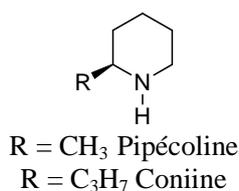


Schéma 45

### 2.7.2. Pipéridines

Les alcaloïdes pipéridiniques monosubstitués en position 2 sont connus depuis l'antiquité pour posséder des activités biocides particulièrement fortes.



Lhomme et coll.<sup>46</sup> ont développé une voie d'accès générale aux oxazolopipéridines par condensation de céto-acides et de phénylglycinol. Cette méthode est d'autant plus attrayante qu'elle est adaptable à tout type de substituant alkyle et alkényle. Les fonctions amide et aminal sont ensuite réduites simultanément ou séquentiellement avec divers agents réducteurs, la réduction de l'aminal procédant avec rétention de configuration. Cette méthode a notamment permis aux auteurs de synthétiser de manière efficace la *Pipécoline* (R = CH<sub>3</sub>) et la *Coniine* (R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) sous forme énantiopure.

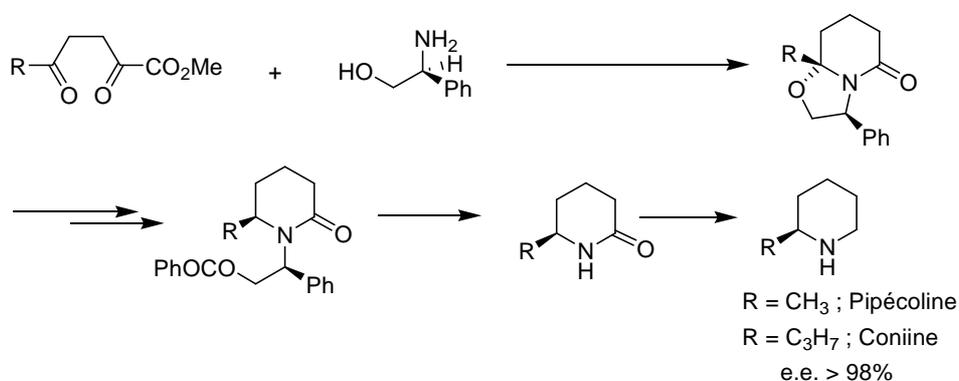


Schéma 46

### 2.7.2.1. Résultats

Notre méthode peut également être étendue à la synthèse de pipéridines, cette fois-ci en rallongeant (+1C) la chaîne organométallique lors de l'étape stéréo-déterminante d'addition nucléophile. Les amines ont été synthétisées à partir des imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol par addition du bromure de homoallyle magnésium, dans un mélange THF/Et<sub>2</sub>O à température ambiante.

A ce stade, ces amines  $\gamma$ -insaturées sont soumises à la séquence hydrozirconation / iodation, et conduisent aux pipéridines correspondantes, avec de bons rendements et sous forme d'un unique stéréoisomère.

<sup>46</sup> Freville, S; Célérier, J.-P.; Thuy, V. M.; Lhomme, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 2651.

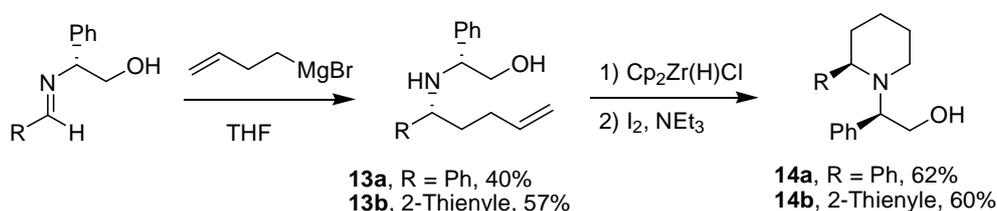


Schéma 47

### 3. Conclusion

De précédents résultats obtenus au laboratoire, ont montré que des pyrrolidines substituées en position 2 pouvaient être obtenues stéréosélectivement à partir de *N*-allyl-oxazolidines chirales, *via* une séquence hydrozirconation-cyclisation catalysée par un acide de Lewis. Selon la voie parallèle que nous venons de développer, nous pouvons maintenant accéder stéréosélectivement à l'autre diastéréoisomère *via* une séquence hydrozirconation / iodation appliquée à des amines homoallyliques optiquement actives. Ces deux méthodes stéréocomplémentaires permettent ainsi d'accéder en fonction de la stratégie mise en œuvre, à l'un ou l'autre énantiomère des pyrrolidines 2-substituées, à partir d'un unique inducteur chiral et des mêmes réactifs.

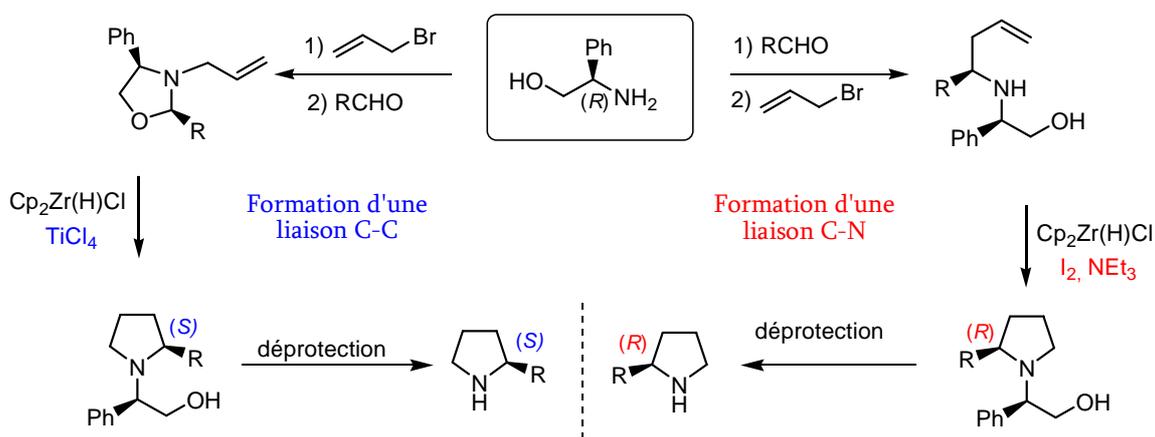


Schéma 48

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

De plus, cette méthodologie impliquant la création d'une liaison C-N peut être étendue à la synthèse de pyrrolidines 2,3-disubstituées. Ces composés très intéressants, sont obtenus avec de bons rendements et avec une sélectivité exclusivement *cis*.

Cette méthode peut également être étendue à la synthèse d'azétidines et de pipéridines, ceci en raccourcissant (-1C) ou en rallongeant (+1C) la chaîne organométallique lors de l'étape stéréodéterminante d'addition nucléophile. La séquence hydrozirconation / iodation, conduit aux produits correspondants, avec de bons rendements et sous forme d'un unique stéréoisomère.

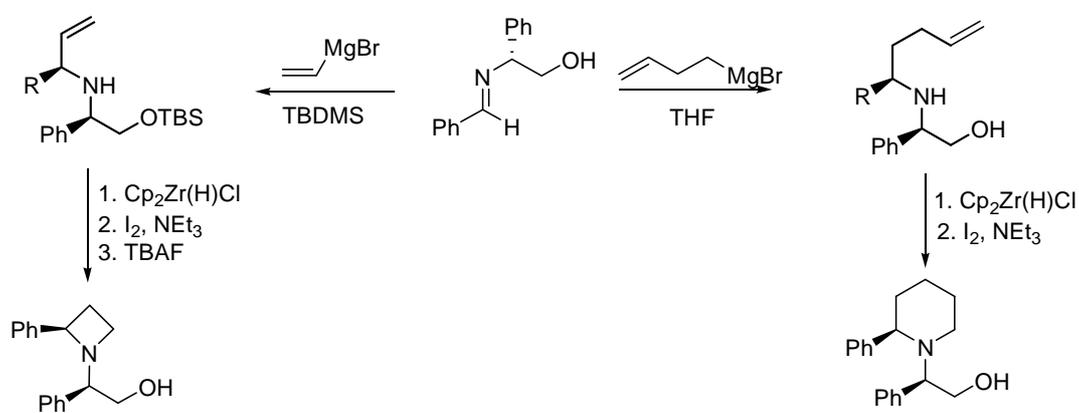


Schéma 49

## 4. Partie expérimentale

### 4.1. Généralités

Toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère d'argon en utilisant une rampe argon-vide. Les solvants ont été utilisés anhydres et dégazés à l'argon. Le THF, et l'Et<sub>2</sub>O et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone, et le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sur CaH<sub>2</sub>.

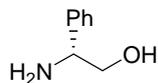
Les spectres RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F et <sup>31</sup>P ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC250. En RMN <sup>1</sup>H, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane ( $\delta = 0$  ppm). En RMN <sup>13</sup>C, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 77,0$  ppm). Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est notée ainsi, s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), m (massif ou multiplet) et l (large).

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un appareil Q-TOF Micromasse à source électrospray. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse couplé masse Thermoquest Trace MS, par impact électronique (IE) ou par ionisation chimique (IC) à l'ammoniac.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer modèle 241 sous la longueur d'onde de la lampe sodium ( $\lambda = 589$  nm) et les concentrations sont exprimées en g/100 mL de solvant. Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi.

### 4.2. Modes opératoires

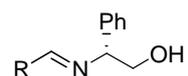
#### 4.2.1. Préparation du (*R*)-phénylglycinol



Une solution de phénylglycine (15.1 g, 100 mmol) dans le THF (50 mL) est ajoutée à une suspension de LiAlH<sub>4</sub> (9.07g, 240 mmol) dans le THF (260 mL) à 0°C. On agite jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse, puis le mélange est porté à reflux pendant 12 h. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis une solution saturée de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL) est ajoutée lentement. La phase organique est isolée, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous vide. Le solide obtenu est recristallisé dans le toluène pour donner le phénylglycinol sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 81%.

$[\alpha]_D^{23}$  -20.8 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.57 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.10.7.32 (m, 5H);

#### 4.2.2. Préparation des imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol



Un mélange de (*R*)-phénylglycinol (685 mg, 5 mmol), d'aldéhyde (5 mmol) et MgSO<sub>4</sub> (5 g) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) est porté à reflux pendant 2h. Le mélange est filtré puis concentré sous pression réduite pour donner l'imine correspondante.

#### 4.2.3 Préparation de bromure d'allylmagnésium

Une solution de bromure d'allyle (10.8 mL, 125 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (30 mL) est ajouté goutte à goutte à une suspension de Mg (3 g, 125 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (125 mL) à t.a.. Le mélange résultant est ensuite porté à reflux pendant 1h.

#### 4.2.4. Préparation de l'hydrure de chlorozirconocène : réactif de Schwartz



Dans un bicol de 500 mL, sont ajoutés successivement, sous argon, le chlorure de zirconocène (20 g, 109 mmol) puis le THF (200 mL). Le mélange est porté à 35°C jusqu'à dissolution, puis une solution de LiAlH<sub>4</sub> (1M dans l'Et<sub>2</sub>O, 17 mL) est ajoutée sur une période de 30 min. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à t. a. sous argon. Le solide blanc obtenu est filtré sous argon puis lavé avec du THF (3 x 25 mL), du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) avec agitation puis de l'Et<sub>2</sub>O (4 x 15 mL). Le solide résultant est séché sous pression réduite pour donner une poudre blanche.

#### 4.2.5. Alkylation des imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol par le bromure d'allylmagnésium (Procédure A)

Une solution de bromure d'allylmagnésium (1M dans l'Et<sub>2</sub>O, 15 mL, 15 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution d'imine (5 mmol) dans le THF (15 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à

t.a. pendant 4 h, puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 15 mL); les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt comme éluant pour donner l'aminoolcool homoallylique attendu.

#### 4.2.6. Alkylation diastéréosélective des dérivés d'aldéhydes aromatiques du (R)-phénylglycinol par un organozincique généré *in situ* (Procédure B)

A une suspension de Zn (732 mg, 11.25 mmol) et de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (170 mg, 0.45 mmol, 0.1éq.) dans le THF (10 mL) est ajouté goutte à goutte une solution d'imine chirale (4.5 mmol) puis de bromure d'allyle (0.98 mL, 11.25 mmol) dans le THF (10 mL). Le mélange résultant est agité pendant 4 h à 0°C. Une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt comme éluant.

#### 4.2.7. Alkylation diastéréosélective des imines chirales dérivées du (R)-phénylglycinol selon une procédure de type Barbier (Procédure C)

Du bromure d'allyle (1.52 mL, 15 mmol) est ajouté à un mélange d'imine (5 mmol) et d'indium (1,14 g, 10 mmol) dans le méthanol absolu (15 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à t.a.. Une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt) pour donner l'aminoolcool homoallylique attendu.

#### 4.2.8 Méthode générale de préparation des pyrrolidines

Le réactif de Schwartz  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (2.2 mmol) est ajouté à une solution de l'amine homoallylique (1 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à t.a.. La réaction est agitée à l'abri de la lumière jusqu'à ce qu'elle devienne limpide (30 min à 1 h). De la  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2 mmol) et du  $\text{I}_2$  (1.1 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange résultant est agité à t.a. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), puis hydrolysé avec une solution aqueuse de HCl (1N, 5 mL). La phase aqueuse

est lavée avec une solution aqueuse de HCl (1N, 5 mL), une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt comme éluant pour donner la pyrrolidine attendue.

#### 4.2.9. Procédure générale de protection des aminoalcools par un groupement TBS.

Une solution de TBSCl (1 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est ajoutée à un mélange d'amine homoallylique (1 mmol), de Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2 mmol) et de DMAP (25 mg, 0.2 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) à t.a. Après 12 h d'agitation, de l'eau (5 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éluant EP/AcOEt comme éluant pour donner les aminoalcools protégés attendus.

#### 4.2.10. Procédure générale de clivage de l'auxiliaire chiral par le Pb(OAc)<sub>4</sub>

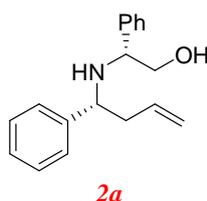
Une solution d' aminoalcool (1 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est ajoutée lentement à une solution de tetracétate de plomb (540 mg, 1.2 mmol) dans le MeOH absolu (10 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C, puis le milieu est dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La réaction est ensuite hydrolysée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), puis par de l'eau (10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. La suite de la procédure dépend de la nature de l'amine désirée :

✎ Pour l'obtention de l'amine primaire homoallylique : le produit brut obtenu est dissous dans l'hexane (10 mL) et de la phénylhydrazine (130 mg, 1.2 mmol) est ajoutée. Le mélange résultant est agité vigoureusement pendant une nuit. Le solide est filtré, et le filtrat lavé par avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (2 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP, AcOEt et Et<sub>3</sub>N (70:28:2) comme éluant pour donner l'amine primaire homoallylique attendue sous la forme d'une huile jaune.

✎ Pour l'obtention de l'amine homoallylique benzylée, le résidu est dilué dans du MeOH (10 mL) à 0°C. Puis du NaBH<sub>4</sub> (19.5 mg, 0.5 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 1 h à t.a. puis de l'eau est ajoutée. Le mélange résultant est concentré sous vide. Du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) et de l'eau (5 mL) sont ajoutés, les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt (4 : 1) comme éluant pour donner l'amine homoallylique benzylée attendue sous la forme d'une huile jaune.

### 4.3. Caractéristiques spectrales

#### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-1-phénylbut-3-énylamino]éthanol



Huile jaune pâle

Rendement : 79%

$[\alpha]_D^{23}$  -41.8 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

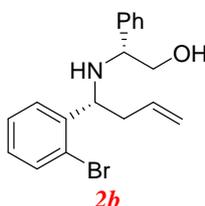
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.98 (l s, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.98-5.06 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 41.1, 59.8, 61.3, 65.6, 117.5, 127.2, 127.4, 127.5, 128.3, 128.6, 135.0, 136.7, 141.1, 143.5;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO : 268.1721; trouvée : 268.1735.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(2-bromophényl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 72%

$[\alpha]_D^{23}$  -37.2 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

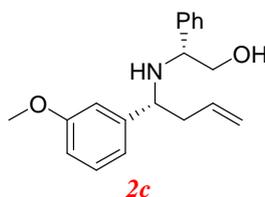
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.14 (1 s, 2H), 2.46 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (dm, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dm, *J* = 19.0 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 40.6, 58.4, 61.5, 65.1, 117.8, 123.7, 127.1, 127.25, 127.30, 128.2, 128.25, 128.30, 132.6, 134.5, 141.0, 142.2;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOBr : 346.0807; trouvée : 346.0814.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(3-méthoxyphényl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 75%

$[\alpha]_D^{23}$  -39.0 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

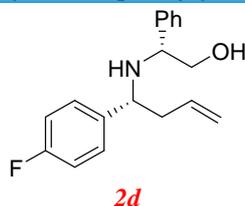
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.05 (1 s, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.74 (m, 3H), 7.19-7.35 (m, 6H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 41.5, 55.3, 59.9, 61.4, 65.6, 112.6, 112.8, 117.6, 119.5, 127.2, 127.6, 128.7, 129.5, 135.0, 141.2, 145.4, 159.7;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> : 298.1762; trouvée : 298.1768.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(4-fluorophényl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 80%

$[\alpha]_D^{23}$  -38.1 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

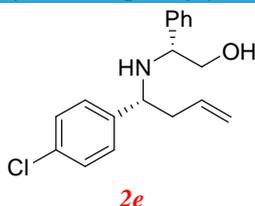
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (1 s, 2H), 2.36-2.57 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.62-3.75 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 5.01 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.02 (dm, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.63 (ddt, *J* = 18.4, 10.4, 7.0 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.36 (m, 7H);

RMN <sup>19</sup>F (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -116.7 (tt, *J* = 8.3, 5.5 Hz);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 41.4, 59.3, 61.6, 65.8, 115.1 (d, *J* = 16.7 Hz), 117.6, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 134.6, 135.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 140.9, 161.8 (d, *J* = 243 Hz);

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOF : 286.1607; trouvée : 286.1609.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(4-chlorophényl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 72%

$[\alpha]_D^{23}$  -12.8 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

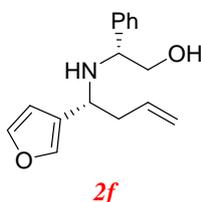
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23 (1 s, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.44 (dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 5.53 (dt, *J* = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 6.90-7.20 (m, 9H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 41.4, 59.4, 61.7, 65.8, 117.9, 127.2, 127.6, 128.5, 128.6, 128.8, 132.7, 134.5, 141.0, 142.3;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClNO : 303.1211; trouvée : 303.1200.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(3-furyl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile orange

Rendement 71%

$[\alpha]_D^{23}$  -34.6 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

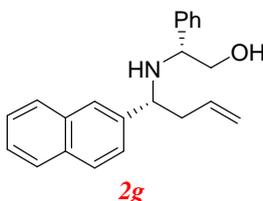
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 7/3);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (1 s, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 5.00 (dm, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.02 (dm, *J* = 18.9 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.22 (m, 3H), 7.20-7.28 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 39.6, 51.0, 61.4, 65.9, 108.9, 109.2, 117.6, 127.2, 127.6, 128.6, 134.5, 139.4, 143.1, 155.2;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> : 258.1494; trouvée : 258.1507.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(naphtyl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 52%

$[\alpha]_D^{23}$  -23.8 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

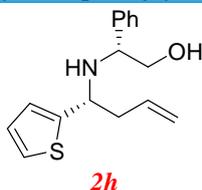
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25 (1 s, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.68 (ddt, *J* = 16.9, 9.7 Hz, 1H), 7.20-7.85 (m, 12H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 41.8, 60.3, 61.7, 66.0, 117.9, 125.5, 125.6, 126.1, 126.4, 126.5, 126.7, 127.6, 127.9, 128.1, 128.2, 128.6 (2C), 129.0, 135.3, 141.6;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO : 318.1813; trouvée : 318.1819.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(2-thiophényl)but-3-énylamino]éthanol**



Solide marron

Rendement : 70%

$[\alpha]_D^{23}$  -35.8 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

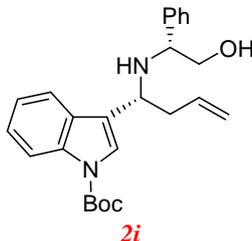
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (1 s, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 6.5, 6.0 Hz, 1H), 5.03-5.14 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 41.3, 55.0, 61.3, 65.9, 117.9, 124.0 (2 C), 126.4, 127.2, 127.5, 128.5, 134.3, 140.7, 148.3;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NOS : 274.1220 ; trouvée : 274.1210.

***t*-butyl 3-[(R)-1-((R)-2-hydroxy-1-phényléthylamino)but-3-ényl]-1H-indole-1-carboxylate**



Huile jaune

Rendement : 48%

$[\alpha]_D^{23}$  -8.9 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

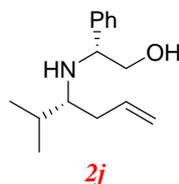
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.66 (s, 9H), 2.28 (1 s, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.00 (dm, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.07 (dm, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 28.2, 39.2, 51.8, 61.6, 66.0, 83.6, 115.3, 117.4, 119.5, 122.3, 122.8, 123.0, 124.3, 127.1, 127.5, 128.5, 129.0, 134.9, 135.6, 140.8, 149.6, manque 2 C;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 407.2335; trouvée : 407.2333.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-isopropylbut-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune pâle

Rendement : 81%

$[\alpha]_D^{23} -120.5$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

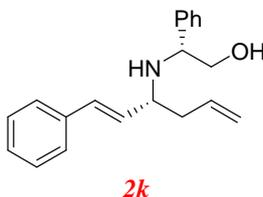
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.63 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.32 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 18.2, 18.8, 30.5, 35.1, 59.5, 61.9, 66.9, 116.8, 127.4, 127.5, 128.5, 136.1, 141.4;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO : 234.1813 ; trouvée : 234.2015.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(cinnamyl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 78%

$[\alpha]_D^{23} +25.9^\circ$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

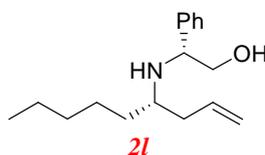
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.03 (l s, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 13.9, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 6.03 (dd, *J* = 16.1, 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 39.8, 58.1, 61.6, 66.1, 117.7, 126.2, 127.4, 127.5, 127.6, 128.5, 128.7, 130.6, 132.6, 135.1, 136.9, 141.7;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO : 294.1837 ; trouvée : 294.1826.

**(R)-2-phényl-2-[(R)-1-pentylbut-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune pâle

Rendement : 61%

$[\alpha]_D^{23}$  -63.8 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

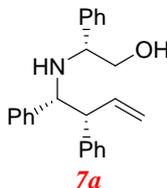
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (m, 8H), 2.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (quint, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.07 (dm, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.08 (dm, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.30 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14.0, 22.5, 25.4, 31.8, 34.7, 37.9, 53.7, 61.6, 66.8, 117.1, 127.2, 127.5, 128.5, 135.3, 141.3;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO : 262.2171; trouvée : 262.2179.

**(R)-2-((1R,2R)-1,2-diphénylbut-3-énylamino)-2-phényléthanol**



Huile jaune pâle

Rendement : 55%

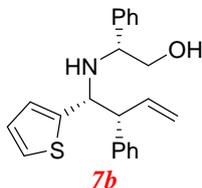
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.19 (1 s, 2H), 3.38 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.52-3.66 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.90 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.5 Hz, 1H), 6.95-7.35 (m, 15H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 56.7, 61.4, 64.7, 65.1, 16.7, 116.7, 126.6, 127.00, 127.05, 127.1, 127.9 (2C), 128.2, 128.3, 128.4, 138.1, 141.2, 141.60, 141.65;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO : 344.2054; trouvée : 344.2083.

**(R)-2-phényl-2-((1R,2R)-2-phényl-1-(thiophén-2-yl)but-3-énylamino)éthanol**



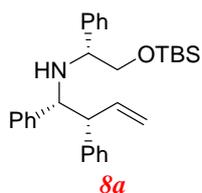
Huile marron

Rendement : 43%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 8/2);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.05 (1 s, 2H), 3.48 (dd, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.04 (dm, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.10-7.38 (m, 11H).

**(1R,2R)-N-((R)-2-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthyl)-1,2-diphénylbut-3-én-1-amine**



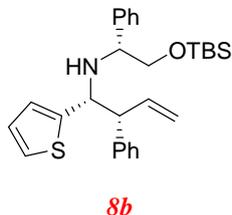
Huile marron

Rendement : 47%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.00 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.56 (1 s, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 3.72-3.83 (m, 3H), 4.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.96 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.04 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.94 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 8.5 Hz, 1H), 7.05-7.45 (m, 15H).

**(1R,2R)-N-((R)-2-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthyl)-2-phényl-1-(thiophén-2-yl)but-3-én-1-amine**



Rendement : 88%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 95/5);

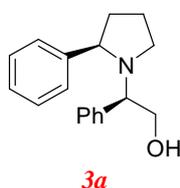
## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

$[\alpha]_D^{23}$  -33.5 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.00 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.60 (1 s, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.08 (dm, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.14 (dm, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 16.9, 9.4, 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 4.5, 3.7, 0.8 Hz 1H), 7.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.14-7.36 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -5.55, -5.50, 18.4, 26.0, 55.9, 60.6, 62.4, 67.6, 117.6, 123.9, 124.8, 125.8, 126.6, 127.0, 127.7, 128.0, 128.3, 128.5, 137.4, 141.3, 141.4, 147.2.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-phénylpyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile jaune pâle

Rendement : 68%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1);

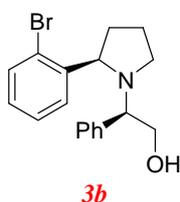
$[\alpha]_D^{23}$  +62.9 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.60-1.75 (m, 2H), 1.87-2.12 (m, 2H), 2.18 (1 s, 1H), 2.88 (dt, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 9.1, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 23.4, 30.3, 36.2, 53.3, 62.3, 67.0, 126.80, 126.85, 127.5, 128.1, 128.4, 129.1, 137.2, 146.5;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO : 268.1701; trouvée : 268.1697.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(2-bromophényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile orange

Rendement : 60%

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1);

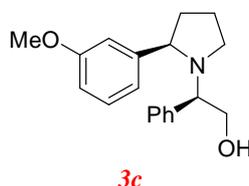
$[\alpha]_D^{23} +42.6$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.42 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 2.81 (dt, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 6H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H);

RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 23.6, 34.2, 53.1, 61.9, 63.3, 68.2, 122.4, 127.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.6, 129.0, 129.5, 132.3, 147.3;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOBr: 346.0807; trouvée : 346.0800.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(3-méthoxyphényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile jaune

Rendement : 60%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 7/3);

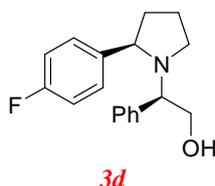
$[\alpha]_D^{23} +62.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.59 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.19 (l s, 1H), 2.79 (td, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.08-7.22 (m, 6H);

RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 23.4, 36.0, 53.1, 55.1, 62.4, 62.6, 66.9, 112.0, 112.4, 119.1, 127.4, 128.0, 129.1, 129.3, 137.3, 148.4, 159.6;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> : 298.1807; trouvée : 298.1806.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(4-fluorophényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Solide blanc

Rendement : 62%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 4/1);

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

$[\alpha]_D^{23} +15.8$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

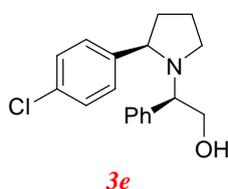
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.66 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.92 (dt, *J* = 9.0, 8.2 Hz, 1H), 3.16 (td, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34-7.49 (m, 7H);

RMN <sup>19</sup>F (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -117.0 (tt, *J* = 8.5, 5.4 Hz);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 23.4, 36.1, 53.2, 62.60, 62.65, 67.3, 115.0 (d, *J* = 21.2 Hz), 127.5, 128.0, 128.2 (d, *J* = 7.9 Hz), 129.0, 137.6, 142.2 (d, *J* = 2.8 Hz), 161.6 (d, *J* = 24.4 Hz);

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOF: 286.1607; trouvée : 286.1606.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(4-Chlorophényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile jaune

Rendement : 67%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 1/4);

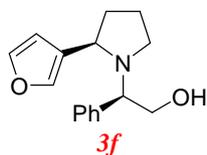
$[\alpha]_D^{23} +50.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.51 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 3H), 3.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 9H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 25.2, 41.4, 59.4, 61.5, 61.7, 65.8, 117.9, 127.6, 128.6, 128.8, 132.7, 134.6, 141.0, 142.3;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOCl: 302.1312 ; trouvée : 302.1320.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(3-furyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile jaune

Rendement : 45%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 15/85);

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

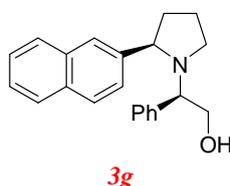
$[\alpha]_D^{23} +10.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.72 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.12 (l s, 1H), 2.81 (td, *J* = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 3.03 (td, *J* = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.3, 5.8 Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.21-7.37 (m, 7H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 22.0, 32.7, 44.8, 55.2, 61.2, 61.6, 108.9, 127.1, 127.7, 128.1, 129.4, 134.7, 140.2, 143.8;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 258.1494; trouvée : 258.1497.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*S*)-2-(1-naphthyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile jaune

Rendement : 72%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 6/4);

$[\alpha]_D^{23} +61.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.66 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 13.6 Hz, 6.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08-7.29 (m, 12H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24.8, 37.3, 54.6, 61.5, 63.7, 68.3, 125.6, 125.8, 126.0, 126.3, 126.6, 128.1, 128.5, 128.8, 129.0, 133.2, 133.8, 137.9, 139.0, 144.3;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO: 318.1813; trouvée : 318.1900.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(2-thiophényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile marron

Rendement : 67%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 15/85);

$[\alpha]_D^{23} +34.6$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

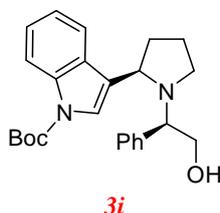
## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.73 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.38 (1 s, 1H), 2.84 (dt,  $J = 8.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.13 (td,  $J = 8.0, 3.4$  Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.89 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 7.2, 2.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 23.1, 36.1, 52.2, 58.2, 62.8, 66.3, 123.3, 123.9, 126.8, 127.6, 128.2, 128.6, 138.0, 151.5;

MS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NOS}$ : 274.1266; trouvée : 274.1263.

### ***t*-butyl 3-{(R)-1-((R)-2-hydroxy-1-phényléthyl)pyrrolidin-2-yl}-1H-indole-1-carboxylate**



Huile jaune

Rendement : 40%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 4/1);

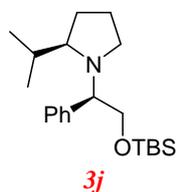
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +10.8$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.59 (s, 9H), 1.60-2.00 (m, 4H), 2.16 (1 s, 1H), 2.76 (q,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 10.8, 6.1$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 10.7, 7.5$  Hz, 1H), 3.83 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 7.5, 5.5$  Hz, 1H), 7.16 (m, 8H), 7.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 23.3, 28.2, 33.0, 52.5, 55.8, 62.9, 67.1, 83.4, 115.4, 119.8, 122.3, 122.6, 124.2, 124.4, 127.4, 127.9, 129.0, 135.9, 136.1, 137.7, 150.3, manque 2C;

MS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ : 406.23; trouvée : 407.2217.

### **(R)-1-[(R)-2(tert-butyl-diméthylsilyloxy)-1-phényléthyl]-2-iso-propylpyrrolidine**



Huile incolore

Rendement : 64%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 85/15);

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

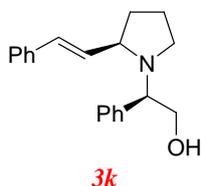
$[\alpha]_D^{23} +3.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.00 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 5H), 2.77 (td, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.85-3.99 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -5.5, 15.8, 18.1, 20.3, 24.2, 24.9, 25.8, 30.0, 48.5, 63.6, 64.8, 67.2, 126.4, 127.8, 128.1, 142.8;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO: 234.1858; trouvée : 234.1854.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-(cinnamyl)pyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile jaune pâle

Rendement : 57%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 3/2);

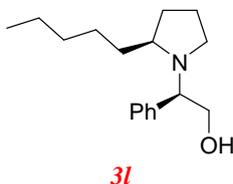
$[\alpha]_D^{23} +60.2$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.68 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.23 (1 s, 1H), 2.76 (dt, *J* = 8.7, 7.9 Hz, 1H); 3.01 (td, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 6.11 (dd, *J* = 15.8, 8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 22.5, 32.9, 52.2, 62.3, 62.9, 66.8, 126.4, 127.5, 127.9, 128.4, 128.7, 129.4, 129.7, 133.2, 137.2, 137.5;

HRMS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO: 294.1858; trouvée : 294.1856.

### (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-pentylpyrrolidin-1-yl]éthanol



Huile incolore

Rendement : 66%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 8/2);

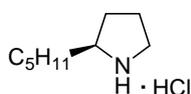
$[\alpha]_D^{23} +08.6$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94-1.70 (m, 12H), 2.64 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14.0, 22.6, 23.1, 26.3, 30.1, 31.8, 35.0, 52.5, 59.4, 63.3, 67.5, 127.6, 128.2, 128.9, 139.2;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO: 262.2171; trouvée : 262.2166.

**chlorure de (2S)-2-pentyl-pyrrolidinium**



4

Huile incolore

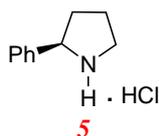
Rendement : 75%

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16-1.42 (m, 6H), 1.52-1.75 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 4H), 3.15-3.50 (m, 3H), 9.20 (1 s, 1H), 9.85 (1 s, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 14.4, 22.9, 23.8, 27.0, 30.7, 31.8, 32.5, 44.8, 59.4, 60.8;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>NCl: 142.1596; trouvée : 142.1592.

**(R)-2-phénylpyrrolidine**



5

Huile jaune pâle

Rendement : 62%

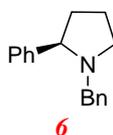
$[\alpha]_D^{23} -15.7$  (*c* 0.96, MeOH);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.63-2.26 (m, 4H), 2.72 (1 s, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.17-3.45 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.20-7.39 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 25.5, 35.6, 46.1, 59.9, 126.0, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 141.1;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NCl: 148.1123; trouvée : 148.1130.

**(R)-1-benzyl-2-phénylpyrrolidine**



Huile jaune

Rendement : 75%

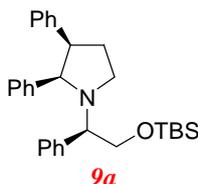
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 85/15);

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.95-2.04 (m, 1H), 2.33-2.50 (m, 3H), 2.92-3.07 (m, 1H), 3.82-4.10 (m, 3H), 4.35 (t,  $J = 7.9, 5.2$  Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 8H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 20.7, 31.8, 52.2, 55.3, 71.6, 128.2 (2C), 129.0 (2C), 129.5 (2C), 129.8 (2C), 130.8, 139.4; 142.3;

MS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}$ : 338.1654; trouvée : 338.1615.

**(2R, 3R)-1-[(R)-2-tert-butylidiméthylsilyloxy]-1-phényléthyl]-2-(2-phényl)pyrrolidine**



Huile jaune

Rendement : 65%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 95/5);

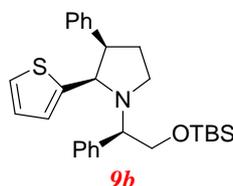
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -44.7$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz) : 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.22 (dt,  $J = 9.9, 7.2$  Hz, 1H), 3.39 (td,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 10.2, 8.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 9.5, 6.0$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 9.2, 5.8$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.00-7.41 (m, 15H) ;

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -5.5, 18.2, 25.9, 29.4, 48.8, 50.2, 64.3, 65.6, 70.2, 125.7, 125.8, 126.5, 127.0, 127.3, 127.7, 128.42(2 C), 128.7, 140.9, 141.3, 142.3;

MS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NOSi}$ : 458.2866; trouvée : 458.2872.

**(2*R*, 3*R*)-1-[(*R*)-2-*tert*-butyldiméthylsilyloxy]-1-phényléthyl]-2-(2-thiophényl)pyrrolidine**



Huile marron

Rendement : 60%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 95/5);

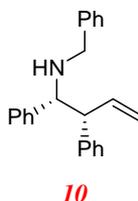
$[\alpha]_D^{23} +10.2$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 2.12 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.11 (dt, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.22 (td, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 3.63 (dt, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.94-7.42 (m, 11H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -5.55, -5.50, 18.2, 25.9, 28.5, 48.4, 50.1, 64.5, 65.6, 65.7, 123.5, 124.3, 126.0, 126.1, 126.7, 127.1, 127.5, 127.7, 128.4, 128.5, 128.7, 140.2, 141.0, 147.6;

HRMS(ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>NOSSi: 464.2443; trouvée : 464.2438.

**(1*R*, 2*R*)-*N*-benzyl-1,2-diphénylbut-3-èn-1-amine**



Rendement : 67%

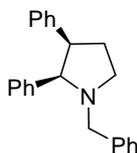
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.65 (l s, 1H), 3.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 16.8, 9.2, 7.5 Hz, 1H), 7.00 (dm, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13-7.34 (m, 13H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 51.1, 57.5, 65.9, 116.2, 126.4, 126.6, 127.0, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5 (2 C), 138.8, 140.1, 141.2, 141.5;

HRMS(ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N: 314.1909; trouvée : 314.1907.

**(2R,3R)-1-benzyl-2,3-diphénylpyrrolidine**



**11**

Huile jaune

Rendement : 56%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1);

$[\alpha]_D^{23} +08.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

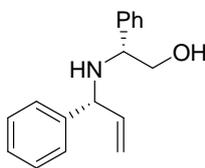
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.14 ( m, 1H), 2.34 ( m, 2H), 3.10 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J* = 7.9, 7.9, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 2H), 6.91-7.09 (m, 9H), 7.14-7.44 (m, 6H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 30.7, 50.5, 52.8, 58.3, 73.6, 125.6, 126.3, 126.7, 127.3, 127.4, 128.2, 128.3, 128.4, 129.1, 139.8, 139.9; 143.0;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N: 313.1864; trouvée : 313.1866.

**(R)-2-Phényl-2-[(R)-1-phénylallylamino]éthanol**

Une solution de bromure de vinylmagnésium (1M, dans le THF, 30 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de l'imine (R)-2-benzylideneamino-2-phényléthanol (2.25 g, 10 mmol) dans l'éther (30 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) est ajoutée. La phase organique est extraite avec de l'éther (3 x 25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/ AcOEt (4/1) comme éluant pour donner le produit attendu (2.02 g).



**12a**

Huile jaune pâle

Rendement : 80%

$[\alpha]_D^{23} -16.0$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

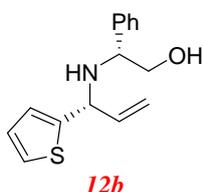
## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 4/1);

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.23 (l s, 2H), 3.55 (dd,  $J = 10.7, 8.7$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.7, 4.5$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 8.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.11-5.19 (m, 2H), 5.86 (ddd,  $J = 17.0, 10.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 10H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 61.4, 62.6, 66.9, 116.5, 127.2, 127.4, 127.5, 127.7, 128.7, 128.8, 140.1, 140.7, 143.2.

### (R)-2-phényl-2-((R)-1-(thiophèn-2-yl)allylamino)éthanol



Préparé selon le mode opératoire précédent.

Huile marron

Rendement : 78%

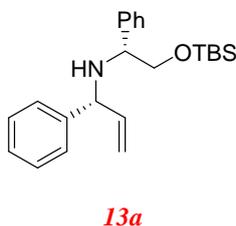
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -16.0$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1);

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.33 (l s, 2H), 3.57 (dd,  $J = 10.6, 9.0$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 10.6, 4.4$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 8.9, 4.4$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.83 (ddd,  $J = 17.0, 10.0, 8.2$  Hz, 1H), 6.81-7.00 (m, 2H), 7.14-7.54 (m, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 58.7, 61.7, 67.5, 117.7, 124.1, 124.9, 127.1, 127.8, 128.2, 129.2, 139.6, 140.6, 148.1.

### (R)-N[(R)-2-[(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthyl]-1-phénylprop-2-en-1-amine



Huile jaune pâle

Rendement : 91%

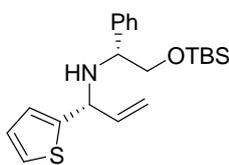
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1);

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 3.59 (dd,  $J = 9.9, 8.7$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 9.9, 4.1$  Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 5.07 (dm,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J = 10.1, 1.2$  Hz, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 17.1, 10.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.19-7.38 (m, 10H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -5.4, -5.3, 18.2, 25.9, 61.6, 61.7, 68.3, 115.9, 126.8, 127.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.3, 139.7, 141.1, 143.5.

### (R)-N-[(R)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthyl]-1-(thiophène-2-yl)prop-2-èn-1-amine



**13b**

Huile marron

Rendement : 91%

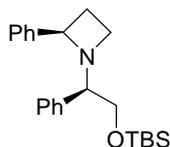
Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5)

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 3.62 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 9.9, 1.5$  Hz, 1H), 5.73 (ddd,  $J = 17.0, 9.9, 8.3$  Hz, 1H), 6.82 (td,  $J = 3.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H) (7.15-7.32 (m, 5H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -5.6, -5.5, 18.7, 20.4, 58.5, 62.0, 68.8, 117.5, 123.7, 124.7, 126.7, 127.1, 127.9, 128.9, 139.2, 141.0, 149.4;

MS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NOSi}$  : 374.1729 ; trouvée 374.1725.

### (R)-1-[(R)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthyl]-2-phénylazétidine



**14a**

Solide blanc

Rendement : 54%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5);

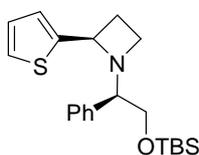
$[\alpha]_D^{23} +55$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -0.11 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 2.14-2.34 (m, 2H), 3.24 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (td, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86-7.07 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -5.6, -5.5, 18.2, 25.8, 27.7, 52.6, 67.2, 69.2, 75.5, 126.4, 126.9, 127.2, 127.3, 127.4, 129.1, 138.5, 143.5;

MS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NOSi : 368.2410; trouvée : 368.2408.

**(R)-1-{(R)-2-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthyl}-2-(thiophèn-2-yl)azétidine**



**14b**

Solide marron

Rendement : 50%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 95/5);

$[\alpha]_D^{23} -10.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -0.11 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 2.15-2.35 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.8, 8.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H); 6,87 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 6H) ;

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -5.6, -5.5, 9,6, 26.3, 26.4, 56.9, 62.4, 67.6, 68.2, 123.7, 124.0, 126.7, 127.6, 128.2, 128.7, 133.6, 137.2;

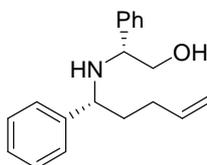
MS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NOSi : 374.1729 ; trouvée 374.1733.

**(R)-2-phényl-2[(R)-1-phénylpent-4-énylamino]éthanol**

Une solution de bromure d'homoallylagnésium (1M dans le THF, 25 mL) est ajoutée lentement à une solution de (*R*)-2-benzylidèneamino-2-phényléthanol (2.25 g, 10 mmol) dans le THF (10 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt comme éluant pour donner l'amine correspondante.



**15a**

Huile incolore

Rendement : 39%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 85/15);

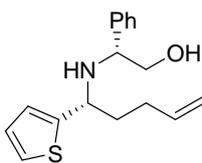
$[\alpha]_D^{23}$  -14.5 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.76 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.46 (l s, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 2H), 5.77 (ddd, *J* = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 10H);

RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 30.2, 35.8, 59.7, 61.2, 65.4, 114.7, 127.0, 127.1, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 138.2, 141.2, 143.7;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO : 282.1858; trouvée : 282.1563.

### (R)-2-phényl-2-{(R)-1-(thiophèn-2-yl)pent-4-énylamino}éthanol



**15b**

Huile incolore

Rendement : 57%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 85/15);

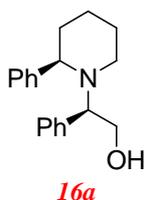
$[\alpha]_D^{23}$  -16.4 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.77 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 2.33 (l s, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.91-5.04 (m, 2H), 5.76 (td, *J* = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 5.2, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.38 (m, 6H);

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 30.5, 36.9, 55.6, 61.5, 66.1, 115.4, 124.5, 124.8, 126.8, 127.6, 127.8, 128.0, 138.4, 141.3, 148.7.

### (R)-2-phényl-2-[(R)-1-phénylpipéridin-1-yl]éthanol



Solide blanc

Rendement : 62%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 85/15);

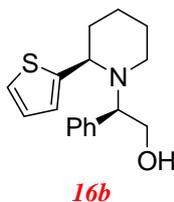
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -28.5 (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.25-1.80 (m, 7H), 2.51 (td,  $J = 11.3, 2.6$  Hz, 1H), 2.93 (dm,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 9.9, 2.7$  Hz, 1H), 3.83 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 6.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.20-7.42 (m, 10H);

RMN $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 25.1, 26.4, 37.0, 47.7, 59.7, 62.8, 65.8, 126.7, 127.1, 127.7, 128.1 (2C), 128.5, 140.5, 144.6;

HRMS-ESI:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}$ : 282.1858; trouvée: 282.1866.

### (R)-2-phényl-2-[(R)-2-(thiophèn-2-yl)pipéridin-1-yl]éthanol



Solide marron

Rendement : 60%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 85/15);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -8.0 (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.44 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.78 (ddd,  $J = 12.2, 6.3, 3.1$  Hz, 1H), 3.91 (m, 3H), 4.20 (dd,  $J = 6.3, 3.8$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 7.12-7.29 (m, 6H);

## Chapitre 1 : Synthèse stéréosélective de pyrrolidines *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 23.4, 25.6, 35.0, 46.2, 59.6, 61.3, 64.4, 124.9, 125.4, 126.5, 127.5, 128.6, 128.7, manque 2 C;

HRMS-ESI:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOS}$ : 288.1412; trouvée: 288.1418.

## Références

- [1] Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
- [2] White, J. D.; Xu, Q.; Lee, C. S.; Valeriote, F. A. *Org. Bio. Chem.* **2004**, *2*, 2092.
- [3] Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, 947.
- [4] (a) Mei, K.; Zhang, S.; He, S.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G.; Zhang, H.; Song, L.; Duan, W.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2681. (b) Chandrasekhar, S.; Tiwari, B.; Parida, B.; Reddy, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 495. (c) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197. (d) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Brogan, A. P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3705. (e) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- [5] (a) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953. (b) Back, T. G.; Parvez, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9389.
- [6] Billet, M.; Koltz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631.
- [7] (a) Li, G-L.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 633. (b) Takahashi, M.; Macalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7514.
- [8] Célérier, J. P.; Haddad, M.; Jacoby, D.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6597.
- [9] Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174.
- [10] David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M. C.; Haviari, G.; Célérier, J.-P.; Lhommet, G.; Gramain, J.-C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122.
- [11] Lu, H.; Chen, Q.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2564.
- [12] Tokuda, M.; Miyamoto, T.; Fujita, H.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 747.
- [13] Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1994**, 777.
- [14] (a) Takano, S.; Moriya, M.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3805. (b) Kim, J. H.; Long, M. J. C.; Kim, J. Y.; Park, K. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2273. (c) Donads, H. A.; de Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4179.
- [15] Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 2779.
- [16] Yadav, V. K.; Gupta, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3212.

- [17] Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3920.
- [18] (a) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471. (b) Mirura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385.
- [19] David, O.; Calvet, S.; Chau, F.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2888.
- [20] (a) Calvet-Vitale, S.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7774. (b) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656. (c) Andrés, J. M.; Herráiz, I.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Synlett*, **2004**, *11*, 2016.
- [21] (a) Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2042. (b) Brunet, J. J.; Neibecker, D. In *catalytic Heterofunctionalization from hydroamination to hydrozirconation*; Togni, A., Grutzmacher, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; p 91.
- [22] (a) Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959. (b) Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *44*, 5542. (c) Hoover, J. M.; Petersen, J. R.; Pikul, J. H.; Johnson, A. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4614. (d) Bytschkov, I.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104.
- [23] (a) Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883. (b) Zulys, A.; Dochnahl, M.; Hollmann, D.; Lohnwitz, K.; Hermann, J.-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794. (c) Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1622.
- [24] (a) Asrof, A. S.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 137. (b) Coldham, I.; Hufton, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2157. (c) Lorthoïs, E.; Marek, I.; Normant, J.-F., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 879. (e) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchia, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *22*, 3727. (f) Bustos, F.; Gorgojo, J. M.; Suero, R.; Aurrecoechea, J. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6837. (g) Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023. (h) Husinic, S.; Savic, V. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. (k) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272.
- [25] (a) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 84 (b) Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2025. (c) Quancard, J.; Labonne, A.; Jacquot, Y.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940.

- [26] Karoyan, P.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 253.
- [27] Mothes, C.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6707.
- [28] Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3155.
- [29] (a) Nàjera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272. (b) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047.
- [30] Houk, K. N.; Gonzalez, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81.
- [31] Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308.
- [32] Casey, C. P.; Strotman, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1699.
- [33] (a) Brookhart, M.; Liu, Y. *Organometallics* **1989**, 8, 1569. (b) Brookhart, M.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 939.
- [34] Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4887.
- [35] (a) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3464. (b) Yanada, R.; Okaniwa, M.; Kaieda, A.; Ibuka, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1283. (c) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4639.
- [36] Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *Synlett* **1990**, 636.
- [37] Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651.
- [38] Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3464.
- [39] (a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115. (b) Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7766. (c) Itsuno, S.; El-Shehawey, A. A.; Abdelaal, M. Y.; Ito, K. *New J. Chem.* **1998**, 775. (d) Yanada, R.; Kaieda, A.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7516. (e) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895.
- [40] Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5273. (b) Yamamoto, Y.; Ito, W. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5415.
- [41] (a) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Joan Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1919. (b) Bragg, R. A.; Clayden, J.; Bladon, M.; Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3411. (c) Guncheol Kim, G.; Lee, E.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2073. (d) Arseniyadis, S.;

Huang, P. Q.; Piveteau, D.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2457. (e) Huang, P. Q.; Areniyadis, S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 547.

[42] Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3709.

[43] Higashiyama, K.; Inopue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083.

[44] (a) Comesse, S.; Bertin, B.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3807. (b) Stalker, R. A.; Munsh, T. E.; Tran, J. J.; Nie, X.; Warmuth, R.; Beatty, A.; Aakeroy, C. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4837.

[45] Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464.

[46] Freville, S; Célérier, J.-P.; Thuy, V. M.; Lhomme, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2651.

## Chapitre 2

# Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique

1. Présentation
2. Les ligands bidentates - Partie bibliographique
3. Synthèse de ligands possédant un squelette pyrrolidinique
4. Tests en alkylation allylique asymétrique
5. Conclusion
6. Partie expérimentale



## 1. Présentation

En catalyse asymétrique, les ligands bidentates (*P, P*) sont certes largement décrits dans la littérature, cependant les ligands (*P, N*) occupent une place grandissante, se révélant très performants dans de nombreuses réactions. Parmi ces ligands, les pyrrolidines-phosphine conduisent souvent à d'excellents résultats en alkylation asymétrique allylique.<sup>1</sup> Notre stratégie de synthèse stéréosélective de pyrrolidines substituées développée dans le chapitre précédent, constituerait donc une voie permettant le design de nouveaux ligands pyrrolidine-phosphine diversement substitués.

En outre, nous avons vu que qu'il était possible, en fonction de la stratégie mise en œuvre (soit a- par hydrozirconation / cyclisation appliquée aux oxazolidines; soit b- par hydrozirconation / cyclisation appliquée aux amines homoallyliques) d'accéder à des pyrrolidines diastéréoisomères possédant le même résidu amino alcool. Ces deux approches permettraient donc après modification identique du squelette aminoalcool résiduel de disposer de ligands diastéréoisomères variés.

Les ligands possédant un élément de chiralité planaire, notamment les composés ferrocéniques, comptent parmi les plus efficaces en termes d'énantiosélectivité. Nous envisageons donc de préparer également des ligands pyrrolidiniques possédant un fragment ferrocène en position 2, lequel pourrait être de fonctionnaliser par métallation stéréodirigée pour incorporer une fonction phosphine.

Les ligands à base pyrrolidine ciblés sont présentés Schéma 1.

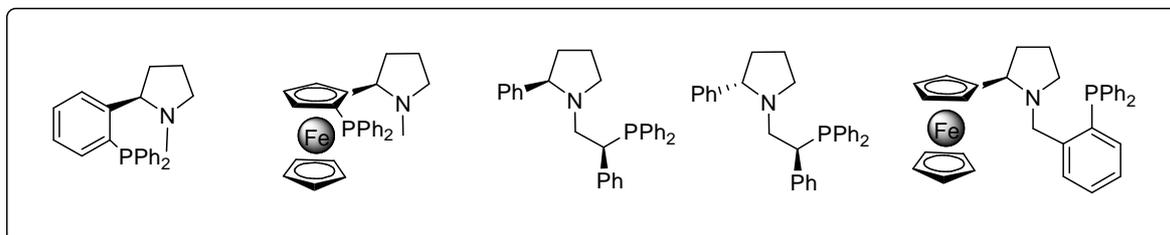


Schéma 1

<sup>1</sup> Cahill, J. P.; Cunneen, D.; Guiry, P. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 4157.

## 2. Les ligands bidentates - Partie bibliographique

### 2.1. Les ligands (*P, P*)

Les ligands phosphorés sont utilisés de manière intensive, d'une part, pour des raisons d'efficacité et, d'autre part, pour des raisons historiques.

En 1966, Wilkinson et Osborn ont préparé le complexe  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  qui s'avère très efficace pour les réactions d'hydrogénation d'oléfines dans des conditions relativement douces.<sup>2</sup> Les premières monophosphines chirales, portant la chiralité sur l'atome de phosphore, développées par Knowles et Horner en 1968,<sup>3,4</sup> ont permis d'hydrogéner des alcènes fonctionnalisés avec de faibles énantiosélectivités.

C'est avec des ligands bidentates de symétrie  $C_2$ , le DIPAMP et le DIOP (Schéma 2) que les ligands chiraux phosphorés prennent tout leur essor. Ces ligands permettent notamment d'hydrogéner les alcènes fonctionnalisés de type **S'** (Schéma 3) avec de très bonnes inductions asymétriques. Le ligand DIPAMP synthétisé par Knowles présente une chiralité sur le phosphore,<sup>5</sup> et est utilisé pour la production industrielle de la (*S*)-DOPA<sup>®</sup>. Dans le cas du DIOP, décrit par Kagan en 1971,<sup>6</sup> l'environnement chiral dérive de l'acide tartrique.

La chiralité axiale est introduite avec le BINAP qui présente également une symétrie  $C_2$  permet également d'obtenir d'excellentes inductions dans de nombreux procédés catalytiques.<sup>7</sup> Le ligand DuPHOS développé récemment par Burk permet d'atteindre de haute sélectivité dans les réactions d'hydrogénation (substrat **S'**, 85% ee).<sup>8</sup>

<sup>2</sup> Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, J. *J. Chem. Soc. A*. **1966**, 1711.

<sup>3</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.

<sup>4</sup> Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.

<sup>5</sup> Knowles, W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106.

<sup>6</sup> (a) Dang, T.; Kagan, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) Kagan, H.; Dang, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

<sup>7</sup> Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345.

<sup>8</sup> Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518.

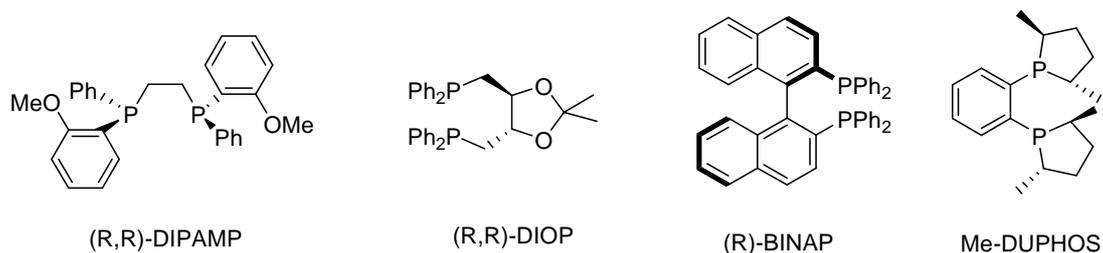


Schéma 2



Schéma 3

D'autres sources de chiralité ont été utilisées pour la conception de ligands chiraux phosphorés. Le concept de chiralité planaire associé à la chiralité centrale a été exploité dans la synthèse de nombreux ligands.<sup>9</sup> Ainsi des ligands tels le PPFA et le BPPFA développés par Hayashi ont une structure ferrocénique à chiralité planaire (Schéma 4).<sup>10</sup>

Ces ligands sont très performants et possèdent de nombreuses applications en synthèse asymétrique, à titre d'exemple, le Josiphos développé par Togni est utilisé à l'échelle industrielle.<sup>11</sup>

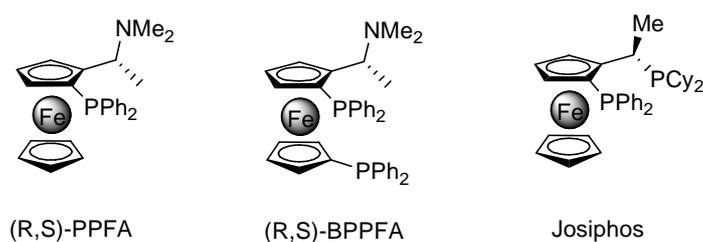


Schéma 4

<sup>9</sup> Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *113*, 8518.

<sup>10</sup> Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, T.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138. (b) Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395. (c) Ohno, A.; Yamane, M.; Hayashi, T.; Oguni, N.; Hayashi, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 2495.

<sup>11</sup> Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.

## 2.2. Les ligands (*P, N*)

Au sens de Pearson, les phosphines sont des ligands « mous ». En effet, elles présentent un effet  $\sigma$ -donneur dû au doublet de l'atome de phosphore, mais également un effet  $\pi$ -accepteur (permettant un retro-donation) dû à l'orbitale vide  $\sigma^*$  P-Métal assez basse en énergie. A l'inverse, les amines sont des sites de coordination « durs ». Par conséquent, la dissymétrie électronique sur les deux extrémités des ligands de type *P, N* permet d'envisager diverses conséquences sur la sélectivité d'une réaction.

Les premiers ligands *P, N* ont été décrits dès 1974 par Hayashi et Kumada qui ont développés le PPFA et le MPFA (Schéma 5).<sup>12</sup> Ces nouveaux ligands combinent à la fois la chiralité centrale et la chiralité planaire induite par le ferrocène disubstitué. Le ferrocène est un squelette précurseur qui présente l'avantage d'être relativement rigide et facilement fonctionnalisable. Ainsi, une grande variété de ligands férrocéniques a été synthétisée.

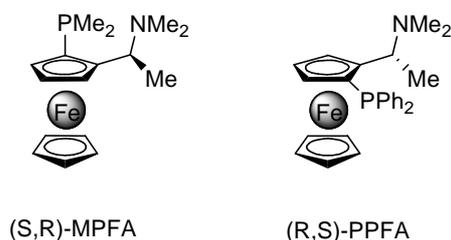


Schéma 5

C'est au début des années 80, que les aminophosphines simples non férrocéniques apparaissent. Ces ligands aminophosphines (Schéma 6) sont très utilisés dans les réactions de réduction catalytique par le dihydrogène, par transfert d'hydrure ou par hydrosilylation, mais également dans des réactions de couplage, notamment de magnésiens avec des dérivés halogénés sous catalyse au nickel.

<sup>12</sup> (a) Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405. (b) Hayashi, T.; Tajika, M.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3718.

## Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique

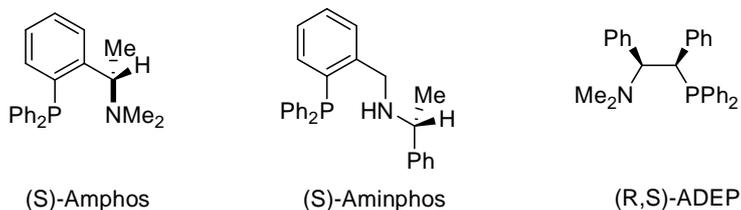


Schéma 6

Plusieurs équipes ont ensuite cherché à synthétiser des ligands possédant un environnement plus encombré autour de l'atome d'azote. Par exemple, un squelette binaphthyle a été introduit directement sur l'atome d'azote de type L<sub>1</sub> (Schéma 7),<sup>13</sup> lequel se révèle très efficace dans la réaction d'alkylation allylique catalysée par le palladium.

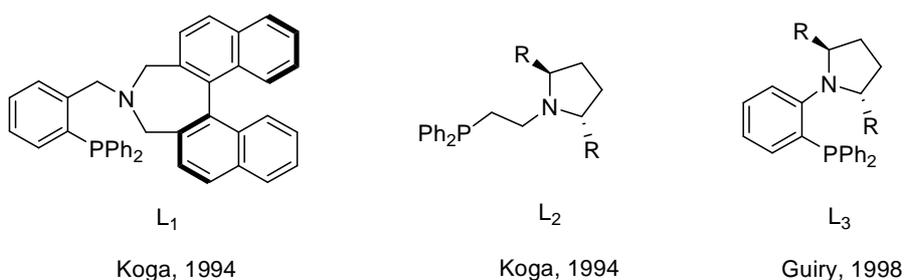


Schéma 7

De même, le site de coordination azoté peut être inscrit dans une structure pyrrolidinique diversement substituée (Schéma 7) comme dans le cas des ligands L<sub>2</sub> et L<sub>3</sub>. Ce fragment permet de positionner la chiralité à proximité de l'atome d'azote. Le cycle aromatique introduit par Guiry dans le ligand L<sub>3</sub> permet à la fois de rigidifier le système,<sup>14</sup> et d'augmenter l'encombrement stérique par rapport au ligand L<sub>2</sub>, ce qui s'accompagne des meilleurs résultats en alkylation allylique (90% ee dans le cas du substrat S).<sup>15</sup>

<sup>13</sup> (a) Kubota, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6689. (b) Widhalm, M.; Wimmer, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 657.

<sup>14</sup> Cahill, J. P.; Bohnen, F. M.; Goddard, R.; Kruger, C.; Guiry, P. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 3831.

<sup>15</sup> Cahill, J. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4301.

### 2.2.1. Les ligands phosphine-pyridine

Parmi les ligands *P*, *N* on peut distinguer les ligands phosphine-pyridine, lesquels dérivent le plus souvent du pool-chiral.

En 1994, la phosphine-pyridine  $L_4$  a été synthétisée à partir du (-)-menthonène.<sup>16</sup> De même, l'acide tartrique est une source de chiralité intéressante et a été exploité dans la synthèse du ligand  $L_5$  (Schéma 8).<sup>17</sup>

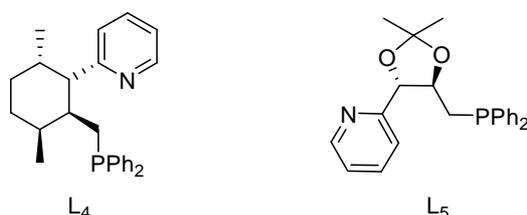


Schéma 8

L'équipe de Pfaltz a synthétisé une série de ligands phosphine-pyridine ( $L_6$ ), où la chiralité est installée à la jonction des deux sites de coordination.<sup>18</sup> Ces ligands ont été utilisés avec succès dans la réaction d'hydrogénation d'alcènes non fonctionnalisés, catalysée par des complexes d'iridium. Dans ce cas, les auteurs constatent que les analogues phosphinites  $L_7$ , donnent les meilleurs résultats (Schéma 9).

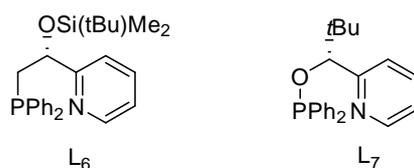


Schéma 9

<sup>16</sup> Arena, C. G.; Nicolo, F.; Drommi, D.; Guisepe, B.; Faraone, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2251.

<sup>17</sup> Chelucci, G.; Cabras, M. A.; Botteghi, C.; Basoli, C.; Marchetti, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 885.

<sup>18</sup> Drury III, W. J.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi, M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 70.

Le noyau pyridinique peut être remplacé par un résidu quinoléine, afin de moduler les effets électroniques et stériques. A titre d'exemple, la QUINAP ( $L_8$ , Schéma 10), développé par Brown,<sup>19</sup> s'avère efficace dans la réaction d'alkylation allylique et permet d'obtenir 76% d'excès énantiométrique avec le substrat **S**. Cet excès a été par la suite amené à 96% en augmentant la gêne stérique à proximité de l'atome d'azote en « incorporant » un cycle phénanthridine à la place du cycle quinoléine ( $L_9$ , Schéma 10).<sup>20</sup>

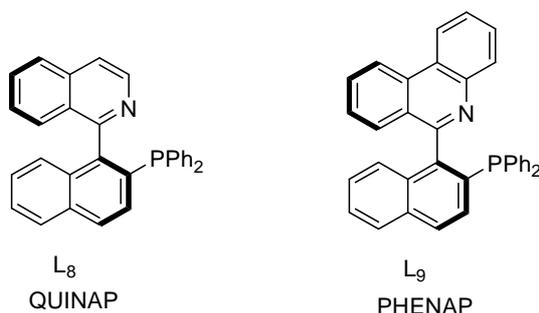


Schéma 10

### 2.2.2. Les ligands oxazolidine-ferrocène

Le squelette ferrocénique est aisément fonctionnalisable par ortho-métallation, générant un élément de chiralité plane. En outre, cette métallation est généralement fortement stéréocontrôlée en présence d'auxiliaires chiraux, tels les amines<sup>21</sup> les acétals,<sup>22</sup> les oxazolines,<sup>23</sup> ou encore les sulfoxydes.<sup>24</sup> Cette structure est très intéressante pour le design de ligands, en effet, ce type de structure confère à la fois un encombrement stérique important autour du site de coordination et une plus grande rigidité au système.

<sup>19</sup> (a) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Humes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743. (b) Guiry, P. J.; Brown, J. M. *Tetrahedron* **1994**, *13*, 4493. (c) Doucet, H.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3775.

<sup>20</sup> Valk, J. M.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *10*, 2597.

<sup>21</sup> (a) Marquading, D.; Klusacek, H.; Gokel, G. W.; Hoffmann, P.; Ugi, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.

(b) Watanabe, M.; Araki, S.; Butsugan, Y.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218.

<sup>22</sup> (a) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835. (b) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733.

<sup>23</sup> (a) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002. (b) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M. B. *Synlett*, **1995**, 79. (c) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79.

<sup>24</sup> Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511.

De nombreux groupes ont travaillé sur cette approche reportée simultanément par : Pfaltz,<sup>25</sup> Williams<sup>26</sup> et Helmchen.<sup>27</sup>

La synthèse du ligand L<sub>10</sub> se fait par ortholithiation. La participation du cycle oxazolidine, *via* la stabilisation du lithien intermédiaire par chélation, explique la diastéréosélectivité totale de la métallation (Schéma 11).<sup>28</sup>

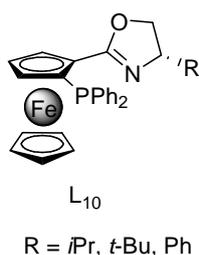


Schéma 11

### 2.2.3. Les ligands phosphine-pyrrolidine

Hiroi<sup>29</sup> et Mino<sup>30</sup> ont développé les ligands L<sub>11</sub>, L<sub>12</sub> et L<sub>13</sub> de type phosphine-pyrrolidine à partir de dérivés *O*-méthylés ou *O*-benzylés du prolinol. Le ligand L<sub>12</sub> a été modifié en L<sub>13</sub> en introduisant un cycle naphthyle à la place du phényle. Ceci permet, d'introduire un élément de chiralité axiale par empêchement (ou limitation) de la rotation autour de la liaison C<sub>Napht</sub>-N. Dans ce cas, la sélectivité de la réaction d'alkylation allylique est améliorée (L<sub>12</sub> : ee = 39% ; L<sub>13</sub> : ee = 74%).<sup>31</sup>

<sup>25</sup> Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *34*, 3149.

<sup>26</sup> Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.

<sup>27</sup> Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.

<sup>28</sup> (a) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79. (b) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74.

<sup>29</sup> (a) Hiroi, K.; Suzuki, Y. *Heterocycles* **1999**, *50*, 89. (b) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1173.

<sup>30</sup> Mino, T.; Tanaka, Y. I.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.

<sup>31</sup> Mino, T.; Tanaka, Y. I.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 1677.

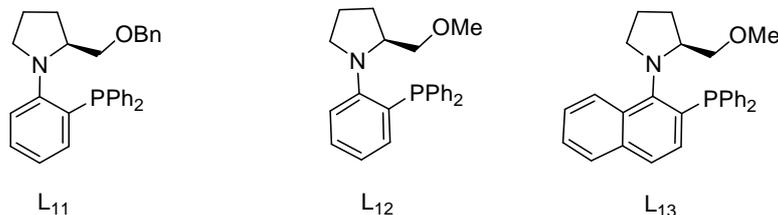


Schéma 12

Plusieurs équipes ont ensuite cherché à synthétiser des ligands *P, N* ferrocénique à structure pyrrolidinique plus encombrée. A titre d'exemple, nous pouvons citer le ligand L<sub>14</sub> développé par Ganter,<sup>32</sup> L<sub>15</sub> le (*R, S*)-PPF-pyrrolidine par Schmaltz<sup>33</sup> et les ligands L<sub>16</sub> diversement substitués introduits par Guiry.<sup>34</sup>

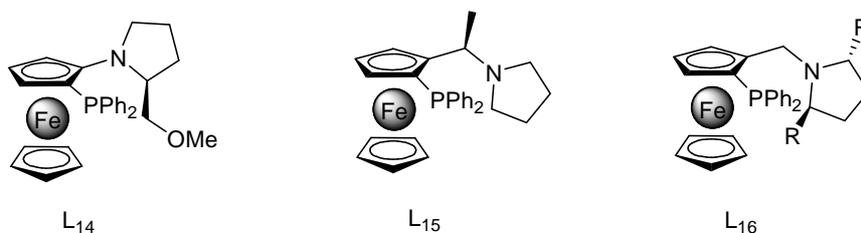


Schéma 13

### 2.3. Les ligands (*N, N*)

De façon générale, les structures azotées sont facilement accessibles à partir d'amines optiquement actives. De plus, ces composés sont plus facilement modulables, moins sensibles et permettent d'accéder à des structures plus élaborées comparativement à leurs homologues phosphorés. D'où l'intérêt porté aux diamines au milieu des années 80 et au début des années 90 pour la conception de nouveaux ligands.

Ainsi plusieurs ligands bidentates récemment décrits dans la littérature, ont permis d'obtenir des énantiosélectivités atteignant plus de 99% dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique.

<sup>32</sup> Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157.

<sup>33</sup> Gotov, B; Schmaltz, H.-G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1753.

<sup>34</sup> Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209.

Le Schéma 14 représente quelques ligands bidentates (*N, N*).

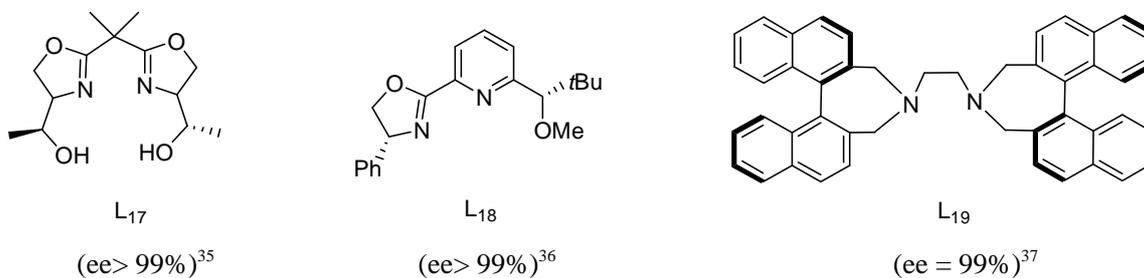


Schéma 14

## 2.4. Alkylation allylique asymétrique<sup>38</sup>

La formation de liaison carbone-carbone par substitution allylique catalysée par des complexes de palladium a été introduite par la première fois par Tsuji en 1965.<sup>39</sup> Les premiers résultats en catalyse ont été obtenus par Trost en 1973,<sup>40</sup> mais il faut attendre les années 90 pour avoir des résultats intéressants en catalyse asymétrique.

La réaction consiste en la substitution d'un groupe partant en position allylique par un nucléophile (Schéma 15).

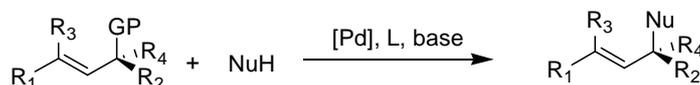


Schéma 15

Cette réaction admet plusieurs types de groupes partants, mais les groupements acétates restent néanmoins les plus fréquemment utilisés.

De même, différentes bases sont utilisées pour cette réaction. Le BSA (*N, O*-bistriméthylsilylacétamide), reste la plus utilisée, soluble dans les solvants organiques, elle est

<sup>35</sup> Aït Haddou, H.; Hoarau, O.; Cramailère, D.; Pezet, F.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699.

<sup>36</sup> Bayardon, J.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3121.

<sup>37</sup> Vasse, J.-L.; Stranne, R.; Zalubovskis, R.; Gayet, C.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3258.

<sup>38</sup> Trost, B. M.; Van Kranker, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

<sup>39</sup> Tsuji, J.; Takashashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.

<sup>40</sup> Trost, B. M.; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200.

activée par une quantité catalytique de co-base, souvent l'acétate de potassium, le mécanisme admis est présenté Schéma 16. Cette méthode permet de générer le nucléophile au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. L'utilisation du BSA permet de s'affranchir de l'étape de génération de l'anion malonate, insoluble dans les solvants peu coordinants habituellement utilisés, tel le dichlorométhane.

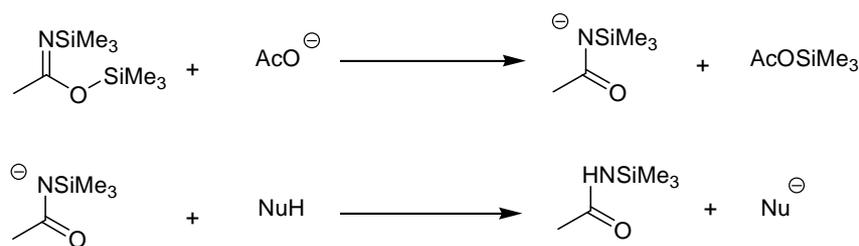


Schéma 16

**Les nucléophiles :** Différents nucléophiles sont également utilisés. Les nucléophiles « durs », sont les moins représentés dans la littérature, par contre, les nucléophiles « mous » sont les plus utilisés, notamment les dérivés maloniques.

**Le métal :** Le palladium est le principal métal utilisé pour cette réaction, mais de nombreux exemples utilisant d'autres métaux (Ni,<sup>41</sup> Mo,<sup>42</sup> Fe<sup>43</sup>, W,<sup>44</sup> Ru<sup>45</sup>) sont décrits dans la littérature.

<sup>41</sup> (a) Nomura, N.; RajanBabu, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1713. (b) Kobayashi, Y.; Mizojiri, R.; Ikeda, E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5391. (c) Trost, B. M.; Spagnol, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2083. (d) Minami, I.; Shimizu, I.; Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 296, 269.

<sup>42</sup> (a) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1104. (b) Sjogren, M. P. T.; Frisell, H.; Akermark, B.; Norrby, P.-O.; Eriksson, L.; Vintagliano, A. *Organometallics* **1997**, 16, 942. (c) Dvorak, D.; Stary, I.; Kocovsky, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6130. (d) Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9590. (e) Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1127. (f) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1469. (g) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3343. (h) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5543.

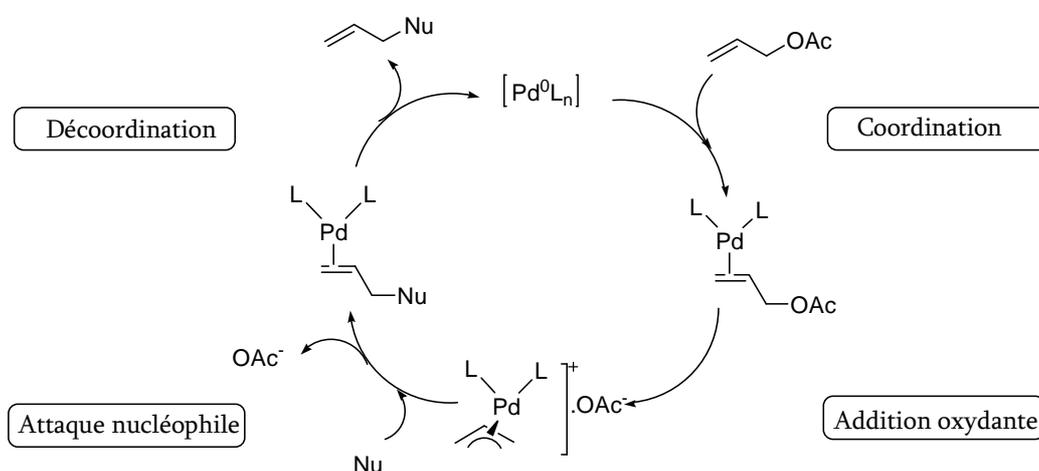
<sup>43</sup> (a) Enders, D.; Jandeleit, B.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1949. (b) Green, J. R.; Carroll, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1141. (c) Xu, Y.; Zhou, B. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 974. (d) Silverman, G. S.; Strickland, S.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **1986**, 5, 2117.

<sup>44</sup> (a) Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 462. (b) Lehman, J.; Lloyd-Jones, G. C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8863. (c) Frisell, H.; Akermark, B. *Organometallics* **1995**, 14, 561. (d) Trost, B. M.; Tometzki, G. B.; Hung, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2176. (e) Trost, B. M.; Hung, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7757.

<sup>45</sup> (a) Kondo, T.; Ono, H.; Satake, N.; Mitsudo, T.; Watanabe, Y. *Organometallics* **1995**, 14, 1945. (b) Zhang, S.; Mitsudo, T.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 450, 197.

### 2.4.1. Mécanisme de l'alkylation allylique

Le mécanisme général de cette réaction est bien décrit et procède selon le cycle catalytique suivant : Dans un premier temps le Pd<sup>0</sup> se coordine à l'alcène. S'en suit l'étape d'addition oxydante s'accompagnant de la migration du groupement acétate pour générer le complexe π-allyl•Pd<sup>II</sup>. En présence de nucléophile, celui-ci subit une attaque nucléophile pour conduire au complexe Pd<sup>0</sup> / produit. Ce complexe subit un échange de ligand (ou une étape de décoordination produit / Pd) avec une molécule de substrat pour initier une autre boucle catalytique avec libération du produit.



**Schéma 17:** Mécanisme de la substitution allylique catalysée par un complexe de palladium.

L'étape stéréodéterminante intervient lors de l'attaque du nucléophile sur le complexe π-allyl palladium sur la face opposée par rapport au palladium. Il est communément admis que le cours stéréochimique de cette étape est gouverné par la stabilité du complexe π-oléfine palladium résultant ou plus précisément par la rotation la plus favorable menant au complexe final.

Dans le cas de complexe méso (cas de ligand de symétrie C<sub>2</sub>) les deux sites d'attaques nucléophiles sont énantiotopiques. Dans le cas de complexes générés à partir de ligands dissymétrique, le cours de la réaction sera gouverné par deux phénomènes. Dans un premier temps la différence de réactivité des deux complexes diastéréoisomères en équilibre et dans un

second temps, de la différence de réactivité des deux positions terminales du complexe  $\pi$ -allyl•Pd.

Dans le cas des ligands (*P, N*), l'attaque nucléophile intervient en *trans* par rapport au meilleur site de coordination, soit *trans* au phosphore. L'étape discriminante s'opère donc uniquement entre les deux complexes diastéréoisomères.

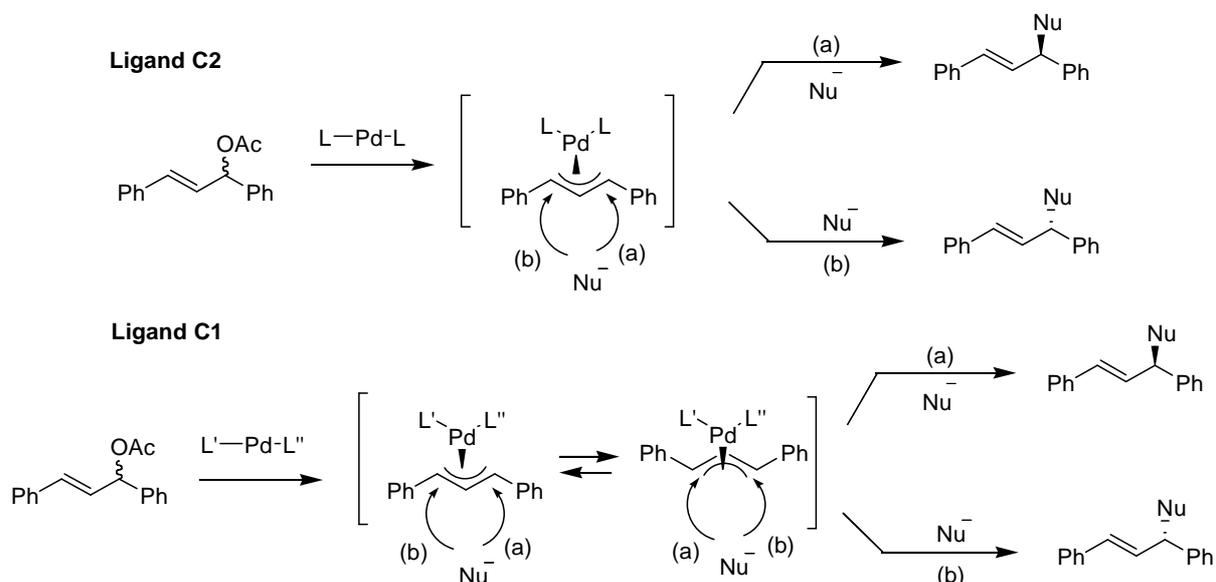
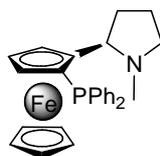


Schéma 18

### 3. Synthèse de ligands comportant un squelette pyrrolidinique

#### 3.1. Ligand-1

Les ligands férrocéniques sont particulièrement intéressants car ils présentent une chiralité planaire laquelle permet de générer un environnement chiral hautement discriminant autour du métal. Nous avons donc envisagé de préparer le **ligand-1** possédant en position 2 du cycle pyrrolidine un fragment férrocène possédant un motif diphenylphosphine (Schéma 19).



Ligand-1

Schéma 19

La préparation de 2-ferrocényl pyrrolidine pourrait être effectuée en utilisant la méthode décrite dans le chapitre 1, *via* une séquence hydrozirconation / iodation / cyclisation. L'incorporation du fragment diphenylphosphine pourrait quant à elle être réalisée par ortho-lithiation stéréodirigée du ferrocène, le cycle pyrrolidine jouant le rôle d'inducteur chiral. Nous avons donc, dans un premier temps, réalisé l'allylation diastérosélective de l'imine ferrocénique, dérivée du (*R*)-phénylglycinol, dans des conditions Barbier en présence de bromure d'allyle et d'indium. L'amine homoallylique est obtenue avec un rendement de 87% et avec une diastérosélectivité totale. La même réaction effectuée par addition de bromure d'allylmagnésium, est également efficace mais la sélectivité reste moyenne. Par la suite, l'amine homoallylique est engagée dans la séquence hydrozirconation / iodation / cyclisation et conduit à la pyrrolidine ferrocénique correspondante **3** avec un rendement de 75% (Schéma 20).

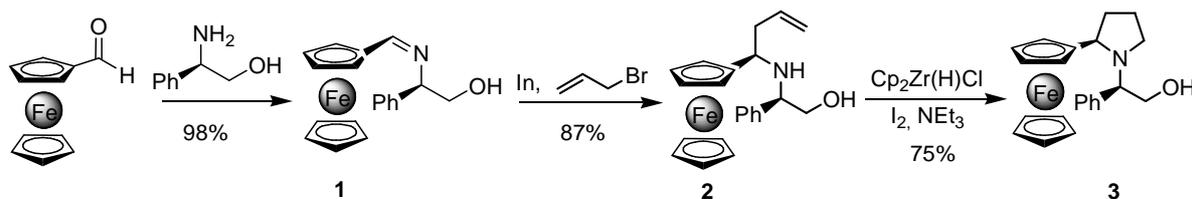


Schéma 20

Le résidu phénylglycinol est ensuite éliminé par hydrogénation catalytique en présence de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,<sup>46</sup> pour conduire au composé **4**.<sup>47</sup> Dans ces conditions, l'utilisation de Pd/C donne

<sup>46</sup> Schwink, L.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950.

<sup>47</sup> Ahern, T.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7596.

lieu à des produits de dégradation. La pyrrolidine libre est ensuite *N*-méthylée par amination réductrice, par ajout de formaldéhyde puis de NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol (Schéma 21).

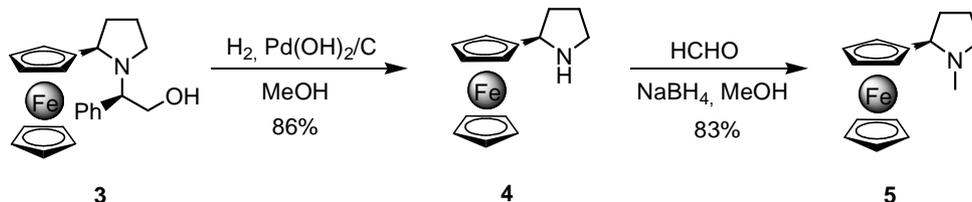


Schéma 21

L'étape d'incorporation du motif diphénylphosphine est réalisée par déprotonation diastéréosélective du ferrocène par le *n*-butyllithium à -78°C suivie de la réaction du lithien intermédiaire avec le chlorure de diphénylphosphine à 0°C. Le ferrocène correspondant est alors obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 81%. Le produit est ensuite recristallisé dans l'heptane.

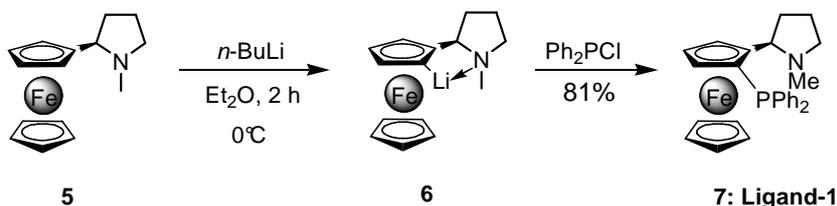
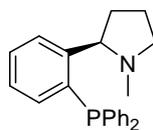


Schéma 22

### 3.2. Ligand-2

En parallèle, nous nous sommes également intéressés au ligand (*P, N*) **ligand-2** contenant un substituant *o*-diphénylphosphine-phényle en position 2 de la pyrrolidine. La synthèse peut être envisagée selon deux approches, soit par métallation du dérivé benzénique simple, soit par échange brome-lithium à partir du dérivé bromé correspondant. Toutefois, il est nécessaire de légèrement modifier la stratégie de synthèse par rapport à la synthèse du dérivé ferrocénique. En effet, nous pouvons certes cliver le résidu phénylglycinol d'une pyrrolidine contenant un ferrocène en position 2, en revanche cette position est benzylique dans le cas présent et sera *a priori* rompue dans les conditions d'hydrogénolyse.



Ligand-2

Schéma 23

En effet, comme nous l'avons constaté précédemment, dans le cas des pyrrolidines substituées en position 2 par des groupements aromatiques, la déprotection par hydrogénation n'est pas sélective et conduit à l'ouverture du cycle. Pour s'affranchir de cette étape, nous avons réalisé le clivage de l'auxiliaire chiral avant l'étape de cyclisation. L'aminoalcool est traité successivement par le  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  puis par la phénylhydrazine pour obtenir l'homoallylamine **9** (Schéma 24).<sup>48</sup>

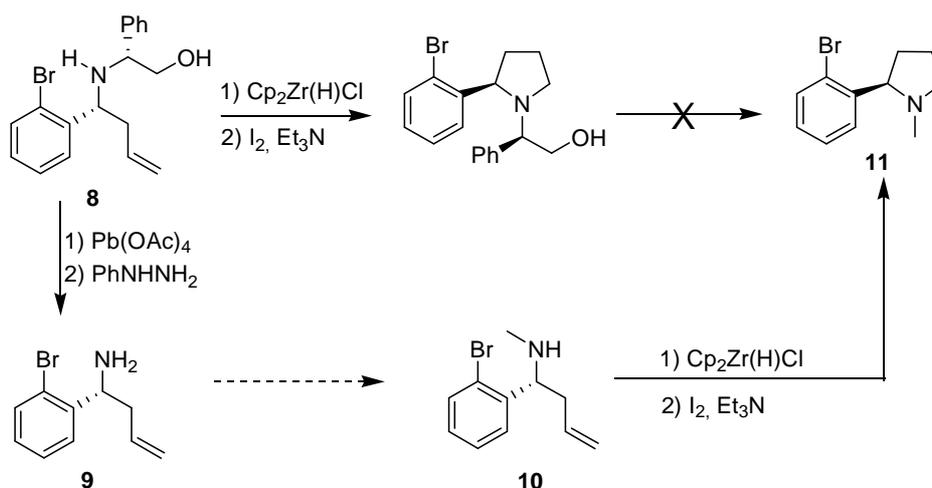


Schéma 24

Afin de monométyler l'amine primaire, nous avons testé plusieurs méthodes. Tout d'abord nous avons préparé un carbamate, en faisant réagir l'amine sur le chloroformiate d'éthyle en présence d'un équivalent de soude. Le carbamate obtenu est engagé dans l'étape de réduction

<sup>48</sup> (a) Comesse, S.; Bertin, B.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3807. (b) *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1544.

par le  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF à reflux pendant 3 jours (Schéma 25). Cependant, cette méthode conduit à un faible rendement de 52%.

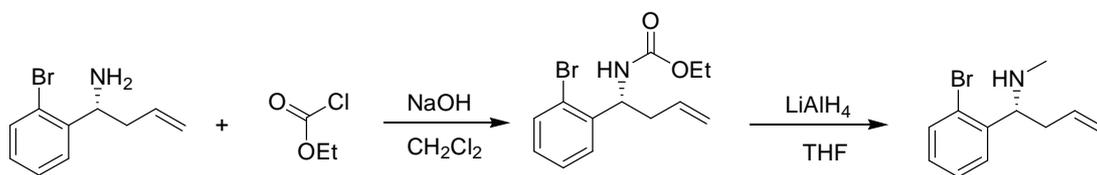


Schéma 25

Alternativement, l'amination réductrice de l'homoallylamine par la formaldéhyde en présence de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  dans dichlorométhane est également décrite dans la littérature. Cependant, cette méthode ne conduit pas au produit souhaité mais au produit diméthylé malgré l'utilisation d'un seul équivalent d'aldéhyde.

Néanmoins, la *N*-méthylhomoallylamine **10** souhaitée est obtenue, en protégeant préalablement l'amine par un groupement Boc, la méthylation est effectuée avec du iodométhane en présence de NaH. La *N*-méthylhomoallylamine **10** est ensuite isolée après déprotection du groupement Boc par le TFA (Schéma 26).

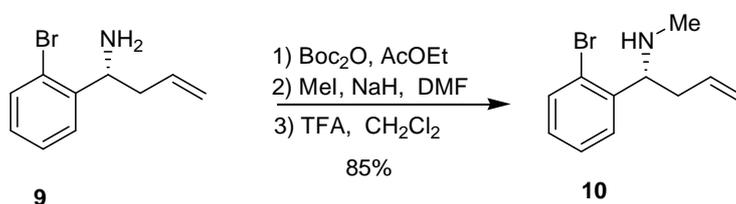


Schéma 26

La pyrrolidine **11** substituée en position 2 par un groupement 2-bromophényle est obtenue selon la séquence hydrozirconation-iodation, en utilisant cette fois un seul équivalent de réactif de Schwartz, sous forme optiquement pure avec un rendement de 83%.

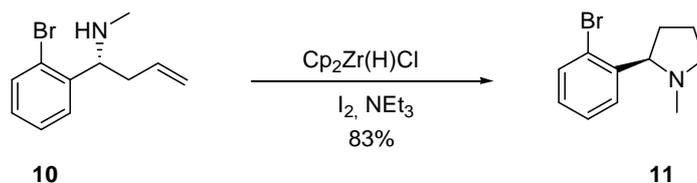


Schéma 27

La suite de la synthèse consiste en un échange Br-Li par le *n*-BuLi, le lithien ainsi généré réagit par la suite avec le chlorure de diphénylphosphine. Plusieurs protocoles, variant le nombre d'équivalent d'alkyllithium, sont décrits dans la littérature pour effectuer l'échange.<sup>49</sup> Nous avons reproduit le protocole mettant en jeu un équivalent de chacun des réactifs dans l'éther. Le dérivé lithié réagit ensuite à 0°C avec le chlorure de diphénylphosphine, puis la température est remontée à l'ambiante pendant 3 heures. Le composé désiré est obtenu avec un rendement de 65% après recristallisation dans le toluène.

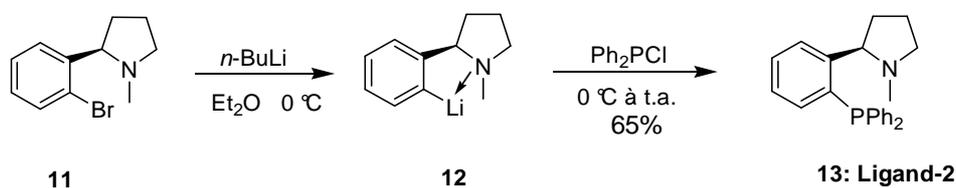


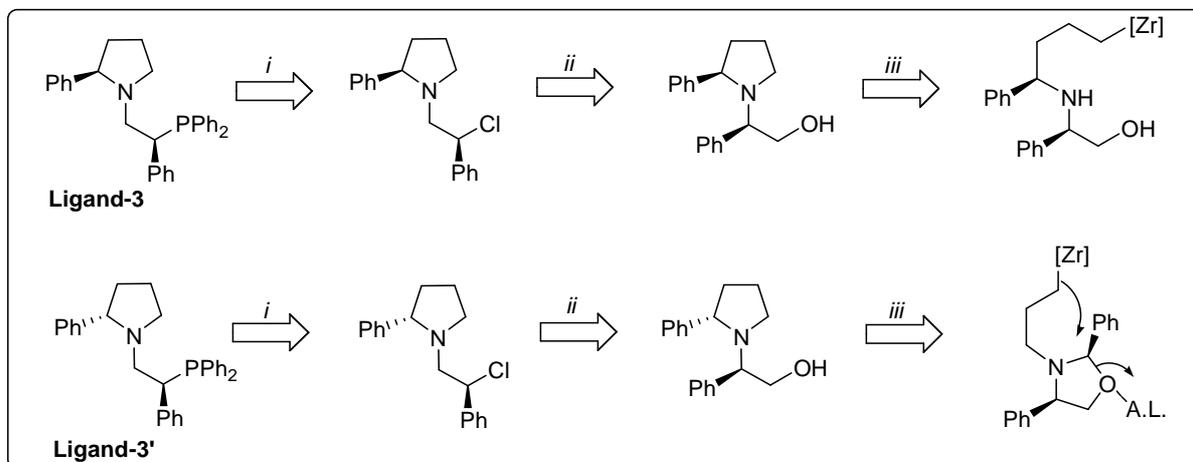
Schéma 28

Notre stratégie d'accès aux pyrrolidines substituées en position 2, implique une étape diastéréosélective induite par le phénylglycinol, or cet auxiliaire est clivé lors de la préparation des ligands **Ligand-1** et **Ligand-2**. A ce stade, nous envisageons de valoriser cet auxiliaire en le dérivant pour accéder à d'autres ligands. La conversion des aminoalcools secondaires en dérivés chlorés est connue pour s'accompagner d'une transposition du substituant adjacent à l'atome d'azote. Le dérivé chloré permettrait par exemple d'installer un autre site de coordination de type phosphine à proximité d'un second centre stéréogène.

En outre, nous disposons également d'une méthode permettant d'obtenir l'autre diastéréoisomère selon une réaction tandem hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis.<sup>50</sup> Dès lors, nous avons envisagé de préparer des ligands *P*, *N* possédant les structures diastéréoisomères suivantes (Schéma 29).

<sup>49</sup> (a) Grossman, O.; Azerraf, C.; Gelman, D. *Organometallics*, **2006**, 25, 375. (b) Fukuzawa, S.-I.; Yamamoto, M.; Kikuchi, S. **2007**, 72, 1517. (c) Tu, T.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 3847. (d) Jiang, B.; Huang, Z.-G.; Cheng, K.-J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, 17, 942. (e) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 843.

<sup>50</sup> Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4887.



*i* : Substitution ; *ii* : Chloration ; *iii* : Cyclisation

Schéma 29

### 3.3. Tentative de synthèse du ligand-3

L'intermédiaire chloré **15** est préparé quantitativement à partir du (*R*)-2-phényl-2-[(*R*)-2-phénylpyrrolidine-1-yl]éthanol **14** par traitement au chlorure de thionyle dans le dichlorométhane pendant 2 heures.

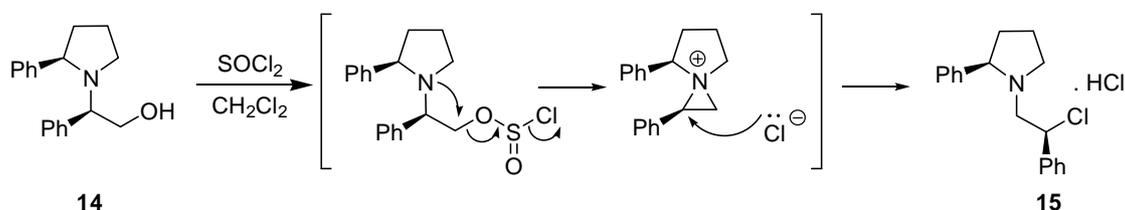


Schéma 30

En se basant sur le mode opératoire décrit par Vasen,<sup>51</sup> nous avons tenté de synthétiser le **Ligand-3** à partir du composé **15** et la lithiodiphénylphosphine, cependant le brut réactionnel présente de nombreux produits de dégradation. De même, nous avons généré les dérivés lithié et sodé du diphénylphosphine-borane, cependant nous n'obtenons pas le produit attendu (Schéma 31).

<sup>51</sup> Englert, U.; Salzer, A.; Vasen, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 1867.

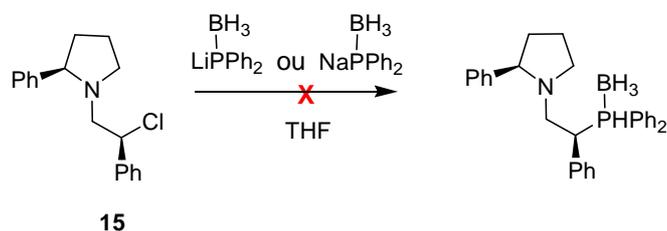


Schéma 31

Finalement, après plusieurs tentatives infructueuses, nous avons décidé d'abandonner cette voie et nous sommes orientés vers des ligands *N, N*. Dans cette optique, nous avons retenu une structure possédant deux unités pyrrolidiniques. Leur synthèse est envisagée selon une stratégie similaire à celle imaginée pour les ligands **Ligand-3** et **Ligand-3'**.

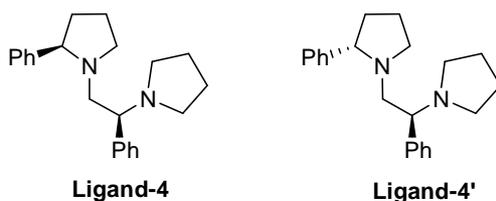


Schéma 32

### 3.4. Ligand-4 et Ligand-4'

Nous avons donc repris le composé chloré **15** lequel est engagé dans une réaction de substitution nucléophile avec un excès de pyrrolidine selon le mode opératoire décrit par Prim.<sup>52</sup> Le **Ligand-4** est alors obtenu avec un rendement de 67% (Schéma 33).

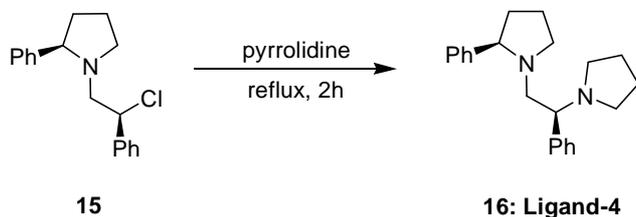


Schéma 33

<sup>52</sup> Couty, F.; Evano, G.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2253.

En parallèle, nous avons préparé le ligand diastéréoisomère **Ligand-4'**, à partir de la *N*-allyloxazoline. L'étape de construction du cycle pyrrolidinique *via* la réaction tandem hydrozirconation du fragment allyle est suivie de la cyclisation catalysée par le  $\text{TiCl}_4$ , développée au laboratoire. La pyrrolidine **14'** est obtenue avec un rendement de 60%, et avec un excès diastéréoisomérique de 84%. Cette dernière est isolée sous forme diastéréoisomériquement pure après purification sur gel de silice. La pyrrolidine est ensuite traitée par du  $\text{SOCl}_2$  pour conduire au dérivé chloré attendu. On note que la réaction nécessite moins d'équivalents d'agent chlorant que dans le cas de la pyrrolidine diastéréoisomère. Le dérivé chloré est ensuite engagé dans l'étape de substitution nucléophile pour conduire au **Ligand-4'**.

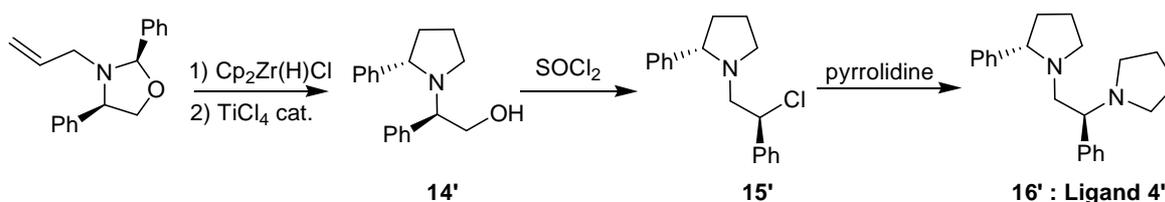


Schéma 34

### 3.5. Ligand-5

La préparation de ce ligand peut être envisagée par amination réductrice selon une démarche voisine de celle mise en œuvre pour la synthèse du **ligand-1**. Le composé **18** (**Ligand-5**) est obtenu à partir du ferrocène **4** et de l'aldéhyde **17** en présence de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  dans le 1,2-dichloroéthane avec un rendement de 71% (Schéma 35).

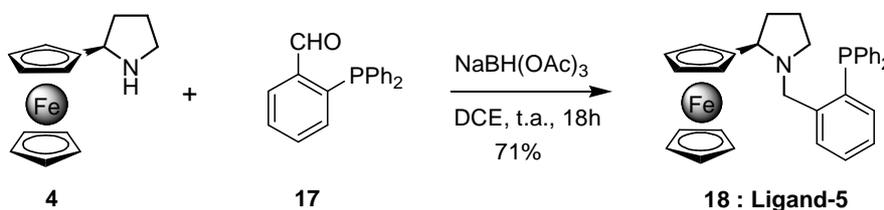
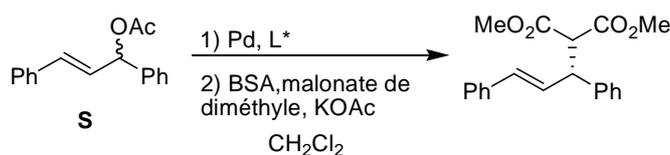


Schéma 35

#### 4. Tests en alkylation allylique asymétrique

Disposant des 5 ligands **Ligand-1**, **Ligand-2**, **Ligand-4**, **Ligand-4'** et **Ligand-5**, nous les avons testés dans l'alkylation allylique de l'acétate 1,3-diphénylprop-1-ène, en utilisant le malonate de diméthyle comme nucléophile sous catalyse au palladium dans les conditions standards, dans le dichlorométhane en présence de BSA et de KOAc. Les réactions sont menées à température ambiante. Les conversions sont totales pour les ligands **Ligand-1**, **Ligand-2** et **Ligand-5** au bout de 4 heures, par contre dans le cas des ligands **Ligand-4** et **Ligand-4'** la réaction est incomplète même après 24 h et doit être menée à 40°C. Les énantiosélectivités sont mesurées par HPLC sur colonne chiralpak-OD-H et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-après.



	Ligand-1	Ligand-2	Ligand-4	Ligand-4'	Ligand-5
Conversion (%) <sup>a</sup>	100	100	60	55	100
ee (% config.) <sup>b</sup>	78 (R)	63 (R)	6 (S)	12 (S)	60 (S)

<sup>a</sup> Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup> Excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne chiralpak-OD-H)

Pour cette série de ligands, les excès énantiomériques enregistrés pour les ligands *P*, *N* sont encourageants, cependant ils ne sont pas compétitifs, en effet, de nombreux ligands permettent d'atteindre des sélectivités supérieures à 90%. En revanche, les ligands *N*, *N* que nous avons préparés sont décevants, l'environnement autour des sites de coordination étant peu

discriminant, de plus la position des substituants n'est vraisemblablement pas complémentaire pour assurer la discrimination d'un ou des deux sites de coordination.

## 5. Conclusion

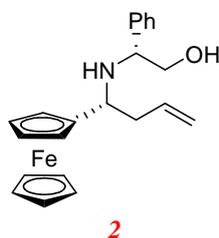
Nous avons montré dans ce chapitre que la séquence hydrozirconation / iodation que nous avons mise au point permettait d'accéder de façon simple et directe à des structures pyrrolidiniques utilisables en catalyse asymétrique. En outre, cette méthodologie est relativement flexible et permet des modulations chimiques ultérieures, notamment l'introduction des motifs diphénylphosphines ouvrant ainsi un accès vers les ligands *P, N*.

Plusieurs ligands de ce type ont été synthétisés et testés vis-à-vis de la réaction d'alkylation allylique asymétrique et permettent d'obtenir des excès énantiomériques encourageants. Cette méthodologie étant relativement flexible et adaptable à tout type de pyrrolidine substituée en position 2 et sur l'atome d'azote, nous pouvons envisager d'améliorer la sélectivité de cette réaction en faisant varier les substituants sur ces deux positions.

## 6. Partie expérimentale

### **(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(ferrocène)but-3-énylamino]éthanol**

Du bromure d'allyle (3.2 mL, 36.4 mmol) est ajouté lentement à un mélange d'imine **1** (4 g, 12.1 mmol) et d'indium (2,78 g, 24.2 mmol) dans le méthanol absolu (15 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. La réaction est ensuite hydrolysée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.



Huile rouge

Rendement : 87%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1);

$[\alpha]_D^{23}$  -57.0 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.75 (1 s, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.95-4.15 (m, 10H), 5.02-5.08 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 39.8, 53.0, 61.1, 65.7, 66.1, 66.6, 67.0, 67.2, 68.2, 92.3, 116.8, 127.1, 127.6, 128.6, 135.1, 141.0;

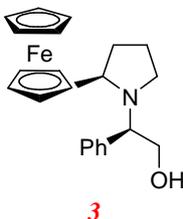
MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NOFe: 376.1364; trouvée : 376.1374.

### **(R)-2-phényl-2-[(R)-2-(ferrocényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol**

A une solution de l'amine homoallylique **2** (1 g, 2.7 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) est ajouté le réactif de Schwartz Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl (1.6 g, 6.2 mmol) en une seule portion à t.a.. La réaction est agitée à l'abri de la lumière jusqu'à ce qu'elle devienne limpide (environ 30 min). De la triéthylamine (0.45 mL, 3.2 mmol) et du diiode (732 mg, 3.2 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à t.a. pendant 2 h, le milieu réactionnel est dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) puis hydrolysé avec une solution d'HCl (1N, 5 mL). La phase organique est lavée avec une solution d'HCl (1N, 5 mL), avec une solution aqueuse saturée de

## Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 x 5 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt (4 :1) comme éluant pour donner la pyrrolidine attendue.



Solide rouge

Rendement : 75%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +14.0$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

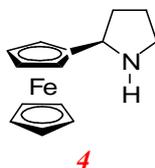
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.75 (m, 2H), 2.20 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.50 (1 s, 1H), 2.68 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.60 (dd,  $J = 6.5, 5.6$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.96-4.12 (m, 9H), 4.08 (1 s, 1H), 7.05-7.25 (m, 5H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 23.0, 33.0, 50.6, 57.9, 62.7, 64.8, 66.7, 66.8, 68.2, 68.4, 69.4, 89.8, 127.2, 128.0, 128.7, 139.2;

MS( $\text{ES}^+$ ) : m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NOFe}$ : 376.1364; trouvée : 376.1358.

### (2R)-pyrrolidin-2'-ylferrocène

Une solution de **3** (500 mg, 1.3 mmol) dans l'éthanol (10 mL) en présence de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 400 mg) est placée sous atmosphère d' $\text{H}_2$ . Après 48 h d'agitation à température ambiante, le brut réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éluant EP/AcOEt (1 :1) comme éluant pour donner le composé **4** (290 mg).



Semi-solide Orange

Rendement : 86%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +28.5$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.75-2.05 (m, 4H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.67 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.05-4.25 (m, 9H), 4.34 (1 s, 1H);

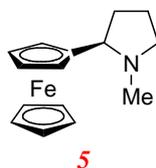
## Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 23.5, 30.9, 44.5, 57.4, 66.9, 67.2, 67.3, 67.4, 67.6 5C), 80.0;

MS( $\text{ES}^+$ ) : m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NFe}$  : 256.0723 ; trouvée : 256.0720.

### ***N*-méthyl-(2*R*)-pyrrolidin-2'-ylferrocène**

Une solution aqueuse de HCHO (37%, 2.5 mL) est ajoutée à une suspension de **4** (290 mg, 1.1 mmol) dans le MeOH absolu (5 mL). Le mélange résultant est agité pendant 30 min puis du  $\text{NaBH}_4$  (600 mg, 15.9 mmol) est ajouté par petites portions. Après 3 heures d'agitation, on ajoute du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) et de l'eau (5 mL). Les phases sont séparées, la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant de l'AcOEt (100%) comme éluant pour donner le composé **5** (250 mg).



Huile Orange

Rendement : 83%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +21.7$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.80-2.05 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.89 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 9H);

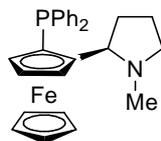
RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 22.3, 32.1, 40.0, 57.5, 65.5, 65.7, 67.2, 68.30, 68.35, 69.7, 88.0;

MS( $\text{ES}^+$ ) : m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NFe}$  : 270.0951 ; trouvée : 270.0942.

### ***(R)*-2-(2-(diphénylphosphino)ferrocène)-1-méthylpyrrolidine**

Une solution de *n*-BuLi (1.4 M, dans l'hexane 1.2 mL, 1.6 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution de **5** (200 mg, 0.7 mmol) dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à t.a. puis refroidi à 0°C. Une solution de  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  (0.24 mL, 1.3 mmol) dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) est ajoutée lentement à 0°C. Une fois l'addition terminée, le mélange est porté à reflux pendant 4 h. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , concentrées à pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt (6/1) comme éluant pour donner le composé **5** (200 mg).

## Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique



**7 : Ligand-1**

Solide rouge,

Rendement : 81%

$[\alpha]_D^{23} +138.0$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

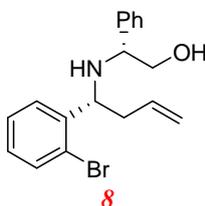
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.48-1.60 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.22 (q, *J* = 8.1, Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H) 3.96 (s, 5H), 4.30 (s, 1H), 4.46 (s, 1H) 7.18-7.22 (m, 5H), 7.37 (m, 3H), 7.57 (m, 2H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 22.4, 36.0 (d, *J* = 6.0 Hz), 42.2, 58.0, 64.7 (d, *J* = 5.2 Hz), 68.5, 69.5 (d, *J* = 8.9 Hz), 69.6, 71.2 (d, *J* = 4.7 Hz), 97.5 (d, *J* = 22.9 Hz), 127.6 (d, *J* = 8.2 Hz), 127.7, 127.9 (d, *J* = 7.9 Hz), 129.0, 132.5 (d, *J* = 18.2 Hz), 135.3 (d, *J* = 21.7 Hz), 138.1 (d, *J* = 8.5 Hz), 140.5 (d, *J* = 8.5 Hz);

RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (101.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -22.7;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NPF<sub>e</sub> : 454.1387; trouvée : 454.1386.

### **(R)-2-phényl-2-[(R)-1-(2-bromophényl)but-3-énylamino]éthanol**



Huile jaune

Rendement : 72%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt 85/15);

$[\alpha]_D^{23} -37.2$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

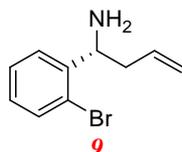
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.14 (l s, 2H), 2.46 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (dm, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dm, *J* = 19.0 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 40.6, 58.4, 61.5, 65.1, 117.8, 123.7, 127.1, 127.25, 127.30, 128.2, 128.25, 128.30, 132.6, 134.5, 141.0, 142.2;

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOBr : 346.0807; trouvée : 346.0814.

**(1R)-1-(2-bromophényl)-3-buténylamine**

Une solution de l'homoallylamine **8** (2.6 g, 7.5 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) est ajoutée lentement à une solution de Pb(OAc)<sub>4</sub> (4.3 g, 9.7 mmol) dans le MeOH absolu (10 mL) à 0°C. Le mélange est agité pendant 1 h à 0°C, puis dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). Une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl (30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentré à pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans de l'hexane (30 mL) et de la phénylhydrazine (0.75 mL, 7.5 mmol) est ajoutée lentement à t.a.. Le mélange est agité pendant une nuit à t.a.. Le milieu réactionnel est filtré sur Célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est distillé au four à boules pour donner le composé **9** (1.15 g).



Huile rouge

Rendement : 68%

Purification : distillation (Teb : 180°C / 0.05mmHg);

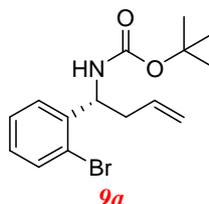
$[\alpha]_D^{23} +39.3$  (c 2.4, CHCl<sub>3</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.49 (1 s, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.97-5.09 (m, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 42.0, 53.4, 117.7, 123.1, 127.2, 127.4, 128.1, 132.6, 134.9, 144.2.

**(R)-1-(2-bromophényl)but-3-énylcarbamate de *t*-butyle**

Une solution de l'amine **9** (1.4 g, 6.22 mmol) et de Boc<sub>2</sub>O dans l'AcOEt (30 mL) est agitée pendant 3 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt : 97/3 pour donner le composé **9a** (1.6 g).



Solide jaune

Rendement : 88%

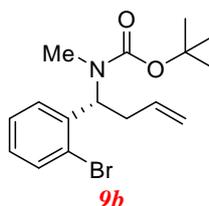
$[\alpha]_D^{23}$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.44 (s, 9H), 2.46 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.17-7.40 (m, 4H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 26.5 (3C), 37.7 (2C), 51.6, 80.6, 116.9, 125.4, 125.7, 126.7, 127.3, 131.4, 131.8, 145.3, 155.7.

### (R)-1-(2-bromophényl)but-3-ényl(méthyl)carbamate de *t*-butyle

Le composé **9a** (1.3 g, 3.4 mmol) est ajouté à une suspension d'hydrure de sodium (243 mg, 10.1 mmol) dans le DMF (10 mL) à 0°C. Après 1 h d'agitation à 0°C, de l'iodométhane (0.45 mL, 6.7 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à t.a. pendant 12 h, puis de l'eau (10 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (2 x 25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl (30 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous pression réduite pour donner le produit attendu.



Solide orange

Rendement : 76%

Purification : chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1);

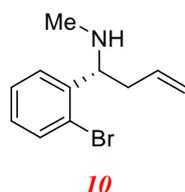
$[\alpha]_D^{23}$  +38.0 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.46 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.07 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.14 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.54 (l s, 1H), 5.84 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 7.14 (m, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 28.9, 35.9, 80.1, 117.7, 122.5, 127.5, 129.3, 129.9, 133.9, 135.2, 140.1, 153.6; manque 2 C.

**(R)-1-(2-bromophényl)-N-méthylbut-3-én-1-amine**

A une solution de **9b** (475 mg, 1.39 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) est ajouté goutte à goutte du TFA (1.2 mL, 15 mmol) à 0°C. Le mélange résultant est agité pendant 12 h à t.a.. Le solvant et l'excès de TFA sont distillés sous vide. L'huile obtenue est diluée dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) et lavée par une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt : 4/1 comme éluant pour donner l'amine désirée **10**.



Huile Jaune

Rendement : 86%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +8.6$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.73 (l s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 4.08 (dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 7.23 (dt,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.45 (dt,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 34.8, 41.6, 62.8, 118.3, 124.7, 128.0, 128.5, 128.7, 133.3, 135.5, 142.4;

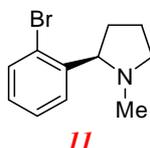
MS( $\text{ES}^+$ ) : m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NBr}$ : 240.0388; trouvée : 240.0384.

**(R)-2-(2-bromophényl)-1-méthylpyrrolidine**

A une solution de l'amine homoallylique **10** (415 mg, 1.7 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) est ajouté le réactif de Schwartz  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (580 mg, 2.2 mmol) en une portion à t.a.. La réaction est agitée à l'abri de la lumière jusqu'à ce qu'elle devienne limpide (1 h). De la triéthylamine (0.3 mL, 1.2 mmol) et du diiode (480 mg, 1.1 mmol) sont ajoutés, et le mélange résultant est agité à t.a. pendant 2 h. Le milieu réactionnel est dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) puis hydrolysé avec une solution d'HCl (1N, 5 mL). La phase organique est lavée avec une solution d'HCl (1N, 5 mL), avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par

## Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique

chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt : 95/5 comme éluant pour donner la pyrrolidine **11** (300 mg).



Huile jaune

Rendement : 83%

$[\alpha]_D^{23} +89.8$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 23.1, 33.9, 41.1, 57.3, 69.7, 123.6, 128.1, 128.4, 128.6, 132.9, 142.2;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NBr: 240.0388; trouvée : 240.0385.

### (R)-2-(2-(diphénylphosphino)phényl)-1-méthylpyrrolidine

Une solution de *n*-BuLi (2.35 M dans l'hexane, 0.54 mL, 1.3 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution de **11** (140 mg, 0.6 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (5 mL) à 0 °C puis la solution résultante est agitée pendant 2 heures à température ambiante. Une solution de Ph<sub>2</sub>PCl (0.24 mL, 1.3 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (2 mL) est ajoutée à 0°C et le milieu réactionnel est agité pendant 4 h à t.a. puis une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt : 98/2 comme éluant pour donner le composé **13** (135 mg).



Solide blanc

Rendement : 65%

$[\alpha]_D^{23} +26.3$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.42 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 3.08 (td, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 7.7, 4.3, 1.2 Hz, 2H), 7.02 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 11H), 7.59 (ddd, *J* = 7.7, 4.2, 1.3 Hz, 1H);

## Chapitre 2 : Préparation de ligands à squelette pyrrolidinique

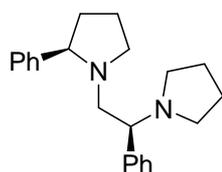
RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 23.2, 35.3, 40.7, 57.2, 68.4 (d,  $J = 23.5$  Hz), 127.2, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.9, 133.6, 134.2, 134.4, 134.5, 134.7, 136.1 (d,  $J = 13.6$  Hz), 137.5 (d,  $J = 10.3$  Hz), 137.8 (d,  $J = 11.1$  Hz), 148.7 (d,  $J = 21.6$  Hz);

RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (101.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -15.9;

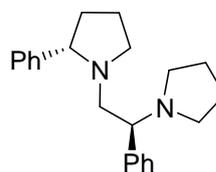
MS( $\text{ES}^+$ ) : m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NP}$ : 346.1725; trouvée : 346.1717.

### Synthèse de (R)-2-phényl-1-((S)-2-phényl-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl)pyrrolidine et de (S)-2-phényl-1-((S)-2-phényl-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl)pyrrolidine

A une solution de (R)-2-phényl-2-[(R)-2-phénylpyrrolidine-1-yl]éthanol **14** ou de (S)-2-phényl-2-[(R)-2-phénylpyrrolidine-1-yl]éthanol **14'** (266 mg, 1 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) est ajouté du chlorure de thionyle (0.11 mL, 1.5 mmol) goutte à goutte à t.a.. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. Le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sont évaporés. Le résidu est dilué dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite, pour donner la pyrrolidine chloré **15** ou **15'**. De la pyrrolidine (2 mL) est ajoutée et le mélange résultant est chauffé à  $40^\circ\text{C}$  pendant une nuit. L'excès de pyrrolidine est distillé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 4/1 ; 214 mg).



**15 : Ligand-4**



**15' : Ligand-4'**

#### Ligand-4

Rendement : 67%

$[\alpha]_D^{23} +85.3$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.5-1.7 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 7.18-7.32 (m, 10H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 22.9, 23.0, 34.9, 52.5, 54.9, 60.3, 70.5, 71.0, 126.8 (2C), 127.8 (2C), 128.0 (3C), 128.4 (3C), 143.2, 144.2;

**Ligand-4'**

$[\alpha]_D^{23}$  -78.9 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

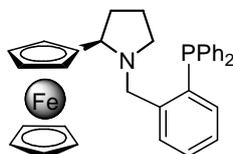
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.60 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 2.40 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.20 (m, 3H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 5H), 7.18 (m, 3H);

RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 22.7, 22.9, 35.0, 52.6, 53.4, 59.0, 69.3, 70.5, 126.5 (2C), 126.7, 127.5, 127.7, 127.9(2C), 128.6 (3C), 141.9, 143.6;

MS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>: 321.2286; trouvée : 321.2280.

**(R)-1-(2-(diphénylphosphino)benzyl)-2-(ferrocène-2-yl)pyrrolidine**

Du NaBH(OAc)<sub>3</sub> (550 mg, 2.64 mmol) est ajouté à une solution de l'amine **4** (375 mg, 1.7 mmol) et de 2-Diphénylphosphinobenzaldéhyde (485 mg, 1.67 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (10 mL). Le mélange résultant est agité sous atmosphère d'argon à t.a.. Après 18 h d'agitation une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O : 9 / 1 comme éluant pour donner le composé **18** (624 mg).



**18 : Ligand-5**

Solide jaune-orange

Rendement : 71%

$[\alpha]_D^{23}$  +81.1 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.89 (m, 2H), 2.11 (q, *J* = 8.1 Hz, 3H), 2.58 (td, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 9H), 6.81 (dd, *J* = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 12 H), 7.38 (m, 1H);

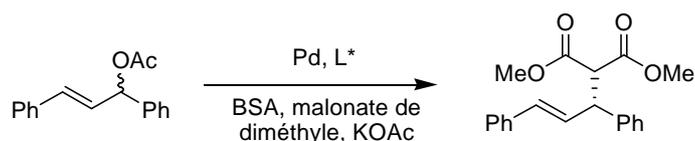
RMN <sup>13</sup>C (62.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 22.4, 31.8, 52.4, 55.8 (d, *J* = 18.5 Hz), 62.6, 66.4, 67.0, 67.9, 68.3 (4C), 69.8, 88.7, 126.6 (2C), 128.3 (6C), 128.5 (2C), 128.7 (d, *J* = 5.3 Hz), 133.65 (d, *J* = 19.8 Hz), 133.71 (d, *J* = 19.8 Hz), 134.0 (2C), 134.2, 135.8 (d, *J* = 14.7 Hz), 137.7 (d, *J* = 10.5 Hz), 137.9 (d, *J* = 10.5 Hz), 145.0 (d, *J* = 22.8 Hz);

RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (101.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -15.5.

**Protocole expérimental standard d'alkylation asymétrique**

Une solution de  $[\text{Pd}(\pi\text{-allylCl})_2]$  (9 mg, 0.025 mmol), d'acétate de 1,3-diphénylprop-3-ènyle (252 mg, 1 mmol), de ligand (0.05 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) préalablement dégazée à  $-78^\circ\text{C}$  est agitée pendant 15 min à t.a. sous atmosphère d'argon. Une solution de diméthylmalonate (395 mg, 3 mmol) et de BSA (600 mg, 6 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) est ajoutée lentement suivie de quelques cristaux de KOAc. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à t.a. puis une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 mL) les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt (4 : 1) comme éluant pour donner le (1,3-diphénylprop-3-ènyle)malonate de diméthyle.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.52 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 10.7$ , 8.1 Hz, 1H), (dd,  $J = 15.6$ , 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 10H).



## Références

- [1] Cahill, J. P.; Cunneen, D.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4157.
- [2] Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, J. J. *Chem. Soc. A*. **1966**, 1711.
- [3] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- [4] Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [5] Knowles, W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [6] (a) Dang, T.; Kagan, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) Kagan, H.; Dang, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- [7] Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- [8] Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
- [9] Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *113*, 8518.
- [10] (a) Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, T.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138 (b) Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395. (c) Ohno, A.; Yamane, M.; Hayashi, T.; Oguni, N.; Hayashi, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 2495.
- [11] Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
- [12] (a) Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405. (b) Hayashi, T.; Tajika, M.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3718.
- [13] (a) Kubota, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6689. (b) Widhalm, M.; Wimmer, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 657.
- [14] Cahill, J. P.; Bohnen, F. M.; Goddard, R.; Kruger, C.; Guiry, P. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3831.
- [15] Cahill, J. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4301.
- [16] Arena, C. G.; Nicolo, F.; Drommi, D.; Guiseppe, B.; Faraone, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2251.
- [17] Chelucci, G.; Cabras, M. A.; Botteghi, C.; Basoli, C.; Marchetti, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 885.

- [18] Drury III, W. J.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi, M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 70.
- [19] (a) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Humes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743. (b) Guiry, P. J.; Brown, J. M. *Tetrahedron* **1994**, *13*, 4493. (c) Doucet, H.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3775.
- [20] Valk, J. M.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *10*, 2597.
- [21] (a) Marquading, D.; Klusacek, H.; Gokel, G. W.; Hoffmann, P.; Ugi, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389. (b) Watanabe, M.; Araki, S.; Butsugan, Y.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218.
- [22] (a) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *15*, 5835. (b) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733.
- [23] (a) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002. (b) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M. B. *Synlett*, **1995**, 79. (c) Nishibayashi, Y. Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79.
- [24] Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511.
- [25] Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *34*, 3149.
- [26] Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. *J. Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- [27] Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
- [28] (a) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79. (b) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74.
- [29] (a) Hiroi, K.; Suzuki, Y. *Heterocycles* **1999**, *50*, 89. (b) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1173.
- [30] Mino, T.; Tanaka, Y. I.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.
- [31] Mino, T.; Tanaka, Y. I.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 1677.
- [32] Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157.
- [33] Gotov, B; Schmaltz, H.-G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1753.
- [34] Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209.

- [35] Aït Haddou, H.; Hoarau, O.; Cramailère, D.; Pezet, F.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699.
- [36] Bayardon, J.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3121.
- [37] Vasse, J.-L.; Stranne, R.; Zalubovskis, R.; Gayet, C.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3258.
- [38] Trost, B. M.; Van Kranker, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- [39] Tsuji, J.; Takashashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
- [40] Trost, B. M.; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200.
- [41] (a) Nomura, N.; RajanBabu, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1713. (b) Kobayashi, Y.; Mizojiri, R.; Ikeda, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5391. (c) Trost, B. M.; Spagnol, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2083. (d) Minami, I.; Shimizu, I.; Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *296*, 269.
- [42] (a) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104. (b) Sjogren, M. P. T.; Frisell, H.; Akermark, B.; Norrby, P.-O.; Eriksson, L.; Vintagliano, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 942. (c) Dvorak, D.; Stary, I.; Kocovsky, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6130. (d) Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9590. (e) Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1127. (f) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1469. (g) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3343. (h) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543.
- [43] (a) Enders, D.; Jandeleit, B.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1949. (b) Green, J. R.; Carroll, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1141. (c) Xu, Y.; Zhou, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 974. (d) Silverman, G. S.; Strickland, S.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **1986**, *5*, 2117.
- [44] (a) Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462. (b) Lehman, J.; Lloyd-Jones, G. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863. (c) Frisell, H.; Akermark, B. *Organometallics* **1995**, *14*, 561. (d) Trost, B. M.; Tometzki, G. B.; Hung, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2176. (e) Trost, B. M.; Hung, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757.
- [45] (a) Kondo, T.; Ono, H.; Satake, N.; Mitsudo, T.; Watanabe, Y. *Organometallics* **1995**, *14*, 1945. (b) Zhang, S.; Mitsudo, T.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197.
- [46] Schwink, L.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950.
- [47] Ahern, T.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7596.

- [48] (a) Comesse, S.; Bertin, B.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3807. (b) *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1544.
- [49] (a) Grossman, O.; Azerraf, C.; Gelman, D. *Organometallics*, 2006, *25*, 375. (b) Fukuzawa, S.-I.; Yamamoto, M.; Kikuchi, S. **2007**, *72*, 1517. (c) Tu, T.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 3847. (d) Jiang, B.; Huang, Z.-G.; Cheng, K.-J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 942. (e) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843.
- [50] Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887.
- [51] Englert, U.; Salzer, A.; Vasen, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1867.
- [52] Couty, F.; Evano, G.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2253.

## Chapitre 3

# Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

1. Partie théorique
2. Nouvel accès aux pipéridines 2,3-disubstituées *via* une séquence hydrozirconation / iodation
3. Application à la synthèse de composés d'intérêt biologique
4. Conclusion
5. Partie expérimentale

Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

## 1. Partie théorique

### 1.1. Introduction

Les pipéridines constituent une famille très importante d'hétérocycles à six chaînons. En effet, le motif pipéridinique est fréquemment rencontré dans de nombreux composés naturels et synthétiques possédant d'importantes activités biologiques, notamment chez les alcaloïdes.<sup>1</sup> A titre d'exemples (Schéma 1) :

- ✓ **La pipérine** constitue le principe actif du poivre, dont est issu son nom, et possède des propriétés anti-microbiennes, anti-inflammatoires et hépatoprotectrices.
- ✓ **La quinine**, est un alcaloïde naturel ayant des propriétés antipyrétique, antipaludique et analgésique.
- ✓ **Le Fentanyl**, introduit dans la pratique médicale dans les années 1960 est un anesthésique administré par voie intraveineuse.
- ✓ **L'Anabasine**, est largement utilisée dans le traitement de la dépendance tabagique, et est actuellement commercialisée dans certains pays sous le nom de Gamibasine®.

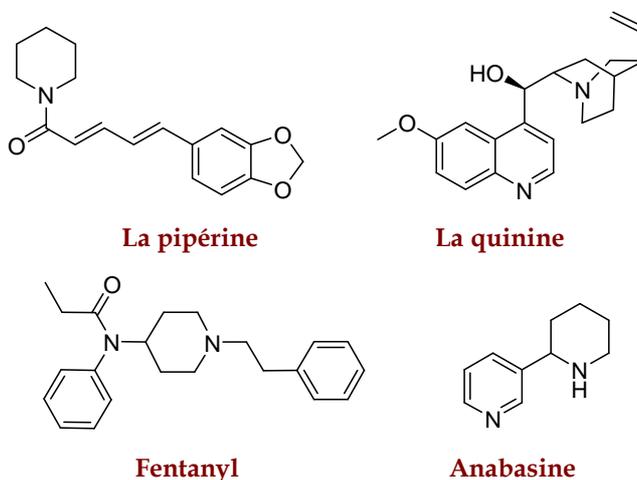


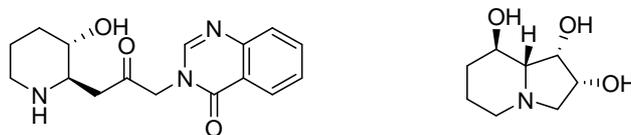
Schéma 1

<sup>1</sup> (a) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *In Alkaloids: chemical and Biological perspectives*; Pelletier, S. W.; Ed.; Pergamon Press: New York, **1999**, 13, 161. (b) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679. (c) Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4400. (d) Vazzana, I.; Budriesi, R.; Terranova, E.; Ioan, P.; Ugenti, M. P. Tasso, B.; Chiarini, A.; Sparatore, F. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 334.

En parallèle, les pipéridines possèdent un large champ d'application en synthèse asymétrique mais également pour la conception de catalyseurs ou de ligands.<sup>2</sup>

Au sein des pipéridines, nous pouvons distinguer les pipéridines 2,3-disubstituées lesquelles sont présentes dans nombreux composés naturels. A titre d'exemple, la Febrifugine, connue pour son activité antimalarique, est un antagoniste du récepteur neurokinin-1 (NK1).<sup>3</sup> Ces antagonistes agissent comme inhibiteurs de la substance P qui intervient, dans les processus physiologiques de la transmission de douleur, l'émèse et la dépression.<sup>4</sup> Ils sont également utilisés en pathophysiologie dans le traitement d'inflammation neurogène, en tant qu'agents cardiovasculaires.<sup>5</sup>

En parallèle, la synthèse totale de nombreux alcaloïdes naturels tels que la Swainsonine a pu être mise en œuvre à partir de pipéridines 2,3-disubstituées possédant une chaîne aliphatique fonctionnalisée en position 2.<sup>6</sup>



Febrifugine

Swainsonine

Schéma 2

<sup>2</sup> (a) Cossy, J.; Vogel, P.; *In Studies in Natural Products Chemistry, Part H*; Atta-ur-Raman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1993**, 12, 275. (b) Angel, S. R.; Breittenbucher, J. G. *In Studies in Natural Products chemistry, Part J*; Atta-ur-Raman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1995**, 16, 453. (c) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 139, 1399. (d) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573. (e) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953. (f) Davis, F. A.; Rao, A.; Carroll, P. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 3855. (g) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701. (h) Davis, F. A.; Zhang, J.; Li, Y.; Xu, H.; DeBrosse, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5413. (i) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gomez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3804. (j) Noel, R.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M. C.; Lhommet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 72, 476. (k) Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2473.

<sup>3</sup> (a) Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1837. (b) Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1048.

<sup>4</sup> Seward, E. M.; Swain, C. *J. Exprt Opin. Ther. Pat.* **1999**, 9, 571.

<sup>5</sup> Carlier, P.; Simond, J. A. L.; Monteil, A. J. C. FR 2,608,603; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 38903.

<sup>6</sup> (a) Zhou, W. S.; Xie, W. G.; Lu, Z. H.; Pan, X. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1291. (b) Zhou, W. S.; Xie, W. G.; Lu, Z. H.; Pan, X. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2599.

## 1.2. Les pipéridines 2,3-disubstituées : principales méthodes de synthèse

### 1.2.1. *Via* une réaction de métathèse

Actuellement, une des méthodes les plus puissantes pour l'obtention d'hétérocycles azotés implique une réaction de métathèse cyclisante. Selon cette approche, l'équipe de Kanayama accède aux pipéridines 2,3-disubstituées à partir d' $\alpha$ -aminoesters optiquement purs.<sup>7</sup> L'obtention de ces aminoesters repose sur une étape clé de substitution allylique d'iminoesters catalysée à l'iridium ou au palladium en présence d'un phosphite dérivé du binol. La réaction d'alkylation allylique conduit à un mélange de diastéréoisomères, séparables lesquels après *N*-allylation suivie de l'étape de métathèse, en présence de catalyseur de Grubbs de génération II, et de quelques transformations classiques, sont convertis en déhydropipéridines 2,3-disubstituées correspondantes (Schéma 3).

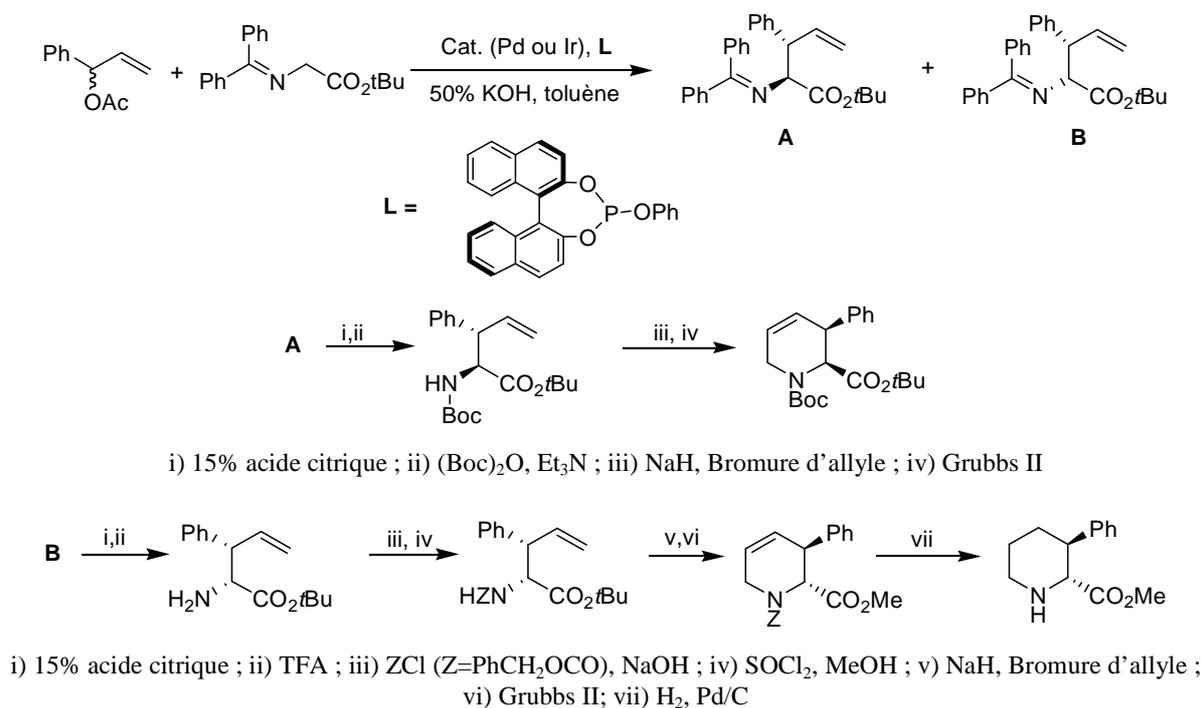


Schéma 3

<sup>7</sup> Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6197.

### 1.2.2. Via cyanuration catalysée par (*R*)-oxynitrilase

La préparation de pipéridines 2,3-disubstituées peut également être envisagée par catalyse enzymatique, notamment par utilisation de la (*R*)-oxynitrilase qui a permis de synthétiser, avec un bon rendement et un excellent excès énantiométrique, le (*R*)-5-bromo-2-hydroxypentanenitrile à partir de l'aldéhyde correspondant.<sup>8</sup> Le squelette pipéridinique est ensuite construit par addition d'un réactif de Grignard, suivie de la réduction de l'imine intermédiaire par le NaBH<sub>4</sub>, ceci après une étape de protection préalable de la fonction alcool (Schéma 4).

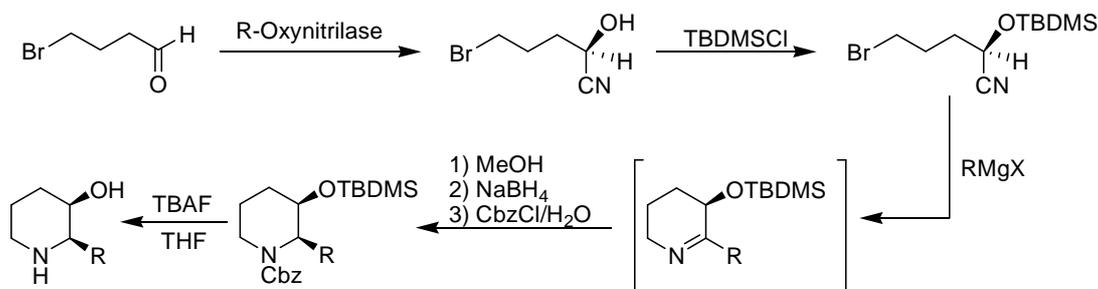


Schéma 4

### 1.2.3. Via réduction d'un motif bicyclique

Selon une stratégie différente Dechoux et coll.,<sup>9</sup> contrôlent la configuration des substituants du cycle pipéridinique à partir de lactames bicycliques dérivés d'aminoalcools chiraux. Dans ce type de structure, le contrôle configurationnel des centres nouvellement créés repose sur la conformation contrôlée du bicycle. Dès lors, les auteurs accèdent aux pipéridines correspondantes sous forme optiquement pure par réduction simultanée du lactame et de l'aminal par le BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S, la réduction de l'aminal procédant avec rétention de configuration (Schéma 5).

<sup>8</sup> Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 525.

<sup>9</sup> Agami, C.; Dechoux, L.; Ménard, C.; Hebbe, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7573.

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

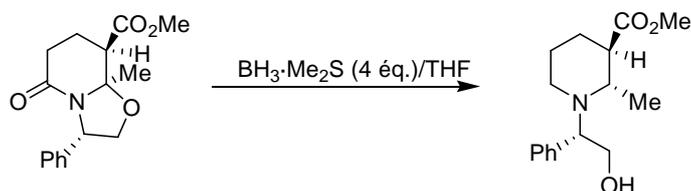
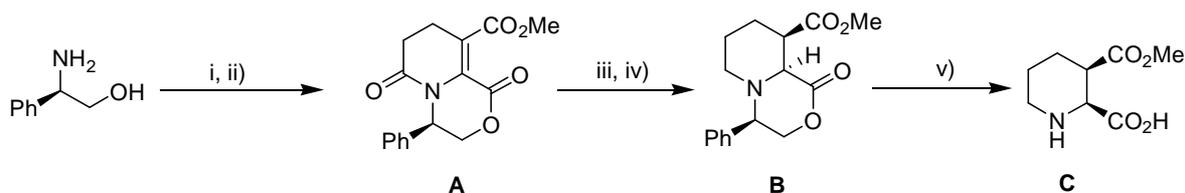


Schéma 5

Plus tard, la même équipe a synthétisé stéréosélectivement des pipéridines 2,3-difonctionnalisées *cis*.<sup>10</sup> L'ester bicyclique **B** est obtenu en 4 étapes (Schéma 6) à partir du (*R*)-phénylgycol. La double liaison C=C est hydrogénée diastéréosélectivement pour obtenir l'adduit *cis*. S'en suit la réduction du lactame et le clivage du résidu phénylgycol conduisant au *cis*-2,3-pipéridine monoacide **C**.



i) Acétylènedicarboxylate de diméthyle, MeOH,  $\Delta$  12h; ii) Chlorure d'acryloyle,  $\Delta$ , 2h; iii)  $H_2/Pd/C$ , MeOH, 12h; iv)  $BH_3 \cdot Me_2S$ , THF, t.a., 2h; v)  $Pd(OH)_2$ ,  $H_2$ , MeOH, 12h.

Schéma 6

En parallèle, Lhommet et coll. ont récemment étudié la stéréo- et la chimiosélectivité de la réaction de réduction d'ester bicyclique en fonction de l'agent réducteur utilisé.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Calosso, M.; Wargner, M.; Gendrineau, T.; Petite, M.; Kadouri-Puchot, C.; Dechoux, L. *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, *4*, 4.

<sup>11</sup> Noël, R.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued M.-C. ; Lhommet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 476.

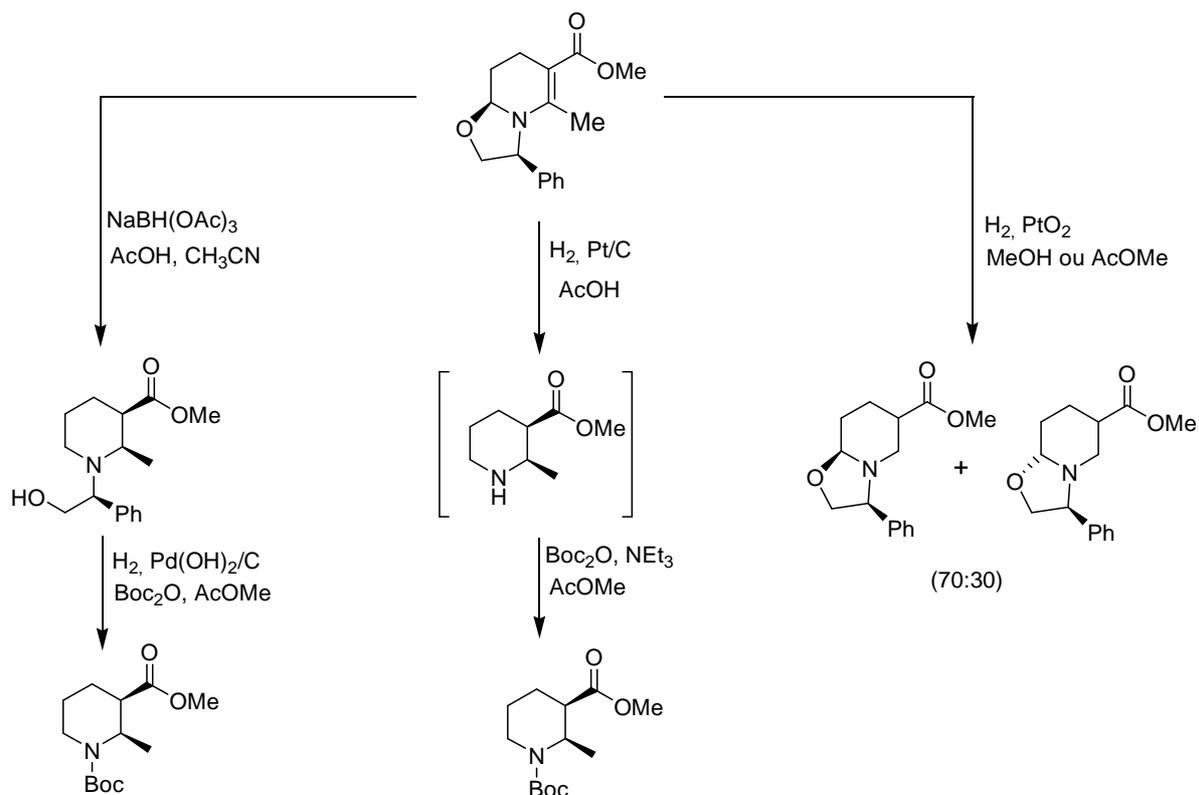


Schéma 7

#### 1.2.4. Via un allylsilane

Dans le chapitre 1, nous avons évoqué les travaux de Hiemstra, qui prépare des pyrrolidines par addition intramoléculaire d'un fragment allylsilane sur un *N*-acyliminium (Schéma 8).<sup>12</sup> Cette voie peut également être étendue à la synthèse de pipéridines, ceci avec de bons résultats et une stéréosélectivité *trans* lors de l'utilisation d'un acide de Lewis ou de Brønsted.

<sup>12</sup> Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3155.

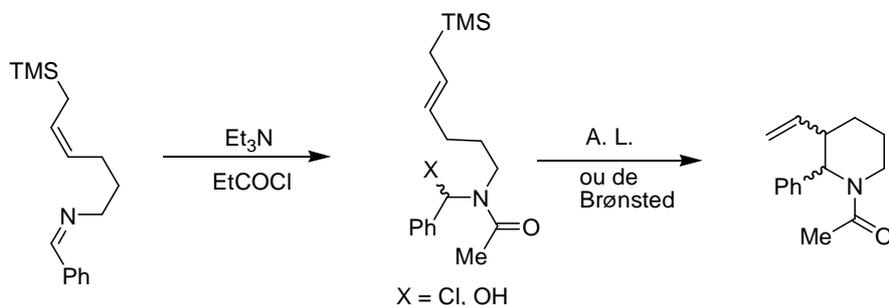


Schéma 8

### 1.2.5. Via une amine portant un groupe partant

Très récemment, Liu a mis au point une nouvelle voie d'accès aux pipéridinines 2,3-disubstituées.<sup>13</sup> Cette nouvelle méthodologie est basée dans un premier temps, sur la condensation du 4-pivaloxybutanal **A** et de l'imine **B** pour accéder au substrat **C** avec un excellent excès énantiomérique. L'amine résultante est ensuite protégée par le Boc<sub>2</sub>O après clivage de l'auxiliaire chiral en milieu acide, puis la fonction alcool est convertie en azoture avec inversion de la configuration. Enfin, la pipéridine **F** est construite par déplacement intramoléculaire du mésylate issu de la seconde fonction alcool (Schéma 9).

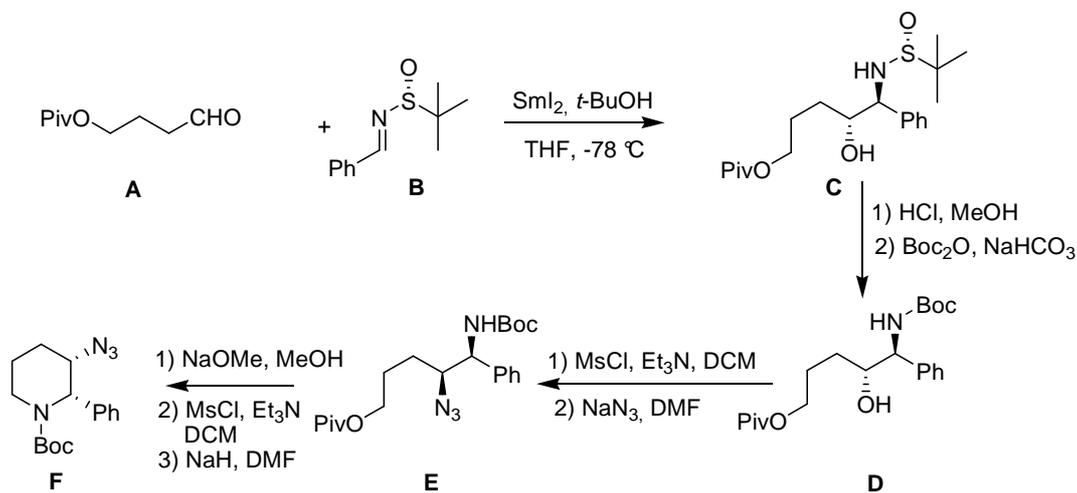


Schéma 9

<sup>13</sup> Liu, R.-H.; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3307.

1.2.6. *Via* un réarrangement Ireland-Claisen et addition de Michael

Très récemment, Garrido a mis au point une nouvelle voie d'accès aux pipéridinines 2,3-disubstituées.<sup>14</sup> Cette méthode met en jeu des adduits de Baylis-Hillman acétylés. Ces adduits subissent un réarrangement d'Ireland-Claisen, suivi d'une étape d'addition-1,4 hautement diastéréosélective d'amidure pour conduire, après cyclisation aux  $\delta$ -lactames. Ces produits sont ensuite convertis en pipéridines *via* des étapes d'hydrogénolyse et de réduction (Schéma 10).

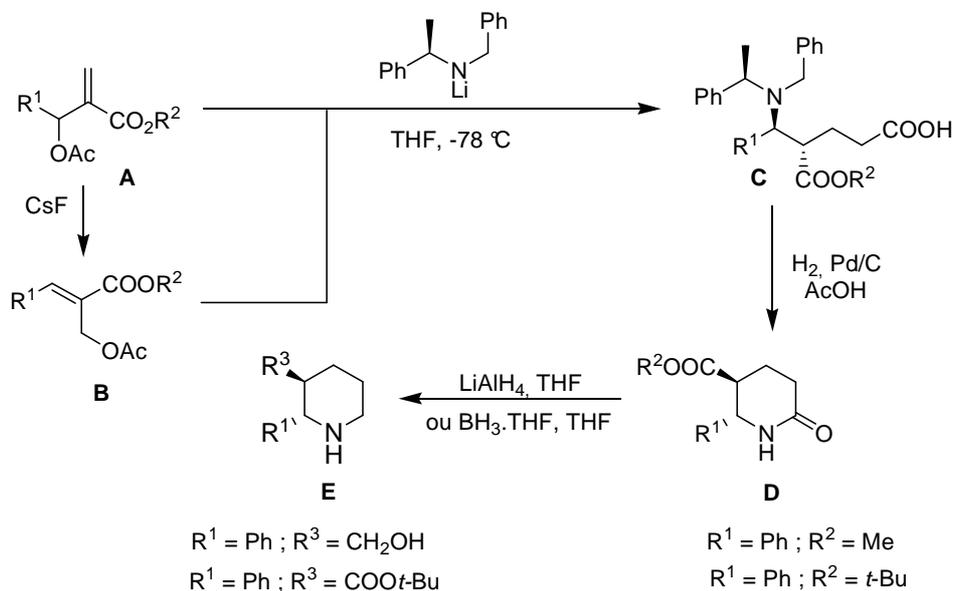


Schéma 10

<sup>14</sup> Garrido, N. M.; Garcia, M.; Diez, D.; Rosa Sanchez, M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Org. Lett.* **2008**, *9*, 1687.

## 2. Nouvel accès aux pipéridines 2,3-disubstituées *via* une séquence hydrozirconation / iodation

### 2.1. Stratégie de synthèse

Dans le chapitre 1, nous avons synthétisé des amines homoallyliques optiquement actives. Celles-ci nous ont permis d'obtenir des pyrrolidines sous forme énantiopure *via* une séquence hydrozirconation / cyclisation (Schéma 11).

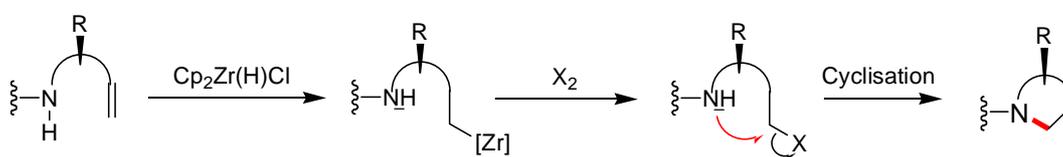


Schéma 11

Dans ce cas précis, nous avons montré que la fonction amine secondaire était inerte vis-à-vis du réactif de Schwartz permettant l'hydrozirconation quantitative de la double liaison C=C avec des quantités limitées de réactif de Schwartz.

De plus, la fonction nucléophile (amine) présente sur le substrat n'est ni masquée ni protégée, et réagit donc directement avec le centre électrophile généré après iodolyse du zirconocène intermédiaire.

Dans cette partie, nous envisageons de fonctionnaliser la double liaison C=C, selon une séquence hydrozirconation / halogénéation à partir d'un substrat possédant une seconde fonction réductible mais inerte vis-à-vis du réactif de Schwartz, puis dans un second temps de générer un centre nucléophile lequel pourra réagir avec le centre électrophile créé préalablement.

Appliquée aux alcènes monosubstitués, la séquence hydrozirconation / iodation constitue une méthode de choix pour la préparation régiosélective de dérivés iodés. La réaction d'hydrozirconation se révélant hautement chimiosélective, notamment en présence d'esters encombrés (Voir Introduction), une telle séquence permet de concevoir un accès rapide aux composés cycliques *via* la génération séquentielle de site de polarité complémentaire.

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

Cette démarche appliquée aux *N*-allyl aminoesters constitue une approche directe vers les pipéridines esters comme le montre le schéma 12.

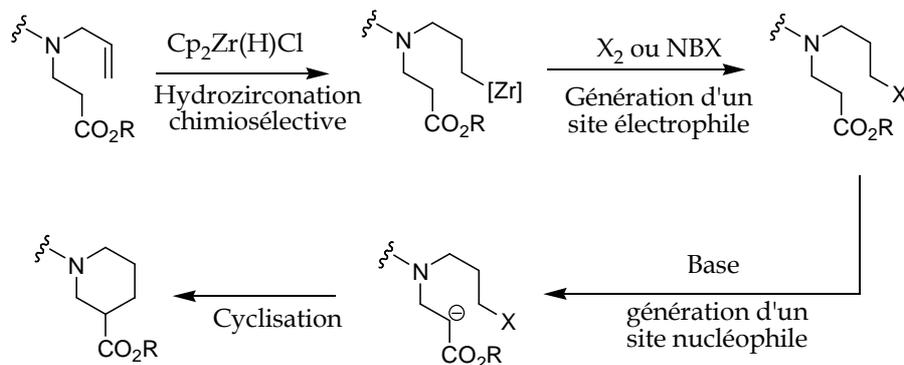


Schéma 12

Comme nous l'avons précisé dans la partie bibliographique, les pipéridines 2,3-disubstituées comptent parmi les hétérocycles azotés possédant le plus d'applications, nous envisageons donc d'appliquer cette démarche à ce type de structure et ceci en version asymétrique.

L'accès au squelette pipéridine ester pourrait être envisagé selon l'analyse rétrosynthétique suivante (Schéma 13). L'étape de cyclisation impliquerait un  $\beta$ -aminoester possédant sur un des bras de l'atome d'azote un fragment iodopropyle **I**. A ce stade, nous espérons que le contrôle de la configuration du centre stéréogène portant la fonction ester soit induite par la présence d'un substituant sur le carbon adjacent. L'installation de l'atome d'halogène en position terminale de la chaîne latérale azotée peut être effectuée selon une séquence hydrozirconation / halogénéation appliquée à l'alcène **II**. La présence de la fonction ester de *t*-butyle a pour rôle de favoriser l'hydrozirconation stéréosélective de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$ , les esters volumineux étant moins réactifs que les doubles liaisons  $\text{C}=\text{C}$  vis-à-vis du réactif de Schwartz. L'accès aux  $\beta$ -amino-esters sous forme optiquement pure peut être effectué par addition-1,4 de l'amidure de lithium secondaire, dérivé de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine développée par Davies.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> (a) Braodley, K. ; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1743. (b) Ichihara, O.; Davies, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 183. (c) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1153.

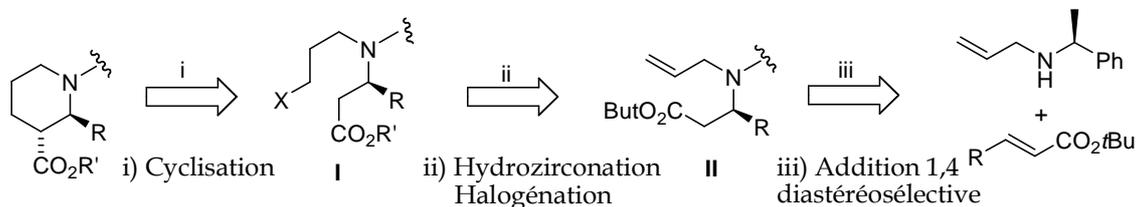


Schéma 13

## 2.2. Etude préliminaire

### 2.2.1. Synthèse de $\beta$ -aminoesters *N*-allylés

Dans l'approche développée par Davies le fragment allylique est utilisé en tant que groupe protecteur, en revanche dans notre cas, ce fragment constitue le précurseur du site électrophile et sera inclus dans la structure des molécules cibles.

L' $\alpha$ -méthylbenzylamine est un excellent auxiliaire chiral pour ce type de transformation et possède, en outre, l'avantage d'être aisément clivable par hydrogénolyse ce qui ouvre de nombreuses perspectives en synthèse.

Ici, le rôle de l'ester de *t*-butyle est double, dans un premier temps, nous avons vu que la chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation était liée à la taille de l'ester, mais ce choix repose également sur la diastéréosélectivité de l'étape d'addition de l'amidure *N*-allylé sur les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. En effet, on observe une chute de la diastéréosélectivité lors de l'utilisation d'esters moins encombrés comme le montrent les résultats obtenus par Davies (Tableau 1).<sup>16</sup>

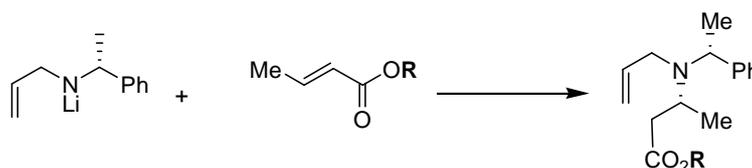


Schéma 14

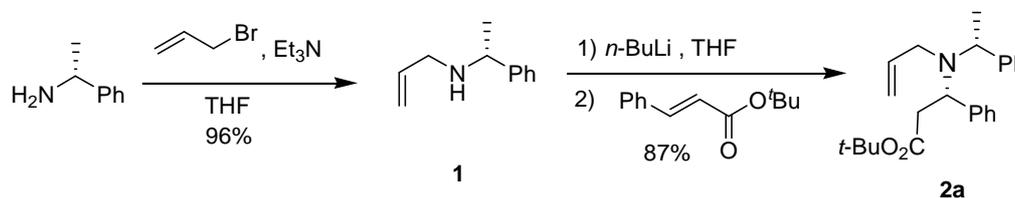
(d) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1411. (e) Davies, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1999.

<sup>16</sup> (a) Davies, S. G.; Fenwick, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1109. (b) Davies, S. G.; Smyth, G. D.; Chippindale, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3089.

Tableau 1

R	Rendement	e.d.
Me	71	95 :5
Bn	85	98 :2
<i>t</i> -Bu	92	> 99 :1

Dans un premier temps, nous avons testé notre séquence réactionnelle à partir d'un substrat modèle. Dans cette optique, la *N*-allyl-1-phényléthylamine **1** est synthétisée par alkylation de la  $\alpha$ -méthylbenzylamine par le bromure d'allyle en présence de triéthylamine dans le THF. Cette amine est ensuite engagée dans la procédure décrite par Davies. L'amidure de lithium est généré à 0°C par addition de *n*-butyllithium sur une solution de l'amine **1** dans le THF. Puis un léger défaut de cinnamate de *t*-butyle est ajouté à -78 °C. L'analyse du brut réactionnel montre une conversion totale et la présence d'un seul diastéréoisomère. L'amino ester modèle **2a** est isolé avec un rendement de 87%.



### 2.2.2. Chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation

Nous avons évalué la chimiosélectivité de l'étape d'hydrozirconation sur notre substrat modèle **2a**, en utilisant 1.1 équivalent de réactif de Schwartz, la fonction ester demeurant potentiellement réductible. Après 40 min d'agitation à température ambiante, le réactif de Schwartz est totalement consommé, un équivalent de diiode est alors ajouté, puis la réaction est maintenue sous agitation pendant une heure. L'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C révèle que l'hydrozirconation de la double liaison C=C est totale et chimiosélective, le composé iodé **2'a** étant obtenu quantitativement et très proprement.

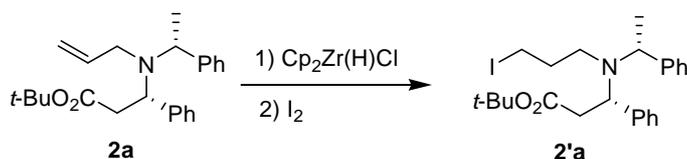


Schéma 16

### 2.2.3. Optimisation des conditions de cyclisation

Par la suite, le dérivé iodé intermédiaire **2'a** est engagé sans purification dans l'étape de cyclisation. Nous avons pour cela reproduit les conditions mises au point par Zhou et Yao,<sup>17</sup> qui utilisent deux équivalents de LiHMDS dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$ , puis retour à température ambiante. Dans ces conditions, le produit de cyclisation **3a** est obtenu avec un rendement de 77% et une diastéréosélectivité totale en faveur de l'isomère *trans*. La stéréochimie *trans* est déduite de la constante de couplage  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 10.2 \text{ Hz}$ , caractéristique de protons diaxiaux.

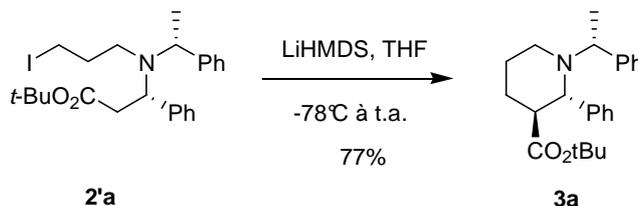


Schéma 17

### 2.3. Etude de substrat

Afin d'étendre la gamme de piperidines esters, une série d'esters  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés substitués en position 2 par différents groupements aryliques, hétéroaryliques et aliphatiques ont été préparés selon deux voies de synthèse.

Les esters substitués par un groupement aromatique ou vinylique ont été préparés *via* une réaction de Horner-Emmons « voie **A** », ceux contenant un groupement aliphatique selon une réaction de Wittig « voie **B** » (Schéma 18).

<sup>17</sup> (a) Zhou, J. ; Burns, D. ; Zhang, C. ; Xu, M. ; Weng, L. ; Qian, D.-Q. ; He, C. ; Lin, Q. ; Li, Y.-L. ; Shi, E. ; Agrios, C. ; Metcalf, B. ; Yao, W. *Synlett* **2007**, 460. (b) Sibi, M. ; He, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1749.

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

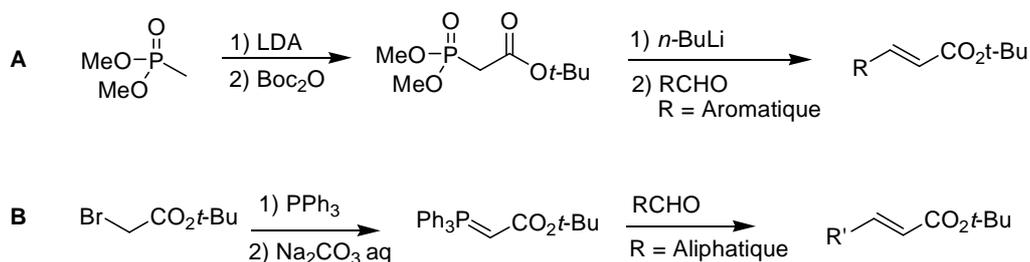


Schéma 18

Tableau 2

Entrée	R	Méthode	Rendement
1	Ph	A	97
2	2-Thienyle	A	97
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	86
4	3-Pyridyle	A	89
5	Cinnamyle	A	89
6	<sup>i</sup> Pr	B	71
7	Bn	B	71

Ces différents esters sont obtenus avec de bons rendements et une stéréochimie *E* majoritaire ou exclusive. La présence de l'isomère *Z* minoritaire n'est ici pas un obstacle, l'isomère *Z* étant inerte dans l'étape d'addition-1,4 décrite par Davies.

Les esters ainsi obtenus sont ensuite engagés dans l'étape d'addition diastéréosélective de l'amidure de lithium généré à partir de l'amine **1**, pour conduire aux β-aminoesters **2** correspondants. Les rendements s'échelonnent de 70 à 90% et les rapports diastéréoisomériques sont excellents (e.d. > 95%) quel que soit le groupement R (arylique, hétéroarylique ou aliphatique), à l'exception du β-aminoester **2h** (R = Ph-CH=CH-) qui est obtenu avec une diastéréosélectivité moyenne (e.d. = 84%). Dans ce cas, le diastéréoisomère majoritaire peut être isolé sous forme diastéréoisomériquement pure, après purification par chromatographie sur gel de silice (Tableau 3).

Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

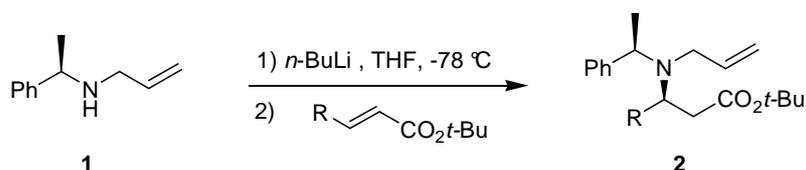


Schéma 19

Tableau 3

Entrée	produit	R	Rendement	e.d.(%)
1	2a	Ph	87	> 95
2	2b	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	> 95
3	2c	2-Thienyle	90	> 95
4	2d	3-Pyridyle	76	> 95
5	2e	Me	84	> 95
6	2f	<sup>i</sup> Pr	81	> 95
7	2g	Bn	68	> 95
8	2h	Cinnamyle	75	84

Ces β-amino-esters **2b-2h** sont soumis à la séquence hydrozirconation / iodation dans les conditions définies précédemment. Les dérivés iodés correspondants sont obtenus quantitativement. Il est à noter que l'étape d'hydrozirconation, dans le cas du composé **2h**, possédant deux doubles liaisons C=C, s'opère sélectivement sur la double liaison C=C la moins encombrée. Ces différents composés iodés sont alors engagés dans l'étape de cyclisation, en présence de LiHMDS, pour conduire aux pipéridines 2,3-disubstituées **3**, excepté pour le composé **3f**, (R = *i*-Pr), obtenu par traitement au LDA.

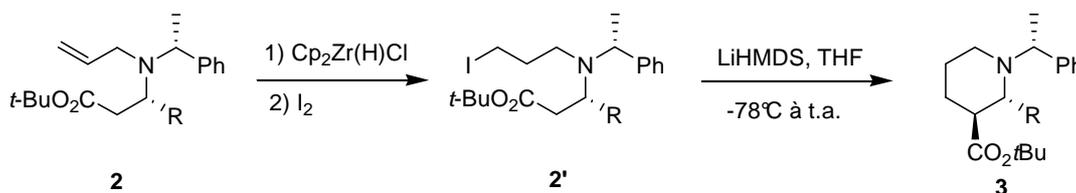


Schéma 20

Tableau 4

Entrée	produit	R	Rendement
1	3a	Ph	77
2	3b	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	72
3	3c	2-thienyle	79
4	3d	3-pyridyle	51
5	3e	Me	55
6	3f	<sup>i</sup> Pr	64
7	3g	Bn	58
8	3h	Cinnamyle	69

Les pipéridines esters 2,3-disubstituées (**3a-3h**) sont obtenues avec de bons rendements (50-80%) et une diastéréosélectivité totale en faveur de l'isomère *trans*.

Cette méthode est très générale et donne accès aux β-aminoesters portant un groupement arylique (entrées 1 et 2), un groupement hétéroaromatique (entrées 3-4), un groupement aliphatique (entrées 5-7) ou encore un groupement vinylique sur le carbone 2 (entrée 8).

La configuration *trans* de cette série de pipéridines esters **3** se déduit également de la constante de couplage  $J_{2,3}$ . Par ailleurs une étude nOé effectuée sur le composé **3h** confirme l'agencement *trans* des deux substituants sur la pipéridine. On observe en effet une corrélation entre l'hydrogène H<sup>3</sup> du cycle et un des hydrogènes de groupement cinnamyle.



Schéma 21

## 2.4. Origine de la stéréosélectivité

Pour rendre compte de la stéréosélectivité observée, nous pouvons dans un premier temps nous intéresser à la géométrie de l'énolate mis en jeu lors de l'étape de cyclisation. Contrairement aux énolates résultant de l'addition-1,4 d'amidures sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés, dont la géométrie est rigidifiée par une chélation avec l'atome d'azote voisin, les énolates obtenus par déprotonation par le LiHMDS (ou plus généralement par les amidures) sont connus pour adopter une configuration *E* sans chélation,<sup>18</sup> ce qui leur confère une plus grande liberté conformationnelle. Dans ces conditions, nous pensons que la haute stéréosélectivité observée lors de la cyclisation, découle d'un état de transition de conformation pré-chaîse très favorable. En effet, il semble raisonnable que le substituant volumineux (le substituant R, dans le cas du composé **2'** représenté sur le schéma 22) se positionne préférentiellement quasi-perpendiculairement au plan de l'énolate. Ainsi la chaîne portant le centre électrophile peut adopter une conformation pré-chaîse et être idéalement orientée à proximité de l'énolate. La discrimination des deux faces de l'énolate résulterait alors d'un équilibre fortement déplacé vers le rotamère le moins encombré, ce qui place l'énolate dans une position *pseudo*-équatoriale.

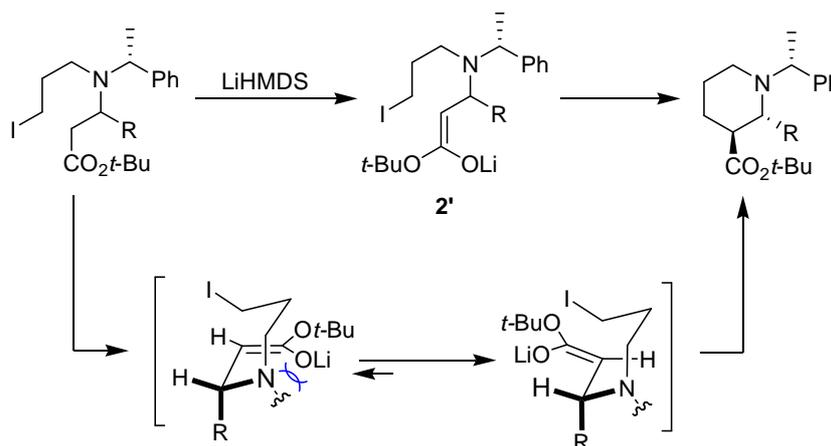


Schéma 22

<sup>18</sup> Abraham, E. ; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5855.

Nous nous sommes également interrogés sur la possibilité de mettre en place une procédure « one-pot ». A cet effet, nous avons démontré que la séquence d'hydrozirconation / iodation pouvait être réalisée dans le THF. Dans ces conditions, la réaction d'hydrozirconation nécessite un temps réactionnel prolongé (environ une heure à une heure et demie); cependant, le produit iodé est obtenu par traitement à l'iode avec des rendements identiques. La séquence « one-pot » peut alors être mise en œuvre directement après l'étape d'iodolyse, par addition de la base à basse température, suivie d'une lente remontée à température ambiante. Cette séquence a été validée avec les substrats **2a** et **2b** pour conduire respectivement aux pipéridines **3a** et **3b** avec des rendements inférieurs de quelques pourcents, mais sans altération de la diastéréosélectivité (Schéma 23).

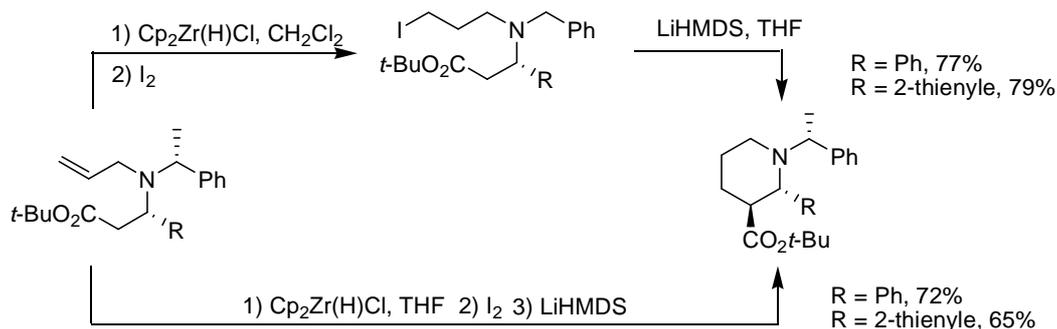


Schéma 23

Nous avons également vérifié que le résidu de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine pouvait être clivé pour conduire aux pipéridines esters non *N*-protégées. De nombreuses méthodes reposant sur une hydrogénolyse catalysée par le palladium ( $\text{H}_2$ , Pd/C) sont décrites dans la littérature.<sup>19</sup> Dans ces conditions nous obtenons la pipéridine **4** avec un rendement de 91%. Il est à noter que contrairement aux pyrrolidines, seule la position benzylique de la chaîne latérale est coupée.

<sup>19</sup> (a) Maison, W. ; Grohs, D. C. ; Prenzel, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1527. (b) Maison, W. ; Adiwidjaja, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 44, 5957. (c) Fujita, K. ; Fujii, T. ; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3525.

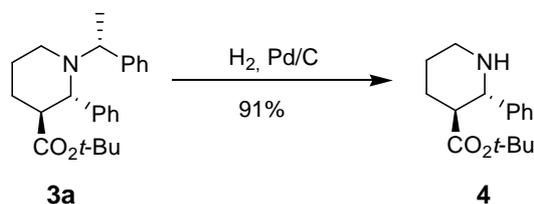


Schéma 24

Cette approche du squelette pipéridinique étant très générale, elle a donc été appliquée à la synthèse de dérivés des produits naturels.

### 3. Application à la synthèse de composés d'intérêt biologique

Le choix s'est porté sur la préparation d'un alcaloïde naturel, la (+)-Epilupinine, également à celle d'un Epi-analogue du CP-99,994, un puissant inhibiteur de la substance P, et à une octahydrobenzoquinoléine.

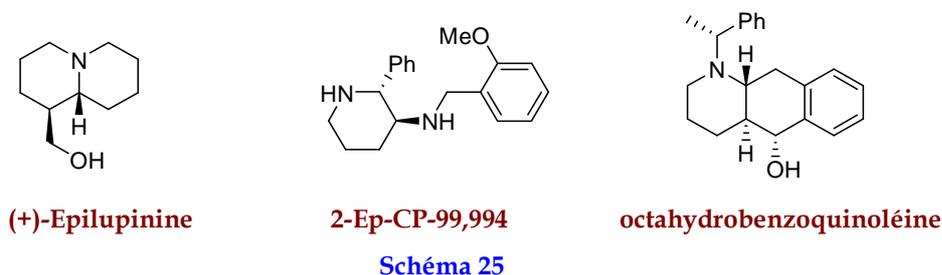


Schéma 25

#### 3.1. Synthèse asymétrique de (+)-Epilupinine

##### 3.1.1. Introduction

L'Epilupinine et la Lupinine sont des alcaloïdes naturels isolés du lupinus,<sup>20</sup> plantes légumineuses d'Amérique de Nord. Cette plante, fait partie d'une famille de plante à fleurs, les Fabacées.

<sup>20</sup> (a) Ma, S.; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286. (b) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Menard, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5433. (c) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; San Fat, C.; Natrass, G. L. *Arkinov* **2002**, *62*. (d) Huang, H.-L.; Sung, W.-H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6193. (e) Ledoux, S.; Marchalant, E.; Célérier, J.-

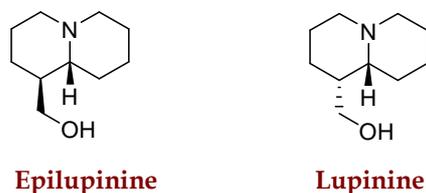


Schéma 26

### 3.1.2. Principales voies de synthèse

Parmi les nombreuses synthèses de l'Epilupinine reportées dans la littérature, dont la première remonte à 1967,<sup>21</sup> nous pouvons citer les travaux de Lhommet et son équipe qui ont développé une méthode de synthèse asymétrique de composés quinolizidiniques à partir d'esters pipéridiniques.<sup>22</sup> La construction de l'enchaînement caractéristique de l'Epilupinine est obtenue par déprotonation, suivie de l'introduction d'un fragment allyle *via* le bromure d'allyle. Le bras allylique est ensuite converti en dérivé bromé en position terminale selon une démarche proche de la notre, mais en plusieurs étapes.

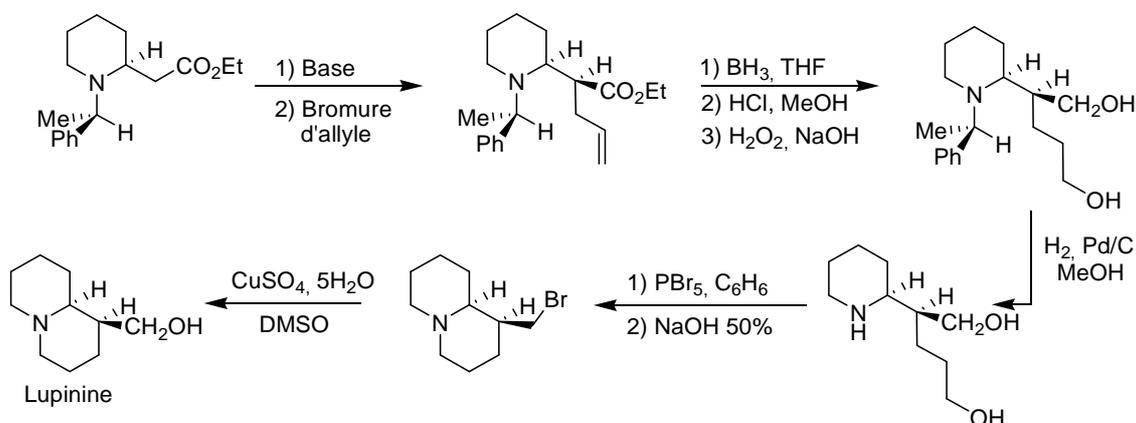


Schéma 27

P.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5397. (f) Mangeney, P.; Hamon, L.; Roussou, S.; Urbain, N.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10349. (g) West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8420. (h) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Bravo, A. A. *Synthesis* **1991**, 970. (i) Nagao, Y.; Mei, M.; Mashahoto, T.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 289.

<sup>21</sup> (a) Goldberg, S. I.; Ragade, I. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1046. (b) Van Tamelen, E.; Foltz, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7372. (c) Gerrans, G. S.; Howard, A. S.; Orlek, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4171. (d) Célérier, J.-P.; Richaud, M. G.; Lhommet, G. *Synthesis* **1983**, 195. (e) Bremmer, M. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3661.

<sup>22</sup> Ledoux, S.; Marchalant, E.; Célérier, J.-P.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5397.

### 3.1.3. Application

Dans notre cas, nous envisageons la synthèse de la (+)-Epilupinine selon l'approche rétrosynthétique suivante (Schéma 28). Notre méthodologie conduisant à un enchaînement *trans* entre le substituant en position 2 et la fonction ester 3 de la pipéridine, la fonction alcool pourrait être obtenue par réduction d'un ester, *t*-butylique dans notre cas. Le cycle accolé peut quant à lui être construit par déplacement intramoléculaire d'un dérivé halogéné ou tosylé généré à partir d'un alcool. Cette fonction alcool devant être protégée, le choix d'un groupement benzyle permettrait de déprotéger conjointement l'amine secondaire et l'alcool. Le squelette pipéridinique serait obtenu *via* la séquence hydrozirconation / iodation / cyclisation que nous venons de développer. Le  $\beta$ -amino-ester précurseur serait quant à lui préparé selon la méthode de Davies.

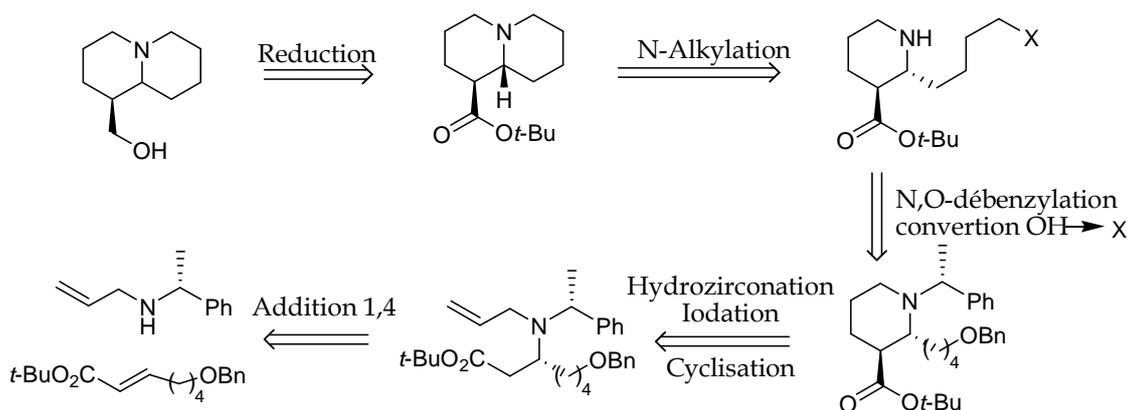


Schéma 28

Nous avons donc préparé dans un premier temps l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **5** possédant la chaîne requise à fonction alcool protégée par un groupement benzyle selon le schéma suivant :

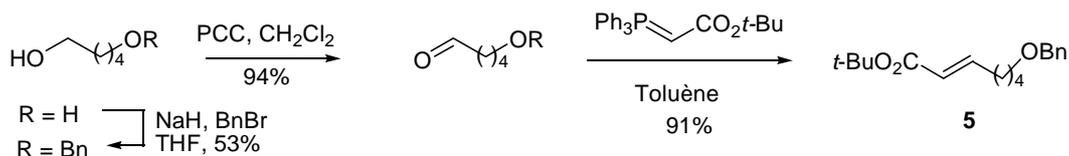


Schéma 29

L'ester **5** est soumis à l'étape d'addition-1,4 dans les conditions de Davies pour donner le  $\beta$ -amino-ester précurseur du squelette pipéridinique avec un bon rendement et excellente diastéréosélectivité. Ce dernier est engagé dans la séquence hydrozirconation / iodation / cyclisation pour conduire à la pipéridine 2,3-disubstituée de configuration exclusivement *trans* (Schéma 30).

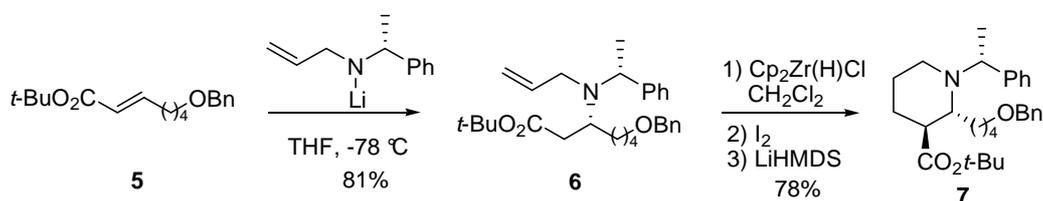


Schéma 30

La suite de la synthèse met en jeu la déprotection des fonctions amine et alcool par hydrogénolyse. Cette étape est quasi quantitative et permet d'obtenir l'aminoalcool correspondant, lequel est ensuite traité par le  $\text{SOCl}_2$  pour donner l'amine chloré sous forme de chlorhydrate.<sup>23</sup> De la triéthylamine est ajoutée pour libérer l'amine et piéger le HCl formé à l'étape de cyclisation, conduisant au bicyclic azoté **9**. L'Epilupinine est alors obtenue après réduction de la fonction ester par le  $\text{LiAlH}_4$ . Son pouvoir rotatoire est de  $\alpha_D = +30.7$  (c 1.4, EtOH) ce résultat est en accord avec les données de littérature  $\alpha_D = +32$  (c 1.49, EtOH).<sup>24</sup>

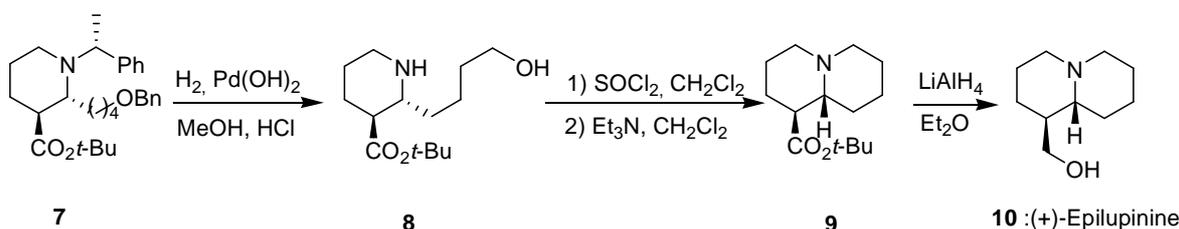


Schéma 31

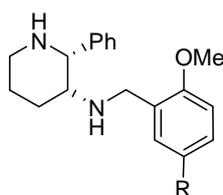
<sup>23</sup> Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; Darro, F.; Kiss, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2062.

<sup>24</sup> Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 289.

### 3.2. Synthèse asymétrique de 2-Epi-CP-99,994

#### 3.2.1. Introduction

Le CP-99,994 est un puissant inhibiteur de la substance P, une substance antagoniste des récepteurs NK-1. Des antagonistes de ce type peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments, permettant de prévenir ou de combattre les conséquences pathologiques du stress, notamment au niveau cardiovasculaire. Le CP-99,994 peut également être utilisé en association avec d'autres agents thérapeutiques agissant dans la sphère cardiovasculaire selon différents mécanismes d'action.



CP-99,994

Cette activité biologique remarquable, combinée à une faible abondance naturelle et à un squelette pipéridinique très original, ont suscité un intérêt synthétique considérable ces vingt dernières années, en témoignent les nombreuses publications concernant la synthèse de pipéridines *cis*-2,3-disubstituées.<sup>25</sup> En revanche, très peu de synthèses de pipéridines *trans* sont décrites dans la littérature.

<sup>25</sup> (a) Davies, F. A.; Zhang, Y.; Li, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7838. (b) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashaf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 3517. (c) Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7979. (d) Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5071. (e) Rosen, T.; Seeger, T. F.; McLean, S.; Desai, M. C.; Guarino, K. J.; Bryce, D.; Pratt, K.; Heym, J.; Chalabi, P. M.; Windels, J. H.; Roth, R. W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3197. (f) Desai, M. C.; Lefkowitz, S.; L. Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, M. J. *Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.

### 3.2.2. Principales voies de synthèse

A notre connaissance, une seule synthèse de l'analogue *trans* du CP-99,994, et plus précisément de l'isomère (2*R*, 3*S*), a été décrite à ce jour par Liu et coll.<sup>26</sup> Les auteurs avaient envisagé d'accéder au *cis* CP-99-994 par une substitution nucléophile de type S<sub>N</sub><sup>2</sup> d'un mésylate *trans* dérivé d'une pipéridinone décrite précédemment.<sup>27</sup> Le pipéridine **A** est convertie en 2-phényl-3-hydroxypipéridine en deux étapes *via* hydrogénation catalysée par le palladium et réduction de l'amide par le LiAlH<sub>4</sub>. Le mésylate **B** est ensuite obtenu de manière classique, puis engagé dans la réaction de substitution par traitement avec le sulfonamide en présence du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Cependant, dans ces conditions, le déplacement procède avec rétention de configuration. Ce qui peut être rationalisée par une double inversion de configuration résultant du passage intermédiaire par un aziridinium. Le produit **D** (2*R*, 3*S*)-CP-99,994, est obtenu après déprotection du groupement PMB et du groupement sulfonyle (Schéma 32).

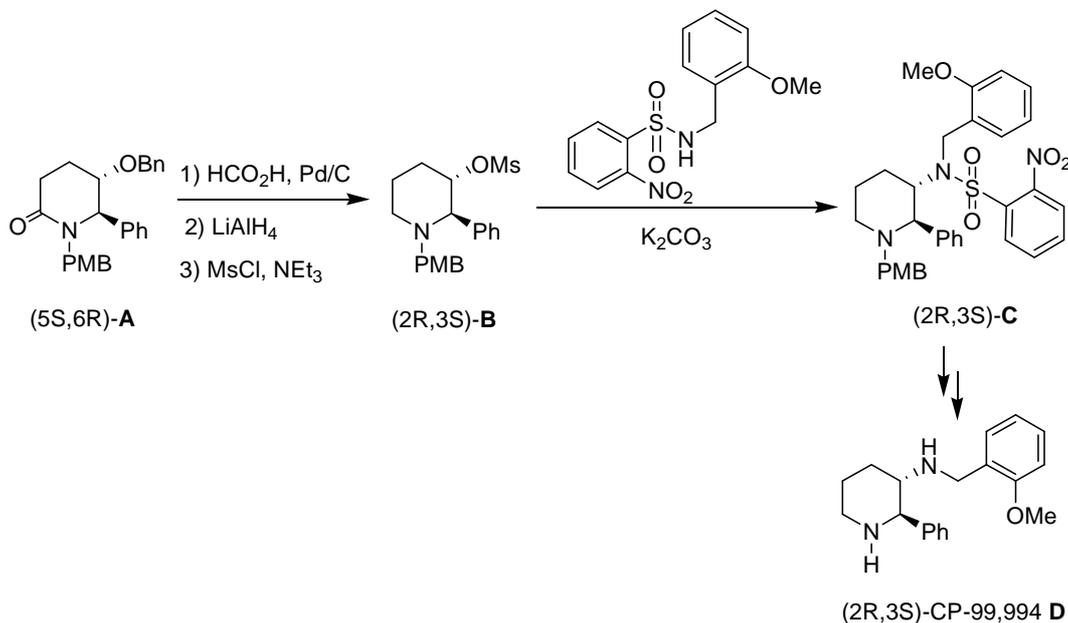


Schéma 32

<sup>26</sup> Liu, L.-X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3265.

<sup>27</sup> Liu, L.-X.; Ruan, Y.-P.; Guo, Z.-Q.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6001.

### 3.2.3. Application

Nous avons réalisé la synthèse de l'épimère en position 3 du CP-99-994 à partir de la pipéridine ester **3a**. La première étape consiste à convertir l'ester *t*-butylique en acide carboxylique par traitement avec de l'acide trifluoroacétique (TFA). L'acide pipéridinique est alors engagé dans un réarrangement de type Curtius par action du diphénylphosphinyl azide (DPPA) en présence de triéthylamine dans le toluène à 80°C.<sup>28</sup> L'isocyanate intermédiaire est traité par de l'alcool benzylique pour obtenir l'amine correspondante protégée par un groupement Cbz, lequel pourra être déprotégé simultanément avec l'amine du cycle.

Nous avons préféré passer intermédiairement par un carbamate, plutôt que d'effectuer une hydrolyse. En effet, l'hydrolyse des isocyanates s'accompagne souvent de la formation parasite d'uréthane, en outre les carbamates s'avèrent beaucoup plus faciles à purifier.

Le carbamate ainsi obtenu subit une double déprotection des amines primaire et secondaire par hydrogénation catalytique. L'épi-CP-99-994 est finalement obtenu par amination réductrice de l'amine primaire avec un rendement de 67% (Schéma 33). La réaction de Curtius est certes connue pour procéder avec rétention de configuration, néanmoins la configuration *trans* de la molécule peut être confirmée par la valeur de la constante de couplage entre les protons H<sup>2</sup> et H<sup>3</sup> du cycle de  $J_{2,3} = 9.3$  Hz alors que l'isomère *cis* se caractérise par une constante de  $J_{2,3} = 2.3$  Hz.<sup>29</sup>

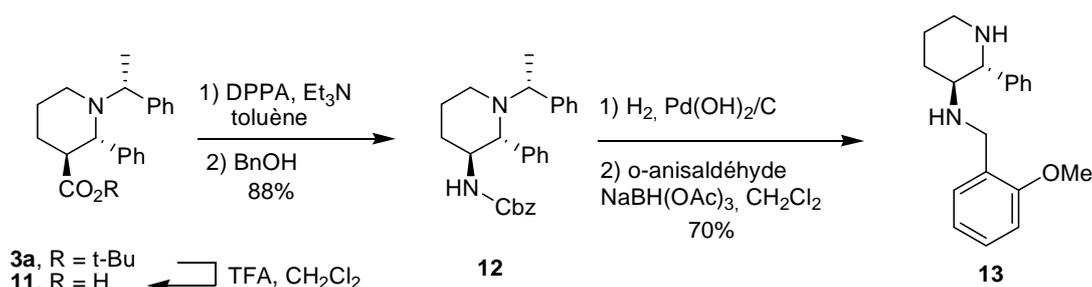


Schéma 33

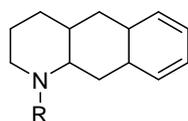
<sup>28</sup> Kanakubo, A.; Gray, D.; Innocent, N.; Wonnacott, S.; Gallagher, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4648.

<sup>29</sup> Desai, M. C.; Thadeio, P. F.; Lefkowitz, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5831.

### 3.3. Synthèse d'un dérivé d'octahydrobenzoquinoléine

#### 3.3.1. Introduction

Le squelette octahydrobenzoquinoléine est présent dans des nombreux composés naturels. Ils possèdent notamment des applications en tant qu'antagonistes dopaminergiques, par stimulation des récepteurs dopaminergiques, et pour cette raison ces composés ont suscité un important effort de synthèse.<sup>30</sup>



#### 3.3.2. Principales voies de synthèse

Parmi les nombreuses synthèses d'octahydrobenzoquinoléine reportées dans la littérature, dont les premières remontent aux années 70,<sup>31</sup> Smissman et coll. accèdent au squelette d'octahydrobenzoquinoléine selon une méthode directe, reposant sur une cyclisation de type Friedel et Crafts (Schéma 34).

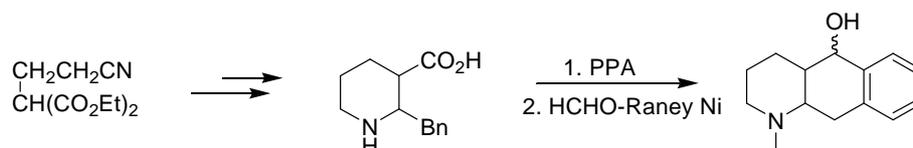


Schéma 34

<sup>30</sup> (a) Cannon, J. G.; Amoo, V. E. D.; Long, J. P.; Bhatnagar, R. K.; Flynn, J. R. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2529. (b) Tagmatarchis, N.; Thermos, K.; Katerinopoulos, H. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4165. (c) Thermos, K.; Froudakis, G. E.; Tagmatarchis, N.; Katerinopoulos, H. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 883.

<sup>31</sup> (a) Smissman, E. E.; El-Antabbly, S.; Hedrich, L. W.; Walaszek, E. J.; Tseng, L.-F. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 109. (b) Walsh, D. A.; Smissman, E. E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3705.

### 3.3.3. Application

La voie d'accès au squelette octahydrobenzoquinoline à jonction *trans* que nous proposons repose sur une stratégie similaire à la voie décrite ci-avant. Ainsi, la pipéridine **3g** a été, dans un premier temps, hydrolysée par le TFA puis, l'acide carboxylique résultant est converti en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle en présence d'une quantité catalytique de DMF. L'étape de cyclisation est ensuite mise en œuvre par ajout d' $\text{AlCl}_3$  pour conduire au tricyclic **14** avec un rendement de 87%. La purification de ce composé doit être menée rapidement par filtration rapide sur silice; en effet, après un temps prolongé sur silice on observe une épimerisation partielle en  $\alpha$  de la fonction cétone laquelle conduit à la jonction *cis*.

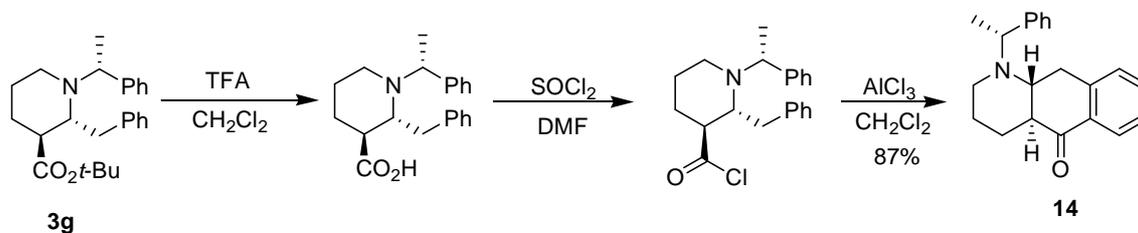


Schéma 35

Par la suite, la fonction cétone est réduite avec une haute stéréosélectivité par le  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol pour donner l'alcool **15**, lequel possède trois centres stéréogènes contigus de configuration contrôlée et pourrait être utilisé en tant que 'building block' pour accéder à des structures plus sophistiquées. L'origine de la haute stéréosélectivité observée résulterait de l'attaque préférentielle *pseudo* axiale (face Si du carbonyle) de l'hydrure, l'atome d'hydrogène axial sur le carbone voisin bloquant l'approche de l'équivalent hydrure par la face Ré du carbonyle.

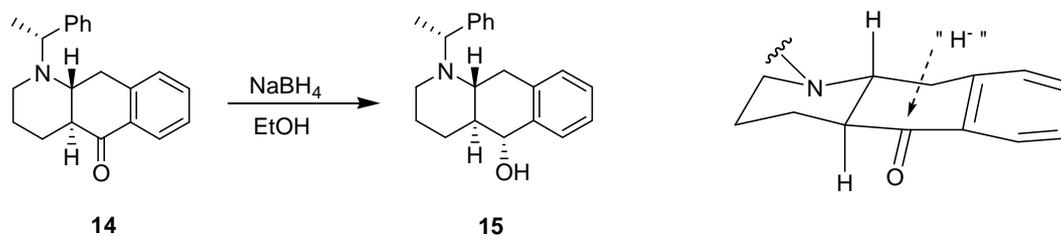


Schéma 36

#### 4. Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle stratégie de synthèse de composés pipéridiniques en utilisant la chimie du zirconium.

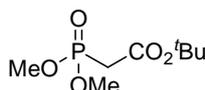
Cette stratégie a été appliquée à la synthèse asymétrique de pipéridines 2,3-disubstituées, lesquelles constituent de très intéressants précurseurs d'alcaloïdes. Cette méthodologie met en jeu l'addition diastéréosélective d'amidures chirales sur des esters  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés. Les  $\beta$ -aminoesters résultants sont engagés dans une séquence one-pot hydrozirconation/ iodation/ cyclisation conduisant aux pipéridines esters **2** avec un haut degré de stéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère *trans*.

Cette méthode a été illustrée pour la synthèse d'un alcaloïde naturel l'(+)-Epilupinine, un analogue du CP-99,994 qui est un puissant inhibiteur de la substance P et permet d'accéder à un dérivé octahydrobenzoquinoléine.

## 5. Partie expérimentale

### *tert*-butyl 2-(diméthoxyphosphoryl)acétate

Une solution de LDA (64 mmol) dans le THF (60 mL) est ajoutée lentement à une solution de méthylphosphonate de diméthyle (4.0 g, 32.2 mmol) dans le THF (20 mL) à -78°C. Après 30 min d'agitation, on ajoute au milieu réactionnel une solution de (Boc)<sub>2</sub>O (7.0 g, 32.2 mmol) dans le THF (30 mL) à -78°C, puis on remonte à t.a.. Après 1 h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (50 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite, pour donner 7 g de produit attendu qui est utilisé dans l'étape suivante sans purification.



Huile jaune pâle

Rendement : 97%

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.48 (s, 9H), 2.91 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H);

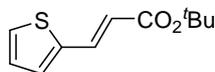
RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 27.9, 34.6 (d, *J* = 134 Hz), 53.0 (d, *J* = 6.2 Hz), 82.2, 164.6;

RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (101.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24.6;

### Procédure générale pour la préparation des esters α, β-insaturés (Procédure A)

Une solution de *n*-BuLi (2.5 M, dans l'hexane, 2 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2-(diméthoxyphosphoryl)-acétate de *tert*-butyle (1.12 g, 5 mmol) dans le THF (10 mL) à -78°C. Après 30 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde (5 mmol) dans le THF (3 mL) est ajoutée à -78°C. On agite pendant 30 min à -78°C puis une nuit à t.a.. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 5 mL). Les fractions organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt comme éluant pour donner les esters correspondants.

**(E)-3-(thiophén-2-yl)acrylate de *t*-butyle**



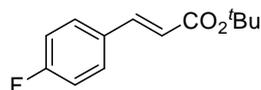
Rendement : 97%

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.52 (s, 9H), 6.17 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 28.2, 80.5, 119.0, 127.9, 130.4, 136.0, 139.7, 166.1;

Référence : Dawood, K. M. ; Solodenko, W. ; Kirschning, A. *Arkinov*, **2007**, 104.

**(E)-3-(4-fluorophényl)acrylate de *t*-butyle**



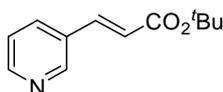
Rendement : 86%

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.45 (s, 9H), 6.21 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 8.6, 5.7$  Hz, 2H); 7.47 (d,  $J = 15.9$ Hz, 1H);

RMN  $^{19}\text{F}$  (235.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -110,6 (tt,  $J = 8.6, 5.4$  Hz);

Référence : Botella, L.; Nàjera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360.

**(E)-3-(pyridin-3-yl)acrylate de *t*-butyle**



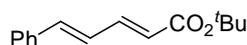
Rendement: 89%

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 (s, 9H), 6.17 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.2, 80.5, 119.0, 127.9, 130.4, 136.0, 139.7, 166.1;

Référence: Dawood, K. M.; Solodenko, W.; Kirschning, A. *Arkinov*, **2007**, 104.

**(2E,4E)-5-phénylpenta-2,4-diénoate de *t*-butyle**



Rendement : 89%

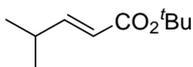
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.51 (s, 9H), 5.92 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 6.79-7.93 (m, 2H), 7.25-7.48 (m, 6H);

Référence : Huang, Z.-Z. ; Ye, s. ; Xia, W. ; Yu, Y.-H. ; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3096.

### Procédure générale pour la préparation des esters $\alpha$ , $\beta$ -insaturés (Procédure B)

Un mélange d'aldéhyde (10 mmol) et de  $\text{PPh}_3=\text{CO}_2^t\text{Bu}$  (3.78 g, 10 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) est agité pendant 6 h à t.a.. De l'eau (40 mL) est ajoutée et les phases séparées. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt comme éluant pour donner l'ester attendu.

#### (E)-4-méthylpent-2-énoate de *t*-butyle

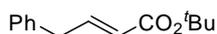


Rendement : 71%

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 5.69 (dd,  $J = 15.7$ , 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 15.7$ , 6.7 Hz, 1H);

Référence : Duguet, N, Harrison-Marchand, A., Madaluno, J. Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5745.

#### (E)-4-phénylbut-2-énoate de *t*-butyle



Rendement : 71%

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.47 (s, 9H), 3.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.73 (dm,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.99 (dt,  $J = 15.5$ , 6.8 Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H);

Référence : Bunnage, M. E. ; Davies, S. G. ; Goodwin, C. J. ; Ichihara, O. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3975.

### Procédure générale pour la préparation de *N*-allyl $\beta$ -amino esters 2

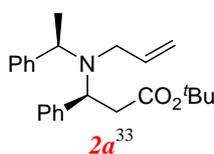
A une solution de (*S*)-*N*-allyl-1-phényléthylamine **1**<sup>32</sup> (1.2 g, 7.4 mmol) dans le THF (8 mL) à  $-78$  °C sous atmosphère d'argon, est ajoutée une solution de *n*-BuLi (1.6 M, dans l'hexane, 4.65 mL, 7.4 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 30 min à  $-78$ °C puis une solution de l'ester  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé

<sup>32</sup> Cardillo, G.; Orena, M.; Penna, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2263.

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

(5.7 mmol) dans le THF (3 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 1 h à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 5 mL), les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt comme éluant pour donner l'ainoester attendu.

#### (S)-3-(allyl((R)-1-phényléthyl)amino)-3-phénylpropanoate de *t*-butyle



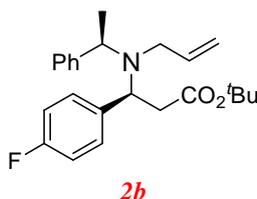
Huile jaune pâle

Rendement : 87%

$[\alpha]_D^{23} -2.10$  (*c* 3.25,  $\text{CHCl}_3$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 2.58 (dd,  $J = 14.7, 4.4$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 14.7, 6.3$  Hz, 1H), 3.14 (dm,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.02 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 8.8, 6.3$  Hz, 1H), 5.03 (dm,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.14 (dm,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.79 (ddt,  $J = 17.3, 10.1, 6.1$  Hz, 1H), 7.20-7.42 (m, 10H);

#### (S)-3-(allyl((R)-1-phényléthyl)amino)-3-(4-fluorophényl)propanoate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 87%

$[\alpha]_D^{23} -1.40$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 2.45 (dd,  $J = 14.5, 9.3$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 14.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.90 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J = 9.3, 5.8$

<sup>33</sup> Davies, S. G.; Fenwick, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1109.

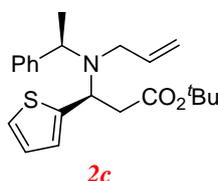
### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.70 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 5.6$  Hz, 1H), 6.88-7.35 (m, 9H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16.7, 27.9, 39.0, 49.6, 56.4, 58.6, 80.3, 114.9 (d,  $J = 20.9$  Hz), 115.7, 126.6, 127.5, 128.1, 129.5 (d,  $J = 7.8$  Hz), 137.5 (d,  $J = 3.0$  Hz), 138.8, 144.6, 161.8 (d,  $J = 245$  Hz), 171.1;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{F}$  : 384.2339 ; trouvée : 384.2349.

#### (S)-3-{allyl((R)-1-phényléthyl)amino}-3-(thiophén-2-yl)propanoate de *t*-butyle



Huile marron

Rendement : 90%

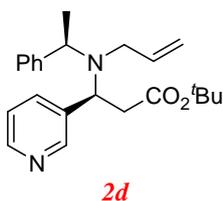
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -10.7$  ( $c$  3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.57 (m, 2H), 3.08 (dd,  $J = 15.1, 6.6$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 15.1, 5.9$  Hz, 1H), 4.04 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.73 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 6.0$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 3.4, 1.0$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 18.9, 27.9, 39.4, 50.0, 54.2, 57.2, 80.4, 116.1, 123.9, 124.3, 126.4, 126.7, 127.5, 128.1, 138.3, 144.3, 147.2, 170.8;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}$  : 372.1997 ; trouvée : 372.2002.

#### (S)-3-(allyl((R)-1-phényléthyl)amino)-3-(pyridin-3-yl)propanoate de *t*-butyle



Huile orange

Rendement : 76%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +2.9$  ( $c$  2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

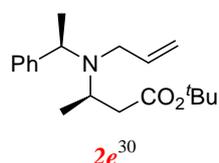
### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 2.58 (dd,  $J = 15.0, 9.3$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 15.0, 5.6$  Hz, 1H), 3.14 (dm,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.00 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H), 5.05 (dm,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.15 (dm,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.78 (ddt,  $J = 17.3, 10.1, 6.0$  Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H), 7.69 (dt,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17.5, 27.8, 37.9, 49.7, 56.80, 56.85, 80.6, 116.1, 123.1, 126.8, 127.4, 128.2, 135.3, 137.2, 138.3, 144.2, 148.4, 149.8, 170.7;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$  : 367.2386 ; trouvée : 367.2383.

#### (R)-3-(allyl((R)-1-phényléthyl)amino)butanoate de *t*-butyle



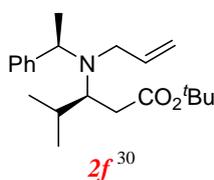
Huile jaune

Rendement : 84%

$[\alpha]_D^{23} +16.9$  ( $c$  1.8,  $\text{CHCl}_3$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.07 (dd,  $J = 14.4, 8.2$  Hz, 1H), 2.30 (dd,  $J = 14.7, 6.0$  Hz, 1H), 3.15 (tm,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.93 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 8.8, 6.3$  Hz, 1H), 5.00 (dm,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.12 (dm,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 17.3, 10.1, 6.1$  Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H).

#### (S)-3-{allyl((R)-1-phényléthyl)amino}-4-méthylpentanoate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 81%

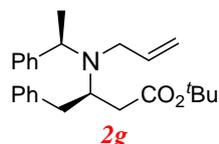
$[\alpha]_D^{23} +52.7$  ( $c$  1.85,  $\text{CHCl}_3$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.81 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.39-1.42 (m, 12H), 1.63 (m, 1H), 1.85 (dd,  $J = 16.0, 3.3$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H),

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

2.93-3.20 (m, 3H), 3.89 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.08 (ddd,  $J = 10.1, 1.9, 1.0$  Hz, 1H), 5.21 (ddd,  $J = 17.3, 1.9, 1.2$  Hz, 1H), 5.85 (dddd,  $J = 17.3, 10.1, 7.3, 4.5$  Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

#### (R)- 3-{allyl((R)-1-phényléthyl)amino}-4-phénylbutanoate de *t*-butyle



Huile jaune pâle

Rendement : 68%

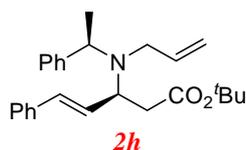
$[\alpha]_D^{23} -19.7$  ( $c$  2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.50 (dd,  $J = 13.2, 6.9$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 13.2, 7.3$  Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J = 15.3, 5.5$  Hz, 2H), 3.58 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.93 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J = 17.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.84 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 5.8$  Hz, 1H), 7.09-7.40 (m);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 19.9, 28.1, 38.0, 38.7, 48.9, 57.1, 57.7, 80.0, 115.6, 125.8, 126.6, 127.6, 127.95, 128.0, 129.5, 139.0, 140.3, 144.0, 171.8;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  : 380.2590 ; trouvée : 380.2581.

#### (S)-3-{allyl((R)-1-phényléthyl)amino}-5-phénylpent-4-énoate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 75%

$[\alpha]_D^{23} -26.8$  ( $c$  1.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.39-1.42 (m, 12H), 2.40 (dd,  $J = 14.3, 8.2$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 14.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.20 (dm,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 5.04 (dm,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.83 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 6.1$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 16.0, 7.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.18-7.46 (m, 10H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 18.7, 28.0, 39.7, 49.6, 57.1, 57.4, 80.2, 115.7, 120.2, 126.6, 127.3, 127.6, 128.0, 128.5, 129.7, 130.9, 137.1, 138.7, 144.9, 171.1;

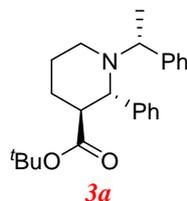
HRMS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> : 392.2590 ; trouvée : 392.2580.

### Procédure générale pour la préparation de pipéridine esters 3

A une solution d'ester (1 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) est ajouté le réactif de Schwartz Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl (283 mg, 1.1 mmol) en une portion à t.a.. On agite le milieu réactionnel pendant 30 min à t.a. jusqu'à ce que la solution devienne limpide puis on ajoute du diiode (1 mmol). La solution résultante est agitée pendant 1 h à t.a. puis diluée avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La phase organique puis lavée avec successivement une solution aqueuse d'HCl (1N, 2 x 2 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 2 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le résidu est dissous dans le THF (5 mL) puis une solution de LiHMDS (1 M, dans THF, 2 mL) est ajoutée goutte à goutte à -78°C. Le mélange réactionnel est maintenu 30 min à -78°C puis remonté à t.a. pendant 2 h. On ajoute de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP/AcOEt comme éluant pour donner la pipéridine ester correspondante.

#### (2S,3S)-2-phényl-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 77%

Température de fusion : 118°C

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +98.6 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

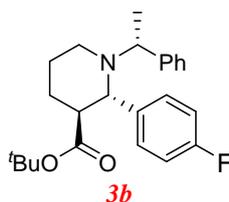
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.11 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45-1.69 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 2.52-2.70 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 6H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.1, 24.9, 27.6, 29.0, 44.6, 52.9, 54.5, 67.2, 79.7, 126.1, 127.4, 127.45, 127.7, 128.2, 128.7, 141.1, 144.3, 173.6;

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

HRMS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub> : 366.2433 ; trouvée : 366.2440.

#### (2S,3S)-2-(4-fluorophényl)-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Solide orange

Rendement : 72%

Température de fusion : 134°C;

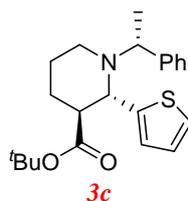
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +94.8 (c 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.08 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.63 (m, 3H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.19 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.43-2.60 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.65 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.44 (m, 8H); <sup>19</sup>F NMR δ -115.6 (tt, *J* = 8.7, 5.6 Hz);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.1, 24.9, 27.7, 29.0, 44.6, 53.1, 54.5, 66.3, 79.9, 115.1 (d, *J* = 21.1 Hz), 126.2, 127.4, 127.8, 130.0, 130.1, 137.0 (d, *J* = 2.8 Hz), 144.1, 162.1 (d, *J* = 245.2 Hz), 173.5 ;

HRMS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>F : 384.2339 ; trouvée : 384.2349.

#### (2S,3S)-1-((R)-1-phényléthyl)-2-(thiophén-2-yl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Cristaux incolores

Rendement : 79%

Température de fusion : 130°C;

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +92.3 (c 3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

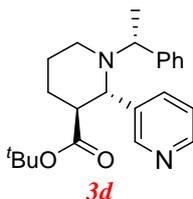
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.21-1.25 (m, 12H), 1.43-1.68 (m, 3H), 1.97 (dm, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 2.53 (dm, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H);

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.3, 24.7, 27.7, 28.8, 44.05, 54.3, 54.7, 62.0, 79.9, 125.1, 125.5, 126.2, 126.4, 127.5, 127.7, 144.1, 145.3, 173.4;

HRMS( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}$ : 372.1997; trouvé: 372.1995.

#### (2S,3S)-1-((R)-1-phényléthyl)-2-(pyridin-3-yl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 51%

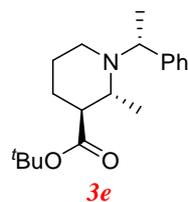
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +108.8$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.99 (s, 9H), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.31-1.53 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.13 (td,  $J = 11.3, 2.5$  Hz), 2.39-2.52 (m, 2H), 3.53 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.00-7.16 (m, 4H), 7.22 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.71 (dt,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = \text{Hz}$ , 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.2, 24.8, 27.7, 28.9, 44.5, 53.0, 54.9, 64.5, 80.3, 123.5, 126.3, 127.3, 127.9, 135.9, 136.9, 143.7, 149.0, 150.3, 173.1;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ : 367.2386 ; trouvée : 367.2377.

#### (2R,3S)-2-méthyl-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 55%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +7.9$  ( $c$  1.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

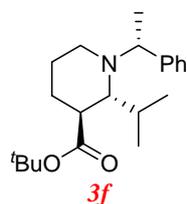
### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.52-1.83 (m, 3H), 2.14 (ddd,  $J = 11.6, 8.6, 3.3$  Hz, 1H), 2.22-2.37 (m, 2H), 3.22 (quint,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.01 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 3H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 13.2, 14.6, 24.2, 25.8, 20.1, 44.2, 50.1, 53.3, 56.4, 79.8, 126.2, 127.4, 127.9, 145.6, 174.4;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ : 304.2277 ; trouvée : 304.2271.

#### (2R,3S)-2-isopropyl-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Solide orange

Rendement : 64%

Température de fusion : 63°C;

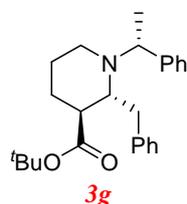
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +1.5$  ( $c$  2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.18-1.37 (m, 2H), 1.46-1.61 (m, 2H), 3.17 (dd,  $J = 7.0, 5.1$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 3H), 7.38 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17.7, 19.7, 20.6, 22.8, 24.1, 28.1, 28.4, 43.5, 44.0, 59.0, 60.9, 79.7, 126.1, 127.0, 127.9, 147.3, 174.9;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ : 332.2590 ; trouvée : 332.2586.

#### (2R,3S)-2-benzyl-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 58%

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

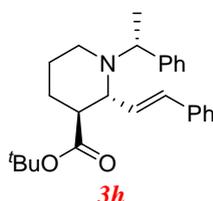
$[\alpha]_D^{23} +62.8$  (*c* 2.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.24 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.50-1.73 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.75-2.93 (m, 2H), 3.65 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.94-4.04 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.08-7.30 (m, 10H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 20.5, 21.1, 22.7, 28.1, 29.2, 42.2, 44.3, 56.9, 60.4, 79.6, 125.9, 126.5, 126.9, 128.2, 128.5, 128.9, 140.2, 147.3, 173.7;

HRMS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>: 380.2590 ; trouvée : 380.2595.

#### (2R,3S)-1-((R)-1-phényléthyl)-2-((E)-styryl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Solide jaune

Rendement : 69%

Température de fusion : 129°C;

$[\alpha]_D^{23} +77.0$  (*c* 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.34 (m, 1H), 1.44-1.60 (m, 2H), 2.12 (dt, *J* = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.34 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 6.7, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.0, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 8H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.4, 24.6, 27.7, 28.0, 44.2, 50.7, 64.6, 80.1, 126.2, 126.3, 127.4, 127.5, 127.8, 128.5, 130.5, 132.3, 136.9, 144.6, 173.7;

HRMS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>: 392.2588 ; trouvée : 392.2598.

#### (2R,3S)-2-phénylpipéridyl-3-carboxylate de *t*-butyle

Un mélange de **3a** (316 mg, 0.47 mmol), d'HCl<sub>aq</sub> (6 M, 0.14 mL) et de Pd/C (10%, 320 mg), dans l'EtOH (8 mL) est agité pendant 36 h à t.a. sous atmosphère d'hydrogène. Le mélange est filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner le sel d'ammonium.

Solide blanc

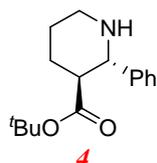
$[\alpha]_D^{23} +42.3$  (*c* 1, MeOH);

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.06 (s, 9H), 1.70-2.02 (m, 3H), 2.13 (dm,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.97 (td,  $J = 11.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 12.5, 8.8$  Hz, 1H), 3.35 (dm,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 5H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 22.6, 27.9, 28.1, 46.3, 63.0, 82.9, 129.7, 130.3, 131.2, 135.8, 171.7;

Le produit résultant est dissous dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) lavé avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  (10%, 5 mL) puis séché sur  $\text{MgSO}_4$  pour donner 204 mg de **4**.



Solide jaune

Rendement : 91%

Température de fusion :  $60^\circ\text{C}$ ;

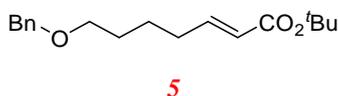
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +34.3$  ( $c$  1.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06 (s, 9H), 1.49-1.72 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.75 (td,  $J = 11.6, 2.7$  Hz, 1H), 3.07 (dm,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 5H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 25.0, 27.5, 28.6, 47.1, 50.8, 64.3, 79.7, 127.4, 127.8, 128.0, 142.1, 173.1;

#### (E)-7-benzyloxyhept-2-énoate de *t*-butyle

Un mélange de 5-benzyloxyheptanal<sup>34</sup> (2.74 g, 13.9 mmol) et de  $\text{PPh}_3=\text{CO}_2^t\text{Bu}$  (6.3 g, 16.7 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) est agité pendant 6 h à température ambiante. On ajoute de l'eau (50 mL), les phases sont séparées. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt : 98 / 2 comme éluant, pour donner 3.67 g de **5**.



Huile incolore

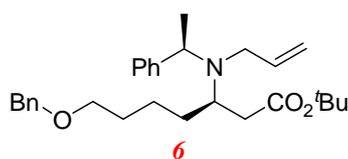
Rendement : 91%

<sup>34</sup> Chang, M.-Y. ; Chen, C.-Y. ; Chen, S.-T.; Chang, N.-C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7547.

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.40 (s, 9H), 1.42-1.65 (m, 4H), 2.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.39 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.66 (dt,  $J = 15.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.77 (dt,  $J = 15.6, 6.9$  Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H);  
RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 24.7, 28.1, 29.2, 31.7, 69.9, 72.9, 79.9, 123.1, 127.5, 127.5, 128.3, 138.4, 147.6, 166.0;  
HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ : 313.1780; trouvée : 313.1790.

#### (R)-3-{allyl((R)-1-phényléthyl)amino}-7-(benzyloxy)heptanoate de *t*-butyle



Huile jaune

Rendement : 81%

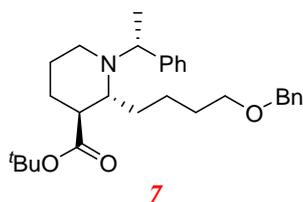
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -17.8$  ( $c$  0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.10-1.52 (m, 18H), 1.85 (dd,  $J = 14.4, 8.5$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J = 14.4, 4.6$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 15.6, 6.7$  Hz, 1H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.37 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.82 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.96 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.76 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 5.8$  Hz, 1H), 7.10-7.30 (m, 10H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 20.9, 23.4, 28.9, 23.4, 28.0, 29.7, 32.7, 38.0, 48.7, 54.7, 58.5, 70.4, 72.8, 79.8, 115.1, 126.7, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3, 138.7, 139.3, 144.3, 172.2;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_3$ : 452.3165 ; trouvée : 452.3166.

#### (2R,3S)-2-(4-(benzyloxy)butyl)-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridine-3-carboxylate de *t*-butyle



Huile incolore

Rendement : 78%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +20.8$  ( $c$  2.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

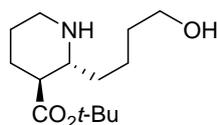
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.25 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.42-1.80 (m, 9H), 2.16 (ddd,  $J = 10.8, 6.6, 3.8$  Hz, 1H), 2.30 (ddd,  $J = 11.1, 8.0, 3.4$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 10.3, 5.7$  Hz, 1H), 3.30 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.50 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.81 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.15-7.38 (m, 10H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16.1, 21.9, 23.5, 23.9, 25.3, 28.1, 30.2, 44.6, 44.8, 56.8, 57.5, 70.3, 72.9, 79.7, 126.3, 127.1, 127.4, 127.6, 128.0, 128.3, 138.5, 146.3, 174.3;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_3$ : 452.3165 ; trouvée : 452.3155.

#### (1S,9aR)-octahydro-1H-quinolizine-1-carboxylate de *t*-butyle **9**

Un mélange de **7** (716 mg, 1.67 mmol), de Pd/C (10%, 380 mg) et d' $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (6 M, 0.5 mL) dans l'EtOH (40 mL) est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 36 h à t.a.. Le brut réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite, pour donner l'hydroxy ester **8** qui est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

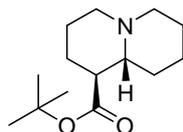


**8**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.44, 1.48-1.82 (m, 9H), 2.05 (m, 1H), 2.41 (td,  $J = 11.4, 3.5$  Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.31 (dm,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 5.44 (l s, 2H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 21.2, 23.1, 27.7, 27.9, 31.9, 32.3, 45.2, 47.8, 57.2, 61.5, 81.0.

A une solution de l'aminoalcool intermédiaire dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), est ajouté du  $\text{SOCl}_2$  (145  $\mu\text{L}$ ) et le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1 h. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis dilué dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). De la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.51 mL, 3.7 mmol) est ajoutée et le mélange résultant est agité pendant deux h à t.a.. De l'eau (5 mL) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant de l'éther comme éluant pour donner 244 mg de produit **9**.



**9**

Huile jaune

Rendement : 62%

$[\alpha]_D^{23} +37.6$  (c 1.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

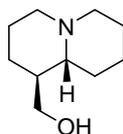
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.13-2.18 (m, 23H), 2.74 (tm, *J* = 11.1 Hz, 2H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 23.3, 23.5, 24.7, 27.0, 27.6, 29.7, 49.2, 55.0, 55.6, 62.6, 79.1, 173.2;

HRMS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>: 240.1964 ; trouvée : 240.1959.

### (+)-Epilupinine

Une solution de LiAlH<sub>4</sub> (1 N dans l'Et<sub>2</sub>O, 2 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de **9** (240 mg, 1 mmol) dans le THF (2 mL) et le mélange résultant est porté à reflux pendant 10 h. On ajoute de l'AcOEt (2 mL) lentement à 0°C, puis de l'eau (2 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 2 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées pour obtenir 160 mg de (+)-Epilupinine.



**10**

Cristaux incolores

Rendement : 94%

Température de fusion : 131°C;

$[\alpha]_D^{23} +30.3$  (c 1.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.10-1.31 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.55-2.09 (m, 10H), 2.51 (br s, 1H), 2.81 (tm, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24.2, 24.4, 25.0, 27.8, 29.1, 43.3, 56.3, 56.7, 64.3, 64.4;

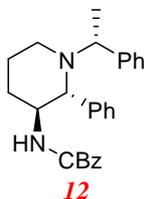
HRMS(ES<sup>+</sup>) : m/z [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 170.1545 ; trouvée : 170.1549.

### (2R, 3S)-2-phényl-1-((R)-1-phényléthyl)pipéridin-3-ylcarbamate de benzyle

A une solution de **3a** (0.87 g, 2.4 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) est ajouté du TFA (4.5 mL) à 0°C et la solution résultante est agitée pendant une nuit à t.a.. Le mélange est dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) et traité avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

concentrées sous pression réduite. L'acide brut (578 mg, 1.85 mmol, 85%) est dilué avec du toluène (20 mL). De la  $\text{NEt}_3$  (0.27 mL, 1.94 mmol) est ajoutée et du diphénylphosphoryl azide (0.42 mL, 1.85 mmol). Le mélange résultant est porté à  $80^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Le mélange réactionnel est refroidi puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis évaporées sous pression réduite. De l'alcool benzylique (0.58 mL, 5.55 mmol) est ajouté au résidu et le mélange résultant est chauffé à  $85^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP / AcOEt (5 : 1) comme éluant, pour donner le produit **12** (546 mg).



Solide jaune pâle

Rendement : 55%

$[\alpha]_D^{23} +79.7$  (c 0.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.14 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H), 1.27 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.53 (l d,  $J = 11.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.26 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.80-4.91 (m, 2H), 7.08-7.47 (m, 15 H);

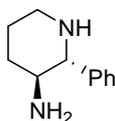
RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.0, 24.2, 32.7, 44.4, 54.9, 55.2, 65.9, 71.0, 126.1, 127.2, 127.5, 127.68, 127.72, 128.2, 128.3, 128.5, 136.6, 140.4, 144.1, 155.2, 1C est manquant;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) : m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ : 415.2386 ; trouvée : 415.2382.

#### (2R, 3S)-N-(2-méthoxybenzyl)-2-phénylpipéridin-2-amine CP-99-994 6

Un mélange de **12** (500 mg, 1.2 mmol), d' $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (6 N, 0.4 mL) et de Pd/C (10%, 280 mg) dans l'éthanol (6 mL) est agité sous atmosphère d'hydrogène, pendant 12 h à t.a.. Le brut réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le mélange est dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) puis lavé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner la (2R, 3S)-2-phénylpipéridin-3-amine (188 mg).

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs



(2*R*, 3*S*)-diamine

Solide blanc

Rendement : 88%

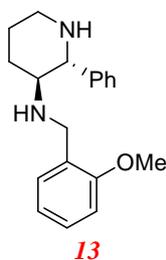
$[\alpha]_D^{23}$  -36.1 (*c* 1.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.13-1.38 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.66-2.85 (m, 2H), 3.11 (l d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H);

RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 25.7, 34.1, 42.1, 54.1, 70.9, 127.6, 127.9, 128.4, 142.1;

HRMS(ES<sup>+</sup>) : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: 177.1392 ; trouvée : 177.1393.

A une solution de diamine (180 mg, 1.02 mmol), de 2-méthoxybenzaldéhyde (139 mg, 1.02 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) est ajouté du NaBH(OAc)<sub>3</sub> (313 mg, 1.48 mmol) à t.a. sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement à t.a. pendant 20 h. Le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange EP /AcOEt (3 : 1) comme éluant, pour donner de produit **13** (211 mg).



**13**

Solide blanc

Rendement : 70%

$[\alpha]_D^{23}$  +64.8 (*c* 0.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.03 (qd, *J* = 12.7, 10.8, 4.3 Hz, 1H), 1.55-1.84 (m, 3H), 2.32 (dm, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 10.6, 9.3, 3.9, 1H), 2.771 (td, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.10 (dm, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H);

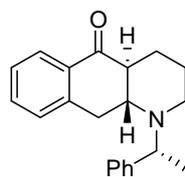
### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 25.3, 30.7, 46.5, 47.3, 54.6, 58.4, 68.0, 109.7, 119.9, 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 129.8, 142.0, 157.5;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ : 297.1967 ; trouvée : 297.1971.

#### (4a*S*, 10a*R*)-1-[(*R*)-1-phényléthyl]-2,3,4,4a,10,10a-hexahydrobenzo[*g*]quinolin-5(*H*)-one

A une solution de **3g** (325 mg, 0.85 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) est ajouté du TFA (1.7 mL) à  $0^\circ\text{C}$  et la solution résultante est agitée pendant une nuit à t.a.. Le mélange est dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) et traité avec précaution avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase aqueuse est ensuite extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) puis quelques gouttes de DMF sont ajoutées suivie par du  $\text{SOCl}_2$  (100  $\mu\text{L}$ ). Le mélange réactionnel est agité à t.a. pendant 3 h puis concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est dilué avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) et du  $\text{AlCl}_3$  (95 mg, 0.7 mmol) est ajouté à  $0^\circ\text{C}$ . Après 15 min d'agitation une autre portion d' $\text{AlCl}_3$  (95 mg) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à  $0^\circ\text{C}$ , puis lavé avec une solution de HCl (1M, 5 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mL), séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié rapidement sur gel de silice en éluant au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pour donner 158 mg de **14**.



**14**

Huile jaune pâle

Rendement : 61%

$[\alpha]_D^{23}$  -19.2 ( $c$  0.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.32 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 2.08 (td,  $J$  = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 2.95 (td,  $J$  = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J$  = 14.2, 11.2 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.53 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.48-7.54 (m, 3H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H);

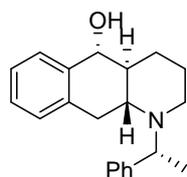
### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.4, 24.8, 25.0, 34.7, 44.3, 51.9, 53.5, 59.4, 126.4, 126.8, 126.9, 127.7, 128.0, 129.4, 133.5, 141.2, 144.0, 199.1;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}$ : 306.1858 ; trouvée : 306.1862.

#### **(4a*S*, 5*R*S, 10a*R*)-1-[(*R*)-1-phényléthyl]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenzo[*g*]quinolin-5-ol**

Du  $\text{NaBH}_4$  (10 mg, 0.27 mmol) est ajouté en une seule fois à une solution de **14** (96 mg, 0.32 mmol) dans l'EtOH (2 mL) à 0°C L'agitation est poursuivie pendant 2 h à t.a.. De l'eau (2 mL) est ajoutée au mélange et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / AcOEt : 98 / 2 comme éluant, pour donner le produit **15** (84 mg).



**15**

Solide rose

Rendement : 87%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -72.2 ( $c$  0.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.03 (qd,  $J = 12.4, 4.2$  Hz, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.47-1.68 (m, 3H), 2.06 (td,  $J = 11.6, 2.3$  Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.40 (br d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 2.59 (td,  $J = 10.1, 4.7$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 15.5, 11.1$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 15.7, 4.7$  Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.40 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = \text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.51 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.0, 25.2, 29.2, 35.1, 44.5, 47.1, 53.3, 56.6, 74.5, 126.3, 126.4, 126.5, 127.4, 127.8, 127.9, 128.8, 134.2, 138.7, 144.5;

HRMS( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$ : 308.2014 ; trouvée : 308.2018.

## Références

- [1] (a) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *In Alkaloids: chemical and Biological perspectives*; Pelletier, S. W.; Ed.; Pergamon Press: New York, **1999**, 13, 161. (b) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679. (c) Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4400. (d) Vazzana, I.; Budriesi, R.; Terranova, E.; Ioan, P.; Ugenti, M. P. Tasso, B.; Chiarini, A.; Sparatore, F. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 334.
- [2] (a) Cossy, J.; Vogel, P.; *In Studies in Natural Products Chemistry, Part H*; Atta-ur-Raman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1993**, 12, 275. (b) Angel, S. R.; Breitenbucher, J. G. *In Studies in Natural Products chemistry, Part J*; Atta-ur-Raman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1995**, 16, 453. (c) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 139, 1399. (d) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573. (e) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953. (f) Davis, F. A.; Rao, A.; Carroll, P. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 3855. (g) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701. (h) Davis, F. A.; Zhang, J.; Li, Y.; Xu, H.; DeBrosse, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5413. (i) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gomez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3804. (j) Noel, R.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M. C.; Lhomme, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 72, 476. (k) Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2473.
- [3] (a) Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1837. (b) Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1048.
- [4] Seward, E. M.; Swain, C. *J. Exprt Opin. Ther. Pat.* **1999**, 9, 571.
- [5] Carlier, P.; Simond, J. A. L.; Monteil, A. J. C. FR 2,608,603; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 38903.
- [6] (a) Zhou, W. S.; Xie, W. G.; Lu, Z. H.; Pan, X. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1291. (b) Zhou, W. S.; Xie, W. G.; Lu, Z. H.; Pan, X. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2599.
- [7] Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6197.
- [8] Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 525.
- [9] Agami, C.; Dechoux, L.; Ménard, C.; Hebbe, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573.

- [10] Calosso, M.; Wargner, M.; Gendrineau, T.; Petite, M.; Kadouri-Puchot, C.; Dechoux, L. *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 4.
- [11] Noël, R.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued M.-C. ; Lhommet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 476.
- [12] Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3155.
- [13] Liu, R.-H. ; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3307.
- [14] Garrido, N. M.; Garcia, M.; Diez, D.; Rosa Sanchez, M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Org. Lett.* **2008**, 9, 1687.
- [15] (a) Braodley, K. ; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1743. (b) Ichihara, O.; Davies, S. G. *Tetrahedron Asymetry* **1991**, 2, 183. (c) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1153. (d) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1411. (e) Davies, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1999.
- [16] (a) Davies, S. G.; Fenwick, D. R. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1109. (b) Davies, S. G.; Smyth, G. D.; Chippindale, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3089.
- [17] (a) Zhou, J.; Burns, D.; Zhang, C.; Xu, M.; Weng, L.; Qian, D.-Q. ; He, C. ; Lin, Q.; Li, Y.-L.; Shi, E.; Agrios, C.; Metcalf, B.; Yao, W. *Synlett* **2007**, 460. (b) Sibi, M.; He, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1749.
- [18] Abraham, E. ; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5855.
- [19] (a) Maison, W. ; Grohs, D. C. ; Prenzel, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1527. (b) Maison, W. ; Adiwidjaja, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 44, 5957. (c) Fujita, K. ; Fujii, T. ; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3525.
- [20] (a) Ma, S. ; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3286. (b) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Menard, C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5433. (c) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; San Fat, C.; Natrass, G. L. *Arkinov* **2002**, 62. (d) Huang, H.-L.; Sung, W.-H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6193. (e) Ledoux, S.; Marchalant, E.; Célérier, J.-P.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5397. (f) Mangeney, P. ; Hamon, L. ; Roussou, S. ; Urbain, N. ; Alexakis, A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10349. (g) West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8420. (h) Hua, D. H.; Miao, S. W.;

Bravo, A. A. *Synthesis* **1991**, 970. (i) Nagao, Y.; Mei, M.; Mashahoto, T.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 289.

[21] (a) Goldberg, S. I.; Ragade, I. J. *Org. Chem.* **1967**, *32*, 1046. (b) Van Tamelen, E.; Foltz, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7372. (c) Gerrans, G. S.; Howard, A. S.; Orlek, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4171. (d) Célérier, J.-P.; Richaud, M. G.; Lhommet, G. *Synthesis* **1983**, 195. (e) Bremmer, M. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3661.

[22] Ledoux, S.; Marchalant, E.; Célérier, J.-P.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5397.

[23] Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; Darro, F.; Kiss, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2062.

[24] Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 289.

[25] (a) Davies, F. A.; Zhang, Y.; Li, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7838. (b) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashaf, M.; Charrette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 3517. (c) Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7979. (d) Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5071. (e) Rosen, T.; Seeger, T. F.; McLean, S.; Desai, M. C.; Guarino, K. J.; Bryce, D.; Pratt, K.; Heym, J.; Chalabi, P. M.; Windels, J. H.; Roth, R. W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3197. (f) Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.

[26] Liu, L.-X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3265.

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

[28] Kanakubo, A.; Gray, D.; Innocent, N.; Wonnacott, S.; Gallagher, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4648.

[29] Desai, M. C.; Thadeio, P. F.; Lefkowitz, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5831.

[30] (a) Cannon, J. G.; Amoo, V. E. D.; Long, J. P.; Bhatnagar, R. K.; Flynn, J. R. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2529. (b) Tagmatarchis, N.; Thermos, K.; Katerinopoulos, H. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 165. (c) Thermos, K.; Froudakis, G. E.; Tagmatarchis, N.; Katerinopoulos, H. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 83.

[31] (a) Smissman, E. E.; El-Antably, S.; Hedrich, L. W.; Walaszek, E. J.; Tseng, L.-F. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 109. (b) Smissman, E. E.; El-Antably, S.; Hedrich, L. W.; Walaszek, E. J.;

### Chapitre 3 : Synthèse diastéréosélective de composés pipéridiniques optiquement purs

Tseng, L.-F. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 109. (b) Walsh, D. A.; Smissman, E. E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3705.

[32] Cardillo, G.; Orena, M.; Penna, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2263.

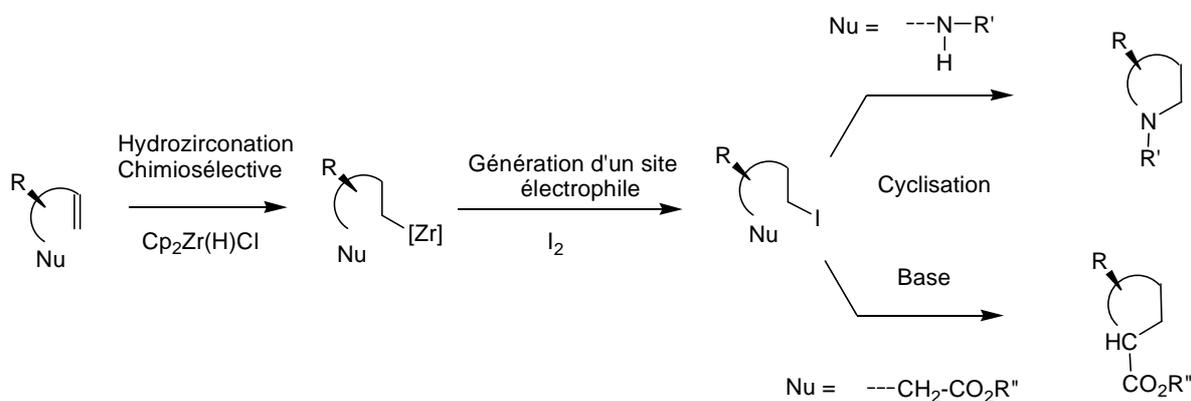
[33] Davies, S. G. ; Fenwick, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1109.

# Conclusion générale

## Conclusion générale

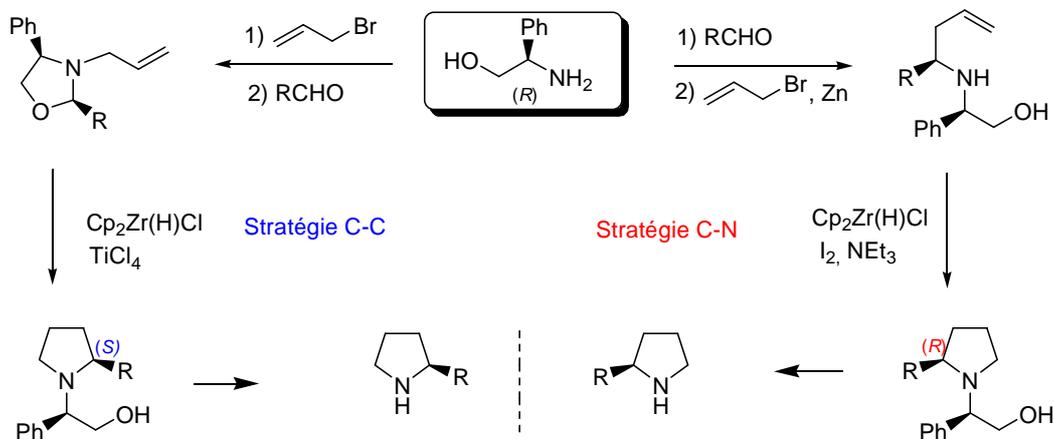
## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons mis au point une nouvelle stratégie de synthèse de composés hétérocycliques en utilisant la chimie du zirconium. Cette stratégie repose sur la génération d'un site électrophile *via* une séquence d'hydrozirconation chimiosélective / iodation d'alcènes fonctionnalisés présentant un site nucléophile réactif non protégé ou un site nucléophile latent. Cette séquence, se poursuit par une étape de cyclisation directe si le site est réactif (fonction amine secondaire) ou nécessite une étape d'activation dans le cas de nucléophile latent (génération d'un énolate).



Cette séquence hydrozirconation / iodation, appliquée dans un premier temps à des amines homoallyliques secondaires optiquement actives, permet d'accéder aux pyrrolidines substituées en position 2, sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Cette méthode se révèle stéréo complémentaire par rapport à la réaction tandem hydrozirconation / cyclisation catalysée par un acide de Lewis, précédemment développée au laboratoire. En effet, cette voie parallèle, conduit sélectivement à l'autre diastéréoisomère. Les deux méthodes permettent ainsi d'accéder potentiellement à l'un ou l'autre des énantiomères de pyrrolidines 2-substituées, à partir d'un unique auxiliaire chiral, dans notre cas, le (*R*)-phénylglycinol.

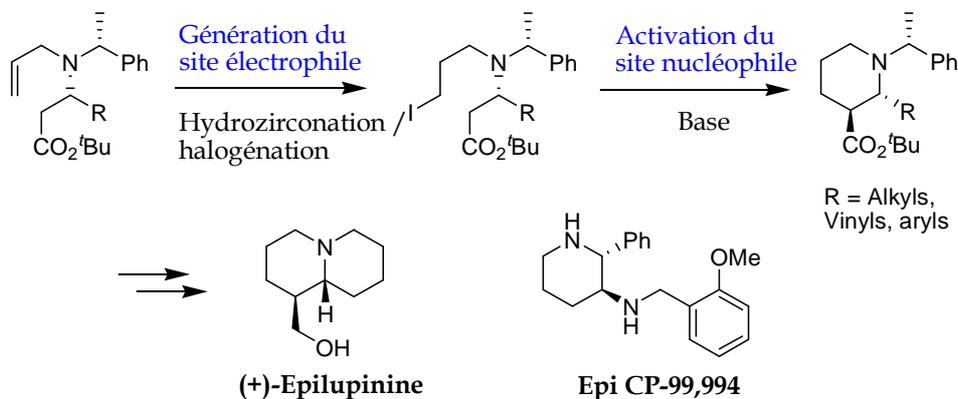
## Conclusion générale



Par la suite, nous avons montré que cette nouvelle méthodologie se révèle applicable à la préparation des azétidines et des pipéridines. Nous avons appliqué cette méthode à la préparation d'une série de 5 ligands à squelette pyrrolidinique. Ces ligands ont été testés dans la réaction d'alkylation asymétrique allylique, catalysée par le palladium. Des résultats encourageants ont été obtenus.

La stratégie s'applique aux *N*-allyl- $\beta$ -amino esters comme substrats et consiste en génération d'un site électrophile suivie de la génération d'un énolate pour promouvoir la cyclisation. Cette méthode constitue une nouvelle voie d'accès rapide et stéréosélective aux pipéridines 2,3-disubstituées.

Cette méthode a été illustrée par la préparation de la (+)-Epilupinine, un analogue du CP-99,994 qui est un puissant inhibiteur de la substance P, et une octahydrobenzoquinoléine.



## Résumé

Ce mémoire décrit une nouvelle approche de synthèse d'hétérocycliques azotés optiquement purs à partir d'amines insaturées. Cette stratégie repose sur la génération d'un site électrophile, selon une séquence hydrozirconation / iodation en présence de fragments nucléophiles non protégés ou latents.

Dans une 1<sup>ère</sup> partie, cette approche est appliquée aux amines homoallyliques secondaires. Le centre électrophile est ici généré en présence d'une amine réactive permettant une cyclisation spontanée conduisant aux pyrrolidines 2-substituées optiquement pures. La méthode a été étendue à la synthèse de nouveaux ligands *P*, *N* à squelette pyrrolidinique. Ces ligands ont été testés dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique catalysée par le palladium et permettent d'obtenir des sélectivités encourageantes.

La 2<sup>ème</sup> partie de ce travail est consacrée à la synthèse de pipéridines 2,3-disubstituées *via* la génération séquentielle de sites de polarité complémentaire. Le site électrophile est créé par hydrozirconation chimiosélective / iodation d'alcène en présence d'un ester puis l'énolate est généré pour promouvoir la cyclisation. Cette méthode est hautement diastéréosélective et a été illustrée par la synthèse d'un alcaloïde naturel la (+)-Epilupinine et par la préparation d'un épi-analogue du CP-99,994, un puissant inhibiteur de la substance P.

Mots-Clés : Zirconium, Hydrozirconation, Pyrrolidine, Pipéridine, Ligand, Synthèse asymétrique, Alkylation.



### Communications orales:

- ✚ « Accès diastéréosélectif aux hétérocycles azotés *via* la chimie du zirconium » ; RICMD'3 (Novembre 2007), Marrakech.
- ✚ « Synthèse d'hétérocycles azotés *via* la chimie du zirconium » ; Journée de communications SFC Champagne-Ardenne (Mars 2007), Reims.

### Communications par affiche :

- ✚ « Synthèse diastéréosélective de pipéridines esters optiquement purs » ; SFC Grand-Est (Mai 2008), Nancy.
- ✚ « Nouvelles approches asymétriques de pyrrolidines et pipéridines » ; SFC Grand-Est (Mai 2008), Nancy.
- ✚ « Zirconium-Mediated asymmetric synthesis of 2-substituted pyrrolidines » ; AnorcQ IX (Avril 2008), Le Havre.
- ✚ « Diastéréosélective access to each of enantiomers of 2-substituted pyrrolidines from (R)-phénylglycinol using the zirconium chemistry » ; Eight Tetrahedron symposium (Juin 2007), Berlin.

### Articles :

- ✚ Ahari, M. ; Joosten, A. ; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2008**, 61-68
- ✚ Ahari, M. ; Perez, A.; Menant, C. ; Vasse, J.-L. ; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2473-2476

|