

Université de Montréal

**Synthèse stéréosélective de pipéridines et d'indolizidines
polyhydroxylés: Application vers la synthèse de la (+)-
castanospermine**

par

Nancy Labbé-Giguère

Département de Chimie

Facultés des arts et sciences

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc)
en Chimie

Mars, 2007



© Nancy Labbé-Giguère, 2007

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulée :

Synthèse stéréosélective de pipéridines et d'indolizidines polyhydroxylés: Application vers
la synthèse de la (+)-castanospermine

Présenté par :
Nancy Labbé-Giguère

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Shawn Collins, membre du jury

Résumé

Ce mémoire présente les travaux sur la synthèse de pipéridines et d'indolizidines polyhydroxylés (azasucres) à partir d'une réaction d'addition nucléophile sur des sels de *N*-iminopyridinium chiraux.

Dans le premier chapitre, nous exposons les précédents sur la synthèse de pipéridines et d'indolizidines polyhydroxylées. Nous introduisons ensuite les travaux du groupe Charette sur la préparation de 1,2-dihydropyridines 2-substituées et leur réactivité avec l'oxygène singulet. Nous décrivons aussi une approche rétrosynthétique pour la synthèse d'analogues de la castanospermine.

Dans le second chapitre, nous décrivons une étude modèle qui a été effectuée afin d'optimiser plusieurs étapes de la synthèse des analogues de la castanospermine. Aussi, nous décrivons les améliorations portées à la synthèse de 1,2-dihydropyridine-2-substituée diastéréomériquement enrichie dont le substituant à la position 2 est une chaîne alkyle.

Dans le troisième chapitre, nous présentons la synthèse d'un synthon chiral non racémique qui sera un intermédiaire clé lors de la synthèse des analogues 1-déoxy de la castanospermine.

Dans le quatrième chapitre, nous exposons 3 synthèses d'indolizidines polyhydroxylées (1-déoxycastanospermine et deux autres stéréoisomères) à partir d'un intermédiaire commun. Finalement, les approches synthétiques pour réaliser la synthèse totale de la (+)-castanospermine seront résumées. Les résultats seront montrés en premier et de nouvelles idées seront ensuite proposées pour compléter cette synthèse.

Mots-clés : Sel de pyridinium, Dihydropyridine, Pipéridinol, 1-déoxycastanospermine, Castanospermine, Azasucres

Abstract

This Master's thesis presents research work that has been performed for the synthesis of polyhydroxylated piperidines and indolizidines (azasugars) by nucleophilic additions to chiral *N*-iminopyridinium salts.

In the first chapter, we present previous syntheses of polyhydroxylated piperidines and indolizidines. We then introduce work of the Charette group for the preparation of 2-substituted 1,2-dihydropyridines and their reactivity with singlet oxygen. We also describe a retrosynthetic approach for the synthesis of analogues of the castanospermine.

In the second chapter, we describe a model study, which was carried out in order to optimize several stages of the synthesis of the analogues of the castanospermine. Also, we describe an improvement carried to the synthesis of enantioenriched 2-substituted-1,2-whose substituent at the position 2 is an alkyl chain.

In the third chapter, we present the synthesis of a non-racemic chiral building block which that was a key intermediate for the synthesis of the analogues 1-deoxy of (+)-castanospermine.

In the last chapter, we expose 3 syntheses of polyhydroxylated indolizidines (1-deoxycastanospermine and two others stereoisomers) starting from a common intermediary. Finally, our retrosynthetic approaches towards the synthesis of (+)-castanospermine is described. Our results in each synthetic route are presented followed by new ideas to help complete the total synthesis.

Keywords : Pyridinium salts, Dihydropyridine, Piperidinol, 1-Deoxycastanospermine, Castanospermine, Azasugars

Table des matières

Résumé	III
Table des matières.....	V
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures	IX
Liste des schémas.....	X
Liste des abréviations.....	XIII
Remerciements.....	XXIII
Chapitre 1 : Introduction aux azasucres	1
1.1 Définition d'azasucres	1
1.2 Isolement et propriétés biologiques des pipéridines et des indolizidines polyhydroxylées.....	2
1.3 Préparation de pipéridines polyhydroxylées	5
1.4 Préparation d'indolizidines polyhydroxylées.....	12
1.5 Travaux antérieurs du groupe Charette sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées	36
1.6 Cycloaddition [4+2] entre l'oxygène singulet et les dihydropyridines	44
1.7 Objectifs du projet de recherche.....	48
1.8 Analyse rétrosynthétique des analogues de la castanospermine	49
Chapitre 2 : Développement d'une méthodologie pour la synthèse de pipéridines polyhydroxylées.....	51
2.1 Objectifs de la méthodologie.....	51
2.2 Optimisation de la formation de la (<i>R</i>)-2-propyl dihydropyridine	51
2.3 Dihydroxylation du tétrahydropyridinol	55
2.4 Formation et ouverture de l'époxyde dérivé du tétrahydropyridinol	61
2.5 Conclusion	71
Chapitre 3 : Synthèse du synthon chiral utilisé pour la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées.....	73

3.1 Introduction	73
3.2 Synthèse de la dihydropyridine	73
3.3 Résultat du tandem photooxygénation-réduction avec alane	78
3.4 Conclusion	79
Chapitre 4 : Synthèse totale des analogues 1-déoxy de la castanospermine	81
4.1 Synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine	81
4.2 Synthèse de la 1-déoxycastanospermine	85
4.3 Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine	100
4.4 Progrès vers la synthèse de la (+)-castanospermine	102
Conclusion.....	114
Partie expérimentale.....	115
Notes générales	116
Synthèses et caractérisations des produits.....	119

Liste des tableaux

Tableau 1. Résultats de l'addition d'organométalliques sur le sel de pyridinium dérivé de la <i>N</i> -méthylbenzamide	39
Tableau 2. Résultats de l'addition d'organométalliques sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide chiral 7	42
Tableau 3. Optimisation du tandem photooxygénation avec le bleu de méthylène et réduction avec AlH_3	48
Tableau 4. Effet de la température sur les sélectivités lors de l'addition de <i>n</i> -PrMgCl sur le sel de pyridinium.....	52
Tableau 5. Effet de la température sur les sélectivités lors de l'addition de <i>n</i> -PrMgBr sur le sel de pyridinium.....	54
Tableau 6. Optimisation de la dihydroxylation de l'alcool allylique 20	57
Tableau 7. Optimisation de la dihydroxylation (temps réactionnel)	58
Tableau 8. Optimisation de la formation de l'époxyde 26	65
Tableau 9. Tentative d'époxydation des alcools allyliques 23, 28, 29 et 30	69
Tableau 10. Optimisation de l'ouverture de l'époxyde 32	71
Tableau 11. Optimisation de la préparation de l'organomagnésien pour la formation de la dihydropyridine 42	76
Tableau 12. Optimisation de la température d'addition du réactif de Grignard 41 sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 7	77
Tableau 13. Effet de la température sur la régio- et diastéréosélectivité de l'addition de l'organocuprate sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 7	78
Tableau 14. Optimisation du tandem photooxygénation de la dihydropyridine 42 et réduction avec l'alane	79
Tableau 15. Optimisation de la formation de l'époxyde 45	82
Tableau 16. Optimisation de l'ouverture de l'époxyde 50 avec le benzoate de sodium.....	89
Tableau 17. Optimisation du sel d'acides carboxyliques pour l'ouverture de l'époxyde 50	90

Tableau 18. Effet de l'ajout de LiOTf sur l'ouverture de l'époxyde 50 par des sels dérivés de plusieurs acides carboxyliques.	91
Tableau 19. Optimisation du solvant pour la réaction d'ouverture de l'époxyde 50 par le benzoate de sodium en présence de LiOTf	92
Tableau 20. Optimisation du solvant pour la réaction d'ouverture de l'époxyde 38 avec le formate de sodium	93
Tableau 21. Optimisation du solvant pour la réaction d'ouverture de l'époxyde 50 avec le benzoate de lithium.....	94
Tableau 22. Optimisation de la préparation de la dihydropyridine 68	107

Liste des figures

Figure 1. Structure chimique de Zavesca®	1
Figure 2. Illustration des différentes familles d'azasucres.....	1
Figure 3. Exemples de pipéridines polyhydroxylées naturelles.....	2
Figure 4. Structure de la (+)-castanospermine	3
Figure 5. Structure des stéréoisomères de la castanospermine	4
Figure 6. Structure d'analogues désoxygénés de la (+)-castanospermine.....	5
Figure 7. Comparaison entre la structure du glucose et de la 1-déoxynojirimycin.....	6
Figure 8. Structure des pipéridines polyhydroxylées synthétisées par Meyers.....	31
Figure 9. Structures des substrats modèles (pipéridines 16, 17, 18).....	51
Figure 10. Stéréochimie relative des pipéridines polyhydroxylées	55
Figure 11. Relation entre la constante de couplage et l'angle dièdre de 2 protons	59
Figure 12. Valeur typique des constantes de couplage observées pour les cyclohexanes ...	60
Figure 13. Confirmation de la stéréochimie du triol 22	61
Figure 14. Conformation de la stéréochimie du triol 46	83
Figure 15. Structure de l'ester observé par LCMS et CCM (ester benzoïque).	88
Figure 16. Confirmation de la stéréochimie du triol 51	95
Figure 17. Confirmation de la stéréochimie de l'ouverture d'époxyde.....	98
Figure 18. Confirmation de la stéréochimie de l'amino-alcool 57	102
Figure 19. Illustration de l'état de transition conduisant au diol vicinal	104

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Takahata.....	7
Schéma 2. Méthodes de synthèses des azasucres	8
Schéma 3. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par O'Doherty.....	9
Schéma 4. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Marazano	10
Schéma 5. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Comins.....	11
Schéma 6. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Streith.....	12
Schéma 7. Synthèse de la (+)-castanospermine par Denmark.	15
Schéma 8. Synthèse de la (+)-castanospermine par Mariano	17
Schéma 9. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Richardson.....	19
Schéma 10. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Chan.....	20
Schéma 11. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Martin	21
Schéma 12. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Yoda	23
Schéma 13. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Izquierdo.....	25
Schéma 14. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Patil.....	26
Schéma 15. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Patil.....	28
Schéma 16. Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine par Richardson	30
Schéma 17. Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine par Meyers	32
Schéma 18. Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine par Zhou.....	33
Schéma 19. Synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine par Majewski	35
Schéma 20. Synthèse de la <i>ent</i> -1-déoxy-6,7-diépicastanospermine par Koskinen	36
Schéma 21. Transformations d'amides en divers groupements fonctionnels.....	37
Schéma 22. Intermédiaires impliqués lors de la formation du sel de pyridinium	38
Schéma 23. Formation régiosélective de 1,2-dihydropyridines 2-substituées	40
Schéma 24. Structure de l'amide chiral 7 et de l'intermédiaire réactionnel expliquant la diastéréosélectivité avec le sel de pyridinium chiral.....	41
Schéma 25. Photooxygénation d'une dihydropyridine et réduction de l'endoperoxyde avec un thiol	44

Schéma 26. Formation de <i>trans</i> -2-pipéridin-3-ol par photooxygénation et réduction de l'endoperoxyde avec le cyanoborohydrure de sodium	45
Schéma 27. Synthèse de tétrahydropyridinols 2,5- <i>trans</i> -disubstitués par photooxygénation-addition d'éthers d'énols silylés	46
Schéma 28. Photooxygénation de la dihydropyridine 10 avec le rose de bengale et réduction avec AlH ₃	47
Schéma 29. Analyse rétrosynthétique des analogues de la castanospermine	50
Schéma 30. Stratégie pour la synthèse des pipéridines 16 et 18	61
Schéma 31. Explication de la stéréochimie obtenue pour la réaction d'ouverture d'époxyde en fonction du groupement protecteur sur l'azote	62
Schéma 32. Conformation de l'époxyde favorisée lorsque la pipéridine est protégée avec un carbamate ou un amide	63
Schéma 33. Résultats de l'ouverture de l'époxyde 26	66
Schéma 34. Intermédiaire réactionnel impliqué dans l'ouverture régiosélective de l'époxyde 26	67
Schéma 35. Hypothèse expliquant la plus faible réactivité de l'époxyde 26	67
Schéma 36. Résumé de la synthèse de pipéridines polyhydroxylées	72
Schéma 37. Synthèse des précurseurs du réactif de Grignard	74
Schéma 38. Synthèse des précurseurs du réactif de Grignard	74
Schéma 39. Tentative de formation du bromure de 3-(benzyloxypropyl)magnésium via l'organolithien.....	75
Schéma 40. Explication de la régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde 26 en milieu acide	84
Schéma 41. Synthèse de l'époxyde 45	85
Schéma 42. Résultats préliminaires de l'ouverture régiosélective de l'époxyde 45	86
Schéma 43. Formation de l'époxyde 50	87
Schéma 44. Exemple de formation de cycle indolizidines.....	96
Schéma 45. Structure du produit obtenu lors de la déprotection du benzamide 51 en milieu acide	97

Schéma 46. Première rétrosynthèse de la (+)-castanospermine.....	103
Schéma 47. Formation de diol vicinal par addition d'allyle métal sur un aldéhyde	104
Schéma 48. Résumé des essais pour la formation de la dihydropyridine.....	105
Schéma 49. Deuxième rétrosynthèse de la (+)-castanospermine.....	106
Schéma 50. Début de la synthèse de la (+)-castanospermine	108
Schéma 51. Troisième rétrosynthèse de la (+)-castanospermine	109
Schéma 52. Exemples de réduction du phényle par Birch-Ozonolyse	109
Schéma 53. Début de la synthèse de la (+)-castanospermine	111
Schéma 54. Synthèse de l'intermédiaire 72.....	111
Schéma 55. Future plan pour la synthèse de la (+)-castanospermine	112
Schéma 56. Perspectives futures pour la synthèse de la (+)-castanospermine	113

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
Å	angström
Ac	acétyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
anal.	analyse élémentaire
AL	acide de Lewis
anh.	anhydre
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
APPI	photoionisation à pression atmosphérique
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbone

BOX	bis(oxazoline)
BPE	1,2-bis(phospholano)éthane
br	large
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/mL ou cyclo
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat	catalytique
Cbz	carbobenzyloxy
CCM	chromatographie sur couche mince
cm	centimètre
COD	1,5-cyclooctadiène
conv.	conversion
conc.	concentré
d	doublet
D-	dextrogyre
dba	<i>trans,trans</i> -dibenzylidene acétone

DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DET	tartrate de diéthyle
DHP	dihydropyridine
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPT	tartrate de diisopropyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDO	diméthyl-dioxirane
DME	1,2-diméthoxyéthane ou éthylène glycol diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine
δ	déplacement chimique
<i>E</i>	entgegen
<i>e.d.</i>	excès diastéréoisomère
<i>e.e.</i>	excès énantiomère

EEACE	enzyme utilisée pour une résolution cinétique
EI	impact électronique ou "Electron Impact"
équiv	équivalent
ES	"Electrospray"
Et	éthyle
FAB	"Fast Atom Bombardment"
FTIR	infrarouge a transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse à haute performance
GCMS	chromatographie en phase gazeuse à haute performance couplé et spectrométrie de masse
GEA	groupe électro-attracteur
GP	groupement protecteur
h	heure
HDA	hétéro Diels-Alder
h	heptuplet
hex	hexyle
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide

HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectre de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
Im.	imidazole
Inc	incorporé ou incorporation
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
L-	levogyre
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
LDA	diisopropylamide de lithium
LiHMDS	hexaméthylidisilylazane de lithium
LiOTf	trifluorométhanesulfonate de lithium
LRMS	spectre de masse à basse résolution
LUMO	orbitale moléculaire vide de plus basse énergie
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>

M	molaire ou métal
MAB	"Metastable Atom Bombardment"
MPh	bis(2,6-diphénylphénoxyde) méthylaluminium
MCPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimoles
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxyméthyle
MsO	méthanesulfonate (mésylate)
μL	microlitre
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide

n.d.	non déterminé
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
nOe	effet nucléaire Overhauser
NOESY	spectroscopie nucléaire Overhauser et échange
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
o	octuplet
OsO ₄	téetroxyde d'osmiun
Pr	propyle
<i>p</i>	<i>para</i>
P _e	point d'ébullition
P _f	point de fusion
PG	groupe protecteur
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
ppm	partie par million

psi	pression par pouce carré
py	pyridine
q	quadruplet
qn	quintuplet
<i>R</i>	rictus
<i>r.d.</i>	rapport diastéréoisomère
<i>r.e.</i>	rapport énantiomère
Red-Al	hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
réf.	référence
rdt	rendement
<i>R_f</i>	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>r.r.</i>	rapport régioisomérique
s	singulet
<i>s</i>	<i>sec</i>
<i>S</i>	sinister
sat.	saturé
sec	seconde
SFC	chromatographies en phase supercritique

sln.	solution
sx	sextuplet
T	température
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBME	<i>tert</i> -butylméthyléther
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxyde
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
td	triplet de doublet
Temp.	température
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle, triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
Th	2-thiényle
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrannyl
TIPS	triisopropylsilyle

TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
T.M.	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
tol-BINAP	2,2'-bis(ditolylphosphino)-1,1'-binaphthyle
t.p.	température ambiante (de la pièce)
Ts	toluènesulfonyle, tosyle
T _r	temps de rétention
TsOH	acide toluènesulfonique
UV	ultra violet
VIH	virus d'immunodéficience humaine
X	halogénure
Z	zusammen

Remerciements

Il m'aurait été impossible d'accomplir ces travaux de recherche sans la collaboration et le support de mon entourage.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette pour m'avoir acceptée dans son groupe de recherche, pour la formation acquise durant les deux dernières années. Je tiens à remercier le Pr. Charette pour son support, pour avoir toujours des idées nouvelles, pour avoir fourni tout ce qui est nécessaire (produit, instrumentation) pour la réalisation de mes travaux et pour m'avoir permis également de présenter mes résultats de recherche.

Je voudrais également remercier tous les membres du groupe de recherche, passé et actuel. Un merci tout particulier au Dr. Alexandre Lemire qui m'a initié au projet de recherche, sujet de ce mémoire, qui a su me donner de bons conseils, qui a toujours accepté de répondre à mes questions et qui a été un exemple lors de mon arrivée dans le groupe de recherche. Je me dois de remercier mes collègues deux dernières années au laboratoire A, Alexandre Côté, Jad Tannous, Isabelle Bonnaventure, Chris Kendall pour avoir maintenu une ambiance de travail agréable et pour leur aide et leurs conseils.

Je remercie également le Dr Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour le soutien apporté dans les expériences RMN, en particulier pour avoir toujours répondu rapidement à mes demandes d'expériences à hautes températures et sur le 500 MHz. Je tiens à souligner les contributions Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier électronique et mécanique, surtout pour avoir résolu un problème d'ordi très gênant!!!!

Un merci tout particulier à Barbara Bessis pour m'avoir aidée avec ma tâche de groupe, de ne m'avoir jamais refusé son aide et de veiller au bon fonctionnement du groupe de recherche.

Je ne pourrais passer sous silence toute la compréhension, le soutien et les encouragements de ma mère depuis le début de mes études, autant pour mes bons et pires moments, même si elle ne comprend rien de ce que je fais. Aussi, je tiens à remercier mes amis personnels, David et Alex, pour leur support et encouragement, même si je ne les vois pas souvent.

Chapitre 1 : Introduction aux azasucres

1.1 Définition d'azasucres

Les azasucres ou les iminosucres sont des analogues structuraux des carbohydrates où l'atome d'oxygène dans le cycle est remplacé par un azote. Au cours de la dernière décennie, l'intérêt synthétique pour les azasucres a énormément augmenté étant donné leurs nombreuses et diverses activités biologiques. Ceux-ci sont devenus des pharmacophores importants, en particulier depuis le lancement de Zavesca[®] qui est utilisé pour le traitement de la maladie de Gaucher type 1 (**Figure 1**).

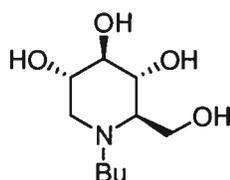


Figure 1. Structure chimique de Zavesca[®]

Les azasucres appartiennent à la famille des produits naturels des alcaloïdes polyhydroxylés. Le motif azapyranosose est retrouvé dans 3 groupes d'alcaloïdes: les pipéridines, les indolizidines et les nortropanes (**Figure 2**). Toutefois, dans ce mémoire, il sera sujet seulement des pipéridines et des indolizidines polyhydroxylées.

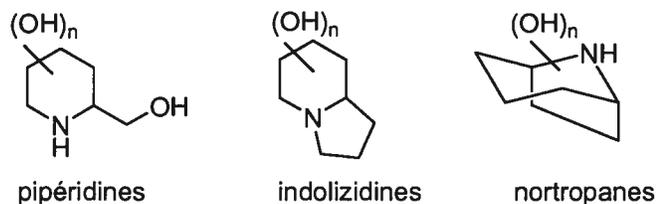


Figure 2. Illustration des différentes familles d'azasucres

1.2 Isolement et propriétés biologiques des pipéridines et des indolizidines polyhydroxylées

La Figure 3 montre des exemples de pipéridines polyhydroxylées naturelles et celles-ci ont une importante activité biologique d'inhibition des glucosidases.¹ Inouye a découvert en 1966 le premier azasucré, la nojirimycine.² La fonctionnalité aminale est réduite par Inouye en 1-déoxynojoirimycine³ et ensuite, cette dernière a été isolée des arbres de *Mulberry*⁴ en 1976 et de la culture des *Streptomyces*⁵ en 1980. Les analogues 1,6-désoxy illustrés sont aussi naturels et possèdent en général une activité biologique plus faible que les analogues 1-désoxy.⁶

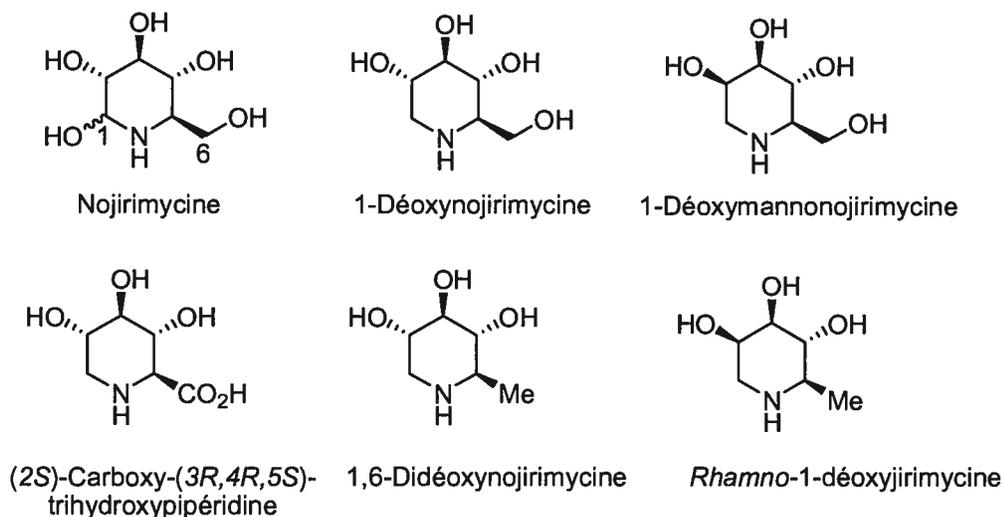


Figure 3. Exemples de pipéridines polyhydroxylées naturelles

¹ Pour des revues: (a) Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159-2191. (b) Afarinkia, K.; Nahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239-1287.

² Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288-292.

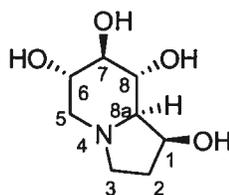
³ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125-2144.

⁴ Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* **1976**, *50*, 571.

⁵ Murao, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219.

⁶ Asano, N.; Yasuda, N. K.; Kizu, H.; Kato, A.; Fan, J. Q.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 35-41.

La (+)-castanospermine (**1**) est un alcaloïde naturel qui est membre de la famille des azasucres et elle fait partie de la classe des indolizidines polyhydroxylées. Elle a été isolée en tant que composante alcaloïde majoritaire des graines de la plante *Castanospermum australe* par Hohenshutz⁷ en 1981. Elle a aussi été isolée de la cabosse séchée de *Alexa leiopetala* par Nash⁸ en 1988 (**Figure 4**) et elle est disponible commercialement de source naturelle.⁹



(+)-castanospermine (**1**)

Figure 4. Structure de la (+)-castanospermine

La structure de la (+)-castanospermine se définit comme un bicyclic [4.0.3] avec 5 centres chiraux contigus. Un rayon X¹⁰ indique que le cycle à 6 membres a une conformation chaise dont les substituants sont tous équatoriaux et le cycle à 5 membres adopte une conformation enveloppe. Le substituant hydroxyle à la position 1 (C1) adopte une position axiale dans le cycle à 5 membres de la castanospermine et la configuration de ce dernier est responsable d'interactions favorables avec les glucosidases.¹⁰

La castanospermine est aussi reconnue pour avoir une activité biologique importante d'inhibition des glucosidases α et β .¹¹ Elle possède un potentiel pharmaceutique

⁷ Hohenshutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.

⁸ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Stirton, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403-1404.

⁹ Disponible chez Aldrich à 135 \$ pour 100mg (catalogue 2007).

¹⁰ Hempel, A.; Camerman, N.; Mastropaolo, D.; Camerman, A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4082-4086.

¹¹ (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680. (b) Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. Alkaloid Glycosidase Inhibitors. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Barton, D., Nakanishi, K., Meth-Cohn, O., Eds.; Elsevier: Oxford, 1999; Vol. 3, p 129. (c) Sears, P.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.* **1998**, 1161-1170.

intéressant pour le traitement de plusieurs maladies telles que le diabète,¹² l'obésité, le cancer¹³ et le sida.¹⁴

À cause des propriétés biologiques fascinantes de la castanospermine,¹⁵ plusieurs analogues ont été rapportés dans la littérature et ceux-ci se caractérisent par des modifications du nombre, de la position et de la stéréochimie des groupements hydroxyles.

D'abord, les stéréoisomères 6-épicastanospermine (2) et 6,7-diépicastanospermine (3) sont aussi naturels et ils ont été isolés sous forme d'alcaloïde minoritaire. Le premier stéréoisomère, la 6-épicastanospermine (2) a été isolé de *Castanospermum australe* en 1986¹⁶ et ce dernier est connu pour inhiber l'amyloglucosidase sans toutefois être actif contre l' α -mannosidase et la β -glucosidase. Le second stéréoisomère, la 6,7-diépicastanospermine, (3) a été aussi isolée de cette même plante en 1981 et est connue surtout comme étant actif contre les amyloglucosidases¹⁷ (Figure 5).

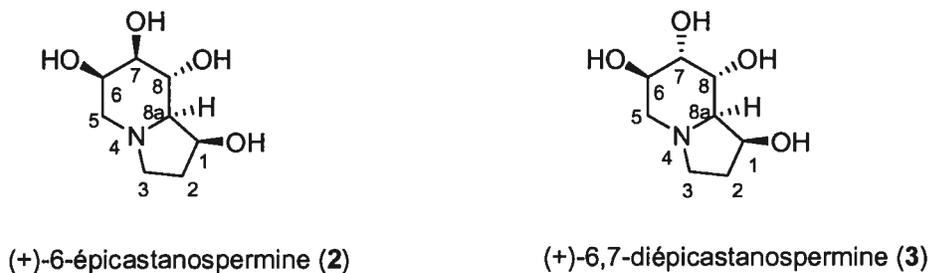


Figure 5. Structure des stéréoisomères de la castanospermine

¹² Nojima, H.; Kimura, I.; Chen, F.-J.; Sugihara, Y.; Haruno, M.; Kato, A.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 397-400.

¹³ Pour une revue, voir: Gross, P. E.; Baker, M. A.; Carver, J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935-944.

¹⁴ Karpas, A.; Fleet, G. W. J.; Dwek, R. A.; Petursson, S.; Namgoog, S. K.; Ramsden, N. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 9229-9233.

¹⁵ Pour une revue: Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045-4066.

¹⁶ Molyneux, R. J.; Roitman, J. N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *251*, 450-457.

¹⁷ Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Tropea, J. E.; Benson, M.; Kaushal, G. P.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1991**, *30*, 9981-9987.

Plusieurs analogues désoxygénés sont aussi rapportés, incluant la 1-déoxycastanospermine (**4**) et les stéréoisomères **5** et **6** (Figure 6). Ceux-ci ont été synthétisés dans le but d'établir une relation entre la structure et l'activité biologique d'inhibition. La 1-déoxycastanospermine est un substrat modèle pour la synthèse de la (+)-castanospermine, car elle diffère par l'absence d'un groupement hydroxyle sur le carbone 1 (C1) et sa synthèse permet aussi de vérifier l'importance de ce substituants sur l'activité biologique d'inhibition. Elle représente aussi un défi en synthèse d'alcaloïdes, car sa structure est un bicyclic [4.0.3] avec 4 centres chiraux contigus. Un rayon X¹⁸ de (+)-**4** indique que cette dernière a une structure tridimensionnelle similaire à la (+)-castanospermine.

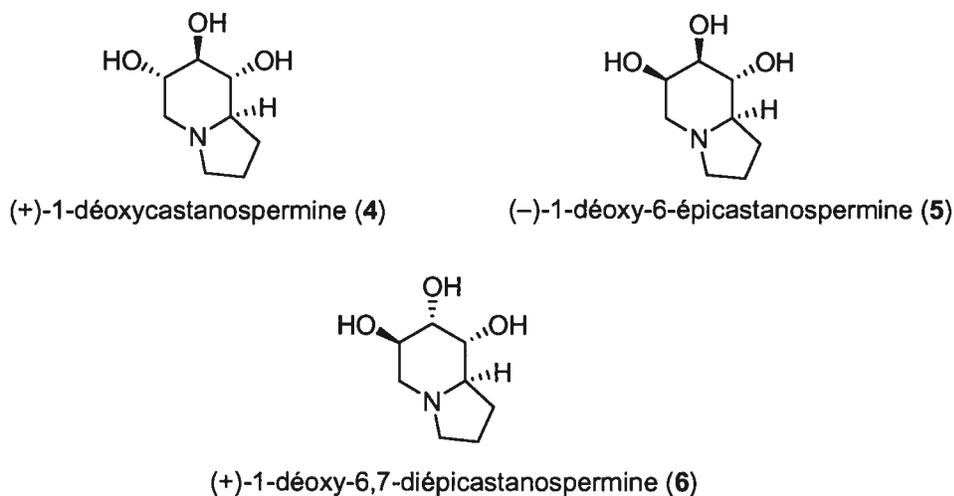


Figure 6. Structure d'analogues désoxygénés de la (+)-castanospermine

1.3 Préparation de pipéridines polyhydroxylées

Dans cette section du chapitre, nous discuterons des méthodes de préparation des pipéridines polyhydroxylées les plus couramment rencontrées en chimie organique. La

¹⁸ Koh, L. L.; Lee, C.-K.; Sim, K. Y.; Zhu, J. *Acta Cryst.* **1993**, *C49*, 391-392.

synthèse d'indolizidines polyhydroxylés¹⁹ sera discutée dans la prochaine section de ce chapitre.

1.3.1 Approches synthétiques à partir de précurseurs chiraux

Les pipéridines polyhydroxylées ont surtout été préparées à partir de précurseurs chiraux dérivés de sucres, d'acides aminés et de l'acide tartrique ("chiral pool"). Cette méthode est la plus populaire étant donné que la pipéridine est substituée avec plusieurs groupements oxygénés. Les sucres sont le type de précurseurs qui sont les plus utilisés, car ceux-ci possèdent 4 centres stéréogènes ayant une configuration absolue identique à celle des azasucres (Figure 7).

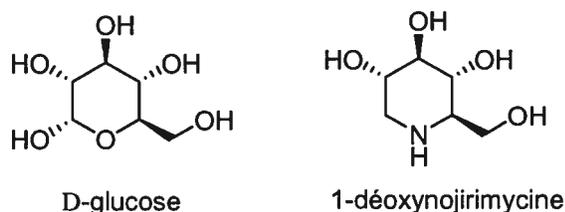


Figure 7. Comparaison entre la structure du glucose et de la 1-déoxynojirimycine

En général, les synthèses d'azasucres qui sont rapportées à partir de précurseurs chiraux sont assez longues, même celles des analogues 1,6-désoxy (voir Figure 3).²⁰ Il est à noter que la synthèse la plus courte de ce dernier composé a été effectuée en 8 étapes.²¹ Par conséquent, au cours de cette section, les synthèses présentées seront surtout celles où le groupement hydroxy est présent au carbone 6 (C6).

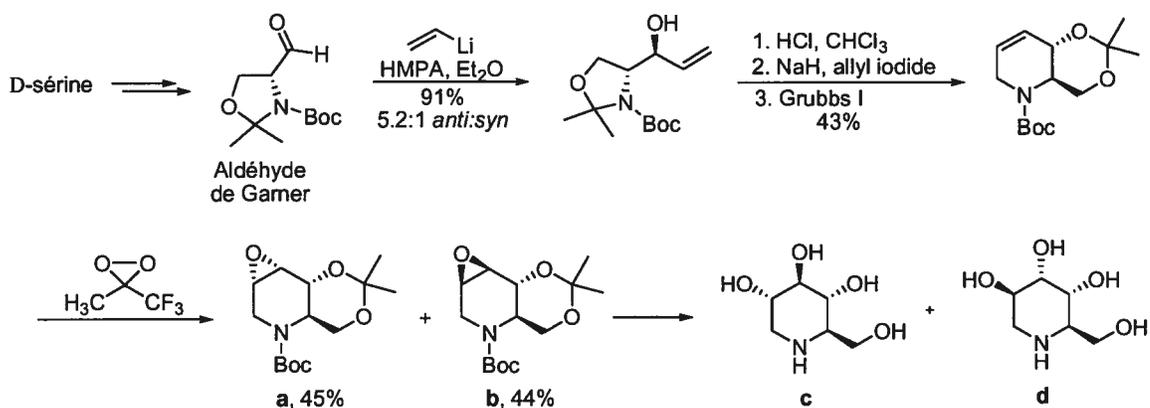
¹⁹ Pour des revues: (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625-649. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458-475. (c) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rasso, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677-1716.

²⁰ (a) Dhavale, D. D.; Saha, N. N.; Desai, V. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7482-7484; (b) Di, J.; Rajanikanth, B.; Szarek, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2151-2152; (c) Pistia, G.; Hollingsworth, R. I. *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 467-472; (d) Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47-51; (e) Defoin, A.; Sarazin, H.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 560-567.

²¹ Rani, S.; Agarwal, A.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5001-5004.

D'abord, un exemple typique de synthèse d'azasucres en utilisant l'approche chiron sera rapporté. L'acide aminé utilisé pour synthétiser les pipéridines polyhydroxylées est la sérine²² et cette dernière a été transformée en l'aldéhyde de Garner. L'addition de vinylithium a permis d'obtenir un amino-alcool avec un ratio *anti:syn* modeste. Le produit a été traité avec du HCl gazeux, puis avec l'iodure d'allyle suivi du catalyseur de Grubbs pour obtenir une tétrahydropyridine. Celle-ci est époxydée pour obtenir 2 époxydes avec un ratio *syn:anti* de 1:1. L'époxyde *syn* (**a**) est au converti au triol (**d**) en utilisant des conditions acide ou basique d'ouverture d'époxydes. Lorsque l'époxyde *anti* (**b**) est traité dans les mêmes conditions, la régiosélectivité de l'ouverture d'époxyde est faible et les triols **c** et **d** sont obtenus sous forme de mélange (**Schéma 1**).

Schéma 1. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Takahata



Conditions: $\text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O}:\text{dioxane}, \Delta$: à partir de **a**, **d** (63%); à partir de **b**, **c** et **d** (89%, 1:1).
 $\text{KOH } 3 \text{ M}, \text{dioxane}, \Delta$: à partir de **a**, **d** (63%); à partir de **b**, **c** (33%) + **d** (51%).

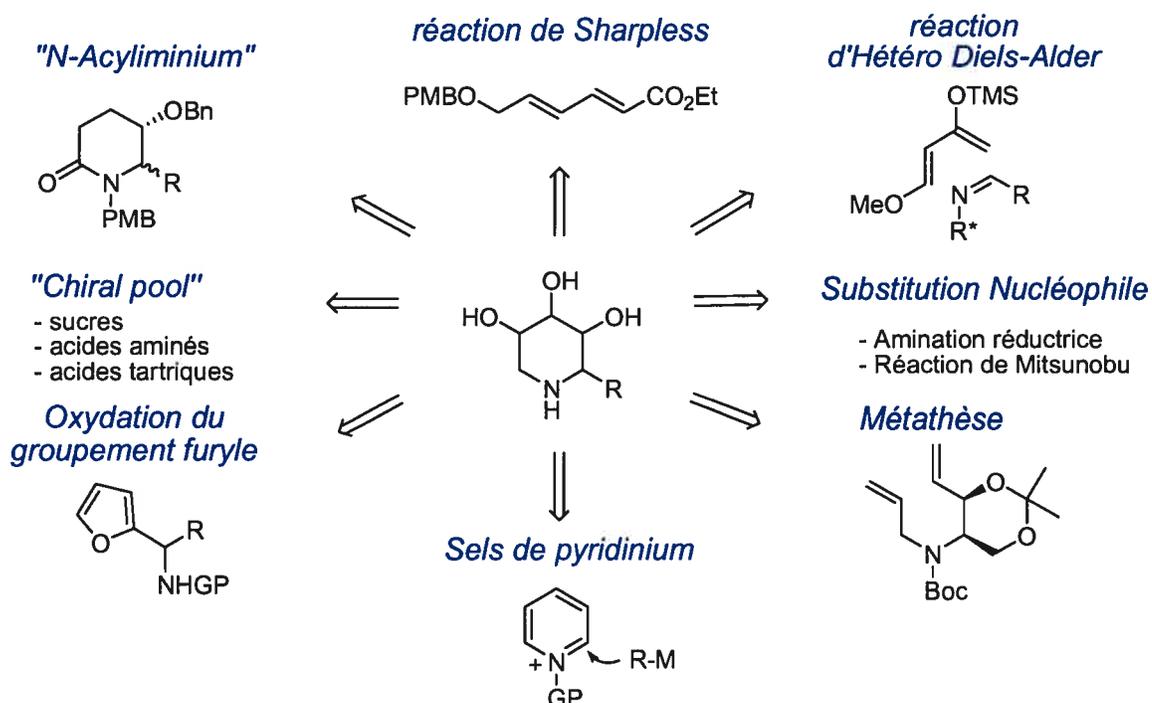
1.3.2 Approches synthétiques à partir de précurseurs non chiraux

Il existe plusieurs autres méthodologies qui permettent de synthétiser efficacement des azasucres.²³ Les pipéridines polyhydroxylées sont accessibles notamment par une réaction d'hétéro Diels-Alder, de substitution nucléophile, de métathèse et d'oxydation du groupement furyle. Aussi, ce type de composés a été préalablement synthétisé via la

²² Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199-8205.

génération de sels de *N*-acyliminium, en utilisant les réactions de Sharpless et aussi par l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium (**Schéma 2**). Dans cette section, un exemple de synthèse utilisant la chimie de Sharpless et l'oxydation du groupement furyle sera montré.

Schéma 2. Méthodes de synthèses des azasucres



Les trois réactions qui ont été développées par le Pr. Sharpless sont l'époxydation, la dihydroxylation²⁴ et l'aminohydroxylation asymétriques.²⁵ L'aminohydroxylation de Sharpless a été utilisée dans la synthèse de la déoxymannojirimycine (**Schéma 3**). L'oléfine est traitée dans les conditions d'aminohydroxylation de Sharpless et l'amino-alcool est isolé après protection sous forme d'éther silylé avec un rendement faible, mais avec un bon excès énantiomère. Le dérivé α -aminofuryle est oxydé avec MCPBA afin d'isoler une

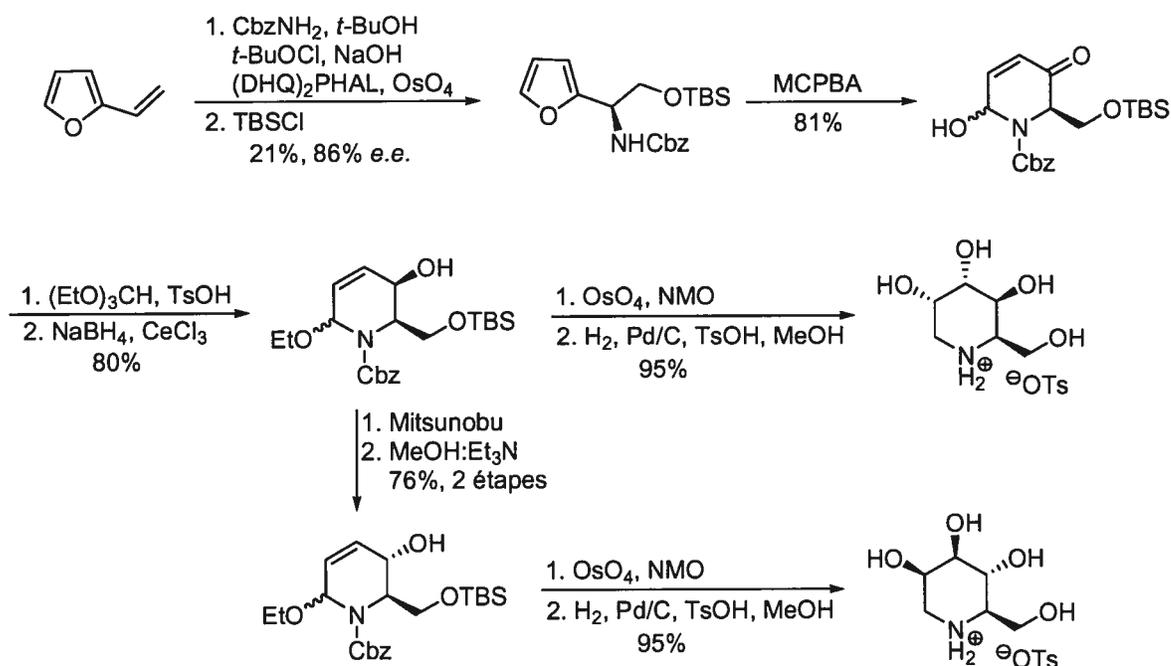
²³ Pour des revues: (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (b) Voir la référence 1a.

²⁴ Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindström, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293-1299.

²⁵ Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401-404.

dihydropyridinone avec 81% de rendement. L'hémiaminal est protégé et l'énone est réduite à l'aide des conditions de Luche pour générer un alcool allylique sous forme d'un seul diastéréoisomère. Ce dernier a été converti en triol par une dihydroxylation de Sharpless et la polyhydroxypipéridine obtenue est isolée sous forme d'un isomère après clivage des groupements protecteurs. De plus, la configuration de l'alcool allylique peut être inversée par une réaction de Mitsunobu et la même séquence permet d'isoler la 1-déoxymannonojirimycine avec une bonne sélectivité (Schéma 3).

Schéma 3. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par O'Doherty



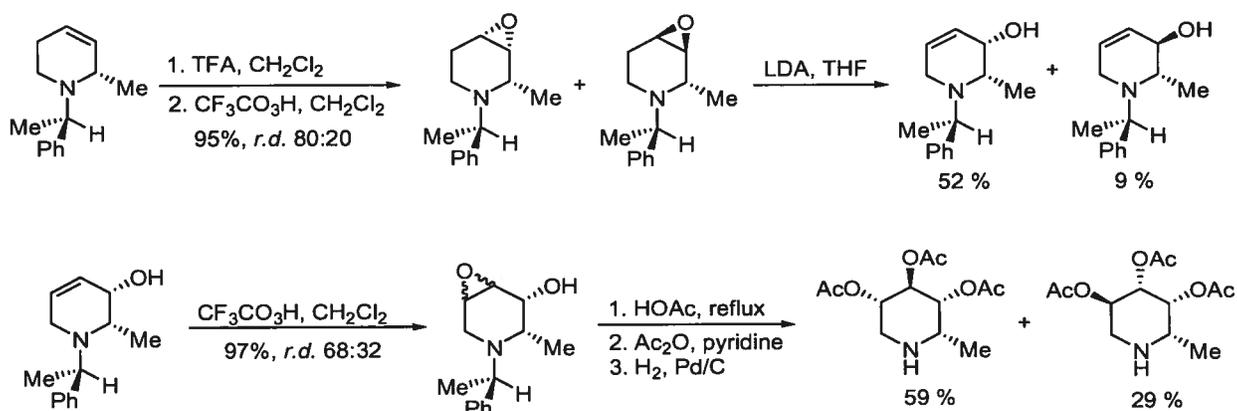
1.3.3 Approches synthétiques via l'addition de nucléophiles sur les sels de pyridinium

Au cours de la prochaine section, la synthèse de polyhydroxypipéridines par l'addition de nucléophiles sur les sels de pyridinium sera décrite. Le groupe de Marazano²⁶

²⁶ Gil, L.; Compère, D.; Guilloteau-Bertin, B.; Chiaroni, A.; Marazano, C. *Synthesis* **2000**, *14*, 2117-2126.

a découvert que les tétrahydropyridines substituées en position 2²⁷ sont accessibles par l'addition de réactifs de Grignard sur le sel de *N*-alkylpyridinium dérivé du phénylglycinol ou de la phényléthylamine. La tétrahydropyridine est exposée à l'acide trifluoroperacétique pour générer l'époxyde avec 95% de rendement sous forme d'un mélange avec un ratio *syn:anti* de 80:20. Le mélange est traité avec le LDA pour obtenir un alcool allylique dont le produit *syn* est époxydé à nouveau avec des conditions identiques à celles mentionnées ci-dessus. Ensuite, le mélange d'époxydes est traité avec de l'acide acétique à reflux pour générer deux triols qui sont convertis aux dérivés triacétates et ensuite l'auxiliaire et les groupements protecteurs sont clivés.

Schéma 4. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Marazano



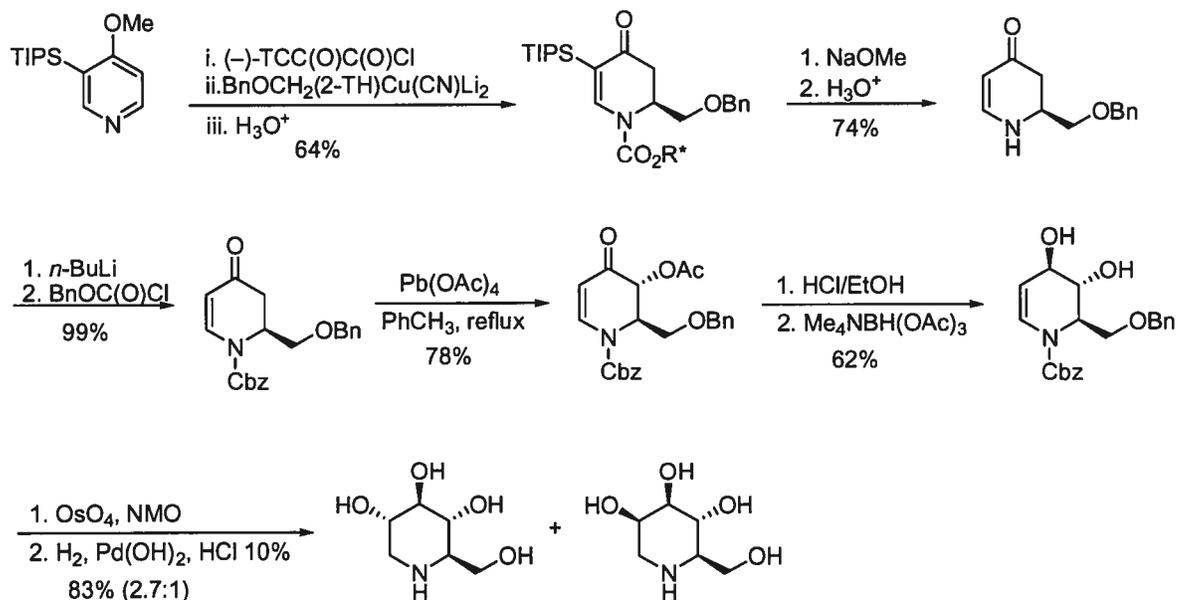
La synthèse des dérivées pipéridines polyhydroxylées a été également rapportée par le Pr. Comins.²⁸ Il a débuté sa synthèse par la formation de la dihydropyridinone à l'aide de la méthodologie qu'il a développée. L'auxiliaire chiral a été hydrolysé par l'action du méthanolate de sodium et la pipéridine a été transformée en carbamate benzylique. Ce dernier a été exposé au tétraacétate de plomb pour former un α -céto acétate. L'ester a été hydrolysé en milieu acide et la cétone a été réduite en alcool afin d'obtenir un diol qui a une

²⁷ (a) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391-1399. (b) Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1185-1186.

²⁸ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839-6841.

configuration *anti*. Finalement, l'énamine a été traitée avec le OsO₄/NMO, puis la fonction aminorale obtenue a été hydrogénée afin d'obtenir deux triols dans un ratio de 2.7:1.

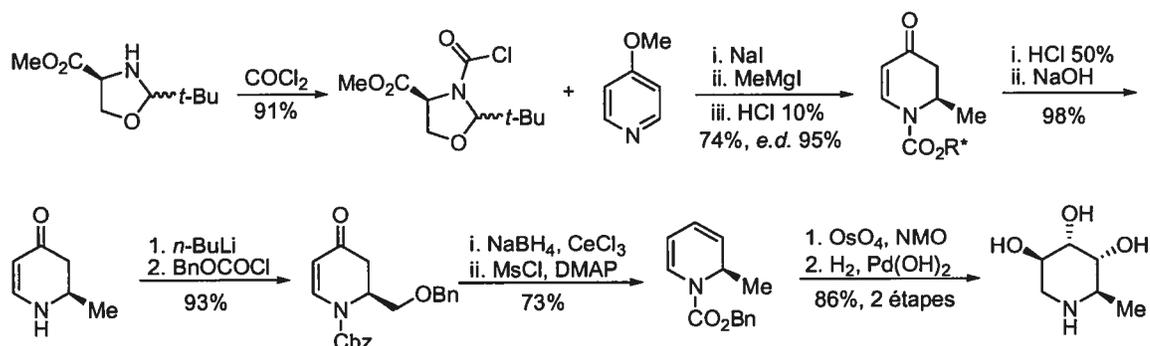
Schéma 5. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Comins



Le groupe de recherche de Streith²⁹ a utilisé une approche similaire à celle de Comins pour la synthèse de pipéridines polyhydroxylées. Il a utilisé l'auxiliaire chiral de Seebach (oxazoline) pour générer le sel de *N*-acylpyridinium et l'addition de l'iodure de méthylmagnésium a procédé avec une excellente diastéréosélectivité. L'auxiliaire a été hydrolysé et la pipéridine a été convertie en un carbamate benzylique. Ensuite, la cétone est réduite en alcool sous les conditions de Luche et la dihydropyridine est isolée via l'élimination d'un mésylate. La dihydropyridine est dihydroxylée pour générer le tétraol sous forme d'un seul diastéréoisomère. La pipéridine polyhydroxylée est obtenue après hydrogénation de l'aminale (**Schéma 6**).

²⁹ Streith, J.; Boiron, A.; Paillaud, J-L.; Rodriguez-Perez, E-M.; Strehler, C.; Tschamber, T.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 61-72.

Schéma 6. Synthèse de pipéridines polyhydroxylées par Streith



1.4 Préparation d'indolizidines polyhydroxylées

1.4.1 Synthèse de la (+)-castanospermine

Étant donné le nombre important de groupements hydroxyles présents dans son architecture, la plupart des synthèses publiées de la castanospermine ont été effectuées en se servant de la chiralité intrinsèque de précurseurs chiraux dérivés de sucre (principalement de glucoses) pour établir quatre des cinq centres stéréogènes contigus de l'indolizidine. La première synthèse de (+)-1 a été publiée en 1984 par Ganem et Bernotas³⁰ en utilisant l'approche décrite précédemment et celle-ci a permis aussi d'établir la configuration absolue. Depuis cette première synthèse, plusieurs autres ont été publiées jusqu'à ce jour et l'approche chirale est demeurée la plus populaire. Toutefois, l'inconvénient de l'usage des sucres ou de l'acide tartrique³¹ comme produits de départ est la présence de nombreuses étapes de protection et de déprotection.³² De plus, la deuxième difficulté est d'induire la chiralité de façon optimale lors de la formation d'un nouveau

³⁰ Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165-168.

³¹ Ina, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 52-61.

³² (a) Gerspacher, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3700-3706. (b) Synthèse de l'énantiomère de la castanospermine: Mulzer, J.; Dehmlow, H.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194-3202. (c) Zhao, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6762-6763. (d) Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1761-1767. (e) Kim, J. H.; Seo, W. D.; Lee, J. H.; Lee, B. W.; Park, K. H. *Synthesis* **2003**, *16*, 2473-2478.

centre chiral. Malheureusement, les deux limitations mentionnées n'ont pas été résolues au cours de plusieurs synthèses de la castanospermine.³³

Vogel a été le premier à synthétiser la castanospermine en utilisant des produits de départ non chiraux. Il a plutôt effectué une réaction de Diels-Alder entre le furanne et le 1-cyanovinylcamphanate comme étape clé. Toutefois, de nombreuses étapes ont été requises pour générer tous les centres chiraux de la castanospermine, mais l'avantage de sa synthèse est qu'elle permet d'accéder à d'autres stéréoisomères à partir d'un synthon chiral avancé.³⁴ Le Pr. Burgess³⁵ a plutôt utilisé une résolution enzymatique d'un diol chiral acyclique et une allylation d'un aldéhyde chiral avec le réactif de Brown³⁶ comme étapes clés lors de sa synthèse de la castanospermine. Finalement, les centres chiraux de la castanospermine sont accessibles à partir de précurseurs acycliques (alcool allylique) en se servant de la chimie de Sharpless (époxydation et dihydroxylation asymétriques).³⁷

1.4.1.1 Synthèse de Denmark

Le groupe de recherche du Pr. Denmark a désiré mettre en valeur le tandem [4+2]/[3+2] des nitroalcènes³⁸ qu'il a développé au cours des dernières années. Il a effectué la synthèse de la (+)-castanospermine³⁹ et de la (+)-6-épicastanospermine (**2**) à l'aide de cette méthodologie et même aujourd'hui, sa synthèse est considérée comme la plus efficace (Schéma 7). La synthèse débute par une cycloélimination du 2,5-dihydrofurane pour

³³ (a) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4617-4720. (b) Hamana, H.; Ikota, N.; Gamen, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5492-5494. (c) Anzeveno, P. B.; Angell, P. T. Creemer, L. J.; Whalon, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4321-4324. (d) Miller, S. A.; Chamberlin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8100-8112. (e) Overkleeft, H. S.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547-550. (f) Cronin, L.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2691-3693. (g) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Shinde, V. S.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4667-4670.

³⁴ (a) Reymond, J-L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128-2135. (b) Reymond, J-L.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 705-706.

³⁵ Burgess, K.; Chaplin, D. A.; Henderson, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1103-1109.

³⁶ Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.

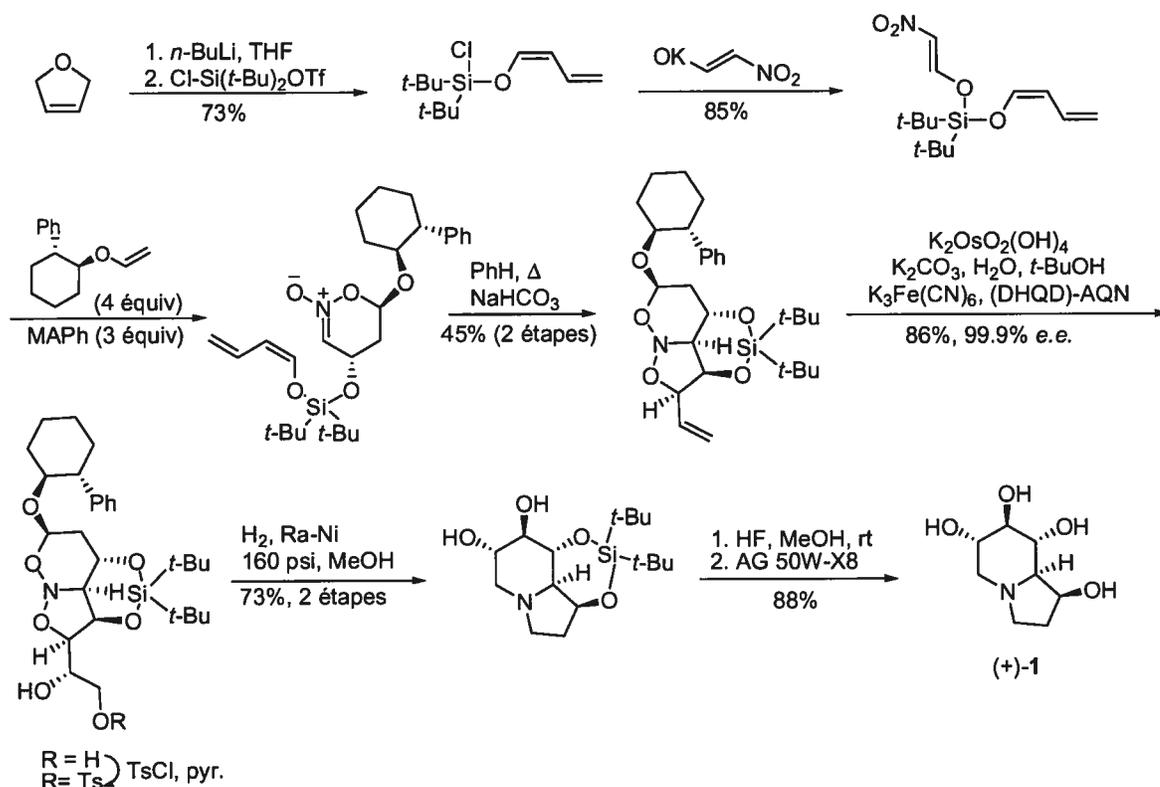
³⁷ (a) Kim, N-S.; Choi, J-R.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7096-7099. (b) Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindstrom, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293-1299.

³⁸ Pour une revue: Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-166.

³⁹ Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046-3056.

généraliser un énoate qui est traité avec le triflate de di-*tert*-butylchlorosilyle. Le chlorosilane est isolé avec 73% de rendement. Le chlorure est déplacé par l'énoate de potassium du nitroacétaldéhyde pour généraliser un triène qui sera le produit de départ pour le tandem. Ensuite, le nitroalcène est traité avec le MAPH, l'éther vinylique chiral dérivé du 2-phénylcyclohexanol et le produit de cycloaddition *exo* a été obtenu avec une excellente sélectivité. Ce dernier est chauffé à reflux en présence d'une base pour généraliser un nitroso acétal. L'oléfine est exposée aux conditions de dihydroxylation asymétrique de Sharpless et le diol est généralisé avec d'excellents excès énantiomères. L'alcool primaire est transformé en tosylate et sous des conditions d'hydrogénolyse, le nitroso acétal est réduit pour généraliser l'indolizidine avec un bon rendement. Finalement, l'acétal cyclique est déprotégé avec HF et la castanospermine a été isolée après purification avec une résine échangeuse d'ions. Ainsi, la synthèse a requis 8 étapes et le rendement cumulatif est de 18%. Cette même stratégie a aussi été utilisée pour la synthèse des pyrrolizidines polyhydroxylés.

Schéma 7. Synthèse de la (+)-castanospermine par Denmark.



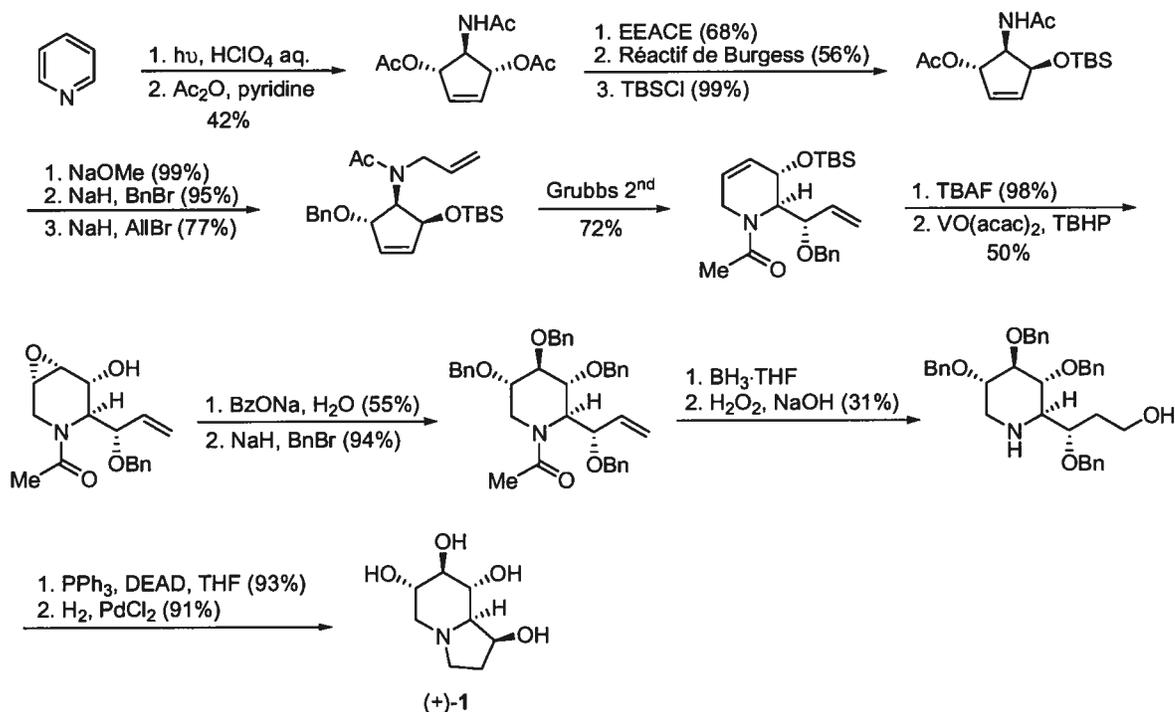
1.4.1.2 Synthèse de Mariano

La synthèse du Pr. Mariano a utilisé la pyridine comme produit de départ. Il a développé un réarrangement photochimique du pyridinium perchlorate qui après traitement avec l'anhydride acétique et la pyridine, conduit à un dérivé cyclopentène. L'ester méso est exposé à des conditions de résolution enzymatique et la configuration de l'alcool obtenu est inversée en utilisant le réactif de Burgess, puis l'alcool résultant est protégé sous forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Ensuite, l'ester est hydrolysé, l'alcool est protégé sous forme d'un éther benzyle et l'amide est alkylé.⁴⁰ Le diène est par la suite traité avec le catalyseur de Grubbs pour générer un tétrahydropyridinol suite à une déprotection avec TBAF. L'alcool allylique est époxydé et l'époxyde est converti en diol par l'action du

benzoate de sodium aqueux. Puis, le triol est protégé en éther benzylique. L'oléfine est traitée sous des conditions d'hydroboration oxydative et l'acétamide est en même temps clivé pour générer un amino-alcool. L'indolizidine est finalement obtenue par une réaction de Mitsunobu intramoléculaire et les éthers benzyliques sont déprotégés par hydrogénation. En résumé, la castanospermine a été synthétisée en 16 étapes avec un rendement cumulatif de 0.55%. Le point fort de cette synthèse est qu'elle utilise une approche versatile et d'autres stéréoisomères de la castanospermine ainsi que la swaisonine et l'uniflorine sont accessibles via le même synthon chiral.

⁴⁰ (a) Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6072-6076. (b) Ling, R.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7284-7293.

Schéma 8. Synthèse de la (+)-castanospermine par Mariano



1.4.2 Synthèse de la (+)-1-déoxycastanospermine

La première synthèse de la 1-déoxycastanospermine a été rapportée par le Pr. Richardson en 1987 et elle a été réalisée dans le but d'établir un lien entre la structure et l'activité biologique. Depuis la première synthèse, 6 autres groupes de recherche ont rapporté une synthèse de (+)-4 puisqu'elle représente un bon défi synthétique et permet de vérifier l'efficacité de nouvelles méthodologies synthétiques. Les prochaines sous-sections seront consacrées aux différentes stratégies de synthèse qui ont été utilisées.

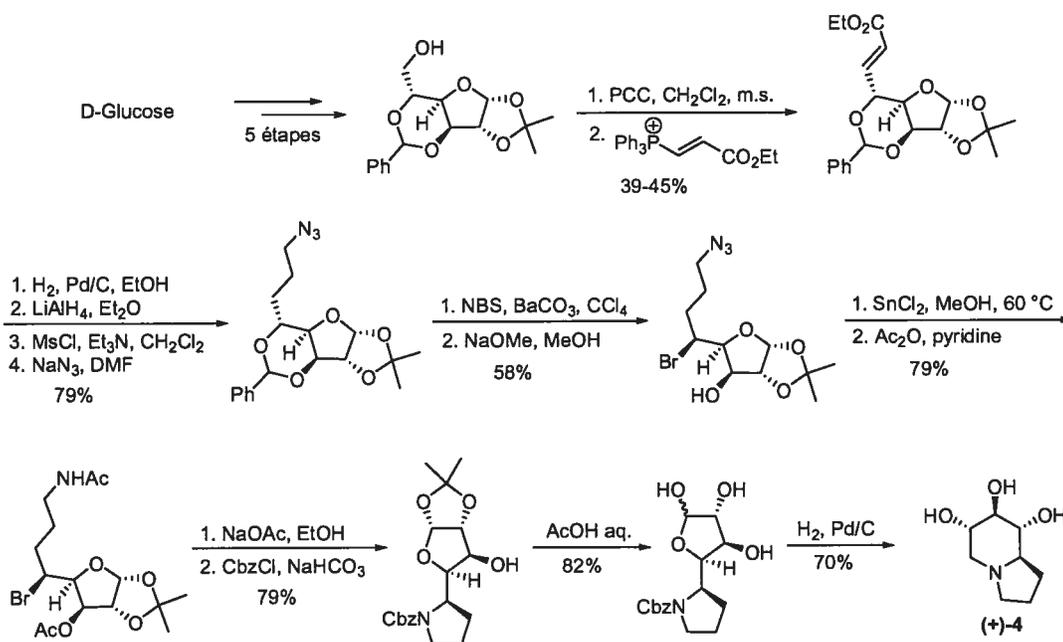
1.4.2.1 Synthèse de Richardson

Étant donné que la stéréochimie absolue de la fonctionnalité triol de la 1-déoxycastanospermine est identique à celle des sucres (D-glucose), le groupe de recherche

du Pr. Richardson⁴¹ a utilisé un précurseur dérivé du D-glucofuranose comme produit de départ. La synthèse débute par une oxydation de l'alcool avec le PCC suivi d'une oléfination Horner-Emmons pour obtenir l'ester α,β -insaturé avec 39-45%. L'ester est réduit avec LAH et l'alcool résultant est transformé en azoture via la formation d'un mésylate avec de bons rendements. L'étape clé est une ouverture du benzylidène par le NBS afin d'obtenir le bromo-alcool après hydrolyse de l'ester sous l'action de l'acétate de sodium dans le méthanol. L'azoture est réduit en amine par le chlorure d'étain et acylé avec l'anhydride acétique. Ensuite, le bromure est déplacé par l'amine en présence d'acétate de sodium dans l'éthanol pour former la pyrrolidine qui est dérivée en carbamate benzylique avec 79% de rendement. L'acétonide est sélectivement hydrolysé en milieu acide et la 1-déoxycastanospermine est isolée après hydrogénolyse. En résumé, 19 étapes ont été requises pour synthétiser la 1-déoxycastanospermine avec un rendement global inférieur à 7%.

⁴¹ (a) Hendry, D.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4597-4600.; (b) Hendry, D.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6143-6152.

Schéma 9. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Richardson



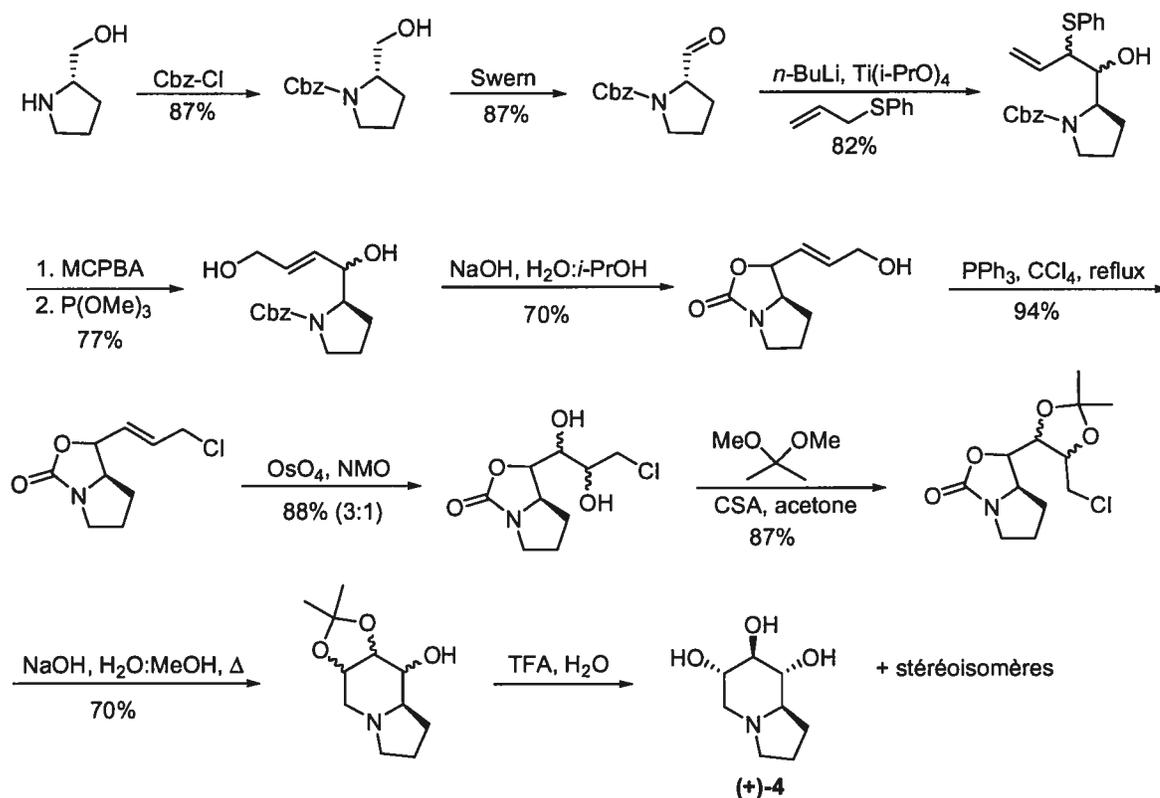
1.4.2.2 Synthèse de Chan

Le groupe de recherche du Pr. Chan⁴² a utilisé le prolinol comme substrat de départ. Ce dernier est transformé en carbamate et est oxydé en aldéhyde sous les conditions de Swern. Ensuite, il fait une allylation avec le sel de titane de l'allyle phényle thioéther et il obtient un ratio 2:1 de 2 isomères dont la stéréochimie n'a pas pu être déterminée. Le thioéther est oxydé en sulfoxide avec le MCPBA et est traité avec la triméthylphosphite pour donner l'alcool allylique qui est protégé en carbamate cyclique après traitement avec le NaOH aqueux. L'alcool primaire est transformé en chlorure et une dihydroxylation de l'alcool allylique protégé a permis d'obtenir un mélange 3:1 de deux diols dans un rendement de 88%. Cependant, c'est le diol minoritaire qui a la stéréochimie identique à celle de la 1-déoxycastanospermine (atomes du carbone 6 et 7). La synthèse est complétée après protection du diol en acétonide, hydrolyse du carbamate cyclique, déplacement du

⁴² St-Denis, Y.; Chan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3078-3085.

chlorure par la pyrrolidine et déprotection de l'acétonide. Donc, 11 étapes ont été requises pour synthétiser la 1-déoxycastanospermine avec un rendement de 4%. Cependant, la diastéréosélectivité des étapes d'allylation et de dihydroxylation est faible et plusieurs autres stéréoisomères ont été isolés.

Schéma 10. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Chan

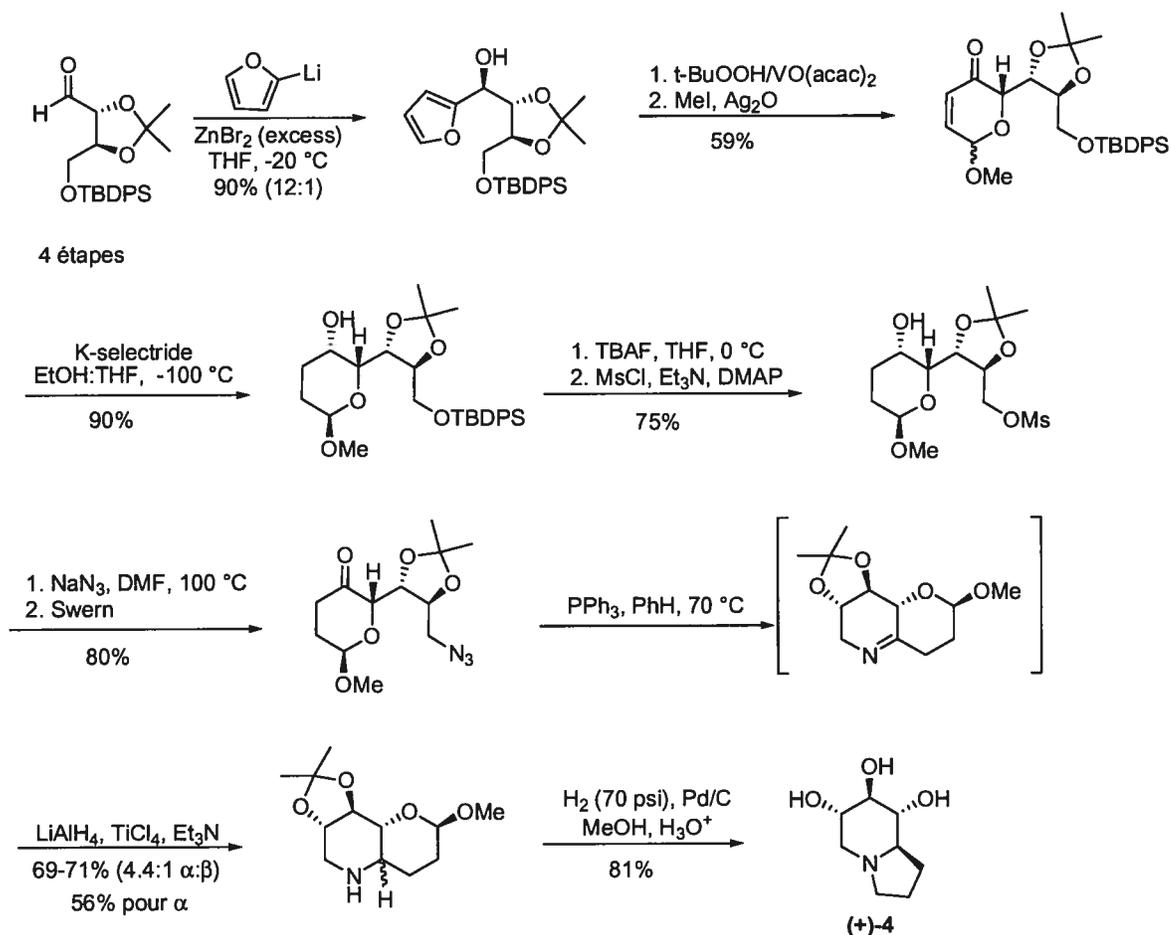


1.4.2.3 Synthèse de Martin

La synthèse du Pr. Martin⁴³ a débuté par une addition diastéréosélective du furyllithium sur un aldéhyde dérivé de l'acide tartrique en présence d'un acide de Lewis (ZnBr_2). Le ratio de diastéréoisomères est $>12:1$ et la configuration relative est dictée par la formation d'un α -chélate. Le furyle est oxydé, méthylié et l'énone obtenue est réduite en alcool avec K-Selectride. Ensuite, l'alcool primaire est déprotégé avec TBAF, converti en

azoture par le déplacement d'un mésylate et l'alcool secondaire est oxydé en cétone. Ensuite, l'azoture est réduit en amine par la réaction de Staudinger. Cette dernière est convertie en une imine, puis réduite *in situ* avec LiAlH_4 en présence de TiCl_4 afin d'obtenir 2 isomères dans un ratio de 4.4:1. La synthèse est complétée après une hydrogénolyse des acétals et une amination réductive intramoléculaire. La 1-déoxycastanospermine est obtenue en 15 étapes avec un rendement global de 11% à partir de l'acide tartrique. Cette synthèse est meilleure que les précédentes, mais son point faible est la formation du centre stéréogène C8a (voir Figure 6).

Schéma 11. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Martin



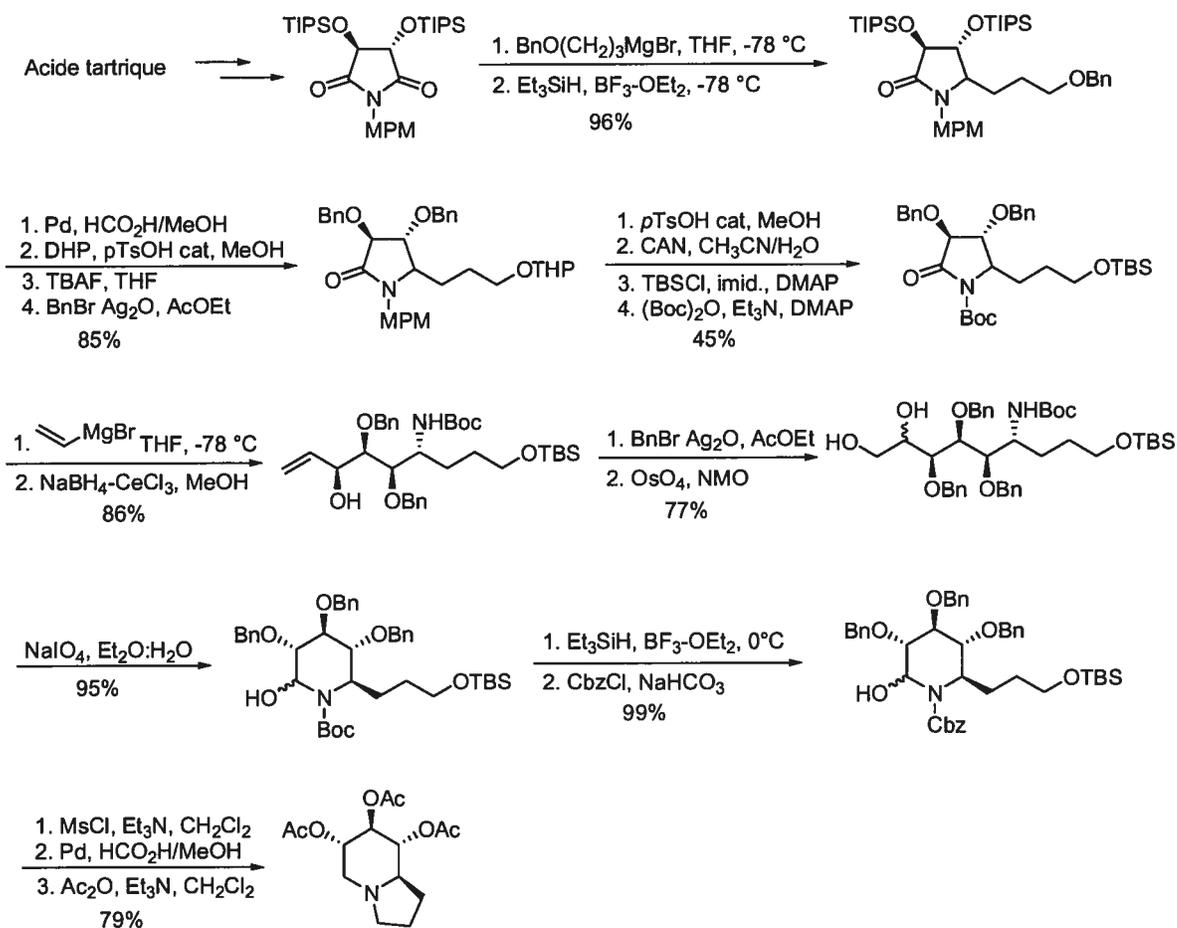
⁴³ Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Yang, C.-P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2867-2873.

1.4.2.4 Synthèse de Yoda

La synthèse du Pr. Yoda⁴⁴ débute par une addition d'un réactif de Grignard sur un imide dérivé de l'acide tartrique suivi d'une désoxygénation. Après des manipulations de groupements fonctionnels, le bromure de vinylmagnésium est additionné, puis une réduction de Luche est effectuée afin d'obtenir un alcool allylique acyclique. Cet alcool est benzylé et un clivage oxydatif conduit à l' α -hydroxypipéridine. La pipéridine est désoxygénée et l'alcool qui a été déprotégé en même temps est transformé en mésylate. Après une hydrogénolyse, la 1-déoxycastanospermine est isolée et caractérisée sous forme du dérivé triacétate. Dix-neuf étapes ont été nécessaires pour obtenir la 1-déoxycastanospermine avec un rendement de 22% à partir de l'imide dont la synthèse requiert déjà plusieurs étapes à partir de l'acide tartrique. Cette synthèse est beaucoup plus longue que les précédentes, car il y a beaucoup d'étapes de protection et de déprotection, mais le rendement global est meilleur que les autres synthèses et les centres chiraux sont bien contrôlés.

⁴⁴ Yoda, H.; Nakajima, T.; Takabe, K. *Synlett* **1997**, 911-913.

Schéma 12. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Yoda



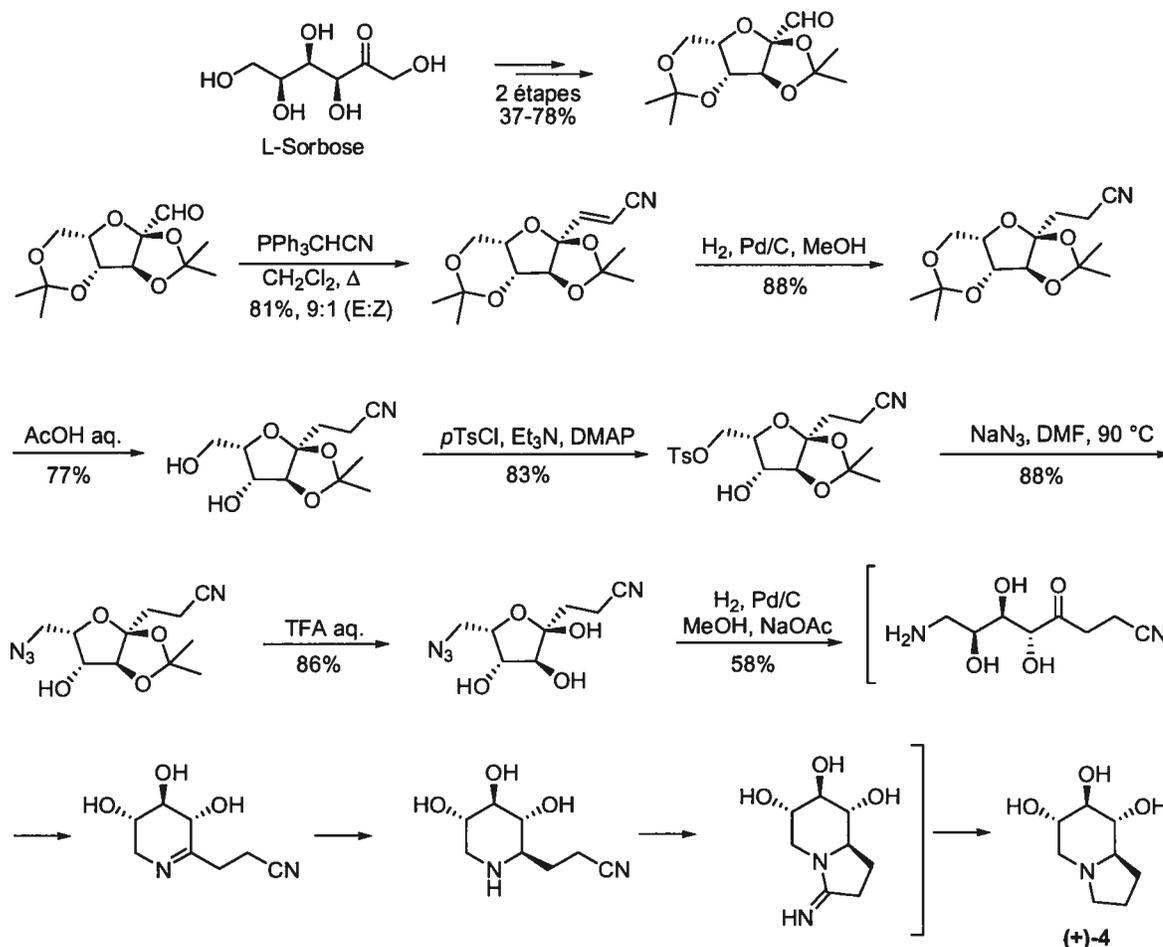
La synthèse du Pr. Izquierdo⁴⁵ commence par une oléfination de Wittig sur un aldéhyde chiral dérivé du L-sorbose⁴⁶ pour obtenir un nitrile α - β insaturé avec 81% de rendement. L'oléfine est hydrogénée sélectivement et l'acétone primaire est sélectivement déprotégé avec de l'acide acétique aqueux avec de bons rendements. L'alcool

⁴⁵ Izquierdo, I.; Plaza, M.Y.; Robles, R.; Rodriguez, C.; Ramirez, A.; Mota, A.J. *Eur J. Org. Chem.* **1999**, 1269-1274.

primaire est converti en azoture par le déplacement d'un tosylate. L'acétonide est ensuite déprotégé avec une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique avec un rendement de 86% pour obtenir un dérivé furanose. En condition d'hydrogénolyse, l'azoture est réduit en amine primaire et le cétal est hydrolysé en cétone pour conduire à une imine qui est hydrogénée. La pipéridine obtenue est condensée sur le nitrile et une déamination permet d'obtenir l'indolizidine désirée. En résumé, la 1-déoxycastanospermine est obtenue en 7 étapes avec un rendement global de 20% à partir de l'aldéhyde chiral dérivé du L-sorbose qui requiert 2 étapes supplémentaires (37-78% de rendement).

⁴⁶ Formation du diacétonide, voir (a) : Rauter, A. P., Ramôa-Ribeiro, F.; Fernandes, A. C.; Figueiredo, J. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6529-6540; (b) Rumpf, P.; Marlier, S. *Bull. Soc. Fr.* **1959**, 187-190. Oxydation de l'alcool: Cubero, I. I.; Plaza Lopez-Espinosa, M.; Kari, N. *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 231-242.

Schéma 13. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Izquierdo



1.4.2.6 Synthèse de Patil

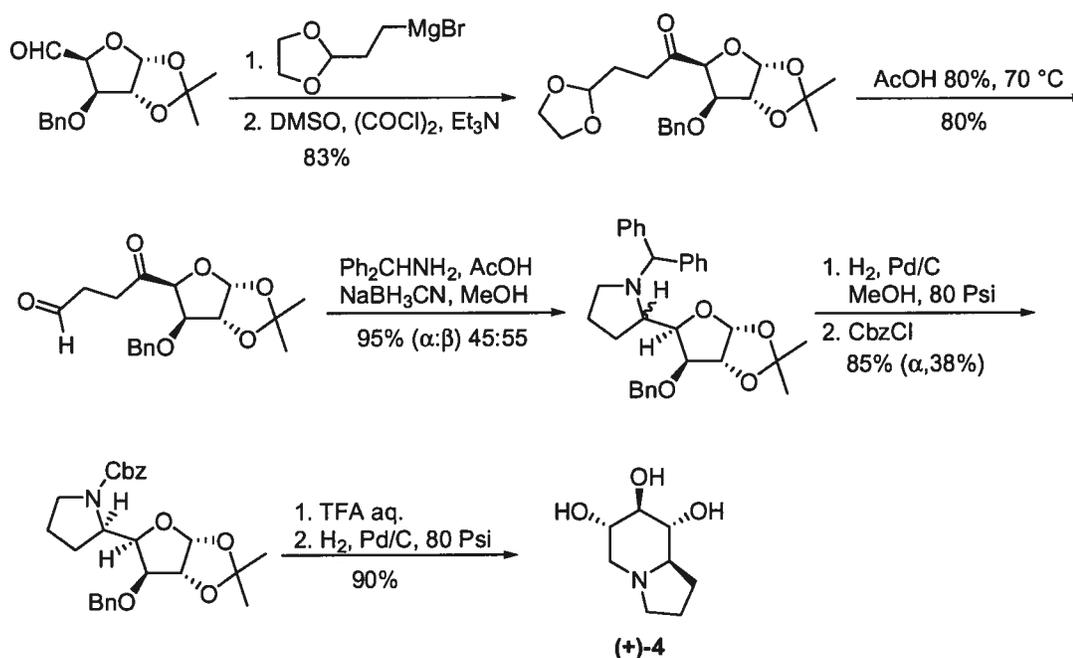
La synthèse du Pr. Patil⁴⁷ débute par une addition d'un réactif de Grignard sur un aldéhyde chiral dérivé du D-glucose⁴⁸ et l'alcool résultant est oxydé en cétone. L'acétal primaire est sélectivement déprotégé en aldéhyde et une amination réductrice permet de former la pyrrolidine désirée. Cependant, la diastéréosélectivité de la dernière étape est très faible (45:55) et la pyrrolidine est isolée sous forme d'un mélange inséparable de

⁴⁷ Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 747-749.

⁴⁸ Wolfrom, M. L.; Hanessian, S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1800-1804.

diastéréoisomères. Ensuite, la pyrrolidine est transformée en carbamate de benzyle (Cbz) et les diastéréoisomères sont séparés et celui ayant la stéréochimie de la 1-déoxycastanospermine est obtenu avec 38% de rendement. La synthèse est terminée par une hydrolyse et une hydrogénation. En conclusion, cette synthèse est la plus courte (6-8 étapes), mais la sélectivité de l'amination réductrice est très faible et l'isomère qui conduit à la 1-déoxycastanospermine est isolé comme produit minoritaire (formation du centre C-8a). Le rendement global (20%) à partir de l'aldéhyde dérivé du glucose est comparable aux autres synthèses.

Schéma 14. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Patil



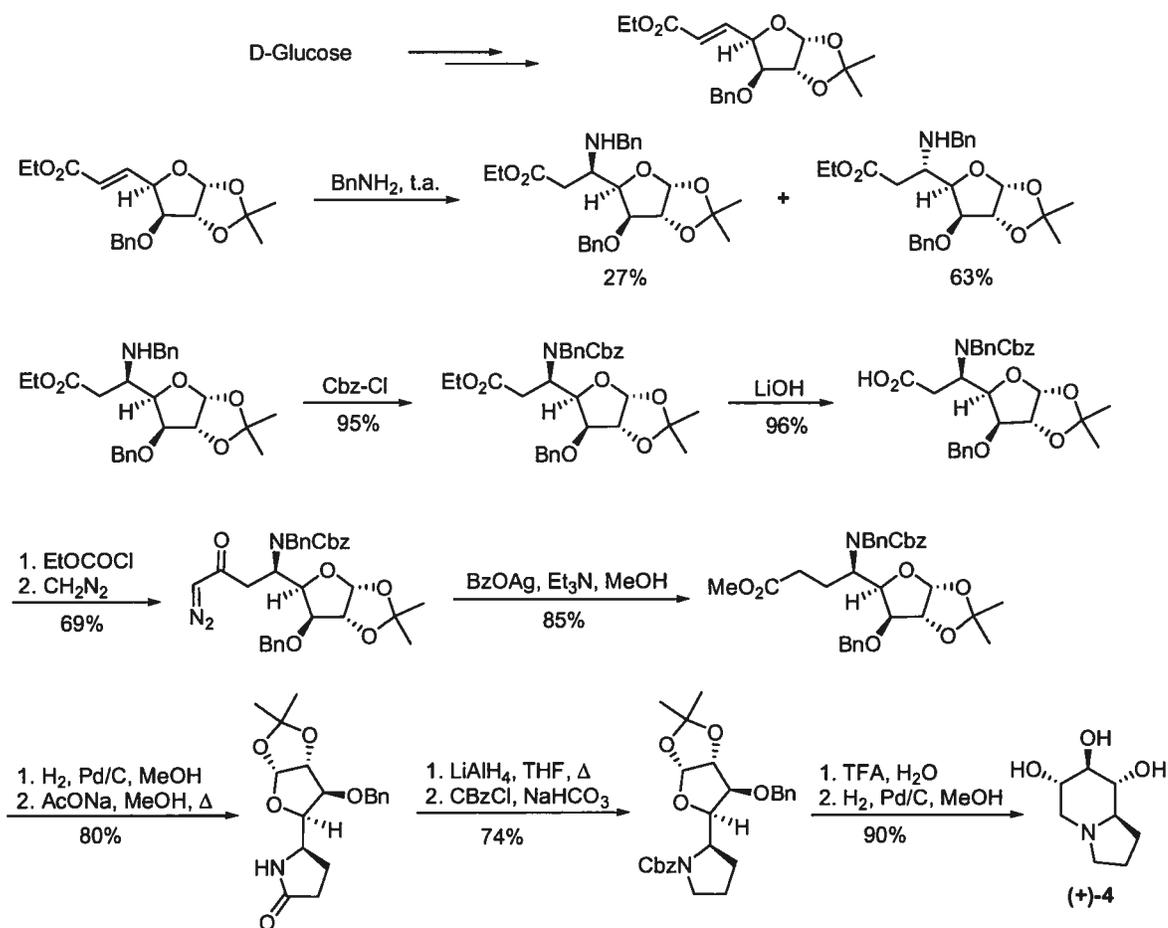
1.4.2.7 Synthèse de Patil (deuxième)

La 2^{ème} synthèse du Pr. Patil.⁴⁹ débute par une addition de Michael de la benzyle amine sur un ester α,β -insaturé chiral dérivé du glucose. La diastéréosélectivité de cette

⁴⁹ Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1065-1074.

réaction est faible et l'isomère requis pour poursuivre la synthèse est isolé avec 27% de rendement. L'amine obtenue est protégée en carbamate et l'ester est hydrolysé en acide carboxylique, puis converti en une α -diazocétone via le traitement de l'anhydride mixte avec le diazométhane. Un réarrangement de Wolff est effectué pour isoler le γ -amino ester avec un rendement de 85%. Puis, une déprotection-cyclisation permet d'isoler le lactame qui est réduit en pyrrolidine avec LiAlH_4 et isolée en tant que carbamate. Finalement, après hydrolyse des acétals et amination réductrice conduit à la 1-déoxycastanospermine avec un rendement global de 8% en 12 étapes. Cette synthèse est peu efficace, car la diastérosélectivité de l'étape clé pour générer le centre C8a de la 1-déoxycastanospermine est faible (voir **Figure 6**).

Schéma 15. Synthèse de la 1-déoxycastanospermine par Patil



1.4.3 Synthèse de la (-)-1-déoxy-6-épicastanospermine

La première synthèse de la 1-déoxy-6-épi-castanospermine, (-)-5 a été rapportée par le Pr. Richardson en 1990 et elle a été réalisée dans le but d'établir un lien entre la structure et l'activité biologique. Dans les prochaines sous-sections, les synthèses publiées de (-)-5 seront présentées.

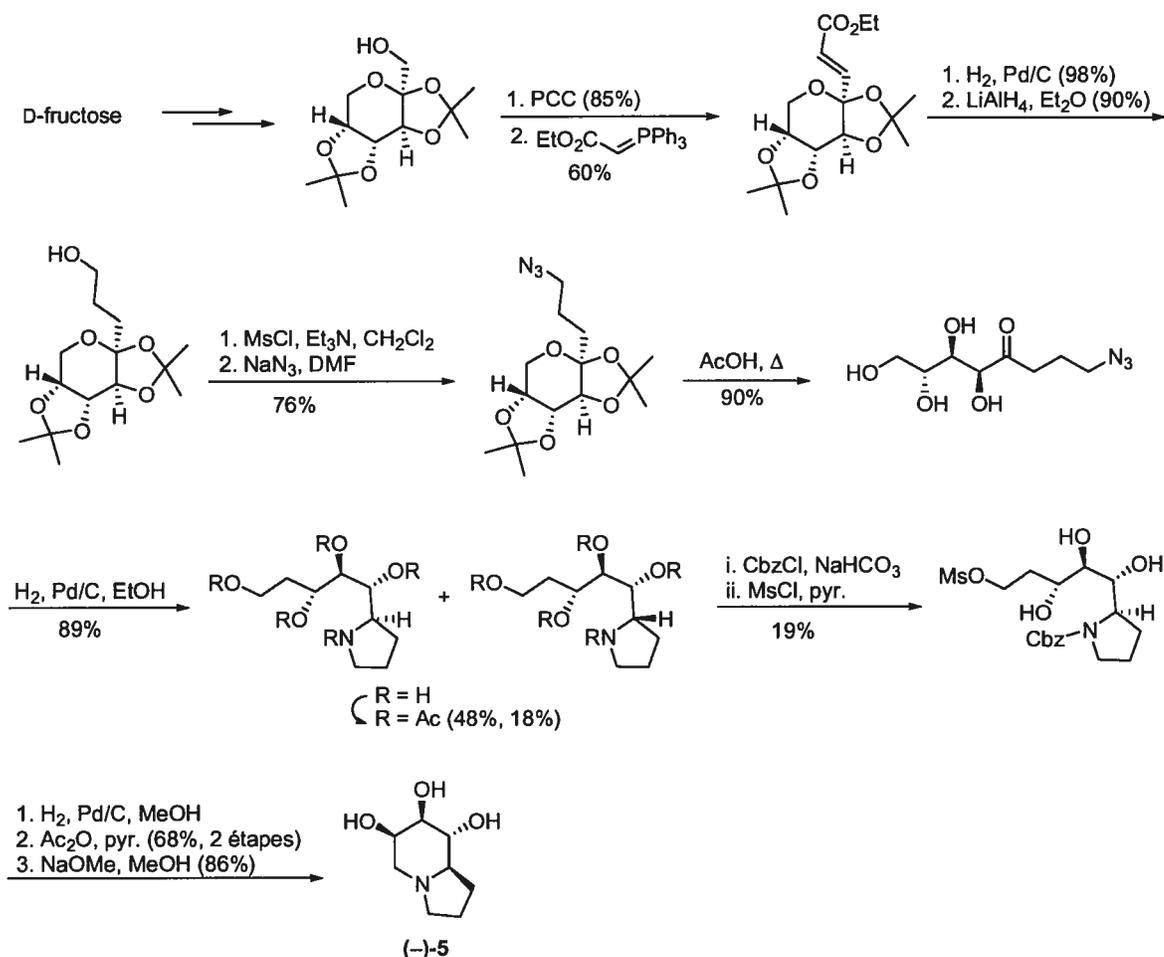
1.4.3.1 Synthèse de Richardson

Le groupe de recherche du Pr. Richardson⁵⁰ a débuté sa synthèse à partir du D-fructose qui a été transformé en quelques étapes en un dérivé pyranose dont tous les alcools secondaires sont protégés sous forme d'acétonides.⁵¹ Ensuite, ce dernier a été homologué de 2 atomes de carbone par une réaction de Wittig et l'oléfine obtenue a été hydrogénée et l'ester réduit avec LAH. L'alcool obtenu a été transformé en azoture via la formation du mésylate. Puis, les deux acétonides sont hydrolysés et un céto-alcool est obtenu. L'azoture est réduit par hydrogénation en amine et cette dernière est convertie en une pyrrolidine qui est isolée sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Les composés ont été séparés après formation du dérivé pentaacétate. Après hydrolyse, la pyrrolidine est transformée en carbamate benzylique et l'alcool primaire est converti en mésylate. Sous des conditions d'hydrogénation, l'indolizidine est générée, le dérivé triacétate est formé et hydrolysé par le méthoxyde de sodium. Ainsi, la synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine a été réalisée avec un rendement cumulatif de 3% et a requis 12 étapes à partir d'un dérivé du fructose. Toutefois, l'hydrogénation de l'imine a été peu diastéréosélective et c'était l'étape clé pour former le centre chiral C8a de (-)-5 (voir **Figure 6**).

⁵⁰ Aamlid, K. H.; Hough, L. Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 117-119.

⁵¹ Brady Jr., R. F. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 35-40.

Schéma 16. Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine par Richardson



1.4.3.2 Synth\u00e8se de Meyers

Le groupe de recherche du Pr. Meyers⁵² avait un int\u00e9r\u00eat pour la synth\u00e8se de d\u00e9riv\u00e9s de la castanospermine ou d'azasucres. Il a d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thodologie pour synth\u00e9tiser les pip\u00e9ridines polyhydroxyl\u00e9es *ramno*-1-d\u00e9oxynojirimycine et *L-manno*-d\u00e9oxynojirimycine (Figure 8) et la 1-d\u00e9oxy-6-\u00e9picastanospermine (+)-5 par alkylation diast\u00e9ros\u00e9lective d'un lactame bicyclique chiral d\u00e9riv\u00e9 du ph\u00e9nylglycinol.

⁵² (a) Meyers, A. I.; Andres, C. J.; Resek, J. E.; Woodall, C. C.; McLaughlin, M. A.; Lee, P. H.; Price, D. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8931-8952. (b) Meyers, A. I.; Price, D. A. *Chirality* **1998**, *10*, 88-90.

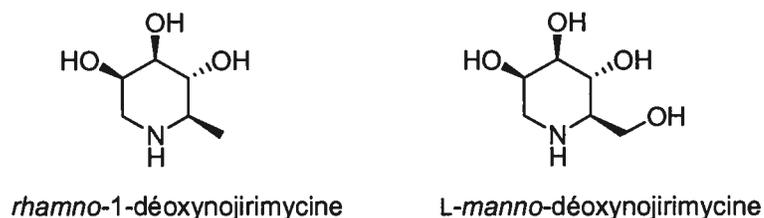
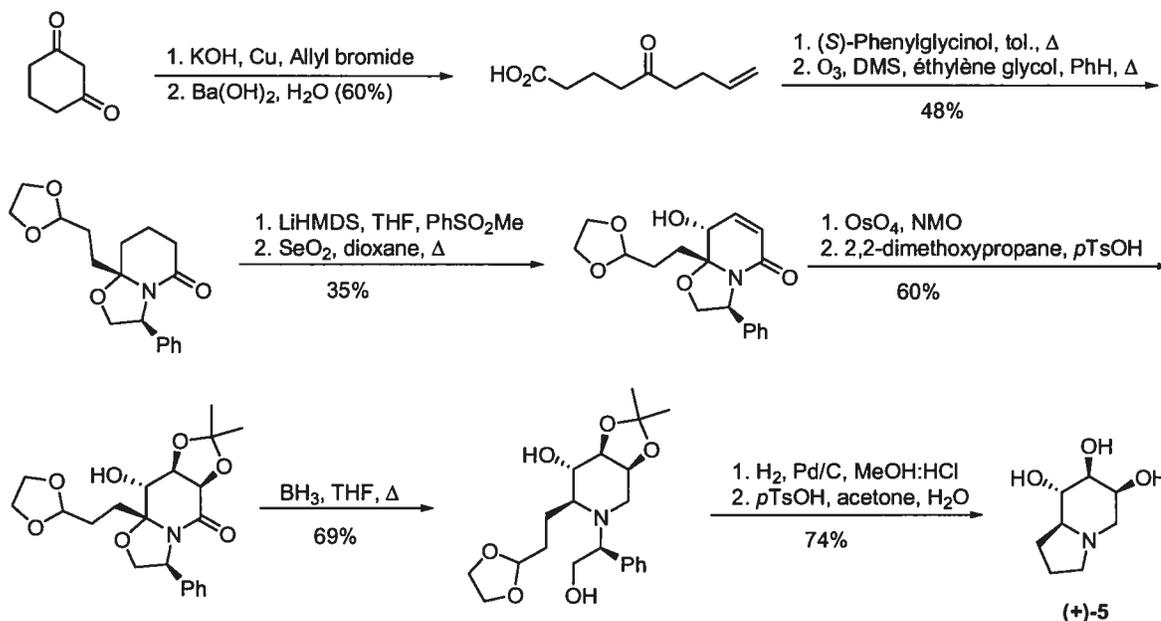


Figure 8. Structure des pipéridines polyhydroxylées synthétisées par Meyers

Sa synthèse commence par une alkylation de la β -dicétone dérivé du cyclohexane suivi d'une réaction de rétro-aldol pour obtenir un céto-acide avec 60% de rendement. Ensuite, le céto-acide a été condensé avec le (*S*)-phénylglycinol pour former un lactame bicyclique chiral. Ce dernier a été obtenu avec 89% de rendement sous forme d'un ratio diastéréoisomérique de 10:1. Par la suite, l'oléfine a été ozonolysée pour obtenir un aldéhyde qui est immédiatement converti en dioxolanne avec l'éthylène glycol. Le lactame a été déprotoné avec LiHMDS et l'addition de phénylsulfinat a permis de générer une oléfine endocyclique qui subit une réaction d'oxydation allylique avec l'oxyde de sélénium. L'alcool allylique ainsi obtenu a été traité avec une quantité catalytique de tétroxyde d'osmium en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) pour générer un diol *cis* qui a été transformé en acétonide. Finalement, l'auxiliaire chiral a été réduit, puis le squelette indolizidine est obtenu après une hydrogénéolyse et l'acétonide a été clivé en même temps. La (+)-1-déoxy-6-épicastanospermine a été donc synthétisée par le Pr. Meyers en 11 étapes et avec un rendement cumulé de 3%. Par ailleurs, la réaction qui a permis de générer le centre chiral C8a n'était parfaitement diastéréosélective.

Schéma 17. Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine par Meyers



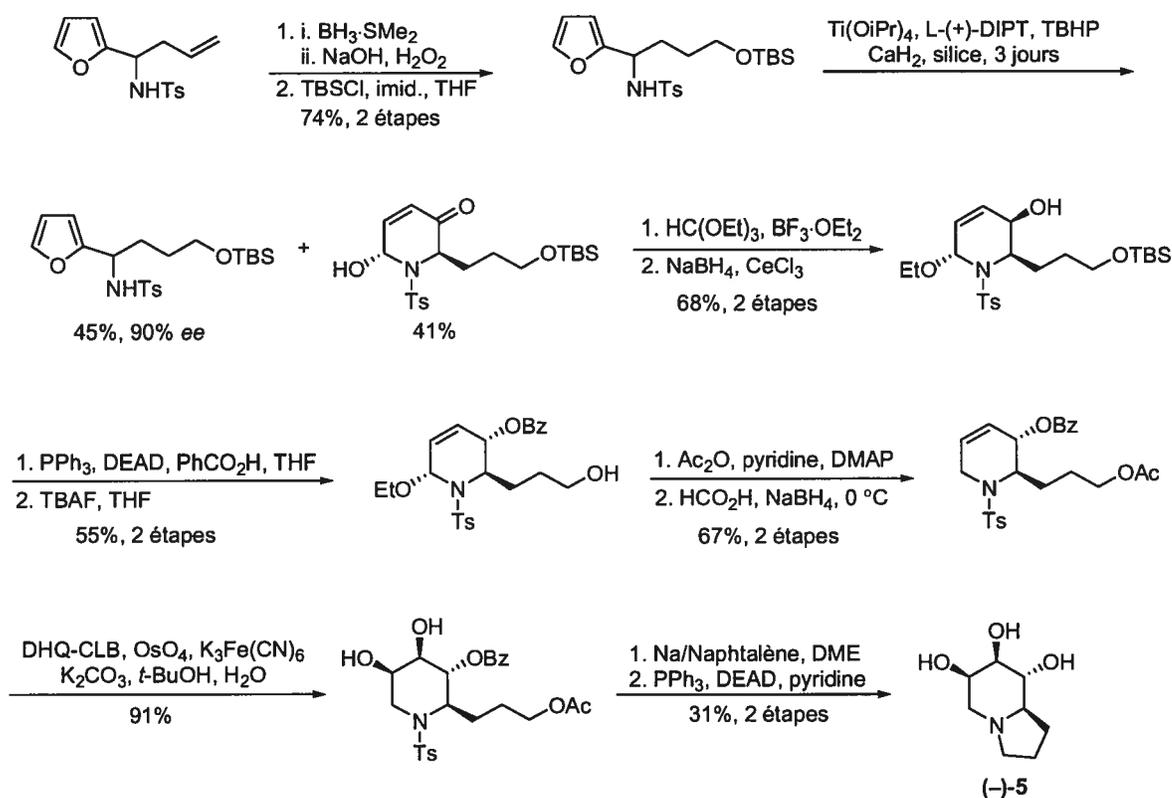
1.4.3.3 Synthèse de Zhou

La synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine effectuée par le Pr. Zhou débute par une hydroboration d'une oléfine et l'alcool qui a été obtenu est protégé sous forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Ensuite, une résolution cinétique du groupement furyle en utilisant les conditions d'époxydation de Sharpless⁵³ a permis d'isoler l'amine α-chirale énantio pure et une dihydropyridinone. Cette dernière est protégée avec l'orthoformate d'éthyle et l'énone est réduite sous les conditions de Luche. La configuration de l'alcool allylique est inversée à l'aide d'une réaction de Mitsunobu, l'éther silylé est clivé par TBAF et l'alcool primaire est acylé. Puis, la pipéridine est désoxygénée et l'alcool allylique est traité sous les conditions de dihydroxylation asymétrique de Sharpless pour générer un diol *cis*. Les groupements protecteurs sont clivés et le produit désiré a été obtenu après cyclisation. Ainsi, la (-)-1-déoxy-6-épicastanospermine est synthétisée en 12 étapes et avec

⁵³ (a) Zhou, W. S.; Lu, Z. H.; Wang, Z. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1467-1470. (b) Zhou, W. S.; Lu, Z. H.; Wang, Z. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2641-2654.

un rendement cumulé de 2%. Le point faible de la synthèse est qu'il n'a pas été possible d'introduire le substituant au carbone 3 avec la bonne configuration à l'aide d'une réduction de Luche de la cétone (identique à (-)-5). Pour solutionner ce problème, les auteurs ont dû inverser la configuration du substituant par une réaction de Mitsunobu. De plus, plusieurs réactions qui consistent à seulement modifier les groupements protecteurs contribuent à prolonger la synthèse de (-)-5.

Schéma 18. Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine par Zhou



1.4.4 Synthèse de la (+)-1-déoxy-6,7-diépicastanospermine

La synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine ((+)-6) a été réalisée dans le but d'établir l'effet de la stéréochimie des substituants des atomes de carbone 6 et 7 sur l'activité biologique. Dans cette sous-section, les synthèses publiées de (+)-6 et de son énantiomère seront présentées.

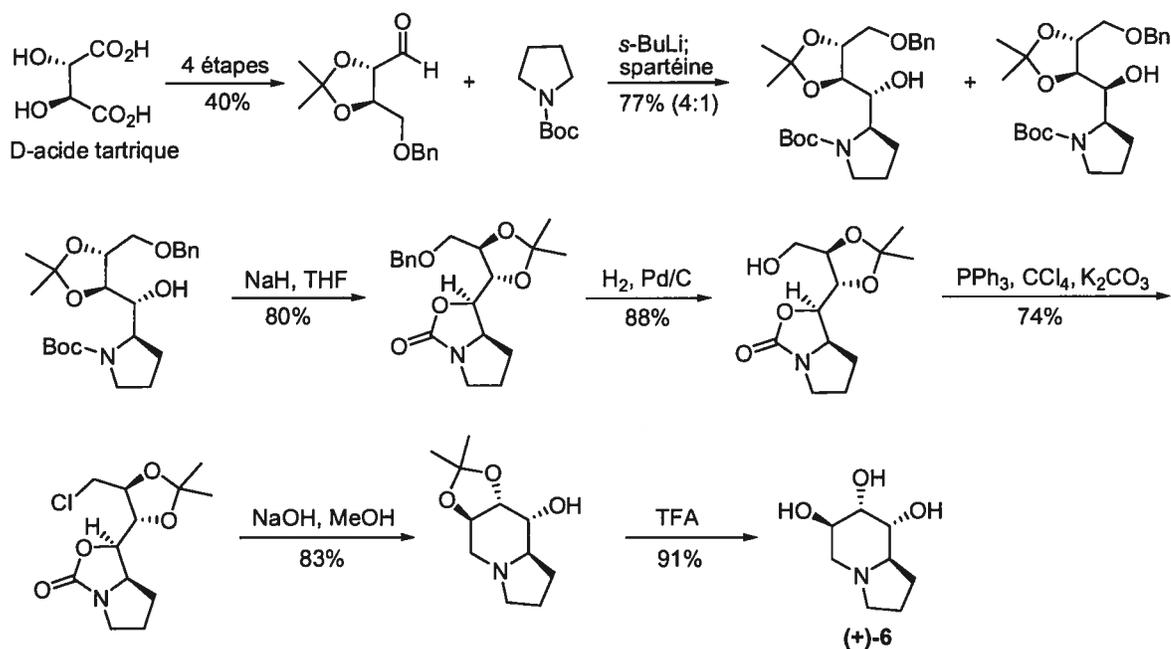
1.4.4.1 Synthèse de Majewski

Le groupe de recherche du Pr. Majewski⁵⁴ a développé une nouvelle méthodologie pour effectuer des analogues désoxygénés de la castanospermine. Il a effectué une synthèse formelle de la 1-déoxy-6,7-diépicaspermine puisque Chan a précédemment rapporté des intermédiaires communs (voir Chapitre 1.4.2.2). Contrairement à Chan, Majewski a réussi à contrôler efficacement les centres stéréogènes de la 1-déoxy-6,7-diépicaspermine (**6**). Il a utilisé la méthode développée par Beak⁵⁵ pour générer en premier le centre chiral C8a. Sa stratégie consiste à déprotomer énantiosélectivement la *N*-Boc-pyrrolidine avec *s*-BuLi/spartéine et à additionner un aldéhyde chiral dérivé de l'acide tartrique. Deux diastéréoisomères sont isolés et la stéréochimie absolue de l'alcool majoritaire est expliquée par le modèle Cram-chélate. Ensuite, l'alcool obtenu est protégé sous forme de carbamate cyclique et l'éther benzylique est déprotégé par hydrogénation. L'alcool résultant est transformé en chlorure, puis le carbamate cyclique est hydrolysé et le chlorure est déplacé de manière S_N2 par la pyrrolidine générée après hydrolyse. Finalement, l'acétonide est déprotégé et la 1-déoxy-6,7-diépicaspermine est isolée après 10 étapes. Cette dernière a été obtenue avec un rendement cumulé de 10% à partir de l'acide tartrique, ce qui est une amélioration considérable comparativement à la synthèse du Pr. Chan.

⁵⁴ Majewski, M.; Shao, J.; Nelson, K.; Nowak, P.; Irvine, N. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6787-6790.

⁵⁵ Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239.; Beak, P.; Basu, A., Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552-560.

Schéma 19. Synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine par Majewski



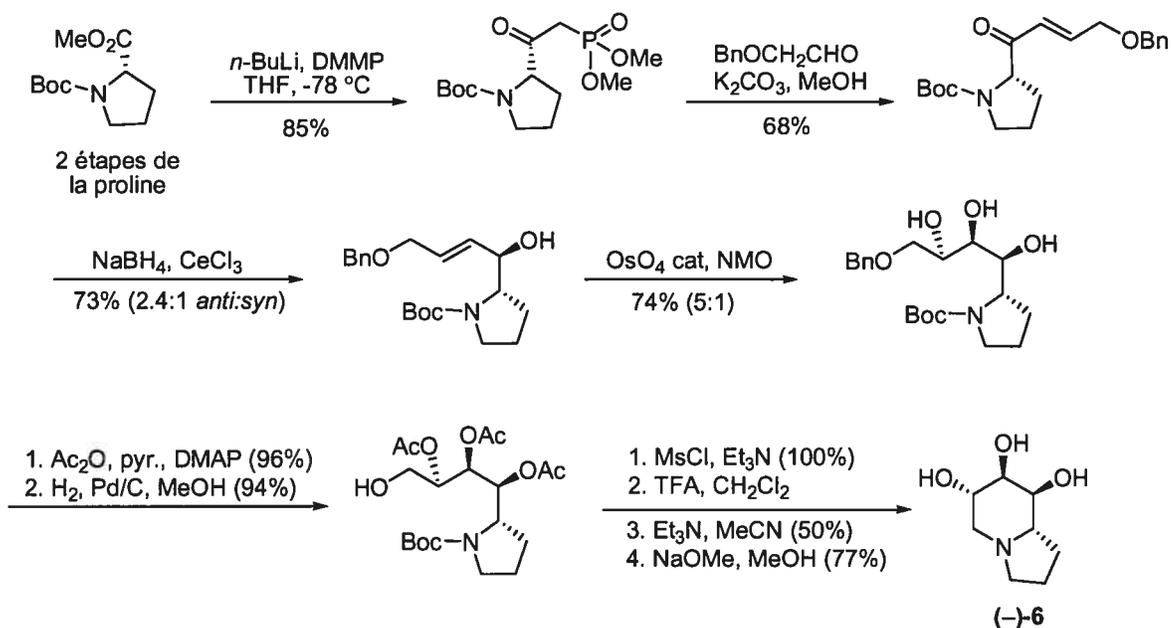
1.4.4.2 Synthèse de la *ent*-1-déoxy-6,7-diépicastanospermine par Koskinen

La synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine du Pr. Koskinen⁵⁶ utilise un dérivé de la proline comme réactif de départ. Ce dernier a été traité avec l'anion du diméthylméthylphosphonate (DMMP) pour obtenir le β -céto phosphonate avec un rendement de 85%. Une réaction d'Horner-Wadwords-Emmons produit l'énone qui a ensuite été réduite avec les conditions de Luche pour générer l'alcool allylique dans un ratio *anti:syn* de 2.4:1. L'alcool *anti* a été traité avec une quantité catalytique de tétroxyde d'osmium et de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine pour donner 2 triols dans un ratio 5:1 (*cis:trans*). Le triol a été acétylé et l'éther benzylique est déprotégé par une hydrogénation et métylé. Finalement, l'indolizidine polyhydroxylée est obtenue après une séquence de déprotection de la pyrrolidine, cyclisation et clivage des groupements acétyls. En résumé, la *ent*-1-déoxy-6,7-diépicastanospermine a été synthétisée en 10 étapes à partir de la proline

⁵⁶ Koskinen, A. M. P.; Kallatsa, O. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6947-6954.

ester avec un rendement global de 7%. Toutefois, le rendement global de la synthèse est inférieur à celui de Majewski. De plus, les réactions qui génèrent les centres stéréogènes ont des diastéréosélectivités modérées.

Schéma 20. Synthèse de la *ent*-1-déoxy-6,7-diépicaspanospermine par Koskinen



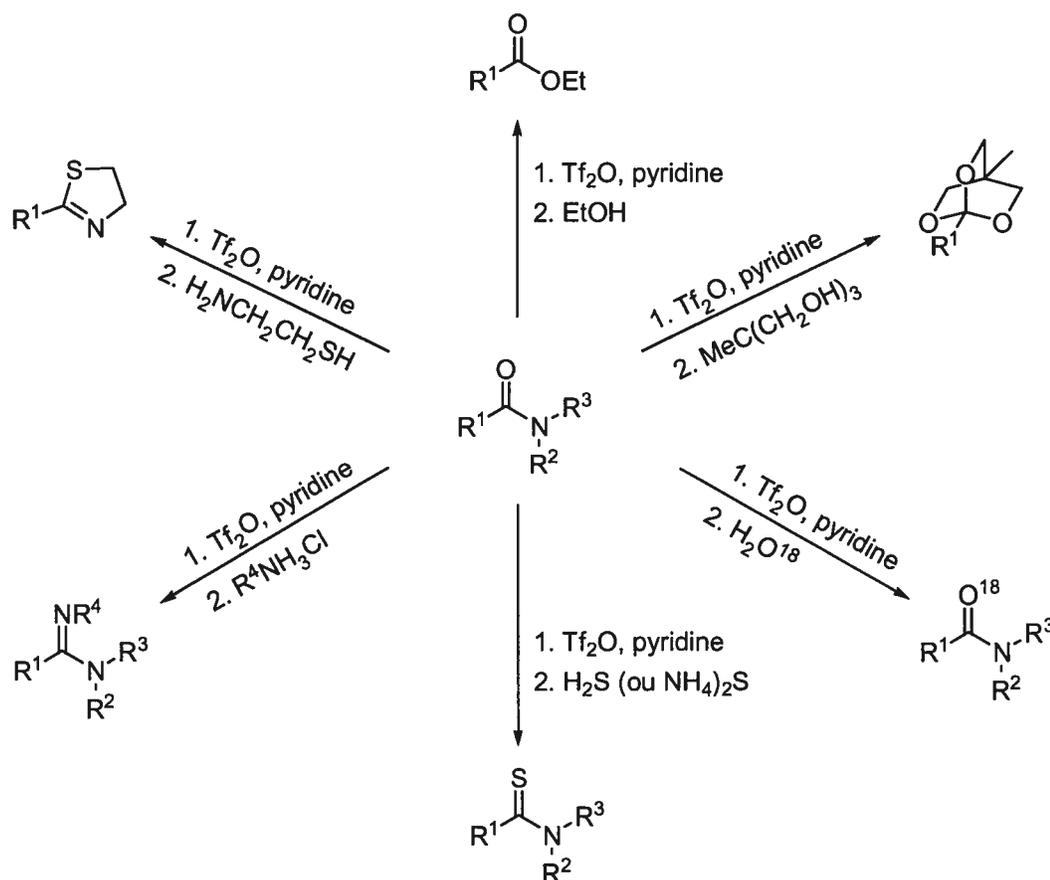
1.5 Travaux antérieurs du groupe Charette sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées

1.5.1 Synthèse de 1,2-dihydropyridines 2-substituées racémiques

Notre groupe de recherche a rapporté récemment que les amides secondaires et tertiaires sont activés en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O) et de pyridine. L'addition de nucléophiles protiques comme les alcools (R-OH, MeC(CH₂OH)₃

et H_2O^{18}),⁵⁷ le sulfure d'hydrogène (H_2S , $(\text{NH}_4)_2\text{S}$)⁵⁸, les amines (RNH_2 , $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}_2$)⁵⁹ et les aminothiols ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$)⁶⁰ produit divers groupements fonctionnels (**Schéma 21**).

Schéma 21. Transformations d'amides en divers groupements fonctionnels



Une étude RMN du processus d'activation a démontré qu'un sel de pyridinium est généré et que l'activation de la *N*-méthylbenzamide génère majoritairement l'isomère *E* de l'imidate du sel d'iminopyridinium.⁶¹ Il a été aussi prouvé que l'ajout du Tf_2O sur un

⁵⁷ (a) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165. (b) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8499-8502. (c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 245-248.

⁵⁸ Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5792-5794.

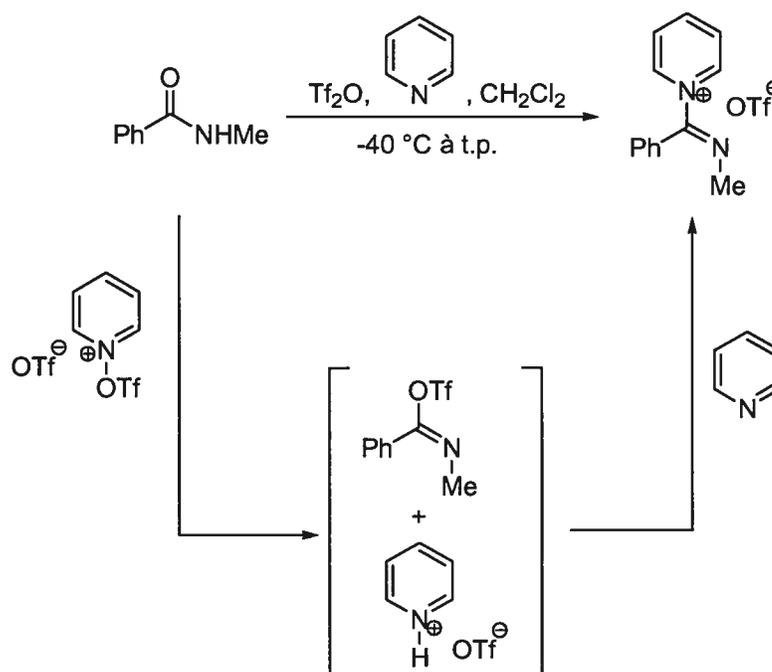
⁵⁹ Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1677-1680.

⁶⁰ (a) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908-909. (b) DeRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4163-4165.

⁶¹ Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1694-1703.

mélange de pyridine (3 équivalents) et d'amide à basse température génère initialement le sel de *N*-triflylpyridinium, qui réagit ensuite avec l'amide pour former le *O*-triflylimidate. Puis, la pyridine attaque le *O*-triflylimidate et le sel de d'iminopyridinium et 1 équivalent d'hydrotriflate de pyridine (pyr·HOTf) sont obtenus (**Schéma 22**). L'ajout du nucléophile protique approprié conduit aux esters, orthoesters, thiazolines, thioamides et amidines.

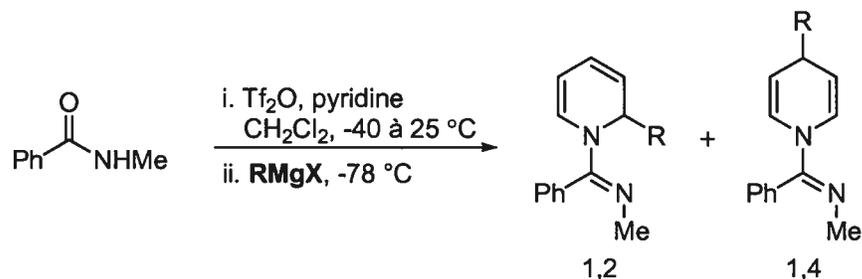
Schéma 22. Intermédiaires impliqués lors de la formation du sel de pyridinium



Par contre, l'addition de réactifs organométalliques a lieu sur l'un des sites électrophiles du pyridinium pour conduire aux 1,2-dihydropyridines 2-substituées avec des bons rendements et d'excellentes régiosélectivités (**Tableau 1**). Cette approche a permis de résoudre le problème de l'addition d'organométalliques sur les sels de pyridinium non substitués, car un mélange de 1,2 et 1,4-dihydropyridines étaient typiquement obtenus lors de l'addition sur des sels de *N*-acylpyridinium et d'autres analogues.⁶²

⁶² (a) Mangeney, P.; Gosmini, R.; Raussou, S.; Commerçon, M.; Alexakis, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1877-1888. (b) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757-

Tableau 1. Résultats de l'addition d'organométalliques sur le sel de pyridinium dérivé de la *N*-méthylbenzamide



Entrée	RMgX	1,2:1,4 ^a	Rdt (%)
1	MeMgBr	>95:5	83
2	PhMgBr	>95:5	84
3	MgBr	>95:5	86
4	EtMgBr	90:10	82 ^b
5	EtCuCNMgBr	92:8	65
6	MgBr	90:10	70 ^c
7	CuCN MgBr	94:6	76

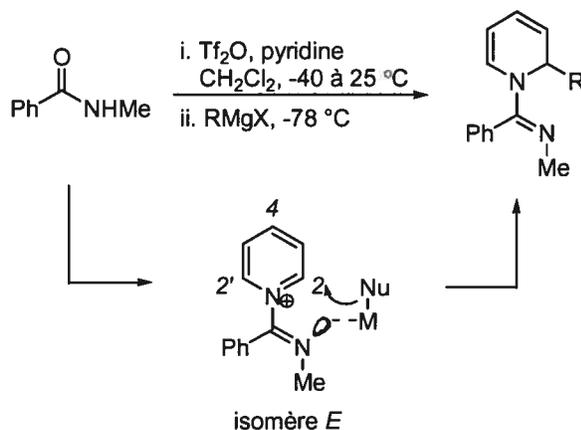
^a Ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Rendement combiné; ^c RMgX ajouté à -30 °C.

La régiosélectivité est expliquée par une livraison de l'organométallique qui est assistée par le doublet libre de l'imidate⁶³ favorisant ainsi l'addition en position C-2 du sel de pyridinium (Schéma 23).⁶⁴

6770. (c) voir la référence 20a. (d) Comins, D. L., Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.

⁶³ Grenon, M. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, **2003**.

Schéma 23. Formation régiosélective de 1,2-dihydropyridines 2-substituées

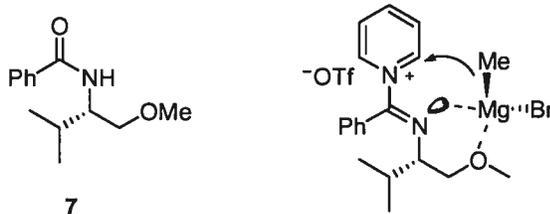


1.5.2 Synthèse diastéréosélective de 1,2-dihydropyridines 2-substituées

Une version diastéréosélective de cette réaction a été développée plus tard et elle est effectuée avec un amide chiral dérivé du valinol (**7**) en présence de pyridine et d'anhydride triflique (Tf_2O) pour générer majoritairement l'isomère *E* de l'imidate du sel de pyridinium chiral correspondant. L'addition de divers réactifs organométalliques (organomagnésiens et organozinciques) sur ce sel de pyridinium permet d'isoler les 1,2-dihydropyridines 2-substituées énantiométriques.⁶⁴ L'origine de la régiosélectivité est expliquée par la chélation du réactif organométallique sur le doublet libre de l'imidate. La diastéréosélectivité provient d'une complexation supplémentaire du réactif organométallique avec l'atome d'oxygène du groupement méthoxy de l'amide chiral **7** et celle-ci a permis de différencier efficacement les faces d'attaques du nucléophile (**Schéma 24**).

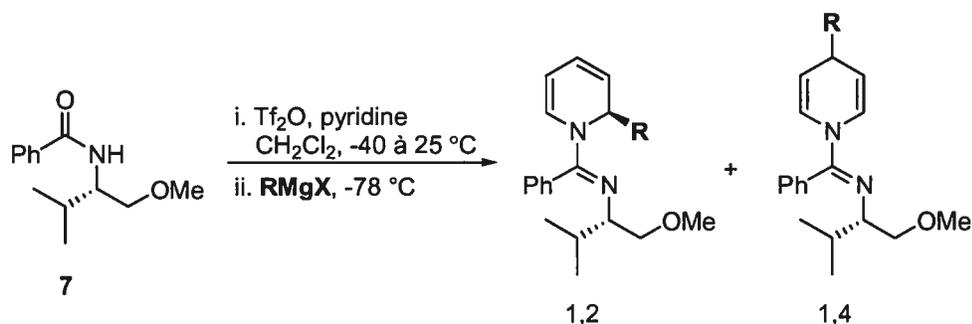
⁶⁴ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

Schéma 24. Structure de l'amide chiral **7** et de l'intermédiaire réactionnel expliquant la diastéréosélectivité avec le sel de pyridinium chiral



Les résultats de l'addition des réactifs organométalliques à basse température sur l'amide dérivé du (*S*)-valinol sont présentés dans le **Tableau 2**. Telle qu'illustré, les 1,2-dihydropyridines 2-substituées sont obtenues avec des rendements isolés de bons à excellents. On remarque que l'addition de divers nucléophiles (entrée 1, 3-7) est complètement régio- et diastéréosélective sauf dans le cas des nucléophiles qui contiennent des chaînes alkyles plus longues que méthyle (entrée 2).

Tableau 2. Résultats de l'addition d'organométalliques sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide chiral **7**



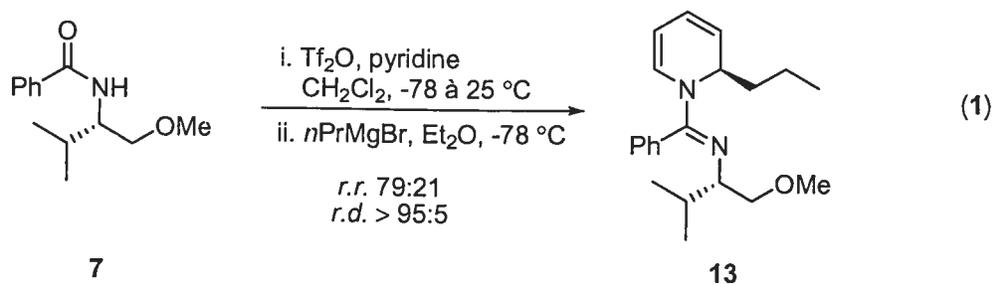
Entrée	RMgX	1,2:1,4 ^a	<i>r.d.</i> ^a	Rdt 1,2 (%)	Produits 1,2
1	MeMgBr	>95:5	>95/5	77	8
2	EtMgBr	75:25	>95/5	79 ^b	9
3	Et_2Zn	>95:5	>95:5	73 ^c	9
4	PhMgBr	90:10	>95/5	74	10
5	PhMgBr ^{c,d}	>95:5	>95:5	89	10
6	2-FurylMgBr	>95:5	>95:5	65	11
7	1-HexynylMgBr	>95:5	>95/5	65	12

^a Ratios déterminés par RMN ^1H ; ^b Rendement combiné; ^c Additionné à -20 °C;

^d Préparé à partir de PhLi.

1.5.3 Travaux antérieurs pour l'amélioration de la régiosélectivité

La limitation de cette méthodologie est la préparation de 1,2-dihydropyridines substituées par des chaînes alkyles plus longues que méthyle, car l'addition de ce type de nucléophiles se produit avec une régiosélectivité plus faible. Ainsi, le rendement de la 1,2-dihydropyridine 2-substituée est généralement faible mais le mélange de 1,2 et 1,4-dihydropyridines est généralement séparable par chromatographie sur gel de silice (Équation 1).



Pour résoudre ce problème, Jonathan Martel a découvert que l'addition de dialkylzinciques *purs* permettait d'obtenir de meilleures sélectivités. Cependant, il y a seulement quatre organozinciques qui sont disponibles commercialement (Me, Et, *i*-Pr, Ph).

Plus tard, Alexandre Lemire a découvert que la formation d'organomagnésiens par la méthode d'échange lithium-halogène suivi d'une transmétallation avec le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ permettait d'obtenir de meilleures sélectivités.⁶⁵ Par cette méthode, il a amélioré la régiosélectivité lors de l'addition de PhMgBr (90:10 à > 95:5),⁶⁴ de $n\text{-PrMgBr}$ (76:24 à 92:8)⁶⁶ et des chaînes fonctionnalisées ($\text{BnO}(\text{CH}_2)_{12}\text{MgBr}$).⁶⁷ Il semblerait que la présence additionnelle d'ions halogénure de lithium permet d'augmenter les régiosélectivités de façon significative. Toutefois, cette méthode de préparation de réactifs de Grignard est moins intéressante ou plus longue que celle où le réactif est généré par le traitement d'un halogénure d'alkyle avec le magnésium dans l'éther. Aussi, la formation d'organolithiens *in situ* est nécessaire et ceux-ci sont reconnus comme étant moins stables que les organomagnésiens, même à très basse température. Bref, cette méthode peut être problématique lors de l'addition de certaines chaînes fonctionnalisées.⁶⁸

⁶⁵ (a) Lemire, A. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, 2006; (b) Voir les entrées 4 et 5 du **tableau 2**.

⁶⁶ Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368-2371.

⁶⁷ Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747-2750.

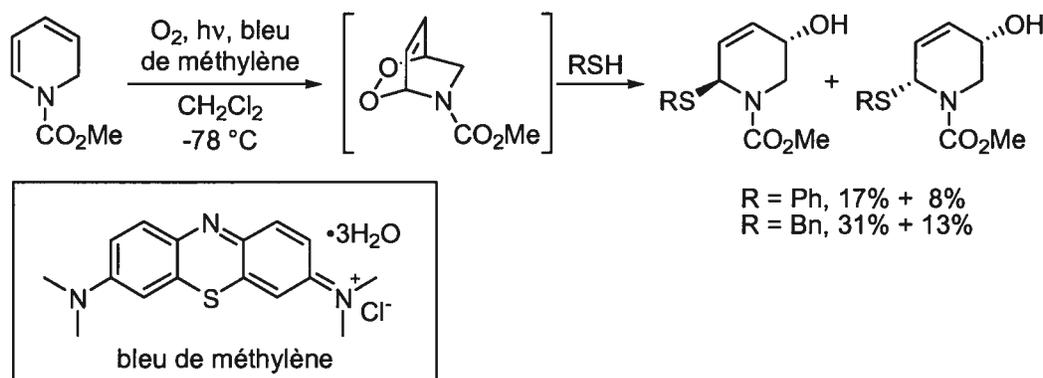
⁶⁸ L'organolithium généré effectue un rétro-Brook, Johnston, D.; Couché, E.; Edmonds, D. J.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 328-337.

1.6 Cycloaddition [4+2] entre l'oxygène singulet et les dihydropyridines

1.6.1 Travaux antérieurs sur les *N*-acyl-dihydropyridines

Les 1,2-dihydropyridines ont été utilisés comme produits de départ pour la synthèse de composés hétérocycles. Particulièrement, le Pr. Natsume a utilisé la réaction entre l'oxygène singulet et des *N*-acyl-dihydropyridines racémiques. L'oxygène singulet est obtenu lorsqu'une solution saturée d'oxygène triplet est irradiée en présence d'un photosensibilisateur comme le bleu de méthylène. Cette cycloaddition ou photooxygénation, génère comme intermédiaire un endoperoxyde qui est ensuite réduit avec des thiols.⁶⁹ (Schéma 25) L'ajout d'alcools en présence de Me_2S^{70} à l'endoperoxyde a permis d'introduire un groupement hydroxyle à la position 2 de la pipéridine.

Schéma 25. Photooxygénation d'une dihydropyridine et réduction de l'endoperoxyde avec un thiol



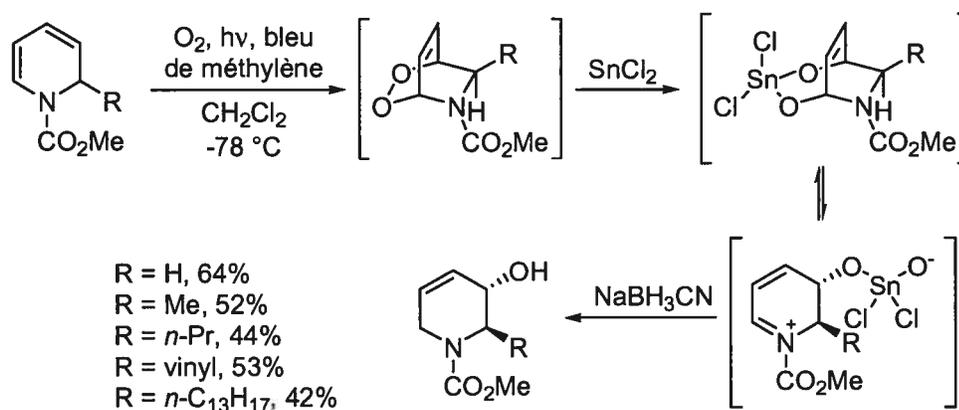
L'addition de chlorure d'étain (SnCl_2) et d'un hydrure (NaBH_3CN) à l'endoperoxyde permet de le réduire en ester stannylé qui est en équilibre avec la forme iminium-alcoxyde d'étain. Cet intermédiaire est susceptible de subir une attaque

⁶⁹ Natsume, M.; Sekine, Y.; Soyagimi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2188.

⁷⁰ Natsume, M.; Wada, M.; Ogawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3364.

nucléophile de l'hydrure au carbone 2 de la pipéridine. Ainsi, cette méthode a permis la synthèse de *trans*-2-pipéridin-3-ol avec des rendements de 42-64% (Schéma 26).⁷¹

Schéma 26. Formation de *trans*-2-pipéridin-3-ol par photooxygénation et réduction de l'endopéroxyde avec le cyanoborohydrure de sodium

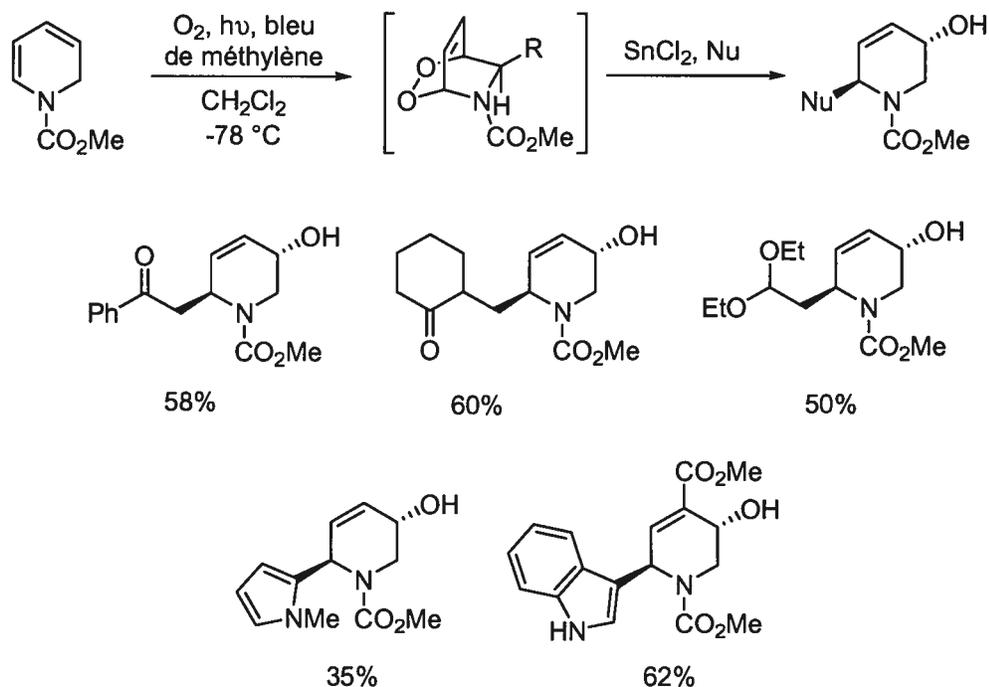


La méthodologie a été étendue à la synthèse de tétrahydropyridinols 2,5-*trans*-disubstitués par le traitement de l'endopéroxyde avec un nucléophile de type éther d'énol silylé ou indole⁷² en présence de SnCl₂ pour obtenir les dérivés illustrés avec des rendements moyens (Schéma 27).

⁷¹ Utsunomiya, I.; Ogawa, M.; Natsume, M. *Heterocycles* **1992**, *33*, 349-356.

⁷² Natsume, M.; Sekine, Y.; Ogawa, M.; Soyagimi, H.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3473-3476.

Schéma 27. Synthèse de tétrahydropyridinols 2,5-*trans*-disubstitués par photooxygénation-addition d'éthers d'énols silylés



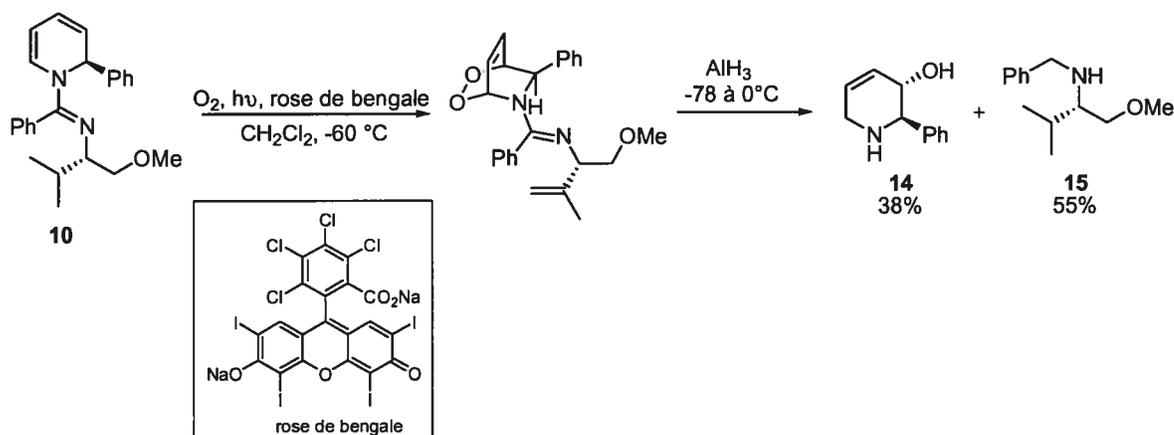
1.6.2 Travaux antérieurs dans notre groupe de recherche

Dans notre groupe de recherche, Alexandre Lemire, a étudié la réaction en tandem de photooxygénation et réduction de l'endoperoxyde avec le 2-phényl-*N*-imino-1,2-dihydropyridine (**10**). Il a d'abord réussi à former l'endoperoxyde par photooxygénation avec le rose de bengale comme photosensibilisateur, mais son traitement selon les conditions de réduction de Natsume (NaBH_3CN , SnCl_2) a mené à un mélange complexe de produits. Il a alors opté pour la réduction de l'endoperoxyde avec AlH_3 (13 équivalents) qui a mené au tétrahydropyridinol **14** avec un rendement de 38% et à l'auxiliaire chiral réduit **15** avec un rendement de 55%. Par la suite, les deux produits ont été séparés facilement par chromatographie éclair sur gel de silice (**Schéma 28**).⁷³ Les conditions de cycloaddition

⁷³ Lemire, A. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, 2006.

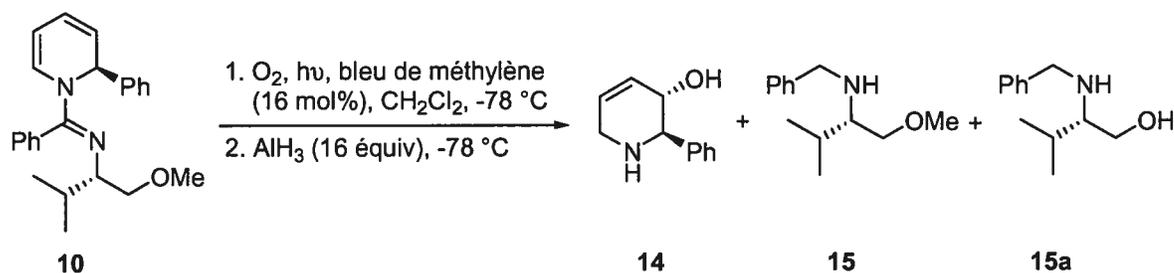
ainsi que de réduction ont été optimisées et l'utilisation de 16 équivalents de AlH_3 a permis d'obtenir **14** avec 55% de rendement. (**Tableau 3**).

Schéma 28. Photooxygenation de la dihydropyridine **10** avec le rose de bengale et réduction avec AlH_3



Alexandre Lemire a aussi étudié la cycloaddition de l'oxygène singulet avec le bleu de méthylène comme le Pr. Natsume. Il a dû diluer la réaction (concentration de 0,00685M) pour avoir une cycloaddition et obtenir le tétrahydropipéridinol **14** avec 45% de rendement. (entrée 2 et 3) Les conditions de réduction avec AlH_3 ont été ensuite optimisées, en particulier la température du parachèvement. Lorsque l'endopéroxyde est canulé sur une suspension de AlH_3 à -78°C et le mélange résultant est agité à température ambiante toute la nuit, le tétrahydropipéridinol **14** est obtenu avec un rendement optimal de 69% (entrée 6), mais le *N*-benzylvalinol (**15a**) est aussi isolé (déméthylation de l'auxiliaire chiral réduit) et ce dernier est difficilement séparable du tétrahydropyridinol **14** par chromatographie éclair sur gel de silice (**Tableau 3**).

Tableau 3. Optimisation du tandem photooxygénation avec le bleu de méthylène et réduction avec AlH_3



Entrée	Conditions de photooxygénation ^a	Rdt 14 (%) ^b	Rdt 15 (%) ^b	Rdt 15a (%) ^b	Conditions de réduction (AlH_3)
1	Rose de Bengale 0,10 M	(55)	(70)	-	parachèvement de AlH_3 à 0°C
2	0,10 M	-	-	-	(pas de HDA)
3	0,00685 M	(45)	(67)	-	parachèvement de AlH_3 à -20°C
4	0,00685 M	61	66	-	parachèvement de AlH_3 à t.p.
5	0,00685 M	69	60	15	parachèvement de AlH_3 à t.p.
6	0,00685 M	51	61	16	réduction AlH_3 de 0 °C à t.p.

^a Concentration de 29; ^b Rendement déterminé par RMN ^1H avec un standard interne (trichloroéthylène) entre parenthèses.

1.7 Objectifs du projet de recherche

Le but du projet de recherche était d'effectuer la synthèse totale de la (+)-castanospermine (1) en utilisant la méthodologie d'activation de la pyridine développée dans le groupe de recherche du Pr. Charette. Pour effectuer cette synthèse, il a été d'abord envisagé de vérifier l'efficacité et la versatilité de notre méthodologie en synthétisant les analogues désoxy 4, 5, 6 de la castanospermine.

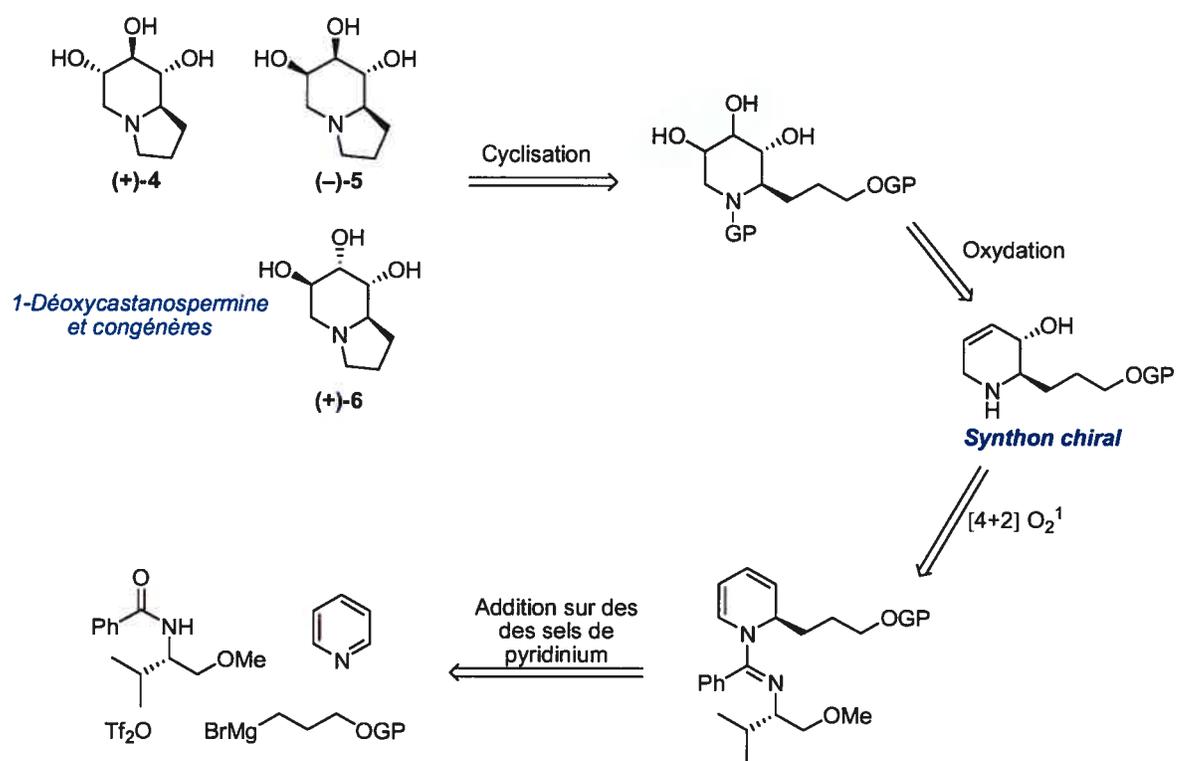
Étant donné que notre route synthétique vers la (+)-castanospermine et ses dérivés est orientée sur la synthèse de pipéridines polyhydroxylées, une étude modèle a été initialement effectuée. Cette dernière doit permettre d'optimiser plusieurs étapes synthétiques et de plus, elle donne un accès rapide à une deuxième classe de produits naturels avec des propriétés biologiques importantes: les pipéridines polyhydroxylées dérivées de la nojirimycine (voir **Figure 3**).

1.8 Analyse rétrosynthétique des analogues de la castanospermine

Le **Schéma 29** décrit la voie de synthèse envisagée des analogues **4**, **5**, **6** de la castanospermine. Cette route synthétique a été établie en fonction des méthodologies développées dans notre groupe de recherche. L'approche qui est illustrée au **Schéma 29** est différente des précédentes stratégies de synthèse (pour les composés **4**, **5**, **6**) de la section 1.4, car les centres chiraux ne proviennent pas d'un précurseur chiral (approche Chiron).

D'abord, la 1,2-dihydropyridine 2-substituée sera formée à partir de la méthodologie d'activation d'amides en présence de pyridine et d'anhydride triflique (Tf_2O) qui a été développée dans le groupe de recherche du Pr. Charette. Ensuite, il a été planifié de fonctionnaliser la dihydropyridine à l'aide d'une réaction de Diels-Alder avec l'oxygène singulet comme diénophile afin de générer le *trans*-2,3-tétrahydropipéridinol après le clivage de l'auxiliaire chiral. Puis, l'alcool allylique de ce dérivé sera converti en un triol et la stéréochimie relative des substituants hydroxyles des atomes de carbone 4 et 5 sera contrôlée à ce stage par des réactions d'oxydations (époxydation, dihydroxylation). La pipéridine polyhydroxylée obtenu sera cyclisée afin de générer le cycle indolizidine des analogues (+)-**4**, (-)-**5**, (+)-**6** de la castanospermine.

Schéma 29. Analyse rétrosynthétique des analogues de la castanospermine



Chapitre 2 : Développement d'une méthodologie pour la synthèse de pipéridines polyhydroxylées

2.1 Objectifs de la méthodologie

Lorsque la synthèse de la castanospermine et de ses analogues a été commencée, plusieurs difficultés devaient être surmontées dont la principale était la formation de manière régiosélective de la 1,2-dihydropyridine illustrée au **Schéma 29** (page 49). Pour aider à résoudre ce problème, nous avons choisi d'effectuer une étude modèle dans le but d'améliorer la synthèse de cette dihydropyridine. Aussi, l'optimisation des étapes d'oxydation du *trans*-2,3-tétrahydropipéridinol qui seront requises pour contrôler la stéréochimie relative des centres stéréogènes 4 et 5 de l'unité pipéridine sera d'abord effectuée sur ce modèle. Ainsi, les pipéridines **16**, **17** et **18** ont été choisies comme des substrats modèles puisqu'elles répondaient le mieux aux 2 critères mentionnés ci haut (**Figure 9**).

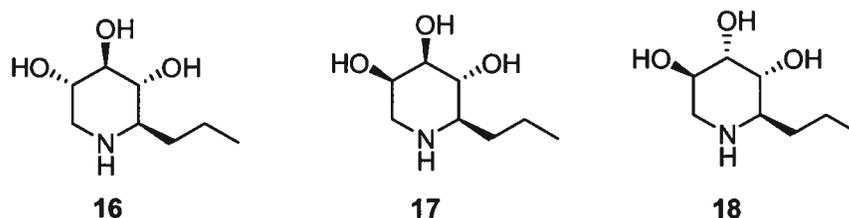


Figure 9. Structures des substrats modèles (pipéridines **16**, **17**, **18**)

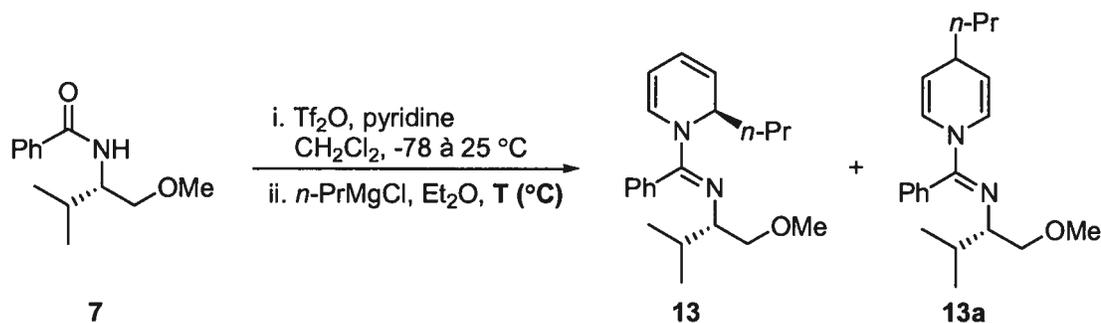
2.2 Optimisation de la formation de la (*R*)-2-propyl dihydropyridine

L'objectif était de réussir à améliorer la régiochimie de l'addition des réactifs de Grignard avec des chaînes plus encombrées que méthyle sur le sel de *N*-iminopyridinium (**Équation 1**). D'abord, Il a été choisi de générer le réactif de Grignard directement à partir du magnésium et d'un halogénure d'alkyle dans l'éther éthylique. La chaîne alkyle qui a été choisie pour des fins d'optimisation est le *n*-propyle (*n*-Pr), même si aucune pipéridine

polyhydroxylée ayant ce substituant à la position 2 n'a encore été isolée. Toutefois, un stéréoisomère a déjà été rapporté dans la littérature.⁷⁴

Donc, la température d'addition du réactif de Grignard a été initialement variée et c'est le chlorure de *n*-propylmagnésium qui a été testé en premier, car celui-ci est disponible commercialement. Il a été observé que l'augmentation de la température d'addition de ce dernier a permis d'améliorer légèrement la régiosélectivité tout en maintenant une excellente diastéréosélectivité (**Tableau 4**).

Tableau 4. Effet de la température sur les sélectivités lors de l'addition du *n*-PrMgCl sur le sel de pyridinium



Entrée	Température (°C)	13:13a ^a	Rdt 13 (%)	r.d. de 13 ^a
1	-78	73:27	60 ^b	>95:5
2	-40	74:26	57 ^b	>95:5
3	-20	81:19	75 ^b	>95:5

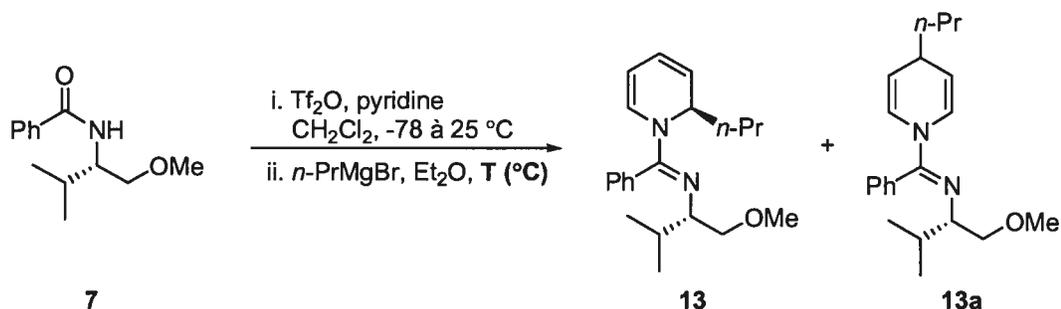
^a Rapport déterminé par RMN ¹H; ^b Rendement combiné (**13** et **13a**).

Ensuite, l'halogénure du réactif de Grignard a été modifié. Le bromure de *n*-propylmagnésium (*n*-PrMgBr) préparé à partir du 1-bromopropane et du magnésium dans l'éther diéthylique, a été ajouté sur le sel de pyridinium. Comme avec le *n*-PrMgCl, l'augmentation de la température d'addition du réactif *n*-PrMgBr a permis d'améliorer la

⁷⁴ Paulsen, H.; Matzke, M.; Orthe, B.; Nuck, R.; Reutter, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *10*, 953-963.

sélectivité (**Tableau 5**). De plus, l'utilisation de *n*-PrMgBr a permis d'obtenir de meilleures régiosélectivités tout en conservant de bonnes diastéréosélectivités pour chaque température d'addition par rapport à celles obtenues avec le *n*-PrMgCl. Les températures optimales pour l'addition se situent entre -20 et -10 °C (*r.r.* 92:8), mais il est à noter qu'un mélange complexe est obtenu lorsque le réactif de Grignard est additionné à 0 °C. L'ordre d'addition a été modifié, mais de meilleurs résultats sont obtenus lorsque le réactif de Grignard est additionné sur le sel de pyridinium (entrée 4 vs 3). C'est peu étonnant, puisque ainsi, on favorise la complexation du réactif par l'amidine en ayant toujours un excès de pyridinium dans le milieu réactionnel.

Tableau 5. Effet de la température sur les sélectivités lors de l'addition de *n*-PrMgBr sur le sel de pyridinium

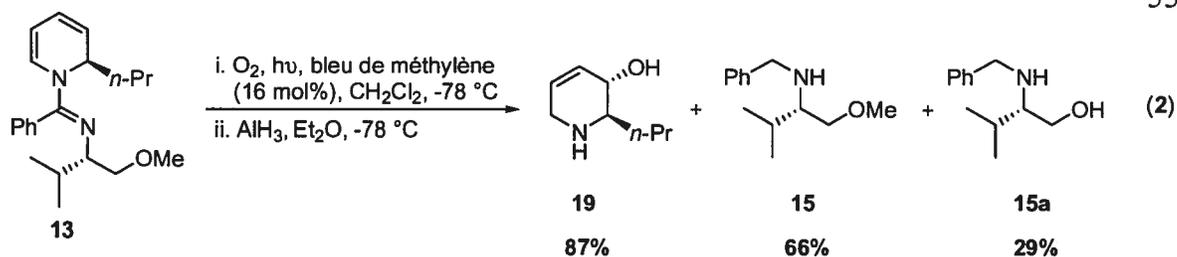


Entrée	Température (°C)	13:13a ^a	Rdt 13 (%)	r.d. de 13 ^a
1	-78	79:21	47 ^b	>95:5
2	-40	82:18	80 ^b	>95:5
3	-20	92:8	73	>95:5
4	-20 ^c	78:22	-	>95:5
5	-10	92:8	70	>95:5
6	0	84:16	-	>95:5

^a Rapport déterminé par RMN ¹H; ^b Rendement combiné (**13** et **13a**);

^c Addition inverse effectuée (pyridinium sur le réactif de Grignard).

Dès qu'il a été possible d'avoir accès facilement à la dihydropyridine **13**, celle-ci a été traitée dans les conditions de photooxygénation (oxygène, bleu de méthylène, dichlorométhane, -78 °C) et l'endoperoxyde a été réduit sous l'action de l'alane (AlH₃) afin de générer le tétrahydropyridinol **19** avec 87% de rendement. L'auxiliaire chiral a été récupéré sous sa forme réduite **15** et **15a** avec un rendement combiné de 95% (Équation 2).



En conclusion, le tétrahydropyridinol **19** a été synthétisé en 2 étapes avec un rendement cumulé de 65% à partir de la pyridine et de l'amide chiral **7**. L'objectif du projet était de synthétiser des pipéridines polyhydroxylées qui ont une stéréochimie relative différente (par rapport au carbone 4 et 5) à partir de tétrahydropyridinol **19** qui agira comme intermédiaire clé.

2.3 Dihydroxylation du tétrahydropyridinol

2.3.1 Précédents et résultats de la dihydroxylation du tétrahydropyridinol

Les substituants de la pipéridine polyhydroxylée illustrée à la **Figure 10** ont une stéréochimie relative *trans* aux carbones 2,3 et 3,4, puis *cis* aux carbones 4,5. Cette stéréochimie relative est retrouvée dans de nombreux produits naturels ainsi que des analogues synthétiques.

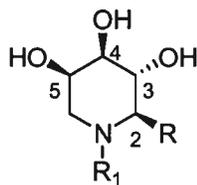
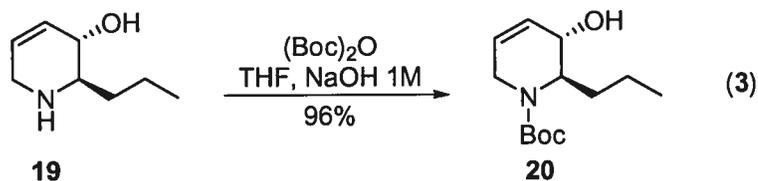


Figure 10. Stéréochimie relative des pipéridines polyhydroxylées

La configuration illustrée des centres stéréogènes 4 et 5 est accessible facilement en effectuant une dihydroxylation. Cette dernière réaction permet de transformer en une étape un alcène en un diol *cis*. La dihydroxylation est une réaction qui est non dirigée par les alcools et l'addition du tétraoxyde d'osmium se produit sur la face la moins encombrée de

l'alcène. Il est donc envisagé de générer un diol avec une stéréochimie relative *trans* (par rapport aux substituants des carbones 3 et 4) avec de bonnes sélectivités. Une version énantiosélective de cette réaction a été développée par le Pr. Sharpless et l'ajout d'un ligand chiral peut servir à améliorer la diastéréosélectivité de la dihydroxylation des alcools allyliques chiraux si c'est nécessaire.⁷⁵ Aussi, la dihydroxylation des alcools allyliques peut être un processus dirigé (isomère *cis*) lorsque les conditions du Pr. Donohoe sont utilisées ($\text{OsO}_4/\text{TMEDA}$).⁷⁶

Pour débiter la synthèse de ce stéréoisomère, le tétrahydropyridinol **19** a été protégé en un carbamate de *tert*-butyle (**20**) sous des conditions standards avec un rendement de 96% (Équation 3).

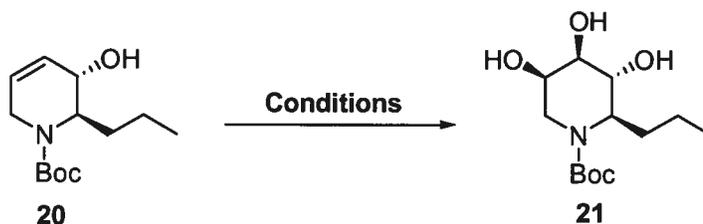


Ensuite, la dihydroxylation de l'alcool allylique **20** a été testée en premier avec soit une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium ou d'osmate de potassium dihydrate ($\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)⁷⁷ et d'oxyde de *N*-méthyl-morpholine comme co-oxydant. Cependant, le triol a été récupéré avec un rendement faible. La dihydroxylation a été testée en utilisant le réactif AD-mix- α , mais le produit de départ a été récupéré quantitativement. Toutefois, l'addition d'une quantité stoechiométrique de quinuclidine comme ligand a permis d'isoler le triol avec un rendement de 67% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Tableau 6, entrée 4).

⁷⁵ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

⁷⁶ Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. J.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946-7956.

⁷⁷ Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatane, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199-8205.

Tableau 6. Optimisation de la dihydroxylation de l'alcool allylique **20**

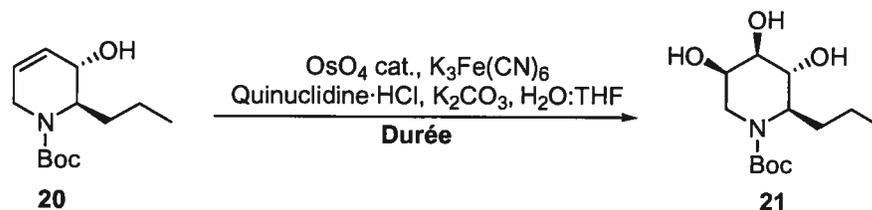
Entrée	Réactifs	Additifs	Rendement 21 (%)
1	OsO ₄ /NMO	Aucun	< 5
2	K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O/NMO	Aucun	< 5
3	AD-mix-α	CH ₃ SO ₂ NH ₂	< 5
4	OsO ₄ /K ₃ Fe(CN) ₆	Quinuclidine·HCl/K ₂ CO ₃	67

Lorsque le temps réactionnel est augmenté, le rendement isolé de **21** est amélioré et ce dernier a été obtenu avec 79% de rendement (**Tableau 7**, entrée 2). La chélation de l'amine tertiaire de la quinuclidine à l'osmium a été responsable de l'augmentation de la vitesse pour la dihydroxylation asymétrique de Sharpless,⁷⁸ car l'hydrolyse de l'osmate d'ester est favorisée lors de l'ajout de ce ligand.⁷⁹ Aussi, l'utilisation de ferrocyanure de (K₃Fe(CN)₆) comme co-oxydant ne retarde pas la réoxydation de l'Os (VI) en Os (VIII) lorsque ce dernier est complexé avec de la quinuclidine.⁸⁰

⁷⁸ Nelson, D. W.; Gypser, A.; Ho, P. T.; Kolb, H. C.; Kondo, T.; Kwong, H.-L.; McGrath, D. V.; Rubin, A. E.; Norrby, P.-O.; Gable, K. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1840-1858.

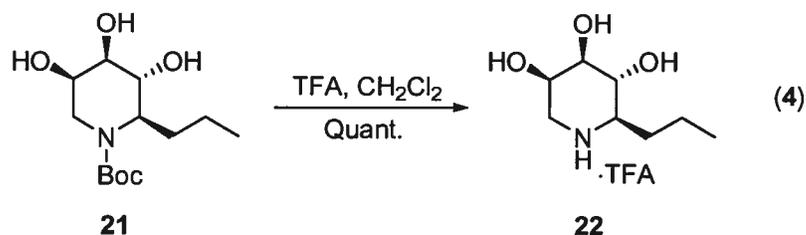
⁷⁹ Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7047-7048.

⁸⁰ Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.

Tableau 7. Optimisation de la dihydroxylation (temps réactionnel)

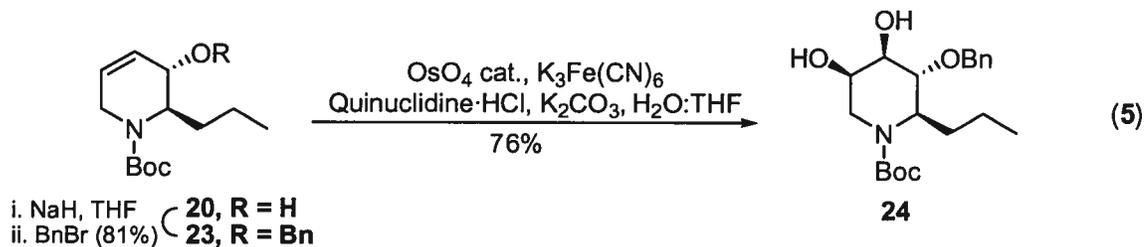
Entrée	Durée (jour)	Rendement 21 (%)
1	1	67
2	2	79

La stéréochimie relative du triol **21** a été établie après le clivage du groupement protecteur de l'azote (carbamate de *tert*-butyle) en utilisant une solution de TFA dans le dichlorométhane. Le triol **22** a été caractérisé en tant que sel de TFA et aucun isomère n'a été détecté par RMN (Équation 4).



La stéréochimie relative du triol **22** a été confirmée en utilisant les corrélations de Karplus même s'il est fortement accepté que c'est la face la moins encombrée des alcools allyliques endocycliques qui est réactive lors d'une dihydroxylation (voir section 2.3.2).

La dihydroxylation d'un alcool allylique protégé par un éther benzylique a été effectuée. Ce dernier a été préparé avec 81% de rendement après avoir traité l'alcool **20** avec le NaH et le bromure de benzyle. Ensuite, la dihydroxylation de **23** a été effectuée en utilisant les mêmes conditions qu'avec l'alcool allylique **20** et le triol **24** a pu être isolé avec 76% de rendement sous forme d'un seul stéréoisomère (Équation 5).



2.3.2 Définition d'une corrélation de Karplus

La corrélation de Karplus est un outil ou une technique qui permet de déterminer la stéréochimie relative des substituants d'un composé organique par RMN ^1H . Pour utiliser cette technique, il est nécessaire que la structure tridimensionnelle (conformation) soit relativement rigide ou fixe. La corrélation de Karplus définit une relation entre la constante de couplage de 2 protons (géminal ou vicinal) sur le spectre RMN ^1H et l'angle dièdre entre 2 protons (**Figure 11**).

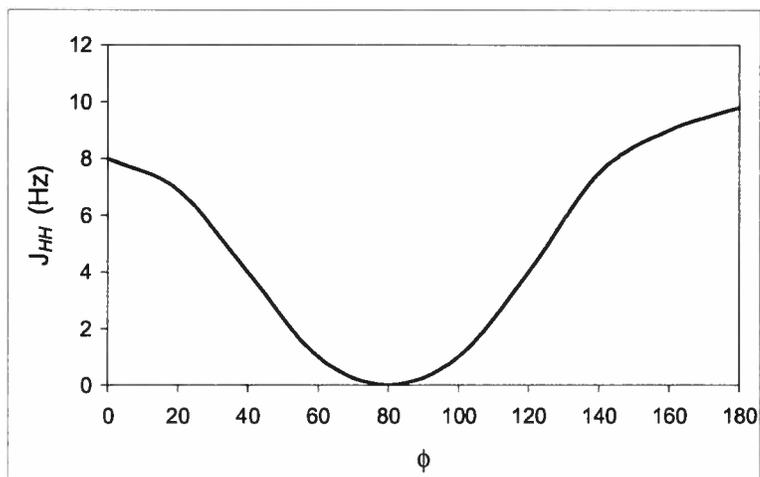


Figure 11. Relation entre la constante de couplage et l'angle dièdre de 2 protons

Pour le cas spécifique des cyclohexanes, il existe 3 possibilités de couplage entre 2 protons car ceux-ci adoptent soit une position axiale ou équatoriale du conformère chaise du cyclohexane. Ainsi, la constante de couplage expérimentale entre 2 protons axial-

équatorial, diéquatorial et diaxial possède typiquement les valeurs illustrées à la **Figure 12**.⁸¹

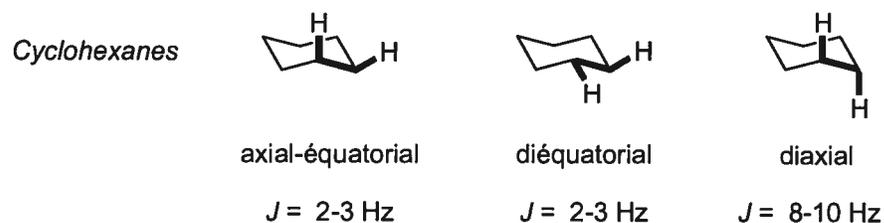


Figure 12. Valeurs typiques des constantes de couplage observées pour les cyclohexanes

2.3.3 Confirmation de la stéréochimie de la pipéridine polyhydroxylée **22**

La pipéridine **22** possède une conformation chaise qui est relativement rigide et la corrélation de Karplus a été utilisée pour confirmer la bonne stéréochimie relative de ces substituants. Étant donné la ressemblance entre la structure **22** et le cyclohexane, il est attendu que les valeurs de constante de couplage expérimentale décrite pour le cyclohexane soit similaire pour les pipéridines.

Ainsi, le proton 5 (H5) est représenté comme un doublet de doublet possédant la même constante de couplage ($J = 9.4 \text{ Hz}$), ce qui suggère à la fois que les protons 4,5 et 5,6 ont une relation *trans* diaxiale. Le proton 6 (H6) est un doublet dédoublé, ce qui est consistant à la structure dessinée à la **Figure 13**, car les protons 5,6 ont une grande constante de couplage ($J = 9.4 \text{ Hz}$). Les protons 6,7 ont une stéréochimie relative *cis*, car ils sont faiblement couplés ($J = 2.9 \text{ Hz}$) et cette dernière valeur suggère que l'angle dièdre entre les protons 6,7 est d'environ 45° .

⁸¹ Silverstein, R. M.; Basler, G. C.; Morill, T. C. *Identification spectrométrique de composés organiques*; 5^{ème} édition, De Boeck Université, Paris, 1998. 420 pages.

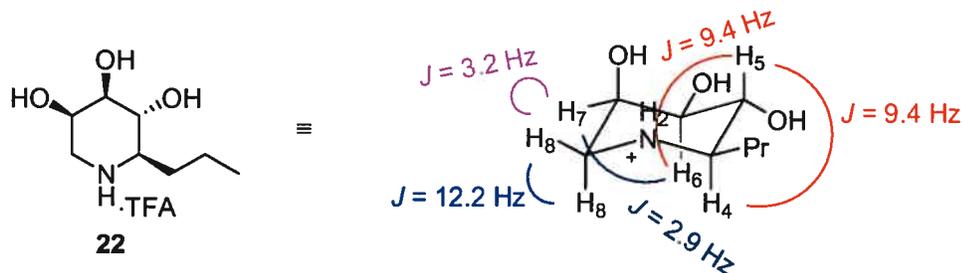


Figure 13. Confirmation de la stéréochimie du triol **22**

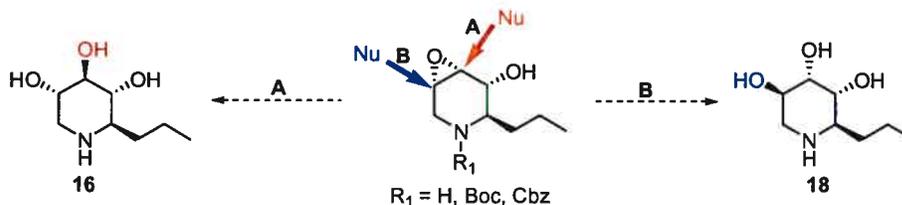
En conclusion, la pipéridine **22** a été synthétisé en 5 étapes avec un rendement cumulé de 48%, ce qui représente un rendement moyen par étape de 87%. L'avantage de cette méthode est que tous les centres chiraux de la pipéridine sont bien contrôlés et aucun autre diastéréoisomère n'a été isolé ou observé.

2.4 Formation et ouverture de l'époxyde dérivé du tétrahydropyridinol

2.4.1 Explication de la stéréochimie des ouvertures d'époxydes

Il a été envisagé de synthétiser les stéréoisomères **16** et **18** par une ouverture régiosélective de l'époxyde dérivé de l'alcool allylique **19** avec un nucléophile oxygéné en position 4 ou 5. Ainsi, la pipéridine **16** serait accessible par une attaque nucléophile au carbone 4 de l'époxy-alcool *cis*. La pipéridine **18** sera obtenue après une attaque nucléophile au carbone 5 de l'époxyde (Schéma 30). L'époxy-alcool *cis* est synthétisé facilement via une époxydation dirigée de l'alcool allylique **20**.

Schéma 30. Stratégie pour la synthèse des pipéridines **16** et **18**



D'abord, il existe 2 sites électrophiles sur un époxyde pour conduire à 2 régioisomères lors d'une attaque nucléophile. Les nucléophiles sont connus pour attaquer un époxyde dérivé du cyclohexane de manière S_N2 pour générer le produit 1,2-diaxial. Ce dernier peut ensuite adopter la conformation *trans* diéquatoriale qui est généralement plus stable. Dans le cas des pipéridines, la stéréochimie du produit d'ouverture dépendra de la présence ou non d'un groupement protecteur sur l'azote (**Schéma 31**). Si le conformère *trans* diéquatorial est favorisé (lorsque l'azote est non protégé, GP = H), l'ouverture de l'époxyde conduira au stéréoisomère **18**. Afin d'obtenir le stéréoisomère **16**, il est nécessaire que les substituants à la position 2 (R) et 3 (OH) adoptent une conformation *trans* diaxiale. Pour que ce conformère soit le plus stable, il est nécessaire de protéger l'azote avec un groupement carbonylé afin de minimiser la tension allylique $A^{1,3}$ entre le carbonyle et le substituant à la position 2 (**Schéma 32**).

Schéma 31. Explication de la stéréochimie obtenue pour la réaction d'ouverture d'époxyde en fonction du groupement protecteur sur l'azote

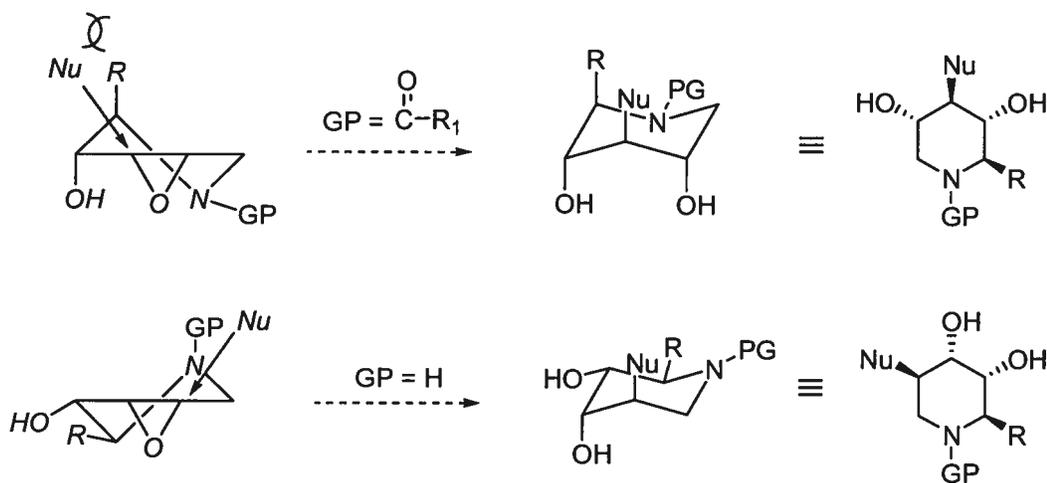
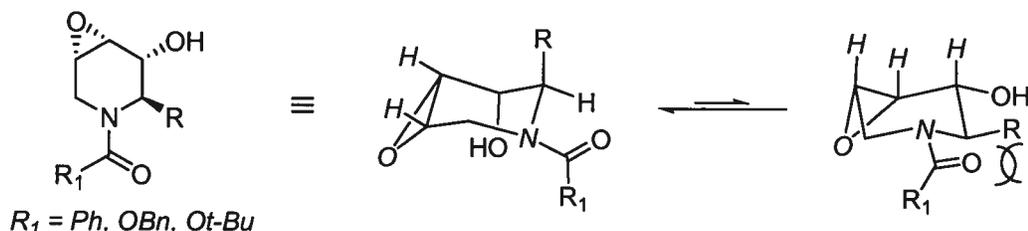


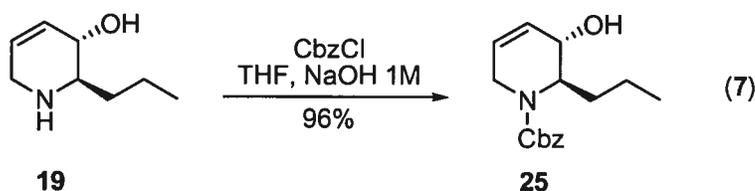
Schéma 32. Conformation de l'époxyde favorisée lorsque la pipéridine est protégée avec un carbamate ou un amide



Les groupements protecteurs des amines les plus connus sont les carbamates (Boc ou Cbz) et les amides. Les carbamates ont comme avantage de pouvoir être déprotégés dans des conditions douces et ceux-ci ont été testés en premier.

2.4.2 Résultats de la synthèse des pipéridines 16 et 18

Avant d'effectuer l'époxydation dirigée de l'alcool allylique, il est nécessaire de protéger la pipéridine **19**, car il est connu que les amines sont plus réactives que les oléfines lorsqu'elles sont exposées aux conditions classiques d'époxydation.⁸² La pipéridine **19** a été protégée en carbamate de *tert*-butyle (**20**) ou en carbamate benzylique (**25**) avec 96% de rendement (Équation 3 et 7).



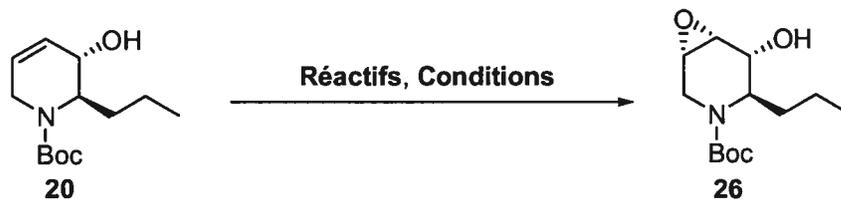
L'époxydation de l'alcool allylique **20** a permis de générer l'époxyde **26** (1 seul isomère) avec 60% de rendement. L'acide peracétique a été le réactif qui a permis d'obtenir de meilleurs résultats (Tableau 8). Lorsque ce dernier réactif est généré avec l'anhydride acétique et le complexe urée peroxyde d'hydrogène (UHP), l'alcool allylique **20** est plutôt

⁸² Asensio, G.; Mello, R.; Boix-Bernardini, C.; Gonzalez-Ndiiez, M. E.; Castellano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3692-3699.

acylé. L'alcool allylique **20** a été récupéré de manière quantitative lorsque le DMDO a été utilisé. La combinaison VO(acac)₂-TBHP ou le MCPBA n'ont pas permis d'améliorer le rendement de **26**, car l'oxydation de l'alcool allylique (**20**) en énone est observée dans le mélange brut réactionnel. Pour empêcher cette réaction secondaire, l'utilisation du *t*-BuOH comme solvant a été rapporté⁸³ (entrée 5, 6, 7), mais cette modification n'a pas permis d'améliorer le rendement. L'acide trifluoroacétique a été également testé, mais la trifluoroacylation de l'alcool a été seulement observée lorsque le réactif est préparé en ajoutant le TFAA et le complexe urée peroxyde d'hydrogène (entrée 8). Le sel de TFA de l'alcool allylique **19** a été traité avec un mélange TFAA/H₂O₂ et a conduit à l'époxyde sous d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères (entrée 10). Lorsque l'époxyde est formé à partir de la bromohydrine, la diastéréosélectivité de la réaction est faible (entrée 11).

⁸³ Bravo, A.; Bjorsvik, H-R.; Fontana, F.; Minisci, F.; Serri, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9409-9416.

Tableau 8. Optimisation de la formation de l'époxyde 26



Entrée	Réactifs	Conditions	Rendement 5 (%)
1	CH ₃ CO ₃ H	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	60
2	DMDO	acétone, -78 °C	< 5
3	VO(acac) ₂ /TBHP	CH ₂ Cl ₂	39
4	MCPBA	CH ₂ Cl ₂	55
5	MCPBA	<i>t</i> -BuOH	50
6	CH ₃ CO ₃ H	<i>t</i> -BuOH	10
7	CH ₃ CO ₃ H	<i>t</i> -BuOH, NaH ₂ PO ₄	47
8	TFAA + UHP	CH ₂ Cl ₂ , NaH ₂ PO ₄	< 5
9	Ac ₂ O + UHP	CH ₂ Cl ₂ , NaH ₂ PO ₄	< 5
10	TFA, CH ₂ Cl ₂ ; TFAA + H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	<i>r. d.</i> 1:1
11	NBS, H ₂ O; K ₂ CO ₃ , MeOH	-	40 <i>r. d.</i> 1:1

Ensuite, l'ouverture de l'époxyde 26 a été testée en utilisant d'abord l'alcool benzylique et des acides de Lewis (Cu(BF₄)₂·xH₂O),⁸⁴ ZnCl₂, AlCl₃, TiCl₄, FeCl₃). Malheureusement, ces conditions ont conduit à un mélange complexe de produits par RMN. Par conséquent, des acides protiques (TfOH, HClO₄, TsOH,⁸⁵ HCO₂H, CBr₄)⁸⁶ ont été essayés, mais un mélange complexe de produits a été également obtenu. Cependant,

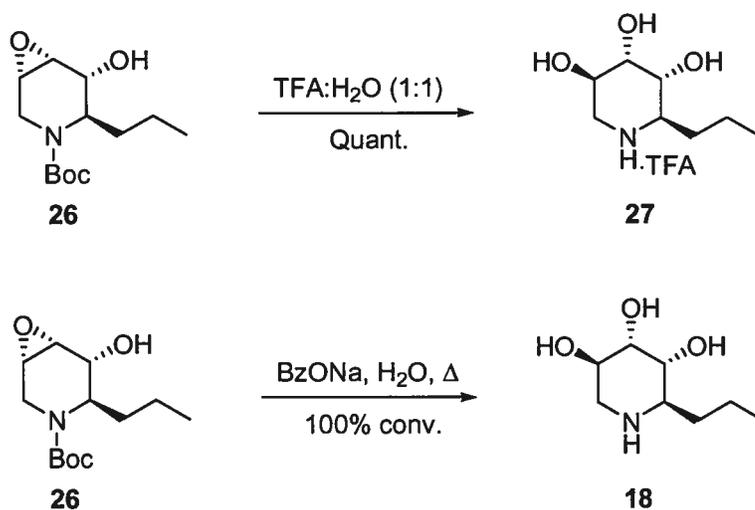
⁸⁴ Barluenga, J.; Vazquez-Villa, H.; Bullesteros, A.; Gonzalez, J-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2817-2819.

⁸⁵ Teramoto, T.; Yuno, T.; Morita, H.; Katsumura, S.; Sakaguchi, K.; Isoe, S. *Synlett* **1996**, 141-142.

⁸⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Harikishan, K.; Madan, Ch.; Narsaiah, A. V. *Synthesis* **2005**, *17*, 2897-2900.

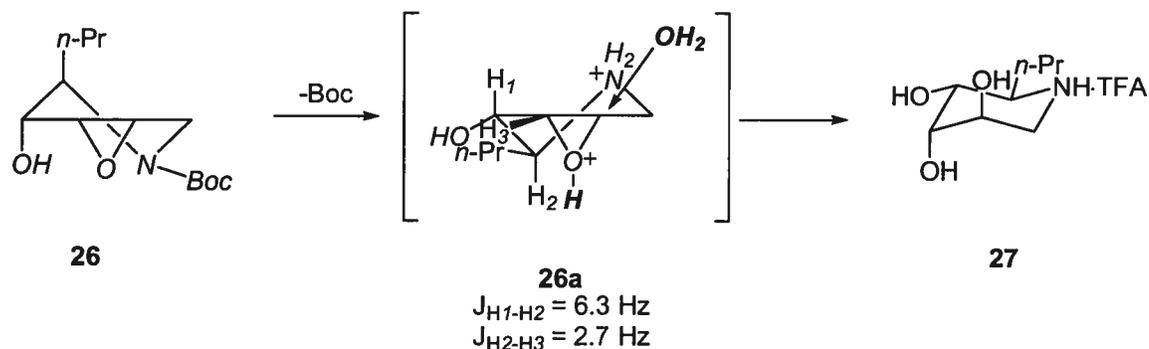
lorsque l'époxyde **26** a été traité avec un mélange TFA:H₂O, le triol **27** a été isolé sous forme d'un seul régioisomère par RMN (**Schéma 33**). Ce même produit est aussi observé lorsque la réaction est effectuée avec une quantité catalytique de benzoate de sodium.

Schéma 33. Résultats de l'ouverture de l'époxyde **26**



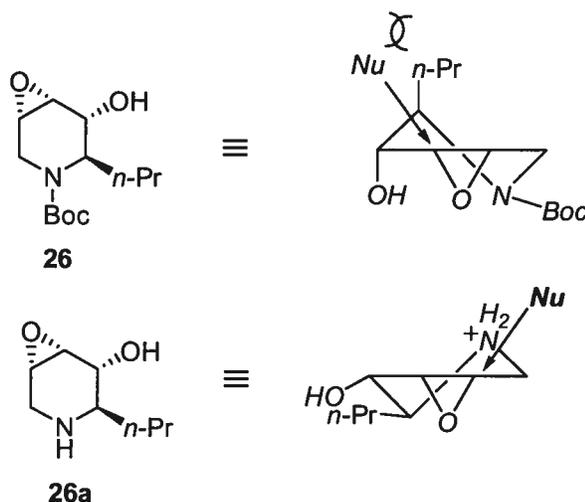
Étant donné que la piperidine **26** est protégée avec un groupement carbonylé, le conformère *trans* diaxial de **26** est favorisé et on prévoit que l'attaque nucléophile (eau ou benzoate de sodium) aura lieu via ce conformère. Ainsi, la piperidine **16** devrait être isolée, mais cette dernière n'a pas été observée et la piperidine **18** est uniquement obtenue. Aussi, on remarque que le groupement protecteur de la piperidine a été clivé au cours de chaque réaction. Pour vérifier que le groupement carbamate de *tert*-butyle est clivé avant l'ouverture de l'époxyde, la réaction a été suivie par RMN dans le TFA-*d* et le D₂O. Le **Schéma 34** résume les conclusions tirées de cette étude RMN. Le carbamate de *tert*-butyle de l'époxyde **26** (conformation *trans* diaxiale) est d'abord clivé, ensuite l'époxyde change de conformation pour adopter celle dans laquelle les substituants en C2 et C3 sont équatoriaux. Dans un deuxième temps, le nucléophile attaque l'époxyde afin d'obtenir un diol *trans* diaxial. Les constantes de couplage observées suite au clivage sont consistantes avec ce changement de conformation.

Schéma 34. Intermédiaire réactionnel impliqué dans l'ouverture régiosélective de l'époxyde **26**



Ce dernier résultat laisse croire que l'intermédiaire réactionnel **26a** (conformère *trans* diéquatorial) est beaucoup plus réactif que le conformère *trans* diaxial de l'époxyde **26**. Ceci peut-être notamment expliqué par la présence d'une interaction 1,3 *trans* diaxiale entre le substituant à la position 2 et le nucléophile de la pipéridine **26**. Cette interaction n'est pas présente avec l'intermédiaire **26a**.

Schéma 35. Hypothèse expliquant la plus faible réactivité de l'époxyde **26**

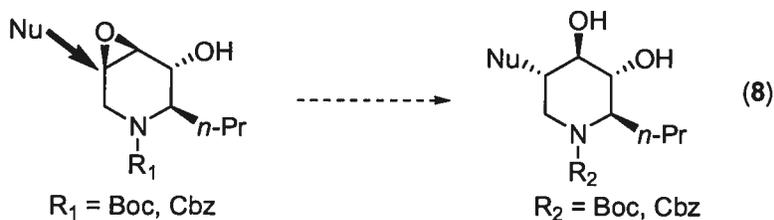


En conclusion, la pipéridine **27** a été synthétisée en 5 étapes avec un rendement cumulé de 37%, ce qui représente un rendement moyen par étape de 83%. L'avantage de

cette méthode est que tous les centres chiraux de la pipéridine sont bien contrôlés et aucun autre diastéréoisomère n'a été isolé ou observé.

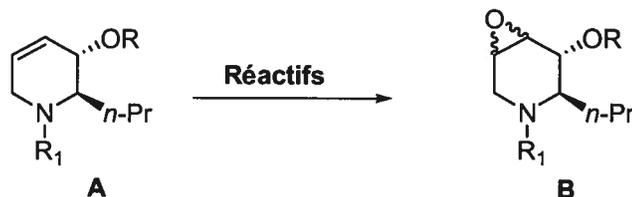
Étant donné que l'utilisation de conditions acides conduit au clivage du groupement protecteur sur l'azote de la pipéridine **26** avant l'attaque nucléophile, des essais d'ouverture d'époxydes en milieu basique ont été effectués. Cependant, l'utilisation de nucléophiles tels que le KOH, LiOH, CsOH, LiOOH⁸⁷ et l'eau en présence du catalyseur de Jacobsen⁸⁸ a permis de récupérer seulement l'époxyde **26**. Lorsque la réaction a été amenée à reflux en présence des nucléophiles mentionnés auparavant (sauf avec le catalyseur de Jacobsen), un mélange complexe de produits a été obtenu par LCMS ou par RMN.

Donc, la première solution envisagée a été d'effectuer la réaction d'ouverture de l'époxyde avec un époxyde ayant une configuration relative *trans* par rapport à l'alcool (Équation 8). La manière la plus simple d'obtenir cet époxyde est de protéger l'alcool et ensuite d'effectuer la réaction d'époxydation. Malheureusement, il n'a jamais été possible d'isoler l'époxyde *trans* par rapport à l'alcool. L'alcool allylique ou un mélange d'époxydes *cis* ainsi qu'un produit d'oxydation de la pipéridine non identifié ont été obtenus (Tableau 9). Cette stratégie de synthèse a donc été abandonnée et surtout qu'elle exigeait des étapes supplémentaires.



⁸⁷ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144.

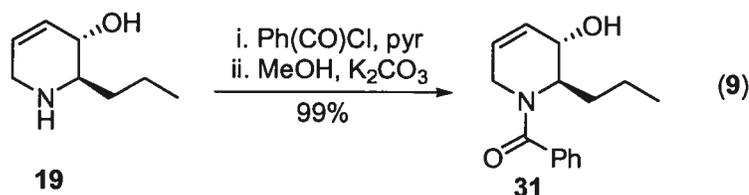
⁸⁸ Pour la structure et le nom du catalyseur de Jacobsen, voir: Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374-1377.

Tableau 9. Tentative d'époxydation des alcools allyliques **23**, **28**, **29** et **30**

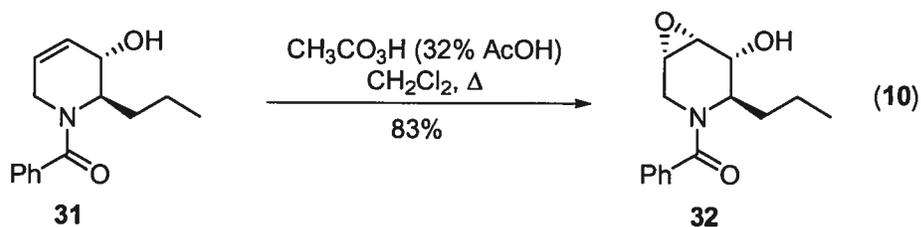
Entrée	R	R ₁	Réactifs	Résultats
1	TBS	Boc	CH ₃ CO ₃ H	mélange A + B (<i>syn</i>) avec R = H
2	Bn	Boc	CH ₃ CO ₃ H	<i>syn</i> B (R = Bn), (73%)
3	Bn	Boc	CF ₃ CO ₃ H	<i>syn</i> B (11%), A (15%) et autres produits
4	Bn	Boc	CF ₃ CO ₃ H	mélange complexe
5	TBS	Boc	NaOCl, Mn(III)-Salen ^a	produit non identifié
6	MOM	Boc	NaOCl, Mn(III)-Salen ^a	produits non identifiés
7	MOM	Cbz	Br ₂ , H ₂ O	mélange complexe
8	MOM	Cbz	ICl, H ₂ O	mélange complexe

Alcools allyliques: **23**: R = Bn, R₁ = Boc; **28**: R = TBS, R₁ = Boc; **29**: R = MOM, R₁ = Boc; **30**: R = MOM, R₁ = Cbz. ^a Effectuée selon cette procédure: Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.

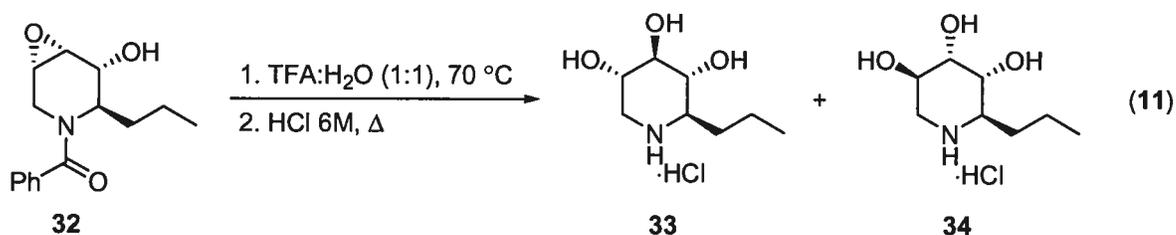
La deuxième solution a été d'utiliser un groupement protecteur de l'azote qui était plus résistant aux conditions d'hydrolyse. Le benzoyle a été testé en premier, même s'il est reconnu comme étant difficile à cliver. Ainsi, le tétrahydropyridinol **19** a été traité avec le chlorure de benzoyle en présence de pyridine, puis le produit résultant a été soumis au méthanol et au carbonate de potassium. Ces conditions ont mené au benzamide **31** avec 98% de rendement (Équation 9).



Ensuite, l'alcool allylique a été exposé à un excès d'acide peracétique et l'époxyde **32** a été isolé avec 83% de rendement et sous forme d'un seul diastéréoisomère (Équation 10).



L'ouverture régiosélective de l'époxyde **32** a été testée en milieu acide (TFA:H₂O). Toutefois, lorsque la réaction est effectuée à température ambiante, seul l'époxyde **32** est détecté. Lorsque la réaction a été chauffée à 70 °C, 2 triols ont été séparés par chromatographie sur gel de silice (ratio ≈ 1:1). L'amide a été ensuite clivé (HCl 6M, reflux) pour faciliter la détermination de la stéréochimie relative. Les triols **17** et **18** ont été isolés, ce qui implique que l'ouverture de l'époxyde **32** n'a pas été régiosélective (Équation 11).

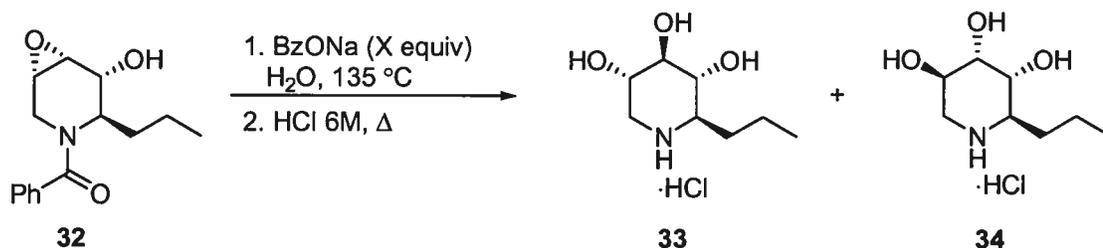


Étant donné que la régiosélectivité était nulle avec les conditions décrites, le benzoate de sodium a été testé comme nucléophile car le Pr. Mariano a rapporté un exemple d'ouverture d'un époxyde (similaire à l'époxyde **32**) dans un rendement modeste (50%).⁸⁹ Les conditions décrites semblaient encourageantes et elles ont été reproduites avec l'époxyde **32**. Fort heureusement, le triol **33a** a pu être isolé avec 51% de rendement (entrée 1). Lorsque la réaction a été effectuée dans le micro-onde, le rendement n'a pas été amélioré. Toutefois, l'utilisation de 0.5 équivalent de benzoate de sodium a permis

⁸⁹ Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8888-8894.

d'augmenter le rendement du triol **33a** à 79% (entrée 3). Par contre, le lithium benzoate a moins bien fonctionné dû à une conversion incomplète (**Tableau 10**).

Tableau 10. Optimisation de l'ouverture de l'époxyde **32**



Entrée	BzONa (X equiv)	Résultats
1	0.27	51% ^c , 33a (43% pour les 2 étapes)
2	0.27 ^a	17% (33) + 23% (33 + 34)
3	0.50	79% ^c , 33a (69% pour les 2 étapes)
4	0.50 ^b	46% ^c , 33a (19% époxyde 32)

^a Effectuée dans le micro-onde (200 °C, 35 min.); ^b LiOBz au lieu de BzONa. ^c Rendement isolé du triol **33a** (pipéridine protégée par un benzamide).

En résumé, la pipéridine **33** a été synthétisée en 6 étapes avec un rendement cumulé de 35%, ce qui représente un rendement moyen par étape de 68%. L'avantage de cette méthode est que tous les centres chiraux de la pipéridine sont bien contrôlés et aucun autre diastéréoisomère n'a été isolé.

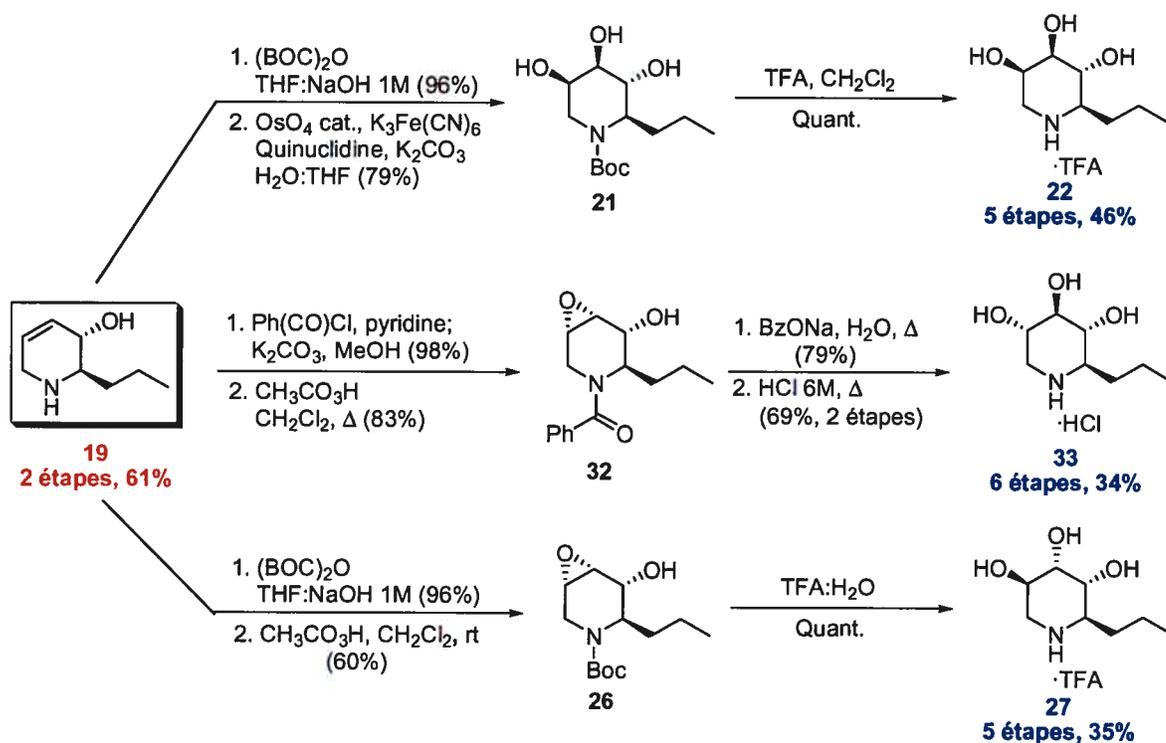
2.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit une nouvelle méthode pour la synthèse de pipéridines polyhydroxylées à partir d'un synthon chiral et non racémique qui est synthétisé en 2 étapes à partir de la pyridine.

Dans un premier temps, il a été découvert que l'augmentation de la température d'addition des réactifs de Grignard permettait de générer la (*R*)-2-propyldihydropyridine

avec des meilleures sélectivités. Cette dernière est convertie en tétrahydropyridinol par une réaction de photooxygénation suivie d'une réduction avec l'alane. Ce composé est utilisé comme synthon chiral et a permis de générer facilement des pipéridines polyhydroxylées (3 stéréoisomères) dont la stéréochimie relative est différente. La synthèse des différents stéréoisomères est résumée au **Schéma 36** et ceux-ci ont été obtenus en 5 ou 6 étapes avec un rendement cumulé variant de 34 à 45%.

Schéma 36. Résumé de la synthèse de pipéridines polyhydroxylées



Chapitre 3 : Synthèse du synthon chiral utilisé pour la synthèse d'indolizidines polyhydroxylées

3.1 Introduction

Au cours de la prochaine section, la synthèse du synthon chiral non racémique illustrée au **Schéma 29** (page 49) sera montrée. Il a été planifié de synthétiser les analogues de la castanospermine **4**, **5**, **6** à partir de ce précurseur chiral. Plus précisément, la synthèse de la 1,2-dihydropyridine à l'aide de la méthodologie du groupe Charette sera présentée ainsi que la réaction de cette dernière avec l'oxygène singulet.

3.2 Synthèse de la dihydropyridine

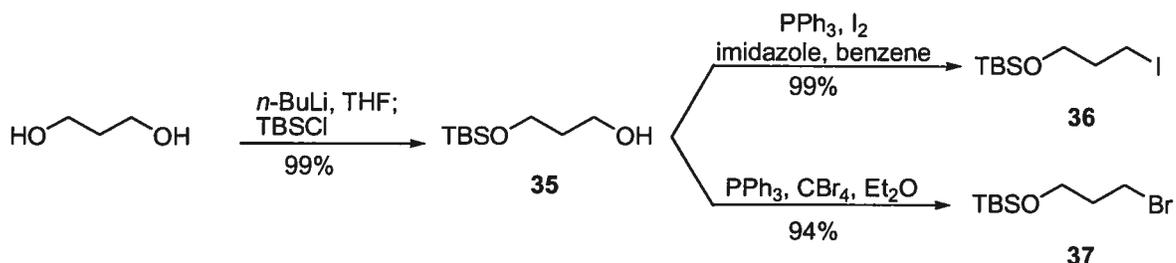
D'abord, la 1,2-dihydropyridine 2-substituée requise doit posséder comme substituant à la position 2 une chaîne alkyle de 3 atomes de carbone portant un alcool protégé pour permettre de générer le cycle indolizidine par une réaction d'alkylation. La chaîne alkyle fonctionnalisée provient du réactif de Grignard qui sera synthétisé à partir de l'halogénure d'alkyle correspondant. L'alcool a été protégé en tant qu'un éther de *tert*-butyldiméthylesilyle, car ce groupement protecteur peut-être enlevé avec des conditions douces.

L'halogénure d'alkyle **36** ou **37** est synthétisé par monoprotection du 1,3-propanediol suivi d'une réaction de Finkelstein (**Schéma 37**). L'addition de ce réactif de Grignard (qui est soit préparé directement à partir du magnésium dans l'éther⁹⁰ ou par échange lithium-iodure suivi d'une transmétallation avec le bromure de magnésium) a été testée sur le sel de pyridinium. Cependant, l'amide chiral **7** a été récupéré quantitativement. Ce résultat est expliqué par l'échec de la formation du réactif de Grignard correspondant.

⁹⁰ Réactif préparé dans le THF: Corey, E. J.; Brunelle, D. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7359-7360.

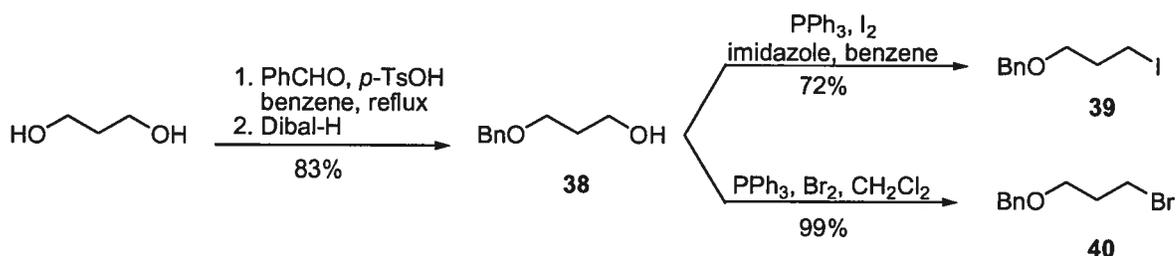
Pour solutionner ce problème, le groupement protecteur de l'hydroxyle a été rapidement modifié.

Schéma 37. Synthèse des précurseurs du réactif de Grignard



Le nouveau groupement protecteur de l'alcool choisi est l'éther benzylique. Les halogénures d'alkyles requis ont été synthétisés via la formation du benzylidène dérivé du 1,3-propanediol suivi de son ouverture avec le Dibal-H pour obtenir l'alcool monbenzylé **38**.⁹¹ Ensuite, l'alcool est transformé en iodure **39** ou en bromure **40** avec de bons rendements en utilisant les conditions décrites précédemment (**Schéma 38**).

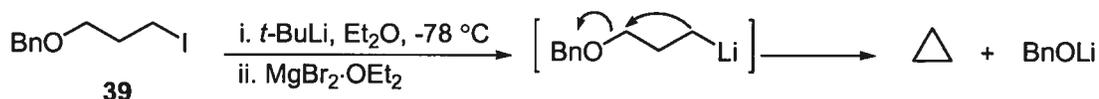
Schéma 38. Synthèse des précurseurs du réactif de Grignard



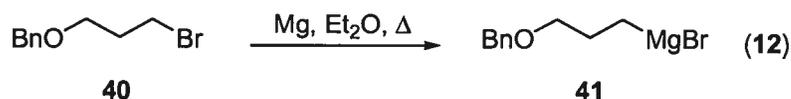
Le bromure de 3-(benzyloxypropyl)magnésium qui est généré à partir de l'organolithien a été ajouté au sel de pyridinium. Malheureusement, l'amide chiral **7** a été récupéré, ce qui laisse croire que l'organolithien correspondant est instable à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. En effet, l'éther benzylique peut être déplacé pour former le cyclopropane et le sel de lithium dérivé de l'alcool benzylique (**Schéma 39**).

⁹¹ Martinelli, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5065-5073.

Schéma 39. Tentative de formation du bromure de 3-(benzyloxypropyl)magnésium via l'organolithien



Par conséquent, cette méthode a été rapidement abandonnée et le réactif de Grignard **41** a été préparé selon un protocole de la littérature (Équation 12).⁹²



Le réactif de Grignard **41** a été additionné sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **7** pour mener à la 1,2-dihydropyridine **42**. La diastéréosélectivité est complète, mais la régiosélectivité est encore plus faible (Tableau 11, entrée 2) que pour les chaînes alkyles telle que *n*-Pr (Tableau 5, entrée 1). Ce résultat est expliqué par la chélation intramoléculaire du magnésium par une paire libre de l'oxygène de l'éther benzylique et celle-ci affecte la chélation de l'organomagnésien par l'amidine. L'addition inverse, c'est-à-dire le sel de pyridinium sur le réactif de Grignard **41** a été testée, mais la régiosélectivité est encore moins bonne (Tableau 11, entrée 4).

D'autres méthodes pour préparer ce réactif de Grignard ont été essayées. La régiosélectivité a été améliorée lorsque ce dernier a été préparé à partir de l'iodure **39**, mais cette méthode a été abandonnée, car la diastéréosélectivité est réduite⁹³ (entrée 1). La méthode de Rieke⁹⁴ a été testée, mais la 1,4-dihydropyridine a été obtenue majoritairement. L'ajout direct de sel de lithium (LiCl) au réactif de Grignard n'a pas permis d'améliorer la régiosélectivité, contrairement aux résultats d'Alexandre Lemire (voir section 1.5.3), car la

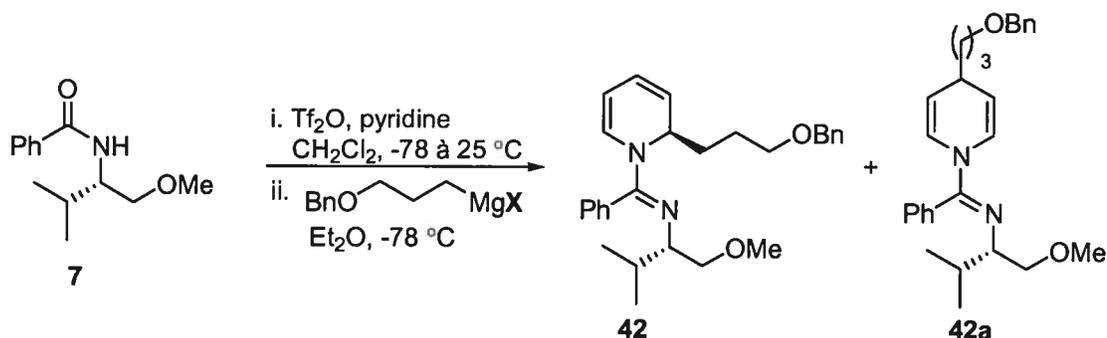
⁹² Kende, A. S.; Hernando, J. I. N.; Milbank, J. B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 61-74.

⁹³ Étude de l'effet de la modification de l'halogénure d'un Grignard sur la régio- et l'énantiosélectivité: Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4168-4175.

⁹⁴ Rieke, R.; Li, P. T.-J.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4324-4326.

méthode qu'il a utilisé pour préparer les organomagnésiens (échange métal-halogène) génère le réactif de Grignard complexé avec des sels de lithium (LiCl ou LiBr ou LiI).

Tableau 11. Optimisation de la préparation de l'organomagnésien pour la formation de la dihydropyridine **42**



Entrée	X	42:42a ^a	Rdt 42 (%)	r.d. de 42a ^a
1	I	87:13	48	≈ 90:10
2	Br	63:37	84 ^b	>95:5
3	Br ^c	>5:95	-	-
4	Br ^d	66:34	-	-
5	Br-LiCl ^e	53:47	-	-

^a Ratios déterminés par RMN ¹H;

^b Rendement combiné;

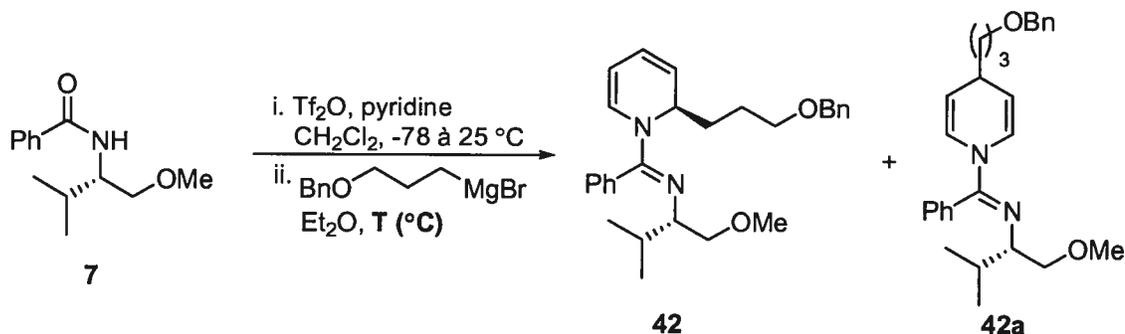
^c Généré avec le magnésium de Rieke;

^d Addition inverse effectuée;

^e 1 équiv de LiCl est ajouté au réactif de Grignard.

Ensuite, la température d'addition du réactif de Grignard **41** sur le sel de pyridinium a été modifiée. De meilleures régiosélectivités ont été obtenues pour la formation de la dihydropyridine **42** lorsque l'addition a lieu à une température plus élevée tout en maintenant de bonnes diastéréosélectivités (**Tableau 12**). Cette modification a permis d'améliorer l'addition de plusieurs réactifs de Grignard (pour *n*Pr, voir chapitre 2, pour Ph et 3-MeOPh, voir chapitre 4).

Tableau 12. Optimisation de la température d'addition du réactif de Grignard **41** sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **7**

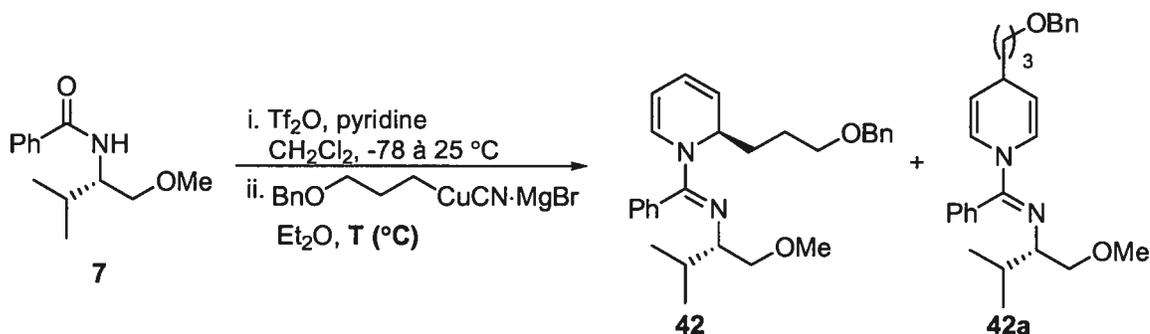


Entrée	Température (°C)	42:42a ^a	Rdt 42 (%)	r.d. de 42 ^a
1	-78	63:37	84 ^b	>95:5
2	-20	80:20	52	>95:5
3	-10	84:16	70	>95:5
4	-5	90:10	-	>95:5

^a Rapport déterminé par RMN ^1H ; ^b Rendement combiné.

L'addition de l'organocuprate correspondant a été aussi étudiée (**Tableau 13**). La régiosélectivité est meilleure que celle d'un organomagnésien, mais il y a érosion de la diastéréosélectivité. L'augmentation de la température d'addition a permis d'améliorer la régiosélectivité comme dans le cas des réactifs de Grignard, mais la diastéréosélectivité est demeurée inchangée. Par conséquent, il a été préférable d'utiliser le réactif de Grignard au lieu de l'organocuprate correspondant à cause de la présence du diastéréoisomère minoritaire. Aussi, les organocuprates sont instables, ceux-ci sont générés *in situ* et leur méthode de préparation est plus longue qu'un réactif de Grignard et c'est aussi pour les raisons suivantes que les cuprates n'ont pas été utilisés.

Tableau 13. Effet de la température sur la régio- et diastéréosélectivité de l'addition de l'organocuprate sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **7**



Entrée	Température (°C)	42:42a ^a	Rdt 42 (%)	<i>r.d.</i> de 42 ^a
1	-78	82:18	71 ^b	>95:5
2	-20	93:7	63	79:21

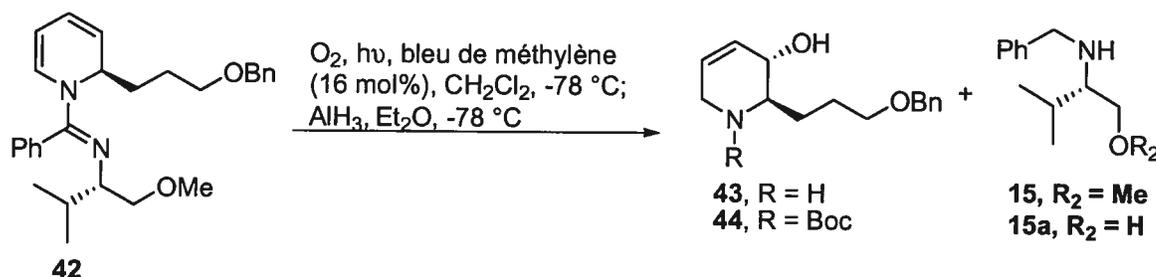
^a Rapport déterminé par RMN ^1H ; ^b Rendement combiné.

3.3 Résultat du tandem photooxygénation-réduction avec alane

Les conditions développées par Alexandre Lemire ont été utilisées avec la dihydropyridine **42**. Le parachèvement avec alane (AlH_3) de -78 °C et suivi d'une agitation toute la nuit à température ambiante a été utilisé (voir section 1.6.2). Le tétrahydropipéridinol **43** et l'auxiliaire chiral réduit **15** ou **15a** sont isolés et facilement séparés par chromatographie. Toutefois, lorsque la réaction est effectuée sur une plus grande échelle (> 1 g de dihydropyridine), la réaction s'est avérée plus lente et plus difficilement reproductible. Pour solutionner ce problème, 2 lampes UV ont été utilisées et le composé **43** a été isolé avec 78% de rendement et 97% *e.e.*⁹⁵ (entrée 1, **Tableau 14**). Il est aussi possible d'effectuer la réaction lorsque la 1,2-dihydropyridine est contaminée par la 1,4-dihydropyridine ou l'éther de benzyle et propyle. Cependant, le rendement est

généralement inférieur, mais la purification est plus aisée à ce stage. Il a aussi été tenté d'isoler le tétrahydropyridinol et l'auxiliaire en tant que dérivé *N*-Boc ou *N*-Cbz (entrée 4 et 5), mais cette procédure n'a pas permis d'obtenir de meilleurs rendements isolés et la purification sur silice n'a pas été facilitée (**Tableau 14**).

Tableau 14. Optimisation du tandem photooxygénation de la dihydropyridine **42** et réduction avec l'alane



Entrée	R, Produit	Rdt (%)	Rdt 15 (%)	Rdt 15a (%)
1	H (43)	78	60	30
2	H (43)	mélange complexe ^a		
3	Boc (44)	68 ^c	85 ^c	5 ^c
4	Cbz (44a)	60 ^d	92 ^d	0 ^d

^a Réduction avec AlH_3 effectuée dans le THF;

^b Agité 3 heures à température ambiante après l'addition de AlH_3 ;

^c Isolé en tant que dérivé *N*-Boc;

^d Isolé en tant que dérivé *N*-Cbz.

3.4 Conclusion

Le tétrahydropyridinol **43** a été synthétisé sous forme énanti enrichie (97% *e.e.*) en 2 étapes et avec un rendement cumulé de 55% à partir de la pyridine et de l'auxiliaire

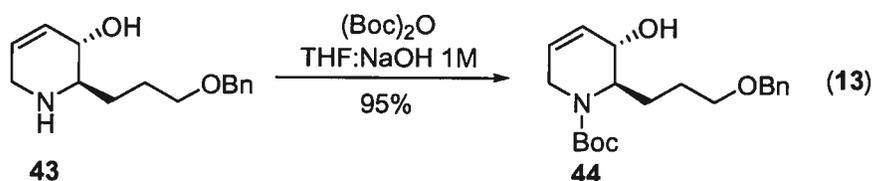
⁹⁵ Les excès énantiomères ont été déterminés par SFC avec le dérivé *N*-benzoyle de **43**. Le composé racémique a été synthétisé en utilisant la *N*-méthylbenzamide au lieu de l'amide **7** suivi du tandem photooxygénation-réduction avec alane.

chiral 7. Ce substrat possède un alcool allylique comme groupement fonctionnel et ce dernier permet d'introduire facilement d'autres substituants d'une façon stéréocontrôlée.

Chapitre 4 : Synthèse totale des analogues 1-déoxy de la castanospermine

4.1 Synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine

Dans cette partie de chapitre, la synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine (**6**) sera présentée à partir du tétrahydropyridinol **43**. Ce dernier a été protégé en carbamate de *tert*-butyle avec 95% de rendement (Équation 13).

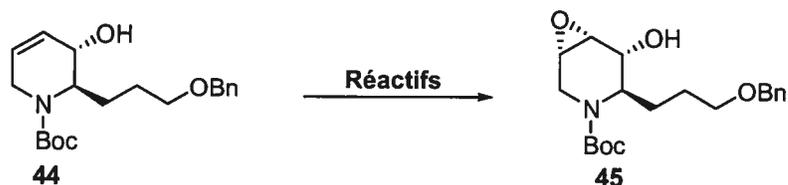


L'alcool allylique **44** a été époxydé avec une solution d'acide peracétique dans l'acide acétique en présence de Na_2HPO_4 . L'époxyde **45** *cis* à l'alcool été isolé avec 80% de rendement sous forme d'un seul stéréoisomère (Tableau 15). Ce sont les conditions optimales pour la formation de l'époxyde **45**. L'utilisation de métaux de transition telle que le $\text{VO}(\text{acac})_2$ en présence du *t*-BuOOH comme oxydant n'a pas permis d'améliorer ce résultat même si généralement, ces méthodes donnent de meilleurs résultats avec les alcools allyliques.⁹⁶ Le MCPBA employé seul ou combiné avec des sels (NaHCO_3 et Na_2HPO_4) a aussi été testé, mais les rendements étaient peu reproductibles, l'époxyde était souvent contaminé par le produit d'oxydation de l'alcool allylique en énone ou par des résidus de MCPBA. Aussi, le DMDO a été essayé, mais aucune réactivité n'a été observée et l'alcool allylique **44** a été récupéré avec plus de 90% de rendement. L'oxirane dérivé de la trifluoroacétone généré *in situ*⁹⁷ a été également essayé, mais le rendement isolé était faible et l'époxyde était contaminé par le produit d'oxydation de l'alcool allylique en énone.⁹⁸

⁹⁶ Hoveyda, A.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

⁹⁷ Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199-8205.

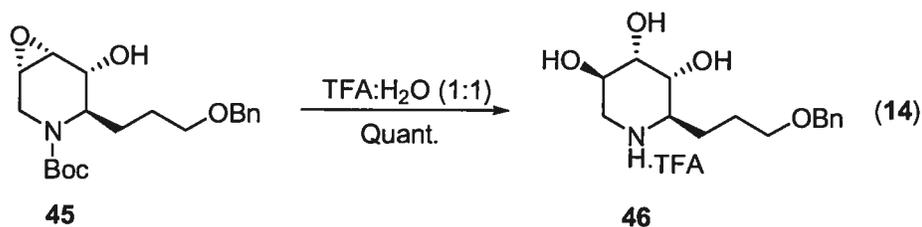
⁹⁸ Murray, R. M.; Singh, M.; Williams, B. L.; Moncrieff, H. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1830-1841.

Tableau 15. Optimisation de la formation de l'époxyde **45**

Entrée	Réactifs	Conv (%)	Rendement (%)	Note
1	VO(acac) ₂ , <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂	-	-	décomp.
2	MCPBA, CH ₂ Cl ₂ , NaHCO ₃	55	-	-
3	MCPBA (4.5 equiv), CH ₂ Cl ₂	> 95	48	souvent contaminé par MCPBA
4	CF ₃ C(O)CH ₃ , oxone, Na ₂ EDTA aq., NaHCO ₃ , MeCN	> 95	36	contaminé par l'énone
5	CH ₃ CO ₃ H ^a , CH ₂ Cl ₂ , Na ₂ HPO ₄	> 95	80	-

^a Réactif disponible commercialement (Aldrich, solution 32% dans AcOH).

La réaction d'ouverture de l'époxyde **45** a été effectuée avec une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (50% v/v) et le triol **46** a été isolé sous la forme d'un seul régioisomère. Le rendement est quantitatif et le groupement carbamate de *tert*-butyle (Boc) est clivé dans le milieu réactionnel (Équation 14). Ce sont les mêmes conditions qui ont été développées au chapitre 2 et il n'est pas nécessaire de purifier ce produit à ce stade pour compléter la synthèse de la 1-déoxy-6,7-diépicaspermine. La réaction a été optimisée avec la chaîne propyle en (C2) et plusieurs bases ou des acides de Lewis ont été essayés, mais sans succès.



La stéréochimie du triol **46** a été confirmée en utilisant la corrélation de Karplus.

La relation *trans*-diéquatoriale entre la chaîne alkyle et le groupement hydroxyle voisin de la pipéridine **46** est démontrée, car le proton 5 (H5) est un doublet dédoublé qui possède une constante de couplage de 10.2 Hz avec le proton 4 (H4) et une constante de couplage de 2.8 Hz avec le proton 6 (H6). Cette dernière information a permis de démontrer la relation *cis* entre les protons 5,6. Le proton 7 (H7) possède la configuration relative illustrée à la **Figure 14** puisque le proton 9 (H9) est un doublet dédoublé et non un triplet, car ce dernier est couplé avec le proton 8 (H8, $J = 12.2$ Hz) et le proton 7 (H7, $J = 2.2$ Hz).

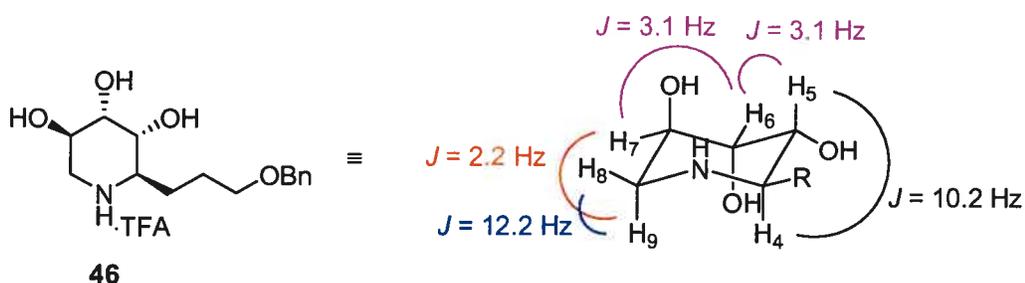
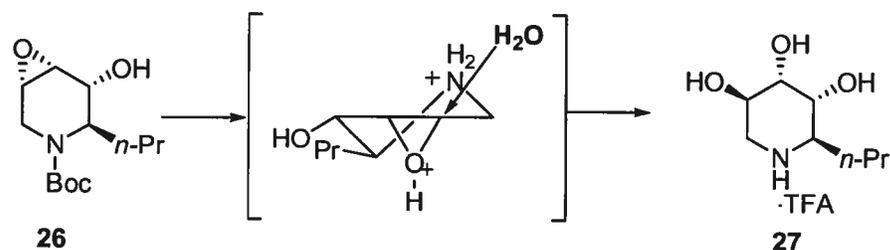


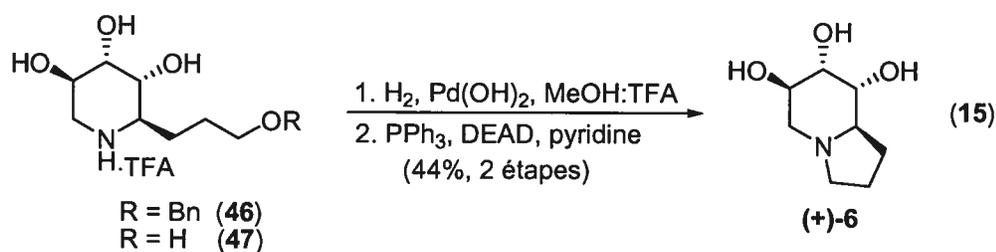
Figure 14. Conformation de la stéréochimie du triol **46**

Pour être certain du mécanisme qui permet d'expliquer la stéréochimie relative du produit **46**, la réaction a été suivie par RMN en utilisant le D_2O et le TFA-d comme solvant. Elle a été effectuée avec l'époxyde substitué en (C2) avec un propyle. Il a été prouvé que le groupement protecteur (Boc) est d'abord clivé, puis l'époxyde adopte une conformation *trans*-diéquatoriale (groupement C2 et OH) et l'ouverture a lieu via cette intermédiaire (**Schéma 40**). Nous suggérons que l'ouverture de l'époxyde **45** s'effectue de façon similaire à celle de l'époxyde **26**.

Schéma 40. Explication de la régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde **26** en milieu acide



Pour terminer la synthèse, l'éther benzylique est déprotégé par une hydrogénolyse et l'amino-alcool **47** a été obtenu avec un rendement quantitatif, mais des pertes ont résultées lors de la purification par chromatographie échange d'ions (Dowex 50WX-8, voir partie expérimentale). Finalement, l'indolizidine a été obtenue après une cyclisation qui a été effectuée en utilisant la réaction de Mitsunobu (PPh_3 , DEAD, pyridine).⁹⁹ La 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine a été isolée avec 44% de rendement (Équation 15). Cependant, la formation de l'indolizidine n'a pas été observée lorsque l'amino-alcool **47** est traité soit avec le NaH/p -TsCl ou avec la triphénylphosphine/iode/imidazole dans le dichlorométhane.¹⁰⁰



La 1-déoxy-6,7-diépicastanospermine (**6**) a été synthétisée en 7 étapes avec un rendement cumulé de 18% à partir de l'amide chiral **7** et de la pyridine. Cette synthèse est plus courte que les deux précédentes et le rendement cumulé est supérieur aux autres

⁹⁹ Bernotas, R. C.; Cube, R. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 161-164.

¹⁰⁰ Robles, R.; Rodriguez, C.; Izquierdo, I.; Plaza, M.-T. *Carbohydr. Res.* **1997**, 300, 375-380.

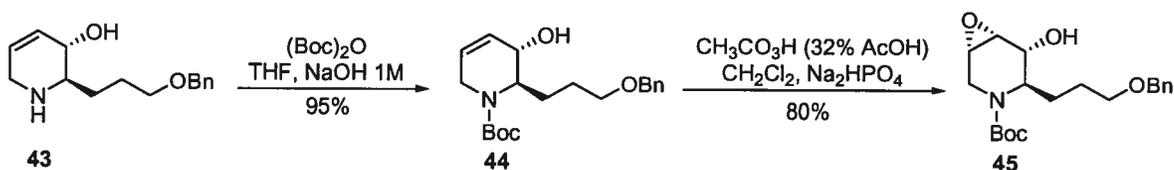
synthèses rapportées. Toutefois, il est possible d'améliorer le rendement de cette synthèse, car le rendement combiné des deux dernières étapes est faible.

4.2 Synthèse de la 1-déoxycastanospermine

4.2.1. Première approche pour la synthèse de la 1-déoxycastanospermine

Tel que décrit précédemment, le tétrahydropyridinol **43** a été converti en carbamate de *tert*-butyl **44** (Boc) avec 95% de rendement. Ensuite, l'alcool allylique **44** a été exposé à un excès d'acide peracétique (solution 32% dans l'acide acétique) en présence de NaH_2PO_4 pour conduire à l'époxyde **45** qui a été isolé avec 80% de rendement et sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 41).

Schéma 41. Synthèse de l'époxyde **45**

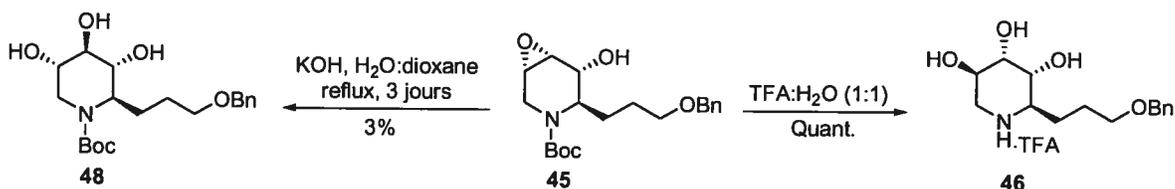


Ensuite, les conditions optimales de l'ouverture de l'époxyde **45** sont résumées au Schéma 42. En milieu acide (acide trifluoroacétique aqueux), le triol **46** a été isolé sous forme d'un seul stéréoisomère, mais sa stéréochimie relative est différente de celle de la 1-déoxycastanospermine (carbone 4 et 5). L'ouverture en milieu acide est généralement plus facile, car l'époxyde devient plus électrophile lorsqu'il est protoné par l'acide.

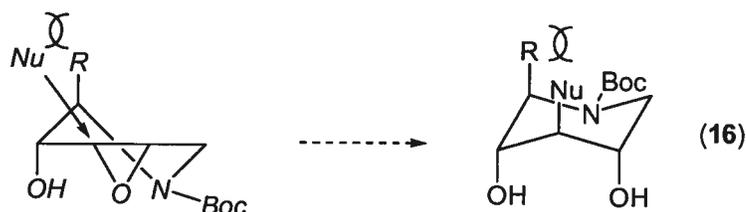
Étant donné que l'ouverture de l'époxyde en milieu acide n'a pas conduit au diastéréoisomère désiré, des essais en milieu basique ont été effectués et en général, celles-ci requièrent de meilleurs nucléophiles. Les conditions optimales consistent à chauffer à reflux l'époxyde dans un mélange eau-dioxane en utilisant le KOH comme nucléophile. Même si la réaction était incomplète, il a été possible d'isoler le triol **48** désiré avec un rendement de 3% et l'époxyde **45** a été récupéré avec 13% de rendement. Cependant, il n'a

pas été possible d'améliorer ou reproduire ce résultat, ce qui a conduit à l'abandon des carbamates comme groupes protecteurs.

Schéma 42. Résultats préliminaires de l'ouverture régiosélective de l'époxyde **45**

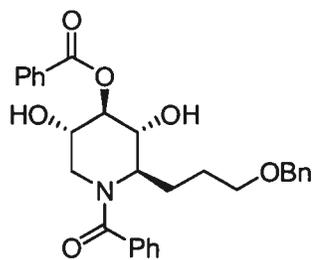


Comme précédemment, la stéréochimie des produits d'ouverture **46** et **48** a été confirmée par RMN ^1H (corrélation de Karplus, spectre COSY, HMQC). Une hypothèse pour expliquer la faible réactivité de l'époxyde protégé **45** est la génération d'interactions 1.3-diaxiales entre le nucléophile et le substituant à la position 2, ce qui a pour effet de ralentir l'attaque nucléophile sur l'époxyde **45** (Équation 16).



4.2.2. Deuxième approche pour la synthèse de la 1-déoxycastanospermine

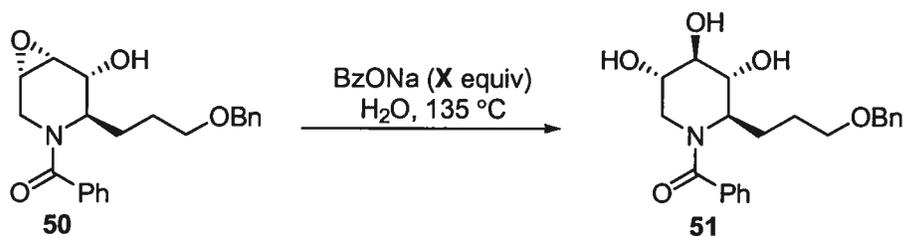
Étant donné que le groupement protecteur de la piperidine semblait problématique pour la réaction d'ouverture d'époxyde, la piperidine a été convertie en amide, un groupement protecteur plus robuste aux conditions d'hydrolyse. De plus, le Pr. Mariano a rapporté un exemple d'ouverture d'époxyde d'une piperidine protégée sous forme d'un acétamide avec un substrat qui est similaire à celui utilisé. Bien que le rendement soit modeste (55%), cet exemple est toutefois encourageant (Équation 17).⁸⁹



52

Figure 15. Structure de l'ester observé par LCMS et CCM (ester benzoïque).

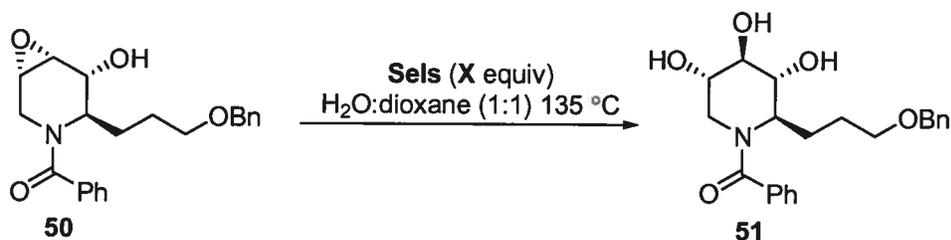
Le nombre d'équivalent de benzoate de sodium a été varié et la réaction a été aussi effectuée dans le micro-onde (entrée 4) toutefois aucune amélioration n'a été observée. L'observation que des micelles se soient formées dans le mélange réactionnel après 12 heures (une nuit) à reflux nous a incité à ajouter un co-solvant, soit le 1,4-dioxane pour homogénéiser la réaction. Ces conditions ont permis d'augmenter le rendement de façon significative et l'optimisation de cette étape a été poursuivie avec un mélange eau:1,4-dioxane (1:1).

Tableau 16. Optimisation de l'ouverture de l'époxyde **50** avec le benzoate de sodium

Entrée	X ^a	Rendement 51 (%)
1	0.25 ^b	-
2	0.5	17
3	0.5	28
4	0.5 ^c	38
5	1.0	15
6	1.0 ^d	70

^a Effectuée à une concentration de 0.1M dans l'eau à 135 °C.; ^b Faible conversion par RMN ¹H du brut.; ^c Effectuée dans le micro-onde à 200 °C.; ^d Avec un mélange H₂O:dioxane (1:1).

Pour améliorer ce résultat (**Tableau 16**, entrée 6), plusieurs sels d'acides carboxyliques ont été testés pour vérifier si la vitesse de l'ouverture de l'époxyde et de l'hydrolyse de l'ester seraient affectées. Le trifluoroacétate de sodium et le benzoate d'argent ont démontré une faible réactivité. L'acétate de sodium a conduit à un mélange de produits comparable à celui du benzoate de sodium et l'optimisation a été poursuivie avec ce dernier. Le formate de sodium a donné des résultats comparables aux précédents et aucun produit non hydrolysé n'a été observé. (**Tableau 17**).

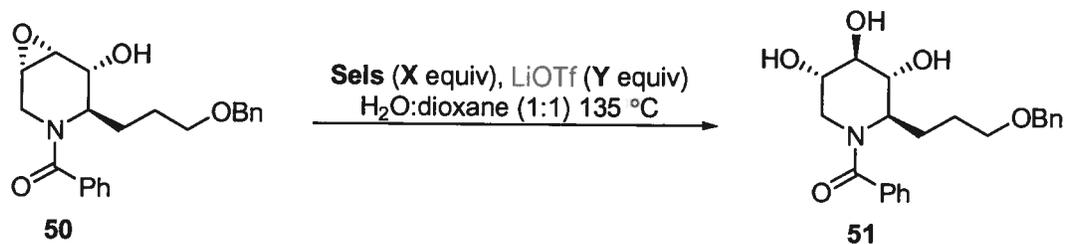
Tableau 17. Optimisation du sel d'acides carboxyliques pour l'ouverture de l'époxyde**50**

Entrée	Sels	X ^a	Analyse LC-MS ^b
1	BzONa	1.0	51, 52
2	AcONa	1.0	50, 51, ester^c
3	CF ₃ CO ₂ Na	1.0	50
4	BzOAg	1.0	50
5	HCO ₂ Na	> 1.0	50, 51

^a Effectuée à une concentration de 0.1 M dans l'eau:dioxane (1:1) à 135 °C durant 48 heures; ^b Analyse du mélange réactionnel après 48 heures de chauffage; ^c Structure correspondant au dérivé méthyle ester de **51**.

Par la suite, l'addition de sels de lithium (LiOTf) au mélange réactionnel a été envisagée afin de favoriser l'activation de l'époxyde par complexation avec le lithium. Malheureusement, aucune amélioration n'a été observée et l'hydrolyse de l'ester **52** n'a pas été favorisée. De plus, l'utilisation d'un excès de benzoate ou de formate de sodium n'a pas permis d'observer la disparition complète de l'époxyde **50** par LCMS et CCM (entrée 4-6). Cependant, lorsque 10 équivalents de benzoate de lithium ont été utilisés, l'ester **52** n'était plus présent dans le milieu réactionnel (**Tableau 18**, entrée 8).

Tableau 18. Effet de l'ajout de LiOTf sur l'ouverture de l'époxyde **50** par des sels dérivés de plusieurs acides carboxyliques.



Entrée	Sels (X equiv.) ^a	Y	Rendement 51 (%)	Analyse LC-MS ^b
1	BzONa (1)	-	70	50, 52
2	BzONa (1)	1	71	50, 52
3	BzONa (0.5)	2	-	Faible conversion (50)
4	BzONa (1)	4	48	50, 51, 52
5	BzONa (3)	-	59	50, 51, 52
6	HCO ₂ Na (10)	-	65	50, 51
7	HCO ₂ Na (59)	-	75	50, 51
8	HCO ₂ Na (1)	2	65	50, 51
9	LiOBz (10)	-	37	50, 51

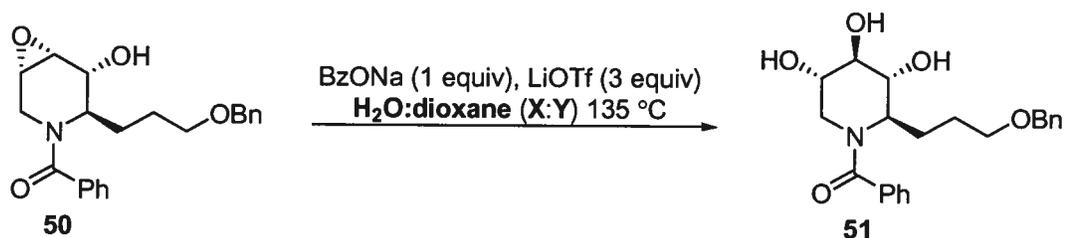
^a Effectuée à une concentration de 0.1 M dans l'eau:dioxane (1:1) à 135 °C durant 48 heures;

^b Analyse du mélange brut par LC-MS.

Finalement, le ratio des 2 solvants (eau et dioxane) utilisés pour la réaction a été modifiée avec 3 sels d'acides carboxyliques: le formate de sodium, le benzoate de sodium et de lithium. Il a été découvert que le ratio avait une influence sur la nature des produits obtenus à la fin de la réaction. Le ratio optimal H₂O:dioxane est de 1:2 et ce type de condition a permis de minimiser la formation de l'ester **52** (Tableau 19 et 20 et 21). L'utilisation d'un excès de formate de sodium n'a donné aucune amélioration avec le ratio optimal H₂O:dioxane (Tableau 20). Toutefois, l'utilisation d'un excès de benzoate de lithium (10 équiv) a permis d'accélérer la réaction et l'époxyde **50** ainsi que l'ester **52**

étaient difficilement détectables après 24 heures au lieu de 48 heures. Lorsque la réaction a été effectuée sur une plus grande échelle (100 mg au lieu de 10 mg), un meilleur rendement a été obtenu (83%) (**Tableau 21**). Il est à noter que quelques produits secondaires ont été isolés, mais ceux-ci n'ont pu être identifiés.

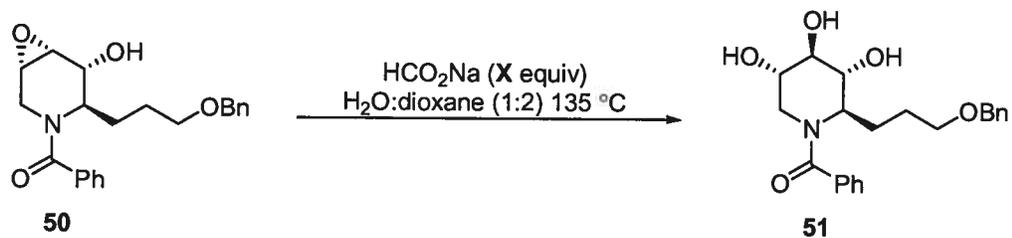
Tableau 19. Optimisation du solvant pour la réaction d'ouverture de l'époxyde **50** par le benzoate de sodium en présence de LiOTf



Entrée	(X:Y)	Rendement 51 (%)	Analyse LC-MS ^b
1	1:1	< 50	50, 51, 52
2	2:1	71	50, 51, 52
3	1:2	66	51
4	1:3	34	50, 51, 52

^a Effectuée à une concentration de 0.1 M dans l'eau:dioxane (1:1) à 135 °C durant 48 heures; ^b Analyse du mélange réactionnel par LC-MS.

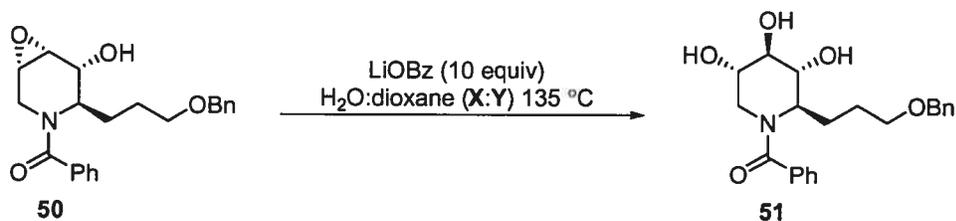
Tableau 20. Optimisation du solvant pour la réaction d'ouverture de l'époxyde **38** avec le formate de sodium



Entrée	X	Rendement 51 (%)	Analyse LC-MS ^b
1	5	49	50, 51
2	10	51	50, 51

^a Effectuée à une concentration de 0.1 M dans l'eau:dioxane (1:1) à $135\text{ }^\circ\text{C}$ durant 48 heures.; ^b Analyse du mélange réactionnel par LC-MS.

Tableau 21. Optimisation du solvant pour la réaction d'ouverture de l'époxyde **50** avec le benzoate de lithium



Entrée	X:Y ^a	Rendement 51 (%)	Analyse LC-MS ^b
1	1:1	37	50, 51
2	2:1 ^c	51	50, 51, 52
3	1:2 ^d	49	50, 51
4	1:2	59	51
5	1:2 ^e	83	51
6	1:3	34	50, 51, 52
7	1:2 ^f	68	50, 51, 52

^a Effectuée à une concentration de 0.1 M à 135 °C.; ^b Analyse du mélange réactionnel par LC-MS avant l'extraction; ^c Effectuée avec 5 équiv de BzOLi.; ^d Effectuée avec 5 équiv de BzONa.; ^e Effectuée sur 120 mg.; ^f Effectuée avec 1 équiv de BzONa.

Bref, le ratio H₂O:dioxane et le contre-ion de l'acide carboxylique (lithium au lieu de sodium, voir entrée 3 et 7 vs 5) sont les paramètres clés pour l'optimisation de cette réaction d'ouverture de l'époxyde **50**. Ceci peut-être expliquer par le fait que le lithium est un meilleur acide de Lewis que le sodium, ce qui permet d'activer davantage l'époxyde. Aussi, le benzoate de lithium a une solubilité plus élevée dans les solvants organiques que le benzoate de sodium (valeur de 7.7 vs 1.64 dans les alcools)¹⁰¹ et ce dernier facteur peut aussi favoriser la réaction.

¹⁰¹ Lide, D. R. *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th édition, CRC Press, London, 1994.

La stéréochimie du triol **51** a été confirmée à l'aide des corrélations de Karplus, c'est-à-dire la relation entre les constantes de couplage du RMN ^1H pris dans le DMSO à haute température (100 °C) et l'angle dièdre des signaux. Les substituants de la pipéridine sont tous axiaux (C-2 et OH) afin de minimiser la tension allylique $A^{1,3}$. Le proton 9 (H9) axial est un doublet dédoublé, car il est couplé au proton 8 (H8) ($J = 13.9$ Hz) et au proton 7. Ce dernier est nécessairement dans une position équatoriale, car la constante de couplage (J_{7-8}) est petite ($J = 2.1$ Hz) et cette information permet de confirmer la stéréochimie. De plus, le proton 8 (H8 équatorial) est un doublet et cela signifie que la constante de couplage avec le proton 7 (H7) est faible dû à l'angle de torsion de 60° . (Figure 16). Cependant, il est plus simple de confirmer la stéréochimie relative de **51** après le clivage du groupement benzoyle, car la résolution des signaux du spectre RMN ^1H du composé **51** est plutôt faible.

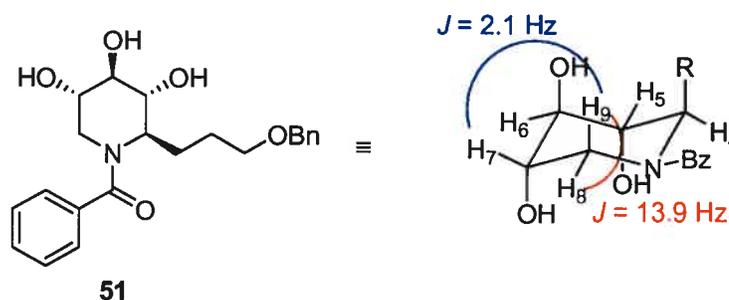


Figure 16. Confirmation de la stéréochimie du triol **51**

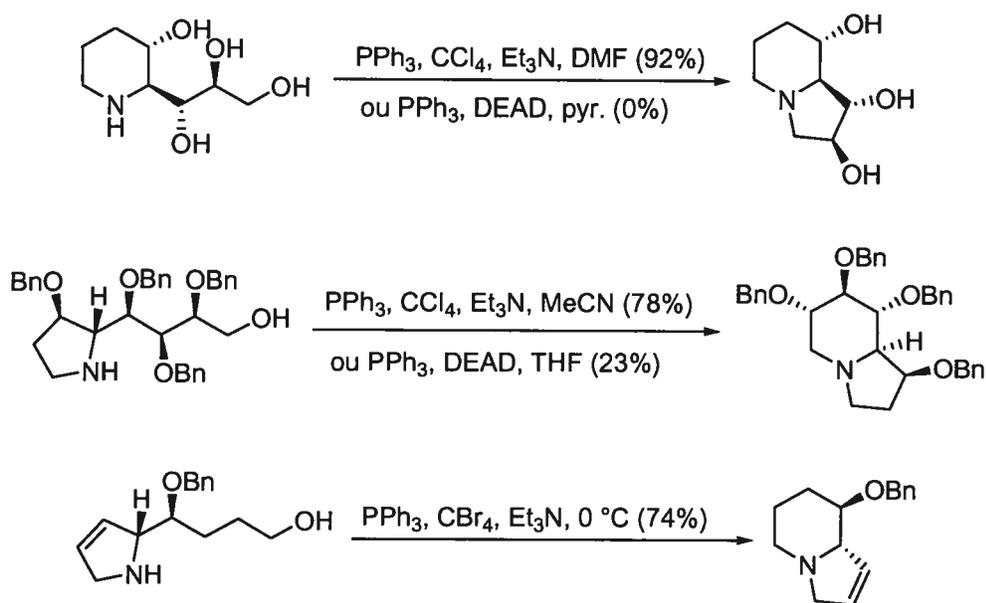
4.2.3 Exemples de cyclisation reliés à la synthèse de polyhydroindolizidines

Il est rapporté que le cycle indolizidine peut être obtenu par attaque nucléophile d'une amine libre sur un alcool primaire en utilisant le réactif de Mitsunobu ou la procédure de Appel (PPh_3 , CCl_4 , Et_3N). La cyclisation peut aussi se produire lorsque l'alcool primaire est sélectivement transformé en groupe partant (mésylate ou tosylate). Toutefois, l'étape de formation du groupe partant est moins efficace lorsque l'amine (la pipéridine) n'est pas protégée.¹⁰² Donc, cette dernière méthode requiert des étapes synthétiques supplémentaires pour la protection/déprotection de la pipéridine et c'est pour cette raison que la réaction de

¹⁰² Mulzer, J.; Dehmlow, H.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194-3202.

Mitsunobu ou celle d'Appel semblaient plus attrayante. Les deux procédures ont été comparées par Cashigari,¹⁰³ par Kiddle,¹⁰⁴ et par Lindsay avec les mêmes substrats.¹⁰⁵ Dans les exemples (Schéma 44), on constate que l'utilisation des conditions de la réaction de Mitsunobu génèrent les indolizidines avec des rendements isolés plus faibles que l'utilisation de la méthode de Appel.

Schéma 44. Exemples de formation de cycles indolizidines



4.2.4 Dernières étapes de la synthèse de la 1-déoxycastanospermine

Pour terminer la synthèse de la 1-déoxycastanospermine, il est nécessaire de cliver les groupements protecteurs benzamide et éther benzylique, puis former le cycle à 5 membres par une réaction de cyclisation.

¹⁰³ Casiraghi, G.; Rassa, G.; Spanu, P.; Pinna, P.; Ulgheri, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3397-3400

¹⁰⁴ Kiddle, J. J.; Green, D. L. C.; Thompson, C. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2851-2864.

¹⁰⁵ Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774-7780.

En général, il est plus facile de déprotéger un benzamide en milieu acide (HCl 6M, reflux, 24 heures)¹⁰⁶ qu'en milieu basique. Dans un premier temps, les conditions acide mentionnées ont été testées, mais le produit obtenu n'était pas la pipéridine **53**. Aussi, les signaux RMN ¹H de l'éther benzylique avaient disparus, ce qui est souhaitable, car cela raccourcit la synthèse d'une étape. Mais, après une analyse plus poussée, le produit isolé n'était pas l'amino-alcool **54**, mais plutôt la pipéridine **55**, car l'analyse par spectrométrie de masse correspond à un produit de déshydratation-cyclisation (Équation 18). De plus, l'analyse du spectre de RMN ¹H confirme la structure, la stéréochimie relative et le mécanisme qui est proposée au Schéma 45.

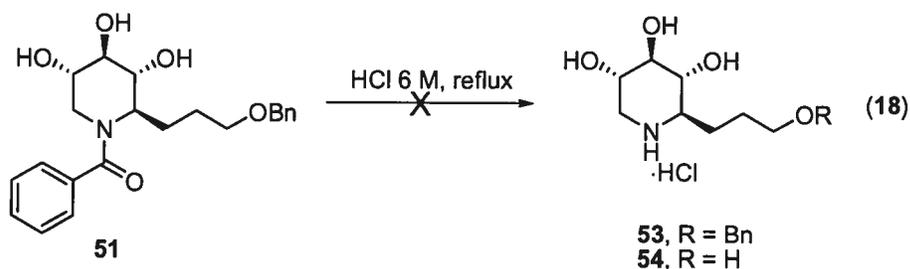
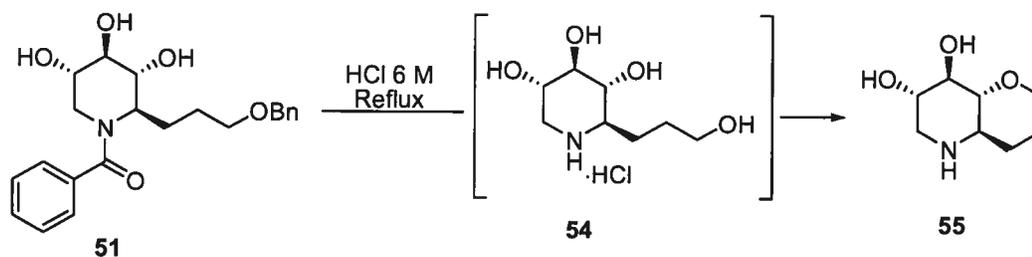


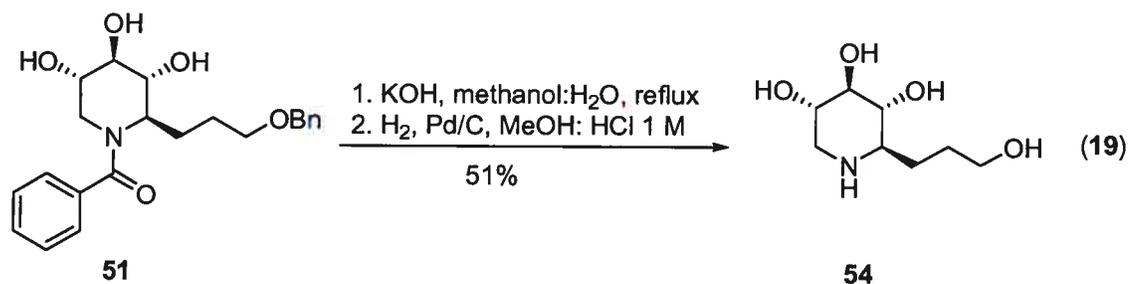
Schéma 45. Structure du produit obtenu lors de la déprotection du benzamide **51** en milieu acide



Par conséquent, la déprotection a été effectuée en chauffant le benzamide **51** à reflux dans une solution aqueuse de méthanol en présence d'un excès d'hydroxyde de potassium et la pipéridine obtenu a été soumise aux conditions d'hydrogénolyse pour isoler l'amino-alcool **54** après purification par chromatographie échangeuses d'ions (Dowex

¹⁰⁶ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1999, 3rd Edition, p. 560.

50WX-8, 200-400 Mesh). Ce dernier a été obtenu avec un rendement de 51% pour les deux étapes (Équation 19). L'utilisation d'un excès de hydroxyde de lithium ou de LAH pour le clivage du benzamide n'a pas permis d'améliorer le rendement et des impuretés dans le spectre RMN de la pipéridine **54** ont été détectées.



Après déprotection, la stéréochimie relative de l'amino-alcool **54** a été confirmée en utilisant les corrélations de Karplus. La pipéridine **54** possède une conformation dite chaise avec tous les substituants qui ont une position équatoriale. La relation *trans* diaxiale entre les protons 4,5 (H4 et H5), puis 5,6 (H5 et H6) a été établie par RMN. En effet, les protons 5 et 6 sont deux doublet de doublet avec deux constantes de couplage identique ($J = 9.0$ Hz), ce qui est consistant avec la structure **54**. De plus, le proton 7 (H7) est un ddd comme prévu, car il est couplé aux deux protons 8 (H8) ($J = 12.0, 5.1$ Hz) et au proton 6 (H6), ce qui prouve la bonne configuration relative des centres chiraux de **54** (Figure 17).

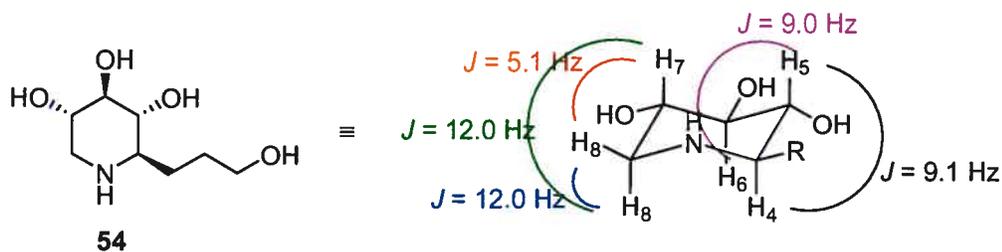
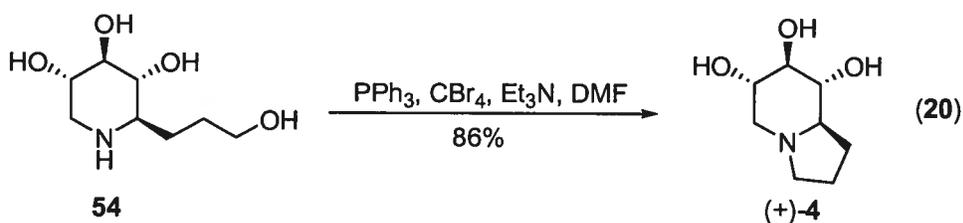
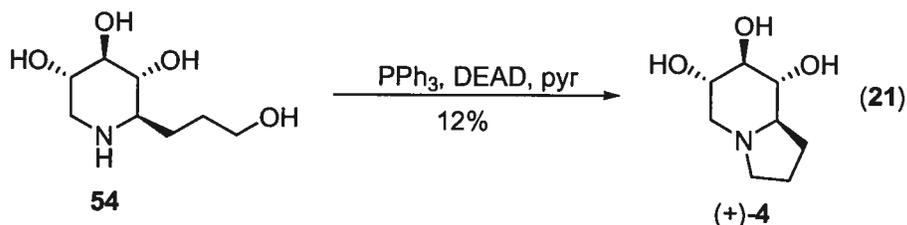


Figure 17. Confirmation de la stéréochimie de l'ouverture d'époxyde.

Finalement, l'indolizidine a été obtenue par une étape de cyclisation effectuée en utilisant les conditions de la procédure d'Appel,¹⁰⁷ c'est-à-dire par le traitement de la pipéridine **54** avec deux équivalents des réactifs triphénylphosphine, tétrabromure de carbone, triéthylamine dans le DMF à l'abri de la lumière (Équation 20). C'est une méthode standard pour obtenir des indolizidines polyhydroxylés et le rendement pour la formation de la 1-déoxycastanospermine (**4**) est de 86%.



Cette procédure a été plus efficace que celle de Mitsunobu (12%, Équation 21), qui est aussi connue, mais pour laquelle les rendements rapportés sont variables.¹⁰⁸



4.2.5 Conclusion et amélioration

En conclusion, la 1-déoxycastanospermine a été synthétisée en 8 étapes à partir de la pyridine, de l'amide chiral **7** et le rendement cumulatif de la synthèse est de 18%. Cette synthèse est comparable à la meilleure synthèse rapportée, car tous les centres chiraux sont bien contrôlés et aucun autre diastéréoisomère minoritaire n'a été observé. Cependant, la synthèse de Izquierdo⁴⁵ a un meilleur rendement (20%) que celle développée pour un

¹⁰⁷ (a) Casiraghi, G.; Rassu, G.; Spanu, P.; Pinna, L.; Ulgheri, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3397-3400. (b) Apple, R.; Kleinstück, R. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 5-12.

¹⁰⁸ (a) Chen, Y.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2487-2496. (b) Mentionne que la procédure de Mitsunobu était un échec, voir référence 107a; Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1015-1027.

nombre similaire d'étape. Par contre, sa synthèse débute à partir d'un produit chiral dérivé d'un sucre dont sa synthèse nécessite plusieurs étapes. Aussi, un avantage de la route synthétique qui a été développée est la possibilité de générer efficacement des stéréoisomères de la 1-déoxycastanospermine ou d'autres alcaloïdes à partir d'un intermédiaire commun (**43**). Étant donné que les auteurs des précédentes synthèses ont choisis des produits chiraux comme source de chiralité, il est nécessaire de développer une nouvelle voie de synthèse pour chaque stéréoisomère désiré.

Toutefois, il est possible d'améliorer le rendement cumulatif de la 1-déoxycastanospermine, car les étapes de déprotection (benzamide et éther benzylique) ont un rendement moyen (51%) même si la réaction est propre et qu'aucun produit secondaire n'a été isolé. Pour l'améliorer, la base, la concentration, le solvant ainsi que la température de la réaction peut être optimisés et l'utilisation du micro-onde ou des conditions de Wolff-Kishner pourrait aussi être envisagé. Aussi, d'autres méthodes de purification de l'aminoolcool **54** peuvent aussi être essayées.

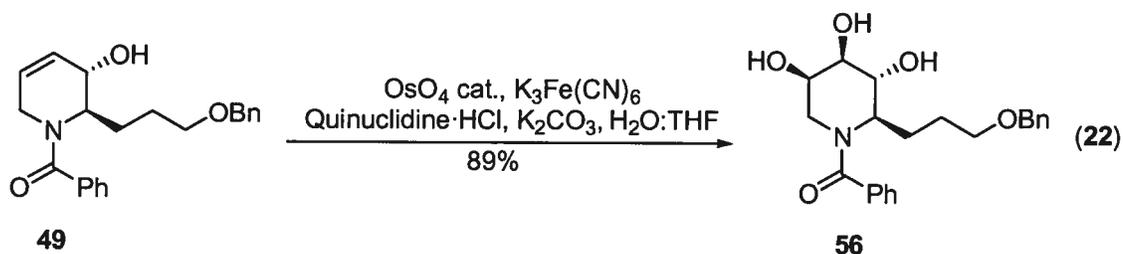
4.3 Synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine

Les deux derniers centres stéréogènes (substituants au carbone 4 et 5) de la 1-déoxy-6-épicastanospermine sont facilement accessibles par une dihydroxylation du tétrahydropyridinol **43**. Cette réaction est connue pour générer des diols *cis* et cette réaction n'est pas dirigée par des alcools.

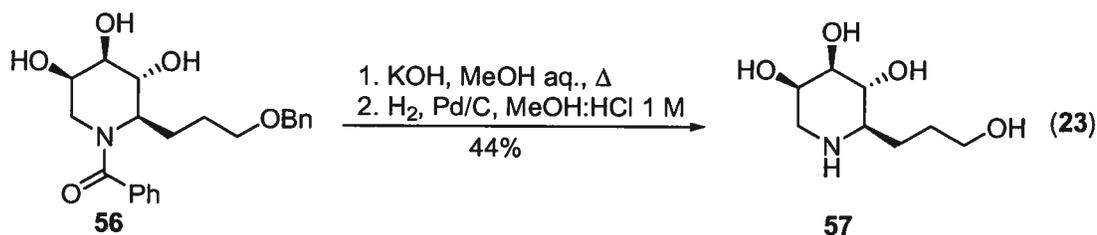
D'abord, le produit **43** est transformé en benzamide **49** en une étape pour faciliter la purification du produit obtenu après la dihydroxylation (**Schéma 43**, page 87). Pour effectuer cette transformation, les conditions classiques de Sharpless (OsO_4 -NMO) ont été testées sans succès et cette procédure a été rapidement abandonnée (voir chapitre 2). Toutefois, l'utilisation de la quinuclidine comme additif a permis d'obtenir le triol **56** avec 89% de rendement¹⁰⁹ sous forme d'un seul stéréoisomère (**Équation 22**). Tel qu'anticipé, la

¹⁰⁹ Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773-5776.

dihydroxylation a eu lieu sur la face opposée de l'alcool allylique et la stéréochimie du triol **56** a été confirmée après le clivage des deux groupements protecteurs.



La stratégie pour générer le squelette indolizidine à partir du triol **56** est identique à celle utilisée pour la synthèse de la 1-déoxycastanospermine. D'abord, le groupement benzoyle a été déprotégé en milieu basique (KOH, méthanol aqueux, reflux) et une hydrogénolyse a permis d'obtenir l'amino-alcool **57** après purification par chromatographie échangeuse d'ions (Équation 23).



La stéréochimie de l'amino-alcool est appuyée par la corrélation de Karplus. Ainsi, il a été prouvé que la pipéridine adopte une conformation chaise avec tous les substituants équatoriaux, sauf celui au carbone 7 (C7). En effet, les protons 8 et 9 (H8 et H9) sont représentés par deux doublets dédoublés dû au couplage géminel ($J = 14.0$ Hz) et au couplage avec H₇ ($J = 2.9$ et 1.3 Hz). Cette dernière valeur démontre que H₇ est dans la position équatoriale, car l'angle de torsion est de 45° et ces informations sont consistantes avec la structure **57**.

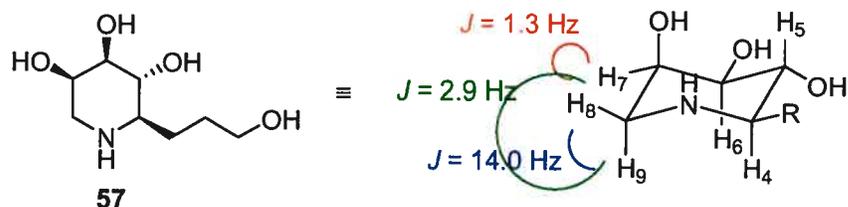
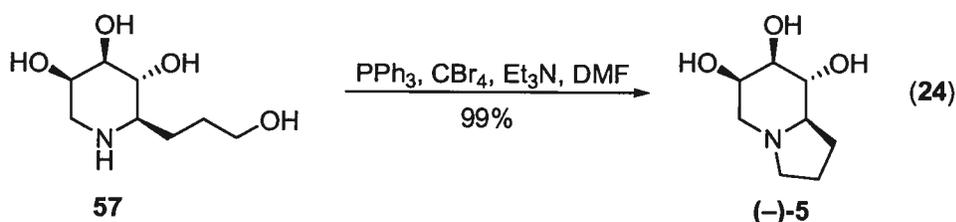


Figure 18. Confirmation de la stéréochimie de l'amino-alcool **57**

Finalement, l'indolizidine désirée est générée après cyclisation et celle-ci a été effectuée avec la procédure de Appel¹⁰⁷ et la 1-déoxy-6-épicastanospermine a été isolée avec un rendement de 99% (**Équation 24**). C'était la procédure de cyclisation optimale pour la synthèse de la 1-déoxycastanospermine (voir section 4.2) et c'est seulement cette méthode qui a été testée pour la synthèse de la 1-déoxy-6-épicastanospermine.



Bref, la 1-déoxy-6-épicastanospermine a été synthétisée en 7 étapes à partir de la pyridine et de l'amide chiral **7**. Le rendement cumulatif de la synthèse est de 21%, ce qui est supérieur à celui du Pr. Meyers (3%), du Pr. Richardson (3%) et du Pr. Zhou (2%). Néanmoins, il est possible d'améliorer le rendement de cette synthèse étant donné que le rendement des étapes de clivage des groupes protecteurs est faible (44%) mais peu d'efforts ont été investis jusqu'à présent pour améliorer ce résultat. Aussi, il aurait été possible d'utiliser les carbamates benzyliques ou de *tert*-butyle pour protéger la pipéridine et ceux-ci ont comme avantage d'être plus facilement hydrolysables.

4.4 Progrès vers la synthèse de la (+)-castanospermine

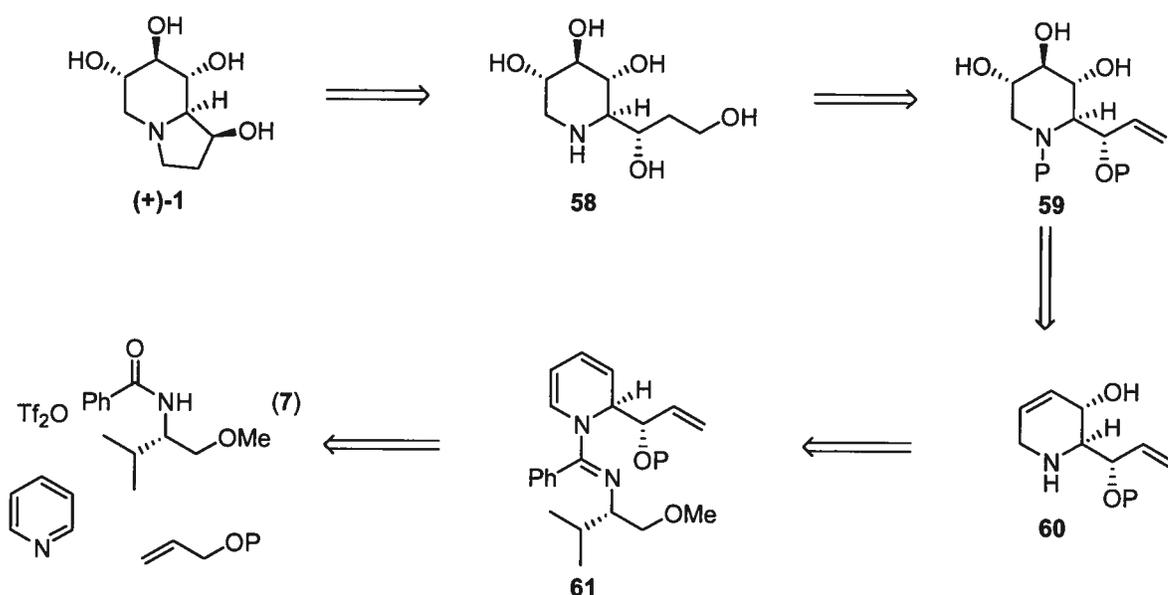
À la section 4.2, la synthèse de la 1-déoxycastanospermine a permis d'établir une méthode pour générer 4 des 5 centres stéréogènes de la (+)-castanospermine. Dans cette

section, il sera mentionné les stratégies utilisées pour introduire le groupement hydroxyle (substituant en C1) manquant sur le cycle à 5 membres de la castanospermine (**Figure 4**). À la fin de cette section, des approches seront proposées afin d'introduire ce même substituant.

4.4.1 Introduction du centre chiral à l'aide d'une réaction d'allylation

La première rétrosynthèse illustrée au **Schéma 46** est similaire à la synthèse de la castanospermine que le Pr. Mariano a publiée en 2005. Notre route synthétique repose sur un intermédiaire commun au Pr. Mariano, mais la synthèse envisagée serait plus expéditive. La castanospermine serait obtenue par cyclisation de l'amino-alcool **58** sous les conditions précédemment décrites par Appel. Le pentaol **58** serait généré par une hydroboration de l'oléfine correspondante (**59**). Le triol proviendrait de l'oxydation sélective de l'oléfine endocyclique du tétrahydropyridinol correspondant (**60**) qui aurait été généré par une photooxygénation de la dihydropyridine (**61**). Cette dernière est synthétisée par l'addition d'un γ -alkoxyallyl métal sur le sel de *N*-iminopyridinium.

Schéma 46. Première rétrosynthèse de la (+)-castanospermine



Le principal avantage de cette stratégie est la formation de 2 centres chiraux contigus en 1 seule étape. Ainsi, le premier objectif était de synthétiser la dihydropyridine **61** avec de bonnes sélectivités. Les γ -alkoxyallyl métaux sont générés par déprotonation d'un allyle éther avec le *s*-BuLi.¹¹⁰ La transmétallation avec des sels de zinc ou de magnésium ou l'addition du réactif de Brown¹¹¹ est aussi connues. Les éthers silylés et benzyliques ne fonctionnent pas, car elles font respectivement le réarrangement de Brook ou de Wittig.¹¹² Ce type d'anion a été additionné sur des aldéhydes et des aldéhydes α - β insaturés pour générer le diol vicinal *syn* avec des régiosélectivités allant de bonnes à excellentes (Schéma 47). La sélectivité est expliquée par l'état de transition illustrée à la Figure 19.

Schéma 47. Formation de diol vicinal par addition d'allyle métal sur un aldéhyde

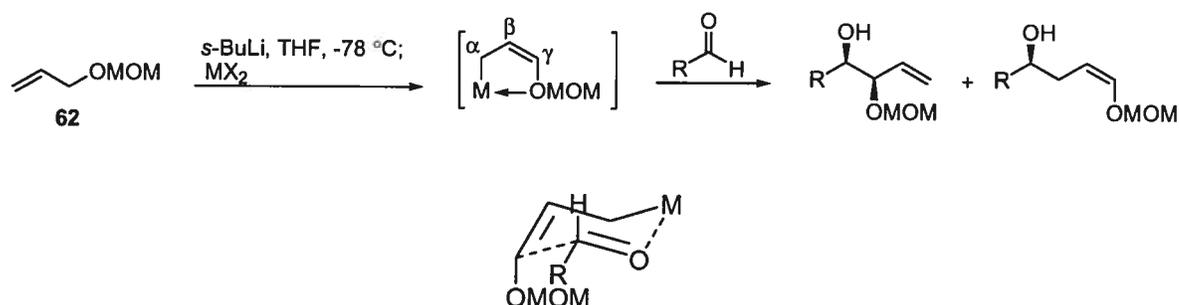


Figure 19. Illustration de l'état de transition conduisant au diol vicinal

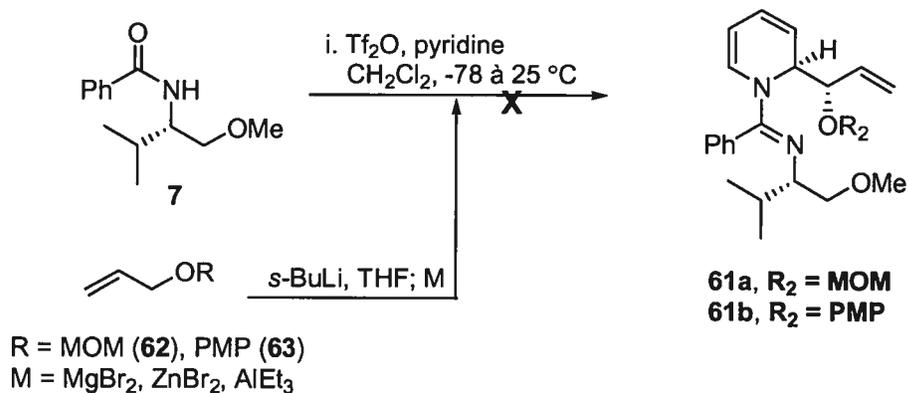
L'addition de γ -alkoxyallyl métal a été testée sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide chiral **7** avec un allyle éther protégé par un MOM (**62**). Il a été observé initialement que la lithiation de l'éther allylique **62** se produit seulement dans le THF. Ce résultat est moins intéressant, car la sélectivité est réduite pour l'addition d'un réactif de Grignard préparé dans le THF sur le sel de pyridinium. Toutefois, lorsque cet anion a été testé sur le pyridinium, une faible conversion ou un mélange complexe a été obtenu par RMN (région

¹¹⁰ (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Buckwalter, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5560-5561. (b) Still, W. C.; Macdonald, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5561-5563. (c) Ferreira, F.; Herse, C.; Riguet, E.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1733-1736.

¹¹¹ Brown, H. C.; Jadhav, P. K. Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.

des signaux de la dihydropyridine). Il n'a pas été possible d'isoler le produit d'addition même (dihydropyridine **61a**) après transmétallation avec divers sels (MgBr_2 , ZnBr_2 , AlEt_3). Le groupement protecteur de l'allyle éther (MOM **62** à PMP **63**)¹¹³ a été varié ainsi que la température d'addition de l'anion sur le sel de pyridinium, sans toutefois améliorer le résultat (Schéma 48). Étant donné que la formation de la dihydropyridine **61a** ou **61b** a été un échec, cette route synthétique a été abandonnée.

Schéma 48. Résumé des essais pour la formation de la dihydropyridine

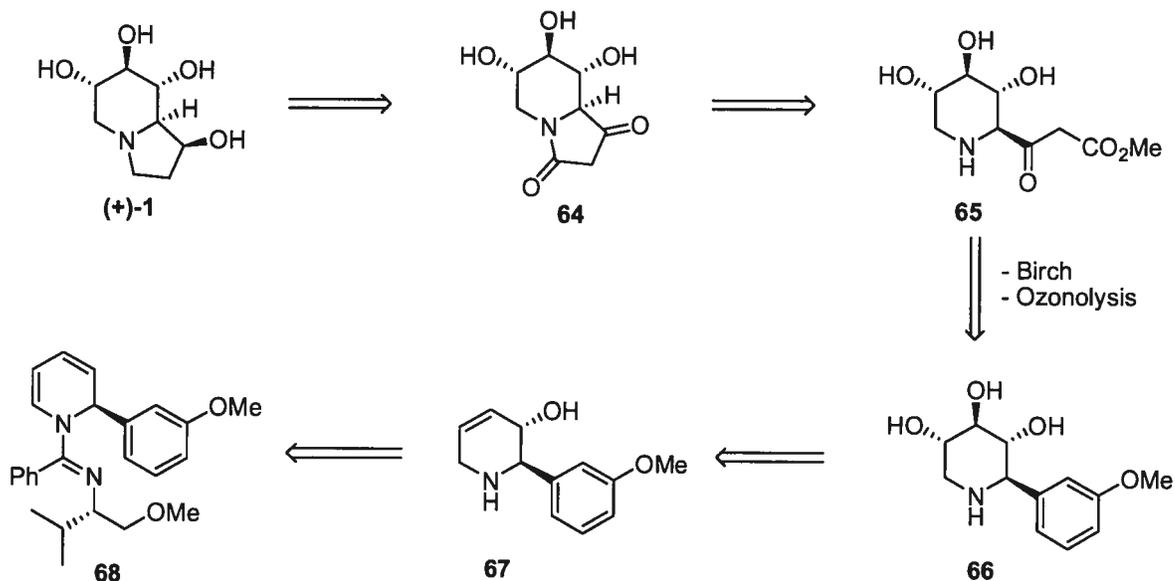


4.4.2 Introduction du centre chiral à l'aide d'une réaction de Birch suivi d'une ozonolyse d'un dérivé anisole

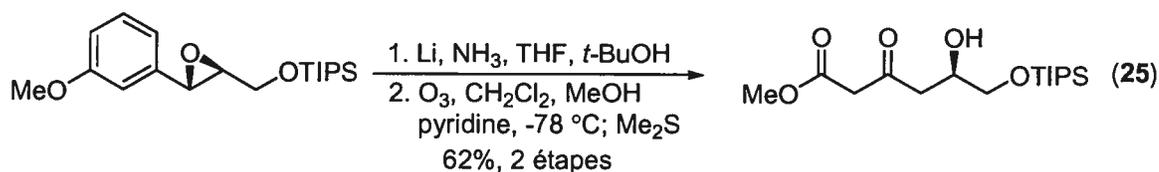
Étant donné que la dernière stratégie a laissé peu d'espoir de succès, une nouvelle synthèse permettant d'introduire le cinquième centre chiral de la castanospermine a été imaginée. La rétrosynthèse a été effectuée en fonction de l'utilisation d'un β -céto ester masqué afin d'introduire le groupement hydroxyle manquant. La castanospermine sera obtenue par une réduction diastéréosélective de la cétone **64** (via une attaque équatoriale). L'amide sera obtenu par condensation intramoléculaire d'un amino-ester (intermédiaire **65**). Le composé dicarboxylé **65** serait généré après exposition de l'anisole aux conditions de la réaction de Birch et d'ozonolyse. Ce synthon (**66**) sera synthétisé en appliquant les conditions développées lors de la synthèse de la 1-déoxycastanospermine (Schéma 49).

¹¹² Wuts, P. G. M.; Bigelow, S. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2498-2500.

Schéma 49. Deuxième rétrosynthèse de la (+)-castanospermine



L'utilisation d'une anisole-3-substituée en tant que 1,3-dicarbonyle masqué a été introduite par le Pr. Evans lors d'une synthèse d'un β -lactame¹¹⁴ et par le Pr. White¹¹⁵ en synthèse de polycétones. Plus tard, le Pr. Evans a généré des dérivés polyacétates en utilisant cette même stratégie (Équation 25).¹¹⁶



La synthèse a débuté par la formation de la dihydropyridine **68** à l'aide de notre méthodologie d'activation de la pyridine. Cette dernière a été obtenue avec un rendement optimal lorsque le réactif de Grignard est préparé à partir du 3-bromoanisole et du magnésium dans l'éther. L'addition de ce réactif à -20 °C sur le sel de pyridinium a donné

¹¹³ Kubota, K.; Mori, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13334-13341.

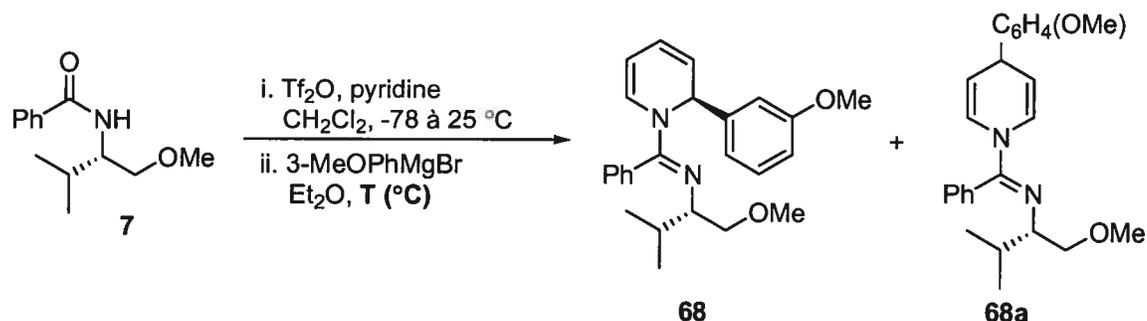
¹¹⁴ Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3787-3790.

¹¹⁵ White, J. D.; Kirkemo, C. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1316-1319.

¹¹⁶ Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A.; Carreira, E. M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741-750.

les meilleures sélectivités et le rendement isolé de la dihydropyridine **68** a été de 79% (Tableau 22).

Tableau 22. Optimisation de la préparation de la dihydropyridine **68**



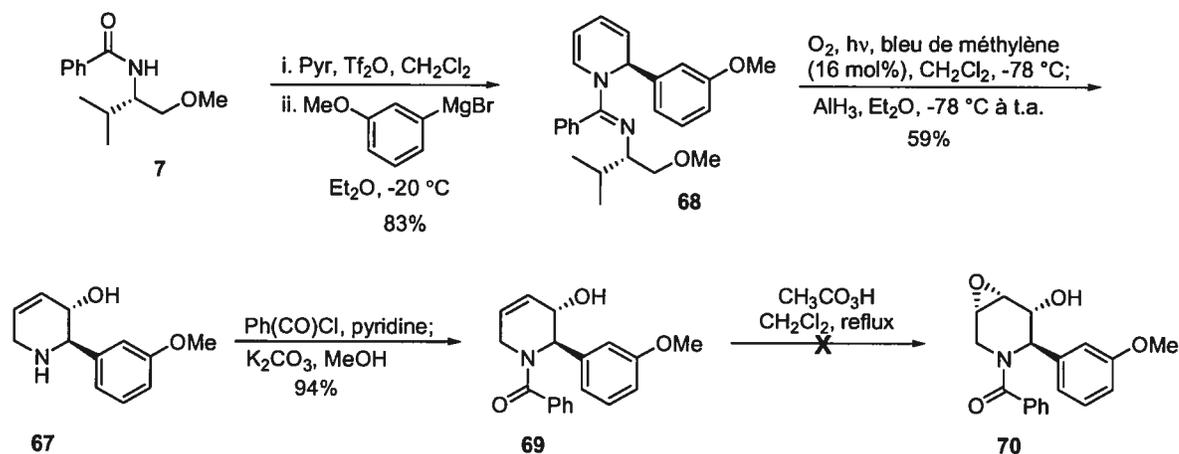
Entrée	Préparation ^a	T (°C)	68:68a ^b	Rdt 68 (%)	r.d. de 68 ^b
1	A	-78	83:17	83 ^c	>95:5
2	A	-20	90:10	80	>95:5
3	B	-78	82:18	-	>95:5
4	B	-20	>95:5	79	>95:5

^a Méthode A: 3-bromoanisole, *t*-BuLi et MgBr₂·OEt₂; Méthode B: 3-bromoanisole Mg, Et₂O; ^b Rapport déterminé par RMN ¹H; ^c Rendement combiné (**68** et **68a**).

Ensuite, la dihydropyridine **68** a été convertie au tétrahydropyridinol **67** en effectuant une cycloaddition avec l'oxygène singulet et une réduction avec AlH₃. Ainsi, le tétrahydropyridinol **67** a été obtenu avec 59% de rendement et a été converti sous forme d'un benzamide (**69**) avec 94% de rendement. Par la suite, l'alcool allylique **69** a été exposé à un excès d'acide peracétique (tout comme les dérivés **31** et **49**). Cependant, l'époxyde **70** n'a pu être isolé (Schéma 50). En effet, cet époxyde était bien généré au cours de la réaction, mais il était toujours contaminé par d'autres produits non identifiés d'oxydation de l'anisole. Des conditions alternatives d'époxydation de l'alcool allylique ont été testées

(MCPBA, MCPBA/NaF,¹¹⁷ DCC/H₂O₂,¹¹⁸ *t*-BuOOH:VO(acac)₂, *t*-BuOOH:Ti(Oi-Pr)₄¹¹⁹ et *t*-BuOOH:Mo(CO)₆,¹²⁰ mais aucune amélioration n'a été observée. Par conséquent, cette rétrosynthèse de la castanospermine a été aussi abandonnée étant donné qu'il n'a pas été possible de générer efficacement l'époxyde **70**.

Schéma 50. Début de la synthèse de la (+)-castanospermine



4.4.3 Introduction du centre chiral à l'aide d'une réaction de Birch suivi d'une ozonolyse du groupement phényle

Puisque l'étape problématique de la rétrosynthèse précédente était l'époxydation du dérivé anisole **69**, il a été choisi de remplacer ce groupement 1,3-dicarbonyle masqué par un phényle (intermédiaire **72**, Schéma 51). Ce dernier groupement est connu comme étant plus résistant aux conditions d'oxydation que le groupement anisole. Aussi, l'ozonide pourrait être traité directement dans des conditions d'amination réductrice pour générer plus rapidement le cycle à 5 membres (intermédiaire **73**).

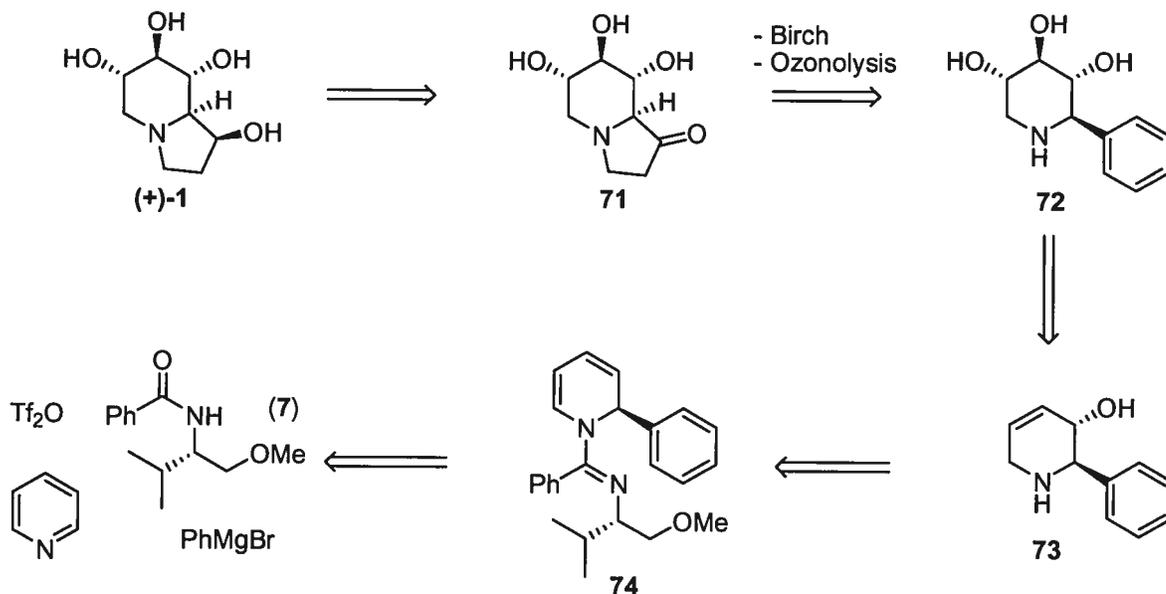
¹¹⁷ Delgado, A.; Granados, R.; Mauleon, D.; Soucheiron, I.; Feliz, M. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3186-3194.

¹¹⁸ Majetich, G.; Hicks, R.; Sun, G.-r.; McGill, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2564-2573.

¹¹⁹ Kitamura, M.; Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Goto, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3517-3529.

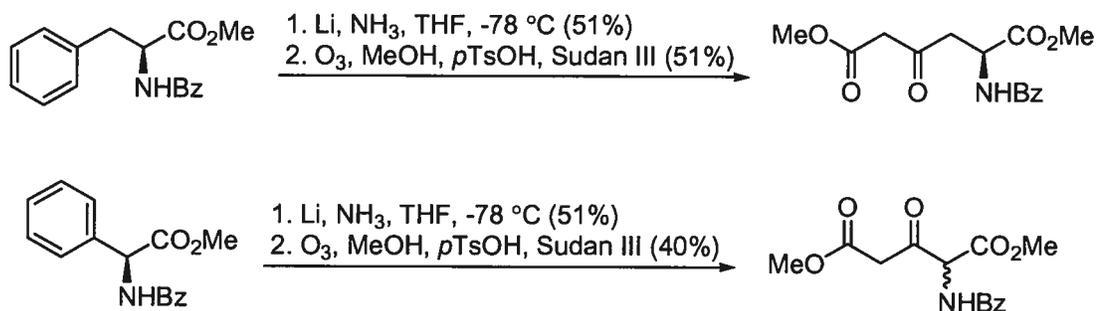
¹²⁰ Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.

Schéma 51. Troisième rétrosynthèse de la (+)-castanospermine



La réduction de Birch suivie de l'ozonolyse du groupement phényle a été rapportée par le Pr. Zvilichovsky sur des dérivées de la phénylglycine,¹²¹ de la phénylalanine¹²¹ et de l'éphédrine¹²² avec des rendements modestes (**Schéma 52**).

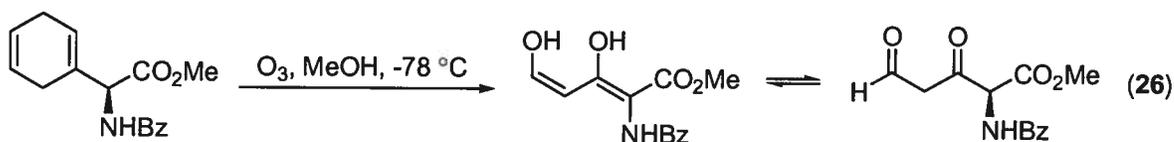
Schéma 52. Exemples de réduction du phényle par Birch-Ozonolyse



¹²¹ Haj-Yahia, I. G.; Zvilichovsky, G.; Seri, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4135-4139.

¹²² Zvilichovsky, G.; Haj-Yahia, I. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5490-5493.

Il est à noter qu'il y a eu racémisation de la phénylgyline au cours des conditions réactionnelles et il est proposé par les auteurs que l'ozonolyse a lieu via la formation du tautomère éther d'énol (Équation 26).¹²³



La synthèse débute par la formation de la dihydropyridine substituée par le groupement phényle (**74**). Elle est préparée par addition de PhMgBr (Strem) sur le sel de pyridinium à -5 °C. Cette dernière a été isolée avec 90% de rendement et avec une régiosélectivité améliorée (> 95:5 vs 90:10).⁶⁴ Ensuite, la dihydropyridine **74** a été convertie au tétrahydropyridinol **73** et ce dernier a été protégé sous forme d'un acétamide (**75**) avec 89% de rendement. L'alcool allylique a été transformé en époxyde en utilisant un excès d'acide peracétique et l'époxyde **76** a été isolé avec 77% en tant que seul diastéréoisomère (Schéma 53). Puis, le triol a été obtenu à l'aide des conditions développées pour l'ouverture de l'époxyde (benzoate de lithium, H₂O:dioxane, tube scellé), mais avec un faible rendement, car ce dernier était partiellement soluble dans la phase aqueuse et cela a entraîné des difficultés lors de la purification. Donc, le produit d'ouverture de l'époxyde **76** n'a pas été caractérisé, car il a été planifié de changer le groupement protecteur de la pipérine ou de le purifier après le clivage du groupement protecteur afin d'obtenir l'intermédiaire **72** (Schéma 54).

¹²³ Zvilichovsky, G.; Gurvich, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5479-5490.

Schéma 53. Début de la synthèse de la (+)-castanospermine

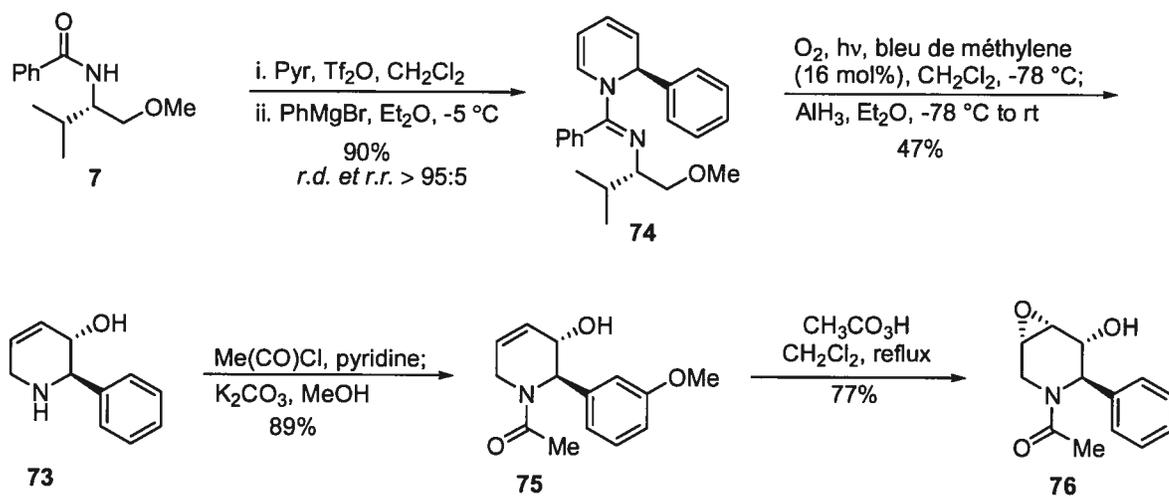
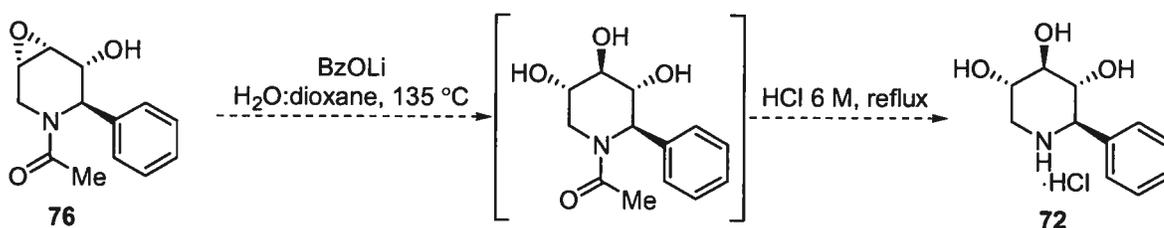


Schéma 54. Synthèse de l'intermédiaire 72



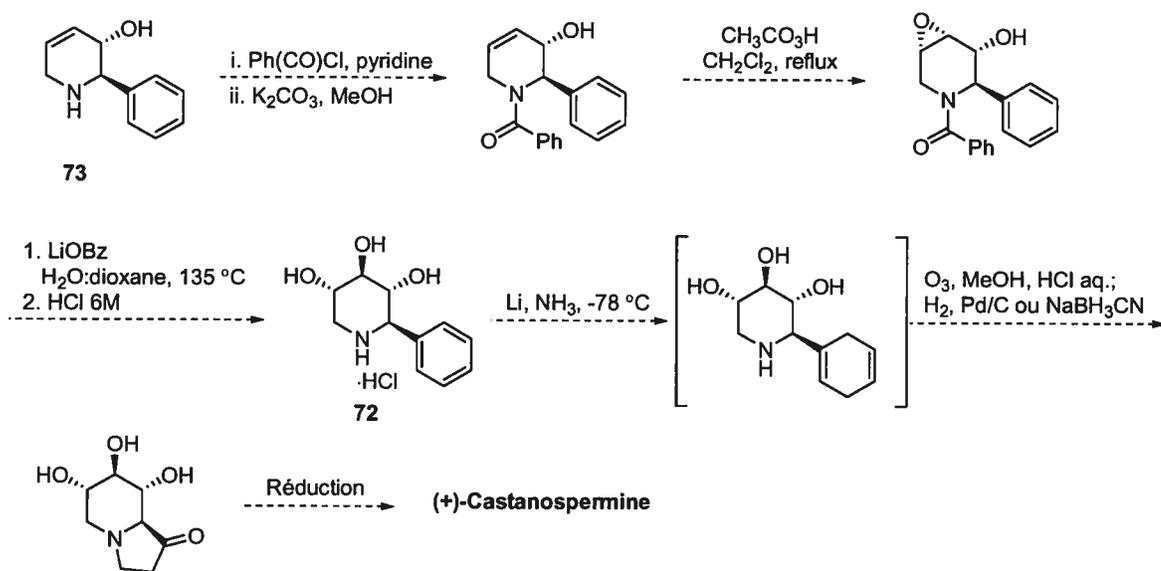
4.4.4 Conclusion et perspectives futures

La synthèse de la (+)-castanospermine n'est néanmoins pas complètement abandonnée. Il existe toujours des possibilités pour introduire le centre chiral manquant sans trop prolonger la synthèse. Au cours des derniers chapitres, une méthodologie a été établie afin de générer efficacement 4 des 5 centres stéréogènes de la castanospermine. Jusqu'à présent, les deux stratégies utilisées pour introduire le dernier centre chiral, c'est-à-dire l'allylation et la réaction de Birch-ozonolyse d'une anisole-3-substituée, se sont avérées problématiques tôt dans la synthèse envisagée.

Cependant, une variante de la dernière stratégie a été débutée et n'a pas été explorée à fond. La réaction de Birch-ozonolyse-amination réductrice a été essayée une seule fois

avec l'intermédiaire **72** non caractérisé et le diène a été détecté par LC-MS (produit du Birch). Ainsi, les conditions de l'ozonolyse et de réduction de l'ozonide (soit avec des agents réducteurs ou des hydrures) doivent être optimisées. Pour éviter des problèmes en début de synthèse, il serait préférable de protéger le tétrahydropyridinol **73** sous forme d'un benzamide et la synthèse du triol serait probablement simplifiée. Ainsi, la castanospermine serait accessible en 9 étapes à partir de la pyridine et de l'amide chiral **7** (**Schéma 55**).

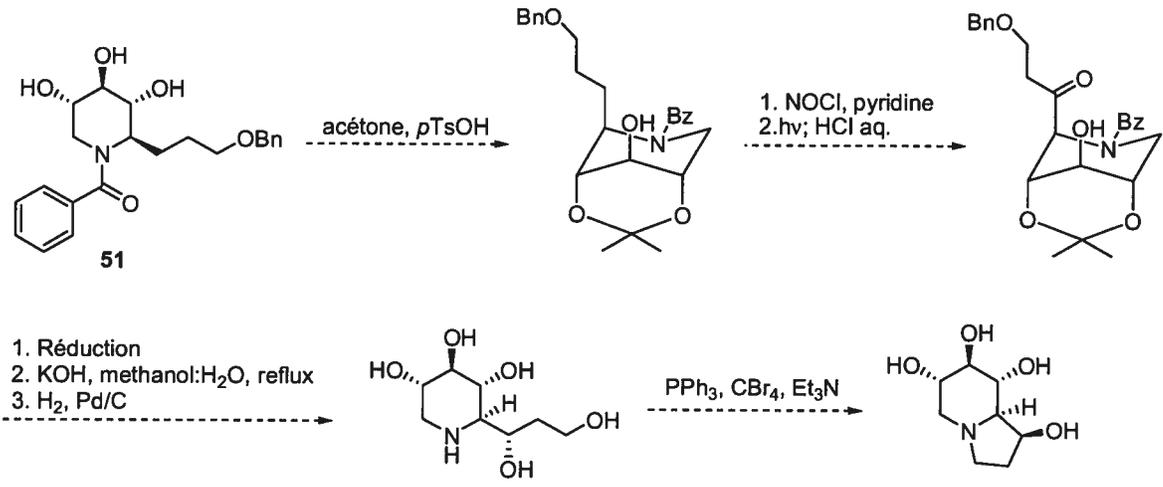
Schéma 55. Future plan pour la synthèse de la (+)-castanospermine



Une autre alternative serait d'utiliser la réaction de Barton¹²⁴ (insertion CH) pour générer le centre chiral au carbone 1 (C1) de la castanospermine (**Figure 4**). Cette réaction permettrait d'insérer un carbonyle à la position 1 et le groupement hydroxyle serait accessible après réduction. La synthèse serait complétée après le clivage des groupements protecteurs et cyclisation de l'amino-alcool tout comme dans la synthèse de la 1-déoxycastanospermine. Cette deuxième stratégie requiert 12 étapes de synthèses (**Schéma 56**).

¹²⁴ (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076-4083. (b) Pour une revue: Cekovic, Z. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8073-8090. (c) Pour une application en synthèse totale: Corey, E. J.; Arnett, J.F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430-431.

Schéma 56. Perspectives futures pour la synthèse de la (+)-castanospermine



Conclusion

Dans le premier chapitre, nous avons résumé les travaux antérieurs sur la synthèse de pipéridines et d'indolizidines polyhydroxylées. Ensuite, les travaux du groupe de recherche du Pr. Charette sur l'addition nucléophile sur les sels de pyridinium ont été présentés suivi d'une stratégie de synthèse d'analogues 1-désoxy de la castanospermine. La rétrosynthèse a été établie en fonction de l'utilisation d'une *N*-iminodihydropyridine en synthèse d'azasucres.

Ensuite, il a été décrit une méthode pour synthétiser des pipéridines polyhydroxylées énantiorenrichies. L'un des objectifs du projet était d'amélioration de la régiosélectivité d'addition à la position 2 des organomagnésiens sur le sel de pyridinium chiral. Cette amélioration est observée lorsque ceux-ci sont additionnés à température plus élevée.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté la synthèse d'un tétrahydropyridinol chiral et non racémique qui sera utilisé comme intermédiaire clé en synthèse d'indolizidines polyhydroxylées. Ce dernier est obtenu en 2 étapes avec 55% de rendement à partir de la pyridine.

Dans le dernier chapitre, la méthodologie développée au chapitre 2 a été appliquée à la synthèse de la 1-déoxycastanospermine et des stéréoisomères 1-déoxy-6-épi et 1-déoxy-6,7-diépi. Puis, nous avons montré les routes synthétiques qu'on a utilisées pour réaliser la synthèse totale de la castanospermine. Notre approche consiste à se servir de la chimie qui a été développée lors de la synthèse de la 1-déoxycastanospermine afin de générer 4 des 5 centres stéréogènes. Le centre manquant avait été envisagé d'être introduit par addition d'un γ -alkoxyallyle métal ou en utilisant des groupements β -dicarbonyles masqués. Cette dernière stratégie n'a pas été exploitée à fond et elle permettrait de réaliser une synthèse assez expéditive de la castanospermine. Si cette dernière idée demeure problématique, la réaction de Barton constitue une alternative intéressante.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon avec de la verrerie séchée 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards.¹²⁵ Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Alfa Aesar et sont de «qualité réactif». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire. Les solvants usuels proviennent de VWR. Les solvants anhydres (dichlorométhane, éther, tétrahydrofurane, benzène, toluène, hexane, acétonitrile, *N,N*-diméthylformamide et méthanol) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). La pyridine, la triéthylamine, la diisopropylamine et l'isopropanol ont été distillés sur CaH₂ sous atmosphère d'argon. L'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O) a été distillé sur P₂O₅. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Silicycle 60F-254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium. Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still¹²⁶ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

La nomenclature utilisée afin d'établir les noms des molécules compris dans la partie expérimentale a été obtenue à partir du logiciel ACD/Name 5.05. La nomenclature a été traduite en français.

¹²⁵ Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2^{ième} édition; Wiley: New York, 1986.

¹²⁶ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

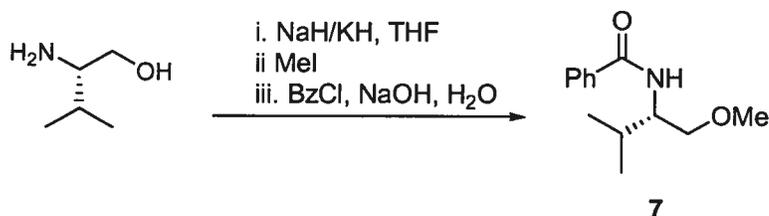
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 et AV-300 (300 MHz, 75 MHz et 70.6 MHz), Bruker ARX-400 et AV-400 (400 MHz et 100 MHz et 94.1 MHz) et Bruker AV-500 (500 MHz et 125 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintet, sx = sextet, h = heptet, o = octet, m = multiplet et br = "broad"), de la constante de couplage ou des constantes de couplage, de l'intégration et de l'assignation (les indices ax et eq sont utilisés pour définir un hydrogène qui occupe la position axiale ou la position équatoriale d'un cycle à 6 membres lorsque nécessaire). Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute résolution ont été effectués au Laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les spectres de masse basse résolution sont déterminés par la technique d'impact électronique (EI) ont été effectués sur un chromatographe en phase gazeuse à haute performance avec spectromètre de masse (GCMS) Agilent 5973 avec un détecteur de masse "Electron Impact". La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C et la pression en tête de colonne est de 63 psi et le débit total d'hydrogène est ajusté à 1.5 mL/min. Les spectres de masse basse résolution déterminés par la technique "electrospray" (ES),

"Atmospheric Pressure Chemical Ionization" (APCI) et " Atmospheric Pressure Photoionization " (APPI) ont été effectués sur un chromatographe en phase liquide à haute performance avec spectromètre de masse (LCMS) Agilent 1100 Series avec le détecteur de masse spécifié.

Synthèses et caractérisations des produits

N-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]benzamide (7).

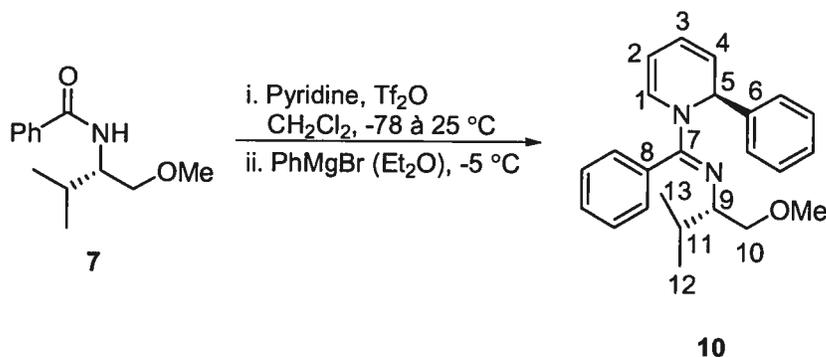


À une suspension de NaH (12.76 g d'une suspension de 60% dans l'huile minérale, 0.32 mol) et de KH¹²⁷ (1.279 g, 0.032 mol) dans le THF (740 mL) à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte en canulant une solution de (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol (32.92 g, 0.32 mol) dans le THF (220 mL). Le mélange est agité à température ambiante 17 heures et une solution d'iodure de méthyle (20.6 mL, 0.32 mol) dans le THF (250 mL) est ajoutée goutte-à-goutte par canulation. La réaction est agitée à température ambiante 24 heures, refroidie à 0 °C et de l'eau (640 mL) est ajoutée suivi du NaOH_(s) (25.5 g) et du chlorure de benzoyle (37 mL, 0.32 mol). La réaction est réchauffée à température ambiante, agitée 16 heures et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane, et les phases organiques combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50-100% EtOAc/hexanes) et les fractions contenant l'amide 7 sont combinées, évaporées sous pression réduite et recristallisées (éther/hexanes) afin d'obtenir l'amide 7 (42.2 g, 59%) sous forme d'un solide blanc. Le produit est identique à un échantillon authentique:¹²⁸ P_f 67-69 °C (litt: 67-69 °C);¹²⁸ R_f 0.41 (30% AcOEt/hexanes); [α]_D²⁰ = -47.4 (*c* 0.50, CHCl₃) (litt: -42.9 (*c* 1.33, CHCl₃));¹²⁸ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.79 (br d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ph), 7.52-7.42 (m, 3H, Ph), 7.28-7.26 (m, 1H, Ph), 6.39 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.07-

¹²⁷ Préalablement lavé à l'hexane, séché et entreposé dans la boîte à gants.

4.02 (m, 1H, CHNH), 3.62 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.44 (dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 1.99 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 1.02-0.98 (m, 6H, (CH₃)₂CH).

***N*-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*S*)-2-phénylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (10).**



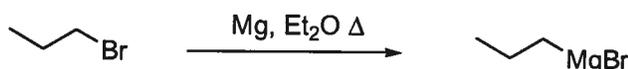
À une solution de l'amide **7** (4.692 g, 21.2 mmol) et de la pyridine (5.20 mL, 63.6 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL) à -78 °C est ajouté goutte-à-goutte l'anhydride triflique (4.22 mL). Le mélange est réchauffé à température ambiante, agité 2 heures, refroidi à -5 °C et une solution de bromure de phényle magnésium dans l'éther (15.0 mL, 3.0 M dans l'Et₂O, 46.7 mmol) est ajouté goutte-à-goutte durant 1 heure. La réaction est agitée durant 3 heures à -5 °C, puis neutralisée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et réchauffée à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane, basifiée avec une solution aqueuse de NaOH 10 M et extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu¹²⁹ est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Gradient 0-5% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir la dihydropyridine **10** (6.90g, 90%) sous forme d'une huile jaune. L'échantillon obtenu est identique à un authentique.¹³² R_f 0.40 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -761 (*c* 1.13, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.03 (m, 10H, Ph), 6.37

¹²⁸ Préparé selon la procédure suivante: Lemire, A. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, 2006.

¹²⁹ Le ratio de 1,2-dihydropyridine et de 1,4-dihydropyridine est > 95:5 par analyse du RMN ¹H du produit brut.

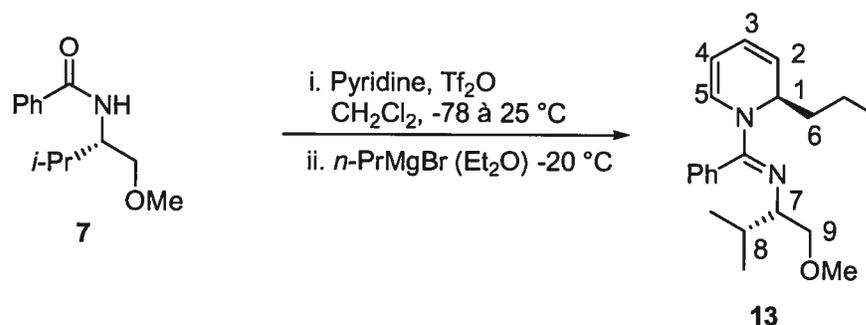
(br s, 1H, H-5), 6.01 (br s, 1H, H-1), 5.90 (ddt, $J = 9.4, 5.4, 0.9$ Hz, 1H, H-3), 5.55 (ddt, $J = 9.4, 5.8, 1.2$ Hz, 1H, H-4), 4.78 (ddd, $J = 7.6, 5.5, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 3.26-3.18 (m, 1H, H-10), 2.92 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.81 (m, 2H, H-10 et H-9), 1.61-1.53 (m, 1H, H-11), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-12), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-13).

Bromure de propyle magnésium



À une suspension de magnésium (1.62 g, 66.7 mmol) dans l'éther (6 mL) contenant 1 cristal d'iode est ajouté le 1-bromopropane (100 μ L, 1.10 mmol). Lorsque la couleur orange disparaît, une solution de 1-bromopropane (3.7 mL, 40.7 mmol) dans l'Et₂O (30 mL) est ajouté goutte-à-goutte de manière à maintenir un léger reflux. Le mélange est chauffé à 38 °C durant 30 minutes, refroidi à température ambiante et l'excès de magnésium est décanté. La solution est titrée¹³⁰ afin d'obtenir une solution de 0.83M de bromure de propyle magnésium dans l'Et₂O.

N-[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-{(1*E*)-phényl[(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl]méthylène}amine (13).



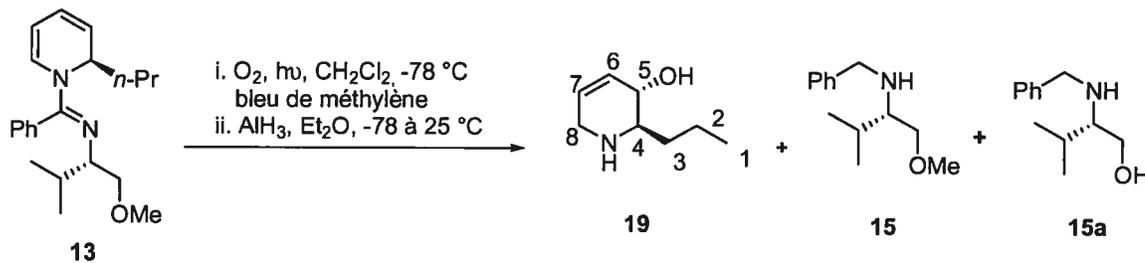
À une solution de l'amide 7 (240 mg, 1.08 mmol) et de la pyridine (265 μ L, 3.0 mmol) dans le dichlorométhane (5.4 mL) à -78 °C est ajouté goutte-à-goutte l'anhydride

¹³⁰ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

triflique (215 μL). Le mélange est réchauffé à température ambiante, agité 4 heures, refroidi à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et une solution de bromure de propyle magnésium dans l'éther (3.0 mL, 0.83 M dans l' Et_2O , 2.50 mmol) est ajouté goutte-à-goutte durant 1 heure. La réaction est agitée durant 18 heures à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, puis neutralisée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et réchauffée à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane, basifiée avec une solution aqueuse de NaOH 10 M et extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu¹³¹ est filtré sur une petite colonne de gel de silice (15% EtOAc /hexanes), évaporé sous pression réduite et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Gradient 0-5% EtOAc /hexanes) pour donner **13** (248 mg, 70%) en tant qu'une huile jaune et une seconde fraction qui contient **13** en tant qu'une huile jaune pâle (31 mg, 9%, ratio de 57:43 de 1,2-dihydropyridine et de 1,4-dihydropyridine **13a** par RMN ^1H): R_f 0.60 (10% EtOAc /hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -794$ (c 0.80, CHCl_3), (lit: -832 (c 1.79, C_6H_6));¹³² RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.45-7.35 (m, 3H, Ph), 7.26 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H, Ph), 7.09 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H, Ph), 5.90 (dd + br s, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 2H, H-5, H-3), 5.53 (dd, $J = 9.3$ Hz, 5.9 Hz, 1H, H-4), 5.36 (s br, 1H, H-1), 4.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.47 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.30 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (dt, $J = 7.3, 4.8$ Hz, 1H, C-7), 1.76-1.53 (m, 3H, H-6, H-8), 1.45-1.37 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

¹³¹ Le ratio de 1,2-dihydropyridine et de 1,4-dihydropyridine est 92:8 par analyse du RMN ^1H du produit brut.

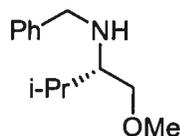
¹³² Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2368-2371.

(2*R*,3*S*)-2-Propyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (19).

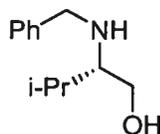
À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (1.86 g, 49.0 mmol) dans l'éther (50 mL) refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (2.17 g dans 50 mL d'éther, 16.3 mmol) et la suspension est agitée pendant 45 minutes. Dans un autre ballon est chargé la dihydropyridine **13** (1.33 g, 4.08 mmol) et le bleu de méthylène (226 mg, 0.61 mmol), qui sont solubilisés dans le dichlorométhane (600 mL). La solution est refroidie à -78 °C, une aiguille connectée à une bonbonne d'oxygène est placée pour buller dans la solution et une aiguille de sortie d'oxygène. Deux lampes UV (OSRAM Ultra-Vitalux 300W, 230V et General Electric sunlamp, 275W, 110-125V) sont installées à environ 10 cm du ballon contenant la dihydropyridine et la solution est irradiée à -78 °C (la température interne s'élève sensiblement jusqu'à -65 °C environ), sous un débit constant d'oxygène. Après 2 heures, la lampe est déconnectée et la complétion de la réaction est confirmée par la disparition de la dihydropyridine par CCM. La suspension d'alane est alors refroidie à -78 °C et la solution d'endoperoxyde à -78 °C est transférée sur la suspension d'alane par canule. Le mélange est agité à température ambiante toute la nuit et la réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique à 0 °C d'éther (150 mL), d'une solution de tartrate de sodium potassium saturée (150 mL) et de NaOH 1.0 M aqueux (15 mL), puis agité fortement pendant 4 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec l'éther, 3 fois avec le dichlorométhane et la phase organique combinée est séchée avec du Na₂SO₄. La suspension bleue est décolorée par traitement au charbon activé, la celite est ajoutée pour aider la filtration. Le mélange est filtré sur une petite colonne de celite et évaporé sous pression réduite. Le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-75% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **19** (500 mg, 87%) en tant que

solide jaune pâle: P_f 114-115 °C; R_f 0.05 (20% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +75,7$ (c 0.42, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 5.78 (dqn, $J = 10.2, 3.8, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 5.68 (dq, $J = 8.3, 3.9, 2.0$ Hz, 1H, H-7), 3.81-3.74 (m, 1H, H-5), 3.30-3.13 (m, 2H, H-8), 2.43 (dt, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H, H-4), 1.83-1.65 (m, 1H, H-3), 1.58-1.22 (m, 3H, H-3, H-2), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ 131.2 (CH, C-7), 128.5 (CH, C-6), 69.6 (CH, C-5), 60.3 (CH, C-4), 45.3 (CH₂, C-8), 35.6 (CH₂, C-3), 20.1 (CH₂, C-2), 14.8 (CH₃, C-1); FTIR (film) 3289, 3033, 2948, 2930, 2868, 2831, 2447, 1471, 1078, 1054, 1008, 921, 822, 690, 670 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₈H₁₅NO₂ [M+H]⁺: 142.1226, trouvé 142.1228.

Du même mélange réactionnel, il a été aussi isolé 800 mg, 95% (ratio de 69:31 par RMN ¹H) d'un mélange de *N*-Benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine¹³³ (15) et de (2*S*)-2-(Benzylamino)-3-méthylbutan-1-ol¹³⁴ (15a).



Huile jaune: R_f 0.41 (10% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ (c 1.38, CHCl₃), (lit: -5.9 (c 1.0, MeOH));¹³³ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.27 (m, 5H, Ph), 3.86 (s, 2H, PhCH₂N), 3.46 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.37-3.34 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (dt, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 1H, NHCH), 1.93-1.38 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

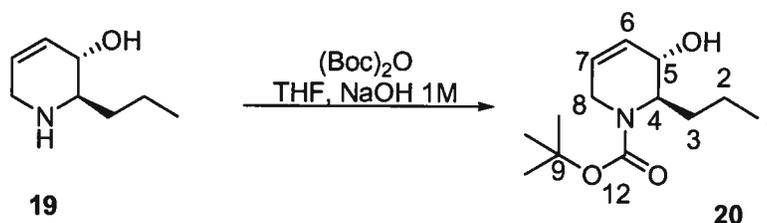


¹³³ (a) Ando, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4969-4988. (b) Yanada, R.; Negoro, N.; Okaniwa, M.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yanada, K.; Fujita, T. *Synlett* **1999**, 537-540.

¹³⁴ Davidsen, S. K.; Chu-Moyer, M. Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5558-5567.

Huile jaune pâle: R_f 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +13.6$ (c 0.77, CHCl₃), (lit: +10.9 (c 1.0, CHCl₃)); ¹³⁴ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.26 (m, 5H, Ph), 3.80 (q, $J = 12.9$ Hz, 2H, CH₂NH), 3.63 (dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.39 (dd, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1H, CH₂OH), 2.49 (dt, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 1H, HNCH), 2.23 (br s, 2H, OH, NH), 1.90-1.86 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

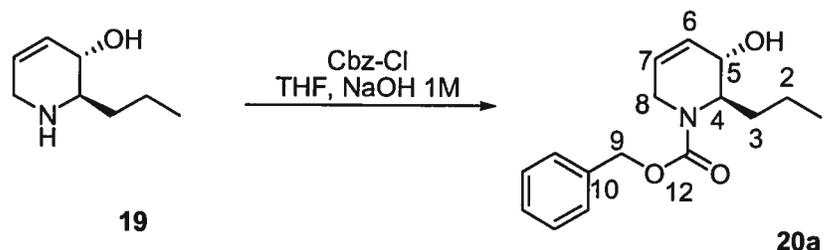
***tert*-Butyl (2*S*,3*R*)-2-[3-(benzyloxy)propyl]-3-hydroxy-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**20**).**



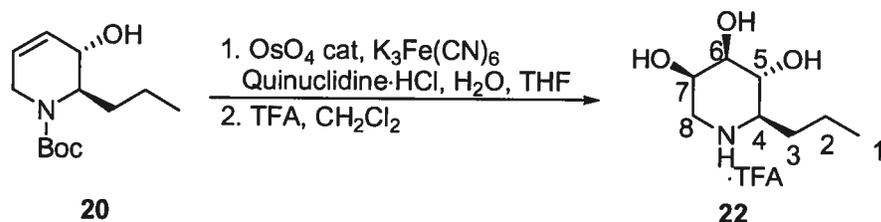
La pipéridine **19** (248 mg, 1.75 mmol) est solubilisée dans le THF (10 mL) et une solution aqueuse de NaOH 1M (1.5 mL) est ajoutée suivi du di-*tert*butyldicarbonate (460 mg, 2.11 mmol). Le mélange est agité à température ambiante toute la nuit, puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH₂Cl₂. Les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (4:6; 1:1 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir le carbamate **20** (423 mg, 99%) sous forme d'une huile jaune pâle: R_f 0.26 (30% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +96.7$ (c 0.52, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.92-5.87 (m, 2H, H-6, H-7), 4.45-4.20 (m, 2H, H-8_{eq}, H-4), 3.91 (br d, $J = 38.9$ Hz, 1H, H-5), 3.43 (t, $J = 27.5$ Hz, 1H, H-8_{ax}) 2.05-1.43 (m, 1H, OH), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40-1.22 (m, 4H, H-2, H-3), 0.92 (br s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.3 (C, CO), 128.4 + 127.8 (CH, C-7), 125.2 (s br, CH, C-6), 80.2 (C(CH₃)₃), 67.1 + 66.7 (CH, C-5), 56.9 + 55.7 (CH, C-4), 40.7 + 39.6 (CH₂, C-8), 31.9 (CH, C-3), 28.6 (3CH₃, C(CH₃)₃), 19.7 (CH₂, C-2), 14.2 (CH₃, C-1); FTIR (film) 3387, 2960, 2931, 2873, 1689, 1653, 1412, 1364, 1311, 1247,

1230, 1172, 1133, 1116, 1097, 1018, 960, 631 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 264.1570, trouvé 264.1573.

Benzyl (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-propyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (20a).



À une solution de la pipéridine **19** (151 mg, 1.07 mmol) dans le THF (10 mL) et le NaOH 1M (1.2 mL) est ajouté le benzyle chloroformate (200 μL , 1.4 mmol) et la réaction est agitée à température ambiante toute la nuit. Le mélange est dilué avec le CH_2Cl_2 et l'eau et les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec le CH_2Cl_2 . Les phases combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (4:1; 3:2; 1:1 hexanes/EtOAc) afin d'obtenir le carbamate **20a** (283 mg, 96%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.49 (50% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +51.1$ (c 1.85, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61-7.27 (m, 5H, Ph), 5.6-5.90 (m, 2H, H-6, H-7), 5.23-5.08 (m, 1H, H-9), 4.48-4.38 (m, 2H, H-4, H-8_{eq}), 3.94 (dd, $J = 32.0, 4.5$ Hz, 1H, H-5), 3.46 (t, $J = 19.9$ Hz, 1H, H-8_{ax}), 2.12 (s br, 1H, OH), 1.40-1.20 (m, 4H, H-2, H-3), 0.88-0.86 (m, 3H, H-1); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156.4 + 156.3 (C, CO), 136.5 (C, Ph), 128.3 (3CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 127.3 + 126.9 (CH, C_{alcène}), 125.1 + 125.0 (CH, C_{alcène}), 67.2 + 67.1 (CH₂, OCH₂Ph), 66.4 + 66.1 (CH, C-5), 56.8 + 56.2 (CH, C-4), 40.0 + 39.8 (CH₂, C-8), 31.7 + 31.6 (CH₂, C-3), 19.5 + 19.4 (CH₂, C-2), 14.1 + 14.0 (CH₃, C-1), *les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique*; FTIR (film) 3385, 2956, 2871, 1683, 1656, 1424, 1345, 1315, 1228, 1137, 1097 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ (M + H)⁺: 276.2, trouvé 276.2.

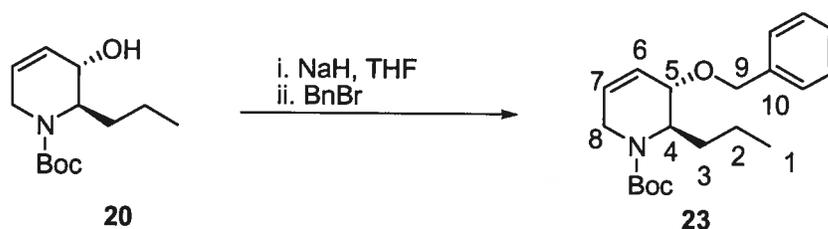
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-Trihydroxy-2-propylpiperidinium trifluoroacétique (22).

À une solution de l'alcool allylique **20** (158 mg, 0.65 mmol) dans le THF (4.0 mL) et l'eau (3.0 mL) sont ajoutés respectivement le K_2CO_3 (362 mg, 2.61 mmol), le $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ (1.07 g, 3.25 mmol) et la quinuclidine·HCl (132 mg, 0.67 mmol). Le mélange est agité 5 minutes, puis une solution aqueuse de 0.05M de tétroxyde d'osmium (1.2 mL, 0.063 mmol) est ajoutée et le mélange est agité 2 jours à température ambiante. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de Na_2SO_3 , agitée 1 heure et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 4 fois avec l'acétate d'éthyle et les phases organiques combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50-100% AcOEt/hexanes, 10% MeOH/DCM) afin d'obtenir le triol **21** (142 mg, 79%) en tant qu'un solide gommeux blanc: P_f 64-66 °C; R_f 0.47 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +4.9$ (c 0.63, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.10-4.07 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 3H), 3.45 (br s, 3H), 2.95 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32-1.26), 0.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156.6, 80.5, 72.1, 71.4, 64.9, 56.9, 31.4, 28.6 (3C), 20.0, 14.1; FTIR (film) 3387, 2961, 1662, 1424, 1366, 1247, 1163, 1059, 972 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 298.1624, trouvé 298.1626.

Le triol **21** (65.5 mg, 0.24 mmol) est solubilisé dans le CH_2Cl_2 (4 mL) et l'acide trifluoroacétique (1.2 mL) est ajoutée. La réaction est agitée à température ambiante 30 minutes, évaporée sous pression réduite et séchée sous la pompe afin d'obtenir le triol **22** (65 mg, 100%) sous forme d'une huile incolore: $[\alpha]_D^{20} = -3.5$ (c 0.57, CH_3OH); RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 3.97-3.94 (m, 1H, H-7), 3.51 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-5), 3.35 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H, H-6), 3.12 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 3.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-

δ_{ax} , 2.76 (dt, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 1.91-1.83 (m, 1H, H-3), 1.50-1.29 (m, 3H, H-2, H-3), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, H-1); RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) δ 74.6 (CH, C-6), 71.0 (CH, C-5), 67.5 (CH, C-7), 61.1 (CH, C-4), 49.2 (CH_2 , C-8), 33.1 (CH_2 , C-3), 19.8 (CH_2 , C-2), 14.3 (CH_3 , C-1); RMN ^{19}F (CD_3OD , 282 MHz) δ -78.3 (s br, CF_3); FTIR (film) 3319, 2967, 2878, 1667, 1433, 1184, 1134, 1084, 1023, 839, 722, 640, 615 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.1281, trouvé 176.1286.

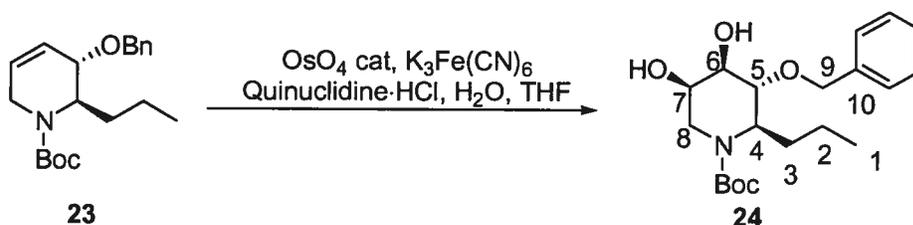
***tert*-Butyl (2*R*,3*S*)-3-(benzyloxy)-2-propyl-2,3-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (23).**



À une solution de l'alcool **20** (131 mg, 0.54 mmol) dans le THF (5 mL) est ajouté le NaH (30 mg d'une suspension de 60% dans l'huile minérale, 0.70 mmol). Le mélange est agité 50 minutes à température ambiante, puis le bromure de benzyle (100 μL , 0.81 mmol) est ajouté et la réaction est agitée à température ambiante toute la nuit. La réaction est refroidie à 0 °C et parachevée avec de l'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'éther et une fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 2-20% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'éther benzylique **23** (145 mg, 81%) en tant qu'une huile jaune pâle: R_f 0.44 (20% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +58.0$ (c 0.92, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36-7.27 (m, 5H, Ph), 5.96 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-7), 5.88-5.81 (m, 1H, H-6), 4.71 (br dd, $J = 24.7, 11.6$ Hz, 1H, H-4), 4.53-4.30 (m, 3H, H-8, H-9), 3.72 (dd, $J = 14.3, 5.4$ Hz, 1H, H-5), 3.43 (dd, $J = 30.2, 19.4$ Hz, 1H, H-8), 1.49-1.18 (m, 4H, H-2, H-3), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-1); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.5 + 155.3 (C, CO), 138.7 (C, C-10), 129.6 + 129.0 (CH, C-6), 128.5 + 128.2 (3CH, Ph), 127.8 + 127.7 (2CH, Ph), 123.1 + 122.7 (CH, C-7), 79.7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 73.4 +

72.7 (CH, C-5), 70.3 + 70.1 (CH₂, C-9), 52.1 + 50.5 (CH, C-4), 40.5 + 39.4 (CH₂, C-8), 32.2 + 32.1 (CH₂, C-3), 28.6 (3CH₃, C(CH₃)₃), 19.9 + 19.6 (CH₂, C-2), 14.2 + 14.1 (CH₃, C-1), les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique; FTIR (film) 3034, 2962, 2930, 2871, 1689, 1659, 1454, 1414, 1391, 1364, 1317, 1230, 1172, 1134, 1089, 1063, 734, 697 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₁₅H₂₄NO₄ (M + H)⁺: 332.2, trouvé 332.3 (M - 100 + H)⁺.

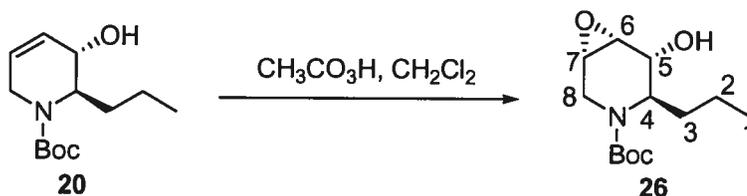
***tert*-Butyl (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(benzyloxy)-4,5-dihydroxy-2-propylpiperidine-1-carboxylate (**24**).**



À une solution de l'alcène **23** (363 mg, 1.10 mmol) dans le THF (8 mL) et l'eau (5.5 mL) sont ajoutés respectivement le K₂CO₃ (604 mg, 4.4 mmol), le K₃Fe(CN)₆ (1.79 g, 5.47 mmol) et la quinuclidine·HCl (223 mg, 1.12 mmol). Le mélange est agité 5 minutes, puis une solution aqueuse de 0.05M de tétraoxyde d'osmium (2.2 mL, 0.11 mmol) est ajoutée et le mélange est agité 2 jours à température ambiante. La réaction est parachevée par l'addition de Na₂SO₃ (1.5 g), agitée 1 heure et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec du dichlorométhane et les phases organiques combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (10-50% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir le diol **24** (302 mg, 76%) en tant qu'une huile incolore: R_f 0.06 (20% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = -31.2 (c 0.68, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 4.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-9), 4.49 (d + br s, *J* = 11.8 Hz, 2H, H-9, OH), 4.08-3.92 (m, 3H, H-6, H-7, H-8_{eq}), 3.53 (br s, 1H, H-5), 2.95 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-8_{ax}), 2.45 (m, 2H, H-4, OH), 2.00-1.91 (m, 1H, H-3), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44-1.22 (m, 3H, H-2, H-3), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-1); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.1 (C, CO), 138.3 (C, C-10), 128.7 (2CH, Ph), 127.7 (2CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 80.0 (C, C(CH₃)₃),

78.6 (CH, C-5), 71.2 (CH₂, C-9), 70.5 (CH, C-6), 65.1 (CH, C-7), 52.8 (s br, CH, C-4), 38.7 (s br, CH₂, C-8), 31.2 (CH₂, C-3), 28.6 (3CH₃, C(CH₃)₃), 20.0 (CH₂, C-2), 14.0 (CH₃, C-1); FTIR (film) 3389, 2960, 2931, 2873, 1660, 1454, 1420, 1391, 1365, 1242, 1161, 1069, 1028, 972, 907, 732, 630 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₂₀H₂₅NO₅ [M+H]⁺: 366.2275, trouvé 366.2276.

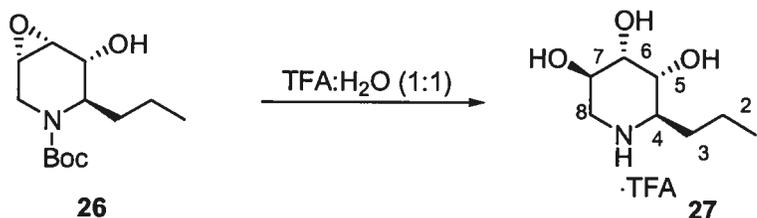
***tert*-Butyl (1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-hydroxy-4-propyl-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (**26**).**



L'alcool allylique **20** (223.7 mg, 0.93 mmol) est solubilisé dans le dichlorométhane (5 mL) et la solution est refroidie à 0 °C. L'acide peracétique (257 µL, 32% dans l'acide acétique, 1.20 mmol) est ajouté goutte-à-goutte et le mélange est agité 5 heures à température ambiante, puis l'acide peracétique (500 µL, 32% dans l'acide acétique, 2.40 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité toute la nuit. L'acide peracétique (1 mL, 32% dans l'acide acétique, 4.80 mmol) est ajouté et la réaction est agitée 7 heures et l'acide peracétique (1 mL, 32% dans l'acide acétique, 4.80 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante toute la nuit, refroidi à 0 °C. La réaction est neutralisée avec une solution aqueuse de 10% de Na₂SO₃ et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec le dichlorométhane et les phases organiques combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (40-50-100% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'époxyde **26** (143.3 mg, 60%) en tant qu'une huile incolore: R_f 0.34 (50% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = +17.1 (c 0.63, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.50-4.05 (m, 2H, H-8_{ax} + H-4), 3.77 (br s, 1H, H-5), 3.50-3.26 (m, 2H, H-6, H-7), 3.03 (br d, J = 14.3 Hz, 1H, H-8_{eq}), 2.70 (br s, 1H, OH), 1.58-1.17 (m, 4H, H-2, H-3), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 (t, J = 6.4 Hz, 3H, H-1); RMN ¹H (C₆D₆, 70 °C, 400 MHz) δ 4.39-4.11 (m,

3H OH, H-4, H-8_{ax}), 3.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5), 2.90 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, H_{époxyde}), 2.68-2.65 (m, 1H, H_{époxyde}), 2.62 (d, $J = 15.4$ Hz 1H, C-8_{eq}) 1.41 (s, 9H (CH₃)₃C), 1.6-0.82 (m, 4H, H-2, H-3), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-1); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.4 (C, CO), 80.4 (C, C(CH₃)₃), 65.2 (CH, C-5), 55.2 (s br, CH, C-4), 52.2 (CH, C_{époxyde}), 51.0 (CH, C_{époxyde}), 37.0 (s br, CH₂, C-8), 31.0 (CH₂, C-3), 28.5 (3CH₃, C(CH₃)₃), 18.8 (CH₂, C-2), 13.9 (CH₃, C-1); RMN ¹³C (C₆D₆, 70 °C, 75 MHz) δ 156.7 (C, CO), 80.1 (C, C(CH₃)₃), 65.8 (CH, C-5), 55.7 (CH, C-4), 52.1 (CH, C_{époxyde}), 51.4 (CH, (CH, C_{époxyde}), 37.8 (CH₂, C-8), 31.6 (CH₂, C-3), 28.8 (3CH₃, C(CH₃)₃), 19.4 (CH₂, C-2), 14.1 (CH₃, C-1); FTIR (film) 3448, 2964, 2932, 2874, 1682, 1413, 1393, 1366, 1245, 1172, 1151, 1122, 1067, 909, 872, 728 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₁₃H₂₃NO₄ [M+Na]⁺: 280.1519, trouvé 280.1516.

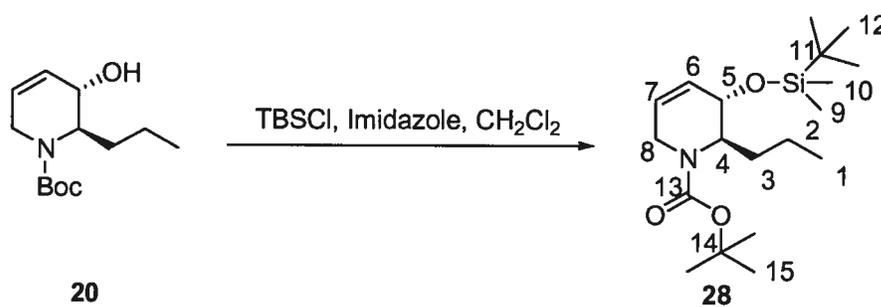
(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-Trihydroxy-2-propylpipéridinium trifluoroacétatique (27).



L'époxyde **26** (20.7 mg, 0.080 mmol) est solubilisé avec 3 mL d'une solution d'acide trifluoroacétique et d'eau (1:1). Le mélange est agité à température ambiante 4 jours, évaporée sous pression réduite et séchée sous la pompe mécanique pour obtenir le triol **27** (21,9 mg, 100%) en tant qu'une huile incolore qui peut être utilisée sans aucune purification: $[\alpha]_D^{20} = +19.9$ (c 13.0, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.99-3.94 (m, 1H, H-7), 3.88 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 3.32-3.29 (m, 1H, H-8_{eq}), 3.22-3.16 (m, 1H, H-4), 3.05 (dd, $J = 12.8$ Hz, 2.6 Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.99-1.93 (m, 1H, H-3) 1.61-1.41 (m, 3H, H-3, H-2), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 70.7 (CH, C-6), 68.7 (CH, C-5), 67.0 (CH, C-7), 56.7 (CH, C-4), 46.2 (CH₂, C-8), 33.0 (CH₂, C-3), 19.8 (CH₂, C-2), 14.4 (CH₃, C-1); RMN ¹⁹F (CD₃OD, 282 MHz) δ -78.6 (s br); FTIR (film) 3333, 2968, 2880, 2942, 1664, 1435, 1185, 1134,

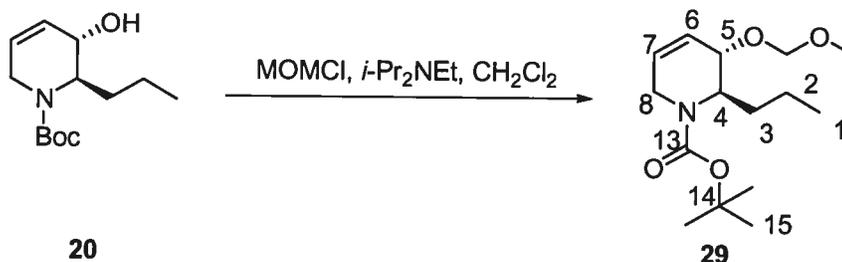
1079, 1025, 977, 840, 900, 723 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_3\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.1281, trouvé 176.1288.

***tert*-Butyl (2*R*,3*S*)-3-{{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-propyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (28).**



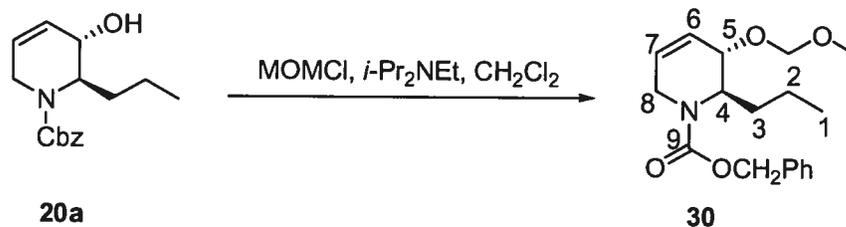
L'alcool **20** (177.4 mg, 0.74 mmol) est solubilisé dans le dichlorométhane (12 mL) et l'imidazole (130 mg, 1.91 mmol) est ajouté suivi du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (150 mg, 1.00 mmol) et du 4-(diméthylamino)-pyridine (10 mg). Le mélange est agité à température ambiante 5 heures et une solution saturée de NaHCO_3 est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir **28** (177 mg, 76%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.51 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +41.9$ (c 1.14, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.80 (br d, $J = 10.5$ Hz, 2H, H-6, H-7), 4.55-4.17 (m, 2H, H-4, H-8_{ax}), 3.91 (br s, 1H, H-5), 3.41, (br d, $J = 24.3$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 1.45 (s, 9H, H-15), 1.45-1.15 (m, 4H, H-2, H-3), 0.89 (s, 12H, H-12, H-1), 0.11 (s, 6H, H-9, H-10); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.0 (C, C-13), 127.8 (CH, C-7), 125.2 (CH, C-6), 79.7 (C, C-14), 68.1 (CH, C-5), 57.0 (CH, C-4), 39.4 (CH_2 , C-8), 32.4 (CH_2 , C-3), 28.8 (3 CH_3 , C-15), 26.3 (3 CH_3 , C-12), 18.7 (C, C-11), 14.4 (CH_3 , C-1), -4.0 (CH_3 , C-9), -4.1 (CH_3 , C-10); FTIR (film) 2957, 2929, 2857, 1658, 1413, 1391, 1364, 1249, 1230, 1175, 1133, 1079, 1056, 866, 825, 774, 733, 660 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 356.6, trouvé 256.2 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

tert-Butyl (2*R*,3*S*)-3-(méthoxyméthoxy)-2-propyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**29**).

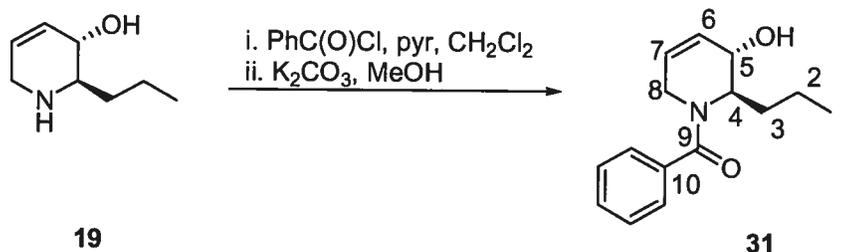


À une solution de l'alcool allylique **20** (70 mg, 0.23 mmol) dans le dichlorométhane (4.0 mL) sont ajoutés la *N,N*-diisopropyléthylamine (120 μ L, 0.69 mmol) et le chlorure de méthoxyméthyle (66 μ L, 0.88 mmol). La réaction est agitée à température ambiante toute la nuit, neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de NaHCO_3 et diluée avec du CH_2Cl_2 . Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane et les phases combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (1:9; 2:8 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'alcool protégé **29** (32 mg, 38%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.28 (20% EtOAc/Hexane); $[\alpha]_D^{20} = +34.2$ (c 0.87, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.97-5.84 (m, 2H, $\text{H}_{\text{alcène}}$), 4.71 (dd, $J = 27.7, 6.9$ Hz, 2H, CH_2OMe), 4.50-4.25 (m, 2H, H-4, H-8_{eq}), 3.87 (br d, $J = 25.6$ Hz, 1H, H-5), 3.46 (dd, $J = 32.3, 18.3$ Hz, 1H, H-8_{ax}), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 1.61-1.23 (m, 4H, H-2, H-3), 1.46 (s, 9H, H-15), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-1); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.7 + 155.6 (C, CO), 129.4 + 128.9 (CH, $\text{C}_{\text{alcène}}$), 123.0 + 122.6 (CH, $\text{C}_{\text{alcène}}$), 95.0 (CH_2 , OCH_2OMe), 79.7 (C, C-14), 71.4 + 70.6 (CH, C-5), 55.7 (CH_3 , OCH_3), 53.2 + 52.2 (CH, C-4), 40.6 + 39.4 (CH_2 , C-8), 32.2 (CH_2 , C-3), 28.6 + 28.2 (3 CH_3 , C-15), 19.8 + 19.7 (CH_2 , C-2), 14.2 + 14.1 (CH_3 , C-1), *les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique*; FTIR (film) 2958, 2931, 1691, 1660, 1453, 1412, 1364, 1320, 1248, 1231, 1171, 1149, 1132, 1115, 1096, 1033, 956, 913, 864, 767 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ (M - Boc + H) $^+$: 184.2, trouvé 184.2.

**Benzyl (2*S*,3*R*)-3-(méthoxyméthoxy)-2-propyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-
carboxylate (**30**).**



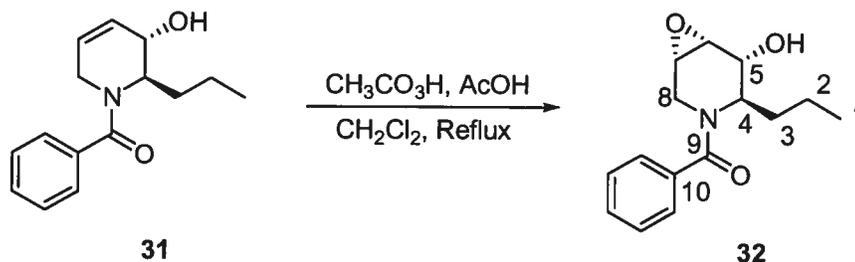
À une solution de l'alcool allylique **20a** (71.8 mg, 0.26 mmol) dans le dichlorométhane (1.5 mL) sont ajoutés la *N,N*-diisopropyléthylamine (230 μ L, 1.3 mmol) et le chlorure de méthoxyméthyle (50 μ L, 0.65 mmol). La réaction est agitée à température ambiante toute la nuit, neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de NaHCO₃ et diluée avec du CH₂Cl₂. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH₂Cl₂ et les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (1:9; 3:7 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'alcool protégé **30** (50.6 mg, 61%) sous forme d'une huile incolore: *R*_f 0.36 (30% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = +41.9 (*c* 1.06, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40-7.28 (m, 5H, Ph), 5.97-5.85 (m, 2H, H_{alcène}), 5.17 (qn, *J* = 17.6 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.74 (dd, *J* = 33.2, 7.0 Hz, 1H, CH₂OMe), 4.53 (dd, *J* = 17.5, 6.9 Hz, 1H, CH₂OMe), 4.53 (*dt*, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H, H-4), 4.46-4.38 (m, 2H, H-4, H-8_{eq}), 3.92 (dd, *J* = 17.9, 5.4 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, *J* = 17.9, 6.8 Hz, 1H, H-8_{ax}), 3.41 + 3.30 (s, 3H, OCH₃), 1.48-1.26 (m, 4H, H-2, H-3), 0.93 (*t*, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-1), 0.88 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1), *les signaux du ratamère minoritaire sont écrits en italique*; RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.2 + 156.1 (C, CO), 137.0 + 136.9 (C, Ph), 129.0 + 128.7 + 128.6 + 128.4 + 128.1 (12CH, Ph, C-6, C-7) 123.1 + 122.8 (CH, C_{alcène}), 95.8 + 95.1 (CH₂, OCH₂OMe), 71.3 + 70.7 (CH, C-5), 67.3 + 67.2 (CH₂, OCH₂Ph), 55.7 + 55.6 (CH₃, OCH₃), 53.9 + 53.3 (CH, C-4), 40.2 + 40.1 (CH₂, C-8), 32.2 + 32.1 (CH₂, C-3), 19.9 + 19.7 (CH₂, C-2), 14.2 + 14.1 (CH₃, C-1). *Les signaux du ratamère minoritaire sont écrits en italique*; FTIR (film) 2932, 1697, 1454, 1421, 1316, 1228, 1148, 1096, 1034, 957, 915, 765, 699, 632 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₁₈H₂₆NO₄ (M + H)⁺ : 320.2, trouvé 320.3.

(2*R*,3*S*)-1-Benzoyl-2-propyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (31).

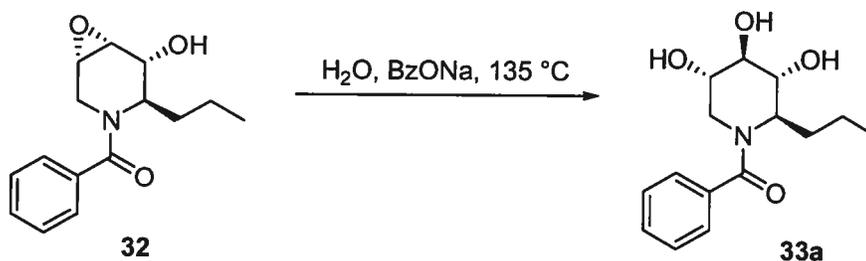
À une solution de la pipéridine **19** (210 mg, 1.49 mmol) dans le CH₂Cl₂ (16 mL) sont ajoutés la pyridine (365 µL, 4.47 mmol) et le chlorure de benzoyle (518 µL, 4.46 mmol). Le mélange est agité à température ambiante 3 heures, puis le MeOH (16 mL) et le carbonate de potassium (3.57 g, 25.8 mmol) sont ajoutés. La réaction est agitée à température ambiante toute la nuit, évaporé sous pression réduite et dilué avec le CH₂Cl₂ et une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec le CH₂Cl₂. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄ anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (3:7; 1:1; 7:3 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir le benzamide **31** (358 mg, 98%) sous forme d'une huile jaune pâle: R_f 0.24 (50% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = -18.9 (c 2.56, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59-7.48 (m, 2H, Ph), 7.41-7.25 (m, 3H, Ph), 5.91-5.82 (m, 2H, H-6, H-7), 5.67-5.63 (*m*, 2H, H-6, H-7), 4.95-4.92 (*m*, 2H, H-8), 4.70 (dd, *J* = 19.1, 2.2 Hz, 1H, H-8_{eq}), 4.04-3.88 (m, 1H, H-4), 3.81 (s, 1H, H-5), 3.67 (*d*, *J* = 19.1 Hz, 1H, H-8), 3.48 (d + br s, *J* = 19.8 Hz, 2H, H-8_{ax}, OH), 1.44-1.33 (m, 2H, H-2, H-3), 1.19-1.00 (m, 2H, H-2, H-3, *H-2*, *H-3*), 0.91 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.67 (*t*, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.8 + 172.2 (C, CO), 136.1 + 135.9 (C, Ph), 129.9 + 129.4 (CH, Ph), 128.4 (*CH*, Ph), 128.2 + 127.7 (7CH, Ph), 127.2 + 126.6 (CH, C_{alcène}), 126.0 + 125.1, (CH, C_{alcène}); 66.9 (CH, C-5), 59.5 + 54.2 (CH, C-4), 44.0 + 39.0 (CH₂, C-8), 32.3 + 31.1 (CH₂, C-3), 19.9 + 19.4 (CH₂, C-2), 14.0 + 13.9 (CH₃, C-1), les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique; FTIR (film) 3368, 2957, 2930,

2872, 1608, 1574, 1428, 1372, 1248, 1070, 1029, 994, 729, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1489, trouvé 246.1498.

(1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-Benzoyl-4-propyl-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol (32).

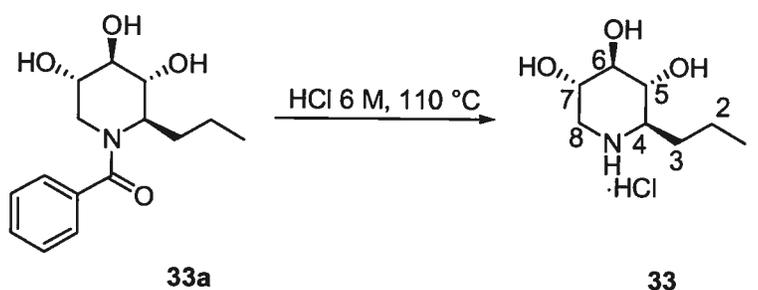


À une solution de l'alcool allylique **31** (252 mg, 1.03 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL) est l'acide peracétique (32% (p/p) dans l'acide acétique 5.5 mL, 25.7 mmol). La réaction est chauffée à reflux 14 heures, refroidie à 0 °C et neutralisée avec une solution aqueuse de Na_2SO_3 saturée. Le mélange est dilué avec du CH_2Cl_2 , les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH_2Cl_2 . Les phases combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (1:1; 7:3 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'époxyde **32** (222 mg, 83%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.20 (60% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -22.7$ (c 0.66, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.48-7.37 (m, 5H, Ph), 4.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-4), 4.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 3.98 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-8), 3.89-3.76 (m, 3H, H-5, H-4, H-5), 3.57-3.46 (m, 2H, H_{époxyde}), 3.40 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-8), 3.27 (br s, 1H, H_{époxyde}), 3.17 (br d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-8), 2.90-2.60 (br s, 1H, OH), 1.58-1.04 (m, 4H, H-2, H-3, H-2, H-3), 1.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-1), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-1); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.1 + 173.5 (C, CO), 135.8 + 135.7 (C, Ph), 130.2 + 129.8 (CH, Ph), 128.7 + 128.4 (2CH, Ph), 128.0 + 127.7 (2CH, Ph), 66.2 + 64.9 (CH, C-5), 58.2 + 53.3 (CH, C-4), 52.5 + 52.0 (CH, C_{époxyde}), 51.4 + 51.0 (CH, C_{époxyde}), 41.4 + 36.0 (CH₂, C-8), 31.6 + 31.1 (CH₂, C-3), 19.6 + 18.8 (CH₂, C-2), 14.0 (CH₃, C-1), les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique; FTIR (film) 3408, 2958, 2931, 2871, 1622, 1576, 1421, 1374, 1267, 1067, 1018, 864, 730, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.1440, trouvé 262.1445.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-Benzoyl-2-propylpiperidine-3,4,5-triol (33a).

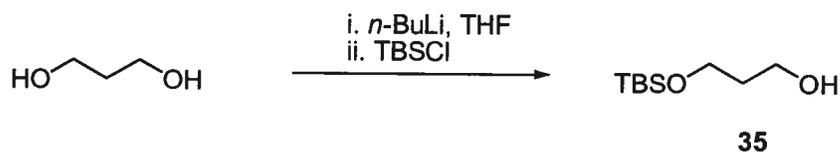
À une solution de l'époxyde **32** (21.6 mg, 0.0827 mmol) dans l'eau (0.9 mL) est ajouté le benzoate de sodium (6 mg, 0.0413 mmol). Le mélange est chauffé à 135 °C durant 39 heures, refroidi à température ambiante et dilué avec de l'AcOEt. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite 5 fois avec de l'AcOEt et les phases sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié chromatographie éclair sur gel de silice (1:1; 1:0 EtOAc/hexanes, 10% MeOH/dichlorométhane) afin d'obtenir le triol **33a** (18.1 mg, 79%) sous forme d'un solide blanc gommeux: P_f 44-46 °C; R_f 0.14 (100% EtOAc; [α]_D²⁰ = -22.1 (c 0.96, CHCl₃); RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.40 (s, 5H), 5.62-4.20 (m, 4H), 3.60-3.35 (m, 4H), 1.83 (br s, 1H), 1.57 (br s, 1H), 1.29-0.80 (m, 5H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ 171.1, 137.0, 128.9, 128.1 (2C), 127.3 (2C), 75.5, 70.8, 69.9, 69.1, 63.1, 31.6, 19.2, 13.9; FTIR (film) 3306, 2929, 1598, 1447, 1067 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₁₅H₂₂NO₄ (M + H)⁺: 280.2, trouvé 280.2.

Chlorure de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihydroxy-2-propylpiperidinium (33).



Le triol **33a** (18.1 mg, 0.064 mmol) est solubilisé avec une solution aqueuse de HCl 6M (4 mL). Le mélange est chauffé à reflux 48 heures, refroidi à température ambiante et évaporé sous pression réduite afin d'obtenir la pipéridine·HCl **33** (16.7 mg, 95%) sous forme d'un solide huileux: $[\alpha]_D^{20} = +22.5$ (*c* 0.80, CH₃OH); RMN ¹H (D₂O, 500 MHz) δ 3.75-3.68 (m, 1H, H-7), 3.42-3.36 (m, 3H, H-5, H-6, H-8_{eq}), 3.05 (dt, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H, H-4), 2.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.91-1.86 (m, 1H, H-3), 1.58-1.36 (m, 2H, H-2, H-3), 1.33-1.29 (m, 1H, H-2), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-1); RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) δ 76.8 (CH, C-6), 71.9 (CH, C-5), 67.5 (CH, C-7), 59.6 (C-4), 46.8 (CH₂, C-8), 31.6 (CH₂, C-3), 18.3 (CH₂, C-2), 13.8 (CH₃, C-1); FTIR (film) 3349, 2963, 1629, 1436, 1089, 1027, 885 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₈H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 176.1281, trouvé 176.1285.

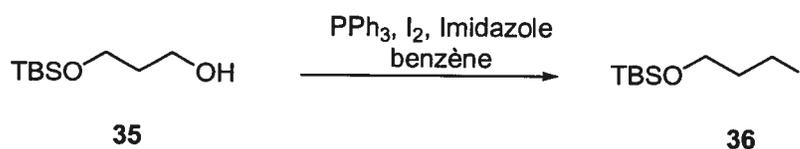
3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-propan-1-ol¹³⁵ (35).



À une solution de 1,3-propanediol (1.1364 g, 14.9 mmol) dans le THF (30 mL) à -78 °C est ajoutée goutte-à-goutte 8.6 mL d'une solution de 1.64 M de n-butyllithium dans l'hexane. La solution est réchauffée et agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis le chlorure de *tert*-butyldimethylsilyle est ajouté. La réaction est agitée à température

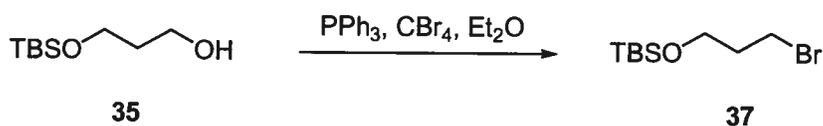
ambiante 3 heures, neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du MgSO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (10-30% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir **35** (2.5574 g, 99%) sous forme d'une huile incolore: P_b 94 °C (10-15 mm de Hg); R_f 0.24 (30% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.85 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H, CH_2OTBS), 3.82 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 2.70-2.40 (br s, 1H, CH_2OH), 1.79 (qn, $J = 11.1, 5.5\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

(3-Iodo-propoxy)-*tert*-butyl-dimethylsilane¹³⁶ (**36**).

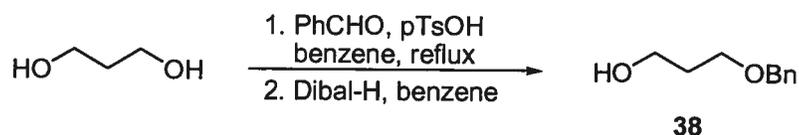


À une solution de **35** (308 mg, 1.62 mmol) dans le benzène (10 mL) à 0 °C sont ajoutés respectivement l'imidazole (276 mg, 2.50 mmol), la triphénylphosphine (1.07 g, 2.51 mmol) et l'iode (822 mg, 3.24 mmol). La réaction est agitée 1,5 heure à 0-4 °C, puis 5 heures à température ambiante. La réaction est neutralisée avec une solution aqueuse saturée de Na_2SO_3 jusqu'à ce que la coloration jaune disparaisse. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl , séchée avec du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% EtOAc/hexanes) pour obtenir **36** (341 mg, 70%) sous forme d'une huile incolore: P_b 104 °C (10-15 mm de Hg); R_f 0.78 (10% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.68 (t, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H, CH_2OTBS), 3.29 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H, CH_2I), 2.00 (qn, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

¹³⁵ Préparée à partir de cette procédure: Roush, W. R.; Gillis, H. R.; Essinfeld, A. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4674-4682.

(3-Bromo-propoxy)-tert-butyl-dimethylsilane¹³⁷ (37).

À une solution de triphénylphosphine (997 mg, 3.80 mmol) dans l'éther (4 mL) à 0 °C est ajouté le tétrabromure de carbone (1.26 g, 3.80 mmol). Le mélange est agité durant 30 minutes, puis une solution de **35** (313 mg, 1.65 mmol) dans l'Et₂O (4 mL) est ajoutée et la réaction est chauffée à reflux 1 heure, puis refroidit à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout dans l'hexanes et le CH₂Cl₂, puis filtré sur une petite colonne de gel de silice qui est lavée avec de l'hexanes et du CH₂Cl₂. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir **37** (389 mg, 94%) sous forme d'une huile incolore: P_b 42-45 °C (10-15 mm de Hg); R_f 0.87 (10% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂OTBS), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂Br), 2.04 (qn, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

3-(Benzyloxy)-propan-1-ol¹³⁸ (38).

Le 1,3-propanediol (33.5 g, 0.44 mol) est solubilisé dans le benzène (250 mL) et la benzaldéhyde (44 mL, 0.44 mol) est ajoutée suivi du de l'acide *p*-toluenesulfonique monohydrate (296 mg, 0.0016 mol). La réaction est chauffée à reflux (2 heures) jusqu'à ce que la quantité théorique d'eau (7 mL) soit récupérée avec un extracteur Dean-Stark. Le

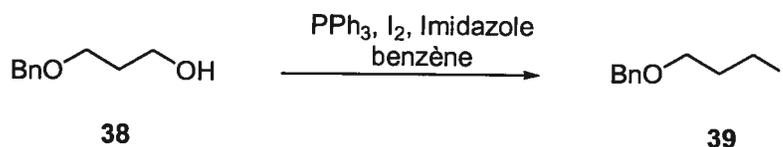
¹³⁶ Préparé selon la procédure suivante: Anan, H.; Seki, N.; Noshiro, O.; Honda, K.; Yasumuro, K.; Ozasa, T.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10849-10860.

¹³⁷ Préparé à partir de cette procédure: Charette, A. B.; Grenon, M. Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

¹³⁸ Martinelli, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5065-5073.

mélange est refroidi à température ambiante et le NaHCO_3 (500mg) est ajouté, filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans le benzène (200 mL), la solution est refroidie à 0 °C et le Dibal-H (85 mL, 0.48 mol) est ajouté goutte-à-goutte par canulation. Le mélange est agité à température ambiante toute la nuit, refroidi à 0 °C, neutralisé par l'ajout de méthanol (60 mL), d'eau (50 mL) *très exothermique!* et agité 2 heures à température ambiante (formation d'un solide blanc). Les sels sont filtrés sur une petite colonne de celite, lavés avec du benzène et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est distillé sous pression réduite afin d'obtenir l'alcool **38** (60.5 g, 83%, 2 étapes) sous forme d'une huile incolore: P_b 103-105 °C (0.5 mm de Hg); R_f 0.41 (50% EtOAc/hexanes); RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32-7.19 (m, 5H, Ph), 4.46 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2OBn), 2.14 (br s, 1H, CH_2OH), 1.81 (qn, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

2[(3-Iodopropoxy)methyl]benzene¹³⁹ (39).

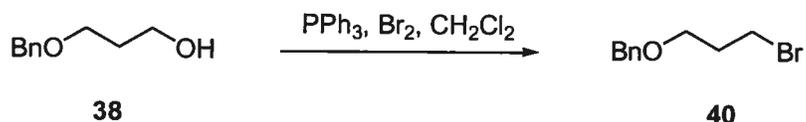


À une solution de **38** (5.0149 g, 30.2 mmol) dans le benzène (200 mL) sont ajoutés respectivement l'imidazole (3.08 g, 45.3 mmol), la triphénylphosphine (11.91 g, 45.3 mmol) et l'iode (10.15 g, 40.0 mmol). La réaction est agitée à température ambiante 15 heures et chauffée à reflux 1 heure. La réaction est neutralisée avec une solution aqueuse saturée de Na_2SO_3 jusqu'à ce que la coloration jaune disparaisse. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl , séchée avec du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur une petite colonne de gel de silice (10% EtOAc/hexanes) pour obtenir **39** (5.98 g, 72%) sous forme

¹³⁹ Préparé selon la procédure suivante: Anan, H.; Seki, N.; Noshiro, O.; Honda, K.; Yasumuro, K.; Ozasa, T. Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10849-10860.

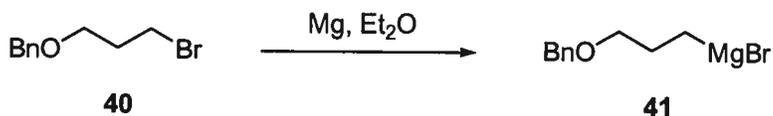
d'huile incolore: P_b 110-112 °C (0.5 mm Hg); R_f 0.52 (10% EtOAc/hexanes); RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30-7.21 (m, 5H, Ph), 4.45 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂l), 2.02 (qn, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂).

[(3-Bromopropoxy)methyl]benzene¹⁴⁰ (40).



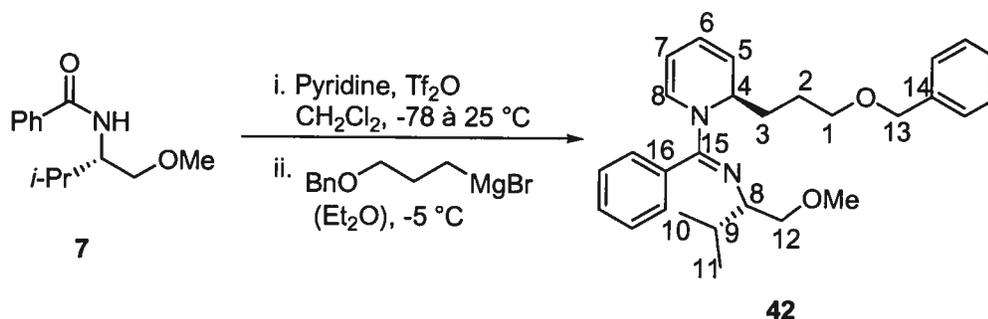
À une solution de triphénylphosphine (20.14 g, 76.8 mmol) dans le dichlorométhane (780 mL) à 0 °C est ajouté goutte-à-goutte le brome (3.6 mL, 69.8 mmol). La réaction est agitée 20 minutes, puis l'imidazole (4.75 g, 69.8 mmol) est ajouté suivi d'une solution de l'alcool **38** (11.59 g, 69.8 mmol) dans le dichlorométhane (75 mL). La réaction est agitée 1 heure à 0 °C, puis toute la nuit (14 heures) à température ambiante et neutralisée par l'addition d'eau (150 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées avec du MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur une petite colonne de gel de sicile (20% EtOAc/hexanes) et distillé sous pression réduite pour obtenir **40** (15.20 g, 95%) sous forme d'huile incolore: P_b 92-93 °C (0.5 mm Hg); R_f 0.49 (10% EtOAc/hexanes); RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39-7.31 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂Br), 2.16 (qn, J = 12.3, 6.0 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂).

Bromure de 3-(benzyloxy)propylmagnésium¹⁴¹ (41).



À une suspension de magnésium (1.75 g, 71.7 mmol) dans l'éther (10 mL) contenant 1 cristal d'iode est ajouté 2 mL d'une solution de [(3-bromopropoxy)méthyl]benzène **40** (10.95 g, 47.78 mmol) dans l'éther (35 mL). Lorsque la couleur orange disparaît, le reste de la solution de [(3-bromopropoxy)méthyl]benzène dans l'éther est ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange est chauffé à 38 °C durant 30 minutes, refroidi à température ambiante et l'excès de magnésium est décanté. La solution est titrée¹³⁰ afin d'obtenir une solution 0.57M de bromure de (3-benzyloxy)propylmagnésium dans l'Et₂O.

***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-[3-(Benzyloxy)propyl]pyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (42).**



¹⁴⁰ Préparée à partir de la procédure suivante: Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410-6424.

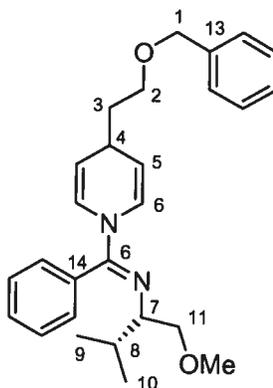
¹⁴¹ Préparé selon la procédure suivante: Kende, A. S.; Hernando, J. I. N.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, *58*, 61-74.

À une solution de l'amide **7** (867 mg, 3.92 mmol) et de pyridine (960 μL , 11.8 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée goutte-à-goutte l'anhydride triflique (780 μL , 4.70 mmol). La réaction est réchauffée à température ambiante et agitée 2 heures, refroidie à $-5\text{ }^\circ\text{C}$ (bain acétone-glace) et une solution de bromure de 3-(benzyloxy)-propylmagnésium **41** (fraîchement préparé, 15.7 mL, 0.55 M dans Et_2O) est ajoutée goutte-à-goutte à l'aide d'une pompe seringue. La réaction est agitée 3 heures et neutralisée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec le dichlorométhane, basifiée avec une solution aqueuse de NaOH 10M (0.5 mL) et extraite 3 fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une petite colonne de gel de silice (15% EtOAc /hexanes), évaporé sous pression réduite et le résidu¹⁴² est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc /hexanes) pour obtenir une **42** (1.108 g, 65%) en tant qu'une huile jaune pâle et une seconde fraction qui contient **42a** en tant qu'une huile jaune pâle (280 mg, 17%): R_f 0.20 (10 % AcOEt /hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -534$ (c 0.635, CHCl_3); RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph), 7.36-7.34 (m, 2H, Ph), 7.22-6.97 (m, 7H, Ph), 6.02 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-8), 5.88 (dd, $J = 9.5, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 5.70 (br s, 1H, H-4), 5.50 (dd, $J = 9.5, 5.2$ Hz, 1H, H-5), 4.82 (ddd, $J = 8.7, 5.1, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 4.40 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.59-3.37 (m, 4H, H-1; H-12), 3.22-3.18 (m, 1H, H-8), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 1.99-1.91 (m, 4H, H-2; H-3), 1.84-1.69 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 158.0 (C, C-15), 140.0 (C, C-14), 134.0 (C, C-16), 130.0 (2CH, Ph), 129.6 (CH, C-8), 129.0 (2CH, Ph), 128.9 (3CH, Ph), 128.8 (3CH, Ph), 127.8 (CH, C-6), 120.8 (CH, C-5), 102.3 (CH, C-7), 76.7 (CH_2 , C-12), 73.3 (CH_2 , C-13), 71.5 (CH_2 , C-1), 64.3 (CH, C-8), 59.2 (CH_3 , CH_3O), 52.2 (CH, C-4), 31.7 (CH, C-9), 30.6 (CH_2 , C-2), 25.9 (CH_2 , C-3), 20.6 (CH_3 , C-11), 19.0 (CH_3 , C-10); FTIR (film) 3033, 2954, 2869, 1627, 1599, 1563, 1445, 1435, 1384, 1364, 1334,

¹⁴² Le ratio de 1,2-dihydropyridine et de 1,4-dihydropyridine est 90:10 par analyse du RMN ^1H du produit brut.

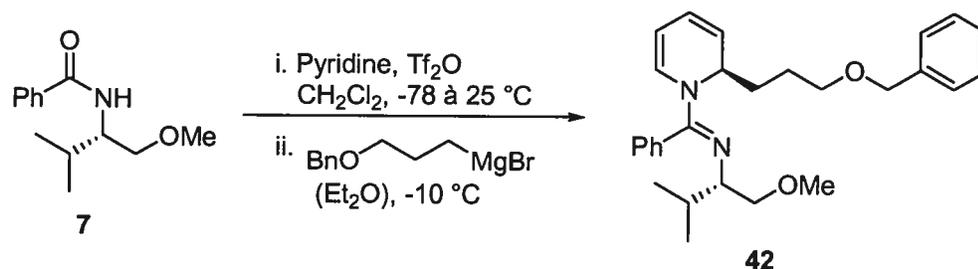
1265,1113,1028, 976, 699, 631 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 433.2850, trouvé 433.2853.

Il a été aussi isolé le *N*-[(1*E*)-[4-[3-(Benzyloxy)propyl]pyridin-1(4*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (42a).



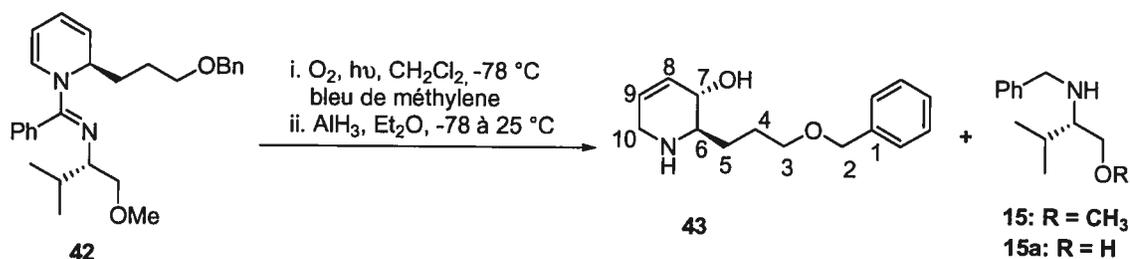
Huile jaune pâle : R_f 0.23 (10 % EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -111$ (c 0.60, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.42-7.27 (m, 10H, Ph), 6.60 (br s, 2H, H-1), 4.60 (br s, 2H, H-2), 4.51 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2OBn), 3.42 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.31 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.08-3.04 (m, 1H, H-3), 2.98 (dt, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H, H-4), 1.73-1.64 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 1.49-1.44 (m, 2H, H-3), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.0 (C, C-12), 138.7 (C, C-14), 132.5 (C, C-13), 129.4 (2CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 127.7 (2CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 125.2 (CH, Ph), 106.8 (2CH, C-5), 75.9 (CH_2 , C-11), 73.0 (CH_2 , C-1), 70.7 (CH_2 , C-2), 63.6 (CH, C-7), 59.0 (CH_3 , CH_3O), 35.6 (CH_2 , C-3), 33.3 (CH, C-4), 31.0 (CH, C-8), 26.1 (CH_2 , C-3), 20.1 (CH_3 , C-10), 18.0 (CH_3 , C-9); FTIR (film) 2869, 1683, 1538, 1613, 1599, 1338, 1304, 1113, 964, 733, 700, 630 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 433.3, trouvé 433.4;

Procédure alternative:



À une solution de l'amide **7** (515.5 mg, 2.32 mmol) et de pyridine (569 μL , 6.98 mmol) dans le dichlorométhane (11.6 mL) à $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée goutte-à-goutte l'anhydride triflique (462 μL , 2.78 mmol). La réaction est réchauffée à température ambiante et agitée 2 heures, refroidie à $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ à l'aide d'un cryostat et une solution de bromure de 3-(benzyloxy)propylmagnésium **41** (fraîchement préparée, 8.3 mL, 0.67 M dans Et_2O) est ajoutée goutte-à-goutte à l'aide d'une pompe seringue sur une période de 1 heure. La réaction est agitée toute la nuit et neutralisée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec le dichlorométhane, basifiée avec une solution aqueuse de NaOH 1M et extraite 3 fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une petite colonne de gel de silice (15% EtOAc /hexanes), évaporé sous pression réduite et le résidu¹⁴³ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc /hexanes) pour obtenir **42** (702.8 mg, 70%) sous forme d'une huile jaune pâle.

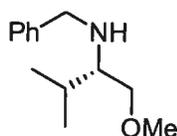
¹⁴³ Le ratio de 1,2-dihydropyridine et de 1,4-dihydropyridine est 84:16 par analyse du RMN ^1H du produit brut.

(2*R*,3*S*)-2-[3-(Benzyloxy)propyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (43).

À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (3.26 g, 85.9 mmol) dans l'éther (90 mL) refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (3.81 g dans 70 mL d'éther, 28.6 mmol) et la suspension est agitée pendant 45 minutes. Dans un autre ballon est chargé la dihydropyridine **42** (3.10 g, 7.16 mmol) et le bleu de méthylène (400 mg, 1.07 mmol), qui sont solubilisés dans le dichlorométhane (800 mL). La solution est refroidie à -78 °C, une aiguille connectée à une bonbonne d'oxygène est placée pour buller dans la solution et une aiguille de sortie d'oxygène. Deux lampes UV (OSRAM Ultra-Vitalux 300W, 230V et General Electric sunlamp, 275W, 110-125V) sont installées à environ 10 cm du ballon contenant la dihydropyridine et la solution est irradiée à -78 °C (la température interne s'élève sensiblement jusqu'à -65 °C environ), sous un débit constant d'oxygène. Après 2 heures, la lampe est déconnectée et la complétion de la réaction est confirmée par la disparition de la dihydropyridine par CCM. La suspension d'alane est alors refroidie à -78 °C et la solution d'endoperoxyde à -78 °C est transférée sur la suspension d'alane par canule. Le mélange est agité à température ambiante toute la nuit et la réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique à 0 °C d'éther (200 mL), d'une solution de tartrate de sodium potassium saturée (200 mL), puis agité fortement pendant 3 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec l'éther, 3 fois avec le dichlorométhane et la phase organique combinée est séchée avec du Na₂SO₄. La suspension bleue est décolorée par traitement au charbon activé, la celite est ajoutée pour aider la filtration. Le mélange est filtré sur une petite colonne de celite et évaporé sous pression réduite. Le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-20%

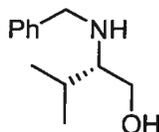
MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **43** (1.381 g, 78%) en tant qu'un solide jaune pâle: P_f 70-72 °C; R_f 0.16 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +39.6 (c 0.45, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 5.79 (dq, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H-8), 5.72 (dq, 1H, J = 4.1, 1.9 Hz, H-9), 4.51 (s, 2H, H-2), 3.84 (dt, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H, H-7), 3.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-3), 3.28 (dq, J = 17.6, 2.7 Hz, 1H, H-10_{ax}), 3.25 (qnd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H, H-10_{eq}), 2.51 (td, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H, H-6) 1.96-1.89 (m, 1H, H-5), 1.86-1.66 (m, 2H, H-4), 1.51-1.43 (m, 1H, H-5); RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ 140.0 (C, C-1), 131.2 (CH, C-9), 129.5 (2CH, Ph), 129.1 (2CH, Ph), 128.8 (2CH, Ph), 128.6 (CH, C-8), 74.08 (CH₂, C-2), 71.7 (CH₂, C-3), 69.8 (CH, C-7), 60.6 (CH, C-6), 45.4 (CH₂, C-10), 30.9 (CH₂, C-4), 27.3 (CH₂, C-5); FTIR (film) 3295, 3065, 3030, 2944, 2884, 2813, 2854, 2854, 2813, 1452, 1363, 1300, 1291, 1258, 1199, 1100, 1073, 1045, 1026, 1010, 928, 745, 733, 695 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₁₅H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 248.1651, trouvé 248.1653.

Du même mélange réactionnel, il a été aussi isolé 0.90 g, 60% de *N*-Benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (**15**).¹³³



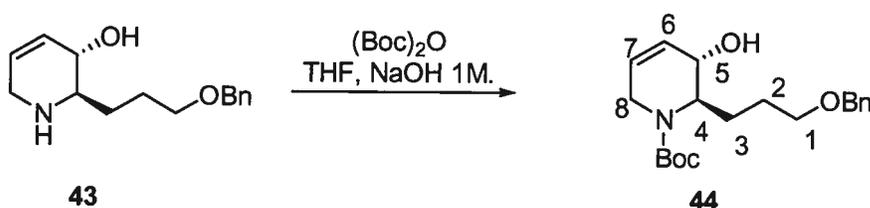
Huile jaune: R_f 0.41 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -6.3 (c 1.38, CHCl₃), (lit: -5.9 (c 1.0, MeOH));^{133a} RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.27 (m, 5H, Ph), 3.86 (s, 2H, PhCH₂N), 3.46 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.37-3.34 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (dt, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H, NHCH), 1.93-1.38 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

Il a été aussi isolé 410 mg, 30% de (*S*)-2-(Benzylamino)-3-méthylbutan-1-ol (**15a**)¹³⁴ du mélange réactionnel.



Huile jaune pâle: R_f 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +13.6$ (c 0.77, CHCl₃), (lit: +10.9 (c 1.0, CHCl₃));¹³⁴ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38-7.24 (m, 5H, Ph), 3.83 (s, 2H, CH₂NH), 3.67 (dd, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.61 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H, CH₂OH), 2.51 (dt, $J = 6.6, 4.9$ Hz, 1H, HNCH), 1.94-1.89 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

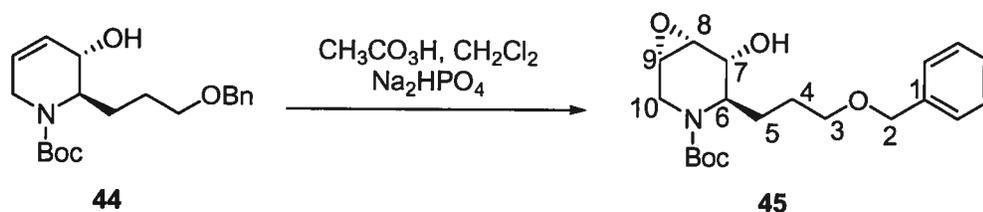
***tert*-Butyl (2*S*,3*R*)-2-[3-(benzyloxy)propyl]-3-hydroxy-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (44).**



La pipéridine **43** (834 mg, 3.37 mmol) est solubilisé dans le THF (30 mL) et une solution aqueuse de NaOH 1M (10.0 mL) est ajoutée suivi du di-*tert*butyldicarbonate (957 mg, 4.39 mmol). Le mélange est agité à température ambiante toute la nuit, puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH₂Cl₂. Les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (3:7; 4:6; 1:1 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir le carbamate **44** (1.114 g, 95%) sous forme d'une huile jaune pâle: R_f 0.25 (50% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +57$ (c 4.09, CHCl₃); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz, 62°C) δ 7.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ph), 7.25-7.15 (m, 3H, Ph), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ph), 5.60-5.57 (m, 1H, H-6), 5.38 (ddd, $J = 10.1, 4.1, 2.2$ Hz, 1H, H-7), 4.50-4.30 (m, 2H, H-4, H-8_{eq}), 4.34 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.67 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-1), 3.28 (dd, $J = 19.3,$

1.9 Hz, 1H, H-8_{ax}) 1.62-1.55 (m, 2H, H-2), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.45-1.22 (m, 3H, H-3 + OH); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.1 (C, CO), 138.6 (C, Ph), 128.5 + 128.4 + 127.7 + 125.3 + 125.1 (7CH, C-6, C-7, Ph), 80.2 (C, (CH₃)₃C), 73.2 + 73.1 (CH₂, OCH₂Ph), 69.9 (CH₂, C-1), 67.0 + 66.7 (CH, C-5), 57.0 + 55.6 (CH, C-4), 40.6 + 39.5 (CH₂, C-8), 28.5 (3CH₃, (CH₃)₃C), 26.7 (CH₂, C-2), 26.3 (CH₂, C-3) *les signaux du rotamère minoritaire sont écrits en italique.*; FTIR (film) 3416, 2974, 2931, 2858, 1687, 1654, 1453, 1412, 1346, 1170, 1126, 1097, 1063, 1028, 733, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₂₀H₃₀NO₄ (M + Na)⁺: 370.1989, trouvé 370.1987.

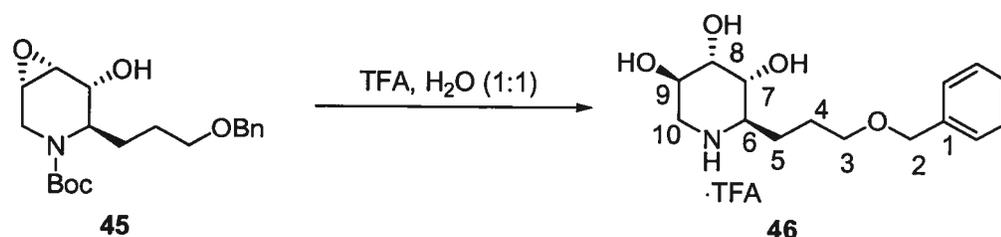
***tert*-Butyl (1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-[3-(benzyloxy)propyl]-5-hydroxy-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (45).**



L'alcool allylique **44** (444 mg, 1.28 mmol) est solubilisé dans le dichlorométhane (15 mL) et la solution est refroidie à 0 °C. Le Na₂HPO₄ (2.11g, 14.9 mmol) est ajoutée suivi de l'acide peracétique (5 mL, 32% dans l'acide acétique, 10.9 mmol) et le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. L'acide peracétique (2 mL, 32% dans l'acide acétique, 4.36 mmol) est ajouté, puis le mélange réactionnel est agité 5 heures, dilué avec le dichlorométhane (40 mL), refroidi à 0 °C et neutralisé avec une solution aqueuse saturée de Na₂SO₃. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite 1 fois avec le dichlorométhane et les phases organiques combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 30-100% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'époxyde **45** (370 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.21 (50% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = +7.9 (c 1.20, CHCl₃); RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz, 65°C) δ 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.20-7.10 (m, 4H,

Ph), 4.33 (s, 2H, H-2), 4.32-4.24 (m, 2H, H-6, H-10_{eq}), 3.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-7), 3.24 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-3), 2.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-8), 2.70 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-10_{ax}), 2.67 (br s, 1H, H-9), 1.44-1.37 (m, 3H, H-4, OH), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.18-1.03 (m, 2H, H-5); RMN ¹³C (C₆D₆, 100 MHz, 65°C) δ 156.7 (C, CO), 139.7 (C, C-1), 128.9 (2CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 80.2 (C, C(CH₃)₃), 73.5 (CH₂, C-2), 70.2 (CH₂, C-3), 66.8 (CH, C-7), 55.9 (s br, CH, C-6), 52.1 (CH, C-9), 51.3 (CH, C-8), 37.7 (CH₂, C-10), 28.8 (3CH₃, C(CH₃)₃), 26.7 (CH₂, C-4), 26.2 (CH₂, C-5); FTIR (film) 2933, 2860, 1737, 1691, 1415, 1366, 1246, 1172, 1151, 1097 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₂₀H₂₉NO₅Na (M + Na)⁺: 386.1937, trouvée 386.1925.

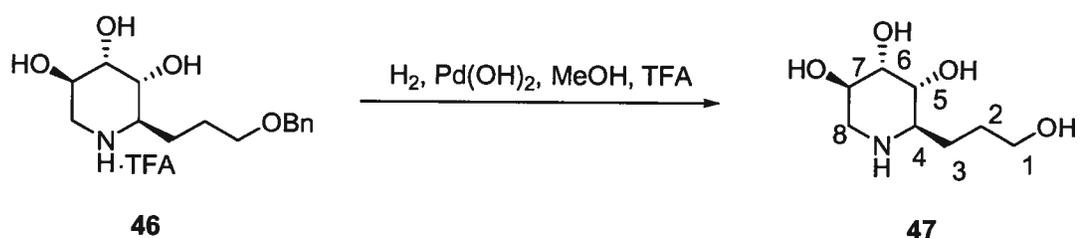
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[3-(Benzyloxy)propyl]pipéridinium trifluoroacétique (46).



L'époxyde **45** (369.5 mg, 1.01 mmol) est solubilisé dans 10 mL d'une solution d'acide trifluoroacétique et d'eau (1:1). Le mélange est agité à température ambiante 2 jours, évaporée sous pression réduite et séchée sous la pompe mécanique pour obtenir le triol **46** (385 mg, 100 %) en tant qu'une huile incolore qui peut être utilisée sans aucune purification: $[\alpha]_D^{20} = +16.2$ (c 0.14, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Ph), 4.96 (s, 2H, H-2), 3.96-3.93 (m, 1H, H-9), 3.87 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-8), 3.78 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H, H-7), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-3), 3.26-3.16 (m, 2H, H-6, H-10_{eq}), 2.92 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1H, H-10_{ax}), 2.21-2.10 (m, 1H, H-3), 1.87-1.61 (m, 3H, H-3, H-4); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 139.5 (CH, C-1), 129.6 (2CH, Ph), 129.2 (2CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 74.2 (CH₂, C-2), 71.1 (CH₂, C-3), 70.7 (CH, C-8), 68.6 (CH, H-7), 67.9 (CH, H-9), 56.8 (CH, C-6), 46.0 (CH₂, C-10), 28.2 (CH₂, C-5), 26.8 (CH₂, C-4); RMN

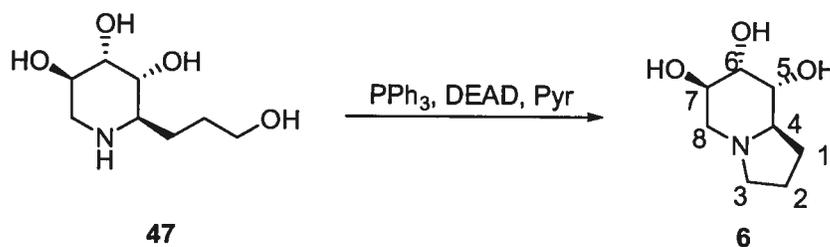
^{19}F (CD_3OD , 282 MHz) δ -78.8; FTIR (film) 3356, 2870, 2537, 1779, 1667, 1435, 1164, 1091 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 282.1700, trouvé 282.1697.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)pipéridine-3,4,5-triol (47).



L'éther benzylique **46** (360 mg, 0.95 mmol) est solubilisé dans le méthanol (5 mL) et l'acide trifluoroacétique (5 mL) est ajouté suivi par le $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (25 mg, 20% p/p sur le charbon). Le mélange est purgé trois fois avec de l'hydrogène et agité toute la nuit sous atmosphère d'hydrogène, puis filtré sur une petite colonne de Celite (100% MeOH) et évaporé sous pression réduite et solubilisé dans le méthanol. Le résidu huileux est purifié par chromatographie échange d'ions (Dowex 50WX8-200, 100-200 mesh, préalablement lavée avec 40 mL d'eau, suivi de 40 mL HCl 1M, suivi de 40 mL d'eau, éluée avec 50 mL d'eau, 100 mL 3% NH_4OH et 100 mL 6% NH_4OH). Les fractions révélant au KMnO_4 sont rassemblées et évaporées sous pression réduite afin d'obtenir **47** (112 mg, 62%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.10 (100% MeOH) $[\alpha]_D^{20} = +15.8$ (c 0.13, CH_3OH); RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 3.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, H-5, H-7), 3.50 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 3H, H-1, H-6), 2.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 2.70-2.62 (m, 2H, H-4, H-8_{ax}), 2.01-2.87 (m, 1H, H-3), 1.61-1.48 (m, 2H, H-2), 1.39-1.28 (m, 1H, H-3); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 72.6 (CH, C-6), 72.1 (CH, CH-OH), 71.4 (CH, CH-OH), 63.3 (CH_2 , C-1), 56.9 (CH, C-4), 46.8 (CH_2 , C-8), 30.1 (CH_2 , C-2), 29.6 (CH_2 , C-3); FTIR (film) 3306, 2928, 2474, 2070, 1064 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc pour $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 192.1230, trouvé 192.1223.

1-Déoxy-6,7-diépicastanospermine (6).

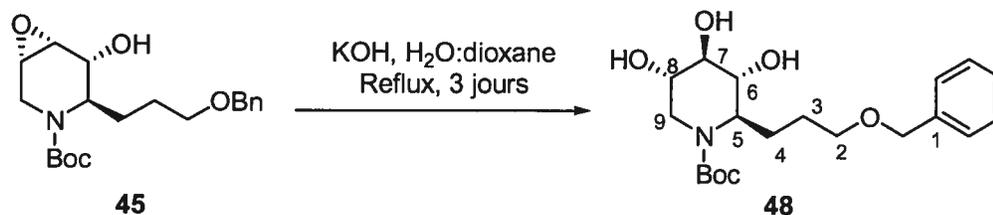


À une solution du tétraol **47** (8 mg, 0.026 mmol) dans la pyridine (1 mL) sont ajoutés la triphénylphosphine (22 mg, 0.0846 mmol) et le diéthylazodicarboxylate (13 μL , 0.0846 mmol). La réaction est agitée à température ambiante 3 jours et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (10-20-100% MeOH/CH₂Cl₂) afin d'obtenir la **1-déoxy-6,7-diépicastanospermine (6)** (2.0 mg, 44%) en tant qu'un solide huileux: R_f 0.10 (50% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +20.0$ (c 0.17, CH₃OH), (lit: -36.5 (c 1.11, MeOH));¹⁴⁴ RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ^{145} 3.91-3.88 (m, 2H, H-6, H-7), 3.61 (dd, $J = 9.8, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 3.00 (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, H-3_{eq}), 2.86 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 2.49 (d, $J = 11.9$ Hz, H-8_{ax}), 2.25 (dt, $J = 10.1, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.18 (q, $J = 9.1$ Hz, H-3_{ax}), 2.10-1.95 (m, 1H, H-1), 1.85-1.63 (m, 2H, H-2), 1.58-1.45 (m, 1H, H-1); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 73.2 (CH, C-5), 72.9 (CH), 71.9 (CH), 63.9 (CH, C-4), 55.1 (CH₂, C-3), 54.2 (CH₂, C-8), 29.8 (CH₂, C-1), 21.8 (CH₂, C-2); FTIR (film) 3296, 2922, 2818, 1591, 1445, 1056 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₈H₁₆NO₃ (M + H)⁺ : 174.2, trouvé 174.2.

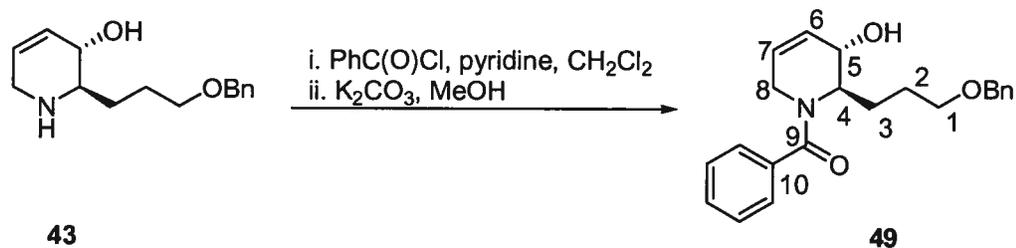
¹⁴⁴ Synthèse de l'énantiomère de la 1-déoxy-6,7-diepicastanospermine: St-Denis, Y.; Chan, T-K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3078-3085.

¹⁴⁵ Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C sont identiques à ceux reportés: Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Lynch, V. *M. J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 276-278.

***tert*-Butyl (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-[3-(benzyloxy)propyl]-3,4,5-trihydroxypipéridine-1-carboxylate (**48**).**



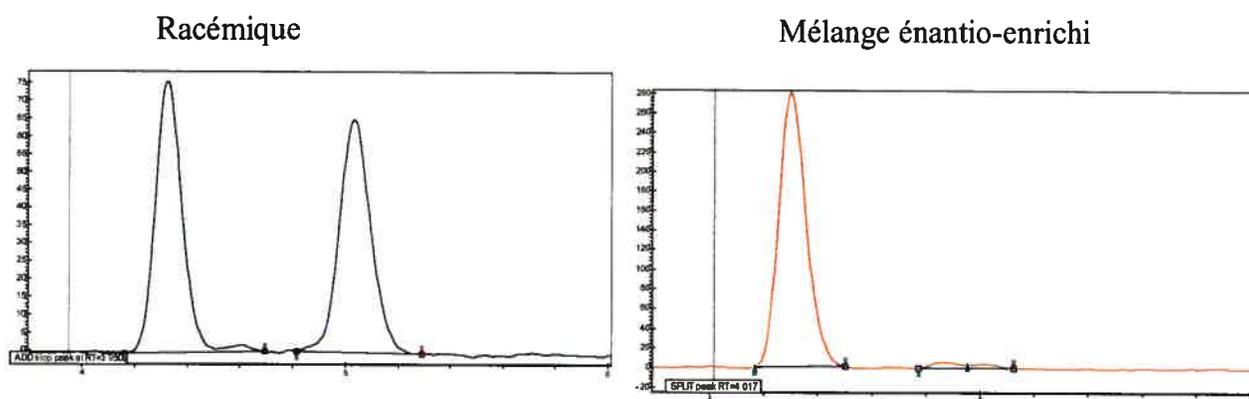
L'époxyde **45** (112.4 mg, 0.31 mmol) est solubilisé dans le dioxane (30 mL) et une solution aqueuse de KOH 0.3M (15 mL, 4.65 mmol) est ajoutée. Le mélange est chauffé à reflux 3 jours, évaporée sous pression réduite et le résidu est partitionné entre l'EtOAc et l'eau. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt et les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 10-100% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'époxyde **45** (15.5 mg, 13%) et le triol **48** (7.4 mg, 3%) sous forme d'une huile jaune pâle: R_f 0.21 (100% AcOEt); $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ (c 0.24, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.22 (d br, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 4.02 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H-9_{eq}), 3.91 (br s, 1H, H-7), 3.78 (br s, 1H, H-8), 3.68 (br s, 1H, H-6), 3.59 (br s, 1H, OH), 3.57-3.45 (m, 2H, H-2), 3.31 (dd, $J = 14.3, 1.7$ Hz, 1H, H-9_{ax}), 2.60 (br s, 1H, OH), 1.98-1.91 (m, 1H, H-4), 1.80 (br s, 1H, OH), 1.79-1.48 (m, 3H, H-3, H-4), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 157s.4 (C, CO), 138.6 (C, C-1), 128.6 (2CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 80.5 (C, C(CH₃)₃), 73.1 (CH₂, OCH₂Ph), 72.1 (CH, C-6), 70.3 (2CH, C-7, C-8), 70.2 (CH₂, C-2), 58.0 (CH, C-5), 40.7 (CH₂, C-9), 29.9 + 28.6 (3CH₃, C(CH₃)₃), 26.9 (C-3), 26.1 (C-4); FTIR (film) 3368, 2927, 1662, 1423, 1366, 1251, 1168, 1066, 739, 699 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc pour C₂₀H₃₂NO₆ (M + H - Boc)⁺ : 282.2, trouvé 282.3.

(2*R*,3*S*)-1-Benzoyl-2-[3-(benzyloxy)propyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (49).

À une solution de la pipéridine **43** (563 mg, 2.28 mmol) dans le CH₂Cl₂ (25 mL) sont ajoutés la pyridine (560 µL, 6.84 mmol) et le chlorure de benzoyle (476 µL, 4.10 mmol). Le mélange est agité à température ambiante 3 heures, puis 25 mL de MeOH est ajouté suivi du carbonate de potassium (5.10 g, 36.9 mmol). Le mélange est agité à température ambiante 15 heures, évaporé sous pression réduite et dilué avec le CH₂Cl₂ et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec le CH₂Cl₂ et les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄ anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (3:7; 1:1 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir le benzamide **49** (799 mg, 99%) sous forme d'une huile jaune pâle: excès énantiomère (97% *e.e.*) a été déterminé par SFC (Chiralcel OD, 20% CH₃OH, 2.0 mL/min, 150 bar: *t_R* = 4.3 (énantiomère majoritaire), *t_R* = 5.0 (énantiomère minoritaire); *R_f* 0.13 (50% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = -18.2 (*c* 1.14, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57-7.25 (m, 10H, Ph), 6.03-5.95 (m, 2H, H-6, H-7, *H*-6), 5.73-5.71 (*m*, 1H, *H*-7), 5.03-5.01 (*m*, 1H, *H*-5), 4.85 (dd, *J* = 18.1, 2.6 Hz, 1H, H-8_{eq}), 4.52 (*s*, 2H, OCH₂Ph), 4.38 (dd, *J* = 14.7, 11.9 Hz, 2H OCH₂Ph), 4.08-4.05 (m, 1H, H-5 + *H*-6), 4.01-3.75 (*m*, 1H, *H*-8), 3.94 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-6) 3.78 (*d br*, *J* = 19.4 Hz, 1H, *H*-8), 3.57 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H, H-8_{ax} + *H*-1), 3.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-1), 2.01-1.96 (m, 1H, H-2), 1.76-1.36 (m, 3H, H-2, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.8 + 172.5 (C, CO), 138.6 + 138.4 (C, Ph), 136.0 + 135.8 (C, Ph), 130.1 + 129.6 + 128.5 + 128.4 + 128.2 + 127.7 + 126.8 (10CH, Ph, *Ph*) 127.8 + 126.8 (CH, C-7), 126.6 + 125.0 (CH, C-6), 73.0 (CH₂, OCH₂Ph), 69.8 + 69.6 (CH₂OBn), 67.1 + 67.0 (CH, CH-OH), 59.5 + 54.3 (CH, C-4), 44.1 + 39.0 (CH₂, C-8), 26.9 + 26.8 (CH₂, C-2),

26.5 + 25.8 (CH₂, C-3), *Les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique*;
 FTIR (film) 3381, 3033, 2860, 1610, 1574, 1431, 1366, 1248, 1097, 1028, 733, 701 cm⁻¹;
 HRMS (ESI) calc. pour C₂₂H₂₆NO₃ (M + H)⁺: 352.1907, trouvé 352.1910.

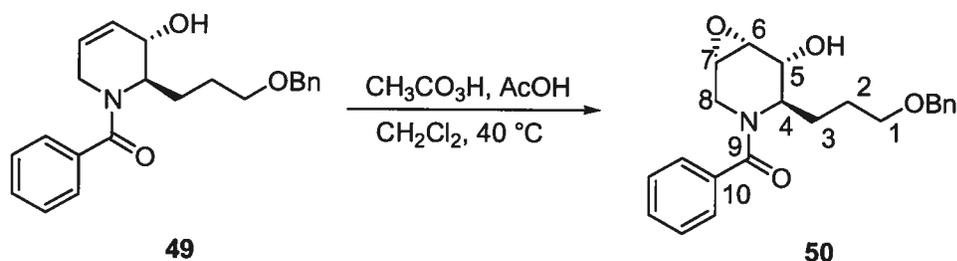
Procédure pour la synthèse du benzamide 49 racémique: La dihydropyridine racémique a été préparée en utilisant la *N*-méthylbenzamide selon une procédure de la littérature.⁶⁴ La dihydropyridine a été traitée sous les conditions de photooxygénation et de benzoylation décrites auparavant.



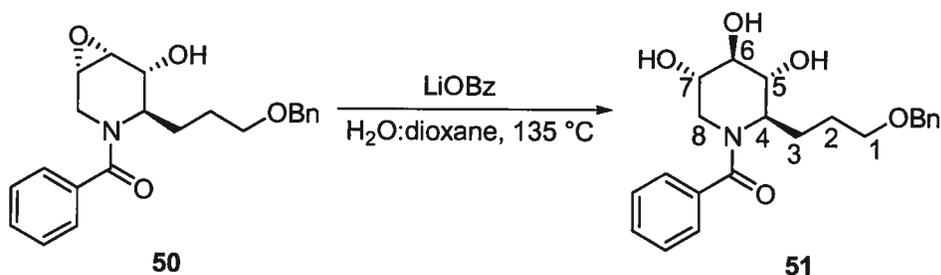
#	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Quantity	
				[% Area]	Area [%]
1	4.16	4.32	4.7	50.27	50.267
2	4.82	5.03	5.29	49.73	49.733
Total				100	100

#	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Quantity	
				[% Area]	Area [%]
1	4.17	4.30	4.5	96.64	96.641
2	4.95	5.01	5.13	1.29	1.294
Total				97.93	97.93

(1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-Benzoyl-4-[3-(benzyloxy)propyl]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol (**50**).



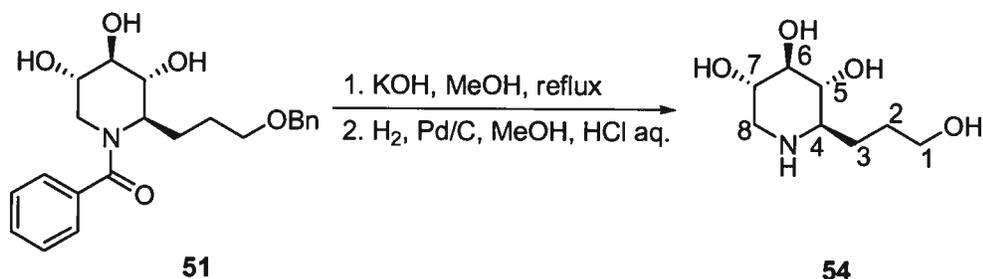
À une solution de l'alcool allylique **49** (415 mg, 1.18 mmol) dans le CH₂Cl₂ (24 mL) est ajoutée l'acide peracétique (7.0 mL, 32% (p/p) dans l'acide acétique, 33.3 mmol). La réaction est chauffée à reflux toute la nuit, agitée à température ambiante 30 heures, refroidie à 0 °C et neutralisée avec une solution aqueuse de Na₂SO₃ saturée. Le mélange est dilué avec du CH₂Cl₂, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH₂Cl₂. Les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (3:7; 1:1; 0:1 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir l'époxyde **50** (363 mg, 84%) sous forme d'un solide blanc: P_f 93 °C; R_f 0.16 (70% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰ = -21.5 (*c* 1.33, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.46-7.26 (m, 10H, Ph), 5.10 (*br s*, 1H, H-4), 4.90 (*br d*, *J* = 15.6 Hz, H-8_{eq}), 4.74 (*s br*, 1H, H-4), 4.51 + 4.40 (*s*, 2H, OCH₂Ph), 3.97-3.78 (m, 2H, H-4, H-5, H-5, H-8), 3.52 (*br s*, 4H, H-1, H-6, H-7, H-6, H-7), 3.47 (*s br*, 1H, H-8), 3.37 (*br s*, 2H, H-1), 3.14 (*br d*, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-8), 3.10-2.90 (*br s*, 1H, OH), 1.66-1.38 (m, 4H, H-2, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ 174.2 + 173.4 (C, CO), 138.5 + 138.4 (C, Ph), 135.7 + 135.6 (C, Ph), 130.3 + 129.6 (CH, Ph), 128.7 + 128.6 + 128.5 (5CH, Ph), 128.0 + 127.8 + 127.7 (4CH, Ph), 73.1 (CH₂, CH₂Ph), 69.6 + 69.4 (CH₂, CH₂OBn), 66.2 + 64.9 (CH, C-5), 58.2 + 53.5 (CH, C-4), 52.5 + 52.0 (CH, C_{epo}), 51.4 + 51.0 (CH, C_{epo}), 41.4 + 35.9 (CH₂, C-8), 26.3 + 26.2 (CH₂, C-2), 25.8 (CH₂, C-3), *les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique*; FTIR (film) 3420, 2862, 1621, 1577, 1421, 1370, 1267, 1093, 1061, 907, 727, 699 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₂₂H₂₆NO₄ (M + H)⁺ : 368.2, trouvé 368.3; Anal. calc. pour C₂₂H₂₅NO₅ : C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81, trouvé C, 71.62; H, 6.86; N, 3.83.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-Benzoyl-2-[3-(benzyloxy)propyl]pipéridine-3,4,5-triol (51).

L'époxyde **50** (103 mg, 0.279 mmol) et le benzoate de lithium (358 mg, 2.79 mmol) sont chargés dans un tube scellé et sont solubilisés avec de l'eau (1.0 mL) et le dioxane (2.0 mL). Le mélange est chauffé à 135 °C durant 19 heures, refroidi à température ambiante et est évaporé sous pression réduite. Le résidu est solubilisé avec l'AcOEt et l'eau, puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 5 fois avec de l'AcOEt. Les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié chromatographie éclair sur gel de silice (7:3; 1:1; 1:0 EtOAc/hexanes; 10% MeOH/DCM) afin d'obtenir le triol **51** (89.2 mg, 83%) sous forme d'un solide blanc gommeux: P_f 37-40 °C; R_f 0.40 (100% EtOAc); [α]_D²² = -21.6 (*c* 1.07, CHCl₃); RMN ¹H ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ 7.40 (s, 5H), 7.36-7.25 (m, 5H), 5.27 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.75-4.15 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.60-3.26 (m, 5H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.72-1.32 (m, 3H); RMN ¹³C ((CD₃)₂SO, 100 MHz) δ 171.2, 138.7, 136.9, 128.9, 128.3 (3C), 128.2 127.5 (3C), 127.4 (1C), 127.3 (2C), 71.8, 70.9, 70.1, 69.5, 69.1, 55.2, 44.5, 26.4, 26.1 RMN ¹H ((CD₃)₂SO, 400 MHz, 90 °C) δ 7.42 (s, 5H, Ph), 7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 4.92 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H, OH), 4.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 4.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OH), 4.43 (s, 2H, CH₂Ph), 4.30-4.38 (m, 1H, H-4), 3.76 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-8_{eq}), 3.65-3.57 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 3.40 (t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OBn), 3.34 (dd, *J* = 13.9, 2.1 Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.97-1.87 (m, 1H, H-3), 1.81-1.72 (m, 1H, H-3), 1.57-1.51 (m, 2H, H-2); RMN ¹³C ((CD₃)₂SO, 100 MHz, 90 °C) δ 171.4 (C, CO), 139.0 (C, Ph), 137.3 (C, Ph), 128.8 (CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 127.3 (2CH, Ph), 127.2 (CH, Ph), 72.0 (CH₂, CH₂Ph), 71.2 (CH, CH-OH), 70.8 (CH, CH-OH), 69.8 (CH₂,

CH₂OBn), 69.5 (CH, CH-OH), 57.2 (s br, CH, C-4), 42.9 (s br, CH₂, C-8), 26.5 (CH₂, C-2), 26.4 (C-3); FTIR (film) 3351, 2863, 1597, 1575, 1496, 1434, 1265, 1065, 1028, 733, 701, 632 cm⁻¹; HRMS (ESI) calc. pour C₂₂H₂₈NO₅ (M + H)⁺: 386.1962, trouvé 386.1966.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(3-Hydroxypropyl)pipéridine-3,4,5-triol (54).

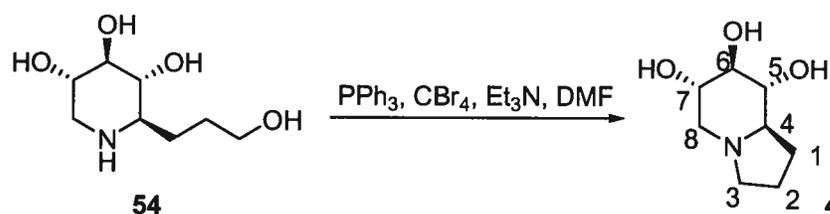


À une solution du benzamide **51** (107 mg, 0.278 mmol) dans le méthanol (10 mL) et l'eau (1.0 mL) est ajouté le KOH (1.4 g) et le mélange est chauffé à reflux 2 jours, refroidi à température ambiante et évaporé sous pression réduite. Le résidu est acidifié avec du HCl 6M jusqu'à ce que le pH soit 1-2 et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH₂Cl₂, 2 fois avec de l'AcOEt et évaporée sous pression réduite. Les sels sont solubilisés dans le MeOH, filtrés sur une ouate et évaporés sous pression réduite afin d'obtenir la pipéridine·HCl **53** qui est utilisée sans purification: RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.35-7.28 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H) 2.72 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 3H).

Le résidu est solubilisé dans 4 mL de MeOH, 4 mL de HCl 1M et le Pd/C (10% p/p, 65 mg) est ajouté. L'hydrogène est purgé 3 fois et le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène durant 4 heures, puis filtré sur une petite colonne de celite, lavé avec du MeOH et évaporé sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans HCl 1M et purifié par chromatographie échange d'ions (Dowex 50WX8-200, lavé avec HCl 1M (30 mL), élué avec de l'eau (30 mL), 50 mL de NH₄OH 3% et 6%). Les fractions qui révèlent au KMnO₄ sont rassemblées et évaporées sous pression réduite afin d'obtenir la pipéridine (amine

libre) **54** (27.1 mg, 51%) sous forme d'une huile incolore: R_f 0.52 (50% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +32.3$ (*c* 3.65, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.58 (dt, $J = 7.4, 4.5$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.45 (ddd, $J = 14.2, 5.6, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 3.19 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 3.10 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 3.05 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-5), 2.49 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-8_{ax}), 2.48-2.44 (m, 1H, H-4), 2.03-1.96 (m, 1H, H-3), 1.72-1.59 (m, 2H, H-2), 1.44-1.36 (m, 1H, H-3); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 80.7 (CH, C-6), 76.8 (CH, C-5), 72.8 (CH, C-7), 63.3 (CH₂, C-1), 61.6 (CH, C-4), 51.4 (CH₂, C-8), 30.3 (CH₂, C-3), 30.0 (CH₂, C-2) FTIR (film) 3291, 2924, 1634, 1451, 1057, 774 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₈H₁₈NO₄ (M + H)⁺ : 192.1, trouvé 192.2; HRMS (ESI) calc. pour C₈H₁₈NO₄ (M + H)⁺ : 192.1230, trouvé 192.1230.

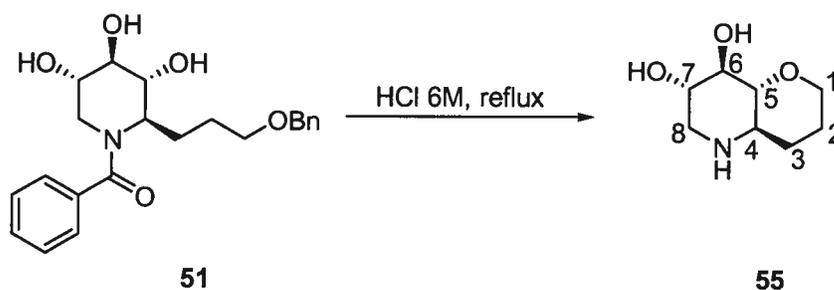
(+)-1-Déoxycastanospermine (**4**).



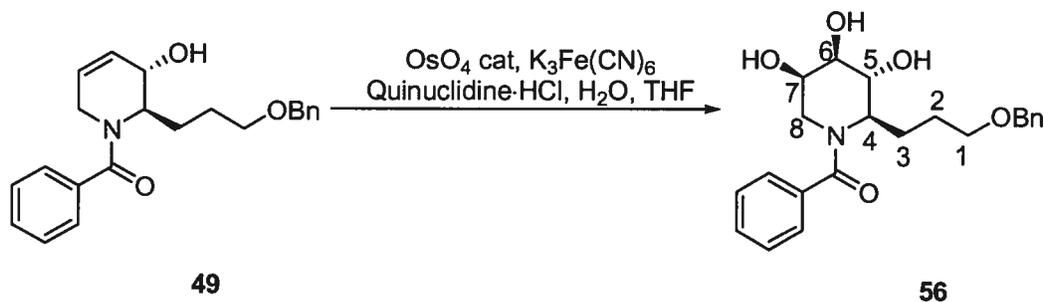
L' amino alcool **54** (27.1 mg, 0.14 mmol) est solubilisé dans le DMF anhydre (0.7 mL) et la solution est refroidie à 0 °C et placée à l'abri de la lumière (papier d'aluminium). La triphénylphosphine (73 mg, 0.28 mmol), le tétrabromure de carbone (93 mg, 0.28 mmol), le triéthylamine (40 μ L, 0.28 mmol) sont ajoutés et la réaction est agitée à température ambiante 3 heures. La réaction est neutralisée par l'ajout de 2 mL de méthanol, est évaporée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 5-30% MeOH/DCM) afin d'obtenir la (+)-1-déoxycastanospermine (**4**) (21.1 mg, 86%) sous forme d'un solide blanc. L'échantillon obtenue est identique par RMN à un authentique:⁴⁵ P_f 160-162°C, (lit: 176.7-179.5 °C);⁴³ R_f 0.06 (20% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} = +30.4$ (*c* 1.41, CH₃OH), lit: $[\alpha]_D^{22} = +47.8$ (*c* 0.006, CH₃OH);⁴³ RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.60 (ddd, $J = 10.5, 8.7, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 3.21-3.16 (m, 2H, H-6, H-

5), 3.14 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 3.05 (dt, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H, H-3_{eq}), 2.28 (q, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}), 2.03-2.00 (m, 2H, H-4, H-1), 2.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-8_{ax}), 1.90-1.79 (m, 2H, H-2), 1.61-1.54 (m, 1H, H-1); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 80.9 + 76.5 (2CH, C-5, C-6), 72.1 (CH, C-7), 69.4 (CH, C-4), 57.4 (CH₂, C-8), 54.6 (CH₂, C-3), 29.2 (CH₂, C-1), 22.8 (CH₂, C-2); LRMS (APCI, pos) calc. pour C₈H₁₆NO₃ (M + H)⁺ : 174.1, trouvé 174.2.

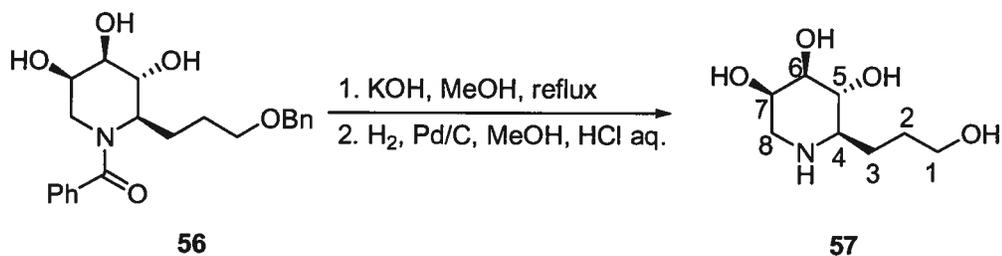
(4*aR*,7*S*,8*R*,8*aR*)-Octahydro-2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine-7,8-diol (55**).**



Le benzamide **51** (60 mg, 0.16 mmol) est solubilisé dans 2 mL de HCl 6M et la solution est chauffée à reflux 2 jours. La solution est refroidie à température ambiante, extraite 2 fois avec le dichlorométhane et les phases combinées sont lavées 1 fois avec une solution de HCl 1M. Les phases aqueuses sont évaporées sous pression réduite et le résidu (40 mg, >100%) est dissout dans la pyridine et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 5-20% MeOH/DCM) afin d'obtenir **55** (11.6 mg, 43%) sous forme d'un solide blanc: P_f (dec. à 200 °C); R_f 0.15 (30% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +1.8 (*c* 1.31, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 4.03-3.99 (m, 1H, H-1_{eq}), 3.74 (ddd, $J = 11.6, 9.1, 5.3$ Hz, 1H, H-7), 3.47-3.34 (m, 3H, H-1_{ax}, H-6, H-8_{eq}), 3.16 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-5), 3.00 (dt, $J = 11.3$ Hz, H-4), 2.89 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-8_{ax}), 2.20-2.15 (m, 1H, H-2), 1.81-1.62 (m, 3H, H-2, H-3); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 79.8 (CH, C-5), 76.0 (CH, C-6), 69.0 (C-7), 68.9 (CH₂, C-1), 56.6 (CH, C-4), 48.1 (CH₂, C-8), 27.9 (CH₂, C-2), 26.0 (CH₂, C-3); FTIR (film) 3366, 1631, 1452, 1070 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₈H₁₆NO₃ (M + H)⁺ : 174.1, trouvé 174.2.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-Benzoyl-2-[3-(benzyloxy)propyl]piperidine-3,4,5-triol (56).

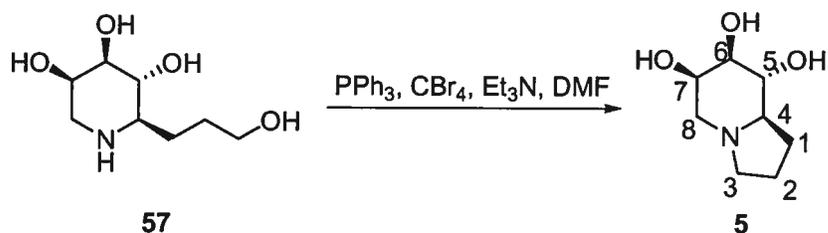
À une solution de l'alcool allylique **49** (110 mg, 0.31 mmol) dans le THF (3.0 mL) et l'eau (1.8 mL) sont ajoutés respectivement le K_2CO_3 (174 mg, 1.26 mmol), le $K_3Fe(CN)_6$ (517 mg, 1.57 mmol) et la quinuclidine·HCl (64 mg, 0.32 mmol). Le mélange est agité 5 minutes et une solution aqueuse de 0.05M de tétraoxyde d'osmium (0.63 mL, 0.031 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité 2 jours à température ambiante et est parachevé par l'addition de Na_2SO_3 (0.5 g). Le mélange est agité 1 heure et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec l'AcOEt et les phases organiques combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (70-100% EtOAc/hexanes, 5% MeOH/EtOAc) afin d'obtenir le triol **56** (107 mg, 89%) en tant qu'un solide gommeux blanc: P_f 48-50 °C; R_f 0.24 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -6.7$ (c 1.5, $CHCl_3$); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.37-7.26 (m, 10H), 4.53-4.39 (m, 3H), 3.82-2.92 (m, 7H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.76-1.27 (m, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 173.2, 138.3, 136.0, 129.8 (br s), 128.5, 127.9, 127.8, 127.5 (br s), 126.8 (br s), 73.0, 71.5, 70.1, 65.3, 64.7, 60.0, 55.2, 43.9, 37.9, 27.0, 25.6; FTIR (film) 3388, 2865, 1600, 1597, 1575, 1496, 1436, 1365, 1261, 1075, 982, 734, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $C_{22}H_{28}NO_5$ ($M + H$) $^+$: 386.1948, trouvé 386.1951.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)pipéridine-3,4,5-triol (57).

À une solution du triol **56** (72 mg, 0.19 mmol) dans le méthanol (3.0 mL) et l'eau (3.0 mL) est ajouté le KOH (0.7 g) et le mélange est chauffé à reflux 24 heures, refroidi à température ambiante et évaporé sous pression réduite. Le résidu est acidifié avec du HCl 6M jusqu'à ce que le pH soit 1-2 et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec du CH₂Cl₂ et évaporée sous pression réduite. Les sels sont solubilisés dans le MeOH, filtrés sur une ouate et évaporés sous pression réduite afin d'obtenir la pipéridine·HCl qui est utilisée sans purification. Le résidu est solubilisé dans 4 mL de MeOH, 1 mL de HCl 1M et le Pd/C (5% p/p, 44 mg) est ajouté. L'hydrogène est purgé 3 fois et le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène durant 17 heures, puis filtré sur une petite colonne de celite, lavé avec du MeOH et évaporé sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans HCl 1M et purifié par chromatographie échange d'ions (Dowex 50WX8-200, lavé avec NH₄OH 5% (20 mL), de l'eau (50 mL), HCl 10% (20 mL), élué avec HCl 10% (10 mL), de l'eau (30 mL), 50 mL de NH₄OH 3% et 6%). Les fractions qui révèlent au KMnO₄ sont rassemblées et évaporées sous pression réduite afin d'obtenir l'amino alcool (amine libre) **57** (15.8 mg, 44%) sous forme d'une huile jaune pâle: $[\alpha]_D^{20} = -18.8$ (*c* 1.83, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-7), 3.59 (m, 2H, H-1), 3.36 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 2H, H-5, H-6), 2.98 (dd, *J* = 14.0, 2.9 Hz, 1H, H-8_{eq}), 2.73 (dd, *J* = 14.0, 1.3 Hz, 1H, H-8_{ax}), 2.36-2.32 (m, 1H, H-4), 2.05-1.98 (m, 1H, H-3), 1.71-1.62 (m, 2H, H-2), 1.41-1.37 (m, 1H, H-3); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 76.6 + 73.7 (2CH, C-5, C-6), 70.6 (CH, C-7), 63.3 (CH₂, C-1), 61.9 (CH, C-4), 50.6 (CH₂, C-8), 30.4 (CH₂, C-2), 29.9 (CH₂, C-1); FTIR

(film) 3306, 2919, 1445, 1064, 776, 629 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 192.1230, trouvé 192.1228.

(-)-1-Déoxy-6-épicastanospermine (5).



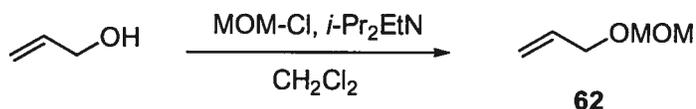
L' amino alcool **57** (12.7 mg, 0.066 mmol) est solubilisé dans le DMF anhydre (0.7 mL) et la solution est refroidie à 0 °C et placée à l'abri de la lumière (papier d'aluminium). La triphénylphosphine (35 mg, 0.13 mmol), le tétrabromure de carbone (45 mg, 0.13 mmol), le triéthylamine (20 μL , 0.13 mmol) sont ajoutés et la réaction est agitée à température ambiante 21 heures. La réaction est neutralisée par l'ajout de 0.5 mL de méthanol, est évaporée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient 5-40% MeOH/DCM) afin d'obtenir la **(-)-1-déoxy-6-épicastanospermine (5)** (11.5 mg, 99%) sous forme d'un solide huileux: R_f 0.17 (50% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (c 1.11, CH_3OH), (lit: -25.4 (MeOH));¹⁴⁶ RMN ^1H (D_2O , 300 MHz)¹⁴⁷ δ 4.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 12.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H); RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-7), 3.65 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-5), 3.38 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1H, H-6), 3.21 (dd, $J = 12.3, 2.5$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 3.17-3.05 (m, 1H, H-3), 2.52-2.42 (m, 2H, H-3, H-8_{ax}), 2.25-2.03 (m, 2H, H-4, H-1), 1.92-1.82 (m, 2H, H-2), 1.73-1.60 (m, 1H, H-1); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 76.8 (CH, C-6), 74.0 (CH, C-5), 70.3 (CH, C-4), 69.8 (CH, C-7),

¹⁴⁶ Aamlid, K. H.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydrate Research* **1990**, *202*, 117-129.

¹⁴⁷ Le spectre RMN ^1H est identique à celui reporté, voir: Meyers, A. I. *et al. Tetrahedron* **1999**, *55*, 8931-8952.

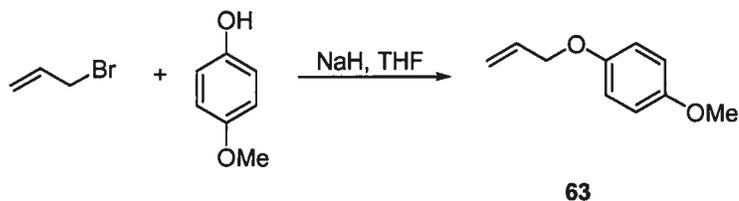
56.9 (CH₂, C-8), 54.8 (CH₂, C-3), 28.9 (CH₂, C-1), 22.5 (CH₂, C-2); FTIR (film) 3368, 1640, 1446, 1086, 751 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calc. pour C₈H₁₆NO₃ (M + H)⁺ : 174.1, trouvé 174.2.

3-(Méthoxy)méthoxyprop-1-ène (62).¹⁴⁸



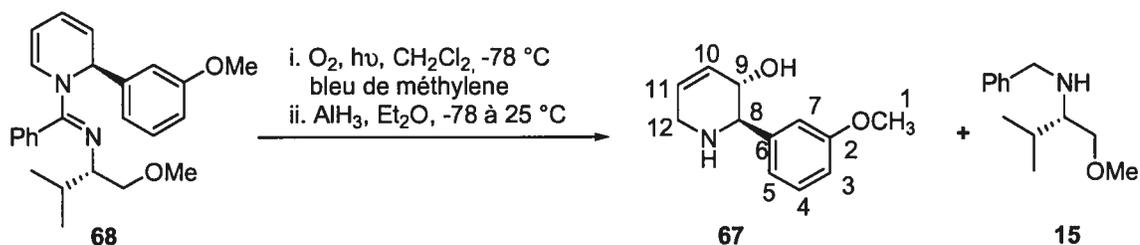
A une solution de pro-2-én-1-ol (3.80g, 65.4 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) est ajoutée la diisopropyléthylamine (13.7 mL, 78.48 mmol) suivi du chlorure de méthoxyméthyle (5.5 mL, 72.0 mmol). Le mélange est agité à température ambiante durant 6 heures, transféré dans une ampoule à décantation, est lavé avec de l'eau (10 mL) et séché avec du MgSO₄, filtré et évaporé par distillation. Le résidu est distillé afin d'obtenir l'alcool protégé **62** (3.44g, 52%) sous forme d'une huile incolore: P_b 80 °C; R_f 0.48 (20% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.95-5.88 (m, 1H, CH₂=CH), 5.34-5.28 (m, 1H, CH₂=CH), 5.22-5.18 (m, 1H, CH₂=CH), 4.66 (s, 2H, CH₂OCH₃), 4.08 (dt, J = 2.9, 1.5 Hz, 2H, CH₂OMOM), 3.38 (s, 3H, OCH₃).

1-(Allyloxy)-4-méthoxybenzene (63).¹⁴⁹



À une solution de 4-méthoxyphénol (3.34g, 26.9 mmol) dans le THF (50 mL) est ajoutée le NaH (1.29g, 60% dispersion dans l'huile minérale) et le mélange est agité 30 min. Le bromure d'allyle (2.56 mL, 29.6 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité toute la nuit et neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de NaHCO₃. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec le dichlorométhane et les phases combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (2-5% EtOAc/hexanes) afin d'obtenir **63** (2.17g, 45%) sous forme d'une huile incolore; R_f 0.80 (20% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.89-6.83 (m, 4H, Ph), 6.11-6.01 (m, 1H, CH-CH₂OAr), 5.40 (ddd, *J* = 17.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H, *trans*-H₂C=C(H)CH₂), 5.28 (ddd, *J* = 10.5, 2.9, 1.4 Hz, *cis*-H₂C=(CH)CH₂), 4.50 (dt, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 2H, CH₂OAr), 3.78 (s, 3H, OCH₃).

(2*R*,3*S*)-2-(3-Méthoxyphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (67).



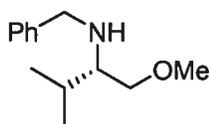
¹⁴⁸ House, H. O.; Hrable, J. A.; Narsimhan, S. L. *J. Chem. Eng. Data*. **1986**, *31*, 124-127.

¹⁴⁹ Ranu, B. C.; Dutta, J.; Guchhait, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5624-5626.

À une suspension d'hydrure de lithium aluminium (3.105 g, 81.7 mmol) dans l'éther (70 mL) refroidie à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace est ajouté lentement une solution de chlorure d'aluminium (3.62 g dans 60 mL d'éther, 27.2 mmol) et la suspension grise pâle est agitée pendant 45 minutes. Dans un autre ballon est chargé la dihydropyridine **68** (2.66 g, 6.81 mmol) et le bleu de méthylène (380 mg, 1.01 mmol), qui sont solubilisés dans le dichlorométhane (650 mL). La solution est refroidie à -78 °C, une aiguille connectée à une bonbonne d'oxygène est placée pour buller dans la solution et une aiguille de sortie d'oxygène. Deux lampes UV (OSRAM Ultra-Vitalux 300W, 230V et General Electric sunlamp, 275W, 110-125V) sont installées à environ 10 cm du ballon contenant la dihydropyridine et la solution est irradiée à -78 °C (la température interne s'élève sensiblement jusqu'à -65 °C environ), sous un débit constant d'oxygène. Après 2 heures, la lampe est déconnectée et la complétion de la réaction est confirmée par la disparition de la dihydropyridine par CCM. La suspension d'alane est alors refroidie à -78 °C et la solution d'endoperoxyde à -78 °C est transférée sur la suspension d'alane par canule. Le mélange est agité à température ambiante 4 heures et la réaction est parachevée par son transfert sur un mélange biphasique à 0 °C d'éther (200 mL), d'une solution de tartrate de sodium potassium saturée (200 mL), puis agité fortement pendant 18 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec l'éther, 3 fois avec le dichlorométhane et la phase organique combinée est séchée avec du Na₂SO₄. La suspension bleue est décolorée par traitement au charbon activé, la celite est ajoutée pour aider la filtration. Le mélange est filtré sur une petite colonne de celite et évaporé sous pression réduite. Le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5-10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **67** (750 mg, 59%) en tant que solide blanc: P_f 138 °C; R_f 0.18 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +42.9 (c 0.69, CH₃OH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.25 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-4), 7.00-6.98 (m, 2H, H-5, H-3), 6.85 + 6.83 (t + dd, J = 1.8 Hz, J = 2.6, 1.0 Hz, 1H, H-7), 5.88 (dqn, J = 8.3, 4.0, 2.1 Hz, 1H, H-10), 5.82 (dq, J = 10.2, 4.0, 1.6 Hz, 1H, H-11), 4.23 (m, 1H, H-9), 3.80 (s, 3H, H-1), 3.51-3.46 (m, 1H, H-12_{ax}), 3.45 (br d, J = 8.7 Hz, 1H, H-8), 3.35 (qn, J = 2.2 Hz, 1H, H-12_{eq}); RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 161.4 (C, C-2), 144.6 (C, C-6), 131.9 (CH, C-11), 130.5 (CH, C-4),

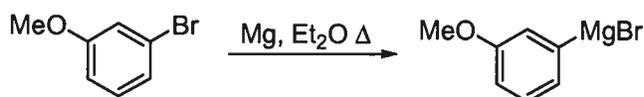
128.5 (CH, C-10), 121.4 (CH, C-5), 114.6 (CH, C-3), 114.3 (CH, C-7), 71.1 (CH, C-9), 66.1 (CH, C-8), 55.7 (CH₃, C-1), 46.5 (CH₂, C-12); FTIR (film) 3278, 2831, 1601, 1593, 1494, 1462, 1434, 1314, 1293, 1282, 1260, 1172, 1158, 1090, 1071, 1036, 1014, 940, 905, 851, 782, 699, 688 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. pour C₁₂H₁₆NO₂ (M + H)⁺: 206.1, trouvé 206.2.

Du même mélange réactionnel, il a été aussi isolé 1.10 g, 78% de *N*-Benzyl-*N*-[(1*S*)-1-(méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]amine (15).¹³³



Huile jaune: R_f 0.41 (10% MeOH/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = -6.3 (c 1.38, CHCl₃), (lit: -5.9 (c 1.0, MeOH));^{133a} RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.27 (m, 5H, Ph), 3.86 (s, 2H, PhCH₂N), 3.46 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.37-3.34 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (dt, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H, NHCH), 1.93-1.38 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

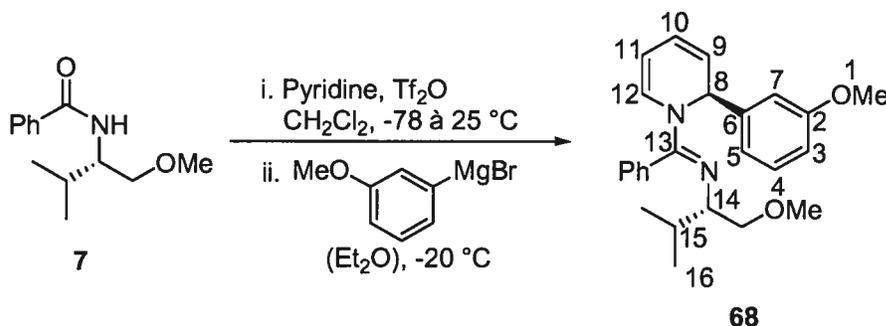
Bromure de (3-méthoxyphényl)magnésium.¹⁵⁰



À une suspension de magnésium (1.07 g, 44.2 mmol) dans l'éther (10 mL) contenant 1 cristal d'iode est ajouté. Une solution de 3-bromoanisole (5.0 mL, 31.6 mmol) dans l'Et₂O (34 mL) est ajouté rapidement (3 mL) jusqu'à décoloration du mélange réactionnel et le reste de la solution est additionné goutte-à-goutte de manière à maintenir un léger reflux. Le mélange est chauffé à 38 °C durant 30 minutes, refroidi à température

ambiante et l'excès de magnésium est décanté. La solution est titrée¹³⁰ afin d'obtenir une solution de 1.35M de bromure de (3-méthoxyphényl)magnésium dans l'Et₂O.

***N* -[(1*S*)-1-(Méthoxyméthyl)-2-méthylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-(3-méthoxyphényl)-pyridin-1(2*H*)-yl](phényl)méthylène]amine (68).**



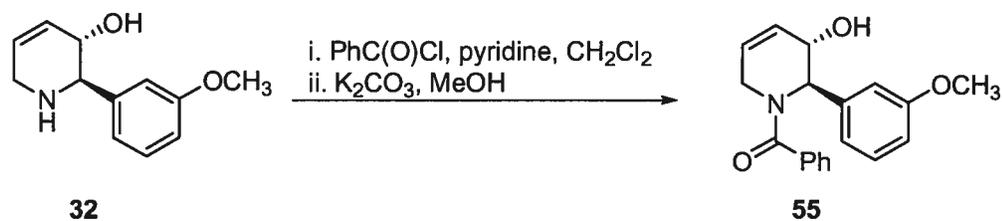
À une solution de l'amide **7** (1.4255 g, 6.44 mmol) et de pyridine (1.58 mL, 19.3 mmol) dans le dichlorométhane (32.0 mL) à -78 °C est ajoutée goutte-à-goutte l'anhydride triflique (1.28 mL, 7.73 mmol). La réaction est réchauffée à température ambiante et agitée 2 heures, refroidie à -20 °C à l'aide d'un cryostat et une solution de bromure de (3-méthoxyphényl)magnésium (fraîchement préparée, 11.1 mL, 1.44 M dans Et₂O, 16.1 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte à l'aide d'une seringue sur une période de 1 heure. La réaction est agitée toute la nuit et neutralisée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec le dichlorométhane, basifiée avec une solution aqueuse de NaOH 1M et extraite 3 fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu¹⁵¹ est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 0-5% EtOAc/hexanes) pour obtenir la dihydropyridine **68** (2.00 g, 79%)

¹⁵⁰ Préparé selon la procédure suivante: Bandaranayake, W. M.; Riggs, N. V. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 115-129.

¹⁵¹ Le ratio de 1,2-dihydropyridine et de 1,4-dihydropyridine est >95:5 par analyse du RMN ¹H du produit brut.

sous forme d'une huile jaune pâle: R_f 0.32 (10% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -378.2$ (c 1.65, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31-7.24 (m, 3H, Ph), 7.23-7.09 (m, 5H, Ph), 6.77 (ddd, $J = 3.6, 2.6, 1.0$ Hz, 1H, H-7), 6.41 (br s 1H, H-8), 6.10 (br s 1H, H-5), 5.97 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H, H-10), 5.63 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H, H-9), 4.87 (dt, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H-11); 3.78 (s, 3H, H-1), 3.29 (dd, $J = 8.7, 4.3$ Hz, 1H, CH_2OMe), 2.99 (s, 3H, CH_2OCH_3), 2.95-2.98 (m, 2H, H-14, CH_2OMe), 1.69-1.60 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.5 (C, C-2), 156.9 (C, C-13), 145.9 (C, C-6), 132.9 (C, Ph), 129.8 (CH, C-12), 129.0 (CH, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 128.7 (1CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 121.4 (CH, C-10), 120.7 (CH, C-9), 119.4 (CH, C-5), 112.7 (CH, C-3), 112.3 (CH, C-7), 100.4 (CH, C-11), 75.7 (CH_2 , C-16), 63.6 (CH, C-14), 58.8 (CH_3 , CH_2OMe), 55.2 (CH_3 , C-1), 30.6 (CH, C-15), 20.2 (CH_3 , C-16), 17.7 (CH_3 , C-17); FTIR (film) 2955, 2886, 1628, 1598, 1570, 1489, 1465, 1431, 1379, 1329, 1300, 1259, 1113, 631 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 391.2, trouvé 391.3.

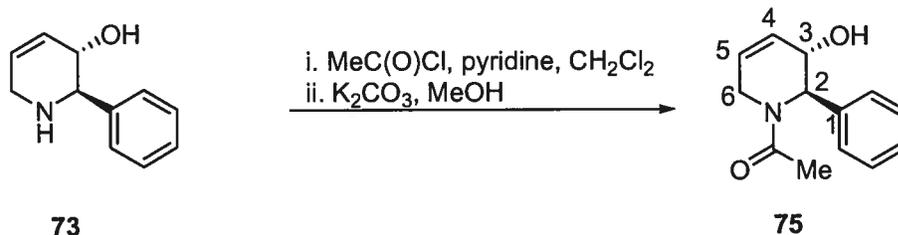
(3*S*,2*R*)-3-Hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)-2,3-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (69).



À une solution de la pipéridine **67** (733 mg, 3.57 mmol) dans le CH_2Cl_2 (44 mL) sont ajoutés la pyridine (1 mL, 12.3 mmol) et le chlorure de benzoyle (750 μL , 6.43 mmol). Le mélange est agité à température ambiante 6 heures, puis 35 mL de MeOH est ajouté suivi du carbonate de potassium (8.04g, 58.2 mmol) et le mélange est agité à température ambiante toute la nuit. Le mélange est évaporé sous pression réduite, dilué dans le CH_2Cl_2 et une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Les phases sont séparées, la phase aqueuse est

extraite 2 fois avec le CH_2Cl_2 et les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na_2SO_4 anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (3:7; 1:1; 6:4; 7:3 EtOAc/hexanes) afin d'obtenir le benzamide **69** (1.04 g, 94%) sous forme d'un solide gommeux blanc: R_f 0.18 (50% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -103.3$ (c 0.86, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.56-7.21 (m, 6H, Ph), 6.91-6.63 (m, 3H, Ph), 6.27-6.03 (m, 1H, H-3), 5.98-5.75 (m, H-4), 5.21 (br s, 1H, H-1), 4.86 (br d, $J = 14.2$ Hz, H-5), 4.50 (br s, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-5), 3.02 (br s, 1H, OH); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.0 + 172.2 (C, CO), 159.8 (C, C-OMe), 139.1 (CH, C-4), 129.8 + 128.8 + 128.6 + 127.7 + 126.6 + 125.3 (6CH, Ph), 127.1 (CH, C-3), 120.0 + 118.8 (3CH, Ph), 113.7 + 112.7 (CH,), 66.0 + 65.3 (CH, C-2), 62.5 (CH, C-1), 57.0 + 55.3 (CH_3 , OCH_3), 44.4 + 40.2 (CH_2 , C-5); *les signaux du rotamère minoritaire sont écrits en italique*; FTIR (film) 3349, 2936, 2836, 1598, 1492, 1426, 1315, 1286, 1261, 1153, 1039, 771, 733, 1701 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 310.1, trouvé 310.2.

(2*R*,3*S*)-1-Acétyle-2-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-3-ol (75).

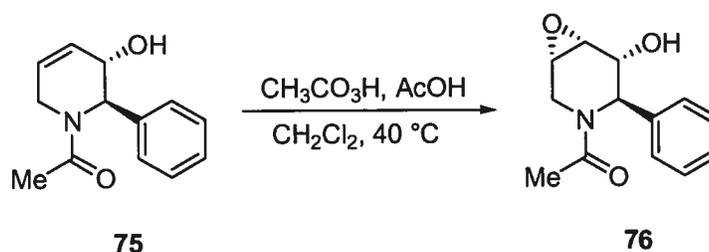


À une solution de la pipéridine **73**¹⁵² (732 mg, 4.18 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL) sont ajoutés la pyridine (1.5 mL, 18.4 mmol) et le chlorure d'acétyle (600 μL , 8.36 mmol). Le mélange est agité à température ambiante 2 heures, puis 20 mL de MeOH est ajouté suivi du carbonate de potassium (9.24g, 66.9 mmol) et le mélange est agité à température ambiante 20 heures. Le mélange est évaporé sous pression réduite, dilué dans le CH_2Cl_2 et une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée. Les phases sont séparées, la phase

¹⁵² Préparée selon la procédure suivante: Lemire, A. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, 2006.

aqueuse est extraite 2 fois avec le CH_2Cl_2 et les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na_2SO_4 anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (1:1; 7:3 EtOAc/hexanes; 100% EtOAc) afin d'obtenir l'acétamide **75** (806 mg, 89%) sous forme d'un solide jaune pâle: R_f 0.36 (100% EtOAc); P_f 108-110 °C; $[\alpha]_D^{20} = +39.0$ (c 3.44, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36-7.29 (m, 4H, Ph), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph), 6.23-6.20 (m, 1H, H-4), 6.11-6.08 (m, 1H, H-4 + H-2), 5.94-5.90 (m, 1H, H-5 + H-5); 5.21 (s, 1H, H-2), 4.75 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H, H-6), 4.64-4.60 (m, 1H, H-3 + H-3), 4.11 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, H-6), 3.63 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, H-6), 3.41 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H, H-6), 3.10 (s br, 1H, OH), 2.29 (s, 3H, C(O)CH_3), 2.18 (s, 3H, C(O)CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.5 + 170.8 (C, CO), 137.6 + 137.1 (C, C-1), 65.9 + 65.1 (CH, C-3), 62.4 + 56.1 (CH, C-2), 42.5 + 39.5 (CH_2 , C-4), 22.1 + 21.5 (CH_3 , C(O)CH_3) les signaux du rotamère minoritaire sont écrits en italique; FTIR (film) 3334, 3034, 2845, 2242, 1618, 1422, 1300, 1250, 1076, 1030, 997, 963, 908, 728, 698, 645, 630 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 218.2, trouvé 218.2.

(1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-Acétyl-4-phényl-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol (76).



À une solution de l'alcool allylique **75** (606.7 mg, 2.79 mmol) dans le CH_2Cl_2 (50 mL) est ajoutée l'acide peracétique (16.5 mL, 32% (p/p) dans l'acide acétique, 76 mmol). La réaction est chauffée à reflux toute la nuit, agitée à température ambiante 30 heures, refroidie à 0 °C et neutralisée avec une solution aqueuse de Na_2SO_3 saturée. Le mélange est dilué avec du CH_2Cl_2 , les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH_2Cl_2 . Les phases combinées sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous

pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% EtOAc) afin d'obtenir l'époxyde **76** (503 mg, 77%) sous forme d'huile jaune pâle: R_f 0.30 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -46.4$ (c 1.35, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.11 (m, 5H, Ph), 5.98 (*s*, 1H, *H-1*), 4.96 (s, 1H, *H-1*), 4.83 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, *H-5*), 4.63-4.54 (m, 1H, *H-2 + H-2*), 3.89 (*d*, $J = 15.4$ Hz, 1H, *H-5*), 3.71-3.64 (m, 1H, *H-3 + H-3*), 3.34-3.32 (m, 1H, *H-4 + H-4*), 3.15 (d + br s, $J = 15.1$ Hz, 2H, *H-5 + OH*), 2.90 (br s, 1H, *OH*), 2.72 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, *H-5*), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.14 (*s*, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.7 (C, CO), 136.9 + 136.0 (C, Ph), 129.2 + 129.0 (2CH, Ph), 128.3 + 127.9 (CH, Ph), 127.9 + 127.0 (2CH, Ph), 63.5 + 63.2 (CH, C-2), 60.9 + 55.3 (CH, C-1), 52.0 (CH, C-4), 51.8 + 51.0 (CH, C-3), 40.2 + 35.4 (CH_2 , C-3), 22.1 + 21.8 (CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) *les signaux du conformère minoritaire sont écrits en italique*; FTIR (film) 3368, 3004, 2919, 1621, 1496, 1420, 1367, 1267, 1243, 1057, 1008, 990, 945, 875, 702 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 234.1, trouvé 234.2.