



HAL
open science

Synthèse stéréosélective de bispidines : vers la conception de nouvelles molécules antalgiques

Aurélie Plas

► **To cite this version:**

Aurélie Plas. Synthèse stéréosélective de bispidines : vers la conception de nouvelles molécules antalgiques. Autre. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2011. Français. NNT : 2011CLF22177 . tel-00683624

HAL Id: tel-00683624

<https://theses.hal.science/tel-00683624>

Submitted on 29 Mar 2012

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.

.Numéro d'ordre : DU 2177

UNIVERSITE BLAISE PASCAL
(U.F.R. Recherche Scientifique et Technique)

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

N° 693

THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE

(Spécialité : Chimie Organique)

par

Aurélie PLAS

Ingénieur diplômée de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand
Diplômée du Master de Recherche de l'Université Blaise Pascal

**Synthèse stéréosélective de bispidines : vers la conception de
nouvelles molécules antalgiques**

Soutenue publiquement le 18 novembre 2011, devant la Commission d'Examen :

Président :

Pascal COUDERT

Professeur

Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand 1

Rapporteurs :

Axel COUTURE

Directeur de recherche CNRS

Université Lille 1

Steve LANNERS

Professeur

Faculté Universitaire Notre-Dame de la Paix, Namur

Examineurs :

Christine GRECK

Professeur

Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines

Pierre CHALARD

Maître de conférences

ENS de Chimie de Clermont Ferrand

Yves TROIN

Professeur

ENS de Chimie de Clermont-Ferrand

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie des Hétérocycles et des Glucides (LCHG, EA 987) de l'Université Blaise Pascal à Clermont-Ferrand, sous la direction du Professeur Yves Troin et du Docteur Pierre Chalard.

Je tiens particulièrement à remercier le Professeur Yves Troin, responsable de ce laboratoire, de m'avoir accueillie, ainsi de la confiance qu'il m'a témoignée en me proposant ce sujet de thèse, mais également pour ses encouragements et ses conseils judicieux.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Docteur Pierre Chalard pour m'avoir encadrée au cours de cette thèse. Ses nombreuses connaissances, sa rigueur scientifique, la qualité de son encadrement, sa confiance et son soutien m'ont beaucoup aidée pour la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Messieurs Axel Couture, Directeur de Recherche à l'Université de Lille 1, et à Steve Lanners, Professeur à la faculté Universitaire Notre Dame de la Paix à Namur, qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail. Je remercie également Madame Christine Greck, Professeur à l'Université de Versailles d'avoir accepté de participer à ce jury. Je tiens aussi à remercier Monsieur Pascal Coudert, Professeur à l'Université d'Auvergne, d'avoir accepté d'examiner ce mémoire et de présider le jury de cette thèse.

Je ne saurais oublier les autres membres du laboratoire, que je remercie pour leurs encouragements, leur soutien et la sympathie qu'ils m'ont témoignés pendant ces trois années : Dr Isabelle Thomas, Dr Jean-Philippe Roblin, Dr Khalil Bennis, Dr Isabelle Ripoche, Pr Sylvie Ducki, et Dr Gilles Figueredo.

Je tiens aussi à remercier mes camarades docteurs et futurs docteurs qui ont rendu ces trois années très agréables: Nuno, Alex, Delphine, Benjamin, Naoual, Tomas, Jérémy.

Je voudrais également remercier les membres du service de chimie organique de l'ENSCCF pour leur sympathie tout au long de ces trois années de monitorat : Dr Jean-Louis Canet, Safia Laid et Gaëlle Framery.

Enfin, je remercie de tout cœur mes parents, qui m'ont épaulée tout au long de mes études, ainsi que ma sœur et Johan, qui a supporté mes humeurs pendant ces trois années. Merci encore pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Abbréviations et acronymes

Ac : Acétyl	IASP: International Association for the Study of Pain
AcOEt : acétate d'éthyle	<i>i</i> -Bu : <i>iso</i> -butyl
All : Allyl	<i>i</i> -Pr : <i>iso</i> -propyl
Alk : alkyl	<i>J</i> : constante de couplage
AMP _c : Adénosine MonoPhosphate Cyclique	KOR : récepteur κ-opioïde
APTS ou <i>p</i> -TsOH : acide <i>para</i> -toluènesulfonique	LDA : Lithium DiisopropylAmide
aq : aqueux	mL : millilitre
ar : aromatique	mmol : millimole
ATP : Adénosine TriPhosphate	Mp : melting point
Bn : benzyl	MOR : récepteur μ-opioïde
Boc : <i>tert</i> -butoxycarbonyl	Ms : Mésyl
Cbz ou Z : carbamate de benzyle	nM : nanomolaire
CAN : Nitrate de Cérium et d'Ammonium	nor-BNI : norbinaltorphimine
CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus induit par stimulations Nociceptives	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CCM : Chromatographie sur Couche Mince	NOE : effet nucléaire Overhauser
CDI : Carbonyl Di-Imidazole	P, P' : groupement protecteur
DBU : 1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène	PDC : Pyridinium DiChromate
DEAD : DiEthyl AzoCarboxylate	pht : phtalimide
Dibal-H : Hydrure de Diisobutylaluminium	ppm : Partie Par Millions
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine	Pv : Pivaloyl
DMF : diméthylformamide	rdt : rendement
DMP : N,N'-diméthyl-N,N'-propylène urée	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
DMSO : Diméthylsulfoxyde	RX : rayons X
DOR : récepteur δ-opioïde	TA : Température Ambiante
ed : Excès Diastéréoisomérique	<i>t</i> -Bu : <i>tert</i> -butyl
EDCI : 1-Ethyl-3-(3-Diméthylaminopropyl) CarbodIimide	TBAF : tétra fluorure de <i>n</i> -butylammonium
ee : Excès Enantiomérique	TBS : <i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
éq ou equiv : équivalent	TFA : Acide TrifluoroAcétique
FDA : Food and Drugs Administration	TLC : Thin layer chromatography
g : gramme	TMEDA : N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
Hz : Hertz	TMS : Triméthylsilyl
	THF : TétraHydroFurane
	Ts : Tosyl
	Δ : reflux

Sommaire

Sommaire	7
Chapitre 1 : Douleur et opioïdes	13
1 LA DOULEUR	15
1.1 Généralités	15
1.1.1 La transduction : de l'évènement déclencheur aux récepteurs	17
1.1.2 L'activation et la transmission de la nociception	17
1.1.3 Modulation.....	20
1.1.4 Perception	22
1.1.5 Bilan.....	23
1.2 Les types de douleur	23
1.3 Le traitement de la douleur	24
2 OPIOIDES ET RECEPTEURS OPIACES	27
2.1 Opiacés et opioïdes	27
2.2 Récepteurs opioïdes	28
2.3 Mécanismes d'action des neurones opioïdergiques	30
2.3.1 Action au niveau périphérique.....	30
2.3.2 Action au niveau spinal	31
2.3.3 Action supraspinale	33
2.4 Ligands opioïdes	34
2.4.1 La morphine.....	34
2.4.2 Les analogues de la morphine	35
2.4.3 Les opioïdes endogènes	37
2.5 Activation des récepteurs opioïdergiques par la morphine	39
2.6 Bilan.....	39
3 OBJECTIFS	40
Chapitre 2 : Bispidines Kappa-agonistes	43
1 LES RECEPTEURS K-OPIOIDES	45

1.1	Généralités	45
1.2	Les ligands	46
1.2.1	Ligands d'origine naturelle.....	46
1.2.2	Ligands synthétiques	47
1.2.3	Les diazabicyclanes ou bispidines.....	49
2	LA BISPIDINE HZ2	51
2.1	Synthèse et propriétés	51
2.2	Pharmacologie.....	52
2.3	Pharmacophore	52
2.4	Etudes de relation structure-activité.....	53
2.4.1	Variation des substituants en position 2 et 4	53
2.4.2	Substitution de l'atome d'azote en position 3	56
2.4.3	Substitution de l'azote en position 7.....	57
2.4.4	Etudes de sels.....	58
2.5	Mécanisme d'action du composé HZ2	60
3	SYNTHESES DE BISPIDINES POLYSUBSTITUEES	63
3.1	Synthèses de bispidines dont les atomes d'azote portent des substituants chiraux (type A)	64
3.1.1	Fixation de chaînes chirales via un hétéroatome	65
3.1.2	Introduction de chaînes alkyles β -hydroxylées	66
3.1.3	Introduction de chaînes alkyles α chirales.....	66
3.1.4	Bilan.....	68
3.2	Synthèse de bispidines chirales de type B	69
3.2.1	Méthode de Kozlowski	69
3.2.2	Méthode de Breuning	69
3.2.3	Méthode de Corey et Chau	71
3.2.4	Méthode de Lesma.....	72
3.2.5	Bilan.....	73
3.3	Synthèse de bispidines tricycliques type C	74
3.3.1	A partir du pool chiral	74
3.3.2	Par cristallisation fractionnée	75
3.3.3	Par hémi-synthèse.....	76
3.3.4	Synthèse de Lesma	77

3.3.5	Synthèse de O'Brien	78
3.3.6	Bilan.....	79
3.4	Synthèses de bispidines tétracycliques type D.....	80
3.4.1	Synthèses de la (+)-spartéine	80
3.4.2	Synthèse de la (-)-spartéine	82
3.4.3	Bilan.....	83
3.5	Bispidines et catalyse asymétrique	83
3.6	Conclusion	86
Chapitre 3	Résultats et discussions	87
1	STRATEGIE DE SYNTHÈSE.....	89
2	APPLICATION DU SCHEMA DE SYNTHÈSE RETENU	90
2.1	Préparation des β -amino esters	90
2.2	Synthèse des cétones α - β éthyléniques β' aminées.....	91
2.2.1	Utilisation de la réaction de Wittig-Horner-Emmons.....	92
2.2.2	Utilisation d'un amide de Weinreb.....	95
2.3	Synthèse des β,β' -diaminocétals.....	96
2.3.1	Premier test de cyclisation pour la formation du cycle pipéridinique	97
2.3.2	Remplacement du phthalimide par un carbamate d'éthyle	98
2.4	Formation du noyau pipéridinique.....	99
2.4.1	Cas des pipéridines 2,3,6-cis-disubstituées	99
2.4.2	Cas des pipéridines 2,3-disubstituées	101
2.5	Choix des groupements protecteurs des atomes d'azote.....	104
2.6	Synthèse des amines δ -protégées par un trifluoroacétamide	105
2.7	Cyclisation de Mannich	107
2.7.1	Série méthyle	107
2.7.2	Série phényle	108
3	VERS LA SYNTHÈSE DE BISPIDINES BICYCLIQUES DE TYPE B	111
3.1	Synthèse du précurseur céto-aminé	111
3.2	Synthèse du précurseur cétal-aminé.....	113
3.3	Formation du squelette bispidine	114
3.3.1	Au départ de pipéridines trisubstituées.....	114
3.3.2	Au départ de pipéridines disubstituées	115

4	SYNTHESE DE BISPIDINES TRICYCLIQUES DE TYPE C	119
4.1	Formation et réactivité des ions <i>N</i> -acyliminium vis-à-vis des éthers d'énol	119
4.1.1	Formation des ions <i>N</i> -acyliminium	120
4.1.1.1	<i>N</i> -acylation d'imines	120
4.1.1.2	<i>N</i> -protonation de <i>N</i> -acylimines	120
4.1.1.3	Hétérolyse d'amides α -oxygénés.....	121
4.1.2	Réactivité des ions <i>N</i> -acyliminium vis à vis des éthers d'énol	122
4.2	Retour sur la synthèse de la pipéridine cétal β' -aminée	123
4.3	Préparation de l'ion <i>N</i> -acyliminium par la synthèse d'hydroxy-lactames.....	124
4.3.1	Synthèse des imides cycliques.....	124
4.3.1.1	Rappels bibliographiques	124
4.3.1.2	Résultats.....	125
4.3.2	Réduction de l'imide en hydroxy-lactame.....	126
4.3.2.1	Rappels bibliographiques	126
4.3.2.2	Résultats.....	127
4.4	Formation de la bispidine.....	128
4.4.1	Cyclisation	128
4.4.2	Déprotection de l'atome d'azote.....	133
5	SYNTHESE DE BISPIDINES TETRACYCLIQUES DE TYPE D	136
5.1	Préparation de l'ion <i>N</i> -acyliminium par la synthèse d'hydroxy-phtalimide.....	136
5.1.1	Condensation de l'anhydride phtalique	136
5.1.2	Réduction de la fonction imide.....	136
5.2	Cyclisation	137
5.2.1	Cas de la bispidine acétal 62	138
5.2.2	Cas de la bispidine cétone 63	141
5.2.3	Cas de la bispidine cétone 64	144
5.2.4	Bilan.....	148
5.3	Déprotection de la fonction acétal	148
5.4	Déprotection de la fonction carbamate	149
5.4.1	Déprotection de la bispidine cétone 63	149
5.4.2	Cas de la bispidine cétone 64	152
5.4.3	Bilan.....	155

5.5	Rigidification des bispidines tétracycliques.....	156
5.5.1	Choix de l'introduction du cycle entre les positions 1 et 2	156
5.5.2	Formation de la bispidine rigidifiée.....	157
5.6	Bilan.....	159
6	EVALUATION DU POUVOIR ANTALGIQUE <i>IN VIVO</i>	159
	Conclusion et perspectives	163
	Experimental part	169
	Références bibliographiques	229

Chapitre 1 : Douleur et opioïdes

1 LA DOULEUR

1.1 Généralités

Selon l'IASP (International Association for the Study of Pain, 2003), la douleur peut se définir comme 'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion'.

Soumise à cette affection, la personne a une sensation extrêmement désagréable, voire insupportable, qui peut provoquer un mouvement réflexe de retrait (au niveau des membres et des extrémités) ou un changement de position du corps.

La douleur peut être provoquée par un traumatisme (brûlure, plaie, choc) ou une maladie, mais aussi par un dysfonctionnement du système nerveux responsable de sa transmission.

Pour de trop nombreuses personnes, la douleur produit des désagréments qui ruinent et dominant leur vie sociale. Alors qu'en clinique, la douleur a été longtemps négligée par les praticiens et par conséquent peu explorée, la lutte contre celle-ci est actuellement une priorité. En effet, en 2004, le rapport annexé au projet de loi relative à la santé publique inscrit la lutte contre la douleur parmi les cent objectifs de santé publique pour les cinq prochaines années. Afin d'améliorer la prise en compte et le soulagement de la douleur, le ministère de la santé a lancé en 2006 un vaste programme de lutte contre la douleur¹.

Malgré de nombreux efforts, la plupart des traitements actuels ont seulement des effets partiels ou induisent d'importants effets indésirables². Le besoin clinique est indéniable, la souffrance individuelle et le coût socio-économique de la douleur sont donc très importants.

La douleur, comme les autres sensations, est une modification de l'activité neuronale, qui est induite par une stimulation produite lors d'un évènement physique ou psychique. Nous ne considérerons pas ici les évènements psychiques. Les évènements physiques qui provoquent des sensations douloureuses se produisent généralement au niveau des surfaces épithéliales de l'organisme. C'est au niveau de ces espaces d'échange entre l'intérieur et l'extérieur de l'organisme que sont localisées les extrémités des organes sensoriels. La peau et les muqueuses péri-orificielles mais aussi le système musculaire, les méninges et les viscères sont pourvus de terminaisons nerveuses nociceptives. Les systèmes nocicepteurs permettent aux organismes pluricellulaires de percevoir des événements extérieurs, mécaniques ou thermiques susceptibles de les endommager.

La perception douloureuse, de par nature désagréable, a un rôle d'alarme. Cependant, la manière dont une sensation douloureuse est ressentie, en qualité et en intensité, demeure subjective. Ce paradoxe illustre le fait que la sensation de douleur liée à une situation pathologique implique de nombreux stimuli et que sa perception et son intégration sont complexes et segmentées entre de nombreux étages du système nerveux. Ainsi, en termes de

¹ <http://www.sante.gouv.fr/plans-de-lutte-contre-la-douleur.html>

² Snider W. D., McMahon S. B., *Neuron*, **1998**, 20, 629-632

douleur, chaque individu est susceptible de réagir différemment en fonction de sa propre histoire biologique notamment, en raison des expériences douloureuses déjà vécues.

Dans les paragraphes suivants, nous décrivons le trajet de l'information nociceptive de la périphérie aux centres nerveux supérieurs, afin d'illustrer les mécanismes physiologiques de la douleur.

Le terme 'nociception' découle des observations de Sherrington³ relatives aux stimulations susceptibles d'affecter l'intégrité de l'organisme. Il désigne l'information nerveuse potentiellement douloureuse avant son arrivée aux centres nerveux supérieurs. Le stimulus nociceptif initial ne constitue pas l'unique facteur contribuant à la douleur ressentie. Entre ces deux événements, se succèdent quatre étapes marquées par une série de réactions chimiques et électriques⁴ :

- la transduction
- la transmission
- la modulation
- la perception.

En premier lieu, la transduction sensorielle correspond à la transformation du stimulus mécanique, thermique ou chimique en énergie chimio-électrique dans les terminaisons nerveuses sensorielles spécialisées.

Ensuite, la transmission de l'influx nerveux s'accomplit en trois séquences : de la périphérie à la moelle épinière, de la moelle au tronc cérébral et au thalamus, enfin du thalamus au cortex.

La modulation, la troisième étape, fait référence au contrôle inhibiteur exercé sur les neurones responsables de la transmission de la périphérie vers le cortex.

L'étape finale, la perception de la douleur, constitue l'aboutissement d'un stimulus nociceptif parcourant l'ensemble du système nerveux. Pour l'interpréter, l'individu se réfère à sa situation émotionnelle et à ses expériences passées.

Il est à présent bien connu que, de la stimulation nociceptive jusqu'à la perception, toute une série de mécanismes endogènes influent sur notre expérience de la douleur. Ces mécanismes excitateurs et inhibiteurs augmentent ou réduisent le signal nociceptif, ce qui se traduit par une douleur plus ou moins intense. Par conséquent, une vision purement linéaire n'est pas suffisante pour comprendre la douleur, ni pour expliquer comment elle peut se déclencher ou même persister sans blessure apparente.

Il faut donc s'intéresser aux voies afférentes qui conduisent l'influx nociceptif de la périphérie vers les centres supérieurs, mais il faut également porter une attention particulière aux mécanismes endogènes de modulation qui agissent dans toutes les structures du système nerveux central.

³ Sherrington C.S., *The integrative action of the nervous system*, Ed Scribner's, **1906**

⁴ Fields H.L., *Pain*, Ed New York : McGraw-Hill Book Company, **1987**

Afin d'appréhender les mécanismes physiologiques de la douleur, chacune des quatre étapes sera examinée sommairement dans les paragraphes suivants.

1.1.1 La transduction : de l'évènement déclencheur aux récepteurs

Pour être qualifié de nociceptif, un récepteur doit posséder deux caractéristiques essentielles : une réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus et un seuil de réponse plus élevé que les simples thermo et mécanorécepteurs répondant à des stimuli légers⁵. Les récepteurs nociceptifs assurent à la fois les fonctions de transmission et de transduction. Pour être qualifiée de nociceptive, une fibre, quant à elle doit répondre de façon sélective à des stimulations intenses.

Trois classes de fibres cutanées affectent directement ou indirectement la perception de la douleur. Les fibres *A-alpha* ($A\alpha$), principalement responsables de la conduction des afférences non nociceptives, agissent sur la modulation de la douleur. Les fibres *A-delta* ($A\delta$), de petites fibres myélinisées, jouent un rôle important dans la localisation de la stimulation nociceptive. Enfin les fibres C, de petites fibres amyélinisées, sont aussi responsables des afférences nociceptives. Il existe donc une étroite corrélation entre la décharge des fibres nociceptives périphériques et l'évaluation subjective de la douleur^{6,7}.

L'application d'un stimulus capable de nuire à l'intégrité de l'organisme est à l'origine de la nociception. Suivant sa nature, ce stimulus est ignoré par certains récepteurs mais perçus par d'autres. Les récepteurs nociceptifs sensibles au stimulus le transforment, par transduction en influx nerveux. La fréquence des impulsions électriques encode des informations au sujet du stimulus déclencheur. Le stimulus exciterait alors le nocicepteur directement ou indirectement par l'intermédiaire des cellules réceptrices⁴.

1.1.2 L'activation et la transmission de la nociception

Le degré d'activation du nocicepteur est influencé par les nombreuses substances chimiques présentes dans l'espace extracellulaire à la suite d'un dommage tissulaire. Les substances chimiques proviennent de trois sources :

- elles s'écoulent des cellules endommagées par le stimulus. On peut par exemple mentionner la présence d'ions potassiques, d'histamine, de sérotonine...
- elles sont synthétisées *in situ* par des enzymes provenant des substrats dus aux dommages, ou encore, arrivent dans cette zone à la suite de l'épanchement de plasma ou de migration de lymphocytes. C'est notamment le cas des prostaglandines.

⁵ Besson J. M., Guilbaud G., Abdelmoume M., Chaouch A., *J. Physiol.*, **1982**, 78, 7-107

⁶ Lamotte R. H., Campbell J. N., *J. NeuroPhysiol.*, **1978**, 41, 509-528

⁷ Lamotte R. H., Thalhammer J. G., Robinson, C. *J. NeuroPhysiol.*, **1983**, 41, 509-528

- elles sont sécrétées par l'activité du récepteur lui-même ; certaines substances chimiques activent les nocicepteurs, d'autres les sensibilisent. En effet, sous l'effet de l'activation des fibres C, le nocicepteur lui-même libère des neuromédiateurs tels que la substance P, un polypeptide formé de onze acides aminés. Cette substance présente un intérêt particulier. Elle se retrouve dans les fibres nerveuses d'une multitude de tissus sensibles à la douleur et provoque la libération d'histamine. Celle-ci, en activant les nocicepteurs déclenche, en retour, vasodilatation et œdème⁴. Ces interrelations soulignent le lien étroit entre douleur et inflammation, démontrant la participation active du nocicepteur à la première ligne de défense de l'organisme.

Le récepteur non seulement participe à la défense de l'organisme, mais il transmet également le message.

Tout d'abord, intéressons nous brièvement au trajet général de l'influx nerveux dans l'organisme depuis son application jusqu'à la réponse motrice appropriée (**figure 1**)⁸. Le stimulus agit sur les récepteurs où il est transformé en influx (**a**). Cet influx est ensuite transmis le long des voies afférentes et prend la direction du système nerveux central, qu'il pénètre à la racine postérieure de la moelle épinière, par les nerfs rachidiens ou crâniens (**b**). Il se dirige alors vers les faisceaux ascendants, grâce auxquels il atteint le thalamus (**c**). Du thalamus, il rejoint le cortex somatosensoriel (**d**), qui assure la perception, et est transmis vers le cortex préfrontal (**e**) chargé de préparer les réponses motrices. Celles-ci gagnent les faisceaux spinaux descendants (**f**) et rejoignent par la suite le système nerveux périphérique en passant par la racine antérieure de la moelle, vers les nerfs rachidiens (ou crâniens), pour emprunter les voies efférentes (**g**) et finalement atteindre leur destination finale : l'emplacement où la réponse motrice est attendue (très souvent le muscle).

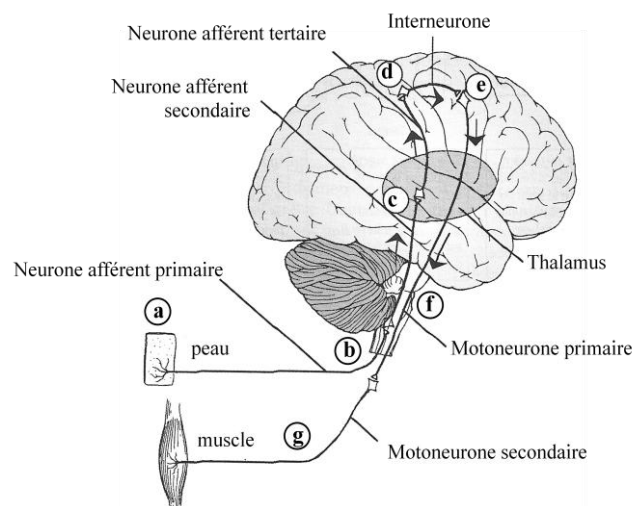


Figure 1 : le cheminement de l'influx nerveux⁸

Comme nous venons de le voir, le trajet de l'influx nerveux vers le système nerveux central est relativement simple. Activé par le stimulus et par la séquence ultérieure d'évènements, le nocicepteur transmet le message douloureux à la fibre nerveuse. Il pénètre

⁸ Marchand S., *Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner*, Ed Masson, 2009, 42

alors le système nerveux central par la racine postérieure, rachidienne ou crânienne du nerf auquel il appartient. Cependant, la transmission du message nociceptif s'avère beaucoup plus complexe. En effet, les différents récepteurs, nociceptifs ou autres, sont très nombreux et leurs champs d'action respectifs se chevauchent. Un stimulus active donc toujours à des degrés divers plus d'un récepteur. En parvenant à la moelle épinière, le message se présente donc sous la forme d'un faisceau d'informations excitatrices et inhibitrices, issues de fibres à vitesses variables émettant à des fréquences différentes⁹.

Indissociées à leur arrivée au niveau de la moelle épinière, les fibres se séparent alors en deux groupes à l'approche de la moelle épinière. Les grosses fibres A α non nociceptives pénètrent en surface la corne dorsale tandis que les fibres nociceptives A δ et C entrent en profondeur dans la corne dorsale (**figure 2**)⁴.

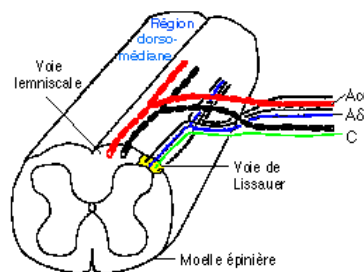


Figure 2 : Entrée dans le système nerveux central⁴

Par conséquent et afin de mieux comprendre l'organisation hiérarchique des voies de la douleur, nous pouvons les subdiviser en deux voies.

La voie spinothalamique latérale est, comme son nom l'indique, en position latérale. Contenant les fibres A δ , elle est responsable de la douleur rapide et localisée^{10,11}. Elle se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux qui relaient ensuite l'information vers le cortex sensoriel.

La rapidité de conduction des fibres A δ ainsi que les champs récepteurs précis de la voie spinothalamique latérale sont responsables de la localisation et de la perception des qualités physiques de la douleur c'est-à-dire l'intensité de la douleur.

Pour sa part, **la voie spinoréticulaire** se trouve en position médiane et provient surtout des fibres C qui transmettent une douleur lente et diffuse. Ses synapses s'articulent principalement avec les noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral et les noyaux thalamiques médians. Les afférences sont ensuite transmises vers le cortex frontal et le système limbique, deux régions responsables des émotions et de la mémoire^{9,10}.

La faible vitesse de conduction des fibres C, le caractère diffus des grands champs récepteurs ainsi que les structures supérieures impliquées dans la voie spinoréticulaire font de la voie

⁹ Melzack R., Wall P., *Le défi de la douleur*, Ed Montmagny Edisem, 1989

¹⁰ Kandel E. R., Schwartz, J., H., *Principles of neural science*, Ed. New York Elsevier, 1985, 331-343

¹¹ Melzack R., *Sci. Am.*, 1990, 27-33

spinoréticulaire une candidate type pour supporter la perception de l'aspect désagréable de la douleur.

D'un point de vue purement neuronal, on peut simplifier le trajet de la douleur comme suit (**figure 3**) : une stimulation nociceptive active différents récepteurs qui conduisent l'information par le premier neurone ou protoneurone¹² jusqu'aux cornes postérieures de la moelle. Une fois l'information arrivée, il y a un premier contact synaptique avec le neurone secondaire ou deutoneurone. Celui-ci traverse immédiatement la moelle pour former la voie spinothalamique, et conduit ensuite l'information jusqu'aux différentes régions du thalamus somatosensoriel où un deuxième contact synaptique s'établira avec le neurone tertiaire.

Il est important de retenir que le neurone secondaire établit également des contacts en passant dans différentes régions cérébrales (telles que la substance grise périaqueducale et les noyaux du raphé). Ceci correspond à la voie spinoréticulaire.

Le neurone tertiaire conduit enfin l'information nociceptive vers les différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques.

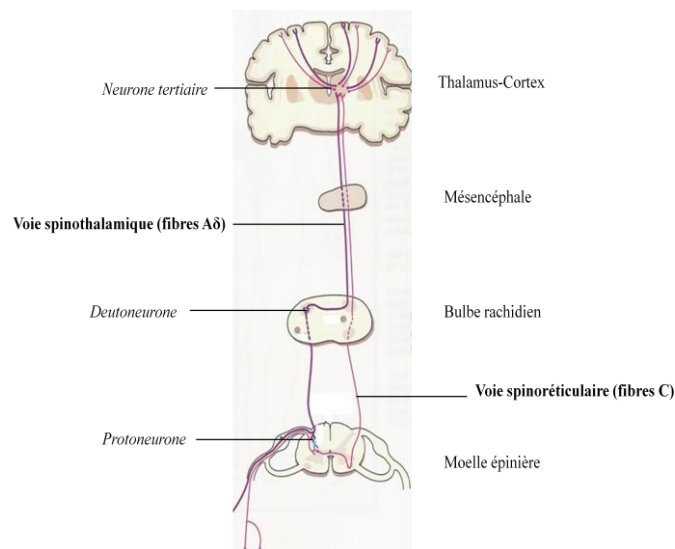


Figure 3 : Les voies de la douleur¹³

1.1.3 Modulation

Tout au long de son trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulations, soit facilitatrices, soit inhibitrices¹⁴. Le contrôle inhibiteur s'effectue plus spécifiquement sur les neurones à chaque moment de la transmission de l'influx nerveux, c'est-à-dire à chaque contact synaptique.

Assurant le contrôle du message nociceptif, trois mécanismes regroupent ces systèmes inhibiteurs de modulation. Il s'agit :

- du contrôle médullaire (ou théorie du 'gate control')

¹² http://jean-francois.riou.free.fr/Site_fichiers/Physiologie%20de%20la%20Douleur.pdf

¹³ www.sfls.aei.fr/formations/pdf/2007/neuro-psy_nov2007/bernard.ppt

¹⁴ Millan M. J., *Prog. Neurobiol.*, **2002**, 66, 355-474

- du Contrôle Inhibiteur Diffus induit par stimulations Nociceptives (CIDN)
- du contrôle exercé par les centres supérieurs du système nerveux central.

Au cours des années soixante, Melzack et Wall proposent la théorie du portillon ou ‘gate control’¹⁵ (**figure 4**). L’activation des fibres de gros diamètre A α met en jeu des inter-neurones situés dans la substance gélatineuse qui vont inhiber la transmission des influx nociceptifs vers les neurones situés dans les couches profondes de la corne dorsale. L’activité de ces grosses fibres afférentes augmentent l’activité des inter-neurones et ‘ferme la porte’ de la douleur, tandis que l’activité des fibres C et A δ réduit ce tonus inhibiteur et ‘ouvre la porte’ facilitant ainsi la transmission vers les neurones convergents. Ces contrôles s’exercent par l’intermédiaire d’acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou l’acide gamma aminobutyrique (GABA). L’intégration médullaire des messages excitateurs et inhibiteurs s’achemine ensuite vers les cellules concernées.

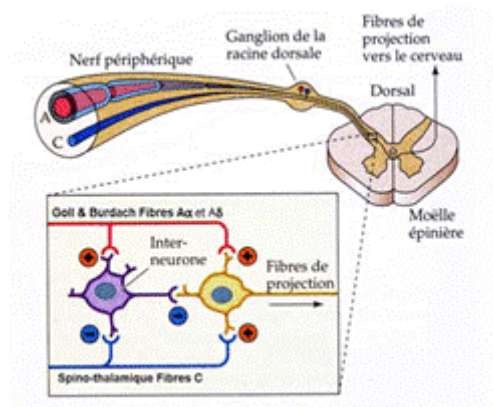


Figure 4 : Théorie du gate control¹⁵

En clair, si l’on se cogne le bras, le fait de stimuler l’endroit où l’on a le reçu le coup (en le frottant par exemple) peut soulager la douleur. Comme les fibres sensorielles sont plus rapides que les fibres nociceptives (car elles sont plus myélinisées), elles transmettent leur message plus vite à la moelle épinière et en quelque sorte, et ‘ferment la porte au nez’ aux informations nociceptives qui arrivent après.

Ceci montre bien que la douleur résulte donc de l’activité simultanée des fibres sensorielles et nociceptives.

Au niveau du tronc cérébral, on trouve un autre système inhibiteur de la douleur, le CIDN (ou Contrôle Inhibiteur Diffus des informations Nociceptives). Les CIDN pourraient jouer le rôle d’un filtre facilitant la détection des messages nociceptifs. Une stimulation des fibres nociceptives A δ et C déclenche un système d’inhibition descendant issu de la substance grise périaquédurale du mésencéphale et du noyau raphé magnus¹⁶ (bulbe rachidien). Le CIDN produit donc une inhibition descendante qui ne se limite pas à la région stimulée¹⁷. Il

¹⁵ Melzack R., Wall, P. D., *Science*, **1965**, 150, 971-979

¹⁶ Basbaum A.I., Fields H.L., *Anna. Neurol.*, **1978**, 4, 451-462

¹⁷ <http://www.inrp.fr/Access/biotic/neuro/douleur/html/ctrldesc.htm>

est à l'origine du phénomène permettant de masquer une douleur par une autre douleur. Autrement dit, **lorsque deux stimulations nociceptives sont appliquées sur deux régions distinctes et distantes du corps, le stimulus le plus faible est inhibé**. Par analogie, un chant au milieu du brouhaha d'une foule a peu de chance d'être entendu ; par contre la foule réduite au silence va permettre d'extraire le son d'une meilleure façon. Le rôle des CIDN est donc de contrôler le passage des messages, de repérer ceux à caractère nociceptifs et de leur attribuer un caractère prioritaire sur tous les autres messages allant au cerveau.

Il est également important de souligner que des neurotransmetteurs participent à ce contrôle. Plusieurs d'entre eux ont été identifiés au niveau de la corne dorsale et jouent probablement un rôle inhibiteur. On peut par exemple citer les opiacés. Ils sont connus pour être des analgésiques puissants. Leur efficacité s'explique en grande partie par les récepteurs opiacés spécifiques contenus dans certaines synapses de la corne dorsale, de la substance grise périaquéducale. Par ailleurs, certains neurones renferment des dérivés d'opiacés libérables lorsque la situation le requiert.

Enfin, les centres supérieurs du système nerveux central jouent un rôle prédominant dans la modulation de la douleur. À partir du tronc cérébral et du thalamus, les afférences nociceptives établissent des liens, directs et indirects, vers des régions cérébrales comme le système limbique et le cortex frontal. Ces régions sont étroitement associées à la mémoire et aux émotions. Avec plusieurs autres structures cérébrales, elles affectent la perception de la douleur. Les trois types de contrôle sont illustrés ci-dessous (**Figure 5**)¹⁸.

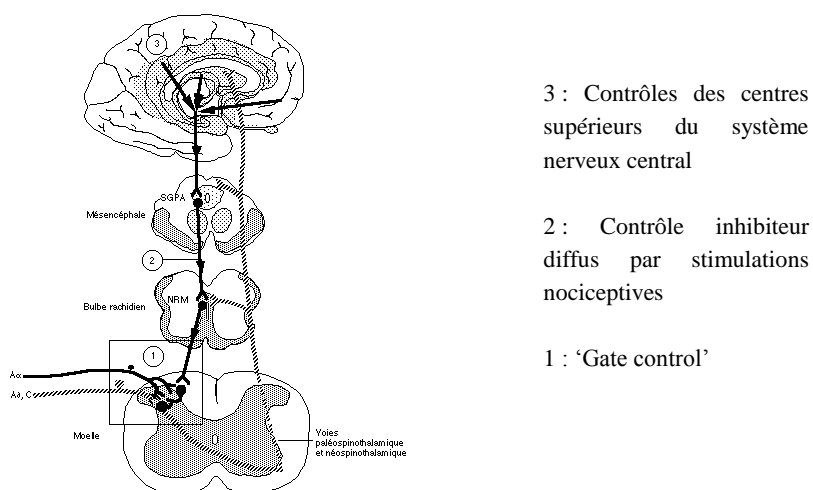


Figure 5 : Mécanismes de modulation de la douleur¹⁸

1.1.4 Perception

L'interprétation personnelle du stimulus nociceptif à partir d'une situation émotionnelle et des expériences passées relève de la perception. Le même stimulus provoque, d'un individu à l'autre, des douleurs très différentes. En raison de la complexité des mécanismes supra

¹⁸ <http://uriic.uqat.ca/cours/Module2/1.1.7.html>

spinaux mis en jeu, les connaissances actuelles n'offrent qu'une explication partielle du phénomène de la douleur. Il est cependant reconnu que des facteurs d'ordre psychologique comme la culture, la connaissance des conséquences de la blessure ou de la maladie, les émotions et la mémoire modulent la nociception¹⁹. Elle varie également en fonction de l'éducation, du sexe, de l'âge...

Comme la douleur est une perception plutôt qu'une sensation, mesurer la douleur exige de tenir compte de tous les aspects qu'une perception peut provoquer. En conséquence, l'évaluation de la douleur devient subjective et engendre une importante variabilité individuelle. Elle doit se faire en étroite complicité avec l'individu qui est le seul à connaître les véritables caractéristiques. Cette complicité permettra de mieux tenir compte des différences individuelles dans la perception et dans la façon d'exprimer la douleur. Que ces différences soient associées aux différences culturelles ou à l'âge de l'individu, elles font partie intégrantes de l'expérience douloureuse.

1.1.5 Bilan

Comme nous venons de l'évoquer dans les paragraphes précédents, le phénomène de la douleur juxtapose plusieurs paramètres différents. De la périphérie aux centres nerveux supérieurs, l'information nociceptive chemine par quatre étapes principales : la transduction sensorielle, la transmission, la modulation et la perception.

Elle est ensuite traduite en comportements de douleur qui exprimeront la souffrance et viendront en réclamer le traitement. Pour expliquer le cheminement de l'influx nerveux, on utilise souvent des simplifications qui présentent un trajet linéaire. Il ne faut toutefois pas perdre de vue la complexité du phénomène. L'action des systèmes de modulation à tous les niveaux du système nerveux empêche d'établir un lien direct entre l'activation d'un nocicepteur et la douleur ressentie.

1.2 Les types de douleur

Les différents types de douleur peuvent se diviser en trois grandes catégories fonctionnelles : douleurs nociceptives, douleurs neurogènes ou neuropathiques et douleurs psychogènes²⁰.

La douleur nociceptive ou douleur par excès de nociception est généralement transitoire et fait suite à une stimulation mécanique, thermique ou chimique. Elle joue un rôle important dans les réflexes de retrait, elle est donc nécessaire à la survie. Elle est provoquée par la mise en jeu normale des voies neuropsychologiques de la douleur, puis transmise par le système nerveux intact. Ce type de douleur est le plus répandu.

¹⁹ Greenwald H.P., *Pain*, 1991, 44, 157-163

²⁰ http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-204/Les_differeents_types_de_douleurs.igwsc

La douleur neuropathique provient directement d'une affection du système nerveux. Elle est liée à un défaut majeur de la transmission douloureuse avec genèse d'influx douloureux au sein des voies de la douleur alors qu'aucune lésion apparente n'existe. Elle est causée par une destruction ou une lésion d'une structure du système nerveux. C'est le type de douleur caractéristique d'un zona, d'une amputation, d'un traumatisme...

La douleur psychogène existe en l'absence de lésion. Elle est dépendante du psychisme et par conséquent des processus relevant de l'esprit, de l'affectivité... Elle est liée à la somatisation des problèmes psychologiques, psychiques ou sociaux de l'individu et c'est en traitant ces difficultés que l'on traite ces douleurs. Elle est réellement ressentie par l'individu. Les mécanismes physiologiques de ces douleurs ne sont pas clairement définis mais l'utilisation d'antalgiques est apparue inefficace.

Enfin, lorsque l'on parle de douleur, il faut également établir une distinction entre douleur aiguë et douleur chronique²¹. La douleur aiguë est une douleur vive, immédiate et généralement brève. Elle est causée par une stimulation nociceptive de l'organisme. La douleur chronique est, quant à elle, prolongée dans le temps. En évolution sur une durée supérieure à six mois, elle devient insupportable tant par sa chronicité que par son intensité.

Ainsi, comme nous avons pu le constater la douleur induit des troubles majeurs. C'est pourquoi, il est important de la prendre en charge pour assurer l'intégrité de la personne.

1.3 Le traitement de la douleur

Depuis quelques années, les médecins et les autorités ont pris conscience que le traitement de la douleur était essentielle pour améliorer le 'confort' du malade, ce qui a un impact direct, pour l'accélération de la guérison. L'éventail des médicaments disponibles pour soulager la douleur est imposant et complexe.

L'utilisation de la pharmacologie pour le soulagement de la douleur repose d'une part sur une bonne connaissance des causes de la douleur et des caractéristiques propres à la personne, et d'autre part, sur une connaissance appropriée des mécanismes des médicaments qui pourraient être efficaces pour soulager la douleur. Nous pouvons résumer en quatre points les facteurs déterminants d'une bonne approche pharmacologique²² :

- l'histoire de la douleur : sa cause, son intensité et son évolution
- le type de douleur : opposant douleurs nociceptives et douleurs neurogènes
- l'histoire de la pharmacologie de l'individu : ces informations servent à la fois à connaître ce qui a été et n'a pas été efficace, mais aussi à éviter les agencements nuisibles de médicaments
- l'existence de contre-indications liées à la pathologie de la personne.

²¹ http://www.igr.fr/fr/page/douleur-aigue-et-douleur-chronique_298

²² Lazorthes Y., *Les douleurs rebelles : évaluation et stratégie thérapeutique*, Ed Maloine, 1993, 71-98

Il convient dans un premier temps de définir antalgie et analgésie. Les antalgiques sont des médicaments conçus pour diminuer la douleur²³. L'analgésie quant à elle est l'interruption de la transmission du signal neuronal de douleur depuis la zone lésée, en souffrance, vers le cerveau. **Par conséquent, les analgésiques sont des médicaments utilisés pour éliminer la douleur d'un patient, les antalgiques ne faisant que l'atténuer.**

Un médicament sera qualifié d'analgésique s'il agit par l'un des trois mécanismes suivants⁴ :

- par interférence de la transduction nociceptive dans les tissus périphériques
- par inhibition de la transmission du message nociceptif dans le système nerveux central
- par activation des systèmes de modulation de la douleur.

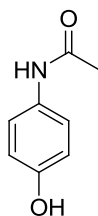
L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une échelle hiérarchique d'utilisation des médicaments en trois paliers successifs : le **niveau I** pour les **antalgiques périphériques**, le **niveau II** pour les **antalgiques centraux** de faible puissance et le **niveau III** pour les **analgésiques** centraux de forte puissance.

Même si cette échelle a été élaborée dans le cadre de la prise en charge de douleurs d'origine cancéreuse, elle permet à tout praticien de se référer à une classification opérationnelle dès lors qu'il doit traiter une douleur sur le plan symptomatique.

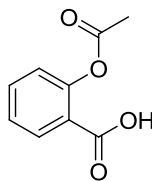
En termes de stratégie thérapeutique, la potentialité de chacun de ces paliers de puissance sera exploitée au maximum et le passage d'un palier à l'autre se fera en fonction de l'évolution de la douleur et du degré de soulagement du malade.

Le niveau I concerne :

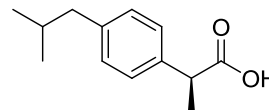
- le paracétamol, qui est un antalgique central, principe actif du **Doliprane**[®] et ses dérivés (Efferalgan[®] ...).
- l'acide acétylsalicylique, principe actif de **l'Aspirine**[®] et ses dérivés (Aspégic[®])
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène, qui est un analgésique, principe actif du **Nurofen**[®], et ses dérivés (Ketoprofène[®], Profenid[®] ...)



paracétamol



acide acétylsalicylique



ibuprofène

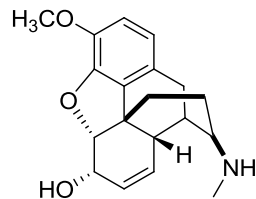
En cas de douleur jugée faible ou modérée par un médecin, ces médicaments doivent être prescrits en premier. Leur action se fait principalement au niveau des nocicepteurs

²³ Dictionnaire Larousse, 2010, Ed. Larousse

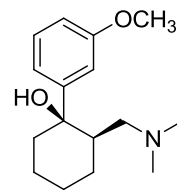
périphériques. Elle est liée à une diminution de la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases²⁴, une enzyme responsable d'une cascade de réactions à l'origine, entre autres, de la douleur. Cette inhibition serait à la fois centrale et périphérique.

Le niveau II concerne les antalgiques opiacés faibles (dérivés 'allégés' de l'opium) :

- la codéine (**Effergan Codéiné[®]**),
- le tramadol (**Topalgic[®]**)



codéine



tramadol

Le passage à ce niveau est légitimé en cas de douleurs modérées à intenses ou dès lors que les douleurs résistent à deux ou trois grammes de paracétamol ou d'aspirine. Les antalgiques de niveau II sont essentiellement représentés par des associations d'antalgiques de niveau I avec des dérivés opioïdes mineurs comme la codéine et le dextropropoxyphène²⁵. L'association permet ainsi de potentialiser l'effet antalgique de chacun des constituants.

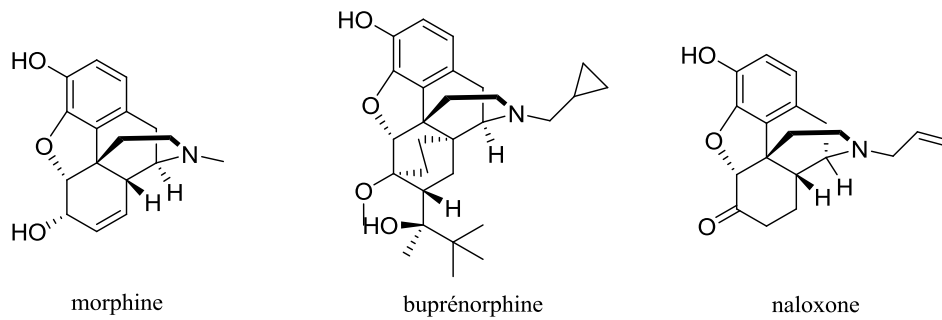
Le paracétamol est l'antalgique périphérique de choix pour ces associations. Ces dérivés opioïdes sont qualifiés de mineurs en raison d'une faible affinité pour les récepteurs morphiniques. L'effet antalgique est donc moindre que celui de la morphine et les effets indésirables sont moins importants. Les interactions ligands-récepteurs, que ce soit pour les opioïdes mineurs ou majeurs, aboutissent à une inhibition de la libération de la substance P et donc de la transmission de l'influx nociceptif.

Le niveau III concerne les analgésiques opiacés forts. On peut citer :

- la morphine, analgésique principe actif de **Actiskenan[®]** qui est un agoniste pur des récepteurs aux opiacés et ses dérivés (fentanyl...)
- la buprénorphine (**Temgesic[®]**), qui est un agoniste partiel des récepteurs aux opiacés
- la naloxone (**Narcan[®]**), antagoniste pur des récepteurs aux opiacés.

²⁴http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap21-c_antalgiques_non_op.pdf

²⁵ www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/medicaments_de_la_douleur.html



Ces médicaments ont les mêmes caractéristiques et le même mode d'action que les précédents, mais sont plus puissants. Ils sont utilisés en cas de douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau II. Ils ont les mêmes effets secondaires que les antalgiques opiacés faibles.

Dans cette première partie, nous avons présenté les différents aspects de la douleur de sa formation à sa perception. Nous avons pu voir à quel point ce phénomène est complexe et implique un grand nombre de mécanismes physiologiques. Il faut noter qu'il existe différents types de douleur. Cependant, il est important de souligner que la douleur et sa perception restent propres à l'individu. Aujourd'hui, il existe plusieurs traitements pour lutter contre les différents types de douleur. Dans le cas de la douleur par excès de nociception, il existe trois grandes classes d'antalgiques, qui sont prescrits en fonction de l'évolution des différents symptômes. Nous allons maintenant plus particulièrement nous intéresser aux analgésiques opiacés que sont la morphine et ses dérivés qui appartiennent au niveau III.

2 OPIOIDES ET RECEPTEURS OPIACES

Les analgésiques opiacés de niveau III, plus communément appelés opioïdes, et la morphine, sont à l'heure actuelle, les médicaments les plus efficaces que l'on puisse utiliser pour soulager aussi bien les douleurs modérées que les douleurs les plus sévères²⁶. Ils se sont révélés idéaux pour traiter les douleurs intenses et chroniques, car ces substances agissent au niveau du système nerveux central.

Cependant, l'utilisation de ces drogues n'est pas anodine compte tenu de leurs nombreux effets secondaires qui sont pour la plupart associés à leur action analgésique.

Il convient dans un premier temps de définir les mots opioïdes et opiacés. Ensuite, nous nous intéresserons aux récepteurs spécifiques des opioïdes, à leurs ligands puis nous examinerons l'action des opioïdes sur la douleur.

2.1 Opiacés et opioïdes

De manière générale, on peut définir les *opiacés* comme des substances dérivées de l'opium (fleur du pavot *Papaver somniferum*). Ces produits sont donc d'origine naturelle et le terme *opioïde* est utilisé pour définir une substance qui se lie à un récepteur des opiacés. Un

²⁶ Laval G., Sang B., Mallaret M., Villard, M. L. *La revue de médecine interne*, 2002, 23, 55-70

opioïde pourra donc être un agoniste entier ou partiel ou un antagoniste des récepteurs des opiacés, d'origine naturelle ou synthétique.

L'opium est un mélange assez complexe qui contient près de 25 alcaloïdes différents²⁷. Ses effets sont connus depuis plus de 7000 ans. L'alcaloïde principal de ce mélange, celui qui d'ailleurs est responsable de l'activité analgésique, est la morphine, ainsi dénommée par référence au dieu des Songes, Morphée. La structure de la morphine fut déterminée en 1926 par Sir Robert Robinson. Une synthèse totale de cet alcaloïde fut réussie en 1952 et la structure proposée par Robinson fut finalement corroborée par des études de diffraction de rayons X réalisées en 1968, soit 162 ans après que Sertürner soit parvenu à isoler cette substance.

Les opioïdes peuvent être classés en fonction de leur structure chimique (composés synthétiques, semi-synthétiques ou endogènes). Cependant, la classification la plus répandue résulte, comme nous avons pu le voir précédemment, de leur action pharmacologique sur les différents récepteurs. Ils sont répartis en trois catégories :

- les agonistes purs (exemple : la morphine)
- les agonistes mixtes ou agonistes-antagonistes (exemple : la buprénorphine)
- les antagonistes purs (exemple : la naloxone).

Cette classification est donc due à la pluralité fonctionnelles des récepteurs aux opiacés et à la disparité des interactions ligands-récepteurs.

2.2 Récepteurs opioïdes

La mise en évidence de l'action des opioïdes sur des récepteurs spécifiques a été possible grâce à des études de liaisons²⁸ entre les récepteurs et les ligands, entre les années 1971 et 1973. Compte tenu de l'éventail important des effets des opiacés (analgésie, sédation, myosis...), l'existence de plusieurs sous types de récepteurs était attendue. Finalement, trois sous types de récepteurs opioïdes ont été mis en évidence par clonage entre 1992 et 1994. Les premiers furent les récepteurs delta δ (DOR)²⁹, puis ce fut le tour des récepteurs kappa κ (KOR)³⁰ et enfin des récepteurs mu μ (MOR)³¹.

Ces récepteurs, couplés aux protéines G partagent une même structure générale : une région extracellulaire possédant une extrémité N-terminale, sept domaines transmembranaires et une région intracellulaire possédant une extrémité C-terminale (**figure 6**). Les récepteurs MOR, DOR, KOR ont une homologie de séquence d'environ 60 %. Cette homologie est

²⁷ Patrick L. G., *Chimie pharmaceutique*, Ed. De Boeck, **2002**, 511

²⁸ Snyder S. H., Pasternak G. W., Pert, C., *Handbook of pharmacology*, **1973**, 5, 329-360

²⁹ Evans C. J., Keith D. E., Morrison H., Magendzo K., Edwards R. H., *Science*, **1992**, 258, 1952-1955

³⁰ Chen J. C., Smith E. R., Cahill M., Cohen R., Fishman J. B., *Life Science*, **1993**, 52, 389-396

³¹ Yasuda K., Raynor K., Kong H., Breder C. D., Takeda J., Reisine T., Bell G. I., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 6736-6740

encore plus importante au niveau des séquences transmembranaires (75 %) et des boucles intracellulaires (86 à 100 %). Les différences les plus marquées se situent au niveau des boucles extracellulaires et dans les extrémités *N*- et *C*-terminales, qui sont probablement la cause des variations de propriétés de liaisons et d'effets des ligands entre les récepteurs³².

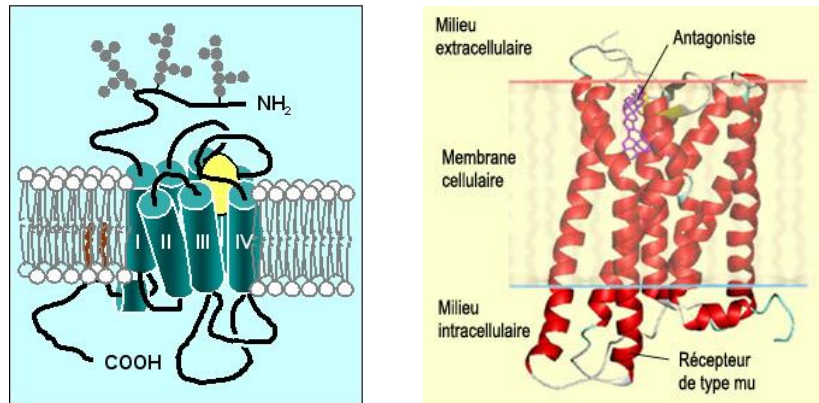


Figure 6: schémas d'un récepteur opioïde

L'activation d'un récepteur couplé aux protéines-G par son ligand (**figure 7**) - soit ici par un opiacé - entraîne un remaniement structural du récepteur qui devient alors capable d'activer des protéines-G intracellulaires. Ces protéines-G activent à leur tour toute une série d'effecteurs intracellulaires (enzymes, canaux ioniques, transporteurs...). Ces effecteurs permettent, la plupart du temps, la modulation de la concentration intracellulaire de messagers secondaires tels les ions calcium ou potassium, par exemple. Nous verrons ultérieurement comment le flux d'ions permet de transmettre et de moduler le message nerveux.³³

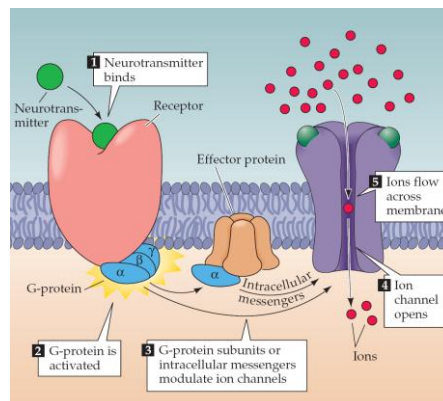


Figure 7 : activation des récepteurs opioïdes³³

Les récepteurs opioïdiques responsables de l'effet antalgique sont localisés dans diverses zones du système nerveux central. Ils sont situés :

- au niveau des terminaisons axoniques des fibres C (MOR, KOR, DOR)

³² Waldhoer M., Bartlett S. E., Whistler J. L., *Annu. Rev. Biochem.*, 2004, 73, 953-990

³³ <http://rcpg.chez.com/partie4.html>

<http://taste.versailles.inra.fr/inapg/cours/M1/UVNeurosciExpt/ATT00013.pdf>

- sur les corps cellulaires des neurones ascendants, au niveau des couches superficielles de la moelle épinière (MOR, KOR)
- dans la substance grise périaqueducule (MOR, KOR)
- mais également dans le système limbique (MOR, KOR, DOR).

Les différents récepteurs sont également impliqués dans de nombreuses autres fonctions physiologiques telles que la respiration (μ , δ), la myosis ou rétrécissement pupillaire (μ , κ), les fonctions cardio-vasculaire (μ , κ), les fonctions cognitives (δ), la motilité intestinale (μ , δ)... A la vue de ces exemples, il est aisé de comprendre pourquoi tant d'effets secondaires sont observés lors de la prise d'analgésiques de niveau III.

Nous allons à présent étudier l'implication des récepteurs opioïdiques dans la transmission et la modulation du message nerveux.

2.3 Mécanismes d'action des neurones opioïdiques

Les récepteurs opioïdiques sont localisés à des endroits stratégiques pour effectuer un contrôle central et périphérique des voies nociceptives. C'est pourquoi les opioïdes peuvent produire une analgésie par action à trois niveaux différents : en périphérie, au niveau de la moelle épinière et au niveau central.

Nous détaillerons ces mécanismes ci-après. Rappelons ici que le message douloureux est un influx nerveux, qui remonte de la périphérie vers le cerveau en passant par la moelle épinière, grâce aux neurones, qui communiquent entre eux par l'intermédiaire de synapses.

2.3.1 Action au niveau périphérique

L'existence de récepteurs opiacés sur les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires a été prouvée³⁴. Ces récepteurs sont présents sur les terminaisons des fibres C et leur occupation par des agonistes peut bloquer la libération de la substance P. Les effets analgésiques périphériques ont surtout été observés dans le cas d'une inflammation. Ainsi, l'action de la morphine réduit l'intensité du message nerveux afférent.

Par ailleurs, les ligands opioïdes endogènes sont présents au niveau des cellules immunitaires dans le foyer inflammatoire. Lors d'un dommage tissulaire, ils peuvent être libérés localement et induire une analgésie.

Enfin, beaucoup de neurones nociceptifs contiennent des enképhalines³⁵. Il n'est donc pas surprenant que les stimulations nociceptives aiguës provoquent une libération de peptides opioïdes dans la moelle épinière, et que les neurones opioïdiques spinaux soient profondément modifiés. Toutefois, leur rôle est complexe et imparfaitement connu, mais il semblerait qu'ils soient à l'origine de projections ascendantes, qui permettraient une diminution du message douloureux.

³⁴ Kayser V., Lee S., Guilbaud G., *Neurosciences*, **1995**, 64, 537-545

³⁵ Fletcher D., *Anesthésie-réanimation*, **2011**, 36-371-A-10, 1-22

2.3.2 Action au niveau spinal

Il s'agit de l'action des opioïdes au niveau de la moelle épinière.

Il convient en premier lieu d'étudier les différentes étapes de la transmission synaptique (**figure 8**). Tout d'abord, les neurotransmetteurs sont synthétisés et stockés dans les vésicules synaptiques. Un stimulus douloureux conduit à la formation d'un potentiel d'action qui monte de la périphérie à la moelle par le réseau neuronal. Ainsi, lorsque le message nerveux arrive au niveau de la fente synaptique, il y a une dépolarisation du neurone pré-synaptique, qui conduit à l'ouverture des canaux calciques. Les ions calcium Ca^{2+} pénètrent à l'intérieur du bouton synaptique permettant la libération des neurotransmetteurs (substance P par exemple) par un phénomène d'exocytose, à l'intérieur de la fente synaptique. Ensuite, ces derniers se lient aux récepteurs post-synaptiques qui lui sont spécifiques. Cette fixation entraîne l'ouverture de canaux ioniques permettant ainsi l'entrée des ions contenus dans la fente synaptique dans le neurone post-synaptique, provoquant alors une dépolarisation par la génération d'un potentiel post-synaptique excitateur ou inhibiteur³⁶.

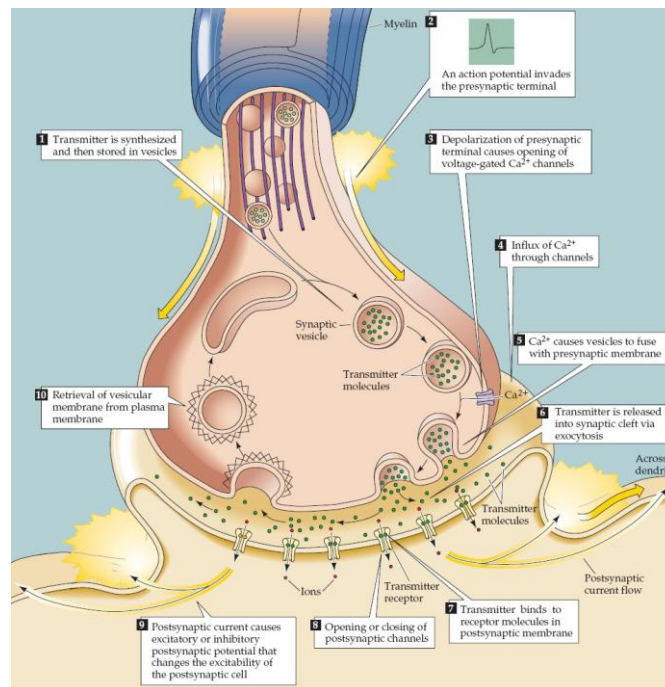


Figure 8 : Les étapes de la transmission synaptique³⁷

Rappelons que les récepteurs opioïdiques appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Lorsqu'ils sont activés, ils activent les protéines G intracellulaires neuronales, qui activent à leurs tours différents effecteurs intracellulaires, qui modulent la concentration des ions à l'intérieur de la cellule.

On peut représenter synthétiquement les différentes interactions qu'engendre l'activation des récepteurs opioïdes (**figure 9**):

³⁶ <http://pedagogie.ac-amiens.fr/svt/info/logiciels/animneuro/ptsynapt.htm>

³⁷ D'après Purves D., *Neurosciences*, Ed. De Boeck, 2005, 94

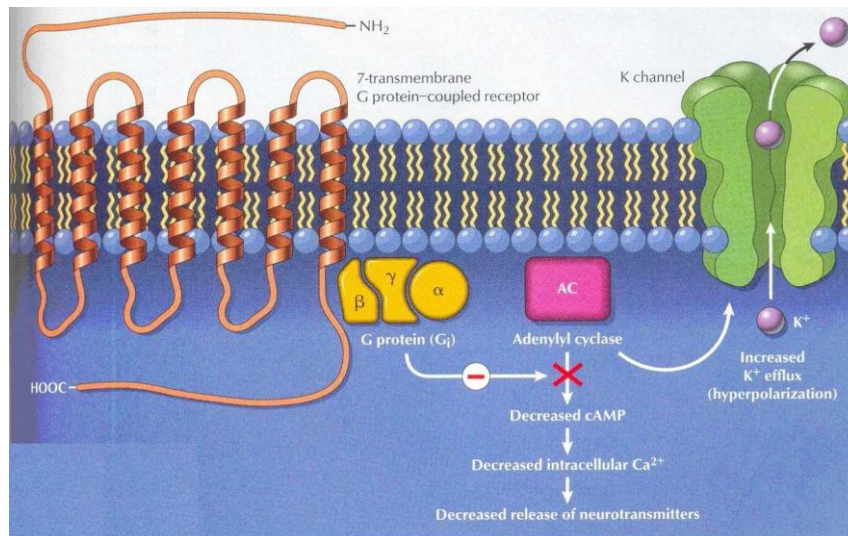


Figure 9 : Activation des récepteurs opioïdes³⁸

Lorsque un opiacé se lie à un récepteur, ce dernier change de conformation, et active les protéines G, qui inhibent l'adénylate cyclase.

Cette dernière est une enzyme qui produit de l'AMP cyclique (AMP_c) à partir d'ATP³⁹. L'AMP_c produit est alors capable d'activer d'autres protéines telles que les protéines kinases, qui permettent l'activation de cascades de phosphorylation, et ainsi de poursuivre la transduction du signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.

Par conséquent, l'activation des protéines G entraîne une diminution du taux d'AMP_c intracellulaire. Cette activation a deux effets majeurs : un sur les canaux calciques dépendants et un sur les canaux potassiques dépendants.

La diminution de la concentration d'AMP_c entraîne une diminution de l'entrée des ions calcium Ca²⁺ dans le neurone pré-synaptique⁴⁰. Or, ces derniers comme nous l'avons vu précédemment permettent la libération des neurotransmetteurs par exocytose. Donc, la diminution de la concentration en ions calcium Ca²⁺, entraîne une diminution de la libération des neurotransmetteurs, notamment de la substance P, dans la fente synaptique, ce qui provoque une chute du message douloureux.

La diminution de la concentration d'AMP_c entraîne une augmentation des ions potassiques K⁺ dans le neurone post-synaptique⁴¹. Ceci entraîne une hyperpolarisation du neurone post-synaptique, qui ne peut plus transmettre l'influx nerveux, puisque son potentiel d'action est plus bas que le potentiel de repos.

Cet affaiblissement de transmission de l'influx nerveux au niveau présynaptique, tout comme l'élévation du seuil de déclenchement des potentiels d'action dans le neurone post-

³⁸ D'après <http://jayashankarpharmacology.blogspot.com/2010/10/analgesics-and-anti-pyretic-opioid.html>

³⁹ Beaulieu P., *Pharmacologie de la douleur*, Ed. Les presses de l'université de Montréal, 2006, 50

⁴⁰ Taussig R., Iniguez-Lluhi J.A., Gilman A.C., *Science*, 1993, 261, 218-221

⁴¹ Yeh Jan L., Nung Jan Y., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1997, 9, 155-160

synaptique (hyperpolarisation), va diminuer l'activité globale dans les voies ascendantes de la douleur, modulant ainsi la transmission de l'information nociceptive⁴², et par conséquent sa perception.

Un deuxième mécanisme d'inhibition de la libération des neurotransmetteurs⁴³ est également mis en jeu (**figure 10**). En effet, lorsque l'influx nerveux arrive jusqu'au neurone à sérotonine, il provoque la libération de la sérotonine située dans les vésicules synaptiques. Celle-ci va se fixer sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane des corps cellulaires des neurones à enképhalines. L'influx nerveux va être transmis le long de l'axone du neurone à enképhaline et permettre la libération, des enképhalines dans la fente synaptique. Ces dernières vont se fixer sur les récepteurs opioïdes situés sur la membrane des neurones à substance P et bloquer sa libération. En conséquence, une plus faible quantité de substance P pourra se fixer sur les récepteurs spécifiques localisés sur la membrane des neurones médullaires. L'influx nerveux sera moins intense, d'où une sensation de douleur atténuée.

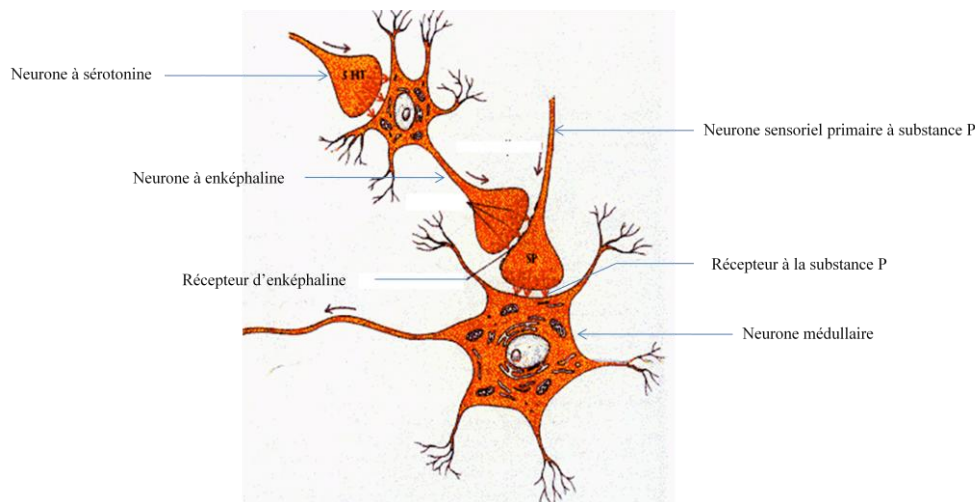


Figure 10 : blocage de la transmission de l'influx douloureux⁴³

2.3.3 Action supraspinale

La présence de récepteurs opioïdes dans la structure supraspinale montre que la morphine peut y exercer un effet antalgique : la morphine agit en bloquant l'action des CIDN³⁵ (Contrôles Inhibiteurs Diffus déclenchés par des stimulations Nociceptives). En effet, rappelons que l'objectif des CIDN est de faire ressortir le signal nociceptif par rapport aux activités somesthésiques (sensation du toucher). L'action des opiacés sur les CIDN va diminuer le contraste entre activité somesthésique et signal nociceptif. Ils laissent le stimulus nociceptif dans le bruit ambiant, ce qui ne permet pas de le repérer. L'extraction de l'information nociceptive sera plus difficile ce qui parallèlement va réduire la sensation de douleur.

⁴² Janecka A., Fichna J., Janecki T., *Cur.Top. Med. Chem.*, **2004**, 1, 1-17

⁴³ <http://roddickjuju.free.fr/tpesite/opiaces.html>

Par exemple, plus les doses de morphine augmenteront, plus ce phénomène sera important donc, la sensation de douleur va diminuer. L'inhibition des CIDN va alors diminuer le caractère prioritaire des messages nociceptifs et de ce fait réduire la sensation de douleur.

Il est également important de rappeler que de nombreux récepteurs opioïdes sont présents dans la substance grise péri-aqueducule. Ce sont les stimuli nociceptifs en provenance de la moelle épinière qui peuvent normalement déclencher la libération des opiacés endogènes et essentiellement d'endorphines dans la substance grise péri-aqueducule.

Intéressons nous maintenant aux ligands endogènes et exogènes des récepteurs aux opioïdes.

2.4 Ligands opioïdes

2.4.1 La morphine

La morphine est le principe actif de l'opium et reste l'un des analgésiques les plus efficaces dont disposent les médecins. Elle contient cinq cycles, lesquels sont désignés par des lettres de A à E. Globalement, sa structure tridimensionnelle épouse la forme d'un T. Elle possède un caractère basique en raison de la présence de l'amine tertiaire, mais on note également la présence d'une fonction phénol, d'une fonction alcool, d'un cycle aromatique, d'un pont éther ainsi que d'une double liaison.



La morphine est un analgésique à effet central possédant une action spinale et supraspinale²⁵.

En effet, au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, la morphine a une action pré et postsynaptique du fait de son agonisme préférentiel pour les récepteurs μ . Au niveau présynaptique, c'est-à-dire au niveau de la terminaison des fibres afférentes primaires A δ et C, cette propriété aboutit à une diminution de la libération des médiateurs impliqués (tel que par exemple la substance P).

Au niveau post-synaptique, au niveau des neurones nociceptifs ascendants, la morphine entraîne une diminution d'activité de ces neurones par hyperpolarisation, réduisant ainsi le message nociceptif.

Enfin, au niveau du tronc cérébral (noyau raphé magnus, substance grise péri-aqueducule), la morphine est capable d'activer les voies bulbo-spinales inhibitrices qui se projettent au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière et qui sont capables de réduire le message nociceptif à ce niveau.

Cette substance est particulièrement indiquée pour traiter les douleurs sourdes, constantes plutôt que les douleurs passagères et récidivantes. Malheureusement, elle occasionne un grand nombre d'effets secondaires : dépression du centre respiratoire, constipation, excitation, euphorie, nausée, myosis (rétrécissement pupillaire), accoutumance (tolérance) et assuétude (dépendance).

Si certains effets secondaires entraînent une gêne mais ne sont pas vraiment graves, d'autres peuvent être parfois intéressants. L'euphorie (sentiment de bien être), par exemple, est un effet secondaire utile lorsqu'il s'agit de soulager la douleur chez les malades en phase terminale. Par contre, certains effets secondaires peuvent se révéler dangereux : l'accoutumance et l'assuétude. Ces derniers sont à l'origine d'un grave syndrome de sevrage lors de l'arrêt du traitement. En dépit de ces inconvénients majeurs, la morphine demeure la substance étalon pour mesurer l'efficacité des autres antalgiques.

Au vu du grand nombre d'effets secondaires de ce médicament, qui reste le traitement de choix pour soulager la douleur, les pharmaco-chimistes ont cherché à développer des analogues de la morphine, présentant des effets secondaires moindres.

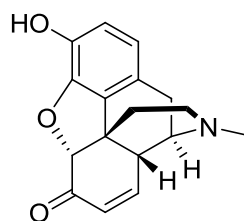
2.4.2 Les analogues de la morphine

Comme nous l'avons vu précédemment, les opioïdes sont classés en trois catégories : agonistes purs, agonistes mixtes et antagonistes. Chacune de ces classes sera illustrée par un exemple. Lorsque les pharmaco-chimistes ont cherché à développer des analogues de la morphine, ils ont travaillé par 'tâtonnement' puisque qu'ils ignoraient l'existence des trois récepteurs opioïdes et croyaient en l'existence d'un récepteur unique.

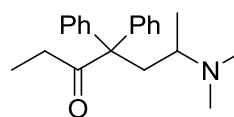
Dans la classe des agonistes purs, on peut citer la méthadone et l'hydromorphone. L'hydromorphone diffère de la morphine par la présence d'une fonction cétone en lieu et place d'un groupement hydroxyle. Elle possède les mêmes caractéristiques structurales que la morphine. La méthadone⁴⁴, quant à elle a été obtenue par suppression des cycles B, C, D et E de la morphine. Il s'agit d'un analgésique qui a été synthétisé en 1937 par les Allemands Max Bockmühl et Gustav Ehrhart travaillant pour I. G. Farben. Ils cherchaient alors un composé qui serait d'un emploi plus aisé au cours d'une intervention chirurgicale tout en induisant moins d'addiction. Il s'agit d'un médicament très utile dont l'activité est comparable à celle de la morphine, mais qui conserve les effets secondaires de type morphinique.

En fait, tous les agonistes développés à partir de la morphine ont une activité moindre ou comparable à celle-ci, tout en gardant les mêmes effets secondaires. Leurs mécanismes d'action est similaire à celui de la morphine.

⁴⁴ <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/methadone-4971.html>



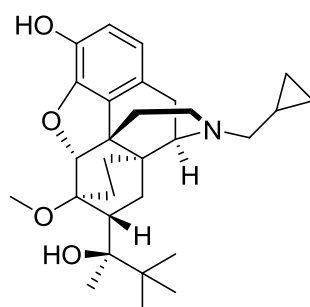
hydromorphone



méthadone

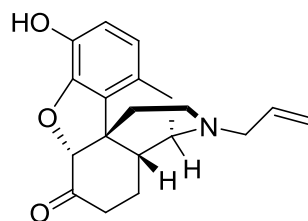
La buprénorphine appartient à la classe des agonistes mixtes. Elle est 25 à 50 fois plus active que la morphine⁴⁵. Sa structure est de type morphinique, mais de géométrie plus contrainte (cycles supplémentaires) et d'encombrement stérique plus élevé (chaînes alkyles ramifiées). Elle est considérée comme un médicament particulièrement sûr, car elle exerce très peu d'effet sur la respiration et le peu d'effet qu'elle occasionne diminue avec l'augmentation des doses. De ce fait, le risque d'arrêt respiratoire en cas de surdosage est bien moindre qu'avec la morphine.

La buprénorphine est utilisée en milieu hospitalier pour traiter certaines personnes cancéreuses, ou après une intervention chirurgicale. Elle est également utilisée comme substitut de la méthadone lors du sevrage des intoxiqués à l'héroïne.



buprénorphine

Enfin, la naloxone est le type même de l'antagoniste pur, spécifique et compétitif des opiacés³³. Il possède lui aussi une structure proche de celle de la morphine. Son indication préférentielle est le traitement des intoxications aiguës par les opiacés. Elle permet de déplacer la morphine de ses sites récepteurs et d'arrêter son action. Elle sert à réveiller le sujet comateux, sauf en cas de poly-intoxication.



naloxone

⁴⁵ <http://membres.multimania.fr/masterkush/drogue/buprenor.htm>

La morphine, comme nous l'avons vu, est un alcaloïde doué de propriétés analgésiques, qui agit au niveau du système nerveux central. Deux conclusions peuvent être tirées de cette constatation :

- la première est que des récepteurs opioïdes existent dans le système nerveux central.
- la deuxième conclusion est que l'organisme doit certainement produire des molécules destinées à interagir avec ces récepteurs puisque la morphine n'est pas bio-synthétisée par l'homme.

Il est donc manifeste que l'organisme doit faire intervenir une substance chimique différente en guise d'antalgique naturel.

2.4.3 Les opioïdes endogènes

La recherche de cet antalgique naturel a été très longue, mais elle a finalement abouti à la découverte des enképhalines et des endorphines en 1975⁴⁶. Ces peptides endogènes ont été découverts deux ans après les récepteurs opioïdiques. Les premières enképhalines qui furent découvertes étaient des pentapeptides, de séquences suivantes :

- la méthionine-encéphaline (Met-encéphaline): Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- la leucine encéphaline (Leu-encéphaline): Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Actuellement, une vingtaine de peptides possédant à leur extrémité *N*-terminale la séquence de la Met-encéphaline ou de la Leu-encéphaline ont été dénombrés. Cette observation souligne l'importance de cette séquence penta-peptidique vis-à-vis de l'activité analgésique. On retrouve une analogie de structure entre les enképhalines et la morphine. Ceci explique pourquoi les dérivés morphiniques se fixent sur les mêmes récepteurs que les opioïdes endogènes (**figure 11**).

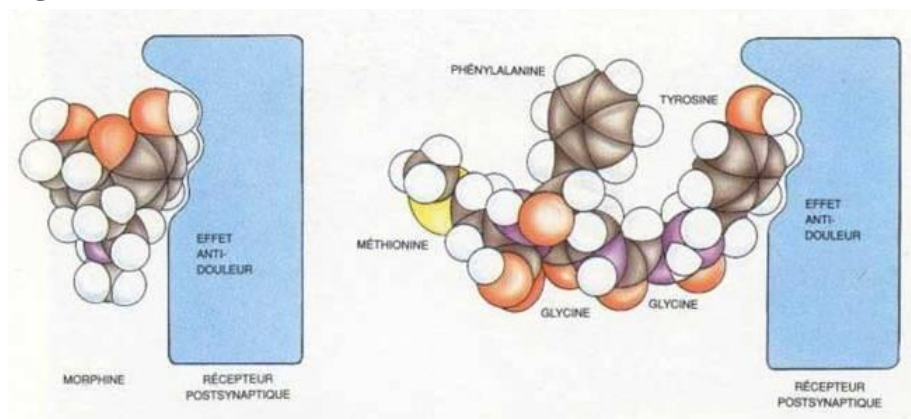


Figure 11 : Analogie de la liaison récepteur - opioïdes exogène et endogène⁴³

Chimiquement, ces substances sont des peptides synthétisés par les neurones, stockés dans les vésicules synaptiques. Elles proviennent de l'hydrolyse de trois précurseurs protéiques inactifs, en l'occurrence la proenképhaline, la prodynorphine et la pro-opiomélanocortine.

⁴⁶ Kosterlitz H.W., Hughes J., *Life Sci*, **1975**, 17, 91-96

Les peptides opioïdes endogènes les plus connus, dont la séquence est décrite ci-dessous, sont les suivants :

- la Met-enképhaline et la leu-encéphaline
- la β endorphine⁴⁷ : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
- l'endomorphine 1⁴⁸ : Tyr-Pro-Thr-Phe
- l'endomorphine 2³³ : Tyr-Pro-Phe-Phe
- la dyonorphine A⁴⁹: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
- la dyonorphine B³³ : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr.

On les retrouve dans différentes zones du système nerveux central. Ils sont essentiellement localisés au niveau de la moelle épinière (cornes postérieure et dorsale) et au niveau du cerveau (hypophyse, hypothalamus). Ils sont également présents dans le système périphérique, au niveau des terminaisons périphériques des neurones afférents primaires.

Ces peptides vont exercer leurs actions en se liant aux différents récepteurs des opioïdes (μ , δ , κ) présents aux niveaux pré- et post-synaptique des neurones opioïdergiques et des neurones cibles.

L'affinité des différents morphiniques endogènes pour les récepteurs est résumée dans le tableau suivant⁵⁰ :

	μ	δ	κ
Leu-enképhaline	+	+++	-
Met-enképhaline	++	+++	-
β -endorphine	+++	+++	+++
endomorphine 1	++++	-	-
endomorphine 2	++++	-	-
dynorphine	++	+	+++

Tableau 1: Affinité des opioïdes endogènes pour les récepteurs opioïdergiques⁵⁰

On observe que les endomorphines sont sélectives des récepteurs MOR, tandis que le Leu-encéphaline et la Met-encéphaline présentent une affinité plus importante pour les DOR. La β -endorphine a, quant à elle, la même affinité pour les trois types de récepteurs.

Les opioïdes endogènes sont des neurotransmetteurs qui modulent l'activité des terminaisons post-synaptiques. Leur rôle est l'inhibition et la modulation des potentiels d'action responsables de la propagation du message douloureux jusqu'au cerveau. Ils se fixent

⁴⁷ Ling N., Burgus R., Guillemin R. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1976**, 73, 3942-3946

⁴⁸ Zadina J. E., Hackler L., Ge L. J., Kastin A. J., *Nature*, **1997**, 386, 499-502

⁴⁹ Goldstein A., Tachibana S., Lowney L. I., Hunkapiller M., Hood L., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1979**, 76, 6666-6670

⁵⁰ <http://www.em-consulte.com/article/277330>

sur les récepteurs opioïdes présents à la surface de la membrane des neurones de la douleur et inhibent les messages de la douleur vers le cerveau.

Après avoir étudié les ligands endogènes et exogènes des récepteurs aux opiacés, nous allons, dans le paragraphe suivant, étudier les interactions ligands récepteurs.

2.5 Activation des récepteurs opioïdiques par la morphine

Le tableau suivant résume la liaison entre la morphine et les récepteurs opioïdes⁵¹.

Récepteurs	Effets pharma.	Morphine	
		Activité	Effets secondaires
μ (MOR)	analgésie	+++	dépression, addiction, sédation, euphorie...
δ (DOR)	analgésie	++	idem
κ (KOR)	analgésie	+	sédation

Tableau 2 : Liaisons récepteurs opioïdes-morphine⁵¹

A la vue de ce tableau, on constate que la morphine présente une grande affinité pour les récepteurs MOR provoquant ainsi une analgésie importante mais accompagnée de nombreux effets indésirables. Il en est de même pour les récepteurs DOR. En revanche, on observe que la morphine se lie moins fortement aux récepteurs KOR. La réponse biologique est une analgésie avec sédation, mais dépourvue de tout effet secondaire nuisible.

C'est donc sur ce type de récepteur que sont fondés les meilleurs espoirs de créer un jour un analgésique dont la sécurité serait absolue car l'activation des KOR est dépourvue des phénomènes de dépendance, de tolérance et de dépression du centre respiratoire⁵².

2.6 Bilan

Au cours de cette deuxième partie, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux analgésiques opiacés forts de niveau III que sont la morphine et ses dérivés, et aux récepteurs opioïdes, ainsi qu'à leurs interactions. Nous nous sommes concentrés sur l'action des opioïdes sur la transmission et la modulation de l'influx nerveux. Ces derniers agissent à différents niveaux du système nerveux, notamment à la périphérie, au niveau de la moelle épinière et du cerveau. Cependant, l'utilisation de ces composés provoquent un grand nombre d'effets secondaires, tels que la détresse respiratoire, l'euphorie, l'addiction, la constipation... qui sont essentiellement liés à l'activation des récepteurs MOR.

⁵¹ <http://www.travail.gouv.qc.ca/fileadmin/fichiers/Documents/bem/colloque2006/PharmacologieOpioides.pdf>

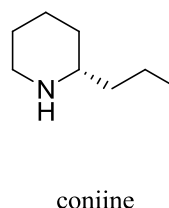
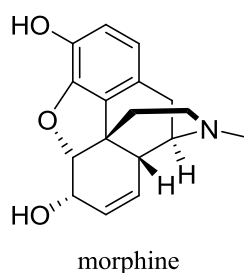
⁵² Barber A., Gottschlich R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1997**, 7, 1351-1368

Il est donc important de pouvoir développer de nouveaux médicaments capables d'agir sur les récepteurs opioïdes, induisant une analgésie comparable à la morphine tout en diminuant, voire en supprimant, ses effets secondaires. C'est pourquoi, de nombreux travaux sont actuellement en cours et se concentrent sur la découverte de nouveaux ligands sélectifs de ces récepteurs.

3 OBJECTIFS

Les alcaloïdes, composés naturels présentant un atome d'azote basique, sont connus pour leurs propriétés biologiques souvent très intéressantes, ce qui explique le nombre important de principes actifs qui en sont dérivés.

Parmi ceux-ci, les alcaloïdes possédant un noyau pipéridinique constituent une classe majeure. Un des plus simples d'entre eux est la coniine, constituant principal de la cigüe, neurotoxique puissant, dont la plus célèbre victime fut Socrate. Le plus connu des alcaloïdes pipéridiniques est sans conteste la morphine, puissant analgésique comme nous l'avons vu lors du chapitre précédent, et dont le structure s'avère plus complexe.



D'autres alcaloïdes présentent des structures polycycliques. C'est notamment le cas de la (-)-spartéine, diamine chirale naturelle extraite du genêt à balai. Il s'agit d'un agent anti arythmique, qui bloque les canaux sodiques. Elle a été utilisée en injection pendant les accouchements, afin d'activer les contractions de l'utérus⁵³. Des travaux récents mentionnent aussi son utilisation potentielle, comme ligand du cuivre pour l'imagerie médicale dans le cadre de diagnostics de tumeurs cancéreuses⁵⁴. La spartéine fait partie des alcaloïdes du lupin, tout comme la matrine, qui est utilisée dans la médecine chinoise pour lutter contre la fièvre⁵⁵, les ulcères⁵⁶, et comme anti-inflammatoire non stéroïdiens⁵⁷. Il a été aussi démontré que la matrine était un ligand agoniste des récepteurs κ -opioïdes KOR⁵⁸.

⁵³ <http://www.biam2.org/www1/Sub1436.htm>

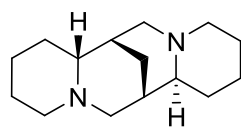
⁵⁴ Juran S., Walther M., Stephan H., Bergmann R., Steinbach J., Kraus W., Emmerling F., Comba P., *Bioconjug. Chem.*, **2009**, 20, 347-359

⁵⁵ Cho C., Chuang C., Chen C., *Planta Med.*, **1986**, 52, 343-345

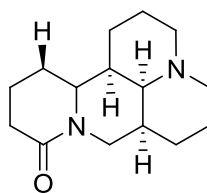
⁵⁶ Yamakazi M., Arai A., Suzuki S., Takeuchi T., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1984**, 104, 293-301

⁵⁷ Tan H., Zhang B., *Chin. J. Integrat. Trad. West. Med.*, **1985**, 5, 108-110

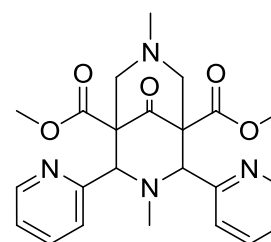
⁵⁸ Kamei J., Xiao P., Ohsawa M., Kubo H., Higashiyama K., Takahashi H., Li, J., Nagase H., Ohmiya S., *Eur. J. Pharma.*, **1997**, 337, 223-226



(-)-spartéine



matrine

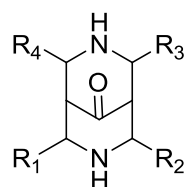


HZ2

La spartéine et la matrine ont la particularité de présenter deux noyaux pipéridiniques, illustrant le motif 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. Récemment, un nouveau ligand sélectif des KOR, également de structure bispidine (contraction du terme **bispipéridine**) a été découvert. Il s'agit du composé HZ2⁵⁹.

Depuis de nombreuses années, le laboratoire de Chimie des Hétérocycles et des Glucides développe de nouvelles méthodes de synthèse stéréosélectives de composés pipéridiniques qui ont été illustrées par la synthèse totale de nombreux alcaloïdes. La réorientation thématique de notre équipe autour de la conception et la découverte de nouveaux antalgiques, au sein du Cluster Analgesia Partnership, nous a conduit à valoriser le savoir faire acquis par le laboratoire pour la synthèse d'alcaloïdes pipéridiniques, en préparant des cycles azotés polysubstitués de type bispidine, possédant des activités antalgiques potentielles.

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi de cibler les opioïdes et en particulier, les récepteurs κ -opioïdes KOR. Ils semblent être une cible intéressante car ils n'engendrent que peu d'effets secondaires tout en conservant un fort potentiel analgésique. C'est logiquement que, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ligands sélectifs de ces récepteurs. Il s'agit ici de développer de nouveaux analogues possédant une structure de type bispidine HZ2.



Notre travail consistera donc à développer une méthode stéréosélective et flexible de ce type de composés, afin de d'évaluer leur activité antalgique.

Dans un premier temps, nous commencerons par exposer une étude bibliographique portant sur les bispidines et leurs interactions avec les récepteurs KOR. Nous étudierons ensuite les différentes voies d'accès à ce motif décrites à ce jour dans la littérature. Enfin, nous développerons les résultats de nos travaux.

⁵⁹ Kögel B., Christoph T., Friderichs E., Hennies H.-H., Matthiesen T., Schneider J., Holzgrabe U., *CNS Drug Rev.*, **1998**, 4, 54-70

Chapitre 2 : Bispidines Kappa- agonistes

1 LES RECEPTEURS K-OPIOIDES

1.1 Généralités

Comme nous l'avons décrit précédemment, les récepteurs κ -opioïdes sont des protéines constituées d'environ quatre cents acides aminés, caractérisées par la présence de sept hélices transmembranaires, une extrémité *N*-terminale extracellulaire et une extrémité *C*-terminale intracellulaire (**figure 12**)⁶⁰. Ils sont essentiellement présents dans le cerveau (hypothalamus, substance grise), la moelle épinière (substance gélatineuse) et dans les neurones nociceptifs. Ils ont été clonés pour la première fois en 1993. Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G.

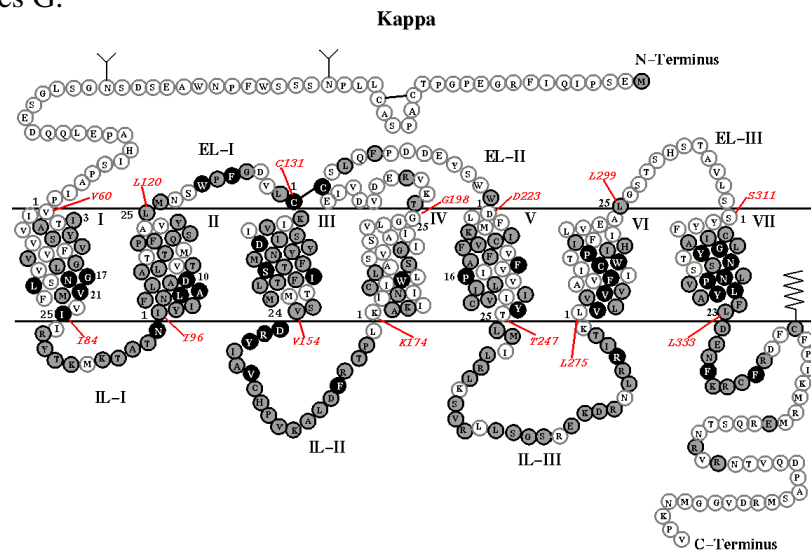


Figure 12 : Structure du récepteur κ -opioïde⁶⁰

De nombreuses observations suggèrent l'existence de sous-types de KOR. Ces sous-types pourraient correspondre à différents états d'un même récepteur, dépendant de son couplage avec les protéines G. Il existe trois sous-types⁶¹ qui résultent d'études de 'binding' entre un ligand et le récepteur. Ainsi, des composés agonistes de type acylacétamide semblent ne se lier qu'à une partie des sites κ (sous type κ_1), tandis que les molécules appartenant à la famille des benzomorphanes interagiraient avec les sous-types κ_2 et κ_3 .

A la vue du profil de leurs effets secondaires, les molécules agonistes des KOR, appelées κ -agonistes, sont une cible de choix, puisque *a contrario* des μ -agonistes, ils ne provoquent pas de dépendance physique, de problèmes respiratoires ni de problèmes de transit gastro-intestinal. En plus de leur effet antalgique dans les modèles *in vivo*, les molécules κ -agonistes seraient des neuroprotecteurs contre l'ischémie (diminution de l'apport sanguin artériel à un organe)⁶². Enfin, elles régulent les sécrétions de dopamine⁶³,

⁶⁰ <http://www.opioid.umn.edu/>

⁶¹ Rothman, R. B., Bykov, V., De Costa, B. R., Jacobson A. E., Woods, J. H., Rice, K. C., *Eur. J. Pharmacol.*, **1989**, 3, 345-353

⁶² Zeynalov E., Nemoto M., Hurn P. D., Koelher R. C., Bhardwaj A., *J. Cereb. Blood Flow Meta.*, **2005**, 26, 414-420

⁶³ <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/OPIACES.htm>

neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des mouvements. Cependant, certains effets secondaires peuvent persister comme : la sédation, la dysphorie (perturbation de l'humeur), et la diurèse (sécrétion de l'urine).

Ces effets secondaires restent toutefois acceptables en regard de ceux liés à l'utilisation de la morphine. C'est pourquoi, de nombreuses recherches se sont orientés vers la synthèse de ligands κ -sélectifs.

1.2 Les ligands

1.2.1 Ligands d'origine naturelle

Les ligands endogènes des KOR sont les dynorphines (*cf* chapitre 1). Il s'agit de peptides synthétisés par les neurones qui sont stockés dans les vésicules synaptiques. Ils proviennent d'un précurseur protéique inactif, la prodynorphine.

En 2002, l'équipe de Roth a découvert que la Salvinatorine A (**figure 13**) était un agoniste sélectif des KOR⁶⁴. Il s'agit d'un terpénoïde extrait de la plante *Salvia divinorum*. C'est le premier composé découvert non alcaloïde agissant sur ces récepteurs. Il est utilisé dans la médecine traditionnelle par les Indiens Mazatèques d'Oaxaca au Mexique pour calmer certaines douleurs, mais est connu également pour être un puissant hallucinogène.

Des études pour trouver le pharmacophore de la molécule montrent que les esters et le cycle furanique sont nécessaires pour l'activité, ce qui n'est pas le cas pour la fonction cétone et la lactone⁶⁵.

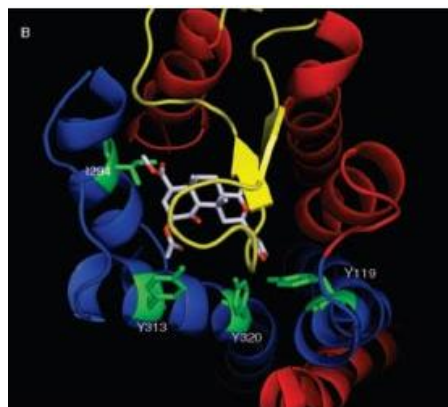
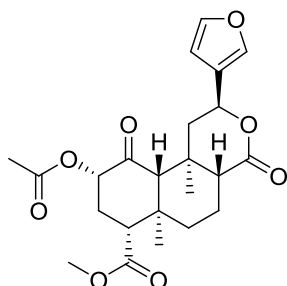


Figure 13 : Salvinatorine A⁶⁵

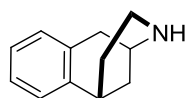
La figure précédente (**figure 13**) représente la salvinatorine A dans le récepteur KOR. Le complexe salvinatorine-KOR est stabilisé par formation de liaisons hydrogènes et de liaisons hydrophobes.

⁶⁴ Roth B.L., Baner K., Westkaemper R., Siebert D., Rice K.C., Steinberg S., Ernsberger P., Rothman R.B., **2002**, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 11934–11939

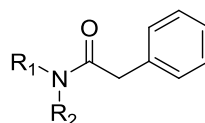
⁶⁵ Munro T. A., Rizzacasa M.A., Roth B. L., Toth B., Yan F., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 345-348
Vortherms T.A., Roth B.L., *Mol. Intervent.*, **2006**, 6, 259–267

1.2.2 Ligands synthétiques

Les ligands synthétiques des KOR sont regroupés en deux grandes familles de composés : les dérivés de type benzomorphone et les dérivés de type arylacétamide.

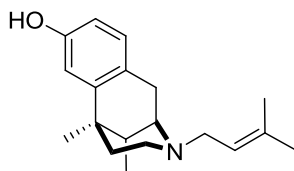


Benzomorphone

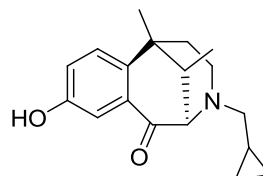


Arylacétamide

A l'origine, les benzomorphanes ont été identifiés lors de la recherche d'analogues de la morphine. Ces recherches ont conduit à la découverte de la pentazocine. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1958, par l'entreprise Sterling Drug à New York. L'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drugs Administration) a été donnée en 1967. Depuis, il est vendu sous différents noms tels que Fortral[®], Talwin[®], Fortwin[®] et Talacen[®]. Il s'agit du premier composé agoniste mixte à avoir été mis sur le marché. Il est agoniste des KOR et antagoniste des MOR.



Pentazocine



Kétazocine

Le premier agoniste kappa sélectif a été découvert dans la famille des benzomorphanes. Il s'agit de la kétazocine ou kétocyclazocine, qui a donné son nom aux récepteurs **kappa**-opioïdes. Cependant, il présente une affinité faible pour les KOR⁶⁶. Il provoque un effet analgésique dépourvu des effets secondaires liés à la morphine, mais provoque des hallucinations, de par son interaction avec un récepteur autre qu'analgésique.

Au début des années 1970, il a été démontré que les composés de types arylacétamide étaient des agonistes spécifiques des KOR. De plus, ils présentent une affinité quasiment nulle pour les autres types de récepteurs opioïdes. Le composé U-50488 est le premier arylacétamide à avoir été découvert⁶⁷. Il possède des effets analgésiques, diurétiques et antitussifs⁶⁸ mais ne produit aucune détresse respiratoire, pas de constipation et surtout aucune accoutumance⁶⁹. C'est pourquoi, de nombreuses recherches sur ce composé ont conduit à la synthèse d'analogues.

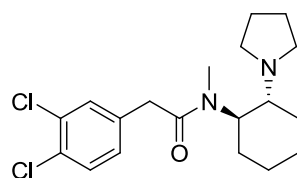
⁶⁶ Gilbert P.E., Martin W.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1976**, 198, 66-82

⁶⁷ Von Voigtlander P.F., Lewis R.A., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **1982**, 6, 467-470

⁶⁸ Kamei J., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **1996**, 9, 349-356

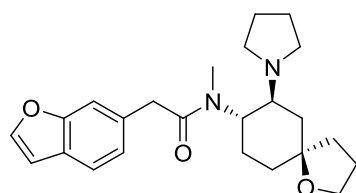
⁶⁹ Szmuszkovicz J., *Prog. Drug Res.*, **1999**, 52, 168-195

Szmuszkovicz J., *Prog. Drug Res.*, **1999**, 53, 3-51

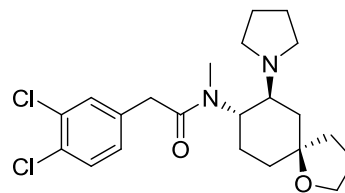


U-50488

L'aboutissement de ces travaux a abouti à la synthèse de deux composés, la spiradoline et l'énadoline, qui ont été testés en essais cliniques.



énadoline



spiradoline

L'énadoline est 900 à 9000 fois plus sélective sur les KOR que sur les autres types de récepteurs opioïdes ($K_i = 0.11 \text{ nM}$)⁷⁰. Les premiers effets antalgiques ont été démontrés dans les années 1990⁷¹. Cependant, des études cliniques d'injection intramusculaire d'énadoline n'ont pas confirmé ces résultats pour le traitement de la douleur post-opératoire⁷². De plus, il s'est avéré qu'à haut dosage l'injection d'énadoline provoquait de la dysphorie et de l'euphorie, de la diurèse, de la fatigue et des altérations sensorielles. C'est pourquoi, le développement de ce principe actif en essais cliniques a été arrêté⁷³. Cependant, l'énadoline est toujours utilisée aujourd'hui pour comprendre le fonctionnement des KOR et leur implication dans les processus physiologiques⁷³.

La spiradoline possède les propriétés connues des ligands κ -agonistes (antalgique, antitussif, diurétique et sédatif). Elle est très sélective des KOR ($K_i = 8.6 \text{ nM}$)⁷⁴ et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, sans former semble-t-il de métabolites actifs. Des études précliniques ont montré qu'elle réduirait la pression artérielle et régulerait les battements cardiaques, mais les études cliniques n'ont pas encore confirmé ces découvertes. Bien que ce composé ait donné des résultats encourageants lors de tests *in vivo*, il n'est pas aussi efficace que la morphine d'un point de vue analgésique. De plus, les essais cliniques montrent que la spiradoline engendre de la sédation, de la diurèse et de la dysphorie à des doses plus basses que celles nécessaires pour avoir les effets antalgiques. C'est pourquoi, les essais cliniques ont été interrompus.

En revanche, l'injection de spiradoline à des rats produit une diminution durable de la sécrétion de la dopamine, et permet par conséquent un contrôle de l'activité locomotrice.

⁷⁰ Clark C.R., Birchmore B., Hunter J.C., Hill R.G., Hughes J., *Br. J. Pharmacol.*, **1988**, 93, 618-626

⁷¹ Hunter J.C., Leighton G.E., Meecham K.G., Horwell D.C., Rees D.C., Hughes J., **1990**, *Br. J. Pharmacol.*, 101, 183-189

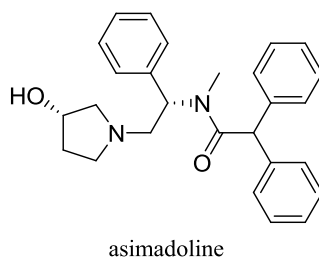
⁷² Pande A.C., Pyke R.E., Wideman G.L., Benjamin R., Pierce M., **1996**, *Clin. Neuropharmacol.*, 19, 451-456

⁷³ Walsh S., Strain E., Abreu M., Bigelow G., *Psychopharmacology (Ber)*, **2001**, 157, 151-162

⁷⁴ Wadenberg M.-L., *CNS Drug Rev.*, **2003**, 9, 187-198

Ainsi, à faibles doses, la spiradoline diminuerait les tics de personnes atteintes du syndrome de la Tourette⁷⁴. La spiradoline pourrait ainsi être utilisée dans le traitement de certains troubles psychiatriques, comme agent neuroprotecteur. C'est pourquoi, elle est toujours utilisée de nos jours en recherche préclinique.

Pour éviter les effets secondaires liés aux interactions avec le système nerveux central, la recherche de κ -agonistes périphériques est un nouvel enjeu. Ainsi, l'asimadoline s'est avérée être un bon candidat. En effet, elle traverse peu la barrière hémato-encéphalique⁷⁵ et ne provoque des effets secondaires (diurèse, fatigue et dysphorie) qu'à des doses élevées (1-3 mg.kg⁻¹), ce qui correspond à un dosage 50 à 600 fois supérieur à celui nécessaire pour observer l'effet analgésique⁷⁶. C'est pourquoi il est utilisé aujourd'hui pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.



En résumé, la dysphorie et les hallucinations produites par les dérivés des benzomorphanes et des arylacétamides, sont les effets secondaires les plus notables, qui ont empêché le développement clinique de nouveaux médicaments sélectifs des KOR. Cependant, les effets psychotropes ne sont pas dus aux récepteurs kappa eux-mêmes, mais à l'activation d'autres types de récepteurs. C'est pourquoi, la découverte d'une nouvelle famille de composés κ -agonistes de structure différente constituerait une opportunité d'amélioration pour le traitement de la douleur.

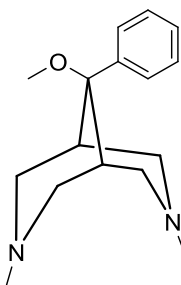
1.2.3 Les diazabicyclanes ou bispidines

Cette troisième famille de composés κ -sélective a été identifiée en 1976 : il s'agit des 3,7-diazabicyclanes. En effet, le 3,7-diméthyl-9-phényl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane⁷⁷ a montré une activité antalgique dans le test du 'tail clamp' pour une dose de 100 mg.kg⁻¹.

⁷⁵ Barber A., Bartoszyk G.D., Bender H.M., *Br. J. Pharmacol.*, **1994**, 113, 1317-1327

⁷⁶ Camilleri M., *Neurogastroenterol. Motil.*, **2008**, 20, 971-979

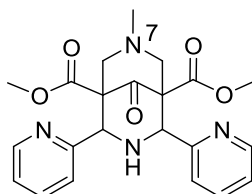
⁷⁷ Smissman E.E., Ruenitz P.C., *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 184-186



3,7-diméthyl-9-phényl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

Cependant, les recherches autour de ces composés ont suscité la controverse. En effet, la position du noyau aromatique déterminerait l'activité analgésique. Ainsi, en 1986, l'équipe de Gianutsos démontra que l'orientation en position équatoriale du groupement aromatique était nécessaire pour l'activité antalgique⁷⁸. De plus, sa substitution en *méta* par un groupement hydroxyle améliore l'affinité du ligand pour le récepteur. Il identifia le composé précédent, substitué en *méta* par un hydroxyle, comme un analgésique potentiel ayant une activité similaire à celle de la morphine.

Dix années plus tard, le groupe de Nachtsheim⁷⁹ montra que la famille des 2,4-aryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nona-9-one-1,5-diester étaient des ligands de choix pour les récepteurs κ -opioïdes. Par des études de modélisation moléculaire⁸⁰, ils identifièrent un composé qui présentait une très forte affinité et sélectivité pour ce type de récepteurs : il s'agit du diméthyl 7-méthyl-2,4-di-2-pyridil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5-dicarboxylate ou **HZ1**.



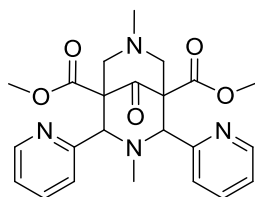
diméthyl 7-méthyl-9-oxo-2,4-di(2-pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate
HZ1

Les recherches entreprises pour identifier le pharmacophore⁸⁰ ont montré que l'atome d'azote en position 7 doit être substitué par un groupement méthyle de manière à pouvoir se protoner à pH physiologique, et que le composé doit adopter une conformation bateau-chaise (la conformation chaise étant celle adoptée par la pipéridine la plus substituée). Cependant, après avoir synthétisé ce composé et l'avoir administré à des animaux, il s'avère qu'il présente une faible disponibilité orale. C'est pourquoi, le deuxième atome d'azote a été également substitué par un groupement méthyle. Le composé **HZ2** a été ainsi obtenu. Nous reviendrons plus en détail sur ses propriétés dans le paragraphe suivant.

⁷⁸ Salva P., Hite G., Heyman R., Gianutsos G., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2111-2113

⁷⁹ Borsodi A., Benyhe S., Holzgrabe U., Marki A., Nachtsheim C., *Reg. Peptides*, **1994**, 54, 27-28

⁸⁰ Brandt W., Drosihn S., Haurand M., Holzgrabe U., Nachtsheim C., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1996**, 329, 311-323



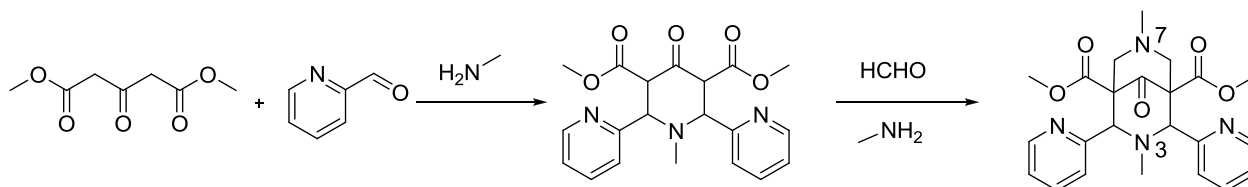
dimethyl 3,7-dimethyl-9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate
HZ2

Dans la première partie de ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux ligands sélectifs des récepteurs κ -opioïdes. Nous avons vu qu'il existe trois grandes classes de ligands synthétiques : les benzomorphanes, les arylacétamides et les diazabicyclanes, plus communément appelés bispidines. Nous allons maintenant nous intéresser plus en détail aux bispidines et en particulier au composé **HZ2**.

2 LA BISPIDINE HZ2

2.1 Synthèse et propriétés

Une des méthodes les plus efficaces pour synthétiser des bispidines consiste à mettre en œuvre une réaction de double Mannich. C'est notamment la voie choisie par Holzgrabe en 1981⁸¹. La première étape permet la formation de la pipéridone à partir du 3-oxoglutarate de diméthyle et de pyridine 2-carboxaldéhyde en présence de la méthylamine (ou d'ammoniac). Le traitement de la pipéridone en présence de formaldéhyde et de méthylamine permet la construction du noyau diazabicyclononane.



La bispidine **HZ2** est caractérisée par quatre valeurs de pKa : 8.7 et 11.0 pour les atomes d'azote du squelette hétérocyclique, 5.2 et 6.1 pour les azotes des noyaux pyridines⁸². La basicité des atomes d'azote en position 3 et 7 permet la protonation de ces derniers à pH physiologique. Environ 80 % de double protonation est observée à pH = 7.4. De plus, ce composé présente une certaine lipophilie à pH = 7.4 ($\log D = 0.042$)⁵⁹, ce qui suggère qu'il serait capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Enfin, son caractère polaire indique qu'il ne se liera pas facilement aux protéines.

⁸¹ Samhammer A., Holzgrabe U., Haller R., *Arch. Pharm.*, **1989**, 322, 551-555

⁸² Siener T., Cambareri A., Kulh U., Englberger W., Haurand M., Kögel B., Holzgrabe U., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3746-3751

2.2 Pharmacologie

Les recherches pharmacologiques et toxicologiques⁸³ sur la bispidine **HZ2** ont donné les résultats suivants.

In vitro, ce composé a montré une **haute affinité sélective** ($K_i = 0.015 \mu\text{M}$) pour les KOR. Il ne présenterait pas d'affinité particulière pour certains récepteurs cibles de l'organisme (récepteur à la dopamine, récepteur à la sérotonine (5-HT), récepteur à la noradrénaline). *In vivo*, après des tests aux stimuli physiques, thermiques et chimiques, il montre une **activité antalgique comparable à celle de la morphine** notamment dans le cas de l'inflammation et de la douleur tenace.

De plus, il présente une **haute biodisponibilité orale** (bonne diffusion par voie orale), supérieure à celle de la morphine et une **durée d'action longue** (jusqu'à 7 heures). Un autre avantage de ce composé est l'absence d'accoutumance et de dépression respiratoire. De plus, la constipation occasionnée est trois fois plus faible que celle occasionnée par la prise de morphine.

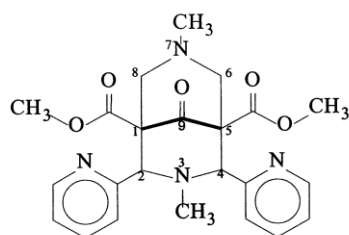
Comme pour la plupart des κ -agonistes, des effets indésirables ont également été observés. Ainsi, l'injection de **HZ2** provoque de la **fatigue** (sédation) et de la **diurèse** à des doses proches de celles nécessaires pour pouvoir observer l'effet antalgique. Enfin, il provoque également des **vomissements réguliers** dans la même échelle de dose. Cependant, ce dernier effet secondaire ne semble pas dû à l'interaction ligand-récepteur, mais plutôt à la structure du composé. C'est à cause de ce dernier effet secondaire que les essais cliniques sur ce composé n'ont pas été réalisés.

C'est pourquoi, la recherche du pharmacophore et des études de relations structure-activité ont été entreprises afin de comprendre son fonctionnement au sein du récepteur et d'en déduire les éléments indispensables à l'obtention d'une bonne activité antalgique.

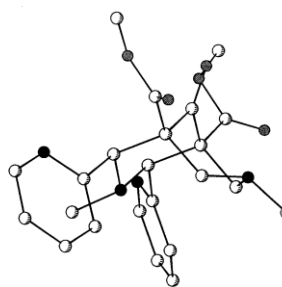
2.3 Pharmacophore

Afin d'identifier la conformation active des bicyclo[3.3.1]nonanones, ces derniers ont été évalués par comparaison avec des κ -agonistes type arylacétamides (U-50488, kétocyclazocine, énanoline) par des études de modélisation moléculaire et de RMN entre les KOR et les différents ligands. Les interactions étudiées sont de nature différente : électrostatique, hydrophobique, liaisons hydrogène, conformation. L'analyse de ces résultats⁸⁰ a permis de démontrer que le composé **HZ2** adopte une **conformation chaise-bateau** grâce à la protonation de l'azote en position 7. De même, la **fonction carbonyle** doit avoir une orientation quasi **parallèle à l'azote N7**, et la **présence d'au moins un cycle aromatique** est requise. Enfin, une distance entre les deux noyaux aromatiques de 8Å semblerait améliorer l'affinité pour le récepteur (**figure 14**)⁸³.

⁸³ Holzgrabe U., Cambareri A., Kulh U., Siener T., Brandt W., Straburger W., Friderichs E., Englberger W., Kögel B., Haurand M., *Il Farmaco*, **2002**, 57, 531-534



HZ2



active conformation

Figure 14 : Conformation active de HZ2⁸³

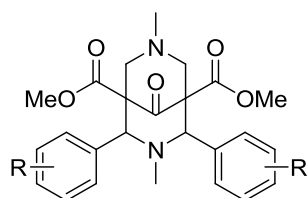
Il convient maintenant d'étudier l'influence des différents substituants concernant l'affinité des analogues pour les KOR.

2.4 Etudes de relation structure-activité

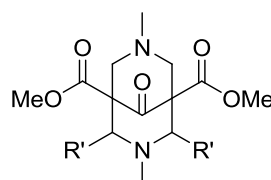
2.4.1 Variation des substituants en position 2 et 4

Afin d'étudier l'influence des substituants en position 2 et 4 sur les 3,7-diazabicyclononanones, les substitutions suivantes ont été réalisées⁸² :

- le groupement phényle est substitué par un groupement fluor, chlore, hydroxy, méthoxy, nitro, cyano sur chacune des positions (*ortho*, *mé*ta, *para*)
- le groupement phényl est remplacé par un noyau pyridine (atome d'azote en position 3 ou 4), par une quinoline, ou par un naphthalène.



R = F, Cl, OH, OMe, NO₂, CN



R' = pyridine, quinolyl, naphyl

Pour chacun des composés, à pH physiologique, la conformation bateau-chaise est observée, la conformation bateau étant celle du noyau pipéridinique le moins substitué. Ce changement de conformation (passage conformation chaise-chaise à bateau-chaise) est dû à la protonation des deux atomes d'azote. L'affinité des analogues pour le récepteur κ est de l'ordre de concentrations nanomolaires à micromolaires, et elle reste bien sélective du récepteur κ .

Les différentes substitutions des noyaux phényle montrent que pour chaque type de substituants, l'affinité du ligand pour le récepteur dépend de la position du substituant sur le noyau.

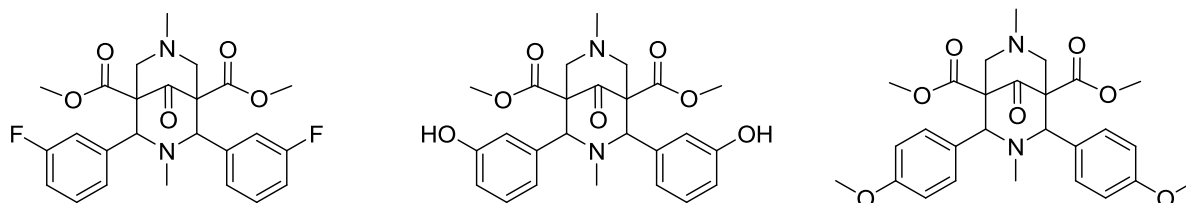
Ainsi, le remplacement des groupements pyridine par des groupements phényle substitués par un nitro, un cyano et par un groupement naphthyle conduit à une perte d'affinité pour le récepteur.

L'affinité est meilleure pour les composés possédant des noyaux phényle fluorés que pour ceux ayant des noyaux phényle chlorés. Même la di-substitution des noyaux phényle par un chlore en position 3 et 4, comme celle observée pour le U-50488, n'augmente pas l'affinité du ligand pour le récepteur. Cependant, le produit substitué en *mé*ta par un fluor sur les noyaux phényle montre une affinité égale à celle de **HZ2**. Malheureusement, sa faible solubilité dans l'eau a empêché son utilisation par voie intraveineuse pour les tests *in vivo*.

En ce qui concerne les substitutions par les groupements hydroxyle et méthoxy, la position *mé*ta pour l'hydroxyle et la position *para* pour le méthoxy donnent les meilleures affinités.

Le déplacement de l'atome d'azote dans les noyaux pyridine de la position 2 vers les positions 3 et 4 conduit à une légère diminution (position 3) et même une disparition de l'affinité (position 4). Enfin, l'affinité du dérivé 2-quinoléique pour le récepteur est diminuée par rapport à celle de **HZ2** et même nulle dans le cas du dérivé 4-quinoléique.

En résumé, **trois analogues** ayant une **affinité comparable** à celle de **HZ2** ($K_i = 0.015 \mu\text{M}$) pour le récepteur ont été identifiés. Il s'agit des analogues **phényle *mé*ta-fluoré** ($K_i = 0.026 \mu\text{M}$), ***mé*ta-hydroxylé** ($K_i = 0.020 \mu\text{M}$) et ***para*-méthoxy** ($K_i = 0.018 \mu\text{M}$). Cependant, leur potentiel nociceptif n'est pas aussi prometteur que celui de **HZ2**. En effet, du fait de leur faible solubilité dans l'eau, ils n'ont pu être testés *in vivo* par voie intraveineuse dans les tests du *tail-flick* et des crampes.



Une deuxième étude a été menée en ce qui concerne la conformation des bispidines, mais également sur la position des groupements aryle. En effet, ils peuvent se placer en *cis* ou en *trans* l'un par rapport à l'autre. On considérera ici les composés du type 2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5 dicarboxylate.

En 1984, le groupe de Caujolle démontre⁸⁴, qu'il existe un équilibre entre les conformations chaise-chaise et bateau-chaise (**figure 15**), la conformation bateau étant adoptée par la pipéridone la moins substituée. Le ratio entre les deux conformations dépend de la taille du substituant de l'atome d'azote N7, les diazabicyclononanones avec des substituants de petite taille adoptant une conformation chaise-chaise majoritaire.

⁸⁴ Caujolle R., Castera P., Lattes A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, 413-416

L'augmentation de la gêne stérique sur l'atome d'azote en position 7 permet d'augmenter le pourcentage de la conformation chaise-bateau de la bispidine.

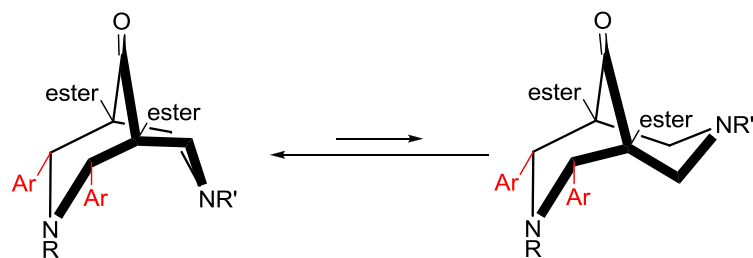


Figure 15 : conformations chaise-chaise et chaise-bateau

De plus, on observe la formation spécifique de la bispidine de configuration *cis*. D'autres travaux ont cependant montré que l'on pouvait observer la formation d'un isomère *trans* (figure 16) en réalisant la deuxième réaction de Mannich à froid⁸⁵. La recristallisation du mélange des deux isomères dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol conduit toujours à l'isolement du composé *cis*. Ceci prouve donc que la configuration *cis* est la plus stable.

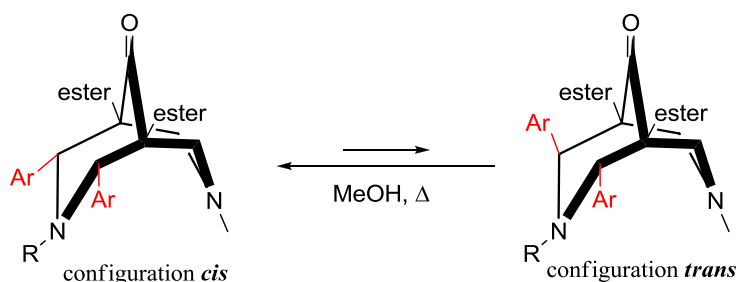


Figure 16 : configurations chaise-chaise *cis* et *trans*

Dans le cas où le groupement aryle est une pyridine, les atomes d'azote peuvent pointer en direction de la fonction cétone ou vers le bas de la molécule ou l'un vers la cétone et l'autre vers le bas de la molécule (figure 17), du fait de la rotation autour de la liaison C2-aryle et C4-aryle. On garde toujours une configuration *cis* des noyaux l'un par rapport à l'autre.

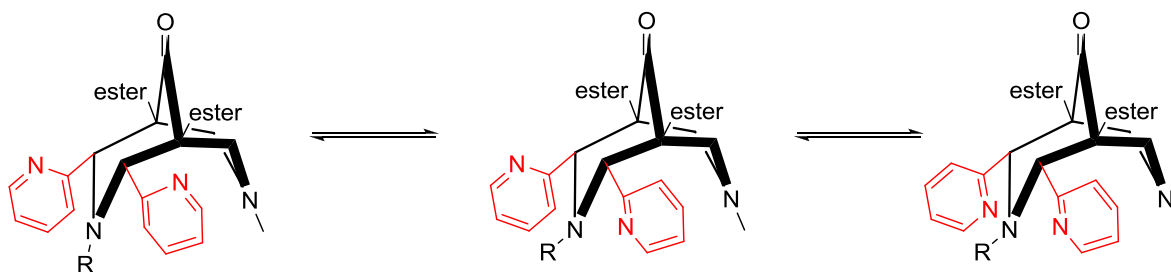


Figure 17 : configuration chaise-chaise *cis*

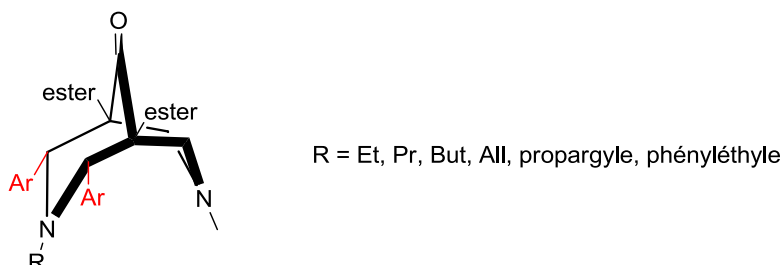
En résumé, il apparaît évident que la conformation privilégiée adaptée par les diazabicyclononanones dépendra des substituants en position 2 et 4, mais également de

⁸⁵ Siener T., Holzgrabe U., Drosihn S., Brandt W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 9, 1827-1834

la substitution de l'atome d'azote en position 7. Nous allons maintenant étudier l'influence des substitutions sur les atomes d'azote des positions 3 et 7.

2.4.2 Substitution de l'atome d'azote en position 3

Une série de 2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5-dicarboxylates possédant des substituants plus ou moins encombrants sur l'atome d'azote N3 a été étudiée⁸⁶.



En ce qui concerne la substitution de l'azote N3 par un groupement propargyle ou phényléthyle, la conformation reste une conformation chaise-chaise avec les groupements phényle en *cis*.

Dans le cas des groupements éthyle, propyle, butyle et allyle, l'analyse des spectres RMN des différents composés et des études cristallographiques ont permis de démontrer que les composés ont adopté une conformation bateau-chaise, la conformation bateau étant adoptée cette fois-ci par le cycle pipéridinique le plus substitué. De plus, les noyaux aromatiques sont en position *trans*. Le groupement porté par l'azote N3, quant à lui, est en position quasi-axiale alors que le méthyle de l'azote N7 est en position équatoriale.

Le changement de configuration de l'un des carbones portant un groupement aryle, de la position équatoriale à axiale provient de la pipéridone intermédiaire. Lorsque la pipéridone est en milieu acide, il existe un équilibre entre la cétone *cis* et l'énol *trans*. En effet, lors de la formation de l'énol, la position équatoriale du groupement aryle voisin devient moins favorable énergiquement. Afin d'éviter cet état d'énergie élevé, le système 'bascule' le substituant aryle en position axiale (**figure 18**) par un mécanisme de type rétro-Mannich.

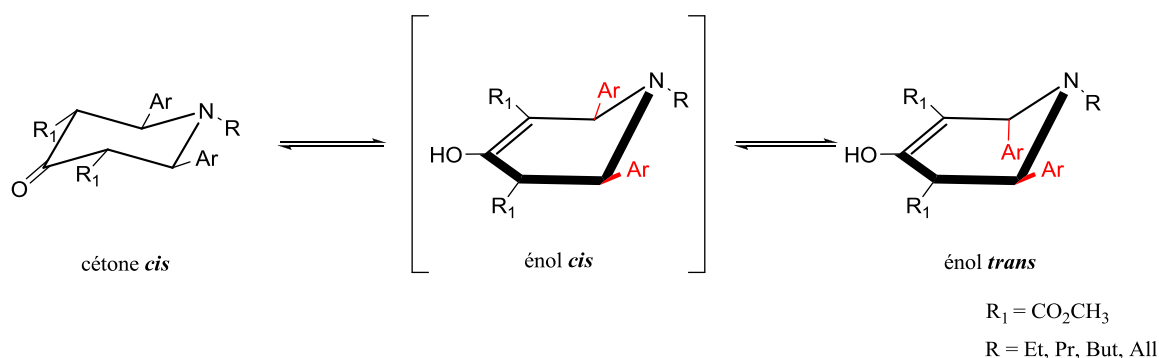


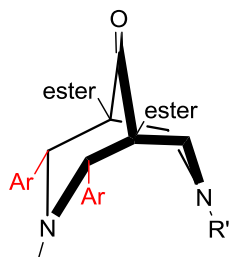
Figure 18 : Mécanisme d'isomérisation⁸⁶

⁸⁶ Kuhl U., Korff M., Baumann K., Burschka C., Holzgrabe U., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2001**, 10, 2037-2042

Aucun des six composés décrits précédemment ne montre une affinité pour les KOR⁸⁷. Ceci n'est pas surprenant puisque qu'ils ne respectent pas le modèle pharmacophore décrit précédemment. En effet, dans le cas des composés dont l'azote N3 est substitué par un groupement éthyle, propyle, butyle et allyle, les groupements aryle sont en position *trans*, alors qu'ils doivent être en *cis* pour obtenir une bonne activité. Pour les composés substitués sur l'azote N3 par un groupement propargyle et phényléthyle, il semblerait que ce soit ces substituants qui gênent l'ancrage de la molécule dans le récepteur, le site actif étant assez étroit. **Le substituant de l'azote en position 3 doit donc être un hydrogène ou un méthyle.**

2.4.3 Substitution de l'azote en position 7

Le cas de la substitution de l'azote en position 7 est beaucoup plus simple que celui en position 3⁸⁸. Nous considérerons ici le cas des 2,4-di-2-pyridine 3-méthyl diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one 1,5-dicarboxylates, substitués en position N7 par un groupement éthyle, propyle, *tert*-butyle, allyle, propargyle, cyclopropane, cyclobutane, cyclohexane, et phényléthyle.



R' = Et, Pr, *t*-But, All, propargyle, cyclopropane, cyclobutane, cyclohexane et phényléthyle

Dans tous les cas, les noyaux pyridine sont en *cis* l'un par rapport à l'autre et la conformation chaise-chaise est observée⁸⁸. Ceci implique donc que la substitution de l'atome d'azote N7 par divers groupements plus ou moins encombrants ne change pas la conformation de la bispidine.

Ces divers composés sont également capables d'adopter la conformation bateau-chaise du pharmacophore. Cependant, ils ne présentent qu'une très faible affinité pour le récepteur κ -opioïde. **Par conséquent, la taille du site d'ancrage semble restreinte et ne peut accueillir que des composés ayant des méthyles ou des hydrogènes sur les atomes d'azote du noyau diazabicyclo.**

Lors des différentes études sur les substitutions du squelette bispidine, les composés ont montré qu'ils possédaient une solubilité limitée dans l'eau. Ceci a un impact sur la biodisponibilité dans l'organisme et a rendu l'étude de leur mécanisme d'action difficile. Il est donc important de convertir le composé **HZ2** en un composé plus hydrophile. Dans ce but, des sels dérivés de ces composés ont été préparés.

⁸⁷ Kulh U., Englberger W., Haurand M., Holzgrabe U., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2000**, 333, 226-228

⁸⁸ Cambareri A., Zlotos D. P., Holzgrabe U., *J. Heterocyclic Chem.*, **2002**, 39, 789-798

2.4.4 Etudes de sels

Les sels considérés ici sont les sels hydrochlorique, oxalique et perchlorique, ainsi que le composé iodo-diméthylé en position 7⁸⁹. Ils ont été synthétisés par traitement de **HZ2** dans l'éthanol en présence de dix équivalents de l'acide correspondant. La diméthylation des atomes d'azote a été réalisée en présence de chloroformate d' α -chloroéthyle, réactif sélectif des amines tertiaires, selon la méthode d'Olofson⁹⁰.

Les spectres RMN de tous ces produits sont identiques hormis le contre ion. Cependant, *a contrario* du produit de départ, le spectre RMN montre que le produit formé n'est pas symétrique. Par exemple, sur le spectre RMN du proton, deux signaux sont observés pour les groupements méthoxy. De plus, sur le spectre RMN du carbone, aucun pic n'est détecté à deux cents ppm, ce qui implique que la fonction cétone a réagi. Cependant, le spectre de masse indique une masse molaire identique. Donc, la formule moléculaire reste inchangée. L'observation du spectre infra-rouge montre la présence d'une large bande entre 3240 et 3350 cm^{-1} et l'absence de bande à 1700 cm^{-1} . Par conséquent, la fonction cétone se serait 'transformée' en fonction alcool.

L'étude du diffractogramme de rayons X montre que l'atome d'azote du noyau pyridine (N5) est relié à l'atome de carbone qui portait la fonction carbonyle (C9A), et que les pyridines ont adopté une configuration *trans* (**figure 19**).

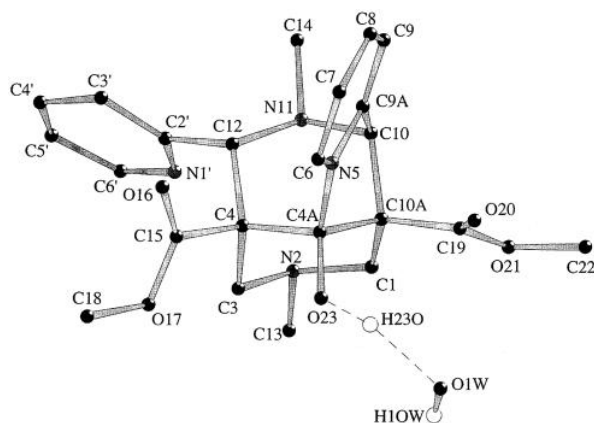


Figure 19 : Structure cristalline des sels de HZ2⁸⁹

Cette structure cristalline s'explique par le fait que le traitement de **HZ2** en milieu acide a permis de construire un squelette 1H-pyrido[3,4-b]indolizinium par une cyclisation intramoléculaire. Ceci peut s'expliquer par le mécanisme décrit dans la **figure 20**.

⁸⁹ Kulh U., Cambareri A., Sauber C., Sörgel F., Hartmann R., Euler H., Kirfel A., Holzgrabe U., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 10, 2083-2088

⁹⁰ Olofson R. A., Martz J. T., Senet J. P., Piteau M., Malfroot T., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2081-2082

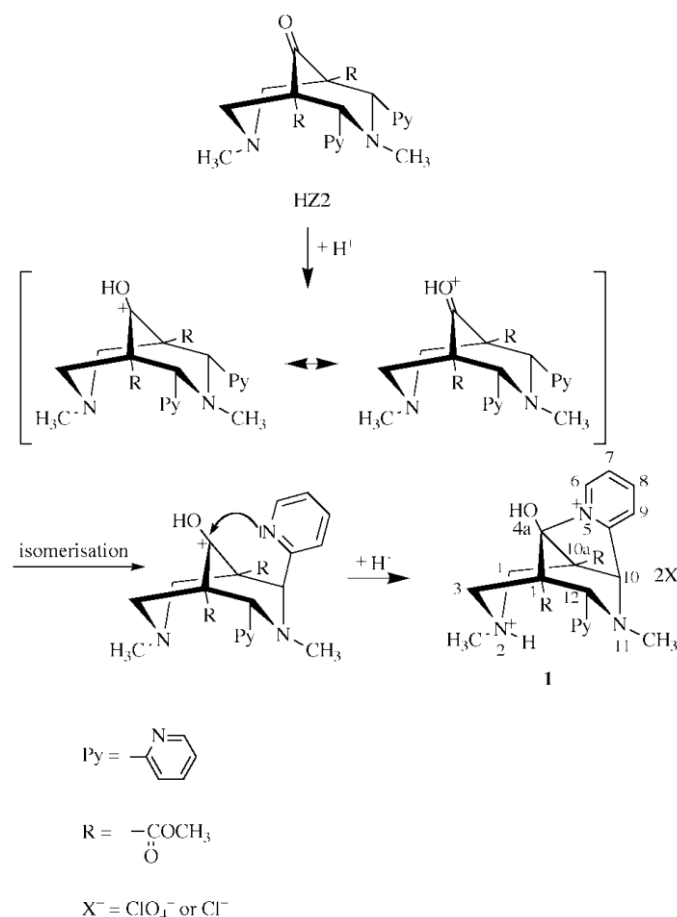


Figure 20 : Mécanisme de formation de l'hémiaminal⁸⁹

La première étape consiste en la protonation de la fonction carbonyle pour conduire à la formation d'un oxo-carbénium tertiaire. Dans l'étape suivante, un mécanisme d'isomérisation permet le passage d'un noyau pyridine d'une position équatoriale à axiale probablement selon un mécanisme de type Mannich⁸⁵. Dans cette configuration, le doublet de l'atome d'azote du noyau pyridine peut réaliser une substitution nucléophile, pour former un hémiaminal. De plus, l'atome d'azote N7 se protone.

D'un point de vue pharmacologique, les sels d'oxalate et de perchlorate montrent une affinité similaire pour le récepteur à celle de **HZ2** et leur potentiel analgésique est semblable⁸², c'est-à-dire que 100 % d'inhibition sont observés lors du test des crampes à 10 mg.kg⁻¹. Dans le cas du sel iodo-diméthylé, on observe également une haute sélectivité pour le récepteur. De plus, il présente une activité nociceptive forte observée lors de tests *in vivo* de type *tail flick* (ED₅₀ = 6.7 mg.kg⁻¹) et des crampes (ED₅₀ = 1.05 mg.kg⁻¹). Les recherches sont actuellement en cours pour identifier si le sel iodé est sélectif des récepteurs périphériques. Dans cette hypothèse, il pourra être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Un des résultats marquant de cette étude est que la formation de l'hémiaminal a lieu dès lors que le carbonyle se protone. Ainsi, on peut imaginer que dans le cas où le site actif du récepteur présente des groupements donneurs d'hydrogènes tels que des résidus

lysine (NH), serine (OH) et cystéine (SH), la formation d'aminals, d'acétals ou de thiocétals sera observée.

Toutes ces études de relations structure-activité ont permis de démontrer que la conformation active des diazabicyclononanones est une conformation bateau-chaise dans laquelle les atomes d'azote N3 et N7 sont exclusivement substitués par un hydrogène ou un groupement méthyle, et que les noyaux pyridine peuvent être remplacés par des groupements phényle, qui sont de conformation relative *cis*, substitués par un groupement méthoxy en *para*, par un groupement hydroxyle ou fluoré en *méta*. Cependant, aucune étude n'a pu expliquer la très grande durée d'action du composé **HZ2** (environ 7h). Afin de comprendre ce phénomène, nous allons à présent étudier en détail l'ancrage de **HZ2** dans le récepteur κ -opioïde.

2.5 Mécanisme d'action du composé HZ2

En premier lieu, il est important de souligner que le KOR est une protéine dont les cristaux n'ont jamais été isolés. C'est pourquoi, les recherches de docking s'appuient sur le modèle développé par Portoghese en 1996⁹¹. L'équipe de Ronsisvalle a ainsi été capable de déterminer le pharmacophore dans le cas des dérivés arylacétamides et benzomorphanes⁹². Plus récemment, la structure cristallographique de la rhodopsine bovine a été élucidée par diffraction aux rayons X⁹³ et a permis d'une part la révision des différents modèles de récepteurs couplés aux protéines G, et d'autre part la modélisation de la conformation des boucles extracellulaires. Cependant, cette structure RX du complexe rhodopsine-KOR représente une conformation bloquée et inactive du récepteur. Ceci est gênant puisque, comme nous avons l'avons vu précédemment, les diazabicyclononanones peuvent provoquer un changement de conformation du récepteur. Des études de RMN du complexe rhodopsine-KOR ont permis de décrire la conformation active de ce complexe⁹⁴. Le modèle choisi pour décrire les KOR, dans le paragraphe suivant, s'appuiera donc sur la conformation active des KOR de la rhodopsine bovine.

Une étude décrivant l'interaction dyonorphine A-KOR démontre que la dynorphine A (peptide endogène) interagit non seulement avec des résidus d'acides aminés des hélices transmembranaires, mais également avec des résidus d'acides aminés de trois boucles extracellulaires et en particulier avec ceux de la boucle 2⁹⁵. La structure de la deuxième boucle extracellulaire des KOR a été élucidée par l'équipe de Zhang⁹⁶ en 2002, grâce à des

⁹¹ Metzger T. G., Paterlini M. G., Portoghese P. S., *Neurochem. Res.*, **1996**, 21, 1287-1294

⁹² Lavecchia A., Greco G., Novellino E., Vittorio F., Ronsisvalle G., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2124-2134

⁹³ Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C. A., Motoshima H., Fox B. A., Le Trong I., Teller D.C., Okada T., Stenckamp R. E., Yamamoto M., Miyano M., *Science*, **2000**, 289, 739-745

Okada T., Fox B. A., Behnke C. A., Stenckamp R. E., Palczewski K., *J. Struct. Biol.*, **2000**, 130, 73-80

⁹⁴ Choi G., Landin J., Galan J. F., Birge R.R., Albert A. D., Yeagle P., *Biochemistry*, **2002**, 41, 7318-7324

⁹⁵ Wan X.-H., Huang X.-Q., Zhou D.-H., Jiang H.-L., Chen K.-L., Chi Z.-Q., *Acta Pharmacol. Sin.*, **2000**, 21, 701-708

⁹⁶ Zhang L., DeHaven R. N., Goodman M., *Biochemistry*, **2002**, 41, 61-68

études RMN, entre la dynorphine A et un peptide synthétique représentant la boucle. Ils ont prouvé que la dynorphine A, interagissait avec des résidus d'acides aminés (valine Val 201 et cystéine Cys 210) de la deuxième boucle. Ces résultats montrent qu'il existe deux sites d'interactions sur le KOR.

Le modèle construit par Holzgrabe et Brandt est construit à partir de la conformation active des KOR (modèle rhodopsine) dans laquelle la deuxième boucle extracellulaire est modélisée sur le modèle de Zhang⁹⁷. Ce modèle a été testé par le docking de la norbinaltorphimine (nor-BNI), qui est sélectif des KOR. Les résultats démontrent bien l'existence de deux sites d'interactions : une partie de la nor-BNI interagit avec un site à l'intérieur des sept hélices transmembranaires, et une autre partie interagit avec les boucles extracellulaires. La figure ci-après (**figure 21**) montre l'ancrage de la bispidine **HZ2** entre les boucles extracellulaires 2 et 3.

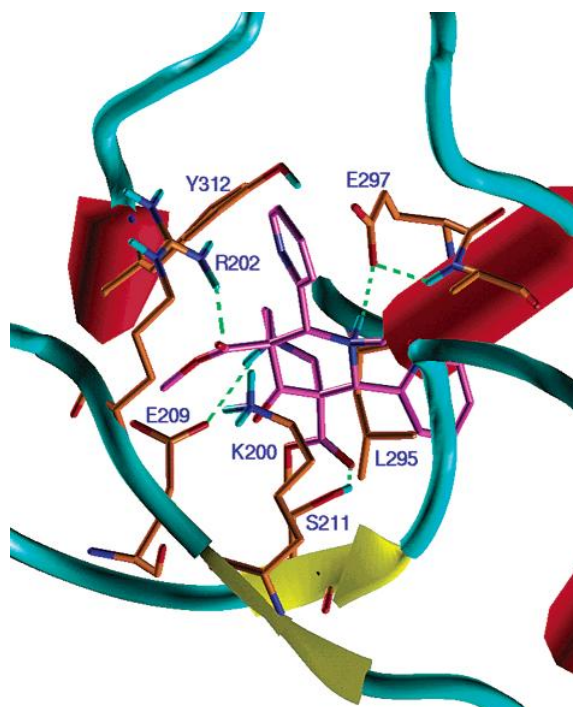


Figure 21 : Ancrage de HZ2 entre les boucles extracellulaires 2 et 3 du KOR⁹⁷

Les études de docking du composé **HZ2**⁹⁷ montrent un site d'ancrage préférentiel sur les boucles extracellulaires et en particulier entre les boucles 2 et 3. Il y a formation d'un pont salin entre l'atome d'azote N3 de **HZ2** et le résidu acide glutamique Glu209, ainsi que formation d'une liaison hydrogène entre la fonction ester et le groupement OH du résidu de la sérine Ser 211. Ce mode d'interaction est en accord avec le modèle pharmacophore décrit précédemment. **HZ2** est caractérisé par deux valeurs de pKa ($pK_{a1} = 8.1$ et $pK_{a2} = 10.9$), ce qui implique qu'à pH physiologique ($pH = 7.4$), les atomes d'azote en position 3 et 7 sont protonés. Cette double protonation entraîne un changement de conformation (passage d'un

⁹⁷ Holzgrabe U., Brandt W., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1383-1389

conformère chaise-chaise à un conformère bateau-chaise). Le docking montre qu'il y a à nouveau création d'un deuxième pont salin entre l'azote N7 protoné et le résidu acide glutamique Glu 297. **La formation de ces deux ponts salins n'a jamais été observée avec les autres κ -agonistes, et explique pourquoi ce type de ligands a une affinité si importante pour les KOR.**

Un autre examen du site d'ancrage révèle la présence d'un résidu lysine (Lys200) à proximité de la fonction carbonyle. Hors, il a été démontré expérimentalement que **HZ2** pouvait former un hémiaminal dès lors que la fonction carbonyle était protonée. Ainsi, le proton de l'atome d'azote de la chaîne résiduelle de la lysine Lys 200, qui est sous forme ammonium $-\text{NH}_3^+$, peut alors réagir avec la fonction carbonyle pour former une liaison covalente. Il n'y a aucune gêne stérique et aucun changement de conformation n'est nécessaire.

En ce qui concerne, les analogues *mé*ta-fluoré, *mé*ta-hydroxylé et *para*-méthoxy, des études de docking ont également été réalisées. Dans le cas du composé *mé*ta-fluoré et du *mé*ta-hydroxylé, les atomes de fluor, respectivement les groupements hydroxyle, forment des liaisons hydrogène avec le résidu phénolique de la tyrosine Tyr 312 et le résidu ammonium de la lysine Lys227. Dans le cas du dérivé *para*-méthoxy, c'est le résidu hydroxyle de la thréonine Thr 302 qui joue le rôle de donneur d'hydrogène. Ces observations expliquent pourquoi, ces analogues possèdent une forte affinité pour les récepteurs KOR, mais également pourquoi les dérivés phényle non-substitués n'ont que peu d'affinité pour le récepteur : ils ne sont pas capables de former de telles liaisons hydrogène.

En conclusion, la formation de deux ponts salins entre les hydrogènes protonés des atomes d'azote N3 et N7, et d'un hémiaminal par liaison covalente expliquent l'affinité importante de HZ2 pour les récepteurs KOR, ainsi que la longue durée d'action du composé dans l'organisme. Cependant, la formation de l'hémiaminal est réversible. C'est pourquoi, HZ2 se lie au récepteur pour un temps relativement long, résultant en une durée d'action appropriée.

Au cours de ce deuxième paragraphe, nous avons pu voir comment la bispidine **HZ2** a été la cible de nombreuses recherches en tant qu'agoniste sélectif des récepteurs κ -opioïdes. Des études de relations structure-activité ont permis de mettre en évidence le pharmacophore, et d'étudier l'effet de différentes substitutions. Enfin, les études de docking ont permis d'expliquer l'affinité importante du composé **HZ2** et son mécanisme d'action au sein de l'organisme. La synthèse de nouveaux analogues diversement substitués permettrait notamment d'améliorer le modèle de docking.

Dans le paragraphe suivant, nous allons donc étudier les différentes synthèses de bispidines décrites dans la littérature à ce jour.

3 SYNTHÈSES DE BISPIDINES POLYSUBSTITUÉES

La chimie relative aux bispidines débute dans les années 1930, lorsque Mannich et Mohs découvrent une nouvelle diamine bicyclique, constituant un motif structural encore inconnu pour l'époque⁹⁸. Elle est obtenue par un simple mélange à chaud d'une pipéridone, de formaldéhyde et de méthylamine dans le méthanol (**schéma 1**). Le squelette 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane obtenu est alors appelé bispidine (**bispipéridine**)⁹⁸.

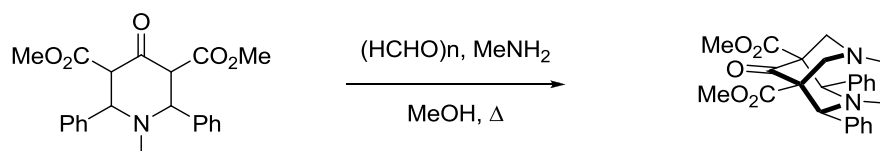
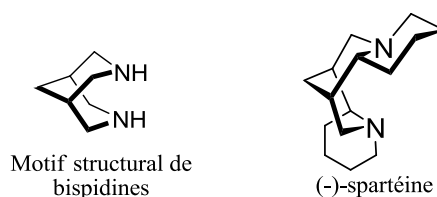


Schéma 1

Les premières extractions de bispidines naturelles ont été réalisées dans les années suivant cette découverte. La (-)-spartéine, isolée en grande quantité du genêt à balais (*Cytisus scoparius*, originaire du nord-ouest de l'Europe) constitue un des premiers exemples de bispidines naturelles⁹⁹. Aujourd'hui, plus de deux cents composés naturels et plus d'un millier de composés synthétiques contiennent le squelette bispidine.

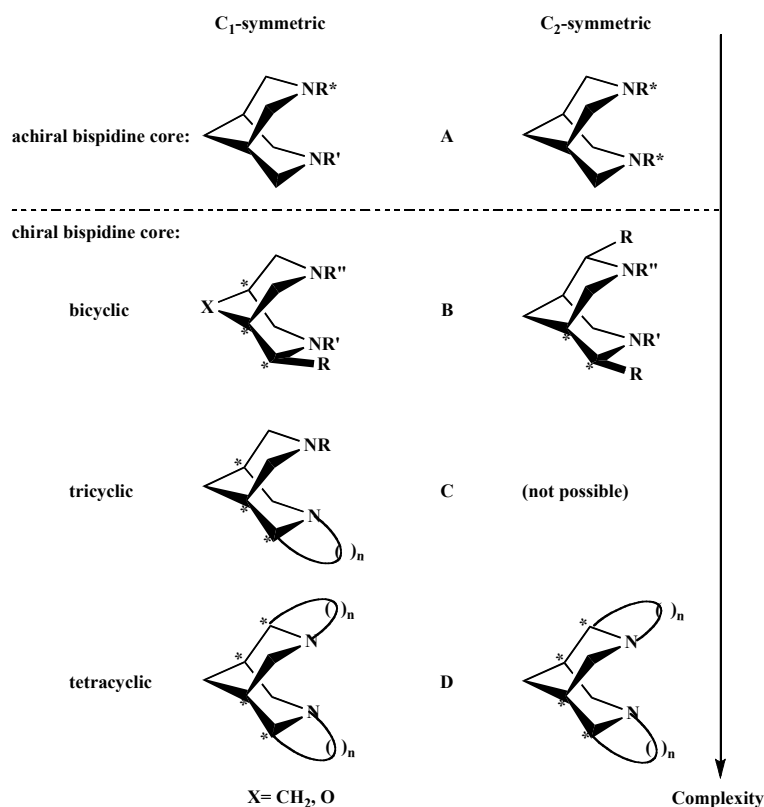


Les bispidines sont classées selon les critères suivants : l'existence ou non d'un élément d'asymétrie sur le squelette carboné de la bispidine, le nombre de cycles condensés et la symétrie de la molécule (**figure 22**).

⁹⁸ Mannich C., Mohs P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1930**, 63, 608-611

⁹⁹ Stenhouse J., *Ann. Chem. Pharm.*, **1851**, 78, 1-5

Mills E.J., *Ann. Chem. Pharm.*, **1863**, 125, 71-73

Figure 22 : classification des bispidines¹⁰⁰

Le type A se distingue des autres types B-D par la présence de substituants chiraux directement fixés sur l'atome d'azote, alors que le squelette reste achiral et non substitué. Les autres dérivés de bispidines peuvent se regrouper en trois catégories en fonction du nombre de cycles qui les constituent. Ils possèdent tous un squelette bispidine chiral. Les composés bicycliques de type B possèdent un ou deux substituants en position α de l'atome d'azote ; les dérivés tricycliques ou tétracycliques forment les types C ou D.

Nous allons maintenant nous intéresser plus en détails à la synthèse des différents types de bispidines.

3.1 Synthèses de bispidines dont les atomes d'azote portent des substituants chiraux (type A)

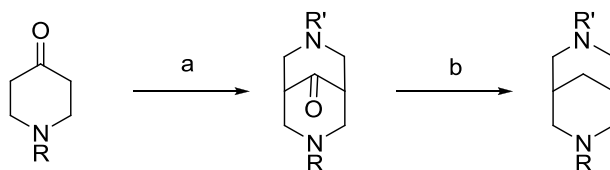
La synthèse des bispidines de type A, qui possèdent des substituants chiraux sur les atomes d'azote est relativement aisée puisqu'elle se fait principalement à l'aide d'une réaction de Mannich permettant de construire le squelette achiral, la chiralité étant introduite ultérieurement selon différentes méthodes.

Les bispidines achirales sont préparées par condensation d'une amine primaire et de formaldéhyde sur les 4-pipéridones correspondantes^{101,102,103,104,105}. Une réduction de Wolff-

¹⁰⁰ Breuning M., Steiner M., *Synthesis*, **2008**, 18, 2841-2867

¹⁰¹ Smisman E.E., Ruenitz P. C., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1593-1597

Kishner des bispidinones intermédiaires permet d'obtenir les bispidines correspondantes avec des rendements globaux compris entre 39 % et 55 % (**schéma 2** et **tableau 3**).



Réactifs et conditions : (a) BnNH_2 ou 5-aminopentan-1-ol, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, AcOH, HCl, MeOH, Δ ; (b) **entrée 1 et 2** : $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, éthylène glycol, Δ ; **entrée 3** : TsNHNH_2 , EtOH, Δ puis, NaBH_4 , H_2O , THF, Δ ; **entrée 4** : TsNHNH_2 , TsOH, NaBH_3CN , DMF, Δ

Schéma 2

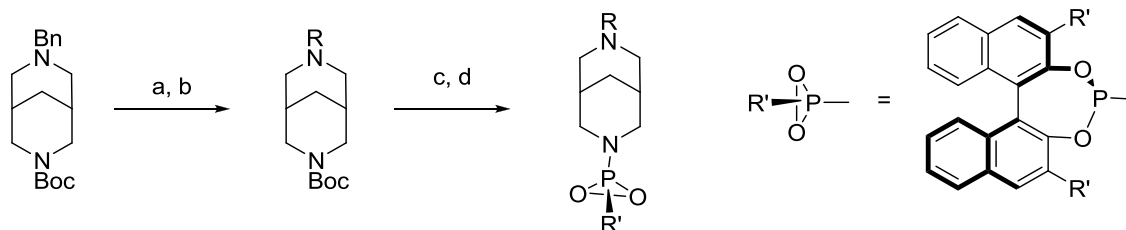
Entrée	R	R'	Rendement (%)
1	Me	Bn	55
2	Bn	Bn	48
3	Boc	$(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	49
4	Boc	Bn	39

Tableau 3

L'étape suivante consiste à greffer des substituants chiraux sur les atomes d'azote du squelette bispidine.

3.1.1 Fixation de chaînes chirales via un hétéroatome

La fixation de chaînes chirales *via* un hétéroatome a été réalisée dans le groupe de Waldmann pour la synthèse de phosphoramidites chirales^{104,105} (**schéma 3** et **tableau 4**).



Réactifs et conditions : (a) H_2 , Pd/C, EtOH ; (b) TsCl ou Pv_2O , DMAP, pyridine ; (c) TFA, CH_2Cl_2 ; (d) **entrée 1** : Et_3N , toluène, TA ; **entrée 2 et 3** : PCl_3 , Et_3N , THF, 0°C , puis (P)-3,3'-diméthylBINOL, Et_3N , THF, TA

Schéma 3

Entrée	R	R'	Rendement %
1	Ts	H	51
2	Ts	Me	12
3	Pv	Me	30

Tableau 4

¹⁰² Spieler J., Huttenloch O., Waldmann H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3, 391-399

¹⁰³ Lesma G., Danieli B., Passarella D., Sacchetti A., Silvani A., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, 14, 2453-2458

¹⁰⁴ Huttenloch O., Laxman E., Waldmann H., *Chem. Commun.*, **2002**, 8, 4767-4780

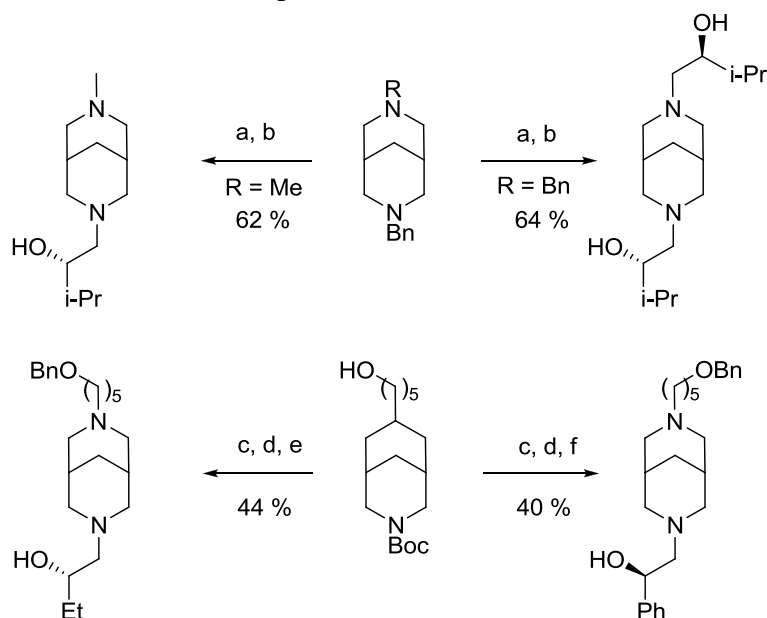
¹⁰⁵ Huttenloch O., Laxman E., Waldmann H., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 6, 673-675

La débenzylation, suivie de la sulfonylation ou de l'acylation des bispidines initiales, permet la synthèse des intermédiaires, qui sont déprotégés puis couplés au dérivé du BINOL pour former les bispidines chirales avec des rendements faibles à modérés (12 à 51 %).

3.1.2 Introduction de chaînes alkyles β -hydroxylées

L'introduction de chaînes alkyles β -hydroxylées a également été possible sur le squelette bispidine par ouverture d'époxydes énantiomériquement purs. Cette méthode permet l'introduction de la chiralité dans les dernières étapes de la synthèse.

La débenzylation suivie de la condensation du (S)-2-isopropylloxirane permet d'obtenir les bispidines mono et di-alkylées avec des rendements de 60 % environ¹⁰² (schéma 4). Une séquence similaire a été appliquée dans le groupe de Lesma¹⁰³. Ces composés ont été obtenus après une O-benzylation, suivie de la déprotection du groupement *tert*-butoxycarbonyle, puis addition du (R)-2-éthylloxirane et du (R)-phényloxirane, avec des rendements plus modestes sur trois étapes (40 %).



Réactifs et conditions : (a) H₂, Pd/C, AcOH, MeOH ; (b) (S)-2-isopropylloxirane, MeOH ; (c) NaH, BnBr, *n*-Bu₄N⁺I, THF ; (d) TFA, CH₂Cl₂ ; (e) (S)-éthylloxirane, toluène, Δ ; (f) (R)-phényloxirane, toluène, Δ

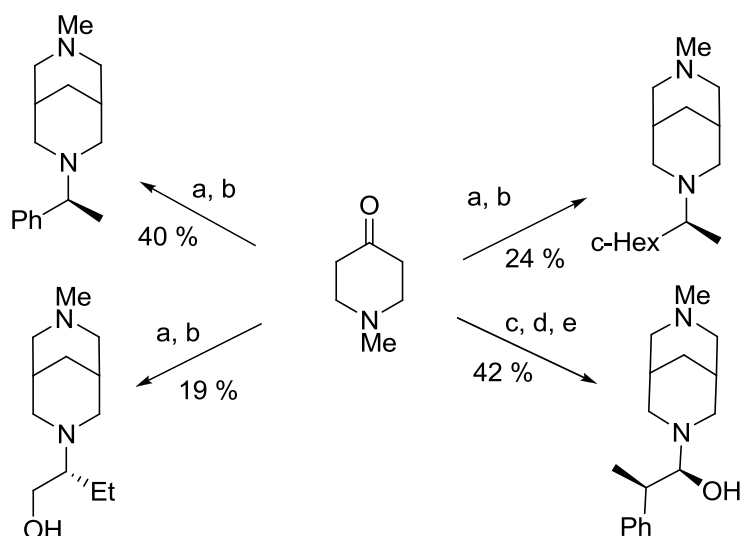
Schéma 4

3.1.3 Introduction de chaînes alkyles α chirales

Le groupe de Lesma a également développé la synthèse de bispidines portant des chaînes alkyles dont le centre stéréogène est situé en α de l'atome d'azote¹⁰⁶. Les bispidines sont toujours préparées par une réaction de Mannich à partir de la méthylpipéridone en présence de formaldéhyde mais en utilisant une amine chirale. Les bispidines déoxygénées

¹⁰⁶ Lesma G., Danieli B., Passarella D., Sacchetti A., Silvani A., *Lett. Org. Chem.*, **2006**, 3, 430-436

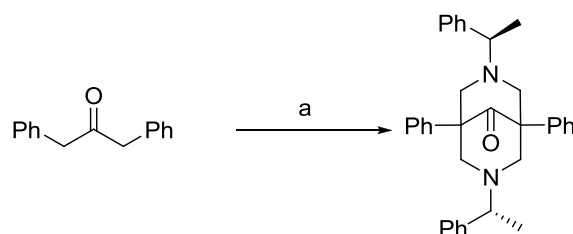
suivantes ont été obtenues au départ de la méthylpipéridone en deux ou trois étapes, avec des rendements variant de 19 % à 42 % ^{102,107} (schéma 5).



Réactifs et conditions : (a) (S)-phényléthylamine, ou (S)-cyclohexyléthylamine, ou (R)-2-aminobutan-1-ol, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, AcOH, EtOH, Δ ; (b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *t*-BuOK, BuOH, Δ ; (c) OTBS-L-norephedrine, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, AcOH, MeOH, Δ ; (d) TBAF, THF ; (e) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, éthylène glycol, Δ

Schéma 5

La première bispidine possédant des chaînes alkyles α -chirales portées par les deux atomes d'azote a été synthétisée en 1992 à partir de la dibenzylcétone. Zefirov et *coll.* ont obtenu la 1,5-diphényl-9-bispidinone par une quadruple réaction de Mannich en présence de (R)-phényléthylamine ¹⁰⁸, avec un rendement de 61 % (schéma 6).



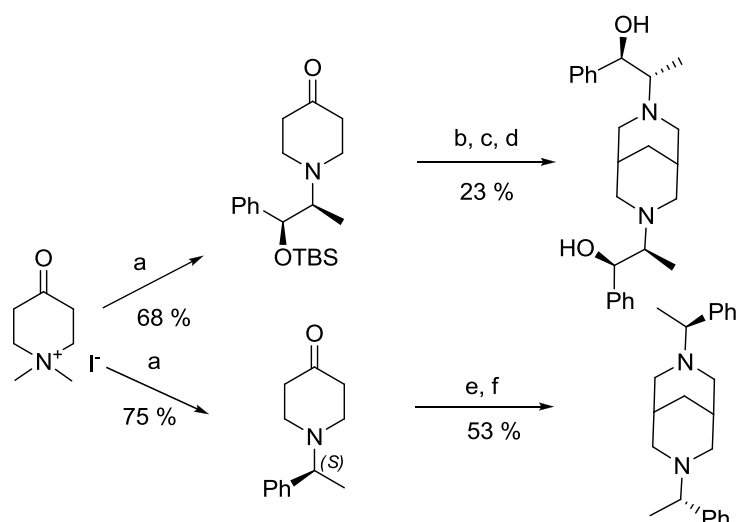
Réactifs et conditions : (a) (R)-phényléthylamine, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, EtOH, Δ

Schéma 6

La préparation de bispidines possédant des chaînes alkyles α -chirales, portées par les deux atomes d'azote, mais dépourvues de substituants en tête de pont a été réalisée au départ d'un pipéridinium iodé. L'équipe de Waldmann a obtenu la bispidine souhaitée en quatre étapes, en utilisant une séquence d'addition-élimination, avec un rendement global de 16 % ¹⁰² (schéma 7). Une approche similaire a été développée par Beak en utilisant la (S)-phényléthylamine ¹⁰⁷ (schéma 7).

¹⁰⁷ Gallagher D.J., Wu S., Nikolic N.A., Beak P., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8148-8154

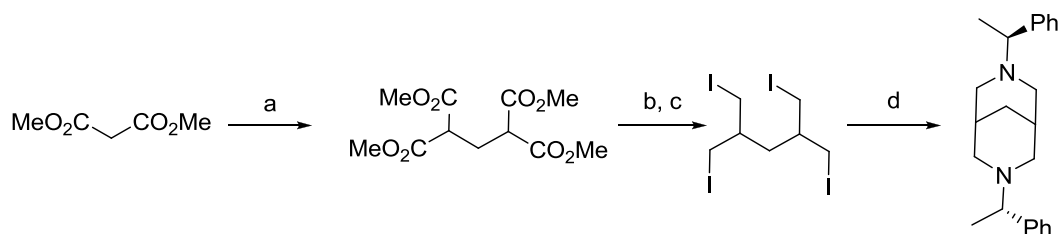
¹⁰⁸ Chemodanova S.V., Potekhin K. A., Palyulin V.A., Shishkina I.N., Dem'yanovich V.M., Struchkov Y.T., Samoshin V.V., Zefirov N.S., *Dokl. Akad. Nauk.*, **1996**, 326, 847-850



Réactifs et conditions : (a) OTBS-L-noréphédrine ou (S)-phényléthylamine, K_2CO_3 , EtOH, H_2O , Δ ; (b) OTBS-L-noréphédrine, $(CH_2O)_n$, AcOH, MeOH, Δ ; (c) TBAF, THF ; (d) $N_2H_4 \cdot H_2O$, KOH, éthylène glycol, Δ ; (e) (S)-phényléthylamine, $(CH_2O)_n$, AcOH, EtOH, Δ ; (f) $N_2H_4 \cdot H_2O$, *t*-BuOK, BuOH, Δ

Schéma 7

Une approche alternative a été développée par l'équipe de Gogoll n'impliquant pas une réaction de Mannich¹⁰⁹. Le tétra ester, obtenu en milieu basique à partir du malonate de diméthyle en présence de formaldéhyde en une étape, est réduit en tétra alcool, qui est converti en dérivé tétra iodé. Une double cyclisation en présence de (S)-phényléthylamine dans le toluène conduit à la formation de la bispidine désirée mais avec un rendement global faible (5%) (schéma 8).



Réactifs et conditions : (a) $(CH_2O)_n$, KOH, EtOH, Δ ; (b) $LiAlH_4$, THF; (c) I_2 , Δ ; (d) (S)-phényléthylamine, toluène, Δ

Schéma 8

3.1.4 Bilan

En résumé, la meilleure approche synthétique des bispidines de type A, dont les atomes d'azote portent des substituants chiraux, consiste à mettre en œuvre plusieurs réactions de Mannich consécutives. Cette méthode permet d'obtenir les bispidines chirales désirées avec un rendement global modeste, mais en nombre d'étapes limité.

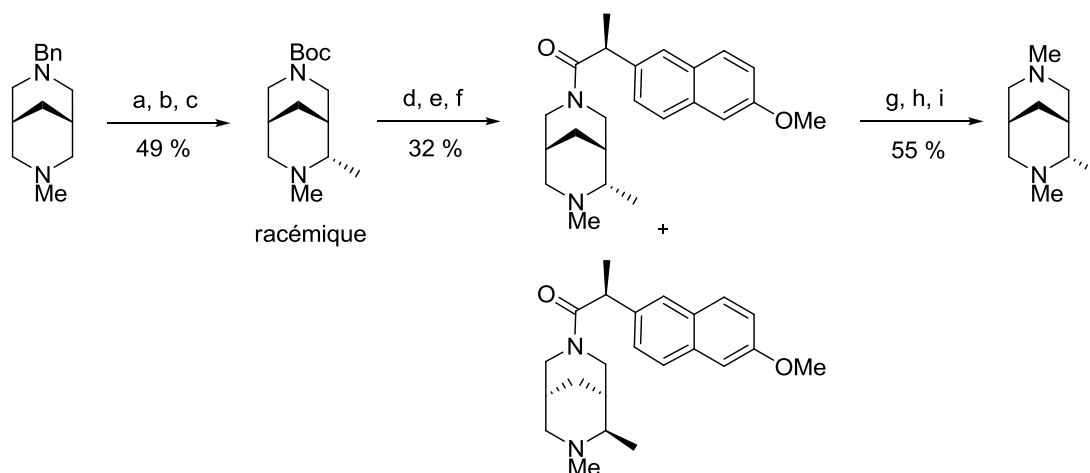
¹⁰⁹ Gogoll A., Johansson C., Axen A., Greenberg H., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 396-403

3.2 Synthèse de bispidines chirales de type B

Quatre voies de synthèses différentes ont été développées pour préparer des bispidines possédant un squelette chiral.

3.2.1 Méthode de Kozlowski

L'équipe de Kozlowski a préparé la (1R, 5S, 6S)-*N,N'*,2-endo-triméthylbispidine au départ d'une bispidine achirale¹¹⁰ (schéma 9).



Réactifs et conditions : (a) H₂, Pd/C, AcOH, H₂O ; (b) Boc₂O, CH₂Cl₂ ; (c) *s*-BuLi, TMEDA, cyclopentane, -78°C, puis MeI ; (d) TFA, CH₂Cl₂ ; (e) acide (S)-6-méthoxy- α -méthyl-2-naphtalène acétique, EDCl, CH₂Cl₂ ; (f) colonne chromatographique ; (g) HCl, AcOH, Δ ; (h) Boc₂O, CH₂Cl₂ ; (i) LiAlH₄, THF, Δ

Schéma 9

Après le clivage du groupement benzyle et son remplacement par un carbamate de *tert*-butoxycarbonyle, le groupement méthyle est introduit diastéréosélectivement par une α -lithiation en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine, de *sec*-butyllithium et d'iodure de méthyle. La bispidine racémique est ainsi obtenue en trois étapes avec un rendement global de 49 %.

Le groupement Boc est ensuite retiré en milieu acide et la condensation de l'acide (S)-6-méthoxy- α -méthyl-2-naphtalène acétique sur l'atome d'azote déprotégé permet d'induire l'asymétrie sur la bispidine. On obtient deux diastéroisomères qui sont séparés par chromatographie. La déprotection de l'atome d'azote, suivie de sa méthylation conduit à la bispidine énantiopure avec un rendement global de 4 % en onze étapes, en tenant compte de la préparation de la bispidine achirale initiale.

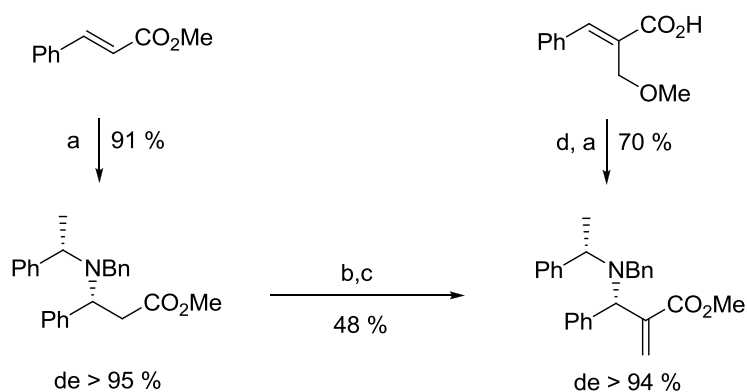
3.2.2 Méthode de Breuning

Une approche convergente, utilisant une addition de Michael (type *anti*, *anti*-sélective), pour la synthèse de bispidines 2-endo-6-endo-diphényles substituées a été

¹¹⁰ Phuan P.W., Ianni J., Kozlowski M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15473-15479

développée dans le groupe de Breuning¹¹¹. Cette méthode s'appuie sur celle décrite par O'Brien dans la synthèse de bispidines tétracycliques de type D (cf § 3.4).

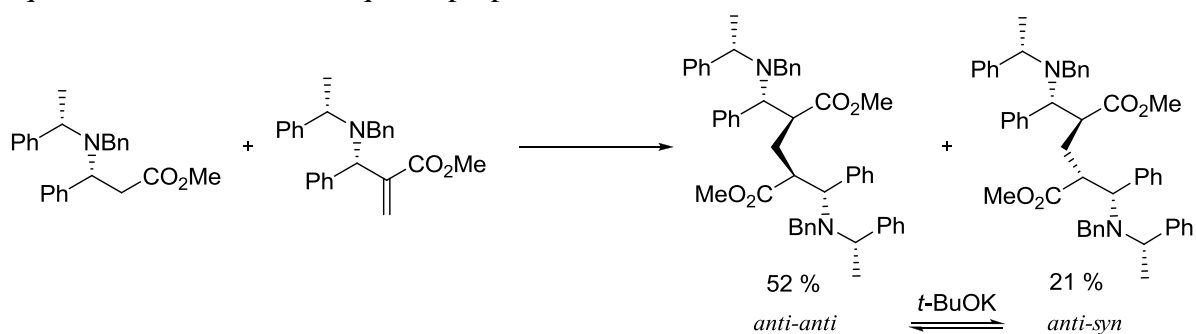
Le β -amino ester est préparé au départ du cinnamate de méthyle par lithiation en présence de *N*-benzyl-(*S*)-phényléthylamine selon une procédure établie par le groupe de Davies¹¹². L'accepteur de Michael peut être obtenu soit à partir du β -amino ester en deux étapes par hydroxyméthylation puis élimination, ou bien, au départ de l'acide cinnamique¹¹³, par un traitement de l'ester obtenu en présence de l'amidure de *N*-(*S*)-phényléthylamide par un processus d'addition élimination (**schéma 10**).



Réactifs et conditions : (a) *N*-Benzyl-(*S*)-phényléthylamine, THF, -78°C ; (b) LDA, THF, -78°C , puis ZnBr_2 , puis CH_2O gazeux ; (c) MsCl , DBU, dioxane, Δ ; (d) SOCl_2 , MeOH

Schéma 10

L'étape suivante consiste en une addition de Michael stéréosélective du β -aminoester sur l'accepteur (**schéma 11**). Cette étape s'est révélée être problématique. En effet, dans la plupart des conditions testées, le diastéréoisomère *anti-syn* est formé préférentiellement. Le diastéréoisomère *anti-anti* est obtenu comme produit majoritaire, lorsque que le couplage est réalisé en présence de l'amidure lithié de la diisopropylamine (52 %). Cependant, le diastéréoisomère *anti-syn* peut être converti en diastéréoisomère *anti-anti* par une équilibration en milieu basique en proportion 1 : 1.



Réactifs et conditions : LDA, *n*-hexane, -30°C

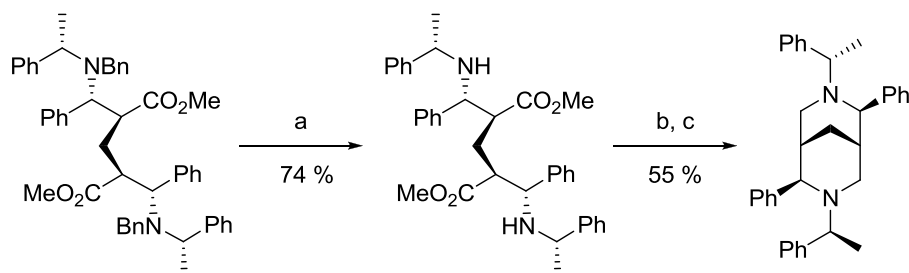
Schéma 11

¹¹¹ Breuning M., Hein D., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2007**, 18, 1410-1418

¹¹² Davies S.G., Walters I.A.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 9, 1129-1139

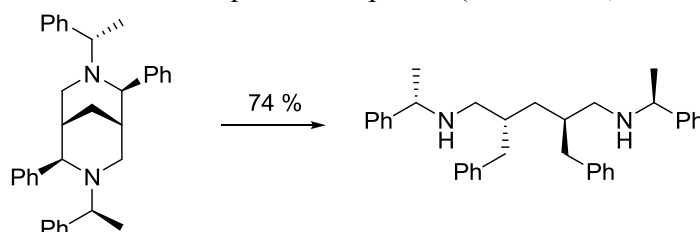
¹¹³ Ciganek E., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4635-4637

Après la débenzylation du diastéréoisomère *anti-anti*, suivie de la réduction des groupements esters, les fonctions hydroxyle sont transformées en mésylate, bons nucléofuges, nécessaires à la cyclisation finale, qui se réalise au reflux du dichlorométhane. La bispidine est alors obtenue avec un rendement global de 41 % en trois étapes (**schéma 12**).



Réactifs et conditions : (a) CAN, MeCN, H₂O ; (b) LiAlH₄, THF ; (c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, Δ
Schéma 12

Le clivage des groupements protecteurs sous diverses conditions d'hydrogénation et sous des conditions réductrices s'est révélé problématique. En effet, la rupture du noyau central 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane est systématiquement observée pour conduire à la diamine résultant de l'ouverture du squelette bispidine (**schéma 13**).



Réactifs et conditions : H₂, Pd/C, MeOH ; H₂, Pd/C, EtOH, 6N HCl ; H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH/AcOH ; H₂, PtO₂, EtOH ; NH₄HCO₂, Pd/C, MeOH, Δ ; Na/NH₃, -78°C

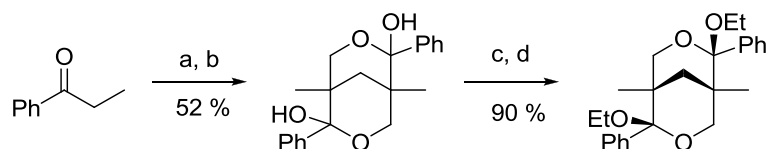
Schéma 13

3.2.3 Méthode de Corey et Chau

Une deuxième voie de synthèse permettant d'obtenir des 2,6-diendodiphénylbispidines a été développée par Corey et Chau¹¹⁴. Ces bispidines possèdent deux groupements méthyle en tête de pont.

Le traitement de la propiophénone et de formaldéhyde en milieu basique permet l'obtention d'un hémiacétal bicyclique racémique, qui est converti en acétal racémique avec un rendement global de 47 % en trois étapes (**schéma 14**). La recristallisation du racémique en présence d'un cristal optiquement pur permet d'obtenir l'acétal bicyclique avec un excès énantiomérique supérieur à 98 %.

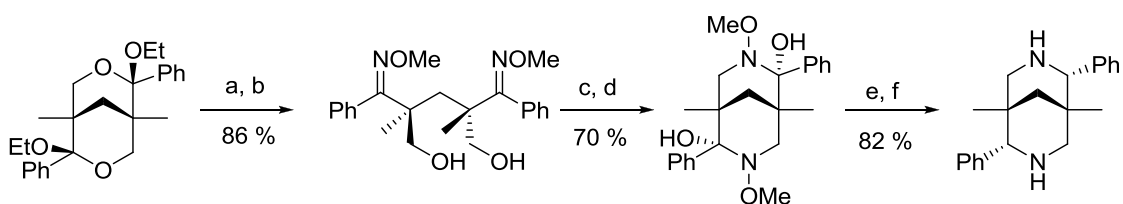
¹¹⁴ Chau F.H., Corey E. J., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2581-2583



Réactifs et conditions : (a) CH_2O (aq), NaOH, EtOH, 70°C ; (b) CH_2O (aq), NaOH, EtOH, 50°C ; (c) H_2SO_4 , EtOH, CHCl_3 , Δ ; (d) recristallisations fractionnées

Schéma 14

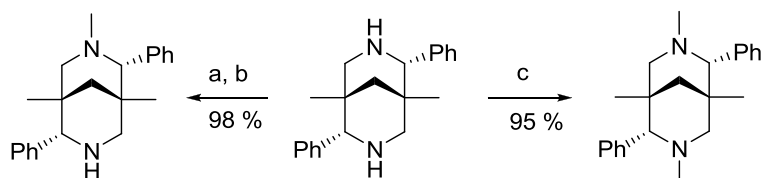
L'hydrolyse des acétals, puis le traitement par l'*O*-méthyl hydroxylamine, permet la formation de la dioxime. Les groupements hydroxyle sont ensuite mésylés, ce qui permet la cyclisation. La réduction des hémi-aminals, suivie du clivage des groupements *N*-méthoxy génère la bispidine désirée (schéma 15).



Réactifs et conditions : (a) H_2SO_4 , acétone, THF, H_2O , Δ ; (b) $\text{MeONH}_2\cdot\text{HCl}$, pyridine, Δ ; (c) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , -30°C ; (d) Et_3N , DMF, H_2O , Δ ; (e) NaBH_3CN , MeOH, HCl ; (f) Li, NH_3 , THF, -33°C

Schéma 15

Les atomes d'azote peuvent être ensuite méthylés en fonction de la structure attendue. Les bispidines sont obtenues en dix étapes avec un rendement global de l'ordre de 10 % (schéma 16).



Réactifs et conditions : (a) CH_2O (aq) ; (b) NaBH_3CN , MeOH, HCl ; (c) CH_2O , HCO_2H

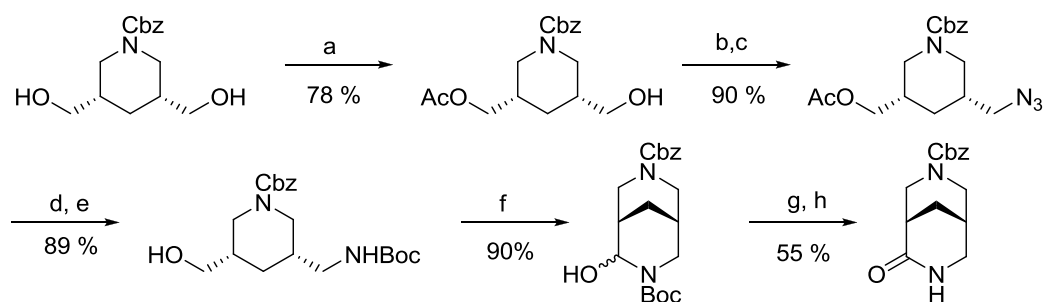
Schéma 16

3.2.4 Méthode de Lesma

Le groupe de Lesma a développé une voie de synthèse permettant d'accéder à des bispidines lactames énantiomériquement pures¹¹⁵.

L'acylation énantiosélective de la *N*-Cbz-*cis*-pipéridine-3,5-diméthanol par la lipase *Pseudomonas fluorescens* permet d'obtenir le mono-alcool avec un excès énantiomérique supérieur à 98 %. La conversion de la fonction alcool en une amine protégée par un groupement *tert*-butoxycarbonyl se réalise en quatre étapes *via* le passage par une fonction azide. La fonction alcool résiduelle est oxydée dans les conditions de Swern et permet la cyclisation, pour obtenir la bispidine hémi-aminal, qui est oxydée en présence de PDC, pour former la bispidine lactame (schéma 17).

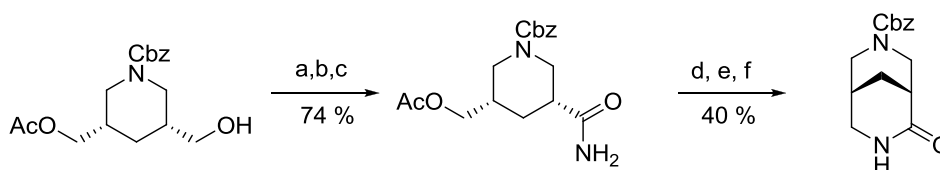
¹¹⁵ Danieli B., Lesma G., Passarella D., Silvani A., Viviani N., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11871-11878



Réactifs et conditions : (a) acétate de vinyle, lipase *Pseudomonas fluorescens* ; (b) MsCl, pyridine ; (c) NaN₃, DMF, Δ ; (d) SnCl₂, MeOH ; (e) Boc₂O, NaOH (aq), THF ; (f) oxydation de Swern ; (g) TFA puis NaOH (aq) ; (h) PDC, CH₂Cl₂

Schéma 17

L'énantiomère de la bispidine précédente est obtenu à partir du même précurseur. L'oxydation de l'alcool secondaire en présence de permanganate de potassium, génère l'acide correspondant qui est transformé en amide selon une procédure classique. Le traitement de ce composé en milieu basique conduit à la formation de la bispidine hémi-aminal, après la déacétylation et l'oxydation dans les conditions de Dess-Martin. La déprotection de l'atome d'azote suivie de la réduction en présence de triéthylsilane et du complexe de trifluorure de bore permet l'obtention du composé souhaité (schéma 18).



Réactifs et conditions : (a) KMnO₄, acétone, (b) SOCl₂, Δ ; (c) NH₃, dioxane ; (d) NaOH (aq), THF ; (e) DMP, CH₂Cl₂ ; (f) Et₃SiH, BF₃.OEt₂, CH₂Cl₂

Schéma 18

Finalement, la première bispidine lactame a été préparée en huit étapes avec un rendement global de 31 %, alors que son énantiomère a été obtenu en sept étapes avec un rendement global de 23 %. Cependant, si l'on tient compte de la préparation de la pipéridine de départ qui nécessite quatre étapes supplémentaires, le rendement global est de 12 %¹¹⁶.

3.2.5 Bilan

Comme nous l'avons vu, il n'existe pas de méthodes standard pour la synthèse de bispidines chirales de type B. Les recherches pour développer de nouvelles voies d'accès à ce type de squelette demandent encore des travaux, pour améliorer les rendements globaux et le nombre d'étapes. De plus, aucune de ces méthodes ne permet une grande flexibilité dans le choix des substituants portés par les carbones voisins de l'atome d'azote.

¹¹⁶ Stetter H., Hennig H., *Chem. Ber.*, **1955**, 88, 789-793

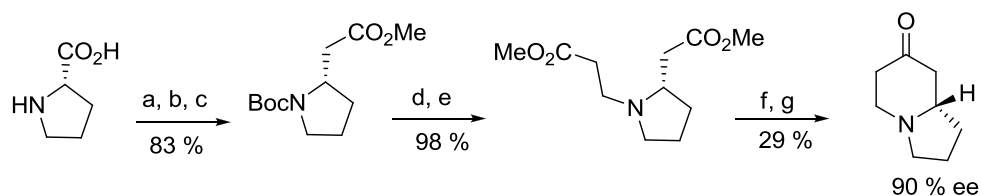
Danieli B., Lesma G., Passarella D., Silvarri A., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 69-77

3.3 Synthèse de bispidines tricycliques type C

3.3.1 A partir du pool chiral

La première synthèse énantiosélective d'une bispidine tricyclique possédant un cycle à cinq chaînons a été réalisée dans le groupe de O'Brien en 1999¹¹⁷. Une réaction diastéréosélective de Mannich constitue l'étape clé de la synthèse et permet l'édification du noyau central.

Le composé de départ est issu du pool chiral, il s'agit de la L-proline. La protection de l'atome d'azote de cette dernière par un carbamate de *tert*-butoxycarbonyle, suivie d'une homologation de Arndt-Eistert donne le β -aminoester, qui est ensuite déprotégé, puis traité en présence d'acrylate de méthyle pour former un diester. Finalement, une condensation de Dieckmann, suivie d'une décarboxylation des β -céto esters intermédiaires permet d'obtenir un motif indolizidinone sur lequel sera réalisée la réaction de Mannich (**schéma 19**).



Réactifs et conditions : (a) Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (b) *i*-BuOCOCI, Et_3N , Et_2O , puis CH_2N_2 ; (c) AgOBz (cat.), Et_3N , MeOH ; (d) TFA, CH_2Cl_2 ; (e) acrylate de méthyle, FeCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (f) NaH, NaOMe, xylène, Δ ; (g) KOH (aq), MeOH, Δ

Schéma 19

La dernière étape s'est révélée cruciale pour la conservation de la stéréochimie de la molécule. En effet, l'indolizidinone a tendance à racémiser par une réaction de rétro-Mannich ou rétro-Michael dans des conditions acides ou fortement basiques. (**schéma 20**).

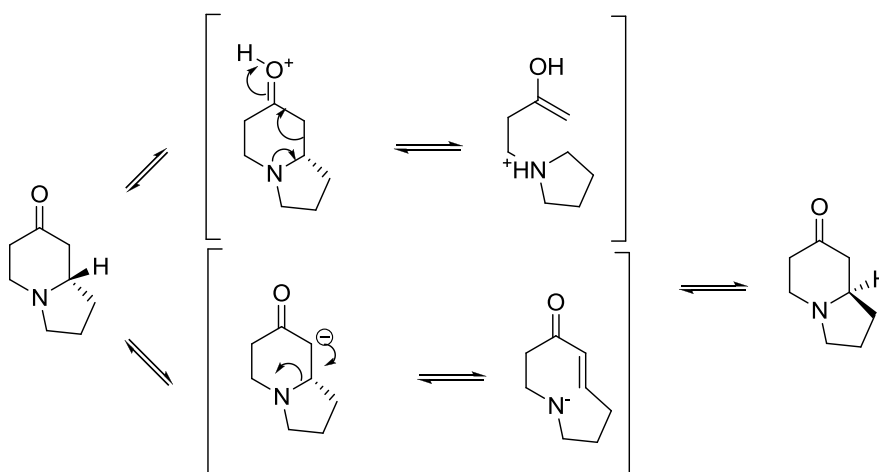
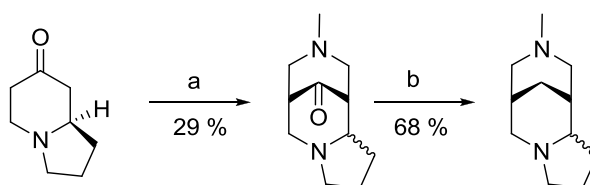


Schéma 20

¹¹⁷ Harrison J. R., O'Brien P., Porter D.W., Smith N.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 24, 3623-3631

Ainsi, si la décarboxylation a lieu au reflux du méthanol en présence d'acide chlorhydrique 6N, le composé bicyclique est obtenu sous forme d'un racémique avec 78 % de rendement. Dans des conditions basiques douces (hydroxyde de potassium dilué, au reflux du méthanol), la stéréochimie de la molécule est conservée (ee = 90 %), mais avec un rendement faible de 29 %

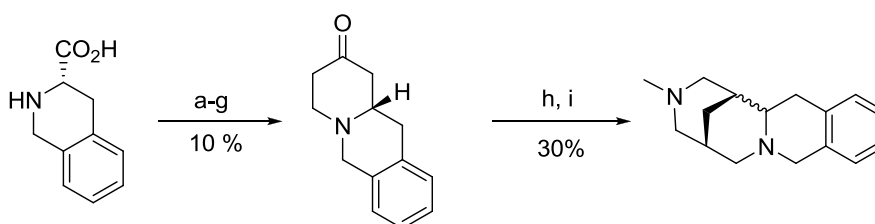
L'étape suivante consiste en une réaction de Mannich en présence de *para*-formaldéhyde et de méthylamine en milieu acide. Ces conditions acides expliquent la racémisation observée pour le carbone situé en α de l'atome d'azote. La déoxygénation de Wolff-Kishner permet d'obtenir la bispidine tricyclique avec un rendement de 68 % (**schéma 21**).



Réactifs et conditions : (a) MeNH₂, (CH₂O)_n, AcOH, MeOH, Δ ; (b) N₂H₄.H₂O, KOH, éthylène glycol, Δ

Schéma 21

Une approche similaire a été utilisée au départ d'une tétrahydroisoquinoline¹¹⁷. Cependant, l'information chirale a également été perdue lors de la cyclisation de Mannich (**schéma 22**).



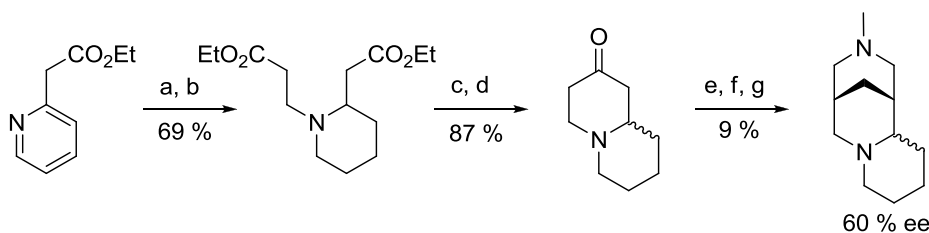
Réactifs et conditions : (a) Boc₂O, NaOH (aq), *t*-BuOH ; (b) *i*-BuOCOCl, Et₃N, THF, puis CH₂N₂ ; (c) AgOBz (cat.), Et₃N, MeOH ; (d) TFA, CH₂Cl₂ ; (e) acrylate de méthyle, FeCl₃, Et₃N, CH₂Cl₂ ; (f) LDA, THF, -78°C ; (g) KOH (aq), MeOH, Δ ; (h) MeNH₂, (CH₂O)_n, AcOH, HCl, MeOH, Δ ; (i) N₂H₄.H₂O, KOH, éthylène glycol, Δ

Schéma 22

3.3.2 Par cristallisation fractionnée

Le groupe de O'Brien a cependant réussi à préparer la première bispidine tricyclique énantiomériquement enrichie¹¹⁸ (**schéma 23**). La bispidine a été synthétisée au départ de l'ester pyridyle acétique en six étapes avec un rendement de 23 %. Le dédoublement de la bispidine racémique par cristallisation fractionnée en présence d'acides chiraux a échoué, mais la formation d'un complexe d'inclusion en présence du (R)-1-(2-chlorophényl)-1-phénylprop-2-yn-1-ol a permis d'obtenir un enrichissement énantiomérique de 60 %, avec toutefois un faible rendement.

¹¹⁸ Harrison J. R., O'Brien P., Porter D.W., Smith N.M., *Chem. Commun.*, **2001**, 13, 1202-1203

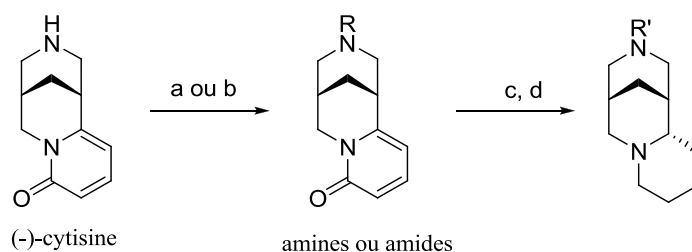


Réactifs et conditions : (a) H_2 , PtO_2 , HCl 6N, EtOH ; (b) acrylate d'éthyle, Et_3N , EtOH ; (c) LiHMDS, THF, $-78^\circ C$; (d) HCl 6N, Δ ; (e) $MeNH_2$, $(CH_2O)_n$, AcOH, MeOH, Δ ; (f) $N_2H_4 \cdot H_2O$, KOH, éthylène glycol, Δ ; (g) dé doublement avec (R)-1-(2-chlorophényl)-1-phénylprop-2-yn-1-ol puis HCl 2N

Schéma 23

3.3.3 Par hémi-synthèse

La bispidine tricyclique possédant trois cycles à six chaînons peut être préparée au départ d'un alcaloïde naturel : la cytosine. La (-)-cytosine peut être obtenue par synthèse totale¹¹⁹ ou par extraction des graines de *Laburnum anagyroides cytisus*¹²⁰. L'acylation de la (-)-cytosine par le chloroformate de méthyle, suivie de l'hydrogénation du noyau pyridine, et des réductions successives de la fonction amide et de la fonction carbamate, permet d'obtenir la bispidine tricyclique en trois étapes avec 79 % de rendement et 95 % d'excès énantiomérique¹²¹. La modification de ce protocole, soit au niveau de l'acylation avec d'autres chlorures d'acyle (*n*-butyryle, pivaloyle, benzoyle, α -méthoxyacétyle)¹²², soit au niveau de l'amination réductrice¹²³ a permis de préparer des bispidines *N*-alkyle avec des rendements globaux variants de 54 à 78 % (schéma 24 et tableau 5).



Réactifs et conditions : (a) chlorure d'acide, Et_3N ou NaOH (aq), CH_2Cl_2 ; (b) aldéhyde ou cétone, $NaBH(OAc)_3$, THF ; (c) H_2 , PtO_2 , AcOH ou MeOH ou EtOH ; (d) $LiAlH_4$, THF, Δ

Schéma 24

¹¹⁹ Stead D., O'Brien P., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1885-1897

¹²⁰ Marrière E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1121-1124

Dixon A.J., McGrath M.J., O'Brien P., *Org. Synth.*, **2006**, 83, 141-145

¹²¹ Ivachtchenko A.V., Khvat A., Tkachenko S.E., Sandulenko Y.B., Vvedensky V.Y., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6733-6736

¹²² Dearden M.J., McGrath M.J., O'Brien P., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5789-5792

Genet C., McGrath M.J., O'Brien P., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1376-1382

Wilkinson J.A., Rossington, S.B., Ducki S., Leonard J., Hussain N., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1833-1844

¹²³ Johansson M.J., Schwartz L.O., Amedjkouh M., Kann N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1894-1896

Johansson M.J., Schwartz L.O., Amedjkouh M., Kann N., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3531-3538

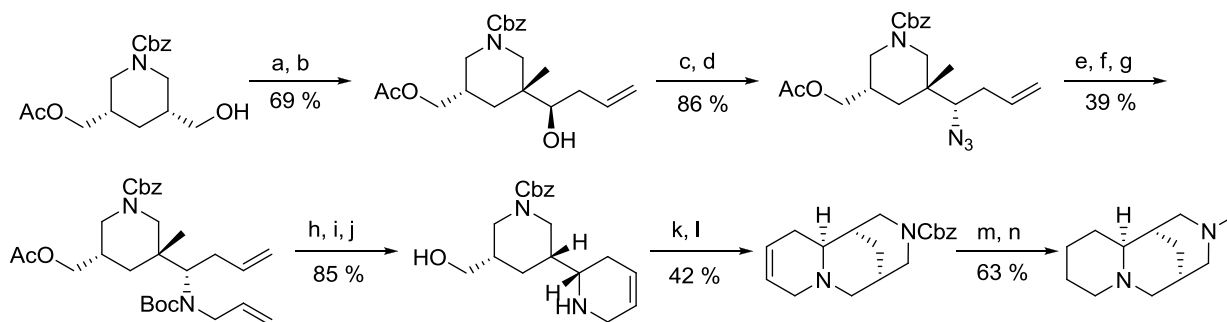
R	Rendement (%)	R'	Rendement (%)
CO ₂ Me	92	Me	86
Ac	65	Et	83
CO _n -Pr	84	<i>n</i> -Bu	81
CH ₂ <i>c</i> -Pr	85	CH ₂ <i>c</i> -Pr	92
Pv	69	CH ₂ <i>t</i> -Bu	89
<i>i</i> -Pr	92	<i>i</i> -Pr	82
<i>c</i> -Hex	98	<i>c</i> -Hex	57
Bz	85	Bn	87
COCH ₂ OMe	97	(CH ₂) ₂ OMe	66

Tableau 5 : Synthèse de bispidines tricycliques

3.3.4 Synthèse de Lesma

La première synthèse stéréosélective d'une bispidine tricyclique a été réalisée dans le groupe de Lesma en 2005¹²⁴.

L'oxydation de Swern de la *N*-Cbz-*cis*-pipéridine-3,5-diméthanol monoacétylé, puis la condensation stéréosélective du bromure d'allyle magnésium sur la fonction aldéhyde résultante en présence de (-)-*B*-méthoxydiisopinocampheylborane, permet d'obtenir l'alcool correspondant. La fonction hydroxyle est ensuite transformée en azide, qui est ensuite réduit pour former la fonction amine qui est protégée par un carbamate de *tert*-butoxycarbone, puis alkylée (schéma 25).



Réactifs et conditions : (a) oxydation de Swern ; (b) (-)-*B*-méthoxydiisopinocampheylborane, AlIMgBr, Et₂O, -78°C, puis NaOH, H₂O₂ ; (c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ ; (d) NaN₃, DMF, Δ ; (e) PPh₃, THF, puis H₂O ; (f) Boc₂O, Et₃N, CH₂Cl₂ ; (g) NaH, AlIBr, DMF ; (h) catalyseur de Grubbs, CH₂Cl₂ ; (i) TFA, CH₂Cl₂ ; (j) NaOH 0.5 N, THF ; (k) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ ; (l) Et₃N, CH₂Cl₂, Δ ; (m) H₂, Pd/C, EtOAc ; (n) CH₂O (aq), NaBH₃CN, THF

Schéma 25

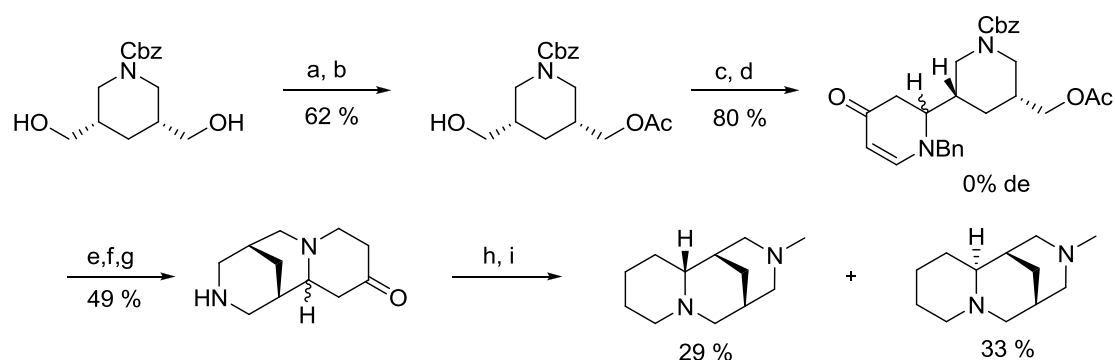
La cyclisation par métathèse et le clivage des groupements *N-tert*-butoxycarbone et *O*-acétyle conduisent à l'obtention d'un amino alcool. Le noyau central de la bispidine est construit par cyclisation après une *O*-méthylation. Une hydrogénation catalytique permet de réduire la double liaison et de cliver le carbamate de benzyle. L'amine secondaire résultante

¹²⁴ Danieli B., Lesma G., Passarella D., Piacenti P., Sacchetti A., Silvani A., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7121-7123

est alors méthylée par condensation du formaldéhyde puis réduction. La bispidine énantiopure (ee = 96 %) est obtenue avec un rendement global de 5 % en quatorze étapes. Aucun phénomène d'épimérisation n'a été observé contrairement aux synthèses précédentes.

En 2002, le groupe de Lesma s'appuie sur une réaction d'imino Diels-Alder pour réaliser la synthèse de l'énantiomère de la même bispidine tricyclique¹²⁵ (**schéma 26**).

Le précurseur chiral est obtenu par une diacétylation, suivie d'un dédoublement biocatalysé par la lipase *Pseudomonas fluorescens* de la *N*-Cbz-*cis*-pipéridine-3,5-diméthanol. Une oxydation de Swern suivie de la cyclisation 'one pot' en présence de benzylamine et du diène de Danishefsky permet d'obtenir l'adduit d'hétéro Diels-Alder avec un rendement de 80 %, mais en présence des deux diastéréoisomères dans un rapport équimolaire.



Réactifs et conditions : (a) Ac₂O, DMAP, pyridine, Δ ; (b) lipase *Pseudomonas fluorescens*, tampon phosphaté ; (c) oxydation de Swern ; (d) BnNH₂, MgSO₄, MeCN, diène de Danishefsky, Sc(OTf)₃ (cat.) ; (e) NaOH, MeOH ; (f) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ ; (g) H₂, Pd/C, HCl(aq), EtOH, puis Et₃N, THF, Δ ; (h) TsNHNH₂, EtOH, Δ, puis NaBH₄, THF, H₂O, Δ ; (i) CH₂O (aq), NaBH₃CN, THF

Schéma 26

Le clivage des groupements acétate par saponification, puis la méthylation des fonctions alcool obtenues, suivie d'une hydrogénation catalytique des groupements *N*-protecteurs et de la double liaison permet d'obtenir l'intermédiaire réactionnel, qui mis en présence de triéthylamine au reflux du tétrahydrofurane, cyclise pour former la bispidine. La déoxygénation de Wolff-Kishner, suivie de la méthylation de l'atome d'azote permet d'obtenir la bispidine attendue avec le troisième cycle (rendement global de 7 % sur 9 étapes) et son épimère (rendement global de 8 % en 9 étapes), qui sont séparables par chromatographie.

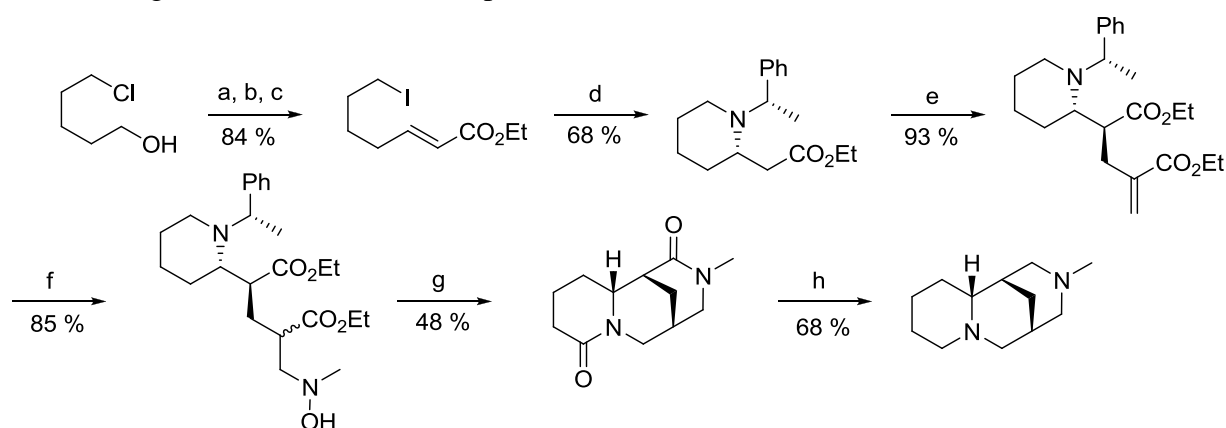
3.3.5 Synthèse de O'Brien

Plus récemment, le groupe de O'Brien a publié une deuxième synthèse de la même bispidine¹²⁶ (**schéma 27**). L'étape clé de la synthèse est une double fermeture de cycle à partir d'un diamino diester, pour former la bispidine dilactame.

¹²⁵ Danieli B., Lesma G., Passarella D., Piacenti P., Sacchetti A., Silvani A., Viridis A., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7155-7158

Le précurseur est obtenu en cinq étapes *via* une oxydation de Swern, puis d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Un échange chlore-iode donne le ω -iodo- α,β -ester insaturé. La cyclisation en présence de (*S*)-phényléthylamine dans le *N,N*-diméthylformamide permet d'obtenir l'ester homopipécolique sous la forme de deux diastéréoisomères (ratio 75:25), séparables par colonne chromatographique, ce qui conduit à l'obtention du diastéréoisomère souhaité avec un rendement de 68 %.

L' α -alkylation en présence d' α -bromométhyle-acrylate d'éthyle donne stéréosélectivement le diester de configuration *anti*. Aucune induction asymétrique, pour l'introduction de la fonction amine secondaire, n'a été observée lors de l'addition de Michael de la *N*-hydroxylamine. L'hydrogénation catalytique du mélange des deux diastéréoisomères, suivie de la réduction, permet la cyclisation et l'obtention de la bispidine souhaitée avec un rendement global de 15 % en huit étapes.



Réactifs et conditions : (a) oxydation de Swern ; (b) acétate de triéthyle phosphonate, NaH, THF ; (c) NaI, acétone, Δ ; (d) (*S*)-phényléthylamine, Et₃N, DMF ; (e) LiHMDS, (α -bromométhyl)-acrylate d'éthyle, THF, -78°C à TA ; (f) MeNHOH.HCl, Et₃N, THF ; (g) NH₄HCO₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, Δ ; (h) LiAlH₄, THF, Δ

Schéma 27

3.3.6 Bilan

En résumé, selon les synthèses décrites dans la littérature, aucune méthode impliquant une réaction de Mannich ne semble applicable à la synthèse des bispidines tricycliques, en raison de la nécessité de conditions acides fortes, conduisant à une racémisation partielle. La plupart des synthèses se concentre autour du squelette tricyclique non substitué. La voie d'accès la plus efficace pour ces composés est celle faisant appel à la cytosine comme produit de départ, ce qui limite la flexibilité de la synthèse (difficulté à introduire des substituants sur le squelette).

¹²⁶ Hermet J.-P., Viterisi A., Wright J., McGrath M.J., O'Brien P., Whitwood A., Gilday J., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 3614-3622

3.4 Synthèses de bispidines tétracycliques type D

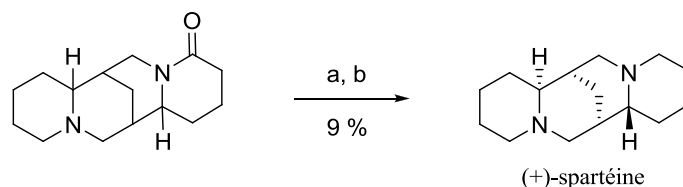
La (-)-spartéine et son énantiomère, alcaloïdes possédant un noyau bisquinolizidine, sont caractérisés par la présence de deux cycles supplémentaires sur le squelette bispidine.

Lors de ces soixante dernières années, ils ont été l'objet de plusieurs synthèses totales, mais ces dernières ne permettaient qu'un contrôle partiel de la stéréochimie¹²⁷. C'est pourquoi, ils ont été essentiellement obtenus de manière énantiomériquement pure par extraction ou par d'hémisynthèse à partir de produits naturels. Du fait de leur complexité, la première approche énantiosélective n'a été réalisée qu'en 2002¹²⁸.



3.4.1 Synthèses de la (+)-spartéine

Contrairement à son énantiomère, la (+)-spartéine est un composé peu abondant dans la nature¹²⁹. Elle peut être obtenue à partir de la lupanine racémique, bispidine monolactame extraite des graines de *Lupinus albus L*¹³⁰. Le dédoublement de la lupanine en présence d'acide camphosulfonique, suivie de la réduction de la fonction cétone permet d'obtenir la (+)-spartéine avec un rendement global de 9 %¹³¹ (**schéma 28**). Ce rendement peut paraître faible mais il faut souligner que l'hémisynthèse se réalise au départ d'un produit naturel peu onéreux et se réalise en deux étapes.



Réactifs et conditions : (a) cristallisation en présence d'acide camphosulfonique, acétone, puis KI, H₂O, puis KOH ; (b) LiAlH₄, THF, Δ

Schéma 28

¹²⁷ Leonard N.J., Beyler R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2298-2299

Anet E.L., Hughes G.K., Ritchie E., *Nature*, **1950**, 165, 35-36

Van Tamelen E.E., Foltz R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7372-7377

Takatsu N., Noguchi M., Ohmiya S., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 4990-4992

Wanner M.J., Koomen G.-J., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5581-5586

Buttler T., Fleming I., Gonsior S., Kim B., Sung A., Woo H.-G., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1557-1567

¹²⁸ Smith B.T., Wendt J.A., Aubé J., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2577- 2579

¹²⁹ Orechoff A., Rabinowitch M., Konowalowa R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1933**, 66, 621-625

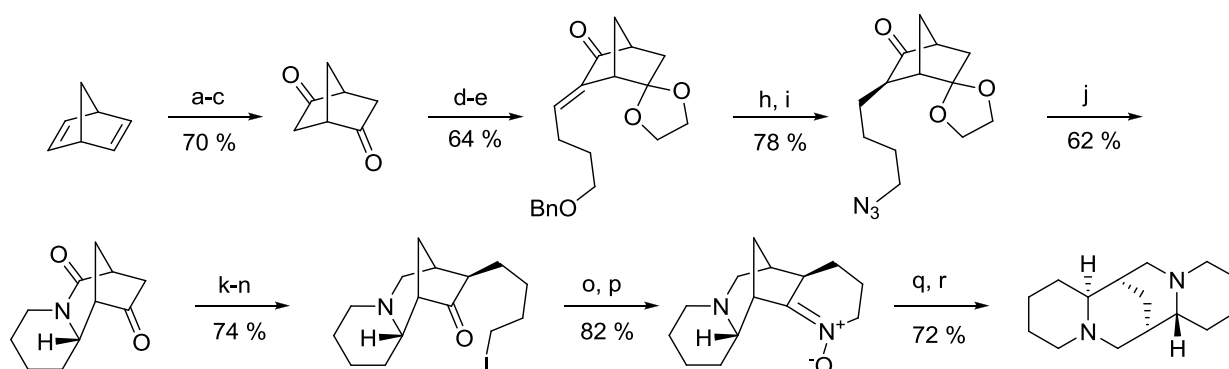
¹³⁰ Bellet P., *Ann. Pharm. Fr.*, **1950**, 8, 551-563

¹³¹ Clemo G.R., Raper R., Tenniswood C.R., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 429-437

Ebner T., Eichelbaum M., Fischer P., Meese C. O., *Arch. Pharm.*, **1989**, 322, 399-406

La première synthèse totale de la (+)-spartéine a été réalisée en 2002 par le groupe de Aubé¹²⁸, en construisant successivement les noyaux bicycliques par des réactions d'extension de cycles (**schéma 29**).

La dihydrosilylation asymétrique du norbornadiène, suivie d'une réduction, puis d'une oxydation de Swern permet d'obtenir le composé di-cétonique correspondant. Le précurseur du troisième cycle est introduit après la mono-acétalisation d'une fonction cétone, suivie d'une condensation aldolique en présence de 4-benzyloxybutyraldéhyde. L'hydrogénation de la double liaison et le clivage du groupement benzyle, suivi d'une réaction de Mitsunobu permettent la formation de l'azide correspondant.



Réactifs et conditions : (a) HSiCl_3 , $[\text{PdCl}(\text{All})]_2$ (cat), (*M*)-2-méthoxy-2'-diphénylphosphino-1,1'-binaphtyl (cat) ; (b) KI, KHCO_3 , H_2O_2 , MeOH, THF ; (c) oxydation de Swern ; (d) éthylène glycol, TsOH, THF, Δ ; (e) LDA, $\text{BnO}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$, THF, -78°C à 0°C ; (h) H_2 , Pd/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, Al_2O_3 , EtOH ; (i) PPh_3 , DEAD, $\text{Zn}(\text{N}_3)_2$.pyridine, benzène ; (j) TiCl_4 , CH_2Cl_2 ; (k) réactif de Lawesson, benzène, Δ ; (l) Ni Raney, EtOH ; (m) LDA, $\text{I}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$, THF, -78°C à 0°C ; (n) NaI, acétone, Δ ; (o) BocNHOBoc, K_2CO_3 , DMF ; (p) TFA, 4Å MS, CH_2Cl_2 ; (q) hv, benzène ; (r) LiAlH_4 , THF, Δ

Schéma 29

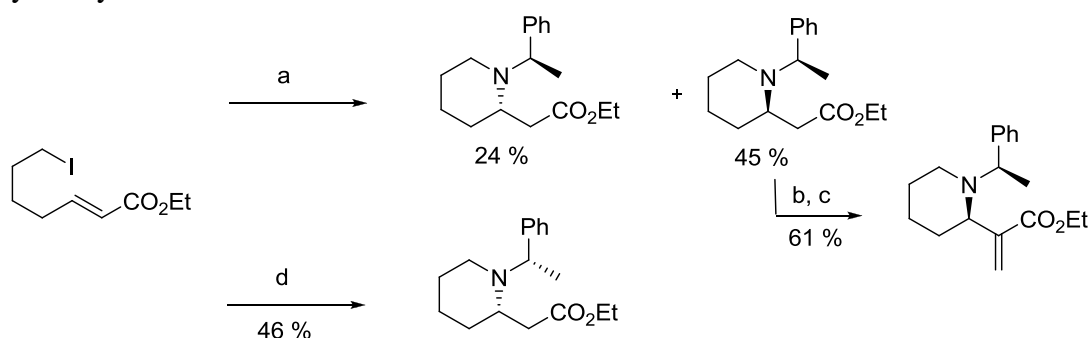
Le traitement de ce dernier en présence de tétrachlorure de titane donne le dérivé cétonique, qui après un réarrangement de Schmidt permet l'obtention du lactame tricyclique avec un rendement de 62 %. La réduction de la fonction lactame, puis une alkylation sélective en présence de 1-chloro-4-iodobutane, suivie d'un échange chlore-iode donne le dérivé iodé correspondant.

Tous les essais pour réaliser un nouvel réarrangement de Schmidt avec l'azide correspondant ayant échoués, la cétone est convertie en nitroène par le remplacement de l'iode par le BocNHOBoc, puis déprotection. Un photo-réarrangement de Beckmann permet d'obtenir le lactame correspondant avec un rendement de 76 %, qui est ensuite réduit en présence d'hydruure de lithium aluminium pour donner la (+)-spartéine en dix-huit étapes avec un rendement global de 8 %.

3.4.2 Synthèse de la (-)-spartéine

La première synthèse totale de la (-)-spartéine a quant à elle été reportée par O'Brien en 2004¹³². L'étape clé de cette approche est une addition *syn, anti*-sélective de Michael.

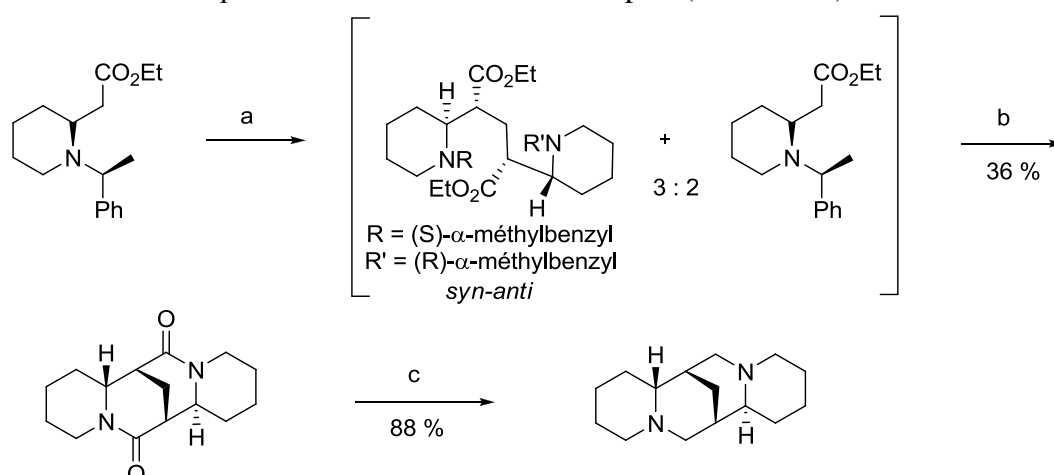
La cyclisation entre le 7-iodohept-2-énoate d'éthyle et la (R)-méthylbenzylamine permet d'obtenir les β -aminoesters cycliques *via* substitution, puis addition 1,4 de l'amine sur la double liaison. Une purification par chromatographie permet de séparer les deux diastéréoisomères (**schéma 30**). L'alkylation du β -aminoester majoritaire par le chlorométhoxyéthane, puis l'élimination du groupement éthoxy, permet d'obtenir l'adduit de Michael avec un rendement global de 61 % sur deux étapes. Le β -aminoester nécessaire pour la réaction de Michael est obtenu par un protocole similaire en présence de (S)-méthylbenzylamine.



Réactifs et conditions : (a) (R)- α -méthylbenzylamine, Et₃N, EtOH, Δ ; (b) LiHMDS, EtOCH₂Cl, THF, -78°C à TA ; (c) *t*-BuOK, THF, -78°C ; (d) (S)- α -méthylbenzylamine, Et₃N, EtOH, Δ

Schéma 30

L'addition de Michael est réalisée entre l'énolate de l'amino ester et l' α,β -aminoester insaturé et permet d'obtenir stéréospécifiquement le dérivé *anti-syn*, mais qui ne peut être purifié en raison de la présence de l'amino-ester de départ (**schéma 31**).



Réactifs et conditions : (a) LDA, accepteur de Michael, THF, -78°C à TA ; (b) Pd(OH)₂/C, NH₄HCO₂, EtOH, Δ ; (c) LiAlH₄, THF, Δ

Schéma 31

¹³² Hermet J.-P., McGrath M., O'Brien P., Porter D.W., Gilday J., *Chem. Commun.*, **2004**, 1830-1831

La déprotection par hydrogénation du brut réactionnel, suivie de la cyclisation permet d'obtenir la bispidine di-lactame. La réduction des fonctions lactames permet l'obtention de la (-)-spartéine en sept étapes avec un rendement global de 9 %

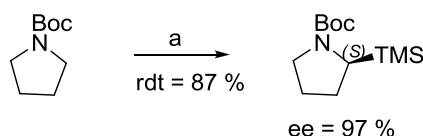
3.4.3 Bilan

A la vue de ces deux exemples, il paraît évident que la synthèse de bispidines tétracycliques n'est pas une chose aisée. Il faut souligner que chacune des deux méthodes peut être applicable à la synthèse de l'un ou l'autre des énantiomères de la spartéine.

Comme nous l'avons vu, la synthèse de bispidines chirales s'avère être une tâche complexe. Il n'existe pas de voie d'accès générale stéréosélective à ce type de composés. Si récemment, comme nous l'avons expliqué, certaines bispidines ont montré une importante affinité sélective pour les récepteurs κ -opioïdes, l'intérêt porté à ces structures a d'abord été focalisé sur leur efficacité comme ligand en catalyse asymétrique. En 1990, Hoppe, Hintze et Tebben découvrirent en effet que la (-)-spartéine permettait de réaliser des déprotonations énantiosélectives¹³³. Cette découverte a alors ouvert une nouvelle ère mettant en jeu des bispidines en tant que catalyseur asymétrique. Dans le paragraphe suivant, nous présenterons succinctement ces applications.

3.5 Bispidines et catalyse asymétrique

La réaction modèle faisant intervenir la (-)-spartéine comme ligand lors d'une déprotonation asymétrique est l' α -silylation de la *N*-Boc-pyrrolidine utilisant le *sec*-butyl lithium. En 1991, la conversion de *N*-Boc-pyrrolidine en dérivé α -silylé, en passant par un intermédiaire asymétrique, est publiée par Beak et ses collaborateurs¹³⁴. Après optimisation des conditions réactionnelles, le composé silylé a été obtenu après attaque électrophile avec le chlorure de triméthylsilyle avec un rendement de 87 % et un excès énantiomérique de 97 % (schéma 32).



Réactifs et conditions : (a) *s*-BuLi, (-)-spartéine, Et₂O, -78°C, puis *N*-Boc-pyrrolidine, -78°C, 5h, puis TMSCl, -78°C à -30°C à TA

Schéma 32

Le mécanisme de la déprotonation asymétrique de la *N*-Boc-pyrrolidine impliquant la spartéine est étudié en détail en utilisant l'isopropylithium comme base organométallique.

¹³³ Hoppe D., Hintze F., Tebben P., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1422-1424

¹³⁴ Kerrick S.T., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9708-9710

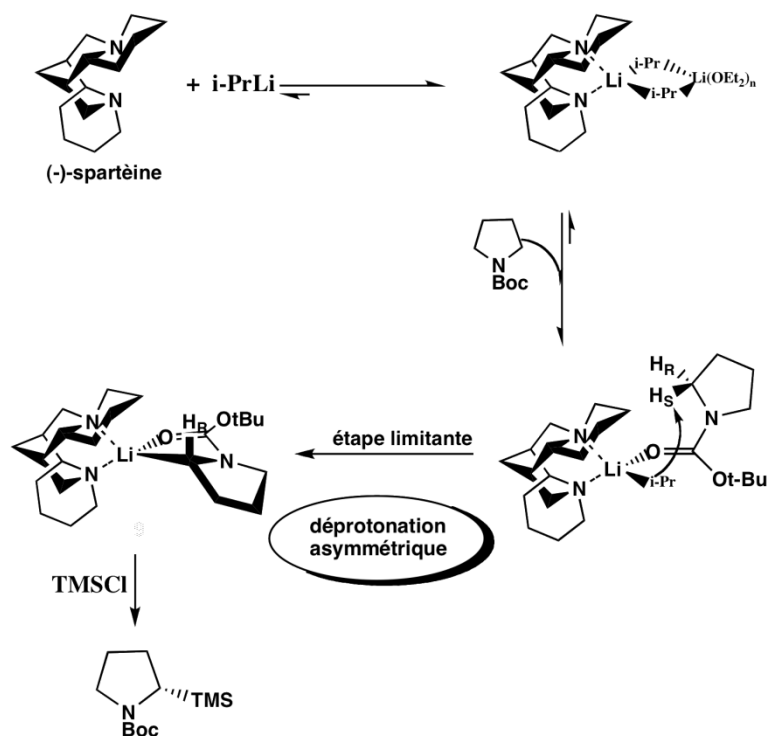


Figure 23 : mécanisme de la silylation de la *N*-Boc pyrrolidine¹⁰⁰

Cette réaction est décomposée en quatre étapes (**figure 23**) :

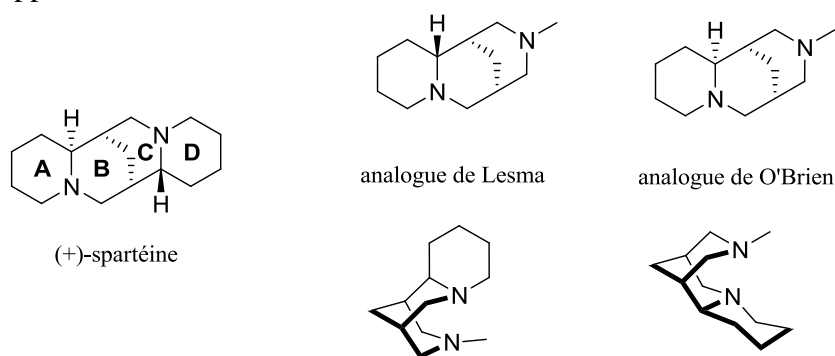
- la première étape permet de former un adduit dissymétrique par addition de la (-)-sparteine sur l'isopropylolithium dans l'éther éthylique
- la coordination d'un oxygène du carbonyle de la *N*-Boc-pyrrolidine avec l'atome de lithium forme un complexe de pré-lithiation
- la troisième étape consiste en une déprotonation sélective de l'hydrogène *pro-S* qui conduit à la formation du complexe α -lithio-*N*-Boc-pyrrolidine. C'est l'étape limitante de cette réaction.
- enfin, une attaque électrophile du complexe par le chlorure de triméthylsilyle permet d'obtenir le dérivé silylé avec rétention de configuration.

Cette étude a permis l'évaluation de l'efficacité de bispidines chirales, analogues de la (-)-sparteine dans ce type de réaction. Un analogue de la (-)-sparteine est son épimère l' α -isosparteine. Même s'ils possèdent une structure proche, l'épimère n'est pas aussi efficace car il présente un taux de conversion faible (10 % contre 87 %) et un excès énantiomérique inférieur (61 % contre 97 %)¹⁰⁷. La (-)-sparteine reste encore aujourd'hui un ligand de choix, car elle est commercialisable à bas prix et présente toujours le meilleur excès énantiomérique.

Le développement d'analogues de la (+)-sparteine s'est révélé crucial, puisque cette dernière s'est révélée difficile à extraire en raison de sa faible abondance. Ainsi, l'analogue la mimant le mieux est celui développé par le groupe de O'Brien¹²⁶. Le (*R*)-*tert*-butyl 2-(triméthylsilyle)pyrrolidine-1-carboxylate est obtenu avec un rendement de 84 % et 90 %

d'excès énantiomérique. La suppression du cycle D de la (+)-spartéine conduit à l'analogue développé par le groupe de Lesma¹²⁵. Mais ce dernier ne permet l'obtention du (R)-*tert*-butyl 2-(triméthylsilyl)pyrrolidine-1-carboxylate qu'avec 21 % d'excès énantiomérique.

Il semblerait ainsi que les deux cycles à six chaînons de la (-)-spartéine et de la (+)-spartéine agissent ensemble, mais le cycle en position équatoriale est l'élément structural crucial, tandis que celui en position axiale joue un rôle mineur¹³⁵. Ainsi, l'analogue tricyclique développé par O'Brien où le cycle D est supprimé et où l'atome d'azote est substitué par un méthyle a donné des résultats voisins à ceux de la (-)-spartéine, mais de configuration opposée.



Le remplacement du groupement méthyle de l'analogue de O'Brien par des groupements plus encombrants (R = Et, *n*-Bu, *t*-BuCH₂, *i*-Pr) conduit à une diminution (80 % pour R = Et, *n*-Bu) voire à une suppression de l'excès énantiomérique¹³⁶ (R = *t*-BuCH₂, *i*-Pr). Ainsi, en comparaison avec la (+)-spartéine qui possède un cycle en position axiale, seuls les substituants de petites tailles permettent la stéréosélectivité.

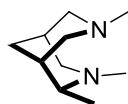
L'équipe de Kozlowski a montré que le *N,N',2-endo*-triméthylbispidine peut être considéré comme l'analogue minimal de la (+)-spartéine, car le cycle en position axiale est absent et le cycle en position équatoriale est réduit à un groupement méthyle en position *endo*¹¹⁰. Ce composé a induit un mauvais excès énantiomérique (35 %) mais étonnamment en faveur de l'énantiomère silylé de configuration S.

L'efficacité des bispidines possédant des substituants chiraux sur les atomes d'azote a également été étudiée. Seule la bispidine, analogue d'Hermet, possédant un groupement méthyle et un groupement (S)-phényléthylamine sur les atomes d'azote présentent de bons résultats (51 % de rendement, 75 % excès énantiomérique)¹³⁷.

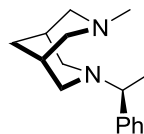
¹³⁵ Dearden M.J., Firkin C.R., Hermet J.-P., *J. Am. Soc. Chem.*, **2002**, 124, 11870-11871

¹³⁶ O'Brien P., Wiberg K.B., Bailey W.F., Hermet J.-P., McGrath M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15480-15489

¹³⁷ Hermet J.-P., Porter D.W., Dearden M.J., Harrison J., Koplín T., O'Brien P., Parmene J., Tyurin V., Whitewood A.C., Gilday J., Smith N.M., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3977-3988



analogue de Kozlowski



analogue d'Hermet

En résumé, l'efficacité de la déprotonation asymétrique de la *N*-Boc pyrrolidine dépend de la structure et de l'encombrement stérique du ligand bispidine. Les meilleurs ligands restent la (-)-spartéine pour obtenir le dérivé silylé de stéréochimie *S*, et l'analogue de O'Brien pour obtenir l'énantiomère correspondant.

3.6 Conclusion

La synthèse énantiosélective de bispidines chirales a fait d'énormes progrès depuis 1992. Ces composés ont essentiellement été utilisés pour réaliser de l'induction asymétrique. Des bispidines simples, portant des informations chirales sur les substituants des atomes d'azote peuvent être obtenues facilement à partir de pipéridones, de formaldéhyde et d'une amine chirale. La préparation de bispidines bicycliques possédant un squelette chiral demande encore à être améliorée. Plusieurs méthodologies différentes ont été développées dans les dix dernières années, et ont permis la synthèse de produits naturels tels que la (-) et (+)-spartéine, mais également de bispidines tricycliques. Bien qu'efficaces, ces différentes approches n'offrent pas une flexibilité permettant la variation de la nature des substituants et le contrôle des différents centres stéréogènes du squelette.

Par ailleurs, le développement des bispidines comme κ -agonistes a permis la synthèse de dérivés 2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one par une réaction de double Mannich au départ du 3-oxoglutarate de diméthyle, de méthylamine et d'un aldéhyde aromatique. L'activité antalgique a pu être évaluée grâce à des tests *in vivo*. Seulement quatre composés ont montré une activité intéressante. Les restrictions majeures quant à l'utilisation de bispidines en tant qu'antalgiques sont le manque de voies de synthèse permettant une préparation aisée de différents analogues.

L'expertise du laboratoire étant la synthèse stéréosélective de pipéridines, conjuguée à la réorientation de ce dernier vers la synthèse de nouveaux antalgiques, nous ont conduits à envisager la synthèse d'analogues de bispidines non symétriques. Leur évaluation en tant qu'antalgique est un nouvel enjeu. C'est pourquoi, nous proposons ici de développer une voie de synthèse stéréosélective et flexible de ce type de composés, permettant différentes modifications structurales.

Chapitre 3 : Résultats et discussions

1 STRATEGIE DE SYNTHÈSE

Le schéma rétrosynthétique que nous avons retenu pour accéder aux bispidines polysubstituées est le suivant (**schéma 33**):

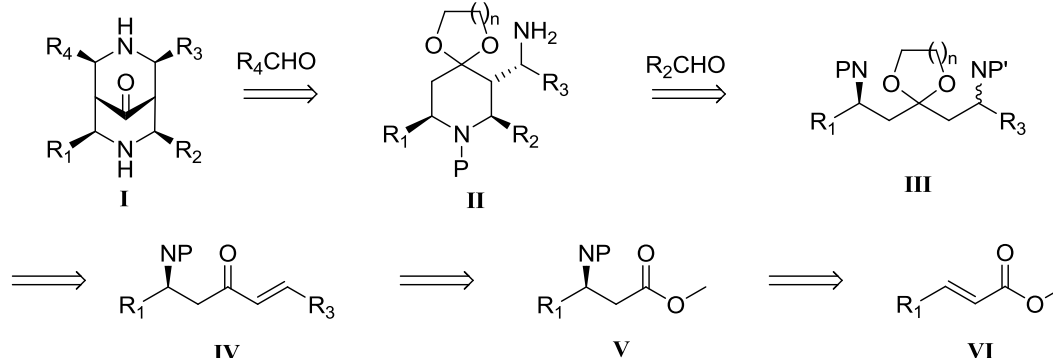


Schéma 33 : schéma rétrosynthétique

La bispidine **I** pourrait être obtenue par une réaction de Mannich à partir de la pipéridine trisubstituée **II** et d'un aldéhyde $R_4\text{CHO}$. Cette pipéridine pourrait être issue d'une cyclisation intramoléculaire de type Mannich du β,β' -diaminocétal **III** avec un aldéhyde $R_2\text{CHO}$ selon une méthode originale développée au laboratoire¹³⁸.

Le synthon β,β' -cétodiaminé **III** pourrait provenir d'une β -amino cétone α',β' -éthylénique **IV** par addition d'hétéro Michael. Enfin, le précurseur de **IV** pourrait être le β -aminoester **V**, qui peut lui-même être obtenu par l'addition d'un amidure chiral lithié sur un ester α,β -éthylénique **VI**, selon une réaction d'hétéro Michael stéréosélective.

Les points clefs de notre synthèse sont les suivants :

- l'addition d'hétéro-Michael à l'aide de l'amine de Davies, la *N*-benzyl-*N*- α -méthylbenzylamine, qui permet d'introduire le premier atome d'azote nécessaire à la formation du cycle pipéridinique, et de contrôler la configuration absolue du premier centre stéréogène du squelette.
- la première cyclisation de Mannich est déterminante puisqu'elle devrait nous permettre d'accéder à la pipéridine polysubstituée **II** avec un contrôle des trois centres stéréogéniques créés lors de la formation du cycle.
- la deuxième cyclisation de Mannich est également cruciale puisque la pipéridine trisubstituée **II** doit être dans une conformation permettant la cyclisation finale.

Cette stratégie de synthèse permet une grande flexibilité dans le choix des différents groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4 :

- R_1 est présent sur le substrat de départ l'ester α,β -éthylénique **VI** : de nombreux composés sont commerciaux ou sont facilement accessibles à partir de l'acide correspondant.
- $R_2\text{CHO}$ et $R_4\text{CHO}$ doivent être des aldéhydes non-énolisables.

¹³⁸ Ciblat S., Besse P., Canet J.-L., Troin Y., Veschambre H., Gelas J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2225-2235

- R_3 est un groupement alkyle, qui provient d'un aldéhyde permettant de réaliser entre réaction de Wittig avec le β -aminoester **V**.

Le contrôle de l'induction asymétrique sera assuré par le choix de la configuration absolue de l'amidure lithié lors de la première étape, les étapes ultérieures permettant la formation des carbones asymétriques de la molécule devant être stéréosélectives.

2 APPLICATION DU SCHEMA DE SYNTHÈSE RETENU

2.1 Préparation des β -amino esters

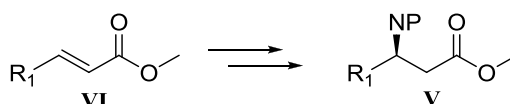


Schéma 34

La première étape consiste en une addition stéréosélective d'hétéro-Michael sur un ester α,β -éthylénique. Elle permet l'introduction du premier atome d'azote nécessaire à la formation du cycle pipéridinique. De plus, cette étape est déterminante puisqu'elle permet de fixer la stéréochimie du premier centre chiral.

L'addition hautement diastéréosélective de l'amidure lithié de la *N*-benzyl-*N*- α -méthylbenzylamine sur divers esters α,β -éthyléniques a été décrite par Davies¹³⁹. Nous avons choisi d'appliquer ce protocole au départ du crotonate de méthyle et du cinnamate de méthyle (schéma 35). L'amine de Davies est déprotonée à 0°C par le *n*-butyl lithium. L'addition de l'amidure sur l'accepteur de Michael est réalisée à basse température (-78°C) afin de favoriser la stéréosélectivité de la réaction. En effet, l'amidure adopte une conformation dite 'en aile de papillon' due à un effet de π -stacking¹³⁹. Cette géométrie est à l'origine de l'excellente diastéréosélectivité observée dans cette réaction. Les β -aminoesters correspondants **2a** et **2b** sont obtenus avec des rendements de 95 % et 90 %.

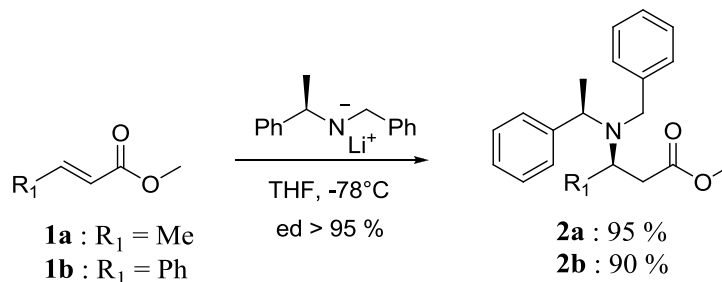


Schéma 35

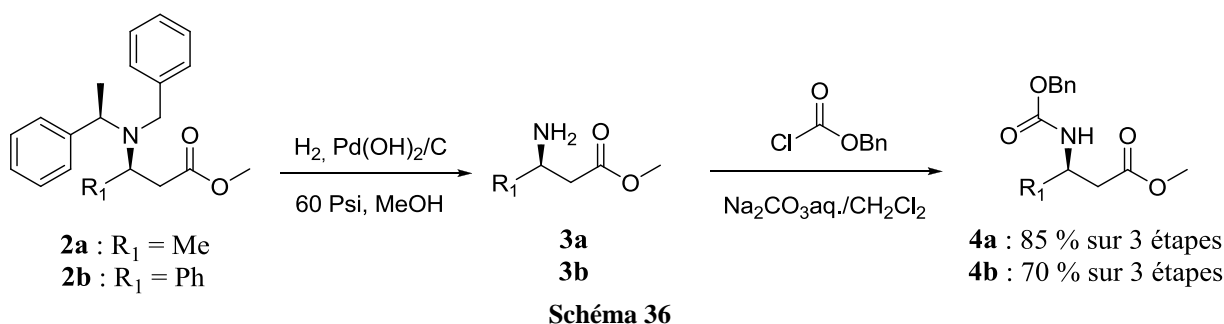
Ils sont caractérisés par RMN ¹H grâce à l'apparition des protons du système ABX correspondant aux protons situés en α et en β du groupement ester. Par exemple, dans le cas

¹³⁹ Davies S.G., Ichihara O., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, 2, 183-186

du composé **2a**, ces protons résonnent respectivement à 2,00 ppm ($J = 7,9$ Hz; 14,2 Hz), 2,25 ppm ($J = 6,2$ Hz; 14,2 Hz), et 3,30 ppm ($J = 6,2$ Hz; 7,9 Hz).

Dans les deux cas, l'excès diastéréoisomérique est supérieur à 95 % et en accord avec ceux décrits dans la littérature¹³⁹. Il est mesuré par RMN ¹H grâce au dédoublement soit de la partie AB des systèmes ABX, soit du groupement méthyle du motif méthylbenzyle porté par l'atome d'azote.

Les bruts réactionnels sont directement engagés dans l'hydrogénation pour réaliser le clivage des groupements benzyle¹⁴⁰, puis la fonction amine résultante est protégée en milieu biphasique sous forme d'un carbamate de benzyle¹⁴⁰. Les amines correspondantes **4a** et **4b** sont obtenues en trois étapes avec un rendement global de 85 % ($R_1 = \text{Me}$) et 70 % ($R_1 = \text{Ph}$) (schéma 36).

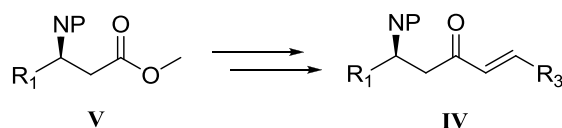


La conservation de la stéréochimie a été vérifiée par mesure des pouvoirs rotatoires :

- $[\alpha]_D^{25} + 18,3$ (c 1,46 CHCl_3) pour l'amine **4a** (litt. : $[\alpha]_D^{25} + 16,9$ (c 1,14 CHCl_3)¹⁴¹).
- $[\alpha]_D^{25} - 13,4$ (1,16 CHCl_3) pour l'amine **4b** (litt. : $[\alpha]_D^{25} - 9,71$ (c 1,10 CHCl_3)¹⁴²).

2.2 Synthèse des cétones α - β éthyléniques β' aminées

L'étape suivante consiste en la préparation des cétones α,β -éthylénique β' aminées.



Dans un premier temps, pour réaliser la mise au point de la voie de synthèse, nous avons décidé de travailler avec $R_1 = \text{Ph}$ et $R_3 = \text{H}$ (schéma 37).

¹⁴⁰ Bariau A., Canet J.-L., Chalard P., Troin Y., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2005**, 16, 3650-3660

¹⁴¹ Miyoshi M., Nunami I.-K., Sugano H., Fujii T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 5, 1433-1440

¹⁴² Hunt J.C., Lloyd C., Moody C.J., Slawin A.M., Takle A.K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 23, 3443-3454

2.2.1 Utilisation de la réaction de Wittig-Horner-Emmons

La réaction de Wittig-Horner-Emmons reste une méthode de choix pour synthétiser des doubles liaisons. Elle se réalise au départ d'un phosphonate et d'un aldéhyde. Dans notre cas l'aldéhyde sera le *para*-formaldéhyde. Le phosphonate **5**, est quant à lui préparé par une substitution nucléophile du diéthyl méthylphosphonate déprotoné par le *n*-butyllithium sur le groupement carbonyle de l'ester **4b** avec un rendement de 66 %¹⁴³ (schéma 38).

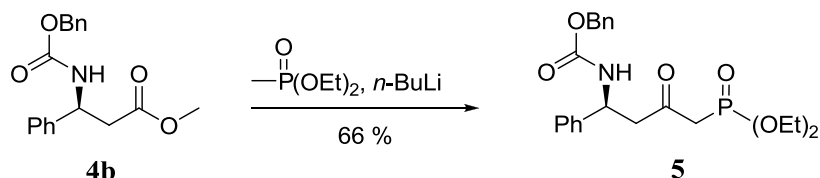


Schéma 38

Différentes conditions de réactions ont été testées pour réaliser la réaction de Wittig-Horner-Emmons entre le *para*-formaldéhyde et le phosphonate **5** (schéma 39 et tableau 6).

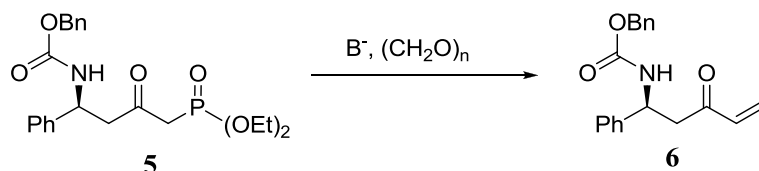


Schéma 39

Base B ⁻	éq. de base	éq. de (CH ₂ O) _n	T (°C)	Solvant	Rdt (%)
Ba(OH) ₂ ¹⁴⁴	1.5	3	24	THF/H ₂ O	0
Na ₂ CO ₃ ¹⁴⁵	2	3	24	EtOH	0
K ₂ CO ₃ ¹⁴⁵	2	3	24	EtOH	0
LiHMDS ¹⁴⁶	1.5	3	24	THF	0
DBU ¹⁴⁷	2	3	24	THF	0
NaH ¹⁴⁸	1.1	3	24	PhMe	0

Tableau 6

Lors de chaque réaction, la base est additionnée sur le phosphonate **5**. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 30 minutes, le suivi de la réaction par CCM indique que l'anion s'est bien formé. Puis le *para*-formaldéhyde est ajouté, et le milieu réactionnel est agité pendant 3 à 16 heures.

¹⁴³ Rodriguez A.C., Ramos A.P., Hawkes G.E., Berti F., Resmini M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1847-1855

¹⁴⁴ Ghosh A., Gong G., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1085-1093

¹⁴⁵ Mikołajczyk M., Bałczewski P., **1984**, 8, 691-693

¹⁴⁶ Collado I., Ezquerra J., Mazon A., Pedregal C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 2849-2854

¹⁴⁷ Davis F., Wu Y., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1269-1272

¹⁴⁸ Fields Liu J., Heathcook C., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8263-8266

Cependant, les spectres RMN des différents bruts réactionnels ne révèlent pas la présence du composé éthylénique **6** attendu. Il s'agit en fait du produit de départ et de produits de dégradation. Ceci laisse à supposer que le formaldéhyde n'est pas assez réactif ou n'est pas bien généré *in situ*. Il est donc nécessaire de trouver une nouvelle source pour générer ce composé.

Une alternative à l'utilisation du *para*-formaldéhyde consiste à utiliser des polymères précurseurs tels que le trioxane¹⁴⁹, ou le polyoxométhylène, qui sont peu réactifs. De plus, le crackage thermique du trioxane produit du *para*-formaldéhyde gazeux, qui est très toxique. Il peut être également synthétisé par oxydation du méthanol¹⁵⁰.

Récemment, Deguest *et coll.* ont décrit une nouvelle voie de génération de *para*-formaldéhyde à partir du *N*-hydroxyméthyl phtalimide¹⁵¹. Nous avons choisi d'appliquer cette méthode pour la préparation de la cétone α,β -insaturée **6** (schéma 40).

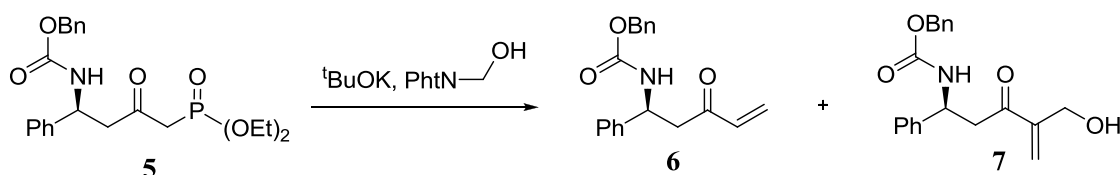


Schéma 40

éq. de ^t BuOK	éq. de (CH ₂ O) _n	T (°C)	Temps (h)	Rdt 6 (%)	Rdt 7 (%)
3	2	-78	2	20	-
3	2	-30	2	5	-
3	2	-78	1	10	-
4.5	2	-78	2	20	20

Tableau 7

Pour chacune des réactions le *tert*-butoxyde de potassium est additionné sur le phosphonate **5**. Le milieu réactionnel est alors agité une heure avant l'ajout du *N*-hydroxyméthyl phtalimide et l'agitation est renouvelée pendant une heure.

A la vue des résultats du **tableau 7**, il est nécessaire de travailler à -78°C. La durée de la manipulation doit être de 2 heures. De plus, il faut souligner que l'augmentation du nombre d'équivalents de *tert*-butoxyde de potassium conduit à la formation d'un produit secondaire, qui est le (*S*)-benzyl 4-(hydroxyméthyl)-3-oxo-1-phénylpent-4-énylcarbamate **7**, issu de la condensation de deux équivalents de formaldéhyde généré *in situ* sur le phosphonate **5**.

¹⁴⁹ Kachi H., He F., Sakamoto K., *Chem. Express*, **1990**, 5, 701-704

¹⁵⁰ Shreiber E.H., Roberts G.W., *Chem. Ind.*, **2001**, 82, 391-395

¹⁵¹ Deguest G., Bischoff L., Fruit C., Marsais F., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1165-1167

Cependant, il faut noter que l'ajout du *tert*-butoxyde de potassium se réalise en une seule fois. Or, la base doit déprotoner, dans un premier temps le phosphonate **5** (1 à 1,5 éq), puis dans un deuxième temps le *N*-hydroxyméthyl phtalimide (2 éq). Nous avons alors décidé d'étudier l'influence de l'ajout de la base en deux fois sur la formation du produit secondaire **7** (**tableau 8**). Pour cela, le *tert*-butoxyde de potassium (1,5 éq) est additionné sur le phosphonate **5** (1 éq) à -78°C et le milieu réactionnel est agité pendant une heure, avant l'ajout d'une solution de *N*-hydroxyméthyl phtalimide (2 éq) préalablement déprotoné par le le *tert*-butoxyde de potassium (3 éq). Les conditions testées sont décrites dans le **tableau 8**.

T ($^{\circ}\text{C}$)	Temps (h)	Rdt 6 (%)	Rdt 7 (%)
-78	2	30	15
-78	2	15	10
-78	4	25	10

Tableau 8

Le temps de réaction optimum reste de 2 heures, mais ces résultats font apparaître que l'ajout du *tert*-butoxyde de potassium en une ou deux fois n'a aucun impact sur la formation du produit secondaire. De plus, on observe ici une dégradation du phosphonate **5**.

Nous avons alors décidé de diminuer le nombre d'équivalents de base pour réaliser la réaction et d'introduire un excès de *N*-hydroxyméthyl phtalimide. Dans ce cas, le phosphonate **5** et le *tert*-butoxyde de potassium sont agités pendant 1 heure, avant l'ajout du *N*-hydroxyméthyl phtalimide. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau 9** :

éq. de t^{BuOK}	éq. de $(\text{CH}_2\text{O})_n$	T ($^{\circ}\text{C}$)	Temps (h)	Rdt (%)	7 (%)
2	5	-78	2	30	15
2 (one pot)	5	-78	2	30	15
1.5	5	-78	2	20	10
2	10	-78	2	25	20

Tableau 9

On observe ici que le meilleur rendement est obtenu pour un équivalent de base. De plus, la mise en œuvre de la réaction en un ou deux pots n'a pas d'importance. Enfin, la présence d'un grand excès de *N*-hydroxyméthyl phtalimide n'augmente pas le rendement de la réaction.

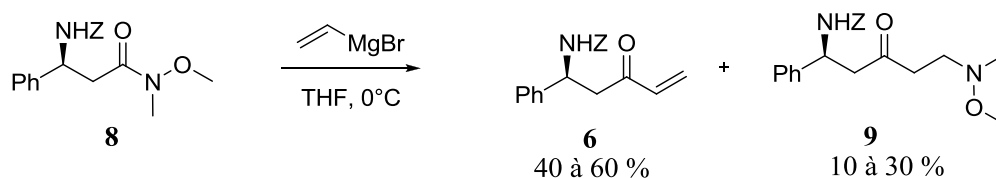
Ainsi, les conditions optimales pour réaliser la réaction serait :

- 2 équivalents de *tert*-butoxyde de potassium
- 5 équivalents de *N*-hydroxyméthyl phtalimide
- la température de -78°C et un temps de réaction de 2 heures, en 'one pot'.

Cependant, la formation du produit secondaire **7** est observée systématiquement (10 à 20 %). De plus, la cétone α,β -éthylénique n'est formée qu'avec un rendement modeste (30 %). Bien que ces produits soient séparables par colonne chromatographique, il apparaît indispensable de trouver une méthode alternative plus efficace pour synthétiser la cétone α,β -éthylénique.

2.2.2 Utilisation d'un amide de Weinreb

Des travaux antérieurs, réalisés au laboratoire pour la préparation de pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées¹⁵², ont montré que l'alkylation d'amides de Weinreb par des organomagnésiens insaturés permet la synthèse d'accepteurs de Michael. Ainsi, l'addition du bromure de vinyl magnésium sur l'amide de Weinreb **8** conduit à la formation d'un mélange de la cétone α,β -insaturée β' -aminée désirée **6** et d'une β,β' -diaminocétone **9** (schéma 41).



Ce produit secondaire résulte d'une substitution nucléophile du bromure de vinyl magnésium sur l'amide **8**, suivie d'une addition de Michael de la *N,O*-diméthylhydroxylamine libérée sur la cétone α,β -insaturée formée¹⁵³. Cette nouvelle difficulté nous a incités à rechercher une alternative à l'utilisation de l'amide de Weinreb. Parmi les autres amides pouvant être utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de la cétone, les amides dérivant de la morpholine semblent les plus à même de s'intégrer à notre schéma réactionnel. En effet, leur réactivité est assez similaire à celle des amides de Weinreb¹⁵⁴ et aucune réaction parasite d'addition de morpholine *in situ* sur l'accepteur de Michael n'a été rapportée à ce jour.

La synthèse des dérivés morpholiniques **11a** et **11b** s'effectue par couplage à partir des acides correspondants. Ainsi, les β -aminoesters **4a** et **4b** ont été saponifiés en présence de soude dans le méthanol¹⁵⁵. Les β -aminoacides ainsi obtenus, **10a** et **10b** sont engagés dans une réaction de couplage peptidique en présence de carbonyle di-imidazole (CDI) pour former les dérivés morpholiniques¹⁵⁶ correspondants avec des rendements globaux variant de 80 à 95 % (schéma 42).

¹⁵² Abrunhosa-Thomas I., Roy O., Barra M., Besset T., Chalard P., Troin Y., *Synlett*, **2007**, 10, 1613-1615

¹⁵³ Gomtsyan A., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 11-13

¹⁵⁴ Zamboni R., Belley M., Champion E., Charrette L., Dehaven R., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3832-3844

¹⁵⁵ Sanchez V., Rebolledo F., Gotor V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 37-40

Rodriguez M., Fulcrand P., Laur J., Aumelas A., Bali J.P., Martinez J., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 522-528

¹⁵⁶ Montalbetti C., Falque V., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827-10852

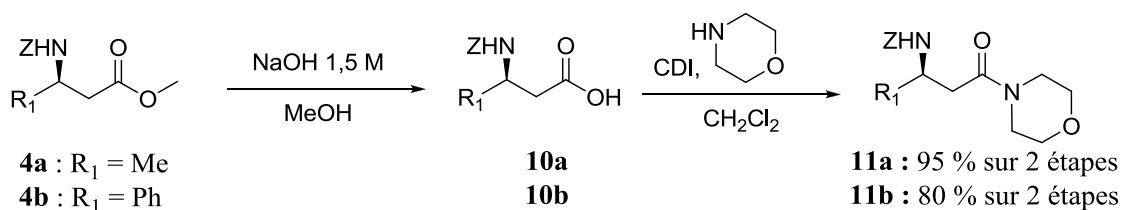


Schéma 42

L'étape suivante consiste en l'alkylation de la fonction carbonyle de **11a** et **11b** par le chlorure de vinyle magnésium¹⁵⁷ (schéma 43). Ce dernier est préparé *in situ* à partir de magnésium et du chlorure de vinyle. Ces composés étant instables sur gel de silice, ils demandent à être purifiés assez rapidement. Les cétones α,β -éthyléniques β' aminées **6** et **12** sont obtenues avec des rendements variant de 55 % ($R_1 = \text{Ph}$) à 70 % ($R_1 = \text{Me}$). Elles sont caractérisées par RMN ^1H grâce notamment à la présence des protons éthyléniques.

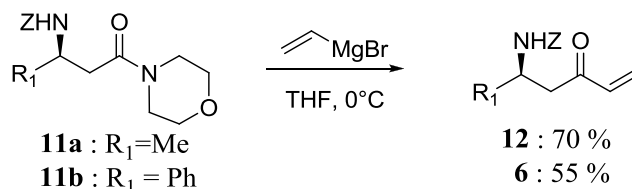


Schéma 43

L'étape suivante consiste à préparer les synthons de type β,β' -diaminocétals nécessaires à la cyclisation de Mannich (schéma 44).

2.3 Synthèse des β,β' -diaminocétals

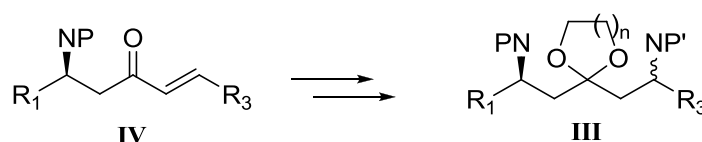


Schéma 44

Les β,β' -diaminocétals sont préparés selon une séquence initialement décrite par Islam *et coll*¹⁵⁸.

La première étape consiste en une addition 1,4 du phtalimide sur les accepteurs de Michael **6** et **12**¹⁵⁹. Elle permet l'introduction du deuxième atome d'azote nécessaire à la préparation des bispidines. Elle se réalise en présence d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium (Triton B[®]) qui joue le rôle de base et de catalyseur de transfert de

¹⁵⁷ Davis F., Nolt B., Wu Y., Prasad K.R., Li D., Yang B., Bowen K., Lee S.H., Eardley J.H., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2184-2190

¹⁵⁸ Islam A.M., Raphael R.A., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3151-3154

¹⁵⁹ Ciblat S., Calinaud P., Canet J.-L., Troin Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2000**, 353-357

phase afin d'améliorer la solubilité du phthalimide dans l'acétate d'éthyle. Les β,β' -diaminocétone **13a** et **13b** sont obtenues après recristallisation avec un rendement de 75 % pour la série méthyle et de 70 % pour la série phényle (**schéma 45**).

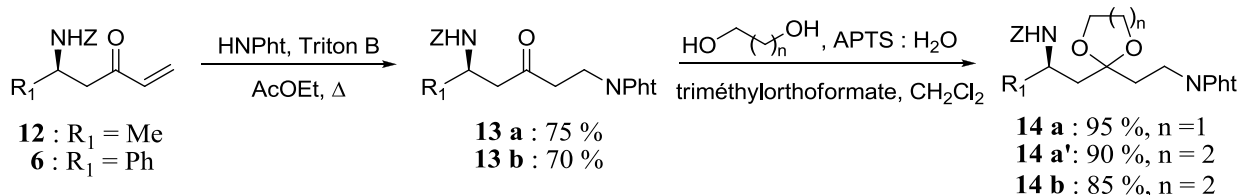


Schéma 45

La deuxième étape est la protection de la fonction cétone sous forme de dioxolane ($n = 1$) ou de dioxane ($n = 2$) (**schéma 45**). Elle se réalise dans le dichlorométhane en présence d'éthylène glycol ou de propan-1,3-diol, de triméthylorthoformate et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique¹⁶⁰. Les β,β' -diaminocétals **14a** ($n = 1$), **14a'** ($n = 2$) et **14b** ($n = 2$) sont obtenus avec un rendement global de 70 % pour la série méthyle et 60 % pour la série phényle.

Ils sont caractérisés par RMN ^1H notamment, grâce à la présence des groupements OCH_2 aux environs de 3,80 ppm.

2.3.1 Premier test de cyclisation pour la formation du cycle pipéridinique

Afin de tester la faisabilité de la cyclisation de Mannich, nous avons décidé dans un premier temps de travailler avec le composé **14a**, où $R_1 = \text{Me}$ et l'acétal est du type dioxolane ($n = 1$). Il convient en premier lieu de déprotéger une des fonctions amine pour générer une amine primaire. La déprotection de la fonction amine par hydrogénolyse est effectuée en présence de formiate d'ammonium, source d'hydrogène libérée *in situ*, et de palladium sur charbon, catalysant la réaction¹⁴⁰ (**schéma 46**). Le rendement de cette étape est quantitatif, et l'amine **15** est caractérisée sans ambiguïté par ses données spectroscopiques. On peut notamment relever la présence, en RMN ^1H , d'un singulet élargi à 1,60 ppm correspondant aux protons de l'amine primaire.

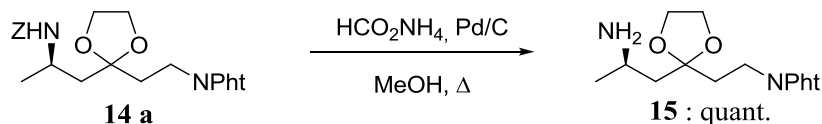


Schéma 46

L'étape suivante consiste à réaliser la cyclisation de type Mannich, avec la méthode développée au laboratoire¹³⁸. Pour cela, l'amine **15** est placée en présence de crotonaldéhyde **16** et d'un agent desséchant (MgSO_4) pour former l'imine correspondante, qui est ensuite traitée en milieu acide anhydre (acide *para*-toluène sulfonique préalablement déshydraté avec un Dean-Stark) (**schéma 47**).

¹⁶⁰ Tamao K., Ishida N., Kumada M., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2122-2124

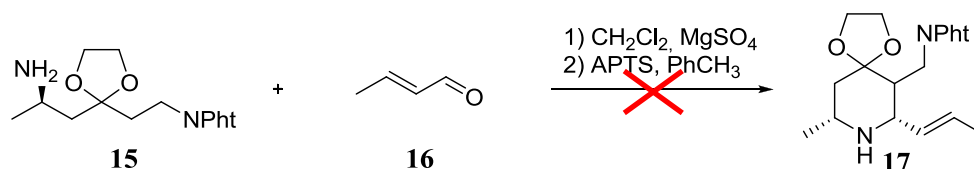


Schéma 47

Cependant, dans ce cas, nous n'avons pas pu observer la formation de la pipéridine. Cela pourrait être éventuellement dû à la présence du groupement phtalimide qui serait trop encombrant. Dans le but de valider cette hypothèse, nous avons choisi de remplacer le phtalimide par un autre groupement protecteur moins encombrant : le carbamate d'éthyle.

2.3.2 Remplacement du phtalimide par un carbamate d'éthyle

Dans ce cas, nous travaillons toujours avec le β,β' -diaminoacétal **14a**, où $R_1 = \text{Me}$ et l'acétal est du type dioxolane ($n=1$). L'hydrazinolyse du phtalimide se réalise selon les conditions classiques décrites par Gabriel en milieu basique¹⁵⁹. L'amine primaire **18a** ainsi obtenue est directement protégée en milieu bi-phasique en présence de chloroformate d'éthyle. Le β,β' -diaminoacétal **19** est isolé avec un rendement global de 93 % sur deux étapes (schéma 48).

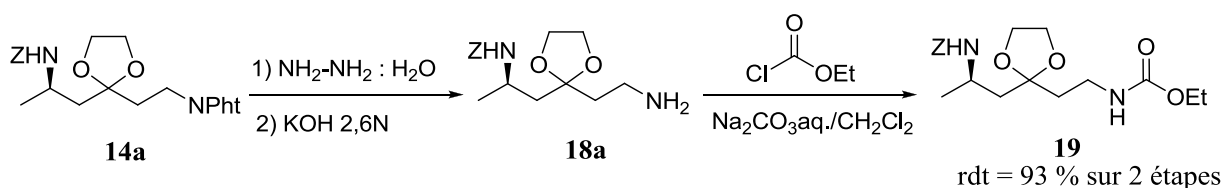


Schéma 48

Le clivage du carbamate de benzyle, par hydrogénéation en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon¹⁴⁰ permet la formation de l'amine **20** avec un rendement de 70 % (schéma 49).

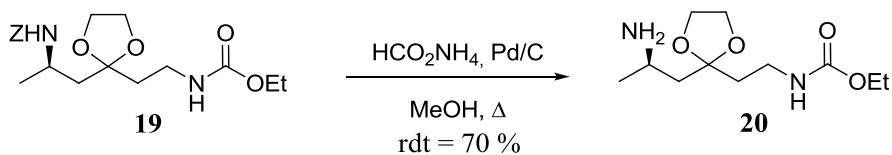


Schéma 49

Cette dernière est caractérisée par RMN ¹H, notamment grâce à la présence d'un singulet élargi à 1,80 ppm.

2.4 Formation du noyau pipéridinique

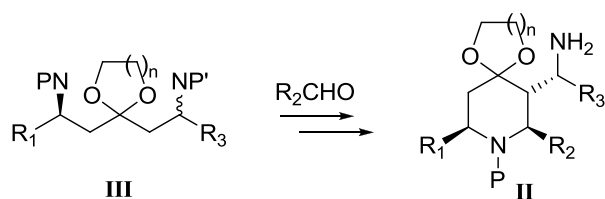


Schéma 50

2.4.1 Cas des pipéridines 2,3,6-cis-disubstituées

L'amine **20** est engagée dans une cyclisation de Mannich, selon les conditions développées au laboratoire¹³⁸. Afin de mettre au point les conditions de cyclisation et d'étudier la conformation de la (ou des pipéridines) formée(s), nous avons choisi d'utiliser dans un premier temps le benzaldéhyde **21**. L'amine **20** est mise en présence de ce dernier préalablement distillé (afin d'éliminer l'acide benzoïque résiduel), pour former l'imine qui est ensuite traitée en milieu acide fort pour conduire à la pipéridine correspondante (**schéma 51**).

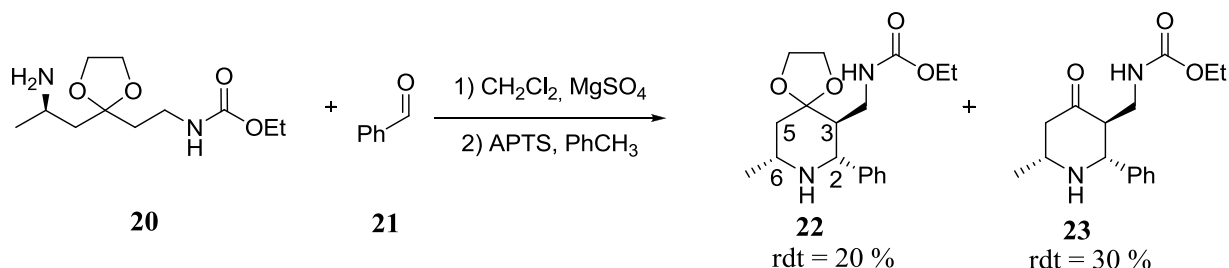


Schéma 51

La pipéridine acétal souhaitée **22** est obtenue avec un rendement de 20 %. On note également la présence de la pipéridone **23**, formée avec un rendement de 30 %. Cette déprotection est probablement due à une réaction de transacétalisation avec l'aldéhyde.

Il est maintenant important de déterminer la stéréochimie du produit obtenu. De nombreux travaux précédents réalisés au laboratoire ont prouvé que cette réaction de cyclisation de type Mannich est stéréosélective¹³⁸ (due à l'encombrement stérique dans l'état de transition) et que la pipéridine obtenue est de stéréochimie relative 2,6-*cis*. L'étude des signaux des protons et des constantes de couplage du spectre RMN ¹H devrait nous permettre de valider cette hypothèse (**tableau 10**).

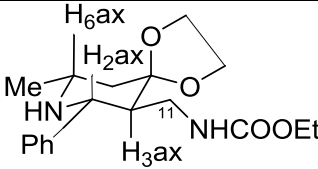
 <p style="text-align: center;">23</p>	<p style="text-align: center;">H_{2ax} (3,69 ppm ; d) $J_{H2ax-H2ax} = 10,8$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{3ax} (1,97 ppm ; ddd) $J_{H3ax-H11} = 3,1$ Hz $J_{H3ax-H11'} = 7,4$ Hz $J_{H3ax-H2ax} = 10,8$ Hz</p>
<p style="text-align: center;">H_{6ax} (2,94 ppm ; dqd) $J_{H6ax-H5eq} = 2,1$ Hz $J_{H6ax-CH3} = 6,3$ Hz $J_{H6ax-H5ax} = 11,5$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{5ax} (1,31 ppm ; dd) $J_{H5ax-H6ax} = 11,5$ Hz $J_{H5ax-H5eq} = 12,9$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{5eq} (1,75 ppm ; dd) $J_{H5eq-H6ax} = 2,1$ Hz $J_{H5eq-H5ax} = 12,9$ Hz</p>

Tableau 10

Etudions dans un premier temps, la configuration relative des protons H₂ et H₆.

Le proton H₆ couple avec les protons du groupement méthyle et les deux protons H₅ axial (H_{5ax}) et H₅ équatorial (H_{5eq}). La constante de couplage J_{H6-CH3} est de 6,3 Hz. Sur le signal des protons H₅, on observe, outre la constante géminée $J_{H5ax-H5eq}$ de 12,1 Hz, les constantes $J_{H5eq-H6}$ et $J_{H5ax-H6}$ qui sont respectivement de 2,1 Hz et 11,5 Hz. Cette dernière constante est caractéristique d'un couplage *trans* di-axial et prouve donc la position axiale du proton H₆.

Selon la stéréosélectivité 2,6-*cis* observée au laboratoire lors de la formation des pipéridines par la cyclisation de Mannich, le proton H₂ devrait donc lui aussi être en position axiale. En effet, nous observons une constante de couplage entre H₂ et H₃ d'une valeur de 10,8 Hz, correspondant à un couplage *trans* di-axial. Ceci prouve bien que les protons H₂ et H₃ sont en position axiale.

On en déduit alors, que **la pipéridine 2,3,6-trisubstituée est de configuration relative *cis* entre ses substituants en position 2 et 6, et de configuration relative *trans* entre les groupements en position 2 et 3. De plus, tous les substituants sont en position équatoriale**, ce qui est en accord avec les résultats démontrés précédemment¹⁶¹ au laboratoire. Il faut également souligner que nous n'observons pas sur le spectre RMN ¹H la présence du diastéréoisomère *trans-trans* de la pipéridine **22**, ce qui implique que la présence du centre chiral sur l'amine **20** a permis la **formation d'un unique diastéréoisomère dont la configuration des trois carbones asymétriques est fixée.**

Un des problèmes majeurs lors de cette réaction est la formation de la pipéridone, due à la transacétalisation du benzaldéhyde. Nous avons alors décidé, pour palier ce problème, d'utiliser un autre aldéhyde. Le choix de ce dernier est guidé par le fait, qu'il ne doit pas être énolisable, et qu'il doit posséder une structure relativement simple, pour pouvoir mettre au point la voie de synthèse et nous permettre d'interpréter assez facilement les futurs spectres

¹⁶¹ Rougnon-Glasson S., Canet J.-L., Troin Y., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9797-9802

RMN des bispidines. Nous avons choisi le crotonaldéhyde **16** qui répond à ces conditions. (schéma 52).

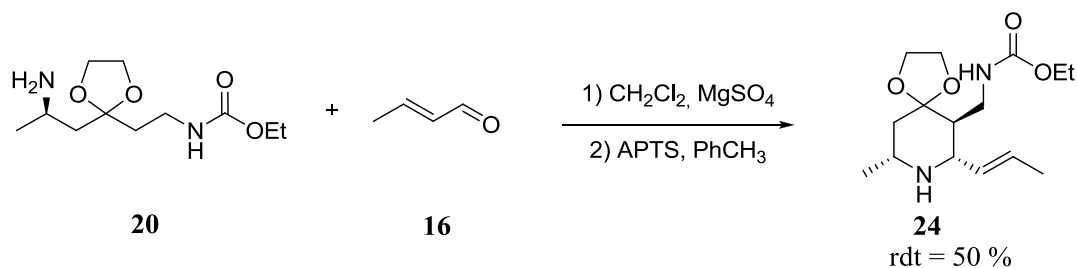


Schéma 52

Dans ce cas, la pipéridine souhaitée **24** est isolée avec un rendement de 50 %. Aucune formation de pipéridone n'est observée. L'analyse du spectre RMN ^1H permet d'affirmer que, comme dans le cas précédent, la pipéridine **24** possède tous ses substituants en position équatoriale et qu'elle est de stéréochimie relative *cis* pour les positions 2 et 6, et *trans* pour les positions 2 et 3 (tableau 11).

 24	H_{2ax} (3,18 ppm ; dd) $J_{\text{H}_{2ax}\text{-H}} = 8,6 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{2ax}\text{-H}_{3ax}} = 10,4 \text{ Hz}$	H_{3ax} (1,74 ppm ; dt) $J_{\text{H}_{3ax}\text{-H}_{11}} = 5,7 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{3ax}\text{-H}_{2ax}} = 10,4 \text{ Hz}$
H_{6ax} (2,93 ppm ; dqd) $J_{\text{H}_{6ax}\text{-H}_{5eq}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{6ax}\text{-CH}_3} = 6,0 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{6ax}\text{-H}_{5ax}} = 12,7 \text{ Hz}$	H_{5ax} (1,23 ppm ; dd) $J_{\text{H}_{5ax}\text{-H}_{5eq}} = 11,7 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{5ax}\text{-H}_{6ax}} = 12,7 \text{ Hz}$	H_{5eq} (1,78 ppm ; dd) $J_{\text{H}_{5eq}\text{-H}_{6ax}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{5ax}\text{-H}_{5eq}} = 11,7 \text{ Hz}$

Tableau 11

Comme nous disposons encore du β,β' -diaminocétal **14a**, où $\text{R}_1 = \text{Me}$ et l'acétal est du type dioxolane ($n=1$), nous avons voulu tester le cas de la formation de pipéridine 2,3-disubstituée et vérifier la diastéréosélectivité de la réaction.

2.4.2 Cas des pipéridines 2,3-disubstituées

L'hydrazinolyse du groupement phthalimide du β,β' -diaminocétal **14a** en milieu basique conduit à la formation de l'amine **18a**, avec un rendement de 70 % (schéma 53).

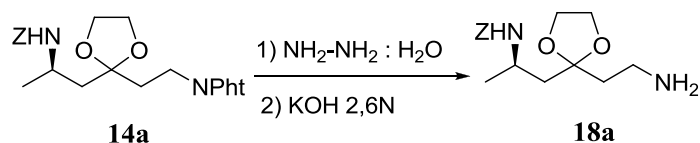


Schéma 53

L'amine **18a** est placée en présence de benzaldéhyde **21**, pour former l'imine correspondante qui traitée en milieu acide permet la cyclisation et l'obtention du cycle pipéridinique (**schéma 54**).

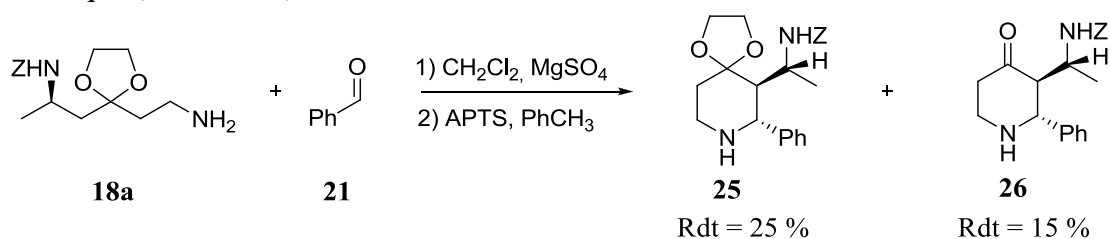


Schéma 54

Comme nous l'avions précédemment observé, nous obtenons une fois encore un mélange de pipéridine acétal **25** et de pipéridone **26** en raison de la transacétalisation du benzaldéhyde.

Les spectres RMN ^1H des composés **25** et **26** révèlent la présence de deux diastéréoisomères en proportions 80/20 (**figure 24**, cas de la pipéridone **26**). L'étude des signaux des protons H_2 et H_3 prouvent, pour ces deux composés, que les substituants de la pipéridine en position 2 et 3 sont équatoriaux. **La conformation est donc 2,3-trans.**

En effet, le proton H_2 présente un signal sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage de 10,5 Hz, et ce pour chacun des diastéréoisomères. Cette constante de couplage typique d'un couplage *trans*-diaxial, prouve que H_2 et H_3 sont tous les deux en position axiale.

Par analogie avec les études réalisées précédemment pour expliquer la stéréosélectivité de cette cyclisation¹³⁸, nous pensons que ces diastéréoisomères proviendraient des deux états de transition présentés sur le **schéma 55**.

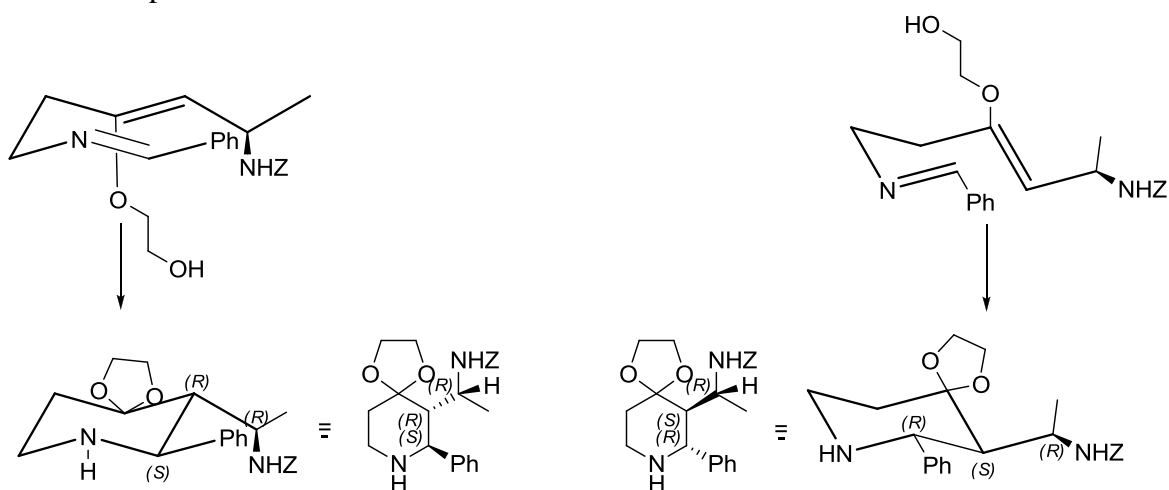


Schéma 55

ap109bf1
chg plas cdcl3
h1 ap 109 bf1
PROTON CDCl3 /opt/topspin chg 2

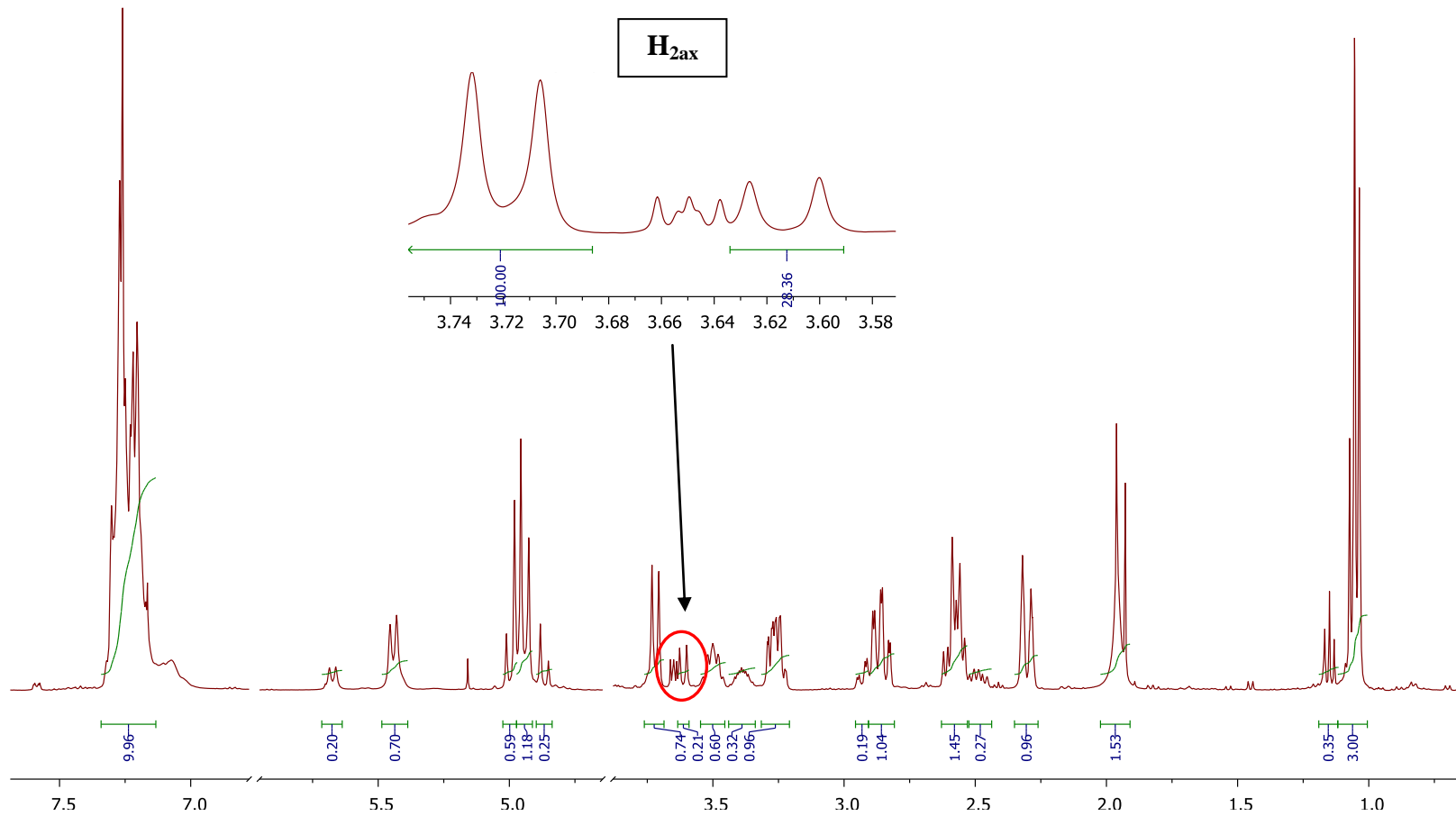
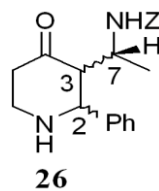


Figure 24

Dans chacun de ces états de transition, les substituants se placent en position pseudo-équatoriale afin de minimiser les contraintes stériques.

Cette géométrie conduirait alors à la formation de deux centres stéréogènes de configuration opposées en fonction de la forme chaise considérée. Ainsi, deux pipéridones diastéréoisomères de configuration (2*S*, 3*R*, 7*R*) et (2*R*, 3*S*, 7*R*) sont obtenues dans un rapport 80/20. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de déterminer la configuration favorisée.

Nous pouvons donc conclure que l'utilisation d'un β -aminocétal chiral mono-substitué en α de l'atome d'azote n'engendre pas lors de la cyclisation de Mannich une stéréosélectivité complète, contrairement à la formation des pipéridines 2,3,6-trisubstituées. Il conviendra donc de travailler préférentiellement avec ces pipéridines trisubstituées.

2.5 Choix des groupements protecteurs des atomes d'azote

Après avoir validé la stéréosélectivité donnant accès à la pipéridine 2,3,6-trisubstituée, il convient d'étudier la pertinence de la nature des groupements protecteurs des différents atomes d'azote.

L'atome d'azote du premier cycle pipéridinique devra être protégé pour ne pas gêner la formation de l'imine avec l'atome d'azote porté par la chaîne carbonée en position 3. Le changement de la nature du groupement protecteur de l'atome d'azote pourrait avoir une influence sur le mécanisme de cyclisation de la bispidine en raison de la conformation qu'il induit sur la pipéridine acétal. En effet, il est établi que la présence d'un carbamate implique une position axiale des substituants en position 2 et 6¹⁶², (ce qui, pour notre synthon trisubstitué, implique aussi que le substituant en position 3 sera axial) tandis que la présence d'un groupement alkyle ou aryle favorise une position équatoriale de ces mêmes substituants (**schéma 56**).

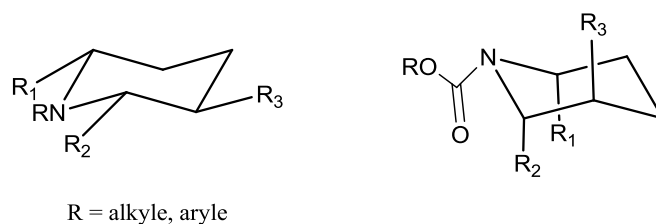


Schéma 56

Afin de choisir le groupement protecteur de l'atome d'azote du cycle pipéridinique, étudions la conformation que ce dernier doit adopter pour former la bispidine par une réaction de Mannich (**schéma 57**).

¹⁶² Hoffmann R.W., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1841-1843

Leclerq S., Thirionet I., Broeders F., Daloz D., Van Der Meer R., Braeckman J.C., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8465-8478

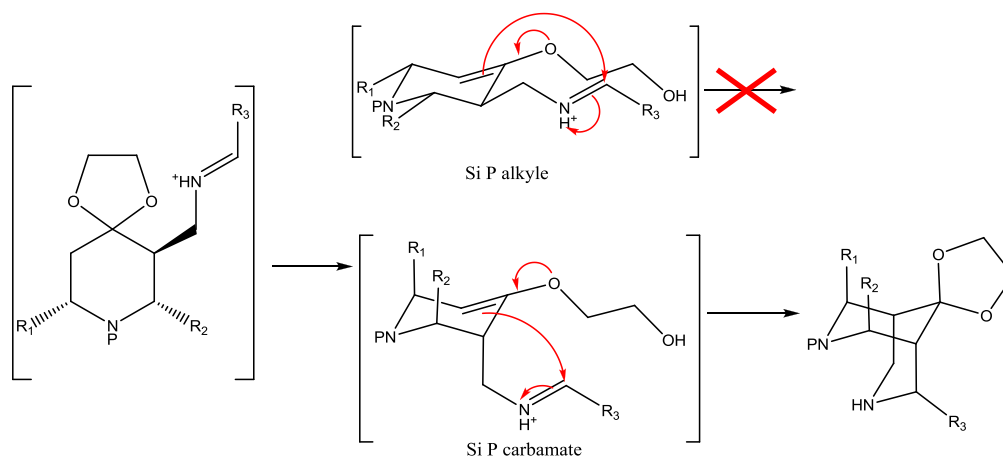


Schéma 57

Après l'étude des modèles moléculaires, il semble établi que lorsque les substituants sont en position équatoriale, il est difficile de créer la liaison entre le carbone 5 du cycle piperidinique et le carbone en α du groupement R_3 . En revanche, lorsque la chaîne carbonée en position 3 est en position axiale, il semblerait que cette cyclisation soit favorisée. Pour favoriser cette conformation, il serait donc nécessaire que l'atome d'azote de la piperidine soit protégé par un groupement de type carbamate.

De ce fait, la protection de l'atome en position 3 par un carbamate d'éthyle de l'amine **20** n'est pas judicieuse car il pourrait être difficile de cliver de façon orthogonale deux carbamates. Il faut donc trouver un autre groupement protecteur. Ce dernier devra être stable en conditions acide fort (pour la première cyclisation de Mannich), insensible dans les conditions d'hydrogénation, et être stable en conditions basiques 'faibles' (Na_2CO_3). Un des groupements répondant à tous ces critères est le groupement trifluoro acétamide.

2.6 Synthèse des amines δ -protégées par un trifluoroacétamide

Les bruts réactionnels des amines **18** sont protégés en milieu basique en présence d'anhydride trifluoroacétique, de triéthylamine et de DMAP¹⁶³. Les β,β' -diaminocétals correspondants sont isolés avec des rendements variant de 90 à 95 % (schéma 58).

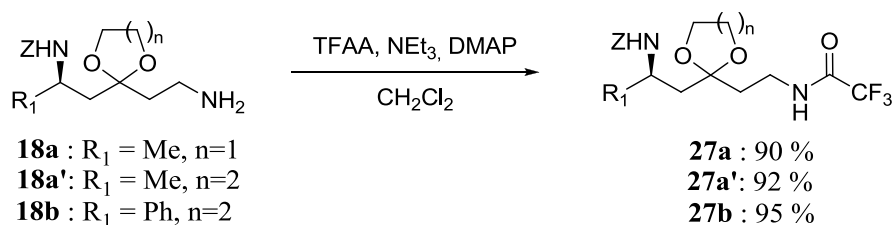


Schéma 58

Le clivage du groupement benzyle par hydrogénation permet d'obtenir les amines primaires correspondantes **28** avec des rendements compris entre 90 et 95 % (schéma 59).

¹⁶³ Bariau A., Bux Jatoi W., Calinaud P., Troin Y., Canet J.-L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3421-3433

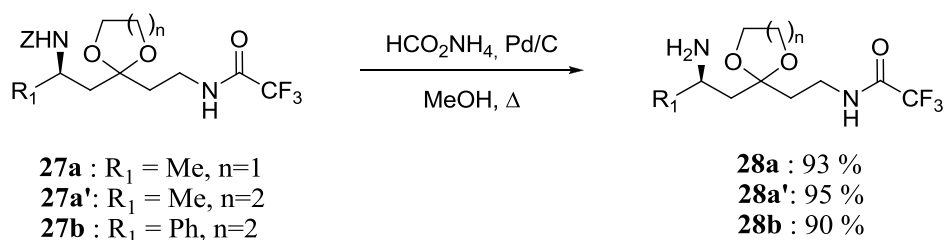


Schéma 59

Avant de procéder à la réaction de cyclisation, dont nous savons qu'elle ne présente pas de risque de racémisation, nous avons voulu contrôler la pureté optique des amines primaires **28**. Disposant des différentes amines racémiques, nous avons choisi pour cela de mesurer cette pureté par RMN ^1H en réalisant une dérivation à l'aide d'un isocyanate chiral¹⁶⁴. Pour cela, nous avons utilisé le (*S*)- α -méthylbenzylisocyanate **29** (schéma 60).

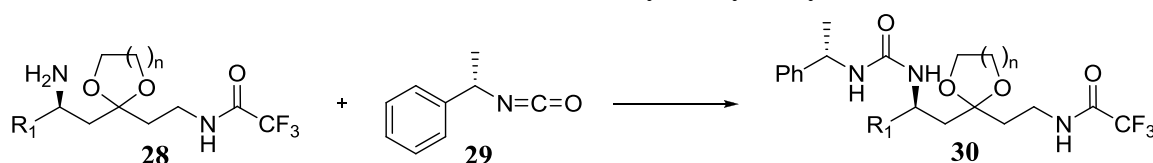
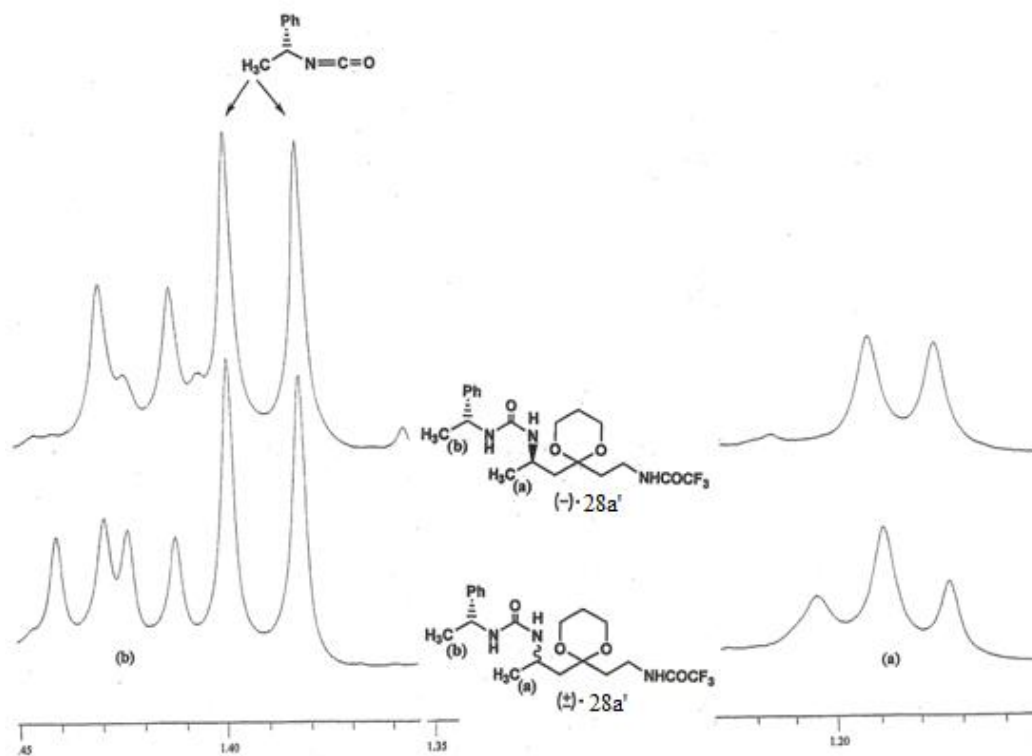


Schéma 60

Ainsi, à titre d'exemple, pour le composé **28a'** ($R_1 = \text{Me}$, $n=2$) on observe la formation du dérivé **30a'** pour lequel, dans le cas du racémique, les signaux des méthyles (R_1) produisent deux doublets se chevauchant pour donner l'apparence d'un triplet (a) (figure 25).


 Figure 25 : détermination de l'excès énantiomérique de l'amine **28a'**

¹⁶⁴ Gosselin F., Lubell W.D., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7463-7441
 Ibrahim H.H., Lubell W.D., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6438-6441

Ce même signal sur le composé énantiopur a l'apparence d'un seul doublet. De même, le signal du groupement méthyle issu de l'isocyanate (méthyl benzyle) est dédoublé (b), dans le cas du racémique (deux doublets) et présente un seul doublet pour la forme énantiopure.

N'ayant pas observé de dédoublement de ces signaux en RMN ^1H pour le composé optiquement pur, nous en concluons que l'amine primaire **28a'** possède un excès énantiomérique supérieur à 98 %.

L'obtention des amines primaires **28** énantiopures ayant été établie, nous avons engagé celles-ci dans l'étape suivante : la cyclisation de Mannich.

2.7 Cyclisation de Mannich

2.7.1 Série méthyle

Les amines **28a** et **28a'** sont engagées dans une cyclisation de Mannich avec le crotonaldéhyde **16** selon les conditions développées au laboratoire¹³⁸. Les pipéridines **29a** et **29a'** sont isolées sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 50 % (schéma 61).

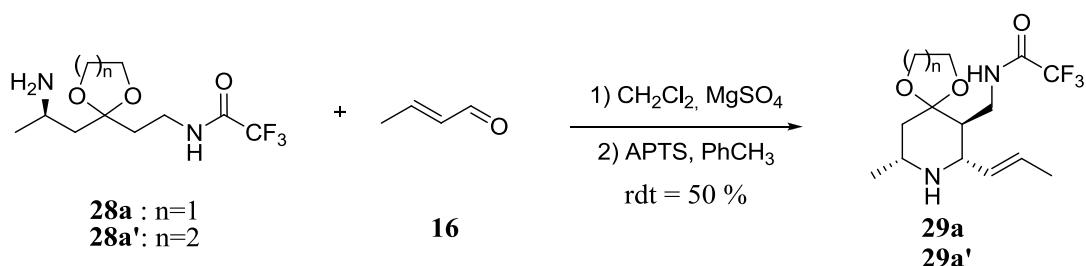


Schéma 61

L'analyse des spectres RMN ^1H permet d'affirmer que, (cf §2.4.1), les pipéridines **29** possèdent tous leurs substituants en position équatoriale et qu'elles sont de stéréochimie relative *cis* pour les positions 2 et 6, et *trans* pour les positions 2 et 3 (tableau 12 et tableau 13). De plus, une fois encore, le diastéréoisomère *trans-trans* n'est pas observable sur le spectre RMN.

<p>29a</p>	<p>H_{2ax} (3,20 ppm ; dd) $J_{\text{H2ax-H}} = 8,7 \text{ Hz}$ $J_{\text{H2ax-H3ax}} = 10,5 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{3ax} (1,73 ppm ; dt) $J_{\text{H3ax-H11}} = 5,0 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3ax-H2ax}} = 10,5 \text{ Hz}$</p>
<p>H_{6ax} (2,92 ppm ; dqd) $J_{\text{H6ax-H5eq}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H6ax-CH3}} = 6,2 \text{ Hz}$ $J_{\text{H6ax-H5ax}} = 12,5 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{5ax} (1,24 ppm ; dd) $J_{\text{H5ax-H6ax}} = 11,9 \text{ Hz}$ $J_{\text{H5ax-H5eq}} = 12,5 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{5eq} (1,78 ppm ; dd) $J_{\text{H5eq-H6ax}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H5eq-H5ax}} = 11,9 \text{ Hz}$</p>

Tableau 12

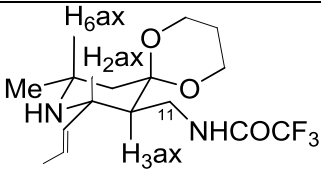
 <p style="text-align: center;">29a'</p>	<p style="text-align: center;">H_{2ax} (3,19 ppm ; dd) $J_{H_{2ax}-H_{5ax}} = 8,4$ Hz $J_{H_{2ax}-H_{3ax}} = 10,3$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{3ax} (1,52 ppm ; dd) $J_{H_{3ax}-H_{11}} = 3,2$ Hz $J_{H_{3ax}-H_{11}'} = 7,8$ Hz $J_{H_{3ax}-H_{2ax}} = 10,3$ Hz</p>
<p style="text-align: center;">H_{6ax} (2,84 ppm ; dqd) $J_{H_{6ax}-H_{5eq}} = 2,3$ Hz $J_{H_{6ax}-CH_3} = 6,2$ Hz $J_{H_{6ax}-H_{5ax}} = 11,9$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{5ax} (1,02 ppm ; dd) $J_{H_{5ax}-H_{6ax}} = 11,9$ Hz $J_{H_{5ax}-H_{5eq}} = 13,3$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{5eq} (2,78 ppm ; dd) $J_{H_{5eq}-H_{6ax}} = 2,3$ Hz $J_{H_{5eq}-H_{5ax}} = 13,3$ Hz</p>

Tableau 13

Nous avons souhaité, dans un second temps, améliorer le rendement de formation de la pipéridine. Pour cela, nous avons choisi de faire varier la nature de l'acide catalysant la réaction, en utilisant des acides de Lewis, tels que l'éthérate de trifluorure de bore¹⁶⁵ et le tétrachlorure de titane¹⁶⁶. Dans chaque cas, l'amine **29a** est dissoute dans le dichlorométhane anhydre, puis le crotonaldéhyde **16** et le sulfate de magnésium MgSO₄ sont additionnés. Le milieu réactionnel est alors chauffé au reflux pendant une heure. L'acide est ajouté selon les conditions décrites dans la littérature. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau 14** :

Acide (éq)	Temps (h)	température (°C)	Rendement (%)
APTS (1,5 éq)	2	50	50
BF ₃ .OEt ₂ (1,5 éq) ¹⁶⁵	2	50	40
TiCl ₄ (1,5 éq) ¹⁶⁶	2	0	20

Tableau 14

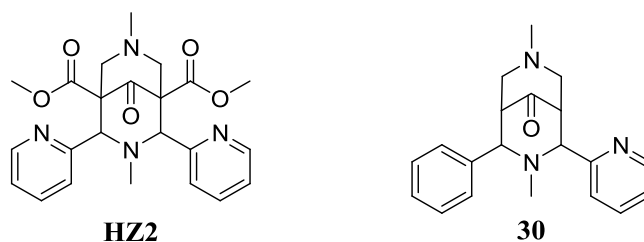
Les résultats prouvent que l'acide le plus efficace reste l'acide *para*-toluènesulfonique.

2.7.2 Série phényle

Lors de l'étude bibliographique (*cf* chapitre 2), nous avons souligné l'importance du pharmacophore de la bispidine **HZ2**. Rappelons que cette dernière adopte une conformation chaise-bateau grâce à la protonation de l'azote en position 7. De même, la fonction cétone doit avoir une orientation quasi parallèle à l'azote N7, et la présence d'au moins un cycle aromatique est requise. Enfin, la distance entre les deux noyaux aromatiques de 8Å semblerait améliorer l'affinité pour le récepteur⁸³. De plus, les noyaux pyridines peuvent être remplacés par des groupements phényles, ou phényles *mé*ta-fluoré, *mé*ta-hydroxylés, et *para*-méthoxy⁸². Dans le but de tester un analogue dont la structure est la plus proche du composé **HZ2**, nous avons décidé de préparer la bispidine **30**.

¹⁶⁵ Pavé G., Chalard P., Viaud-Massuard M.-C., Troin Y., Guillaumet G., *Synthesis*, **2004**, 121-127

¹⁶⁶ Atobe M., Yamazaki N., Kibayashi C., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2669-2673



Pour cela, l'amine **28b** est mise en réaction avec la pyridine 2-carboxaldéhyde **31** selon les conditions développées au laboratoire (**schéma 62**), pour former l'imine correspondante, qui traitée en milieu acide fort devrait conduire à la pipéridine **32**, précurseur de la bispidine **30**.

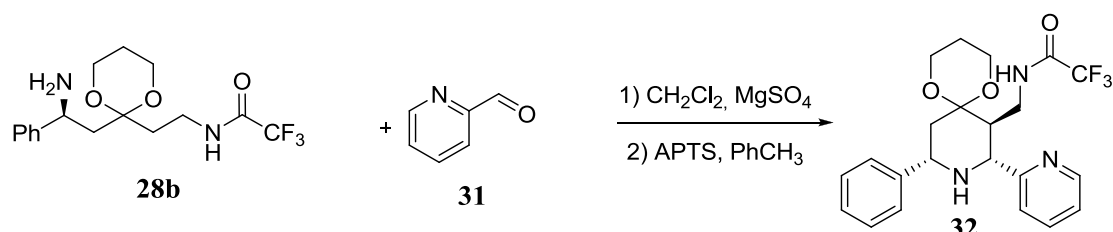


Schéma 62

Cependant, le suivi par chromatographie sur couche mince de la réaction montre la présence de plusieurs composés. Nous avons alors décidé d'injecter le brut réactionnel en GC-MS. Il révèle la présence de trois composés majoritaires en proportions égales. La masse molaire du composé **32** est bien détectée. Nous avons alors pensé que la formation de ces produits secondaires était due à une réactivité particulière de l'amine **28b** avec la pyridine 2-carboxaldéhyde **31**. C'est pourquoi, nous avons décidé de changer la nature de l'aldéhyde en utilisant le benzaldéhyde **21** (**schéma 63**), et d'utiliser le fait qu'il réalise de la transacétalisation pour laisser la réaction jusqu'à la conversion totale de la pipéridine acétal en pipéridone.

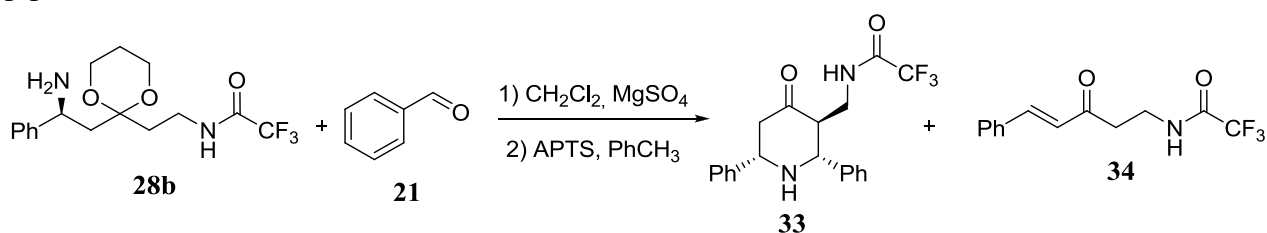


Schéma 63

Dans ce cas, on observe la formation de deux composés majoritaires. L'un d'entre eux présente une masse molaire compatible avec celle de la pipéridone **33** et l'autre une masse molaire plus faible. Après purification du brut réactionnel par chromatographie, nous avons identifié le composé secondaire comme étant le (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-oxo-5-phénylpent-4-ényl)acétamide **34**.

Ce dernier se forme selon le mécanisme explicité ci-dessous (**schéma 64**). Comme nous avons isolé une certaine quantité de benzaldéhyde transacétalisé, nous admettons que le mécanisme se réalise au départ de l'imine dont la fonction cétone est déprotégée.

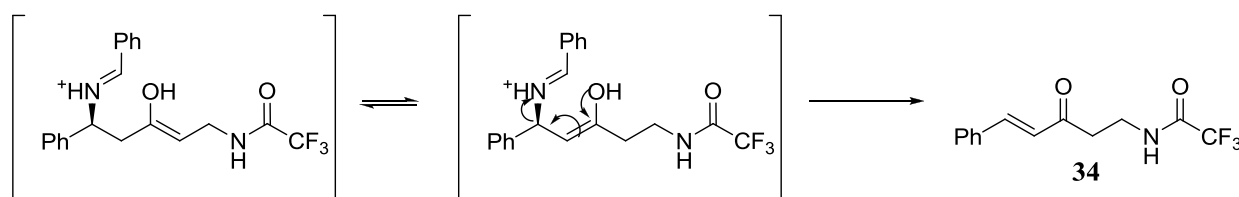


Schéma 64

En effet, lorsque l'imine est en milieu acide, elle se présente sous la forme d'un éther d'énol. Cette dernière peut se cycliser selon la réaction de Mannich pour conduire à la pipéridine, mais elle peut également engendrer une élimination du groupement 'imine'. Dans notre cas, cette élimination est favorisée par la conjugaison du composé **34** ainsi formé. Ainsi, la pipéridone **33** est isolée avec un rendement de 35 % et le composé d'élimination **34** avec un rendement de 25 %.

Ce phénomène d'élimination peut alors expliquer la présence de trois composés lors de la cyclisation de Mannich en présence de la pyridine 2-carboxaldéhyde **31**. En effet, l'analyse du spectre de GC-MS démontre la présence de la pipéridine, de la pipéridone et du sous produit d'élimination.

Tenant compte de ce problème d'élimination, mais la présence d'au moins un groupement phényle étant nécessaire pour l'activité antalgique, nous avons réalisé la cyclisation de Mannich au départ de l'amine **28** avec le crotonaldéhyde **16** (**schéma 65**).

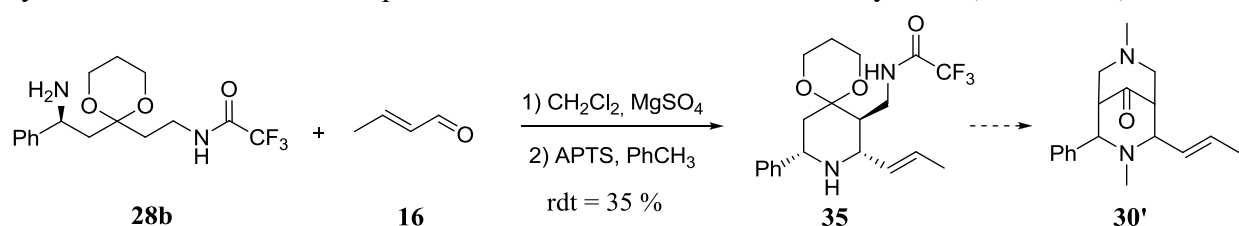
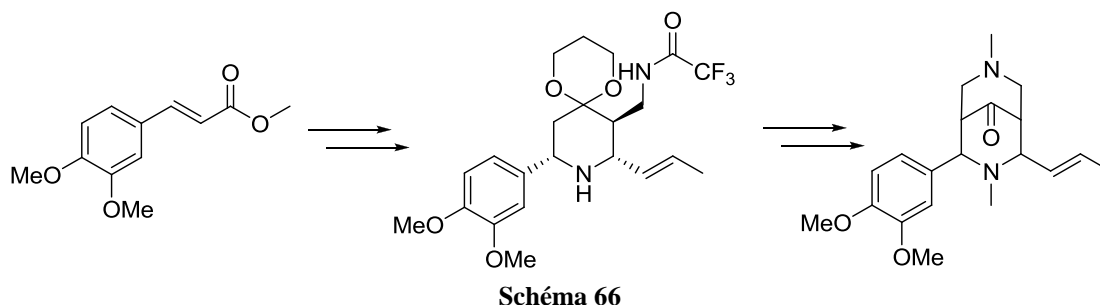


Schéma 65

Dans ce cas, la pipéridine **35** est isolée avec un rendement de 35 % et le composé d'élimination est obtenu avec un rendement de 25 %. La quantité isolée de la pipéridine **35** n'étant pas suffisante pour poursuivre la synthèse et par manque de temps, nous n'avons pu synthétiser l'analogue **30'**.

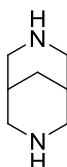
Pour palier ce problème d'élimination, il sera probablement nécessaire de désactiver la position en α de l'atome d'azote. Le groupement phényle du substrat de départ devra alors posséder des groupements donneurs tels que des groupements O-méthoxy ou hydroxyles (**schéma 66**). On pourra par exemple utiliser le 3,4-diméthoxycinnamate de méthyle. Ces groupements devraient également favoriser l'activité antalgique, car nous avons vu

précédemment que les composés *mé*ta-hydroxylés, ou *para*-méthoxy⁸² avaient une activité similaire à celle de la bispidine **HZ2**.



3 VERS LA SYNTHÈSE DE BISPIDINES BICYCLIQUES DE TYPE B

Dans ce paragraphe, nous nous intéresserons à la mise en œuvre de la deuxième réaction de Mannich permettant l'élaboration du deuxième cycle pipéridinique.



bispidine bicyclique de type B

3.1 Synthèse du précurseur céto-aminé

Il convient en premier lieu de protéger l'atome d'azote du cycle pipéridinique par un carbamate de benzyle, pour que la pipéridine soit dans la configuration requise pour la future formation du squelette bispidine (substituants en position axiale). Les pipéridines **29** sont traitées par le chloroformate de benzyle en milieu biphasique pour conduire aux composés **30** avec un rendement de 85 % (**schéma 67**).

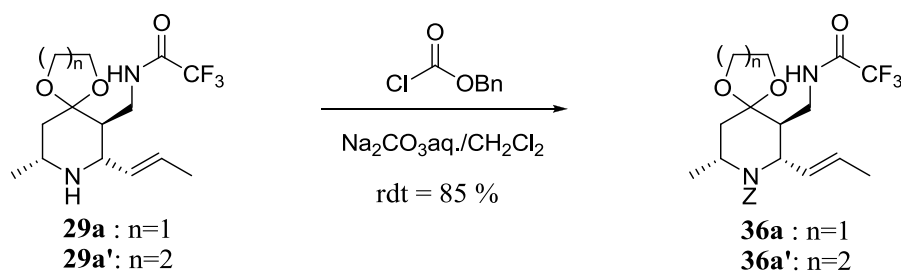


Schéma 67

Une étude des signaux de ces pipéridines en RMN ¹H prouve que les substituants en position 2, 3 et 6 sont bien en position axiale (**tableau 15**).

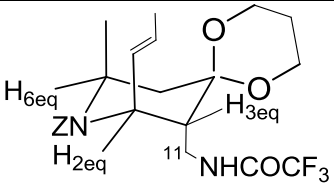
 <p style="text-align: center;">36a'</p>	<p style="text-align: center;">H_{2eq} (4,20 ppm ; dd) $J_{H_{2eq}-H_{3eq}} = 1,2 \text{ Hz}$ $J_{H_{2eq}-H} = 5,1 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{3eq} (2,19 ppm ; dd) $J_{H_{3eq}-H_{2eq}} = 1,2 \text{ Hz}$ $J_{H_{3ax}-H_{11}} = 7,8 \text{ Hz}$</p>
<p style="text-align: center;">H_{6eq} (4,20 ppm ; ddq) $J_{H_{6eq}-CH_3} = 5,5 \text{ Hz}$ $J_{H_{6eq}-H_{5eq}} = 7,7 \text{ Hz}$ $J_{H_{6eq}-H_{5ax}} = 7,8 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{5ax} (1,58 ppm ; dd) $J_{H_{5ax}-H_{6eq}} = 7,8 \text{ Hz}$ $J_{H_{5ax}-H_{5eq}} = 14,4 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{5eq} (2,70 ppm ; dd) $J_{H_{5eq}-H_{6eq}} = 7,7 \text{ Hz}$ $J_{H_{5eq}-H_{5ax}} = 14,4 \text{ Hz}$</p>

Tableau 15

Dans le cas de la pipéridine **36a'**, par exemple, sur le signal du proton H₂, on observe une constante de couplage de 5,1 Hz, qui correspond au couplage entre H₂ et le proton éthylénique. Par conséquent, la constante de 1,2 Hz est celle qui correspond au couplage entre H₂ et H₃. Or, sa faible valeur indique que ce ne peut être qu'une constante de couplage équatoriale-équatoriale. Par conséquent, H₂ est en position équatoriale. De plus, si on étudie les constantes de H₆, elles sont de valeurs quasiment similaires et moyennes. Donc, H₆ est en position équatoriale. Ceci implique donc que la conformation de la pipéridine n'est plus une 'vraie chaise' en raison de la conjugaison du doublet libre de l'atome d'azote avec le groupement carbonyle de la fonction carbamate. On peut en conclure que **la pipéridine 36a' est de configuration 2,6-cis et 2,3-trans et que tous les substituants sont en position axiale.**

L'étape suivante consiste en la déprotection de la fonction acétal afin de régénérer la fonction cétone nécessaire à la future réaction de Mannich, pour la formation du squelette bispidine. Pour cela, les pipéridines **36** sont engagées dans une réaction de transacétalisation en présence d'acétone et d'acide chlorhydrique de concentration 6M. Les milieux réactionnels sont agités pendant 2 (n=2) à 5 (n=1) jours. La pipéridone **37** est obtenue avec des rendements variants de 70 % (n=1) à 80 % (n=2) (**schéma 68**).

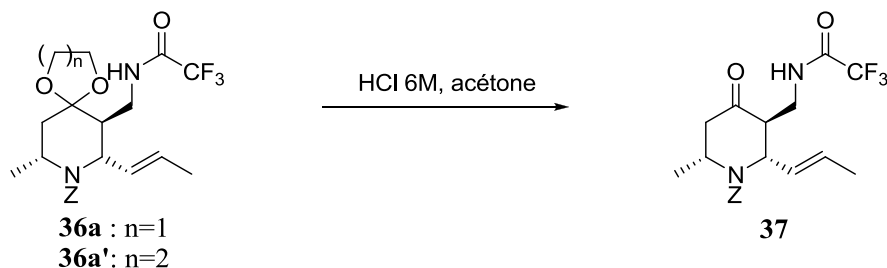
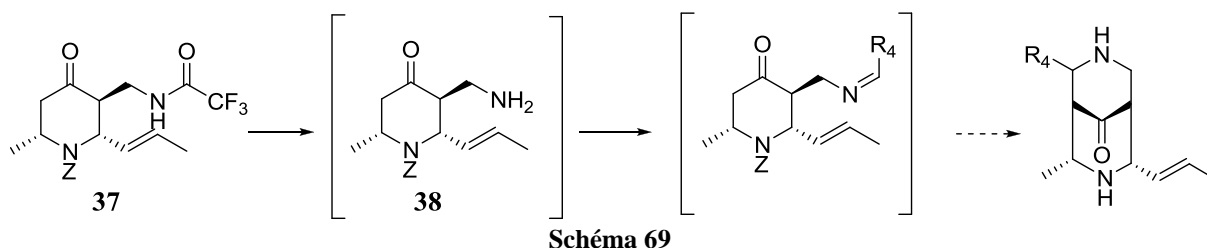


Schéma 68

La déprotection du dioxolane (n=1) est beaucoup plus longue que celle du dioxane (n=2), et présente un rendement plus faible. C'est pourquoi, nous avons décidé de travailler par la suite avec l'acétal de type dioxane.

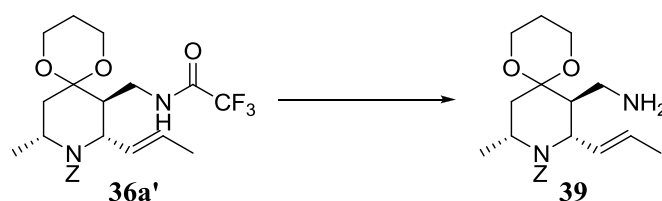
Dans un premier temps, nous souhaitons réaliser la deuxième cyclisation de Mannich à partir de la pipéridone qui devrait être plus réactive vis-à-vis de l'imine formée *in situ* (schéma 69).



La déprotection de la fonction trifluoroacétamide en milieu basique de la pipéridine **37** conduit à la formation de la pipéridone **38**, que nous n'avons cependant pas pu isoler, en raison de son instabilité. En conséquence, la future cyclisation de Mannich devra être réalisée au départ d'une pipéridine acétal, selon une stratégie proche de la première cyclisation que nous avons réalisée.

3.2 Synthèse du précurseur cétal-aminé

Plusieurs conditions de déprotection de la fonction trifluoroacétamide de la pipéridine **36a'** ont été envisagées (schéma 70 et tableau 16) du fait de la présence des différents groupements protecteurs. Une sélectivité pour la déprotection de la fonction trifluoroacétamide s'avère donc cruciale. Plusieurs méthodes issues de la littérature ont été testées (schéma 66 et tableau 16).



Base (éq)	Solvant	Temps	Rendement (%)
NaBH ₄ (4 éq) ¹⁶⁷	MeOH	18h	0
K ₂ CO ₃ (4 éq) ¹⁶⁸	MeOH/H ₂ O	18 h	50
IRA 401 (5 éq) ¹⁶⁹	MeOH	6 h	90

Tableau 16

¹⁶⁷ Kudzin Z. H., Ywa P., Uczak J., Andrijewski G., *Synthesis*, **1997**, 44-46

¹⁶⁸ Miura T., Toyoshima T., Takahashi Y., Murakami M., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2141-2143

¹⁶⁹ Tietze L.F., Schneider C., Grote A., *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 139-148

La réduction du trifluoroacétamide à température ambiante en présence de borohydrure de sodium n'est pas efficace dans notre cas, on ne note aucune évolution de la réaction.

Le clivage en présence de K_2CO_3 est plus efficace, car il permet de former la pipéridine **39** avec un rendement de 50 %.

La déprotection du composé **36a'** avec une résine basique permet d'obtenir l'amine **39** par simple filtration, avec un excellent rendement. Cette dernière est caractérisée en RMN 1H grâce à l'apparition d'un singulet élargi à 1,20 ppm correspondant aux protons de l'amine primaire. De plus, l'analyse de l'allure des signaux des protons H_2 , H_3 et H_6 indique que les substituants sont toujours en position axiale. L'étape suivante est la deuxième cyclisation de Mannich qui permet de former le squelette bispidine.

3.3 Formation du squelette bispidine

3.3.1 Au départ de pipéridines trisubstituées

Comme nous sommes obligés de travailler au départ de la pipéridine acétal **39**, la pipéridone **38** n'étant pas isolable, nous avons, dans un premier temps, réalisé la cyclisation selon les conditions mises au point au laboratoire.

Ainsi, la pipéridine **39** est dissoute dans le dichlorométhane anhydre avant l'addition de crotonaldéhyde **16** (1,5 éq.) et de sulfate de magnésium. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h30 (schéma 71).

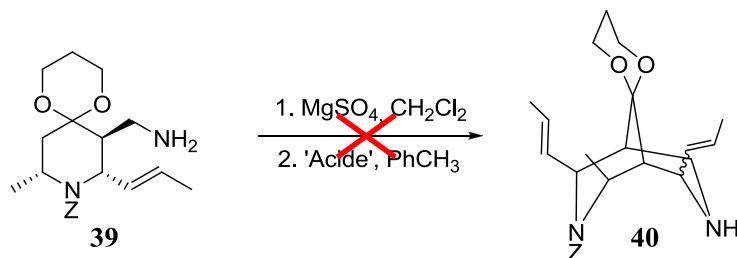


Schéma 71

On observe la disparition de la pipéridine **39** par suivi CCM. Le traitement de l'imine dans différents milieux acides et avec différents temps de réaction ne permet cependant pas d'isoler la bispidine **40** (tableau 17). Il conduit simplement à la dégradation du réactif **39**. La non-cyclisation pourrait être éventuellement due à un manque de réactivité de l'imine formée.

Acide (éq.)	temps (h)	Rdt (%)
APTS (2 éq)	2	0
APTS (2 éq)	17	0
BF ₃ OEt ₂ (2 éq)	2	0

Tableau 17

Nous avons alors choisi d'utiliser le bromo-benzaldéhyde pour réaliser la cyclisation de Mannich, dans les mêmes conditions que précédemment (**schéma 72**). En effet, l'imine formée devrait être plus réactive.

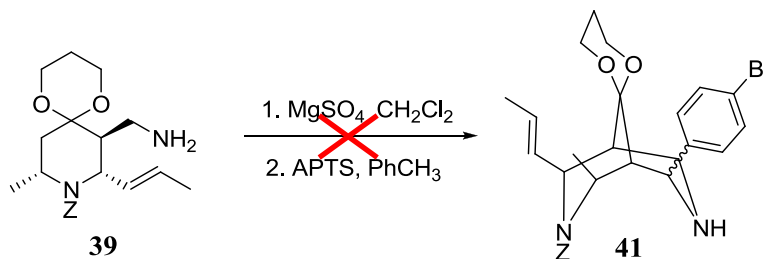


Schéma 72

Malheureusement, aucune formation de bispidine n'est observée dans ces conditions et on observe également une dégradation du produit de départ. Il semblerait donc que l'imine formée ne soit pas assez réactive vis-à-vis de l'acétal.

Afin de vérifier cette hypothèse et de corroborer les résultats décrits dans la littérature concernant les bispidines bicycliques, nous avons décidé de travailler au départ de pipéridones disubstituées. De plus, rappelons que la synthèse de bispidines possédant des substituants différents sur les carbones en α de l'atome d'azote semble délicate si on en juge par les résultats décrits dans la littérature.

3.3.2 Au départ de pipéridines disubstituées

L'addition 1,4 du phtalimide sur la pent-3-èn-2-one **42**, suivie de la protection de la fonction cétone en dioxane, permet d'obtenir le β -phtalimidocétal **43**, qui après hydrazinolyse conduit à l'amine méthyle **44** (**schéma 73**) avec un rendement global de 70 % sur trois étapes¹⁷⁰. L'amine isolée est ici sous forme racémique.

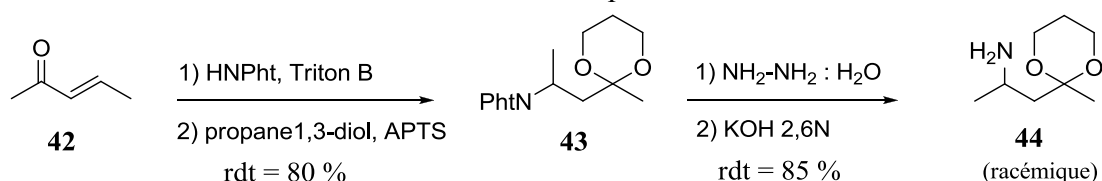


Schéma 73

La pipéridine **45** est synthétisée à partir de l'amine méthyle **44** et du crotonaldéhyde **16** selon les conditions mises au point au laboratoire¹³⁸ (**schéma 74**) avec un rendement de 65 %. La pipéridine formée est de stéréochimie *cis* (tableau 18) avec les substituants en position équatoriale et l'excès diastéréoisomérique, mesuré par RMN ¹H, est supérieur à 95 %.

¹⁷⁰ Besse P., Ciblat S., Canet J.-L., Troin Y., Veschambre H., *Tetrahedron:Asymmetry*, **1999**, 10, 2213-2224

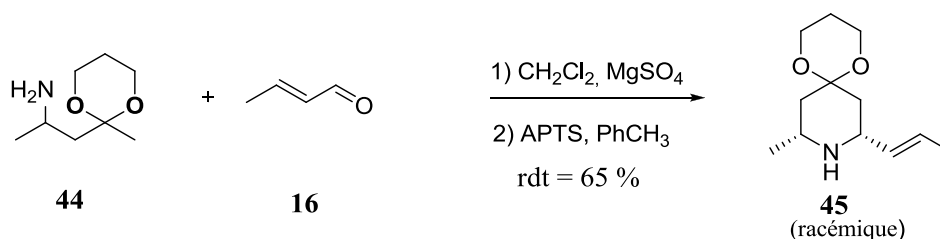


Schéma 74

 45	H_{2ax} (2,89 ppm ; ddd) $J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_{3\text{eq}}} = 6,4 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}} = 7,1 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_{3\text{ax}}} = 12,3 \text{ Hz}$	H_{6ax} (3,26 ppm ; dqd) $J_{\text{H}_{6\text{ax}}-\text{H}_{5\text{eq}}} = 6,8 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{6\text{ax}}-\text{CH}_3} = 6,9 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{6\text{ax}}-\text{H}_{5\text{ax}}} = 12,5 \text{ Hz}$
---------------	--	---

Tableau 18

La pipéridine **45** est ensuite protégée par un carbamate de benzyle en milieu biphasique pour donner le composé **46** (schéma 75). L'étude de l'allure des signaux et des constantes de couplage des protons H₂ et H₆ de la pipéridine **46** permet d'affirmer que les substituants sont en position axiale (tableau 19).

Le dioxane est alors clivé en milieu acide fort dans l'acétone pendant 2 jours. La pipéridone **47** est isolée avec un rendement de 60 % sur deux étapes (schéma 75).

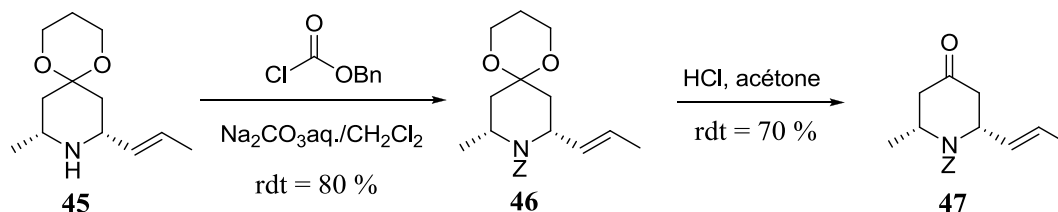


Schéma 75

 46	H_{2eq} (4,44 ppm ; dd) $J_{\text{H}_{2\text{eq}}-\text{H}_{3\text{eq}}} = 1,2 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{2\text{eq}}-\text{H}_{3\text{ax}}} = 4,5 \text{ Hz}$	H_{6eq} (4,83 ppm ; dqd) $J_{\text{H}_{6\text{eq}}-\text{H}_{5\text{eq}}} = 1,3 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{6\text{eq}}-\text{H}_{5\text{ax}}} = 3,2 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}_{6\text{eq}}-\text{H}_{5\text{ax}}} = 7,0 \text{ Hz}$
---------------	---	--

Tableau 19

L'étape suivante consiste à réaliser une double réaction de Mannich au départ de la pipéridone **47** (schéma 76). Le premier protocole expérimental que nous avons suivi consiste à additionner une solution de la pipéridone **47**, d'acide acétique et de benzylamine dans le *para*-formaldéhyde au reflux du méthanol¹⁰⁵. Dans ces conditions, nous n'avons pu isoler aucun composé majoritaire correspondant à la bispidine attendue.

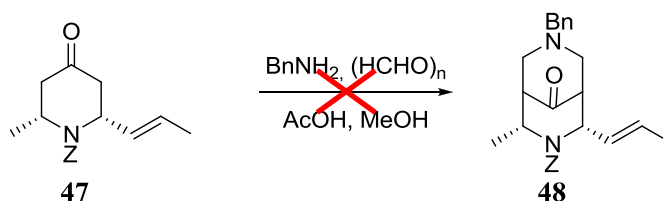


Schéma 76

Le fait de mélanger directement la benzylamine, la pipéridone, le *para*-formaldéhyde est surprenant puisque dans ce cas deux imines peuvent se former, celle correspondant à l'addition de la benzylamine sur le *para*-formaldéhyde, et celle correspondant à l'addition de la benzylamine sur la pipéridone, ces deux réactions étant en équilibre.

Nous avons alors décidé de modifier le protocole précédent pour favoriser la formation de l'imine entre la benzylamine et le *para*-formaldéhyde. Dans un premier temps, la benzylamine et le *para*-formaldéhyde sont mélangés au reflux du méthanol. La pipéridone **47** est alors ajoutée, puis à nouveau du *para*-formaldéhyde afin de réaliser la deuxième cyclisation de Mannich, suivant le mécanisme décrit dans le **schéma 77** :

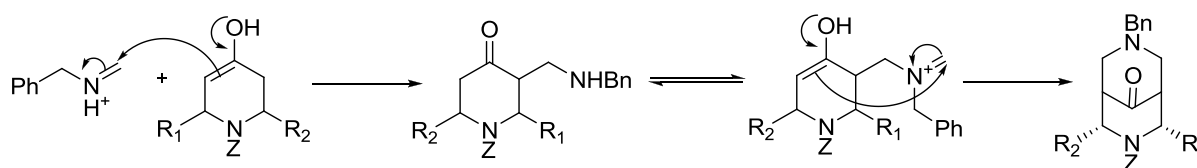


Schéma 77

Une fois encore, nous n'avons obtenu que des produits de dégradation.

Ces résultats décevants peuvent provenir de la présence du carbamate de benzyle sur l'atome d'azote de la pipéridone **47**. En effet, les cyclisations décrites dans la littérature^{104,105} donnent de bons résultats lorsque la pipéridone est protégée par un carbamate de *tert*-butoxycarbonyle ou un groupement benzyle.

C'est pourquoi nous avons engagé la pipéridone **49**, protégée par un carbamate de *tert*-butoxycarbonyle, selon le même mode opératoire afin de déterminer l'influence du groupement protecteur de l'atome d'azote (**Schéma 78**).

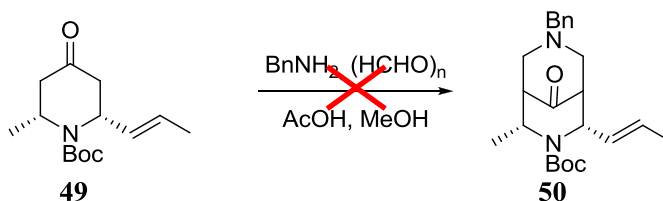


Schéma 78

Malheureusement, nous obtenons un résultat identique à celui de la tentative de cyclisation de la pipéridone **47**.

Compte tenu de ces résultats, et par comparaison avec ceux de la littérature, nous nous sommes demandé si la double liaison pouvait gêner la deuxième cyclisation. En effet, lors de la préparation de bispidines bicycliques, la cyclisation est toujours réalisée au départ d'une pipéridine ne possédant pas de substituants en α de l'atome d'azote, ou possédant uniquement un groupement méthyle en position 2. Aucun exemple ne décrit cette cyclisation avec un groupement insaturé en cette position.

L'hydrogénation de la double liaison de la pipéridine **49** permet d'obtenir la pipéridine **51** qui est engagée dans la deuxième cyclisation de Mannich, suivant le mode opératoire décrit précédemment (**schéma 79**).

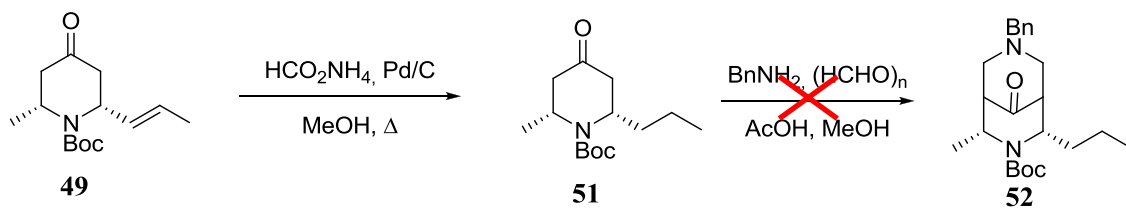


Schéma 79

Une fois encore, la cyclisation n'a pas eu lieu et seuls des composés de dégradation sont observés. Bien que, manifestement, la présence d'une insaturation ou non sur le substituant en position 2 ne soit pas déterminante pour cette étape, nous avons choisi de poursuivre nos travaux en utilisant une chaîne carbonée saturée.

Les résultats obtenus lors de ces tentatives de cyclisation à partir de pipéridines di- ou tri-substituées nous ont conduit à supposer que l'iminium formé lors de l'ajout de l'aldéhyde n'est probablement pas suffisamment réactif. De plus, cet intermédiaire est peu stable en milieu acide fort et de telles conditions prolongées conduisent à la dégradation de la pipéridine de départ.

Il nous semble toutefois important de travailler avec une pipéridine tri-substituée protégée par un carbamate. En effet, ce composé présente une fonction amine (en position 3 de la pipéridine) idéalement placée pour permettre la cyclisation.

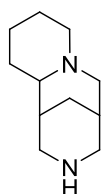
Il convient donc de renforcer la réactivité de l'iminium intermédiaire permettant la cyclisation selon une réaction de Mannich. Une solution consiste à utiliser un ion *N*-acyliminium, dont la réactivité est considérablement plus importante que celle des iminiums correspondants¹⁷¹. Le développement de cyclisations utilisant des espèces *N*-acyliminium est relativement récent et a été permis la synthèse de différents alcaloïdes¹⁷². Cette utilisation efficace des ions *N*-acyliminium pour la cyclisation est essentiellement attribuée à l'irréversibilité de la réaction.

¹⁷¹ Speckamp W. N., Hiemstra H., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4367-4416

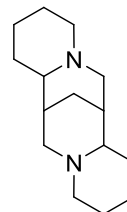
¹⁷² Speckamp W. N., Moolenaar M.J., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3817-3856

Chalard P., Remuson R., Gelas-Mialhe Y., Gramain J.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4361-4368

Nous avons donc envisagé d'utiliser la réactivité de l'ion *N*-acyliminium pour réaliser la synthèse de bispidines tricycliques de type C et tétracycliques de type D.



bispidine tricyclique de type C



bispidine tétracyclique de type D

4 SYNTHÈSE DE BISPIDINES TRICYCLIQUES DE TYPE C

4.1 Formation et réactivité des ions *N*-acyliminium vis-à-vis des éthers d'énol

Contrairement aux sels d'iminium, qui sont fréquemment isolables, leurs dérivés *N*-acyliminium sont beaucoup plus réactifs, d'une stabilité limitée et rarement isolables. Ils sont généralement générés *in situ*, souvent en conditions acides (Brønsted ou Lewis).

Le mécanisme qui s'applique à la plupart des réactions d'amidoalkylations est illustré dans le schéma 80 :

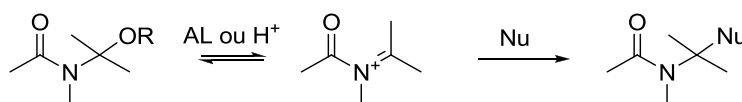


Schéma 80

Le précurseur est en équilibre avec un ion *N*-acyliminium, grâce à la présence d'un catalyseur acide. Le nucléophile réagit de manière irréversible avec l'ion *N*-acyliminium pour former le produit attendu. Il a été démontré que l'étape limitante de ce processus est la formation de l'ion *N*-acyliminium¹⁷³, ce qui implique que plus il sera stabilisé, plus il sera facile à générer, plus la réaction sera rapide.

La formation d'un énamide par un équilibre iminium/énamine est le plus gros inconvénient à l'utilisation des ions *N*-acyliminium. En effet, la réaction peut être réversible en milieu acide, mais ce n'est pas toujours le cas. Les énamides peuvent réagir en tant que nucléophile avec l'ion *N*-acyliminium, toujours présent dans le milieu, pour conduire à des structures dimériques¹⁷⁴ (schéma 81).

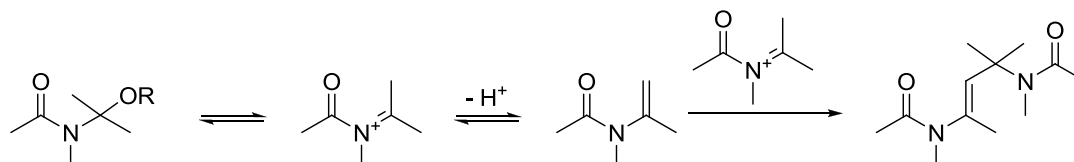


Schéma 81

¹⁷³ Zaug H.E., Martin W.B., *Org. React.*, **1965**, 14, 52-56

¹⁷⁴ Wijnberg J.B., De Boer J.J., Speckamp W.N., *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1978**, 97, 227-231

Cette réaction secondaire est favorisée lorsque l'ion *N*-acyliminium n'est pas piégé assez rapidement par le nucléophile. Ceci peut se produire lorsque le nucléophile n'est pas assez réactif, lorsqu'il y a trop de gêne stérique, ou dans le cas de réaction intramoléculaire, lorsque les facteurs électrostatiques sont défavorables, ou si un cycle de taille moyenne ou supérieure peut être formé. De plus, la formation des énamides dépend de la nature du catalyseur utilisé et du solvant¹⁷⁴.

4.1.1 Formation des ions *N*-acyliminium

4.1.1.1 *N*-acylation d'imines

Les imines sont facilement préparées avec un bon rendement par condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur une amine primaire¹⁷⁵. Leur acylation avec des dérivés d'acides tels que les chlorures d'acides ou les anhydrides permet d'obtenir un adduit qui se comporte comme un ion *N*-acyliminium¹⁷⁶ (**schéma 82**).

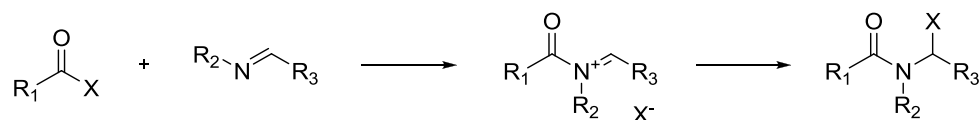


Schéma 82

L'acylation d'imine est une réaction équilibrée, qui est déplacée vers la formation de l'adduit à basse température¹⁷⁷. Le sens de l'équilibre est fortement dépendant de la structure de l'imine de départ et de la réactivité du dérivé d'acide. Les adduits formés peuvent être utilisés pour la synthèse d'énamides¹⁷⁸ et de β -lactames¹⁷⁹ par exemple.

4.1.1.2 *N*-protonation de *N*-acylimines

La protonation de *N*-acylimines est en principe une voie d'accès aux ions *N*-acyliminium. Cependant, ce n'est pas une méthode générale car la préparation des *N*-acylimines est limitée du fait de leur instabilité et des conditions drastiques nécessaires à leur déprotonation. En général, une tautomérisation en énamide se produit, à moins qu'elles ne possèdent pas d'hydrogènes en position α (**schéma 83**)¹⁸⁰.

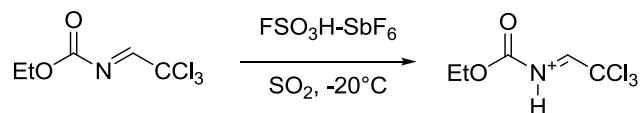


Schéma 83

¹⁷⁵ Campbell K.N., Sommers A.H., Campbell B.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 82-84

¹⁷⁶ Böhme H., Hartke K., *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 600-604

¹⁷⁷ Bose A.K., Spiegelman G., Manhas M.S., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 12, 3167-3170

¹⁷⁸ Breederveld H., *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1960**, 79, 401-404

¹⁷⁹ Sheehan J.C., Ryan J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 1204-1206

¹⁸⁰ Krow G.R., Pyun C., Leitz C., Marakowski J., Ramey K., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2449-2451

4.1.1.3 *Hétérolyse d'amides α -oxygénés*

L'hétérolyse d'amides α -substitués est la méthode la plus employée pour la préparation d'ions *N*-acyliminium. Le substituant en position α est en général un substituant oxygéné, mais ce peut être également un halogène, un azote, un soufre, ou un phosphore.

Les amides α -oxygénés peuvent être préparés par addition d'un amide sur un aldéhyde ou une cétone en conditions acide, pour former des amides α -alkyle hydroxylés¹⁸¹. Ce processus est un équilibre qui peut être déplacé vers la forme amide α -alkyle hydroxylé, si un cycle à 5 ou 6 carbones peut être formé (**schéma 84**).

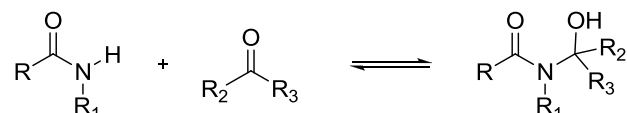


Schéma 84

L'oxydation d'amides ou de carbamate est également une voie d'accès efficace et pratique permettant l'obtention d'amides α -alkyle hydroxylés¹⁸². Deux étapes à transfert d'électrons sont impliquées (**schéma 85**).

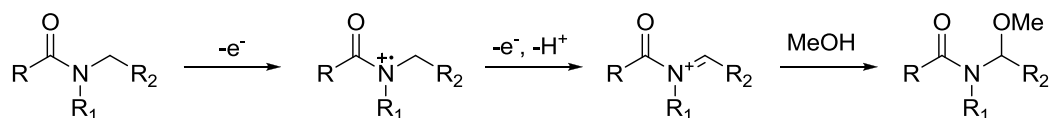


Schéma 85

La réduction d'imides permet d'obtenir des α -hydroxy-alkyle amides. Comme nous l'avons vu précédemment, ce composé est en équilibre avec un amide et un aldéhyde à moins que l'aldéhyde possède un groupement carbonyle très réactif, ou que la liaison labile C-N soit contenue dans un cycle à 5 ou 6 chaînons (**schéma 86**).

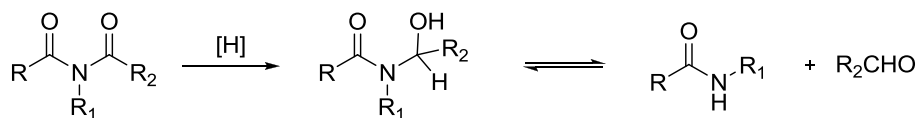


Schéma 86

Ce principe est la base d'une méthode simple et efficace pour préparer des hydroxy lactames à 5 ou 6 carbones. Le traitement d'hydroxy lactames ou d'alkoxy lactames en milieu acide conduit à la formation d'ions *N*-acyliminium¹⁸³ (**schéma 87**). En présence de certaines fonctionnalités, ces réductions d'imides peuvent être régiosélectives¹⁸⁴.

¹⁸¹ Marson C.M., Grabowska U., Walsgrove T., Eggleston D.S., Baures P.W., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2603-2605

¹⁸² Shono T., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 811-850

¹⁸³ Nossin P.M., Speckamp W.N., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1991-1994

¹⁸⁴ Wijnberg J.B., Schoemaker H.E., Speckamp W.N., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 179-187

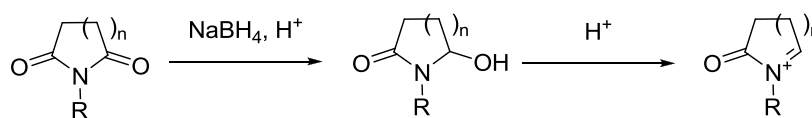


Schéma 87

4.1.2 Réactivité des ions *N*-acyliminium vis à vis des éthers d'énol

Alors que l'amidoalkylation intermoléculaire d'énolates, d'énols, et d'éthers d'énols permet un grand nombre de transformations¹⁷², l'amidoalkylation intramoléculaire est peu étendue. Un facteur pouvant expliquer cette limitation est le fait que ces produits similaires peuvent être obtenus par cyclisation avec un π -nucléophile approprié.

En 1982, par exemple, Speckamp *et coll.* ont utilisé cette réaction en générant un ion *N*-acyliminium en milieu acide fort, sur lequel la condensation de la fonction énol générée *in situ* permet la cyclisation¹⁸⁵ (schéma 88). Le composé bicyclique ainsi obtenu est le précurseur d'un alcaloïde : la mésebrine.

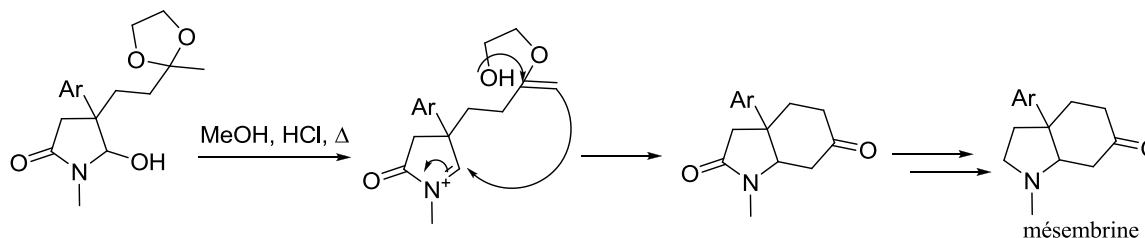


Schéma 88

L'activation par la présence d'une fonction ester en position β , permet d'augmenter la réactivité de l'énol (schéma 89)¹⁸⁶ et le dérivé bicyclique est obtenu avec un rendement quantitatif. Ainsi, cette méthode a été appliquée à la synthèse de la vindorosine¹⁸⁷.

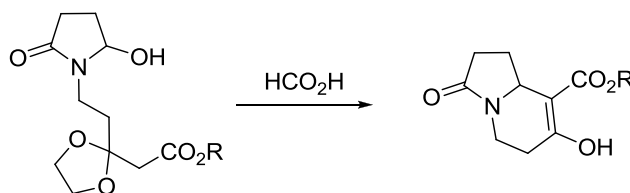


Schéma 89

Enfin, un dernier exemple de la littérature nous a guidés pour le choix de l'ion *N*-acyliminium à utiliser. En 1986, Chen *et coll.* ont décrit la synthèse de la matrine¹⁸⁸, alcaloïde extrait du lupin ayant des propriétés antalgiques⁵⁸, à partir d'un ion *N*-acyliminium, généré par la réduction d'un imide cyclique (schéma 90).

¹⁸⁵ Wijnberg B.P., Speckamp W.N., Oostveen A.R.C., *Tetrahedron*, **1982**, 38, 209-217

¹⁸⁶ Speckamp W.N., De Boer J.J., *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1983**, 102, 405-408

¹⁸⁷ Veenstra S.J., Speckamp W.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4645-4646

¹⁸⁸ Chen J., Browne L., Gonnella N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 905-907

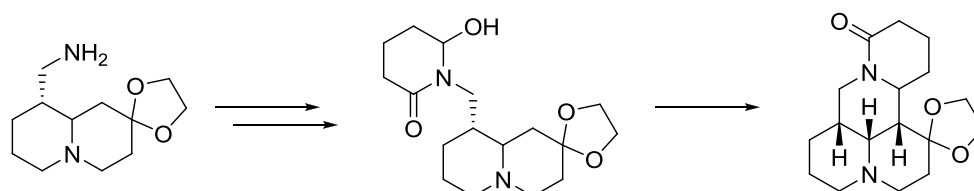


Schéma 90

Ce dernier exemple est fort encourageant pour les travaux que nous avons à réaliser, puisqu'il se réalise au départ d'une pipéridine β -aminée, et qu'il utilise la réactivité de l'éther d'énol du deuxième noyau pipéridinique, pour établir le quatrième cycle. Nous nous sommes donc inspirés de cette voie de synthèse pour préparer des bispidines tricycliques de type C (schéma 91).

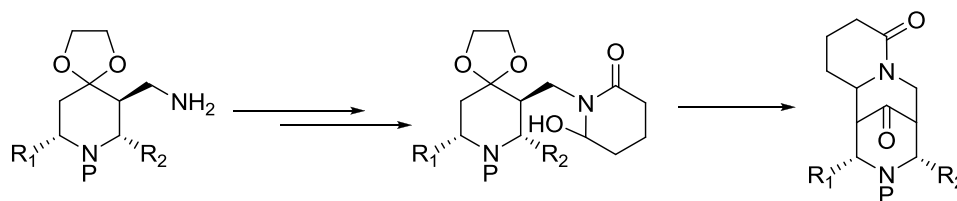
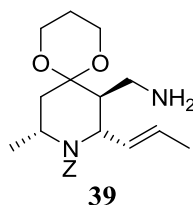


Schéma 91

4.2 Retour sur la synthèse de la pipéridine cétal β '-aminée

Comme nous l'avons vu précédemment, le précurseur de l'ion *N*-acyliminium pourra être obtenu par réduction d'un imide cyclique. Rappelons également que nous avons décidé de réduire la double liaison de la pipéridine **39** (cf §3.3.2), afin de diminuer les contraintes sur notre synthon.



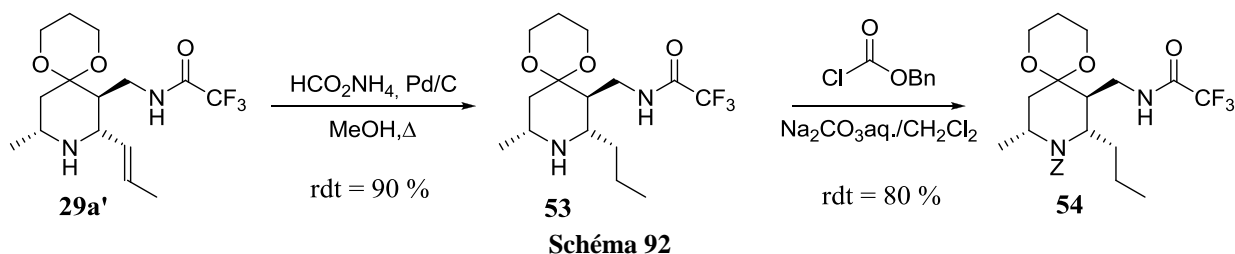
39

L'hydrogénation ne peut avoir lieu à ce stade de la synthèse, puisque que le groupement carbamate de benzyle se clive également sous des conditions réductrices. Or, nous avons vu que sa présence est indispensable, pour l'orientation des substituants en position axiale, position obligatoire pour que la cyclisation en bispidine soit possible.

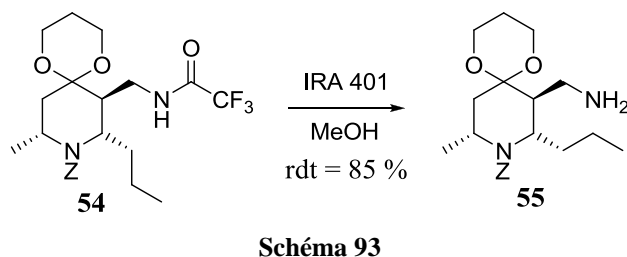
Il est alors envisageable de remplacer le carbamate de benzyle par un carbamate de *tert*-butoxycarbonyle. Cependant, l'utilisation de ce dernier est délicate en raison de la proscription de conditions trop acides qui seront cependant nécessaires pour la cyclisation finale. L'utilisation d'un carbamate d'éthyle est possible. Cependant, il s'agit d'un des groupements protecteurs les plus stables et les conditions de déprotection demandent des conditions drastiques ainsi qu'une purification par chromatographie, tandis qu'après la déprotection d'un carbamate de benzyle, le produit est, bien souvent, obtenu après une simple

filtration. Nous avons donc choisi de garder le carbamate de benzyle ce qui impose que l'hydrogénation doit être réalisée après la formation du noyau pipéridinique.

L'hydrogénation de la double liaison de la pipéridine **29a'** est réalisée en présence de formiate d'ammonium et de palladium de charbon, au reflux du méthanol (**schéma 92**).



La pipéridine **53** est ensuite protégée par un carbamate de benzyle en milieu biphasique pour conduire à la formation du composé **54** avec un rendement global de 70 % sur deux étapes (**schéma 92**). La fonction trifluoroacétamide est alors clivée en milieu basique dans le méthanol en présence de la résine IRA 401 (**schéma 93**). L'amine **55** est isolée par simple filtration avec un rendement de 85 %. Elle est caractérisée par la présence d'un singulet élargi à 1,28 ppm sur le spectre RMN ^1H .

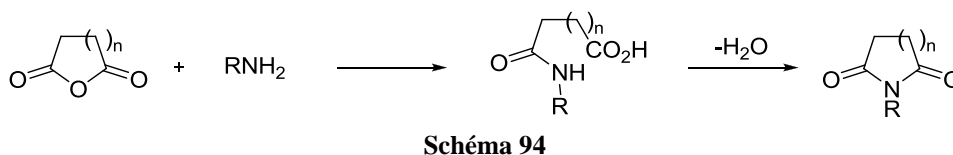


4.3 Préparation de l'ion *N*-acyliminium par la synthèse d'hydroxy-lactames

4.3.1 Synthèse des imides cycliques

4.3.1.1 Rappels bibliographiques

La méthode classique de synthèse des imides cycliques *N*-substitués à partir d'amines primaires fait appel à la condensation d'une amine sur un diacide ou un anhydride¹⁸⁹. Elle s'effectue en deux étapes (**schéma 94**). L'ouverture d'un anhydride par une amine donne l'amido-acide intermédiaire, dont la cyclisation intramoléculaire avec élimination d'eau conduit à l'imide correspondant.



¹⁸⁹ Hargreaves M.K., Pritchard J.G., Dave H.R., *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 439-469

La méthode la plus utilisée consiste à chauffer une amine primaire à 210°C en présence d'un diacide ou d'un anhydride, en l'absence de solvant¹⁹⁰. La température élevée ne permet pas d'isoler l'amidoacide intermédiaire et la réaction conduit directement à l'imide avec des rendements de l'ordre de 70 %. Cette méthode est efficace mais elle ne peut être utilisée avec des composés thermiquement instables.

Pour ces composés, la réaction est généralement effectuée à reflux du toluène. L'acide intermédiaire obtenu est ensuite transformé en anhydride mixte afin de faciliter sa cyclisation en imide.

Une de ces méthodes fait appel à l'utilisation de chlorure d'acétyle pour former l'anhydride mixte favorisant la cyclisation¹⁹¹. Ainsi, à titre d'exemple, le traitement de l'amido-acide résultant de la condensation de la (R)-phényléthylamine sur l'anhydride glutarique conduit à l'imide correspondant avec un rendement de 93 %.(schéma 95)

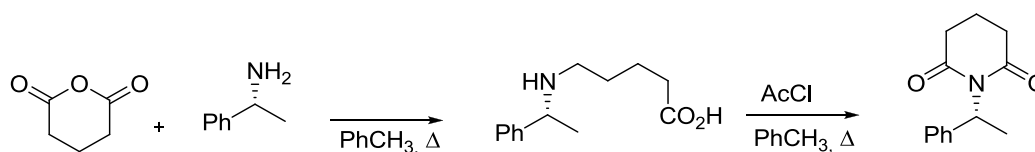


Schéma 95

4.3.1.2 Résultats

Nous avons choisi de réaliser la condensation de l'amine **55** sur deux anhydrides : l'anhydride succinique et l'anhydride glutarique.

L'addition de l'amine **55** sur l'anhydride glutarique dans le toluène à reflux conduit à l'amido-acide correspondant, qui n'est pas isolé. Le traitement de ce dernier par le chlorure d'acétyle dans les mêmes conditions de solvant et de température conduit à l'imide **56** avec un rendement de 50 % sur deux étapes (schéma 96).

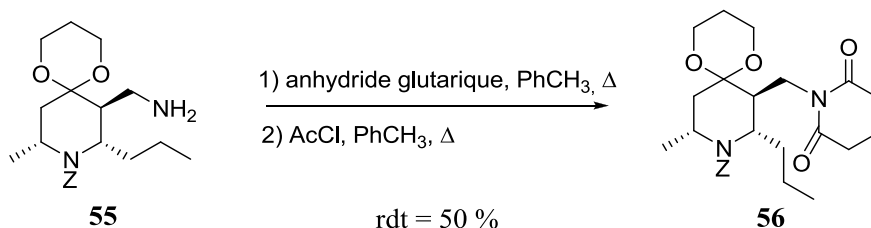


Schéma 96

Nous avons été surpris par ce rendement moyen. Cependant, il est en accord avec celui obtenu par Jungmann *et coll.* lors de la préparation de la (±)-lamprolobine¹⁹² (rdt = 60 %), mais également avec celui obtenu lors de la synthèse de la (±)-matrine¹⁸⁸ (rdt = 56 %). De plus, l'analyse du spectre RMN ¹H du composé **56** s'est révélée particulièrement difficile à cause de la présence de rotamères. La confirmation de la structure a été validée par l'analyse

¹⁹⁰ Miller C.A., Long L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4895-4898

Wunberg J.B., Speckamp W.N., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2579-2586

¹⁹¹ Kiguchi T., Nabazono Y., Kotera S., Niomiya I., Naito T., *Heterocycles*, **1990**, 31, 1525-1528

¹⁹² Michael J.P., Jungmann C., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 10211-10220

du spectre du ^{13}C qui indique la présence de deux composés, et grâce à la masse haute résolution.

La réaction en présence d'anhydride succinique s'est révélée beaucoup plus délicate. En effet, la condensation de l'amine **55** sur ce dernier conduit bien à la formation de l'amido-acide, ce qui est vérifié lors du suivi CCM par la disparition de l'amine. Cependant, le traitement de l'amido-acide par le chlorure d'acétyle ne conduit pas à l'imide attendu (**schéma 97**). Nous avons choisi d'utiliser les conditions décrites dans la préparation de la lamprolobine¹⁹², cependant même dans ces conditions, la cyclisation n'a pas lieu.

La formation du cycle à cinq chaînons est probablement plus difficile que celle du cycle à six chaînons à cause de la rigidité qui est peut être peu compatible avec l'encombrement stérique de la pipéridine **57**.

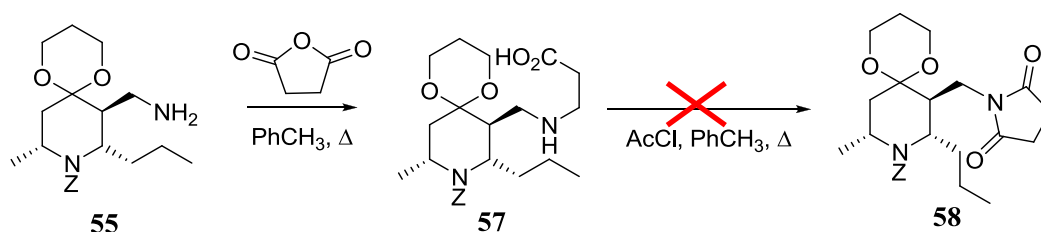


Schéma 97

4.3.2 Réduction de l'imide en hydroxy-lactame

4.3.2.1 Rappels bibliographiques

Les réactifs les plus couramment utilisés pour réduire un imide en hydroxy-lactame sont les hydrures de bore. La réduction sélective d'un carbonyle d'imide à l'aide du borohydrure de sodium dans l'éthanol en milieu acide conduit à l'hydroxylactame, ou à l'éthoxylactame selon les conditions utilisées¹⁹³ (**schéma 98**). Cette réaction peut être également effectuée dans le méthanol à -5°C sans addition d'acide¹⁹⁴.

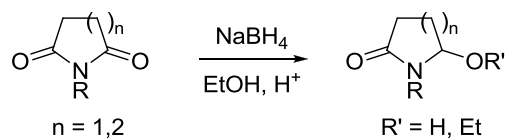


Schéma 98

Cependant, les imides à six chaînons peuvent donner lieu à une réaction d'ouverture de cycle. Le produit obtenu est alors l'amido-alcool résultant de la réduction de l'amino-aldéhyde intermédiaire (**schéma 99**).

¹⁹³ Hubert J.C., Wijnberg J.B., Speckamp W.N., *Tetrahedron*, **1975**, 31, 1437-1441

¹⁹⁴ Chamberlain R.A., Nguyen H.D., Chung J.Y., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1682-1688

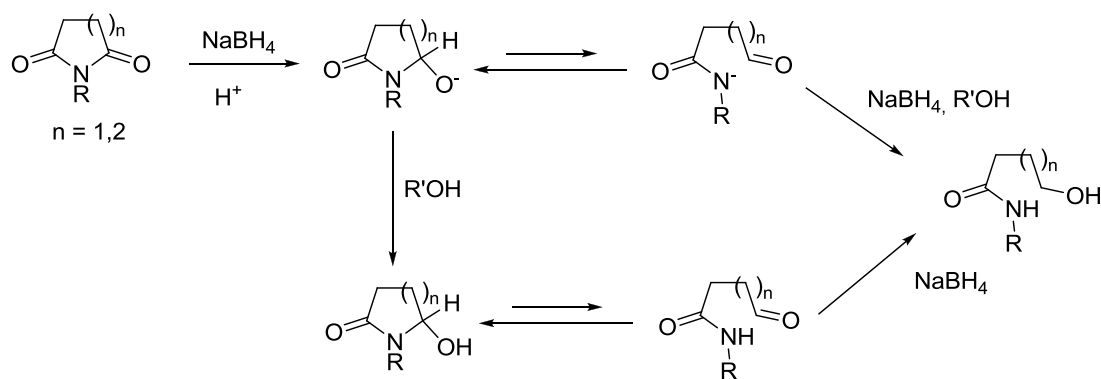


Schéma 99

Speckamp *et coll.* ont montré que le rôle de l'acide était primordial¹⁹³. En effet, l'ajout d'une petite quantité d'acide au cours de la réaction n'a pas d'effet significatif sur l'acidité du milieu réactionnel lors de la réduction, mais il active le carbonyle favorisant ainsi la réaction. De plus, ces conditions permettent d'éviter la coupure de cycle due au réarrangement de l'anion intermédiaire.

Il a également été montré que le triéthyl borohydure de lithium pouvait être utilisé dans cette réaction et que son utilisation ne conduit pas à des réactions d'ouverture de cycle¹⁹⁵. Nous avons choisi d'utiliser ce dernier pour la réduction de l'imide

4.3.2.2 Résultats

Le traitement de la pipéridine **56** par le triéthylborohydure de lithium dans le dichlorométhane anhydre à -78°C conduit à l'hydroxy-lactame **57**, avec un rendement de 95 % (schéma 100).

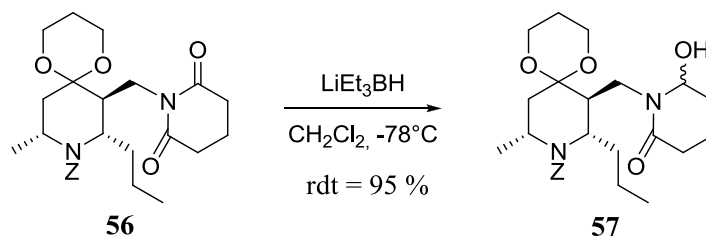


Schéma 100

La formation du composé **57** est suivie par CCM où l'on note la formation des deux hémiaminaux diastéréoisomères. De plus, l'injection du brut réactionnel en GC-MS permet de s'assurer de la disparition de la pipéridine **56**. Nous avons choisi de ne pas isoler cet intermédiaire en raison de sa probable instabilité.

L'intermédiaire **57** est ensuite introduit en milieu acide pour générer l'ion *N*-acyliminium.

¹⁹⁵ Thomas E.W., Rynbrandt R.H., Zimmermann D.C., Bell L.T., Muchmore C.R., Yankee E.W., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4535-4543

4.4 Formation de la bispidine

4.4.1 Cyclisation

Dans un premier temps, nous avons souhaité réaliser la cyclisation en présence d'acide *para*-toluène sulfonique.

L'intermédiaire **57** dissout dans le dichlorométhane anhydre est additionné à une solution d'acide *para*-toluène sulfonique préalablement déshydraté à l'aide d'un Dean-Stark (**schéma 101**). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au reflux du dichlorométhane pendant cinq heures.

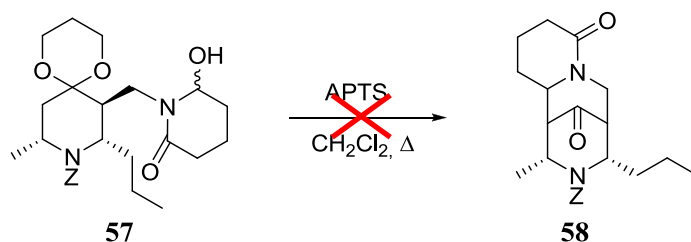


Schéma 101

Si nous avons bien observé la disparition de l'alcool au bout de 30 minutes, en revanche l'analyse du brut réactionnel par GC-MS, n'indique pas la présence de la bispidine. Un contrôle par CCM montre la présence de nombreux produits de dégradation. Ce résultat peut s'expliquer par une instabilité thermique de nos composés.

Nous avons alors choisi d'utiliser les conditions de cyclisation décrites par Chen *et coll.* lors de la synthèse de la matrine¹⁸⁸. L'acide utilisé est l'acide méthane sulfonique et la cyclisation se réalise à température ambiante. La pipéridine hydroxy-lactame **57** est dissoute dans du dichlorométhane anhydre et deux équivalents d'acide méthanesulfonique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h30 (**schéma 102**). Dans ce cas, nous avons observé la formation de la bispidine tricyclique **58** dont la fonction cétal est déprotégée. Cette déprotection s'explique par le fait que la génération de l'ion *N*-acyliminium libère de l'eau dans le milieu réactionnel, et la présence de conditions acides permet la déprotection de l'acétal.

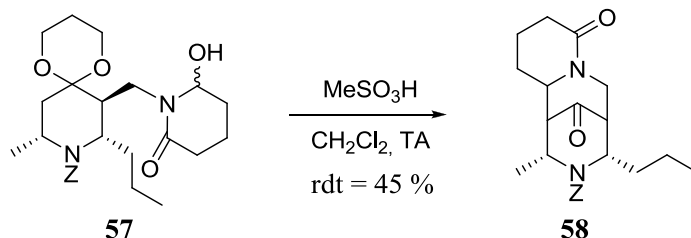


Schéma 102

Cette déprotection de la fonction acétal nous affranchit d'une étape de déprotection supplémentaire, dans la mesure où la conversion de l'acétal en cétone est totale, et qu'il est nécessaire d'avoir la fonction cétone pour l'activité biologique.

La bispidine tricyclique **58** est isolée avec un rendement de 45 % sur trois étapes. Celui-ci est en accord avec celui de la cyclisation finale lors de la synthèse de la matrine (rdt = 46 %) ¹⁸⁸. La bispidine est obtenue selon le mécanisme suivant :

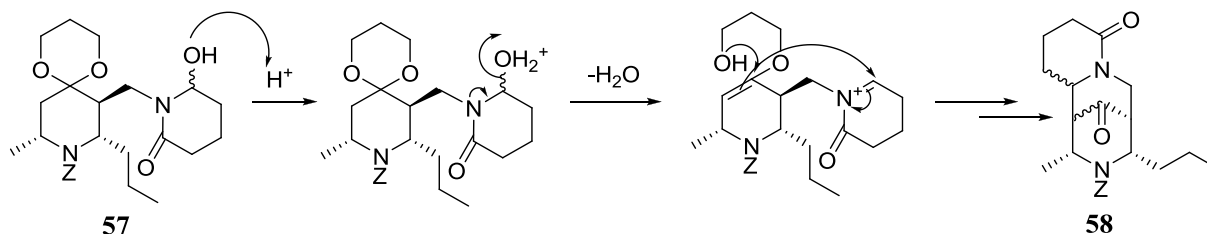


Schéma 103

Comme nous pouvons le voir, l'attaque de l'ion *N*-acyliminium peut avoir lieu des deux cotés du plan de la double liaison de l'éther d'énol. Afin de s'assurer de la configuration des différents carbones asymétriques et de la conformation des cycles, il est nécessaire une fois de plus d'étudier l'allure des signaux et les valeurs des constantes de couplage sur le spectre RMN ¹H (tableau 20 et figure 26).

<p style="text-align: center;">58</p>	<p style="text-align: center;">H_{8eq} (5,31 ppm; q) $J_{H_{8eq}-CH_3} = 7,1$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{2eq} (4,50 ppm; t) $J_{H_{2eq}-CH_2} = 7,4$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{3eq} (1,96 ppm; dd) $J_{H_{3eq}-H_{4eq}} = 1,9$ Hz $J_{H_{3eq}-H_{4ax}} = 3,2$ Hz</p>
	<p style="text-align: center;">H_{6ax} (2,96 ppm; ddd) $J_{H_{6ax}-H_{7eq}} = 1,5$ Hz $J_{H_{6ax}-H_{13eq}} = 5,9$ Hz $J_{H_{6ax}-H_{13ax}} = 10,5$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{4ax} (2,51 ppm; dd) $J_{H_{4ax}-H_{3eq}} = 3,2$ Hz $J_{H_{4ax}-H_{4eq}} = 13,5$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{4eq} (5,12 ppm; dd) $J_{H_{4eq}-H_{3eq}} = 1,9$ Hz $J_{H_{4eq}-H_{4ax}} = 13,5$ Hz</p>

Tableau 20

Tout d'abord, rappelons que la cyclisation ne peut avoir lieu que lorsque les substituants sont en position axiale. Ils devraient donc conserver leur position. Pour cela, vérifions l'allure du signal des protons H₂ et H₈. Le signal de H₈ apparaît comme un quadruplet élargi avec une constante de couplage de 7,1 Hz. Ceci implique que le proton H₈ couple bien avec le groupement méthyle, mais que sa constante avec H₇ est très faible. H₈ et H₇ doivent donc occuper des positions équatoriales pour offrir une constante de couplage quasi-nulle.

De même, le proton H₂ présente un signal ayant la forme d'un triplet déformé ($J = 7,4$ Hz), ce qui implique que la constante de couplage entre H₂ et H₃ est également très faible et

donc que ces protons sont en position équatoriale. Les substituants en position 2 et 8 sont donc de stéréochimie relative *cis* et tous les deux en position axiale.

Intéressons nous maintenant au proton H₃. Pour déterminer sa position, regardons l'allure des signaux de H_{4ax} et de H_{4eq}. Il s'agit de deux doublets de doublet, avec des constantes de couplages de 3,2 Hz et 13,5 Hz pour l'un et 1,9 Hz et 13,5 Hz pour l'autre. La constante de 13,5 Hz correspond à une constante géminée entre les deux protons H_{4ax} et H_{4eq}. Donc, les deux autres constantes de 1,9 Hz et 3,2 Hz correspondent respectivement à une constante de couplage équatoriale-équatoriale et équatoriale-axiale. Par conséquent, H₃ est forcément en position équatoriale, ce qui est cohérent avec nos conclusions précédentes. De ce fait, H₇ est également en position équatoriale sinon, la cyclisation serait impossible. Donc, les protons H₃ et H₇ sont en position équatoriale et de configuration relative *cis*.

Déterminons maintenant la position du proton H₆. Si l'on étudie le signal de H₆, il s'agit d'un doublet de doublet de doublet, avec trois constantes de couplage de 1,5 Hz, 5,9 Hz et 10,5 Hz. La présence de la grande constante de couplage de type *trans* diaxiale implique qu'il se trouve forcément en position axiale. De ce fait, on retrouve une constante de couplage axiale-axiale ($J_{H_{6ax}-H_{13ax}} = 10,5$ Hz), axiale-équatoriale ($J_{H_{6ax}-H_{13eq}} = 5,9$ Hz), et une autre axiale-équatoriale ($J_{H_{6ax}-H_{7eq}} = 1,5$ Hz). Donc, H₆ se trouve en position axiale.

Afin de confirmer ce dernier résultat, nous avons réalisé une expérience de RMN NOESY. Nous pouvons observer sur le spectre 2D, que le proton H₆ présente un couplage fort, avec H_{4ax}, H_{13ax} et un couplage moyen avec H_{7eq}. Ceci implique bien que H₆ est en position axiale, car s'il était en position équatoriale, il ne pourrait avoir de NOE avec H_{4ax}. Ceci a été vérifié par l'étude de la structure de notre molécule à l'aide de modèles moléculaires, mais également grâce à la modélisation moléculaire (**figure 27**).

Les différentes études de modélisation moléculaire ont été effectuées en utilisant le logiciel MOE. La minimisation a été faite par mécanique moléculaire, puis par calcul quantique (programme MMF94X), qui prend en compte les interactions électroniques, ce qui est indispensable pour des molécules contenant des insaturations ou des hétéroatomes.

ap376bf2b
PROTON C6D6 /opt/topspin chg 3

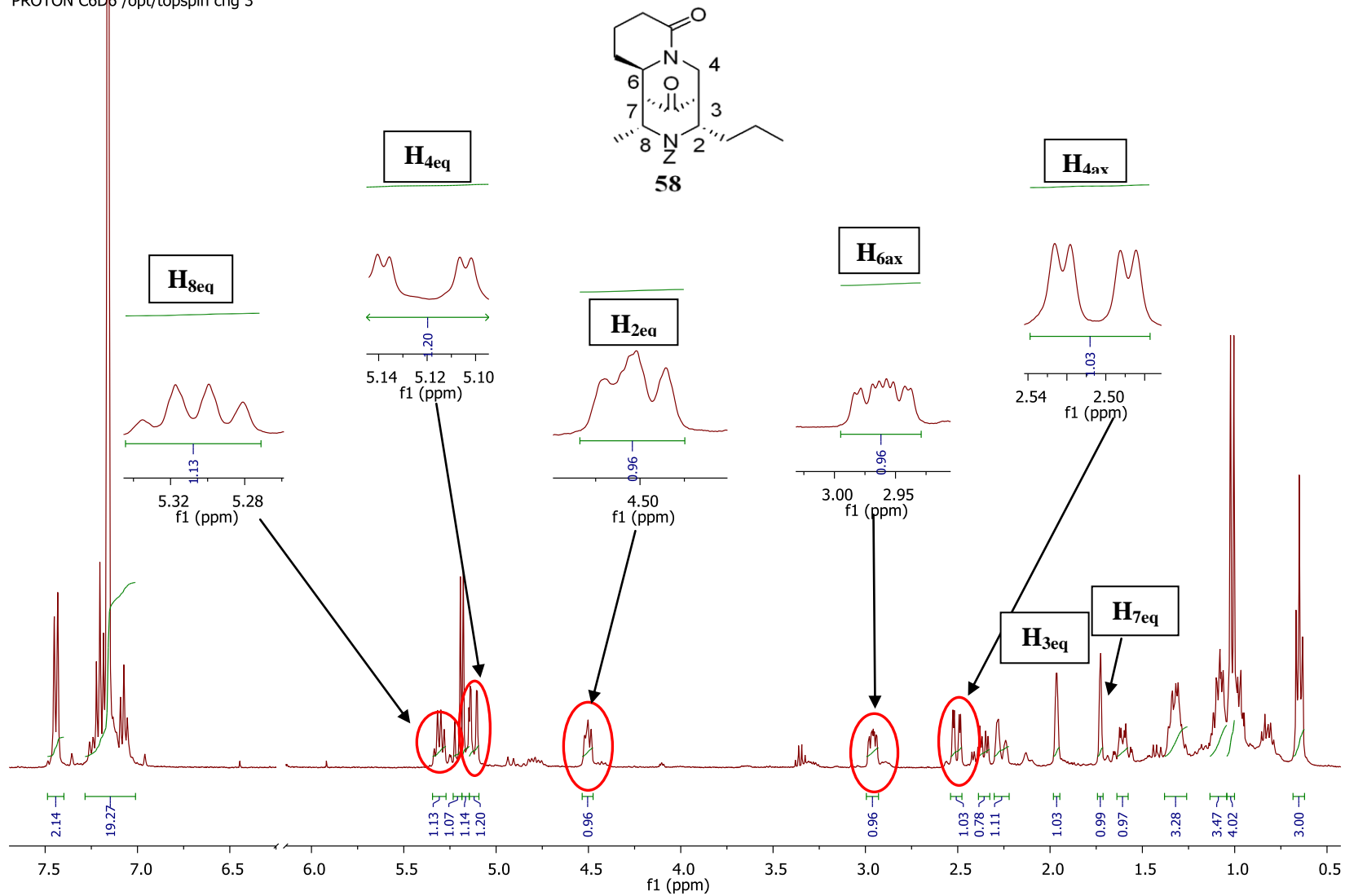


Figure 26

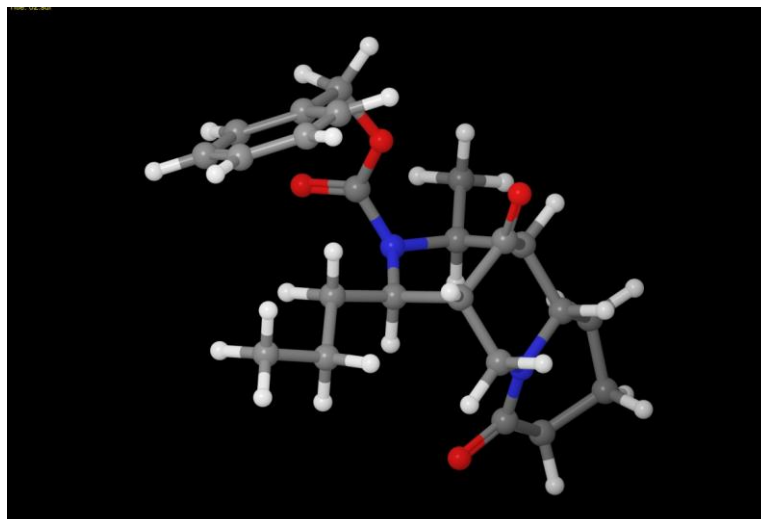
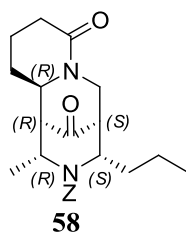


Figure 27

Un autre fait qu'il faut souligner sur l'analyse du spectre RMN ^1H de la bispidine **58**, est la différence de déplacement chimique des protons $\text{H}_{4\text{ax}}$ et $\text{H}_{4\text{éq}}$. En effet, le premier résonne à 2,51 ppm tandis que le second résonne à 5,12 ppm. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le proton $\text{H}_{4\text{ax}}$ se trouverait dans le cône d'anisotropie de la fonction carbonyle du groupement amide et donc blindé, alors que $\text{H}_{4\text{éq}}$ se trouverait dans le plan de la fonction carbonyle, et donc fortement déblindé.

Grâce à l'analyse du spectre RMN ^1H de la bispidine **58**, nous avons pu déterminer la position et les configurations relatives des différents substituants. Ainsi, **les groupements méthyle et propyle sont en position axiale et de configuration relative cis**, **les protons H_3 et H_7 sont en position équatoriale et de configuration cis**, et **le cycle amide est en position équatoriale**.

Il faut souligner que nous n'avons pas observé la formation de diastéréoisomères. Ceci implique donc que l'attaque de l'ion *N*-acyliminium est favorisée sur une face, et que la stéréochimie du carbone 6 est ainsi contrôlée. **La réaction a donc permis le contrôle de cinq carbones asymétriques**. La stéréochimie de la molécule obtenue est la suivante et chaque cycle du noyau bispidine adopte une conformation de type chaise :



4.4.2 Déprotection de l'atome d'azote

La dernière étape consiste en un clivage de la fonction carbamate. Pour cela, la bispidine **58** est dissoute dans du méthanol et de l'hydroxyde de palladium est ajouté. Le mélange réactionnel est placé dans l'hydrogénateur sous 60 Psi (**schéma 104**).

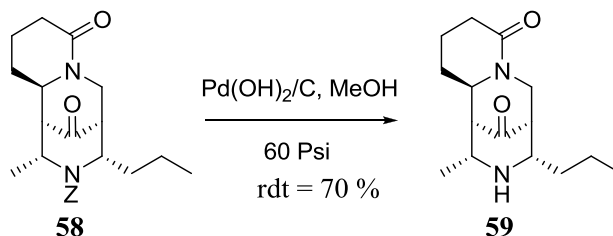


Schéma 104

La bispidine **59** est isolée avec un rendement de 70 %. Compte tenu de la rigidité du squelette, ce clivage ne devrait pas avoir affecté la conformation de la bispidine (substituants en position axiale).

Pour vérifier cette hypothèse, étudions l'allure des signaux des différents protons sur le spectre RMN ^1H (**tableau 21** et **figure 28**).

<p style="text-align: center;">59</p>	<p>H_{8eq} (2,86 ppm; m)</p>	<p>H_{2eq} (2,86 ppm; m)</p>	<p>H_{3eq} (2,19 ppm ; dt) $J_{\text{H3eq-H4ax}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3eq-H4eq}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3eq-H2eq}} = 5,4 \text{ Hz}$</p>
<p>H_{6ax} (2,97 ppm ; dd) $J_{\text{H6ax-H7eq}} = 4,2 \text{ Hz}$ $J_{\text{H6ax-H13ax}} = 12,1 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{7eq} (1,86 ppm ; dd) $J_{\text{H7eq-H8eq}} = 2,0 \text{ Hz}$ $J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,2 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{4ax} (2,48 ppm ; dd) $J_{\text{H4ax-H3eq}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4ax-H4eq}} = 13,2 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{4eq} (4,94 ppm ; dd) $J_{\text{H4eq-H3eq}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4eq-H4ax}} = 13,2 \text{ Hz}$</p>

Tableau 21

ap448b
PROTON C6D6 /opt/topspin chg 1

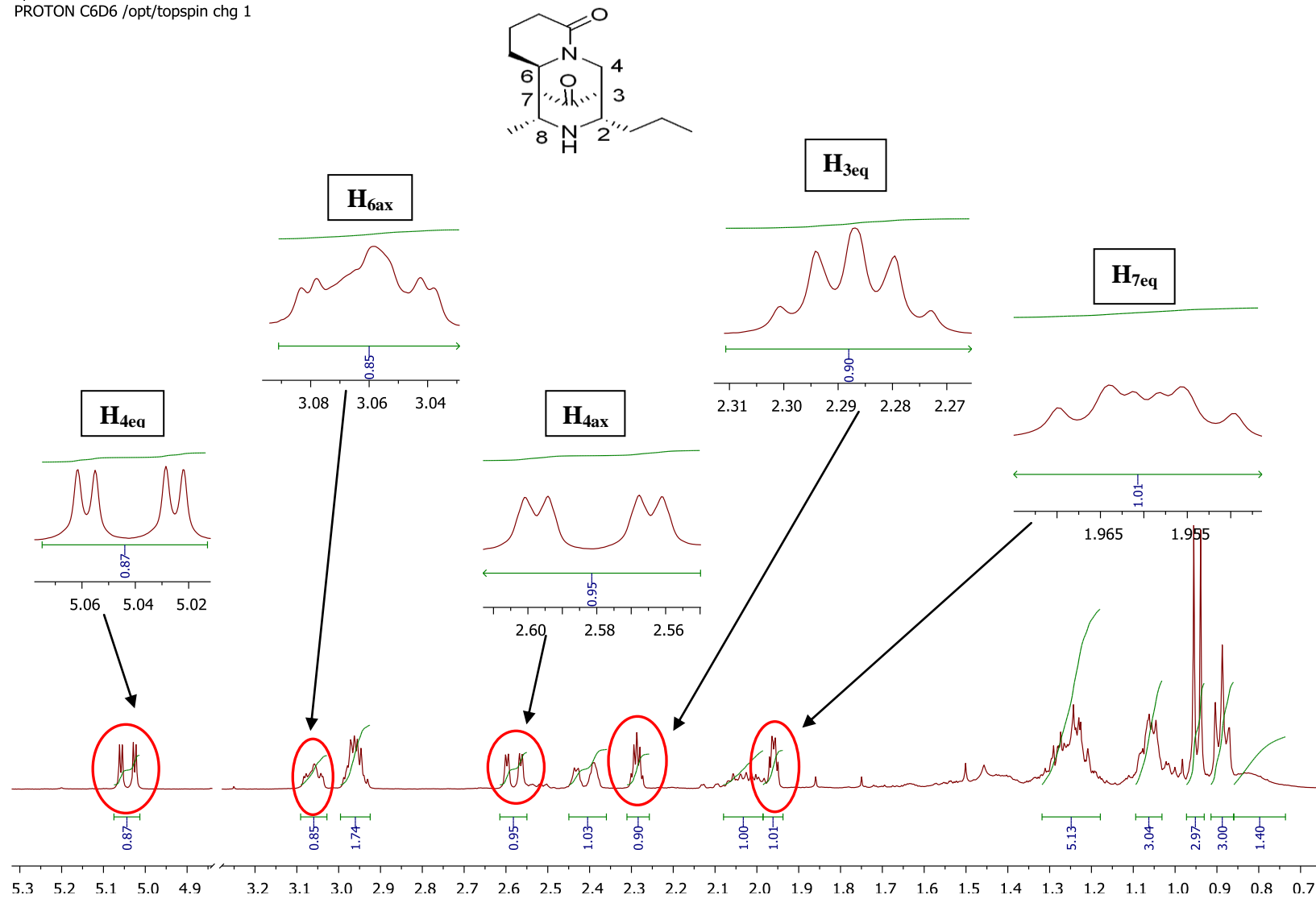


Figure 28

Les signaux des protons H₂ et H₈ étant confondus, nous nous appuyerons sur l'étude des signaux des protons H₃, H₄ et H₇. Le signal de H₃ est un doublet de triplet déformé par un chevauchement des raies du signal. On peut mesurer une faible constante de couplage (2,5 Hz) fournissant un triplet et une constante de couplage moyenne (5,4 Hz). Or, le signal de H_{4ax} ne présente qu'une seule constante de couplage élevée (13,2 Hz) qui correspond forcément au couplage géminé avec H_{4eq}. Par conséquent, H₃ ne peut être qu'en position équatoriale.

De même, le signal du proton H₇ ne fait pas apparaître de constante de couplage de type *trans* diaxiale, et donc comme le proton H₆ est forcément resté en position axiale, le proton H₇ est en position équatoriale.

Nous pouvons donc affirmer qu'il n'y a pas eu de changement de conformation du squelette de la bispidine lors de cette étape de déprotection de l'atome d'azote.

Ces conclusions sont étayées par l'étude du modèle moléculaire de la bispidine **59** (figure 29).

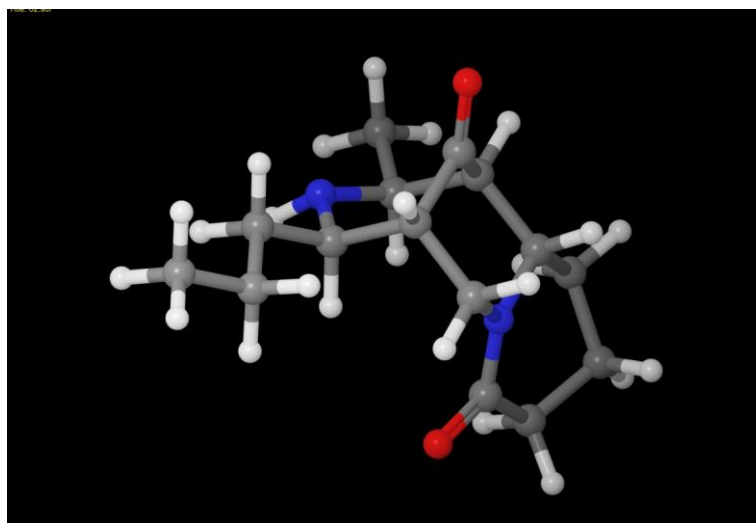
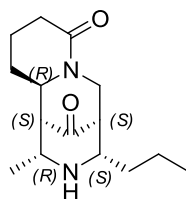


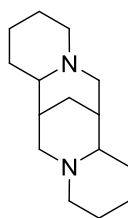
Figure 29

En résumé, la bispidine 59 possède les groupements méthyle et propyle en position axiale, de configuration relative *cis*, les hydrogènes H₃ et H₇ sont quant à eux en position équatoriale et de configuration relative *cis*, tandis que le dernier cycle portant la fonction lactame est en position équatoriale. La stéréochimie de la molécule est la suivante : (2S, 3S, 6R, 7S, 8R). De plus, chaque cycle du noyau bispidine est sous une conformation chaise.



La bispidine tricyclique **59** a été synthétisée en 21 étapes, avec un rendement global de 4 %. Les différentes réactions mises en œuvre ont permis un contrôle total de la stéréochimie des différents carbones asymétriques et l'obtention d'un seul diastéréoisomère. La voie de synthèse stéréosélective que nous avons mis au point est flexible. Si le choix de substituants variés en position 2 et 8 devrait conduire assez aisément à des analogues, nous avons voulu explorer les possibilités de la dernière étape de cyclisation qui nous a permis de contrôler la stéréochimie des centres stéréogènes formés (C₆ et C₇).

C'est pourquoi, nous avons souhaité mettre en jeu d'autres ions *N*-acyliminium, notamment dérivés du phtalimide qui permettraient d'obtenir des bispidines tétracycliques de type D.



bispidine tétracyclique de type D

5 SYNTHÈSE DE BISPIDINES TETRACYCLIQUES DE TYPE D

5.1 Préparation de l'ion *N*-acyliminium par la synthèse d'hydroxy-phtalimide

5.1.1 Condensation de l'anhydride phtalique

La condensation de l'anhydride phtalique sur la pipéridine **55** est réalisée au reflux du toluène en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine¹⁹⁶ (schéma 105).

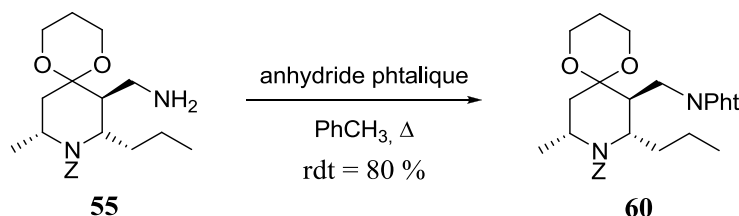


Schéma 105

La pipéridine **60** est isolée avec un rendement de 80 %. Pour des raisons similaires à ce qui a été précédemment démontré avec la pipéridine **39**, la pipéridine **60** possède tous ses substituants en position axiale, et est de configuration relative 2,6-*cis* et 2,3-*trans*, et adopte donc une conformation favorable pour la construction du squelette bispidine.

5.1.2 Réduction de la fonction imide

Comme nous l'avons vu précédemment, la réduction d'imides se réalise à l'aide d'hydrures de bore. Afin de réduire le phtalimide, nous avons utilisé le protocole décrit par

¹⁹⁶ Chiurato M., Boulahjar R., Routier S., Troin Y., Guillaumet G., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4647-4653

Chiurato *et coll*¹⁹⁷ lors de la préparation de tétrahydroindolizines arylées, qui utilise le borohydrure de sodium. La pipéridine **60** est dissoute dans une solution THF/MeOH (1/1,5) puis le borohydrure de sodium est ajouté à -20°C (schéma 106).

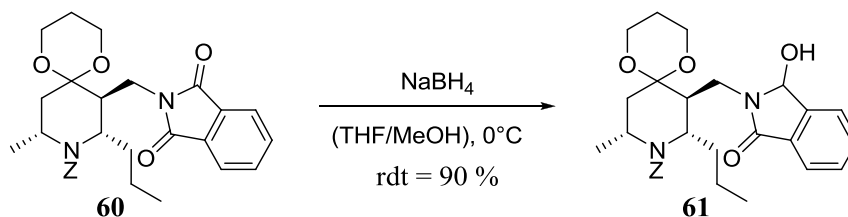


Schéma 106

La formation du composé **61** est suivie par CCM où l'on note la formation des deux alcools diastéréoisomères. De plus, l'injection du brut réactionnel en GC-MS permet de s'assurer de la disparition de la pipéridine **60**. Nous avons choisi de ne pas isoler cet intermédiaire à cause de sa probable instabilité.

L'intermédiaire **61** est ensuite introduit en milieu acide pour générer l'ion *N*-acyliminium.

5.2 Cyclisation

L'hydroxy-phtalimide **61** est engagé dans l'étape de cyclisation en utilisant un protocole similaire à celui mise en œuvre pour la préparation des bispidines tricycliques de type C : il est dissout dans du dichlorométhane anhydre, puis l'acide méthane sulfonique est additionné et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h30 (schéma 107).

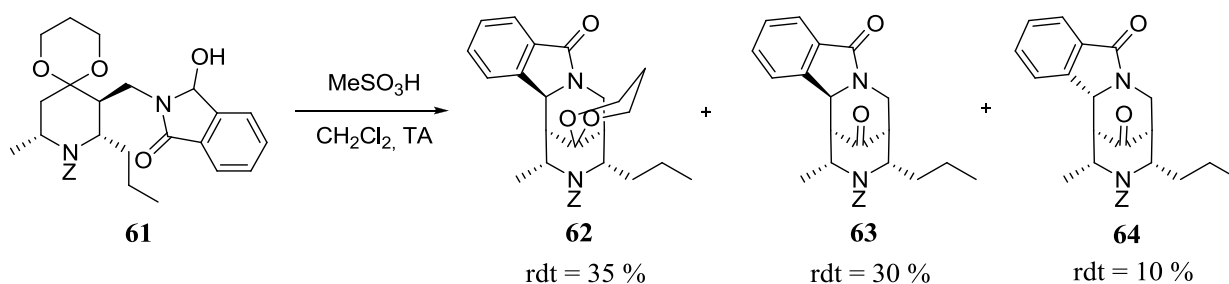


Schéma 107

Cette réaction a conduit à la formation de trois composés avec un rendement global de 75 %. La purification du brut réactionnel sur colonne chromatographique a permis l'isolement et la caractérisation de chacun des produits obtenus. Il s'agit d'une bispidine acétal **62**, de deux bispidines cétones **63** et **64** qui sont diastéréoisomères.

Nous observons le même problème que lors de la formation de la bispidine tricyclique à savoir la déprotection *in situ* de la fonction acétal. Cependant, pour le composé **62** cette déprotection n'est, cette fois, pas totale.

¹⁹⁷ Chiurato M., Routier S., Troin Y., Guillaumet G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 18, 3011-3021

Nous observons que les bispidines cétones **63** et **64** sont des diastéréoisomères résultant de l'attaque de part et d'autre du plan de l'énol sur l'ion *N*-acyliminium. En aucun cas, nous n'avons pu isoler la bispidine acétal correspondant à la bispidine cétone **64**. Ceci implique donc, que nous avons une stéréosélectivité de la réaction en faveur d'un diastéréoisomère avec un rapport 85/15.

La stéréochimie relative de ces composés et la conformation qu'ils adoptent ont été établies par l'étude des spectres RMN, comme nous allons le détailler.

5.2.1 Cas de la bispidine acétal **62**

Lors de l'analyse du spectre RMN ^1H de la bispidine acétal **62**, nous avons été surpris par la présence de deux composés en proportions 45/55, car lors de la séparation sur colonne chromatographique, une tâche unique avait été isolée. Cependant, l'allure des différents signaux nous indiquait bien qu'il s'agissait de bispidines.

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur l'étude du composé majoritaire. Etudions l'allure des signaux et les constantes de couplages sur le spectre RMN ^1H (tableau 22 et figure 30).

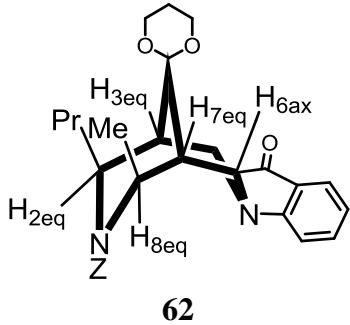
 <p style="text-align: center;">62</p>	<p style="text-align: center;">H_{8eq} (4,21 ppm; q) $J_{\text{H8eq-CH3}} = 7,1 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{2eq} (4,43 ppm; t) $J_{\text{H2eq-CH2}} = 7,6 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{3eq} (1,98 ppm ; dd) $J_{\text{H3eq-H4eq}} = 1,8 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3eq-H4ax}} = 4,1 \text{ Hz}$</p>
<p style="text-align: center;">H_{6ax} (4,72 ppm ; d) $J_{\text{H6ax-H7eq}} = 3,6 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{7eq} (2,47 ppm ; d) $J_{\text{H7eq-H6ax}} = 3,6 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{4ax} (3,29 ppm ; dd) $J_{\text{H4ax-H3eq}} = 4,1 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4ax-H4eq}} = 12,9 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{4eq} (4,94 ppm ; dd) $J_{\text{H4eq-H3eq}} = 1,8 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4eq-H4ax}} = 12,9 \text{ Hz}$</p>

Tableau 22

Le proton H₈ offre un signal de type quadruplet légèrement déformé, présentant une constante de couplage de 7,1 Hz correspondant au couplage du groupement méthyle avec ce proton. La constante de couplage entre H₈ et H₇ serait donc une fois encore, très faible et donc de type équatoriale-équatoriale. Par conséquent, H₈ et H₇ seraient donc tous les deux en position équatoriale.

De la même façon, le signal de H₂ (qui se chevauche légèrement avec celui de H_{4eq}) est un triplet correspondant au couplage avec le groupement CH₂ de la chaîne propyle. Selon, le même raisonnement que précédemment, H₂ et H₃ doivent être en position équatoriale.

ap406bf2
PROTON C6D6

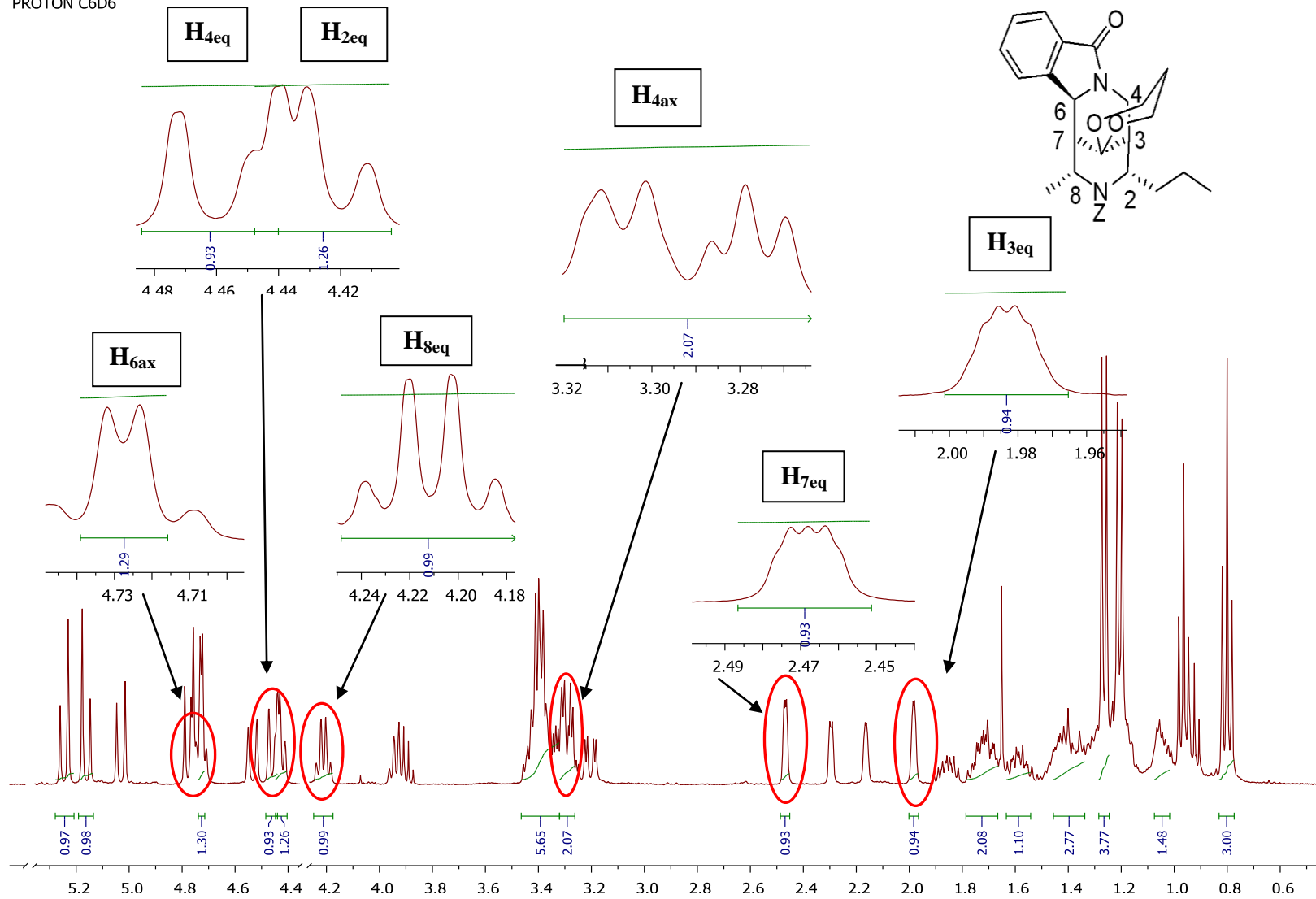


Figure 30

Cette conclusion est confirmée par l'étude des signaux des protons H_4 . Pour H_4 , les signaux correspondent à de deux doublets de doublet ayant respectivement des constantes de couplage de 1,8 Hz, 12,9 Hz (H_{4eq}) et 4,1 Hz, 12,9 Hz (H_{4ax}). La constante de couplage élevée correspond au couplage géminé et, par conséquent, les valeurs relativement faibles des autres constantes de couplage indiquent une position équatoriale pour H_3 ($J_{H3eq-H4eq}=1,8$ Hz et $J_{H3eq-H4ax}=4,1$ Hz). H_3 et H_7 devant obligatoirement avoir une position relative *cis* en raison de la structure de la bispidine, H_7 est également en position équatoriale.

Le signal du proton H_6 présente un doublet avec une constante de couplage de 3,6 Hz avec H_7 correspondant à un couplage axial-équatorial. H_7 étant en position équatoriale, H_6 se trouve forcément en position axiale.

Nous allons à présent nous intéresser au composé minoritaire révélé par le spectre RMN 1H . Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse qu'il s'agissait d'un diastéréoisomère, et qu'il y avait eu une épimérisation au cours de la cyclisation. Si tel est le cas, l'épimérisation ne peut avoir lieu qu'en position 3 ou 5 de la pipéridine initiale. Dans ce cas, les protons H_3 et H_7 du composé minoritaire devraient se trouver en position axiale, et les substituants méthyle et propyle en position équatoriale. Pour vérifier cette hypothèse, il suffit d'étudier l'allure des signaux des protons H_2 , H_3 , H_7 et H_8 . Or, on observe sur le spectre RMN 1H (**figure 30**) que les signaux de ce composé minoritaire ont la même allure et que les constantes de couplage sont identiques à ceux du composé majoritaire décrit précédemment. Ceci implique donc que les protons sont tous restés en position équatoriale. Par conséquent, le composé minoritaire ne peut être qu'un conformère.

Ceci est vraisemblablement dû à la présence du groupement carbamate dont la rotation peut être bloquée en raison d'un encombrement stérique ou d'un phénomène de π -stacking avec le groupement aromatique du phtalimide (**figure 31**).

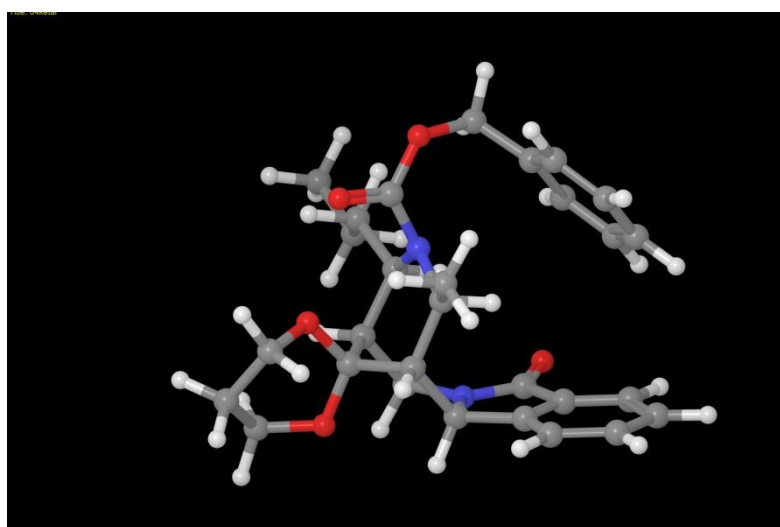
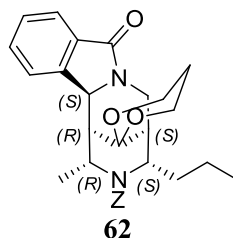


Figure 31

En résumé, la bispidine acétal **62** se présente sous la forme de deux conformères en proportions 45/55, dont les groupements méthyle et propyle sont en position axiale et de configuration relative *cis*, les hydrogènes H₃ et H₇ sont en position équatoriale et de configuration relative *cis*, et la chaise portant le groupement lactame est en position équatoriale. La stéréochimie de la molécule est la suivante : (2*S*, 3*S*, 6*S*, 7*R*, 8*R*) et chaque cycle du noyau bispidine possède une conformation chaise.



Afin de vérifier la position du groupement lactame, et de la présence de conformères, on pourrait réaliser une expérience de RMN NOESY. Nous avons choisi de le faire sur les bispidines cétones **63** et **64**, afin de comparer les deux diastéréoisomères car les signaux des différents protons sont plus visibles.

5.2.2 Cas de la bispidine cétone **63**

Ici encore, l'analyse RMN ¹H de la bispidine cétone **63** révèle également la présence de deux composés en proportions 35/65, alors que la séparation sur gel de silice avait permis d'isoler une tâche unique.

Etudions l'allure des signaux et les constantes de couplage du composé majoritaire (tableau 23 et figure 32).

<p style="text-align: center;">63</p>	<p style="text-align: center;">H_{8eq} (4,35 ppm; q) $J_{H8eq-CH3} = 7,2$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{2eq} (4,48 ppm; t) $J_{H2eq-CH2} = 7,3$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{3eq} (1,92 ppm; d) $J_{H3eq-H4ax} = 2,2$ Hz</p>
<p style="text-align: center;">H_{6ax} (4,03 ppm; d) $J_{H6ax-H7eq} = 3,6$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{7eq} (2,43 ppm; d) $J_{H7eq-H6ax} = 3,6$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{4ax} (2,87 ppm; dd) $J_{H4ax-H3eq} = 2,2$ Hz $J_{H4ax-H4eq} = 13,4$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{4eq} (4,60 ppm; d) $J_{H4eq-H4ax} = 13,4$ Hz</p>

Tableau 23

ap406bf1
PROTON C6D6 /opt/topspin chg 14

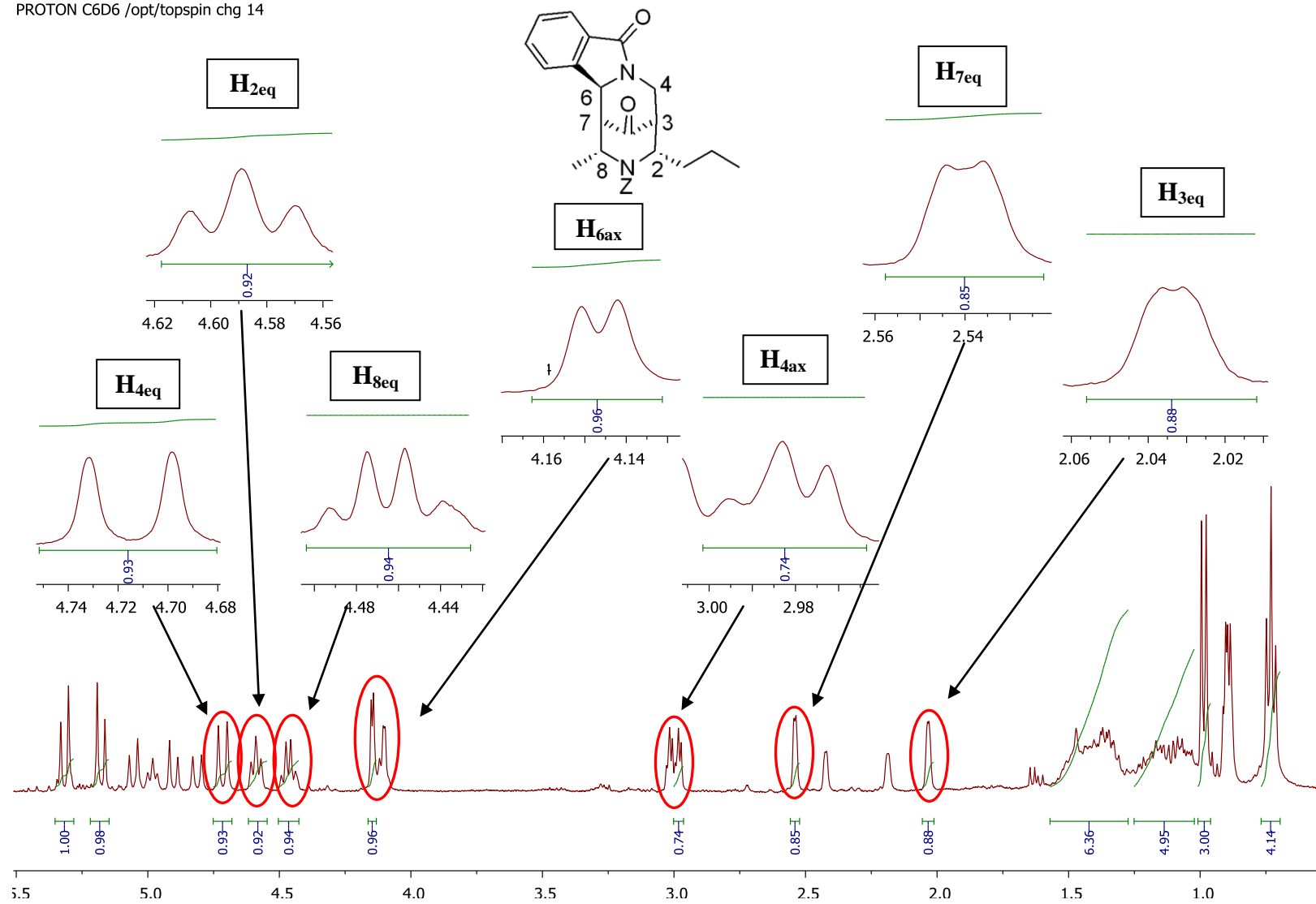


Figure 32

Comme précédemment, avec un raisonnement similaire, l'analyse des signaux des protons H₂ et H₈ prouve que ces deux protons sont en position équatoriale, de même que les protons H₃ et H₇. Le proton H₆ résonne sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage de 3,6 Hz, correspondant à un couplage axial-équatorial. Le proton H₇ étant en position équatoriale, le proton H₆ est donc en position axiale.

Nous avons donc déterminé toutes les positions relatives des substituants de la bispidine **63**, qui s'avère donc être la forme déprotégée de la bispidine acétal **62**.

Comme pour le composé **62**, les signaux du composé minoritaire observé en RMN devraient correspondre à l'existence de conformères. En effet, l'étude des signaux du composé minoritaire prouve que les valeurs des constantes de couplage et leur allure sont identiques au composé majoritaire, et que, par conséquent, la stéréochimie relative des substituants est la même.

Afin de vérifier la position du proton H₆ et la présence des conformères, nous avons réalisé une expérience de RMN NOESY.

Nous pouvons observer sur le spectre 2D, que le proton H₆ du composé majoritaire présente un couplage fort avec H_{4ax}, et un couplage faible avec H_{7eq}. Ceci implique bien que H₆ et H_{4ax} sont proches dans l'espace et par conséquent que H₆ est en position axiale. Ceci a été vérifié par la construction à l'aide de modèles moléculaires, mais également grâce à la modélisation moléculaire (**figure 33**).

Des effets NOE similaires sont observés dans le cas du composé minoritaire. De plus, nous pouvons observer après extraction de la ligne correspond au proton H₆ du composé majoritaire, que ce dernier possède un couplage positif avec un autre proton. Il s'agit en fait du proton H₆ du deuxième composé. Si on réalise l'extraction de la ligne du proton H₆ du composé minoritaire, on observe le même résultat. Ceci prouve donc bien qu'il s'agit de conformères et non de diastéréoisomères.

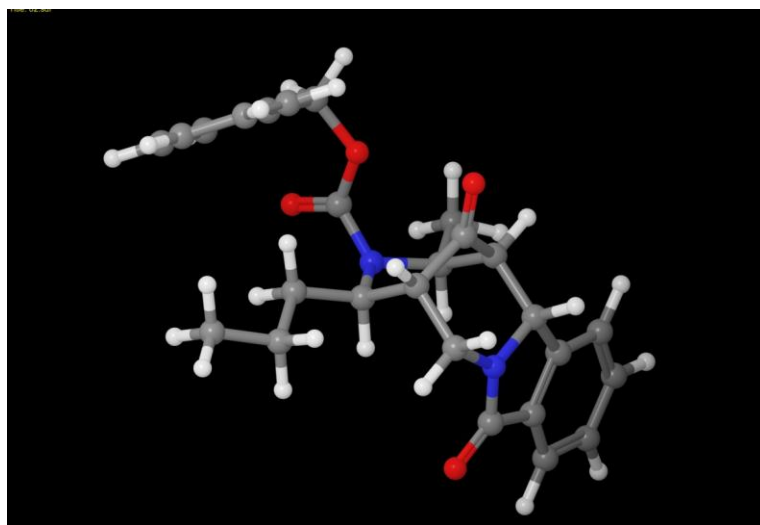
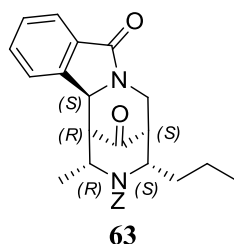


Figure 33

Soulignons également la différence de déplacement chimique des protons H_{4ax} (2,87 ppm) et H_{4eq} (4,60 ppm). Ceci s'expliquerait par le fait que le proton H_{4eq} se trouverait dans le plan du carbonyle du lactame, et qu'il serait donc fortement déblindé.

Ainsi, l'étude des spectres RMN a permis de prouver que la bispidine cétone **63** se présente sous la forme de deux conformères en proportions 35/65, dont les substituants en position 2 et 8 sont axiaux, les hydrogènes H_3 et H_7 sont en position équatoriale, et la chaise portant le groupement lactame est en position équatoriale. La stéréochimie de la molécule obtenue est la suivante : (2S, 3S, 6S, 7R, 8R) et chaque cycle du noyau bispidine a une conformation chaise.



5.2.3 Cas de la bispidine cétone **64**

L'étude du spectre RMN de la bispidine cétone **64** révèle également la présence de deux composés en proportions 35/65 (rapport similaire à celui de la bispidine cétone **63**) alors que la purification par chromatographie sur gel de silice avait permis d'isoler là aussi une tâche unique.

Etudions l'allure des signaux et les constantes de couplage du composé majoritaire (tableau 24 et figure 34).

<p style="text-align: center;">64</p>	<p style="text-align: center;">H_{8eq} (5,07 ppm; m) $J_{H8eq-CH3} = 7,2$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{2eq} (4,06 ppm; t) $J_{H2eq-CH2} = 8,0$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{3eq} (2,24 ppm ; dd) $J_{H3eq-H4'} = 2,5$ Hz $J_{H3eq-H4} = 10,8$ Hz</p>
<p style="text-align: center;">H₆ (4,28 ppm; d) $J_{H6-H7eq} = 1,8$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{7eq} (2,52 ppm; d) $J_{H7eq-H6} = 1,8$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H₄ (4,87 ppm; dd) $J_{H4-H3eq} = 10,8$ Hz $J_{H4-H4'} = 13,6$ Hz</p>	<p style="text-align: center;">H_{4'} (2,95 ppm; dd) $J_{H4'-H3eq} = 2,5$ Hz $J_{H4'-H4} = 13,6$ Hz</p>

Tableau 24

ap406bf0
PROTON C6D6 /opt/topspin chg 13

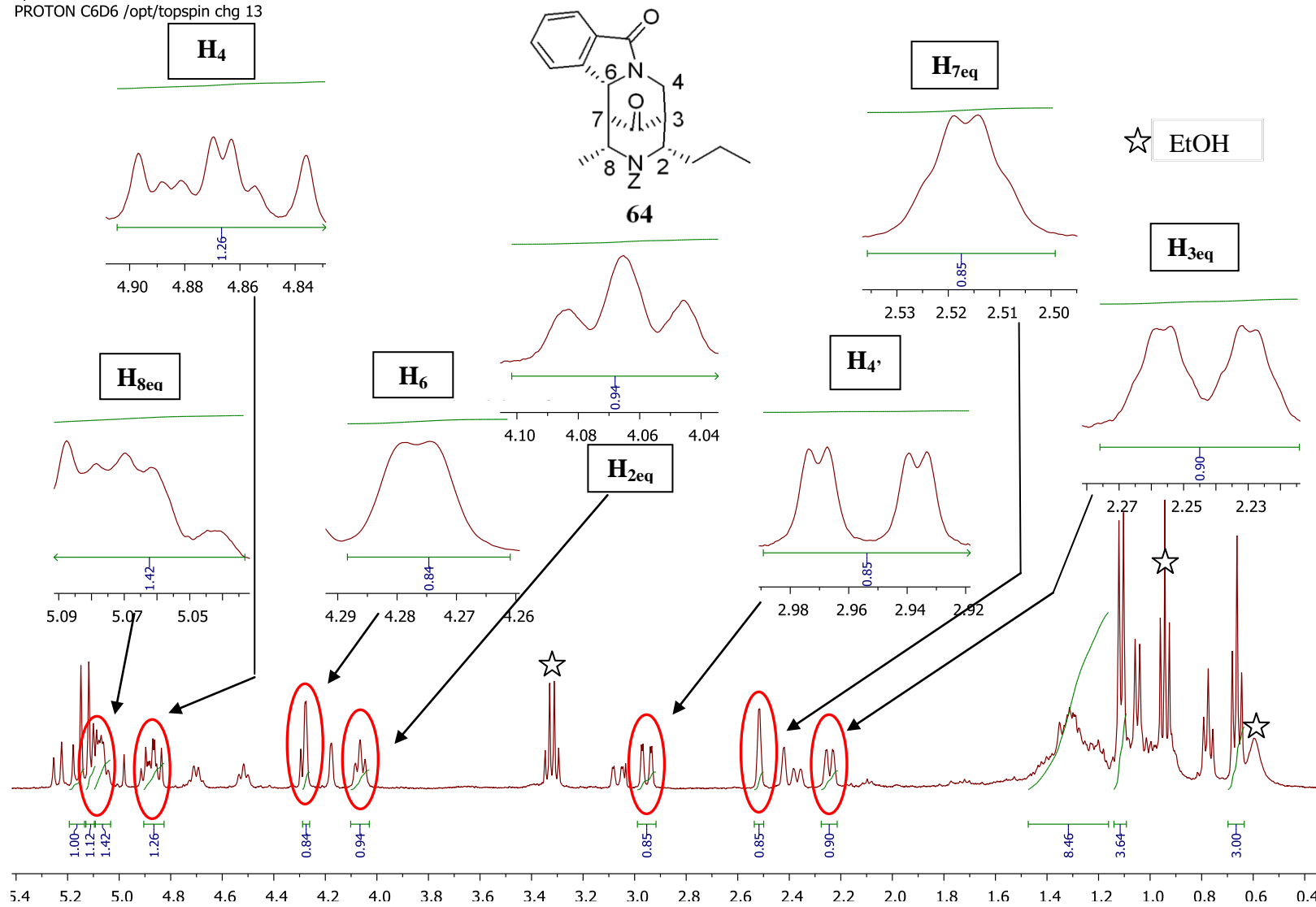


Figure 34

Le signal du proton H₂ a la forme d'un triplet légèrement déformé ayant une constante de couplage de 8,0 Hz, donc il couple avec le CH₂ du groupement propyle. La constante de couplage entre H₂ et H₃ est donc très faible et forcément de type équatoriale-équatoriale. Donc, H₂ est en position équatoriale. Par analogie à ce qui a été montré précédemment, on en déduit que H₈ occupe la position équatoriale et H₂ et H₈ sont de configuration relative *cis*.

Étudions le signal de l'hydrogène H₃. Il s'agit d'un doublet de doublet légèrement déformé possédant des constantes de couplage de 2,5 et 10,8 Hz. La constante de couplage de 10,8 Hz correspondrait à un angle dièdre faible (selon la courbe de Karplus) entre un des protons H₄ et le proton H₃. Ceci nous conduit à postuler que le deuxième cycle pipéridinique (dernier cycle créé) adopte une conformation bateau, ce qui est confirmé par la construction du modèle moléculaire. Ce dernier montre bien que le deuxième cycle ne peut pas adopter une conformation chaise.

L'angle dièdre que forme le proton H₃ avec le deuxième proton H₄ est alors proche de 90°, ce qui entraîne une constante de couplage de faible intensité (selon la courbe de Karplus): elle est ici de 2,5 Hz.

Cette hypothèse est confirmée par l'allure des signaux des protons H₇ et H₆ car ils couplent entre eux avec une faible constante de couplage (1,8 Hz), valeur caractéristique d'un angle dièdre proche de 90°. On en déduit que H₇ est en position équatoriale.

Les signaux du composé minoritaire possèdent une allure similaire et les constantes de couplage sont identiques. Ceci implique donc, que comme dans le cas précédent de la bispidine cétone **63**, il s'agit de conformères.

Afin de corroborer la position pseudo-axiale du proton H₆ et la présence des conformères, nous avons également réalisé une expérience de RMN NOESY. Nous pouvons observer sur le spectre 2D, que le proton H₆ du composé majoritaire présente un couplage fort avec H_{8eq}. Ceci implique bien que H₆ est en position pseudo-axiale. Il se situe donc du même côté du plan moyen du cycle que le proton H_{8eq}. Ceci a été vérifié par la construction à l'aide de modèles moléculaires, mais également grâce à la modélisation moléculaire (**figure 35**).

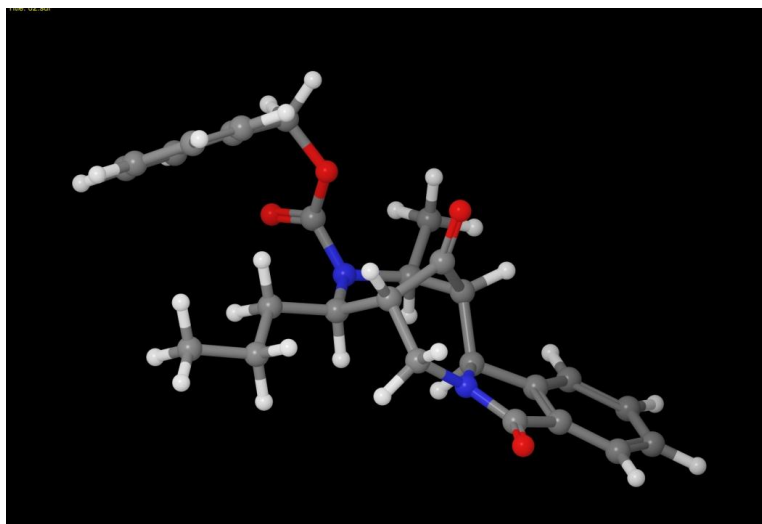
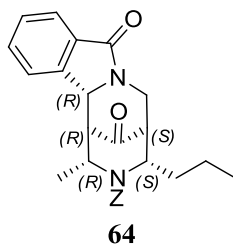


Figure 35

Des effets NOE similaires sont observés dans le cas du composé minoritaire. De plus, nous pouvons constater qu'après extraction de la ligne correspond au proton H₆ du composé majoritaire, que ce dernier possède un couplage positif avec un autre proton. Il s'agit là aussi du proton H₆ du deuxième composé. Si on réalise l'extraction de la ligne du proton H₆ du composé minoritaire, on observe le même résultat, ce qui prouve donc bien qu'il s'agit de conformères et non de diastéréoisomères.

Soulignons également la différence de déplacement chimique entre les protons H₄ (4,87 ppm) et H₄' (2,95 ppm). Ceci s'expliquerait du fait que le proton H₄ se situerait dans le plan de la fonction carbonyle du lactame et serait donc déblindé. H₄' quant à lui, se trouverait dans le cône d'anisotropie et serait donc blindé. Nous observons ici, le contraire de ce qui a été observé pour la bispidine cétone **63**. Cela s'explique encore grâce à la construction des modèles moléculaires des bispidines **63** et **64**.

Ainsi, l'étude des spectres RMN a permis de prouver que la bispidine cétone 64 se présente sous la forme de deux conformères en proportions 35/65, dont les substituants en position 2 et 8 sont en position axiale, les hydrogènes H₃ et H₇ en position équatoriale, et la chaîne carbonée portant le groupement lactame en position axiale. La stéréochimie de la molécule obtenue est la suivante : (2S, 3S, 6R, 7R, 8R), la pipéridine initiale possède une conformation chaise, tandis que le second noyau pipéridinique se présente sous la forme d'une conformation bateau.



5.2.4 Bilan

Le traitement de l'hydroxy-phtalimide en milieu acide a permis la formation de la bispidine acétal **62**, et des bispidines cétones **63** et **64** qui sont diastéréoisomères avec un rendement global de 75 % (**schéma 108**).

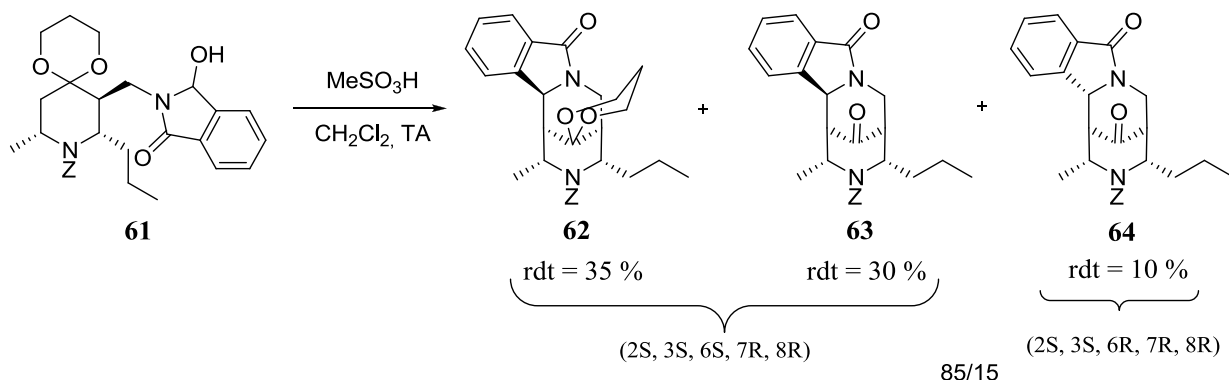


Schéma 108

L'étude des spectres RMN des trois composés ont permis de déterminer leur stéréochimie et de mettre en évidence qu'ils se présentent sous la forme de deux conformères. Cette hypothèse devrait être validée lors du clivage du groupement carbamate qui impliquerait alors la disparition de ces rotamères. Cette réaction de cyclisation est stéréosélective en faveur du dérivé possédant la chaîne portant le groupement lactame en position équatoriale, avec un rapport 85/15.

5.3 Déprotection de la fonction acétal

La bispidine acétal **62** est engagée dans une réaction de déprotection en présence d'acide chlorhydrique 6N et d'acétone. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 jours (**schéma 109**).

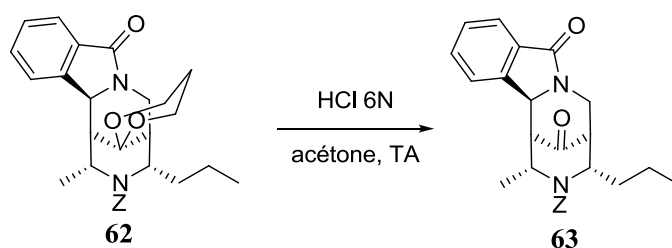


Schéma 109

La bispidine **63** est isolée avec un rendement de 75%. Son spectre RMN est identique à celui de la bispidine cétone isolée précédemment, avec la présence de deux rotamères dans les mêmes proportions.

5.4 Déprotection de la fonction carbamate

5.4.1 Déprotection de la bispidine cétone **63**

Le clivage du groupement carbamate de benzyle de la bispidine cétone **63** est réalisé en présence d'hydroxyde de palladium, dans un hydrogénateur de Parr (schéma 110).

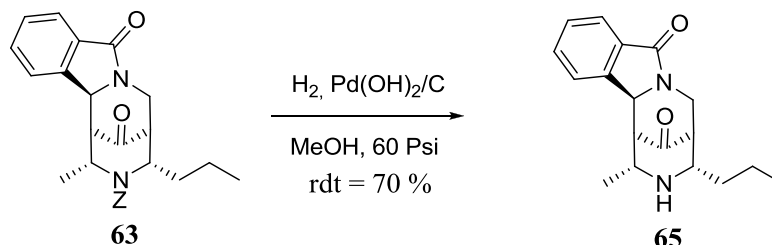


Schéma 110

La bispidine **65** est isolée avec un rendement de 70 %. Le spectre de RMN ^1H fait apparaître un composé unique, prouvant par là même que le mélange observé sur la bispidine **63** résultait de la présence de deux rotamères.

L'étude de ce spectre nous a permis d'établir la stéréochimie de la molécule (tableau 25 et figure 36).

<p style="text-align: center;">65</p>	<p style="text-align: center;">H_{8eq} (1,97 ppm ; qd) $J_{\text{H8eq-H7eq}} = 2,2 \text{ Hz}$ $J_{\text{H8eq-CH}_3} = 6,4 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{2eq} (2,69 ppm ; td) $J_{\text{H2eq-H3eq}} = 3,6 \text{ Hz}$ $J_{\text{H8eq-CH}_2} = 5,1 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{3eq} (2,15 ppm ; m)</p>
<p style="text-align: center;">H_{6ax} (4,02 ppm ; d) $J_{\text{H6ax-H7eq}} = 3,6 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{7eq} (2,43 ppm ; dd) $J_{\text{H7eq-H8eq}} = 2,2 \text{ Hz}$ $J_{\text{H7eq-H6ax}} = 3,6 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{4ax} (2,85 ppm ; dd) $J_{\text{H4ax-H3eq}} = 3,0 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4ax-H4eq}} = 13,2 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{4eq} (4,41 ppm ; dd) $J_{\text{H4eq-H3eq}} = 2,0 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4eq-H4ax}} = 13,2 \text{ Hz}$</p>

Tableau 25

Etudions pour commencer la position des protons H₂ et H₈. Le signal de ce dernier est un doublet de quadruplet, ayant comme constante de couplage 6,4 Hz et 2,2 Hz. La constante la plus élevée correspond au couplage de H₈ avec le groupement méthyle. La petite constante correspond à un couplage équatorial-équatorial. Donc H₈ est en position équatoriale. Le signal de H₂ est un triplet dédoublé très déformé par superposition des raies, dont les constantes de couplage sont de 3,6 et 5,1 Hz. La constante de 5,1 Hz correspond au couplage de H₂ avec le CH₂ du groupement propyle et celle à 3,6 Hz est représentative d'un couplage équatorial-équatorial. Donc, H₂ est en position équatoriale.

ap446b
chg plas c6d6
h1 ap 446b
PROTON C6D6 /opt/topspin chg 1

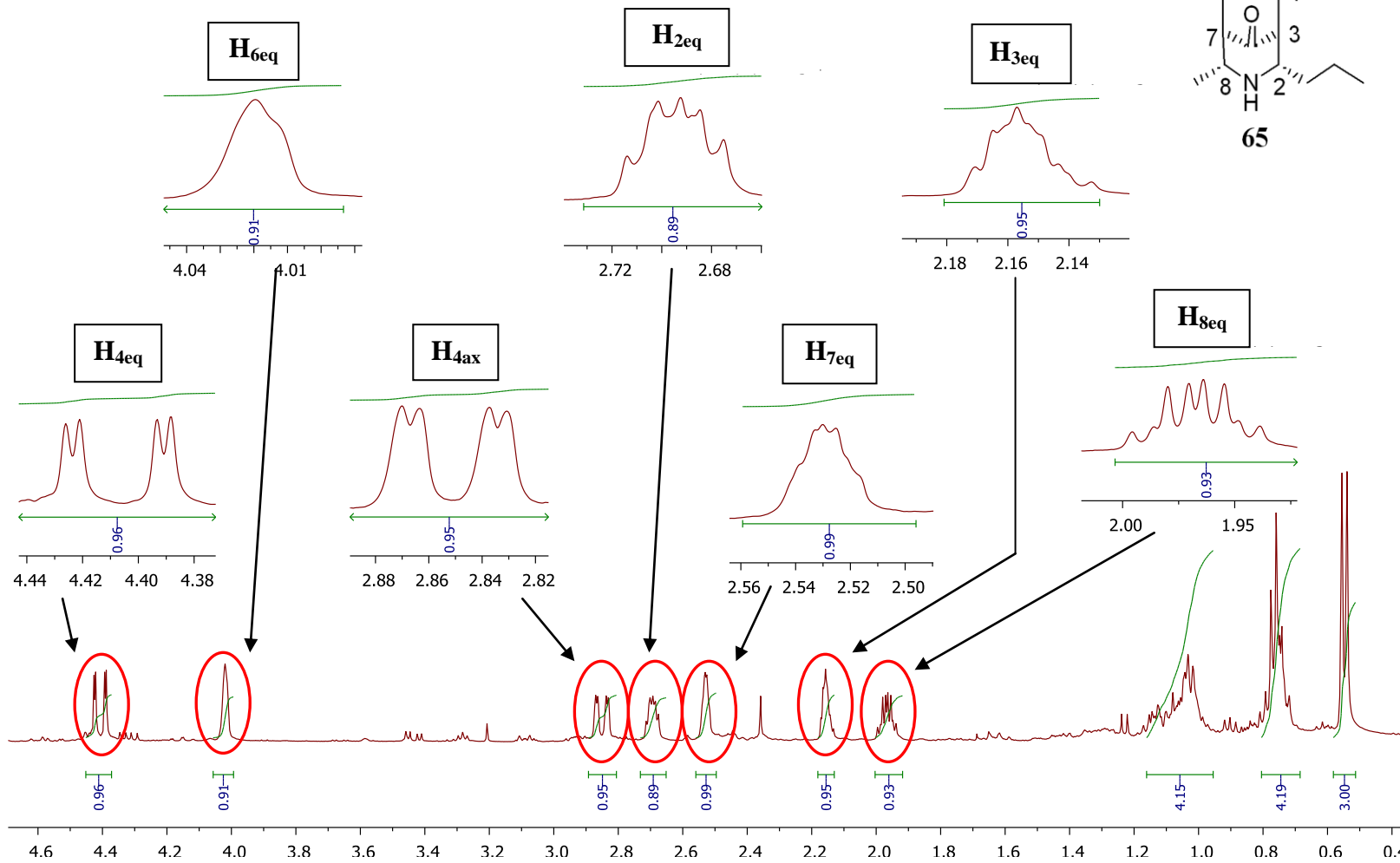
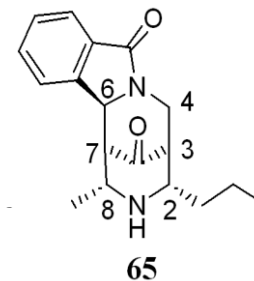


Figure 36

Le signal de H₃ est un multiplet. Pour connaître sa configuration, étudions les protons H₄. Leurs signaux sont deux doublets de doublet avec des constantes de couplage respectives de 3,0 et 13,2 Hz et 2,0 et 13,2 Hz. La constante de 13,2 Hz correspond au couplage géminé. Par conséquent, H₃ ne peut être qu'en position équatoriale, car sinon il devrait posséder une constante *trans*-diaxiale (13 à 15 Hz) avec H_{4ax}, ce qui n'est le cas. Par conséquent, H₇ est obligatoirement en position équatoriale, ce qui est vérifié par l'allure de son signal qui est un doublet de doublet ayant deux constantes de couplage de 2,2 Hz ($J_{H7eq-H8eq}$, démontré précédemment) et 3,6 Hz. Cette dernière, d'une valeur caractéristique d'un couplage axial-équatorial, correspond au couplage avec H₆. H₆ est donc en position axiale.

Comme pour la bispidine **59**, les positions relatives des substituants du squelette restent inchangés lors du clivage du groupement carbamate, en raison du blocage induit par la cyclisation (**figure 37**).

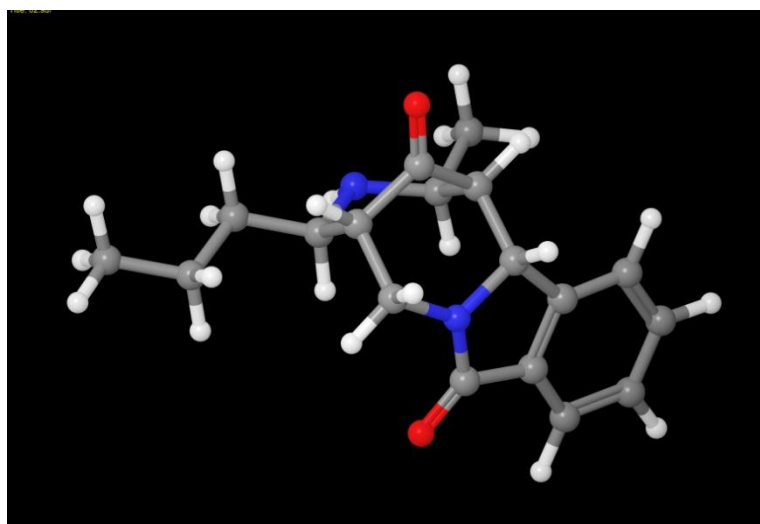
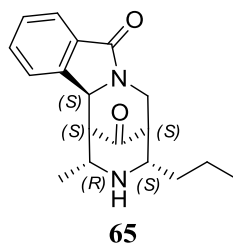


Figure 37

En résumé, la bispidine cétone **65** possède les substituants méthyle et propyle en position axiale, les protons H₃ et H₇ en position équatoriale, et la chaîne carbonée portant le groupement lactame en position équatoriale. La stéréochimie de la molécule est la suivante (2S, 3S, 6S, 7S, 8R) et chacun des cycles du noyau bispidine est en conformation chaise.



5.4.2 Cas de la bispidine cétone **64**

Le clivage du groupement carbamate de benzyle de la bispidine cétone **64** est réalisé en présence d'hydroxyde de palladium, dans un hydrogénateur de Parr (schéma 111).

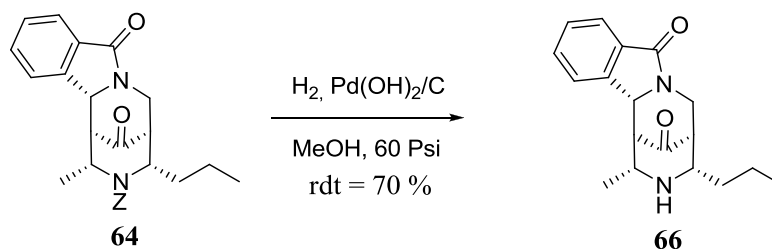


Schéma 111

La bispidine **66** est isolée avec un rendement de 70 %. L'analyse des signaux du spectre RMN ^1H permet d'attribuer la position relative des différents substituants (tableau 26 et figure 38).

<p>66</p>	<p>H_{8eq} (2,93 ppm; qd) $J_{\text{H8eq-H7eq}} = 1,9 \text{ Hz}$ $J_{\text{H8eq-CH3}} = 6,5 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{2eq} (2,70 ppm; m)</p>	<p>H_{3eq} (2,24 ppm; dq) $J_{\text{H3eq-H2eq}} = 2,1 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3eq-H4'}} = 2,1 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3eq-H7}} = 2,0 \text{ Hz}$ $J_{\text{H3eq-H4}} = 10,6 \text{ Hz}$</p>
<p>H₆ (4,60 ppm; d) $J_{\text{H6-H7eq}} = 1,9 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{7eq} (2,40 ppm; q) $J_{\text{H7eq-H8eq}} = 1,9 \text{ Hz}$ $J_{\text{H7eq-H6}} = 1,9 \text{ Hz}$ $J_{\text{H7eq-H3eq}} = 2,0 \text{ Hz}$</p>	<p>H₄ (4,96 ppm; dd) $J_{\text{H4-H3eq}} = 10,6 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4-H4'}} = 13,1 \text{ Hz}$</p>	<p>H_{4'} (3,13 ppm; dd) $J_{\text{H4'-H3eq}} = 2,1 \text{ Hz}$ $J_{\text{H4'-H4}} = 13,1 \text{ Hz}$</p>

Tableau 26

L'allure du proton H₈ est un quadruplet dédoublé ($J = 1,9$ et $6,5 \text{ Hz}$). La constante de couplage de $6,5 \text{ Hz}$ correspond au couplage avec le groupement méthyle. Par conséquent, la faible valeur de la constante de couplage ($1,9 \text{ Hz}$) entre H₈ et H₇ prouve que ces deux protons sont en position équatoriale.

Le signal du proton H₇ apparaît comme un quadruplet légèrement déformé. Ceci est dû aux valeurs très voisines et faibles de l'ordre de $2,0 \text{ Hz}$ des constantes de couplages suivantes : d'une part celle avec le proton H₈ (constante équatoriale-équatoriale), d'autre part celle avec le proton H₆ (angle dièdre proche de 90° , selon la courbe de Karplus, si le deuxième cycle pipéridinique adopte une conformation bateau), et enfin celle avec le proton H₃ (caractéristique d'une constante J_w), ce dernier serait donc en position équatoriale.

ap439b
PROTON CDCI3 /opt/topspin chg 8

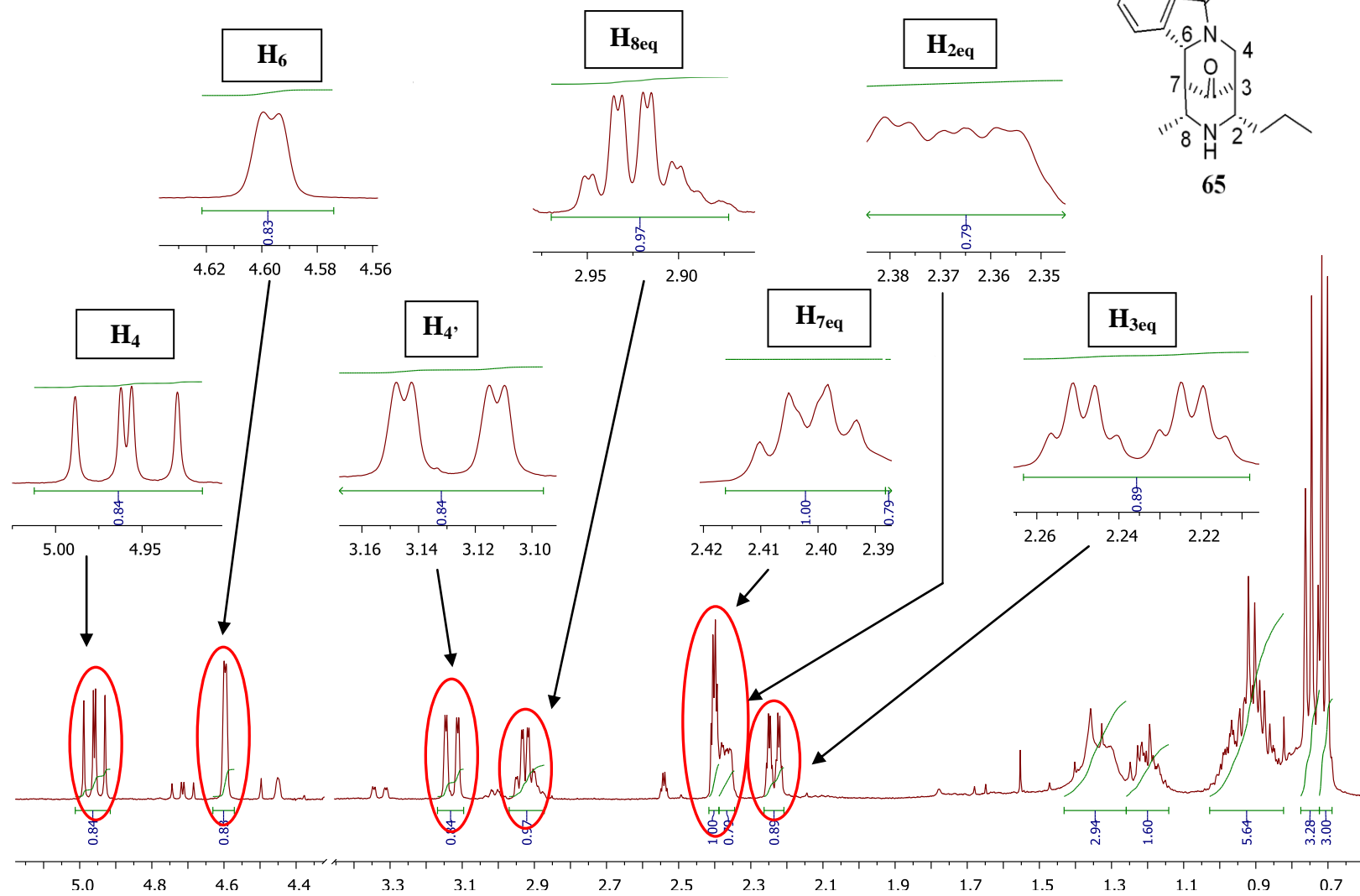


Figure 38

Le signal du proton H₆ confirme la conformation bateau du deuxième cycle pipéridinique. En effet, l'allure du signal de ce dernier est un doublet possédant une faible constante de couplage (1,9 Hz), impliquant alors un angle dièdre proche de 90° pour les protons H₆ et H₇.

Le proton H₃ présente un signal formant un doublet de quadruplet. La grande constante de couplage (10,6 Hz) provient du couplage avec le proton H₄, avec lequel il forme un angle dièdre proche de 0°, comme nous l'avons vu dans le cas de la bispidine **64**. Les trois autres constantes de couplage de valeurs voisines et assez faibles (environ 2,0 Hz) proviennent d'une part du couplage avec H_{2eq} (constante équatoriale-équatoriale), d'autre part avec le deuxième proton H₄ (angle dièdre voisin de 90°) et enfin avec le proton H₇ (*J_w*). Ceci prouve bien que le proton H₃ est en position équatoriale et que le deuxième cycle adopte une conformation bateau.

Par conséquent, la bispidine **66** a conservé la position axiale des substituants sur la pipéridine initiale, malgré le clivage du carbamate de benzyle (**figure 39**).

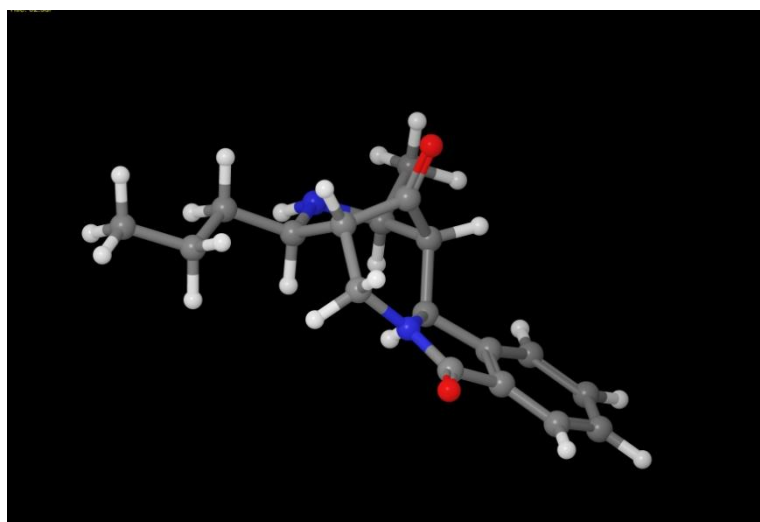
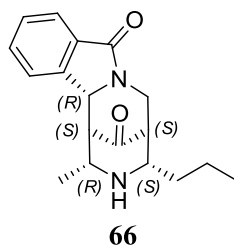


Figure 39

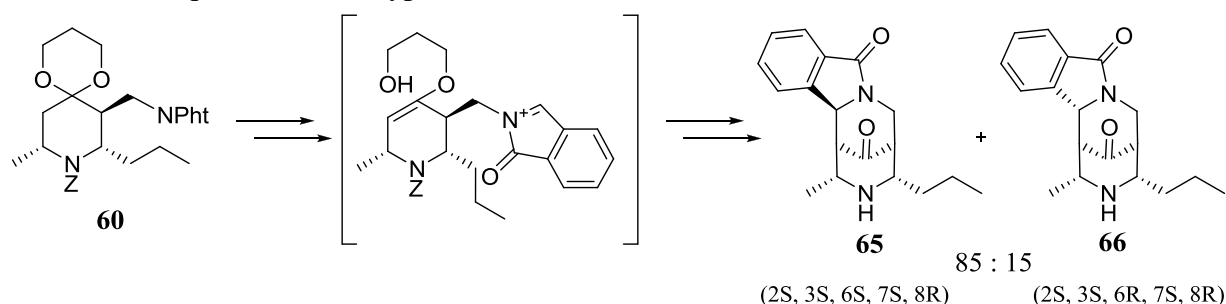
De manière surprenante, l'analyse du spectre RMN révèle la présence d'un deuxième composé minoritaire en proportions 90/10. L'allure de ses signaux est la même que celle du composé majoritaire sauf en ce qui concerne les protons H₆ et H₇. Si on étudie plus précisément l'allure du proton H₆, on observe qu'il s'agit d'un singulet et non plus d'un doublet. Ceci implique que l'angle dièdre entre H₆ et H₇ est proche de 90° et par conséquent, le deuxième noyau pipéridinique adopterait une conformation twist. Pour le proton H₇, le signal devient alors un doublet de doublet avec une faible constante de couplage (équatoriale-équatoriale) avec le proton H₈, et une constante de couplage de type *J_w* avec le proton H₃. Si l'on construit le modèle moléculaire, et que l'on place les protons H₆ et H₇ à 90°, on observe bien que le noyau pipéridinique adopte une conformation twist.

En résumé, la bispidine **66** se présente sous la forme de deux conformères en proportions 90/10, dont les groupements méthyle et propyle sont en position axiale, les protons H₃ et H₇ en position équatoriale, et la chaîne carbonée portant la fonction lactame en position axiale. La stéréochimie de la molécule est la suivante : (2*S*, 3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*R*). Le noyau pipéridine initial est de conformation chaise tandis que le deuxième peut être de conformation bateau (majoritaire) ou twist (90/10) :

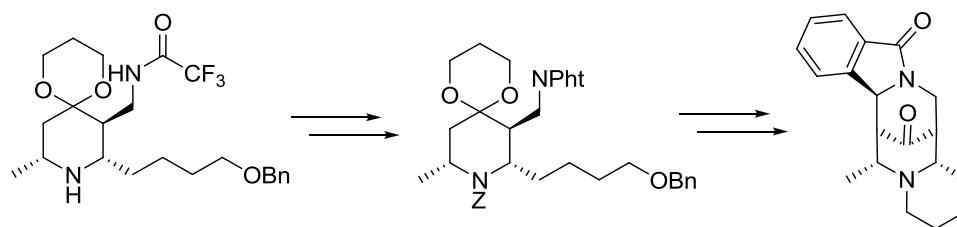


5.4.3 Bilan

L'utilisation d'un phthalimide comme précurseur d'ion *N*-acyliminium nous a permis de réaliser la synthèse stéréosélective de deux bispidines et de valider cette approche pour élaborer des squelettes de ce type (schéma 112).



Pour étendre le champ d'application de notre stratégie, nous avons voulu élaborer des bispidines de géométrie encore plus contrainte en introduisant un cinquième cycle à 6 chaînons entre l'atome d'azote et le substituant en position 2, mimant ainsi le cycle de la spartéine (schéma 113).



5.5 Rigidification des bispidines tétracycliques

5.5.1 Choix de l'introduction du cycle entre les positions 1 et 2

Dans un premier temps, nous avons voulu tester la création du deuxième cycle du squelette quinolizidine à partir d'un synthon trisubstitué. Il convient au préalable de préparer une pipéridine possédant en position 2 une chaîne fonctionnalisée pouvant permettre ultérieurement la formation du cycle désiré.

Pour cela, la pipéridine **67** est préparée au départ de l'amine **28a'** et du 5-benzyloxyptanal **68**, selon les conditions développées au laboratoire (schéma 114).

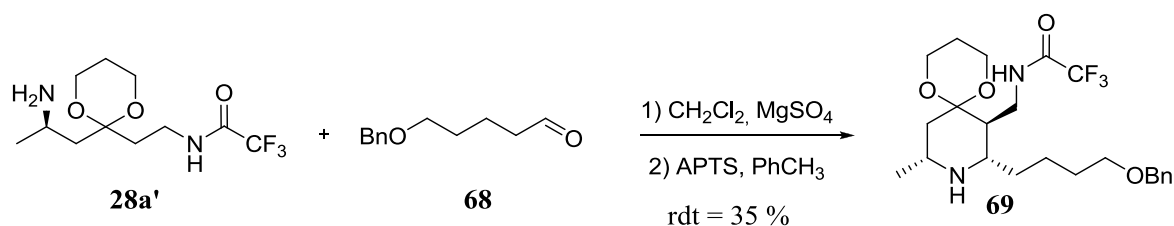


Schéma 114

Elle est isolée avec un rendement modeste de 35 %. Cela peut s'expliquer par le fait que l'aldéhyde utilisé est énolisable, ce qui est défavorable à la cyclisation mise en oeuvre. Comme cela a été déjà prouvé précédemment, elle possède tous ses substituants en position équatoriale¹⁹⁸. En effet, l'allure du proton H₂ est un doublet de triplet avec $J = 6,4$ et $12,1$ Hz. L'allure des signaux de H₃ et H₆ est identique à celle observée précédemment.

L'étape suivante consiste en l'hydrogénation du groupement benzyle, suivie de la cyclisation *in situ*. La pipéridine **69** est mise en présence de nickel de Raney, dans l'éthanol absolu¹⁹⁸. Le suivi CCM montre la formation conjointe de l'alcool mais également celle du composé cyclisé. Le mélange réactionnel est agité au reflux de l'éthanol jusqu'à la conversion totale de l'alcool en dérivé bicyclique **70** (schéma 115).

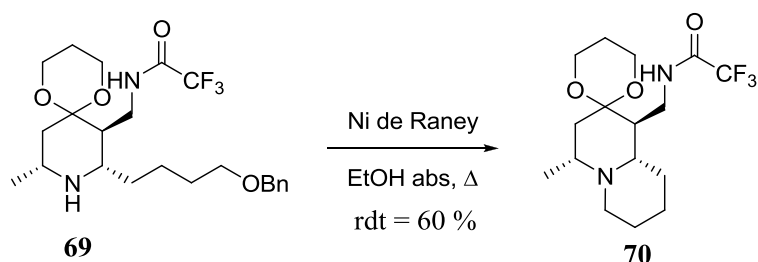


Schéma 115

La quinolizidine **70** est isolée avec un rendement de 60 % sur deux étapes. L'étude de son spectre RMN ¹H montre que le cycle formé est en position équatoriale car la constante de couplage entre H₂ et H₃ est de 12,6 Hz, ce qui est caractéristique d'un couplage *trans* diaxial. Nous avons vu précédemment que les substituants devaient être positionnés en position axiale

¹⁹⁸ Davis F.A., Zhang Y., Anilkumar G., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8061-8064

pour pouvoir former la bispidine. Par conséquent, la formation de la quinolizidine doit avoir lieu après la formation de l'ion *N*-acyliminium et non à ce stade de la synthèse. Ces essais ont néanmoins permis de valider cette réaction de cyclisation sur une pipéridine plus encombrée.

5.5.2 Formation de la bispidine rigidifiée

Afin d'améliorer le rendement de la formation du noyau pipéridinique, nous avons remplacé le 5-benzyloxy-pentanal **68** par le 5-benzyloxy-pent-2-enal **73**. Ce dernier est préparé par ouverture au DIBAL-H du phényl dioxane **71**. Le 5-benzyloxy-pentanol **72** est oxydé selon les conditions de Swern pour former le benzyloxy-pentanal **73**, qui est engagé dans une réaction de Wittig en présence de triphénylphosphorane de formylméthyle (**schéma 116**).

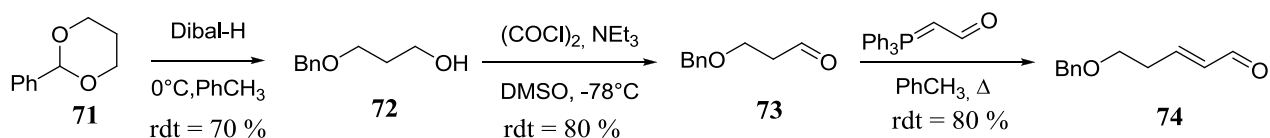


Schéma 116

Le 5-benzyloxy-pent-2-enal **74** est obtenu avec un rendement global de 45 % sur trois étapes.

L'amine **28a'** et l'aldéhyde **74** sont engagés dans une cyclisation de Mannich selon les conditions développées au laboratoire (**schéma 117**).

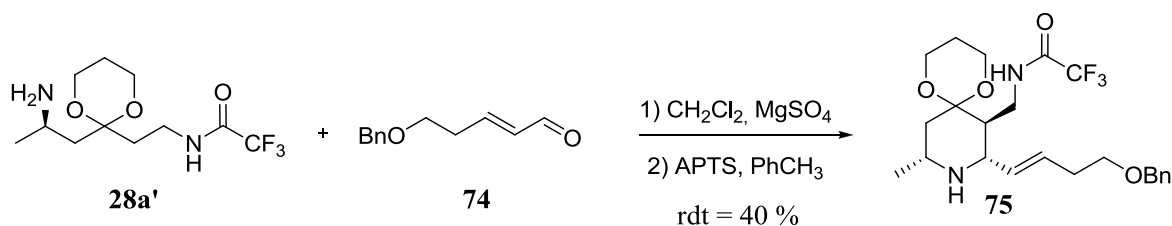


Schéma 117

La pipéridine **75** est isolée avec un rendement de 40 %. L'étude de l'allure de différents signaux sur le spectre RMN permet d'affirmer que tous les substituants sont en position équatoriale (**tableau 27**), comme cela a déjà été démontré précédemment. En effet, la constante de couplage H_2-H_3 est de 10,5 Hz ce qui est caractéristique d'un couplage *trans*-diaxial, ainsi que celle entre H_{5ax} et H_6 qui est égale à 11,2 Hz.

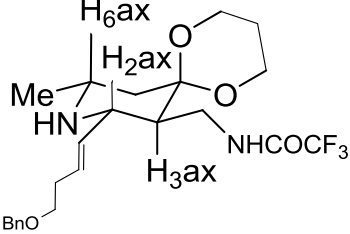
 <p style="text-align: center;">75</p>	<p style="text-align: center;">H_{2ax} (3,26 ppm ; dd) $J_{H_{2ax}-H_2} = 8,8 \text{ Hz}$ $J_{H_{2ax}-H_{3ax}} = 10,5 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{3ax} (1,60 ppm ; m)</p>
<p style="text-align: center;">H_{6ax} (2,89 ppm ; dqd) $J_{H_{6ax}-H_{5eq}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{H_{6ax}-CH_3} = 6,2 \text{ Hz}$ $J_{H_{6ax}-H_{5ax}} = 11,2 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{5ax} (1,10 ppm ; dd) $J_{H_{5ax}-H_{6ax}} = 11,2 \text{ Hz}$ $J_{H_{5ax}-H_{5eq}} = 13,8 \text{ Hz}$</p>	<p style="text-align: center;">H_{5eq} (2,78 ppm ; dd) $J_{H_{5eq}-H_{6ax}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{H_{5eq}-H_{5ax}} = 13,8 \text{ Hz}$</p>

Tableau 27

La protection de l'atome d'azote de la pipéridine par un carbamate de benzyle suivie de la déprotection du trifluoroacétamide en milieu basique permet d'obtenir la pipéridine β -aminée **77** avec un rendement global de 65 % sur deux étapes (schéma 118).

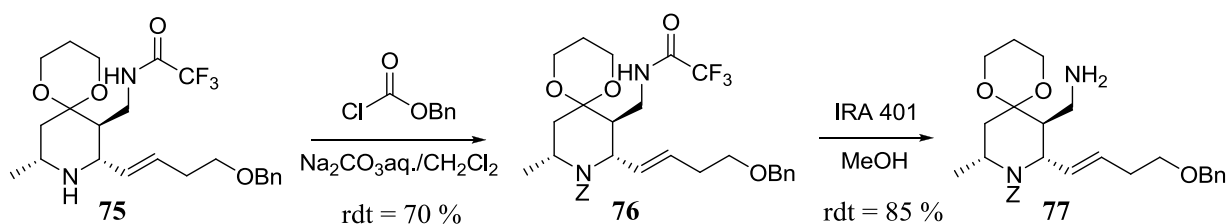


Schéma 118

Les substituants de la pipéridine **76** sont en position axiale, car la constante de couplage entre H₂ et H₃ a une valeur de 3,6 Hz et celle entre H_{5eq} et H₆ de 7,5 Hz.

La condensation de l'anhydride phtalique sur la pipéridine aminée **77** permet de préparer la pipéridine **78** dont la fonction imide en réduite en présence de borohydrure de sodium (schéma 119).

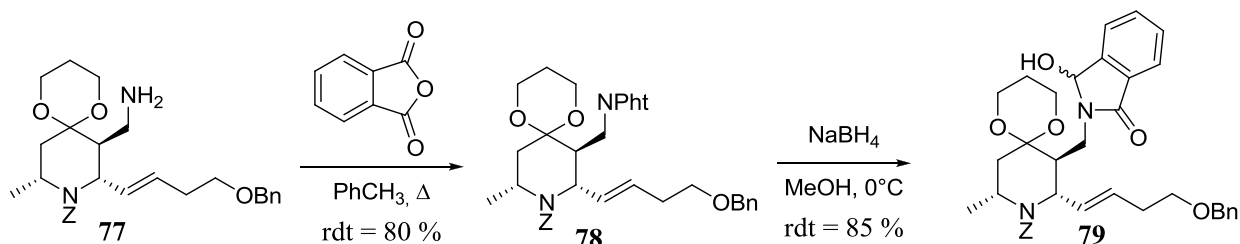


Schéma 119

Le phtalimido-alcool **79** est isolé avec un rendement de 70 % sur deux étapes. Il est ensuite engagé dans la réaction de cyclisation en milieu acide pour former le noyau bispidine (schéma 120).

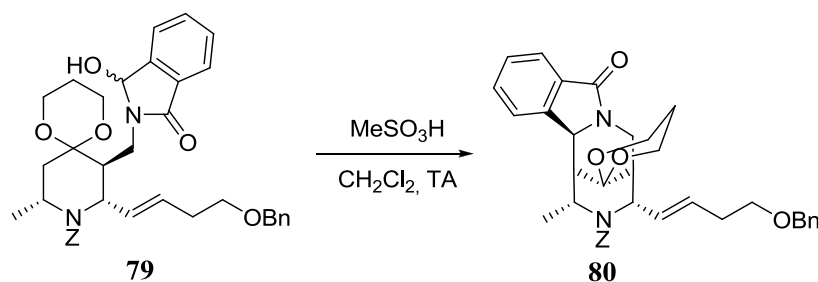
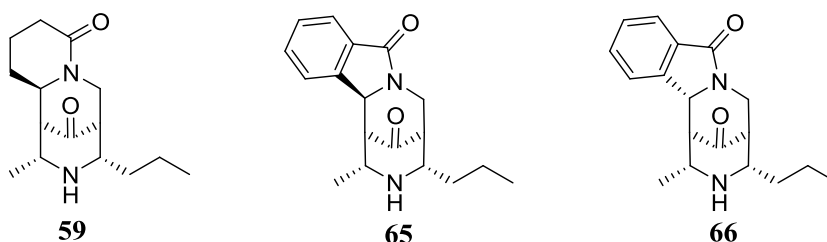


Schéma 120

L'analyse du brut réactionnel par GC-MS montre la présence de la bispidine **80**. Cependant, la purification du brut réactionnel s'est révélée être très délicate et nous n'avons pas été en mesure d'isoler ce composé. Par manque de temps et de matière, nous n'avons pu refaire cette cyclisation. Des travaux futurs devraient néanmoins nous permettre d'isoler ce composé. Le clivage du carbamate de benzyle ainsi que du groupement benzyle du composé **80**, suivie de la réduction *in situ* de la double liaison devraient nous permettre d'obtenir la bispidine désirée.

5.6 Bilan

L'utilisation d'un ion *N*-acyliminium comme intermédiaire réactionnel pour élaborer un squelette bispidine nous a permis d'accéder à trois structures.



Si dans le cas du dérivé de type glutarimide cette cyclisation est stéréospécifique, dans le cas du phtalimide, elle est stéréosélective (85/15). Nous avons isolé et caractérisé chacun des stéréoisomères obtenus, et analysé leur conformation par des études RMN. La rigidification ultérieure du squelette par l'adjonction d'un autre cycle devrait permettre d'atteindre des structures tétra ou pentacycliques mimant la spartéine, avec une haute stéréosélectivité.

Bien que ces trois bispidines ne possèdent pas de substituants aromatiques, dont nous avons vu qu'ils étaient des groupements essentiels, nous avons cependant voulu évaluer leur activité antalgique.

6 EVALUATION DU POUVOIR ANTALGIQUE *IN VIVO*

Plusieurs tests existent pour mesurer un pouvoir antalgique *in vitro* et *in vivo*.

L'évaluation *in vitro* se réalise grâce à la mesure de la constante d'inhibition K_i et de la concentration inhibitrice à 50 % IC_{50} . La constante d'inhibition K_i , exprimée en mole par

litre, représente la constante de dissociation du complexe ligand-récepteur. Donc, plus l'affinité du ligand pour le récepteur sera élevée, plus K_i sera faible. Elle se mesure grâce à l'étude de liaisons entre des ligands radioactifs et des cellules de cerveaux de rats¹⁹⁹.

La concentration inhibitrice à 50 % IC_{50} représente la concentration de principe actif requise pour observer 50 % d'inhibition *in vitro*. Elle s'évalue par la formation de contractions à l'aide d'une stimulation électrique de l'iléon isolé (fin de l'intestin grêle) de cochons d'inde ou de vaisseaux sanguins isolés de lapins²⁰⁰.

L'évaluation *in vivo* de la nociception se réalise à l'aide de différents tests sur des animaux (rat, souris ou lapin). La stimulation utilisée peut être thermique, chimique ou électrique.

Les stimulations thermiques sont réalisées dans les tests du *tail-flick* et du *hot-plate*. Ils permettent d'observer la réaction de l'animal soumis à une chaleur intense. Le test du *tail-flick* consiste à concentrer un rayon lumineux sur la queue d'une souris, et d'attendre jusqu'à ce que cette dernière bouge la queue. Il a été décrit pour la première fois en 1941 par D'Amour et Smith²⁰¹. Le test du *hot-plate* consiste à placer la souris sur une surface chaude et à attendre qu'elle commence à sauter²⁰². Dans les deux tests, la mesure du temps d'immobilité indique l'intensité de la douleur.

La stimulation électrique est appliquée lors du test *electric-pulp*. Dans ce cas, une électrode est placée au niveau de la gencive d'un lapin et un courant est appliqué. Le courant est augmenté jusqu'à ce que l'animal claque des dents²⁰³.

La stimulation chimique est observée lors du *writhing test*. Il a été décrit pour la première fois par Collier²⁰⁴. Dans ce cas, on injecte de l'acide acétique 20 minutes après avoir injecté le composé à tester. On dénombre ensuite le nombre de crampes observées pendant les 30 minutes suivantes. Plus le nombre de crampes est faible, plus le composé testé est efficace.

Nous avons choisi d'utiliser le *writhing test* afin d'évaluer nos composés et les comparer à ceux décrits dans la littérature, pour la bispidine **HZ2**⁵⁹. De plus, ce test utilisé en routine pour évaluer l'efficacité antalgique des molécules synthétisées, est facilement accessible auprès de nos collègues pharmacologues de l'Université d'Auvergne (UMR 766 Inserm, équipe de Pr Eschalié). La dose utilisée était une dose de 10 mg.kg⁻¹ dans une solution DMSO/H₂O (50/50). 0,3 mL de la solution de bispidine est injecté à une souris de 30 grammes. 20 minutes après l'injection, on injecte l'acide acétique à 0,6 % et on dénombre le nombre crampes pendant 25 minutes sur 5 périodes de 5 minutes. Le pourcentage d'inhibition PI est calculé selon la formule suivante :

¹⁹⁹ Frink M., Hennies H.-H., Engiberger W., Haurand M., Wilffert B., *Arzneim-Forsch /Drug Res.*, **1996**, 46, 1029-1036

²⁰⁰ Oka T., Negishi K., Suda M., Matsumiya T., Ueki M., *Eur. J. Pharmacol.*, **1981**, 73, 235-236

²⁰¹ D'Amour F.E., Smith D.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1941**, 72, 74-78

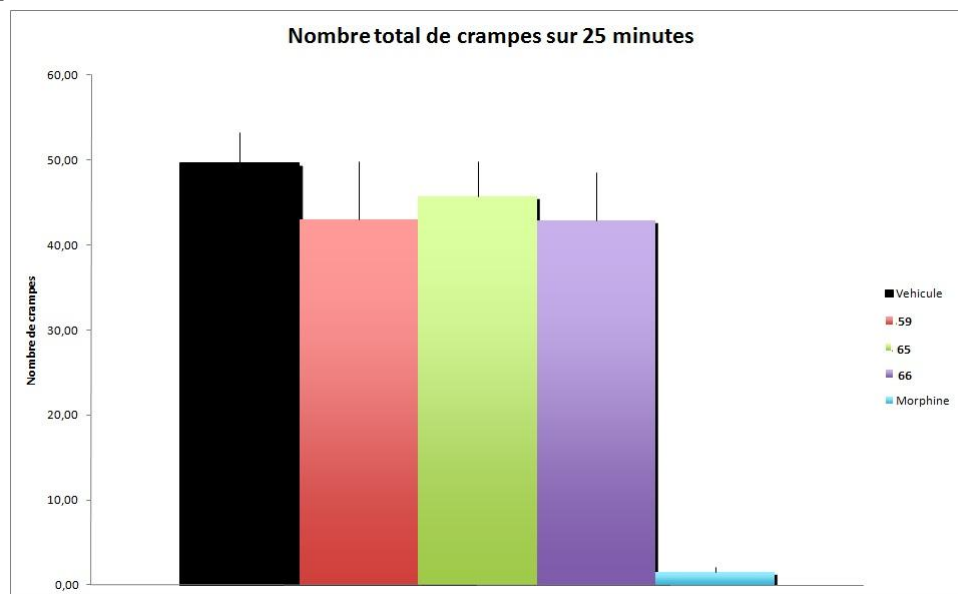
²⁰² Eddy N.B., Leimbach D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1953**, 107, 385-393

²⁰³ Piercey M.F., Schroeder L.A., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **1980**, 248, 294-304

²⁰⁴ Collier H.O.J., Dinneen L.C., Johnson C.A., Schneider C., *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **1968**, 32, 295-310

$$PI = \frac{\text{nombre de crampes du véhicule} - \text{nombre crampes du composé testé}}{\text{nombre crampes véhicule}} * 100$$

Si l'on représente le nombre totale de crampes sur 25 minutes, on obtient le graphique suivant (**graphique 1**) :

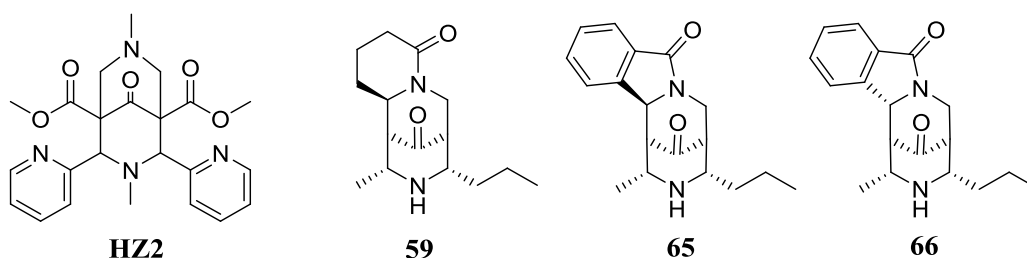


Graphique 1

On observe qu'il n'existe qu'un très faible effet antalgique en comparaison à celui observé avec la morphine. En effet, les pourcentages d'inhibition des molécules testées sont les suivants :

- 13,4 % pour la bispidine **59**
- 7,80 % pour la bispidine **65**
- 13,7 % pour la bispidine **66**.

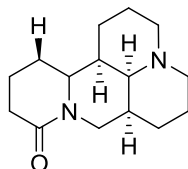
Soulignons que la bispidine **HZ2** possède un pourcentage d'inhibition de 95 % selon le même test.



Malgré l'absence des pharmacophores idoines (conformation chaise-bateau, présence d'un cycle aromatique en α de l'atome d'azote), les bispidines synthétisées font preuve d'une activité antalgique modérée.

Si l'on compare les pourcentages d'inhibitions des bispidines **65** et **66**, on observe que le meilleur est obtenu pour la bispidine **66**. Ceci s'explique par le fait qu'elle possède déjà la conformation chaise-bateau nécessaire à l'activité antalgique. De plus, il avait été démontré qu'un groupement trop encombré en position N7 diminuait l'activité antalgique. Le

pourcentage modeste d'inhibition des trois composés s'explique probablement par l'absence de groupements phényle, mais également de l'encombrement de l'atome d'azote N7. Cependant, l'évaluation de la matrine en tant qu'antalgique a montré qu'elle possède un pourcentage d'inhibition de 92 %⁵⁸, et que le groupement lactame était nécessaire à l'activité²⁰⁵.



matrine

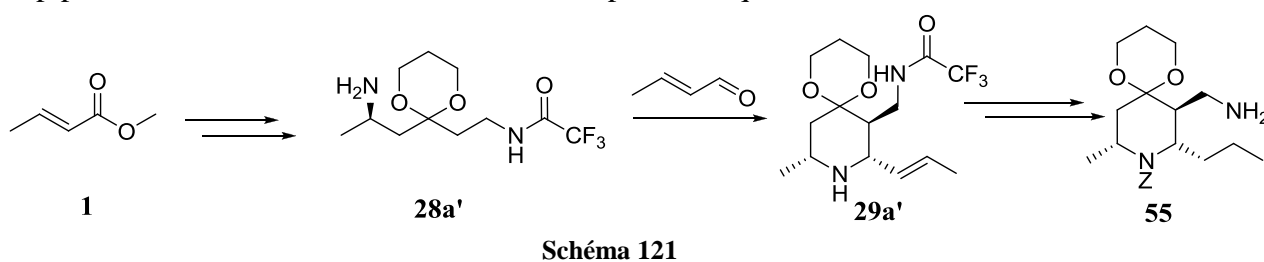
En dépit de ces résultats, observés pour des molécules ne présentant pas des structures optimisées par rapport au ligand **HZ2**, nous avons cependant développé une méthode d'accès général à des dérivés de type bispidine qui pourra nous permettre d'effectuer des modifications fonctionnelles et structurales nécessaires à l'augmentation du potentiel antalgique de ces molécules.

²⁰⁵ Kobashi S., Takizawa M., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **2003**, 26, 375-379

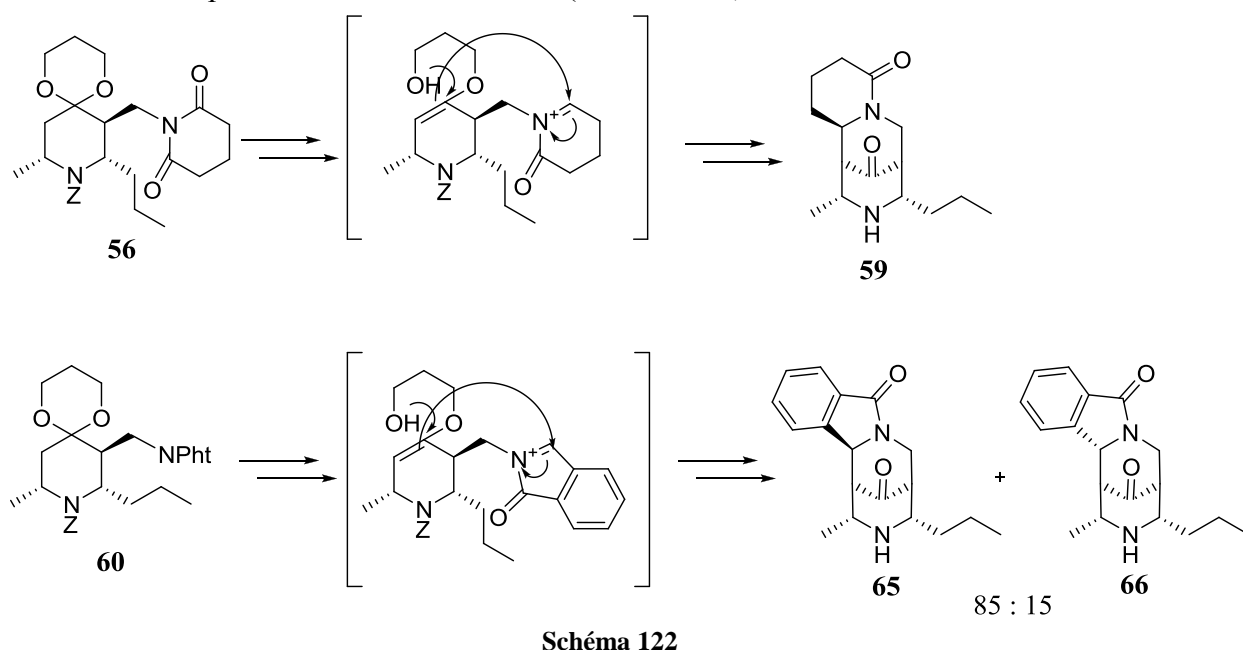
Conclusion et perspectives

L'objectif que nous nous étions fixé, concernant la mise au point d'une méthode de synthèse stéréosélective et flexible de bispidines a été atteint. Notre stratégie repose sur une cyclisation de Mannich, suivie d'une réaction intramoléculaire d'un éther d'énol sur un ion *N*-acyliminium. Nous avons appliqué cette méthode à la synthèse de trois bispidines.

La pipéridine **55** a été préparée au départ du crotonate de méthyle **1** en 15 étapes avec un rendement global de 10 %, *via* une cyclisation de Mannich entre l'amine **28a'** et le crotonaldéhyde **16** (schéma 121). La présence du centre asymétrique de l'amine contrôle la stéréosélectivité de la réaction qui génère la formation d'un unique diastéréoisomère, à savoir la pipéridine **29a'** dont les substituants sont en position équatoriale.



La condensation des anhydrides glutarique et phtalique sur la pipéridine **55** conduit à la formation des imides **56** et **60**, précurseurs des ions *N*-acyliminium correspondants. Les bispidines, fonctionnalisées dans les positions voulues, sont obtenues par cyclisation en milieu acide en présence des éthers d'énols (schéma 122).



Dans le cas de la condensation de l'anhydride glutarique, la bispidine **59** est obtenue à partir de la pipéridine **55** en 5 étapes avec un rendement global de 20 %. L'attaque de l'ion *N*-acyliminium est stéréospécifique.

Dans le cas de la condensation de l'anhydride phtalique, les bispidines **65** et **66** sont synthétisées avec un rendement global de 30 % en 5 étapes. L'attaque de l'ion *N*-acyliminium s'effectue avec une bonne diastéréosélectivité (85/15) en faveur de la bispidine **65**.

Ces premiers modèles de bispidines synthétisées ont fait l'objet de tests *in vivo* afin d'évaluer leur activité antalgique. Les résultats obtenus montrent une activité modérée. Cependant, l'introduction de groupements aromatiques en α de l'atome d'azote devrait accroître l'efficacité de nos composés, selon les modèles décrits dans la littérature^{82,83}.

La méthode que nous avons développée, très générale et efficace pour la synthèse d'analogues de bispidines, permet de contrôler les centres stéréogènes et d'offrir un large choix de substituants. Nous pourrions donc ainsi synthétiser de nouvelles bispidines au départ de divers esters α,β -insaturés. Pour accéder à des structures possédant un substituant aromatique, le choix de l'ester de départ s'avère crucial. En effet, lors de premiers essais, nous avons observé la formation d'un produit secondaire résultant de l'élimination du groupement amine (schéma 123).

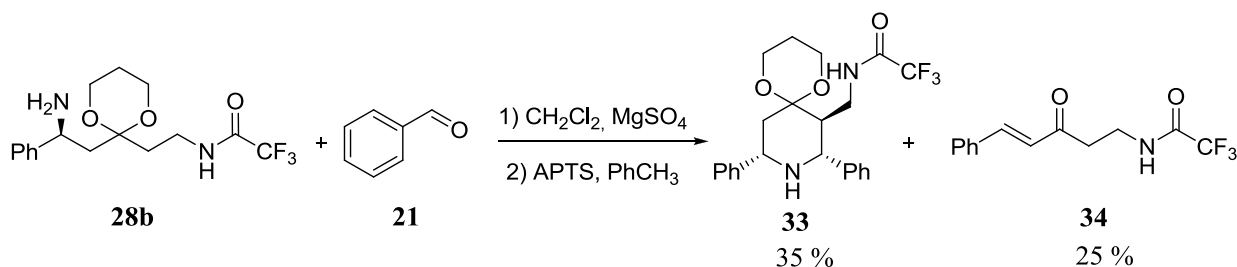


Schéma 123

Pour palier ce problème d'élimination, il sera probablement nécessaire de désactiver la position en α de l'atome d'azote. Le groupement phényle du substrat de départ devra donc posséder des groupements donneurs tels que des groupements *O*-méthoxy ou hydroxyles. On pourra par exemple utiliser le 3,4-diméthoxycinnamate de méthyle comme substrat de départ (schéma 124).

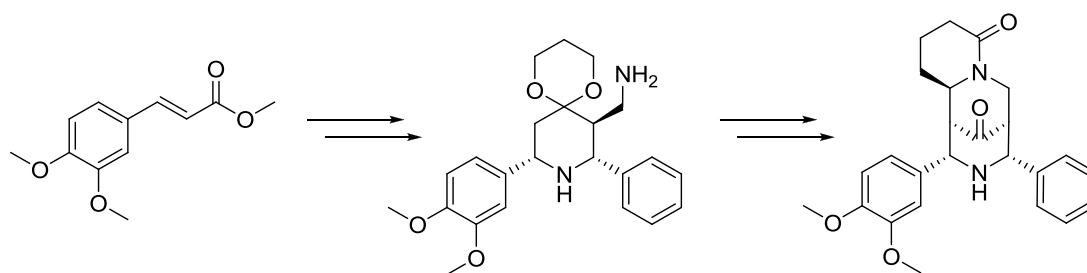


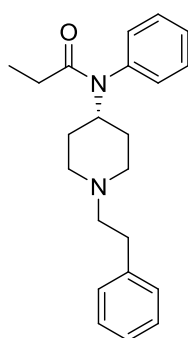
Schéma 124

L'évaluation de ces analogues *in vivo* devrait alors donner de meilleurs résultats puisqu'ils posséderont le pharmacophore, qui semble en grande partie responsable de l'activité antalgique, selon les travaux de la littérature⁹⁷.

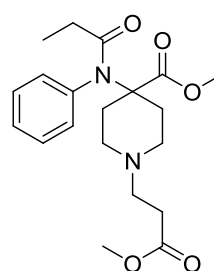
Il convient également de souligner qu'une des applications majeures des bispidines à ce jour est l'utilisation comme inducteur d'asymétrie en synthèse organique. Les trois composés

synthétisés, jamais décrits dans la littérature, possèdent bien la forme pince requise pour chélater différents métaux. Il serait donc également intéressant d'évaluer le potentiel de nos molécules comme inducteur de chiralité, sur des réactions modèles comme l' α -silylation de la *N*-Boc-pyrrolidine par exemple¹³⁴.

Au cours de ce travail, nous nous sommes concentrés sur les analgésiques de niveau III que sont les dérivés morphiniques, et certaines bispidines. Cependant, des simplifications structurales de la morphine ont permis de mettre en évidence que la famille des 4-phénylpipéridines constitue un vivier potentiel d'analgésiques puissants. En effet, des composés de cette famille sont aujourd'hui sur le marché. On peut citer, par exemple, le fentanyl qui est utilisé dans le traitement des douleurs chroniques, mais également le rémifentanyl qui est uniquement utilisé en anesthésie et en réanimation.



Fentanyl



Rémifentanyl

Des données de relations structure-activité sur le fentanyl ont montré que la présence de substituants sur le cycle pipéridinique et leur configuration relative ont une influence notoire sur l'affinité du ligand pour le récepteur²⁰⁶. Ainsi, la présence d'un groupement méthyle en position 3, ainsi qu'une configuration (3*S*, 4*S*) augmente fortement le pouvoir analgésique. Grâce à la voie de synthèse que nous avons développée, nous sommes en mesure de contrôler les substituants et la stéréochimie des divers carbones asymétriques. Ainsi, la pipéridine **82** issue de la pipéridine **81** après déprotection du dioxane, suivie de l'addition d'un réactif de Grignard aromatique, pourrait posséder une activité analgésique intéressante (schéma 125).

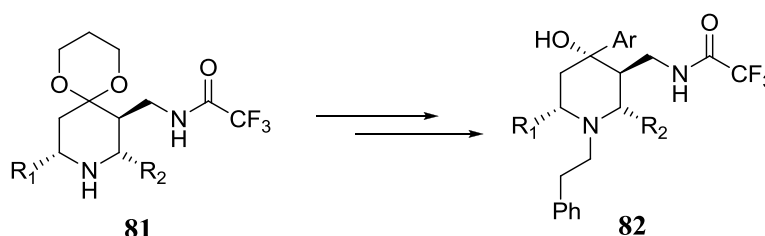


Schéma 125

²⁰⁶ Wang Z.X., Zhu Y.-C., Jin W.-Q., Chen X.-J., Chen J., Ji R.-Y., Chi Z.-Q., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3652-3659

Enfin, les pipéridines trisubstituées peuvent également être des précurseurs d'urées. Ce groupe de composés est connu pour être des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}²⁰⁷, récepteurs impliqués dans le contrôle de la douleur neuropathique périphérique²⁰⁸. En effet, l'amination réductrice de la pipéridine **83**, suivie d'un couplage peptidique permettrait d'obtenir l'urée correspondante **84** (schéma 126).

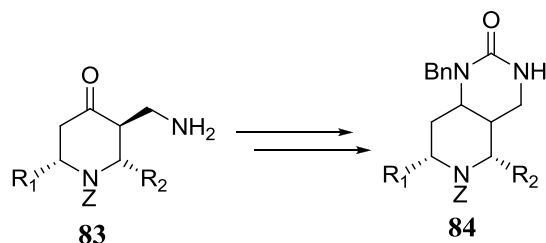
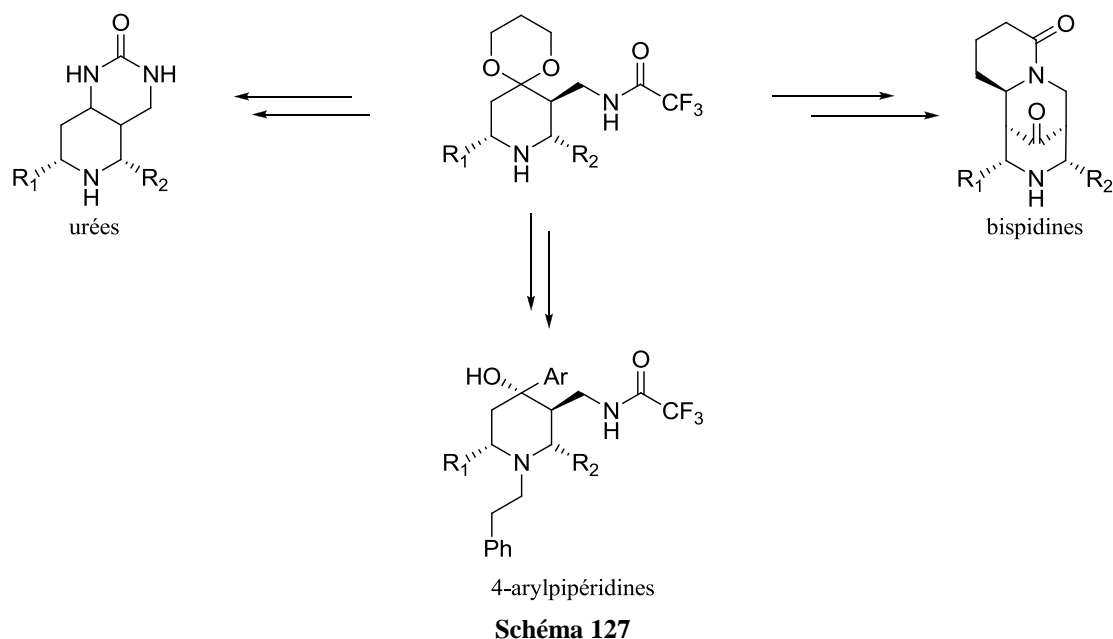


Schéma 126

Ainsi, notre étude a permis la préparation stéréosélective et flexible d'une pipéridine trisubstituée qui constitue un synthon de choix permettant d'atteindre plusieurs dérivés pouvant présenter un intérêt dans le traitement de la douleur (schéma 127).



²⁰⁷ Shireman B.; Dvorack C., Rudolph A., Lovenberg T., Carruthers T., *Biorg. Med. Chem.Lett.*, **2008**, 18, 2103-2108

²⁰⁸ Conrath M., Van Steenwinckel J., *Douleurs*, **2009**, 10, 127-135

Experimental part

General remarks :

Solvents were distilled prior to use. Other reagents were used as received.

Thin layer chromatography was performed on TLC glass backed silica DuracilUV₂₅₄ (Macherey Nagel). Solvents of elution depend on compounds and are indicated in each case. Spots were visualised using UV light (254 nm) before using an ethanolic solution of *para*-anisaldehyde (heating).

Purifications by column chromatography were carried out on silica gel Kieselgel 60 (0.073-0.230 nm).

Melting points were measured by a Reichert plate-heating microscope.

Optical rotatory powers were measured on an ADP 440 Bellingham polarimeter.

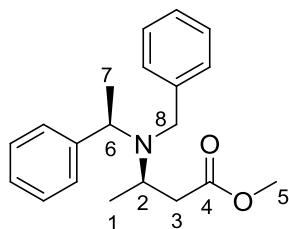
The Infra-Red spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrophotometer in the form of film between NaCl plates (liquid), or in the form of pellets of KBr (solids). The characteristic band positions are expressed in cm^{-1} .

¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR spectra were recorded on a Bruker advanced spectrometer at 400.13, 100.61, 376.50 MHz respectively. Chemical shifts δ are reported in ppm relative to solvent residual. The coupling constants *J* are given in Hertz (Hz). The abbreviations used for signal descriptions are as:

- | | |
|----------------------------|---|
| - s: singlet | - dq : doublet of quartets |
| - br s: broad singlet | - td : triplet of doublets |
| - d: doublet | - qd : quartet of doublets |
| - t : triplet | - ddd : doublet of doublets of doublets |
| - q : quartet | - ddq : doublet of doublets of quartets |
| - m : multiplet | - dqd : doublet of quartets of doublets |
| - dd : doublet of doublets | - ax : axial |
| - dt : doublet of triplets | - eq : equatorial |

High Resolution Electro-Spray Ionisation Mass Spectra (HR-ESI-MS) were obtained from the 'Centre Régional de Mesures Physiques de l'Université Blaise Pascal' (Clermont II).

In majority of cases, the nomenclature used is the official nomenclature UIPAC. However, numbers placed in figures refer to NMR attributions, and were given independently from IUPAC nomenclature.

Methyl (3R)-3-{benzyl[(1R)-1-phenylethyl]amino}butanoate 2a

Chemical formula : $C_{20}H_{25}NO_2$

Molecular weight : 311.42

To a cold solution (0°C) of (+)-(R)-*N*-benzyl-*N*- α -methylbenzylamine (23.0 mL, 110 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (280 mL) was added slowly under argon, *n*-butyllithium solution 1.6 M in hexane (75.0 mL, 120 mmol, 1.2 equiv). The resultant pink solution of lithium amide was stirred for 30 min then cooled to -78°C before the dropwise addition of a solution of methyl crotonate (10.0 mL, 100 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (100 mL). The mixture was stirred at -78°C for 1h30. Then, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (100 mL) was added dropwise and the resulting solution was allowed to warm to room temperature. β -aminoester **2a** was extracted with ethyl acetate (2*50 mL). Combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. The crude product was engaged in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2, then 7/3) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.75 (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

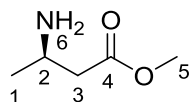
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.30-7.10 (m, 10H, H_{ar}), 3.75 (q, 1H, H_6 , J = 6.9 Hz), 3.68 (d, 1H, H_8 , J = 14.6), 3.68 (d, 1H, $H_{8'}$, J = 14.6), 3.35 (s, 3H, H_5), 3.30 (m, 1H, H_2), 2.25 (dd, 1H, H_3 , J = 6.2, 14.2), 2.00 (dd, 1H, $H_{3'}$, J = 7.9, 14.2), 1.25 (d, 3H, H_7 , J = 6.9), 1.00 (d, 3H, H_1 , J = 6.6)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 172.8 (C_4), 144.3 (C_{ipso}), 141.7 (C_{ipso}), [128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 126.7] (CH_{ar}), 57.6 (C_6), 51.4 (C_5), 50.0 (C_2), 49.6 (C_8), 39.8 (C_3), 18.6 (C_1), 17.6 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3025 (C- H_{ar}), 2970 (C- H_{alk}), 1735 (C=O), [1641, 1492, 1450] (C=C), 1296 (C-O), 1201 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{20}H_{26}NO_2$ ($M+H$) $^+$: 312.1964, found : 312.1969

$[\alpha]_D^{25}$ -3.4 (c 1.20 $CHCl_3$)

Methyl (3R)-3-aminobutanoate 3aChemical formula : $C_5H_{11}NO_2$

Molecular weight : 117.15

To a suspension of 10 % Pd/C (5.00 g, 50 mg/mmol of **2a**) in methanol (200 mL) was added methyl (3R)-3-{benzyl[(1R)-1-phenylethyl]amino}butanoate **2a** (100 mmol, 1.0 equiv). The mixture was placed on a Parr apparatus and stirred under a hydrogen atmosphere (60 Psi) for 4 days. The catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo* and used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 0/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.10 (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

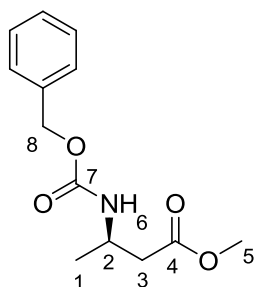
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm) 3.55 (s, 3H, H₅), 3.25 (m, 1H, H₂), 2.30 (dd, 1H, H₃, J = 4.6, 15.5), 2.15 (dd, 1H, H_{3'}, J = 8.2, 15.5), 1.50 (br s, 2H, H₆), 1.00 (d, 3H, H₁, J = 6.4)

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 172.9 (C₄), 51.6, (C₅) 44.1 (C₂), 44.0 (C₃), 23.7 (C₁)

IR (cm⁻¹) [3368, 3293] (N-H), 2960 (C-H_{alk}), 1736 (C=O), 1437 (C-N), 1377 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for C₅H₁₂NO₂ (M+H)⁺ : 118.0868, found : 118.0864

$[\alpha]_D^{25}$ - 4.8 (c 1.02 CHCl₃)

Methyl (3R)-3-[(benzyloxy)carbonyl]amino}butanoate **4a**

Chemical formula : $C_{13}H_{17}NO_4$
Molecular weight : 251.28

Methyl (3R)-3-aminobutanoate **3a** (100 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dichloromethane (200 mL) and water (200 mL). Then, sodium carbonate (42.4 g, 400 mmol, 4.0 equiv) and benzylchloroformate (28.5 mL, 200 mmol, 2.0 equiv) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. The aqueous material was extracted with dichloromethane (3*50 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5, 9/1 then 8/2, next 7/3) on silica gel gave **4a** (21.4 g, 85 % on 3 steps) as a white solid.

R_f = 0.33 (cyclohexane/ethyl acetate : 9/1)

M_p = 42.1°C

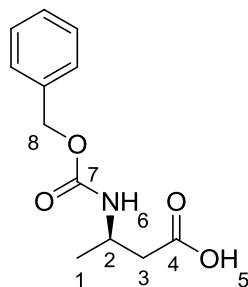
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.40-7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.25 (br s, 1H, H_6), 5.10 (s, 2H, H_8), 4.10 (m, 1H, H_2), 3.65 (s, 3H, H_5), 2.50 (d, 2H, H_3 , $J = 5.5$), 1.25 (d, 3H, H_1 , $J = 6.8$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 171.8 (C_4), 155.6 (C_7), 136.5 (C_{ipso}), [128.5, 127.6, 125.8] (CH_{ar}), 66.6 (C_8), 51.7 (C_2), 43.9 (C_5), 40.3 (C_3), 20.3 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3323 (N-H), 3052 (C- H_{ar}), 2985 (C- H_{alk}), 1732 (C=O ester), 1701 (C=O carbamate), [1537, 1454] (C=C), 1259 (C-O), 1203 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{13}H_{17}NO_4Na(M+Na)^+$: 274.1055, found 274.1060

$[\alpha]_D^{25} + 18.3$ (c 1.46 $CHCl_3$)

(3R)-3-[[benzyloxy]carbonyl]amino}butanoic acid 10a

Chemical formula : $C_{12}H_{15}NO_4$
Molecular weight : 237.25

To a solution of methyl (3R)-3-[[benzyloxy]carbonyl]amino}butanoate **4a** (7.20 g, 28.6 mmol, 1.0 equiv) in methanol (60 mL) was added 1.5 M aqueous sodium hydroxide solution (29.0 mL, 42.9 mmol, 1.5 equiv). The solution is stirred at room temperature for 3h, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and water (100 mL). The layers are separated. The aqueous layer was adjusted to pH 2 with a saturated aqueous solution of NH_4Cl/HCl (pH = 2) then diluted with ethyl acetate (60 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2*60 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The solid thus obtained (6.60 g, 98 %) was engaged in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 4/6) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.14 (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

M_p = 106.7-106.9°C

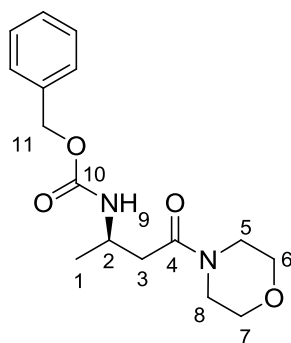
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.40-7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.25 (br s, 1H, H_6), 5.10 (s, 2H, H_8), 4.10 (m, 1H, H_2), 2.55 (br s, 2H, H_3), 1.25 (d, 3H, H_1 , J = 6.8)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 176.8 (C_4), 155.8 (C_7), 136.4 (C_{ipso}), [128.6, 128.2, 127.1] (CH_{ar}), 66.9 (C_8), 43.9 (C_2), 40.4 (C_3), 20.4 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3311 (C-N), 3090-2856 (O-H), 1688 (C=O), [1541, 1447] (C=C), 1257 (C-O), 1066 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{12}H_{15}NO_4Na$ ($M+Na$) $^+$: 260.0899, found 260.0899

$[\alpha]_D^{25} + 15.3$ (c 1.06 $CHCl_3$)

Benzyl [(1R)-1-methyl-3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl]carbamate 11a

Chemical formula : $C_{16}H_{22}N_2O_4$

Molecular weight : 306.16

To a solution of (3R)-3-[(benzyloxy)carbonyl]amino}butanoic acid **10a** (6.60 g, 27.8 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (60 mL) was added carefully carbonyl di-imidazole (5.40 g, 33.4 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature before the addition of morpholine (7.40 mL, 83.4 mmol, 3.0 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature for 17h then washed with brine (1*30 mL). The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3, then 1/1, next 1/9) on silica gel gave **5** (6.10 g, 75 %) as a white solid.

R_f = 0.52 (cyclohexane/ethyl acetate : 1/9)

Mp = 81.6-83.5°C

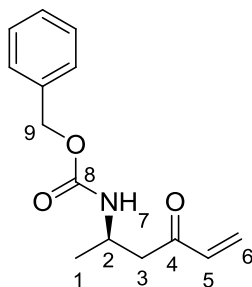
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.40-7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.55 (br s, 1H, H_9), 5.05 (s, 2H, H_{11}), 4.05 (m, 1H, H_2), 3.65 (m, 4H, H_6 , H_7), 3.55 (m, 2H, H_5), 3.45 (m, 2H, H_8), 2.65 (dd, 1H, H_3 , J = 4.2, 15.3), 2.45 (dd, 1H, $H_{3'}$, J = 6.4, 15.3), 1.25 (d, 3H, H_1 , J = 6.8)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 169.3 (C_4), 155.7 (C_{10}), 136.6 (C_{ipso}), [128.5, 128.1, 128.0] (CH_{ar}), 66.8 (C_{11}), 66.6 (C_6), 66.5 (C_7), 46.1 (C_5), 44.4 (C_2), 41.8 (C_8), 38.7 (C_3), 20.4 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3311 (C- H_{ar}), 2968 (C- H_{alk}), 1710 (C=O ketone, C=O carbamate), [1634, 1529, 1454] (C=C), 1242 (C-O), 1113 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{16}H_{22}N_2O_4Na$ ($M+Na$) $^+$: 329.1477, found 329.1490

$[\alpha]_D^{25}$ + 16.9 (c 1.14 $CHCl_3$)

Benzyl [(1R)-1-methyl-3-oxopent-4-en-1-yl]carbamate **12**

Chemical formula : $C_{14}H_{17}NO_3$
Molecular weight : 247.12

To a solution of benzyl [(1R)-1-methyl-3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl]carbamate **11a** (1.00 g, 3.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (30 mL) at 0°C was added using a syringe vinylmagnesium bromide (1M in THF) (13.0 mL, 13.0 mmol, 4.0 equiv). After 1h, the mixture was quenched by transferring it to a mixture of H₂O (25 mL) and acetic acid (5 mL) at 0°C *via* a cannula. The solution was extracted with ethyl acetate (10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) on silica gel gave **12** (0.62 g, 71 %).

R_f = 0.64 (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

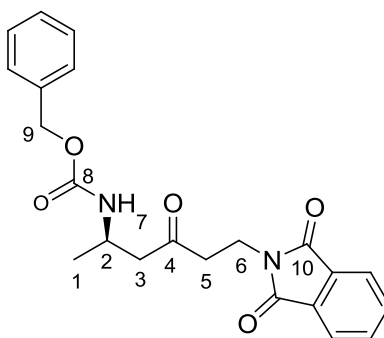
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm) 7.40-7.30 (m, 5H, H_{ar}), 6.30 (dd, 1H, H₅, J = 10.2, 17.7), 6.20 (d, 1H, H₆, J = 17.7), 5.85 (d, 1H, H₆, J = 10.2), 5.25 (s, 1H, H₇), 5.05 (s, 2H, H₉), 4.10 (m, 1H, H₂), 2.90 (dd, 1H, H₃, J = 3.6, 16.2), 2.75 (dd, 1H, H₃, J = 6.4, 16.2), 1.20 (d, 3H, H₁, J = 6.8)

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 200.4 (C₄), 155.6 (C₈), 136.7 (C₅), 136.5 (C_{ipso}), 128.9 (C₆), [128.5, 128.3, 128.0] (CH_{ar}), 66.6 (C₉), 45.0 (C₃), 44.1 (C₂), 20.4 (C₁)

IR (cm⁻¹) 3329 (N-H), 3031 (C-H_{ar}), 2972 (C-H_{alk}), 1698 (C=O ketone, C=O carbamate), [1613, 1530, 1454] (C=C), 1251 (C-O), 1227 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₄H₁₇NO₃Na (M+Na)⁺ : 270.1106 , found 270.1116

$[\alpha]_D^{25}$ + 7.3 (c 1.20 CHCl₃)

(R)-benzyl-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-oxohexan-2-ylcarbamate 13a

Chemical formula : $C_{22}H_{22}N_2O_5$

Molecular weight : 394.42

To a stirred solution of benzyl [(1R)-1-methyl-3-oxopent-4-en-1-yl]carbamate **12** (3.60 g, 14.6 mmol, 1.0 equiv) in ethyl acetate (60 mL) was added phthalimide (2.00 g, 13.9 mmol, 0.95 equiv) and 0.60 mL of Triton B[®]. The resulting solution was refluxed for 3h, then cooled to room temperature and the solvent was eliminated under reduced pressure. Recrystallisation from ethanol afforded pure phthalimido compound **13a** (4.00 g, 70%).

R_f = 0.50 (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3)

Mp = 151.1°C

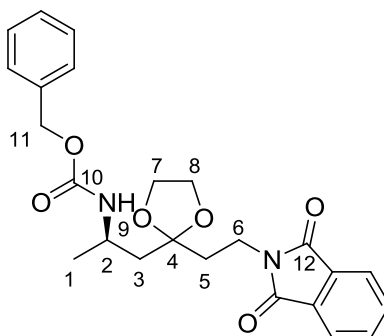
¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.70 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 5.20 (br s, 1H, H_7), 5.05 (s, 2H, H_9), 4.10 (m, 1H, H_2), 3.90 (t, 2H, H_6 , $J = 7.3$), 2.85 (t, 2H, H_5 , $J = 7.2$), 2.75 (dd, 1H, H_3 , $J = 5.0, 16.8$), 2.60 (dd, 1H, $H_{3'}$, $J = 5.6, 16.2$), 1.20 (d, 3H, H_1 , $J = 6.8$)

¹³C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 206.7 (C_4), 168.4 (C_{10}), 156.0 (C_8), 136.9 (C_{ipso}), 132.0 (C_{ipso}), [134.0, 128.5, 128.0, 123.3] (CH_{ar}), 66.6 (C_9), 48.5 (C_3), 43.7 (C_2), 41.2 (C_6), 32.8 (C_5), 20.5 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3319 (N-H), 3062 (C- H_{ar}), 2976 (C- H_{alk}), 1723 (C=O carbamate), 1714 (C=O ketone), [1676, 1540, 1457] (C=C), 1283 (C-O), 1255 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{22}H_{22}N_2O_5Na$ ($M+Na$)⁺ : 417.1426, found 417.1422

$[\alpha]_D^{25} + 5.5$ (c 1.14 $CHCl_3$)

(R)-benzyl 1-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ylcarbamate**14a**Chemical formula : $C_{24}H_{26}N_2O_6$

Molecular weight : 438.47

To a solution of (R)-benzyl-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-oxohexan-2-ylcarbamate **13a** (3.40 g, 8.60 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (50 mL) was added ethane diol (2.40 mL, 43.1 mmol, 5.0 equiv), trimethylorthoformate (1.90 mL, 17.2 mmol, 2.0 equiv) and *p*-TsOH (330 mg, 1.72 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature until TLC indicated that the reaction had gone to completion and then washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (1*30 mL). The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The compound **14a** (3.80 g, 100 %) thus obtained, was pure enough to be directly engaged in the next step.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.58 (cyclohexane/ethyl acetate : 9/1)

Mp = 76.3°C

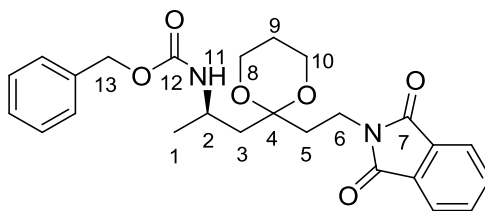
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.70 (m, 2H, H_{ar}), 7.60 (m, 2H, H_{ar}), 7.30-7.20 (m, 5H, H_{ar}), 5.15 (br s, 1H, H_9), 5.00 (s, 2H, H_{11}), 3.97-3.81 (m, 6H, H_6 , H_7 , H_8), 3.77 (m, 1H, H_2), 1.90 (m, 2H, H_5), 1.80 (m, 2H, H_3), 1.15 (d, 3H, H_1 , $J = 6.4$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ (ppm) 168.3 (C_{12}), 155.8 (C_{10}), 137.0 (C_{ipso}), 132.2 (C_{ipso}), [136.8, 133.8, 128.4, 127.9, 123.2] (CH_{ar}), 109.6 (C_4), 66.3 (C_{11}), 64.9 (C_7), 64.6 (C_8), 43.8 (C_2), 42.5 (C_3), 34.8 (C_6), 33.6 (C_5), 22.4 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3330 (N-H), 3063 (C- H_{ar}), 2970 (C- H_{alk}), 1718 (C=O carbamate), 1689 (C=O phthalimide), [1542, 1440] (C=C), 1179 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 461.1689, found : 461.1703

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -7.5 (c 1.17 CHCl_3)

(R)-benzyl 1-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-1,3-dioxan-2-yl)propan-2-ylcarbamate**14a'**Chemical formula : $C_{25}H_{28}N_2O_6$

Molecular weight : 452.50

To a solution of (R)-benzyl-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-oxohexan-2-ylcarbamate **13a** (4.80 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (70 mL) was added propan-1,3-diol (4.40 mL, 61.0 mmol, 5.0 equiv), trimethylorthoformate (2.50 mL, 24.4 mmol, 2.0 equiv) and *p*-TsOH (465 mg, 2.44 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature until TLC indicated that the reaction had gone to completion and then washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3*10 mL). The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) on silica gel gave **14a'** (5.00 g, 91 %) as a pale white foam.

R_f = 0.25 (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

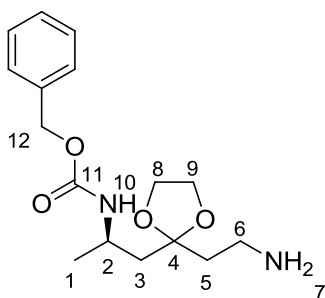
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.82 (m, 2H, H_{ar}), 7.70 (m, 2H, H_{ar}), 7.38-7.24 (m, 5H, H_{ar}), 5.40 (br s, 1H, H_{11}), 5.07 (s, 2H, H_{13}), 4.06 – 3.87 (m, 3H, H_8 , H_{10}), 3.87 – 3.64 (m, 4H, H_2 , H_6 , H_{10}), 2.26 (dd, 1H, H_3 , $J = 7.7, 15.4$), 2.14 (m, 1H, H_3), 1.95 – 1.72 (m, 4H, H_5 , H_9), 1.44 (dt, 1H, H_9 , $J = 2.8, 13.7$), 1.24 (t, 3H, H_1 , $J = 7.4$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ (ppm) 168.3 (C_7), 156.0 (C_{12}), 137.1 (C_{ipso}), 134.0 (C_{ar}), 132.3 (C_{ipso}), [128.5, 128.1, 127.9, 123.3] (C_{ar}), 98.8 (C_4), 66.3 (C_{12}), 59.7 (C_8 , C_{10}), 43.8 (C_2), 42.9 (C_6), 30.4 (C_5), 33.6 (C_3), 24.9 (C_9), 14.3 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3370 (N-H), 3032 (C- H_{ar}), 2966 (C- H_{alk}), 1770 (C=O carbamate), 1693 (C=O phtalimide), [1614, 1504, 1454] (C=C), 1244 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 475.1831, found : 475.1845

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -10.2 (c 1.17 CHCl_3)

Benzyl {(1R)-2-[2-(2-aminoethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-methylethyl}carbamate 18a

Chemical formula : $C_{16}H_{24}N_2O_4$
Molecular weight : 308.17

To a solution of (R)-benzyl-1-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ylcarbamate **14a** (2.60 g, 5.90 mmol, 1.0 equiv) in methanol (30 mL) was added hydrazine monohydrate (1.40 mL, 29.5 mmol, 5.0 equiv). The resulting mixture was heated at reflux for 4 h and was allowed to cool to room temperature, then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane (30 mL) and 10 mL of a 2.6 M aqueous KOH solution were added. After 10 min of stirring, the two layers are separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2*20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated, affording amine **18a** (2.30 g, 100 %) as a yellow oil, which was used in the next step without further purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 1/9) on silica gel in order to do the analysis.

$R_f = 0.11$ (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

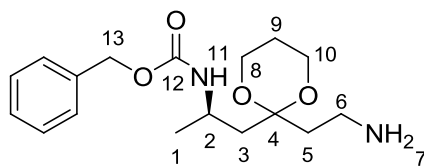
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.30-7.20 (m, 5H, H_{ar}), 5.30 (br s, 1H, H_{10}), 5.00 (s, 2H, H_{12}), 3.90-3.70 (m, 5H, H_2 , H_8 , H_9), 2.70 (t, 2H, H_6 , $J = 7.1$), 1.70 (m, 4H, H_3 , H_5), 1.60 (br s, 2H, H_7), 1.10 (d, 3H, H_1 , $J = 6.4$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 155.8 (C_{11}), 136.8 (C_{ipso}), [128.4, 128.1, 128.0] (C_{ar}), 110.5 (C_4), 66.3 (C_{12}), 64.9 (C_9), 64.5 (C_8), 43.9 (C_2), 42.9 (C_3), 40.3 (C_5), 37.3 (C_6), 22.3 (C_1)

IR (cm^{-1}) 3310 (N-H), 3016 (C- H_{ar}), (2968) (C- H_{alk}), 1705 (C=O carbamate), 1537 (N-H), [1537, 1454] (C=C), [1091, 1069] (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{16}H_{25}N_2O_4$ ($M+H$) $^+$: 309.1814 , found : 309.1815

$[\alpha]_D^{25}$ -3.9 (c 1.14 $CHCl_3$)

(R)-benzyl 1-(2-(2--aminoethyl)-1,3-dioxan-2-yl)propan-2-ylcarbamate 18a'

Chemical formula : $C_{17}H_{26}N_2O_4$

Molecular weight : 322.40

To a solution of (R)-benzyl 1-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-1,3-dioxan-2-yl)propan-2-ylcarbamate **14a'** (5.00 g, 11.0 mmol, 1.0 equiv) in methanol (70 mL) was added hydrazine monohydrate (2.70 mL, 55.5 mmol, 5.0 equiv). The resulting mixture was heated at reflux for 2 h and was allowed to cool to room temperature, then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane (50 mL) and 30 mL of a 2.6 M aqueous KOH solution were added. After 10 min of stirring, the two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3*20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated, affording amine **18a'** (3.40 g, 95 %) as a yellow oil, which was used in the next step without further purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 0/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.18 (cyclohexane/ethyl acetate : 2/8)

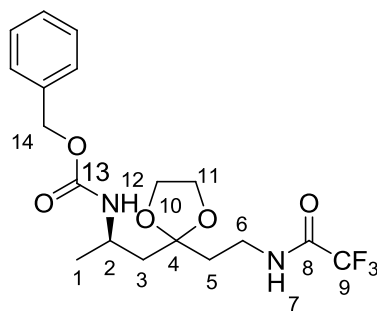
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.42 – 7.23 (m, 5H, H_{ar}), 5.56 (br s, 1H, H_{11}), 5.08 (s, 2H, H_{13}), 4.00 – 3.73 (m, 5H, H_2 , H_8 , H_{10}), 2.75 (t, 2H, H_6 , $J = 7.3$), 2.05 (dd, 1H, H_3 , $J = 7.3$, 14.4), 1.95 – 1.69 (m, 4H, $H_{3'}$, H_5 , H_9), 1.48 (m, 1H, $H_{9'}$), 1.37 (br s, 2H, H_7), 1.22 (d, 3H, H_1 , $J = 6.4$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 156.0 (C_{12}), 136.1 (C_{ipso}), [128.5, 128.1, 128.0] (C_{ar}), 99.7, (C_4), 66.3 (C_{13}), 59.9 (C_8 , C_{10}), 43.9 (C_2), 42.6 (C_6), 37.3 (C_3), 35.9 (C_5), 25.2 (C_9), 22.4 (C_1)

IR (cm^{-1}) [3364-3327] (N-H), 3032 (C- H_{ar}), 2964 (C- H_{alk}), 1712 (C=O carbamate), [1585, 1516, 1454] (C=C), [1265, 1246] (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{16}H_{24}N_2O_4Na$ ($M+Na$) $^+$: 323.1971, found : 323.1958

$[\alpha]_D^{25}$ - 5.9 (c 1.15 $CHCl_3$)

(R)-benzyl 1-(2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,3-dioxan-2-yl)propan-2-ylcarbamate**27a**Chemical formula : $C_{18}H_{23}N_2O_5F_3$

Molecular weight : 404.38

To a stirred solution of benzyl {(1R)-2-[2-(2-aminoethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-methylethyl}carbamate **18a** (1.30 g, 4.10 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (10 mL) was added triethylamine (1.50 mL, 10.7 mmol, 2.6 equiv) and DMAP (150 mg, 1.20 mmol, 0.3 equiv). To the resulting solution was added, at 0°C, trifluoroacetic anhydride (0.75 mL, 5.30 mmol, 1.3 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 6/4) on silica gel to afford compound **27a** (1.50 g, 93 % on 3 steps) as a yellow solid.

 $R_f = 0.46$ (cyclohexane/ethyl acetate : 6/4)

Mp = 72.1°C

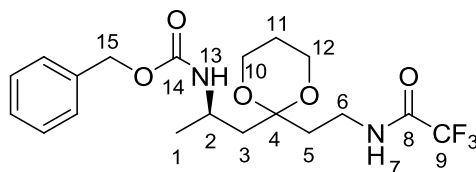
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.40-7.30 (5H, H_{ar}), 7.20 (br s, 1H, H_7), 5.05 (s, 2H, H_{14}), 4.95 (br s, 1H, H_{12}), 4.00-3.90 (m, 4H, H_{10} , H_{11}), 3.85 (m, 1H, H_2), 3.45 (m, 2H, H_6), 1.95 (m, 2H, H_5), 1.80 (dd, 1H, H_3 , $J = 8.6, 14.7$), 1.75 (dd, 1H, $H_{3'}$, $J = 5.3, 14.7$), 1.20 (d, 3H, H_1 , $J = 6.6$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ (ppm) 157.0 (q, C_8 , $J = 36.9$), 156.1 (C_{13}), 136.0 (C_{ipso}), [128.5, 128.1, 128.0] (C_{ar}), 116.0 (q, C_9 , $J = 269$), 110.4 (C_4), 66.6 (C_{14}), 64.9 (C_{11}), 64.6 (C_{12}), 43.8 (C_2), 42.9 (C_6), 35.2 (C_3), 34.6 (C_5), 22.3 (C_1)

IR (cm^{-1}) (3331) (N-H), 3091 (C- H_{ar}), 2976 (C- H_{alk}), 1697 (C=O carbamate), 1681 (C=O amide), [1522, 1537, 1456] (C=C), 1275 (C-N), [1182, 1163] (C-O), 1097 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{18}H_{23}N_2O_5F_3Na(M+Na)^+$: 427.1457, found : 427.1449

$[\alpha]_D^{25} + 1.7$ (c 1.18 CHCl_3)

(R)-benzyl 1-(2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ylcarbamate**27a'**Chemical formula : $C_{19}H_{25}N_2O_5F_3$

Molecular weight : 418.41

To a stirred solution of benzyl (R)-benzyl 1-(2-(2--aminoethyl)-1,3-dioxan-2-yl)-propan-2-ylcarbamate **18a'** (3.40 g, 10.5 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (60 mL) was added triethylamine (3.80 mL, 27.4 mmol, 2.6 equiv) and DMAP (385 mg, 3.20 mmol, 0.3 equiv). To the resulting solution was added, at 0°C, trifluoroacetic anhydride (1.90 mL, 13.7 mmol, 1.3 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 6/4) on silica gel to afford compound **27a'** (4.30 g, 98 %) as a yellow oil.

 $R_f = 0.38$ (cyclohexane/ethyl acetate: 6/4)

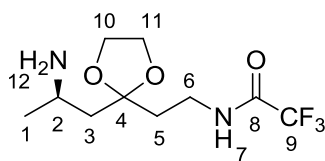
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.51 – 7.22 (m, 6H, H₇, H_{ar}), 5.16 – 5.03 (s, 2H, H₁₅), 4.97 (br s, 1H, H₁₃), 4.02 – 3.79 (m, 5H, H₂, H₁₀, H₁₂), 3.60 – 3.42 (m, 2H, H₆), 2.03 (m, 3H, H₃, H₅), 1.90 (dd, 1H, H_{3'}, $J = 5.8, 15.0$), 1.78 (m, 1H, H₁₁), 1.56 (m, 1H, H_{11'}), 1.24 (d, 3H, H₁, $J = 7.5$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 157.3 (q, C₈, $J = 37.0$), 156.0 (C₁₄), 136.3 (C_{ipso}), [128.7, 128.4, 128.2] (CH_{ar}), 112.1 (q, C₉, $J = 270$), 99.8 (C₄), 67.0 (C₁₅), 60.5 (C₁₀, C₁₂), 44.3 (C₂), 41.2 (C₆), 34.3 (C₅), 34.1 (C₅), 25.1 (C₁₁), 21.2 (C₁)

IR (cm^{-1}) 3331 (N-H), 3034 (C-H_{ar}), 2972 (C-H_{alk}), 1712 (C=O carbamate), 1705 (C=O acetamide), [1537,1454] (C=C), [1248, 1211, 1182] (C-O,C-N), 1097 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{19}H_{25}N_2O_5F_3Na(M+Na)^+$: 418.1716, found 418.1722

$[\alpha]_D^{25}$ -3.4 (c 1.07 $CHCl_3$)

N-(2-{2-[(2*R*)-2-aminopropyl]-1,3-dioxolan-2-yl}ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide **28a**Chemical formula : $C_{10}H_{17}N_2O_3F_3$

Molecular weight : 270.25

To a solution of (R)-benzyl-1-(2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ylcarbamate **27a** (8.40 mmol, 1.0 equiv) in methanol (80 mL) was added 10 % Pd/C (50 mg/mmol of **27a**) then ammonium formiate (2.70 g, 42.0 mmol, 5.0 equiv). The resulting suspension was heated at reflux for 3h. After cooling at room temperature, the catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo* to afford compound **28a** (2.20 g, 98 %) as a yellow oil which was used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 0/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.08 (cyclohexane/ethyl acetate : 6/4)

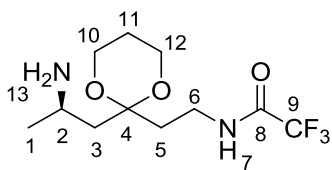
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm) 7.70 (br s, 1H, H₇), 4.05-3.90 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 3.50 (m, 2H, H₆), 3.15 (m, 1H, H₂), 2.05-1.90 (m, 3H, H₃, H₅), 1.68 (dd, H₃, $J = 6.2, 14.6$) 1.62 (br s, 2H, H₁₂), 1.10 (d, 3H, H₁, $J = 6.2$)

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 157.1 (q, C₈, $J = 36.7$), 115.9 (q, C₉, $J = 286$), 111.1 (C₄), 64.7 (C₁₀), 64.5 (C₁₁), 45.3 (C₆), 43.0 (C₂), 35.4 (C₃), 34.5 (C₅), 25.3 (C₁)

IR (cm⁻¹) [3360-3306] (N-H), 2962 (C-H_{alk}), 1712 (C=O amide), 1211 (C-N), [1186, 1155] (C-O), 1041 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₀H₁₇N₂O₃F₃Na (M+Na)⁺ : 271.1270, found : 271.1266

$[\alpha]_D^{25}$ -10.5 (c 1.32 CHCl₃)

N-(2-{2-[(2*R*)-2-aminopropyl]-1,3-dioxan-2-yl}ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide **28a'**Chemical formula : $C_{11}H_{19}N_2O_3F_3$

Molecular weight : 284.27

To a solution of (R)-benzyl-1-(2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ylcarbamate **27a'** (4.30 g, 10.3 mmol, 1.0 equiv) in methanol (80 mL) was added 10 % Pd/C (50 mg/mmol of **27a'**) then ammonium formiate (3.30 g, 51.4 mmol, 5.0 equiv). The resulting suspension was heated at reflux for 3h. After cooling at room temperature, the catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo* to afford compound **28a'** (2.30 g, 90 %) as a yellow oil, which was used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 0/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.11 (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (br s, 1H, H₇), 4.09 (td, 1H, H₁₀, $J = 3.5, 12.6$), 3.99 (td, 1H, H₁₂, $J = 3.5, 12.6$), 3.93 – 3.85 (m, 2H, H_{10'}, H_{12'}), 3.53 (m, 2H, H₆), 3.23 (m, 1H, H₂), 2.09 (dd, 1H, H₃, $J = 5.7, 14.7$), 2.04 (m, 1H, H₁₁), 1.95 (m, 1H, H₃), 1.92 – 1.75 (m, 3H, H₅, H₁₃), 1.70 (dd, 1H, H_{3'}, $J = 3.0, 14.7$), 1.59 (dt, 1H, H_{11'}, $J = 3.8, 13.3$), 1.13 (t, 3H, H₁, $J = 6.1$)

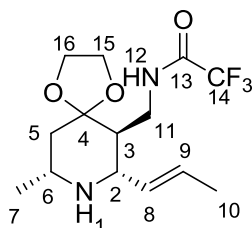
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 156.9 (q, C₈, $J = 36.1$), 116.0 (q, C₉, $J = 286$), 100.5 (C₄), 60.0 (C₁₀), 59.7 (C₁₂), 43.0 (C₂), 41.3 (C₆), 35.2 (C₃), 34.4 (C₅), 25.2 (C₁₁), 21.1 (C₁)

IR (cm⁻¹) [3358-3306] (N-H), 2964 (C-H_{alk}), 1709 (C=O amide), 1211 (C-N), [1188, 1154] (C-O), 1049 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₁H₂₀N₂O₃F₃ (M+H)⁺ : 285.1426, found : 285.1423

$[\alpha]_D^{25}$ -13.9 (c 1.15 CHCl₃)

2,2,2-trifluoro-N-(((6*S*, 7*S*, 9*R*)-9-methyl-7-((*E*)-prop-1-enyl)-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-6-yl)methyl)acetamide 29a



Chemical formula : $C_{14}H_{21}N_2O_3F_3$
Molecular weight : 322.32

To a stirred solution of amine **28a** (2.20 g, 8.20 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (120 mL) was added $MgSO_4$ (5.00 g), followed by freshly distilled crotonaldehyde, (1.35 mL, 16.3 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was heating at gentle reflux until complete disappearance (TLC monitoring, 1h) of the amine, then cooled to room temperature and transferred *via* a cannula to a solution of dry *p*-TsOH (3.10 g, 16.3 mmol, 2.0 equiv) in toluene (100 mL). The resulting mixture was heated during 14 h. After cooling to room temperature, saturated aqueous Na_2CO_3 (100 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3*40 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 1/1, then 0/1) to give **29a** as a yellow oil (1.20 g, 50 %).

R_f = 0.18 (cyclohexane/ethyl acetate: 1/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) δ 7.35 (br s, 1H, H_{12}), 5.69 – 5.58 (dq, 1H, H_9 , J = 6.4, 15.2), 5.33 (ddd, 1H, H_8 , J = 1.5, 8.8, 15.2), 4.06 – 3.92 (m, 4H, H_{15} , H_{16}), 3.43 (t, 2H, H_{11} , J = 5.0), 3.20 (dd, 1H, H_{2ax} , J = 8.8, 10.5), 2.92 (dq, 1H, H_{6ax} , J = 2.5, 6.2, 12.5), 1.76 (m, 2H, H_{3ax} , H_{5eq}), 1.66 (dd, 3H, H_{10} , J = 1.5, 6.4), 1.27 – 1.17 (m, 2H, H_1 , H_{5ax}), 1.06 (d, 3H, H_7 , J = 6.2)

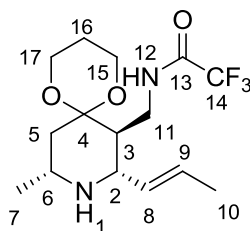
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 156.8 (q, C_{13} , J = 36.1), 131.6 (C_9), 130.5 (C_8), 116.2 (q, C_{14} , J = 286), 110.4 (C_4), 64.7 (C_{15}), 64.3 (C_{16}), 60.0 (C_2), 48.8 (C_6), 46.5 (C_3), 42.5 (C_5), 37.0 (C_{11}), 22.3 (C_7), 18.0 (C_{10})

IR (cm^{-1}) 3325 (N-H), 2964 (C- H_{alk}), 1724 (C=O amide), 1537 (C=C), 1209 (C-N), 1159 (C-O), 1051 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{14}H_{22}N_2O_3F_3$ ($M+H$)⁺ : 323.1583, found : 323.1580

$[\alpha]_D^{25}$ + 7.4 (c 0.96 $CHCl_3$)

2, 2, 2-trifluoro-N-(((7S, 8S, 10R)-10-methyl-8-((E)-prop-1-enyl)-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-7-yl)methyl)acetamide 29 a'



Chemical formula : $C_{15}H_{23}N_2O_3F_3$

Molecular weight : 336.35

To a stirred solution of amine **28a'** (2.50 g, 8.80 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (120 mL) was added $MgSO_4$ (5.00 g), followed by freshly distilled crotonaldehyde (1.45 mL, 17.6 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was heating at gentle reflux until complete disappearance (TLC monitoring, 1h) of the amine, then cooled to room temperature and transferred *via* a cannula to a solution of dry *p*-TsOH (4.3 g, 22.4 mmol, 2.0 equiv) in toluene (100 mL). The resulting mixture was heated during 14 h. After cooling to room temperature, saturated aqueous Na_2CO_3 (100 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3*40 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 1/1, then 3/7, next 0/1) to give a yellow oil (1.5 g, 50 %).

$R_f = 0.43$ (cyclohexane/ethyl acetate: 0/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.98 (br s, 1H, H_{12}), 5.62 (dq, 1H, H_9 , $J = 7.6, 15.3$), 5.30 (dd, 1H, H_8 , $J = 8.4, 15.3$), 4.10 (td, 1H, H_{15} , $J = 2.3, 12.6$), 4.00 (td, 1H, H_{17} , $J = 2.3, 12.6$), 3.85 (m, 2H, $H_{15'}$, $H_{17'}$), 3.57 (m, 1H, H_{11}), 3.48 (m, 1H, $H_{11'}$), 3.19 (dd, 1H, H_{2ax} , $J = 8.4, 10.3$), 2.84 (dq, 1H, H_{6ax} , $J = 2.3, 6.2, 11.9$), 2.78 (dd, 1H, H_{5eq} , $J = 2.3, 13.3$), 2.02 (m, 1H, H_{16}), 1.66 (d, 3H, H_{10} , $J = 7.6$), 1.52 (ddd, 1H, H_{3ax} , $J = 3.2, 7.8, 10.3$), 1.42 (m, 2H, H_1 , $H_{16'}$), 1.10 (d, 3H, H_7 , $J = 6.2$), 1.02 (dd, 1H, H_{5ax} , $J = 11.9, 13.3$)

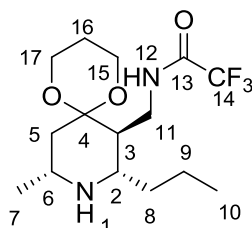
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 156.4 (q, C_{13} , $J = 36.4$), 131.6 (C_8), 130.2 (C_9), 116.3 (q, C_{14} , $J = 263$), 99.6 (C_4), 59.5 (C_{15}), 59.3 (C_{17}), 58.2 (C_2), 48.1 (C_6), 47.3 (C_3), 37.1 (C_5), 36.0 (C_{11}), 25.6 (C_{16}), 22.4 (C_7), 18.0 (C_{10})

IR (cm^{-1}) 3335 (N-H), 2926 (C- H_{alk}), 1720 (C=O amide), 1539 (C=C), 1379 (C-N), 1182 (C-O), 1087 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{15}H_{24}N_2O_3F_3$ ($M+H$) $^+$: 337.1739, found : 337.1737

$[\alpha]_D^{25} + 16.9$ (c 1.03 $CHCl_3$)

2, 2, 2-trifluoro-N-(((7S, 8S, 10R)-10-methyl-8-propyl-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-7-yl)methyl)acetamide 53



Chemical formula : $C_{15}H_{25}N_2O_3F_3$
Molecular weight : 338.36

To a solution of 2, 2, 2-trifluoro-N-(((7S, 8S, 10R)-10-methyl-8-((E)-prop-1-enyl)-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-7-yl)methyl)acetamide **29a'** (1.10 g, 3.23 mmol, 1.0 equiv) in methanol (60 mL) was added 10 % Pd/C (50 mg/mmol of **29a'**) then ammonium formate (1.02 g, 16.2 mmol, 5.0 equiv). The resulting suspension was heated at reflux for 2h. After cooling at room temperature, the catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo* to afford compound **53** (1.08 g, 95 %) as a white solid which was used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 0/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.38 (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

M_p = 60.4-61.4°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.92 (br s, 1H, H₁₂), 4.11 (td, 1H, H₁₅, $J = 2.5, 12.5$), 4.01 (td, 1H, H₁₇, $J = 2.5, 12.5$), 3.91 – 3.79 (m, 2H, H_{15'}, H_{17'}), 3.73 – 3.61 (m, 2H, H₁₁), 2.86 – 2.69 (m, 3H, H_{2ax}, H_{6ax}, H_{5eq}), 2.03 (m, 1H, H₁₆), 1.54 (m, 1H, H₈), 1.49 – 1.36 (m, 3H, H_{3ax}, H₉, H_{16'}), 1.35 – 1.19 (m, 3H, H₁, H₈, H₉), 1.11 (d, 3H, H₇, $J = 6.2$), 0.95 (dd, 1H, H_{5ax}, $J = 12.1, 13.9$), 0.89 (t, 3H, H₁₀, $J = 6.9$)

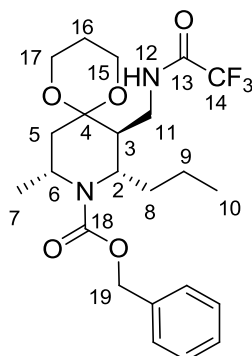
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 156.8 (q, C₁₃, $J = 36.2$), 116.1 (q, C₁₄, $J = 283$), 100.2 (C₄), 59.4 (C₁₅), 59.3 (C₁₇), 53.0 (C₂), 48.5 (C₃), 47.4 (C₆), 36.3 (C₅), 35.8 (C₁₁), 35.4 (C₈), 25.7 (C₁₆), 22.6 (C₇), 18.5 (C₉), 14.1 (C₁₀)

IR (cm⁻¹) 3402 (N-H), 2966 (C-H_{alk}), 1721 (C=O amide), 1539 (C=C), 1205 (C-O), 1141 (C-N), 1066 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₅H₂₆N₂O₃F₃ (M+H)⁺ : 339.1896, found : 339.1902

$[\alpha]_D^{25} + 38.8$ (c 1.08 CHCl₃)

(7*S*, 8*S*, 10*R*)-benzyl 10-methyl-8-propyl-7-((2, 2, 2-trifluoroacetamido)methyl)-1,5-dioxaspiro [5.5]undecane-9-carboxylate 54



Chemical formula : $C_{23}H_{31}N_2O_5F_3$

Molecular weight : 472.50

Compound **53** (485 mg, 1.43 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a solution of dichloromethane (7 mL) and water (7 mL). Then, sodium carbonate (304 mg, 2.87 mmol, 2.0 equiv) and benzylchloroformate (430 μ L, 2.87 mmol, 2.0 equiv) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 3h. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3*10 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2) on silica gel gave **54** (606 mg, 70 %) as a yellow oil.

$R_f = 0.38$ (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.46 (br s, 1H, H_{12}), 7.34 – 7.28 (m, 5H, H_{ar}), 5.18 (d, 1H, H_{19} , $J = 12.5$), 5.05 (d, 1H, H_{19} , $J = 12.6$), 4.15 – 4.01 (m, 3H, H_{2eq} , H_{6eq} , H_{15}), 3.93 – 3.83 (m, 3H, $H_{15'}$, H_{17}), 3.55 (ddd, 1H, H_{11} , $J = 5.2, 8.5, 13.6$), 3.44 (m, 1H, $H_{11'}$), 2.76 (dd, 1H, H_{5ax} , $J = 6.9, 14.3$), 1.95 (m, 2H, H_{3eq} , H_{16}), 1.73 – 1.62 (m, 2H, H_8), 1.57 – 1.51 (m, 1H, H_{5eq}), 1.47 (dt, 1H, $H_{16'}$, $J = 2.6, 13.5$), 1.36 – 1.29 (m, 1H, H_9), 1.26 (m, 4H, H_7 , H_9'), 0.87 (t, 3H, H_{10} , $J = 7.3$)

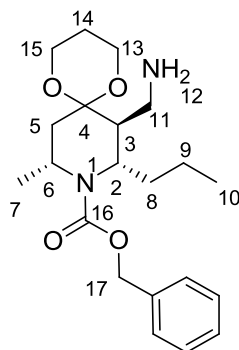
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 157.2 (q, C_{13} , $J = 36.3$), 152.6 (C_{18}), 116.2 (q, C_{14} , $J = 286$), 136.8 (C_{ipso}), [128.6, 127.9, 127.0] (CH_{ar}), 98.7 (C_4), 67.1 (C_{19}), 60.2 (C_{15}), 59.9 (C_{17}), 53.1 (C_2), 47.1 (C_3), 46.6 (C_6), 41.0 (C_8), 39.9 (C_{11}), 30.5 (C_5), 25.1 (C_{16}), 21.90 (C_7), 19.7 (C_9), 13.8 (C_{10})

IR (cm^{-1}) 3032 (C- H_{ar}), 2962 (C- H_{alk}), 1722 (C=O carbamate), 1701 (C=O amide), [1674, 1548, 1417] (C=C), 1417 (C-N), 1309 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{23}H_{31}N_2O_5F_3Na$ ($M+Na$) $^+$: 495.2083, found : 495.2098

$[\alpha]_D^{25} + 20.7$ (c 1.12 $CHCl_3$)

(7*S*, 8*S*, 10*R*)-benzyl 7-(aminomethyl)-10-methyl-8-propyl-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate **55**



Chemical formula : $C_{21}H_{32}N_2O_4$
Molecular weight : 376.49

Amberlite[®] IRA 401 (9.20 g, 5.7 equiv) was added to a solution of compound **53** in methanol (50 mL). The resulting mixture was stirred until completion (TLC). The resin was removed by filtration and washed with methanol. The filtrate was concentrated *in vacuo* and give **55** as a pale yellow oil (468 mg, 95 %).

A sample of the crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol: 8/2) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.18 (ethyl acetate/methanol : 8/2)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm) 7.35 (m, 5H, H_{ar}), 5.14 (s, 2H, H₁₇), 4.29 (m, 1H, H_{2eq}), 4.23 (m, 1H, H_{6eq}), 3.99 (ddd, 1H, H₁₃, $J = 3.5, 9.6, 13.0$), 3.91 – 3.78 (m, 3H, H_{13'}, H₁₅), 2.90 (dd, 1H, H₁₁, $J = 13.1, 5.5$), 2.60 (m, 1H, H_{11'}), 2.37 (dd, 1H, H_{5ax}, $J = 7.3, 14.3$), 1.85 (m, 2H, H₃, H₁₄), 1.53-1.75 (m, 6H, H_{5eq}, H₈, H₁₂, H_{14'}), 1.28 (m, 5H, H₇, H₉), 0.89 (t, 3H, H₁₀, $J = 7.1$)

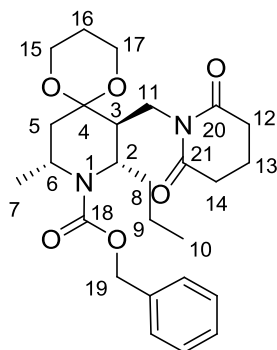
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 156.2 (C₁₆), 137.2 (C_{ipso}), [128.6, 127.9, 127.1] (CH_{ar}), 98.7 (C₄), 67.1 (C₁₇), 59.7 (C₁₃), 59.6 (C₁₅), 53.3 (C₂), 49.0 (C₃), 46.7 (C₆), 41.8 (C₁₁), 40.2 (C₈), 31.9 (C₅), 25.3 (C₁₄), 21.9 (C₇), 20.2 (C₉), 14.1 (C₁₀)

IR (cm⁻¹) [3373, 3306] (N-H), 3032 (C-H_{ar}), 2962 (C-H_{alk}), 1690 (C=O carbamate), [1604, 1495, 1454] (C=C), 1342 (C-N), 1309 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₁H₃₃N₂O₄ (M+H)⁺ : 377.2440, found : 377.2445

$[\alpha]_D^{25} + 1.4$ (c 1.07 CHCl₃)

(7*S*, 8*S*, 10*R*)-benzyl 7-((2,6-dioxopiperidin-1-yl)methyl)-10-methyl-8-propyl-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate **56**



Chemical formula : $C_{26}H_{36}N_2O_6$
Molecular weight : 472.57

To a solution of amine **55** (340 mg, 0.90 mmol, 1.0 equiv) in toluene (15 mL) was added glutaric anhydrid (120 mg, 0.99 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 3h until completion (TLC), before addition of acetyl chloride (0.29 mL, 4.06 mmol, 5.0 equiv). After 1h (TLC), toluene was removed under pressure. The residue was dissolved in 10 mL of dichloromethane, and washed with a solution of HCl 1M (15 mL), then water (10 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 4/6) on silica gel gave **56** (200 mg, 50 % on 2 steps) as a yellow oil.

$R_f = 0.74$ (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

The attribution of chemical shift for each proton is difficult due to the presence of rotamers.

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.40 – 7.27 (m, 5H, H_{ar}), 5.15 (m, 2H, H₁₉), 4.65 (m, 1H, H_{6eq}), 4.29 (m, 1H, H_{2eq}), 4.13 (m, 4H, H₁₅, H₁₇), 3.71 (m, 1H, H₁₁), 3.61 (m, 1H, H_{11'}), 2.60 (m, 2H, H₁₂), 2.53 (m, 2H, H₁₄), 2.01 – 1.89 (m, 3H, H₃, H₁₃, H₁₆), 1.80 (m, 1H, H_{13'}), 1.62 (m, 2H, H_{3ax}, H_{5ax}), 1.33-1.25 (m, 6H, H_{5eq}, H₈, H₉, H_{16'}), 1.20 (d, 3H, H₇, $J = 6.7$), 0.89 (t, 3H, H₁₀, $J = 7.2$)

Rotamer A :

^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 172.6 (C₂₁), 156.2 (C₂₀), 153.3 (C₁₈), 137.1 (C_{ipso}), [128.6, 128.0, 127.8] (CH_{ar}), 96.5 (C₄), 67.2 (C₁₉), 63.7 (C₁₅), 63.6 (C₁₇), 51.9 (C₆), 47.4 (C₂), 42.1 (C₃), 40.1 (C₅), 37.0 (C₈), 33.1 (C₁₂), 33.0 (C₁₄), 28.6 (C₁₁), 23.3 (C₁₆), 21.1 (C₇), 19.9 (C₉), 17.3 (C₁₃), 14.1 (C₁₀)

Rotamer B :

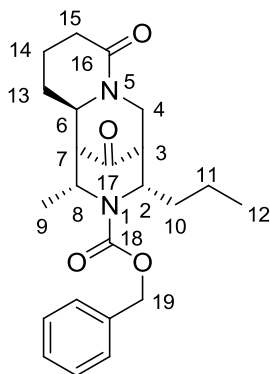
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 172.4 (C₂₁), 155.4 (C₂₀), 152.2 (C₁₈), 137.1 (C_{ipso}), [128.6, 128.0, 127.8] (CH_{ar}), 96.0 (C₄), 67.1 (C₁₉), 63.7 (C₁₅), 63.6 (C₁₇), 52.6 (C₆), 47.0 (C₂), 42.2 (C₃), 40.6 (C₅), 36.7 (C₈), 33.1 (C₁₂), 33.0 (C₁₄), 28.8 (C₁₁), 23.3 (C₁₆), 21.2 (C₇), 19.8 (C₉), 17.2 (C₁₃), 14.0 (C₁₀)

IR (cm⁻¹) 3031 (C-H_{ar}), 2967 (C-H_{alk}), 1735 (C=O imide), 1694 (C=O carbamate), [1678, 1452] (C=C), 1411 (C-O), 1130 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₆H₃₆N₂O₆Na (M+Na)⁺ : 495.2471, found : 495.2454

[α]_D²⁵ - 69.3 (c 0.92 CHCl₃)

(2*R*, 10*S*, 12*R*)-12-methyl-11-(3-phenylpropanoyl)-10-propyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane-6,13-dione **58**



Chemical formula : $C_{26}H_{36}N_2O_6$

Molecular weight : 472.57

To a solution of **56** (236 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous dichloromethane (10 mL) was added a solution of $LiEt_3BH$ 1 M (650 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) at $-78^\circ C$. The mixture was stirred at this temperature for 1h. Saturated NH_4Cl (5 mL) was added. The mixture was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The organics layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The amido-alcohol **57** thus obtained (224 mg, 95 %) as a colourless oil, was engaged in the next step without characterisation and purification.

To a solution of amido-alcohol **57** (224 mg, 0.47 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous dichloromethane (10 mL) was added methanesulfonic acid (62.0 μ L, 0.94 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 1h30. A solution of $NaHCO_3$ was then added (5 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2*10 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 4/6, 3/7, 2/8 and 0/1) on silica gel gave **58** (80.2 mg, 45%) as a white solid.

R_f = 0.40 (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

Mp = $97^\circ C$

1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.44 (m, 2H, H_{ar}), 7.27 – 7.04 (m, 3H, H_{ar}), 5.31 (q, 1H, H_{8eq} , J = 7.1), 5.21 (d, 1H, H_{19} , J = 11.8), 5.16 (d, 1H, $H_{19'}$, J = 11.8), 5.12 (dd, 1H, H_{4eq} , J = 1.9, 13.5), 4.50 (t, 1H, H_{2eq} , J = 7.4), 2.96 (ddd, 1H, H_{6ax} , J = 1.5, 5.9, 10.5), 2.51 (dd, 1H, H_{4ax} , J = 3.2, 13.5), 2.36 (dd, 1H, H_{14} , J = 5.5, 13.1), 2.28 (m, 1H, H_{15}), 1.96 (dd, 1H, H_{3eq} , J = 1.9, 3.2), 1.73 (d, 1H, H_{7eq} , J = 1.5), 1.61 (m, 1H, H_{13}), 1.38 – 1.25 (m, 3H, H_{10} , $H_{14'}$, $H_{15'}$),

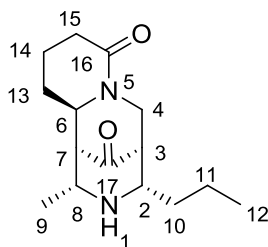
1.15 – 1.05 (m, 3H, H₁₀, H₁₁), 1.01 (d, 3H, H₁₂, *J* = 7.7), 0.97 (m, 1H, H₁₃), 0.65 (t, 3H, H₉, *J* = 7.1)

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ(ppm) 211.3 (C₁₇), 170.2 (C₁₆), 155.9 (C₁₈), 136.5 (C_{ipso}), [128.6, 128.2, 128.1] (CH_{ar}), 68.2 (C₁₉), 61.2 (C₂), 60.5 (C₆), 56.8 (C₇), 50.8 (C₈), 50.0 (C₃), 48.9 (C₄), 38.7 (C₁₀), 32.7 (C₁₅), 27.2 (C₁₃), 21.6 (C₁₂), 20.5 (C₁₄), 19.8 (C₁₁), 13.8 (C₉)

IR (cm⁻¹) 3027 (C-H_{ar}), 2955 (C-H_{alk}), 1722 (C=O carbonyle), 1693 (C=O carbamate), [1647, 1500, 1446] (C=C), 1350 (C-O), 1091 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₃H₃₀N₂O₄Na (M+Na)⁺ : 421.2103, found : 421.2113

[α]_D²⁵ + 74.6 (c 0.90 CHCl₃)

(2R, 10S, 12R)-12-methyl-10-propyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane-6,13-dione 59Chemical formula : $C_{15}H_{24}N_2O_2$

Molecular weight : 264.36

To a solution 10 % Pd/C (9.00 mg, 50 mg/mmol of **58**) in methanol (2 mL) was added **58** (70.2 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv). The mixture was placed on a Parr apparatus and stirred under a hydrogen atmosphere (60 psi) for 2 days. The catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 3/7) gave **59** as a white foam (28.2 mg, 70 %).

R_f = 0.28 (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

¹H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 4.94 (dd, 1H, H_{4eq} , $J = 2.5, 13.2$), 2.97 (dd, 1H, H_{6ax} , $J = 4.2, 12.1$), 2.86 (m, 2H, H_{2eq}, H_{8eq}), 2.48 (dd, 1H, H_{4ax} , $J = 2.5, 13.2$), 2.32 (d, 1H, H_{15eq} , $J = 15.9$), 2.19 (dt, 1H, H_{3eq} , $J = 2.5, 5.4$), 1.93 (m, 1H, H_{15ax}), 1.86 (dd, 1H, H_{7eq} , $J = 2.0, 4.2$), 1.27 – 1.05 (m, 5H, H_{10}, H_{11}, H_{14}), 1.00 – 0.93 (m, 3H, $H_{13}, H_{14'}$), 0.85 (d, 3H, H_9 , $J = 6.5$), 0.79 (t, 3H, H_{12} , $J = 6.8$), 0.72 (br s, 1H, H_1)

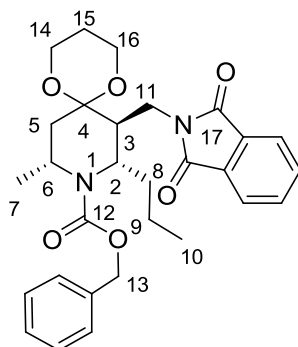
¹³C NMR (C_6D_6 , 101 MHz) δ (ppm) 210.0 (C_{17}), 169.8 (C_{16}), 61.0 (C_6), 60.0 (C_8), 59.5 (C_7), 53.1 (C_3), 52.1 (C_2), 47.9 (C_4), 40.0 (C_{10}), 33.2 (C_{15}), 27.3 (C_{13}), 24.3 (C_9), 20.3 (C_{14}), 18.7 (C_{11}), 14.3 (C_{12})

IR (cm^{-1}) 3433 (N-H), 2955 (C- H_{alk}), 1721 (C=O ketone), 1643 (C=O amide), 1165 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{15}H_{25}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: 265.1916, found : 265.1912

$[\alpha]_D^{25} + 101$ (c 0.52 $CHCl_3$)

(7*S*, 8*S*, 10*R*)-benzyl 7-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-10-methyl-8-propyl-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate **60**



Chemical formula : $C_{29}H_{34}N_2O_6$

Molecular weight : 506.59

A round bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus was charged with compound **55** (430 mg, 1.14 mmol, 1.0 equiv), phthalic anhydride (186 mg, 1.25 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (16 μ L, 0.11 mmol, 0.1 equiv) in toluene (15 mL). The mixture was refluxed for 3 h. After cooling, water (10 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (2*10 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2) on silica gel gave **60** (404 mg, 80 %) as a white foam.

R_f = 0.35 (cyclohexane/ethyl acetate : 8/2)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.72 (m, 2H, H_{ar}), 7.62 (m, 2H, H_{ar}), 7.34 – 7.11 (m, 5H, H_{ar}), 5.09 (m, 2H, H_{13}), 4.33 (m, 1H, H_{2ax}), 4.00 (m, 1H, H_{6ax}), 3.89 – 3.52 (m, 6H, H_{11} , H_{14} , H_{16}), 2.81 (m, 1H, H_3), 2.26 (m, 1H, H_{5ax}), 1.70 – 1.49 (m, 5H, H_{5eq} , H_8 , H_9), 1.20 (m, 7H, H_7 , H_{10} , H_{15}), 1.07 (m, 1H, $H_{15'}$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 168.5 (C_{17}), 156.0 (C_{12}), 137.1 (C_{ipso}), [133.9, 132.2] (CH_{ar}), 130.5 (C_{ipso}), [128.3, 127.6, 123.3] (CH_{ar}), 97.8 (C_4), 67.1 (C_{13}), 59.6 (C_{14}), 59.5 (C_{16}), 48.8 (C_6), 46.6 (C_2), 39.5 (C_3), 39.0 (C_8), 38.0 (C_{11}), 33.4 (C_5), 25.0 (C_9), 21.2 (C_{10}), 20.2 (C_{14}), 13.9 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3025 (C- H_{ar}), 2960 (C- H_{alk}), 1772 (C=O carbamate), 1716 (C=O imide), [1690, 1504, 1415] (C=C), 1394 (C-O), 1113 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{29}H_{34}N_2O_6Na$ ($M+Na$) $^+$: 529.2315, found : 529.2334

$[\alpha]_D^{25}$ - 25.1 (c 1.04 $CHCl_3$)

Mannich type cyclisation of compound 60

NaBH₄ (32.0 mg, 0.83 mmol, 1.5 equiv) was slowly added portionwise at -20°C, under an inert atmosphere, to a solution of **60** (280 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv) in a tetrahydrofuran/methanol (4 mL/6mL) mixture. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min and the temperature was then allowed to rise to 0-5°C for 1h. Water (4 mL) and saturated NaHCO₃ solution (5 mL) were succesively added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3*10 mL). The organics layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The hydroxy-amide **61** thus obtained (272 mg, 95 %) as a white foam, was engaged in the next step without characterisation and purification.

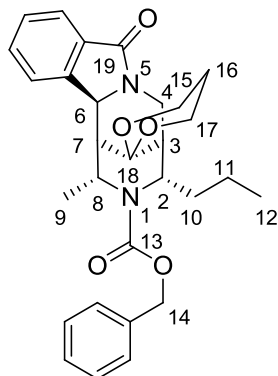
To a solution of hydroxy-amide **61** (272 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous dichloromethane was added methanesulfonic acid (70.0 µL, 1.07 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 1h30. A solution of NaHCO₃ was added (5 mL). The aqueous material was extracted with dichloromethane (2*10 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 1/1, 4/6, 3/7, 2/8) on silica gel gave 3 compounds (75 %) which are ketal **62** (91 mg, 35 %), ketone **63** (72 mg, 30 %) and ketone **64** (25 mg, 10 %).

Deprotection of ketal 62

To a solution of **62** (110 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in acetone (5 mL) was added a hydrochloridric acid 6 N solution (0.50 mL, 3.14 mmol, 14 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. After evaporation of acetone, the residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with an aqueous saturated solution of Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3*10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 4/6) to give ketone **63** as a white foam (71 mg, 80 %).

The spectroscopic data of the **63** thus obtained were the same as previously described page 178.

Benzyl (2'S,13'S,15'R)-15'-methyl-9'-oxo-13'-propyl-10',14'-diazaspiro[1,3-dioxane-2,16'-tetracyclo[10.3.1.0^(2,10).0^(3,8)]hexadecane]-3'(8'),4',6'-triene-14'-carboxylate 62



Chemical formula : $C_{29}H_{34}N_2O_5$
Molecular weight : 490.59

$R_f = 0.28$ (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

Rotamer A :

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 8.05 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$), 7.51 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$), 7.25-7.01 (m, 5H, H_{ar}), 6.92 (m, 1H, H_{ar}), 6.87 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.6$), 5.25 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.0$), 5.16 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.0$), 4.72 (d, 1H, H_{6ax} , $J = 3.6$), 4.46 (dd, 1H, H_{4eq} , $J = 1.8, 12.9$), 4.43 (t, 1H, H_{2eq} , $J = 7.6$), 4.21 (q, 1H, H_{8eq} , $J = 7.1$), 3.46-3.32 (m, 4H, H_{15} , H_{17}), 3.29 (dd, 1H, H_{4ax} , $J = 4.1, 12.9$), 2.47 (d, 1H, H_{7eq} , $J = 3.6$), 1.98 (dd, 1H, H_{3eq} , $J = 1.8, 4.1$), 1.75-1.68 (m, 1H, H_{10}), 1.59 (m, 1H, $H_{10'}$), 1.50-1.30 (m, 3H, H_{11} , H_{16}), 1.26 (d, 3H, H_9 , $J = 7.1$), 1.05 (m, 1H, $H_{16'}$), 0.80 (t, 3H, H_{12} , $J = 7.2$)

$^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 167.0 (C_{19}), 154.7 (C_{13}), 143.5 (C_{ipso}), 137.1 (C_{ipso}), 133.6 (C_{ipso}), [131.6, 128.7, 128.3, 128.2, 127.6, 124.1, 121.4] (CH_{ar}), 98.2 (C_{18}), 67.4 (C_{14}), 60.4 (C_6), 59.6 (C_{15}), 59.3 (C_{17}), 58.8 (C_2), 47.6 (C_8), 43.8 (C_4), 42.7 (C_7), 38.3 (C_{16}), 34.4 (C_3), 25.2 (C_{10}), 22.0 (C_9), 20.7 (C_{11}), 14.2 (C_{12})

Rotamer B :

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.80 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$), 7.51 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$), 7.25-7.01 (m, 5H, H_{ar}), 6.92 (m, 1H, H_{ar}), 6.82 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.6$), 5.03 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.8$), 4.77 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.8$), 4.76 (d, 1H, H_{6ax} , $J = 3.9$), 4.72 (t, 1H, H_{2eq} , $J = 7.4$), 4.53 (dd, 1H, H_{4eq} , $J = 1.9, 13.3$), 3.94 (q, 1H, H_{8eq} , $J = 7.1$), 3.46-3.32 (m, 4H, H_{15} , H_{17}), 3.20 (dd, 1H, H_{4ax} , $J = 3.9, 13.3$), 2.30 (d, 1H, H_{7eq} , $J = 3.9$), 2.16 (dd, 1H, H_{3eq} , $J = 1.9, 3.9$), 1.90-1.80 (m, 1H, H_{10}), 1.70 (m, 1H, $H_{10'}$), 1.50-1.30 (m, 3H, H_{11} , H_{16}), 1.21 (d, 3H, H_9 , $J = 7.1$), 1.05 (m, 1H, $H_{16'}$), 0.96 (t, 3H, H_{12} , $J = 7.1$)

Experimental part

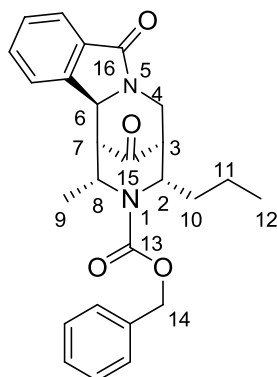
^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 166.8 (C₁₉), 154.6 (C₁₃), 143.4 (C_{ipso}), 136.7 (C_{ipso}), 133.5 (C_{ipso}), [131.3, 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 123.9, 121.3] (CH_{ar}), 98.2 (C₁₈), 66.8 (C₁₄), 60.4 (C₆), 59.6 (C₁₅), 59.3 (C₁₇), 58.5 (C₂), 47.5 (C₈), 43.8 (C₄), 42.3 (C₇), 37.7 (C₁₆), 33.3 (C₃), 25.2 (C₁₀), 21.1 (C₉), 20.3 (C₁₁), 14.0 (C₁₂)

IR (cm⁻¹) 3034 (C-H_{ar}), 2960 (C-H_{alk}), 1693 (C=O carbamate), 1682 (C=O imide), [1467, 1456, 1417] (C=C), 1305 (C-O), 1111 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₉H₃₄N₂O₅Na (M+Na)⁺ : 513.2365, found : 513.2349

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 19.6 (c 1.01 CHCl₃)

Benzyl (2S,13S,15R)-15-methyl-9,16-dioxo-13-propyl-10,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}]}hexadeca-3(8),4,6-triene-14-carboxylate 63



Chemical formula : $C_{26}H_{28}N_2O_4$
Molecular weight : 432.51

$R_f = 0.52$ (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

Rotamer A :

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.96 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$), 7.45 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.5$), 7.25-7.01 (m, 5H, H_{ar}), 6.85 (m, 1H, H_{ar}), 6.67 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.0$), 5.20 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.0$), 5.06 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.0$), 4.60 (d, 1H, H_{4eq} , $J = 13.4$), 4.48 (t, 1H, H_{2eq} , $J = 7.3$), 4.35 (q, 1H, H_{8eq} , $J = 7.2$), 4.03 (d, 1H, H_{6ax} , $J = 3.6$), 2.87 (dd, 1H, H_{4ax} , $J = 2.2, 13.4$), 2.43 (d, 1H, H_{7eq} , $J = 3.6$), 1.92 (d, 1H, H_{3eq} , $J = 2.2$), 1.40-1.20 (m, 2H, H_{10} , H_{11}), 1.20-0.90 (m, 2H, H_{10} , H_{11}), 0.87 (d, 3H, H_9 , $J = 7.2$), 0.62 (t, 3H, H_{12} , $J = 7.2$)

$^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 210.7 (C_{15}), 167.0 (C_{16}), 154.8 (C_{13}), 141.2 (C_{ipso}), 136.5 (C_{ipso}), 133.0 (C_{ipso}), [132.4, 129.6, 128.5, 128.1, 127.7, 124.6, 121.6] (CH_{ar}), 68.1 (C_{14}), 63.5 (C_6), 61.6 (C_2), 55.6 (C_7), 51.4 (C_8), 48.3 (C_3), 45.6 (C_4), 39.0 (C_{10}), 21.6 (C_9), 19.8 (C_{11}), 13.7 (C_{12})

Rotamer B :

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.69 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$), 7.20-6.90 (m, 7H, H_{ar}), 6.58 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.6$), 4.94 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.4$), 4.87 (t, 1H, H_{2eq} , $J = 6.3$), 4.79 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.4$), 4.70 (d, 1H, H_{4eq} , $J = 13.0$), 4.00 (m, 2H, H_{6ax} , H_{8eq}), 2.88 (dd, 1H, H_{4ax} , $J = 2.2, 13.0$), 2.31 (d, 1H, H_{7eq} , $J = 2.4$), 2.08 (d, 1H, H_{3eq} , $J = 2.2$), 1.40-1.20 (m, 2H, H_{10} , H_{11}), 1.20-0.90 (m, 2H, H_{10} , H_{11}), 0.76-0.81 (m, 6H, H_9 , H_{12})

Experimental part

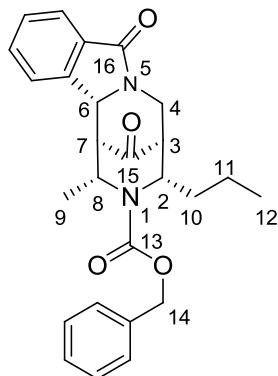
^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 210.6 (C₁₅), 166.7 (C₁₆), 154.6 (C₁₃), 141.2 (C_{ipso}), 136.2 (C_{ipso}), 133.0 (C_{ipso}), [132.1, 129.3, 128.4, 128.3, 127.9, 124.3, 121.6] (CH_{ar}), 67.5 (C₁₄), 63.5 (C₆), 62.2 (C₂), 54.9 (C₇), 51.1 (C₈), 48.2 (C₃), 45.5 (C₄), 38.8 (C₁₀), 22.3 (C₉), 20.0 (C₁₁), 13.9 (C₁₂)

IR (cm⁻¹) 3028 (C-H_{ar}), 2956 (C-H_{alk}), 1702 (C=O), 1697 (C=O imide), [1602, 1501, 1415] (C=C), 1340 (C-O), 1114 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₆H₂₉N₂O₄ (M+H)⁺ : 433.2127, found : 433.2137

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 65.4 (c 1.00 CHCl₃)

Benzyl (2R,13S,15R)-15-methyl-9,16-dioxo-13-propyl-10,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^(2,10).0^(3,8)]hexadeca- 3(8),4,6-triene-14-carboxylate 64



Chemical formula : $C_{26}H_{28}N_2O_4$
Molecular weight : 432.51

$R_f = 0.69$ (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

Rotamer A :

1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.78 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.6$), 7.30-6.92 (m, 7H, H_{ar}), 6.59 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.4$), 5.16 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.2$), 5.11 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.2$), 5.07 (m, 1H, H_{8eq}), 4.87 (dd, 1H, H_4 , $J = 10.8, 13.6$), 4.28 (d, 1H, H_6 , $J = 1.8$), 4.06 (t, 1H, H_{2eq} , $J = 8.0$), 2.95 (dd, 1H, $H_{4'}$, $J = 2.5, 13.6$), 2.52 (d, 1H, H_{7eq} , $J = 1.8$), 2.24 (dd, 1H, H_{3eq} , $J = 2.5, 10.8$), 1.50-1.15 (m, 4H, H_{10}, H_{11}), 1.11 (d, 3H, H_9 , $J = 7.2$), 0.66 (t, 3H, H_{12} , $J = 7.0$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 207.2 (C_{15}), 166.2 (C_{16}), 156.8 (C_{13}), 144.7 (C_{ipso}), 136.0 (C_{ipso}), 132.5 (CH_{ar}), 131.5 (C_{ipso}), [129.1, 128.8, 128.6, 128.3, 124.2, 121.8] (CH_{ar}), 68.4 (C_{14}), 64.3 (C_6), 62.8 (C_2), 58.7 (C_8), 57.3 (C_7), 47.3 (C_3), 43.8 (C_4), 37.7 (C_{10}), 20.5 (C_9), 20.2 (C_{11}), 13.8 (C_{12})

Rotamer B :

1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.78 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.6$), 7.30-6.92 (m, 7H, H_{ar}), 6.50 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.1$), 5.24 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.3$), 5.11 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.3$), 4.87 (dd, 1H, H_4 , $J = 10.9, 13.6$), 4.70 (q, 1H, H_{8eq} , $J = 7.3$), 4.52 (t, 1H, H_{2eq} , $J = 7.3$), 4.18 (d, 1H, H_6 , $J = 1.6$), 3.07 (dd, 1H, $H_{4'}$, $J = 2.5, 13.6$), 2.42 (d, 1H, H_{7eq} , $J = 1.6$), 2.38 (dd, 1H, H_{3eq} , $J = 2.5, 10.9$), 1.50-1.15 (m, 4H, H_{10}, H_{11}), 1.05 (d, 3H, H_9 , $J = 7.3$), 0.77 (t, 3H, H_{12} , $J = 7.0$)

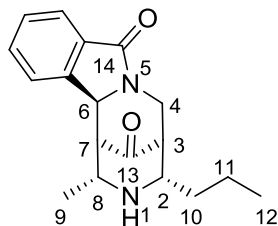
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 207.2 (C_{15}), 166.1 (C_{16}), 156.6 (C_{13}), 144.5 (C_{ipso}), 136.3 (C_{ipso}), 132.4 (CH_{ar}), 131.6 (C_{ipso}), [129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 124.3, 121.7] (CH_{ar}), 68.4 (C_{14}), 64.6 (C_6), 63.1 (C_2), 58.6 (C_8), 56.9 (C_7), 47.3 (C_3), 43.6 (C_4), 37.6 (C_{10}), 21.2 (C_9), 20.3 (C_{11}), 13.9 (C_{12})

Experimental part

IR (cm⁻¹) 3017 (C-H_{ar}), 2968 (C-H_{alk}), 1704 (C=O), 1692 (C=O imide), [1605, 1509, 1418] (C=C), 1346 (C-O), 1112 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₆H₂₈N₂O₄ Na(M+Na)⁺ : 455.1947, found : 455.1928

(2*S*,13*S*,15*R*)-15-methyl-13-propyl-10,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}]hexadeca-3(8),4,6-triene-9,16-dione **65**



Chemical formula : $C_{18}H_{22}N_2O_2$
Molecular weight : 298.38

To a suspension of 10 % Pd/C (8 mg, 50 mg/mmol of **63**) in methanol (5 mL) was added ketone **63** (75.2 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv). The mixture was placed on a Parr apparatus and stirred under a hydrogen atmosphere (60 psi) for 2 days. The catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 2/8) gave **65** as a white solid (35 mg, 70 %).

R_f = 0.17 (cyclohexane/ethyl acetate : 2/8)

¹H NMR (**C₆D₆**, 400 MHz) δ (ppm) 7.93 (m, 1H, H_{ar}), 7.06 – 7.02 (m, 2H, H_{ar}), 6.68 (m, 1H, H_{ar}), 4.41 (dd, 1H, H_{4eq}, J = 2.0, 13.2), 4.02 (d, 1H, H_{6ax}, J = 3.6), 2.85 (dd, 1H, H_{4ax}, J = 3.0, 13.2), 2.69 (td, 1H, H_{2eq}, J = 3.6, 5.1), 2.53 (dd, 1H, H_{7eq}, J = 2.2, 3.6), 2.15 (m, 1H, H_{3eq}), 1.97 (qd, 1H, H_{8eq}, J = 2.2, 6.4), 1.18 – 0.97 (m, 5H, H₁, H₁₀, H₁₁), 0.75 (t, 3H, H₁₂, J = 6.4), 0.55 (d, 3H, H₇, J = 6.4)

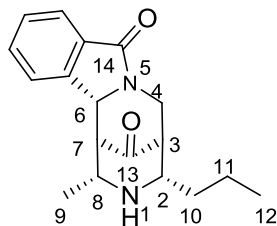
¹³C NMR (101 MHz, **C₆D₆**) δ (ppm) 209.3 (C₁₃), 167.1 (C₁₄), 142.1 (C_{ipso}), 134.1 (C_{ipso}), [133.5, 131.5, 124.2, 122.2] (CH_{ar}), 62.5 (C₆), 60.8 (C₂), 57.4 (C₇), 52.0 (C₃), 51.0 (C₈), 44.3 (C₄), 39.8 (C₁₀), 23.7 (C₉), 18.5 (C₁₁), 14.3 (C₁₂)

IR (cm⁻¹) 3433 (N-H), 2958 (C-H_{alk}), 1732 (C=O), 1693 (C=O amide), [1593, 1465, 1415] (C=C), 1296 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₈H₂₃O₂N₂ (M+H)⁺ : 299.1760, found : 299.1754

$[\alpha]_D^{25}$ -117 (c 1.06 CHCl₃)

(2R,13S,15R)-15-methyl-13-propyl-10,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}]hexadeca-3(8),4,6-triene-9,16-dione **66**



Chemical formula : $C_{18}H_{22}N_2O_2$
Molecular weight : 298.38

To a suspension of 10 % Pd/C (3 mg, 50 mg/mmol of **64**) in methanol (2 mL) was added ketone **64** (25.3 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv). The mixture was placed on a Parr apparatus and stirred under a hydrogen atmosphere (60 psi) for 1 day. The catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 3/7) gives **66** as a white solid (12 mg, 70 %).

$R_f = 0.39$ (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

Conformer A :

¹H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.89 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.1$), 7.08 (td, 1H, H_{ar} , $J = 1.1, 7.4$), 7.00 (td, 1H, H_{ar} , $J = 3.5, 7.4$), 6.79 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.5$), 4.96 (dd, 1H, H_4 , $J = 10.6, 13.1$), 4.60 (d, 1H, H_6 , $J = 2.2$), 3.13 (dd, 1H, $H_{4'}$, $J = 2.1, 13.1$), 2.93 (qd, 1H, H_{8eq} , $J = 1.9, 6.5$), 2.40 (q, 1H, H_{7eq} , $J = 2.0$), 2.70 (m, 1H, H_{2eq}), 2.24 (dq, 1H, H_{3eq} , $J = 2.0, 10.6$), 1.40-1.25 (br s, 1H, H_1), 1.20 (m, 1H, H_{10}), 1.00-0.82 (m, 3H, H_{10}, H_{11}), 0.75 (t, 3H, H_{12} , $J = 7.1$), 0.71 (d, 3H, H_9 , $J = 6.5$)

¹³C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 207.6 (C_{13}), 146.5 (C_{14}), 141.3 (C_{ipso}), 134.6 (C_{ipso}), [131.6, 128.5, 124.4, 121.6] (CH_{ar}), 61.4 (C_2), 59.3 (C_7), 57.7 (C_6), 50.0 (C_8), 49.1 (C_3), 43.9 (C_4), 32.8 (C_{10}), 19.8 (C_{11}), 18.9 (C_9), 13.9 (C_{12})

Conformer B :

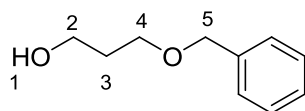
¹H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.89 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.1$), 7.08 (td, 1H, H_{ar} , $J = 1.1, 7.4$), 7.00 (td, 1H, H_{ar} , $J = 3.5, 7.4$), 6.79 (d, 1H, H_{ar} , $J = 7.5$), 4.71 (dd, 1H, H_4 , $J = 10.5, 13.3$), 4.45 (s, 1H, H_6), 3.33 (dd, 1H, $H_{4'}$, $J = 2.6, 13.3$), 3.01 (qd, 1H, H_{8eq} , $J = 2.3, 7.1$), 2.54 (dd, 1H, H_{7eq} , $J = 2.0, 2.3$), 2.39-2.34 (m, 2H, H_{2eq}, H_{3eq}), 1.40-1.25 (br s, 1H, H_1), 1.20 (m, 1H, H_{10}), 1.00-0.82 (m, 9H, $H_9, H_{10}, H_{11}, H_{12}$)

Experimental part

IR (cm⁻¹) 3433 (N-H), 2958 (C-H_{alk}), 1732 (C=O ketone), 1693 (C=O amide), [1593, 1465, 1415] (C=C), 1296 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₈H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺ : 299.1760, found : 299.1759

[α]_D²⁵ + 57.1 (c 0.25 CHCl₃)

3-(Benzyloxy)-1-propanol 72Chemical formula : $C_{10}H_{14}O_2$

Molecular weight : 166.22

To a solution of 2-phenyl-1,3-dioxane (10.0 g, 60.9 mmol, 1.0 equiv) at 0°C under nitrogen, was added dropwise diisobutylaluminum hydride (1.6 M in toluene) (45.7 mL, 73.1 mmol, 1.2 equiv) with vigorous stirring to maintain the temperature at 0°C-5°C. After the addition was complete, the reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight. A solution of MeOH (10 mL) in toluene (150 mL) was then carefully added with cooling to keep the temperature below 40°C. The reaction mixture became thick and gelatinous. Water (10 mL) was then carefully added, and the resulting slurry mixture was stirred until it became granular. The precipitate was filtered through celite[®] and washed with toluene. The filtrate was concentrated *in vacuo* and distillation of the crude oil afforded 3-(benzyloxy)-1-propanol **72** as a colorless oil (8.50 g, 85%).

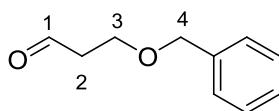
 $R_f = 0.23$ (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.31 – 7.17 (m, 5H, H_{ar}), 4.45 (s, 2H, H₅), 3.71 (t, 2H, H₂, $J = 5.6$), 3.59 (t, 2H, H₄, $J = 5.8$), 2.21 (br s, 1H, H₁), 1.80 (m, 2H, H₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.7 (C_{ipso}), [128.8, 128.0, 127.8] (CH_{ar}), 73.5 (C₅), 68.8 (C₄), 60.9 (C₂), 32.8 (C₃)

IR (cm⁻¹) 3330 (O-H), 3413 (C-H_{ar}), 2956 (C-H_{alk}), [1496, 1455] (C=C), [1363, 1279] (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₀H₁₅O₂ (M+H)⁺ : 167.1072, found : 167.1067

3-(benzyloxy)propanal 73Chemical formula : $C_{10}H_{12}O_2$

Molecular weight : 164.20

DMSO (8.00 mL, 113 mmol, 2.2 equiv) was added to a solution of $(COCl)_2$ (4.80 mL, 56.3 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (300 mL) at $-78^\circ C$. The reaction mixture was stirred for 60 min then a solution of 3-(benzyloxy)-1-propanol **72** (8.50 g, 51.2 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (70 mL) was added dropwise. After 60 min, triethylamine (34.5 mL, 256 mmol, 5 equiv) was added, the solution was stirred for 30 min and the reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl (100 mL), and the aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 (2*50 mL). The combined organic phase was washed with saturated $NaHCO_3$ (2*50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 2/8) gave aldehyde **73** as a clear oil (6.70 g, 80%).

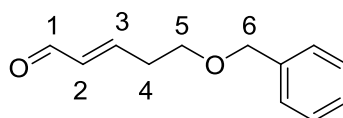
R_f = 0.36 (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.80 (d, 1H, H_1 , J = 1.4), 7.23 – 7.39 (m, 5H, H_{ar}), 4.54 (s, 2H, H_4), 3.82 (t, 2H, H_3 , J = 6.0), 2.70 (td, 2H, H_2 , J = 1.4, 6.1)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 201.2 (C_1), 134.4 (C_{ipso}), [129.7, 128.4, 127.6] (CH_{ar}), 73.2 (C_4), 63.2 (C_3), 43.8 (C_2)

IR (cm^{-1}) 3032 (C- H_{ar}), 2956 (C- H_{alk}), 2868 (C-H aldehyde), 1721 (C=O), [1496, 1455] (C=C), 1203 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{10}H_{12}O_2 Na(M+Na)^+$: 187.0735, found : 187.0744

(E)-5-(benzyloxy)-pent-2-enal 74Chemical formula : $C_{12}H_{14}O_2$

Molecular weight : 164.20

To a solution of 3-(benzyloxy)propanal **73** (1.12 g, 6.82 mmol, 1 equiv) in toluene (110 mL) was added (formylmethylene)triphenylphosphorane (2.49 g, 8.18 mmol, 1.2 equiv). The mixture was refluxed 18 h, and toluene was removed under reduced pressure. The product was extracted with cold cyclohexane, and solid triphenylphosphine oxide was removed by filtration. The organic extracts were concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography gave the aldehyde **74** as a pale yellow oil (1.00 g, 80 %).

R_f = 0.16 (cyclohexane/ethyl acetate : 9/1)

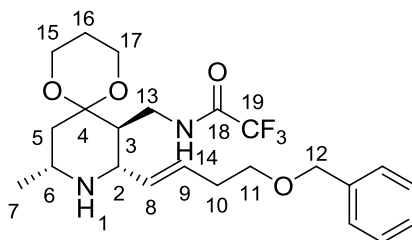
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 9.53 (d, 1H, H_1 , $J = 7.8$), 7.42 – 7.21 (m, 5H, H_{ar}), 6.89 (m, 1H, H_3), 6.19 (dd, 1H, H_2 , $J = 7.8, 15.8$), 4.54 (s, 2H, H_6), 3.64 (t, 2H, H_5 , $J = 6.0$), 2.64 (m, 2H, H_4)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.2 (C_1), 155.4 (C_3), 148.7 (C_2), 134.3 (C_{ipso}), [128.6, 127.9, 122.2] (CH_{ar}), 73.3 (C_6), 68.0 (C_5), 33.2 (C_4)

IR (cm^{-1}) 3032 (C-H_{ar}), 2931 (C-H_{alk}), 2866 (C-H aldehyde), 1689 (C=O), [1502, 1454] (C=C), 1273 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{12}H_{14}O_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 213.0891, found : 213.0879

N-(((7*S*, 8*S*, 10*R*)-8-((*E*)-4-(benzyloxy)but-1-enyl)-10-methyl-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-7-yl)methyl)-2,2,2-trifluoroacetamide **75**



Chemical formula : $C_{23}H_{31}N_2O_4F_3$

Molecular weight : 456.50

To a stirred solution of amine **28a'** (446 mg, 1.57 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (40 mL) was added $MgSO_4$ (3.00 g), followed by aldehyde **74** (358 mg, 1.88 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was heating at gentle reflux until complete disappearance (TLC monitoring, 1h) of the amine, then cooled to room temperature and transferred *via* a cannula to a solution of dry *p*-TsOH (600 mg, 3.14 mmol, 2 equiv) in toluene (60 mL). The resulting mixture was heated during 1h30. After cooling to room temperature, saturated aqueous Na_2CO_3 (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3*40 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 1/1, then 3/7 and 0/1) to give **75** as an orange oil (236 mg, 40 %).

R_f = 0.12 (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.90 (br s, 1H, H_{14}), 7.39 – 7.20 (m, 5H, H_{ar}), 5.67 (m, 1H, H_9), 5.42 (dd, 1H, H_8 , $J = 8.8, 15.4$), 4.50 (s, 2H, H_{12}), 4.10 (td, 1H, H_{15} , $J = 2.6, 12.5$), 3.99 (td, 1H, H_{17} , $J = 2.6, 12.4$), 3.86 (m, 2H, $H_{15'}$, $H_{17'}$), 3.53 (m, 2H, H_{13}), 3.51 (t, 2H, H_{11} , $J = 6.8$), 3.26 (dd, 1H, H_{2ax} , $J = 8.8, 10.5$), 2.89 (dq, 1H, H_{6ax} , $J = 2.5, 6.2, 11.2$), 2.78 (dd, 1H, H_{5eq} , $J = 2.5, 13.8$), 2.34 (q, 2H, H_{10} , $J = 6.8$), 2.03 (m, 2H, H_{16}), 1.60 (m, 1H, H_{3ax}), 1.43 (d, 1H, $H_{16'}$, $J = 13.5$), 1.14 (d, 3H, H_7 , $J = 6.2$), 1.10 (dd, 1H, H_{5ax} , $J = 11.2, 13.8$)

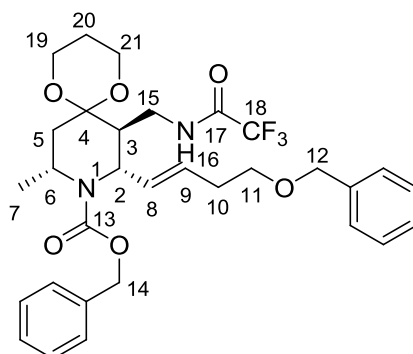
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.5 (q, C_{18} , $J = 35.2$), 138.4 (C_8, C_9), 129.8 (C_{ipso}), [128.5, 127.9, 127.7] (CH_{ar}), 116.2 (q, C_{19} , $J = 285$), 98.7 (C_4), 73.0 (C_{12}), 69.6 (C_{11}), 59.5 (C_{15}), 59.4 (C_{17}), 58.3 (C_2), 47.9 (C_3), 47.6 (C_6), 36.9 (C_{13}), 35.6 (C_5), 32.9 (C_{10}), 25.6 (C_{16}), 22.0 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3325 (N-H), 1724 (C=O), [1539, 1454] (C=C), 1365 (C-O), 1153 (C-N), 972 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{23}H_{32}N_2O_4F_3$ ($M+H$) $^+$: 457.2314, found : 457.2322

$[\alpha]_D^{25} + 63.7$ (c 1.02 $CHCl_3$)

(7*S*, 8*S*, 10*R*)-benzyl 8-((*E*)-4-benzyloxy)but-1-enyl)-10-methyl-7-((2,2,2-trifluoroacetamido)methyl)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate **76**



Chemical formula : $C_{31}H_{37}N_2O_6F_3$

Molecular weight : 590.63

Compound **75** (340 mg, 0.75 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dichloromethane (4 mL) and water (4 mL). Then, sodium carbonate (158 mg, 1.49 mmol, 2.0 equiv) and benzylchloroformate (223 μ L, 1.49 mmol, 2.0 equiv) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 16h. The aqueous material was extracted with dichloromethane (3*10 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) on silica gel gave **76** (263 mg, 70 %) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.33$ (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 (br s, 1H, H_{16}), 7.38 – 7.27 (m, 10H, H_{ar}), 5.68 – 5.52 (m, 2H, H_8, H_9), 5.15 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.5$), 5.08 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.5$), 4.58 (dd, 1H, H_{2eq} , $J = 3.6, 6.2$), 4.48 (s, 2H, H_{12}), 4.19 (m, 1H, H_{6eq}), 3.99 (td, 1H, H_{19} , $J = 3.0, 11.5$), 3.88 (m, 3H, H_{19}, H_{20}), 3.52 (m, 2H, H_{15}), 3.46 (t, 2H, H_{11} , $J = 6.8$), 2.65 (dd, 1H, H_{5eq} , $J = 7.5, 14.5$), 2.31 (q, 2H, H_{10} , $J = 6.8$ Hz), 2.23 (m, 1H, H_{3eq}), 1.90 (m, 1H, H_{20}), 1.58 (dd, 1H, H_{5ax} , $J = 8.0, 14.5$), 1.51 (dt, 1H, H_{20} , $J = 3.1, 16.4$), 1.27 (t, 3H, H_7 , $J = 6.7$)

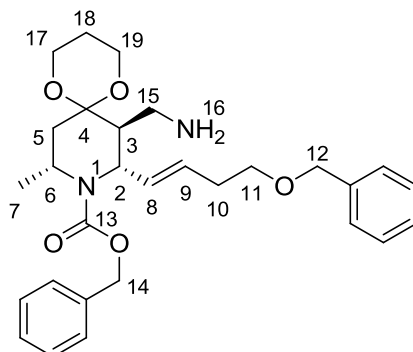
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.9 (q, C_{17} , $J = 36.2$), 116.2 (q, C_{18} , $J = 286$), 155.6 (C_{13}), 138.5 (C_{ipso}), 136.8 (C_{ipso}), 133.0 (C_8), 129.5 (C_9), [128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7] (CH_{ar}), 98.5 (C_4), 73.1 (C_{12}), 69.6 (C_{11}), 67.3 (C_{14}), 60.1 (C_{19}), 60.0 (C_{21}), 54.9 (C_2), 46.6 (C_6), 46.0 (C_3), 39.2 (C_{15}), 32.8 (C_{10}), 31.5 (C_5), 25.2 (C_{20}), 22.7 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3036 (C- H_{ar}), 2966 (C- H_{alk}), 1724 (C=O amide), 1693 (C=O carbamate), [1546, 1454] (C=C), 1411 (C-O), 1161 (C-N), 972 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{31}H_{37}N_2O_6F_3Na(M+Na)^+$: 613.2501, found : 613.2479

$[\alpha]_D^{25} + 60.2$ (c 0.97 $CHCl_3$)

(7*S*, 8*S*, 10*R*)-benzyl 7-(aminomethyl)-8-((*E*)-4-(benzyloxy)but-1-enyl)-10-methyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate **77**



Chemical formula : $C_{29}H_{38}N_2O_5$

Molecular weight : 494.62

Amberlite[®] IRA 401 (2.80 g, 5.8 equiv) was added to a solution of compound **76** in methanol (10 mL). The resulting mixture was stirred for 4 days. The resin was removed by filtration and washed with methanol. The filtrate was concentrated *in vacuo* and give **77** as a pale yellow oil (180 mg, 95 %).

A sample of the crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol: 8/2) on silica gel in order to do the analysis.

$R_f = 0.22$ (ethyl acetate/methanol : 9/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.38 – 7.24 (m, 10H, H_{ar}), 5.80 (dd, 1H, H₈, $J = 7.4, 15.4$), 5.60 (dt, 1H, H₉, $J = 6.7, 15.4$), 5.16 (d, 1H, H₁₄, $J = 12.5$), 5.11 (d, 1H, H_{14'}, $J = 12.5$), 4.80 (d, 1H, H_{2eq}, $J = 7.4$), 4.48 (s, 2H, H₁₂), 4.26 (m, 1H, H_{6eq}), 3.92 – 3.80 (m, 4H, H₁₇, H₁₉), 3.47 (t, 2H, H₁₁, $J = 6.7$), 2.95 (dd, 1H, H₁₅, $J = 5.5, 13.1$), 2.65 (dd, 1H, H_{15'}, $J = 7.2, 13.1$), 2.32 (q, 2H, H₁₀, $J = 6.7$), 2.25 (dd, 1H, H_{5ax}, $J = 7.5, 14.3$), 2.18 (m, 1H, H_{3eq}), 2.09 (br s, 2H, H₁₆), 1.77 (m, 1H, H₁₈), 1.68 (dd, 1H, H_{5eq}, $J = 5.4, 14.3$), 1.61 (m, 1H, H_{18'}), 1.30 (d, 3H, H₇, $J = 6.9$)

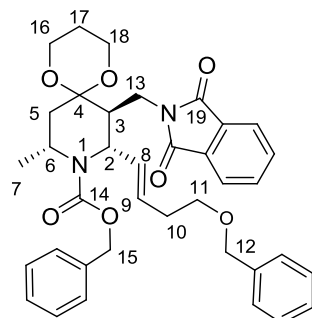
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 156.0 (C₁₃), 138.5 (C_{ipso}), 137.1 (C_{ipso}), 134.0 (C₈), [128.8, 128.6, 128.5] (CH_{ar}), 128.0 (C₉), [127.8, 127.7, 127.5] (CH_{ar}), 98.4 (C₄), 73.0 (C₁₂), 69.9 (C₁₁), 67.2 (C₁₄), 59.6 (C₁₇), 59.5 (C₁₉), 54.8 (C₂), 48.0 (C₃), 46.7 (C₆), 40.9 (C₁₅), 32.9 (C₁₀), 32.6 (C₅), 25.2 (C₁₈), 22.5 (C₇)

IR (cm⁻¹) [3379, 3313] (N-H), 3014 (C-H_{ar}), 2962 (C-H_{alk}), 1693 (C=O carbamate), [1496, 1454] (C=C), [1411, 1300] (C-O), 1107 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₉H₃₉N₂O₅ (M+H)⁺ : 495.2859, found : 495.2849

$[\alpha]_D^{25} + 26.5$ (c 0.96 CHCl₃)

(7S, 8S, 10R)-benzyl-((E)-4-(benzyloxy)but-1-enyl)-7-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-10-methyl-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate **78**



Chemical formula : $C_{37}H_{42}N_2O_7$
Molecular weight : 629.75

A round bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus was charged with compound **77** (170 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv), phthalic anhydride (56 mg, 0.38 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (5 μ L, 0.03 mmol, 0.1 equiv) in toluene (10 mL). The mixture was refluxed for 3 h. After cooling, water (10 mL) was added. The residue was extracted with ethyl acetate (2*10 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 6/4) on silica gel gave **78** (167 mg, 80 %) as a yellow oil.

R_f = 0.41 (cyclohexane/ethyl acetate : 6/4)

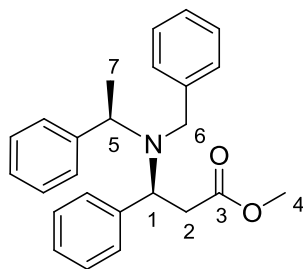
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.82 – 7.77 (m, 2H, H_{ar}), 7.70 (m, 2H, H_{ar}), 7.35 – 7.22 (m, 10H, H_{ar}), 5.78 (dd, 1H, H_8 , J = 7.6, 15.4), 5.38 (dt, 1H, H_9 , J = 7.1, 15.4), 5.19 (d, 1H, H_{15} , J = 12.5), 5.09 (d, 1H, $H_{15'}$, J = 12.5), 4.60 (d, 1H, H_{2eq} , J = 7.6), 4.48 (m, 1H, H_{6eq}), 4.41 (s, 2H, H_{12}), 4.17 (ddd, 1H, H_{16} , J = 3.6, 8.8, 12.1), 3.88 – 3.73 (m, 5H, H_{13} , $H_{16'}$, H_{17}), 3.35 (t, 2H, H_{11} , J = 7.1), 3.04 (m, 1H, H_{3eq}), 2.21 (m, 3H, H_{5ax} , H_{10}), 1.79 (m, 1H, H_{17}), 1.68 (dd, 1H, H_{5eq} , J = 3.2, 14.7), 1.55 (m, 1H, $H_{17'}$), 1.32 (d, 3H, H_7 , J = 7.0)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168.5 (C_{19}), 155.9 (C_{14}), 138.5 (C_{ipso}), 137.1 (C_{ipso}), 134.0 (CH_{ar}), 133.3 (C_8), 132.2 (C_{ipso}), 128.6 (C_9), [128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2] (CH_{ar}), 126.9 (C_{ipso}), 123.4 (CH_{ar}), 97.6 (C_4), 73.0 (C_{12}), 69.8 (C_{11}), 67.3 (C_{15}), 59.5 (C_{16}), 59.4 (C_{18}), 54.8 (C_2), 46.7 (C_6), 40.1 (C_3), 37.4 (C_{13}), 34.5 (C_5), 32.7 (C_{10}), 24.9 (C_{17}), 22.6 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3031 (C- H_{ar}), 2962 (C- H_{alk}), 1716 (C=O carbamate), 1693 (C=O imide), [1501, 1465] (C=C), 1396 (C-O), 1107 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{37}H_{40}N_2O_7Na(M+Na)^+$: 647.2733, found : 647.2717

$[\alpha]_D^{25} + 55.3$ (c 1.06 $CHCl_3$)

Methyl (3S)-3-[benzyl-[(1R)-1-phenylethyl]amino]-3-phenyl-propanoate 2b

Chemical formula : $C_{25}H_{27}NO_2$
Molecular weight : 373.49

To a cold solution (0°C) of (+)-(R)-*N*-benzyl-*N*- α -methylbenzylamine (17.3 mL, 82.5 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (170 mL) was added slowly under argon, *n*-butyllithium solution 1.6M in hexane (56.3 mL, 90.0 mmol, 1.2 equiv). The resultant pink solution of lithium amide was stirred for 30 min then cooled to -78°C before the dropwise addition of a solution of methyl cinnamate (12.2 g, 75.0 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (120 mL). The mixture was stirred at -78°C for 2h. Then, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (100 mL) was added dropwise and the resulting solution was allowed to warm to room temperature. β -aminoester **2b** was extracted with ethyl acetate (3*100 mL). Combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. The crude product (yellow oil) was engaged in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.62 (cyclohexane/ethyl acetate : 9/1)

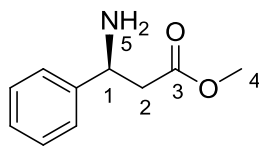
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) δ 7.42 – 7.14 (m, 15H, H_{ar}), 4.43 (dd, 1H, H_1 , J = 5.7, 9.3), 3.99 (q, 1H, H_5 , J = 6.9), 3.73 (d, 1H, H_6 , J = 14.7 Hz), 3.65 (d, 1H, H_6' , J = 14.7), 3.45 (s, 3H, H_4), 2.67 (dd, 1H, H_2 , J = 5.7, 14.9), 2.55 (dd, 1H, H_2' , J = 9.3, 14.9), 1.20 (d, 3H, H_7 , J = 6.9)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 172.2 (C_3), 144.1 (C_{ipso}), 141.7 (C_{ipso}), 141.4(C_{ipso}), [128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 127.3, 126.7, 126.4] (CH_{ar}), 59.3 (C_5), 56.3 (C_1), 51.5 (C_4), 50.8 (C_6), 37.5 (C_2), 15.8 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3062 (C- H_{ar}), 1736 (C=O), [1602, 1494, 1453] (C=C), 1216 (C-O), 1204 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{25}H_{28}NO_2$ (M+H) $^+$: 373.2042, found : 373.2049

$[\alpha]_D^{25}$ + 5.6 (c 1.04 $CHCl_3$)

Methyl (3S)-3-amino-3-phenyl-propanoate 3bChemical formula : $C_{10}H_{13}NO_2$

Molecular weight : 179.21

To a solution of **2b** (75.0 mmol, 1.0 equiv) in methanol (200 mL) was added 10 % Pd/C (5.30 g, 70 mg/mmol of **2b**). The resulting mixture was hydrogenated with a Parr apparatus (60 Psi) for 6 days. The catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo* and used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol: 9/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.15 (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

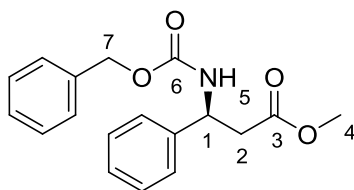
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.01 (m, 5H, H_{ar}), 4.43 (dd, 1H, H₁, J = 6.5, 7.5), 3.69 (s, 3H, H₄), 2.95 (dd, 1H, H₂, J = 7.5, 16.6), 2.74 (dd, 1H, H₂, J = 6.5, 16.6) 1.71 (br s, H, H₅)

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm) 172.5 (C₃), 144.7 (C_{ipso}), [128.5, 127.6, 126.2] (CH_{ar}), 52.7 (C₄), 51.8 (C₁), 44.0 (C₂)

IR (cm⁻¹) [3436, 3280] (N-H), 3019 (C-H_{ar}), 1716 (C=O), [1511, 1467, 1453] (C=C), 1380 (C-O), 1243 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₀H₁₄NO₂ (M+H)⁺ : 180.1025, found : 180.1026

$[\alpha]_D^{25}$ -19.7 (c 1.06 CHCl₃)

Methyl (3S)-3-benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-propanoate 4b

Chemical formula : $C_{18}H_{19}NO_4$

Molecular weight : 313.35

Methyl (3S)-3-amino-3-phenyl-propanoate **3b** (75.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dichloromethane (250 mL) and water (250 mL). Then, sodium carbonate (15.9 g, 185 mmol, 2.0 equiv) and benzylchloroformate (16.9 mL, 112 mmol, 1.5 equiv) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The aqueous material was extracted with dichloromethane (3*200 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5, then 85/15) on silica gel gave **4b** (13.4 g, 60 % on 3 steps) as a pale yellow solid.

R_f = 0.42 (cyclohexane/ethyl acetate : 8/2)

Mp = 68°C

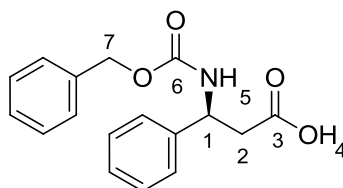
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.41-7.24 (m, 15H, H_{ar}), 5.76 (br s, 1H, H_5), 5.18 (m, 1H, H_1), 5.12 (d, 1H, H_7 , J = 12.3), 5.07 (d, 1H, H_7' , J = 12.3), 3.60 (s, 3H, H_4), 2.94 (dd, 1H, H_2 , J = 5.9, 15.1), 2.87 (dd, 1H, H_2' , J = 6.9, 15.1)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 171.4 (C_3), 155.7 (C_6), 141.0 (C_{ipso}), 136.5 (C_{ipso}), [128.7, 128.6, 128.3, 127.7, 127.8, 126.1] (CH_{ar}), 67.0 (C_7), 52.0 (C_4), 51.7 (C_1), 40.6 (C_2)

IR (cm^{-1}) 3333 (N-H), 3032 (C- H_{ar}), 1724 (C=O ester), 1701 (C=O carbamate), [1533, 1496, 1454] (C=C), 1244 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{18}H_{19}NO_4Na$ ($M+Na$)⁺ : 336.1212, found : 336.1221

$[\alpha]_D^{25}$ - 13.4 (c 1.16 $CHCl_3$)

(3S)-3-benzyloxycarbonylamino-3-phenylpropanoic acid 10bChemical formula : $C_{17}H_{17}NO_4$

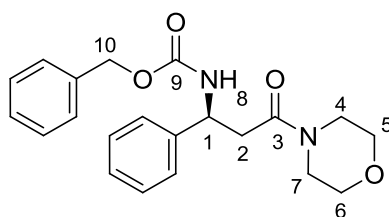
Molecular weight : 299.32

To a solution of methyl-(3S)-3-benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-propanoate **4b** (13.4 g, 42.8 mmol, 1.0 equiv) in methanol (150 mL) was added 1.5 M aqueous sodium hydroxide solution (71.3 mL, 107 mmol, 2.5 equiv). The solution was stirred at room temperature for 16h, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and water (100 mL). The layers are separated. The aqueous layer was adjusted to pH 2 with a saturated aqueous solution of NH_4Cl/HCl (pH = 2) then diluted with ethyl acetate (100 mL). The mixture was washed with brine (2*50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The solid thus obtained (9.4 g, 75 %) was engaged in the next step without any purification.

 R_f = 0.21 (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

Mp = 140 °C

 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.47-7.17 (m, 10H, H_{ar}), 5.74 (s, 1H, H_5), 5.19 (m, 1H, H_1), 5.10 (m, 2H, H_7), 3.06-2.72 (m, 2H, H_2) ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 175.9 (C_3), 155.8 (C_6), 140.5 (C_{ipso}), 136.3 (C_{ipso}), [128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 127.2, 126.3] (CH_{ar}), 67.2 (C_7), 51.5 (C_1), 40.3 (C_2).IR (cm^{-1}) 3362 (N-H), [3090-2912] (O-H), 1707 (C=O acid), 1691 (C=O carbamate), [1586, 1525, 1496] (C=C), 1284 (C-O)HR-ESI-MS : calculated for $C_{17}H_{17}NO_4Na$ ($M+Na$)⁺ : 322.1055, found : 322.1054 $[\alpha]_D^{25}$ - 17.1 (c 1.13 $CHCl_3$)

(S)-benzyl 3-morpholino-3-oxo-1-phenyl-propylcarbamate 11b

Chemical formula : $C_{21}H_{14}N_2O_4$
Molecular weight : 368.43

To a solution of **4b** (9.40 g, 31.4 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (250 mL) was carefully added carbonyl diimidazol (6.10 g, 37.7 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature before the addition of morpholine (8.40 mL, 94.2 mmol, 3.0 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature for 18h then washed with brine (1*100 mL). The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 2/8) on silica gel gave **11b** (10.8 g, 95 %) as a white solid.

R_f = 0.44 (cyclohexane/ethyl acetate : 2/8)

M_p = 97 °C

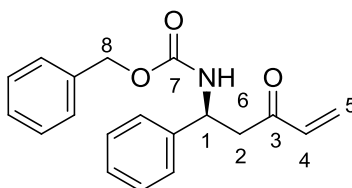
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.41-7.23 (m, 10H, H_{ar}), 6.54 (br s, 1H, H_8), 5.14 (m, 1H, H_1), 5.10 (d, 1H, H_{10} , J = 12.3), 5.06 (d, 1H, $H_{10'}$, J = 12.3), 3.57 (m, 2H, H_5), 3.45 (m, 3H, H_4 , H_6), 3.25 (m, 1H, $H_{4'}$), 3.25 (m, 2H, H_7), 2.99 (dd, 1H, H_2 , J = 4.2, 14.9), 2.75 (dd, 1H, H_2 , J = 5.1, 14.9)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168.8 (C_3), 155.7 (C_9), 141.4 (C_{ipso}), 136.5 (C_{ipso}), [128.6, 128.4, 128.0, 127.5, 126.8, 126.2] (CH_{ar}), 66.6 (C_5), 66.5 (C_6), 66.2 (C_{10}), 52.1 (C_2), 46.2 (C_1), 41.7 (C_4), 37.9 (C_7)

IR (cm^{-1}) 3317 (N-H), 3063 (C- H_{ar}), 2968 (C- H_{alk}), 1716 (C=O ketone), 1676 (C=O carbamate), [1618, 1543, 1469] (C=C), 1236 (C-O), 1115 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{21}H_{14}N_2O_4Na$ ($M+Na$) $^+$: 391.1634, found : 391.1632

$[\alpha]_D^{25}$ - 15.5 (c 1.15 $CHCl_3$)

(S)-benzyl 3-oxo-1-phenylpent-4-enylcarbamate 6

Chemical formula : $C_{19}H_{19}NO_3$

Molecular weight : 309.36

To a solution of (S)-benzyl 3-morpholino-3-oxo-1-phenyl-propylcarbamate **11b** (10.8 g, 29.3 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (70 mL) at 0°C was added by syringe freshly prepared vinylmagnesium bromide (117 mmol, 4.4 equiv). After 20 min, the mixture was quenched by transferring it to a mixture of H₂O (45 mL) and acetic acid (9 mL) at 0°C *via* a cannula. The solution was extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2) on silica gel gave **6** (5.0 g, 55 %) as a white solid.

R_f = 0.38 (cyclohexane/ethyl acetate : 3/7)

M_p = 78 °C

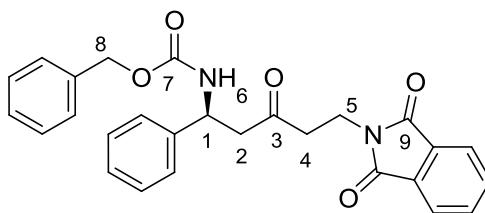
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.44-7.21 (m, 10H, H_{ar}), 6.28 (dd, 1H, H₄, J = 10.3, 17.5), 6.17 (d, 1H, H₅, J = 17.5), 5.82 (d, 1H, H_{5'}, J = 10.3), 5.76 (br s, 1H, H₆), 5.21 (dd, 1H, H₁, J = 6.2, 7.6), 5.10 (d, 1H, H₈, J = 12.3), 5.07 (d, 1H, H_{8'}, J = 12.3), 3.28 (dd, 1H, H₂, J = 7.6, 16.4), 3.07 (dd, 1H, H_{2'}, J = 6.2, 16.4)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 198.5 (C₃), 155.7 (C₇), 141.2 (2C_{ipso}), 136.4 (C₄), 129.2 (C₅), [128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 126.4] (CH_{ar}), 66.8 (C₈), 51.7 (C₁), 44.9 (C₂)

IR (cm⁻¹) 3336 (N-H), 3061 (C-H_{ar}), 1697 (C=O ketone), 1610 (C=O carbamate), [1598, 1541, 1444] (C=C), 1258 (C-O), 1223 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₉H₁₉NO₃Na(M+Na)⁺ : 332.1263, found : 332.1278

$[\alpha]_D^{25}$ + 1.7 (c 1.02 CHCl₃)

(S)-benzyl 5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-oxo-1-phenylpentylcarbamate 13b

Chemical formula : $C_{27}H_{24}N_2O_5$

Molecular weight : 456.49

To a stirred solution of (S)-benzyl 3-oxo-1-phenylpent-4-enylcarbamate **6** (5.00 g, 16.2 mmol, 1.0 equiv) in ethyl acetate (110 mL) was added phthalimide (2.35 g, 16.2 mmol, 1.0 equiv) and Triton B[®] (1.40 mL, 3.24 mmol, 0.2 equiv). The resulting solution was refluxed for 16h, then cooled to room temperature and the solvent was eliminated under reduced pressure. Recrystallisation from ethanol afforded pure phthalimido compound **13b** (5.3 g, 70 %).

$R_f = 0.38$ (cyclohexane/ethyl acetate : 6/4)

$M_p = 112$ °C

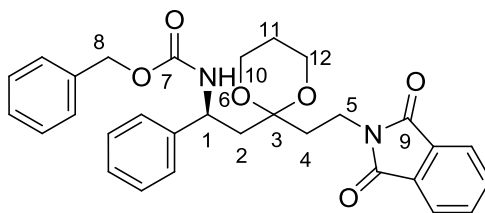
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.73-7.66 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.19 (m, 10H, H_{ar}), 5.73 (br s, 1H, H₆), 5.14 (dd, 1H, H₁, $J = 5.1, 5.5$), 5.08 (d, 1H, H₈, $J = 12.3$), 5.04 (d, 1H, H_{8'}, $J = 12.3$), 3.88 (t, 2H, H₅, $J = 7.1$), 3.12 (dd, 1H, H₂, $J = 5.1, 16.1$), 2.92 (dd, 1H, H_{2'}, $J = 5.5, 16.1$), 2.85-2.68 (m, 2H, H₄)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 206.0 (C₃), 168.2 (C₉), 155.8 (C₇), 136.5 (C_{ipso}), 134.3 (C_{ipso}), 134.2 (CH_{ar}), 132.1 (C_{ipso}), [128.9, 128.6, 128.2, 127.7, 127.2, 126.3, 123.4] (CH_{ar}), 67.0 (C₈), 51.5 (C₁), 48.2 (C₅), 41.5 (C₂), 32.8 (C₄)

IR (cm⁻¹) 3064 (C-H_{ar}), 1772 (C=O), 1703 (C=O carbamate), 1686 (C=O amide), [1612, 1541, 1437] (C=C), 1375 (C-O), 1274 (C-O)

HR-ESI-MS : calculated for C₂₇H₂₄N₂O₅Na(M+Na)⁺ : 479.1583, found : 479.1563

[α]_D²⁵ - 4.50 (c 1.00 CHCl₃)

(S)-benzyl 2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-1,3-dioxan-2-yl)-1-phenylethylcarbamate**14b**Chemical formula : $C_{30}H_{30}N_2O_6$

Molecular weight : 514.57

To a solution of (S)-benzyl 5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-oxo-1-phenylpentylcarbamate **13b** (5.30 g, 11.6 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (100 mL) was added propan-1,3-diol (4.20 mL, 58.0 mmol, 5.0 equiv), trimethylorthoformate (2.50 mL, 23.2 mmol, 2.0 equiv) and *p*-TsOH (440 mg, 2.32 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18h and then washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (1*30 mL). The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3) on silica gel gave **14b** (4.4 g, 75 %) as a yellow foam.

$R_f = 0.43$ (cyclohexane/ethyl acetate : 6/4)

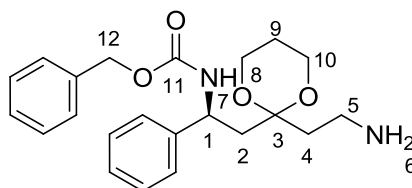
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.83 (m, 2H, H_{ar}), 7.71 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.15 (m, 10H, H_{ar}), 6.07 (s, 1H, H_6), 5.08 (m, 1H, H_8), 5.00 (m, 2H, H_1 , $\text{H}_{8'}$), 3.99 (m, 2H, H_{10} , H_{12}), 3.85 (m, 1H, $\text{H}_{10'}$), 3.77 (m, 1H, $\text{H}_{12'}$), 3.70 (t, 2H, H_5 , $J = 7.9$), 2.34 (m, 1H, H_2), 2.20-2.01 (m, 3H, $\text{H}_{2'}$, H_4), 1.83 (m, 1H, H_{11}), 1.44 (dt, 1H, $\text{H}_{11'}$, $J = 3.1, 13.4$)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.3 (C_9), 156.0 (C_7), 143.7 (C_{ipso}), 137.0 (C_{ipso}), 134.0 (CH_{ar}), 133.7 (C_{ipso}), [132.2, 128.6, 128.3, 128.0, 127.1, 126.2, 123.3] (CH_{ar}), 98.6 (C_3), 66.4 (C_8), 59.9 (C_{10}), 59.8 (C_{12}), 52.0 (C_1), 43.9 (C_5), 33.3 (C_2), 30.1 (C_4), 24.8 (C_{11})

IR (cm^{-1}) 3406 (N-H), 3020 (C- H_{ar}), 1770 (C=O carbamate), 1712 (C=O imide), [1598, 1502, 1442] (C=C), 1373 (C-O), 1338 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}(\text{M}+\text{Na})^+$: 537.2002, found : 537.2010

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 4.9 (c 1.12 CHCl_3)

(S)-benzyl 2-(2-(2-aminoethyl)-1,3-dioxan-2-yl)-1-phenylethylcarbamate 18bChemical formula : $C_{22}H_{28}N_2O_4$

Molecular weight : 384.47

To a solution of **14b** (4.42 g, 8.55 mmol, 1.0 equiv) in methanol (80 mL) was added hydrazine monohydrate (2.05 mL, 42.8 mmol, 5.0 equiv). The resulting mixture was heated at reflux for 3 h and was allowed to cool to room temperature, then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with 50 mL of ethyl acetate and 50 mL of a 2.6 M aqueous KOH solution were added. After 10 min of stirring, the two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2*20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated, affording amine **18b** (3.3 g, 100 %) as a yellow oil, which was used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol: 9/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.14 (ethyl acetate/methanol : 9/1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.42-7.17 (m, 10H, H_{ar}), 6.31 (br s, 1H, H_7), 5.09 (d, 1H, H_{12} , J = 12.2), 5.01 (d, 1H, $H_{12'}$, J = 12.2), 4.87 (m, 1H, H_1), 4.03-3.85 (m, 3H, H_8 , H_{10}), 3.81 (m, 1H, $H_{10'}$), 2.76 (m, 2H, H_5), 2.15-1.91 (m, 4H, H_2 , H_4), 1.90-1.71 (m, 3H, H_6 , H_9), 1.50 (dt, 1H, H_9 , J = 3.8, 13.2)

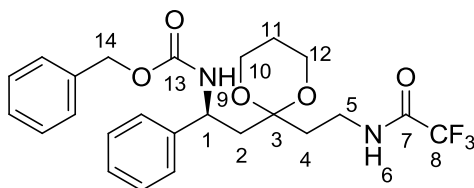
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.0 (C_{11}), 144.0 (C_{ipso}), 136.9 (C_{ipso}), [128.5, 128.4, 127.9, 127.0, 126.5, 126.1] (CH_{ar}), 99.4 (C_3), 66.4 (C_{12}), 59.7 (C_8), 59.6 (C_{10}), 52.1 (C_1), 43.2 (C_5), 37.0 (C_2), 35.8 (C_4), 25.0 (C_9)

IR (cm^{-1}) [3364, 3225] (N-H), 3028 (C- H_{ar}), 1697 (C=O carbamate), [1550, 1535, 1454] (C=C), 1334 (C-O), 1249 (C-N)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{22}H_{29}N_2O_4(M+H)^+$: 385.2127, found : 385.2125

$[\alpha]_D^{25}$ - 5.3 (c 1.08 $CHCl_3$)

(S)-benzyl 1-phenyl-2-(2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,3-dioxan-2-yl)ethylcarbamate 27b



Chemical formula : $C_{24}H_{27}N_2O_5F_3$
Molecular weight : 480.48

To a stirred solution of **18b** (3.32 g, 8.55 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (60 mL) was added triethylamine (3.10 mL, 22.2 mmol, 2.6 equiv) and DMAP (313 mg, 2.56 mmol, 0.3 equiv). To the resulting solution was added, at 0°C, trifluoroacetic anhydride (1.55 mL, 11.1 mmol, 1.3 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 6/4) on silica gel to afford compound **27b** (3.8 g, 92 % on 2 steps) as a yellow foam.

R_f = 0.45 (cyclohexane/ethyl acetate : 6/4)

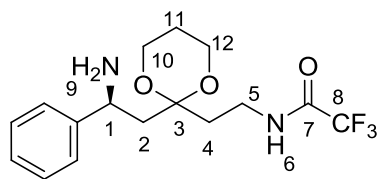
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40-7.23 (m, 11H, H_{ar} , H_6), 5.45 (br s, 1H, H_9), 5.09 (d, 1H, H_{14} , $J = 12.5$), 5.05 (d, 1H, $H_{14'}$, $J = 12.5$), 4.80 (m, 1H, H_1), 4.09 (m, 1H, H_{10}), 3.91 (m, 1H, H_{12}), 3.87-3.77 (m, 2H, $H_{10'}$, $H_{11'}$), 3.42 (m, 2H, H_5), 2.50 (m, 1H, H_2), 2.12 (dd, 1H, $H_{2'}$, $J = 5.8, 14.5$), 1.74 (m, 3H, H_4 , H_{11}), 1.55 (dt, 1H, $H_{11'}$, $J = 4.1, 13.9$)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.8 (q, C_7 , $J = 36.3$), 155.8 (C_{13}), 142.8 (C_{ipso}), 136.5 (C_{ipso}), [128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.7, 126.4] (CH_{ar}), 116.1 (q, C_8 , $J = 286$), 99.6 (C_3), 66.8 (C_{14}), 59.9 (C_{10}), 59.8 (C_{12}), 52.2 (C_1), 39.7 (C_2), 35.1 (C_4), 34.4 (C_5), 24.9 (C_{11})

IR (cm^{-1}) 3329 (N-H), 3090 (C- H_{ar}), 1710 (C=O carbamate), 1697 (C=O amide), [1595, 1502, 1456] (C=C), 1257 (C-O), 1149 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{24}H_{27}N_2O_5F_3\text{Na}(\text{M}+\text{Na})^+$: 503.1770, found : 503.1772

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 10.7 (c 1.11 CHCl_3)

(S)-N-(2-(2-(2-amino-2-phenylethyl)-1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 28bChemical formula : $C_{16}H_{21}N_2O_3F_3$

Molecular weight : 346.34

To a solution of **27b** (3.53 g, 7.28 mmol, 1.0 equiv) in methanol (60 mL) was added 10 % Pd/C (50 mg/mmol of **27b**) then ammonium formate (2.37 g, 36.4 mmol, 5.0 equiv). The resulting suspension was heated at reflux for 3h. After cooling at room temperature, the catalyst was removed by filtration on celite[®]. The residue was concentrated *in vacuo* to afford compound **28b** (2.2 g, 90 %) as a yellow oil which was used in the next step without any purification.

A sample of the crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol: 9/1) on silica gel in order to do the analysis.

R_f = 0.14 (cyclohexane/ethyl acetate : 0/1)

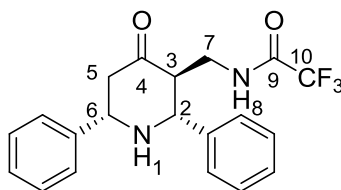
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.77 (s, 1H, H₆), 7.43-7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.17 (dd, 1H, H₁, J = 3.5, 8.9), 4.11 (m, 1H, H₁₀), 3.98-3.88 (m, 2H, H_{10'}, H₁₂), 3.82 (m, 1H, H_{12'}), 3.61-3.44 (m, 2H, H₅), 2.41 (dd, 1H, H₂, J = 8.9, 14.8), 2.10-2.01 (m, 2H, H₄), 1.95 (dd, 1H, H_{2'}, J = 3.5, 14.8), 1.86 (m, 1H, H₁₁), 1.81 (br s, 2H, H₉), 1.56 (dt, 1H, H_{11'}, J = 3.8, 13.5)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 156.9 (q, C₇, J = 36.6), 146.7 (C_{ipso}), [128.8, 127.4, 126.3] (CH_{ar}), 116.1 (q, C₈, J = 271), 100.4 (C₄), 60.1 (C₁₀), 59.7 (C₁₂), 52.2 (C₁), 41.6 (C₂), 35.2 (C₅), 34.9 (C₄), 25.2 (C₁₁)

IR (cm⁻¹) [3356, 3306] (N-H), 3028 (C-H_{ar}), 1709 (C=O amide), [1558, 1454] (C=C), 1211 (C-O), 1149 (C-N), 1053 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for C₁₆H₂₂N₂O₃F₃(M+H)⁺ : 347.1583, found : 347.1585

[α]_D²⁵ - 5.3 (c 1.04 CHCl₃)

(2, 2, 2)-trifluoro-N-((4-oxo-2,6-diphenylpiperidin-3-yl)methyl)acetamide 33Chemical formula : $C_{20}H_{19}N_2O_2F_3$

Molecular weight : 376.37

To a stirred solution of amine **28b** (400 mg, 1.15 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (20 mL) was added $MgSO_4$ (2.0 g), followed by freshly distilled benzaldehyde (117 μ L, 1.15 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heating at gentle reflux until complete disappearance (TLC monitoring, 1h) of the amine, then cooled to room temperature and transferred *via* a cannula to a solution of dry *p*-TsOH (328 mg, 1.72 mmol, 1.5 equiv) in toluene (50 mL). The resulting mixture was heated during 1h30. After cooling to room temperature, saturated aqueous Na_2CO_3 (30 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3*40 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1, then 8/2, 7/3, 1/1, 3/7, and 0/1) to give **33** as a white foam (152 mg, 35 %).

R_f = 0.23 (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.43-7.12 (m, 10H, H_{ar}), 6.78 (s, 1H, H_8), 4.00 (dd, 1H, H_{6ax} , J = 2.7, 11.5), 3.67 (d, 1H, H_{2ax} , J = 10.5 Hz), 3.25 (t, 2H, H_7 , J = 5.9), 2.88 (m, 1H, H_{3ax}), 2.69 (dd, 1H, H_{5ax} , J = 11.5, 13.3), 2.57 (dd, 1H, H_{5eq} , J = 2.6, 13.3), 2.18-1.93 (m, 1H, H_1)

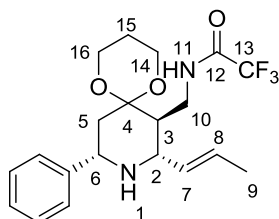
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 209.9 (C_4), 156.9 (q, C_9 , J = 36.4), 142.1 (C_{ipso}), 139.9 (C_{ipso}), [129.2, 129.1, 128.9, 128.3, 127.8, 126.6] (CH_{ar}), 115.8 (q, C_{10} , J = 287), 65.2 (C_2), 61.6 (C_6), 56.3 (C_3), 51.3 (C_7), 36.4 (C_5)

IR (cm^{-1}) [3421, 3317] (N-H), 3032 (C- H_{ar}), 1716 (C=O), 1705 (C=O amide), [1543, 1446] (C=C), 1121 (C-O), 1165 (C-N), 1021 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{20}H_{20}N_2O_2F_3$ ($M+H$) $^+$: 377.1477 , found : 377.1459

$[\alpha]_D^{25}$ - 11.6 (c 1.15 $CHCl_3$)

(2, 2, 2)-trifluoro-N-(((7S, 8S, 10S)-10-phenyl-8-((E)-prop-1-enyl)-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-7-yl)methyl)acetamide 35



Chemical formula : $C_{20}H_{25}N_2O_3F_3$
Molecular weight : 398.42

To a stirred solution of amine **28b** (780 mg, 2.25 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (50 mL) was added $MgSO_4$ (3.00 g), followed by freshly distilled crotonaldehyde (280 μ L, 3.38 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was heating at gentle reflux until complete disappearance (TLC monitoring, 1h) of the amine, then cooled to room temperature and transferred *via* a cannula to a solution of dry *p*-TsOH (856 mg, 4.50 mmol, 2.0 equiv) in toluene (80 mL). The resulting mixture was heated during 1h30. After cooling to room temperature, saturated aqueous Na_2CO_3 (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3*60 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1, then 8/2, 7/3, 1/1) to give **35** as a white solid (215 mg, 25 %).

R_f = 0.40 (cyclohexane/ethyl acetate : 9/1)

Mp = 113°C

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.86 (s, 1H, H_{11}), 7.31-7.11 (m, 5H, H_{ar}), 5.52 (dq, 1H, H_8 , J = 6.4, 15.2), 5.28 (dd, 1H, H_7 , J = 8.6, 15.2), 4.03-3.88 (m, 2H, H_{14} , H_{16}), 3.83 (dd, 1H, $H_{14'}$, J = 5.0, 11.7), 3.71 (m, 2H, H_{6ax} , $H_{16'}$), 3.56-3.39 (m, 2H, H_{10}), 3.22 (dd, 1H, H_{2ax} , J = 8.6, 11.0), 2.80 (d, 1H, H_{5eq} , J = 13.4), 1.94 (m, 1H, H_{15}), 1.63-1.47 (m, 5H, H_1 , H_{3ax} , H_9), 1.40-1.27 (m, 2H, H_{5ax} , $H_{15'}$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm) 156.4 (q, C_{12} , J = 36.7), 143.6 (C_{ipso}), 131.7 (C_7), 130.1 (C_8), [128.7, 127.8, 126.9] (CH_{ar}), 116.2 (q, C_{13} , J = 286), 99.6 (C_4), 59.5 (C_{14}), 59.3 (C_{16}), 58.7 (C_2), 57.0 (C_6), 48.1 (C_3), 37.0 (C_{10}), 36.4 (C_5), 25.6 (C_{15}), 17.9 (C_9)

IR (cm^{-1}) 3348 (N-H), 3028 (C- H_{ar}), 1705 (C=O), [1600, 1496, 1450] (C=C), 1562 (C=C), 1203 (C-O), 1176 (C-N), 979 (C-F)

HR-ESI-MS : calculated for $C_{20}H_{26}N_2O_3F_3$ ($M+H$)⁺ : 399.1896, found : 399.1915

$[\alpha]_D^{25}$ - 16.7 (c 1.20 $CHCl_3$)

Références bibliographiques

1. <http://www.sante.gouv.fr/plans-de-lutte-contre-la-douleur.html>
2. Snider W. D., McMahon S. B., *Neuron*, **1998**, 20, 629-632
3. Sherrington C.S., *The integrative action of the nervous system*, Ed Scribner's, **1906**
4. Fields H.L., *Pain*, Ed New York : McGraw-Hill Book Company, **1987**
5. Besson J. M., Guilbaud G., Abdelmoume M., Chaouch A., *J. Physiol.*, **1982**, 78, 7-107
6. Lamotte R. H., Campbell J. N., *J. NeuroPhysiol.*, **1978**, 41, 509-528
7. Lamotte R. H., Thalhammer J. G., Robinson, C. *J. NeuroPhysiol.*, **1983**, 41, 509-528
8. Marchand S., *Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner*, Ed Masson, **2009**, 42
9. Melzack R., Wall P., *Le défi de la douleur*, Ed Montmagny Edisem, **1989**
10. Kandel E. R., Schwartz, J., H., *Principles of neural science*, Ed. New York Elsevier, **1985**, 331-343
11. Melzack R., *Sci. Am.*, **1990**, 27-33
12. http://jean-francois.riou.free.fr/Site_fichiers/Physiologie%20%de%la%20Douleur.pdf
13. www.sfls.aei.fr/formations/pdf/2007/neuro-psy_nov2007/bernard.ppt
14. Millan M. J., *Prog. Neurobiol.*, **2002**, 66, 355-474
15. Melzack, R., Wall, P. D., *Science*, **1965**, 150, 971-979
16. Basbaum A.I., Fields H.L., *Anna. Neurol.*, **1978**, 4, 451-462
17. <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/neuro/douleur/html/ctrldesc.htm>
18. <http://uriic.uqat.ca/cours/Module2/1.1.7.html>
19. Greenwald H.P., *Pain*, **1991**, 44, 157-163
20. http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id204/Les_differeents_types_de_douleurs.igwsc
21. http://www.igr.fr/fr/page/douleur-aigue-et-douleur-chronique_298
22. Lazorthes Y., *Les douleurs rebelles : évaluation et stratégie thérapeutique*, Ed Maloine, **1993**, 71-98
23. Dictionnaire Larousse, **2010**, Ed. Larousse
24. http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap21-c_antalgiques_non_op.pdf
25. www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/medicaments_de_la_douleur.html
26. Laval G., Sang B., Mallaret M., Villard, M. L. *La revue de médecine interne*, **2002**, 23, 55-70
27. Patrick L. G., *Chimie pharmaceutique*, Ed. De Boeck, **2002**, 511
28. Snyder S. H., Pasternak G. W., Pert, C., *Handbook of pharmacology*, **1973**, 5, 329-360
29. Evans C. J., Keith D. E., Morrison H., Magendzo K., Edwards R. H., *Science*, **1992**, 258, 1952-1955
30. Chen J. C., Smith E. R., Cahill M., Cohen R., Fishman J. B., *Life Science*, **1993**, 52, 389-396
31. Yasuda K., Raynor K., Kong H., Breder C. D., Takeda J., Reisine T., Bell G. I., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 6736-6740
32. Waldhoer M., Bartlett S. E., Whistler J. L., *Annu. Rev. Biochem.*, **2004**, 73, 953-990
- 33 <http://rcpg.chez.com/partie4.html>

- <http://taste.versailles.inra.fr/inapg/cours/M1/UVNeurosciExpt/ATT00013.pdf>
34. Kayser V., Lee S., Guilbaud G., *Neurosciences*, **1995**, 64, 537-545
 35. Fletcher D., *Anesthésie-réanimation*, **2011**, 36-371-A-10, 1-22
 36. <http://pedagogie.ac-amiens.fr/svt/info/logiciels/animneuro/ptsynapt.htm>
 37. D'après Purves D., *Neurosciences*, Ed. De Boeck, **2005**, 94
 38. D'après <http://jayashankarpharmacology.blogspot.com/2010/10/analgesics-and-anti-pyretic-opioid.html>
 39. Beaulieu P., *Pharmacologie de la douleur*, Ed. Les presses de l'université de Montréal, **2006**, 50
 40. Taussig R., Iniguez-Lluhi J.A., Gilman A.C., *Science*, **1993**, 261, 218-221
 41. Yeh Jan L., Nung Jan Y., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **1997**, 9, 155-160
 42. Janecka A., Fichna J., Janecki T., *Cur.Top. Med. Chem.*, **2004**, 1, 1-17
 43. <http://roddickjuju.free.fr/tpe/site/opiaces.html>
 44. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/methadone-4971.html>
 45. <http://membres.multimania.fr/masterkush/drogue/buprenor.htm>
 46. Kosterlitz H.W., Hughes J., *Life Sci*, **1975**, 17, 91-96
 47. Ling N., Burgus R., Guillemin R. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1976**, 73, 3942-3946
 48. Zadina J. E., Hackler L., Ge L. J., Kastin A. J., *Nature*, **1997**, 386, 499-502
 49. Goldstein A., Tachibana S., Lowney L. I., Hunkapiller M., Hood L., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1979**, 76, 6666-6670
 50. <http://www.em-consulte.com/article/277330>
 51. <http://www.travail.gouv.qc.ca/fileadmin/fichiers/Documents/bem/colloque2006/PharmacologieOpioides.pdf>
 52. Barber A., Gottschlich R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1997**, 7, 1351-1368
 53. <http://www.biam2.org/www1/Sub1436.htm>
 54. Juran S., Walther M., Stephan H., Bergmann R., Steinbach J., Kraus W., Emmerling F., Comba P., *Bioconjug. Chem.*, **2009**, 20, 347-359
 55. Cho C., Chuang C., Chen C., *Planta Med.*, **1986**, 52, 343-345
 56. Yamakazi M., Arai A., Suzuki S., Takeuchi T., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1984**, 104, 293-301
 57. Tan H., Zhang B., *Chin. J. Integrat. Trad. West. Med.*, **1985**, 5, 108-110
 58. Kamei J., Xiao P., Ohsawa M., Kubo H., Higashiyama K., Takahashi H., Li, J., Nagase H., Ohmiya S., *Eur. J. Pharma.*, **1997**, 337, 223-226
 59. Kögel B., Christoph T., Friderichs E., Hennies H.-H., Matthiesen T., Schneider J., Holzgrabe U., *CNS Drug Rev.*, **1998**, 4, 54-70
 60. <http://www.opioid.umn.edu/>
 61. Rothman, R. B., Bykov, V., De Costa, B. R., Jacobson A. E., Woods, J. H., Rice, K. C., *Eur. J. Pharmacol.*, **1989**, 3, 345-353
 62. Zeynalov E., Nemoto M., Hurn P. D., Koelher R. C., Bhardwaj A., *J. Cereb. Blood Flow Meta.*, **2005**, 26, 414-420
 63. <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/OPIACES.htm>

64. Roth B.L., Baner K., Westkaemper R., Siebert D., Rice K.C., Steinberg S., Ernsberger P., Rothman R.B., **2002**, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 11934–11939
65. Munro T. A., Rizzacasa M.A., Roth B. L., Toth B., Yan F., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 345-348
 Vortherms T.A., Roth B.L., *Mol. Intervent.*, **2006**, 6, 259–267
66. Gilbert P.E., Martin W.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1976**, 198, 66-82
67. Von Voigtlander P.F., Lewis R.A., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **1982**, 6, 467–470
68. Kamei J., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **1996**, 9, 349–356
69. Szmuszkovicz J., *Prog. Drug Res.*, **1999**, 52, 168-195
 Szmuszkovicz J., *Prog. Drug Res.*, **1999**, 53, 3-51
70. Clark C.R., Birchmore B., Hunter J.C., Hill R.G., Hughes J., *Br. J. Pharmacol.*, **1988**, 93, 618-626
71. Hunter J.C., Leighton G.E., Meecham K.G., Horwell D.C., Rees D.C., Hughes J., **1990**, *Br. J. Pharmacol.*, 101, 183-189
72. Pande A.C., Pyke R.E., Wideman G.L., Benjamin R., Pierce M., **1996**, *Clin. Neuropharmacol.*, 19, 451-456
73. Walsh S., Strain E., Abreu M., Bigelow G., *Psychopharmacology (Ber)*, **2001**, 157, 151-162
74. Wadenberg M.-L., *CNS Drug Rev.*, **2003**, 9, 187-198
75. Barber A., Bartoszyk G.D., Bender H.M., *Br. J. Pharmacol.*, **1994**, 113, 1317–1327
76. Camilleri M., *Neurogastroenterol. Motil.*, **2008**, 20, 971-979
77. Smissman E.E., Ruenitz P.C., *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 184-186
78. Salva P., Hite G., Heyman R., Gianutsos G., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2111-2113
79. Borsodi A., Benyhe S., Holzgrabe U., Marki A., Nachtsheim C., *Reg. Peptides*, **1994**, 54, 27-28
80. Brandt W., Drosihn S., Haurand M., Holzgrabe U., Nachtsheim C., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1996**, 329, 311-323
81. Samhammer A., Holzgrabe U., Haller R., *Arch. Pharm.*, **1989**, 322, 551-555
82. Siener T., Cambareri A., Kulh U., Englberger W., Haurand M., Kögel B., Holzgrabe U., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3746-3751
83. Holzgrabe U., Cambareri A., Kulh U., Siener T., Brandt W., Straburger W., Friderichs E., Englberger W., Kögel B., Haurand M., *Il Farmaco*, **2002**, 57, 531-534
84. Caujolle R., Castera P., Lattes A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, 413-416
85. Siener T., Holzgrabe U., Drosihn S., Brandt W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 9, 1827-1834
86. Kuhl U., Korff M., Baumann K., Burschka C., Holzgrabe U., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2001**, 10, 2037-2042
87. Kulh U., Englberger W., Haurand M., Holzgrabe U., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2000**, 333, 226-228
88. Cambareri A., Zlotos D. P., Holzgrabe U., *J. Heterocyclic Chem.*, **2002**, 39, 789-798

89. Kulh U., Cambareri A., Sauber C., Sörgel F., Hartmann R., Euler H., Kirfel A., Holzgrabe U., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 10, 2083-2088
90. Olofson R. A., Martz J. T., Senet J. P., Piteau M., Malfroot T., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2081-2082
91. Metzger T. G., Paterlini M. G., Portoghese P. S., *Neurochem. Res.*, **1996**, 21, 1287-1294
92. Lavecchia A., Greco G., Novellino E., Vittorio F., Ronsisvalle G., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2124-2134
93. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C. A., Motoshima H., Fox B. A., Le Trong I., Teller D.C., Okada T., Stenckamp R. E., Yamamoto M., Miyano M., *Science*, **2000**, 289, 739-745
- Okada T., Fox B. A., Behnke C. A., Stenckamp R. E., Palczewski K., *J. Struct. Biol.*, **2000**, 130, 73-80
94. Choi G., Landin J., Galan J. F., Birge R.R., Albert A. D., Yeagle P., *Biochemistry*, **2002**, 41, 7318-7324
95. Wan X.-H., Huang X.-Q., Zhou D.-H., Jiang H.-L., Chen K.-L., Chi Z.-Q., *Acta Pharmacol. Sin.*, **2000**, 21, 701-708
96. Zhang L., DeHaven R. N., Goodman M., *Biochemistry*, **2002**, 41, 61-68
97. Holzgrabe U., Brandt W., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1383-1389
98. Mannich C., Mohs P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1930**, 63, 608-611
99. Stenhouse J., *Ann. Chem. Pharm.*, **1851**, 78, 1-5
- Mills E.J., *Ann. Chem. Pharm.*, **1863**, 125, 71-73
100. Breuning M., Steiner M., *Synthesis*, **2008**, 18, 2841-2867
101. Smissman E.E., Ruenitz P. C., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1593-1597
102. Spieler J., Huttenloch O., Waldmann H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3, 391-399
103. Lesma G., Danieli B., Passarella D., Sacchetti A., Silvani A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 2453-2458
104. Huttenloch O., Laxman E., Waldmann H., *Chem. Commun.*, **2002**, 8, 4767-4780
105. Huttenloch O., Laxman E., Waldmann H., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 6, 673-675
106. Lesma G., Danieli B., Passarella D., Sacchetti A., Silvani A., *Lett. Org. Chem.*, **2006**, 3, 430-436
107. Gallagher D.J., Wu S., Nikolic N.A., Beak P., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8148-8154
108. Chemodanova S.V., Potekhin K. A., Palyulin V.A., Shishkina I.N., Dem'yanovich V.M., Struchkov Y.T., Samoshin V.V., Zefirov N.S., *Dokl. Akad. Nauk.*, **1996**, 326, 847-850
109. Gogoll A., Johansson C., Axen A., Greenberg H., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 396-403
110. Phuan P.W., Ianni J., Kozlowski M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15473-15479
111. Breuning M., Hein D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1410-1418
112. Davies S.G., Walters I.A.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 9, 1129-1139
113. Ciganek E., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4635-4637
114. Chau F.H., Corey E. J., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2581-2583
115. Danieli B., Lesma G., Passarella D., Silvani A., Viviani N., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1171-11878
116. Stetter H., Hennig H., *Chem. Ber.*, **1955**, 88, 789-793

- Danieli B., Lesma G., Passarella D., Silvarri A., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 69-77
117. Harrison J. R., O'Brien P., Porter D.W., Smith N.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 24, 3623-3631
118. Harrison J. R., O'Brien P., Porter D.W., Smith N.M., *Chem. Commun.*, **2001**, 13, 1202-1203
119. Stead D., O'Brien P., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1885-1897
120. Marrière E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1121-1124
Dixon A.J., McGrath M.J., O'Brien P., *Org. Synth.*, **2006**, 83, 141-145
121. Ivachtchenko A.V., Khvat A., Tkachenko S.E., Sandulenko Y.B., Vvedensky V.Y., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6733-6736
122. Dearden M.J., McGrath M.J., O'Brien P., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5789-5792
Genet C., McGrath M.J., O'Brien P., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1376-1382
Wilkinson J.A., Rossington S.B., Ducki S., Leonard J., Hussain N., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1833-1844
123. Johansson M.J., Schwartz L.O., Amedjkouh M., Kann N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1894-1896
Johansson M.J., Schwartz L.O., Amedjkouh M., Kann N., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3531-3538
124. Danieli B., Lesma G., Passarella D., Piacenti P., Sacchetti A., Silvani A., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7121-7123
125. Danieli B., Lesma G., Passarella D., Piacenti P., Sacchetti A., Silvani A., Viridis A., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7155-7158
126. Hermet J.-P., Viterisi A., Wright J., McGrath M.J., O'Brien P., Whitwood A., Gilday J., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 3614-3622
127. Leonard N.J., Beyler R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2298-2299
Anet E.L., Hughes G.K., Ritchie E., *Nature*, **1950**, 165, 35-36
Van Tamelen E.E., Foltz R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7372-7377
Takatsu N., Noguchi M., Ohmiya S., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 4990-4992
Wanner M.J., Koomen G.-J., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5581-5586
Buttler T., Fleming I., Gonsior S., Kim B., Sung A., Woo H.-G., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1557-1567
128. Orechhoff A., Rabinowitch M., Konowalowa R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1933**, 66, 621-625
129. Bellet P., *Ann. Pharm. Fr.*, **1950**, 8, 551-563
130. Clemo G.R., Raper R., Tenniswood C.R., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 429-437
Ebner T., Eichelbaum M., Fischer P., Meese C. O., *Arch. Pharm.*, **1989**, 322, 399-406
131. Smith B.T., Wendt J.A., Aubé J., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2577-2579
132. Hermet J.-P., McGrath M., O'Brien P., Porter D.W., Gilday J., *Chem. Commun.*, **2004**, 1830-1831
133. Hoppe D., Hintze F., Tebben P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1422-1424
134. Kerrick S.T., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9708-9710

135. Dearden M.J., Firkin C.R., Hermet J.-P., *J. Am. Soc. Chem.*, **2002**, 124, 11870-11871
136. O'Brien P., Wiberg K.B., Bailey W.F., Hermet J.-P., McGrath M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15480-15489
137. Hermet J.-P., Porter D.W., Dearden M.J., Harrison J., Koplín T., O'Brien P., Parmene J., Tyurin V., Whitewood A.C., Gilday J., Smith N.M., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3977-3988
138. Ciblat S., Besse P., Canet J.-L., Troin Y., Veschambre H., Gelas J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2225-2235
139. Davies S.G., Ichihara O., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 183-186
140. Bariau A., Canet J.-L., Chalard P., Troin Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3650-3660
141. Miyoshi M., Nunami I.-K., Sugano H., Fujii T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 5, 1433-1440
142. Hunt J.C., Lloyd C., Moody C.J., Slawin A.M., Takle A.K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 23, 3443-3454
143. Rodriguez A.C., Ramos A.P., Hawkes G.E., Berti F., Resmini M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1847-1855
144. Ghosh A., Gong G., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1085-1093
145. Mikołajczyk M., Bałczewski P., **1984**, 8, 691-693
146. Collado I., Ezquerra J., Mazon A., Pedregal C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 2849-2854
147. Davis F., Wu Y., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1269-1272
148. Fields Liu J., Heathcook C., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8263-8266
149. Kachi H., He F., Sakamoto K., *Chem. Express*, **1990**, 5, 701-704
150. Shreiber E.H., Roberts G.W., *Chem. Ind.*, **2001**, 82, 391-395
151. Deguest G., Bischoff L., Fruit C., Marsais F., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1165-1167
152. Abrunhosa-Thomas I., Roy O., Barra M., Besset T., Chalard P., Troin Y., Synlett, **2007**, 10, 1613-1615
153. Gomtsyan A., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 11-13
154. Zamboni R., Belley M., Champion E., Charrette L., Dehaven R., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3832-3844
155. Sanchez V., Rebolledo F., Gotor V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 37-40
Rodriguez M., Fulcrand P., Laur J., Aumelas A., Bali J.P., Martinez J., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 522-528
156. Montalbetti C., Falque V., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827-10852
157. Davis F., Nolt B., Wu Y., Prasad K.R., Li D., Yang B., Bowen K., Lee S.H., Eardley J.H., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2184-2190
158. Islam A.M., Raphael R.A., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3151-3154
159. Ciblat S., Calinaud P., Canet J.-L., Troin Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2000**, 353-357
160. Tamao K., Ishida N., Kumada M., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2122-2124
161. Rougnon-Glasson S., Canet J.-L., Troin Y., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9797-9802
162. Hoffmann R.W., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1841-1843

- Leclerq S., Thirionet I., Broeders F., Daloze D., Van Der Meer R., Braeckman J.C., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8465-8478
163. Bariau A., Bux Jatoi W., Calinaud P., Troin Y., Canet J.-L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3421-3433
164. Gosselin F., Lubell W.D., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7463-7441
Ibrahim H. H., Lubell W. D., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6438-6441
165. Pavé G., Chalard, P., Viaud-Massuard M.-C., Troin Y., Guillaumet G., *Synthesis*, **2004**, 121-127
166. Atobe M., Yamazaki N., Kibayashi C., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2669-2673
167. Kudzin Z. H., Ywa P., Uczak J., Andrijewski G., *Synthesis*, **1997**, 44-46
168. Miura T., Toyoshima T., Takahashi Y., Murakami M., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2141-2143
169. Tietze L.F., Schneider C., Grote A., *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 139-148
170. Besse P., Ciblat S., Canet J.-L., Troin Y., Veschambre H., *Tetrahedron:Asymmetry*, **1999**, 10, 2213-2224
171. Speckamp W. N., Hiemstra H., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4367-4416
172. Speckamp W. N., Moolenaar M.J., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3817-3856
Chalard P., Remuson R., Gelas-Mialhe Y., Gramain J.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4361-4368
173. Zaug H.E., Martin W.B., *Org. React.*, **1965**, 14, 52-56
174. Wijnberg J.B., De Boer J.J., Speckamp W.N., *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1978**, 97, 227-231
175. Campbell K.N., Sommers A.H., Campbell B.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 82-84
176. Böhme H., Hartke K., *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 600-604
177. Bose A.K., Spielgelman G., Manhas M.S., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 12, 3167-3170
178. Breederveld H., *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1960**, 79, 401-404
179. Sheehan J.C., Ryan J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 1204-1206
180. Krow G.R., Pyun C., Leitz C., Marakowski J., Ramey K., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2449-2451
181. Marson C.M., Grabowska U., Walsgrove T., Eggleston D.S., Baures P.W., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2603-2605
182. Shono T., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 811-850
183. Nossin P.M., Speckamp W.N., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1991-1994
184. Wijnberg J.B., Schoemaker H.E., Speckamp W.N., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 179-187
185. Wijnberg B.P., Speckamp W.N., Oostveen A.R.C., *Tetrahedron*, **1982**, 38, 209-217
186. Speckamp W.N., De Boer J.J., *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1983**, 102, 405-408
187. Veenstra S.J., Speckamp W.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4645-4646
188. Chen J., Browne L., Gonnella N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 905-907
189. Hargreaves M.K., Pritchard J.G., Dave H.R., *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 439-469
190. Miller C.A., Long L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4895-4898
Wunberg J.B., Speckamp W.N., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2579-2586
191. Kiguchi T., Nabazono Y., Kotera S., Niomiya I., Naito T., *Heterocycles*, **1990**, 31, 1525-1528

192. Michael J.P., Jungmann C., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 10211-10220
193. Hubert J.C., Wijnberg J.B., Speckamp W.N., *Tetrahedron*, **1975**, 31, 1437-1441
194. Chamberlain R.A., Nguyen H.D., Chung J.Y., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1682-1688
195. Thomas E.W., Rynbrandt R.H., Zimmermann D.C., Bell L.T., Muchmore C.R., Yankee E. W., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4535-4543
196. Chiurato M., Boulahjar R., Routier S., Troin Y., Guillaumet G., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4647-4653
197. Chiurato M., Routier S., Troin Y., Guillaumet G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 18, 3011-3021
198. Davis F.A., Zhang Y., Anilkumar G., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8061-8064
199. Frink M., Hennies H.-H., Engiberger W., Haurand M., Wilffert B., *Arzneim-Forsch /Drug Res.*, **1996**, 46, 1029-1036
200. Oka T., Negishi K., Suda M., Matsumiya T., Ueki M., *Eur. J. Pharmacol.*, **1981**, 73, 235-236
201. D'Amour F.E., Smith D.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1941**, 72, 74-78
202. Eddy N.B., Leimbach D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1953**, 107, 385-393
203. Piercey M.F., Schroeder L.A., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **1980**, 248, 294-304
204. Collier H.O.J., Dinneen L.C., Johnson C.A., Schneider C., *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **1968**, 32, 295-310
205. Kobashi S., Takizawa M., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **2003**, 26, 375-379
206. Wang Z.X., Zhu Y.-C., Jin W.-Q., Chen X.-J., Chen J., Ji R.-Y., Chi Z.-Q., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3652-3659
207. Shireman B.; Dvorack C., Rudolph A., Lovenberg T., Carruthers T., *Biorg. Med. Chem.Lett.*, **2008**, 18, 2103-2108
208. Conrath M., Van Steenwinckel J., *Douleurs*, **2009**, 10, 127-135

RÉSUMÉ

Les bispidines sont des diamines polycycliques chirales régulièrement utilisées comme ligand pour réaliser de l'induction asymétrique. La bispidine **HZ2** est connue pour être agoniste et sélective des récepteurs κ -opioïdes, récepteurs impliqués dans le mécanisme douloureux. Ce travail décrit la mise au point d'une méthode générale de synthèse asymétrique et flexible du squelette bispidine, permettant des modifications structurales, afin d'évaluer le potentiel pharmacologique des analogues synthétisés.

Tout d'abord, nous avons synthétisé des pipéridines 2,3,6-trisubstituées grâce à une réaction de Mannich intramolécule stéréospécifique entre un β,β' -diaminocétal et divers aldéhydes. Les pipéridones possédant une fonction amino-éthyle en position 3, ainsi obtenues ont été engagées dans une deuxième réaction de Mannich, pour l'obtention de bispidines bicycliques.

Ensuite, nous avons souhaité accéder à des bispidines de géométrie plus contrainte. Pour cela, la condensation de divers anhydrides sur les pipéridones possédant une fonction amino-éthyle en position 3, a permis la formation des imides correspondants, précurseurs d'ions *N*-acyliminium. Les bispidines tricycliques et tétracycliques, sont obtenues par cyclisation en milieu acide en présence des éthers d'énols. Une étude de détermination structurale par RMN a permis de mettre en évidence les différentes conformations adoptées par les bispidines synthétisées (chaise-chaise, chaise-bateau, chaise-twist).

Enfin, les composés synthétisés ont fait l'objet de tests *in vivo* afin d'évaluer leur potentiel antalgique. Ils ont montré une activité modérée. Cependant, l'introduction de groupements aromatiques en α de l'atome d'azote devrait accroître l'efficacité de nos composés, selon les modèles décrits dans la littérature.

Mots-clé : pipéridine polysubstituée, bispidine, ion *N*-acyliminium, réaction de Mannich intramolécule, synthèse asymétrique, douleur, analgésie, récepteur opioïde

ABSTRACT

Bispidines are polycyclic chiral diamines which are useful ligands for asymmetric induction. Bispidine **HZ2** is known to be an agonist and selective of κ -receptors, receptors involved in pain mechanism. This work focuses on the development of a versatile asymmetric synthesis of bispidine backbone, allowing structural modifications, in order to evaluate the pharmacologic potential of compounds prepared.

Initially, we synthesized 2,3,6-trisubstituted piperidines thanks to an intramolecular stereospecific Mannich reaction between a β,β' -diaminoketal and various aldehydes. Piperidones, thus obtained, which have an amino-ethyl function in position 3, were submitted to a second Mannich reaction, in order to prepare bicyclic bispidines.

Then, we wish to obtain bispidines of restricted conformation. The condensation of several aldehydes on piperidones which have an amino-ethyl function in position 3, enabled the formation of the corresponding imides, precursors of *N*-acyliminium ions. Tricyclic and tetracyclic bispidines were obtained by a cyclisation in acid conditions in presence of enol ethers. A NMR study enabled to give rise to the adopted conformations of the bispidines prepared (chair-chair, chair-boat, chair-twist).

Finally, the synthesized compounds were tested *in vivo* in order to evaluate their analgesic potential. They showed a moderate activity. However, the introduction of aromatic groups in position α of the nitrogen atom would increase the efficiency of our compounds, according to the literature.

Key-words : polysubstituted piperidine, bispidine, *N*-acyliminium ion, intramolecular Mannich reaction, asymmetric synthesis, pain, analgesia, opioid receptor