



INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE DE REIMS

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES TECHNOLOGIE SANTÉ

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Discipline : Chimie Organique

Par :

Pierre-Olivier DELAYE

**Complexes de zirconocènes comme intermédiaires pour la
synthèse de pyrrolidines et l'allylation d'imines**

Directeur de thèse : Pr Jan SZYMONIAK

Soutenue le 16/11/2010 devant le jury composé de :

Dr. Jean SUFFERT (Université de Strasbourg)	Président
Pr. Sylvain JUGÉ (Université de Bourgogne)	Rapporteur
Pr. Fabrice CHEMLA (Université Pierre et Marie Curie)	Rapporteur
Pr. Richard PLANTIER-ROYON (Université de Reims C.-A.)	Examineur
Pr. Jan SZYMONIAK (Université de Reims C.-A.)	Directeur de thèse
Dr. Jean-Luc VASSE (Université de Reims C.-A.)	Co-directeur de thèse

*This Thesis is dedicaced to Shawn MICHAELS
and if you're not down with that, we got two words for you!*

REMERCIEMENTS

Je voudrais dans un premier temps remercier les membres du jury : messieurs Chemla, Jugé, Plantier-Royon et Suffert, qui ont accepté de juger ce travail.

Les trois années de thèse que je viens de passer au sein du laboratoire du professeur Szymoniak ont été, à bien des égards, inoubliables. J'aimerais remercier dans ces quelques lignes toutes les personnes (j'espère n'oublier personne) qui ont contribué à ce que tout se passe si bien.

Avant tout il me faut remercier mes deux chefs, qui m'ont permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions possibles, aussi bien professionnellement qu'humainement.

M. Szymoniak, merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire, mais aussi merci de m'avoir laissé autant de liberté pendant ma thèse, tout en étant toujours présent quand il le fallait. Merci pour tout ces bons moments, ces discussions scientifiques, mais aussi sur tellement d'autres sujets, de la musique à la littérature en passant par les innombrables anecdotes de voyages au bout du monde.

Jean-Luc, il y a tellement de choses à dire que je ne sais par où commencer. Merci pour tout. Merci d'avoir été un chef, un mentor, un ami. Tout au long de ces trois années tu as toujours été présent, des premières manip' à la rédaction de ce mémoire. Toujours à l'écoute, toujours de bon conseil, toujours une solution à proposer. Arrivé au terme de cette thèse je repense à tout ce qu'on a vécu ensemble : les foot, les beach-volley, le kebab de Saddam Hussein, le congrès à Nancy, les afters chez Jeannot, le voyage au Havre et je me dis que j'ai vraiment eu de la chance de faire ma thèse en ta compagnie. Merci.

Je voudrais maintenant remercier tous les doctorants que j'ai pu côtoyer pendant ces trois ans. Pour essayer de n'oublier personne je vais le faire dans l'ordre des promotions :

« Les Vieux » : tout d'abord Jean, mon senpai, merci pour tous ces moments de pure folie, les soirées invraisemblables, les pôts au bâtiments 18, les beach-volleys, les afters chez toi, et bien évidemment merci pour m'avoir initié aux mangas. J'aimerais aussi remercier Benjamin, pour tous ces moments inoubliables et son talent naturel pour la danse moderne. Je voudrais aussi remercier Émilie, notamment pour nous avoir accueilli à Namur, pour le meilleur et pour le pire. Enfin Caro, merci pour tout ces fous rires et ces « à poil ! », et tous ces bons moments. Merci également à Marie, M'hamed, Zihad, et tout ceux que j'oublie...

« Les mi-Vieux » : petite promotion, mais non des moindres. Avant tout, Antoine, également doctorant dans le laboratoire de M. Szymoniak, avec qui j'ai passé des moments géniaux. Collègue, ami, confident, binôme de beach-volley, et tellement d'autres choses... Merci pour tous ces instants, soirées Catch, soirées Banyuls/cigares, etc... Nicolas P. maintenant, merci pour tous tes craquages, les discussions scientifiques, les chutes en vélo, les frappes de DCA contre les oiseaux au beach volley...

« Notre promotion » : Fabien, Thomas, Saskia, Sylvain, Ali, Florent (« tranquille ») merci pour tous ces bons moments passés ensemble, les soirées, les activités sportives, les fous rires...

« Les jeunes » : je voudrais remercier ici toute la nouvelle génération de doctorants qui nous succède, en particulier Anne, pour sa bonne humeur continuelle, ses bottes et sa cravache mais aussi son aide précieuse en informatique. Hanaa également, que je voudrais remercier pour tous ces bons moments passés ensemble. Enfin les petits derniers, Bernard et Bertrand, avec qui je regrette de n'avoir passé qu'un an.

Je voudrais également remercier les post-doc qui se sont joint à nous pendant ces trois ans. Vincent, ami, voisin et éternel rival à Mario Kart, Nicoia, grand ordonnateur du n'importe quoi, de l'Empathie à la Poésie... Tarun « the Indian Rocket », Syam « the Indian Fist », Sébastien, savant mélange d'un livre d'histoire et d'un recueil des pires blagues des Grosses Têtes.

Je voudrais aussi remercier les différents stagiaires de licence ou master qui sont passés chez nous : Émilie « Champagne ! » et Hélène « Spiderwoman ».

Un petit merci encore à « l'équipe du midi » : Fabienne, Manu, Christelle, et tous les autres, merci pour les cafés et les ragots partagés dans la convivialité... Mais aussi de manière générale à tous les membres de l'ICMR avec qui j'ai passé de bons moments : Arnaud, Jean-Hugues, Pedro, Sylvain, Karen, Jean-Bernard, Richard.

Un merci également à l'équipe technique pour toutes les analyses et l'aide précieuse apportée : Dominique, Jacqueline, Sylvie, Aurélien. Un merci particulier à Christian, pour les discussions philosophiques, les découvertes musicales mais aussi pour tous les bons moments passés à déplacer habilement les fûts de solvant.

Je remercie également ma famille et mes amis pour leur soutien indéfectible.

Enfin, « last but not least », merci à Leslie, pour ces trois ans passés ensemble, dont deux de vie commune. Merci pour ton soutien et surtout pour le fait de me supporter. Merci pour tout ces moments de bonheur passés ensemble, je ne sais pas si j'y serais arrivé sans toi.

Sommaire

ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE : LA CHIMIE DU ZIRCONIUM	3
I) GÉNÉRALITÉS	4
I.1) PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES.....	4
I.2) LES MÉCANISMES DE BASE EN CHIMIE DU ZIRCONIUM.....	5
I.2.1) Les interactions avec des paires électroniques non-liantes.....	5
I.2.2) Les interactions avec des liaisons π	5
π -complexation.....	6
Hydrozirconation.....	6
Carbozirconation.....	7
I.2.3) Les interactions avec des liaisons σ	7
σ -métathèse.....	7
I.3) REACTIVITÉS DES ORGANOZIRCONOCÈNES.....	7
II) LES DEUX PRINCIPAUX RÉACTIFS UTILISÉS EN CHIMIE DU ZIRCONIUM	9
II.1) LE RÉACTIF DE NEGISHI ET ANALOGUES.....	9
II.1.1) Préparation et caractéristiques.....	9
II.1.2) Formation de métallacycles à cinq chaînons.....	10
II.2) LE RÉACTIF DE SCHWARTZ.....	14
II.2.1) Préparation et caractéristiques.....	14
II.2.2) Réactions d'halogénéolyse.....	15
II.2.3) Réactions d'acylations.....	15
II.2.4) Formation de cycles.....	16
II.2.5) Synthèse d'espèces gem-bimétalliques.....	17
II.2.6) Réactions multicomposantes via l'hydrozirconation de nitriles.....	17
II.2.7) Réduction d'amides en aldéhyde.....	18
II.2.8) Génération d'espèces cationiques du zirconium.....	19
II.2.9) Hydrozirconation/transmétallation.....	19
Transmétallation Zr→Cu.....	20
Transmétallation Zr→Zn.....	20
II.2.10) Synthèse d'allylzirconocènes.....	22
III) UTILISATION CATALYTIQUE DU ZIRCONIUM	22
III.1) CARBOMETALLATIONS CATALYSÉES PAR CP_2ZrCl_2	22
III.1.1) Carboaluminations catalysées par le zirconium.....	22
Méthylaluminations d'alcyne catalysées par le zirconium.....	22
Carboaluminations d'alcènes asymétriques catalysées par le zirconium.....	23

III.2) CYCLOTRIMERISATION D'ALCYNES	24
IV) LA CHIMIE DÉVELOPPÉE AU SEIN DE L'ÉQUIPE « SYNTHÈSE PAR VOIE ORGANOMÉTALLIQUE »	24
IV.1) PRESENTATION GENERALE	24
IV.2) SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AZOTES VIA L'UTILISATION DU REACTIF DE SCHWARTZ	25
PRÉSENTATION DE LA THÈSE	29
PARTIE I : SYNTHÈSE DE LIGANDS À SQUELETTE FERROCÉNYLPYRROLIDINE	30
I) INTRODUCTION	31
I.1) BIBLIOGRAPHIE	31
<i>I.1.1) Les ligands bidentates à symétrie C₂.....</i>	31
<i>I.1.2) Les ligands bidentates dissymétriques</i>	33
<i>I.1.3) Les ligands ferrocéniques en catalyse asymétrique.....</i>	34
Généralités sur le ferrocène	34
Les principales stratégies de synthèse de ligands ferrocéniques	35
Les familles de ligands ferrocéniques les plus utilisées	37
Les ligands ferrocénylpyrrolidine.....	38
<i>I.1.4) La réaction d'alkylation allylique.....</i>	40
I.2) PRESENTATION DU SUJET	42
II) RÉSULTATS ET DISCUSSION	43
II.1) SYNTHÈSE DE LA PREMIÈRE SÉRIE DE LIGANDS	43
<i>II.1.1) Synthèse du squelette de base</i>	43
<i>II.1.2) Synthèse du ligand à symétrie C₂.....</i>	44
<i>II.1.3) Synthèse des ligands N,P</i>	45
Synthèse du ligand portant un groupe diéthylphosphite	45
Synthèse du ligand portant en groupement dialkylphosphine.....	46
Synthèse du diastéréoisomère (pS,R).....	46
Variation sur l'azote.....	47
<i>II.1.4) Synthèse du ligand N,S</i>	48
II.2) PREMIERS TESTS EN CATALYSE	48
II.3) SYNTHÈSE DE LA DEUXIÈME SÉRIE DE LIGANDS	51
<i>II.3.1) Synthèse du ferrocène (pR,R) trisubstitué</i>	51
<i>II.3.2) Synthèse du ligand avec une pyrrolidine 2,3-disubstituée.....</i>	51
II.4) TEST EN CATALYSE DU LIGAND (pR,R) TRISUBSTITUÉ	52
III) CONCLUSION.....	53
PARTIE II : SYNTHÈSE D'ANALOGUES CONTRAINTS D'ACIDES AMINÉS	54
I) INTRODUCTION.....	55

I.1) BIBLIOGRAPHIE	55
<i>I.1.1) Les acides aminés contraints</i>	55
<i>I.1.2) Les prolines substituées</i>	57
Synthèse de prolines 2-substituées	59
Synthèse de prolines 3-substituées	60
Synthèse de prolines 4-substituées	63
Synthèse de prolines 5-substituées	66
I.2) PRESENTATION DU SUJET	68
II) RÉSULTATS ET DISCUSSION	71
II.1) SYNTHÈSE DE L'ANALOGUE CONTRAINT DE LA PHENYLALANINE	71
II.2) SYNTHÈSE DE L'ANALOGUE CONTRAINT DU TRYPTOPHANE	73
<i>II.2.1) Analyse rétrosynthétique</i>	73
<i>II.2.2) Premiers essais de réactions d'allylmétaux avec des imines dans des conditions Barbier</i>	74
<i>II.2.3) Génération d'allylmétaux de la colonne IV par réarrangement d'éthers allyliques</i>	76
Synthèse des composés de départ	77
Essais avec le titane	77
Essais avec le zirconium	78
<i>II.2.4) Détermination de la configuration de l'amine homoallylique 32</i>	83
Détermination de la configuration relative	83
Détermination de la configuration absolue	84
<i>II.2.5) Étapes suivantes de la synthèse</i>	87
Hydrozirconation/cyclisation	87
Déprotection de la copule chirale et du benzyle	88
Protection de la pyrrolidine	90
Dernière étape : oxydation de l'alcool en acide	90
<i>II.2.6) La montée en échelle</i>	91
Les composés de départ	91
L'étape d'allylation	91
Hydrozirconation/cyclisation	92
Dernières étapes	92
III) CONCLUSION	92
PARTIE III : SYNTHÈSE D'ALLYLZIRCONOCÈNES RICHES EN ÉLECTRONS ET RÉACTION AVEC LES IMINES	94
I) INTRODUCTION	95
I.1) BIBLIOGRAPHIE	95
<i>I.1.1) Généralités sur la réaction d'allylation</i>	95
<i>I.1.2) Les allylmétaux de type I</i>	98
<i>I.1.3) Les allylmétaux de type II</i>	99
<i>I.1.4) Les allylmétaux de type III</i>	101

1.1.5) <i>l'allylation d'imines</i>	102
1.1.6) <i>Les allylzirconiums</i>	103
Par hydrozirconation d'allènes.....	103
À partir d'éthers allyliques et dérivés.....	104
À partir d'alcènes.....	106
Par insertion de carbénoïdes dans des vinylzirconocènes.....	107
À partir d'alcools gras insaturés	108
I.2) PRESENTATION DU SUJET	109
II) RÉSULTATS ET DISCUSSION	111
II.1) SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE DÉPARTS	111
II.2) ÉTUDE PRÉLIMINAIRE SUR LES ALDÉHYDES.....	112
II.3) ÉTUDE SUR LES IMINES.....	112
II.3.1) <i>Recherche d'une réaction modèle</i>	112
II.3.2) <i>Test de différents agents transméallants</i>	114
II.3.3) <i>Généralisation de la réaction sur des imines N-CH₂CH₂OMe</i>	116
II.3.4) <i>Allylation d'imines N-CH₂CH₂OH</i>	118
II.3.5) <i>Considérations mécanistiques</i>	119
Étude par spectrométrie de masse.....	121
Essais de déprotonation de l'imine avec des bases organométalliques.....	125
Essais avec de « vrais » allylzinciques.....	127
III) CONCLUSION.....	128
CONCLUSION GÉNÉRALE	131
PARTIE EXPÉRIMENTALE	134
GÉNÉRALITÉS.....	135
PARTIE I : SYNTHÈSE DE LIGANDS À SQUELETTE FERROCÉNYLPYRROLIDINE	137
PARTIE II: SYNTHÈSE D'ANALOGUES CONTRAINTS D'ACIDES AMINÉS.....	151
PARTIE III: SYNTHÈSE D'ALLYLZIRCONOCÈNES RICHES EN ÉLECTRONS ET RÉACTION AVEC LES IMINES	175
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	196
ANNEXES.....	202

ABRÉVIATIONS

A

A.L. : acide de Lewis

Ac : acétyle

ACC : acides 1-aminocyclopropane-1-carboxylique

AIBN : azobisisobutyronitrile

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

Ar : aromatique

B

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butyloxycarbonyle

BSA : *N,O*-bistriméthylsilylacétamide

Bu : butyle

C

Cbz : benzyloxycarbonyle

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

Cp : cyclopentadiényle

Cy : cyclohexyle

D

DBU : 1,8-Diazabicycloundec-7-ène

DCC : *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DEPT : Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

DMF : diméthylformamide

E

e.d. : excès diastéréomérique

e.e. : excès énantiomérique

E⁺ : électrophile

ESI-TOF : electrospray ionization- time of flight

Et : éthyle

F

Fc-PHOX : ferrocényl phospho-oxazolidine

Fmoc : 9-fluorénylméthylcarbonyle

H

HMDS : hexaméthylidisilazane

hν : lumière

L

LDA : diisopropylamide de lithium

L-DOPA : (*S*)-3,4-dihydroxyphénylalanine

M

M : métal

MAO : méthylaluminoxane

Me : méthyle

ML_n : métal(ligands)_n

MPA : l'acide méthoxyphényle acétique

Ms : mésylate : méthylsulfonate

N

NBS : *N*-bromosuccinimide

n-BuLi : *n*-butyllithium

P

PDC : dichromate de pyridinium

Pf : point de fusion

Ph : phényle

PHOX : phospho-oxazolidine

Pr : propyle

R

r.d. : rapport diastéréomérique

RMN : résonance magnétique nucléaire

S

s-BuLi : *sec*-butyllithium

SM-HR : spectrométrie de masse haute résolution

T

TBAB : bromure de tétrabutylammonium

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBAI : iodure de tétrabutylammonium

TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle

t-BuLi : *tert*-butyllithium

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tetraméthyléthylènediamine

TMS : triméthylsilyle

TMSE : (triméthylsilyle)-éthyle

TOF : turnover frequency

TON : turnover number

Tf : triflate : trifluorométhanesulfonate

Ts : tosylate : *para*-toluènesulfonate

Z

ZACA : zirconium-catalyzed asymmetric carboalumination

INTRODUCTION GÉNÉRALE : LA CHIMIE DU ZIRCONIUM

I) GÉNÉRALITÉS

I.1) Propriétés générales

Le zirconium (Zr) est un élément, dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1. C'est un métal de transition qui appartient à la colonne IV de la classification périodique, de même que le titane et l'hafnium. Il est présent dans la lithosphère, dont il compose 0,022% (3 fois plus que le cuivre), principalement sous forme de zircon (ZrSiO_4) et de zircone (ZrO_2).

Tableau 1 : caractéristiques principales du zirconium

Numéro atomique	40
Masse atomique	91.22
Configuration électronique	[Kr] $4d^2 5s^2$
Composition isotopique	^{90}Zr (51.46%), ^{91}Zr (11.23%), ^{92}Zr (17.11%), ^{94}Zr (17.40%), ^{96}Zr (2.8%)
Electronégativité	1,4 (échelle de Pauling)

Comme l'indique sa configuration électronique, le degré d'oxydation le plus commun du zirconium est (+IV). Il existe cependant de nombreux complexes de zirconium (+II), tel que $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{PMe}_3)_2$. Les complexes Cp_2Zr -alcènes/alcynes (Figure 1) sont également souvent vus comme des complexes de zirconium (+II), même s'ils peuvent aussi être considérés comme des zirconacyclopropanes/propènes où le zirconium est (+IV).¹ En revanche, les complexes de zirconium à l'état d'oxydation (+III) et (+I) sont très rares et de ce fait très peu utilisés en synthèse.

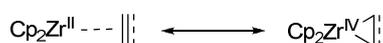


Figure 1 : les deux représentations des complexes Cp_2Zr -alcènes/alcynes

Le zirconium faisant partie des métaux de transition dit « pauvres en électrons », de très nombreux complexes décrits et utilisés sont des zirconocènes, les électrons apportés par les cyclopentadiényles permettant de compenser cette pauvreté électronique. Le dichlorure de zirconocène est par exemple le complexe de zirconium le plus commun et le plus utilisé en

¹ *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

synthèse organique (Figure 2). C'est un complexe à 16 électrons d^0 Zr(+IV), possédant une orbitale vacante, qui va conditionner la majorité des réactions possibles avec les zirconocènes, en permettant l'interaction avec différents donneurs d'électrons.

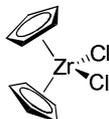


Figure 2 : le dichlorure de zirconocène

I.2) Les mécanismes de base en chimie du zirconium

Les processus élémentaires de la chimie de zirconium peuvent être divisés en trois grandes classes : les interactions avec des paires électroniques non-liantes, les interactions avec des liaisons π et les interactions avec des liaisons σ .

I.2.1) Les interactions avec des paires électroniques non-liantes

Ce type de réactivité est rencontré lors de la formation de complexes ates, ou encore lors de complexations avec des phosphines (Schéma 1).

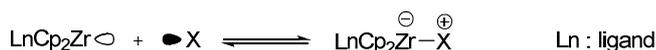


Schéma 1 : interaction avec des paires électroniques non liantes

Il est à noter que ce n'est pas une réaction redox, le degré d'oxydation du zirconium ne changeant pas. Pour ce type d'interaction la σ -dissociation est généralement peu favorable.

I.2.2) Les interactions avec des liaisons π

Les interactions entre les complexes du zirconium et les liaisons π jouent un rôle primordial dans la chimie du zirconium, en effet, de nombreuses réactions procèdent *via* ce

type de mécanisme. Trois sous-classes de réactions peuvent être distinguées : les π -complexations, les hydrozirconations et les carbozirconations.

π -complexation

Les réactions de π -complexation ne sont possibles que pour les complexes d^2 , pour former typiquement des complexes Cp_2Zr -alcènes/alcynes, qui, comme nous l'avons déjà vu, peuvent être vus selon deux représentations (Schéma 2). La π -dissociation est également le plus souvent défavorable.

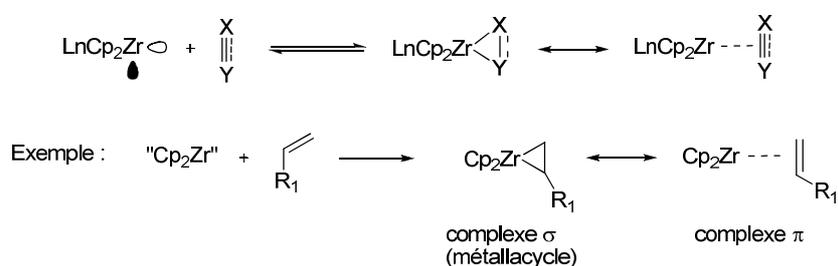


Schéma 2 : interactions avec des électrons π : π -complexation

Hydrozirconation

La réaction d'hydrozirconation (voir la section II.2), qui est formellement une insertion de ligand insaturé dans la liaison $Zr-H$, est un autre exemple d'interaction avec des électrons π . Elle est possible sur de nombreuses fonctions : alcènes, alcynes, nitriles, carbonyles, etc (Schéma 3).

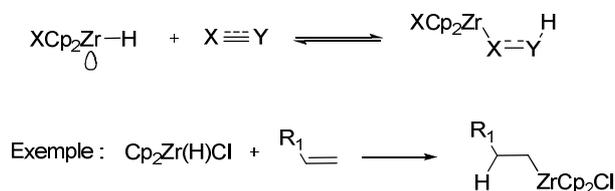
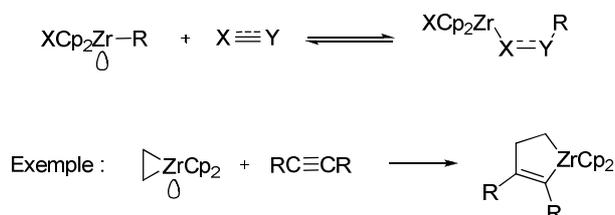


Schéma 3 : interactions avec des électrons π : hydrozirconation

Carbozirconation

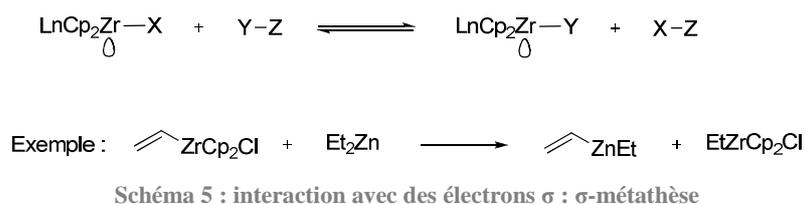
La réaction de carbozirconation, un autre exemple d'insertion de ligand, est le dernier type d'interaction avec des électrons π . La réaction de carbozirconation est généralement plus favorable que la décarbozirconation (Schéma 4).



I.2.3) Les interactions avec des liaisons σ

σ -métathèse

La σ -métathèse est également un processus souvent observé dans la chimie du zirconium, c'est notamment le mécanisme évoqué lors des transmétallations ou les β -fragmentations (Schéma 5).



I.3) Réactivités des organozirconocènes

La chimie utilisant les organozirconocènes se résume essentiellement à la formation et à la coupure de liaison C-Zr. L'utilisation de ces intermédiaires en synthèse organique repose toujours sur ces deux processus, avec éventuellement une étape de réarrangement entre les deux, qui peut être décomposé en une suite de ces deux étapes élémentaires. La synthèse de 1-iodo-alcènes à partir d'alcynes *via* une réaction d'hydrozirconation suivi de l'iodolyse du

vinylzirconocène (Schéma 6) est un exemple de transformation utilisée en synthèse organique impliquant une suite formation/coupage de liaison C-Zr. De même, la synthèse et la deutérololyse de zirconacyclopentanes, une réaction classique du zirconium (+II), peut également se décomposer en une succession de formation/coupage de liaison C-Zr.

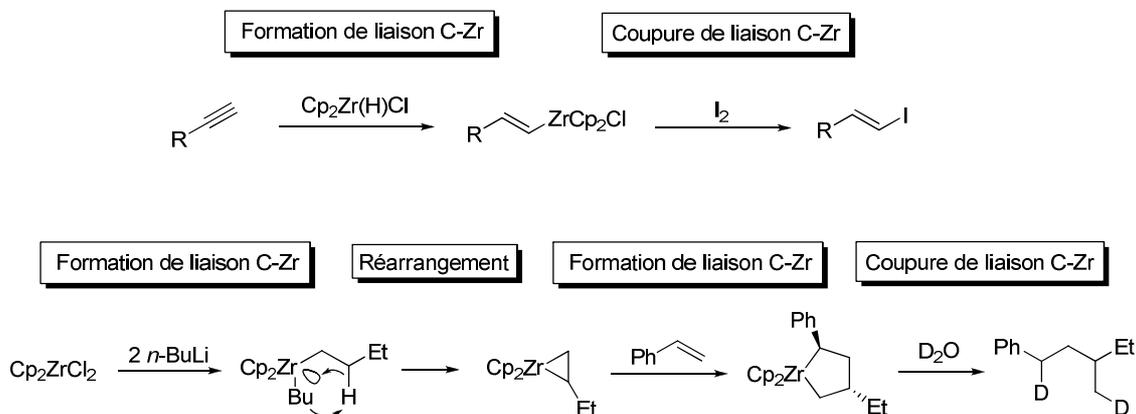


Schéma 6 : exemples de réactivités d'organozirconocènes

En définitif, toutes les réactions impliquant des organozirconocènes peuvent se décomposer en une succession de deux étapes élémentaires, procédant *via* un nombre restreint de mécanismes de base. Les principales transformations possibles à partir d'organozirconocènes sont présentées dans le Schéma 7.

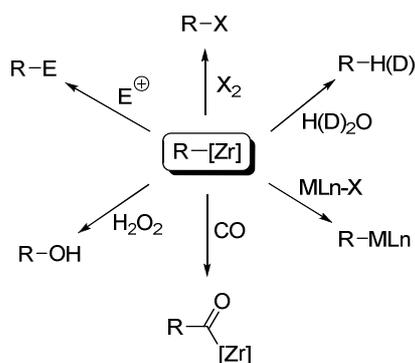


Schéma 7 : les différentes transformations possibles à partir de zirconocènes

La chimie du zirconium est très majoritairement dominée par deux réactifs, le réactif de Negishi à la base de la chimie du zirconium (+II) et le réactif de Schwartz pour celle du zirconium (+IV). Un résumé des principales applications de ces deux réactifs va être donné dans les parties qui suivent.

II) LES DEUX PRINCIPAUX RÉACTIFS UTILISÉS EN CHIMIE DU ZIRCONIUM

II.1) Le réactif de Negishi et analogues

II.1.1) Préparation et caractéristiques

Découvert en 1986², le réactif de Negishi est le complexe le plus utilisé pour la chimie du zirconium (+II). C'est un complexe de type Cp₂Zr-alcène, généré à partir de Cp₂ZrCl₂ et de deux équivalents de *n*-BuLi (Schéma 8). L'organozirconocène obtenu se réarrange suivant une β-élimination pour donner le complexe de zirconium (+II) qui, comme nous l'avons déjà vu, peut être considéré sous deux formes limites, (+II) ou (+IV). Le réactif de Negishi est donc un équivalent synthétique de zirconocène « Cp₂Zr », espèce furtive à 14 électrons. Il est néanmoins communément admis que la chimie découlant du réactif de Negishi est une chimie de zirconium (+II). L'analogue Cp₂Zr-éthylène du réactif de Negishi (obtenu par réaction entre Cp₂ZrCl₂ et deux équivalents d'EtMgBr) est également beaucoup utilisé.

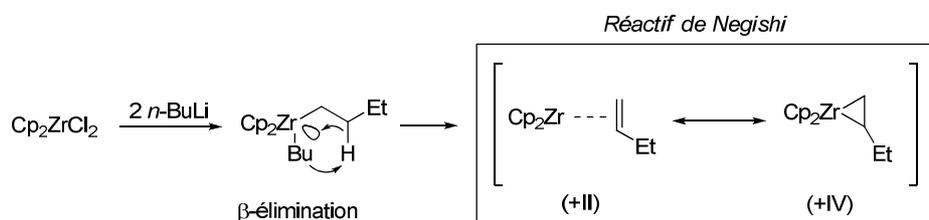


Schéma 8 : génération du réactif de Negishi

D'autres méthodes de génération de « Cp₂Zr » existent, utilisant notamment des métaux réducteurs, comme par exemple les mélanges Na-naphtalène³ ou Mg-HgCl₂⁴. Plus récemment le lanthane a également été utilisé dans notre laboratoire pour réduire le Cp₂ZrCl₂ et former un équivalent du réactif de Negishi.⁵

² Negishi, E.; Cederbaum, F.E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.

³ Watt, G.W.; Drummond, F.O. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5926.

⁴ Thanedar, S.; Farona, M.F. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 235, 65.

⁵ Denhez, C.; Médéjan, S.; Hélio, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2945.

Le réactif de Negishi, considéré sous sa forme (+II) est une espèce d^2 à 16 électrons. Il est mis en jeu dans de nombreuses réactions, dont quelques exemples sont donnés dans la partie suivante.

II.1.2) Formation de métallacycles à cinq chaînons

La formation de métallacycles à cinq chaînons *via* le réactif de Negishi est la principale application de ce dernier. De tels métallacycles sont obtenus par carbozirconation d'alcènes ou d'alcyne (Schéma 9).

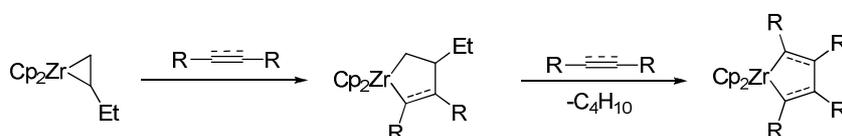


Schéma 9 : synthèse de métallacycles à cinq chaînons à partir du réactif de Negishi

Les métallacycles ainsi obtenus peuvent ensuite être utilisés à diverses fins, notamment l'hydrolyse (ou la deutérolyse), l'halogénolyse, la transmétallation, l'insertion de carbonyle,... Des versions intramoléculaires, conduisant à des bicycles, sont également décrites et très utilisées (Schéma 10).

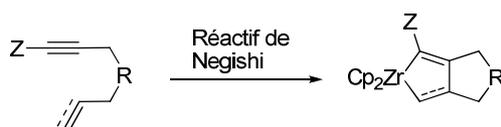


Schéma 10 : accès à des composés bicycliques

Ce type de méthode a été entre autre appliqué à la synthèse totale de la (-)-dendrobine par Shibasaki.⁶ Dans cette synthèse, un composé tricyclique est formé en utilisant le réactif de Negishi. Le zirconacyclopentane intermédiaire est transformé en cétone par insertion de monoxyde de carbone.

⁶ Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3519.

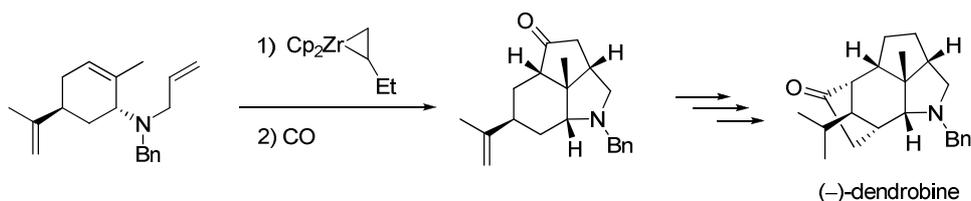


Schéma 11 : synthèse totale de la (-)-dendrobine

D'autres composés insaturés peuvent être utilisés, comme par exemple des nitriles ou des aldéhydes, en partant du complexe Cp₂Zr-éthylène (Schéma 12).⁷

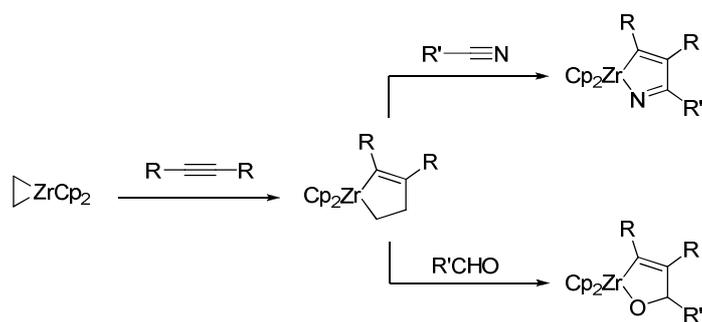


Schéma 12 : réactions avec des nitriles et des aldéhydes

L'utilisation de 1-halogénoalcynes aboutit quant à elle à des produits plus originaux : des cyclobutènes (Schéma 13).⁸ Dans ce cas le zirconacyclopentène intermédiaire se réarrange pour aboutir à des cyclobuténylzirconocènes.

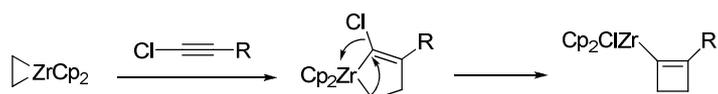


Schéma 13 : synthèse de cyclobuténylzirconocènes à partir de 1-halogénoalcynes

Les zirconacyclopentadiènes ont également trouvé de nombreuses applications au travers de transmétallation. De manière générale, peu de réactions d'addition peuvent être entreprises à partir de zirconacyclopentadiènes, trop peu réactifs. La transmétallation (Cu, Ni, Co, ...) est nécessaire pour obtenir des organométalliques plus réactifs. La réaction entre un zirconacyclopentadiène et des sels de cuivre (I), par exemple, aboutit à la formation d'un dicuprate, qui peut être utilisé dans des réactions d'alkylations. Dans l'exemple proposé

⁷ Takahashi, T.; Kageyama, M.; Denisov, V.; Hara, R.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 687.

⁸ Kasai, K.; Liu, Y.; Hara, R.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **1998**, 1989.

Schéma 14, le tétraène obtenu par réaction entre le dicuprate et le chlorure d'allyle est engagé dans une deuxième réaction utilisant le zirconium et conduit à une cétone bicyclique.⁹

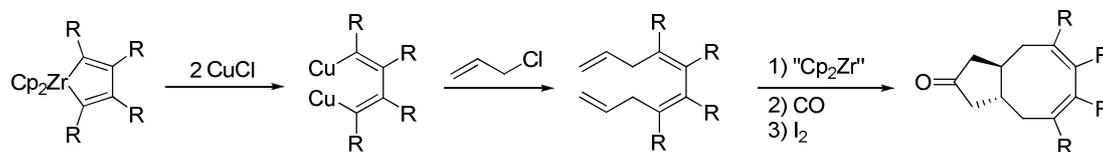


Schéma 14 : transmétallation de zirconacyclopentadiènes par le cuivre

Un autre exemple intéressant de transmétallation au cuivre a été décrit par Whitby.¹⁰ Dans ce cas le zirconacyclopentadiène subit dans un premier temps une halogénolyse par un équivalent de diiode. Le vinylzirconocène est ensuite converti en cuprate qui réagit intramoléculairement pour donner un cyclobutadiène. Ce dernier dimérise *in situ* ou aboutit à un adduit de Diels-Alder en présence de maléate de méthyle (Schéma 15).

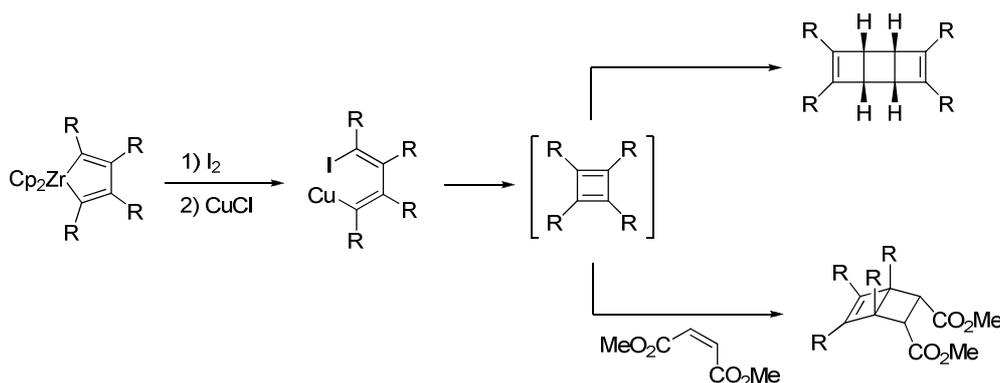


Schéma 15 : synthèse de cyclobutadiènes à partir de zirconacyclopentadiènes

Les zirconacyclopentadiènes sont également utilisés pour préparer des dérivés benzéniques, par réaction avec des alcynes après transmétallation. Deux mécanismes sont communément proposés pour ce type de réaction : le mécanisme concerté (**A**) et le mécanisme passant par une insertion (**B**) (Schéma 16).

⁹ Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Organometallics* **1994**, 13, 4183.

¹⁰ Luker, T.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 785.

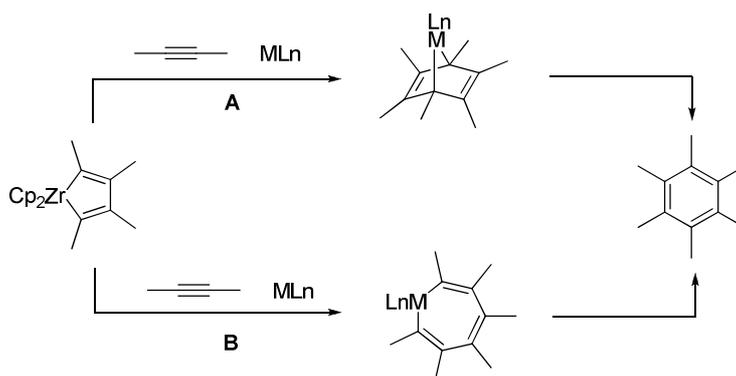


Schéma 16 : mécanisme de la synthèse de dérivés benzéniques

La réaction avec trois alcynes différents permet l'accès à des benzènes diversement substitués, notamment en utilisant le cuivre (Schéma 17).¹¹

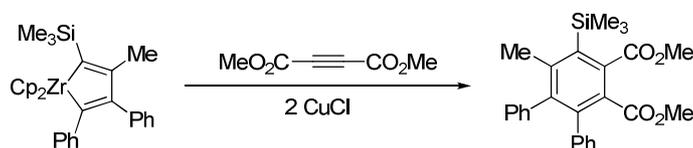


Schéma 17 : synthèse de dérivés benzéniques diversement substitués

Des synthèses de pyridines ont également été publiées, cette fois-ci *via* une transmétallation au nickel (Schéma 18). Dans ce cas, le point de départ est un azazirconocyclopentadiène. Cette méthode a l'avantage d'aboutir à la formation d'un seul isomère.¹²

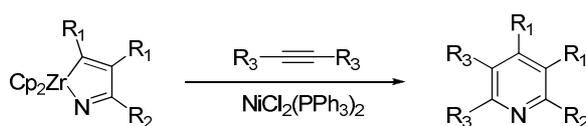


Schéma 18 : synthèse de pyridines diversement substituées

Le réactif de Negishi a également été utilisé pour la préparation d'allylzirconocènes à partir d'éthers allyliques. Cet aspect sera développé dans l'introduction de la troisième partie.

¹¹ Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1672.

¹² Takahashi, T.; Tsai, F.Y.; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4994.

II.2) Le réactif de Schwartz

II.2.1) Préparation et caractéristiques

Préparé pour la première fois par Wailes en 1969 par réaction du LiAlH_4 sur le dichlorozirconocène, l'hydruure de chlorozirconocène, ou réactif de Schwartz ($\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, Figure 3) a connu son essor à partir de 1974 avec une série de publications de Schwartz sur son utilisation en temps qu'agent d'hydrométtallation.¹³



Figure 3 : le réactif de Schwartz

Ce réactif est un complexe de zirconium (+IV), d^0 à 16 électrons. Il permet la réduction de composés insaturés pour donner des organozirconocènes. Il se révèle être un réactif d'hydrométtallation relativement « doux », sélectif et tolérant d'autres fonctions, en comparaison par exemple aux boranes. La réaction d'hydrozirconation est de plus hautement régio et stéréosélective, le zirconium se plaçant sur le carbone le moins encombré (Schéma 19).

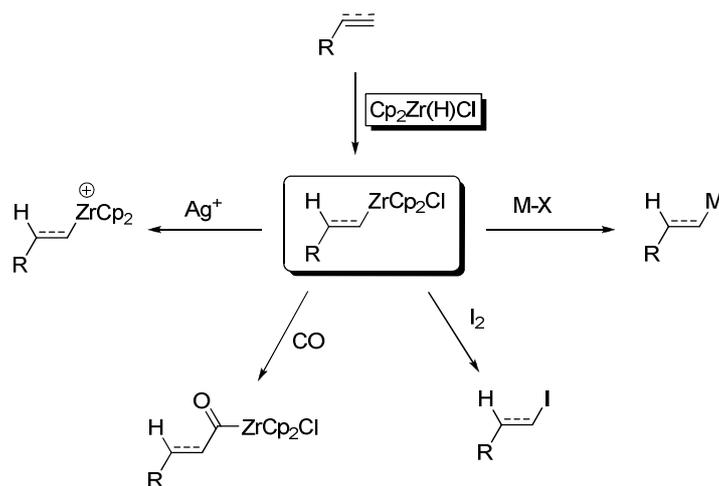


Schéma 19 : hydrozirconation et applications

¹³ a) Hart, D.W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115 ; b) Hart, D.W.; Blackburn, T.F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 679 ; c) Labinger, J.A.; Schwartz, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.

Les organozirconocènes obtenus par hydrozirconation peuvent être utilisés pour préparer divers type de synthons. Des réactions de transméallation, d'halogénéolyse, d'insertion de carbonyle ou encore la génération d'espèces cationiques sont par exemple décrites.¹⁴

II.2.2) Réactions d'halogénéolyse

L'halogénéolyse de la liaison C-Zr permet l'obtention d'halogénure d'alkyle ou de vinyle avec de bons rendements. C'est une méthode souvent utilisée pour préparer le partenaire halogéné en vue, par exemple, d'un couplage de Stille, comme l'illustre la synthèse totale de la reveromycine B (Schéma 20).¹⁵

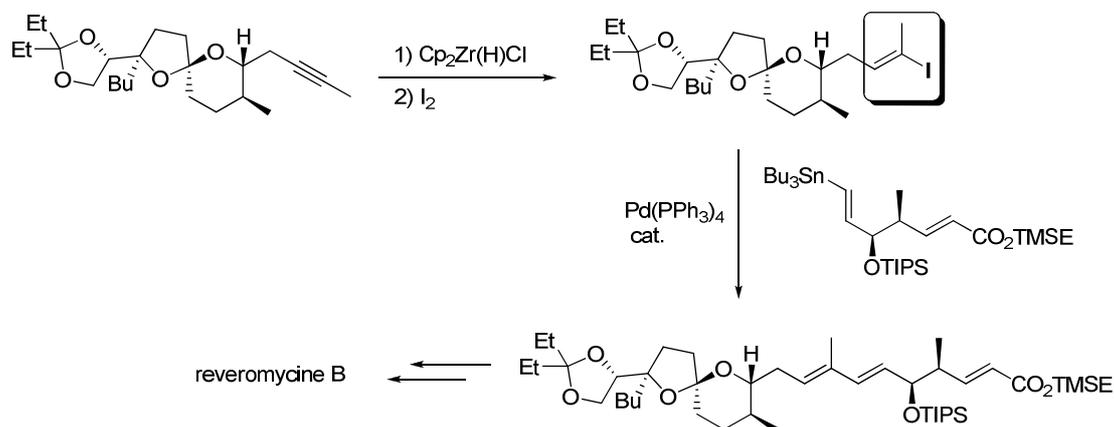


Schéma 20 : synthèse totale de la reveromycine B

II.2.3) Réactions d'acylations

Après hydrozirconation, l'organozirconocène peut également réagir avec le monoxyde de carbone, par insertion de CO, pour donner des acylzirconocènes. Ces derniers sont des réactifs intéressants, puisqu'ils constituent des équivalents d'anions « acylures » (Schéma 21).

¹⁴ Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853.

¹⁵ Drouet, K.E.; Theodorakis, E.A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1987.

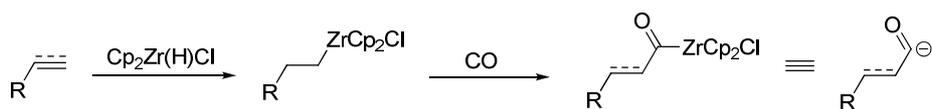


Schéma 21 : synthèse d'acylzirconocènes

Les acylzirconocènes peuvent ensuite réagir avec toutes sortes d'électrophiles (aldéhydes¹⁶, imines¹⁷, ...) ou encore être transmétallés pour permettre des couplages croisés (Schéma 22).¹⁸

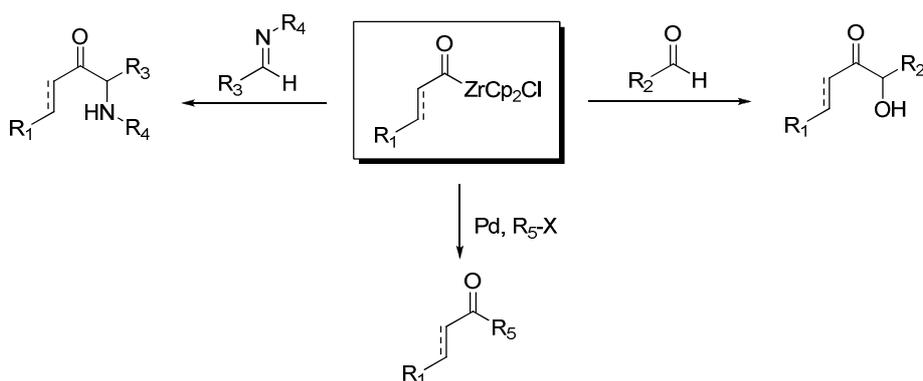


Schéma 22 : exemples de réactions à partir d'acylzirconocènes

II.2.4) Formation de cycles

La réaction d'hydrozirconation peut également être utilisée pour former des cycles, à partir d'alcènes comportant également un site électrophile.

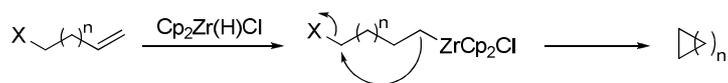


Schéma 23 : formation de cycles *via* une hydrozirconation

Szymoniak a par exemple proposé une synthèse de cyclopropanes à partir d'éthers allyliques. La double liaison est dans un premier temps régiochimiquement réduite, puis la cyclisation s'effectue dans un deuxième temps en présence d'acide de Lewis (Schéma 24).¹⁹

¹⁶ Harada, S.; Taguchi, T.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Hanzawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1696.

¹⁷ Kakuuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1547.

¹⁸ Hanzawa, Y.; Tabuchi, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6249.

¹⁹ Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308.

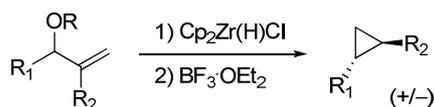


Schéma 24 : formation de cyclopropanes

II.2.5) Synthèse d'espèces *gem*-bimétalliques

Le réactif de Schwartz permet également la synthèse d'espèces originales *gem*-bimétalliques, par hydrozirconation de vinylmétaux ou d'alcynures de métaux (Figure 4).



Figure 4 : espèces *gem*-bimétalliques

Ces composés permettent des réactions intéressantes, comme par exemple la synthèse d'alcools chiraux deutérés pour les *gem*-bora-zirconocènes.²⁰ Il est en effet possible de réaliser des hydrozirconations diastéréosélectives de vinyl-boranes chiraux. Un bora-zirconocène chiral est ainsi obtenu, qui peut être sélectivement deutéré puis oxydé pour donner des alcools chiraux (Schéma 25).

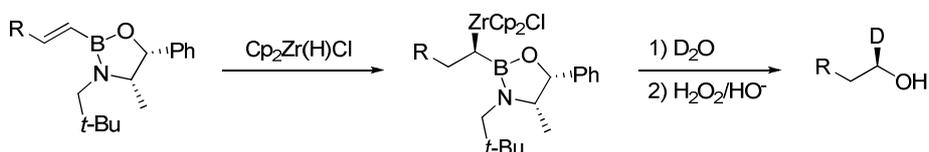


Schéma 25 synthèse d'alcools chiraux *via* des espèces *gem*-bora-zirconocènes

II.2.6) Réactions multicomposantes *via* l'hydrozirconation de nitriles

Récemment Floreancig a développé des réactions multicomposantes basées sur l'hydrozirconation de nitriles.²¹ Les imines métallées ainsi préparées agissent en tant que nucléophiles sur des chlorures d'acides ; les imines acylées intermédiaires obtenues réagissent alors en tant qu'électrophiles (Schéma 26).

²⁰ Zheng, B.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6247.

²¹ Wan, S.; Green, M.E.; Park, J.-H.; Floreancig, P.E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5385.

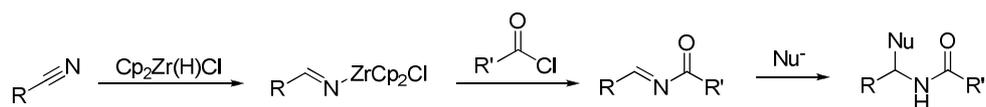


Schéma 26 : réactions multicomposantes *via* l'hydrozirconation de nitriles

Ce concept a été appliqué à différents substrats, notamment des cyanohydrines aromatiques.²² Dans cet exemple, le nucléophile est le noyau aromatique qui cyclise sur l'imine en présence d'acide de Lewis selon une réaction de Friedel-Craft intramoléculaire (Schéma 27 équation 1). Des éthers d'énols silylés ont également été utilisés en version intermoléculaire pour donner des amides substitués en α de l'azote (Schéma 27 équation 2).²³

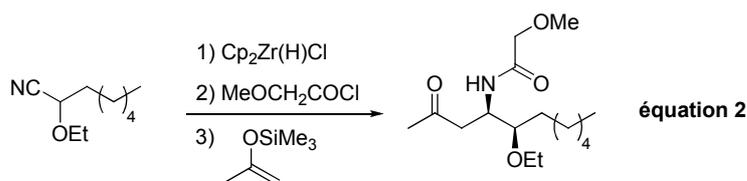


Schéma 27 : applications à différents nucléophiles

II.2.7) Réduction d'amides en aldéhyde

L'équipe de Georg a dernièrement publié un exemple de réactivité peu commune du réactif de Schwartz avec une méthode de réduction des amides en aldéhydes (Schéma 28).²⁴ Cette réaction se révèle très efficace, rapide (de 5 minutes à 1 heure) et généralisable à de nombreux substrats. Elle est également sélective, des amides possédant une double liaison ayant pu être convertis en aldéhydes sans réduire la double liaison.

Une étude mécanistique a mis en évidence l'existence d'un complexe du zirconium à 18 électrons comme intermédiaire.

²² Xiao, Q.; Floreancing, P.E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1139.

²³ DeBenedetto, M.V.; Green, M.E.; Wan, S.; Park, J.-H.; Floreancing, P.E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 835.

²⁴ Spletstoser, J.T.; White, J.M.; Tunoori, A.R.; Georg, G.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3408.

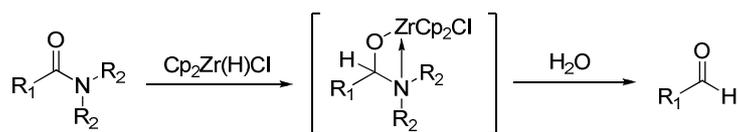


Schéma 28 : réduction d'amides en aldéhydes par le réactif de Schwartz

II.2.8) Génération d'espèces cationiques du zirconium

Des espèces cationiques du zirconium peuvent être générées à partir d'organochlorozirconocènes, en présence de sels d'argent. Wipf a utilisé la réactivité de ces derniers vis-à-vis des époxydes.²⁵ L'espèce cationique à 14 électrons induit en premier lieu une ouverture de l'époxyde, suivie d'une prototropie [1,2] (Schéma 29). L'aldéhyde ainsi obtenu est attaqué par l'organozirconocène. L'espèce cationique est régénérée par une molécule de RCp_2ZrCl . La réaction peut se résumer en une réaction tandem ouverture/réarrangement d'époxydes suivie d'attaque nucléophile d'aldéhydes.

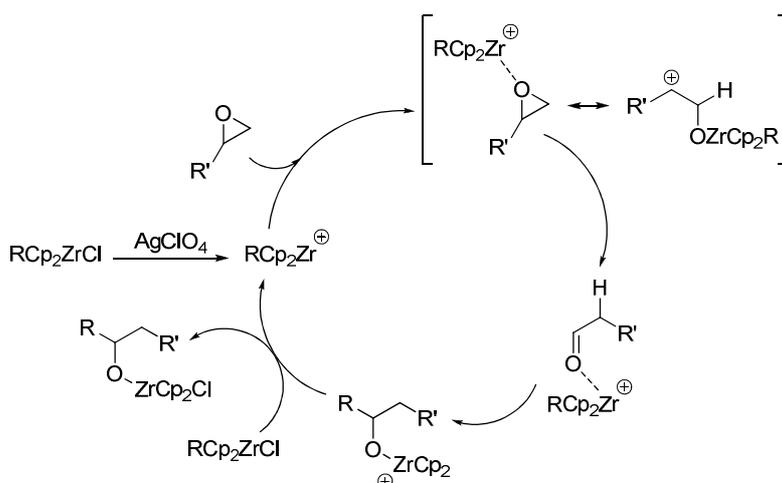


Schéma 29 : réaction d'espèces cationiques du zirconium sur les époxydes

II.2.9) Hydrozirconation/transmétallation

La réaction d'hydrozirconation peut donner accès à de nombreuses espèces organométalliques au travers de transmétaillations. Parmi les transmétaillations connues (Al, B, Cu, Hg, Ni, Pd, Sn, Zn) le cuivre et le zinc se sont souvent révélés les plus performants.

²⁵ Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 825.

Transmétallation Zr→Cu

Depuis le premier exemple en 1977 où Schwartz a montré qu'en présence de sels de cuivre les vinylzirconocènes s'additionnent sur les énones en 1,4²⁶, de nombreuses réactions mettant à profit une transmétallation Zr→Cu ont été développées. Par exemple, Srebnik a publié une transmétallation de *gem*-bora-zirconocènes par le cuivre (Schéma 30).²⁷ Le produit *gem*-bora-cuprate ainsi généré peut réagir sur des accepteurs de Michaël. Cet intermédiaire *gem*-bimétallique est intéressant puisqu'il constitue un équivalent d'anion en α d'un alcool.

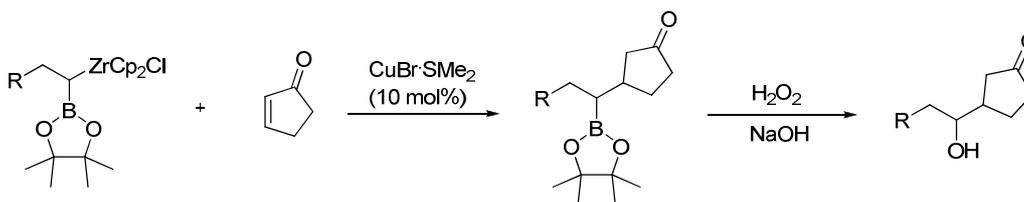


Schéma 30 : transmétallation au cuivre de *gem*-bora-zirconocènes

Transmétallation Zr→Zn

Des transmétallations Zr→Zn sont également possibles et fréquemment utilisées dans le cas des vinylzirconocènes.²⁸ Elles permettent entre autres de préparer des partenaires de couplage de Negishi. Cette stratégie a récemment été mise en œuvre pour la synthèse totale de l'agent antitumoral FR901464 (Schéma 31).²⁹

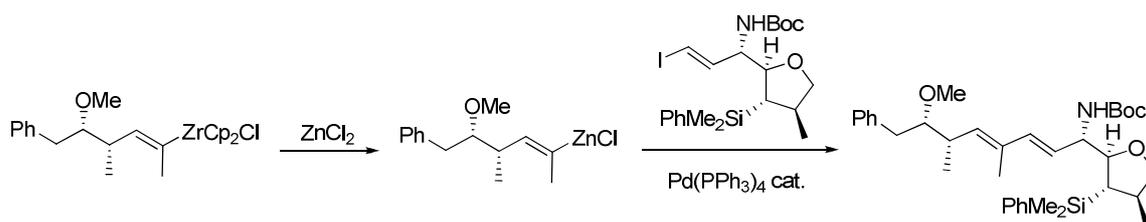


Schéma 31 : synthèse d'un fragment de l'agent antitumoral FR901464

²⁶ Yoshifuji, M.; Loots, M.J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1303.

²⁷ Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1805.

²⁸ Wipf, P.; Kendall, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1779.

²⁹ Thompson, C.F.; Jamison, T.F.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9974.

D'autres exemples plus originaux d'utilisation de la transmétallation au zinc ont été proposés par Wipf. Dans l'une de ces études un vinylzirconocène, obtenu par hydrozirconation de l'alcyne correspondant, est converti en vinylzincique, puis additionné sur une phosphoimine (Schéma 32).³⁰ L'amine métallée intermédiaire réagit avec le CH_2I_2 pour générer un carbénoïde. Une réaction de cyclopropanation de type Simmons-Smith intramoléculaire s'effectue ensuite pour aboutir à des amino-cyclopropanes.

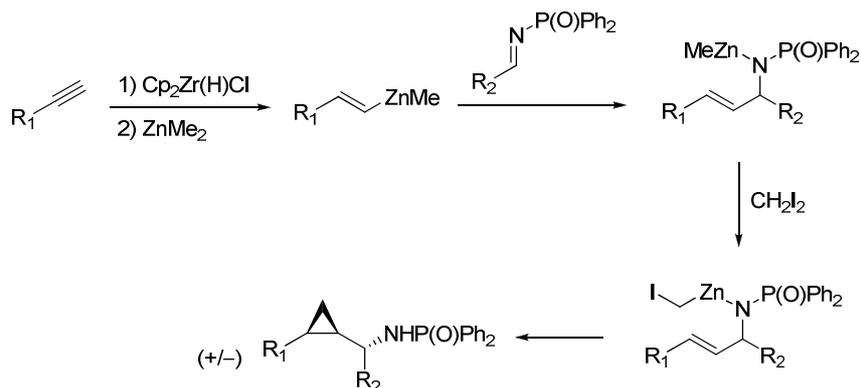


Schéma 32 : synthèse d'aminocyclopropanes à partir de vinylzinciques

Une autre réaction a été présentée par Wipf avec les mêmes réactifs, mais dans un ordre différent. Dans ce cas le CH_2I_2 est ajouté sur le vinylzincique, l'espèce organométallique ainsi produite se réarrange pour donner un allylzincique (Schéma 33).³¹ Ce dernier est alors additionné sur les phosphoimines pour former des amines homoallyliques.

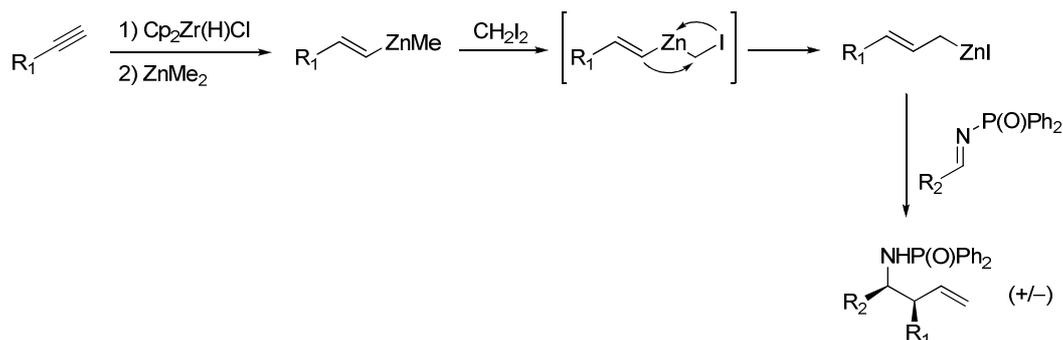


Schéma 33 : synthèse d'aminos homoallyliques à partir de vinylzinciques

³⁰ Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C.R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5122.

³¹ Wipf, P.; Kendall, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2773.

II.2.10) Synthèse d'allylzirconocènes

L'hydrozirconation d'allènes permet de préparer des allylzirconocènes. Cette méthodologie sera détaillée dans la troisième partie de ce mémoire.

La prochaine partie de cette introduction va traiter de l'utilisation catalytique du zirconium en synthèse organique.

III) UTILISATION CATALYTIQUE DU ZIRCONIUM

III.1) Carbométallations catalysées par Cp_2ZrCl_2

De nombreuses réactions de carbométallation catalysées par le zirconium, et en particulier les carboaluminations, ont été développées de part le monde. Negishi a particulièrement contribué au développement de cette réaction.

III.1.1) Carboaluminations catalysées par le zirconium

Méthylaluminations d'alcynes catalysées par le zirconium

Les premiers travaux de Negishi sur les carboaluminations ont concerné la méthylalumination d'alcynes catalysée par le zirconium.³² Ces réactions se font en présence d' $AlMe_3$ et d'une quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 . Le mécanisme invoqué passe par la formation d'une espèce bimétallique pontée, avec un échange Cl-Me entre le zirconium et l'aluminium (Schéma 34). Les vinylalanes ainsi obtenus peuvent ensuite être utilisés dans des réactions d'hydrolyse, halogénolyse, transmétallation, oxydation, ...

³² Van Horn, D.E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252.

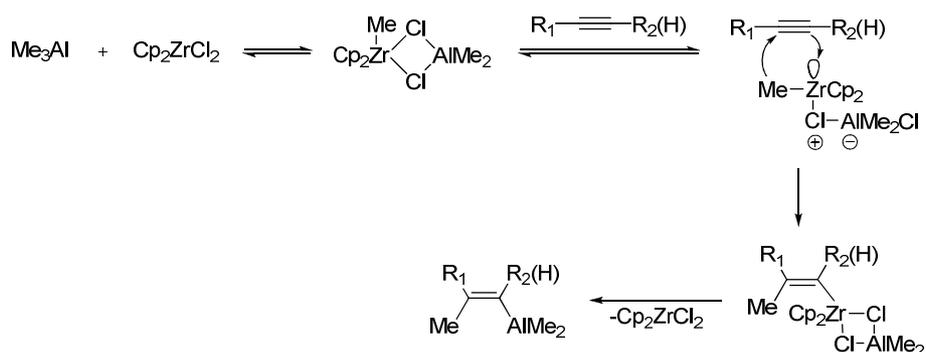


Schéma 34 : méthylaluminations d'alcynes catalysées par le zirconium

Carboaluminations d'alcènes asymétriques catalysées par le zirconium

Negishi a travaillé par la suite sur la carboalumination d'alcènes, où cette fois des versions asymétriques sont possibles. L'induction asymétrique implique un complexe chiral du zirconium : le complexe d'Erker : $(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2$ (Schéma 35).³³

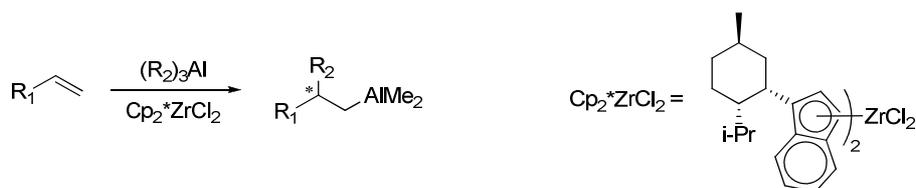


Schéma 35 : carboaluminations d'alcènes asymétriques catalysées par le zirconium

Ce type de réaction s'effectue avec de bons rendements et en général avec de bons excès énantiomériques. Pour les cas où les e.e. obtenus sont insuffisants, Negishi a mis au point une méthode de synthèse avec un tandem ZACA (Zirconium-catalyzed Asymmetric Carboalumination of Alkenes) / oxydation en alcools / enrichissement catalysé par une lipase. Cette dernière est choisie pour acétyler sélectivement l'énantiomère minoritaire issu de la ZACA et ainsi permettre la préparation d'alcools avec des e.e. supérieurs à 98%.³⁴ Cette stratégie a été notamment appliquée à la synthèse totale de produits naturels, dont la fluvirucinine A₁ (Schéma 36).³⁵

³³ Kondakov, D.Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1577.

³⁴ Huang, Z.; Tan, Z.; Novak, T.; Zhu, G.; Negishi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 539.

³⁵ Liang, B.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 193.

- La synthèse de cyclopropylamines *via* la chimie du titane ;
- Le développement de nouvelles méthodes de synthèse asymétriques d'hétérocycles utilisant le réactif de Schwartz ;
- Le développement de méthodes utilisant des systèmes bimétalliques zirconium-lanthanides.

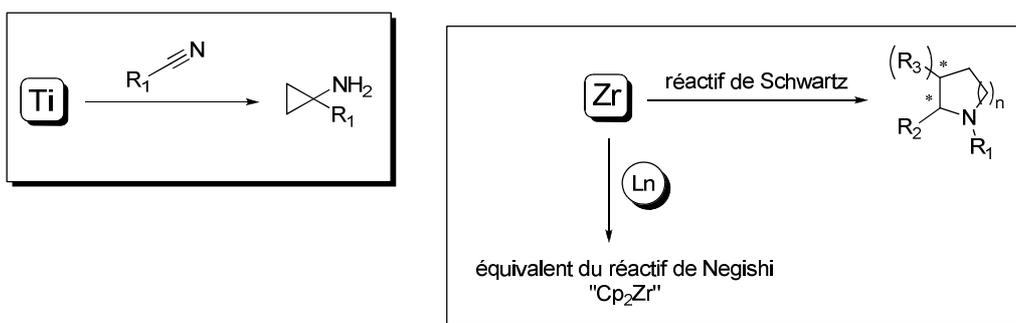


Schéma 38 : les différentes thématiques développées au sein du laboratoire SVO

Ce projet de thèse s'intègre dans l'axe concernant la synthèse asymétrique d'hétérocycles *via* la chimie du réactif de Schwartz, et plus particulièrement de pyrrolidines.

IV.2) Synthèse d'hétérocycles azotés *via* l'utilisation du réactif de Schwartz

Au laboratoire ont été développées plusieurs méthodes complémentaires de synthèse asymétrique de pyrrolidines. La première approche repose sur une hydrozirconation d'oxazolidines *N*-allylées chirales, suivie d'une cyclisation en présence d'un acide de Lewis (Schéma 39).³⁷ Les oxazolidines sont facilement accessibles à partir du (*R*)-phénylglycinol, d'aldéhydes et du bromure d'allyle. Cette méthode a également pu être appliquée à la synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées.

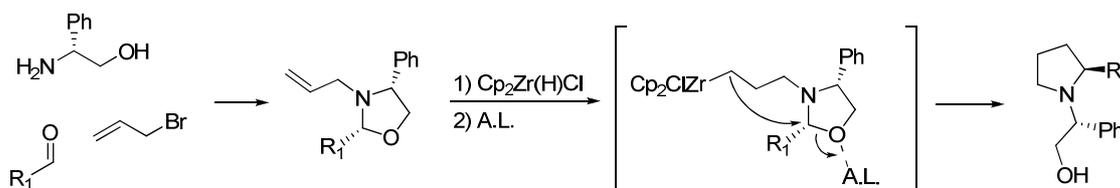


Schéma 39 : synthèse de pyrrolidines à partir d'oxazolidines *N*-allylées chirales

³⁷ Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887.

Une deuxième approche a été développée, qui repose cette fois-ci non plus sur la nucléophilie des zirconocènes mais sur leur halogénolyse. À partir des mêmes réactifs, des amines homoallyliques sont obtenues par allylation diastéréosélective d'imines chirales. Ces amines homoallyliques sont soumises à une séquence hydrozirconation/iodation/cyclisation, pour aboutir à des pyrrolidines (Schéma 40).³⁸ Cette méthode a pu être étendue à la synthèse de pyrrolidines 2,3-disubstituées en utilisant des bromures d'allyle substitués à la place du bromure d'allyle simple.³⁹

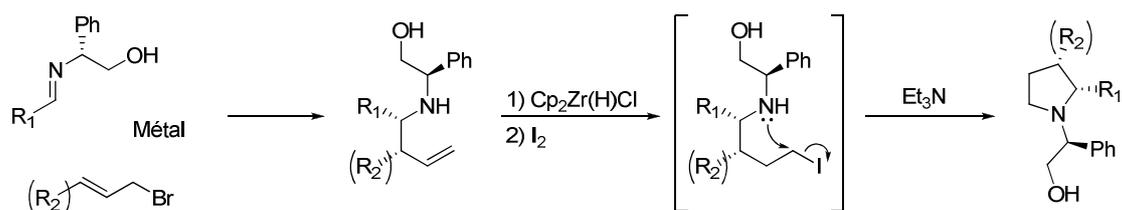


Schéma 40 : synthèse de pyrrolidines à partir d'amines homoallyliques

Le contrôle de la stéréosélectivité repose sur l'établissement d'un état de transition cyclique à 6 chaînons de type Zimmerman-Traxler, où le métal est doublement chélaté par l'azote et l'oxygène. La discrimination s'opère entre les deux chaises diastéréoisomères.

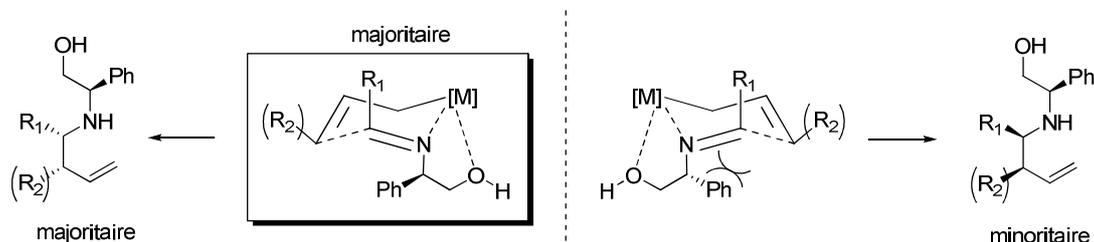


Schéma 41 : stéréosélectivité de l'étape d'allylation d'imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol

Cette méthode a été appliquée à la synthèse asymétrique d'alcaloïdes tels que le (-)-isorétronécanol (Schéma 42).

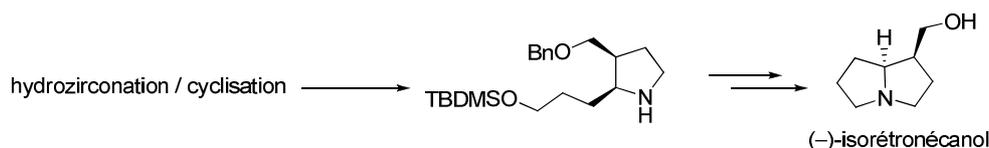


Schéma 42 : synthèse totale du (-)-isorétronécanol

³⁸ Ahari, M.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2008**, 61.

³⁹ Delaye, P.-O.; Pradhan, T.K.; Lambert, É.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3395.

Cette approche est complémentaire de la première puisqu'on obtient, dans le cas de pyrrolidines monosubstituées, l'un ou l'autre des énantiomères selon la voie de synthèse utilisée.

Une méthode analogue a également été développée pour accéder à des pipéridines.⁴⁰ Dans ce cas la cyclisation ne se fait plus *via* la formation d'une liaison C-N mais par réaction d'un énolate sur le dérivé iodé (Schéma 43). La réaction stéréodéterminante est dans ce cas l'addition 1,4 d'un amidure chiral sur un ester α,β -insaturé.

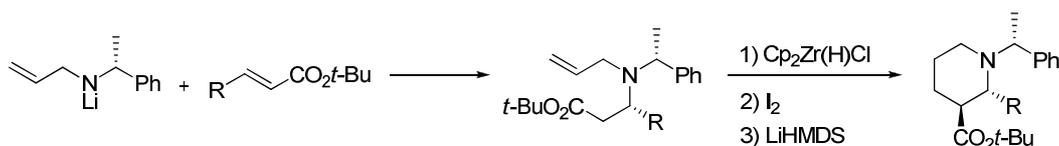


Schéma 43 : synthèse de pipéridines par hydrozirconation/cyclisation

Ces méthodes de synthèse se révèlent efficaces, avec de bons rendements et des e.d. généralement supérieurs à 90%. Elles représentent des méthodes de choix pour la synthèse diastéréosélective de pyrrolidines et de pipéridines.

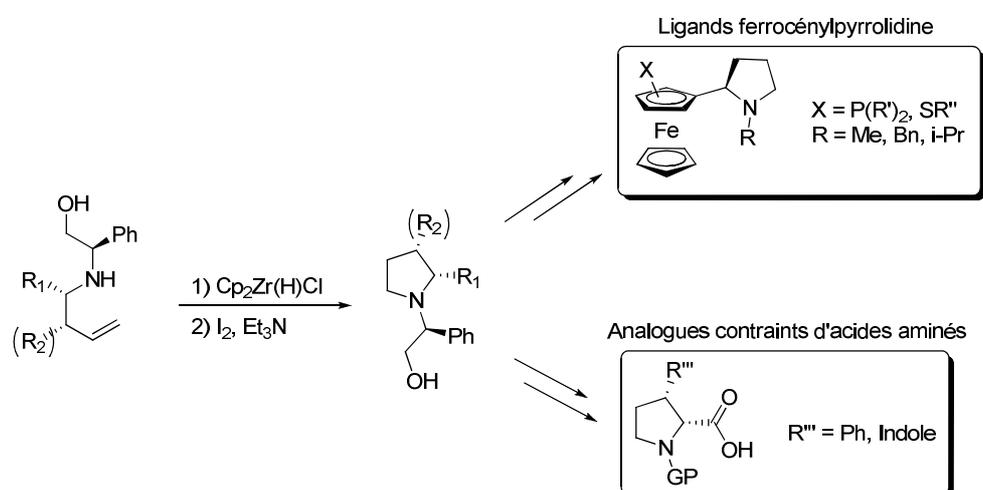
⁴⁰ Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2473.

PRÉSENTATION DU SUJET

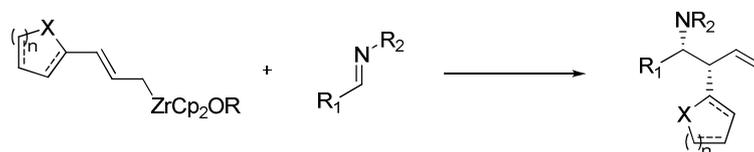
PRÉSENTATION DE LA THÈSE

L'objectif de cette thèse est de proposer des applications à la méthode de synthèse des pyrrolidines basée sur la séquence hydrozirconation/cyclisation à partir d'amines homoallyliques. Deux objectifs principaux ont été initialement définis (Schéma 44) :

- L'application à la synthèse de ligands ferrocénylpyrrolidine et leurs tests en catalyse asymétrique ;
- L'application à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés, en collaboration avec l'équipe du Pr Karoyan (Université de Paris VI).



La troisième partie de cette thèse sera consacrée à la généralisation d'une méthode de synthèse d'allylmétaux fonctionnalisés et leurs réactions sur les imines, qui a été développée au cours de la deuxième partie (Schéma 45).



**PARTIE I : SYNTHÈSE DE LIGANDS À
SQUELETTE
FERROCÉNYLPYRROLIDINE**

I) INTRODUCTION

I.1) Bibliographie

I.1.1) Les ligands bidentates à symétrie C₂

Le développement de méthodologies associant catalyse et énantiosélectivité est un centre d'intérêt majeur pour les chimistes organiciens. La majorité des systèmes catalytiques permettant ce type de transformations impliquent des complexes de métaux avec des ligands organiques chiraux. Parmi toutes les structures de ligands imaginables, celles possédant un axe de symétrie C₂ ont été intensément développées et ont été considérées comme les plus efficaces pendant longtemps.⁴¹ Certains de ces ligands ont marqué l'histoire de la chimie et demeurent très utilisés, comme les quatre exemples qui suivent, chacun ayant des caractéristiques (type de chiralité, hétéroatomes liant le métal, ...) très différentes :

- le DIOP, introduit en 1971 par Dang et Kagan.⁴² Ce ligand bidentate *P,P* (Figure 5) est synthétisé en peu d'étapes à partir de l'acide tartrique. Il a notamment été utilisé pour les hydrogénations rhodio-catalysées. Cette diphosphine a marqué la recherche en catalyse asymétrique, de nombreuses diphosphines ayant été synthétisées suite à la publication de ces travaux.

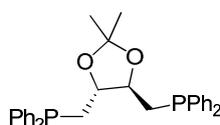


Figure 5 : le DIOP

- le DiPAMP, développé par Knowles, est aussi une diphosphine mais à la différence du DIOP la chiralité est portée par les deux atomes de phosphore. Ce ligand est utilisé pour la préparation industrielle de la L-DOPA (Schéma 46) un acide aminé utilisé

⁴¹ Pfaltz, A.; Drury, W.J. *PNAS* **2004**, 101, 5723.

⁴² Dang, T.P.; Kagan, H.B. *J. Chem. Soc. D., Chem. Com.* **1971**, 481.

entre autre pour le traitement de la maladie de Parkinson. Sa découverte a valu à Knowles le prix Nobel de chimie en 2001.⁴³

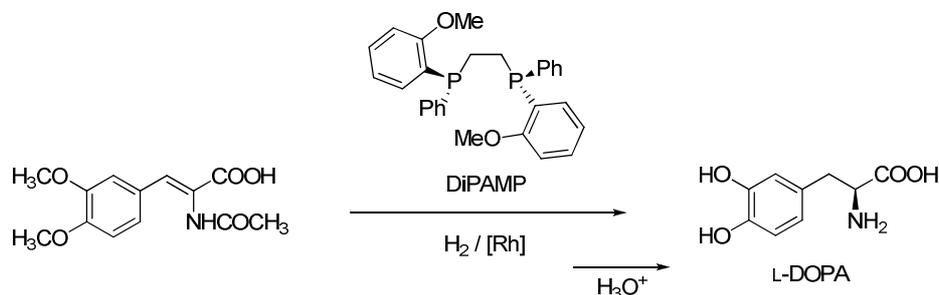


Schéma 46 : synthèse industrielle de la L-DOPA utilisant le DiPAMP

- Le BINAP, développé par Noyori, est un ligand *P,P* qui cette fois-ci présente une symétrie C₂ à chiralité axiale (Figure 6). Le BINAP est utilisé dans de nombreuses réactions utilisant le ruthénium, le rhodium ou encore le palladium, en particulier des hydrogénations. Noyori a également reçu le prix Nobel de chimie en 2001 pour ses travaux sur ce ligand.⁴⁴

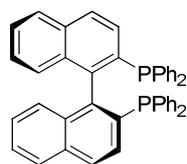


Figure 6 : le BINAP

- Les bisoxazolines (BOX, Figure 7) ont été développées conjointement par plusieurs équipes dans les années 90.⁴⁵ Ce sont des ligands *N,N* aisément accessibles en utilisant des amino-alcools chiraux comme précurseurs. Cette famille de ligands a été utilisée dans des réactions très variées, des hydrogénations à l'alkylation allylique.

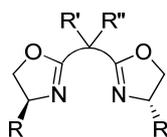


Figure 7 : structure générale des BOX

⁴³ Knowles, W.S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 3.

⁴⁴ Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15.

⁴⁵ Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339.

I.1.2) Les ligands bidentates dissymétriques

Les premiers ligands dissymétriques sont apparus au début des années 90, avec notamment le travail d'Achiwa.⁴⁶ Ce dernier a en effet montré qu'une stricte symétrie n'est pas obligatoire pour un ligand. L'intermédiaire du cycle catalytique de l'hydrogénation catalysée au rhodium n'étant pas symétrique, Achiwa a postulé que l'on pouvait tirer profit d'une désymétrisation électronique du ligand. La synthèse d'un analogue du DIOP avec un PPh₂ et un PCy₂ plus riche en électrons a confirmé cette hypothèse, l'e.e. étant bien meilleur dans le cas du ligand dissymétrique (Schéma 47).

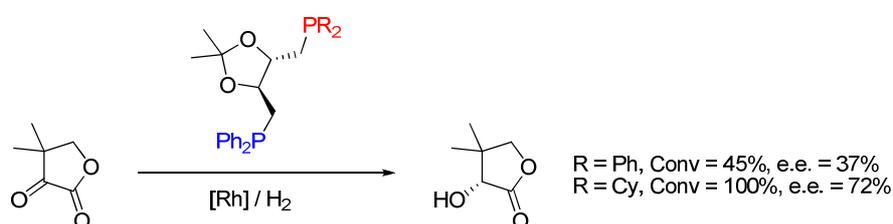


Schéma 47 : hydrogénation catalysée par un complexe rhodium/DIOP ou DIOP dissymétrique

Cette publication a ouvert la voie à de très nombreux ligands dissymétriques, parmi lesquels la famille des PHOX, développée conjointement par Williams⁴⁷ et Helmchen.⁴⁸ Les PHOX sont des ligands *P,N* (Figure 8) présentant une dissymétrie électronique d'avantage marquée que pour le DIOP modifié, avec le phosphore « mou », π -accepteur et l'azote « dur », σ -donneur.

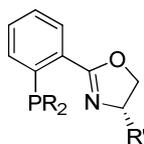


Figure 8 : structure générale des PHOX

Une famille de ligands a particulièrement utilisé cette notion de dissymétrie électronique et va faire l'objet de la prochaine partie : les ligands ferrocéniques.

⁴⁶ Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 3, 169.

⁴⁷ Williams, J.M.J. *Synlett* **1996**, 8, 705.

⁴⁸ Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336.

I.1.3) Les ligands ferrocéniques en catalyse asymétrique

Généralités sur le ferrocène

Depuis sa découverte en 1951⁴⁹ le ferrocène a fasciné les chimistes et est devenu l'un des motifs les plus connus en chimie organométallique. Pour la synthèse de ligands, le ferrocène possède de nombreux atouts :

- Un prix peu élevé : 147€ les 500g (Aldrich®) ;
- Une grande rigidité, le squelette d'un ligand ne devant pas être trop flexible pour créer un environnement chiral approprié ;
- Un encombrement stérique important ;
- Une facilité de fonctionnalisation : le ferrocène est un aromatique riche et peut être engagé dans des réactions de substitution aromatique électrophile (3.10^6 fois plus vite que le benzène). De plus des réactions de lithiation et de dilithiation sont aussi possibles pour introduire de nombreux autres groupements ;
- Une bonne stabilité vis-à-vis de la chaleur, l'humidité et l'oxygène ;
- L'introduction d'une chiralité planaire si deux substituants différents sont introduits sur le même Cp (Figure 9).

Toutes ces caractéristiques font du ferrocène un squelette de choix pour le design de ligands chiraux, et expliquent l'engouement pour ce dernier ces 20 dernières années.^{50,51}

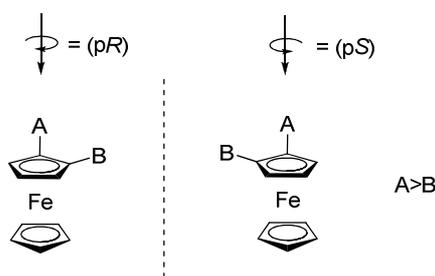


Figure 9 : chiralité planaire des ferrocènes 1,2-disubstitués

⁴⁹ Kealy, T.J.; Pauson, P.L. *Nature* **1951**, 168, 1039.

⁵⁰ Arrayás, R.G; Adrio, J.; Carretero, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7674.

⁵¹ Dai, L.-X.; Tu, T.; You, S.-L.; Deng, W.-P.; Hou, X.-L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 659.

Les principales stratégies de synthèse de ligands ferrocéniques

Si le nombre de ligands ferrocéniques chiraux est très important, les voies utilisées pour leurs synthèses sont relativement peu nombreuses. Dans le cas des ferrocènes 1,1'-disubstitués, trois voies principales sont usuellement utilisées (Schéma 48). Les trois commencent par une dilithiation en présence de TMEDA. La voie **A** repose sur la transformation du dérivé di-lithié en di-stannilé puis sur une répétition de la séquence échange Sn-Li/réaction avec un électrophile. La voie **B** est similaire mais implique un intermédiaire di-bromé. La voie **C** quant à elle passe par la réaction du ferrocène di-lithié avec le dichlorure de phénylphosphine pour donner un P-[1]-ferrocénophane qui est ensuite clivé par un organolithien.

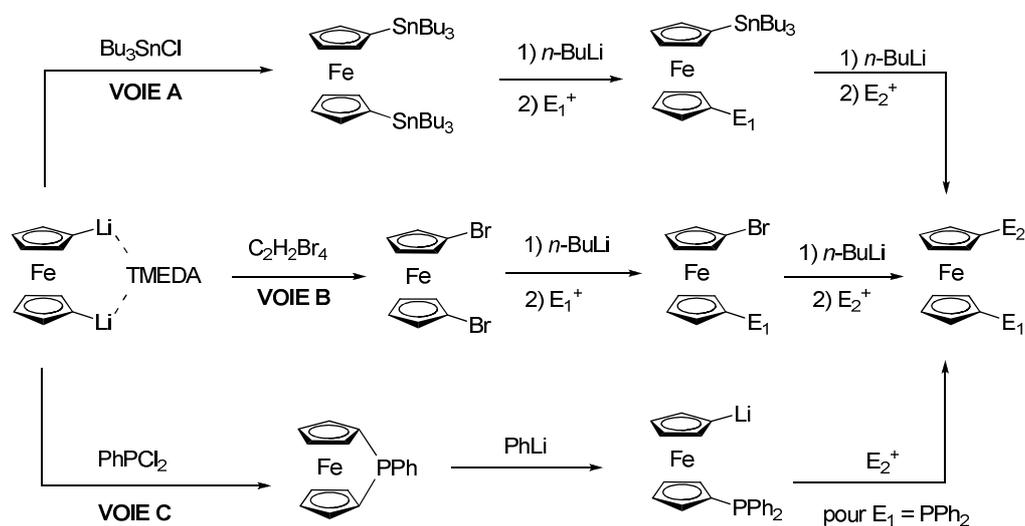


Schéma 48 : les différentes voies de synthèses des ferrocènes 1,1'-disubstitués

Pour les ligands 1,2-disubstitués, la perte du plan de symétrie génère un nouvel élément de chiralité, ce qui implique des synthèses asymétriques pour ne générer qu'un seul des deux énantiomères (*pR* ou *pS*) possibles. De nombreuses copules chirales permettant des déprotonations stéréosélectives en position ortho ont ainsi été développées. Parmi les plus connues et les plus utilisées, 3 stratégies émergent :

- La voie dérivant de l'amine d'Ugi ((*R*)-*N,N*-diméthyl-1-ferrocényléthylamine). Cette stratégie repose sur la déprotonation sélective de cette amine par le *n*-BuLi (Schéma 49). Le lithien peut alors réagir directement avec un électrophile (voie A) comme par exemple pour la synthèse du ppfa, le premier ligand ferrocénique avec une chiralité

planaire contrôlée décrit.⁵² Le lithien peut également être transmétallé au zinc en vue d'un couplage de Negishi, comme c'est le cas pour le Walphos (voie B).⁵³

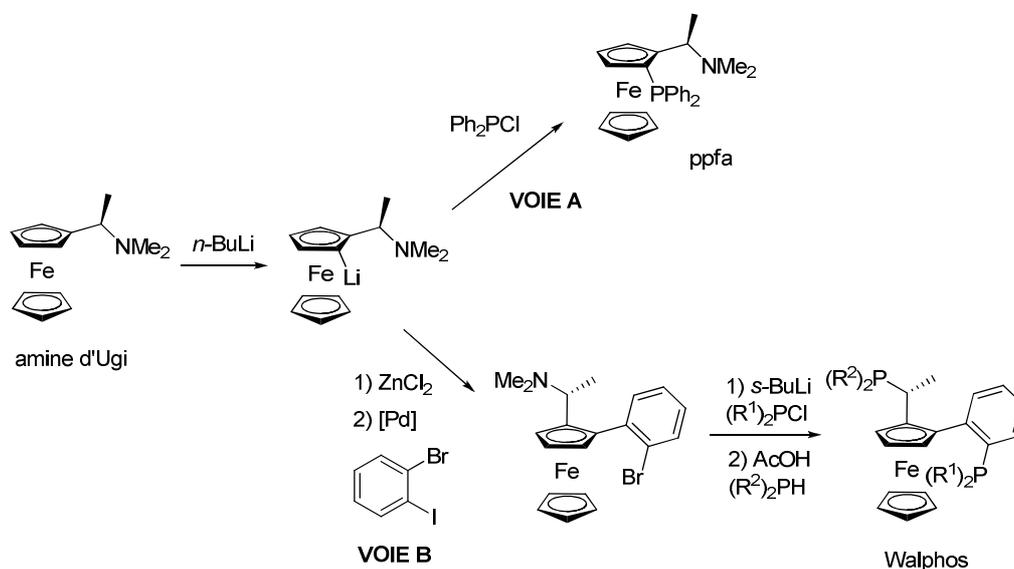


Schéma 49 : synthèse du ppfa et du Walphos utilisant l'amine d'Ugi

- La voie utilisant des sulfoxydes chiraux, développée par Kagan⁵⁴ (Schéma 50) permet une déprotonation hautement sélective par le $t\text{-BuLi}$. L'anion peut ensuite être piégé par un électrophile. Par exemple pour la synthèse de Fesulphos⁵⁵ le lithien est utilisé pour introduire un atome de phosphore, puis le sulfoxyde est réduit par le trichlorosilane pour donner un ligand P,S .

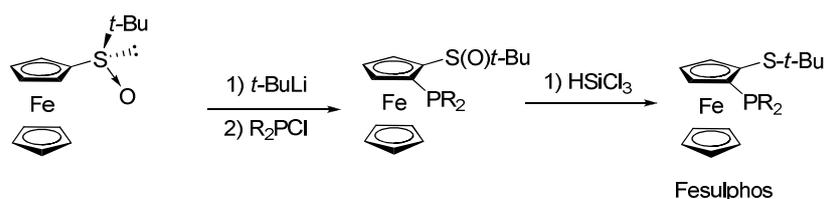


Schéma 50 : synthèse de Fesulphos à partir d'un sulfoxyde chiral

- Les oxazolines chirales constituent également des groupements induisant une haute diastéréosélectivité lors de l'étape de lithiation. Elles permettent la synthèse des

⁵² Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405.

⁵³ Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 160.

⁵⁴ Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H.B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568.

⁵⁵ García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3679.

ligands de type Fc-Phox, qui sont des analogues ferrocéniques des PHOX.⁵⁶ La lithiation sélective permet cette fois aussi d'installer un atome coordinant en position ortho, l'azote de l'oxazoline constituant le second site de coordination (Schéma 51).

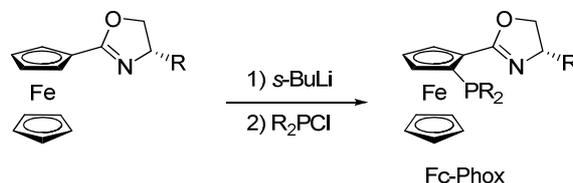


Schéma 51 : synthèse des Fc-Phox

Ces trois voies de synthèses sont aujourd'hui les plus utilisées en raison des bons rendements et e.d. obtenus. De plus, elles permettent l'introduction d'électrophiles variés.

Les familles de ligands ferrocéniques les plus utilisées

Si de très nombreuses structures de ligands ont vu le jour depuis les années 90, trois grandes familles dominant tant par le nombre d'utilisations que par leur efficacité (Figure 10) :

- Les Josiphos, ligands *P,P* synthétisés par la voie utilisant l'amine d'Ugi ;⁵⁷
- Les Taniaphos, 1,5-diphosphines préparées à partir de sulfoxydes chiraux ;⁵⁸
- Les Fc-Phox, découverts conjointement par Richards^{59a}, Sammakia⁵⁶ et Uemura^{59b}, dont la synthèse est décrite dans le Schéma 51.

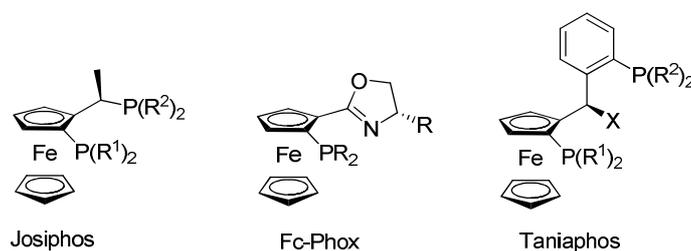


Figure 10 : les trois familles de ligands ferrocéniques les plus utilisées

⁵⁶ Sammakia, T.; Latham, H.A.; Schaad, D.R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 10.

⁵⁷ Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijjani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062.

⁵⁸ Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3212.

⁵⁹ a) Richards, C.J.; Damalidis, T.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B. *Synlett* **1995**, 74 ; b) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79.

Un exemple d'utilisation de ces ligands est la synthèse industrielle de l'herbicide métolachlore, dont l'étape clé repose sur une hydrogénation asymétrique d'imine catalysée par de l'iridium et le XYLIPHOS, un ligand de la famille des Josiphos (Schéma 52). Si dans ce cas l'e.e. est modeste (80%, ce qui n'est pas capital pour un herbicide, contrairement à la synthèse de médicaments) le TON (TurnOver Number) et le TOF (TurnOver Frequencies) sont très élevés et permettent la production de plus de 10 000 tonnes par an.

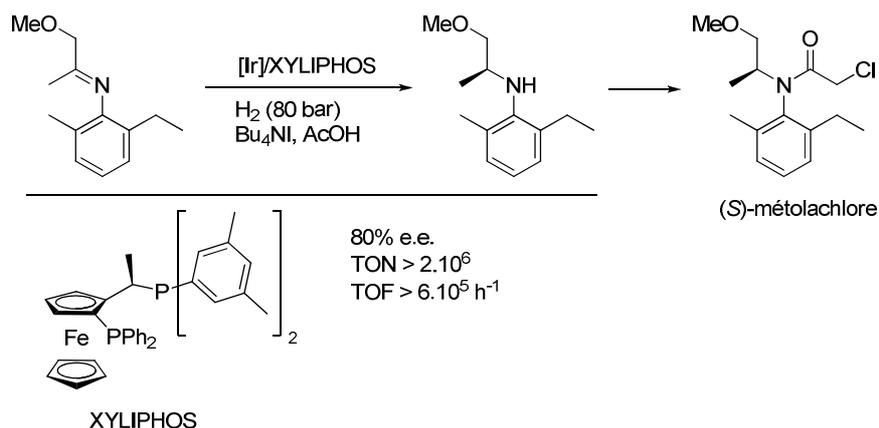


Schéma 52 : synthèse industrielle du (S)-métolachlore utilisant le XYLIPHOS

La partie suivante va être consacrée à une famille de ligands particulière qui va nous intéresser pour la suite de cette thèse : les ligands ferrocénylpyrrolidine.

Les ligands ferrocénylpyrrolidine

Plusieurs laboratoires se sont intéressés à la synthèse de ligands comportant un ferrocène et une pyrrolidine, afin de tester l'aptitude de cette dernière à stéréodiriger l'ortholithiation d'une part, et sa capacité à générer un environnement discriminant autour du métal d'autre part. Les différents ligands ferrocénylpyrrolidine connus sont représentés Figure 11. Le ligand **A** a été développé par Ganter en 1995⁶⁰, les ligands **B** et **C** par Guiry respectivement en 2002⁶¹ et 2006.⁶²

⁶⁰ Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, 128.

⁶¹ Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P.J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4209.

⁶² Ahern, T.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P.J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7596.

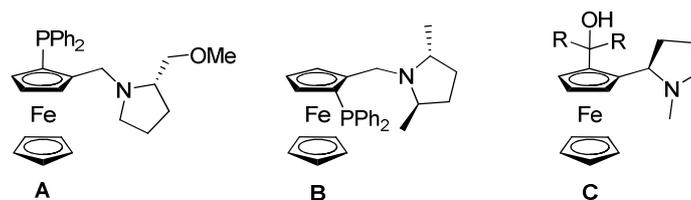


Figure 11 : les différents ligands ferrocénylpyrrolidine

Ces trois ligands ont pu être préparés via des ortho-lithiations satisfaisantes (e.d. : 70-95%) et ont donné de bonnes inductions asymétriques pour les différentes réactions testées. Les ligands **B** et **C** ont respectivement été utilisés dans des réactions d'alkylation allylique et d'addition de zinciques sur des aldéhydes. Dans le premier cas l'e.e. atteint un maximum de 90% et dans le second de 92%. La synthèse du squelette du ligand **C** est détaillée dans le Schéma 53, sa structure nous ayant servi de point de départ pour le design de nos ligands. Le ferrocénylpyrrolidine est obtenu à partir d'un alcool chiral dont la préparation met en jeu une réduction de Corey-Bakshi-Shibata. Cet alcool est énantiomériquement pur à 93%. La synthèse consiste ensuite en acylation de l'alcool, puis un double déplacement par la méthylamine. L'énantiomère majoritaire est ensuite obtenu pur par dédoublement de sels diastéréoisomères de l'acide tartrique.

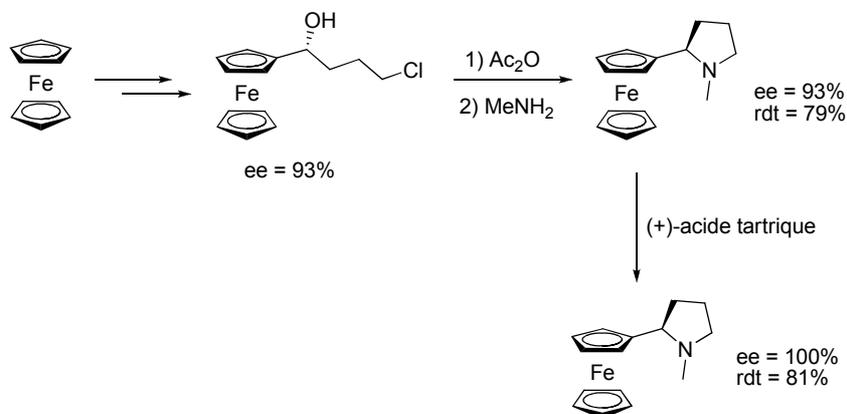


Schéma 53 : synthèse du squelette du ligand **C**

La prochaine partie va être consacrée à la réaction catalytique que nous utiliserons pour tester nos ligands dans la partie résultats : la réaction d'alkylation allylique.

I.1.4) La réaction d'alkylation allylique

Décrite pour la première fois en 1965 par Tsuji⁶³, la réaction d'alkylation allylique (Schéma 54) a connu son essor à partir de 1977, quand Trost a publié la première réaction énantiosélective et catalytique.⁶⁴ La réaction d'alkylation allylique (aussi appelée réaction de Tsuji-Trost) est par la suite devenue l'une des réactions les plus célèbres et les plus utilisées en synthèse organique.⁶⁵ En effet, cette réaction permet de nombreuses applications (notamment en synthèse totale) mais elle est aussi considérée comme une réaction « test » pour les nouveaux ligands.

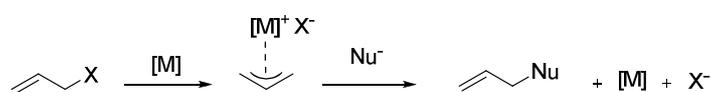


Schéma 54 : réaction d'alkylation allylique

De très nombreuses variantes de cette réaction existent :

- L'électrophile peut être symétrique, dissymétrique ou cyclique.
- Le métal le plus couramment utilisé est le palladium, mais des variantes existent avec le nickel, le tungstène, le molybdène ou encore le platine.
- Les nucléophiles peuvent aussi être très variés, si les « mous » sont les plus fréquents (par exemple les dérivés maloniques), des nucléophiles « durs » sont aussi utilisés (comme des alcools ou des amines).

Le cycle catalytique admet quatre étapes (Schéma 55) : une première étape de π -complexation entre le substrat allylique et le palladium(0), une étape d'ionisation avec départ du groupe partant et formation du complexe π -allyle ionique, une étape d'addition du nucléophile sur le complexe π -allyle et enfin la dernière étape de décomplexation qui libère le produit et régénère le palladium(0) de départ.

⁶³ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387.

⁶⁴ Trost, B.M.; Strege, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1650.

⁶⁵ a) Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395 ; b) Trost, B.M.; Crawley, M.L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

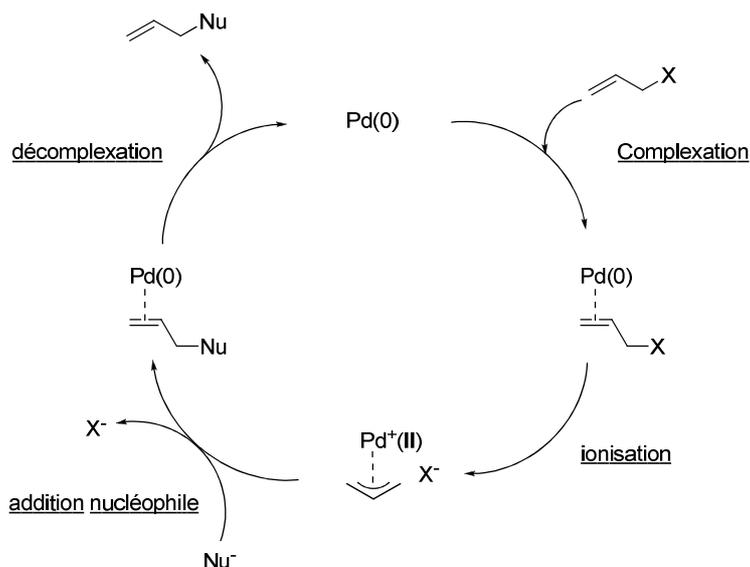


Schéma 55 : mécanisme de l'alkylation allylique catalysée par un complexe de palladium

Dans le cas où le substrat allylique génère un complexe π -allyle méso (typiquement avec l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène), les deux positions allyliques terminales sont énantiotopiques. L'étape stéréodéterminante est alors l'étape d'addition nucléophile. Selon le type de ligand que l'on utilise, le nombre d'intermédiaires possibles diffère. Pour un ligand de symétrie C₂, un seul complexe π -allyle est généré. La discrimination entre les deux positions est alors subordonnée à la stabilité du complexe palladium-oléfine final, la rotation du fragment allyle étant plus favorable lorsqu'elle mène au complexe palladium-oléfine le plus stable (Schéma 56).

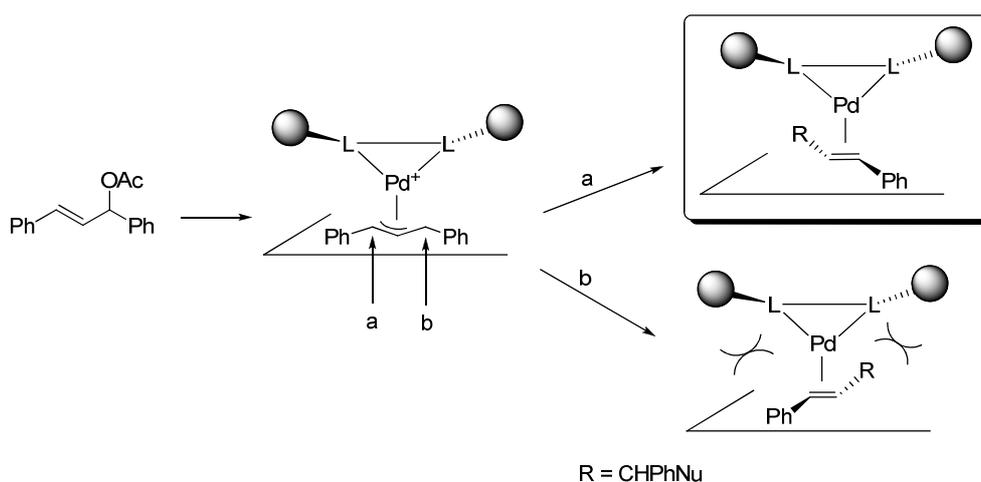


Schéma 56 : étape stéréodéterminante dans le cas d'un ligand C₂

Dans le cas d'un ligand dissymétrique, les deux formes possibles du complexe π -allyle (M et W, Schéma 57) ne sont plus équivalentes et leurs proportions dépendent de l'empreinte stérique du ligand. De plus les deux positions terminales du π -allyle ne sont plus équivalentes, le nucléophile attaquera alors du côté opposé au meilleur site de coordination, soit en *trans* par rapport au phosphore.⁶⁶ Ainsi, dans le cas idéal, entre les deux positions possibles d'attaque (du côté de l'azote), le nucléophile attaque préférentiellement le complexe conduisant au complexe palladium-oléfine le moins contraint stériquement pour ne donner qu'un seul énantiomère.⁶⁷

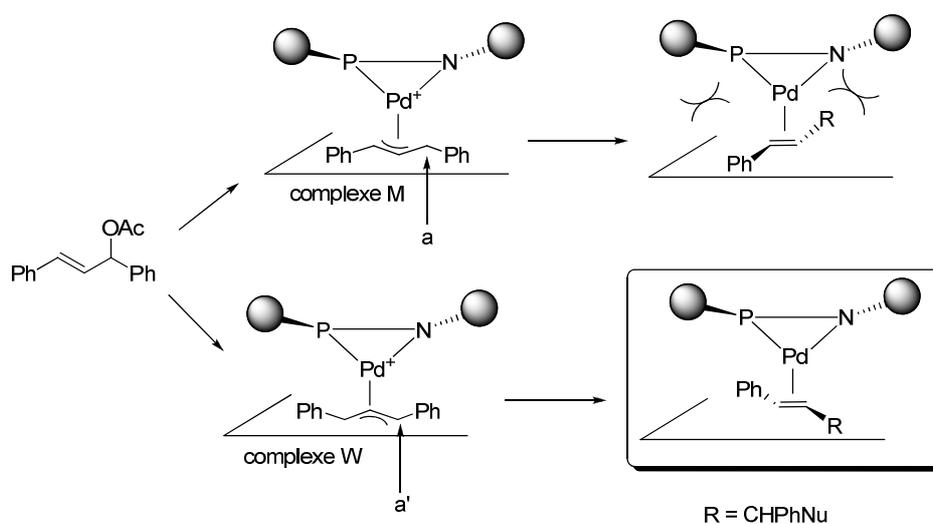


Schéma 57 : étape stéréodéterminante dans le cas d'un ligand dissymétrique (cas d'un ligand *N,P*)

I.2) Présentation du sujet

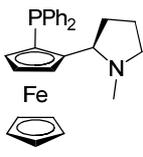
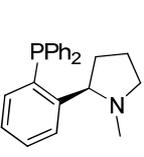
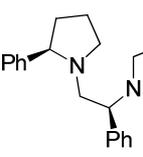
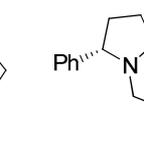
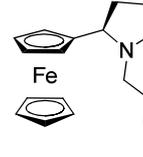
Des travaux antérieurs menés au sein de notre laboratoire ont porté sur la synthèse de ligands à squelette pyrrolidinique pour la catalyse asymétrique, basée sur la méthode de synthèse de pyrrolidine développée à Reims.⁶⁸ Une série de ligand a été synthétisée et testée en catalyse sur la réaction de Tsuji-Trost classique entre l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène et le malonate de diméthyle (Tableau 2).

⁶⁶ Steinhagen, H.; Reggelin, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2108.

⁶⁷ Saitoh, A.; Achiwa, K.; Tanaka, K.; Morimoto, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4227.

⁶⁸ Ahari, M. thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne **2008**.

Tableau 2 : résultats d'alkylation allylique asymétrique avec des ligands synthétisés au laboratoire

Ligand					
Conv (%)	100	100	60	55	100
e.e. (%) (Config)	78(<i>R</i>)	63(<i>R</i>)	6(<i>S</i>)	12(<i>S</i>)	60(<i>S</i>)

Deux des trois meilleurs résultats obtenus étant des ligands ferrocénylpyrrolidine (**A** et **E**), il nous a alors semblé intéressant de poursuivre dans cette voie et de synthétiser de nouveaux ligands sur ce modèle. Plusieurs objectifs ont donc été définis :

- Associer le squelette du ligand **A** avec une symétrie de type C_2 ;
- Synthétiser des analogues du ligand **A** avec différents types de groupements phosphorés (phosphines différentes, phosphites...) ;
- Synthétiser l'autre diastéréoisomère (*pS,R*) du ligand **A** (*pR,R*) ;
- Faire varier le groupement porté par l'azote ;
- Synthétiser un analogue *N,S* du ligand **A**.

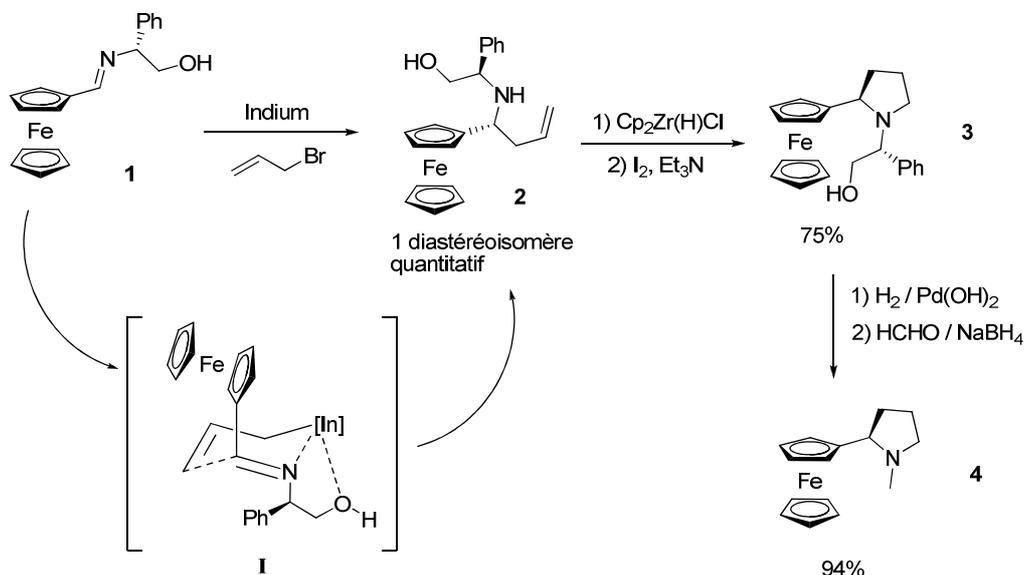
II) RÉSULTATS ET DISCUSSION

II.1) Synthèse de la première série de ligands

II.1.1) Synthèse du squelette de base

La synthèse du squelette de base qui va nous servir de plate-forme pour préparer tous les ligands commence par la préparation de l'imine chirale **1** à partir du ferrocène carboxaldéhyde et du (*R*)-phénylglycinol (Schéma 58). Cette imine est ensuite soumise à une réaction d'allylation en conditions Barbier en présence d'indium et de bromure d'allyle. Cette réaction aboutit à l'amine homoallylique **2** avec un rendement quantitatif et un seul diastéréoisomère. La stéréochimie observée peut être rationalisée par l'état de transition **I** de type Zimmerman-Traxler. Le produit **2** est ensuite cyclisé par hydrozirconation/iodation de l'alcène. La pyrrolidine **3** est obtenue avec un rendement de 75%. Les deux dernières étapes consistent en la déprotection de la copule chirale par hydrogénolyse pallado-catalysée avec

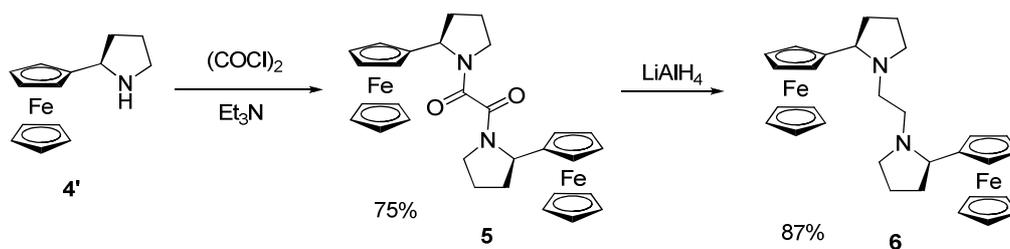
$\text{Pd}(\text{OH})_2$ et protection de la pyrrolidine libre par amination réductrice avec du formaldéhyde et du NaBH_4 pour donner la pyrrolidine *N*-méthylée **4** avec un rendement de 94%.



Le rendement global de la préparation du produit **4** est de 70% pour trois étapes, avec obtention d'un seul énantiomère, l'allylation étant totalement diastéréosélective.

II.1.2) Synthèse du ligand à symétrie C2

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les ligands à symétrie C2 sont très développés et donnent souvent de bons résultats. Nous avons donc voulu associer notre squelette ferrocénylpyrrolidine à une symétrie C2. Pour ce faire, la dimérisation de la pyrrolidine libre **4'** a été réalisée en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine pour donner le produit **5** avec un rendement de 75% (Schéma 59).



La réduction des deux carbonyles est ensuite effectuée avec le LiAlH_4 . Le ligand C2 N,N **6** est ainsi obtenu avec un rendement de 87%.

II.1.3) Synthèse des ligands N,P

Synthèse du ligand portant un groupe diéthylphosphite

Comme indiqué dans la présentation du sujet, le ligand N,P où le phosphore est porté par le ferrocène donne les meilleurs résultats en alkylation allylique. Une autre série d'analogues de ce ligand a donc été synthétisée. Plusieurs modifications ont été envisagées : modifier l'environnement électronique de l'atome de phosphore en introduisant d'autres substituants sur ce dernier, par exemple des groupements alkyles ou encore alkoxyles. Il est aussi possible de synthétiser le diastéréoisomère (pS,R).

La synthèse du diéthylphosphite **7** suit le protocole décrit par Guiry⁶², à savoir une déprotonation diastéréosélective par le $s\text{-BuLi}$ dans l'éther, 3h à -78°C puis 1h à température ambiante. Le chlorure de diéthylphosphite est ensuite utilisé comme électrophile (Schéma 60).

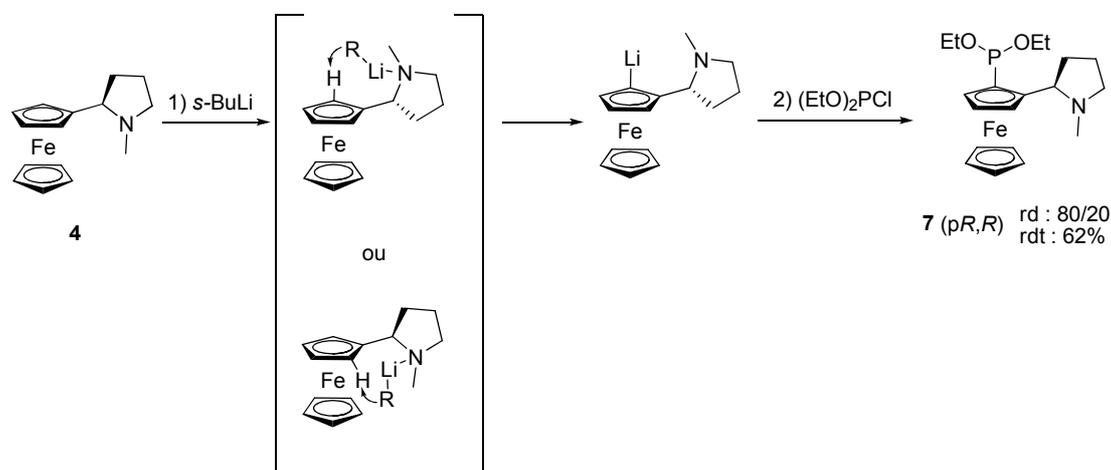


Schéma 60 : synthèse du diéthyle phosphite **7**

Cette étape s'effectue avec un r.d. de 80/20 en faveur du diastéréoisomère (pR,R). Ce dernier est isolé avec un rendement de 62%. La diastéréosélectivité de la réaction est probablement gouvernée par l'approche du lithien assistée par l'azote de la pyrrolidine. L'une des approches est plus favorable, vraisemblablement pour des raisons stériques.

Synthèse du ligand portant en groupement dialkylphosphine

Pour synthétiser un ligand avec une dialkylphosphine, deux possibilités s'offrent à nous : utiliser un chlorure de dialkylphosphine ou essayer de transformer le diéthylphosphite **7**. La première possibilité a été abandonnée en raison de la disponibilité des chlorures de dialkyle phosphine (chlorure de dicyclohexylphosphine : 208,5€ les 5g chez Aldrich®, à comparer avec les 29,5€ pour 25g de chlorure de diphenylphosphine). Nous avons donc opté pour la deuxième option. Il est en effet possible d'effectuer une réaction de substitution nucléophile sur un phosphite avec un organométallique pour obtenir une dialkyle phosphine (Schéma 61).

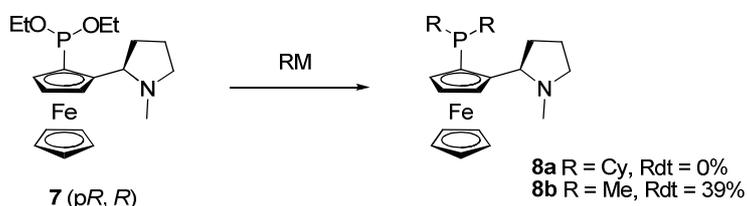


Schéma 61 : synthèse de dialkylphosphite à partir de phosphite

Cette réaction a d'abord été essayée avec du bromure de cyclohexylmagnésium, dans l'éther à température ambiante⁶⁹, cependant ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu. Le méthyllithium a alors été utilisé en tant que « petit » nucléophile. La diméthylphosphine **8** est ainsi obtenue avec un faible rendement de 39% non optimisé (Tableau 3).

Tableau 3 : conditions pour la synthèse du composé **8**

Entrée	RM	Solvant	T°	Rendement
1	CyMgBr	Et ₂ O	T.A.	0%
2	MeLi	THF	-78°C→T.A.	39%

Synthèse du diastéréoisomère (pS,R)

La synthèse du diastéréoisomère (pS,R) du ligand *N*-méthyle-PPh₂ a ensuite été entreprise. Pour ce faire, il faut tout d'abord « bloquer » la position préférentielle de lithiation avec un groupe protecteur. Ceci est réalisé par piégeage du lithien privilégié (généralisé dans les

⁶⁹ Hoge, B.; Panne, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 9025.

conditions précédemment décrites) par du TMSCl (Schéma 62). Le dérivé silylé **9** est obtenu avec un rendement de 63% et un r.d. de 80/20. Ce produit est alors engagé dans une deuxième étape de lithiation, qui permet de déprotoner la seule position ortho restante. Cette position est alors fonctionnalisée en utilisant le chlorure de diphénylphosphine. Le ferrocène tri-substitué **10** est ainsi obtenu avec un rendement de 83%. La dernière étape est une déprotection du TMS à l'aide du TBAF. Plusieurs conditions ont été testées, cette dernière étape se révélant plus difficile que prévue. Le premier essai a été effectué dans un mélange THF/TBAF (1M dans le THF) 1/1, 3h30 à reflux.⁷⁰ Dans ces conditions seul le substrat est récupéré. Des conditions un peu plus drastiques ont donc été utilisées : directement dans le TBAF (1M dans le THF) préalablement dégazé, 3 jours à reflux.⁶² Le produit désilylé **11** est isolé avec 44% de rendement.

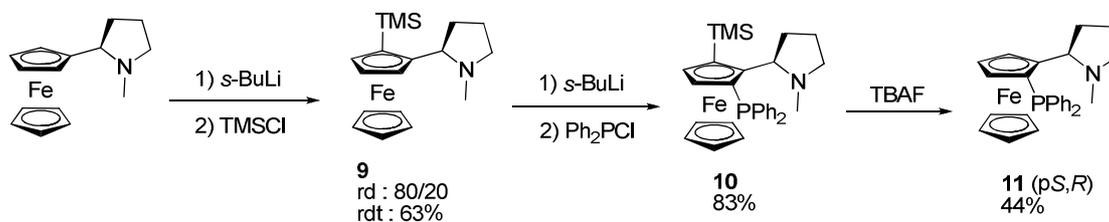


Schéma 62 : synthèse du diastéroisomère pS, R

Variation sur l'azote

D'autres ligands *N,P* ont été envisagés associant le groupe PPh₂ et des groupes *N-R* avec des R autre que méthyle. Les deux substrats *N-i-Pr* **12** et *N-Bn* **13** sont facilement préparés : le premier par amination réductrice, le second en milieu biphasique en présence d'un catalyseur de transfert de phase. (Schéma 63).

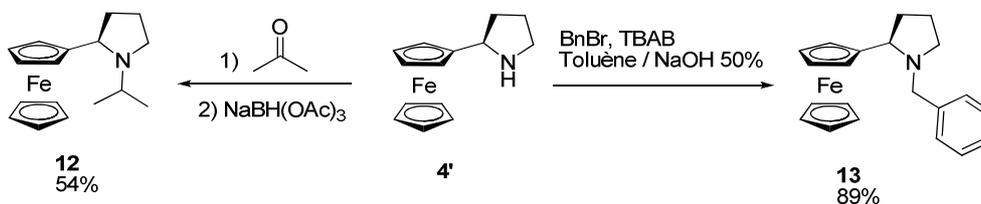


Schéma 63 : synthèse des composés *N-i-Pr* et *N-Bn*

⁷⁰ You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1495.

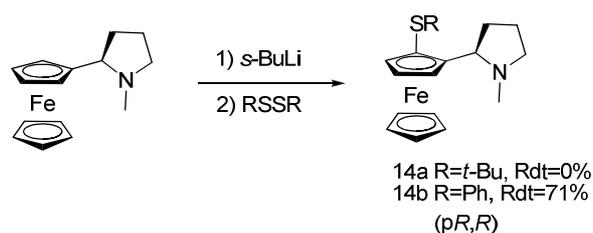
Plusieurs conditions de lithiation ont ensuite été testées. Les lithiens utilisés, les températures et les temps de déprotonation sont résumés dans le Tableau 4. Malheureusement, aucune de ces conditions n'a permis d'obtenir les produits souhaités. Seuls les composés de départ sont invariablement récupérés. L'encombrement autour de l'azote semble donc capital pour la faisabilité de l'étape de déprotonation. La limitation au *N*-méthyle apparaît ici comme un premier défaut de cette stratégie de synthèse.

Tableau 4 : conditions de lithiation des composés *N*-*i*-Pr et *N*-Bn

	RLi	Solvant	Ph ₂ PCl	T°	t	rendement
<i>N</i> -Bn	<i>n</i> -BuLi (1.2 éq)	Et ₂ O	2 éq	0°C → T.A.	1h	-
<i>N</i> -Bn	<i>n</i> -BuLi (2 éq)	Et ₂ O	2 éq	0°C → T.A.	2h	-
<i>N</i> -Bn	<i>s</i> -BuLi (1.5 éq)	Et ₂ O	1,5 éq	-78°C → T.A.	1h	-
<i>N</i> - <i>i</i> -Pr	<i>s</i> -BuLi (1.5 éq)	Et ₂ O	2 éq	-78°C → T.A.	1h	-

II.1.4) Synthèse du ligand *N,S*

Afin de comparer l'efficacité d'une combinaison *N,P/N,S*, un ligand portant un soufre coordinant a été synthétisé. Les conditions de lithiation sont les mêmes que pour le **7**. Le piégeage du lithien est ensuite réalisé par addition d'un disulfide. Le di-*tert*-butyldisulfide n'a donné aucun produit, par contre le diphényldisulfide permet l'obtention du ligand *N,S* **14b** souhaité avec un rendement de 71% (Schéma 64). Le r.d. de cette réaction est toujours de 80/20.

Schéma 64 : synthèse du ligand *N,S*

II.2) Premiers tests en catalyse

Cette première série de ligands a été testée sur la réaction modèle d'alkylation allylique de Tsuji-Trost. Les conditions utilisées sont des conditions classiques : diméthyle

malonate, BSA, KOAc et le dimère de chlorure de π -allyle palladium comme source de palladium (2,5%) (Schéma 65).

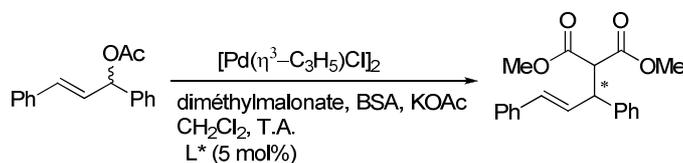
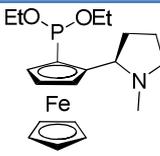
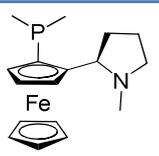
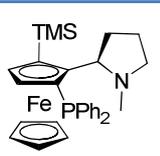
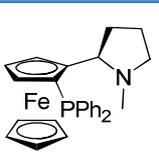
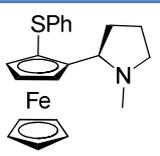


Tableau 5 : résultats des tests en catalyse

Ligands					
	7	8b	10	11	14b
Conversion (%)	100	100	100	100	100
e.e. (config)	76 (<i>R</i>)	74 (<i>R</i>)	70 (<i>R</i>)	32 (<i>R</i>)	77 (<i>R</i>)
Temps de réaction	3h	4h	4h	4h	72h

Le ligand à symétrie C2 n'est pas représenté dans ce tableau, le résultat étant très décevant (4% d'e.e.).

Pour les autres ligands tous ceux avec une combinaison (*pR,R*) : **7**, **8b** et **14b**) aboutissent à une induction asymétrique très proche. L'environnement électronique autour du phosphore n'influe donc pas sur la stéréodirection, et l'empreinte chirale reste la même pour tous ces ligands. Une légère différence de réactivité peut quand même être notée dans le sens : $P(OEt)_2 > PPh_2 = PMe_2 \gg SPh$. Pour le diastéréoisomère (*pS,R*) **11** une baisse très importante du e.e. est observée, qui passe de 78 à 32%, le même énantiomère est cependant obtenu. La chiralité planaire ne semble donc pas avoir d'effet sur le sens (*R* ou *S*) de l'induction asymétrique mais participe à l'énantiosélectivité (Hou a également observé des résultats de ce type avec ses ligands⁷¹). La combinaison (*pR,R*) semble donc la meilleure pour cette réaction. Un résultat intéressant est celui obtenu avec le ferrocène trisubstitué TMS-PPh₂ **10**. En effet cet intermédiaire de synthèse a également été testé et donne un e.e. de 70%, soit un e.e. bien meilleur que le produit désilylé **11**.

⁷¹ You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Yu, Y.-H.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4684.

La configuration (*R*) du produit obtenu majoritairement peut s'expliquer par le modèle proposé Figure 12 (cas des ligands *pR,R*), où le complexe π -allyle W conduit à un complexe palladium-oléfine défavorable, la gêne stérique provenant du cycle de la pyrrolidine.

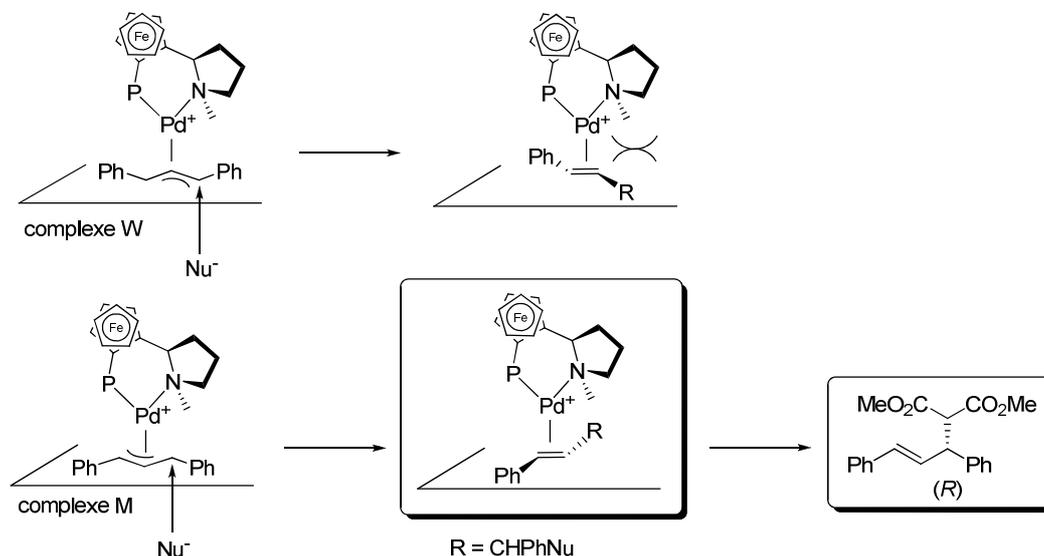


Figure 12 : modèle proposé pour l'obtention de l'énantiomère majoritaire (*R*)

Plusieurs conclusions s'imposent après cette première série de ligands :

- L'environnement électronique du phosphore ne semble pas influencer le cours stéréochimique de la réaction ;
- Le substituant de l'azote ne peut être changé sans empêcher la fonctionnalisation du ferrocène ;
- Un substituant supplémentaire sur le ferrocène semble favorable pour une meilleure discrimination.

Ainsi plusieurs modifications peuvent être envisagées pour obtenir un meilleur excès (Figure 13) :

- Rajouter un substituant sur le ferrocène *pR* ;
- Rajouter de l'encombrement sur la pyrrolidine *via* la synthèse d'une pyrrolidine 2,3 substituée.

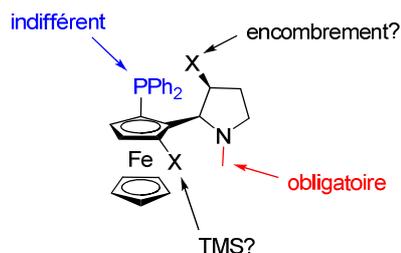


Figure 13 : conclusions et améliorations à apporter

II.3) Synthèse de la deuxième série de ligands

II.3.1) Synthèse du ferrocène (p*R,R*) trisubstitué

La synthèse de ce ligand reprend les mêmes étapes que précédemment mais dans un ordre différent. Dans un premier temps, l'atome de phosphore est installé sur la position préférentielle de lithiation avec un rendement de 67% et toujours un r.d. de 80/20. Dans un deuxième temps, la position ortho restante est encombrée par un TMS (Schéma 66).

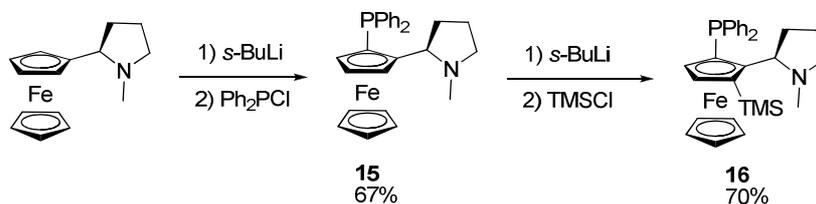


Schéma 66 : synthèse du ligand trisubstitué (p*R,R*)

II.3.2) Synthèse du ligand avec une pyrrolidine 2,3-disubstituée

Pour synthétiser ce type de ligand avec une pyrrolidine disubstituée la première étape est toujours une allylation de l'imine **1** en conditions Barbier, mais cette fois-ci avec le bromure de cinnamyle à la place du bromure d'allyle. (Schéma 67)

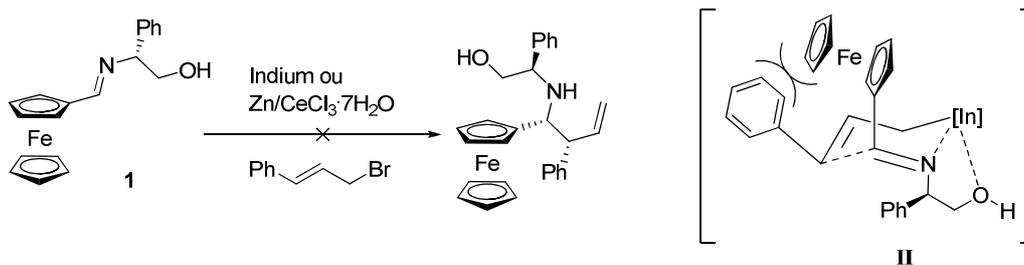


Schéma 67 : tentative de synthèse d'une pyrrolidine 2,3-disubstituée

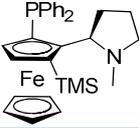
Malheureusement, cette étape ne fonctionne pas, les deux métaux classiquement utilisés au laboratoire pour ce genre de réaction (indium et zinc) ne donnant aucun résultat, seuls les substrats sont récupérés. L'encombrement du ferrocène semble incompatible avec l'utilisation de bromure d'allyles substitués. Cette voie a donc été abandonnée.

Cette fois aussi la méthode montre ses limites, la fonctionnalisation de la partie pyrrolidine n'étant pas possible. Cet obstacle réduit la marge de manœuvre, en effet plus aucune modification sur notre squelette de base ne peut être envisagée selon cette stratégie. Le nouveau ligand **16** a néanmoins été testé en catalyse.

II. 4) Test en catalyse du ligand (p*R*,*R*) trisubstitué

Les mêmes conditions que dans la section II.2 ont été utilisées pour le test du ligand **16**. L'e.e. n'est pas amélioré, il est même plus faible avec 73%. (Tableau 6)

Tableau 6 : résultat du test en catalyse du ligand 16

Ligand	
Conversion (%)	100
e.e. (configuration)	73% (<i>R</i>)
Temps de réaction	4h

L'effet observé par la présence du groupement TMS entre les ligands **10** et **11** ne se transpose donc pas entre le ligand (p*R*,*R*) et le ligand **16**.

III) CONCLUSION

La voie de synthèse de pyrrolidines optiquement pures développée au laboratoire a pu être appliquée à la synthèse d'une série variée de ligands de type ferrocénylpyrrolidine, avec des sélectivités et des rendements satisfaisants. Dans le cas du ferrocène, la méthode montre cependant certaines limites, comme par exemple l'impossibilité de fonctionnaliser la pyrrolidine, sur l'azote comme sur la position 3. Malgré les modifications du squelette de base apportées, aucun nouveau ligand n'a permis d'améliorer l'e.e. de la réaction. Parallèlement à cette thèse un autre ligand a été synthétisé au laboratoire, cette fois-ci basé sur un squelette pyridine-pyrrolidine (Figure 14), qui a donné un e.e. de 84% pour l'alkylation allylique. C'est donc plutôt sur ce type de squelette que porteront les travaux futurs.

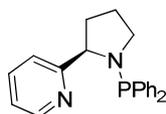


Figure 14 : ligand pyridine-pyrrolidine

PARTIE II : SYNTHÈSE D'ANALOGUES CONTRAINS D'ACIDES AMINÉS

I) INTRODUCTION

I.1) Bibliographie

I.1.1) Les acides aminés contraints

L'étude des peptides a débuté en 1902, quand Fisher et Hofmeizer ont découvert que les protéines sont constituées de longues chaînes d'acides α -aminés reliés entre eux par des liaisons amides.⁷² Durant le siècle passé, il est apparu évident que la conformation des peptides (structure secondaire et tertiaire) est aussi importante que la séquence d'acides aminés (structure primaire) pour l'activité biologique. De nombreuses études théoriques ont notamment montré un lien entre les valeurs des différents angles dièdres (Figure 15) ϕ , ψ et ω et la structure secondaire (hélice α , feuillet β , ...).⁷³

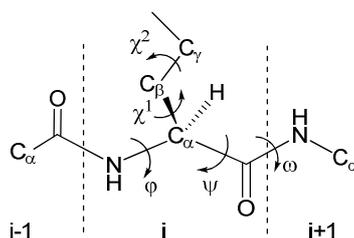


Figure 15 : les angles dièdres des peptides

Un autre aspect intéressant est le lien entre l'activité et la conformation des chaînes latérales, dont la localisation se caractérise par les valeurs des angles χ^1 et χ^2 . L'un des outils développé pour étudier cet aspect est la synthèse d'acides aminés contraints qui permettent de fixer un ou plusieurs de ces angles et ainsi de bloquer (ou tout du moins restreindre) la position de la chaîne latérale dans une certaine direction. Cette position peut ainsi être corrélée avec l'activité biologique. L'introduction d'acides aminés contraints dans une séquence peptidique a deux intérêts majeurs : trouver la conformation requise pour le maximum d'activité mais aussi potentiellement obtenir des peptides plus actifs et plus résistants à

⁷² *Peptides: Chemistry and Biology* ; Sewald, N.; Jakubke, H.D. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

⁷³ Scherega, H.A. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 195.

l'hydrolyse. Il existe de très nombreux types d'acides aminés contraints⁷⁴. Les trois principales familles sont représentées Figure 16 : les acides aminés substitués en β et en α,β , les acides aminés cycliques et enfin les imino acides, dans lesquels l'azote est engagé dans le cycle.

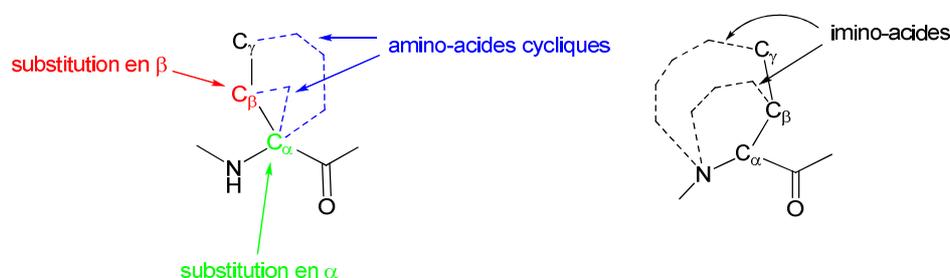


Figure 16 : les différentes familles d'acides aminés contraints

Quelques exemples d'acides aminés contraints sont représentés Figure 17 : les β -phényle, les α,β -diméthyle, les dérivés de la tétraline, les ACC (acides 1-AminoCyclopropane-1-Carboxylique) et les dérivés de l'acide pipécolique.

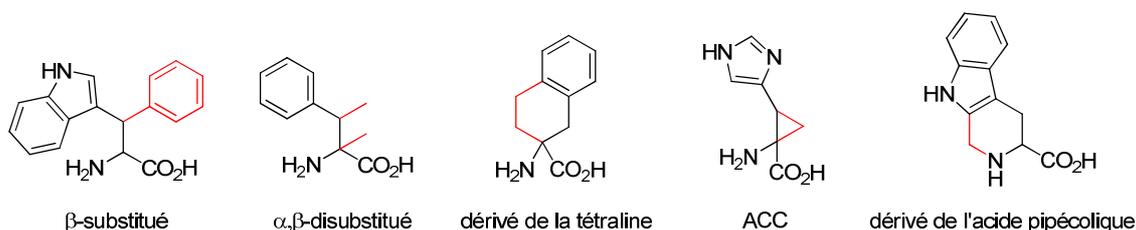


Figure 17 : exemples d'acides aminés contraints

Les acides aminés naturels L ont trois conformations basses en énergie : gauche(+), trans et gauche(-) (Figure 18), avec des valeurs de χ^1 respectivement de $+60^\circ$, $+180^\circ$ et -60° .

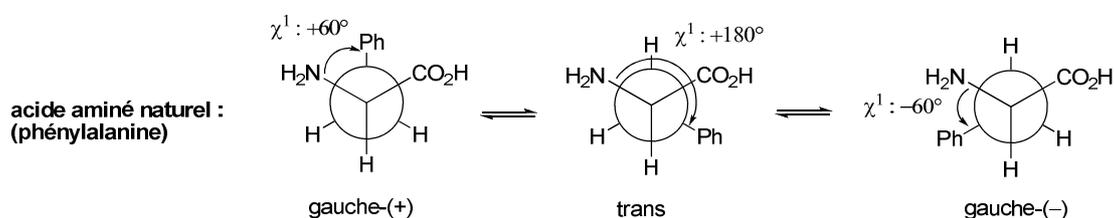


Figure 18 : représentation de Newman des conformations de la L-phénylalanine

⁷⁴ Gibson, S.E.; Guillo, N.; Tozer, M.J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 585.

Par contre, dans le cas des acides aminés contraints, plusieurs cas de figure se présentent : 1) une ou deux de ces conformations vont être favorisées (c'est le cas par exemple pour les acides aminés β -substitués) ; 2) une conformation va être interdite comme par exemple pour les dérivés de l'acide pipécolique, où seules les conformations gauche sont permises (Figure 19 : analogue de la phénylalanine). L'angle χ^1 est donc limité aux valeurs (+/-) 60° .

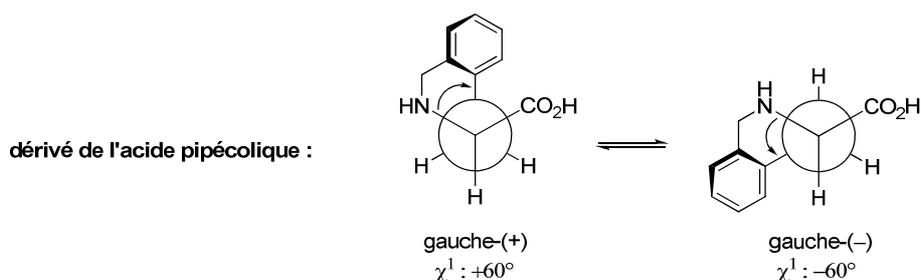


Figure 19 : les conformations permises pour les dérivés de l'acide pipécolique

Parmi toutes ces familles d'acides aminés contraints, nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse à une classe particulière d'imino acide : les prolines substituées.

I.1.2) Les prolines substituées

Les prolines substituées sont des acides pyrrolidine-2-carboxyliques monosubstitués en position 2, 3, 4 ou 5 (Figure 20).⁷⁵ L'introduction d'une proline dans un peptide est une stratégie bien connue pour induire une structure secondaire de type coude β , les chimères de prolines constituent donc un outil de choix pour induire ce type de structure, tout en conservant les fonctionnalités portées par les chaînes latérales dans le coude.

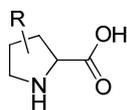


Figure 20 : structure générale des prolines substituées

⁷⁵ Karoyan, P.; Sagan, S.; Lequin, O.; Quancard, J.; Lavielle, S.; Chassaing, G. *Targets Heterocycl. Syst.* **2004**, 8, 216.

Dans le cas des prolines substituées en position 3 (qui vont nous intéresser par la suite) 2 conformations sont privilégiées : gauche(-) et trans pour les composés *trans* et gauche(+) et trans pour les composés *cis* (Figure 21).

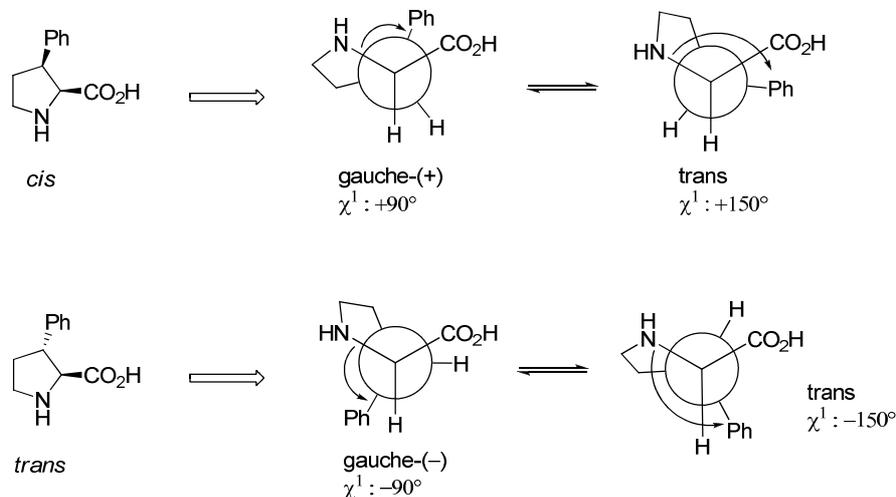


Figure 21 : les différentes conformations des 3-prolino-phénylalanines *cis* et *trans*

L'angle χ^1 est donc limité à (+/-) 90° et (+/-) 150° selon la configuration relative des positions 2 et 3, ce qui restreint la position possible de la chaîne latérale à une zone de 60° .

Le squelette des prolines substituées peut être obtenu par quatre voies principales : la création d'une liaison carbone-carbone, la création d'une liaison azote-carbone, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ou à partir de produits commerciaux (Figure 22).

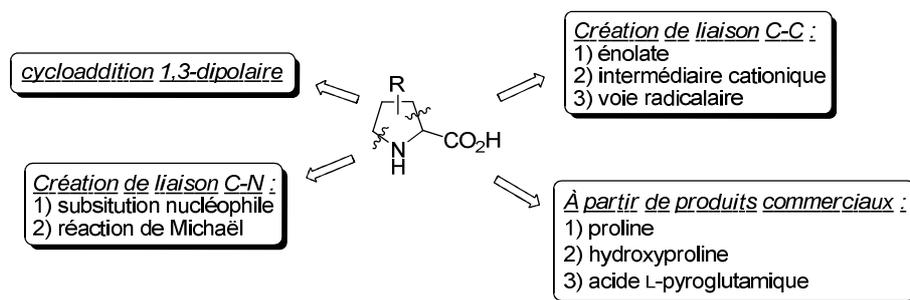


Figure 22 : les voies de synthèse principales des prolines substituées

De très nombreuses synthèses de prolines substituées en position 2, 3, 4 ou 5 ont été décrites, quelques exemples représentatifs sont décrits ci-après.

Synthèse de prolines 2-substituées

À partir de la proline

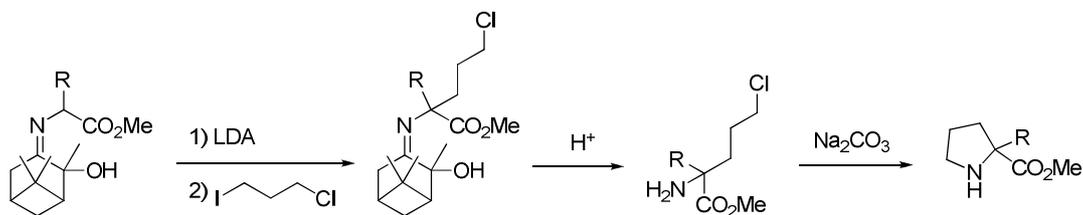
Seebach a décrit en 1983 une synthèse de prolines 2-substituées à partir de la proline qui a été par la suite très utilisée.⁷⁶ La proline est condensée avec le pivalaldéhyde pour donner une lactone sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 68). La lactone est ensuite déprotonée par le LDA pour former un énolate chiral qui est ensuite alkylé par divers électrophiles. La copule chirale est hydrolysée en milieu acide pour donner des prolines substituées en position 2.



Schéma 68 : synthèse de prolines 2-substituées à partir de la proline

Par cyclisation via la formation d'une liaison C-N

Le groupe de Bajgrowicz a rapporté en 1986 la synthèse de prolines 2-substituées *via* la formation d'une liaison C-N.⁷⁷ Cette stratégie repose sur l'alkylation d'une base de Schiff (dérivée du (+) ou (-) pinène) par un alcane 1,3-dihalogéné (Schéma 69). L'imine est ensuite hydrolysée et l'amine cyclise en milieu basique pour aboutir au produit voulu avec de bons rendements et des e.e. supérieurs à 95%.

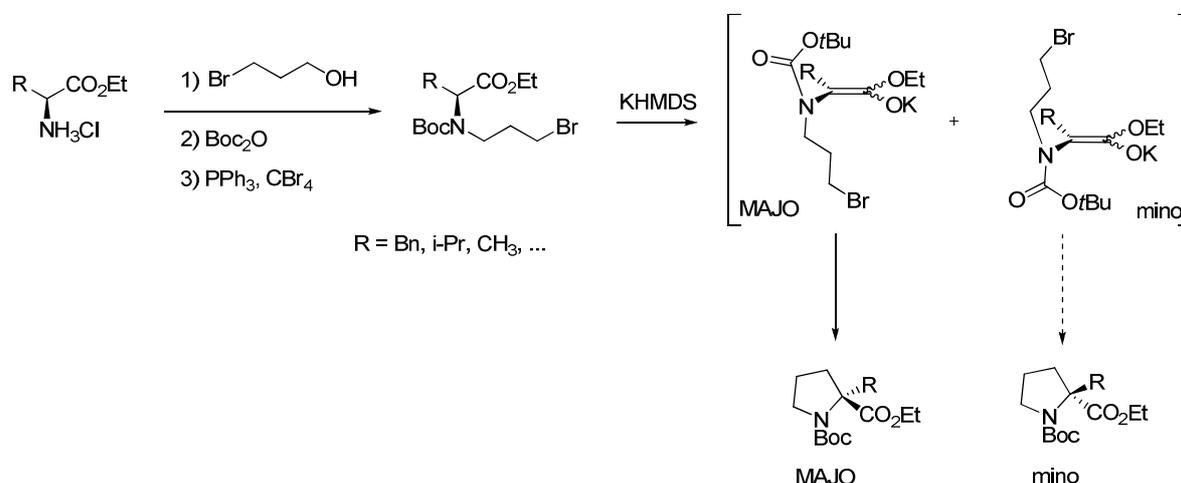
Schéma 69 : synthèse de prolines 2-substituées *via* la formation d'une liaison C-N

⁷⁶ Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390.

⁷⁷ Bajgrowicz, J.; El Achqar, A.; Roumestant, M.-L.; Pigière, C. *Heterocycles* **1986**, 24, 2165.

Par cyclisation *via* la formation d'une liaison C-C

Un seul exemple de synthèse reposant sur la formation d'une liaison C-C a été décrit dans la littérature en 2003 par Kawabata.⁷⁸ Cette méthode commence par la *N*-alkylation d'un acide aminé avec le 3-bromopropan-1-ol (Schéma 70). La fonction alcool est ensuite convertie en brome. La cyclisation se fait ensuite *via* un énolate généré par le KHMDS. La cyclisation opère ici avec un effet « mémoire ». Cette étape procède en effet *via* un énolate où la chiralité est transférée sur l'axe C-N pour se retrouver sur le produit final. Les prolines substituées en position 2 sont ainsi obtenues avec de bons rendements et des e.e. encore une fois supérieurs à 95%.

Schéma 70 : synthèse de prolines 2-substituées *via* la formation d'une liaison C-C

Synthèse de prolines 3-substituées

À partir de la proline

L'équipe de Moss a publié en 1992 une synthèse de prolines 3-substituées, à partir de proline, basée sur l'alkylation régiosélective d'un dithio-acétal de cétène.⁷⁹ La reformation de l'acide fournit des chimères de prolines *trans* sous forme racémique (Schéma 71).

⁷⁸ Kawabata, T.; Kawakami, S.; Majumdar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13012.

⁷⁹ Moss, W.O.; Jones, A.C.; Wisedale, R.; Mahon, M.F.; Molloy, K.C.; Bradbury, R.H.; Hales, N.J.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2615.

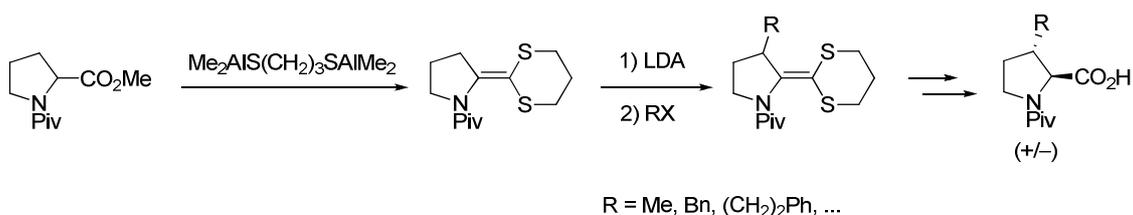


Schéma 71 : synthèse de prolines 3-substituées à partir de la proline

Par cyclisation via la formation d'une liaison C-N

Une synthèse de prolines 3-substituées par formation de liaison C-N a été rapportée par Sasaki en 2002.⁸⁰ L'étape clé est ici une addition 1,4 diastéréosélective d'organocuprate sur un ester α,β -insaturé dérivé de l'aldéhyde de Gardner (Schéma 72). Le cycle est ensuite formé par substitution nucléophile de l'amidure sur un mésylate. Cette méthode permet l'obtention de composés *cis* sous forme énantiopure.

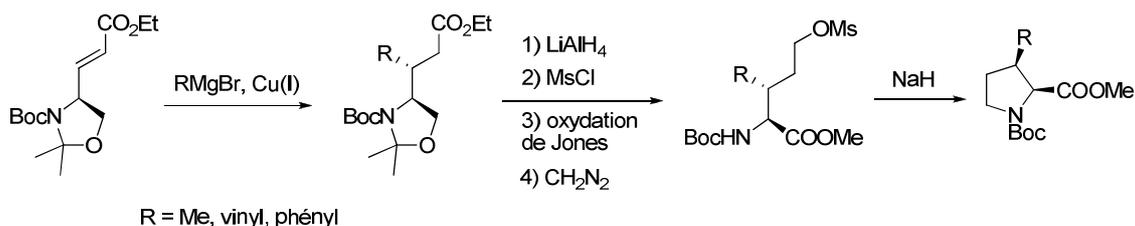


Schéma 72 : synthèse de prolines 3-substituées via la formation de liaison C-N

Par cyclisation via la formation d'une liaison C-C intramoléculaire

L'équipe de Karoyan a décrit une voie de synthèse de prolines substituées en position 3 via une réaction de carbocyclisation « amino-zinc-ène-énolate » (Schéma 73).⁸¹ Cette transformation s'effectue par formation d'un énolate de lithium, transmétallation au zinc et addition sur la double liaison. La réaction est hautement stéréosélective, seuls les composés *cis* étant formés. Cette méthode est très souple et permet la synthèse de nombreux analogues. Par exemple, le dérivé zincique peut réagir directement avec un électrophile, être transmétallé au cuivre pour réagir avec d'autres électrophiles, ou encore être transmétallé au palladium pour ensuite être engagé dans des couplages croisés.

⁸⁰ Flamant-Robin, C.; Wang, Q.; Chiaroni, A.; Sasaki, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10475.

⁸¹ Karoyan, P.; Quancard, J.; Vaissermann, J.; Chassaing, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2256.

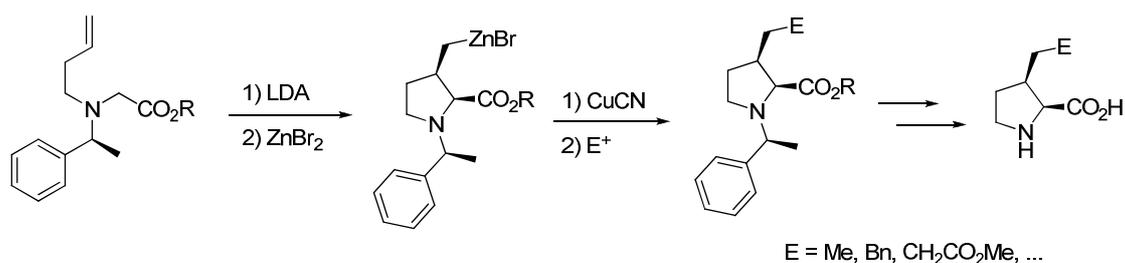


Schéma 73 : synthèse de prolines 3-substituées *via* une réaction « amino-zinc-ène-énolate »

Le passage par un intermédiaire cationique peut également être envisagé. C'est ce qu'a rapporté Mooiver, avec la cyclisation d'un allylsilane sur un *N*-acyliminium.⁸² Ce dernier est généré par traitement d'un α -acétoxy amide avec un acide de Lewis (Schéma 74). Les isomères *trans* sont obtenus majoritairement.

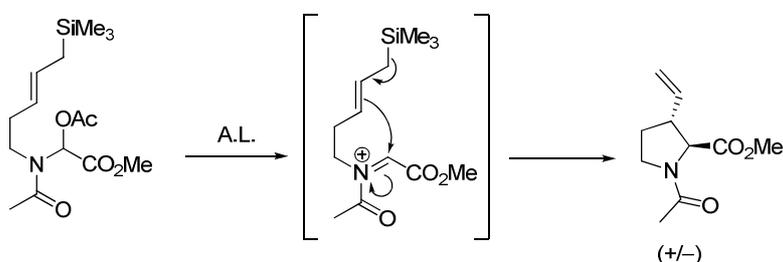


Schéma 74 : synthèse de prolines 3-substituées *via* un cation *N*-acyliminium

Une dernière possibilité de formation de liaison C-C est l'utilisation de procédé radicalaire. Bachi a développé une méthode de cyclisation radicalaire à partir d' α -thiophényl carbamate en présence d'hydrure de tributylétain (Schéma 75).⁸³

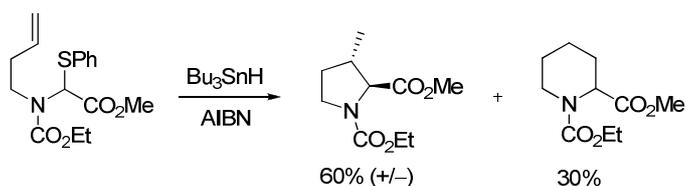


Schéma 75 : synthèse de prolines 3-substituées par cyclisation radicalaire

Le processus 5-exo-trig opère majoritairement par rapport au 6-endo-trig. Cette fois encore les pyrrolidines *trans* sont obtenues majoritairement.

⁸² Mooiver, H.H.; Hiemstra, H.; Fortgens, H.P.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3285.

⁸³ Esch, P.M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 759.

Par cyclisation intermoléculaire

La synthèse de prolines substituées en position 3 peut être envisagée par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires. Selon cette approche Damour a proposé la synthèse du prolino-tryptophane (il s'agit d'ailleurs de la seule synthèse existante de ce composé).⁸⁴ La cyclisation intervient à partir d'un 3-vinylindole et d'un ylure d'azométhine. Un mélange *cis/trans* 3/2 est obtenu avec une régiosélectivité totale (Schéma 76).

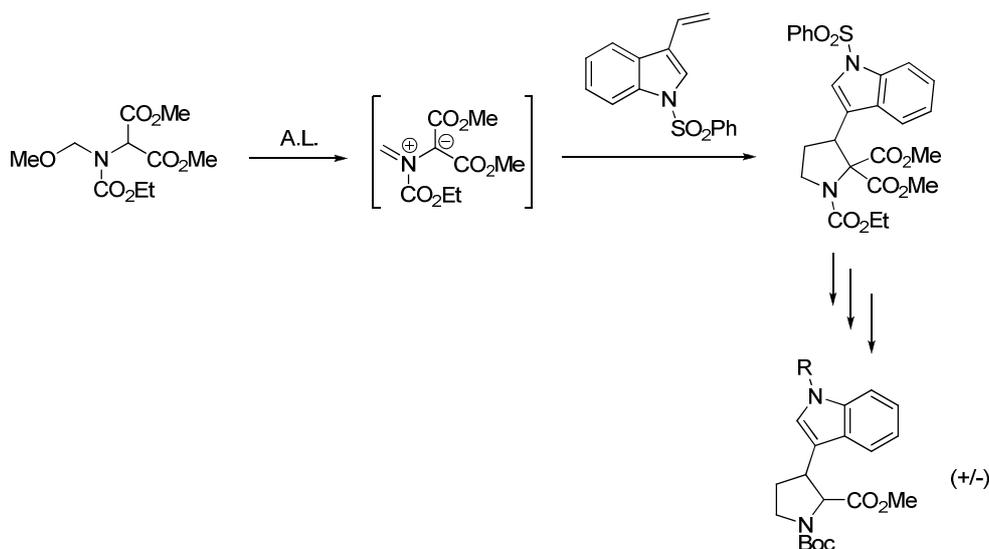


Schéma 76 : synthèse du 3-prolino-tryptophane par cycloaddition 1,3-dipolaire

Synthèse de prolines 4-substituées

À partir de la 4-trans-hydroxyproline

La 4-*trans*-hydroxyproline étant un produit disponible dans le commerce, elle représente une plate-forme de choix pour la synthèse des prolines 4-substituées. Les composés *cis* et *trans* peuvent aisément être obtenus, l'inversion de l'alcool pouvant être mise en place par réaction de Mitsunobu.⁷⁵

⁸⁴ Damour, D.; Pulicani, J.P.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. *Synlett* **1999**, 6, 786.

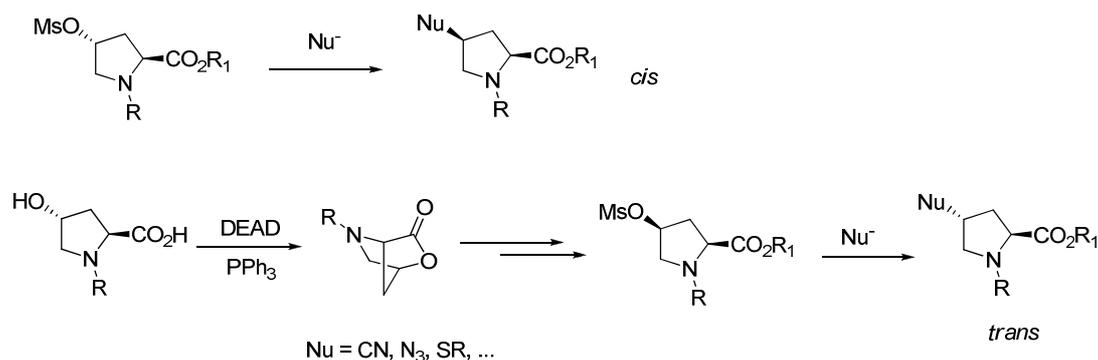


Schéma 77 : synthèse de prolines 4-substituées à partir de la 4-hydroxyproline

À partir de l'acide L-pyroglutamique

L'acide L-pyroglutamique est également un produit disponible dans le commerce qui peut être utilisé pour la synthèse des prolines substituées en position 4 par l'alkylation d'énolates, générés par un équivalent de LiHMDS, sans épimérisation du centre en α . Les produits *trans* sont obtenus majoritairement (Schéma 78).⁷⁵

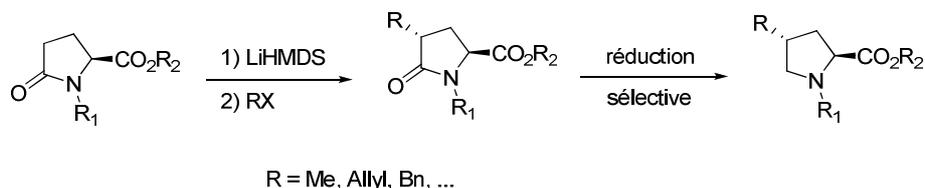


Schéma 78 : synthèse de prolines 4-substituées à partir de l'acide L-pyroglutamique

Par cyclisation via la formation d'une liaison C-N

Les esters dérivés de l'acide glutamique peuvent être impliqués dans des réactions d'alkylation de la position γ avec une haute diastéréosélectivité (Schéma 79).⁷⁴ Le cycle est ensuite construit en quelques étapes, par réduction de l'ester le moins encombré, puis tosylation de l'alcool résultant et cyclisation.

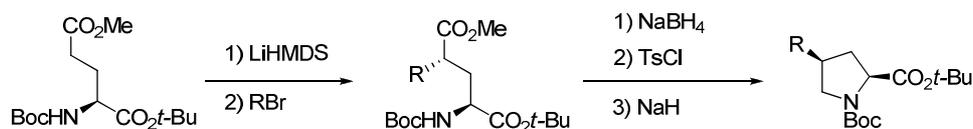


Schéma 79 : synthèse de prolines 4-substituées via la formation d'une liaison C-N

Par cyclisation via la formation d'une liaison C-C

L'équipe de Basak a présenté en 2002 une synthèse par voie radicalaire (Schéma 80).⁸⁵ L'ester encombré ainsi que la fonction sulfonamide sont nécessaires pour avoir de bonnes sélectivités. Dans ce cas, le produit de la cyclisation 6-endo n'est pas observé. La configuration relative est majoritairement *trans*.

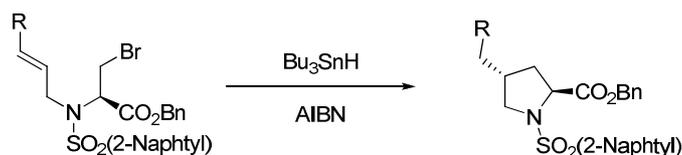


Schéma 80 : synthèse de prolines 4-substituées par voie radicalaire

Des réactions radicalaires photo-amorcées peuvent aussi être envisagées.⁸⁶ L'irradiation d' α -triméthylsilylamine en présence d'un sensibilisateur conduit à la formation d'un radical cation qui se fragmente pour donner un radical neutre en α de l'azote, avec perte de TMS^+ (Schéma 81). La cyclisation suit ensuite un processus 5-exo-trig pour donner majoritairement l'isomère *trans* sous forme racémique avec de bons rendements.

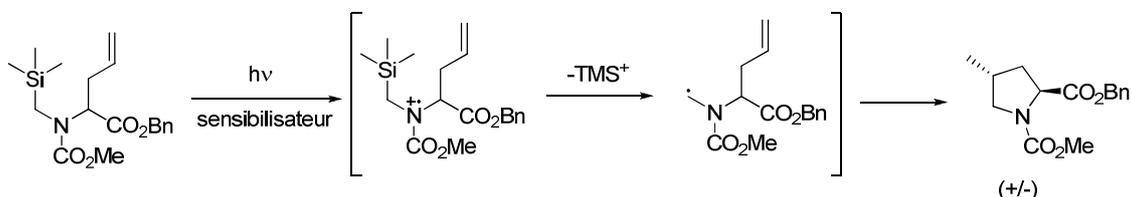


Schéma 81 : synthèse de prolines 4-substituées par transfert mono-électronique photo-induit

Par cyclisation intermoléculaire

Pour la synthèse de ces prolines des cycloadditions 1,3-dipolaires sont également envisageables. En 1996, une synthèse utilisant un ylure d'imidazolium chiral a été décrite.⁸⁷ La réaction avec l'acrylate de méthyle aboutit à la proline avec la régiochimie escomptée et

⁸⁵ Bazak, A.; Bag, S.S.; Rudra, K.R.; Barman, J.; Dutta, S. *Chem. Lett.* **2002**, 710.

⁸⁶ Jonas, M.; Blechert, S.; Steckhan, E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6896.

⁸⁷ Jones, R. C. F.; Howard, K. J.; Snaith, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1707.

une stéréosélectivité totale (Schéma 82). Cependant une racémisation partielle est observée lors de la coupure de la copule chirale.

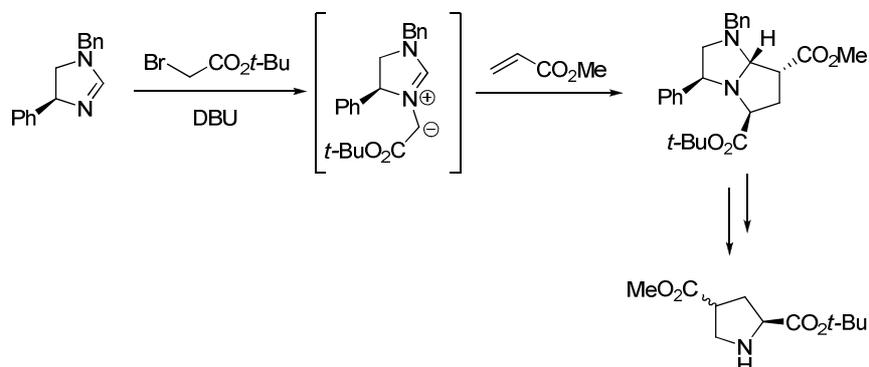


Schéma 82 : synthèse de prolines 4-substituées par cycloaddition 1,3-dipolaire

Synthèse de prolines 5-substituées

À partir de l'acide L-pyroglutamique

L'acide L-pyroglutamique peut aussi être utilisé pour la synthèse de prolines substituées en position 5. Collado a par exemple publié une méthode de synthèse en peu d'étapes : réduction sélective de l'amide par LiEt_3BH , formation de l'hémiacétal éther issu du méthanol en milieu acide et enfin ajout d'organométallique sur ce dernier.⁸⁸ Les composés *trans* sont ainsi obtenus majoritairement (Schéma 83).

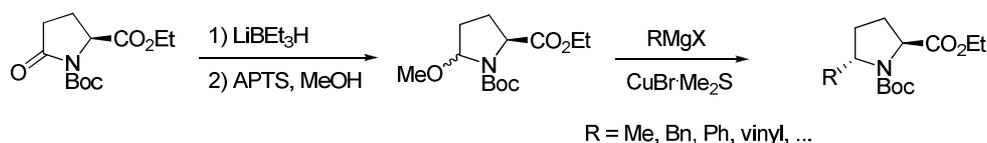


Schéma 83 : synthèse de prolines 5-substituées à partir de l'acide L-pyroglutamique

Par cyclisation via la formation d'une liaison C-N

De nombreuses méthodes de cyclisation impliquant des créations de liaison C-N ont été développées. Par exemple, Ohta a décrit une méthode de synthèse à partir de l'acide L-

⁸⁸ Collado, I.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011.

pyroglutamique (Schéma 84).⁸⁹ Ce dernier est dans un premier temps ouvert par le bromure de vinylmagnésium. La cétone α,β -insaturée obtenue est réduite en alcool, qui est transformé en mésylate. La substitution nucléophile intramoléculaire conduit alors à la proline souhaitée.

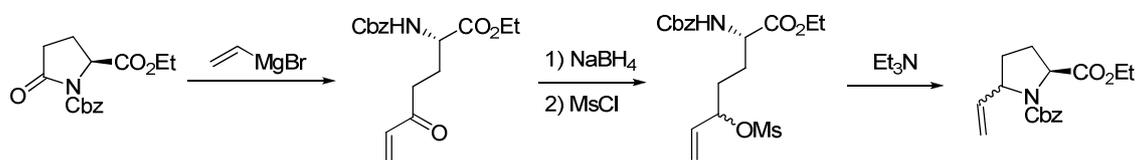


Schéma 84 : synthèse de prolines 5-substituées *via* la formation de liaison C-N

Une autre possibilité est la réduction directe de l'acide L-pyroglutamique pour donner un hémiaminal qui peut être engagé dans une réaction de Horner-Emmons.⁹⁰ L'amine réagit alors sur l'ester α,β -insaturé pour donner une proline substituée en position 5, majoritairement *trans* (Schéma 85).

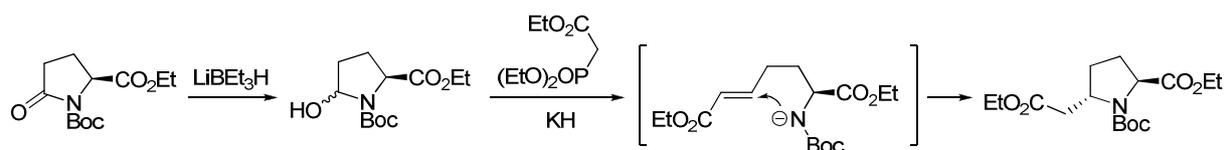


Schéma 85 : synthèse de proline 5-substituée par réaction tandem Horner-Emmons/Michael

Par rupture de liaison C-C

Récemment, Avenoza a accédé aux deux isomères *cis* et *trans* à partir d'un unique substrat, selon les conditions opératoires.⁹¹ Cette synthèse repose sur une réaction de rétro-Dieckman en milieu basique. La source de HO^- est ici capitale, en effet, les composés *cis* sont obtenus en présence de LiOH alors que les composés *trans* sont obtenus avec NMe_4OH .

⁸⁹ Ohta, T.; Hosoi, A.; Kimura, T.; Nozoe, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2091.

⁹⁰ Collado, I.; Ezquerra, J.; Vaquero, J. J.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8037.

⁹¹ Avenoza, A.; Barriobero, J.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2889.

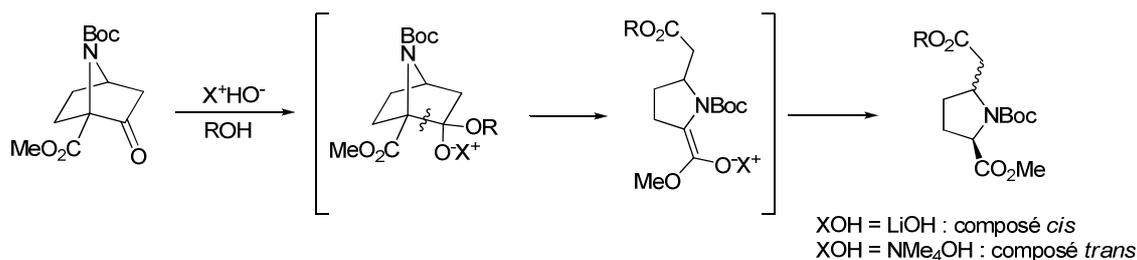


Schéma 86 : synthèse de proline 5-substituée par rétro-Dieckman

I.2) Présentation du sujet

Le travail qui va suivre s'inscrit dans le cadre d'un projet ANR qui a pour but d'utiliser la chimie développée dans notre laboratoire pour la synthèse d'acides aminés contraints (Figure 23), en collaboration avec le laboratoire du Pr Philippe Karoyan (UPMC). La partie de ce programme dont traite cette thèse concerne la synthèse de chimères de prolines substituées en position 3.

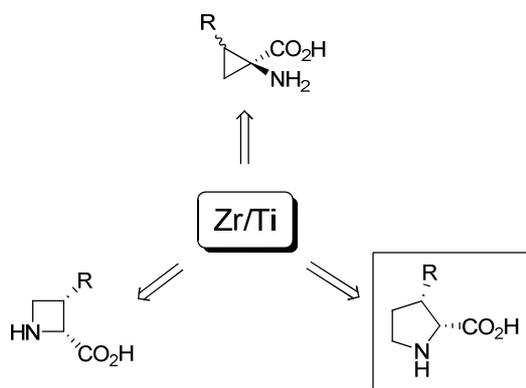


Figure 23 : les différentes cibles du projet ANR

Ces produits sont intéressants car ils constituent des analogues contraints d'acides aminés avec la chaîne latérale dans la bonne position. En effet la plupart des aminoacides ont une chaîne latérale de type CH₂-R. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l'équipe de Karoyan a développé une méthode permettant la synthèse de nombreuses chimères de prolines substituées en position 3.

Cette équipe vise par incorporation de ces mimes dans des enchaînements peptidiques à induire des coudes et à étudier l'activité des peptides résultants. Ils ont ainsi montré que les

prolines 3-substituées sont des outils performants pour former des coude β stables tout en conservant l'information portée par la chaîne latérale (Figure 24).⁹²

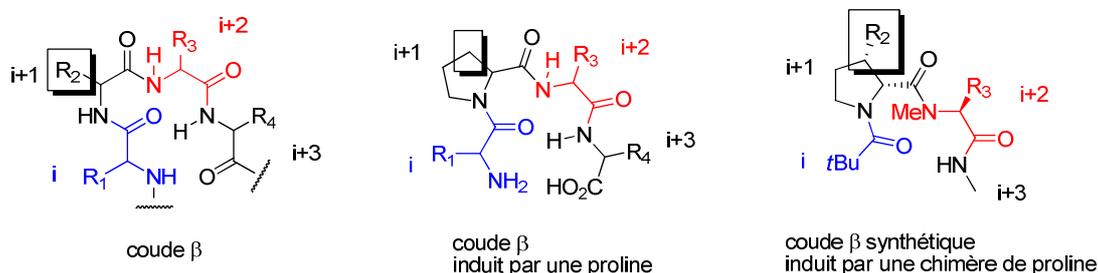


Figure 24 : intérêt des prolines substituées en position 3

La méthodologie développée par Karoyan présente néanmoins une limitation : l'introduction d'un CH_2 extra-cyclique, ce qui interdit la synthèse d'analogues d'acides aminés aromatiques, à chaîne latérale de type $\text{CH}_2\text{-Ar}$. Seuls les analogues homologueés d'un carbone sont accessibles.

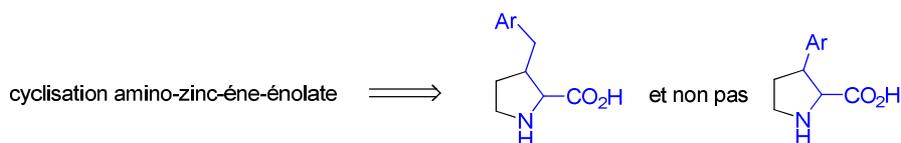


Figure 25 : limites de la cyclisation amino-zinc-ène-énolate

En revanche, notre méthodologie de synthèse des pyrrolidines 2,3-substituées devrait permettre de former des mimes vrais (avec le substituant aryle directement lié au cycle) suivant la rétrosynthèse présentée Schéma 87.

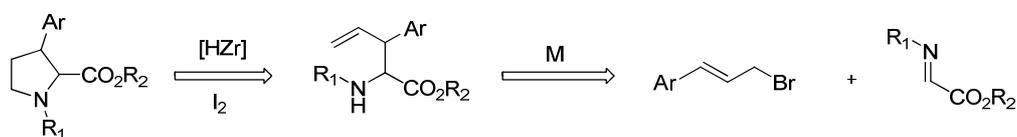


Schéma 87 : première rétrosynthèse pour les prolines 3-substituées

Le cycle pourra être construit par hydrozirconation/cyclisation d'une amine homoallylique. Cette dernière devrait être accessible par allylméttallation d'imine portant la

⁹² a) Quancard, J.; Karoyan, P.; Lequin, O.; Wenger, E.; Aubry, A.; Lavielle, S.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 623 ; b) Mothes, C.; Larregola, M.; Quancard, J.; Goasdoué, N.; Lavielle, S.; Chassaing, G.; Lequin, O.; Karoyan, P. *ChemBioChem* **2010**, 11, 55.

future fonction acide carboxylique. Si l'introduction directe de cette dernière sous forme d'acide ou d'ester semble séduisante, en pratique ces fonctions risquent de ne pas être compatibles avec toutes les étapes (notamment avec le réactif de Schwartz). De plus, les imines dérivées de l'acide glyoxylique sont peu stables et très rarement utilisées dans des réactions d'allylation. Nous nous sommes donc tournés vers des imines portant un bras oxydable en vue de former l'acide carboxylique, plutôt en fin de synthèse, ce type d'étape pouvant induire de la racémisation (Schéma 88).

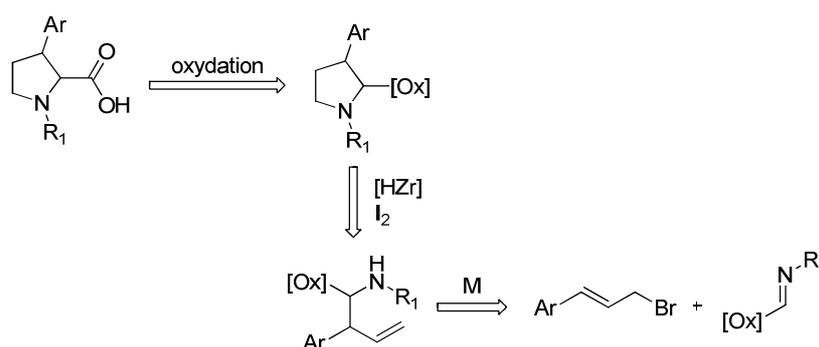


Schéma 88 : deuxième rétrosynthèse pour les prolines 3-substituées

Plusieurs cibles ont été définies dans le cadre de notre projet. Nous nous sommes d'abord proposé de synthétiser l'analogue de la phénylalanine, où le substituant sera un phényle. Il existe en effet peu de synthèses asymétriques de ce composé (une est présentée Schéma 72), de plus, ce composé semble une cible facilement accessible à partir du bromure de cinnamyle. La deuxième cible que nous avons choisie est l'analogue de tryptophane, qui représente un défi plus important, une seule synthèse étant à ce jour décrite pour ce composé (Schéma 76), de surcroît en version racémique.

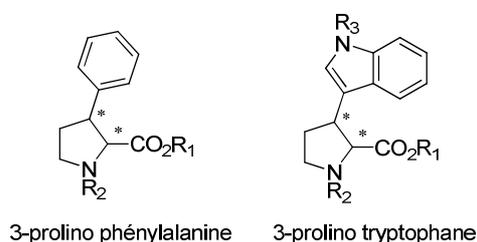


Figure 26 : les cibles choisies pour cette étude

II) RÉSULTATS ET DISCUSSION

II.1) Synthèse de l'analogue contraint de la phénylalanine

La première étape de la synthèse est une allylation dans des conditions Barbier entre le bromure de cinnamyle et une imine dérivée du cinnamaldéhyde et du (*R*)-phénylglycinol. Le métal utilisé est ici le zinc en présence de trichlorure de cérium en quantité catalytique. L'amine homoallylique **18** est ainsi obtenue avec un rendement de 64% et un r.d. de 19/1. L'amine porte ainsi un groupement styryle qui va être le précurseur d'acide carboxylique. La stéréochimie observée peut s'expliquer par l'état de transition de type Zimmerman-Traxler **III** (Schéma 89).

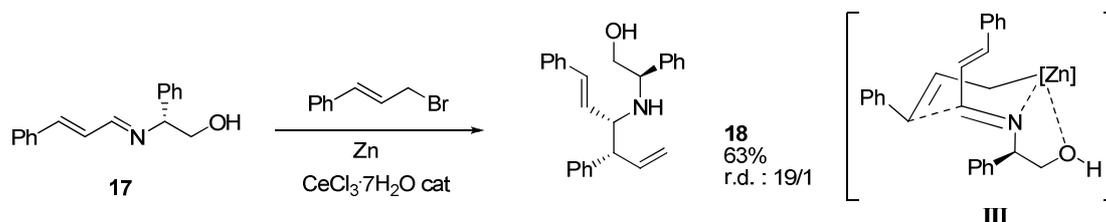


Schéma 89 : synthèse de l'amine homoallylique **18**

La deuxième étape est la coupure oxydante de la copule chirale par le tétraacétate de plomb. En effet la coupure par hydrogénolyse pallado-catalysée après cyclisation est proscrite du fait de la présence d'une insaturation en position 2. L'amine libre est directement protégée par un Boc pour donner le produit **19** avec un rendement de 73% sur ces deux étapes (Schéma 90). Les diastéréoisomères sont à ce stade séparés par chromatographie sur silice.

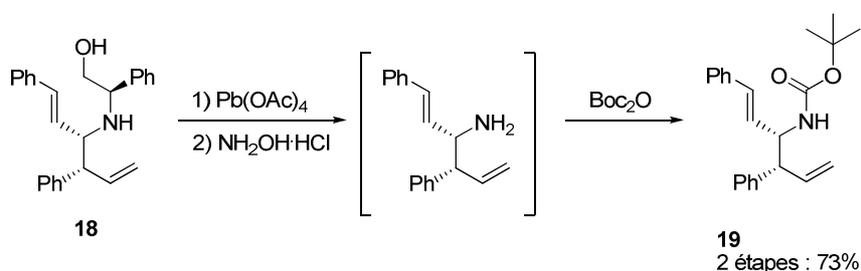


Schéma 90 : coupure de la copule chirale et protection sous forme de Boc

Vient ensuite l'étape de cyclisation en deux temps. Tout d'abord une réaction d'hydrozirconation/iodation doublement régiosélective. En effet, le réactif de Schwartz ne réagit qu'avec l'oléfine la moins substituée et seul le produit avec l'iode en position terminale est observé (Schéma 91). Le produit iodé est ensuite cyclisé en présence de NaHMDS. La pyrrolidine **20** est obtenue avec un rendement moyen de 54%.

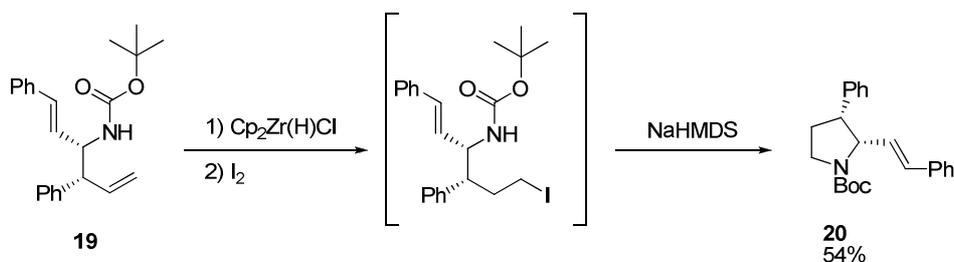


Schéma 91 : hydrozirconation/cyclisation de l'amine homoallylique **19**

Enfin la dernière étape est l'oxydation du groupement styryle en acide carboxylique par action de trichlorure de ruthénium catalytique en présence de periodate de sodium. L'acide ainsi obtenu est protégé sous forme d'ester méthylique par le triméthylsilyldiazométhane pour faciliter sa purification. La cible **21** est isolée avec un rendement de 65%.

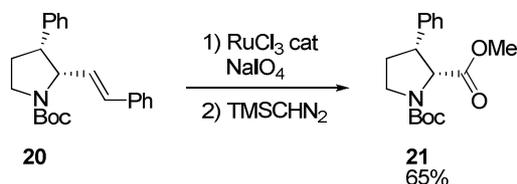


Schéma 92 : oxydation du groupement styryle

L'analogue contraint de la phénylalanine a ainsi pu être obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 16%, sous forme d'un seul énantiomère ($2R,3R$). Les différentes caractéristiques physiques sont concordantes avec les données de la littérature.⁸⁰

Cette première cible relativement facile d'accès nous a permis de valider notre méthode pour la synthèse de la cible principale : l'analogue contraint du tryptophane.

II.2) Synthèse de l'analogue contraint du tryptophane

II.2.1) Analyse rétrosynthétique

Pour cette cible, l'analyse rétrosynthétique se heurte dès le départ à des difficultés (Schéma 93). L'étape d'oxydation va devoir être changée, en effet l'indole est sensible aux oxydations à base de ruthénium.⁹³ Il va donc falloir choisir un autre groupement précurseur d'acide carboxylique. Pour la cyclisation, la méthode *via* le NHBoc n'est pas possible, la cible devant être protégée orthogonalement par un Boc sur l'indole et un Fmoc sur la pyrrolidine. La copule chirale sera donc coupée par hydrogénolyse.

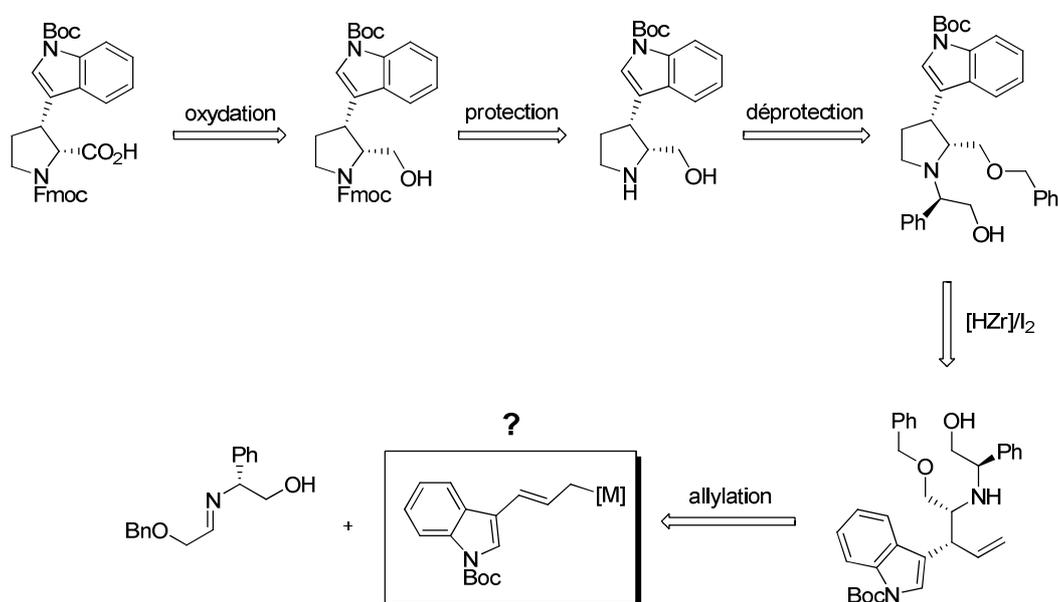


Schéma 93 : rétrosynthèse pour l'analogue contraint du tryptophane

Un choix potentiellement judicieux serait donc de prendre un alcool protégé sous forme d'éther benzylique comme précurseur d'acide, pour effectuer une déprotection conjointe de l'alcool et de la copule. La plus grande interrogation vient cependant de la première étape d'allylation d'imine. Selon notre approche il nous faudrait un allylmétal portant le groupement indole, or aucun réactif de ce type n'est décrit à ce jour. De manière plus générale, très peu d'allylmétaux portant des groupements hétéroaromatiques sont connus. La génération d'une telle espèce organométallique reste donc l'étape clé de cette stratégie.

⁹³ Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Bhattacharyya, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1085.

II.2.2) Premiers essais de réactions d'allylmétaux avec des imines dans des conditions Barbier

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la possibilité d'effectuer cette allylation dans des conditions Barbier, à partir d'un bromure d'allylindole. La synthèse du dérivé bromé portant l'indole protégé par le Boc est réalisée à partir de l'indole-3-carboxaldéhyde. Le Boc est installé en premier, puis l'aldéhyde est engagé dans une réaction de Horner-Emmons pour donner l'ester α,β -insaturé **23**. Ce dernier est ensuite réduit en alcool **24** par le DIBAL-H. Enfin l'alcool est converti en dérivé bromé **25** à l'aide de PPh_3 et NBS, avec un rendement global de 65% (Schéma 94).

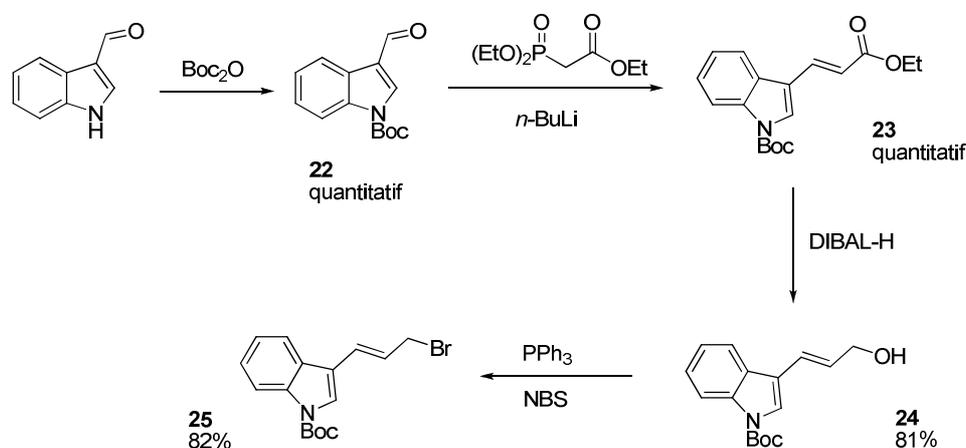


Schéma 94 : synthèse du bromure d'allylindole **25**

Si la synthèse de ce dérivé est relativement aisée, ce dernier se révèle être un composé instable qui se dégrade aussi bien à température ambiante qu'à froid. La nature donneuse d'électrons de l'indole peut être mise en cause dans cette instabilité, en favorisant les réactions d'élimination du brome et de polymérisation. Ce bromure d'allylindole a cependant été testé, immédiatement après sa synthèse, dans une réaction d'allylation d'imine. Nous avons choisi pour cette réaction test, l'indium comme métal et l'imine dérivée du (*R*)-phénylglycinol et du furaldéhyde (Schéma 95). Malheureusement, aucun produit n'est observé durant cette tentative, le brut en RMN ^1H ne révélant que des produits de dégradation et du substrat.

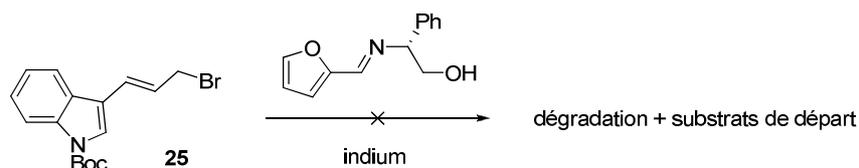


Schéma 95 : essais avec le bromure d'allylindole

Ce premier échec nous a amené à reconsidérer l'utilisation de ce bromure d'allyle. La possibilité d'utiliser l'alcool allylique dans une réaction d'allylation a alors été envisagée. Kim a publié en 2003 une méthode pour générer des allylmétaux à partir d'alcool allylique, en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, d'indium métallique et d' InCl_3 dans un mélange THF/ H_2O 1/1.⁹⁴ Nous avons donc tenté ces conditions sur notre réaction témoin (Schéma 96). Dans ces conditions, un produit d'allylation est obtenu mais il s'agit du produit d'allylation de l'aldéhyde issu de l'hydrolyse de l'imine. Ce résultat est tout de même intéressant, car il indique qu'un allylmétal portant un groupement indole a été généré et qu'il a réagi avec un électrophile.

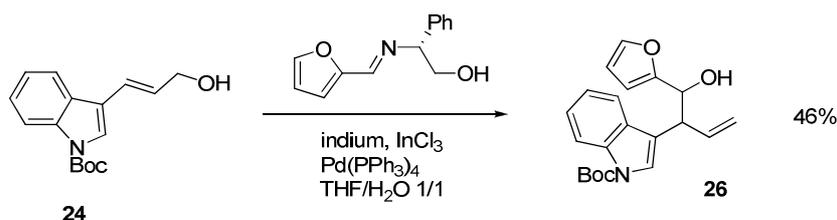


Schéma 96 : premier essai avec l'alcool allylique

Nous avons dans un deuxième temps relancé la réaction mais dans un mélange THF/ MeOH 1/1 pour éviter l'hydrolyse de l'imine (Schéma 97). Malheureusement aucun produit n'est observé, seuls les réactifs sont récupérés.

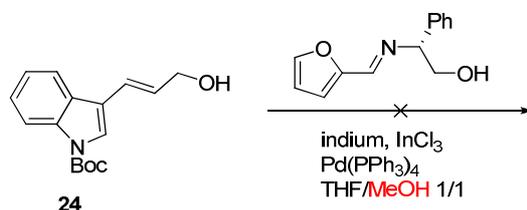


Schéma 97 : deuxième essai à partir de l'alcool allylique

Ces quelques essais en conditions Barbier se sont montrés décevants, aucun produit d'allylation d'imine n'ayant pu être isolé. Un allylmétal portant un indole a quand même été

⁹⁴ Jang, T.S.; Keum, G.; Kang, S.B.; Chung, B.Y.; Kim, Y. *Synthesis* **2003**, 775.

synthétisé et a réagi sur un aldéhyde. Cette observation est encourageante quant à la faisabilité de ce type d'espèce organométallique.

Suite à ces premiers essais nous avons envisagé d'autres possibilités de génération d'allylmétaux, différentes de ce qui est fait habituellement au laboratoire.

II.2.3) Génération d'allylmétaux de la colonne IV par réarrangement d'éthers allyliques

Il existe des méthodes pour former des allylmétaux n'impliquant ni bromure d'allyle ni alcool allylique. Sato⁹⁵ et Taguchi⁹⁶ ont respectivement développé des méthodes de génération d'allyltitane et d'allylzirconocène à partir d'éthers allyliques. Ces deux protocoles sont similaires et utilisent le titane et le zirconium à bas degré d'oxydation (+II).

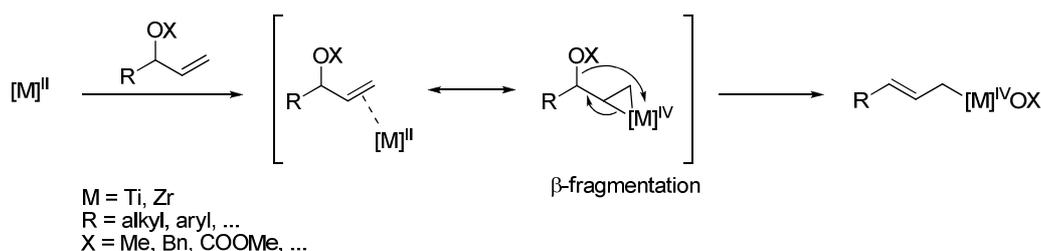


Schéma 98 : génération d'allyltitane et allylzirconocène à partir d'éthers allyliques

Le mécanisme supposé passe par la formation d'un complexe entre l'oléfine et le métal (+II). Ce complexe peut être perçu selon deux formes, dont une de type métallacyclopropane. Ce dernier se réarrange *via* une β -fragmentation (cette réaction est favorable du fait de la grande oxophilie du titane et du zirconium) pour donner un allylmétal (Schéma 98). Les allyltitane ainsi générés sont décrits comme réagissant sur les imines⁹⁵, par contre les allylzirconocènes nécessitent une transmétallation. Nous avons donc choisi de commencer les tests avec le titane.

⁹⁵ Gao, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 60, 8136.

⁹⁶ Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1295.

Synthèse des composés de départ

La synthèse des éthers allyliques se fait en trois étapes avec des rendements quantitatifs pour les deux premières étapes et variables pour la dernière selon le groupement R (Schéma 99).

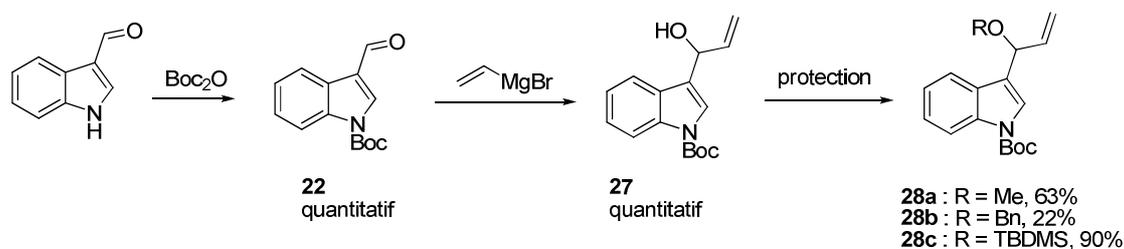
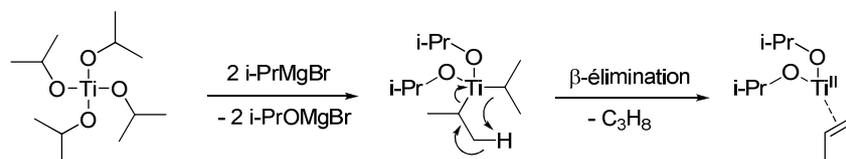


Schéma 99 : synthèse des éthers allyliques

L'éther méthylique est synthétisé en présence de NaH/MeI dans le THF. Le benzylique dans les mêmes conditions mais avec BnBr et *n*-Bu₄NI, le produit benzylé est ainsi obtenu avec un faible rendement de 22% non optimisé. L'éther silylé quant à lui est obtenu à partir de TBDMSCl/Et₃N dans le DMF.

Essais avec le titane

L'éther allylique a été testé selon les conditions décrites par Sato. Le Ti(Oi-Pr)₄ est doublement substitué par *i*-PrMgBr dans Et₂O pendant 1h à -45°C pour former, suite à une β-élimination, le complexe oléfinique du titane (+II) (Schéma 100).

Schéma 100 : réduction de Ti(Oi-Pr)₄ par *i*-PrMgBr

La réaction d'allylation a été testée sur plusieurs électrophiles (Tableau 7). Dans un premier temps le benzaldéhyde a été utilisé. L'alcool homoallylique **29** (entrée 1) est ainsi obtenu avec un rendement de 48%. Ce rendement est assez décevant pour une réaction avec un aldéhyde, ce qui indique peut être que la génération de l'allylmétal est incomplète et/ou s'accompagne de dégradation. Des imines ont ensuite été utilisées, en premier lieu l'imine

dérivée du benzaldéhyde et de l' α -méthylbenzylamine, utilisée dans un exemple décrit par Sato.⁹⁵ Dans notre cas, cette dernière n'a donné aucun résultat (entrée 2). Nous avons donc essayé la copule chirale que nous utilisons usuellement au laboratoire : le phénylglycinol. Dans ces conditions, l'amine homoallylique souhaitée **30** est obtenue avec 42% de rendement.

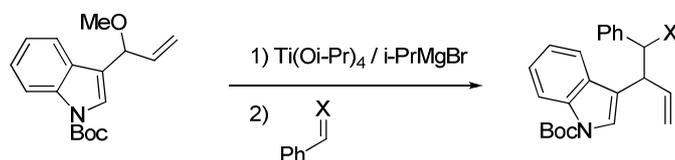


Schéma 101 : essais d'allylation avec le titane

Tableau 7 : résultats des allylations avec le titane

Entrée	X	Produit (rendement)
1		29 (48%)
2		-
3		30 (42%)

Si ces premiers essais avec le titane nous ont permis pour la première fois de réussir une allylation d'imine avec un organométallique portant un groupement indole, les faibles rendements observés (particulièrement la réaction avec l'aldéhyde) ne sont pas très encourageants. Nous avons donc décidé tester la stratégie utilisant le zirconium, en suivant le protocole décrit par Taguchi.

Essais avec le zirconium

Des allylzirconocènes peuvent être générés de manière similaire au titane, par réduction dans ce cas du dichlorure de zirconocène par le *n*-BuLi (voir introduction générale II.1.1), et réaction entre le « Cp₂Zr » ainsi généré et un éther allylique. Par contre, les allylzirconocènes sont connus comme étant moins réactifs que leurs analogues titane. Il existe cependant deux publications qui font état de transmétallation d'allylzirconocènes puis réaction avec des imines. Taguchi a proposé en 2005 une transmétallation avec des sels de

cuivre (I) de γ,γ -dialkoxyallylzirconocènes⁹⁷ et Wipf a quant à lui mis en pratique l'utilisation de dialkylzinciques comme agent transméallant.⁹⁸

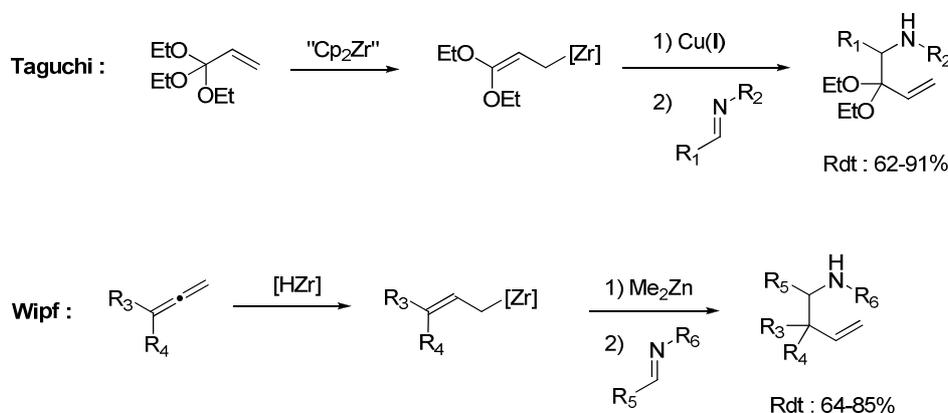


Schéma 102 : les transméallations d'allylzirconocènes proposées par Taguchi et Wipf

Dans le cas de Taguchi la génération de l'allylmétal est semblable à ce que nous nous proposons de faire. Par contre, Wipf synthétise des allylzirconocènes par hydrozirconation d'allènes (un aperçu des différentes manières de générer les allylzirconocènes sera donné dans la dernière partie de ce mémoire). Concernant les imines, Taguchi utilise majoritairement des imines avec R_1 et R_2 aryles ou alkyles (Schéma 102), alors que Wipf emploie des *N*-phosphinyle imines avec R_5 alkyle ou aryle. Plusieurs essais ont donc été menés en s'appuyant sur ces deux publications. Avant de tester ces conditions, nous avons dans un premier temps vérifié que l'allylzirconocène se formait bien dans notre cas. Plusieurs expériences ont été menées dans ce sens.

Étude RMN ¹H

Après génération de l'allylmétal en suivant le protocole décrit par Taguchi, le THF a été évaporé sous vide et le résidu dissous dans du CD_2Cl_2 . Un spectre RMN ¹H a ensuite été enregistré sur un spectromètre 250 MHz. Les valeurs obtenues sont concordantes avec les données de la littérature pour un allylzirconocène de configuration (*E*) (Figure 27).⁹⁹

⁹⁷ Sato, A.; Ito, H.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8381.

⁹⁸ Wipf, P.; Pierce, J.G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3537.

⁹⁹ Chino, M.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1994**, 5, 359.

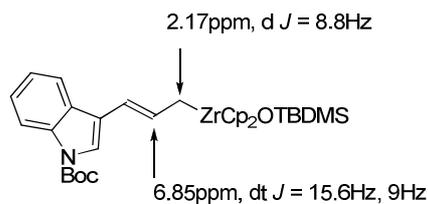


Figure 27 : déplacements chimiques ¹H de l'allylzirconocène

Étude par spectrométrie de masse

De la même manière, après génération de l'allylmétal, un prélèvement du milieu a été injecté dans un spectromètre ESI-TOF. Le spectre obtenu en mode positif montre bien des pics correspondants à notre allylmétal, les amas isotopiques théoriques étant identiques à ceux observés. Les pics à 614 et 630 correspondent à l'allylzirconocène sous forme de paire d'ion avec respectivement le lithium et le sodium (Figure 29).

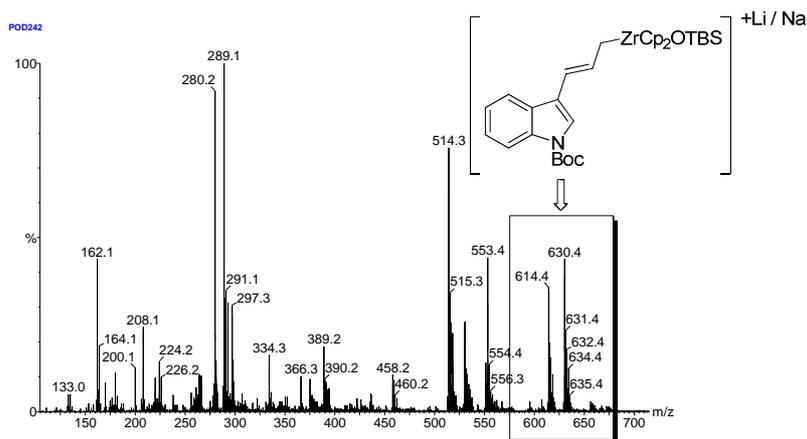


Figure 28 : spectre ESI-TOF (mode positif)

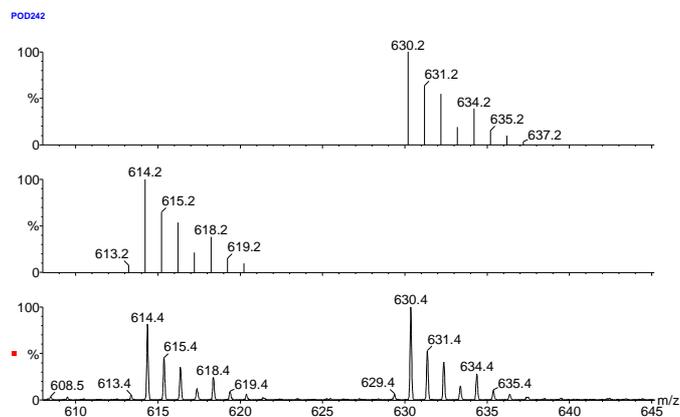


Figure 29 : agrandissements (en bas) et amas isotopiques théoriques (en haut et au milieu)

Ces deux analyses (RMN et SM) indiquent que la méthode de Taguchi fonctionne avec notre éther allylique, et permet la synthèse d'un allylzirconocène portant un indole.

Réaction avec le benzaldéhyde

En dernier lieu, la réaction entre l'allylmétal portant le fragment indolique et le benzaldéhyde a été testée. Dans ces conditions, l'alcool homoallylique **29** est obtenu avec un rendement de 86% (Schéma 103). Comparé au 48% obtenus pour cette même réaction avec le titane, le zirconium semble être un meilleur choix pour générer plus proprement l'espèce organométallique. Une différence de réactivité entre l'allyltitane et l'allylzirconocène ne peut pas expliquer seule une telle différence de rendement, les allyltitanes étant d'ordinaire plus réactifs.

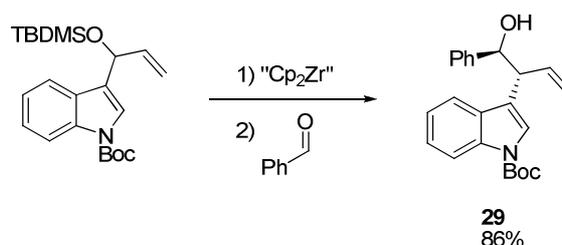


Schéma 103 : réaction de l'allylzirconocène avec le benzaldéhyde

Ces trois expériences sont concluantes quant à l'efficacité de la méthode de Taguchi pour générer un allylzirconocène en utilisant le réactif de Negishi et l'éther allylique portant l'indole. Nous avons donc ensuite essayé des réactions d'allylméttation sur des imines.

Réactions avec les imines

Pour cette partie, l'imine utilisée est dérivée du (*R*)-phénylglycinol et du benzyloxyacétaldéhyde. Cette imine porte le bras CH₂OBn dont nous avons besoin pour la suite de la synthèse. Les conditions décrites par Taguchi et Wipf ont été testées. Les résultats sont résumés dans le Tableau 8.

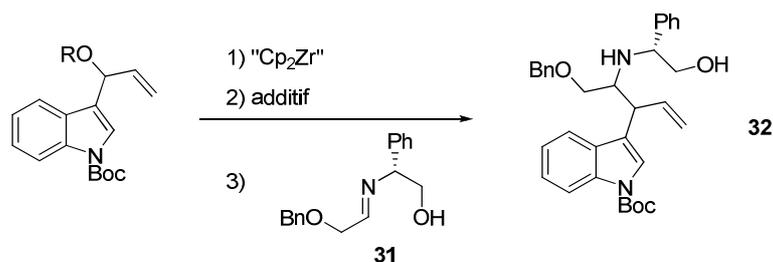


Schéma 104 : essais d'allylation de l'imine 31

Tableau 8 : résultats des essais d'allylation de l'imine 31

Entrée	R	additif	r.d.	rendement
1	Me	-	-	-
2	TBDMS	CuI	-	-
3	TBDMS	CuBr	-	-
4	Bn	CuCN	1/1	28%
5	TBDMS	ZnBr ₂	4/1	42%
6	Me	ZnMe ₂	4.5/1	40%
7	Bn	ZnMe ₂	4.5/1	36%
8	Me	ZnEt ₂	4.5/1	61%
9	TBDMS	ZnEt ₂	4.5/1	63%

Un premier test a été mené sans ajout d'un agent transmétallant. La réaction entre l'allylmétal seul et l'imine **31** ne donne aucun produit, ce qui concorde avec les travaux de Wipf et Taguchi. Les réactions avec le cuivre ont donné des résultats décevants : dans le cas de CuI et CuBr, aucun produit d'allylation n'a pu être isolé (entrées 2 et 3), et pour CuCN (décrit par Taguchi comme le plus actif) le produit **32** est obtenu avec un faible rendement de 28% (entrée 4). Étrangement, la réaction aboutit à un mélange de deux diastéréoisomères avec un rapport 1/1, il n'y a donc aucune sélectivité dans ce cas. Les réactions avec le zinc ont quant à elles donné des résultats plus intéressants. Le ZnBr₂ donne un rendement de 42% et un r.d. de 4/1 (entrée 5). Si le rendement reste faible, la sélectivité est améliorée. Le ZnMe₂ donne des résultats similaires avec 40 et 36% de rendement à partir respectivement des éthers OMe et OBn (entrées 6 et 7). Il est à noter ici que la nature de l'éther n'influe pas sur la sélectivité, les deux réactions donnant un mélange 4.5/1. Enfin, le ZnEt₂ a donné les meilleurs résultats avec respectivement 61 et 63% de rendement à partir des éthers OMe et OTBDMS. Le r.d. reste inchangé.

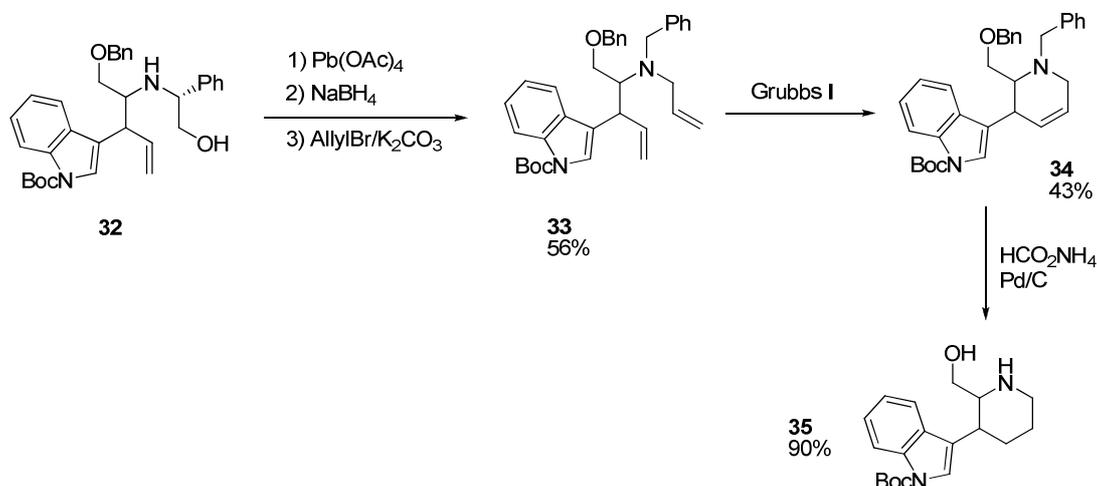
Quels que soient les agents transmétallant utilisés, la réaction conduit toujours à un mélange de diastéréoisomères. Aucun produit de structure similaire n'ayant été décrit et le produit **32** n'étant pas cristallin, il a fallu recourir à des dérivations chimiques pour déterminer les stéréochimies relative et absolue de l'amine homoallylique **32**.

II.2.4) Détermination de la configuration de l'amine homoallylique **32**

Détermination de la configuration relative

La méthode la plus simple pour déterminer la stéréochimie relative d'une amine homoallylique est de former un cycle pour permettre de mesurer des constantes de couplages significatives. Dans notre cas, nous ne pouvons pas utiliser la méthode d'hydrozirconation/cyclisation conduisant à la formation du cycle pyrrolidinique. En effet les constantes de couplages pour des pyrrolidines 2,3-disubstituées ne peuvent être utilisées à ces fins : les constantes entre les protons 2 et 3 sont typiquement de l'ordre de 0 à 11Hz pour les composés *trans* et de 4.5 à 10Hz pour les *cis*.¹⁰⁰ Les deux gammes se chevauchent complètement et aucune conclusion ne peut être tirée.

Nous avons donc choisi de construire un cycle à 6. Pour ce faire, la copule chirale de l'amine homoallylique est dans un premier temps coupée par action du tétraacétate de plomb, avec réduction de l'imine intermédiaire par NaBH₄. L'amine est ensuite alkylée avec du bromure d'allyle pour donner l'amine **33** avec un rendement de 56% (Schéma 105).

Schéma 105 : synthèse de la pipéridine **34**

L'amine **33** est obtenue sous forme d'un seul isomère, ce qui indique que nous avons un mélange d'énantiomères, et donc que les deux diastéréoisomères de **32** sont soit les deux isomères *syn*, soit les deux *anti*. Cette amine est ensuite cyclisée par une réaction de métathèse

¹⁰⁰ Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115.

catalysée par le réactif de Grubbs première génération. Le produit **34** est obtenu avec 43% de rendement. Enfin l'hydrogénolyse des deux groupements benzyles et l'hydrogénation de la double liaison sont effectuées en présence de palladium sur charbon et de formiate d'ammonium pour donner la pipéridine **35** avec un rendement de 90%. Des constantes de couplage ont pu être mesurées pour ce composé, ainsi que des corrélations nOe (Figure 30).

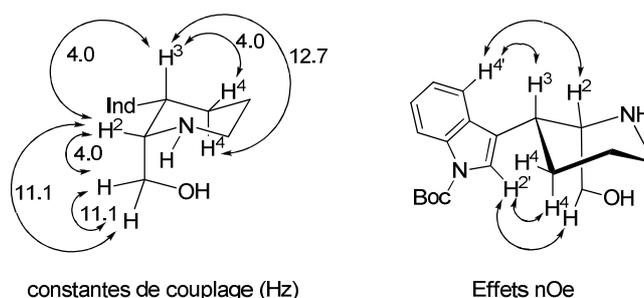


Figure 30 : constantes de couplages et effets nOe mesurés sur le produit **35**

La constante de couplage entre H^2 et H^3 de 4.0 Hz est caractéristique d'une constante axiale-équatoriale et donc d'une configuration *cis*. De plus les effets nOe observés entre H^4 et H^3/H^2 ainsi qu'entre H^2 et H^4/CH_2OH appuient cette hypothèse.

Détermination de la configuration absolue

Pour déterminer la configuration absolue de l'amine **32** nous nous sommes basés sur les travaux de Riguera, qui a publié une méthode pour ce type de détermination.¹⁰¹ Sa méthode est basée sur la double dérivation d'amine avec les deux énantiomères de l'acide méthoxy-phényle acétique (MPA). Des études théoriques ont amené Riguera à considérer la conformation *ap-Z* (Figure 31) comme étant la plus peuplée et imprimant la tendance moyenne de l'espèce significative en RMN en solution. Sachant cela, la comparaison des spectres 1H des amides du (*R*) et du (*S*)-MPA permet de remonter à la configuration absolue. En effet, les groupements situés du même côté que le phényle vont être plus blindés.

¹⁰¹ a) Latipov, S.K.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1538 ; b) Seco, J.S.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.

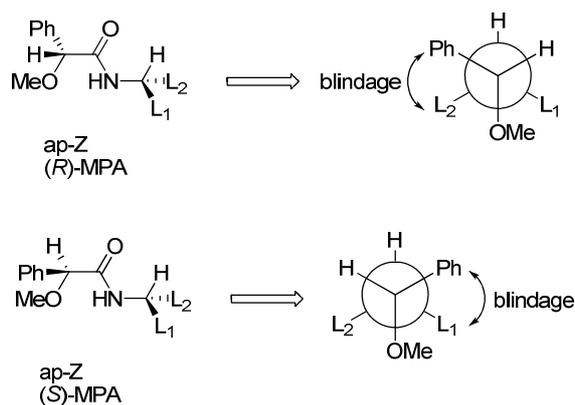


Figure 31 : conformère le plus peuplé pour les amides de MPA

Dans notre cas, pour synthétiser ces amides, l'amine **32** a été une nouvelle fois déprotégée par le tétraacétate de plomb mais cette fois-ci avec aminolyse de l'imine intermédiaire par l'hydroxylamine. L'amine libre **36** est ainsi obtenue avec un rendement de 74%. Les amides **37** et **38** sont ensuite préparés par couplage peptidique entre l'amine et les (R) et (S)-MPA en présence de DCC.

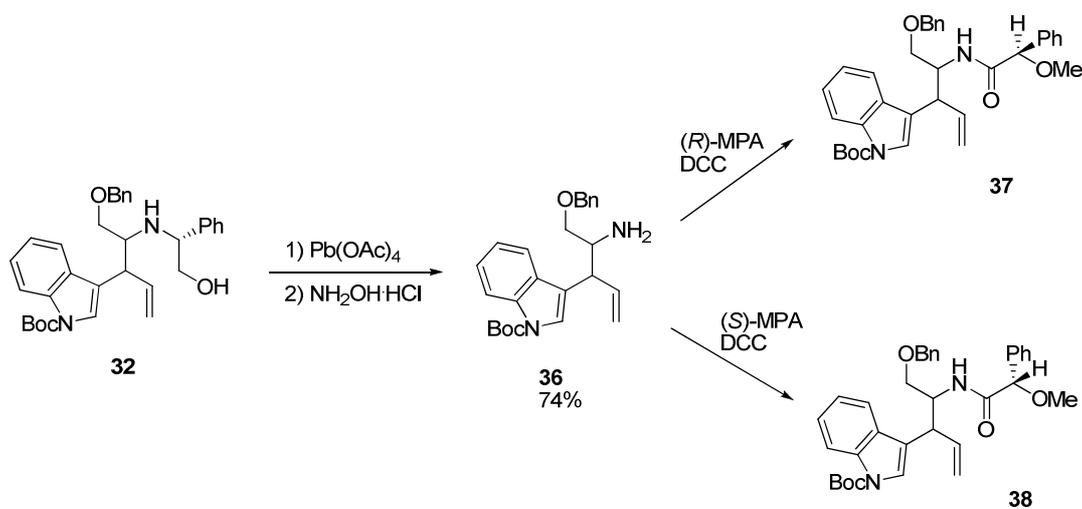


Schéma 106 : synthèse des amides de MPA

Les spectres RMN ¹H de ces deux composés ont ensuite été enregistrés sur un spectromètre à 500 MHz dans le CDCl₃. Les résultats sont résumés dans le Tableau 9.

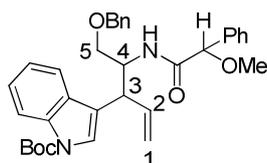


Figure 32 : numérotation des carbones des composés 37 et 38

Tableau 9 : résultats des analyses RMN des composés 37 et 38

	(R)-MPA	(S)-MPA	$\Delta\delta^{RS}$
H^5_a	3.52	3.40	+0.12
H^5_b	3.69	3.57	+0.12
$OCH_{2a}Ph$	4.52	4.42	+0.10
$OCH_{2b}Ph$	4.56	4.45	+0.11
H^3	4.04	4.11	-0.07
H^2	5.96	6.13	-0.17
H^1	5.10	5.26	-0.16
<i>t</i> -Bu (Boc)	1.58	1.67	-0.09

D'après ces résultats il apparaît que les protons H^5 et le CH_2 du benzyle sont plus blindés sur l'amide dérivé du (S)-MPA avec des $\Delta\delta^{RS}$ ($\delta^R - \delta^S$) positifs alors que les protons H^3 , H^2 , H^1 et le *t*-Bu du Boc sont plus blindés pour l'amide dérivé du (R)-MPA ($\Delta\delta^{RS}$ négatifs). Ces résultats indiquent que la partie CH_2OBn se trouve du côté du phényle dans le cas de l'amide du (S)-MPA alors que la partie indole/double liaison l'est pour l'amide du (R)-MPA (Figure 33).

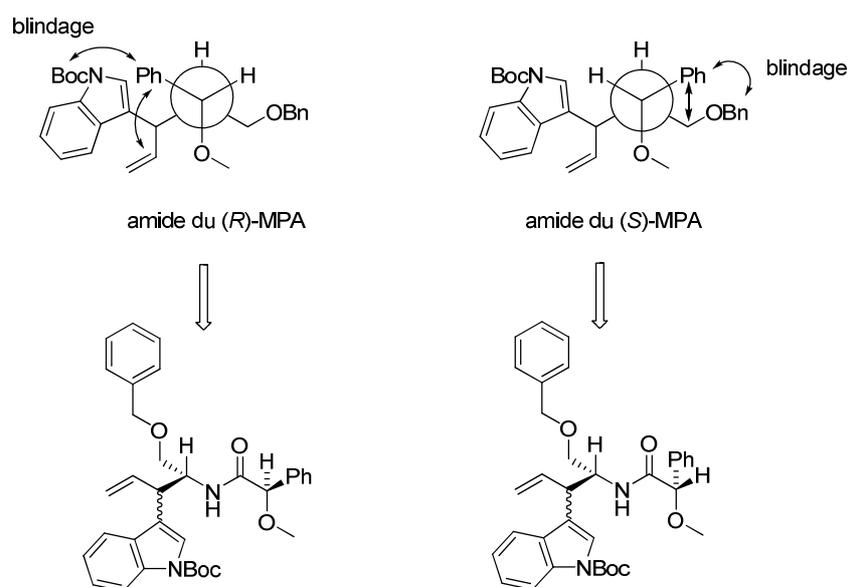


Figure 33 : interprétation de l'étude RMN des amides de MPA

Ces résultats nous permettent de déterminer la configuration absolue du carbone 4 comme étant (*R*).

Ces deux études de configuration relative et absolue nous amène à définir l'amine **32** comme (*3R,4R*) (Figure 34). Cette configuration peut s'expliquer par l'état de transition **IV** lors de l'allylation de l'imine de type Zimmerman-Traxler, typiquement invoqué pour ce genre de réaction.

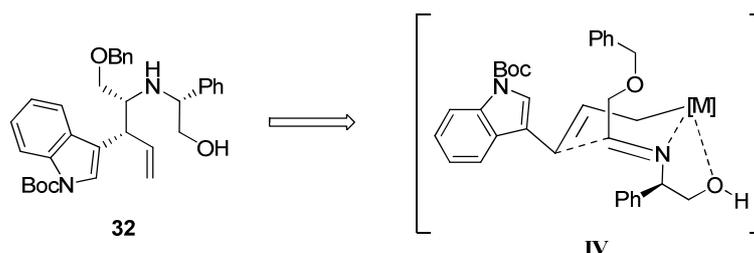


Figure 34 : configuration de l'amine 31

Les conditions d'allylation allylzirconocène/diéthylzinc aboutissent donc à l'amine homoallylique avec un bon rendement (63%) et une sélectivité correcte (4.5/1) en faveur du composé (*3R,4R*). L'étape d'allylation d'imine avec un allylmétal incorporant directement le groupement indole fonctionne donc de façon satisfaisante. Cette étape constitue l'étape clé de la synthèse puisqu'elle fixe tous les centres stéréogènes de la cible.

II.2.5) Étapes suivantes de la synthèse

Hydrozirconation/cyclisation

L'amine homoallylique **32** en main, il reste à envisager la suite de la synthèse. L'étape suivante est la cyclisation *via* la séquence hydrozirconation/halogénolyse développée au laboratoire. Cette réaction est réalisée en présence de 3 équivalents de réactif de Schwartz, 1.1 équivalent de diiode et de triéthylamine dans le CH₂Cl₂. À ce stade les diastéréoisomères sont aisément séparables par chromatographie sur colonne de silice. Ainsi le produit majoritaire **39** et le minoritaire **40** sont obtenus avec des rendements respectifs de 48 et 11%, soit un rendement global de 59%.

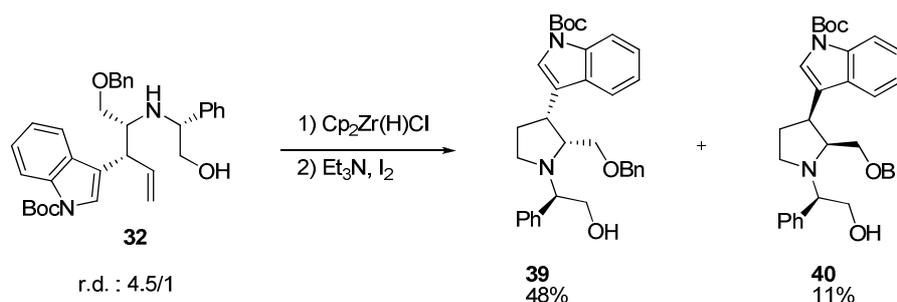


Schéma 107 : hydrogénation/cyclisation de l'amine homoallylique 31

Déprotection de la copule chirale et du benzyle

L'étape d'hydrogénolyse simultanée de la partie phénylglycinol et de l'éther benzylique (Schéma 108) s'est révélée être un problème plus ardu que ce que nous avons escompté. De nombreux essais ont été menés, dont les résultats sont résumés dans le Tableau 10. Pour les tests avec H₂ la charge en catalyseur est de 10%. La structure des produits formés est déduite par RMN ¹H et ¹³C des bruts. Les premiers essais sont réalisés dans des conditions classiques avec du palladium sur charbon ou du catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂) dans le méthanol avec un équivalent de HCl à 6N pour protoner l'amine libre et empêcher qu'elle n'empoisonne le catalyseur. Dans ces conditions, seul le substrat est observé (entrées 1 et 2). Ces conditions ont alors été utilisées sans HCl (entrées 3 et 4). Dans ce cas le produit de *N*-déprotection est obtenu mais le OBn reste intact. Il semble donc que l'amine libre empoisonne le catalyseur (l'inhibition de *O*-débenzylation par des amines a déjà été rapportée précédemment¹⁰²). Des tests en autoclave ont ensuite été réalisés à plus forte pression pour tenter de finir la réaction avant l'empoisonnement. Malgré de plus hautes pressions (6 et 12 bars : entrées 5 et 6) le produit est toujours uniquement celui de *N*-déprotection. L'acide acétique a alors été utilisé comme solvant pour essayer de protoner l'amine (entrées 7 et 8). Comme avec HCl, seul le substrat est récupéré. Enfin, les dernières conditions testées utilisent le formiate d'ammonium comme source d'hydrogène, au reflux du méthanol avec Pd/C comme catalyseur. Ces conditions ont été satisfaisantes, en effet le produit de *N* et de *O*-déprotection est obtenu.

¹⁰² Czech, B.P.; Bartsch, R.A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4076.

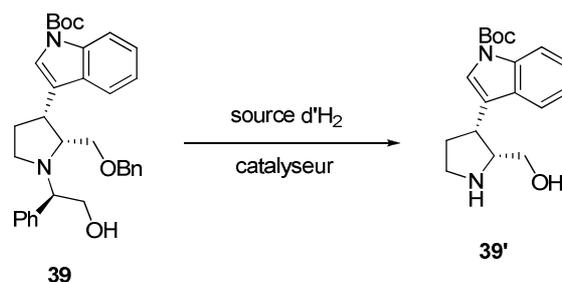


Schéma 108 : déprotection de la copule chirale et du OBn

Tableau 10 : tests d'hydrogénolyse

Entrée	Source d'H ₂	Catalyseur	Solvant	Temps réactionnel	T°	Produit
1	H ₂ (1 bar)	Pd/C	MeOH (+1éq.HCl)	8h	T.A.	Substrat
2	H ₂ (1 bar)	Pd(OH) ₂ /C	MeOH (+1éq.HCl)	8h	T.A.	Substrat
3	H ₂ (1bar)	Pd(OH) ₂ /C	MeOH	8h	T.A.	
4	H ₂ (1bar)	Pd/C	MeOH	48h	T.A.	
5	H ₂ (6 bars)	Pd/C	MeOH	24h	T.A.	
6	H ₂ (12 bars)	Pd/C	MeOH	24h	T.A.	
7	H ₂ (1bar)	Pd/C	AcOH	8h	T.A.	Substrat
8	H ₂ (1bar)	Pd(OH) ₂ /C	AcOH	8h	T.A.	Substrat
9	NH ₄ HCO ₂	Pd/C	MeOH	8h	65°C	

La plus haute température semble favorable à la réaction, mais aussi la plus forte charge en catalyseur, puisqu'en suivant des conditions de la littérature 40% de catalyseur sont utilisés.¹⁰³ Nous les avons donc gardées comme conditions optimales. La pyrrolidine libre **39'** n'est pas isolée (après filtration un mélange avec le phényléthanol issu de la *N*-déprotection est obtenu), le brut est engagé directement dans l'étape suivante de protection.

¹⁰³ Ram, S.; Spicer, L.D. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 515.

Protection de la pyrrolidine

Dans l'optique d'utiliser le produit final pour la synthèse peptidique nous avons choisi des groupements protecteurs orthogonaux pour la pyrrolidine et l'indole. Le Fmoc semble un bon choix, la stratégie Boc/Fmoc étant une voie bien établie en synthèse peptidique. Le premier essai de protection en suivant des conditions décrites par Karoyan¹⁰⁴ (1,2 équivalent de FmocCl et 2,2 équivalents de K₂CO₃ dans un mélange eau/dioxane 1/1) n'a pas permis d'obtenir le produit avec un rendement satisfaisant. Dans ce cas le produit **41** n'est isolé qu'à hauteur de 31% de rendement. L'alcool **41'** issu de l'hydrolyse du FmocCl est également récupéré. La réaction de protection semble donc en concurrence avec celle d'hydrolyse. L'utilisation d'un plus large excès de FmocCl (3 équivalents) permet de contourner le problème, le produit **41** étant ainsi isolé avec un rendement de 77% (Schéma 109).

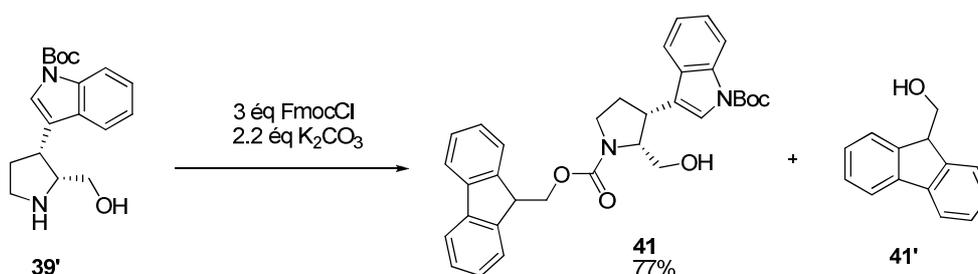
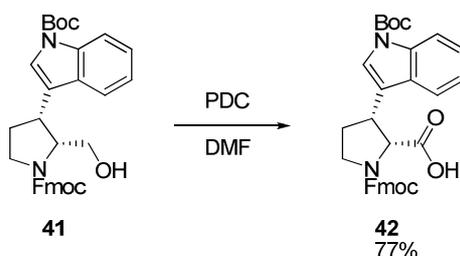


Schéma 109 : protection de la pyrrolidine libre

Dernière étape : oxydation de l'alcool en acide

La dernière étape de la synthèse est l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique. Les premières conditions testées (PDC/DMF) nous ont permis d'obtenir l'acide **42** avec un bon rendement de 77%, sans épimérisation (Schéma 110).

Schéma 110 : oxydation de l'alcool **41**

¹⁰⁴ Mothes, C.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6706.

La méthodologie de synthèse des pyrrolidines 2,3-disubstituées développée au laboratoire a ainsi permis la première synthèse asymétrique du 3-prolino-tryptophane en 5 étapes avec un rendement global de 18%. Après avoir validé toutes les étapes de la synthèse, une montée en échelle a été entreprise pour être à même de fournir plusieurs millimoles du produit final à nos partenaires de l'Université de Paris VI.

II.2.6) La montée en échelle

Les composés de départ

Pour ce qui est de la synthèse des composés de départ, aucun problème n'a été rencontré, l'éther silylé ainsi que l'imine pouvant être préparés à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes sans altération du rendement.

L'étape d'allylation

Cette fois encore l'étape clé d'allylation d'imine s'annonce comme la plus critique. En effet, la manipulation du *n*-BuLi et du Et₂Zn en grosses quantités n'est pas aisée. De plus l'obtention de conditions adéquates (anhydres et inertes) est plus difficile sur des gros montages. Cette allylation a été réalisée en utilisant de 20 à 30 g d'éther silylé, dans 400 à 600 mL de THF (Figure 35).



Figure 35 : montée en échelle de l'allylation

Malheureusement, malgré les précautions apportées à cette réaction, le rendement chute à 47% de produit isolé pour ces quantités. Une quinzaine de grammes d'amine homoallylique a quand même pu être préparée dans ces conditions.

Hydrozirconation/cyclisation

Pour l'étape de cyclisation nous avons choisi de diviser notre amine homoallylique en 3 lots de 5 g. Les rendements baissent aussi pour cette réaction sur plus grosses quantités, 33 à 40% du diastéréoisomère majoritaire étant isolé (à comparer aux 48% obtenus à l'échelle du gramme).

Dernières étapes

Les dernières étapes de déprotection/protection/oxydation ont été plus ou moins sensibles à la montée en échelle, l'hydrogénolyse suivie de protection en Fmoc a permis d'isoler le produit au mieux avec 68% de rendement. L'oxydation fonctionne quant à elle avec un rendement sensiblement identique : 75%.

1,2 g de prolino-tryptophane a pu être synthétisé *via* cette synthèse et envoyé à nos collaborateurs. Dans le cadre de cette montée en échelle le diastéréoisomère minoritaire à aussi été isolé et la synthèse menée à son terme sur ce dernier.

III) CONCLUSION

La méthode de synthèse des pyrrolidines 2,3-disubstituées développée au laboratoire à pu être appliquée avec succès à la synthèse d'analogues contraints d'acides aminés. Le *cis*-3-prolino-tryptophane a ainsi pu être synthétisé pour la première fois de façon stéréosélective et orthogonalement protégé. Notre voie de synthèse utilisant un allylzirconocène portant un groupement indole a également pu être mise en œuvre à grande échelle pour fournir le produit en quantités suffisantes pour la synthèse peptidique.

L'efficacité de cette allylation avec un allylzirconocène portant un groupement hétéroaromatique nous a amené à envisager une généralisation et une étude plus approfondie de cette méthode avec des allylzirconocènes portant d'autres groupements riches en électrons.

PARTIE III : SYNTHÈSE
D'ALLYLZIRCONOCÈNES RICHES EN
ÉLECTRONS ET RÉACTION AVEC LES
IMINES

I) INTRODUCTION

I.1) Bibliographie

I.1.1) Généralités sur la réaction d'allylation

La réaction d'allylation de dérivés carbonylés est l'une des méthodes de création de liaison C-C la plus connue et la plus utilisée.¹⁰⁵ Elle permet la création de deux centres asymétriques contigus (quand $R_2 \neq H$, Schéma 111), avec en général un bon contrôle de la configuration relative (la configuration absolue peut également être contrôlée dans le cas de versions asymétriques). La réaction d'allylation aboutit à des alcools homoallyliques à partir desquels peuvent être synthétisés de nombreux autres composés, l'oléfine terminale étant aisément fonctionnalisable. Des β -hydroxycétones, classiquement obtenues par réaction d'aldolisation, sont par exemple accessibles.

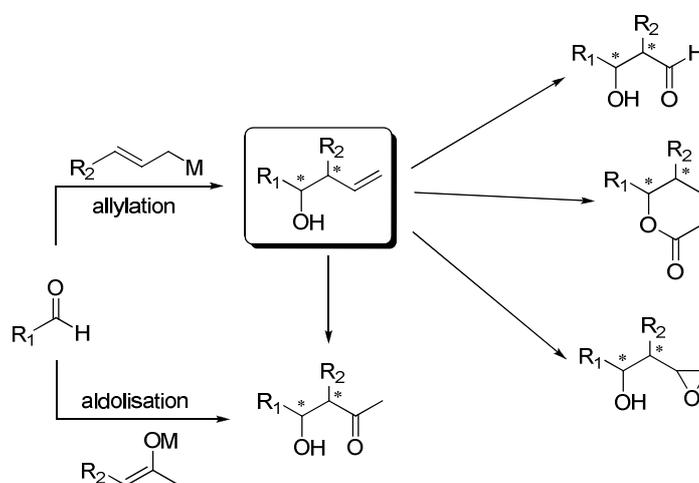


Schéma 111 : réaction d'allylation d'aldéhydes

Le succès de la réaction d'allylation en chimie organique a commencé à la fin des années 70, quand trois chercheurs ont découvert indépendamment des méthodes permettant de

¹⁰⁵ a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207 ; b) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. dans *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; chapitre 10.

contrôler la configuration relative des centres formés, chacun ayant mis le doigt sur un cas de figure qui définira les différents types d'allylmétaux :

- En 1978, Heathcock montre que le (*E*)-crotylchrome réagit avec les aldéhydes pour ne donner que les composés *anti* (Schéma 112).¹⁰⁶

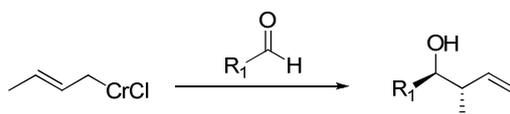


Schéma 112 : allylation avec un allyl-chrome (*E*)

- En 1979, Hoffmann utilise le (*Z*)-crotylborane et obtient uniquement les produits *syn* après réaction sur un aldéhyde (Schéma 113).¹⁰⁷

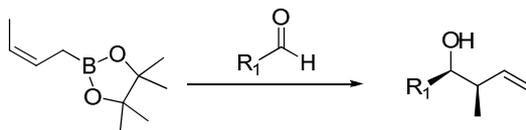


Schéma 113 : allylation avec un allylborane (*Z*)

- Enfin en 1980, Yamamoto publiât l'utilisation d'allylstannanes, et montra que le produit obtenu est toujours le *syn*, quelle que soit la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'allylmétal.¹⁰⁸

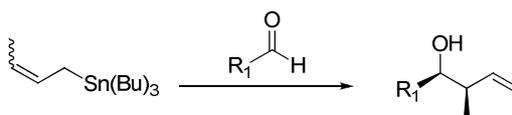


Schéma 114 : allylation avec un allylstannane (*Z*) ou (*E*)

Ces 3 publications ont permis par la suite de définir les 3 types d'allylmétaux selon les produits d'allylation obtenus :

¹⁰⁶ Buse, C.T.; Heathcock, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1685.

¹⁰⁷ Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 30.

¹⁰⁸ Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7107.

- Type I : la configuration *syn* ou *anti* du produit reflète la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'allylmétal. Les exemples les plus connus sont le bore, et le silicium en présence de base de Lewis.
- Type II : quelle que soit la configuration de l'allylmétal, seuls les produits *syn* sont obtenus. Cette classe comprend entre autre l'étain et le silicium en présence d'acide de Lewis.
- Type III : quelle que soit la configuration de l'allylmétal, seuls les produits *anti* sont obtenus. C'est le cas pour le chrome, le zinc, le titane ou encore le zirconium.

La réaction d'allylation a eu beaucoup de succès car elle permet entre autres de nombreuses possibilités de stéréosélection (Schéma 115).

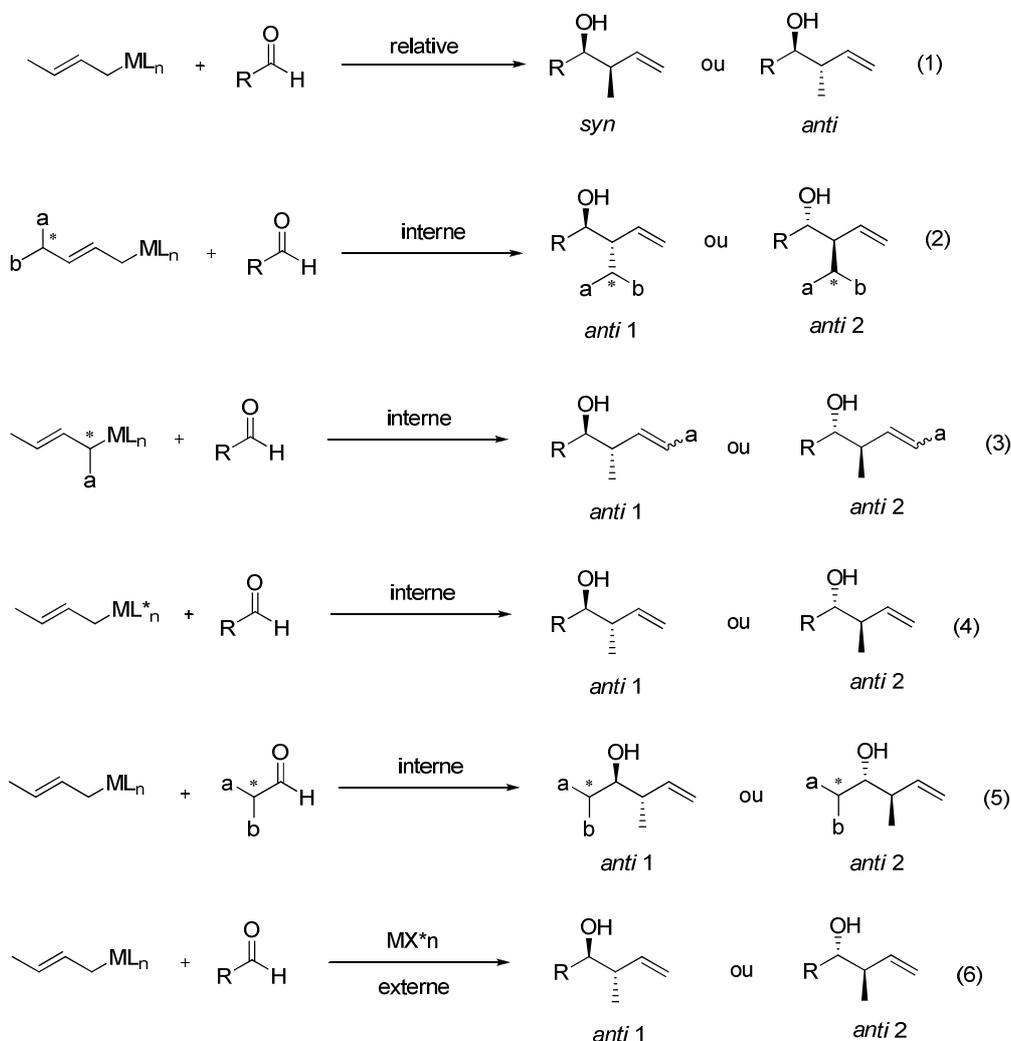


Schéma 115 : les différentes possibilités de stéréosélections

Le premier niveau de sélectivité est l'obtention d'une configuration relative majoritaire en fonction du métal choisi (équation 1), comme nous venons de le voir. Ensuite plusieurs voies sont possibles pour effectuer des réactions énantiosélectives. Des inductions internes (portés par l'un des deux réactifs) peuvent être utilisés : la chiralité peut être introduite par l'allylmétal, à proximité de la double liaison (équation 2), au pied du métal (équation 3) ou encore par le métal lui-même *via* des ligands chiraux (équation 4). Des aldéhydes chiraux peuvent aussi être utilisés (équation 5). Enfin une dernière possibilité est l'ajout d'une source externe de chiralité, tels des acides de Lewis chiraux.

I.1.2) Les allylmétaux de type I

Les plus connus et les plus utilisés des allylmétaux de type I sont les allylbore. Ce sont les exemples typiques de cette classe de dérivés allyliques, avec de très bonnes stéréosélectivités *syn/anti* reflétant la configuration (*Z*)/(*E*) de la double liaison de l'allyle. Le mécanisme classiquement proposé passe par un intermédiaire cyclique à 6 chaînons de type Zimmerman-Traxler où la chaîne de l'aldéhyde se place en équatorial (Schéma 116).

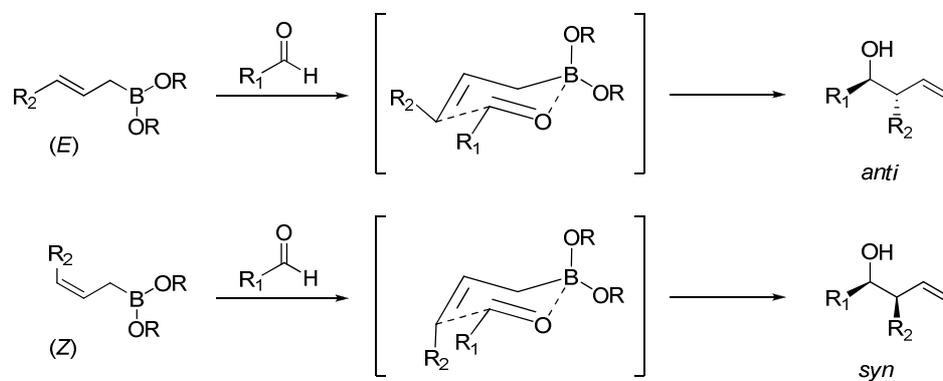


Schéma 116 : mécanisme de l'allylation avec le bore

Ce type d'intermédiaire est aussi observé dans le cas des allyl-trihalogénosilanes en présence d'une base de Lewis comme le DMF, CsF ou encore Et₃N. L'espèce active comporte ici un silicium hypervalent (Schéma 117).

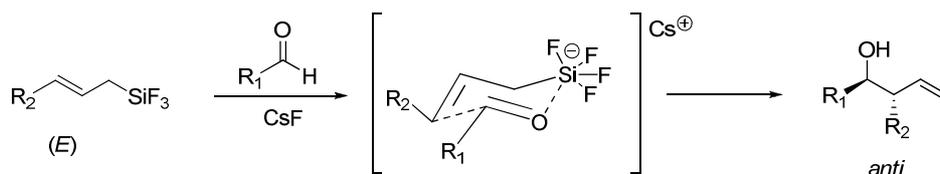


Schéma 117 : cas des allyl-trihalogénosilanes en présence de base de Lewis

Par contre, en présence d'acide de Lewis, les allyl-trialkylsilanes réagissent, comme nous le verrons plus tard, comme des allylmétaux de type II.

I.1.3) Les allylmétaux de type II

Pour le cas des allylmétaux de type II, avec lesquels les composés *syn* sont obtenus majoritairement quelle que soit la configuration de la double liaison, le mécanisme généralement proposé passe cette fois-ci par un intermédiaire acyclique, dans lequel l'agencement des deux partenaires est déterminant. Les métaux représentatifs de cette famille sont les trialkylsilanes en présence d'acide de Lewis et l'étain.

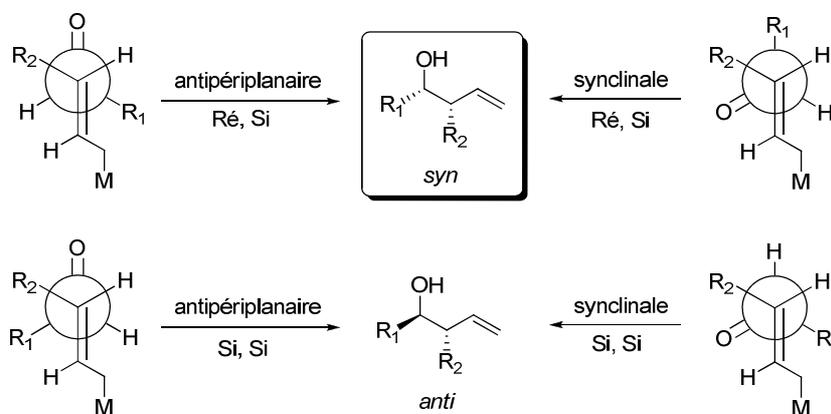


Schéma 118 : les différentes approches possible des allylmétaux de type II

Plusieurs possibilités sont envisageables, dépendantes de deux facteurs : la topicité des deux partenaires (face Ré ou Si) et leur orientation (antipériplanaire ou synclinale) (Schéma 118). Plusieurs modèles ont été avancés pour expliquer la stéréochimie *syn* des alcools homoallyliques obtenus. Hayashi propose, dans le cas du (*E*) ou du (*Z*) crotyl-triméthylsilane

en présence de TiCl_4 sur des aldéhydes, que les modèles antipériplanaires soient plus stables que les synclinaux (Schéma 119).¹⁰⁹

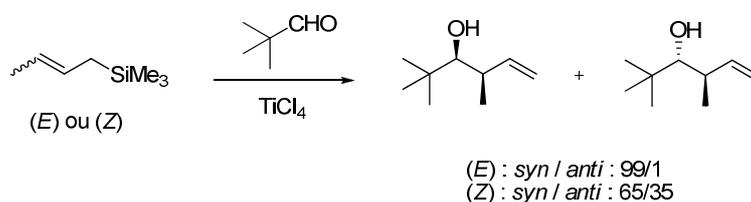


Schéma 119 : réaction de crotyl-allyltriméthylsilane

Parmi les deux possibilités d'approche pour chaque allylmétal (*Z*) ou (*E*), une est stériquement plus favorable et conduit au composé *syn* (Schéma 120).

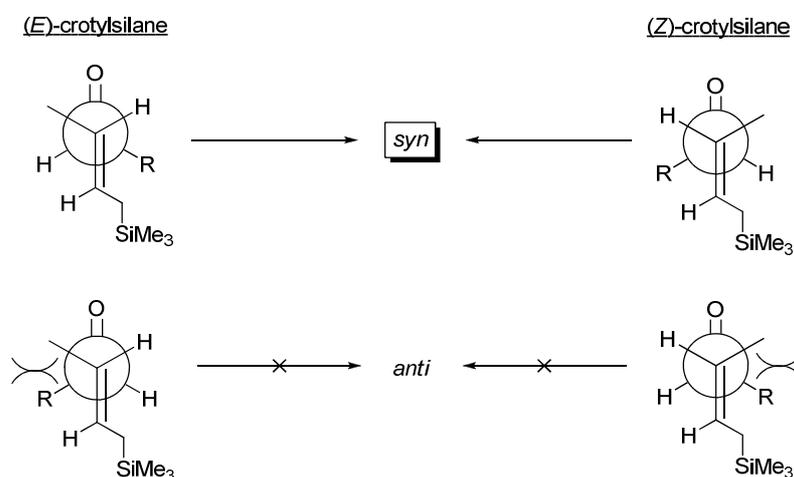


Schéma 120 : intermédiaires proposés pour les crotyl-allylsilanes

Plus tard, Denmark a réalisé une étude sur un substrat modèle et a, au contraire, démontré que dans son cas l'approche synclinale était la plus favorable.¹¹⁰ Il a pour ce faire étudié l'allylation intramoléculaire d'un aldéhyde par un allylstannane chiral et deutéré. Il a ainsi obtenu le produit proximal majoritairement (Schéma 121), ce dernier étant issu de l'approche synclinale. La configuration de la double liaison a quant à elle montrée que la réaction procède par un mécanisme de type *anti* S_{E}' , c'est-à-dire avec le métal en *anti* par rapport à l'électrophile.

¹⁰⁹ Hayashi, T.; Kabeta, K.; Hamachi, I.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2865.

¹¹⁰ a) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5130 ; Denmark, S.E.; Hosoi, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5133.

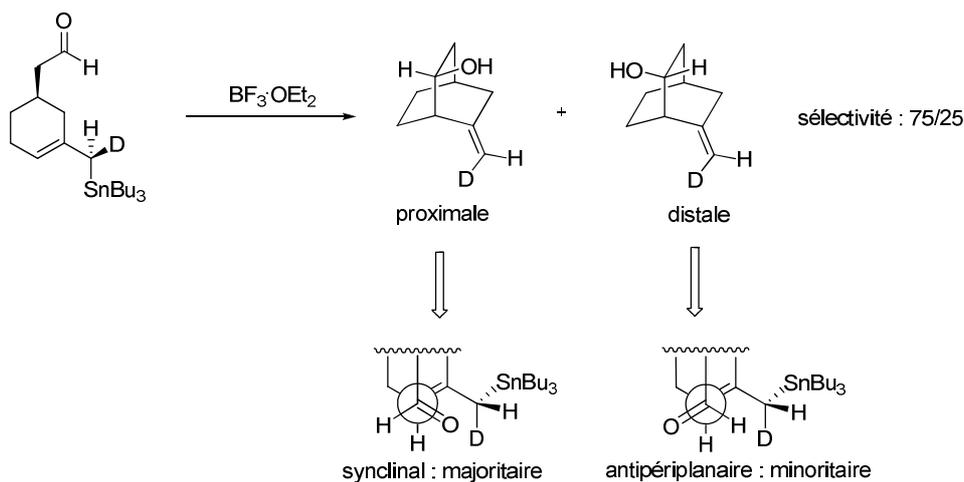


Schéma 121 : modèle proposé par Denmark

Dans certains cas, les allylmétaux de type II peuvent aussi donner les alcools homoallyliques *anti*, notamment quand l'aldéhyde porte en α un groupe chélatant (type éther) et que l'on utilise un acide de Lewis permettant une double coordination (Schéma 122).¹¹¹

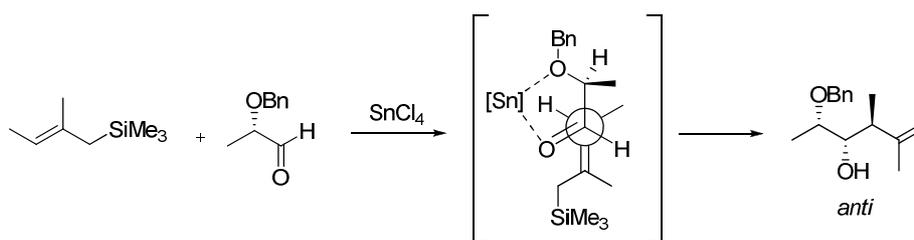


Schéma 122 : modèle chélaté pour les allylmétaux de type II

I.1.4) Les allylmétaux de type III

Pour les allylmétaux de type III, les alcools homoallyliques *anti* sont obtenus majoritairement quelle que soit la configuration de l'allylmétal. Ce résultat s'explique par la capacité de ces allylmétaux (chrome, zinc, zirconium, titane, ...) à s'équilibrer par métallotropie vers l'alcène le plus stable de configuration (*E*) (Schéma 123). Le mécanisme est ensuite semblable à celui des allylmétaux (*E*) de type I, avec un état de transition cyclique de type Zimmermann-Traxler.

¹¹¹ Mikami, K.; Kawamoto, K.; Loh, T.P.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1161.

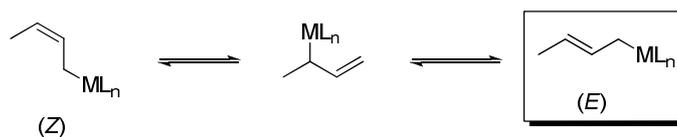


Schéma 123 : équilibration des allylmétaux de type III

I.1.5) l'allylation d'imines

La réaction d'allylation appliquée aux imines présente un grand intérêt puisqu'elle permet la synthèse d'amines homoallyliques.¹¹² La fonction amine est une fonction fondamentale en chimie organique, et la synthèse stéréocontrôlée d'amines chirales est cruciale, notamment pour la synthèse de nombreux médicaments. Si la réaction d'allylation d'imines est une voie intéressante de synthèse, elle a été moins étudiée que celle sur les aldéhydes. Il y a plusieurs raisons à cela :

- les imines sont moins réactives que les aldéhydes du fait de la moindre polarisation de la liaison C=N ;
- les imines sont en général moins stables et parfois difficiles à synthétiser (particulièrement les imines alkyles) ;
- des réactions parasites avec les organométalliques peuvent être limitantes (énamination facile dans le cas d'imines alkyles).

Pour ce qui est de la stéréochimie de la réaction d'allylation sur les imines, les allylmétaux de type II conduisent aux amines homoallyliques *syn*, comme pour les aldéhydes. Pour les allylmétaux de type I et III par contre, une stéréochimie relative inverse de celle des aldéhydes est généralement observée, car contrairement à ces derniers les imines se placent dans l'état de transition cyclique avec leurs substituants en axial, pour des raisons structurales et électroniques (Figure 36).¹¹³

¹¹² Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 12, 1895.

¹¹³ a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115 ; b) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7778.

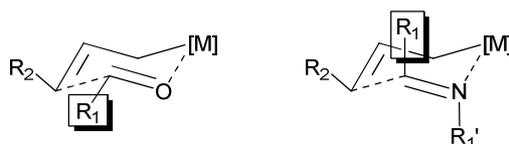


Figure 36 : comparaison aldéhydes/imines

Nous allons maintenant nous intéresser aux allylzirconiums plus en détails. Plusieurs laboratoires se sont en effet intéressés à ces allylmétaux.

I.1.6) Les allylzirconiums

Par hydrozirconation d'allènes

Suzuki a développé une méthode de génération d'allylzirconocènes par hydrozirconation d'allènes (Schéma 124).

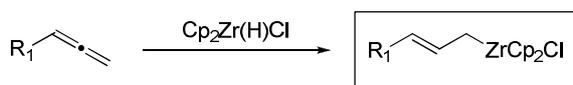


Schéma 124 : synthèse d'allylzirconocènes à partir d'allènes

Les allylmétaux ainsi générés ont été utilisés dans des réactions d'allylation d'aldéhydes pour donner des alcools homoallyliques⁹⁹ ou des diènes conjugués¹¹⁴ dans le cas particulier de l'hydrozirconation d'allénylstannanes (Schéma 125).

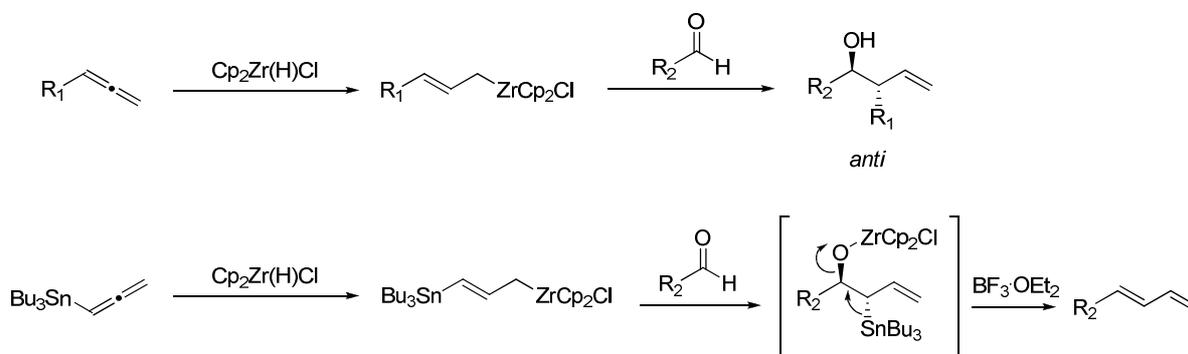


Schéma 125 : synthèse d'alcools homoallyliques et de diènes à partir d'allylzirconocènes

¹¹⁴ Maeta, H.; Hasegawa, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1993**, 5, 341.

Enfin, l'équipe de Suzuki a appliqué ces allylzirconocènes à la carbométallation d'alcynes. Cette réaction est catalysée par la MAO, et permet d'accéder à des diènes diversement substitués.

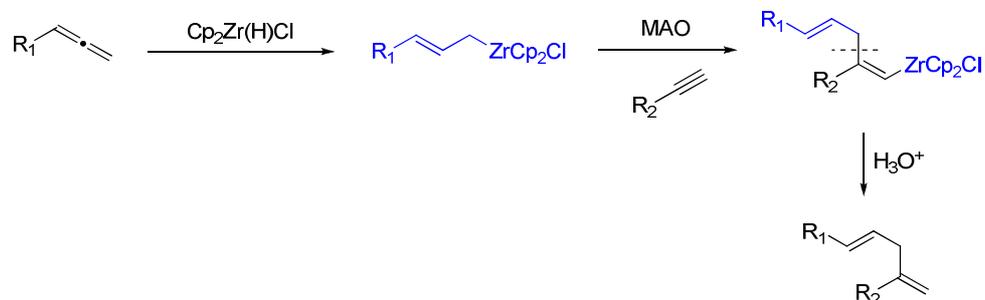


Schéma 126 : carbométallation d'alcynes à partir d'allylzirconocènes catalysée par la MAO

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, Wipf a mis en œuvre cette méthode pour synthétiser des allylzirconocènes et les coupler avec des imines *via* une transmétallation au zinc.

À partir d'éthers allyliques et dérivés

La préparation d'allylzirconocènes à partir d'éthers allyliques et de « Cp₂Zr », que nous avons déjà abordé dans la partie sur les acides aminés contraints, a été intensément développée par Taguchi et Hanzawa. Leurs travaux ne se sont pas limités aux éthers allyliques simples⁹⁶, mais aussi aux acétals¹¹⁵ et orthoesters¹¹⁶ allyliques ainsi qu'aux éthers propargyliques¹¹⁷ (Schéma 127). Le mécanisme de formation de ces allylzirconocènes est décrit dans la partie précédente. Les différentes espèces obtenues ont été testées sur des aldéhydes. Les allylzirconocènes simples donnent les alcools homoallyliques *anti* (équation 1). En revanche, les γ -alkoxy-allylzirconocènes synthétisés à partir d'acétals allyliques aboutissent à des β -alkoxy-alcools *syn*. Ceci est dû à la configuration (*Z*) de l'allylmétal, résultante de l'interaction entre le zirconium oxophile et le groupement OR (équation 2). Les γ,γ -dialkoxy-allylzirconocènes forment quant à eux des hydroxy-acétals, ou des amino-acétals quand ils réagissent sur des imines (*via* une transmétallation au cuivre : voir partie II)

¹¹⁵ Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 51, 7873.

¹¹⁶ Ito, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 33, 5829.

¹¹⁷ Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 26, 3769.

(équation 3). La réaction entre les allénylzirconocènes et les aldéhydes conduit aux alcools propargyliques.

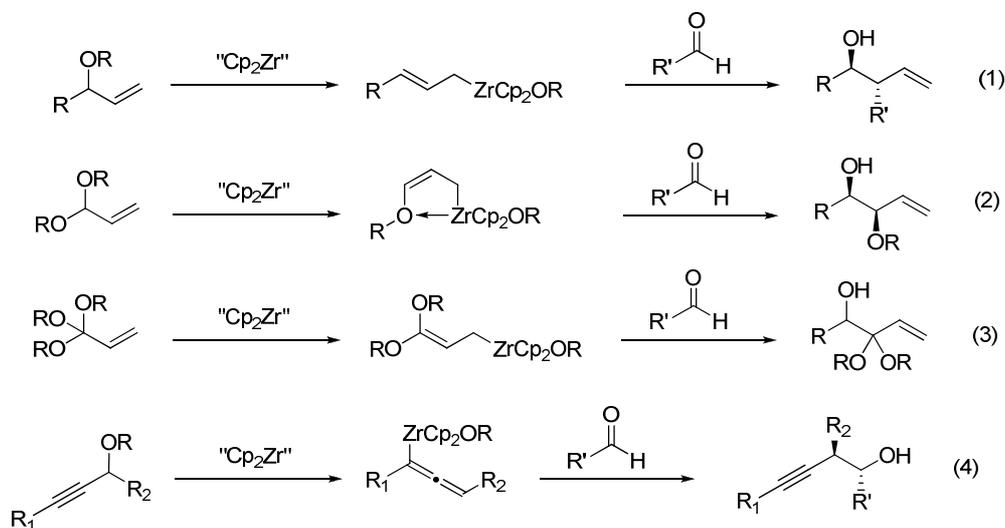


Schéma 127 : les travaux de Taguchi et Hanzawa

Outre les réactions classiques sur des aldéhydes, Taguchi et Hanzawa ont appliqué leur méthode à des réactions plus originales, comme par exemple une contraction de cycle sur des dérivés de vinylmorpholine.¹¹⁸ La β -fragmentation du zirconacyclopropanacycle (Schéma 128) forme un allylzirconocène cyclique à 9 chaînons. L'acétal est alors converti en oxonium par action d'un acide de Lewis. Il s'en suit une allylation intramoléculaire qui donne des pyrrolidines trisubstituées, avec de bons r.d. et rendements.

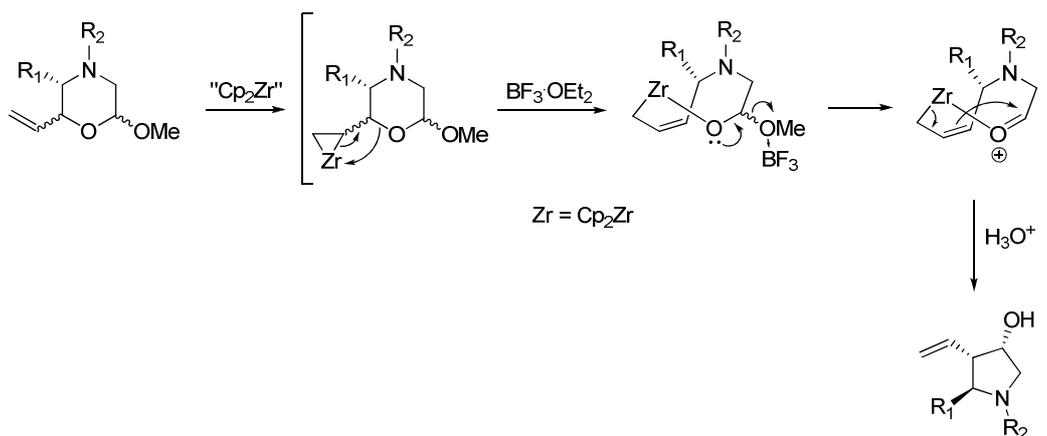


Schéma 128 : synthèse de prolines trisubstituées par contraction de cycle

¹¹⁸ Ito, H.; Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5469.

Une autre application intéressante est la synthèse de cyclopropanes *via* l'addition de γ,γ -dialkoxy-allylzirconocènes sur des aldéhydes mais procédant *via* l'attaque peu commune de la position β de l'allylmétal (Schéma 129).¹¹⁹ En présence d'un acide de Lewis, l'allylmétal réagit non plus comme tel, mais plutôt comme un éther d'énol. Il se forme ainsi un carbocation au pied des deux groupes alkoxyles qui est « piégé » par le carbone portant le zirconium.

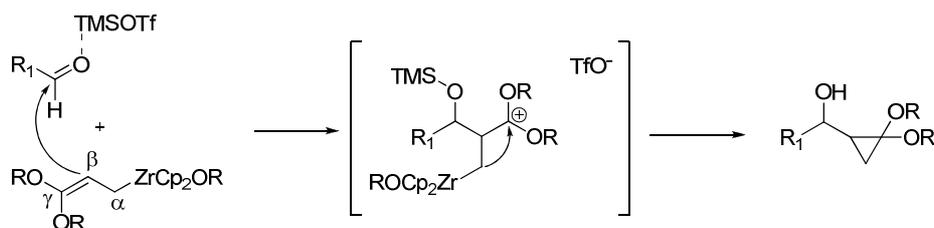


Schéma 129 : synthèse de cyclopropanes à partir d'allylzirconocènes

À partir d'alcènes

Plus récemment, Oshima a développé une nouvelle méthode de génération d'allylzirconocènes à partir d'alcènes. Cette approche est basée sur l'existence d'un équilibre entre le complexe Zr(II)- π -oléfine et une forme allyl-ZrCp₂(H) (Schéma 130).

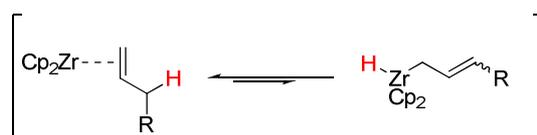


Schéma 130 : équilibre entre les deux complexes du zirconium

S'il a été prouvé que cet équilibre est déplacé en faveur de complexe π -oléfine, Oshima a tiré profit du « piégeage » de l'hydruze de zirconocène par une cétone, pour former majoritairement l'espèce allylique. Cet allylmétal a été utilisé sur des aldéhydes pour donner les alcools homoallyliques *anti* (Schéma 131). Le crotylmétal généré par cette voie a également été utilisé sur une série d'imines. Les amines homoallyliques *syn* ainsi obtenues sont les seuls exemples dans la littérature d'allylation d'imine par un allylzirconocène sans transmétallation.¹²⁰

¹¹⁹ Ito, H.; Kuroi, H.; Ding, H.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6623.

¹²⁰ Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3302.

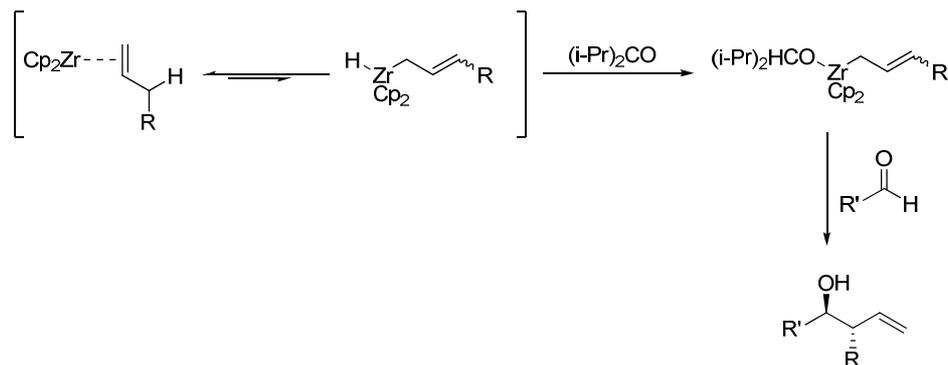


Schéma 131 : synthèse d'allylzirconocènes à partir de complexe Cp₂Zr-π-oléfine

Oshima a utilisé ces allylzirconocènes dans une très belle application sur des dicétones symétriques (Schéma 132).¹²¹ Dans ce cas l'hydruure d'allylzirconocène n'est pas piégé mais est utilisé pour réduire la première fonction carbonyle. La cétone restante est alors allylée intramoléculairement pour donner des diols avec trois centres stéréogènes.

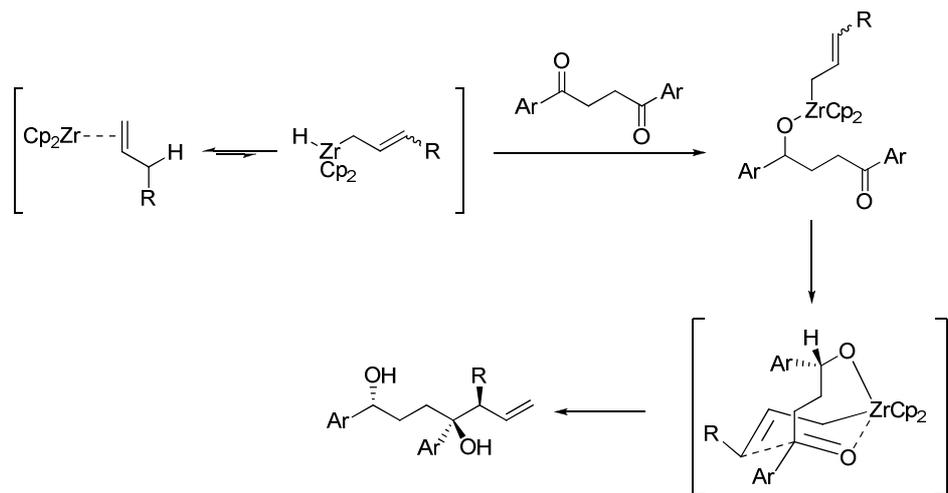


Schéma 132 : application des hydruures d'allylzirconocènes à la réduction/allylation de dicétones

Par insertion de carbénoïdes dans des vinylzirconocènes

Whitby a quant à lui proposé une synthèse d'allylzirconocènes par insertion de carbénoïdes dans des vinylzirconocènes (Schéma 133).¹²² Des *gem*-chlorolithiens sont utilisés dans ce but, le lithien réagit en premier sur le zirconium pour donner un complexe ate, lequel se réarrange pour donner un allylzirconocène.

¹²¹ Fujita, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2550.

¹²² Kasatkin, A.N.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9353.

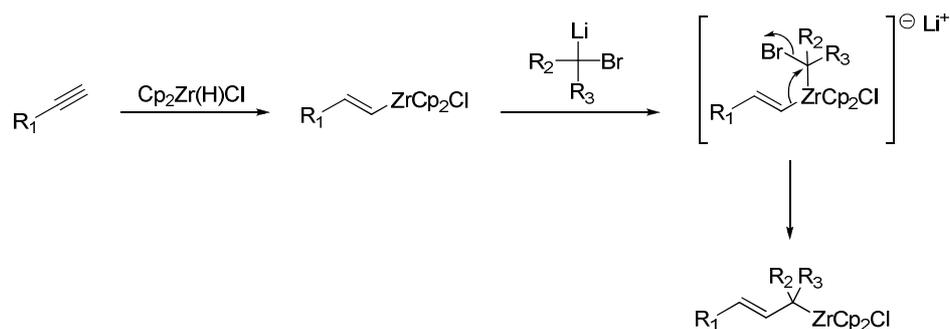


Schéma 133 : synthèse d'allylzirconocènes par insertion de carbénoïdes dans des vinylzirconocènes

Plusieurs types de carbénoïdes ont été utilisés : des silylés, portant des groupements éthers divers¹²³ ou encore des cyclopropanes (Schéma 134).¹²⁴

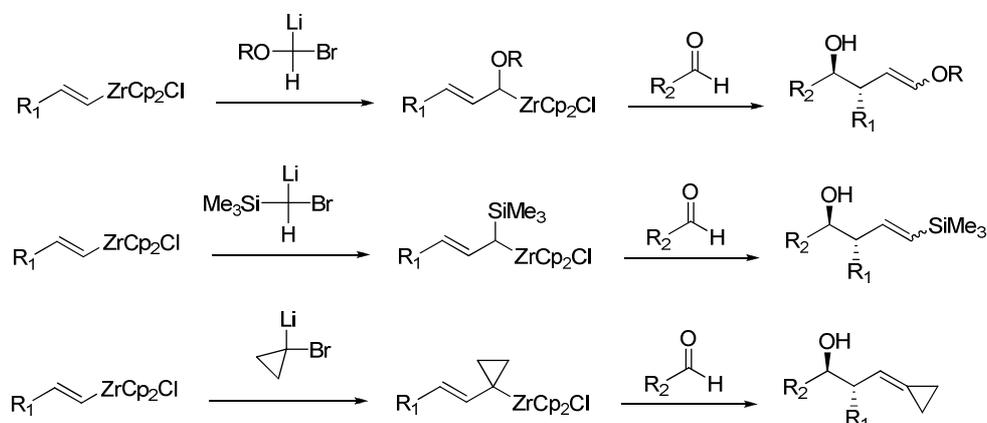


Schéma 134 : les différents types de carbénoïdes utilisés

À partir d'alcools gras insaturés

Marek a dernièrement présenté un travail très élégant de synthèse d'allylzirconocènes à partir d'alcools insaturés à longues chaînes, sur lesquels la fonction alcool et l'alcène sont chacun à une extrémité de la molécule (Schéma 135).¹²⁵ Le zirconium va alors migrer le long de la chaîne carbonée par activation de liaisons C-H allyliques successives, jusqu'à arriver en β de l'alcool et former un allylzirconocène par β -fragmentation, suivant le mécanisme de Taguchi.

¹²³ Kasatkin, A.N.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6211.

¹²⁴ Thomas, E.; Kasatkin, A.N.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9181.

¹²⁵ Chinkov, N.; Levin, A.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 465.

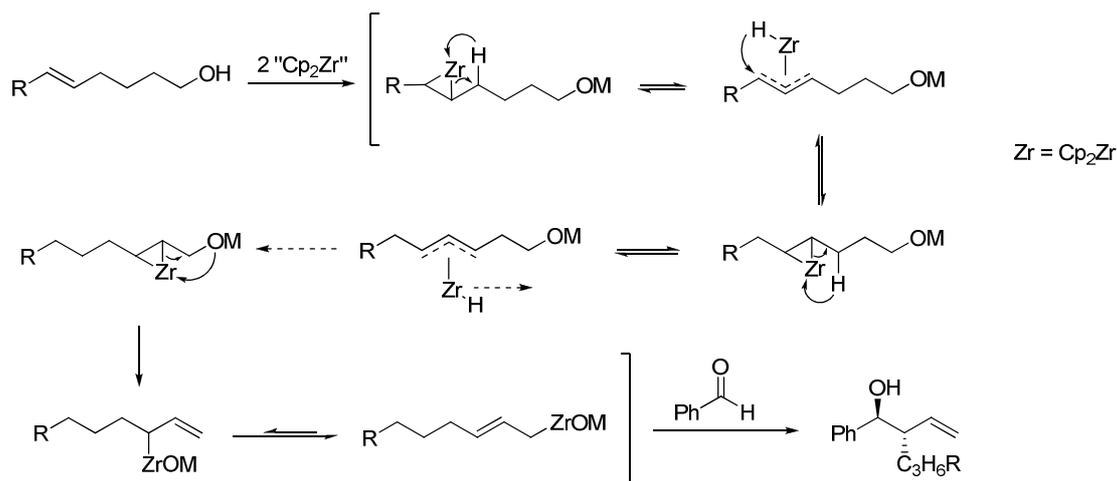


Schéma 135 : synthèse d'allylzirconocènes à partir d'alcools gras insaturés

I.2) Présentation du sujet

Suite à notre synthèse du prolino-tryptophane de la partie II, nous avons choisi d'approfondir la réaction d'allylation d'imines avec des allylzirconocènes portant des groupements hétéroaromatiques (Schéma 136).

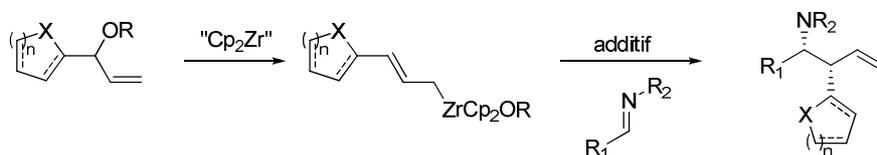


Schéma 136 : généralisation à des allylzirconocènes hétéroaromatiques

En effet, des allylmétaux portant des groupements de ce type aussi simples que le furane ou l'indole n'ont jamais été décrits. De plus, les méthodes permettant d'aboutir aux amines homoallyliques portant de tels groupements sont peu nombreuses et souvent limitées. Trois publications seulement permettant la préparation d'amines de ce type ont été décrites :

- La première est basée sur une réaction d'alkylation allylique catalysée par des complexes d'iridium, entre des acétates allyliques et des imines dérivées de la glycine (Schéma 137).¹²⁶ Cette méthode autorise l'utilisation de substrats portant des groupements hétéroaromatiques furyle ou pyridyle. Elle a néanmoins l'inconvénient

¹²⁶ Bondzic, B.P.; Farwick, A.; Liebich, J.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3723.

de limiter le substituant en α de l'azote à des fonctions esters ou tout du moins électro-attractrices.

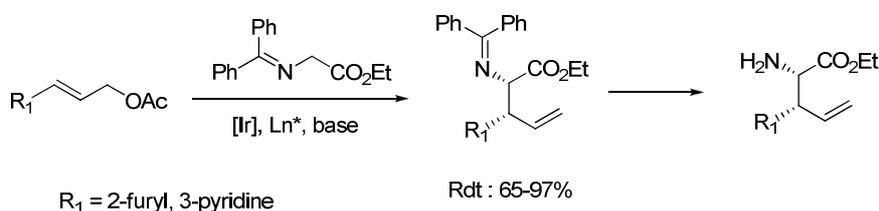


Schéma 137 : synthèse d'amines homoallyliques par alkylation allylique catalysée par l'iridium

- La deuxième publication repose également sur une alkylation allylique mais cette fois-ci catalysée par le palladium.¹²⁷ La réaction s'effectue entre des dérivés allyliques (via une activation de liaison C-H allylique) et le nitroacétate de méthyle. Des produits linéaires sont ainsi normalement obtenus, mais dans le cas de l'indole, les auteurs observent une inversion de sélectivité et obtiennent le composé nitro branché, avec un rendement moyen de 42% (Schéma 138). Cette fois encore, la réaction se limite à des esters en α de l'azote. Dans ces deux premiers exemples, la polarisation est opposée à ce que nous proposons puisque dans les deux cas le substrat portant le groupe hétéroaromatique joue le rôle de l'électrophile et non du nucléophile comme dans notre cas.

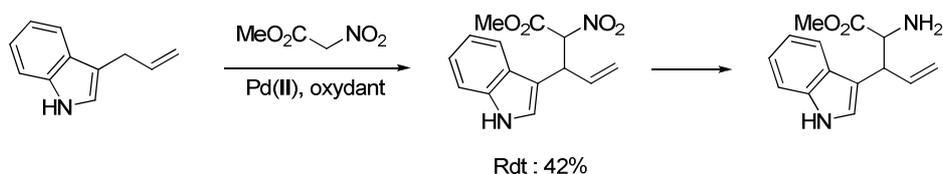


Schéma 138 : synthèse d'amines homoallyliques par alkylation allylique catalysée par le palladium

- La dernière publication présente cette fois-ci l'utilisation d'allylsilanes chiraux, préparés par métathèse, sur des imines (Schéma 139).¹²⁸ Un exemple avec un substituant thiophényle sur la partie allylique est présenté, permettant l'obtention d'une amine homoallylique avec un rendement de 54%.

¹²⁷ Young, A.J.; White, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14090.

¹²⁸ Huber, J.D.; Perl, N.R.; Leighton, J.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3039.

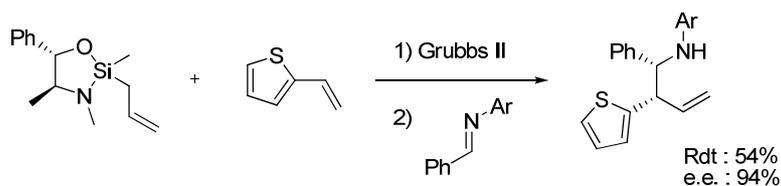


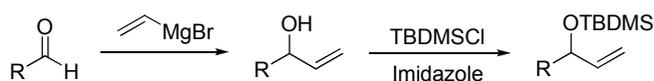
Schéma 139 : synthèse d'amines homoallyliques *via* des allylsilanes préparés par métathèse

Il apparaît donc intéressant d'essayer de généraliser la réaction développée avec l'indole dans la partie II pour d'autres substrats hétéroaromatiques riches en électrons.

II) RÉSULTATS ET DISCUSSION

II.1) Synthèse des composés de départ

Une série d'éthers allyliques a été préparée suivant les conditions décrites dans la partie II. Nous avons ici synthétisé uniquement des éthers silylés, les quelques essais réalisés dans la partie II ayant montrés que la nature du OR n'influe pas le cours stéréochimique de la réaction. Le bromure de vinylmagnésium est d'abord ajouté aux aldéhydes puis les alcools obtenus sont directement protégés par un groupement TBDMS (Schéma 140). Plusieurs groupements ont été choisis, des furanes (**43a** et **43b**) des dérivés du thiophène (**43c** et **43d**) l'indol-*N*-*boc* substitué en 2 (**43g**) et des plus classiques, phényle et isopropyle (**43e** et **43f**).



43a : R = 2-furyl, Rdt = 68%
43b : R = 3-furyl, Rdt = 68%
43c : R = 2-thiophényl, Rdt = 83%
43d : R = 3-benzothiophényl, Rdt = 84%
43e : R = phényle, Rdt = 95%
43f : R = *i*-propyle, Rdt = 85%
43g : R = *N*-*Boc*-2-indolyl, Rdt = 60%

Schéma 140 : préparation des éthers allyliques de départ

Un éther allylique a aussi été préparé à partir d'une cétone, en vue de tenter la création d'un centre quaternaire (Schéma 141). La protection de l'alcool tertiaire a été un peu plus ardue. Plusieurs conditions ont été utilisées (Tableau 11), avec le TBDMSCl et l'imidazole ou la triéthylamine (entrée 1, 2 et 3), mais sans succès. Le TBDMSOTf a aussi été testé, mais il ne permet pas non plus d'obtenir l'éther silylé. Finalement, la déprotonation préalable de

l'alcool par le NaH puis la réaction avec le TBDMSCl en présence de TBAI a permis d'obtenir le produit **43h** avec 60% de rendement.

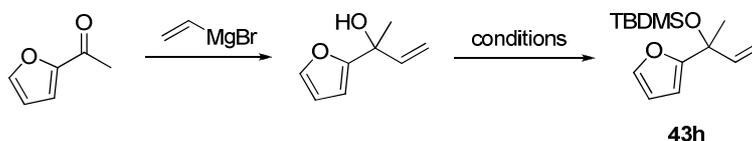


Schéma 141 : synthèse du composé 42h

Tableau 11 : résultats des tentatives de protection de l'alcool tertiaire

Entrée	TBDMS-X	Solvant	Base	Additif	Rendement
1	Cl (1.2 éq)	DMF	Imidazole	-	-
2	Cl (1.2 éq)	DMF	Et ₃ N	DMAP	-
3	Cl (3 éq)	DMF	Imidazole	-	-
4	OTf (2 éq)	CH ₂ Cl ₂	2,6-lutidine	-	-
5	Cl (1.5 éq)	THF	NaH	TBAI	60%

II.2) Étude préliminaire sur les aldéhydes

Pour vérifier que la génération d'allylzirconocènes à partir d'éthers allyliques soit applicable aux autres substrats hétéroaromatiques, nous avons tout d'abord testé un de nos nouveaux substrats sur des aldéhydes. Nous avons choisi le produit **43a** (2-furyl) pour ces tests (Schéma 142). La génération d'allylzirconocènes marche aussi pour ce substrat, la réaction avec le benzaldéhyde et le furfural donnant les alcools homoallyliques correspondants **44a** et **44b** avec des rendements respectivement de 91 et 55%.

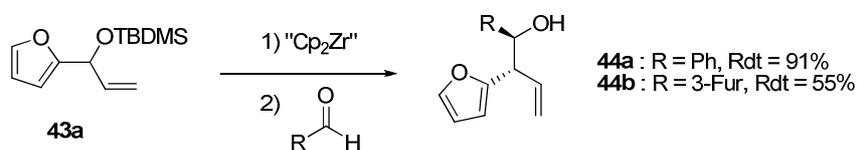


Schéma 142 : tests sur des aldéhydes

II.3) Étude sur les imines

II.3.1) Recherche d'une réaction modèle

Dans l'optique d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons dans un premier temps cherché une réaction modèle avec laquelle travailler. Le premier critère pris en compte a été de prendre une imine ne portant pas de fonctions déprotonables (par exemple OH) par l'allylzirconocène, pour économiser un équivalent d'organométallique. Plusieurs imines ont été testées dans ce but (Schéma 143) ; les résultats sont résumés dans le Tableau 12.

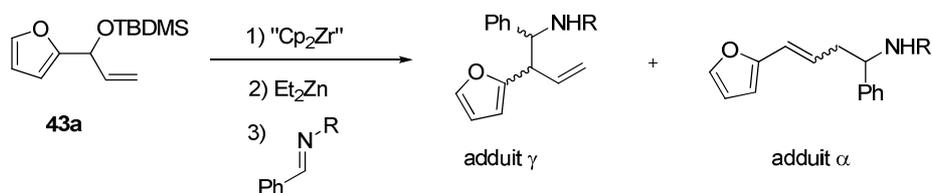


Schéma 143 : recherche d'une imine modèle

Tableau 12 : résultats des essais d'allylation d'imines modèles

Entrée	R	Rendement
1	CH ₂ Ph	30% (mélange α/γ ≈ 60/40)
2	CH ₂ CH ₂ OTBDMS	48% (α)
3	CH ₂ CH ₂ OMe	85% (α)

La première imine testée dérive du benzaldéhyde et de la benzylamine (entrée 1). Malgré une faible conversion (30%), le produit d'allylation majoritaire est à présent linéaire. Cette régiochimie d'addition n'avait jamais été observée sur les imines dérivées du phénylglycinol employées dans la partie II. Nous avons ensuite essayé des imines portant un bras de type CH₂CH₂OR. Nous avons en effet souvent obtenu au laboratoire de meilleurs résultats en allylation avec des imines portant des chaînes oxygénées. Il a d'ailleurs déjà été décrit qu'un oxygène peu aider l'approche de l'organométallique.¹¹² Les imines OTBDMS et OMe ont donc été testées (entrées 2 et 3). L'imine avec le groupe OMe a donné le meilleur résultat, avec 85% de rendement. Cette fois pour ces deux imines seul l'adduit α est observé.

Si cette régiochimie n'est pas courante, d'autres cas analogues ont déjà été décrits. Yamamoto a par exemple décrit une méthode d'allylation d'imine avec des allylbariums où la sélectivité α/γ est dépendante de la température.¹²⁹ Wipf a également observé des sélectivités α/γ et postule un équilibre rapide entre les deux complexes métallotropiques possibles, l'un aboutissant à l'adduit α, l'autre conduisant à l'adduit γ (Schéma 144)⁹⁸. Dans son cas la sélectivité est dépendante des substituants de l'allylmétal.

¹²⁹ Yanagisawa, A.; Ogasawara, K.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1996**, 367.

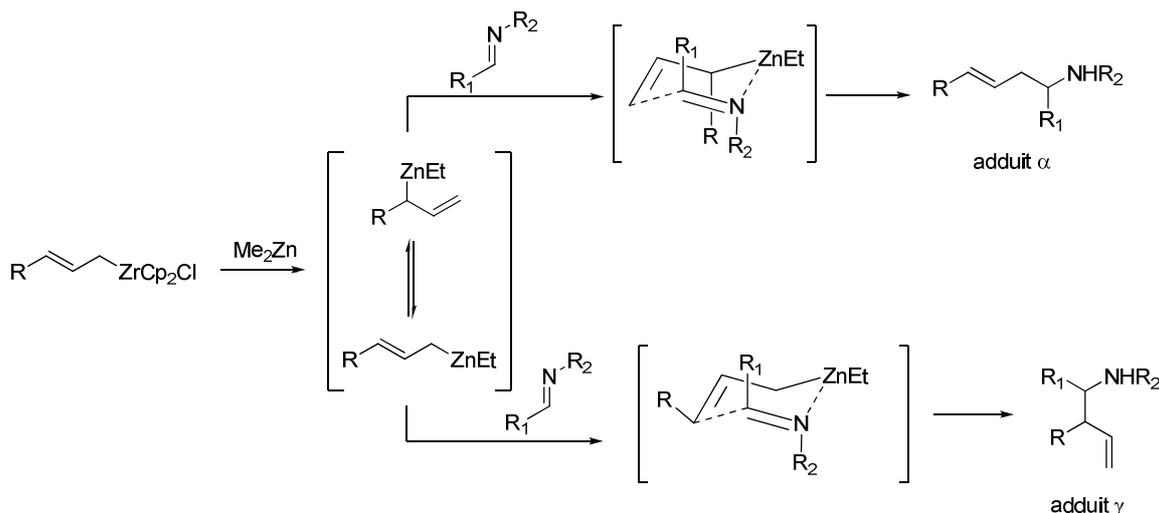


Schéma 144 : modèle proposé par Wipf pour la sélectivité α/γ

Ce modèle est étayé par les exemples où R est un groupement silyle, pour lesquels seul l'adduit α est observé. Le silicium stabilisant les charges négatives en α , ce résultat est cohérent avec l'intermédiaire où le zinc est au pied du silicium.

Nous avons donc décidé d'explorer cette nouvelle régiochimie pour nos allylmétaux, en utilisant des imines portant le bras $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$. Peu de synthèses existent pour des amines linéaires de ce type. Elles sont généralement basées sur des alkylations allyliques catalysées par le palladium, ce qui limite le substituant en α de l'azote à des groupements électro-attracteurs, ce qui était déjà le cas pour les amines branchées (Schéma 145).^{127,130}

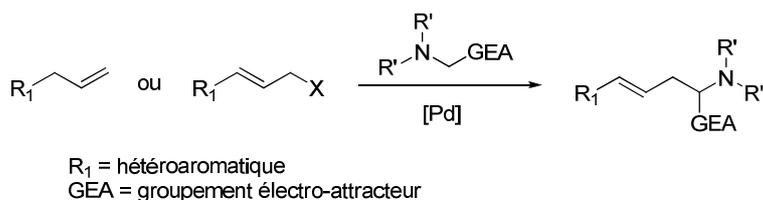


Schéma 145 : synthèse d'amines homoallyliques linéaires par alkylation allylique

II.3.2) Test de différents agents transmétallants

Dans un premier temps nous avons essayé d'autres agents transmétallants. Plusieurs candidats ont donc été testés sur notre réaction modèle (Schéma 146). Les résultats sont résumés dans le Tableau 13. Une réaction témoin a été menée sans agent transmétallant

¹³⁰ Basak, S.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4169.

(entrée 1), dans ce cas l'amine est obtenue avec un faible rendement de 23%. Nous avons ensuite testé une série de dérivés de zinc (entrées 2, 3, 4 et 5). L'efficacité de ces derniers suit le sens $\text{Zn}(\text{OTf})_2 > \text{ZnEt}_2 \gg \text{ZnCl}_2 > \text{ZnBr}_2$. Comme nous l'avons déjà observé dans la partie II, les halogénures de zinc conduisent à de moins bons résultats. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et ZnEt_2 donnent les meilleurs rendements, respectivement de 89 et 85%. Dans ces quatre cas des mélanges (*E*)/(*Z*) sont obtenus. Pour ZnEt_2 , ZnBr_2 et ZnCl_2 le ratio est de 80/20, alors que pour $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ la sélectivité est moins bonne : 60/40. Nous avons ensuite essayé des dérivés d'aluminium (entrées 6 et 7), la chimie $\text{Zr} \rightarrow \text{Al}$ étant bien connue, comme nous l'avons vu dans l'introduction générale. AlCl_3 n'a donné aucun résultat, par contre avec AlEt_3 le produit est obtenu avec 45% de rendement et un ratio (*E*)/(*Z*) de 85/15. Un dernier essai a été mené en utilisant non plus un agent transmétallant, mais un acide de Lewis connu pour activer efficacement les imines, InCl_3 .¹³¹ L'objectif était ici de vérifier si une activation de l'imine ne suffisait pas à la réaction, mais dans ces conditions, aucun produit n'est obtenu.

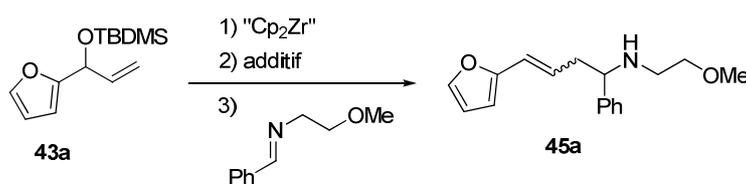


Schéma 146 : essais d'agents transmétallants

Tableau 13 : résultats des essais d'agents transmétallants

Entrée	Additif	Rdt	(<i>E</i>)/(<i>Z</i>)
1	-	23%	91/9
2	Et_2Zn	85%	82/12
3	ZnBr_2	40%	78/22
4	ZnCl_2	57%	80/20
5	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	89%	60/40
6	AlCl_3	-	-
7	AlEt_3	45%	85/15
8	InCl_3	-	-

Nonobstant la plus faible sélectivité du $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, ce dernier a été choisi pour la suite, la sélectivité (*E*)/(*Z*) n'étant pas ici le point crucial.

Au vu de ces premiers résultats, Nous pouvons nous interroger sur le mécanisme de cette réaction. Le modèle proposé par Wipf ne semble pas satisfaisant dans notre cas. En effet, la présence d'un groupement riche en électrons devrait défavoriser la forme où le zinc est au

¹³¹ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.

du furyle (Schéma 147) à l'origine de la formation de l'adduit α dans son modèle. De plus dans ce cas le zinc en α du furyle s'accompagne d'une déconjugaison du système.

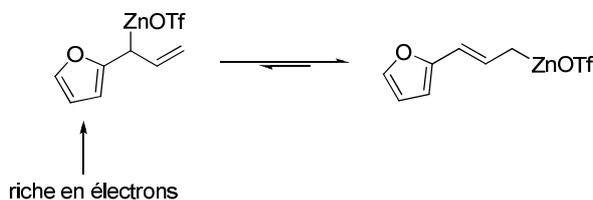


Schéma 147 : équilibre entre les deux complexes de zinc

Dans notre cas nous proposons donc plutôt une attaque « frontale » de l'allylmétal *via* son carbone α (Schéma 148).



Schéma 148 : attaque en α et sélectivité $(E)/(Z)$

La formation de mélange $(E)/(Z)$ peut être rationalisée par la formation des deux allylmétaux isomères (E) et (Z) , la forme (Z) étant peut-être ici davantage favorisée par interaction entre le métal et l'oxygène du furyle. Dans le cas du $Zn(OTf)_2$, ce dernier étant l'acide de Lewis le plus fort, nous pouvons supposer qu'il interagisse plus avec l'oxygène et favorise d'avantage l'allyle (Z) .

II.3.3) Généralisation de la réaction sur des imines $N-CH_2CH_2OMe$

Plusieurs allylations d'imines ont ensuite été menées avec le $Zn(OTf)_2$ (Schéma 149). Les résultats sont détaillés dans le Tableau 14. Différents allylmétaux portant des groupements hétéroaromatiques ont pu être testés sur l'imine dérivée du benzaldéhyde et de la 2-méthoxéthylamine. Dans tous les essais menés ici, seul le produit d'attaque α est observé, quels que soient l'allylmétal et l'imine utilisés. Les allylmétaux portant un furyle (entrées 1 et 2) ont tous deux donné de bons résultats, avec respectivement 89 et 97% de rendement pour le 2 et le 3-furyle. Une plus grande sélectivité pour le 3-furyle, avec un ratio $(E)/(Z)$ de 80/20 au lieu de 60/40 est ici observée. Des éthers allyliques portant des indoles ont ensuite été utilisés (entrées 3 et 4). Étrangement, si le 3-indole aboutit au produit attendu avec un bon rendement,

le 2-indole ne réagit pas, et seuls les substrats sont récupérés. Pour les substrats soufrés (entrées 5 et 6), les produits sont obtenus avec de bons rendements, respectivement 82 et 95% pour le thiophène et le benzothiophène. Nous avons voulu ensuite étudier dans quelle mesure la régiochimie d'attaque était due à la nature de nos allylmétaux. Pour ce faire des substrats plus classiques ont été utilisés avec un groupement aromatique simple (phényle) et un alkyle (entrées 7 et 8). Pour ces deux cas, seuls les produits linéaires sont également formés. Ces deux résultats suggèrent que la nature électronique de nos substrats n'est pas responsable de la régiochimie α . L'éther allylique **43h**, dérivé de l'alcool tertiaire, a ensuite été testé. Malheureusement, le produit d'allylation **45i** est obtenu avec seulement 28%. Enfin, nous avons testé des imines différentes avec un aryle plus riche en électrons (entrée 10) et un plus pauvre (entrée 11). Une fois encore les produits linéaires sont obtenus avec de bons rendements.

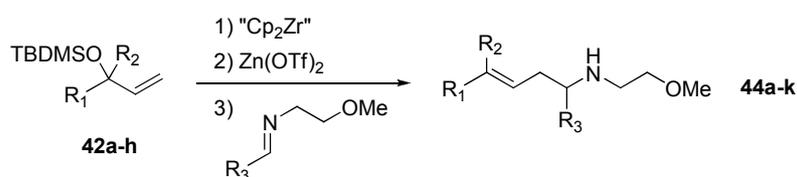


Schéma 149 : allylation d'imines OMe avec différents allylmétaux

Tableau 14 : résultats des allylations d'imines OMe à partir des différents éthers allyliques

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Produit	Rdt	(E)/(Z)
1	2-furyl	H	Ph	45a	89%	60/40
2	3-furyl	H	Ph	45b	97%	80/20
3	N-Boc-3-indolyl	H	Ph	45c	84%	56/44
4	N-Boc-2-indolyl	H	Ph	45d	-	-
5	thiophényle	H	Ph	45e	82%	71/29
6	Benzo-thiophényle	H	Ph	45f	95%	63/37
7	Ph	H	Ph	45g	98%	97/3
8	i-Pr	H	Ph	45h	56%	74/26
9	2-furyl	Me	Ph	45i	28%	68/32
10	N-Boc-3-indolyl	H	4-MeO-Ph	45j	82%	62/38
11	N-Boc-3-indolyl	H	4-Br-Ph	45k	83%	65/35

On peut noter pour tous ces exemples que les sélectivités sont assez moyennes, typiquement de 63/37 en faveur du (*E*). Il est à noter qu'à l'exception de l'*i*-Pr, les deux meilleures sélectivités sont obtenues pour les substrats sans atomes coordinants disponibles (phényle et 3-furyle), ce qui pourrait confirmer notre hypothèse (Schéma 150). En effet, dans ces deux cas, aucune stabilisation supplémentaire de l'allylmétal (*Z*) ne peut être impliquée.

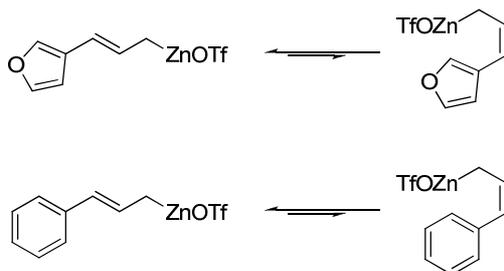


Schéma 150 : équilibre (E)/(Z) pour les deux meilleurs résultats

Toujours en vue de comprendre l'origine de cette régiosélectivité, nous avons essayé une imine portant cette fois-ci un bras $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, pour nous rapprocher de nos conditions initiales avec les imines dérivées du phénylglycinol précédemment décrites dans la partie II. Nous avons alors retrouvé dans ce cas une sélectivité γ totale (Schéma 151). Il semble donc que la sélectivité α/γ soit gouvernée par la nature du bras $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$.

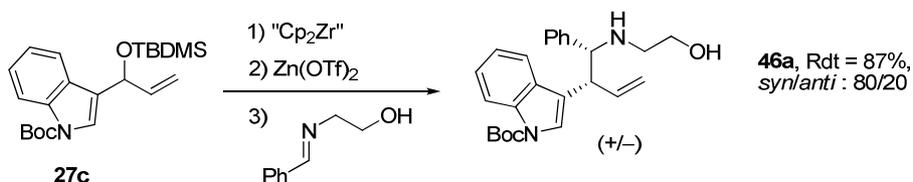


Schéma 151 : réaction avec une imine $N\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Pour confirmer ce résultat, nous avons testé une série d'imines avec un bras portant un alcool libre.

II.3.4) Alkylation d'imines $N\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Plusieurs réactions ont été réalisées pour tenter de généraliser ce changement radical de régiochimie (Schéma 152). Les résultats sont résumés dans le Tableau 15. Un premier essai sans $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ a été réalisé (entrée 1), pour vérifier que ce dernier est toujours nécessaire à la réaction. Effectivement aucun produit n'est isolé sans $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. Les allylmétaux portant des groupes indole et furyle (entrées 2 et 3) ont ensuite été testés et ont également donné uniquement l'adduit γ avec de bons rendements. De même, les allylmétaux classiques (Ph et *i*-Pr, entrées 4 et 5) ont été utilisés. Les résultats sont similaires, seuls les produits branchés étant ici obtenus. Un dernier essai a pu être mené avec une imine aliphatique (entrée 6). Le produit résultant de l'attaque en γ est obtenu avec un rendement de 69%.

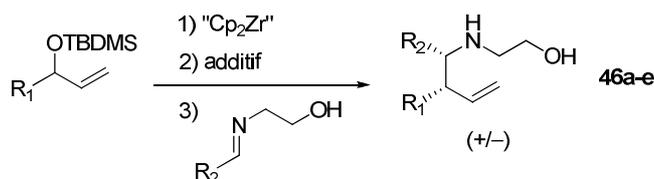


Schéma 152 : allylation d'imines OH avec différents allylmétaux

Tableau 15 : résultats des allylations d'imines OH à partir des différents allylmétaux

Entrée	R ₁	R ₂	Additif	Produit	Rdt	syn/anti
1	<i>N</i> -Boc-3-indolyl	Ph	-	-	-	-
2	<i>N</i> -Boc-3-indolyl	Ph	Zn(OTf) ₂	46a	87%	80/20
3	3-furyl	Ph	Zn(OTf) ₂	46b	84%	78/22
4	Ph	Ph	Zn(OTf) ₂	46c	83%	81/19
5	<i>i</i> -Pr	Ph	Zn(OTf) ₂	46d	72%	70/30
6	<i>N</i> -Boc-3-indolyl	CH ₂ OBn	Zn(OTf) ₂	46e	69%	83/17

Pour tous ces exemples, les rendements et les sélectivités sont corrects, avec en moyenne un ratio 80/20. La stéréochimie *syn* majoritaire est attribuée par analogie avec ce que nous avons fait dans la partie II.

II.3.5) Considérations mécanistiques

Ces expériences montrent que notre méthode permet d'accéder aussi bien aux adduits α qu'aux adduits γ , et ce apparemment en changeant uniquement un méthyle par un hydrogène (Schéma 153).

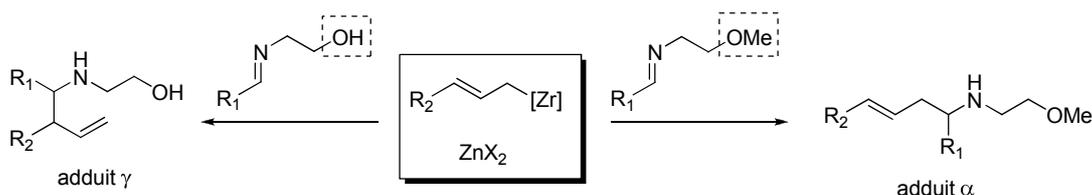


Schéma 153 : changement de sélectivité en fonction de l'imine

Un contrôle aussi net de la régiochimie de l'allylation d'imines en changeant ce seul paramètre constitue un outil très intéressant. Nous nous sommes par la suite attachés à la compréhension de ce phénomène. La différence entre les deux cas réside dans la présence ou non d'un proton acide pouvant réagir avec les espèces organométalliques. Dans le cas des imines OMe, 1,5 équivalents d'allylzirconocène sont utilisés pour réagir avec l'imine, alors

que dans le cas des imines OH 2,5 équivalents sont nécessaires, un premier équivalent étant « consommé » par le OH (Schéma 154).

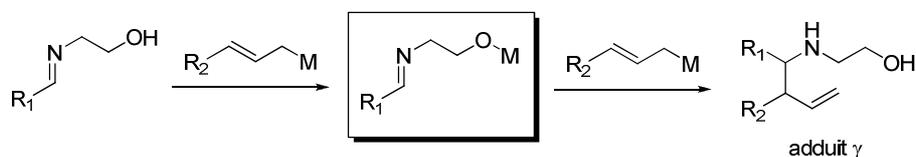


Schéma 154 : formation d'imines O-Métal

La formation d'un intermédiaire imine CH₂CH₂O-métal pourrait donc être responsable du contrôle de la régiochimie. D'après le protocole mis en jeu, cette dernière devrait être une espèce O-Zn (Schéma 155).

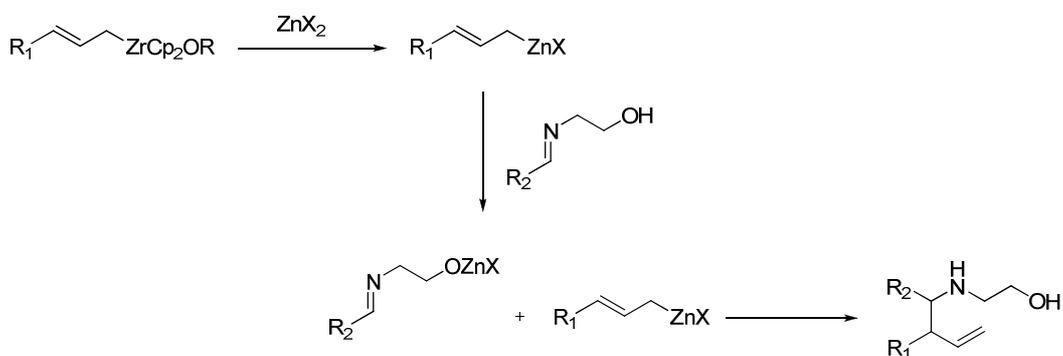


Schéma 155 : mécanisme supposé pour l'allylation d'imines OH

Il semble donc que la formation de l'imine O-métal implique un état de transition cyclique, communément admis pour expliquer les sélectivités γ . Plusieurs possibilités sont ensuite envisageables pour expliquer la différence de réactivité. Il est possible de supposer que le groupe CH₂-O-Me soit moins coordinant que le CH₂-O-métal et donc ne permet pas l'établissement de la chaise (comparaison entre **V** et **VI**, Figure 37). Il est également envisageable d'imaginer que l'atome d'oxygène n'interagisse pas directement avec le métal de l'allyle, mais par interaction soit métal-métal, soit ligand-métal (comparaison entre **VI** et **VII**).

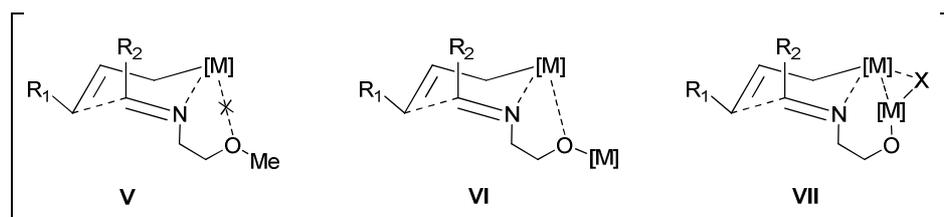


Figure 37 : les différents états de transitions possibles

En vue de mieux comprendre le mécanisme et d'identifier les espèces impliquées, nous avons entrepris une étude par spectrométrie de masse.

Étude par spectrométrie de masse

Pour cette étude, nous avons tenté d'observer des intermédiaires de la réaction entre l'allylzirconocène portant le phényle et l'imine OH portant également un substituant phényle (Schéma 156), par spectrométrie de masse (en mode positif) à différents moments de la réaction.

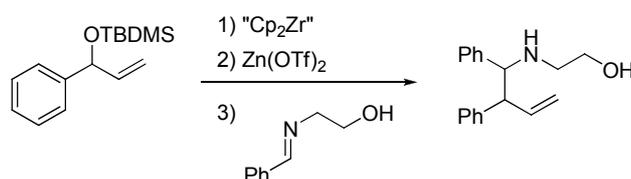


Schéma 156 : réaction test pour l'étude par SM

Une première injection est effectuée une fois l'allylzirconocène généré, avant l'ajout de zinc. L'allylzirconocène est alors observé, comme c'était déjà le cas pour l'allylmétal portant l'indole dans la partie II. Une deuxième injection est alors effectuée 30 minutes après l'ajout de $Zn(OTf)_2$ (Figure 38). On observe alors toujours l'allylzirconocène à 475. Par contre, aucun massif correspondant à une espèce zinc n'est détecté.

À ce stade, plusieurs possibilités sont envisageables : 1) la transmétallation n'a pas lieu ; 2) la transmétallation n'a pas encore eu lieu ; 3) l'espèce zincique n'est pas détectable.

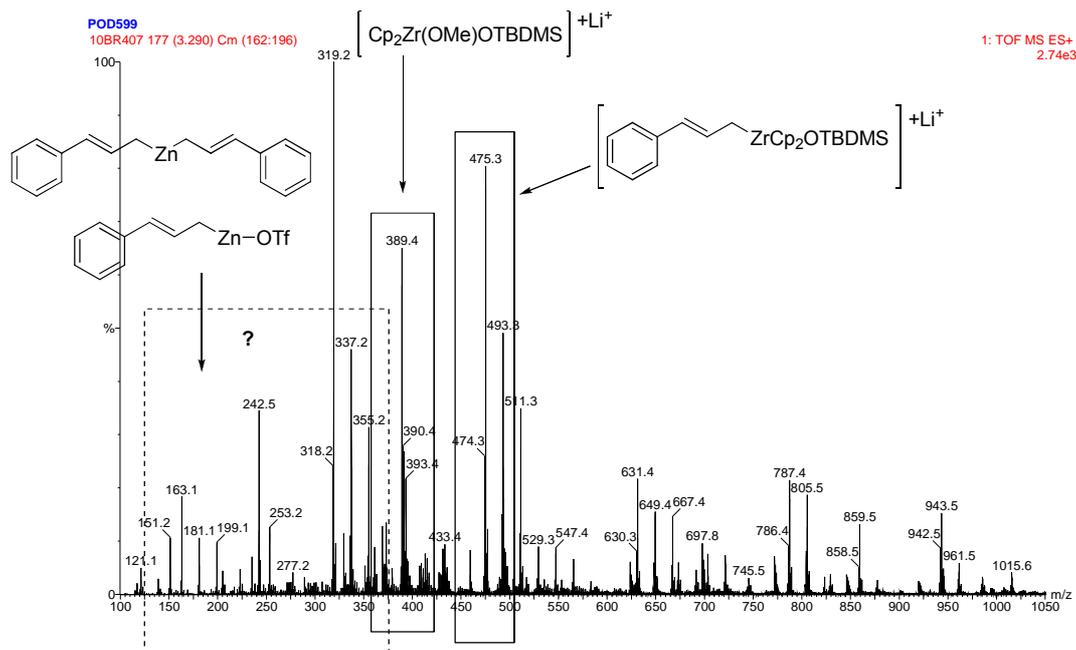


Figure 38 : suivi après 30 minutes après l'ajout de $Zn(OTf)_2$

L'imine est ensuite ajoutée, et une injection est réalisée aussitôt (Figure 39). On observe après ajout de l'imine la formation de l'imine O-ZrCp₂OTBDMS, à 506, et toujours l'allylzirconocène à 475. Cette fois encore, pas de trace de produit avec un zinc. Par contre, le produit d'allylation O-[Zr] commence déjà à se former.

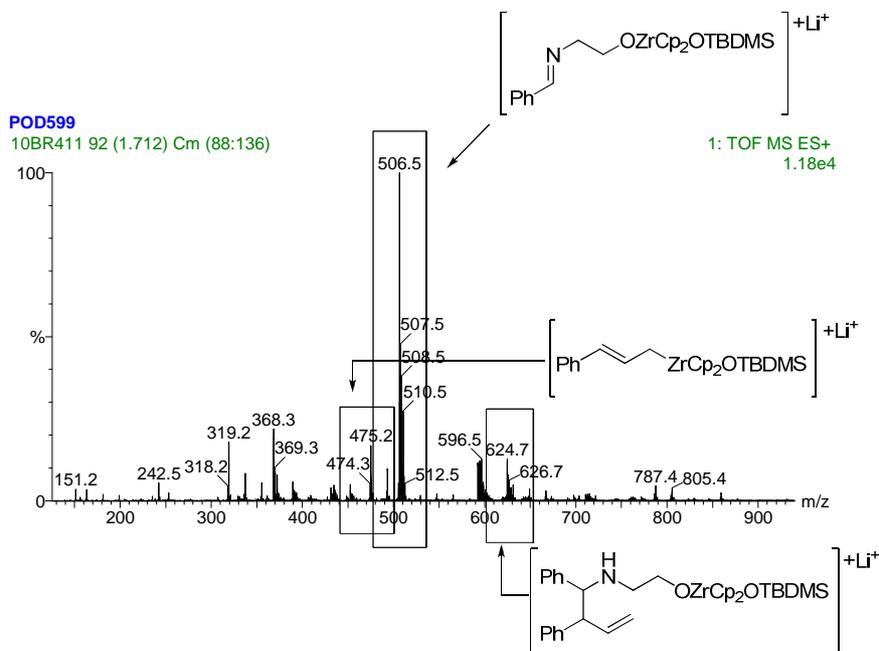


Figure 39 : suivi après ajout de l'imine OH

La réaction est alors laissée toute la nuit est une dernière injection est effectuée (Figure 40).

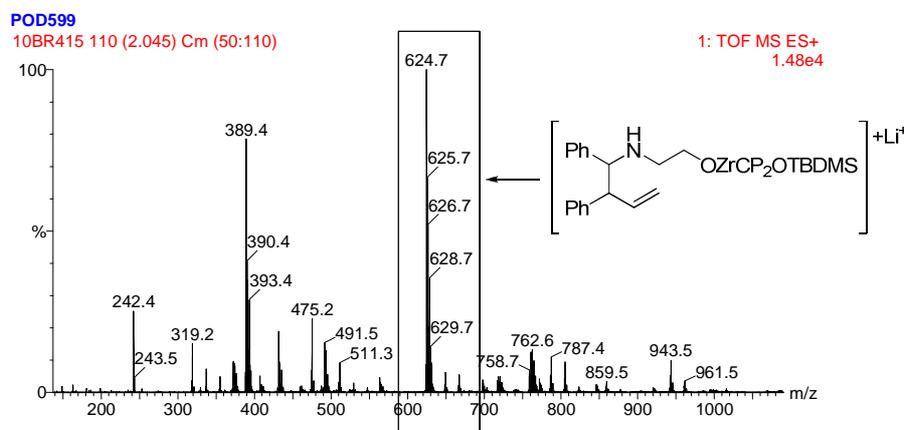


Figure 40 : suivit à la fin de la réaction

À la fin de la réaction, uniquement le produit d'allylation est observé, et plus d'allylmétal. (Note : les différents spectres sont disponibles en grande taille dans les annexes)

Ce suivi réactionnel en spectrométrie de masse nous apporte des éléments de réflexion. Il faut toutefois nuancer ces résultats en gardant en mémoire que l'analyse en masse donne toujours une « image » de ce qui peut être détecté par la machine. Ces observations peuvent toutefois servir pour poser des hypothèses.

De prime abord les résultats obtenus peuvent être interprétés de deux façons :

- il n'y a pas de transmétallation C-Zr→C-Zn. Le zinc étant néanmoins nécessaire à la réaction, il est possible qu'il agisse autrement, comme acide de Lewis sur l'imine par exemple.
- la technique n'est pas adaptée, les espèces avec un zinc n'étant pas ici observables, soit pour des raisons intrinsèques à la technique, soit qu'elles soient trop sensibles et se dégradent avant d'être observées. Que les espèces de type allylzinciques soient trop sensibles pour être observées peut être envisageable, par contre l'imine O-ZnX, si elle existait, devrait être observable.

Pour étayer la deuxième hypothèse une dernière analyse a été réalisée, avec cette fois-ci du bromure de cinnamyle et du zinc métallique dans le THF, pour générer une allylzincique dans des conditions classiques. Encore une fois aucun allylzincique n'est observé (Figure 41).

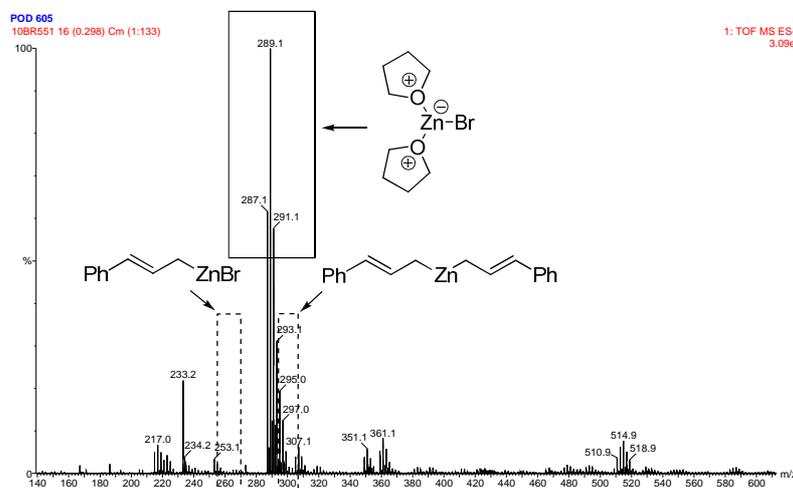


Figure 41 : réaction entre le bromure de cinnamyle et le zinc métallique

Ce résultat semble indiquer que les allylzinciques ne sont pas détectés par notre spectromètre de masse, l'espèce majoritaire détectée étant un complexe entre ZnBr et deux molécules de THF. La présence de ce complexe comportant une liaison Zn-Br semble toutefois indiquer que l'allylzincique s'est formé, mais qu'il n'est pas détecté.

La possibilité que le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ agisse comme un acide de Lewis est moins probable. En effet lors de l'étude sur les différents additifs pour cette réaction, un acide de Lewis efficace envers la fonction azométhine n'avait donné aucun résultat (InCl_3). Nous penchons donc plutôt pour une transmétallation aboutissant à une (des) espèce(s) trop réactive(s) pour être observée(s). Il est possible de supposer que la transmétallation $\text{Zr} \rightarrow \text{Zn}$ est réversible, les deux espèces seraient ainsi présentes en même temps dans le milieu (Schéma 157). L'allylzirconocène, plus basique, déprotone l'imine pour former l'espèce O-Zr. Cette dernière assiste alors l'approche avec un l'allylzincique, plus nucléophile, pour donner l'adduit γ .

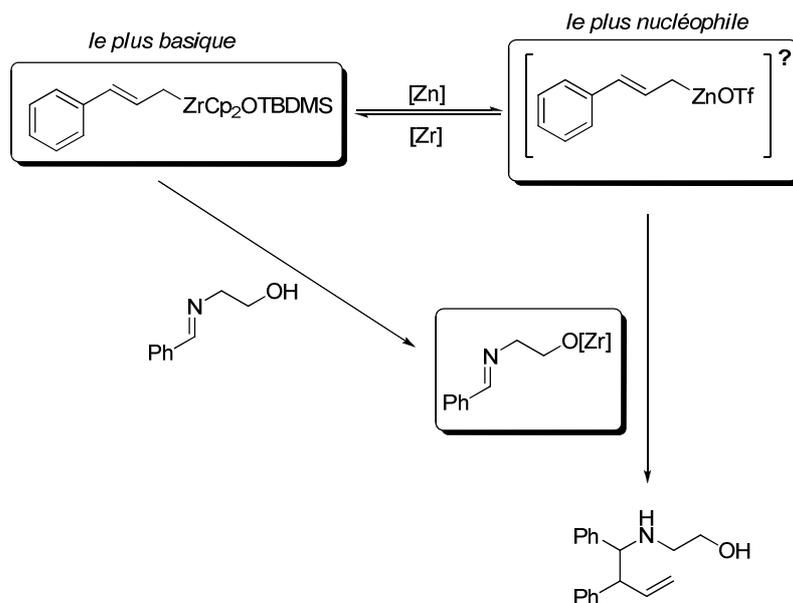


Schéma 157 : les espèces possiblement impliquées

Essais de déprotonation de l'imine avec des bases organométalliques

Plusieurs essais de déprotonation du OH de l'imine ont été menés pour savoir si la régiochimie est « métal-dépendante ». Pour ce faire les mêmes conditions d'allylation sont utilisées mais avec 1,5 équivalents d'allylmétal et l'imine préalablement déprotonée par une base organométallique (Schéma 158 et Tableau 16).

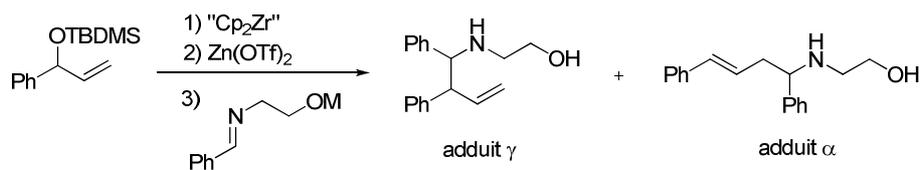


Schéma 158 : allylations avec des imines déprotonées par différentes bases organométalliques

Tableau 16 : résultats des allylations avec différentes imines O-métal

Entrée	M (base utilisée)	Rendement	α/γ
1	Li (LDA)	74%	66/34
2	MgBr (CH ₃ MgBr)	31%	>5/95
3	Cp ₂ ZrCl (Cp ₂ Zr(H)Cl)	64%	>95/5

Ces expériences montrent clairement que la nature du métal joue un rôle primordial dans la distribution α/γ des produits. Le lithium aboutit majoritairement à l'adduit α (entrée 1). En revanche avec le magnésium seul l'adduit γ est isolé (entrée 2). Pour cette dernière entrée, le faible rendement observé peut s'expliquer par l'utilisation d'une base qui peut

également réagir comme nucléophile sur les imines. La dernière expérience (entrée 3) est la plus surprenante, en effet des conditions qui devraient artificiellement se rapprocher au plus près de nos conditions réelles sont utilisées, avec une imine O-Zr. La sélectivité presque totale pour l'adduit α est ici en contradiction avec ce que l'on observe dans nos conditions classiques. Ces essais révèlent cependant que la nature du métal influe grandement la régiosélectivité de l'allylation.

Néanmoins, du point de vue de l'imine O-ZrCp₂Cl, les conditions les plus proches possibles de la réalité impliqueraient un fragment O-ZrCp₂OTBDMS. Pour obtenir ces conditions, une réaction est réalisée en changeant le sens d'addition des réactifs (Schéma 159). L'allylzirconocène est dans un premier temps généré, puis l'imine OH est ajoutée, pour nous assurer de la formation de l'imine O-ZrCp₂OTBDMS. Après 15 minutes le Zn(OTf)₂ est alors ajouté. Dans ces conditions un mélange α/γ à hauteur de 36/64 en faveur de l'adduit γ est obtenu, avec 73% de rendement.

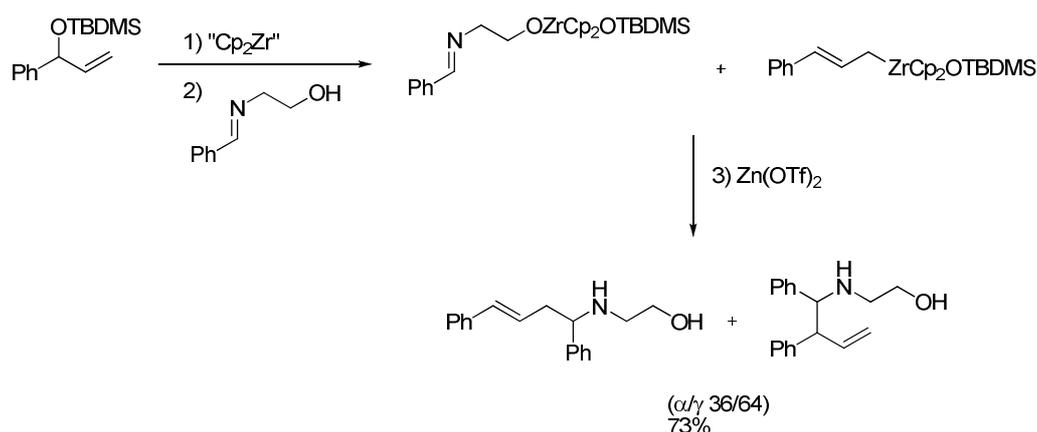


Schéma 159 : essai en changeant l'ordre d'addition des réactifs

Ainsi, le substituant porté par le zirconium (Cl ou OTBDMS) semble également avoir une importance. Nous pouvons supposer que l'oxygène du OTBDMS soit meilleur coordinant et permette une interaction plus forte avec le métal que le chlore (Figure 42).

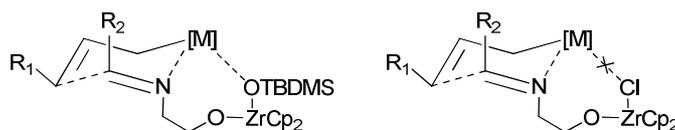


Figure 42 : différence entre Cl et OTBDMS

N'ayant pas réussi à observer d'allylzincique en spectrométrie de masse, nous avons entrepris une série de réactions à partir d'allylzinciques générés avec le bromure de cinnamyle et du zinc métallique.

Essais avec de « vrais » allylzinciques

Pour essayer de prouver qu'il y a bien dans notre cas transmétallation et que la réaction se fait *via* un allylzincique, nous avons essayé plusieurs réactions avec des allylzinciques classiques générés dans des conditions Barbier (Schéma 160). Les résultats sont résumés dans le Tableau 17.

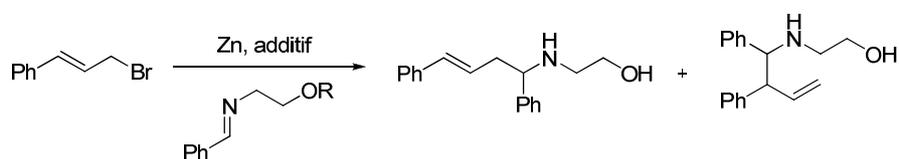


Schéma 160 : allylation avec des allylzinciques

Tableau 17 : résultats des allylations avec des allylzinciques

Entrée	Additif	R	rendement	α/γ
1	-	Me	quantitatif	100/0
2	-	H	54%	0/100
3	-	ZrCp ₂ Cl	64%	72/28
4	LiCl	ZrCp ₂ Cl	63%	33/67

Les résultats obtenus montrent dans un premier temps que les allylzinciques se comportent de manière similaire à nos allylmétaux vis-à-vis des imines OMe et OH. En effet l'adduit α et l'adduit γ sont respectivement obtenus pour ces dernières (entrées 1 et 2). Nous avons ensuite fait réagir un allylzincique avec l'imine OH préalablement déprotonée par le réactif de Schwartz (entrée 3). Dans ces conditions, l'adduit α est récupéré majoritairement. Un dernier essai a alors été mené (entrée 4) dans lequel, pour tenter de se rapprocher le plus possible de nos conditions « normales », sont ajoutés 5 équivalents de LiCl. Cette quantité correspond à celle formée dans nos conditions, la génération du réactif de Negishi s'accompagnant de la formation de 2 équivalents de LiCl (2,5 équivalents de réactif de Negishi sont utilisés pour les allylations). Dans ces conditions, la sélectivité est inversée, puisque l'adduit γ est de nouveau formé majoritairement. Ce résultat semble indiquer que le LiCl joue un rôle dans cette sélectivité.

Des interactions entre allylzincique et LiCl ont déjà été décrites, notamment par Knochel, qui postule la formation de zincate dans ces conditions (Figure 43).¹³²

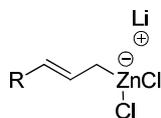


Figure 43 : zincate formé en présence de LiCl

Nous pouvons donc supposer que dans notre cas des allylzincates sont également formés. Ces espèces étant certainement sensibles, cela pourrait expliquer le fait qu'elles ne soient pas détectées dans nos études par spectrométrie de masse. Nous proposons finalement un mécanisme incluant : (1) une transmétallation réversible entre l'allylzirconocène et le Zn(OTf)₂ ; (2) la déprotonation de l'imine par l'allylzirconocène plus basique ; et enfin (3) la réaction de l'imine métallée avec un allylzincate formé par action du LiCl (Schéma 161).

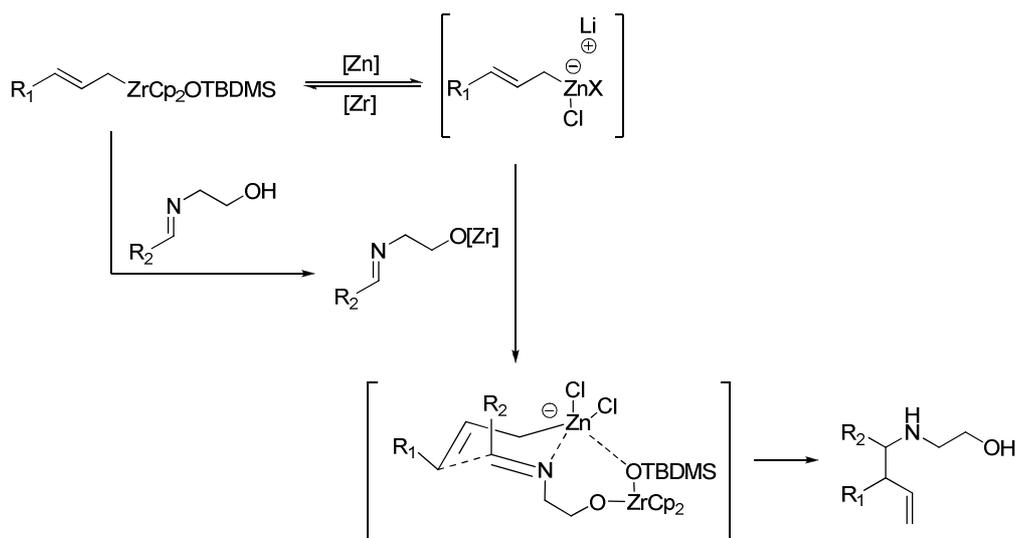


Schéma 161 : mécanisme proposé

III) CONCLUSION

La méthode de génération d'allylzirconocènes portant un groupement indole et sa réaction sur les imines a pu être généralisée à d'autres substrats hétérocycliques riches en

¹³² a) Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5376 ; b) Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 117.

électrons. Cette généralisation a également permis de découvrir un basculement de régiosélectivité α/γ de la réaction inédite, uniquement due à la nature du bras porté par l'azote de l'imine. Des amines branchées et linéaires, substituées par des groupements hétérocycliques ont ainsi pu être obtenues avec de bons rendements.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les différents travaux de recherche menés au cours de cette thèse ont permis de démontrer l'intérêt et l'applicabilité de la méthodologie de synthèse de pyrrolidines développée au laboratoire. Cette méthode a pu être appliquée avec succès à des problèmes variés.

Une série de nouveaux ligands de type ferrocénylpyrrolidine a ainsi pu être préparée *via* cette méthode (Schéma 162). Si les résultats de ces derniers en catalyse asymétrique restent à améliorer, il n'en demeure pas moins un exemple de l'efficacité de notre stratégie pour la préparation de produits inédits portant le ferrocène.

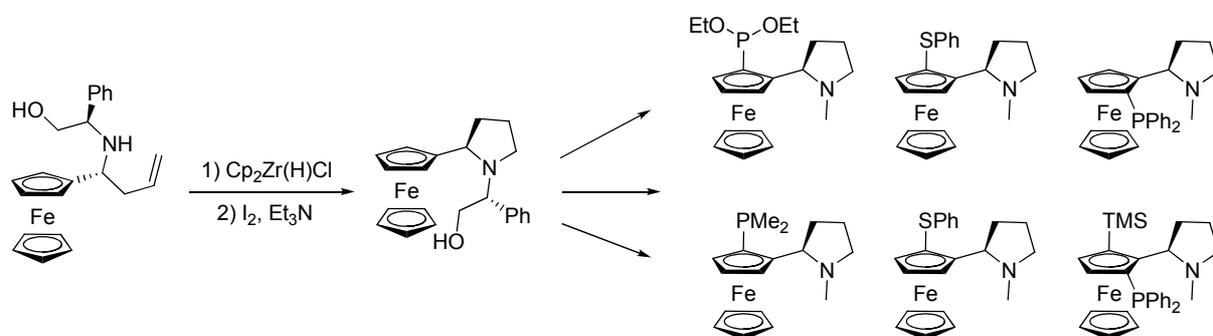


Schéma 162 : synthèse de ligands ferrocénylpyrrolidine

La séquence allylation diastéréosélective/hydrozirconation/cyclisation a également été appliquée à la préparation d'analogues contraints d'acides aminés. Nous avons ainsi proposé la première synthèse asymétrique d'une chimère de proline portant un indole en position 3 (Schéma 163), laquelle est une cible importante en tant qu'outil méthodologique pour l'étude des peptides.

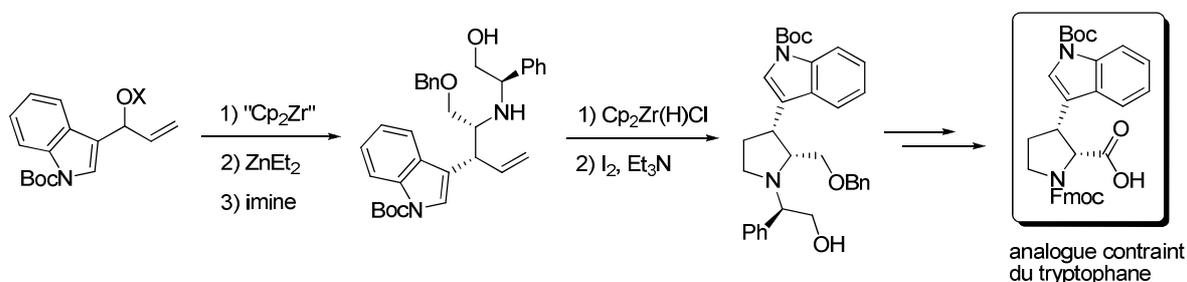


Schéma 163 : synthèse d'analogue contraint du tryptophane

Au cours de cette synthèse nous avons été amenés à développer une méthode pour générer un allylmétal portant directement un groupement indole et le faire réagir sur une imine.

Enfin une généralisation de la méthode d'allylation d'imines avec des allylzirconocènes fonctionnalisés a été menée. Cela a permis la synthèse aisée d'amines homoallyliques peu communes, substituées par des groupements hétéroaromatiques tels que le furyle ou l'indole. Cette étude a également mis en évidence un contrôle total de la régiochimie α/γ de la réaction d'allylation en fonction du substituant porté par l'azote de l'imine (Schéma 164). Des explications à cette réactivité surprenante ont pu être apportées, notamment *via* des études mécanistiques à l'aide de la spectrométrie de masse. Une étude systématique plus approfondie de ce contrôle très prometteur de la régiosélectivité va être entrepris au laboratoire.

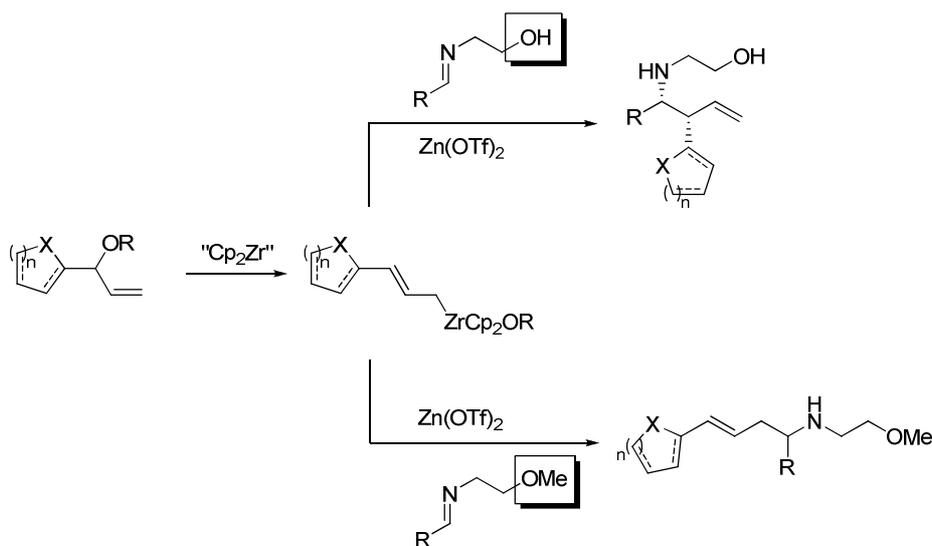


Schéma 164 : synthèse d'allylmétaux fonctionnalisés et couplage avec des imines

Les travaux menés pendant cette thèse ont donné lieu à différentes publications :

- Diastereoselective Access to Enantiomerically Pure Cis 2,3-Disubstituted Pyrrolidines. Pierre-Olivier Delaye, Tarun K. Pradhan, Émilie Lambert, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3395.

- Asymmetric synthesis of proline-based conformationally constrained tryptophane mimetic. Pierre-Olivier Delaye, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3635.
- A straightforward access to pyrrolidine-based ligands for asymmetric synthesis. Pierre-Olivier Delaye, M'hamed Ahari, Jean-Luc Vasse, Jan Szymoniak *Tetrahedron: Asymmetry*, accepté.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS

Toutes les réactions ont été réalisées sous atmosphère d'argon en utilisant une rampe vide-argon. Les différents solvants sont séchés selon les méthodes classiques : sodium / benzophénone pour le THF, l'éther et le toluène, CaH₂ pour le CH₂Cl₂, MgSO₄ pour le DMF.¹³³

La plupart des produits commerciaux sont achetés chez Aldich[®], Acros[®] ou AlfaAesar[®], hormis le Cp₂ZrCl₂ qui a été acheté chez Boulder Scientific Compagny[®]. Les produits commerciaux sont utilisés sans purification préalable, à part les amines (Et₃N, HMDS, i-Pr₂NH, ...) qui sont distillées sur NaOH et le TMSCl qui est distillé sur CaH₂. Les organolithiens sont dosés selon le protocole décrit par Suffert¹³⁴ et le diéthylzinc est dosé selon la méthode de Knochel.¹³⁵

Le réactif de Schwartz est préparé à partir du Cp₂ZrCl₂ selon la procédure décrite par Buchwald.¹³⁶ Le (*R*)-phénylglycinol est quant à lui préparé à partir de la (*R*)-phénylglycine selon la méthode décrite par Hilmersson¹³⁷, avec une recristallisation dans le toluène comme purification.

Les spectres RMN ¹H, ¹³C, ³¹P et 2D ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker[®] AC250 ou AC500. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS (δ = 0 ppm) pour le proton, au chloroforme-d₃ (δ = 77,0 ppm) ou au méthanol-d₄ (δ = 49,0 ppm) pour le carbone et à l'acide phosphorique (δ = 0 ppm) pour le phosphore. Les spectres carbone et phosphore sont découplés vis-à-vis du proton. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est notée comme suit : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplé), quint (quintuplet), hex (hexuplet), m (massif). Les protons diastéréotopiques sont notés respectivement Hⁿ_a et Hⁿ_b. Les signaux présentant un effet de toit sont notés X_{syst AB}.

¹³³ *Purification of Laboratory Chemicals*, Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L., Ed.; Butterworth-Heinemann, **2003**.

¹³⁴ Suffert, J. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 509.

¹³⁵ Krasoskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890.

¹³⁶ Buchwald, S.L.; LaMaire, S.J.; Nielsen, R.B.; Watson, B.T.; King, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.

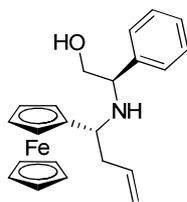
¹³⁷ Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4717.

Partie expérimentale

Pour les autres analyses : les spectres de masses ont été enregistrés sur un appareil MicroMass[®] Q-TOF à source électrospray ; les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier Nicolet[®] AVATAR 320 FT-IR ; les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre PerkinElmer[®] Model 341 à lampe à sodium ($\lambda = 589\text{nm}$, notée D), les concentrations étant exprimés en g/100mL ; les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Stuart[®] SMP3.

L'avancement des réactions est suivi par CCM avec des plaques Merk[®] TLC Silica Gel 60PF₂₅₄. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice Merk[®] Kieselgel Si 60 (63-200 μm), sur gel de silice flash Merk[®] Kieselgel Si 60 (40-63 μm) ou à l'aide d'un appareil Armen Instrument[®] Spot Liquid Chromatography Flash (silice Macherey-Nagel[®] MN Kieselgel 60, 15-40 μm).

**PARTIE I : SYNTHÈSE DE LIGANDS À SQUELETTE
FERROCÉNYLPYRROLIDINE**

(R)-2-Phényl-2-[(R)-1-(ferrocényl)but-3-énylamino]éthanol (2)

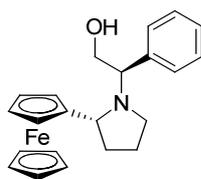
À une solution d'imine **1** (1 éq, 11,9 mmol, 3,96 g) dans un mélange MeOH/THF (40 mL/6 mL) est ajouté de l'indium (1 éq, 11,9 mmol, 1,38 g) et du bromure d'allyle (2,5 éq, 29,7 mmol, 2,5 mL). La réaction est agitée toute la nuit à température ambiante. 45 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont alors ajoutés, le milieu est filtré puis extrait 2 fois avec 40 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées puis le solvant est évaporé. L'amine homoallylique **2** est obtenue quantitativement sous forme d'un seul diastéréoisomère et est engagée directement dans l'étape suivante sans purification.

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.75 (sl, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.95-4.15 (m, 9H), 5.02-5.08 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 39.8, 53.0, 61.1, 65.7, 66.1, 66.6, 67.0, 67.2, 68.2 (5C), 92.3, 116.8, 127.1, 127.6, 128.6, 135.1, 141.0

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ : calculée pour : C₂₂H₂₆NOFe: 376.1364 ; trouvée : 376.1374

[α]_D²⁰ (*c* 1, CH₂Cl₂) : -57.0°

(R)-2-Phényl-2-[(R)-2-(ferrocényl)pyrrolidin-1-yl]éthanol (3)

À une solution de **2** (1 éq, 4,5 mmol, 1,67 g) dans du CH₂Cl₂ (15 mL) est ajouté le réactif de Schwartz (2,1 éq, 9,38 mmol, 2,42 g) en une seule fois. La réaction est agitée jusqu'à ce qu'elle devienne limpide (≈1 heure) à température ambiante. De la triéthyle amine (1,1 éq, 4,9 mmol, 680 μL) et du diiode (1,1 éq, 4,9 mmol, 1,23 g) sont alors ajoutés. La réaction est agitée pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est alors lavé avec 3 fois 10 mL d'HCl 1M puis 2 fois 15 mL d'une solution saturée en Na₂CO₃. La phase organique est alors séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le brut est alors filtré sur silice (AcOEt) pour donner la pyrrolidine **3** sous forme d'une huile rouge (1,4 g, 3,7 mmol, R = 83%).

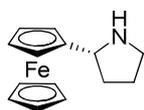
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.75 (m, 2H), 2.20 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (sl, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.60-3.65 (m, 3H), 3.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.96-4.12 (m, 9H), 7.05-7.25 (m, 5H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 23.0, 33.0, 50.6, 57.9, 62.7, 64.8, 66.7, 66.8, 68.2, 68.4 (5C), 69.4, 89.8, 127.2, 128.0, 128.7, 139.2

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ : calculée pour : C₂₂H₂₆NOFe : 376.1364 ; trouvée : 376.1358

[α]_D²⁰ (c 1, CH₂Cl₂) : +14.0°

(2R)-Pyrrolidin-2'-ylferrocène (4')



C₁₄H₁₇FeN

À une solution de **3** (1 éq, 7,89 mmol, 2,96 g) dans le méthanol (80 mL) est ajouté du palladium sur charbon (10%, 11 mol%, 1 g). La réaction est agitée 4 heures sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante. La réaction est alors filtrée sur célite puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt → AcOEt/Et₂NH 2%) pour donner la pyrrolidine libre sous la forme d'une huile rouge (1,99 g, 7,8 mmol, 99%).

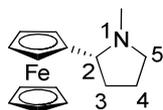
RMN ¹H δ (250 MHz, CD₃OD) : 1.69-2.00 (m, 3H), 2.09-2.26 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 1H), 3.04-3.21 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.10-4.26 (m, 9H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 23.5, 30.9, 44.5, 57.4, 66.9, 67.2, 67.3, 67.4, 67.6 (5C), 80.0

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NFe}$: 256.0723 ; trouvée : 256.0720

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH_2Cl_2) : +28.5°

N-Méthyl-(2R)-pyrrolidin-2'-ylferrocène (4)



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FeN}$

À une solution de la pyrrolidine libre **4'** (1 éq, 2,1 mmol, 538 mg) dans le méthanol (10 mL) est ajouté du formaldéhyde (37% dans l'eau, 30 éq, 63 mmol, 4,7 mL). La réaction est agitée 30 minutes à température ambiante. NaBH_4 (10 éq, 21 mmol, 800 mg) est alors ajouté par portions à 0°C. La réaction est agitée 3 heures à température ambiante. 40 mL de CH_2Cl_2 sont alors ajoutés, suivis de 10 mL d'eau. La phase organique est récupérée, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt) pour donner **4** sous la forme d'un solide rouge (519 mg, 1,93 mmol, R = 92%).

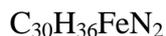
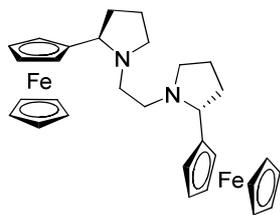
RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.69-1.98 (m, 2H, H^4), 1.98-2.13 (m, 1H, H^3_a), 2.17 (s, 3H, NCH_3), 2.19-2.34 (m, 2H, H^3_b , H^5_a), 2.89 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H^2), 3.03-3.14 (m, 1H, H^5_b), 4.02-4.26 (m, 9H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 22.8 (C^4), 32.5 (C^3), 40.4 (CH_3), 57.9 (C^5), 65.9 (C^2), 66.2, 67.7, 68.79, 68.82 (5C), 70.2, 88.4

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NFe}$: 270.0951 ; trouvée : 270.0942

Pf : 110°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH_2Cl_2) : +89.2°

1,2-bis[(R)-2-Ferrocénylpyrrolidin-1-yl]éthane (6)

À une solution de **4'** (1 éq, 0,39 mmol, 100 mg) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) est ajoutée de la triéthylamine (1,5 éq, 0,58 mmol, 80 μL) puis du chlorure d'oxalyle (0,55 éq, 0,21 mmol, 18 μL). La réaction est agitée pendant 1 heure à température ambiante. 5 mL d'une solution saturée en NaHCO_3 sont alors ajoutés, la phase aqueuse est extraite avec 5 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le brut réactionnel est engagé dans la réaction suivante.

À une solution du brut réactionnel précédant (1 éq, 1,32 mmol, 750 mg) dans le THF (50 mL) est ajouté du LiAlH_4 (4 éq, 5,32 mmol, 200 mg) par petites portions. La réaction est chauffée au reflux pendant 3 heures. 30 mL d'une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 sont alors ajoutés précautionneusement. Le milieu est filtré, la phase organique est récupérée, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 90/10 \rightarrow éther de pétrole/AcOEt 50/50) pour donner **6** sous forme d'un solide rouge (620 mg, 1,15 mmol, R = 87%).

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.69-1.93 (m, 4H), 1.94-2.30 (m, 8H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 4H), 4.01 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.07-4.11 (m, 12H), 4.14 (m, 2H)

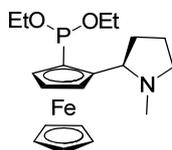
RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 22.3, 31.6, 52.3, 54.3, 64.5, 66.0, 67.3, 68.1, 68.3, 70.2, 88.0

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour : $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FeN}_2$: 537.1656 ; trouvée : 537.1661

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH_2Cl_2) : +118.3°

Méthode générale de fonctionnalisation des ferrocènes.

À une solution de ferrocène dans l'éther (3 mL/mmol) est ajouté sur une période de 5 minutes du *s*-BuLi (1,3M dans un mélange cyclohexane/hexane 98/2, 1,5 éq). La réaction est agitée 3 heures à -78°C, puis 1 heure à 0°C. L'électrophile est alors ajouté et la réaction est agitée 1h supplémentaire à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est alors ajoutée (1mL/mL d'éther). La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'éther, les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporée. Les bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie flash sur gel de silice.

2-[(2*R*)-*N*-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-(1*PR*)-diéthylphosphiteferrocène (7)**C₁₉H₂₈FeNO₂P

Mélange de 2 diastéréoisomères (4/1)

Éluant : AcOEt, R = 62% (diastéréoisomère majoritaire)

Huile rouge

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.49-1.88 (m, 3H, H⁴, H³_a), 2.10-2.36 (m, 2H, H³_b, H⁵_a), 2.57 (s, 3H, NCH₃), 3.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H⁵_b), 3.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H²), 3.44-3.61 (m, 1H, OCH_{2a}CH₃), 3.69-3.87 (m, 1H, OCH_{2b}CH₃), 3.96-4.11 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.18 (s, 5H), 4.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.49 (m, 1H)

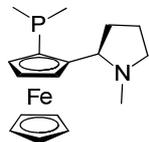
RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 17.2 (d, *J* = 3.5 Hz, OCH₂CH₃), 17.9 (d, *J* = 6.6 Hz, OCH₂CH₃), 22.6 (C⁴), 36.8 (d, *J* = 4.7 Hz, C³), 42.5 (NCH₃), 58.5 (C⁵), 59.8 (OCH₂CH₃), 64.5 (d, *J* = 21.9 Hz, OCH₂CH₃), 64.8 (d, *J* = 5.0 Hz, C²), 68.4, 69.5 (d, *J* = 4.3 Hz), 69.9 (6C), 75.5 (d, *J* = 20.9 Hz), 96.4 (d, *J* = 22.4 Hz)

RMN ³¹P {¹H} δ (101 MHz, CDCl₃) : 155.4

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ : calculée pour C₁₉H₂₉FeNO₂P : 390.1254 ; trouvée : 390.1260

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH₂Cl₂) : +222.3°

2-[(2R)-N-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-(1pR)-diméthylphosphinoférocène (8b)



C₁₇H₂₄FeNP

À une solution de **7** (1 éq, 0,31 mmol, 121 mg) dans le THF (2 mL) est ajouté le MeLi (2,4 éq, 0,744 mmol, 465 µL) à -78°C. Le milieu est agité à cette température pendant 1 heure puis 1 heure à température ambiante. 2 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 2 mL d'AcOEt, les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt) pour donner **8b** sous forme d'une huile rouge (40 mg, 0,12 mmol, R = 39%).

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H, PCH₃), 1.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, PCH₃), 1.60-1.97 (m, 3H, H⁴, H³_a), 2.16-2.33 (m, 2H, H³_b, H⁵_a), 2.47 (s, 3H, NCH₃), 3.08-3.23 (m, 2H, H⁵_b, H²), 4.14 (s, 5H), 4.19 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.33 (m, 1H)

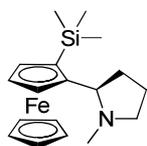
RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 13.0 (d, *J* = 9.3 Hz, PCH₃), 17.9 (d, *J* = 11.4 Hz, PCH₃), 22.4 (C⁴), 35.6 (d, *J* = 7.6 Hz, C³), 41.7 (NCH₃), 58.1 (C⁵), 65.1 (d, *J* = 3.8 Hz, C²), 67.3 (d, *J* = 5.6 Hz), 67.5, 69.3 (5C), 69.6 (d, *J* = 4.4 Hz) (2 carbones sont manquants)

RMN ³¹P {¹H} δ (101 MHz, CDCl₃) : -61.9

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ : calculée pour C₁₇H₂₅FeNP : 330.1002 ; trouvée : 330.1009

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.54, CH₂Cl₂) : +281.0°

2-[(2R)-N-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-(1pR)-triméthylsilylférocène (9)



$C_{18}H_{27}FeNSi$

Mélange de 2 diastéréoisomères (4/1)

Éluant : éther de pétrole/AcOEt 90/10 → 80/20, R = 63% (diastéréoisomère majoritaire)

Huile rouge

RMN 1H δ (250 MHz, $CDCl_3$) : 0.25 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.29-1.49 (m, 1H, H^3_a), 1.51-1.85 (m, 2H, H^4), 1.98-2.15 (m, 1H, H^3_b), 2.24 (dd, $J = 17.6, 9.3$ Hz, 1H, H^5_a), 2.64 (s, 3H, NCH_3), 2.99-3.20 (m, 2H, H^2, H^5_b), 4.01 (dd, $J = 2.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.04-4.11 (s, 5H), 4.25 (t, $J = 2.2$, 1H), 4.41 (s, 1H)

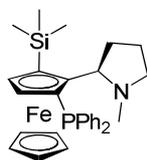
RMN ^{13}C δ (63 MHz, $CDCl_3$) : 0.7 ($SiMe_3$), 22.3 (C^4), 36.8 (C^3), 42.6 (NCH_3), 58.2 (C^5), 65.2 (C^2), 67.8, 68.7, 68.8, 68.9 (5C), 73.7, 97.7

SM HR-ESI : m/z $[M+H]^+$: calculée pour $C_{18}H_{28}NFeSi$: 342.1340 ; trouvée : 342.1346

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.4, $CHCl_3$) : +89.0°

2-[(2R)-N-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-3-triméthylsilyl-(1pS)-diphénylphosphino ferrocène

(10)



$C_{30}H_{36}FeNPSi$

Éluant : éther de pétrole/ Et_2O 100/0 → 95/5, R = 83%

Huile rouge

RMN 1H δ (250 MHz, $CDCl_3$) : 0.27 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.05-1.50 (m, 2H, H^4), 1.67-1.86 (m, 1H, H^3_a), 1.95-2.09 (m, 4H, H^5_a, NCH_3), 2.14-2.31 (m, 1H, H^3_b), 2.78-2.88 (m, 1H, H^5_b), 3.09 (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, H^2), 3.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 5H), 4.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 8H), 7.46-7.56 (m, 2H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, $CDCl_3$) : 1.0 ($Si(CH_3)_3$), 22.0 (C^4), 37.6 (C^3), 42.5 (d, $J = 3.9$ Hz, NCH_3), 57.5 (C^5), 65.0 (d, $J = 6$ Hz, C^2), 69.8 (5C), 72.6 (d, $J = 3.8$ Hz), 75.4, 101.9 (d, $J =$

15.9 Hz), 127.76 (d, $J = 6.9$ Hz), 127.89, 127.92 (d, $J = 6.9$ Hz), 128.5, 133.0 (d, $J = 19.7$ Hz), 134.8 (d, $J = 21.5$ Hz), 138.9 (d, $J = 13.5$ Hz), 140.2 (d, $J = 10.0$ Hz) (2 carbones sont manquants)

RMN ^{31}P δ (101 MHz, CDCl_3) : -20.8

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NFeSiP}$: 526.1782 ; trouvée : 526.1774

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH_2Cl_2) : -98.2°

2-[(2R)-N-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-(1pS)-diphénylphosphinoferrocène (11)



$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FeNP}$

Le produit **10** (1 éq, 0,17 mmol, 90 mg) est dilué dans 4 mL de TBAF (1M dans le THF) préalablement dégazé. Le milieu est chauffé à reflux sous agitation pendant 3 jours. 4 mL d' H_2O sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 4 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 6 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt/ Et_2NH 98/2) pour donner **11** sous la forme d'une huile rouge (34 mg, 0,075 mmol, R = 44%).

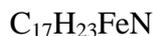
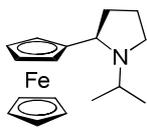
RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.74 (s, 3H, NCH_3), 1.78-2.01 (m, 2H, H^4), 2.20 (m, 2H, H^3_a , H^5_a), 2.34 -2.54 (m, 1H, H^3_b), 2.97-3.17 (m, 1H, H^5_b), 3.36 (dt, $J = 8.3, 3.5$ Hz, 1H, H^2), 3.92 (s, 5H), 4.00 (m, 1H), 4.40 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.18-7.42 (m, 8H), 7.56-7.67 (m, 2H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 22.5 (C^4), 35.4 (C^3), 40.3 (CH_3), 57.7 (C^5), 63.2 (d, $J = 10.0$ Hz, C^2), 69.3 (d, $J = 4.3$ Hz), 69.4 (5C), 70.2, 70.8 (d, $J = 4.6$ Hz), 75.2 (d, $J = 9.1$ Hz), 127.8, 127.9, 128.0, 129.0, 132.7 (d, $J = 18.7$ Hz), 135.2 (d, $J = 22.1$ Hz), 138.0 (d, $J = 8.1$ Hz), 139.8 (d, $J = 8.3$ Hz) (1 carbone est manquant)

RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ δ (101 MHz, CDCl_3) : -25.9

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NPF}$: 454.1387 ; trouvée : 454.1393

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.6, CH_2Cl_2) : -339.0°

N-Isopropyl-(2R)-pyrrolidin-2'-ylferrocène (12)

À une solution de **4'** (1 éq, 1,8 mmol, 465 mg) dans le THF (10 mL) sont ajoutés l'acétone (2 éq, 3,6 mmol, 270 μ L) puis l'acide acétique (1 éq, 1,8 mmol, 100 μ L). Le milieu est agité pendant 1 heure à température ambiante. Le NaBH(OAc)₃ (1,5 éq, 2,7 mmol, 580 mg) est alors ajouté par petites portions. Le milieu est agité 24 heures. 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 10 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 99/1) pour donner **14** sous la forme d'un solide brun (290 mg, 0,98 mmol, R = 54%).

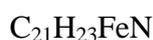
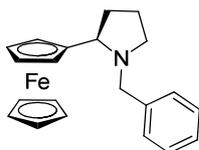
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.72-1.93 (m, 2H), 2.02-2.32 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H²), 4.13 (sl, 9H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 14.9, 22.1, 22.2, 32.1, 45.6, 46.9, 58.8, 66.3, 66.9, 68.0, 68.3 (5C), 69.5, 88.9

SM HR-ESI : m/z [M+H]⁺ : calculée pour C₁₇H₂₄NFe : 298.1258 ; trouvée : 298.1247

Pf : 43°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.25, CHCl₃) : +105°

N-Benzyl-(2R)-pyrrolidin-2'-ylferrocène (13)

À une solution de **4'** (1 éq, 0,2 mmol, 50 mg) dans le toluène (5 mL) sont ajoutés le bromure de tétrabutylammonium (0,2 éq, 0,04 mmol, 13 mg), le bromure de benzyle (2 éq, 0,4 mmol, 47 μ L) et une solution aqueuse de NaOH (50%, 5 mL). Le milieu est agité vigoureusement à température ambiante pendant 2 heures. 10 mL d'eau sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 20 mL de toluène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 70/30) pour donner le produit **13** sous la forme d'un solide brun (60 mg, 0.174 mmol, R = 89%).

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.68-1.91 (m, 2H), 2.00-2.38 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 3.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H, CH_{2a}Ph), 3.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H²), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H, CH_{2b}Ph), 4.10-4.20 (m, 8H), 4.25 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H)

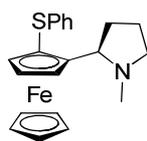
RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 22.2, 32.3, 53.8, 57.8, 64.7, 66.2, 67.0, 68.2, 68.4 (5C), 69.8, 88.8, 126.6, 128.0, 128.8, 139.6

SM HR-ESI : m/z [M+H]⁺ : calculée pour C₂₁H₂₄NFe : 346.1258 ; trouvée : 346.1261

Pf : 82°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.25, CHCl₃) : +106°

2-[(2R)-N-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-(1pR)-phénylthioferrocène (14b)



C₂₁H₂₃FeNS

Mélange de 2 diastéréoisomères (4/1)

Éluant : AcOEt, R = 71% (diastéréoisomère majoritaire)

Huile rouge

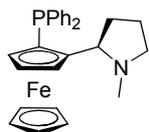
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.14-1.35 (m, 1H, H^{3a}), 1.40-1.74 (m, 2H, H⁴), 1.76-1.95 (m, 1H, H^{3b}), 2.24 (dd, J = 17.7, 9.2 Hz, 1H, H^{5a}), 2.66 (s, 3H, NCH₃), 3.03-3.15 (m, 1H, H^{5b}), 3.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H²), 4.21 (s, 5H), 4.32 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.40-4.47 (m, 2H), 6.97-7.19 (m, 5H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 22.1 (C^4), 34.9 (C^3), 42.4 (NCH_3), 57.9 (C^5), 64.2 (C^2), 67.6, 67.9, 70.3 (5C), 72.0, 75.7, 94.9, 124.4, 125.3, 128.3, 140.8

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FeNS}$: 378.0979 ; trouvée : 378.0980

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH_2Cl_2) : +211.9°

2-[(2R)-N-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-(1pR)-diphénylphosphinoferrocène (15)



$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FeNP}$

Mélange de 2 diastéréoisomères (4/1)

Éluant : AcOEt pur, R = 68% (diastéréoisomère majoritaire)

Solide rouge

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.48-1.83 (m, 4H, H^4 , H^3), 2.22 (m, 1H, H^5_a), 2.51 (s, 3H, NCH_3), 3.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H^5_b), 3.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H^2), 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)

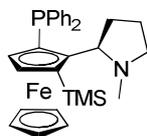
RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 22.4 (C^4), 36.0 (d, $J = 6.0$ Hz, C^3), 42.2 (NCH_3), 58.0 (C^5), 64.7 (d, $J = 5.2$ Hz, C^2), 68.5, 69.5 (d, $J = 8.9$ Hz), 69.6 (5C), 71.2 (d, $J = 4.7$ Hz), 97.5 (d, $J = 22.9$ Hz), 127.6 (d, $J = 8.2$ Hz), 127.7, 127.9 (d, $J = 7.9$ Hz), 129.0, 132.5 (d, $J = 18.2$ Hz), 135.3 (d, $J = 21.7$ Hz), 138.1 (d, $J = 8.5$ Hz), 140.5 (d, $J = 8.5$ Hz) (1 carbone est manquant)

RMN ^{31}P δ (101 MHz, CDCl_3) : -23.5

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NPFe}$: 454.1387 ; trouvée : 454.1386

Pf : 110°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CHCl_3) : +255.5°

2-[(2*R*)-*N*-Méthylpyrrolidin-2'-yl]-3-triméthylsilyl-(1*pR*)-diphénylphosphino ferrocène**(16)**C₃₀H₃₆FeNPSiÉluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 61%

Huile rouge

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.33 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.40 (s, 3H, NCH₃), 1.64-1.80 (m, 1H, H⁴_a), 1.92-2.09 (m, 1H, H⁵_a), 2.10-2.28 (m, 1H, H⁴_b), 2.29-2.46 (m, 1H, H³_a), 2.79-2.98 (m, 2H, H², H⁵_b), 2.99-3.20 (m, 1H, H³_b), 3.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 5H), 4.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18-7.43 (m, 8H), 7.54-7.63 (m, 2H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 0.7 (Si(CH₃)₃), 23.2 (d, *J* = 2.6 Hz, C⁴), 36.4 (d, *J* = 9.6 Hz, C³), 40.4 (NCH₃), 57.5 (C⁵), 65.5 (C²), 69.7 (5C), 73.8, 74.3 (d, *J* = 5.6 Hz), 75.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 78.8 (d, *J* = 16.3 Hz), 101.7 (d, *J* = 16.7 Hz), 127.1, 127.2 (d, *J* = 7.2 Hz), 127.7 (d, *J* = 7.1 Hz), 128.3, 132.7 (d, *J* = 20.1 Hz), 135.0 (d, *J* = 22.0 Hz), 139.8 (d, *J* = 13.0 Hz), 140.7 (d, *J* = 8.7 Hz)

RMN ³¹P δ (101 MHz, CDCl₃) : -24.4

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ : calculée pour C₃₀H₃₇FeNPSi : 526.1782 ; trouvée : 526.1776

[α]_D²⁰ (c 1, CH₂Cl₂) : +285.3°

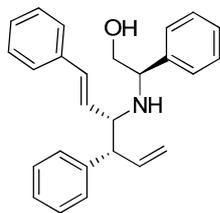
Procédure générale d'alkylation allylique asymétrique

À une solution d'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène (1 éq, 1 mmol, 252 mg) dans le CH₂Cl₂ (4 mL) est ajouté du [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ (2,5 mol%, 0,025 mmol, 9 mg) et un ligand (5 mol%, 0,05 mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Une solution de diméthyle malonate (3 éq, 3 mmol, 396 mg) et de BSA (3 éq, 3 mmol, 609mg) dans le CH₂Cl₂ (2 mL) est alors ajoutée. Quelques cristaux de KOAc sont ajoutés pour initier la réaction. Une fois la réaction terminée, 5 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 5 mL d'Et₂O. Les phases organiques sont

Partie expérimentale

réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 80/20). Les excès énantiomériques sont déterminés par CLHP chirale Chiralcel[®] OD-H, éluant : hexane/*i*-PrOH 98/2, débit 0,5 mL/min. Temps de rétention de l'énantiomère (*R*) : 17,5 minutes, temps de rétention de l'énantiomère (*S*) : 18,8 minutes.

**PARTIE II: SYNTHÈSE D'ANALOGUES CONTRAINTS
D'ACIDES AMINÉS**

(R)-2-[(3S,4R,E)-1,4-Diphénylhéxa-1,5-dién-3-ylamino]-2-phényléthanol (18)C₂₆H₂₇NO

À une suspension de zinc (2,5 éq, 25 mmol, 1,6 g) et de CeCl₃·7H₂O (0,1 éq, 1 mmol, 376 mg) dans le THF (10 mL) est ajouté l'imine **17** (1 éq, 10 mmol, 2,5 g) en solution dans le THF (10 mL) puis le bromure de cinnamyle (2,5 éq, 25 mmol, 4,8 g) en solution dans le THF (10 mL). Le milieu est agité toute la nuit à température ambiante. 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 30 mL d'H₂O, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant éther de pétrole/AcOEt 80/20) pour donner **18** sous la forme d'une huile jaune (2,4 g, 6,4 mmol, R = 64%).

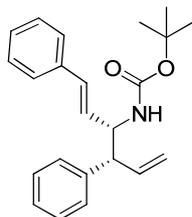
Mélange de 2 diastéréoisomères : 95/5

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃ dia majoritaire) : 1.98 (sl, 2H), 3.37 (dd, *J* = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.57 (dd, *J* = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz 1H), 5.00-5.10 (m, 2H), 5.80 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 6.22 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.08-7.28 (m, 15H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃ dia majoritaire) : 55.0, 61.5, 63.2, 65.5, 117.2, 126.2, 126.5, 127.2, 127.2, 128.2, 128.3, 128.42, 128.46, 130.5, 131.7, 136.8, 137.9, 141.5 (2 carbones sont manquants)

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₂₆H₂₈NO : 370.2171 ; trouvée : 370.2169

[α]_D²⁰ (c 1, CH₂Cl₂) : -43.1°

(3*S*,4*R*,*E*)-1,4-Diphénylhéxa-1,5-dién-3-ylcarbamate de *tert*-butyle (19)C₂₃H₂₇NO₂

À une solution de **18** (1 éq, 6 mmol, 2,2 g) dans un mélange méthanol/CH₂Cl₂ (30 mL/30 mL) est ajouté le tétraacétate de plomb (1,2 éq, 7,2 mmol, 3,2 g) à 0°C. Après 30 minutes d'agitation à 0°C du NH₂OH·HCl (10 éq, 60 mmol, 4,2 g) est ajouté en une portion. Après 30 minutes à 0°C le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans le CH₂Cl₂ et filtré. Le filtrat est alors dilué avec 50 mL de CH₂Cl₂. De la triéthylamine (2 éq, 12 mmol, 1,7 mL) puis du Boc₂O (1,2 éq, 7,2 mmol, 1,56 g) sont ajoutés. Le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures. 50 mL d'H₂O sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 1 fois avec 30 mL de CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant éther de pétrole/AcOEt 90/10) pour donner **19** sous la forme d'un solide blanc (1,5 g, 4,4 mmol, R = 73%).

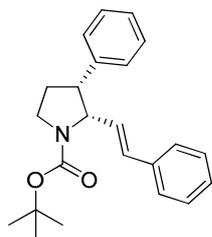
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.41 (s, 9H), 3.59 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.67 (sl, 2H), 5.16-5.24 (m, 2H), 6.10 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 10H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 28.3, 54.8, 55.8, 79.5, 118.1, 126.3, 126.7, 127.4, 127.7, 128.2, 128.4 (2C), 130.9, 136.7, 136.8, 140.3, 155.1

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₂₃H₂₇NO₂Na : 372.1939 ; trouvée : 372.1938

Pf : 154°C

[α]_D²⁰ (*c* 1, CH₂Cl₂) : -2.7°

(2*S*,3*R*)-3-phényl-2-styrylpyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (20)C₂₃H₂₇NO₂

À une solution de **19** (1 éq, 2,7 mmol, 949 mg) dans le CH₂Cl₂ (50 mL) est ajouté en une portion le réactif de Schwartz (3 éq, 8,1 mmol, 2,1 g). Le milieu est agité pendant 45 minutes à température ambiante. Le diiode est alors ajouté (1 éq, 2,7 mmol, 683 mg). Après 45 minutes 40 mL d'HCl 1M sont ajoutés. La phase organique est lavée avec 3 fois 40 mL d'HCl 1M. Le dérivé iodé ainsi obtenu est engagé directement dans la réaction suivante.

À une solution du dérivé iodé dans le THF (48 mL) est ajouté le NaHMDS (1M dans le THF, 1,5 éq, 4 mmol, 4 mL) à 0°C. Le milieu est agité 2 heures à cette température. 40 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 40 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 95/5 → 90/10) pour donner **20** sous la forme d'une huile jaune (506 mg, 1,45 mmol, R = 54%).

Mélange de 2 rotamères (62/38)

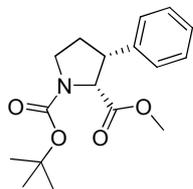
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.20 (s, 6.1H, *majo*), 1.47 (s, 2.9H, *mino*), 2.14 (m, 1H, *majo* & *mino*), 2.32 (m, 1H, *majo* & *mino*), 3.47-3.78 (m, 3H, *majo* & *mino*), 4.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.62H, *majo*), 4.85 (t, *J* = 5.9Hz, 0.38H, *mino*), 5.67 (m, 1H, *majo* & *mino*), 6.28 (m, 1H, *majo* & *mino*), 7.13-7.34 (m, 10H, *majo* & *mino*)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 26.4 (*majo*), 27.2 (*mino*), 28.5, 45.1 (*majo*), 45.6 (*mino*), 47.6 (*mino*), 48.3 (*majo*), 61.7 (*mino*), 62.2 (*majo*), 79.4, 126.2 (*majo*), 126.4 (*mino*), 126.7 (*mino*), 126.8 (*majo*), 127.0, 127.1 (*majo*), 127.4 (*mino*), 128.2, 128.3, 128.4, 130.4, 137.0, 138.0, 154.3 (*mino*), 154.57 (*majo*)

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₂₃H₂₇NO₂Na : 372.1939 ; trouvée : 372.1943

$[\alpha]_D^{20}$ (c 2, CH₂Cl₂) : -79.4°

(2R,3R)-1-tert-Butyl 2-méthyl 3-phénylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (21)



C₁₇H₂₃NO₄

À une solution du produit **20** (1 éq, 0,86mmol, 300mg) et de RuCl₃·xH₂O (2 mol%, 0,02 mmol, 2.5 mg) dans un mélange CCl₄/CH₃CN/H₂O (2 mL/2 mL/3 mL) est ajouté du NaIO₄ (8 éq, 6,88 mmol, 1,47 g). Le milieu est agité vigoureusement pendant 2 heures à température ambiante. 3 mL de HCl 1M sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 3 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'acide ainsi obtenu est directement engagé dans la réaction suivante.

À une solution de l'acide dans un mélange éther/méthanol (4 mL/1 mL) est ajouté goutte à goutte du TMSCHN₂ (2M dans l'éther, 2 éq, 1,8 mmol, 0,9 mL). Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante. Le solvant est alors évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 80/20) pour donner le produit **21** sous la forme d'un solide blanc (162 mg, 0,56 mmol, R = 65%).

Mélange de 2 rotamères (6/4)

RMN ¹H δ (500 MHz, CDCl₃) : 1.40 (s, 5.4H, *majo*), 1.48 (s, 3.6H, *mino*), 2.11 (dt, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H, *majo & mino*), 2.58 (m, 1H, *majo & mino*), 3.24 (s, 1.8H, *majo*), 3.27 (s, 1.2H, *mino*), 3.45 (m, 1H, *majo & mino*), 3.67 (m, 1H, *majo & mino*), 3.88 (m, 1H, *majo & mino*), 4.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.6H, *majo*), 4.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.4H, *mino*), 7.20-7.34 (m, 5H, *majo & mino*)

RMN ¹³C δ (125 MHz, CDCl₃) : 27.4 (*majo*), 28.0 (*mino*), 28.2 (*majo*), 28.4 (*mino*), 45.8 (*majo*), 46.1 (*mino*), 47.1 (*mino*), 48.0 (*majo*), 51.2 (*majo*), 51.3 (*mino*), 63.8 (*mino*), 64.3 (*majo*), 80.0 (*majo & mino*), 127.40 (*mino*), 127.45 (*majo*), 127.8 (*majo*), 127.8 (*mino*), 128.8

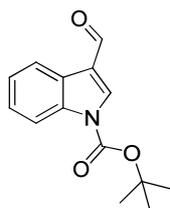
(majo & mino), 136.6 (majo), 136.7 (mino), 153.6 (majo), 154.2 (mino), 171.6 (majo), 171.7 (mino)

SM HR-ESI : m/z $[M+Na]^+$ calculée pour $C_{17}H_{23}NO_4Na$: 314.1368 ; trouvée : 314.1367

Pf : 89°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 2, CH_2Cl_2) : -92°

3-Formyl-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (22)¹³⁸

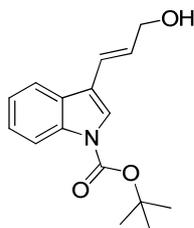


$C_{14}H_{15}NO_3$

À une solution d'indol-3-carboxaldéhyde (1 éq, 82 mmol, 12 g) dans le CH_2Cl_2 (160 mL) sont ajoutés successivement du Boc_2O (1,2 éq, 98,4 mmol, 21,3 g) et de la DMAP (0.1 éq, 8,2 mmol, 1 g). Le milieu réactionnel est agité toute la nuit à température ambiante. 100 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 mL d'eau, 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le solide brun obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donné un solide blanc (18,3 g, 74 mmol, R = 90%).

RMN 1H δ (250 MHz, $CDCl_3$) : 1.69 (s, 9H), 7.32-7.45 (m, 2H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 10.11 (s, 1H)

¹³⁸ Molinaro, C.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 129.

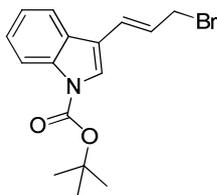
(E)-3-(3-Hydroxyprop-1-ényl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (24)C₁₆H₁₉NO₃

À une solution de 2-(diéthoxyphosphoryl)-acétate d'éthyle (1 éq, 10 mmol, 2,24 g) dans le THF (20 mL) est ajouté du *n*-BuLi (2,4M dans le THF, 1 éq, 10 mmol, 4,2 mL) à -78°C. Le milieu est agité à cette température pendant 30 minutes. L'aldéhyde **22** est alors ajouté (1 éq, 10 mmol, 2,35 g) et le milieu est agité 30 minutes supplémentaires à -78°C. La réaction est poursuivie toute la nuit à température ambiante. 15 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 15 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'ester α,β -insaturé **23** ainsi obtenu est directement engagé dans la réaction suivante.

À une solution de **23** (1 éq, 9 mmol, 2,8 g) dans le CH₂Cl₂ (50 mL) est ajouté du DIBAL-H (1M dans le cyclohexane, 2,3 éq, 20,7 mmol, 20,7 mL) sur 20 minutes à -78°C. Le milieu est ensuite agité 2 heures à -40°C. 100 mL d'éther sont alors ajoutés, suivi de 70 mL d'une solution aqueuse de sel de la Rochelle (1M). Cette mixture est agitée vigoureusement toute la nuit. La phase aqueuse est alors extraite avec 3 fois 50 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 50 mL d'une solution aqueuse d'HCl (1M), 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 80/20) pour donner l'alcool **24** sous la forme d'une huile jaune pâle (2 g, 7,3 mmol, R = 81%).

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.67 (s, 9H), 4.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.46 (dt, *J* = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H)

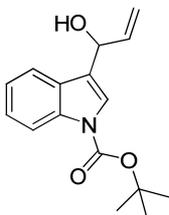
RMN ¹³C δ (62.2 MHz, CDCl₃) : 28.2, 64.2, 83.9, 115.3, 118.1, 119.8, 122.6, 122.9, 124.0, 124.6, 128.7, 135.9, 149.5 (1 carbone est manquant)

(E)-3-(3-Bromoprop-1-ényl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (25)

À une solution de **24** (1 éq, 1,58 mmol, 432 mg) dans le CH_2Cl_2 (30 mL) sont ajoutés de la triphénylphosphine (1.2 éq, 1.9 mmol, 500 mg) puis du NBS (1.2 éq, 1.9 mmol, 340 mg) à -30°C . Après 20 minutes à cette température, 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 sont ajoutés. La phase organique est évaporée puis reprise dans l'hexane, l'oxyde de triphénylphosphine est alors filtré. Le filtrat est séché sur MgSO_4 , filtré et évaporé. Le dérivé bromé **25** est obtenu sous la forme d'une huile orange (451 mg, 1.43 mmol, R = 85%). *Le produit étant sensible, seul les spectres ^1H et DEPT ont été enregistrés pour réduire le temps d'acquisition.*

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.66 (s, 9H), 4.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.39-6.55 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C (DEPT) δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.6, 34.8, 115.8, 120.3, 123.5, 125.3, 125.4, 125.7, 126.6

3-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (27)

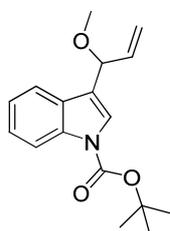
À une solution du produit **22** (1 éq, 74,6 mmol, 18,3 g) dans le THF (250 mL) est ajouté goutte à goutte à 0°C une solution de bromure de vinylmagnésium (1M dans le THF, 1,2 éq, 89,5 mmol, 89,5 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. 125 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 125 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 80/20) pour donner une huile jaune clair (18,5g, 67,5mmol, R = 90%).

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.55 (s, 9H), 5.12-5.17 (m, 1H), 5.30-5.37 (m, 2H), 6.00-6.14 (m, 1H), 7.07-7.23 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 28.6, 69.2, 84.1, 115.7, 116.0, 120.5, 123.0, 123.3, 125.0, 129.0, 136.3, 139.5, 150.2 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₆H₁₉NO₃Na : 296.1263 ; trouvée : 296.1264

3-(1-Méthoxyprop-2-én-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (28a)



C₁₇H₂₁NO₃

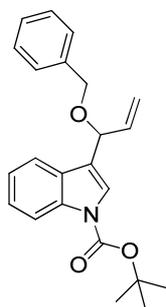
À une suspension de NaH (2,7 éq, 16,2 mmol, 400 mg) et d'iodométhane (2,6 éq, 15,6 mmol, 1 mL) dans le THF (12 mL) est ajouté goutte à goutte une solution du produit **27** (1 éq, 6 mmol, 1,7 g) dans le THF (7 mL) à 45°C. Le mélange est agité à cette température pendant 2 heures. De l'eau est ajoutée goutte à goutte tant qu'il y a un dégagement gazeux après quoi 30 mL d'eau sont ajoutés. La phase organique est extraite 2 fois avec 200 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées 3 fois avec 100 mL d'eau, 1 fois avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : éther de pétrole/éther 98/2) pour donner une huile jaune clair (1,1 g, 3,8 mmol, R = 63%).

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.66 (s, 9H), 3.38 (s, 3H), 4.88-4.90 (m, 1H), 5.26-5.43 (m, 2H), 6.01-6.15 (m, 1H), 7.18-7.34 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.13-8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.6, 56.7, 78.7, 84.1, 115.7, 117.6, 120.7, 123.0, 124.0, 125.0, 129.1, 136.4, 137.7, 150.1 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{M}\text{O}_3\text{Na}$: 310.1419 ; trouvée : 310.1424

3-(1-Benzyloxyprop-2-én-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (28b)



$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

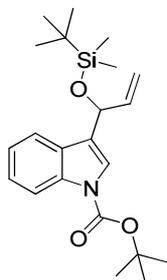
À une suspension de NaH (1,3 éq, 52 mmol, 1,2 g), de bromure de benzyle (1,1 éq, 44 mmol, 5,4 mL), et de d'iodure de tétrabutylammonium (0,1 éq, 4 mmol, 1,5 g) dans le THF (100 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de produit **22** (1 éq, 40 mmol, 10,9 g) dans le THF (40 mL). Le mélange est agité toute la nuit à 45°C. De l'eau est ajoutée goutte à goutte tant qu'il y a un dégagement gazeux. 50 mL d'eau sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 96/4) pour donner une huile jaune clair (3,3 g, 9,1 mmol, R = 22%).

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.65 (s, 9H), 4.56 (s, 2H), 5.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.27-5.44 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 7H), 7.58-7.66 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.7, 70.5, 76.1, 84.2, 115.8, 117.6, 120.8, 120.9, 123.0, 124.3, 125.0, 128.0, 128.3, 128.9, 129.2, 136.4, 137.8, 138.9, 150.2

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$: 386.1732 ; trouvée : 386.1742

3-(1-*tert*-Butyldiméthylsilyloxyprop-2-én-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (28c)



C₂₂H₃₃NO₃Si

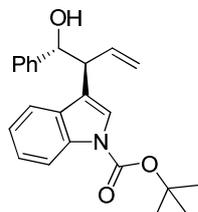
À une solution de **22** (1 éq, 5 mmol, 1,36 g) dans le DMF (15 mL) sont ajoutés successivement du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (1,2 éq, 6 mmol, 904 mg), et de l'imidazole (2,5 éq, 12,5 mmol, 851 mg). Le milieu réactionnel est agité toute la nuit à température ambiante. 15 mL d'eau sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 15 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées par 15 mL d'eau, 15 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther 98/2) pour donner une huile incolore (1,76 g, 4,5 mmol, R = 90%).

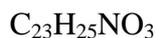
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.08 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.72 (s, 9H), 5.19 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.45 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.18 (s, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : -4.4, -4.2, 18.8, 26.3, 28.6, 70.7, 83.9, 114.7, 115.7, 120.7, 122.7, 122.8, 123.8, 124.7, 128.9, 136.4, 140.8, 150.2

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₂₂H₃₃NO₃NaSi : 410.2127 ; trouvée : 410.2116

3-[(*trans*)-1-Hydroxy-1-phénylbut-3-én-2-yl]-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (29)





À une solution de Cp₂ZrCl₂ (2,5 éq, 2,5 mmol, 731 mg) dans le THF (20 mL) est ajouté à -78°C du *n*-BuLi (2,5M dans l'hexane, 5 éq, 5 mmol, 2 mL). La réaction est agitée 1 heure à cette température. L'éther allylique **28c** est alors ajouté (2,5 éq, 2,5 mmol, 969 mg) en solution dans le THF (2 mL). La température est laissée remonter à température ambiante sur une période de 3 heures. Du benzaldéhyde (1 éq, 1 mmol, 101 µL) est alors ajouté et la réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est hydrolysée par 20 mL d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 10 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 4 fois 20 mL d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La phase organique est séchée avec Na₂SO₄ puis filtrée. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 95/5 → 80/20) pour donner le produit **29** sous forme d'une huile jaune (312 mg, 0,86 mmol, R = 86%).

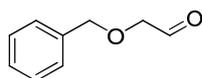
Mélange de 2 diastéréoisomères : 8,3/1,7

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃, dia majoritaire) : 1.58 (2s, 9H), 2.30 (sl, 1H), 3.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.91-5.20 (m, 3H), 6.11 (ddd, *J* = 17.3, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 7.03-7.47 (m, 9H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃, dia majoritaire) : 28.7, 49.8, 76.1, 84.1, 115.7, 117.9, 119.1, 119.8, 120.6, 122.8, 124.8, 126.8, 127.9, 128.5, 130.2, 136.1, 142.7, 150.2 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₂₃H₂₅NO₃Na : 386.1732 ; trouvée : 386.1717

(Benzyloxy)acétaldéhyde¹³⁹



¹³⁹ Haynes, R.K.; Lam, W.W.-L.; Yeung, L.-L.; Williams, I.D.; Ridley, A.C.; Starling, S.M.; Vonwiller, S.C.; Hambley, T.W.; Lelandais, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4552.

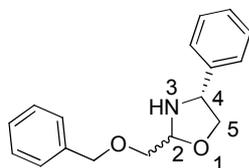
L'acétaldéhyde (2-benzyloxy)-diéthylacétal (22,3 mmol, 5 g) est mis en solution dans un mélange THF/HCl 0,5M (60 mL/100 mL). Le mélange est agité à reflux pendant 2 heures. 75 mL d'eau sont alors ajoutés, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec 125 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le (benzyloxy) acétaldéhyde est obtenu après distillation sous pression réduite (110°C/10mmHg) sous forme d'un liquide incolore (2,28 g, 15,2 mol, R = 68%).

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 4.06 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.23-7.40 (m, 5H), 9.67 (s, 1H)

Préparation des imines dérivées du (R)-phénylglycinol

À une solution de (R)-phénylglycinol (1 éq) et de Na₂SO₄ (1,1 éq) dans le CH₂Cl₂ (1mL/mmol) est ajouté l'aldéhyde (1 éq). Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré et le solvant évaporé pour donner quantitativement l'imine correspondante.

(4R)-2-[(Benzyloxy)méthyl]-4-phényl-1,3-oxazolidine (31)



C₁₇H₁₉NO₂

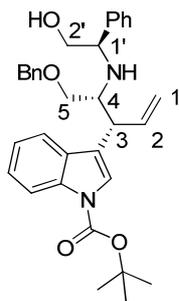
Mélange de 2 diastéréoisomères (56/44)

RMN ¹H δ (500 MHz, CDCl₃) : 2.73 (sl, 1H, NH *majo* & *mino*), 3.70-3.87 (m, 3H, H⁵_a *majo* & *mino*, CH₂OBn *majo* & *mino*), 4.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 0.56H, H⁵_b *majo*), 4.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.44H, H⁵_b *mino*), 4.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.56H, H⁴ *majo*), 4.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 0.44H, H⁴ *mino*), 4.66-4.78 (m, 2H, OCH₂Ph *majo* & *mino*), 4.84-4.88 (m, 1H, H² *majo* & *mino*), 7.22-7.44 (m, 10H, *majo* & *mino*)

RMN ¹³C δ (125 MHz, CDCl₃) : 60.8 (C⁴ *mino*), 62.6 (C⁴ *majo*), 69.4 (CH₂OBn *majo*), 69.8 (CH₂OBn *mino*), 72.0 (C⁵ *majo*), 72.6 (C⁵ *mino*), 73.8 (OCH₂Ph *mino*), 73.9 (OCH₂Ph *majo*),

91.1 (C² *mino*), 91.8 (C² *majo*), 126.5 (*majo*), 126.8 (*majo* & *mino*), 127.3 (*mino*), 127.7 (*majo*), 127.8 (*mino*), 127.9 (*mino*), 128.5 (*majo*), 128.7 (*majo* & *mino*), 128.8 (*majo* & *mino*), 138,0 (*majo* & *mino*), 139.7 (*majo*), 141.7 (*mino*)

3-{[3*R*,4*R*]-5-[Benzyloxy]-4-[(*R*)2'-hydroxy-1'-phényléthylamino]pent-1-én-3-yl}-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (32)



C₃₃H₃₈N₂O₄

À une solution de dichlorure de zirconocène (2,5 éq, 2,5 mmol, 731 mg) dans le THF (20mL) est ajouté à -78°C du *n*-BuLi (2,5M dans l'hexane, 5 éq, 5 mmol, 2 mL). La réaction est agitée 1 heure à cette température. L'éther allylique **28c** est alors ajouté (2,5 éq, 2,5 mmol, 969 mg) en solution dans le THF (2 mL). La température est laissée remonter à température ambiante pendant 3 heures. Du diéthylzinc est alors ajouté (1,1M dans le toluène, 2,5 éq, 2,5 mmol, 2,3 mL) à 0°C. La réaction est agitée à cette température pendant 30 minutes. L'imine **31** est ajoutée (1 éq, 1 mmol, 269 mg) et la réaction est agitée à température ambiante toute la nuit. La réaction est hydrolysée par 20 mL d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 10 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 4 fois 20 mL d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La phase organique est séchée avec Na₂SO₄ puis filtrée. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 80/20) pour donner **32** sous la forme d'une mousse jaune (321 mg, 0,61 mmol, R = 61%).

Mélange de 2 diastéréoisomères (85/15)

RMN ¹H δ (500 MHz, CDCl₃) : 1.66 (s, 9H, CH₃ Boc, *mino* & *majo*), 3.13 (m, 0.15H, H⁴, *mino*), 3.24 (m, 0.85H, H⁴, *majo*), 3.30 (m, 0.85H, H⁵_a, *majo*), 3.37-3.45 (m, 1.85H, H⁵_b,

majo, H^{2'}_a, *majo & mino*), 3.50-3.63 (m, 1.30H, H^{2'}_b, *majo & mino*, H⁵, *mino*), 3.73 (t, *J* = 16 Hz, 0.15H, H³, *mino*), 3.84 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 0.15H, H^{1'}, *mino*), 3.91 (m, 1.7H, H³, H^{1'}, *majo*), 4.22 (d_{syst AB}, 0.85H, *J* = 11.7 Hz, OCH_{2a}Ph, *majo*), 4.27 (d_{syst AB}, 0.85H, *J* = 11.7 Hz, OCH_{2b}Ph, *majo*), 4.50 (m, 0.3H, OCH₂Ph, *mino*), 5.04 (m, 0.3H, H¹, *mino*), 5.21 (m, 1.7H, H¹, *majo*), 6.00 (m, 0.15H, H², *mino*), 6.15 (m, 0.85H, H², *majo*), 6.96-7.46 (14.15H, H^{arom}), 8.16 (s, 0.85H, *majo*)

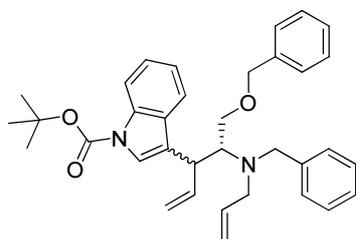
RMN ¹³C δ (125 MHz, CDCl₃) : 30.9 (CH₃ Boc *majo & mino*), 45.5 (C³ *majo & mino*), 60.4 (C⁴ *majo & mino*), 65.3 (C^{1'} *majo & mino*), 69.7 (C^{2'} *majo & mino*), 73.0 (C⁵ *majo & mino*), 75.5 (OCH₂Ph *majo*), 76.0 (OCH₂Ph *mino*), 86.3 (*majo & mino*), 118.0 (*majo & mino*), 119.6 (C¹ *mino*), 120.0 (C¹ *majo*), 122.1 (*majo*), 122.3 (*mino*), 122.7 (*mino*), 123.4 (*majo*), 125.1 (*majo & mino*), 125.7 (*majo*), 126.0 (*mino*), 127.1 (*majo & mino*), 129.8 (*mino*), 129.9 (*majo & mino*), 130.2 (*majo & mino*), 130.5 (*majo & mino*), 130.9 (*majo & mino*), 131.1 (*majo & mino*), 131.3 (*majo & mino*), 132.7 (*majo*), 138.1 (*majo & mino*), 139.5 (C² *majo*), 140.1 (C² *mino*), 140.8 (*majo & mino*), 143.3 (*mino*), 143.8 (*majo*), 152.3 (*mino*), 152.4 (*majo*) (*majo & mino* 2 carbones manquants)

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₃₃H₃₉N₂O₄ : 527.2910 ; trouvée : 527.2903

IR (film) : 3434, 3404 (ν N-H, O-H), 1732 (ν C=O), 919 (ν C-H alcène), 749 (ν C-H aromatique)

Détermination de la configuration relative

(R)-3-{4-[Allyl(benzyl)amino]-5-[benzyloxy]pent-1-én-3-yl}-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (33)



C₃₅H₄₀N₂O₃

À une solution de **32** (mélange de 2 diastéréoisomères 82/18, 1 éq, 1,38 mmol, 729 mg) dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (7 mL/7 mL) est ajouté du Pb(OAc)₄ (1,2 éq, 1,66 mmol, 736 mg) à 0°C. Après 30 minutes d'agitation à 0°C la réaction est hydrolysée avec 10

mL de solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La phase aqueuse est extraite 1 fois avec 10 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le résidu est repris dans 10 mL de méthanol puis NaBH₄ (0,8 éq, 1,1 mmol, 42 mg) est ajouté à 0°C. Après 1 heure à 0°C la réaction est hydrolysée avec 10 mL d'eau. Du CH₂Cl₂ est ajouté, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée. L'amine ainsi obtenue (496 mg, 1 mmol, R = 72%) est directement engagée dans la réaction suivante.

À une solution de l'amine (1 éq, 1 mmol, 496 mg) dans le DMF (15 mL) est ajouté successivement du K₂CO₃ (5 éq, 5 mmol, 690 mg) puis du bromure d'allyle (1,5 éq, 1,5 mmol, 130 µL). La réaction est agitée à température ambiante pendant 48 heures. 10 mL d'eau sont alors ajoutés, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 mL d'éther puis les phases organiques réunies sont lavées par 10 mL d'eau et 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et filtration le solvant est évaporé. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 98/2) pour donner le produit désiré sous la forme d'une huile jaune (300 mg, 0,56 mmol, R = 56%).

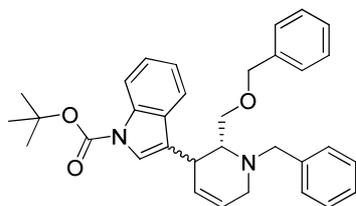
RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.56 (s, 9H), 2.96-3.14 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 1H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 2H), 4.40 (d_{syst AB}, J = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d_{syst AB}, J = 11.9 Hz, 1H), 4.83-5.20 (m, 4H), 5.40-5.60 (m, 1H), 6.02 (dt, J = 17.0, 9.5 Hz, 1H), 6.80-7.38 (m, 14H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H)

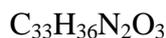
RMN ¹³C δ (62.2 MHz, CDCl₃) : 28.1, 43.0, 53.8, 54.7, 60.4, 68.4, 73.1, 82.9, 115.1, 115.7, 116.4, 119.8, 122.0, 122.0, 123.0, 123.9, 126.3, 127.4, 127.7, 128.2, 128.4, 130.0, 135.5, 137.7, 138.5, 138.6, 140.4, 149.6 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₃₅H₄₁M₂O₃ : 537.3117 ; trouvée : 537.3121

[α]_D²⁰ (ee : 64%, c 1, CH₂Cl₂) : -2.3°

(R)-3-[1-Benzyl-2-(benzyloxyméthyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (34)





À une solution de **33** (1 éq, 0,3 mmol, 161 mg) dans le CH_2Cl_2 (15 mL) est ajouté du catalyseur de Grubb's I (5 mol%, 12 mg). La réaction est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Le solvant est alors évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 90/10) pour donner le produit **34** sous la forme d'une huile jaune (68 mg, 0,13 mmol, R = 43%).

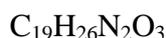
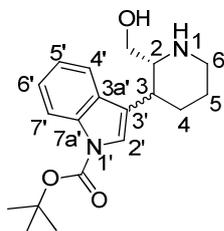
RMN ^1H δ (500 MHz, CDCl_3) : 1.74 (s, 9H, CH_3 Boc), 3.15 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H^6_a), 3.30 (dd, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H, CH_{2a}OBn), 3.34 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H^6_b), 3.56 (s, 1H, H^2), 3.72 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1H, CH_{2b}OBn), 3.90 ($d_{\text{syst AB}}$, $J = 12.1$ Hz, 1H, NCH_{2a}Ph), 4.10 ($d_{\text{syst AB}}$, $J = 13.54$ Hz, 1H, NCH_{2b}Ph), 4.16 (s, 1H, H^3), 4.25 ($d_{\text{syst AB}}$, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_{2a}Ph), 4.29 ($d_{\text{syst AB}}$, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_{2b}Ph), 5.86 (ddd, $J = 10.0, 5.3, 2.8$ Hz, 1H, H^5), 5.96 (dd, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H, H^4), 7.07-7.67 (m, 14H), 8.21 (s, 1H)

RMN ^{13}C δ (125 MHz, CDCl_3) : 28.6 (CH_3 Boc), 36.4 (C^3), 49.7 (C^6), 59.9 (NCH_2Ph), 60.0 (C^2), 69.0 (CH_2OBn), 73.2 (OCH_2Ph), 83.8 (C_q Boc), 115.6, 120.1, 121.3, 122.7, 124.1, 124.6, 126.4 (C^5), 127.3 (C^4), 127.5, 127.7, 127.8, 128.5, 128.6, 129.2, 130.8, 135.9, 138.7, 150.2 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$: 509.2804 ; trouvée : 509.2802

$[\alpha]_D^{20}$ (ee : 64%, c 0.66, CH_2Cl_2) : +13.3°

(R)-3'-[2-(Hydroxyméthyl)piperidin-3-yl]-1H-indole-1'-carboxylate de tert-butyle (35)



À une solution de **34** (1 éq, 0,13 mmol, 68 mg) dans le méthanol (3 mL) est ajouté du formate d'ammonium (15 éq, 4,5 mmol, 291 mg) et du palladium sur charbon (10%, 44

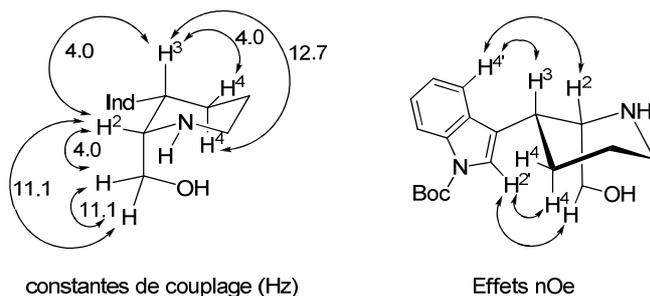
mol%, 60 mg). La réaction est chauffée à reflux toute la nuit. Le brut est alors filtré sur célite puis le solvant est évaporé pour donner l'amino alcool désiré (35 mg, 0,117 mmol, R = 90%).

RMN ^1H δ (500 MHz, CD_3OD) : 1.69 (s, 9H), 1.95-2.28 (m, 4H, H^5 , H^4), 3.20 (m, 3H, H^6 , CH_{2a}OH), 3.63 (dt, $J = 12.7, 4.0$ Hz, 1H, H^3), 3.90 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH_{2b}OH), 3.96 (dt, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 1H, H^2), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{H}^{5'}$), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{H}^{6'}$), 7.49 (s, 1H, $\text{H}^{2'}$), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}^{4'}$), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}^{7'}$)

RMN ^{13}C δ (125 MHz, CD_3OD) : 23.8, 24.0 (C^4 , C^5), 28.7 (CH_3 Boc), 33.8 (C^3), 40.1 (C^6), 56.3 (CH_2OH), 58.0 (C^2), 85.7 (Cq Boc), 116.8 ($\text{C}^{7'}$), 120.3 ($\text{C}^{4'}$), 120.6, 124.3 ($\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{5'}$), 126.4 ($\text{C}^{6'}$), 130.6, 137.3, 151.2 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$: 331.2022 ; trouvée : 331.2020

$[\alpha]_D^{20}$ (ee : 64%, c 0.28, CH_2Cl_2) : -7°



Méthode de préparation des amides dérivés de l'acide- α,α -méthoxy,phénylacétique (MPA) et détermination des configurations absolues

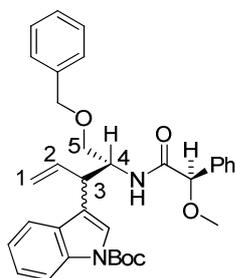
À une solution de **32** (1 éq, 1 mmol, 526 mg) dans un mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 mL/3 mL) est ajouté en une seule fois du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1,2 éq, 1,2 mmol, 532 mg) à 0°C . La réaction est agitée à cette température pendant 30 minutes. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 éq, 10 mmol, 690 mg) est alors ajoutée. La réaction est agitée à 0°C pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé, le résidu repris dans du CH_2Cl_2 , filtré et lavé avec une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 . La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ AcOEt 50/50) pour donner l'amine libre (302 mg, 0,74 mmol, R = 74%).

À une solution de l'amine libre (1 éq, 0,2 mmol, 81 mg) dans le CH_2Cl_2 (1,7 mL) est ajouté le (*R*) ou le (*S*)-MPA (1,1 éq, 0,22 mmol, 36 mg), puis le DCC (1,25 éq, 0,25 mmol, 51

mg). La réaction est agitée à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu est filtré, évaporé et le résidu est purifié par filtration sur silice (éluant : CH₂Cl₂) pour donner l'amide correspondant.

La configuration (*R*) du carbone 4 du diastéréoisomère majoritaire est confirmée par comparaison des spectres RMN ¹H :

3-[[*R*]-5-[Benzyloxy]-4-[(*R*)-2-méthoxy-2-phénylacétamido]pent-1-én-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (37)

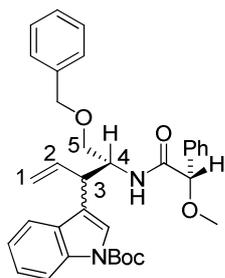


C₃₄H₃₈N₂O₅

RMN ¹H δ (500 MHz, CDCl₃) : 1.58 (s, 9H, CH₃ Boc), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (dd_{syst AB}, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 1H, H⁵_a), 3.69 (dd_{syst AB}, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1H, H⁵_b), 4.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H³), 4.51 (s, 1H, CH MPA), 4.52 (d_{syst AB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH_{2a}Ph), 4.56 (d_{syst AB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH_{2b}Ph), 4.58 (m, 1H, H⁴), 5.08-5.13 (m, 2H, H¹), 5.96 (dt, *J* = 17.2, 9.6 Hz, 1H, H²), 6.98-7.35 (m, 13H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₃₄H₃₈N₂O₅Na : 577.2678 ; trouvée : 577.2690

3-[[*R*]-5-[Benzyloxy]-4-[(*S*)-2-méthoxy-2-phénylacétamido]pent-1-én-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (38)

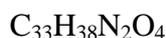
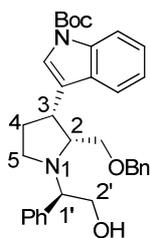




RMN ^1H δ (500 MHz, CDCl_3) : 1.67 (s, 9H, CH_3 Boc), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (dd_{syst AB}, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H, H^5_a), 3.57 (dd_{syst AB}, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H, H^5_b), 4.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H^3), 4.42 (d_{syst AB}, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_{2a} Ph), 4.45 (d_{syst AB}, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_{2b} Ph), 4.48 (s, 1H, CH MPA), 4.58 (m, 1H, H^4), 5.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H^1_a), 5.30 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H^1_b), 6.13 (ddd, $J = 17.2, 9.9, 8.9$ Hz, 1H, H^2), 7.21-7.35 (m, 13H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$: 577.2678 ; trouvée : 577.2672

3-{[2R,3R]-2-[Benzyloxyméthyl]-1-[(R)-2'-hydroxy-1'-phényléthyl]pyrrolidin-3-yl}-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (39)



À une solution de **32** (1 éq, 2,8 mmol, 1,48 g, mélange de 2 diastéréoisomères, 80/20) dans le CH_2Cl_2 (30 mL) est ajouté du réactif de Schwartz (3 éq, 8,4 mmol, 2,17 g) en une seule fois. La réaction est agitée à 40°C jusqu'à ce que le milieu soit limpide (30 minutes-1 heure). De la triéthylamine (1,1 éq, 3,08 mmol, 428 μL) et du diiode (1 éq, 2,8 mmol, 710 mg) sont alors ajoutés. La réaction est agitée à température ambiante pendant 4 heures. 10 mL d'HCl 1M sont alors ajoutés. La phase organique est lavée 4 fois avec 10 mL d'HCl 1M, 3 fois 10 mL d'une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 . La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 60/40) pour les pyrrolidines correspondantes avec un rendement global de 59%. Les deux diastéréoisomères sont séparés.

Données du diastéréoisomère majoritaire

Huile jaune, 48%

RMN ^1H δ (500 MHz, CDCl_3) : 1.72 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.07 (m, 1H, H^4_a), 2.26 (m, 1H, H^4_b), 2.89 (m, 1H, H^3), 3.06 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H, CH_{2a}OBn), 3.13 (m, 1H, H^5_a), 3.22 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, CH_{2b}OBn), 3.39 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H^5_b), 3.80 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H, $\text{H}^{2'a}$), 3.94 (ddd, $J = 7.7, 7.4, 3.9$ Hz, 1H, H^2), 4.02 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H, $\text{H}^{1'}$), 4.13 (t, $J = 10.7$ Hz, $\text{H}^{2'b}$), 4.32 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.18-7.50 (m, 14H), 8.14 (s, 1H)

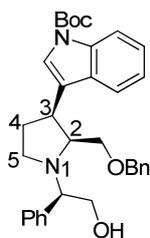
RMN ^{13}C δ (125 MHz, CDCl_3) : 28.6 (CH_3 Boc), 29.0 (C^4), 38.4 (C^3), 51.1 (C^5), 58.6 (C^2), 63.6 ($\text{C}^{2'}$), 68.3 ($\text{C}^{1'}$), 72.4 (CH_2OBn), 73.7 (OCH_2Ph), 84.1, 115.7, 119.5, 120.2, 122.8, 123.0, 124.9, 128.0, 128.3, 128.7, 128.9, 129.2, 130.9, 135.9, 138.2, 138.9, 150.2 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$: 527.2910 ; trouvée : 527.2906

IR (film) : 3432 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 754 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique)

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1, CH_2Cl_2) : +13,4°

Données pour le diastéréoisomère minoritaire : 3- $[[2S,3S]-2$ -[Benzyloxyméthyl]-1- $[(R)-2$ -hydroxy-1-phényléthyl]pyrrolidin-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (40)



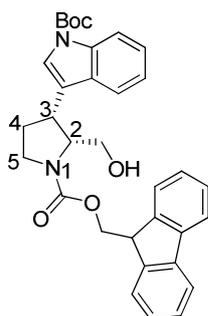
$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$

Huile jaune, 11%

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.57 (s, 9H, CH_3), 1.94 (m, 1H, H^4_a), 2.11 (m, 1H, H^4_b), 2.48 (m, 1H, H^5_a), 3.01 (m, 1H, H^5_b), 3.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_2OBn), 3.28 (m, 1H, H^3), 3.54-3.69 (m, 2H, $\text{H}^2, \text{H}^{2'a}$), 3.86 (m, 1H, $\text{H}^{2'b}$), 4.11 (m, 3H, $\text{H}^{1'}$, OCH_2Ph), 6.99-7.41 (m, 14H), 8.03 (s, 1H)

RMN ¹³C δ (62.2 MHz, CDCl₃) : 28.7 (CH₃ Boc), 29.7 (C⁴), 37.9 (C³), 46.6 (C⁵), 61.8 (C²), 62.8 (C^{2'}), 66.3 (C^{1'}), 72.6 (CH₂OBn), 73.7 (CH₂OPh), 84.0, 115.7, 119.7, 120.6, 122.9, 123.2, 124.8, 127.8, 127.9, 128.1, 128.6, 128.7, 129.4, 131.1, 135.8, 137.7, 138.4, 150.2
[α]_D²⁰ (c 1 in CH₂Cl₂) : -26,9°

3-([2R,3R]-1-[(9H-Fluoren-9-yl)méthoxy]carbonyl]-2-[hydroxyméthyl] pyrrolidin-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (41)



C₃₃H₃₄N₂O₅

À une solution de **39** (1 éq, 0,44 mmol, 234 mg) dans le MeOH (3 mL) est ajouté du palladium sur charbon (10%, 40 mol%, 200 mg) puis du formate d'ammonium (10 éq, 4,4 mmol, 280 mg). La réaction est agitée à reflux toute la nuit. Le milieu est alors filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est utilisé directement pour l'étape suivante sans purification. Le brut est mis en solution dans un mélange dioxane/eau (4 mL/4 mL). Du FmocCl est ajouté (3 éq, 1,32 mmol, 341 mg) à 0°C, suivi de K₂CO₃ (2,2 éq, 0,97 mmol, 134 mg). La réaction est agitée toute la nuit à température ambiante. Le solvant est alors évaporé, le résidu est repris dans 12 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 12 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 12 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées avec Na₂SO₄, filtrées puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 70/30) pour donner le produit **41** sous la forme d'une mousse blanche (174 mg, 0,34 mmol, R = 77%).

Mélanges de 2 rotamères (77/23)

RMN ^1H δ (500 MHz, CDCl_3) : 1.76 (2s, 9H, *mino & majo*), 2.24 (m, 0.23H, H^4_{a} , *mino*), 2.35 (m, 0.77H, H^4_{a} , *majo*), 2.51 (m, 1H, H^4_{b} , *mino & majo*), 3.08-3.17 (m, 0.46H, CH_2OH , *mino*), 3.40-3.54 (m, 1.77H, CH_2OH *majo*, H^3 *mino*), 3.58-3.78 (m, 2.77H, H^5 *mino & majo*, H^3 *majo*), 3.99 (m, 0.23H, H^2 , *mino*), 4.35 (m, 1H, CH Fmoc *mino & majo*), 4.50-4.62 (m, 2.31H, CH_2 Fmoc, H^2 *majo*), 4.70 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 0.46H, CH_2 Fmoc *mino*), 7.31-7.86 (m, 12H), 8.19 (s, 1H, *majo & mino*)

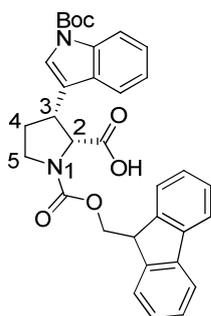
RMN ^{13}C δ (125 MHz, CDCl_3) : 27.4 (C^4 *mino*), 28.2 (CH_3 Boc *mino & majo*), 28.4 (C^4 *majo*), 37.5 (C^3 *majo*), 38.2 (C^3 *mino*), 45.5 (C^5 *mino & majo*), 47.3 (CH Fmoc *majo*), 47.4 (CH Fmoc *mino*), 60.2 (C^2 *mino*), 61.1 (C^2 *majo*), 61.9 (CH_2OH *mino*), 63.9 (CH_2OH *majo*), 66.6 (CH_2 Fmoc *mino*), 67.6 (CH_2 Fmoc *majo*), 83.9 (*mino & majo*), 115.4 (*mino & majo*), 118.0 (*mino & majo*), 119.9 (*mino & majo*), 120.0 (*mino & majo*), 122.9 (*mino & majo*), 124.9 (*mino & majo*), 125.0 (*mino & majo*), 125.1 (*mino & majo*), 127.0 (*mino & majo*), 127.1 (*mino & majo*), 127.7 (*mino & majo*), 130.0 (*mino & majo*), 135.4 (*mino & majo*), 141.4 (*mino & majo*), 143.9 (*mino & majo*), 149.7 (*mino & majo*), 155.0 (*mino & majo*), 157.0 (*mino & majo*)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$: 561.2365 ; trouvée : 561.2368

IR (film) : 3432 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1687 ($\nu_{\text{C=O}}$), 757 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 0.88, CH_2Cl_2) : -24.3°

Acide (2R,3R)-1-[(9H-fluoren-9-yl)méthoxy]carbonyl]-3-[1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine-2-carboxylique (42)



$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

À une solution de **41** (1 éq, 0,27 mmol, 148 mg) dans le DMF (4 mL) est ajouté du PDC (10 éq, 2,7 mmol, 1 g). La réaction est agitée à température ambiante pendant 24 heures.

4 mL d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10% sont ajoutés, et l'agitation est maintenue 30 minutes. Le milieu est extrait avec 2 fois 4 mL d'éther, la phase organique est lavée avec successivement 5 mL d'eau et 5 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 50/50→0/100) pour donner le produit **42** sous la forme d'une mousse blanche (118 mg, 0,21 mmol, R = 77%).

Mélange de 2 rotamères 50/50

RMN ¹H δ (500 MHz, CDCl₃) : 1.7 (s, 9H, CH₃ Boc, *rota 1&2*), 2.26-2.39 (m, 1H, H⁴_a, *rota 1&2*), 2.56-2.75 (m, 1H, H⁴_b, *rota 1&2*), 3.56-3.69 (m, 1H, H⁵_a, *rota 1&2*), 3.83-3.99 (m, 2H, H⁵_b, H³, *rota 1&2*), 4.21 (t, *J* = 6.5Hz, 0.5H, CH Fmoc, *rota 1*), 4.32 (t, *J* = 6.5Hz, 0.5H, CH Fmoc, *rota 2*), 4.38-4.57 (m, 2H, CH₂ Fmoc, *rota 1&2*), 4.73 (d, *J* = 8.3Hz, 0.5H, H², *rota 1*), 4.96 (d, *J* = 8.3Hz, 0.5H, H², *rota 2*), 7.26-7.83 (m, 12H, *rota 1&2*), 8.13 (s, 1H, *rota 1&2*)

RMN ¹³C δ (125 MHz, CDCl₃) : 27.3 (C⁴ *rota 1*), 28.3 (CH₃ Boc), 29.8 (C⁴ *rota 2*), 38.5 (C³ *rota 1*), 39.4 (C³ *rota 2*), 45.6 (C⁵ *rota 1*), 45.9 (C⁵ *rota 2*), 47.2 (CH Fmoc *rota 1*), 47.3 (CH Fmoc *rota 2*), 62.0 (C² *rota 1*), 62.4 (C² *rota 2*), 67.5 (CH₂ Fmoc *rota 1*), 67.8 (CH₂ Fmoc *rota 2*), 84.1 (q tBu *rota 1*), 84.2 (q tBu *rota 2*), 115.4, 115.5, 116.8, 116.9, 119.1, 119.2, 120.0, 120.1, 120.4, 122.7, 122.8, 123.2, 123.3, 124.4, 124.8, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 127.1, 127.1, 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 129.2, 130.3, 134.8, 135.4, 141.4, 143.9, 144.0, 149.8, 154.4, 155.1, 172.3

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₃₃H₃₂N₂O₆Na : 575.2152 ; trouvée : 575.2158

[α]_D²⁰ (*c* 1, CH₂Cl₂) : -41.1°

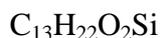
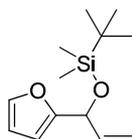
**PARTIE III: SYNTHÈSE D'ALLYLZIRCONOCÈNES RICHES
EN ÉLECTRONS ET RÉACTION AVEC LES IMINES**

Procédure générale de préparation des silyl-éthers allyliques

À une solution d'aldéhyde (5 mmol) dans le THF (10 mL) est ajouté du bromure de vinylmagnésium (1M dans le THF, 1,2 éq, 6 mmol, 6 mL) à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 10 mL d'eau, 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Les alcools allyliques obtenus sont engagés directement dans la réaction suivante.

À une solution d'alcool allylique (5 mmol) dans le DMF (15 mL) sont ajoutés de l'imidazole (2,5 éq, 12,5 mmol, 851 mg) puis du TBDMSCl (1,2 éq, 6 mmol, 904 mg). Le milieu réactionnel est agité toute la nuit à température ambiante. 15 mL d'eau et 15 mL d'éther sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 15 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 20 mL d'eau et une fois 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice.

tert-Butyl [1-(furan-2-yl)allyloxy]diméthylsilane (43a)



Éluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 68%

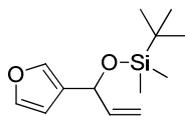
Liquide incolore

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.05 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 5.19-5.44 (m, 3H), 6.05 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 7.37 (m, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : -5.0, -4.9, 18.3, 25.7, 69.3, 106.1, 110.1, 114.9, 137.9, 141.8, 155.8

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₃H₂₂O₂NaSi : 261.1287 ; trouvée : 261.1284

tert-Butyl [1-(furan-3-yl)allyloxy]diméthylsilane (43b)



C₁₃H₂₂O₂Si

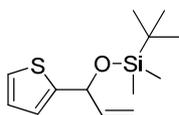
Éluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 68%

Liquide incolore

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 5.07-5.34 (m, 3H), 5.96 (ddd, *J* = 16.9, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : -4.9, -4.7, 18.3, 25.8, 69.1, 109.0, 113.8, 128.7, 138.8, 140.6, 142.9

tert-Butyldiméthyl[1-(thiophén-2-yl)allyloxy]silane (43c)



C₁₃H₂₂OSSi

Éluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 83%

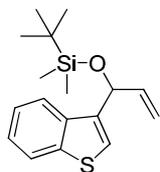
Liquide incolore

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 5.01-5.37 (m, 3H), 5.93 (ddd, *J* = 16.8, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : -4.9, -4.6, 18.3, 25.8, 72.3, 114.2, 122.9, 124.4, 126.4, 140.7, 148.6

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₃H₂₂ONaSiS : 277.1058 ; trouvée : 277.1067

[1-(Benzo[b]thiophén-3-yl)allyloxy](tert-butyl)diméthylsilane (43d)



C₁₇H₂₄OSSi

Éluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 84%

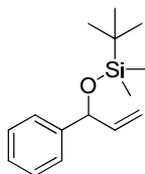
Liquide incolore

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.03 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 5.19 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.39-5.60 (m, 2H), 6.08 (ddd, *J* = 16.1, 10.2, 5.6 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 2H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : -4.9, -4.8, 18.3, 25.8, 72.3, 114.4, 122.3, 122.8, 122.9, 123.6, 124.1, 136.9, 138.4, 139.9, 141.0

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₇H₂₄ONaSSi : 327.1215 ; trouvée : 327.1204

tert-Butyldiméthyl(1-phénylallyloxy)silane (43e)⁹⁶



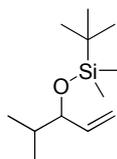
C₁₅H₂₄OSi

Éluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 95%

Liquide incolore

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.00 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 4.99-5.37 (m, 2H), 5.92 (ddd, *J* = 16.2, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H)

tert-Butyldiméthyl(4-méthylpent-1-én-3-yloxy)silane (43f)⁹⁶



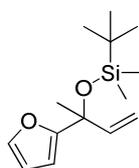
C₁₂H₂₆OSi

Éluant : éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5, R = 85%

Liquide incolore

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.66 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 5.78 (ddd, J = 16.9, 10.3, 6.4 Hz, 1H)

tert-Butyl(2-(furan-2-yl)but-3-én-2-yloxy)diméthylsilane (43h)



C₁₄H₂₄O₂Si

À une solution de 2-furyl méthylcétone (1 éq, 20 mmol, 2,2 g) dans le THF (60 mL) est ajouté du bromure de vinylmagnésium (1M dans le THF, 1,2 éq, 24 mmol, 24 mL) à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. 60 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 60 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 60 mL d'eau, 60 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. L'alcool allylique tertiaire obtenu est engagé directement dans la réaction suivante.

À une suspension de NaH (1,5 éq, 21,6 mmol, 518 mg) dans le THF (30 mL) est ajouté goutte à goutte l'alcool tertiaire (1 éq, 14,4 mmol, 2 g). Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante. Du TBDMSCl est ajouté (1,5 éq, 21,6 mmol, 3,24 g) puis du TBAI (0,1 éq, 1,44 mmol, 531 mg). La réaction est agitée toute la nuit à 60°C. 30 mL d'eau sont

précautionneusement ajoutées, puis la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 30 mL d'Et₂O. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/Et₂O 100/0 → 95/5) pour donner le produit **43h** sous la forme d'un liquide jaune (2,2 g, 8,7 mmol, R = 60%).

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : -0.15 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.64 (s, 3H), 5.05-5.46 (m, 2H), 6.03 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H)

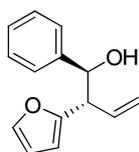
RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : -3.7, -3.1, 18.2, 25.8, 27.4, 72.7, 106.0, 110.2, 112.4, 141.3, 143.4, 158.1

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₄H₂₄O₂NaSi : 275.1443 ; trouvée : 275.1432

Procédure générale d'allylation d'aldéhyde

À une solution de Cp₂ZrCl₂ (1,5 éq, 1,5 mmol, 438 mg) dans le THF (8 mL) est ajoutée goutte à goutte à -78°C du *n*-BuLi (2,5M dans l'hexane, 3 éq, 3 mmol, 1,2 mL). Le milieu est agité à cette température pendant 1 heure. L'allyléther (1,5 éq, 1,5 mmol) est ajouté goutte à goutte, en solution dans le THF (1 mL). La réaction est laissée remonter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est alors refroidi à 0°C et l'aldéhyde (1 mmol) est ajouté. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. La réaction est hydrolysée pendant 30 minutes avec 10 mL d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées 2 fois avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Les bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie flash sur gel de silice.

(trans)-2-(Furan-2-yl)-1-phénylbut-3-én-1-ol (44a)



C₁₄H₁₄O₂

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 95/5 → 80/20, R = 91%

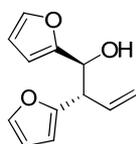
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 3.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 5.07-5.32 (m, 2H), 5.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.08 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 7.15-7.39 (m, 6H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 52.8, 75.8, 107.3, 110.7, 119.5, 126.7, 128.0, 128.5, 135.0, 141.8, 142.1, 154.3

SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₄H₁₄O₂Na : 237.0891 ; trouvée : 237.0898

(trans)-1,2-Di(furan-2-yl)but-3-én-1-ol (44b)



C₁₂H₁₂O₃

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 95/5 → 80/20, R = 55%

Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 2.37 (sl, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.44 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.51 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.91-6.18 (m, 5H), 7.25 (m, 2H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 26.1, 49.7, 69.9, 107.2, 107.5, 110.6, 119.6, 134.8, 141.9, 142.3, 154.0, 154.6

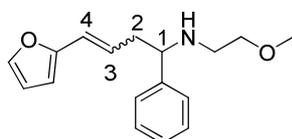
SM HR-ESI : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₂H₁₂O₃Na : 227.0684 ; trouvée : 227.0685

Procédure générale d'allylation d'imines dérivées de la 2-méthoxyéthylamine

À une solution de Cp₂ZrCl₂ (1,5 éq, 1,5 mmol, 438 mg) dans le THF (8 mL) est ajoutée goutte à goutte à -78°C du *n*-BuLi (2,5M dans l'hexane, 3 éq, 3 mmol, 1,2 mL). Le milieu est agité à cette température pendant 1 heure. L'éther allylique (1,5 éq, 1,5 mmol) est ajouté goutte à goutte, en solution dans le THF (1 mL). La réaction est laissée remonter à

température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est alors refroidi à 0°C et du Zn(OTf)₂ (1,5 éq, 1,5 mmol, 545 mg) est ajouté en une seule fois. Après 30 minutes l'imine (1 éq, 1 mmol) en solution dans le THF (1 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. La réaction est hydrolysée pendant 30 minutes avec 10 mL d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec 10 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est neutralisée avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ puis ré-extraite avec 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées 2 fois avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Les bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie flash sur gel de silice.

4-(Furan-2-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-1-phénylbut-3-én-1-amine (45a)



C₁₇H₂₁NO₂

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 89%

Mélange de deux diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) : 6/4

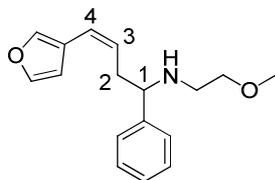
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 2.10 (sl, 1H, NH, *majo & mino*), 2.49-3.06 (m, 4H, NHCH₂, H², *majo & mino*), 3.31 (2s, 3H, OCH₃, *majo & mino*), 3.37-3.52 (m, 2H, CH₂OMe, *majo & mino*), 3.68-3.82 (m, 1H, H¹, *majo & mino*), 5.46 (dt, *J* = 11.8, 7.2 Hz, 0.4H, H³, *mino*), 5.96-6.40 (m, 3.6H, H³, *majo*, H⁴, 2 CH_{furyl}, *majo & mino*), 7.43-7.18 (m, 6H, *majo & mino*)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃, dia majoritaire (*E*)) : 41.9, 46.9, 58.5, 62.9, 71.8, 106.5, 110.9, 120.9, 125.7, 126.9, 127.1, 128.3, 141.3, 143.5, 152.7

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₂NO₂ : 272.1651 ; trouvée : 272.1652

(Z)-4-(Furan-3-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-1-phénylbut-3-én-1-amine (45b)



C₁₇H₂₁NO₂

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 21%

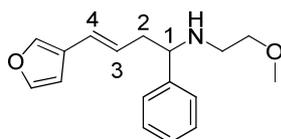
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 2.08 (sl, 1H, NH), 2.50-2.84 (m, 4H, NHCH₂, H²), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.37-3.53 (m, 2H, CH₂OMe), 3.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H¹), 5.51 (dt, *J* = 11.5, 7.1, Hz, 1H, H³), 6.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H⁴), 6.43 (s, 1H), 7.45-7.19 (m, 7H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 38.4, 47.6, 59.1, 63.6, 72.4, 111.4, 121.2, 122.7, 127.6, 127.7, 128.3, 128.9, 141.4, 143.1, 144.0

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour : C₁₇H₂₂NO₂ : 272.1651 ; trouvée : 272.1655

(E)-4-(Furan-3-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-1-phénylbut-3-én-1-amine (45b')



C₁₇H₂₁NO₂

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 76%

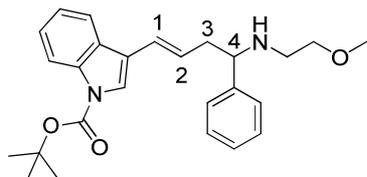
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 2.10 (sl, NH), 2.48-2.67 (m, 4H, NHCH₂, H²), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.37-3.51 (m, 2H, CH₂OMe), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H¹), 5.73-5.89 (m, 1H, H³), 6.28 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H⁴), 6.45 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 7H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 42.6, 47.5, 59.1, 63.6, 72.4, 108.0, 122.6, 124.7, 127.0, 127.5, 127.6, 128.8, 140.2, 143.7, 144.1

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 272.1647 ; trouvée : 272.1651

(E)-3-[4-(2-Méthoxyéthylamino)-4-phénylbut-1-ényl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (45c)



$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 \rightarrow 50/50, R = 46%

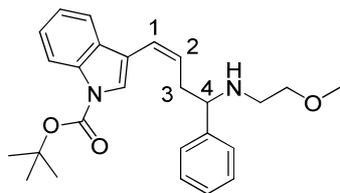
Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.66 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.09 (sl, 1H, NH), 2.56-2.70 (m, 4H, NHCH_2 , H^3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.37-3.53 (m, 2H, CH_2OMe), 3.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H^4), 6.15 (dt, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H, H^2), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^1), 7.42-7.18 (m, 7H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.1, 42.7, 47.1, 58.7, 63.2, 71.9, 83.6, 115.2, 118.8, 119.9, 122.7, 122.9, 123.6, 124.4, 127.1, 127.2, 127.6, 128.4, 128.8, 135.8, 143.6, 149.6

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$: 421.2491 ; trouvée : 421.2472

(Z)-3-[4-(2-Méthoxyéthylamino)-4-phénylbut-1-ényl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (45c')



$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 38%

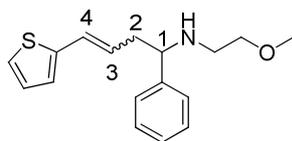
Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.69 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.01 (sl, 1H, NH), 2.52-2.91 (m, 4H, NHCH_2 , H^3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.36-3.51 (m, 2H, CH_2OMe), 3.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H^4), 5.74 (dt, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1H, H^2), 6.52 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H^1), 7.18-7.40 (m, 7H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.2, 38.3, 47.1, 58.7, 63.2, 71.9, 83.7, 115.1, 117.0, 119.0, 120.4, 122.5, 123.4, 124.4, 127.1, 127.3, 128.4, 129.6, 130.4, 134.8, 143.5, 149.8

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$: 421.2491 ; trouvée : 421.2510

N-(2-Méthoxyéthyl)-1-phényl-4-(thiophén-2-yl)but-3-én-1-amine (45e)



$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOS}$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 82%

Mélange de deux diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) : 73/27

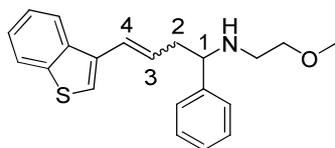
Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 2.01 (sl, 1H, NH , *majo* & *mino*), 2.47-2.97 (m, 4H, NHCH_2 , H^2 , *majo* & *mino*), 3.31 (2s, 3H, OCH_3 , *majo* & *mino*), 3.37-3.52 (m, 2H, CH_2OMe , *majo* & *mino*), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 0.7H, H^1 , *majo*), 3.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.3H, H^1 , *mino*), 5.51 (dt, $J = 11.8, 7.2$ Hz, 0.27H, H^3 , *mino*), 5.93 (dt, $J = 15.6, 7.3$ Hz, 0.73H, H^3 , *majo*), 6.45 (m, 1H, H^4 , *majo* & *mino*), 6.81-7.12 (m, 3H, *majo* & *mino*), 7.20-7.41 (m, 5H, *majo* & *mino*)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3 dia majoritaire (*E*)) : 42.5, 47.5, 59.1, 63.5, 72.4, 123.9, 125.1, 126.1, 127.3, 127.5, 127.6, 127.8, 128.8, 140.8, 144.0

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 288.1422 ; trouvée : 288.1420

4-(Benzo[b]thiophén-3-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-1-phénylbut-3-én-1-amine (45f)



C₂₁H₂₃NOS

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 95%

Mélange de deux diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) : 63/37

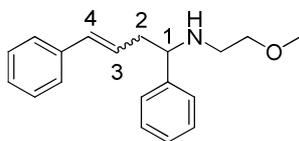
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 2.15 (sl, 1H, NH, *majo & mino*), 2.54-2.90 (m, 4H, NHCH₂, H², *majo & mino*), 3.31 (s, 3H, OCH₃, *majo & mino*), 3.37-3.53 (m, 2H, CH₂OMe, *majo & mino*), 3.71-3.85 (m, 1H, H¹, *majo & mino*), 5.82 (dt, *J* = 11.5, 7.3 Hz, 0.37H, H³, *mino*), 6.14 (dt, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 0.63H, H³, *majo*), 6.56-6.75 (m, 1H, H⁴, *majo & mino*), 7.19-7.44 (m, 8H, *majo & mino*), 7.64-7.73 (m, 0.37H, *mino*), 7.77-7.89 (m, 1.63H, *majo & mino*)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃ dia majoritaire (*E*)) : 42.3, 47.1, 58.6, 63.0, 71.8, 121.9, 122.7, 124.0, 124.2, 124.8, 127.0, 127.2, 128.3, 128.9, 130.7, 134.1, 137.6, 140.2, 143.4

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour : C₂₁H₂₄NOS : 338.1579 ; trouvée : 338.1579

N-(2-Méthoxyéthyl)-1,4-diphénylbut-3-én-1-amine (45g)



C₁₉H₂₃NO

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 98%

Mélange de deux diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) : 97/3

Huile jaune

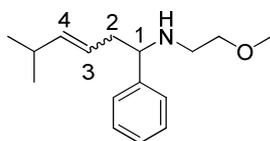
Dia majoritaire (*E*) :

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 2.28 (sl, 1H, NH), 2.63-2.77 (m, 4H, NHCH_2 , H^2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.47-3.59 (m, 2H, CH_2OMe), 3.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H^1), 6.15 (dt, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H, H^3), 6.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H^4), 7.24-7.51 (m, 10H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 42.1, 46.9, 58.5, 62.9, 71.8, 125.9, 126.8, 126.9, 127.1, 128.2, 128.3, 132.4, 137.3, 143.5 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}$: 282.1858 ; trouvée : 282.1855

N-(2-Méthoxyéthyl)-5-méthyl-1-phénylhex-3-én-1-amine (45h)



$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 \rightarrow 50/50, R = 56%

Mélange de deux diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) : 74/26

Huile jaune

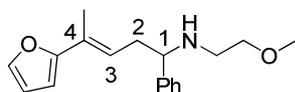
Dia majoritaire (*E*)

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 5.9$ Hz, 6H, CH_3 i-Pr), 2.09 (sl, 1H, NH), 2.22-2.39 (m, 3H, H^2 , CH i-Pr), 2.50-2.69 (m, 2H, NHCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.36-3.51 (m, 2H, CH_2OMe), 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H^1), 5.18-5.35 (m, 1H, H^3), 5.46 (dd, $J = 15.4, 6.7$ Hz, 1H, H^4), 7.38-7.14 (m, 5H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 22.6, 31.3, 41.9, 47.3, 58.7, 63.1, 72.0, 117.5, 123.5, 126.9, 127.3, 128.3, 141.3 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$: 248.2014 ; trouvée : 248.2007

(E)-4-(Furan-2-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-1-phénylpent-3-én-1-amine (45i)



$C_{18}H_{23}NO_2$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 28%

Mélange de deux diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) : 7/3

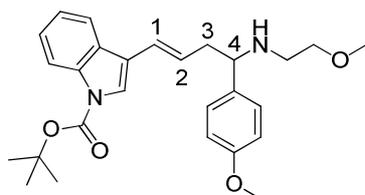
Huile jaune

RMN 1H δ (250 MHz, $CDCl_3$) : 1.81 (s, 2.1H, CH_3 , *majo*), 1.97 (s, 0.9H, CH_3 , *mino*), 2.20 (sl, 1H, NH, *majo & mino*), 2.44-2.80 (m, 4H, $NHCH_2$, H^2 , *majo & mino*), 3.31 (s, 3H, OCH_3 , *majo & mino*), 3.36-3.54 (m, 2H, CH_2OMe , *majo & mino*), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H^1 , *majo & mino*), 5.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 0.3H, H^3 , *mino*), 6.09-5.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.7H, H^3 , *majo*), 6.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.7H, *majo*), 6.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.3H, *mino*), 6.40-6.30 (m, 1H, *majo & mino*), 7.42-7.18 (m, 6H, *majo & mino*)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, $CDCl_3$, dia majoritaire (*E*)) : 13.4, 37.2, 47.1, 58.6, 63.4, 71.9, 104.7, 110.9, 121.5, 126.7, 127.0, 127.2, 127.3, 128.3, 143.6, 155.9

SM HR-ESI : m/z $[M+H]^+$ calculée pour : $C_{18}H_{24}NO_2$: 286.1807 ; trouvée : 286.1799

(*E*)-3-[4-(2-Méthoxyéthylamino)-4-(4-méthoxyphényl)but-1-ényl]-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (45j)



$C_{27}H_{34}N_2O_4$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 51%

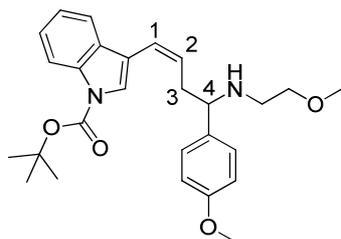
Huile jaune

RMN 1H δ (250 MHz, $CDCl_3$) : 1.49 (s, 9H, CH_3 Boc), 1.96 (sl, 1H, NH), 2.35-2.54 (m, 4H, $NHCH_2$, H^3), 3.13 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.20-3.35 (m, 2H, CH_2OMe), 3.50-3.66 (m, 4H, H^4 , $PhOCH_3$), 5.99 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 1H, H^2), 6.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^1), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02-7.20 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 27.9, 42.7, 46.9, 54.9, 58.5, 62.4, 71.8, 83.4, 113.6, 115.1, 118.7, 119.7, 122.6, 122.8, 123.3, 124.3, 127.6, 128.1, 128.7, 135.5, 149.4, 158.5 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$: 451.2597 ; trouvée : 451.2602

(Z)-3-[4-(2-Méthoxyéthylamino)-4-(4-méthoxyphényl)but-1-ényl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (45j')



$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 \rightarrow 50/50, R = 31%

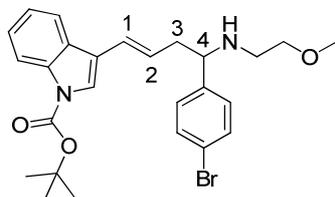
Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.68 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.01 (sl, 1H, NH), 2.51-2.88 (m, 4H, NHCH_2 , H^3), 3.30 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.35-3.51 (m, 2H, CH_2OMe), 3.68-3.83 (m, 4H, H^4 , PhOCH_3), 5.73 (dt, $J = 11.6, 7.0$ Hz, 1H, H^2), 6.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H^1), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17-7.37 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.1, 38.3, 47.0, 55.1, 58.6, 62.5, 71.9, 83.6, 113.7, 115.0, 116.9, 118.9, 120.1, 122.5, 123.4, 124.4, 128.2, 129.6, 130.4, 135.4, 149.7, 158.6 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$: 451.2597 ; trouvée : 451.2602

(E)-3-[4-(4-Bromophényl)-4-(2-méthoxyéthylamino)but-1-ényl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (45k)



Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 54%

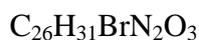
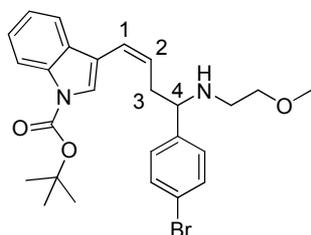
Huile jaune

RMN 1H δ (250 MHz, $CDCl_3$) : 1.65 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.09 (sl, 1H, NH), 2.49-2.73 (m, 4H, $NHCH_2$, H^3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.36-3.50 (m, 2H, CH_2OMe), 3.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H^4), 6.12 (dt, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H, H^2), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^1), 7.17-7.38 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, $CDCl_3$) : 28.0, 42.6, 47.0, 58.6, 62.5, 71.7, 83.6, 115.2, 118.6, 119.7, 120.6, 122.7, 122.9, 123.9, 124.4, 126.9, 128.7, 128.9, 131.4, 135.7, 142.7, 149.5

SM HR-ESI : m/z $[M+H]^+$ calculée pour : $C_{26}H_{32}N_2O_3Br$: 499.1596 ; trouvée : 499.1584

(Z)-3-[4-(4-Bromophényl)-4-(2-méthoxyéthylamino)but-1-ényl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (45k')



Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 50/50, R = 29%

Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 1.68 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.15 (sl, 1H, NH), 2.47-2.85 (m, 4H, NHCH_2 , H^3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.33-3.48 (m, 2H, CH_2OMe), 3.74 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H^4), 5.70 (dt, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H, H^2), 6.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H^1), 7.16-7.53 (m, 7H), 7.61 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

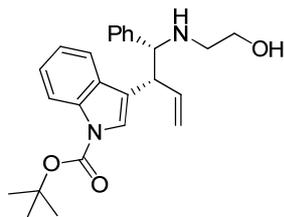
RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3) : 28.3, 38.3, 47.2, 58.8, 62.7, 71.9, 83.8, 115.2, 116.9, 119.1, 120.8, 122.7, 123.5, 124.6, 129.1, 130.4, 131.5, 134.9, 142.7, 149.8

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$: 499.1596 ; trouvée : 499.1591

Procédure générale d'allylation d'imines dérivées de l'éthanol amine

À une solution de Cp_2ZrCl_2 (2,5 éq, 2,5 mmol, 730 mg) dans le THF (12 mL) est ajoutée goutte à goutte à -78°C du $n\text{-BuLi}$ (2,5M dans l'hexane, 5 éq, 5 mmol, 3 mL). Le milieu est agité à cette température pendant 1 heure. L'éther allylique (2,5 éq, 2,5 mmol) est ajouté goutte à goutte, en solution dans le THF (1 mL). La réaction est laissée remonter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est alors refroidi à 0°C et du $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2,5 éq, 2,5 mmol, 908 mg) est ajouté en une seule fois. Après 30 minutes l'imine (1 éq, 1 mmol) en solution dans le THF (1 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. La réaction est hydrolysée pendant 30 minutes avec 10 mL d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec 10 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est neutralisée avec une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 puis ré-extraite avec 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées 2 fois avec 10mL d'une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 , séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées. Les bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie flash sur gel de silice.

3-[(syn)-1-(2-Hydroxyéthylamino)-1-phénylbut-3-én-2-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (46a)



$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 0/100, R = 70%

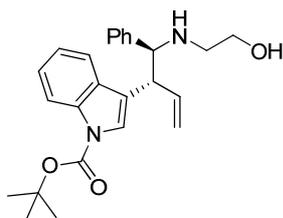
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.63 (s, 9H, CH₃ Boc), 2.34 (sl, 2H, NH, OH), 2.50 (m, 2H, NHCH₂), 3.24-3.48 (m, 2H, CH₂OH), 3.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H²), 4.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H¹), 4.80-4.94 (m, 2H, H⁴), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.8 Hz, 1H, H³), 7.14-7.34 (m, 7H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 28.2, 48.5, 48.8, 60.9, 65.7, 83.7, 115.5, 116.8, 119.7, 119.9, 122.5, 123.6, 124.6, 127.5, 128.3, 129.6, 135.7, 137.2, 141.5, 149.7 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour : C₂₅H₃₁M₂O₃ : 407.2335 ; trouvée : 407.2354

3-[(anti)-1-(2-Hydroxyéthylamino)-1-phénylbut-3-én-2-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (46a')



C₂₅H₃₀N₂O₃

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 0/100, R = 17%

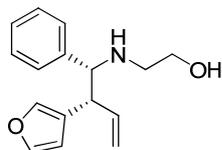
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.59 (s, 9H, CH₃ Boc), 2.43 (sl, 2H, NH, OH), 2.52-2.61 (m, 2H, NHCH₂), 3.40-3.61 (m, 2H, CH₂OH), 3.78 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H²), 4.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H¹), 5.10-5.24 (m, 2H, H⁴), 6.13 (dt, *J* = 17.1, 9.3 Hz, 1H, H³), 7.06-7.29 (m, 8H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 28.3, 49.05, 49.09, 61.3, 65.7, 83.6, 115.2, 118.0, 119.5, 120.7, 122.3, 123.3, 124.3, 127.2, 127.9, 128.2, 129.8, 137.4, 141.6, 149.8 (1 carbone est manquant)

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour : C₂₆H₃₃N₂O₃ : 421.2491 ; trouvée : 421.2474

2-((syn)-2-(Furan-3-yl)-1-phénylbut-3-énylamino)éthanol (46b)



C₁₆H₁₉NO₂

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 0/100, R = 84%

Mélange *syn/anti* : 72/28

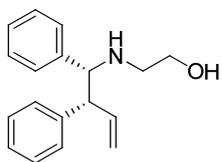
Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 2.45-2.60 (m, 2H, NHCH₂, *majo & mino*), 2.78 (sl, 2H, NH, OH, *majo & mino*), 3.34-3.63 (m, 3H, CH₂OH, H², *majo & mino*), 3.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H¹, *majo & mino*), 4.88 (m, 1.44H, H⁴, *majo*), 5.19 (m, 0.56H, H⁴, *mino*), 5.70 (ddd, J = 17.0, 10.2, 7.6 Hz, 0.72H, H³, *majo*), 5.96 (m, 0.56H, H³, *mino*, CH_{furyl}, *mino*), 6.29 (s, 0.72H, CH_{furyl}, *majo*), 6.95 (s, 0.28H, CH_{furyl}, *mino*), 7.12-7.41 (m, 6.72H, *majo & mino*)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃ dia majoritaire *cis*) : 47.3, 48.8, 60.8, 66.6, 109.7, 116.6, 124.3, 127.4, 128.0, 128.1, 137.5, 140.0, 141.0, 143.1

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour : C₁₆H₂₀NO₂ : 258.1494 ; trouvée : 258.1505

2-((syn)-1,2-Diphénylbut-3-énylamino)ethanol (46c)



C₁₈H₂₁NO

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 0/100, R = 83%

Mélange *syn/anti* : 81/19

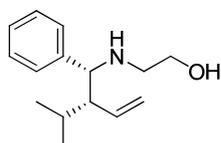
Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 2.06 (sl, 2H, NH, OH, *majo & mino*), 2.45-2.72 (m, 2H, NHCH_2 , *majo & mino*), 3.27-3.64 (m, 3H, CH_2OH , H^2 , *majo & mino*), 3.84 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.19H, H^1 , *mino*), 3.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.81H, H^1 , *majo*), 4.68-4.92 (m, 1.62H, H^4 , *majo*), 5.16-5.32 (m, 0.38H, H^4 , *mino*), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 8.0$ Hz, 0.81H, H^3 , *majo*), 6.18 (dt, $J = 17.1, 9.9$ Hz, 0.19H, H^3 , *mino*), 6.88-7.46 (m, 10H, *majo & mino*)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3 dia majoritaire *syn*) : 48.8, 57.4, 60.8, 67.2, 116.6, 126.9, 127.4, 128.2, 128.27, 128.35, 128.8, 138.7, 141.4 (1 carbone manquant)

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$: 268.1701 ; trouvée : 268.1696

2-((*syn*)-2-Isopropyl-1-phénylbut-3-énylamino)éthanol (46d)



$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 \rightarrow 0/100, R = 72%

Mélange *syn/anti* : 7/3

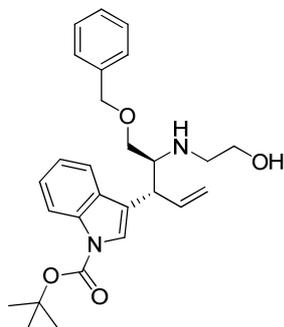
Huile jaune

RMN ^1H δ (250 MHz, CDCl_3) : 0.77 (m, 3.9H, CH_3 i-Pr, *majo*, 2 CH_3 i-Pr, *mino*), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 2.1H, CH_3 i-Pr, *majo*), 1.24-1.40 (m, 0.3H, CH i-Pr, *mino*), 1.73 (hex, $J = 6.7$ Hz, 0.7H, CH i-Pr, *majo*), 2.08-2.21 (m, 1H, H^2 , *majo & mino*), 2.33-2.64 (m, 2H, NHCH_2 , *majo & mino*), 2.75 (sl, 2H, NH, OH, *majo & mino*), 3.36-3.64 (m, 2.3H, CH_2OH , *majo & mino*, H^1 , *mino*), 3.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.7H, H^1 , *majo*), 4.84-5.03 (m, 1.4H, H^4 , *majo*), 5.10-5.47 (m, 1.3H, H^4 , *mino*, H^3 , *majo*), 5.71 (dt, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 0.3H, H^3 *mino*), 7.12-7.36 (m, 5H, *majo & mino*)

RMN ^{13}C δ (63 MHz, CDCl_3 dia majoritaire *cis*) : 19.1, 21.7, 27.6, 48.7, 57.1, 60.9, 62.8, 117.7, 126.9, 128.0, 128.2, 136.7, 141.5

SM HR-ESI : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}$: 234.1858 ; trouvée : 234.1852

3-[*anti*]-5-(Benzyloxy)-4-(2-hydroxyéthylamino)pent-1-én-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (46e)



C₂₇H₃₄N₂O₄

Éluant : éther de pétrole/AcOEt : 80/20 → 0/100, R = 69%

Mélange *syn/anti* : 83/17

Huile jaune

RMN ¹H δ (250 MHz, CDCl₃) : 1.67 (s, 9H, CH₃ Boc, *majo & mino*), 2.45 (sl, 2H, NH, OH, *majo & mino*), 2.73-2.86 (m, 2H, NHCH₂, *majo & mino*), 3.12-3.28 (m, 1H, H¹, *majo & mino*), 3.45-3.59 (m, 4H, CH₂OH, CH₂OBn, *majo & mino*), 3.79 (t, *J* = 8.4 Hz, 0.17H, H², *mino*), 3.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.83H, H², *majo*), 4.39 (s, 0.34H, OCH₂Ph, *mino*), 4.47 (s, 1.66H, OCH₂Ph, *majo*), 5.09-5.25 (m, 2H, H⁴, *majo & mino*), 6.10 (dt, *J* = 17.4, 9.7 Hz, 1H, H³, *majo & mino*), 7.38-7.15 (m, 7H, *majo & mino*), 7.45 (s, 1H, *majo & mino*), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, *majo & mino*), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *majo & mino*)

RMN ¹³C δ (63 MHz, CDCl₃) : 28.2, 43.3, 48.8, 59.8, 60.9, 69.9, 73.3, 83.8, 115.4, 117.3, 119.5, 120.2, 122.5, 123.2, 124.6, 127.8, 127.9, 128.4, 129.9, 135.6, 136.9, 137.9, 149.7

SM HR-ESI : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour : C₂₇H₃₅N₂O₄ : 451.2597 ; trouvée : 451.2609

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.
- 2 Negishi, E.; Cederbaum, F.E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.
- 3 Watt, G.W.; Drummond, F.O. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5926.
- 4 Thanedar, S.; Faron, M.F. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 235, 65.
- 5 Denhez, C.; Médégar, S.; Hélio, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2945.
- 6 Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3519.
- 7 Takahashi, T.; Kageyama, M.; Denisov, V.; Hara, R.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 687.
- 8 Kasai, K.; Liu, Y.; Hara, R.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **1998**, 1989.
- 9 Takahashi, T.; Kitora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Organometallics* **1994**, 13, 4183.
- 10 Luker, T.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 785.
- 11 Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1672.
- 12 Takahashi, T.; Tsai, F.Y.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4994.
- 13 a) Hart, D.W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115 ; b) Hart, D.W.; Blackburn, T.F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 679 ; c) Labinger, J.A.; Schwartz, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.
- 14 Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853.
- 15 Drouet, K.E.; Theodorakis, E.A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1987.
- 16 Harada, S.; Taguchi, T.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Hanzawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1696.
- 17 Kakuuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1547.
- 18 Hanzawa, Y.; Tabuchi, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6249.
- 19 Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1308.
- 20 Zheng, B.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6247.
- 21 Wan, S.; Green, M.E.; Park, J.-H.; Floreancig, P.E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5385.
- 22 Xiao, Q.; Floreancig, P.E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1139.
- 23 DeBenedetto, M.V.; Green, M.E.; Wan, S.; Park, J.-H.; Floreancig, P.E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 835.

- 24 Spletstoser, J.T.; White, J.M.; Tunoori, A.R.; Georg, G.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3408.
- 25 Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 825.
- 26 Yoshifuji, M.; Loots, M.J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1303.
- 27 Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1805.
- 28 Wipf, P.; Kendall, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1779.
- 29 Thompson, C.F.; Jamison, T.F.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9974.
- 30 Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C.R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5122.
- 31 Wipf, P.; Kendall, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2773.
- 32 Van Horn, D.E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252.
- 33 Kondakov, D.Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1577.
- 34 Huang, Z.; Tan, Z.; Novak, T.; Zhu, G.; Negishi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 539.
- 35 Liang, B. Negishi, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 193.
- 36 Joosten, A.; Soueidan, M.; Denhez, C.; Harakat, D.; Hé lion, F.; Namy, J.-L.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Organometallics* **2008**, 27, 4152.
- 37 Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4887.
- 38 Ahari, M.; Joosten, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2008**, 61.
- 39 Delaye, P.-O.; Pradhan, T.K.; Lambert, É; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3395.
- 40 Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2473.
- 41 Pfaltz, A.; Drury, W.J. *PNAS* **2004**, 101, 5723.
- 42 Dang, T.P.; Kahan, H.B. *J. Chem. Soc. D., Chem. Com.* **1971**, 481.
- 43 Knowles, W.S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 3.
- 44 Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15.
- 45 Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339.
- 46 Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 3, 169.
- 47 Williams, J.M.J. *Synlett* **1996**, 8, 705.
- 48 Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336.
- 49 Kealy, T.J.; Pauson, P.L. *Nature* **1951**, 168, 1039.
- 50 Arrayás, R.G; Adrio, J.; Carretero, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7674.
- 51 Dai, L.-X.; Tu, T.; You, S.-L.; Deng, W.-P.; Hou, X.-L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 659.
- 52 Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405.
- 53 Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 160.

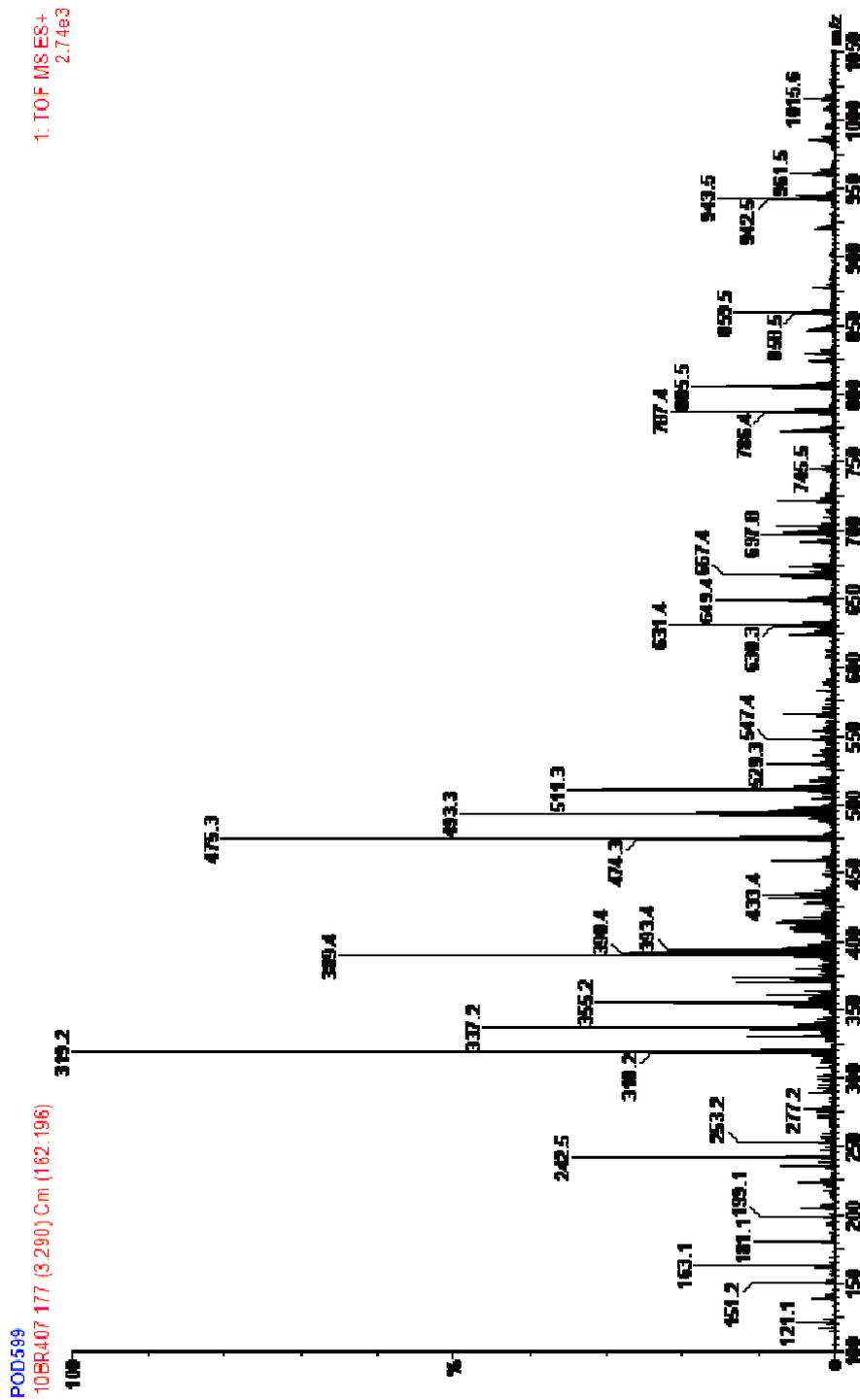
- 54 Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H.B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568.
- 55 García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3679.
- 56 Sammakia, T.; Latham, H.A.; Schaad, D.R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 10.
- 57 Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijjani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062.
- 58 Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3212.
- 59 a) Richards, C.J.; Damalidis, T.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B. *Synlett* **1995**, 74 ; b) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79.
- 60 Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, 128.
- 61 Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P.J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4209.
- 62 Ahern, T.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P.J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7596.
- 63 Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387.
- 64 Trost, B.M.; Strege, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1650.
- 65 a) Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395 ; b) Trost, B.M.; Crawley, M.L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
- 66 Steinhagen, H.; Reggelin, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2108.
- 67 Saitoh, A.; Achiwa, K.; Tanaka, K.; Morimoto, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4227.
- 68 Ahari, M. thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne **2008**.
- 69 Hoge, B.; Panne, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 9025.
- 70 You, S.-L.; Hou, H.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1495.
- 71 You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Yu, Y.-H.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4684.
- 72 *Peptides: Chemistry and Biology* ; Sewald, N.; Jakubke, H.D. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**.
- 73 Scherega, H.A. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 195.
- 74 Gibson, S.E.; Guillo, N.; Tozer, M.J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 585.
- 75 Karoyan, P.; Sagan, S.; Lequin, O.; Quancard, J.; Lavielle, S.; Chassaing, G. *Targets Heterocycl. Syst.* **2004**, 8, 216.
- 76 Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390.
- 77 Bajgrowicz, J.; El Achquar, A.; Roumestant, M.-L.; Pigière, C. *Heterocycles* **1986**, 24, 2165.

- 78 Kawabata, T.; Kawakami, S.; Majumdar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13012.
- 79 Moss, W.O.; Jones, A.C.; Wisedale, R.; Mahon, M.F.; Molloy, K.C.; Bradbury, R.H.; Hales, N.J.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2615.
- 80 Flamant-Robin, C.; Wang, Q.; Chiaroni, A.; Sasaki, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10475.
- 81 Karoyan, P.; Quancard, J.; Vaissermann, J.; Chassaing, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2256.
- 82 Mooiver, H.H.; Hiemstra, H.; Fortgens, H.P.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3285.
- 83 Esch, P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 759.
- 84 Damour, D.; Pulicani, J.P.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. *Synlett* **1999**, 6, 786.
- 85 Bazak, A.; Bag, S.S.; Rudra, K.R.; Barman, J.; Dutta, S. *Chem. Lett.* **2002**, 710.
- 86 Jonas, M.; Blechert, S.; Steckhan, E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6896.
- 87 Jones, R. C. F.; Howard, K. J.; Snaith, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1707.
- 88 Collado, I.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011.
- 89 Ohta, T.; Hosoi, A.; Kimura, T.; Nozoe, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2091.
- 90 Collado, I.; Ezquerro, J.; Vaquero, J. J.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8037.
- 91 Avenozza, A.; Barriobero, J.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2889.
- 92 a) Quancard, J.; Karoyan, P.; Lequin, O.; Wenger, E.; Aubry, A.; Lavielle, S.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 623 ; b) Mothes, C.; Larregola, M.; Quancard, J.; Goasdoué, N.; Lavielle, S.; Chassaing, G.; Lequin, O.; Karoyan, P. *ChemBioChem* **2010**, 11, 55.
- 93 Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Bhattacharyya, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1085.
- 94 Jang, T.S.; Keum, G.; Kang, S.B.; Chung, B.Y.; Kim, Y. *Synthesis* **2003**, 775.
- 95 Gao, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 60, 8136.
- 96 Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1295.
- 97 Sato, A.; Ito, H.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8381.
- 98 Wipf, P.; Pierce, J.G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3537.
- 99 Chino, M.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1994**, 5, 359.
- 100 Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115.
- 101 a) Latipov, S.K.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1538 ; b) Seco, J.S.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.

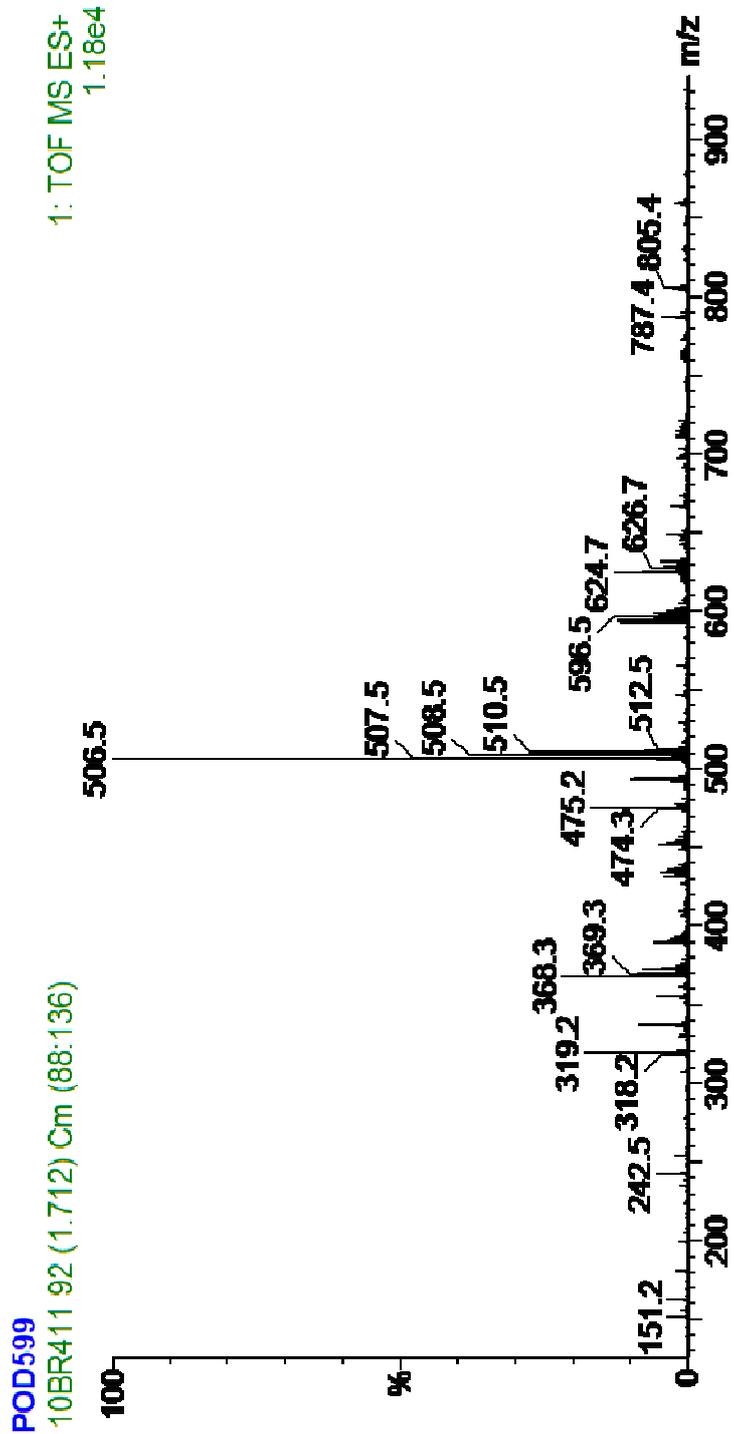
- 102 Czech, B.P.; Bartsch, R.A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4076.
- 103 Ram, S.; Spicer, L.D. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 515.
- 104 Mothes, C.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6706.
- 105 a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207 ; b) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. dans *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; chapitre 10.
- 106 Buse, C.T.; Heathcock, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1685.
- 107 Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 30.
- 108 Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7107.
- 109 Hayashi, T.; Kabeta, K.; Hamachi, I.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2865.
- 110 Denmark, S.E.; Almstead, N.G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5130 ; Denmark, S.E.; Hosoi, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5133.
- 111 Mikami, K.; Kawamoto, K.; Loh, T.P.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1161.
- 112 Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 12, 1895.
- 113 a) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115 ; b) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7778.
- 114 Maeta, H.; Hasegawa, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1993**, 5, 341.
- 115 Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 51, 7873.
- 116 Ito, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 33, 5829.
- 117 Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 26, 3769.
- 118 Ito, H.; Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5469.
- 119 Ito, H.; Kuroi, H.; Ding, H.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6623.
- 120 Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3302.
- 121 Fujita, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2550.
- 122 Kasatkin, A.N.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9353.
- 123 Kasatkin, A.N.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6211.
- 124 Thomas, E.; Kasatkin, A.N.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9181.
- 125 Chinkov, N.; Levin, A.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 465.
- 126 Bondzic, B.P.; Farwick, A.; Liebich, J.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3723.
- 127 Young, A.J.; White, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14090.
- 128 Huber, J.D.; Perl, N.R.; Leighton, J.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3039.

- 129 Yanagisawa, A.; Ogasawara, K.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1996**, 367.
- 130 Basak, S.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4169.
- 131 Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.
- 132 Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5376 ; b)
Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 117.
- 133 *Purification of Laboratory Chemicals*, Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L., Ed.;
Butterworth-Heinemann, **2003**.
- 134 Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509.
- 135 Krasoskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890.
- 136 Buchwald, S.L.; LaMaire, S.J.; Nielsen, R.B.; Watson, B.T.; King, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.
- 137 Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4717.
- 138 Molinaro, C.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 129.
- 139 Haynes, R.K.; Lam, W. W.-L.; Yeung, L.-L.; Williams, I.D.; Ridley, A.C.; Starling, S.M.; Vonwiller, S.C.; Hambley, T.W.; Lelandais, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4552.

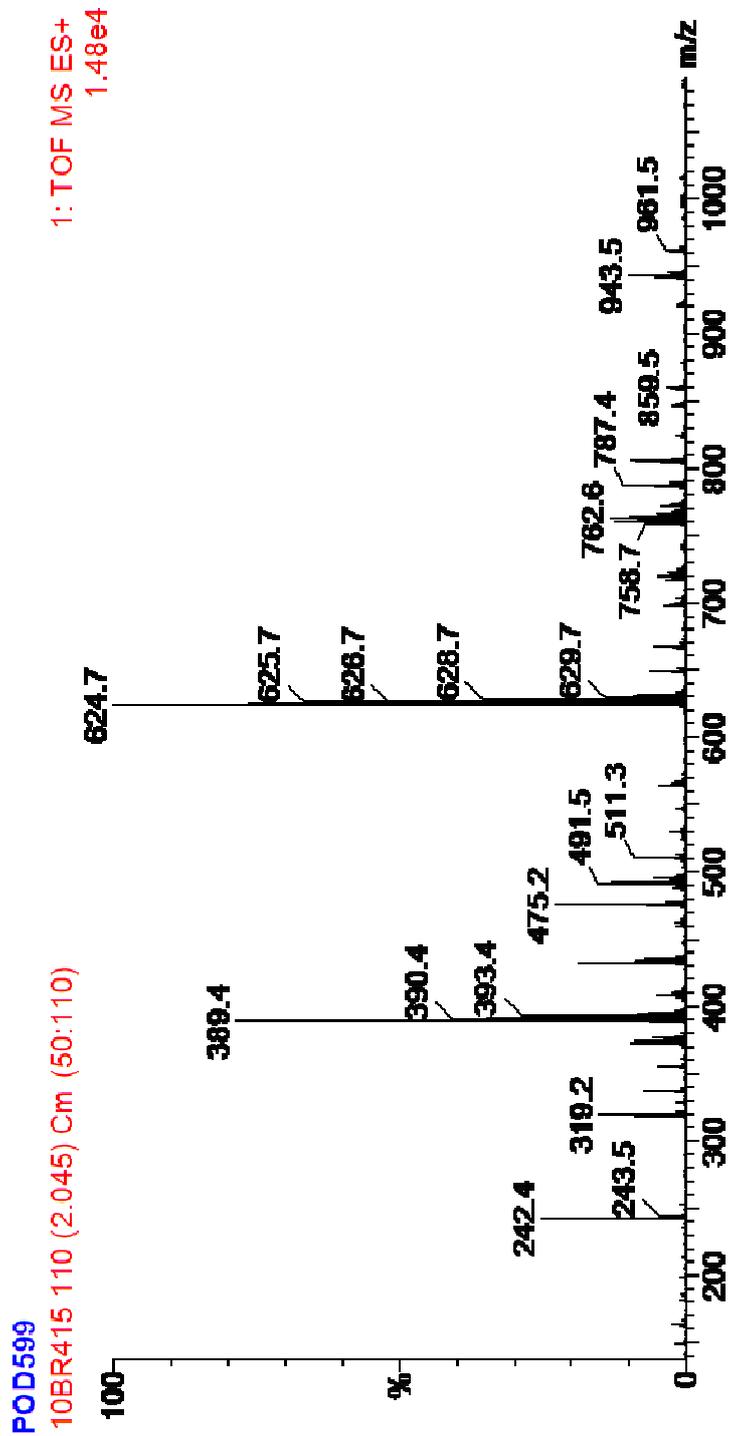
ANNEXES



annexe 1 : spectre SM avant ajout de Zn(OTf)₂



annexe 2 : spectre SM après ajout de Zn(OTf)₂ et de l'imine



annexe 3 : spectre SM de la réaction finie

Résumé

Ce mémoire traite de l'utilisation de zirconocènes pour la synthèse asymétrique de pyrrolidines et l'allylation d'imines.

La première partie de ce travail est consacrée à l'application de la séquence hydrozirconation/cyclisation à la synthèse de ligands à squelette pyrrolidinique pour la catalyse asymétrique. Une série de ligands incorporant des motifs ferrocényle à chiralité planaire contrôlée a été préparée et testée sur la réaction de Tsuji-Trost.

La deuxième partie traite d'une autre application de cette méthode, cette fois-ci pour la préparation d'analogues contraints d'acides aminés. Les analogues de la phénylalanine et du tryptophane ont été synthétisés sous forme optiquement pure. La préparation du dérivé du tryptophane a nécessité l'élaboration d'une méthodologie permettant de générer un allylmétal portant directement le groupement indole.

La dernière partie concerne la généralisation de cette méthodologie utilisant le zirconium à bas degré d'oxydation (Zr^{II}). Des allylzirconocènes portant plusieurs groupements hétéroaromatiques ont ainsi été préparés et couplés avec des imines. Une modulation de l'imine permet un contrôle inédit de la régiochimie de l'attaque α/γ .

Mots-clefs : *zirconocènes, allylation, imines, pyrrolidines, ligands, acides aminés, sélectivité.*

Abstract

This memory deals with the use of zirconocenes for the asymmetric synthesis of pyrrolidines and the allylation of imines.

In the first part of this work, the hydrozirconation/cyclization sequence has been applied to the preparation of pyrrolidine-based ligands for asymmetric catalysis. A range of ligands incorporating ferrocenyl moieties with controlled planar chirality has been prepared in this way, and tested in Tsuji-Trost reaction.

In the second part, another application is presented: the synthesis of constrained amino-acids analogs. Thus, phenylalanine and tryptophane analogs were prepared in the optically pure form. The synthesis of the tryptophane derivative required the development of a new protocol for generating allylzirconocene bearing indole moieties.

The last part concerns the generalization of this methodology using low valent zirconium chemistry (Zr^{II}). A number of allylzirconocenes bearing heteroaromatic groups have been prepared and coupled with imines. An unprecedented control of α/γ regiochemistry was achieved, depending on the imine structure.

Keywords: *zirconocenes, allylation, imines, pyrrolidines, ligands, amino-acids, selectivity.*