



HAL
open science

Cyanation anodique et réaction de Fry modifiée : application à la synthèse stéréosélective d'alcaloïdes de la pipéridine

van Ha Vu

► **To cite this version:**

van Ha Vu. Cyanation anodique et réaction de Fry modifiée : application à la synthèse stéréosélective d'alcaloïdes de la pipéridine. Autre. Université de Rennes, 2014. Français. NNT : 2014REN1S138 . tel-01615119

HAL Id: tel-01615119

<https://theses.hal.science/tel-01615119>

Submitted on 12 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale SDLM

présentée par

Vu van Ha

Préparée à l'unité de recherche UMR 6226
Institut des Sciences Chimiques de Rennes

Intitulé de la thèse

**Cyanation Anodique et
Réaction de Fry Modifiée :
Application à la Synthèse
Stéréosélective
d'Alcaloïdes de la
Pipéridine.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 11/09/2014**

devant le jury composé de :

Nicolas GIRARD

MCU/HDR, Université de Strasbourg *rapporteur*

Sylvain COLLET

MCU/HDR, Université de Nantes / *rapporteur*

Dominique LORCY

Professeur, Université de Rennes 1 / *examineur*

Thierry MARTENS

Professeur Université PARIS-Est Créteil /
examineur

Jean-Pierre HURVOIS

Professeur, Université de Rennes 1 / *directeur de
thèse*

Pierre Van de Weghe

Professeur, Université de Rennes 1 / *co-directeur de
thèse*

Avant propos

L'ensemble de ces travaux de thèse ont été réalisés au sein de l'équipe Produits Naturels synthèse et Chimie Médicinale de l'UMR 6226 de l'Université de Rennes 1 sous la direction de Jean-Pierre Hurvois et de Pierre van de Weghe.

Je tiens également à remercier les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail de thèse : Madame Dominique Lorcy, Professeur de l'Université de Rennes 1, Monsieur Sylvain Collet, Maître de Conférences à l'Université de Nantes, Monsieur Nicolas Girard, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg et Monsieur Thierry Martens, Professeur à l'Université de Paris-est Créteil. Qu'ils soient remerciés d'avoir bien voulu examiner ce manuscrit avec intérêt.

Je tiens à remercier le ministère de l'éducation et de la formation du vin pour m'avoir attribué une bourse d'étude.

Que soit remerciée l'équipe du laboratoire de chimie pharmaceutique en particulier Philippe Uriac, Professeur, Jean-François Cupif et Myriam Le Roch, Ingénieurs d'étude, Jacques Renault, Michaël Jean ainsi que Nicolas Gouault, Maîtres de Conférences.

Note préliminaire

Cette thèse se compose de trois chapitres qui possèdent une numérotation commune. Les références bibliographiques sont mentionnées en bas de chaque page. Nous avons choisi de rapporter les parties expérimentales à la fin de chaque chapitre.

Ce travail a fait l'objet de deux publications dans des journaux scientifiques internationaux et de deux posters dans des congrès nationaux

Publications

Modified Fry Cyanation of a Chiral Pyridinium Salt. Asymmetric Syntheses of (–)-Coniine and (–)-Solenopsin A. V. H. Vu, L.-A. Jouanno, A. Cheignon, T. Roisnel, V. Dorcet, S. Sinbandhit, J.-P. Hurvois. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5464.

Electrochemical Access to 8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile. Application to the Asymmetric Syntheses of (+)-Myrtine and Alkaloid (+)-241D. V. H. Vu, F. Louafi, N. Girard, R. Marion, T. Roisnel, V. Dorcet, J.-P. Hurvois. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5464.

Communications par poster

Stereoselective Synthesis of the piperidine Alkaloids (–)-coniine and (–)-solenopsin A. V. H. Vu, J.-P. Hurvois, P. Van de Weghe. Journées de Chimie Organique de la Société Chimique de France, 24 septembre **2013**.

Synthesis of (R)-7-Methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane. Application to the Asymmetric Syntheses of (+)-Myrtine and Alkaloid (+)-241D. V. H. Vu, J.-P. Hurvois, P. Van de Weghe, 4^{ème} Journée Inter-régionale de Chimie Moléculaire et Thérapeutique, Cités des congrès de Nantes, France, 06 juin **2014**.

Sommaire

Avant propos.....	2
Abbréviations.....	10
Introduction Générale.....	12
1 Chapitre 1 : Synthèse de la (-)-coniine et de la (-)-solénopsine A par réaction de Fry modifiée.	16
1.1 Rappels bibliographiques	16
1.1.1 Généralités	16
1.1.2 Addition nucléophile d'agents organométalliques sur des sels de <i>N</i> -acylpyridinium ..	17
1.1.2.1 Etude de la régiosélectivité.	17
1.1.2.2 Contrôle de la régiosélectivité en C-2 en présence de groupements labiles en C-3 et en C-4	19
1.1.2.2.1 Utilisation de 4-chloropyridine.....	19
1.1.2.2.2 Utilisation de 3-(trialkylsilyl)pyridines.....	20
1.1.2.2.3 Utilisation de 4-méthoxypyridines	21
1.1.2.3 Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de <i>N</i> -acylpyridinium chiraux non racémiques.....	22
1.1.3 Addition d'agents nucléophiles en C-2 sur des sels de <i>N</i> -alkylpyridinium.....	23
1.1.3.1 Synthèse des sels de <i>N</i> -alkylpyridinium	23
1.1.3.2 Addition régiosélective de composés organométalliques en position C-2 de sels de pyridinium achiraux.....	24
1.1.3.3 Addition diastéréosélective d'un composé organométallique sur un sel de pyridinium chiral non racémique	25
1.1.4 Réaction de Fry, rappels bibliographiques	28
1.1.4.1 Origines de la réaction de Fry : synthèse de benzomorphanes	28
1.1.4.2 Synthèse d'hexahydroindolizidines.....	30
1.1.4.3 Synthèse d'alcaloïdes de l'indole par Bosch.....	31

1.1.4.3.1	Synthèse d'un analogue de la vinoxine	31
1.1.4.3.2	Synthèse de l'isodasycarpidone par Bosch	32
1.1.4.4	Synthèse de l'anatabine par Kem	33
1.1.4.5	Conclusion	33
1.1.5	Réaction de Fry: application à la synthèse des deux antipodes optiques de la coniine	34
1.1.5.1	Introduction.....	34
1.1.5.2	Synthèse du bromure de pyridinium 46 et de son hexafluorophosphate 47	35
1.1.5.3	Synthèse de l' α -aminonitrile 48 par réaction de Fry en mode biphasique.....	36
1.1.5.4	Méallation et alkylation de l' α -aminonitrile 48	39
1.1.5.4.1	Structure des α -cyanocarbanions, rappels bibliographiques	39
1.1.5.4.2	Structure des α -aminonitriles lithiés.....	40
1.1.5.4.3	Alkylation de l' α -aminonitrile 48	41
1.1.5.5	Décyanation réductrice de l' α -aminonitrile 51	43
1.1.5.6	Hydrogénation de la double liaison éthylénique par hydrogénation catalytique en phase homogène.....	45
1.1.5.7	Synthèse de la rac-coniine et dédoublement du mélange racémique.....	46
1.1.5.8	Conclusion	47
1.1.6	Réaction de Fry modifiée ; application à la synthèse stéréosélective de la (-)-coniine	48
1.1.6.1	Synthèse du sel de pyridinium 60.....	48
1.1.6.2	Synthèse de l' α -aminonitrile 61 selon les conditions de Fry	49
1.1.6.3	Synthèse des tétrahydropyridines (+)-67-A et (+)-67-B	51
1.1.6.4	Synthèse de la pipéridine (-)-68.....	55
1.1.6.5	Synthèse de la (-)-coniine et de son antipode optique.	56
1.1.6.6	Conclusion et perspectives.....	57
1.1.7	Synthèse de la (-)-solénopsine A par cyanation de Fry modifiée et par méallation de Beak.	57
1.1.7.1	Introduction.....	57
1.1.7.2	Rappels bibliographiques	58

1.1.7.3	Conclusion et plan de synthèse	62
1.1.7.4	Synthèse de la N-Boc-2-méthylpipéridine (-)-83	62
1.1.7.5	Synthèse de la (-)-solénopsine A par métallation de Beak	63
1.1.7.6	Conclusion	65
1.2	Partie expérimentale du chapitre 1.....	66
	1-Benzyl-pyridinium bromide (46) and 1-Benzyl-pyridinium hexafluorophosphate 47	66
	1-(1-S-Phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carbonitrile 61.....	75
	(1'R-2R)-(+)-1-(Phenylethyl)-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, (+)-67-A	77
	(1'R 2R)-(-)-1-(Phenylethyl)-2-propylpiperidine, (-)-68.....	78
	(2R)-(-)-1-(1R-Phenylethyl)-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (+)-80-A	79
	(1R,2R)-(-)-1-(1-Phenylethyl)-2-methylpiperidine, (-)-81.....	81
2	Chapitre 2 : Synthèses de la (+)-myrtine et de l'alkaloïde (+)-241 D.....	87
2.1	La myrtine.....	87
2.1.1	Généralités	87
2.1.2	Etudes structurales.....	87
2.1.2.1	Conformations des quinolizidines	87
2.1.2.2	Conformations de la myrtine et de l'épimyrtine	88
2.1.2.3	Isomérisation de la myrtine.....	89
2.1.3	Synthèses asymétriques de la myrtine rappels bibliographiques.....	91
2.1.3.1	Réaction de Mannich : Synthèse de Slosse et Hootelé	91
2.1.3.2	Synthèse de Comins	93
2.1.3.3	Synthèse de Gelas-Mialhe	93
2.1.3.4	Synthèse de O'Brien	95
2.1.3.5	Synthèse de Davis.....	95
2.1.3.6	Synthèse de Feringa	97
2.1.3.7	Synthèses par réaction d'aza-Michael asymétrique	98
2.1.3.7.1	Synthèse de Fustero et de del Pozo	98
2.1.3.7.2	Synthèse de Hong.....	99

2.1.4	Synthèse de la (+)-myrtine et de son énantiomère.....	101
2.1.4.1	Rétrosynthèse.....	101
2.1.4.2	Synthèse de la pipéridone (+)-131	102
2.1.4.2.1	Par double addition de Michaël et cyclisation de Dieckman	102
2.1.4.2.2	Synthèse de la pipéridone (+)- 131 selon Mistryukov.....	103
2.1.4.3	Synthèse de l' α -aminonitrile 136	104
2.1.4.4	Cyanation anodique, rappels bibliographiques.....	104
2.1.4.5	Cyanation anodique, travaux effectués au laboratoire.....	106
2.1.4.5.1	Etude analytique	107
2.1.4.5.2	Electrolyse préparative.....	109
2.1.4.6	Synthèse de l' α -aminonitrile (-)-137	110
2.1.4.7	Synthèse de la 7-méthyl-pipéridone (-)-138.....	113
2.1.4.8	Synthèse de la N-Boc-7-méthyl-piperidone (-)-140.....	114
2.1.4.9	Synthèse de 2-alkyl-pipéridones	117
2.1.4.10	Synthèse de la (+)-myrtine et de son énantiomère.....	119
2.1.4.10.1	Méthode de Pizzuti et Ferringa	119
2.1.4.10.2	Travaux développés au laboratoire.....	120
2.1.4.11	Conclusion sur la synthèse de la (+)-myrtine	124
2.2	Alcaloïde (+)-241D	125
2.2.1	Introduction.....	125
2.2.2	Rappels bibliographiques	126
2.2.2.1	Synthèse de Chênevert et Dickman	126
2.2.2.2	Synthèse de Troin	128
2.2.2.3	Synthèse de Ma	129
2.2.2.4	Synthèse de Davies.....	130
2.2.2.5	Synthèse de Gramain et de Remuson	131
2.2.2.6	Synthèse de Helmchen.....	132
2.2.2.7	Synthèse de Rao	133

2.2.2.8	Synthèse de Das	135
2.2.2.9	Synthèse de Chattopadhyay	136
2.2.2.10	Synthèse de Gouault	138
2.2.2.11	Synthèse de Chandrasekhar	138
2.2.2.12	Synthèse de Troin	139
2.2.3	Voie de synthèse proposée au laboratoire	141
2.2.3.1	Analyse rétrosynthétique	141
2.2.3.2	Synthèse de la 2-formyl-pipéridone 227	141
2.2.3.3	Conclusions sur la synthèse de l'alcaloïde (+)-241D	144
2.3	Partie expérimentale du chapitre 2.....	146
3	Chapitre 3 : Elaboration de spirocentres tertiaires par alkylation d'un α -amino nitrile ; synthèse asymétrique de la perhydrohistrionicotoxine.....	189
3.1	Introduction.....	189
3.2	Synthèse du squelette aza-1-spiro-[5.5]undécane, quelques rappels bibliographiques	190
3.2.1	Voie A : Approches construisant le carbone tertiaire à partir de la pipéridine.	191
3.2.1.1	Voie de Duhamel et Kotera	191
3.2.1.2	Synthèse de Husson et Royer	195
3.2.1.3	Synthèse de Westerman	196
3.2.1.4	Synthèse de Harrity	198
3.2.1.5	Synthèse formelle de la (-)-PHTX par Kim.....	200
3.2.1.6	Approche par cycloaddition dipolaire [3+2].....	202
3.2.1.6.1	Synthèse totale de la (-)-HTX par Holmes.....	202
3.2.1.6.2	Synthèse totale de la <i>rac</i> -PHTX par Stockman	204
3.2.1.7	Synthèse de spiropipéridines par cyclisation d'ions acyliminiums	205
3.2.1.7.1	Synthèse totale de la <i>rac</i> -pHTX par Evans.....	205
3.2.1.7.2	Cyclisation d'une imine, synthèse de Tanner.....	207
3.2.2	Voie B ou le carbone spiranique est formé sur le carbocycle.....	208
3.2.2.1	Transposition de Beckman, synthèse formelle de la (-)-PHTX par Iwata	208

3.2.2.2	Addition de Michael : Synthèse de Kishi	210
3.3	Analyse rétrosynthétique.....	212
3.4	Synthèse formelle de la (-)-PHTX.....	214
3.4.1	Synthèse de l' α -aminonitrile 350.....	214
3.4.1.1	Synthèse de la pipéridine (-)-349.....	214
3.4.1.2	Cyanation anodique	214
3.4.1.2.1	Etude analytique	214
3.4.1.2.2	Electrolyse préparative.....	215
3.4.1.3	Alkylation de l' α -aminonitrile 350.....	216
3.4.2	Synthèse du dinitrile (+)-353	217
3.4.3	Cyclisation de Thorpe-Ziegler	218
3.4.4	Hydrolyse de l'énaminoitrile et synthèse de la spiropipéridine (+)-356.....	221
3.4.5	Synthèse de la spiropipéridine (+)-256.....	224
3.5	Conclusion sur la synthèse de la (+)-PHTX	225
3.6	Partie expérimentale du chapitre 3.....	226
4	Conclusion générale et perspectives.....	235

Abréviations

°C : degré Celcius

APTS : acide para-toluène sulfonique

atm : atmosphère

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

C : Coulomb

CCM : chromatographie sur couche mince

δ : déplacement chimique

DCM : dichlorométhane

d : doublet

dd : doublet de doublet

ddd : doublet de doublet dedoublé

DEPT : distortionless enhancement by polarisation transfer

dl : doublet large

dm : doublet de multiplet

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMAP : diméthyl-amino-pyridine

DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium

dt : doublet de triplet

E : éther diéthylique

rd : rapport diastéréomérique

re : rapport énantiomérique

EP : éther de pétrole

Equiv.: équivalent

Et : éthyle

EtOH : éthanol

F : Faraday

g : gramme

h : heure

HCl: acide chlorhydrique

Hz: Hertz

J: constante de couplage

L: litre

LDA: diisopropylamidure de lithium

m : multiplet

M: molaire

MeOH: méthanol

mg: milligramme

MgSO₄: sulfate de magnésium

MHz: mégahertz

min: minute

mL: millilitre

mmol : millimole

MS: spectrométrie de masse

p: page

Ph: phényle

PHTX : perhydrohistrionicotoxine

ppm: partie par million

q : quadruplet

qd : quadruplet dedoublé

Rdt: rendement

Rf: rapport frontal

s : singulet

SET : single electron transfer

T : température

t : triplet

TA: température ambiante

t-Bu : *tert*-butyle

TFA : acide trifluoroacétique

THF: tétrahydrofurane

TMEDA : tétra-méthyl-éthylènediamine

TMS: tétraméthylsilane

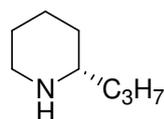
t_r: temps de rétention

Ts : tosyle

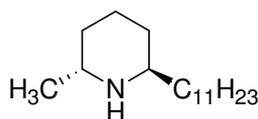
V : Volt

Introduction générale

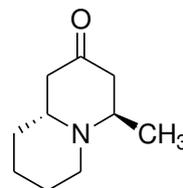
Les pipéridines et les pyridines constituent un système hétérocyclique que l'on retrouve fréquemment dans les produits naturels et dans les substances à visée thérapeutique.



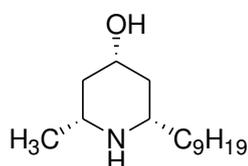
(+)-coniine



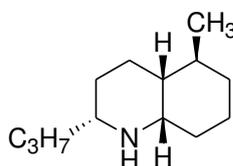
(-)-solenopsine A



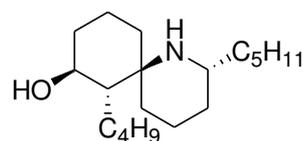
(+)-myrtine



alcaïdoïde (+)-241D



(+)-pumiliotoxine C

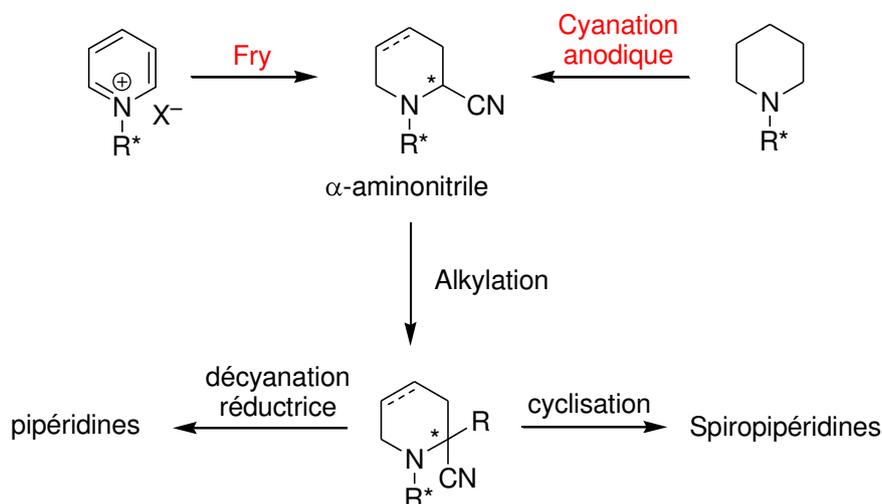


(-)-perhydrohistrionicotoxine

L'utilisation de pyridines en tant que précurseur de dihydro- de tétrahydropyridines et de pipéridines continue de susciter l'intérêt des chimistes organiciens notamment lors de la synthèse de composés optiquement purs destinés à la synthèse d'alcaïdoïdes. Les réactions de désaromatisation de pyridines ainsi que la fonctionalisation de pipéridine sont, comme nous le verrons dans la suite de l'exposé des opérations délicates en raison de la sensibilité des produits formés. Les réactions de substitution électrophiles du noyau benzénique deviennent inopérantes dans le cas de la pyridine en raison de l'inertie de son système aromatique π fortement désactivé. Par conséquent, toutes les réactions utilisant des réactifs organométalliques doivent être effectuées sur les sels de pyridinium correspondants. Dans une revue publiée en 2012,¹ Charrette cite comme exemple la synthèse de différents pipéridines isolées soit à partir d'extraits végétaux ou animaux. On remarquera que tous ces composés possèdent des substituants en position 2 comme dans le cas de la (+)-coniine ou bien en position 2 et 6 comme dans le cas de la (-)-solenopsine A qui sont respectivement extraits de la grande cigüe *conium maculatum* et de fourmis du genre *solenopsis*. La formation de nouvelles liaisons C-C en position α de l'atome d'azote doit s'effectuer en contrôlant la configuration absolue des carbones correspondants. Les pipéridines peuvent s'articuler autour de systèmes bicycliques

¹ Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.

plus complexes comme dans le cas de la (+)-myrtiline, ou bien être formées d'un système à structure aza-spiroundécane comme dans le cas de la (-)-perhydrohistrionicotoxine. La synthèse totale ou formelle de ces composés a constitué l'un des défis de ce travail qui s'articulera autour de la chimie des α -aminonitriles dont le comportement est désormais bien connu au laboratoire.



En effet, l'acidité du proton situé en position α de la fonction nitrile a été utilisée par différents auteurs dans le but de former des α -aminocarbanions qui mis en présence d'électrophiles sont susceptibles de donner naissance à un nouvel α -aminonitrile à structure quaternaire. Ce composé généralement de nature instable est engagé dans une réaction de décyanation réductrice pour former une pipéridine substituée en position C-2. Dans la mesure où une telle réaction est effectuée sur un α -aminonitrile porteur d'un auxiliaire chiral à l'azote, il est intéressant de connaître le rapport des deux diastéréoisomères formé au cours de la dernière étape et dans quelle mesure ceux-ci sont séparables. La même question se pose lors de la formation de l' α -aminonitrile à structure quaternaire que l'on peut utiliser pour préparer des spiropipéridines dès lors que l'on dispose d'une réaction de cyclisation efficace.

Le premier chapitre sera consacré à la mise au point d'une réaction de Fry asymétrique. Nous utiliserons pour cela des sels de pyridiniums chiraux non racémiques préparés par réaction de Zincke. Pour des raisons de coût et d'efficacité, l' α -phényl-éthylamine (α -PEA) sera utilisée comme source d'azote et sera notre auxiliaire chiral. Après un rappel des données bibliographiques, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse d' α -aminonitriles par voie réductrice et avons utilisé les composés ainsi synthétisés pour la synthèse asymétrique des deux antipodes optiques de la coniine. En combinant la réaction de Fry modifiée avec la réaction de Beak, nous avons effectué la synthèse de la (-)-solénopsine A contrôlant ainsi la configuration relative des chaînes alkyles de pipéridines 2,6-disubstituées.

Le second chapitre sera consacré à la synthèse de la (+)-myrtine et de l'alkaloïde (+)-241D. L'auxiliaire chiral sera incorporé selon la méthode mise au point à la fin des années 1960 par Mistryukov. La pipéridone optiquement pure ainsi obtenue donnera naissance à l' α -aminonitrile voulu par cyanation anodique. Le contrôle de la configuration absolue du carbone en C-2 sera assuré comme précédemment lors de l'étape de décyanation réductrice. Comme la (+)-myrtine possède ses deux chaînes alkyles en position relative *trans*, nous avons de nouveau fait appel à la réaction de Beak mais en utilisant un dérivé halogéné capable de former en fin de synthèse le noyau indolizidine de notre composé cible. Enfin, à partir d'un précurseur commun à la (+)-myrtine, nous avons été en mesure de proposer une nouvelle synthèse stéréosélective de l'alkaloïde (+)-241D. Au cours de ces deux approches la pureté optique de nos échantillons a été déterminée par RMN ^1H et ^{13}C dans la mesure où les deux antipodes optiques ont été synthétisés.

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse formelle de la (+)-perhydrohistrionicotoxine {(+)-PHTX}. Cet alkaloïde est construit autour d'une spiropipéridine et possède 4 centres d'asymétrie en positions 2, 6, 7 et 8 du système hétérocyclique. Après quelques rappels bibliographiques, nous proposerons une nouvelle synthèse formelle de la (+)-PHTX qui prend appui sur la formation d'un α -aminonitrile à structure quaternaire. De cette manière, et par utilisation de la réaction de Thorpe-Ziegler nous avons synthétisé en 8 étapes l'intermédiaire utilisé par Husson pour la synthèse de la (+)-dépentyl-PHTX. Au moment où nous terminons la rédaction de ce mémoire nous travaillons à la mise en place des substituants en position C-7 et C-8.

1 Chapitre 1 : Synthèse de la (-)-coniine et de la (-)-solénopsine A par réaction de Fry modifiée

1.1 Rappels bibliographiques

1.1.1 Généralités

Les pyridines constituent des systèmes hétérocycliques que l'on rencontre fréquemment dans les produits naturels et dans les substances médicamenteuses. Néanmoins, l'introduction directe de groupements fonctionnels sur ce type de noyau demeure une tâche délicate en raison de la faible réactivité de ce système π par rapport aux réactifs électrophiles classiquement employés dans le cas des composés benzéniques. Ces observations ont conduit les chimistes à utiliser des moyens détournés pour introduire des substituants sur la pyridine tel que la formation de sels de pyridinium que l'on forme par l'addition d'entités électrophiles à l'azote. Dès lors, le noyau aromatique est suffisamment électrophile pour réagir sur des entités nucléophiles. Deux voies inégalement explorées peuvent être suivies (Schéma 1-1). La première utilise la forte réactivité des chlorures d'acides vis-à-vis des pyridines. On forme dans ce cas un ion *N*-acylpyridinium qui est largement utilisé de manière catalytique lors de l'acylation des alcools tertiaires par exemple.^{2,3} De manière similaire, les halogénures d'alkyles forment facilement des sels de *N*-alkylpyridinium qui, en revanche peuvent être isolés dans certaines conditions opératoires sur lesquelles nous reviendrons plus avant. Nous présenterons donc les principales réactions qui utilisent les sels de *N*-alkylpyridinium chiraux, puis de manière plus détaillée les travaux de Marazano qui a utilisé des sels de *N*-alkylpyridinium chiraux lors de la synthèse d'alcaloïdes.

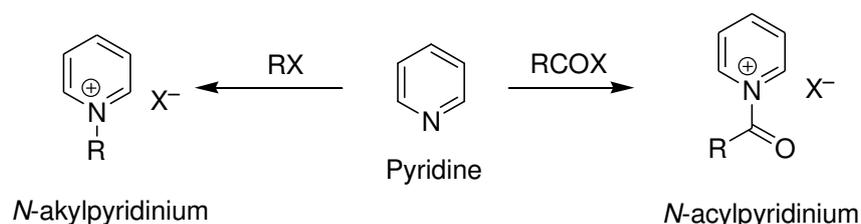


Schéma 1-1. Principales voies d'activation du noyau pyridine

² Fersht, A. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5432.

³ Le complexe formé entre la pyridine et le chlorure de benzoyle est susceptible de former de l'anhydride benzoïque et du dibenzoyle sulfide en se condensant respectivement sur l'eau et l'hydrogène sulfuré. Adkins, H.; Thompson, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2242.

1.1.2 Addition nucléophile d'agents organométalliques sur des sels de *N*-acylpyridinium

1.1.2.1 Etude de la régiosélectivité.

La condensation d'un ion acylium et d'une pyridine est une réaction par nature équilibrée qui est plus ou moins déplacée vers la formation du complexe cationique en fonction des groupements présents sur le système aromatique.⁴

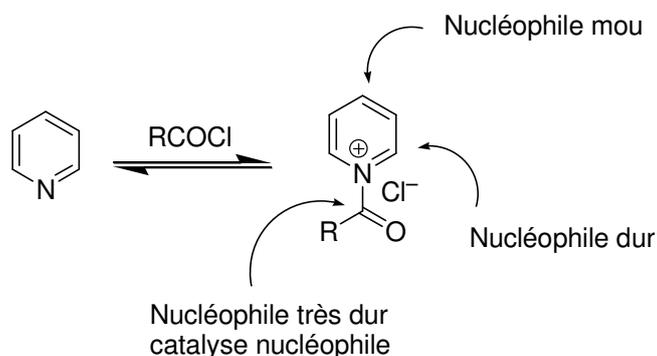


Schéma 1-2. Équilibre entre la pyridine et son sel, sites d'attaques potentiels de réactifs nucléophiles

Le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) permet de prévoir le site d'attaque d'un nucléophile. Ainsi, un nucléophile qualifié de mou tel qu'un organocuprate s'additionnera préférentiellement en position C-4 pour conduire à la 1,4-dihydropyridine correspondante, alors qu'un réactif de Grignard conduira préférentiellement à une dihydropyridine 1,2. Seuls les organolithiens se condensent sur la fonction carbonyle (Schéma 1-2).

La régiosélectivité de l'addition de divers réactifs organométalliques sur une pyridine activée par du chloroformate de méthyle a été étudiée en détail par Yamaguchi.⁵ Le faible encombrement stérique à l'azote et un choix judicieux du nucléophile a permis d'atteindre une très bonne régiosélectivité pour conduire au composé d'addition 1,2 (Schéma 1-3).

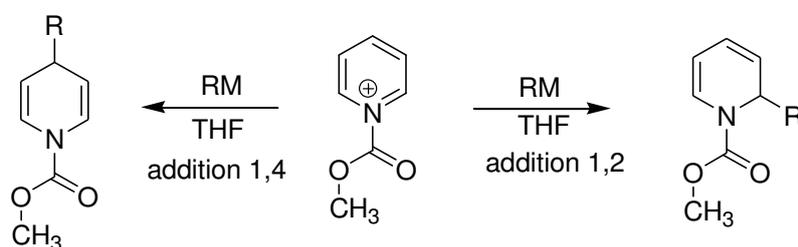


Schéma 1-3. Régiosélectivité de l'addition de composés organométalliques sur des sels de *N*-acylpyridiniums.

⁴ La présence d'un groupement méthoxy en C-4 favorise la formation du complexe (40%) qui existe de manière préférentielle à basse température. L'équilibre est également déplacé vers la formation du complexe cationique lorsque l'ion chlorure est remplacé par un anion moins nucléophile. Pabel, J.; Hösl, E.; Maurus, M.; Ege, M.; Wanner, K. Th. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9272.

⁵ Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801.

L'utilisation de réactifs de Grignard à structure alcynyle a également permis à ces mêmes auteurs d'effectuer la synthèse racémique de la Monomorine I comme indiqué sur le Schéma 1-4.⁶

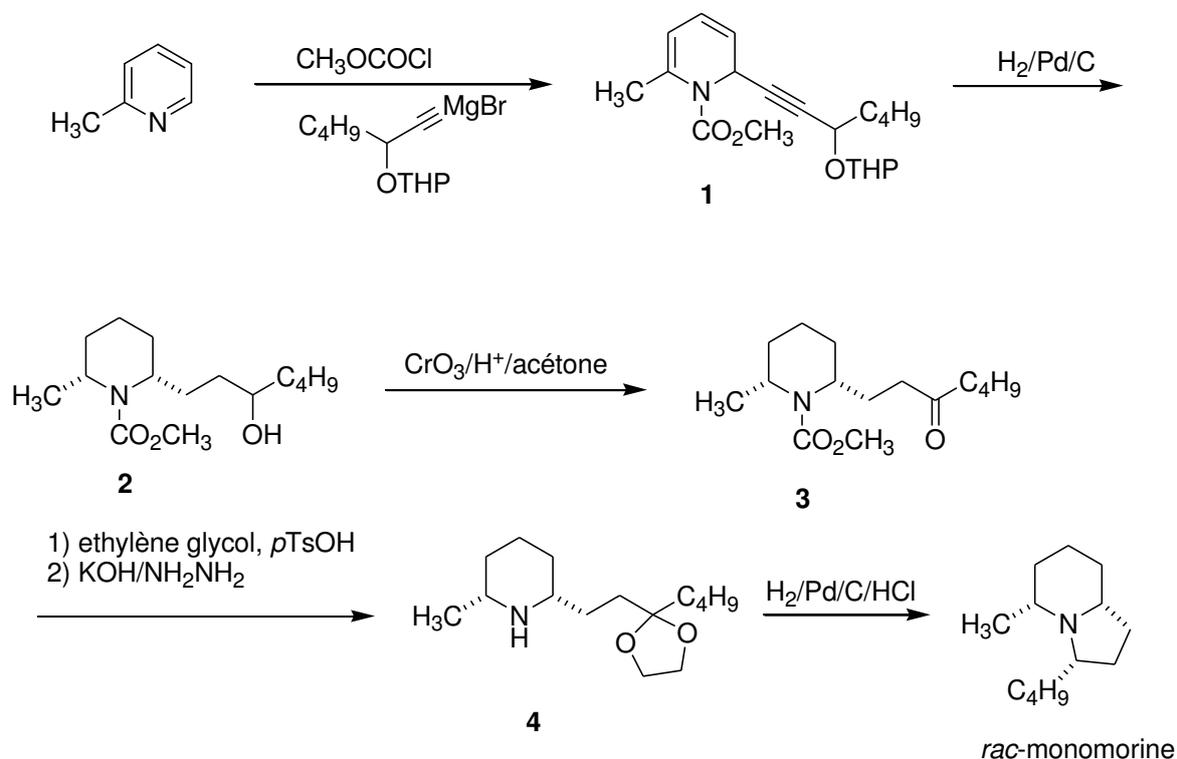


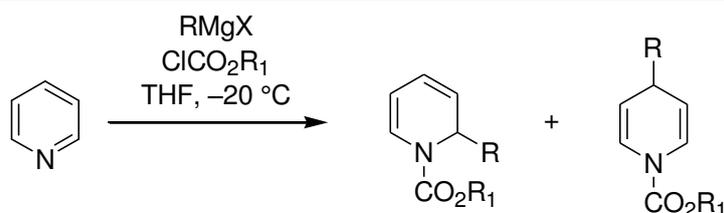
Schéma 1-4. Synthèse de la *rac*-Monomorine I par Yamaguchi

On remarquera la formation de la dihydropyridine **1**, dont les insaturations sont toutes réduites par hydrogénation catalytique pour placer en disposition *cis* des deux groupements alkyles en positions α et α' de l'atome d'azote. L'alcool secondaire **2** est oxydé en cétone correspondante **3**, puis la déprotection de l'atome d'azote conduit au composé **4** ce qui permet la formation du cycle pyrrolidine au cours d'une étape d'amination réductrice au cours de laquelle la configuration relative du carbone asymétrique en position C-3 est contrôlée.

Comins et Abdullah ont également étudié l'influence de l'encombrement stérique du groupement activant à l'azote sur la régiosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard sur des sels de *N*-acylpyridinium.⁷ L'examen du Tableau 1-1 montre de manière prévisible que l'introduction de groupements volumineux à l'azote conduit à augmenter la proportion de 1,4-dihydropyridine (entrées 1–3). Cet effet est particulièrement spectaculaire lors de l'addition de chlorure de phényle magnésium sur un sel de pyridinium substitué à l'azote par un groupement *t*-butyle. On constate alors la formation du mélange des deux régioisomères en proportion 52:48 (entrée 7).

⁶ Yamaguchi, R.; Hata, E.-I.; Matsuki, T.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2094.

⁷ Comins, D.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4315.



Entrée	RMgX	R ₁	Rdt (%)	ratio : C-2/C-4
1	EtMgBr	Me	76	70 :30
2	EtMgBr	Et	73	64 :36
3	EtMgBr	<i>t</i> -Bu	73	52 :48
4	PhMgCl	Me	70	93 :7
5	PhMgCl	Et	80	93 :7
6	PhMgCl	Ph	77	73 :27
7	PhMgCl	<i>t</i> -Bu	66	52 :48

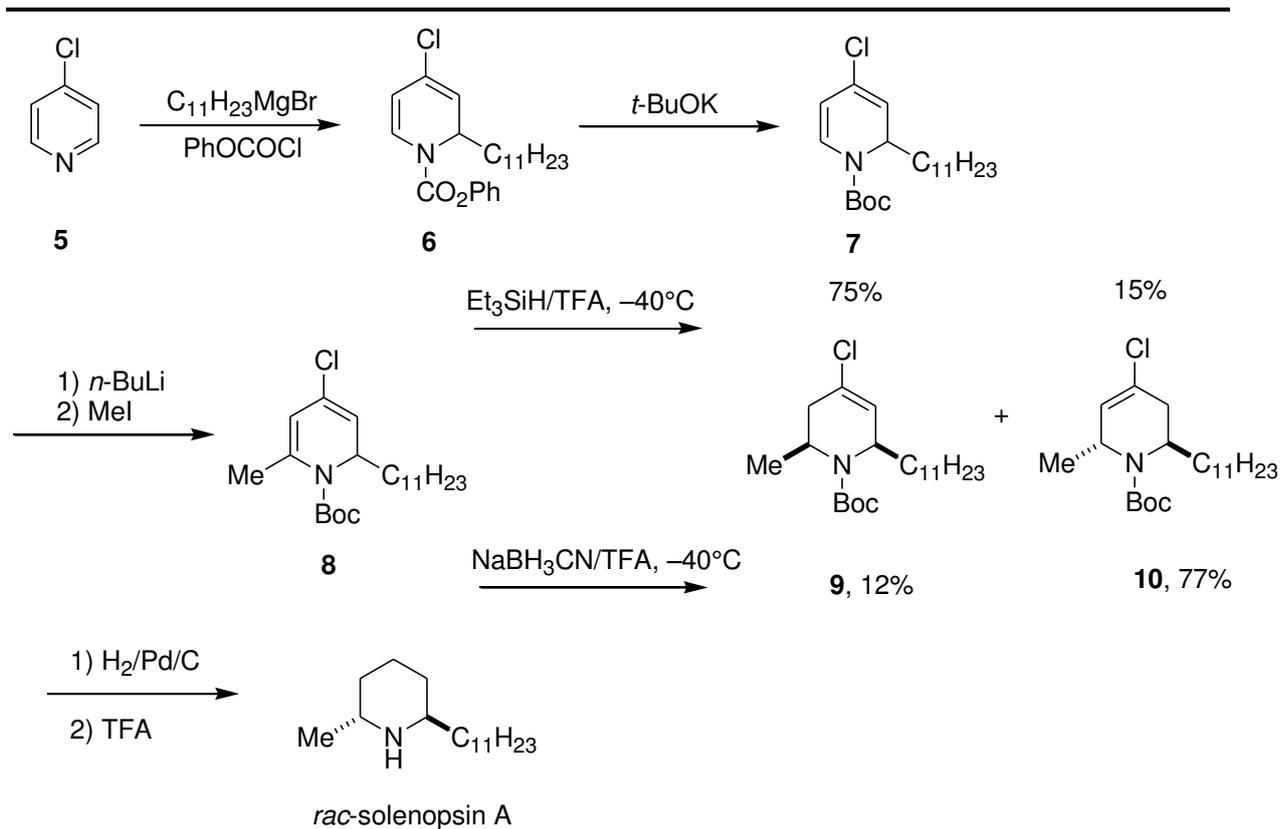
Tableau 1-1. Influence de l'encombrement stérique à l'azote sur la régiosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard sur des sels de *N*-acylpyridinium

1.1.2.2 Contrôle de la régiosélectivité en C-2 en présence de groupements labiles en C-3 et en C-4

1.1.2.2.1 Utilisation de 4-chloropyridine

Le manque de régiosélectivité rencontré lors de l'addition de nucléophiles sur des sels de *N*-acylpyridinium a conduit différents auteurs à utiliser des pyridines substituées en position C-3 et C-4 par des groupements labiles. A cet effet, Comins a tout d'abord employé la 4-chloropyridine (**5**) comme composé de départ pour la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées telle que la solénopsine A.⁸ Ainsi, l'introduction du groupement undécyle s'effectue dans ce cas exclusivement en position C-2 comme le montre la formation de la dihydropyridine **6**. Une réaction de transestérification est réalisée à l'aide de *t*-BuOK ce qui permet l'interconversion du groupement fonctionnel à l'azote en vue d'effectuer une métallation dirigée en position C-6 à l'aide de BuLi sur le carbamate **7** ainsi formé. L'addition de iodométhane sur l'anion ainsi obtenu, conduit à la dihydropyridine disubstituée **8** sans réduction de la position position C-4. La fonction énamine est ensuite réduite en présence de différentes sources d'hydrure tel que le triéthylsilane ou bien le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide dont l'action conduit préférentiellement à la pipéridine 2,6-disubstituée **10** de configuration relative *trans*. L'étape de déshalogénéation est effectuée sous hydrogénation catalytique pour conduire à la *rac*-solénopsine après déprotection de l'atome d'azote en présence de TFA.

⁸ Comins, D. L.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2506.


 Schéma 1-5. Synthèse de la *rac*-solénopsine A par Comins

1.1.2.2.2 Utilisation de 3-(trialkylsilyl)pyridines

Comme l'a montré Comins en 1990, la présence d'un groupement silylé en position C-3 de la pyridine est aussi capable d'orienter l'addition de réactifs de Grignard en position C-6 (Schéma 1-6).⁹ Les pyridines **11** sont préparées par la déprotonation en C-3 de la 2- ou de la 4-chloropyridine par le LDA puis par la condensation de l'anion correspondant sur du chlorure de triisopropylsilyle. La réaction de déchloration est effectuée indifféremment sur l'un ou l'autre des isomères pour conduire à la pyridine silylée **12** avec un rendement global de 80% sur deux étapes. L'activation du noyau aromatique est réalisée avec le chloroformate de méthyle, puis l'introduction du magnésien dérivé du bromoacétal mixte **13** permet d'obtenir la dihydropyridine **14** sous la forme d'un seul stéréoisomère après déprotection de la fonction alcool terminale en milieu acide. La conversion en chlorure **15** est effectuée avec un rendement de 70% par l'action de PPh₃ et de *N*-chlorosuccinimide. La position C-5 est maintenant acylée par l'action d'un triflate ce qui permet l'obtention de la dihydropyridine trisubstituée **16**. Une protodésilylation est effectuée en milieu acide en présence d'HBr dans l'acide acétique, puis la fonction énamine de la dihydropyridine **17** est réduite par le couple Et₃SiH/TFA en tétrahydropyridine **18**. On remarquera l'absence de réduction de la fonction carbonyle au cours du transfert d'hydrure. La construction de la pyrrolidine est effectuée par

⁹ Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292.

échange de l'atome d'halogène terminal et par la déprotection de l'atome d'azote au reflux de l'acétonitrile en présence de TMSI. Ainsi, la synthèse de l'elaeokanine est effectuée en 9 étapes avec un rendement global de 15% environ.

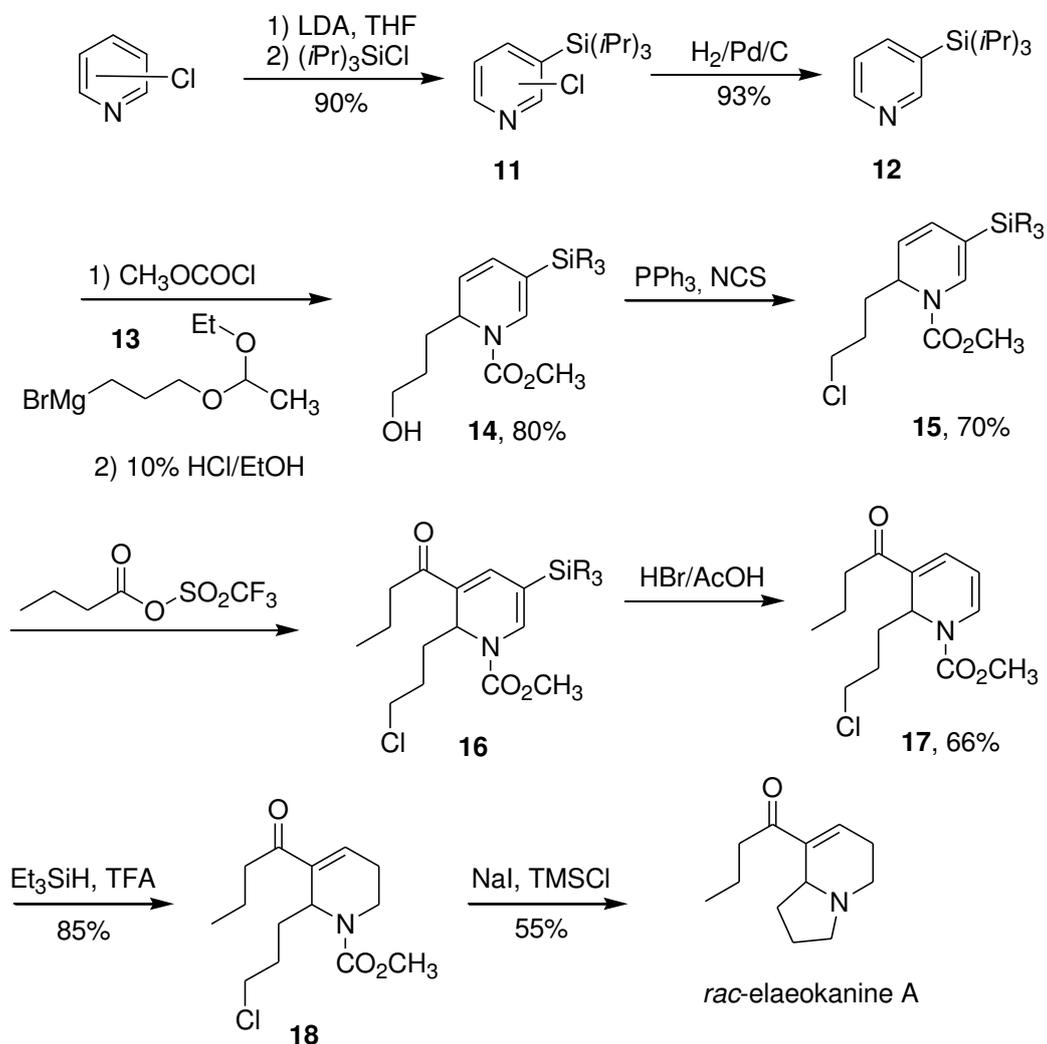


Schéma 1-6. Synthèse de la *rac*-elaeokanine A par Comins

1.1.2.2.3 Utilisation de 4-méthoxypyridines

L'addition de nucléophiles sur des 4-méthoxypyridines permet la synthèse de *N*-acyl-4-méthoxy-1,2-dihydropyridines qui sont des composés sensibles et qui conduisent directement au pipéridones correspondantes par traitement acide de l'éther d'énol intermédiaire (Schéma 1-7).¹⁰ Le groupement méthoxy en C-4 empêche non seulement l'addition du nucléophile en C-2 mais constitue également une fonction carbonyle masquée. Les *N*-acyl-1,2-dihydropyridines permettent différentes fonctionnalisations destinée à la synthèse de pipéridines (par désoxygénation en C-4) ou de pipéridones comme la *rac*-lasubine par addition 1,4 qui s'effectue préférentiellement de manière

¹⁰ Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *38*, 4549.

cis.¹¹ On notera les conditions opératoires particulières utilisées lors de l'addition du réactif de Grignard qui est réalisée suite à une transmétallation et en présence d'éthérate de trifluorure de bore et de sels de cuivre (I).

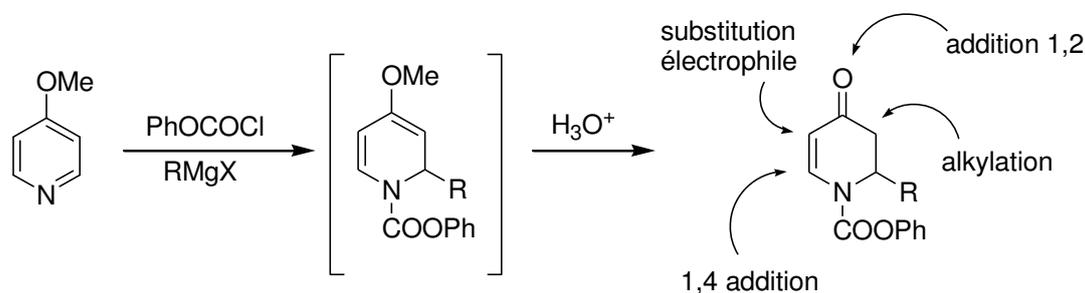


Schéma 1-7. Synthèse de 1,2-dihydropyridones selon Comins

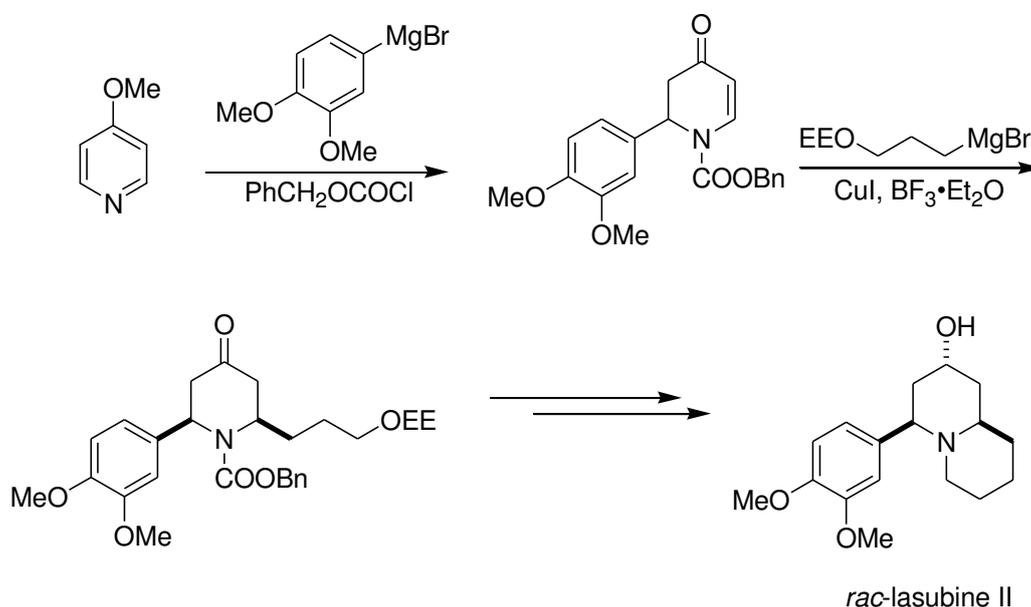


Schéma 1-8. Synthèse de la *rac*-lasubine II par Comins

1.1.2.3 Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de N-acylpyridinium chiraux non racémiques.

En plaçant sur la même pyridine un groupement méthoxy en C-4, un trialkylsilane encombré en C-3 et un groupement acyle chiral non racémique à l'azote, Comins a développé une approche très performante destinée à la synthèse totale d'alcaloïdes de configuration absolue choisie (Schéma 1-9). Ainsi l'emploi de divers chloroformates chiraux et de réactifs de Grignard convenablement choisis a permis la synthèse totale d'une vingtaine d'alcaloïdes de la pipéridine comme la (-)-coniine¹², la solénopsine A,¹³ la (+)-myrtine,¹⁴ ou encore la (-)-perhydrohistrionicotoxine.¹⁵ L'étape

¹¹ Brown, J. D.; Foley, M. A.; Comins, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7445.

¹² Al-awar, R. S.; Joseph, S. P.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7732.

¹³ Comins, D. L.; Benjelloun, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 829.

clé de toutes ces approches consiste à additionner de manière régio- et diastéréosélective une chaîne carbonée (R_1) de longueur et de structure convenablement choisie.

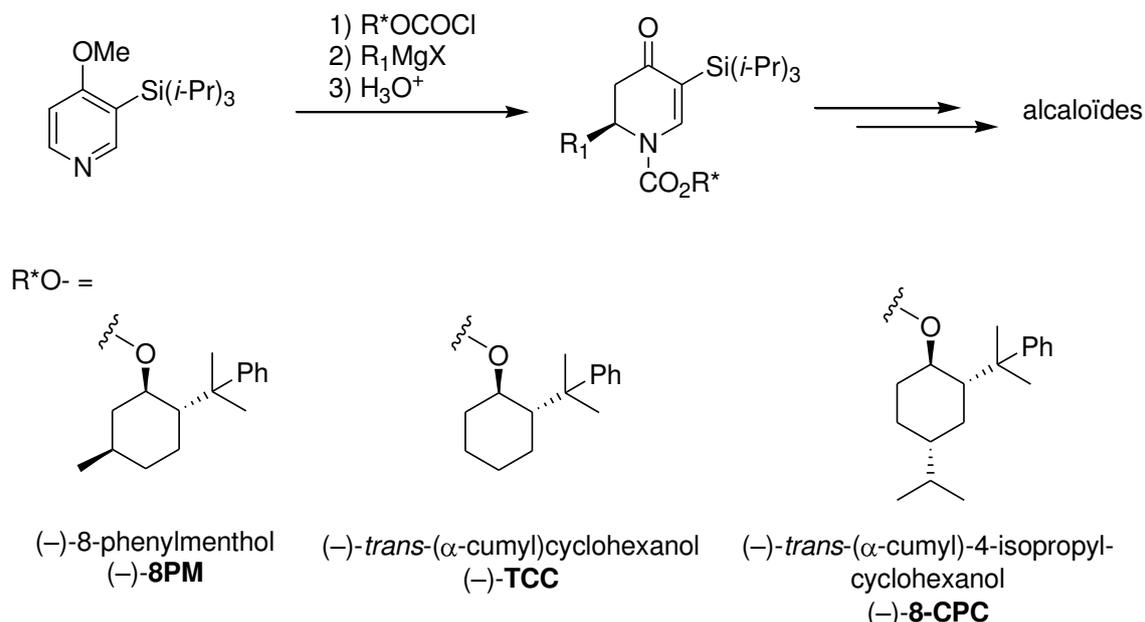


Schéma 1-9. Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur une 4-méthoxy-3(triisopropylsilyl)-pyridine.

1.1.3 Addition d'agents nucléophiles en C-2 sur des sels de *N*-alkylpyridinium

1.1.3.1 Synthèse des sels de *N*-alkylpyridinium

Les sels de *N*-alkylpyridinium sont des composés stables que l'on peut facilement préparer en condensant de la pyridine sur un dérivé halogéné tel que le bromure de benzyle ($R = Bn$)¹⁶ ou le iodométhane ($R = CH_3$).¹⁷ Lorsque la réaction est effectuée dans l'acétone, on observe la précipitation du sel de pyridinium correspondant avec de bons rendements. Ces composés sont par nature hygroscopiques et ne sont isolés que sous atmosphère inerte (Schéma 1-10).

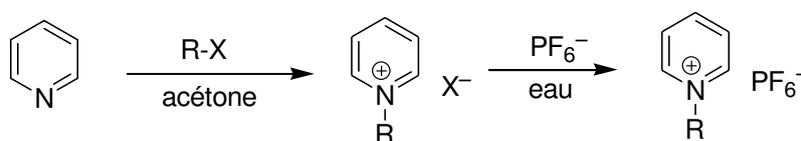


Schéma 1-10. Synthèse de sels de *N*-alkylpyridinium et échange d'anion

En revanche, lorsque l'échange de l'ion halogénure avec un ion hexafluorophosphate est réalisé dans l'eau, on observe la précipitation du sel correspondant que l'on peut facilement stocker à l'air libre. De manière générale, les sels de *N*-alkylpyridinium sont des composés fortement

¹⁴ Comins, D. L.; H. LaMunyon, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5807.

¹⁵ Comins, D. L.; Zhang, Y. M.; Zheng, X. *Chem. Commun.* **1998**, 2509.

¹⁶ Yau, H. M.; Croft, A. K.; Harper, J. B. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8937.

¹⁷ Zhu, L.; Ren, L.; Zeng, S.; Yang, C.; Zhang, H.; Meng, X.; Rigutto, M.; van der Made, A.; Xiao, F.-S. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8937.

électrophiles et sont facilement réduits en tétrahydropyridines correspondante par action de NaBH_4 dans le méthanol (Schéma 1-11). L'addition de l'hydrure est de manière générale régiosélective et conduit à une dihydropyridine 1,2 intermédiaire dont la réduction de la fonction énamine conduit à une tétrahydropyridine. On remarquera néanmoins la formation d'une pipéridine (de 5 à 10%) en l'absence de substituant en position C-4.

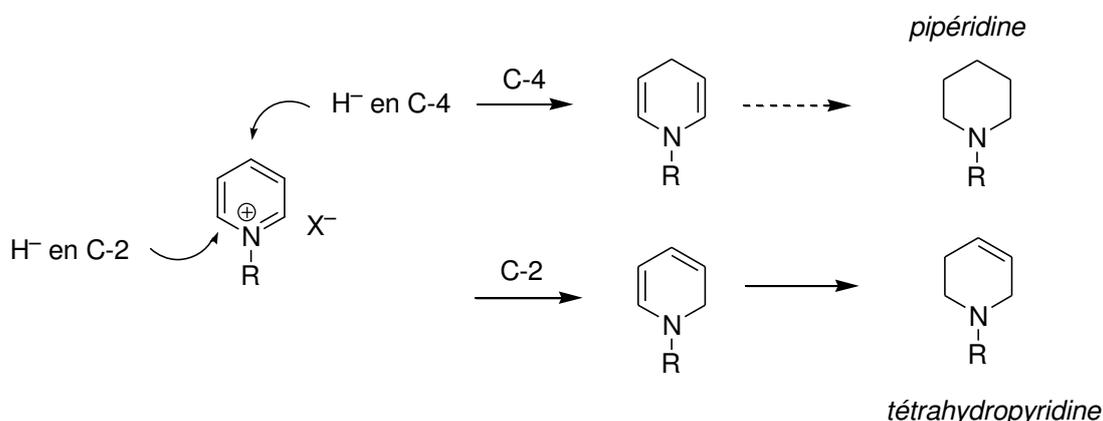


Schéma 1-11. Réduction de sels de *N*-alkylpyridinium par NaBH_4

1.1.3.2 Addition régiosélective de composés organométalliques en position C-2 de sels de pyridinium achiraux

Les travaux rapportant l'addition de réactifs de Grignard en position C-2 de divers sels de pyridinium ont été publiés vers la fin des années 1950.¹⁸ L'objectif de ces études était la synthèse de morphinanes qui, compte-tenu des propriétés analgésiques de ces composés a retenu l'attention des chimistes de l'époque. Seuls des réactifs de Grignard à structure benzylique ont conduit aux résultats escomptés. Les 1,2 dihydropyridines intermédiaires étant réduite par action de NaBH_4 en tétrahydropyridines correspondantes (Schéma 1-12).

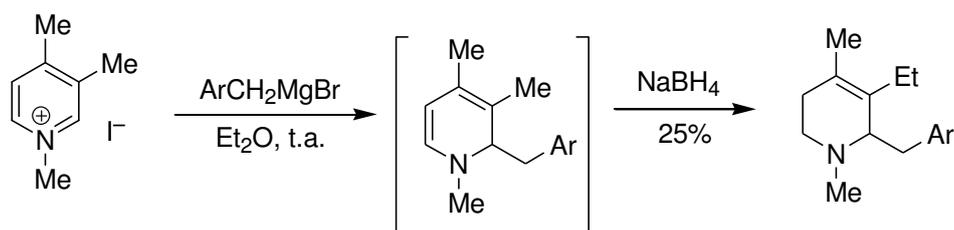
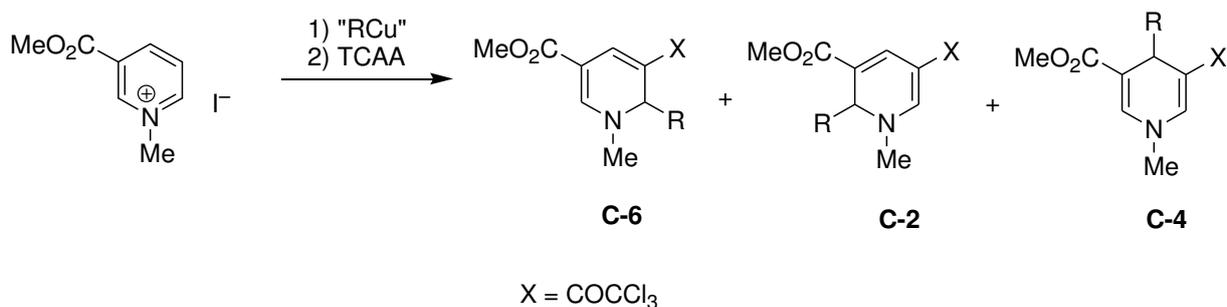


Schéma 1-12. Addition de réactifs de Grignard sur des sels de *N*-alkylpyridiniums.

L'addition d'organocuprates sur des sels de *N*-alkylpyridinium substitués par un groupement attracteur en position C-3 a également été développée. Ainsi, Bosch a testé la réactivité de cuprates de Gilman, de cuprates mixtes de zinc, et de réactifs de Grignard en présence de quantité catalytique

¹⁸ a) May, E. L.; Ager, J. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1432; b) May, E. L.; Fry, E. M. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1366; c) Ager, J. H.; May, E. L. *J. Org. Chem.* **1962**, *22*, 245.

de CuI.¹⁹ Au cours de cette étude, dont les principaux résultats sont rassemblés dans le Tableau 1-2, on remarquera la très grande variation de la régiosélectivité en fonction de la nature des dérivés organométalliques. Ainsi l'utilisation de cuprate de Gilman (entrée 1) conduit très majoritairement au composé d'addition en C-4, alors que l'utilisation du bromure de phényléthyne magnésium en présence de quantité catalytique de CuI conduit uniquement au composé d'addition en C-2 (entrée 6).



Entrée	« RCu »	Ratio C-2/C-4/C-6	Rendement total
1	Bu ₂ CuLi	0 :90 :10	77
2	(PhC≡C) ₂ Cu(CN)Li ₂	50 :0 :50	68
3	(PhC≡C)Cu(CN)Li	40 :0 :60	30
4	(PhC≡C) ₂ Cu(CN)(ZnCl) ₂	20 :0 :80	18
5	(PhC≡C)Cu(CN)(ZnCl)	0 :0 :100	<10
6	(PhC≡C)MgBr/CuI (cat.)	100 :0 :0	65

Tableau 1-2. Addition d'organocuprates sur des sels de N-alkylpyridiniums

On remarquera également que les 1,2-dihydropyridines sont acylées en position β à l'aide d'anhydride trichloroacétique (TCAA) à l'issue de la réaction. En effet, la présence d'un groupement attracteur en position C-5 permet de former l'équivalent d'un ester de Hantsch et de stabiliser l'édifice moléculaire par la présence de deux groupements électroattracteurs sur l'hétérocycle ce qui permet le dosage les différents régioisomères obtenus.

1.1.3.3 Addition diastéréosélective d'un composé organométallique sur un sel de pyridinium chiral non racémique

Les exemples précédemment décrits montrent que l'introduction de groupements alkyles en position C-2 d'un sel de N-alkylpyridinium s'accompagne également de la formation préférentielle d'adduits en position C-4. C'est dans ce contexte que Marazano et Génisson ont publié en 1993 la première addition diastéréosélective d'un composé organométallique sur un sel de N-alkylpyridinium chiral non racémique.

¹⁹ Bennasar, M.-L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 585.

Ces sels sont formés par réaction de Zincke entre le chlorure de *N*-2,4-dinitrophénylpyridinium et une amine chirale.^{20,21} Cette réaction sera détaillée dans la suite du manuscrit, mais pour sa part, Marazano a employé l' α -phényléthylamine qui est facilement disponible sous la forme de ses deux antipodes optiques. L'objectif de cette approche était la synthèse de morphinanes par application de la réaction de Grewe. Ainsi les sels de Zincke **19a** (R = Me) et **19b** (R = $-(CH_2)_4-$) sont préparés en 2 étapes à partir de la pyridine correspondante. Les premiers essais ont été réalisés à partir des chlorures de pyridinium **20a-b** et ont été décevants en raison de leur faible solubilité dans l'éther diéthylique. En revanche, les composés **21a-b** à anion sulfates ou sulfonates s'avèrent plus solubles dans le milieu réactionnel (Schéma 1-13).

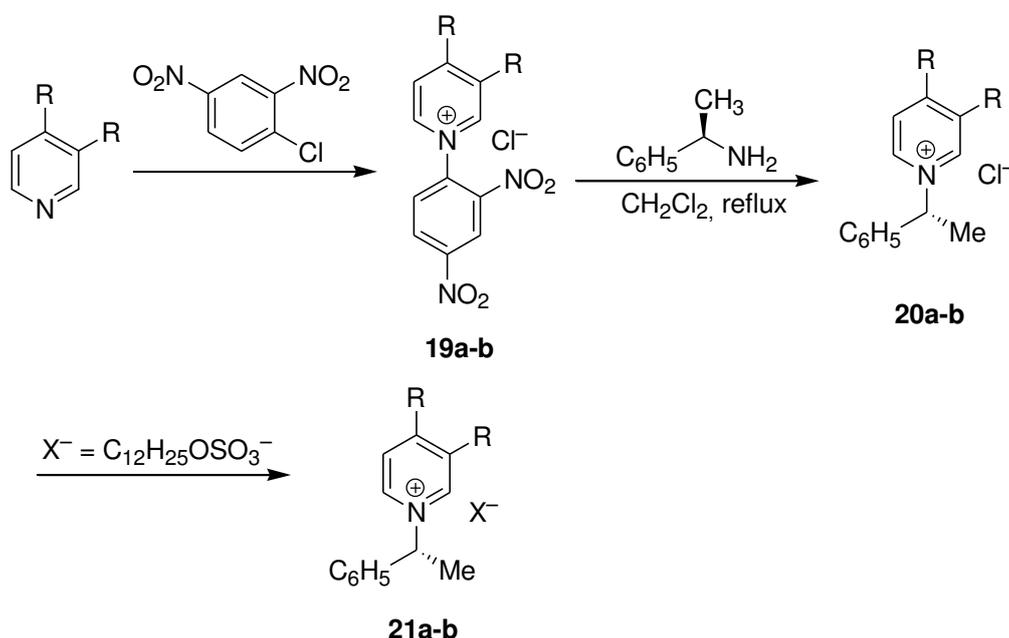


Schéma 1-13. Synthèse de sels de pyridinium chiraux selon Zincke et Marazano

Ainsi, l'addition du réactif de Grignard sur le sulfonate **21a** conduit à la formation d'un mélange de 1,2-dihydropyridines qui sont réduites immédiatement en tétrahydropyridines régioisomères **22a** et **23a** selon un rapport 82:18 (Schéma 1-14). Curieusement, le composé majoritaire résulte de l'addition de l'organomagnésien en position C-2 du cycle pyridinium. De manière intéressante, le composé majoritaire de configuration absolue *R,S* est obtenu avec un rapport diastéréoisomérique de 97:3. Le chauffage de l'adduit **22a** dans HBr à 140 °C permet la synthèse stéréosélective de la (+)-normétazocine selon la méthode de Grewe.²²

²⁰ a) Zincke, T.; *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 330, 361; b) Zincke, T.; Heuser, G.; Möller, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 333, 296.

²¹ Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2052.

²² Lednicker, D. *J. Chem. Edu.* **1989**, 66, 719.

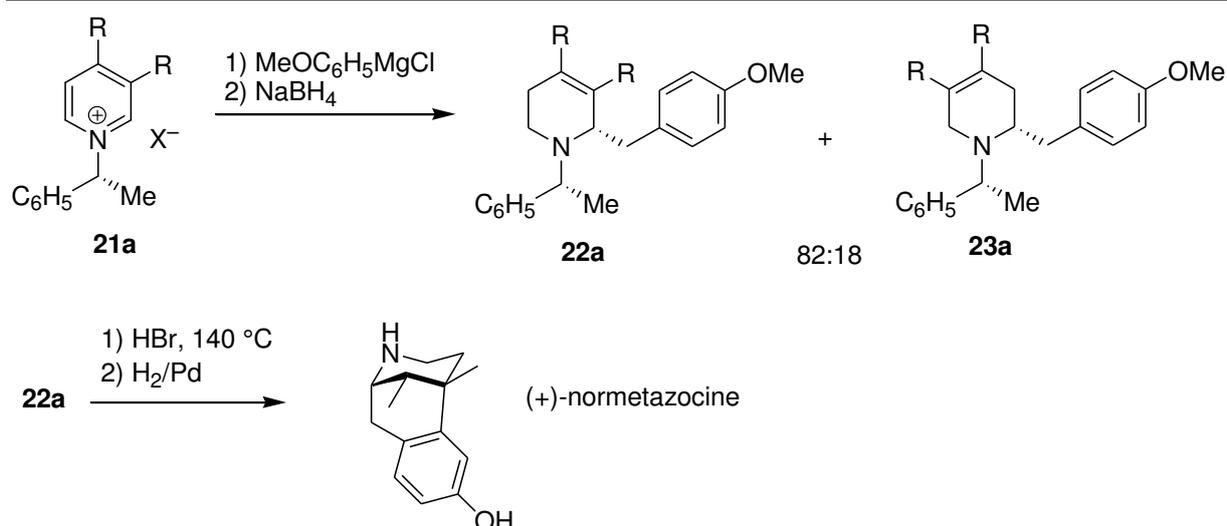
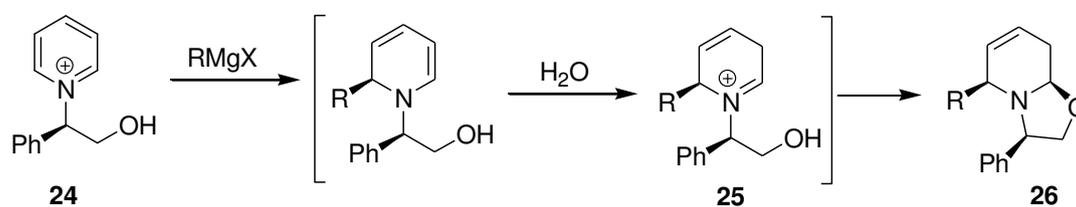


Schéma 1-14. Synthèse de la (+)-normétazocine par Marazano

L'utilisation de phénylglycinol comme auxiliaire chiral (composé **24**) permet non seulement d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction d'addition de divers réactifs de Grignard, mais conduit également à stabiliser la 1,2-dihydropyridine intermédiaire par la capture de l'iminium **25** pour former l'oxazoline **26** (Tableau 1-3). On notera également l'addition en position C-4 de réactifs de Grignard plus fortement encombrés tels que le bromure d'isopropylmagnésium. L'amélioration de la diastéréosélectivité est probablement due à la formation d'un complexe entre le réactif organométallique et l'alkoxyde de magnésium de l'auxiliaire chiral.²³

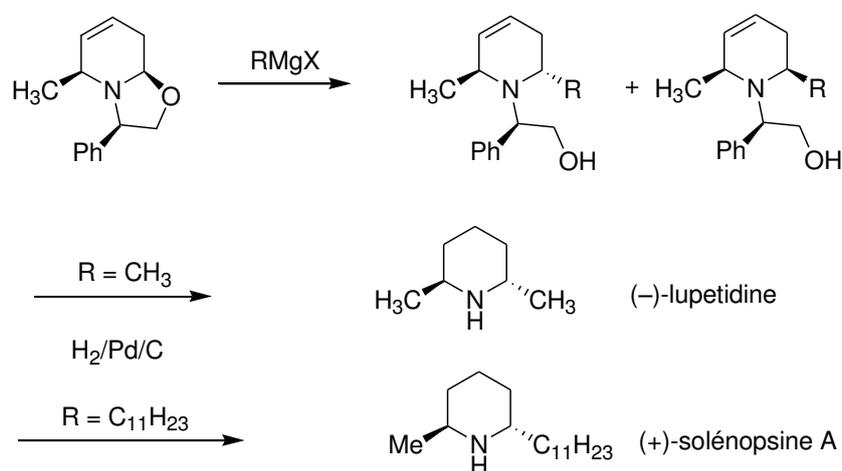


Entrée	RMgBr	r.d.	Rdt (%)
1	MeMgBr	90:10	45
2	vinylMgBr	90:10	27
3	<i>i</i> -PrMgBr	85:15	53

Tableau 1-3. Synthèse d'oxazolidine selon Mazazano.

Il est intéressant de remarquer que dans ce cas précis, le caractère électrophile de la position C-6 est conservée ce qui permet l'ajout d'un second réactif organométallique destiné à la synthèse de pipéridines disubstituées telles que la (-)-lupétidine et la (+)-solénopsine A (Tableau 1-4). La réaction conduit à l'obtention majoritaire du composé de configuration relative *trans* qui est facilement séparable de son isomère *cis* par chromatographie sur colonne de gel de silice.

²³ Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C. C.; Das, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391.



Entrée	RMgX	r.d.	Rdt (%)
1	MeMgBr	75:25	60
2	vinylMgBr	74:26	72
3	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ MgBr	66:34	43

Tableau 1-4. Synthèse de la (-)-lupetidine et la (+)-solénopsine A selon Marazano

En conclusion, les travaux de Marazano ont montré que les sels de *N*-alkyl-pyridinium chiraux non racémiques préparés à partir de l' α -méthybenzylamine ou à partir du phénylglycinol par réaction de Zincke pouvaient conduire à la synthèse de pipéridines optiquement pures. Néanmoins, l'addition régiosélective de réactifs organométalliques en position C-2 reste une opération délicate si l'on emploie des auxiliaires chiraux relativement encombrés. De plus, le contrôle de la diastéréosélectivité et les rendements restent à améliorer.

1.1.4 Réaction de Fry, rappels bibliographiques

1.1.4.1 Origines de la réaction de Fry : synthèse de benzomorphanes

Au cours de travaux consacrés à la synthèse de benzomorphanes, Fry a constaté qu'il était possible de transformer des 1,2-dihydropyridines [préparées par condensation de chlorure de benzyle magnésium sur un iodure de *N*-alkylpyridinium (**27**)] en iminium correspondant **28** par agitation du milieu réactionnel dans une solution d'acide perchlorique à 60% (Schéma 1-15).²⁴ On obtient alors un mélange dont la composition est déterminée de manière approximative compte tenu des moyens spectroscopiques de l'époque. Il semblerait que le sel d'iminium non conjugué **28** puisse néanmoins être isolé par cristallisation dans l'acide acétique. Ce sel d'iminium est alors réduit à l'aide de LiAlH₄ en tétrahydropyridine **30** ou bien transformé en α -aminonitrile **29** par agitation dans une solution aqueuse contenant du cyanure de sodium. Divers expériences menées par Fry ont

²⁴ Fry, E. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1869.

montré dès cette époque que l'ion cyanure pouvait être remplacé par un atome d'hydrogène par action de NaBH_4 ou bien substitué par un groupement alkyle dans les conditions de Bruylants.²⁵

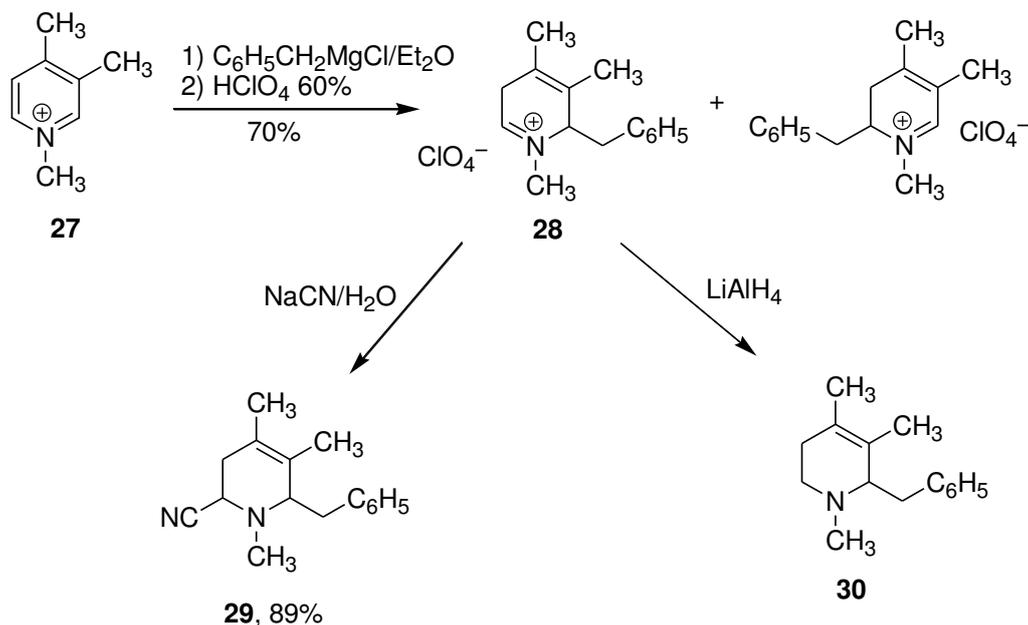


Schéma 1-15. Synthèse d'α-aminonitriles selon Fry

Suite à cette étude, Fry a suggéré qu'il était possible de réaliser la réduction de sels de pyridinium dans l'eau en présence d'ions cyanures dès lors que la phase aqueuse est recouverte d'une couche d'éther diéthylique. Dans ces conditions opératoires, on évite en principe la formation de la tétrahydropyridine **32** soit par réduction de la 1,2-dihydropyridine intermédiaire ou bien par décyanation réductrice de l'α-aminonitrile **31**.

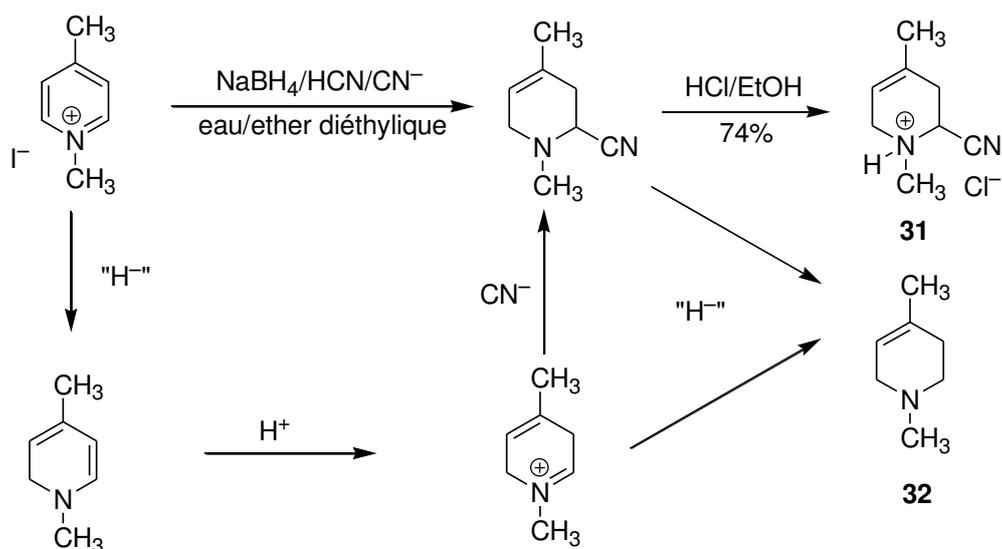


Schéma 1-16. Synthèse d'α-aminonitriles par réduction de sels de pyridinium en condition biphasique

²⁵ Bruylants, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, 33, 467.

Ainsi la réduction dans les conditions de Fry du sel de *N*-méthylpyridinium dérivé de la 4-picoline conduit à l' α -aminonitrile **31** avec un rendement de 74%. On remarquera également la présence de la tétrahydropyridine **32** qui est isolée sous la forme de son sel d'ammonium.²⁶ Pour être efficace, cette réaction requiert donc l'utilisation de iodures de pyridinium solubles dans l'eau et non pas dans les solvants organiques.

1.1.4.2 Synthèse d'hexahydroindolizidines

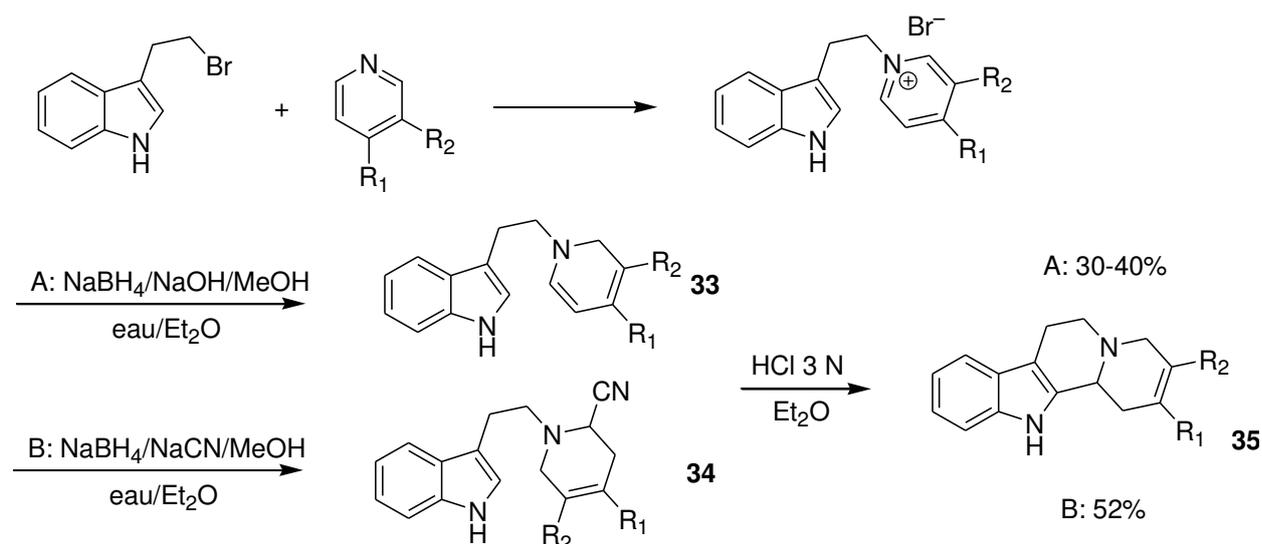


Schéma 1-17. Synthèse d'hexahydroindolizidines selon Fry

La réaction de Fry peut également être appliquée à la réduction de sels de pyridiniums porteurs d'un groupe tryptophane. L'objectif de cette approche étant une synthèse rapide d'hexahydroindolizidines par réaction de Pictet-Spengler entre le noyau indole et la fonction iminium de la pipéridine (Schéma 1-17). Afin d'obtenir les meilleurs conditions opératoires, Fry a développé deux protocoles biphasiques destinés à isoler la 1,2-dihydropyridine **33** ou l' α -aminonitrile **34**. Ainsi, la réduction du bromure d'indolylepyridinium (préparé par condensation de la pyridine avec le bromure de tryptophyle) par le borohydrure de sodium en présence de NaOH permet l'extraction de la 1,2-dihydropyridine qui, par réaction de Pictet-Spengler en présence d'HCl, conduit à la quinolizidine **35** avec des rendements non reproductibles compris entre 30% et 40%.

Ces travaux ont été repris par Lounasma et Jokela qui ont rapporté des rendements en α -aminonitrile supérieurs à 90% selon les mêmes conditions opératoires.²⁷ La cyclisation de Pictet-Spengler est également effectuée dans l'acide acétique et conduit aux hexahydroindolizidines avec des rendements proches de 50%.

²⁶ Fry, E. M. J. *Org. Chem.* **1964**, *29*, 1647.

²⁷ Lounasmaa, M.; Jokela, R. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3975.

1.1.4.3 Synthèse d'alcaloïdes de l'indole par Bosch.

1.1.4.3.1 Synthèse d'un analogue de la vinoxine

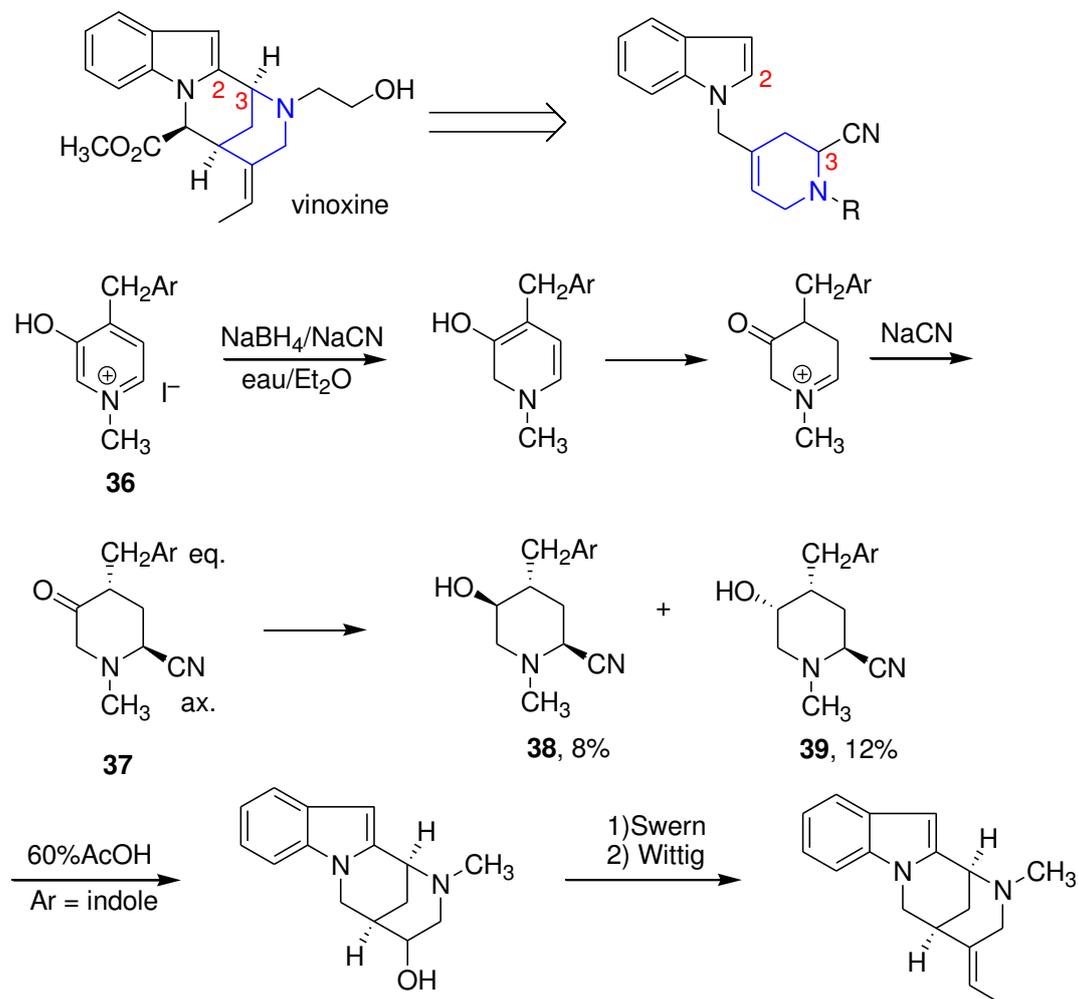


Schéma 1-18. Approche vers la synthèse de la vinoxine par Bosch

Au cours des années 1980, Bosch a publié une série d'articles consacrés à la synthèse d'alcaloïdes tétracycliques de l'indole tel que l'érvitsine, la dasycarpidone ou la vinoxine (Schéma 1-18).²⁸ La réaction clef est basée sur la formation de la future liaison C-2-C-3 par réaction de Pictet-Spengler entre le carbone α du noyau indole et l'ion iminium dérivé de l' α -aminonitrile **39** préparé par réaction de Fry. Ainsi le sel de 3-hydroxypyridinium **36** est réduit selon les conditions de Fry pour conduire à un mélange d' α -aminonitriles **38** et **39** avec des rendements respectifs de 8% et de 12%. Le faible rendement global de la réaction et la stéréochimie relative de ces deux composés sont attribuables aux conditions opératoires selon lesquelles le groupement carbonylé du composé **37** est réduit au fur et à mesure de sa formation pour conduire à un mélange d'alcool épimères.

²⁸ a) Feliz, M.; Bosch, J.; Mauleon, D.; Amat, M.; Domingo, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2435; b) Bosch, J.; Feliz, M.; Bannasar, M. L. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1419; c) Bosch, J.; Rubiralta, M.; Domingo, A.; Bolos, J.; Linares, A.; Minguillon, C.; Amat, M.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1516; d) Bannasar, M. L.; Bosch, J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 637.

1.1.4.3.2 Synthèse de l'isodasycarpidone par Bosch

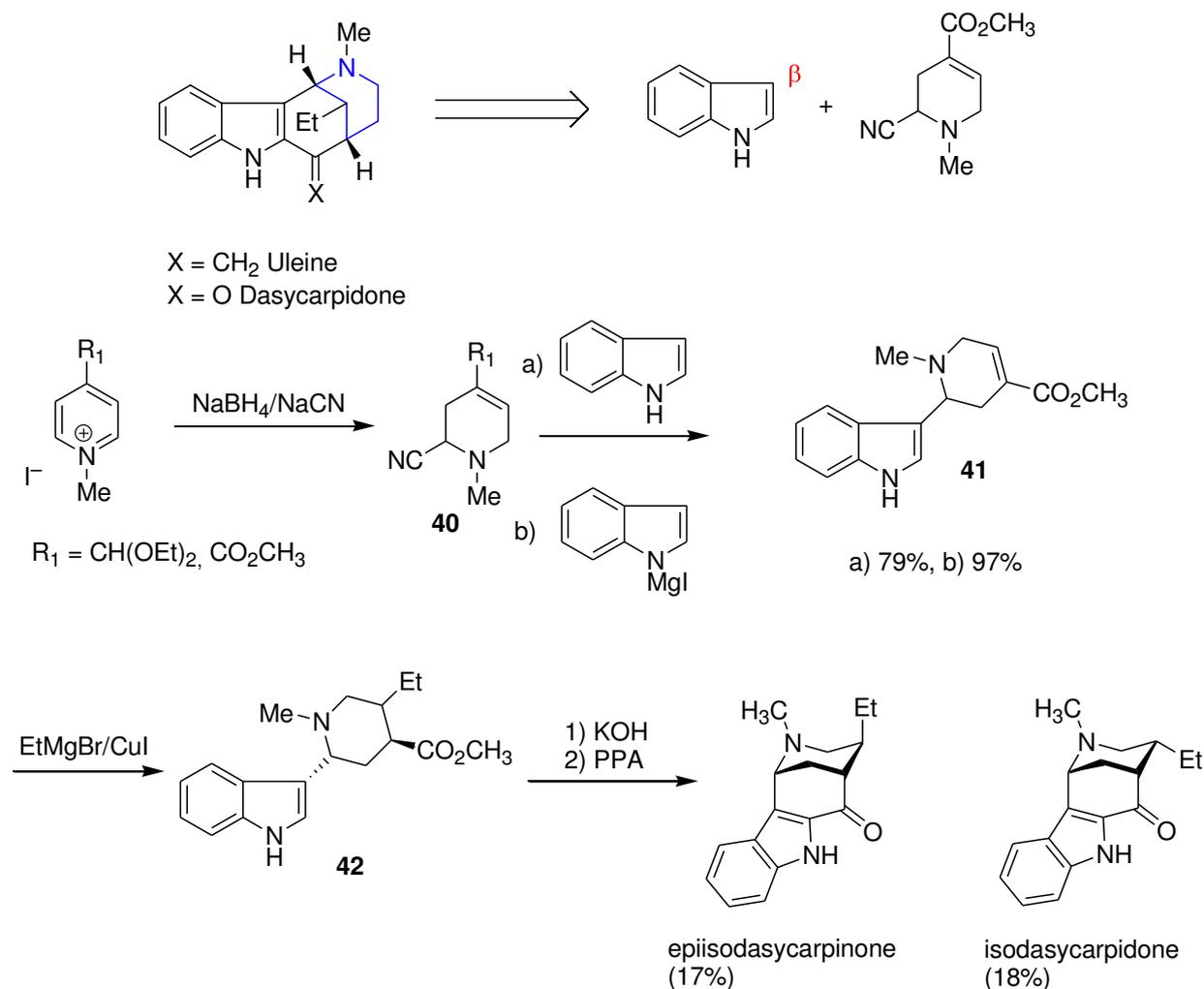


Schéma 1-19. Synthèse de l'isodasycarpidone

Il est également possible de créer une nouvelle liaison carbone-carbone entre la position β de l'indole et un α -aminonitrile préparé par réaction de Fry (Schéma 1-19). Cette voie d'accès permet la synthèse d'alcoïdes comme la dasycarpinone qui appartient à la famille de l'uléine. Ainsi la condensation de l' α -aminonitrile **40** avec l'indole ou de l'iodure d'indoylmagnésium, conduit au composé **41** avec des rendements respectifs de 79% et de 97%. L'addition conjuguée de bromure d'éthylmagnésium catalysée au CuI permet l'incorporation d'une chaîne éthyle en position C-5 du cycle pipéridine pour former le composé **42**. Le mélange de stéréoisomères est ensuite saponifié en acide correspondant puis chaque composé est ensuite cyclisé par action d'acide polyphosphorique respectivement en isodasycarpinone et en epiisodasycarpinone.

1.1.4.4 Synthèse de l'anatabine par Kem

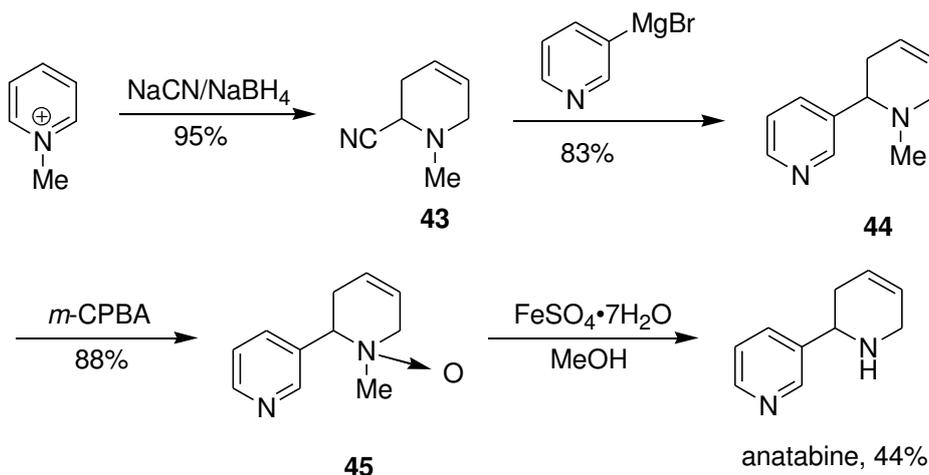


Schéma 1-20. Synthèse de l'anatabine par Kem

Plus récemment, Kem et Rouchaud ont effectué la synthèse de l'anatabine par alkylation de l' α -aminonitrile **43** obtenu par réduction du sel de *N*-méthylpyridinium.²⁹ Le déplacement de l'ion cyanure est effectué selon les conditions de Bruylants par action du bromure de 3-pyridylmagnésium (obtenu par échange entre la 3-bromopyridine et le bromure d'isopropyl magnésium). La *N*-méthylanatabine **44** est ensuite transformée en *N*-oxyde correspondant **45** à l'aide de *m*-CPBA avec un rendement de 88%. Suite à plusieurs essais, la réaction de déméthylation à l'azote est effectuée en présence de sulfate de fer pour conduire à l'anatabine avec un rendement de 44%.

1.1.4.5 Conclusion

Depuis les premiers travaux de Fry jusqu'à ceux de Kem, on remarquera que les α -aminonitriles préparés par réaction de Fry ont tous été utilisés en tant que précurseurs d'ions iminiums. A notre connaissance, il n'existe pas de version asymétrique de cette réaction qui serait utilisable pour la synthèse des alcaloïdes de l'indole par exemple. De plus, ces α -aminonitriles peuvent constituer une source de cyano-carbanions par déprotonation de la position α sous l'action d'une base forte telle que le LDA. On effectue alors une inversion de la polarité (Umpolung) et il devient possible de créer une nouvelle liaison carbone-carbone par ajout d'un électrophile comme un halogénure d'alkyle. Ainsi, les sels de pyridiniums chiraux, utilisés comme entités électrophiles par Marazano, pourraient trouver une nouvelle utilisation en vue de la préparation de pipéridines monosubstituées optiquement pures telle que la (-)-coniine. En cas de succès, l'emploi de l' α -phényléthylamine (α -PEA) comme auxiliaire chiral doit permettre l'accès aux deux antipodes optiques de l'alcaloïde cible.

²⁹ Rouchaud, A.; Kem, W. R. J. *Heterocyclic Chem.* **2010**, 569.

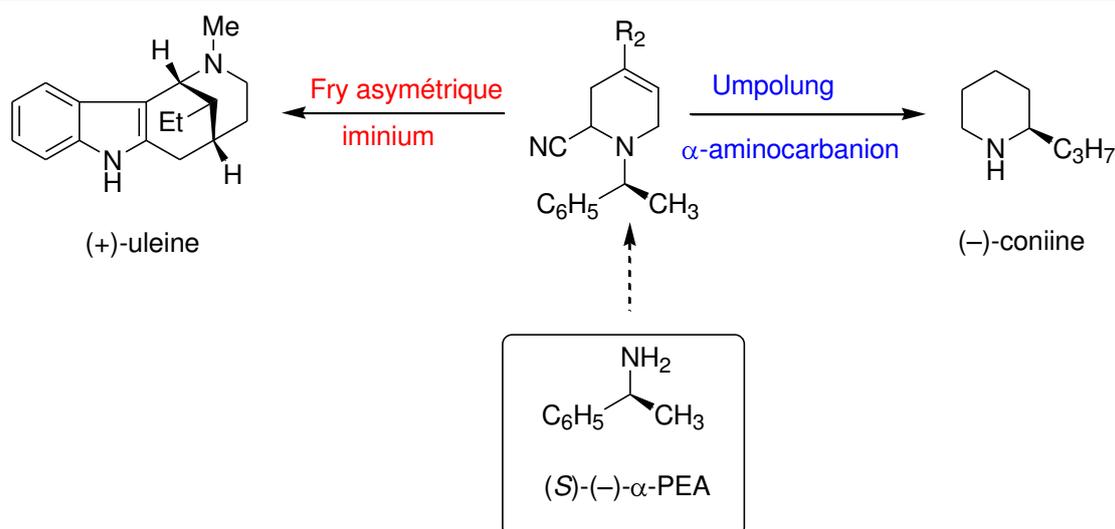


Schéma 1-21. Vers une synthèse de Fry asymétrique

1.1.5 Réaction de Fry: application à la synthèse des deux antipodes optiques de la coniine

1.1.5.1 Introduction

Le noyau pipéridine est un motif largement présent dans de nombreuses substances isolées du règne végétal ou animal.³⁰ Comme le montre la Figure 1-1, ces composés possèdent un ou plusieurs centres de chiralité. A titre d'exemple, la (+)-coniine est une pipéridine monosubstituée extraite de la grande ciguë (*Conium maculatum*) qui possède un carbone C-2 de configuration absolue *S*. La (-)-solenopsine A est un constituant non protéogénique qui entre dans la composition du venin de fourmis tropicales (*Solénopsis invicta*) et dont les deux centres d'asymétrie possèdent une configuration absolue *2S,6S*. La (-)-cermizine C est un alcaloïde bicyclique à structure quinolizidine isolée de *Lycopodium cernuum* dont les trois centres d'asymétrie sont de configuration *2S,4R* et *5aS*.

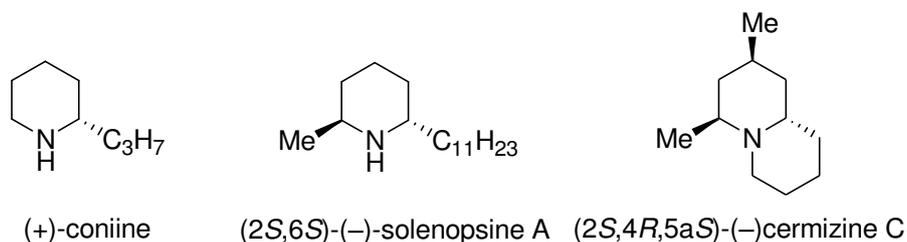


Figure 1-1. Quelques exemples d'alcaloïdes de la pipéridine

Malgré sa simplicité apparente, la (+)-coniine (ou son antipode optique) est un modèle de choix pour valider une nouvelles méthode de synthèse asymétrique.^{31,32} En effet, la simple mesure de

³⁰ Takahata, H.; Kubota, M.; Takahashi, S.; Momose, T. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, 7, 10, 3047.

³¹ Boto, A.; Hernandez, R.; de Leon, Y.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7796.

³² Pour une revue, voir : Buffat, M. G. P. *Tetrahedron*, **2004**, 1701.

la valeur de son pouvoir rotatoire spécifique permet d'établir la configuration absolue du nouveau centre chiral créé au cours de la synthèse. De manière générale, la chiralité est apportée soit par une copule chirale qui est éliminée ou récupérée en fin de synthèse, soit par un catalyseur construit par l'assemblage d'un métal et de divers objets chiraux à base de phosphore ou d'azote.³³

Au laboratoire, nous avons préalablement exploité la chiralité de l' α -phényléthylamine (α -PEA), dans le cadre de la préparation d'alcaloïdes de la tétrahydroisoquinoline (THIQs) comme la (-)-crispine A.³⁴ Il est aisé de synthétiser les deux antipodes optiques de la molécule cible car le dédoublement du mélange racémique de l' α -PEA est effectué par de l'acide tartrique (Figure 1-2).³⁵

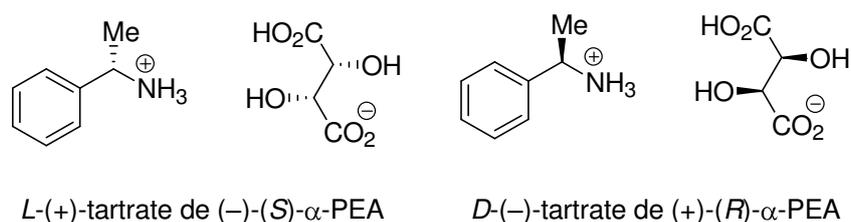


Figure 1-2. Dédoublément optique de la *rac* α -phényléthylamine par les deux antipodes optiques de l'acide tartrique

Dans la continuité de ces travaux, nous avons effectué une nouvelle utilisation de cette source de chiralité avec pour premier objectif la synthèse de pipéridine monosubstituées optiquement pures. Afin d'optimiser les conditions opératoires de la réaction de Fry, nous avons entrepris la synthèse de la *rac*-coniine à partir du bromure de *N*-benzylpyridinium **46**.

1.1.5.2 Synthèse du bromure de pyridinium **46** et de son hexafluorophosphate **47**

En raison de son caractère fortement exothermique, la synthèse du bromure de pyridinium **46** est effectuée par ajout lent de bromure de benzyle sur une solution de pyridine (en léger excès) dans l'acétone refroidie à 0 °C.

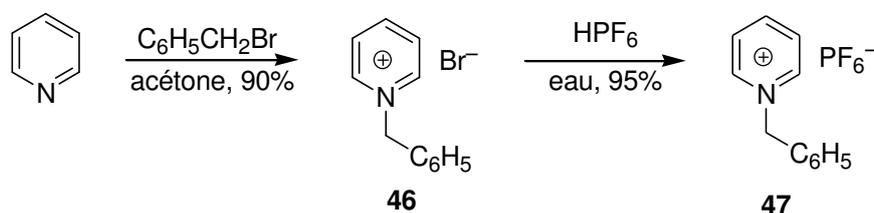


Schéma 1-22. Synthèse du bromure de pyridinium **46**

³³ Quelques exemples de synthèse appliqués à la coniine : a) Sattely, E. S.; Cortez, G. A.; Moebius, D. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526; b) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.*, **2004**, 2324; c) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

³⁴ Louafi, F.; Moreau, J.; Shahane, S.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Sinbandhit, S.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9720.

³⁵ *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 932.

On constate l'apparition d'un précipité blanc dès le début de l'introduction de l'agent alkylant, puis le mélange réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 12 h. Le solvant est retiré sous atmosphère inerte à l'aide d'une canule filtrante, pour conduire au bromure de pyridinium **46** (90%) qui est obtenu sous la forme d'une poudre blanche fortement hygroscopique.³⁶ Ce composé peut être conservé sous atmosphère inerte dans ces conditions plusieurs mois sans modification de son aspect macroscopique. Notons à ce stade, que l'ajout d'acide hexafluorophosphorique (HPF₆) ou bien d'hexafluorophosphate de potassium (KPF₆) ou de sodium (NaPF₆) sur une solution aqueuse de bromure **46**, se traduit par l'apparition d'un précipité d'hexafluorophosphate de pyridinium **47** qui à l'inverse du sel de pyridinium précédent est stable à l'atmosphère du laboratoire.

1.1.5.3 Synthèse de l' α -aminonitrile **48** par réaction de Fry en mode biphasique

Comme indiqué dans le paragraphe d'introduction, la réaction de Fry s'effectue en milieu biphasique par dissolution du bromure de pyridinium **46** dans un volume d'eau contenant dix équivalents de cyanure de sodium et cinq équivalents d'acide acétique. La réduction se produit donc dans le système tampon HCN/CN⁻ dont le pH est voisin de 9,5. Cette phase aqueuse est ensuite recouverte par deux volumes d'éther diéthylique, puis le mélange est mis sous argon et est refroidi à 0 °C. On ajoute ensuite (par fractions) 1,1 équivalent de borohydrure de sodium et après quatre heures d'agitation, la phase organique est décantée, concentrée sous vide et purifiée sur colonne de gel de silice.³⁷ En suivant ce mode opératoire décrit par Bosch, l' α -aminonitrile **48** est obtenu avec des rendements non reproductibles compris entre 25% et 30%. Ce composé est accompagné de la tétrahydropyridine **49** en proportions variables que l'on peut éliminer soit par chromatographie sur gel de silice ou bien soit à l'état d'acétate en traitant le milieu réactionnel par un excès d'acide acétique.³⁸ On notera également la formation d'un composé secondaire en proportion variable dont la structure n'a pas été établie à ce jour. Nous avons tout d'abord pensé que l' α -aminonitrile **48** était susceptible de se décomposer sur colonne de gel de silice. Une deuxième filtration n'ayant pas conduit à une perte de masse significative, cette hypothèse a par conséquent été écartée. Nous avons néanmoins remarqué que le passage sur colonne du brut réactionnel conduisait à une perte de masse proche de 50 %. Pour expliquer ce phénomène, nous avons recherché la présence éventuelle de la 1,2-dihydropyridine **50** dans le mélange réactionnel. Ainsi, après une heure de réaction, une analyse par RMN ¹H du brut réactionnel montre non seulement la présence de l' α -aminonitrile **48**, mais aussi celle du composé **50** selon un rapport 1:1. On observe en particulier la présence d'un

³⁶ Le solide blanc devient déliquescent suite à une exposition de quelques secondes à l'atmosphère du laboratoire.

³⁷ Bennasar, M.-L.; Bosch, J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 637

³⁸ Notons que l' α -aminonitrile se décompose lorsque le pH de la solution est inférieur à 4.

doublet ($^3J = 5$ Hz) résonnant à $\delta = 6,5$ ppm et qui est facilement attribué au proton éthylénique H-2 du cycle. Cette observation permet d'expliquer deux phénomènes. En premier lieu, et compte tenu de son instabilité, l'énamine **50** ne peut être chromatographiée en raison de sa conversion immédiate en iminium **51** sur la silice.

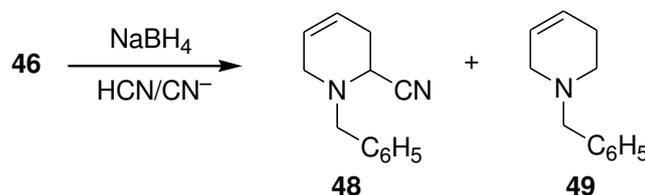


Schéma 1-23. Synthèse de l' α -aminonitrile **48** par réaction de Fry en conditions biphasiques

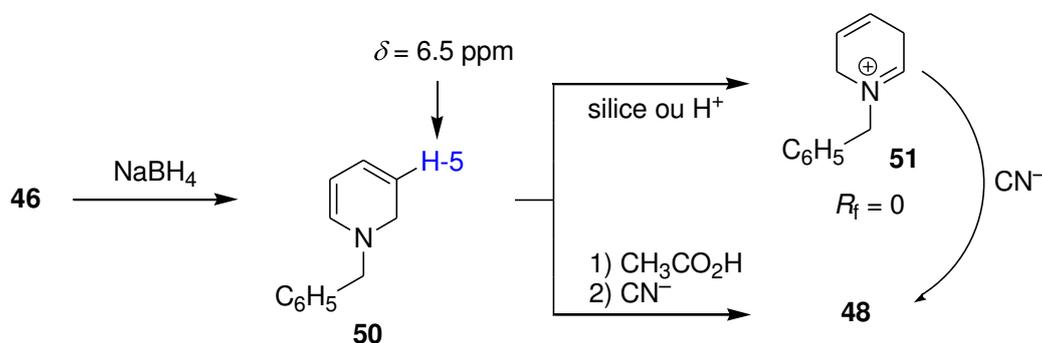


Schéma 1-24. Mise en évidence de la 1,2-dihydropyridine **50** et évolution en α -amino nitrile **51**

Deuxièmement, la protonation en position C-3 de l'énamine **50** est une réaction lente en milieu de $\text{pH} = 9,5$ et à priori plus rapide en milieu de $\text{pH} = 4,5$. Dans ce but, un mélange aqueux, constitué de sept équivalents d'acide acétique et de trois équivalents de cyanure de sodium dissous dans du méthanol, est ajouté lentement sur la phase organique après une heure de réaction. De cette manière, l' α -aminonitrile **48** a été obtenu avec des rendements supérieurs et compris entre 50 et 55 % après cristallisation du mélange réactionnel dans l'éthanol à -20 °C. Notons que l'application de ce protocole opératoire ne permet pas d'obtenir les produits souhaités avec des rendements reproductibles. Pour des raisons inexplicables, le rendement de la réaction varie en fonction de la concentration en sel de pyridinium. Par conséquent, il est difficile de présenter un mode opératoire susceptible d'être reproduit en l'état. L'analyse par RMN ^1H est sans ambiguïté. En raison de la présence d'un carbone asymétrique, les protons du cycle résonnent tous à des fréquences différentes (Figure 1-3). On remarquera également la présence caractéristique d'un système AB ($^2J_{\text{AB}} = 13,12$ Hz) centré à $\delta = 3,70$ ppm et attribué aux deux protons benzyliques.³⁹

³⁹ Bonin, M.; Romero, J. R.; Grierson, D. S.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2392.

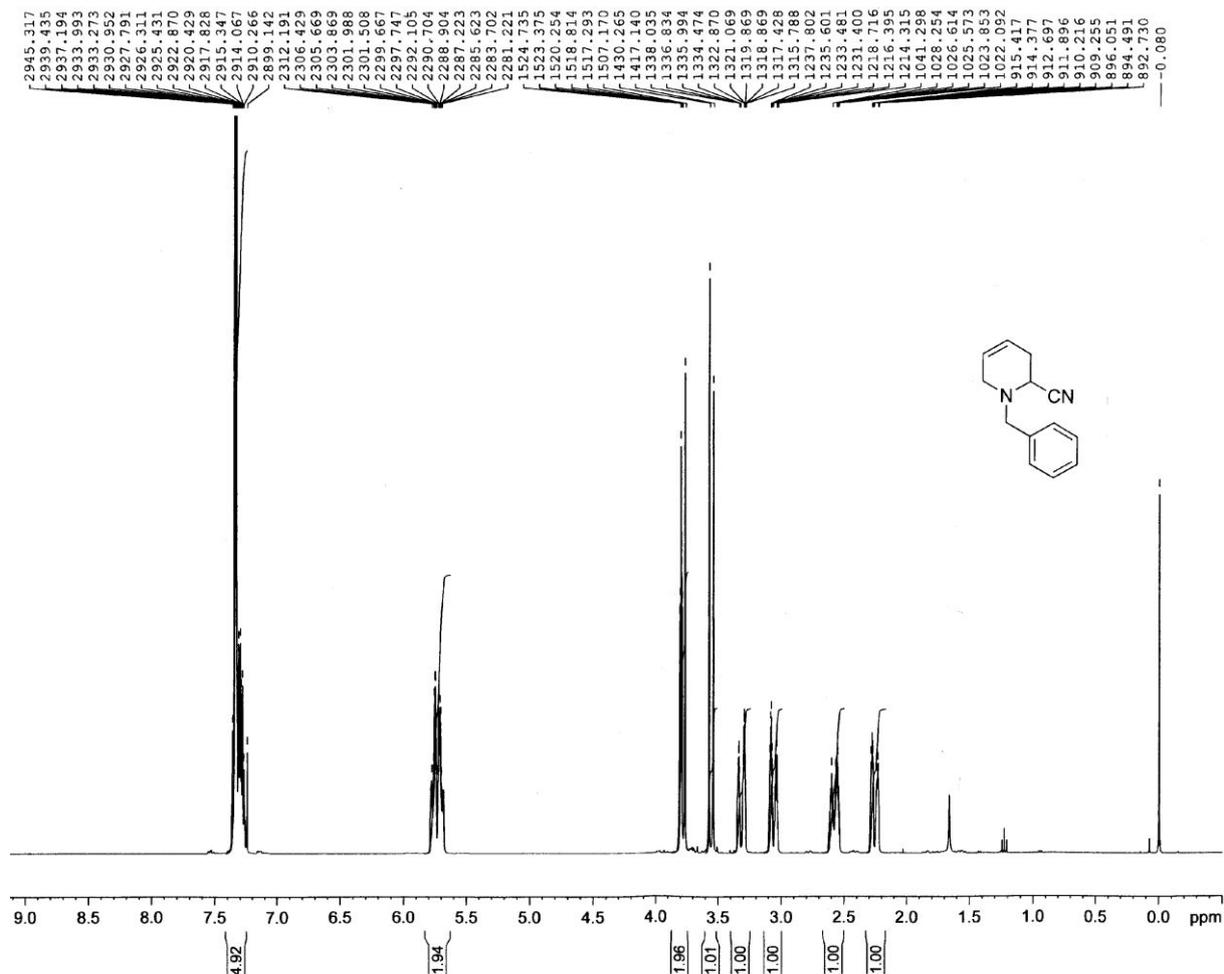


Figure 1-3. Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de l'α-aminonitrile **48**

Un examen plus attentif du spectre permet de remarquer la présence d'un triplet ($^3J = 1,5$ Hz) enregistré à $\delta = 3,8$ ppm et attribué au proton H-2 situé en position équatoriale. Nous pouvons conclure à une disposition axiale du groupement nitrile ce qui est classiquement observé dans ce type de composé en raison de la présence d'un effet anomère entre le doublet non liant de l'atome d'azote et la σ^* C-CN. Cette disposition axiale a été confirmée par diffraction des rayons-X effectué sur un mono cristal obtenu par une cristallisation lente de **48** dans l'éthanol (Figure 1-4).

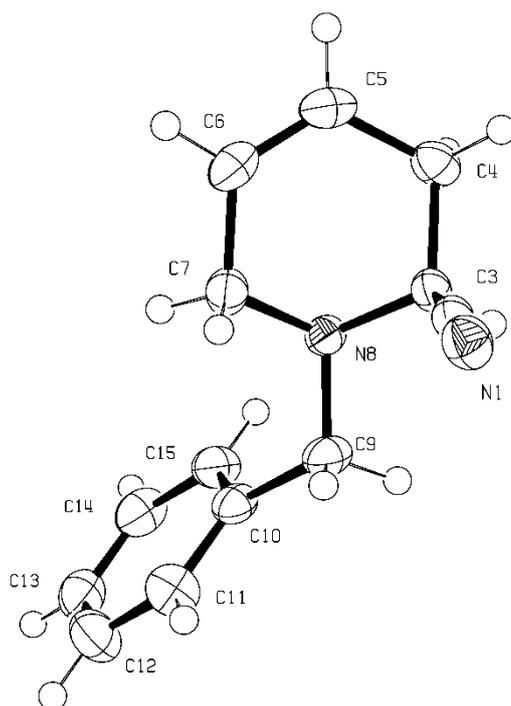


Figure 1-4. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile 48

1.1.5.4 Métallation et alkylation de l' α -aminonitrile 48

1.1.5.4.1 Structure des α -cyanocarbanions, rappels bibliographiques

Les nitriles sont couramment utilisés en chimie organique pour synthétiser soit des amides par hydrolyse ménagée, soit des acides par hydrolyse en milieu acide fort, soit des aldéhydes par réduction partielle à l'aide de DIBAL, et enfin des amines par hydrogénation catalytique ou par action de LiAlH_4 . Curieusement l'acidité du proton situé en position α de la fonction nitrile est plus rarement utilisée. Une déprotonation de la molécule est possible par l'action d'une base non nucléophile comme le LDA conduisant à un anion dont la charge est stabilisée non seulement par résonance mais également par effet inductif.

La structure exacte de ces carbanions a été établie par Moffat en 1986⁴⁰. Des calculs théoriques ont mis en évidence une structure de type cétène-iminate et parallèlement, Boche et ses collaborateurs⁴¹ ont obtenu la première structure radiocristallographique d'un carbanion stabilisé par un nitrile adjacent confirmant ainsi les calculs de Moffat. La structure exacte de ces anions est

⁴⁰ Kaneti, J.; von Ragué Schleyer, P.; Clark, T.; Kos, A. J.; Spitznagel, G. W.; Andrade, J. G.; Moffat, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1481.

⁴¹ Boche, G.; Marsh, M.; Harms, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 373.

toujours sujette à discussions, et on admet qu'elle se situe entre deux formes limites hybridées sp^3 ou sp^2 .

Dans le cas où l'on est en présence d'une hybridation sp^3 , le pouvoir électroattracteur du nitrile induit une faible délocalisation de la charge. Le carbanion est simplement stabilisé par effet inductif, et adopte alors une structure pyramidale.

Dans le cas où l'on est en présence d'une hybridation sp^2 , la charge est stabilisée par délocalisation sur trois atomes et conduit à une forme cétène-iminat. Le carbanion adopte une structure plane et à l'inverse du cas précédent, on observe une racémisation du carbone α lorsque celui-ci est asymétrique. Cette propriété ne peut être mise en évidence qu'en série optiquement pure ou lorsque l'on est en présence de nitriles diastéréoisomères ce qui sera notre cas tout au long de ce travail.

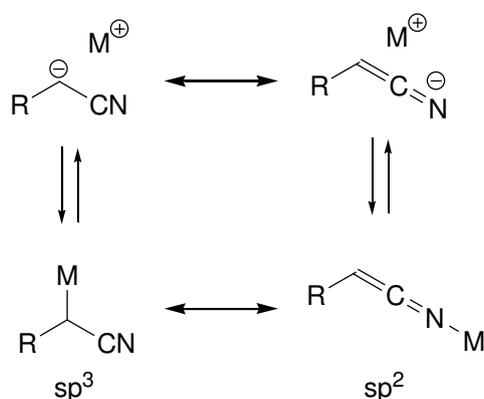


Schéma 1-25. Structures possibles des α -cyanocarbanions

1.1.5.4.2 Structure des α -aminonitriles lithiés.

Depuis les premiers travaux de Strecker, les α -aminonitriles ont été largement employés pour la synthèse de produits naturels.⁴² Une hydrolyse acide conduit à un acide aminé, des 1,2-diamines sont obtenues par réduction de la fonction nitrile, alors qu'une nouvelle amine peut être obtenue par soit par décyanation réductrice d'un α -aminonitrile de type quaternaire (R_1 et $R_2 \neq H$). (Schéma 1-26) ou soit par addition de réactifs de Grignard comme au cours de la réaction de Bruylants.⁴³ Par analogie avec les nitriles il est également possible de déprotoner le carbone α ($R^1 = H$) par emploi de LDA. Enders a montré que la structure des α -aminonitriles lithiés est proche de celle des α -cyanocarbanions⁴⁴. Les différentes structures sont fonction de la position de l'atome, du métal et du degré d'agrégation de l'anion à l'état solide. La structure **B1** est pyramidale et possède un

⁴² Strecker, A. *Liebigs. Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

⁴³ Bruylants, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, 33, 467.

⁴⁴ Enders, D.; Kirchoff, J.; Gerdes, P.; Mannes, D.; Raabe, G.; Runsink, J.; Boche, G.; Marsch, M.; Ahlbrecht, H.; Sommer, H. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 63.

carbone de type sp^3 , alors que la structure **B2** possède une structure plane de type cétène iminate. L'étude radiocristallographique de divers α -aminonitriles lithiés montre qu'ils possèdent une structure monomérique de type **B2**, ou **B6**, à l'état solide et en solution.

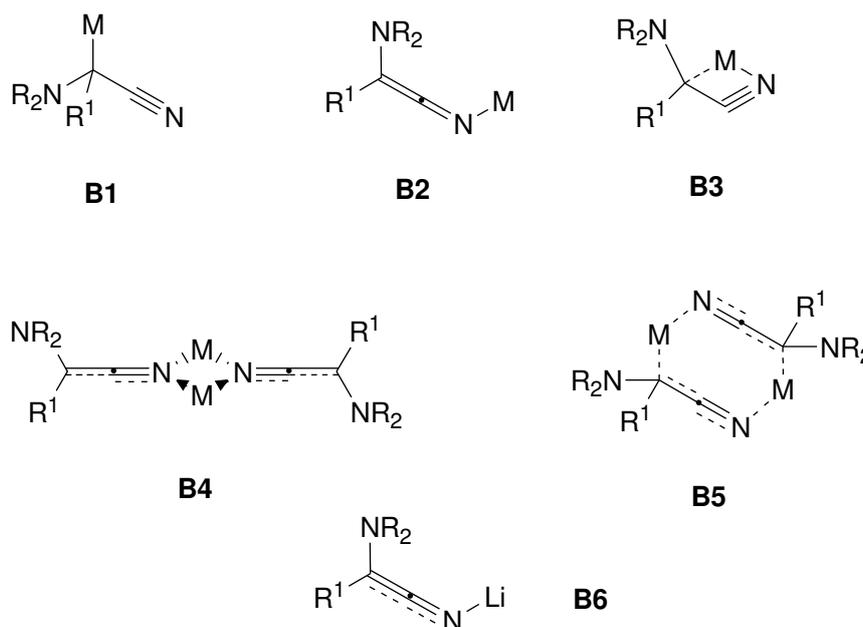
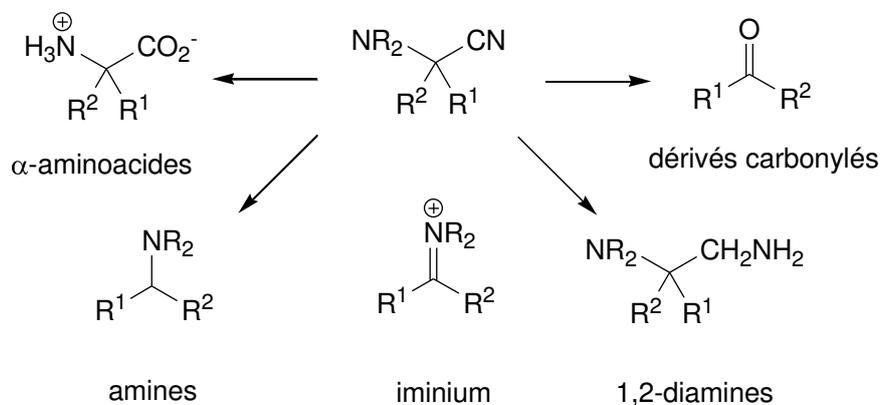


Schéma 1-26. Réactivité et structure des α -aminonitriles lithiés

1.1.5.4.3 Alkylation de l' α -aminonitrile **48**

La déprotonation de l' α -aminonitrile **48** en solution dans le THF anhydre est effectuée par addition de 1,3 équivalents LDA (préparé par addition de *n*-BuLi sur un excès de diisopropylamine) à une température comprise entre $-80\text{ }^\circ\text{C}$ et $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Dès l'introduction de la base, on constate l'apparition d'une couleur jaune orangée caractéristique de l'anion qui se forme en solution (Schéma 1-27) puis la température du milieu réactionnel est portée à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est refroidi à $-80\text{ }^\circ\text{C}$ et l'on procède à l'ajout de 1-iodopropane. On observe l'apparition

progressive d'un précipité de iodure de lithium ce qui témoigne indirectement de la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone en position C-2. Une analyse par chromatographie sur couche mince montre la présence d'un composé à $R_f = 0$, en lien avec une décomposition rapide du composé **51** sur plaque de silice.

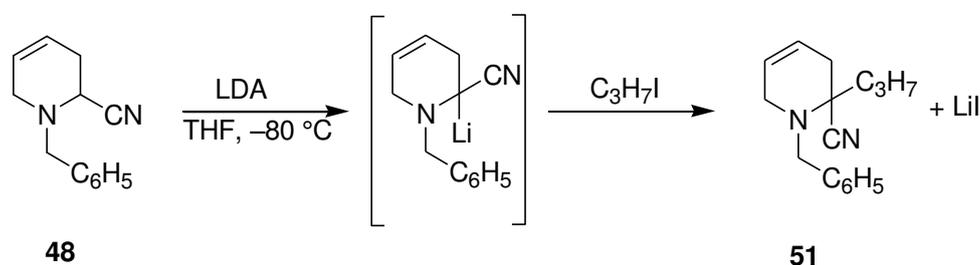


Schéma 1-27. Déprotonation et alkylation de l'α-aminonitrile **48**

En revanche, l'analyse du brut réactionnel obtenu par traitement du mélange réactionnel selon les techniques de Schlenck, montre la présence de l'α-aminonitrile **51** et de la 1,2-dihydropyridine **52** en proportions variable (de 5 à 10%). On observe en particulier sur le spectre RMN ^1H (enregistré dans le benzène deutéré) la présence de 3 protons éthyléniques situés entre 4,7 et 6,0 ppm (# sur la Figure 1-5). On remarquera l'absence de composé de départ ce qui témoigne de la bonne réactivité du cyanocarbanion vis-à-vis du dérivé halogéné mis en présence. Le composé **52** peut se former soit par déprotonation de l'α-aminonitrile **51** par le LDA au cours de l'étape d'alkylation ou bien soit par la perte par voie thermique d'acide cyanhydrique lors du traitement du brut réactionnel. Notons que l'ajout d'un excès de base ne modifie pas le rapport des composés **51** et **52**. N'ayant pas été en mesure d'avoir des éléments probants en faveur de l'une de ces deux hypothèses, nous avons décidé lors des futures expériences d'alkylation de ne pas isoler l'α-aminonitrile **51**. Notons également que la dihydropyridine **52** présente un pic d'oxydation en pyridinium enregistré au potentiel peu anodique de +0,2 V.

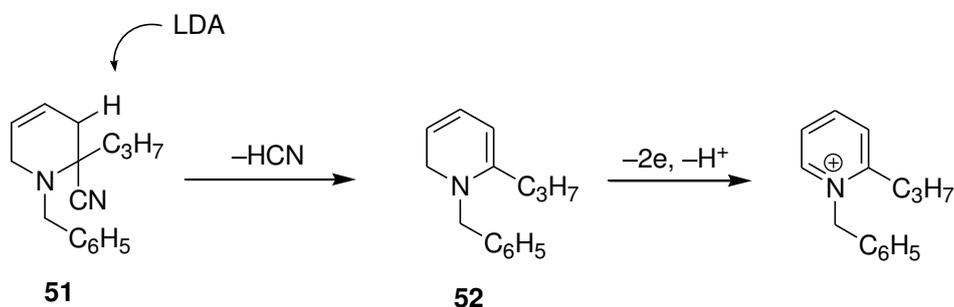


Schéma 1-28. Comportement chimique l'α-aminonitrile **51**

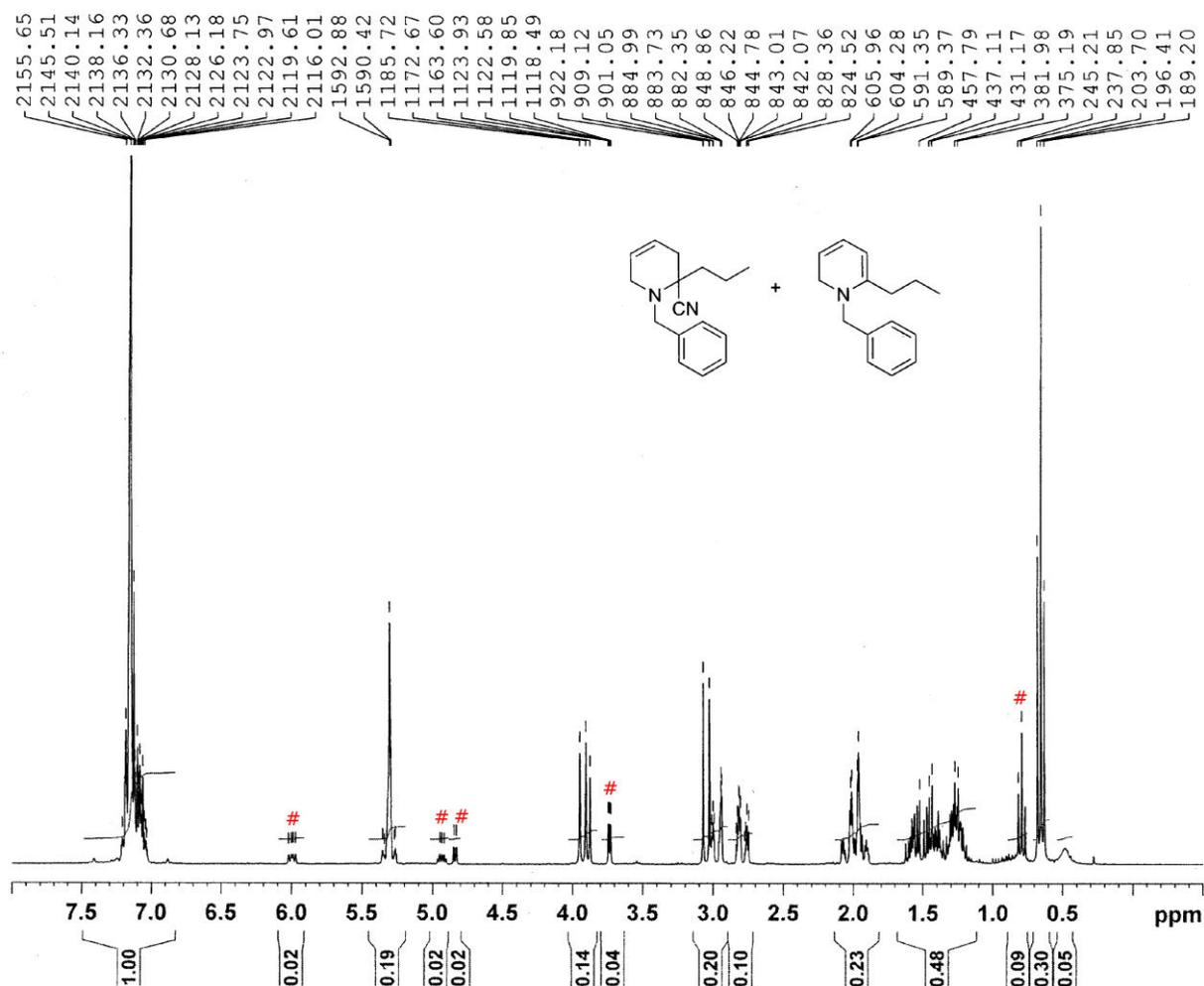


Figure 1-5. Spectre RMN ^1H de l' α -aminonitrile **51** et de la 1,2-dihydropyridine **52**. Les signaux correspondant à la 1,2-dihydropyridine **52** sont indiqués par un dièse #

1.1.5.5 Décyanation réductrice de l' α -aminonitrile **51**

La décyanation réductrice d'un α -aminonitrile revient formellement à substituer le groupement nitrile par un atome d'hydrogène.⁴⁵ Lorsque la réaction se déroule en présence de sels de bore comme source d'hydrures, celle-ci suit un processus ionique dans lequel on constate la formation d'un sel d'iminium intermédiaire. On remarquera dans le cas particulier de notre étude que l'ion iminium **53** peut provenir soit de l' α -aminonitrile **51**, soit de la 1,2-dihydropyridine **52** par protonation régiosélective de la position β de la fonction énamine (Schéma 1-29).⁴⁶

⁴⁵ Pour une revue concernant les différents modes de décyanation réductrice voir: Mattalia, J.-M.; Marchi-Delapierre, C.; Hazimeh, H.; Chanon, M. *ARKIVOC*, **2006**, 90. Voir aussi: Louafi, F.; Hurvois, J.-P.; Chibani, A. Roisnel, T. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5721.

⁴⁶ Des exemples de décyanation réductrice par utilisation de métaux alcalins ont été décrits. Dans ce cas, la réaction procède par transfert mono-électronique. Fleming F. F.; Zhang, Z. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 747. Avec le LIDBB comme radical anion voir : Bahde, R. J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4017. Wolckenhauer, S. C.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2745.

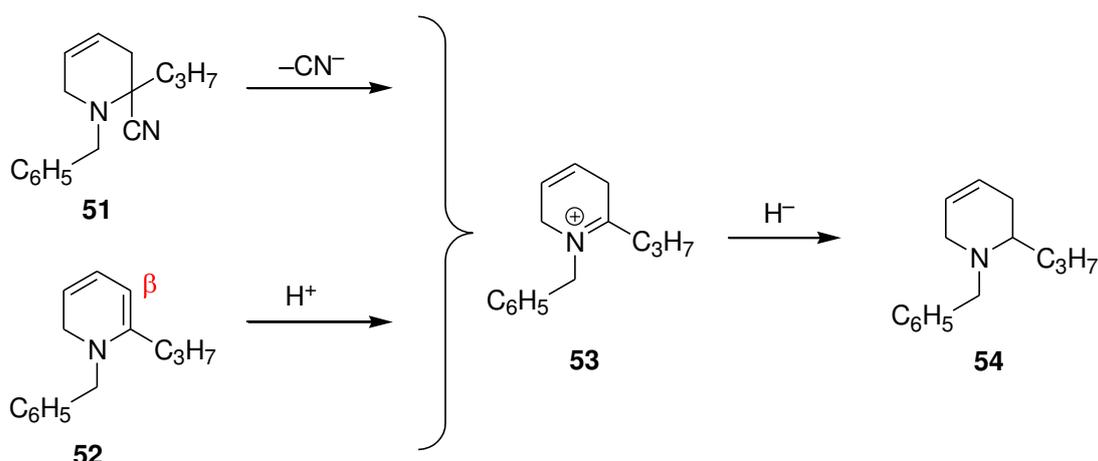


Schéma 1-29. Décyanation réductrice de l'α-aminonitrile 51

Ainsi, l'addition à 0 °C de 4 équivalents de borohydrure de sodium sur une solution de l'α-aminonitrile **51** dans l'éthanol conduit après 24 h d'agitation, et purification du mélange réactionnel sur colonne de gel de silice, à la tétrahydropyridine **54** avec un rendement de 80%. L'analyse par RMN ^1H et ^{13}C confirme la structure proposée. Le spectre DEPT 135 indique la présence de 5 carbones secondaires résonnant entre $\delta = 19$ et 56 ppm, alors que le nouveau carbone tertiaire C-2 résonne à $\delta = 55,62$ ppm. Notons à ce stade que la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone en position α de l'atome d'azote est contrôlée par rapport à la double liaison éthylénique tout au long du processus réactionnel, que ce soit lors de la réaction de Fry ou bien au cours de la décyanation réductrice. Une étude approfondie de la littérature nous montre que ce n'est pas toujours le cas et que des isomérisations sont possibles notamment lors de la formation du sel d'iminium non conjugué **55**. En effet, Husson et Grierson ont démontré en 1984 qu'une transformation (50%) de l'α-aminonitrile **56** en son isomère **48** se produit par simple contact avec de l'alumine activée (Schéma 1-30).⁴⁷

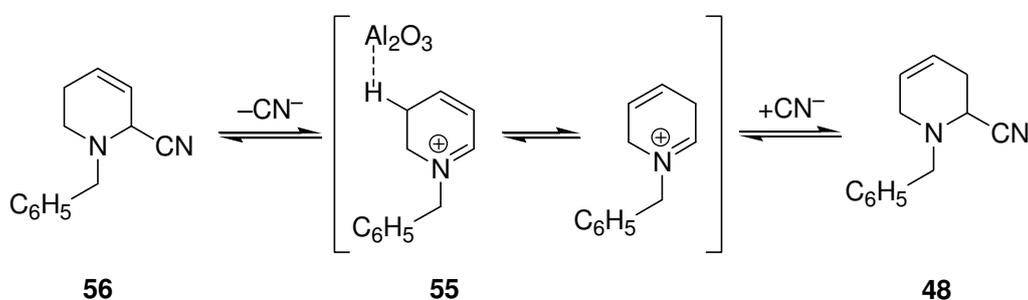
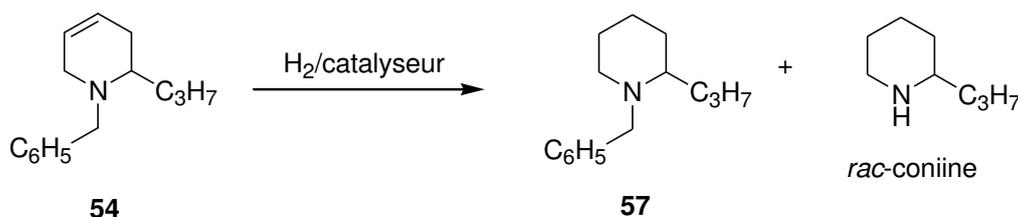


Schéma 1-30. Isomérisation de 2-cyano-tétrahydropyridines selon Husson

⁴⁷ Bonin, M.; Romero, J. R.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2392.

1.1.5.6 Hydrogénation de la double liaison éthylénique par hydrogénation catalytique en phase homogène

La présence sur la même molécule d'une double liaison éthylénique et d'un groupement benzyle peut poser d'évidents problèmes de synthèse. En vue d'hydrogéner sélectivement l'oléfine, nous avons entrepris une étude des différents paramètres pouvant conduire soit à la pipéridine **57** ou soit à la *rac*-coniine par hydrogénolyse. Les différents résultats sont rassemblés dans le Tableau 1-5.



Entrée	catalyseur	C (mM)	Solvant	T (h)	conversion	57 : <i>rac</i> -coniine
1	Pd/C (3%) ^a	800	MeOH	192	>99	48:52
2	Pd/C (3%) ^a	50	MeOH	24	>99	1:99
3	Pd/C (3%) ^a	50	EtOAc	24	>99	80:20
4	Pd/C (3%) ^a	50	EtOAc	120	>99	1:99
5	Rh(PPh ₃) ₃ Cl ^b	100	MeOH	48	0	–
6	Rh(PPh ₃) ₃ Cl ^b	100	THF	96	>99	>99:1
7	[(H ₂ C=CH-CH ₂ CH ₂ -CH=CH ₂ RhCl)] ₂ ^c , 58	100	MeOH	24	>99	1:99

^a: 20% en masse, p_{H₂} = 5 bars

^b: 5% en masse, p_{H₂} = 6 bars

^c: 5% en masse, p_{H₂} = 3 bars

Tableau 1-5. Chimiosélectivité lors de l'hydrogénation de la tétrahydropyridine **54**

Dans le but de favoriser l'hydrogénation de la double liaison éthylénique, nous avons entrepris divers essais qui ont été réalisées en présence de charbon palladié à 3%. Les bruts réactionnels ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse afin de détecter facilement la présence de la *rac*-coniine qui est un produit très volatil et de surcroît entraînable par de nombreux solvants. L'examen des entrées 1–3 montre que la réaction d'hydrogénolyse est surtout favorisée lorsque l'on utilise du méthanol comme solvant et l'utilisation d'un solvant moins protique tel que d'acétate d'éthyle (entrée 3) couplé à un temps de réaction court permet d'hydrogéner principalement la double liaison éthylénique. Afin d'apporter une solution à ce problème, nous avons décidé d'hydrogéner la double liaison éthylénique en présence de complexes de rhodium (I) tels que le catalyseur de Wilkinson [Rh(PPh₃)₃Cl] et le dimère de rhodium **58**. Ces deux catalyseurs diffèrent par leur structure et aussi par le fait que la sélectivité de la réaction peut-être modulée par la

présence (ou l'absence) de triphénylphosphine dans la sphère de coordination du métal au cours du cycle catalytique.

Les premiers essais réalisés dans le méthanol en présence de catalyseur de Wilkinson ont été fort décevants puisque qu'aucune réaction n'a été observée (entrée 5). En revanche, une étude menée par Zhu en 2002 a montré que les meilleurs taux de conversion sont généralement obtenus en présence de THF comme solvant.⁴⁸ Ainsi, seule la pipéridine **57** a été obtenue (entrée 6) lorsque la réaction d'hydrogénation a été effectuée en présence de catalyseur de Wilkinson (5% en masse) dans le THF et sous une pression d'hydrogène de 5 bars.⁴⁹ En revanche l'emploi du dimère de rhodium **58** dans le méthanol conduit à la *rac*-coniine (entrée 7) de manière quantitative. Ainsi, la pipéridine **57** a été obtenue avec un rendement de 81% après chromatographie sur colonne de gel de silice.

1.1.5.7 Synthèse de la *rac*-coniine et dédoublement du mélange racémique

Les propriétés toxiques de la coniine sont connues depuis les Grecs anciens.⁵⁰ C'est un agoniste des récepteurs nicotiques provoquant à ce titre des intoxications mortelles comme lors de l'ingestion accidentelle de grande cigüe (*conium maculatum*). L'ajout d'un acide minéral ou organique en fin de réaction permet d'évaporer le solvant et de récupérer le sel de coniine que l'on peut ensuite déplacer sous sa forme basique par simple traitement par une solution de soude diluée. Si les chlorures d'amines sont des composés très hygroscopiques, l'étude de Craig et Pinder portant sur le dédoublement du mélange racémique de la coniine par l'acide mandélique, conduit à des sels diastéréoisomères stables et solubles dans les solvants usuels.⁵¹ Néanmoins, la détermination de la pureté optique des échantillons n'avait été déterminée par ces auteurs que par la mesure des pouvoirs rotatoires spécifiques et des points de fusion des échantillons issus du processus de dédoublement.

Ainsi, l'hydrogénolyse de la pipéridine **57** (1,0 g, 4,60 mmol) est réalisée en présence de catalyseur de Pearlman (5% en masse) sous une pression d'hydrogène de 5 bars. Après 72 h d'agitation, un équivalent d'acide (S)-(+)-mandélique est ajouté à la solution méthanolique de coniine. Après évaporation du solvant, on obtient le complexe *rac*-coniine•(S)-(+)-mandélate sous la forme d'un solide blanc avec un rendement quasi quantitatif. Ce solide est ensuite repris dans de l'éther diéthylique pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 47% basé sur la

⁴⁸ Jourdan, A.; Zamora-Gonzalez, E.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3163.

⁴⁹ L'influence de la pression d'hydrogène n'a pas été étudiée en détail. Quelques essais en conditions plus diluées ont été effectués sous une pression d'hydrogène de 1 bar conduisant au même résultat. Il semblerait également que l'application d'une pression d'hydrogène supérieure à 10 bars ne soit pas un facteur favorable.

⁵⁰ Toxicité comparée des deux énantiomères de la coniine: Lee, S. T.; Green, B. T.; Welch, K. D.; Pfister, J. A.; Panter, K. E. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 2061.

⁵¹ Dédoublement du mélange racémique : Craig, J. C.; Pinder, A. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3648.

composition des énantiomères présents dans le brut réactionnel $\{[\alpha]_D = +46$ ($c = 0,94$, EtOH), P.F. = 115 °C}. Cet échantillon est analysé par RMN ^1H qui montre la présence de deux doublets ($^2J = 10$ Hz) correspondant aux protons H-6 équatoriaux de la partie pipéridine de chaque sel diastéréoisomère centrés à $\delta = 3,1$ et $2,9$ ppm selon un rapport 75:25. On notera également la présence de deux triplets nettement moins visibles attribués aux groupements méthyles terminaux dans le même rapport. Deux traitements successifs dans de l'éther diéthylique permettent d'obtenir le complexe (*R*)-coniine•(*S*)-mandélate (30%) avec un rapport diastéréoisomérique supérieur à 98:2 $\{[\alpha]_D^{22} = +46$ ($c = 0,94$, EtOH), p.f. = 122 °C}.

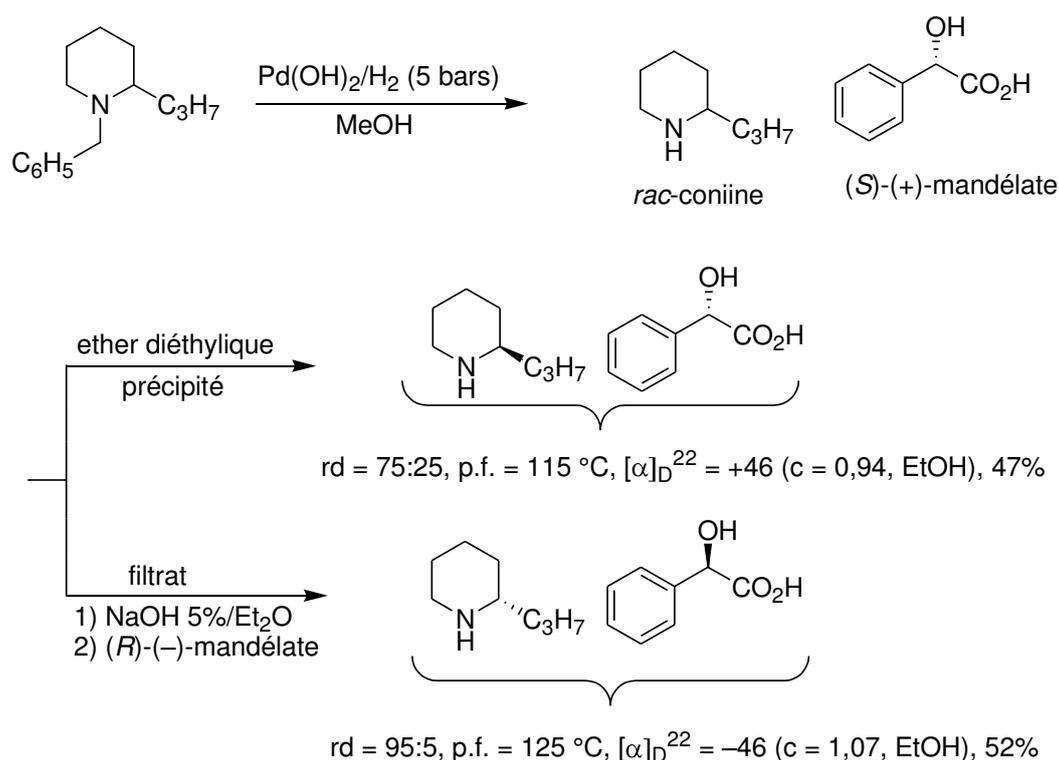


Schéma 1-31. Synthèse et dédoublement du mélange racémique de coniine par l'acide mandélique.

Le filtrat est agité dans de l'éther diéthylique en présence de soude à 5% puis de l'acide (*R*)-mandélique est ajouté à la phase organique. Le processus de cristallisation réciproque conduit à l'obtention du complexe de (*S*)-coniine•(*R*)-mandélate (27%) avec un rapport diastéréoisomérique supérieur à 98:2 $\{[\alpha]_D^{22} = -46$ ($c = 1,07$, EtOH), p.f. = 125 °C} qui a été déterminé par RMN ^1H .

1.1.5.8 Conclusion

La réaction biphasique de Fry tel que décrite dans la littérature permet l'obtention d' α -aminonitriles avec des rendements proches de 50%. Nous avons constaté que les conditions opératoires décrite par Fry et reprises par Bosch ne permettent pas d'éviter la formation de tétrahydropyridines. De plus, un abaissement du pH par ajout d'acide acétique en fin de réaction est nécessaire pour que la réaction aille à son terme. Néanmoins, l'anion qui résulte de la déprotonation

de l' α -aminonitrile **48** a montré une stabilité et une réactivité remarquable qui nous a permis d'obtenir la 2-propyl-tétrahydropipéridine **54** dont la double liaison éthylénique est hydrogénée de manière très efficace par catalyse en phase homogène en présence du complexe de Wilkinson. Enfin, le dédoublement du mélange racémique de la coniine selon les conditions décrites par Craig, ont permis l'obtention des deux antipodes optiques et surtout de mettre en évidence le fait que la pureté optique des échantillons pouvait facilement être suivie par RMN ^1H . Il est également clair que la mesure du pouvoir rotatoire ne permet pas de déterminer de façon précise la pureté optique de nos échantillons.

1.1.6 Réaction de Fry modifiée; application à la synthèse stéréosélective de la (-)-coniine

1.1.6.1 Synthèse du sel de pyridinium 60

La formation d'un sel de pyridinium par condensation de la pyridine et du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène a été décrite par Theodor Zincke en 1904.⁵² Les sels de Zincke possèdent des propriétés remarquables, dont celle de pouvoir s'ouvrir à l'aide de nucléophiles tels que les ions hydroxydes, pour conduire à des systèmes conjugués de type 5-(2,4-dinitrophenylamino)-penta-2,4-dièneal, ou bien celle de reformer un nouveau sel de pyridinium par réaction péricyclique (Schéma 1-32). On effectue alors un échange formel d'azote entre une amine primaire et la 2,4-dinitroaniline qui est libérée au cours de la réaction. Cette dernière propriété a retenu l'attention de quelques auteurs et en particulier celle de Marazano qui a montré qu'il était possible de préparer des sels de pyridinium chiraux non racémiques à partir de la (+)- α -PEA ou du (+)-phenylglycinol.

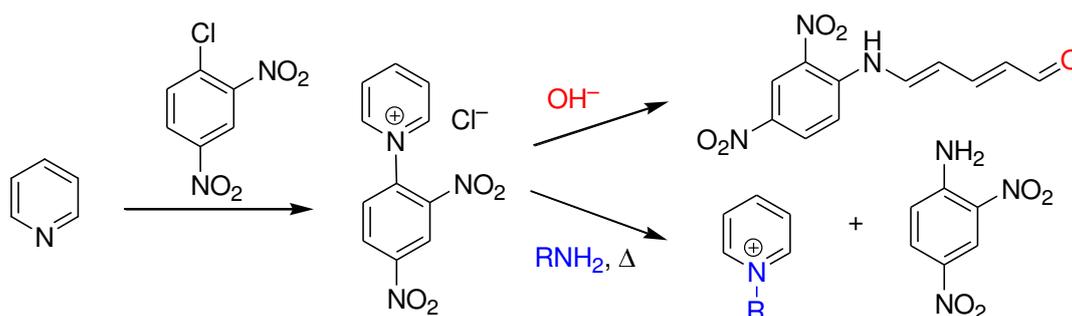


Schéma 1-32. Réactivité comparée des sels de Zincke

Ainsi, le chlorure de pyridinium (+)-**59** a été préparé par addition de la (*R*)-(+)- α -PEA sur une solution de chlorure de 1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridinium (**58**) dans le butanol. On remarque dès l'introduction de l'amine, l'apparition d'une coloration rouge intense du milieu réactionnel témoignant de l'ouverture du cycle et de la formation de systèmes à structure

⁵² Zincke, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 330, 361. Pour une revue récente sur les applications synthétiques de la réaction de Zincke, voir : Vanderwal, C. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9555.

aminopentadièneiminium.⁵³ Après 18 h de chauffage au reflux, le solvant en excès est évaporé par distillation sous vide, puis de l'eau est ajoutée au mélange réactionnel provoquant la précipitation de la 2,4-dinitroaniline qui est éliminée par filtration. La phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle, et est concentrée sous vide pour conduire au sel de pyridinium (+)-**59** sous la forme d'une pâte visqueuse. L'échange d'anions est réalisée par ajout de KPF₆ pour conduire à l'hexafluorophosphate (+)-**60** {[α]_D²⁰ +24,9 (c = 1,25, acétone); +20,6 (c = 1,25, acétonitrile)} avec un rendement global de 75 % sur les deux étapes.

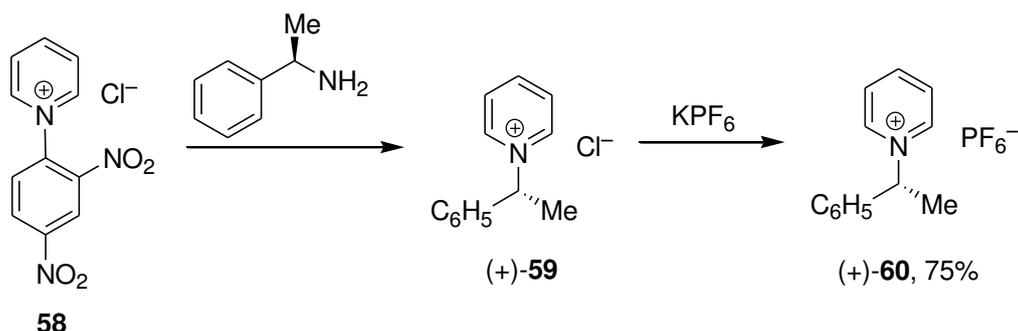


Schéma 1-33. Synthèse du l'hexafluorophosphate de pyridinium (+)-60

1.1.6.2 Synthèse de l'α-aminonitrile **61** selon les conditions de Fry

La cyanation du chlorure de pyridinium (+)-**59** a été effectuée en mode biphasique selon le mode opératoire mis au point au laboratoire en série achirale. Toutes les expériences conduisent à un mélange composé de l'α-aminonitrile **61** et de la tétrahydropyridine **62** selon un rapport 50:50 environ. L'analyse par RMN ¹H montre que le composé **61** est obtenu sous la forme d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères et nous avons également remarqué la présence de composés non identifiés inséparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

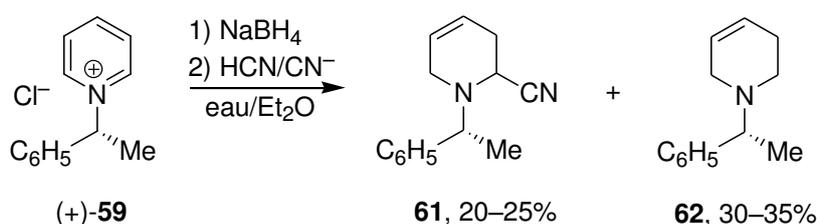


Schéma 1-34. Synthèse de l'α-aminonitrile **61** selon les conditions biphasiques de Fry

Pour expliquer ces résultats quelque peu décevants, il faut prendre en compte le fait que la 1,2-dihydropyridines **63** est un composé instable qui est susceptible de se dimériser (ou de polymériser) selon le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 1-35). Nous avons également remarqué que les meilleurs rendements étaient obtenus lorsque la réaction de Fry était réalisée à de faibles

⁵³ Minh Nguyen, T.; del Rayo Sanchez-Salvatori, M.; Wypych, J. C.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5916.

concentrations de l'ordre de 10 mM.⁵⁴ Enfin, l'obtention de la tétrahydropyridine **62** en proportion importante vient à l'appui de cette hypothèse.

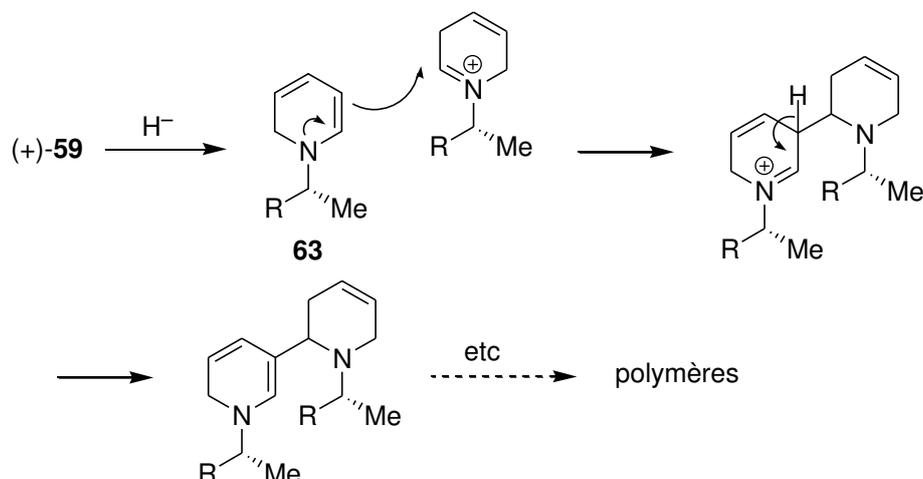


Schéma 1-35. Dimérisation de 1,2-dihydropyridines

Afin de palier ces inconvénients, nous avons modifié radicalement les conditions opératoires afin de mieux former et stabiliser la 1,2-dihydropyridine intermédiaire **63**. Pour cela, il nous a semblé intéressant d'utiliser les agents de réduction capables de délivrer de manière régiosélective un seul hydruure au contact du sel de pyridinium. Cette opération devant s'effectuer à basse température en milieu aprotique pour éviter toute réaction de dimérisation que nous supposons être à l'origine des faibles rendements observés précédemment.

Quelques essais ont été menés avec des hydruures complexes tels que le tri-*sec*-butylborohydrure de lithium (L-selectride) ou bien le triéthylborohydrure de lithium (super hydruure). Ainsi, l'ajout à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ d'un équivalent d'une solution molaire de super hydruure sur une suspension d'hexafluorophosphate de pyridinium (+)-**60** dans le THF conduit progressivement à une solution limpide traduisant la réduction du sel de pyridinium et la présence de la 1,2-dihydropyridine **63** en solution.

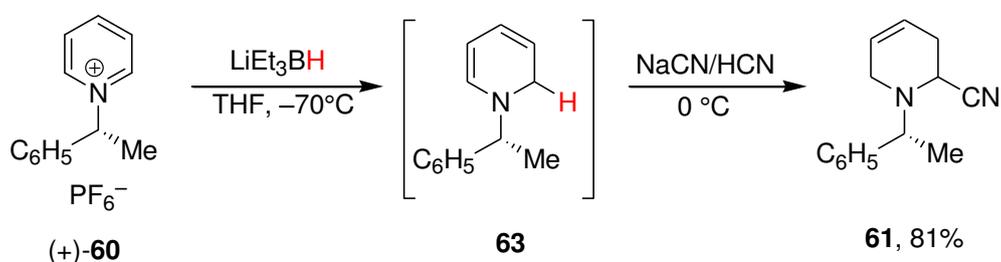


Schéma 1-36. Réaction de Fry modifiée

⁵⁴ Cette dimérisation a été observée très tôt par Schöpf lors de la synthèse de la tétrahydroanabasine. Un pH élevé favorise le phénomène de dimérisation. Schöpf, C.; Braun, F.; Komzak, A. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1821.

Nous n'avons pas cherché à isoler ce composé en raison de son instabilité. En revanche, l'ajout à 0 °C d'une solution aqueuse de NaCN et d'HCN (6 équivalents), suivie par une agitation du mélange réactionnel pendant 12 h à cette température, permet l'obtention de l' α -aminonitrile **61** sous la forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 85% après purification sur colonne de silice. L'analyse par RMN ^1H montre la présence de deux diastéréoisomères en proportion 50:50. Une cristallisation fractionnée du mélange des diastéréoisomères dans de l'éther diéthylique permet d'isoler un monocristal dont l'analyse par diffraction des rayons X confirme la structure proposée et permet de déterminer la configuration absolue de la molécule (-)-**61-A** qui s'avère être 1'R,2S. On notera également la conformation demi-chaise de ce composé au sein duquel on remarque la position axiale du groupement nitrile. Ces nouvelles conditions opératoires ont été appliquées au sel de pyridinium **47** et ont permis l'obtention de l' α -aminonitrile **48** avec un rendement de 85% après purification sur colonne de gel de silice.

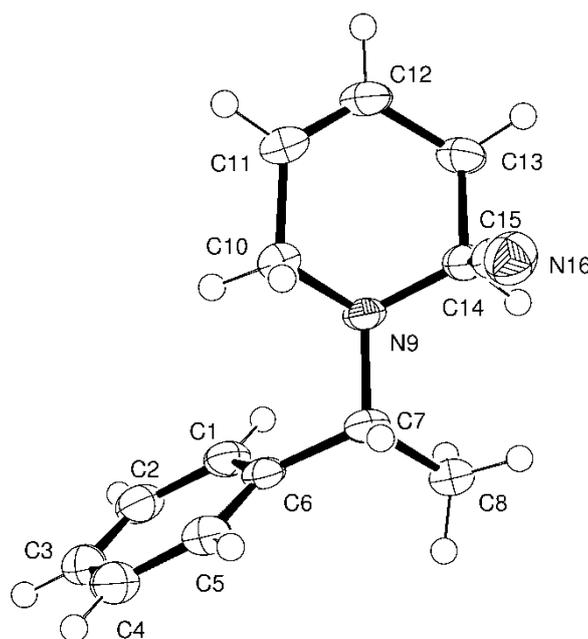


Figure 1-6. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (-)-**61-A**

1.1.6.3 Synthèse des tétrahydropyridines (+)-**67-A** et (+)-**67-B**

La formation de la nouvelle liaison carbone-carbone en C-2 est effectuée en suivant le protocole opératoire décrit pour la synthèse de la *rac*-coniine.

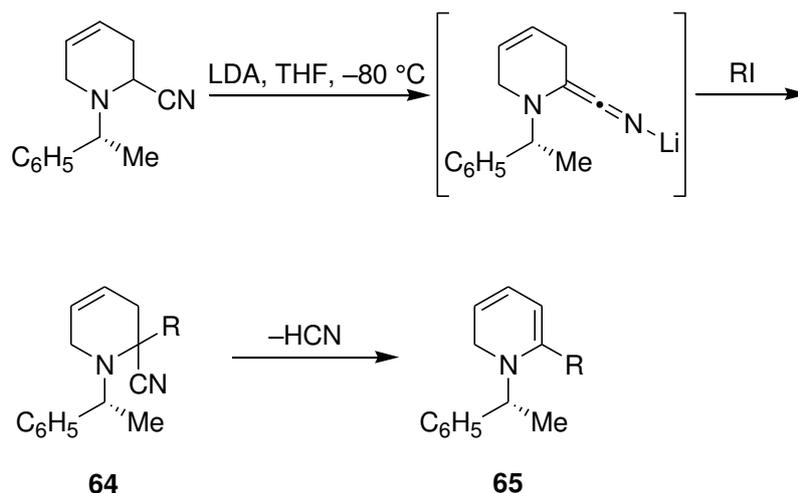


Schéma 1-37. Alkylation des α -aminonitriles 61-A-B

Notons dans le cas présent que l'étape de déprotonation est réalisée sur le mélange équimoléculaire des α -aminonitriles **61-A-B** conduisant à la formation probable d'un α -cyanocarbanion à structure cétène-imidate tel que représenté sur le Schéma 1-37. L'introduction de 1-iodopropane dans le milieu réactionnel conduit au produit d'alkylation **64** dont nous avons cherché à déterminer la structure. Pour cela, le mélange réactionnel a été purifié selon les techniques de Schlenck pour éviter l'oxydation à l'air ambiant de la dihydropyridine **65** éventuellement présente.

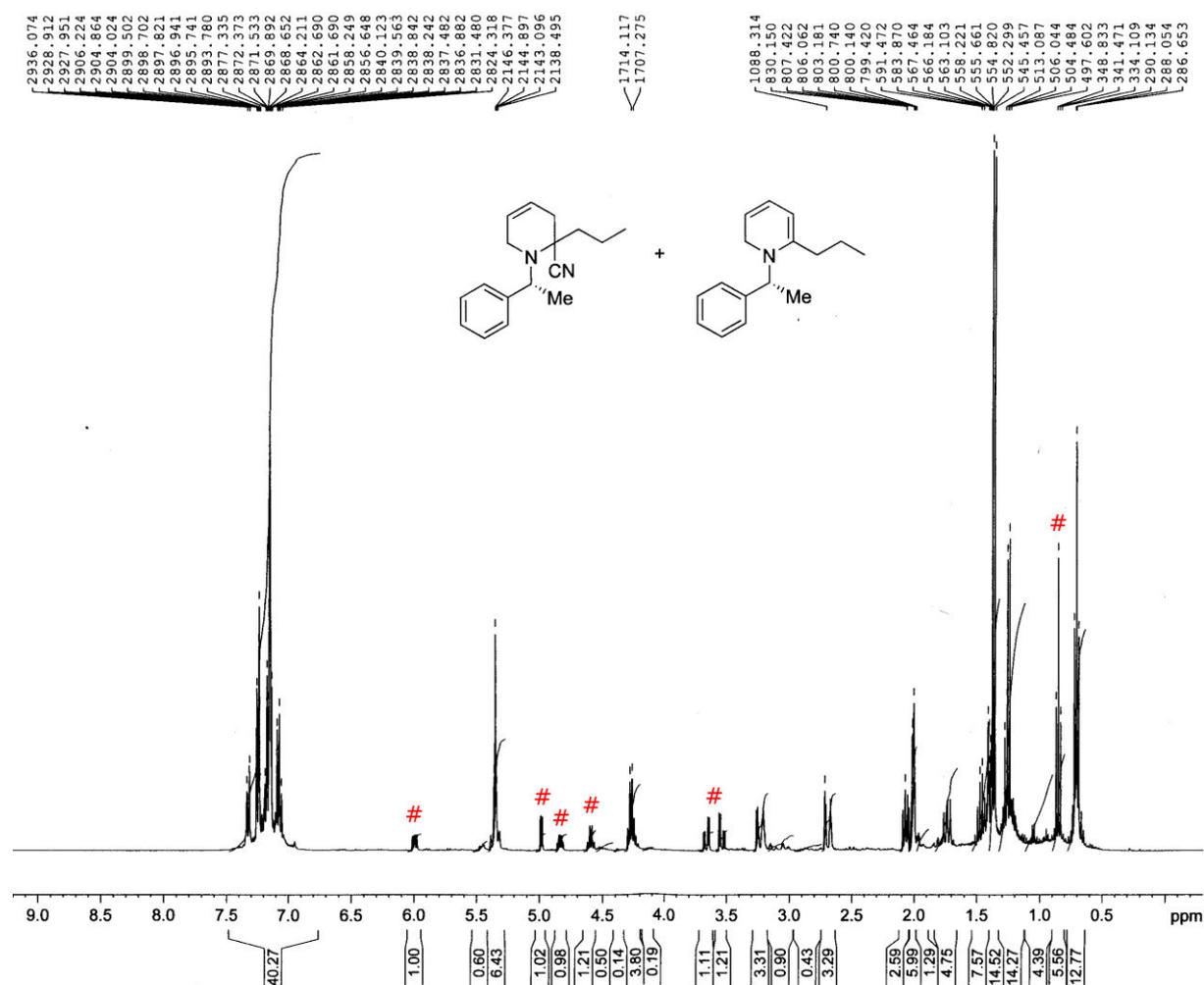


Figure 1-7. Spectre RMN ^1H du mélange de 1,2-dihydropyridine **65** et de l' α -aminonitrile **64**

Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre la présence de deux composés ainsi que l'absence de composé de départ. On remarque aussi la présence de quatre groupes de signaux facilement attribués à la 1,2-dihydropyridine **65**. En raison de la présence d'un carbone asymétrique, les protons portés par la carbone C-6 résonnent sous la forme d'un système AB à 3.5 ppm. L'analyse spectrale de l' α -aminonitrile **64** montre la présence d'un seul diastéréoisomère ce qui est en faveur d'un processus d'alkylation régio- et diastéréosélectif. En revanche, nous n'avons pas été en mesure de déterminer la configuration absolue du carbone tertiaire C-2.

Compte-tenu de l'instabilité accrue de l' α -aminonitrile **64**, nous avons décidé d'effectuer la décyanation réductrice sur le mélange réactionnel à l'issue de l'étape d'alkylation. Ainsi, l'introduction de quatre équivalents de NaBH_4 est effectuée à 0°C sur l' α -aminonitrile **64** en solution dans un mélange de THF et d'éthanol.⁵⁵ Après 12 h d'agitation à cette température, le mélange

⁵⁵ Un premier essai réalisé dans le THF comme solvant à conduit aux tétrahydropyridines (+)-**67-A** et (+)-**67-B** avec un rendement de 40%.

réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice pour conduire à la tétrahydropyridine (+)-**67-A** accompagnée de son stéréoisomère (+)-**67-B** avec des rendements respectifs de 81% et de 6%. La détermination de la configuration absolue du carbone C-2 ne peut être déterminée à ce stade par les méthodes spectroscopiques usuelles. Par ailleurs, la mesure du pouvoir rotatoire spécifique du composé majoritaire (+)-**67-A** $\{[\alpha]_D = +20 (c = 3,24, \text{CHCl}_3)\}$ est partiellement en accord avec celui rapporté dans la littérature par Panchamutu et Vankar qui mentionnent une valeur de $\{[\alpha]_D^{22} = +6,0 (c = 1,25, \text{CHCl}_3)\}$ pour le même stéréoisomère de configuration absolue 1'*R*,2*R*.⁵⁶ Néanmoins, la suite des manipulations nous indiquera que le nouveau centre d'asymétrie créé lors de l'étape de décyanation réductrice est de bien configuration absolue *R*.

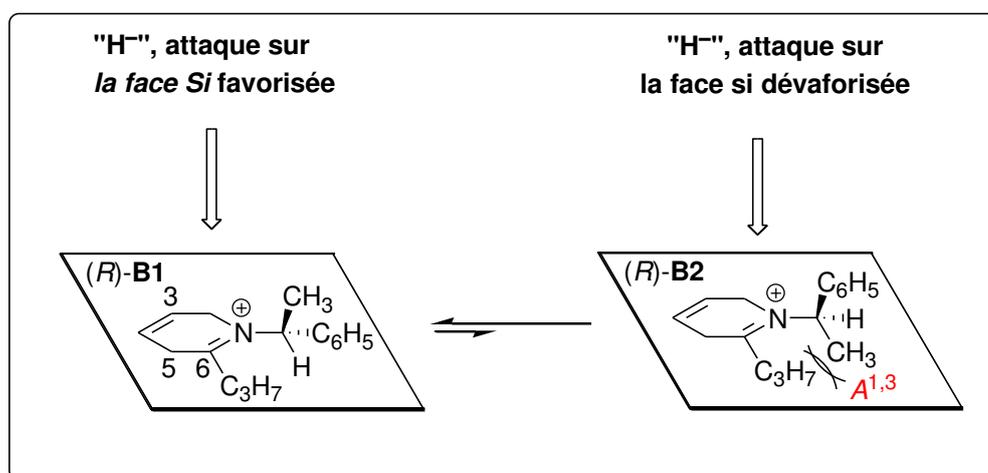
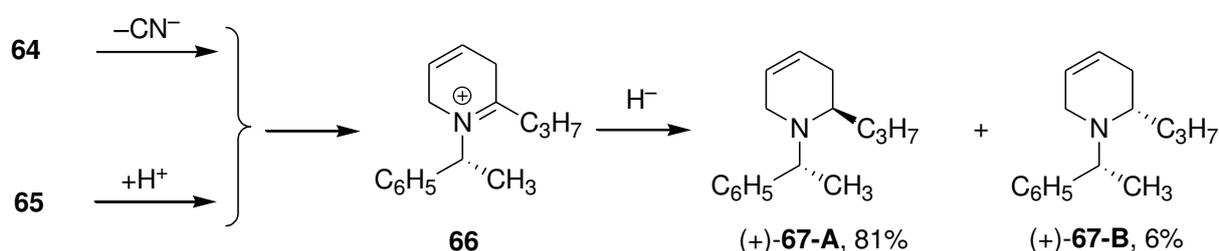


Schéma 1-38. Décyanation réductrice de l' α -aminonitrile 64

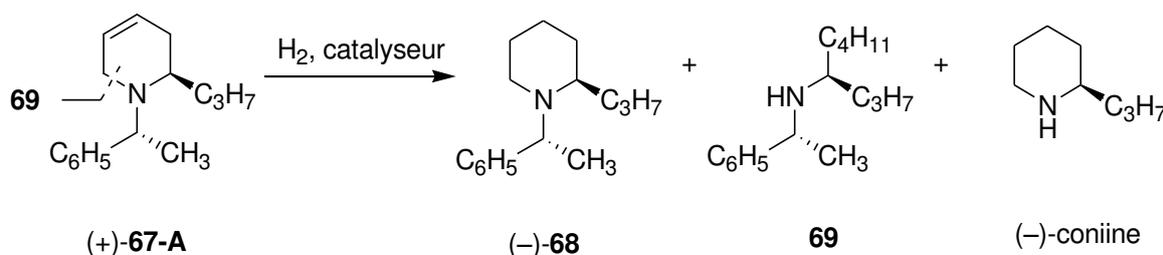
Ce résultat s'explique par la formation de l'iminium plan (*R*)-**B1** dans lequel des contraintes allyliques A^{1,3} permettent de différencier les deux faces prochirales.⁵⁷ L'hydrure est alors incorporé sur la face *Si* sur le conformère (*R*)-**B1** dans laquelle les contraintes stériques sont minimales entre la chaîne propyle et le proton benzylique (Schéma 1-38).

⁵⁶ Panchamuthu, K.; Vankar, Y. D. *J. Organomet. Chem.* 624, **2001**, 359.

⁵⁷ Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

1.1.6.4 Synthèse de la pipéridine (-)-68

Comme en série racémique, un des objectifs de ce travail a été d'effectuer la saturation de la double liaison éthylénique de manière chimiosélective. De nombreuses études ont montré que l'hydrogénolyse d'un groupement α -PEA nécessite des conditions de pression élevées et l'utilisation du catalyseur de Pearlman. La facilité de la rupture de la liaison N-C exocyclique dépend notamment du degré d'encombrement stérique autour de l'atome d'azote.⁵⁸



Entrée	solvant	catalyseur	pression	Ratio (+)-67/(-)-68/69/(-)-coniine	Temps (h)
1	MeOH ^a	Pd/C (5%)	1	-:20:20:60	120
2	THF ^a	Pd/C (5%)	1	-:88:10:2	72
3	EtOAc ^a	Pd/C (5%)	1	-:90:7:3	120
4	MeOH ^b	PPh ₃ RhCl	5	80:20:-:-	24
5	MeOH ^b	PPh ₃ RhCl	5	-:100:-:-	72

Tableau 1-6. Réduction de la double liaison éthylénique et hydrogénolyse du groupement α -PEA

^a : 10% en masse

^b : 5% en masse

Les premiers essais ont été effectués en présence de charbon palladié à 5% sur une solution méthanolique de tétrahydropyridine (+)-67-A à une concentration de 40 mM. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse du mélange obtenu révèle la présence de 3 composés. On remarque la présence des composés attendus comme la pipéridine (-)-68, et la (-)-coniine en proportions variables. De manière plus surprenante, on constate la présence du composé d'ouverture 69 caractérisé par une masse de 233,39 uma et de formule brute C₁₆H₂₇N. L'analyse spectroscopique confirme la formule brute proposée et l'on remarque notamment en RMN ¹H la présence de deux triplets enregistrés à $\delta = 0,8$ et $0,9$ ppm qui sont couplés à deux carbones primaires dont les fréquences de résonance sont enregistrées à $\delta = 14,1$ et $14,2$ ppm. Ce phénomène de fragmentation de la liaison allylique N-C-6 avait déjà été observé par Bosch lors de l'hydrogénation catalytique de l'indole 70 précurseur de la Ngouniensine (Schéma 1-39).⁵⁹

⁵⁸ Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Ed.: Enders, D.; Noyori, R.; Trost, B. M. Stuttgart, New-York: Thieme, 1994.

⁵⁹ Bannasar, M. L.; Zulaica, E.; Bonjoch, J.; Bosch, J. *Tetrahedron*, **1991**, *29*, 5507.

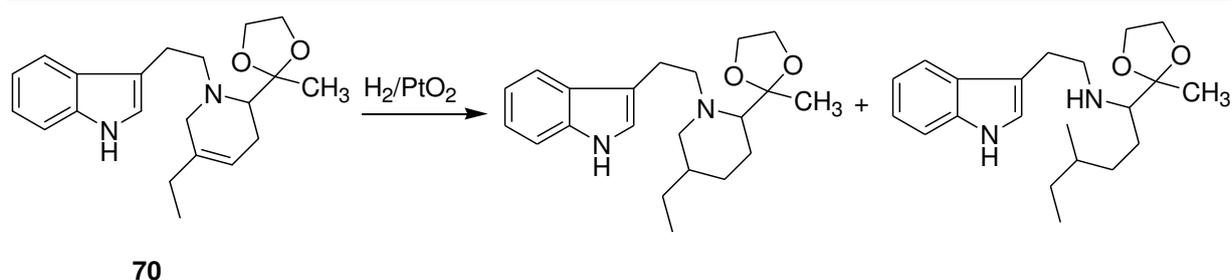


Schéma 1-39. Hydrogénolyse d'une liaison allylique carbone-azote

L'examen du Tableau 1-6 (entrées 2 et 3) montre que le composé **69** est toujours présent quelque soit la nature du solvant utilisé. L'utilisation du catalyseur de Wilkinson a permis une nouvelle fois de résoudre ce problème. A la différence du composé 54, la réaction d'hydrogénation a été effectuée dans le méthanol comme solvant et sous une pression d'hydrogène de 5 bars. On remarque que cette pression doit être appliquée pendant 72 h pour que la réaction soit complète et conduire à l'obtention de la pipéridine (-)-**68** avec un rendement de 90% après purification sur colonne de silice. Le pouvoir rotatoire $\{[\alpha]_D^{22} = -10 (c\ 2,72, CHCl_3)\}$ est en accord avec les valeurs publiées dans la littérature et en faveur d'une configuration absolue 1'R,2R.⁶⁰

1.1.6.5 Synthèse de la (-)-coniine et de son antipode optique.

Le retrait de la copule chirale est dès lors effectué par hydrogénation catalytique de la pipéridine (-)-**68** en présence de catalyseur de Pearlman dans le méthanol sous une pression d'hydrogène de 5 bars. La (-)-coniine est récupérée sous la forme de son mandélate avec un rendement de 95%. En appliquant la suite réactionnelle présentée ci-dessus mais en employant la (S)-(-)-PEA comme source d'azote. L'énantiomère dextrogyre de la coniine a ainsi été obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 44% (Schéma 1-40).

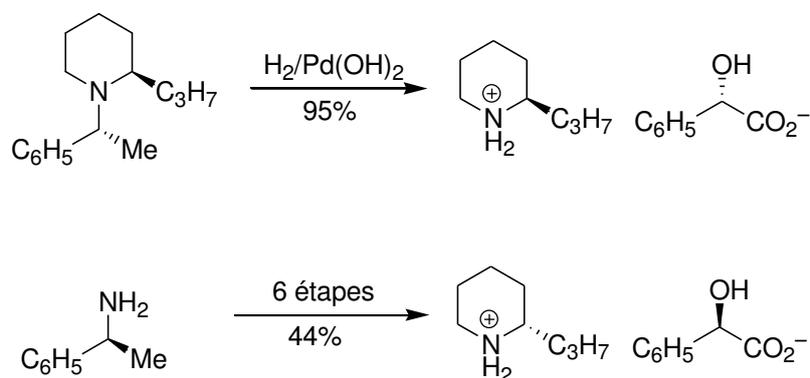


Schéma 1-40. Synthèse de la (-)-coniine et de son antipode optique

⁶⁰ a) Girard, N.; Pouchain, L.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. *Synlett*, **2006**, 11, 1679; b) Hayes, J. F.; Shipman, M.; Twin, H. *Chem. Commun.* **2001**, 1784.

1.1.6.6 Conclusion et perspectives

La synthèse des deux antipodes optiques de la coniine a été effectuée en 6 étapes à partir de l' α -PEA qui constitue l'une des sources de chiralité les moins onéreuses. Les difficultés rencontrées lors de la cyanation en conditions biphasiques de Fry des sels de pyridinium chiraux nous ont amené à proposer une nouvelle version de cette réaction qui est désormais effectuée en milieu aprotique et en deux étapes distinctes. La formation de tétrahydropyridine liée à l'utilisation de borohydrure de sodium est désormais évitée par l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'hydrures de bore complexes tel que le super-hydrure. L'introduction de la chaîne propyle en position C-2 est effectuée de manière régiosélective par rapport à la double liaison éthylénique portée par les carbones C-4 et C-5 ce qui laisse entrevoir d'intéressantes modifications structurales comme des hydroxylation par exemple.

1.1.7 Synthèse de la (-)-solénopsine A par cyanation de Fry modifiée et par métallation de Beak.

1.1.7.1 Introduction.

Le venin des fourmis invasives *Solenopsis invicta* est constitué pour partie de différents alcaloïdes qui sont dispersées à l'état de gouttelettes au contact d'autres espèces endémiques comme *Linepithema humile*.

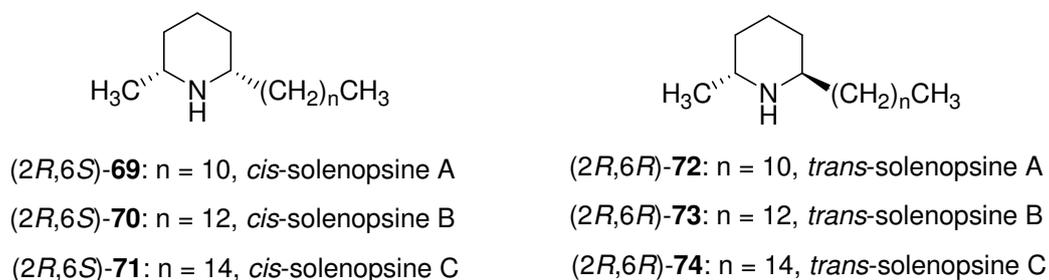


Figure 1-8. Alcaloïdes majoritaires du venin de fourmis du genre *Solenopsis*

Ces alcaloïdes diffèrent entre eux par la présence de chaînes qui contiennent entre 10 et 14 atomes de carbone, ce qui confère à ces composés des propriétés lipophiles certaines. Ces composés sont nommés de manière usuelle solénopsine A, B et C et leur configuration absolue a été déterminée en 1994 par Leclecq et Daloz. Dans tous les cas on retrouve un carbone C-2 de configuration absolue *R*,⁶¹ et on remarquera également une disposition *cis* (composés **69–71**) ou *trans* (composés **72–74**) des deux chaînes alkyles. Les fourmis *Solenopsis* sont également appelées fourmis de feu ou fire ant en raison de la douleur ressenties par les victimes lors des piqûres qui sont

⁶¹ Leclecq, S.; Thirionet, L.; Broeders, F.; Daloz, D.; Vander Meer, R.; Braeckman, J. C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8465.

généralement importantes et qui peuvent conduire à la mort du sujet. C'est un problème de santé publique majeur dans le sud des Etats-Unis et en Californie depuis l'introduction de cette espèce en 1939 et qui tend à établir sa suprématie territoriale sur une autre espèce également importée en 1902 mais moins agressive comme la fourmi Argentine *Linepitheme humile*. Outre son activité nécrotique, le venin des fourmis de feu agit également comme répulsif vis-à-vis d'autres espèces que ce soit sur la nourriture ou bien directement déposé sur les autres ouvrières par vibration de l'abdomen comme l'a observé Greenberg lors d'une étude comportementale en 2008.⁶²

1.1.7.2 Rappels bibliographiques

Les solénopsines ont fait l'objet de nombreuses synthèses stéréosélectives qui ont été rassemblées dans une revue publiée en 1996 par Leclercq et Braekman (Schéma 1-41).⁶³ Le contrôle de la configuration absolue est assuré soit par l'utilisation d'acides aminés (acide *L*-glutamique,⁶⁴ acide *L*-aspartique,⁶⁵ *L*-alanine⁶⁶), soit par le biais d'auxiliaires chiraux portés le plus souvent par l'atome d'azote (phenylglycinol,⁶⁷ 2-naphtylbornéol,⁶⁸ *N*-acyl-sultam,⁶⁹ (-)-*trans*-2-(α -cumuyl)cyclohexanol {(–)-TCC}.⁷⁰

Le contrôle de la diastéréosélectivité *trans* constitue souvent un obstacle à la synthèse de la solénopsine A qui demeure néanmoins l'isomère majoritaire (Schéma 1-42). Il a été constaté au laboratoire qu'une interconversion rapide de l'ion iminium au cours de l'étape de décyanation réductrice par NaBH₄ conduisait à la formation de deux stéréoisomères qui, fort heureusement, sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.⁷¹ Ce phénomène se produit quel que soit le groupement à l'azote et seul le modèle de Yamamoto, qui utilise une imine complexée et LiAlH₄ comme source d'hydrure, dispose les deux chaînes en position requise.⁷²

⁶² Greenberg, L.; Kabashima, J. N.; Allison, C. J.; Rust, M. K.; Klotz, J. H.; Hurvois, J. P.; Paine, T. D. *Ann. Entomol. Soc. Am.* **2008**, 101, 1162.

⁶³ Leclercq, S.; Daloz, D.; Braekman, J.-C. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 501.

⁶⁴ Kotsuki, H.; Kusumi, T.; Inoue, M.; Ushio, Y.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4159.

⁶⁵ Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2911.

⁶⁶ Leclercq, S.; Thirionet, L.; Broeders, F.; Daloz, D.; Vander Meer, R.; Braeckman, J. C. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8465.

⁶⁷ Grierson, D. S.; Royer, J.; Guerrier, L.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4475.

⁶⁸ Taber, D. F.; Decker, P. B.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7489.

⁶⁹ Oppolzer, W.; Bochet, C. G.; Merifield, E.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7015.

⁷⁰ Comins, D. L.; Benjelloun, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 829.

⁷¹ Girard, N.; Hurvois, J. P.; Toupet, L.; Moinet, C. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 711.

⁷² Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2831.

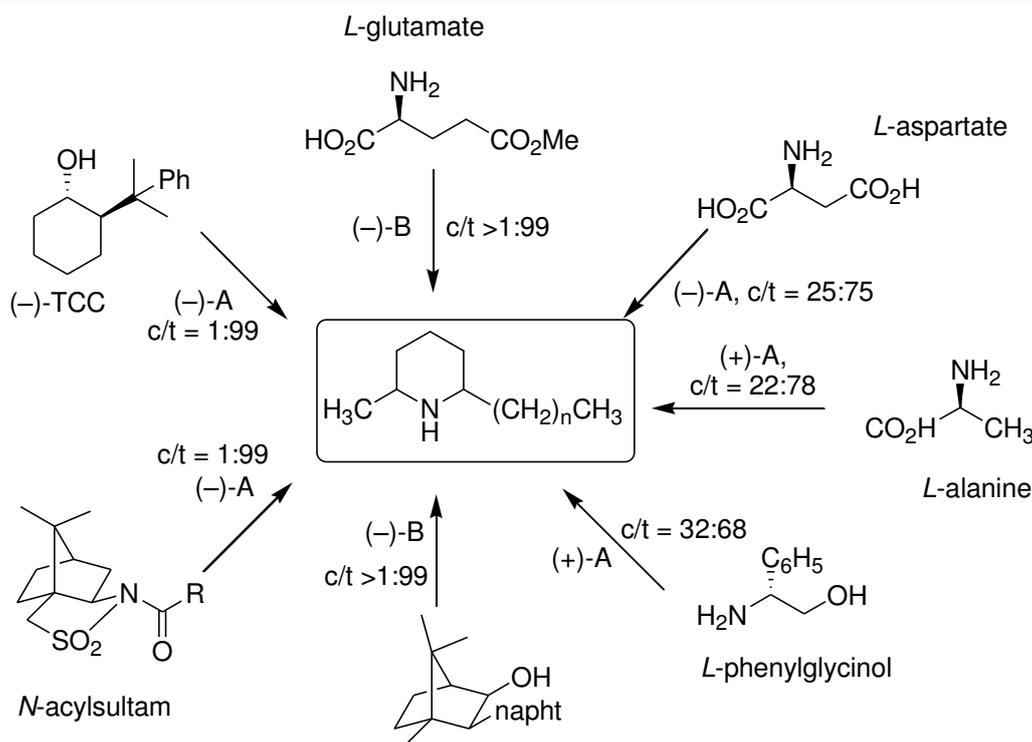


Schéma 1-41. Voies d'accès aux solénopsines recensées dans la revue de Leclercq et Braekman

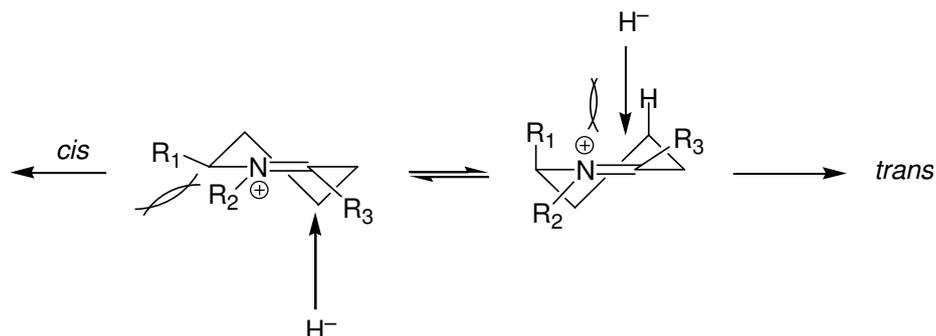


Schéma 1-42. Diastéréosélectivité observée lors de la réduction d'un iminium

Le contrôle de la diastéréosélectivité peut en revanche être effectué lors de l'alkylation de lithiopipéridines préparées par déprotonation de *N*-Boc pipéridines à l'aide de *s*-BuLi en présence de TMEDA.⁷³ Cette stratégie de synthèse permet d'atteindre des diastéréosélectivités élevées mais semble restreinte à l'utilisation d'électrophiles particuliers tel que le sulfate de diméthyle, le diméthylformamide ou le chlorure de triméthylsilyle (Schéma 1-43).⁷⁴

⁷³ a) Herath, H. M. T. B.; Nanayakkara, N. P. D. *J. Heterocyclic. Chem.* **2008**, *45*, 129; b) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155; c) Kumareswaran, R.; Hassner, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 2269; d) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6344.

⁷⁴ a) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552; b) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. Pour une version asymétrique voir: Beak, P.; Du, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2516.

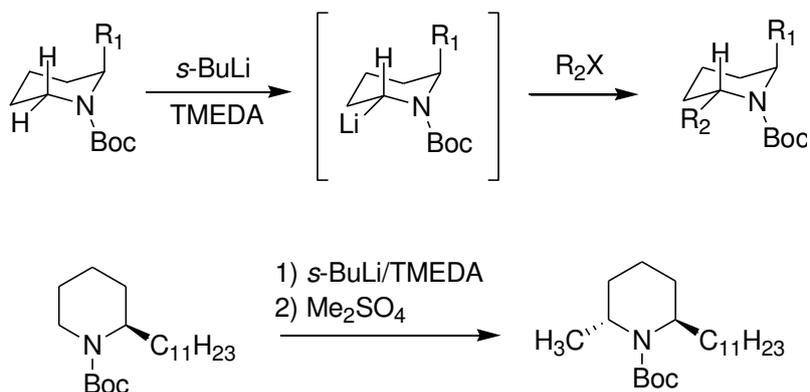
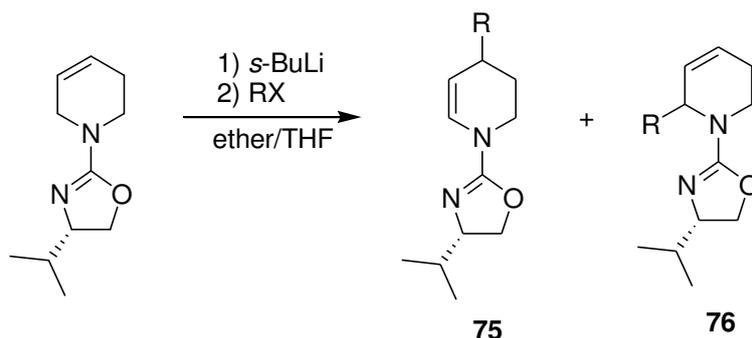


Schéma 1-43. Alkylation diastéréosélective de lithiopipéridines

Curieusement, aucune approche ne rapporte l'incorporation directe de la chaîne undécyle par métallation de Beak. Une étude effectuée par Gawley (Tableau 1-7) montre que l'utilisation de bromure d'undécyle (entrée 3) comme agent électrophile conduit à de faibles rendements en produit d'alkylation en C-2 (composé **76**). De plus, on constate que le produit d'alkylation en position C-4 (composé **75**) devient majoritaire au fur et à mesure que l'encombrement du dérivé halogéné augmente.⁷⁵



Entrée	RX	T, °C	75/76	Rdt (%)
1	<i>n</i> -C ₃ H ₇ Br	-100	5/1	58
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br	-100	2/1	87
3	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ Br	-100	1/0	28

Tableau 1-7. Alkylation de tétrahydropipéridines selon Gawley

Le groupement à l'azote possède également une influence considérable sur la diastéréosélectivité de l'alkylation (Schéma 1-44). Ainsi, la déprotonation de 2,4-dialkylpipéridines contenant un groupement formamidine tend à placer l'atome de lithium en position équatoriale alors que la présence d'un groupement Boc à l'azote positionne l'atome de lithium en position axiale.

⁷⁵ Rein, K.; Goicoechea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211.

Ainsi le contrôle de la stéréochimie relative des substituants dans la molécule finale peut être effectué par un choix judicieux du groupement greffé à l'azote au tout début de la synthèse.⁷⁶

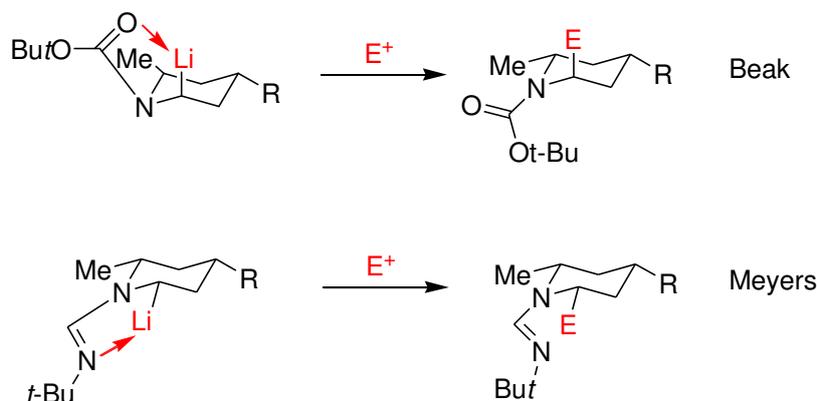


Schéma 1-44. Influence du groupement stabilisant à l'azote sur la diastéréosélectivité de l'alkylation

Gawley mentionne également que la condensation d' α -aminocarbanions avec des halogénures d'alkyles constitue une étape problématique en raison de la présence d'échange redox entre les deux espèces produisant deux radicaux qui peuvent se coupler (composé **77**) ou former l'énamine **78** par abstraction d'atome d'hydrogène.⁷⁷

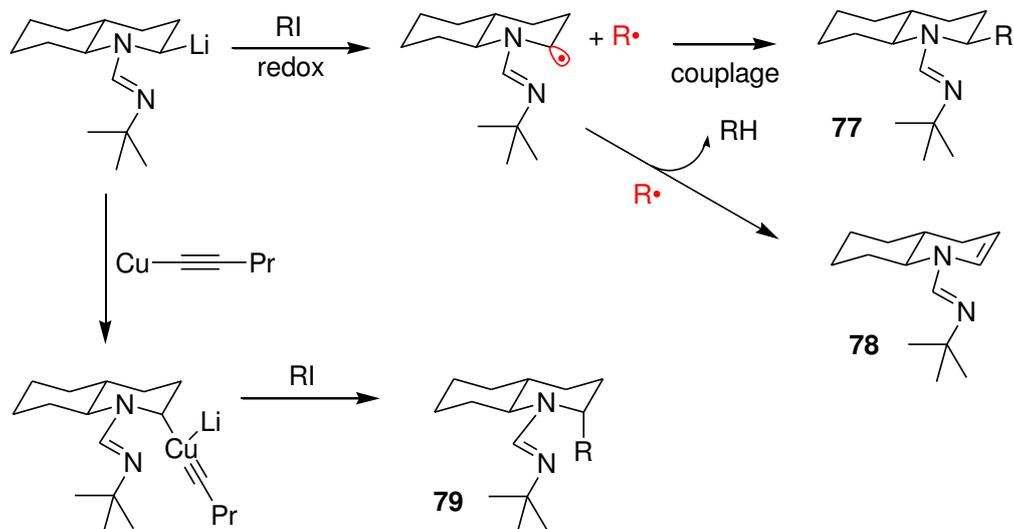


Schéma 1-45. Formation d'organocuprates selon Meyers

En revanche, ce problème peut-être résolu par la formation de cuprates intermédiaires qui sont obtenus par réaction de transmétallation entre la lithiopipéridine et d'alcyne/cuprates (Schéma 1-45). La réaction suit alors un cours différent pour conduire à la tétrahydroquinoline **79** au sein de laquelle le groupement méthyle est situé en position axiale.

⁷⁶ Meyers, A. I.; Milot, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6652.

⁷⁷ Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5763.

Dans un registre assez similaire, Dieter a étudié de manière exhaustive la formation de complexes mixtes de cuivre par réaction de lithiopipéridines avec un mélange de CuCN et de LiCl (Schéma 1-46).⁷⁸

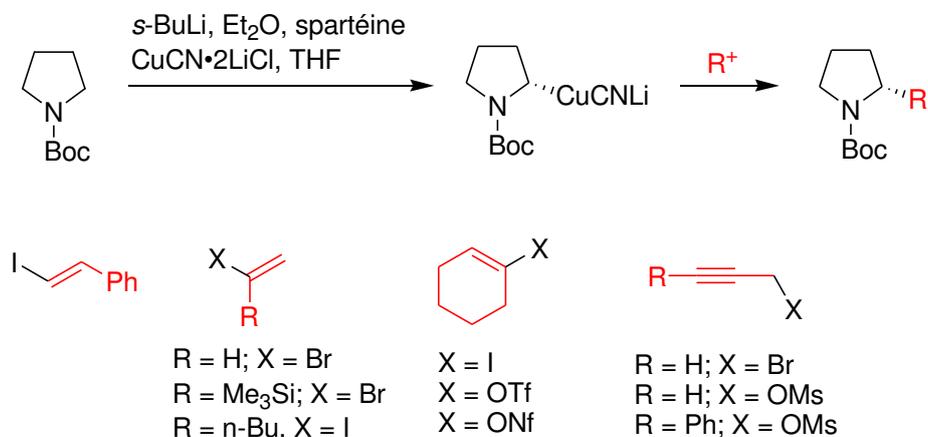


Schéma 1-46. Formation de cuprates mixtes selon Dieter et condensation avec des électrophiles

L'étape de déprotonation est effectuée en présence de spartéine et conduit à un organocuprate qui est condensé sur divers hallogénures. On remarque l'excellente tolérance fonctionnelle de la réaction comme le montre la grande diversité des composés obtenus.

1.1.7.3 Conclusion et plan de synthèse

La voie d'accès qui doit permettre la synthèse de la solénopsine est présentée de manière rétrosynthétique sur le Schéma 1-47. L'approche retenue est basée sur la préparation de la (*R*)-2-méthylpipéridine par réaction de Fry modifiée. Après avoir établi la configuration absolue du carbone C-2 de la (-)-solénopsine, nous étions curieux de connaître le comportement du 1-iodoundécane vis-à-vis de l'organocuprate intermédiaire et surtout savoir si le second groupement pouvait être introduit de manière stéréosélective et en position *trans* par rapport au groupement méthyle déjà présent sur la molécule.

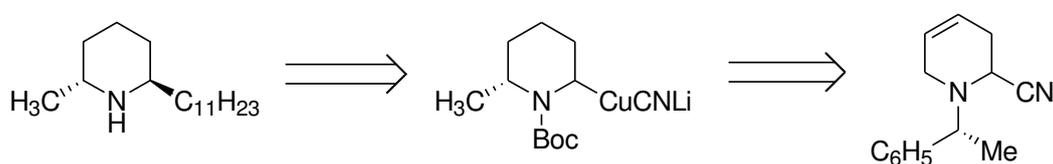


Schéma 1-47. Analyse rétrosynthétique de la (-)-solénopsine A

1.1.7.4 Synthèse de la N-Boc-2-méthylpipéridine (-)-83

L'introduction du groupement méthyle en position C-2 est effectuée par alkylation de l' α -aminonitrile **61** par action successive de LDA et de iodométhane. L' α -aminonitrile quaternaire n'est

⁷⁸ Dieter, R. K.; Oba, G.; Chandupatla, K R.; Topping, C. M.; Lu, K.; Watson, R. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3076.

pas isolé mais est réduit à l'aide de NaBH₄ à 0 °C pour conduire à la tétrahydropipéridine (+)-**80-A** avec un rendement de 94% sur deux étapes. On constate la présence minoritaire de l'isomère de configuration absolue 1'*R*,2*S* qui est facilement séparé par chromatographie sur gel de silice. On notera que la présence d'un groupement méthyle en position C-2 ne modifie pas le rapport des deux diastéréoisomères lorsque qu'on le compare avec celui obtenu lors de la synthèse de la (-)-coniine.

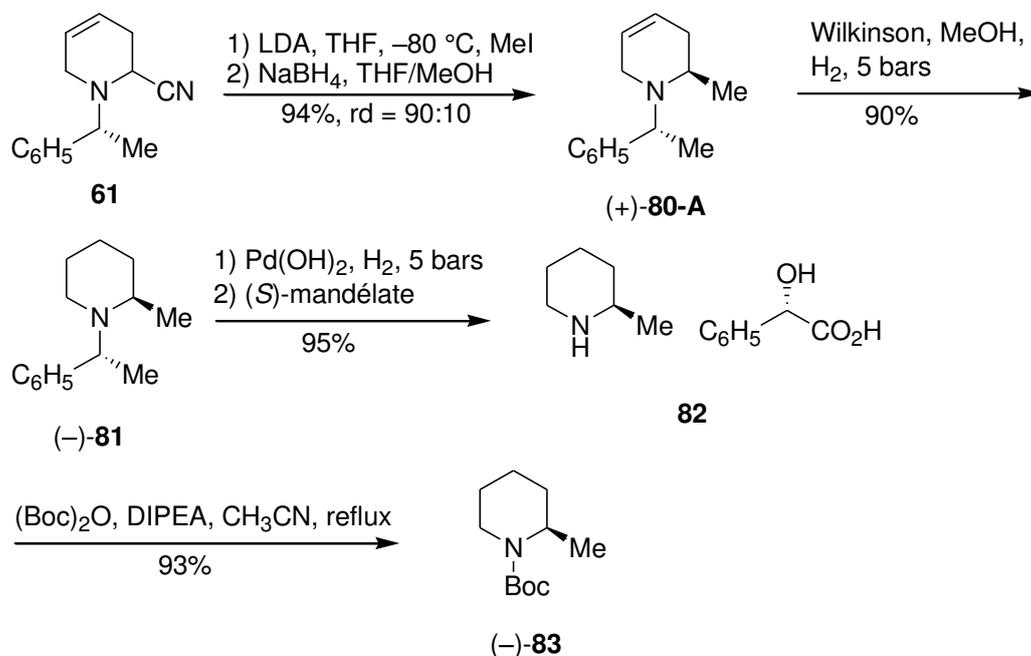


Schéma 1-48. Synthèse de la (*R*)-*N*-Boc-2-méthylpipéridine

La double liaison est hydrogénée à l'aide de catalyseur de Wilkinson pour conduire à la pipéridine (-)-**81** que l'on obtient avec un rendement de 90%. La réaction d'hydrogénolyse est effectuée par hydrogénation catalytique en présence de catalyseur de Pearlman et la (*R*)-2-méthylpipéridine ainsi obtenue est directement transformée en son mandélate par ajout d'acide (*S*)-mandélique.⁷⁹ L'introduction du groupement Boc à l'azote est directement effectué sur le mandélate obtenu précédemment en le chauffant au reflux de l'acétonitrile en présence de base de Hünig (DIPEA) et d'une quantité stœchiométrique de (Boc)₂O.⁸⁰ Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et permet l'obtention de la pipéridine (-)-**83** avec un rendement de 93%.

1.1.7.5 Synthèse de la (-)-solénopsine A par métallation de Beak

En accord avec l'analyse rétrosynthétique présentée sur le Schéma 1-47, la chaîne undécyle est incorporée en une seule étape par déprotonation diastéréosélective qui est réalisée à l'aide de *s*-

⁷⁹ Pour un dédoublement du mélange racémique de la 2-méthylpipéridine, voir :Adamo, M. F. A.; Aggarwal, V. K.; Sage, M. A. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1747.

⁸⁰ L'introduction d'un groupement Boc à l'azote est souvent effectué en présence d'un excès de (Boc)₂O. Ce dernier doit ensuite être détruit par saponification avec une solution de NaOH à 5%.

BuLi à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans de l'éther diéthylique en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyl-1,2-éthylènediamine (TMEDA). Précisons que l'utilisation de THF comme solvant est à proscrire en raison de la faible demie vie du *s*-BuLi dans ce solvant à des températures supérieures à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁸¹

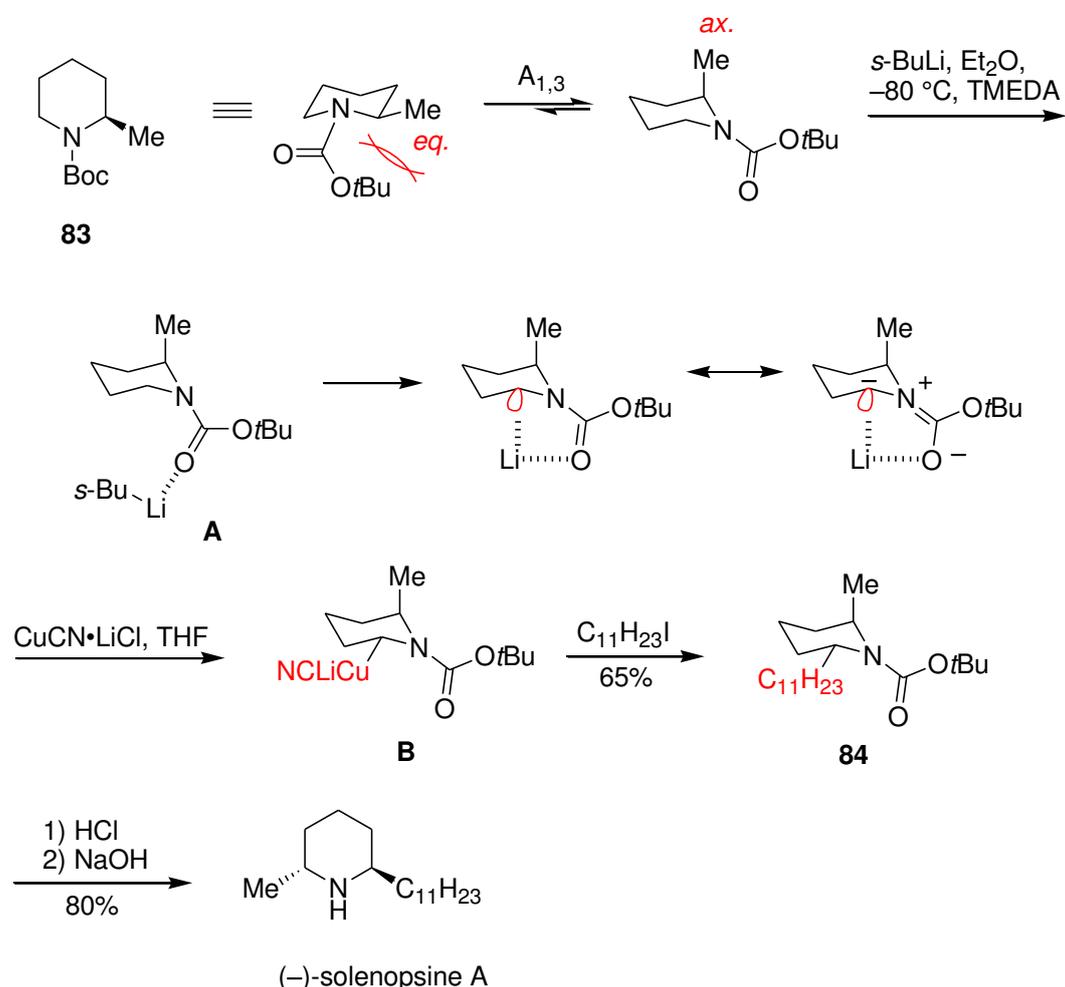


Schéma 1-49. Synthèse de la (-)-solénopsine A

Les études de Beak ont montré que l'addition de l'organolithien conduisait à la formation d'un complexe stabilisé par formation d'un dipôle (**A**, Schéma 1-49).⁸² On notera également la présence de contraintes $A^{1,3}$ entre le groupement Boc et le groupement méthyle lorsque celui-ci est situé en position équatoriale. A l'inverse, ces contraintes sont levées par inversion conformationnelle du cycle qui a pour effet de placer le groupement méthyle en position axiale. L'addition d'une solution de CuCN et de LiCl dans le THF s'accompagne de la formation d'un organocuprate **B** qui est condensé avec le 1-iodoundécane dans un mélange d'éther diéthylique et de THF. Une purification du mélange ainsi obtenu sur colonne de gel de silice conduit à isoler le composé (-)-**84** (65%)

⁸¹ Le temps de demi-vie du *s*-BuLi dans le THF est de 1,3 h à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, et de 19,8 h dans l'éther diéthylique à la même température. Ce phénomène est accentué en présence de TMEDA ($t_{1/2} = 28\text{ min}$). Stanetty, P.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1514.

⁸² Ce phénomène a été nommé CIPE pour Complex Induced Proximity Effect.

accompagné de son isomère (de 5 à 10%) qui est séparé par chromatographie sur gel de silice. Le pouvoir rotatoire $\{[\alpha]_D = -29$ (c 1,20; CHCl_3) $\}$ ainsi que les données spectroscopiques de notre échantillon sont en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature.⁸³ La (-)-solénopsine A est obtenue avec un rendement de 80% par traitement acido-basique de (-)-**84** et après filtration sur colonne de gel de silice. On remarquera la faible amplitude du pouvoir rotatoire spécifique de la solénopsine A $\{[\alpha]_D = -1,2$ (c = 1.0, CHCl_3) $\}$ ainsi que des pipéridines 2,6-disubstituées de configuration relative *trans*.

1.1.7.6 Conclusion

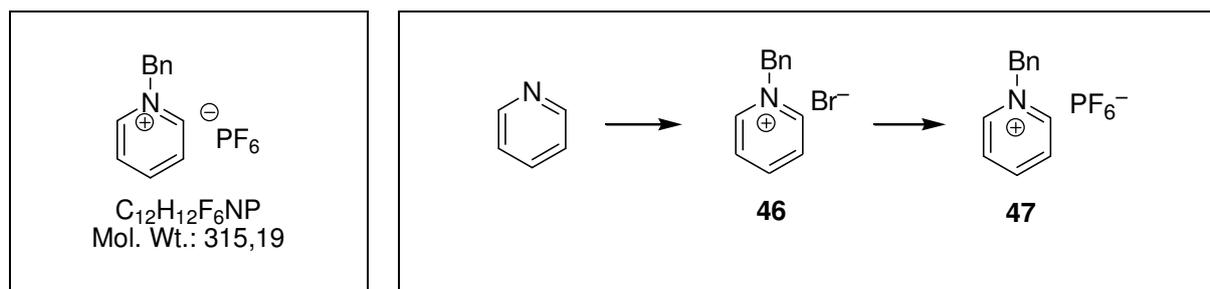
La synthèse de la (-)-solénopsine A a été effectuée en 2 étapes par alkylation de la 2-méthyl-6-lithiopipéridine. On remarquera la bonne stabilité conformationnelle du cuprate formé par transmétallation qui permet de placer la seconde chaîne en position *trans*.

Ces résultats nous permettent de proposer une suite réactionnelle efficace pour la préparation de pipéridines 2,6-disubstituées optiquement pures par combinaison de la réaction de Fry modifiée et la métallation de Beak.

⁸³ $[\alpha]_D = -26,3$ (c 1,58; CHCl_3) ; Takahata, H.; Saito, Y.; Ichinose, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1587.

1.2 Partie expérimentale du chapitre 1

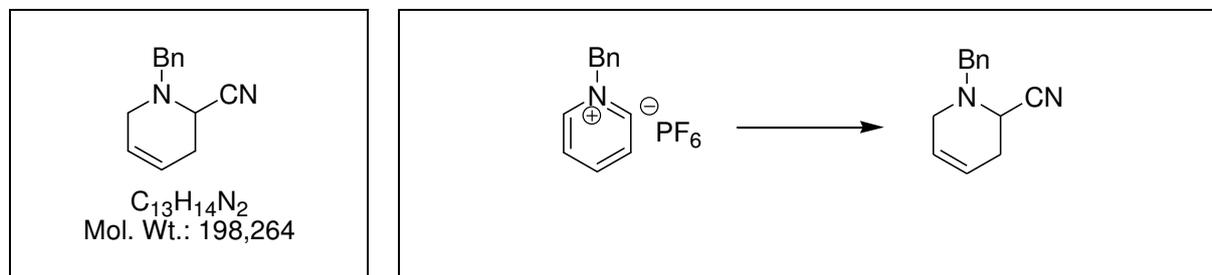
1-Benzyl-pyridinium bromide (46) and 1-Benzyl-pyridinium hexafluorophosphate 47



In a Schlenk tube (200 mL), which was fitted with a magnetic stirring bar and connected to an argon inlet and a bubbler, was placed dry pyridine (8.70 g, 110 mmol). The flask was flushed with argon, and degassed acetone (20 mL) was added. The solution was cooled to 0 °C, and benzyl bromide (11.89 mL, 17.10 g, 100 mmol) was added by a syringe. The solution was stirred at that temperature for 4 h, and the stirring was continued at room temperature overnight. The solvent was removed by cannulation, and the solvents were evaporated *in vacuo* under argon to afford 1-benzyl-pyridinium bromide **46** (22.50 g, 90%) as a highly hygroscopic white powder, which could be stored for one month under argon without any loss of quality. **Anion Exchange:** 1-Benzyl-pyridinium bromide (2.50 g, 10.00 mmol) was dissolved in water (15 mL) and to this clear solution was added KPF₆ (2.00 g, 10.86 mmol). The hexafluorophosphate pyridinium salt precipitated immediately as a white solid, and the resulting suspension was stirred at room temperature for 24 h. The content of the flask was poured into a sintered-glass funnel, and the solvents were removed by filtration to yield a white powder, which was rinsed with cold ethanol (220 mL) to afford pyridinium salt **47** (3.0 g, 95 %) as a white powder; m.p. 150–152 °C (ethanol).

¹H NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 5.86 (s, 2 H), 7.40–7.50 (m, 3 H), 7.52–7.56 (m, 2 H), 8.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 8.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 9.19 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 63.3 (s), 128.4 (t), 128.7 (t), 129.1 (t), 129.3 (t), 134.1 (q), 144.7 (t), 145.9 (t) ppm.

HRMS: calcd for C₁₂H₁₂N [M]⁺ 170.09697; found 170.0970; calcd. for C₂₄H₂₄N₂F₆P [2 M + PF₆]⁺ 485.158313; found 485.1578.

1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-2-carbonitrile **48**

Caution: Because of the possible emission of toxic HCN, the preparation of the HCN/NaCN buffer should be carried out under a well-ventilated hood. An oven-dried, one-necked Schlenk tube (200 mL), which was fitted with a magnetic stirring bar and connected to an argon inlet, was charged with pyridinium salt **47** (2.0 g, 6.34 mmol) and dry THF (20 mL). The resulting suspension was cooled to $-70\text{ }^\circ\text{C}$, and lithium triethylborohydride (1.0 M solution in THF, 7.0 mL, 7.0 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise by a syringe. The solution rapidly turned yellow, and the clear homogeneous reaction mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ over a 1 h period. Then, an aqueous HCN/NaCN buffer solution [20 mL, prepared from the addition of 10 % HCl solution (4 mL) to a solution of NaCN (1.90 g, 38.80 mmol, 6.0 equiv.) dissolved in water (16 mL)] was added at that temperature over a period of 15 min. The stirring was continued overnight at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and water (25 mL) was added to the reaction solution. The mixture was covered by a layer of diethyl ether (75 mL), and the biphasic system was vigorously stirred for 5 min. The aqueous layer was discarded, and the cyanide anions were oxidized with an excess amount of $KMnO_4$. The organic layer was washed with water until the aqueous phase remained neutral to litmus paper, and it was then dried with $MgSO_4$ and concentrated to afford a slightly yellowish solid (1.17 g). This crude material was dissolved in dichloromethane, and the resulting solution was transferred to a chromatographic column (30 x 3.5 cm, prepared with 20 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 20:80). The combined fractions were evaporated to yield α -amino nitrile **48** (1.14 g, 91 %) as a viscous oil that solidified upon cooling. A slow crystallization in ethanol yielded single crystals, which were analyzed by X-ray diffraction. **Recrystallization.** α -Amino nitrile **48** (21.5 g) was dissolved in boiling ethanol (25 mL). After the solid had precipitated, the mixture was kept at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. The precipitate was filtered through a sintered-glass funnel to give a light yellow powder (20.0 g, 93 %); m.p. $74\text{--}76\text{ }^\circ\text{C}$ (ethanol); $R_f = 0.2$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80).

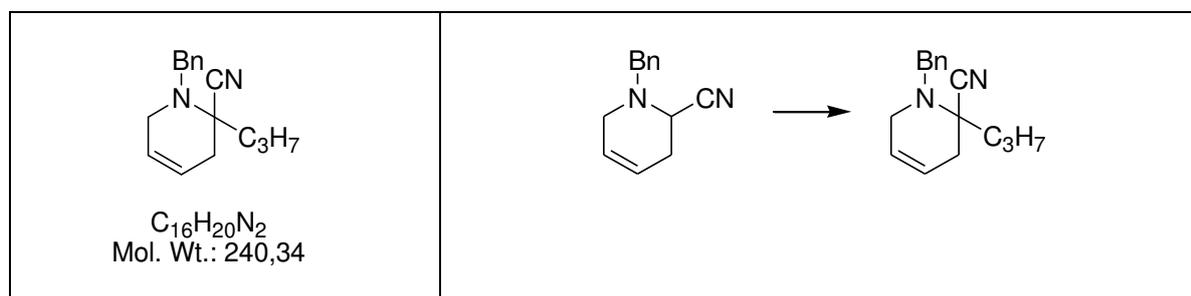
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (dm, J = 16.5 Hz, 1 H), 2.53–2.62 (m, 1 H), 3.07 (dm, J = 17.0 Hz, 1 H), 3.20 (dm, J = 17.0 Hz, 1 H), 3.55 (d, J_{AB} = 13.1 Hz, 1 H), 3.78 (d, J_{AB} = 13.1 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.67–5.79 (m, 2 H), 7.26–7.37 (m, 5 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.4(s), 48.2 (t), 49.1 (s), 60.1 (s), 116.5 (q), 121.3 (t), 125.5 (t), 127.8 (t), 128.5 (t), 129.0 (t), 136.5 (q) ppm.

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 1.64 (dm, J = 16.5 Hz, 1 H), 2.01 (dm, J = 16.5 Hz, 1 H), 2.80–2.93 (m, 2 H), 3.26 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 1 H), 3.31 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1 H), 3.43 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1 H), 5.27–5.32 (m, 1 H), 5.35–5.40 (m, 1 H), 7.06–7.20 (m, 5 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 29.5 (s), 48.4 (t), 49.0 (s), 60.2 (s), 116.2 (q), 121.4 (t), 125.7 (t), 127.9 (t), 128.3 (t), 128.8 (t), 137.3 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 221.10547; found 221.1055; calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNa}$ [$\text{M} - \text{HCN} + \text{Na}$] $^+$ 194.09457; found 194.0957. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (198.26): calcd. C 78.75, H 7.12, N 14.13; found C 78.86, H 7.12, N 14.00.

Crystal data, X-ray data collection and refinement results of α -amino nitrile 48. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$, M = 198.26, monoclinic, space group $C 2/c$, a = 20.2826(9), b = 6.2838(3), c = 17.6042(10) Å, α = 90°, β = 97.730(2)°, γ = 90°, V = 2223.30(19) Å 3 , Z = 8, D_x = 1.185 Mg m $^{-3}$, μ = 0.71 cm $^{-1}$, λ (Mo- $K\alpha$) = 0.71073 Å, $F(000)$ = 848, T = 150(2) K. The sample (0.60×0.50×0.30 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo- $K\alpha$ radiation. The data collection (θ_{max} = 27.52°, range of hkl : h – 25→26, k –8→8, l –22→22) gave 8487 reflections with 2524 unique reflections from which 2110 with $I > 2.0\sigma(I)$.

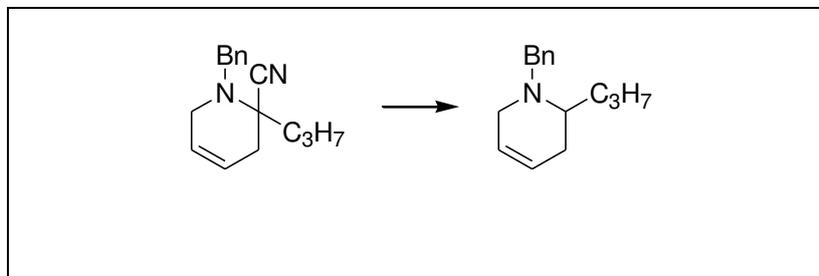
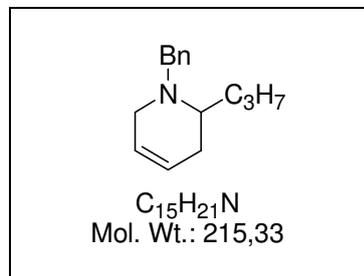
1-Benzyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carbonitrile 51



An oven-dried, one-necked Schlenk tube (200 mL), which was fitted with a magnetic stirring bar and connected to an argon inlet, was flushed with argon. The flask was then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, and dry THF (5 mL) and diisopropylamine (1.45 mL, 1.03 g, 10.18 mmol) were added followed by the dropwise addition of *n*-butyllithium (2.5 M solution in hexane, 3.60 mL, 9.0 mmol, 1.5 equiv.). The stirring was continued for 30 min, and the solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 1 h period. This solution was then added dropwise to a Schlenk tube (200 mL) that was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and contained a suspension of α -amino nitrile **48** (1.20 g, 6.05 mmol) in dry THF (5 mL). The solution rapidly turned deep red in color to yield a homogeneous anion mixture, which was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2.0 h and then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1-Iodopropane (0.90 mL, 1.56 g, 9.22 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise, and the reaction mixture was warmed to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and was then quenched by the addition of ethanol (2 mL). Workup was carried out under argon. A degassed mixture of diethyl ether (100 mL) and water (15 mL) that contained NaCN (0.15 g) was added to the reaction mixture. The ethereal layer was separated, dried with MgSO_4 , and concentrated at a temperature ranging between 5 and $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ to yield a crude oil (1.30 g), which was dissolved in dichloromethane. The solution was transferred to a chromatographic column (30-3.5 cm, prepared with 20 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 25:75). The combined fractions were evaporated to yield α -amino nitrile **51** (1.28 g, 88 %) as slightly yellow viscous oil; $R_f = 0.5$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.53–1.65 (m, 2 H), 1.80–1.88 (m, 1 H), 1.93–2.01 (m, 1 H), 2.37 (dm, $J_{\text{AB}} = 17.0$ Hz, 1 H), 2.49 (dm, $J_{\text{AB}} = 17.0$ Hz, 1 H), 2.84 (dm, $J_{\text{AB}} = 17.8$ Hz, 1 H), 3.14 (dm, $J_{\text{AB}} = 17.8$ Hz, 1 H), 3.18 (d, $J_{\text{AB}} = 13.0$ Hz, 1 H), 4.20 (dm, $J_{\text{AB}} = 13.0$ Hz, 1 H), 5.60–5.68 (m, 2 H), 7.22–7.34 (m, 5 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.2$ (p), 16.6 (s), 35.0 (s), 39.5 (s), 49.4 (s), 55.1 (s), 58.6 (q), 119.1 (q), 121.2 (t), 125.1 (t), 127.3 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 138.0 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{16}H_{20}N_2Na$ $[M+Na]^+$ 263.15242; found 263.1522. $C_{16}H_{20}N_2$ (240.34): calcd. C 79.96, H 8.39, N 11.66; found C 80.58, H 8.44, N 11.57.

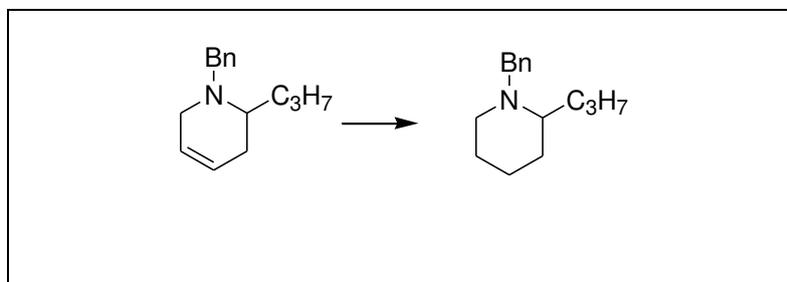
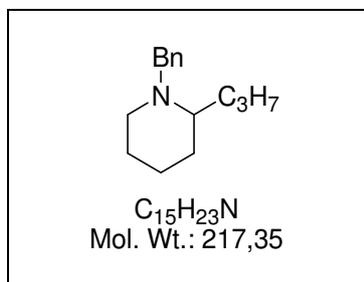
1-Benzyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine **54**

A one-necked flask (50 mL), which was equipped with a rubber septum, was charged with ethanol (10 mL) and α -amino nitrile **51** (2.60 g, 10.80 mmol). The solution was cooled to 0 °C, and $NaBH_4$ (1.75 g, 46.26 mmol, 4.3 equiv.) was added in portions. The stirring was continued for 48 h at that temperature, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was dissolved in a 15 % ammonia solution (20 mL), and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (225 mL). The combined organic layers were washed with water (25 mL), dried with anhydrous sodium sulfate, and concentrated on a rotary evaporator. The crude oily residue (2.26 g) was diluted with dichloromethane (2 mL), and the resulting solution was transferred to a chromatographic column (50 x 2.5 cm, prepared with 30 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 50:50). The combined fractions were evaporated to afford tetrahydropyridine **54** (1.86 g, 80 %) as a colorless oil; $R_f = 0.5$ (diethyl ether/petroleum ether, 50:50).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.30–1.42 (m, 3 H), 1.57–1.64 (m, 1H), 1.91 (dm, J_{AB} = 14.7 Hz, 1 H), 2.23 (dm, J_{AB} = 14.7 Hz, 1 H), 2.77–2.82 (m, 1 H), 2.98 (dm, J_{AB} = 17.5 Hz, 1 H), 3.06 (dm, J_{AB} = 17.5 Hz, 1 H), 3.60 (d, J_{AB} = 13.3 Hz, 1 H), 3.68 (d, J_{AB} = 13.3 Hz, 1 H), 5.56–5.60 (m, 1 H), 5.70–5.74 (m, 1 H), 7.21 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4 (p), 19.8 (s), 28.0 (s), 31.4 (s), 48.3 (s), 55.6 (t), 56.2 (s), 124.5 (t), 125.1 (t), 126.7 (t), 128.2 (t), 128.8 (t), 139.9 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{15}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 216.17522; found 216.1753; calcd. for $C_{15}H_{21}NNa$ $[M+Na]^+$ 238.15717; found 238.1581. $C_{15}H_{21}N$ (215.33): calcd. C 83.67, H 9.83, N 6.50; found C 83.27, H 9.71, N 6.51.

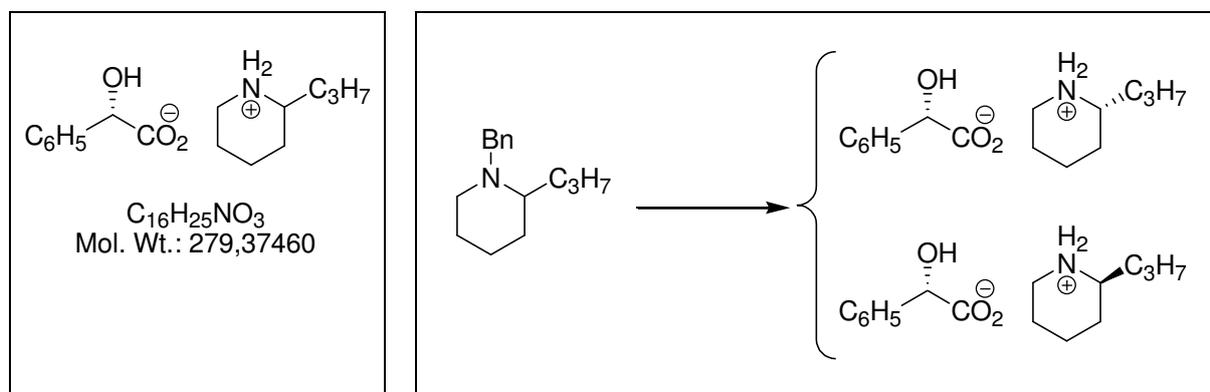
1-Benzyl-2-propyl-piperidine 57



A low-pressure hydrogenator (50 mL) was charged with THF (25 mL), tetrahydropyridine **54** (1.10 g, 5.10 mmol), and chlorotris(triphenylphosphane)rhodium(I) (Wilkinson's catalyst, 0.05 g, 5 % by mass). Air was removed from the reactor by alternately filling it with hydrogen and venting it 3 times. Hydrogen pressure ($3.75 \cdot 10^3$ Torr, 5 bars) was applied, and the homogeneous solution was stirred for 72 h at room temperature. The solution was concentrated under reduced pressure to afford a crude oily residue, which was diluted with dichloromethane (2 mL). The resulting solution was transferred to a chromatographic column (20 x 2.0 cm, prepared with 10 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 50:50). The combined fractions were evaporated to afford piperidine **57** (0.90 g, 81%) as a colorless viscous oil; $R_f = 0.5$ (diethyl ether/petroleum ether, 50:50).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25–1.70 (m, 10 H), 1.98–2.05 (m, 1 H), 2.23–2.30 (m, 1 H), 2.72 (dt, $J = 11.7, 4.2$ Hz, 1 H), 3.21 (d, $J_{AB} = 13.5$ Hz, 1 H), 3.96 (d, $J_{AB} = 13.5$ Hz, 1 H), 7.18–7.23 (m, 1 H), 7.25–7.34 (m, 4 H) ppm.

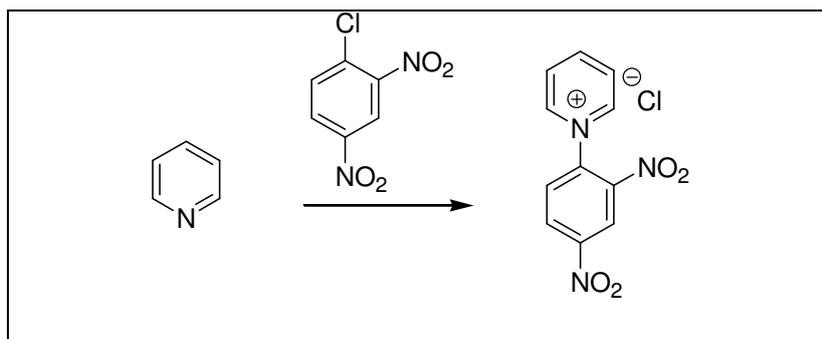
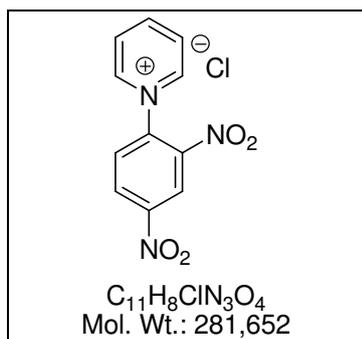
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 14.6$ (p), 18.8 (s), 23.7 (s), 25.2 (s), 30.3 (s), 34.1 (t), 51.7 (s), 57.6 (s), 60.7 (t), 126.5 (t), 128.1 (t), 128.9 (t), 140.1 (q) ppm. HRMS: calcd. for $C_{15}H_{24}N$ $[M + H]^+$ 218.19087; found 218.1909. $C_{15}H_{23}N$ (217.35): calcd. C 82.89, H 10.67, N 6.44; found C 82.10, H 10.50, N 6.40.

Optical Resolution of *rac*-coniine

Optical Resolution of *rac*-coniine. (*R*)-(-)-coniine•(*S*)-(+)-mandelic acid. A 50-mL low-pressure hydrogenator is charged with 20 mL of methanol, 1.0 g (4.60 mmol) of piperidine **57** and 0.1 g (10% in mass) of 20% Pd(OH)₂ (Pearlman's catalyst). Air is removed from the reactor by alternatively filling it with hydrogen and venting it three times. The hydrogen pressure (3.75×10^3 Torr, 5 bars) is applied, and the homogeneous solution is stirred for 72 h at room temperature. The suspension is filtered over a short pad of Celite and the vessel is washed with methanol. Then, 0.70 g (4.60 mmol) of (*S*)-(+)-mandelic acid is added to the methanolic solution which is concentrated on a rotary evaporator to afford 1.30 g of *rac*-coniine•(*S*)-(+)-mandelic acid as a white solid. This solid was taken-up in 30 mL of diethyl ether and is stirred at room temperature for 12 h. The precipitate is filtered and the mother liquor is saved for the recovery of the (*S*)-(+)-coniine (*vide infra*). The white solid was washed with diethyl ether (10 mL) to give 0.62 g of (*R*)-(-)-coniine•(*S*)-(+)-mandelic acid salt as a mixture, (75:25) *dr*, of diastereoisomers, $\{[\alpha]_D^{22} + 46$ (c 0.94, EtOH); 75 (*R,S*) : 25 (*S,S*) *dr*; m.p. = 115 °C}. This process is repeated two times using diethyl ether (2 × 20 ml) to give 0.39 g (60% based on isomer content) of (*R*)-(-)-coniine•(*S*)-(+)-mandelic acid salt as a mixture [92:8 *dr*] of diastereoisomers $\{[\alpha]_D^{22} + 46$ (c 0.94, EtOH); 92 (*R,S*) : 8 (*S,S*) *dr*; m.p. = 122 °C, this ratio was determined by proton NMR spectroscopy. This solid (0.28 g) was dissolved in 1.5 mL of methanol followed by the addition of 20 mL of diethyl ether. The resulting solution is kept at 0° C for 24 h and 0.21 g (75%) of the (*R*)-(-)-coniine•(*S*)-(+)-mandelic acid salt (+)-**13b** is recovered as a single diastereoisomer [≥98 (*R,S*) : 2 (*S,S*) *dr*]: The mother liquor from initial resolution is cooled to 0 °C and stirred for 10 min with 15 mL of water containing 0.5 g of NaOH. The aqueous layer is separated and extracted with diethyl ether (2 × 20 ml). The diethyl ether extracts are combined, washed with water until neutral pH and dried over magnesium sulfate. (*R*)-(-)-mandelic acid (0.34 g) was added to the resulting ethereal solution which is stirred for 25 h at room temperature. The precipitate is filtered to

afford 0.35 g (52% based on isomer content of (S)-(+)-coniine•(R)-(-)-mandelic acid salt [(-)-**13b**], as a single diastereoisomer $\{[\alpha]_D^{22} -46 [c 1.07, \text{EtOH}]; \geq 98 (S,R) : 2 (R,R) dr; m.p. = 125 \text{ }^\circ\text{C}\}$.

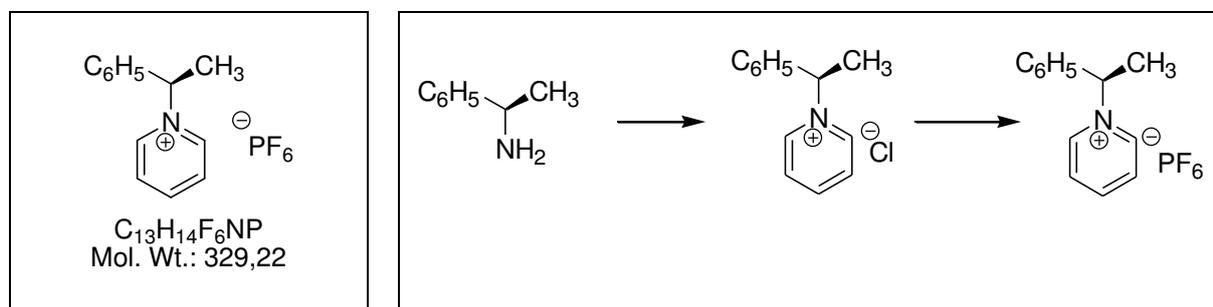
1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridinium chloride 58



To the solution of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (2.33 g, 11.5 mmol) in acetone was added pyridine (2.0 g, 12.6 mmol; 1.1 equiv.). Then, the resulting mixture was refluxed for 24 h. The white precipitate was filtered and washed with acetone to give 1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridinium chloride **58** (90% yield) as white solid.

^1H NMR (MeOD, 300 MHz) : $\delta = 9,35$ (d, $J = 5,61$ Hz, 2 H); $9,26$ (d, $J = 2,46$ Hz, 1 H); $8,97$ (tt, $J = 7,94$ Hz, 1 H); $8,92$ (dd, $J = 8,70$ Hz, $J = 2,49$ Hz, 1 H); $8,41$ (dd, $^3J = 7,71$ Hz, $^3J = 6,84$ Hz, 2 H); $8,34$ (d, $^3J = 8,67$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (MeOD, 300 MHz) : $\delta = 151,17$ (q); $150,20$ (t) ; $147,29$ (t) ; $140,15$ (q); $132,68$ (t) ; $131,17$ (t) ; $129,54$ (t) ; $123,16$ (t) ppm.

(R)-(+)-1-(1-Phenylethyl)-pyridinium chloride (+)-59 and (R)-(+)-1-(1-Phenylethyl)-pyridinium hexafluorophosphate (+)-60

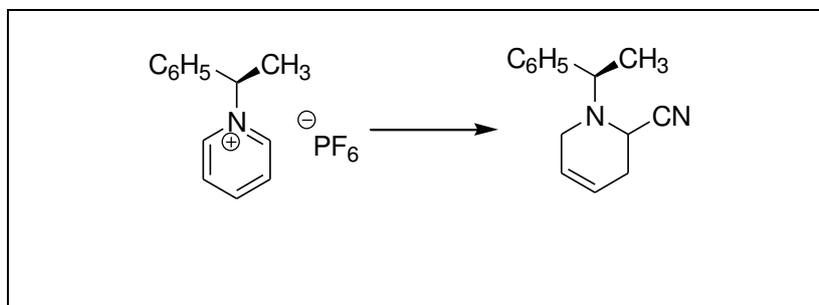
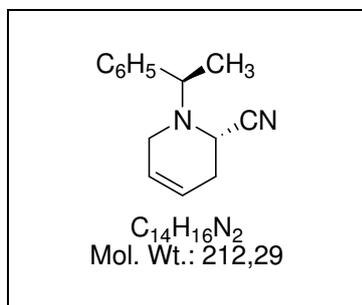


(R)-(+)-1-phenylethylamine (5.43 g, 44.10 mmol, 1.1 equiv.) was added slowly to a suspension of 1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridinium chloride **58** (11.50 g, 40.92 mmol) in *n*butanol (40 mL), and the solution was heated at reflux for 24 h. The solvent was evaporated, and the resulting paste was combined with water (50 mL). The excess amount of 2,4-dinitroaniline hydrochloride was removed by filtration, and the aqueous phase was basified by the addition of concentrated aqueous ammonia (2 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc (20 mL) and the organic phases were discarded. The pyridinium chloride solution **59** was treated with KPF_6 (8.30 g, 45.10 mmol, 1.1 equiv.) for 12 h to afford pyridinium salt (+)-**60** (10.0 g, 75 %) as a slightly yellow powder; m.p. 86–88 °C (ethanol). $[\alpha]_D^{22} = +26$ ($c = 1.50$, acetone).

1H NMR (400 MHz, $[D_6]-DMSO$): $\delta = 2.06$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 6.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.41–7.50 (m, 3 H), 7.53–7.56 (dm, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 8.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 8.61 (tt, $J = 7.8$, 1.3 Hz, 1 H), 9.22 (dd, $J = 6.8$, 1.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $[D_6]-DMSO$): $\delta = 19.7$ (p), 69.6 (t), 127.2 (t), 128.5 (t), 129.16 (t), 129.36 (t), 137.8 (q), 143.4 (q), 146.1 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{13}H_{14}N$ $[M]^+$ 184.11262; found 184.1132.

1-(1-S-Phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carbonitrile 61



Caution: Because of the possible emission of toxic HCN, the preparation of the HCN/NaCN buffer should be carried out under a well-ventilated hood. An oven-dried, one-necked Schlenk tube (200 mL), which was fitted with a magnetic stirring bar and connected to an argon inlet, was charged with pyridinium salt (+)-**60** (5.30 g, 16.09 mmol) and THF (25 mL). The resulting suspension was cooled to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, and lithium triethylborohydride (1.0 M solution in THF, 17.70 mL, 17.7 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise through a syringe. The solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 2 h period. Then, an aqueous buffer solution of HCN/NaCN [35 mL, prepared from the addition of a 10% HCl solution (12 mL) to a solution of NaCN (4.73 g, 96.53 mmol, 6.0 equiv.) dissolved in water (35 mL)] was slowly added at that temperature over a period of 15 min. The stirring was continued overnight at that temperature. Then, water (25 mL) was added, and the resulting solution was covered by a layer of diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with water, dried with MgSO_4 , and concentrated to afford a crude residue, which was transferred to a chromatographic column (30 x 3.5 cm, prepared with 20 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 20:80). The combined fractions were evaporated to yield α -amino nitriles (-)-**61-A** and (+)-**61-B** (2.90 g, 85%, 50:50 mixture of diastereoisomers) as a viscous, orange oil; $R_f = 0.2$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80). A mixture of α -amino nitriles (-)-**61-A** and (+)-**61-B** (0.3 g) was dissolved in a 50:50 mixture of diethyl ether and petroleum ether. The solution was kept at room temperature until the solvents completely evaporated. The residue was combined with petroleum ether (5 mL) to afford (-)-**61-A** (0.15 g) as colorless crystals, which were analyzed by X-ray diffraction; m.p. $76\text{ }^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{22} = -2.5$ ($c = 1.06$, CHCl_3). As a result of the slow epimerization of the (S) configuration at C-2, the optical rotation should be recorded in ethanol within 5 min. $[\alpha]_D^{22} = -2.5$ ($c = 1.0$, ethanol); after a 5 min standing in ethanol, (R,S)/(R,R), 95:5 dr. $[\alpha]_D^{22} = +56$ ($c = 1.0$, ethanol); at equilibrium, (R,S)/(R,R), 35:75 dr.

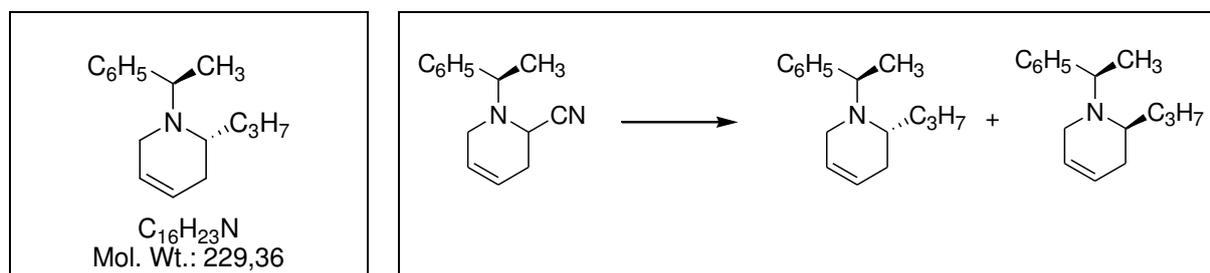
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.37 (dm, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.70 (dm, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.85 (dm, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.04 (dm, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.53 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J = 6.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.61–5.71 (m, 2 H), 7.24–7.34 (m, 5 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.5 (p), 30.0 (s), 45.7 (t), 48.0 (s), 63.1 (t), 116.8 (q), 120.7 (t), 125.9 (t), 127.3 (t), 127.4 (t), 128.6 (t), 143.6 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 235.12112; found 235.1210; calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNa}$ [$\text{M} - \text{HCN} + \text{Na}$] $^+$ 208.11022; found 208.1110. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (212.13): calcd. C 79.21, H 7.60, N 13.20; found C 79.26, H 7.59, N 13.34.

Crystal data, X-ray data collection and refinement results of α -amino nitrile (-)-61-A. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$, M = 212.29, monoclinic, space group $C 2$, a = 24.798(4), b = 5.4404(8), c = 8.9506(16) Å, α = 90°, β = 93.766(8)°, γ = 90°, V = 1204.9(3) Å 3 , Z = 4, D_x = 1.17 Mg m $^{-3}$, μ = 0.70 cm $^{-1}$, λ (Mo-K α) = 0.71073 Å, $F(000)$ = 456, T = 150(2) K. The sample (0.60×0.13×0.13 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo-K α radiation. The data collection (θ_{max} = 27.45°, range of hkl : h -31→32, k -6→6, l -11→11) gave 4727 reflections with 1511 unique reflections from which 1346 with $I > 2.0\sigma(I)$.

(1R,2R)-(-)-1-(1-Phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carbonitrile: Compound (-)-61-B was obtained as a mixture of diastereoisomers [(1R,2S)/(1R,2R), 50:50 dr]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.15 (dm, J = 16.5 Hz, 1 H), 2.46 (dm, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.00–3.10 (m, 1 H), 3.53 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.63–3.70 (m, 2 H), 5.60–5.75 (m, 1 H), 5.80–5.85 (m, 1 H), 7.23–7.36 (m, 5 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.4 (p), 29.6 (s), 46.4 (s), 47.7 (t), 63.5 (t), 116.81 (q), 121.4 (t), 125.7 (t), 127.1 (t), 127.8 (t), 128.7 (t), 128.8 (t), 129.0 (t), 143.64 (q) ppm.

(1'R-2R)-(+)-1-(Phenylethyl)-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, (+)-67-A



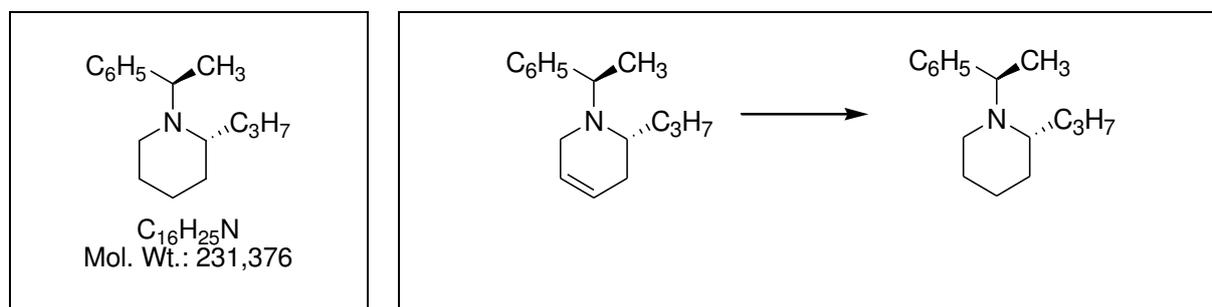
The synthesis was as reported for (+)-**80-A**, but with the addition of 1-iodopropane (3.28 mL, 5.71 g, 33.59 mmol) as the electrophile. Workup and chromatographic purification of the crude oil over a silica column afforded tetrahydropyridines (+)-**67-A** and (+)-**67-B** (4.08 g, 90 %, 90:10 mixture of diastereoisomers). Chromatographic purification of the mixture on a silica column (diethyl ether/petroleum ether, 10:90) afforded tetrahydropyridine (+)-**67-A** (3.26 g, 72 %) as a colorless oil; $R_f = 0.2$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80). $[\alpha]_D^{22} = +20$ ($c = 3.24$, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.20–1.40 (m, 4 H), 1.45–1.55 (m, 1 H), 1.90 (dm, $J = 18.0$ Hz, 1 H), 2.37 (dm, $J = 18.0$ Hz, 1 H), 2.83 (dm, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 2.93 (dm, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 3.05–3.12 (m, 1 H), 3.67 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.50–5.55 (m, 1 H), 5.61–5.67 (m, 1 H), 7.18 (tt, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.26 (td, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.5$ (p), 20.1 (s), 20.9 (p), 27.9 (s), 28.5 (s), 45.2 (s), 51.2 (t), 60.3 (t), 123.5 (t), 125.5 (t), 126.6 (t), 127.4 (t), 128.2 (t), 146.4 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{16}H_{24}N$ $[M+H]^+$ 230.19087; found 230.1909. $C_{16}H_{23}N$ (229.36): calcd. C 83.79, H 10.11, N 6.11; found C 82.97, H 10.04, N 6.05.

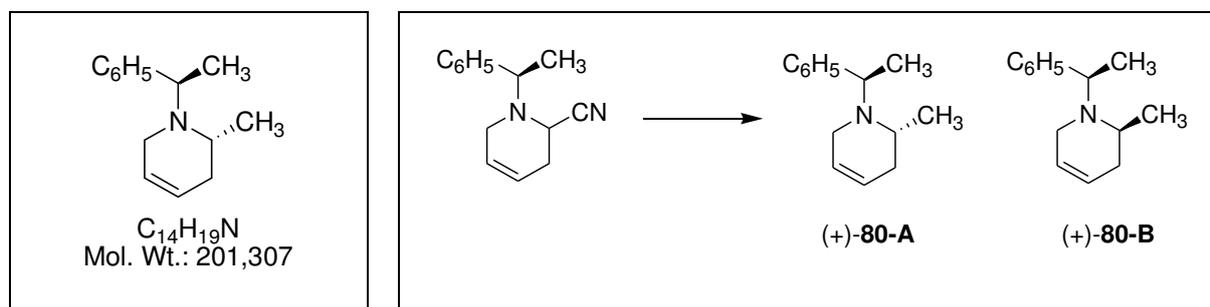
(1'R 2R)-(-)-1-(Phenylethyl)-2-propylpiperidine, (-)-68



The synthesis was as reported for (+)-**81-A**, but with (+)-**67-A** (2.20 g) to afford piperidine (-)-**68** (2.06 g, 93%) as a colorless viscous oil. $R_f = 0.4$ (diethyl ether/petroleum ether, 60:40). $[\alpha]_D^{22} = -10$ ($c = 2.72$, $CHCl_3$).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.26–1.70 (m, 10 H), 2.19–2.24 (m, 1 H); 2.34–2.39 (m, 1 H); 2.72 (dq, $J = 10.1, 4.0$ Hz, 1 H), 4.00 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.19 (tt, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.6$ (p), 14.7 (p), 18.9 (s), 22.7 (s), 25.8 (s), 29.6 (s), 30.1 (s), 45.0 (s), 55.7 (t), 56.8 (t), 126.2 (t), 127.5 (t), 128.0 (t), 146.4 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{16}H_{26}N$ $[M+H]^+$ 232.20653; found 232.2065. $C_{16}H_{25}N$ (231.37): calcd. C 83.06, H 10.89, N 6.05; found C 82.26, H 10.65, N 6.08.

(2R)-(-)-1-(1R-Phenylethyl)-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (+)-80-A

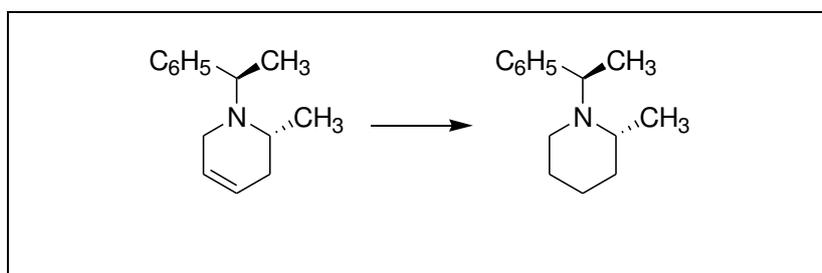
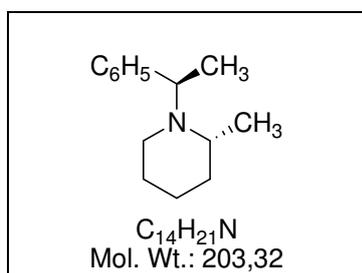
An oven-dried, one-necked Schlenk tube (200 mL), was fitted with a magnetic stirring bar and connected to an argon inlet, was flushed with argon. The flask was then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, and dry THF (20 mL) and diisopropylamine (4.78 mL, 3.39 g, 33.6 mmol) were added followed by the dropwise addition of butyllithium (2.5 M solution in hexane, 11.80 mL, 29.50 mmol). The stirring was continued for 30 min, and the solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 1 h period. The solution was then added dropwise to a Schlenk tube (200 mL) that was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and contained a 50:50 mixture of α -amino nitrile **61** (4.20 g, 19.78 mmol) dissolved in dry THF (5 mL). The solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2.0 h and then was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, iodomethane (2.06 mL, 4.74 g, 33.39 mmol, 1.7 equiv.) was added dropwise, and the reaction mixture was warmed to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The Schlenk tube was then charged with ethanol (30 mL), and NaBH_4 (3.00 g, 79.30 mmol, 4.0 equiv.) was added in portions. The stirring was continued for 12 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solvents were evaporated under reduced pressure, and the crude material was dissolved in 15 % ammonia solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (25 mL), and the organic phases were dried with MgSO_4 and concentrated. The crude oily residue (4.58 g) was transferred to a chromatographic column (50 x 5 cm, prepared with 30 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 10:90) to afford tetrahydropyridines **(+)-80-A** and **80-B** (3.73 g, 94 % based on α -amino nitrile **61**, 85:15 mixture of diastereoisomers). A careful purification of the mixture on silica (diethyl ether/petroleum ether, 10:90) afforded tetrahydropyridine **(+)-80-A** (2.96 g, 75 %) as a colorless oil; $R_f = 0.2$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80). $[\alpha]_D^{22} = +19$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.85 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 2.47 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 2.71 (dm, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 2.88 (dm, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 3.32–3.40 (m, 1 H), 3.64 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.48–5.54 (m, 1 H), 5.61–5.67 (m, 1 H), 7.20 (tt, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.28 (td, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.8$ (p),

19.2 (p), 33.1 (s), 45.3 (s), 46.6 (t), 60.4 (t), 123.2 (t), 125.2 (t), 126.6 (t), 127.5 (t), 128.2 (t), 146.0 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{14}H_{20}N$ $[M+H]^+$ 202.15902; found 202.1589. $C_{14}H_{19}N$ (201.30): calcd. C 83.53, H 9.51, N 6.96; found C 83.73, H 9.53, N 6.94.

(1*R*,2*R*)-(-)-1-(1-Phenylethyl)-2-methylpiperidine, (-)-81

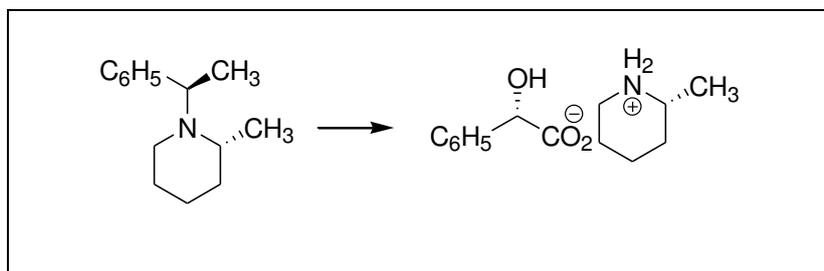
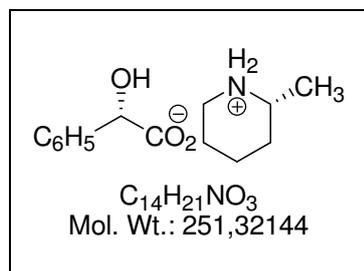


A low pressure hydrogenator (50 mL) was charged with MeOH (30 mL), tetrahydropyridine (+)-**80-A** (2.23 g, 11.07 mmol), and chlorotris(triphenylphosphane)rhodium(I) (0.10 g, 3 % by mass). Hydrogen pressure ($3.75 \cdot 10^3$ Torr, 5 bars) was applied, and the solution was stirred for 72 h at room temperature. The solution was concentrated under reduced pressure to afford a crude oily residue, which was transferred to a chromatographic column (20 x 2.0 cm, prepared with 10 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 50:50). The combined fractions were evaporated to afford piperidine (-)-**81** (2.03 g, 90 %) as a colorless viscous oil; $R_f = 0.4$ (diethyl ether/ petroleum ether, 60:40). $[\alpha]_D^{22} = -40$ ($c = 1.3$, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.15$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.26–1.45 (m, 4 H), 1.55–1.64 (m, 1 H), 1.65–1.73 (m, 1 H), 2.12 (ddd, $J = 11.9, 8.8, 3.1$ Hz, 1 H), 2.30–2.80 (m, 1 H), 2.78–2.85 (m, 1 H), 4.05 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.19 (tt, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.5$ (p), 17.0 (p), 23.4 (s), 26.4 (s), 34.7 (s), 44.9 (s), 52.0 (t), 56.6 (t), 126.2 (t), 127.6 (t), 127.9 (t), 145.8 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{14}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 204.17522; found 204.1747. $C_{14}H_{21}N$ (203.32): calcd. C 82.70, H 10.41, N 6.89; found C 82.65, H 10.35, N 6.85.

(2*R*)-(-)-methylpiperidine•(*S*)-(+)-mandelic acid, (+)-82

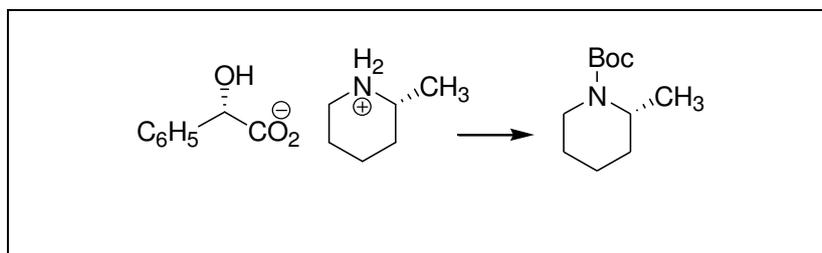
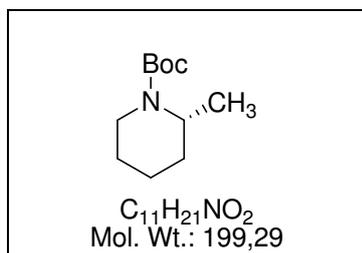


A low pressure hydrogenator (50 mL) was charged with methanol (30 mL), piperidine (-)-**81** (1.50 g, 7.38 mmol), and 20 % Pd(OH)₂/C (0.30 g, 20 % by mass). Hydrogen pressure (3.75 · 10³ Torr, 5 bars) was applied, and the homogeneous solution was stirred for 72 h at room temperature. The suspension was filtered through a short pad of Celite, and (*S*)-(+)-mandelic acid (1.15 g, 7.55 mmol) was added to the methanolic solution, which was then concentrated. The solid residue was combined with diethyl ether (20 mL) to afford (2*R*)-(-)-methylpiperidine•(*S*)-(+)-mandelic acid salt (+)-**82**, 1.76 g, 95%, 98:2dr, as a white solid, m.p.119 °C; [α]_D²² = +78 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.10–1.30 (m, 2 H), 1.50–1.59 (m, 3 H), 1.64–1.70 (m, 1 H), 2.18–2.26 (m, 1 H), 2.63–2.70 (m, 1 H), 2.97 (dm, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 3.50–4.50 (br. s, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 7.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 9.50–10.00 (br. s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (p), 21.8 (s), 22.5 (s), 30.2 (s), 43.8 (s), 52.2 (t), 74.5 (t), 126.6 (t), 127.0 (t), 128.0 (t), 142.6 (q), 178.2 (q) ppm.

HRMS: calcd for C₆H₁₄N [M]⁺ 100.11262; found 100.1125. C₁₄H₂₁NO₃ (251.32): calcd. C 66.91, H 8.42, N 5.57; found C 66.80, H 8.40, N 5.60.

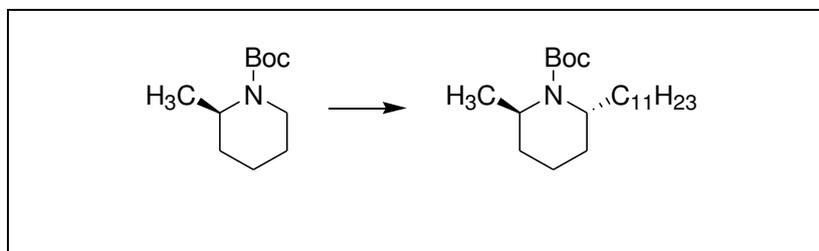
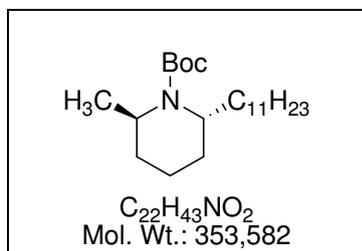
(2R)-(-)-*tert*-Butyl-Methylpiperidine-1-carboxylate, (-)-83



Mandelate salt (+)-**82** (0.50 g, 1.99 mmol) was dissolved in dry acetonitrile (20 mL), and to the resulting solution were successively added *N,N*-diisopropylethylamine (1.25 mL, 0.95 g, 7.35 mmol) and di-*tert*-butyldicarbonate (0.43 g, 1.97 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 4 h, and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in water (20 mL), and the organic phase was extracted with diethyl ether (50 mL). The organic phase was dried with $MgSO_4$ and concentrated, and the residue was transferred to a chromatographic column (20 x 2.0 cm, prepared with 10 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 60:40). The combined fractions were evaporated to yield (-)-**83** (0.37 g, 93 %) as a colorless oil; $R_f = 0.6$ (diethyl ether/petroleum ether, 60:40). $[\alpha]_D^{22} = -47$ ($c = 1.2$, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.11$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.30–1.50 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.50–1.65 (m, 4 H), 2.80 (td, $J = 13.0, 2.7$ Hz, 1 H) 3.90 (dm, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 4.32–4.41 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.7$ (p), 18.7 (s), 25.7 (s), 28.5 (p), 30.1 (s), 38.7 (t), 46.1 (t), 79.0 (q), 155.0 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $C_{11}H_{21}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 222.1470; found 222.1469. $C_{11}H_{21}NO_2$ (199.28): calcd. C 66.29, H 10.62, N 7.03; found C 66.20, H 10.20, N 7.00.

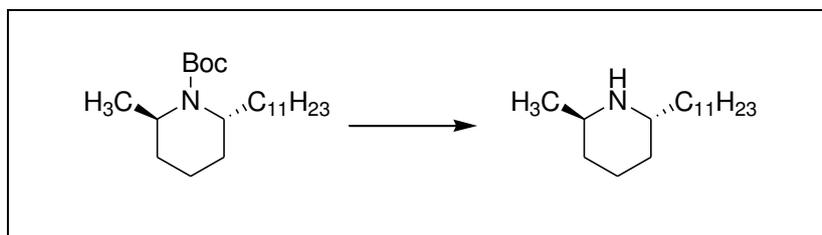
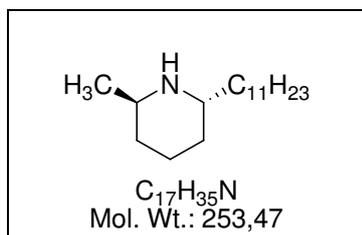
(2*R*,6*R*)-(–)-tert-Butyl 2-Methyl-6-undecyl-piperidine-1-carboxylate, (–)-84

An oven-dried, one-necked Schlenk tube (200 mL), which was fitted with a magnetic stirring bar and connected to an argon inlet, was flushed with argon. The flask was then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, and a solution of compound (–)-**83** (1.00 g, 5.02 mmol) in dry Et_2O (40 mL) was added. To this solution was added TMEDA (1.26 mL, 0.97 g, 8.35 mmol). A solution of *sec*-BuLi (1.4 mL in cyclohexane, 5.60 mL, 7.84 mmol, 1.56 equiv.) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred between -80 and $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 hours and was then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of the complex $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ [prepared from CuCN (0.70 g, 7.81 mmol) and LiCl (0.66 g, 15.57 mmol)] in THF (20 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred between $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The solution was then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, and 1-iodoundecane (2.19 g, 1.80 mL, 7.76 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction mixture was warmed to room temperature over a 12 h period and then poured into water (50 mL). The organic phase was dried with MgSO_4 and concentrated, and the resulting residue was transferred to a chromatographic column prepared with 10 g of silica, diethyl ether/petroleum ether, 10:90). The combined fractions were evaporated to yield (–)-**84** (1.12 g, 65 %) as a colorless oil; $R_f = 0.42$ (diethyl ether/petroleum ether, 10:90). $[\alpha]_D^{22} = -29$ ($c = 1.20$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.20–1.33 (m, 19 H), 1.46 (s, 9 H), 1.40–1.56 (m, 2 H), 1.57–1.70 (m, 3 H), 1.71–1.90 (m, 2 H), 3.75–3.82 (m, 1 H), 3.87–3.95 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (s), 14.1 (p), 20.9 (p), 22.7 (s), 23.3 (s), 27.0 (s), 27.2 (s), 28.6 (p), 29.4 (s), 29.63 (s), 29.66 (s), 29.69 (s), 29.70 (s), 29.73 (s), 31.9 (s), 34.4 (s), 47.0 (t), 51.73 (t), 78.7 (q), 155.3 (q) ppm.

HRMS: calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.31915; found 376.3193. $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_2$ (353.58): calcd. C 74.73, H 12.26, N 3.96; found C 75.00, H 12.10, N 3.80.

(2*R*,6*R*)-(-)-2-Methyl-6-undecyl-piperidine, (-)-Solenopsin A



An oven-dried, one-necked Schlenk tube (50 mL) was successively charged with compound (-)-**84** (0.5 g, 1.41 mmol) and dry Et₂O (10 mL). Then, the resulting solution was saturated with gaseous HCl, and the mixture was stirred for 12 h. The solvents were removed, and the white powder was stirred in NaOH (1M solution) to yield a crude oil, which was purified by a silica gel column (Et₂O saturated with gaseous ammonia) to afford (-)-solenopsin A (0.28 g, 80 %) as a colorless oil; $R_f = 0.80$ (diethyl ether saturated with gaseous ammonia). $[\alpha]_D^{22} = -1.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H); 1.20–1.65 (m, 26 H), 2.83–2.91 (m, 1 H), 3.00–3.10 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2$ (p), 19.6 (s), 21.3 (p), 22.7 (s), 26.5 (s), 29.4 (s), 29.66 (s), 29.69 (s), 29.8 (s), 30.8 (s), 31.9 (s), 33.0 (s), 34.1 (s), 45.9 (t), 50.9 (t) ppm.

2 Chapitre 2 : Synthèses de la (+)-myrtine et de l'alkaloïde (+)-241 D

2.1 La myrtine

2.1.1 Généralités

La myrtine (**87**) et l'épimyrtine (**88**) sont deux alcaloïdes de la famille des quinolizidines qui ont été isolés en 1978 par Slosse et Hootelé de *Vaccinium myrtillus* (Figure 2-1). C'est un sous arbrisseau de la famille des Ericacées que l'on trouve communément en Bretagne et dans les Ardennes Françaises.^{84,85} Ces deux alcaloïdes proviennent d'extraits alcooliques des parties aériennes de la plante fraîche. La macération de 4 kg de plante dans du méthanol permet d'isoler 70 mg de myrtine et 17 mg d'épimyrtine. Précisons à ce stade que les recherches bibliographiques concernant les propriétés biologiques de ces deux molécules sont restées infructueuses.

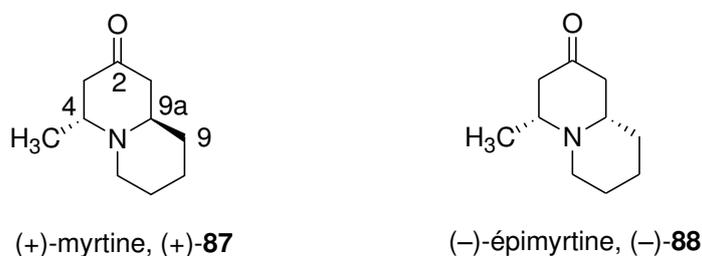


Figure 2-1. Structures de la myrtine et de l'épimyrtine

2.1.2 Etudes structurales.

2.1.2.1 Conformations des quinolizidines

Les quinolizidines peuvent exister sous deux conformères qui diffèrent par la nature de la jonction de leur cycle. Il est généralement admis que la forme *trans* est la plus stable ($\Delta G^0 = 4.6$ kcal/mol) et au sein de laquelle le proton angulaire et le doublet non liant de l'atome d'azote sont en position antipériplanaire.⁸⁶ L'interconversion de l'un des deux cycles, conduit à la forme *cis* dans laquelle le doublet non liant et le proton angulaire adoptent une position synpériplanaire.⁸⁷ On remarque que la forme *cis* existe soit sous une conformation stéroïde ou soit sous une conformation non stéroïde (Figure 2-2).

⁸⁴ Pour un revue sur la synthèse et les propriétés biologiques des indolizidines, voir : Michael, J. P. *J. Nat. Prod.* **2007**, *24*, 191.

⁸⁵ a) Slosse, P.; Hootelé, C. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 397; b) Slosse, P.; Hootelé, C. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4287.

⁸⁶ Crabb, T. A.; Newton, R. F.; Jackson, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 109.

⁸⁷ On notera que la *trans*-décaline ne peut pas s'interconvertir en *cis*-décaline puisque dans ce cas l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone.

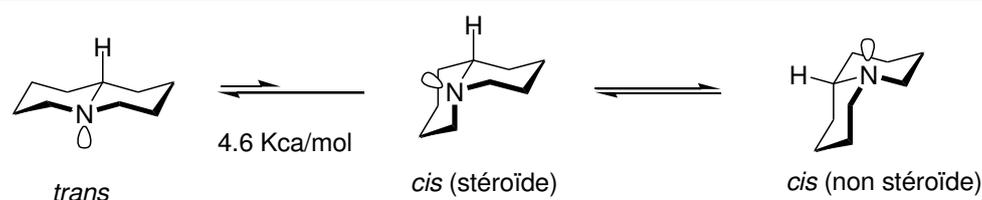


Figure 2-2. Equilibres conformationnels entre la *trans* et la *cis*-quinolizidine

La spectroscopie infra-rouge a été la première méthode permettant d'établir la nature de la jonction des cycles des quinolizidines. Bohlman a remarqué que les quinolizidines qui possédaient une conformation *trans* présentaient des bandes intenses (bandes *trans* ou bandes T) entre 2700 et 2800 cm^{-1} alors que ces bandes d'absorption sont d'intensité plus faibles dans les isomères à jonction de cycle *cis*.⁸⁸ La même corrélation a été faite par Wenkert un an plus tôt au cours de l'étude de la stéréochimie des yohimbines.⁸⁹ De manière générale, l'intensité de la bande d'absorption est fonction du nombre de liaison C–H qui sont disposées en position axiale autour du doublet non liant de l'atome d'azote. Cet effet hyperchrome est fonction du degré de délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote vers les liaisons C–H. L'analyse des spectres infra-rouge de la myrtine et de l'épimyrtine montre que ces composés présentent des bandes d'absorption intenses entre 2745 et 2805 cm^{-1} ce qui est en faveur d'une jonction de cycle *trans* dans les deux molécules étudiées. On notera cependant que la fréquence d'absorption des bandes de Bohlman observées pour l'épimyrtine ($\nu = 2745$ et 2780 cm^{-1}) est plus faible que pour celles de la myrtine ($\nu = 2805 \text{ cm}^{-1}$) et cet effet hypsochrome n'a pas trouvé d'explication à ce jour.

2.1.2.2 Conformations de la myrtine et de l'épimyrtine

Les quinolizidines *trans* sont des systèmes bicycliques de type chaise-chaise sur lesquels les différents groupements peuvent être disposés soit en position axiale ou soit en position équatoriale. Dans le cas de la myrtine, on remarque la présence d'un groupement méthyle en position C-4 et un groupement carbonylé en position C-2 qui sont tous les deux susceptibles de modifier les équilibres conformationnels. L'étude des déplacements chimiques des noyaux ^1H et ^{13}C a été effectuée par Slosse et Hootelé dès 1981. Cette méthode spectroscopique constitue le moyen le plus efficace pour déterminer la disposition relative du groupement méthyle en C-4. Cette étude a montré dans le cas de la myrtine, que le groupement méthyle résonnait sous la forme d'un doublet ($J = 6.75 \text{ Hz}$) à $\delta = 0,97 \text{ ppm}$ alors que dans le cas de l'épimyrtine, ce dernier résonnait à champ plus élevé à $\delta = 1,18 \text{ ppm}$ avec une constante de couplage 3J égale à 5,7 Hz. Le même phénomène d'inhibition stérique de résonance existe en RMN ^{13}C où l'on constate que les fréquences d'absorption des carbones C-3, C-4, C-9a et celle du groupement CH_3 de la myrtine sont toutes déplacées vers les champs forts

⁸⁸ Bohlman, F. *Angew. Chem.*, **1957**, 69, 541.

⁸⁹ Wenkert, E.; Roychaudhuri, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6417.

(respectivement de 1,1, 2,1, 8,5 et 9,7 ppm) comparativement à celles observés pour l'épimyrtine (Figure 2-3). Ces observations témoignent d'une disposition axiale du groupement méthyle dans le cas de la myrtine et d'une disposition équatoriale de ce même groupement dans le cas de l'épimyrtine.

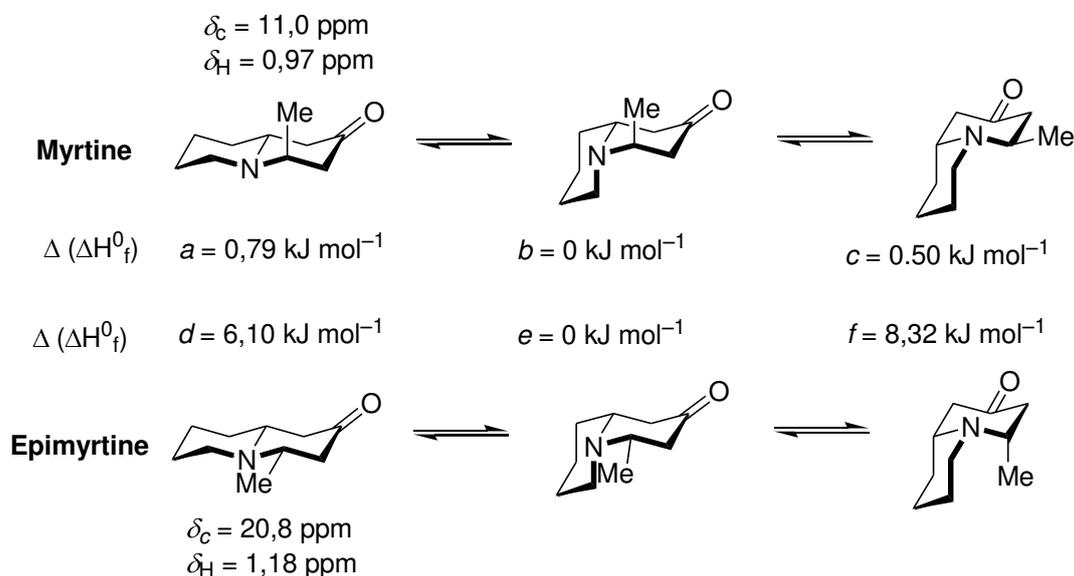


Figure 2-3. Equilibres conformationnels possibles de la myrtine et de l'épimyrtine

Des calculs théoriques ont également montré que la myrtine pouvait exister sous trois conformations très proches énergétiquement (a : 29%, b : 39%, c : 32%). Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Slosse et Hootelé qui ont montré que la myrtine n'existait que sous le conformère a en solution. En revanche l'épimyrtine ne peut exister que sous la forme du conformère e qui possède une jonction de cycle *cis*.⁹⁰

2.1.2.3 Isomérisation de la myrtine

L'isomérisation de la myrtine peut s'effectuer selon différentes conditions de température et de pH (Schéma 2-1 et Tableau 2-1).

Milieu	Température (°C)	Temps (h)	87:88
2N NH ₄ OH	20	48	ca 100:0
0,1 HCl	20	48	92:8
Méthanol	reflux	24	84:16
0,1N HCl	reflux	24	33:67
0,1N HCl	reflux	96	20:80

Tableau 2-1. Isomérisation de la myrtine en épimyrtine

⁹⁰ Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Perrin, B.; Remuson, R. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 1823.

L'isomérisation est lente à température ambiante quelque soit le solvant et les conditions opératoires. En revanche un chauffage prolongé dans le méthanol ou bien dans l'acide chlorhydrique 0,1 N conduit rapidement à un équilibre qui est déplacé vers la formation de l'épimyrtine. De manière surprenante, seul le carbone C-9a est impliqué dans le processus. Le mécanisme le plus probable pour expliquer ce phénomène est une réaction de rétro-Michael (ou une réaction de rétro-Mannich, intermédiaires **C** et **D**) suivie d'une recyclisation des intermédiaires **A** et **B** avec une inversion de configuration des carbones C-4 et C-9a (Figure 2-4).

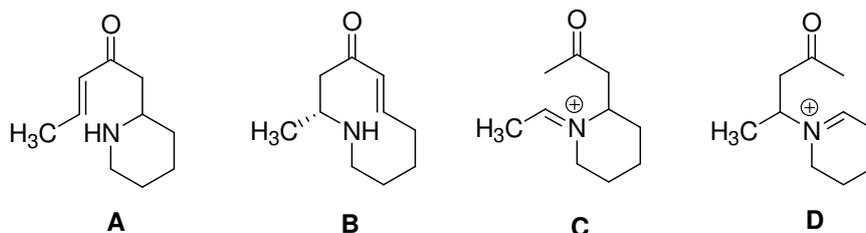


Figure 2-4. Structure des intermédiaires réactionnels A-D

La myrtine et l'épimyrtine étant des diastéréoisomères, leur présence est facilement observable en RMN du proton et du carbone. En revanche, la myrtine peut également se racémiser comme le montre le Schéma 2-1. En effet, lorsque l'on chauffe un énantiomère de la myrtine dans de la soude 0,1 N, on constate la formation d'un mélange racémique de myrtine et d'épimyrtine. Par conséquent, la synthèse de l'un des deux énantiomères de la myrtine doit s'accompagner d'une méthode permettant de vérifier leur rapport énantiomérique.

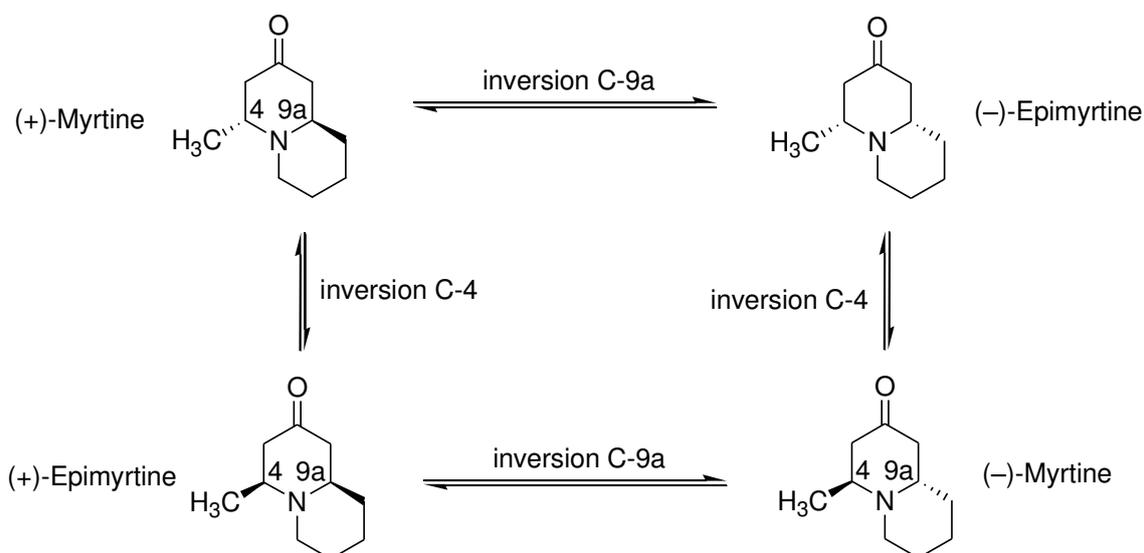


Schéma 2-1. Isomérisation de la myrtine en épimyrtine et racémisation

2.1.3 Synthèses asymétriques de la myrtine rappels bibliographiques.

On recense dans la littérature quatre voies de synthèse dont les principaux intermédiaires sont représentés sur le Schéma 2-2 ci-dessous.

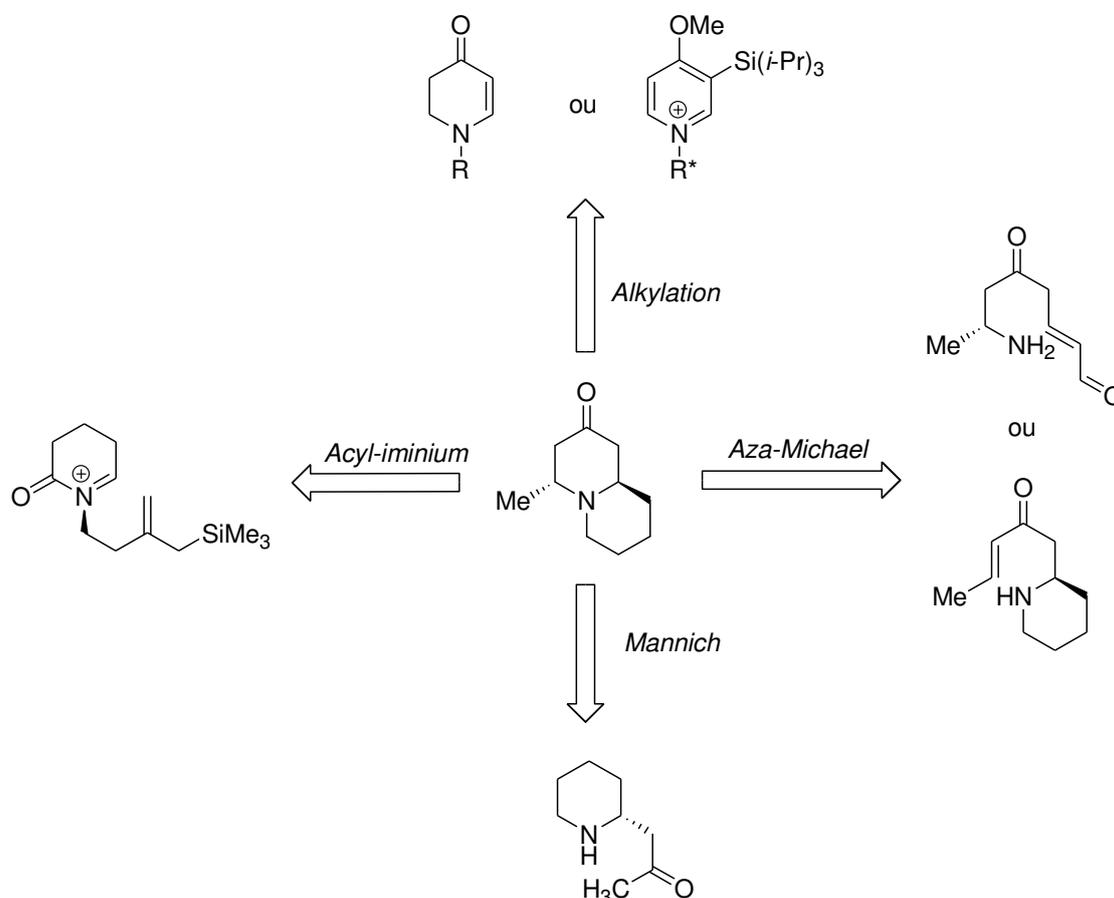


Schéma 2-2. Synthèses asymétriques de la myrtine

2.1.3.1 Réaction de Mannich : Synthèse de Slosse et Hootelé

Dès son isolement en 1978, Slosse et Hootelé ont effectué la synthèse racémique de la myrtine par condensation de Mannich entre la pelletierine et l'acétaldéhyde dans l'acide acétique (Schéma 2-3). Le composé attendu est minoritaire (15%) et est accompagné de 20% d'épimyrtine qui semble le composé le plus stable d'un point de vue thermodynamique. En effet le traitement en milieu alcalin de la myrtine ou de l'épimyrtine conduit à un même mélange en proportion 3:7. Lorsque la synthèse est effectuée non pas avec la pelletierine racémique mais avec son antipode lévogyre, Slosse et Hootelé constatent la formation de la (+)-myrtine dont la valeur du pouvoir rotatoire $\{[\alpha]_D^{22} = +5,1 (c = 7,0, \text{CHCl}_3)\}$ est différent de celui de l'échantillon obtenu à partir des extraits alcooliques de la plante fraîche $\{[\alpha]_D^{22} = +2,9 (c = 3,0, \text{CHCl}_3)\}$. Les auteurs ont alors conclu qu'une racémisation partielle se produisait pendant le processus d'extraction.

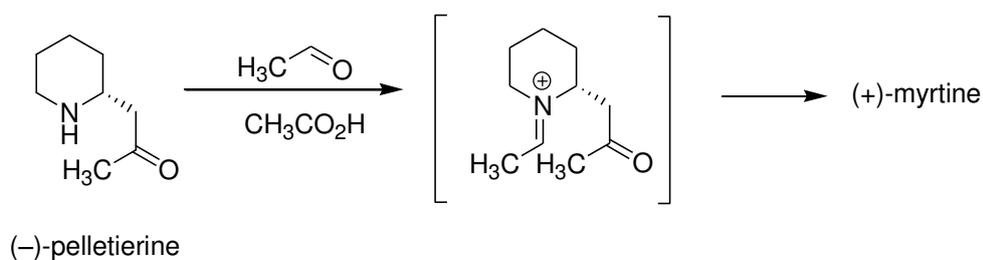
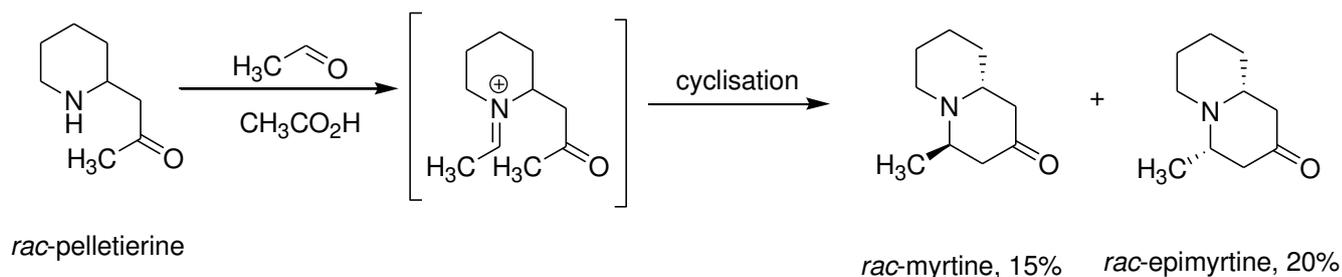


Schéma 2-3. Synthèse de la (+)-myrtine par addition de Mickaël

Un an plus tard, Slosse et Hootelé ont proposé une synthèse diastéréospécifique de la myrtine racémique par addition conjuguée de MeMgI sur l'énaminone **89** formée à partir de la *N*-formylpelletierine (Schéma 2-4). En effet, l'approche axiale du groupement méthyle sur la double liaison éthylénique permet de placer les deux substituants en position *trans*.⁹¹

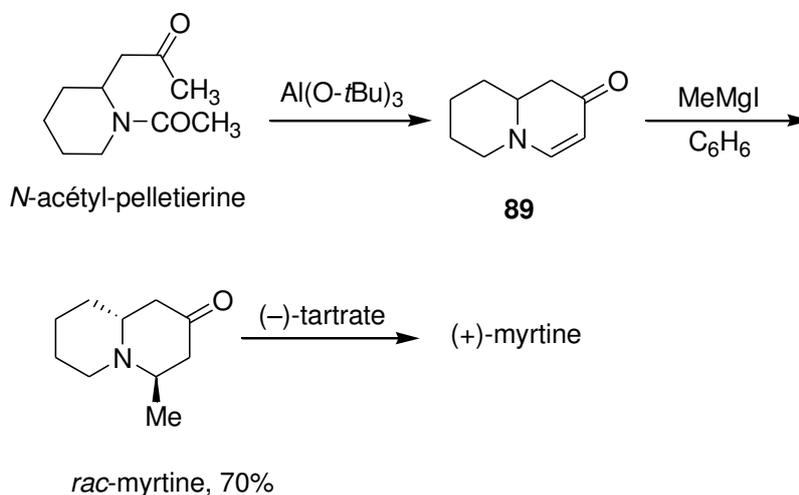


Schéma 2-4. Synthèse de la rac-myrtine par addition de Michael

La résolution du mélange racémique de myrtine est ensuite effectuée par action de l'acide (-)-tartrique dans l'acétone pour conduire après traitement basique à la (+)-myrtine $\{[\alpha]_D^{20} = +11,3 \text{ c} = 2,7, \text{CHCl}_3\}$. La valeur du pouvoir rotatoire spécifique de la (+)-myrtine ainsi obtenue vient à l'appui

⁹¹ Slosse, P.; Hootelé, C.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 47, 4587.

des constatations précédentes où il était fait mention d'une racémisation partielle lors des processus d'extraction.

2.1.3.2 Synthèse de Comins

La première synthèse stéréosélective de la (+)-myrtine a été proposée par Comins (Schéma 2-5).⁹² Le contrôle de la configuration absolue du futur carbone C-9a est effectuée par l'addition d'un réactif de Grignard sur le sel de pyridinium chiral **90** formé *in situ* par condensation d'une pyridine avec du chloroformate de (-)-8-phenylmenthol. Cette condensation est effectuée dans un mélange de THF et de toluène à -78 °C et conduit à l'énaminone **91** avec un rendement de 77% et un rapport diastéréoisomérique de 93:7. Par action successive de méthylate de potassium dans le DMSO et d'acide oxalique sur le diastéréoisomère majoritaire, Comins obtient la quinolizidinone **92** avec un rendement de 90%. On remarquera que le (-)-8-phenylmenthol est récupéré à l'issue de cette suite réactionnelle et que la construction du cycle indolizidine est simplement effectuée par substitution de l'atome de chlore terminal conduisant à la (+)-myrtine qui est synthétisée avec un rendement de 55% suite à l'addition conjuguée de chlorure de méthyl magnésium sur **92**.

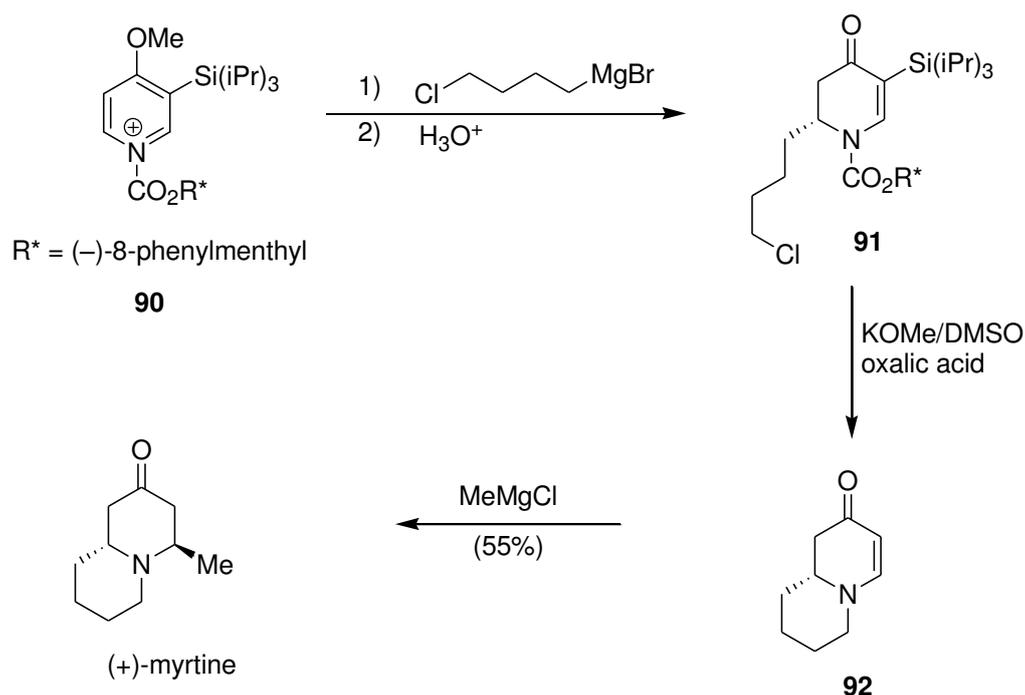


Schéma 2-5. Synthèse de la (+)-myrtine par Comins

2.1.3.3 Synthèse de Gelas-Mialhe

La stratégie de synthèse développée par Gelas-Mialhe et Gramain est basée sur la cyclisation diastéréosélective d'ion acyl-iminium et d'un carbone π -nucléophile porté par un allylsilane (Schéma

⁹² Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5807.

2-6).⁹³ Pour cela, le (*S*)-2-(2-hydroxypropyl)-allylsilane **93** a été préparé en une étape par addition de chlorure de trimethylsilylmethylmagnésium sur le (*S*)-3-hydrobutanoate en présence de CeCl_3 .⁹⁴ La condensation de cet alcool sur le glutarimide selon les conditions décrites par Mitsunobu conduit à l'imide correspondante **94** sous la forme d'un seul énantiomère de configuration absolue *R*.⁹⁵ La réduction ménagée de l'un des deux groupements carbonyles est effectuée à l'aide de NaBH_4 pour conduire à l'hydroxylactame **95** précurseur de l'ion acyliminium **A** qui se cyclise en milieu acide en quinolizidine **96** que l'on isole sous la forme de deux diastéréoisomères selon un rapport 7:3. L'action successive de LiAlH_4 et d'un mélange de periodate de sodium et de tétr oxyde d'osmium sur ce mélange permet tout d'abord la réduction de la fonction carbonyle en méthylène et l'installation de la fonction carbonyle de la (+)-myrtine et de la (-)-myrtine avec un rendement global de 36%. Ces deux alcaloïdes sont ensuite séparés par chromatographie sur gel de silice pour conduire à la (+)-myrtine avec un rendement global de 15% sur 4 étapes. Notons que ce calcul ne prend pas en compte la synthèse du (*S*)-3-hydrobutanoate.

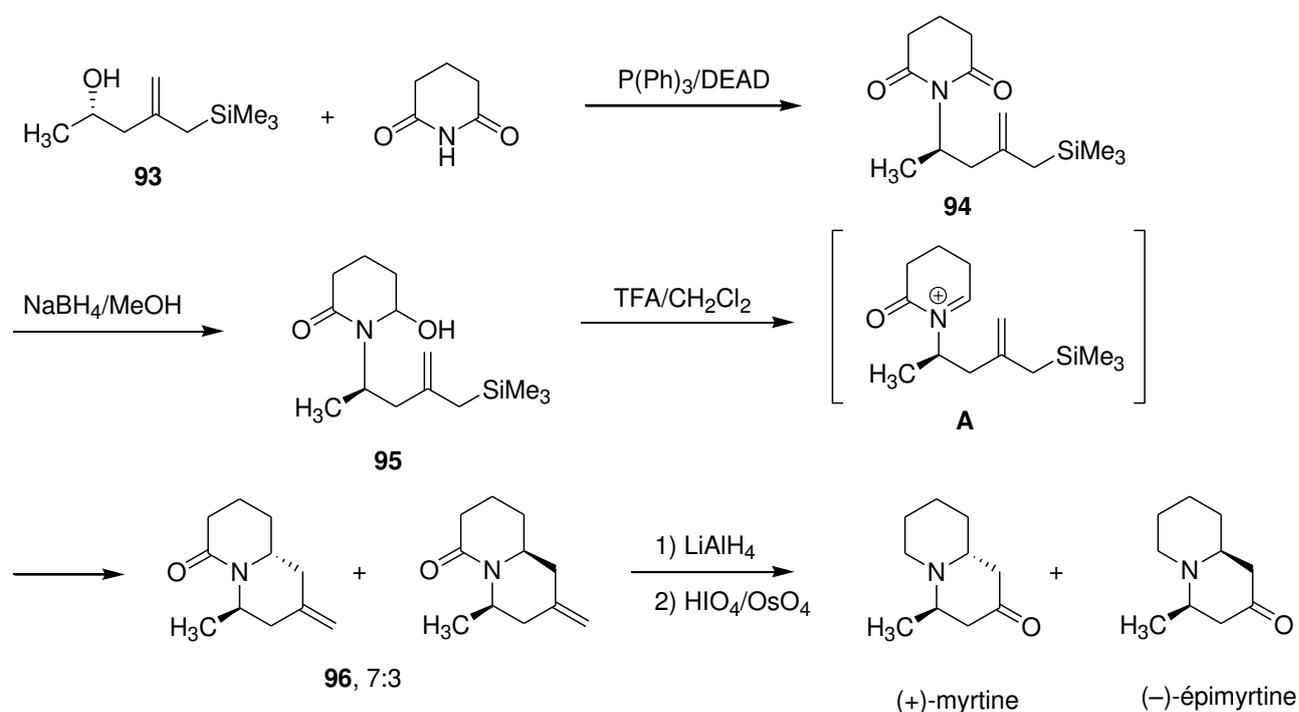


Schéma 2-6. Synthèse de la (+)-myrtine par Gelas-Mialhe et Gramain

⁹³ Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Perrin, B.; Remuson, R. *Tetrahedron Asymmetry*, **9**, **1998**, 1823.

⁹⁴ Bardot, V.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Remuson, R. *Tetrahedron Asymmetry*, **8**, **1997**, 1111.

⁹⁵ La détermination du rapport des deux énantiomères a été effectuée par RMN ^1H en présence de sel d'euporium $\text{Eu}(\text{tfc})_3 = \text{Tris-}(3\text{-}((\text{trifluorométhyl})\text{hydroxyméthylène})\text{-}(+)\text{-camphorato})\text{europium(III)}$.

2.1.3.4 Synthèse de O'Brien

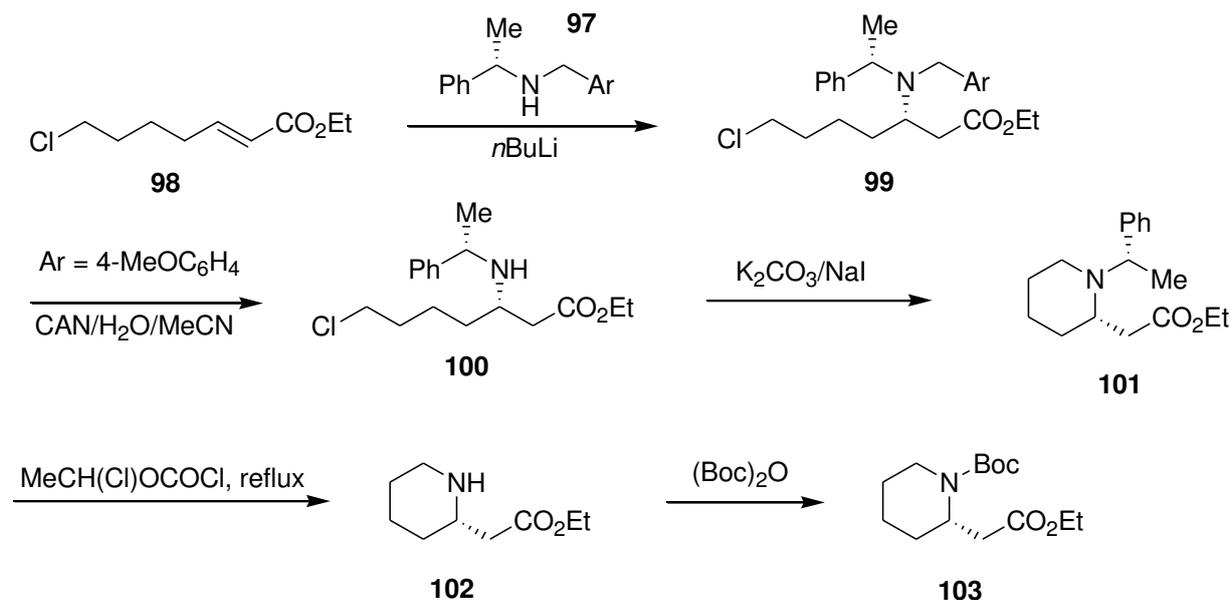


Schéma 2-7. Synthèse de O'Brien

L'approche proposée par O'Brien est basée sur l'addition stéréosélective selon la méthode de Davies (rdt > 95%) de l'amidure chiral **97** (préparé par amination réductrice entre l' α -PEA et l'aldehyde correspondant) sur l'ester α,β -éthylénique **98** (Schéma 2-7).^{96,97} Une déprotection orthogonale sur l'amine **99** est réalisée par action de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) pour conduire au composé **100** qui se cyclise en pipéridine **101** en présence d'iodure de sodium. Le retrait de l'auxiliaire chiral est assuré dans des conditions non réductrices par un chauffage prolongé dans l' α -chloroethyl chloroformate⁹⁸ pour conduire au β -aminoacide cyclique **102** qui est ensuite protégé sous la forme de son carbamate **103** qui est un intermédiaire avancé vers la synthèse de la myrtine.

2.1.3.5 Synthèse de Davis

L'utilisation de *N*-sulfinylamines permet généralement la synthèse de composés azotés possédant une pureté énantiomérique élevée. Ainsi, Davies a effectué la synthèse du précurseur **105** de la (-)-myrtine par condensation du β -aminocétoester **104** avec l'anion du diéthylmethylphosphonate avec un rendement de 85% (Schéma 2-8). La *N*-sulfinyl δ -amino β -ketophosphonate enamino **106** est ensuite préparée par condensation de **105** avec un excès de l'acétal du diméthylformamide.⁹⁹

⁹⁶ Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 183; Davies, S. G.; Walters, I. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1129.

⁹⁷ O'Brien, P.; Porter, D. W.; Smith, N. M. *Synlett*, **2000**, 9, 1336.

⁹⁸ Olofson, R. A.; Martz, J. T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2081.

⁹⁹ Davis, F. A.; Xu, H.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2046.

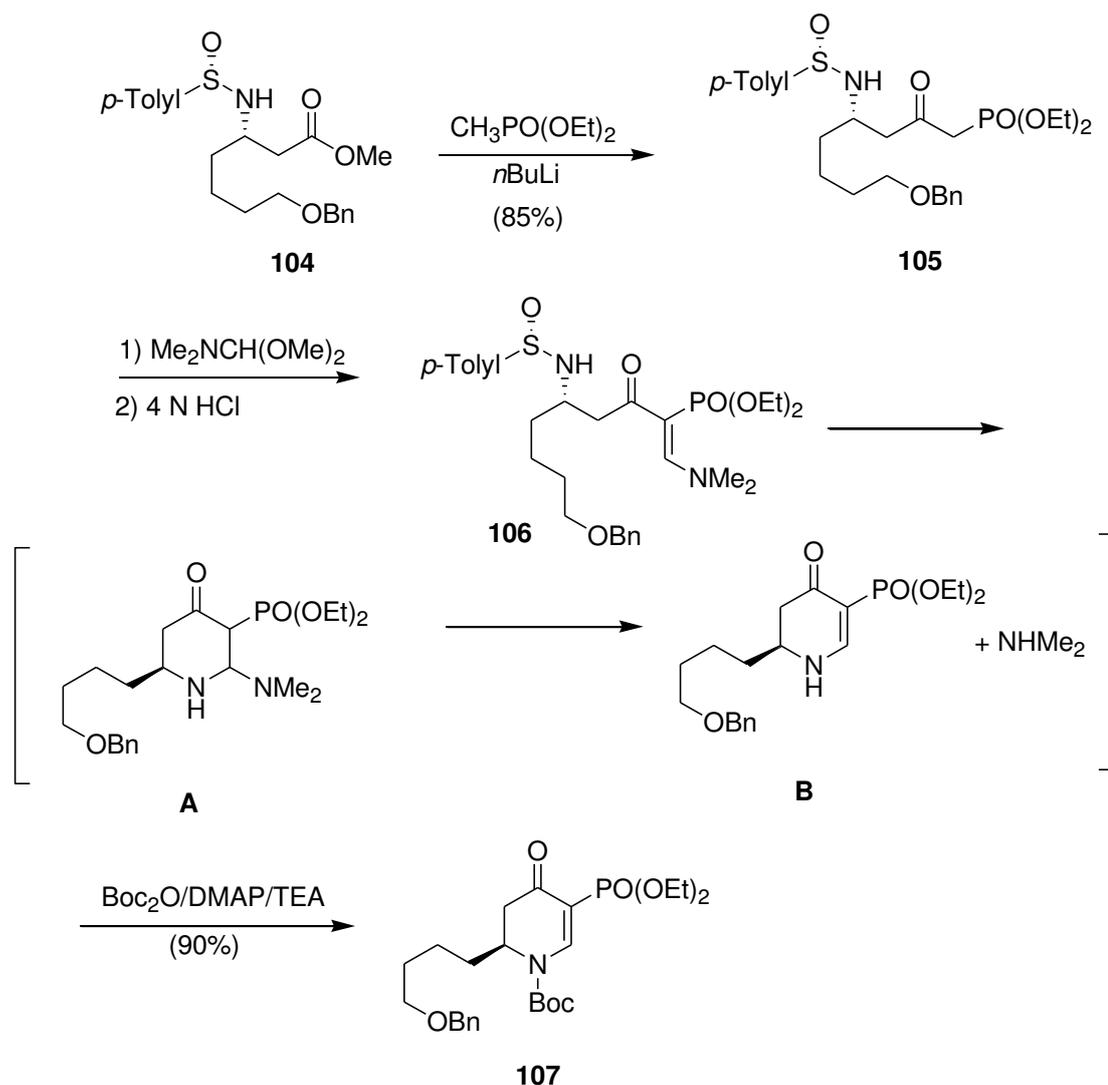


Schéma 2-8. Synthèse de Davis.

L'étape de cyclisation est effectuée au cours d'un traitement acide au cours duquel se produit une condensation de type Michael suivie d'une élimination de diméthylamine (intermédiaires **A**, **B**). La protection de l'atome d'azote est effectuée directement sur le mélange réactionnel pour conduire à la *N*-Boc pipéridone **107**

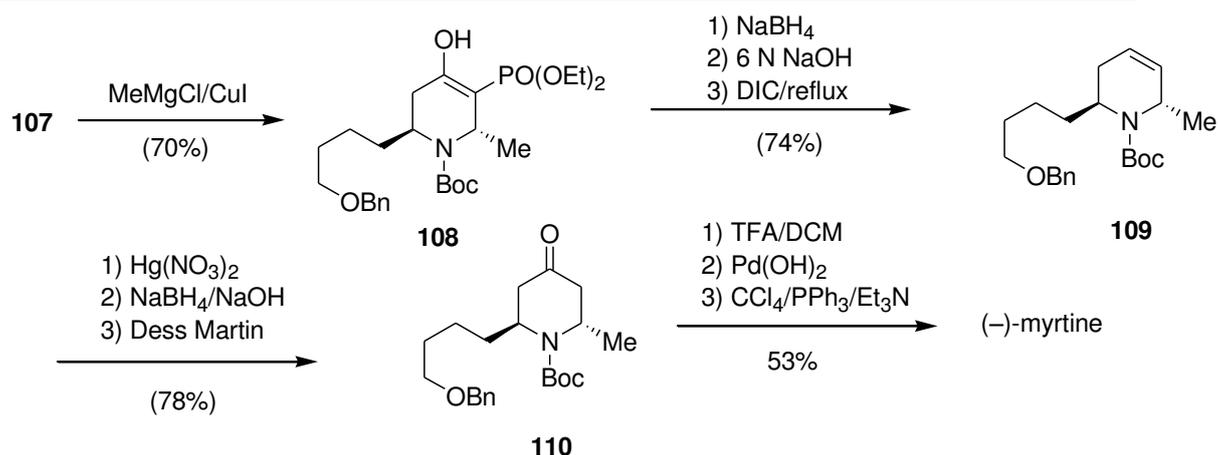


Schéma 2-9. Synthèse de Davis

Le contrôle de la configuration relative de la Myrtine est assuré par l'addition conjugué d'un méthyl cuprate et la réaction fournit un mélange de *trans*- et de *cis*-pipéridone **108** selon un rapport 4:1 dont la fonction carbonyle est réduite par un excès de NaBH_4 . Le mélange réactionnel subit une hydrolyse basique en acide phosphorique correspondant qui, par chauffage au reflux du chloroforme en présence de la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DCI) conduit à la tétrahydropyridine **109**.¹⁰⁰ L'incorporation de l'atome d'oxygène en position 4 est effectuée par réaction d'oxymercuration qui est réalisée par action successive de nitrate mercurique et de NaBH_4 . L'alcool obtenu est finalement oxydé par le réactif de Dess-Martin pour conduire à la piperidone **110**. La construction du cycle de la quinolizidine est réalisée lors de la conversion de l'alcool terminal en dérivé halogéné par réaction de Appel ($\text{CCl}_4/\text{PPh}_3/\text{Et}_3\text{N}$) pour conduire à la (-)-myrtine selon un rendement global de 17% en 14 étapes.

2.1.3.6 Synthèse de Feringa

La première synthèse de la (+)-myrtine par voie catalytique a été effectuée par Feringa en 2008 (Schéma 2-10). Le contrôle de la configuration absolue du carbone C-4 est effectué par addition stéréosélective de triméthylaluminium (Me_3Al) sur la *N*-Boc-2,3-dehydro-4-piperidone **111** à basse température dans un mélange de toluène et d'éther diéthylique en présence d'une quantité catalytique (5% mol) du ligand **112** à structure phosphoramidite dérivé du Binol. De manière surprenante, la présence d'éther diéthylique contribue fortement à améliorer le rendement et le rapport énantiomérique. L'introduction de la chaîne à quatre atomes de carbones est effectuée par réaction de Beak modifiée selon Dieter entre la pipéridone protégée **114** et le 1-iodo-4-chlorobutane pour conduire à la pipéridone di-substituée **115**. La formation de la nouvelle liaison carbone

¹⁰⁰ Pour la conversion des β -hydroxyphosphonates en alcènes, voir : Reichwein, J. F.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1821.

carbone dispose ainsi les deux groupements alkyles en position *trans*. Au cours de la dernière étape, un chauffage dans l'acétone en présence d'HCl assure la libération de la fonction carbonyle et de l'atome d'azote, puis un traitement basique permet l'obtention de la myrtine avec un rendement de 50%.

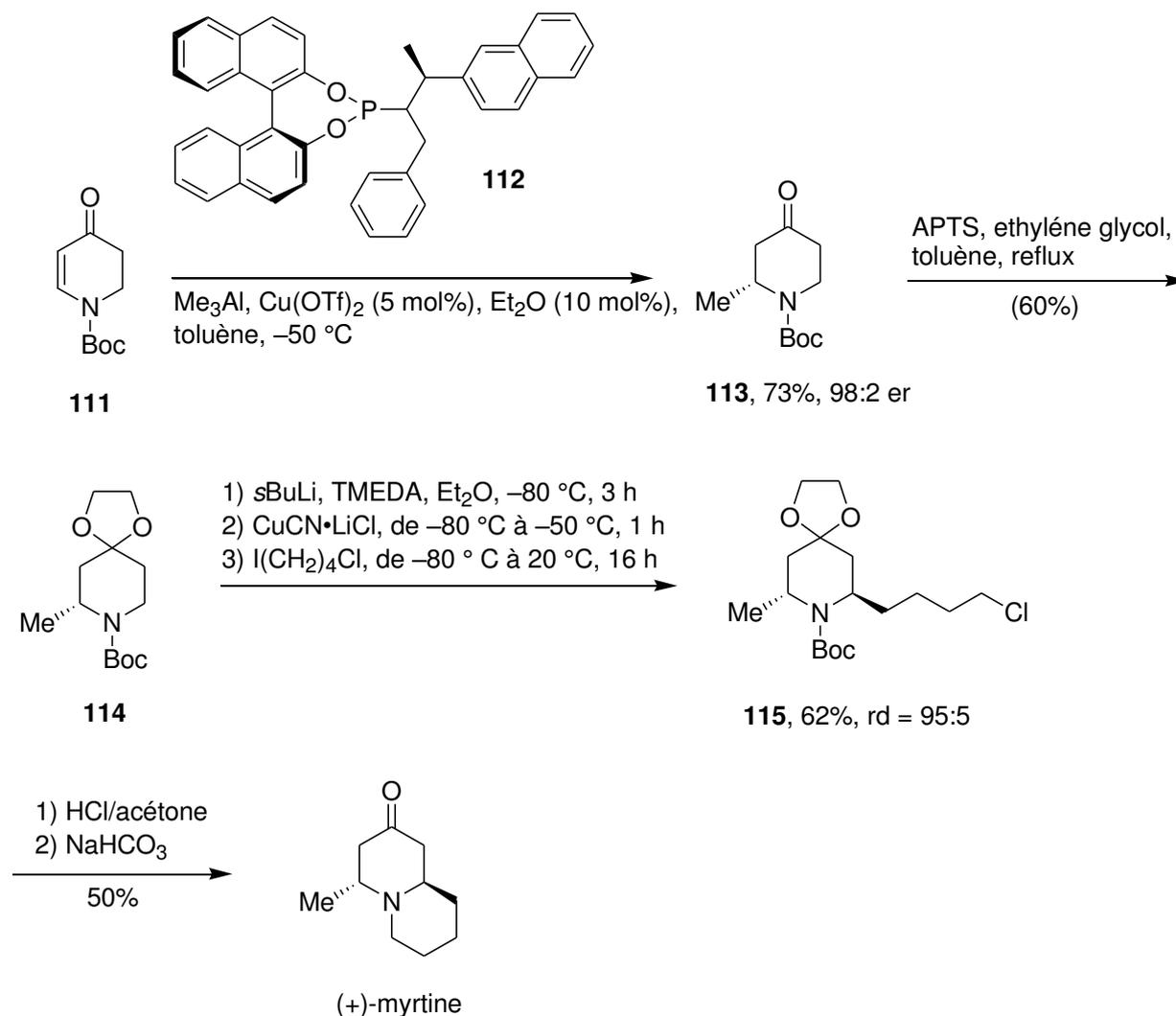


Schéma 2-10. Synthèse de Feringa

2.1.3.7 Synthèses par réaction d'aza-Michael asymétrique

2.1.3.7.1 Synthèse de Fustero et de del Pozo

Fustero et del Pozo ont récemment mis au point une réaction d'aza-Michael asymétrique catalysée par des dérivés de la proline (Schéma 2-11).¹⁰¹ Ainsi le *N*-Boc 2-[(*R*)-pipéridinyl-2-yl]-acétaldéhyde **117** a été préparé avec un rendement de 63% sous la forme d'un seul énantiomère à partir de l'aldéhyde α,β -éthylénique **116**. Le composé **117** est ensuite condensé avec le bromure

¹⁰¹ Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Guerola, M.; del Pozo, C. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7412.

d'allylmagnésium pour conduire à un mélange d'alcools **118** qui sont ensuite convertis en cétone **119** qui est isomérisée en son homologue conjugué **120** par action de la triéthylamine dans le méthanol. L'étape de cyclisation de type Michael est réalisée après déprotection de l'atome d'azote et conduit à la (+)-myrtine avec un rendement de 87% et un contrôle total de la stéréosélectivité.

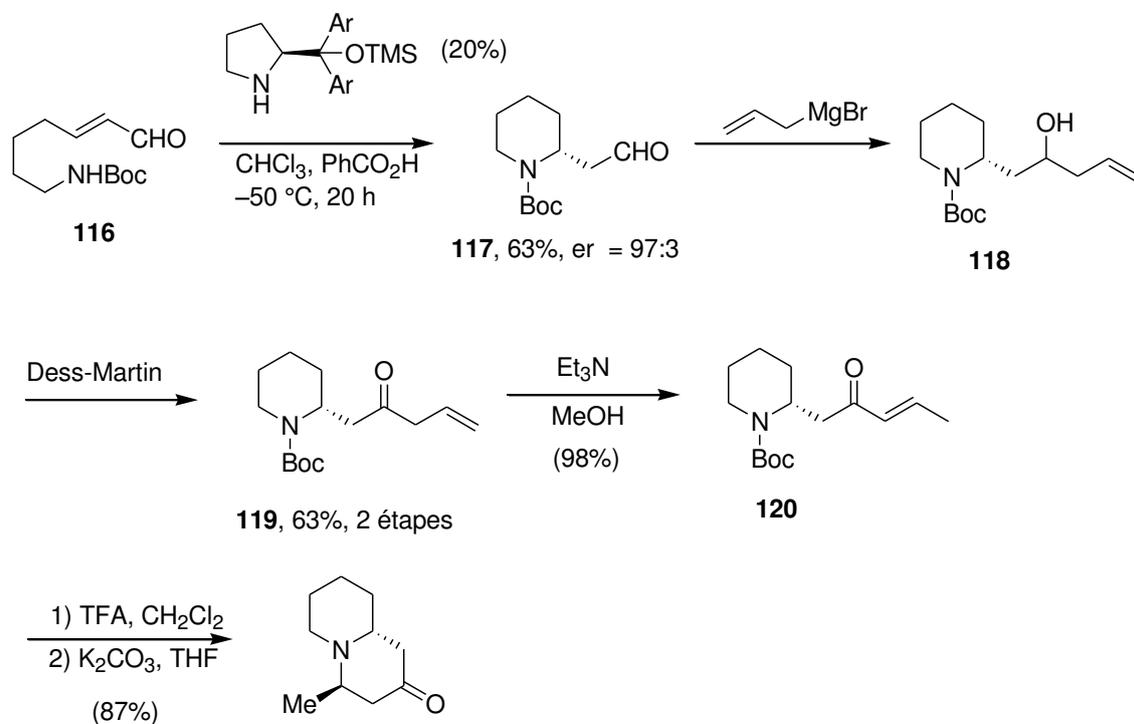


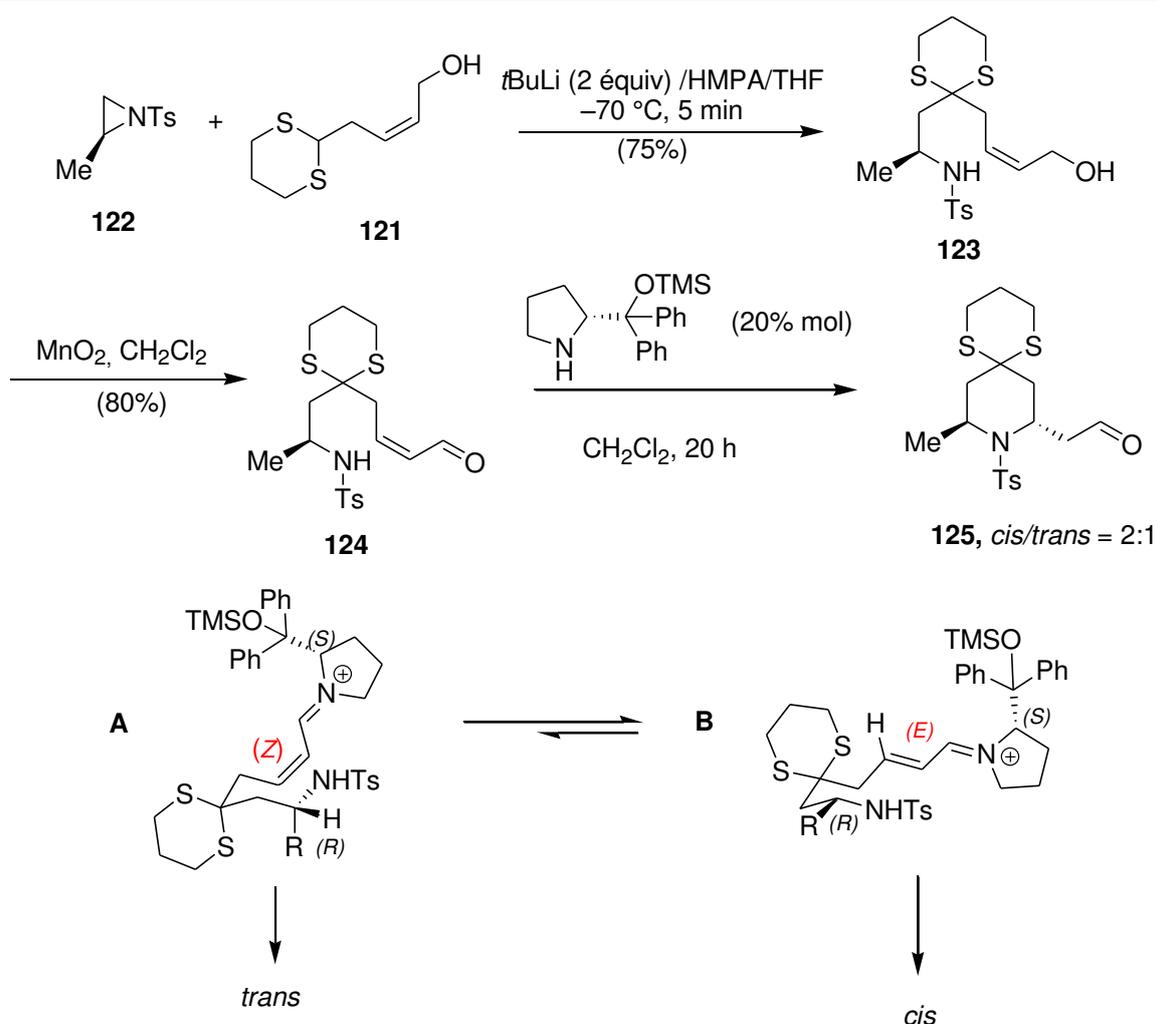
Schéma 2-11. Synthèse de Fustero et de del Pozo

2.1.3.7.2 Synthèse de Hong

La condensation de l'alcool allylique **121** de configuration *Z* sur l'aziridine homochirale **122** en présence de *t*BuLi, conduit au précurseur azoté **124** susceptible d'être engagé dans une réaction d'aza-Michael asymétrique après oxydation de la fonction alcool terminale de **123** en aldéhyde correspondant (Schéma 2-12).¹⁰² Cette réaction n'est possible qu'en présence d'un iminium conjugué formé par condensation soit avec la pyrrolidine ou soit avec un dérivé de la proline. Dans le premier cas, on observe la formation majoritaire de la pipéridine 2,6-disubstituée **125** de configuration *cis* (*cis/trans* = 4:1), alors que dans le second cas ce même rapport est de 2:1. La formation de l'énal **A** de configuration *Z* permet d'expliquer la formation des adduits *trans*. On notera également l'importance de la présence de l'effet *gem*-disubstitué apporté par le groupement 1,3-dithiane.¹⁰³ En effet, les différents essais effectués sur des précurseurs qui en étaient dépourvus ont tous été infructueux ont conduit à des produits de décomposition.

¹⁰² Ying, Y.; Kim, H.; Hong, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 796.

¹⁰³ Jung, M. E.; Piizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.



Sch\u00e9ma 2-12. Synth\u00e8se de Hong

La synth\u00e8se de la myrtiline se poursuit par la construction du noyau quinolizidine (Sch\u00e9ma 2-13). Une ol\u00e9fination de Still-Gennari qui est r\u00e9alis\u00e9e sur le m\u00e9lange des deux ald\u00e9hyles conduit \u00e0 l'ester α,β -\u00e9thyl\u00e9nique **126** apr\u00e8s s\u00e9paration de l'isom\u00e8re *cis* par chromatographie.¹⁰⁴ L'action d'un m\u00e9tal dissous tel que le magn\u00e9sium dans le m\u00e9thanol permet la r\u00e9duction de la double liaison \u00e9thyl\u00e9nique et la d\u00e9protection de l'atome d'azote. La r\u00e9duction en alcool terminal de la pip\u00e9ridone **127** est facilement r\u00e9alis\u00e9e par action de LiAlH_4 . La r\u00e9action de *N*-alkylation intramol\u00e9culaire fait suite \u00e0 la r\u00e9action de m\u00e9sylation de l'alcool interm\u00e9diaire ce qui permet la construction du cycle de la quinolizidine **128**. Enfin, la d\u00e9protection de la fonction c\u00e9tone est effectu\u00e9e par voie oxydante par action de bis(trifluoroac\u00e9toxy)iodobenz\u00e8ne (PIFA) pour conduire \u00e0 la (+)-myrtiline avec un rendement global de 39% sur les quatre derni\u00e8res \u00e9tapes.¹⁰⁵

¹⁰⁴ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

¹⁰⁵ Pour la d\u00e9protection de 1,3-dithiane par voie oxydante, voir : a) Stork, G.; Zao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287; b) Flemming, F. F.; Funk, L.; Altundas, R.; Tu, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6502.

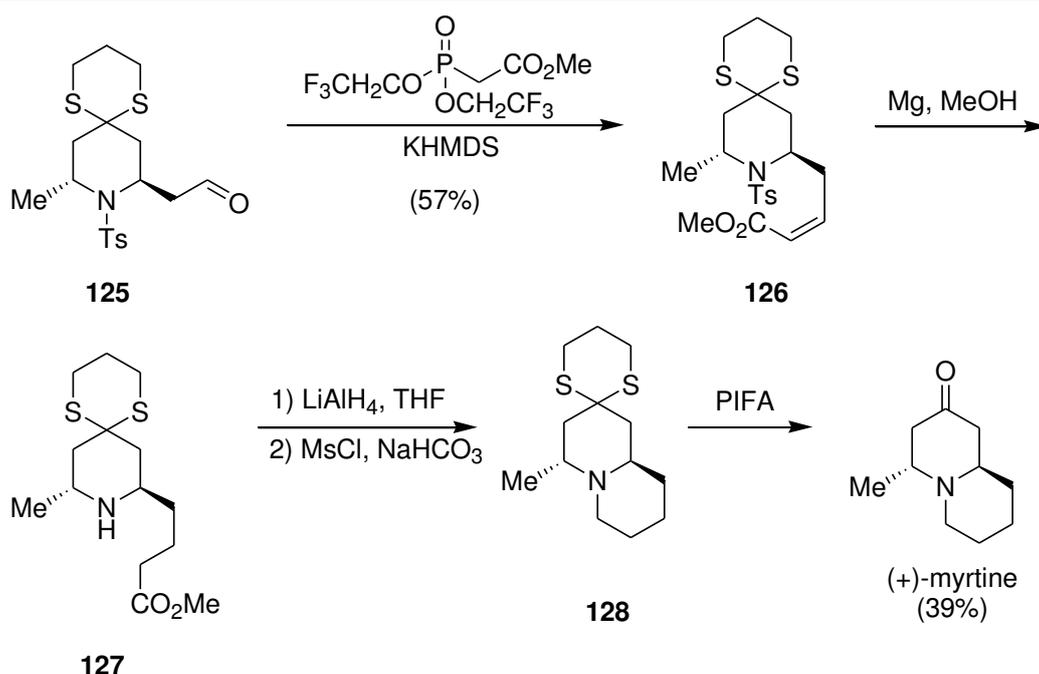


Schéma 2-13. Synthèse de la (+)-myrtine par Hong

2.1.4 Synthèse de la (+)-myrtine et de son énantiomère

2.1.4.1 Rétrosynthèse

La myrtine est une indolizidine dont les deux substituants peuvent être placés en position *trans* par métallation et alkylation de Beak entre une pipéridone métallée en position α et un halogénure d'alkyle porteur d'un groupement chargé d'effectuer l'étape de cyclisation (GC) (Schéma 2-14). Le contrôle de la configuration absolue du futur carbone C-4 sera assuré par une séquence d'alkylation-réduction d'un α -aminonitrile préparé par cyanation anodique d'une 4-pipéridone protégée porteuse d'un auxiliaire chiral à l'azote.

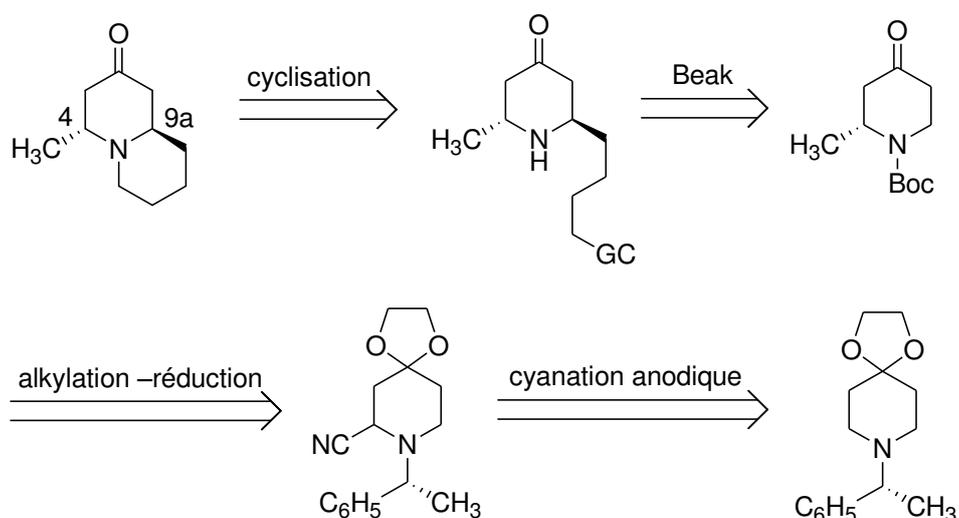


Schéma 2-14. Analyse rétrosynthétique de la (+)-myrtine

Le contrôle de la configuration absolue du carbone C-7 (Schéma 2-15) doit être effectué par réduction diastéréosélective d'un ion iminium formé lors de l'étape de décyanation réductrice et en raison de son coût modéré, nous avons de nouveau utilisé les deux antipodes optiques de l' α -PEA (α -phényléthylamine) comme source d'azote.



Schéma 2-15. Contrôle de la configuration absolue d'un carbone prochiral par interaction allyliques $A^{1,3}$

2.1.4.2 Synthèse de la pipéridone (+)-131

2.1.4.2.1 Par double addition de Michaël et cyclisation de Dieckman

La pipéridone (–)-**131** a tout d'abord été synthétisée en suivant le mode opératoire décrit par Inazu et Miyahara.¹⁰⁶

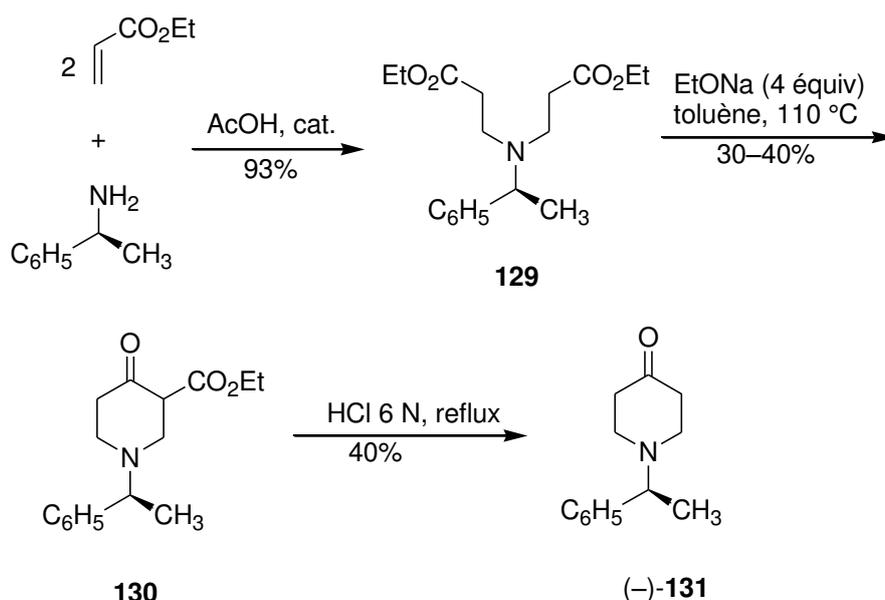


Schéma 2-16. Synthèse de la pipéridone (–)-131 selon le protocole de Inazu

Ainsi, le chauffage de la (–)- α -PEA au reflux de l'acrylate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique conduit après traitement au diester **129** avec un rendement de 93%. La cyclisation de Dieckman est réalisée par chauffage au reflux du toluène en présence de 4 équivalents d'éthylate de sodium. Le β -céto-ester **130** est isolé avec des rendements non reproductibles compris entre 30% et 40%. Ce composé est décarboxylé en milieu acide (HCl 6 N) et conduit à la pipéridone (–)

¹⁰⁶ a) Miyahara, Y.; Goto, K.; Inazu, T. *Synthesis*, **2001**, 3, 364; b) Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Singh, R.; Gillet, B.; M. Césarío, Fourrey, J. L.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4423.

)-**131** avec un rendement de 40%. Les différents essais ne nous ont pas permis d'atteindre les rendements (80% sur 3 étapes) rapportés par Inazu et ses collaborateurs et pour cette raison, nous avons décidé d'étudier une approche alternative pour la synthèse de notre substrat de départ.

2.1.4.2.2 Synthèse de la pipéridone (+)-**131** selon Mistryukov.

Les 4-pipéridones substituées à l'azote par un groupement encombrant peuvent être préparées par réaction de transamination entre le sel de pipéridinium **132** et une amine primaire.¹⁰⁷

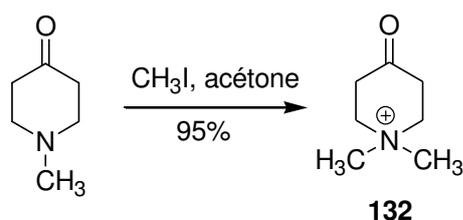


Schéma 2-17. Synthèse du sel de pipéridinium **132**

Cette synthèse prend appui sur la réaction de rétro-Michael (Schéma 2-18) qui permet de libérer progressivement de la diméthylamine et de condenser une amine de masse moléculaire plus importante telle que l' α -PEA.

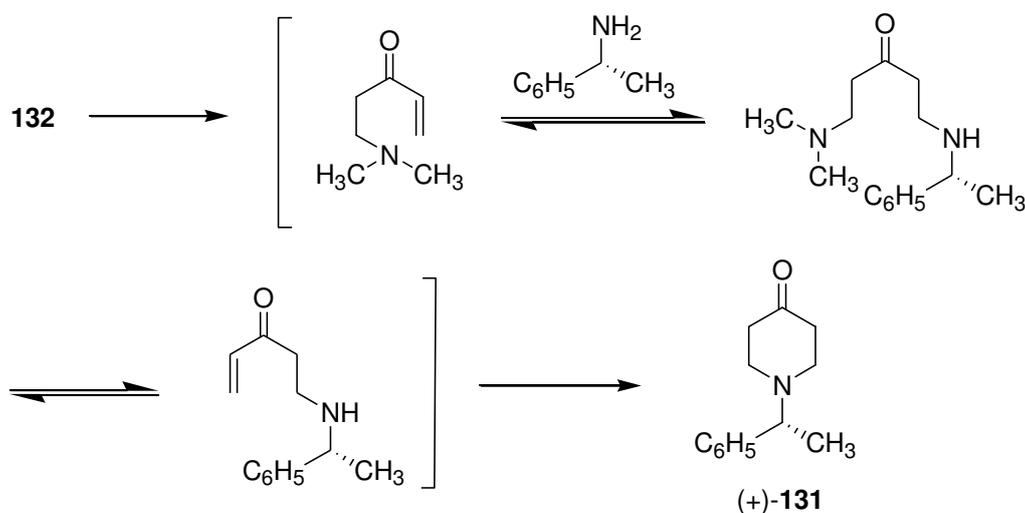
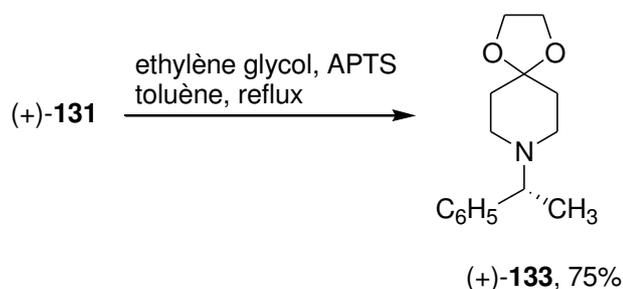


Schéma 2-18. Synthèse de la pipéridone (+)-**133** par réaction de Mistryukov

Ainsi, le chauffage au reflux de l'iodure de pipéridinium **132** {préparé par méthylation (iodométhane/acétone) de la *N*-méthylpipéridone} et de la (*R*)- α -PEA dans un mélange eau-éthanol, conduit à la pipéridone (+)-**131** avec un rendement de 76% après purification sur colonne de gel de silice. Contrairement à la voie explorée précédemment, la méthode de Mistryukov est réalisable à

¹⁰⁷ Mistryukov, E. A.; Aronova, N. I.; Kucherov, V. F. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1961**, 932; Kuehne, M. E.; Muth, R. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2701. Pawłowska, J. Krawczyk, K. K.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 83. Amato, J. S.; Chung, J. Y. L.; Cvetovich, R. J.; Gong, X.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1930.

l'échelle de plusieurs grammes sans que nous puissions observer une quelconque chute de rendement. Pour des raisons évidentes, la fonction carbonylée en C-4 est ensuite été protégée sous la forme d'un acétal cyclique par chauffage de la pipéridone (+)-**131** au reflux du toluène en présence de 3 équivalents d'éthylène glycol et d'une quantité catalytique d'APTS. La réaction est lente et doit être poursuivie pendant au moins 72 heures pour que la protection soit complète. Le composé attendu (+)-**133** est isolé avec un rendement de 75%.

Schéma 2-19. Protection de la 4-pipéridone (+)-**133**

2.1.4.3 Synthèse de l' α -aminonitrile **136**

2.1.4.4 Cyanation anodique, rappels bibliographiques.

L'introduction par voie oxydante d'un groupement nitrile sur divers systèmes hétérocycliques a été rapportée pour la première fois par Andreades en 1969.¹⁰⁸ Les électrolyses ont été réalisées à potentiel contrôlé dans l'acétonitrile en présence de cyanure de tétrabutylammonium (Et_4NCN) qui joue à la fois le rôle de source de cyanure et d'électrolyte support (Schéma 2-20). A titre d'exemple, l'oxydation de la *N,N*-diméthylaniline s'accompagne de la formation de l' α -aminonitrile **134** selon un processus ECE dans lequel le radical cation **A** centré sur l'atome d'azote joue un rôle prépondérant. Les produits obtenus résultent soit de la substitution formelle d'un atome d'hydrogène porté par la chaîne latérale ou bien proviennent de réarrangements du cycle aromatique comme dans le cas du 1,4-diméthoxybenzène. La formation du composé **135** résulte en effet de la perte d'une molécule de formol au stade de formation de l'oxonium **B** formé par oxydation biélectronique.

¹⁰⁸ Andreades, S.; Zahnow, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4181.

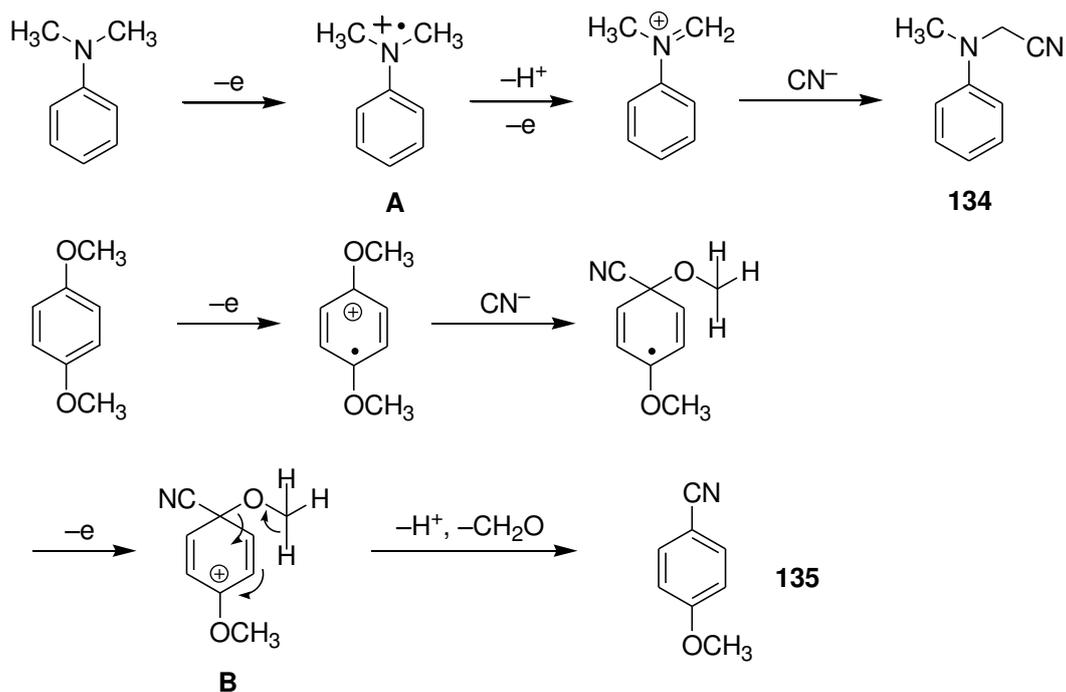


Schéma 2-20. Cyanation anodique selon Andreades

Dans la continuité de ces travaux, Chiba publie en 1977 la cyanation anodique de diverses amines tertiaires (Schéma 2-21).¹⁰⁹ Dans le cas d'amines cycliques, on obtient un mélange d' α -amino nitriles régioisomères dans des proportions qui sont fonction de la structure du système hétérocyclique. Ce manque de stéréosélectivité a certainement contribué à la sous utilisation de cette réaction dans les années qui ont suivi les travaux de Chiba.

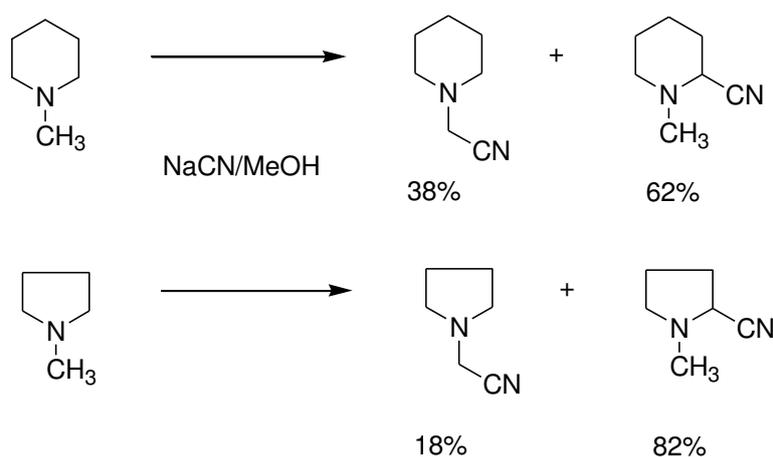


Schéma 2-21. Cyanation anodique d'amines tertiaires selon Chiba

¹⁰⁹ Chiba, T.; Takata, Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2973

2.1.4.5 Cyanation anodique, travaux effectués au laboratoire

C'est dans ce contexte que nous avons décidé d'étudier plus dans le détail cette réaction vers la fin des années 1990.¹¹⁰ L'un des objectifs étant d'utiliser cette méthode pour la synthèse d' α -aminonitriles originaux potentiellement utilisables pour la synthèse de produits naturels. Au cours des différents exemples étudiés, nous avons noté que le potentiel d'oxydation des amines tertiaires était fonction du groupement fixé à l'azote (Tableau 2-2).

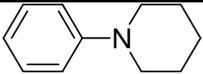
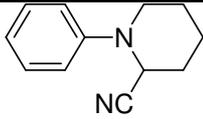
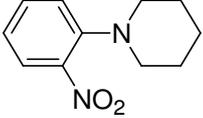
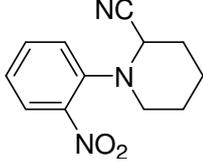
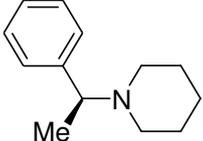
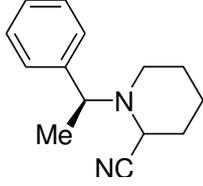
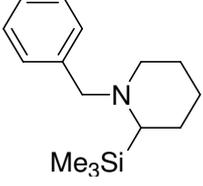
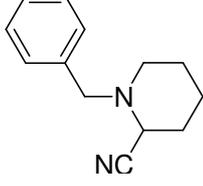
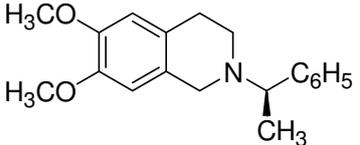
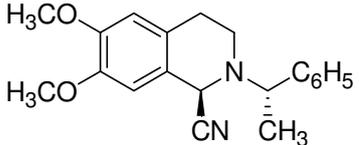
Entrée	substrat	E (V/ECS)	produit
1		+0,90	
2		+1,35	
3		+1,00	
4		+0,75	
5		+1,00	

Tableau 2-2. Potentiels d'oxydation et produits obtenus par cyanation anodique de diverses amines tertiaires.

A titre d'exemple, la cyanation anodique de la *N*-phénylpipéridine (entrée 1) s'effectue à un potentiel de travail de +0,90 V alors que celui de la 2-nitrophénylpipéridine s'effectue à un potentiel plus anodique de +1,35 V en raison de l'effet attracteur du groupement NO₂. Dans le cas où l'atome

¹¹⁰ (a) S. Michel, E. Le Gall, J. P. Hurvois, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, L. Toupet, *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 259. (b) Le Gall, E.; Hurvois, J.-P.; Renaud, T.; Moinet, C.; Tallec, A.; Uriac, P.; Sinbandhit, S.; Toupet, L. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2089. (c) T. Renaud, J. P. Hurvois, P. Uriac, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 987. (d) R. Malassene, L. Toupet, J. P. Hurvois, C. Moinet, *Synlett*, **2002**, 895 (e) E. Le Gall, J. P. Hurvois, S. Sinbandhit, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2645. (f) N. Girard, C. Gautier, R. Malassene, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Synlett*, **2004**, 2005. (g) N. Girard, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2269. (h) N. Girard, J. P. Hurvois, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 4097. (i) F. Louafi, J.-P. Hurvois, A. Chibani, T. Roisnel, *J. Org. Chem.* **2010**, 5721. (j) F. Louafi, J. Moreau, S. Shahane, S. Golhen, T. Roisnel, S. Sinbandhit, J. P. Hurvois *J. Org. Chem.* **2011**, 9720. (k) N. Girard, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 743.

d'azote est porteur d'un groupement benzyle, le potentiel d'oxydation est de 1,0 V environ. De manière plus surprenante, les pipéridines silylée (entrée 4) possèdent un potentiel d'oxydation nettement abaissé en raison de la conjugaison du doublet non liant de l'atome d'azote et la liaison σ antiliante C–Si en position α . On remarquera lors du processus électrochimique la perte exclusive du groupement triméthylsilyle et son remplacement par un groupement nitrile. Dans tous les cas, le bilan de la cyanation anodique revient au remplacement formel d'un atome d'hydrogène en position α de l'atome d'azote par une fonction nitrile. C'est un mécanisme de type ECE qui consomme de manière théorique 2 Faradays par mole de substrat (Schéma 2-22).

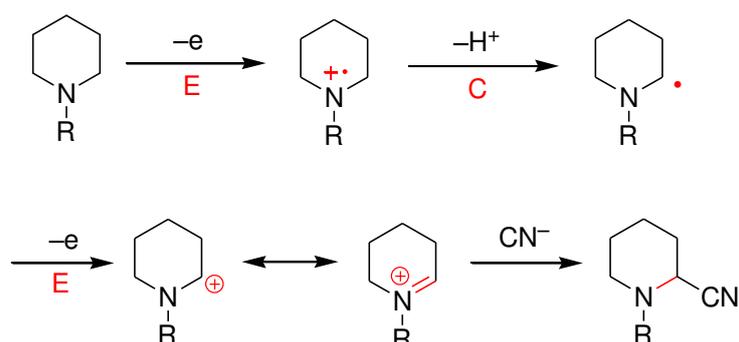


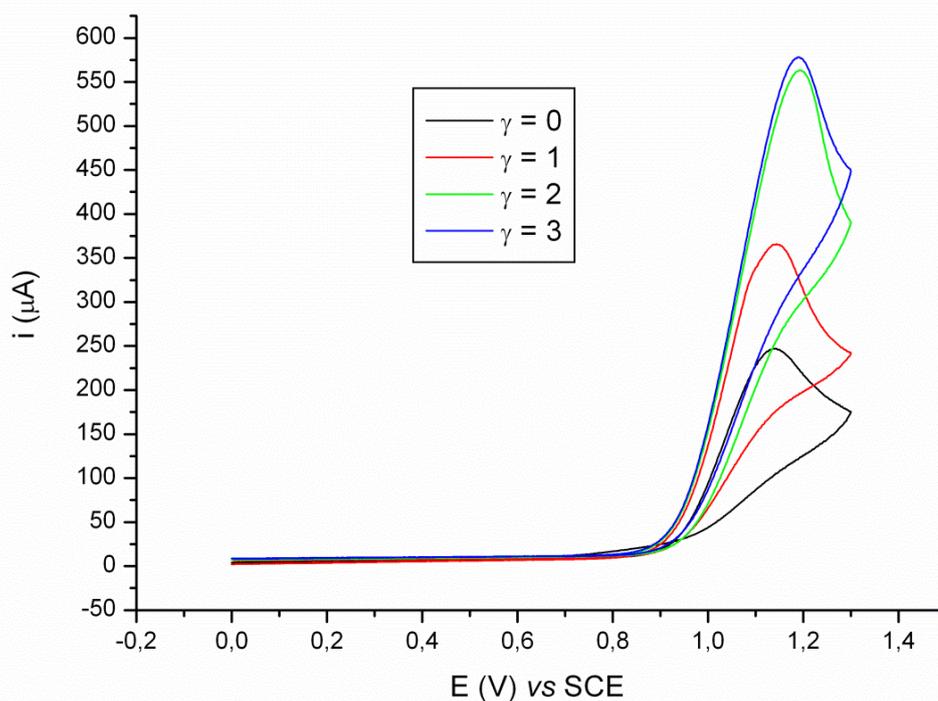
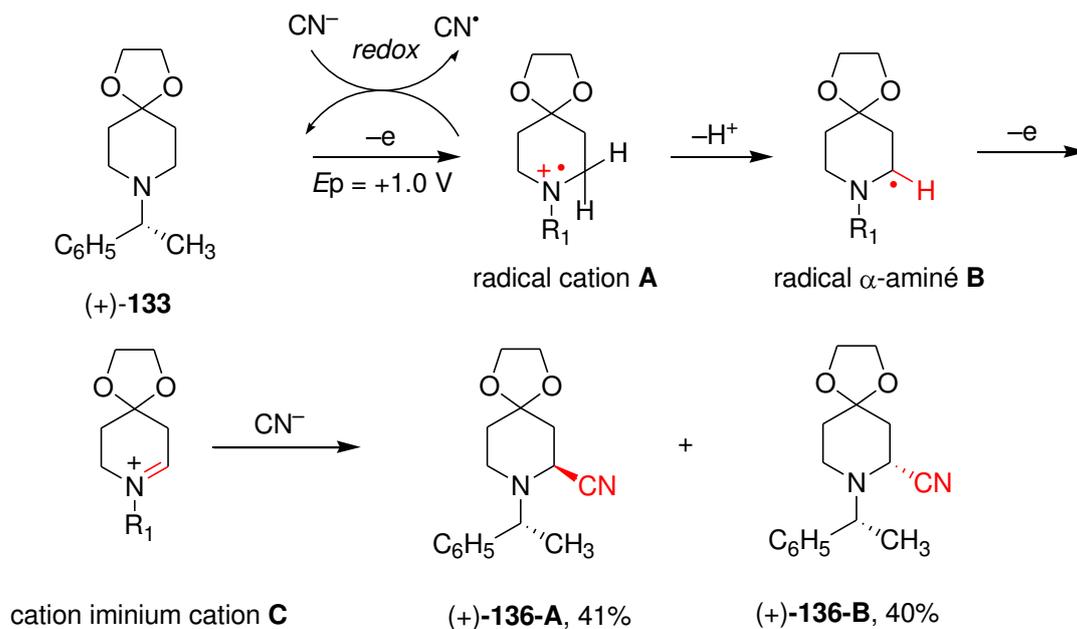
Schéma 2-22. Mécanisme ECE pour la cyanation anodique d'amines tertiaires

2.1.4.5.1 Etude analytique

Avant de procéder à l'électrolyse de la pipéridone (+)-**133**, nous avons effectué une étude analytique afin de déterminer les meilleures conditions opératoires (Schéma 2-23). Cette étude a été réalisée à l'aide d'une électrode de travail en carbone vitreux qui plonge dans une solution méthanolique contenant le composé à étudier à une concentration de 25 mM en présence de perchlorate de lithium comme électrolyte support. Les différents enregistrements sont effectués en l'absence ($\gamma = 0$) et en présence de quantité croissante de cyanure de sodium ($\gamma = 1-3$) à une vitesse de balayage de 50 mV/s. les potentiels d'oxydation sont exprimés en Volts par rapport à une électrode au calomel saturé (ECS).

En l'absence d'ion cyanures, nous observons la présence d'un système irréversible à $E_p = 1,15$ V qui est caractéristique de l'oxydation de la fonction amine tertiaire en iminium correspondant à l'électrode. L'addition de deux équivalent d'ions cyanures ($\gamma = 1, 2$) provoque curieusement l'accroissement progressif du pic d'oxydation. Ce phénomène s'explique par la présence d'une réaction redox en solution entre le radical cation **A** qui joue le rôle d'oxydant et les ions cyanures en solution.¹¹¹

¹¹¹ Par conséquent, les ions cyanures s'oxydent lentement à l'électrode et ne présentent un pic d'oxydation net qu'à partir de +1,2 V ECS.



$\gamma = 1 (i_p/i_p^0)$	$\gamma = 2 (i_p/i_p^0)$	$\gamma = 3 (i_p/i_p^0)$
1.47	2.28	2.34

 Schéma 2-23. Synthèse de l' α -aminonitrile 136 par cyanation anodique

L'ajout d'une quantité supplémentaire d'un équivalent ($\gamma = 3$) de cyanure de sodium ne provoque pas d'accroissement supplémentaire du pic d'oxydation. Dans ces conditions opératoires,

la durée de vie du radical cation est abaissée par déprotonation en position α de l'atome d'azote ce qui a pour effet de produire le radical neutre α -aminé **B** qui s'oxyde en iminium **C** à l'électrode au fur et à mesure de sa formation. En effet, des études théoriques ont montré que ces radicaux présentaient des potentiels d'oxydations compris entre -0.65 et -1.45 V (ENH).¹¹² Ce phénomène de catalyse redox en solution peut conduire à la présence d'excès coulométriques tant que ce phénomène n'est pas compensé par la présence ou bien la formation de base électrogénérée à la cathode.

2.1.4.5.2 Electrolyse préparative

Ainsi, l'électrolyse de 3 g de pipéridone (+)-**133** dissoute dans du méthanol est réalisée à un potentiel de travail de $+1.1$ V dans une cellule d'électrolyse à compartiments non séparés en présence de trois équivalents d'ions cyanures et de LiClO_4 comme électrolyte support. Le déroulement de l'électrolyse peut être suivi soit par coulométrie où l'on note la consommation de 2.9 Faradays par mole de substrat, ou soit par voltampérométrie cyclique où l'on remarque la disparition du système d'oxydation à $E_p = +1.1$ V en fin d'électrolyse. Le léger excès coulométrique constaté est en accord avec les conclusions issues de l'étude analytique.

¹¹² a) Schmittel, M.; Lal, M.; Lal, R.; Röck, M.; Langels, A.; Rappoport, Z.; Basheer, A.; Schlirf, J.; Deiseroth, H.-J.; Flörke, U.; Gescheidt, G.; *Tetrahedron*, **2009**, 10842; b) Fu, Y.; Liu, I.; Wang, Y.-M.; Guo, Q.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7227.

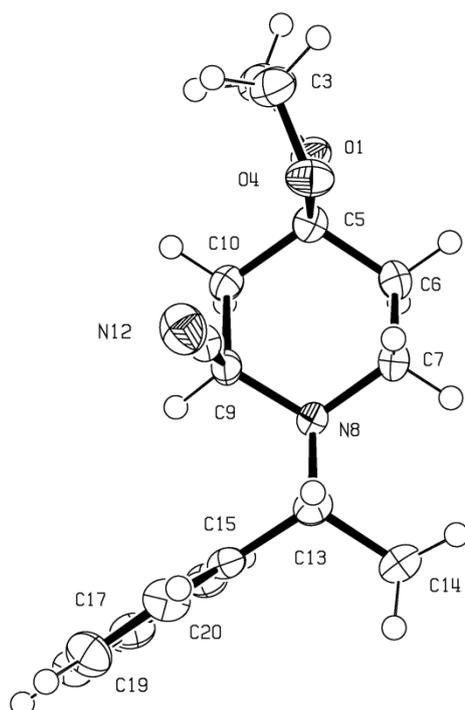
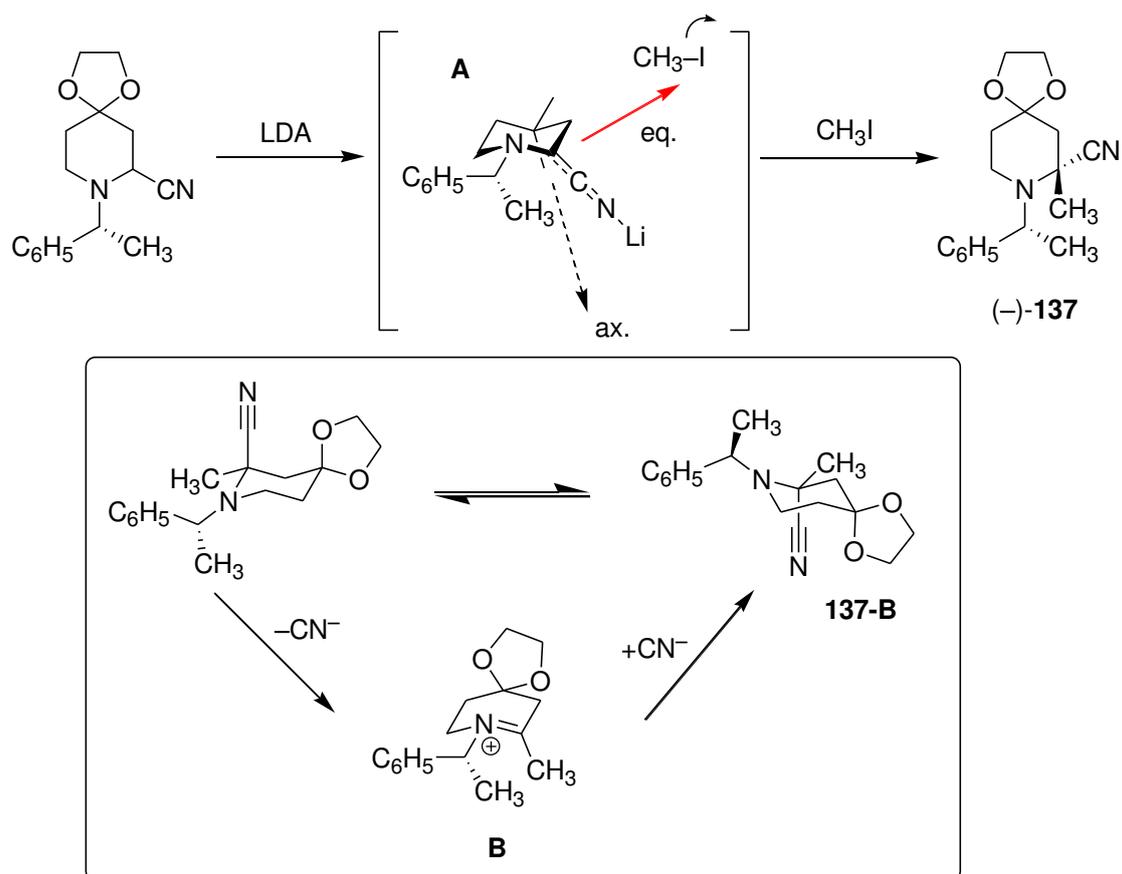


Figure 2-5. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (+)-136-B

Après évaporation d'une partie du solvant, l' α -aminonitriles **136** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomère en proportion 50:50. Chaque composé a été isolé après cristallisation fractionnée dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. L'analyse par diffraction des rayons X du composé (+)-**136-B** qui a été obtenu sous la forme de monocristaux, a montré que le carbone C-7 était de configuration absolue *R*.

2.1.4.6 Synthèse de l' α -aminonitrile (-)-137

L'introduction du groupement méthyle en C-7 a été effectuée par alkylation de l' α -aminonitrile **136** dans des conditions semblables à celles utilisées dans le chapitre 1 pour la synthèse de la (+)-coniine et de la (+)-solénopsine A. Au cours de cette étude, nous avons remarqué qu'il n'était pas possible d'isoler avec de bons rendements l' α -aminonitrile à structure quaternaire en raison de l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique. Nous devons contrôler si cette observation était toujours valable en présence d'un acétal cyclique en position 4 du cycle et en l'absence de double liaison éthylénique au sein du système hétérocyclique.


 Schéma 2-24. Formation et isomérisation de l' α -aminonitrile (-)-137

La déprotonation est effectuée dans le THF à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ par ajout d'une solution de LDA sur le mélange (50:50) des α -aminonitriles (+)-136-A-B. Après deux heures de réaction, au cours desquelles la température est amenée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, le mélange est refroidi à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. On procède à l'ajout de iodométhane à cette température puis le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante.

Après traitement, l'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H dans le CDCl_3 montre la disparition du composé de départ et la formation du composé attendu (-)-137 avec un rapport diastéréoisomérique de 97 :3. Nous avons également observé que ce composé se décomposait sur plaque de silice et que les meilleurs rendements (90%) en produit isolé étaient obtenus par cristallisation du mélange réactionnel dans l'éther diéthylique.

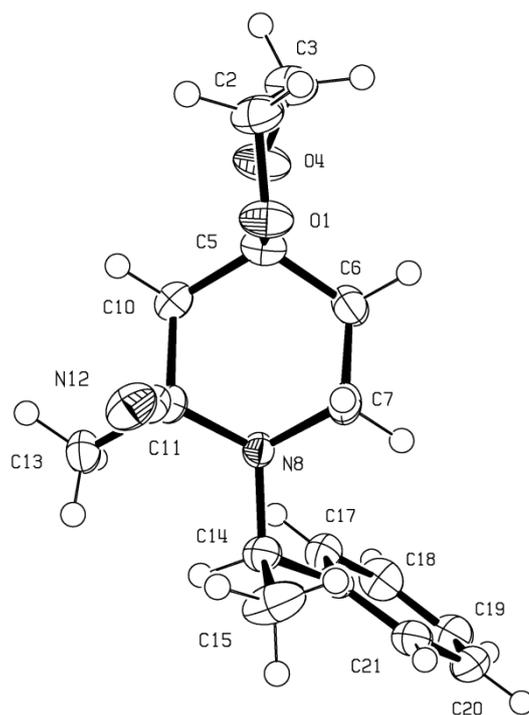


Figure 2-6. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (-)-137

Une cristallisation lente dans ce même solvant de l' α -aminonitrile (-)-**137** a permis d'isoler des monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons-X (Figure 2-6) a permis non seulement de confirmer sans ambiguïté la structure du composé obtenu mais a également montré que le nouveau carbone quaternaire formé au cours de l'étape d'alkylation était de configuration absolue *R*. On notera également que le groupement nitrile est toujours placé en position axiale pour satisfaire l'effet anomère, le groupement méthyle étant pour sa part en position équatoriale.

Nous pouvons dans une première analyse conclure au fait que l'étape d'alkylation est diastéréosélective et que l'incorporation de l'électrophile s'effectue selon une approche équatoriale. Comme les deux diastéréoisomères conduisent à la formation d'un seul adduit, nous pouvons raisonnablement penser que l' α -aminocarbanion **A** possède une structure de type cétène-iminiate telle que représentée sur le Schéma 2-24.

Néanmoins, l'épimérisation (50/50) de l' α -aminonitrile dans le CDCl_3 montre qu'un équilibre est également possible entre les deux diastéréoisomères en solution par l'intermédiaire de l'ion iminium **B** (Schéma 2-24). Cet équilibre est susceptible d'être déplacé vers la formation du composé le moins soluble qui cristallise alors dans l'éther diéthylique.

2.1.4.7 Synthèse de la 7-méthyl-pipéridone (-)-138

L'élaboration de la configuration absolue du carbone C-7 est effectuée lors de l'étape de décyanation réductrice qui est réalisée sur une solution éthanolique de (-)-**137** à l'aide de NaBH₄. Comme dans le chapitre précédent, l'utilisation de l' α -PEA comme auxiliaire chiral permet une bonne stéréodifférentiation des deux faces de l'iminium prochiral **A** qui existe vraisemblablement en solution sous la conformation dessinée sur le Schéma 2-25.

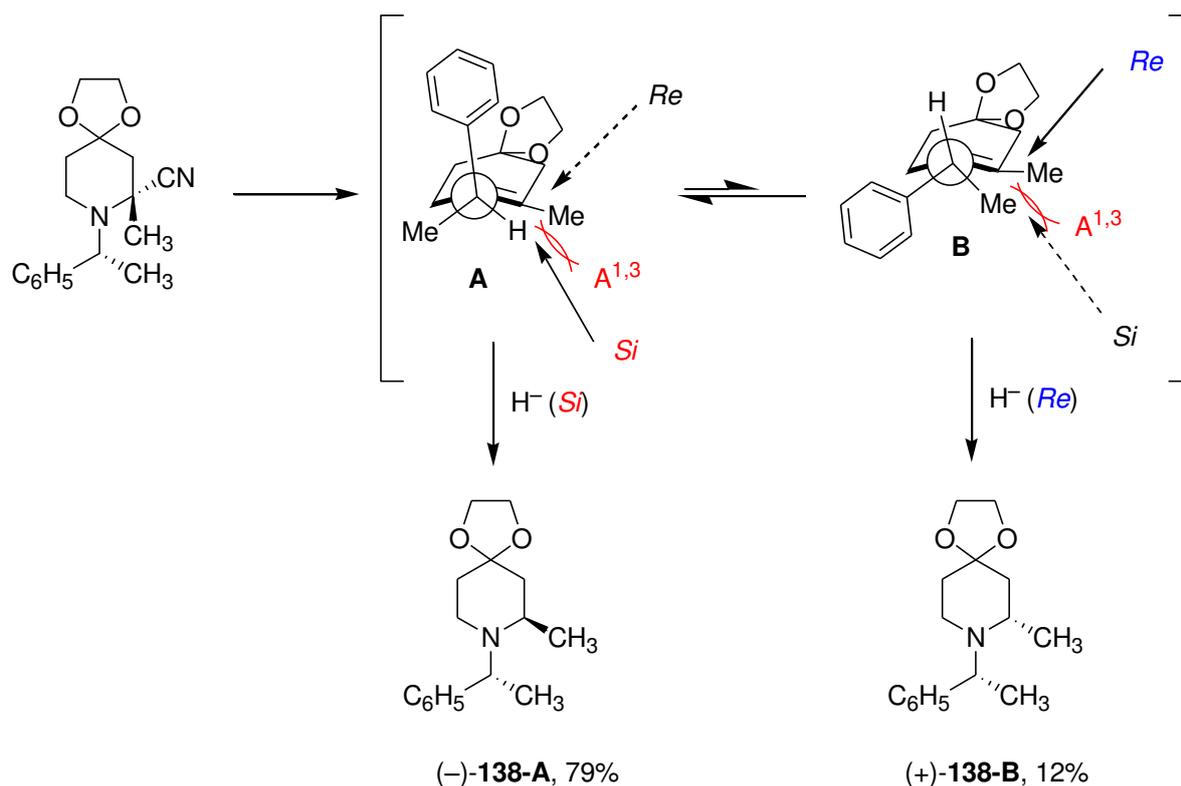


Schéma 2-25. Décyanation réductrice de l' α -aminonitrile (-)-**137**, synthèse de la pipéridone (-)-**138-A**

En effet, sous cette conformation, l'interaction allylique entre l'atome d'hydrogène de l'auxiliaire chiral et le groupement méthyle en position C7 est minimale. L'incorporation de l'hydrure s'effectue dès lors majoritairement (79%) sur la face *Si* la moins encombrée pour conduire à la pipéridone (-)-**138-A** de configuration absolue 1'*R*, 7*R*. A l'inverse, on ne peut exclure la présence en solution du conformère **B** qui présente des interactions stériques plus fortes entre les deux groupements méthyles adjacents. L'incorporation de l'ion hydruure s'effectue minoritairement (12%) sur la face *Re* pour conduire à la pipéridone minoritaire (-)-**138-B** de configuration absolue 1'*R*, 7*S*.

Ces deux composés sont facilement séparables sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther et l'éther de pétrole comme éluant. Ainsi la 2-méthylpipéridone (-)-**138-A** a été synthétisée par voie électrochimique à l'échelle de plusieurs grammes. Le spectre RMN ¹H est en accord avec la structure proposée et montre la présence d'un doublet supplémentaire qui résonne à $\delta = 1,18$ ppm qui est

facilement attribué au groupe méthyle porté par le carbone C-7. N'ayant jamais été synthétisée la configuration absolue de la pipéridone (–)-**138-A** ne peut être déterminée à ce stade de la synthèse. Néanmoins, si l'on compare son pouvoir rotatoire avec celui de la pipéridine (–)-**81**, on s'aperçoit qu'ils sont de même signe et d'amplitude voisine (Figure 2-7). En raison de la présence du même auxiliaire chiral à l'azote il est également probable que les deux molécules possèdent la même configuration absolue.



(–)-**138-A**, $[\alpha]_D -52,5$ (c 1,0; CHCl_3)

(–)-**81**, $[\alpha]_D -40$ (c 1,0; CHCl_3)

Figure 2-7. Comparaison des pouvoirs rotatoires spécifiques des composés (–)-**138-A** et (–)-**81-A**

2.1.4.8 Synthèse de la *N*-Boc-7-méthyl-pipéridone (–)-**140**

La 7-méthylpipéridone (+)-**139** a ensuite été obtenue avec un rendement quasi quantitatif par hydrogénation catalytique du composé (–)-**138** en présence de catalyseur de Pearlman et sous une pression d'hydrogène de 5 bars. L'étape suivante est effectuée sur le brut réactionnel obtenu précédemment par un chauffage au reflux de (–)-**138** dans l'acétonitrile en présence d'un équivalent de Boc_2O et de base de Hünig. Après purification sur colonne de gel de silice, le composé (–)-**140** est obtenu sous la forme d'une huile dont le pouvoir rotatoire spécifique de $[\alpha]_D = -29$ (c = 1.2, CHCl_3) est en accord avec celui publié par Pizzuti et Feringa. Comme ce composé est un intermédiaire connu pour la préparation de la (+)-myrtine, nous pouvons affirmer à ce stade que le composé (–)-**140** est bien de configuration absolue *R*. En suivant la même voie réactionnelle, mais en utilisant la (*R*)-(+)-PEA comme source de chiralité, nous avons effectué la synthèse de la pipéridone (+)-**140** en 8 étapes avec un rendement global de 30% (Schéma 2-26). La mesure du pouvoir rotatoire $\{[\alpha]_D = +28$ (c = 1.3, $\text{CHCl}_3\}$ montre qu'aucune érosion de la chiralité n'est intervenue au cours des différentes étapes de synthèse.

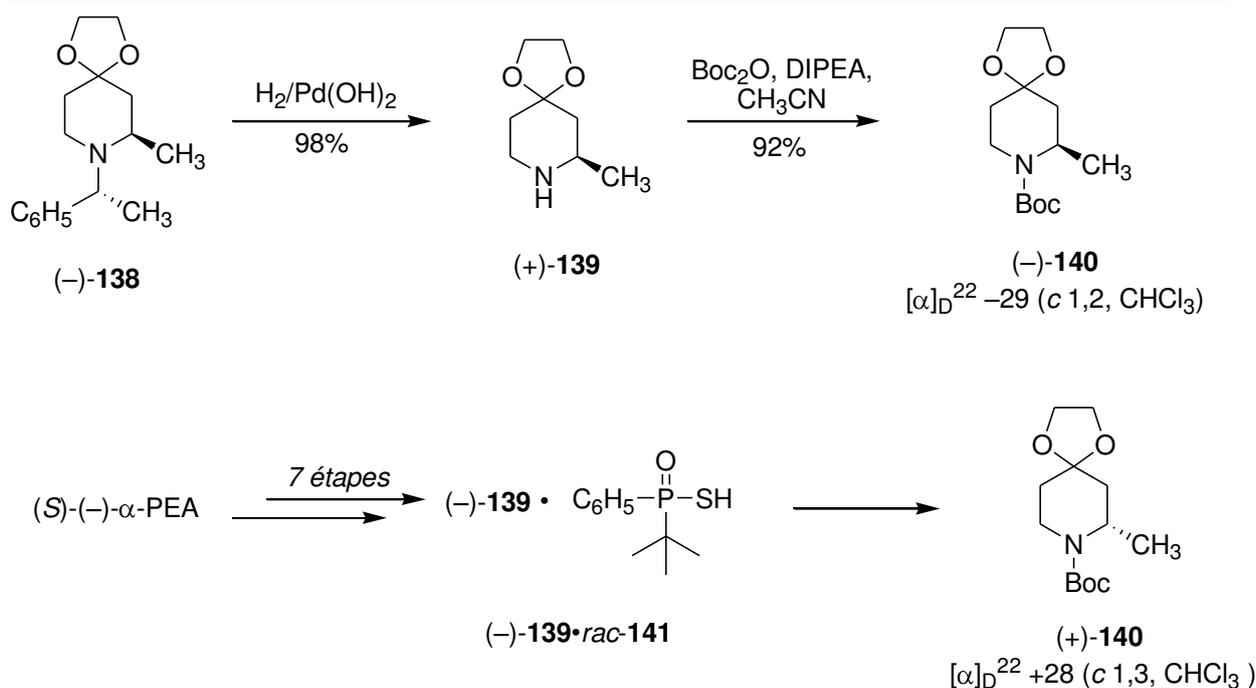


Schéma 2-26. Synthèse de la pipéridone (-)-140 et son antipode optique

Néanmoins, nous devons trouver une méthode plus précise pour mesurer la pureté optique de nos échantillons. Ayant à notre disposition les deux énantiomères d'une même molécule, l'analyse par spectroscopie RMN nous a semblé la méthode la plus pertinente.

Au cours d'une étude antérieure, nous avons montré que le rapport des deux énantiomères de dérivés de la tétrahydroisoquinoline pouvait être facilement déterminé à la fois par RMN ^1H et par RMN ^{13}C en utilisant l'acide (+)-*tert*-butylphenylphosphinothioic (+)-**141** comme agent de solvation chiral.^{109j} Nous avons pensé utiliser la même technique de dosage en nous basant non pas sur l'intégration de signaux de types aromatiques mais sur l'intégration relative des deux groupements méthyles portés par le carbone C-7.

Ainsi, l'addition de 1,55 équivalents d'acide thiophosphinique (+)-**141** à une solution de pipéridone (+)-**139** dans le chloroforme se traduit par la formation du sel (+)-**139**•(+)-**141** qui s'avère être parfaitement soluble dans le CDCl₃. L'examen du spectre RMN ^1H obtenu dans ces conditions, montre la présence d'un doublet ($J = 6,6$ Hz) à $\delta = 1.26$ ppm. Le signal propre au groupement *tert*-butyle de l'acide thiophosphinique (+)-**141** résonne pour sa part sous la forme d'un doublet ($J_{\text{PH}} = 16,5$ Hz) à $\delta = 1,10$ ppm. Afin d'apprécier la sensibilité de la méthode, nous avons reconstitué par pesée un mélange de pipéridone (+)-**139** et de son énantiomère selon un rapport 80:20. L'addition d'acide thiophosphinique (+)-**141** au mélange ainsi obtenu, se traduit par l'apparition d'un doublet supplémentaire enregistré à $\delta = 1,22$ et qui correspond au sel diastéréoisomère (-)-**139**•(+)-**141**

(Schéma 2-27). La mesure de l'intégration relative de ce signal est en accord avec la composition du mélange obtenu par méthode gravimétrique. Ainsi, la détermination de la pureté optique de nos échantillons de pipéridone **139** peut être facilement effectuée par RMN ^1H . Il est également intéressant de noter que la méthode est également applicable en RMN ^{13}C . A titre d'exemple, deux signaux sont enregistrés à $\delta = 18,92$ et $18,74$ ppm (Schéma 2-27) pour le mélange précédemment étudié. La simple mesure des hauteurs des pics de résonance permet de déterminer la composition du mélange étudié.

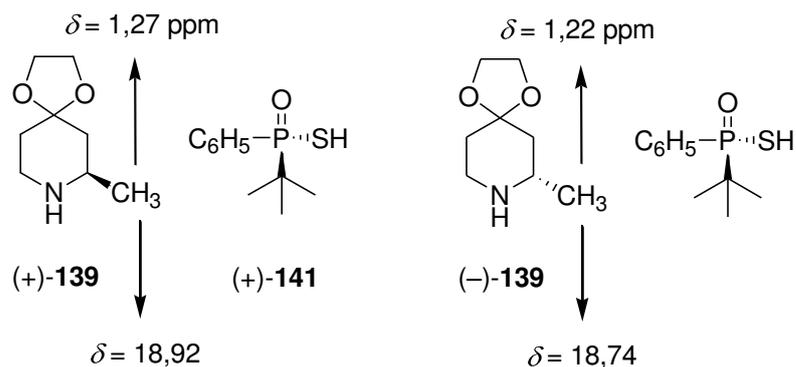


Schéma 2-27. Détermination de la pureté optique de la pipéridone (+)-139 par RMN ^1H

De manière fortuite, la détermination de la configuration absolue de la pipéridone (-)-**139** a été effectuée par analyse d'un monocristal de (-)-**139**•*rac*-**141** obtenu après évaporation complète du chloroforme. La présence d'un atome de phosphore dans l'unité asymétrique permet la détermination du paramètre de Flack calculé par réflexion des paires de Friedel pour chaque structure. Une valeur de $[-0,01(4)]$ a été calculée pour le sel (-)-**139**•*rac*-**141**, ce qui est en accord avec la configuration absolue *S* du carbone C-7 de la pipéridone (-)-**139** (Figure 2-8).

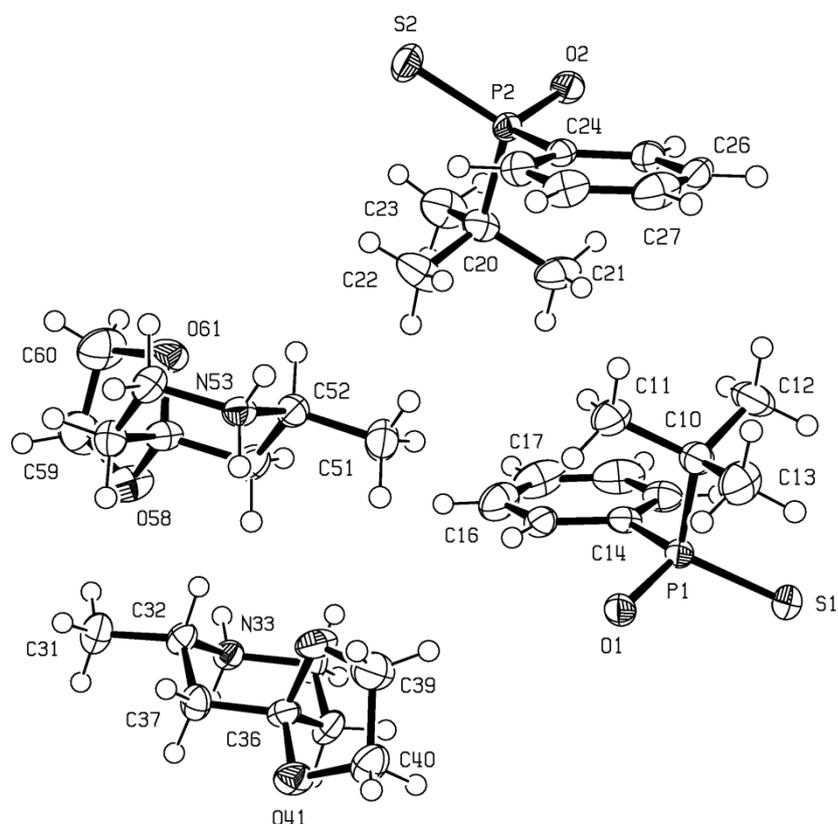
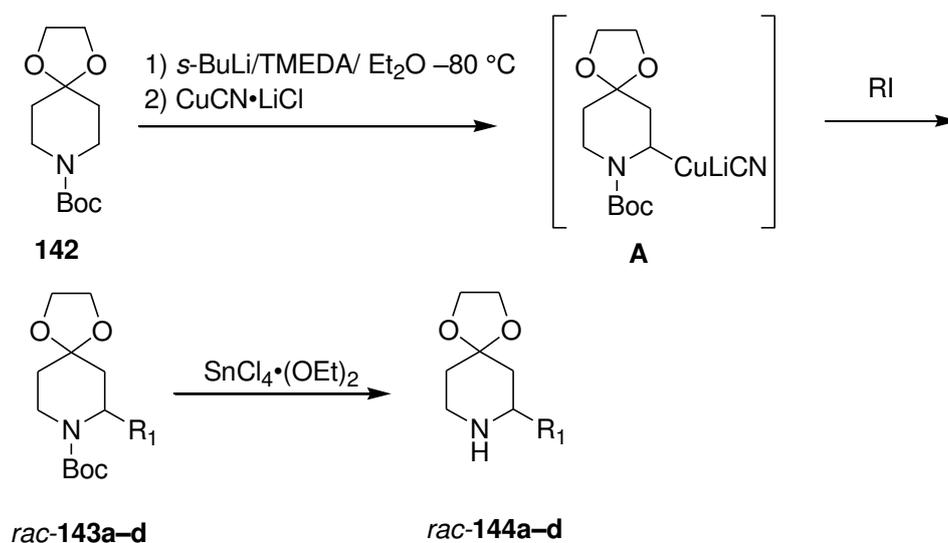


Figure 2-8. Diagramme ORTEP du composé (-)-139•rac-141

2.1.4.9 Synthèse de 2-alkyl-pipéridones

Avant de procéder à la synthèse de la (+)-myrtine, nous avons décidé d'étudier plus précisément la réaction d'alkylation de Beak en utilisant la pipéridone **142** comme substrat. Au cours de cette étude, nous avons également pensé qu'une déprotection sélective du groupement Boc dans des conditions non protiques pouvait également conduire à des résultats intéressants notamment en cas d'interconversion de groupement fonctionnel à l'azote. Au cours de la synthèse de la solénopsine, nous avons constaté que l'incorporation de chaînes carbonées dont la longueur excédait sept atomes de carbone pouvait être problématique et il devenait intéressant de savoir si la présence d'un groupement acétal en position 4 pouvait altérer la réactivité de l' α -amino carbanion vis-à-vis d'halogénures d'alkyles. L'ensemble de ces expériences préliminaires sont rassemblées dans le Tableau 2-3.

L'ajout à -80 °C d'une solution *s*-BuLi sur une solution étherée de **142** et de TMEDA s'accompagne de la formation d'un organolithien intermédiaire qui, par transmétallation avec une solution de CuCN et de LiCl conduit au cuprate **A**.



Entrée	composé	R	rdt (%)	Entrée	composé	rdt (%)
1	<i>rac</i> -143a	C ₃ H ₇	70	5	<i>rac</i> -144a	97
2	<i>rac</i> -143b	C ₅ H ₁₁	62	6	<i>rac</i> -144b	97
3	<i>rac</i> -143c	C ₇ H ₁₅	65	7	<i>rac</i> -144c	98
4	<i>rac</i> -143d	C ₁₁ H ₂₃	60	8	<i>rac</i> -154d	97

Tableau 2-3. Synthèse de 2-alkyl-4-pipéridones

Ce dernier est condensé sur différents iodures d'alkyles possédant une chaîne carbonée de longueur croissante. Pour comparer les différents résultats, nous avons choisi d'agiter le mélange réactionnel pendant 12 h à température ambiante. Nous constatons que les rendements en produit d'alkylation subissent une légère diminution au fur et à mesure que la longueur de la chaîne augmente. Nous avons également constaté que le composé de départ est toujours présent (5–10%) dans le milieu réactionnel. Ce dernier de polarité supérieure en raison de l'absence de la chaîne alkyle, est facilement séparé du produit d'alkylation par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ces résultats montrent que la présence de groupements oxygénés en position 4 n'altère pas la réactivité de l'organocuprate et que ce dernier est stable en solution.

Suite à différents essais, nous avons constaté que le groupement Boc pouvait être facilement et sélectivement retiré des pipéridones synthétisées précédemment par agitation dans une suspension de SnCl₄·(Et₂O)₂ (préparé par l'addition d'une solution molaire de SnCl₄ dans l'hexane sur de l'éther diéthylique) dans l'éther diéthylique. Après traitement basique du mélange réactionnel, les pipéridones *rac*-144a-d sont obtenues avec des rendements quantitatifs et l'analyse par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C montre la présence d'un seul composé qui contient toujours le groupement 1,4-dioxolane en position 4.

2.1.4.10 Synthèse de la (+)-myrtine et de son énantiomère

2.1.4.10.1 Méthode de Pizzuti et Feringa

La synthèse de la myrtine nécessite l'incorporation régio- et diastéréosélective d'une chaîne à quatre atomes de carbones possédant un groupe cyclisant terminal susceptible de former la future liaison N-5-C-6. Ainsi, la condensation du 1-iodo-4-chlorobutane avec l'organocuprate **A** obtenu par déprotonation de la pipéridone (+)-**140** conduit au composé (+)-**145** avec un rendement de 86% après purification sur colonne de gel de silice. L'analyse par RMN ^1H montre la présence de deux stéréoisomères selon un rapport 97:3 environ. On remarquera également en RMN ^{13}C la présence de deux carbones tertiaires à $\delta = 46,2$ et $50,6$. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Pizzuti et Feringa et montrent que la métallation de Beak est une méthode parfaitement appropriée pour la synthèse de pipéridone de configuration *trans*.

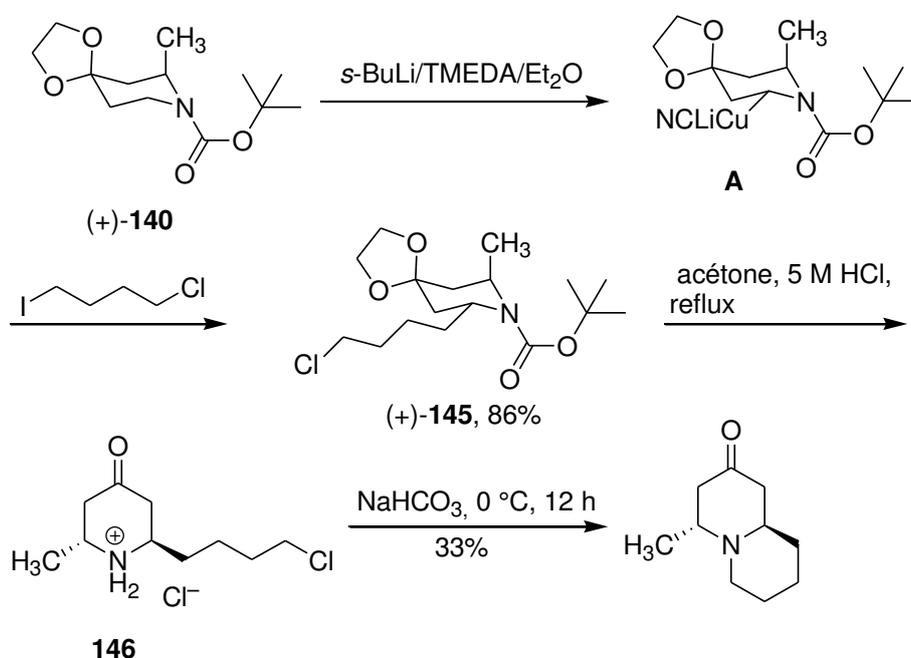


Schéma 2-28. Synthèse de la (+)-myrtine selon la méthode de Feringa

Le composé (+)-**145** constitue un intermédiaire avancé vers la synthèse de la (+)-myrtine. En effet, un chauffage dans l'acétone en présence d'HCl 5 M permet d'isoler le chlorhydrate **146** qui, par agitation en milieu basique pendant 12 h à 0°C conduit à la (+)-myrtine avec un rendement de 33% qui se révèle inférieur à celui publié par Feringa (50%). Néanmoins en raison de sa faible amplitude, la mesure du pouvoir rotatoire spécifique ne peut être utilisée pour savoir si une racémisation partielle s'est produite au cours des différentes étapes et notamment lors de la déprotection du groupement acétal. Afin d'améliorer le rendement global de cette suite réactionnelle, nous avons jugé nécessaire d'étudier chaque étape en prenant appui sur la réaction de déprotection orthogonale

mise au point précédemment et en incorporant un atome de brome terminal dans le précurseur de la myrtine pour améliorer si possible le rendement de l'étape de cyclisation.

2.1.4.10.2 Travaux développés au laboratoire

Dans le but d'incorporer un atome de brome terminal sur un précurseur éventuel de la myrtine, nous avons pensé qu'il serait utile de synthétiser l'iodure d'alkyle **148** en vue de son introduction sur la pipéridone (+)-**140**.

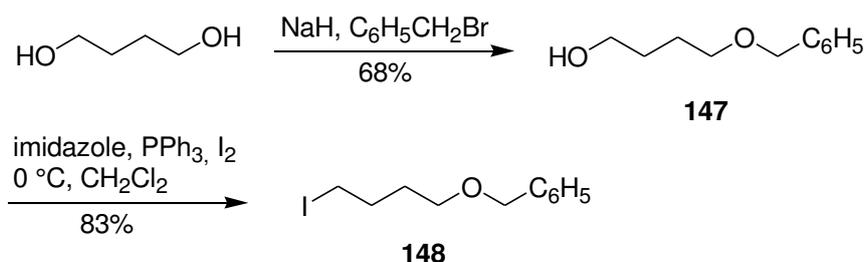


Schéma 2-29. Synthèse de l'iodure d'alkyle **148**

Ainsi, le 4-benzyloxy-1-butanol (**147**) est préparé avec un rendement de 68% par action successive d'un équivalent de NaH sur le 1,4-butane-diol dans le THF suivi de l'introduction d'un équivalent de bromure de benzyle. Le composé **147** est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange (65:35) de pentane et d'acétate d'éthyle. L'action du couple PPh₃/I₂ en présence d'imidazole conduit à l'iodure **148** avec un rendement de 83%.

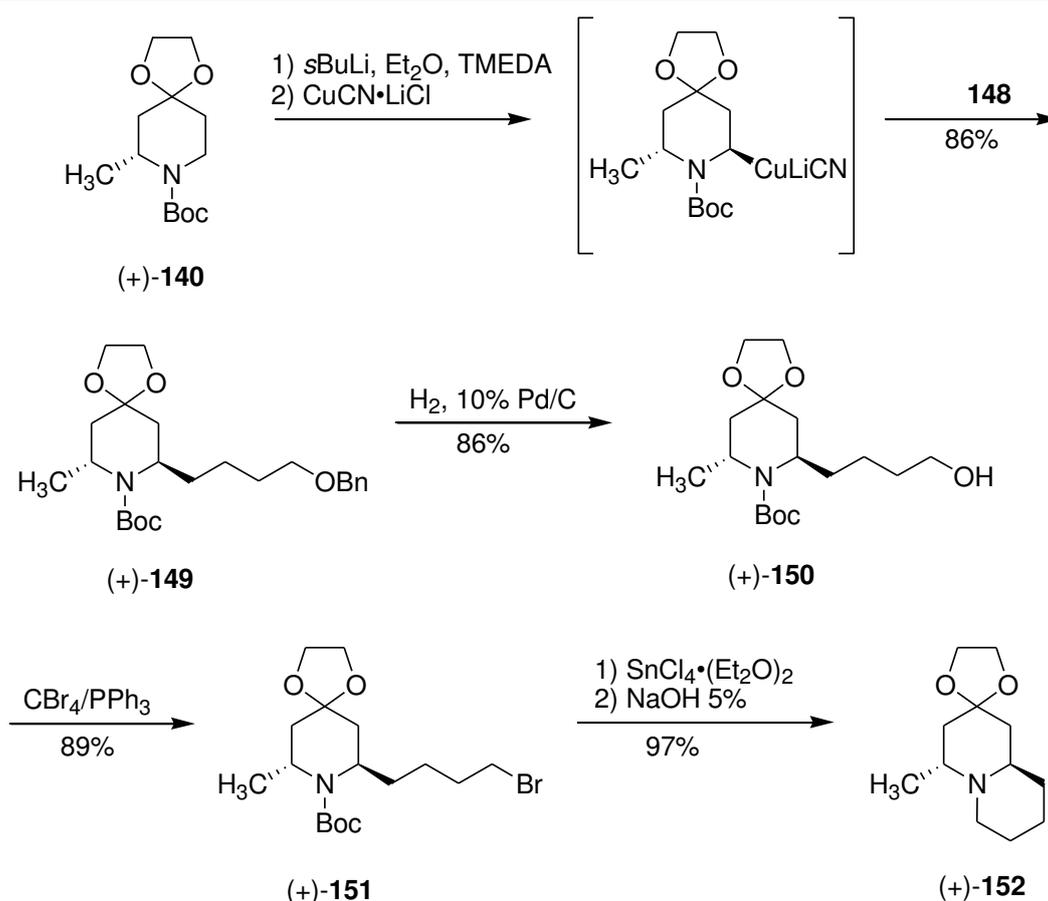


Schéma 2-30. Synthèse de l'indolizidine (+)-152

L'alkylation de la pipéridone (+)-140 en présence de l'iodure **148** selon les conditions de Beak conduit à la pipéridone dialkylée (+)-149 avec un rendement de 82% après purification sur colonne de gel de silice. L'analyse par RMN ^{13}C du composé ainsi obtenu montre la présence d'un seul diastéréoisomère montrant que l'incorporation de la chaîne butyle a été effectuée avec rétention complète de la configuration absolue du cuprate intermédiaire. L'hydrogénolyse de la fonction O-benzyle est effectuée à l'aide de Pd/C à 10% pour former l'alcool (+)-150 qui est obtenu sous la forme d'un solide blanc (P.F. = 95 °C). Une cristallisation lente dans l'éther diéthylique a permis l'obtention de monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons-X (Figure 2-9) met clairement en évidence une disposition relative *trans* des deux groupements situés en positions α et α' de l'atome d'azote.

L'halogénéation de la fonction alcool terminale est effectuée par réaction de Appel en agitant le composé (+)-150 dans le dichlorométhane en présence de CBr_4 et de PPh_3 pour conduire au bromure (+)-151 qui a été facilement séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice de l'oxyde de triphénylphosphine formé au cours de la réaction. Ce composé a été traité par action successive d'une solution d'acide cholhydrique puis par une solution de carbonate de sodium selon les conditions décrites par Feringa. Selon ces conditions opératoires, la (+)-myrtine est obtenue avec

un rendement de 33%. Afin d'améliorer le rendement, nous avons décidé d'effectuer les différentes étapes de déprotection selon des modes opératoires différents.

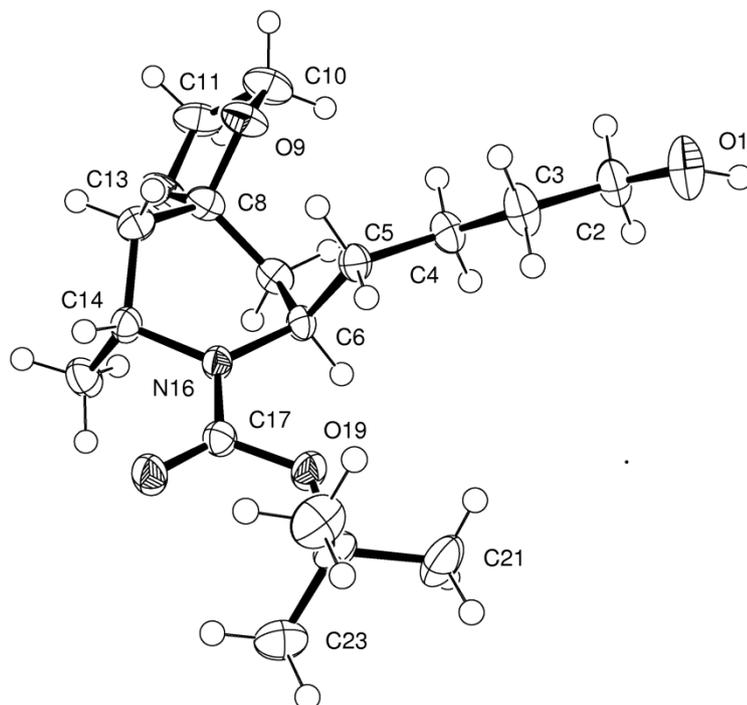


Figure 2-9. Diagramme ORTEP de la pipéridone (+)-150

Ainsi, l'amine secondaire intermédiaire, formée de manière sélective par action de $\text{SnCl}_4 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_2$ n'a pas été isolée afin d'éviter une étape de purification délicate en raison de la présence de sels d'étain. Par conséquent, l'étape de cyclisation a été effectuée par une simple agitation du brut réactionnel dans de la soude à 5% et après traitement pour conduire à la quinolizidine (+)-**152** qui est obtenue avec un rendement quasi quantitatif de 97%. L'analyse par spectroscopie RMN ^{13}C montre que les deux groupements C-2 et C-3 du groupement 1,3-dioxolane résonnent à $\delta = 63,6$ et $64,5$ ppm alors que la formation de la nouvelle liaison N-5'-C-6' se traduit par la présence d'un signal à $\delta = 51,4$ ppm. Nous pouvons conclure à ce stade, que l'étape de cyclisation s'est effectuée sans épimérisation.

Enfin, la (+)-myrtine est synthétisée avec un rendement de 95% par chauffage de la quinolizidine (+)-**152** dans l'acétone en présence d'HCl 5 M. La mesure du pouvoir rotatoire $\{[\alpha]_D = +10,5$ (c 0,9; CHCl_3) $\}$ de notre échantillon est en accord avec ceux publiés lors d'études précédentes. Néanmoins, sa faible amplitude ne permet pas de savoir si un processus de racémisation s'était produit lors des différentes étapes de synthèse.

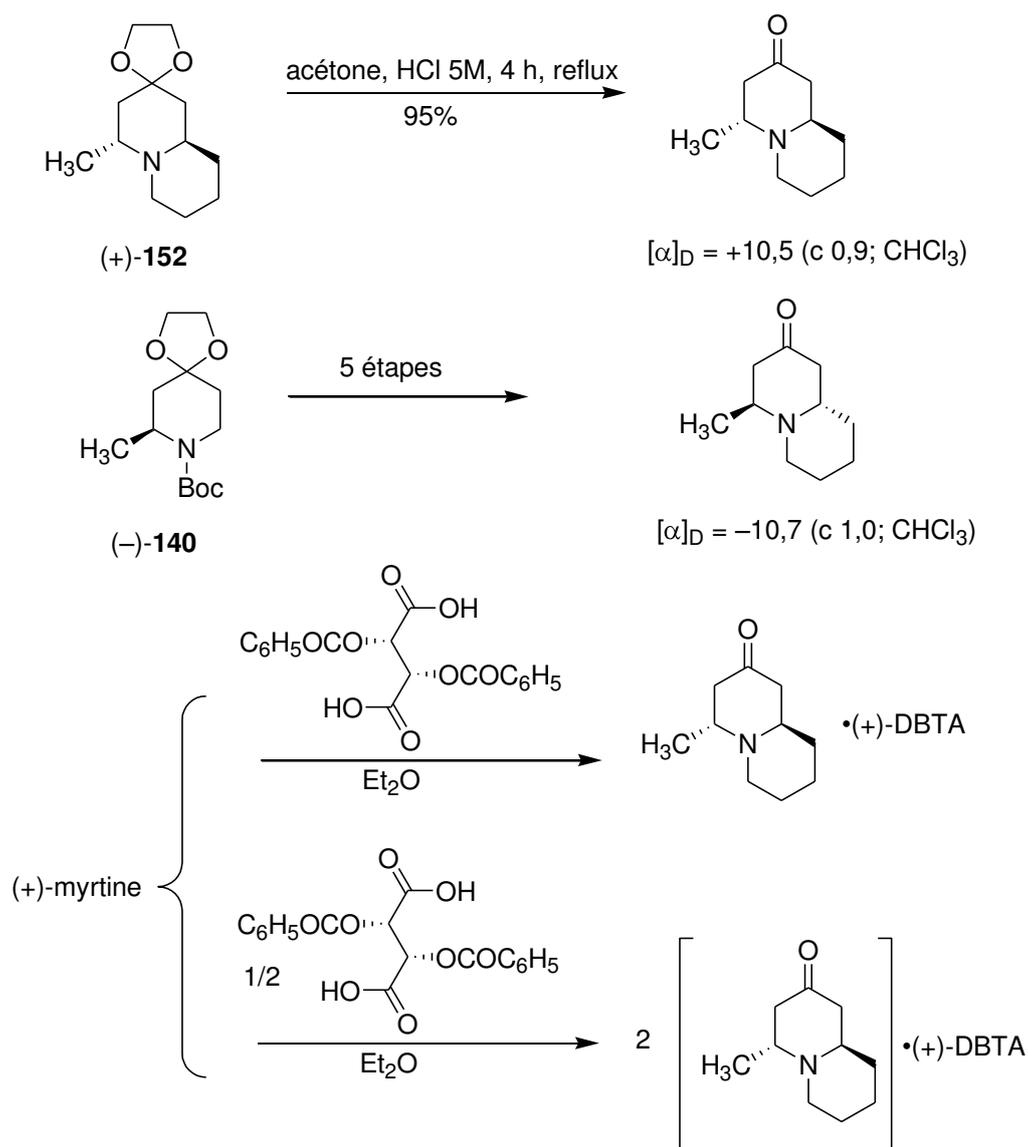


Schéma 2-31. Synthèse de la (+)-myrtine et de énantiomère non naturel

De manière similaire, la synthèse de la (-)-myrtine a été effectuée en 5 étapes avec un rendement global de 70% à partir de la pipéridone (-)-**140**. La mesure du pouvoir rotatoire spécifique de l'énantiomère non naturel $\{[\alpha]_D = -10,7$ (c = 0,9, CHCl₃) $\}$ montre que la chiralité est vraisemblablement conservée au cours de la synthèse. Néanmoins, nous avons voulu confirmer ces observations par spectroscopie RMN ¹H. Pour cela, nous avons effectué la synthèse du bitartrate de (+)-myrtine par addition d'un équivalent de (+)-myrtine à de l'acide (+)-O,O'-dibenzoyl tartrique (Schéma 2-31). Malheureusement, la faible solubilité de ce sel dans le CDCl₃ doublée d'un phénomène de coalescence marqué des signaux ne nous a pas permis d'effectuer les analyses souhaitées dans de bonnes conditions. A l'inverse, le tartrate de (+)-myrtine (formé par l'addition de 2 équivalents de (+)-myrtine à un équivalent de tartrate) conduit à la formation d'un sel soluble dans

le CDCl_3 . L'analyse par RMN ^1H permet non seulement de confirmer la stoechiométrie 2:1 du tartrate ainsi formé, mais constitue également un moyen simple de mesurer la pureté optique de nos échantillons de myrtine en se basant sur la mesure du rapport des intégrations relatives des deux groupes méthyles qui résonnent à $\delta = 1,1$ ppm. La reconstitution d'un échantillon de (+)-myrtine et de son énantiomère en proportion 65:35 permet de mettre en évidence la non équivalence magnétique des groupements méthyles par la présence de deux doublets centrés respectivement à $\delta = 1,10$ et $1,05$ ppm.

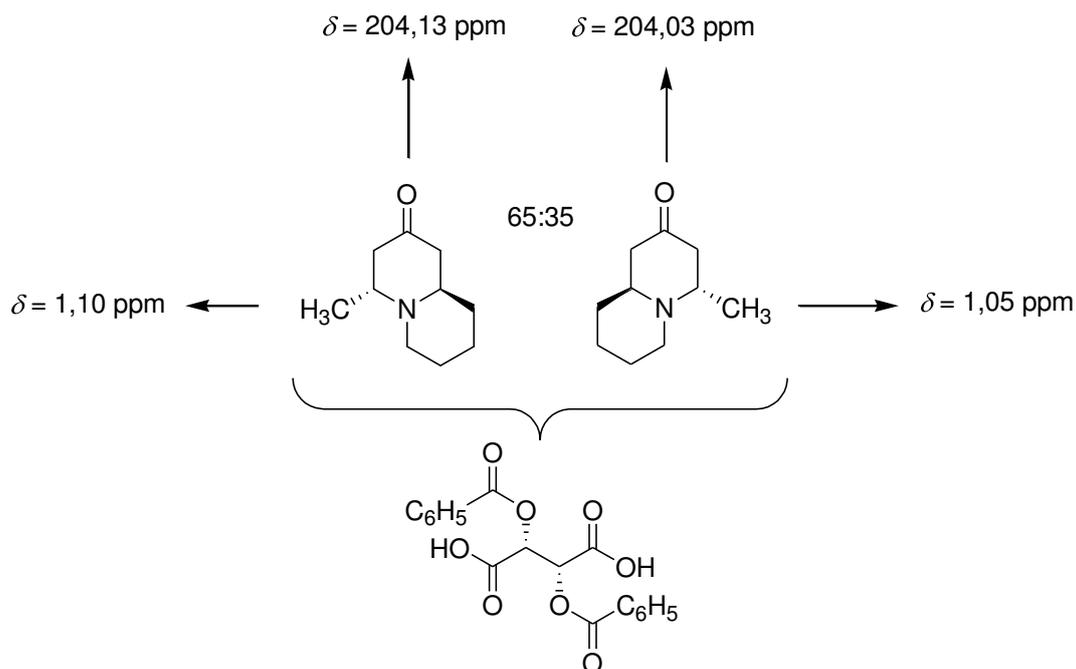


Schéma 2-32. Analyse par RMN ^1H et ^{13}C d'un mélange de (+)-myrtine et de son énantiomère en présence de (+)-2,3-dibenzoyl-*D*-tartrate.

Ces résultats sont confirmés en spectroscopie RMN ^{13}C puisque l'on retrouve deux signaux à $\delta = 204,13$ et $204,03$ ppm et qui sont facilement attribués aux deux groupements carbonylés en position C-2.

2.1.4.11 Conclusion sur la synthèse de la (+)-myrtine

La synthèse de la (+)-myrtine a été effectuée en 14 étapes avec un rendement global de 22% à partir de l' α -PEA comme source d'azote. L'étape clef consiste en la préparation par voie anodique de l' α -aminonitrile **136** dont l'anion est condensé sur du iodométhane. Le nouvel α -aminonitrile subit une réaction de décyanation réductrice à l'aide de NaBH_4 pour conduire à la 7-méthylpiperidone (+)-**140** de configuration absolue *R*. Une alkylation de Beak diastéréosélective, permet de placer la seconde chaîne carbonnée en disposition *trans*, puis la déprotection orthogonale du groupement Boc et le déplacement de l'atome de brome terminal permet d'effectuer la synthèse de

la (+)-myrtine dont la pureté énantiomérique est vérifiée par RMN ^1H en présence d'acide dibenzoyl-*L*-tartrique comme agent de solvatisation chiral.

2.2 Alcaloïde (+)-241D

2.2.1 Introduction

L'alcaloïde 241D a été isolé en 1988 par Edwards et Daly d'extraits méthanoliques de peaux de grenouilles tropicales *Dendrobates speciosus*. Ces batraciens sont endémiques des montagnes du Nord-Ouest du Panama et leurs sécrétions cutanées ont été utilisées comme poison de flèche par les populations indigènes.¹¹³ La grande majorité des molécules présentes dans ces extraits sont des alcaloïdes qui possèdent généralement une structure bicyclique telle que l'indolizidine 223AB ou l'indolizidine 235B'. On remarquera la présence de chaînes carbonées de nature et de longueur variable en position 3, 5 et 8 du système hétérocyclique azoté. A la différence des molécules décrites précédemment, l'alcaloïde (+)-241D est la seule pipéridine à avoir été isolée. Les analyses spectroscopiques montrent la présence d'un groupement méthyle en C-2, une chaîne aliphatique à 9 atomes de carbone en C-6 et une fonction hydroxyle en C-4. L'analyse des constantes de couplage en RMN ^1H conduit à placer tous les substituants en position *cis*. Le pouvoir rotatoire a ensuite été déterminé sur une solution méthanolique préparée à partir de 1 mg de composé conduisant à une valeur de $[\alpha]_D = +39$ ($c = 0,2$, MeOH).

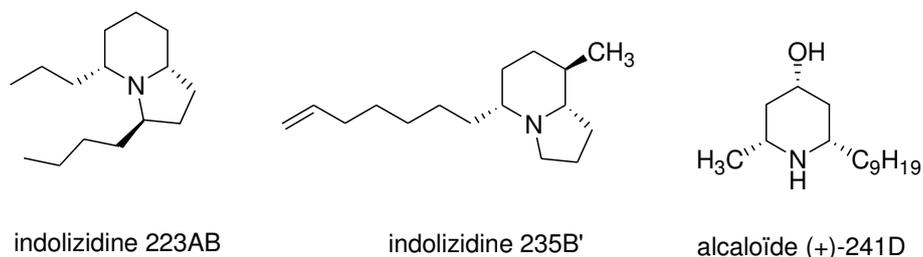


Figure 2-10. Structure de quelques alcaloïdes isolés de *Dendrobates speciosus*

¹¹³ Edwards, M. W.; Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1188.

2.2.2 Rappels bibliographiques

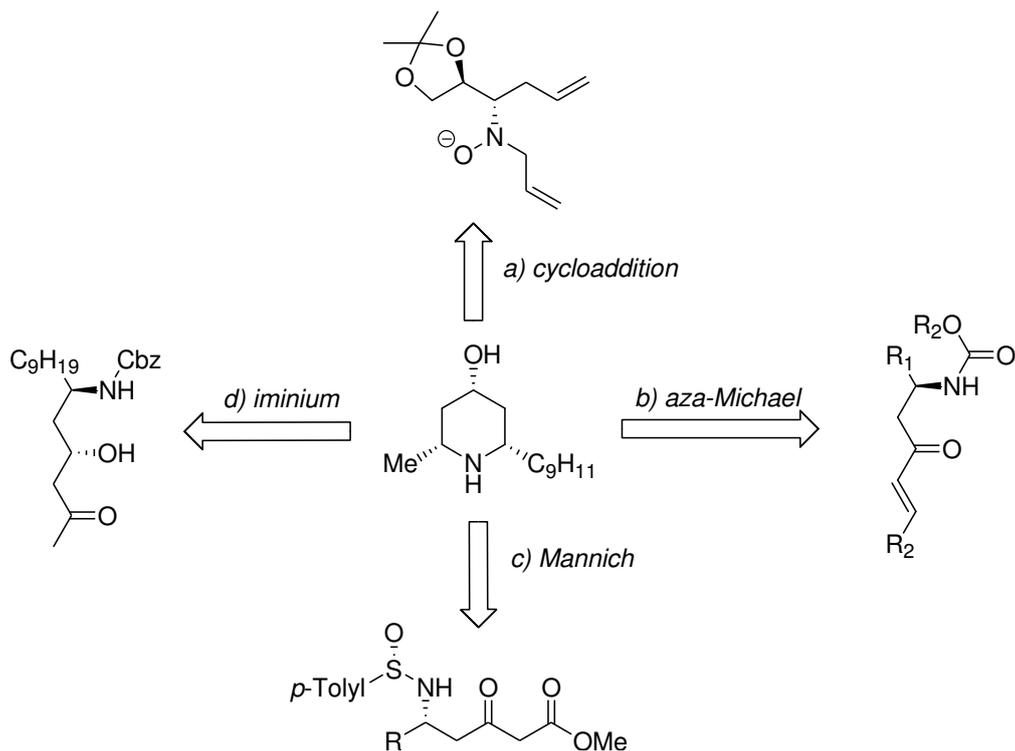


Schéma 2-33. Synthèses stéréosélectives de l'alcaloïde 241D

A ce jour, douze méthodes de synthèse ont été consacrées à la synthèse de l'alcaloïde 241D. Comme le groupement carbonyle est un précurseur de la fonction hydroxyle en C-4, il est logique de retrouver ici des voies d'accès communes à celles retenues pour la synthèse de la myrtine.

2.2.2.1 Synthèse de Chênevert et Dickman

Comme indiqué sur le Schéma 2-34, l'approche proposée par Chênevert est basée sur la désymétrisation enzymatique de la piperidine trisubstituée **153** préparée en 6 étapes (40%) à partir de l'acide chélidamique.¹¹⁴

¹¹⁴ Chênevert, R.; Dickman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3332.

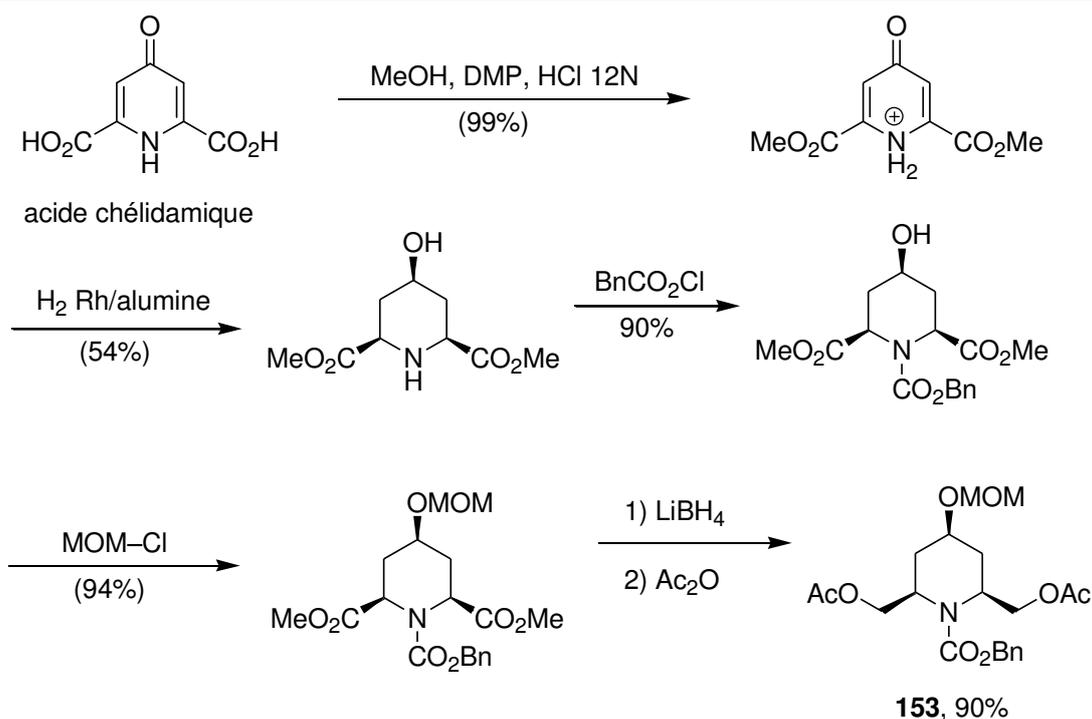


Schéma 2-34. Synthèse de Chênevert

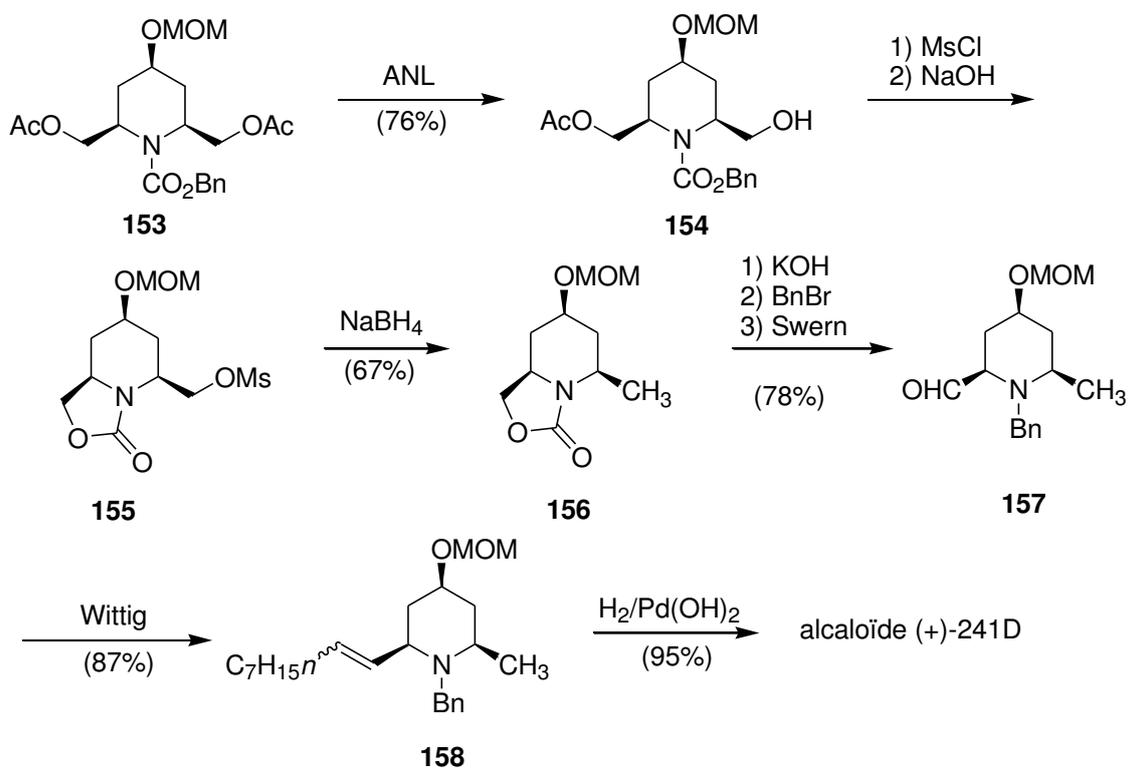


Schéma 2-35. Synthèse de Chênevert de l'alcaloïde 241D

A cet effet, il utilise une lipase extraite d'*Aspergillus niger* (ANL) qui hydrolyse l'une des deux fonctions acétate de la pipéridine **153** pour conduire à l'aminoalcool **154** (r.d. = 95:5) de

configuration absolue (2*R*,4*S*,6*S*). Les étapes ultérieures sont consacrées à l'aménagement fonctionnel du précurseur azoté synthétisé précédemment. Ainsi, la réduction de la fonction mésyle de **155** par NaBH₄ permet de créer un groupement méthyle en C-2 (composé **156**) alors qu'une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **157** et le bromure de *n*-octyl phosphonium permet de construire la chaîne carbonée à neuf atomes de carbone de la pipéridine **158**. L'hydrogénation de la double liaison éthylénique du dernier composé synthétisé et les déprotections successives de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène sont réalisées en présence de catalyseur de Pearlman pour conduire à l'alcaloïde 241D avec un rendement global de 13% sur 15 étapes.

2.2.2.2 Synthèse de Troin

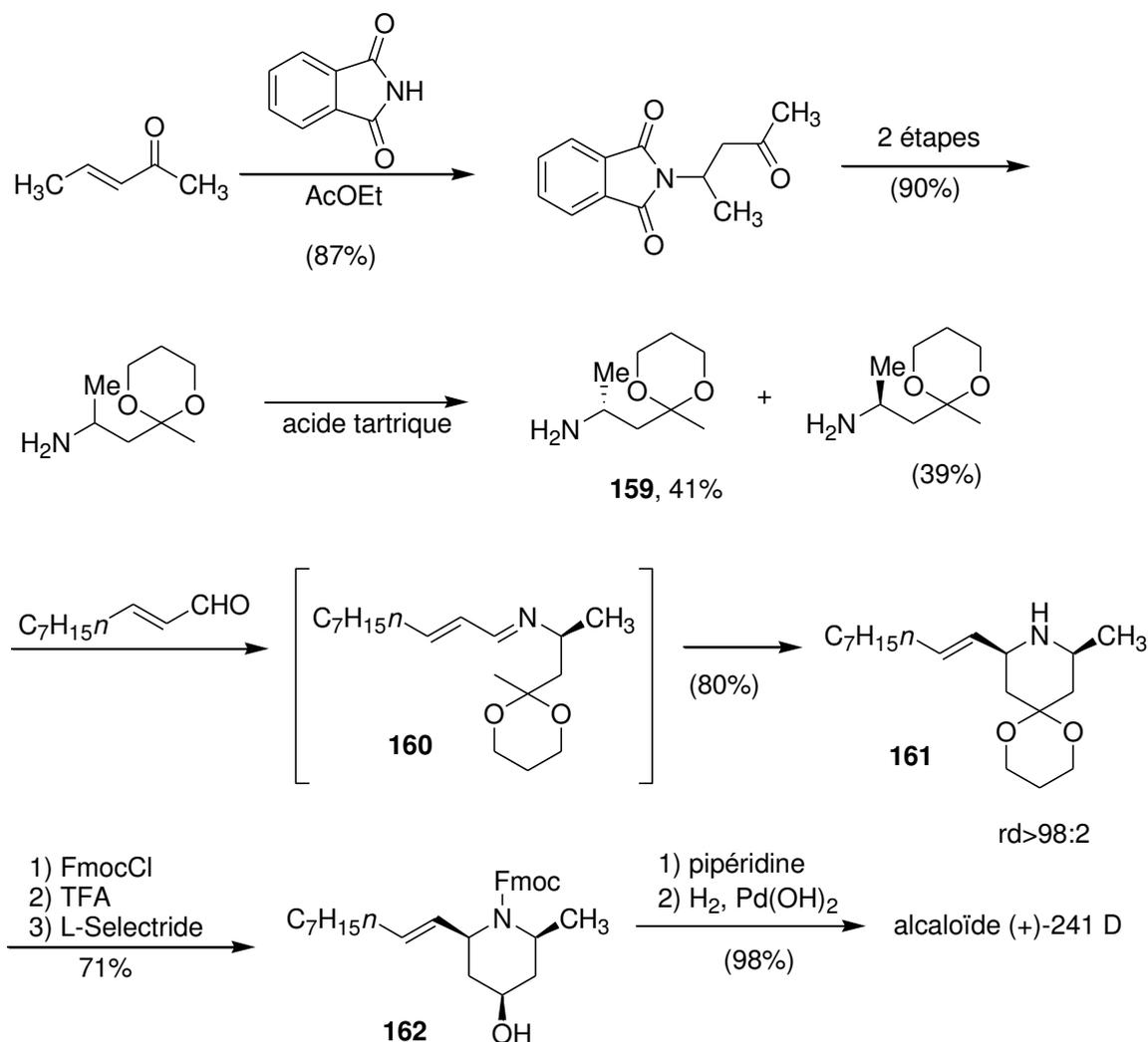


Schéma 2-36. Synthèse de Troin

Troin propose une approche qui est basée sur une cyclisation de Mannich entre l'imine **160** (formée *in situ* par condensation de l'amine optiquement pure **159** et un aldéhyde α,β -éthylénique) et une

méthylcétone dont la fonction carbonyle est protégée par groupement 1,3-dioxane.¹¹⁵ On notera que la condensation de Mannich se produit par ouverture et fermeture du cycle 1,3-dioxane pour conduire à la pipéridine attendue **161** avec un rendement de 80% et un rapport diastéréoisomérique de 98:2. On constate que l'isomère *cis* est favorisé d'un point de vue thermodynamique et qu'aucune érosion de la chiralité n'a été observée au cours de la réaction. Après déprotection, la fonction carbonyle en C-4 du système hétérocyclique est réduite de manière stéréosélective (rd = 95:5) pour former la pipéridine **162** dont la double liaison éthylénique est réduite à l'aide du catalyseur de Pearlman en alcaloïde (-)-241D. Notons également que le procédé utilise un précurseur azoté susceptible d'être obtenu sous la forme de ses deux énantiomères par dédoublement réciproque de l'amine *rac*-**159** qui est réalisé à l'aide d'acide tartrique. Ainsi, il est donc aisé de synthétiser les deux énantiomères de l'alcaloïde 241D en 3 étapes avec un rendement de 70%.

2.2.2.3 Synthèse de Ma

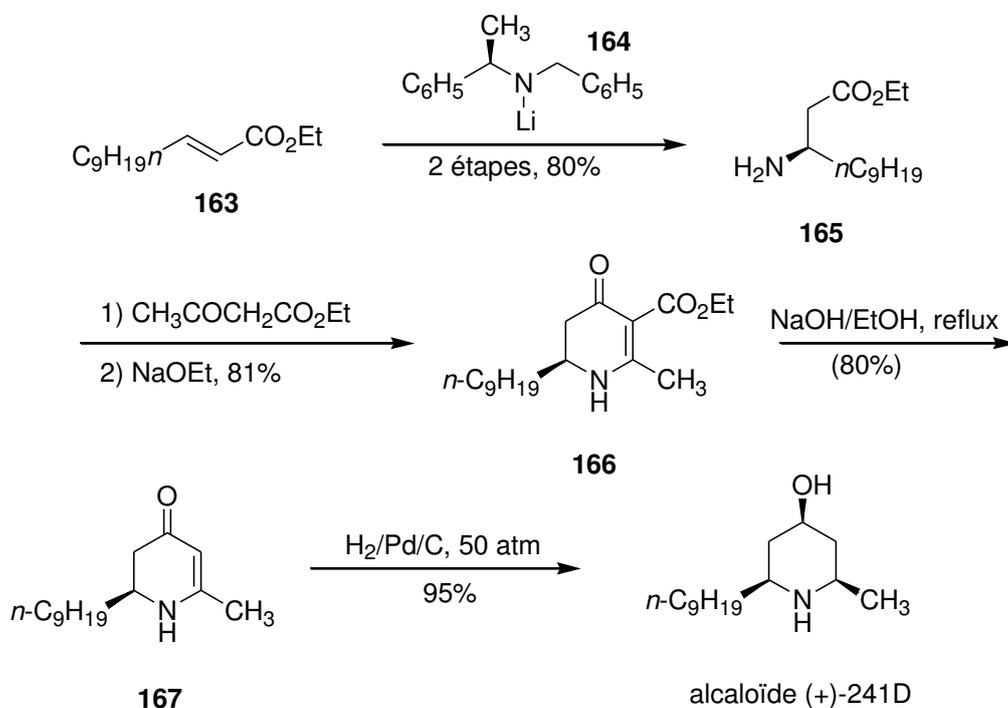


Schéma 2-37. Synthèse de Ma

La synthèse de Ma est publiée la même année que celle de Troin.¹¹⁶ Les différences portent sur la synthèse du β -amino ester chiral **165** préparé par condensation de l'amidure de lithium **164** sur l'ester α,β -éthylénique **163** selon la méthode décrite par Davies. La construction du cycle pipéridine est effectuée par condensation du β -amino ester avec l'acétoacétate d'éthyle pour conduire à l'énaminone **167**. Une décarboxylation en milieu basique et la réduction conjointe de la double

¹¹⁵ Ciblat, S.; Calinaud, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 353.

¹¹⁶ Ma, D.; Sun, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2503.

liaison éthylénique et de la fonction cétone de **167** permettent l'obtention de l'alcaloïde (+)-241D avec un rendement global de 46%.

2.2.2.4 Synthèse de Davies

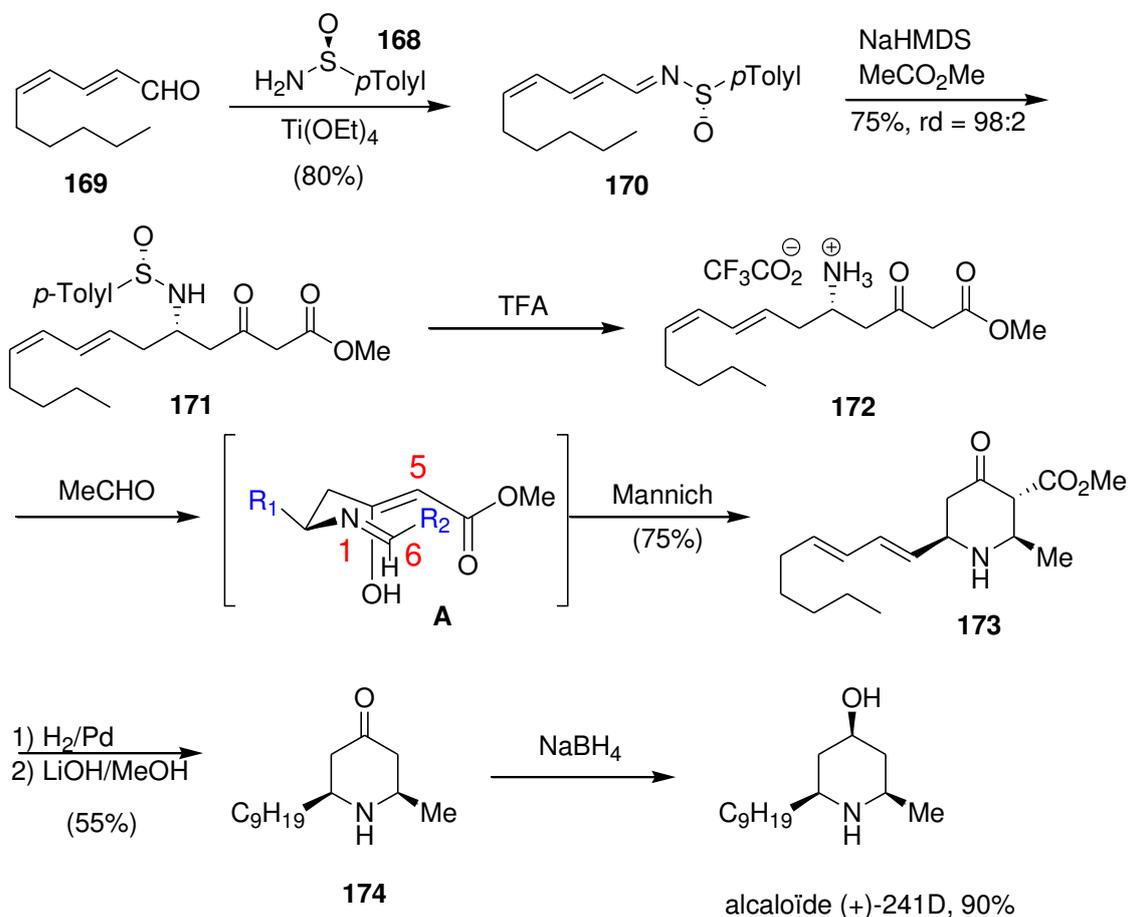


Schéma 2-38. Synthèse de Davis

Comme lors de la synthèse de la myrtine, Davis utilise le (S)-(+)-sulfinamide **168** comme source de chiralité. Ce dernier composé est condensé sur le *trans,trans*-2,4-décanal **169** pour conduire à la sulfinimine **170** qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice. La double condensation de l'énolate dérivé de l'acétate de méthyle permet l'allongement de la chaîne et la synthèse du δ -amino- β -cétoester **171**. Le retrait de la copule chirale est effectuée par action d'acide trifluoroacétique et le sel d'ammonium **172** ainsi obtenu est condensé avec de l'acétaldéhyde. L'imine intermédiaire **A** effectue une réaction de cyclisation de type Mannich selon l'état de transition décrit sur le Schéma 2-38 pour fournir la 4-oxo pipéridine **173** de configuration absolue (2*R*,3*R*,6*R*). Les doubles liaisons sont ensuite saturées par hydrogénation catalytique et la réaction de décarboxylation est réalisée en milieu basique. La pipéridine **174** ainsi obtenue est réduite par NaBH₄ en alcaloïde 241D avec un rendement de 90%.

2.2.2.5 Synthèse de Gramain et de Remuson

Le précurseur chiral **176** est préparé à partir du β -aminoester chiral optiquement pur **175** qui pour sa part a été préparé par la méthode de Davies.¹¹⁷ La condensation de deux équivalents de chlorure de triméthylsilylmagnésium en présence de CeCl_3 conduit à un hydroxysilane intermédiaire qui, par hydrogénélyse et action de HCl dans l'éther conduit à l'aminoallylsilane **177**.

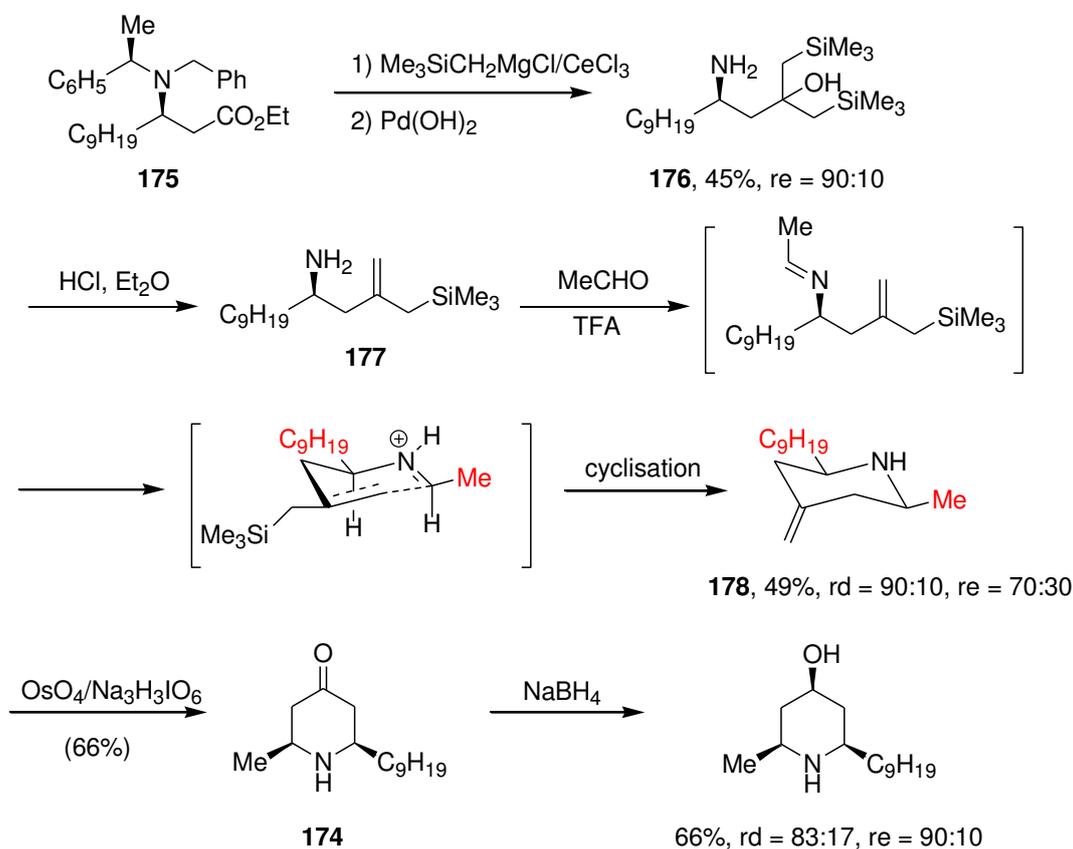


Schéma 2-39. Synthèse de Gramain et de Rémuson

L'étape clef de la méthode de Gramain est basée sur la capture d'un allylsilane par une imine protonée. Ainsi l'addition d'éthanal sur le composé **177** en milieu acide se traduit par la formation de la pipéridine **178** dont les groupements sont majoritairement placés en position *cis* selon l'état de transition dessiné sur le Schéma 2-39. La conversion de la double liaison éthylénique exocyclique en cétone correspondante est effectuée sous l'action de tétraoxyde d'osmium et de parapériodate de sodium pour conduire à la pipéridine **174** avec un rendement de 66%. L'alcaloïde 241D est synthétisé par action de NaBH_4 qui réduit de manière diastéréosélective la fonction carbonylée en position C-4.

¹¹⁷ Monfray, J.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J. C.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1025.

2.2.2.6 Synthèse de Helmchen

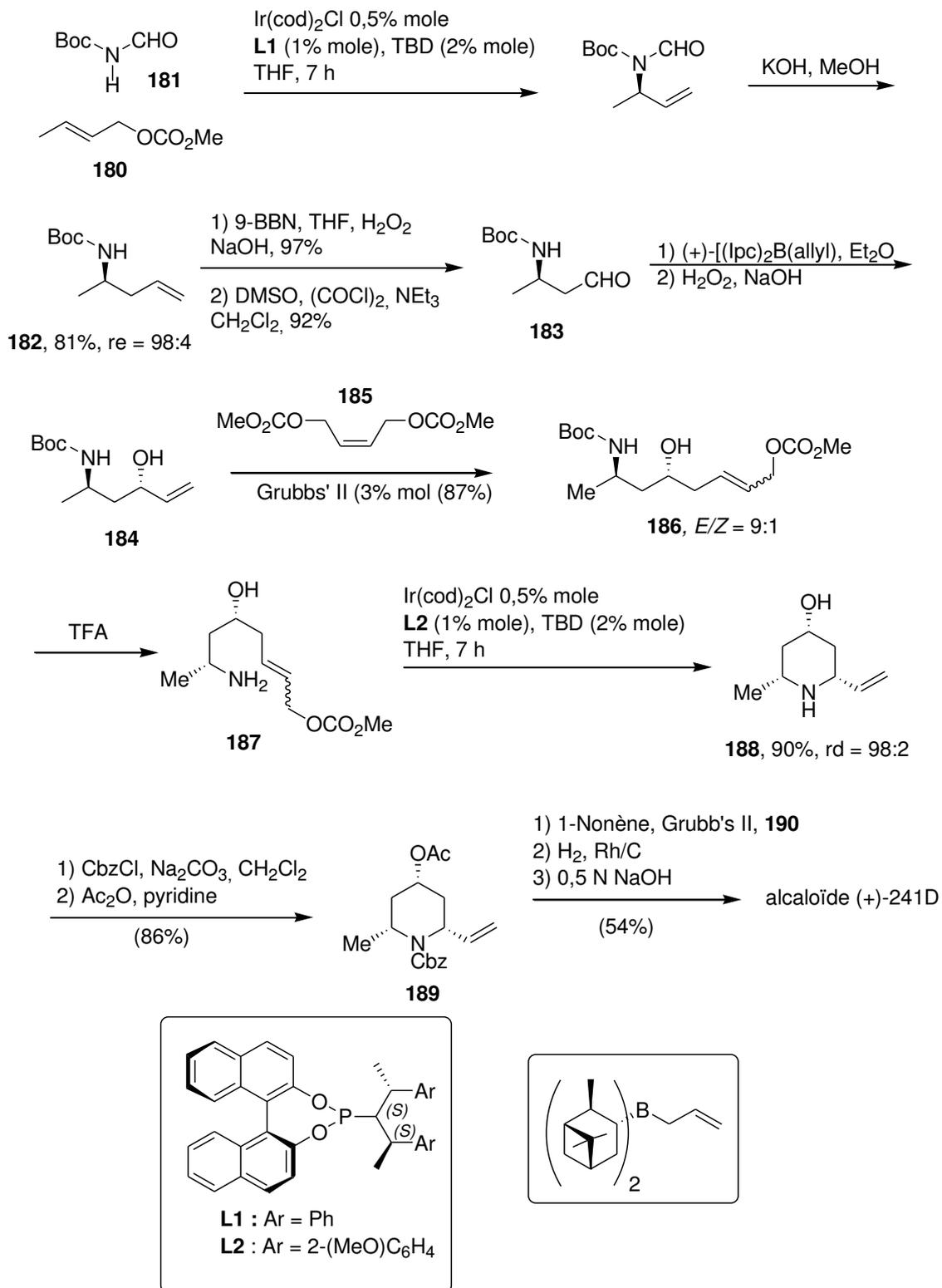


Schéma 2-40. Synthèse de Helmchen

La voie de synthèse proposée par Helmchen en 2009 utilise la substitution allylique comme moyen de formation de nouvelles liaisons carbone-azote.¹¹⁸ Cette réaction est catalysée par des complexes de l'iridium chiraux à ligand phosphoramidites tels que ceux mis au point par Feringa lors de la synthèse de la myrtine. Cette réaction est tout d'abord réalisée en version intermoléculaire par condensation du *trans*-crotyl méthyl carbonate **180** et le *t*-butylformylcarbamate **181**. L'amine allylique attendue **182** est obtenue sous la forme d'un seul énantiomère après hydrolyse basique du groupement formyle. La construction du cycle pipéridine est effectuée par l'ajout de différents fragments carbonés. Ainsi l'hydroboration de la double liaison éthylénique permet la formation d'un amino alcool qui est oxydé selon la méthode de Swern en aminoaldéhyde **183**. La réduction diastéréosélective de la fonction carbonyle par le (+)-allyldiisopinocampheylborane suivie d'un traitement par H₂O₂ permet la synthèse de l'alcool allylique **184** sous la forme d'un mélange *anti* (93%) et *syn* (7%) qui s'avèrent séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'allongement de la chaîne carbonée est ensuite facilement réalisée par métathèse croisée des oléfines qui est réalisée à l'aide de catalyseur de Grubbs de seconde génération entre l'alcool homoallylique de configuration *anti* et le biscarbonate **185**. Le carbonate homoallylique **186** ainsi obtenu est ensuite déprotégé en milieu acide en amine **187** qui sera cyclisé par réaction de substitution allylique. Cette dernière réaction est réalisée avec le ligand **L2** de configuration absolue (*S,S,aS*) pour donner la pipéridine **188** de configuration *cis*. On notera que l'utilisation du ligand **L2** de configuration absolue (*R, R, aR*) forme la pipéridine *trans* démontrant ainsi le niveau de contrôle stéréochimique élevé observé lors de l'utilisation de complexes chiraux de l'iridium. La synthèse de l'alcaloïde (+)-241D est achevée par élongation de la chaîne carbonée par métathèse croisée entre la pipéridine allylique protégée **189** et le 1-nonène. La double liaison éthylénique de la pipéridine **190** ainsi obtenue est saturée par hydrogénation catalytique et les différents groupements protecteurs sont retirés en milieu basique. L'alcaloïde 241D est donc obtenu avec un rendement global de 27% après 14 étapes de synthèse.

2.2.2.7 Synthèse de Rao

Au cours de sa synthèse de l'alcaloïde 241D, Rao effectue tout d'abord le contrôle la configuration absolue du futur carbone C-6 par allylation énantiosélective de Maruoka.^{119,120} Le groupement allyle est transféré de manière énantiosélective à partir de l'allyltributylétain sur le décanal en présence d'un complexe de titane et de (*S, S*)-Binol. L'alcool homoallylique **191** de configuration absolue *R* est obtenu avec un rendement de 84%. L'atome d'azote est introduit par action de NaN₃ dans le DMF sur le tosylate intermédiaire pour conduire à l'azoture **192** qui est réduit en amine primaire à l'aide de

¹¹⁸ Gnamm, C.; Bröder, K.; Krauter, C. M.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10514.

¹¹⁹ Kumar, R. S. C.; Reddy, G. V.; Shankaraiah, G.; Babu, K. S.; Rao, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1114.

¹²⁰ Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708.

LiAlH₄. On notera que ce processus s'accompagne d'une inversion de la configuration absolue de la molécule selon un processus S_N2. L'amine homoallylique ainsi obtenue est ensuite protégée sous la forme du carbamate **193** qui est engagée dans une réaction de dihydroxylation de Sharpless pour conduire au diol **194** dont le diastéréoisomère majoritaire (80%) est représenté sur Schéma 2-41.

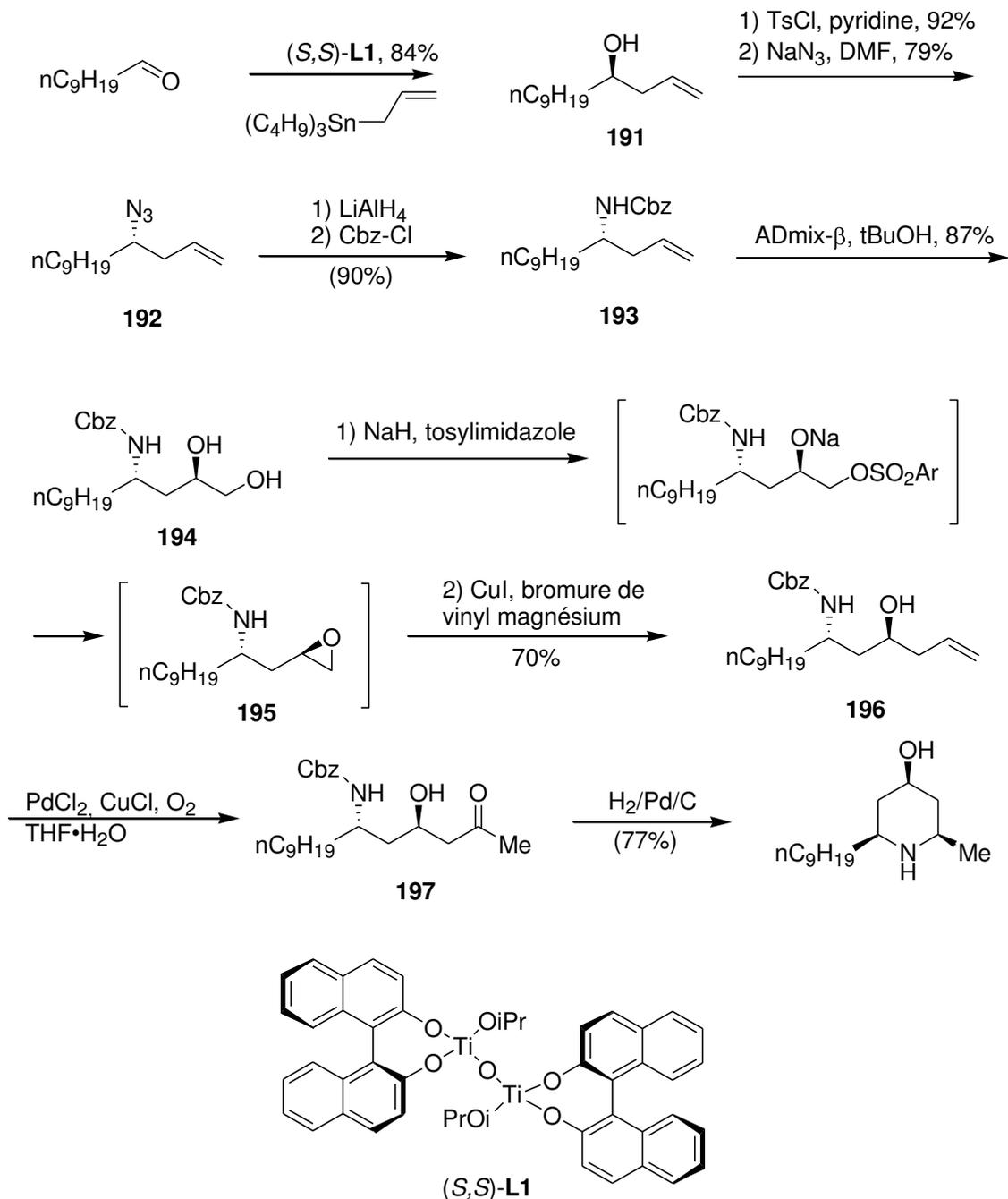


Schéma 2-41. Synthèse de Rao

Ce composé est homologué en alcool homoallylique **196** selon le protocole développé par Forsyth au cours duquel on note la formation de l'époxyde intermédiaire **195** qui est ouvert par un

organocuprate dérivé du bromure de vinyl magnésium.¹²¹ La fonction éthylénique est transformée en méthyl cétone **197** par le procédé de Wacker. La construction du système hétérocyclique de l'alcaloïde 241D est effectuée de manière stéréosélective par amination réductrice qui est effectuée par hydrogénation catalytique de l'imine intermédiaire.

2.2.2.8 Synthèse de Das

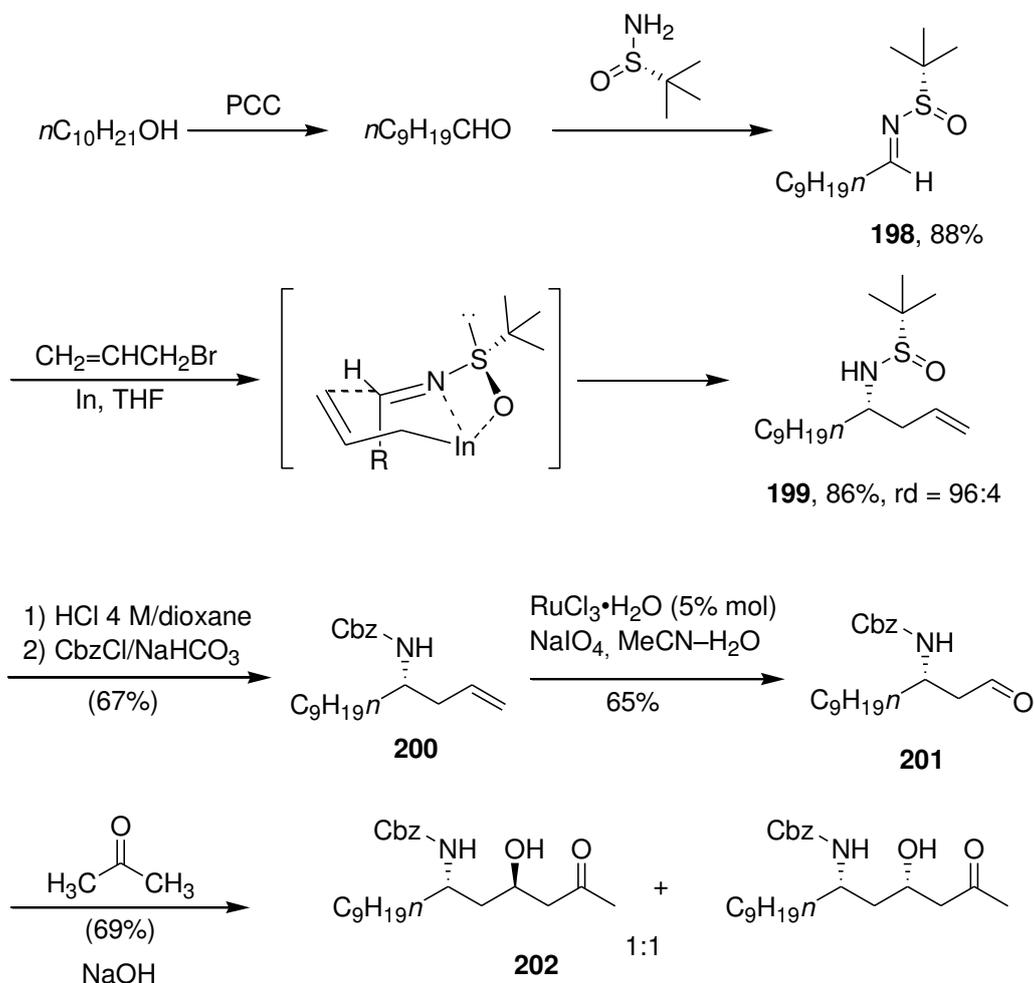


Schéma 2-42. Synthèse de Das

La stratégie de synthèse proposée par Das prend appui sur une réaction d'allylation diastéréosélective de type Barbier.¹²² Cette condensation utilise l'indium comme métal et la sulfinimine chirale **198** (préparée en deux étapes à partir du *n*-décanol et de la (*S*)-*N*-*t*-butanesulfinylamine) comme substrat. Le retrait de la copule chirale de **199** est effectué en milieu acide pour donner une amine intermédiaire qui est protégée en homoallylamine **200** par action du chloroformate de benzyle. La suite réactionnelle se poursuit par une réaction de dégradation de la

¹²¹ Cink, R. D.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8122.

¹²² Damodar, K.; Das, B. *Synthesis*, **2012**, *44*, 83.

chaîne carbonée par l'action du couple $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ selon le protocole décrit par Yang.¹²³ Cette réaction dégrade spécifiquement les oléfines terminales en aldéhyde correspondant **201** lorsque celle-ci est réalisée dans un mélange d'acétonitrile et d'eau. Enfin, une réaction d'aldolisation réalisée dans l'acétone permet l'obtention du mélange (50:50) des deux δ -amino- β -hydroxy cétones **202** qui constituent deux précurseurs avancés de l'alcaloïde 241D et de son épimère en C-4.

2.2.2.9 Synthèse de Chattopadhyay

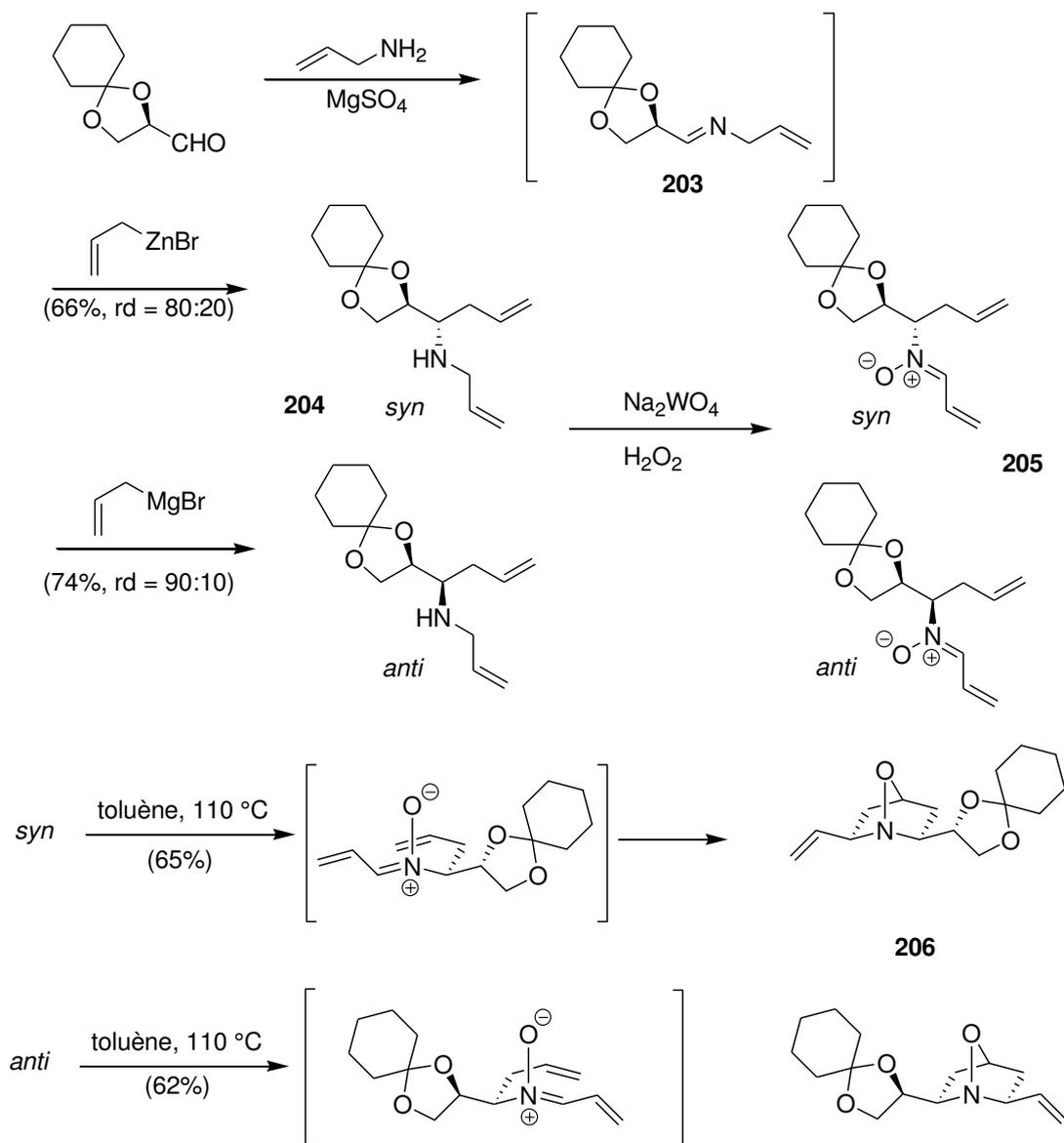


Schéma 2-43. Synthèse de Chattopadhyay

¹²³ a) Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814; b) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schauss, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398.

De manière originale, Chattopadhyay et Saha effectuent la construction du système hétérocyclique de l'alcaloïde 241D par cycloaddition intramoléculaire d'une nitrone.¹²⁴ La variation de la nature du métal lors de l'addition du fragment allylique sur l'imine **203**, permet l'accès aux deux homoallylamine **204** de configuration *syn* et *anti*. Ces composés sont oxydés en nitrones **205** correspondantes à l'aide de tungstate de sodium en présence de peroxyde d'hydrogène. La cyclisation est effectuée par un chauffage au reflux du toluène pour conduire aux deux cycloadduits **206** qui possèdent tous leurs substituants en position *cis*, préfigurant ainsi la disposition finale de ceux de l'alcaloïde 241D ou de son antipode optique. Cette approche est également énantiodivergente puisqu'une inversion de l'ordre de construction des groupements alkyles en C-2 et en C-6 permet un accès à l'alcaloïde (+)-241D et à son antipode optique.

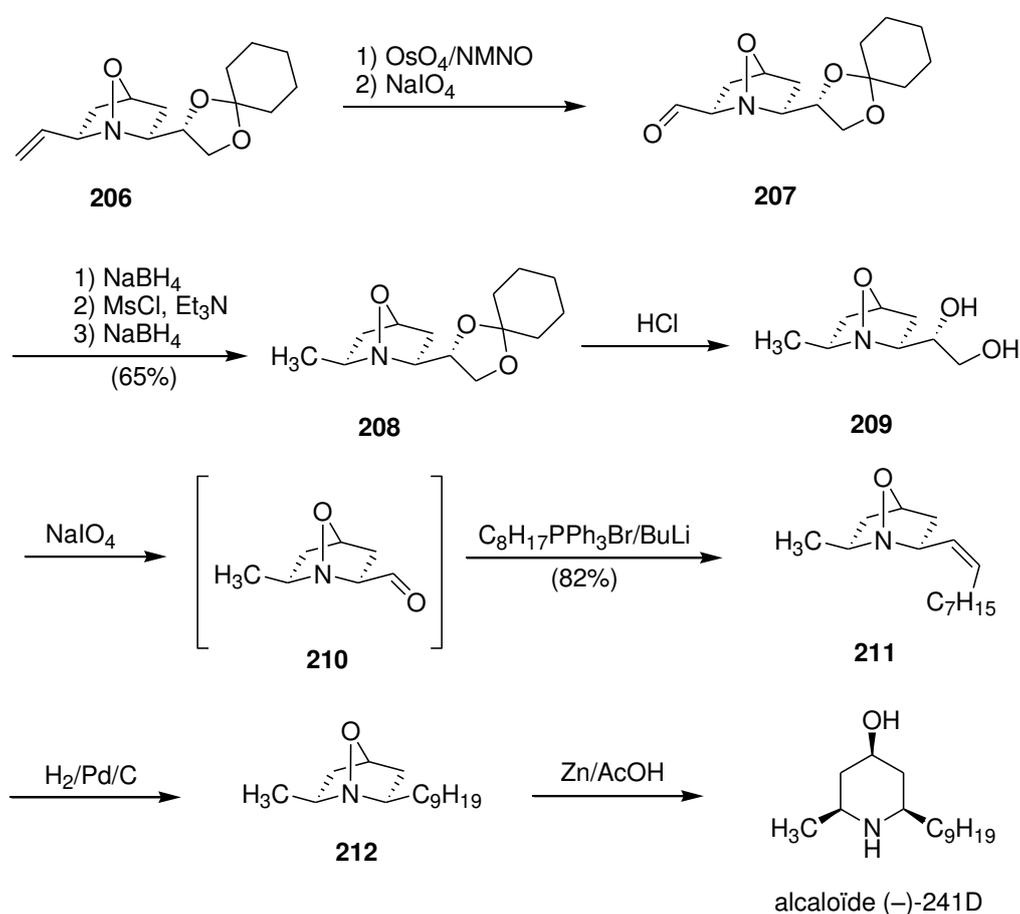


Figure 2-11. Synthèse de Chattopadhyay

Ainsi, l'osmylation de la fonction vinyle de l'adduit **206** de configuration absolue *R, S* conduit de manière non stéréosélective à un diol intermédiaire qui est dégradé en aldéhyde **207** par action du periodate de sodium. Le groupement méthyle dans **208** est formé par réduction du mésylate

¹²⁴Saha, N.; Chattopadhyay, S. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11056. Pour la synthèse de la *rac*-pumiliotoxine par cycloaddition de nitrone voir: LeBel, N. A.; Balasubramanian, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3363.

intermédiaire par le borohydrure de sodium. La chaîne nonyle est construite en plusieurs étapes parmi lesquelles on retrouve une dégradation du diol **209** (obtenu par hydrolyse du groupement 1,4-dioxane) à l'aide de periodate de sodium, puis l'allongement de la chaîne est effectué classiquement par réaction de Wittig sur l'aldéhyde **210** pour conduire à l'alcène **211** de configuration *Z*. La double liaison éthylénique est saturée par hydrogénation catalytique, puis la réduction de la liaison N–O de **212** est effectuée par action de zinc en milieu acide pour conduire à l'énantiomère lévogyre de l'alcaloïde **241D**.

2.2.2.10 Synthèse de Gouault

En 2012, Gouault et ses collaborateurs proposent une synthèse de l'alcaloïde **241D** par utilisation de l'amide de Weinreb **212** préparée en deux étapes à partir de la *N*-Boc-*D*-Alanine.¹²⁵ L'addition de l'acétylure dérivé de l'undécyne permet l'incorporation de la future chaîne à 9 atomes de carbones et conduit à la cétone conjuguée **213**. Le système hétérocyclique est obtenu par cyclisation catalysée à l'aide du couple PPh₃AuCl/AgSbCl₆. Une étape d'hydrogénation catalytique de la pipéridone **214** permet de placer tous les groupements de l'alcaloïde **241D** en position *cis*.

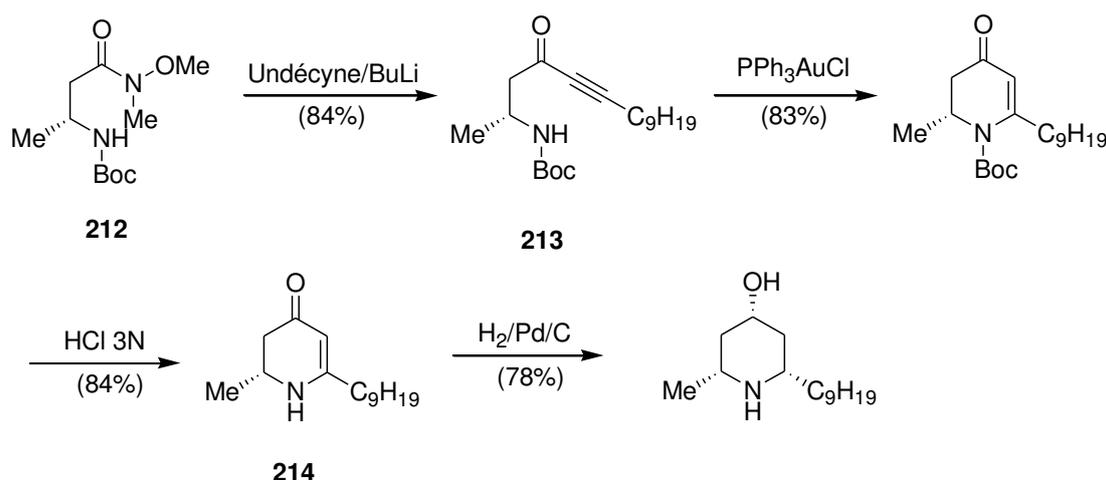


Schéma 2-44. Synthèse de Gouault

2.2.2.11 Synthèse de Chandrasekhar

Selon la méthode proposée par Chandrasekhar, l'amine homoallylique **216** est préparée par réaction de Barbier à partir du bromure d'allyle et de l'imine chirale **215** obtenue par condensation du décanal et de l'ester méthylique de la valine.¹²⁶ On remarquera que la copule chirale est retirée par voie oxydante par action du tétracétate de plomb sur l'aminoalcool **217** obtenu par réduction de l' α -amino ester **216** par H₄LiAl.¹²⁷ La synthèse de l'amino aldéhyde **219** est réalisée avec un rendement

¹²⁵ Gouault, N.; Le Roch, M.; de Campos Pinto, G.; David, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5541.

¹²⁶ Murali, R. V. N. S.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3467.

¹²⁷ Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766.

de 65% par action de tétraoxyde d'osmium et du périodate de sodium sur l'amine homoallylique **218**. Une réaction aldol réalisée dans des conditions asymétrique et en présence de D-proline, permet d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction puisque l'amino alcool **220** de configuration absolue (4*S*,6*R*) est obtenu avec un rendement de 42% après séparation de son isomère par chromatographie sur colonne de silice. Une amination réductrice intramolécule permet d'effectuer la synthèse de l'alcaloïde 241D en 7 étapes avec un rendement global de 7%.

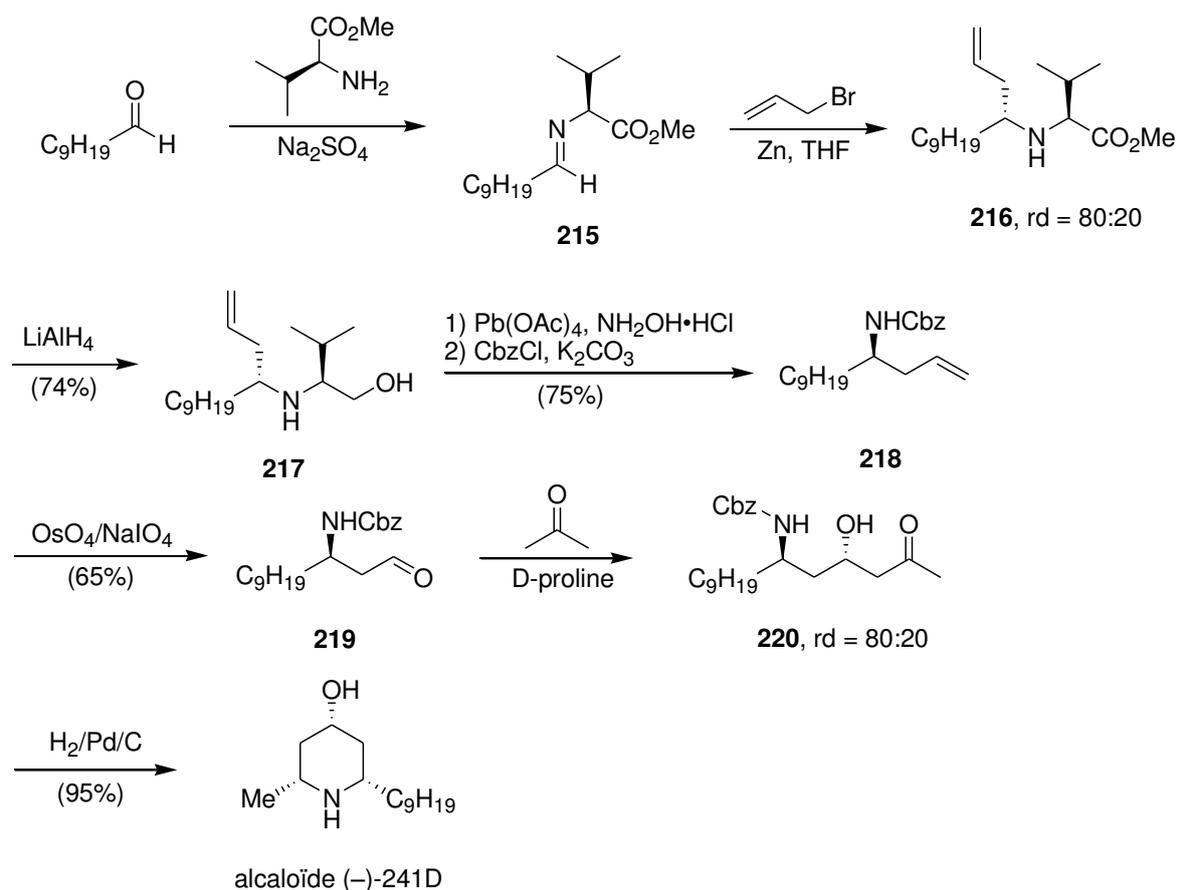


Schéma 2-45. Synthèse de Chandrasekhar

2.2.2.12 Synthèse de Troin

Très récemment, Troin a proposé un accès général à des pipéridines 2,6-disubstituées de configuration *cis* et *trans* par variation des conditions opératoires utilisées lors de l'étape de construction du cycle pipéridine.¹²⁸ Pour cela, Troin a additionné l'amine de Davies **221** sur des esters α,β -éthyléniques pour former les β -amino esters **222** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Divers aménagements structuraux comme une réaction de Wittig–Horner–Emmons entre le cétophosfonate et un aldéhyde en présence de Ba(OH)₂ en milieu biphasique permet la synthèse des cétones α,β -éthyléniques **224** avec de bons rendements. La cyclisation de type Michael est réalisée selon des conditions opératoires déjà utilisées lors de leur première synthèse de l'alcaloïde

¹²⁸ Abrunhosa-Thomas, I.; Plas, A.; Vogrig, A.; Kandepedu, N.; Chalard, P.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2511.

241D en 2000.¹²⁹ Des modifications subtiles comme la variation de la nature du groupement protecteur permettent de contrôler la configuration relative du composé final qui est indépendante de la configuration *Z* ou *E* de l'alcène de départ. Ainsi, en présence d'éthylène glycol la cyclisation conduit préférentiellement au composé *trans* **225**, alors que l'isomère *cis* **226** est obtenu de manière majoritaire lorsque la cyclisation est réalisée en présence de méthanol (formé in situ par décomposition de l'orthoformiate de méthyle). Notons qu'il est toujours possible de contrôler la configuration relative des substituants par épimérisation de l'un des centres chiraux selon un processus de rétro-Mannich ou de rétro-Michael.

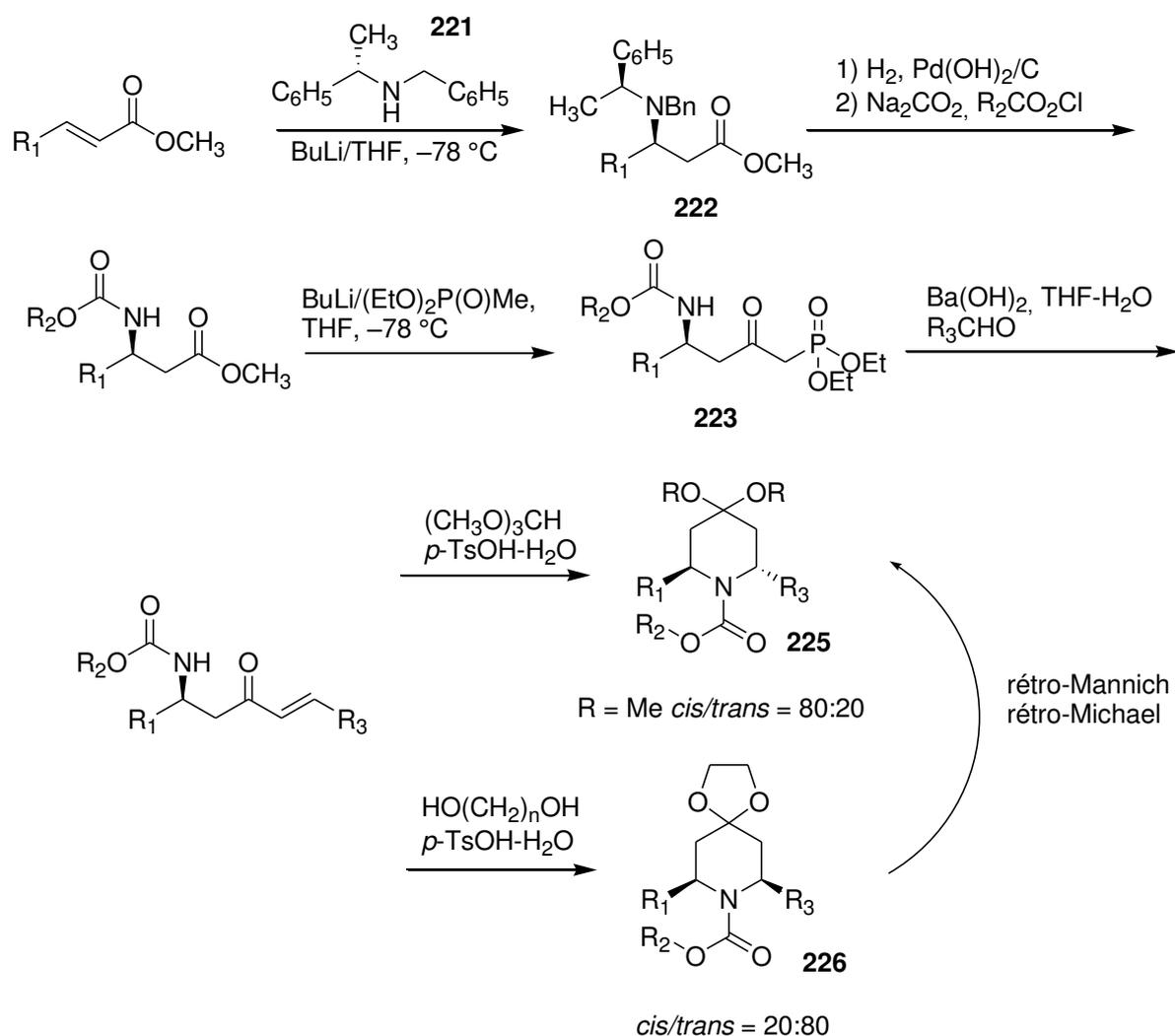


Schéma 2-46. Synthèse de Troin

¹²⁹ Ciblat, S.; Calinaud, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 353.

2.2.3 Voie de synthèse proposée au laboratoire

2.2.3.1 Analyse rétrosynthétique

Dans la continuité des travaux consacrés à la synthèse de la (+)-myrtine, nous avons pensé utiliser la 7-méthylpipéridone (–)-**140** comme précurseur azoté de l'alkaloïde (+)-241D (Schéma 2-47). Notons que les deux groupements de part et d'autre de l'atome d'azote étaient en position *trans* dans le cas de la (+)-myrtine et que ceux-ci doivent être positionnés en position *cis* dans le cas de l'alkaloïde (+)-241D. La nouvelle approche doit par conséquent être diastéréodivergente et nous avons pour cela fait appel une nouvelle fois à la réaction de Beak, non pas entre un α -aminocarbanion et un halogénure d'alkyle mais avec un agent de formylation tel que le diméthylformamide. En effet de tels groupements sont connus pour se positionner en position *cis* après isomérisation en milieu basique. La suite de notre synthèse consistera en une élongation de chaîne selon Wittig, puis la configuration absolue du carbone en C-4 doit être établie par réduction diastéréosélective de la fonction carbonyle en C-4 selon l'approche proposée par Troin.

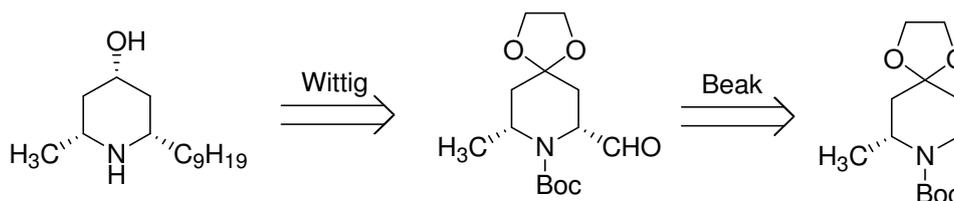
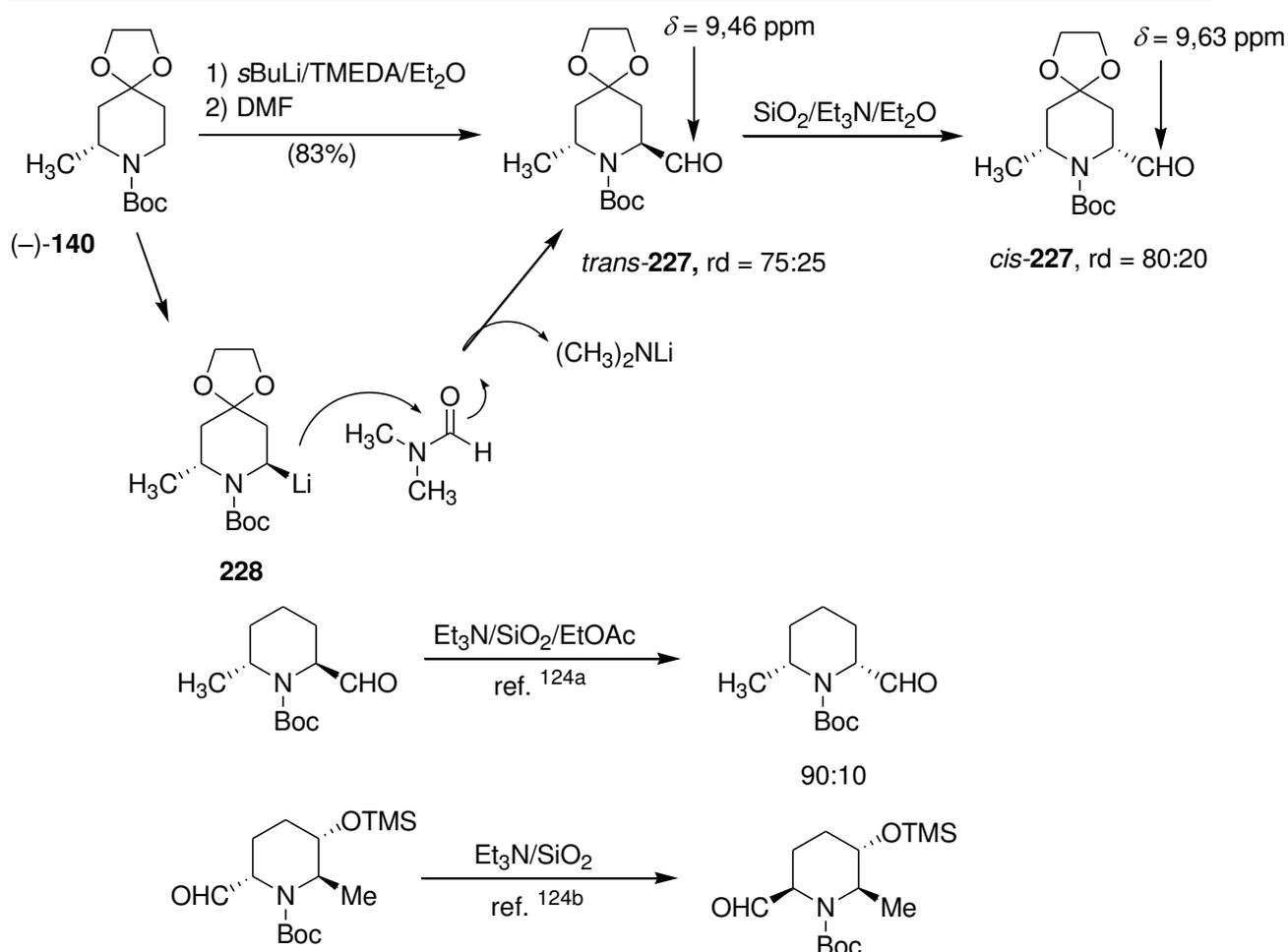


Schéma 2-47. Analyse rétrosynthétique de l'alkaloïde (+)-241D

2.2.3.2 Synthèse de la 2-formyl-pipéridone **227**

La synthèse de la 7-formylpipéridone **227** est effectuée avec un rendement de 83% par condensation du sel de lithium **228** (obtenu par action de $s\text{BuLi}$ sur la pipéridone (–)-**140**) sur le diméthylformamide. On notera que cette condensation s'accompagne de l'élimination formelle de diméthylamine et ne nécessite pas le passage par un organocuprate intermédiaire.

Schéma 2-48. Synthèse et épimérisation de la *N*-Boc-pipéridone 227

L'analyse par RMN ^1H , permet de mettre en évidence le mélange des deux isomères en proportion 75:25 comme l'atteste la présence de signaux à $\delta = 9,46$ et $9,63$ ppm qui sont respectivement attribués aux protons aldéhydiques du composé *trans* et du composé *cis*. Cette attribution a été effectuée sur la base de l'épimérisation ultérieure du carbone C-7 qui, compte tenu de son instabilité configurationnelle, conduit à former un nouveau mélange dans lequel l'isomère *cis* devient le composé majoritaire (Schéma 2-48). A cet effet, nous avons utilisé des conditions opératoires similaires à celles utilisées par Liu et Chackalamannil mis à part le fait que les meilleurs résultats ont été obtenus par un traitement prolongé dans de l'éther diéthylique en présence de triéthylamine.¹³⁰ La réaction a été suivie par RMN ^1H et ces conditions opératoires permettent d'inverser le rapport des isomères (rd = 20:80) après une agitation de 60 h à température ambiante. Néanmoins, il n'est pas possible de séparer les deux composés par chromatographie sur colonne de gel de silice, ni de

¹³⁰ a) Chackalamannil, S.; Davies, R. *Org. Lett.* **2001**, *10*, 1427; b) Liu, L.-X.; Ruan, Y.-P.; Guo, Z.-Q.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6001.

mener l'épimérisation jusqu'à son terme. La réaction de Wittig a donc été réalisée sur le mélange ainsi obtenu.

La chaîne à 9 atomes de carbone a donc été construite par condensation de Wittig entre l'ylure non stabilisé **229** et l'aldéhyde **227** à l'état de mélange *cis/trans* en proportion 80:20 (Schéma 2-49). La formation de l'ylure **229** a été effectuée par ajout à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ d'une solution de *n*-BuLi 2,5 M sur une suspension de bromure de *n*-octyl-triphényl-phosphonium dans le THF. La réaction de déprotonation s'accompagne de la dissolution progressive du sel de phosphonium pour conduire à une solution jaune orangée à laquelle est ajoutée à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ une solution de l'aldéhyde **227** dans le THF. Une agitation du mélange ainsi obtenu à température ambiante pendant 12 h, permet d'isoler l'oléfine **230** avec un rendement de 86%. L'analyse par RMN ^1H des constantes de couplage des protons oléfiniques permet de mettre en évidence une configuration *Z* de la double liaison éthylénique comme il est classiquement observé dans le cas d'une réaction de Wittig entre un aldéhyde et un ylure non stabilisé.¹³¹

L'obtention d'un mélange d'oléfines en proportion 75:25 montre en revanche qu'une épimérisation partielle du carbone C-7 s'est produite au cours de la réaction d'oléfination. L'hydrogénation de la double liaison éthylénique s'est avérée plus délicate que prévue. En effet, si l'action de charbon palladié à 10% est inefficace, la réaction devient totale en présence de catalyseur de Pearlman sous une pression d'hydrogène de 3 bars. De plus, et de manière quelque peu surprenante, il est possible de séparer les deux isomères à ce stade par chromatographie sur colonne de gel de silice.

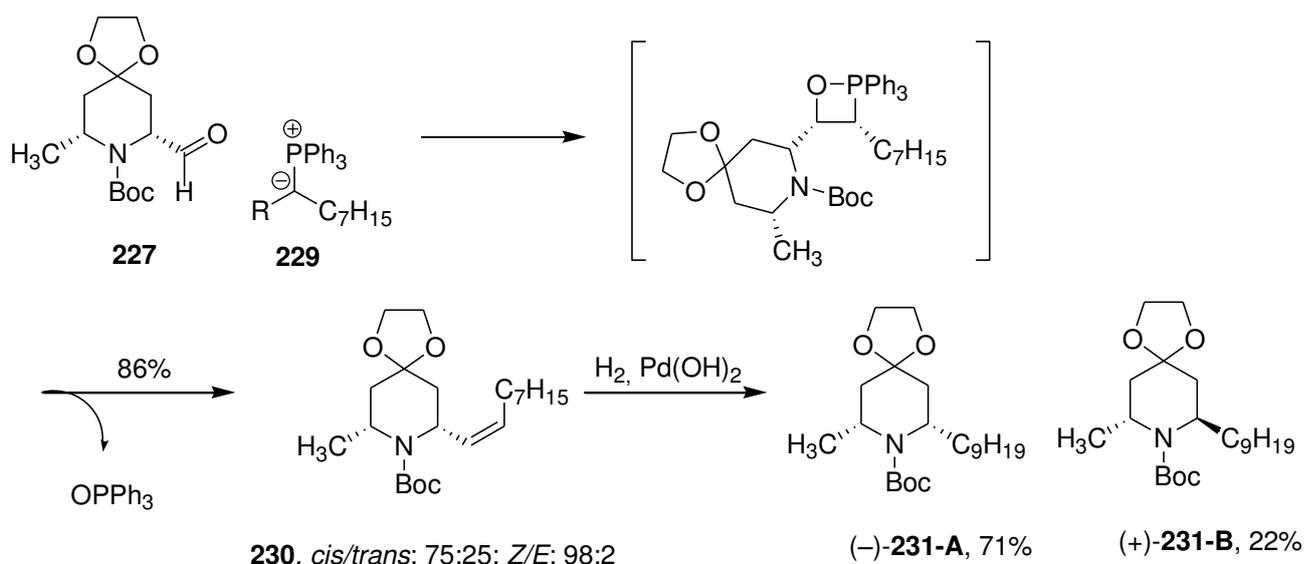


Schéma 2-49. Réaction de Wittig, synthèse de la pipéridone **230**

¹³¹ Brückner R.; dans " Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique " De Boeck Université, 1999, Paris.

La mesure des pouvoirs rotatoires spécifiques de chaque composé permet de montrer que la *cis* pipéridone **231-A** est lévogyre alors que son homologue *trans* est dextrogyre.

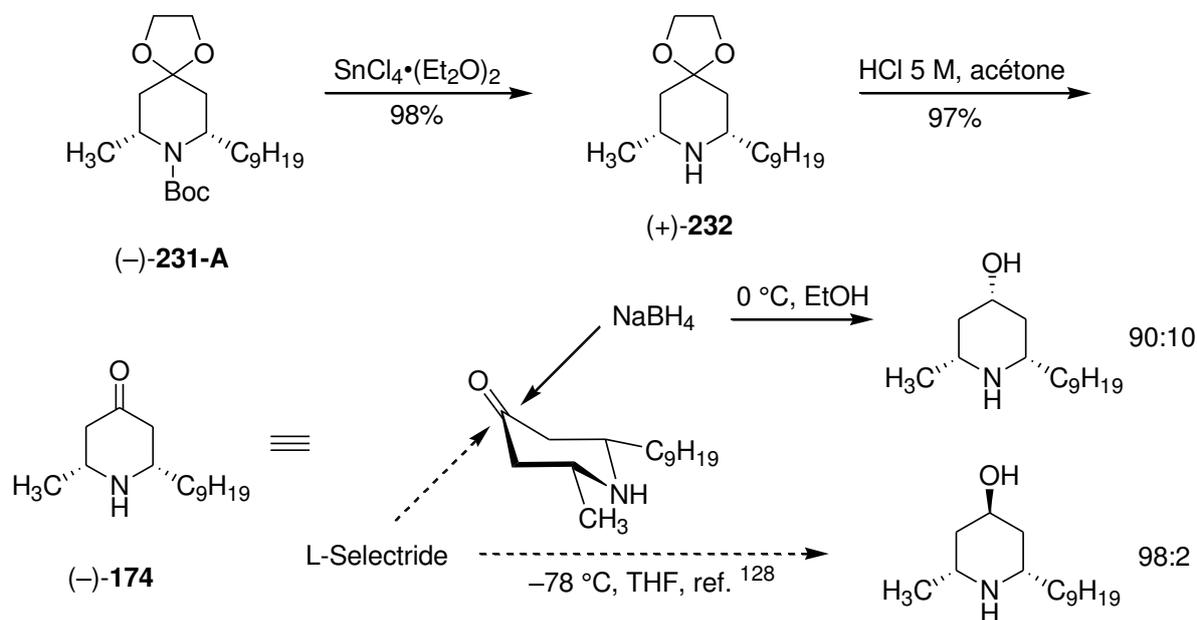


Schéma 2-50. Synthèse de l'alkaloïde (+)-241D

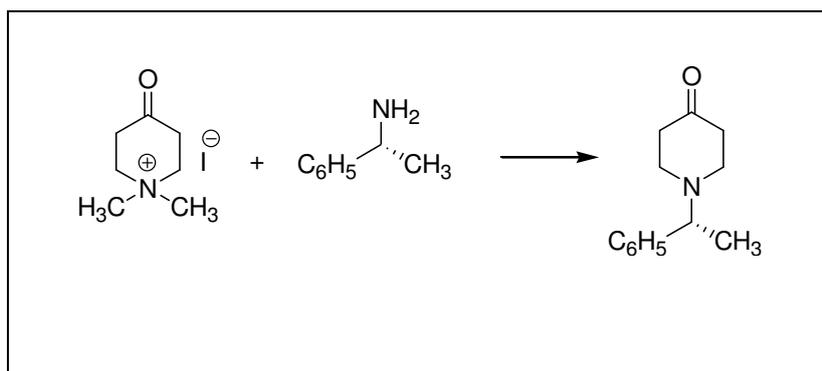
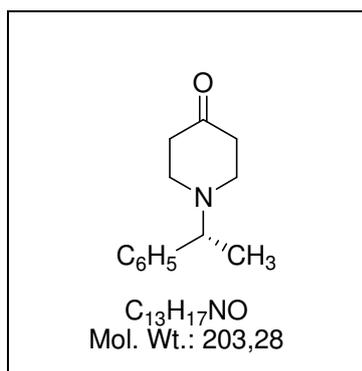
L'obtention de l'alkaloïde (+)-241D passe par l'élaboration du carbone C-4 porteur d'une fonction alcool et de configuration absolue *S*. A cet effet, la déprotection de l'atome d'azote de la pipéridone a été effectuée comme précédemment par action du complexe $\text{SnCl}_4 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_2$ à 0 °C dans l'éther diéthylique pour conduire au composé (+)-**232** dont le groupement 1,3-dioxolane en C-4 est retiré par un chauffage au reflux de l'acétone en présence d'acide chlorhydrique 5 M. Après traitement basique, le composé (-)-**174** est obtenu avec un rendement de 97%. Les études de Troin et de Davies ont montré que la réduction de la fonction carbonylée par un hydrure s'effectuait de manière à placer l'atome d'oxygène en position équatoriale. Ainsi l'addition de quatre équivalents de NaBH_4 sur une solution éthanolique de (-)-**174** conduit à un mélange de composés dont l'alkaloïde (+)-241D est le constituant majoritaire. Ce dernier peut-être isolé après séparation du son épimère en C-4 par chromatographie sur colonne de gel de silice. Notons que lorsque la même réaction est effectuée dans le THF à basse température en présence d'un hydrure plus encombré tel que le L-Selectride, on remarque une inversion complète de la diastéréosélectivité et la formation de l'épimère en C-4 de l'alkaloïde 241D.

2.2.3.3 Conclusions sur la synthèse de l'alkaloïde (+)-241D

La synthèse de l'alkaloïde (+)-241D a été effectuée à partir de l' α -PEA en 12 étapes avec un rendement global de 12%. Au cours de ce travail nous avons montré qu'il était possible de contrôler la configuration relative des deux carbones asymétriques situés en position α et α' de l'atome

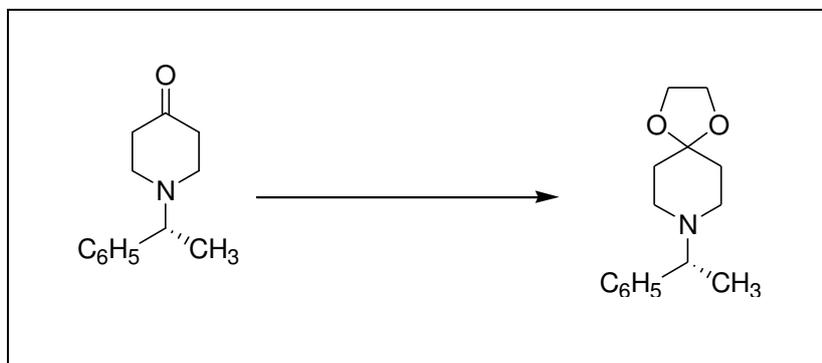
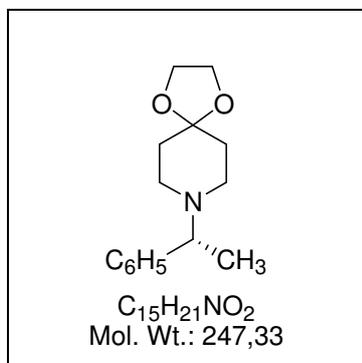
d'azote par un choix judicieux des conditions opératoires. Ainsi, la combinaison des deux approches que constituent la cyanation anodique et l'alkylation de Beak doit permettre la synthèse d'alkaloïdes de la pipéridine qui possèdent 3 carbones asymétriques en position 2, 4 et 6 du cycle. De plus, la réaction de Wittig est modulable en fonction de la nature du sel de phosphonium, mais permet également un contrôle complet de la stéréochimie finale de la double liaison éthylénique.

2.3 Partie expérimentale du chapitre 2

(7*R*)-(+)-1-(1-Phenylethyl)-piperidin-4-one, (+)-131

A 200-mL, two-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar was successively charged with 50 mL of water, 17.00 g of K_2CO_3 , and 200 mL of ethanol containing 7.15 mL (6.79 g, 56.09 mmol) of (*R*)-(+)-1-phenylethylamine. The resulting mixture was heated to reflux under a vigorous stirring and 50 mL of water, containing 15.72 g (61.62 mmol) of 1,1-dimethyl-4-oxo-piperidinium **3**, were added dropwise. The mixture was refluxed over a 3 h period and ethanol was evaporated *in vacuo*. The resulting aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 × 100 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated on a rotary evaporator to afford a yellowish oil which was poured into a chromatographic column (diameter = 5.0 cm), prepared with 150 g of silica and diethyl ether. The combined fractions were evaporated, to afford 8.70 g (76%) of 4-piperidone (+)-**131** as yellowish oil. $R_f = 0.43$ (diethyl ether). $[\alpha]_D^{22} +13.4$ (c 1.2, $CHCl_3$),

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.40$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 4 H), 2.66–2.77 (m, 4 H), 3.61 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.20–7.35 (m, 5 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 19.3$ (p), 41.5 (s), 49.9 (s), 63.3 (t), 127.1 (t), 127.3 (t), 128.3 (t), 143.4 (q), 209.3 (q). IR (neat) $\nu = 1713$ cm^{-1} . HRMS (EI^+): calcd. for $C_{13}H_{17}NO$ (M^+) 203.13101; found 203.1304. $C_{13}H_{17}NO$ (203.28): calcd. C 76.81, H 8.43, N 6.89; found C 76.91, H 8.50, N 6.91.

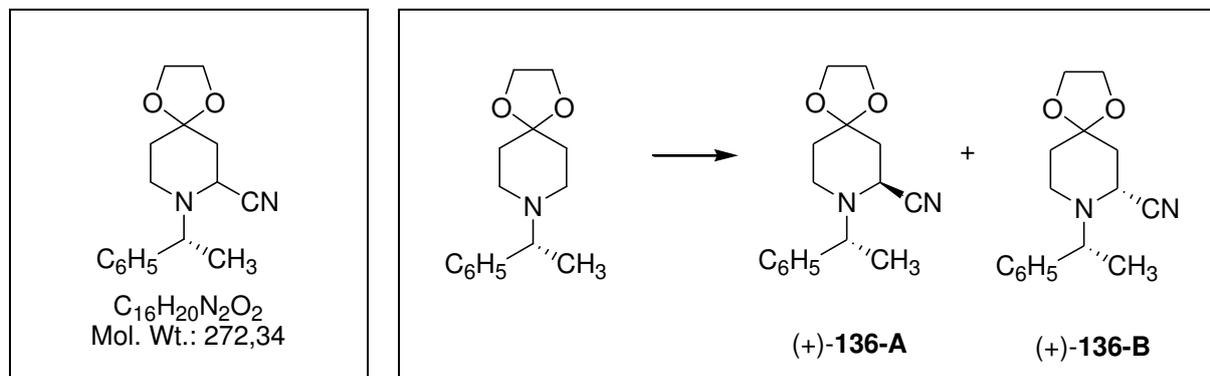
(1*R*)-(+)-8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, (+)-133

A 200-mL, two-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar and a Dean-Stark apparatus, was successively charged with 8.50 g (41.81 mmol) of 4-piperidone (+)-**131**, 7.64 mL (8.50 g, 137.00 mmol) of ethylene glycol, 0.50 g (2.90 mmol) of *p*-TsOH and 150 mL of toluene. The resulting solution was heated under reflux for 48 h and the reaction mixture was cooled and quenched with 15 mL of a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The organic solution was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated on a rotary evaporator to afford a yellowish oil which was poured into a chromatographic column (diameter = 5.0 cm), prepared with 150 g of silica and diethyl ether. The combined fractions were evaporated, to afford 7.75 g (75%) of 4-piperidone (+)-**133** as yellowish oil. $R_f = 0.30$ (diethyl ether/petroleum ether, 70:30). $[\alpha]_D^{22} = +25.5$ (c 1.0, $CHCl_3$).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.36$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 4 H), 2.43–2.49 (m, 2 H), 2.51–2.60 (m, 2 H), 3.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 4 H), 7.20–7.32 (m, 5 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 19.5$ (p), 35.1 (s), 48.4 (s), 64.14 (s, 2 C), 64.16 (t), 107.4 (q), 126.8 (t), 127.5 (t), 128.2 (t), 144.3 (q). IR (neat) $\nu = 1097, 2877, 3025$ cm^{-1} .

HRMS (El^+): calcd. for $C_{14}H_{18}NO_2$ [$(M-CH_3)^+$] 232.13375; found 232.1334. $C_{15}H_{21}NO_2$ (247.33): calcd. C 72.84, H 8.56, N 5.66; found C 73.10, H 8.69, N 5.59.

(1'R,7S)-(+)-8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile, (+)-136-A and (1'R,7R)-(+)-8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile, (+)-136-B.



Caution: Due the possible evolution of HCN gas, this experiment should be carried out under a well ventilated hood. A 1000 mL undivided electrolysis cell fitted with a vitreous carbon anode (diameter = 100 mm) and a magnetic stirrer, was successively charged with 300 mL of methanol, 6.00 g of $LiClO_4$, 2.30 g (46.92 mmol, 2.15 equiv.) of NaCN and 5.40 g (21.83 mmol) of (+)-133. The working potential was adjusted to + 0.95 V/SCE and after the consumption of 6130 C (2.90 F/mol) 300 mL of water were added to the electrolysis solution (Caution: $LiClO_4$ may lead to severe explosions when the material was evaporated to dryness). The reaction mixture was extracted with 2 × 200 mL of diethyl ether and the combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to afford 5.40 g of a crude oil which was poured into a chromatographic column (diameter = 5.0 cm), prepared with 150 g of silica and diethyl ether to afford 4.80 g (81%) of α -amino nitriles (+)-136-A-B as a mixture (ca. 50:50) of diastereoisomers which could be obtained as sole products from a fractional crystallization which was carried out in 20 mL of a mixture (1:1) of diethyl ether and petroleum ether.

(1'R,7S)-(+)-8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile, (+)-136-A. Colorless plates. M.p. = 130 °C (diethyl ether/petroleum ether). R_f = 0.67 (diethyl ether). $[\alpha]_D^{22} +78.0$ (c 1.0, $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{22} +142.0$ (c 1.0, C_6H_6).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.56 (dq, J = 13.1, 2.9 Hz, 1 H), 1.67 (td, J = 13.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.22–2.12 (m, 2 H), 2.47 (td, J = 12.2, 2.9 Hz, 1 H), 2.62 (dm, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.61 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.90–4.07 (m, 4 H), 4.29–4.33 (m, 1 H), 7.23–7.36 (m, 5 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ =

20.9 (p), 34.7 (s), 36.9 (s), 45.7 (s), 48.0 (t), 62.2 (t), 64.4 (s), 64.6 (s), 105.4 (q), 117.0 (q), 127.0 (t), 127.3 (t), 128.6 (t), 144.5 (q). IR (neat) $\nu = 1083, 2225, 2822 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₆H₂₀N₂O₂ (M⁺) 272.15248; found 272.1510. C₁₆H₂₀N₂O₂ (272.34): calcd. C 70.56, H 7.40, N 10.29; found C 70.33, H 7.50, N 10.33.

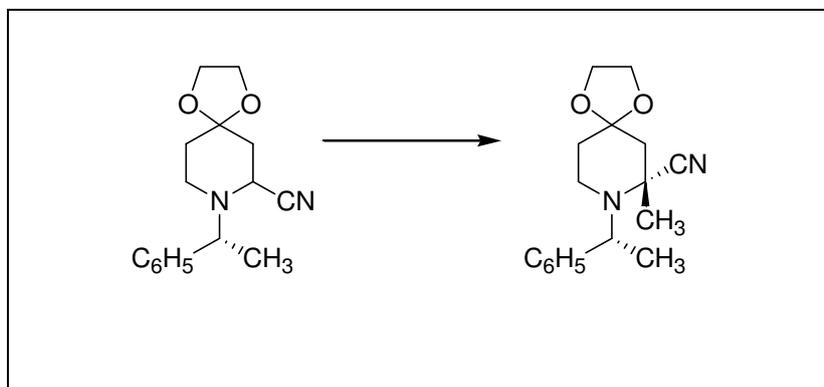
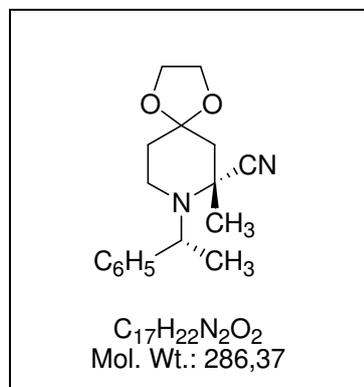
(1'R,7R)-(+)-8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile, (+)-136-B. Colorless plates. M.p. = 114 °C. *R*_f (diethyl ether) = 0.67. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +88.5$ (c 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +133.2$ (c 1.0, C₆H₆).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 1.41$ (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.78–1.91 (m, 4 H), 2.66 (td, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.20 (dm, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 3.63–3.65 (m, 1 H), 3.67 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.90–3.95 (m, 2 H), 4.00–4.04 (m, 2 H), 7.24–7.29 (m, 1 H), 7.30–7.38 (m, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) $\delta = 21.6$ (p), 35.1 (s), 36.6 (s), 43.3 (s), 49.9 (t), 61.9 (t), 64.4 (s), 64.7 (s), 105.4 (q), 117.1 (q), 127.2 (t), 127.7 (t), 128.8 (t), 143.4 (q). IR (neat) $\nu = 2223 \text{ cm}^{-1}$.

Crystal data, X-ray Data Collection and Refinement Results of Derivative (+)-136-B. C₁₆H₂₀N₂O₂, *M* = 272.34, monoclinic, *P* 21, *a* = 8.9941(7), *b* = 7.7180(5), *c* = 10.8751(9) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 101.498(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, *V* = 739.76(10) Å³, *Z* = 2, *D*_x = 1.223 Mg m⁻³, $\mu = 0.81 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda_{\text{Mo-K}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$, *F*(000) = 292, *T* = 150(2) K. The sample (0.58×0.53×0.27 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo-K α radiation. The data collection ($\theta_{\text{max}} = 27.46^\circ$, range of *HKL* : *H* -11→11, *K* -9→6, *L* -14→14) gave 6394 reflections with 1879 unique reflections from which 1645 with *I* > 2.0 σ (*I*).

(1'S,7R)-(-)-8-(1-Phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile [(-)-136-A]. The synthesis was as reported for (+)-136-A but with 4-piperidone (-)-133 to afford (-)-136-A as single crystals which were analyzed by X-ray diffraction. M.p. = 130 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -76.0$ (c 1.53, CHCl₃), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -137.3$ (c 0.98, C₆H₆).

Crystal data, X-ray Data Collection and Refinement Results of Derivative (-)-136-A. C₁₆H₂₀N₂O₂, *M* = 272.34, monoclinic, *P* 21, *a* = 8.5091(19), *b* = 5.3731(11), *c* = 16.347(4) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.714(7)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, *V* = 746.6(3) Å³, *Z* = 2, *D*_x = 1.212 Mg m⁻³, $\mu = 0.81 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda_{\text{Mo-K}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$, *F*(000) = 292, *T* = 150(2) K. The sample (0.52×0.14×0.1 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo-K α radiation. The data collection ($\theta_{\text{max}} = 27.48^\circ$, range of *HKL* : *H* -11→10, *K* -6→6, *L* -21→21) gave 9358 reflections with 1879 unique reflections from which 1686 with *I* > 2.0 σ (*I*).

(1'R,7R)-(-)-7-Methyl-8-(1-phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-7-carbonitrile, (-)-137

An oven dried, 200-mL, one-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar, connected to an argon inlet tube was flushed with argon. The flask was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 15 mL of dry THF and 0.88 mL (0.63 g, 6.22 mmol, 1.70 equiv.) of diisopropylamine were added, followed by the dropwise addition of 2.20 mL (5.50 mmol) of *n*-butyllithium (2.5 M solution in hexane). Stirring was continued for 30 min and the solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 1 h period. This solution was then added dropwise into a 200-mL Schlenk tube cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, containing 1.00 g (3.67 mmol) of a mixture (*ca.* 50:50) of α -amino nitriles (+)-**136** dissolved in 5 mL of dry THF. The solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2.0 h and then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, 0.38 mL (0.86 g, 6.10 mmol, 1.66 equiv.) of iodomethane were added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. After worked up with 20 ml of water, the resulting mixture was quenched with diethyl ether. The organic phase was washed with water, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude was recrystallized in diethyl ether to afford 0.94 g of α -aminonitrile (-)-**137**. A slow crystallization of (-)-**137** in diethyl ether afforded single crystals which were analyzed by X-ray diffraction. M.p. = $136\text{ }^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{22} -57.0$ (*c* 0.96, CHCl_3), $\{[\alpha]_D^{22} -50.5$ (*c* 0.96, CHCl_3 , after a 2 h standing at $22\text{ }^{\circ}\text{C}$), $[\alpha]_D^{22} -61.2$ (*c* 1.02, C_6H_6).

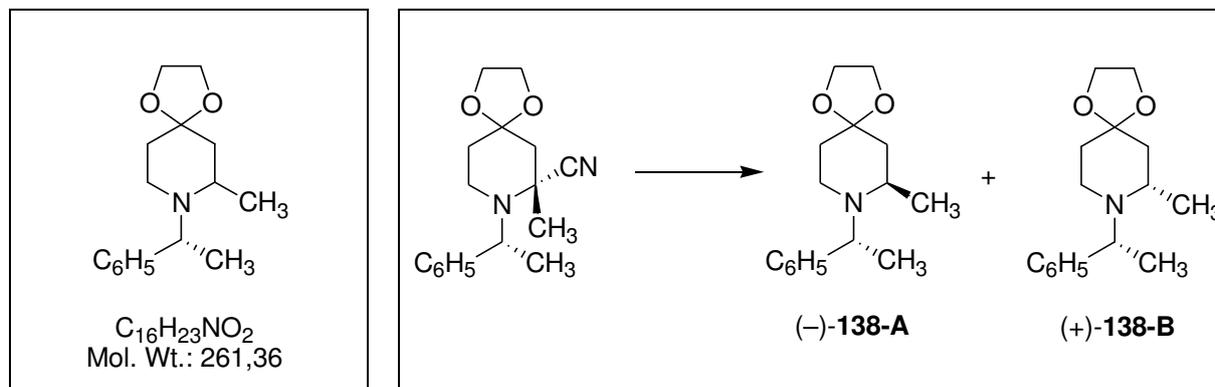
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.55–1.65 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.84 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 2.04 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1 H), 2.61 (ddd, *J* = 12.5, 4.7, 2.8 Hz, 1 H), 2.84 (td, *J* = 12.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.89–3.95 (m, 2 H), 3.98–4.10 (m, 2 H), 4.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.23 (dm, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.32 (tm, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.40 (dm, *J* = 6.9 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 11.8 (p), 27.8 (p), 35.4 (s), 40.4 (s), 47.2 (s), 54.1 (t), 54.2 (q), 64.3 (s), 64.7 (s), 105.9 (q), 122.2 (q), 126.7 (t), 127.0 (t),

128.1 (t), 144.2 (q). ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ = 1.15 (s, 3 H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.44 (dq, J = 12.6, 3.0 Hz, 1 H), 1.50 (td, J = 12.6, 4.5 Hz, 1 H), 1.59 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 1.80 (dd, J = 13.4, 3.0 Hz, 1 H), 2.39 (ddd, J = 12.5, 4.5, 3.0 Hz, 1 H), 2.91 (td, J = 12.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.36–3.41 (m, 2 H), 3.45–3.50 (m, 1 H), 3.54–3.58 (m, 1 H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.07–7.11 (m, 1 H), 7.07–7.11 (m, 4 H). ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ = 11.7 (p), 27.4 (p), 35.5 (s), 40.4 (s), 47.0 (s), 53.8 (q), 54.0 (t), 63.8 (s), 64.2 (s), 105.7 (q), 121.5 (q), 126.5 (t), 127.0 (t), 128.0 (t), 144.5 (q). IR (neat) ν = 1068, 2215, 2833 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ [(M-CH₃)⁺] 271.14465; found 271.1453. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (286.37): calcd. C 71.30, H 7.74, N 9.78; found C 71.38, H 7.76, N 9.79.

Crystal data, X-ray Data Collection and Refinement Results of Derivative (-)-137. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, M = 286.37, orthorhombic, P 21 21 21, a = 6.8561(2), b = 12.1178(5), c = 18.7361(8) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, V = 1556.61(10) Å³, Z = 4, D_x = 1.222 Mg m^{-3} , μ = 0.81 cm^{-1} , $\lambda_{\text{Mo-K}\alpha}$ = 0.71073 Å, $F(000)$ = 616, T = 150(2) K. The sample (0.58×0.51×0.22 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo-K α radiation. The data collection (θ_{max} = 27.48°, range of hkl : H -7→8, K -14→15, L -16→24) gave 7631 reflections with 2041 unique reflections from which 1833 with $I > 2.0\sigma(I)$.

(1'*R*,7*R*)-(-)-7-Methyl-8-(1-phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, (-)-**138-A** and
(1'*R*,7*S*)-(-)-7-Methyl-8-(1-phenyl-ethyl)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, (+)-**138-B**



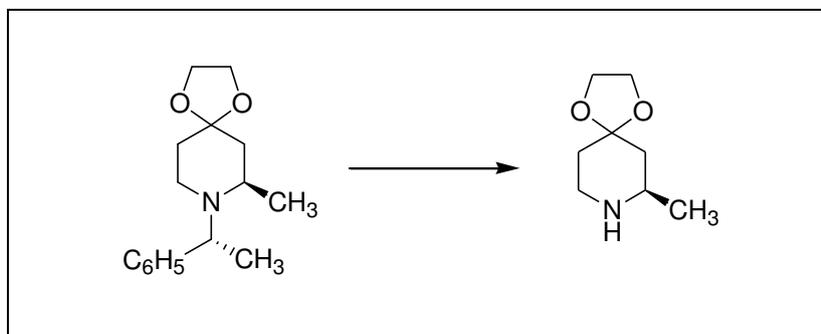
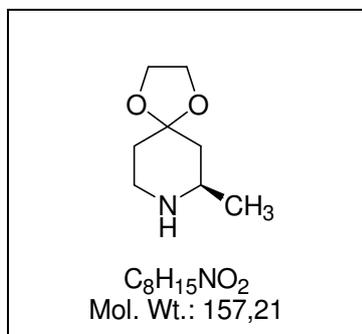
A 200-mL, one-necked Schlenk tube fitted with a magnetic stirring bar was successively charged with 3.90 g (13.62 mmol) of α -amino nitrile (-)-**137** and 45 mL of ethanol. The resulting solution was cooled to 0 °C and 2.04 g (53.92 mmol, 4.0 equiv.) of $NaBH_4$ were added in portions and stirring was continued for 6 h at that temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude material was taken-up with a 15% ammonia solution (30 mL) and was extracted with diethyl ether (3 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford a crude residue which was poured into a chromatographic column (diameter = 2.5 cm) prepared with 40 g of silica and diethyl ether to afford 3.38 g (95%) of 4-piperidones **138-A-B** as a mixture (85:15) of diastereoisomers. A subsequent careful filtration of that mixture on silica gel utilizing a mixture (10:90) of diethyl ether/petroleum ether as eluent afforded 2.80 g (79%) of 4-piperidone (-)-**138-A** and 0.44 g (12%) of 4-piperidone (+)-**138-B** as colorless oils.

4-Piperidone (-)-**138-A**. $[\alpha]_D^{22} -52.5$ (*c* 1.0, $CHCl_3$). $R_f = 0.6$ (diethyl ether). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.18$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.50–1.55 (m, 2 H), 1.60 (dd, $J = 12.9, 10.1$ Hz, 1 H), 1.76 (dm, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 2.29–2.36 (m, 1 H), 2.41 (dt, $J = 11.7, 4.4$ Hz, 1 H), 2.82–2.91 (m, 1 H), 3.89–3.96 (m, 4 H), 4.23 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.21 (tm, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.31 (tm, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.45 (dm, $J = 7.4$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 10.2$ (p), 19.4 (p), 35.2 (s), 42.0 (s), 43.8 (s), 50.9 (t), 54.8 (t), 64.10 (s), 64.16 (s), 108.0 (q), 126.3 (t), 127.6 (t), 127.9 (t), 145.0 (q). IR (neat) $\nu = 1108, 2963$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 262.1807; found 262.1810. C₁₆H₂₃NO₂ (261.36): calcd. C 73.53, H 8.87, N 5.36; found C 73.73, H 9.04, N 5.47.

4-Piperidone (+)-**138-B**. [α]_D²² +44.2 (c 1.2, CHCl₃). *R*_f = 0.35 (diethyl ether). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.55 (dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz, 1 H), 1.64–1.73 (m, 3 H), 2.19–2.26 (m, 1 H), 2.45–2.53 (m, 1 H), 2.95 (dt *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1 H) 3.82–3.86 (m, 2 H), 3.87–3.91 (m, 2 H), 4.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.21–7.32 (m, 5 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 19.2 (p), 19.9 (p), 35.4 (s), 42.8 (s), 43.5 (s), 51.3 (t), 56.3 (t), 64.0 (s), 64.1 (s), 107.5 (q), 126.7 (t), 127.9 (t), 128.0 (t), 141.1 (q). IR (neat) ν = 1097, 2963 cm⁻¹.

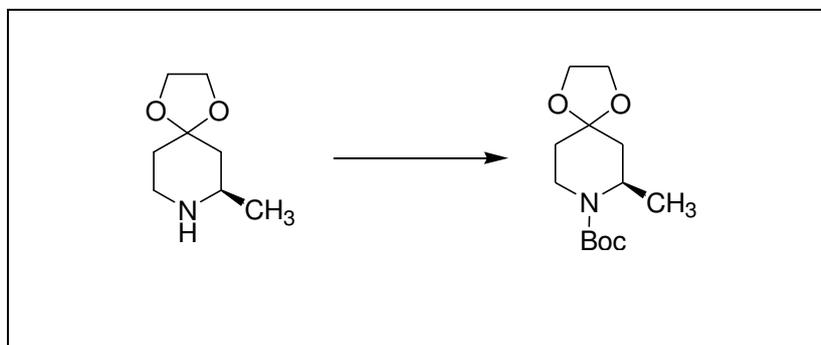
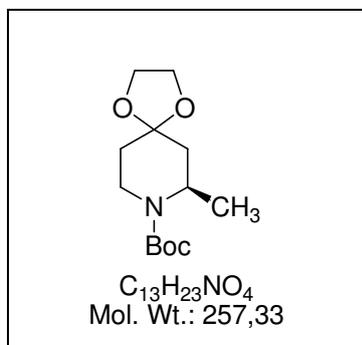
HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 262.1807; found 262.1805. C₁₆H₂₃NO₂ (261.36): calcd. C 73.53, H 8.57, N 5.36; found C 73.13, H 8.95, N 5.44.

(7*R*)-(+)-7-Methyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane, (+)-139

A 50-mL low-pressure hydrogenator was charged with 30 mL of methanol, 1.40 g (5.35 mmol) of 4-piperidone **(-)-138-A** and 0.28 g (20% in mass) of 20% Pd(OH)₂/C. The hydrogen pressure (3.75×10^3 Torr, 5 bars) was applied, and the homogeneous solution was stirred for 72 h at room temperature. The suspension was filtered over a small pad of Celite and the methanolic solution was concentrated to afford 0.82 g (98%) of 4-piperidone **(+)-139** as an oily residue which could be utilized in the next step without purification. $[\alpha]_D^{22} +5.8$ (*c* 1.0, EtOH).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.30 (t, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 1.58 (td, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1 H), 1.65–1.75 (m, 2 H), 1.65–1.70 (br., 1 H), 2.81–2.90 (m, 2 H), 3.05 (ddd, *J* = 12.3, 7.2, 2.3 Hz, 1 H), 3.93–3.97 (m, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.5 (p), 35.4 (s), 43.86 (s), 43.92 (s), 50.0 (t), 64.1 (s), 64.2 (s), 107.9 (q).

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₈H₁₆NO₂ [M + H]⁺ 158.1181; found 158.1180.

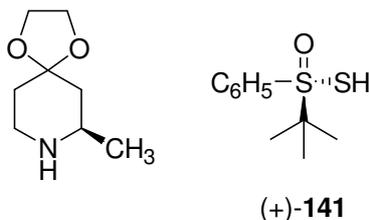
(7R)-(-)-7-Methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (-)-140.

4-Piperidone (+)-**139** (0.80 g, 5.08 mmol) was dissolved in 20 mL of dry acetonitrile and to the resulting solution were successively added 2.05 mL (1.56 g, 12.05 mmol) of *N,N*-diisopropylethylamine (Hünig's base) and 1.09 g (5.00 mmol) of di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O). The reaction mixture was refluxed for 4 h and the solvent was evaporated. The residue was taken-up with 20 mL of water and the aqueous phase was extracted with 50 mL of diethyl ether. The organic phase was dried over $MgSO_4$, concentrated, and poured into a chromatographic column (diameter = 2.0 cm), prepared with 10 g of silica and 60:40 diethyl ether/petroleum ether. The combined fractions were evaporated to yield 1.20 g (95%) of 4-piperidone (-)-**140** as a colorless oil. $[\alpha]_D^{22} -29.1$ (*c* 1.2, $CHCl_3$), $R_f = 0.3$ (diethyl ether/petroleum ether, 50:50).

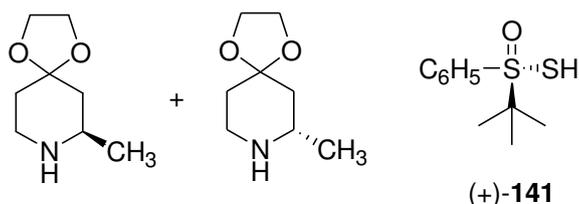
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.55–1.65 (m, 3 H), 1.87 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1 H), 3.07 (ddd, $J = 16.1, 11.8, 4.4$ Hz, 1 H), 3.88–4.02 (m, 5 H), 4.46 (quint. $J = 7.0$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 17.4$ (p), 28.5 (p), 34.6 (s), 36.7 (s), 38.4 (s), 46.5 (t), 63.7 (s), 64.6 (s), 79.4 (q), 107.4 (q), 154.6 (q). IR (neat) $\nu = 1115, 1687, 2970$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{13}H_{23}NO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 280.15193, found 280.1520. Anal. Calcd for $C_{13}H_{23}NO_4$ (257.32): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44. Found: C, 60.48; H, 8.93; N, 5.53.

(7R)-(+)-7-Methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane•(+)-141, >99:1 er

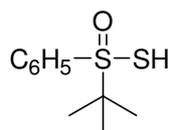
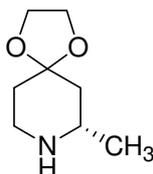


(7R)-7-Methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane (>99:1 er)•(-)-141. 4-Piperidone (+)-139 (21.5 mg, 137 μmol , >99:1 er) and CDCl_3 (0.7 mL) were added in a 5 mm NMR tube and 45.7 mg (213 μmol , $\gamma = 1.55$) of (-)-*tert*-butyl-phenylphosphinothioic acid [(-)-141] were added to it. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 300 K, transients = 64) $\delta = 1.11$ (d, $^3J_{\text{PH}} = 16.5$ Hz, 14 H), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.55 (dq, $J = 13.9, 2.6$ Hz, 1 H), 1.74 (dt, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1 H), 1.87 (t, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 1.92 (td, $J = 13.7, 5.1$ Hz, 1 H), 3.01 (td, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 1 H), 3.11 (ddd, $J = 13.0, 5.1, 2.2$ Hz, 1 H), 3.27–3.37 (m, 1 H), 3.85–3.95 (m, 4 H), 7.35–7.45 (m, 4.6 H), 7.92–7.99 (m, 3.1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, transients = 256) $\delta = 18.9$ (p), 24.8 [(p), d, $^2J_{\text{PH}} = 2.0$ Hz], 31.3 (s), 36.3 [(q), d, $^1J_{\text{PH}} = 75.0$ Hz], 40.1 (s), 41.8 (s), 51.1 (t), 64.5 (s), 64.7 (s), 105.0 (q), 127.2 [(t), (d, $^2J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz)], 130.3 [(t), (d, $^4J_{\text{PH}} = 2.4$ Hz)], 132.6 [(t), (d, $^3J_{\text{PH}} = 9.2$ Hz)], 136.1 [(q), (d, $^1J_{\text{PH}} = 90.0$ Hz)]. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) $\delta = 82.37$.

(7R)-(+)-7-Methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane • (+)-141, 80:20 er

(7R)-7-Methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane (80:20 er)•(-)-141. 4-Piperidones (+)-**139** (21.5 mg, 137 μmol , >99:1 er) and (-)-**9** (6.0 mg, 38 μmol , >99:1 er) were mixed in CDCl_3 (0.7 mL) in a 5 mm NMR tube and 45.7 mg (213 μmol , $\gamma = 1.20$) of (*S*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid [(+)-**141**] were added to it. Signals attributed to the salt (-)-**139**•(+)-**141** were indicated with an hash (#). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 300 K, transients = 64) $\delta = 1.11$ (d, $^3J_{\text{PH}} = 16.5$ Hz, 14 H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.7 H)[#], 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.54 (dq, $J = 13.9, 2.6$ Hz, 1 H), 1.63 (dq, $J = 13.9, 2.6$ Hz, 0.2 H)[#], 1.72 (dt, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1.2 H), 1.82 (t, $J = 12.4$ Hz, 0.2 H)[#], 1.91 (t, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 1.95 (td, $J = 13.8, 5.1$ Hz, 1 H), 2.10 (td, $J = 13.8, 5.1$ Hz, 0.2 H)[#], 2.90 (td, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 0.2 H)[#], 3.00 (td, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 1 H), 3.12 (ddd, $J = 13.0, 5.1, 2.2$ Hz, 1.2 H), 3.20–3.33 (m, 1.2 H), 3.85–3.95 (m, 4.8 H), 7.35–7.45 (m, 5 H), 7.92–7.99 (m, 3.3 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, transients = 1185) $\delta = 18.7$ (s)[#], 18.9 (s), 24.9 [(p, d, $^2J_{\text{PH}} = 2.0$ Hz)], 31.2 (s), 31.3 (s)[#], 36.3 [(q, d, $^1J_{\text{PH}} = 75.0$ Hz)], 39.89 (s)[#], 39.97 (s), 41.85 (s), 41.90 (s)[#], 50.90 (t)[#], 50.98 (t), 64.5 (s), 64.7 (s), 105.1 (q), 127.2 [(t, (d, $^2J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz)], 130.1 [(t, (d, $^4J_{\text{PH}} = 2.4$ Hz)], 132.6 [(t, (d, $^3J_{\text{PH}} = 9.2$ Hz)], 137.0 [(q, (d, $^1J_{\text{PH}} = 91.0$ Hz)]. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) $\delta = 81.82$.

(7S)-(+)-7-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane•*rac*-141

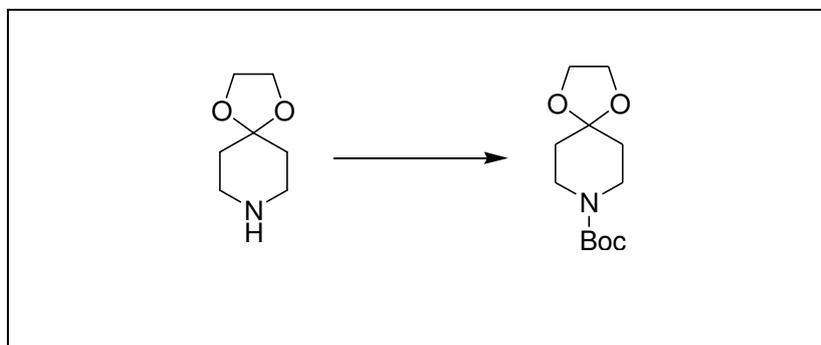
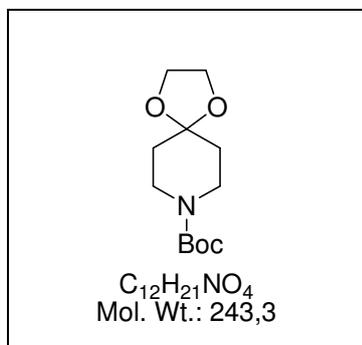


rac-141

Crystal data, X-ray Data Collection and Refinement Results of Derivative (-)-139•*rac*-141.

$2(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OPS}) \cdot 2(\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2)$, $M = 742.92$, triclinic, $P 1$, $a = 9.6316(4)$, $b = 10.2372(4)$, $c = 10.7405(5)$ Å, $\alpha = 97.580(2)^\circ$, $\beta = 94.223(2)^\circ$, $\gamma = 108.013(2)^\circ$, $V = 990.93(7)$ Å³, $Z = 1$, $D_x = 1.245$ Mg m⁻³, $\mu = 2.59$ cm⁻¹, $\lambda_{\text{Mo-K}\alpha} = 0.71073$ Å, $F(000) = 400$, $T = 150(2)$ K. The sample (0.55×0.50×0.43 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo-K α radiation. The data collection ($\theta_{\text{max}} = 27.48^\circ$, range of hkl : $h -12 \rightarrow 12$, $k -13 \rightarrow 9$, $l -13 \rightarrow 13$) gave 16421 reflections with 7236 unique reflections from which 6898 with $I > 2.0\sigma(I)$.

1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, **142**



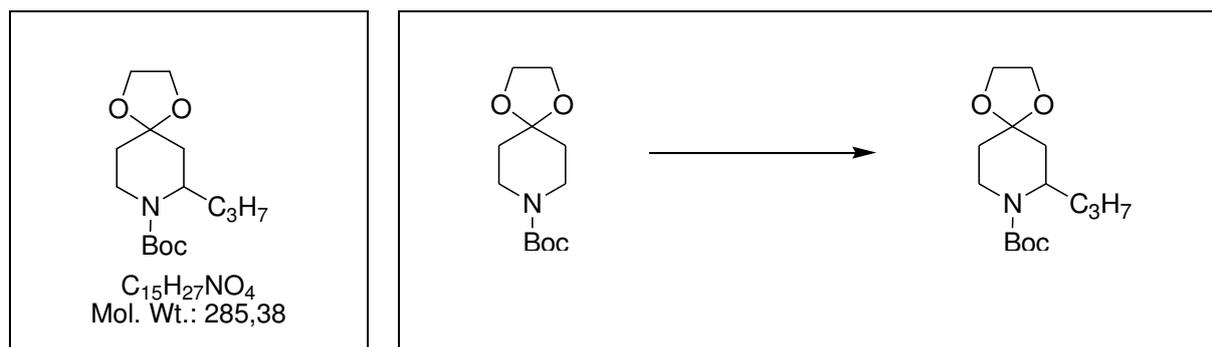
1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane (1.45 g, 10.12 mmol) was dissolved in 25 mL of dry acetonitrile and to the resulting solution were successively added 4.21 mL (3.20 g, 24.76 mmol) of *N,N*-diisopropylethylamine and 2.18 g (10.00 mmol) of di-*tert*-butyldicarbonate. The reaction mixture was refluxed for 4 h and the solvent was evaporated. The residue was taken-up with 20 mL of water and the organic phase was extracted with 50 mL of diethyl ether. The organic phase was dried over $MgSO_4$, concentrated, and poured into a chromatographic column (diameter = 2.0 cm), prepared with 10 g of silica and 60:40 diethyl ether/petroleum ether. The combined fractions were evaporated to yield 2.40 g (97%) of 4-piperidone **142** as white flakes. M.p. = 55 °C. R_f = 0.30 (diethyl ether/petroleum ether, 50:50).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 1.45 (s, 9 H), 1.64 (t, J = 6.0 Hz, 4 H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 4 H), 3.96 (s, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 28.5 (p), 35.0 (s), 42.0 (s), 64.5 (s), 79.6 (q), 107.2 (q), 154.7 (q).

HRMS (ESI⁺) ($C_{12}H_{21}NO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 266.13683, found 266.1366. Anal. Calcd for $C_{12}H_{21}NO_4$ (243.29): C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76. Found: C, 59.33; H, 8.63; N, 5.74.

Procedure A: Lithiation of 4-piperidone **142** and synthesis of derivatives *rac*-**143 a-d**.

7-Propyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, *rac*-143 a



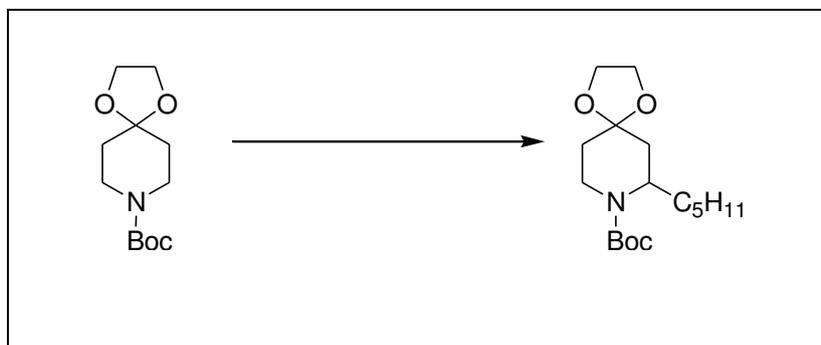
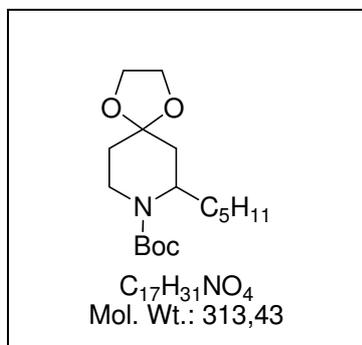
An oven dried, 200-mL, one-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar, containing 40 mL of dry Et₂O and connected to an argon inlet tube was flushed with argon and was cooled to –80 °C. Then, 0.50 g (2.05 mmol) of 4-piperidone **142**, and 0.46 mL of TMEDA (0.35 g, 3.07 mmol, 1.50 equiv.) were successively added. A solution of *s*-BuLi (2.18 mL, 3.05 mmol, 1.48 equiv., 1.4 M in cyclohexane) was added dropwise. The resulting solution was stirred between –80 °C and –65 °C for 3 h and was cooled to –80 °C. Then, a THF (20 mL) solution of the complex CuCN•2LiCl {prepared from CuCN (0.27 g, 3.01 mmol, 1.47 equiv.) and LiCl (0.13 g, 3.07 mmol, 1.50 equiv.)} was added dropwise and the reaction mixture was stirred between –80 °C and –60 °C for 2 h. The solution was then cooled to –80 °C and 0.48 mL (0.84 g, 4.94 mmol, 2.40 equiv.) of 1-iodopropane was added. The reaction mixture was warmed to room temperature over a 12 h period and then poured in 50 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄, concentrated, and poured into a chromatographic column (diameter = 2.0 cm), prepared with 10 g of silica and 10:90 diethyl ether/petroleum ether. The combined fractions were evaporated to yield 0.41 g (70%) of 4-piperidone *rac*-**143a** as a colorless oil. *R*_f = 0.3 (petroleum ether/diethyl ether, 70:30). *R*_f = 0.9 (petroleum ether/diethyl ether, 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.21–1.32 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44–1.52 (m, 1 H), 1.60–1.68 (m, 3 H), 1.75–1.85 (m, 2 H), 3.00 (ddd, *J* = 16.1, 11.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.88–4.00 (m, 4 H), 4.05 (dm, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 4.32 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 14.0 (p), 19.8 (s),

28.5 (p), 33.4 (s), 34.7 (s), 36.6 (s), 37.0 (s), 50.5 (t), 63.8 (s), 64.6 (s), 79.4 (q), 107.5 (q), 154.9 (q). IR (neat) $\nu = 1110, 1685, 2922 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI⁺) (C₁₅H₂₇NO₄Na), [M + Na]⁺, calcd for 308.18378, found 308.1837. Anal. Calcd for C₁₅H₂₇NO₄ (285.37): C, 63.13; H, 9.54; N, 4.91. Found: C, 62.94; H, 9.69; N, 4.96.

7-Pentyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, *rac*-143b

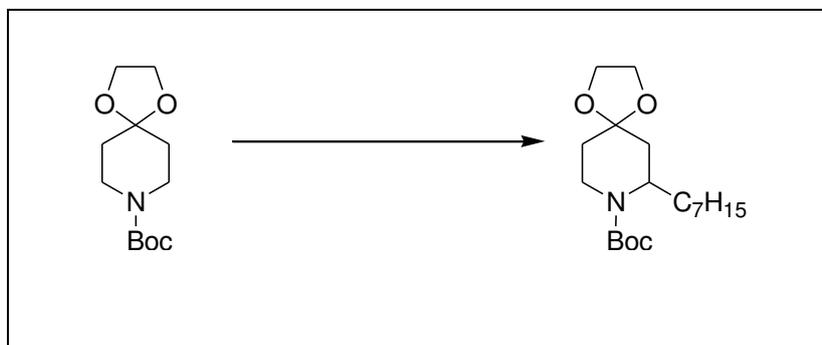
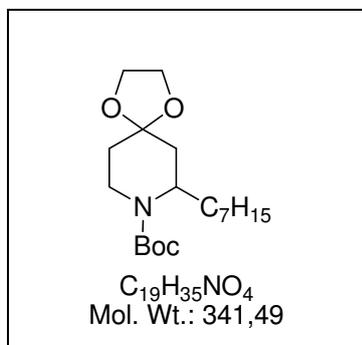


The synthesis of 4-piperidone *rac*-**143b** (62%) was carried out according to procedure A, but with 0.40 mL (0.60 g, 3.05 mmol) of 1-iodopentane as the alkylating agent. Colorless oil. $R_f = 0.35$ (petroleum ether/diethyl ether, 60:40).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.15–1.35 (m, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44–1.55 (m, 1 H), 1.60–1.68 (m, 3 H), 1.75–1.85 (m, 2 H), 2.99 (ddd, $J = 16.1, 11.8, 4.4$ Hz, 1 H), 3.88–4.00 (m, 4 H), 4.05 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 14.0$ (p), 22.7 (s), 26.3 (s), 28.5 (p), 31.1 (s), 31.6 (s), 34.7 (s), 36.6 (s), 36.9 (s), 50.8 (t), 63.7 (s), 64.7 (s), 79.4 (q), 107.5 (q), 154.9 (q). IR (neat) $\nu = 1111, 1687, 2925$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{17}H_{31}NO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 336.21453, found 336.2149. Anal. Calcd for $C_{17}H_{31}NO_4$ (313.43): C, 65.14; H, 9.97; N, 4.47. Found: C, 65.03; H, 9.95; N, 4.47.

7-Heptyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, *rac*-143c

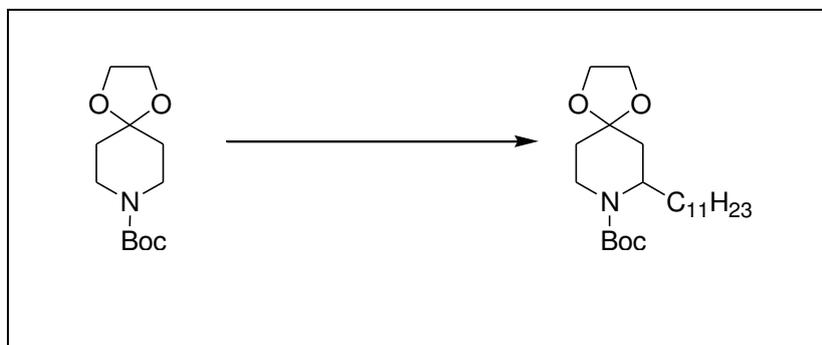
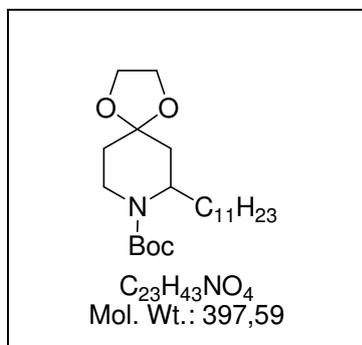


The synthesis of 4-piperidone *rac*-**143c** (65%) was carried out according to procedure A, but with 0.50 mL (0.69 g, 3.05 mmol) of 1-iodoheptane as the alkylating agent. Colorless oil. $R_f = 0.35$ (petroleum ether/diethyl ether, 60:40).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.15–1.35 (m, 10 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44–1.55 (m, 1 H), 1.60–1.68 (m, 3 H), 1.75–1.85 (m, 2 H), 2.99 (ddd, $J = 16.1, 11.8, 4.4$ Hz, 1 H), 3.88–4.00 (m, 4 H), 4.05 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 14.1$ (p), 22.7 (s), 26.7 (s), 28.5 (p), 29.3 (s), 29.4 (s), 31.2 (s), 31.8 (s), 34.7 (s), 36.7 (s), 36.9 (s), 50.8 (t), 63.7 (s), 64.7 (s), 79.4 (q), 107.5 (q), 154.9 (q). IR (neat) $\nu = 1120, 1686, 2918$ cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$) ($C_{19}H_{35}NO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 364.24638, found 364.2462. Anal. Calcd for $C_{19}H_{35}NO_4$ (341.48): C, 66.83; H, 10.33; N, 4.10. Found: C, 66.42; H, 10.32; N, 4.14.

7-Undecyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, *rac*-143d

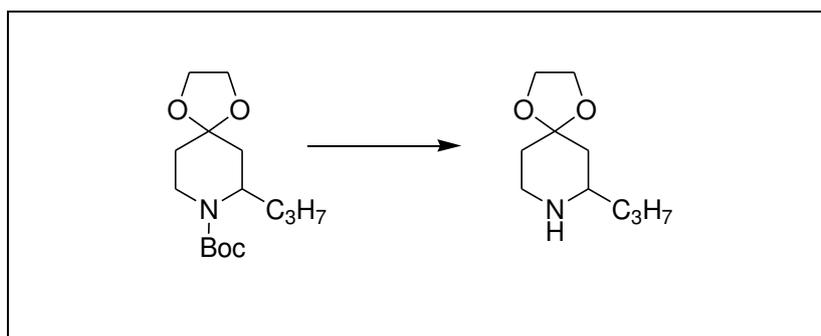
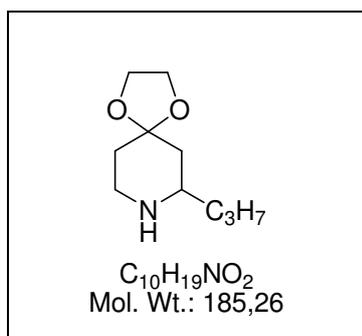


The synthesis of 4-piperidone *rac*-**143d** (60%) was carried out according to procedure A but with 0.71 mL (0.86 g, 3.07 mmol) of 1-iodoundecane as the alkylating agent. Colorless oil. $R_f = 0.50$ (petroleum ether/diethyl ether, 50:50).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.15–1.35 (m, 18 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44–1.55 (m, 1 H), 1.60–1.68 (m, 3 H), 1.75–1.85 (m, 2 H), 2.99 (ddd, $J = 16.1, 11.8, 4.4$ Hz, 1 H), 3.88–4.00 (m, 4 H), 4.05 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 14.1$ (p), 22.7 (s), 26.7 (s), 28.5 (p), 29.3 (s), 29.5 (s), 29.63 (s), 29.65 (s), 29.69 (s), 31.1 (s), 31.9 (s), 34.7 (s), 36.7 (s), 36.9 (s), 50.8 (t), 63.7 (s), 64.7 (s), 79.4 (q), 107.5 (q), 154.9 (q). IR (neat) $\nu = 1119, 1685, 2916$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{23}H_{43}NO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 420.30898, found 420.3089. Anal. Calcd for $C_{23}H_{43}NO_4$ (397.59): C, 69.48; H, 10.90; N, 3.52. Found: C, 69.56; H, 10.98; N, 3.54.

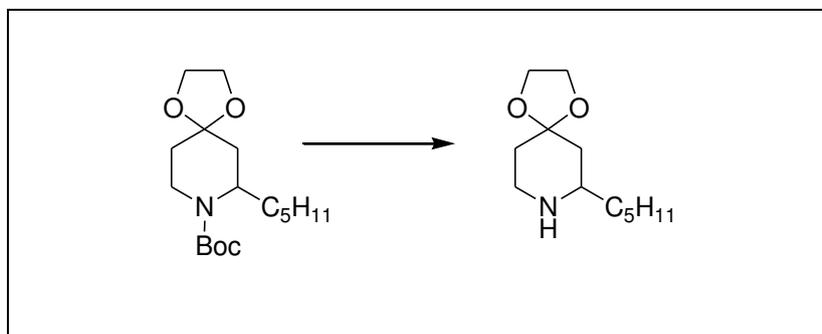
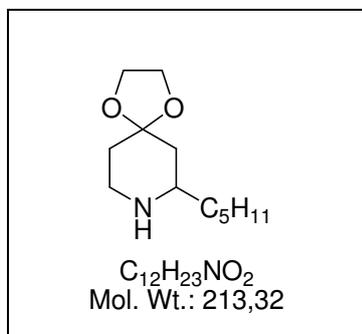
Procedure B : *N*-Boc cleavage in derivatives *rac*-**144a-d**.**7-Propyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, *rac*-144a**

A 200-mL, one-necked Schlenk tube fitted with a magnetic stirring bar and cooled to 0 °C, was charged with 30 mL of anhydrous diethyl ether and 14.01 mL (14.00 mmol) of a 1 M solution of $SnCl_4$ in hexanes. The $SnCl_4 \cdot (Et_2O)_2$ complex precipitated as a white solid and 1.00 g (3.50 mmol) of 4-piperidone *rac*-**144a** were added and stirring was continued at ambient temperature for 12 h and the reaction mixture was cooled to 0°C. Then, 35 mL of a 2 M NaOH aqueous solution were added at that temperature and stirring was continued for 12 h at ambient temperature. The aqueous layer was extracted with 2 × 50 mL of diethyl ether and the organic phase was dried over $MgSO_4$, concentrated to afford 0.55 g (97%) of 4-piperidone *rac*-**144a** as a colorless oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.25–1.45 (m, 5 H), 1.61 (td, J = 12.9, 5.0 Hz, 1 H), 1.66–1.77 (m, 2 H), 1.80–1.90 (s, br. 1 H), 2.70–2.77 (m, 1 H), 2.83 (td, J = 12.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.07 (ddd, J = 12.5, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.94–3.98 (m, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 14.2 (p), 19.0 (s), 35.8 (s), 39.1 (s), 42.2 (s), 43.9 (s), 54.2 (t), 64.1 (s), 64.3 (s), 108.0 (q). IR (neat) ν = 1071, 2926, 3318 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{10}H_{20}NO_2$), $[M + H]^+$, calcd for 186.1494, found 186.1491. Anal. Calcd for $C_{10}H_{19}NO_2$ (185.26): C, 64.83; H, 10.34; N, 7.56. Found: C, 64.70; H, 10.28; N, 7.40.

7-Pentyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, *rac*-**144b**



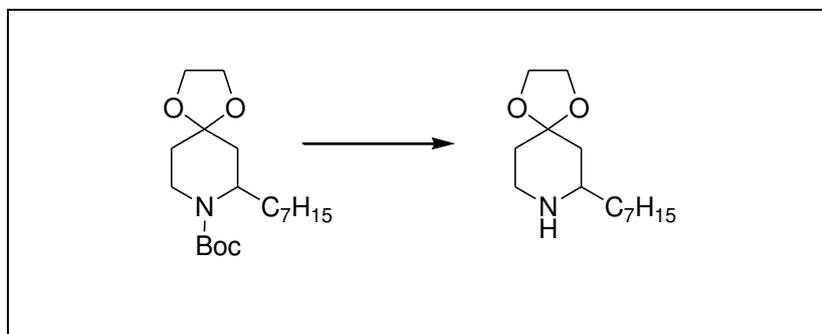
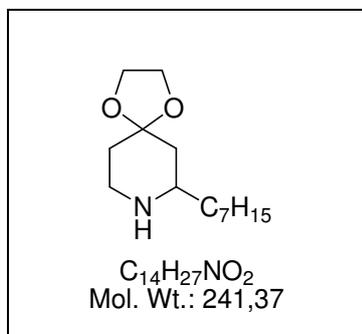
The synthesis of 0.50 g (97%) of 4-piperidone *rac*-**144b** was carried out according to procedure B. Colorless oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.25–1.45 (m, 9 H), 1.45–1.55 (s, br. 1 H), 1.61 (td, J = 12.9, 5.0 Hz, 1 H), 1.66–1.77 (m, 2 H), 2.67–2.75 (m, 1 H), 2.83 (td, J = 12.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.07 (ddd, J = 12.5, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.94–3.98 (m, 4 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 14.0 (p), 22.6 (s), 25.5 (s), 32.0 (s), 35.8 (s), 37.0 (s), 42.3 (s), 44.0 (s), 54.5 (t), 64.1 (s), 64.3 (s), 108.0 (q). IR (neat) ν = 1146, 2952, 3320 cm^{-1} .

HRMS (ESI $^+$) ($C_{12}H_{24}NO_2$), $[M + H]^+$, calcd for 214.1807, found 214.1805. Anal. Calcd for $C_{12}H_{23}NO_2$ (213.31): C, 67.57; H, 10.87; N, 6.57. Found: C, 67.45; H, 10.43; N, 6.40.

7-Heptyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, *rac*-**144c**

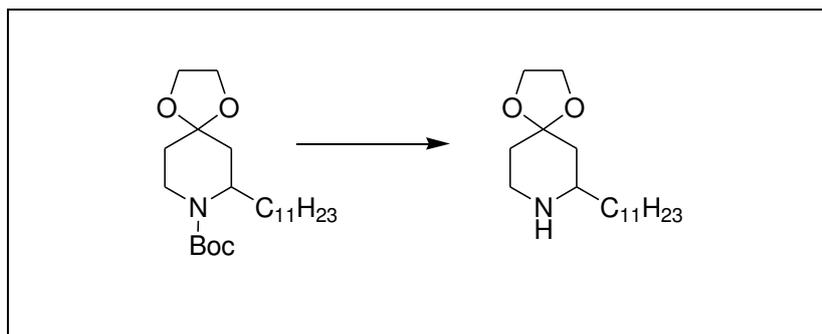
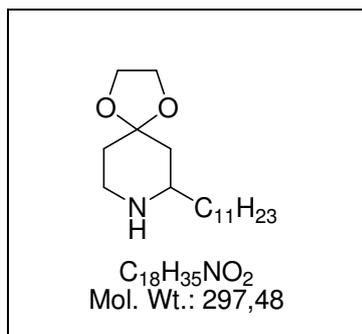


The synthesis of 0.45 g (98%) of 4-piperidone *rac*-**144c** was carried out according to procedure B. Colorless oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.25–1.45 (m, 13 H), 1.40–1.50 (s, br. 1 H), 1.61 (td, J = 12.9, 5.0 Hz, 1 H), 1.66–1.77 (m, 2 H), 2.67–2.75 (m, 1 H), 2.82 (td, J = 12.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.07 (ddd, J = 12.5, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.94–3.98 (m, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 14.1 (p), 22.7 (s), 25.9 (s), 25.2 (s), 29.7 (s), 31.8 (s), 35.8 (s), 37.0 (s), 42.3 (s), 44.0 (s), 54.6 (t), 64.1 (s), 64.3 (s), 108.0 (q). IR (neat) ν = 1146, 2923, 3200 cm^{-1} .

HRMS (ESI $^+$) ($C_{14}H_{28}NO_2$), $[M + H]^+$, calcd for 242.2120, found 242.2121. Anal. Calcd for $C_{14}H_{27}NO_2$ (241.36): C, 69.66; H, 11.27; N, 5.80. Found: C, 69.56; H, 11.26; N, 5.74.

7-Undecyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane, *rac*-144d

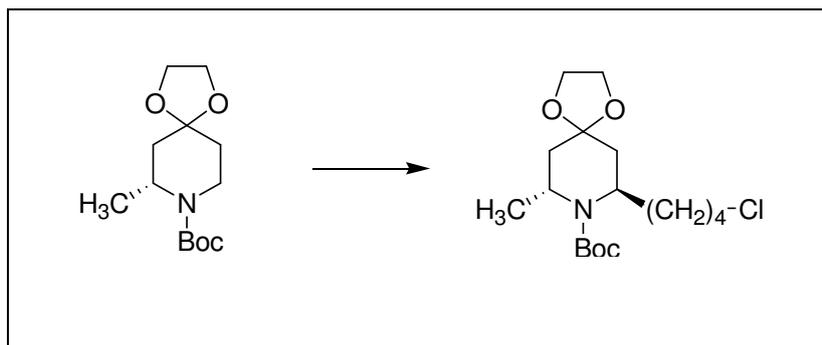
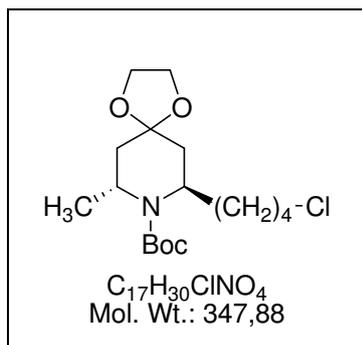


The synthesis of 0.65 g (97%) of 4-piperidone *rac*-**144d** was carried out according to procedure B. Colorless oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.25–1.45 (m, 21 H), 1.40–1.50 (s, br. 1 H), 1.60 (td, J = 12.9, 5.0 Hz, 1 H), 1.66–1.77 (m, 2 H), 2.67–2.75 (m, 1 H), 2.82 (td, J = 12.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.07 (ddd, J = 12.5, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.94–3.98 (m, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 14.1 (p), 22.7 (s), 25.9 (s), 29.3 (s), 29.58 (s, 2 C), 29.64 (s), 29.66 (s), 29.8 (s), 31.9 (s), 35.8 (s), 37.0 (s), 42.3 (s), 44.0 (s), 54.6 (t), 64.1 (s), 64.3 (s), 108.0 (q). IR (neat) ν = 1145, 2921, 3319 cm^{-1} .

HRMS (ESI $^+$) ($C_{18}H_{36}NO_2$), $[M + H]^+$, calcd for 298.2746, found 298.2743. Anal. Calcd for $C_{18}H_{35}NO_2$ (297.47): C, 72.68; H, 11.86; N, 4.71. Found: C, 72.22; H, 11.96; N, 4.72.

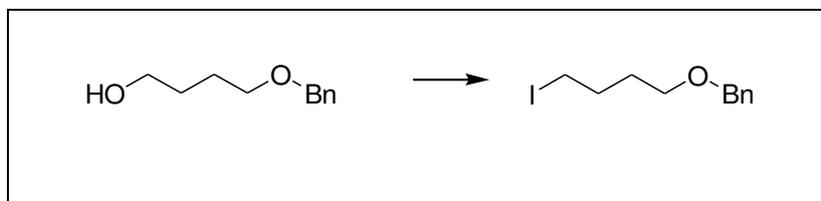
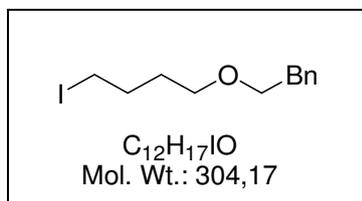
(7*R*,9*R*)-7-(4-Chloro-butyl)-9-methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (+)-145



The synthesis of 4-piperidone **(+)-145** (86%, 98:2 dr) was carried out according to procedure A, but with 0.75 g (2.91 mmol) of 4-piperidone **(-)-140** and 0.50 mL (0.89 g, 4.08 mmol) of 1-chloro-4-iodobutane as the alkylating agent. $[\alpha]_D^{22} +10.6$ (*c* 1.3, $CHCl_3$). Colorless oil. $R_f = 0.67$ (dichloromethane/ethyl acetate 90:10).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.28$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.35–1.55 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.56–1.85 (m, 4 H), 1.95 (dd, $J = 14.8, 3.3$ Hz, 1 H), 2.05 (dd, $J = 14.8, 5.1$ Hz, 1 H), 2.12 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.82–4.06 (m, 6 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 20.9$ (p), 24.0 (s), 28.5 (p), 32.3 (s), 33.3 (s), 35.8 (s), 39.6 (s), 45.0 (s), 46.2 (t), 50.6 (t), 63.78 (s), 63.87 (s), 79.3 (q), 106.6 (q), 155.0 (q). IR (neat) $\nu = 1123, 1682, 2971$ cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) ($C_{17}H_{30}ClNO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 370.17556, found 370.1754. Anal. Calcd for $C_{17}H_{30}ClNO_4$ (347.87): C, 58.69; H, 8.69; N, 4.03. Found: C, 58.52; H, 8.76; N, 3.99.

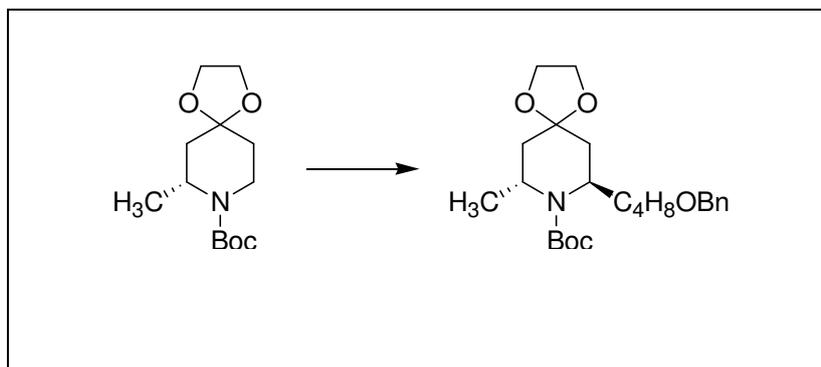
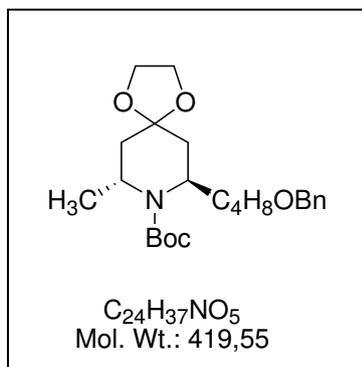
4-benzyloxy-1-butanol **147** and (4-iodo-butoxymethyl)-benzene **148**

To a suspension of 2.88 g of NaH (120.00 mmol, 60% in mineral oil) in dry THF, were added 8.91 ml (9.00 g, 100.00 mmol) of 1,4-butanediol. The resulting solution was stirred for one hour at room temperature and 12.00 mL (17.16 g, 100.0 mmol) of benzyl bromide were slowly added by syringe. After a 12 hours stirring, 50 mL of water were added to the reaction mixture and the crude material was extracted by 2 × 75 mL of diethyl ether. The organic phase was dried over $MgSO_4$, concentrated, and poured into a chromatographic column (diameter = 5.0 cm), prepared with 30 g of silica and 65:35 pentane/ethyl acetate. The combined fractions were evaporated to yield 12.25 g (68%) of 4-benzyloxy-1-butanol **147** [R_f = 0.38 (pentane/ethyl acetate, 65:35)] as a colorless oil. This oil (6.00 g, 33.28 mmol) was dissolved in 150 mL of dichloromethane. Then, 4.65 g (68.30 mmol) of imidazole, 15.70 g (59.85 mmol) of triphenylphosphine and 16.05 g (63.68 mmol) of iodine were successively added and the resulting solution was stirred at 0 °C for 5 minutes and at ambient temperature for 45 minutes. The reaction was quenched with 100 mL of a 2 M aqueous solution of sodium bisulfite. The organic layer was separated, washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated to yield a crude oil which was poured into a chromatographic column (diameter = 5.0 cm), prepared with 30 g of silica and 90:10 petroleum ether/diethyl ether. The combined fractions were evaporated to yield 8.00 g (83%) of (4-iodo-butoxy-methyl)-benzene (**148**) as a colorless oil which could be stored at -20 °C for several months without loss of quality. R_f = 0.48 (90:10 petroleum ether/diethyl ether).

1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ = 1.35–1.45 (m, 2 H), 1.54–1.62 (m, 2 H), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.08 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 7.08 (tt, J = 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.16 (tt, J = 7.2, 1.5 Hz, 2 H), 7.23 (dm, J = 7.2 Hz, 2 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 6.3 (s), 30.3 (s), 30.5 (s), 68.8 (s), 72.6 (s), 127.31 (t), 127.34 (t), 128.2 (t), 138.9 (q).

HRMS (ESI⁺) ($C_{11}H_{15}OINa$), $[M + Na]^+$, calcd for 313.00654, found 313.0066.

**(7*R*,9*R*)-(+)-7-(4-Benzyloxy-butyl)-9-methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid
tert-butyl ester, (+)-149**

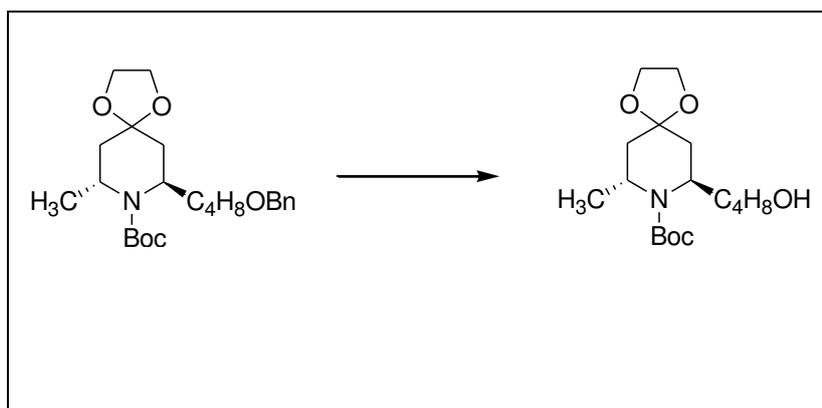
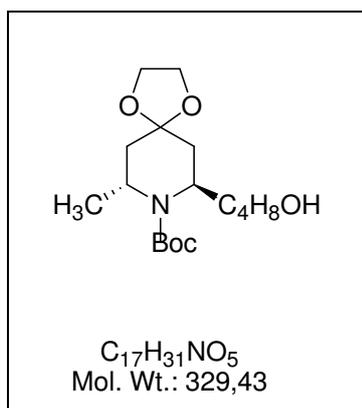


The synthesis of 4-piperidone (+)-**149** (82%) was carried out according to procedure B, but with 1.00 g (3.88 mmol) of 4-piperidone (–)-**140** and 1.57 g (5.41 mmol) of iodide **148** as the alkylating agent. Colorless oil. $R_f = 0.64$ (diethyl ether/pentane 60:40). $[\alpha]_D^{22} +10.6$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.25–1.35 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.38–1.50 (m, 1 H), 1.60–1.75 (m, 4 H), 1.80 (dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 1 H), 1.95 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 1 H), 2.03 (dd, $J = 14.7, 5.2$ Hz, 1 H), 2.12 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.82–3.90 (m, 3 H), 3.91–3.99 (m, 2 H), 4.00–4.06 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 7.25–7.30 (m, 2 H), 7.32–7.35 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ = 20.8 (p), 23.4 (s), 28.6 (p), 29.6 (s), 34.0 (s), 36.0 (s), 39.5 (s), 46.2 (t), 50.8 (t), 63.77 (s), 63.84 (s), 70.4 (s), 72.8 (s), 79.2 (q), 106.6 (q), 127.4 (t), 127.6 (t), 128.3 (t), 138.7 (q), 155.0 (q). IR (neat) $\nu = 1116, 1683, 2956$ cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) (C₂₄H₃₇NO₅), [M + Na]⁺, calcd for 442.25639, found 442.2563. Anal. Calcd for C₂₄H₃₇NO₅ (419.55): C, 68.71; H, 8.89; N, 3.34. Found: C, 68.51; H, 8.91; N, 3.38.

(7*R*,9*R*)-(+)-7-(4-Hydroxy-butyl)-9-methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (+)-150



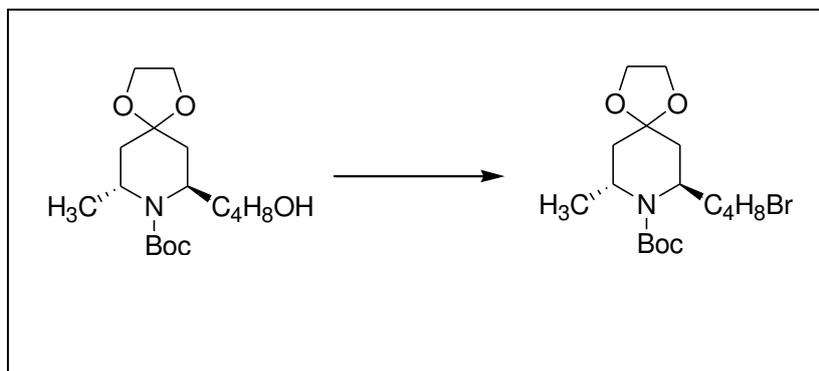
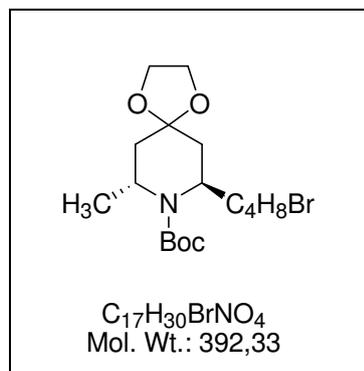
A 50-mL low-pressure hydrogenator was charged with 40 mL of methanol, 2.00 g (4.77 mmol) of 4-piperidone **(+)-149** and 0.20 g (10% in mass) of 10% Pd/C. The hydrogen pressure (3.75×10^3 Torr, 5 bars) was applied, and the homogeneous solution was stirred for 24 h at room temperature. The suspension was filtered over a small pad of Celite and the methanolic solution was concentrated to afford a crude residue (1.65 g) which was poured on a into a chromatographic column (diameter = 2.0 cm), prepared with 10 g of silica and diethyl ether. The combined fractions were evaporated to yield 1.51 g (96%) of 4-piperidone **(+)-150** as a white solid. A slow crystallization of this solid in diethyl ether afforded single crystals which were analyzed by X-ray diffraction. M.p. = 95 °C. $[\alpha]_D^{22} +9.4$ (c 1.0, $CHCl_3$). $R_f = 0.36$ (diethyl ether).

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ = 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.30–1.45 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.50–1.75 (m, 5 H), 1.82 (dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 1 H), 1.98 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 1 H), 2.07 (dd, $J = 14.7, 5.2$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.60–3.70 (m, 2 H), 3.82–3.93 (m, 3 H), 3.94–4.00 (m, 2 H), 4.01–4.06 (m, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ = 20.9 (p), 22.6 (s), 28.5 (p), 32.1 (s), 33.5 (s), 35.8 (s), 39.5 (s), 46.2 (t), 50.7 (t), 62.3 (s), 63.79 (s), 63.82 (s), 79.3 (q), 106.7 (q), 155.0 (q).

IR (neat) $\nu = 1137, 1661, 2922, 3449$ cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) ($C_{17}H_{31}NO_5Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 352.20999, found 352.2102. Anal. Calcd for $C_{17}H_{31}NO_5$ (329.43): C, 61.98; H, 9.48; N, 4.25. Found: C, 62.12; H, 9.59; N, 4.23.

Crystal data, X-ray Data Collection and Refinement Results of Derivative (+)-150. $C_{17}H_{31}NO_5$, $M = 329.43$, monoclinic, $P 21$, $a = 5.7765(2)$, $b = 10.9416(4)$, $c = 14.4434(6)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 93.134(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 991.52(6)$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.200$ Mg m⁻³, $\mu = 0.87$ cm⁻¹, $\lambda_{Mo-K\alpha} = 0.71073$ Å, $F(000) = 360$, $T = 150(2)$ K. The sample (0.60×0.59×0.45 mm) was studied on a diffractometer with graphite monochromatized Mo-K α radiation. The data collection ($\theta_{max} = 27.46^\circ$, range of HKL : H $-7 \rightarrow 6$, K $-14 \rightarrow 13$, L $-18 \rightarrow 16$) gave 7689 reflections with 3900 unique reflections from which 3451 with $I > 2.0\sigma(I)$.

(7*R*,9*R*)-(+)-7-(4-Bromo-butyl)-9-methyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (+)-151

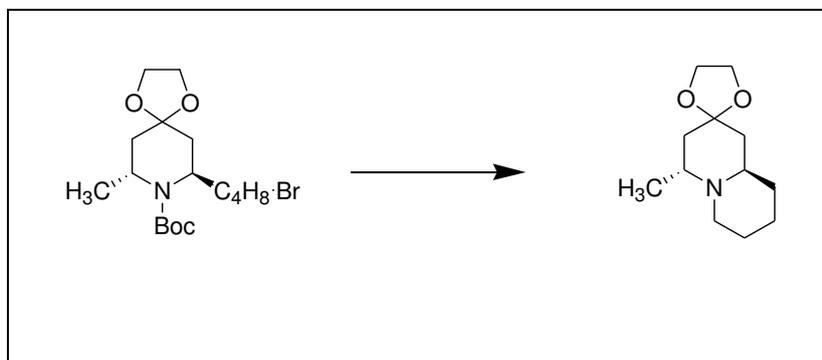
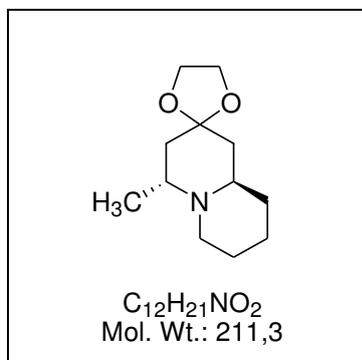


4-piperidone **(+)-150** (1.06 g, 3.21 mmol) was dissolved in 20 mL of dichloromethane. Then, 1.44 g (4.34 mmol) of CBr_4 , and 1.05 g (4.00 mmol) of triphenylphosphine were successively added, and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 24 h. The excess of CBr_4 was destroyed by the addition of 2 mL of EtOH and stirring was continued for 2 hours. The solvents were evaporated and the crude oil was poured into a chromatographic column (diameter = 5.0 cm), prepared with 20 g of silica and 50:50 pentane/diethyl ether. The combined fractions were evaporated to yield 1.12 g (89%) of 4-piperidone **(+)-151** as colorless oil. $[\alpha]_D^{22} +9.0$ (c 1.4, $CHCl_3$). $R_f = 0.38$ (diethyl ether/pentane 50:50).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.28$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.35–1.50 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.55–1.75 (m, 2 H), 1.80 (dd, $J = 14.7, 3.6$ Hz, 1 H), 1.88 (quint. $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.95 (dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.05 (dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz, 1 H), 2.12 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.82–3.93 (m, 3 H), 3.95–3.99 (m, 2 H), 4.00–4.06 (m, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 20.8$ (p), 25.3 (s), 28.6 (p), 32.5 (s), 33.2 (s), 33.9 (s), 35.8 (s), 39.6 (s), 46.2 (t), 50.6 (t), 63.8 (s), 63.9 (s), 79.3 (q), 106.6 (q), 155.0 (q).

IR (neat) $\nu = 1123, 1682, 2970$ cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$) ($C_{17}H_{30}BrNO_4Na$), $[M + Na]^+$, calcd for 414.12559, found 414.1253. Anal. Calcd for $C_{17}H_{30}BrNO_4$ (392.33): C, 52.04; H, 7.71; N, 3.57. Found: C, 52.20; H, 7.70; N, 3.60.

(4'R,9a'R)-(+)-4'-methyloctahydrospiro[[1,3]-dioxolane-2,2'-quinolizine], (+)-152

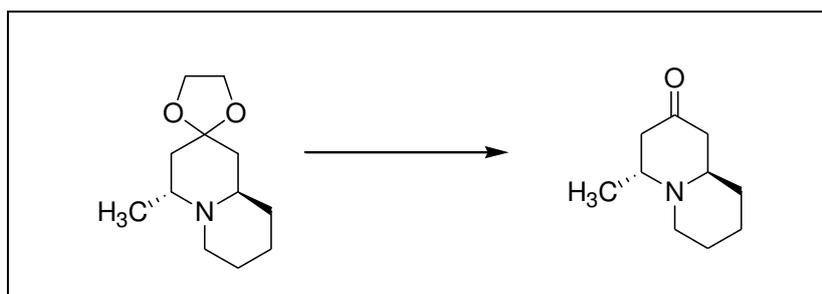
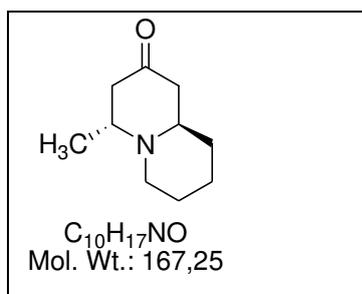


Quinolizidine (+)-**151**, (0.73 g, 97%) has been synthesized according to procedure B but starting from 1.40 g (3.56 mmol) of 4-piperidone (+)-**152**. The crude oil was poured into a chromatographic column (diameter = 2.5 cm), prepared with 10 g of silica and eluted with 70:30 dichloromethane/methanol. Colorless oil. $[\alpha]_D^{22} +11.1$ (c 1.0, $CHCl_3$). $R_f = 0.40$ (dichloromethane/methanol 70:30).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 1.13$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.15–1.37 (m, 2 H), 1.50–1.75 (m, 7 H), 2.08 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1 H), 2.45–2.52 (m, 1 H), 2.61 (tt, $J = 10.6, 3.0$ Hz, 1 H), 2.74 (dm, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 3.19–3.27 (m, 1 H), 3.86–3.91 (m, 2 H), 3.92–3.89 (m, 2 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 12.1$ (p), 24.0 (s), 25.5 (s), 33.2 (s), 40.0 (s), 42.1 (s), 51.39 (s), 51.43 (t), 54.5 (t), 63.6 (s), 64.5 (s), 107.5 (q). IR (neat) $\nu = 1066, 2807, 2930$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{12}H_{22}NO_2$), $[M + H]^+$, calcd for 212.16505, found 212.1649. Anal. Calcd for $C_{12}H_{21}NO_2$ (211.30): C, 68.21; H, 10.02; N, 6.63. Found: C, 67.83; H, 10.04; N, 6.50.

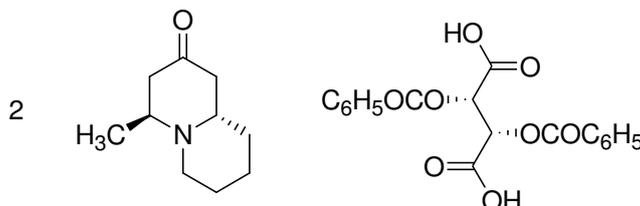
(+)-Myrtine

A 50 mL round bottom flask was charged with 15 mL of acetone, 4 mL of a 5 N HCl solution and 0.24 g (1.13 mmol) of 4-piperidone (+)-**152**. The solution was refluxed for 4 h and stirring was continued for 12 h at ambient temperature. Then, 20 mL of a 2 N NaOH solution were added to the reaction mixture which was extracted with 3×30 mL of diethyl ether. The organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford 0.220 g of a crude oily residue which was poured into a chromatographic column (diameter = 2.5 cm), prepared with 10 g of silica and 80:20 dichloromethane/methanol. The combined fractions were evaporated to yield 0.18 g (95%) of (+)-myrtine (**1**) as a white solid. M.p. = 50 °C. $[\alpha]_D^{22} +10.5$ (c 0.9, $CHCl_3$). $R_f = 0.70$ (dichloromethane/methanol 80:20).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.17–1.35 (m, 2 H), 1.55–1.65 (m, 1 H), 1.66–1.75 (m, 3 H), 2.16–2.30 (m, 3 H), 2.48 (td, $J = 11.5, 3.0$ Hz, 1 H), 2.61–2.70 (m, 1 H), 2.79 (dm, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 2.85 (dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz, 1 H), 3.38 (quint.d, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 11.1 (p), 23.4 (s), 25.9 (s), 34.3 (s), 48.0 (s), 48.7 (s), 51.4 (s), 53.5 (t), 57.1 (t), 209.6 (q). IR (neat) ν = 1702, 2856, 2930 cm^{-1} .

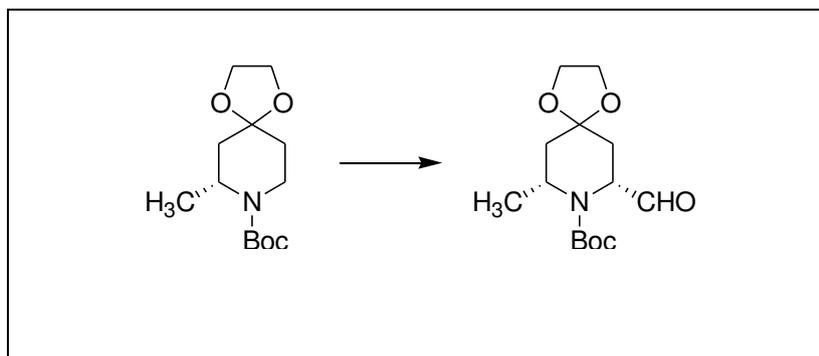
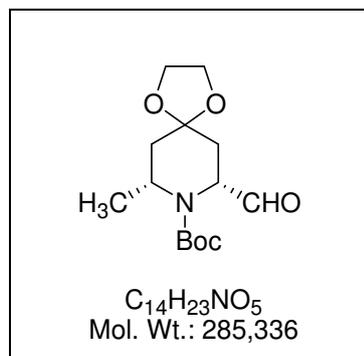
HRMS (ESI⁺) ($C_{10}H_{18}NO$), $[M + H]^+$, calcd for 168.13884, found 168.1387. Anal. Calcd for $C_{10}H_{17}NO$ (167.25): C, 71.81; H, 10.25; N, 8.37. Found: C, 71.50; H, 10.17; N, 8.23.

2 [(+)-Myrtine]•(+)-DBTA



2[(+)-Myrtine (99:1 er)]•(+)-DBTA. M.p. = 72 °C. $[\alpha]_D^{22} +22.2$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.16–1.26 (m, 2 H), 1.50–1.65 (m, 4 H), 1.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 1.77–1.92 (m, 4 H), 2.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 2 H), 2.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.80 (t, *J* = 14.0 Hz, 2 H), 3.05–3.18 (s, 2 H), 3.24–3.35 (m, 2 H), 3.82–3.90 (m, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 4 H), 7.51 (tt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2 H), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 12.6 (p), 21.9 (s), 22.5 (s), 30.4 (s), 45.2 (s), 45.8 (s), 51.0 (s), 55.8 (t), 56.9 (t), 73.7 (t), 128.3 (t), 129.9 (q), 130.0 (t), 165.8 (q), 171.0 (q), 203.4 (q). Anal. Calcd for C₃₈H₄₈N₂O₁₀ (692.79): C, 65.88; H, 6.98; N, 4.04. Found: C, 66.00; H, 7.05; N, 4.02.

2[(+)-Myrtine (65:35 er)]•(+)-DBTA. (+)-Myrtine (12.00 mg, 71.74 μ mol, 99:1 er), (–)-myrtine (8.00 mg, 47.83 μ mol, 99:1 er) and 21.40 mg (59 μ mol) of (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartaric acid [(+)-DBTA] were mixed in CDCl₃ in a 5 mm NMR tube. Splitting signals were indicated with a hash (#). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3.9 H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.1 H)[#], 1.12–1.28 (m, 2 H), 1.50–1.95 (m, 10 H), 2.04 (d, *J* = 12 Hz, 1.30 H)[#], 2.17 (d, *J* = 12 Hz, 0.70 H)[#], 2.28 (d, *J* = 12 Hz, 1.30 H)[#], 2.35 (d, *J* = 12 Hz, 0.70 H)[#], 2.57–2.80 (m, 4 H), 2.95–3.30 (6 H), 3.72–3.84 (m, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 4 H), 7.51 (tt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2 H), 8.14 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 12.4 (p), 22.03 (s)[#], 22.1 (s), 22.6 (s), 30.6 (s), 45.3 (s)[#], 45.4 (s)[#], 45.9 (s), 46.0 (s)[#], 50.8 (s), 55.4 (s)[#], 55.6 (t), 56.6 (t), 74.2 (t), 128.3 (t), 130.0 (2 C), 133.0 (t), 165.9 (q), 171.3 (q), 204.0 (q), 204.1 (q)[#].

(7R,9R)-7-Formyl-9-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester,**227**

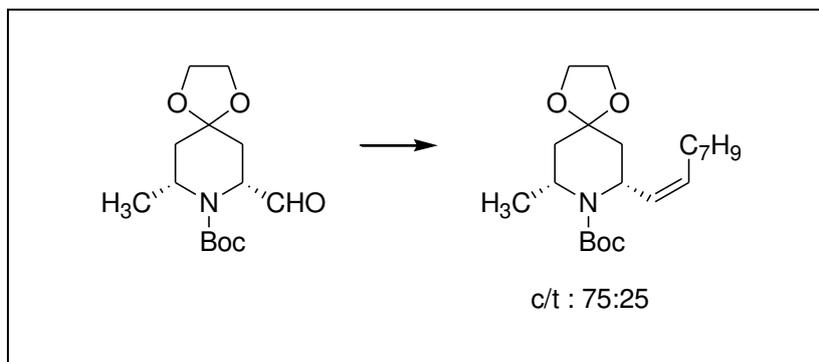
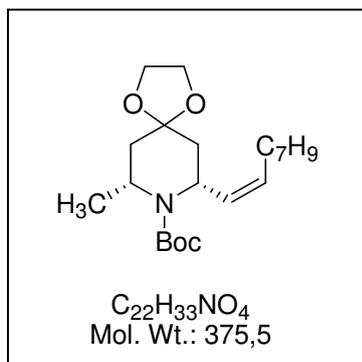
An oven dried, 200-mL, one-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar, containing 40 mL of dry diethyl ether and connected to an argon inlet tube was flushed with argon and was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, 1.00 g (3.88 mmol) of 4-piperidone (–)-**140**, and 0.87 mL of TMEDA (0.67 g, 5.76 mmol, 1.50 equiv.) were successively added. A solution of *s*BuLi (3.60 mL, 5.04 mmol, 1.30 equiv., 1.4 M in cyclohexane) was added dropwise. The resulting solution was stirred between $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h and was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, 0.75 mL (0.71 g, 9.70 mmol, 2.50 equiv.) of DMF were added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature over a 12 h period and then poured in 50 ml of water. The resulting reaction mixture was extracted with diethyl ether (2 \times 50 mL) and the organic phase was dried over MgSO_4 , concentrated, and poured into a chromatographic column (diameter = 2.0 cm), prepared with 10 g of silica and 20:80 ethyl acetate/petroleum ether. The combined fractions were evaporated to yield 0.92 g (83%) of 4-piperidone **227** as a 75:25 *trans/cis* ratio. $R_f = 0.35$ (petroleum ether/ethyl acetate, 80:20). **Epimerization procedure.** This mixture was stirred at ambient temperature for 60 h in a suspension of silica (0.35 g) in 25 mL of diethyl ether containing 0.1 mL of triethylamine. This mixture was filtered on a small pad of Celite and the solvents were evaporated to dryness to afford 4-piperidone **227** as a 80:20 *cis/trans* mixture. The sample contained trace amount (*ca.* 2-3%) of unreacted 4-piperidone (–)-**227**.

^1H NMR (major diastereoisomer, CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 1.29$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.60 (dt, $J = 13.6, 2.0$ Hz, 1 H), 1.80 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1 H), 1.97 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1 H), 3.00 (dt, $J = 13.7, 2.5$ Hz, 1 H), 3.80–4.00 (m, 4 H), 4.50 (quint.d, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J = 7.5, 2.2$ Hz, 1 H), 9.63

(d, $J = 1.0$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 20.7$ (p), 28.3 (p), 32.4 (s), 37.2 (s), 47.4 (t), 59.9 (t), 64.0 (s), 64.4 (s), 80.7 (q), 106.2 (q), 155.2 (q), 200.3 (t). IR (neat) $\nu = 1143, 1678, 1741, 2801$ cm^{-1} .

HRMS (ESI^+) ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$), $[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd for 308.14739, found 308.1472. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (285.33): C, 58.93; H, 8.12; N, 4.91. Found: C, 59.00; H, 8.15; N, 4.89.

(7*R*,9*R*)-7-Methyl-9-non-1-enyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, **230**



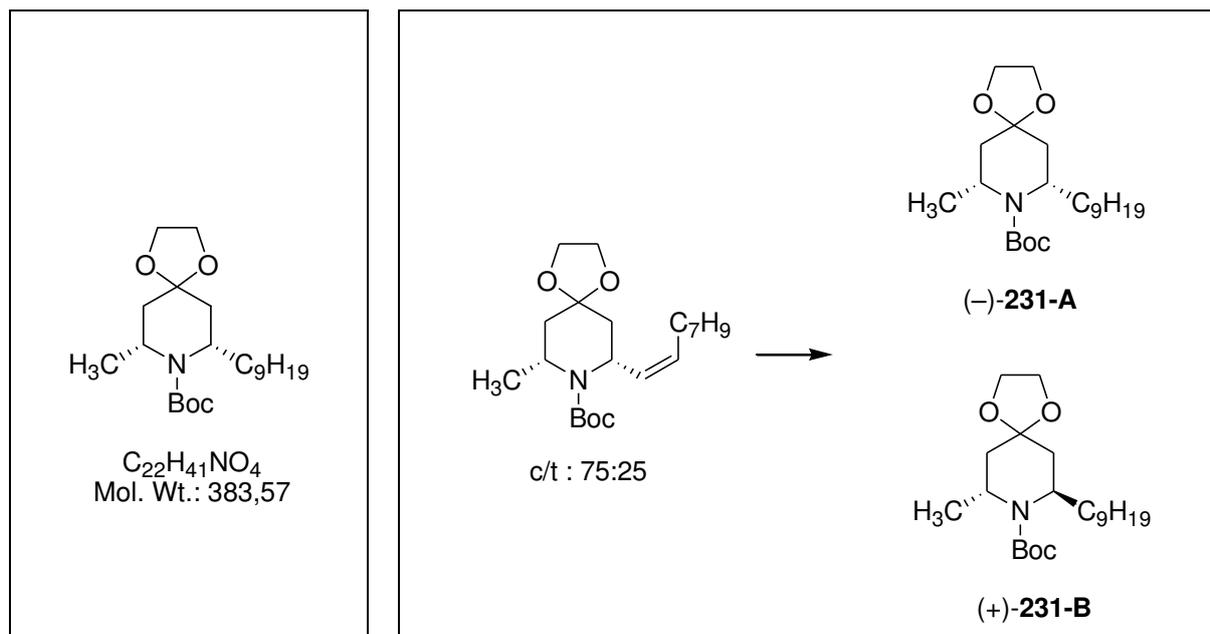
An oven dried, 200-mL, one-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar, containing 20 mL of dry THF and 0.75 g (1.65 mmol) of *n*-octyl-triphenyl-phosphonium bromide, was flushed with argon and the suspension was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of *n*BuLi (0.67 mL, 1.67 mmol, 2.5 M in cyclohexane) was added dropwise and the resulting clear orange phosphonium ylide solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 2 h period and cooled to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, a 5 mL THF solution of 4-piperidone **227** (0.39 g, 1.36 mmol as a 80:20 *cis/trans* mixture) were added dropwise and the reaction mixture was warmed to ambient temperature over a 3 h period and stirring was continued overnight. The solution was poured in 50 mL of water and the crude material was extracted with diethyl ether ($2 \times 50\text{ mL}$) and the organic phase was dried over MgSO_4 , concentrated, and poured into a chromatographic column (diameter = 2.0 cm), prepared with 10 g of silica and 50:50 diethyl ether/petroleum ether. The combined fractions were evaporated to yield 0.45 g (86%) of 4-piperidone **230** as a 75:25 *cis/trans* ratio. Colorless oil. $R_f = 0.47$ (diethyl ether/petroleum ether, 50:50).

^1H NMR (major diastereoisomer, CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 0.87$ (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H), 1.26–1.38 (m, 10 H), 1.34 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.68–1.78 (m, 2 H), 1.88–1.98 (m, 2 H), 2.05–2.15 (m, 2 H), 3.83–4.03 (m, 4 H), 4.45 (quint.d, $J = 7.2, 3.0\text{ Hz}$, 1 H), 5.14 (tm, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1 H), 5.30–5.37 (m, 1 H), 5.82 (ddt, $J = 9.5, 8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1 (p), 21.7 (p), 22.6 (s), 27.15 (s), 28.5 (p), 29.2 (s), 29.3 (s), 29.8 (s), 31.9 (s), 37.9 (s), 38.3 (s), 46.8 (t), 48.0 (t), 63.5 (s), 64.6 (s), 79.5 (q), 107.2 (q), 130.2 (t), 131.7 (t), 154.8 (q). IR (neat) ν = 1090, 1687, 2925 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Na}$), $[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd for 404.27768, found 404.2777. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ (381.55): C, 69.25; H, 10.30; N, 3.67. Found: C, 69.10; H, 10.10; N, 3.60.

(7*R*,9*S*)-(-)-7-Methyl-9-nonyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (-)-231-A, and (7*R*,9*R*)-(-)-7-Methyl-9-nonyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (+)-231-B



A 50-mL low-pressure hydrogenator was charged with 30 mL of ethanol, 1.13 g (2.96 mmol) of 4-piperidone **230** (as a 80:20 *cis/trans* mixture) and 0.11 g (10% in mass) of 20% Pd(OH)₂/C. The hydrogen pressure (2.25×10^3 Torr, 3 bars) was applied, and the homogeneous solution was stirred for 18 h at room temperature. The suspension was filtered over a small pad of Celite and the ethanolic solution was concentrated to afford 1.10 g of an oily residue which was poured into a chromatographic column (diameter = 2.5 cm), prepared with 30 g of silica and 20:80 diethyl ether/petroleum ether to afford 0.25 g (22%) of the less polar minor *trans* diastereoisomer **(+)-231-B** and 0.80 g (71%) of the more polar major *cis* diastereoisomer **(-)-231-A**, respectively.

(7*R*,9*S*)-(-)-7-Methyl-9-nonyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (-)-231-A. Colorless oil. $[\alpha]_D^{22} -8.5$ (*c* 0.8, CHCl₃). $R_f = 0.25$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.23–1.33 (m, 16 H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.65–1.80 (m, 3 H), 2.71 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1 H), 3.87–4.02 (m, 4 H), 4.20–4.28 (m, 1 H), 4.45 (quint.d, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) $\delta = 14.1$ (p), 21.2 (p), 22.7 (s), 27.4

(s), 28.5 (p), 29.5 (s), 29.56 (s), 29.61 (s), 29.7 (s), 32.0 (s), 35.2 (s), 35.7 (s), 37.9 (s), 46.4 (t), 51.1 (t), 63.3 (s), 64.7 (s), 79.3 (q), 107.4 (q), 155.0 (q). IR (neat) $\nu = 1117, 1685, 2924 \text{ cm}^{-1}$.

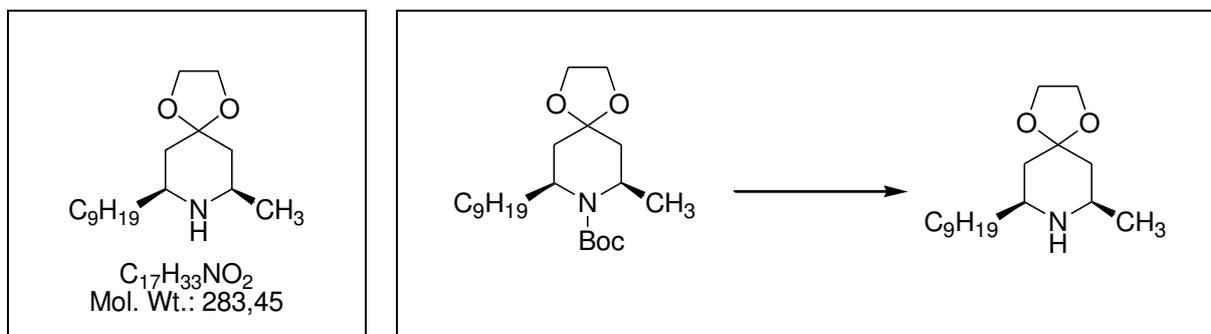
HRMS (ESI⁺) (C₂₂H₄₁NO₄Na), [M + Na]⁺, calcd for 406.29333, found 406.2934. Anal. Calcd for C₂₂H₄₁NO₄ (383.57): C, 68.89; H, 10.77; N, 3.65. Found: C, 69.23; H, 10.71; N, 3.63.

(7R,9R)-(-)-7-Methyl-9-nonyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (+)-231-B. Colorless oil; $[\alpha]_D^{22} +13.2$ (c 1.59, CHCl₃); $R_f = 0.25$ (diethyl ether/petroleum ether, 20:80).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.23–1.33 (m, 14 H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.54–1.70 (m, 2 H), 1.80 (dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 1 H), 1.95 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 1 H), 2.03 (dd, $J = 14.7, 5.1$ Hz, 1 H), 2.12 (dd, $J = 14.6, 6.2$ Hz, 1 H), 3.85–3.89 (m, 3 H), 3.92–3.98 (m, 2 H), 4.00–4.06 (m, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) $\delta = 14.1$ (p), 20.8 (p), 22.7 (s), 26.8 (s), 28.6 (p), 29.3 (s), 29.5 (s), 29.6 (s), 29.7 (s), 31.9 (s), 34.2 (s), 35.9 (s), 39.5 (s), 42.2 (t), 51.1 (t), 63.76 (s), 63.82 (s), 79.2 (q), 106.8 (q), 155.0 (q).

Anal. Calcd for C₂₂H₄₁NO₄ (383.57): C, 68.89; H, 10.77; N, 3.65. Found: C, 69.20; H, 10.65; N, 3.60.

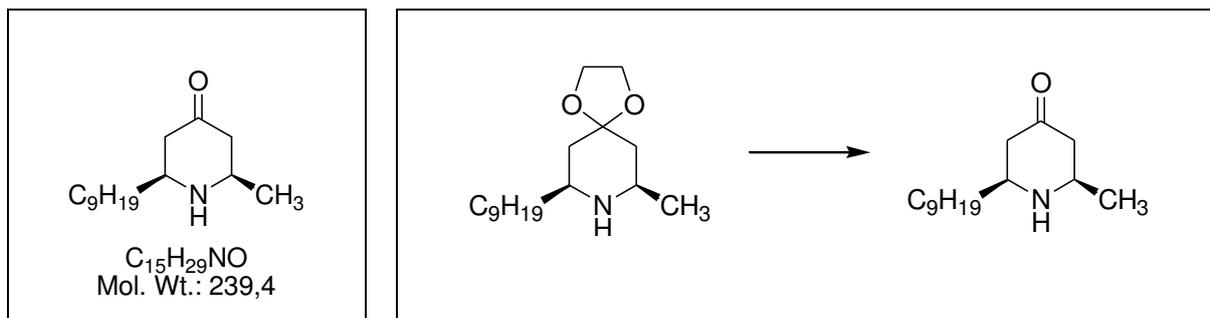
(7*R*,9*S*)-(+)-7-Methyl-9-nonyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane, (+)-232



The synthesis of 0.36 g (98%) of 4-piperidone (+)-**231** was carried out according to procedure B. Colorless oil. $[\alpha]_D^{22} +3.0$ (c 1.1, EtOH).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.25–1.45 (m, 18 H), 1.50–1.60 (s, br. 1 H), 1.66–1.74 (m, 2 H), 2.72–2.80 (m, 1 H), 2.84–2.94 (m, 1 H), 3.94–3.96 (m, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 14.1 (p), 22.4 (p), 22.7 (s), 25.9 (s), 29.3 (s), 29.5 (s), 29.6 (s), 29.7 (s), 32.0 (s), 36.8 (s), 41.4 (s), 43.4 (s), 49.5 (t), 54.1 (t), 64.1 (s), 64.4 (s), 108.4 (q). IR (neat) ν = 1070, 2921 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{17}H_{34}NO_2$), $[M + H]^+$, calcd for 284.25895, found 284.259. Anal. Calcd for $C_{17}H_{33}NO_2$ (283.45): C, 72.03; H, 11.73; N, 4.94. Found: C, 72.01; H, 11.57; N, 4.81.

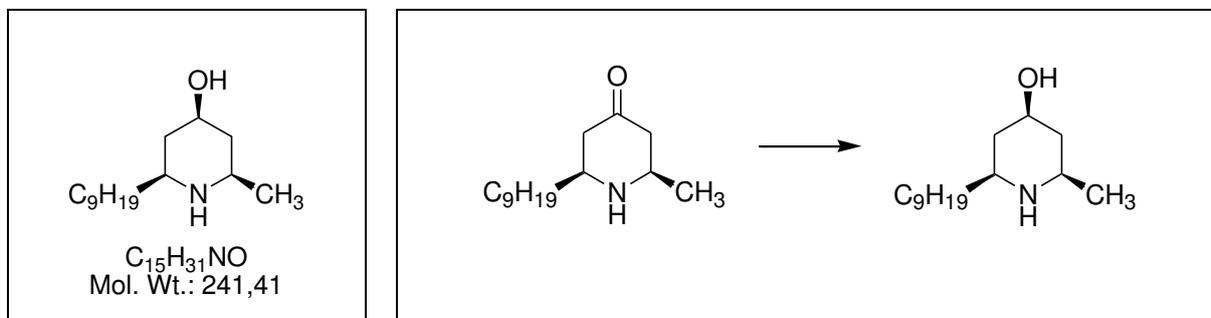
(2*R*,6*S*)-(-)-2-Methyl-6-nonyl-piperidin-4-one, (-)-174

A 50 mL round bottom flask was charged with 15 mL of acetone, 4 mL of a 5 N HCl solution and 0.28 g (0.98 mmol) of 4-piperidone (+)-**132**. The solution was refluxed for 4 h and stirred at ambient temperature for 12 h. Then, 20 mL of a 2 N NaOH solution were added to the reaction mixture which was extracted with 3 × 30 mL of diethyl ether. The organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford 0.25 g of a crude oily residue which was poured into a chromatographic column (diameter = 2.5 cm), prepared with 5 g of silica and 85:15 diethyl ether/methanol. The combined fractions were evaporated to yield 0.23 g (97%) of 4-piperidone (-)-**174** as a viscous colorless oil, $[\alpha]_D^{22} -1.5$ [c 1.0, $CHCl_3$], $[\alpha]_D^{22} +2.0$ (c 0.93, EtOH). $R_f = 0.50$ (diethyl ether/methanol 85:15).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.23–1.40 (m, 14 H), 1.40–1.55 (m, 2 H), 1.60–1.75 (s, br., 1 H), 2.00–2.11 (m, 2 H), 2.30–2.39 (m, 2 H), 2.80–2.87 (m, 1 H), 2.91–3.01 (m, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 14.1$ (p), 22.66 (p), 22.67 (s), 25.7 (s), 29.3 (s), 29.5 (s, 2 C), 29.6 (s), 31.9 (s), 37.1 (s), 48.1 (s), 50.2 (s), 52.1 (t), 56.6 (t), 209.6 (q). IR (neat) $\nu = 1703$, 2916, 3325 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) ($C_{15}H_{30}NO$), $[M + H]^+$, calcd for 240.23274, found 240.2325. Anal. Calcd for $C_{15}H_{29}NO$ (239.39): C, 75.26; H, 12.21; N, 5.85. Found: C, 75.23; H, 12.09; N, 5.68.

Alcaloïde (+)-241D

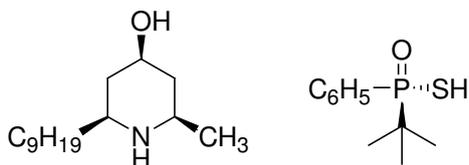


A 50-mL, one-necked Schlenk tube fitted with a magnetic stirring bar was successively charged with 0.10 g (0.42 mmol) of 4-piperidone (–)-**174** and 5 mL of ethanol. The resulting solution was cooled to 0 °C and 31 mg (0.82 mmol, 2.0 equiv.) of NaBH₄ were added in portions and stirring was continued for 1 h at that temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude material was taken-up with a 15% ammonia solution (30 mL) and was extracted with diethyl ether (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford 0.10 g of a crude residue which was poured into a chromatographic column (diameter = 1.5 cm) prepared with 5.0 g of silica and 65:35 ethyl acetate/methanol to afford 0.08 g (80%) of alkaloid (+)-241D as a white solid, and 0.01 g (10%) of its C-4 epimer. Alkaloid (+)-241D. M.p. = 109–110 °C (lit. 108–109 °C). *R_f* = 0.18 (ethyl acetate/methanol 65:35). $[\alpha]_D^{22} +6.8$ (c 0.5, EtOH).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.98 (q, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 1.40 (q, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.23–1.48 (m, 16 H), 1.86–1.91 (s, br, 2 H), 1.93–2.02 (m, 2 H), 2.51–2.60 (m, 1 H), 2.65–2.74 (m, 1 H), 3.65–2.60 (tt, *J* = 10.4, 4.6 Hz 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 14.1 (p), 22.4 (p), 23.7 (s), 26.0 (s), 29.3 (s), 29.56 (s), 29.57 (s), 29.75 (s), 31.9 (s), 36.7 (s), 41.6 (s), 43.8 (s), 50.2 (t), 54.9 (t), 69.3 (t). IR (neat) ν = 2916, 3177, 3270 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₅H₃₂NO [M+H]⁺ 242.24839; found 242.248. C₁₅H₃₁NO (241.41): C, 74.63; H, 12.94; N, 5.80. Found: C, 74.58; H, 12.68; N, 5.70.

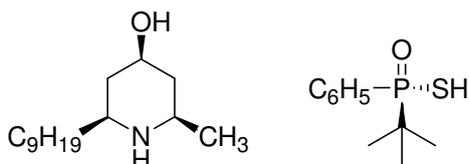
Alkaloid (+)-241D (>99:1 er)•(+)-(*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid.



Alkaloid (+)-241D (>99:1 er)•(+)-(*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid.

Alkaloid (+)-241D (12.0 mg, 49.7 μmol , 99:1 er) and CDCl_3 (0.7 mL) were mixed in a 5 mm NMR tube and 17.0 mg (79.3 μmol , $\gamma = 1.60$) of (*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid were added to it. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 300 K, transients = 64) $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.91–1.00 (m, 1 H), 1.13 (d, $^3J_{\text{PH}} = 16.5$ Hz, 15 H), 1.05–1.35 (m, 14 H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.43 (q, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 1.52 (q, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 1.82–1.92 (m, 1 H), 2.01 (dm, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 2.11 (dm, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 2.94–3.03 (m, 1 H), 3.07–3.18 (m, 1 H), 3.68–3.78 (m, 1 H), 7.35–7.45 (m, 4.8 H), 7.92–7.99 (m, 3.2 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, transients = 480) $\delta = 14.1$ (p), 18.9 (p), 22.7 (s), 24.9 [(p), d, $^2J_{\text{PH}} = 2.0$ Hz], 25.5 (s), 29.1 (s), 29.3 (s), 29.3 (s), 29.5 (s), 31.9 (s), 32.6 (s), 36.3 [(q), d, $^1J_{\text{PH}} = 75.0$ Hz], 37.2 (s), 40.2 (s), 51.8 (t), 56.0 (t), 66.6 (t), 127.2 [(t), (d, $^2J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz)], 130.1 [(t), (d, $^4J_{\text{PH}} = 2.4$ Hz)], 132.6 [(t), (d, $^3J_{\text{PH}} = 9.2$ Hz)], 136.6 [(q), (d, $^1J_{\text{PH}} = 90.0$ Hz)]. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) $\delta = 84.03$.

Alkaloid (+)-241D (>90:10 er)•(+)-(*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid.

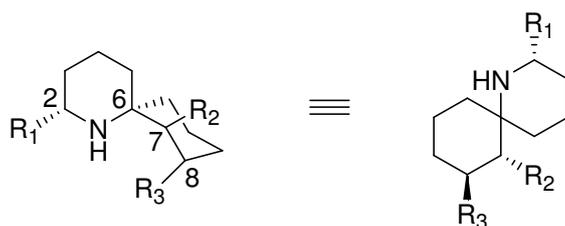


Alkaloid (+)-241D (90:10 er)•(+)-(*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid. Alkaloid (+)-241D (12.0 mg, 49.7 μmol , >99:1 er) and alkaloid (–)-241D (1.2 mg, 4.90 μmol , >99:1 er) and CDCl_3 (0.7 mL) were mixed in a 5 mm NMR tube and 17.0 mg (79.3 μmol , $\gamma = 1.65$) of (*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid [(+)-**10**] were added to it. Signals attributed to the salt (–)-**241D**•(+)-(*R*)-*tert*-butyl-phenyl-phosphinothioic acid were indicated with an hash (#). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 300 K, transients = 64) $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.91–1.00 (m, 1 H), 1.13 (d, $^3J_{\text{PH}} = 16.5$ Hz, 15 H), 1.05–1.35 (m, 16 H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 1.43 (q, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 1.52 (q, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 1.82–1.92 (m, 1 H), 2.01 (dm, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 2.11 (dm, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 2.94–3.03 (m, 1 H), 3.07–3.16 (m, 1 H), 3.17–3.18 (m, 0.1 H)[#], 3.68–3.78 (m, 1 H), 3.90–4.00 (m, 0.1 H)[#], 7.35–7.45 (m, 5 H), 7.92–7.99 (m, 3.3 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, transients = 1200) $\delta = 14.1$ (p), 18.96 (p)[#], 19.0 (p), 22.7 (s), 24.9 [(p), d, $^2J_{\text{PH}} = 2.0$ Hz], 25.4 (s)[#], 25.5 (s), 29.1 (s), 29.3 (s), 29.3 (s), 29.5 (s), 31.9 (s), 32.7 (s), 32.8 (s)[#], 36.3 [(q), d, $^1J_{\text{PH}} = 75.0$ Hz], 37.1 (s), 37.2 (s)[#], 40.0 (s)[#], 40.2 (s), 51.7 (t)[#], 51.8 (t), 56.0 (t), 66.6 (t), 127.2 [(t), (d, $^2J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz)], 130.1 [(t), (d, $^4J_{\text{PH}} = 2.4$ Hz)], 132.6 [(t), (d, $^3J_{\text{PH}} = 9.2$ Hz)], 136.6 [(q), (d, $^1J_{\text{PH}} = 90.0$ Hz)]. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) $\delta = 82.50$.

3 Chapitre 3 : Elaboration de spirocentres tertiaires par alkylation d'un α -amino nitrile ; synthèse asymétrique de la perhydrohistrionicotoxine.

3.1 Introduction

Les histrionicotoxines constituent une famille de spiropipéridines isolées en 1971 par Witkop d'extraits méthanoliques de grenouilles tropicales du genre *Dendrobates histrionicus*.¹³²



Alcaloïde	R ₁	R ₂	R ₃
Histrionicotoxine (HTX-283A)			OH
Isodihydrohistrionicotoxine (HTX-285A)			OH
(HTX-219A)			H
Perhydrohistrionicotoxine (PHTX)			OH
2-Depentyl-perhydrohistrionicotoxine	H		OH

Tableau 3-1 : Structure de quelques histrionicotoxines

La structure et la configuration absolue des deux alcaloïdes majoritaires, HTX-283A et HTX-285A ont été déterminés par diffraction des rayons X des chlorhydrates et des bromhydrates correspondants. Depuis la découverte de ces deux alcaloïdes, différents composés qui partagent tous le squelette aza-1-spiro[5.5]undécane (Tableau 3-1) ont été soit isolés du milieu naturel, soit synthétisés au

¹³² Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1971**, *68*, 1870.

laboratoire comme la perhydrohistrionicotoxine (PHTX). Quelques structures sont représentées sur le Tableau 3-1 au sein desquelles on peut remarquer la présence de chaînes différentes entre elles par leur longueur et par le nombre de carbones qui présentent une insaturation. Il est important de noter que les histrionicotoxines possèdent une faible abondance naturelle et que toutes les grenouilles tropicales sont actuellement sous la protection de la convention CITES (Convention on International Trade in Endangered Species).

Les propriétés biologiques des histrionicotoxines ont été étudiées sur organe isolé et sur lignée cellulaire PC12 de phéochromocytome de rat riche en récepteurs canaux de type nicotiniques.¹³³ Ces différents travaux ont montré que ces alcaloïdes inhibaient le flux sodique induit par la carbamylcholine et une étude par fluorescence a montré que le site de fixation de l'HTX était situé à une distance de 46 Å au dessus de la bicouche lipidique entre les sous unités α et γ du canal ionique.

3.2 Synthèse du squelette aza-1-spiro-[5.5]undécane, quelques rappels bibliographiques

La faible abondance naturelle, les propriétés physiologiques et la structure particulière des histrionicotoxines ont conduit de nombreux chimistes à proposer différentes synthèses totales ou formelles de ces composés.¹³⁴ La principale difficulté consiste à élaborer le carbone tertiaire spiranique en C-6 qui possède une configuration absolue *S* dans le produit naturel. La construction des deux cycles carbonés du système spirocyclique doit de surcroît s'effectuer avec des aménagements fonctionnels susceptibles de créer dans les étapes futures les nouveaux centres stéréogènes en position 2, 7 et 8. En fonction de ces deux problèmes de synthèse, les voies d'accès peuvent être classées selon les deux approches indiquées sur le Schéma 3-1.¹³⁵ La voie A nécessite une séquence réactionnelle au cours de laquelle le cycle pipéridine portera le futur carbone spiranique et les étapes ultérieures auront pour but de synthétiser le carbocycle. La voie B consiste à inverser la séquence précédente et dans cette hypothèse, le spirocentre est alors porté par le carbocycle. En raison du nombre important de synthèses des histrionicotoxines proposées dans la littérature, et qui font l'objet de la revue de Stockman publiée en 2007, seules les voies présentant un intérêt historique ou en relations étroite avec notre travail seront résumées.

¹³³ Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Maleque, M. A.; Albuquerque, E. X. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 252. Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Edwards, M. W.; Waters, J. A.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 489.

¹³⁴ Sinclair, A.; Stockman, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 298.

¹³⁵ Dake, G.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3467.

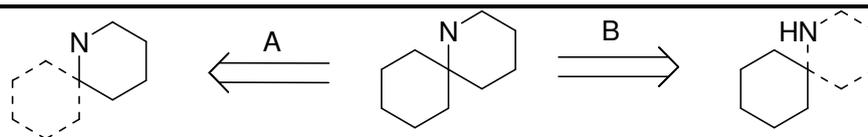


Schéma 3-1. Différentes voies d'accès aux histrionicotoxines

3.2.1 Voie A : Approches construisant le carbone tertiaire à partir de la pipéridine.

Dans les voies de synthèse présentées ci-dessous, la formation du carbone spiranique doit être établie avant la formation du carbocycle. Comme cette approche est celle qui a été retenue pour notre étude, nous porterons une attention particulière sur les travaux qui ont utilisé cette stratégie.

3.2.1.1 Voie de Duhamel et Kotera

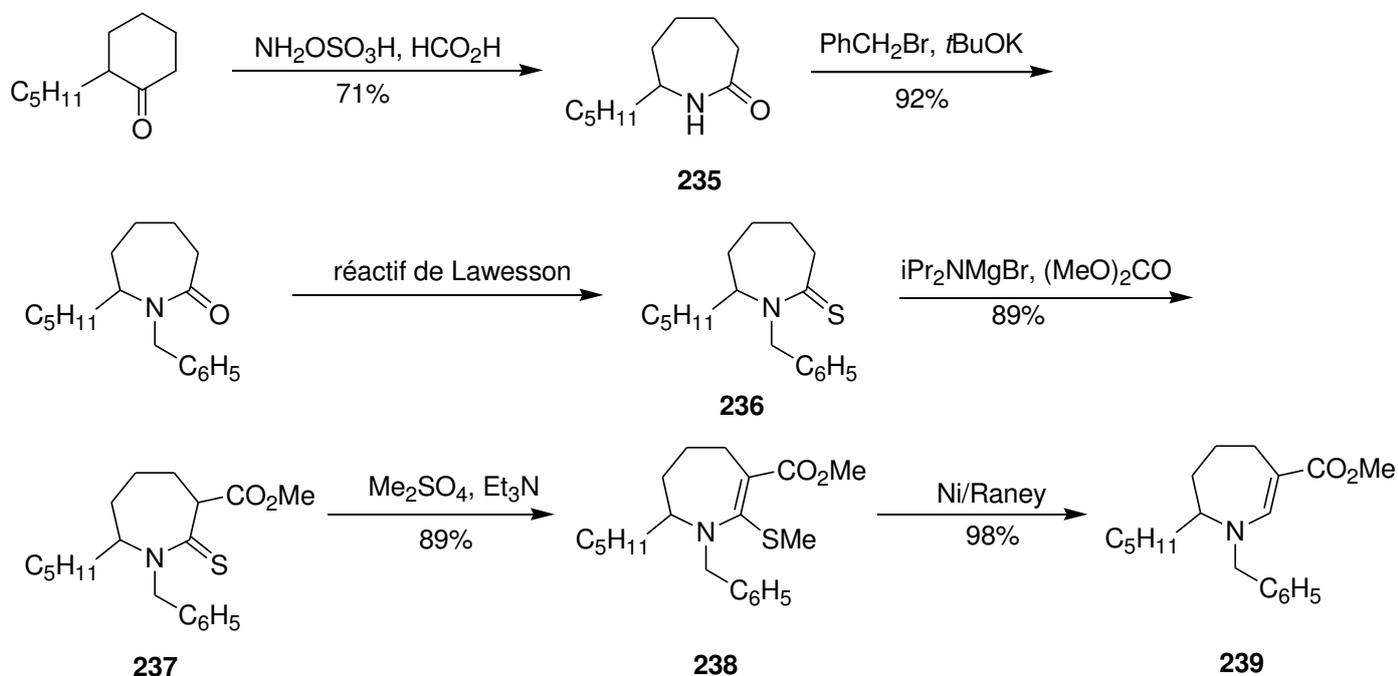


Schéma 3-2. Synthèse d'une tétrahydro-1H-benzazépine selon Duhamel

Entre les années 1982 et 1989, Duhamel et Kotera publient une succession d'articles consacrés à la synthèse totale et formelle de la PHTX.¹³⁶ Le précurseur azoté est préparé à partir de la 2-pentylcyclohexanone qui, par réaction de Beckmann conduit au lactame **235**. L'action successive de bromure de benzyle et du réactif de Lawesson permet la synthèse du composé **236** qui subit ensuite une réaction de méthoxycarbonylation en présence de carbonate de diméthyle pour conduire au

¹³⁶ Duhamel, P.; Kotera, M.; Monteil, T.; Marabout, B.; Davoust, D.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4419. Duhamel, P.; Kotera, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1688. Duhamel, L.; Poirier, J.-M.; Granger, P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3576

thiolactame **237**. L'atome de soufre est méthylié par action de Me_2SO_4 , puis la tétrahydroazépine **238** est réduite par du Nickel de Raney en énaminoester **239** qui est synthétisé en 6 étapes avec un rendement global de 50% (Schéma 3-2).

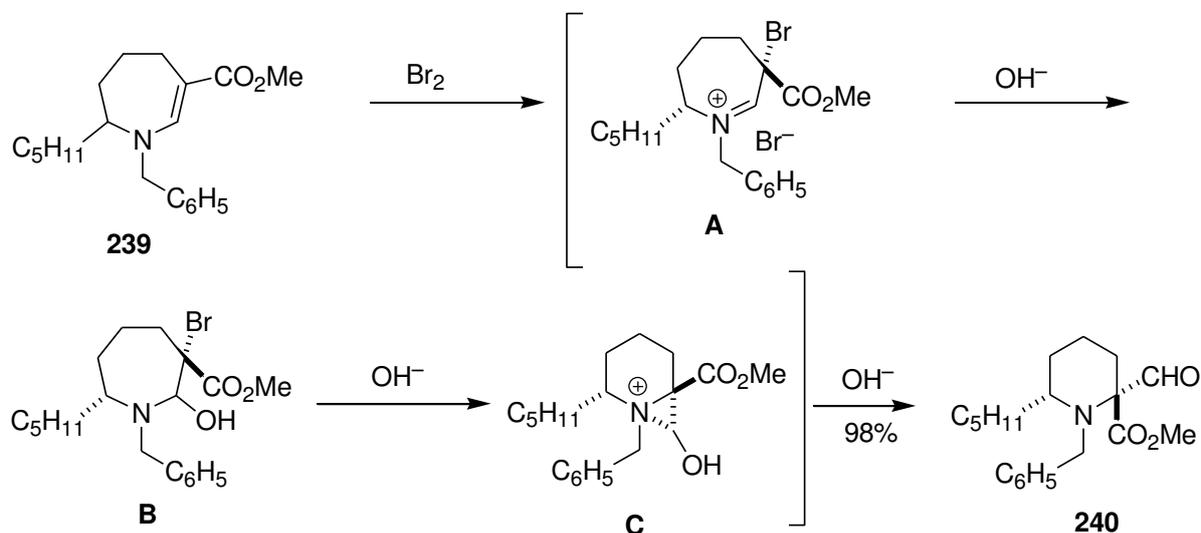


Schéma 3-3. Contraction de cycle d'une énamine selon Duhamel

Le spirocentre est formé lors de la contraction de cycle de la tétrahydroazépine **239** en pipéridine **240** qui est effectué en présence de brome en milieu basique. L'addition de brome sur la double liaison éthylénique se produit sous contrôle stéréoélectronique pour conduire à un iminium intermédiaire **A** qui existe vraisemblablement sous la forme d'un seul stéréoisomère.¹³⁷ L'addition d'eau au milieu réactionnel permet la formation de l'aminocool **B** qui se réarrange en aziridine **C** pour aboutir à la pipéridine **240** qui est isolée sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 3-3). On remarque à ce stade que le futur carbone C-7 est constitué par le groupement ester et que ce dernier est bien situé en position *trans* par rapport à la chaîne pentyle comme dans le composé final.

¹³⁷ Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 289.

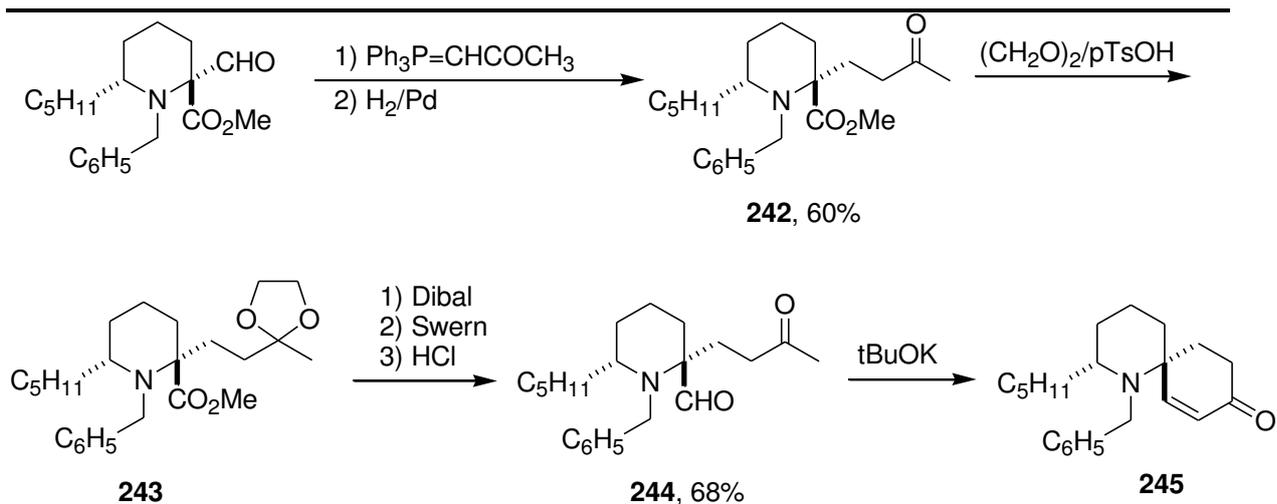


Schéma 3-4. Spirocyclisation par réaction d'aldolisation selon Duhamel

Une réaction de Wittig permet la synthèse d'une cétone α,β -éthylénique intermédiaire **241** dont la double liaison éthylénique est saturée par hydrogénation catalytique. La fonction carbonylée de la pipéridine **242** ainsi obtenue est ensuite protégée sous la forme d'un acétal cyclique donnant naissance au composé **243**. Divers aménagements fonctionnels de la fonction ester permettent de le transformer en aldéhyde **244** qui est cyclisé en spirocyclopipéridine **245** par réaction aldol sous l'action du tBuOK.

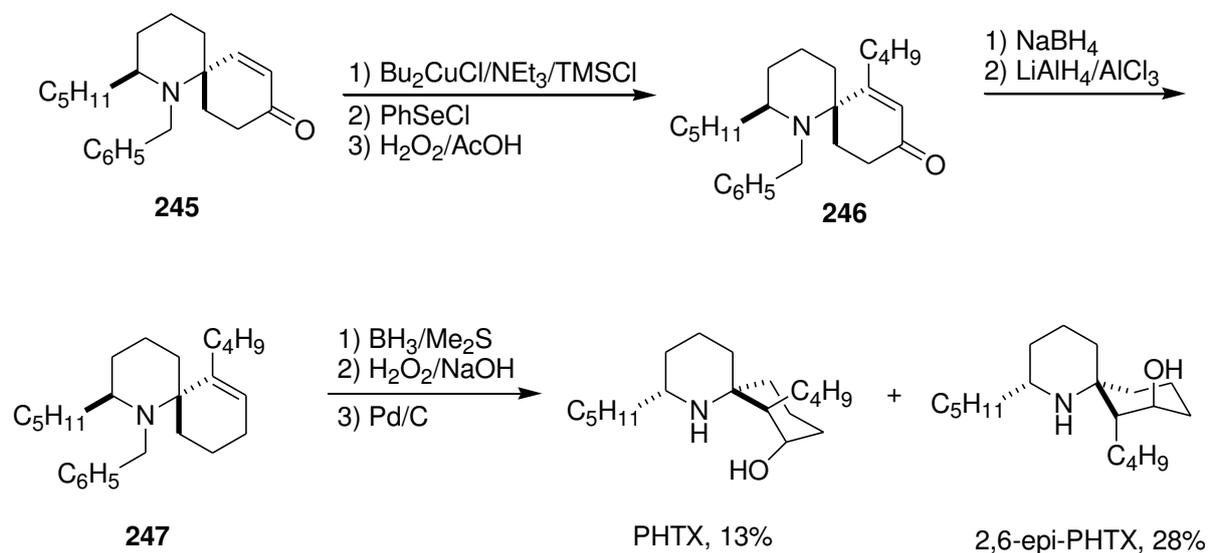


Schéma 3-5. Synthèse racémique de la PHTX et de la 2,6-epi-PHTX

La chaîne butyle est introduite par addition conjuguée d'un cuprate selon la méthode mise au point par Normant en présence de triéthylamine et de chlorotriméthylsilane.¹³⁸ Dans le but de créer une double liaison éthylénique, l'énol de triméthylsilyl intermédiaire est condensé directement avec

¹³⁸ Chuit, C.; Foulon, J. P.; Normant, J. F. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2305.

PhSeCl et traité par le peroxyde d'hydrogène en milieu acide pour conduire à l'énone **246** avec un rendement de 60%. La fonction cétone est réduite en groupement méthylène par action successive de NaBH_4 et d'hydrure de lithium et d'aluminium en présence de chlorure d'aluminium. Une séquence d'hydroboration-oxydation de la double liaison éthylénique de la pipéridine **247** permet l'incorporation du groupement hydroxyle en position 8 mais de manière non stéréosélective comme précédemment décrit par Godleski.¹³⁹ Ainsi, la perhydrohistrionicotoxine est synthétisée sous sa forme racémique en 20 étapes avec un rendement global de 1,2%. Cette approche met en évidence un certain nombre de difficultés liées à l'introduction des groupements en positions 7 et 8 du carbocycle.

Prenant appui sur cette séquence réactionnelle, Duhamel et Kotera ont publié en 1991 une synthèse formelle de la (-)-PHTX à partir de la 2-pentyl-cyclohexanone de configuration absolue *R* préparée selon la méthode de Meyers (Schéma 3-6).^{140,141} Le thiolactame **236** est ensuite préparé en 3 étapes sous la forme d'un seul stéréoisomère selon le mode opératoire décrit ci-dessous.¹⁴²

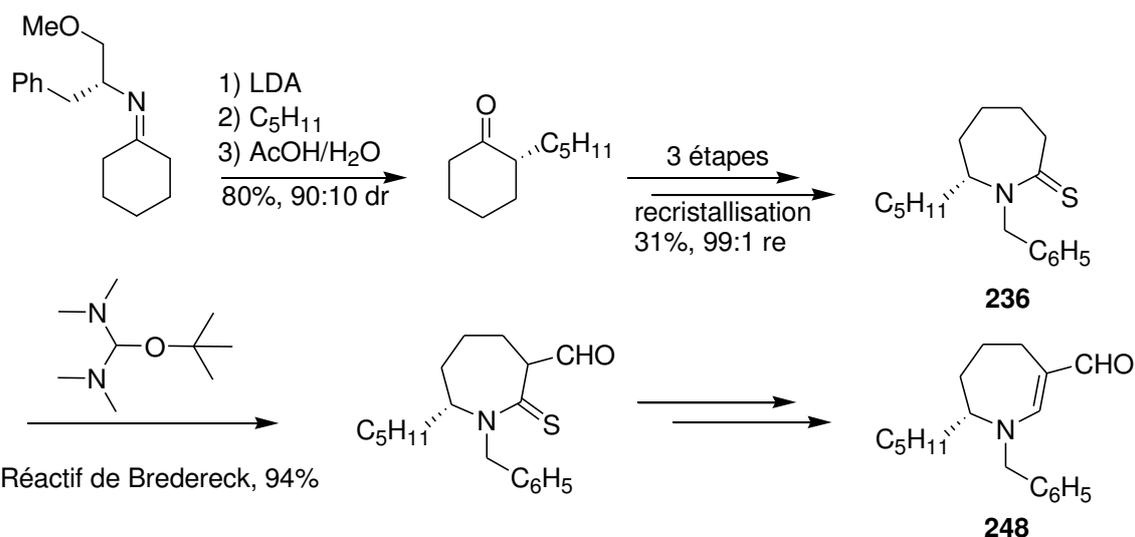


Schéma 3-6. Synthèse formelle de la (-)-PHTX

L'action du réactif de Brederick sur l'anion dérivé du thiolactame **236** s'accompagne de la formylation de la position 3 du système hétérocyclique. L'énaminaldéhyde **248** est préparé en deux étapes, constituant ainsi un précurseur formel de la (-)-PHTX.

¹³⁹ Godleski, S. A.; Heacock, D. J.; Meinhart, J. D.; Wallendael, S. V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2101.

¹⁴⁰ Duhamel, P.; Kotera, M.; Marabout, B. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 203.

¹⁴¹ Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druelinger, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3032.

¹⁴² La pureté énantiomérique a été déterminée par RMN ^1H en présence de sel d'euprium.

3.2.1.2 Synthèse de Husson et Royer

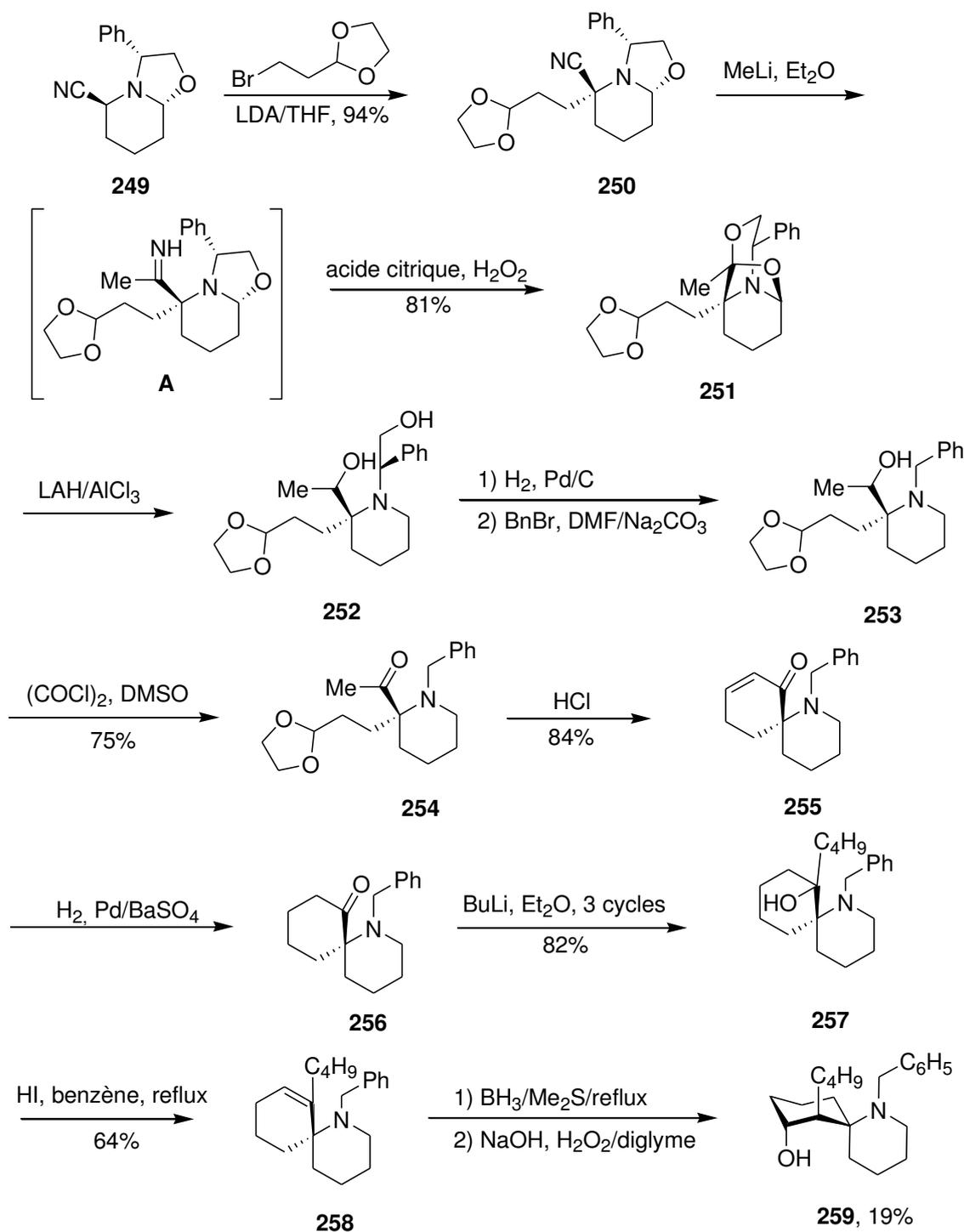


Schéma 3-7. Synthèse de la (-)-PHTX par Husson et Royer

La synthèse formelle de la (-)-PHTX par Husson et Royer a été réalisée à partir du synthon CN(R,S) qui est préparé en une seule étape par réaction de Robinson–Shöpf entre le glutaraldéhyde, le cyanure de potassium et le phénylglycinol.¹⁴³ La déprotonation de l' α -aminonitrile **249** ainsi préparé, est

¹⁴³ Zhu, J.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6323.

effectuée à l'aide de diisopropylamide de lithium pour conduire à un α -cyano-carbanion qui est condensé sur 2-(2-bromométhyl)-1,3-dioxolane avec rétention de configuration du carbone C-1. Le nouvel α -aminonitrile tertiaire **250** est obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère avec un rendement de 94%. Ainsi, La configuration absolue du futur carbone spiranique est donc totalement contrôlée au cours de l'étape d'alkylation. Les étapes suivantes sont consacrées à la construction du carbocycle par réaction d'aldolisation-crotonisation. Ainsi, l'addition de méthyllithium sur l' α -aminonitrile **250** conduit à une imine intermédiaire **A** qui ne conduit pas à la méthylcétone attendue mais au produit tricyclique de réarrangement **251** par ouverture de l'oxazoline. Néanmoins, la réduction de la fonction aminoether est réalisée à l'aide du couple LAH/ AlCl_3 ce qui entraîne la formation de l' amino alcool **252** qui est obtenu sous la forme de deux stéréoisomères. Après un changement de groupement fonctionnel à l'azote (composé **253**), l'oxydation de la fonction alcool selon les conditions de Swern, permet l'obtention de la méthylcétone **254** avec un rendement de 75%. La déprotection du dioxolane-1,3 terminal en milieu acide s'accompagne de la formation de la spiropipéridine **255**. L'hydrogénation sélective de la double liaison éthylénique est effectuée sous pression d'hydrogène à l'aide de Pd/C empoisonné au BaSO_4 . Ainsi, de cette manière, la fonction carbonyle n'est pas réduite en alcool correspondant. L'incorporation de la chaîne butyle sur la pipéridine **256** a posé d'évidents problèmes de synthèse en raison de l'encombrement stérique qui règne autour du groupement carbonyle. Ni l'action d'un réactif de Grignard, ni l'action de composés organocériques, connus pour s'additionner spécifiquement sur les composés carbonylés, n'ont donné les résultats attendus. Prenant appui sur les travaux de Corey (*vide infra* la synthèse de la PHTX) Husson a effectué l'addition directe de butyllithium sur la fonction cétone de **256** dans l'éther ce qui a conduit à l'obtention de l'alcool tertiaire **257** sous la forme d'un seul énantiomère. Une réaction de déshydratation est réalisée au reflux du benzène en présence de HI ce qui permet la synthèse régiospécifique de l'alcène endocyclique **258**. L'addition de borane sur la double liaison éthylénique conduit à l'alcool **259** avec un rendement de 19%. Finalement, la synthèse de la (-)-depentyl-PHTX est réalisée en 14 étapes (8%) après élimination du groupement benzyle par hydrogénolyse.

3.2.1.3 Synthèse de Westerman

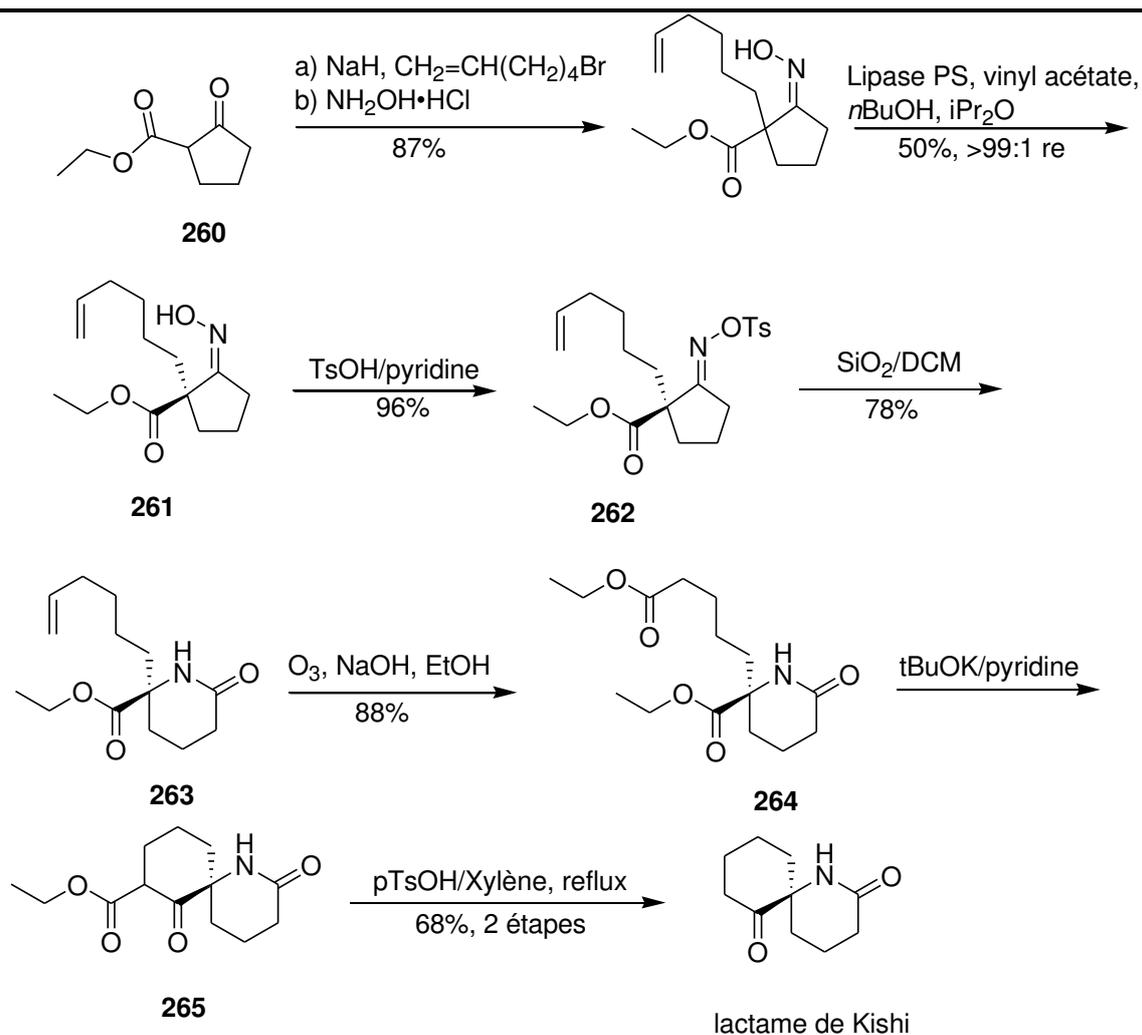


Schéma 3-8. Synthèse du lactame de Kishi par Westerman

En 2002, le groupe de Westerman propose une synthèse énantiosélective du lactame de Kishi basée sur la résolution cinétique enzymatique de l'oxime **261** préparée en 2 étapes à partir de la cyclopentanone **260**.¹⁴⁴ Après optimisation des conditions opératoires, l'action de la lipase PS dans un mélange de butanol et d'éther isopropylique a permis la résolution complète du mélange racémique. Ainsi l'oxime lévogyre **261** est obtenue sous la forme d'un seul énantiomère avec un rendement de 50%. La tosylation de cette oxime (composé **262**) a permis d'effectuer la transposition de Beckmann en présence de gel de silice ce qui, par extension de cycle, a conduit à la pipéridine **263** avec rétention de la configuration absolue du futur carbone spiranique. L'installation d'un ester par ozonolyse (composé **264**) suivi d'une cyclisation de Dieckman permet la synthèse de la spiropipéridine **265** dont la décarboxylation réalisée en présence d'APTS dans le xylène au reflux permet d'obtenir le lactame de Kishi de configuration absolue S.

¹⁴⁴ Diedrichs, N.; Krelaus, R.; Gedrath, I.; Westerman, B. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 686.

3.2.1.4 Synthèse de Harrity

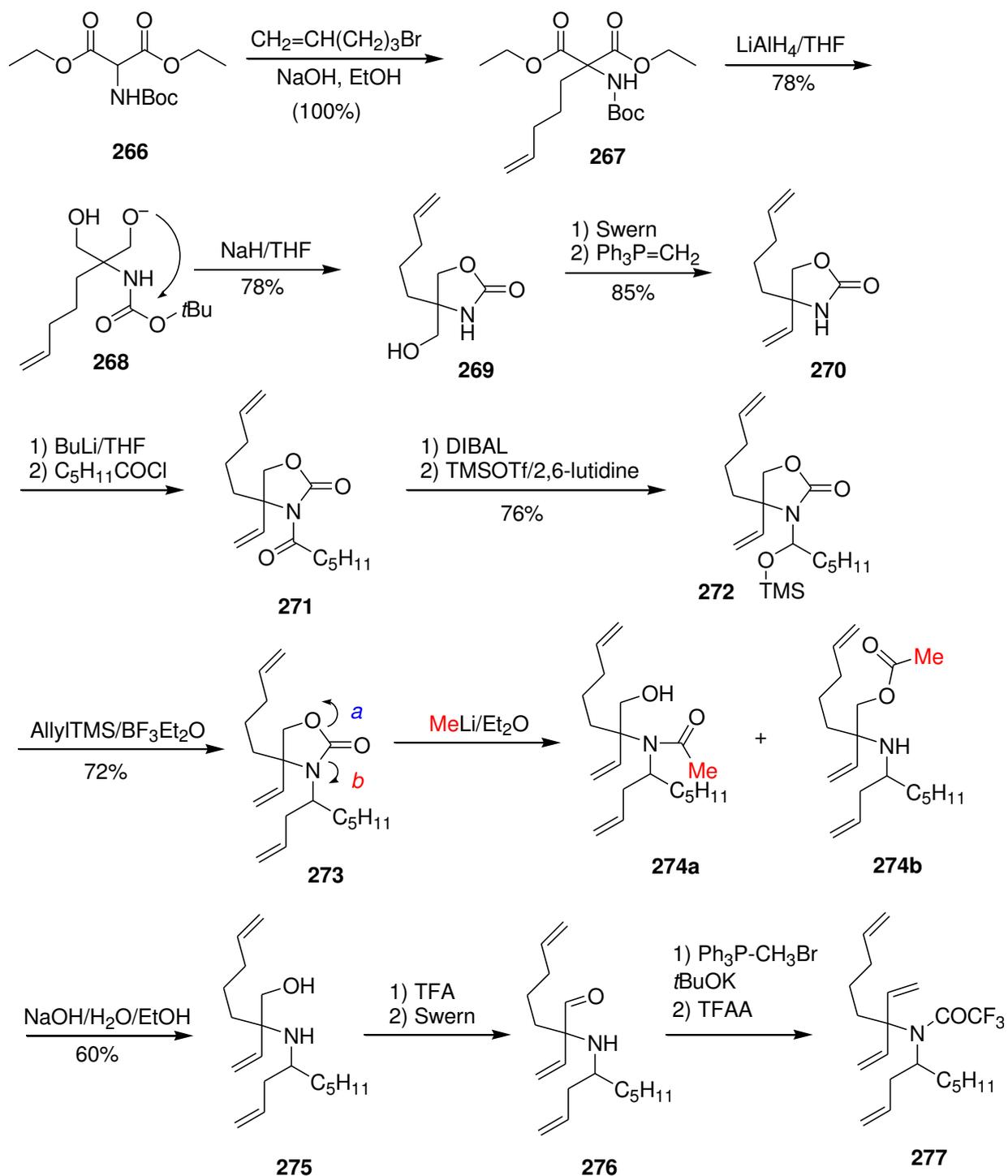


Schéma 3-9. Synthèse d'un précurseur de la rac-PHTX selon Harrity

En 2004, Harrity propose une synthèse formelle de la PHTX racémique par utilisation de la méthanèse des oléfines comme étape clef (Schéma 3-9).¹⁴⁵ A cet effet, Harrity élabore le précurseur

¹⁴⁵ Wybrow, R. A. J.; Edwards, A. S.; Stevenson, N. G.; Adams, H.; Johnstone, C.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8869.

277 en 16 étapes à partir de l'acétamido malonate commercial **266**. La première étape d'alkylation est réalisée en présence de 5-bromo-1-pentène et conduit avec un rendement de 78% au diol **268** après réduction des deux fonctions ester du diester **267** à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le THF. Afin d'éviter une réaction de rétro-aldol rencontrée lors de la manipulation de l'amino aldéhyde formé par oxydation du diol **268**. Harrity a effectué la synthèse de l'oxazolidinone **269** en cyclisant l'alcoolate intermédiaire formé par action de NaH sur le groupement *t*-butoxycarbonyle voisin. Ainsi, il est à présent possible d'effectuer l'oxydation sélective de la fonction alcool restante et de la transformer en groupement méthylène suite à son oxydation en aldéhyde et oléfination de ce dernier composé selon Wittig pour former l'oxazolidinone **270**. L'atome d'azote est déprotoné puis l'amidure est acylé par le chlorure d'hexanoyle.

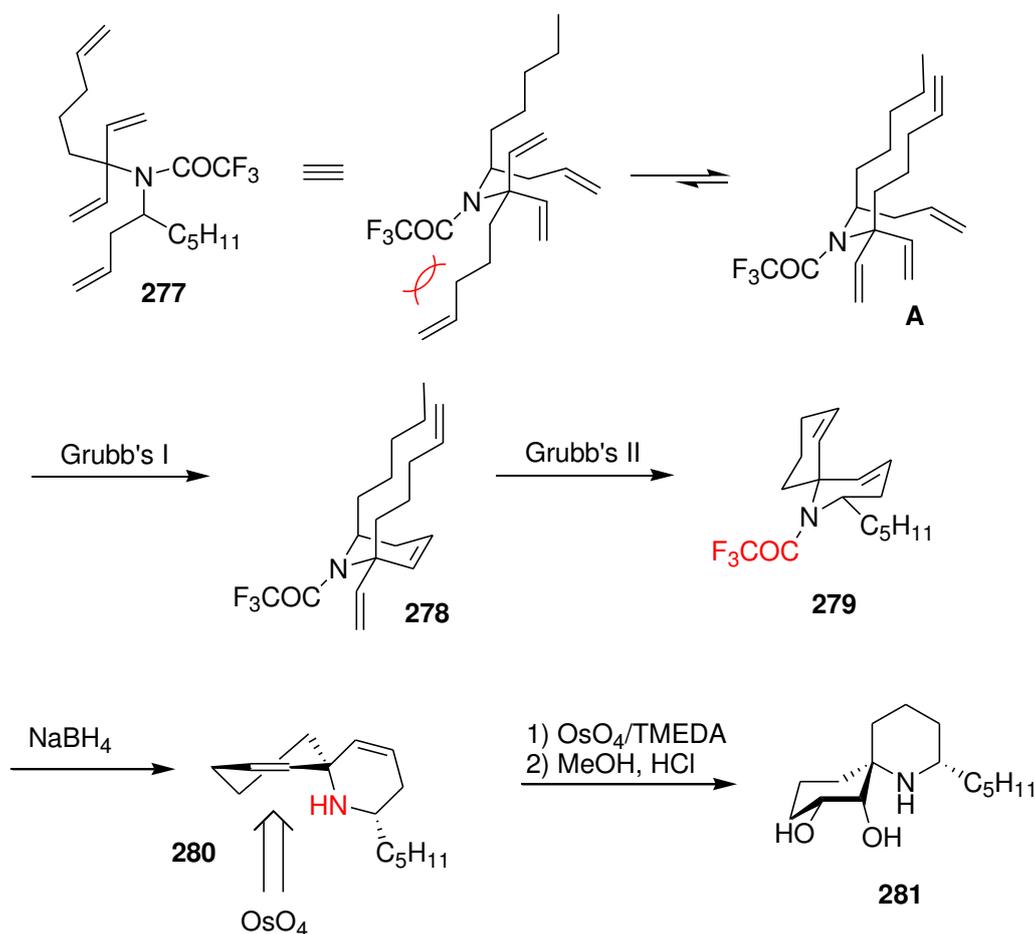


Schéma 3-10. Synthèse de la *rac*-PHTX par RCM

L'amide **271** ainsi obtenu est réduit partiellement par le DIBAL puis l'aminoalcool intermédiaire est transformé en ether silylé **272** à l'aide de triflate de triméthylsilyl en présence de 2,6-lutidine. L'ion acyliminium est ensuite généré par action de BF₃•Et₂O et condensé sur de l'allyltriméthylsilane dans le dichlorométhane puis l'ouverture de l'oxazolidinone **273** a ensuite été effectuée par action de méthyllithium. Cette opération s'accompagne de la formation de l'acétate **274a** (59%) et de

l'acétamide **274b** (21%) qui sont par la suite hydrolysés en un seul aminoalcool **275**. Comme précédemment, une oxydation selon Swern et une homologation selon Wittig permettent la synthèse du précurseur **276** qui est protégé sous forme de trifluoroacétamide **277**.

Lorsque la réaction de métathèse est réalisée en présence de catalyseur de Grubbs de première génération (Schéma 3-10), on observe dans un premier temps la formation de la pipéridine **278** avec un rendement de 88% avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 3-10). La formation du carbocycle est en revanche effectuée à l'aide de catalyseur de Grubbs de seconde génération et conduit à la spiropipéridine **279** dont le groupement trifluoroacétamide est retiré par action de NaBH_4 . Enfin, une réaction d'hydroxylation de la double liaison éthylénique en position 7 et 8 est effectuée à l'aide de tétraoxyde d'osmium en présence de TMEDA selon les conditions de Donohoe.¹⁴⁶ Notons que la présence de l'atome d'azote dirige probablement l'addition des deux groupements hydroxyles sur la double liaison éthylénique du carbocycle. Le diol **281** a été obtenu sous la forme de monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons-X a confirmé la structure *cis*. L'hydroxylation de la double liaison éthylénique a donc été effectuée sous contrôle stéréoelectronique tel qu'indiqué sur le Schéma 3-10.

3.2.1.5 Synthèse formelle de la (-)-PHTX par Kim

Le groupe Coréen de Kim publie en 2005 une synthèse formelle de la (-)-PHTX dont le spirocentre est construit par réarrangement de Claisen d'un énoate selon les conditions de Kazmaier.^{147,148} L'intermédiaire **283** est synthétisé par condensation de l'alcool allylique chiral **282** avec l'acide 6-oxopipécolique racémique avec un rendement de 91%. Le réarrangement s'effectue après une double déprotonation qui est réalisée à l'aide de LDA en présence de chlorure de zinc. Ces conditions opératoires permettent alors le contrôle de la configuration absolue du futur carbone spiranique et du carbone 7 porteur de la chaîne butyle et l'issue stéréochimique de la réaction s'explique par la formation d'un modèle chélatant possédant une conformation chaise (Schéma 3-11). En vue de construire le carbocycle par métathèse des oléfines, la formation de l'homoallylamine **287** est effectuée en trois étapes qui incluent : a) la réduction du groupement ester de la pipéridine **284** en alcool **285** selon les conditions de Luche, suivi de son oxydation en aldéhyde **286** à l'aide du réactif de Dess Martin. Le bromure d'allylmagnésium est ensuite condensé sur l'aldéhyde **286** pour conduire à l'alcool secondaire **287**.

¹⁴⁶ Donohoe, T. J. *Synlett*, **2002**, 8, 1223.

¹⁴⁷ Kim, S.; Ko, H.; Lee, T.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5756.

¹⁴⁸ a) Kazmaier, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 998; b) Kazmaier, U.; Mues, H.; Krebs, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1850 ; c) Kazmaier, U. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 285.

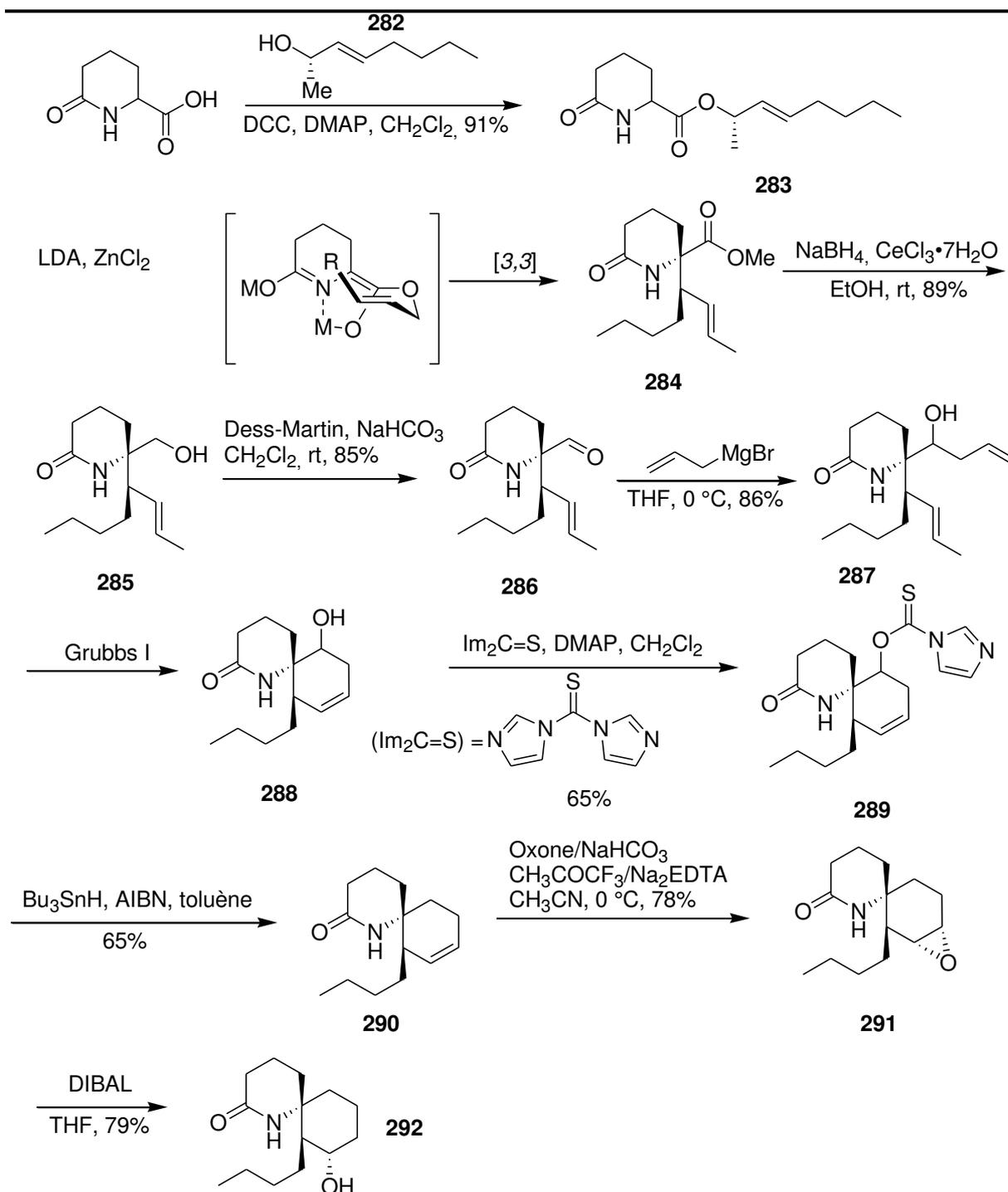


Schéma 3-11. Synthèse formelle de la (-)-PHTX par Kim

L'application de la réaction de Barton-McCombie sur l'alcool **287** n'a pas permis de réaliser la réaction de désoxygénation souhaitée probablement en raison d'un fort ralentissement néopentylique.¹⁴⁹ La formation du carbocycle a donc été réalisée à ce stade en présence de catalyseur de Grubbs I et a permis l'obtention de la spiropipéridine **288** avec un rendement de 84%.

¹⁴⁹ Barton, D. H.; R. McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574.

La réaction de désoxygénation prévue à l'étape précédente a donc été réalisée par action successive de thiocarbonylimidazole ($\text{Im}_2\text{C}=\text{S}$) et d'hydrure de tributyl étain en présence d'AIBN au reflux du toluène sur le composé **289**. Le composé attendu **290** est obtenu avec un rendement de 53% sur deux étapes. L'action de *m*-CPBA sur la double liaison éthylénique permet la formation de l'époxyde **291** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères selon un rapport 1,6:1. En revanche, l'emploi de dioxirane généré *in situ* à partir de l'Oxone et la 1,1,1-trifluoroacétone conduit à l'obtention d'un seul composé.¹⁵⁰ L'ouverture de cet époxyde à l'aide de DIBAL conduit au lactame **292** qui constitue un intermédiaire avancé vers la synthèse de la (-)-PHTX.

3.2.1.6 Approche par cycloaddition dipolaire [3+2]

Cette approche est basée sur les propriétés des nitrones qui effectuent assez facilement des additions dipolaire de type [3+2] comme l'on montré les premier travaux de Tuffariello dès 1974¹⁵¹

3.2.1.6.1 Synthèse totale de la (-)-HTX par Holmes.

En 1999, Holmes publie une synthèse totale de la (-)-HTX qui utilise avec succès une cycloaddition intramoléculaire de type [3+2] entre une nitrone et un acrylonitrile.¹⁵² Ainsi, la condensation de l'anion dérivé du camphorsultam **293** avec le 1-chloro-nirosocyclohexane permet après traitement acide d'accéder à l'hydroxylamine **294** sous la forme d'un seul diastéréoisomère.¹⁵³ Ce composé est ensuite chauffé dans le toluène au reflux pour conduire à la nitrone intermédiaire **295** qui est transformée directement en isoxazolidine **296** par chauffage dans le styrène. L'auxiliaire chiral est retiré par action de LiAlH_4 , puis l'alcool résultant est protégé sous la forme d'un éther benzylique pour former l'isoxazolidine **297**. La formation de l'acrylonitrile **298** est effectuée par oléfination de Petersen de l'aldéhyde terminal obtenu par oxydation réalisée à l'aide de perhuthénate de tétrapropylammonium ($\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4$, TPAP) en présence du *N*-oxyde de la *N*-méthylmorpholine. Après de nombreux essais, une retro-cycloaddition réalisée dans un tube scellé à 190 °C permet d'accéder à l'isoxazolidine intermédiaire **299** qui, par cycloaddition permet de fixer la configuration absolue du spirocentre.

¹⁵⁰ Yang, D.; Wong, M.-K. Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887.

¹⁵¹ Tuffariello, J. J.; Trybulski, E. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3378.

¹⁵² Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B.; Adams, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900.

¹⁵³ Oppolzer, W.; Tamura, O.; Deerberg, J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1965.

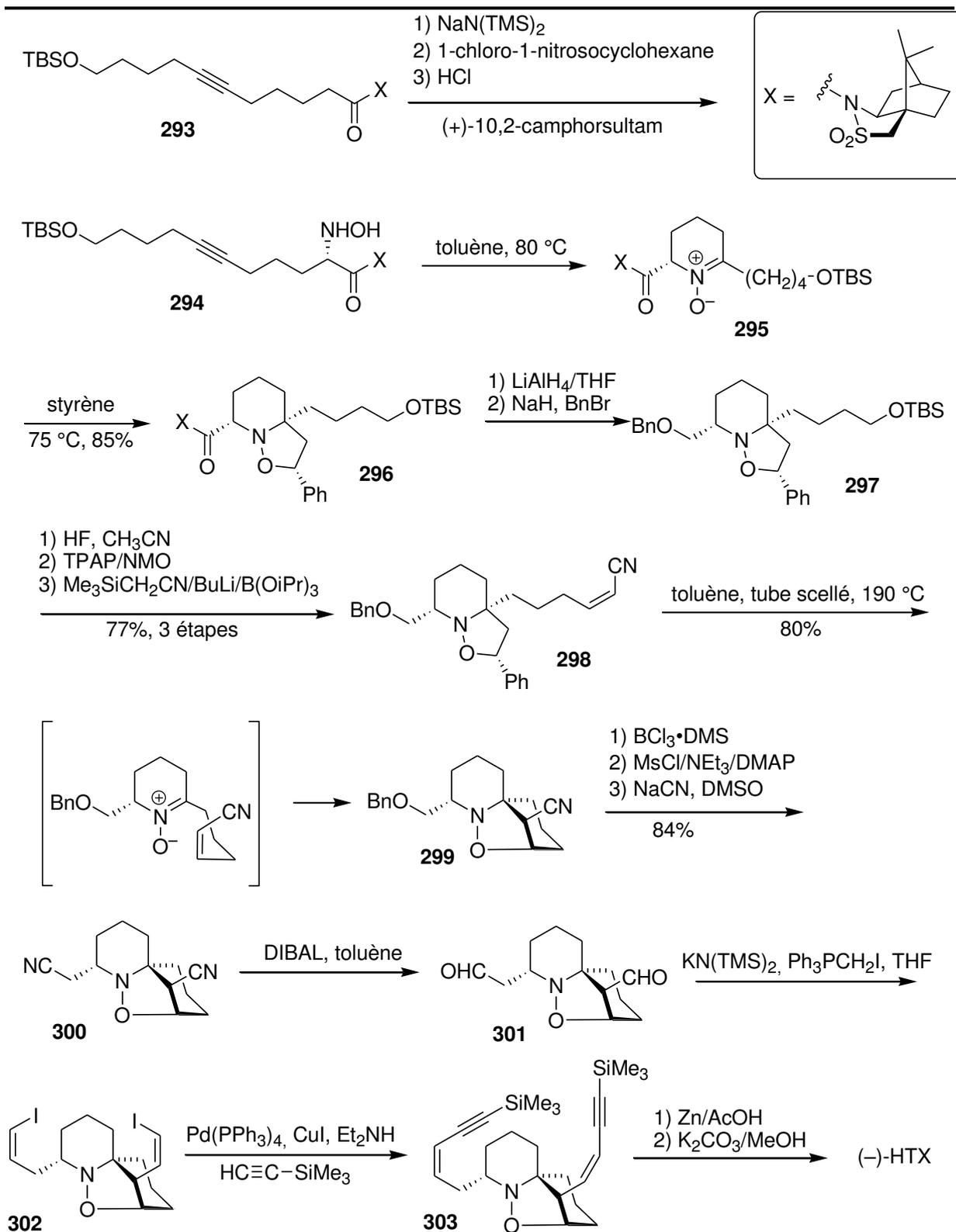


Schéma 3-12. Synthèse totale de la (-)-HTX par Holmes

Les deux groupes nitriles du composé **300** sont ensuite réduits par le DIBAL pour conduire au bisaldéhyde **301** qui subit une double oléfination selon les conditions de Stork–Wittig pour générer le

bis-iodoalcène **302**. Ce dernier est engagé dans un couplage de Sonogashira qui permet un accès rapide au bis-ényne **303** dont la liaison N–O est réduite par action du Zn dans l'acide acétique. Le retrait des deux groupements TMS permet la synthèse de la (-)-HTX selon un rendement global de 18%. Notons que l'élaboration du précurseur chiral **302** a permis à Holmes de publier la synthèse de dérivés apparentés comme la (-)-HTX 285C, ou bien la (-)-HTX 259A.¹⁵⁴

3.2.1.6.2 Synthèse totale de la *rac*-PHTX par Stockman

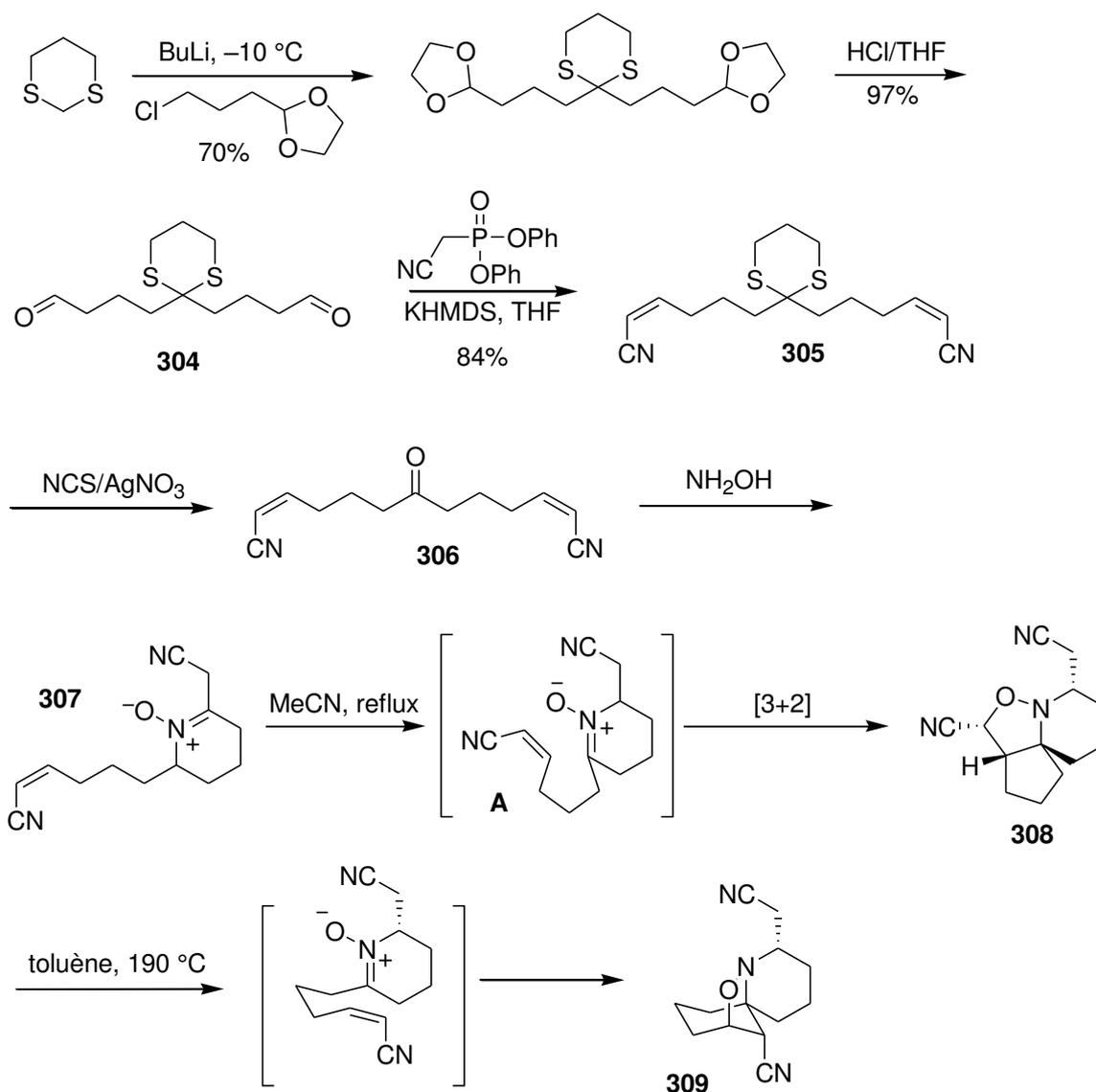


Schéma 3-13. Synthèse totale de la PHTX par Stockman

Sur la base des travaux précédents, Stockman publie en 2004 une approche rapide aboutissant à la synthèse totale de la *rac*-PTHX et la synthèse formelle de la *rac*-HTX.¹⁵⁵ Ainsi, la bis-alkylation de l'anion dérivé du 1,3-dithiane par le 1-(3-chloropropyl)-dioxolane conduit après déprotection des

¹⁵⁴ Smith, C. J.; Holmes, A. B.; Press, N. J. *Chem. Commun.* **2002**, 1214.

¹⁵⁵ Stockman, R. A.; Sinclair, A.; Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1598.

groupements carbonylés en milieu acide à l'aldéhyde **304** de symétrie C-2. Une double oléfination de Peterson modifiée par Yamamoto permet la synthèse de l'acrylonitrile **305** qui est obtenu majoritairement sous la forme Z,Z. La déprotection du 1,3-dithiane est effectuée en présence de N-bromosuccinimide et de nitrate d'argent dans l'acétonitrile aqueux, puis la condensation de la cétone **306** ainsi obtenue avec du chlorhydrate d'hydroxylamine s'accompagne de la formation de la nitrone **307**.¹⁵⁶ Ce composé est directement engagé dans une réaction de cyclisation dans l'acétonitrile au reflux pour conduire selon l'état de transition **A** au composé tricyclique **308**. Ce composé cinétique peut être isomérisé en produit thermodynamique **309** selon une réaction de rétro-cycloaddition qui est réalisée dans le toluène à 190 °C selon la méthode de Holmes. Les structures de ces deux composés ont été confirmées par diffraction des rayons-X.¹⁵⁷

3.2.1.7 Synthèse de spiropipéridines par cyclisation d'ions acyliminiums

3.2.1.7.1 Synthèse totale de la rac-pHTX par Evans

Au début des années 1980, Evans et Speckamp publient indépendamment une synthèse du lactame de Kishi par cyclisation entre un ion acyliminium et une oléfine.¹⁵⁸ L'addition du bromure de (E)-non-4-énylmagnésium dans le dichlorométhane sur le sel de magnésium du glutarimide (préparé *in situ* par l'addition de iodure de méthyl magnésium) conduit à la carbinolamine **310** qui est directement engagée dans une réaction de cyclisation dans l'acide formique anhydre à 25 °C pendant 48 h. Après évaporation du solvant sous vide la spiropipéridine **311** est obtenue avec un rendement de 33% après recristallisation. La cyclisation s'effectue selon l'état de transition **A** représenté sur le Schéma 3-14 dans lequel la chaîne butyle éclipe les atomes trigonaux. Le carbocation ainsi formé par cyclisation se condense avec une molécule d'acide formique de manière stéréosélective pour placer le groupement hydroxyle et la chaîne butyle en position *trans* et de manière diéquatoriale. Par une analyse fine des différents produits susceptibles de se former durant l'étape de cyclisation, Evans a été en mesure de démontrer que le mode de spirocyclisation 6,6 est préféré au mode de cyclisation 5,5 selon un rapport 4:3. La suite de la synthèse est basée sur l'approche de Kishi. Ainsi, le thioamide **312** est formé par action de pentasulfure de phosphore et l'action de iodométhane conduit de manière quantitative au thioimidate **313** qui existe sous la conformation **B** dans laquelle les deux groupements en position 7 et 8 occupent une disposition diaxiale. Cette conformation imposée par un effet chélate entre l'atome d'oxygène et l'atome d'azote est sans doute à l'origine de l'excellente

¹⁵⁶ Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553.

¹⁵⁷ Karatholuvhu, M. S.; Sinclair, A.; Newton, A. F.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

¹⁵⁸ a) Schoemaker, H. E. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *48*, 4841. b) Evans, D. A.; Thomas, E. W.; Cherpeck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3695.

diastéréosélectivité rencontrée lors de la réduction par AlH_3 de l'imine **313** qui conduit à la *rac*-PHTX après hydrogénation de la double liaison éthylénique terminale de **314**.

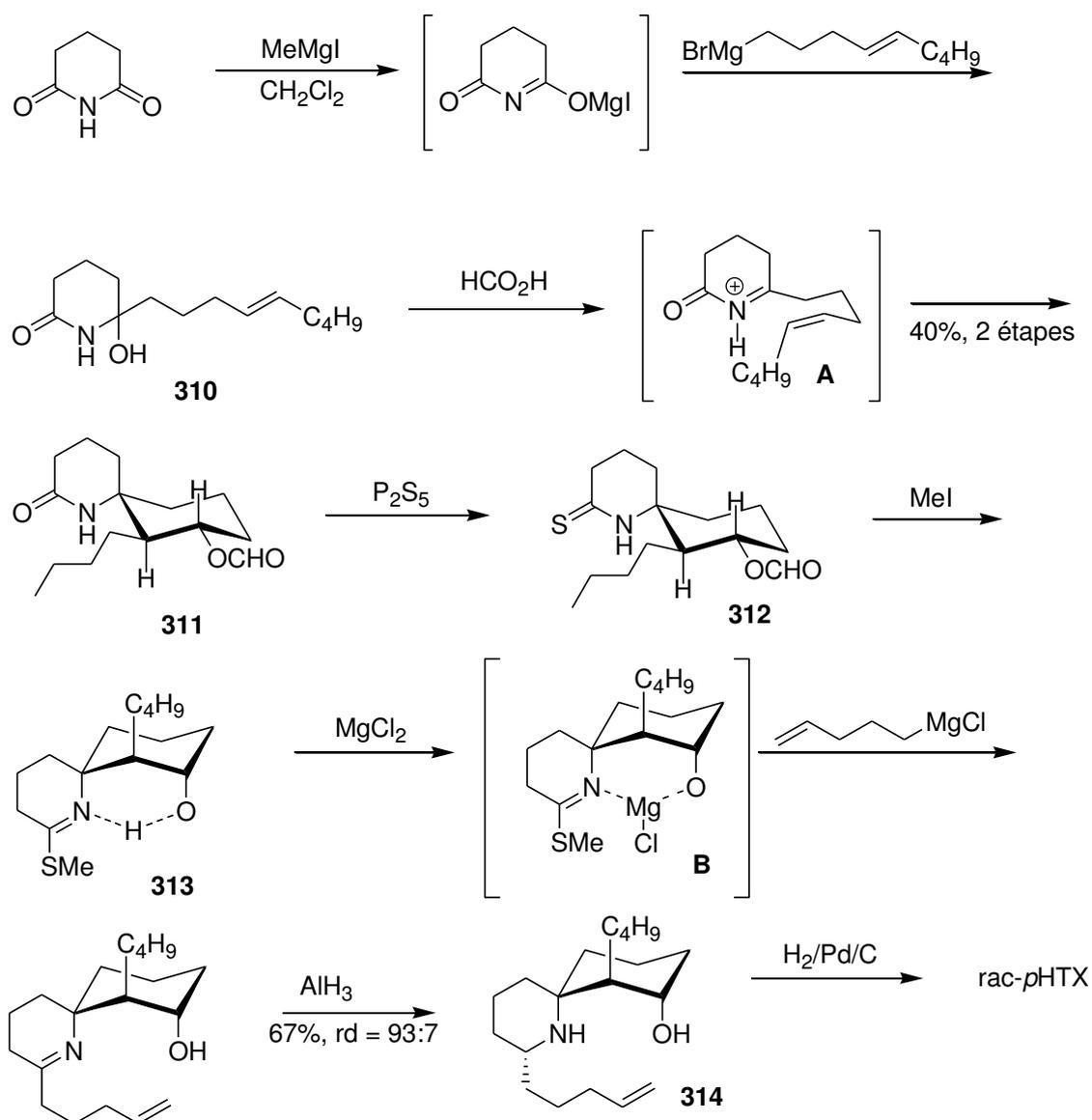


Schéma 3-14. Synthèse de la *rac*-pHTX par Evans

3.2.1.7.2 Cyclisation d'une imine, synthèse de Tanner

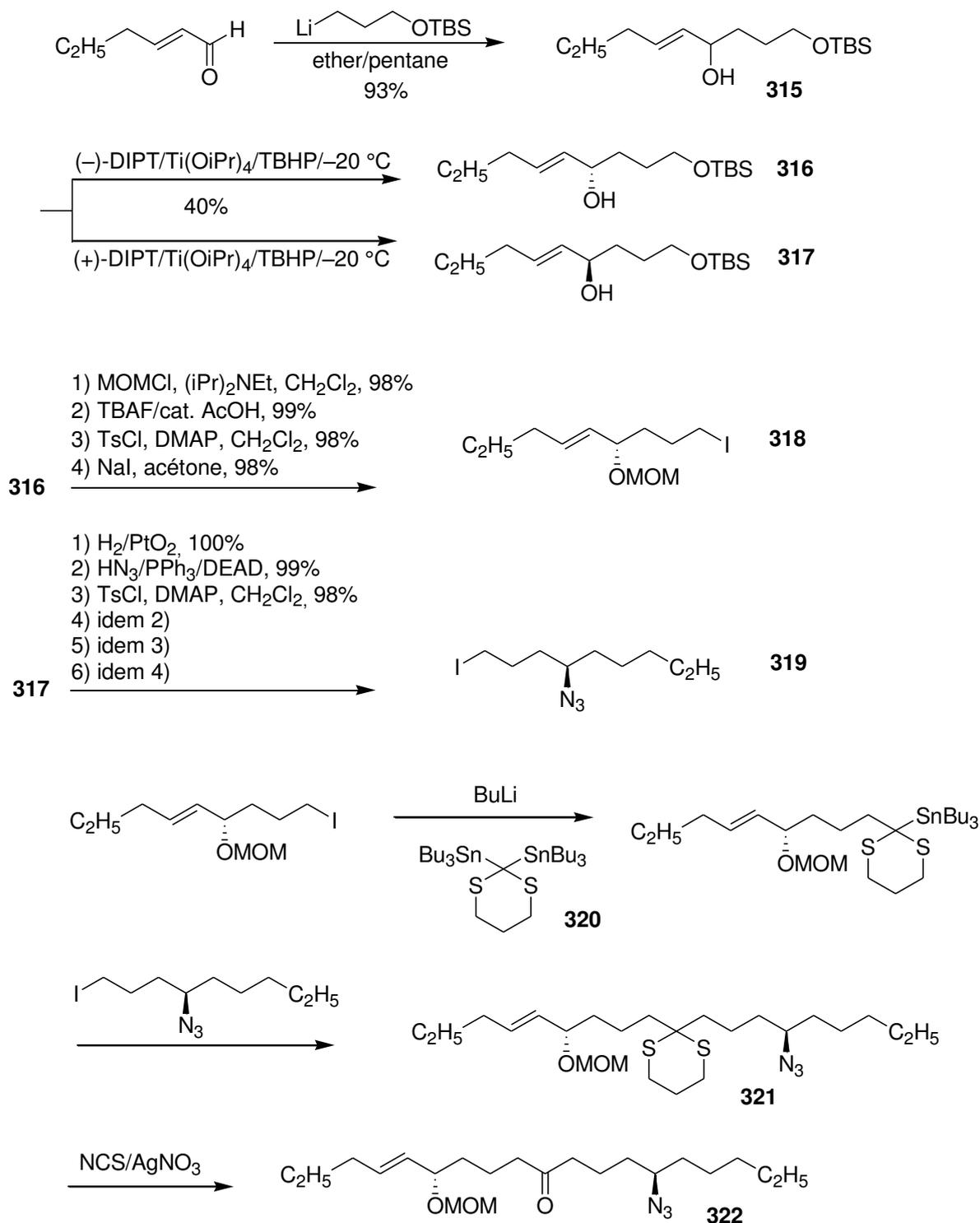


Schéma 3-15. Synthèse totale de la (-)-PHTX par Tanner. Elaboration du précurseur azoté

En 1999, Tanner publie une synthèse totale de la (-)-PHTX dont l'étape clef est basée sur la cyclisation d'une double liaison d'une imine activée par un acide de Lewis.¹⁵⁹ Cette approche est sur

¹⁵⁹ Tanner, D.; Hagberg, L. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7907.

le principe, proche de celles utilisée par Evans et Speckamp mais a pour avantage de construire la molécule finale en une seule étape. Cette synthèse débute par l'élaboration des deux fragments chiraux **316** et **317** qui sont obtenus par dédoublement cinétique de l'alcool allylique **315** selon les conditions de Sharpless [diisopropyl tartrate (DIPT), *tert*-butylhydroperoxyde (TBHP), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$]. Les différents aménagements fonctionnels conduisant aux composés **318** et **319** sont résumés sur le Schéma 3-15. On notera les conditions particulières de la réaction de Mitsunobu qui utilise l'acide azothydrique comme source d'azote.

Les deux fragments carbonés sont ensuite condensés de manière séquentielle par métallation autour du 1,3-dithiane **320** en présence de butyllithium pour conduire en deux étapes au précurseur ouvert **321** avec un rendement de 81%. La fonction cétone est ensuite libérée selon les conditions oxydantes de Corey en employant un mélange de NCS et de nitrate d'argent. Le groupement azide est réduit en amine primaire par réaction de Staudinger en chauffant le composé **322** dans le benzène en présence de PPh_3 . L'amine se cyclise spontanément en imine **323** qui est rapidement engagée dans la réaction de cyclisation suivante.

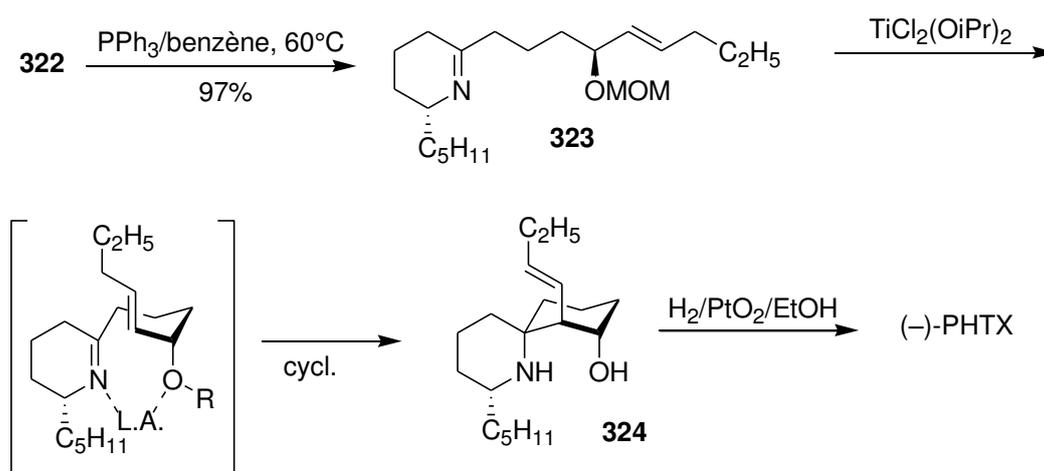


Schéma 3-16. Synthèse totale de la (-)-PHTX par Tanner. Etape de cyclisation

Suite à différents essais, la réaction de cyclisation est effectuée avec un rendement de 40% en utilisant le $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$ comme acide de Lewis. Un état de transition de type chélate permet l'obtention du composé **324** sous la forme d'un seul diastéréoisomère comme le confirme l'analyse par RMN ^1H et ^{13}C . Une hydrogénation catalytique de la double liaison éthylénique permet la synthèse de la (-)-PHTX.

3.2.2 Voie B ou le carbone spiranique est formé sur le carbocycle.

3.2.2.1 Transposition de Beckman, synthèse formelle de la (-)-PHTX par Iwata

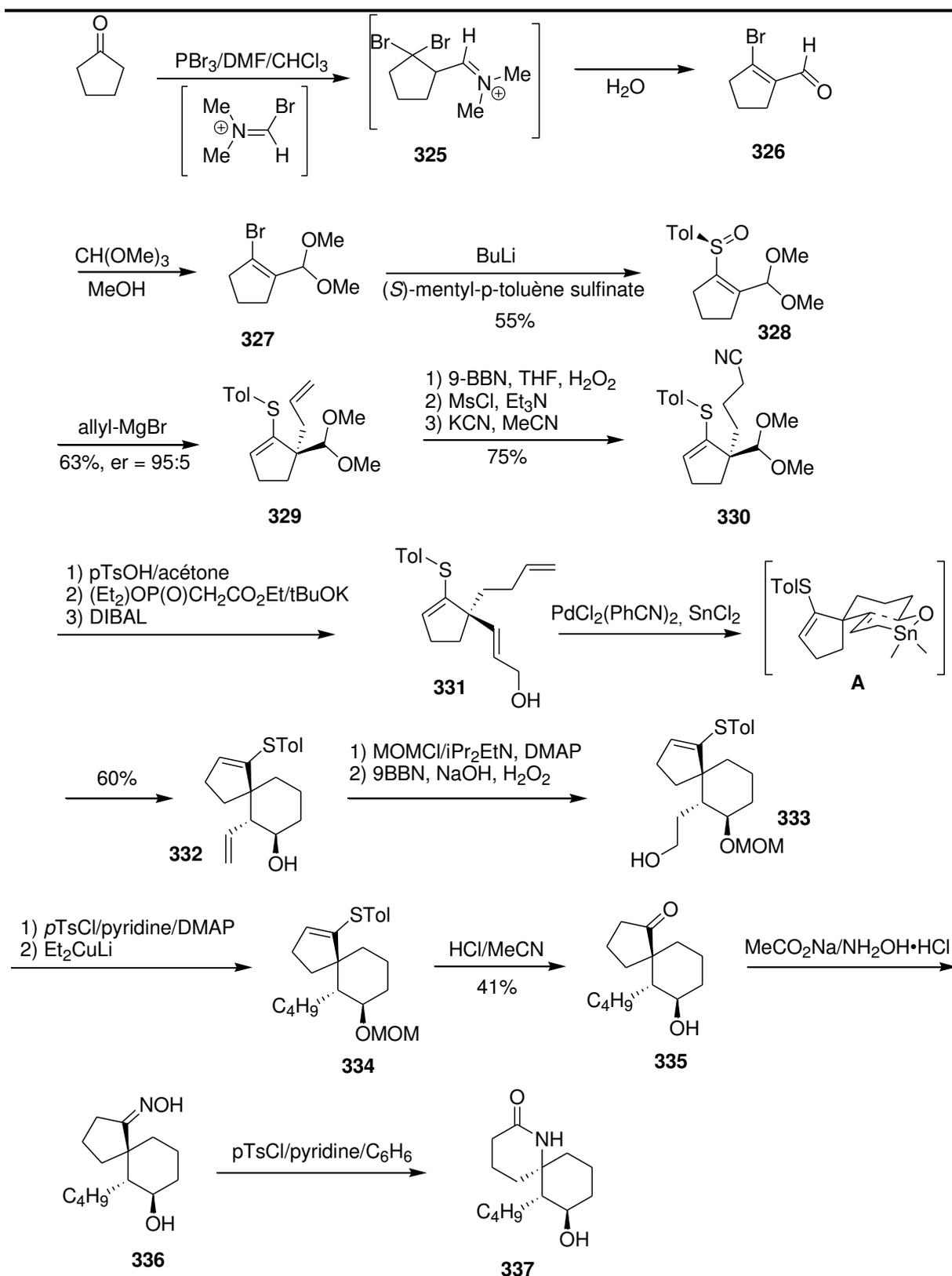


Schéma 3-17. Synthèse formelle de la (-)-PHTX selon Iwata

La synthèse du cycle pipéridine par transposition de Beckmann d'une oxime en amide correspondant a été étudiée par Corey dès 1975 lors de sa première synthèse racémique de la PHTX.¹⁶⁰ Bien que cette réaction s'effectue avec des rendements bien inférieurs que ceux mentionnés par Corey, de nombreuses équipes ont cependant inclus cette étape dans leur plan de synthèse. Seul Iwata a utilisé à notre connaissance la transposition de Beckmann lors de la synthèse formelle de la (+)-PHTX.

En 1994, Iwata rapporte la synthèse formelle de la (-)-PHTX à partir de l'intermédiaire de Corey **337** qu'il prépare en 15 étapes à partir de la cyclopentanone.¹⁶¹ La première réaction consiste en une formylation en position α du groupement carbonyle selon les conditions de Vilsmeier (DMF/ PBr_3). Cette réaction s'accompagne vraisemblablement de la formation du dérivé *gem*-dibromé **325** qui, par perte d'HBr conduit au bromure de vinyle **326**, dont la fonction aldéhyde est ensuite protégée par l'action d'orthoformiate de méthyle.¹⁶² Un échange halogène lithium sur le composé **327** ainsi obtenu est ensuite réalisé en présence de *n*-BuLi, puis le carbanion vinylique intermédiaire est ensuite condensé sur le méthylparatoluène sulfinate de configuration absolue *S* pour former le sulfoxyde chiral **328**. Ce dernier composé est engagé dans une addition de type Pummerer au cours de laquelle le sulfide **329** est obtenu avec un rendement de 63%. La configuration absolue du spirocentre étant établie, les étapes suivantes ont consisté à élaborer le carbocycle. Le nitrile **330** est synthétisé en 3 étapes par réaction d'hydroboration et le déplacement du mésylate intermédiaire par action de KCN. Une oléfination de Wittig permet de créer un ester α,β -éthylénique qui est réduit en alcool allylique **331** correspondant. L'étape de spirocyclisation est effectuée par allylation diastéréosélective catalysée au palladium qui procède selon l'état de transition **A** pour conduire au composé **332** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La chaîne butyle est construite par addition de fragments carbonés (composés **333** et **334**), puis la cyclopentènone **335** est transformée en oxime **336** qui, par transposition de Beckman conduit au lactame de Corey **337** avec un rendement de 20%.

3.2.2.2 Addition de Michael : Synthèse de Kishi

En 1975, Kishi et Fukuyama proposent une synthèse racémique de la PHTX basée sur une cyclisation de type Michael.¹⁶³ L'addition conjuguée de l'anion dérivé du malonamate de méthyle sur la cétone α,β -éthylénique **340** (préparée en 2 étapes à partir de la 1,3-cyclohexadione **338**) permet la synthèse de l'adduit **341** qui, par réaction de décarboxylation réalisée en milieu acide dans le dioxane conduit au composé **342**. L'étape de spiro-cyclisation est réalisée par catalyse acide à partir de ce

¹⁶⁰ Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430.

¹⁶¹ Maezaki, N.; Fukuyama, H.; Yagi, S.; Tanaka, T.; Iwata, C. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1835.

¹⁶² March, J. dans : *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed. Wiley, p. 908.

¹⁶³ Aratani, M.; Dunkerton, L. V.; Fukuyama, T.; Kishi, Y.; Kakoi, H.; Sugiura, S.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2009.

composé en présence d'acide camphorsulfonique (10-CSA) pour conduire au spiro lactame **343** avec un rendement de 45%.

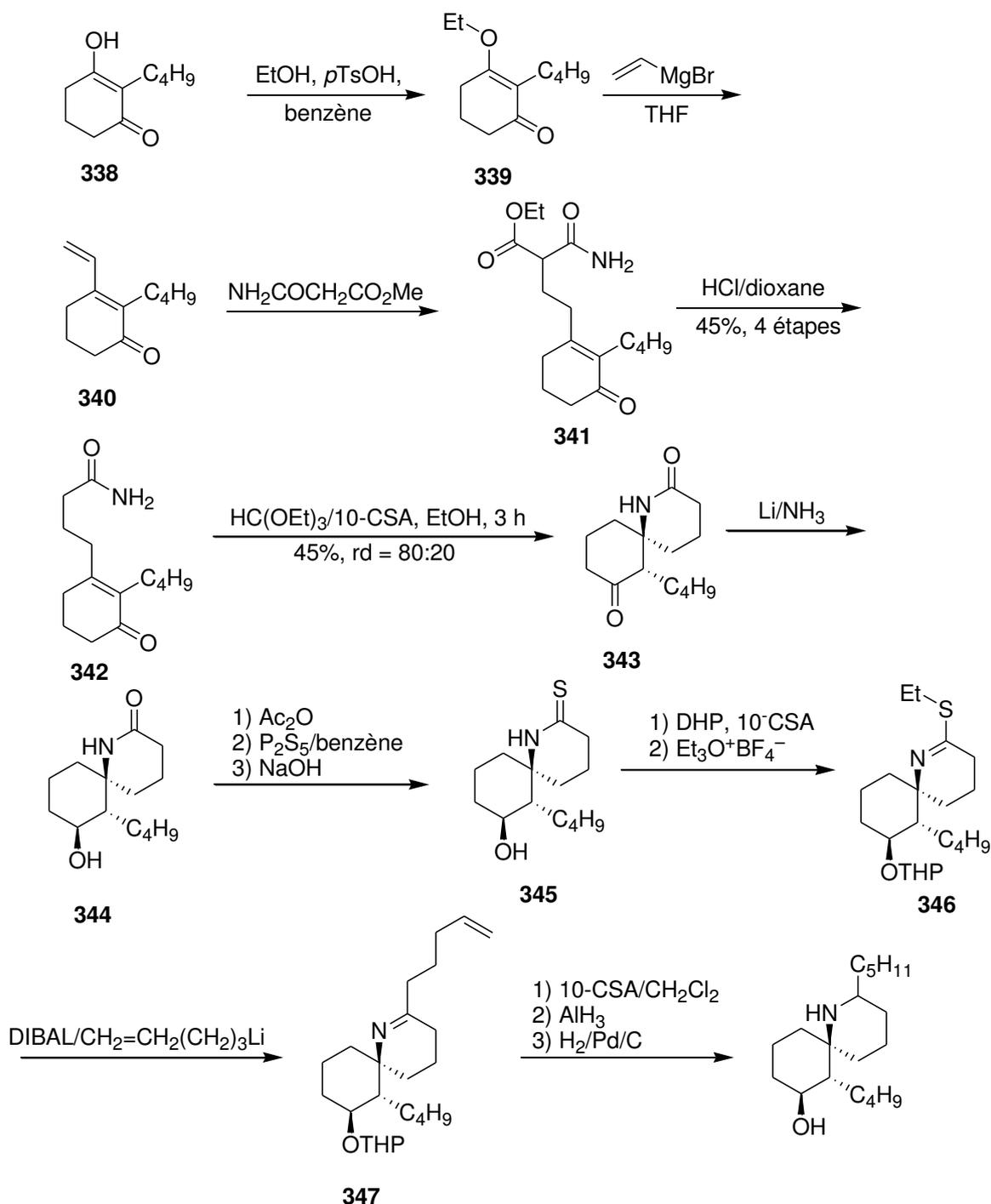


Schéma 3-18. Synthèse de la *rac*-PHTX par Kishi

L'isomère majoritaire (après épimérisation en présence de méthylate de sodium et séparation sur colonne de silice) est ensuite réduit dans l'ammoniac liquide de manière stéréosélective pour conduire à l'alcool **344**. La fonction alcool est protégée sous la forme d'un groupement acétate puis le thiolactame **345** est formé par action de P₂S₅ au reflux du benzène. La protection de la fonction

alcool par un groupement tétrahydropyranyle permet une synthèse plus efficace du thioimidate **346** par action de sel de Meerwein ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$). L'incorporation de la chaîne butyle est réalisée en présence de DIBAL et de pentényllithium pour conduire à l'imine **347** qui est réduite par l'hydrure d'aluminium en octahydrohistrionicotoxine et en *épi*-octahydrohistrionicotoxine selon un rapport 6:1.

3.3 Analyse rétrosynthétique.

Au cours des travaux consacrés à la synthèse de la (+)-coniine et de la (+)-myrtine, nous avons mis en évidence la possibilité de contrôler la configuration absolue d'un carbone tertiaire en position α de l'atome d'azote au cours de l'étape d'alkylation. Néanmoins, comme nous le rappelons dans le Schéma 3-19, ces composés sont instables en solution. Ainsi l' α -aminonitrile **64** se décompose en énamine **65** par perte d'HCN, alors que dans le cas de son homologue (-)-**137**, nous avons mis en évidence un phénomène d'épimérisation du carbone C-7 suite à la formation d'une paire d'ions en solution.

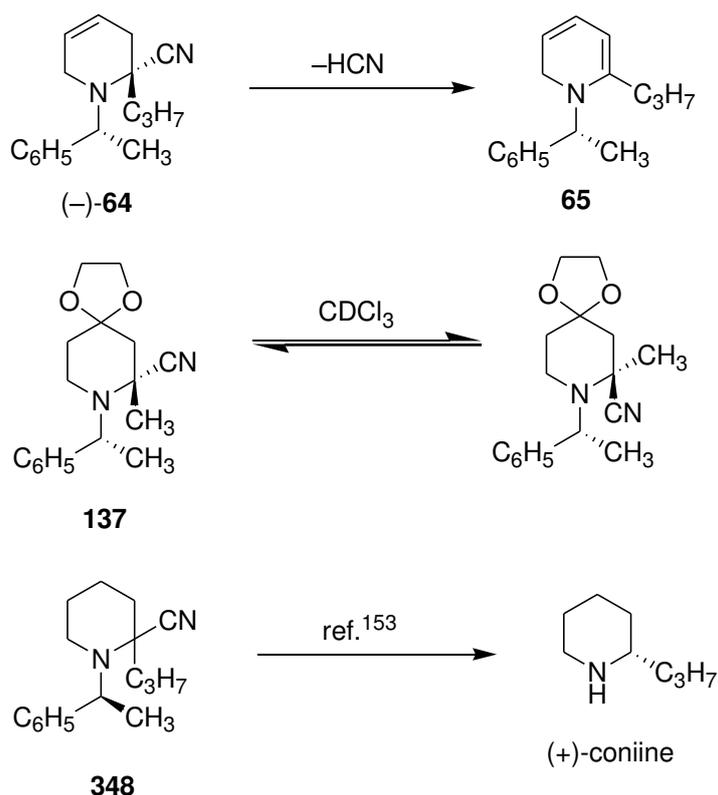


Schéma 3-19. Stabilité en solution de quelques α -aminonitriles à structure tertiaire

Néanmoins, l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C de ces α -aminonitriles démontrent qu'il est possible de contrôler la configuration absolue du futur carbone spiranique lors de l'étape d'alkylation dans le cas où la molécule possède un groupement α -PEA à l'azote. Pour que cette approche soit

réalisable il restait à étudier la stabilité d'un analogue de l' α -aminonitrile **348** qui avait été synthétisé en 2006 dans le cadre de la synthèse de la (+)-coniine.¹⁶⁴

Au cours de ce travail, nous avons observé que le composé **348** présentait des signes évidents de décomposition sur plaque de silice. Curieusement, une filtration sur une colonne de gel de silice avait néanmoins permis d'isoler ce composé sous la forme d'un mélange (90:10) de diastéréoisomère avec un rendement de 75%. Il semble donc que les α -aminonitriles à structure tertiaire possédant un squelette pipéridine semblent plus stables que leurs homologues dérivés de 4-pipéridone et de 1,2-dihydropyridines.

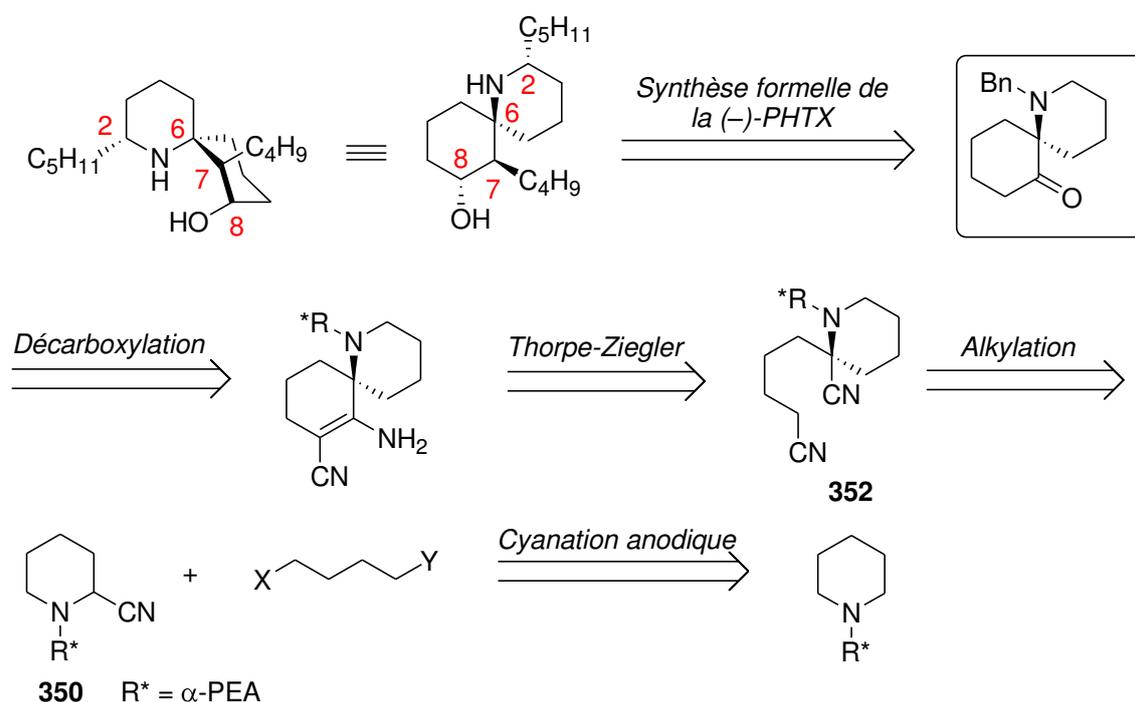


Schéma 3-20. Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de la (-)-PHTX

A partir de ces observations, nous sommes donc en mesure de proposer une nouvelle synthèse du noyau des histrionicotoxines qui est présentée sous forme rétrosynthétique sur le Schéma 3-20. Notre premier objectif sera l'élaboration d'une spiropipéridine de configuration absolue *S* qui possède une fonction carbonyle en position C-7. En cas de succès, nous serions à même de proposer une nouvelle synthèse formelle de notre molécule cible dans la mesure où ce composé a été utilisé auparavant par Husson pour la synthèse de la dépentyl-PHTX.¹³⁶ La construction du spirocycle sera effectué par réaction de Thorpe-Ziegler à partir du dinitrile (+)-**353** obtenu par alkylation de l' α -aminonitrile **350** avec un halogénure d'alkyle terminé par un groupement cyclisant potentiel. Notons que le contrôle de la configuration absolue du carbone spiranique doit normalement être effectué à

¹⁶⁴ Girard, N.; Pouchain, L.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. *Synlett*, **2006**, *11*, 1679.

ce stade. Pour cela, l'utilisation de l'un des énantiomères l' α -PEA nous a semblé être un choix judicieux et économique.

3.4 Synthèse formelle de la (-)-PHTX

3.4.1 Synthèse de l' α -aminonitrile 350

3.4.1.1 Synthèse de la pipéridine (-)-349

La pipéridine (-)-**349** a été synthétisée par chauffage de l' α -PEA avec 1,2 équivalents de 1,5-dibromopentane dans le DMSO en présence de trois équivalents de carbonate de potassium selon le protocole initialement développé par Eguchi (Schéma 3-21).¹⁶⁵ Nous avons noté que les meilleurs rendements étaient obtenus après un premier chauffage à 50 °C pendant 1 h, suivi d'un second à 100 °C pendant 2 h. La pipéridine (-)-**349** est alors obtenue avec un rendement de 85% après purification sur colonne de gel de silice. Par ailleurs, nous avons noté une forte érosion des rendements en pipéridine (-)-**349** lorsque la réaction était réalisée en présence d'un léger excès d'agent alkylant. On peut supposer dans ce cas la formation d'ions ammonium notamment lorsque la réaction est réalisée dans le DMSO.

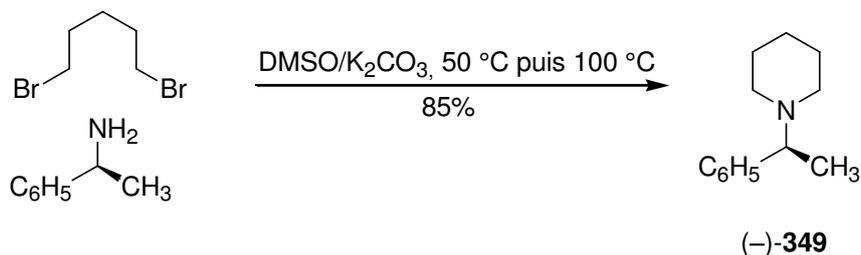


Schéma 3-21. Synthèse de la pipéridine (-)-349.

3.4.1.2 Cyanation anodique

3.4.1.2.1 Etude analytique

L'étude par voltampérométrie cyclique est réalisée comme précédemment à l'aide d'une électrode de carbone vitreux sur une solution méthanolique de pipéridine (-)-**349** en présence de 6 équivalents de cyanure de sodium. La courbe de polarisation montre la présence d'un premier pic irréversible à $E_{p1} = + 1,0$ V (ECS), suivi d'un second système également de nature irréversible enregistré à $E_{p2} = + 1,5$ V. Le premier processus correspond à l'oxydation de l'amine en α -aminonitrile **350** alors que le second système est vraisemblablement constitué par l'oxydation de ce dernier composé formé à + 1,0 V et des ions cyanures en excès. Si l'on compare les voltampérogrammes cycliques de la pipéridine (-)-**349** et de la pipéridone (+)-**133** du chapitre 2, on

¹⁶⁵ Tsuge, H.; Okano, T.; Eguchi, S.; Kimoto, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1581.

constate que la nature du substituant en position C-4 du système hétérocyclique a peu d'influence sur le potentiel d'oxydation de l'amine.

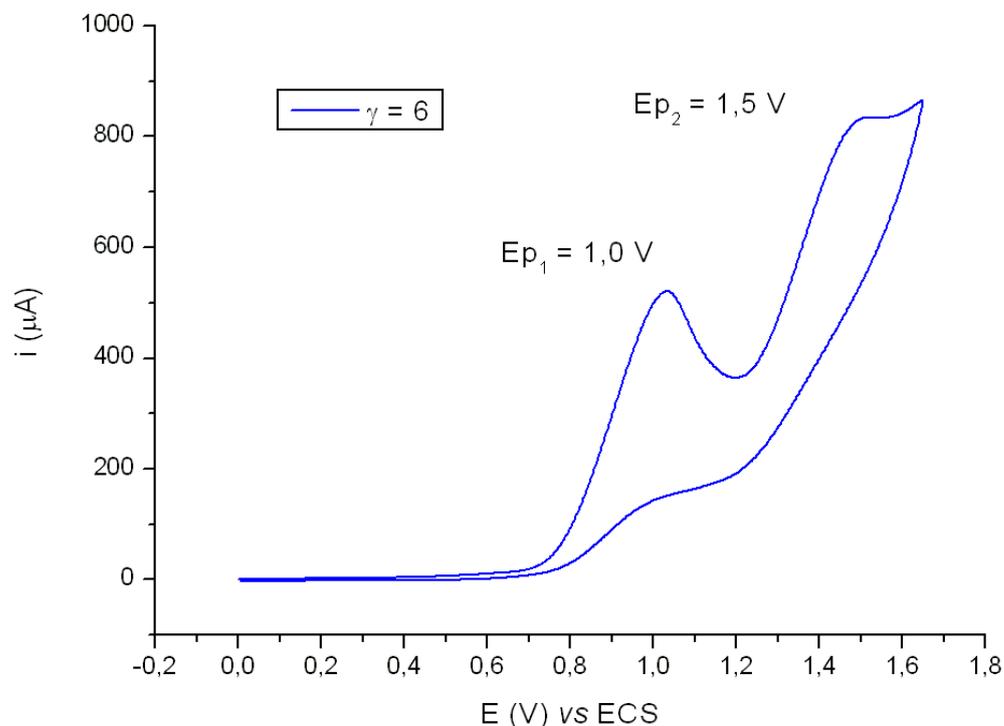


Figure 3-1. Voltampérogramme cyclique de la pipéridine (-)-349, (20 mM) en présence de 6 équivalents de NaCN. Electrode de carbone Vitreux, $v = 50$ mV/s

Bien que cela ne soit pas mis en évidence sur le voltampérogramme ci-dessus, on note également la présence d'un phénomène de catalyse redox homogène en solution entre le radical cation et les ions cyanures en solution. Ce phénomène est par conséquent susceptible de conduire à des dépassements coulométriques lors de l'électrolyse qui doit être réalisée à un potentiel contrôlé de + 1,0 V environ.

3.4.1.2.2 Electrolyse préparative

L'oxydation de la pipéridine (-)-349 est effectuée dans le méthanol en présence de LiClO_4 et de 2,5 équivalents de NaCN. La solution est électrolysée à potentiel contrôlé dans une cellule à compartiments non séparés équipée d'une anode en carbone vitreux et d'un bâton de graphite comme cathode. Le courant initial (qui est fonction de la concentration en substrat et du potentiel auquel est portée l'électrode) décroît au fur et à mesure de l'avancée de l'électrolyse pour atteindre une valeur résiduelle après environ 8 h d'électrolyse. La quantité d'électricité consommée est de 2,2 Faraday par mole de substrat ce qui est en accord avec la valeur théorique. L'absence d'excédent

coulométrique constaté dans le cas de cette électrolyse est très certainement liée à la formation de deux équivalents de LiOH à la cathode alors qu'un seul équivalent d' HClO_4 est produit à l'anode. Comme les compartiments ne sont pas séparés, on constate une élévation du pH au fur et à mesure de l'avancée de l'électrolyse qui a été réalisée sur une dizaine de grammes environ. L'excès de base électrogénéré vient très certainement déprotoner le radical cation intermédiaire et ainsi réduire sa durée de vie. Après traitement de la solution d'électrolyse, l' α -aminonitrile **350** est obtenu avec un rendement de 85% après séparation du composé régioisomère **351** par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'analyse par RMN ^1H montre la présence de deux diastéréoisomères en proportions égales. On notera sur le spectre, la présence de deux triplets ($J = 3 \text{ Hz}$) à $\delta = 3.59$ et 4.23 ppm attribués aux protons portés par les carbones C-2.

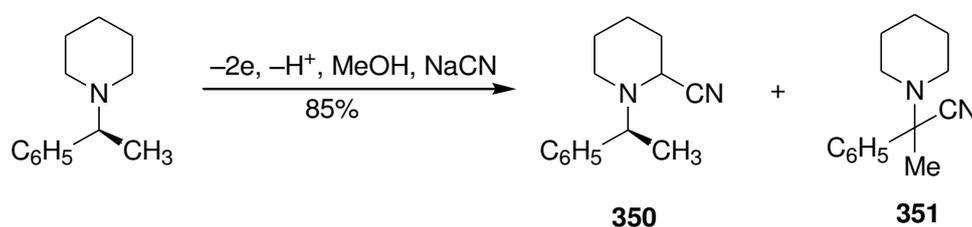


Schéma 3-22. Synthèse de l' α -aminonitrile **350** et de son régioisomère **351**

3.4.1.3 Alkylation de l' α -aminonitrile **350**

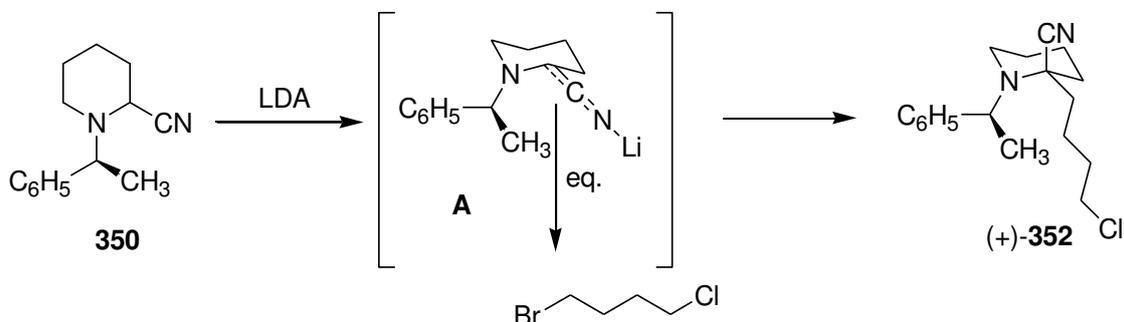


Schéma 3-23. Alkylation de l' α -aminonitrile **350**, élaboration du spirocentre quaternaire

Comme nous l'avons démontré lors d'études antérieures, la réalisation de la réaction de Thorpe-Ziegler passe par l'introduction d'un halogénure d'alkyle bifonctionnel tel que le 1-bromo-4-chlorobutane.¹⁶⁶ Comme cette étape s'effectue entre un α -aminonitrile lithié (Schéma 3-23) et un dérivé halogéné, ce dernier ne doit pas posséder de fonction terminale de nature acide ou énolisable. L'étape de déprotonation est effectuée par l'addition à $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ d'une solution de LDA sur le mélange des α -aminonitriles **350** dissous dans le THF. Après 2 h, on procède à l'ajout de 1-bromo-

¹⁶⁶ a) Girard, N.; Gautier, C.; Malassene, R.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C.; Toupet, L. *Synlett*, **2004**, 2005; b) Malassene, R.; Vanquelef, E.; Toupet, L.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 547; c) Malassene, R.; Toupet, L.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. *Synlett*, **2002**, 895

4-chlorobutane sur l'anion en solution. Le mélange est agité pendant 3 h puis la réaction est arrêtée par l'addition d'un excès d'eau. Après traitement et filtration du mélange réactionnel sur colonne de gel de silice, l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C qui ont été réalisés dans le C_6D_6 montre la présence du composé (+)-**352** sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion 97:3. On remarque par exemple la présence de deux quadruplets qui résonnent à $\delta = 4,10$ et $4,15$ ppm et qui sont facilement attribués aux protons benzyliques. Selon toute vraisemblance, l'alkylation s'effectue en mode équatorial de manière à placer le groupement nitrile en position axiale pour satisfaire l'effet anomère. Comme nous le verrons à l'étape suivante, le carbone C-2 de la pipéridine (+)-**351** possède une configuration absolue *R*, ce qui est en faveur de l'incorporation de l'électrophile sur la face *re* du cétène-imidate **A** tel que représenté sur le Schéma 3-23.

3.4.2 Synthèse du dinitrile (+)-**353**

La synthèse du dinitrile (+)-**353** s'effectue par substitution nucléophile du chlore terminal par un groupement nitrile. Notons que la réaction de substitution s'accompagne de l'inversion de la configuration absolue du carbone C-2 en fonction des règles de priorité de Cahn-Ingold-Prelog.

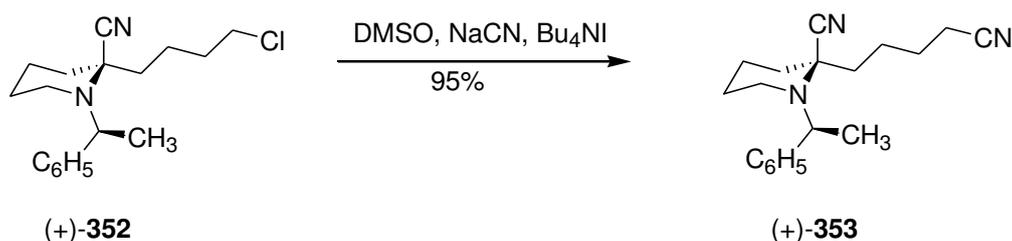


Schéma 3-24. Synthèse du dinitrile (+)-**353**

La réaction est effectuée dans le DMSO en présence de deux équivalents de NaCN et d'une quantité catalytique (5%) d'iodure de tétrabutylammonium (Bu₄NI). Après 12 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est repris par un minimum d'éther diéthylique entraînant la précipitation du dinitrile (+)-**353** sous la forme d'une poudre beige avec un rendement de 95%. L'analyse par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C est réalisée dans le benzène deutéré et permet de vérifier que la réaction de substitution s'est produite sans épimérisation du carbone C-2. On remarquera en particulier le blindage caractéristique des protons portés par le carbone terminal qui résonne désormais sous la forme d'un triplet à $\delta = 1,23$ ppm. Le spectre RMN ^{13}C permet de mettre en évidence deux pics d'absorption à $\delta = 118,5$ et $121,01$ ppm qui sont caractéristiques des deux fonctions nitriles introduites sur la molécule.

La configuration absolue du composé (+)-**353** a été confirmée par diffraction des rayons X par étude d'un monocristal qui a été obtenu par une cristallisation lente dans de l'éther diéthylique. On

remarquera que le groupement nitrile qui préfigure le futur carbone C-6 de la (+)-PHTX, est bien dirigé vers l'observateur (Figure 3-2).

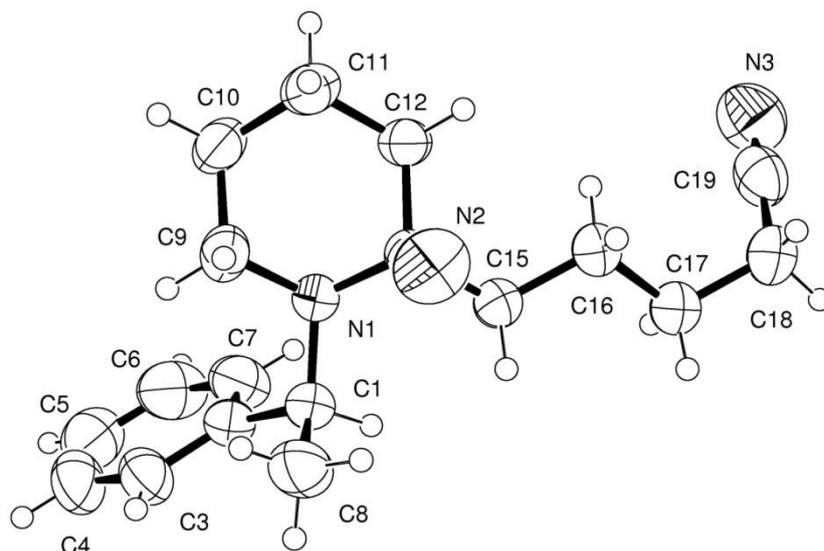


Figure 3-2. Diagramme ORTEP du composé (+)-353

3.4.3 Cyclisation de Thorpe-Ziegler

La version intramoléculaire de la réaction de condensation de Thorpe est appelée cyclisation de Thorpe-Ziegler. Malgré sa simplicité de mise en œuvre et son potentiel synthétique, cette réaction a été moins développée que la cyclisation de Dieckman. Formellement, ces deux méthodes conduisent au même composé puisqu'une réaction de décarboxylation du β -céto ester intermédiaire est généralement effectuée en fin de synthèse à partir de l'énaminonitrile synthétisé comme indiqué sur le Schéma 3-25. Dans le cas présent, le composé (+)-**353** est idéalement substitué pour une telle cyclisation car seul le nitrile terminal est énoalisable. Par conséquent, l'action d'une base non nucléophile doit permettre la formation d'un α -cyano-carbanion terminal qui doit se condenser sur le carbone du groupement nitrile situé en position anomérique qui joue alors le rôle d'accepteur. Il est donc impossible d'effectuer des condensations croisées.

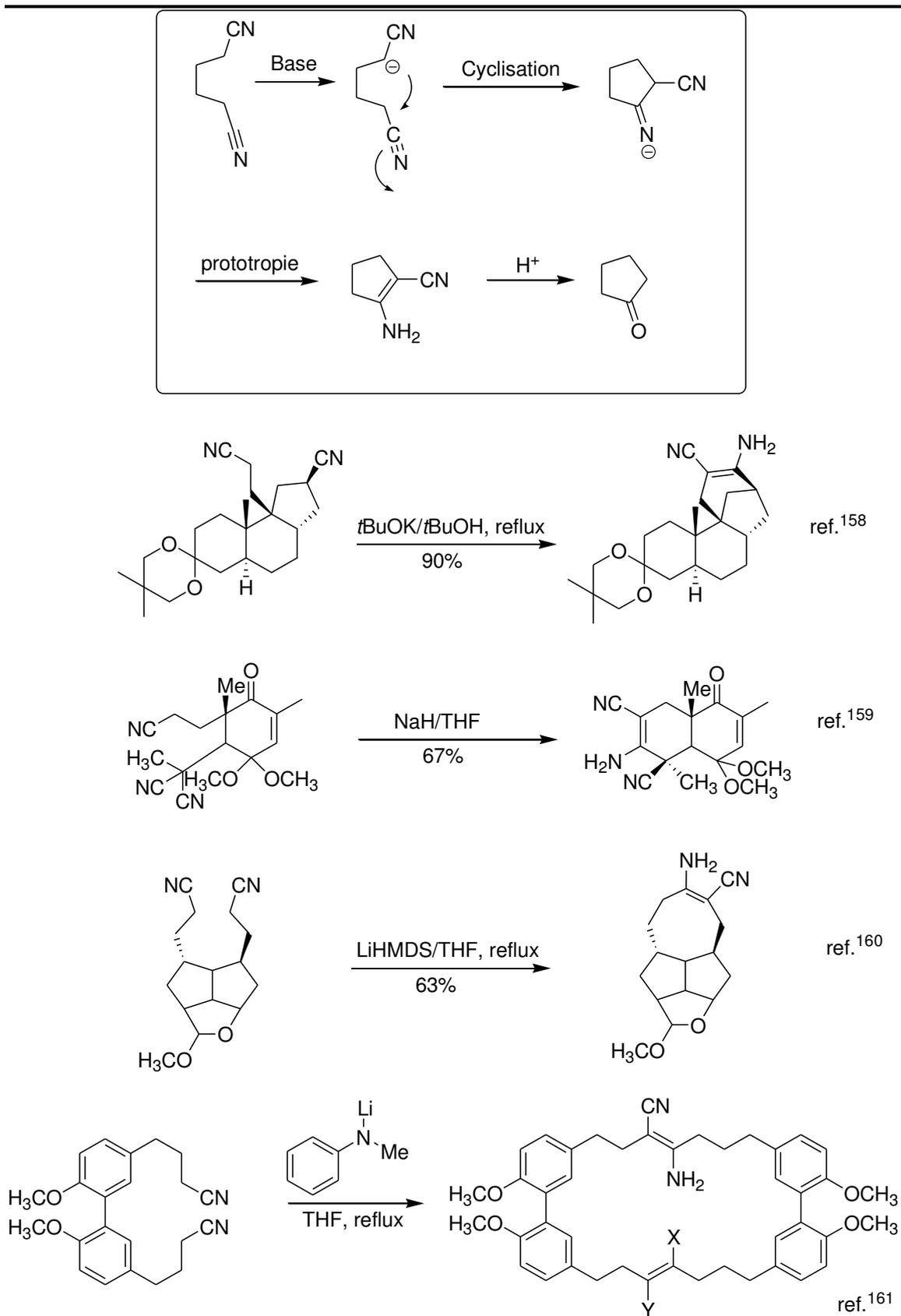


Schéma 3-25. Quelques exemples de cyclisations réalisées à l'aide de la réaction de Thorpe-Ziegler

Comme l'illustrent les exemples du Schéma 3-25, l'étape de déprotonation est effectuée à l'aide de bases variées tel que le *t*BuOK,¹⁶⁷ le NaH,¹⁶⁸ le LiHMDS,¹⁶⁹ ou bien de manière plus anecdotique par l'amidure dérivé de la *N*-Méthyl-aniline comme l'ont utilisé Dansou et Brown lors de la préparation de métacyclophanes.¹⁷⁰ Notons que la réaction de Thorpe-Ziegler peut-être également réalisée en présence d'hydrure d'iridium ou en présence du couple d'hydrure de tributylétain et d'AIBN.¹⁷¹

En raison de la sensibilité de notre composé aux conditions opératoires, nous avons choisi d'utiliser une base non nucléophile telle que le LDA et d'effectuer la réaction de cyclisation selon le protocole déjà utilisé au laboratoire pour la préparation de spiropipéridines substituées à l'azote par un groupement aryle.¹⁷² Ainsi, l'addition à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ d'un équivalent de LDA au dinitrile (+)-**353** en solution dans le THF s'accompagne de la formation d'un α -cyanocarbanion qui se cyclise spontanément en cyano-imine **A** (Schéma 3-26) selon un processus favorable de type 6-exo-dig en accord avec les règles de Baldwin.¹⁷³ Après traitement en milieu aqueux, l'énaminonitrile (-)-**354** est obtenu sous la forme d'une huile très visqueuse qui se vitrifie au refroidissement. La formation de la fonction énamionitrile s'observe très facilement en IR par l'apparition d'une bande intense à 2250 cm^{-1} . En RMN ^1H , nous pouvons noter la disparition du groupement méthylène situé en position α du groupement nitrile terminal, et l'apparition d'un signal large à $\delta = 5,0\text{ ppm}$ (2 H) qui est facilement attribué aux protons de la fonction NH_2 nouvellement créée. Les deux protons situés en position C-2 résonnent désormais sous la forme de deux signaux indépendants à $\delta = 2,35$ et $\delta = 3,0\text{ ppm}$. Le proton axial résonne sous la forme d'un triplet de doublet ($^2J = ^3J = 14,5\text{ Hz}$) apportant ainsi la preuve spectrale que le cycle pipéridine conserve bien une disposition chaise (Schéma 3-26).

¹⁶⁷ a) Piers, E.; Abeysekera, B. F.; Herbert, D. J.; Suckling, I. D. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3418; b) Baldwin, S. J. *Org. Chem.* **1961**, 3280; c) Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526.

¹⁶⁸ Lu, L.; Shoemaker, R. K.; Wheeler, D. M. S., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *50*, 6993.

¹⁶⁹ Luyten, M.; Keese, R. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1687.

¹⁷⁰ Dansou, B.; Pichon, C.; Dhal, R.; Brown, E.; Mille, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1527.

¹⁷¹ IrH(CO)(PPh₃)₃: Takaya, H.; Naota, T.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4244. Bu₃SnH-AIBN: Curran, D. P.; Liu, W. *Synlett*, **1999**, *1*, 117.

¹⁷² a) Malassene, R.; Vanquelef, E.; Toupet, L.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 547; b) Malassene, R.; Toupet, L.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. *Synlett*, **2002**, 895.

¹⁷³ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

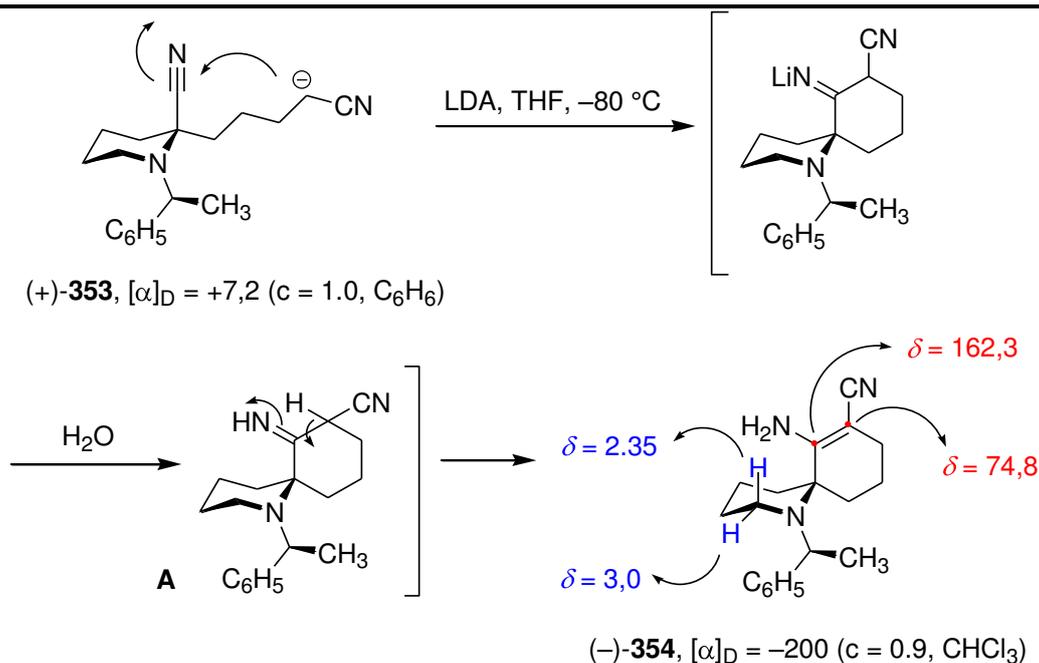


Schéma 3-26. Synthèse de la spiropipéridine (-)-353 par réaction de Thorpe-Ziegler

La formation de la fonction énamine s'observe en RMN ^{13}C par l'apparition de deux signaux caractéristiques enregistrés à $\delta = 162,3$ et $74,8$ et qui sont attribués respectivement aux carbones C-7 et C-8. De plus, la formation d'une structure spiranique s'accompagne d'une augmentation considérable de l'amplitude du pouvoir rotatoire spécifique $\{[\alpha]_D = -201$ ($c = 0,9$, $CHCl_3$)}.

3.4.4 Hydrolyse de l'énaminnitrile et synthèse de la spiropipéridine (+)-356

Comme l'ont montré les études précédentes, les produits de Thorpe-Ziegler ont essentiellement été synthétisés pour la préparation de composés carbonylés. Ceux-ci sont obtenus suite à la décarboxylation de l'acide α -cétonique obtenu par hydrolyse des fonctions nitrile et énamines. Cette réaction, bien connue des chimistes organiciens, est en fait une élimination de type 1,3 au cours de laquelle le proton de l'acide carboxylique est transféré sur l'atome d'oxygène voisin par un état de transition à six centres (Schéma 3-27). Pour que la réaction se déroule favorablement il faut tout d'abord que le groupement carbonyle et le proton de l'acide carboxylique soient en disposition *syn*. Ce processus thermique permet : a) la rupture de la liaison σ qui existe entre l'acide carboxylique et le reste de la molécule, b) l'élimination de dioxyde de carbone, c) la formation de la liaison π d'un énol précurseur de la fonction cétonique correspondante. D'autres groupements fonctionnels peuvent également jouer le rôle de base comme la liaison π d'un acide allylique ou plus difficilement le système aromatique d'un acide phénylacétique.

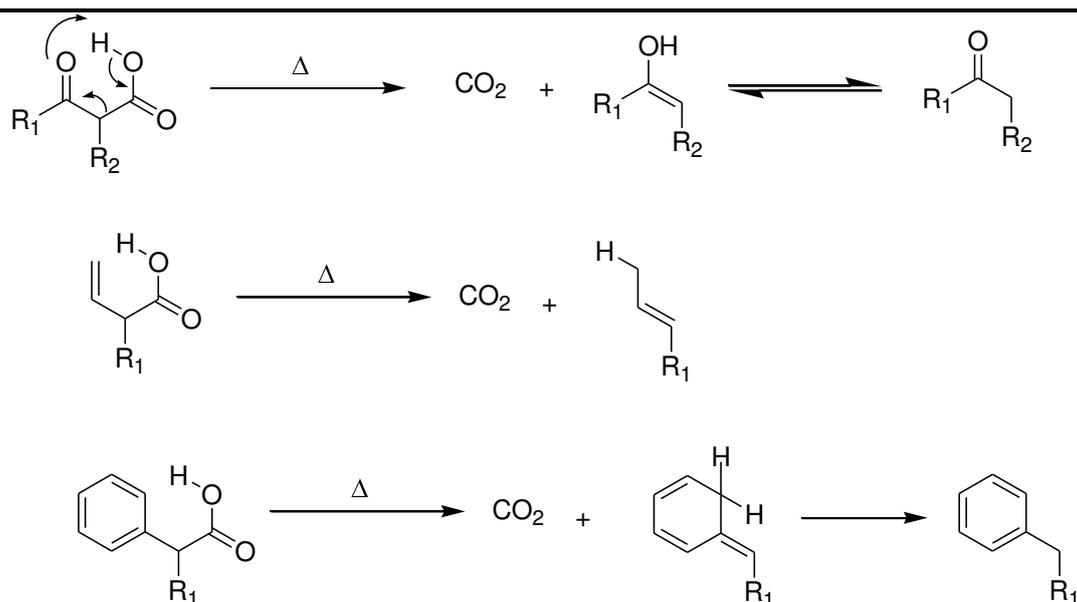


Schéma 3-27. Décarboxylation d'acides β -cétoniques, d'acides allyliques et d'acide β -aryliques

Une étude approfondie de la littérature montre que les meilleurs rendements en dérivé cétonique sont généralement obtenus par chauffage de l'énaminonitrile (-)-**354** en milieu acide.¹⁵⁸

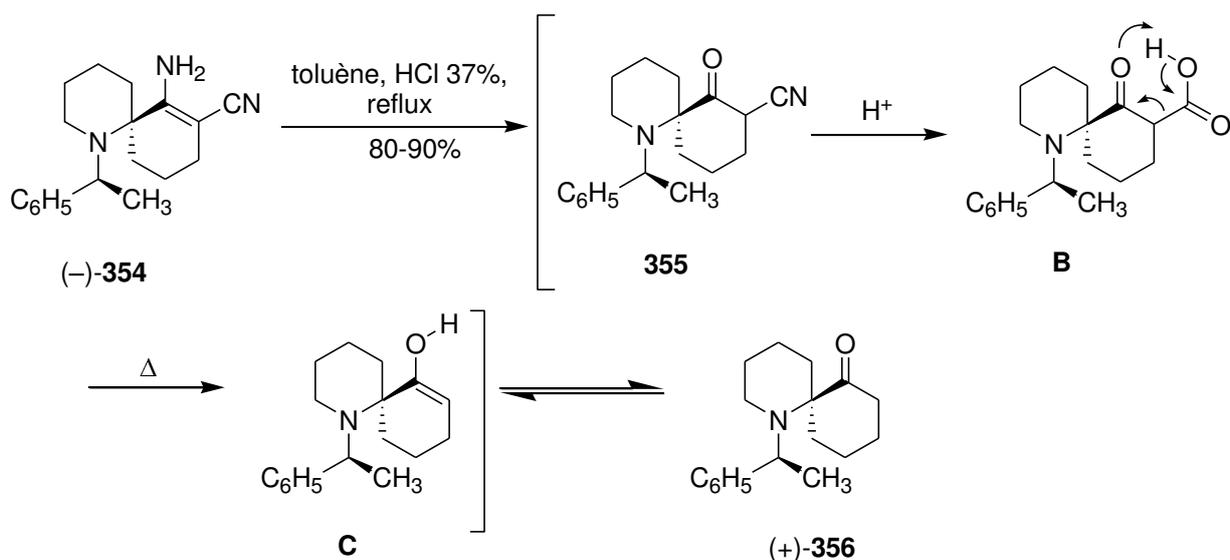


Schéma 3-28. Synthèse de la spiropipéridine (+)-356

Les premiers essais ont donc été réalisés en chauffant l'énaminonitrile (-)-**354** dans un mélange d'acide phosphorique et d'acide acétique selon les conditions opératoires décrites par Deslonchamps.^{167c} Ces différentes expériences n'ont pas permis d'obtenir le composé souhaité avec de bons rendements qui de surcroît était accompagné de nombreux composés secondaires. Afin d'améliorer l'issue cette réaction, nous avons entrepris la synthèse de l' α -cyano-cétone (+)-**356** selon

le protocole décrit par Liu.¹⁷⁴ En effet, une hydrolyse ménagée de la fonction énamionitrile peut être effectuée par simple agitation du produit de Thorpe-Ziegler dans un mélange de THF et d'eau dont le pH est ajusté à 2. Les premières tentatives ayant conduit à la récupération du composé de départ, nous avons effectué différentes essais en chauffant le mélange réactionnel dans des hydrocarbures à points d'ébullition plus élevés comme le toluène et en présence d'un acide minéral plus concentré. Ainsi, le chauffage à reflux de l'énamionitrile (-)-**354** dans un mélange biphasique (4:1) de toluène et d'HCl à 37% a permis l'obtention de la spiropipéridine (+)-**356** avec un rendement de 90%. L'analyse par RMN ^1H et ^{13}C montre la disparition des signaux propres à l'énamionitrile et l'apparition d'un groupement méthylène supplémentaire. Un nouveau signal quaternaire à $\delta = 216,2$ ppm est facilement attribué au groupement carbonyle en position C-6.

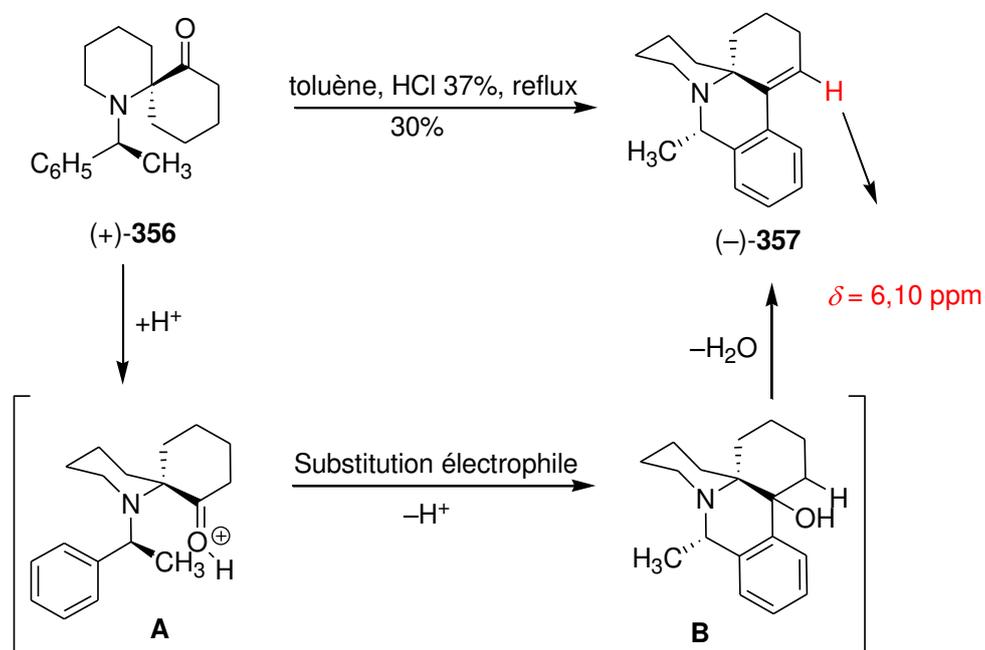


Schéma 3-29. Synthèse de la phénanthridine (-)-**357**

Par un examen attentif de la structure des différents produits obtenus lors de la réaction précédente, nous avons été en mesure d'identifier la phénanthridine (-)-**357** dont la structure particulière a retenu notre attention. Bien que formé en faible quantité (5-10%) pendant la première réaction de décarboxylation, ce composé à structure tétracyclique est facilement séparable de la pipéridine (+)-**356** par chromatographie sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) en raison d'une polarité accrue. Ce phénomène, également rencontré lors de la synthèse de la Myrtine, est principalement dû à l'absence d'inversion pyramidale de l'atome d'azote lorsque celui-ci fait partie intégrante d'un cycle. Le mode de formation et la structure du composé obtenu avec un rendement de 30% lors d'un

¹⁷⁴ Liu, H.-J.; Ly, T. W.; Tai, C.-L.; Wu, J.-D.; Liang, J.-K.; Guo, J.-C.; Tseng, N.-W.; Shia, K.-S. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1209.

nouveau chauffage de (+)-**356** dans les mêmes conditions opératoires, suggère une substitution électrophile du cycle aromatique sur la forme protonée **A** de la pipéridinone (+)-**356** selon un mécanisme de type Friedel et Crafts décrit sur le Schéma 3-29. En effet, la réaction d'hydroxyalkylation des dérivés aromatiques s'accompagne toujours d'une réaction de déshydratation de l'aminoolcool intermédiaire **B** en raison des conditions opératoires acides requises pour ce type de transformation. La formation d'une double liaison éthylénique s'observe facilement en RMN ^1H par la présence d'un doublet de doublet ($J = 4,7$ et $3,0$ Hz) à $\delta = 6,10$ ppm. L'analyse du spectre RMN ^1H témoigne d'un schéma de substitution *ortho* sur le noyau aromatique comme le montre l'apparition de deux doublets ($\delta = 7,10$ et $7,32$) et de deux triplets centrés à $\delta = 7,14$ et $7,18$ ppm.

3.4.5 Synthèse de la spiropipéridine (+)-256

Comme indiqué dans le Schéma 3-7, la pipéridine (+)-**256** a été utilisée par Husson et Royer pour la préparation de la (+)-PHTX et constitue par conséquent le premiers de nos objectifs de synthèse. En cas de succès, nous serions à même de proposer une nouvelle synthèse formelle de la (+)-PHTX.

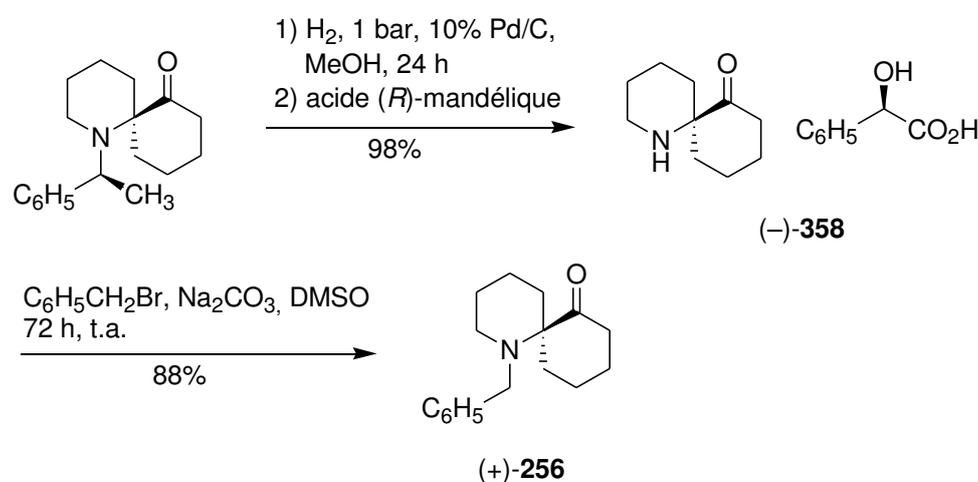


Schéma 3-30. Synthèse de la spiropipéridine (+)-256

De nombreuses études ont montré que l'hydrogénolyse du groupement α -PEA nécessite souvent des conditions de pression élevées ainsi que l'utilisation de catalyseur de Pearlman pouvant conduire à la réduction de la fonction carbonyle en alcool correspondant. Fort heureusement, nous avons été capables d'effectuer le retrait de l'auxiliaire chiral par hydrogénation catalytique sous une pression d'hydrogène de 1 bar dans le méthanol en présence de charbon palladié à 10%. Après 24 h d'agitation, un équivalent d'acide (*R*)-mandélique est ajouté au mélange réactionnel en raison du caractère volatil de la molécule formée. L'évaporation du solvant permet d'isoler le mandélate (-)-**358** avec un rendement quasi quantitatif. Ce sel est stable à l'atmosphère du laboratoire et s'avère

de surcroît soluble dans le CDCl_3 . L'analyse du spectre RMN ^{13}C indique la présence d'un pic de résonance à 207,9 ppm qui est facilement attribué à la fonction carbonylée en position C-6. Le spectre de masse haute résolution confirme l'hypothèse précédente et montre la présence d'un pic de masse exacte 168,1388 uma correspondant à la formule brute du cation ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}$) formé par protonation de la pipéridine.

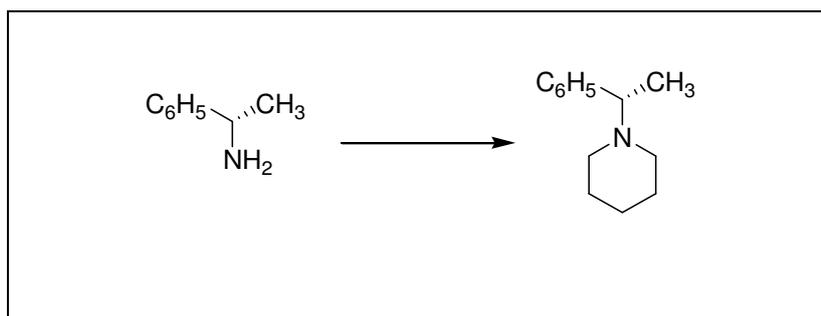
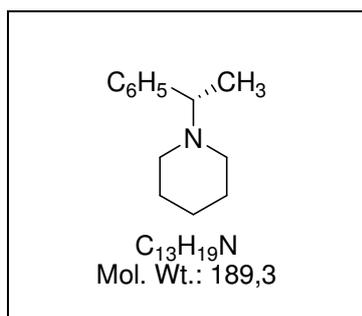
La dernière étape d'alkylation est réalisée directement sur le mandélate (-)-**358** qui est dissous dans le DMSO en présence de carbonate de sodium en poudre et d'un équivalent de bromure de benzyle. Dans ce cas précis, l'encombrement stérique qui règne autour de l'atome d'azote doit permettre d'éviter la formation du sel d'ammonium quaternaire. Effectivement, après 72 heures d'agitation du mélange réactionnel à température ambiante, la pipéridine attendue (+)-**256** est isolée avec un rendement de 88%. La valeur du pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = +15$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$) est en accord avec celle publiée par Husson et Royer.

3.5 Conclusion sur la synthèse de la (+)-PHTX

La synthèse formelle de la (+)-PHTX a été réalisée en 8 étapes avec un rendement global de 47% à partir de l'une des sources de chiralité les moins onéreuses du marché. Le contrôle de la configuration absolue du futur carbone spiranique est effectué de manière remarquable lors de l'alkylation d'un mélange d' α -aminonitriles synthétisés à l'échelle de plusieurs grammes par voie électrochimique. L'issue stéréochimique de cette réaction met en évidence de manière indirecte la formation d'un cétène-imidate intermédiaire. Par la suite, la réaction de Thorpe-Ziegler a trouvé une nouvelle utilisation en vue de la préparation de spiropipéridines optiquement pures suite à une optimisation de la réaction de décarboxylation qui constituait jusqu'à présent un obstacle majeur à l'utilisation des énamionitriles. Nous sommes donc en mesure de proposer une nouvelle voie de synthèse de la (+)-PHTX qui sera détaillée lors de l'exposé oral.

3.6 Partie expérimentale du chapitre 3

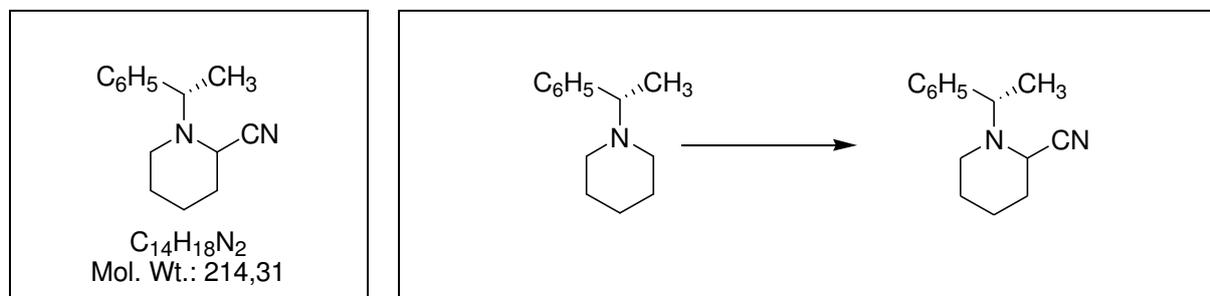
(1S)-(-)-1-(1-Phenylethyl)-piperidine, (-)-349



To a solution of (*S*)-1-phenylethylamine (4.0 g, 33.0 mmol, 1.0 equiv) in 20 ml of DMSO was added 1,5-dibromopentane (9.1 g, 39.6 mmol, 1.2 equiv) and powdered K₂CO₃ (10 g, 72.6 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 hours and then at 100 °C for an additional 2 h period. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with brine (30 mL) and the crude material was extracted with DCM (3 × 30 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, concentrated under reduced pressure to afford a crude which was purified by chromatography on column of silica gel with a 50:50 mixture of diethyl ether and petroleum ether to afford 5.6 g (90%) of piperidine (-)-**349** as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20} = -27.3$ (c = 1.2, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.32–1.41 (m, 1 H); 1.50–1.62 (m, 4 H), 2.20–2.44 (m, 4 H), 3.39 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.18–7.25 (m, 1 H); 7.33–7.27 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 19.4 (p), 24.6 (s), 26.3 (s), 51.5 (s), 65.2 (t), 126.7 (t), 127.8 (t), 128.0 (t), 144.0 (q). IR (neat): ν = 3675, 2971, 2931, 2751, 1491, 1451, 689.4 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₂₀N (M + H)⁺ 190.15957, found 190.1594. C₁₃H₁₉N (189.3): calcd C 82.48, H 10.12, N 7.40. Found C 81.50, H 10.10, N 7.35.

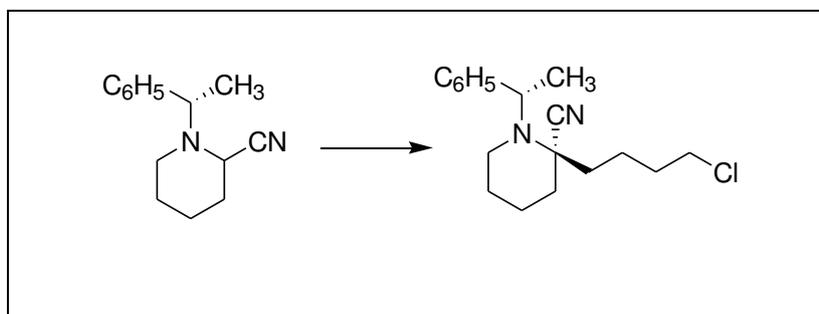
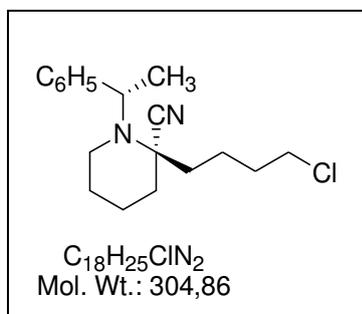
(1S)-1-(1-Phenyl-ethyl)-piperidine-2-carbonitrile, **350**



A 1000 mL undivided electrolysis cell fitted with a vitreous carbon anode (diameter = 100 mm) and a magnetic stirrer, is successively charged with 300 mL of methanol, 4.90 g of $LiClO_4$, 6.40 g (130.75 mmol, 2.15 equiv) of NaCN and 9.90 g (21.83 mmol) of piperidine (-)-**349**. The working potential is adjusted to + 1.95 V/SCE and after the consumption of 11 000 C (2.10 F/mol) 1000 mL of brine were added to the electrolysis solution (**Caution:** $LiClO_4$ may lead to severe explosions when the material is evaporated to dryness). The reaction mixture was extracted with 4 \times 400 mL of diethyl ether and the combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to afford 9.59 g of a crude oil which is poured into a chromatographic column (50 \times 5.0 cm), prepared with 300 g of silica and eluted with a mixture 10:90 of ethyl acetate and pentane to afford 9.59 g (86%) of α -aminonitrile **350** as a mixture (ca. 50:50) of diastereoisomers. R_f = 0.70 (diethyl ether/petroleum ether, 70:30).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.38–1.45 (m, 1 H), 1.50–1.79 (m, 9 H); 1.87 (tt, J = 12.0, 4.2 Hz, 1 H), 1.95–2.02 (m, 1 H), 2.16 (td, J = 12.2, 2.8 Hz, 1 H), 2.35 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1 H), 2.60 (dm, J = 11.0 Hz 1 H), 3.20 (dm, J = 11.8 Hz 1 H), 3.47 (q, J = 6.6 Hz, 1 H); 3.52 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.59 (t, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.21–7.37 (m, 10 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 20.5 (s), 20.7 (s), 21.0 (p), 21.5 (p), 25.1 (s), 25.3 (s), 28.9 (s), 29.2 (s), 45.6 (s), 48.2 (s), 49.7 (t), 51.7 (t), 63.1 (t), 63.2 (t), 117.0 (q), 117.2 (q), 127.1 (t), 127.3 (t), 127.5 (t), 128.5 (t), 128.8 (t), 143.9 (q), 144.8 (q). IR (neat): ν = 2973.6, 2938.4, 1491.2, 1452.9, 1124.8, 939.7, 700.4 cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$): calcd for $C_{14}H_{18}N_2Na$ ($M + Na$) $^+$ 237.13677, found 237.1367. $C_{14}H_{18}N_2$ (214.3): calcd C 78.46, H 8.47, N 13.07. Found C 78.65, H 8.43, N 12.98.

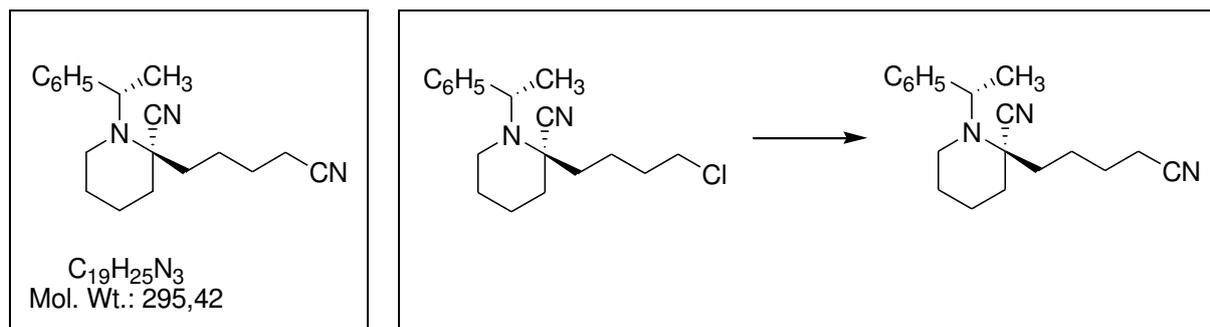
(2R)-2-(4-chlorobutyl)-1-[(1S)-1-phenylethyl]piperidine-2-carbonitrile, (+)-**352**



An oven dried, 200-mL, one-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar, connected to an argon inlet tube is flushed with argon. The flask is cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 15 mL of dry THF and 3.75 mL (2.69 g, 26.58 mmol, 1.70 equiv) of diisopropylamine are added, followed by the dropwise addition of 8.76 mL (21.9 mmol, 1.4 equiv) of *n*-butyllithium (2.5 M solution in hexane). Stirring is continued for 30 min and the solution is warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 1 h period. This solution is then added dropwise into a 200-mL Schlenk tube cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, containing 3.35 g (15.64 mmol) of a mixture (*ca.* 50:50) of α -amino nitriles **350** dissolved in 5 mL of dry THF. The solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2.0 h and then cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, 2.33 mL (3.48 g, 20.22 mmol, 1.30 equiv.) of 1-bromo-4-chlorobutane are added dropwise and the reaction mixture is allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and is stirred at that temperature for 12 h. The solvents are evaporated under reduced pressure, and the crude material is taken-up with 20 mL of water. The aqueous layer is extracted with $2 \times 25\text{ mL}$ of diethyl ether and the organic phases are dried over MgSO_4 and concentrated. The crude oily residue is poured into a chromatographic column 20 g of silica and is rapidly eluted with diethyl ether/petroleum ether to afford 4.28 g (90%) of α -aminonitrile (+)-**352** as a colorless oil. $R_f = 0.30$ (petroleum ether/diethyl ether, 95:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.20\text{--}1.40$ (m, 1 H), 1.54 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H), 1.64–2.04 (m, 11 H), 2.50–2.52 (m, 2 H), 3.51 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2 H), 4.37 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.21 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.33 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2 H), 7.45 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.6$ (p), 20.5 (s), 22.2 (s), 25.4 (s), 32.5 (s), 36.1 (s), 37.2 (s), 42.8 (s), 44.6 (s), 53.7 (t), 59.8 (q), 121.9 (q), 126.7 (t), 127.1 (t), 128.3 (t), 144.2 (q). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₅ClN₂Na (M + Na)⁺ 327.16039, found 327.16040. C₁₈H₂₅ClN₂ (304.8): calcd C 70.92, H 8.27, N 9.19. Found C 71.00, H 8.43, N 9.17.

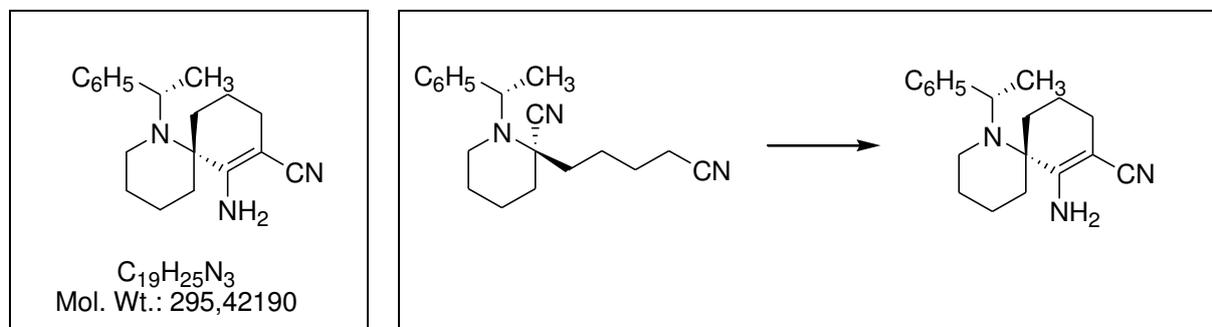
(2S)-2-(4-cyanobutyl)-1-[(1S)-1-phenylethyl]piperidine-2-carbonitrile, (+)-**353**



α -Aminonitrile (+)-**352** (3.04 g, 10.0 mmol) was dissolved in 25 ml DMSO in the presence of 1.4 g (28.5 mmol, 2.85 equiv) of NaCN and 0.30 g (0.8 mmol, 0.08 equiv) of Bu_4NI . The reaction mixture is stirred at room temperature for 72 h and is quenched with 100 ml of water. The products are extracted with diethyl ether (3 \times 150 ml) and the combine organic phases are washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude material is dissolved in a minimum of diethyl ether and the clear solution is kept at $-20^\circ C$ for 24 h. The precipitate is filtered on a sintered-glass funnel to afford 2.67 g (95%) of dinitrile (+)-**353** as slightly colored flakes. $[\alpha]_D^{20} = +7.2$ ($c = 1.0$, C_6H_6). $Mp = 79-80^\circ C$.

1H NMR (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 0.70-0.80$ (m, 2 H), $0.90-1.20$ (m, 5 H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.30-1.60 (m, 5 H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.35 (dm, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 2.48 (td, $J = 12.2, 2.7$ Hz, 1 H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.10 (tm, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.21 (tt, $J = 6.0, 2.2$ Hz, 2 H), 7.27 (dm, $J = 6.0$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) $\delta = 11.3$ (p), 16.1 (s), 22.0 (s), 22.2 (s), 35.7 (s), 36.9 (s), 42.7 (s), 53.6 (t), 59.1 (q), 118.6 (q), 121.0 (q), 126.6 (t), 126.9 (t), 128.1 (t), 144.2 (q). IR (neat): $\nu = 1443.9, 2210.1, 2245.6, 2943.9$ cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$): calcd for $C_{18}H_{25}N_2$ ($M - HCN + H$) $^+$ 269.20177, found 269.2018. $C_{19}H_{25}N_3$ (295.4): calcd C 77.25, H 8.53, N, 14.22. Found C 77.46, H 8.31, N 14.00.

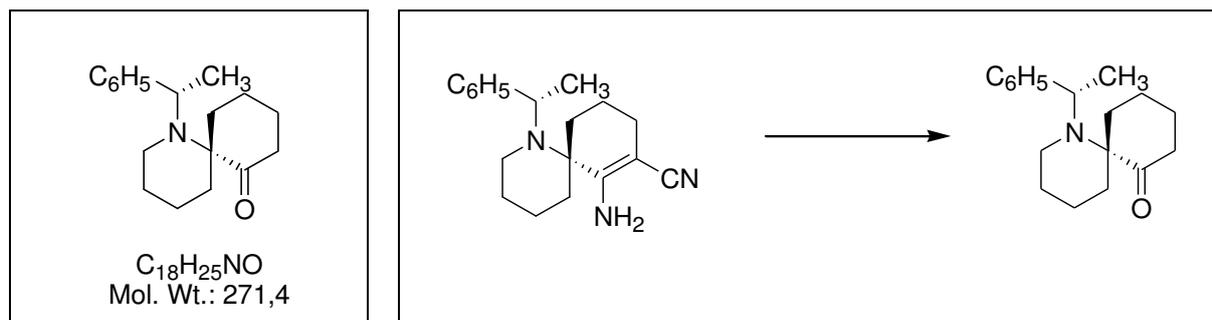
(6S)-7-amino-1-[(1S)-1-phenylethyl]-1-azaspiro[5.5]undec-7-ene-8-carbonitrile, (+)-354



An oven dried, 200-mL, one-necked Schlenk tube, fitted with a magnetic stirring bar, connected to an argon inlet tube is flushed with argon. The flask is cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 20 mL of dry THF and 2.41 mL (1.72 g, 17.10 mmol, 1.4 equiv.) of diisopropylamine are added, followed by the dropwise addition of 6.34 mL (15.86 mmol, 1.3 equiv) of *n*-butyllithium (2.5 M solution in hexane). Stirring is continued for 30 min and the solution is warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 1 h period. This solution is then added dropwise into a 200-mL Schlenk tube cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ containing 3.60 g (12.20 mmol) of dinitrile (+)-**353** dissolved in 50 mL of dry THF. The solution is allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a 2.0 h period and stirring is continued at that temperature for 12 h. The solvents are evaporated under reduced pressure, and the crude material is taken-up with 20 mL of water. The aqueous layer is extracted with $2 \times 25\text{ mL}$ of diethyl ether and the organic phases are dried over MgSO_4 and concentrated. The crude oily residue is poured into a chromatographic column containing 40 g of silica and is eluted with diethyl ether to afford 3.45 g (96%) of enaminonitrile (+)-**354** as vitreous solid. $R_f = 0.30$ (petroleum ether/diethyl ether, 75:25). $[\alpha]_D^{20} = -200.7$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.36$ (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H), 1.39–1.85 (m, 11 H), 2.10–2.28 (m, 2 H), 2.37 (td, $J = 11.8, 2.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.20 (dm, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.83 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 7.20–7.31 (m, 5 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 19.8$ (s), 20.0 (s), 21.9 (p), 22.8 (s), 24.4 (s), 26.7 (s), 35.3 (s), 42.0 (s), 59.6 (t), 61.1 (q), 74.8 (q), 121.1 (q), 126.9 (t), 128.2 (t), 128.8 (t), 148.8 (q), 162.3 (q). IR (neat): $\nu = 3670.6, 2930.4, 2181.9, 1615.1, 1573.9, \text{cm}^{-1}$. HRMS (ESI $^+$): calcd for $C_{19}H_{25}N_3Na$ ($M + Na$) $^+$ 318.19462, found 318.1944. $C_{19}H_{25}N_3$ (295.4): calcd C 77.25, H 8.53, N, 14.22. Found C 76.46, H 8.50, N 14.00.

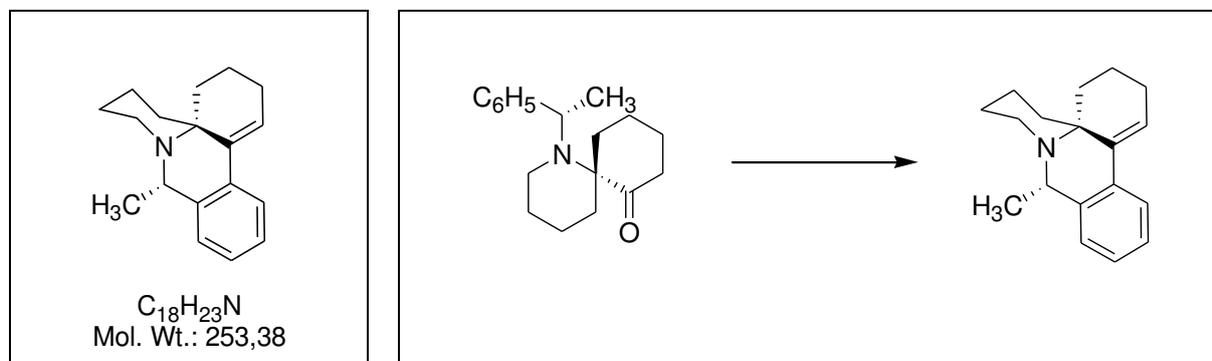
(6S)-1-[(1S)-1-phenylethyl]-1-azaspiro[5.5]undecan-7-one, (+)-356



To the solution of enaminonitrile (+)-**354** (4.0 g, 13.54 mmol) dissolved in 60 ml of toluene is added 10 ml of 37% HCl. The resulting mixture is refluxed for 15 h and after cooling to 0 °C, 30 ml of brine and a 10% Na_2CO_3 solution is added until pH 11. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 \times 50 ml). The combined organic phases (toluene plus diethyl ether) was washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The crude oil was poured on a column chromatography containing 40 g of a slurry of silica gel and was eluted with a mixture (25:75) of diethyl ether and pentane to give 3.32 g of piperidine (+)-**356** (90%) as a colorless oil. $R_f = 0.30$ (petroleum ether/diethyl ether, 75:25). $[\alpha]_D^{20} = +47.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.18$ – 1.29 (m, 1 H), 1.36 – 1.50 (m, 1 H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.51 – 1.80 (m, 7 H), 1.90 – 2.00 (m, 1 H), 2.06 (ddd, $J = 13.4, 11.9, 4.4$ Hz, 1 H), 2.24 (dm, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.36 (dm, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 2.40 – 2.50 (m, 1 H), 2.71 (dt, $J = 11.9, 4.4$ Hz, 1 H), 3.21 (ddd, $J = 11.9, 11.6, 3.2$ Hz, 1 H), 4.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.14 (tt, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.37 (dm, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 20.1$ (p), 20.9 (s), 21.6 (s), 26.4 (s), 27.1 (s), 35.7 (s), 37.8 (s), 40.5 (s), 43.2 (s), 56.5 (t), 69.3 (q), 125.8 (t), 126.8 (t), 128.0 (t), 148.6 (q), 216.2 (q). IR (neat): $\nu = 2928.2, 2858.2, 1705.4, 1445.5$ cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{18}H_{26}NO$ ($M + H$)⁺ 272.20144, found 272.2010. $C_{18}H_{25}NO$ (271.4): calcd C 79.66, H 9.28, N 5.16. Found C 79.70, H 9.24, N 5.00.

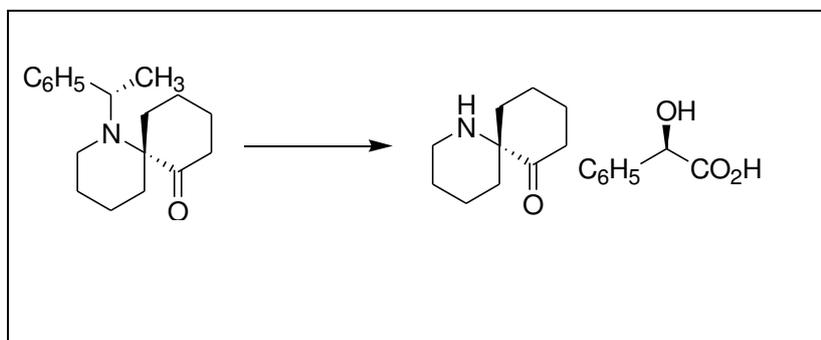
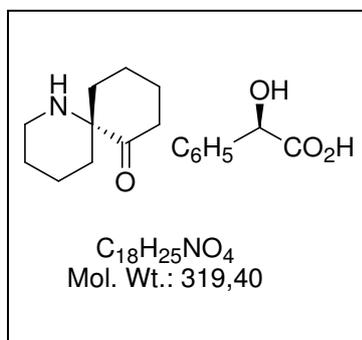
(4a*S*,10*S*)-10-methyl-2,3,4,5,6,7,8,10-octahydropyrido[2,1-*e*]phenanthridine, (-)-357



To the solution of piperidine (+)-**356** (0.5 g, 1.84 mmol) dissolved in 20 ml of toluene is added 2 ml of 37% HCl. The resulting mixture is refluxed for 15 h and after cooling to 0 °C, 30 ml of brine and a 10% Na_2CO_3 solution is added until pH = 11. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 × 50 ml). The combined organic phases (toluene plus diethyl ether) was washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The crude oil was poured on a column chromatography containing 10 g of a slurry of silica gel and was eluted with a mixture (75:25) of dichloromethane and methanol. Unreacted piperidine (+)-**356** (0.35 g) was eluted first, followed by the more polar phenanthridine (-)-**357** (0.14 g, 30%) which was obtained as a colorless oil. $R_f = 0.30$ (dichloromethane/methanol, 75:25). $[\alpha]_D^{20} = -159.3$ ($c = 1.37$, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.15$ – 1.25 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.33– 1.37 (m, 2 H), 1.43– 1.58 (m, 3 H), 1.66– 1.85 (m, 3 H), 2.14 (dt, $J = 15.0, 4.0$ Hz, 1 H), 2.10– 2.31 (m, 1 H), 2.69 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1 H), 2.82 (dm, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.28 (ddd, $J = 14.5, 12.4, 3.2$ Hz, 1 H), 4.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.10 (dd, $J = 4.8, 3.2$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.11– 7.20 (m, 2 H), 7.32 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 18.1$ (s), 19.2 (s), 19.6 (s), 26.06 (p), 26.09 (s), 27.8 (s), 32.1 (s), 44.2 (s), 53.2 (t), 53.9 (q), 125.2 (t), 125.0 (t), 126.0 (t), 126.3 (t), 126.5 (t), 133.3 (q), 138.9 (q), 139.0 (q). HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{18}H_{24}N$ ($M + H$)⁺ 254.19087, found 254.1910. $C_{18}H_{23}N$ (253.4): calcd C 85.32, H 9.15, N, 5.53. Found C 85.46, H 9.13, N 5.61.

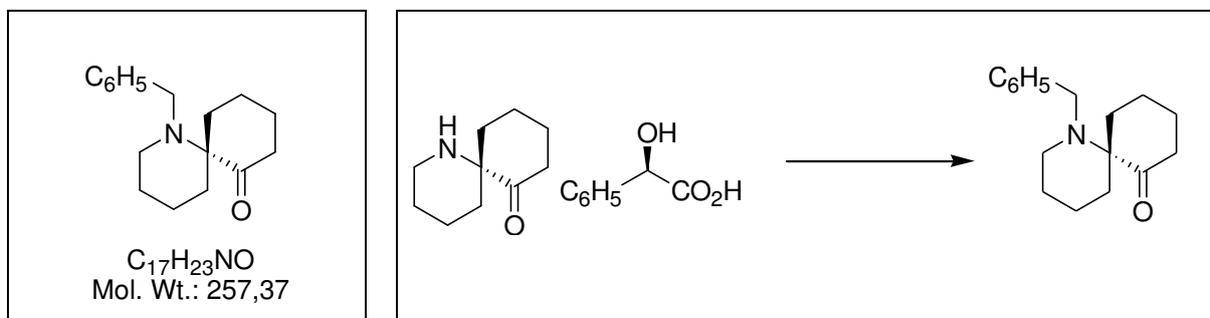
(6S)-(-)-1-azaspiro[5,5]undecan-7-one•(R)-mandelic acid, (-)-358



A 100-mL low-pressure hydrogenator is charged with 60 mL of methanol, 3.0 g (11.07 mmol) of piperidine (+)-**356** and 0.3 g (10% in mass) of 10% Pd/C. Air is removed from the reactor by alternatively filling it with hydrogen and venting it three times. The hydrogen pressure (7.5×10^2 Torr, 1 bar) is applied, and the homogeneous solution is stirred for 24 h at room temperature. The suspension is filtered over a short pad of Celite and the vessel is washed with methanol. Then, 1.68 g (11.07 mmol) of (R)-(-)-mandelic acid is added to the methanolic solution which is concentrated on a rotary evaporator to afford 3.52 g (98%) of mandelate salt (-)-**358** as a white solid. Mp: 141–142 °C. $[\alpha]_D^{20} = -13.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.20$ – 1.31 (m, 1 H), 1.48 – 1.71 (m, 8 H), 1.76 (td, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1 H), 1.86 – 1.95 (m, 1 H), 1.96 – 2.03 (m, 1 H), 2.12 (dm, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.35 – 2.45 (m, 2 H), 2.87 – 3.01 (m, 1 H), 3.30 – 3.40 (m, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 7.19 (tt, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 1 H), 7.24 – 7.30 (m, 3 H), 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 18.6$ (s), 20.6 (s), 21.7 (s), 27.3 (s), 29.1 (s), 35.3 (s), 38.2 (s), 40.6 (s), 65.3 (q), 74.25 (t), 126.6 (t), 126.8 (t), 127.8 (t), 142.4 (q), 177.7 (q), 207.9 (q). IR (neat): $\nu = 3157.9, 3060.5, 3024.9, 2858.0, 1724.9, 1606.8, 1584.7, 1363.7, 724.4$ cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{10}H_{18}NO$ (M)⁺ 168.13884, found 168.1388. $C_{18}H_{24}NO_4$ (319.4): calcd C 67.69, H 7.89, N, 4.39. Found C 67.96, H 7.90, N 4.33.

(6S)-1-Benzyl-1-azaspiro[5,5]undecan-7-one, (+)-256

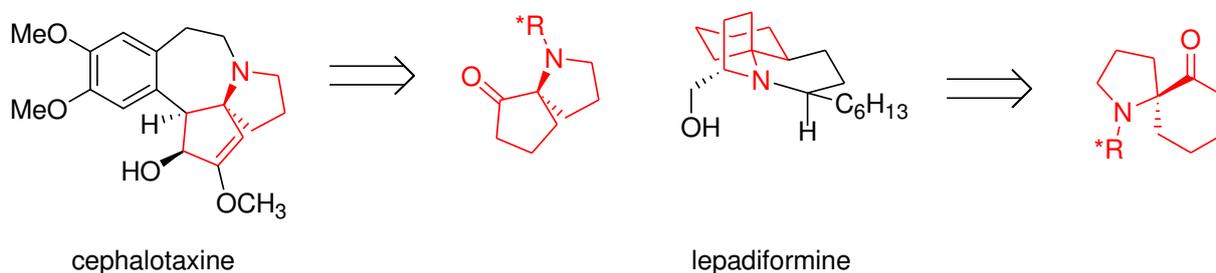


Mandelate salt (-)-**358** (0.320 g, 1.0 mmol) was dissolved in 5 ml DMSO in the presence of 0.150 g (14.1 mmol, 1.4 equiv) of Na_2CO_3 and 0.342 g (2.0 mmol, 2.0 equiv) of benzyl bromide. The reaction mixture is stirred at room temperature for 72 h and is quenched with 50 ml of water. The products are extracted with diethyl ether (3 \times 150 ml) and the combine organic phases are washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was poured on a column chromatography containing a slurry of silica gel and eluted with a mixture (40:60) diethyl ether in petroleum ether to afford 0.220 g (85%) of piperidine (+)-**256** as a colorless oil. $R_f = 0.30$ (petroleum ether/diethyl ether, 60:40). $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.40$ – 1.50 (m, 1 H), 1.51 – 1.74 (m, 7 H), 1.83 – 2.03 (m, 4 H), 2.23 (ddd, $J = 14.4, 12.9, 2.5$ Hz, 1 H), 2.24 (dt, $J = 13.7, 7.1$ Hz, 1 H), 2.62 – 2.80 (m, 3 H), 3.60 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 7.24 (tt, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.43 (dm, $J = 7.2$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 20.3$ (s), 20.8 (s), 21.8 (s), 28.1 (s), 30.1 (s), 35.9 (s), 39.5 (s), 45.9 (s), 52.7 (t), 68.3 (q), 126.6 (t), 128.1 (t), 128.2 (t), 140.8 (q), 215.9 (q). IR : $\nu = 2939.3, 1732.8, 1494.8, 1447.2, 740.7, 699.0$ cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{17}H_{24}NO$ (M + H)⁺ 258.18579, found 258.1858. $C_{17}H_{23}NO$ (257.4): calcd C 79.33, H 9.01, N, 5.44. Found C 79.25, H 8.95, N 5.30.

4 Conclusion générale et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse stéréosélective de 4 alcaloïdes possédant de un à trois centres d'asymétrie situés en position 2, 4 et 6 de la pipéridine. Dans tous les cas, la réaction d'alkylation a été effectuée avec d'excellents rendements pour conduire à un α -aminonitrile à structure quaternaire dont la réduction par hydrure s'effectue avec une bonne diastéréosélectivité. De plus, les diastéréoisomères ainsi obtenus sont facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice. Néanmoins, des modifications de structure de l'auxiliaire chiral sont à prévoir non seulement pour améliorer la diastéréosélectivité de la décyanation réductrice mais également en vue de réaliser le retrait de la copule chirale dans des conditions non réductrices. L'utilisation de β -aminoalcools (R^*) comme le phénylglycinol constitue une alternative intéressante à l'emploi de l' α -PEA. Notons que les α -aminonitriles chiraux préparés par réaction de Fry modifiée peuvent également constituer une source d'iminium destinée à la synthèse d'alcaloïdes de l'indole. Bien que cette réactivité de type cationique ait été largement décrite dans la littérature, aucune version asymétrique n'a été publiée à ce jour.



Au cours de ce travail, nous avons également mis en évidence une instabilité certaine des α -aminonitriles quaternaires formés par alkylation. Néanmoins dans le cas de composés dérivés de la pipéridine la formation du futur spirocentre s'effectue avec une diastéréosélectivité complète au cours de l'étape d'alkylation. La réaction de Thorpe-Ziegler doit être suffisamment flexible pour pouvoir être effectuée sur différents substrats destinés à la préparation d'autres composés d'intérêt biologique comme la céphalotaxine ou la lépadiformine.

Vu :

Le Directeur de Thèse

Vu :

Le responsable de l'Ecole Doctorale

Vu pour autorisation de soutenance

Rennes, le

Le Président de l'Université de Rennes 1

Guy CATHELIN

Vu après soutenance pour autorisation de publication :

Le Président de Jury,

Résumé

Les alcaloïdes de la pipéridine sont des composés présents à la fois dans le règne animal et végétal. L'approche générale que nous avons développée au cours de ce travail de thèse est basée sur l'utilisation de différents α -aminonitriles qui ont été préparés soit par réduction de sels de pyridinium chiraux soit par cyanation anodique d'amines tertiaires dérivées de l' α -phényl-éthylamine. Dans le premier cas, la modification de la réaction de Fry nous a permis de préparer les deux énantiomères de la coniine qui constitue l'agent toxique de la grande cigüe (*Conium maculatum*). En combinant cette méthode avec la métallation de Beak, nous avons pu accéder à la (+)-solénopsine A qui est l'un des constituants du venin des fourmis tropicales *Solenopsis invicta*. La seconde méthode qui utilise la voie électrochimique, a permis de synthétiser la (+)-myrtine qui est une indolizidine isolée de *Vaccinium myrtillis* et l'alcaloïde (+)-241D qui est extrait de sécrétions cutanée des grenouilles tropicales *Dendrobates speciosus*. Enfin, une nouvelle synthèse de la (–)-perhydrohistrionicotoxine (isolée de *Dendrobates histrionicus*) a été mise au point et cette dernière est basée sur l'alkylation diastéréosélective d'un α -aminonitrile chiral non racémique préparé par voie électrochimique.

Mots clefs : Alcaloïdes, α -aminonitrile, synthèse asymétrique, pipéridines, cyanation anodique

Abstract

Piperidine alkaloids are found in both animal and vegetal kingdoms. In this work, we have developed the synthesis and the utilization of several α -aminonitrile systems which have been prepared either from the reduction of chiral non racemic pyridinium salts or from the anodic cyanation of piperidine ring system. In the first case, the modification of the Fry cyanation allowed the synthesis of both enantiomers of coniine which is the toxic component of hemlock (*conium maculatum*). By virtue of the Beak's lithiation–alkylation procedure, we have been able to synthesize the *trans* 2,6-piperidine (+)-solenopsin A which is one of the constituents of the venom of fire ant *solenopsis invicta*. As an alternative process, the anodic cyanation of piperidone derivatives allowed us to prepare the quinolizidine alkaloid (+)-myrtine (*vaccinum myrtillis*) and the all *cis*-2,4,6-piperidine alkaloid (+)-241D which is extracted from the skin of brightly colored neotropical frog *dendrobates speciosus*. Our final synthetic approach has been devoted to the stereoselective construction of spiro-piperidine (–)-perhydrohistrionicotoxin whose tertiary chiral center was elaborated through the diastereoselective alkylation of an α -aminonitrile system which has been prepared by electrochemical means.

Key Words : Alkaloid, α -aminonitrile, asymmetric synthesis, piperidine, anodic cyanation
