

2m11.2771.11

Université de Montréal

Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles
via une cycloaddition dipolaire

par

Malken Bayrakdarian
Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en chimie

Avril 1999

©Malken Bayrakdarian, 1999



11. 355 2. 11. 1952

QD
3
U5f
2000
V.005



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles
via une cycloaddition dipolaire

présenté par :
Malken Bayrakdarian

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. James D. Wuest
Directeur du jury

Prof. Stephen Hanessian
Directeur de recherche

Prof. Davit Zargarian
Codirecteur de recherche

Prof. Richard Giasson
Membre du jury

Mémoire accepté le :

À ma mère, mon père et pour Tania

Sommaire

Les pyrrolidines sont des aza-hétérocycles à cinq chaînons, qui sont souvent retrouvées dans des organismes vivants. Plusieurs alcaloïdes naturels contenant une pyrrolidine ont des activités d'inhibiteurs enzymatiques importants. En plus de l'utilité de ces composés comme agents chimiothérapeutiques, les pyrrolidines possédant une symétrie C_2 peuvent être utilisées comme catalyseurs dans plusieurs réactions asymétriques.

La réaction de cycloaddition dipolaire [3+2] entre des ylures d'azométhine et des alcènes est une méthode couramment utilisée pour la construction de pyrrolidines polyfonctionnelles qui ont des activités biologiques importantes.

Cette monographie a pour but d'étudier la synthèse et la réactivité de pyrrolidines polysubstituées. La première partie traite de la synthèse de dérivés de pyrrolidines polyfonctionnelles par cycloaddition dipolaire [3+2] entre des ylures d'azométhine obtenus à partir d'un complexe de cuivre, le *N*-pyruvildèneglycinatoaqua cuivre (II), et des oléfines activées. La deuxième partie concerne la modification chimiosélective de chacun des groupements carbonylés, en position C-2, C-3 et C-5, en vue d'introduire une diversité fonctionnelle sur chaque centre des pyrrolidines synthétisées.

Table des matières

Sommaire.....	iv
Liste des figures.....	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des schémas.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xiv
Chapitre 1. Pyrrolidines polysubstituées	
A. Historique.....	p. 2
B. Introduction.....	p. 4
C. Synthèse asymétrique des pyrrolidines via l'utilisation d'ylures d'azométhane en présence d'un acide de Lewis.....	p. 5
D. Synthèse racémique des pyrrolidines substituées via un complexe métallique.....	p. 10
E. Synthèse asymétrique des pyrrolidines substituées via un complexe métallique.....	p. 12
F. Présentation du projet.....	p. 12
Chapitre 2. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles	
A. Synthèse des dérivés de pyrrolidines substituées.....	p. 15
B. Détermination de la stéréochimie relative des pyrrolidines.....	p. 19
Chapitre 3. Modification des groupements carbonyles	
A. La synthèse des composés (21) et (23).....	p. 23

B. La synthèse des composés (24) et (25).....	p. 26
C. La synthèse du composé (30).....	p. 27
D. La synthèse du composé (32).....	p. 28
E. La synthèse du composé (35).....	p. 29
F. La synthèse du composé (38).....	p. 31
G. La synthèse du composé (39) et ses dérivés.....	p. 32
H. La synthèse des composés (43) et (44).....	p. 34

Chapitre 4. Conclusion

A. Conclusion.....	p. 37
--------------------	-------

Chapitre 5. Partie expérimentale

A. Notes générales

1. Instrumentation.....	p. 39
2. Chromatographie.....	p. 40
3. Les révélateurs généraux.....	p. 40
4. Solvants de la réaction.....	p. 41
5. Généralités.....	p. 42

B. Synthèse des dérivés de pyrrolidines substituées

1. N-pyruvilidèneglycinatoaqua cuivre (II) (3).....	p. 43
2. Synthèse des aldéhydes α,β -insaturés aromatiques (13.3-13.10).	p. 44
3. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles (14.1-14.10).....	p. 49
4. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles (15.1-15.10).....	p. 53
5. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles (16.1-16.10).....	p. 56
6. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-1,6a-Diméthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro [3,4- <i>b</i>]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (21).....	p. 60

7. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro
[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate d'allyle (**23**)..... p. 61
8. (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-Méthoxycarbonylvinyle)-2-méthyl-4-
phénylpyrrolidine-2,5-carboxylate de diméthyle (**24**)..... p. 63
9. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Benzyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexa
hydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (**25**)..... p. 64
10. Acide (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-
oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylique (**28**). p. 65
11. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-
3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-*N*-benzyl
carboxamide (**29**)..... p. 66
12. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro
[3,4-*b*]pyrrole-2-*N*-benzyl carboxamide (**30**)..... p. 67
13. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-
phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de
méthyle (**31**)..... p. 68
14. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-4,5-bis-hydroxyméthyl-
5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (**32**)..... p. 68
15. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-phényl
pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (**33**)..... p. 69
16. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-5-benzylcarbamoyl-4-
hydroxyméthyl-5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-carboxylate
de méthyle (**34**)..... p. 70
17. (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-Hydroxyméthyl-3-(2-hydroxypropoxyméthyl)-
2-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-*N*-benzyl carboxamide (**35**)..... p. 71
18. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-4,5-bis-hydroxyméthyl-
5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-*N*-benzyl carboxamide (**36**)..... p. 72
19. (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-2,3-bis-acéthoxyméthyl
-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-5-*N*-benzyl carboxamide (**37**).... p. 74
20. (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3-Bis-acéthoxyméthyl-2-méthyl-4-phényl

pyrrolidine-5- <i>N</i> -benzyl carboxamide (38).....	p. 74
21. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-1- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-2-hydroxyméthyl- 6 <i>a</i> -méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4- <i>b</i>]pyrrole (39).....	p. 75
22. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-1- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-6 <i>a</i> -méthyl-6-oxo- 3-phényl-2-(toluène-4-sulfonyloxyméthyl)hexahydrofuro [3,4- <i>b</i>]pyrrole (40).....	p. 76
23. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-1- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-6 <i>a</i> -méthyl-6-oxo- 3-phényl-2-phénylcarbamoyloxyméthylhexahydrofuro [3,4- <i>b</i>]pyrrole (41).....	p. 77
24. (1 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-9- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-8-méthyl-2-oxo-10- phényl-3,5-dioxa-9-azatricyclo[5.2.1.0]decane (42).....	p. 78
25. (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-3-hydroxyméthyl-2- méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5- <i>N</i> -benzyl dicarboxamide (43)..	p. 79
26. (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-3-acétoxyméthyl-2- méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5- <i>N</i> -benzyl dicarboxamide (45)..	p.80
27. (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1- <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-3-hydroxyméthyl-2- (4-méthoxybenzylcarbamoyl)-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine- 5- <i>N</i> -benzyl carboxamide (44).....	p. 81
28. (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Hydroxyméthyl-2-(4-méthoxybenzyl carbamoyl)-2-méthyl- 4-phénylpyrrolidine-5- <i>N</i> -benzyl carboxamide (46).....	p. 82
Chapitre 6. Références.....	p. 84
Annexe 1.....	p. xvii

Paramètres cristallographiques du composé (**30**)

Liste des figures

Figure 1 : Représentation générale d'une cycloaddition dipolaire.....	p. 5
Figure 2 : Représentation générale de la formation du métallodipôle.....	p. 6
Figure 3 : La synthèse racémique des dérivés des pyrrolidines.....	p. 18
Figure 4 : Représentation d'une stéréomutation dipolaire.....	p. 19
Figure 5 : Deux états de transition possibles.....	p. 20
Figure 6 : Effets nOe significatifs obtenus par étude NOESY pour le composé (16.2).....	p. 21

Liste des tableaux

Tableau 1 : Conditions essayées pour la réduction de la fonction acide en présence de la fonction lactone.....	p. 33
---	-------

Liste des schémas

Schéma 1 : La synthèse racémique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.....	p. 2
Schéma 2 : La synthèse asymétrique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.....	p. 3
Schéma 3 : La synthèse asymétrique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.....	p. 3
Schéma 4 : La synthèse asymétrique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.....	p. 4
Schéma 5 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des oléfines chirales..	p. 7
Schéma 6 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un dipôle chiral.....	p. 8
Schéma 7 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines.....	p. 8
Schéma 8 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un catalyseur chiral...	p. 9
Schéma 9 : La synthèse racémique des dérivés de pyrrolidines.....	p. 10
Schéma 10 : La synthèse racémique des dérivés de pyrrolidines.....	p. 11
Schéma 11 : La synthèse des dérivés de pyrrolidines.....	p. 11
Schéma 12 : La synthèse asymétrique des dérivés de pyrrolidines.....	p. 12
Schéma 13 : La synthèse du complexe de cuivre.....	p. 15
Schéma 14 : La synthèse des aldéhydes α,β -insaturés.....	p. 16
Schéma 15 : La synthèse des composés (21) et (22).....	p. 24
Schéma 16 : Réduction de l'acide en présence de la lactone.....	p. 24
Schéma 17 : La synthèse des composés (24) et (25).....	p. 26
Schéma 18 : La synthèse du composé (30).....	p. 27
Schéma 19 : La synthèse du composé (32).....	p. 28
Schéma 20 : La synthèse du composé (35).....	p. 29
Schéma 21 : La réduction sélective de l'ester méthylique.....	p. 30
Schéma 22 : La synthèse du composé (38).....	p. 31
Schéma 23 : La synthèse du composé (39) et les réactions subséquentes.....	p. 32
Schéma 24 : La synthèse du composé (42).....	p. 33
Schéma 25 : La synthèse des dérivés des composés (43) et (44).....	p. 34
Schéma 26 : Hydrogénolyse du composé (44).....	p. 35
Schéma 27 : La synthèse du composé (47).....	p. 35

Liste des abréviations

Ac :	acétyle
atm. :	atmosphère
Bn :	benzyle
Cbz :	benzyloxycarbonyl
CCM :	chromatographie sur couche mince
COSY :	correlated spectroscopy
Cat. :	catalytique
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM :	dichlorométhane
Dibal-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
EDC :	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
e.e. :	excès énantiomérique
éq. :	équivalent(s)
HOBt :	1-hydroxybenzotriazole
HOMO :	la plus haute orbitale moléculaire occupée
<i>in vacuo</i> :	sous vide
IR :	infra-rouge
IR-TF :	infra-rouge par transformée de Fourier
L-Sélectride [®] :	tri- <i>sec</i> -butylborohydrure de lithium
LUMO :	la plus basse orbitale moléculaire inoccupée
M :	molaire
MeCN :	acétonitrile
Men :	(-)-menthol
mmol :	millimoles
mol :	moles

MOM :	méthoxyméthyle
N-HOSu :	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
nOe :	effect Nuclear d'Overhauser
NOESY :	effect Nuclear spectroscopique d'Overhauser
Pd/C :	palladium sur charbon
p.f. :	point de fusion
PTS :	acide p-toluènesulfonique
RMN :	résonance magnétique nucléaire
SM (HR) :	spectroscopy de masse haute résolution
Super-Hydride [®] :	triéthylborohydrure de lithium
TBDMS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TES :	triéthylsilyle
THF :	tétrahydrofuranne
TMS :	triméthylsilyle
Ts :	tosyle

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier spécialement mon directeur de recherche, le professeur Stephen Hanessian, pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et donné la chance de réaliser mes objectifs.

Je souhaite également de remercier le professeur Davit Zargarian pour m'avoir poussé à poursuivre mes intentions. Je le remercie particulièrement pour l'aide et le support au début de mes études gradués.

Je remercie le personnel de l'Université de Montréal, en particulier Sylvie Bilodeau et Robert Mayer, pour leur service et leur assistance concernant les spectres à deux dimensions et les expériences de variation de température. Un merci au Docteur Michel Simard pour les structures de rayons X.

J'aimerais aussi remercier Mesdames Carol Major et Elaine Fournelle pour les services administratifs et techniques. De plus, je voudrais remercier le groupe de recherche du professeur Hanessian, et spécialement Dr. Robert Schaum, Dr. Roberto Margarita, Dr. Stephen Claridge et Dr. Adrian Hall pour les nombreuses discussions et leur amitié.

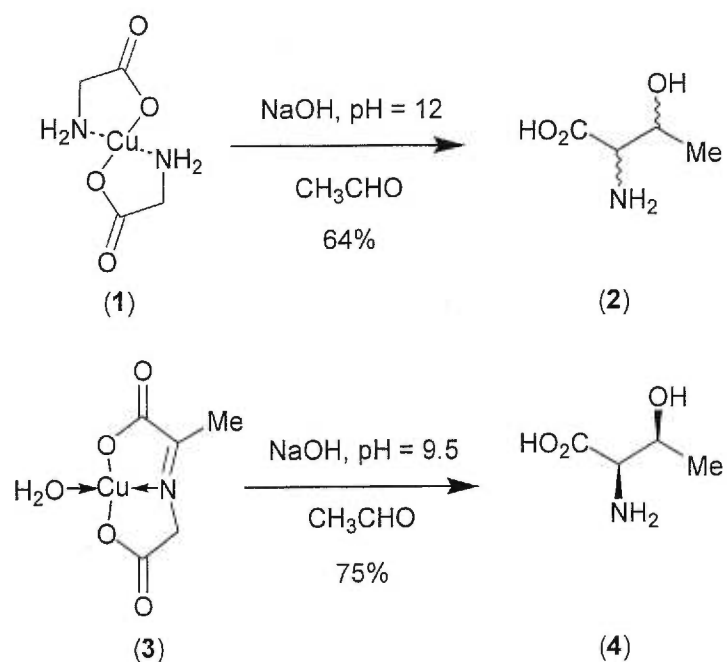
Chapitre 1

Pyrrolidines polysubstituées

A. Historique

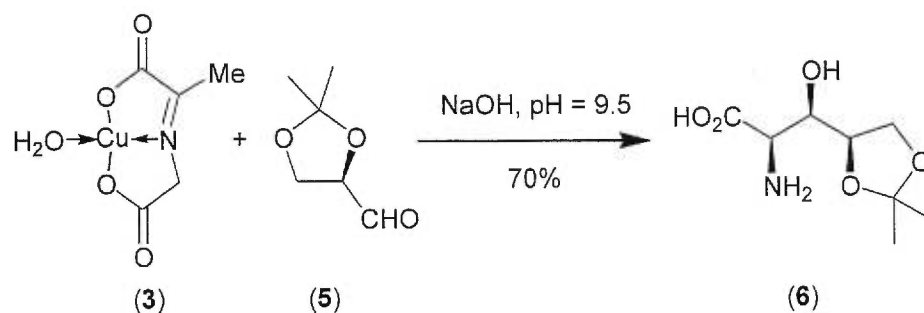
L'utilisation de dérivés de la glycine est la méthode de synthèse d'acides α -aminés β -hydroxylés la plus répandue. En général, il s'agit de l'action de l'énolate d'un dérivé glycinolate sur un aldéhyde quelconque. En 1950, Akabori et coll.¹ ont démontré que le complexe de cuivre de la glycine, bis(glycinato)cuivre (II) (**1**), pouvait réagir en présence d'aldéhydes simples dans des conditions basiques pour donner des acides aminés β -hydroxylés racémiques, comme la D,L-thréonine (\pm)- (**2**). Au début des années soixante-dix, Ishido et coll.² ont réussi à améliorer cette réaction en utilisant l'imine formée par l'addition de la glycine sur l'acide pyruvique. Ce nouveau complexe, *N*-pyruvylidèneglycinatoaqua cuivre (II) (**3**), pouvait réagir dans des conditions moins basiques que celles d'Akabori et donnait des meilleurs rendements tout en favorisant la formation des diastéréoisomères *thréo* (\pm)- (**4**) (schéma 1).

Schéma 1 : La synthèse racémique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.



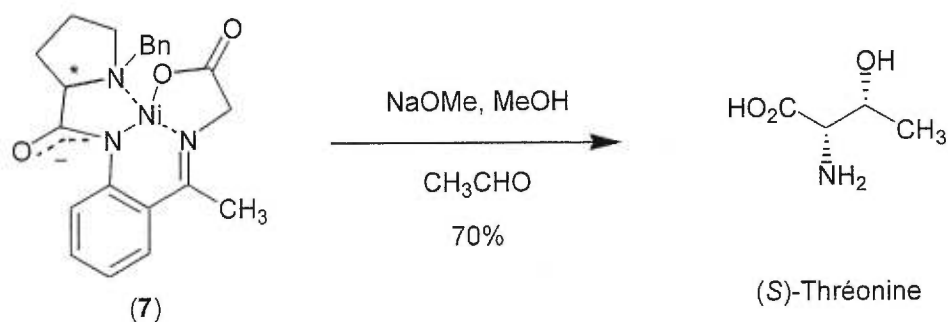
De même Ishido et son équipe³ ont démontré que l'utilisation d'aldéhydes optiquement actifs, en particulier α -hydroxylés, tel que de la D-glycéraldéhyde (5), pouvait induire l'asymétrie dans ces réactions de condensation aldolique (schéma 2). Ils ont pu obtenir ainsi de façon majoritaire un dérivé de l'acide amino-2-déoxy-2 D-xylonique (6).

Schéma 2 : La synthèse asymétrique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.



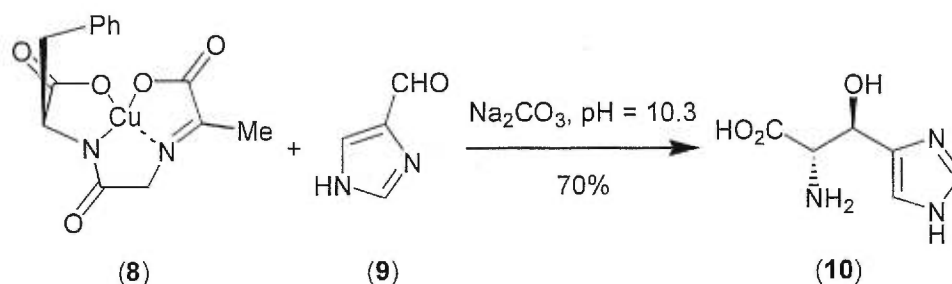
L'approche développée par Belokon et coll.⁴ est d'utiliser des bases de Schiff dérivées d'acides aminés formant un complexe chiral avec un métal de transition. Leur complexe (7) est ainsi formé à partir de la glycine, d'un amide de la *N*-benzyl (*S*)-proline et d'un dérivé de la *o*-aminoacétophénone. Il réagit en présence d'aldéhydes pour donner les acides α -aminés β -hydroxylés correspondants. Les excès énantiomériques ainsi obtenus sont de l'ordre de 97-100 % (schéma 3).

Schéma 3 : La synthèse asymétrique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.



En raison de la grande rigidité de ces complexes et de l'encombrement stérique produit par le groupement benzylique sur l'une de leurs faces, Ohno et coll.⁵ publiaient, dans le cadre de leurs études sur la bléomycine, une méthode permettant la synthèse d'acides α -aminés β -hydroxylés à partir d'un complexe de cuivre de l'acide pyruvique et d'amide formé par la glycine et la (*S*)-phénylalanine. La réaction de ce complexe rigide (**8**) avec l'aldéhyde (**9**) donne l'acide α -aminé β -hydroxylé correspondant, soit l'*érythro* β -hydroxy (*S*)-histidine (**10**). La sélectivité est modeste, de l'ordre de 3 : 1 en faveur de l'isomère *érythro* (schéma 4).

Schéma 4 : La synthèse asymétrique des dérivés β -hydroxylés de la glycine.

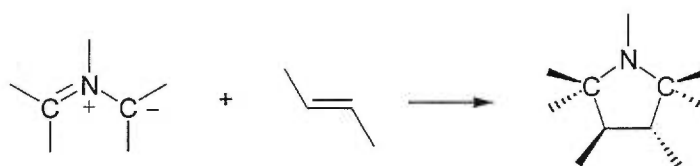


B. Introduction

La réaction de cycloaddition dipolaire [3+2] des ylures d'azométhine avec des alcènes activés est une méthode très employée pour la synthèse des pyrrolidines. Deux liens carbone-carbone et jusqu'à quatre nouveaux stéréocentres peuvent être formés en une seule étape de manière régiosélective et stéréosélective.

Les composés avec quatre électrons π , nommés un 1,3-dipôle, sont formés de 3 atomes avec au moins un hétéroatome. Ces derniers peuvent se dessiner sous la forme *zwitterionique* où la charge positive est localisée sur l'atome central et la charge négative est distribuée sur les deux atomes terminaux. Les composés avec deux électrons π , généralement des alcènes, sont nommés dipolarophiles (figure 1).

Figure 1 : Représentation générale d'une cycloaddition dipolaire [3+2].



Pour la préparation de pyrrolidines polysubstituées, les ylures d'azométhane et les nitrones⁶ sont les deux types de dipôles allyliques couramment utilisés.

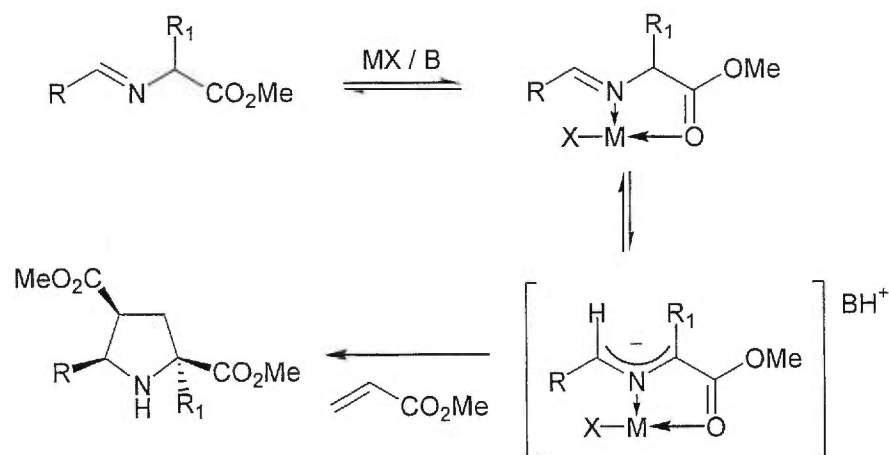
Cette méthode est utilisée pour la formation de prolines fonctionnalisées ayant des activités biologiques importantes⁷. Les pyrrolidines, des aza-hétérocycles à cinq chaînons, sont souvent retrouvées dans des organismes vivants. Depuis les années 1970, quand le premier alcaloïde pyrrolidinique⁸ fut découvert dans le venin des fourmis *Solenopsis*, plusieurs chimistes se sont intéressés à ces nouveaux produits naturels. Depuis, ces composés ont été extraits à partir des plantes, des animaux et des micro-organismes, mais en quantité infime. Il est bien de mentionner qu'en plus de l'utilité de ces composés comme agents chimiothérapeutiques, les pyrrolidines possédant une symétrie C_2 peuvent également être utilisées comme catalyseurs ou auxiliaires chiraux, dans plusieurs réactions asymétriques⁹.

C. Synthèse asymétrique des pyrrolidines via l'utilisation d'ylures d'azométhane en présence d'un acide de Lewis

Les imines dérivées des esters α -aminés sont connues pour réagir avec des alcènes activés en présence d'un acide de Lewis pour donner des pyrrolidines polysubstituées⁶. Dans les conditions réactionnelles, il y a coordination en présence d'acide de Lewis entre l'atome d'azote de l'imine et le groupement carbonyle de l'ester (figure 2). Par l'addition d'une amine tertiaire, une réaction de déprotonation en α du groupement ester est éventuellement favorisée ce qui mène à la formation d'un métallodipôle. Ce dernier est susceptible d'intervenir dans une réaction de cycloaddition [3+2]. Une étude¹⁰ réalisée en

1988 a montré que AgOAc est le catalyseur le plus efficace pour ces réactions. Les meilleurs résultats étaient observés dans l'acétonitrile.

Figure 2 : Représentation générale de la formation du métallodipôle.



Trois stratégies pour la synthèse asymétrique^{6, 7} des pyrrolidines sont connues : la réaction d'ylures d'azométhine avec des oléfines chirales, la réaction d'ylures d'azométhine chiraux avec des oléfines activées et la réaction d'ylures d'azométhine avec des oléfines activées en présence d'un catalyseur chiral.

1. - Dipolarophile chiral.

En 1991 Kanemasa et coll.¹¹ ont montré que la réaction de cycloaddition dipolaire entre un ylure d'azométhine et un ester α,β-insaturé contenant un groupement chiral imidazoline permettait la synthèse efficace de pyrrolidines polysubstituées énantiomériquement pures.

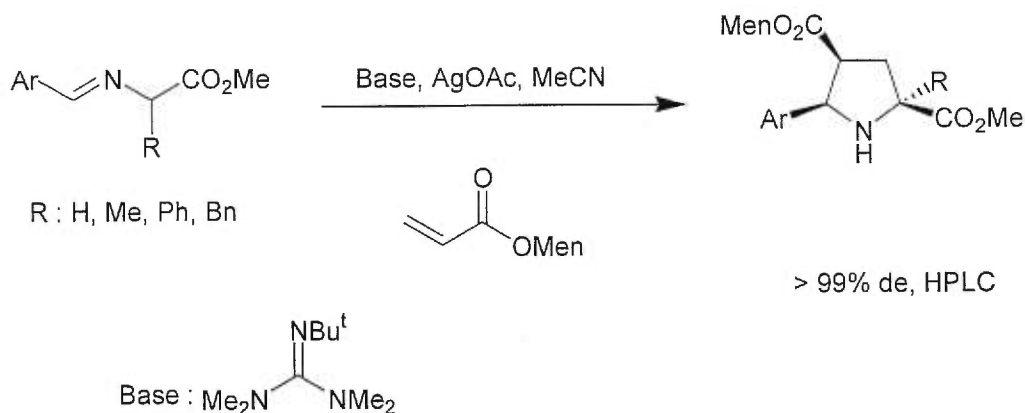
En 1995 Pätzl et coll.¹² ont employé des cétones α,β-insaturées chirales possédant un stéréocentre en position γ fonctionnalisé par un groupement hydroxyle ou un groupement amine protégé. Leur réaction avec des ylures d'azométhine en présence d'un

catalyseur comme AgOAc ou LiBr et d'une amine tertiaire (DBU) mène à la formation de pyrrolidines énantiomériquement pures avec de bons rendements.

En 1995 Grigg et coll.¹³ ont utilisé le (-)-menthol comme auxiliaire chiral dans la synthèse de pyrrolidines homochirales (schéma 5). Ils ont également constaté que plus la base utilisée est forte (2-*t*-butyl-1,1,3,3-tétraméthylguanidine > DBU > Et₃N), plus la cycloaddition est rapide et plus les rendements sont élevés.

Enfin Koller et coll.¹⁴ ont montré qu'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des ylures d'azométhine et une oxazolidine chirale portant l'alcène activé permettait la synthèse de pyrrolidines avec une régiosélectivité et une diastéréosélectivité élevées.

Schéma 5 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines via des oléfines chirales.

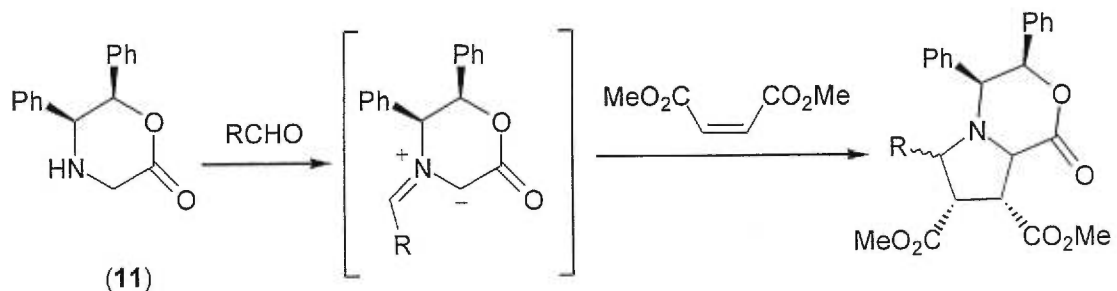


2.- Ylure d'azométhine chiral.

En 1992 Williams et coll.¹⁵ ont décrit la synthèse asymétrique de pyrrolidines par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des ylures d'azométhine chiraux dérivés du (5*S*,6*S*)-2,3,5,6-tetrahydro-5,6-diphényl-1,4-oxazin-2-one (**11**) et des alcènes doublement activés, comme le diméthyl maléate. En solution, l'ylure est formé en

présence d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques. La réaction est *endo*-sélective et permet la formation simultanée de quatre stéréocentres où trois des quatres centres sont contrôlés (schéma 6).

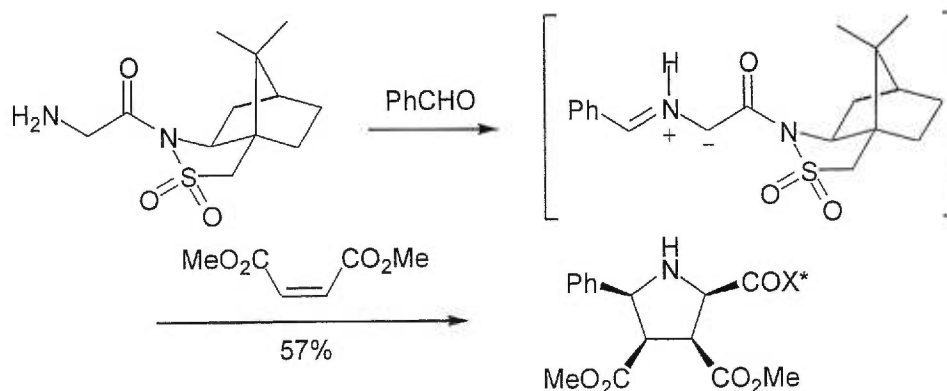
Schéma 6 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un dipôle chiral.



De même, en 1995 Harwood et coll.¹⁶ ont décrit la préparation stéréosélective de pyrrolidines par une réaction de cycloaddition entre des ylures d'azométhine chiraux dérivés du 5-(S)-phénylmorpholinone et des oléfines activées. Les deux groupes de recherche susmentionnés discutent de la même réaction de cycloaddition, ils se distinguent par la chiralité introduite sur l'ylure d'azométhine.

En 1994 Garner et coll.¹⁷ ont utilisé un dérivé du Sultam de Camphre introduit par Oppolzer comme auxiliaire chiral dans leur synthèse de pyrrolidines. Cette réaction de cycloaddition s'effectue selon un processus *endo* (schéma 7).

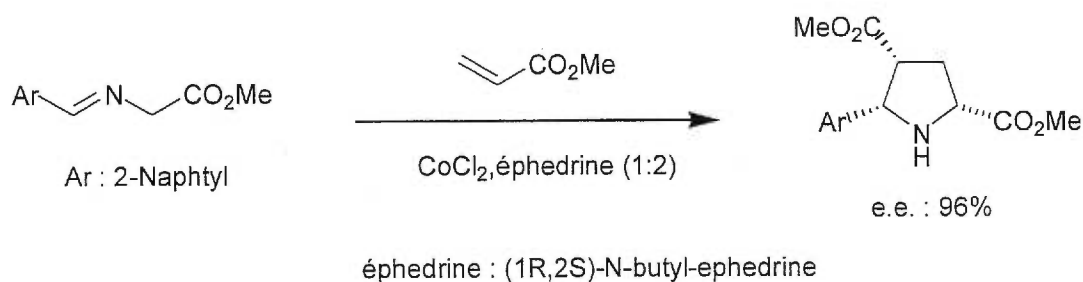
Schéma 7. La synthèse asymétrique des pyrrolidines.



3.- Catalyseur chiral.

En 1991 Grigg et coll.¹⁸ ont démontré qu'il est possible d'obtenir des pyrrolidines de manière énantiosélective par l'addition de l'acrylate de méthyle sur une imine formée à partir de l'ester méthylique de la glycine et du benzaldéhyde. La réaction de cycloaddition se déroule en présence d'un acide Lewis et d'un catalyseur chiral comme l'éphedrine (schéma 8). Les excès énantiomériques ainsi obtenus sont de l'ordre de 95%.

Schéma 8 : La synthèse asymétrique des pyrrolidines via un catalyseur chiral.

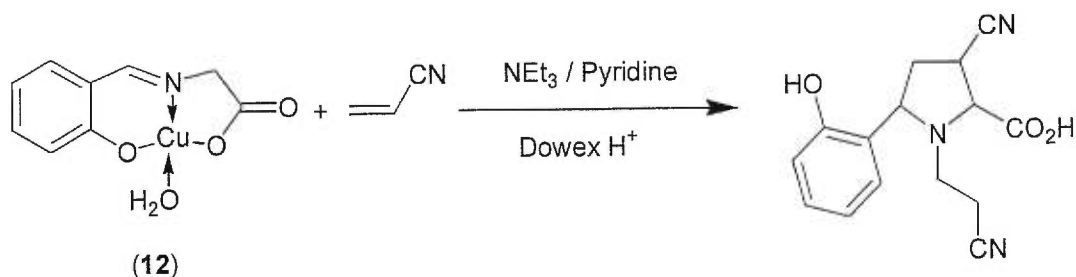


D. Synthèse racémique des pyrrolidines substituées via un complexe métallique

Les acides aminés forment facilement des imines avec des composés carbonylés. En plus, lorsque ces derniers possèdent un groupement additionnel susceptible de former un lien de coordination avec des métaux ioniques, ces imines produisent des complexes métalliques stables et isolables. Les complexes métalliques formés à partir des imines provenant d'acides α -aminés et du salicylaldéhyde, du pyridoxale ou de l'acide pyruvique sont connus. La coordination des acides aminés à des cations métalliques active les protons en position α de l'ester. L'acidité de ces protons est encore accentuée lorsque ces complexes métalliques sont formés à partir des bases de Schiff venant des acides aminés. Ces complexes peuvent facilement intervenir dans des synthèses de pyrrolidines par réaction de cycloaddition dipolaire en présence de base.

En 1976, Casella et coll.¹⁹ ont montré que le complexe de cuivre formé par l'imine de la glycine et de salicylaldéhyde, le *N*-salicylidèneglycinatoaqua cuivre (II) (**12**), peut réagir avec des alcènes activés et donner des dérivés de prolines substituées (schéma 9). Cependant, cette réaction fournit un mélange de diastéréoisomères difficilement séparables.

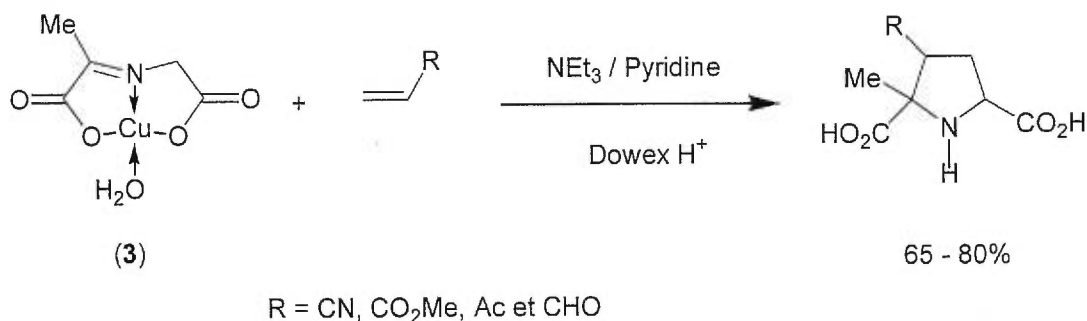
Schéma 9 : La synthèse racémique des dérivés de pyrrolidines.



Au début des années quatre-vingt, Casella et coll.²⁰ ont modifié cette réaction en utilisant l'imine de la glycine et de l'acide pyruvique. Ce nouveau complexe, le *N*-

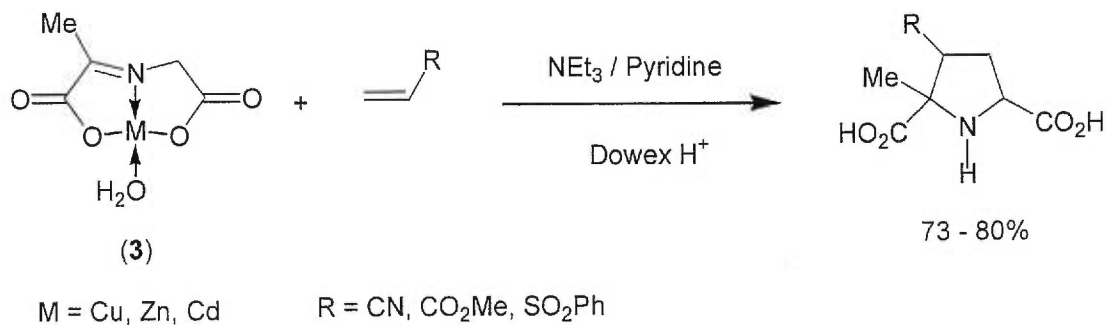
pyruvildèneglycinatoaqua cuivre (II) (3), réagit avec des alcènes activés pour donner des pyrrolidines substituées de manière diastéréosélective avec des rendements satisfaisants (schéma 10).

Schéma 10 : La synthèse racémique des dérivés de pyrrolidines.



En 1986, Grigg et coll.²¹ ont aussi utilisé des complexes métalliques formés par les imines de la glycine ou de l'alanine avec l'acide pyruvique ou l'acide benzoylformique, dans des réactions de cycloaddition avec des oléfines activées (schéma 11). Ils réalisèrent une étude de différents complexes et conclurent que le complexe de cuivre est le plus réactif et donne les meilleurs rendements.

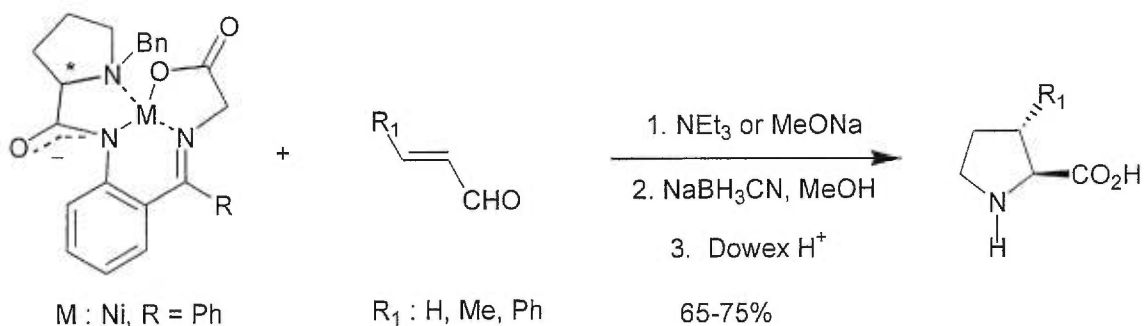
Schéma 11 : La synthèse des dérivés de pyrrolidines.



E. Synthèse asymétrique des pyrrolidines substituées via un complexe métallique

Au début des années quatre-vingt, Belokon et coll. ont introduit un complexe chiral où la charge du cation métallique central est neutralisée par deux charges négatives l'une portée par le groupement carboxylate et l'autre par le groupement amide⁴. Ce complexe chiral peut être utilisé dans différents types de réactions incluant des réactions d'alkylation²², condensations aldoliques⁴ et des réactions d'addition de type Michael²³ (schéma 12). Dans tous les cas susmentionnés, les produits mono-alkylés sont formés avec des excès énantiomériques très élevés.

Schéma 12 : La synthèse asymétrique des dérivés de pyrrolidines.



F. Présentation du projet

Les pyrrolidines sont souvent retrouvées dans des organismes vivants et dans plusieurs alcaloïdes naturels possédant des activités d'inhibiteurs enzymatiques importants.

Par une réaction de cycloaddition dipolaire [3+2], la formation de plusieurs pyrrolidines polysubstituées pouvant avoir des activités biologiques importantes peut se réaliser.

Le but de ce travail de maîtrise est de réaliser la synthèse de plusieurs pyrrolidines substituées à l'aide d'un complexe de cuivre (**3**). L'étude de l'activité biologique de ces divers dérivés est actuellement en cours par l'inclusion dans plusieurs tests biologiques. Nous considérons les pyrrolidines comme un modèle idéal qui déploie une diversité de groupements fonctionnels. Les pyrrolidines polysubstituées décrites dans ce mémoire se démontrent comme des "scaffolds" de type "cogwheel" apte à réagir avec des récepteurs biologiques sur une dimension multivectorielle. Ce travail de recherche comprend deux objectifs principaux :

1. La synthèse de pyrrolidines polyfonctionnalisées via une cycloaddition d'un complexe de cuivre avec différentes oléfines activées.
2. La différenciation des fonctions carbonylées présentes sur les pyrrolidines formées afin d'introduire efficacement une diversité fonctionnelle sur chaque centre.

Chapitre 2

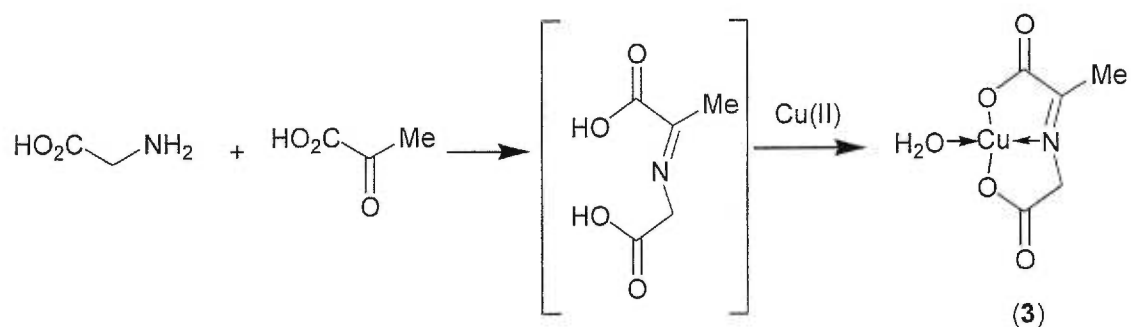
Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles

A. La synthèse des dérivés de pyrrolidines substituées

Les travaux antérieurs de Casella et Grigg traitaient de la réaction entre le complexe de cuivre (**3**) et des alcènes activés comme l'acroléine²⁰. Nous avons souhaité étendre cette méthode à des aldéhydes α,β -insaturés aromatiques, comme le cinnamaldéhyde. Cette réaction nous donnerait alors l'accès à des pyrrolidines totalement substituées (selon schéma 10).

Le *N*-pyruvildèneglycinatoaqua cuivre (II) (**3**) (schéma 13), formé par la condensation de la glycine et de l'acide pyruvique en présence de cuivre (II), réagit avec des aldéhydes α,β -insaturés (**13**) pour donner des dérivés de prolines substituées (figure 3). La réaction s'effectue dans des conditions douces (méthanol/eau pH 9.8) à température ambiante. Les pyrrolidines racémiques obtenues sont séparées des sels inorganiques par le passage d'une solution aqueuse du mélange réactionnel à travers une résine échangeuse d'ions Dowex 50W[®] (H⁺). Cette procédure s'est montrée plus avantageuse que les méthodes alternatives (traitement avec du sulfite d'hydrogène ou du borohydrure de sodium) car ses dernières pourraient causer une altération aux groupements fonctionnels présents sur la molécule. Le seul produit isolé provient d'un état de transition de type *endo*. Sa stéréochimie a été assignée grâce à une étude basée sur la spectroscopie de RMN (NOESY et COSY) et par une analyse de diffraction des rayons X sur l'une des dérivés (voir plus loin).

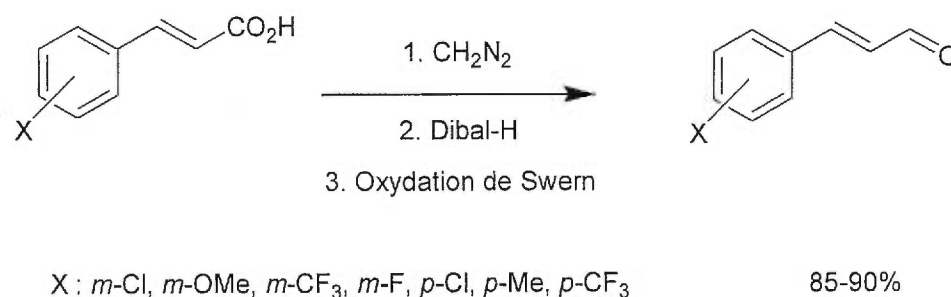
Schéma 13 : La synthèse du complexe de cuivre.



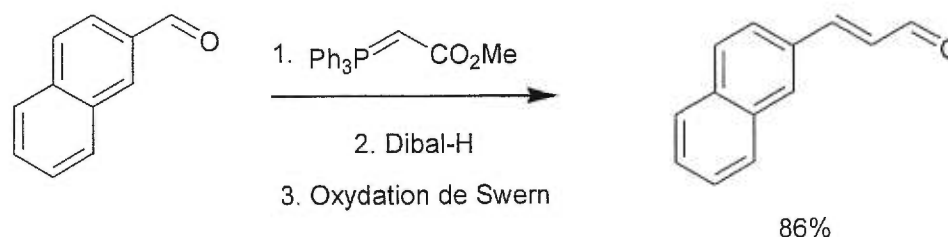
Les aldéhydes α,β -insaturés non disponibles commercialement ont été synthétisés à partir des acides α,β -insaturés correspondants (schéma 14a). Après l'estérification avec du diazométhane, l'ester méthylique est ensuite réduit en alcool allylique correspondant par deux équivalents de Dibal-H²⁴. Sa purification se fait par une simple filtration du résidu et son oxydation dans les conditions de Swern²⁵ permet d'obtenir l'aldéhyde α,β -insaturé avec des bons rendements sur trois étapes (85-90%). Pour le dernier cas (schéma 14b), l'ester méthylique est obtenu par une réaction de Wittig à partir de l'aldéhyde correspondant.

Schéma 14 : La synthèse des aldéhydes α,β -insaturés.

a. pour les noyaux aromatiques substitués en *méta* et *para*.



b. pour le groupement naphthalène.



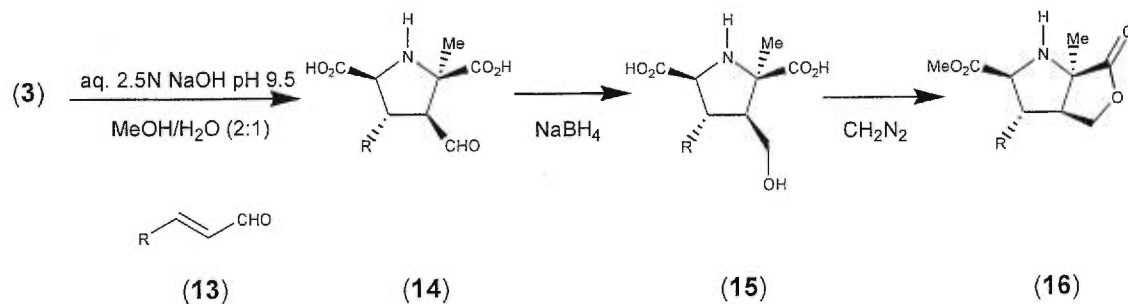
Nous avons également envisagé d'obtenir les aldéhydes α,β -insaturés à partir des esters correspondants en une seule étape, par l'utilisation d'un équivalent d'hydrure à

basse température. Mais ce type de réaction aboutissait à un mélange de trois produits (ester, aldéhyde et alcool) car l'aldéhyde formé *in situ* s'avère être plus réactif que l'ester correspondant. Le passage par l'alcool et l'oxydation de ce dernier est la voie de synthèse la plus efficace.

La réaction de cycloaddition entre le complexe de cuivre (**3**) et les aldéhydes α,β -insaturés précédemment préparés s'avère être stéréosélective et permet la formation en une seule étape de quatre stéréocentres. Les rendements de cycloaddition observés sont de l'ordre de 65 à 80% (figure 3, numéro 1-4 et 6-8). La diminution du rendement observée dans le cas où un groupement trifluorométhyle est en position *méta* ou *para* sur le cycle aromatique peut être causée par des effets électroniques (figure 3, numéros 5 et 9). Dans le cas où le noyau aromatique est un groupement naphthalène (figure 3, numéro 10), le faible rendement observé est dû en partie à l'insolubilité de l'aldéhyde α,β -insaturé correspondant dans le milieu réactionnel.

L'avantage de cette réaction de cycloaddition est sa sélectivité. Les pyrrolidines obtenues ne sont pas contaminées par le produit d'addition de Michael ou par le produit doublement alkylé. Pour cette raison, la réaction décrite ci-haut pourrait avoir une utilité synthétique pour la préparation des dérivés de prolines substituées.

Figure 3 : La synthèse racémique des dérivés des pyrrolidines.

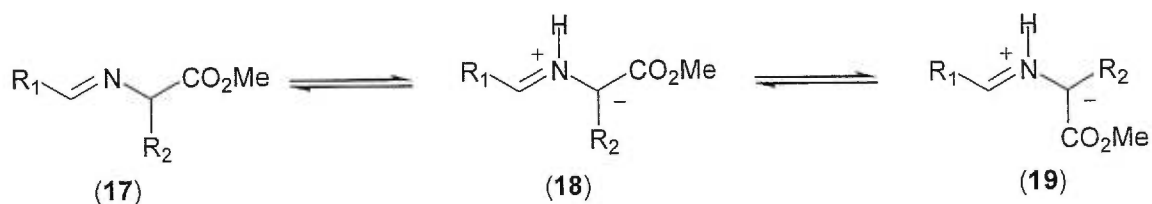


Numéro	R	% Aldéhyde	% Alcool	% Ester
1	Me	80	70	72
2		80	80	71
3		76	73	73
4		70	77	70
5		55	80	72
6		75	85	75
7		65	80	75
8		77	83	74
9		53	82	77
10		30	56	65

B. Détermination de la stéréochimie relative des pyrrolidines

La formation de pyrrolidines par la réaction entre des imines dérivées des α -aminoesters et des alcènes peut se faire de façon concertée via une réaction péricyclique, ou en deux étapes, par une addition de Michael suivie d'une réaction de cyclisation²⁶. Quelque soit le mécanisme de la réaction, il est très important de contrôler la stéréochimie des pyrrolidines formées et d'empêcher tout équilibre entre les rotamères (18) et (19) qui entraînerait la formation de mélanges d'isomères. Les systèmes métallo-chélates comme (3) ont les mêmes réactivités que les espèces (18) ou (19) tout en bloquant la conformation considérée (figure 4).

Figure 4 : Représentation d'une stéréomutation dipolaire.

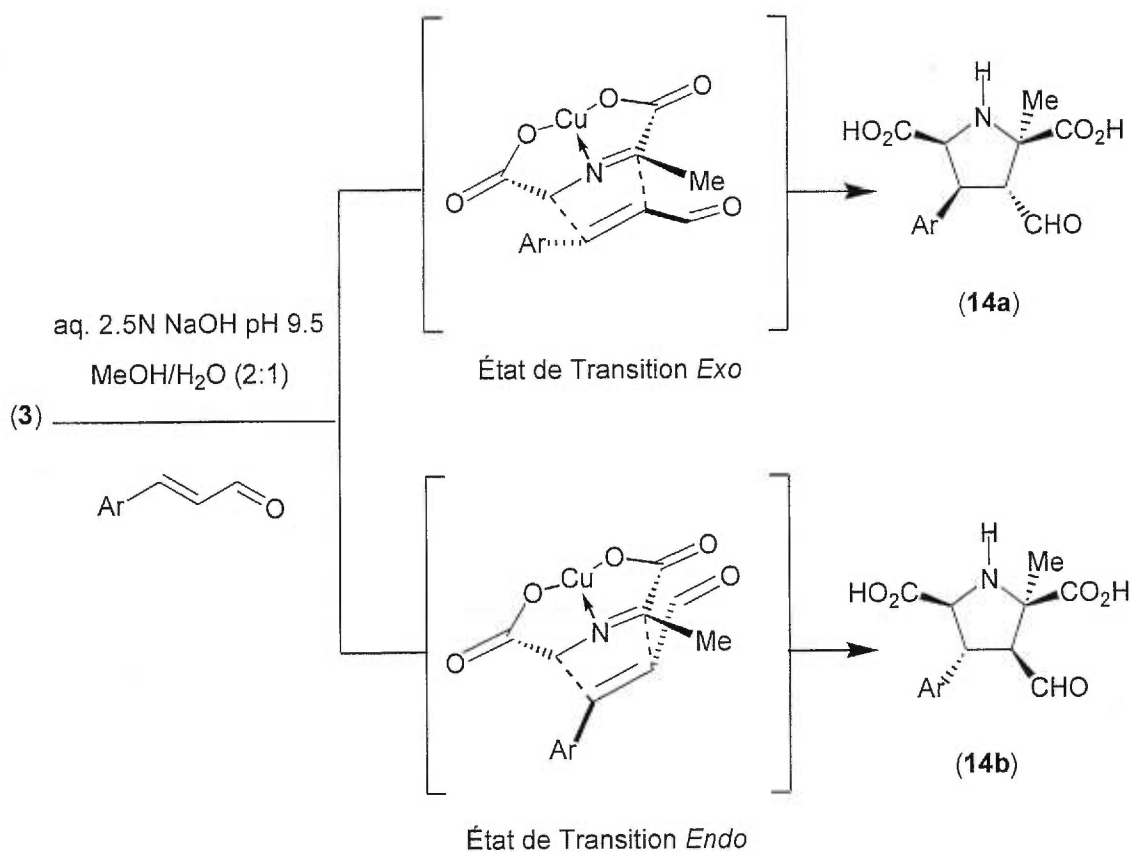


Ces restrictions conformationnelles expliquent pourquoi les groupements carbonylés en position C-2 et C-5 dans les pyrrolidines (14) formées seront *cis* l'un par rapport à l'autre. Deux isomères différents peuvent être cependant obtenus puisque la réaction peut adopter un état de transition de type *endo* ou *exo* (figure 5).

La théorie des orbitales frontières^{6a, 21, 27} prévoit que les deux états de transition précédents sont permis, à cause d'interactions primaires liantes, mais l'état de transition *endo* est plus bas en énergie à cause d'interactions secondaires stabilisantes. De plus, l'effet stérique causé par le groupement méthyle en position C-1 du complexe (3) aurait tendance à accroître la diastéréosélectivité *endo*. La pyrrolidine (14b) doit donc être l'isomère majoritaire observé puisqu'elle est formée rapidement dans toutes les réactions de cycloaddition effectuées.

La régiospécificité de ces réactions peut s'expliquer par un facteur électronique dominant qui correspond à une interaction dipôle HOMO-dipolarophile LUMO. En général, les oléfines α,β -insaturées ont leurs coefficients primordiales en LUMO et se retrouvent en position β . Pour ce complexe (3), les coefficients sont à peu près équivalents et se trouvent en position C-1 et C-3 pour le HOMO. En considérant l'interaction dipôle-dipolarophile, la réaction de cycloaddition n'aura pas vraiment une préférence régiochimique mais la régiospécificité est imposée par un facteur stérique dû au groupement méthylique en position C-1 du complexe (3).

Figure 5 : Deux états de transition possibles.

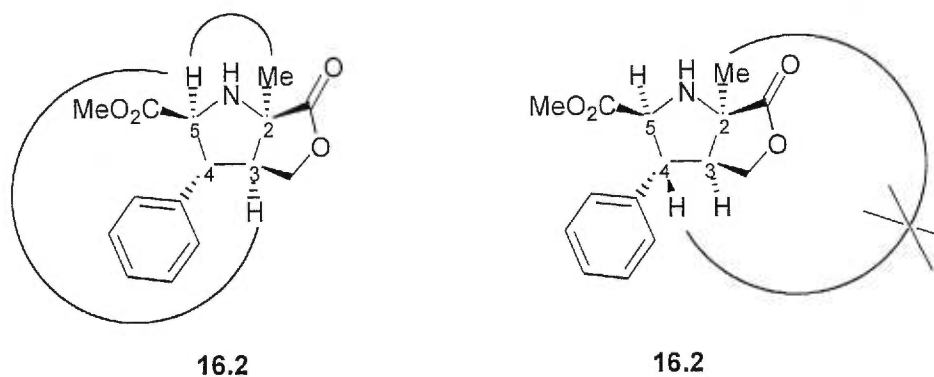


Le groupement aldéhyde en position C-3 des pyrrolidines (14.1-14.10) est ensuite réduit sélectivement par le borohydrure de sodium (figure 3) et le diacide (15) est estérifié par l'emploi de diazométhane pour donner diméthyl ester correspondant. Lors

de la purification de ce composé par chromatographie, l'hydroxyméthyle en position C-3 forme une lactone à 5 chaînons avec le méthyl ester en position C-2. Le seul produit isolé avec de bons rendements est la lactone (**16**) et sa formation implique que les groupements fonctionnels considérés soient *cis*. De plus, on constate une méthylation²⁸ de l'amine secondaire par l'action du diazométhane²⁹ et le produit secondaire isolé varie entre 10 à 15 %.

Des expériences de NOESY ont ensuite été effectuées pour déterminer la configuration relative de tous les centres. La correspondance des signaux avec les différents protons a été déterminée par la spectroscopie de RMN (COSY). Des effets nOe ont été observés entre C-5H, C-3H et C-2CH₃. L'absence d'effet nOe significatif entre C-4H et C-5H démontre que les pyrrolidines formées ont la stéréochimie relative telle qu'indiquée à la figure 6.

Figure 6 : Effets nOe significatifs obtenus par étude NOESY pour le composé (**16.2**).



En conclusion, le complexe métallique (**3**) formé à partir de l'imine dérivant de l'acide pyruvique et la glycine est un excellent substrat pour la formation de pyrrolidines racémiques. La réaction de cycloaddition est concertée et implique la formation de deux liaisons carbone-carbone de façon stéréospécifique. De plus, la régiospécificité de ses cycloadditions est due principalement à des effets stériques qui mènent à la formation d'un seul isomère.

Chapitre 3

Modification des groupements carbonylés

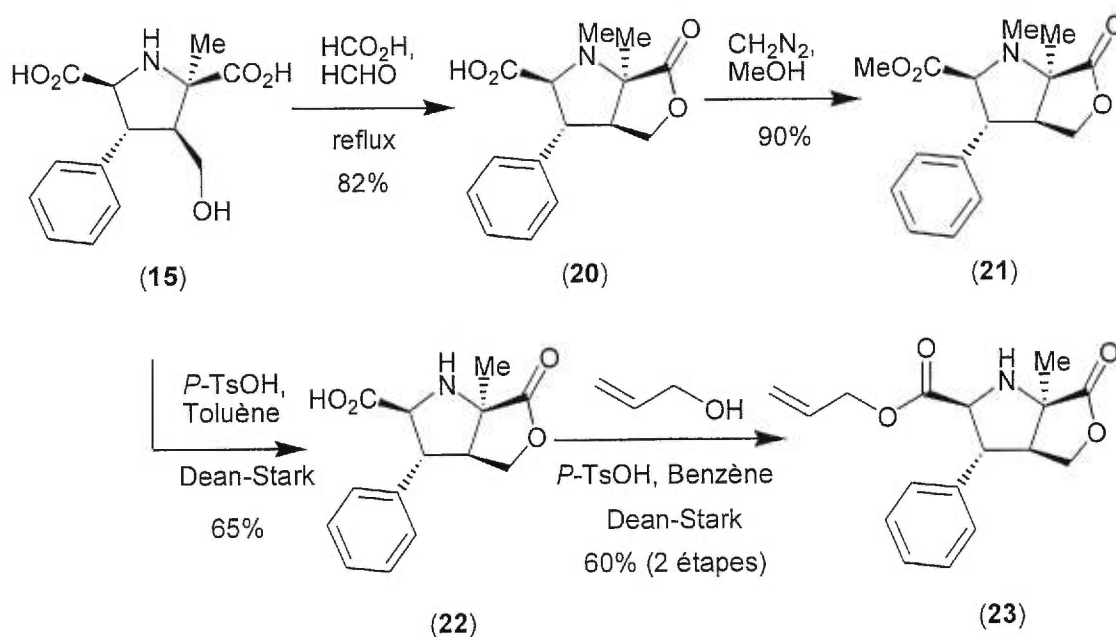
Nous avons déjà démontré qu'il est possible de réduire sélectivement la fonction aldéhyde présente dans les pyrrolidines synthétisées en présence des deux fonctions acides. Le chapitre suivant rend compte des expériences effectuées en vue de parvenir à différencier sélectivement chacun des groupements carbonylés présents. Ceci nous permettra d'introduire efficacement une diversification fonctionnelle dans la molécule sur chacun des stéréocentres des composés synthétisés.

A. La synthèse des composés 21 et 23

Nous avons d'abord voulu différencier chaque côté de la molécule par une réduction sélective de l'ester ou de l'acide carboxylique en position C-5 en présence de la lactone ou vice versa. Dans un premier temps, nous ne sommes pas parvenus à réduire sélectivement l'ester méthylique du composé (**16**) en présence de la lactone car ces deux groupements ont une réactivité similaire. Nous avons alors essayé de différencier la fonction acide de la lactone car la réduction sélective d'un acide en présence d'un ester ou d'une lactone est bien décrite dans la littérature, soit par l'utilisation du borane³⁰, soit par activation puis réduction³¹.

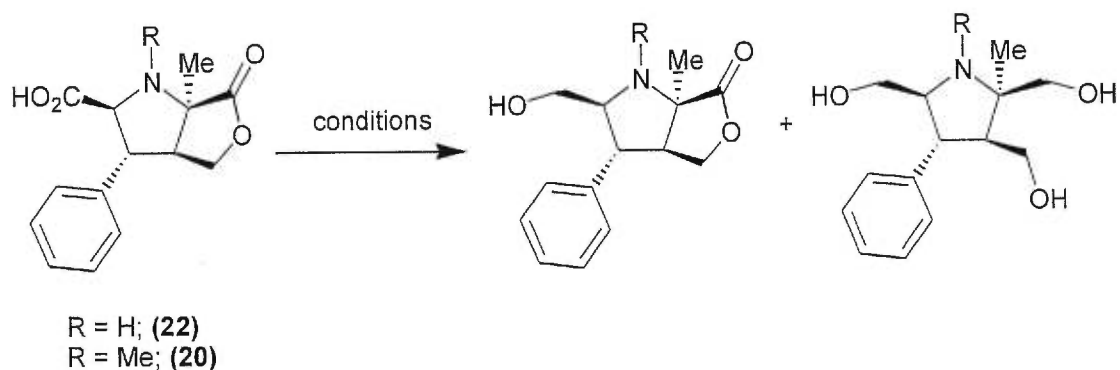
Les composés (**20**) et (**22**) ont été synthétisés à partir de (**15**). Ils se différencient par la protection ou la non-protection de l'amine et ils ont été isolés respectivement sous la forme d'ester méthylique (**21**) et allylique (**23**) (schéma 15). Dans le cas du composé (**20**), la méthylation de l'amine se fait en présence de formaldéhyde et d'acide formique et il y a lactonisation spontanée dans le milieu réactionnel. Dans le cas du composé (**22**), cette lactonisation s'effectue en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique.

Schéma 15 : La synthèse des composés (20) et (22).



Malgré un nombre important de conditions réactionnelles testées, nous n'avons pas pu différencier efficacement l'acide carboxylique de la lactone dans les deux cas. Il y a soit absence de réactivité et le produit de départ est récupéré, soit réduction complète du substrat pour donner le polyol, soit l'obtention d'un mélange équimolaire de ces deux produits (schéma 16).

Schéma 16 : Réduction de l'acide en présence de la lactone.



Conditions	Commentaires
BH ₃ .Me ₂ S (1 éq.)	pas de réaction
BH ₃ .Me ₂ S (4 éq.)	pas de réaction
EtOCOCl, Et ₃ N, NaBH ₄	mélange
EtOCOCl, Et ₃ N, LiAl(<i>t</i> -butoxy) ₃ H	mélange
SOCl ₂ , NaBH ₄	mélange
TMSCl, LiBH ₄	polyol

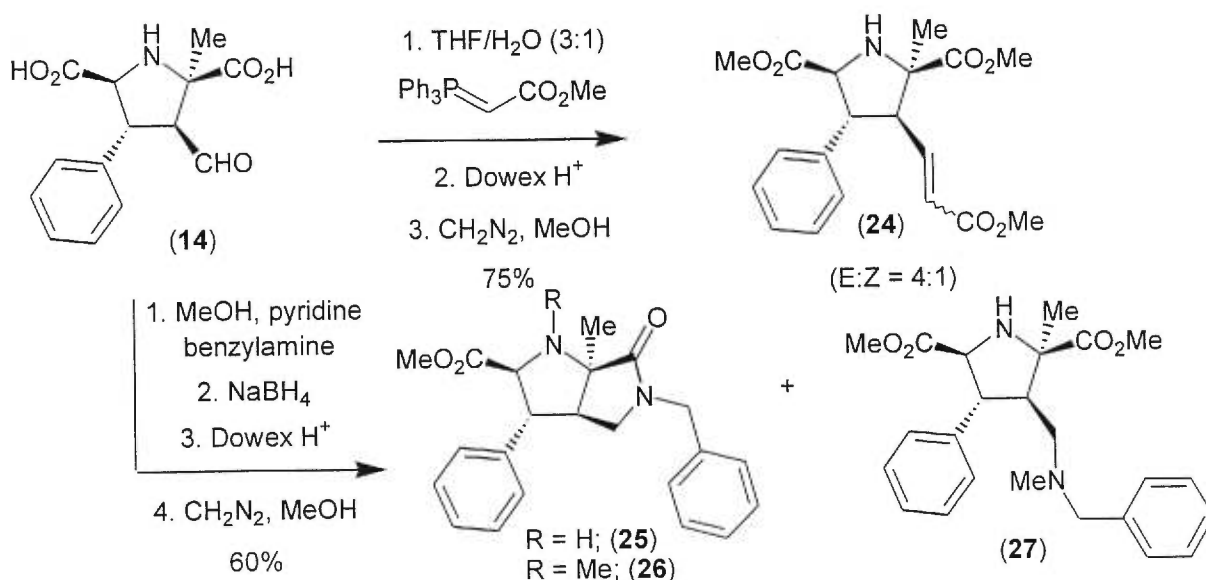
Cette stratégie de différenciation par réduction sélective lorsque l'amine secondaire est non-protégée a donc été abandonnée et nous nous sommes tournés vers la synthèse d'autres composés polyfonctionnels.

Nous avons réussi à différencier par réduction les deux fonctions carbonylés plus loin dans le texte. La réduction sélective de la lactone du composé **(31)** avec du LiBH₄ en présence d'un ester méthylique (p.27) et la réduction de l'acide carboxylique du composé **(28)** par activation avec du N-HOSu et réduction avec du LiAl(*t*-butoxy)₃H en présence de lactone (p.31).

B. La synthèse des composés **24** et **25**

La synthèse des composés (**24**) et (**25**) est illustrée ci-dessous (schéma 17). Une réaction de Wittig a été effectuée sur l'aldéhyde en position C-3 suivie d'une estérification avec du diazométhane du diacide correspondant pour donner un mélange séparable d'isomères (*E*) : (*Z*) du composé (**24**) dans un ratio $\geq 4 : 1$. Cette séquence de réactions est choisie à cause de l'instabilité du groupement aldéhyde présent et principalement pour éliminer la réaction du diazométhane²⁹ avec l'aldéhyde pour donner l'époxide ou la cétone³² correspondante. Dans un deuxième temps, l'aldéhyde en position C-3 du composé (**14**) réagit avec la benzylamine pour donner l'imine. Cette dernière a été réduite avec du NaBH₄ *in situ* en amine secondaire benzylique correspondante. Une estérification avec du diazométhane permet d'obtenir le composé (**25**) qui provient lors de la purification par chromatographie où l'aminométhyle en position C-3 forme un lactame avec l'ester méthylique en position C-2. Nous isolons également 10% du composé (**26**) où il y a méthylation²⁸ de l'amine secondaire en position N-1 et 5% du composé (**27**) où il y a méthylation²⁸ de l'amine benzylique par l'action du diazométhane²⁹.

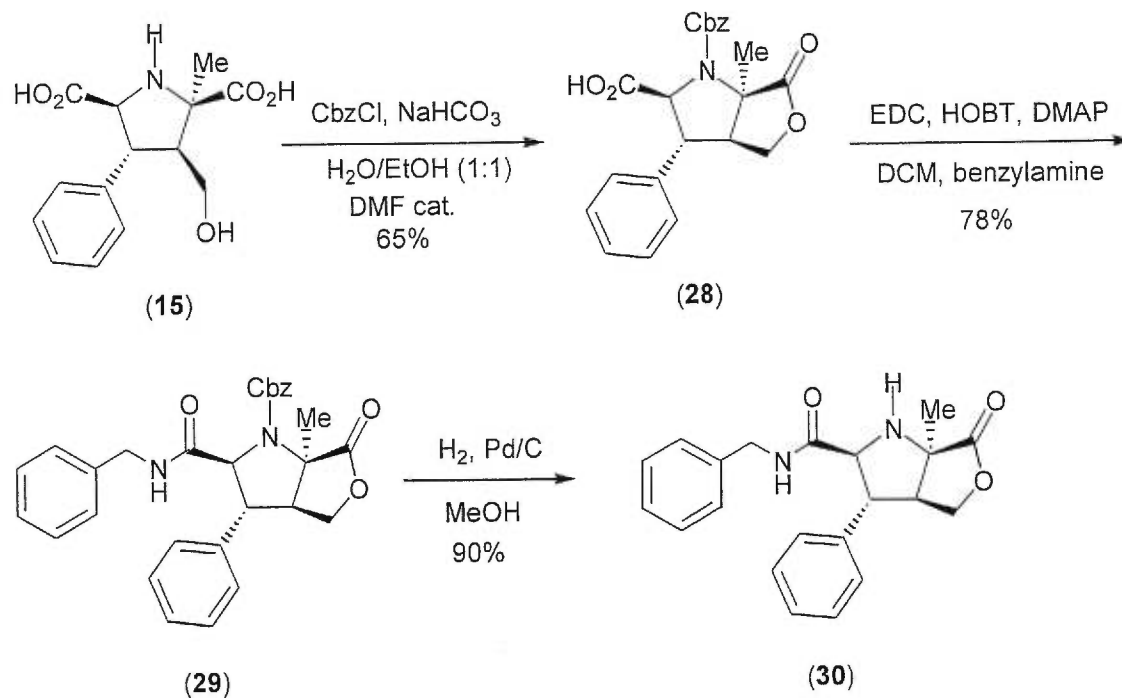
Schéma 17 : La synthèse des composés (**24**) et (**25**).



C. La synthèse du composé **30**

La synthèse du composé (**30**) est illustrée ci-dessous (schéma 18). Nous avons envisagé de fonctionnaliser sélectivement la position C-5. L'amine du composé (**15**) a d'abord été protégé sous forme d'un carbamate par un groupement Cbz. Cette réaction s'accompagne d'une lactonisation pour donner le composé (**28**). L'acide carboxylique est alors couplé avec la benzylamine en présence de 1-éthyl-3(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide³³ (EDC) et de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) pour donner l'amide (**29**). Le composé (**30**) est alors obtenu par l'hydrogénolyse du groupement Cbz sous une pression de 1 atm. Une analyse par diffraction au moyen des rayons X a été faite sur le dérivé (**30**) recristallisé dans le CH₂Cl₂. Les données obtenues sont compilées à l'annexe 1.

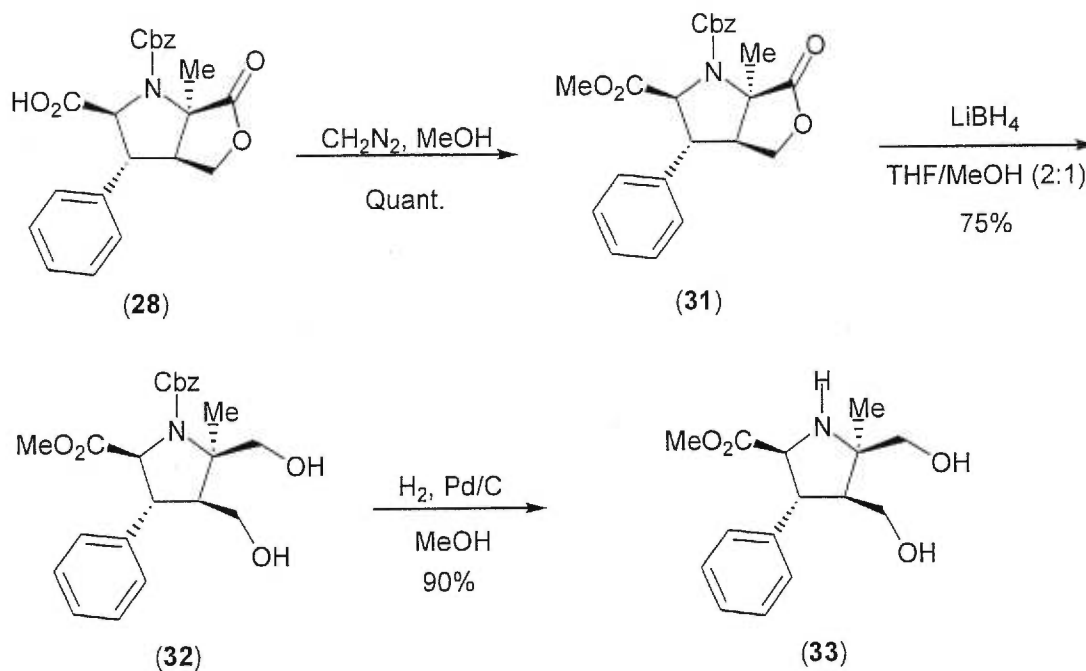
Schéma 18 : La synthèse du composé (**30**).



D. La synthèse du composé 32

La synthèse d'un composé possédant un groupement 4,5-bis-hydroxyméthyle est illustrée ci-dessous (schéma 19). L'acide carboxylique du composé (28) est estérifié avec du diazométhane. La lactone du composé (31) est réduite sélectivement en présence de l'ester méthylique par l'action de LiBH_4 pour donner le composé (32). L'amine (33) est ensuite obtenue par déprotection du groupement Cbz par hydrogénolyse sous une pression de 1 atm en présence d'une quantité catalytique de Pd/C.

Schéma 19 : La synthèse du composé (32).



E. La synthèse du composé **35**

La synthèse du composé (**35**) est illustrée ci-dessous (schéma 20). Le composé (**34**) est obtenu en un premier temps par l'ouverture de la lactone (**28**) dans les conditions de Weinreb³⁴ par l'action de la benzylamine en présence de AlMe_3 puis par l'estérification de la fonction acide en position C-5 avec du diazométhane. Il ne nous a pas été possible de réduire cet ester méthylique, même après protection du groupement 2-hydroxyméthyle en position C-3 sous forme d'acétal (schéma 21). Le produit de départ a été récupéré dans tous les cas. Cette réduction d'ester en alcool n'a été possible qu'après la déprotection du groupement Cbz par hydrogénolyse (schéma 20).

Schéma 20 : La synthèse du composé (**35**).

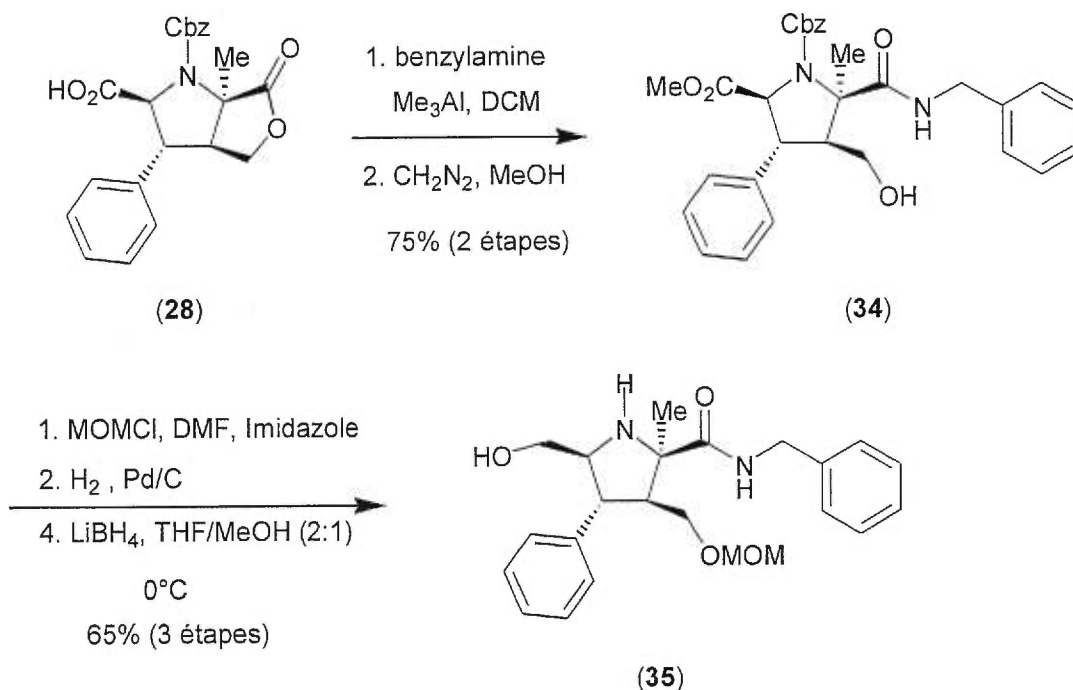
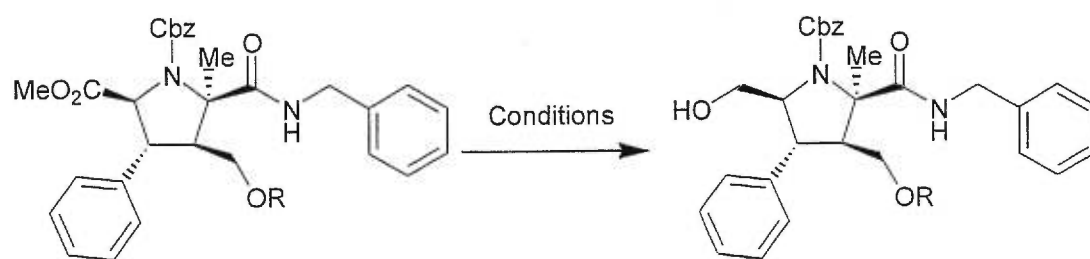


Schéma 21 : La réduction sélective de l'ester méthylique.



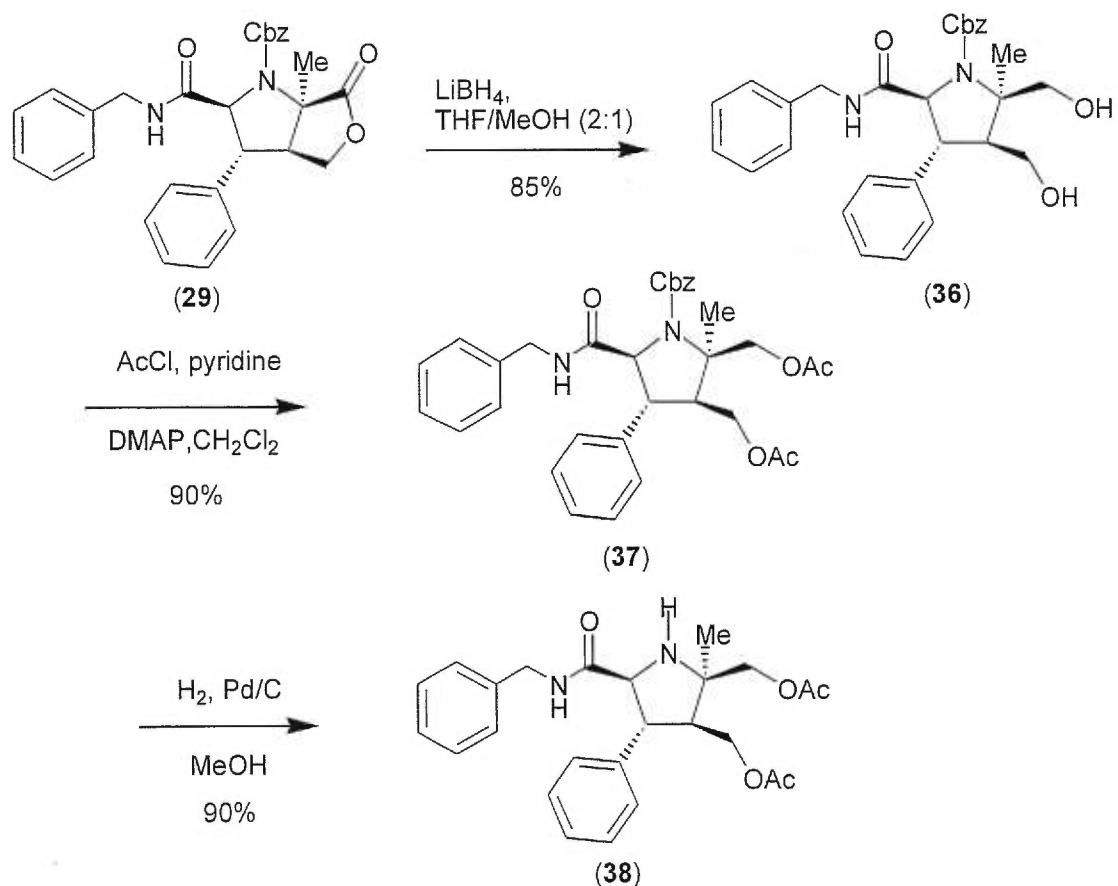
R : H, MOM

Conditions	Commentaires
LiBH ₄ , THF, 0°C	Pas de réduction
Dibal-H, THF, -78°C → 0°C	Pas de réduction
Super-hydrure, THF, -78°C → 0°C	Pas de réduction
L-Sélectride, THF, -78°C → 0°C	Pas de réduction

F. La synthèse du composé **38**

La synthèse du composé (**38**) est illustrée ci-dessous (schéma 22). La lactone (**29**) a été réduite par un excès de LiBH_4 pour donner le composé 4,5-hydroxyméthyle (**36**) en présence de l'amide benzylque et les deux groupements hydroxylés ont ensuite été acétylés pour donner le composé (**37**). La protection sélective d'un groupement dihydroxyméthyle de le composé (**36**) s'avère délicate lorsque MOMCl et TESCl sont utilisés et seul un mélange de produits mono et diprotégés est obtenu. Par contre, lorsque TBDMSCl ou TsCl sont utilisés comme réactifs pour incorporer un groupement protecteur, seul le produit de départ (**36**) est récupéré. Le groupement Cbz du composé (**37**) a été déprotégée par hydrogénolyse pour donner l'amine (**38**).

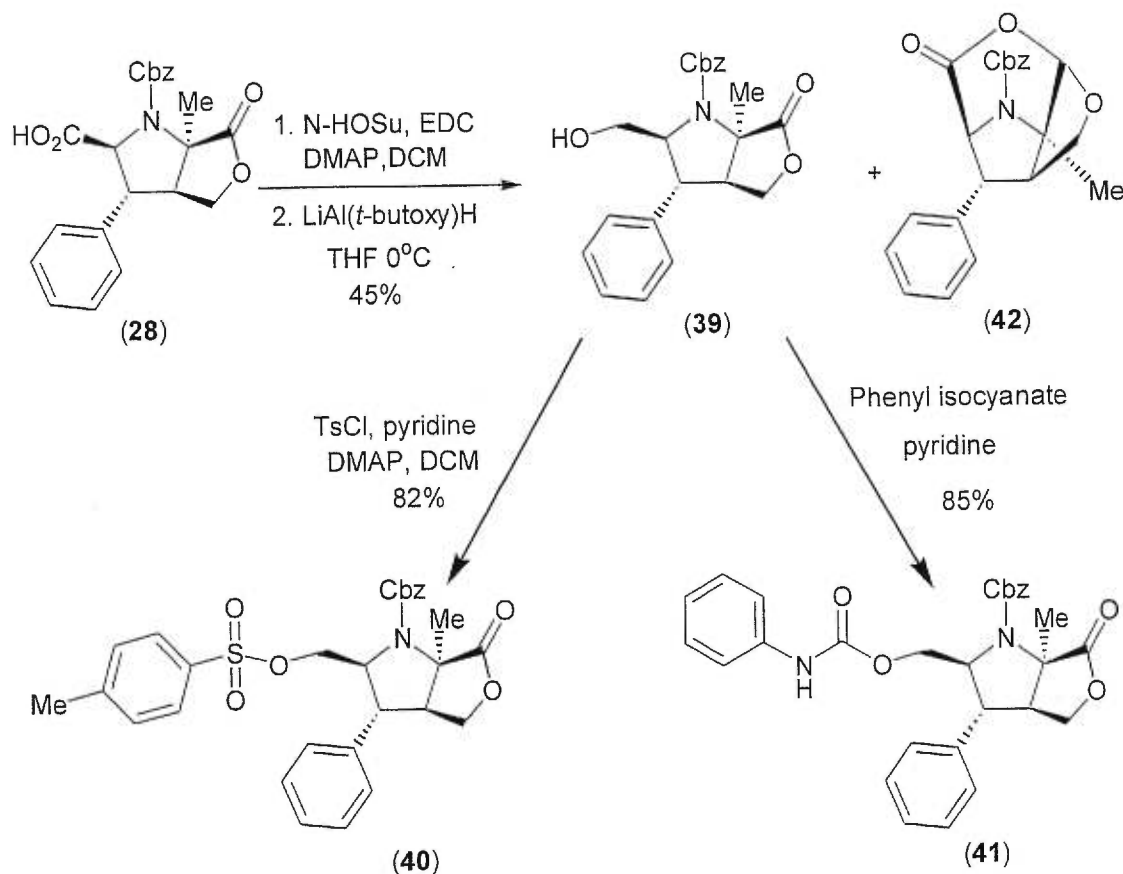
Schéma 22 : La synthèse du composé (**38**).



G. La synthèse du composé **39** et ses dérivés

La synthèse des dérivés d'un composé possédant un groupement 5-hydroxyméthyle est illustrée au schéma 23. L'acide carboxylique (**28**) a été activé avec le *N*-hydroxysuccinimide et réduit avec du $\text{LiAl}(t\text{-butoxy})_3\text{H}$ en présence de la fonction lactone. Le rendement est faible car la réaction fournit un mélange de quatre produits : produit de départ, polyol, alcool (**39**) et composé (**42**) dont la formation est expliquée plus loin (schéma 24). Différents agents d'activation et plusieurs sources d'hydrure^{29,30} (tableau 1) ont été testés, mais le meilleur résultat obtenu était celui susmentionné. La température n'affecte aucunement la sélectivité ou le rendement de la réaction et un mélange de produits est toujours obtenu. L'alcool primaire du composé (**39**) peut être protégé sous forme de tosylate (**40**) ou de carbamate (**41**) avec de bons rendements.

Schéma 23 : La synthèse des dérivés du composé (**39**) et les réactions subséquentes.

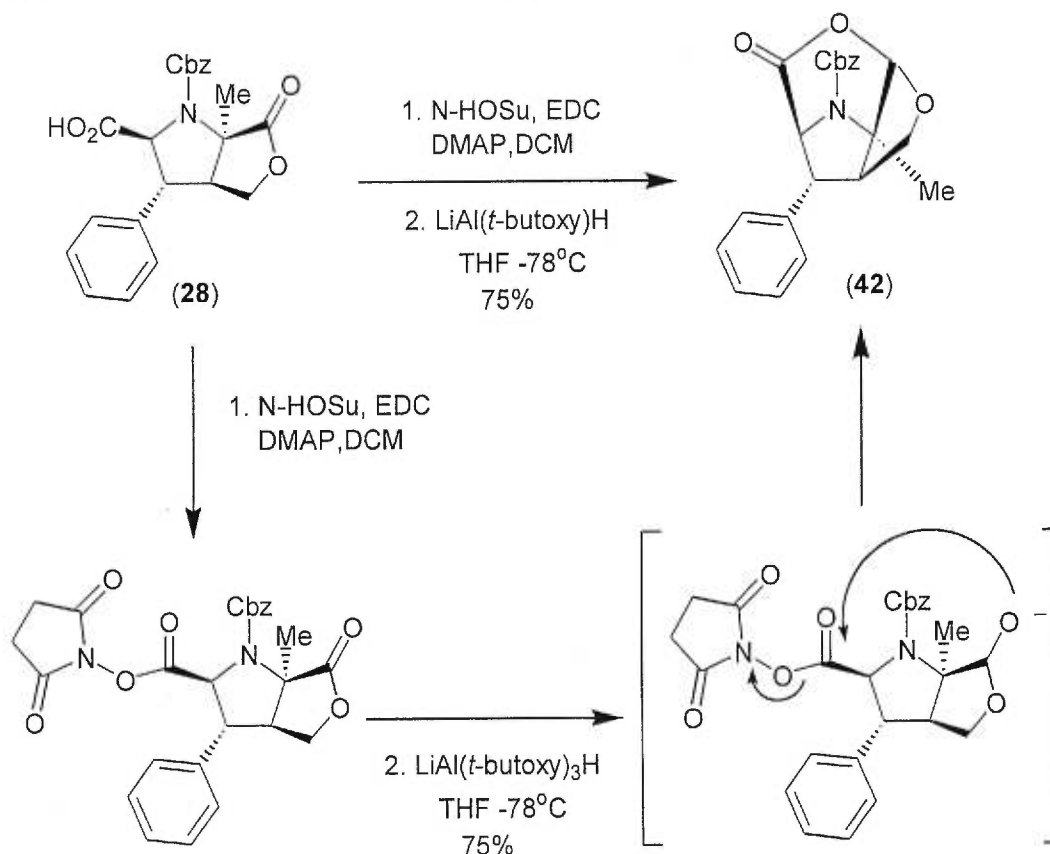


À -78°C , le composé (42) peut être obtenu exclusivement. Sa formation peut s'expliquer par la monoréduction de la fonction lactone en lactol, qui déplace ensuite le groupement hydroxysuccinimide présent et mène à la formation d'un système polycyclique (schéma 24).

Tableau 1 : Conditions essayées pour la réduction de la fonction acide en présence de la fonction lactone.

Conditions	Commentaires
$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1 éq.)	pas de réaction
$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (4 éq.)	pas de réaction
EtOCOCl , Et_3N , NaBH_4	mélange
EtOCOCl , Et_3N , L-Sélectride	mélange
EtOCOCl , Et_3N , $\text{LiAl}(t\text{-butoxy})_3\text{H}$	mélange
$(\text{COCl})_2$, NaBH_4	mélange
$(\text{COCl})_2$, LiBH_4	mélange
$(\text{COCl})_2$, $\text{LiAl}(\text{O}-t\text{-butoxy})_3\text{H}$	mélange

Schéma 24 : La synthèse du composé (42).



H. La synthèse des composés **43** et **44**

La synthèse des dérivés d'un composé portant un groupement 3-hydroxyméthyl-4-phényle est illustrée ci-dessous (schéma 25 et 26). L'ouverture de la lactone avec la benzylamine ou la *para*-méthoxybenzylamine permet d'obtenir les composés (**43**) et (**44**). Les conditions de Weinreb ont été modifiées, car nous obtenions le composé (**47**) qui provient de l'activation de la fonction lactone suivie de l'attaque de la fonction amide en position C-5, ce qui donne un système bicyclique diazabicyclo[3.2.1]octane³⁵ (schéma 27). Le problème est résolu lorsque l'on double la quantité de réactifs. Après ouverture de la lactone, l'alcool primaire du composé (**43**) est protégé sous forme d'acétate (**45**). La protection de ce groupement hydroxylé sous forme de tosylate ou de carbamate n'a pas été réalisable et le produit de départ a été récupéré. Le groupement Cbz du composé (**44**) a ensuite été hydrogéné pour donner l'amine secondaire (**46**).

Schéma 25 : La synthèse des dérivés des composés (**43**) et (**44**).

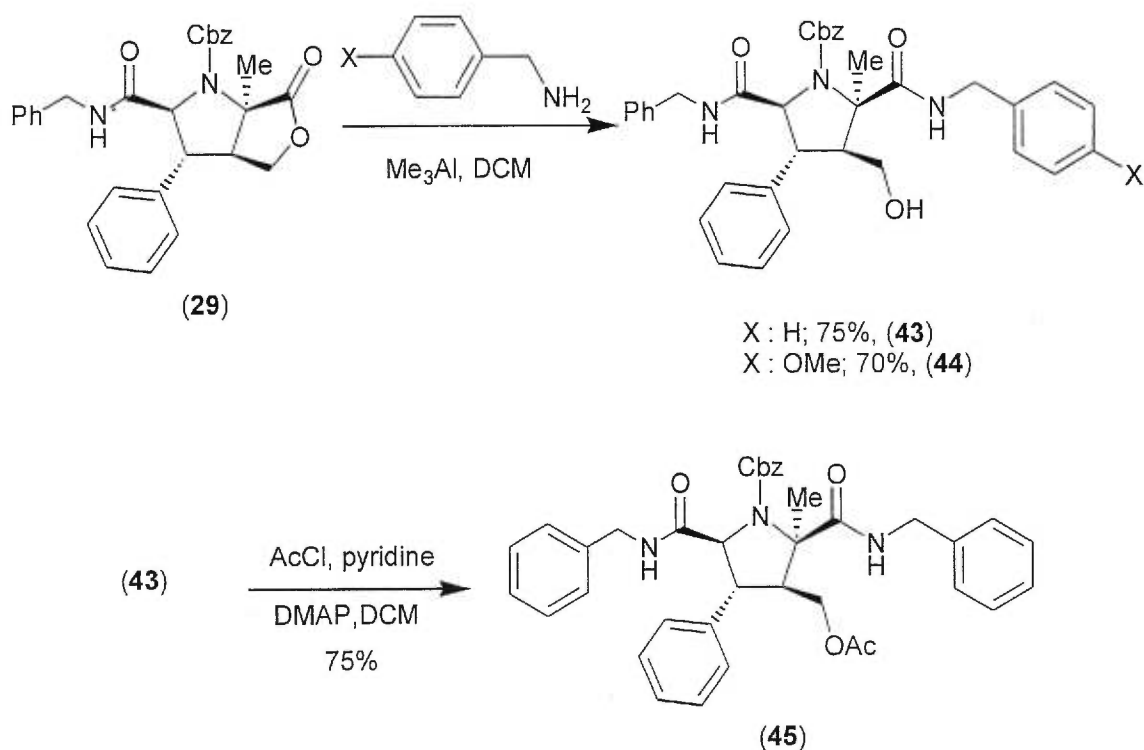


Schéma 26 : Hydrogénolyse du composé (44).

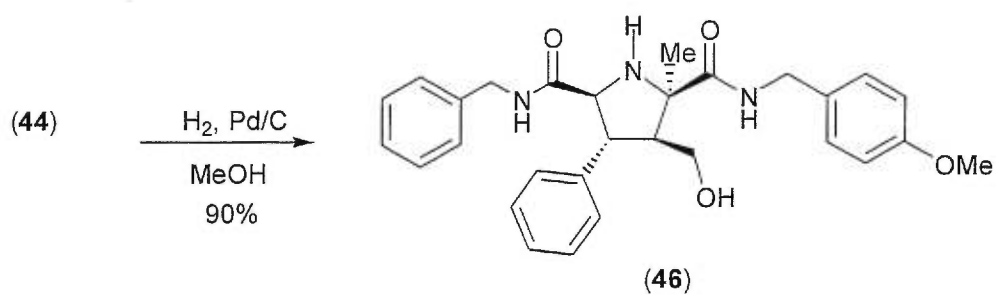
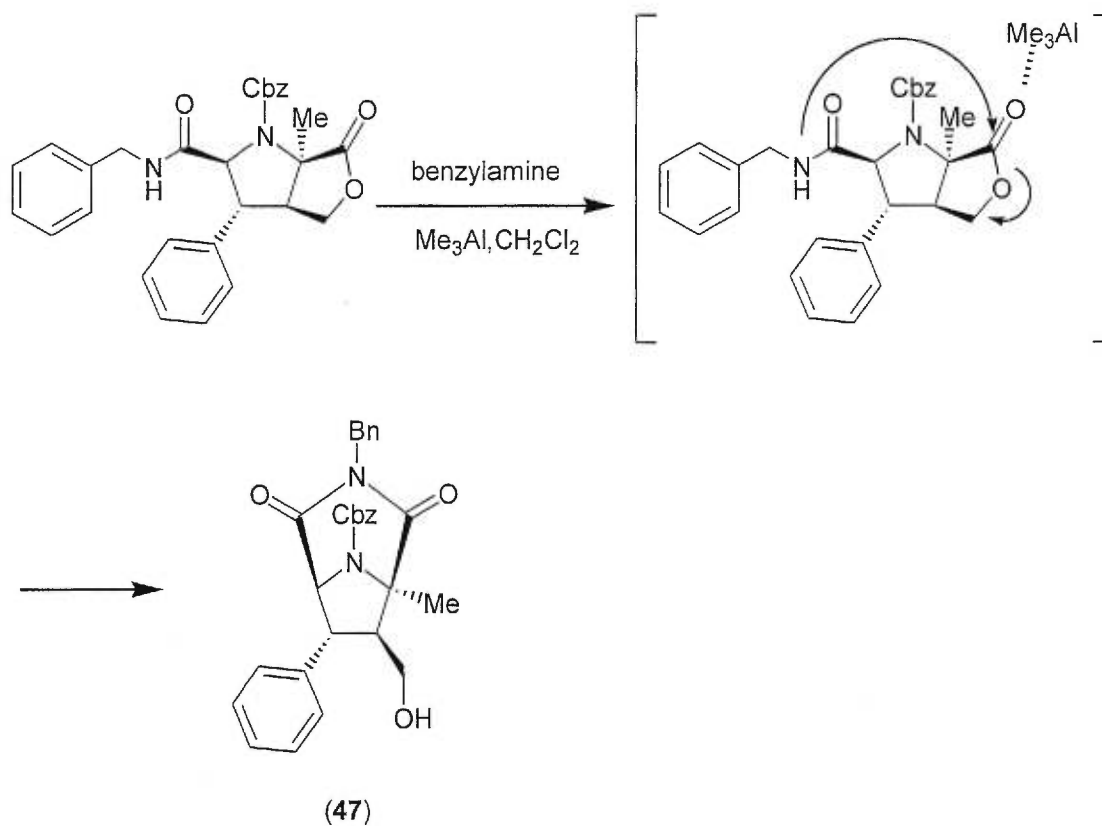


Schéma 27 : La synthèse du composé (47).



Chapitre 4

Conclusion

A. Conclusion

Nous avons montré que le *N*-pyruvildèneglycinatoaqua cuivre (II) (**3**) est un excellent substrat pour préparer de dérivés racémiques de pyrrolidines polyfonctionnelles (**14**). Notre travail nous a permis d'étudier la réactivité particulière de ce complexe de cuivre en présence d'aldéhydes α,β -insaturés et nous a donné l'occasion de réaliser des réactions de cycloadditions dipolaires [3+2] dans des conditions protiques. Cette méthode a permis la synthèse simultanée de quatre nouveaux stéréocentres de façon régiosélective et stéréosélective. Nous avons également été capable de modifier sélectivement les groupements carbonyles présents sur les pyrrolidines synthétisées par une réduction sélective ou par l'introduction de différents groupements fonctionnels.

L'étude de l'activité biologique de ces divers dérivés est actuellement en cours au laboratoire. Nos projets futurs seraient d'examiner la synthèse asymétrique de ces pyrrolidines par l'utilisation d'un auxiliaire ou d'un complexe chiral, et possiblement sa réalisation en présence d'un catalyseur chiral. De même, la synthèse asymétrique des pyrrolidines sur support solide est envisagée.

Chapitre 5

Partie expérimentale

A. Notes générales

1. Instrumentation

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés avec un appareil Büchi. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 781 ou Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000. Les échantillons étaient soit mélangés à du KBr et moulés en forme de pastille pour les solides ou déposés sur une pastille de NaCl ou des cellules à soustraction de solvant dans le cas des huiles. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution dans des tubes de Pyrex avec des appareils Bruker 400 MHz pour le proton (^1H) et 100 MHz pour le carbone (^{13}C). Les spectres NOESY et COSY ont été pris avec un appareil Bruker 600 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisé (7.27 ppm pour le CDCl_3 , 4.80 ppm pour le D_2O et 3.30 ppm pour CD_3OD). Les valeurs de constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Le symbolisme employé pour la description des signaux est le suivant :

s : Singulet	t : Triplet
d : Doublet	q : Quadruplet
dd : Doublet dédoublé	qt : Quintuplet
ddd : Doublet doublement dédoublé	m : Multiplet
br : Large (broad)	

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA ou VG-autospec-C1 par la technique de bombardement atomique rapide (FAB). Seuls les fragments moléculaires en haute résolution ont été attribués.

Les mesures de diffraction des rayons X ont été faites par le Dr Michel Simard avec un diffractomètre Nonius CAD-4 avec radiation monochromatique.

2. Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type “flash” avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

3. Les révélateurs généraux

A. Lumière ultraviolette (254 nm)

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

B. Iode

Les plaques de CCM sont mises en contact avec des vapeurs d'iode dans un pot ; la plupart des composés forment des taches brunes foncées.

C . Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (25g) et sulfate de cérium, CeSO_4 (10g) dans une

solution d'acide sulfurique concentré-eau (1 :9, 1L) et ensuite chauffées ; la plupart des composés forment une tache bleue.

D. Détection des groupements aminés

Les fonctions amines sont révélées par l'action de la ninhydrine (2g) dans du n-butanol (600mL) et de l'acide acétique (18mL). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches jaunâtres ou rougâtres dépendant si l'amine est primaire, secondaire ou tertiaire.

E. Détection des carbonyles

Les aldéhydes et les cétones sont révélées en formant leur dérivé dinitro-2,4-phénylhydrazone. Les plaques de CCM sont immergées dans une solution à 0.5% de dinitro-2,4-phénylhydrazine dans du HCl 2N puis chauffées pour donner des taches jaunes ou oranges.

F. Détection des oléfines.

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au KMNO_4 (3g) dans de l'eau (300mL) et K_2CO_3 (20g) puis chauffées.

4. Solvants de la réaction

Le DMF et le méthanol de qualité spectro commercialement disponible ont été utilisés sans autre purification.

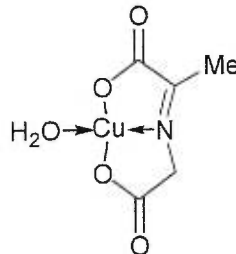
Le THF anhydre a été obtenu par distillation sur du potassium métallique et de la benzophénone sous atmosphère d'azote. Le toluène et CH_2Cl_2 anhydres ont été obtenus par distillation sur CaH_2 , sous atmosphère d'azote.

5. Généralités

La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme Autonom® et selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique* ; l'Ordre des chimistes du Québec ; Montréal, 1996. De plus, tous les produits isolés sont racémiques (\pm) et la configuration relative de chaque stéréocentre est mentionnée pour toutes les molécules synthétisées.

B. Synthèse des dérivés de pyrrolidines substituées

1. N-pyruvilidèneglycinatoaqua cuivre (II) (3)



À une solution de glycine (4.5 g, 60 mmol) et d'acide pyruvique (5.3 g, 60 mmol) dans une mélange eau/éthanol (18 ml, 2:1) à 40°C, on ajoute de l'acétate de cuivre monohydraté (11.9 g, 60 mmol). Après 2 heures d'agitation à 40°C, on filtre et on recristallise le précipité bleu ciel dans une petite quantité d'eau, puis le solide est séché à l'air et ensuite *in vacuo* (P₂O₅). On obtient ainsi le complexe de cuivre (3) (13 g, 82%) sous forme d'un solide bleu azur.

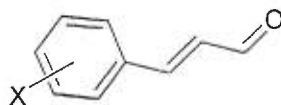
pf 198-200°C (déc.)

pf_{lit}² 195°C

IR ν_{\max} (KBr) : 3500br, 1680, 1600, 1440 et 1300 cm⁻¹.

2. Synthèse des aldéhydes α,β -insaturés aromatiques

- Substitués en position *para* ou *mé*ta (13.3-13.9)



X : *m*-Cl, *m*-OMe, *m*-CF₃, *m*-F, *p*-Cl, *p*-Me, *p*-CF₃

Procédure générale :

À une solution d'acide cinnamique correspondant (10 mmol) est ajouté du diazomethane goutte à goutte jusqu'à saturation. La solution est traitée avec de l'acide acétique jusqu'à destruction du diazomethane en excès. Le solvant est évaporé et l'ester recueilli est utilisé sans autre purification.

À une solution de l'ester cinnamique dans du toluène (100 ml) à -78°C est ajoutée, goutte à goutte, une solution de Dibal-H (1.0 M, 25 mmol) dans du toluène. Après 2 à 4 heures d'agitation, on traite lentement le mélange réactionnel avec du méthanol (10 ml) à 0°C, on agite pour 30 minutes puis on ajoute une solution saturée de NH₄Cl (20 ml) à température ambiante. On laisse le mélange sans agitation durant la nuit. On filtre et on lave le solide recueilli avec du CH₂Cl₂ (3 X 75 ml). On évapore à sec et on obtient l'alcool sous forme d'une huile incolore. L'alcool recueilli est utilisé sans autre purification.

À une solution de l'alcool cinnamique dans du CH₂Cl₂ (100 ml) à -60°C est ajoutée, via une canule, une solution de (COCl)₂ (12 mmol) et du DMSO (24 mmol) dans du CH₂Cl₂ (50 ml) à -60°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à qu'il devient nuageux puis on ajoute du Et₃N (50 mmol) et on laisse agité pour une heure à -60°C. On traite avec de l'eau (75 ml) et on extrait avec du CH₂Cl₂ (3 X 100 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées successivement avec une solution de HCl (100 ml, 1.2 M), une solution saturée de NaHCO₃ (100 ml) puis une solution saturée de NaCl (100 ml). La phase organique est séchée (MgSO₄), puis le solvant évaporé à sec et ensuite

purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 0 : 100 → 20 :80) pour donner l'aldéhyde sous forme de solide.

A. 3-(3-Chlorophényl)prop-2-ènal (13.3)

Rendement : 1.5 g, 90 %

pf : 71-73°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9.7 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$, CHO), 7.52-7.34 (5H, m, 3-H et ArH), 6.64 (1H, dd, $J = 8$ et 16 Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 193.1 (CH), 150.5 (CH), 135.7 (C), 135.0 (C), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH).

IR ν_{max} (KBr) : 3100-3000, 1690, 1677, 1534, 1160 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClO}$ (M +) : 166.0211

Obtenue : 166.0181

B. 3-(3-Méthoxyphényl)prop-2-ènal (13.4)

Rendement : 1.38 g, 85 %

pf : 75-76°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9.57 (1H, d, $J = 7.71$ Hz, CHO), 7.29 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, 3-H), 7.24 (1H, t, $J = 8$ Hz, Ar 5-H), 7.04 (1H, dd, $J = 0.5$ et 7.6 Hz, Ar 6-H), 6.97 (1H, t, $J = 2$ Hz, Ar 2-H), 6.88 (1H, dd, $J = 2.6$ et 8.2 Hz, Ar 4-H), 6.62 (1H, dd, $J = 7.72$ et 15.9 Hz, 2-H), 3.74 (3H, s, OMe).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 193.6 (CH), 159.8 (C), 152.6 (CH), 135.2 (C), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 121.0 (CH), 116.9 (CH), 113.2 (CH), 55.1 (OMe).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M +) : 162.0715

Obtenue : 162.0681

C. 3-(3-Trifluorométhylphényl)prop-2-ènal (13.5)

Rendement : 1.7 g, 85 %

pf : 87-90°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9.66 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$, CHO), 7.72-7.42 (5H, m, 3-H et ArH), 6.66 (1H, dd, $J = 7.5$ et 16 Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 193.0 (CH), 150.2 (CH), 134.7 (C), 131.1 (C), 130.1 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 127.3 (CH), 124.9 (CH), 124.3 (CH).

SM (HR) : Calculée pour $C_{10}H_7F_3O$ (M +) : 200.0415

Obtenue : 200.0363

D. 3-(3-Fluorophényl)prop-2-èneal (13.6)

Rendement : 1.35 g, 90 %

pf : 68-70°C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 9.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, CHO), 7.34-7.11 (5H, m, 3-H et ArH), 6.61 (1H, dd, $J = 7.8$ et 15.8 Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 193.3 (CH), 161.6 (C), 150.9 (CH), 136.0 (C), 130.5 (CH), 129.4 (CH), 124.3 (CH), 117.8 (CH), 114.4 (CH).

SM (HR) : Calculée pour C_9H_7FO (M +) : 150.0511

Obtenue : 150.0481

E. 3-(4-Chlorophényl)prop-2-èneal (13.7)

Rendement : 1.5 g, 90 %

pf : 75-78°C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 9.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CHO), 7.46-7.33 (5H, m, 3-H et ArH), 6.60 (1H, dd, $J = 7.6$ et 16.4 Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 193.3 (CH), 150.9 (CH), 137.1 (C), 132.4 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH).

SM (HR) : Calculée pour C_9H_7ClO (M +) : 166.0215

Obtenue : 166.0183

F. 3-(4-Méthylphényl)prop-2-èneal (13.8)

Rendement : 1.31 g, 90 %

pf : 77-80°C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 9.59 (1H, d, $J = 7.71$ Hz, CHO), 7.37 (3H, m, 3-H et ArH), 7.15 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6.56 (1H, dd, $J = 7.71$ et 15.9 Hz, 2-H), 2.32 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 193.5 (CH), 152.7 (CH), 151.8 (C), 131.2 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 21.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C_9H_7ClO (M +) : 146.0723

Obtenue : 146.0661

G. 3-(4-Trifluorométhylphényl)prop-2-èneal (13.9)

Rendement : 1.7 g, 85 %

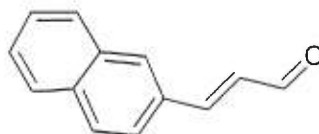
pf : 90-92°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.72 (1H, d, *J* = 7.56 Hz, CHO), 7.65 (4H, m, ArH), 7.47 (1H, d, *J* = 16 Hz, 3-H), 6.72 (1H, dd, *J* = 7.56 et 16 Hz, 2-H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 193.1 (CH), 150.2 (CH), 137.2 (C), 132.5 (C), 130.4 (CH), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 121.8 (C)

SM (HR) : Calculée pour C₁₀H₇F₃O (M⁺) : 200.0415

Obtenue : 199.0373

H. 3-(Naphthalèn-2-yl)prop-2-èneal (13.10)

À une solution de 2-naphthaldéhyde (2.0 g, 13 mmol) dans du toluène (100 ml) est ajouté du triphénylphosphoranylidène de l'acétate de méthyle (4.3 g, 13 mmol) et le mélange est agité pour la nuit. On évapore à sec et on traite avec du THF (100 ml). Le solide est recueilli par filtration, lavé avec du THF (3 X 50ml) puis le solvant est évaporé à sec. L'ester recueilli est utilisé sans autre purification.

À une solution de l'ester du toluène (100 ml) à -78°C est ajoutée, goutte à goutte, une solution de Dibal-H (1.0 M, 32 mmol) dans du toluène. Après 2 heures d'agitation, on traite lentement le mélange réactionnel avec du méthanol (10 ml) à 0°C, on agite pour 30 minutes puis on ajoute une solution saturée de NH₄Cl (20 ml) à la température ambiante. On laisse le mélange sans agitation durant la nuit. On filtre et on lave le solide recueilli avec du CH₂Cl₂ (3 X 50 ml). On évapore à sec et on obtient l'alcool sous forme d'une huile incolore. L'alcool recueilli est utilisé sans autre purification.

À une solution de l'alcool dans du CH₂Cl₂ (100 ml) à -60°C est ajoutée, via une canule, une solution de (COCl)₂ (15 mmol) et du DMSO (30 mmol) dans du CH₂Cl₂ (60 ml) à -60°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à qu'il devient nuageux puis on

ajoute du Et₃N (64 mmol) et on agite pour une heure à -60°C. On traite avec de l'eau (100 ml) et on extrait avec du CH₂Cl₂ (3 X 100 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées successivement avec une solution de HCl (75 ml, 1.2 M), une solution saturée de NaHCO₃ (75 ml) puis une solution saturée de NaCl (75 ml). La phase organique est séchée (MgSO₄), puis le solvant évaporé à sec. Le résidu recueilli est recristallisé avec de l'hexane pour donner l'aldéhyde sous forme de solide blanc (2.0 g, 86%).

pf : 120-123°C

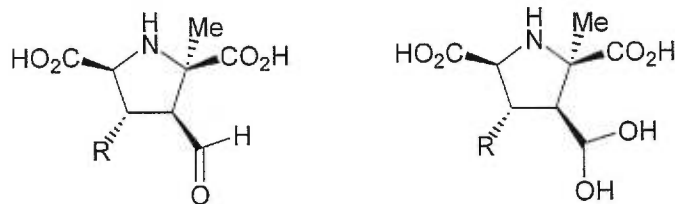
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.74 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, CHO), 7.96-7.52 (8H, m, 3-H et ArH), 6.79 (1H, dd, *J* = 7.7 et 15.9 Hz, 2-H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 193.6 (CH), 152.7 (CH), 134.5 (C), 133.5 (C), 131.5 (C), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 123.4 (CH).

SM (HR) : Calculée pour C₁₀H₇F₃O (M⁺) : 182.0714

Obtenue : 182.0721

3. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles (14.1-14.10)



Procédure générale :

À une solution de (3) (5 mmol) dans un mélange méthanol/eau (75 ml, 2 :1) est ajoutée une solution aqueuse de NaOH (2N) jusqu'à un pH 9.8. À température ambiante on ajoute, goutte à goutte, une solution d'un aldéhyde α,β -insaturé (7.5 mmol, **13.1-13.10**) dans du méthanol (10 ml). Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante durant 4 heures à pH constant (pH = 9.8). Le mélange est acidifié jusqu'à un pH de 4.5 avec de l'acide acétique (3N). On réduit le volume à environ 20 ml, on extrait avec de l'éther (2 X 20 ml). La phase aqueuse est placée sur une colonne de résine Dowex-50W H⁺ (4 X 20 cm) et on lave la résine avec de l'eau (jusqu'à un pH neutre), puis on élue avec solution aqueuse de NH₄OH (500 ml, 0.05 → 0.25 M). L'éluant est évaporé à sec puis redissout avec un minimum de méthanol et de l'acétone pour faire précipiter. On obtient ainsi un solide coloré.

A. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-méthylpyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.1)

Rendement : 0.86 g, 80 %

pf : 165 °C (déc.)

aldéhyde et hydraté:

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.62 (1H, s, CHO), 5.32 (1H, d, $J = 3.36$ Hz, HOCH(OH)), 3.81 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, 5-H), 2.9 (1H, dd, $J = 3.4$ et 6.8 Hz, 3-H hydraté), 2.61-2.49 (1H, m, 4-H), 2.18 (1H, dd, $J = 3.4$ et 6.8 Hz, 3-H), 1.81 (3H, s, 2-Me), 1.41 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 4-Me).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) : δ (ppm) 198.6 (CHO), 172.0 (C), 171.1 (C), 87.7 (HOCH(OH)), 69.6 (C), 63.2 (CH), 58.4 (CH), 36.2 (CH), 22.0 (2-Me), 17.4 (4-Me).

IR ν_{\max} (KBr) : 3550-3300, 1720, 1600 cm⁻¹

SM (HR) : Calculée pour $C_9H_{14}O_3N$ ($M + 1$) : 216.07937

Obtenue : 216.081023

B. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.2)

Rendement : 1.1 g, 80 %

pf : 195 °C (déc.)

aldéhyde et hydraté:

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 9.61 (1H, s, CHO), 7.46-7.41 (5H, m, ArH), 5.19 (1H, d, $J = 4.32$ Hz, HOCH $\underline{O}H$), 4.25 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 5-H), 3.67-3.58 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.79 (1H, dd, $J = 4.3$ et 9.6 Hz, 3-H), 1.91 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O) : δ (ppm) 197.6 (CHO), 173.0 (C), 172.0 (C), 136.8 (C), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 87.7 (HOCH $\underline{O}H$), 69.7 (C), 64.1 (CH), 59.2 (CH), 47.5 (CH), 22.3 (Me).

IR ν_{max} (KBr) : 3550-3100, 1720, 1600, 1534, 1160 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $C_{14}H_{16}O_5N$ ($M + 1$) : 278.09502

Obtenue : 278.10078

Pour les pyrrolidines (14.3) à (14.10), l'analyse complète sera effectuée dans les étapes ultérieures.

C. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(3-chlorophényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.3)

Rendement : 1.18 g, 76 %

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 9.65 (1H, s, CHO), 7.52-7.39 (4H, m, ArH), 5.23 (1H, d, $J = 4.37$ Hz, HOCH $\underline{O}H$), 4.31 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 5-H), 3.74-3.61 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.81 (1H, dd, $J = 4.5$ et 9.3 Hz, 3-H), 1.98 (3H, s, Me).

D. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(3-méthoxyphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.4)

Rendement : 1.1 g, 70 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.59 (1H, s, CHO), 7.39-7.30 (1H, m, ArH), 7.11-6.92 (3H, m, ArH), 5.18 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, HOCH₂OH), 4.24 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, 5-H), 3.85 (3H, s, Ar-OMe), 3.67-3.56 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.79 (1H, dd, *J* = 4.4 et 9.2 Hz, 3-H), 1.91 (3H, s, Me).

E. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.5)

Rendement : 0.95 g, 55 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.60 (1H, s, CHO), 7.74-7.51 (4H, m, ArH), 5.17 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, HOCH₂OH), 4.27 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, 5-H), 3.71-3.64 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.79 (1H, dd, *J* = 4.5 et 9.9 Hz, 3-H), 1.92 (3H, s, Me).

F. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(3-fluorophényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.6)

Rendement : 1.1 g, 75 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.59 (1H, s, CHO), 7.45-7.38 (1H, m, ArH), 7.25-7.02 (3H, m, ArH), 5.19 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, HOCH₂OH), 4.21 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H), 4.03 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H hydraté), 3.63-3.46 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.70 (1H, dd, *J* = 4.5 et 9.7 Hz, 3-H), 1.83 (3H, s, Me).

G. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(4-chlorophényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.7)

Rendement : 1.0 g, 65 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.51 (1H, s, CHO), 7.41-7.32 (4H, m, ArH), 5.13 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, HOCH₂OH), 4.17 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, 5-H), 3.65-3.53 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.71 (1H, dd, *J* = 4.3 et 9.7 Hz, 3-H), 1.89 (3H, s, Me).

H. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(4-méthylphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.8)

Rendement : 1.1 g, 77 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.56 (1H, s, CHO), 7.32-7.20 (4H, m, ArH), 5.15 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, HOCHOH), 4.20 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, 5-H), 3.64-3.48 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.73 (1H, dd, *J* = 4.3 et 9.7 Hz, 3-H), 2.33 (3H, s, ArCH₃), 1.91 (3H, s, Me).

I. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(4-trifluorométhylphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.9)

Rendement : 0.91 g, 53 %

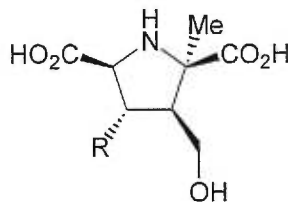
RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.59 (1H, s, CHO), 7.76-7.55 (4H, m, ArH), 5.21 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, HOCHOH), 4.32 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, 5-H), 3.75-3.66 (3H, m, 4-H, 4-H hydraté et 3-H hydraté), 2.81 (1H, dd, *J* = 4.4 et 10.0 Hz, 3-H), 1.91 (3H, s, Me).

J. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-formyl-2-méthyl-4-(naphtalèn-2-yl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (14.10)

Rendement : 0.49 g, 30 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 9.53 (1H, s, CHO), 7.93-7.82 (4H, m, ArH), 7.57-7.4 (3H, m, ArH), 3.76 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, 5-H), 3.76 (1H, t, *J* = 10.9 Hz 4-H), 3.31 (1H, dd, *J* = 3.4 et 11.0 Hz, 3-H), 1.65 (3H, s, Me).

4. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles (15.1-15.10)



À une suspension de NaBH_4 (4.5 mmol) dans du méthanol (6 ml) est ajoutée, goutte à goutte, une solution de (14.1-14.10) (1.8 mmol) dans du méthanol (20 ml) et de l'eau (3 ml) à température ambiante. Après 2 heures d'agitation, on ajuste le pH à environ 7 avec de l'acide acétique (3N) et évapore à sec. On dissout dans de l'eau (10 ml), on place sur une colonne de résine Dowex-50W H^+ (4 X 20 cm), on lave avec de l'eau (jusqu'à un pH neutre), puis on élue avec une solution aqueuse de NH_4OH (250 ml, 0.05 \rightarrow 0.25 M). L'éluant est évaporé à sec puis redissout avec un minimum de méthanol et de l'acétone pour faire précipiter. On obtient ainsi un solide coloré.

A. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-méthylpyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.1)

Rendement : 0.27 g, 70 %

pf : 115 °C (déc.)

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 3.62 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_2OH), 3.15 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 5-H), 1.87-1.79 (1H, m, 3-H), 1.73-1.64 (1H, m, 4-H), 1.38 (3H, s, 2-Me), 1.15 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 4-Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O) : δ (ppm) 180.0 (C), 178.4 (C), 67.5 (C), 66.5 (CH), 61.3 (CH), 58.5 (CH_2), 42.3 (CH), 22.9 (2-Me), 15.1 (4-Me).

IR ν_{max} (KBr) : 3550-3300, 1725 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$ ($M + 1$) : 218.07834

Obtenue : 218.07902

B. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.2)

Rendement : 0.40 g, 80 %

pf : 142 °C (déc.)

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 7.44-7.35 (5H, m, ArH), 4.15 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 5-H), 3.55-3.49 (2H, m, CH_2OH), 3.17 (1H, t, $J = 11.9$ Hz, 4-H), 2.72-2.64 (1H, m, 3-H), 1.76 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O) : δ (ppm) 179.4 (C), 176.8 (C), 138.2 (C), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.6(CH), 67.4 (C), 66.9 (CH), 60.9 (CH_2), 58.7 (CH), 53.9 (CH), 26.1 (Me).

IR ν_{max} (KBr) : 3550-3100, 1740, 1534, 1160 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}$ ($M + 1$) : 280.08901

Obtenue : 280.09078

Pour les pyrrolidines (15.3) à (15.10), l'analyse complète sera effectuée dans la prochaine étape.

C. Acide (2R,3S,4R,5S)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(3-chlorophényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.3)

Rendement : 0.41 g, 73 %

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 7.31-7.29 (4H, m, ArH), 4.17 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, 5-H), 3.61-3.51 (2H, m, CH_2OH), 3.18 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, 4-H), 2.7 (1H, m, 3-H), 1.78 (3H, s, Me).

D. Acide (2R,3S,4R,5S)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(3-méthoxyphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.4)

Rendement : 0.42 g, 77 %

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 7.36-7.30 (1H, m, ArH), 7.01-6.88 (3H, m, ArH), 4.16 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 5-H), 3.81 (3H, s, ArOMe), 3.55 (2H, m, CH_2OH), 3.17 (1H, t, $J = 11.4$ Hz, 4-H), 2.55 (1H, m, 3-H), 1.91 (3H, s, Me).

E. Acide (2R,3S,4R,5S)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.5)

Rendement : 0.49 g, 80 %

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 7.75-7.62 (4H, m, ArH), 4.25 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, 5-H), 3.55 (2H, m, CH_2OH), 3.28 (1H, t, $J = 11.1$ Hz, 4-H), 2.81 (1H, m, 3-H), 1.81 (3H, s, Me).

F. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(3-fluorophényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.6)

Rendement : 0.45 g, 85 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 7.45-7.38 (1H, m, ArH), 7.21-7.13 (3H, m ArH), 4.21 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, 5-H), 3.64-3.60 (2H, m, CH₂OH), 3.24 (1H, t, *J* = 11.8 Hz, 4-H), 2.71 (1H, m, 3-H), 1.80 (3H, s, Me).

G. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(4-chlorophényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.7)

Rendement : 0.45 g, 80 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) même que (15.3)

H. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(4-méthylphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.8)

Rendement : 0.43 g, 83 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 7.31 (5H, m, ArH), 4.20 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, 5-H), 3.59-3.55 (2H, m, CH₂OH), 3.19 (1H, t, *J* = 11.8 Hz, 4-H), 2.72-2.66 (1H, m, 3-H), 2.37 (3H, s, ArMe), 1.81 (3H, s, Me).

I. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(4-trifluorométhylphényl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.9)

Rendement : 0.51 g, 83 %

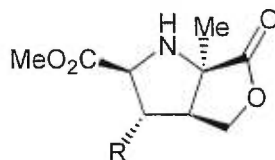
RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) même que (15.5)

J. Acide (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-(naphtalèn-2-yl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylique (15.10)

Rendement : 0.33 g, 56 %

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 7.93-7.82 (4H, m, ArH), 7.57-7.49 (3H, m, ArH), 4.15 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, 5-H), 3.49-3.37 (2H, m, CH₂OH), 3.25 (1H, t, *J* = 10.8 Hz, 4-H), 2.65-2.61 (1H, m, 3-H), 1.71 (3H, s, Me).

5. Synthèse des pyrrolidines polyfonctionnelles (16.1-16.10)



À une solution de (15.1-15.10) (0.5 mmol) dans du méthanol (5 ml) est ajouté du diazomethane jusqu'à saturation. La solution est traitée avec de l'acide acétique jusqu'à destruction du diazomethane en excès. On évapore à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 50 :50) pour donner le produit désiré sous forme d'une huile incolore.

A. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-méthylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.1)

Rendement : 0.077 g, 72 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4.21 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.05 (1H, dd, $J = 1.2$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 3.95 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 3.55 (3H, s, CO_2CH_3), 2.87 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.1 Hz, 3-H), 2.73-2.64 (1H, m, 4-H), 1.58 (3H, s, 2-Me), 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 4-Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.4 (C), 67.5 (CH_2), 66.5 (CH), 66.1 (C), 54.5 (CH), 53.2 (CO_2CH_3), 51.1 (CH), 22.9 (2-Me), 17.1 (4-Me).

IR ν_{max} (KBr) : 3350, 1785, 1735 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}$ ($M + 1$) : 214.10911

Obtenue : 214.11005

B. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.2)

Rendement : 0.098 g, 71 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.38-7.26 (5H, m, ArH), 4.36 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.20 (1H, dd, $J = 1.2$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.06 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 3.64 (3H, s, CO_2CH_3), 3.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 3.01 (1H, b, N-H), 2.81 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 139.7 (C), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 68.4 (CH_2), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO_2CH_3), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

IR ν_{max} (KBr) : 3370, 3200-2800, 1780, 1740 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$ (M) : 276.10577

Obtenue : 276.11055

C. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(3-chlorophényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.3)

Rendement : 0.11 g, 73 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.32-7.21 (4H, m, ArH), 4.34 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.22 (1H, dd, $J = 1.2$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.05 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO_2CH_3), 3.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 3.01 (1H, b, N-H), 2.81 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.0 Hz, 3-H), 1.55 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 139.7 (C), 135.4 (C), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 68.4 (CH_2), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO_2CH_3), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NCl}$ (M + 1) : 310.08979

Obtenue : 310.10079

D. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(3-méthoxyphényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.4)

Rendement : 0.107 g, 70 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.31-7.25 (1H, m, ArH), 6.88-6.70 (3H, m ArH), 4.39 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.21 (1H, dd, $J = 1.2$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO_2CH_3), 3.55 (3H, s, ArOCH_3), 3.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 159.2 (C), 139.4 (C), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 68.4 (CH_2), 67.1 (CH), 66.4 (C), 56.1 (ArOCH_3), 55.4 (CH), 54.7 (CO_2CH_3), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}$ (M + 1) : 306.11531

Obtenue : 306.10261

E. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(3-trifluorométhylphényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.5)

Rendement : 0.123 g, 72 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.56-7.47 (4H, m, ArH), 4.39 (1H, dd, *J* = 6.1 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.21 (1H, dd, *J* = 1.2 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.09 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.33 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, *J* = 1.3, 6.1 et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 139.4 (C), 134.7 (C), 131.1 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 68.4 (CH₂), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO₂CH₃), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₁₆H₁₇O₄NF₃ (M + 1) : 344.02014

Obtenue : 306.04009

F. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(3-fluorophényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.6)

Rendement : 0.110 g, 75 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.26-7.04 (4H, m, ArH), 4.39 (1H, dd, *J* = 6.1 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.21 (1H, dd, *J* = 1.2 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.09 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.33 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, *J* = 1.3, 6.1 et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 161.6 (C), 139.7 (C), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 68.4 (CH₂), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO₂CH₃), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₁₅H₁₇O₄NF (M + 1) : 294.10721

Obtenue : 294.11009

G. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(4-chlorophényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.7)

Rendement : 0.116 g, 75 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.39-7.27 (4H, m, ArH), 4.39 (1H, dd, *J* = 6.1 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.21 (1H, dd, *J* = 1.2 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.09 (1H, d, *J* = 7.7 Hz,

5-H), 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 139.7 (C), 137.1 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 68.4 (CH₂), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO₂CH₃), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₁₅H₁₇O₄NCl (M + 1) : 310.12071

Obtenu : 306.11901

H. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(4-méthylphényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.8)

Rendement : 0.106 g, 74 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.21-7.18 (4H, m, ArH), 4.39 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.21 (1H, dd, $J = 1.2$ et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.0 Hz, 3-H), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 151.8 (C), 139.1 (C), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 68.4 (CH₂), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO₂CH₃), 52.3 (CH), 22.4 (Me), 21.4 (ArMe).

SM (HR) : Calculée pour C₁₆H₂₀O₄N (M + 1) : 289.10341

Obtenu : 289.09905

I. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(4-trifluorométhylphényl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.9)

Rendement : 0.132 g, 77 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.57 (2H, dd, $J = 2.1$ et 8.1 Hz, ArH), 7.26 (2H, dd, $J = 2.1$ et 8.1 Hz, ArH), 4.39 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.21 (1H, dd, $J = 1.2$ et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, $J = 1.3, 6.1$ et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 139.1 (C), 137.2 (C), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (C), 68.4 (CH₂), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO₂CH₃), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₁₆H₁₇O₄NF₃ (M + 1) : 344.10314

Obtenue : 344.09015

J. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-(naphtalèn-2-yl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (16.10)

Rendement : 0.106 g, 65 %

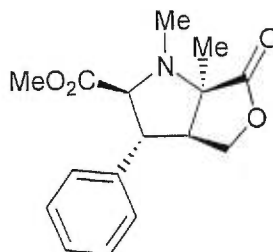
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.88-7.81 (3H, m, ArH), 7.51-7.38 (4H, m, ArH), 4.39 (1H, dd, *J* = 6.1 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.21 (1H, dd, *J* = 1.2 et 9.9 Hz, COOCH₂), 4.09 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.33 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, 4-H), 2.84 (1H, ddd, *J* = 1.3, 6.1 et 8.0 Hz, 3-H), 1.53 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 180.2 (C), 172.6 (C), 139.1 (C), 134.2 (C), 133.5 (C), 131.5 (C), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 68.4 (CH₂), 67.1 (CH), 66.4 (C), 55.4 (CH), 54.7 (CO₂CH₃), 52.3 (CH), 22.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₁₉H₂₀O₄N (M + 1) : 326.13014

Obtenue : 326.14526

6. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1,6*a*-Diméthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (21)



À l'alcool (**15.2**) (0.10 g, 0.36 mmol) est ajouté de l'acide formique (0.17 g, 3.6 mmol) et du formaldéhyde (0.15 g, 1.8 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le solvant est évaporé à sec et on traite le résidu avec une solution saturée de NH₄Cl (2 ml), puis on extrait avec du CH₂Cl₂ (2 X 5 ml) et EtOAc (2 X 5 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na₂SO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 50 : 50 → 100 : 0) pour donner le produit désiré (**20**) (0.08 g, 82%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9.6 (1H, b, COOH), 7.38-7.26 (5H, m, ArH), 4.45 (1H, dd, $J = 7.8$ et 9.7 Hz, COOCH_2), 4.23 (1H, dd, $J = 4.2$ et 9.8 Hz, COOCH_2), 3.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 3.35 (1H, dd, $J = 6.4$ et 7.9 Hz, 3-H), 2.97 (1H, m, 4-H), 2.59 (3H, s, N-Me), 1.51 (3H, s, 5-Me).

À une solution de l'acide (**20**) dans du méthanol (1 ml) est ajouté du diazométhane goutte à goutte jusqu'à saturation. On évapore à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 40 :60) pour donner le produit désiré (0.08 g, 90%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.36-7.24 (5H, m, ArH), 4.47 (1H, dd, $J = 8.3$ et 9.4 Hz, COOCH_2), 4.26 (1H, dd, $J = 4.5$ et 9.4 Hz, COOCH_2), 3.72 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, 2-H), 3.70 (3H, s, COOMe), 3.42 (1H, dd, $J = 5.2$ et 6.4 Hz, 3-H), 2.91 (1H, m, 4-H), 2.55 (3H, s, N-Me), 1.48 (3H, s, 5-Me).

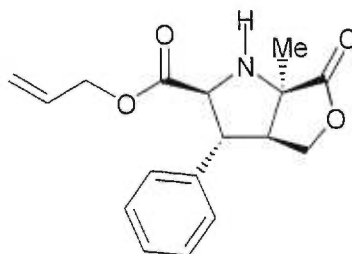
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 176.6 (C), 172.1 (C), 140.8 (C), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 74.4 (CH), 70.5 (CH_2), 67.3 (C), 54.4 (CH), 54.0 (CH), 51.9 (CO_2Me), 32.3 (N-Me), 17.2 (Me).

IR ν_{max} (pur) : 3100-2900, 1780, 1740, 1200 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$ (M+1) : 288.1236

Obtenue : 288.1246

7. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6*a*-Méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate d'allyle (**23**)



À une solution d'alcool (**15.2**) (0.10 g, 0.36 mmol) dans du toluène (3 ml) est ajouté du *p*-TSA (0.19 g, 1.1 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux en

utilisant un montage de Dean-Stark pendant 3 heures. Le solvant est évaporé à sec pour donner la lactone (**22**).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 7.40-7.26 (5H, m, ArH), 4.32 (1H, t, $J = 6.1$, COOCH_2), 4.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 3.81 (1H, d, $J = 4.3$, COOCH_2), 3.12 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, 3-H), 2.87 (1H, m, 4-H), 1.59 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 180.9 (C), 174.6 (C), 140.0 (C), 130.0 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 69.7 (CH_2), 69.3 (C), 68.6 (CH), 56.7 (CH), 56.0 (CH), 21.3 (Me).

Le résidu est dissous dans du benzène (3 ml), l'alcool allylique (0.10 g, 1.8 mmol) est ajouté puis le mélange est chauffé à reflux en utilisant un montage de Dean-Stark pendant 6 heures. Le solvant est évaporé, le résidu est traité avec une solution saturée de NaHCO_3 (5 ml), puis extrait avec de l'EtOAc (4 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na_2SO_4), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 50 :50) pour donner le produit désiré (**23**) (0.07 g, 60%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.38-7.26 (5H, m, ArH), 5.81 (1H, m, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (1H, m, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.62 (2H, m, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.36 (1H, dd, $J = 6.1$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.21 (1H, dd, $J = 1.3$ et 9.9 Hz, COOCH_2), 4.11 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 2-H), 3.35 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, 3-H), 2.83 (1H, ddd, $J = 1.27, 6.1, 7.4$ Hz, 4-H), 2.2 (1H, b, N-H), 1.54 (3H, s, 5-Me).

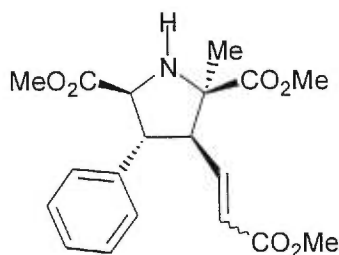
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 180.0 (C), 171.7 (C), 139.5 (C), 131.2 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 118.6 (CH_2), 68.3 (CH_2), 67.2 (CH), 66.4 (C), 65.9 (CH_2), 55.5 (CH), 54.8 (CH), 22.4 (Me).

IR ν_{max} (pur) : 3450, 3100-2900, 1775, 1744, 1660, 1200 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$ (M+1) : 302.13922

Obtenue : 302.14060

8. (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-Méthoxycarbonylvinyle)-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5-carboxylate de diméthyle (24)



À une solution de l'aldéhyde (**14.2**) (0.10 g, 0.36 mmol) dans un mélange eau/THF (4 ml, 1 :3) est ajouté du triphénylphosphoranylidène de l'acétate de méthyle (0.2 g, 0.5 mmol), puis le mélange réactionnel est agité pour la nuit. On évapore et on traite avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml), puis extrait avec de l'EtOAc (2 X 10 ml). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à un pH 5 avec de l'acide acétique (3N) puis on évapore à sec. On dissout dans de l'eau (5 ml) et on place sur une colonne de résine Dowex-50W H⁺ (2 X 10 cm), on lave avec de l'eau (jusqu'à un pH neutre), puis on élue avec une solution aqueuse de NH₄OH (100 ml, 0.05 → 0.25 M). L'éluant est évaporé, le résidu est dissout dans du méthanol (1 ml) puis on ajoute du diazométhane goutte à goutte jusqu'à saturation. On évapore à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 40 :60) pour donner le produit désiré (0.09 g, 70%) sous forme d'une huile incolore.

Isomère Majeur (*E*) :

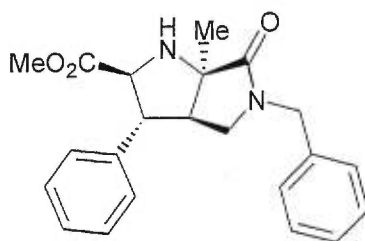
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.34-7.22 (5H, m, ArH), 6.81 (1H, dd, *J* = 8.1 et 15.6 Hz, CH=CH-CO₂Me), 5.8 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, CH=CH-CO₂Me), 4.05 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 2-H), 3.73 (3H, s, CO₂CH₃), 3.69 (3H, s, CO₂CH₃), 3.66 (3H, s, CO₂CH₃), 3.55 (1H, t, *J* = 8.1 Hz, 3-H), 2.96 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 4-H), 1.53 (3H, s, 5-Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 174.1 (C), 173.1 (C), 165.9 (C), 143.6 (CH), 139.4 (C), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 124.1 (CH), 124.1 (CH), 69.3 (C) 66.6 (CH), 53.1 (CH), 52.3 (2 X CO₂CH₃), 51.4 (CO₂CH₃), 23.8 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₁₇H₂₄O₆N (M+1) : 362.15245

Obtenue : 362.14356

9. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Benzyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (25)



À une solution de l'aldéhyde (**14.2**) (0.10 g, 0.36 mmol) dans méthanol (4 ml) est ajoutée de la pyridine (0.14 g, 1.8 mmol) et de la benzylamine (60 mg, 0.55 mmol) puis le mélange réactionnel est agité pour la nuit. On ajoute du NaBH₄ (30 mg, 0.72 mmol) à 0°C, on agite pour 30 minutes et on acidifie jusqu'à un pH 5 avec de l'acide acétique (3N) puis on évapore à sec. On traite avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml), puis extrait avec du CH₂Cl₂ (3 X 10 ml). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à un pH 5 avec de l'acide acétique (3N) puis on évapore à sec. Le résidu est dissout dans de l'eau (5 ml), placé sur une colonne de résine Dowex-50W H⁺ (2 X 10 cm), lavé avec de l'eau (jusqu'à un pH neutre), puis élué avec solution aqueuse de NH₄OH (100 ml, 0.05 → 0.25 M). L'éluant est évaporé, le résidu est dissout dans du méthanol (1 ml) puis traité avec du diazométhane jusqu'à saturation. On évapore à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 35 :65) pour donner le produit désiré (0.083 g, 60%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.39-7.08 (10H, m, ArH), 4.53 (1H, d, *J* = 14.5 Hz, N-CH₂Ph), 4.41 (1H, d, *J* = 14.5 Hz, N-CH₂Ph), 4.00 (1-H, d, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 3.62 (3H, s, COOMe), 3.30 (1H, dd, *J* = 6.4 et 10.6 Hz, CONCH₂CH), 3.01 (1-H, t, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 2.94 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, CONCH₂CH), 2.53 (1H, q, *J* = 6.5 et 8.7 Hz, 3-H), 1.61 (1H, b, N-H), 1.44 (3H, s, 5-Me).

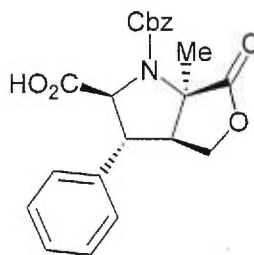
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 177.4 (C), 172.8 (C), 139.8 (C), 135.8 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 68.6 (C), 66.8 (CH), 56.3 (CH), 52.1 (CO₂Me), 51.7 (CH), 46.8 (CH₂), 46.7 (CH₂), 22.6 (Me).

IR ν_{max} (pur) : 3450, 3100-2900, 1740, 1715, 1200 cm⁻¹

SM (HR) : Calculée pour C₁₉H₂₇O₆N (M+1) : 365.18384

Obtenue : 365.18500

10. Acide (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylique (28)



À une solution d'alcool (**15.2**) (1.0 g, 3.6 mmol) dans un mélange éthanol/eau (10 ml, 1 :1) est ajouté du NaHCO₃ (1.5 g, 18 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour 10 minutes puis on ajoute du CbzCl (1.8 g, 11 mmol) et on laisse agité pour la nuit. On traite le mélange avec une solution aqueuse de HCl (1.2N) jusqu'à un pH 2 puis on extrait avec de EtOAc (4 X 20 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na₂SO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 50 :50 → 100 :0) pour donner le produit désiré (**28**) (0.92 g, 65%) sous forme d'une huile visqueuse.

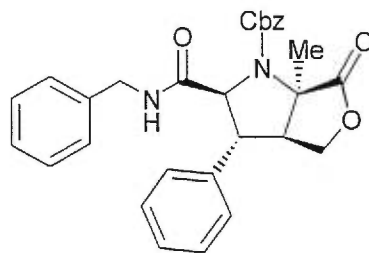
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.52 (1-H, b, COOH), 7.45-7.11 (10H, m, ArH), 5.31 (2H, b, NCOOCH₂Ph), 4.60 (1H, b, COOCH₂CH), 4.33 (1H, b, COOCH₂CH), 4.13 (1H, d, *J* = 9.5, 2-H), 3.32 (1H, b, 3-H), 2.88 (1H, b, 4-H), 1.91 (3H, b, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 175.3 (C), 171.2 (C), 155.5 (C), 136.8 (C), 136.8 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 77.1 (CH), 68.1 (CH₂), 66.8 (C), 60.4 (CH₂), 55.8 (CH), 51.8 (CH), 20.9 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₂₂H₂₂O₆N (M+1) : 396.14471

Obtenue : 396.14550

11. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-*N*-benzyl carboxamide (29**)**



À une solution de (**28**) (0.2 g, 0.5 mmol) dans du CH₂Cl₂ (4 ml) est ajouté du EDC (0.11 g, 0.56 mmol), du HOBt (85 mg, 0.56 mmol) et du DMAP (68 mg, 0.56 mmol) à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute du benzylamine (0.64 g, 0.60 mmol) à 0°C et on agite pour la nuit. On évapore le solvant, on traite avec une solution aqueuse de NaHCO₃ (5 ml) et on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées successivement avec une solution de HCl (5 ml, 1.2 M), une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml) puis une solution saturée de NaCl (5 ml). La phase organique est séchée (MgSO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 25 :75) pour donner le produit désiré (**29**) (0.19 g, 78%) sous forme d'une huile visqueuse.

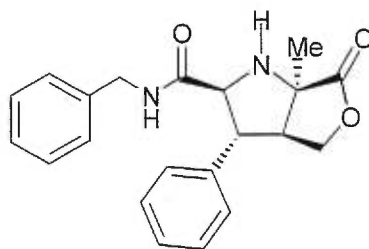
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.36-7.03 (15H, m, ArH), 6.16 (1H, b, CONHCH₂Ph), 5.11 (2H, b, NCOOCH₂Ph), 4.49-4.31 (3H, m, 2-H, COOCH₂CH et CONHCH₂Ph), 4.16-4.07 (2H, m, COOCH₂CH et CONHCH₂Ph), 3.34 (1H, b, 3-H), 2.89 (1H, b, 4-H), 1.86 (3H, m, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 175.6 (C), 169.8 (C), 153.5 (C), 137.8 (C), 137.4 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 70.8 (CH), 67.7 (CH₂), 67.4 (C), 67.1 (CH₂), 54.8 (CH), 51.2 (CH), 43.1 (CH₂), 19.8 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₂₉H₂₉O₅N₂ (M+1) : 485.20764

Obtenue : 485.20960

12. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-6a-Méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-*N*-benzyl carboxamide (**30**)



À une solution (**29**) (90 mg, 0.19 mmol) dans du méthanol (3 ml) est ajouté en quantité catalytique du palladium sur charbon à 10%. Le mélange réactionnel est mis sous une pression atmosphérique d'hydrogène pour 5 heures. Le mélange est filtré sur célite, le résidu est rincé avec du MeOH (3 X 10ml) puis le filtrat évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-CH₂Cl₂, 30 :60) pour donner le produit désiré (**30**) (0.059 g, 90%) sous forme d'un solide blanc.

p.f. 116 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.45 (1H, b, CONHCH₂Ph), 7.36-7.13 (10H, m, ArH), 4.49 (1H, dd, *J* = 6.82 et 8.81 Hz, COOCH₂CH), 4.30-4.23 (2H, m, CONHCH₂Ph), 4.21 (1H, dd, *J* = 1.50 et 8.41, COOCH₂CH), 4.04 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 2-H), 3.27 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 2.82 (1H, ddd, *J* = 1.45, 6.75 et 8.6 Hz 4-H), 2.70 (1H, b, N-H), 1.52 (3H, m, Me).

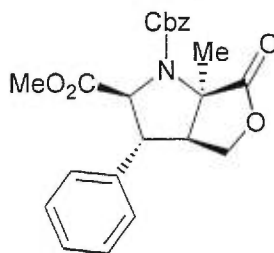
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 175.6 (C), 169.8 (C), 153.5 (C), 137.8 (C), 137.4 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 70.8 (CH), 67.7 (CH₂), 67.4 (C), 67.1 (CH₂), 54.8 (CH), 51.2 (CH), 43.1 (CH₂), 19.8 (Me).

IR ν_{\max} (KBr) : 3450, 3410, 3100-2900, 1770, 1685, 1250 cm⁻¹

SM (HR) : Calculée pour C₂₁H₂₃O₃N₂ (M+1) : 351.17087

Obtenue : 351.17110

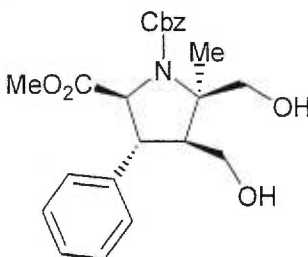
13. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole-2-carboxylate de méthyle (31)



À une solution (**28**) (0.10 g, 0.25 mmol) dans du méthanol (1 ml) est ajouté du diazométhane jusqu'à saturation. Le solvant est évaporé à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-CH₂Cl₂, 3 :97) pour donner le produit désiré (0.093 g, 90%) sous forme d'une huile visqueuse.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.48-7.18 (10H, m, ArH), 5.29 (2H, b, NCOOCH₂Ph), 4.53 (1H, b, COOCH₂CH), 4.32 (1H, b, COOCH₂CH), 4.11 (1H, b, 2-H), 3.75 (3H, b, COOMe), 3.27 (1H, b, 3-H), 2.88 (1H, b, 4-H), 1.94 (3H, b, Me).

14. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-4,5-bis-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (32)



À une solution (**31**) (90 mg, 0.22 mmol) dans un mélange THF/MeOH (1,2 ml, 2 :1) est ajoutée à 0°C, goutte à goutte, une solution de LiBH₄ (0.23 ml, 2.0 M, 0.46 mmol) dans du THF. Après 3 heures d'agitation à 0°C, on traite avec une solution saturée de NH₄Cl (2 ml) puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na₂SO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 35 :65) pour donner le produit désiré (**32**) (0.068 g, 75%) sous forme d'une huile incolore.

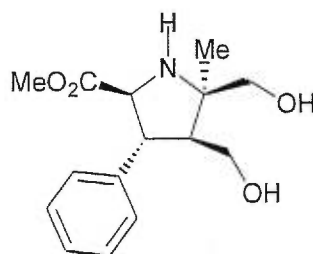
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.40-7.24 (10H, m, ArH), 5.29-4.95 (2H, m, NCOOCH_2Ph), 4.51-4.35 (1H, m, 2-H), 3.79-3.52 (7H, m, 2 X CH_2OH , 2 X CH_2OH , 3-H), 3.37 (3H, s, COOMe), 2.36-2.28 (1H, m, 4-H), 1.56 (3H, m, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 176.1 (C), 152.5 (C), 138.7 (C), 135.5 (C), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 68.5 (C), 67.2 (CH_2), 66.3 (CH), 64.4 (CH_2), 58.8 (CH_3), 57.8 (CH_2), 52.4 (CH), 48.2 (CH), 22.1 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}$ (M+1) : 414.18304

Obtenue : 414.18501

15. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4,5-Bis-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (33)



À une solution (32) (60 mg, 0.15 mmol) dans du méthanol (2 ml) est ajouté en quantité catalytique du palladium sur charbon à 10%. Le mélange est mis sous une pression atmosphérique d'hydrogène pour 5 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, puis le résidu rincé avec du MeOH (3 X 10ml). Le filtrat est évaporé à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 80 :20 → 100 : 0) pour donner le produit désiré (33) (0.036 g, 90%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.32-7.13 (5H, m, ArH), 3.95 (1H, d, $J = 9.4$ Hz 2-H), 3.69-3.31 (8H, m, 2 X CH_2OH , 2 X CH_2OH , 3-H et N-H), 3.45 (3H, s, COOMe), 2.22 (1H, m, 4-H), 1.31 (3H, m, Me).

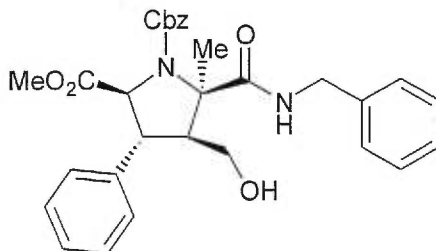
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 176.1 (C), 137.7 (C), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 66.5 (C), 65.8 (CH), 62.4 (CH_2), 58.8 (CH_3), 56.8 (CH_2), 50.4 (CH), 46.2 (CH), 19.8 (Me).

IR ν_{max} (pur) : 3620, 3440, 3150-2900, 1740, 1600, 1250 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $C_{15}H_{22}O_4N$ (M+1) : 279.14706

Obtenue : 279.14812

16. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-5-benzylcarbamoyl-4-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (34)



À une solution de **(28)** (0.10 g, 0.25 mmol) dans du CH_2Cl_2 (1 ml) est ajoutée une solution de Me_3Al (0.38 ml, 2 M dans de l'hexane, 0.75 mmol) et de la benzylamine (80 mg, 0.75 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 ml). Après 6 heures d'agitation, on traite avec une solution aqueuse de HCl (2 ml, 1.2 N), puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na_2SO_4), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée sans purification.

Le résidu est dissout dans du méthanol (1 ml) puis on ajoute du diazométhane jusqu'à saturation. On évapore à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 20 :80 → 50 :50) pour donner le produit désiré (0.098 g, 75%) sous forme d'une huile incolore.

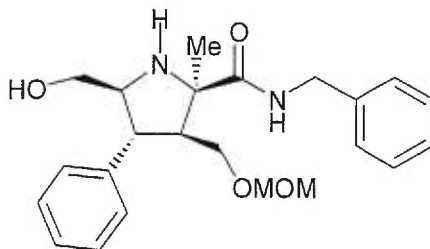
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.94 (1H, b, $CONHCH_2Ph$), 7.39-7.11 (15H, m, ArH), 5.24 (1H, dd, $J = 6.2$ et 12.2 Hz, $CONHCH_2Ph$), 5.03 (1H, dd, $J = 3.3$ et 12.3 Hz, $CONHCH_2Ph$), 4.59-4.40 (3H, m, $NCOCH_2Ph$ et 2-H), 3.63 (1H, m, CH_2OH), 3.53 (1H, m, CH_2OH), 3.24 (3H, s, COOMe), 2.99 (1H, q, $J = 12.9$ Hz, 3-H), 2.51 (1H, m, 4-H), 2.05 (3H, m, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174.7 (C), 173.4 (C), 152.2 (C), 138.2 (C), 136.1 (C), 135.3 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 70.8 (CH), 67.6 (CH₂), 66.6 (C), 60.3 (CH₂), 58.9 (COOMe), 52.3 (CH), 49.1 (CH), 43.9 (CH₂), 24.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $C_{22}H_{26}O_4N_2$ (M+1) : 383.18926

Obtenue : 383.19046

17. (2R,3S,4R,5S)-5-Hydroxyméthyl-3-(2-hydroxypropoxyméthyl)-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-2-N-benzyl carboxamide (35)



À une solution de (**34**) (50 mg, 0.10 mmol) dans du CH_2Cl_2 (1 ml) est ajouté à température ambiante du *i*-Pr₂EtN (75 μ l, 0.60 mmol) et du MOMCl (30 mg, 0.40 mmol) et le mélange réactionnel est agité pour la nuit. On traite avec une solution saturée de NH_4Cl (2 ml), puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées ($MgSO_4$), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 50 :50) pour donner le produit désiré.

Le résidu est dissout dans du méthanol (3 ml), puis on ajoute une quantité catalytique du palladium sur charbon à 10%. Le mélange est mis sous une pression atmosphérique d'hydrogène pour 2 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, puis le résidu est rincé avec du MeOH (3 X 10ml) et le filtrat est évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée sans purification.

On dissous le résidu dans un mélange THF/MeOH (0.6 ml, 2 :1), puis on ajoute à 0°C, goutte à goutte, une solution de $LiBH_4$ (0.15 ml, 2.0 M, 0.30 mmol) dans du THF. Après 3 heures d'agitation à 0°C, on traite avec une solution saturée de NH_4Cl (2 ml) puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na_2SO_4), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-MeOH, 100 :0 \rightarrow 90 :10) pour donner le produit désiré (**35**) (0.025 g, 65%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8.22 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, CONHCH_2Ph), 7.37-7.19 (10H, m, ArH), 4.47 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, CONHCH_2Ph), 4.38 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OMe), 4.33 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OMe), 3.66 (1H, dd, $J = 2.8$ et 11.0 Hz, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$), 3.59-3.45 (3H, m, CH_2OH et 5-H), 3.43 (1H, dd, $J = 5.0$ et 11.0 Hz, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$), 3.17 (3H, s, OCH_2OMe), 3.03 (1H, t, $J = 11.9$ Hz, 4-H), 2.48 (2H, b, O-H et N-H), 2.43 (1H, m, 3-H), 1.67 (3H, m, Me).

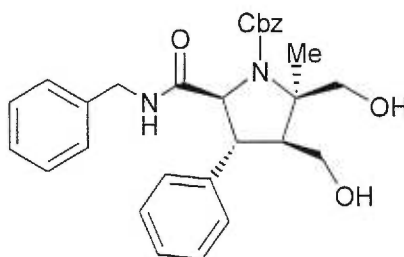
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 174.5 (C), 138.8 (C), 138.6 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 96.6 (CH_2), 65.6 (C), 65.3 (CH_2), 64.7 (CH), 63.1 (CH_2), 57.4 (CH), 55.1 (CH), 48.0 (CH_3), 43.4 (CH_2), 27.2 (Me).

IR ν_{max} (pur) : 3630, 3450, 3150-2900, 1740, 1610, 1250 cm^{-1}

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_2$ (M+1) : 399.22839

Obtenue : 399.22950

18. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-4,5-bis-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-phénylpyrrolidine-2-*N*-benzyl carboxamide (36)



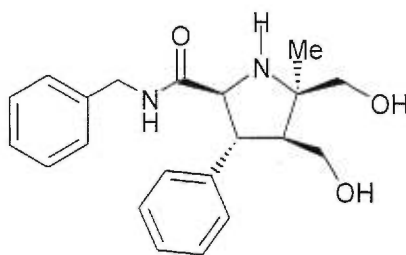
À une solution (**29**) (0.10 g, 0.21 mmol) dans un mélange THF/MeOH (3 ml, 2 :1) est ajoutée goutte à goutte à 0°C une solution de LiBH_4 (0.22 ml, 2.0 M, 0.43 mmol) dans du THF. Après 3 heures d'agitation à 0°C, on traite avec une solution saturée de NH_4Cl (3 ml) puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na_2SO_4), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc- CH_2Cl_2 , 1 :7) pour donner le produit désiré (**36**) (0.086 g, 85%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.40-6.97 (15H, m, ArH), 5.80 (1H, m, CONHCH_2Ph), 5.20-5.01 (2H, m, NCOOCH_2Ph), 4.56-4.27 (2H, m, NCOCH_2Ph), 4.21

(1H, d, $J = 8.9$ Hz, 2-H), 3.94-3.70 (4H, m, $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$, $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ et 3-H), 3.55 (2H, m, $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$), 2.31 (1H, m, 4-H), 1.52 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 174.1 (C), 152.6 (C), 139.3 (C), 137.1 (C), 135.9 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 68.7 (CH), 68.5 (CH_2), 67.1 (C), 64.6 (CH_2), 58.5 (CH_2), 57.3 (CH), 48.4 (CH_2), 43.4 (CH), 23.0 (Me).

Pour facilité l'analyse du spectre à cause des rotamères, le groupe protecteur a été hydrogéné.



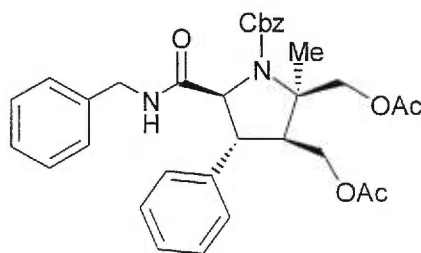
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.32-7.13 (10H, m, ArH), 6.70 (1H, m, $\text{CONH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 4.45 (1H, dd, $J = 6.49$ et 8.31 Hz, $\text{CONH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 4.31 (1H, dd, $J = 6.49$ et 8.31 Hz, $\text{CONH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 3.95 (1H, d, $J = 9.43$ Hz, 2-H), 3.69-3.30 (8H, m, 2 X $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$, N-H et 3-H), 2.20 (1H, m, 4-H), 1.31 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 175.1 (C), 153.4 (C), 141.3 (C), 135.9 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 68.7 (CH), 65.1 (C), 61.6 (CH_2), 57.5 (CH_2), 54.3 (CH), 46.4 (CH_2), 44.5 (CH), 19.5 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$ (M+1) : 355.20218

Obtenue : 355.20280

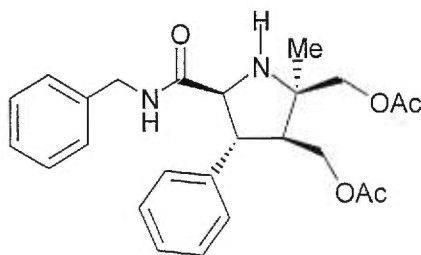
19. (2R,3S,4R,5S)-1-N-Benzylloxycarbonyl-2,3-bis-acétoxyméthyl-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-5-N-benzyl carboxamide (37)



À une solution de (36) (75 mg, 0.15 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 ml) est ajoutée à 0°C de la pyridine (36 mg, 0.46 mmol), une quantité catalytique du DMAP et du chlorure d'acétale (0.024 g, 0.31 mmol). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute de l'EtOAc (10 ml) pour diluer, puis on lave successivement avec une solution aqueuse de CuSO_4 (2 X 3 ml, 1.0 M), une solution saturée de NaHCO_3 (3 ml) et une solution saturée de NaCl . La phase organique est séchée (Na_2SO_4) puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 30 :70) pour donner le produit désiré (37) (0.084 g, 90%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.31-6.97 (15H, m, ArH), 5.21 (1H, b, CONHCH_2Ph), 5.01 (2H, b, NCOOCH_2Ph), 4.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5-H), 4.25-4.07 (6H, m, 2 X CH_2OAc et NCOCH_2Ph), 3.46 (1H, m, 4-H), 2.51 (1H, m, 3-H), 1.95 (3H, b, OCCH_3), 1.82 (3H, s, Me), 1.71 (3H, b, OCCH_3).

20. (2R,3S,4R,5S)-2,3-Bis-acétoxyméthyl-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-5-N-benzyl carboxamide (38)



À une solution (37) (80 mg, 0.13 mmol) dans du méthanol (3 ml) est ajoutée une quantité catalytique du palladium sur charbon à 10%. Le mélange réactionnel est mis

sous une pression atmosphérique d'hydrogène pour 5 heures. Le mélange est filtré sur célite, puis le résidu est rincé avec du MeOH (3 X 10ml) et le filtrat est évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc 100%) pour donner le produit désiré (**38**) (0.056 g, 90%) sous forme huile incolore.

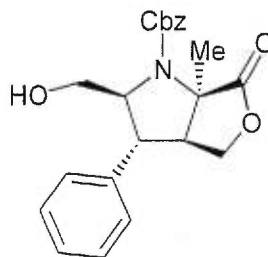
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.38-7.21 (10H, m, ArH), 6.11 (1H, m, CONHCH_2Ph), 4.49 (1H, dd, $J = 6.53$ et 8.21 Hz, CONHCH_2Ph), 4.31 (1H, dd, $J = 6.53$ et 8.32 Hz, CONHCH_2Ph), 4.10-3.91 (5H, m, 2 X CH_2OAc et 5-H), 3.32 (1H, dd, $J = 3.1$ et 8.9 Hz, 4-H), 2.53 (1H, m, 3-H), 1.95 (3H, s, OOCMe), 1.84 (3H, s, OOCMe), 1.39 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 172.9 (C), 170.7 (C), 170.4 (C), 140.3 (C), 138.4 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 68.3 (CH), 67.0 (C), 62.3 (CH_2), 66.3 (CH_2), 56.2 (CH), 53.6 (CH), 48.9 (CH_2), 25.5 (Me), 20.7 (Me), 20.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_2$ (M+1) : 439.22330

Obtenue : 439.22260

21. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxyméthyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phénylhexasahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole (**39**)



À une solution de (**28**) (0.2 g, 0.5 mmol) dans du CH_2Cl_2 (3 ml) est ajouté à température ambiante du EDC (0.13 g, 0.66 mmol) et du N-HOSu (76 mg, 0.66 mmol). Après 3 heures d'agitation, on évapore le solvant, on traite avec une solution saturée de NaHCO_3 (3 ml) et on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO_4), puis évaporées à sec. L'huile obtenue est dissoute dans du THF puis on ajoute à 0°C une solution de $\text{LiAl}(t\text{-butoxy})_3\text{H}$ (0.55 ml, 1.0 M, 0.55 mmol) dans du THF. Après 3 heures d'agitation à 0°C , on traite avec une solution

saturée de NH_4Cl (3 ml), puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées (Na_2SO_4), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 60 :40) pour donner le produit désiré (**39**) (0.087 g, 45 %) sous forme d'une huile incolore.

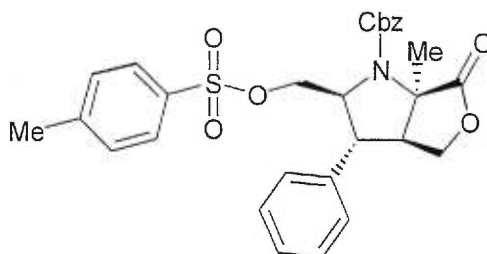
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.47-7.26 (10H, m, ArH), 5.31 (2H, q, $J = 12.25$ Hz, NCOOCH_2Ph), 4.31 (1H, dd, $J = 5.2$ et 9.9 Hz, COOCH_2CH), 4.15 (2H, m, CH_2OH), 3.96 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, COOCH_2CH), 3.53 (1H, m, 2-H), 3.08 (3H, b, 4-H), 2.75 (1H, dd, $J = 5.2$ et 10.8 Hz, 3-H), 1.26 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 174.1 (C), 155.5 (C), 137.3 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 68.1 (C), 67.3 (CH), 67.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 60.5 (CH_2), 54.9 (CH), 50.5 (CH), 19.8 (Me).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}$ (M+1) : 382.16544

Obtenue : 382.16620

22. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phényl-2-(toluène-4-sulfonyloxyméthyl)hexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole (**40**)



À une solution de (**39**) (40 mg, 0.10 mmol) dans du CH_2Cl_2 (0.5 ml) est ajoutée à température ambiante de la pyridine (24 mg, 0.30 mmol), du DMAP (13 mg, 0.10 mmol) et du TsCl (40 mg, 0.20 mmol) puis le mélange réactionnel est agité pour la nuit. On ajoute de l'EtOAc (5 ml) pour diluer, puis on lave successivement avec une solution aqueuse de CuSO_4 (2 X 2 ml, 1.0 M), une solution saturée de NaHCO_3 (3 ml) et une solution saturée de NaCl . La phase organique est séchée (MgSO_4), filtrée, puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 30 :70) pour donner le produit désiré (**40**) (0.046 g, 82 %) sous forme d'une huile visqueuse.

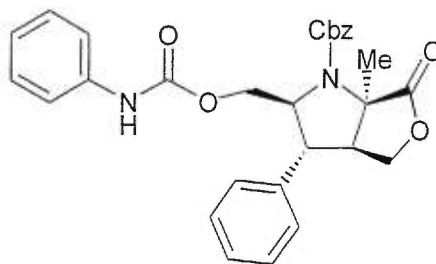
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.38-7.21 (12H, m, ArH), 4.95 (2H, b, NCOOCH_2Ph), 4.61 (1H, b, 2-H), 4.31 (1H, dd, $J = 5.2$ et 9.8 Hz, COOCH_2), 4.17 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, ArSO_3CH_2), 4.11 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, ArSO_3CH_2), 4.04 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, COOCH_2), 3.36 (1H, t, $J = 9.4$ Hz, 3-H), 2.75 (1H, dd, $J = 5.1$ et 10.1 Hz, 4-H), 2.36 (3H, s, ArCH_3), 1.77 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 174.9 (C), 153.8 (C), 144.5(C), 135.6 (C), 133.4 (C), 132.8 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 67.4 (C), 66.7 (CH), 65.9 (CH_2), 64.5 (CH_2), 56.2 (CH), 54.5 (CH_2), 51.2 (CH), 29.6 (Me), 21.5 (ArMe).

SM (HR) : Calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{NS}$ (M+1) : 536.16064

Obtenue : 536.17005

23. (2*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-*N*-Benzyloxycarbonyl-6*a*-méthyl-6-oxo-3-phényl-2-phénylcarbamoyloxyméthylhexahydrofuro[3,4-*b*]pyrrole (41)



À une solution de (39) (0.03 g, 0.08 mmol) dans du pyridine (0.1 ml) est ajouté à température ambiante de l'isocyanate de phényle (11 mg, 0.10 mmol) puis le mélange réactionnel est agité pour la nuit. On ajoute de l'EtOAc (5 ml) pour diluer, puis on lave successivement avec une solution aqueuse de CuSO_4 (2 X 2 ml, 1.0 M), une solution saturée de NaHCO_3 (3 ml) et une solution saturée de NaCl . La phase organique est séchée (MgSO_4), filtrée, puis le solvant est évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 30 :70) pour donner le produit désiré (41) (0.033 g, 85 %) sous forme d'une huile visqueuse.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.52-7.01 (15H, m, ArH), 6.65 (1H, b, CO_2NHPh), 5.22 (2H, b, NCOOCH_2Ph), 4.61 (1H, b, 2-H), 4.38-4.18 (4H, m, 2 X

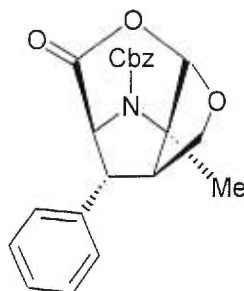
COOCH₂ et PhNHCO₂CH₂), 3.18 (1H, t, $J = 9.6$ Hz, 3-H), 2.79 (1H, dd, $J = 5.0$ et 10.1 Hz, 4-H), 1.91 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.7 (C), 153.2 (C), 152.9 (C), 138.7 (C), 137.7 (C), 132.8 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 121.2 (CH), 118.7 (CH), 67.9 (C), 67.6 (CH), 66.3 (CH₂), 62.5 (CH₂), 55.2 (CH), 54.3 (CH₂), 50.2 (CH), 29.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₂₉H₂₉O₆N₂ (M+1) : 501.10745

Obtenue : 501.11016

24. (1S,7S,8R,10R)-9-N-Benzyloxycarbonyl-8-méthyl-2-oxo-10-phényl-3,5-dioxa-9-azatricyclo[5.2.1.0]decane (42)



À une solution de (**28**) (0.10 g, 0.25 mmol) dans du CH₂Cl₂ (2 ml) est ajouté à température ambiante du EDC (63 mg, 0.33 mmol) et du N-HOSu (38 mg, 0.33 mmol). Après 3 heures d'agitation, on évapore le solvant, on traite avec une solution saturée de NaHCO₃ (2 ml) et on extrait avec de l'EtOAc (3 X 5 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄), puis évaporées à sec. L'huile obtenue est dissoute dans du THF et on ajoute à -78°C une solution de LiAl(*t*-butoxy)₃H (0.27 ml, 1.0 M, 0.27 mmol) dans du THF. Après 3 heures d'agitation à -78°C, on traite avec une solution saturée de NH₄Cl (2 ml), puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées (Na₂SO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-Hexane, 25 :75) pour donner le produit désiré (**42**) (0.078 g, 75 %) sous forme d'une huile visqueuse .

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.37-7.22 (10H, m, ArH), 5.71 (1H, s, OCH₂O), 5.14 (1H, s, NCOOCH₂Ph), 4.75 (1H, s, 2-H), 4.45 (1H, dd, $J = 7.6$ et 9.9 Hz,

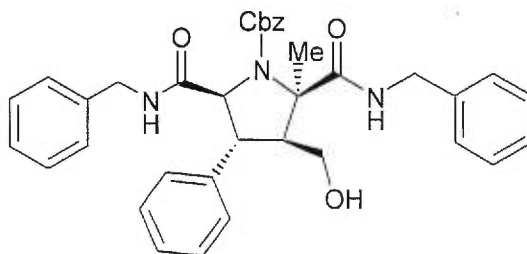
COOCH₂CH), 4.14 (1H, dd, $J = 2.7$ et 9.9 Hz, COOCH₂CH), 3.11 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 3-H), 2.78 (1H, ddd, $J = 1.9, 2.4$ et 7.5 Hz, 4-H), 1.92 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 167.8 (C), 155.1 (C), 142.0 (C), 135.3 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 105.7 (CH), 73.7 (CH₂), 70.7 (C), 67.7 (CH₂), 67.1 (CH), 54.8 (CH), 52.5 (CH), 19.5 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₂₂H₂₂O₅N (M+1) : 380.14981

Obtenue : 380.14880

25. (2R,3S,4R,5S)-1-N-Benzoyloxycarbonyl-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5-N-benzyl dicarboxamide (43)



À une solution de (29) (0.10 g, 0.21 mmol) dans du CH₂Cl₂ (1 ml) est ajoutée à température ambiante une solution de Me₃Al (0.510 ml, 2 M dans de l'hexane, 1.02 mmol) et de la benzylamine (0.110 g, 1.02 mmol) dans du CH₂Cl₂ (2 ml). Après 6 heures d'agitation, on traite avec une solution saturée de NH₄Cl (2 ml) puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na₂SO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 50 :50) pour donner le produit désiré (43) (0.092 g, 75%) sous forme huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 10.05 (1H, b, CONHCH₂Ph), 7.44-6.87 (20H, m, ArH), 5.59 (1H, b, CONHCH₂Ph), 5.26 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, 5-H), 5.09 (2H, m, NCOOCH₂Ph), 4.66-4.38 (4H, m, 2 X CONHCH₂Ph), 4.25-4.09 (2H, m, CH₂OH), 3.20 (1H, b, CH₂OH), 2.99 (1H, m, 4-H), 2.54 (1H, m, 3-H), 1.98 (3H, b, Me).

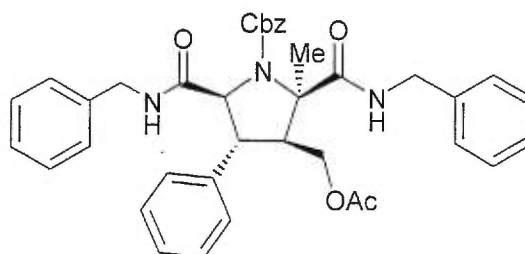
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.6 (C), 172.2 (C), 154.0 (C), 138.6 (C), 137.2 (C), 136.6 (C), 135.6 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 70.3 (CH),

69.3 (C), 67.6 (CH₂), 60.7 (CH₂), 58.3 (CH), 48.7 (CH), 43.7 (CH₂), 43.5 (CH₂), 24.4 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₃₆H₃₈O₅N₃ (M+1) : 592.28113

Obtenue : 592.28040

26. (2R,3S,4R,5S)-1-N-Benzyloxycarbonyl-3-acétoxyméthyl-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-2,5-N-benzyl dicarboxamide(45)



À une solution de (**43**) (80 mg, 0.13 mmol) dans du CH₂Cl₂ (2 ml) est ajoutée à 0°C de la pyridine (31 mg, 0.39 mmol), du DMAP (16 mg, 0.13 mmol) et du chlorure d'acétale (20 mg, 0.26 mmol). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute de l'EtOAc (10 ml) pour diluer, puis on lave successivement avec une solution aqueuse de CuSO₄ (2 X 3 ml, 1.0 M), une solution saturée de NaHCO₃ (3 ml) et une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée, puis le solvant est évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 30 :70) pour donner le produit désiré (**45**) (0.064 g, 75%) sous forme d'une huile incolore.

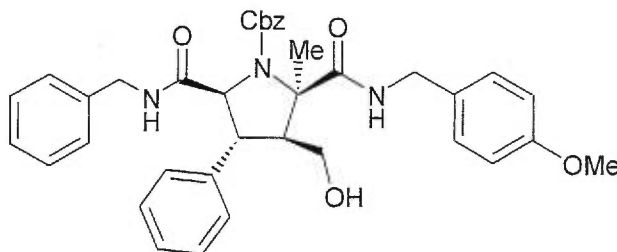
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.82 (1H, b, CONHCH₂Ph), 7.75-6.87 (20H, m, ArH), 5.56 (1H, b, CONHCH₂Ph), 5.26-4.91 (2H, m, NCOOCH₂Ph), 4.61-3.71 (7H, m, 2 X CONHCH₂Ph, CH₂OAc et 5-H), 3.24 (1H, m, 4-H), 2.68 (1H, m, 3-H), 1.98 (3H, b, OMe), 1.51 (3H, b, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 171.9 (C), 170.9 (C), 170.2 (C), 153.9 (C), 138.9 (C), 137.1 (C), 136.9 (C), 135.5 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 69.7 (CH), 69.2 (C), 68.6 (CH₂), 62.0 (CH₂), 55.3 (CH), 50.9 (CH), 43.6 (CH₂), 43.5 (CH₂), 29.6 (OMe), 20.3 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₃₈H₄₀O₆N₃ (M+1) : 634.28015

Obtenue : 634.27994

27. (2R,3S,4R,5S)-1-N-Benzyloxycarbonyl-3-hydroxyméthyl-2-(4-méthoxybenzylcarbamoyl)-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-5-N-benzyl carboxamide (44)

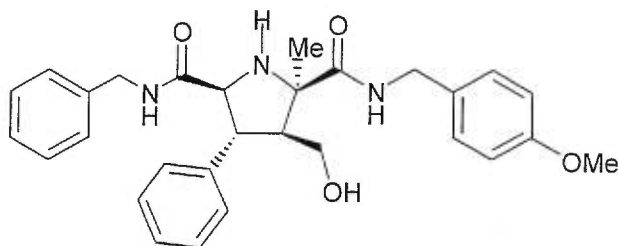


À une solution de (**29**) (50 mg, 0.10 mmol) dans du CH₂Cl₂ (1 ml) est ajoutée à température ambiante une solution de Me₃Al (0.25 ml, 2 M dans de l'hexane, 0.50 mmol) et de la *para*-méthoxybenzylamine (70 mg, 0.50 mmol) dans du CH₂Cl₂ (2 ml). Après 6 heures d'agitation, on traite avec une solution saturée de NH₄Cl (2 ml), puis on extrait avec de l'EtOAc (3 X 10 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées (Na₂SO₄), puis le solvant évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc-hexane, 50 :50) pour donner le produit désiré (**44**) (0.045 g, 70%) sous forme huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.99 (1H, b, CONHCH₂Ar), 7.45-6.79 (19H, m, ArH), 5.62 (1H, b, CONHCH₂Ar), 5.11-4.99 (2H, m, NCOOCH₂Ph), 4.61-4.08 (5H, m, 2 X CONHCH₂Ar et 5-H), 3.78 (3H, s, Ar-OMe), 3.40 (2H, m, CH₂OH), 2.93 (1H, m, 4-H), 2.51 (1H, m, 3-H), 1.98 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.4 (C), 172.2 (C), 154.0 (C), 152.3 (C), 137.2 (C), 137.0 (C), 136.6 (C), 135.6 (C), 130.8 (C), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 113.7 (Ar-OMe), 70.3 (CH), 69.3 (C), 67.9 (CH₂), 60.9 (CH₂), 59.2 (CH), 49.6 (CH), 43.6 (CH₂), 43.1 (CH₂), 24.3 (Me).

28. (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-Hydroxyméthyl-2-(4-méthoxybenzylcarbamoyl)-2-méthyl-4-phénylpyrrolidine-5-*N*-benzyl carboxamide (46)



À une solution (44) (0.04 g, 0.06 mmol) dans du méthanol (2 ml) est ajoutée une quantité catalytique du palladium sur charbon à 10%. Le mélange réactionnel est mis sous une pression atmosphérique d'hydrogène pour 5 heures. Le mélange est filtré sur célite, puis le résidu rincé avec du MeOH (3 X 10ml) et le filtrat évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie (EtOAc 100%) pour donner le produit désiré (46) (0.028 g, 90%) sous forme huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.88 (1H, b, CONHCH₂Ar), 7.40-6.75 (14H, m, ArH), 5.29 (1H, b, CONHCH₂Ar), 4.52-4.41 (4H, m, 2 X CONHCH₂Ar), 4.29 (1H, b, N-H), 3.89 (1h; d, *J* = 10.1 Hz, 5-H), 3.81 (3H, s, Ar-OMe), 3.43-3.27 (3H, m, CH₂OH et CH₂OH), 2.89 (1H, dd, *J* = 2.3 et 10.2 Hz, 4-H), 2.47 (1H, m, 3-H), 1.67 (3H, s, Me).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 176.3 (C), 173.5 (C), 158.6 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 130.9 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 113.8 (Ar-OMe), 68.2 (CH), 67.3 (C), 61.7 (CH₂), 55.2 (CH), 52.6 (CH), 43.4 (CH₂), 42.9 (CH₂), 27.3 (Me).

SM (HR) : Calculée pour C₂₉H₃₄O₄N₃ (M+1) : 488.25494

Obtenue : 488.25630

Chapitre 6

Références

- (1) Sato, M. ; Okawa, K. ; Akabori, S., A New Synthesis of Threonine., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1957**, *30*, 937.
- (2) (a) Ishido, Y. ; Araki, Y. ; Okamoto, T. ; Maeda, S. ; Ichikawa, I., Synthetic Studies of Amino Acids by the Use of Copper Complex. II. The Condensation Reaction of *N*-Pyruvylidene-glycinatoaquacopper (II) Complexes with Various Aldehydes., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, *44*, 2279.
(b) Ishido, Y. ; Araki, Y. ; Maeda, S. ; Ichikawa, I., Synthetic Studies of Amino Acids by the Use of the Copper Complex. I. Synthesis of β -Hydroxy DL-Amino Acids by the Use of the Complex of Copper (II) with Schiff Base Derived from Glycine and Pyruvic Acid., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5514.
- (3) (a) Ishido, Y. ; Araki, Y. ; Ichikawa, I. ; Maeda, S. ; Okamoto, T. ; Ohdan, S., Synthetic Studies of Amino Acids by the Use of Copper(II) Complex. III. Synthesis of Several 2-Amino-2-deoxyaldonic Acids by the Use of Bisglycinato- and *N*-Pyruvylidene-glycinatoaquacopper (II)., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1973**, *46*, 981.
(b) Ishido, Y. ; Araki, Y. ; Ohdan, S. ; Maeda, S. ; Okamoto, T. ; Ichikawa, I., Syntheses of 2-Amino-2-deoxyaldonic Acids by the Use of Base-Catalyzed Condensation Reaction of *N*-Pyruvylidene-glycinatoaquacopper (II)., *Tetrahedron Lett.* **1971**, *1*, 79.
- (4) Belekou N.Y., Chiral complexes of Ni(II), Cu(II), and Cu(I) as reagents, catalysts and receptors for asymmetric synthesis and chiral recognition of amino acids., *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1917.
- (5) Owa, T. ; Otsuka, M. ; Ohno, M., Enantioselective Synthesis of erythro- β -hydroxy-L-histidine, the Pivotal Amino Acid of Bleomycin-Fe(II)-O₂ Complex., *Chem. Lett.* **1998**, 83.
- (6) (a) Jørgensen, A. ; Gothelf, V.K., Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
(b) Maclean, D. ; Schullek, J.R. ; Murphy, M.M. ; Ni, Z.-J. ; Gordon, E.M. ; Gallop, M.A., Encoded combinatorial chemistry : Synthesis and screening of a

- library of highly functionalized pyrrolidines., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1997**, *94*, 2805.
- (7) Figadère, B. ; Pichon, M., Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrrolidines., *Tetrahedron Asymmetry*. **1996**, *7*, 927.
- (8) (a) Nadin, A., Saturated nitrogen heterocycles., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 3493.
(b) O'Hagan, D., Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids., *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 637.
- (9) (a) Sweet, J.A. ; Cavallari, J.M. ; Price, W.A. ; Ziller, J.W. ; McGrath, D.V., Synthesis and characterization of new amine-imine ligands based on *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines., *Tetrahedron Asymmetry*. **1995**, *2*, 207.
(b) Kawanami, Y. ; Ito, Y. ; Kitagawa, T. ; Taniguchi, Y., Asymmetric alkylation of carboxyamides by using *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines as a chiral auxiliaries., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857.
- (10) Grigg, R., Asymmetric Cascade 1,3-Dipolar Cycloaddition of Imines., *Tetrahedron Asymmetry*. **1995**, *6*, 2475.
- (11) Kanemasa, S. ; Hayashi, T. ; Tanka, J. ; Hidetoshi, Y. ; Sakurai, T., Diastereoselective Cycloaddition of *N*-Lithiated Azomethine Ylides to (*E*)- α,β -Unsaturated Esters Bearing a C₂-Symmetric Imidazolidine Chiral Controller., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4473.
- (12) Pätzelt, M. ; Liebscher, J. ; Galley, G., Polyfunctionalized Pyrrolidines by Stereoselective 1,3-dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Chiral Enones., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005.
- (13) Grigg, R. ; Barr, A.D. ; Dorrity, J.M. ; Hargreaves, S. ; Malone F.J. ; Montgomery, J. ; Redpath, J. ; Stevenson, P. ; Thornton-Pett, M., X=Y-ZH Compounds as Potential 1,3-Dipoles. Part 43. Metal Ion Catalysed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imines and Menthyl Acrylate., *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 273.

- (14) Koller, F. ; Safaei-G. J. ; Pyne. G.S., *Exo*-Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides to (2R)-3-Benzoyl-4-methylene-2-phenyloxazolidine-5-one., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2511.
- (15) Williams M.R. ; Zhai, W. ; Aldous, J.D. ; Aldous C.S., Asymmetric [1,3]-Dipolar Cycloaddition Reactions : Synthesis of Highly Substituted Proline Derivatives., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527.
- (16) Harwood L.M. ; Lilley I.A., Synthesis of Carboxylated Pyrrolidine Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Homochiral Double Stabilised *E*-Azomethine ylids., *Tetrahedron Asymmetry.* **1995**, *6*, 1557.
- (17) Garner, P. ; Dogan, O., Auxiliary Controlled 1,3-Dipolar Cycloadditions of Chiral Stabilized Azomethine Ylides., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4.
- (18) Grigg, R. ; Allaway, P., Chiral Co(II) and Mn(II) Catalysts for the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides Derived from Arylidene Imines of Glycine., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *41*, 5817.
- (19) Casella, L. ; Gullotti, M. ; Pasini, A. ; Ciani, G. ; Manassero, M. ; Sansoni, M. ; Sironi, A., Characterization of a Copper(II) Complex Formed by Reaction of Acrylonitrile with *N*-Salicylidene-glycinatocopper(II)., *Inorganica. Chimica. Acta.* **1976**, *20*, L31.
- (20) Casella, L. ; Gullotti, M. ; Melani, E., The Reaction of Copper (II) Complexes of Glycine Imines with Activated Olefins., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1827.
- (21) Grigg, R. ; Sridharan, V. ; Thianpatanagul, S., X=Y-ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. Part 6. Metallo-1,3-dipoles. Cycloadditions of Divalent Metal Complexes of Glycine and Alanine Imines to Electronegative Olefins. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1986**, 1669.
- (22) Belekou N.Y. ; Bakhmutov, V.I. ; Chernoglazova, N.I. ; Kochetkov, K.A. ; Vitt, S.V ; Garabalinskaya N.S. ; Belikov, V.M., General Method for the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids via Alkylation of Chiral Nickel(II) Schiff Base Complexes of Glycine and Alanine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 305.

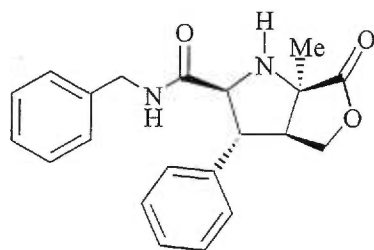
- (23) (a) Belokon, N.Y. ; Bulychev, G.A. ; Ryzhov, G.M. ; Vitt, V.S. ; Bastsanov, S.A. ; Strunchkov, T.Y. ; Bakhmutov, I.V. ; Belikov, M.V., Synthesis of Enantio- and Diastereo-isomerically Pure β - and γ -Substituted Glutamic Acids *via* Glycine Condensation with Activated Olefins., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1865.
- (b) Belokon, N.Y. ; Bulychev, G.A. ; Pavlov A.V. ; Federova B.E. ; Tsyryapkin, A.V. ; Bakhmutov, I.V. ; Belikov, M.V., Synthesis of Enantio- and Diastereo-isomerically Pure Substituted Prolines *via* Condensation Glycine with Olefins Activated by a Carbonyl Group., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2075.
- (24) Marshall, J. ; Trometer, J.D. ; Cleary G.D., Stereoselective S_N2' Additions of Organocuprates to Homochiral Acyclic Vinyloxiranes. *Tetrahedron*. **1989**, 45, 391.
- (25) Tidwell, T.T. ; Marx, M., Reactivity-Selectivity in the Swern Oxidation of Alcohols Using Dimethyl Sulfoxide-Oxalyl Chloride., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 788.
- (26) (a) Tsuge, O. ; Ueno, K. ; Oe, K., Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions of Imines of Glycine Esters Bearing an Alkynyl Function., *Chem. Lett.* **1979**, 1407.
- (b) Hamelin, J. ; Joucla, M., Réactivité Dipolaire-1,3 d'Imines Dérivées d' α -Amino-Acides., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 32, 2885.
- (27) (a) Fleming, I., Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions. *Wiley-Interscience Publication*. John Wiley & Sons.1996.
- (b) Grigg, R. ; Kemp, J. ; Gunaratne, H.Q.N., X=Y-ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. Part1. Background and Scope., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 41.
- (28) (a) Adameczyk, M. ; Johnson, D.D. ; Reddy, R.E., A Convenient Method for Chemoselective *O*-Methylation of Hydroxypyridines., *Synthetic Comm.* **1999**, 29, 2985.
- (b) Fenical, W. ; Kang, H., Aplidiamine, a Unique Zwitterionic Benzyl Hydroxyadenine from the Western Australian Marine Ascidian *Aplidiopsis* sp., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 941.

- (29) Pizey, J. S., *Synthetic Reagents Volume II. Ellis Horwood Limited*. John Wiley & Sons. **1974**, 65.
- (30) (a) Schmidt, U. ; Schölm, R., Optisch Aktive Pyrrolidin-Derivative aus L-Glutaminsäure. Bemerkungen zur Diboran-Reduktion von Ammonium- und Alkali-carboxylaten., *Synthetic Comm.* **1978**, 752.
(b) Oppolzer, W. ; Thirring, K., Enantioselective Synthesis and Absolute Configuration of (-)- α -Kainic Acid., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4918.
(c) Sandhoff, R. ; Giannis, A. , LiBH_4 (NaBH_4)/ Me_3SiCl an Unusually Strong and Versatile Reducing Agent., *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 218.
- (31) (a) Knaus, E.E. ; Wei, Z.-Y., A Short Efficient Synthesis of (S)-4-Amino-5-hexenoic Acid [(S)-Vigabatrin]., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1586.
(b) Roumestant, M.L. ; Marini, A. ; Viallefont, Ph. ; Razafindramboa, D. ; Bonato, M. ; Follet, M., Synthesis of Enantiomerically Pure β - and γ -Amino Acids from Aspartic and Glutamic acid Derivatives., *Synthesis*. **1992**, 1105.
(c) Ohfuné, Y. ; Shinozaki, H. ; Ishida, M. ; Shimamoto, K., Synthesis of four Diastereomeric L-2-(Carboxycyclopropyl)glycines. Conformationally Constrained L-Glutamate analogues., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167.
(d) Sutherland, J.K. ; Peel, R. ; Beeley, N.R.A. ; Mallion, K.B. ; Sependa, G.J. ; Holohan, J.J., Synthesis of $\text{PGF}_{2\alpha}$ and Cloprostenol., *Tetrahedron*. **1981**, 37, 411.
- (32) Wolfrom, M.L. ; Crum, J.D. ; Miller, J.B. ; Weisblat, D.I., The Action of Diazomethane on the Tetraacetates of aldehydo-D(and L)- Arabinose., *J. Am.Chem. Soc.* **1959**, 81, 243.
- (33) Goodman, M. ; Delaet G.J.N. ; Antonenko, V. ; Spencer, R., Comparative Study of Methods to Couple Hindered Peptides., *J. Int. Peptide Protein Res.* **1992**, 40, 282.
- (34) (a) Pirrung C.M. ; Chau, H.-L., A Convenient Procedure for the Preparation of Amino Acid Hydroxymates from Esters., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8084.

- (b) Weinreb, M.S., Turos, E. ; Levin, I.J., An Alternative Procedure for the Aluminium-Mediated Conversion of Esters to Amides., *Synthetic Comm.* **1982**, *12*, 989.
- (c) Weinreb, M.S., Lipton, M., Basha, A., A Mild, General Method for Conversion of Esters to amides., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 4171.
- (35) (a) Garner, P. ; Cox, B.P. ; Anderson, T.J. ; Protasiewicz, J. ; Zaniewski, R., Use of Silicon-Based Tethers to Control Diastereofacial Selectivity in Azomethine Ylide Cycloaddition., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 493.
- (b) Garner, P. ; Ho W.B. ; Shin H., The Asymmetric Synthesis of (-)-Quinocarcin via a 1,3-dipolar Cycloadditive Strategy., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742.

Annexe 1

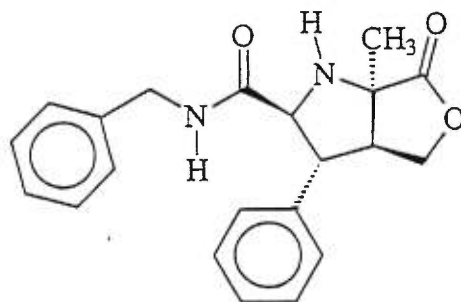
Paramètres cristallographiques du composé (30)



CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₁ H₂₂ N₂ O₃ COMPOUND (HAN232)

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure résolue au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal par Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₁ H₂₂ N₂ O₃.

Identification code	HAN232
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃
Formula weight	350.406
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54056Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	a = 15.701(4)Å α = 90° b = 9.2925(15)Å β = 90° c = 25.690(8)Å γ = 90°
Volume	3748.2(16)Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.2419 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.675 mm ⁻¹
F(000)	1488.0
Crystal size	0.64 x 0.26 x 0.25 mm
Theta range for data collection	3.44 to 69.81°
Index ranges	-19<=h<=19, -11<=k<=11, -31<=l<=31
Reflections collected	26079
Independent reflections	3553 [R(int) = 0.016]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	1.0000 and 1.0000
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3553 / 0 / 236
Goodness-of-fit on F ²	0.966
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0524, wR2 = 0.1599
R indices (all data)	R1 = 0.0800, wR2 = 0.1732
Extinction coefficient	0.0027(3)
Largest diff. peak and hole	0.226 and -0.190 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H22 N2 O3.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	8093(1)	1705(2)	4173(1)	78(1)
O(2)	8605(2)	3525(2)	2808(1)	151(1)
O(3)	9755(2)	2162(2)	2769(1)	123(1)
N(1)	7783(1)	746(2)	3110(1)	82(1)
N(2)	7580(1)	-458(2)	4412(1)	66(1)
C(2)	8454(2)	890(3)	2725(1)	90(1)
C(3)	9158(2)	-153(3)	2869(1)	84(1)
C(4)	9053(1)	-292(2)	3457(1)	65(1)
C(5)	8087(1)	-177(2)	3534(1)	61(1)
C(6)	7905(1)	453(2)	4067(1)	58(1)
C(7)	7473(2)	-122(3)	4960(1)	83(1)
C(8)	8056(2)	-954(2)	5307(1)	76(1)
C(9)	7834(2)	-1226(4)	5811(1)	112(1)
C(10)	8364(3)	-1978(5)	6141(2)	136(1)
C(11)	9113(3)	-2451(3)	5974(2)	126(1)
C(12)	9359(3)	-2206(3)	5486(2)	125(1)
C(13)	8834(2)	-1454(3)	5150(1)	103(1)
C(14)	8908(3)	2356(4)	2777(1)	112(1)
C(15)	9970(2)	640(4)	2713(1)	118(1)
C(16)	8111(3)	743(5)	2172(1)	151(2)
C(17)	9478(1)	-1574(2)	3707(1)	65(1)
C(18)	10209(2)	-1401(3)	3995(1)	103(1)
C(19)	10601(2)	-2540(3)	4236(2)	124(1)
C(20)	10267(2)	-3866(3)	4190(1)	106(1)
C(21)	9548(2)	-4083(3)	3908(1)	91(1)
C(22)	9157(2)	-2950(2)	3661(1)	75(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H22 N2 O3.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7318	354	2963	98
H(2)	7425	-1294	4305	80
H(3)	9099	-1080	2691	101
H(4)	9307	570	3613	78
H(5)	7828	-1133	3506	73
H(7A)	6889	-320	5059	99
H(7B)	7574	898	5011	99
H(9)	7313	-896	5935	134
H(10)	8195	-2155	6483	163
H(11)	9469	-2955	6199	151
H(12)	9884	-2541	5370	150
H(13)	9013	-1286	4811	123
H(15A)	10439	382	2940	142
H(15B)	10126	419	2357	142
H(16A)	7671	1443	2116	227
H(16B)	7882	-206	2124	227
H(16C)	8565	898	1928	227
H(18)	10443	-486	4028	124
H(19)	11094	-2396	4430	149
H(20)	10531	-4642	4352	127
H(21)	9318	-5002	3883	110
H(22)	8673	-3113	3461	90

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H22 N2 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	95(1)	44(1)	96(1)	-11(1)	15(1)	-2(1)
O(2)	184(3)	79(1)	189(3)	35(2)	62(2)	26(2)
O(3)	139(2)	92(2)	138(2)	21(1)	57(2)	-4(1)
N(1)	85(1)	86(1)	76(1)	13(1)	3(1)	18(1)
N(2)	79(1)	48(1)	72(1)	-4(1)	11(1)	-4(1)
C(2)	115(2)	86(2)	70(2)	8(1)	17(1)	20(2)
C(3)	102(2)	72(2)	78(2)	-6(1)	27(1)	9(1)
C(4)	67(1)	52(1)	77(1)	-5(1)	11(1)	4(1)
C(5)	66(1)	49(1)	67(1)	-1(1)	4(1)	6(1)
C(6)	57(1)	43(1)	75(1)	-4(1)	5(1)	6(1)
C(7)	99(2)	72(1)	77(2)	-5(1)	23(1)	5(1)
C(8)	101(2)	57(1)	69(2)	-6(1)	9(1)	-11(1)
C(9)	119(2)	131(3)	86(2)	11(2)	16(2)	-14(2)
C(10)	167(4)	152(4)	89(2)	21(2)	2(3)	6(3)
C(11)	201(4)	73(2)	103(3)	-6(2)	-36(3)	9(2)
C(12)	166(3)	93(2)	114(3)	-20(2)	-16(2)	45(2)
C(13)	134(3)	89(2)	86(2)	-2(2)	2(2)	35(2)
C(14)	134(3)	96(2)	107(2)	27(2)	42(2)	16(2)
C(15)	125(3)	110(2)	118(2)	16(2)	61(2)	19(2)
C(16)	202(4)	181(4)	72(2)	12(2)	-2(2)	43(3)
C(17)	57(1)	51(1)	87(2)	-8(1)	9(1)	6(1)
C(18)	74(2)	59(1)	176(3)	-12(2)	-25(2)	3(1)
C(19)	92(2)	71(2)	209(4)	-14(2)	-57(2)	16(2)
C(20)	93(2)	68(2)	156(3)	-2(2)	-31(2)	22(2)
C(21)	82(2)	54(1)	138(2)	-5(1)	-3(2)	7(1)
C(22)	67(1)	57(1)	102(2)	-7(1)	-4(1)	4(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C21 H22 N2 O3

O(1)-C(6)	1.231(2)	O(2)-C(14)	1.189(4)
O(3)-C(14)	1.342(4)	O(3)-C(15)	1.460(4)
N(1)-C(2)	1.450(3)	N(1)-C(5)	1.467(3)
N(2)-C(6)	1.327(2)	N(2)-C(7)	1.450(3)
C(2)-C(3)	1.516(4)	C(2)-C(16)	1.526(4)
C(2)-C(14)	1.543(5)	C(3)-C(4)	1.525(3)
C(3)-C(15)	1.527(4)	C(4)-C(17)	1.509(3)
C(4)-C(5)	1.533(3)	C(5)-C(6)	1.517(3)
C(7)-C(8)	1.494(3)	C(8)-C(9)	1.364(3)
C(8)-C(13)	1.367(4)	C(9)-C(10)	1.378(5)
C(10)-C(11)	1.328(5)	C(11)-C(12)	1.333(5)
C(12)-C(13)	1.382(4)	C(17)-C(18)	1.374(3)
C(17)-C(22)	1.380(3)	C(18)-C(19)	1.373(4)
C(19)-C(20)	1.345(4)	C(20)-C(21)	1.355(4)
C(21)-C(22)	1.374(3)		
C(14)-O(3)-C(15)	111.1(3)	C(2)-N(1)-C(5)	108.94(19)
C(6)-N(2)-C(7)	123.70(18)	N(1)-C(2)-C(3)	107.7(2)
N(1)-C(2)-C(16)	111.8(3)	C(3)-C(2)-C(16)	115.3(2)
N(1)-C(2)-C(14)	111.0(2)	C(3)-C(2)-C(14)	101.9(3)
C(16)-C(2)-C(14)	108.8(3)	C(2)-C(3)-C(4)	102.55(18)
C(2)-C(3)-C(15)	103.7(2)	C(4)-C(3)-C(15)	113.0(2)
C(17)-C(4)-C(3)	116.12(18)	C(17)-C(4)-C(5)	115.94(17)
C(3)-C(4)-C(5)	103.19(18)	N(1)-C(5)-C(6)	112.57(17)
N(1)-C(5)-C(4)	105.45(16)	C(6)-C(5)-C(4)	109.27(17)
O(1)-C(6)-N(2)	123.24(19)	O(1)-C(6)-C(5)	121.22(19)
N(2)-C(6)-C(5)	115.43(17)	N(2)-C(7)-C(8)	113.4(2)
C(9)-C(8)-C(13)	116.4(3)	C(9)-C(8)-C(7)	120.4(3)
C(13)-C(8)-C(7)	123.1(2)	C(8)-C(9)-C(10)	121.6(4)
C(11)-C(10)-C(9)	120.2(4)	C(10)-C(11)-C(12)	120.3(4)
C(11)-C(12)-C(13)	120.1(4)	C(8)-C(13)-C(12)	121.4(3)
O(2)-C(14)-O(3)	121.4(4)	O(2)-C(14)-C(2)	128.9(4)
O(3)-C(14)-C(2)	109.8(3)	O(3)-C(15)-C(3)	104.4(2)
C(18)-C(17)-C(22)	117.4(2)	C(18)-C(17)-C(4)	120.4(2)
C(22)-C(17)-C(4)	122.3(2)	C(19)-C(18)-C(17)	121.8(3)
C(20)-C(19)-C(18)	119.4(3)	C(19)-C(20)-C(21)	120.6(3)
C(20)-C(21)-C(22)	120.3(2)	C(21)-C(22)-C(17)	120.4(2)

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C21 H22 N2 O3.

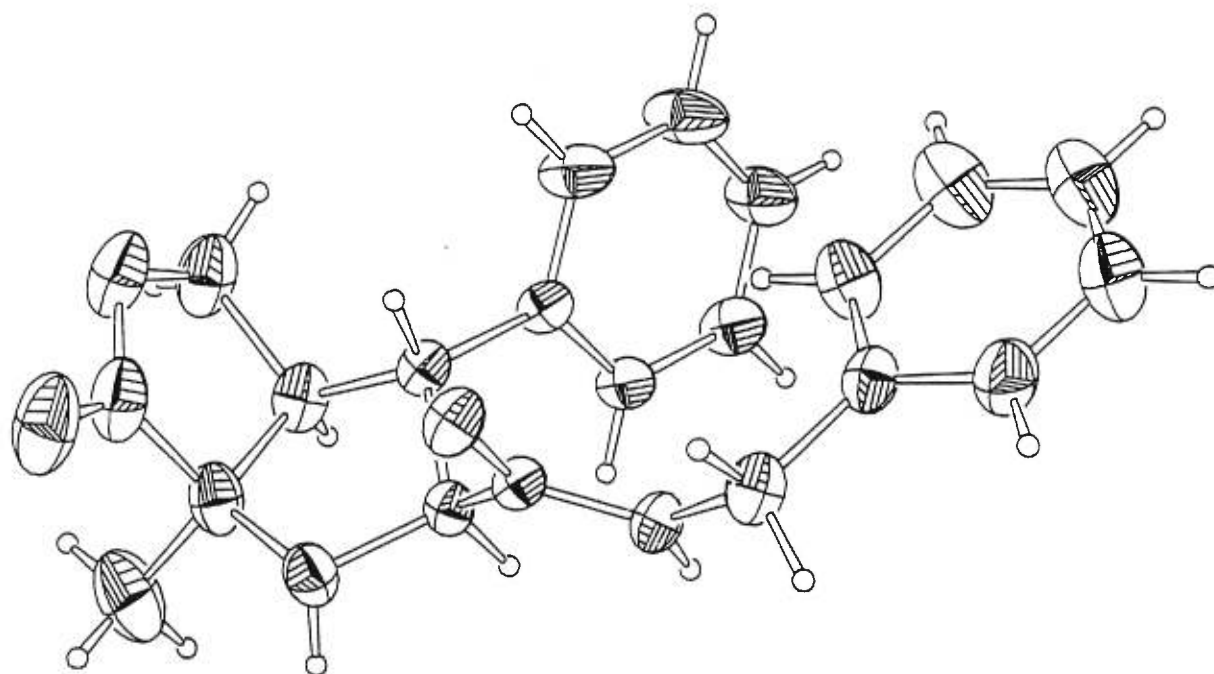
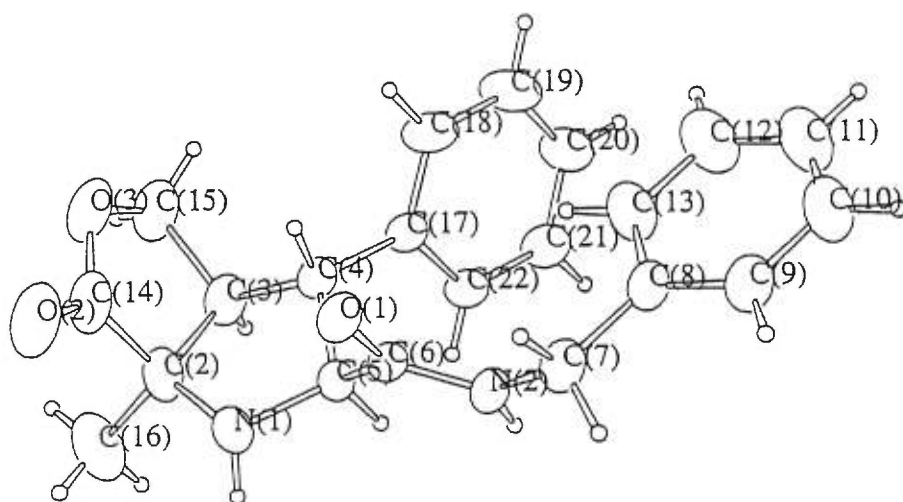
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	8.6(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(16)	136.2(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(14)	-102.1(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-27.2(3)
C(16)-C(2)-C(3)-C(4)	-152.7(3)
C(14)-C(2)-C(3)-C(4)	89.6(2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(15)	-145.0(2)
C(16)-C(2)-C(3)-C(15)	89.5(3)
C(14)-C(2)-C(3)-C(15)	-28.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(17)	162.4(2)
C(15)-C(3)-C(4)-C(17)	-86.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	34.5(2)
C(15)-C(3)-C(4)-C(5)	145.4(2)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	132.7(2)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	13.6(2)
C(17)-C(4)-C(5)-N(1)	-158.25(18)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-30.2(2)
C(17)-C(4)-C(5)-C(6)	80.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-151.40(17)
C(7)-N(2)-C(6)-O(1)	-5.1(3)
C(7)-N(2)-C(6)-C(5)	171.1(2)
N(1)-C(5)-C(6)-O(1)	-49.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	67.1(2)
N(1)-C(5)-C(6)-N(2)	134.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	-109.2(2)
C(6)-N(2)-C(7)-C(8)	-111.0(2)
N(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-153.6(2)
N(2)-C(7)-C(8)-C(13)	27.8(4)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.6(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-179.3(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.5(6)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.2(6)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.1(6)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.5(4)
C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	179.2(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.3(5)
C(15)-O(3)-C(14)-O(2)	-178.2(3)
C(15)-O(3)-C(14)-C(2)	0.1(3)
N(1)-C(2)-C(14)-O(2)	-49.1(4)
C(3)-C(2)-C(14)-O(2)	-163.5(4)
C(16)-C(2)-C(14)-O(2)	74.3(4)
N(1)-C(2)-C(14)-O(3)	132.7(3)
C(3)-C(2)-C(14)-O(3)	18.3(3)
C(16)-C(2)-C(14)-O(3)	-103.9(3)
C(14)-O(3)-C(15)-C(3)	-18.6(3)
C(2)-C(3)-C(15)-O(3)	29.1(3)
C(4)-C(3)-C(15)-O(3)	-81.1(3)
C(3)-C(4)-C(17)-C(18)	105.8(3)
C(5)-C(4)-C(17)-C(18)	-132.8(2)
C(3)-C(4)-C(17)-C(22)	-74.5(3)
C(5)-C(4)-C(17)-C(22)	46.9(3)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.0(5)
C(4)-C(17)-C(18)-C(19)	178.6(3)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.2(6)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.1(6)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.9(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-1.8(4)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	1.8(4)
C(4)-C(17)-C(22)-C(21)	-177.9(2)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C21 H22 N2 O3.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	..A
N(1)-H(1)	0.90	2.27	153.5	3.100(3)	O(2)#1
N(2)-H(2)	0.86	2.06	169.1	2.907(2)	O(1)#1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+3/2, y-1/2, z$



ORTEP view of the C₂₁ H₂₂ N₂ O₃ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 40% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C.K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G.M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Spek, A.L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.