



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

74565028



Ecole doctorale **SESAMES**
Laboratoire d'Ingénierie
Moléculaire et Biochimie
Pharmacologique
Faculté des Sciences – UFR SciFa
Ile du Saulcy – 57000 Metz

Thèse

présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Metz

Mention : Chimie Moléculaire
par

Cécile Stéphan-Coindet

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv	20020275
Cote	S/MZ 02/08
Loc	

Mise au point d'une voie de synthèse des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines, destinées à l'imagerie médicale

Soutenue le 29 novembre 2002 devant la commission d'examen

- J-C Braekman : Professeur à l'Université libre de Bruxelles (Rapporteur)
J. Vebrel : Professeur à l'Université de Besançon (Rapporteur)
A. Luxen : Professeur à l'Université de Liège
C. Grison : Professeur à l'Université de Nancy I
M. Wierzbicki : Directeur de Division à l'Institut de Recherches Servier,
Surennes
G. Kirsch : Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)
A. Comel : Maître de Conférences à l'Université de Metz (Co-encadrant)

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



031 465984 6

Thèse

présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Metz

*Mention : Chimie Moléculaire
par*

Cécile Stéphan-Coindet

Mise au point d'une voie de synthèse des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines, destinées à l'imagerie médicale

Soutenue le 29 novembre 2002 devant la commission d'examen

- J-C Braekman : Professeur à l'Université libre de Bruxelles (Rapporteur)
J. Vebrel : Professeur à l'Université de Besançon (Rapporteur)
A. Luxen : Professeur à l'Université de Liège
C. Grison : Professeur à l'Université de Nancy I
M. Wierzbicki : Directeur de Division à l'*Institut de Recherches Servier*,
Suresnes
G. Kirsch : Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)
A. Comel : Maître de Conférences à l'Université de Metz (Co-encadrant)

Le présent travail a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique de l'Université de Metz, sous la direction du Professeur G. Kirsch. Je lui exprime ma plus profonde gratitude pour m'y avoir accueillie et m'avoir soumis un sujet aussi intéressant.

Je tiens également à remercier Monsieur A. Comel, Maître de conférences à l'Université de Metz, pour ses suggestions avisées et ses encouragements.

Mes plus vifs remerciements vont également au Professeur J.C. Braekman, de l'Université de Bruxelles ainsi qu'au Professeur J. Vebrel, de l'Université de Besançon, pour avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

J'adresse ma profonde gratitude à Monsieur A. Luxen, professeur à l'Université de Liège, à Madame C. Grison, professeur à l'Université de Nancy I et à Monsieur M. Wierzbicki, Directeur de division à l'Institut de Recherches Servier pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

J'adresse également toute ma reconnaissance à Messieurs Braekman et Wierzbicki pour avoir effectué des analyses sur certains composés synthétisés et pour m'avoir prodigué quelques précieux conseils.

Que toute l'équipe du LIMBP se voit remerciée pour son aide précieuse et pour l'ambiance agréable qu'elle a fait régner au laboratoire durant ces quatre années, et un grand merci à V. Poddig pour la réalisation des spectres RMN.

Merci surtout aux membres de ma famille, ma grand-mère et mes parents, qui m'ont permis de mener à bien ces études.

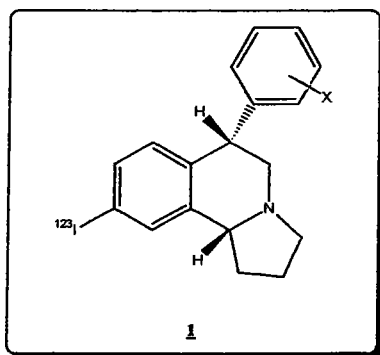
à Marc

Résumé

Nous avons développé, en collaboration avec le Laboratoire de Radiologie d'Emory University, des méthodes de synthèse pour la préparation de marqueurs en imagerie médicale, plus particulièrement tournés vers l'étude des pathologies du cerveau.

Certains dérivés de la série des hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines¹ **1** ont révélé une activité potentielle dans le traitement des dépressions, notamment la série des diastéréoisomères trans qui ont donné des résultats encourageants lors de tests biologiques et pharmacologiques.

Aussi, afin de mieux connaître les mécanismes cérébraux impliquant la dopamine, la norépinéphrine et la sérotonine, nous avons développé une méthode de synthèse de ces isoquinoléines qui permettra l'introduction régiospécifique d'un isotope radioactif nécessaire à une analyse *in vivo* par tomographie (SPECT).



Mots-clés

Hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines

2-aryl-1-pyrrolines

Radioligands

Tomographie par émission de simple photon (SPECT)

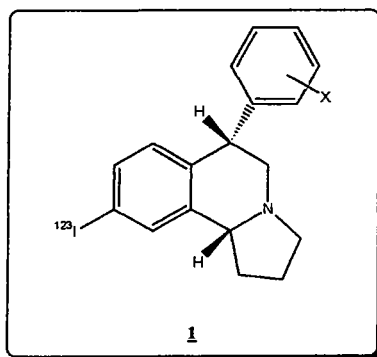
¹²³I

¹ B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, C.R. Schneider, P.E. Setler, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1433-1454.

Summary

A structure-activity study has been conducted on a series of hexahydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines¹ **1** derivatives with antidepressant properties, chiefly manifested by the trans isomers. These compounds exhibit significant activity in pharmacological and biochemical assays indicative of their potential in the treatment of depression. They are some of the most potent antagonists of tetrabenazine and inhibitors of dopamine, serotonin and norepinephrine in rat brain synaptosomes.

We have developed a new synthesis of these isoquinolines in order to introduce iodine radioisotopes for the study of physiologic disorders in conjunction with medical imaging.



Key words

Hexahydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines

2-aryl-1-pyrrolines

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

¹²³I

¹ B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Northey, C.R. Schneider, P.E. Setler, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1433-1454.

Sommaire

Introduction	1
Les techniques d'imagerie médicale, quelques rappels généraux	5
Chapitre 1	9
1 Préparation des 2-aryl-1-pyrrolines <u>2</u>	11
1.1 Bibliographie	11
1.2 Synthèse	16
1.2.1 Méthode de Maryanoff et al.	16
1.2.2 Méthode de Correia et al.	18
1.2.3 Méthode de Hua et al.	19
2 Préparation des 2-aryl-1-pyrrolidines <u>7</u>	23
2.1 Réduction des phénylpyrrolines	23
2.2 Séparation des énantiomères	25
2.3 Réduction asymétrique	26
2.3.1 Synthèse du catalyseur	28
2.3.2 Expériences de Buchwald	32
2.4 Synthèse énantiosélective	34
3 Préparation des acides mandéliques <u>17</u>	35
4 Préparation des oxydes de styrène <u>18</u>	36
Partie expérimentale (correspondant au chapitre 1)	38
Généralités	39
Chapitre 2	67
1 Voie des acides mandéliques	69
1.1 Condensation de l'acide mandélique <u>17</u> et de la phénylpyrrolidine <u>7</u>	69
1.1.1 Protection du groupement hydroxyle	70
1.1.2 Condensation avec les phénylpyrrolidines	73
1.2 Cyclisation (formation du lactame <u>23</u>)	77
2 Voie des acides benzoylformiques	80

2.1	Préparation des acides benzoylformiques <u>24</u>	81
2.2	Condensation de l'acide benzoylformique <u>24</u> et de la phénylpyrrolidine <u>7</u>	82
2.3	Réduction (formation de l' α -hydroxylamide <u>19</u>)	84
2.4	Cyclisation (formation du lactame <u>23</u>)	86
2.5	Tableau récapitulatif des composés synthétisés selon les voies utilisées	87
2.6	Réduction du lactame <u>23</u> (formation des hexahydropyrrolo[2,1- a]isoquinoléines <u>1</u>)	89
3	Voie des oxydes de styrène	91
3.1	Condensation de l'oxyde de styrène <u>18</u> et de la phénylpyrrolidine <u>7</u>	91
3.2	Cyclisation (formation des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines <u>1</u>)	93
3.3	Tableau récapitulatif des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines <u>1</u> synthétisées selon la voie des oxydes de styrène	94
4	Introduction de l'atome d'iode	95
5	Stéréochimie des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines <u>1</u>	99
5.1	Isolement et identification des deux couples diastéréoisomériques	99
5.1.1	Isolement de deux composés différents	99
5.1.2	Identification des structures	104
	a) Spectres infra-rouges	104
	b) Spectres COSY	105
	c) Constantes de couplage	108
5.2	Synthèse de l'isomère « trans »	111
	Partie expérimentale (correspondant au chapitre 2)	115
	Conclusion et perspectives	152
	Bibliographie	156
	ANNEXE	159

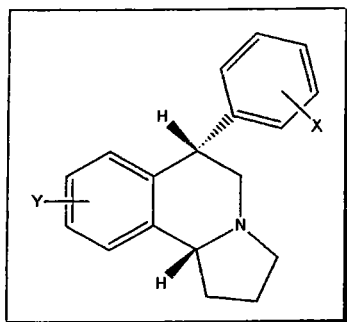
Abréviations

SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
PET	Positron Emission Tomography
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
eV	électronvolt
RMN	résonance magnétique nucléaire
IR	infra rouge
THF	tétrahydrofurane
DME	diméthoxyéthane
DMSO	diméthylsulfoxyde
CDCl ₃	chloroforme deutéré
CCM	chromatographie sur couche mince
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
<i>n</i> -BuLi	butyllithium linéaire
LiDBB	di- <i>tert</i> -butylbiphényllithium
TFA	acide trifluoroacétique
PPA	acide polyphosphorique
HMDS	hexaméthylidisilazane
MTPA	acide α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétique ou acide de Mosher
Ms	méthanesulfonyle
TBDMS	ter-butyldiméthylsilyle
T.A.	température ambiante
R _f	rapport frontal
°C	degré Celsius
P _f	point de fusion
Hz	hertz
ppm	partie par million
éq.	équivalent
ee	excès énantiomérique
Δ	chauffage

Introduction

Du fait de leur très grande complexité, les mécanismes qui régissent les phénomènes cérébraux restent encore largement inexpliqués. Ainsi des molécules ont montré une réelle efficacité dans la résorption de certaines pathologies du cerveau sans que les médecins et chercheurs ne puissent encore expliquer leur action. Le suivi de ces molécules marquées en imagerie médicale a permis d'améliorer la connaissance et la compréhension de ces mécanismes.

Lors d'une étude biologique et pharmacologique approfondie¹, certains dérivés de la série des hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines **1** ont montré une activité potentielle dans le traitement des dépressions et se sont révélés être parmi les plus puissants antagonistes de la tétrabénazine ainsi que des inhibiteurs de la dopamine, de la norépinéphrine et de la sérotonine.



1

Notre travail de recherche consiste à établir une nouvelle voie de synthèse des isoquinolines **1**, tout en nous inspirant des travaux de Maryanoff, qui permettra d'introduire un atome d'iode sur la molécule. Ceci rendra alors possible leur radiosynthèse au moyen d'iode-123, dans le but de mieux connaître les mécanismes cérébraux impliquant ces neurotransmetteurs, et ce grâce à une analyse *in vivo* par tomographie SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography).

¹ B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, C.R. Schneider, P.E. Settler, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1433-1454.

Ces molécules ont déjà fait l'objet d'un marquage au carbone-11 afin de cartographier les récepteurs de la sérotonine chez plusieurs espèces animales par tomographie PET² (Positron Emission Tomography).

La tomographie par émission de positons (PET) permet d'observer *in vivo* et de façon quantitative des processus biochimiques et physiologiques divers avec une très haute résolution (4-6 mm), ce qui en fait la méthode la plus attractive actuellement pour les mesures de densité des récepteurs cérébraux. Cependant, la demi-vie très courte des isotopes utilisés (oxygène-15 : 2 minutes, azote-13 : 10 minutes, carbone-11 : 20 minutes) impose d'employer cette technique dans les services possédant un cyclotron permettant leur préparation. Le coût élevé à l'achat et en frais de maintenance des « PET scanners » explique leur relative rareté (une centaine dans le monde) et un parc français très réduit avec trois de ces appareils installés à côté des cyclotrons de Saclay, Grenoble et Caen. Le gouvernement français, pour lutter contre le sous-équipement en matériels lourds avait décidé d'autoriser 19 équipements PET, dont le PET scan est la version la plus évoluée (couplage avec un scanner) en décembre 2001. Les trois établissements de Besançon, Nancy et Villejuif, qui sont les premiers à avoir pu réaliser ces investissements en France, inaugureront dans les mois qui viennent ces équipements de médecine nucléaire qui viennent compléter l'arsenal diagnostic lourd que représentent les scanners, IRM et gamma caméras en nombre insuffisant dans notre pays. Les gamma caméras sont quant à elles présentes et utilisées quotidiennement dans une majorité de centres médicaux et réalisent des prestations en médecine nucléaire (60 à 70% pour l'imagerie planaire) avec une sensibilité et une résolution (6-10 mm) suffisantes pour permettre de nombreuses applications cliniques. L'imagerie SPECT reste donc encore largement employée et la recherche médicale continue de privilégier l'emploi de ses agents en imagerie cérébrale pour effectuer des mesures de densité de sites liés aux molécules marquées, de cinétique de liaison entre les radioligands et leurs récepteurs ou pour caractériser de nouveaux récepteurs, dopaminergiques ou non. L'iode-123 est le radioisotope le plus attractif car ses caractéristiques sont idéales du point de vue cinétique (demi-vie de 13,13 heures) et énergétique (émission de photons de 159 keV) pour les systèmes SPECT actuels.

² M. Suehiro; U. Scheffel; R.F. Dannals; H.T. Ravert; G.A. Ricaurte; H.N. Jr Wagner; *J. Nucl. Med.*, **1993**, 34, 120-127.

Z. Szabo; U. Scheffel; M. Suehiro; R.F. Dannals; S.E. Kim; H.T. Ravert; G.A. Ricaurte; H.N. Jr Wagner; *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **1995**, 15, 798-805.

Z. Szabo; P.F. Kao; U. Scheffel; M. Suehiro; W.B. Mathews; H.T. Ravert; J.L. Musachio; S. Marengo; S.E. Kim; G.A. Ricaurte; D.F. Wong; H.N. Jr Wagner; R.F. Dannals; *Synapse*, **1995**, 20, 37-43.

M. Suehiro; U. Scheffel; H.T. Ravert; R.F. Dannals; H.N. Jr Wagner; *Life Sci.*, **1993**, 53, 883-892.

Aucun test biologique n'a encore été réalisé sur les molécules 1 iodées. Or le vecteur doit être spécifique de la cible et conserver ses propriétés biologiques malgré le marquage.

L'iode est un bio-isostère d'un groupement méthyle, donc relativement petit. Il sera responsable de changements électroniques importants au sein de la molécule mais avec des perturbations stériques minimales. Il est néanmoins impératif de vérifier qu'il ne modifiera pas le comportement de la molécule vecteur et sa spécificité vis à vis de ses récepteurs.

Dans un premier temps, il convient d'établir une méthode d'élaboration des composés de référence qualifiés de « froids » (car aucun radioisotope ne rentre dans leur synthèse).

La préparation des références est une condition nécessaire à toute radiosynthèse. Il est indispensable d'identifier formellement la molécule par des méthodes analytiques traditionnelles comme la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone, la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie de masse, puis surtout, de vérifier que l'atome d'iode n'altère en rien les propriétés biologiques pour lesquelles on a ciblé la molécule, en effectuant une série de tests supplémentaires sur ces composés.

Le deuxième stade consiste en la synthèse radiochimique proprement dite. Afin de réduire la manipulation de la radioactivité au maximum, il est préférable d'incorporer le radioélément dans une ultime étape. Ainsi lors de la synthèse « froide », l'étape d'iodation peut avoir lieu à n'importe quel moment tandis que lors de la radiosynthèse, il sera judicieux de choisir un précurseur permettant le marquage radioactif dans une étape finale.

Notre travail s'est inspiré d'une publication de Maryanoff¹ où est décrite une voie de synthèse des composés 1 résumée sur le schéma 1.

¹ B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, C.R. Schneider, P.E. Settler, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1433-1454.

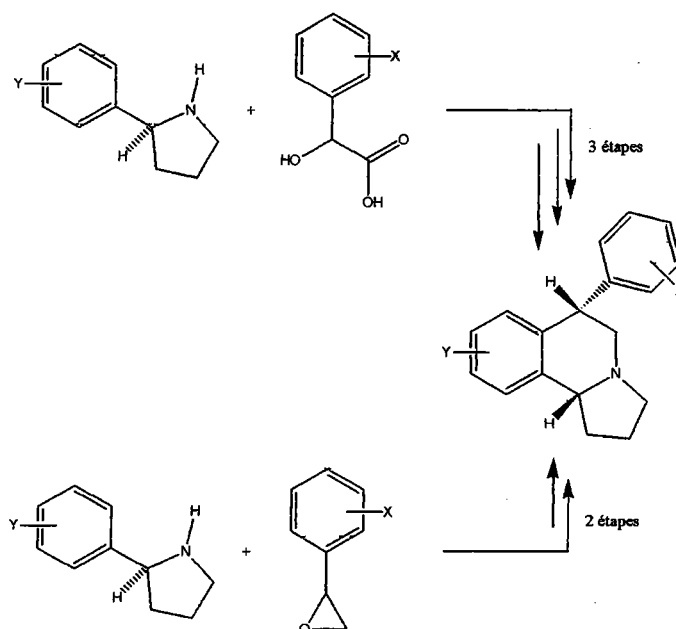


Schéma 1

Il nous faudra alors établir une stratégie de synthèse originale permettant l'introduction régiospécifique de l'atome d'iode, sans négliger la stéréochimie de ces composés. L'activité biologique des hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines réside presque exclusivement dans les composés ayant une configuration *trans*.

Maryanoff établit les configurations *cis* et *trans* de ces molécules en comparant l'H porté par le C (10b) et le plus gros groupement porté par le C (6). Dans notre étude, ce groupement s'agit d'un phényle, aussi :

- Lorsque l'H_{10b} est en *trans* par rapport au phényle, la configuration de la molécule est définie comme étant *trans* et,
- Lorsque l'H_{10b} est en *cis* par rapport au phényle, la configuration de la molécule est alors définie comme étant *cis*.

Plus précisément même, cette activité biologique est liée au composé ayant la configuration absolue 6*S*, 10b*R*.

L'étude réalisée au LIMBP a permis de mener en parallèle les deux voies proposées par Maryanoff conduisant toutes deux au composé final. Ainsi après avoir présenté et décrit les problèmes rencontrés lors de chaque étape, nous justifierons les modifications apportées.

Notre collaboration avec le Laboratoire de Radiologie d'Emory University à Atlanta permettra de compléter cette étude de synthèse en chimie organique par des tests biologiques et par l'introduction finale du traceur radioactif choisi.

Les techniques d'imagerie médicale – Quelques rappels généraux.

Grâce à l'avènement de la technologie et des matériaux au cours du siècle passé, et surtout depuis la découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie, la médecine dispose d'outils de plus en plus performants pour l'étude de l'organisme et de ses dysfonctionnements. Parmi les techniques d'imagerie médicale *in vivo*, les plus répandues sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie par transmission de rayons X (lorsque la source de rayons X est fixe, on réalise une radiographie, et lorsque la source est mobile, on réalise un scanner), la tomographie par émission de positons (PET) et la tomographie par émission de simple photon (SPECT).

Scanner et IRM fournissent une image momentanée qui permet une visualisation et une localisation précise des cellules et des organes (*imagerie anatomique*).

La tomographie PET ou SPECT permet d'observer l'activité d'un organe (*imagerie fonctionnelle*).

Dans une radiographie, le faisceau de rayons X traverse l'organisme et ses variations d'intensité, mesurées par le film, correspondent aux variations d'épaisseur et de densité des tissus traversés.

Avec les radio-isotopes, les radiations sont émises par le tissu où ils ont été fixés et on mesure des variations de concentration.

Les premières méthodes, en France (1950), utilisaient un collimateur très focalisé dans lequel était enfermé un compteur de Geiger-Müller ; on obtenait des courbes d'isocomptages relativement précises. Cassen, aux Etats-Unis, transforma l'information numérique en image, grâce à un dispositif faisant correspondre à chaque point de mesure une tache d'encre dont la densité était proportionnelle aux taux de comptage ; puis il remplaça le compteur de Geiger-Müller, dont la sensibilité était médiocre, par un cristal à scintillations. C'est ainsi que naquit la *scintigraphie* en 1952.

Un nouveau progrès survint en 1956, quand H. Anger à Berkeley construisit la caméra à scintillations, appareil composé d'un vaste cristal, regardé par un réseau de photomultiplicateurs permettant de localiser, grâce à un système électronique, les scintillations et donc la source émettrice. Les avantages de la caméra à scintillations étaient sa

sensibilité, et sa capacité d'étudier simultanément tous les points de la région étudiée, rendant ainsi possible le suivi de l'évolution de la radioactivité des différentes régions d'un organe, ce qui permet, entre autres, de calculer l'activité fonctionnelle de l'une de ses régions.

Les deux grandes voies, jusque là parallèles, de la médecine nucléaire, *l'exploration fonctionnelle* et *l'imagerie médicale*, se sont retrouvées ainsi dans les études dynamiques et les images fonctionnelles qui incorporent des informations morphologiques et fonctionnelles.

La tomographie

Principe

Son principe remonte aux travaux de Kuhl à Philadelphie en 1963. La caméra à scintillations tourne autour de l'organisme (alors que dans le scanner c'est le générateur qui décrit une révolution autour de lui). La reconstruction des images fournit la distribution du radioélément dans des coupes transversales de l'organisme. La tomographie SPECT est une technique qui permet d'obtenir une représentation en 3D d'une distribution radioactive.

Rayonnement gamma

Le noyau se trouve dans un état « excité » et passe de cet état à un autre état, excité ou non, en perdant de l'énergie qui est emportée par le photon émis. Les photons émis sont des rayonnements électromagnétiques de même nature que la lumière ou les rayons X. Ce rayonnement irradie peu, mais est assez pénétrant pour sortir de l'organisme afin d'être détecté.

La gamma caméra permet de mesurer ce rayonnement externe et d'obtenir ainsi des informations sur la distribution de la radioactivité interne à l'organisme. Cette distribution (cartographie) est représentée sous forme d'une image en 2D appelée **scintigraphie**.

Dans le cas de la SPECT, le détecteur est animé d'un mouvement de rotation autour du patient. Il réalise l'acquisition d'images scintigraphiques sous différentes incidences. Le traitement mathématique de ces données permet alors de « reconstruire » la distribution volumique en 3D appelée **tomographie**.

L'examen scintigraphique doit être considéré comme une *exploration fonctionnelle*. Alors que la radiologie cherche surtout à reconnaître l'anatomie, la médecine nucléaire s'intéresse au fonctionnement des organes.

Notion de traceur

Le radio-isotope est appelé le **marqueur** ; la molécule à laquelle il est éventuellement associé est appelée le **vecteur**. L'ensemble forme le **traceur radioactif** ou **radiopharmaceutique**. Il se comporte comme un microémetteur gamma, détectable à l'aide de la gamma caméra.

Grâce à une panoplie d'isotopes radioactifs servant d'indicateurs et de marqueurs, il est possible de suivre à la trace un atome ou une espèce chimique sans perturber les comportements physiques, chimiques ou biologiques de l'organisme.

L'examen consiste à administrer au patient une molécule marquée à l'aide d'un isotope radioactif, cette molécule étant choisie en fonction de sa capacité à suivre un métabolisme ou à fournir un diagnostic sur le fonctionnement d'un organe donné. L'isotope doit être fixé chimiquement sur la molécule d'intérêt, sans modifier les propriétés de celle-ci.

La **période** ou **demi-vie** d'un élément radioactif est le temps nécessaire pour que la radioactivité diminue de moitié. La période du radioélément doit être suffisamment longue pour permettre de suivre le processus biologique étudié et de procéder à l'examen, mais aussi assez courte pour éviter une irradiation inutile.

Radioisotope	Période (heures)	Energie (keV)
Chrome 51	672	325
Gallium 67	78	97, 180 et 390
Indium 111	67	170 et 240
Iode 123	13	160
Technétium 99m	6	140
Thallium 201	72	77 et 80
Xenon 133	127	80

Tableau 1 : Caractéristiques principales des radioéléments émetteurs [gamma] pour le diagnostic.

Radioisotope	Période (jours)	Energie (MeV)
Erbium 169	9,4	béta : 0,33
Iode 131	8	béta : 0,34 et 0,61 gamma : 0,36
Phosphore 32	14,2	béta : 1,71
Rhénium 186	3,7	béta : 0,98
Yttrium 90	2,7	béta : 2,26

Tableau 2 : Caractéristiques principales des radioéléments émetteurs (β^- , γ ou β^-) pour la thérapie.

En conclusion, pour réaliser une étude 2D ou 3D de l'activité / la fonction d'un organe, il faut choisir ou connaître au préalable :

- La substance radiopharmaceutique et son comportement biologique.
- L'isotope / l'élément radioactif qui la marque.
- L'appareillage qui permet de détecter l'élément radioactif (γ simple ou positon).
- Le protocole d'acquisition pour obtenir l'information pertinente (statique / dynamique / tomographique).

CHAPITRE 1 :

Synthèses des réactifs de départ :

**2-aryl-1-pyrrolidines,
acides mandéliques et
oxydes de styrène.**

Les pyrrolidines sont d'importantes unités structurales, présentes dans de nombreux alcaloïdes naturels comme l'hygrine ou la nicotine (figure 1), qui ont reçu une attention considérable due à leurs très fortes activités biologiques.

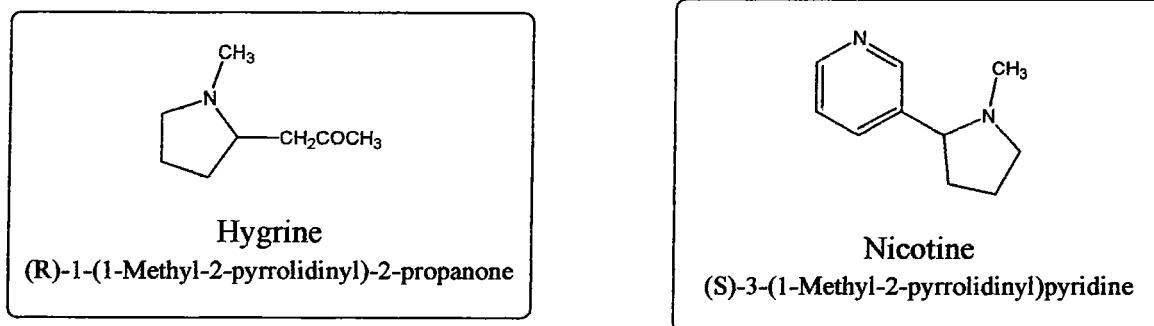


Figure 1

Des méthodes de synthèse variées de pyrrolidines ont été développées, incluant des réactions inter- et intramoléculaires qui seront exposées et résumées dans le paragraphe suivant.

Parmi toutes les méthodes utilisées pour accéder à ces amines cycliques, celle consistant en la réduction de la fonction imine de la pyrroline semble être la plus couramment utilisée et sera celle que nous retiendrons pour notre propre synthèse.

1 Préparation des 2-aryl-1-pyrrolines 2

Au cours de ces dernières années, les imines cycliques et notamment la 2-alkyl ou 2-aryl-1-pyrroline ont largement été décrites dans la littérature car souvent utilisées comme produits de départ lors de la préparation de molécules naturelles ou synthétiques.

1.1 Bibliographie

Voie d'accès aux 2-phényl-1-pyrrolines :

- ✓ Par transposition³ d'une étude basée sur la synthèse de dérivés normicotiniques^{4,5,6}. (tableau 3)
- ✓ Par addition de réactifs organométalliques (lithiens ou magnésiens) sur des N-vinylactames⁷, des N-acyl ou N-alkoxycarbonyllactames^{8,9}, des éthers lactamiques^{10,11}, et des trimethylsilyllactames^{12,13,14}. (tableau 4)
- ✓ Par addition de réactifs organométalliques sur des ω -halonitriles¹⁵. (tableau 4)
- ✓ Par oxydation catalysée au Palladium sur des aminoalcènes¹⁶ ou aminoacétylènes¹⁷. (tableau 5)
- ✓ Par réaction photochimique¹⁸. (tableau 5)

³ B.E. Maryanoff, *Organic Syntheses*, **1998**, Vol. 75, 215-221.

⁴ J. Peyton (III), *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4165.

⁵ A. Castonguay, H. Van Vunakis, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4333.

⁶ L.S. Bleicher, N.D.P. Cosford, A. Herbaut, J.S. McCallum, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1109.

⁷ J. Bielawski, S. Brandänge, L. Lindblom, *J. Heterocyclic Chem.*, **1978**, 15, 97.

⁸ A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228.

⁹ N. Graf v. Keyserlingk, J. Martens, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 301-308.

¹⁰ A. Etienne, Y. Correia, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 10, 3704.

¹¹ C.A. Zezza, M.B. Smith, B.A. Ross, A. Arhin, P.L.E. Cronin, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4397.

¹² D.H. Hua, S.W. Miao, S.N. Bharathi, T. Katsuhira, A.A. Bravo, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3682.

¹³ Y. Ahn, G.I. Cardenas, J. Yang, D. Romo, *Organic Lett.*, **2001**, 3, 751-754.

¹⁴ M.A. Brimble, S. Gorsuch, *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52, 965.

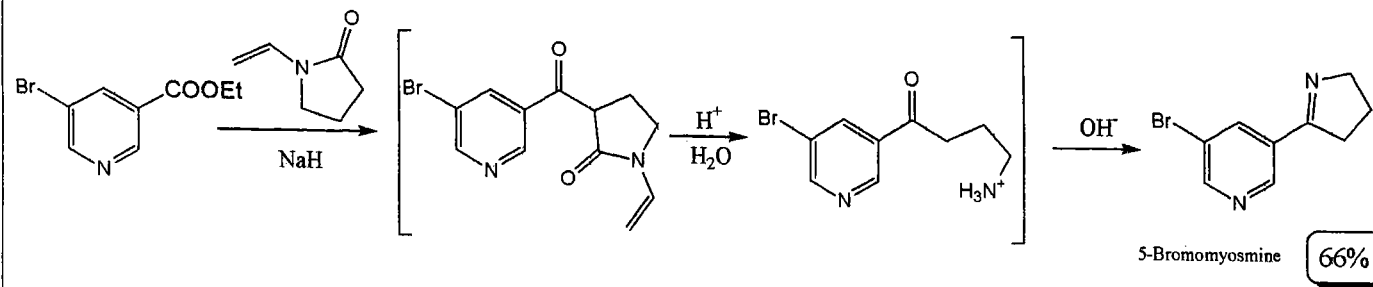
¹⁵ D.F. Fry, C.B. Fowler, R.K. Dieter, *Synlett*, **1994**, 836, et références citées.

¹⁶ B. Pugin, L.M. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6877.

¹⁷ Y. Fukuda, S. Matsubara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5812.

¹⁸ P.J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M.A. Rodriguez, *Organic Lett.*, **2001**, 4087.

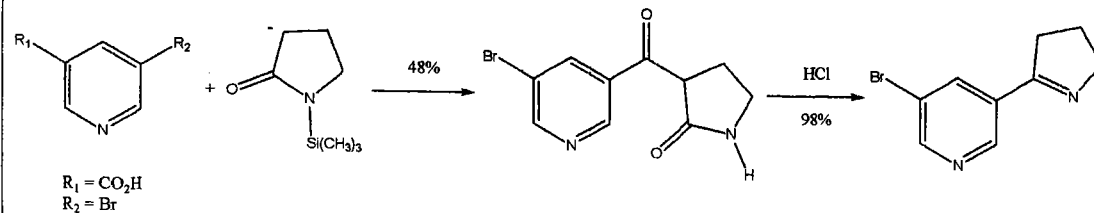
Synthèse et résolution de la (R)- et (S)-Nornicotine :



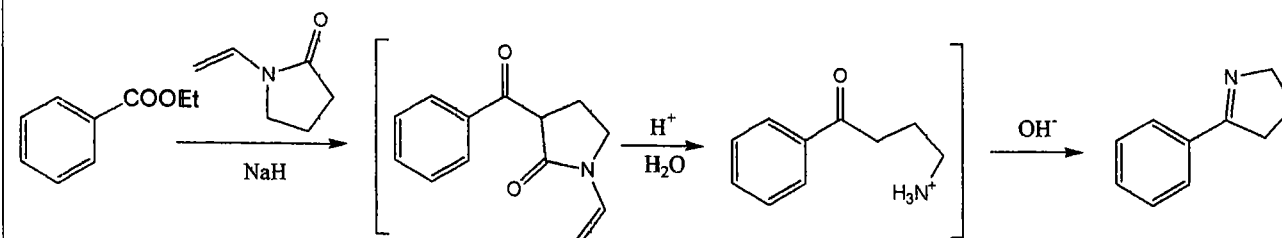
Peyton (III)

Bleicher et al.

Castonguay et al.



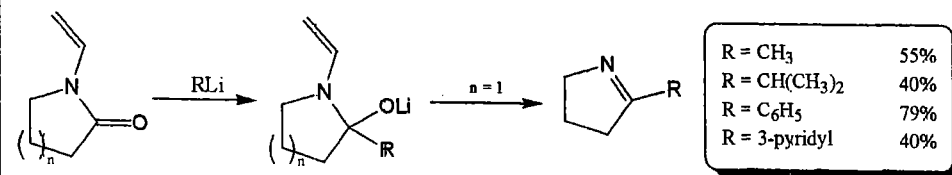
Application aux phénylpyrrolines :



Maryanoff et al.

Tableau 3

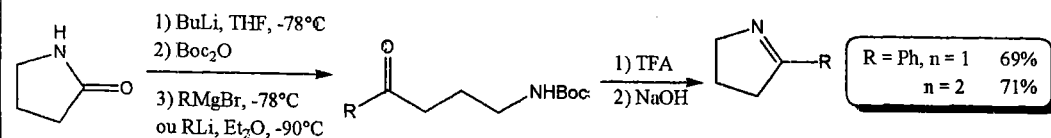
Addition de lithiens sur des N-vinyllactames :



Bielawski et al.

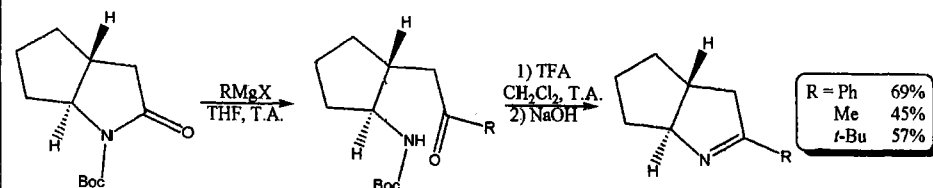
L'utilisation de réactifs de Grignard à la place des organolithiens semble diminuer considérablement les rendements.

Cyclisation de N-Boc-ω-aminocétones dans l'acide trifluoroacétique :



Giovannini et al.

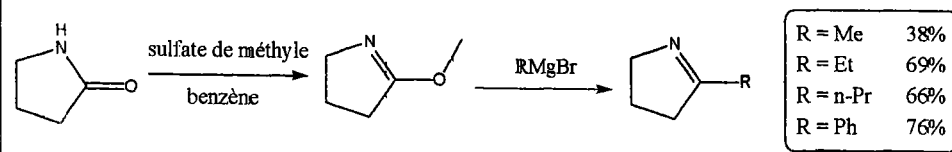
D'autres groupes protecteurs sont utilisés tels que : N-pivaloyl, N-benzoyl, N-Cbz.



Keyserlingk et al.

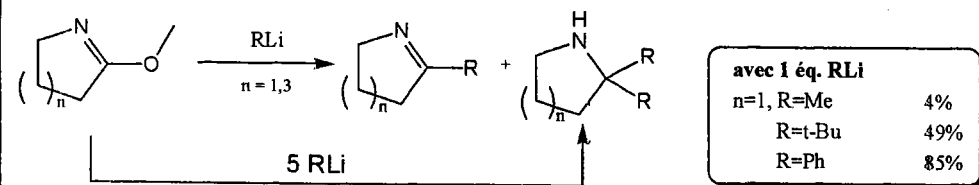
L'addition des réactifs de Grignard sur le lactame provoque l'ouverture du cycle et forme l'amino-cétone correspondante.

Addition de réactifs organométalliques sur des éthers lactamiques :



Correia et al.

Les rendements sont meilleurs avec la 2-méthoxy-1-pyrroline qu'avec la 2-éthoxy-1-pyrroline.

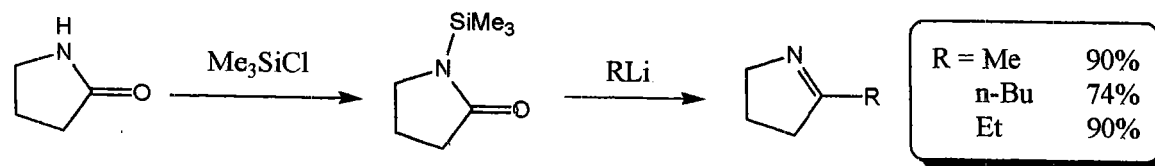


Zezza et al.

Les rendements sont meilleurs avec des Aryllithiens, moins réactifs, comme le PhLi qu'avec des Alkylolithiens réactifs comme le MeLi(0-8%).

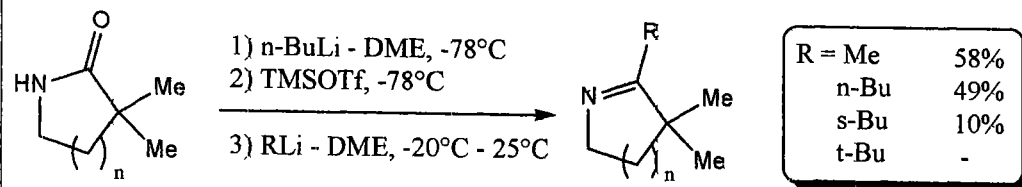
Tableau 4

Addition de réactifs organométalliques sur des N-(triméthylsilyl)lactames :



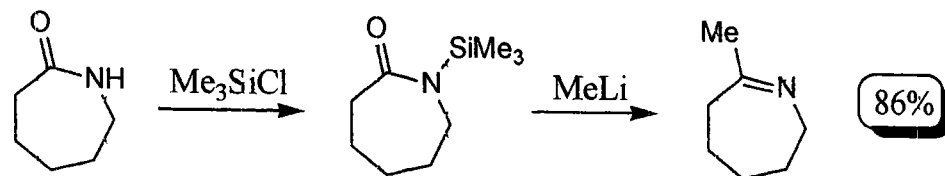
Hua et al.

Selon Hua, le réactif EtMgBr attaque l'atome de silicium pour générer l'anion amide et ne peut donner de bons résultats pour la formation de l'imine.



Ahn et al.

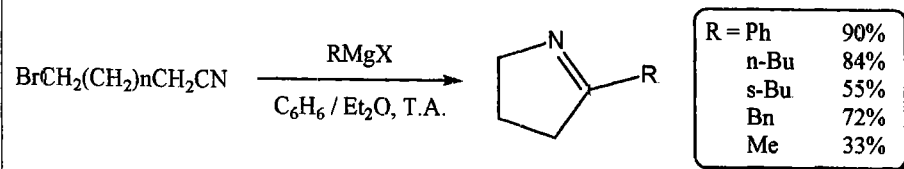
Synthèse d'imines cycliques par modification de la méthode "single-pot" de Hua.



Brimble et al.

Autre exemple similaire mais avec un cycle plus grand.

Addition de réactifs organométalliques sur des ω-halonitriles :

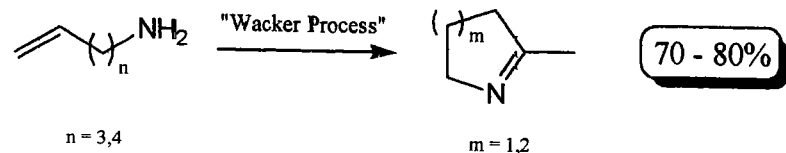


Fry et al.

Tous les réactifs de Grignard ne peuvent être utilisés dans ces conditions (bromures de *t*-Butyl, vinyl, ou allylmagnésium).

Tableau 4 (suite)

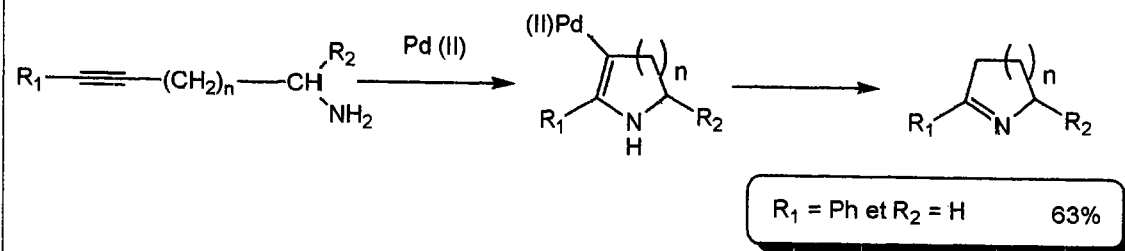
Oxydation d'ainoalcènes :



Pugin et al.

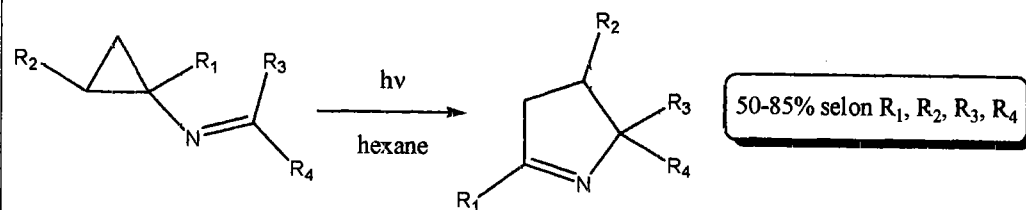
La réaction résulte d'une trans-attaque de l'amine sur la double liaison coordonnée par le Pd. En milieu aqueux, les complexes Pd-alcènes se décomposent en Pd métal, HCl et le produit organique oxydé en aldéhyde ou cétone.

Oxydation d'ainoacétylènes :



Fukuda et al.

Réarrangement photochimique :



Campos et al.

Les 1-pyrrolines peuvent être facilement synthétisées au départ des N-cyclopropylamines.

Tableau 5

1.2 Synthèse

Comme constaté dans le paragraphe précédent, ces dérivés sont connus depuis longtemps et ont déjà fait l'objet de nombreux travaux et publications. Nous allons maintenant nous intéresser aux méthodes que nous avons appliquées au laboratoire pour les obtenir.

Notre travail consistant à synthétiser les hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines porteuses d'un atome d'iode, nous avons cherché dans un premier temps à valider la méthode décrite par Maryanoff¹ pour ces molécules, puis à l'adapter, voire à la modifier en fonction de la difficulté d'introduction de l'halogène sur le squelette.

- Notre premier choix quant à la préparation des matières premières s'est donc naturellement porté sur les conditions employées par Maryanoff dans cette publication.
- D'autres types de synthèse furent envisagés, celui décrit par Correia et al.¹⁰, ainsi que celui décrit par Hua et al.¹².

1.2.1 Méthode de Maryanoff et al.

Cette réaction est réalisée en deux étapes, de la manière suivante (schéma 2) : sous l'action de l'hydrure de sodium, le carbanion est formé sur la *N*-vinylpyrrolidinone. Celui-ci va réagir avec le benzoate d'éthyle pour donner le dérivé **A**, hydrolysé en milieu acide en l'acide β -cétonique **B** qui, dans ces conditions, se décarboxyle. La cétone aminée **C** obtenue se cyclise lors d'un traitement en milieu basique pour donner la phénylpyrroline **2**.

¹ B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, C.R. Schneider, P.E. Setler, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1433-1454.

¹⁰ A. Etienne, Y. Correia, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 10, 3704.

¹² D.H. Hua, S.W. Miao, S.N. Bharathi, T. Katsuhira, A.A. Bravo, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3682.

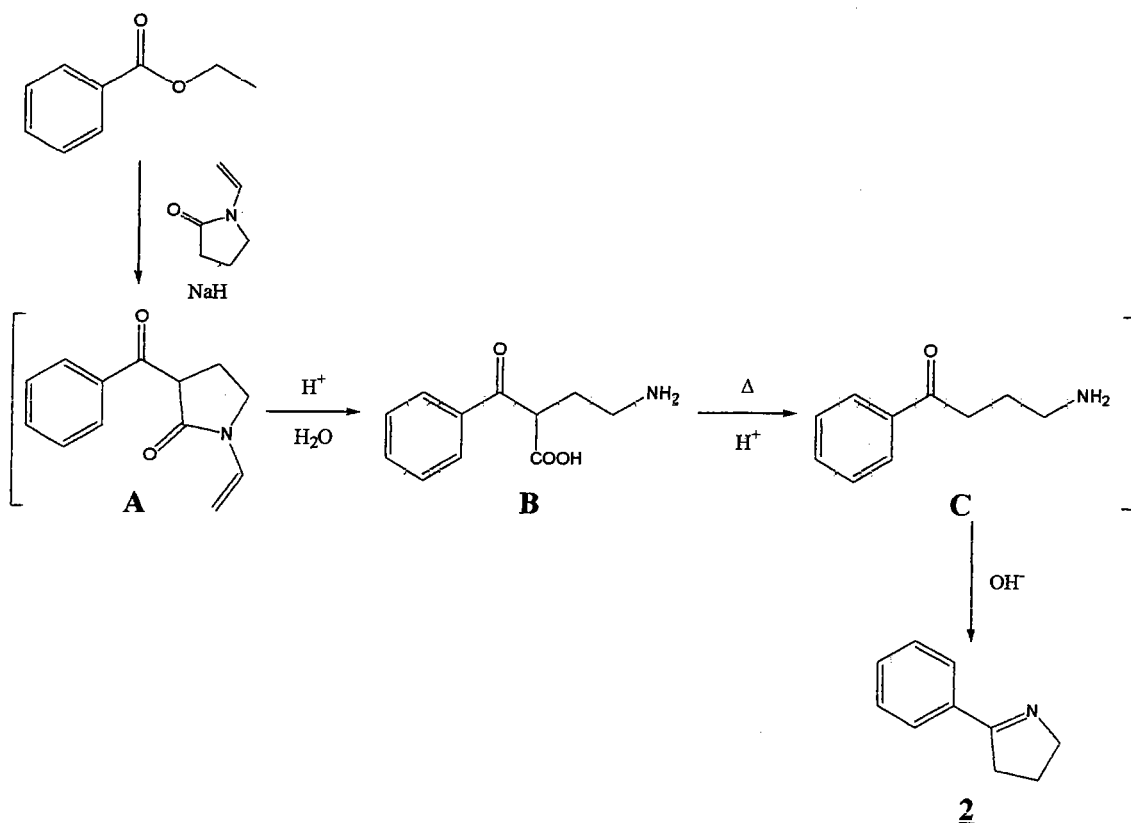


Schéma 2

Cette méthode directement inspirée d'un protocole de synthèse de dérivés nornicotiniques⁴ est simple et efficace pour les molécules ayant un noyau pyridinique, mais possède un inconvénient majeur pour les molécules benzéniques lors de la deuxième étape. Le milieu acide chlorhydrique concentré provoque la polymérisation du composé intermédiaire vinylique **A** compétitivement à la réaction d'hydrolyse. Ainsi nos premiers essais réalisés avec le benzoate d'éthyle ont été des échecs (difficultés d'extraction, rendements inférieurs à 5%, etc...) de même qu'avec d'autres benzoates substitués comme le p-méthoxybenzoate d'éthyle. Maryanoff l'a lui aussi constaté car il a apporté des modifications au protocole expérimental de Peyton pour publier un mode opératoire qui, par une technique de haute-dilution, permet de minimiser la polymérisation³.

Forts de ces précisions, nous avons pu réaliser la synthèse de

- La phénylpyrroline avec un rendement global de 32% sur les deux étapes (61% annoncé dans *Organic Syntheses*³).
- La 3-iodophénylpyrroline avec un rendement global de 39%.

⁴ J. Peyton (III), *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4165.

³ B.E. Maryanoff, *Organic Syntheses*, **1998**, Vol. 75, 215-221.

Remarque : Aucun problème de polymérisation n'a jamais été mentionné avec les dérivés nornicotiniques. En effet, la protonation de la pyridine en présence d'acide chlorhydrique concentré s'effectue facilement. Celle-ci passe alors en phase aqueuse se trouvant ainsi idéalement en milieu très dilué.

1.2.2 Méthode de Correia et al.

Parallèlement, nous avons envisagé une autre voie de synthèse des 2-phényl-1-pyrrolines 2 à partir de la pyrrolidin-2-one. Cette référence étudie comparativement l'action de certains organomagnésiens sur la pyrrolidin-2-one et sur la 2-méthoxy-1-pyrroline (schéma 3). La 2-méthoxy-1-pyrroline, obtenue par méthylation de la pyrrolidin-2-one réagit sous l'action d'organomagnésiens pour fournir les alkyl- et aryl-pyrrolines 2.

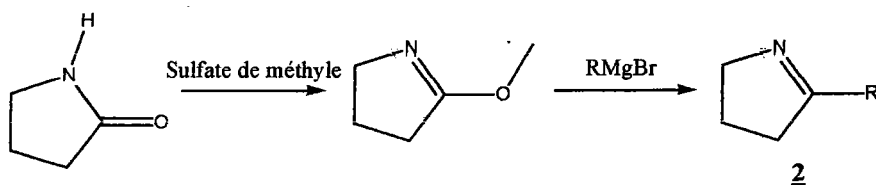


Schéma 3

La première étape de méthylation par le sulfate de méthyle a donné des rendements peu satisfaisants de l'ordre de 30%. Nous avons néanmoins réalisé différents essais avec des bromures de phénylmagnésium substitués dont les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Réactifs	N°	Rendement de la condensation avec le magnésien	Rendement global à partir de la pyrrolidinone
R = C ₆ H ₅	<u>2a</u>	83%	25%
R = 3-ClC ₆ H ₅	<u>2b</u>	30%	9%
R = 4-ClC ₆ H ₅	<u>2c</u>	40%	12%

Tableau 7

1.2.3 Méthode de Hua et al.

Afin d'améliorer la première étape de la synthèse de Correia et al. nous avons choisi de modifier les conditions opératoires en substituant le sulfate de méthyle par le chlorotriméthylsilane pour obtenir la N-triméthylsilylpyrrolidinone avec un rendement de 90% après distillation sous pression réduite. La N-silylation a été mise en évidence par spectroscopie RMN¹⁹. Ce composé intermédiaire est facilement distillable et se conserve plusieurs semaines à température ambiante.

Hua et al. ont publié une série de réactions faisant intervenir la N-triméthylsilylpyrrolidinone avec des réactifs organométalliques possédant une chaîne alkyle (schéma 4).

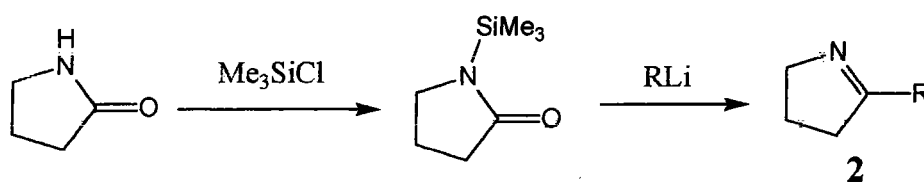


Schéma 4

Nous avons souhaité étendre cette méthode aux dérivés aromatiques et avons ainsi mis au point un accès simplifié aux arylpyrrolines en une étape. Cette procédure, simple à mettre en œuvre et aux rendements satisfaisants, va nous permettre d'obtenir une série de phényl et hétérarylpyrrolines²⁰ dont les résultats sont rassemblés dans le tableau 8.

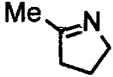

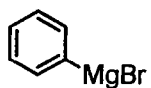
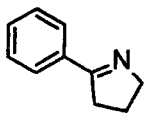
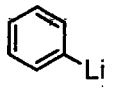
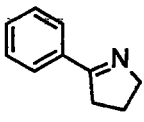
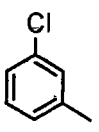
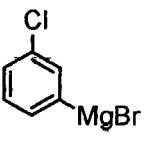
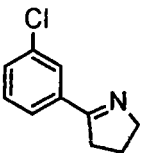
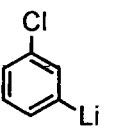
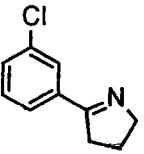
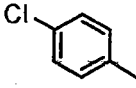
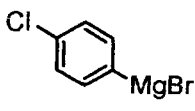
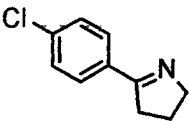
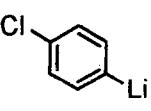
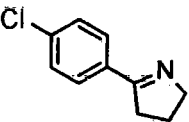
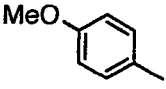
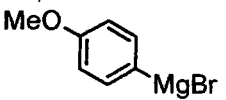
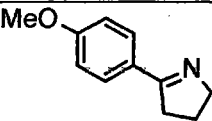
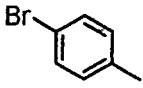
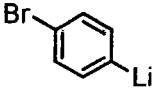
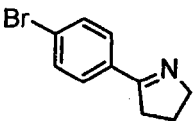
Des essais ont été réalisés avec des magnésiens et des lithiens, pour finalement observer que de manière générale et comme l'avait déjà constaté Hua et al., les rendements obtenus avec les réactifs lithiés sont meilleurs que ceux obtenus avec les organomagnésiens.

Lors des essais réalisés avec les bromures de chlorophénylmagnésium, nous avons observé des réactions de couplage et avons obtenu des composés biphényles (~13%), aussi, pour les dibromo et diodobenzène, nous n'avons pas préparé le magnésien afin d'éviter les couplages intermoléculaires qui conduiraient à des polycondensations.

¹⁹ (a) S.A. Matlin, P.G. Sammes, R.M. Upton, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1979**, 2478.

(b) P.R. Srinivasan, S.P. Gupta, S-Y Chen, *J. Magnetic Resonance*, **1982**, 46, 163-167.

²⁰ C. Coindet, A. Comel, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6101-6104 (ANNEXE).

Substituants	Magnésien	Lithien	Produits	N°	Rdt
		MeLi (commercial)			48% (90%)*
				<u>2a</u>	52%
		 (commercial)		<u>2a</u>	27%
				<u>2b</u>	27%
				<u>2b</u>	40%
				<u>2c</u>	25%
				<u>2c</u>	Pas d'essai
				<u>2d</u>	30%
				<u>2e</u>	24%

* Entre parenthèses, est noté le rendement obtenu par Hua pour la 2-méthylpyrroline. Il n'a décrit que la préparation de 2-alkyl-1-pyrrolines. Il obtient un très bon rendement, nettement supérieur au notre pouvant en partie s'expliquer par notre utilisation de MeLi commercial (ACROS ORGANICS), moins réactif que s'il n'avait été préparé *in situ*.

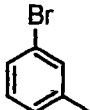
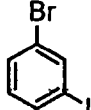
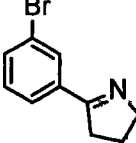
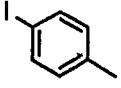
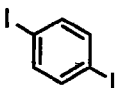
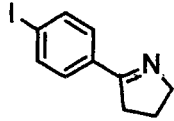
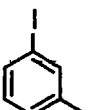
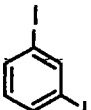
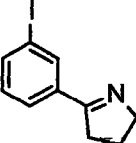
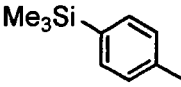
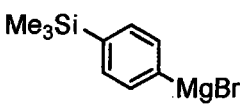
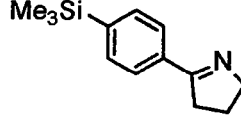
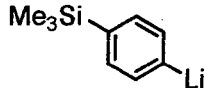
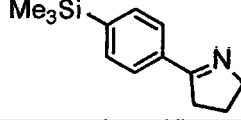
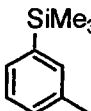
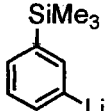

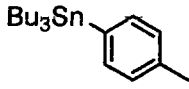
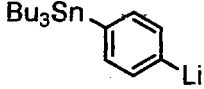
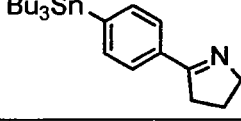

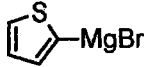
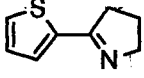

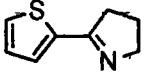
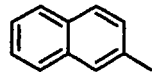
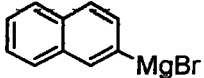
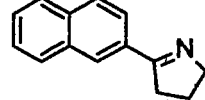
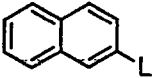
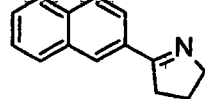
Substituants	Magnésien	Lithien	Produits	N°	Rdt
				2f	45%
				2g	50%
				2h	44%
				2i	Echec
				2i	43%
				2i	Echec
				2k	16%
				2m	Echec
				2m	22%
				2n	11%
				2n	15%

Tableau 8

Cette méthode étendue aux lactames cycliques à 5 et 6 carbones a donné de bons résultats. En revanche, malgré des essais répétés, nous n'avons pu l'appliquer à l'oxindole ou encore au *N*-benzyl-benzamide. L'explication tient peut-être à la faible solubilité de ces deux réactifs dans tous les éthers courants que nous avons testés : éther diéthylique, tétrahydrofuranne, diisopropyléther, dioxane, diglyme, DME.

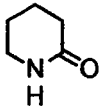
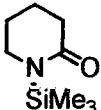
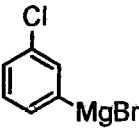
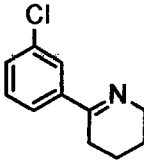
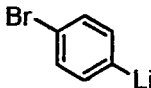
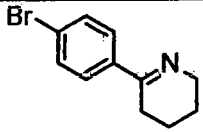
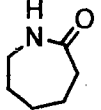
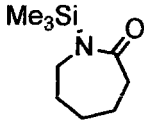
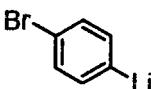
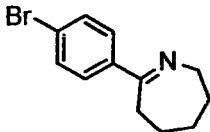
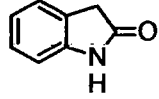
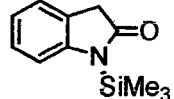
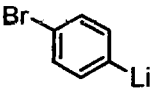
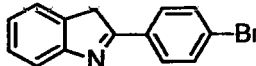
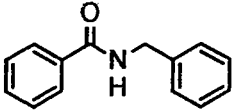

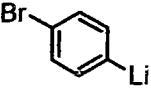
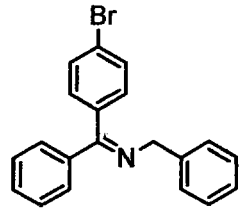
Lactames	Dérivés silylés	Réactifs organométalliques	Produits	N°	Rdt
 valérolactame				<u>3a</u>	20%
				<u>3b</u>	49%
 ε-caprolactame				<u>4</u>	53%
 oxindole				<u>5</u>	Echec
 <i>N</i>-benzyl-benzamide				<u>6</u>	Echec

Tableau 9

La méthode de synthèse de Hua et al. étendue aux composés aromatiques reste très simple à mettre en œuvre et permet d'accéder aux 2-aryl-1-pyrrolines 2 avec des rendements globaux très satisfaisants.

2 Préparation des 2-aryl-1-pyrrolidines 7

La construction du cycle pyrrolidine peut être réalisée selon plusieurs méthodes incluant des réactions intermoléculaires ou intramoléculaires²¹. Nous nous limiterons quant à nous à la réduction des phénylpyrrolines en phénylpyrrolidines et à l'étude de quelques synthèses énantiosélectives particulières.

2.1 Réduction des phénylpyrrolines

Lorsque la phénylpyrroline ne porte pas d'halogènes sur le noyau aromatique, nous avons testé avec succès des conditions d'hydrogénation en présence de charbon palladié, dans l'éthanol absolu.

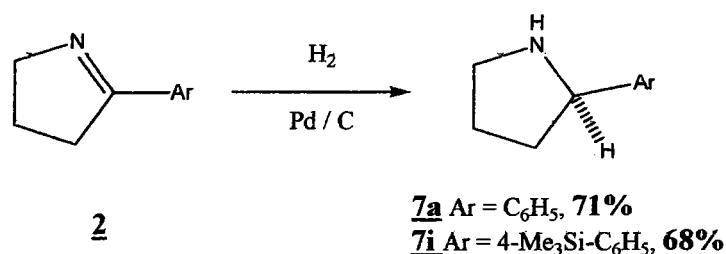


Schéma 5

Malheureusement, cette méthode de réduction appliquée aux halogénophénylpyrrolines conduit invariablement à l'élimination de l'halogène porté par le phényle, que ce soit un atome de chlore, de brome ou d'iode. Une équipe japonaise²² a cependant mené avec succès des hydrogénations de nitriles aromatiques porteurs, entre autres, d'halogènes : F, Cl, Br, sous des conditions de pression très douces, à l'aide d'un catalyseur supporté de Nickel (83-100%).

Nous n'avons pas réalisé d'essais dans cette voie, mais nous sommes orientés vers la méthode employée habituellement pour la réduction des imines, plus commune et aussi plus ancienne, qui est l'utilisation du borohydrure de sodium dans différents alcools²³. Nous avons

²¹ A. Mitchinson; A. Nadin; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2862-2892.

²² S. Takamizawa, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Synlett*, **2001**, 1623-1625.

²³ Hutchins et al., *J. Org. Chem.*, **1983**, 3415.

effectué plusieurs essais avec éthanol absolu, propan-2-ol, et méthanol/acide acétique⁶ suivi d'un traitement par HCl. L'amine était ensuite extraite après basification du milieu. Nous n'avons pas observé de différences significatives sur les rendements, aussi pour des résultats similaires, avons-nous opté pour les conditions opératoires les plus simples en présence de propan-2-ol, retenu pour la très bonne solubilité de nos imines dans cet alcool.

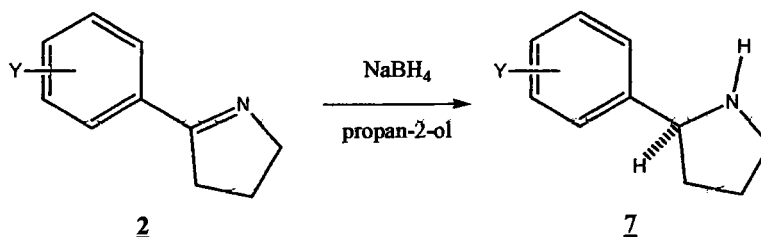


Schéma 6

Le tableau 10 résume les résultats que nous avons obtenus :

Imines	Amines	N°	Conditions	Rdt
		<u>7a</u>	NaBH ₄ / EtOH absolu / T.A., 20h NaBH ₄ / MeOH-AcOH / T.A., 3 jours	60% 44%
		<u>7b</u>	NaBH ₄ / MeOH-AcOH / T.A., 3 jours NaBH ₄ / propan-2-ol / reflux, 20h	61% 41%
		<u>7c</u>	NaBH ₄ / MeOH-AcOH / T.A., 3 jours	43%
		<u>7d</u>	NaBH ₄ / MeOH-AcOH / T.A., 3 jours	42%
		<u>7f</u>	NaBH ₄ / MeOH-AcOH / T.A., 3 jours NaBH ₄ / propan-2-ol / reflux, 20h (extraction du chlorhydrate)	42% 52%

⁶ L.S. Bleicher, N.D.P. Cosford, A. Herbaut, J.S. McCallum, I.A. McDonald, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1109-1118.

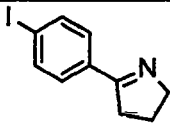
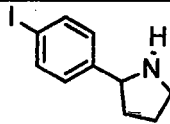
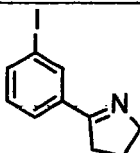
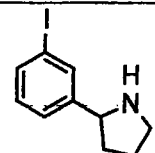
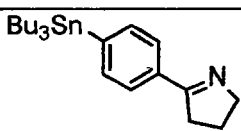
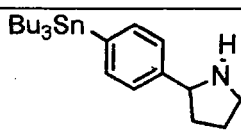
Imines	Amines	N°	Conditions	Rdt
		<u>7g</u>	NaBH ₄ / propan-2-ol / reflux, 20h	33%
		<u>7h</u>	NaBH ₄ / EtOH absolu / reflux, 20h NaBH ₄ / propan-2-ol / T.A., 3 jours (extraction du chlorhydrate)	36% 67%
		<u>7k</u>	NaBH ₄ / MeOH-AcOH / T.A., 3 jours	58%

Tableau 10

2.2 Séparation des énantiomères

Pour accéder à la 2-(R)-phénylpyrrolidine, Maryanoff²⁴ procède par recristallisations successives du tartrate obtenu par réaction du mélange racémique (±)-phénylpyrrolidine avec l'acide (+)-tartrique. Il obtient alors, après quatre recristallisations, l'amine enrichie à 75% en l'énantiomère correspondant. Ce pourcentage est connu par comparaison des rotations optiques de sa molécule et celles référencées dans la littérature²⁵.

Nos essais sur de petits échantillons du mélange racémique de la phénylpyrrolidine n'ont pas été concluants. Par plusieurs fois, le tartrate n'a pas recristallisé dans les conditions décrites, et lorsque les cristaux apparaissaient, leur rotation optique était identique à celle du mélange. De plus nos quantités étaient tellement faibles qu'elles ne nous permettaient pas de poursuivre l'expérience.

La méthode la plus décrite et actuellement la plus employée est l'utilisation de l'acide (+)-R- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétique ou acide de Mosher [(+)-MTPA]. Les amides ou sels diastéréoisomériques dérivés sont facilement séparables par CCM et HPLC, mais cette technique est essentiellement réservée à des fins analytiques pour déterminer la pureté énantiomérique et la configuration absolue des composés par RMN.

²⁴ B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 911-914.

²⁵ F. Morlacchi, V. Lasacco, V. Tortorella, *Gazz. Chim. Ital.*, **1975**, 103, 349.

2.3 Réduction asymétrique

Lors de la réduction des dérivés norcicotiniques, les auteurs font mention d'une réduction asymétrique par un complexe NaBH_4 / acide aminé²⁶ (schéma 7).

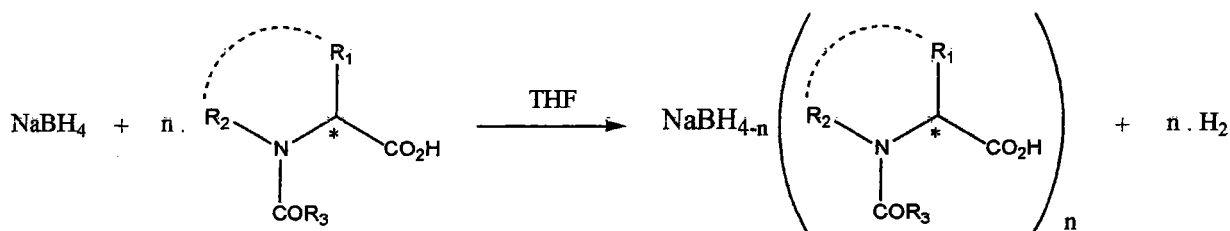


Schéma 7

Cette nouvelle classe d'agents chiraux semble donner de bons résultats quant à la réduction de certaines imines cycliques (schéma 8).

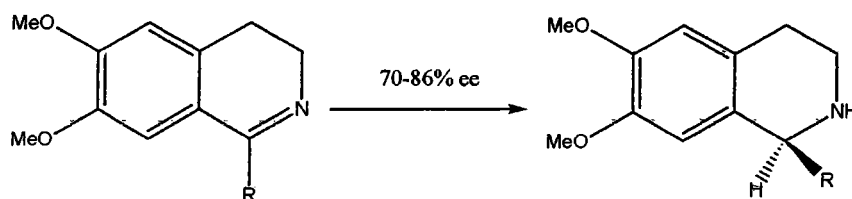


Schéma 8

Maryanoff mentionne cette référence mais ne la privilégie pas dans sa stratégie de synthèse²⁴ car les résultats obtenus sur ces composés ne sont pas semblables à ceux observés sur les analogues pyridiniques et autres imines. Il observe que la réduction de la 2-phényl-1-pyrroline à 25°C avec 2,5 équivalents de borohydrure tri(N-benzyloxycarbonyl(-)-prolinoxy) de sodium, un réactif donnant de hautes énantiosélectivités avec une grande variété d'imes, conduit à la (\pm)-phénylpyrrolidine avec un ee faible de 15%.

²⁶ K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**, 265.

²⁴ B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 911-914.

Sa préférence se porte alors sur l'hydrosilylation énantiosélective de la 2-phénylpyrroline²⁷ à l'aide d'un catalyseur de Rhodium [Rh(cod)Cl]2/(-)-diop (cod = 1,5-cyclooctadiène ; (-)-diop = (R,R)-(-)-P,P'-[2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diylbis(méthylène)]bis[diphénylphosphane] : figure 2) comme décrit par Becker et al.²⁸. Ce choix n'a pas été retenu en raison de la complexité du catalyseur utilisé et des excès énantiomériques modestes (compris entre 30 et 64%).

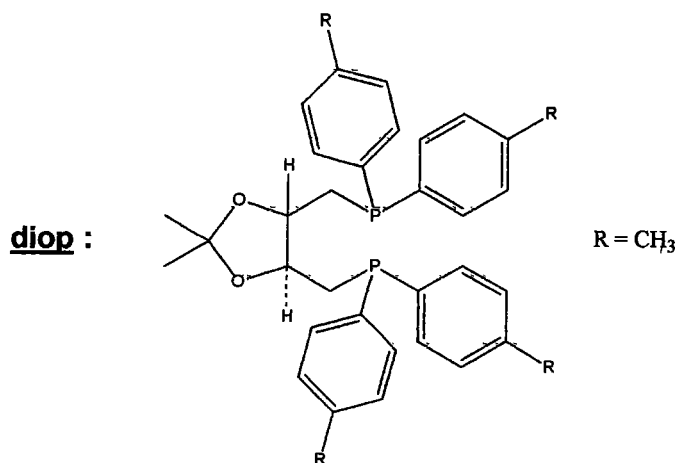


Figure 2

²⁷ K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, D.F. McComsey, D.W. Graden, B.E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3567-3579.

²⁸ R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegrebe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, 11, 995.

La synthèse énantiosélective peut aussi s'effectuer par réduction asymétrique de phénylpyrrolines porteuses sur l'atome d'azote d'un substituant chiral²⁹ (schéma 9).

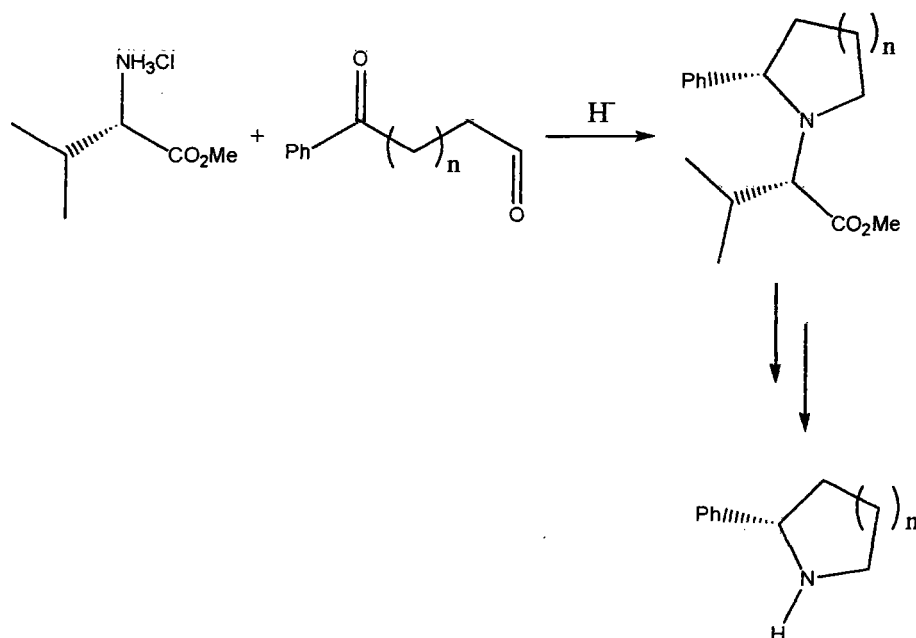


Schéma 9

Plus récemment, Buchwald a réalisé des réductions stéréospécifiques d'imines cycliques et notamment celle de la phénylpyrroline à l'aide d'un complexe de titane chiral avec des excès énantiomériques supérieurs à 98%³⁰.

Notre choix s'est porté sur cette dernière voie en raison des excellents excès énantiomériques rapportés.

2.3.1 Synthèse du catalyseur

Les premières études réalisées sur des dérivés chiraux de Titane ont été menées par Tirouflet et al. à partir de 1973. En 1979, Britzinger synthétise des ansa-métallocènes chiraux substitués par des groupements cyclopentadiényl interconnectés³¹ (figure 3).

²⁹ F. Manescalchi, A.R. Nardi, D. Savoia, *Tetrahedron lett.*, **1984**, 17, 2775-2778.

³⁰ C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7627-7629.

³¹ H. Schnutenhaus, H.H. Britzinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 10, 777.

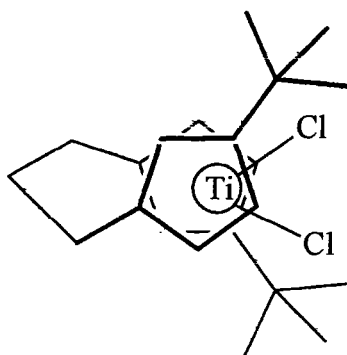
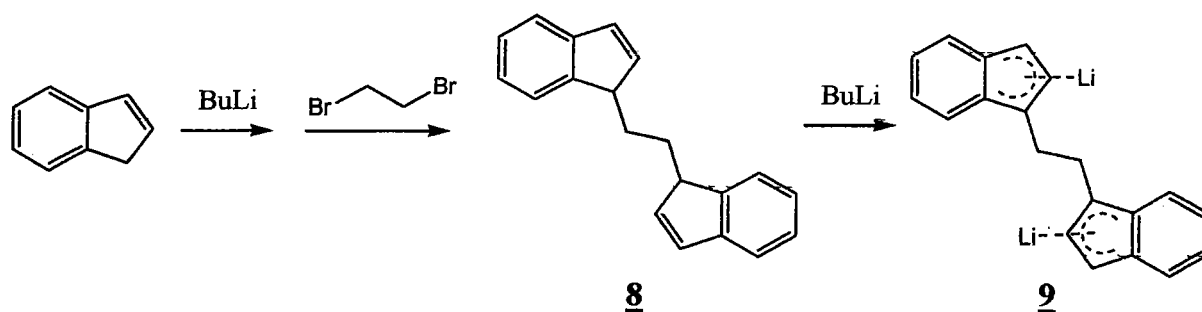


Figure 3

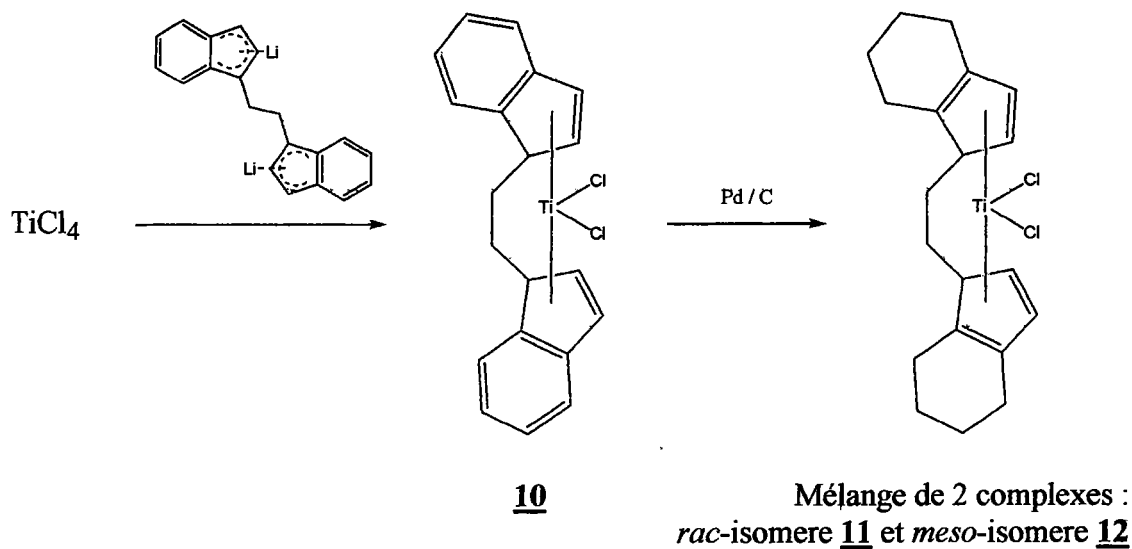
Le choix de ces composés a été guidé par leur haut degré de stéréo rigidité et la stabilité de leur configuration lors de l'échange des ligands équatoriaux.

En 1982, il réalise la synthèse du complexe Titane [dichloro éthylène-bis(4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)]³² décrite sur le schéma 10 et en 1985, celle du complexe Zirconium [dichloro éthylène-bis(4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)]³³.



³² F.R.W.P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H.H. Britzinger, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 233-247.

³³ F.R.W.P. Wild, M. Wasincioneck, G. Huttner, H. H. Britzinger, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 63.



Schema 10

Le mélange des complexes **11** et **12** s'obtient relativement facilement par une succession de trois étapes au départ du 1,2-bis(3-indényl)éthane **8**. Dilithié sous l'action du butyllithium, puis traité par TiCl_4 dans le tétrahydrofurane à -78°C sous argon, nous avons synthétisé le complexe **10** avec un rendement de 31%. Une hydrogénation avec du charbon palladié conduit quantitativement au mélange attendu.

Les complexes **11** et **12** sont facilement identifiables et caractérisables par RMN ^1H grâce aux signaux des protons α,β -cyclopentadiényl distincts à 5,57 et 6,60 ppm pour le complexe racémique et 6,32 et 6,47 ppm pour le complexe méso. Au vu de leurs intégrations respectives, l'isomère méso semble être la forme majoritaire présente dans le mélange, ce qui nous est confirmé par la littérature, estimant le ratio méso : racémique à environ (2-10) : 1.

S'agissant désormais de séparer **11** et **12**, plusieurs méthodes proposées par Britzinger s'offraient à nous :

- Par chromatographie sur gel de silice à -20°C avec un mélange toluène/éther de pétrole.
- Par conversion du méso en racémique, observée lorsque le mélange en solution dans du glyme est exposé pendant 8 à 10 jours au soleil ou irradié 3 à 4 heures avec une lampe à mercure.
- Par recristallisation dans le toluène de la forme racémique, tandis que la forme méso reste dans le filtrat ; celle-ci pouvant ensuite être totalement convertie par réaction photochimique pendant 6 heures sous une lampe à mercure.

Ne disposant pas du matériel adéquat, la séparation chromatographique a été écartée.

Pour réaliser les irradiations, nous avons dissous les composés en mélange (environ 1:1) dans du THF distillé puis avons dégazé la cellule pendant une dizaine de minutes avec de l'argon. Les résultats observés sont exposés dans le tableau ci-dessous.

Concentration (mol.l ⁻¹)	Temps d'exposition (heures)	Ratio méso/racémique
0,01	4h	1/3
	5h	1/3,7
	6h	1/5,5
	8h30	1/8
0,06	4h	Sans changements

Tableau 11

Pour des concentrations supérieures à 0,05 mol.l⁻¹, quel que soit le temps d'exposition, l'irradiation semble inefficace et ne modifie pas les proportions du mélange. Pour des expositions supérieures à 9 heures consécutives, le composé se dégrade et les signaux caractérisant les deux formes disparaissent en RMN ¹H.

Les recristallisations dans le toluène n'ont pas été plus concluantes. La dissolution du mélange 1 : 1 des complexes 11 / 12 dans le toluène bouillant ramené ensuite lentement à température ambiante a fait apparaître des cristaux rouges-bruns légèrement enrichis en la forme racémique (5 : 3). Ces cristaux ont subi une nouvelle recristallisation qui a amélioré le ratio à 2 : 1. Cependant, aucun essai de recristallisation supplémentaire n'a permis de modifier ce dernier résultat.

La combinaison des réactions photochimiques couplées aux recristallisations dans le toluène ne nous a jamais permis d'isoler le complexe 11 seul, empêchant la mise en œuvre de la suite du protocole.

Nous allons néanmoins exposer dans le paragraphe suivant les expériences réalisées par Buchwald à l'aide de ce catalyseur et montrer son grand intérêt dans la synthèse asymétrique de nos amines cycliques.

2.3.2 Expériences de Buchwald

Ce catalyseur chiral de Titane a rapidement attiré l'attention de Buchwald qui réalisa ses premiers essais en 1991 sur la conversion d'esters en alcools primaires³⁴.

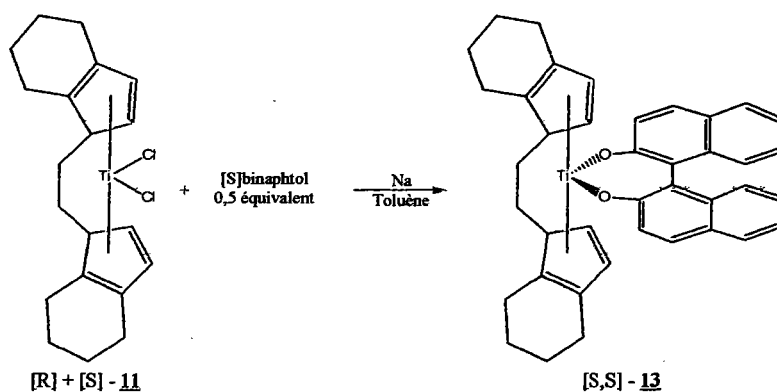
Le succès de ces travaux l'incita à étendre son utilisation à la réduction asymétrique d'autres fonctions :

- Hydrogénation catalytique asymétrique d'imines allyliques³⁵.
- Hydrogénation catalytique asymétrique d'énamines³⁶.
- Hydrosilylation énantiosélective de cétones³⁷.

Mais la majeure partie des ses publications porte sur :

- Hydrogénation catalytique asymétrique d'imines³⁸ et d'imines cycliques³⁹.
- Hydrosilylation énantiosélective d'imines⁴⁰.

Ci-après sur le schéma 11 est présenté la succession des étapes de l'hydrosilylation des imines cycliques à l'aide du catalyseur de titane.



Résolution du complexe avec le [S]-binaphtol

³⁴ S.C. Berk, K.A. Krentzer, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5093.

³⁵ R.B. Grossman, W.M. Davis, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 2321.

³⁶ N.E. Lee, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 5985.

³⁷ M.B. Carter, B. Schiott, A. Gutiérrez, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11667.

³⁸ (a) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7562.

(b) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8952.

(c) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11703.

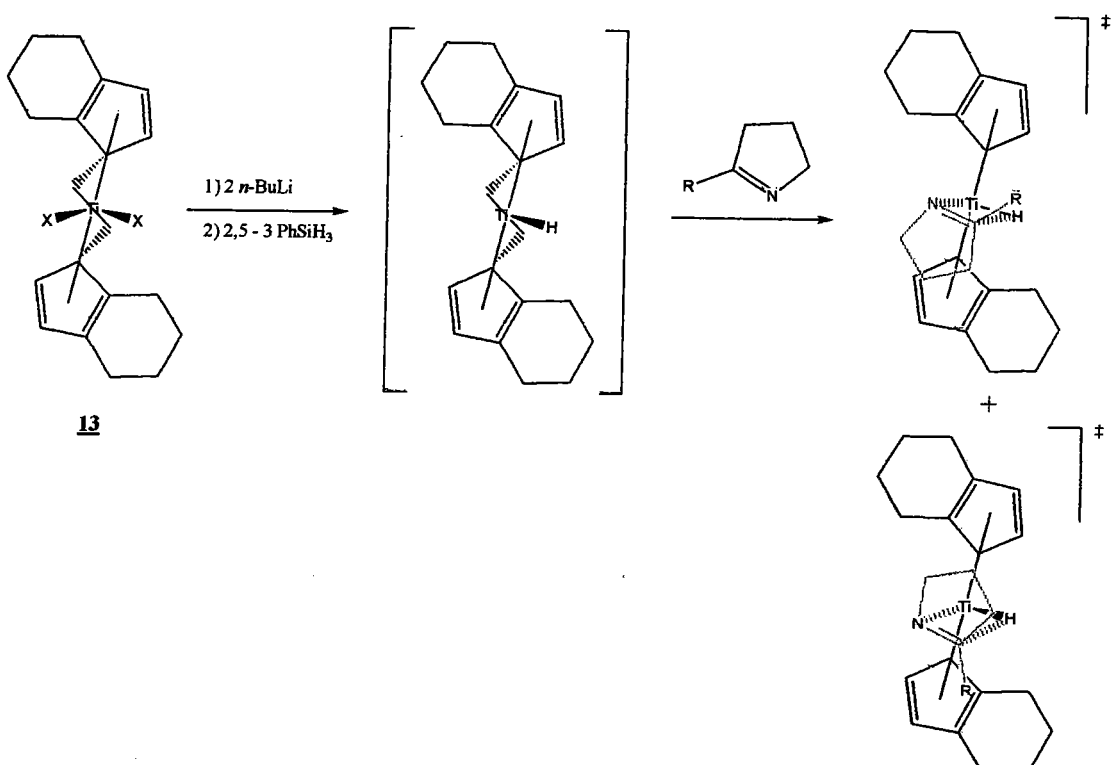
³⁹ C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7627.

⁴⁰ (a) X. Verdaguer, U.E.W. Lange, M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6784.

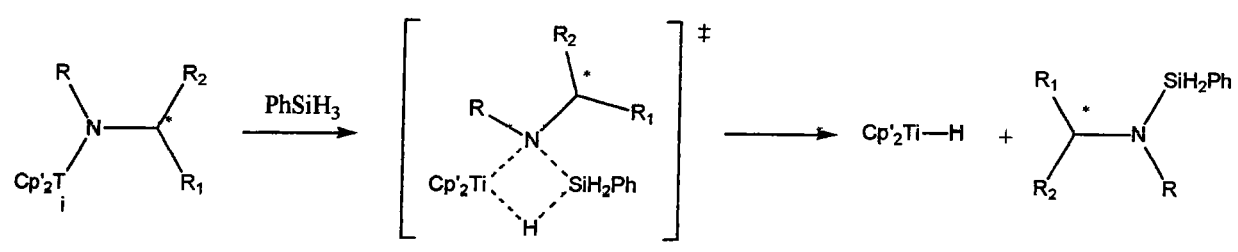
(b) M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6344.

(c) X. Verdaguer, U.E.W. Lange, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1103.

(d) M.C. Hansen, S.L. Buchwald, *Organic Lett.*, **2000**, 2, 713.



Pour plus de clarté sur le schéma, le pont éthylène a été omis.



$Cp'_2 = (S,S)$ -éthylène-bis(η^5 -tetrahydroindényl)

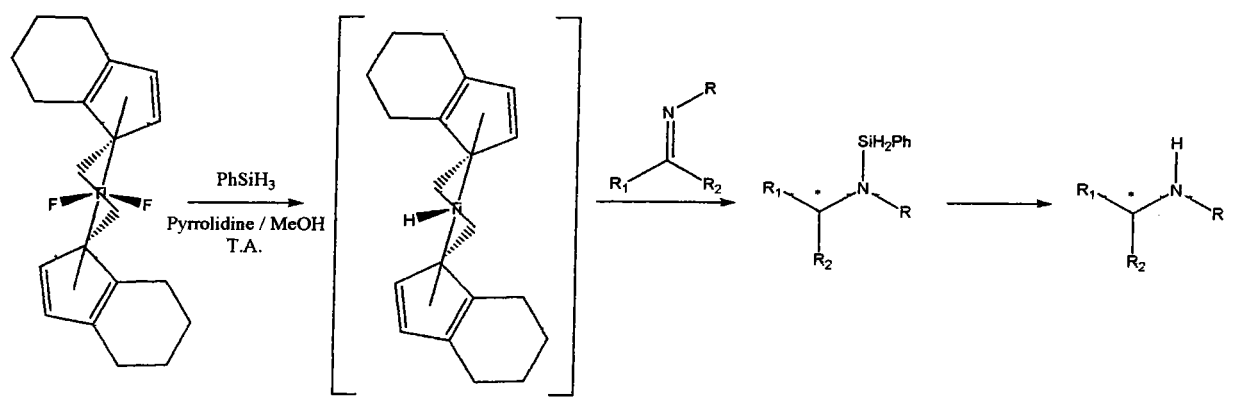


Schéma 11

2.4 Synthèse énantiosélective

Meyers⁴¹ a publié une voie d'accès aux composés ayant la bonne stéréochimie comme indiqué sur le schéma 12.

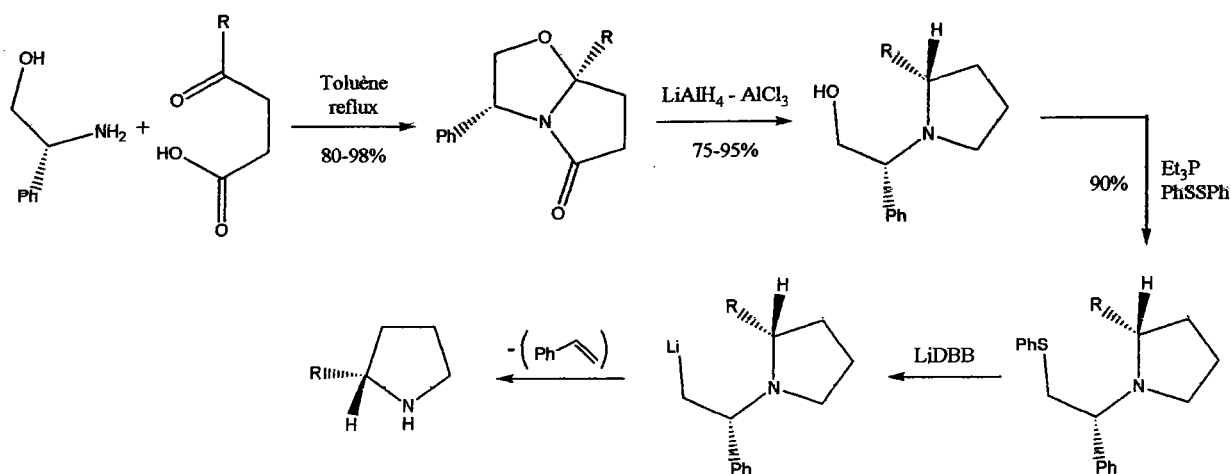


Schéma 12

Cette synthèse relativement longue et complexe n'a malheureusement pas été retenue faute de temps, mais reste une référence incontournable pour la synthèse énantiosélective ($ee > 98\%$) des phénylpyrrolines.

Une équipe américaine, a publié une autre voie permettant d'accéder aux (S)-2-aryl-Boc-pyrrolidines⁴². Le traitement du chlorhydrate de la 3-chloropropylamine avec le di-tert-butylidicarbonate dans le THF conduit à la N-Boc-3-chloropropylamine, qui par réaction avec l'hydruide de sodium et le bromure de benzyle approprié donne la N-Boc-(3-chloropropyl)benzylamine. Les auteurs soumettent l'hypothèse que l'énantiosélectivité de la synthèse est introduite par une déprotonation asymétrique de la position benzylique par un complexe organolithien/ligand chiral, ici BuLi/(-)-spartéine.

Bien que la configuration obtenue ne soit pas celle que nous désirons, la synthèse étant relativement simple, nous avons réalisé les 4 étapes au laboratoire avec un rendement global de 21,2%.

⁴¹ (a) A.I. Meyers, L.E. Burgess, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2294-2296.

(b) A.I. Meyers, L.E. Burgess, *J. Org. Chem.*, **1991**, 57, 1656-1662.

⁴² S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4, 715-721.

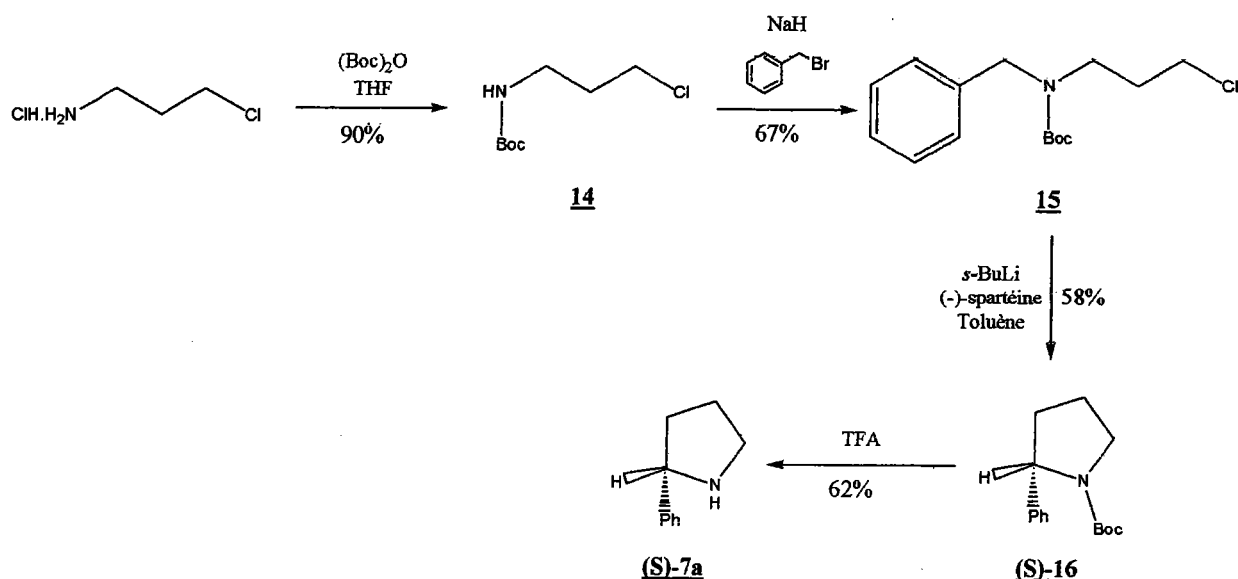


Schéma 13

Nous avons cherché à connaître l'excès énantiomérique de notre produit en formant l'amide dérivé avec l'acide de Mosher. Malheureusement, notre manque d'expérience et nos faibles quantités de produit ne nous ont pas permis de le déterminer par cette méthode.

3 Préparation des acides mandéliques 17

Diverses méthodes sont connues pour accéder aux acides mandéliques, la plus simple étant celle décrite dans *Organic Syntheses*⁴³. Celle-ci ne donnant pas de bons résultats avec les aldéhydes substitués, nous avons préféré la méthode par catalyse par transfert de phase de Merz⁴⁴ (benzaldéhydes en présence de chloroforme, d'une solution de soude concentrée et d'une quantité catalytique (5% mol.) de chlorure de benzyltriéthylammonium). Le mécanisme réactionnel supposé de cette réaction est décrit sur le schéma 14. Le chlorure de benzyltriéthylammonium a pour rôle de faire passer les ions OH⁻ en phase organique afin de former à partir du chloroforme le dichlorocarbène :CCl₂. Celui-ci réagit alors avec le benzaldéhyde pour former le dichlorooxirane qui se réarrange en conduisant après hydrolyse basique à l'acide mandélique. Les résultats obtenus par cette voie de synthèse sont récapitulés dans le tableau 12.

⁴³ B.B. Corson, R.A. Dodge, S.A. Harris, J.S. Yeaw, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 1*, 336-340.

⁴⁴ A. Merz, *Synthesis*, 1974; 724-725.

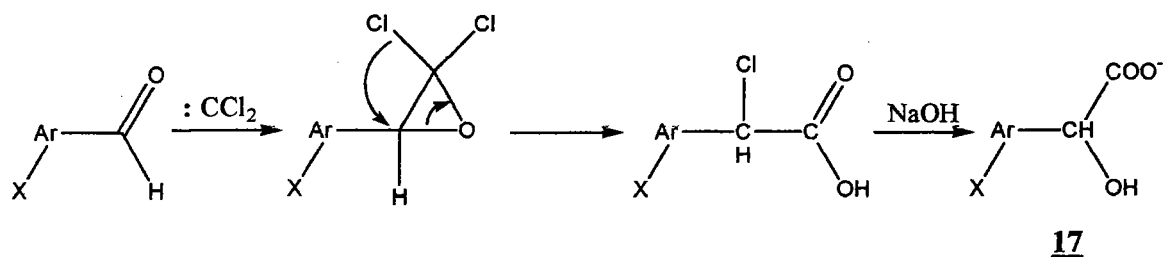


Schéma 14

Benzaldéhydes substitués	N°	Rendement
	17a	70%
	17b	30%
	17c	17%

Tableau 12

Les différences de rendements peuvent être attribuées à des agitations plus ou moins efficaces qui ont une importance capitale dans les réactions de catalyse par transfert de phase où la réactivité est directement liée à la surface de contact entre les réactifs en milieu hétérogène.

4 Préparation des oxydes de styrène **18**

Une méthode mise au point au laboratoire et utilisant un sel de sulfonium comme agent d'époxydation⁴⁵, testée sur nos benzaldéhydes a donné d'excellents résultats.

L'iodure de triméthylsulfonium a été obtenu, avec un rendement quasi-quantitatif, par réaction entre du sulfure de diméthyle et de l'iodure de méthyle. Ce réactif est ensuite chauffé avec l'aldéhyde à époxyder, au reflux d'un mélange dichlorométhane-soude à 50%, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium (schéma 15).

⁴⁵ C. Bermand, A. Comel, G. Kirsch, *Arkivoc*, 2000, 140-144.

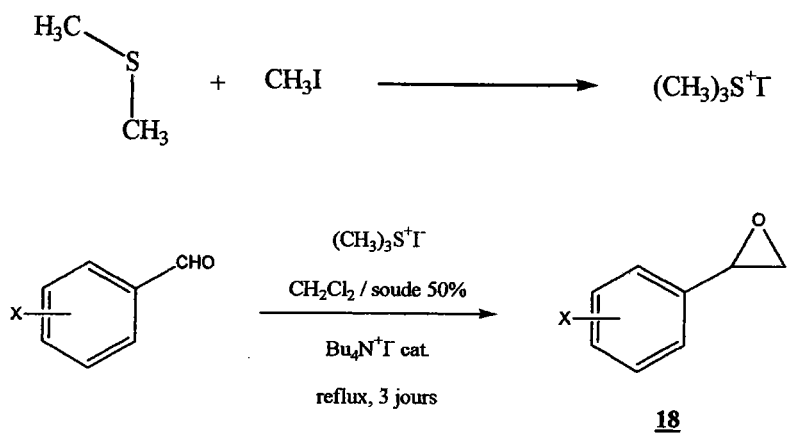


Schéma 15

Par cette méthode, nous avons obtenu les époxydes désirés à partir des aldéhydes précurseurs avec de très bons rendements (tableau 13).

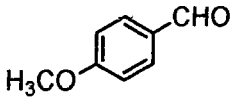
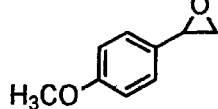
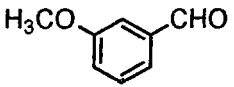
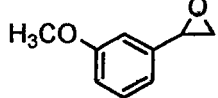
Réactif	Produit	N°	Rendement
		<u>18a</u>	98%
		<u>18b</u>	76%

Tableau 13

PARTIE EXPERIMENTALE

correspondant au

CHAPITRE 1

Généralités

✓ Températures de fusion

Les points de fusion (Pf) exprimés en degré Celsius (°C) sont déterminés sous binoculaire Stuart Scientific SMP3 et ne sont pas corrigés.

✓ Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN du proton (RMN ^1H) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC250 (250 MHz).

Les spectres RMN du carbone (RMN ^{13}C) sont effectués sur un appareil Bruker AC250 (62,5 MHz).

La séquence utilisée est une séquence SEFT (spin echo fourier transform) avec $\tau=1/J$, les signaux C et CH_2 seront positifs (+) et les signaux CH et CH_3 seront négatifs (-).

Le solvant utilisé est généralement le chloroforme deutéré (CDCl_3) additionné de quelques gouttes de DMSO si le produit n'est pas complètement soluble.

Les déplacements chimiques (δH ou δC) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au CDCl_3 comme référence interne.

Les constantes de couplage, notées J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet,

d : doublet,

t : triplet,

q : quadruplet,

m : multiplet,

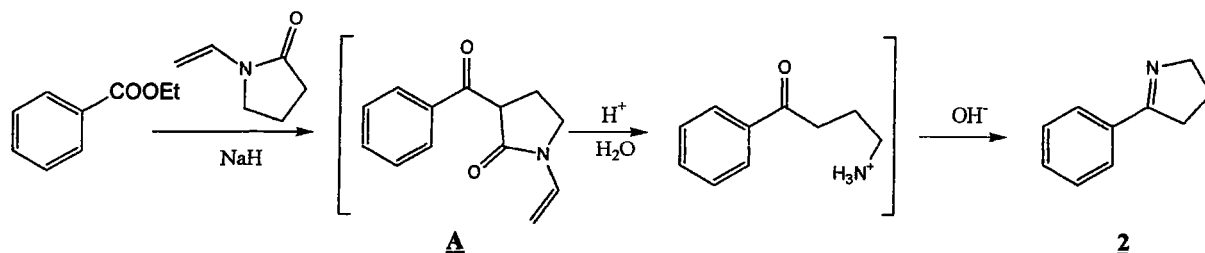
dd : doublet de doublet.

✓ Spectres infra-rouge

Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER 881.

1 Préparation et description des 2-aryl-1-pyrrolines 2

1.1 Méthode de Maryanoff

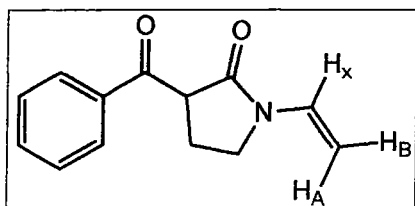


1.1.1 Synthèse de la 3-benzoyl-1-vinyl-pyrrolidin-2-one et de la 3-(3-iodobenzoyl)-1-vinyl-pyrrolidin-2-one A

Mode opératoire

A une suspension d'hydrure de sodium (0,67 mol) dans 125 mL de toluène au reflux, additionner simultanément 0,25 mol de N-vinylpyrrolidinone et 0,25 mol de benzoate d'éthyle. Chauffer pendant 12 h à reflux. Revenir à température ambiante et verser le mélange réactionnel dans 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après décantation, séparer les phases et extraire trois fois la phase aqueuse avec 40 mL de dichlorométhane. Rassembler les fractions organiques, les sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit est utilisé sans purification.

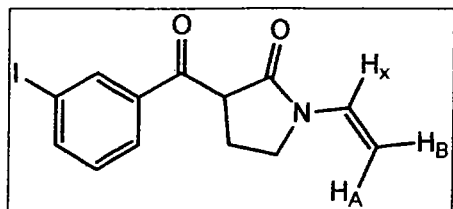
Caractéristiques physico-chimiques



Huile orange.

Rendement brut = 57%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,11 (m, 2H); 7,52 (m, 3H); 7,02 (dd, 1H, H_X, J_{BX}=9,1Hz-J_{AX}=16,0Hz); 4,58 (dd, 1H, H_B, J_{BX}=9,1Hz-J_{AB}=3,5Hz); 4,48 (dd, 1H, H_A, J_{AX}=16,0Hz-J_{AB}=3,5Hz); 3,70 (m, 1H); 3,56 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,32 (m, 1H).



Solide jaune orangé.

Rendement brut = 71%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,42 (s, 1H); 8,11 (d, 1H, J=7,9Hz); 7,93 (d, 1H, J=7,9Hz); 7,25 (m, 1H); 7,01 (dd, 1H, H_X, J_{BX}=9,1Hz-J_{AX}=16,0Hz); 4,53 (m, 2H, CH_AH_B vinylique); 3,71 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 2,74 (m, 1H); 2,34 (m, 1H).

1.1.2 Synthèse de la 2-phényl-1-pyrroline **2a** et de la 2-(3-iodophényl)-pyrroline **2h**

Mode opératoire

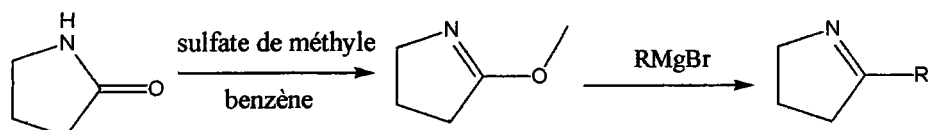
A 150 mL d'une solution 6N d'acide chlorhydrique au reflux ajouter très lentement, à l'aide d'une ampoule d'addition non-isobarique*, sur une période de une à deux heures, 0,14 mol de 3-benzoyl-1-vinyl-pyrrolidin-2-one **A** (décrite ci-dessus) en solution dans 20 mL de tétrahydrofurane. Le tétrahydrofurane est récupéré au cours de la réaction au moyen d'un montage à distillation. Maintenir le reflux pendant 4 h, puis refroidir le mélange réactionnel à 0°C avant de le alcaliniser avec une solution aqueuse de soude à 50%. Extraire trois fois la phase aqueuse avec 50 mL de dichlorométhane. Rassembler les fractions organiques, les sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

La 2-phényl-1-pyrroline **2a** a été purifiée par distillation sous pression réduite. Rendement=56%.

La 2-(3-iodophényl)-pyrroline **2h** a été recristallisée dans l'éther diéthylique. Rendement=55%.

* L'emploi d'une ampoule d'addition non-isobarique est impérative, car tout au long de l'addition, la 3-benzoyl-1-vinyl-pyrrolidin-2-one ne doit pas être en contact avec les vapeurs d'acide chlorhydrique bouillant pour limiter la polymérisation indésirée.

1.2 Méthode de Correia

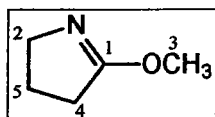


1.2.1 Synthèse de la 2-méthoxy-1-pyrroline

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 17 g (0,2 mol) de 2-pyrrolidinone dans 70 mL de benzène, ajouter goutte à goutte 25,2 g (0,2 mol) de sulfate de méthyle. Chauffer le mélange réactionnel pendant 3 h à reflux puis après un retour à température ambiante, alcaliniser la phase aqueuse avec 15 mL de soude (600 g/l). Chauffer alors entre 30 et 40°C afin de mieux séparer les deux phases. Extraire deux fois la phase aqueuse avec 5 mL de benzène. Rassembler les fractions organiques, les sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit est obtenu avec une pureté supérieure à 95% (déterminée par RMN ¹H).

Caractéristiques physico-chimiques



Huile jaune pâle.

Rendement=30%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,68 (t, 2H, J=6,6Hz); 2,43 (t, 2H, J=8,2Hz); 2,00 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 171,8 (C₁); 53,6 (C₂); 53,4 (OCH₃); 29,1 (C₄); 22,0 (C₅).

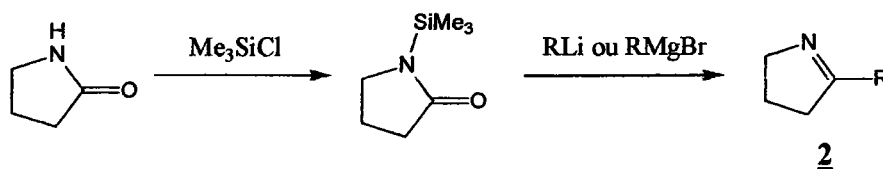
IR (NaCl) : 1652 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

1.2.2 Synthèse de la 2-phényl-1-pyrroline 2a

Mode opératoire

Dans un tricol, introduire 2,43 g (0,1 mol) de tournures de magnésium et les recouvrir d'éther anhydre. Introduire quelques gouttes de brome afin de démarrer la réaction, puis lentement, tout en maintenant un léger reflux, additionner 0,1 mol de bromobenzène. Chauffer le milieu réactionnel environ 1 h à reflux jusqu'à disparition complète du magnésium. Après un retour à température ambiante, ajouter 100 mL de benzène anhydre et évaporer sous vide la majeure partie de l'éther. Ajouter ensuite 10 g (0,1 mol) de 2-méthoxypyrroline et chauffer 16 h à reflux. Verser le mélange réactionnel refroidi dans 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 10%. Extraire deux fois la phase aqueuse avec 20 mL de benzène avant de alcaliniser avec des pastilles de soude. La filtrer sur célite puis extraire à nouveau deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3).

1.3 Méthode développée au laboratoire

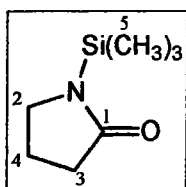


1.3.1 Synthèse de la N-triméthylsilyl-pyrrolidin-2-one

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 4,3 g (0,05 mol) de 2-pyrrolidinone et 7,64 mL (0,055 mol) de triéthylamine dans 40 mL d'éther anhydre, additionner à 0°C 6,98 mL (0,055 mol) de chlorotriméthylsilane dilué dans 20 mL d'éther. Chauffer le milieu réactionnel 1 h à reflux. Glacer à 0°C avant de filtrer rapidement sous vide le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. Le produit brut est ensuite distillé sous pression réduite et peut être conservé plusieurs jours sous argon.

Caractéristiques physico-chimiques



Huile incolore.

Rendement=90%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,35 (m, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 0,24 (s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 179,0 (C_1); 42,1 (C_2); 29,9 (C_3); 20,6 (C_4); -1,4 (CH_3).

IR (NaCl) : 1678 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=Oamide}}$).

1.3.2 Synthèse des 2-alkyl et 2-aryl-1-pyrrolines 2

Mode opératoire

Dans un tricol, introduire 2,43 g (0,1 mol) de tournures de magnésium. Recouvrir d'éther anhydre et mettre quelques gouttes de brome afin de démarrer la réaction, puis ajouter lentement 0,1 mol de bromobenzène tout en maintenant un léger reflux. Chauffer environ 1 h à reflux jusqu'à disparition complète du magnésium. Laisser revenir à température ambiante, puis additionner lentement 15,8 g (0,1 mol) de N-(triméthylsilyl)-pyrrolidinone diluée dans 60 mL d'éther anhydre. Chauffer 1 h à reflux. Verser le milieu réactionnel refroidi dans 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 10%. Extraire deux fois la phase aqueuse avec 20 mL d'éther avant de alcaliniser avec des pastilles de soude. Filtrer sur célite puis extraire deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

ou

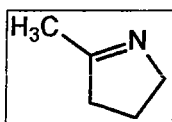
Dans un tricol, préparer une solution de 0,1 mol de bromobenzène dans 200 mL d'éther anhydre. Refroidir le milieu réactionnel à -78°C et ajouter 0,105 mol de *n*-butyllithium. Agiter à -78°C pendant 1 h, puis additionner 15,8 g (0,1 mol) de N-(triméthylsilyl)-pyrrolidinone diluée dans 60 mL d'éther anhydre. Revenir lentement à température ambiante et maintenir l'agitation pendant 3 h. Verser le milieu réactionnel dans 100 mL d'une solution d'acide

chlorhydrique 10%. Extraire deux fois la phase aqueuse avec 20 mL d'éther avant de le alcaliniser avec des pastilles de soude. Filtrer sur célite puis extraire deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3).

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-méthyl-pyrroline



Huile orange.

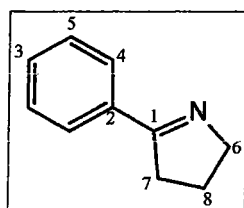
Rendement= 48%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,76 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,90 (m, 2H).

IR (Nujol) : 1638 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

Ces résultats étant conformes à ceux donnés par la littérature, nous n'avons pas effectué d'analyses supplémentaires.

➤ 2-phényl-pyrroline **2a**



Huile jaune orangé.

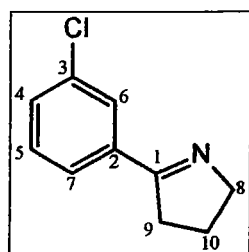
Rendement=52%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,82 (m, 2H); 7,37 (m, 3H); 4,09 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 2,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,1 (C₁); 134,4 (C₂); 130,1-128,2-127,4 (C₃₋₄₋₅); 61,3 (C₆); 34,7 (C₇); 22,5 (C₈).

IR (NaCl) : 1615 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(3-chlorophényl)-pyrroline **2b**



Cristaux incolores, Pf=54°C.

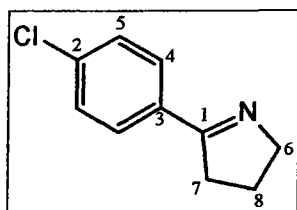
Rendement=40%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,83 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J=7,2Hz); 7,37 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J=7,2Hz); 4,09 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 2,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,1 (C₁); 136,3 (C₂); 134,5 (C₃); 130,2-129,6-127,7-125,7 (C₄₋₅₋₆₋₇); 61,5 (C₈); 34,9 (C₉); 22,6 (C₁₀).

IR (KBr) : 1619 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(4-chlorophényl)-pyrroline **2c**



Cristaux incolores, Pf=65°C

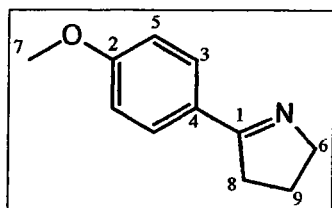
Rendement=25%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,78 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,38 (d, 2H, J=8,5Hz); 4,07 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 2,06 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,1 (C₁); 136,2 (C₂); 133,0 (C₃); 128,8-128,5 (C₄₋₅); 61,5 (C₆); 34,8 (C₇); 22,6 (C₈).

IR (KBr) : 1622 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(4-méthoxyphényl)-pyrroline **2d**



Cristaux incolores, Pf=74°C.

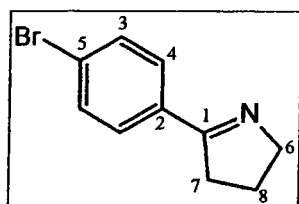
Rendement=30%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,78 (d, 2H, J=8,7Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,7Hz); 4,02 (m, 2H); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 2,90 (m, 2H); 2,01 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,4 (C₁); 161,2 (C₂); 129,0 (C₃); 127,4 (C₄); 113,6 (C₅); 61,2 (C₆); 55,2 (C₇); 34,7 (C₈); 22,6 (C₉).

IR (KBr) : 1603 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(4-bromophényl)-pyrroline **2e**



Cristaux incolores, Pf=87°C.

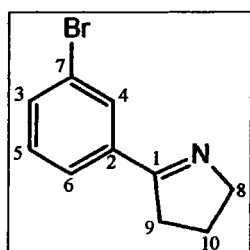
Rendement=24%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,71 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,54 (d, 2H, J=8,5Hz); 4,05 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,05 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,0 (C₁); 135,5 (C₂); 131,5-129,1 (C₃₋₄); 124,7 (C₅); 61,6 (C₆); 34,8 (C₇); 22,7 (C₈).

IR (KBr) : 1623 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(3-bromophényl)-pyrroline **2f**



Cristaux incolores, Pf=49°C.

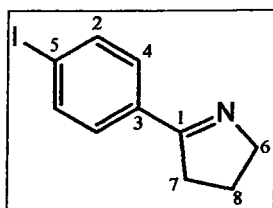
Rendement=45%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,00 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, J=7,9Hz); 7,55 (d, 1H, J=7,8Hz); 7,27 (dd, 1H, J=7,9Hz-J=7,8Hz); 4,05 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 2,05 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,0 (C₁); 136,6 (C₂); 133,1-130,6-129,9-126,1 (C₃₋₄₋₅₋₆); 122,6 (C₇); 61,6 (C₈); 34,9 (C₉); 22,7 (C₁₀).

IR (KBr) : 1618 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(4-iodophényl)-pyrroline **2g**



Cristaux incolores, Pf=99°C.

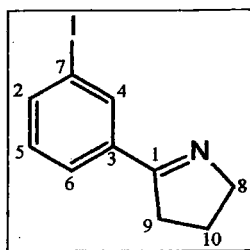
Rendement=50%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,75 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,56 (d, 2H, J=8,4Hz); 4,05 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 2,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,4 (C₁); 137,6 (C₂); 134,0 (C₃); 129,2 (C₄); 96,8 (C₅); 61,6 (C₆); 34,7 (C₇); 22,7 (C₈).

IR (KBr) : 1608 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(3-iodophényl)-pyrroline **2h**



Cristaux jaune pâle, Pf=64°C.

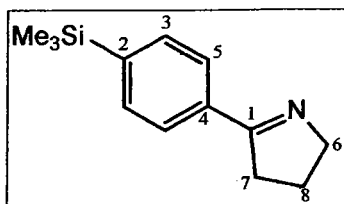
Rendement=44%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,21 (s, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 4,06 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 171,9 (C₁); 139,1 (C₂); 136,6 (C₃); 136,5 (C₄); 130,0 (C₅); 126,7 (C₆); 94,3 (C₇); 61,6 (C₈); 34,1 (C₉); 22,6 (C₁₀).

IR (KBr) : 1615 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(4-triméthylsilylphényl)-pyrroline **2i**



Huile orange.

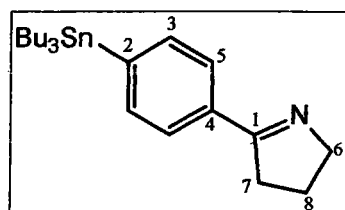
Rendement=43%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,81 (d, 2H, J=7,9Hz); 7,56 (d, 2H, J=7,9Hz); 4,07 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 0,28 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,4 (C₁); 143,3 (C₂); 133,4 (C₃); 126,9 (C₄); 126,7 (C₅); 61,5 (C₆); 34,9 (C₇); 22,6 (C₈); -1,2 (Si(CH₃)₃).

IR (NaCl) : 1614 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(4-tributylstannylphényl)-pyrroline **2k**



Huile orange.

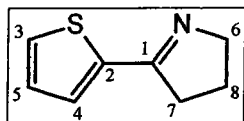
Rendement=16%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,78 (d, 2H, J=7,9Hz); 7,52 (d, 2H, J=7,9Hz); 4,07 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 1,52 (m, 6H); 1,40 (m, 6H); 1,07 (m, 6H); 0,88 (t, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,9 (C₁); 145,9 (C₂); 136,5 (C₃); 133,8 (C₄); 126,8 (C₅); 61,2 (C₆); 34,9 (C₇); 29,0 (CH₂-butyle); 27,3 (CH₂-butyle); 22,5 (C₈); 13,6 (CH₃-butyle); 9,6 (CH₂-butyle).

IR (Nujol) : 1615 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-thiéno-pyrroline **2l**



Cristaux bruns, Pf=52°C.

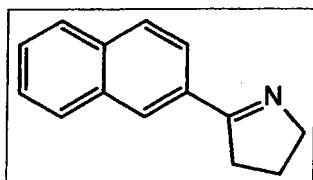
Rendement=22%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,40 (d, 1H, J=5,0Hz); 7,31 (d, 1H, J=3,6Hz); 7,06 (dd, 1H, J=3,6Hz-
J=5,0Hz); 4,02 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 2,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 167,9 (C₁); 139,6 (C₂); 129,0 (C₃); 128,9 (C₄); 127,4 (C₅); 61,3 (C₆); 35,6 (C₇); 23,0 (C₈).

IR (KBr) : 1610 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-naphto-pyrroline **2m**



Cristaux gris, Pf=75°C.

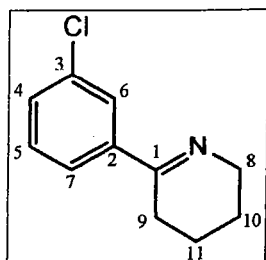
Rendement=15%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,17 (s, 1H); 8,11 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,90 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,87 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,52 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,10 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,3; 134,3; 133,3; 132,1; 128,7; 128,2; 128,1; 127,7; 127,0; 126,3; 124,5; 61,6; 34,9; 22,7.

IR (KBr) : 1613 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 6-(3-chlorophényl)-2,3,4,5-tetrahydropyridine **3a**



Huile jaune. Produit instable (à conserver à l'abri de la lumière).

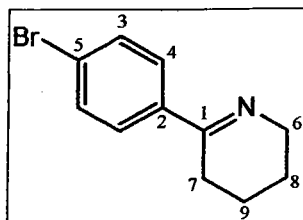
Rendement=20%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,76 (s, 1H) ; 7,62 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,33 (m, 1H); 7,27 (d, 1H, J=7,3Hz); 3,83 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,69 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 164,5 (C₁); 141,8 (C₂); 134,4 (C₃); 129,9-129,5-129,4-129,2 (C₄₋₅₋₆₋₇); 49,9 (C₈); 26,9 (C₉); 22,3 (C₁₀); 19,6 (C₁₁).

IR (NaCl) : 1637 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 6-(4-bromophényl)-2,3,4,5-tetrahydropyridine **3b**



Solide orange. Produit instable (à conserver à l'abri de la lumière), Pf=62°C.

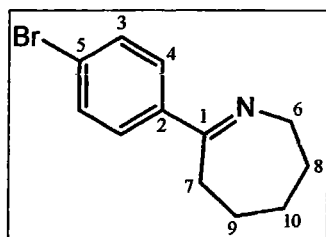
Rendement=49%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,64 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,49 (d, 2H, J=8,5Hz); 3,82 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,67 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 164,9 (C₁); 131,3 (C₂); 131,2-130,4 (C₃₋₄); 127,6 (C₅); 49,7 (C₆); 26,8 (C₇); 21,6 (C₈); 19,5 (C₉).

IR (KBr) : 1631 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 7-(4-bromophényl)-3,4,5,6-tétrahydro-2H-azépine 4



Huile rouge. Produit instable (à conserver à l'abri de la lumière).

Rendement=53%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,56 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,46 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 3,80 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 4,58 (m, 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 172,1 (C_1); 139,5 (C_2); 130,7-127,9 (C_{3-4}); 123,1 (C_5); 51,9 (C_6); 30,9 (C_7); 29,7 (C_8); 25,5 (C_9), 23,0 (C_{10}).

IR (NaCl) : 1633 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$).

2 Préparation et description des 2-aryl-1-pyrrolidines 7

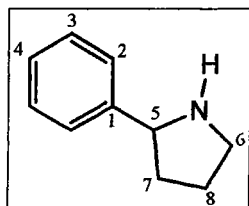
2.1 Par hydrogénation catalytique

Mode opératoire

Dans une bombe de Parr, dissoudre 0,01 mol de 2-phényl-1-pyrroline dans 20 mL d'éthanol absolu. Ajouter 380 mg de charbon palladié (5% de palladium). Fermer la bombe de Parr et mettre sous pression de 10 bars d'hydrogène pendant 18 h. Filtrer le mélange réactionnel sur célite puis évaporer sous vide. Les produits peuvent être purifiés par distillation sous pression réduite ou par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-phényl-pyrrolidine **7a**



Huile orange.

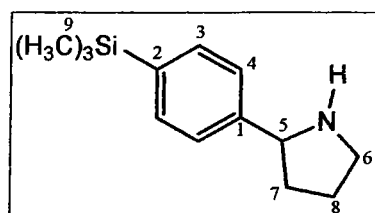
Rendement=71%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,30 (m, 5H); 4,12 (t, 1H, CHNH, J=7,7Hz); 3,19 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,04 (s, 1H, NH); 1,91 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 144,4 (C₁); 128,1-126,6-126,3 (C₂₋₃₋₄); 62,4 (C₅); 46,7 (C₆); 34,1 (C₇); 25,3 (C₈).

IR (NaCl) : 3334 cm⁻¹ (ν_{NH}).

➤ 2-(4-triméthylsilylphényl)-pyrrolidine **7i**



Huile orange.

Rendement=68%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,36 (d, 2H, J=7,8Hz); 7,18 (d, 2H, J=7,8Hz); 4,12 (t, 1H, CHNH, J=7,7Hz); 3,21 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,75 (s, 1H, NH); 1,66 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 0,26 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 144,9 (C₁); 142,5 (C₂); 132,8 (C₃); 125,5 (C₄); 62,0 (C₅); 46,3 (C₆); 33,8 (C₇); 25,0 (C₈), -1,5 (C₉).

IR (NaCl) : 3369 cm⁻¹ (ν_{NH}).

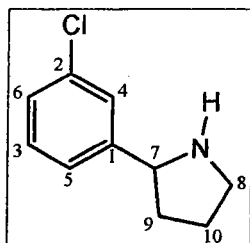
2.2 Par réduction par le borohydrure de sodium

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 0,01 mol de 2-aryl-1-pyrroline et 100 mL de 2-propanol à 0°C, ajouter 1,52 g (0,04 mol) de borohydrure de sodium par petites portions en étalant les ajouts sur 1 h. Revenir à température ambiante et agiter 18 h. Evaporer le solvant et reprendre le résidu dans 100 mL de dichlorométhane. Verser sur 150 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 10%. Extraire deux fois la phase aqueuse avec 20 mL de dichlorométhane. Rassembler les phases organiques et les laver successivement avec de l'eau, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, de l'eau, puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium puis évaporer sous vide. Les produits peuvent être purifiés par distillation sous pression réduite ou par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-(3-chlorophényl)-pyrrolidine **7b**



Huile jaune pâle.

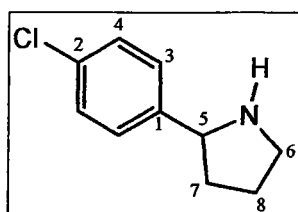
Rendement=61%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,37 (s, 1H); 7,21 (m, 3H); 4,12 (t, 1H, CHNH, J=7,6Hz); 3,18 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,56 (s, 1H, NH); 2,18 (m, 1H); 1,86 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 146,6 (C₁); 134,2 (C₂); 129,5-126,9-126,7-124,7 (C₃₋₄₋₅₋₆); 61,9 (C₇); 46,7 (C₈); 34,2 (C₉); 25,3 (C₁₀).

IR (NaCl) : 3333 cm⁻¹ (ν_{NH}).

➤ 2-(4-chlorophényl)-pyrrolidine **7c**



Huile jaune pâle.

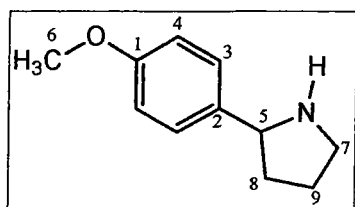
Rendement=43%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,66 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,15 (d, 2H, J=8,4Hz); 4,07 (t, 1H, CHNH, J=7,7Hz); 3,16 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,23 (s, 1H, NH); 2,18 (m, 1H); 1,88 (m, 2H); 1,61 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 143,0 (C₁); 132,2 (C₂); 128,2-127,7 (C₃₋₄); 61,7 (C₅); 45,7 (C₆); 34,1 (C₇); 25,3 (C₈).

IR (NaCl) : 3344 cm⁻¹ (ν_{NH}).

➤ 2-(4-méthoxyphényl)-pyrrolidine **7d**



Huile jaune pâle.

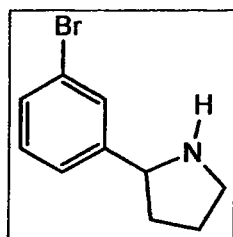
Rendement=42%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,26 (d, 2H, J=8,2Hz); 6,84 (d, 2H, J=8,2Hz); 4,02 (t, 1H, CHNH, J=7,6Hz); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,14 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,87 (s, 1H, NH); 1,83 (m, 2H); 1,60 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 158,3 (C₁); 136,7 (C₂); 127,3 (C₃); 113,5 (C₄); 61,9 (C₅); 55,0 (C₆); 46,7 (C₇); 34,1 (C₈); 25,4 (C₉).

IR (NaCl) : 3333 cm⁻¹ (ν_{NH}).

➤ 2-(3-bromophényl)-pyrrolidine **7f**

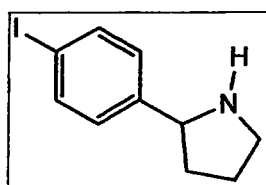


Huile jaune pâle.

Rendement=52%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,68 (s, 1H); 7,51 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,46 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,22 (m, 1H); 4,10 (t, 1H, CHNH, J=7,6Hz); 3,17 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,97 (s, 1H, NH); 1,88 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

➤ 2-(4-iodophényl)-pyrrolidine **7g**

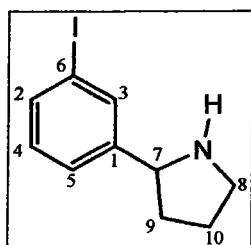


Huile orange brune.

Rendement=33%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,62 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,11 (d, 2H, J=8,2Hz); 4,07 (t, 1H, CHNH, J=7,2Hz); 3,17 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,27 (s, 1H, NH); 2,18 (m, 1H); 1,88 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

➤ 2-(3-iodophényl)-pyrrolidine **7h**



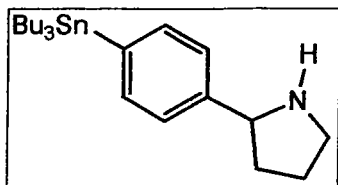
Huile jaune pâle.

Rendement=67%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,70 (s, 1H); 7,54 (d, 1H, J=7,8Hz); 7,31 (d, 1H, J=7,8Hz); 7,02 (t, 1H, J=7,8Hz); 4,63 (t, 1H, CHNH, J=6,7Hz); 3,54 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 2,54 (s, 1H, NH); 2,41 (m, 1H); 2,20 (m, 2H); 2,12 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 146,8 (C_1); 135,9-135,6 (C_{2-3}); 130,1-125,9 (C_{4-5}); 94,5 (C_6); 61,8 (C_7); 46,7 (C_8); 34,2 (C_9); 25,3 (C_{10}).

➤ 2-(4-tributylstannylphényl)-pyrrolidine **7k**



Huile jaune pâle.

Rendement=58%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,48 (d, 2H, $J=7,8\text{Hz}$); 7,33 (d, 2H, $J=7,8\text{Hz}$); 4,43 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,14 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 0,88-1,64 (m, 27H, CH_2 et CH_3 du groupement butyle).

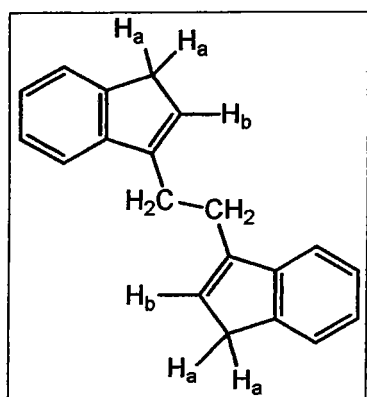
3 Préparation et description du catalyseur chiral de titane

3.1 Synthèse du 1,2-bis(3-indényl)éthane **8**

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 0,3 mol d'indène dans 350 mL de tétrahydrofurane à -78°C , ajouter lentement 0,3 mol de *n*-butyllithium. Maintenir l'agitation à -78°C pendant 30 minutes, puis additionner 0,133 mol de 1,2-dibromoéthane au goutte à goutte. Revenir à température ambiante et agiter pendant 4 h. Verser le mélange réactionnel dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Diluer la phase organique avec 500 mL d'éther de pétrole et la laver deux fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Rassembler les phases organiques et les sécher sur sulfate de sodium puis évaporer sous vide. On obtient une huile orange que l'on distille sous 0,2 mbar pour éliminer l'indène n'ayant pas réagi. Le résidu rouge-brun cristallise dans le cyclohexane pour donner des cristaux beige clair.

Caractéristiques physico-chimiques



Cristaux beige clair. Pf=122°C.

Rendement=47%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,49 (d, 2H, J=7,1Hz); 7,42 (d, 2H, J=7,4Hz); 7,33 (dd, 2H, J=7,4Hz); 7,20 (dd, 2H, J=7,1Hz); 6,31 (s, 2H, H_b); 3,37 (s, 4H, H_a); 2,97 (s, 4H, CH₂).

Ces analyses sont conformes à celles relevées dans la littérature.

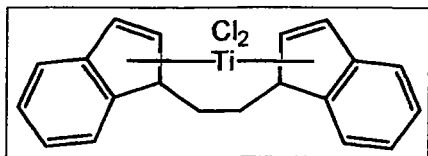
3.2 Synthèse du complexe méso- et rac- [dichloro éthylènebis (η⁵-indényl)titane] 10

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 0,07 mol de bis(indényl)éthane dans 100 mL de tétrahydrofurane à -78°C sous argon, ajouter 0,14 mol de *n*-butyllithium. Revenir lentement à température ambiante.

Dans un tricol contenant 200 mL de tétrahydrofurane à -78°C, ajouter au goutte à goutte 0,07 mol de tétrachlorure de titane. Chauffer à reflux le milieu réactionnel, qui forme une suspension jaune. Additionner le dilithien préparé séparément. A la fin de l'ajout le milieu est devenu brun vert. Arrêter le chauffage pour revenir à température ambiante, puis buller pendant une minute avec de l'acide chlorhydrique gazeux. Maintenir l'agitation pendant 1 h à température ambiante et évaporer le solvant sous vide. Reprendre le résidu noir dans 100 mL d'éther. Filtrer et rincer plusieurs fois avec de l'éther jusqu'à ce que le filtrat devienne incolore. Rincer ensuite avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10%, de l'eau, de l'éthanol et pour finir, de l'éther. On récupère un solide marron foncé qui est séché pendant plusieurs jours dans un dessiccateur contenant P₂O₅.

Caractéristiques physico-chimiques



Cristaux bruns.

Rendement=31%.

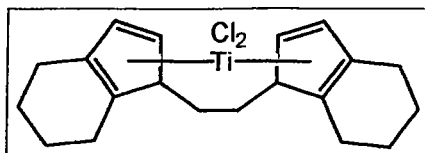
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,15-7,63 (m, 8H); [6,93 (d, $J=3,4\text{Hz}$); 6,76 (d, $J=3,1\text{Hz}$); 6,52 (d, $J=3,3\text{Hz}$); 6,09 (d, $J=3,3\text{Hz}$); comptent pour 4H, protons cyclopentadiényles]; 3,74-4,07 (m, 4H).

3.3 Synthèse des complexes méso- et rac- [dichloro éthylènebis (η^5 -tetrahydroindényl)titane] **11** et **12**

Mode opératoire

Dans une bombe de Parr, dissoudre 3 g (7,91 mmol) de méso- et rac- [dichloro éthylènebis (η^5 -indényl)titane] **10** dans 90 mL de 1,2-diméthoxyéthane. Ajouter 0,45 g de charbon palladié (5% de palladium). Fermer la bombe de Parr et mettre sous pression de 8 bars d'hydrogène pendant 15 h. Filtrer le mélange réactionnel sur célite puis évaporer le filtrat sous vide. On récupère un solide rouge sombre, mélange des complexes méso et racémique **11** et **12**.

Caractéristiques physico-chimiques



Solide rouge sombre.

Rendement=95%.

RMN ^1H (CDCl_3) : [6,60 (d, **11**); 6,47 (d, **12**); 6,32 (d, **12**); 5,57 (d, **11**); au total : 4H + 4H], 3,13 (m, 4H); 2,87 (m, 2H); 2,60 (m, 4H); 2,39 (m, 4H); 2,18 (m, 2H); 1,98 (m, 2H).

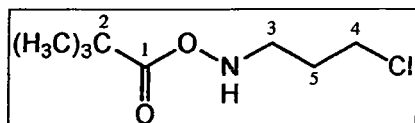
4 Synthèse énantiosélective de la (S)-phénylpyrrolidine

4.1 Synthèse de la N-Boc-3-chloropropylamine 14

Mode opératoire

Dans un tricol, préparer une solution de 50 mmol de di-tertio-butyldicarbonate et 60 mmol de triéthylamine dans 100 mL de tétrahydrofurane. Glacer le milieu réactionnel et ajouter lentement 54 mmol de 3-chloropropylamine. Agiter 20 minutes à 0°C puis 18 h à température ambiante. Verser le mélange réactionnel dans 50 mL d'une solution de carbonate de sodium 10%. Filtrer le précipité apparut dans la solution. Extraire le filtrat deux fois avec 40 mL d'éther. Rassembler les phases organiques et les laver avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

Caractéristiques physico-chimiques



Huile incolore.

Rendement=90%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 4,67 (s, 1H, NH); 3,58 (t, 2H, J=6,4Hz); 3,27 (m, 2H); 1,96 (t, 2H, J=6,4Hz); 1,44 (s, 9H).

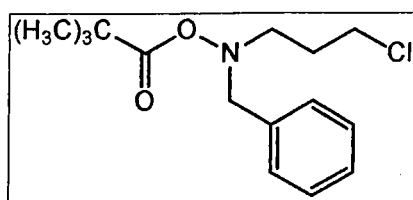
RMN ¹³C (CDCl₃) :155,9 (C₁); 79,4 (C₂); 42,3 (C₃); 37,9 (C₄); 32,6 (C₅); 28,0 (CH₃).

4.2 Synthèse de la N-Boc-(3-chloropropyl)-benzylamine 15

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 89 mmol (2 équivalents) d'hydruure de sodium dans 150 mL de tétrahydrofurane anhydre, ajouter 44,5 mmol de N-Boc-3-chloropropylamine dans 50 mL de tétrahydrofurane puis 67 mmol (1,5 équivalent) de bromure de benzyle. Chauffer 4 h à reflux. Verser le milieu réactionnel refroidi dans 100 mL d'eau. Extraire trois fois avec 100 mL d'éther. Rassembler les phases organiques et les laver avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1).

Caractéristiques physico-chimiques



Huile incolore.

Rendement=67%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,22-7,36 (m, 5H); 4,45 (s, 2H, CH₂ benzylique); 3,52 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

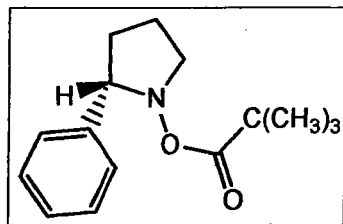
4.3 Synthèse de la (S)-2-phényl-N-Boc-pyrrolidine (S)-16

Mode opératoire

Dans un tricol sous argon, introduire 5 mmol de spartéine. Descendre la température à -78°C et ajouter lentement le *s*-butyllithium. Agiter 5 minutes puis ajouter 3,3 mmol de N-Boc-(3-chloropropyl)-benzylamine diluée dans 7 mL de toluène. Maintenir l'agitation à -78°C pendant 5 h, puis revenir à température ambiante et verser le mélange réactionnel dans 20 mL d'eau et 25 mL d'éther. Extraire deux fois avec 20 mL d'éther. Pour éliminer les traces de spartéine restante, laver avec 30 mL d'acide phosphorique. Rassembler les phases organiques et les laver avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de

sodium et évaporer sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1).

Caractéristiques physico-chimiques



Huile incolore.

Rendement=58%.

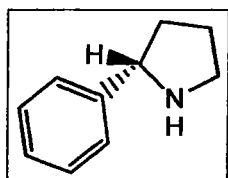
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,14-7,29 (m, 5H); 4,76 (m, 1H); 3,63 (m, 2H); 2,31 (m, 1H); 1,85 (m, 3H); 1,18 (s, 9H).

4.4 Synthèse de la (S)-2-phényl-pyrrolidine (S)-7a

Mode opératoire

Dissoudre 0,9 mmol de (S)-2-phényl-N-Boc-pyrrolidine (S)-16 dans 100 mL d'une solution d'acide trifluoroacétique 10%, et agiter le mélange pendant 4 h à 25°C. Concentrer sous vide et diluer avec 10 mL d'eau. Neutraliser avec 10 mL d'une solution de soude 10%. Extraire trois fois avec 20 mL d'éther. Rassembler les phases organiques et les laver avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol, 1/1).

Caractéristiques physico-chimiques



Huile incolore.

Rendement=62%.

Les analyses RMN et IR réalisées sont identiques à celles du mélange racémique.

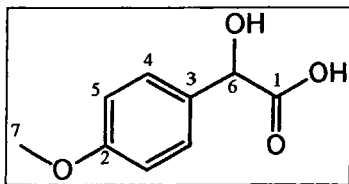
5 Préparation et description des acides mandéliques (acides 2-hydroxyphénylacétiques) 17

Mode opératoire

Dans un tricol muni d'une agitation mécanique, mélanger 0,1 mol d'aldéhyde avec 1,23g (5 mmol) de chlorure de benzyltriéthylammonium dans 15 mL de chloroforme. Additionner goutte à goutte 25 mL d'une solution de soude à 50%, tout en contrôlant le reflux du chloroforme. Après addition, chauffer 1 h à reflux puis laisser revenir à température ambiante. Ajouter de l'eau jusqu'à dissolution complète du produit. Laver deux fois avec 25 mL d'éther. Chauffer la phase aqueuse avec du noir animal puis filtrer à chaud. Acidifier le filtrat avec 100 mL d'acide sulfurique à 50% jusqu'à pH=1. Extraire deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. L'acide brut est recristallisé dans le toluène.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ Acide 4-méthoxy-mandélique **17a**



Cristaux incolores, Pf=108-110°C.

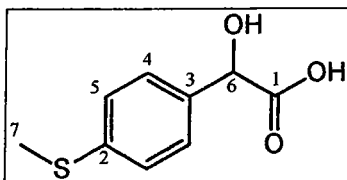
Rendement=70%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,35 (d, 2H, J=8,4Hz); 6,90 (d, 2H, J=8,4Hz); 5,19 (s, 1H); 3,81 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 174,9 (C₁) ; 158,9 (C₂); 130,8 (C₃); 127,5 (C₄); 113,3 (C₅); 71,7 (C₆); 54,7 (C₇).

IR (KBr) : 3389 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1719 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

➤ Acide 4-méthylsulfanyl- mandélique **17b**



Cristaux jaunes, Pf=123-125°C.

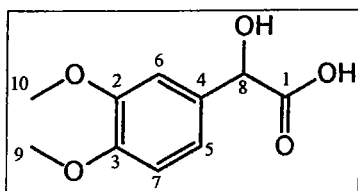
Rendement=30%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,19 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,01 (d, 2H, J=8,4Hz); 4,88 (s, 1H); 2,27 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 174,5 (C₁); 137,8 (C₂); 135,7 (C₃); 126,7-126,0 (C₄₋₅); 71,83(C₆); 15,3 (C₇).

IR (KBr) : 3495 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1698 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

➤ Acide 3,4-diméthoxy-mandélique **17c**



Cristaux beiges, Pf=108-110°C.

Rendement=17%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 6,97 (d, 1H, J=8,3Hz); 6,94 (s, 1H); 6,84 (d, 1H, J=8,3Hz); 5,05 (s, 1H); 3,83 (2s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 175,1 (C_1); 148,5-148,3 (C_{2-3}); 131,4 (C_4); 118,9-110,7-109,5 (C_{5-6-7}); 72,1 (C_8); 55,5 (C_{9-10}).

IR (KBr) : 3411 cm^{-1} (ν_{OH}); 1713 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

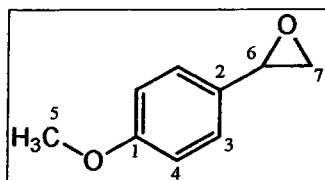
6 Préparation et description des oxydes de styrène 18

Mode opératoire

Dissoudre 1 équivalent d'aldéhyde et 0,01 équivalent d'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange dichlorométhane-soude à 50%. Ajouter 1,5 équivalents d'iodure de triméthylsulfonium et chauffer le mélange réactionnel pendant 3 jours au reflux. Après retour à température ambiante, laver la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium. Extraire trois fois la phase aqueuse avec de l'éther. Rassembler les fractions organiques, les sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-(4-méthoxyphényl)-oxirane 18a



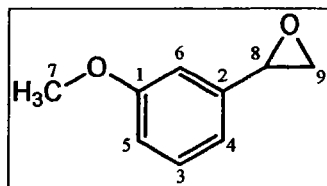
Huile jaune pâle.

Rendement=98%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,20 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,88 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 3,83 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,12 (dd, 1H, $J=4,2\text{Hz}-J=5,3\text{Hz}$); 2,80 (dd, 1H, $J=2,5\text{Hz}-J=5,3\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 159,7 (C_1); 129,4 (C_2); 126,8 (C_3); 114,0 (C_4); 55,2 (C_5); 52,2 (C_6); 50,9 (C_7).

➤ 2-(3-méthoxyphényl)-oxirane **18b**



Huile incolore.

Rendement=76%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,26 (m, 1H); 6,86 (m, 3H); 3,85 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H, J=4,2Hz–J=5,4Hz); 2,78 (dd, 1H, J=2,5Hz–J=5,4Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 159,9 (C₁); 139,3 (C₂); 129,6 (C₃); 118,0-113,9-110,5 (C₄₋₅₋₆); 55,2 (C₇); 52,3 (C₈); 51,1 (C₉).

CHAPITRE 2 :

Synthèses des
hexahydropyrrolo[2,1-a]
isoquinoléines

Après avoir réalisé la synthèse des matières premières, nous nous proposons d'établir une voie de synthèse des hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines attendues.

Maryanoff propose deux voies d'accès aux isoquinoléines **1**, l'une avec les acides mandéliques **17** et l'autre avec les oxydes de styrène **18** (schéma 16).

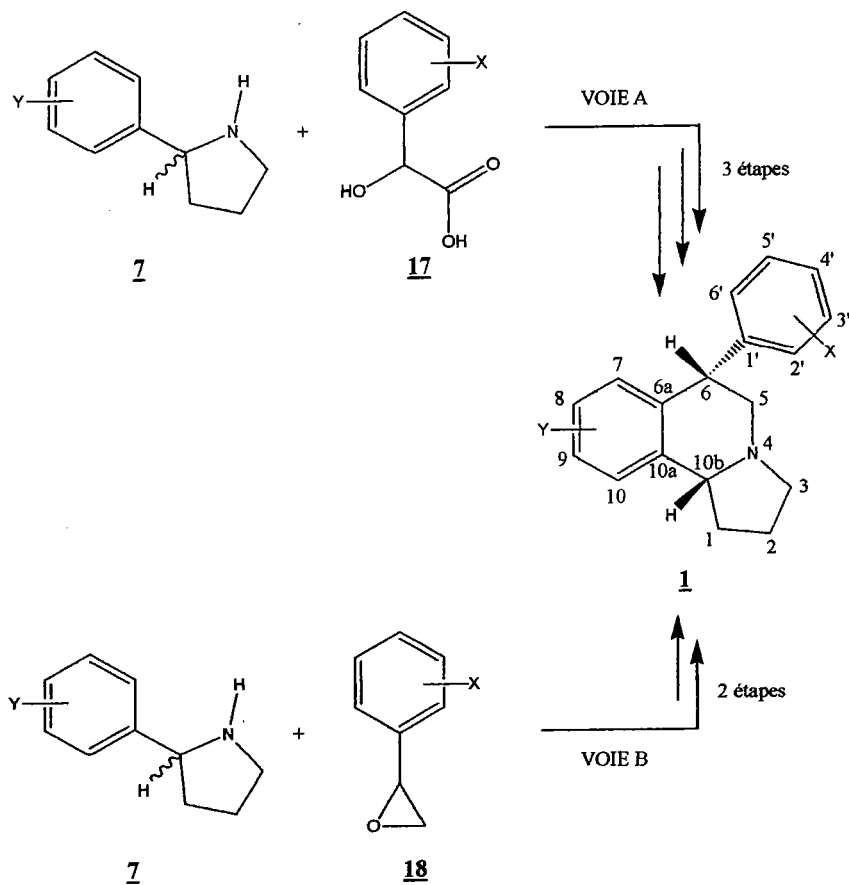


Schéma 16

La voie A se déroule en trois étapes, une étape de condensation de l'amine avec l'acide, une étape de cyclisation intramoléculaire et enfin, une étape de réduction du lactame.

La voie B se résume à deux étapes, une étape de condensation de l'amine avec l'oxyde de styrène et une étape de cyclisation.

Lors de la cyclisation, nous passons vraisemblablement par un carbocation plan comme intermédiaire réactionnel. La formation de la liaison carbone-carbone se fait alors par attaque indifféremment sur l'une ou l'autre face.

Maryanoff privilégie la voie A, car il procède, avant la réduction du lactame à une succession d'étapes lui permettant d'enrichir très majoritairement les hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines **1** en la forme « trans » recherchée, car biologiquement la plus active.

Nous utiliserons la voie B, plus courte et relativement simple dans le but d'isoler les deux formes diastéréoisomériques « cis » et « trans » et de les caractériser parfaitement.

La voie A sera quant à elle employée pour favoriser stéréochimiquement la formation du diastéréoisomère voulu selon la méthode décrite par Maryanoff.

Ces deux suggestions de voie ont donc été menées en parallèle au laboratoire. Pour plus de clarté, la chronologie de ce travail n'interviendra pas dans la rédaction. Nous nous limiterons à exposer l'étude de ces deux voies séparément et à expliquer les modifications qu'il nous fallut apporter à chacune d'elles pour l'optimiser.

1 Voie des acides mandéliques

1.1 Condensation de l'acide mandélique **17** et de la 2-phényl-1-pyrrolidine **7**

La formation de l'amide a été envisagée dans un premier temps par condensation avec distillation azéotropique (Dean-Stark) dans le xylène, 40h au reflux (schéma 17). Les rendements observés, de l'ordre de 50%, étaient très inférieurs à ceux annoncés dans la littérature. De plus, cette réaction n'a donné des résultats que dans le cas très particulier de la condensation de la 2-phénylpyrrolidine **7a** (Y = H) avec des acides mandéliques, mais n'a pu être généralisée avec une phénylpyrrolidine substituée. Plusieurs essais ont été effectués notamment avec des phénylpyrrolidines portant des halogènes en position 3 ou 4, mais chaque tentative s'est soldée par un échec.

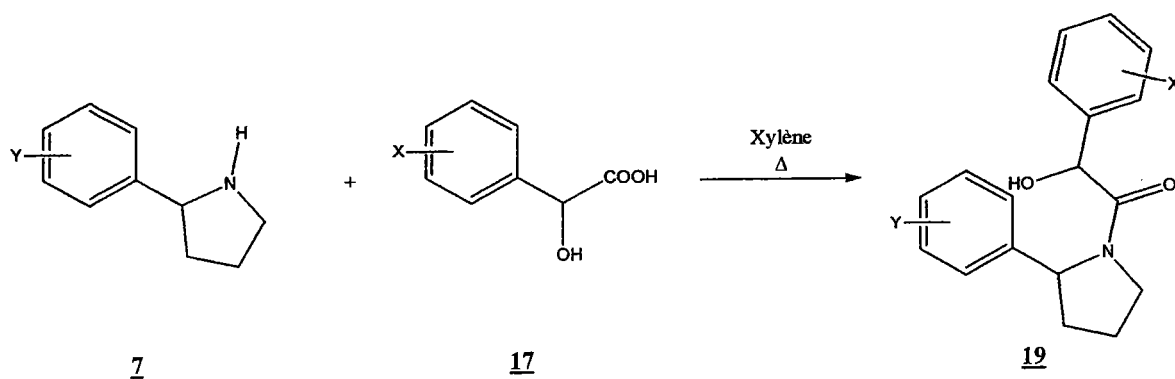


Schéma 17

Y	X	Produit	Rendements
H	H	<u>19a</u>	22%
H	4-OCH ₃	<u>19b</u>	51%
3-Cl	4-OCH ₃	<u>19c</u>	Echec
4-Cl	4-OCH ₃	<u>19d</u>	Echec

Tableau 14

Face à ces résultats limités, nous avons envisagé tout d'abord de protéger la fonction alcool de l'acide mandélique puis dans un deuxième temps d'activer la molécule en formant le chlorure d'acide correspondant.

1.1.1 Protection du groupement hydroxyle

Quatre types de groupements protecteurs seront utilisés dans cette étape (schéma 18) : acétyle, trifluoroacétyle, méthanesulfonyle, et tertbutyldiméthylsilyle.

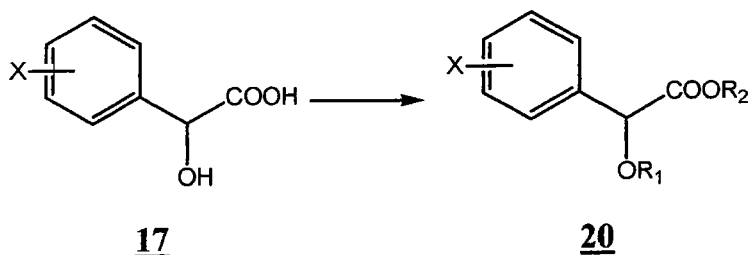


Schéma 18

➤ Par un groupement acétyle (R₁ = COCH₃, R₂ = H)

L'acide mandélique en mélange avec 8 équivalents d'anhydride acétique, utilisé comme solvant est chauffé à 50-60°C et cette température est maintenue pendant quatre heures. Après un retour à température ambiante et l'évaporation de l'anhydride acétique en excès, le résidu est purifié par recristallisation dans l'éther ou par chromatographie sur gel de silice et conduit à l'isolement du produit désiré avec les rendements présentés dans le tableau 15.

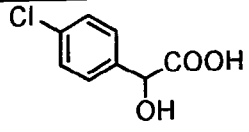
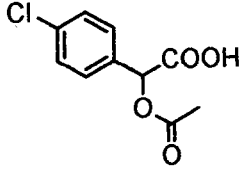
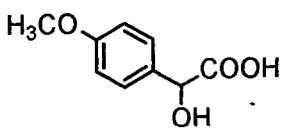
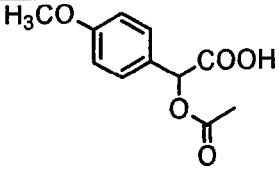
Réactifs	Produits	N°	Rendements
 commercial		20a	70%
		20b	41%

Tableau 15

➤ Par un groupement trifluoroacétyle ($R_1 = \text{COCF}_3$, $R_2 = \text{H}$)

La réaction s'opère de manière similaire à celle utilisant l'anhydride acétique. Le mélange réactionnel, composé d'acide mandélique et de 4 équivalents d'anhydride trifluoroacétique est porté au reflux pendant trois heures. Le même traitement que précédemment est effectué et permet d'obtenir le composé désiré avec de bons rendements (tableau 16).

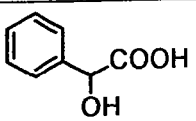
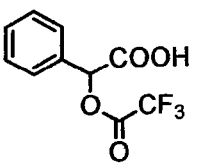
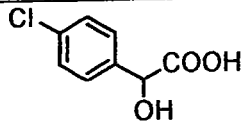
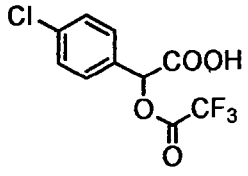
Réactifs	Produits	N°	Rendements
 commercial		20c	67%
 commercial		20d	63%

Tableau 16

➤ **Par un groupement méthanesulfonyle ($R_1 = \text{SO}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$)**

Lors des premiers essais, nous avons dissout l'acide mandélique dans de l'éther en présence de triéthylamine. Dès l'ajout du chlorure de méthanesulfonyle à 0°C, un précipité apparaît qui rapidement se transforme en huile lorsque la température remonte. Quel que soit ensuite le temps de réaction, le milieu réactionnel n'évolue pas et nous récupérons en quasi-totalité l'acide mandélique de départ.

Pour les essais suivants, nous avons utilisé le chlorure de méthanesulfonyle comme solvant de réaction. Le milieu réactionnel est chauffé à 50-60°C pendant 24 h puis lentement ramené à température ambiante, laissant apparaître un précipité. Le solide blanc, filtré sous vide, correspond au produit attendu et ne nécessite pas de purifications supplémentaires (tableau 17).

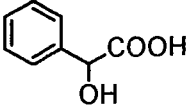
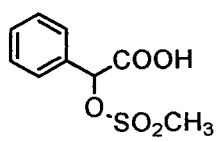
Réactifs	Produits	N°	Rendements
 commercial		20e	55%

Tableau 17

➤ **Par un groupement terbutyldiméthylsilyle ($R_1 = R_2 = \text{TBDMS}$)**

Nous avons aussi envisagé de protéger le groupement hydroxyle par un dérivé silylé. Cette synthèse fut effectuée selon Wiisner et Grudzinskas⁴⁶. L'acide mandélique et le chlorure de terbutyldiméthylsilyle sont dilués dans du diméthylformamide sous atmosphère inerte. Un mélange imidazole et diméthylformamide est ensuite ajouté au milieu réactionnel, puis celui-ci est maintenu à 25°C pendant 18 h. Après un traitement classique et une extraction avec de l'éther de pétrole, le composé est directement isolé sans purifications supplémentaires (tableau 18).

⁴⁶ A. Wiisner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3972-3974.

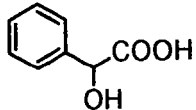
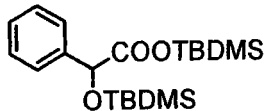
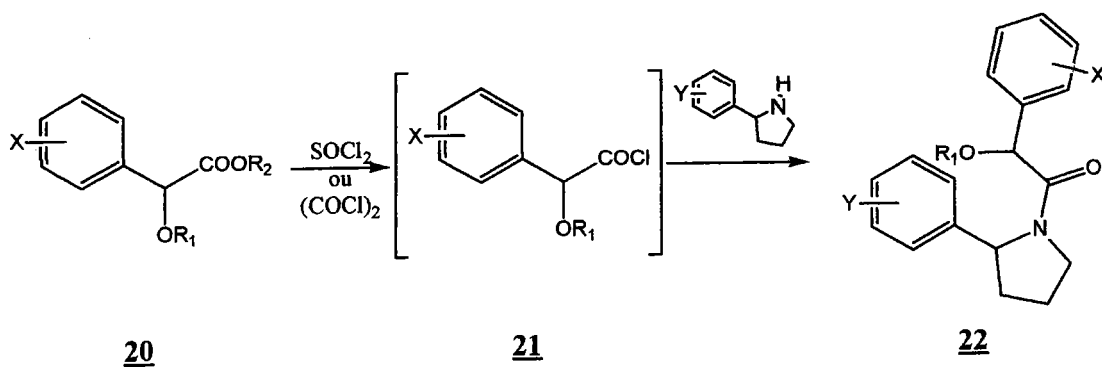
Réactifs	Produits	N°	Rendements
 commercial		<u>20f</u>	67%

Tableau 18

Nous disposons à présent de quatre acides mandéliques protégés par des groupements différents 20a-f (obtenus avec des rendements très satisfaisants pour chacun) et nous pouvons désormais envisager l'activation de la fonction acide pour faciliter sa condensation avec les phénylpyrrolidines.

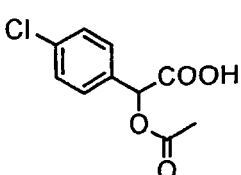
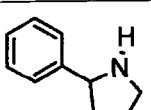
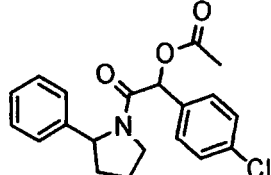
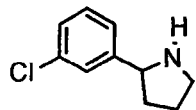
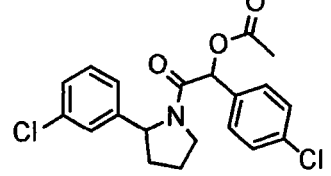
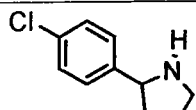
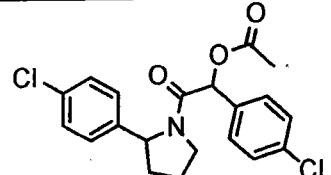
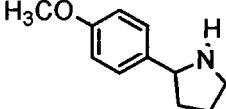
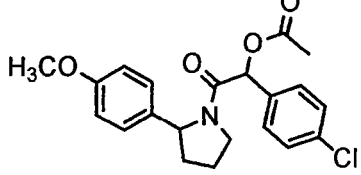
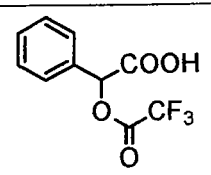
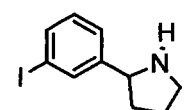
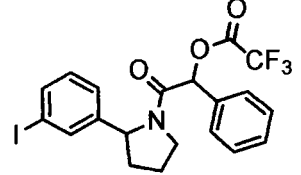
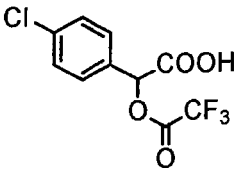
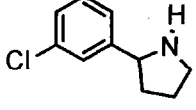
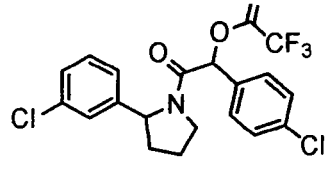
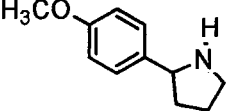
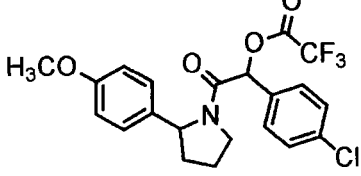
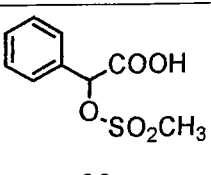
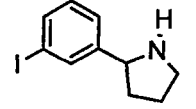
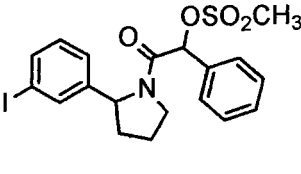
1.1.2 Condensation avec les phénylpyrrolidines

Le chlorure d'acide 21 sera formé par action du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle (schéma 19). Dans les deux cas, il ne sera pas isolé et sera utilisé sans purification dans l'étape de condensation. La réaction se déroule dans l'éther en présence de triéthylamine, à température ambiante.



R₁ = COCH₃, COCF₃, Ms, TBDMS.
 R₂ = H, TBDMS.

Schéma 19

Réactif	Réactif	Produit	N°	Rendement
 20a	 7a		22a	45%
	 7b		22b	48%
	 7c		22c	48%
	 7d		22d	42%
 20c	 7h		22e	23%
 20d	 7b		22f	12%
	 7d		22g	32%
 20e	 7h		22h	Echec

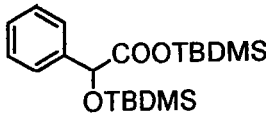
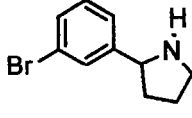
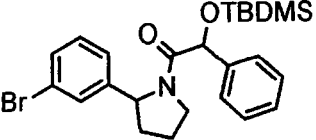
Réactif	Réactif	Produit	N°	Rendement
 <u>20f</u>	 <u>7f</u>		<u>22i</u>	Echec

Tableau 19

- Cette condensation réalisée avec l'acide mandélique protégé **20a** a donné de bons résultats compris entre 42 et 48%.
- Lorsque l'acide mandélique est protégé par un groupement trifluoroacétyle, les mêmes conditions réactionnelles qu'avec le groupement acétyle conduisent à la formation de nombreux produits. L'un semble cependant majoritaire. Nous procédons alors à une purification sur gel de silice pour l'isoler. Les analyses RMN réalisées dans les deux heures suivant sa séparation sont inexploitable et montre que le produit est très instable et se dégrade rapidement. Les composés **22e-g** ne sont pas décrits dans la partie expérimentale. Ils ont été chacun purifiés rapidement par chromatographie sur gel de silice (les rendements donnés correspondent à la masse obtenue en sortie de colonne), puis engagés en totalité dans l'étape suivante de cyclisation sans procéder aux analyses classiques (RMN, IR, etc....)
- Le groupement méthanesulfonyle, qui avait été choisi pour être un meilleur groupe partant lors de l'étape suivante de cyclisation, a encore moins bien résisté aux conditions d'activation de la fonction acide puisqu'il nous a été impossible d'identifier ou d'isoler le produit attendu.
- Quand à l'essai réalisé avec l'acide mandélique protégé **20f**, pourtant décrit par Wiisner et Grudzinskas, il ne nous a pas permis d'obtenir le composé **22i**.

Remarque : l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés **22** révèle un dédoublement de tous les signaux. La présence de deux carbones asymétriques sur ces molécules laisse à supposer qu'il s'agisse des couples diastéréoisomériques qui ne sont pas distincts par chromatographie sur couche mince.

Pour exemple, les figures 4 et 5 montrent les spectres RMN obtenus sur le composé **22c**. On observe très nettement sur la figure 2, deux singulets à 6,04 et 5,49 ppm correspondants au CH benzylique de chacun des isomères, ainsi que les deux singulets à 2,13 et 2,03 ppm pour les groupements méthyles.

Cette particularité avait déjà été observée, mais moins nettement, sur les molécules **19a** et **19b** et se voit donc ainsi confirmée avec les produits **22**.

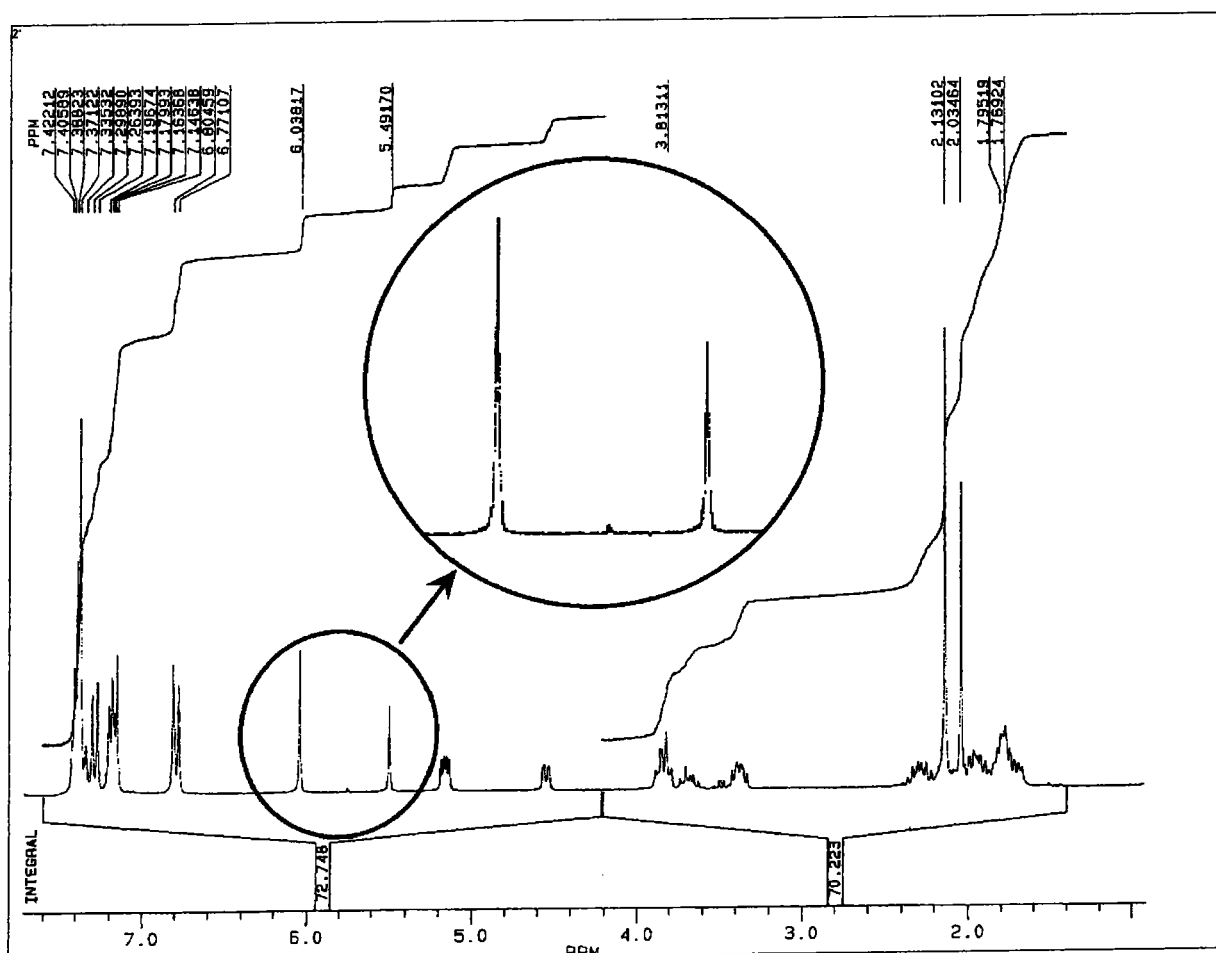


Figure 4

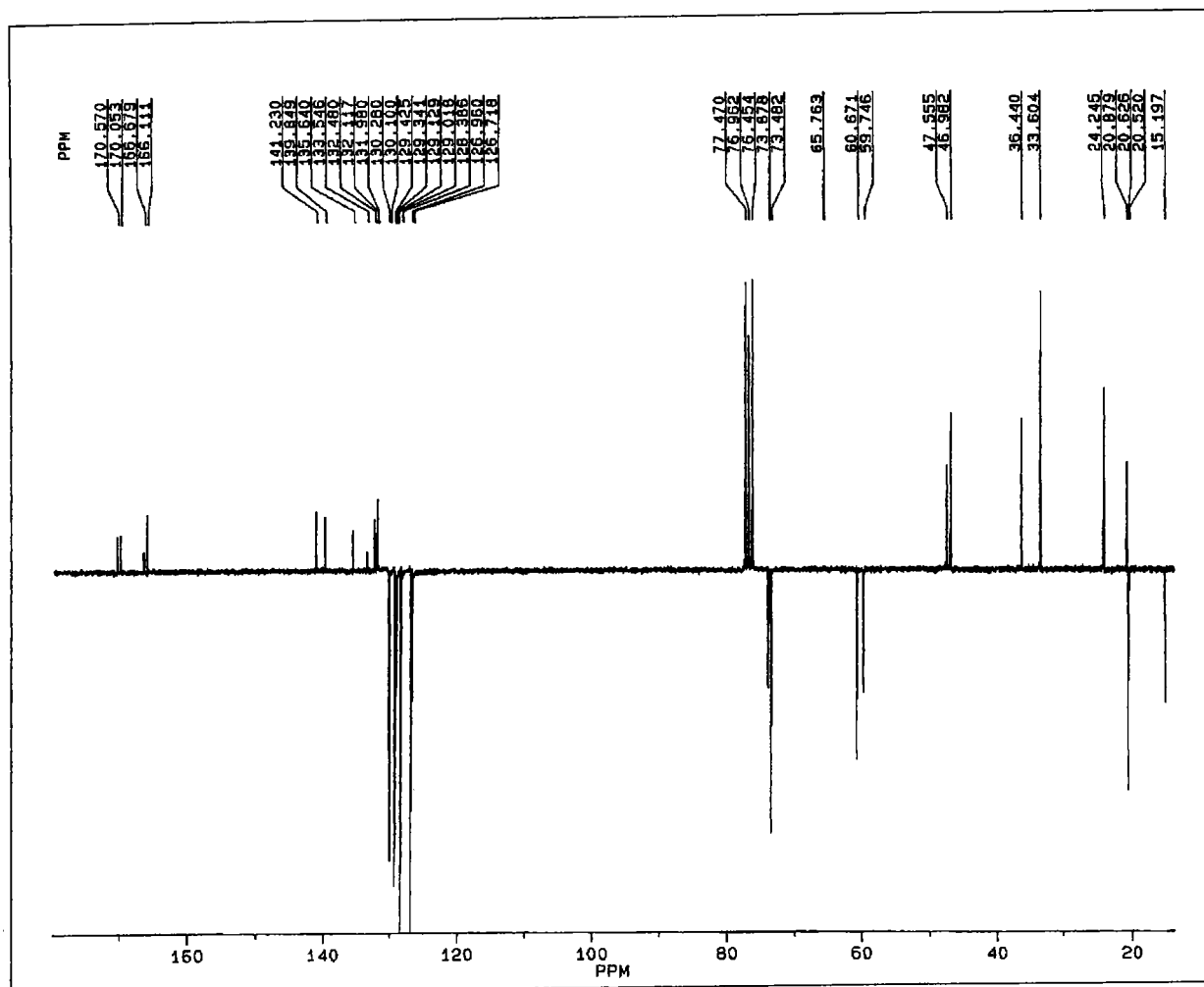


Figure 5

1.2 Cyclisation (formation du lactame 23)

Le mode opératoire de la publication de Maryanoff décrit l'emploi du PPA utilisé comme agent de cyclisation. Des essais peu concluants ($R \sim 5\%$) ainsi qu'une référence plus récente réalisant la cyclisation d'un composé de structure voisine en milieu acide (acide trifluoroacétique et acide sulfurique en quantité catalytique) nous ont incité à essayer ces conditions (schéma 20).

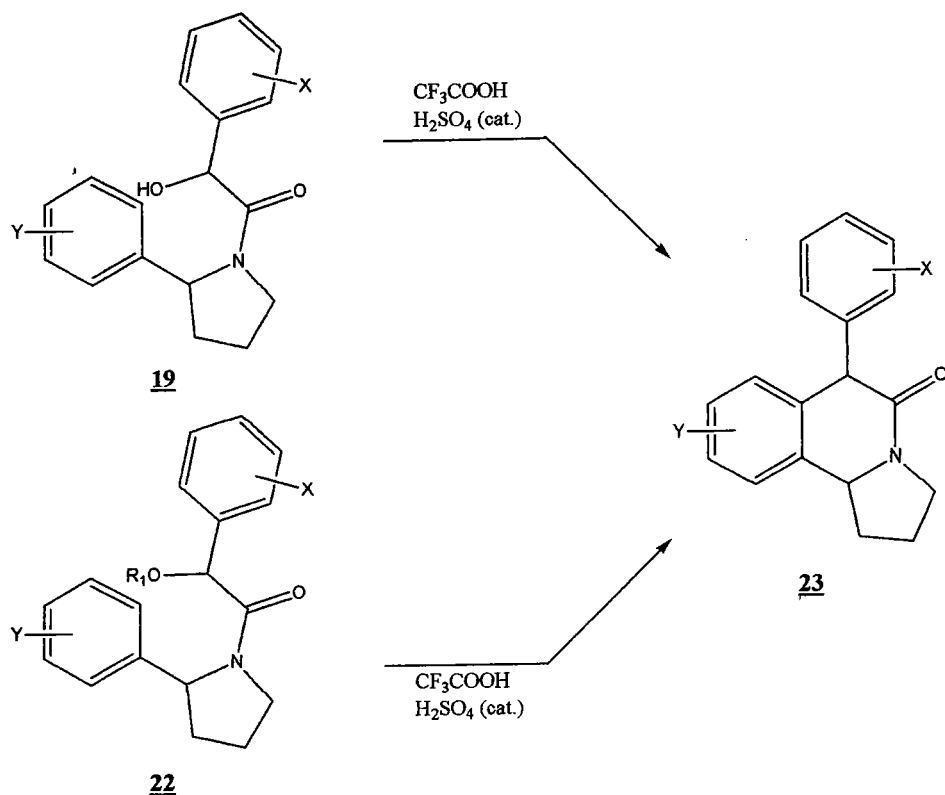


Schéma 20

Cette réaction, très rapide (1h au reflux) et formant peu de produits secondaires a donné de bons résultats sur les composés 19a et 19b, respectivement 21% et 60%.

R_1	N° du réactif	N° du produit	Rendement
H	<u>19a</u>	<u>23a</u>	21%
	<u>19b</u>	<u>23b</u>	60%
COCH ₃	<u>22a</u>	<u>23c</u>	44%
	<u>22b</u>	<u>23d</u>	48%
	<u>22c</u>	<u>23e</u>	28%
	<u>22d</u>	<u>23f</u>	10%
COCF ₃	<u>22e</u>	<u>23g</u>	20%
	<u>22f</u>	<u>23d</u>	18%
	<u>22g</u>	<u>23f</u>	15%

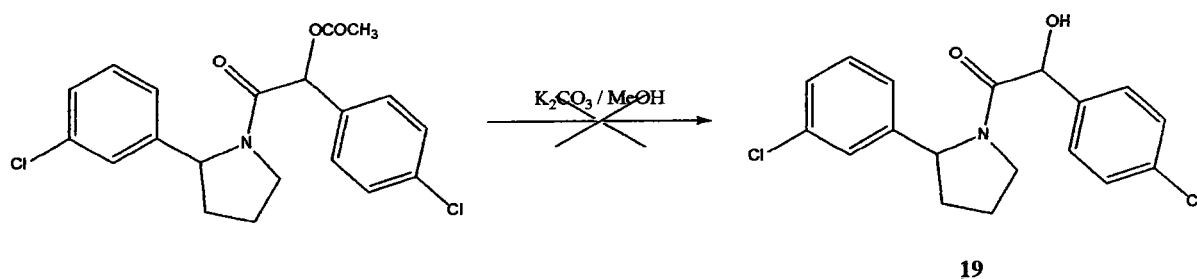
Tableau 20

Les composés **22a-d** possédant la fonction alcool protégée par un groupement acétyle se cyclisent dans le milieu acide pour conduire aux 6-phényl-2,3,6,10b-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléin-5-one **23c-f** avec des rendements compris entre 10% (premier essai réalisé selon ces conditions) et 48%.

Nous espérons améliorer ces résultats avec les composés **22e-g** grâce à l'utilisation du groupement trifluoroacétyle, meilleur groupe partant. Les rendements observés sont très décevants, car nettement inférieurs à ceux obtenus à partir des composés acétylés. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'instabilité observée précédemment des composés de départ.

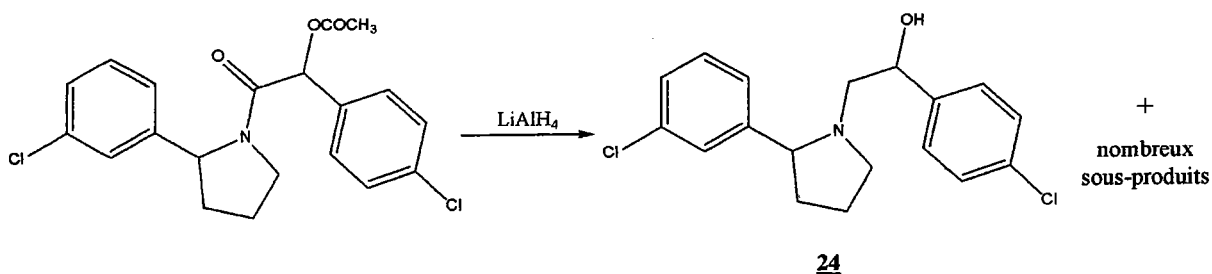
Les rendements de la cyclisation semblent toutefois légèrement supérieurs lorsqu'elle est effectuée sur les composés hydroxylés. Plusieurs choix s'offrent alors à nous pour optimiser cette cyclisation :

- La déprotection de l'alcool avant la cyclisation.



Les essais menés dans ce sens n'ont pas été concluants.

- La réduction du groupement $-OR_1$ à l'aide d'un hydrure ($LiAlH_4$ par exemple) qui provoquerait dans un même temps celle de l'amide, éliminant ainsi la dernière étape de la synthèse (réduction du lactame).



La réduction par LiAlH_4 a conduit à la formation de nombreux produits, parmi lesquels le composé attendu, mais avec un rendement relativement faible d'environ 13%. De plus, le composé **24** peut être facilement obtenu par ouverture de l'oxyde de styrène selon la deuxième voie envisagée par Maryanoff et étudiée dans le paragraphe 3.

L'analyse alors de cette première voie de synthèse révèle une très nette complication de la méthode empêchant d'accéder facilement aux hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines (protection de la fonction hydroxyle, activation de l'acide, condensation avec les phénylpyrrolidines, puis déprotection de l'alcool) et des rendements peu satisfaisants pour chacune de ces étapes. A ce stade de notre travail, nous avons choisi de nous orienter vers une nouvelle stratégie de synthèse.

La dernière étape de réduction du lactame **23** sera abordée dans le chapitre suivant.

2 Voie des acides benzoylformiques

Nous avons donc envisagé une autre possibilité pour préparer les α -hydroxylamides **19** en deux étapes au départ de l'acide benzoylformique⁴⁷ (schéma 21).

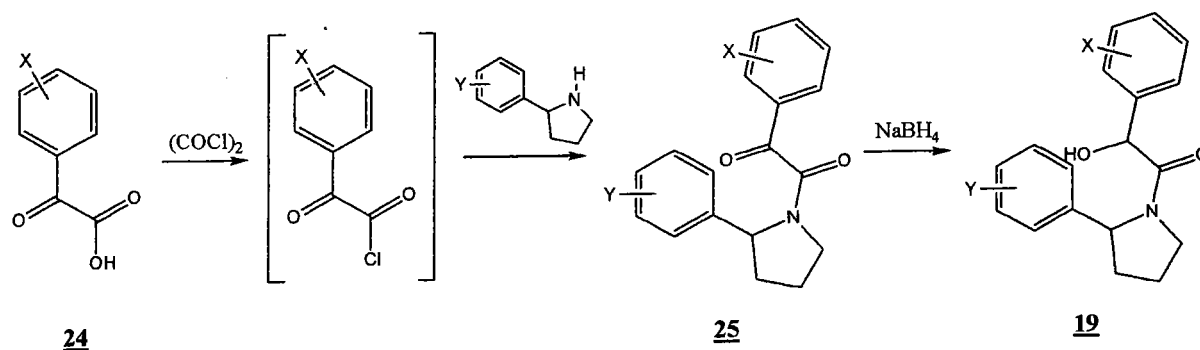


Schéma 21

Elle consiste en la formation du chlorure de l'acide benzoylformique correspondant par action du chlorure d'oxalyle, à sa condensation sur les phénylpyrrolidines, puis à la réduction sélective de la cétone, sans toucher à l'amide.

⁴⁷ J.R Scheffer, K. Wang, *Synthesis*, 2001, 8, 1253-1257.

2.1 Préparation des acides benzoylformiques 24

Certains acides benzoylformiques sont commerciaux. Les autres ont été préparés de la manière indiquée sur le schéma 22.

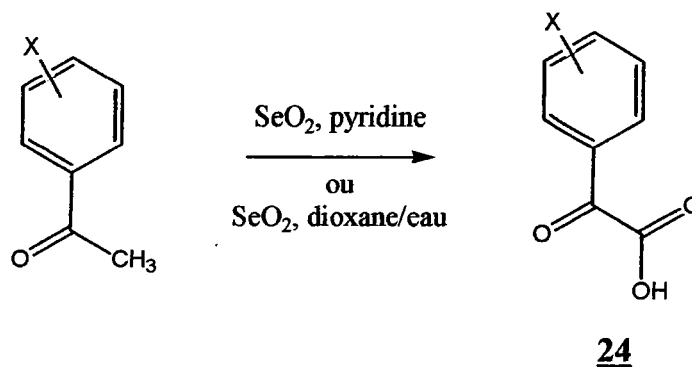


Schéma 22

L'emploi de l'oxyde de sélénium et de la pyridine provient de la publication de Scheffer et Wang. Dans *Organic Reactions*⁴⁸, c'est l'utilisation de l'oxyde de sélénium dans un mélange dioxane/eau qui est proposé.

Des essais ont montré que les deux méthodes conduisaient efficacement aux produits avec des rendements similaires (tableau 21) sans grandes difficultés, sous condition de mettre un excès d'oxyde de sélénium afin de poursuivre l'oxydation jusqu'à l'acide sans s'arrêter à l'aldéhyde.

Substituant X	N°	SeO ₂ - pyridine	SeO ₂ - dioxane/eau
4-Cl	<u>24a</u>	71,4%	72%
3-OCH ₃	<u>24b</u>	-	68%

Tableau 21

Le mécanisme réactionnel de l'oxydation des cétones et aldéhydes par le dioxyde de sélénium a été proposé par Sharpless⁴⁹ comme décrit sur le schéma 23.

⁴⁸ N. Rabjohn, *Organic Reactions*, Coll. Vol. 5, ed. Wiley, 346.

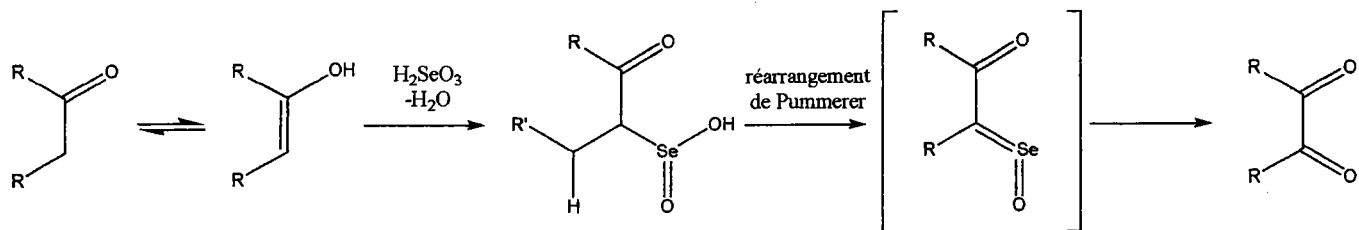


Schéma 23

2.2 Condensation de l'acide benzoylformique 24 et de la phénylpyrrolidine 7

Après formation du chlorure d'acide au moyen du chlorure d'oxalyde à -5°C pendant 2 heures, la phénylpyrrolidine est introduite dans le milieu. Une agitation prolongée à température ambiante suivie d'un lavage acido-basique pour éliminer les réactifs qui n'ont pas réagi permet d'accéder au céto-amide 25 ciblé avec de bons rendements (tableau 22).

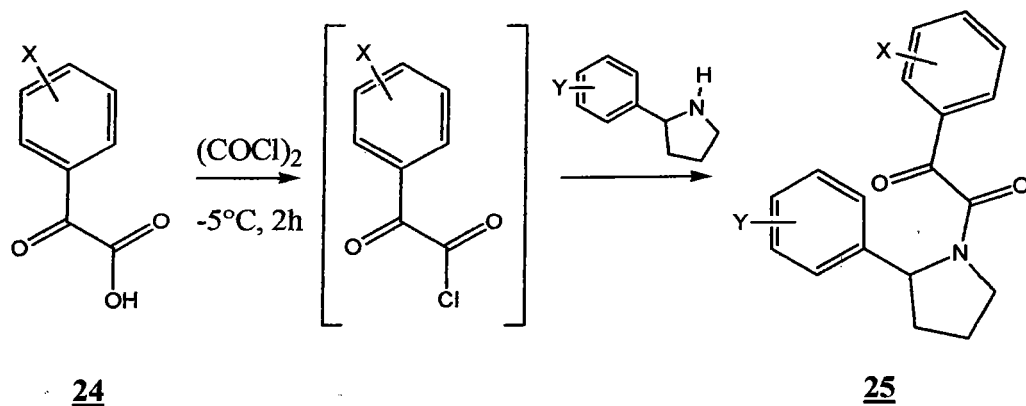


Schéma 24

Lors des essais réalisés, nous observons la formation de deux produits distincts sur chromatographie sur couche mince, mais dont les R_f restent très proches quel que soit le solvant d'éluion choisi. Toutes les tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ont invariablement échoué et ne nous ont pas permis de séparer les deux taches qui sortaient inmanquablement ensemble.

⁴⁹ K. B. Sharpless, K. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 300.

Quatre isomères conformationnels peuvent être envisagés comme résumé sur la figure 6, mais nous constatons que l'encombrement stérique dû au noyau aromatique en défavorise deux. Finalement, seuls les deux conformères possédant les CO en s-trans l'un par rapport à l'autre semblent favorisés et pouvoir coexister.

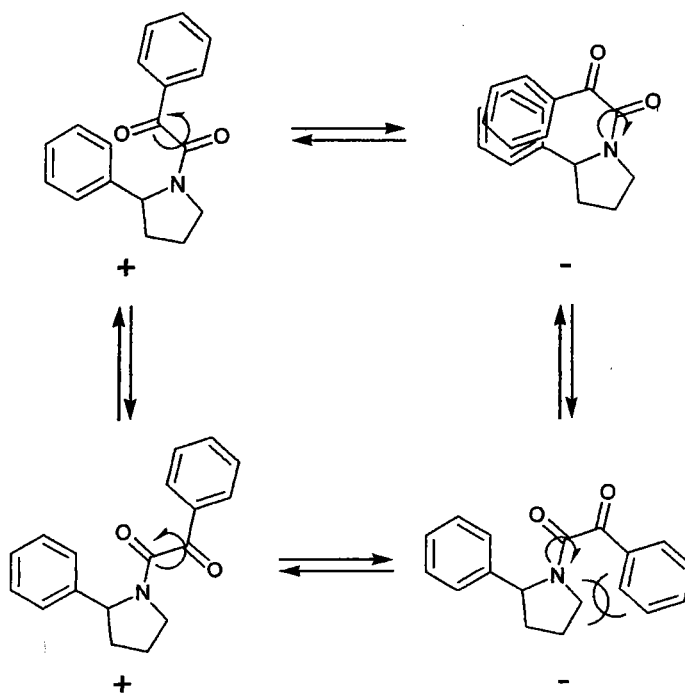


Figure 6

Les rendements figurant dans le tableau 22 ont été calculés sur la masse totale engageant les deux produits.

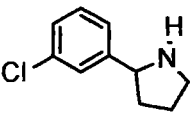
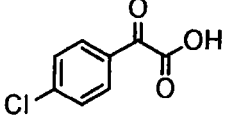
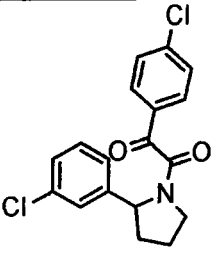
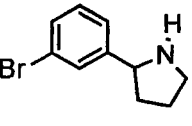
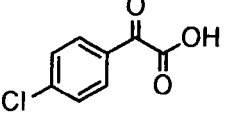
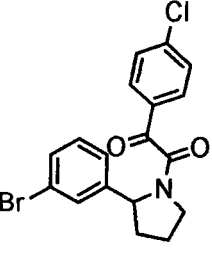
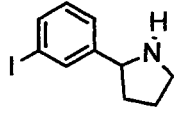
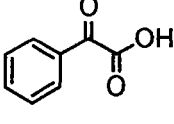
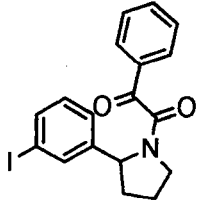
Réactif	Réactif	Produit	N°	Rendement
 7b	 24a		25/26 a	50%
 7f	 24a		25/26 b	72%
 7h	 commercial		25/26 c	41%

Tableau 22

Dans l'incapacité d'isoler chaque forme séparément avec les moyens dont nous disposions, nous avons réalisé la réduction sélective de la cétone sur le mélange **25/26**.

2.3 Réduction (formation de l' α -hydroxylamide **19**)

La réduction avec le borohydure de sodium est réalisée à reflux de l'éthanol pendant 5 heures. Le suivi par chromatographie sur couche mince montre la disparition simultanée des deux spots observés précédemment au profit d'une tache unique et majoritaire. L' α -hydroxylamide **19** (schéma 25) est isolé avec de bons rendements avoisinant les 50% (tableau 23).

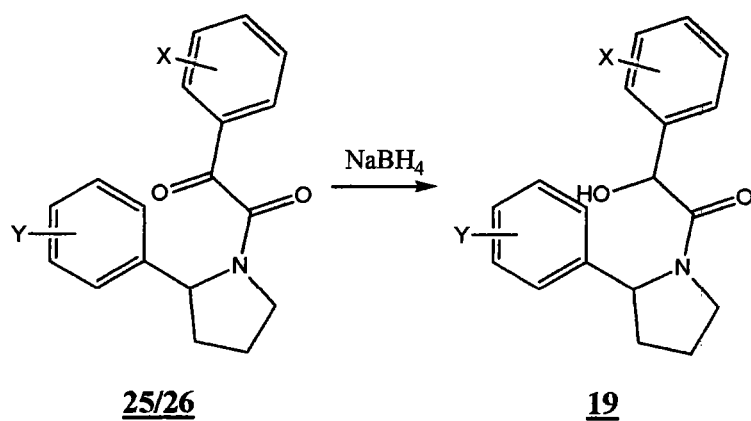


Schéma 25

Réactif	Produit	Rendement
<u>25/26 a</u>	<u>19c</u>	46%
<u>25/26 b</u>	<u>19d</u>	49%
<u>25/26 c</u>	<u>19e</u>	48%

Tableau 23

2.4 Cyclisation (formation du lactame **23**)

Nous avons utilisé les conditions mises au point précédemment pour la voie des acides mandéliques, à savoir, acide trifluoroacétique et acide sulfurique en quantité catalytique. Les essais ont été menés sur les molécules **19c-e** au reflux pendant une heure.

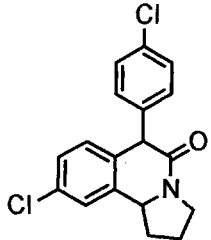
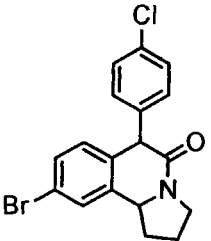
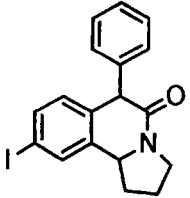
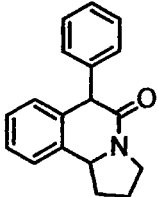
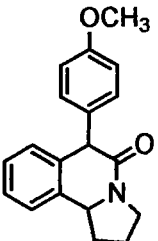
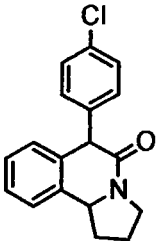
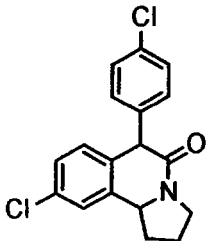
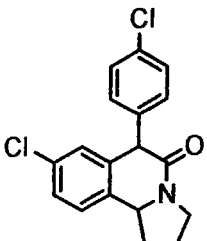
Réactif	Produit	N°	Rendement
19c		23d	15%
19d		23h	28,5%
19e		23g	10%

Tableau 24

2.5 Tableau récapitulatif des composés synthétisés selon les voies utilisées

		Rendement total au départ des acides mandéliques ou acides benzoylformiques	
		N°	
Voie des acides mandéliques			
	<u>23a</u>		5%
	<u>23b</u>		30%
Voie des acides mandéliques protégés			
	<u>23c</u>	COCH ₃	14%
	<u>23d</u>	COCH ₃	16%
		COCF ₃	1,3%
	<u>23e</u>	COCH ₃	10%

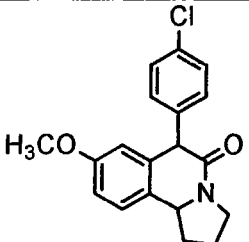
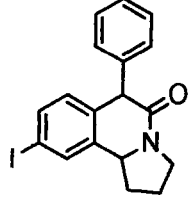
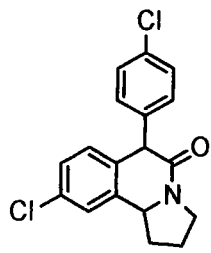
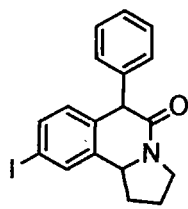
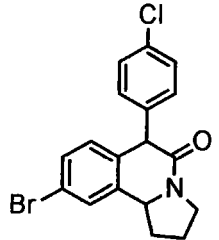
	<u>23f</u>	COCH ₃	7%
		COCF ₃	3%
	<u>23g</u>	COCF ₃	3%
Voie des acides benzoylformiques			
	<u>23d</u>		17%
	<u>23g</u>		14%
	<u>23h</u>		10%

Tableau 25

La voie des acides mandéliques donne des résultats trop aléatoires pour être réellement significatifs.

Les acides mandéliques protégés par une fonction acétyle donnent de bons résultats avec des rendements globaux allant de 7 à 16% sur les trois étapes (protection, condensation, cyclisation).

Les acides mandéliques protégés par une fonction trifluoroacétyle donnent des résultats médiocres de 1 à 3%. Ces résultats montrent que ce groupement est trop sensible pour jouer tout d'abord le rôle de protecteur de la fonction alcool, puis celui de bon groupe partant lors de la cyclisation.

La voie des acides benzoylformiques montre, quant à elle, une homogénéité dans les résultats, avec des rendements très satisfaisants de 10 à 17% sur les trois étapes (condensation, réduction, cyclisation).

2.6 Réduction du lactame **23** (formation des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines **1**)

Dans cette étape, il s'agit de réduire le lactame **23** en amine **1** (schéma 26). Plusieurs réducteurs sont envisageables dans ce cas, comme $\text{BH}_3\text{-THF}$, LiAlH_4 , $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3\text{...}$

La méthode utilisée par Maryanoff est la réduction par le complexe $\text{BH}_3\text{-THF}$.

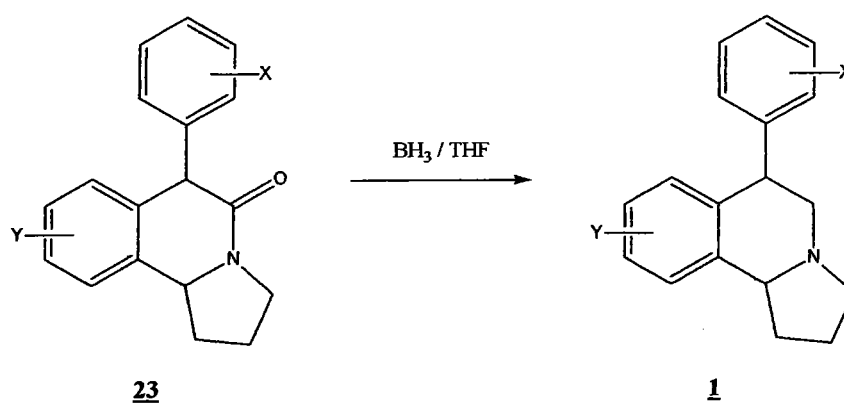


Schéma 26

Assez peu d'essais de réduction ont été réalisés sur les lactames **23**, car comme nous l'avons expliqué en introduction de ce chapitre et comme il sera expliqué plus en détail dans un paragraphe suivant, elles étaient transformées en plusieurs étapes par Maryanoff afin d'orienter la synthèse vers le composé stéréochimiquement intéressant.

Nous avons néanmoins réalisé quelques essais de réduction.

Sur un premier essai, nous avons préparé le complexe $\text{BH}_3\text{-THF}$ in situ en faisant réagir du borohydrure de sodium avec de l'iode dans du THF sous atmosphère inerte à 0°C . Puis, nous ajoutons le lactame **23b** et portons le mélange réactionnel à reflux pendant une nuit. Les

analyses par RMN ^1H et ^{13}C réalisées sur le produit de cette réaction se sont révélées être très différentes des spectres des isoquinoléines 1 isolées par la voie des oxydes de styrène (voir paragraphe suivant). Il s'est donc avéré qu'il ne s'agissait pas de l'amine attendue. Les spectres de masse infra-rouge ont alors montré que nous avons isolé le composé 27 (figure 7) avec un rendement de 49%.

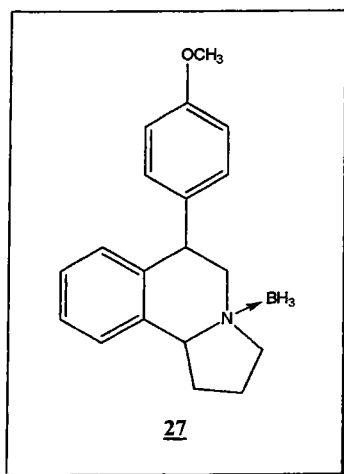


Figure 7

Nous avons par la suite réalisé la réduction des lactames 23 avec le complexe $\text{BH}_3\text{-THF}$ (commercial). Nous n'avons alors jamais plus observé la complexation de l'amine par BH_3 . Les rendements obtenus sont regroupés dans le tableau 26.

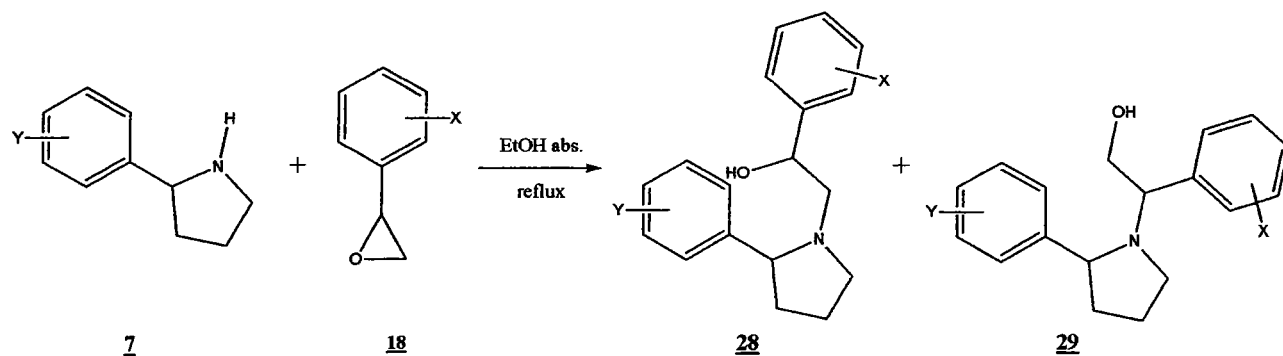
Réactif	Produit	N°	Rendement
<u>23a</u>		<u>1a</u>	53%
<u>23g</u>		<u>1e</u>	55%

Tableau 26

3 Voie des oxydes de styrène


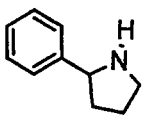
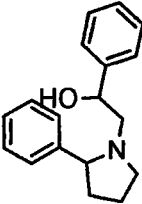
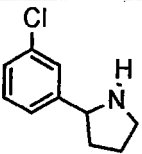
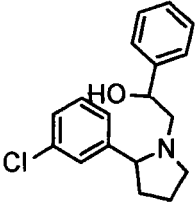
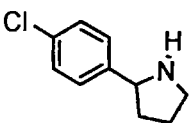
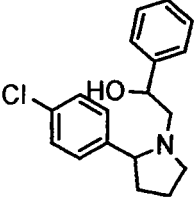
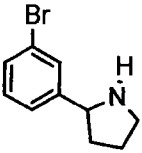
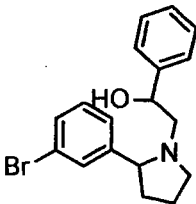
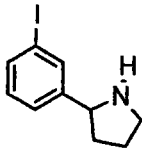
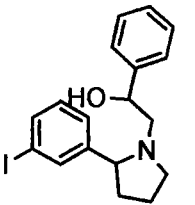
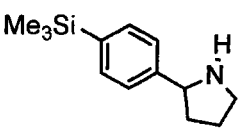
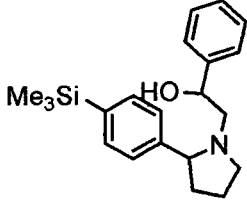
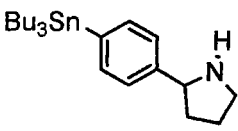
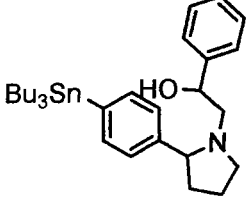
3.1 Condensation de l'oxyde de styrène 18 et de la phénylpyrrolidine 7

Cette réaction très simple s'effectue en mélangeant la phénylpyrrolidine 7 avec l'oxyde de styrène 18 au reflux de l'éthanol pendant 3 heures. Après un retour à température ambiante, on réalise un traitement classique (extractions/lavages).



On observe la formation de deux produits 28 et 29 provenant des deux ouvertures possibles de l'oxyde de styrène avec un ratio 1,5/1 quasiment toujours respecté quels que soit X et Y, calculé en fonction des intégrations des signaux caractéristiques en RMN du proton.

Leur isolement s'est avéré assez délicat car ils se séparent difficilement par chromatographie sur gel de silice. Nous avons néanmoins réussi à les purifier dans presque tous les cas et avons obtenu d'assez bons rendements compris entre 30 et 75%, excepté pour le composé 28g qui s'est semble-t-il dégradé sur la silice.

Réactif	Réactif	Produit	N°	Rendement
 commercial	 7a	 28a		62%
	 7b	 28b		75%
	 7c	 28c		38%
	 7f	 28d		42%
	 7h	 28e		68%
	 7	 28f		33%
	 7	 28g		4%

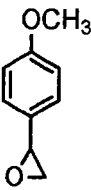
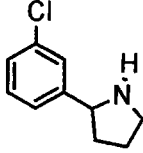
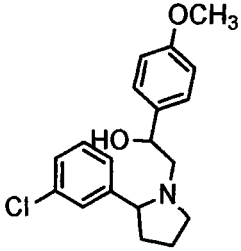
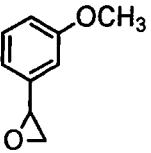
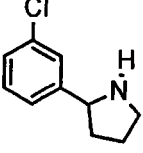
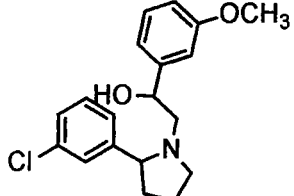
Réactif	Réactif	Produit	N°	Rendement
	 7b		28h	41%
	 7b		28i	30%

Tableau 26

3.2 Cyclisation (formation des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines 1)

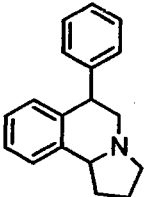
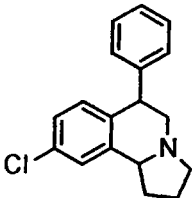
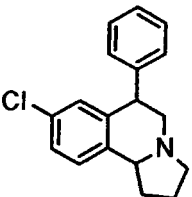
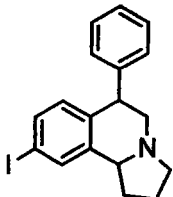
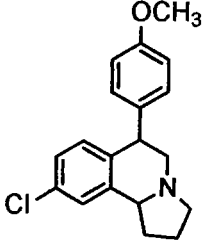
La cyclisation des composés **28** s'effectue de manière similaire à celle des lactames **19** ou **22**. Nous obtenons les résultats résumés dans le tableau 27.

Réactif	Produit	Rendement
28a	1a	49%
28b	1b	30%
28c	1c	38%
28d	1d	-
28e	1e	57%
28f	1f	protodésilylé
28g	1g	protodéstannylé
28h	1h	33%
28i	1i	-

Tableau 27

Remarque : Comme nous nous y attendions, les composés **28f** et **28g**, en milieu très acide ont subi en même temps que la cyclisation, une protodésilylation et protodéstannylation. Nous avons donc récupéré le composé **1a** dans les deux cas.

3.3 Tableau récapitulatif des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines synthétisées selon la voie des oxydes de styrène

	N°	Rendement total au départ des oxydes de styrène
	1a	30%
	1b	22%
	1c	14%
	1e	39%
	1h	14%

En résumé, cette méthode est idéale pour la préparation des hexahydropyrrolo[2,1-*a*] isoquinoléines. Elle présente l'avantage de ne comporter que deux étapes, et de fournir les molécules attendues avec de très bons rendements.

La stéréochimie de ces molécules sera abordée ultérieurement dans ce mémoire, mais nous allons tout d'abord nous intéresser à l'introduction régiospécifique de l'atome d'iode.

4 Introduction de l'atome d'iode

Tout au long de notre stratégie de synthèse, nous avons à l'esprit la préparation :

- D'hexahydropyrroloisoquinoléines iodés comme composés de référence. Elles seront synthétisées au départ de l'iodophénylpyrroline préparée avec de bons rendements comme vu au paragraphe 1.2.3 (chapitre 1), tableau 8.
- D'hexahydropyrroloisoquinoléines possédant un nucléofuge en position *ad hoc* pouvant être remplacé au final par l'iode radioactif.

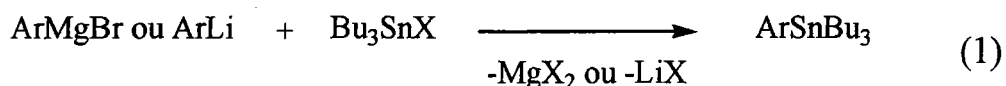
Les méthodes de marquage avec de l'iode radioactif qui impliquent soit un échange d'iode soit une réaction électrophile de composés aromatiques activés conduisent souvent à des produits ayant une faible activité spécifique. En revanche, l'iodométallation est une excellente méthode pour incorporer stéréospécifiquement de l'iode sur des positions métaboliques stables *in vivo* et former des radioligands ayant une très forte activité spécifique⁵⁰. Au choix, s'offraient à nous des iodations via des organoboranes, des organostannanes ou des organothallates. Nous nous sommes orientés vers la préparation d'organostannanes.

Préparation des organostannanes

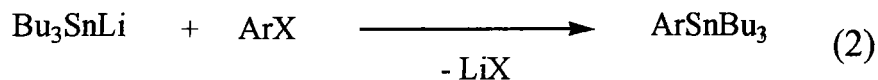
De nombreuses méthodes d'accès aux dérivés stanniques sont proposées dans la littérature :

- Par réaction d'un organométallique (lithien ou magnésien) avec un halogénure de triorganostannane (équation 1).

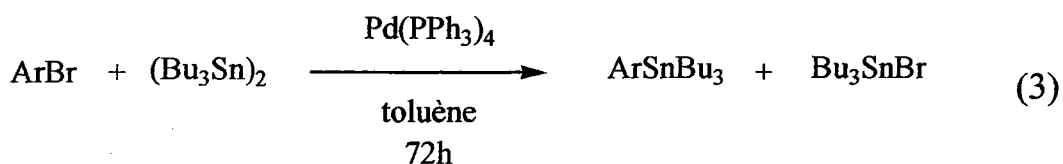
⁵⁰ M.M Goodman, G.W. Kabalka, X. Meng, R.N. Waterhouse, F.F. Jr Knapp, D.P.C. Longford, *Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds* (Ed. Elsevier), 1992, 353-358.



- Par réaction d'un organolithien de type Bu_3SnLi avec un halogénure d'aryle (équation 2).



- Par réaction de l'hexabutyldiétain avec l'iodure ou le bromure d'aryle correspondant, en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (équation 3). Cette méthode convient particulièrement aux arylstannanes portant des groupements fonctionnels sensibles aux attaques nucléophiles ($-\text{NO}_2$, $-\text{COR}$, $-\text{CN}\dots$)



Nous avons pu constater que les molécules possédant un groupement $-\text{SnBu}_3$ avant l'étape de cyclisation subissaient une protodéstannylation systématique au cours de celle-ci comme indiqué sur le schéma 28.

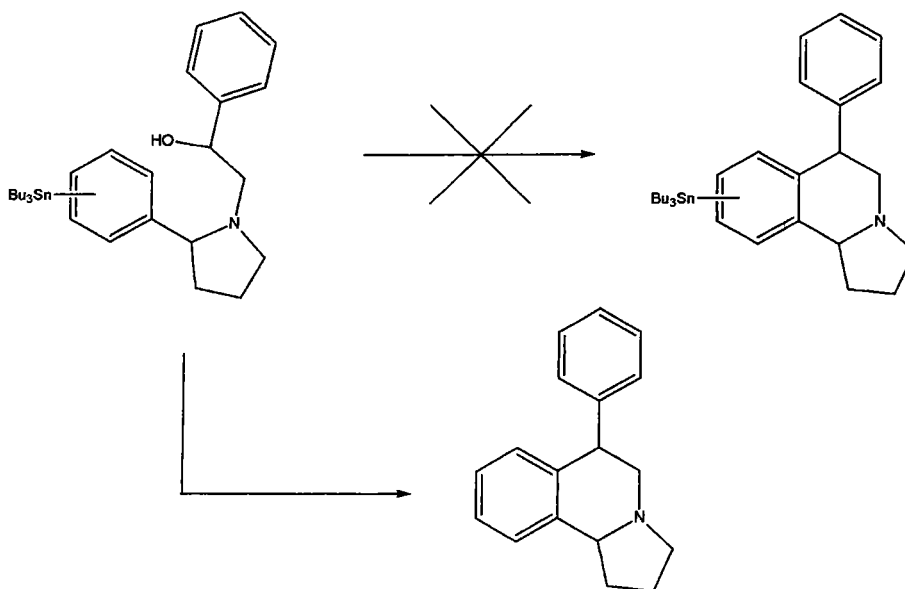


Schéma 28

Cette protodéstannylation ayant lieu au cours de la dernière étape de notre voie de synthèse, il semblait inutile de préparer des réactifs possédant ce groupement. Nous avons alors comme seule possibilité d'effectuer le remplacement de l'halogène par $-\text{SnBu}_3$ sur les hexahydropyrroloisoquinoléines finales. Néanmoins, nous avons choisi de mettre au point le protocole de stannylation sur les phénylpyrrolines avant de l'appliquer aux hexahydropyrroloisoquinoléines halogénées obtenues.

Pour cela, nous avons exploré plusieurs méthodes d'introduction d'un groupement stannylé. Les résultats de nos recherches sont rassemblés dans le tableau 28.

Après plusieurs essais, nous avons obtenu les 3- et 4-tributylstannylphénylpyrrolines par action du butyllithium à -78°C sur le précurseur bromé ou chloré puis par ajout du chlorure de tributylétain toujours à -78°C ⁵¹.

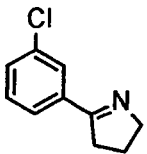

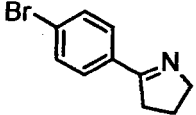
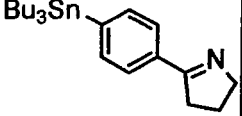
Réactifs	Produits	N°	Conditions	Rendement
		2l	NaSnBu_3	Echec
			BuLi , -78°C , 1h Bu_3SnCl , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{T.A.}$, 2h	50%
		2k	Mg Bu_3SnCl	Le magnésien ne se forme pas.
			$(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Echec
			BuLi , -78°C , 1h Bu_3SnCl , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{T.A.}$, 2h	46%

Tableau 28

Il nous faut désormais appliquer le protocole de stannylation mis au point sur les phénylpyrrolines aux hexahydropyrroloisoquinoléines halogénées obtenues, puis procéder à son remplacement par l'iode radioactif lors d'une dernière étape de synthèse comme présenté dans le schéma 29.

⁵¹ O. Henze, U. Lehmann, A.D. Schlüter, *Synthesis*, 1999, 683-687.

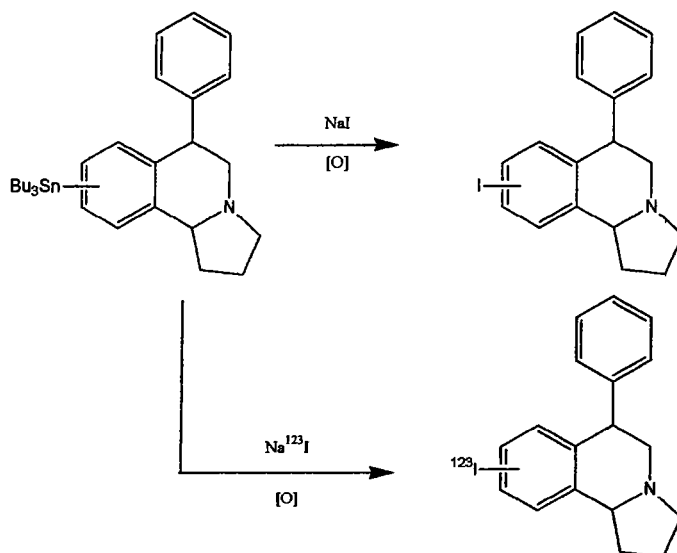


Schéma 29

Plusieurs essais menés sur le composé **1c** par action du butyllithium à -78°C suivi de l'ajout du chlorure de tributylétain à -78°C n'ont pas conduit au dérivé stannylé souhaité (schéma 30).

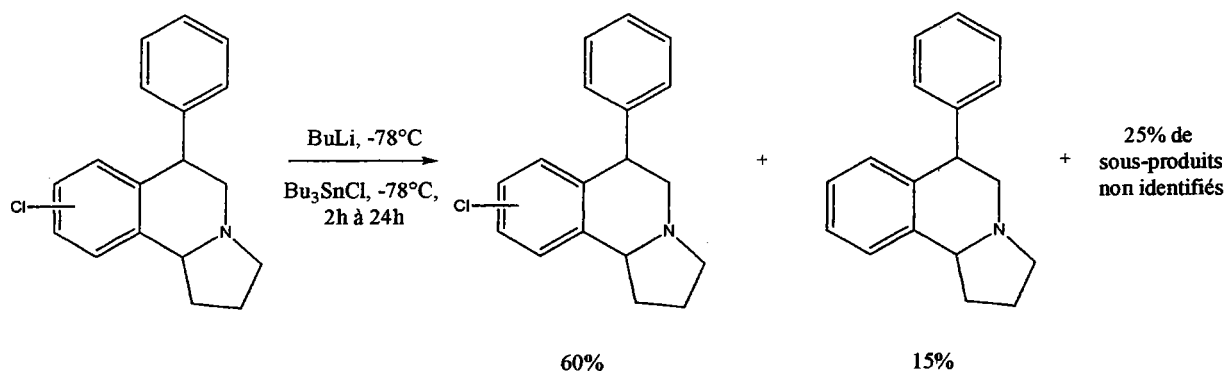


Schéma 30

On récupère majoritairement le produit de départ n'ayant pas réagi, 15% du composé sans chlore et 25% de composés qui n'ont pas été identifiés.

L'échange d'un atome de brome pourrait s'avérer plus concluant, mais cette solution n'a pu être testée pour l'instant par manque de substrat. Des essais dans ce sens seront conduits prochainement.

5 Stéréochimie des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines

5.1 Isolement et identification des deux couples diastéréoisomériques

5.1.1 Isolement de deux composés différents

Comme nous venons de le voir, la voie synthétique des oxydes de styrène nous permet d'obtenir les hexahydropyrroloisoquinoléines relativement facilement. Elle possède aussi l'avantage de permettre la préparation des quantités assez importantes de produit (plusieurs dizaines de grammes).

Lors de premiers essais réalisés sans nous préoccuper de stéréochimie sur le composé **1c**, nous avons isolé un solide incolore caractérisé par un point de fusion de 96°C. Nous pensions alors qu'il s'agissait du mélange des quatre stéréoisomères (figure 8).

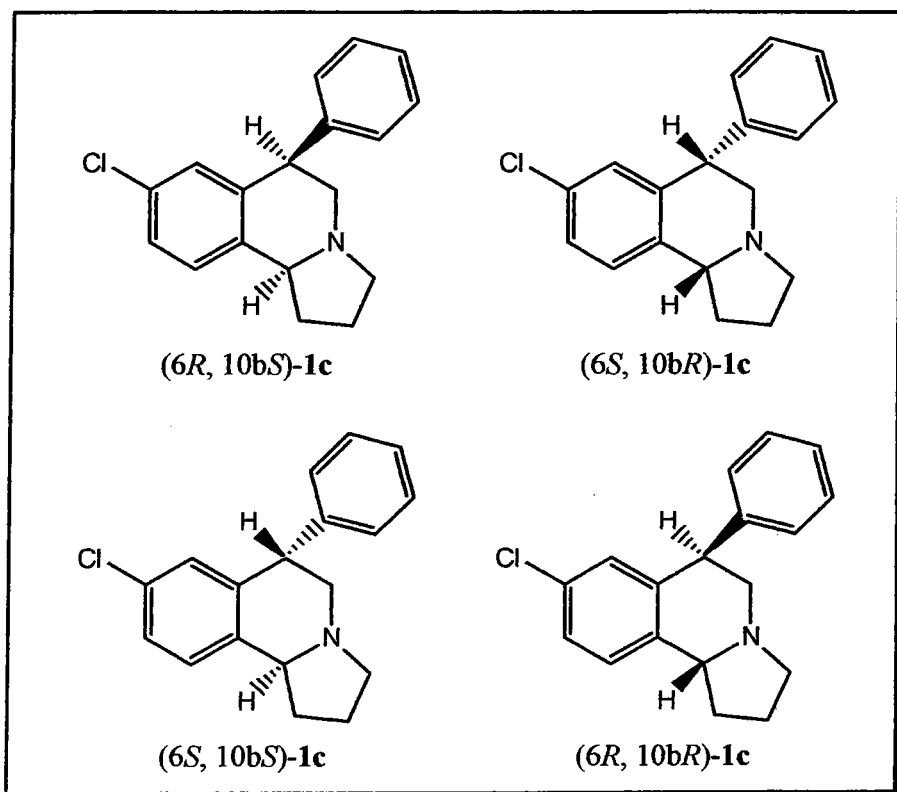


Figure 8

Or les premières analyses, notamment les RMN ^1H et ^{13}C ne montrent pas la présence de diastéréoisomères, car aucun pic ne semble être dédoublé. Nous avons alors passé ce produit sur plusieurs colonnes HPLC, et c'est le passage sur une colonne chiralcel OD* qui révéla qu'il s'agissait d'un mélange de deux énantiomères (figure 9) et non des quatre stéréoisomères attendus.

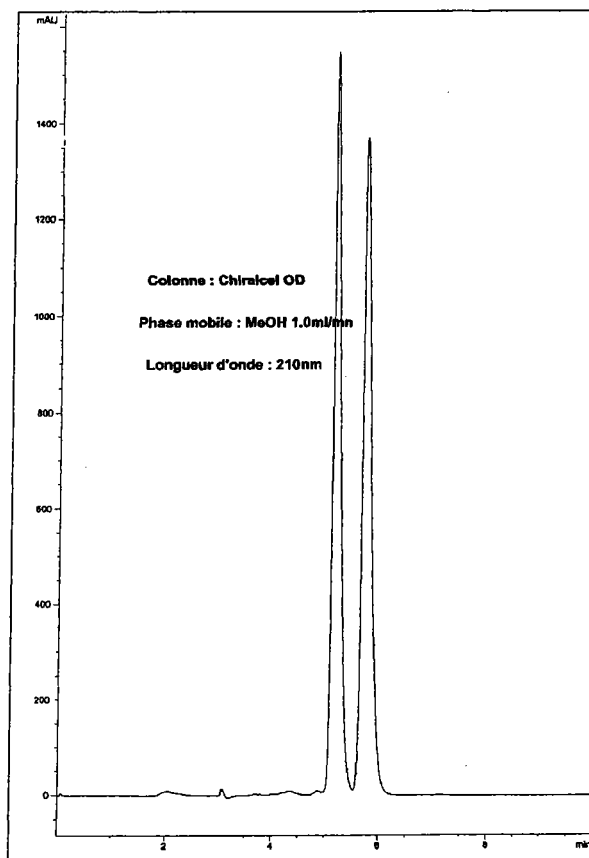


Figure 9

Cependant cette information ne nous permettait pas de savoir de quels diastéréoisomères il s'agissait. Dans la suite de l'exposé, nous appellerons ce couple d'énantiomères **I**.

* Je tiens à remercier M. Wierzbicki, de l'*Institut de recherches Servier*, qui a eu la gentillesse de procéder à quelques analyses sur ce composé.

Nous avons alors voulu réaliser un essai, sur le composé **1e**, avec de plus grandes quantités de produit, afin d'effectuer plusieurs purifications si nécessaire pour séparer les diastéréoisomères (figure 10).

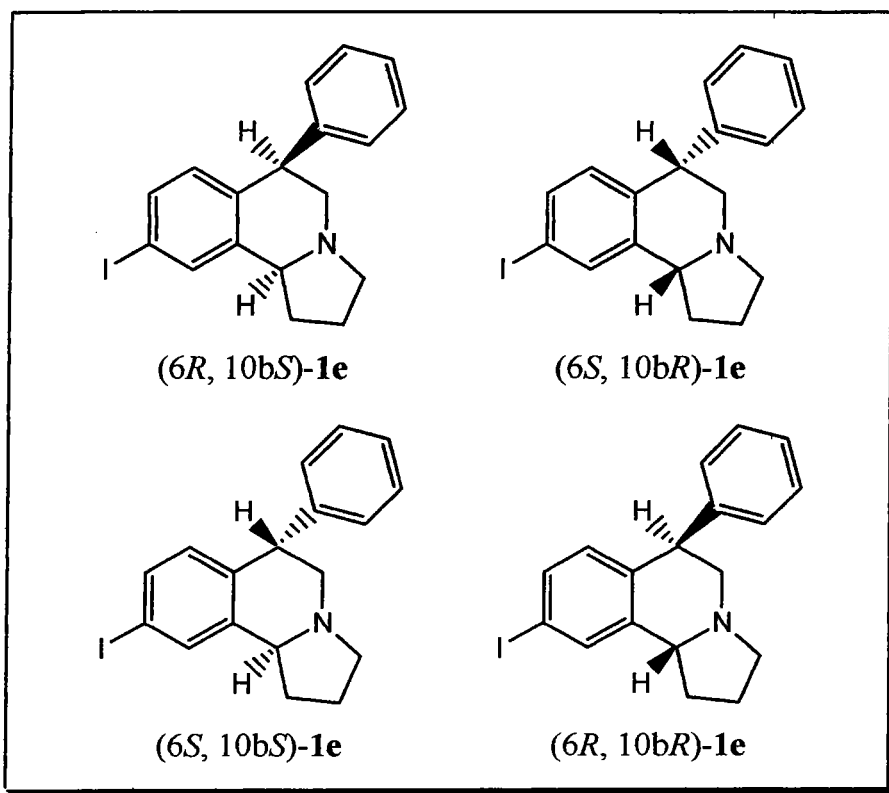
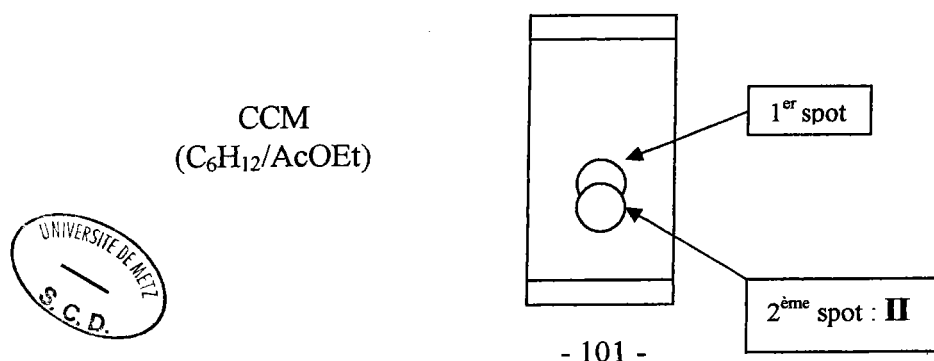
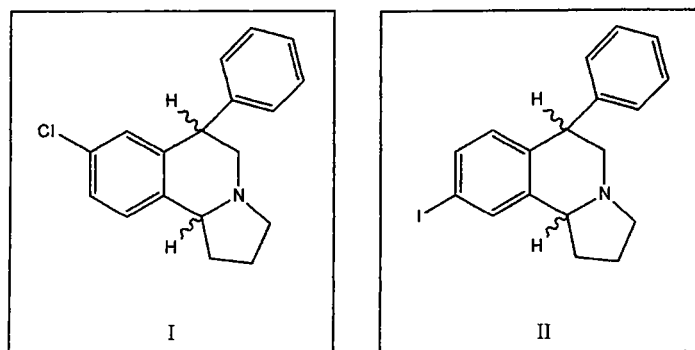


Figure 10

Et effectivement, des analyses (réalisées avec une solution très concentrée de **1e**) en chromatographie sur couche mince avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30) ont révélé la présence de deux produits ayant des R_f très proches (0,35 et 0,30). Nous avons donc réalisé sur un essai de 20 g de produit une longue purification sur gel de silice, et avons réussi à purifier totalement 690 mg de l'une des deux taches, notée désormais **II**.

L'autre tache n'a pu être isolé qu'en mélange avec la première.





Les analyses RMN ^1H effectuées sur **I** et **II** révèlent de nombreuses différences (figure 11), dont les plus importantes sont :

- ✓ Pour **I**, nous observons un massif vers 3,45 ppm intégrant pour 2H alors que pour **II**, vers 3,76 ppm le massif n'intègre que pour 1H.
- ✓ Pour **I**, on note la présence d'un triplet large à 2,63 ppm qui n'apparaît pas sur le spectre de **II**.

Ces différences nous ont amenés à penser qu'il pouvait s'agir de deux dérivés n'ayant pas la même configuration relative au niveau des C(6) et C(10b). Nous avons donc cherché à identifier les structures exactes des produits **I** et **II**.

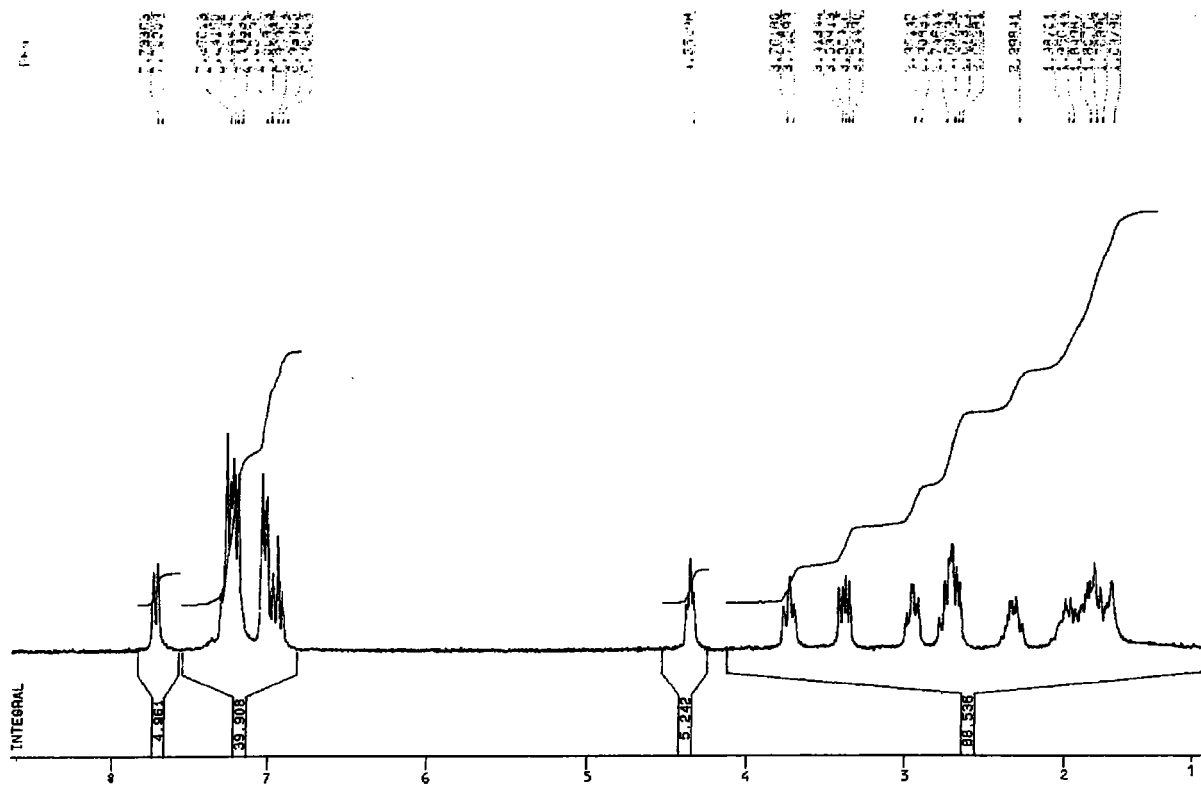
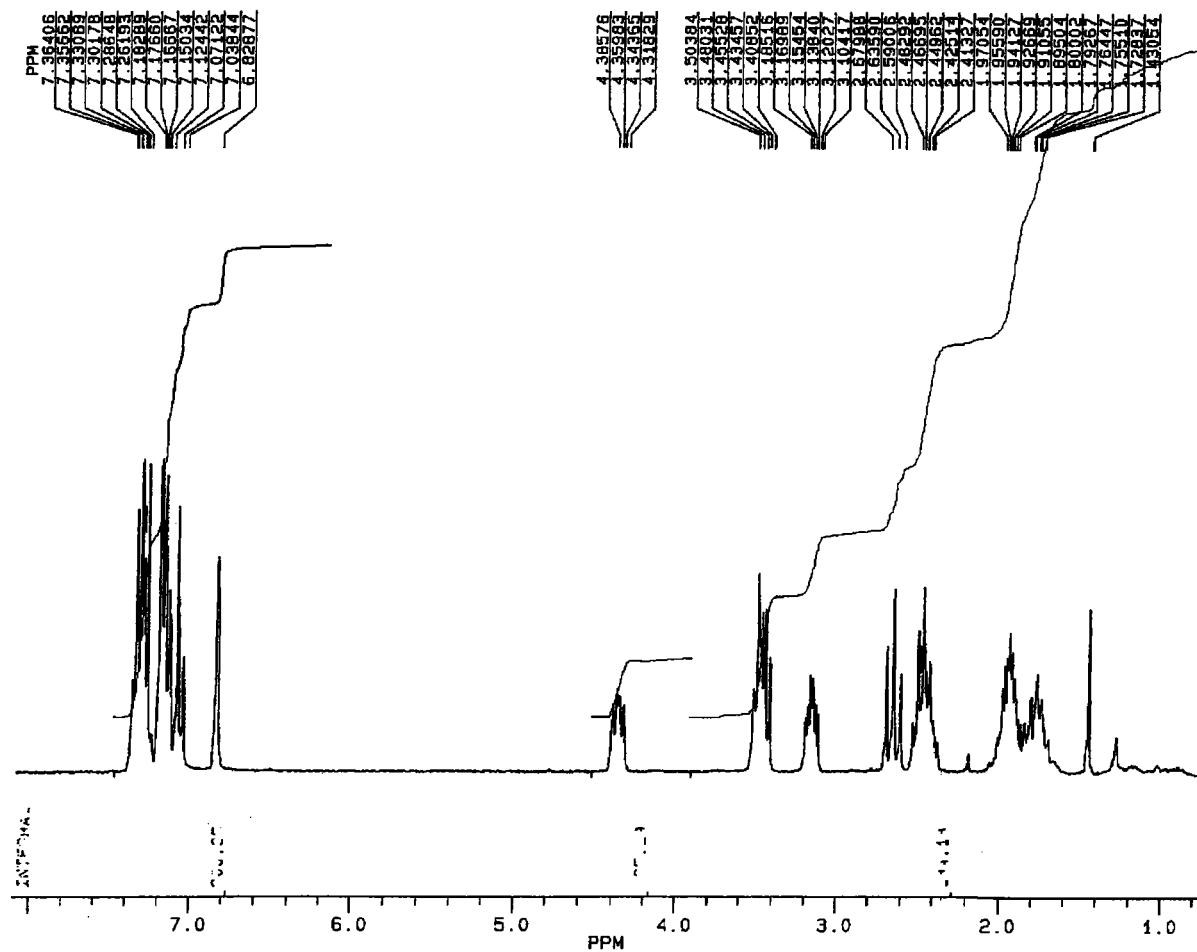


Figure 11

5.1.2 Identification des structures

a) Spectres infra rouge

Des travaux effectués sur les quinolizidines et les indolizidines (figure 12) ont montré que les molécules ayant une jonction de cycle trans possédaient des bandes d'absorption caractéristiques en infra rouge entre 2800 et 2700 cm^{-152} . Ces bandes d'absorption, appelées bandes de Bohlmann résultent de l'interaction spécifique de l'hydrogène axial, en α de l'azote, avec la paire d'électrons libres et des vibrations d'élongation produites par la liaison C-H. Les molécules ayant une jonction de cycle cis ne laissent pas apparaître de bandes de Bohlmann et ne peuvent donc pas être détectées par cette méthode.

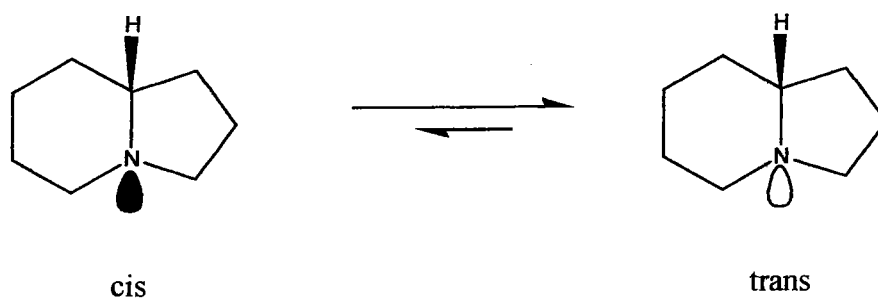


Figure 12

Nos deux composés pouvaient posséder une jonction de cycle cis (figure 13) :

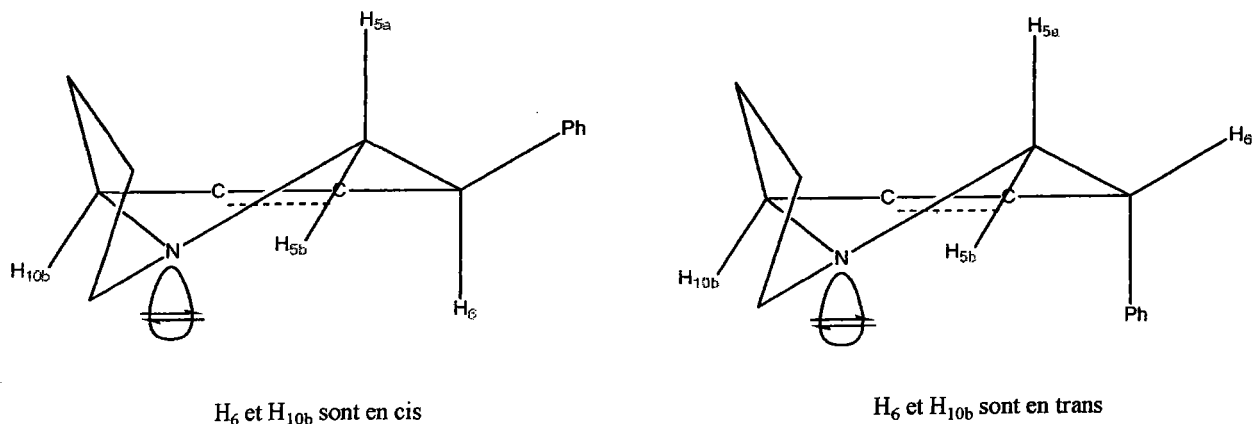


Figure 13

⁵² T.A. Crabb, R.F. Newton, D. Jackson, *Chem. Rev.*, 1971, 71, 109.

ou une jonction de cycle trans (figure 14) :

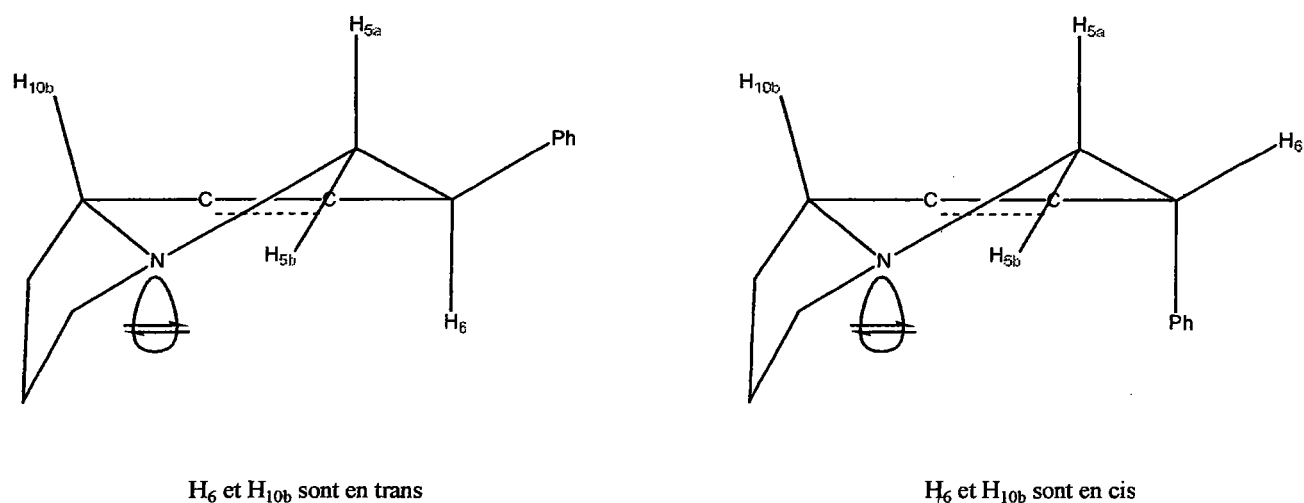


Figure 14

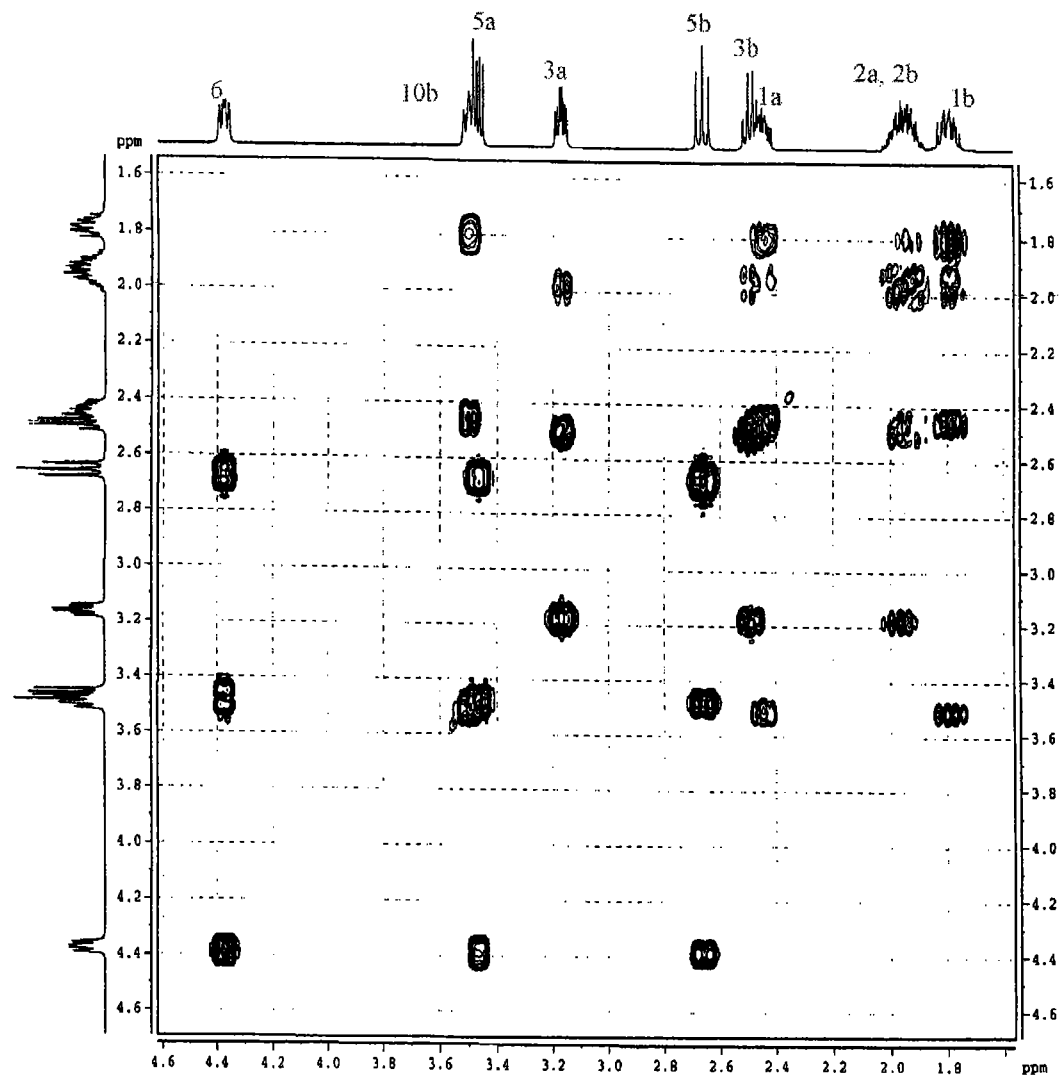
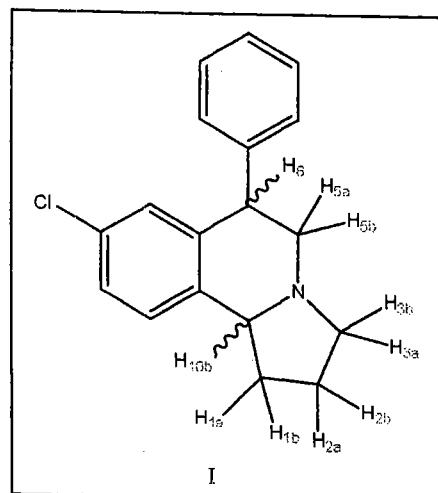
Pour connaître la conformation de nos molécules, nous avons réalisé les spectres infra rouge de **I** et **II**.

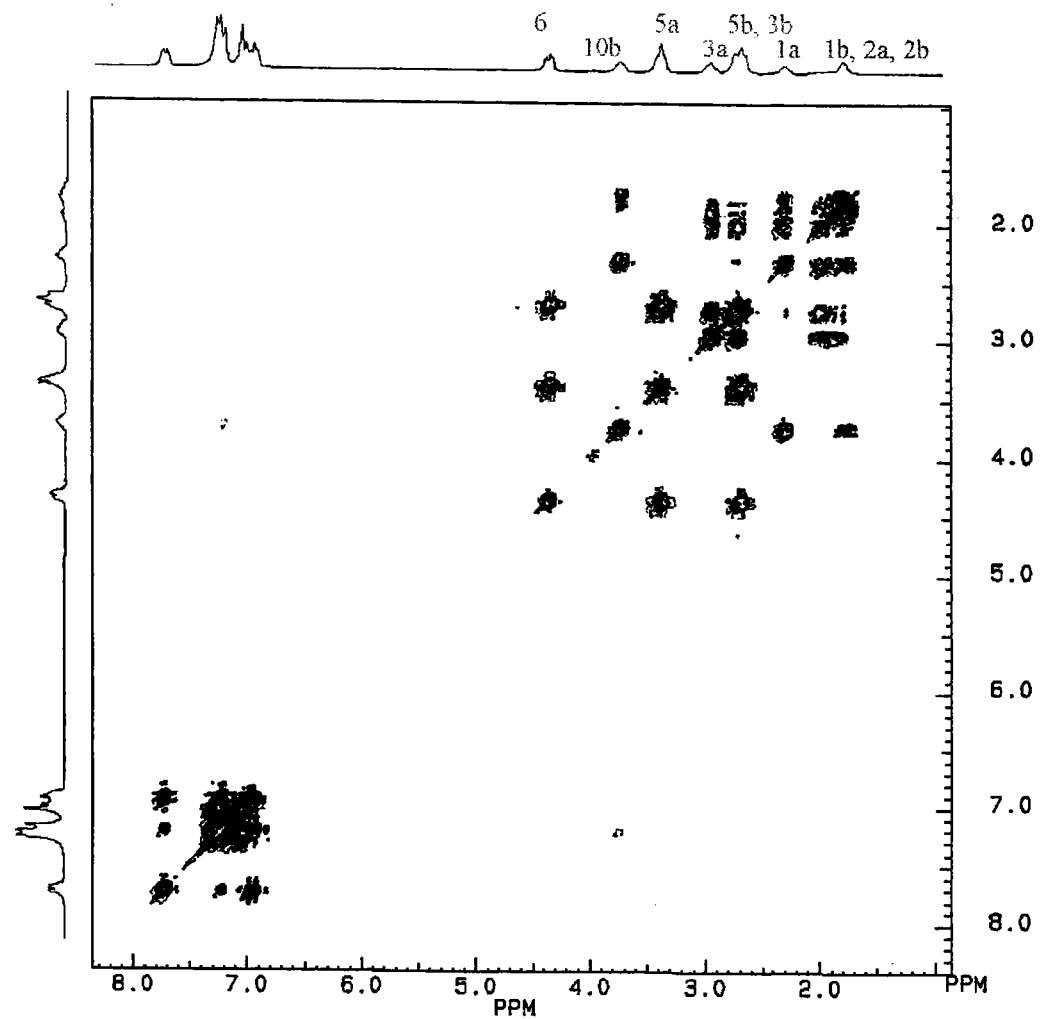
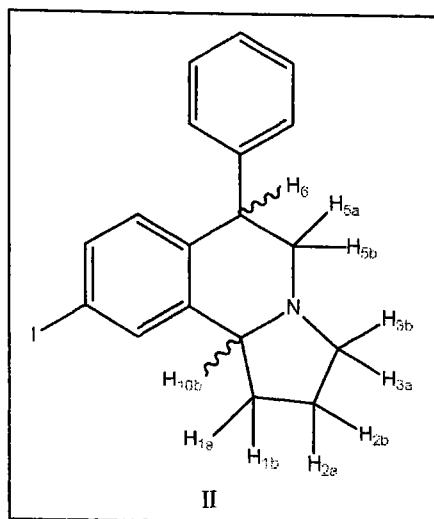
- ✓ Pour **I**, nous observons les bandes de Bohlmann à $2726,9$ et $2789,0$ cm^{-1} .
- ✓ Pour **II**, nous observons les bandes de Bohlmann à $2803,7$ et $2868,0$ cm^{-1} .

Nous pouvons donc affirmer que nos deux composés ont une jonction de cycle trans.

b) Spectres COSY

Nous avons ensuite procédé aux analyses des COSY de **I** et **II** pour attribuer chaque massif à chaque hydrogène sans aucune ambiguïté.

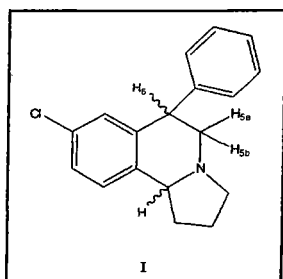




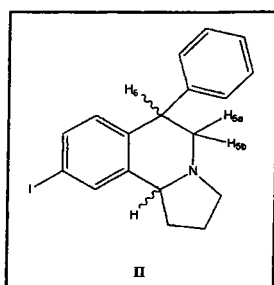
c) Constantes de couplages

Nous savons désormais que **I** et **II** possèdent une jonction de cycle trans et connaissons les déplacements chimiques correspondants à chaque hydrogène.

Nous allons maintenant comparer les constantes de couplage existant entre chaque hydrogène, et plus particulièrement celles entre H_6 et H_{5a} , et H_6 et H_{5b} .

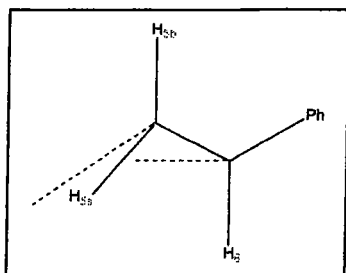


- ✓ Pour H_6 , dd, $J_{H_6H_{5a}} = 6,6$ Hz et $J_{H_6H_{5b}} = 11,2$ Hz
- ✓ Pour H_{5a} , dd, $J_{H_{5a}H_6} = 6,6$ Hz et $J_{H_{5a}H_{5b}} = 11,2$ Hz
- ✓ Pour H_{5b} , t, $J_{H_{5b}H_6} = 11,2$ Hz et $J_{H_{5b}H_{5a}} = 11,2$ Hz



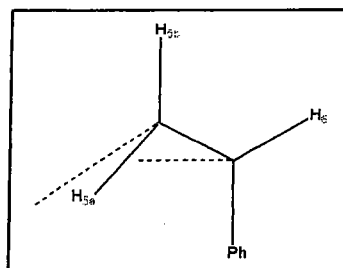
- ✓ Pour H_6 , t, $J_{H_6H_{5a}} = 6,0$ Hz et $J_{H_6H_{5b}} = 6,0$ Hz
- ✓ Pour H_{5a} , dd, $J_{H_{5a}H_6} = 6,0$ Hz et $J_{H_{5a}H_{5b}} = 11,2$ Hz
- ✓ Pour H_{5b} , dd, $J_{H_{5b}H_6} = 6,0$ Hz et $J_{H_{5b}H_{5a}} = 11,2$ Hz

D'après la loi de Karplus, $J=f(\varphi)^*$, soit :



$$\varphi(C-H_6, C-H_{5b}) = 180^\circ, J \sim 11 \text{ Hz}$$

$$\varphi(C-H_6, C-H_{5a}) = 30^\circ, J \sim 6 \text{ Hz}$$



$$\varphi(C-H_6, C-H_{5b}) = 30^\circ, J \sim 6 \text{ Hz}$$

$$\varphi(C-H_6, C-H_{5a}) = 30^\circ, J \sim 6 \text{ Hz}$$

* φ est l'angle formé entre les liaisons C- H_6 et C- H_{5a} ou C- H_6 et C- H_{5b}

Si l'on rapproche ces informations de la figure 12, nous pouvons affirmer que la molécule **I** possèdent les hydrogènes H_6 et H_{10b} en trans par observation des constantes de couplages entre H_6 et H_{5a} , H_{5b} ; ce qui correspond à l'isomère **cis** selon Maryanoff, et que la molécule **II** possèdent les hydrogènes H_6 et H_{10b} en cis, ce qui correspond à l'isomère **trans** toujours selon Maryanoff (figure 15).

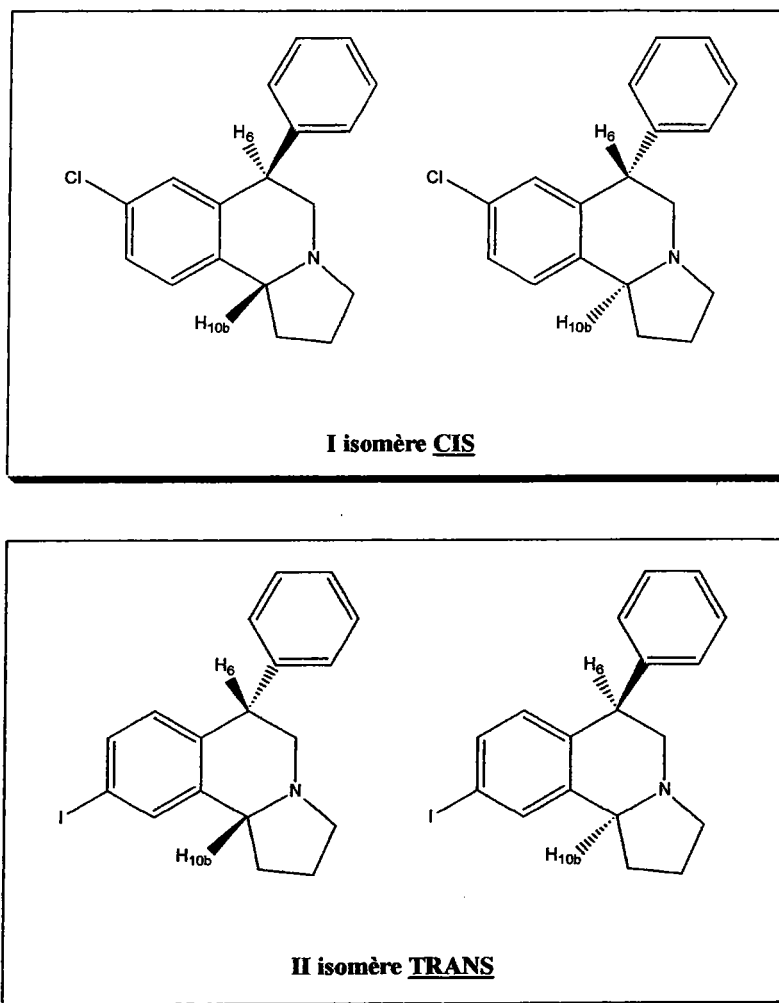


Figure 15

Nous avons réussi à séparer les deux couples d'énantiomères, mais par hasard pour le composé **I** et avec beaucoup de difficultés pour le composé **II**. Notamment la purification, réalisée sur une grande quantité, nous a fait perdre beaucoup de produit.

Maryanoff propose une méthode pour enrichir les hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines en la forme « trans » recherchée. Nous nous sommes donc orientés vers cette voie favorisant stéréochimiquement la formation de l'énantiomère voulu.

Remarque : la configuration des diastéréoisomères du composé McN-5652, 6-(4-méthylthiophényl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléine (figure 16) a été déterminé formellement par une équipe allemande⁵³ et rejoint nos conclusions sur l'identification de chaque isomère, mais au moyen d'autres techniques : spectroscopie RMN (mesure des effets NOE) et analyse structurale par diffraction des rayons X.

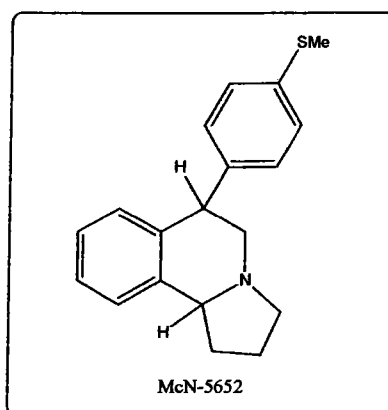


Figure 16

⁵³ O. Schulze, U. Schmidt, J. Voss, B. Nebeling, G. Adiwidjaja, K. Scharwächter, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 2105.

5.2 Synthèse de l'isomère **trans**

Maryanoff, au départ du lactame **23** obtenu au cours de la synthèse utilisant les acides mandéliques, prépare en deux étapes le composé **30** (schéma 31).

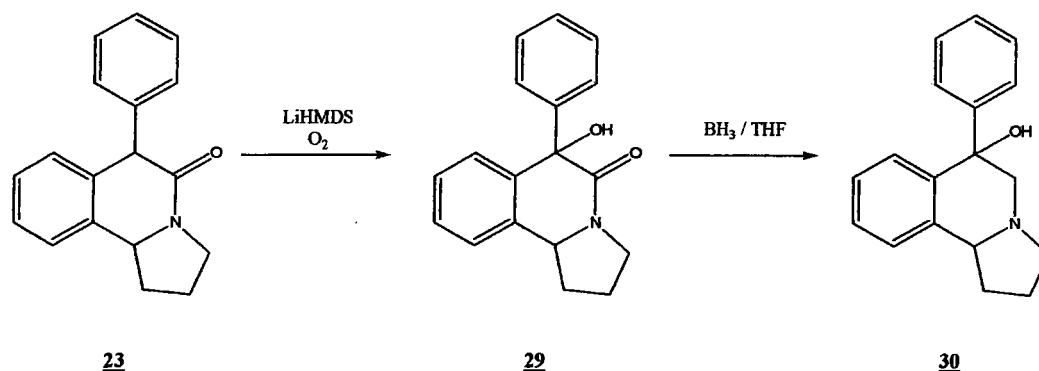


Schéma 31

La première étape s'opère de la façon suivante⁵⁴ ; on génère le lithien de l'énol qui réagit sur de l'oxygène gazeux et produit l'α-hydroperoxyamide. Après réduction *in situ* par la triéthylphosphite, le composé attendu est obtenu avec un rendement de 35%.

La deuxième étape est une réduction du lactame par le complexe borane-tétrahydrofurane, utilisé précédemment pour réduire les lactames **23**. Cette opération s'effectue sans aucune difficulté avec un rendement correct de 53%.

⁵⁴ Kim, Starrett, Weinreb, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 5383.

Nous avons tenté d'obtenir le composé **29** à partir du céto-amide **25/26** par cyclisation dans l'acide trifluoroacétique, catalysée par de l'acide sulfurique concentré (schéma 32). Les analyses spectrales conventionnelles ne nous ont pas permis de déterminer la structure exacte du produit formé, cependant, par comparaison avec le spectre en RMN du proton du composé **29**, nous pouvons malheureusement affirmer qu'il ne s'agit pas de l'alcool désiré, ce qui est regrettable, car cela aurait considérablement réduit le nombre d'étapes de cette synthèse. Il serait intéressant d'approfondir cette idée en testant de nouvelles conditions expérimentales.

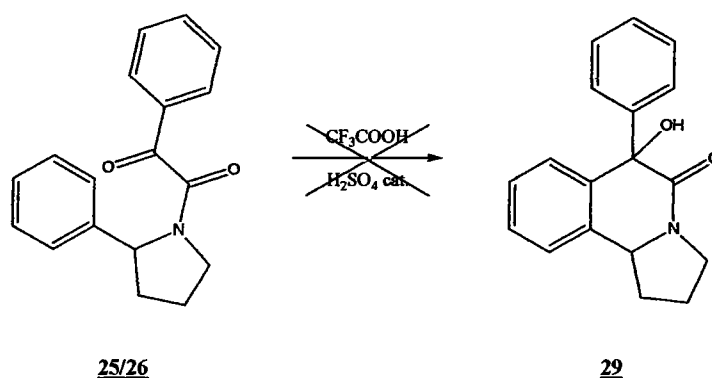


Schéma 32

Maryanoff a ensuite établi un protocole de déoxygénation réductive⁵⁵ du composé **30** par réaction avec borane-tetrahydrofuranne dans l'acide trifluoroacétique entre 0 et 5°C (schéma 33).

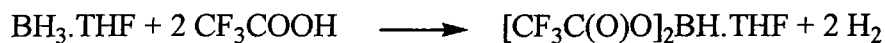


Schéma 33

Cette méthode conduit à une énamine tertiaire C=C-NR₂, qui se protonne en solution, dans presque tous les cas, préférentiellement sur l'azote pour donner le sel d'énammonium

⁵⁵ K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, D.F. McComsey, D.F. Mutter, B.E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5073.

$C=C-NR_2H^+$, mais cette espèce est très instable et se réarrange rapidement en le sel d'imminium²⁷ correspondant, $H-C-C=NR_2^+$ (schéma 34).

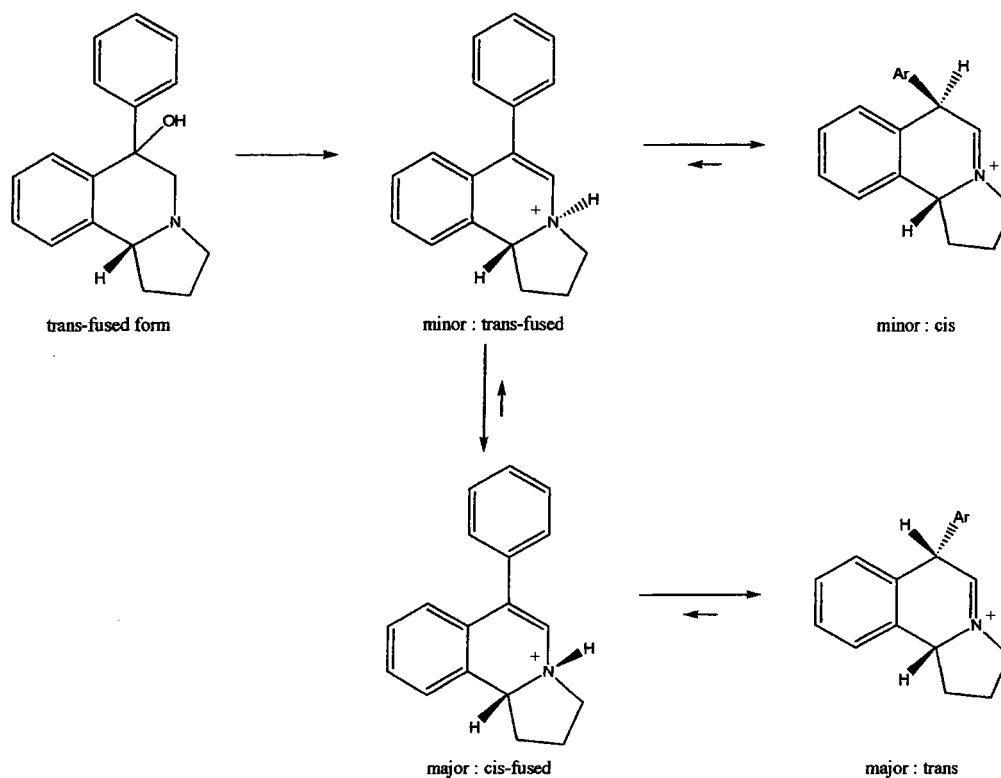


Schéma 34

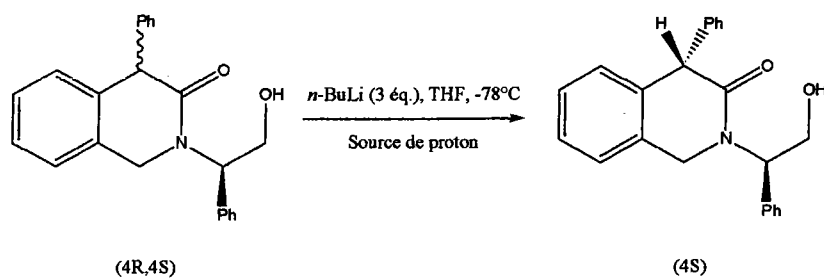
L'alcool **30** ou son chlorhydrate en présence d'acide trifluoroacétique est agité pendant 1 h à $-10^{\circ}C$, avant d'introduire le complexe borane-tetrahydrofuranne, de remonter lentement à température ambiante, de diluer avec quelques mL d'eau et d'agiter à nouveau pendant 15 h. Le suivi de la réaction s'est effectué toutes les 15 min, puis toutes les demi-heures durant les quatre premières heures, par CCM, sans jamais observer d'évolution du milieu réactionnel. L'isolement du composé majoritaire et son analyse par RMN 1H a révélé qu'il n'avait subi aucune modification structurale.

Nous avons tenté de reproduire à de multiples reprises cette expérience sans jamais réussir à isoler ou à favoriser la formation du composé « **trans** » comme indiqué par Maryanoff.

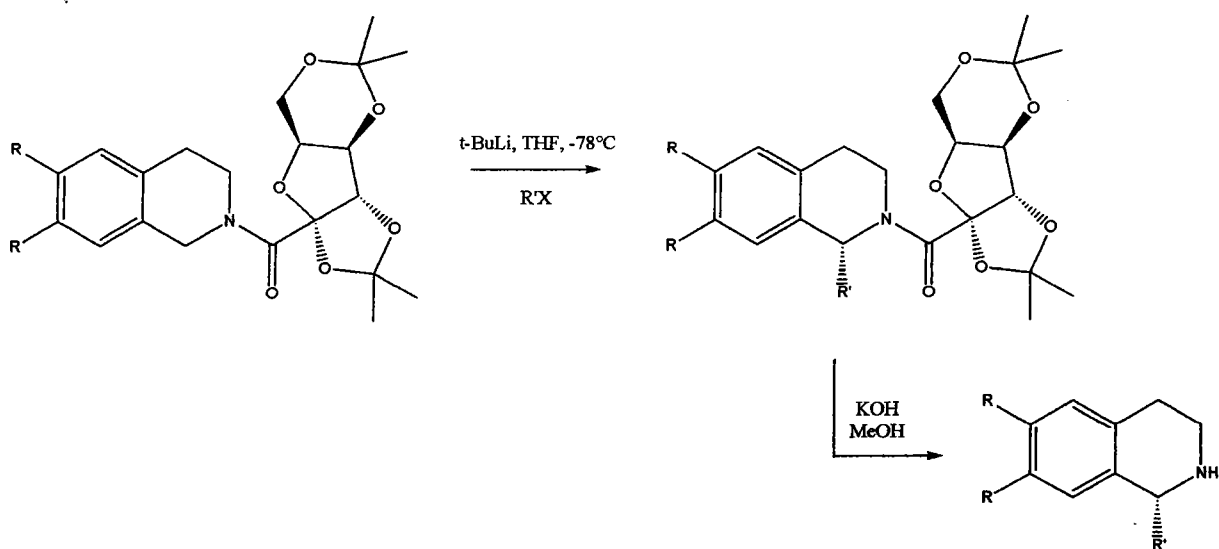
²⁷ K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, D.F. McComsey, D.W. Garden, B.E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3567-3579.

Cependant, d'autres synthèses asymétriques de cette classe de composés ont été reportées où la sélectivité semble être due à la présence d'un groupement chiral inducteur porté par l'atome d'azote.

- Dérivé du phénylglycinol⁵⁶.



- Dérivé de l'acide gulonique⁵⁷.



L'orientation d'une stratégie de synthèse dans cette voie pourrait éventuellement constituer une alternative.

⁵⁶ N. Philippe, V. Levacher, G. Dupas, G. Queguiner, J. Bourguignon, *Organic Lett.*, **2000**, 15, 2185-2187.

⁵⁷ S. Adam, X. Pannecoucke, J-C Combret, J-C Quirion, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8744-8750.

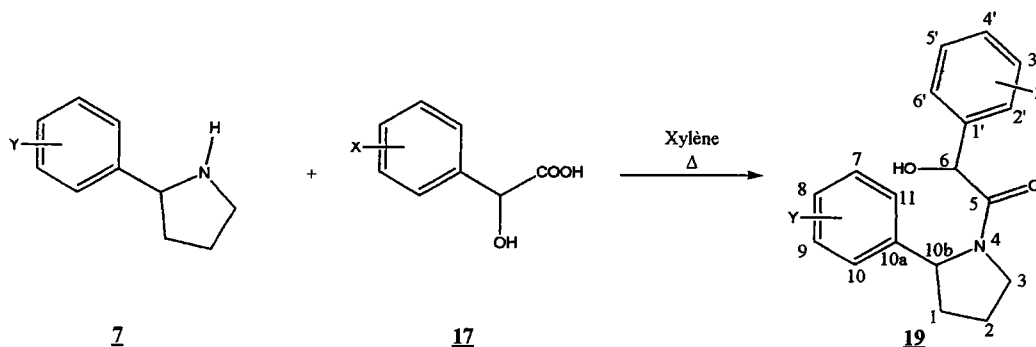
PARTIE EXPERIMENTALE

correspondant au

CHAPITRE 2

1 Condensation de l'acide mandélique 17 et de la 2-phényl-1-pyrrolidine 7

1.1 Méthode de Maryanoff

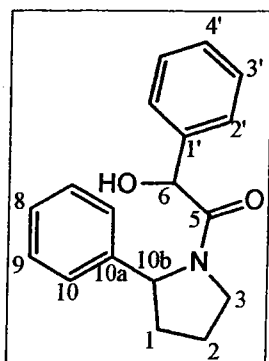


Mode opératoire

Dissoudre 0,1 mol d'acide mandélique et 0,1 mol de 2-aryl-1-pyrrolidine dans 300 mL de xylène. Porter au reflux pendant 40 h tandis que l'eau produite lors de la condensation est récupérée à l'aide d'un montage de distillation azéotrope (Dean-Stark). Revenir à température ambiante et évaporer le mélange réactionnel sous vide. Le produit obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1).

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-hydroxy-2-phényl-1-(2-phényl-pyrrolidin-1-yl)-éthanone 19a



Cristaux jaune orangé. Pf=133°C
Rendement=22%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.*

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,42-6,87 (m, 10H); 5,24 (dd, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$); 5,12 (d, 1H, H_6 , $J=5,9\text{Hz}$); 4,72 (d, 1H, OH , $J=5,9\text{Hz}$); 3,93 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,88-1,75 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 171,7 (C_5); 142,2 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 138,9 ($\text{C}_{1'}$); 129,1-128,8-128,5-128,1-127,6-125,3 ($\text{C}_{8-9-10-2'-3'-4'}$); 72,5 (C_6); 61,8 ($\text{C}_{10\text{b}}$); 47,9 (C_3); 36,0 (C_1); 24,0 (C_2).

Diastéréoisomère 2

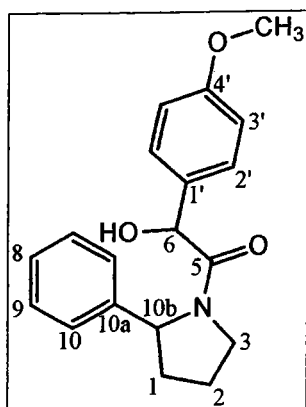
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,42-6,87 (m, 10H); 4,49 (dd, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$); 4,60 (d, 1H, H_6 , $J=6,5\text{Hz}$); 4,51 (d, 1H, OH , $J=6,5\text{Hz}$); 3,75 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,88-1,75 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,8 (C_5); 142,1 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 138,8 ($\text{C}_{1'}$); 129,0-128,6-128,3-127,8-127,5-125,2 ($\text{C}_{8-9-10-2'-3'-4'}$); 72,2 (C_6); 60,1 ($\text{C}_{10\text{b}}$); 46,8 (C_3); 33,9 (C_1); 21,1 (C_2).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 3416cm^{-1} (ν_{OH}); 1642cm^{-1} (ν_{COamide}); $1439-1450\text{cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C-N}}$).

➤ 2-hydroxy-2-(4-méthoxy-phényl)-1-(2-phényl-pyrrolidin-1-yl)-éthanone **19b**



Cristaux jaunes. Pf=129-131°C.
Rendement=51%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,41-6,88 (m, 9H); 5,24 (dd, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$, $J=8,1\text{Hz}-J=4,0\text{Hz}$); 5,08 (d, 1H, H_6 , $J=6,0\text{Hz}$); 4,66 (d, 1H, OH , $J=6,0\text{Hz}$); 3,92 (m, 1H); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 3,55 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 1,88-1,73 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 171,2 (C_5); 159,8 ($\text{C}_{4'}$); 142,6 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 131,1 ($\text{C}_{1'}$); 129,1-128,9-127,0-125,2 ($\text{C}_{2'-8-9-10}$); 114,2 ($\text{C}_{3'}$); 71,7 (C_6); 60,2 ($\text{C}_{10\text{b}}$); 55,4 (OCH_3); 48,0 (C_3); 36,1 (C_1); 24,0 (C_2).

* Pour toute cette famille de composés, il ne nous a pas été possible d'avoir une attribution formelle de tous les pics, notamment en RMN ^{13}C . Nous avons donc fait arbitrairement des choix dans les attributions, uniquement pour avoir une présentation plus claire. Il peut y avoir parfois inversion des pics entre les deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 2

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,41-6,88 (m, 9H); 4,47 (dd, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$, $J=8,1\text{Hz}-J=4,0\text{Hz}$); 4,54 (d, 1H, H_6 , $J=6,4\text{Hz}$); 4,49 (d, 1H, OH , $J=6,4\text{Hz}$); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,73 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,11 (m, 1H); 1,88-1,73 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 172,0 (C_5); 159,9 (C_4'); 142,2 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 131,2 (C_1'); 129,4-128,4-127,6-125,3 ($\text{C}_{2'-8-9-10}$); 114,4 (C_3'); 72,0 (C_6); 61,6 ($\text{C}_{10\text{b}}$); 55,3 (OCH_3); 46,9 (C_3); 34,0 (C_1); 21,2 (C_2).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 3442 cm^{-1} (ν_{OH}); 1644 cm^{-1} (ν_{COamide}); 1438-1450 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$).

1.2 Protection du groupement alcool de l'acide mandélique

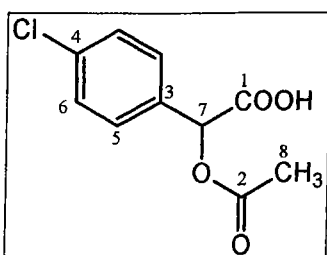
- Par un groupement acétyle.

Mode opératoire

Dans un ballon, mélanger 0,05 mol d'acide mandélique avec 8 équivalents (40 mL) d'anhydride acétique. Chauffer 4 h à 50-60°C. Arrêter le chauffage et laisser la température redescendre lentement. Verser le contenu du ballon dans un bécher contenant de l'eau et de la glace. Extraire deux fois le produit avec 30 mL d'éther. Sécher sur sulfate de sodium. Evaporer la solution sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane).

Caractéristiques physico-chimiques

- acide acétoxy-(4-chloro-phényl)-acétique **20a**



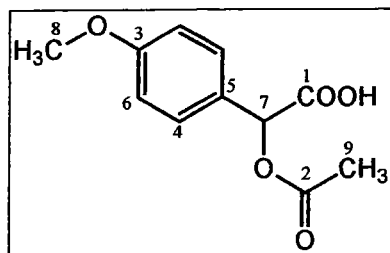
Huile jaune.
Rendement=70%

RMN ¹H (CDCl₃) : 10,51 (s, 1H, OH); 7,43 (d, 2H, J=8,6Hz); 7,36 (d, 2H, J=8,6Hz); 5,90 (s, 1H, CH benzylique); 2,19 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,3 (C₁); 170,3 (C₂); 135,4 (C₃); 131,7 (C₄); 129,0-128,9 (C₅₋₆); 73,3 (C₇); 20,4 (C₈).

IR (NaCl): 3098-3522 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1732 cm⁻¹ (ν_{C=O} épaulement sous la bande laissant deviner la présence de deux C=O); 1236 cm⁻¹ (ν_{as C-O}); 1051 cm⁻¹ (ν_{s C-O}).

➤ acide acétoxy-(4-méthoxy-phényl)-acétique **20b**



Huile jaune
Rendement=41%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 9,80 (s, 1H, OH); 7,40 (d, 2H, J=8,7Hz); 6,91 (d, 2H, J=8,7Hz); 5,88 (s, 1H, CH benzylique); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 2,17 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 174,1 (C₁); 170,4 (C₂); 160,4 (C₃); 129,1 (C₄); 125,3 (C₅); 114,3 (C₆); 73,7 (C₇); 55,3 (C₈); 20,5 (C₉).

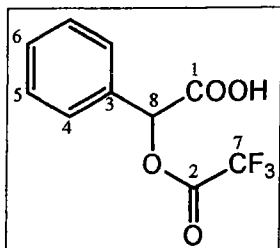
➤ Par un groupement trifluoroacétyle.

Mode opératoire

Dans un ballon, mélanger 0,05 mol d'acide mandélique avec 4 équivalents (30 mL) d'anhydride trifluoroacétique. Chauffer 3 h à reflux. Arrêter le chauffage et laisser la température redescendre lentement. Verser le contenu du ballon dans un bécher contenant de l'eau et de la glace. Extraire deux fois le produit avec 20 mL d'éther. Sécher sur sulfate de sodium. Evaporer la solution sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane) ou par distillation sous pression réduite.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ trifluoroacétate de (carboxy-phényl)-méthyle **20c**



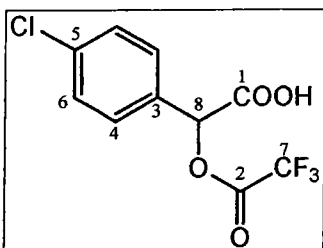
Solide beige clair. Pf=66-68°C.
Rendement=67%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 8,45 (s, 1H, OH); 7,47 (m, 5H); 6,10 (s, 1H, CH benzylique).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 178,6 (C_1); 172,7 (C_2); 131,0 (C_3); 130,3-129,2-127,7 (C_{4-5-6}); 126,6 (C_7); 76,4 (C_8).

IR (KBr): 3399 cm^{-1} (ν_{OH}); 1736-1790 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 1152 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O}}$); 894 cm^{-1} ($\nu_{\text{s C-O}}$).

➤ trifluoroacétate de (carboxy-(4-chloro-phényl))-méthyle **20d**



Solide beige clair. Pf=109°C.
Rendement=63%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,52 (d, 2H, J=8,5Hz); 6,97 (d, 2H, J=8,5Hz); 6,78 (s, 1H, CH benzylique).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : : 173,3 (C_1); 166,2 (C_2); 137,6 (C_3); 130,1 (C_4); 128,6 (C_5); 127,5 (C_6); 127,2 (C_7); 71,0 (C_8).

IR (KBr): 3411 cm^{-1} (ν_{OH}); 1725 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$ épaulement sous la bande laissant deviner la présence de deux C=O); 1188 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O}}$); 1058 cm^{-1} ($\nu_{\text{s C-O}}$).

➤ Par un groupement méthanesulfonyle.

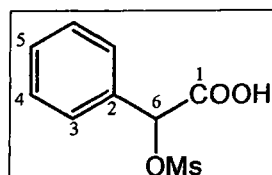
Mode opératoire

Dans un ballon, mélanger 0,05 mol d'acide mandélique avec 8 équivalents (31 mL) de chlorure de méthanesulfonyle. Chauffer 24 h à 50-60°C. Arrêter le chauffage et laisser la

température redescendre lentement. Le produit attendu précipite dans le ballon. Filtrer sous vide et sécher plusieurs jours dans un dessiccateur contenant P_2O_5 .

Caractéristiques physico-chimiques

➤ acide méthanesulfonyloxy-phényl-acétique **20e**



Cristaux blanc rosé. Pf=90-92°C.
Rendement=55%.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 9,05 (s, 1H, OH); 7,19 (m, 5H); 6,80 (s, 1H, CH benzylique); 3,55 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 174,5 (C_1); 138,5 (C_2); 128,0-127,8-126,3 (C_{3-4-5}); 72,2 (C_6); 39,0 (CH_3).

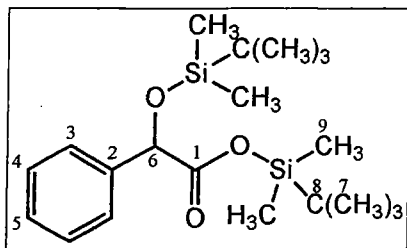
➤ Par un groupement tertbutyldiméthylsilyl.

Mode opératoire

A une solution de 0,1 mol d'acide mandélique et 0,21 mol de tert-butyldiméthylchlorosilane dans 30 mL de diméthylformamide anhydre, ajouter 0,41 mol d'imidazole. Agiter une nuit à température ambiante, puis verser le milieu réactionnel dans un bécher contenant de l'eau. Extraire la phase aqueuse trois fois avec 20 mL d'éther de pétrole. Rassembler les phases organiques et les laver avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit obtenu peut être purifié par distillation sous pression réduite.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ **20f**



Huile incolore.
Rendement=67%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,45 (m, 2H); 7,29 (m, 3H); 5,14 (s, 1H, CH benzylique); 0,91 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,10 (s, 12H, SiCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 178,1 (C_1); 139,7 (C_2); 128,1-127,9-126,5 (C_{3-4-5}); 75,4 (C_6); 25,7-25,6-25,3 (C_7); 17,4 (C_8); -3,6 et -4,9 (C_9).

1.3 Synthèse du chlorure d'acide 21

Mode opératoire

Ajouter goutte à goutte 6,23 g (0,052 mol) de chlorure de thionyle à une suspension de l'acide mandélique protégé **20** (0,035 mol) dans 80 mL d'éther anhydre et 3,5 g de triéthylamine (0,035 mol) à température ambiante. Après 1 h à léger reflux, filtrer le sel de triéthylammonium et évaporer le filtrat. Le chlorure d'acide brut ainsi obtenu n'est pas isolé et utilisé tel quel lors de la synthèse de l'amide **22**.

1.4 Condensation du chlorure d'acide 21 et de la 2-phényl-1-pyrrolidine 7

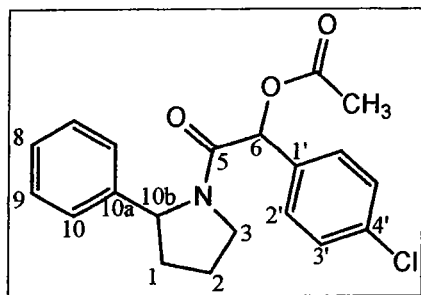
Mode opératoire

Dans un tricol, agiter une suspension de 5 mmol de phénylpyrrolidine dans 30 mL d'éther anhydre avec 0,5 g (5 mmol) de triéthylamine. Descendre la température à 0°C, puis ajouter le chlorure d'acide au goutte à goutte. Agiter ensuite 2 h à température ambiante avant de filtrer le sel de triéthylammonium. Effectuer plusieurs lavages à l'eau, puis sécher sur sulfate de

sodium et évaporer sous vide. Les produits bruts **22a-d** sont recristallisés dans l'éther. Les produits bruts **22e-g** sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ Acétate de [1-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2-(phényl-pyrrolidin-1-yl)]-méthyle **22a**



Cristaux incolores. Pf=94°C.
Rendement=45%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,13 (m, 9H); 6,06 (s, 1H, H_6); 5,26 (m, 1H, H_{10b}); 3,82 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,13 (s, 3H, COCH_3); 1,81 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,5 (COCH_3); 166,7 (C_5); 142,6 (C_{10a}); 135,4 ($\text{C}_{1'}$); 132,4 ($\text{C}_{4'}$); 130,4-129,2-128,8 (C_{8-9-10}); 127,6 ($\text{C}_{2'}$); 125,5 ($\text{C}_{3'}$); 73,7 (C_6); 61,1 (C_{10b}); 47,6 (C_3); 36,4 (C_1); 24,1 (C_2); 20,6 (COCH_3).

Diastéréoisomère 2

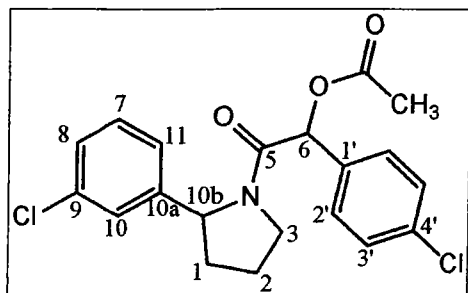
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,13 (m, 9H); 5,55 (s, 1H, H_6); 4,55 (m, 1H, H_{10b}); 3,82 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,01 (s, 3H, COCH_3); 1,92 (m, 1H); 1,81 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 169,9 (COCH_3); 165,9 (C_5); 141,4 (C_{10a}); 134,0 ($\text{C}_{1'}$); 132,1 ($\text{C}_{4'}$); 130,1-129,0-128,2 (C_{8-9-10}); 126,7 ($\text{C}_{2'}$); 125,3 ($\text{C}_{3'}$); 73,5 (C_6); 60,3 (C_{10b}); 46,9 (C_3); 33,6 (C_1); 20,9 (C_2); 20,5 (COCH_3).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 1737 cm^{-1} (ν_{COester}); 1663 cm^{-1} (ν_{COamide}); 1431 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$); 1239 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O}}$); 1056 cm^{-1} ($\nu_{\text{s C-O}}$).

➤ Acétate de [1-(4-chloro-phényl)-2-[2-(3-(chloro-phényl)-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo]-méthyle **22b**



Cristaux incolores. Pf=125°C.
Rendement=48%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,07 (m, 8H); 6,04 (s, 1H, H_6); 5,18 (m, 1H, H_{10b}); 3,84 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,14 (s, 3H, COCH_3); 2,00 (m, 1H); 1,90 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,6 (COCH_3); 166,2 (C_5); 144,8 (C_{10a}); 135,8 ($\text{C}_{1'}$); 134,3 (C_9); 131,9 ($\text{C}_{4'}$); 130,2-130,1 ($\text{C}_{2'-3'}$); 129,6-128,0 (C_{10-11}); 125,1-123,9 (C_{7-8}); 73,6 (C_6); 60,8 (C_{10b}); 47,0 (C_3); 33,6 (C_1); 24,3 (C_2); 20,7 (COCH_3).

Diastéréoisomère 2

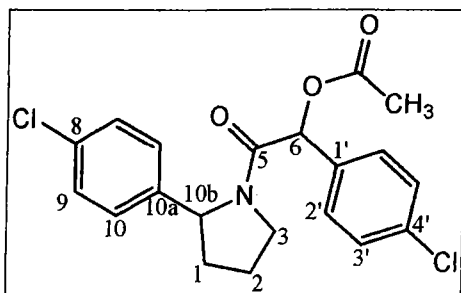
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,07 (m, 8H); 5,52 (s, 1H, H_6); 4,59 (m, 1H, H_{10b}); 3,84 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,04 (s, 3H, COCH_3); 2,00 (m, 1H); 1,82 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,0 (COCH_3); 165,8 (C_5); 143,6 (C_{10a}); 135,7 ($\text{C}_{1'}$); 134,7 (C_9); 132,2 ($\text{C}_{4'}$); 130,2-129,4 ($\text{C}_{2'-3'}$); 129,4-127,0 (C_{10-11}); 125,8-123,8 (C_{7-8}); 73,8 (C_6); 59,9 (C_{10b}); 47,6 (C_3); 36,4 (C_1); 20,9 (C_2); 20,6 (COCH_3).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 1741 cm^{-1} (ν_{COester}); 1663 cm^{-1} (ν_{COamide}); 1430 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$); 1188 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O}}$); 1058 cm^{-1} ($\nu_{\text{s C-O}}$).

➤ Acétate de [1-(4-chloro-phényl)-2-[2-(4-(chloro-phényl)-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo]-méthyle **22c**



Cristaux incolores. Pf=128°C.
Rendement=48%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,08 (m, 8H); 6,04 (s, 1H, H_6); 5,15 (m, 1H, H_{10b}); 3,81 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,13 (s, 3H, COCH_3); 1,94 (m, 1H); 1,79 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,6 (COCH_3); 166,1 (C_5); 141,3 ($\text{C}_{1'}$); 139,8 (C_{10a}); 132,5 (C_4'); 132,0 (C_8); 130,3-129,1 ($\text{C}_{2'-3'}$); 128,4-126,7 (C_{9-10}); 73,5 (C_6); 60,7 (C_{10b}); 47,0 (C_3); 33,6 (C_1); 24,2 (C_2); 20,6 (COCH_3).

Diastéréoisomère 2

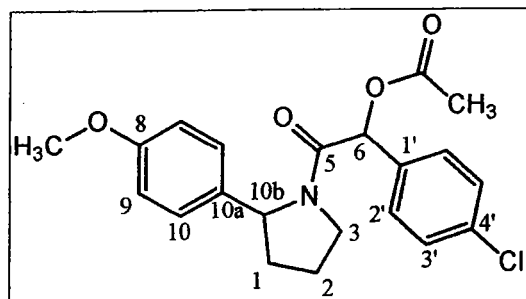
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,08 (m, 8H); 5,49 (s, 1H, H_6); 4,56 (m, 1H, H_{10b}); 3,81 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 1,94 (m, 1H); 1,77 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,0 (COCH_3); 165,7 (C_5); 140,2 ($\text{C}_{1'}$); 135,6 (C_{10a}); 133,5 (C_4'); 132,1 (C_8); 130,1-129,3 ($\text{C}_{2'-3'}$); 129,0-127,0 (C_{9-10}); 73,9 (C_6); 59,7 (C_{10b}); 47,5 (C_3); 36,4 (C_1); 20,9 (C_2); 20,5 (COCH_3).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 1749 cm^{-1} (ν_{COester}); 1669 cm^{-1} (ν_{COamide}); 1426 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$); 1227 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O}}$); 1089 cm^{-1} ($\nu_{\text{s C-O}}$).

➤ Acétate de [1-(4-chloro-phényl)-2-[2-(4-(méthoxy-phényl)-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo]-méthyle **22d**



Cristaux incolores. Pf=130-132°C.
Rendement=42%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,06 (m, 8H); 5,81 (s, 1H, H_6); 5,40 (m, 1H, H_{10b}); 3,82 (m, 1H); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,66 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,09 (s, 3H, COCH_3); 1,87 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 170,5 (COCH_3); 166,1 (C_5); 158,3 (C_8); 135,4 ($\text{C}_{1'}$); 134,8 (C_4'); 130,3 (C_{10a}); 130,1-129,1 ($\text{C}_{2'-3'}$); 126,4 (C_{10}); 113,9 (C_9); 73,7 (C_6); 60,7 (C_{10b}); 55,2 (OCH_3); 46,7 (C_3); 33,8 (C_1); 23,2 (C_2); 20,7 (COCH_3).

Diastéréoisomère 2

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,06 (m, 8H); 6,12 (s, 1H, H₆); 5,21 (m, 1H, H_{10b}); 3,95 (m, 1H); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,62 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,13 (s, 3H, COCH₃); 1,87 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 170,1 (C=OCH₃); 166,6 (C₅); 157,8 (C₈); 136,0 (C_{1'}); 134,2 (C_{4'}); 130,1 (C_{10a}); 130,0-128,1 (C_{2'-3'}); 126,9 (C₁₀); 114,0 (C₉); 72,9 (C₆); 61,6 (C_{10b}); 55,3 (OCH₃); 47,6 (C₃); 36,6 (C₁); 21,5 (C₂); 20,7 (COCH₃).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 1744 cm⁻¹ (ν_{COester}); 1652 cm⁻¹ (ν_{COamide}); 1443 cm⁻¹ (ν_{C-N}); 1240 cm⁻¹ (ν_{as C-O}); 1034 cm⁻¹ (ν_{s C-O}).

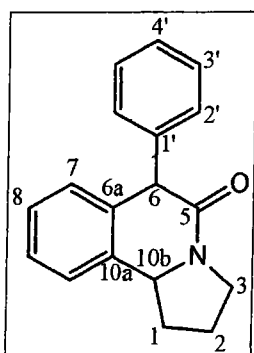
1.5 Cyclisation (formation du lactame 23)

Mode opératoire

Dans un ballon, dissoudre et chauffer 3 h à reflux 1 mmol d'amide **19** ou **22** dans 5 mL d'acide trifluoroacétique et 0,1 mL d'acide sulfurique concentré. Laisser revenir à température ambiante et verser le contenu du ballon dans 10 mL d'eau. Alcaliniser jusqu'à obtenir un pH d'environ 8 avec du bicarbonate de sodium. Extraire trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel d'alumine (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2).

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 6-phényl-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléin-5-one **23a**



Cristaux incolores. Pf=120°C.
Rendement=21%.

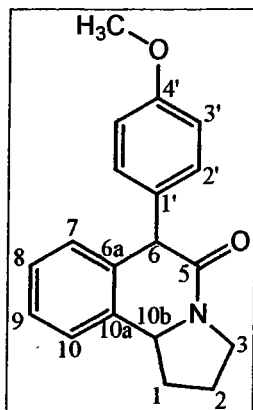
Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,35 (m, 2H); 7,25 (m, 5H); 7,13 (m, 2H); 4,92 (s, 1H, H₆); 4,55 (m, 1H, H_{10b}); 3,59 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 1,92 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,8 (C₅); 149,7 (C_{1'}); 138,0 (C_{6a}); 137,0 (C_{10a}); 128,6-128,1-127,3-127,0-124,3 (C_{2'-3'-4'-7-8}); 58,9 (C_{10b}); 54,3 (C₆); 45,3 (C₃); 31,7 (C₁); 23,0 (C₂).

IR (KBr): 1645 cm⁻¹ (ν_{COamide}); 1447 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

➤ 6-(4-méthoxy-phényl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléin-5-one **23b**



Cristaux jaunes. Pf=105°C.
Rendement=60%.

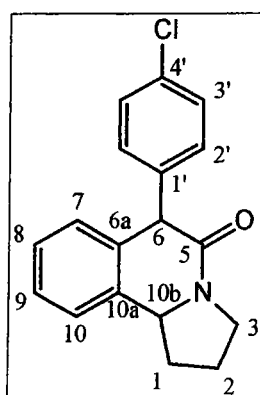
Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,33 (m, 4H); 7,04 (d, 2H, J=8,6Hz); 6,78 (d, 2H, J=8,6Hz); 4,87 (s, 1H, H₆); 4,54 (m, 1H, H_{10b}); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,60 (m, 2H); 2,61 (m, 1H); 2,00 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 168,8 (C₅); 158,6 (C_{4'}); 136,9-136,1-131,9 (C_{6a-10a-1'}); 128,5-128,3-128,1-127,2-124,3-113,9 (C_{2'-3'-7-8-9-10}); 58,8 (OCH₃); 55,2 (C_{10b}); 53,4 (C₆); 45,2 (C₃); 31,6 (C₁); 23,0 (C₂).

IR (CCL₄): 1657 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1435 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

➤ 6-(4-chloro-phényl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléin-5-one **23c**



Cristaux jaunes. Pf=201°C.
Rendement=44%.

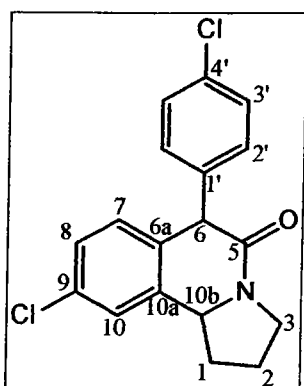
Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,39 (d, 2H, J=7,7Hz); 7,26 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,20 (d, 2H, J=7,7Hz); 7,18 (m, 2H); 6,61 (d, 1H, J=7,3Hz); 4,72 (m, 1H, H_{10b}); 4,63 (s, 1H, H₆); 3,75 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,06 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 167,9 (C₅); 137,0-136,6-135,7 (C_{6a-10a-1'}); 132,4 (C_{4'}); 128,5-128,9-127,8-127,1-127,0-123,9 (C_{2'-3'-7-8-9-10}); 58,9 (C_{10b}); 53,1 (C₆); 45,3 (C₃); 31,2 (C₁); 23,1 (C₂).

IR (KBr): 1652 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1428 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

➤ 9-chloro-6-(4-chloro-phényl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléin-5-one **23d**



Solide orange. Pf=164°C.

Rendement=48%.

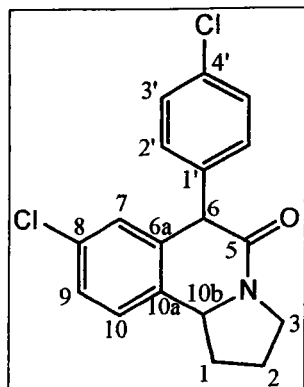
Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,39 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,24 (m, 2H); 7,14 (d, 2H, J=8,4Hz); 6,54 (d, 1H, J=8,3Hz); 4,67 (m, 1H, H_{10b}); 4,59 (s, 1H, H₆); 3,74 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 2,13 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 172,7 (C₅); 138,4-138,2-135,7-135,4-133,0 (C_{6a-10a-1'-4'-9}); 132,3-128,8-128,6-128,5-124,0 (C_{2'-3'-7-8-10}); 58,5 (C_{10b}); 52,7 (C₆); 45,3 (C₃); 31,3 (C₁); 23,1 (C₂).

IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1428 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

- 8-chloro-6-(4-chloro-phényl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléin-5-one **23e**



Solide jaune. Pf=180°C.
Rendement=28%.

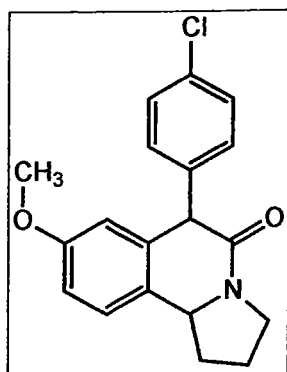
Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,40 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,19 (m, 2H); 7,15 (d, 2H, J=8,4Hz); 6,57 (s, 1H); 4,66 (m, 1H, H_{10b}); 4,60 (s, 1H, H₆); 3,70 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 167,1 (C₅); 139,1-135,1-134,9-133,7-133,5 (C_{6a-10a-1'-4'-9}); 132,2-128,9-128,7-127,1-125,1 (C_{2'-3'-7-8-10}); 58,4 (C_{10b}); 53,0 (C₆); 45,3 (C₃); 31,6 (C₁); 23,1 (C₂).

IR (KBr): 1665 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1420 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

- 8-méthoxy-6-(4-chloro-phényl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléin-5-one **23f**

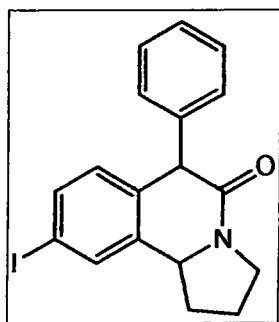


Cristaux jaunes.
Rendement=10%.

Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,20 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,12 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,05 (d, 2H, J=8,5Hz); 6,87 (dd, 1H, J=8,7Hz-J=2,7Hz); 6,80 (d, 1H, J=2,7Hz); 4,81 (s, 1H, H₆); 4,45 (m, 1H, H_{10b}); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,55 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 1,90 (m, 3H).

➤ 9-iodo-6-phényl-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléin-5-one **23g**



Cristaux incolores. Pf=179°C.

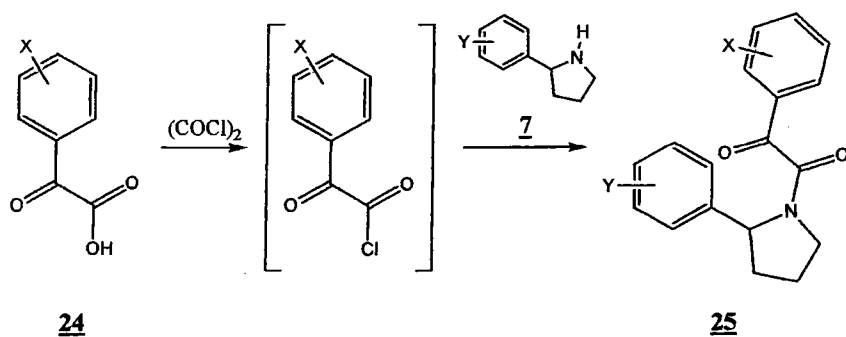
Rendement=20%

Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,68 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,62 (s, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,11 (m, 2H); 7,00 (d, 1H, J=8,5Hz); 4,87 (s, 1H, H₆); 4,49 (m, 1H, H_{10b}); 3,56 (m, 2H); 2,59 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,93 (m, 2H).

IR (KBr): 1657 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1445 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

2 Condensation de l'acide benzoylformique **24** et de la 2-phényl-1-pyrrolidine **7**



2.1 Synthèse des acides benzoylformiques 24

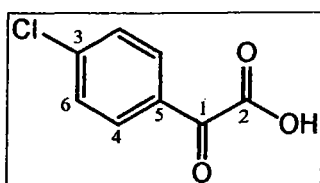
Mode opératoire

Dans un tricol introduire 30 mL de dioxane, 0,5 mol d'oxyde de sélénium et 10 mL d'eau. Chauffer le mélange à 50°C jusqu'à dissolution complète des réactifs. Ajouter 0,5 mol d'acétophénone. Maintenir le reflux pendant 4 h. Revenir à température ambiante et filtrer le

sélénium formé. Procéder à trois extractions avec 30 mL d'éther. Rassembler les phases organiques, les laver avec de l'eau et extraire trois fois avec 20 mL d'une solution 1 M de bicarbonate de sodium. Laver ensuite deux fois l'extraction basique avec 10 mL d'éther puis acidifier avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH=1. Le produit attendu précipite. Le filtrer et le laisser sécher plusieurs jours dans un dessiccateur contenant P₂O₅.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ acide 4-chloro-benzoylformique **24a**



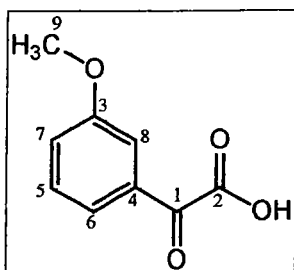
Cristaux incolores. Pf=66-67°C.
Rendement=72%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,52 (d, 2H, J=8,2Hz); 6,97 (d, 2H, J=8,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 181,0 (C₁); 166,2 (C₂); 137,6 (C₃); 130,1 (C₄); 128,2 (C₅); 127,5 (C₆).

IR (KBr): 2559-3094 cm⁻¹ (ν_{OH} bande large); 1682 cm⁻¹ (ν_{CO}).

➤ acide 3-méthoxy-benzoylformique **24b**



Cristaux jaunes. Pf=93°C.
Rendement=68%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,72 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 3,85 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 191,5 (C₁); 171,7 (C₂); 159,7 (C₃); 130,5 (C₄); 129,5 (C₅); 122,7 (C₆); 120,5 (C₇); 114,5 (C₈); 55,5 (C₉).

IR (KBr): 3395 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1684 cm⁻¹ (ν_{CO}).

2.2 Synthèse du chlorure d'acide

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 4 mmol d'acide benzoylformique, 0,31 mL (4 mmol) de diméthylformamide et 60 mL de tétrahydrofurane anhydre, sous argon, ajouter au goutte à goutte 3,4 mL (40 mmol) de chlorure d'oxalyle à -5°C . Revenir lentement à température ambiante et maintenir l'agitation pendant 4 h. Evaporer sous vide le tétrahydrofurane, le diméthylformamide et le chlorure d'oxalyle en excès. On obtient un solide jaune orangé que l'on conserve sous argon. Le chlorure d'acide brut n'est pas isolé et utilisé tel quel lors de la synthèse de l'amide 25/26.

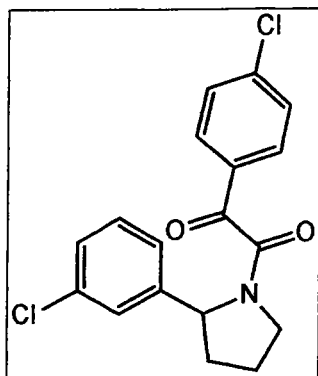
2.3 Condensation du chlorure d'acide et de la 2-phényl-1-pyrrolidine 7

Mode opératoire

Dans un tricol contenant 4 mmol du chlorure d'acide obtenu préalablement et 35 mL de dichlorométhane anhydre, sous argon, ajouter lentement, à -5°C , 24 mmol de phénylpyrrolidine diluée dans 10 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel devient brun orangé avec la formation d'un solide en suspension. Agiter 15 h à température ambiante. Filtrer le solide blanc en suspension et récupérer le filtrat rouge. Le verser dans 50 mL d'une solution 1 M d'acide chlorhydrique. Décanter et séparer les deux phases et extraire trois fois la phase aqueuse avec 20 mL de dichlorométhane. Rassembler les phases organiques et les laver avec de l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2 ou dichlorométhane pur).

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 1-(4-chloro-phényl)-2-[2-(3-chloro-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-éthane-1,2-dione 25/26a



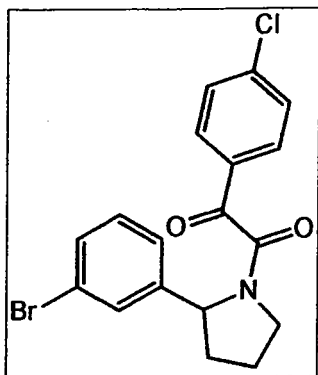
Huile jaune pâle.
Rendement=50%

Les signaux en RMN ^1H sont dédoublés.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,94 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,60 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,48 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,26 (dd, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 6,99 (s, 1H); 6,92 (m, 2H); 5,28-5,00 (m, 1H, H_{10b}); 3,92 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,10-1,91 (m, 3H).

IR (NaCl): 1686-1720 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 1491 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$).

➤ 1-(4-chloro-phényl)-2-[2-(3-bromo-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-éthane-1,2-dione 25/26b



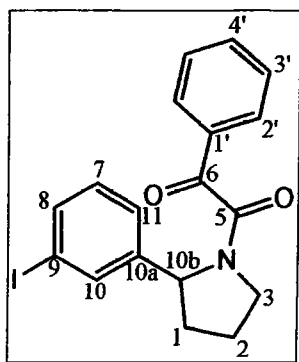
Huile jaune pâle.
Rendement=72%

Les signaux en RMN ^1H sont dédoublés.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,94 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,60 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,49 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,28 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$); 7,22 (d, 1H, $J=7,4\text{Hz}$); 7,15 (s, 1H); 7,07 (m, 1H); 6,92 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$); 5,27-4,98 (m, 1H, H_{10b}); 3,90 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 3H).

IR (KBr): 1723 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$, épaulement sous la bande laissant deviner la présence de deux C=O); 1490 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$).

➤ 1-phényl-2-[2-(3-iodo-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-éthane-1,2-dione **25/26c**



Huile orange.
Rendement=41%

Tous les signaux en RMN ^1H et ^{13}C sont dédoublés.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,64 (m, 2H); 7,53 (m, 1H); 7,27 (m, 3H); 7,12 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$); 6,99 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$); 6,75 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$); 5,28-4,96 (m, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$); 4,01-3,83 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,12-1,90 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 191,0-190,8 (C_6); 165,8-164,9 (C_5); 144,5-144,2 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 136,5-136,2-135,7-134,6-134,4-133,9 ($\text{C}_{8-10-4'}$); 133,0-132,7 ($\text{C}_{1'}$); 130,4-130,0-129,9-129,7-129,02-128,2-126,3-124,9 ($\text{C}_{2'-3'-7-11}$); 94,6-94,5 (C_9); 61,2-59,9 ($\text{C}_{10\text{b}}$); 47,7-46,9 (C_3); 36,5-34,0 (C_1); 23,9-22,8 (C_2).

IR (KBr): 1676-1640 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 1435 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$).

2.4 Réduction (formation de l' α -hydroxylamide 19)

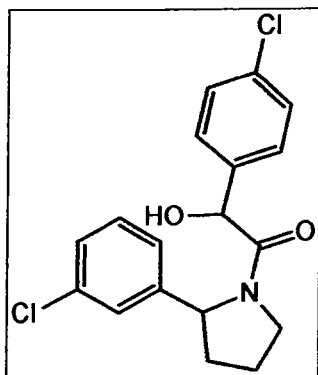
Mode opératoire

Dissoudre 4 mmol d'amide **25/26** dans 30 mL de méthanol. Glacer le mélange et ajouter 0,76 g (20 mmol) de borohydrure de sodium par petites portions en étalant les ajouts sur 1 h. Porter à reflux pendant 4 h. Ramener à température ambiante et verser dans un bécher contenant de l'eau et de la glace. Extraire trois fois avec 40 mL d'éther. Rassembler les fractions organiques, les laver avec de l'eau puis les sécher sur sulfate de sodium. Evaporer sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3).

Caractéristiques physico-chimiques

- 2-(4-chloro-phényl)-1-[2-(3-méthoxy-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-2-hydroxy-éthanone

19c



Huile incolore.
Rendement=46%.

Le spectre RMN ^1H montre un mélange de deux diastéréoisomères.

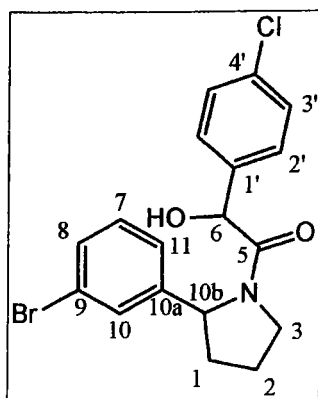
Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,50-7,09 (m, 8H); 5,75 (s, 1H, H_6); 5,56 (m, 1H, H_{10b}); 4,00 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 2,38 (m, 2H); 2,10 (m, 2H).

Diastéréoisomère 2

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,50-7,09 (m, 8H); 5,25 (s, 1H, H_6); 5,21 (m, 1H, H_{10b}); 4,00 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 2,38 (m, 2H); 2,10 (m, 2H).

- 1-[2-(3-bromo-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-2-(4-chloro-phényl)-2-hydroxy-éthanone **19d**



Huile jaune pâle.
Rendement=49%.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,43 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,34 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$); 7,26 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,16 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$); 6,89 (t, 1H, $J=7,6\text{Hz}$); 6,88 (s, 1H); 5,19 (dd, 1H, H_{10b}); 5,10 (d, 1H,

H₆, J=6,1Hz); 4,64 (d, 1H, OH, J=6,1Hz); 3,57 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 1,83 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 170,5 (C₅); 155,8 (C_{10a}); 144,5 (C_{1'}); 135,2 (C_{4'}); 130,8-130,0-129,2-129,0-128,2-124,1 (C_{2'-3'-7-8-10-11}); 129,0 (C₉); 72,0 (C₆); 61,3 (C_{10b}); 47,9 (C₃); 35,9 (C₁); 23,9 (C₂).

Diastéréoisomère 2

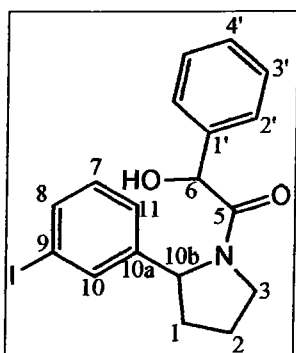
RMN ¹H (CDCl₃): 7,43 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,34 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,26 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,16 (d, 1H, J=7,6Hz); 6,89 (t, 1H, J=7,6Hz); 6,88 (s, 1H); 4,42 (dd, 1H, H_{10b}); 4,55 (d, 1H, H₆, J=6,1Hz); 4,50 (d, 1H, OH, J=6,1Hz); 3,57 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 1,83 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 170,5 (C₅); 155,8 (C_{10a}); 144,5 (C_{1'}); 135,2 (C_{4'}); 130,6-129,9-129,1-128,7-128,1-123,6 (C_{2'-3'-7-8-10-11}); 129,0 (C₉); 71,6 (C₆); 61,0 (C_{10b}); 46,8 (C₃); 33,7 (C₁); 20,9 (C₂).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1646 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1446 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

➤ 1-[2-(3-iodo-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-2-phényl-2-hydroxy-éthanone **19e**



Solide beige. Pf=106°C.
Rendement=48%.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C montrent un mélange de deux diastéréoisomères.

Diastéréoisomère 1

RMN ¹H (CDCl₃): 7,67-6,91 (m, 9H); 5,23 (dd, 1H, H_{10b}, J=6,9Hz-J=3,6Hz); 5,12 (d, 1H, H₆, J=4,9Hz); 4,71 (d, 1H, OH, J=4,9Hz); 3,93 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,92-1,73 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 171,7 (C₅); 144,9 (C_{10a}); 138,7 (C_{1'}); 136,8-134,3 (C₈₋₁₀); 130,8-129,3 (C₇₋₁₁); 128,8-127,9 (C_{2'-3'}); 124,9 (C_{4'}); 95,1 (C₁₁); 72,6 (C₆); 61,0 (C_{10b}); 47,9 (C₃); 35,9 (C₁); 24,0 (C₂).

Diastéréoisomère 2

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,67-6,91 (m, 9H); 4,49 (dd, 1H, H_{10b} , $J=6,9\text{Hz}-J=3,6\text{Hz}$); 4,59 (d, 1H, H_6 , $J=5,5\text{Hz}$); 4,49 (d, 1H, OH , $J=5,5\text{Hz}$); 3,73 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,92-1,73 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 171,1 (C_5); 144,5 (C_{10a}); 138,6 (C_1); 136,1-133,7 (C_{8-10}); 130,2-129,2 (C_{7-11}); 128,7-127,5 (C_{2-3}); 124,4 (C_4); 94,5 (C_{11}); 72,3 (C_6); 59,5 (C_{10b}); 46,9 (C_3); 33,9 (C_1); 21,1 (C_2).

Mélange diastéréoisomérique

IR (KBr): 3416 cm^{-1} (ν_{OH}); 1640 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 1439 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-N}}$).

2.5 Cyclisation (formation du lactame 23)

Mode opératoire

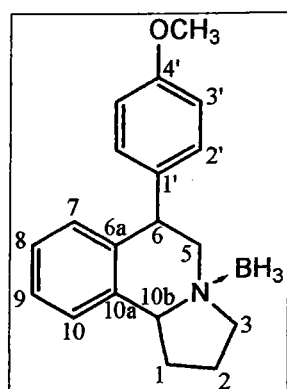
Dans un ballon, dissoudre et chauffer 3 h à reflux 1 mmol d'amide **19** dans 5 mL d'acide trifluoroacétique et 0,1 mL d'acide sulfurique concentré. Laisser revenir à température ambiante et verser le contenu du ballon dans 10 mL d'eau. Alcaliniser jusqu'à obtenir un pH d'environ 8 avec du bicarbonate de sodium. Extraire trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel d'alumine (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2).

40 mL de dichlorométhane. Rassembler les phases organiques, les sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

On obtient le composé N→BH₃ **27** que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3) et que l'on recrystallise dans l'éther.

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 6-(4-méthoxy-phényl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine **27**



Solide blanc. Pf=118°C
Rendement=49%.

Mélange diastéréoisomérique

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,25 (m, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 2H, J=8,7Hz); 6,90 (d, 2H, J=8,7Hz); 6,78 (m, 1H); 4,75 (m, 1H, H₆); 4,12 (m, 1H, H_{10b}); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,40 (d, 2H, H_{5a}H_{5b}, J=8,6Hz); 3,40 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,85 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 159,0 (C_{4'}); 136,9 (C_{6a}); 132,0 (C_{10a}); 130,1 (C_{1'}); 127,8-127,2-126,7 (C_{2'-7-8}); 114,4 (C_{3'}); 69,1 (C_{10b}); 63,2 (C₅); 59,2 (C₃); 55,3 (OCH₃); 39,3 (C₆); 35,7 (C₁); 23,0 (C₂).

IR (nujol): 2373-2332 cm⁻¹ (ν_{as(B-H)}); 2287 cm⁻¹ (ν_{s(B-H)}).

Mode opératoire

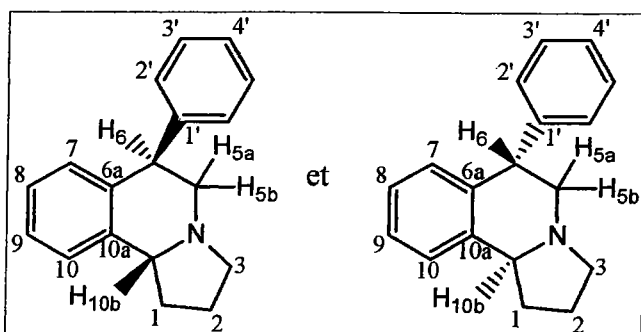
Préparer une solution de 1 mmol de lactame **23** dans 10 mL de tétrahydrofurane sous argon. Glacer le mélange et ajouter 4 mmol du complexe borane-tétrahydrofurane (solution 1 M). Agiter une nuit à température ambiante. Refroidir le mélange réactionnel à 0°C et additionner 15 mL de méthanol au goutte à goutte. Agiter 30 mn à température ambiante, puis évaporer les solvants sous vide. Ajouter 20 mL d'une solution de soude à 20% et agiter 4 h. Extraire

trois fois avec 15 mL de dichlorométhane. Rassembler les phases organiques, les sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

On obtient les composés **1** que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3).

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 6-phényl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine **1a** (*cis-1a*)



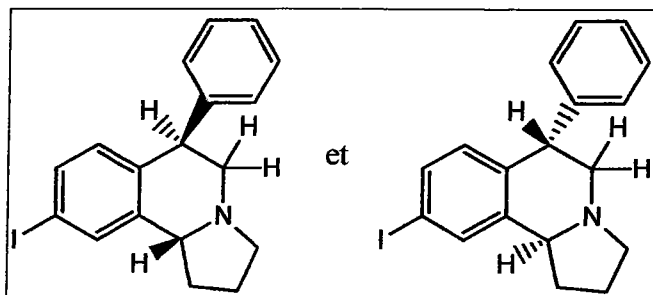
Huile incolore.
Rendement=53%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,34-7,06 (m, 9H); 4,41 (dd, 1H, H₆, J=11,2Hz-J=6,6Hz); 3,56 (m, 1H, H_{10b}); 3,46 (dd, 1H, H_{5a}, J=11,2Hz-J=6,6Hz); 3,15 (m, 1H); 2,66 (t, 1H, H_{5b}, J=11,2Hz); 2,46 (m, 2H); 1,91 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 144,5 (C_{1'}); 139,4 (C_{6a}); 137,8 (C_{10a}); 129,2-128,4 (C_{2',3'}); 126,5-126,1 (C₇₋₈); 125,2 (C_{4'}); 64,0 (C_{10b}); 58,4 (C₅); 53,1 (C₃); 45,5 (C₆); 30,5 (C₁); 22,1(C₂).

IR (KBr): 1451 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

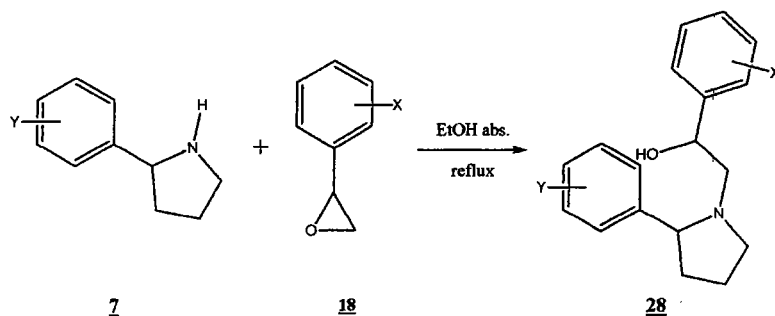
➤ 9-iodo-6-phényl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine **1e** (*cis-1e*)



Solide brun. Pf=75°C.
Rendement=55%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,45 (s, 1H); 7,37 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,31-7,13 (m, 5H); 6,58 (d, 1H, J=8,6Hz); 4,32 (dd, 1H, H₆, J=11,5Hz-J=6,6Hz); 3,50 (m, 1H, H_{10b}); 3,43 (dd, 1H, H_{5a}, J=11,5Hz-J=6,6Hz); 3,12 (m, 1H); 2,68 (t, 1H, H_{5b}, J=11,5Hz); 2,42 (m, 2H); 1,92 (m, 3H).

3 Condensation de l'oxyde de styrène 18 et de la 2-phényl-1-pyrrolidine 7



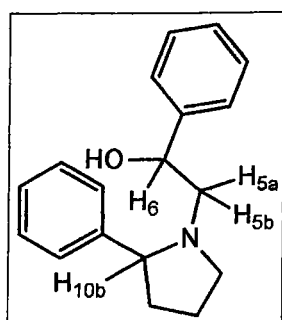
Mode opératoire

Mélanger 15 mmol d'oxyde de styrène et 15 mmol de 2-phényl-1-pyrrolidine dans 40 mL d'éthanol absolu. Chauffer le milieu réactionnel à reflux pendant 3 h. Ramener à température ambiante et évaporer sous vide le solvant. Reprendre le résidu dans 20 mL d'acétate d'éthyle et le laver deux fois avec 10 mL d'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et concentrer sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3).

Caractéristiques physico-chimiques

Nous n'observons pas de dédoublement des pics pour ces composés.

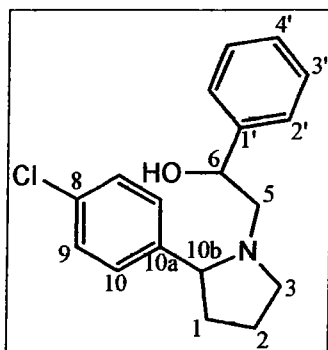
➤ 1-phényl-2-(2-phénylpyrrolidin-1-yl)-éthanol 28a



Huile incolore.
Rendement=62%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,40-7,25 (m, 10H); 4,71 (dd, 1H, H_6 , $J=11,3\text{Hz}-J=3,0\text{Hz}$); 3,54 (m, 1H, H_{5a}); 3,43 (dd, 1H, H_{10b} , $J=16,4\text{Hz}-J=7,6\text{Hz}$); 2,59 (t, 1H, H_{5b} , $J=11,3\text{Hz}$); 2,34 (m, 2H); 2,05-1,68 (m, 4H).

➤ 2-[2-(4-chloro-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-1-phényl-éthanol **28c**

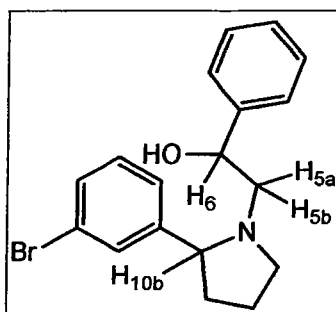


Huile jaune orange.
Rendement=38%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,36-7,22 (m, 9H); 4,73 (dd, 1H, H_6 , $J=11,3\text{Hz}-J=3,1\text{Hz}$); 3,52 (m, 1H, H_{5a}); 3,41 (m, 1H, H_{10b}); 2,55 (t, 1H, H_{5b} , $J=11,3\text{Hz}$); 2,35 (m, 2H); 2,21 (m, 1H); 1,96 (m, 2H); 1,72 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 141,9-141,4 ($\text{C}_{1'-10a}$); 132,9 (C_8); 128,8-128,7-128,2-127,5-125,9 ($\text{C}_{9-10-2'-3'-4'}$); 70,5 (C_6); 69,1 (C_{10b}); 62,1 (C_5); 53,0 (C_3); 35,0 (C_1); 22,8 (C_2).

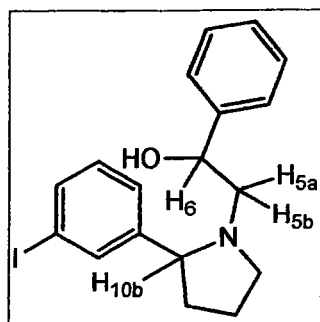
➤ 2-[2-(3-bromo-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-1-phényl-éthanol **28d**



Huile jaune pâle.
Rendement=42%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,46-7,10 (m, 9H); 4,73 (dd, 1H, H_6 , $J=11,3\text{Hz}-J=3,1\text{Hz}$); 3,50 (m, 1H, H_{5a}); 3,42 (m, 1H, H_{10b}); 2,58 (t, 1H, H_{5b} , $J=11,3\text{Hz}$); 2,37 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 1,70 (m, 1H).

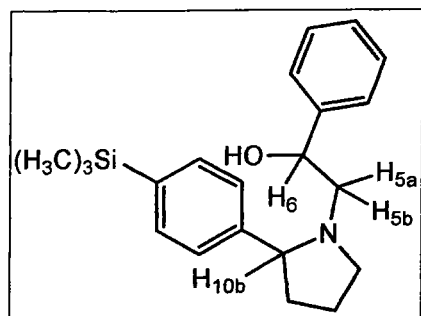
➤ 2-[2-(3-iodo-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-1-phényl-éthanol **28e**



Huile orange.
Rendement=68%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,66 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,30 (m, 5H); 7,08 (m, 2H); 4,71 (dd, 1H, H₆, J=11,1Hz-J=3,1Hz); 3,55 (m, 1H, H_{5a}); 3,39 (m, 1H, H_{10b}); 2,57 (t, 1H, H_{5b}, J=11,1Hz); 2,36 (m, 2H); 2,19 (m, 1H); 1,92 (m, 2H); 1,69 (m, 1H).

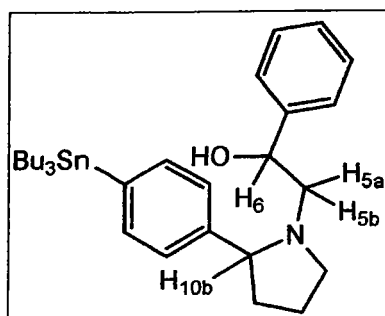
➤ 1-phényl-2-[2-(4-triméthylsilyl-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-éthanol **28f**



Huile jaune pâle.
Rendement=33%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,49 (d, 2H, J=7,9Hz); 7,31 (d, 2H, J=7,9Hz); 7,58-7,19 (m, 5H); 4,75 (dd, 1H, H₆, J=11,4Hz-J=3,0Hz); 3,58 (m, 1H, H_{5a}); 3,42 (m, 1H, H_{10b}); 2,61 (t, 1H, H_{5b}, J=11,4Hz); 2,38 (m, 2H); 2,22-1,75 (m, 4H); 0,27 (s, 9H).

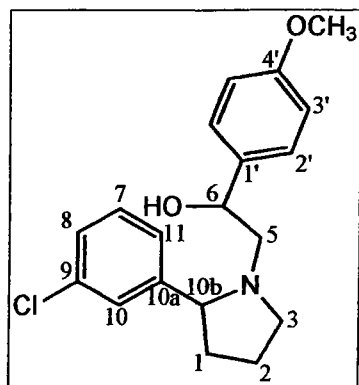
➤ 1-phényl-2-[2-(4-tributylstannyl-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-éthanol **28g**



Huile incolore.
Rendement=4%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,47-7,15 (m, 9H); 4,73 (dd, 1H, H₆, J=11,4Hz-J=3,1Hz); 3,54 (m, 1H, H_{5a}); 3,39 (dd, 1H, H_{10b}, J=15,9Hz-J=7,7Hz); 2,60 (t, 1H, H_{5b}, J=11,4Hz); 2,33 (m, 2H); 2,22-1,90 (m, 4H); 1,55 (m, 6H); 1,33 (m, 6H); 1,05 (m, 6H); 0,91 (m, 9H).

➤ 2-[2-(3-chloro-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-1-(4-méthoxy-phényl)-éthanol **28h**

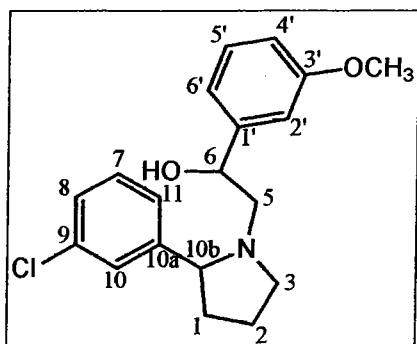


Huile incolore.
Rendement=41%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,38-7,13 (m, 4H); 7,03 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,90 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 4,68 (dd, 1H, H_6 , $J=11,2\text{Hz}-J=3,0\text{Hz}$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,71 (m, 1H, H_{5a}); 3,44 (m, 1H, H_{10b}); 2,57 (t, 1H, H_{5b} , $J=11,2\text{Hz}$); 2,30 (m, 2H); 2,04 (m, 1H); 1,95 (m, 2H); 1,70 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 159,1 ($C_{4'}$); 134,7 (C_{10a}); 133,6 (C_9); 133,2 ($C_{1'}$); 130,5 (C_7); 127,1-127,0-125,7-125,5 ($C_{2'-8-10-11}$); 113,7 ($C_{3'}$); 70,1 (C_6); 69,4 (C_{10b}); 61,9 (C_5); 55,2 (OCH_3); 53,0 (C_3); 34,8 (C_1); 26,9 (C_2).

➤ 2-[2-(3-chloro-phényl)-pyrrolidin-1-yl]-1-(3-méthoxy-phényl)-éthanol **28i**



Huile incolore.
Rendement=30%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,23 (m, 6H); 6,82 (m, 2H); 4,71 (dd, 1H, H_6 , $J=11,2\text{Hz}-J=3,0\text{Hz}$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,59 (m, 1H, H_{5a}); 3,41 (m, 1H, H_{10b}); 2,56 (t, 1H, H_{5b} , $J=11,2\text{Hz}$); 2,37 (m, 2H); 2,18 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 1,79 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 159,6 ($C_{3'}$); 145,2-143,7 ($C_{1'-10a}$); 134,4 (C_9); 129,9-129,2-127,7-127,5-125,5 ($C_{5'-7-8-10-11}$); 118,1-113,0-111,3 ($C_{2'-4'-6'}$); 70,4 (C_6); 69,3 (C_{10b}); 62,2 (C_5); 55,2 (OCH_3); 53,0 (C_3); 34,9 (C_1); 22,9 (C_2).

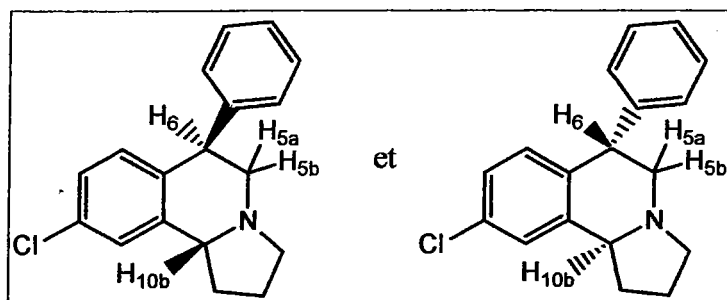
3.1 Cyclisation (formation des hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléines 1)

Mode opératoire

Dans un ballon, dissoudre et chauffer 3 h à reflux 1 mmol d'alcool **28** dans 5 mL d'acide trifluoroacétique et 0,1 mL d'acide sulfurique concentré. Laisser revenir à température ambiante et verser le contenu du ballon dans 10 mL d'eau. Alcaliniser jusqu'à obtenir un pH d'environ 8 avec du bicarbonate de sodium. Extraire trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Sécher les fractions organiques sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel d'alumine (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2).

Caractéristiques physico-chimiques

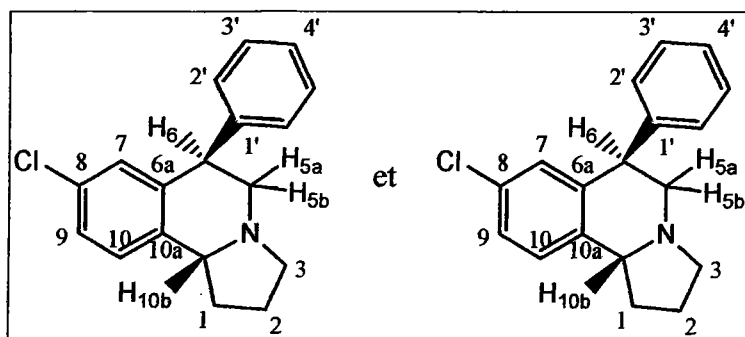
➤ 9-chloro-6-phényl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine **1b** (*cis-1b*)



Huile orange.
Rendement=30%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,31-7,11 (m, 6H); 7,02 (d, 1H, J=8,1Hz); 6,76 (d, 1H, J=8,1Hz); 4,34 (dd, 1H, H₆, J=11,3Hz-J=6,4Hz); 3,52 (m, 1H, H_{10b}); 3,43 (dd, 1H, H_{5a}, J=11,3Hz-J=6,4Hz); 3,14 (m, 1H); 2,65 (t, 1H, H_{5b}, J=11,3Hz); 2,45 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,81 (m, 1H).

➤ 8-chloro-6-phényl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine **1c** (*cis-1c*)



Solide incolore. Pf=96°C.

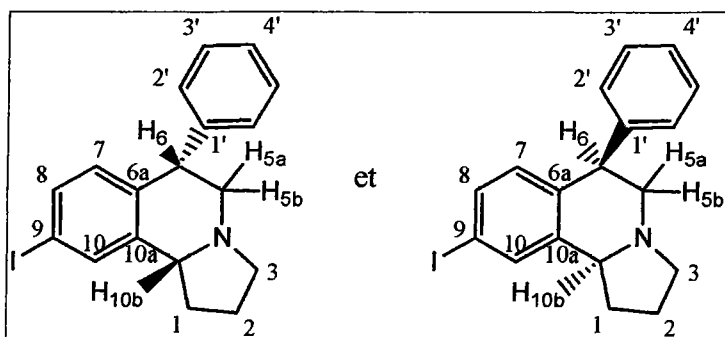
Rendement=38%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,31 (m, 2H); 7,12 (m, 5H); 6,82 (s, 1H); 6,94 (m, 1H); 4,36 (dd, 1H, H₆, J=11,2Hz-J=6,6Hz); 3,48 (m, 1H, H_{10b}); 3,43 (dd, 1H, H_{5a}, J=11,2Hz-J=6,6Hz); 3,11 (m, 1H); 2,64 (t, 1H, H_{5b}, J=11,2Hz); 2,44 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,76 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 143,5 (C_{6a}); 139,9-138,0 (C_{1'-10a}); 131,9 (C₈); 129,1-129,0-128,6 (C₇₋₉₋₁₀); 126,8-126,7-126,4 (C_{2'-3'-4'}); 63,6 (C_{10b}); 58,1 (C₅); 53,0 (C₃); 45,5 (C₆); 30,5 (C₁); 22,0 (C₂).

IR (KBr): 1482 cm⁻¹ (ν_{CN}); 2727 et 2789 cm⁻¹ (bandes de Bohlman).

➤ 9-iodo-6-phényl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine **1e** (*trans-1e*)



Solide beige clair. Pf=75°C

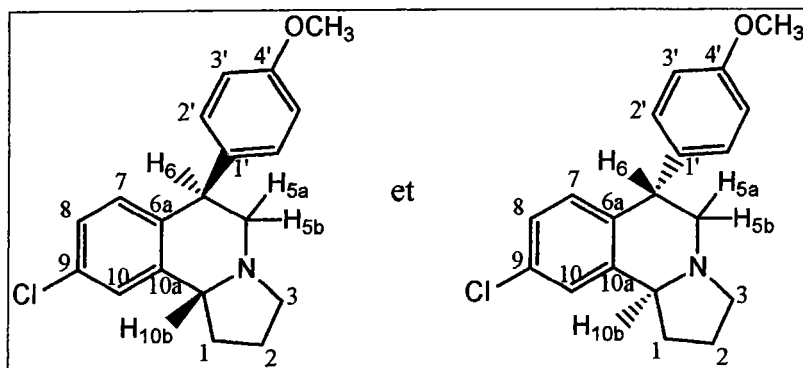
Rendement=57%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,71 (d, 1H); 7,22 (m, 3H); 7,02 (m, 3H); 6,94 (m, 1H); 4,35 (t, 1H, H₆, J=6,0Hz); 3,72 (m, 1H, H_{10b}); 3,38 (dd, 1H, H_{5a}, J=11,2Hz-J=6,0Hz); 2,95 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,68 (dd, 1H, H_{5b}, J=11,2Hz-J=6,0Hz); 2,34 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,81 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 143,9 (C_{1'}); 142,3 (C_{6a}); 138,7 (C_{10a}); 138,2 (C₁₀); 128,9-128,2-128,0-126,3-126,0 (C_{7-8-2'-3'-4'}); 102,4 (C₉); 63,4 (C_{10b}); 57,5 (C₅); 54,7 (C₃); 50,6 (C₆); 31,1 (C₁); 22,7 (C₂).

IR (KBr): 1451 cm⁻¹ (ν_{C-N}); 2804 et 2868 cm⁻¹ (bandes de Bohlman).

➤ 9-chloro-6-(4-méthoxy-phényl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine
1h (*cis*-**1h**)



Huile orange.
Rendement=33%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,37 (s, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,03 (d, 2H, J=8,6Hz); 6,90 (d, 2H, J=8,6Hz); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,72 (dd, 1H, H₆, J=11,2Hz-J=6,6Hz); 3,50 (dd, 1H, H_{5a}, J=11,2Hz-J=6,6Hz); 3,43 (t, 1H, H_{5b}, J=11,2Hz); 3,11 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 1,97 (m, 2H); 1,66 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 159,2 (C_{4'}); 147,1-146,1 (C_{6a-10a}); 134,5 (C_{1'}); 130,4 (C_{2'}); 130,0-127,8-127,4 (C₇₋₈₋₁₀); 125,7 (C₉); 113,6 (C_{3'}); 64,1 (C₆); 61,9 (C₅); 61,8 (C_{10b}); 55,2 (OCH₃); 45,4 (C₃); 34,6 (C₁); 22,4 (C₂).

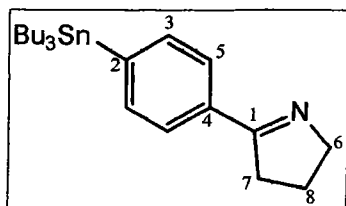
4 Introduction de l'atome d'iode

Mode opératoire

Préparer une solution de 11 mmol de chloro- ou bromophénylpyrroline dans 50 mL d'éther anhydre, sous argon. Couler 12,1 mmol de *n*-butyllithium à -78°C. Maintenir l'agitation à cette température pendant 1 h, puis ajouter au goutte à goutte 13,2 mmol de chlorure de tributylétain. Cet ajout provoque un éclaircissement progressif du milieu réactionnel jusqu'à obtenir une coloration orangée. Ramener lentement à température ambiante et agiter pendant 3 h. Verser le mélange dans un bécher contenant 100 mL d'eau glacée. Extraire 3 fois avec 40 mL d'acétate d'éthyle. Rassembler les fractions organiques et les laver avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide. Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5).

Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-(4-tributylstannylphényl)-pyrroline **2k**



Huile orange.

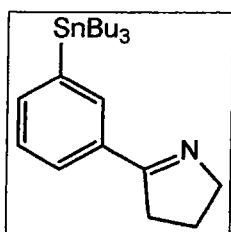
Rendement=46%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,78 (d, 2H, J=7,9Hz); 7,52 (d, 2H, J=7,9Hz); 4,07 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 1,52 (m, 6H); 1,40 (m, 6H); 1,07 (m, 6H); 0,88 (t, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,9 (C₁); 145,9 (C₂); 136,5 (C₃); 133,8 (C₄); 126,8 (C₅); 61,2 (C₆); 34,9 (C₇); 29,0 (CH₂-butyle); 27,3 (CH₂-butyle); 22,5 (C₈); 13,6 (CH₃-butyle); 9,6 (CH₂-butyle).

IR (NaCl): 1615 cm⁻¹ (ν_{C=N}).

➤ 2-(3-tributylstannylphényl)-pyrroline **2l**



Huile orange.

Rendement=50%

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,84 (s, 1H); 7,71 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,34 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 1,50 (m, 6H); 1,33 (m, 6H); 0,94 (m, 6H); 0,87 (t, 9H).

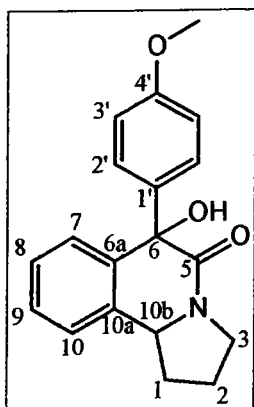
5 Enrichissement en l'isomère "trans" des hexahydropyrrolo [2,1-a]isoquinoléines

5.1 Synthèse de la 6-hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoquinoléin-5-one 29

Mode opératoire

Préparer une solution de 3,5 mmol d'hexaméthylidisilazane dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre sous argon. A -78°C , ajouter 2,7 mmol de *n*-butyllithium au goutte à goutte, et agiter 30 minutes à cette température. Additionner ensuite 0,34 mmol du lactame **23** diluée dans 3 mL de tétrahydrofurane. Maintenir l'agitation pendant 1 h à 0°C . Faire buller de l'oxygène dans le milieu réactionnel pendant 1 h, tout en restant à 0°C . Ajouter quelques gouttes de triméthylphosphite au mélange. Revenir lentement à température ambiante et agiter pendant 2 h, puis verser dans un bécher contenant 20 mL d'eau. Extraire 3 fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Rassembler les fractions organiques et les laver avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et concentrer sous vide. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle).

Caractéristiques physico-chimiques



Solide incolore. Pf= 160°C .
Rendement=35%

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,16-7,31 (m, 3H); 7,25 (d, 2H, J=8,7Hz); 6,96 (d, 1H, J=7,8Hz); 6,85 (d, 2H, J=8,7Hz); 4,82 (dd, 1H, CHN, J=6,0Hz-J=11,4Hz); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,66 (m, 2H); 2,69 (m, 1H); 2,14 (m, 2H); 1,90 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 168,6 (C₅); 159,5 (C_{4'}); 138,0-135,9-134,5 (C_{6a-10a-1'}); 128,9-128,2-128,0-127,4-124,4-113,4 (C_{2'-3'-7-8-9-10}); 88,8 (C₆); 59,5 (C_{10b}); 55,3 (OCH₃); 45,0 (C₃); 32,4 (C₁); 22,4 (C₂).

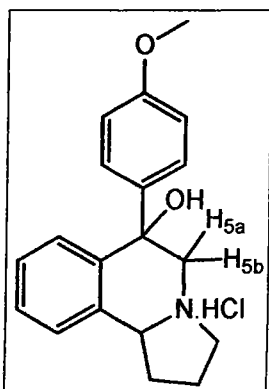
IR (KBr): 3305 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1635 cm⁻¹ (ν_{C=O}); 1449 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

5.2 Synthèse de la 6-(4-méthoxy-phényl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo [2,1-a]isoquinoléin-6-ol 30

Mode opératoire

Préparer une solution de 2,9 mmol de borohydrure de sodium dans 5 mL de tétrahydrofurane sous argon. Glacer le mélange et ajouter 1,2 mmol d'iode dissous dans 2 mL de tétrahydrofurane. Agiter 15 mn à 0°C, puis ajouter 0,12 mmol du lactame **29**. Chauffer une nuit à reflux. Refroidir le mélange réactionnel à 0°C et additionner 5 mL de méthanol au goutte à goutte. Agiter 30 mn à température ambiante, puis évaporer les solvants sous vide. Ajouter 10 mL d'une solution de soude à 20% et agiter 4 h. Un solide blanc précipite. Filtrer sous vide et rincer plusieurs fois avec de l'eau. Laisser sécher plusieurs jours dans un dessiccateur contenant P₂O₅.

Caractéristiques physico-chimiques



Solide incolore. Pf=169°C.
Rendement=53%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,37 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,21 (m, 1H); 7,14 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,10 (m, 1H); 6,99 (d, 1H, J=7,3Hz); 6,86 (d, 2H, J=8,8Hz); 4,00 (m, 1H, CHN); 3,81 (s, 3H, OCH₃);

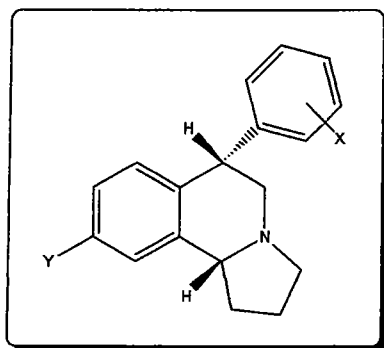
3,13 (d, 1H, H_{5a}, J=11,2Hz); 2,96 (m, 2H); 2,67 (d, 1H, H_{5b}, J=11,2Hz); 2,22 (m, 1H); 1,84 (m, 3H).

IR (KBr): 3392 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1463 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

Conclusion

Le travail que nous avons entrepris avait pour objectif de préparer des hexahydropyrrolo [2,1-*a*]isoquinoléines 1 fonctionnalisées en position 9 et d'étudier leur activité et leur implication dans les mécanismes cérébraux par tomographie SPECT.

Notre travail consistait donc en l'élaboration de stratégies de synthèse, d'une part des précurseurs de marquage ($Y = \text{SnBu}_3$) et d'autre part des références ($Y = \text{I}$) indispensables à la caractérisation de la future molécule porteuse du radioélément.



$Y = \text{I}, \text{SnBu}_3$

1

Le schéma de synthèse initial était basé sur la description bibliographique de ces molécules et plus particulièrement celui proposé par Maryanoff et son équipe (schéma 35).

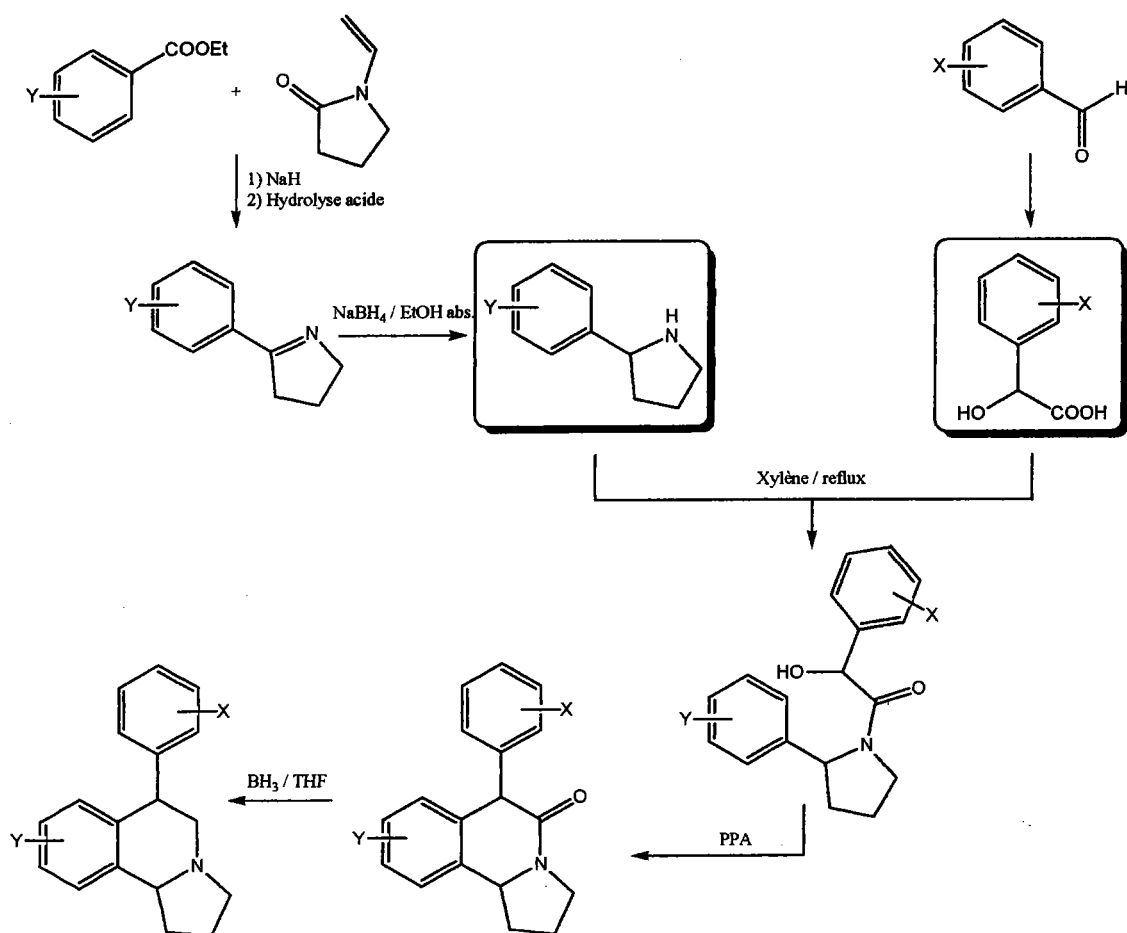


Schéma 35

Très rapidement, ce schéma de synthèse s'est avéré peu exploitable ; des réactions capricieuses selon les groupements fonctionnels portés par les cycles aromatiques et des rendements toujours plus faibles que ceux annoncés.

Face aux nombreuses difficultés qui se sont présentées à nous, nous avons été contraints d'adapter, voire de modifier chaque étape de la voie de synthèse décrite par Maryanoff pour finalement élaborer notre propre voie de synthèse résumée sur le schéma 36.

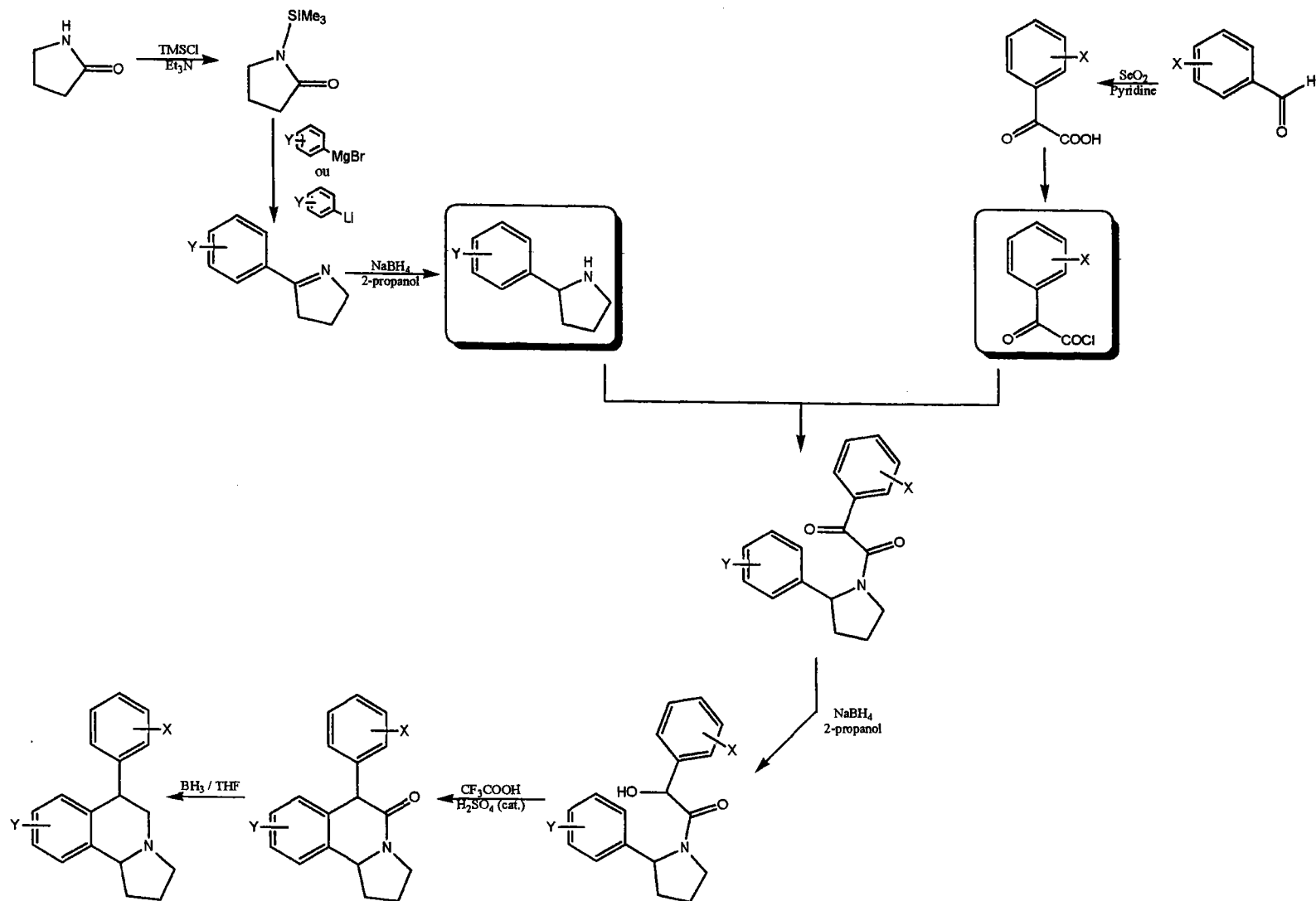


Schéma 36

La méthode retenue présente l'avantage d'être générale et de pouvoir être appliquée pour la synthèse d'hexahydropyrroloisoquinoléines fonctionnalisées sur l'un ou l'autre des cycles aromatiques, et nous avons pu synthétiser plusieurs molécules diversement substituées, **1a** (X=Y=H), **1b** (X=H, Y=9-Cl), **1c** (X=H, Y=8-Cl), **1e** (X=H, Y=9-I), **1h** (X=4-OCH₃, Y=9-Cl).

Malheureusement, les précurseurs pour le marquage n'ont pu encore être synthétisés. Quelques essais sont encore nécessaires à l'obtention des molécules stannylées, notamment par l'échange d'un brome par -SnBu₃. Ces derniers sont actuellement réalisés en vue de l'achèvement de ce travail.

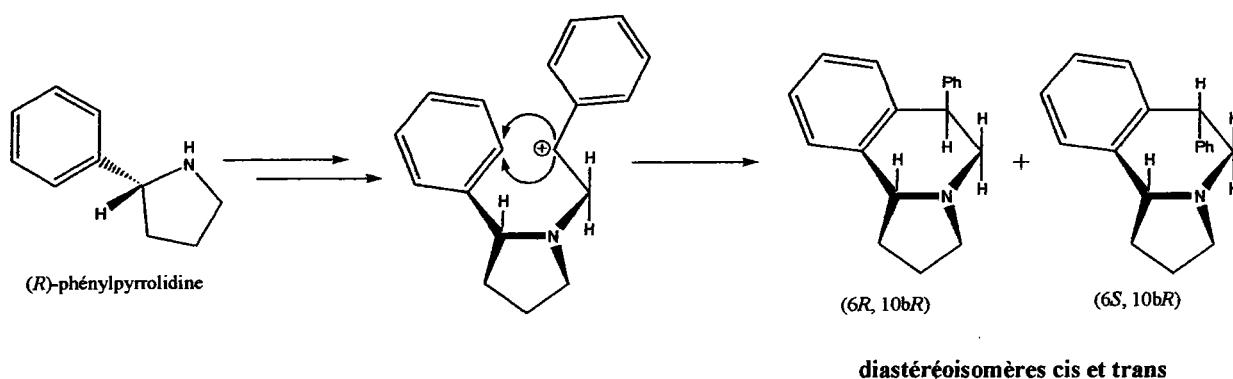
Dans une deuxième partie de notre travail, nous avons concentré nos efforts sur la caractérisation de la stéréochimie des deux centres asymétriques.

Grâce aux analyses RMN ¹H, ¹³C, COSY et infra-rouge, nous avons pu établir avec précision et sans ambiguïté la configuration absolue des hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines obtenues. Cette étape de caractérisation et d'identification formelle des structures était absolument indispensable dans une perspective de synthèse asymétrique.

Nous avons observé que dans la majorité des cas, c'est l'isomère *cis* qui était isolé. Il faudra donc renouveler les essais de synthèse de l'isomère *trans* selon le protocole de réarrangement enammonium-imminium de Maryanoff.

L'avenir de ce travail est résolument orienté vers la stéréochimie de ces molécules.

Nous pensons qu'en fixant la configuration des phénylpyrrolidines de départ, celle-ci induira une attaque stéréospécifique du carbocation plan, généré lors de l'étape de cyclisation et privilégiera la formation d'un seul des deux diastéréoisomères.



Bibliographie

1. B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, C.R. Schneider, P.E. Setler, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1433-1454.
2. M. Suehiro; U. Scheffel; R.F. Dannals; H.T. Ravert; G.A. Ricaurte; H.N. Jr Wagner; *J. Nucl. Med.*, **1993**, 34, 120-127.
Z. Szabo; U. Scheffel; M. Suehiro; R.F. Dannals; S.E. Kim; H.T. Ravert; G.A. Ricaurte; H.N. Jr Wagner; *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **1995**, 15, 798-805.
Z. Szabo; P.F. Kao; U. Scheffel; M. Suehiro; W.B. Mathews; H.T. Ravert; J.L. Musachio; S. Marengo; S.E. Kim; G.A. Ricaurte; D.F. Wong; H.N. Jr Wagner; R.F. Dannals; *Synapse*, **1995**, 20, 37-43.
M. Suehiro; U. Scheffel; H.T. Ravert; R.F. Dannals; H.N. Jr Wagner; *Life Sci.*, **1993**, 53, 883-892.
3. B.E. Maryanoff, *Organic Syntheses.*, **1998**, Vol. 75, 215-221.
4. J. Peyton (III), *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4165.
5. A. Castonguay, H. Van Vunakis, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4333.
6. L.S. Bleicher, N.D.P. Cosford, A. Herbaut, J.S. McCallum, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1109.
7. J. Bielawski, S. Brandänge, L. Lindblom, *J. Heterocyclic Chem.*, **1978**, 15, 97.
8. A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228.
9. N. Graf v. Keyserlingk, J. Martens, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 301-308.
10. A. Etienne, Y. Correia, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 10, 3704.
11. C.A. Zezza, M.B. Smith, B.A. Ross, A. Arhin, P.L.E. Cronin, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4397.
12. D.H. Hua, S.W. Miao, S.N. Bharathi, T. Katsuhira, A.A. Bravo, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3682.
13. Y. Ahn, G.I. Cardenas, J. Yang, D. Romo, *Organic Lett.*, **2001**, 3, 751-754.
14. M.A. Brimble, S. Gorsuch, *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52, 965.
15. D.F. Fry, C.B. Fowler, R.K. Dieter, *Synlett*, **1994**, 836, et références citées.
16. B. Pugin, L.M. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6877.
17. Y. Fukuda, S. Matsubara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5812.
18. P.J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M.A. Rodriguez, *Organic Lett.*, **2001**, 4087.
19. (a) S.A. Matlin, P.G. Sammes, R.M. Upton, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1979**, 2478.

- (b) P.R. Srinivasan, S.P. Gupta, S-Y Chen, *J. Magnetic Resonance*, **1982**, 46, 163-167.
20. C. Coindet, A. Comel, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6101-6104.
21. A. Mitchinson; A. Nadin; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2862-2892.
22. S. Takamizawa, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Synlett*, **2001**, 1623-1625.
23. Hutchins et al., *J. Org. Chem.*, **1983**, 3415.
24. B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 911-914.
25. F. Morlacchi, V. Lasacco, V. Tortorella, *Gazz. Chim. Ital.*, **1975**, 103, 349.
26. K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1983**, 265.
27. K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, D.F. McComsey, D.W. Graden, B.E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3567-3579.
28. R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegrebbe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, 11, 995.
29. F. Manescalchi, A.R. Nardi, D. Savoia, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 17, 2775-2778.
30. C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7627-7629.
31. H. Schnutenhaus, H.H. Britzinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 10, 777.
32. F.R.W.P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H.H. Britzinger, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 233-247.
33. F.R.W.P. Wild, M. Wasincioneck, G. Huttner, H. H. Britzinger, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 63.
34. S.C. Berk, K.A. Krentzer, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5093.
35. R.B. Grossman, W.M. Davis, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 2321.
36. N.E. Lee, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 5985.
37. M.B. Carter, B. Schiott, A. Gutiérrez, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11667.
38. (a) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7562.
(b) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8952.
(c) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11703.
39. C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7627.
40. (a) X. Verdaguer, U.E.W. Lange, M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6784.
(b) M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6344.
(c) X. Verdaguer, U.E.W. Lange, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1103.
(d) M.C. Hansen, S.L. Buchwald, *Organic Lett.*, **2000**, 2, 713.

41. (a) A.I. Meyers, L.E. Burgess, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2294-2296.
(b) A.I. Meyers, L.E. Burgess, *J. Org. Chem.*, **1991**, *57*, 1656-1662.
42. S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, *4*, 715-721.
43. B.B. Corson, R.A. Dodge, S.A. Harris, J.S. Yeaw, *Organic Syntheses, Coll. Vol.1*, 336-340.
44. A. Merz, *Synthesis*, **1974**, 724-725.
45. C. Bermand, A. Comel, G. Kirsch, *Arkivoc*, **2000**, 140-144.
46. A. Wissner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3972-3974.
47. J.R Scheffer, K. Wang, *Synthesis*, **2001**, *8*, 1253-1257.
48. N. Rabjohn, *Organic Reactions*, Vol. V, ed. Wiley, 346.
49. K.B. Sharpless, K.M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 300.
50. M.M Goodman, G.W. Kabalka, X. Meng, R.N. Waterhouse, F.F. Jr Knapp, D.P.C. Longford, *Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds* (Ed. Elsevier), **1992**, 353-358.
51. O. Henze, U. Lehmann, A.D. Schlüter, *Synthesis*, **1999**, 683-687.
52. T.A. Crabb, R.F. Newton, D. Jackson, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 109.
53. O. Schulze, U. Schmidt, J. Voss, B. Nebeling, G. Adiwidjaja, K. Scharwächter, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 2105.
54. Kim, Starrett, Weinreb, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5383.
55. K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, D.F. McComsey, D.F. Mutter, B.E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5073.
56. N. Philippe, V. Levacher, G. Dupas, G. Queguiner, J. Bourguignon, *Organic Lett.*, **2000**, *15*, 2185-2187.
57. S. Adam, X. Pannecoucke, J-C Combret, J-C Quirion, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8744-8750.

ANNEXE :

Publication



Easy one-pot access to substituted 2-phenylpyrrolines from 2-pyrrolidinone

Cécile Coindet, Alain Comel and Gilbert Kirsch*

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Faculté des Sciences, Université de Metz, Ile du saulcy, 57045 Metz Cedex 1, France

Received 5 June 2001; revised 2 July 2001; accepted 4 July 2001

Abstract—An easy access to 2-aryl pyrrolidines is the reduction, stereospecific or not, of the corresponding 2-aryl-pyrroline (5-aryl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole). Preparation of the latter has been carried out from 2-pyrrolidinone using an easy one-pot two-step method for the first time. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Substituted 2-phenylpyrrolidines are key intermediates for the preparation of tricyclic systems such as pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines which exhibit significant pharmacological activities.¹

Several synthetic ways, proposed in the literature, allow these compounds to be obtained and can be classified in two groups: multi-steps stereoselective methods² and shorter racemic ways.^{1,3,4} Generally, the desired enantiomer, sometimes present in moderate ee, has to be isolated from the mixture of isomers.

Buchwald's method,⁵ based on a stereospecific catalytic hydrogenation of a 2-aryl-pyrroline (5-aryl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole) **1**, appeared to be the most accurate for the preparation of pure (*R*)- or (*S*)-2-aryl-pyrrolidine **2**. The ee values reported are so high (generally equal to 99%) that the mixture of enantiomers obtained may be used without further separation (Scheme 1).

Therefore, we decided to investigate the general preparation of substituted 2-phenyl pyrrolines **1**, starting material for Buchwald's reduction to the pyrrolidines **2**. One method starting from *N*-vinyl-pyrrolidinone has been described to obtain a pyrroline substituted either with a phenyl¹ or a 3-pyridyl⁶ group, but we were not able to reproduce the results published.¹

A second approach consists of the addition of aryl lithium or magnesium bromide on 2-pyrrolidinones which necessitates the protection of the nitrogen atom. Generally, the addition leads to the opening of the ring⁷ and a second deprotection–cyclization step in basic media was required.

Fowler et al.⁸ proposed the reduction of the addition products with LiAlH₄ which leads directly to the expected pyrrolidine. In our case, a deprotection step has to be added to this method in order to obtain later the *N*-unsubstituted pyrrolidine (Scheme 2).

Our strategy is based on the transformation of the starting lactam into a pyrroline bearing a leaving group which acts as a protecting group in a first step, but allows the formation of the double bond by spontaneous deprotection.

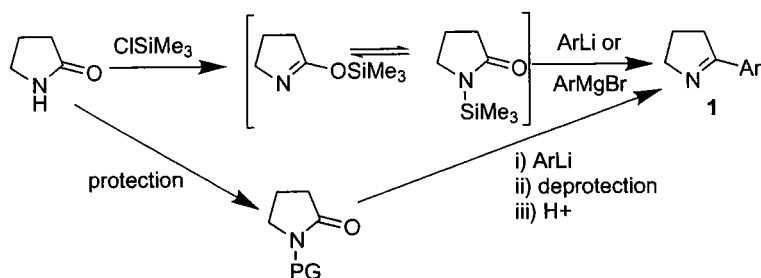
A first attempt had been described by Etienne and Correia.³ The pyrrolidinone was *O*-methylated with moderate yields using dimethyl sulfate in refluxing benzene and reacted, after purification, with phenylmagnesium bromide in order to obtain 2-phenyl-pyrroline.

We decided to improve this method and, at the same time, to avoid the use of dimethyl sulfate and benzene.



Scheme 1.

* Corresponding author. E-mail: kirsch@bridoux.sciences.univ-metz.fr



Scheme 2.

We needed a reagent able to react specifically with the oxygen atom leading to an intermediate compatible with the use of an organometallic reagent in a second step.

Blocking the lactam with a trimethylsilyl group, predominantly located on the nitrogen atom, allows us to have a better leaving group than the methoxy group and also a group compatible with the use of organometallic reagents. The reaction can be run as a one-pot procedure since the silylated intermediate can be added without purification to the organometallic derivative. The results are given in Table 1. Silylation of pyrrolidinone leads to two different isomers probably in equilibrium (see Scheme 2) and ^1H NMR confirms that this step was quantitative. The purification of this intermediate can be achieved by distillation but does not improve significantly the yields of pyrroline **1**, although only the *N*-substituted pyrrolidinone has been detected and identified by ^1H NMR (data identical to those described in Ref. 11) and NOESY experiments, which is in agreement with previous ^{13}C and ^{15}N NMR^{9,10} studies.

We must note that during our investigations we realized that this strategy had been previously used but exclusively for the preparation of 2-alkyl-pyrrolines and analogues.^{11,12} The authors¹¹ claimed that the use of Grignard reagents could lead to the expected pyrroline in poor yields due to a side reaction (apparently Grignard reagent attacks the silyllactam at silicon) which is not in agreement with our results. Nevertheless, we observed that the results obtained with Grignard reagents were much less reproducible than those using substituted phenyl lithium ones. This may be an explanation for our divergences. On the other hand, Grignard reagents

cannot be used for the preparation of bromo- or iodophenyl pyrrolines. Only substituted biphenyls have been observed in appreciable amounts.

This easy one-pot procedure provides other advantages. The pyrrolines **2** obtained do not need to be further purified and are easily collected, after the hydrolysis of the crude reaction mixture with 1N HCl, by filtration or by extraction with ether from the aqueous basified phase. Of course, we do not need to follow a protection-deprotection procedure and all the reagents used are readily accessible and easy to handle. On the other hand, the great number of bromobenzene derivatives commercially available makes the method really attractive.

We must underline the fact that, to the best of our knowledge, no substituted 2-aryl-pyrrolines are described in the literature following a related method since generally only the phenyl group is required.

In summary, we described here an alternative, easy to handle one-pot method to prepare substituted 2-arylpyrrolines. These compounds are easily obtained as pure solids (or oils for 2-phenyl and 2-(4-trimethylsilyl)-phenyl-pyrrolines) and can be directly reduced to the expected pyrrolidines either in a racemic mixture or with high ee using Buchwald's method.

Experimental

Typical procedure for the preparation of 2-aryl-pyrrolines 1a–i. To a mixture of 2-pyrrolidinone (42.4 mmol) and triethylamine (44.5 mmol) in diethyl ether was added trimethylsilyl chloride (44.5 mmol) at 0°C under argon.

Table 1. Yields of pyrrolines **1** from 2-pyrrolidinone

	Structure of Ar	1 equiv. of ArMgBr (%)	1 equiv. of ArLi (%)
1a	Phenyl	90	
1b	3-Chloro-phenyl	35	34
1c	4-Chloro-phenyl	45	
1d	4-Methoxy-phenyl	47	
1e	3-Bromo-phenyl		24
1f	4-Bromo-phenyl		45
1g	4-Iodo-phenyl		50
1h	4-Trimethylsilyl-phenyl		41
1i	2-Thienyl		25

The reaction mixture was refluxed for 30 min, cooled at room temperature, and filtrated. A solution of Grignard reagent or aryl lithium (42.4 mmol) was added to the filtrate at room temperature or at -30°C for aryl lithium and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was refluxed for 3 h and then quenched with 1N

hydrochloric acid. The aqueous solution was extracted with diethyl ether and then made basic with 10% sodium hydroxide. The basic phase was filtered off in order to collect the pure pyrroline or extracted with diethyl ether, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum when a Grignard reagent is used.

Product Name	Physical data	^1H NMR (250 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3)
1a 2-Phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1615 \text{ cm}^{-1}$ Oil	7.82 (m, 2H) 7.37 (m, 3H) 4.09 (m, 2H) 2.93 (m, 2H) 2.04 (m, 2H)	173.08, 134.44, 130.10, 128.22, 127.42, 61.32, 34.73, 22.48
1b 2-(3-Chloro)phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1619 \text{ cm}^{-1}$ Mp 54°C	7.83 (s, 1H) 7.70 (d, 1H, $J = 7.4$) 7.37 (m, 1H) 7.34 (d, 1H, $J = 7.4$) 4.09 (m, 2H) 2.91 (m, 2H) 2.04 (m, 2H)	172.09, 136.32, 134.48, 130.21, 129.63, 127.69, 125.67, 61.55, 34.88, 22.62
1c 2-(4-2-(4-Chloro)-phenyl)pyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1622 \text{ cm}^{-1}$ Mp $65\text{--}66^{\circ}\text{C}$	7.78 (d, 2H, $J = 8.5$) 7.38 (d, 2H, $J = 8.5$) 4.07 (m, 2H) 2.93 (m, 2H) 2.06 (t, 2H)	172.06, 136.22, 132.99, 128.81, 128.52, 61.49, 34.78, 22.61
1d 2-(4-Methoxy)phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1603 \text{ cm}^{-1}$ Mp 74°C	7.78 (d, 2H, $J = 8.7$) 6.91 (d, 2H, $J = 8.7$) 4.02 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 2.90 (m, 2H) 2.01 (m, 2H)	172.44, 161.17, 129.05, 127.37, 113.59, 61.19, 55.16, 34.71, 22.60
1e 2-(3-Bromo)phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1618 \text{ cm}^{-1}$ Mp $49\text{--}50^{\circ}\text{C}$	8.00 (s, 1H) 7.75 (d, 1H, $J = 8.0$) 7.55 (d, 1H, $J = 7.8$) 7.27 (dd, 1H, $J = 7.8, J = 7.9$) 4.05 (m, 2H) 2.91 (m, 2H) 2.05 (m, 2H)	171.98, 136.62, 133.13, 130.61, 129.91, 126.11, 122.64, 61.59, 34.86, 22.66
1f 2-(4-Bromo)phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1623 \text{ cm}^{-1}$ Mp 87°C	7.71 (d, 2H, $J = 8.5$) 7.54 (d, 2H, $J = 8.5$) 4.05 (m, 2H) 2.92 (m, 2H) 2.05 (m, 2H)	172.04, 135.51, 131.55, 129.08, 124.69, 61.61, 34.79, 22.67
1g 2-(4-Iodo)phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1608 \text{ cm}^{-1}$ Mp 99°C	7.75 (d, 2H, $J = 8.4$) 7.56 (d, 2H, $J = 8.4$) 4.05 (m, 2H) 2.91 (m, 2H) 2.04 (m, 2H)	172.40, 137.56, 134.04, 129.17, 96.85, 61.62, 34.74, 22.66
1h 2-(4-Trimethylsilyl)-phenylpyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1614 \text{ cm}^{-1}$ Oil	7.81 (d, 2H, $J = 7.9$) 7.56 (d, 2H, $J = 7.9$) 4.07 (m, 2H) 2.95 (m, 2H) 2.03 (m, 2H) 0.28 (s, 9H)	173.36, 143.35, 133.37, 126.90, 126.72, 61.53, 34.89, 22.63, -1.24
1i 2-(2-Thienyl)pyrroline	IR: $\nu_{\text{CN}} = 1609 \text{ cm}^{-1}$ Mp 52°C	7.40 (d, 1H, $J = 5.0$) 7.31 (d, 1H, $J = 3.7$) 7.06 (dd, 1H, $J = 3.7, J = 5.0$) 4.03 (m, 2H) 2.93 (m, 2H) 2.04 (m, 2H)	167.87, 139.64, 128.98, 128.90, 127.37, 61.28, 35.59, 23.01

References

1. Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Gardocki, J. F.; Shank, R. P.; Costanzo, M. J.; Nortey, S. O.; Schneider, C. R.; Setler, P. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1433.
2. (a) Ozawa, F.; Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 267; (b) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656; (c) Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715; (d) Manescalchi, F.; Nardi, A. R.; Savoia, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2775.
3. Etienne, A.; Correia, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3704.
4. Morlacchi, F.; Losacco, V.; Tortorella, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 349.
5. (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7627; (b) Chin, B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5650.
6. (a) Peyton, III, J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4165; (b) Bleicher, L. S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; McDonald, I. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1109.
7. Yokoyama, M.; Ikenogami, T.; Togo, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 2067.
8. Hwang, Y. C.; Chu, M.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3885.
9. Matlin, S. A.; Sammes, P. G.; Upton, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2478.
10. Srinivasan, P. R.; Gupta, S. P.; Chen, S.-Y. *J. Magn. Reson.* **1982**, 163.
11. Hua, D. H.; Miao, S. W.; Bharathi, S. N.; Katsuhira, T.; Bravo, A. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3682.
12. Brimble, M. A.; Gorsuch, S. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 965.