

Pyridinols protégés et leur utilisation en métallation. Synthèse d'indolizidines à partir de la pyridine : synthèse d'indolizidines à partir de la pyridine

Rabah Azzouz

▶ **To cite this version:**

Rabah Azzouz. Pyridinols protégés et leur utilisation en métallation. Synthèse d'indolizidines à partir de la pyridine : synthèse d'indolizidines à partir de la pyridine. Autre. INSA de Rouen, 2008. Français. NNT : 2008ISAM0004 . tel-00559656

HAL Id: tel-00559656

https://theses.hal.science/tel-00559656

Submitted on 26 Jan 2011

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.

ECOLE DOCTORALE NORMANDE DE CHIMIE-BIOLOGIE

THESE

présentée à

l'Institut National des Sciences

Appliquées de Rouen

pour l'obtention du grade de

Docteur ès Sciences

Spécialité Chimie Organique

Par

Rabah AZZOUZ

PYRIDINOLS PROTEGES ET LEUR UTILISATION EN METALLATION
SYNTHESE D'INDOLIZIDINES A PARTIR DE LA PYRIDINE

Le 28 Mars 2008

Devant le jury composé de :

Rapporteurs :	
Dr. Sandrine Py	Chargée de Recherche CNRS à l'Université Joseph Fourier (Grenoble)
Pr. Jacques Mortier	Professeur à l'Université du Maine (Le Mans)
Examinateurs :	
Dr. Richard Ducray	Responsable de Laboratoire, Astra Zeneca
Pr. Laurent Bischoff	Professeur à l'IUT de Rouen
Dr. Corinne Fruit	Maître de Conférences à l'IUT de Rouen
Pr. Francis Marsais	Professeur à l'INSA de Rouen

Je remercie vivement Monsieur Jacques Mortier, Professeur à l'université du Maine au Mans ainsi que Madame Sandrine Py, Chargée de Recherche CNRS à l'université de Joseph Fourier à Grenoble, et Monsieur Richard Ducray, Responsable de Laboratoire Astra Zeneca pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique de l'IRCOF (UMR CNRS 6014)

Je souhaiterais adresser ma plus sincère reconnaissance et mes plus chaleureux remerciements à Monsieur Laurent Bischoff et Mademoiselle Corinne Fruit, pour leurs conseils avisés. Leurs précieux conseils et leur intérêt constant ont permis l'aboutissement de ce travail.

Je tiens également à remercier le Professeur Francis Marsais pour m'avoir accueilli dans son laboratoire depuis le DEA et permis d'effectuer cette thèse dans de très bonnes conditions.

Je tiens aussi à remercier mes parents ainsi que toute ma famille de France ou d'Algérie de tout mon cœur, pour leur encouragement. Un merci particulier à mon adorable femme qui m'a soutenu pendant toute ma thèse.

Mes remerciements vont également à l'équipe enseignante et à tous les chercheurs du laboratoire pour leur sympathie et la bonne ambiance de travail qu'ils ont su entretenir.

A mes parents

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I. La réaction d'*ortho*-métallation 2

I.1. Intérêt de la réaction de métallation *ortho*-dirigée 2

I.2. Facteurs influençant la réaction d'*ortho*-métallation 3

I.2.a Le choix de l'agent métallant 3

I.2.b Techniques de métallation 5

I.2.c Les groupes directeurs et les électrophiles 6

II. Echange halogène métal : 7

Echange halogène-métal en série pyridinique : 7

III. Objectifs des sujets 8

CHAPITRE II : TETRAHYDROPYRANYLATION

I. Introduction : 10

II. Tetrahydropyranylation : 11

II.1. Bibliographie sur la tetrahydropyranylation : 11

II.2. Tetrahydropyranylation de pyridinols et pyridones : 16

II.3. La réaction de Mitsunobu : (Bibliographie) 19

II.3.a Mécanisme de la réaction de Mitsunobu : 20

II.3.b Formation des liens C-O : 21

II.3.c Formation des liaisons C-C : 23

II.3.d Formation des liens C-S : 25

II.3.e Halogénation : 27

II.4. Application de la réaction de Mitsunobu aux pyridines hydroxylées : 29

II.4.a Préparation du 2-hydroxy-tetrahydropyrane : 29

II.4.b Bibliographie sur l'alkylation des pyridinols via Mitsunobu : 29

II.4.c Tetrahydropyranylation des pyridinols via Mitsunobu : 31

II.4.d Tetrahydropyranylation chimiosélective : 33

CHAPITRE III : METALLATION DES OTHP-PYRIDINES

I. Réaction de Métallation : 36

I.1. Bibliographie sur la lithiation des alkoxy pyridines : **36**

I.2. Etude du pouvoir *ortho*-directeur du O-THP : **38**

I.3. Métallation de la 3-OTHP pyridine **39**

I.3.a Voie d'accès directe aux pyridinols ortho-substitués : *41*

I.3.b Double métallation in-situ : *42*

I.3.c Evaluation du pouvoir ortho-directeur relatif du OTHP : *43*

I.4. Métallation de la 4-OTHP-pyridine : **44**

I.4.a Mécanisme envisagé pour le réarrangement du THP : *46*

II. Application de la métallation à la synthèse de la 3-HMP : 47

II.1. Introduction : **47**

II.2. Rétrosynthèse envisagée : **48**

II.2.a Double métallation de la 3-OTHP-pyridine : *49*

II.2.b Préparation de la 2-bromo-4-méthyl-3-OTHP pyridine : *50*

II.2.c Préparation de la 2-formyl-4-methyl-3-OTHP pyridine : *51*

III.Conclusion : 52

CHAPITRE IV : SYNTHESE DE LA LENTIGINOSINE

I. Introduction : 55

II. Bibliographie sur la synthèse de la lentiginosine : 57

II.1. Synthèse utilisant un réactif chiral naturel : Pool Chiral 58

II.1.a Synthèses à partir de l'acide tartrique :..... 59

II.1.b Synthèses à partir de carbohydrates :..... 62

II.2. Synthèse utilisant une réaction énantiosélective pour introduire la chiralité :.. 70

II.2.a Travaux de Greene :..... 70

II.2.b Travaux de Beak : 72

II.2.c Travaux de Zhou : 72

II.2.d Travaux de Génisson :..... 74

II.3. Autres synthèses : 74

II.3.a Synthèse de Gurjar :..... 74

II.3.b Synthèse de Chmielewski : 75

III.Synthèse envisagée de la lentiginosine : 77

III.1.a Les électrophiles choisis : 78

III.2. Synthèse utilisant le glycidol comme électrophile :..... 78

III.2.a Protection du glycidol :..... 79

III.2.b Echange halogène métal :..... 79

III.3. Synthèse utilisant l'épichlorhydrine comme électrophile : 80

III.4. Hemisynthèse à partir du glycéraldehyde : 81

III.5. la synthèse de 1-*epi*-lentiginosine :..... 82

III.5.a Synthèse du glycéraldehyde..... 82

III.5.b Synthèse des alcools (S) et (R)-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl)(pyridin-2yl) méthanol : 83

III.5.c Synthèse de la (R)-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)(pyridin-2-yl)méthanone : 84

III.5.d Réduction de la (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone :.. 85

III.5.e Synthèse du chlorure de 2-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl) pyridinium :..... 85

III.5.f Synthèse du chlorure de (1S,2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium :... 86

III.5.g Formation de liens C-N par Mitsunobu :... 88

III.5.h Cyclisation du chlorure de pyridinium 2-propanol : ... 91

III.5.i Synthèse de chlorure de (1S, 2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium :.. ... 92

III.5.j Synthèse du Chlorure (1S, 2R, 8aR)-1,2-Dihydroxy-1H-indolizidinium :... 92

III.5.k Synthèse de la 1-epi-lentiginosine : ... 94

III.6. Synthèse de la (-)-lentiginosine : ... 95

III.7. Amélioration de l'excès diastéréoisomérique : ... 96

III.7.a Synthèse du chlorure de 2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-(4-méthylbenzoyloxy) propyl]pyridinium :... 97

III.7.b Synthèse du chlorure de (1R,2R)-2-Hydroxy-1-(4-méthylbenzoyloxy)-2,3-dihydro-1H-indolizinium :... 98

III.7.c Synthèse du chlorure de (1R,2R,8aS)-2-Hydroxy-1-(4-éethylbenzoyloxy) indolizidinium :... 99

III.8. Synthèse d'une monohydroxyindolizidine :... 99

III.8.a Synthèse de la (2S)-2-hydroxyindolizidine... 100

Voie A : ... 100

III.8.b Synthèse du chlorure de (R)-2-(2,3-dihydroxy-1-(méthylthiocarbonothioxy) propyl) pyridinium :... 100

III.8.c Synthèse du chlorure de (R)-2-hydroxy-1-(méthylthiocarbonothioloxy)-2,3-dihydro-1H-indolizinium : ... 101

Voie B : ... 102

CHAPITRE V : QUATERNARISATION INTERMOLECULAIRE

I. Méthodologie développée : 105

I.1.a Introduction :..... 105

I.2. Quaternarisation intermoléculaire : 105

I.2.a Préparation du tetrafluoroborate de pyridinium :..... 106

I.2.b Quaternarisation du tetrafluroborate de pyridinium :..... 106

II. Conclusion et perspectives :.....107

Conclusion générale : 109

Chapitre VI : Partie experimentale……111

Références bibliographiques……181

Abbréviations

Ac : acétyle
AcOEt : acétate d'éthyle
ADDP : 1,1'-diazodicarbonyl dipipéridine
APTS : acide *para*-toluenesulfonique
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
Boc_2O : carbonate de di-*tert*-butyl
Bz : benzoyl
Cbz ou Z : carbonylbenzyloxy
CSI : chlorosulfonyl *iso*cyanate
DEAD : azadicarboxylate de diéthyle
DIAD : diisopropylazodicarboxylate
DIBAl-H : hydrure de di*iso*butylaluminium
DIEA : diisopropyléthylamine
DIPA : diisopropylamine
DMAP : 4,4-diméthylaminopyridine
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
E : électrophile
e.d. : excès diastéréomérique
e.e. : excès énantiomérique
éq. : équivalent
Et : éthyle
GD : groupe directeur
HPLC : chromatographie liquide haute performance
Im : imidazole
*i*Pr : *iso*-propyle
LDA : di*iso*propylamidure de lithium
LTMP : tétraméthylpipéridylamidure de lithium
Me : méthyle
MOM : méthoxyméthyle
*n*Bu : *n*-butyle
Nu : nucléophile
Ph : phényle
Py : pyridine
quant. : quantitatif
R : groupement alkyle non défini
RMN : résonance magnétique nucléaire
TA : température ambiante
TBDMS : groupement *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : groupement *tert*-butyldiphénylsilyle
*t*Bu : *tert*-butyle
THF : Tetrahydrofurane
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMSCl : chlorure de triméthylsilane

CHAPITRE I :

INTRODUCTION GENERALE

I. La réaction d'*ortho*-métallation

I.1. Intérêt de la réaction de métallation *ortho*-dirigée

La fonctionnalisation régiosélective des cycles aromatiques constitue l'un des problèmes fondamentaux lors de la synthèse de nombreux composés. Parmi les techniques les plus employées actuellement, nous allons nous intéresser à la génération régiosélective d'espèces organométalliques qui peuvent être engagées dans des réactions très diverses telles que l'halogénation, l'alkylation, l'acylation et le couplage croisé catalysé par des métaux de transition.

Compte tenu du caractère ionique de la liaison carbone-lithium, les organolithiens sont très réactifs vis-à-vis d'une large gamme d'électrophiles. Leur génération en série aromatique et hétéroaromatique a été très étudiée,[1,2] et continue de susciter de nombreuses recherches de méthodes spécifiques de lithiation régiosélective. Depuis les premiers travaux de Wittig[3] et Gilman,[4] suivis par ceux de Hauser,[5] cette réaction constitue aujourd'hui une méthode de choix pour la synthèse régiosélective de cycles aromatiques et hétéroaromatiques polyfonctionnalisés.[6,1b]

La réaction d'*ortho*-métallation consiste en l'arrachement, à l'aide d'une base forte (généralement des alkyllithiens ou amidures de lithium), d'un proton aromatique situé en

[1] a) A. Godard, F. Marsais, N. Plé, F. Trécourt, A. Turck, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1995**, *40*, 1055 ; b) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059 ; c) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489 ; d) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161 ; e) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595 ; f) P. Gros, Y. Fort, G. Queguiner, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791.

[2] a) M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis* ; Wiley. Ed. ; New York, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 2206.

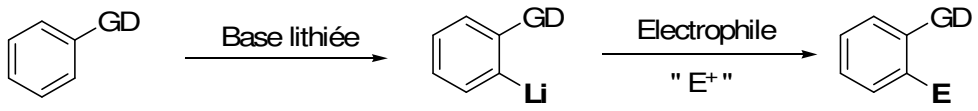
[3] a) G. Wittig, U. Pockels, H. Droge, *Ber.* **1938**, *71B*, 1903; b) G. Wittig, G. Fuhrman, *Ber.* **1940**, *73*, 1197.

[4] a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *61*, 109; b) H. Gilman, J. W. Morton, *Organic Reactions (New York)* **1954**, 258.

[5] W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853.

[6] a) N. S. Narasimhan, R. S. Mali, *Synthesis* **1983**, 957; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; c) L. Green, B. Chauder, V. Snieckus, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1453; d) G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 615; e) O. B. Familoni, *Synlett* **2002**, 1181.

ortho d'un groupe directeur (GD). Le lithien intermédiaire peut ensuite être piégé par un électrophile (Schéma 1).



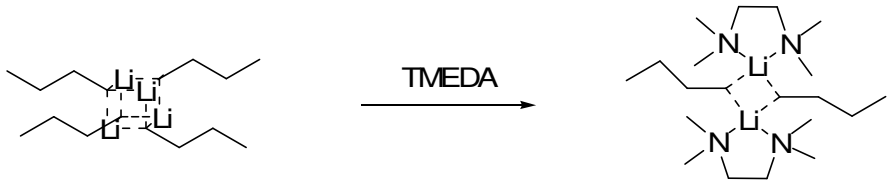
(Schéma 1)

Cette méthode a permis de fonctionnaliser des cycles aromatiques puis hétéroaromatiques π-excédentaires tels que le furane, le pyrrole et le thiophène.[7] Par la suite, la réaction d'*ortho*-métallation a été étendue aux cycles aromatiques π-déficients tels que les quinoléines,[8] les pyridines,[6,9] les triazines,[10] les diazines[11,1d,1f] et les benzodiazines.[10,1f]

I.2. Facteurs influençant la réaction d'*ortho*-métallation

I.2.a Le choix de l'agent métallant

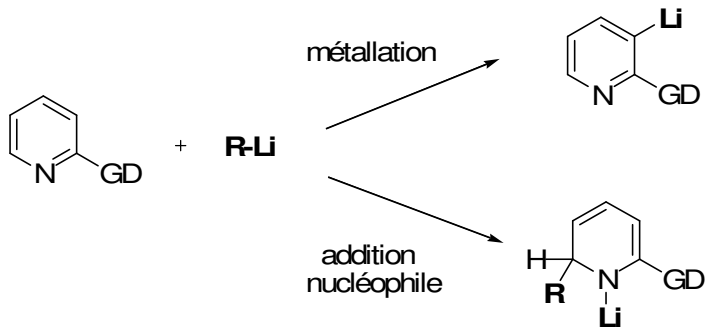
En série aromatique ou hétéroaromatique π-excédentaire, les bases fortes couramment utilisées sont des alkyllithiums (*n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi) ou des complexes du type BuLi/TMEDA. Il faut noter que les alkyllithiums en solution s'associent sous forme d'agrégats : hexamères (dans les hydrocarbures), tetramères ou dimères (dans le THF ou Et_2O). L'ajout de ligands bidentés comme la TMEDA à ces alkyllithiums en solution, augmente significativement leur basicité en dissociant les agrégats en dimères ou monomères (Schéma 2).[12]



(Schéma 2)

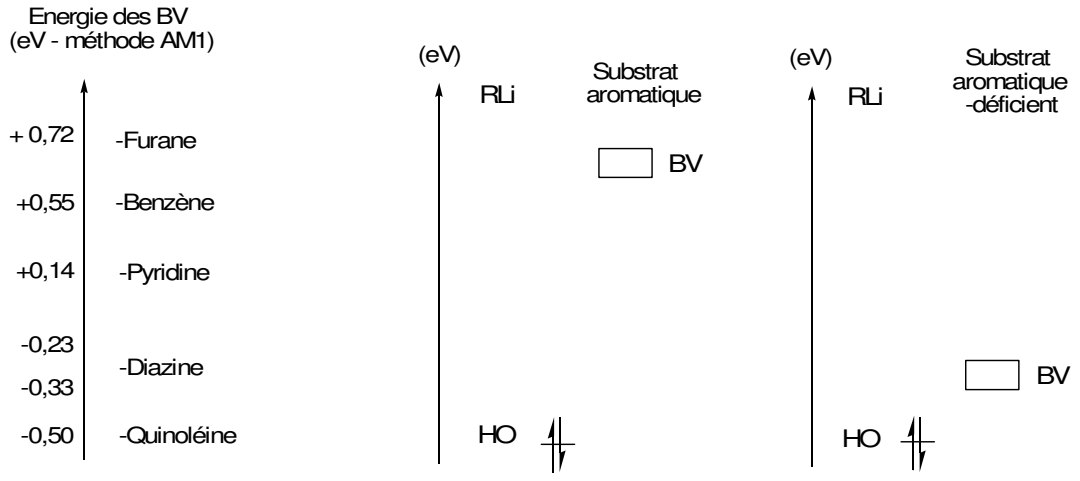
[7] S. Gronowitz, F. Torbjörn, *Chem. Het. Compd*. **1992***, 44*, 257; b) J. Lomas, A. Adenier, *J. Chem. Soc*., *Perkin Trans. 2* **2002**, 1264.
[8] G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epsztajn, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1991**, *52*, 187.
[9] F. Marsais, P. Breant, A. Ginguene, G. Quéguiner, *J. Organometallic Chem.* **1981**, *216*, 139.
[10] N. Plé, A. Turck, G. Quéguiner, B. Glassl, H. Neunhoeffer, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 583.
[11] A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1994**, *37*, 2149.
[12] V. Snieckus, *Chem. Rev*. **1990**, *90*, 879.

En série hétéroaromatique π-déficitaire, le choix de l'agent métallant est primordial. En effet, la réaction d'*ortho*-métallation peut être concurrencée par une réaction d'addition nucléophile[13] de la base lithiée sur le substrat (Schéma 3).



(Schéma 3)

Cette réaction secondaire est due au faible niveau d'énergie des orbitales basses vacantes des cycles aromatiques π-déficients. En effet, plus le niveau d'énergie de l'orbitale basse vacante (BV) sera bas, plus la différence d'énergie entre cette orbitale et l'orbitale haute occupée (HO) de la base lithiée sera faible, ce qui favorisera la réaction d'addition nucléophile au détriment de la métallation (Schéma 4).



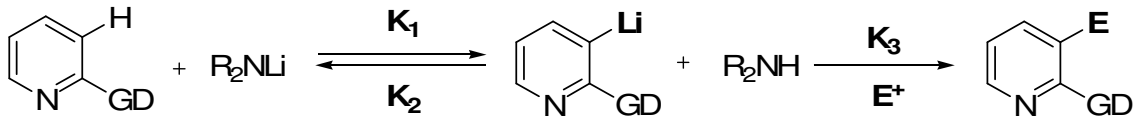
(Schéma 4)

[13] a) R. F. Francis, W. Davis, J. T. Wisener, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 59; b) S.W. Goldstein, P. J. Dambek, *Synthesis* **1989**, 221.

Dans le cas des pyridines, l'agent métallant doit être suffisamment basique pour déprotoner le substrat, mais doit posséder une faible nucléophilie pour éviter la réaction concurrente d'addition nucléophile. Pour cela, on utilise des alkylamidures de lithium tels que le *N,N*-di–*iso*-propylamidure de lithium (LDA) de pKa = 35.7[14] ou le 2,2,6,6-tetraméthylpipéridylamidure de lithium (LTMP) de pKa = 37.3[14] qui sont des bases plus faibles que les alkyllithiums (pKa ~ 50) mais beaucoup moins nucléophiles.

I.2.b *Techniques de métallation*

Lorsque la base utilisée est un alkylamidure de lithium, la réaction d'*ortho*-métallation peut être considérée comme un équilibre acido-basique de constante d'équilibre **K= K_1/K_2** (Schéma 5).



(Schéma 5)

Si K>>1 : l'équilibre est fortement déplacé vers la formation de l'espèce lithiée. Dans ce cas, la base réagit avec le substrat pendant un temps donné puis on fait réagir l'électrophile. On parle alors de « *métallation par accumulation de l'espèce lithiée* ».

Si **K<1** : l'équilibre est déplacé vers la gauche et l'espèce lithiée ne se forme qu'en petite quantité. Afin de déplacer l'équilibre vers la formation du lithien, il est nécessaire de piéger ce dernier au fur et à mesure de sa formation. Dans ce cas, on introduit simultanément l'électrophile et la base lithiée. Cette méthode dite de « métallation par piégeage *in-situ* de l'espèce lithiée » présente néanmoins un inconvénient : la base doit être inerte vis-à-vis de l'électrophile, ce qui restreint le choix des électrophiles. Citons par exemple l'iode, les cétones et aldéhydes aromatiques, le chlorure de triméthylsilyle, les chlorures de trialkylétain, les dialkyl et diaryldisulfures…

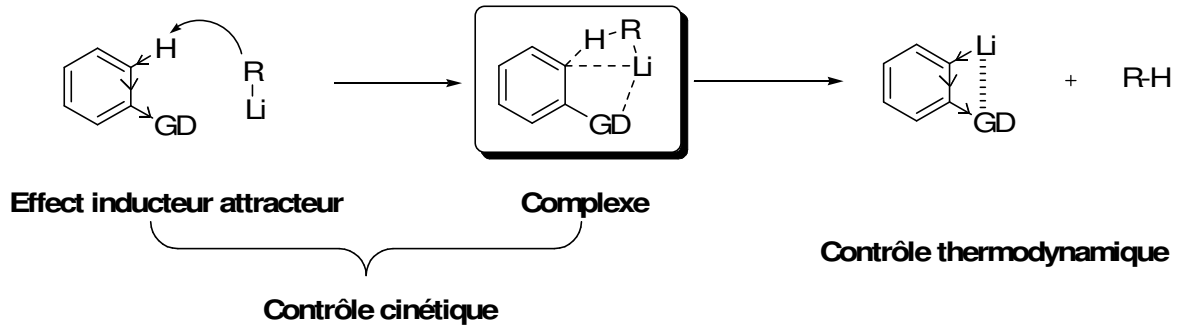
[14] R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.

I.2.c *Les groupes directeurs et les électrophiles*

Un groupe *ortho*-directeur comporte un ou plusieurs hétéroatomes. Ceux-ci interviennent par plusieurs effets (schéma 6):

❖ Effet cinétique : l'hétéroatome, s'il est directement lié au cycle, confère au groupe directeur un caractère attracteur inductif qui augmente l'acidité de l'hydrogène situé en *ortho* et facilite ainsi sa déprotonation. Il favorise également l'approche de l'agent métallant par chélation (complexe CIPE)[2b] et ainsi la déprotonation régiospécifique en *ortho*.

❖ Effet thermodynamique : lorsque le lithien est formé, la complexation du cation métallique par l'hétéroatome stabilise l'espèce lithiée.[15]



(Schéma 6)

La grande diversité des groupes directeurs utilisés et des électrophiles qui peuvent être introduits (Tableau 1) permettent la synthèse de très nombreux composés aromatiques polyfonctionnalisés.

[15] N. J. R. Van Eikema Hommes, P. Von Ragué Schleyer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903.

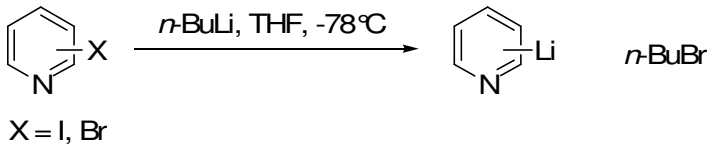
Fonctions	Groupes Directeurs	Fonctions Introduites
Halogénées	F, Cl, Br, I	F, Cl, Br, I
Oxygénées	OR, $OCONR_1R_2$, OCH_2OCH_3	OH (*via* $B(OH)_2$)
Azotées	NHCO*t*Bu, NHCOO*t*Bu	NH_2 (via N_3)
Carbonées	CF_3, COOH, $CONR_1R_2$, oxazoline, $CH_2(OLi)$ NR_1R_2	CH_3, $C(OH)R_1R_2$, $C(NHR_1)R_2R_3$, COOH, $CONR_1R_2$, COR
Sulfurées	SR, SOR, SO_2R, SO_3R, SO_2NR_2	SR, SOR, SO_2R
Phosphorées	POR_1R_2, $PO(NMe_2)_2$, $PS(NR_1R_2)R_3$, $P(=NR_1)(R_2)_2$	PPh_2, $POPh_2$ (*via* PPh_2)
Autres		SiR_3, SnR_3, $B(OH)_2$, MgCl, ZnCl, Cu…

(Tableau 1)

II. Echange halogène métal :

Echange halogène-métal en série pyridinique :

La réaction d'un halogénure organique avec un organométallique au cours de laquelle le métal et l'halogène s'échangent est appelée réaction d'échange halogène-métal (Schéma 7). Ce type de réaction a été largement développé en série pyridinique et s'est révélé être une méthode de choix pour la fonctionnalisation de cet hétérocycle.[8,16,17] L'échange est réalisé à l'aide du butyllithium à basse température (-78°C) pour éviter l'addition nucléophile.



(Schéma 7)

[16] F. Garcia, A. D. Hopkins, R. A. Kowenicki, M. McPartlin, M. C. Rogers, J. S. Silvia, D. S. Wright, *Organometallics* **2006,** *25,* 2561.
[17] A. B. Koldobskii, V. E. Vakhmistrov, E. V. Solodova, O. S. Shilova, V. N. Kalinin, *Doclady Chemistry* **2002**, *387*, 61.

III. Objectifs des sujets

Deux thématiques indépendantes seront étudiées dans ce mémoire.

La première partie de ce mémoire décrit une nouvelle méthode de tetrahydropyranylation des alcools *via* la réaction de Mitsunobu. L'utilisation du groupe OTHP comme groupe *ortho*-directeur pour la fonctionnalisation régiosélective des noyaux pyridiniques sera également présentée.

Dans la deuxième partie de ce mémoire, nous avons souhaité utiliser nos compétences en chimie hétérocyclique et organométallique pour développer une nouvelle synthèse d'alcaloïde naturels au squelette indolizidinique, soit la (-)-lentiginosine et ses épimères.

Dans ce chapitre, une nouvelle méthodologie de quaternarisation des pyridines sera développée.

CHAPITRE II :

TETRAHYDROPYRANYLATION

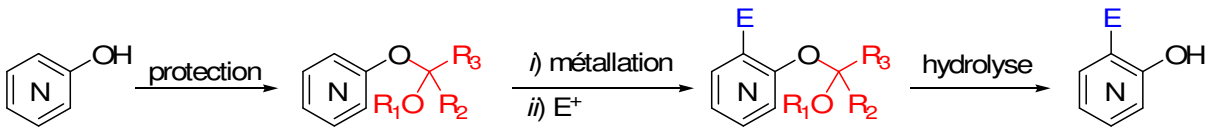
I. Introduction :

Les groupes alkoxy sont connus pour être des groupes *ortho*-directeurs efficaces en métallation. Le but de cette étude est de développer d'autres groupements *ortho*-directeurs oxygénés, plus faciles à transformer en alcool et nécessitant des réactifs peu toxiques.

La forte prévalence de la fonction phénol dans les produits naturels et dans diverses molécules bioactives fait que la protection de cette fonction est un enjeu important.

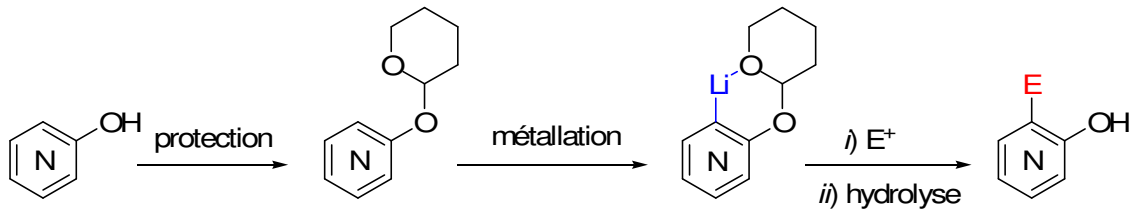
De nombreux groupes protecteurs existent pour cette fonction, tels les esters et les carbonates. De par leur caractère électrophile, ces derniers ne sont pas compatibles avec la présence d'un lithien. Pour cette raison, nous nous sommes orientés vers des fonctions inertes vis-à-vis des nucléophiles.

Utilisant la pyridine comme modèle, nous avons choisi d'étudier l'efficacité du groupe acétal en *ortho*-métallation. Ce groupement jouera à la fois le rôle de groupe protecteur et de groupe *ortho*-directeur dans la réaction de métallation (Schéma 8). L'intérêt majeur qui apparaît au travers de cette fonction réside dans les conditions douces de son hydrolyse.



(Schéma 8)

D'autre part, ce groupe *ortho*-directeur peut être chiral et induire la formation de lithiens non symétriques capables de réagir de façon diastéréoselective avec des électrophiles prochiraux. Dans le but d'une extension de la réaction à des groupes *ortho*-directeurs chiraux, nous avons utilisé un acétal cyclique (Schéma 9), qui sera plus facile à produire sous une forme asymétrique qu'un acétal acyclique. Le modèle choisi dans un premier temps est le groupe *O*-tetrahydropyranyle ou *O*-THP.



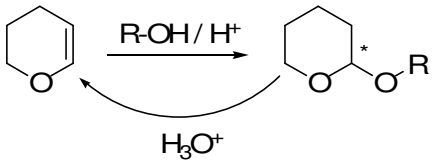
(Schéma 9)

II. Tetrahydropyranylation :

II.1. Bibliographie sur la tetrahydropyranylation :

La protection des alcools sous forme d'acétal à été largement décrite dans la littérature,[18] que ce soit en série arylique ou aliphatique, en utilisant des acides de Lewis ($AlCl_3$, $CeCl_3$,...) ou de Brönsted (CH_3CO_2H, APTS, $RB(OH)_2$, NH_4Cl) comme catalyseur.

La tetrahydropyranylation est l'une des protections les plus utilisées pour protéger des groupes hydroxyles. Ceci est dû à la stabilité remarquable des éthers de tetrahydropyrane. En effet, cette protection est compatible avec de nombreuses conditions réactionnelles telles que les réducteurs (hydrures métalliques et H_2), les bases ou les nucléophiles, y compris les organométalliques. Leur coupure est aisée en milieu acide **(Schéma 10)**.

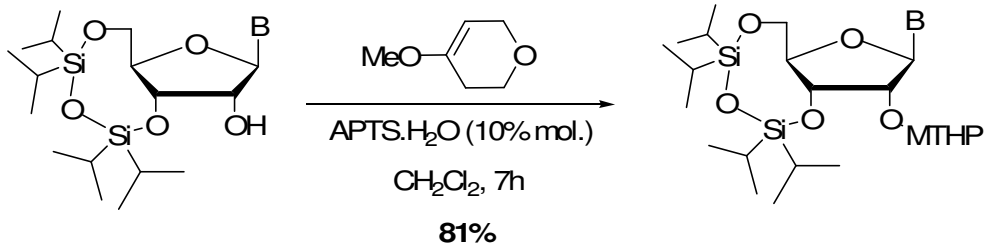


(Schéma 10)

La polyvalence du substituant THP comme groupe protecteur d'hydroxyle a été prouvée en chimie des peptides, des nucléotides, des hydrates de carbone et des stéroïdes.[19]

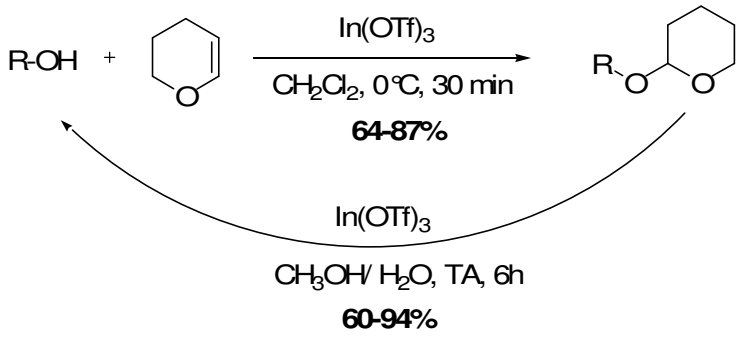
[18] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed, John Wiley & Sons, New York, **1999**.
[19] S. Hoyer, P. Laszlo, *Synthesis,* **1986**, 665.

Même si ce groupe protecteur présente beaucoup d'avantages, on peut néanmoins lui reprocher la formation d'un centre asymétrique, qui peut entraîner l'apparition de diastéréoisomères dans le cas de molécules déjà chirales. Afin de remédier à cet inconvénient, le 3-méthoxy-4,5-dihydropyrane (MDHP) a été développé parallèlement au 3,4-dihydropyrane (Schéma 11).[20,21]



(Schéma 11)

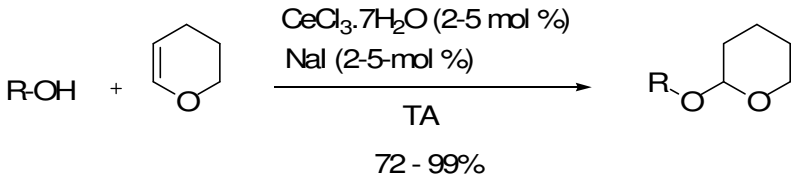
Au cours d'une étude de déprotection de groupes 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle et trichloroacétyle en utilisant l'indium en milieu aqueux ou dans le méthanol,[22] l'équipe de Mineno a remarqué[23] que le triflate d'indium pouvait également catalyser la tetrahydropyranylation d'alcools (Schéma 12).



(Schéma 12)

[20] M. Beier, W. Pfleiderer, *Helvetica Chimica Acta*. **2003,** *86*, 2533.
[21] C. B. Reese, R. Saffhill, J. E. Sulston, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3366.
[22] M. Valluri, T. Mineno, R. M. Hindupur, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 7153.
[23] T. Mineno, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 7975.

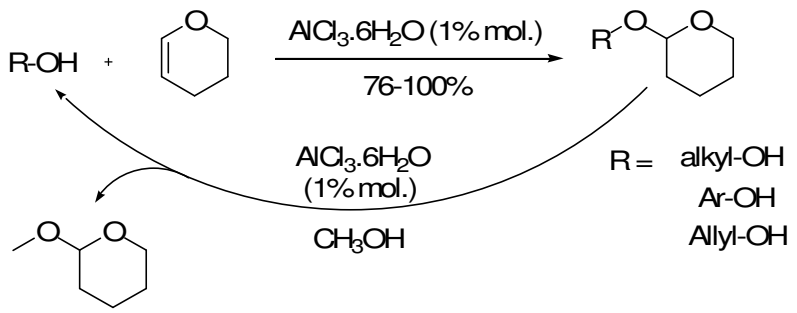
Bartoli et Marcantoni ont proposé un procédé efficace pour la conversion des alcools et des phénols en éther de THP correspondant,[24] en présence d'une quantité catalytique du système $CeCl_3$ et NaI (Schéma 13).



(Schéma 13)

Outre son efficacité, cette méthode présente l'avantage d'utiliser un catalyseur qui peut être facilement séparable du mélange réactionnel et dont le coût est modéré.

Varma[25] a fait réagir des alcools ou des phénols avec le DHP et le chlorure d'aluminium sans solvant. La réaction est réversible et le même catalyseur permet d'effectuer la déprotection en présence de méthanol (Schéma 14).

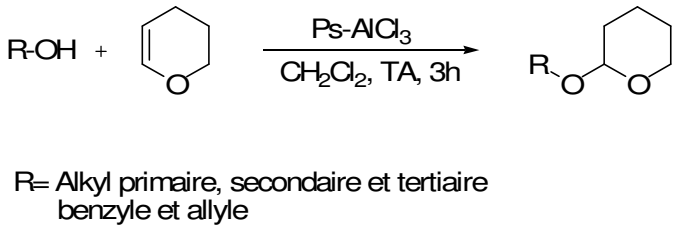


(Schéma 14)

Ces réactions sont réalisées sans solvant ce qui est appréciable pour l'environnement. Cette méthode tolère l'humidité, bien que les rendements de protection diminuent avec l'augmentation de la quantité d'eau dans le milieu réactionnel.

[24] G. Bartoli, R. Giovannini, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, P. Melchiorre, M. Paoletti, L. Sambri, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1476.
[25] V.V. Namboodiri, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 1143.

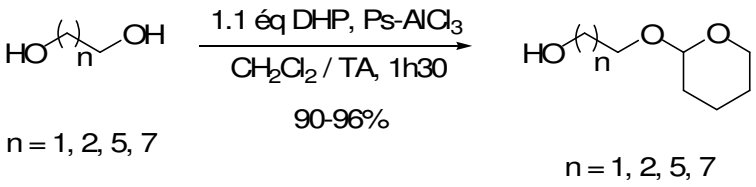
Une autre méthode simple, efficace et chimiosélective a été développée par Tamami, pour la tetrahydropyranylation des alcools et des phénols par le DHP, en présence de chlorure d'aluminium supporté sur du polystyrène[26] (PS-$AlCl_3$). Cette méthode est particulièrement efficace pour la mono-protection des diols symétriques (Schéma 15).



(Schéma 15)

Grâce à l'utilisation de ce catalyseur supporté, des alcools primaires, secondaires, tertiaires, benzyliques et allyliques ont été protégés avec de bons rendements.

Afin d'examiner la chimiosélectivité de la méthode, des alcools aliphatiques, des phénols ou des diols ont été mis en compétition en présence de DHP et de chlorure d'aluminium supporté, le catalyseur permet alors de protéger les alcools sélectivement (Schéma 16). Il en est de même pour les diols symétriques en présence d'une quantité limitée de DHP.

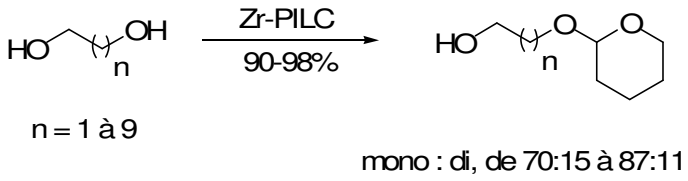


(Schéma 16)

Dans le cas de molécules possèdant plusieurs fonctions hydroxyles, la protection sélective de l'une d'elles constitue souvent un enjeu important pour les chimistes. Singh a

[26] B. Tamami, K. P. Borujeny, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 715.

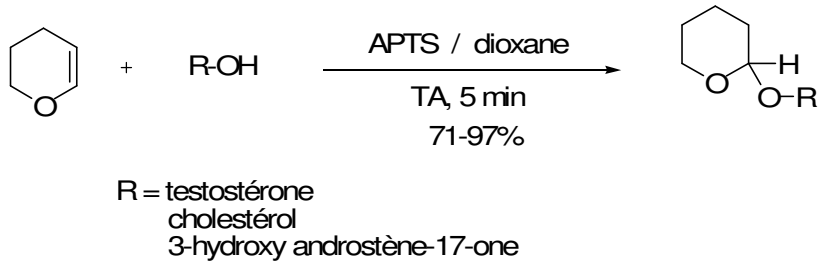
étudié la mono tetrahydropyranylation de 1,n diols[27] et divers substrats hydroxylés, en l'absence de solvant avec des catalyseurs hétérogènes recyclables tels que ZrO_2 supporté sur argile (Zr-PILC), et une activation aux micro-ondes (Schéma 17).



(Schéma 17)

Cette réaction présente l'avantage de permettre le recyclage du catalyseur en fin de réaction. De plus, elle est rapide (moins de 7 minutes) et se fait sans solvant.

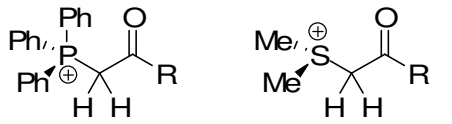
Dans les années 1970, Boom et Herschied[28] ont montré que la protection des alcools sous forme d'acétal en utilisant de l'acide *para*-toluène sulfonique monohydraté (APTS.H_2O) comme catalyseur était très efficace. Un excès de DHP (3 éq.) et 1% molaire d'APTS.H_2O permettent une conversion totale en seulement cinq minutes (Schéma 18). Cette méthode est la plus utilisée à l'heure actuelle.



(Schéma 18)

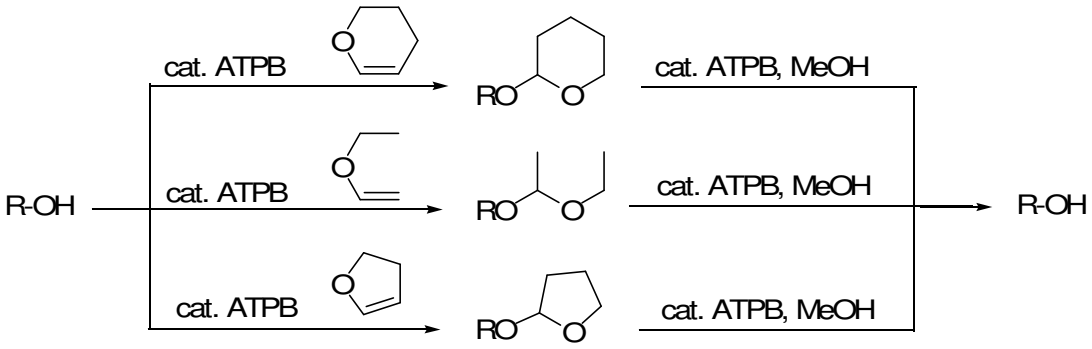
[27] V. Singh, V. Sapehiyia, G. Lal Kad, *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 463.
[28] J. H. V. Boom, J. D. M. Herschied, *Synthesis* **1973**, 169.

Un autre catalyseur acide a été développé par Hon.[29] : le bromure d'acétonyltriphenylphosphonium (ATPB), habituellement utilisé pour la réaction de Wittig. Ce catalyseur peut activer la tetrahydropyranylation car il possède deux hydrogènes très acides (pKa = 7.1).[30] Une version sulfonium a également été décrite (Figure 1).



(Figure 1)

Ces catalyseurs permettent la protection des alcools primaires, secondaires ou tertiaires, encombrés ou non, ainsi que leur déprotection (Schéma 19).

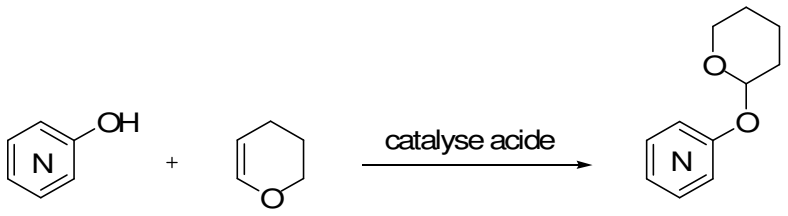


(Schéma 19)

II.2. Tetrahydropyranylation de pyridinols et pyridones :

En ce qui nous concerne, nous nous sommes intéressés à la tetrahydropyranylation des pyridinols, afin d'étudier le pouvoir *ortho*directeur du groupe OTHP en métallation. De façon surprenante, aucun des trois isomères de la pyridine-OTHP était décrit dans la littérature.

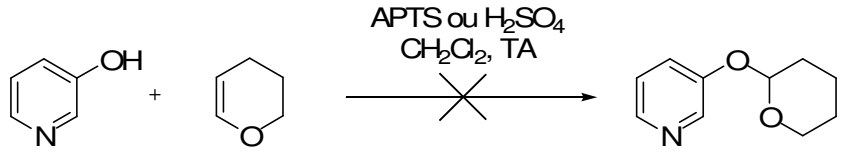
[29] Y-S. Hon, C-F. Lee, R. Chen, P. Szu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5991; b) Y.-S. Hon, C.-F. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2389.
[30] X. M. Zhang, F. G. Bordwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**,*116*, 968.



(Schéma 19)

Le premier essai a été effectué dans des conditions acides classiques en présence d'APTS en quantité catalytique dans le dichlorométhane à température ambiante. Nous n'avons pas observé la formation du produit désiré mais uniquement la dégradation des réactifs.

De même, en utilisant l'acide sulfurique comme catalyseur, nous n'avons pas obtenu le produit désiré. Pensant que l'azote de la pyridine, basique, pouvait neutraliser le catalyseur, nous avons effectué un essai en présence d'APTS en quantité stœchiométrique. Dans ces conditions, la formation de l'acétal n'est pas observée (Schéma 20).

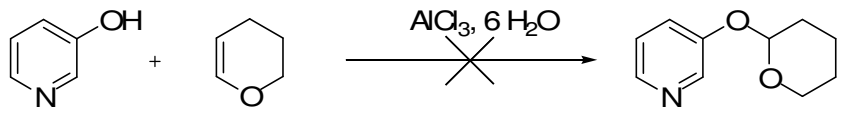


(Schéma 20)

Nous pouvons suggérer qu'une fois la pyridine protonée, la fonction phénol est trop désactivée pour réagir avec le DHP.

Nous avons ensuite appliqué les conditions décrites précédemment par Varma,[25] dans lesquelles les phénols ou les alcools sont protégés par catalyse à l'aide d'un acide de Lewis. Comme précédemment, aucune trace de produit n'a été détectée. Seuls des produits issus de la dégradation du DHP et le réactif ont été isolés (Schéma 21).

[25] V.V. Namboodiri, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 1143.

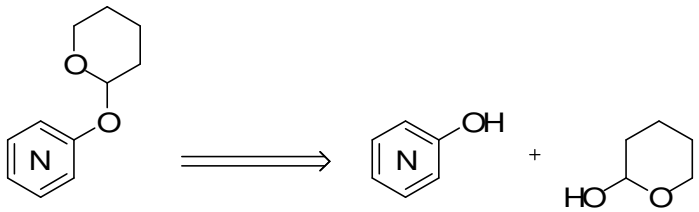


(Schéma 21)

Il est rapidement apparu que les méthodes classiques de protection n'étaient pas applicables aux pyridinols. Nous pouvons suggérer les raisons suivantes :

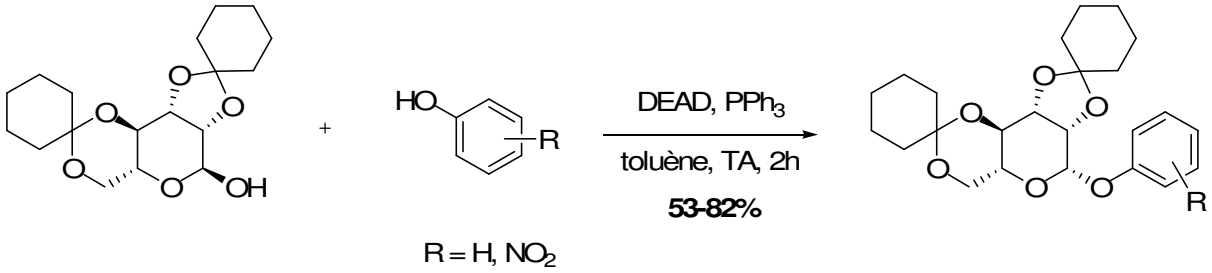
- L'azote de la pyridine joue le rôle de base de Brönsted (pKa~ 5), également de base de Lewis, et donc consomme le catalyseur acide.
- L'appauvrissement électronique du cycle diminue fortement la réactivité de l'oxygène, à plus forte raison quand l'azote est protoné.

Nous avons alors envisagé de contourner ce problème en mettant à profit l'acidité du pyridinol pour former l'acétal par une réaction de Mitsunobu (Schéma 22).



(Schéma 22)

Cette méthode était jusqu'à présent décrite uniquement avec le phénol dans le cas des oses, donnant accès à des glycosides de dérivés aromatiques (Schéma 23).[31]



R = H, NO_2

(Schéma 23)

[31] K. Aakerfeldt, P. J. Garegg, T. Iversen, *Acta Chim. Scand.* **1979**, *6*, 467.

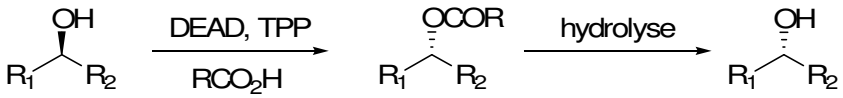
II.3. La réaction de Mitsunobu : (Bibliographie)

La réaction de Mitsunobu est une méthode de choix très efficace pour créer des liens C-X (X = O, N, S, C ou I). Il s'agit généralement d'une réaction de substitution nucléophile (SN_2) inter- ou intramoléculaire entre un alcool et un nucléophile qui utilise un système redox formé par le diéthylazodicarboxylate (DEAD) et la triphénylphosphine (TPP).[32] Avec l'utilisation de cette méthode, les alcools et les thiols peuvent être transformés en éthers, esters, thioesters, halogénures et amines[33] en utilisant des nucléophiles pratiques tels que les acides carboxyliques, les imides, les carbamates, certains NH d'hétérocycles, les phénols, les thiols, l'acide hydrazoïque, les cyanures et finalement les halogénures (Schéma 24).[34]



(Schéma 24)

Un survol de la littérature permet de constater que la réaction de Mitsunobu a été très étudiée et utilisée ces dernières années. En 1971, Mitsunobu et Eguchi ont démontré qu'un alcool secondaire optiquement pur réagissait avec inversion complète de la configuration en utilisant un acide carboxylique comme nucléophile.[35] Le processus global de cette réaction permet d'inverser la stéréochimie d'alcools optiquement purs via une procédure d'estérification/hydrolyse tel que décrit dans le schéma suivant (Schéma 25).



(Schéma 25)

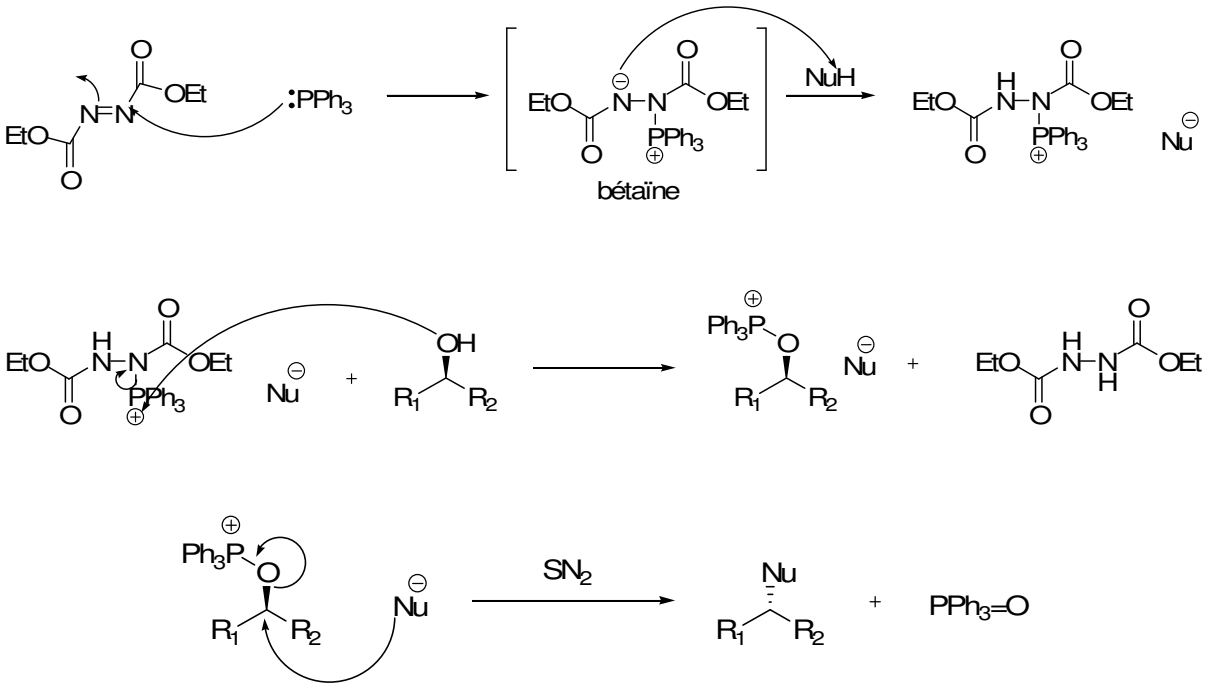
[32] Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
[33] a) S. Dandapani, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3130 ; b) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763 ; c) C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002,** *67,* 1751 ; d) K. C. K. Swamy, K. P. Kumar, N. N. B. Kumar, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1002.
[34] I. Sakamoto, H. Kaku, T. Tsunoda, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51,* 474.
[35] O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc., Jpn* **1971**, *44,* 3427.

L'inversion complète de la configuration, la compatibilité des conditions réactionnelles avec une grande variété de groupements fonctionnels et la simplicité du protocole expérimental font de la réaction de Mitsunobu une méthode très utilisée en synthèse.

Son inconvénient majeur réside dans la séparation du produit attendu et des sous-produits tels que l'oxyde de triphénylphosphine et l'azodicarboxylate réduit.

II.3.a *Mécanisme de la réaction de Mitsunobu :*

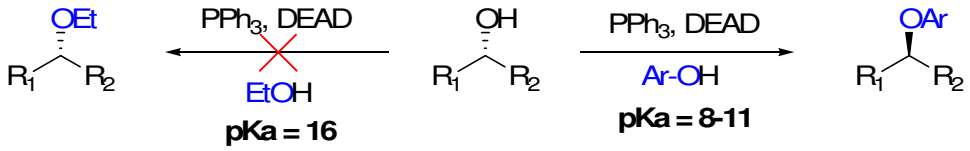
Le mécanisme généralement accepté pour la réaction de Mitsunobu procède en 3 étapes, tel que montré pour un nucléophile (NuH) et un alcool secondaire chiral (Schéma 26).



(Schéma 26)

Le mécanisme commence tout d'abord par l'activation de la triphénylphosphine par l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) pour former un adduit appelé la bétaïne de Mitsunobu, qui est protoné par le nucléophile acide. Ensuite, l'alcool va réagir avec le groupement phosphonium activé, pour former le sel d'oxyphosphonium (alcool activé) et

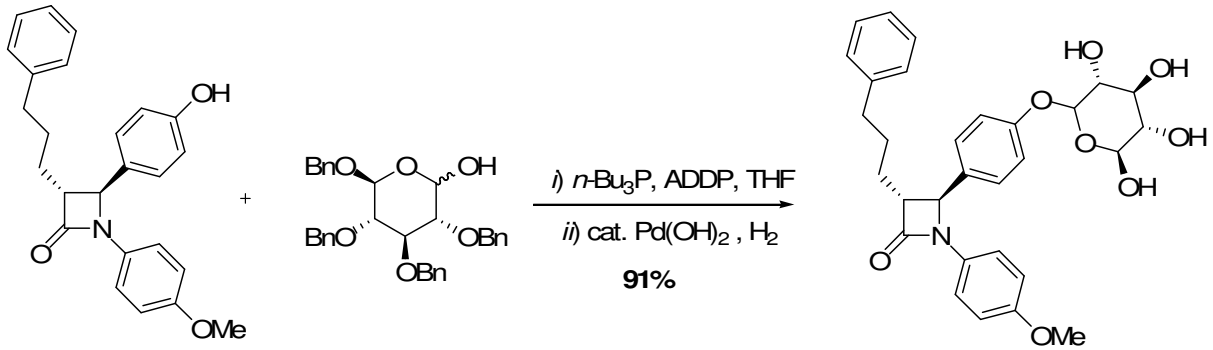
l'hydrazine. Finalement, le nucléophile libéré *in situ* réagit avec l'alcool activé pour effectuer une SN_2, qui donnera donc le produit fonctionnalisé avec une inversion de configuration absolue du centre stéreogène (Schéma 27). Il est important de mentionner que les nucléophiles utilisés doivent avoir un pKa inférieur à 13 (dans le cas du couple TPP/DEAD) afin que la betaïne de Mitsunobu soit sous forme protonée et qu'elle puisse activer l'alcool.



(Schéma 27)

II.3.b Formation des liens C-O :

L'utilisation des alcools libres comme nucléophiles dans la réaction de Mitsunobu est peu fréquente, en raison de leur faible acidité. Ainsi la recherche reste limitée aux phénols et à quelques alcools relativement acides. Des chercheurs du groupe Schering-Plough ont montré que la glycosylation par la réaction de Mitsunobu entre un phénol-β-lactame et un sucre protégé donne le glucuronide avec un bon rendement après déprotection (Schéma 28).[36,37]

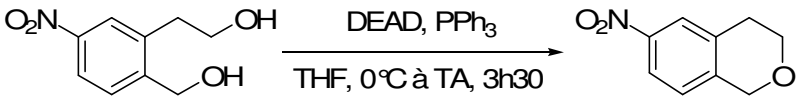


(Schéma 28)

Quand l'alcool est suffisamment activé ou que le produit de la réaction résulte d'une addition intramoléculaire, une cyclisation peut être obtenue par un alcool non activé. Par

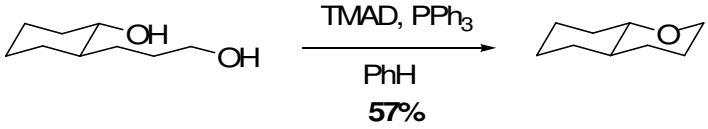
[36] W. D. Vaccaro, H. R. Davis, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1998**, *8*, 313.
[37] M. Liu, M. Sainsbury, N. Carter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 241.

exemple, des chercheurs du groupe Pfizer ont employé la réaction de Mitsunobu pour préparer le benzotetrahydropyrane (Schéma 29), un intermédiaire clé en synthèse.[38]



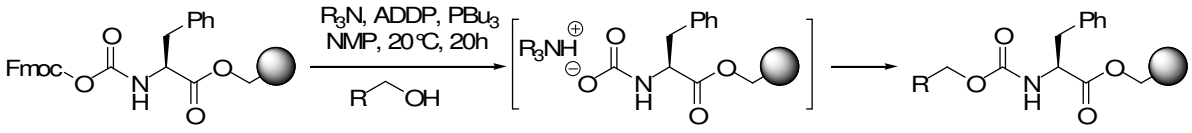
(Schéma 29)

Tsunoda et coll. ont pu réaliser une éthérification intramoléculaire avec un système non activé.[39] En outre, l'utilisation du N,N,N',N'-tetraméthylazodicarboxamide (TMAD) permet la réaction avec des nucléophiles dont le pKa est plus élevé (Schéma 30).



(Schéma 30)

Récemment Zaragoza a décrit une méthodologie basée sur la *O*-alkylation des carbamates d'ammonium.[40] Ces carbamates d'ammonium sont obtenus *in situ* par réaction des Fmoc amines en milieu basique (triethyl amine ou base de Hunig) (Schéma 31). Cette méthodologie donne de bons rendements avec les alcools primaires, mais de moins bons résultats avec les secondaires.



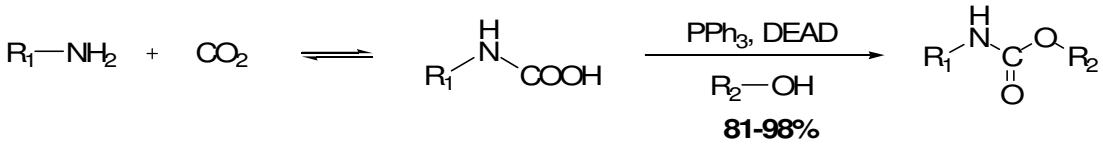
(Schéma 31)

L'utilisation des acides aminés supportés permet de ne pas racémiser le centre asymétrique présent lors de l'utilisation d'une base.

---

[38] G. J. Quallich, A. F. Sanders, F. J. Urban, E. Vazquez, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4116.
[39] T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 2531.
[40] F. Zaragoza, H. Stephensen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2015.

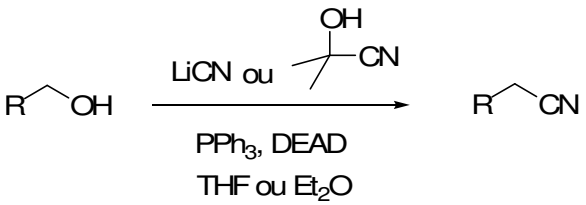
Plus récemment Ray a développé une méthode de préparation de carbamates[41] via la réaction de Mitsunobu, à partir d'un alcool primaire en une seule étape, en présence de gaz carbonique (Schéma 32).



(Schéma 32)

II.3.c Formation des liaisons C-C :

La formation des liens C-C par la réaction de Mitsunobu a été peu décrite dans la littérature. Les premiers travaux de Falck[42] montrent que le cyanure de lithium est capable de réagir avec un alcool activé par Mitsunobu pour donner le nitrile correspondant. Alors que peu de travaux concernant cette cyanation ont été publiés, Szantay[43] a montré que la cyanhydrine de l'acétone permettait d'introduire une fonction nitrile par un processus de Mitsunobu. Cependant, cette substitution est limitée aux alcools primaires et secondaires peu encombrés (Schéma 33).

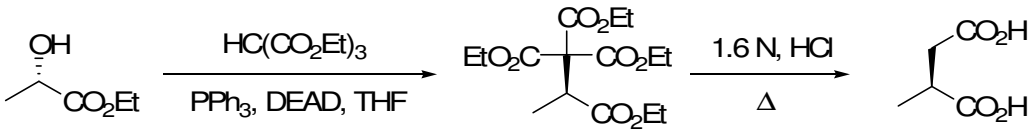


(Schéma 33)

Palmisano[44] et coll. ont montré que le tris-éthoxycarbonyl-méthane pouvait réagir comme nucléophile acide dans une réaction de Mitsunobu. Dans un premier temps, le S-(-)-

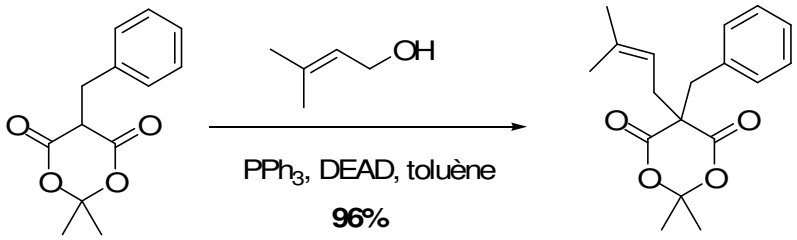
[41] D. Chaturvedi, A. Kumar, S. Ray, *Tetrahedron. Lett*. **2003**, *44*, 7637.
[42] S. Manna, J. R. Falck, C. Mioskowski, *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 663.
[43] M. C. Aesa, G. Baán, L. Novák, C. Szántay, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1545.
[44] G. Cravotto, G. B. Giovenzana, M. Sistib, G. Palmisano, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13007.

éthyl lactate est converti en tetraester, qui donne après une hydrolyse acide et une décarboxylation l'acide 2-méthyl succinique sans racémisation (Schéma 34).



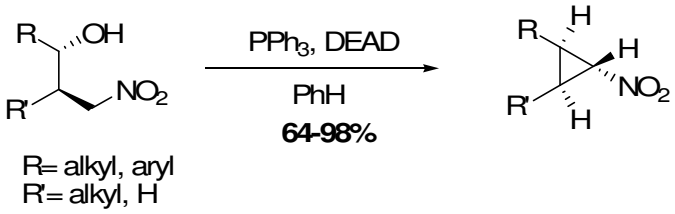
(Schéma 34)

L'équipe de Shing a montré que la réaction de Misunobu peut être également appliquée avec succès à la C-alkylation de dérivés de l'acide de Meldrum (Schéma 35).[45]



(Schéma 35)

Les travaux de Falck montrent que l'on peut également préparer des α-nitrocyclopropanes par une réaction de Mitsunobu intramoléculaire avec d'excellents rendements,[46] par une déprotonation du carbone en α du nitro par la bétaïne (Schéma 36).

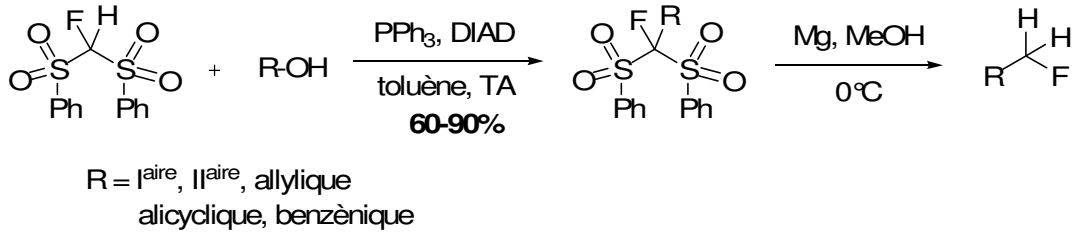


(Schéma 36)

De même, la monofluorométhylation stéréosélective est une réaction qui suscite un grand intérêt en raison de l'importance des activités biologiques des composés

[45] T. K. M. Shing, L. H. Li, K. Narkunan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1617.
[46] J. Yu, J. R. Falck, *J. Org. Chem.* **1992,** *57***,** 3757.

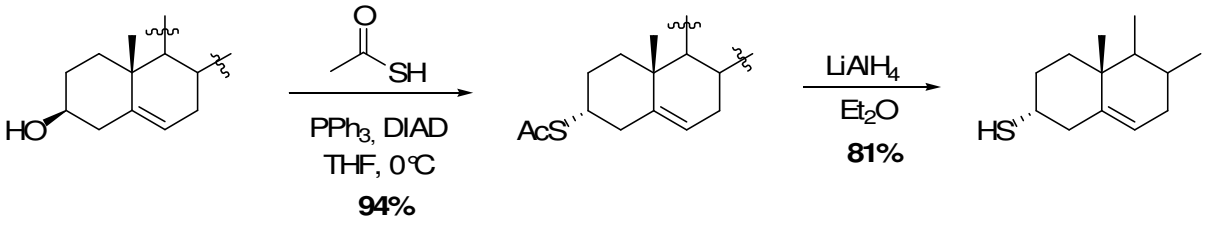
fluorométhylés. Olah et coll.[47] ont effectué la monofluroalkylation des alcools en employant la réaction de Mitsunobu. Le 1-fluoro-bis(phenylsulfonyl) méthane a été utilisé comme précurseur du substituant de fluoroalkyle (Schéma 37).



(Schéma 37)

II.3.d Formation des liens C-S :

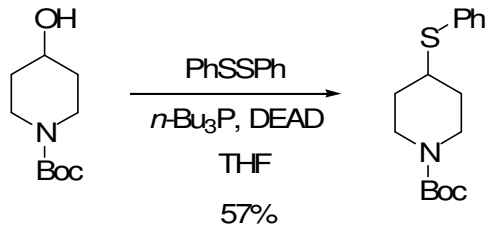
Les nucléophiles activés à base de soufre peuvent aussi être utilisés dans la réaction de Mitsunobu pour former des liens C-S « thioesters ou thioethers ». Par exemple, Volante a utilisé cette réaction dans une synthèse de mercaptostéroides (Schéma 38).[48]



(Schéma 38)

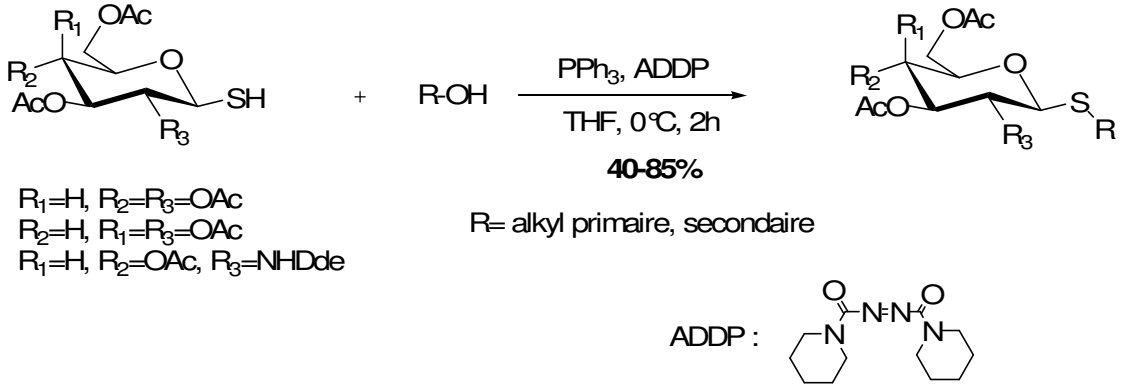
Lors de la synthèse de molécules biologiquement actives, Knutsen[49] et son équipe ont décrit une méthode pour préparer un agoniste neuroprotectif A1, en utilisant le disulfure de diphényl pour créer un lien C-S *via* la réaction de Mitsunobu (Schéma 39).[50]

[47] G. K. S. Prakash, S. Chacko, S. Alconcel, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 4933.
[48] R. P. Volante, *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 3119.
[49] L. J. S. Knutsen, J. Lau, H. Petersen, C. Thomsen, J. U. Weis, M. Shalmi, M. E. Judge, A. J. Hansen, M. J. Sheardown, *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 3463.
[50] A. Garofalo, G. Campiani, I. Fiorini, V. Vacci, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1479.



(Schéma 39)

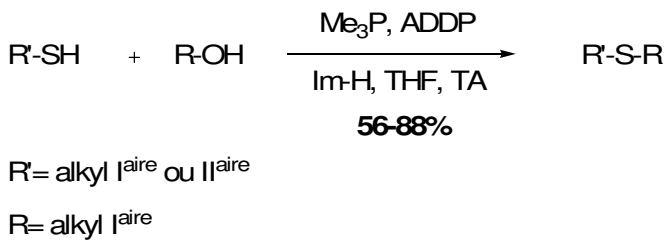
La réaction de Mitsunobu peut également être appliquée à la synthèse des thioglycosides qui sont des intermédiaires clés dans la synthèse des oligosaccharides. Il existe plusieurs méthodes pour les synthétiser. Par exemple, Toth et coll.[51] accèdent à ces molécules en une seule étape grâce à la réaction de Mitsunobu, évitant ainsi le passage par des halogénures ou des dérivés soufrés, qui exigent souvent davantage d'étapes (Schéma 40).



(Schéma 40)

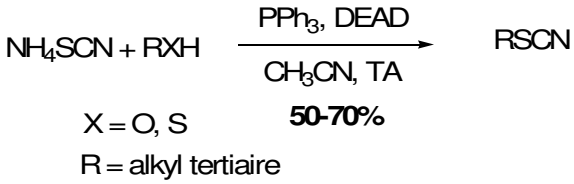
Falk et coll.[52] ont montré qu'on peut synthètiser des alkyl thioéthers non symétriques par la réaction de Mitsunobu, en utilisant la triméthyl phosphine et le 1,1'-diazodicarbonyl dipipéridine (Schéma 41).

[51] R. A. Falconer, I. Jablonkai, I. Toth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8663.
[52] J. R. Falck, J. Lai, S. Cho, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2903.



(Schéma 41)

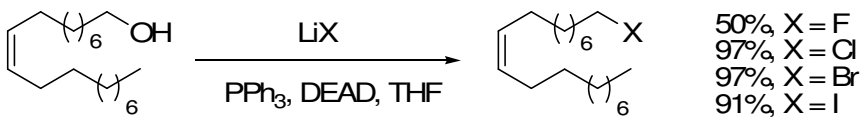
Plus récemment Azadi[53] a montré qu'on peut transformer un alcool ou un thiol en isothiocyanate correspondant (Schéma 42).



(Schéma 42)

II.3.e *Halogénation :*

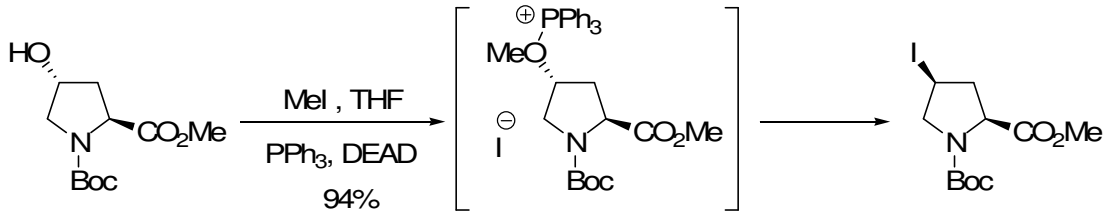
La substitution d'un alcool par un halogène, suivant la réaction de Mitsunobu a déjà été utilisée mais reste peu décrite dans la littérature. Par exemple, Falck et coll. ont démontré que les alcools peuvent être transformés en leurs halogénures correspondants par cette réaction (Schéma 43).[42]



(Schéma 43)

[53] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia, R. Azadi, *Synthesis* **2004**, *1*, 92.
[42] S. Manna, J. R. Falck, C. Mioskowski, *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 663.

Joullié et coll. ont prouvé que la 4-hydroxyproline peut être halogénée en deux étapes avec un bon rendement.[54] La déprotonation de la N-Boc-4-hydroxyproline avec la bétaine de Mitsunobu facilite l'alkylation par l'iodométhane présent dans le milieu. La triphénylphosphine résiduelle active ensuite le méthoxy formé et favorise ainsi sa substitution par l'iode (Schéma 44).

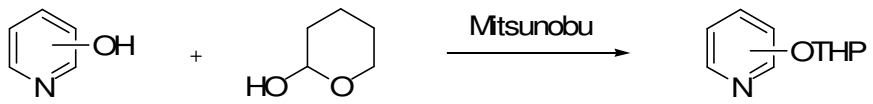


(Schéma 44)

[54] a) K. K. Schumacher, J. Jiang, M. M. Joullié, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 47; b) J. R. Dormoy, *Synthesis* **1982**, 753.

II.4. Application de la réaction de Mitsunobu aux pyridines hydroxylées :

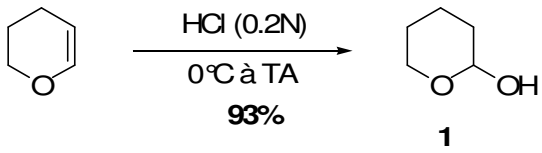
Profitant de l'acidité du pyridinol et des pyridones, nous avons utilisé le protocole de Mitsunobu pour activer le 2-hydroxytetrahydropyrane et former l'acétal du pyridinol (Schéma 45).



(Schéma 45)

II.4.a Préparation du 2-hydroxy-tetrahydropyrane :

Contrairement aux hydroxypyridines qui sont de faibles nucléophiles, l'eau peut s'additionner sur le DHP avec une catalyse acide (Schéma 46).[55] Cet hémiacétal est stabilisé par effet anomère.



(Schéma 46)

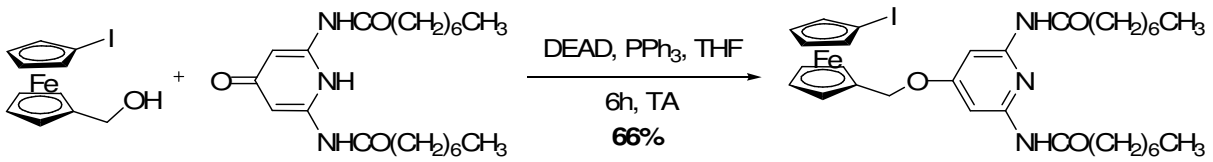
L'hémiacétal **1** est obtenu avec un rendement de 93%.

II.4.b Bibliographie sur l'alkylation des pyridinols via Mitsunobu :

Dans la littérature, il existe quelques exemples d'alkylation de Mitsunobu à partir d'hydroxypyridines. Nakazumi[56] a dérit la réaction d'une 4-pyridone avec le 1-

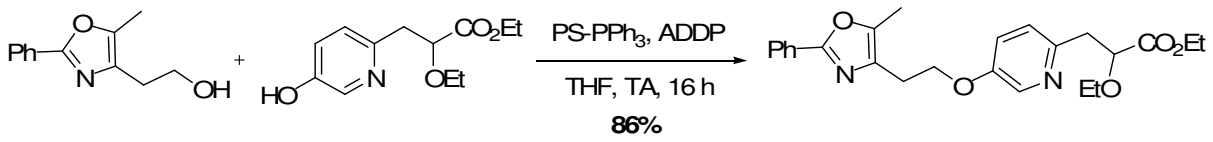
[55] P. J. Murphy, H. L. Williams, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8324.
[56] M. Inouye, M. S. Itoh, H. Nakazumi, *J. Org. Chem.* **1999,** *64,* 9393.

hydroxyméthyl-1'-iodoferrocène en présence de DEAD et de PPh_3 dans le THF. C'est une étape clé pour la synthèse d'un ferrocène modifié (Schéma 47).



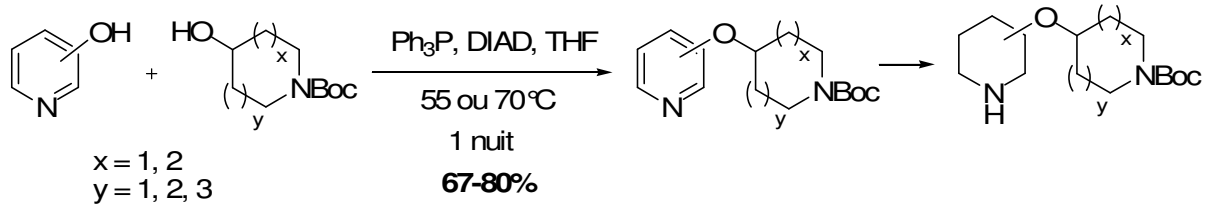
(Schéma 47)

Wilhite et coll.[57] ont utilisé la réaction de Mitsunobu modifiée pour synthétiser une série d'agonistes de PPRA (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Ces récepteurs jouent un rôle dans de nombreux domaines (sécrétion d'insuline, inflammation, lipides,…). La triphényl phosphine supportée leur a permis d'éliminer facilement les sous-produits de la réaction (Schéma 48).



(Schéma 48)

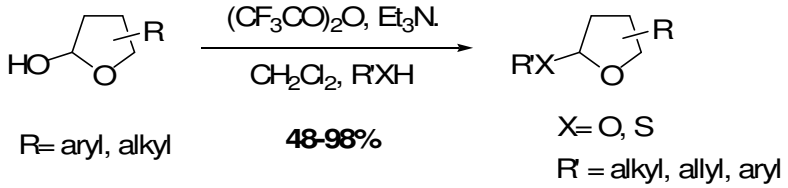
Plus récemment, l'équipe de Chao[58] a décrit une nouvelle méthode pour accéder à des éthers de *bis*-aza-hétérocycle mono protégés en deux étapes. L'étape clé est une alkylation des pyridinols par la méthode de Mitsunobu (Schéma 49).



(Schéma 49)

[57] P. S. Humphries, Q. Q. T Do, D. M Wilhite, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 21.
[58] J. Chao, M. Israiel, J. Zhenga, C. Aki, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 791.

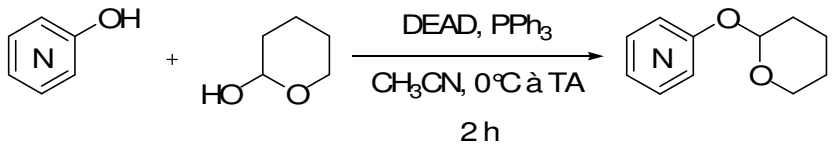
Nous avons souhaité appliquer la même méthode aux pyridinols et pyridinones afin de les protéger sous forme d'acétal. Cette réaction était uniquement décrite dans le cas des oses, en tant que glycosylation par des THP substitués (Schéma 23).[31] Le seul exemple analogue décrit dans la littérature concerne l'acétalisation des alcools et thiols par le 2-hydroxytetrahydrofurane en présence d'anhydride trifluoroacétique (Schéma 50).[59]



(Schéma 50)

II.4.c Tetrahydropyranylation des pyridinols via Mitsunobu :

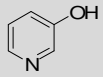
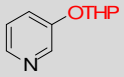
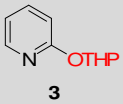
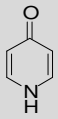
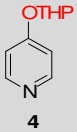
Cette méthode de tetrahydropyranylation s'est montrée efficace et très utile car elle permet de faire réagir un phénol très peu nucléophile avec le 2-hydroxytetrahydropyrane (Schéma 51).



(Schéma 51)

Les résultats de tetrahydropyranylation sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 2):

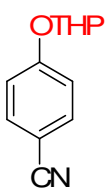
[31] K. Aakerfeldt, P. J. Garegg, T. Iversen, *Acta Chim. Scand.* **1979**, *6*, 467.
[59] S. A. Bowles, A. H. Davidson, A. Miller, T. M. Thompson, M. Whittaker, *Synlett* **1993**, 111.

Substrat	Produit	Conversion (%)	Rdt. (%)
	 **2**	100	61
	 **3**	100	52
	 **4**	100	60

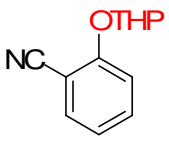
(Tableau 2)

La purification de ces produits s'est avérée difficile. En effet, celle-ci peut seulement être effectuée par filtration sur alumine basique ou par distillation, ce qui justifie les rendements modérés obtenus pour les pyridines OTHP, alors que les spectres RMN ^{1}H des mélanges réactionnels bruts indiquent une protection quantitative. Il faut noter aussi que la protection s'effectue sur l'oxygène avec une chimiosélectivité totale.

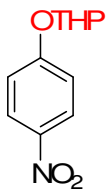
Nous avons ensuite souhaité déterminer si cette réaction était généralisable à d'autres substrats comme par exemple les phénols. Des rendements convenables ont été obtenus avec des phénols portant des groupements mésomères attracteurs ou donneurs en *ortho* ou en *para* (Figure 2).



5 (75%)

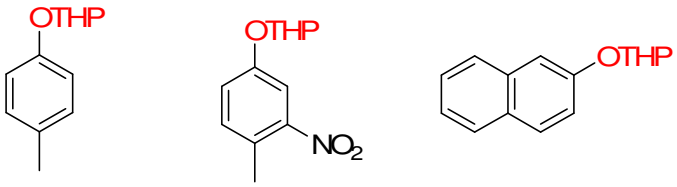


6 (78%)



7 (81%)

(Figure 2)



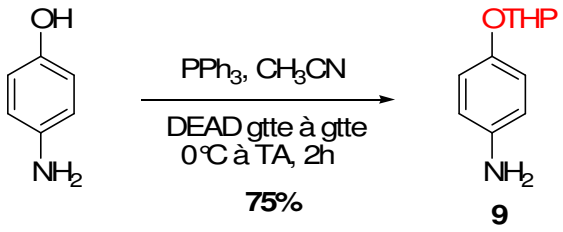
8 (80%) **10 (86%)** **11 (67%)**

(Figure 2)

Lorsque la réaction est effectuée avec un phénol substitué par un groupement mésomère attracteur en *meta* ou avec le 2-naphtol, on obtient aussi les produits ayant la fonction alcool protégée.

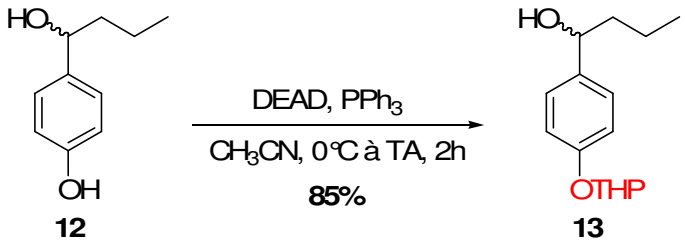
II.4.d *Tetrahydropyranylation chimiosélective :*

La chimiosélectivité de la réaction a été examinée lors de la protection des phénols en présence d'une amine ou d'un alcool libre. La tetrahydropyranylation *via* Mitsunobu doit être sélective de la fonction alcool. Par exemple la protection du 4-aminophénol par le DHP en présence d'un acide serait quasiment impossible (Schéma 52).



(Schéma 52)

Le deuxième exemple concerne une molécule qui contient à la fois une fonction alcool et un phénol. La protection a été exclusivement réalisée sur le phénol, laissant l'alcool totalement libre (Schéma 53). Ceci est facilement expliqué par le fait que la réaction de Mitsunobu est sélective de la fonction la plus acide.



(Schéma 53)

La réactivité est en théorie inversée par rapport à la méthode au DHP, puisque les phénols acides, peu nucléophiles, seront les plus réactifs dans les conditions de Mitsunobu.

Tous ces exemples prouvent que cette méthode est très efficace et utile pour la protection des phénols et pyridinols, désactivés ou sensibles aux conditions acides. Bien que l'on puisse également l'appliquer à des phénols activés par des groupements donneurs, la tetrahydropyranylation dans les conditions de Mitsunobu est complémentaire des autres méthodes déjà décrites qui emploient le dihydropyrane en présence d'un catalyseur acide.

CHAPITRE III :

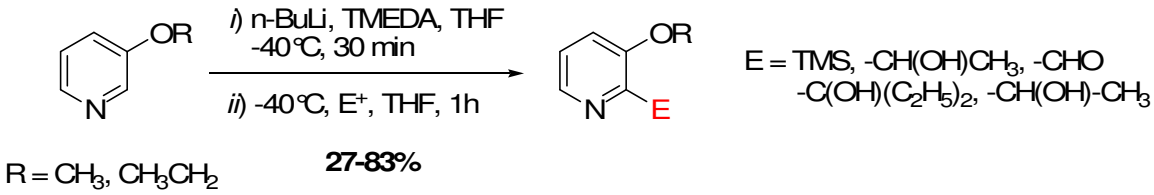
METALLATION DES OTHP-PYRIDINES

I. Réaction de Métallation :

I.1. Bibliographie sur la lithiation des alkoxy pyridines :

Les groupes alkoxy tels que le méthoxy sont déjà connus pour être des groupes *ortho*-directeurs en métallation.[60] Néanmoins, leur inconvénient majeur réside dans la difficulté d'une étape ultérieure de déprotection pour conduire au phénol correspondant.

Quéguiner[61] a étudié le pouvoir *ortho*-directeur des groupes méthoxy et éthoxy en C3 de la pyridine. La totale régioselectivité en C2 et non en C4 de la pyridine a été expliquée par une complexation entre le butyllithium et l'azote de la pyridine.[2b] Cette complexation favorise ainsi l'approche de la base lithiée et donc la déprotonation. Ceci montre que le méthoxy n'est pas un très bon groupe *ortho*-directeur, et dans ce cas, la lithiation n'est pas dirigée par ce seul groupement (Schéma 54).

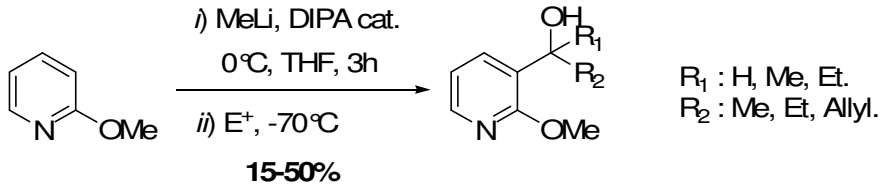


(Schéma 54)

La métallation de la 2-méthoxypyridine a aussi été étudiée par Quéguiner (Schéma 55).[62,1f] La déprotonation se fait par le MeLi en présence de diisopropylamine en quantité

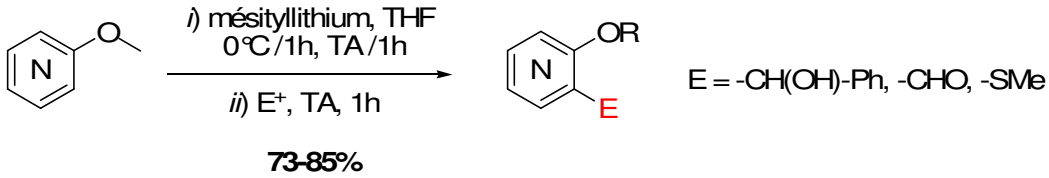
[60] a) G. Quéguiner, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 701; b) M. R. Winkle, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.
[61] F. Marsais, G. Le Nard, G. Quéguiner, *Synthesis* **1982**, 235.
[2b] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
[62] F. Trécourt, M. Mallet, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1988,** *53*, 1367.
[1f] P. Gros, Y. Fort, G. Queguiner, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791.

catalytique. La fonctionnalisation se fait en C3 de la pyridine avec des rendements faibles à moyens.



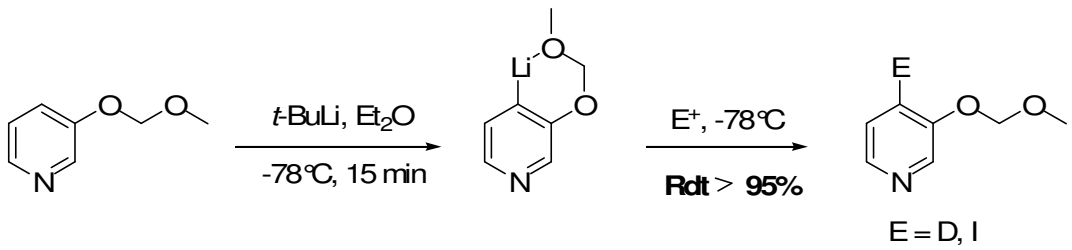
(Schéma 55)

Le groupe méthoxy a aussi été utilisé comme groupe *ortho*-directeur en série pyridinique par Comins.[63] Il fonctionnalise la position C2 ou C3 régiosélectivement en utilisant le mésityllithium comme agent de métallation (Schéma 56). Cet alkyllithium a été utilisé car il présente l'avantage d'être très peu nucléophile.



(Schéma 56)

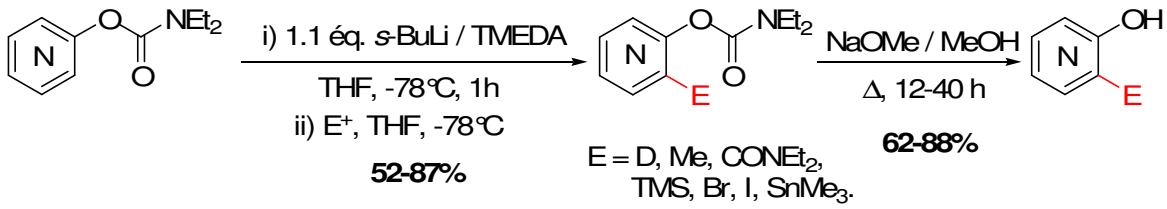
En série pyridinique, le seul acétal employé en métallation est le substituant méthoxyméthyle (Schéma 57).[60b] Son inconvénient majeur réside dans le mode d'introduction de cette protection, qui utilise généralement le chlorométhyl méthyl éther,[64] un réactif alkylant coûteux, fragile et toxique.



(Schéma 57)

[63] a) D. L. Comins, D. H. LaMunyon, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 773 ; b) D. L. Comins, J. M. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4255.
[64] R. Robert, C. Winkle, R. Mark, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031.

Un autre groupe *ortho*-directeur dérivé de la fonction phénol a été développé par Snieckus,[65] il s'agit du groupe *O*-carbamate. Ce groupement est très efficace, il a montré une bonne régioselectivité et des rendements acceptables (Schéma 58). Dans le cas où un groupe méthoxy est en position meta du carbamate, une compétition entre ces deux groupements apparaît.

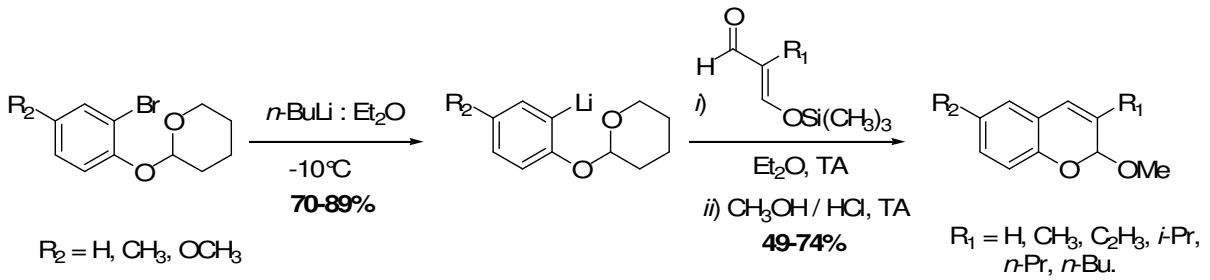


(Schéma 58)

On remarque que les conditions d'hydrolyse de la fonction carbamate sont relativement dures et ne sont donc pas compatibles avec des fonctions sensibles aux bases.

I.2. Etude du pouvoir *ortho*-directeur du O-THP :

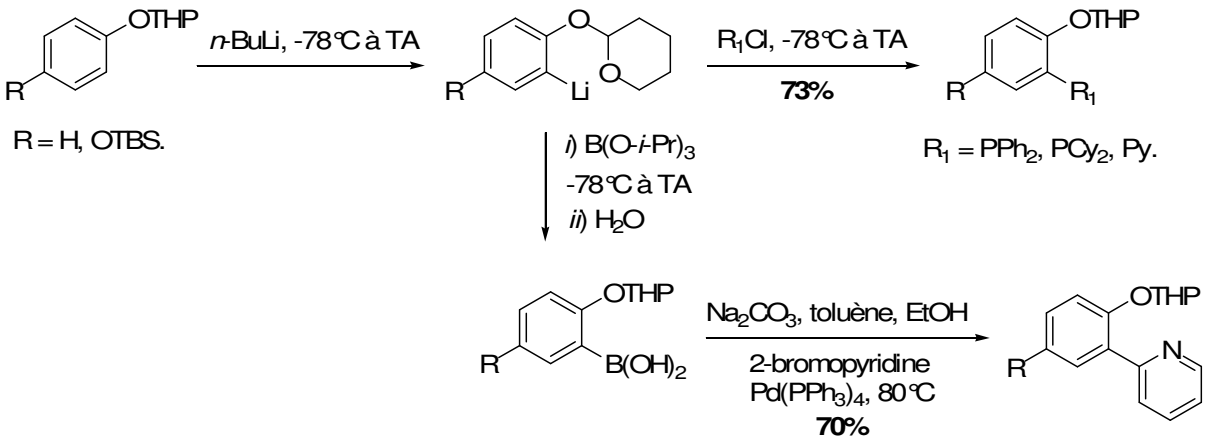
Dans la littérature, il existe deux exemples de phénol protégé par un THP et lithié en *ortho*. Le dérivé lithié peut être formé soit par échange halogène-métal (Schéma 59),[66] soit par déprotonation en *ortho* du OTHP (Schéma 60). [67]



(Schéma 59)

[65] a) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935 ; b) M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5436.
[66] F. W. Ulrich, E. Breitmaier, *Synthesis* **1987**, *10*, 951.
[67] F. Blume, S. Zemolka, T. Fey, R. Kranich, H. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868.

Dans le cadre d'un développement de ligands bidentates, Schmalz[67] a eu recours à la métallation des noyaux aryles en utilisant le OTHP comme groupe *ortho*-directeur (Schéma 60).

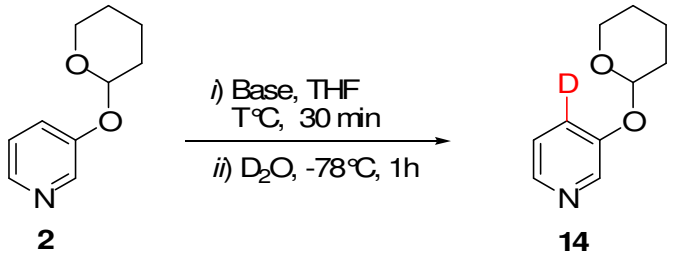


(Schéma 60)

I.3. Métallation de la 3-OTHP pyridine

En ce qui nous concerne, nous avons orienté l'étude d'un acétal exclusivement vers le groupe O-THP. Contrairement aux autres protections oxygénées, l'acétal est facilement hydrolysable (milieu acide doux), et surtout cette protection est inerte vis-à-vis des hydrures, des bases et surtout des attaques nucléophiles.

Les premiers essais de déprotonation ont été effectués en faisant varier la nature de la base lithiée avec la 3-OTHP pyridine comme substrat (Schéma 61). Après le piégeage avec D_2O, on remarque que la conversion ne dépasse pas 30 % avec le LTMP comme agent métallant. L'utilisation de 1.5 équivalents de *n*-BuLi à -78°C pendant 30 minutes permet d'*ortho*-lithier en C4 avec une conversion totale (Entrée 3, Tableau 3).

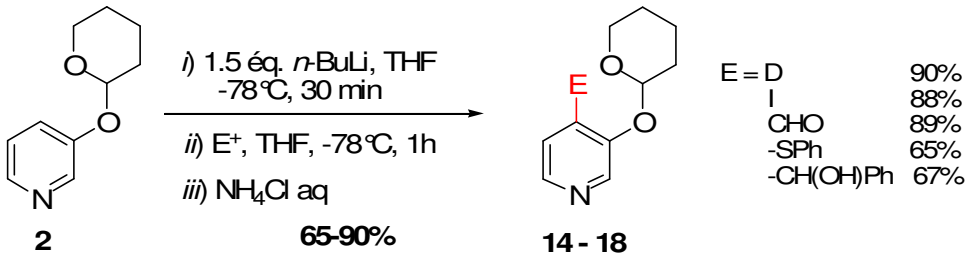


(Schéma 61)

Entrée	Base	N^{bre} d'éq.	Temp °C	Conversion (%)	Rdt (%)
1	LTMP	2	-30	30	26
2	*n*-BuLi	2	-78	100	96
3	*n*-BuLi	1.5	-78	100	90

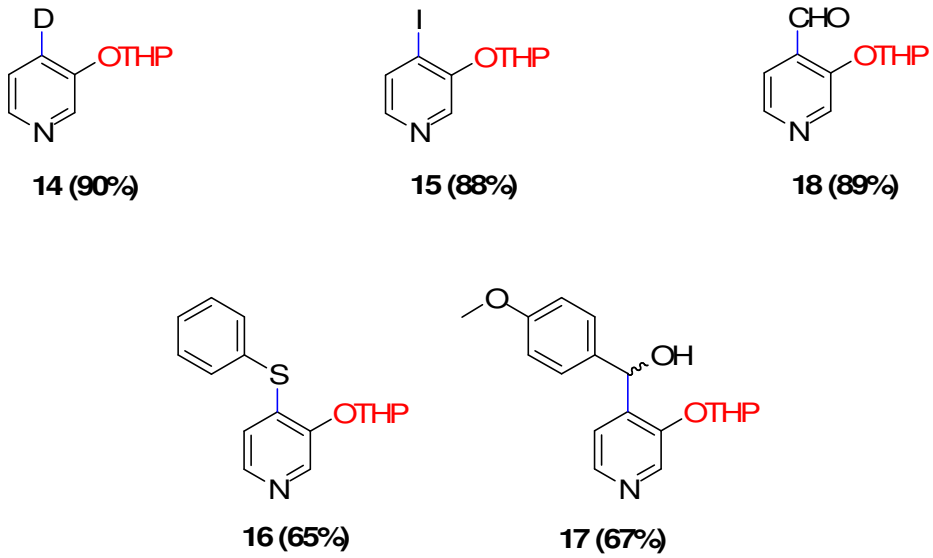
(Tableau 3)

A la vue de ces deux résultats, nous pouvons conclure qu'une base de type amidure n'est pas assez forte pour déprotoner la 3-OTHP pyridine. Nous avons donc utilisé le *n*-BuLi pour la suite de notre étude de métallation (Schéma 62).



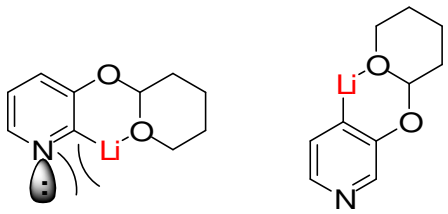
(Schéma 62)

Les composés fonctionnalisés régiospécifiquement en position 4 de la pyridine sont obtenus avec de bons rendements (Figure 3) :



(Figure 3)

L'*ortho*-lithiation en position C4 peut être expliquée par une complexation du lithium par l'oxygène endocyclique du tetrahydropyranyle. De plus, la formation du lithien en position C2 est peu envisageable en raison des répulsions du doublet libre de l'azote et de celui du carbanion issu de la déprotonation de la pyridine en position 2 (Figure 4).

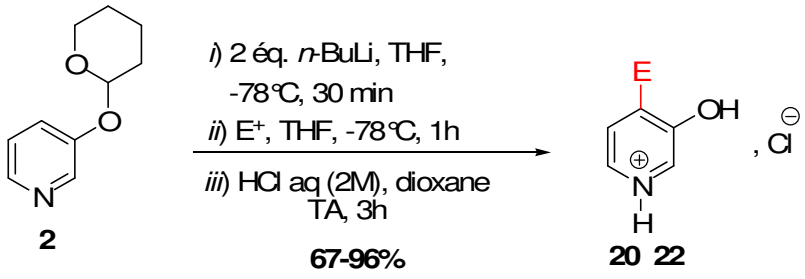


(Figure 4)

Comme dans le cas de la métallation en *ortho* des groupes *O*-méthoxyméthyle publiée plus tôt,[60b] cette réaction a eu lieu regiospecifiquement en position C4 et aucune trace de l'autre régioisomère fonctionnalisé en C2 n'a été observée.

I.3.a *Voie d'accès directe aux pyridinols ortho-substitués :*

La conversion en produits fonctionnalisés en C4 étant totale, les rendements moyens de la métallation peuvent être expliqués par l'hydrolyse partielle du OTHP sur la silice. Nous avons donc étudié la possibilité d'hydrolyser le groupement OTHP directement après la fonctionnalisation. Nous avons observé que l'hydrolyse peut s'effectuer dans des conditions douces comme par exemple le traitement par une solution d'HCl 2M dans un mélange eau-dioxane à température ambiante (Schéma 63).

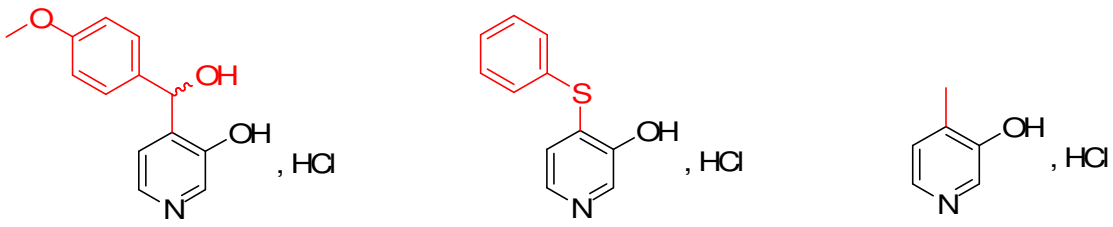


(Schéma 63)

[60b] M. R. Winkle, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.

L'hydrolyse permet d'isoler le produit sous forme de pyridinium (soluble dans l'eau) et donc d'éliminer les sous-produits de la réaction par simple lavage de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique.

Cette méthodologie « one pot » a permis la synthèse de chlorhydrates de pyridinols substitués en C4, obtenus purs par simple lavage et avec de bons rendements, ce qui indique que la fonctionnalisation est totale. Les rendements non quantitatifs peuvent s'expliquer par une moins bonne extraction en phase aqueuse lorsque la chaîne carbonée introduite est plus hydrophobe (Figure 5).

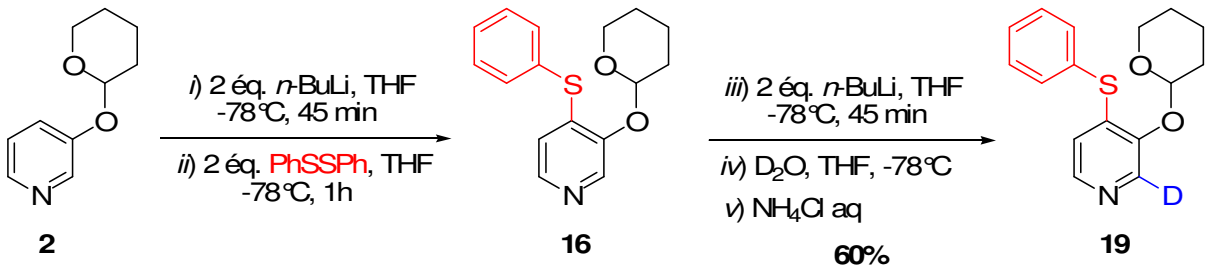


(21) 67% **(20) 75%** **(22) 96%**

(Figure 5)

I.3.b *Double métallation in-situ :*

Nous avons ensuite étudié la possibilité de déprotoner successivement les positions C4 et C2 du pyridinol. Nous avons testé une double métallation *in situ* avec un excès de base (Schéma 64).

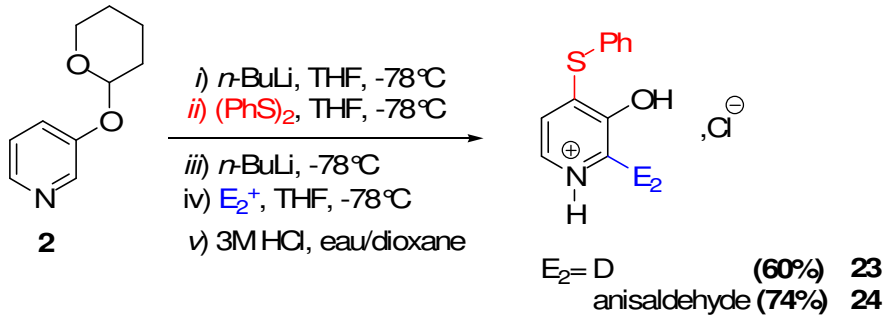


2 **16** **19**

(Schéma 64)

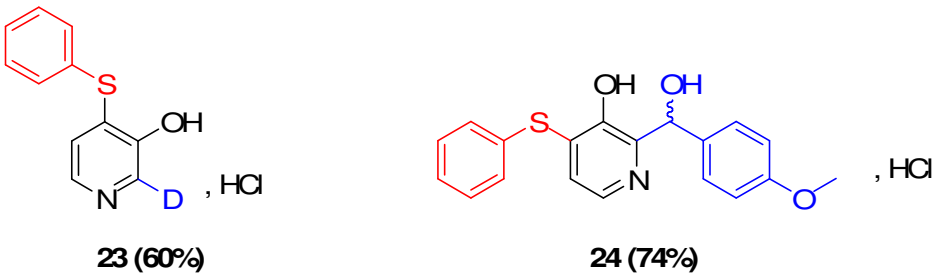
Comme précédemment, nous devions pouvoir accéder à des pyridinols di-substitués en " *ortho* " par une double métallation/fonctionnalisation suivie d'une déprotection *in situ* du OTHP.

Cette double métallation a d'abord été testée par une sulfénylation en position 4 et une deuteriation en position 2, puis par une sulfénylation en 4 et piégeage de la position 2 par l'anisaldehyde (Schéma 65).



(Schéma 65)

Les produits bifonctionnalisés **23** et **24** sont isolés sous forme de pyridiniums avec des rendements respectifs de 60 et 74% (Figure 6).

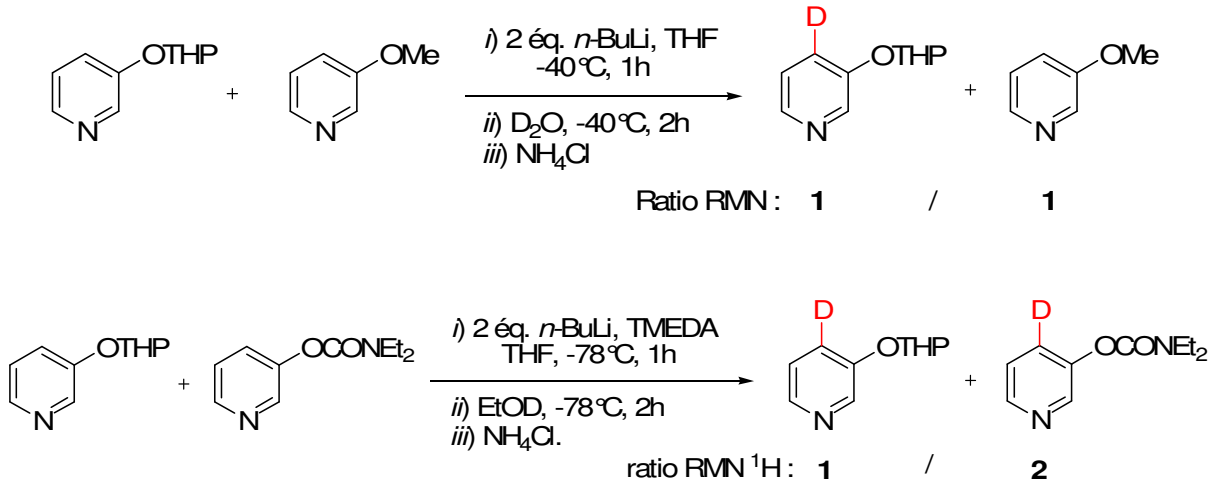


(Figure 6)

I.3.c *Evaluation du pouvoir ortho-directeur relatif du OTHP :*

Pour mettre en évidence l'efficacité du groupe OTHP dans la réaction d'*ortho*-métallation, nous avons effectué une réaction de compétition avec d'autres groupes *ortho*-directeurs oxygénés qui sont déjà décrits dans la littérature.

Pour comparer la capacité d'*ortho*-métallation de différents pyridinols-*O*-protégés, deux séries de réactions ont été mises en œuvre dans lesquelles les deux substrats (1 mmole de chaque) sont mis en présence de 2 mmoles de *n*-BuLi dans le THF. Les lithiens sont piégés par D_2O. Les deux réactions ont donné les résultats suivants (Schéma 66).



(Schéma 66)

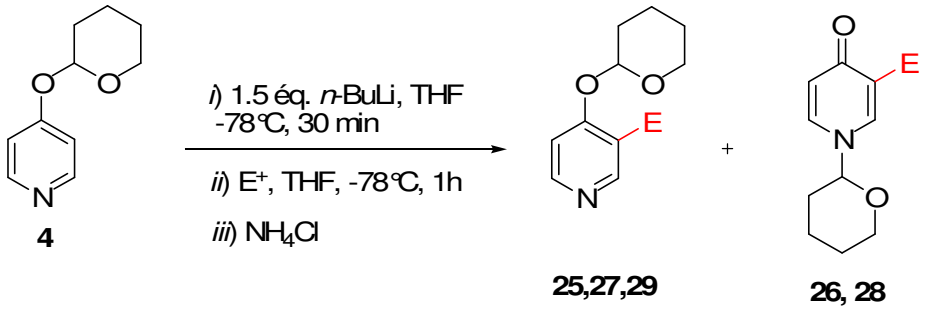
Comme attendu du fait du pouvoir complexant des deux groupements, une grande différence de réactivité entre le groupe OTHP et le OMe a été observée. Seule la pyridine portant le OTHP a été lithiée sans observer de lithiation de la 3-méthoxypyridine. En revanche dans le deuxième cas, la pyridine portant le groupe carbamoyle est deuteriée à 97 %, alors que le OTHP l'est à 43%.

Ces deux expériences permettent de classer le groupe OTHP entre le méthoxy et le O-diethyl carbamate en terme de capacité à *ortho*-métaller, dans ces conditions expérimentales.

I.4. Métallation de la 4-OTHP-pyridine :

Comme le groupe O-THP a montré une bonne capacité à diriger la métallation, nous avons ensuite examiné la déprotonation en position C3 qui est une position difficile à déprotoner.

La métallation a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, soit avec 1.5 équivalent de *n*-BuLi à -78°C pendant 30 minutes dans le THF (Schéma 67).



(Schéma 67)

Les résultats de ces travaux sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 4) :

Entrée	Electrophile	Rdt. (%)	Ratio OTHP : NTHP
1	EtOD	92	71(**25**) : 29 (**26**)
2	I_2	50	48 (**27**) : 52 (**28**)
3	4-anisaldehyde	68	100 (**29**) : 0

(Tableau 4)

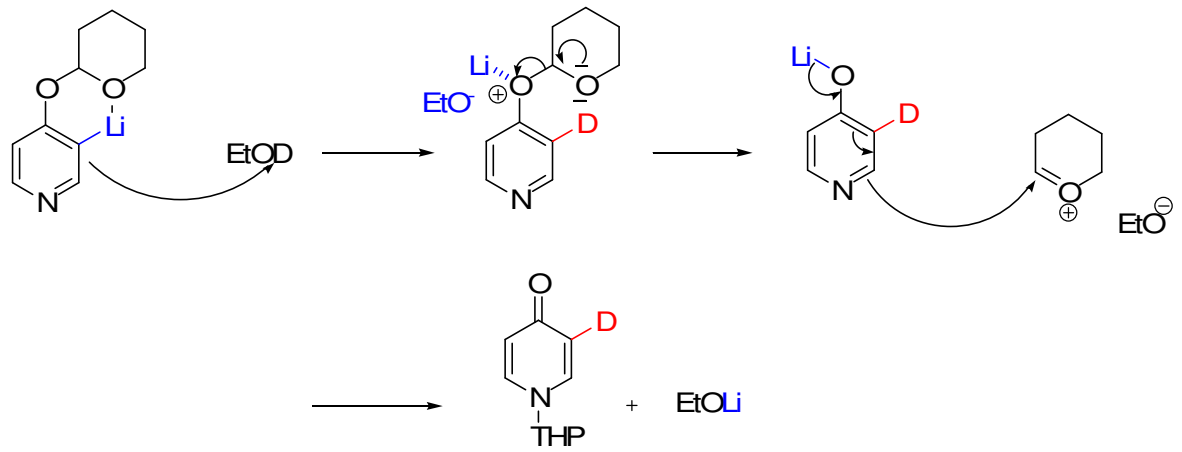
Nous avons observé dans certains cas une migration du groupe THP de l'oxygène vers l'azote. On peut expliquer le réarrangement du O-THP vers le N-THP d'une part par le caractère labile du THP porté par un oxygène en position C2 ou C4 d'un pyridinol. D'autre part, les 2 et 4-hydroxypyridines sont connues comme des nucléophiles ambivalents qui peuvent régir soit comme des nucléophiles oxygénés, soit comme des nucléophiles azotés.[68] Le réarrangement se fait probablement après le piégeage électrophile, puisque la fonctionnalisation est quantitative dans les deux cas, d'après le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel. Nous suggérons d'expliquer ce résultat par la chélation de l'oxygène exocyclique porté par la pyridine avec le lithium libéré après piégeage. Dans le cas de l'anisaldehyde, on n'observe pas de transposition, par ce que le lithium libéré se chélaterait sur l'oxygène de l'alcoolate formé comme montré dans le schéma 69.

[68] C. Boga, A. C. Bonamartini, L. Forlani, V. Modarelli, L. Righi, P. Sgarabotto, P. E. Todesco, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1175.

I.4.a *Mécanisme envisagé pour le réarrangement du THP :*

Cas du deutérium :

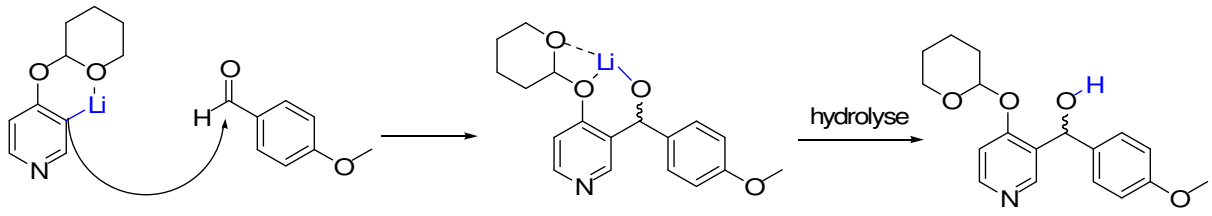
Dans le cas de deutérium, le lithien issu du piégeage va se chélater avec l'oxygène comme montré dans le schéma 68 et de ce fait va fragiliser la liaison entre l'oxygène du pyridinol et le tetrahydropyrane. L'oxonium formé serait alors attaqué par le doublet libre de l'azote (Schéma 68).



(Schéma 68)

Cas de l'anisaldehyde :

Dans ce cas, le lithien issu du piégeage avec l'anisaldehyde peut être complexé par les trois oxygènes comme montré dans le schéma 69. On n'observe pas de transposition.



(Schéma 69)

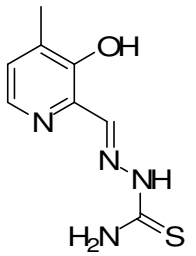
II. Application de la métallation à la synthèse de la 3-HMP :

II.1. Introduction :

Les pyridines de thiosemicarbazones carboxaldehyde sont considérées comme étant les meilleurs inhibiteurs de ribonucléoside. La conversion réductrice des ribonucléotides correspondants en désoxyribonucleotides est une étape critique dans la synthèse de l'ADN.

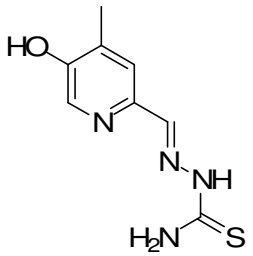
Corey et Chiba[69] ont montré qu'un inhibiteur de réductase de ribonucléotide pourrait être plus efficace qu'un inhibiteur de polymérase d'ADN en bloquant la synthèse d'ADN. Ainsi, un inhibiteur de réductase de ribonucléotides serait utilisable comme anticancéreux.

Nous avons choisi d'appliquer notre étude à la synthèse de la 3-HMP, une molécule déjà décrite et présentant une activité biologique (IC_{50} = 29 µM) mais néanmoins inférieure à la pentamidine (IC_{50} = 0.56 µM) (Figure 7).

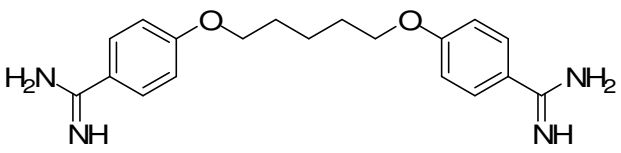


3-hydroxy-4-methylpyridine
-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone

3-HMP



5-hydroxy-4-methylpyridine
-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone

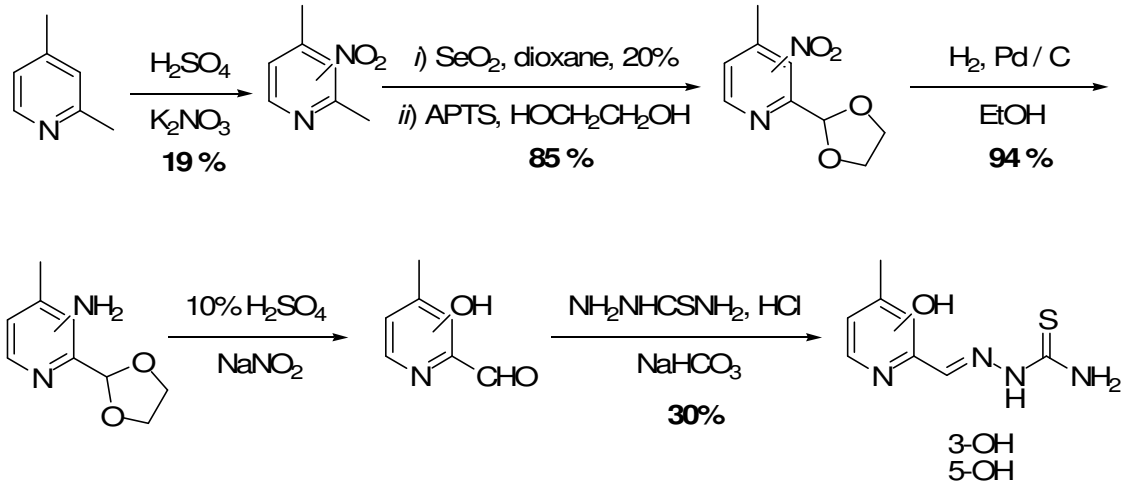


Pentamidine

(Figure 7)

[69] J. G. Corey, P. Chiba, In Inhibitors of Ribonucleoside Diphosphate Reductase Activity, *Eds.*, *Pergamon Press: Oxford*, **1989**, 245.

Sartorelli et son équipe ont synthétisé les 3- et la 5-hydroxy-4-méthyl-2-carboxaldéhydes thiosemicarbazones[70] par deux voies différentes. La nitration de la 2,4-lutidine conduit aux deux isomères 3- et 5- nitro avec un ratio égal. Les deux molécules cibles sont obtenues en 6 étapes avec des rendements respectifs de 0.42% et 8.3% pour les isomères en 3 et en 5 (Schéma 70).

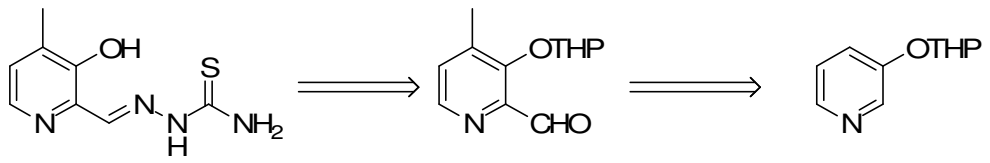


(Schéma 70)

Ces rendements faibles nous ont incité à tester notre méthode de synthèse pour améliorer le rendement de la réaction et diminuer le nombre d'étapes.

II.2. Rétrosynthèse envisagée :

Nous avons envisagé la rétrosynthèse suivante (Schéma 71). La 2-carboxaldéhyde-4-méthyl-3-OTHP-pyridine pourrait être obtenue par une double métallation de la 3-OTHP-pyridine. La molécule cible pourrait être obtenue par condensation de l'amine correspondante sur l'aldéhyde.

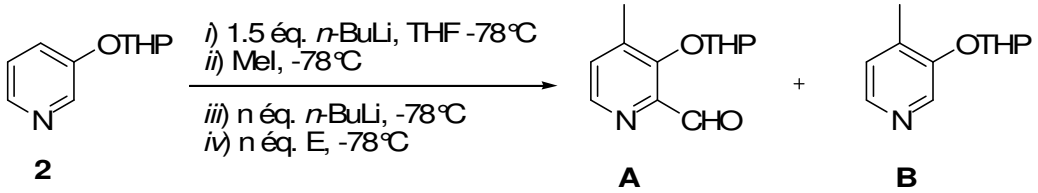


(Schéma 71)

[70] Y. Wang, M. Liu, T. Lin, C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3667.

II.2.a *Double métallation de la 3-OTHP-pyridine :*

L'étape clef de cette synthèse est la formation de la 2-formyl-4-méthyl-3-OTHP-pyridine, dans les conditions de la double métallation décrite auparavant (Schéma 72).



(Schéma 72)

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons procédé à divers essais. La deuxième métallation est la plus difficile à mettre au point. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 5):

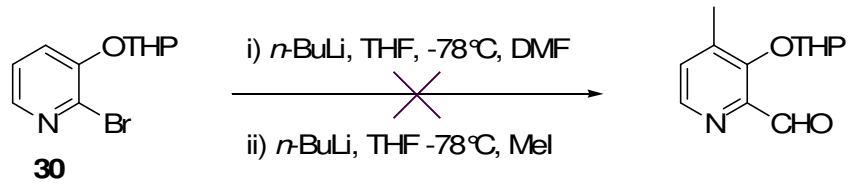
Entrée	Electrophile	Temps(h)	n éq. base	n éq d'E	Ration A /B par RMN
1	DMF	1	2.5	2.5	0/100
2	DMF	1	2.5	5	0/100
3	DMF	2	2.5	5	20/80
4	DMF	4	4	10	50/50
5	HCOOEt	4	3	7	0/100
6	N-formyl morpholine	4	2.5	7.5	0/100

(Tableau 5)

Nous avons changé la nature et le nombre d'équivalents d'électrophile, le nombre d'équivalents de base ainsi que la durée de la réaction, mais nous ne sommes pas parvenus à une conversion totale de la 3-OTHP pyridine, la meilleure conversion obtenue est de 50% (Entrée 4, Tableau 5).

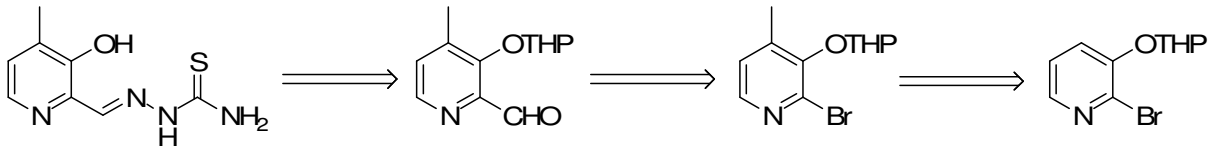
Nous avons observé que la première substitution se fait quantitativement, le problème se pose au niveau de la deuxième métallation. Pour favoriser la réaction avec le *n*-BuLi, nous

avons synthétisé la 2-bromo-3-OTHP pyridine. Malheureusement, la réaction d'échange halogène-métal n'a pas lieu et conduit uniquement à des produits de dégradation, la fontionnalisation en C2 n'a pas été prouvée (Schéma 73).



(Schéma 73)

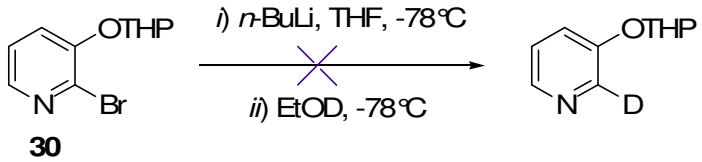
Pour palier à cette faible conversion, nous avons abandonné la double métallation au profit d'une synthèse en deux étapes, substituant successivement les positions 4 et 2 de la pyridine. La position 2 de la pyridine serait substituée par échange halogène-métal, nous avons donc choisi la 2-bromo-3-hydroxy pyridine comme réactif (Schéma 74).



(Schéma 74)

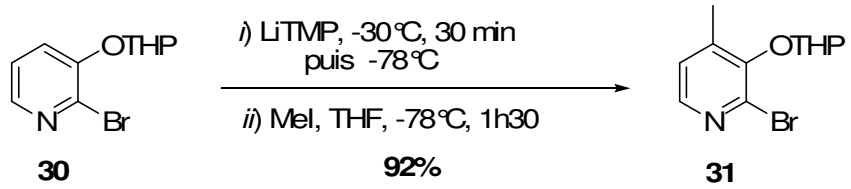
II.2.b *Préparation de la 2-bromo-4-méthyl-3-OTHP pyridine :*

Le premier essai de métallation de la 2-bromo-3-OTHP pyridine a été effectué dans les mêmes conditions que précédemment, le piégeage du lithien formé par D_2O n'a pas conduit au produit attendu (Schéma 75).



(Schéma 75)

Le deuxième test de métallation a été effectué avec le LiTMP. L'utilisation de LiTMP se fait dans le but de lithier la position C4 de la pyridine sans faire un échange halogène-métal avec le brome en position C2 (Schéma 76).

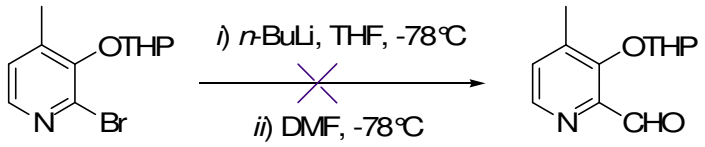


30 **31**

(Schéma 76)

II.2.c *Préparation de la 2-formyl-4-methyl-3-OTHP pyridine :*

L'échange halogène-métal avec l'utilisation de 1.1 équivalent de *n*-BuLi dans le THF à -78°C puis piégeage du lithien avec le diméthylformamide ne conduit pas au produit désiré (Schéma 77).

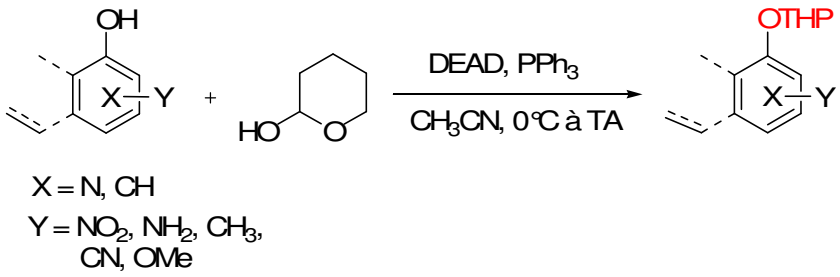


(Schéma 77)

L'échange halogène-métal semble poser de nombreux problèmes. Par conséquent nous avons abandonné cette voie de synthèse.

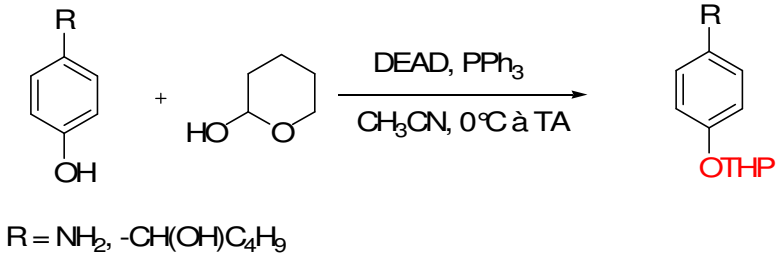
III. Conclusion :

Dans cette première partie, nous avons réussi à développer une nouvelle méthode de tetrahydropyranylation des phénols et pyridinols. Cette méthode utilise le 2-hydroxytetrahydropyrane comme réactif au lieu du dihydropyrane *via* un mécanisme de Mitsunobu (Schéma 78).



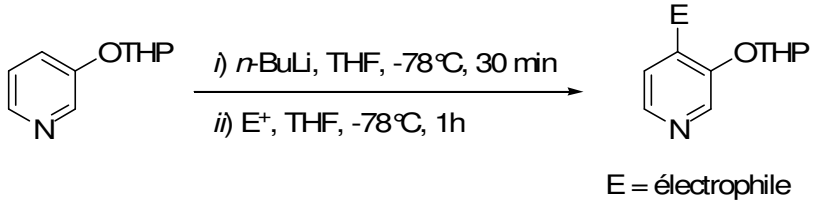
(Schéma 78)

Cette méthode peut être sélective d'un phénol vis-à-vis d'un alcool ou d'une amine, la fonction la plus acide (initialement moins nucléophile) sera protégée sélectivement par rapport à la plus nucléophile (Schéma 79).



(Schéma 79)

D'autre part, nous avons étudié le pouvoir *ortho*-directeur de l'acétal afin de fonctionnaliser régiosélectivement le noyau pyridinique (Schéma 80).

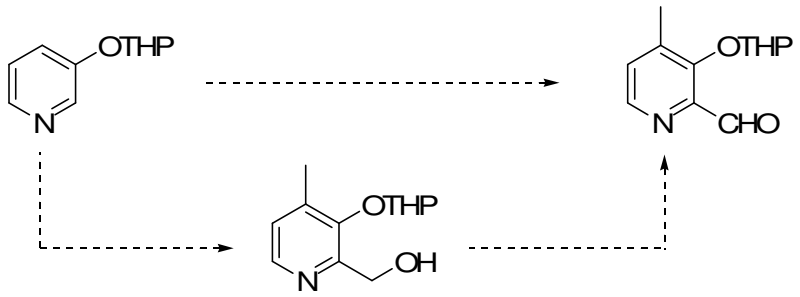


(Schéma 80)

Il est possible d'obtenir directement des pyridinols mono ou disubstitués par hydrolyse directe ce qui en fait une méthode particulièrement utile.

L'application de cette méthode à la synthèse de la 3-HMP n'a cependant pas abouti pour le moment. Malgré de nombreux essais, nous avons rencontré des difficultés à substituer la position C2 de la pyridine par un formyle. Faute de temps nous avons dû abandonner cette application.

D'autres voies de synthèses sont tout de même envisageables. Par exemple l'hydroxyméthylation de la postion C2 puis une oxydation de Swern nous permettrait d'obtenir l'aldéhyde en 2 avec une étape de plus (Schéma 81).



(Schéma 81)

Le travail réalisé au cours de cette partie a néanmoins conduit à deux publications :

Selective Tetrahydropyranylation under Non-Acidic Conditions.

R. Azzouz, L. Bischoff, M. H Fouquet, F. Marsais, *Synlett*. **2005**, *18*, 2808.

O-Tetrahydropyran-2-yloxy (O-THP) as an Ortho-Directing Group in the Lithiation of Pyridines.

R. Azzouz, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, *Synlett.* **2006**, *12*, 1908.

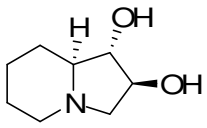
CHAPITRE IV :

SYNTHESE DE LA LENTIGINOSINE

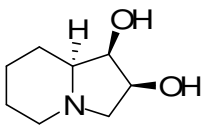
I. Introduction :

Les glycosidases sont des enzymes impliquées dans des processus anabolique et catabolique basé sur l'identification moléculaire, tel que la digestion intestinale ou le traitement post-translationnel des glycoprotéines. Les α-amyloglycosidases, enzymes clés dans la biosynthèse des glycoprotéines, sont des macromolécules impliquées dans la reconnaissance et dans le contrôle de plusieurs mécanismes biologiques.[71] Les substances capables d'inhiber la biosynthèse de ces glycoprotéines sont devenues des médicaments importants pour contrôler le diabète mellitus non-insulino dépendant. Le diabéte mellitus (de type II) est dû à une déficience en récepteurs à l'insuline et représente plus de 90% des cas de diabète dont 18% sont diagnostiqués chez les plus de 65 ans.[72] Ce type de diabète concerne généralement les personnes obèses et/ou les personnes qui sont génétiquement prédisposées à cette maladie. Pour ces raisons, les inhibiteurs de glycosidases ont suscité un grand intérêt en tant qu'agents thérapeutiques potentiels contre le diabète et dans le traitement d'autres pathologies telles que le cancer, les infections virales et les désordres génétiques.[73,74,75]

La plupart des inhibiteurs de glycosidases ont des structures de types imino-sucres, caractérisées par un squelette polyhydroxylé contenant un atome d'azote endocyclique, tels que les alcaloïdes polyhydroxylés de pipéridine, pyrrolidine, pyrrolizidine, indolizidine et nortropane. La figure ci-dessous en illustre quelques exemples (Figure 8).

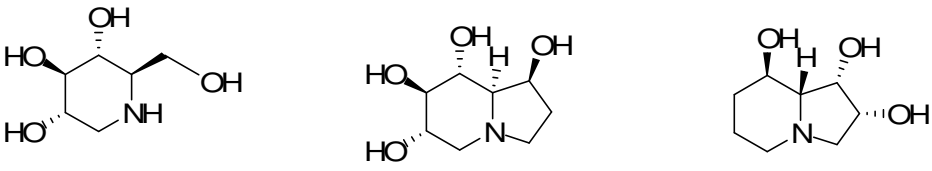


(+)lentiginosine



1-epi-lentiginosine

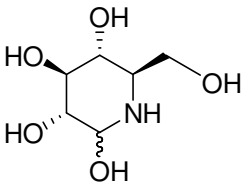
[71] C. H. Smith, T. Davis, D. Anderson, L. Solam, M. P. Beckman, R. Jerzy, S. K. Dower, D. Cosman, R. G. Goodwin, *Science* **1990**, *248*, 1019.
[72] D. Voet, J. G. Voet, *Biochimie*, 2 Ed. John Wiley & Sons Inc. **1998**, 1361.
[73] A. Mehta, N. Ziztmann, P. M. Rudd, T. M. Block, R. A. Dwek, *FEBS Lett.* **1998**, *430*, 17.
[74] a) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; b) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.
[75] N. Asano, *Glycobiology* **2003**, *13*, 93.



Exemples d'alcaloïdes polyhydroxylés. **(Figure 8)**

Cette capacité à inhiber les glycosidases a pu être reliée à leur similitude structurale à une partie de l'ose. L'exploitation de leur énorme potentiel thérapeutique a créé un grand intérêt pour ces molécules.

Pendant les quarante dernières années, plus de 100 alcaloïdes indolizidiniques, pipéridiniques ou pyrrolidiniques polyhydroxylés ont été isolés à partir de plantes et de microorganismes.[75] L'élaboration de méthodes synthétiques efficaces et générales pour ces composés est un challenge pour les chercheurs, en raison du faible rendement obtenu par extraction à partir des plantes. En outre, la synthèse d'analogues non naturels ouvre des voies d'études de relation « structure-activité ». En 1966, Inouye[76] a découvert le premier alcaloïde polyhydroxylé naturel de type pipéridine : la Nojirimycin (Figure 9).



(Figure 9)

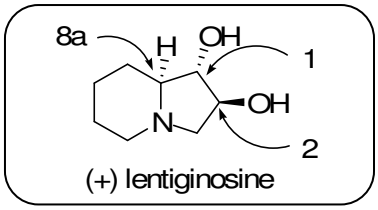
La (+)-lentiginosine est un alcaloïde indolizidinique isolé en 1990 des feuilles de la plante *Astragalus lentiginosus* par Elbein (Figure 10).[77] Il a été décrit que la lentiginosine est un fort inhibiteur de l'enzyme α-amyloglucosidase et qu'elle présente une activité contre le virus du SIDA.[78]



Astragalus lentiginosus **(Figure 10)**

[76] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.
[77] I. Pastuszak, R. J. Molyneux, L. F. James, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.
[78] a) K. Burgess, I. Henderson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045 ; b) S. T. Howard, J. A. Platts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6086.

Cependant, une ambiguïté est survenue lors de la détermination de la configuration absolue de la (+)-lentiginosine. La lentiginosine naturelle est légèrement lévogyre ($[\alpha]_D^{25}$ = -3.3° dans le méthanol) tandis que la lentiginosine synthétique est légèrement dextrogyre.[79] La configuration absolue (1*S*, 2*S*, 8a*S*) de la (+)-lentiginosine (voir figure 11) a été attribuée et résolue par le groupe de Brandi après la synthèse des deux énantiomères et après l'évaluation des propriétés inhibitrices de ces deux énantiomères envers plusieurs glycosidases.[80] Ils ont observé des valeurs d'IC_{50} de 0.43 et 17 µg/mL pour la (+) et la (-)-lentiginosine respectivement. Ils ont pu conclure que l'isomère naturel était dextrogyre et non lévogyre comme postulé par le groupe de Elbein (Figure 11).[77]



(1S, 2S, 8aS)-1,2-dihydroxy-indolizidine

(Figure 11)

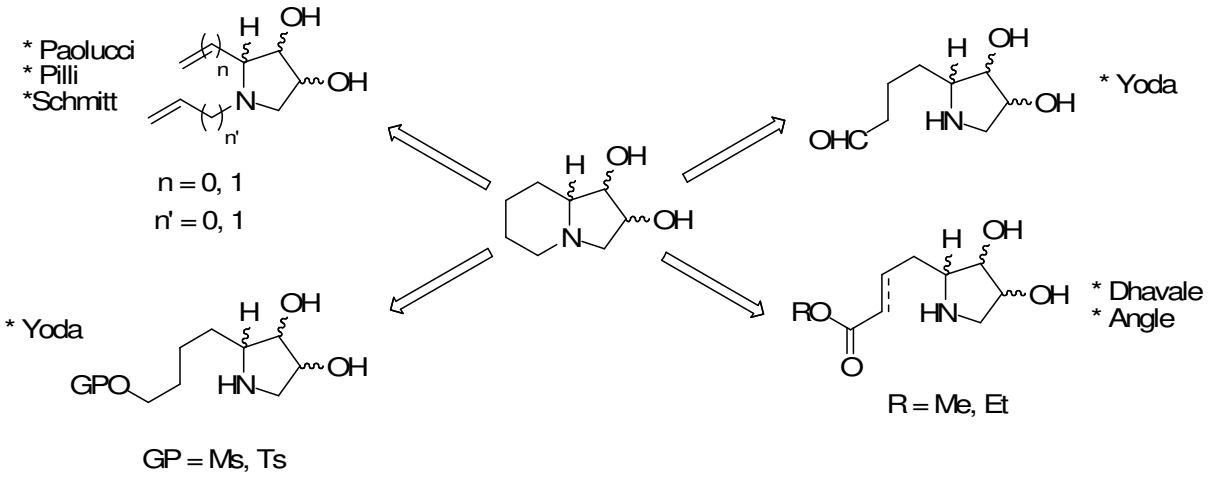
Les auteurs argumentent que la rotation négative observée pour la lentiginosine naturelle par le groupe de Elbein est due à des impuretés, qui sont visibles dans le spectre RMN ^{1}H. Une série de publications ultérieures sur la synthèse totale de la (+)-lentiginosine a prouvé que cet alcaloïde naturel était dextrogyre.[81]

II. <u>Bibliographie sur la synthèse de la lentiginosine :</u>

En raison de ses propriétés biologiques, la lentiginosine a suscité un grand intérêt dans la communauté des chimistes, qui ont cherché à développer des approches synthétiques rapides et efficaces pour accéder à l'alcaloïde naturel mais également à d'autres analogues. Depuis la

[79] F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *10*, 1551.
[80] A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, R. Frignoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806.
[81] a) H. Yoda, H. Kitayama, T. Katagiri, K. Takabe, *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 1455 ; (b) F. M. Cordero, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron* **1994**, *35*, 949 ; c) M. K. Gurjar, L. Ghosh, M. Syamala, V. Jayasree, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8871.

première synthèse totale réalisée en 1993,[81a] plus d'une trentaine de synthèses de la lentiginosine ou de ses épimères ont été décrites. Nous nous limiterons donc ici à la description des synthèses les plus représentatives des différentes stratégies utilisées pour accéder à la (+) ou (-)-lentiginosine ainsi qu'aux synthèses publiées récemment. Les stratégies de synthèse peuvent être regroupées en deux catégories : soit les auteurs utilisent un réactif chiral pour construire les 3 centres stéréogènes de la lentiginosine, soit ils s'appuient sur une ou plusieurs réactions énantiosélectives pour introduire la chiralité. Le schéma ci-dessous est représentatif des cyclisations souvent utilisée pour la formation du squelette indolizidinique (Schéma 82).



(Schéma 82)

II.1. Synthèse utilisant un réactif chiral naturel : Pool Chiral

L'utilisation de réactifs provenant du « pool chiral » est un procédé largement répandu pour introduire un ou plusieurs centres stéréogènes lors de la synthèse d'un composé optiquement actif. Les carbohydrates et leurs dérivés ont, de ce fait, attiré l'attention de nombreux groupes de recherche qui les ont utilisés pour synthétiser la lentiginosine. L'acide L-tartrique est sans doute le composé le plus employé car il s'agit d'un réactif chiral peu coûteux et il permet l'introduction immédiate des centres chiraux (1*S*, 2*S*) présents sur la lentiginosine.

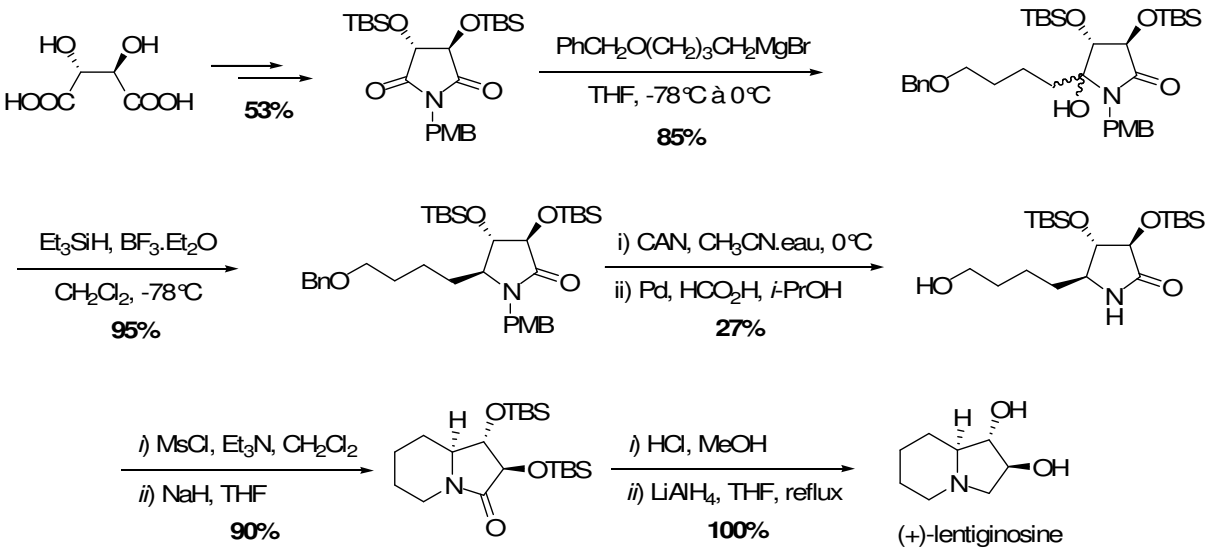
II.1.a Synthèses à partir de l'acide tartrique :

Les sucres constituent une source de chiralité de choix pour introduire les trois centres stéréogènes présents dans la lentiginosine. Cependant, il est intéressant de noter que d'autres composés chiraux tels que l'acide L-tartrique ont été largement utilisés pour contrôler dès le début de la synthèse les centres stéréogènes de la lentiginosine.

II.1.a.i Travaux de Yoda :

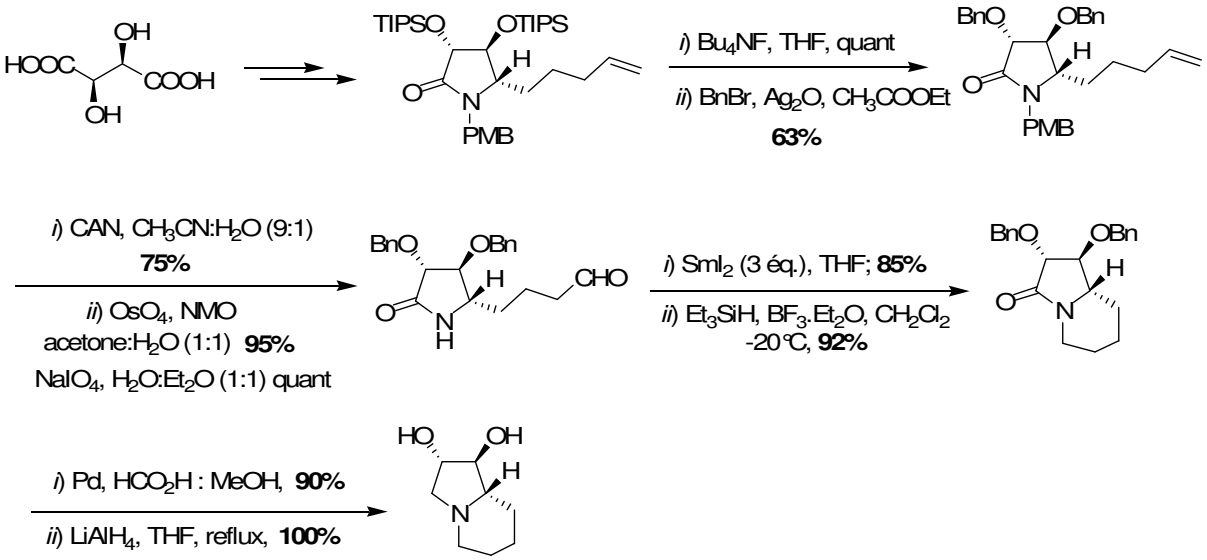
Une première synthèse simple et efficace a été décrite par le groupe de Yoda.[83] Leur stratégie de synthèse est basée sur la déshydroxylation asymétrique d'un α-hydroxylactame. Ce dernier est préparé à partir d'un succinimide dihydroxylé dérivé de l'acide tartrique.

L'addition d'un réactif de Grignard sur le carbonyle d'un imide dérivé de l'acide tartrique conduit à l'α-hydroxylactame correspondant. La déshydroxylation asymétrique de cette dernière par l'hydrure de triéthylsilane (Et_3SiH) est une étape clé pour l'introduction du troisième centre stéréogène. Le lactame désiré est obtenu avec la stéréochimie favorable c'est-à-dire correspondant à l'isomère *trans*. La cyclisation se fait *via* une SN_2 après la déprotection de l'azote du lactame. Une désilylation en milieu acide suivie d'une réduction par $LiAlH_4$ conduit à la (+)-lentiginosine (Schéma 83).



(Schéma 83)

Afin d'améliorer la synthèse, l'équipe de Yoda a développé une nouvelle méthode d'hétéro-couplage azote-carbone entre des lactames et des aldéhydes en utilisant du SmI_2.[82] Cette méthode a été utilisée comme étape clé pour la synthèse de la (+)-lentiginosine à partir de l'acide L-tartrique. L'utilisation de SmI_2 permet d'accéder à des *N*-α-hydroxyalkyllactames (Schéma 84).

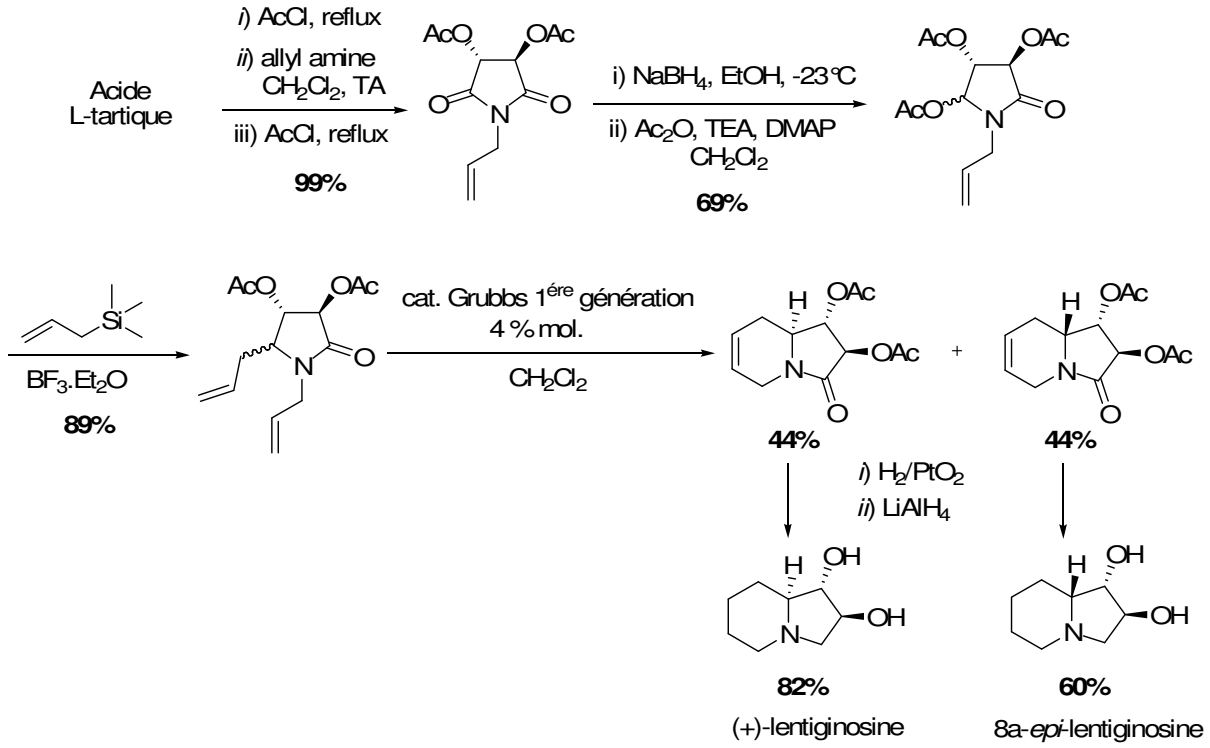


(Schéma 84)

II.1.a.ii Travaux de Pilli :

Pilli et coll. ont également décrit la synthèse de la (+)-lentiginosine à partir de l'acide tartrique.[83] Le *N*-allyl-lactame, obtenu à partir du *N*-allyl-imide, est mis en présence d'un acide de Lewis pour former *in situ* le *N*-acyliminium. L'addition successive d'allyltrimethylsilane se fait lentement et préférentiellement en *anti* (R = TBS, ratio 2.5 : 1). Le squelette indolizidinique est ensuite construit par métathèse. Il est à noter que Paolucci est le premier à avoir utilisé la métathèse pour la synthèse de la (8a)-*epi*-lentiginosine.[84] Les deux diastéreoisomères obtenus sont facilement séparés et réduits par $LiAlH_4$ afin d'obtenir la (+)-lentiginosine et son épimère en 8a (Schéma 85).

[82] H. Yoda, H. Katoh, Y. Ujihara, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2509.
[83] C. F. Klitzke, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.
[84] C. Paolucci, L. Musiani, F. Venturelli, A. Fava, *Synthesis*, **1997**, *12*, 1415.



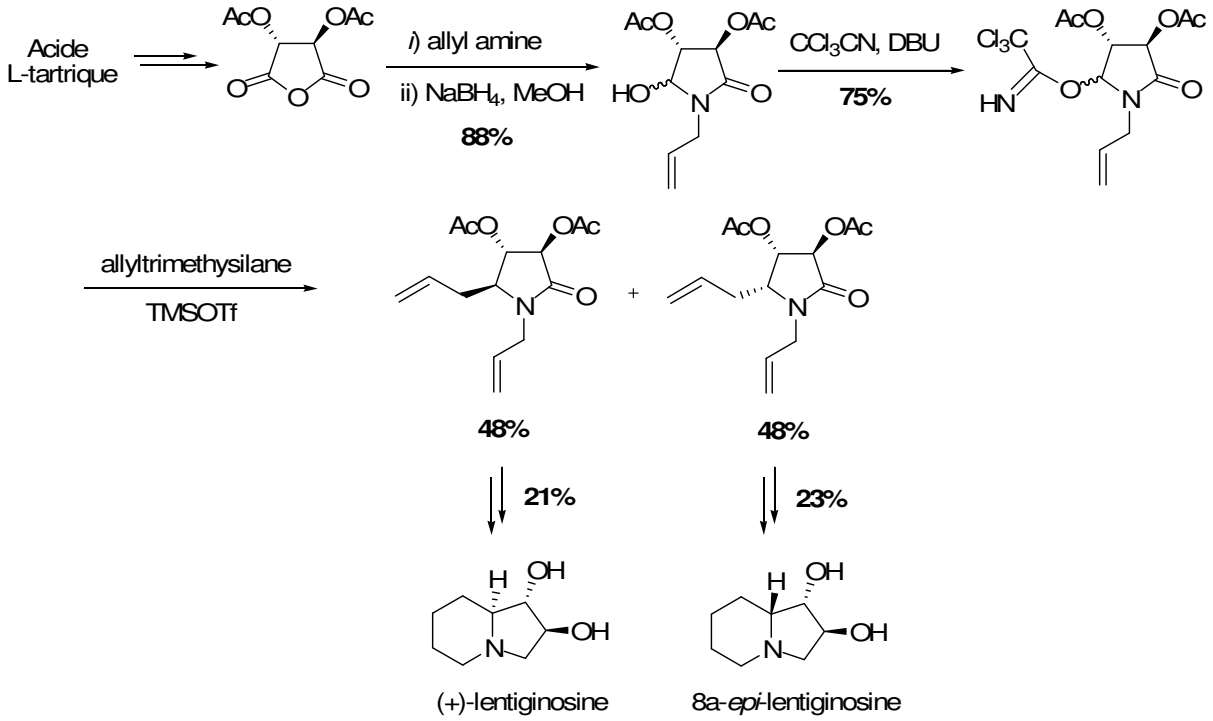
(Schéma 85)

II.1.a.iii Travaux de Schmitt :

Durant les cinq dernières années, plusieurs approches de synthèse de la lentiginosine mettent en jeu la réaction de métathèse (RCM). Cette réaction a été très utilisée pour la formation des cycles contenant un azote, notamment dans la synthèse des pyrrolizidines et indolizidines.

Schmitt et coll.[85] ont également employé la cyclisation par métathèse pour la construction du cycle à 6 chaînons de la lentiginosine. Leur stratégie a été basée sur la transformation du *O,N*-acétal en trichloroacetimidate correspondant. La réaction de ce dernier avec l'allyltrimethylsilane en présence de TMSOTf comme catalyseur donne quantitativement un mélange de diastéreoisomères de pyrrolidinone dans un rapport 1:1. Après séparation et cyclisation par métathèse, les indolizidinones ont été transformées en indolizidines par réduction (Schéma 86).

[85] A. O. H. El-Nezhawy, H. I. El-Diwani, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4137.



(Schéma 86)

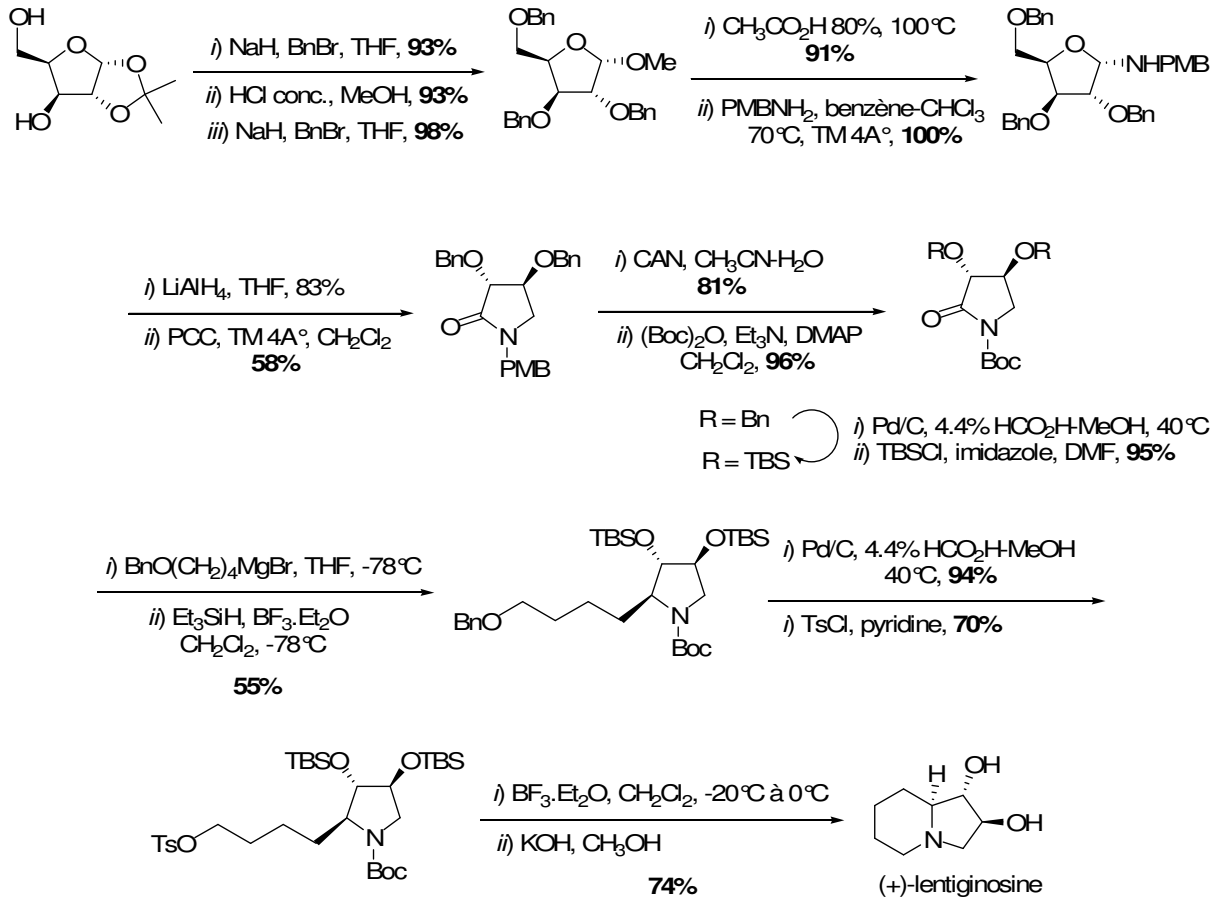
II.1.b Synthèses à partir de carbohydrates :

Les premières synthèses totales de la lentiginosine ont été décrites en 1993 en partant de carbohydrates comme source de chiralité.

II.1.b.i Travaux de Yoda :

Yoda et son équipe ont décrit une synthèse de la (+)-lentiginosine à partir du D-xylose (Schéma 87).[86] La pyrrolidinone, obtenue en 11 étapes à partir du D-xylose, réagit avec le réactif de Grignard et subit une déshydroxylation asymétrique conduisant à la pyrrolidine substituée en C2 avec une très bonne diastéréosélectivité (ratio 98 : 2). La pyrrolidine est finalement transformée en (+)-lentiginosine en deux étapes.

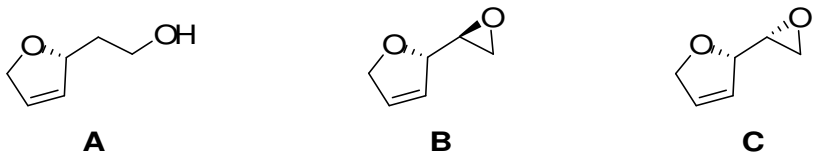
[86] H. Yoda, M. Kawauchi, K. Takabe, *Synlett* **1998**, 137.



(Schéma 87)

II.1.b.ii Synthèse de Paolucci :

La synthèse de la 1-*epi*-lentiginosine proposée par Paolucci[87] repose sur la préparation de trois building blocks **A**-**C**[88] dérivés du D-mannitol ou du D-sorbitol (Figure 12).



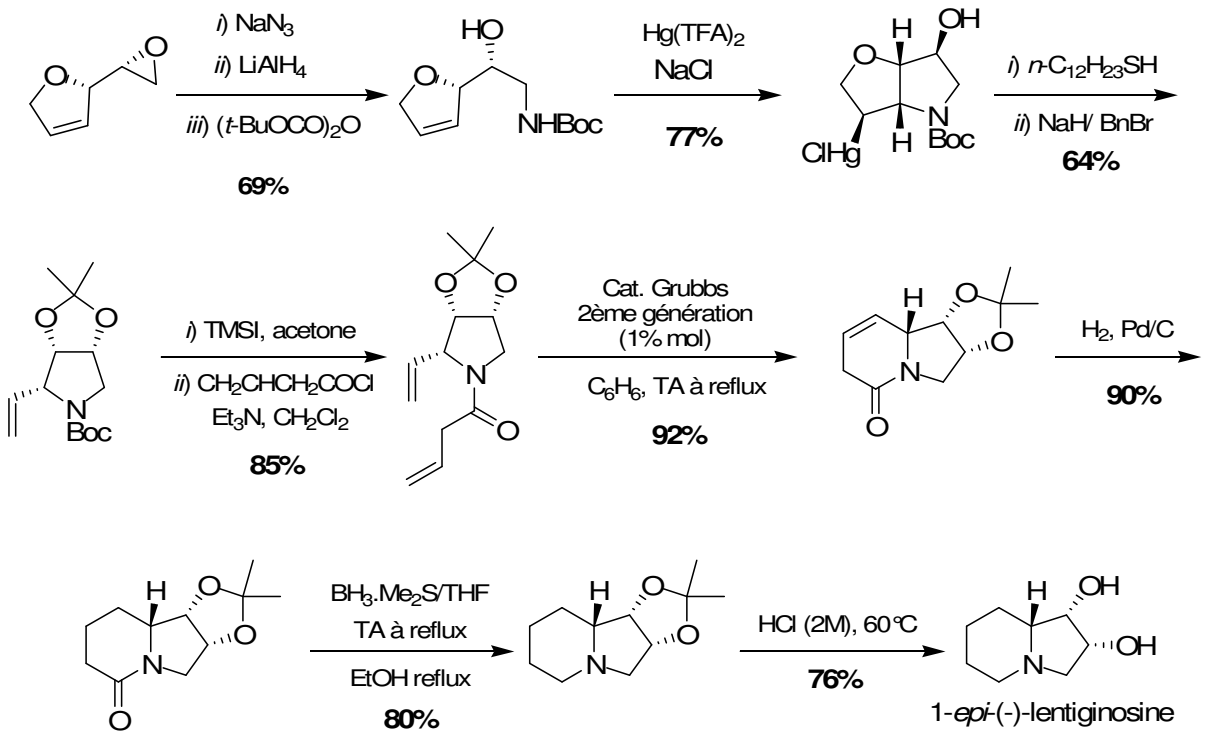
A **B** **C**

(Figure 12)

L'étape clé de cette synthèse est la transformation de ces building blocks en pyrrolidine *N*-Boc protégée. La déprotection de l'azote de la pyrrolidine permet l'introduction

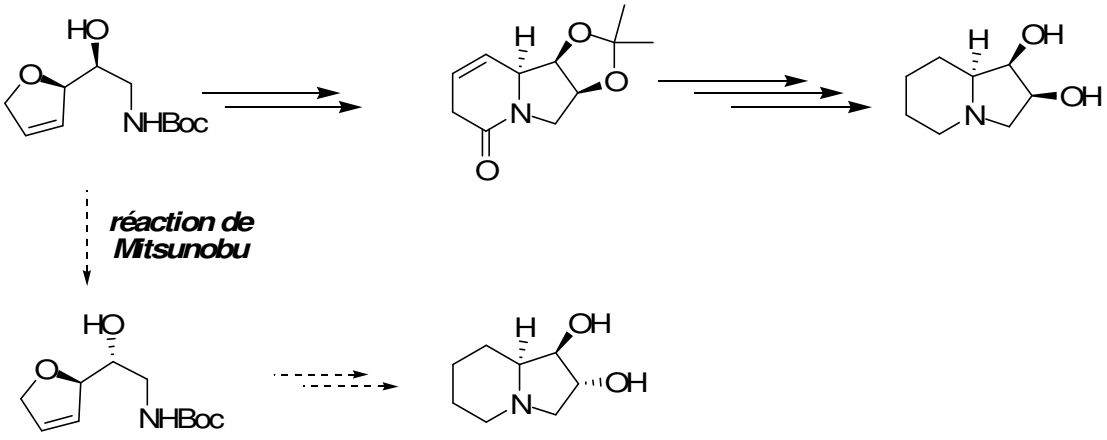
[87] C. Paolucci, L. Mattioli, *J. Org. Chem.* **2001,** *66,* 4787.
[88] a) V. Cere, C. Mazzini, C. Paolucci, S. Pollicino, A. Fava, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4567 ; b) C. Paolucci, C. Mazzini, A. Fava, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 169.

d'une deuxième chaîne allyle. Les deux chaînes allyles peuvent être cyclisées par métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs pour donner le bicycle désiré. La double liaison et le carbonyle sont ensuite réduits successivement et l'hydrolyse de l'acétonide conduit à la 1-*epi*-(-)-lentiginosine en 16 étapes avec un rendement global de 8% (Schéma 88).



(Schéma 88)

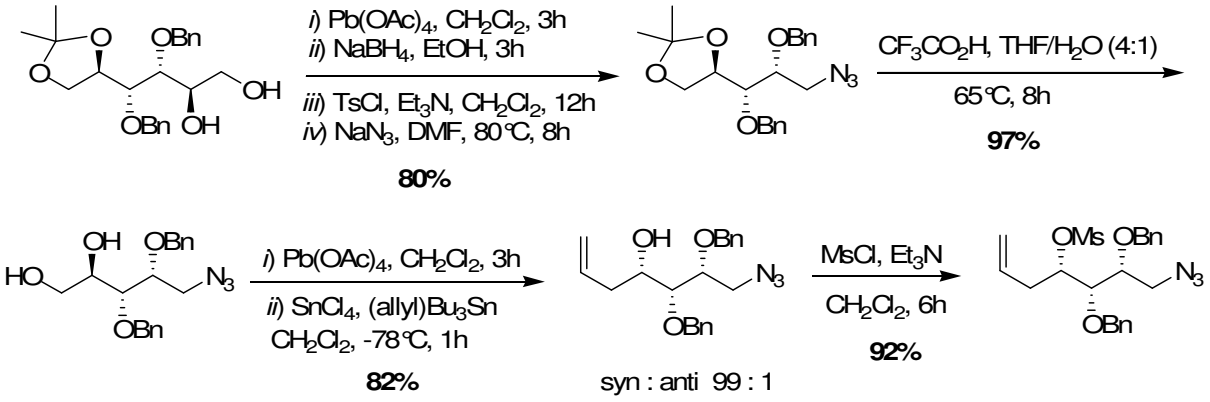
En utilisant la même séquence synthétique, l'équipe de Paolucci a préparé les épimères en 1 et en 8a de la (+)-lentiginosine à partir du L-Sorbitol (Schéma 89).



(Schéma 89)

II.1.b.iii Travaux de Singh :

Singh a réalisé la synthèse de la (-)-lentiginosine à partir d'un diol dérivé du D-mannitol.[89] L'étape clé de cette synthèse est l'addition diastéréoselective de l'allyl-tributyl stannane sur l'aldéhyde, en présence de $SnCl_4$ comme acide de Lewis. L'aldéhyde est obtenu par hydrolyse de l'acétonide suivie d'une coupure oxydante. L'alcool homoallylique est obtenu avec une très grande diastéréosélectivité (ratio syn : anti, 99 : 1) (Schéma 90).



(Schéma 90)

La formation du diastéréoisomère « syn » peut être expliquée par l'addition contrôlée par chélation du groupe allyle sur l'aldéhyde avec deux oxygènes en position α et β (Figure 13).



État de transition à 5 chaînons

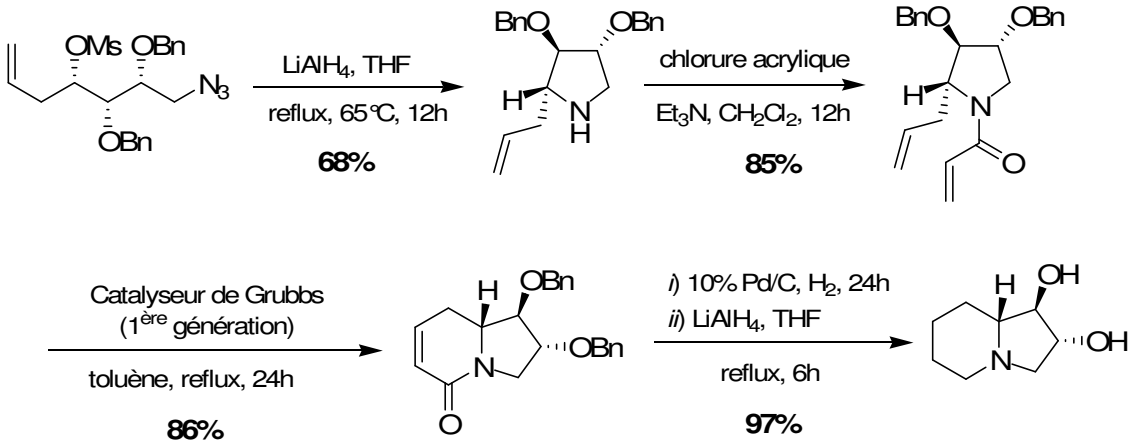
État de transition à 6 chaînons

(Figure 13)

La pyrrolidine est obtenue par réduction de l'azoture en amine et cyclisation intramoléculaire via un mécanisme SN_2. Pour former le cycle à 6 chaînons via une métathèse,

[89] K. L. Chandra, M. Chandrasekhar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630.

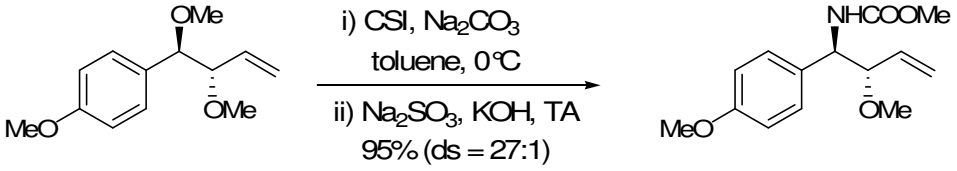
l'amine secondaire est convertie en acrylamide. Après débenzylation le lactame α,β-insaturé résultant de la cyclisation est ensuite réduit pour conduire à la (-)-lentiginosine (Schéma 91).



(Schéma 91)

II.1.b.iv Travaux de Jung :

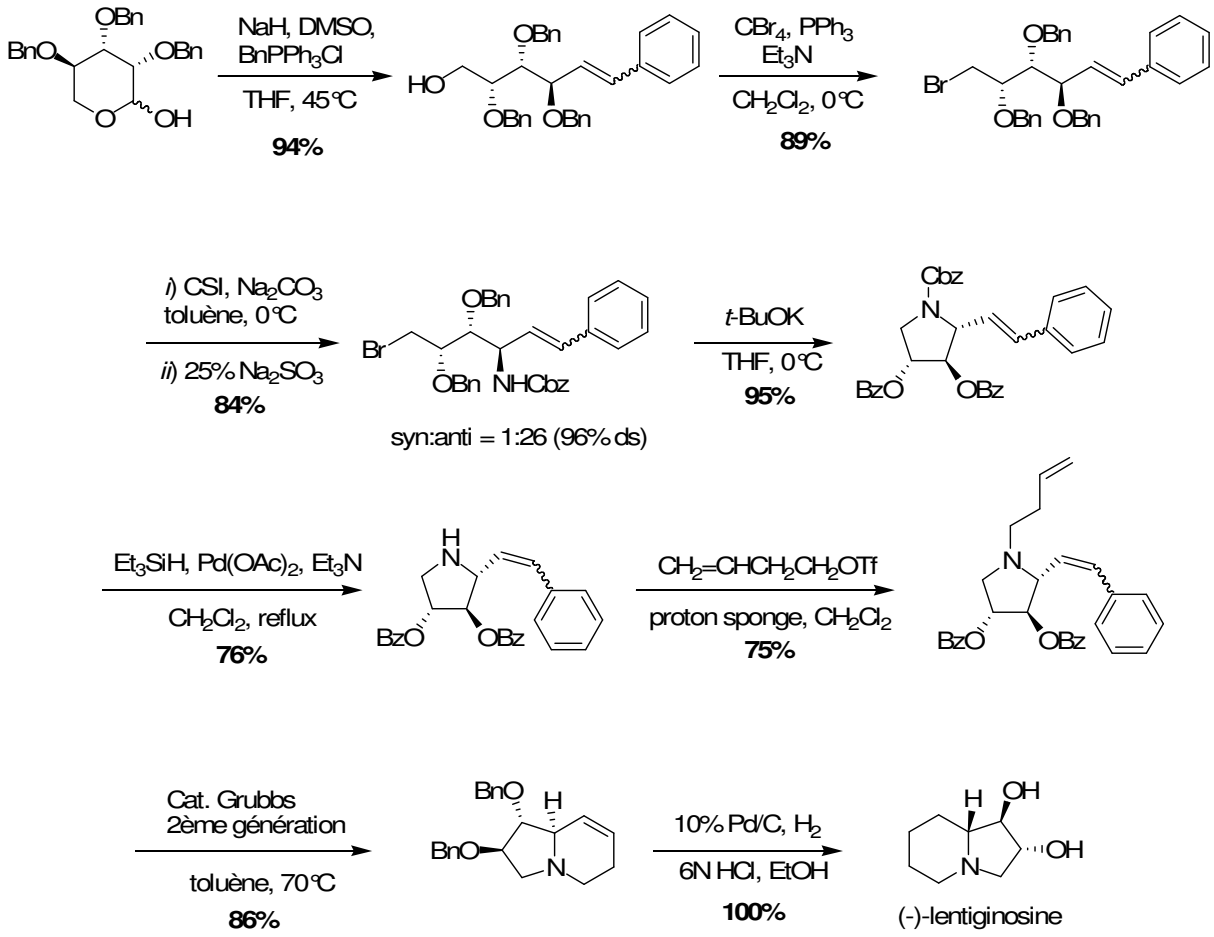
Ayant développé une méthodologie d'amination régioselective et diastéréoselective de 1,2- *anti*-diméthyléthers *via* l'utilisation du chlorosulfonyl isocyanate (CSI) (Schéma 92), l'équipe de Jung s'est intéressée à la synthèse d'indolizidines telles que la (-)-lentiginosine.[90]



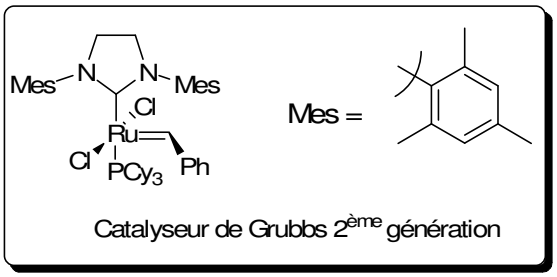
(Schéma 92)

L'introduction de l'amine protégée se fait par amination régiosélective et stéréosélective en utilisant le chlorosulfonyl isocyanate (CSI). L'étape clé de cette synthèse est la formation de la pyrrolidine *N*-Cbz par une cyclisation intramoléculaire via une SN_2. Le squelette indolizidinique est construit par une réaction de métathèse après l'introduction de deux chaînes insaturées. La (-)-lentiginosine est obtenue après la réduction de la double liaison et la déprotection des alcools en une seule étape par hydrogénolyse (Schéma 93).

[90] I. S. Kim, O. P. Zee, Y. H. Jung, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4101.



(Schéma 93)

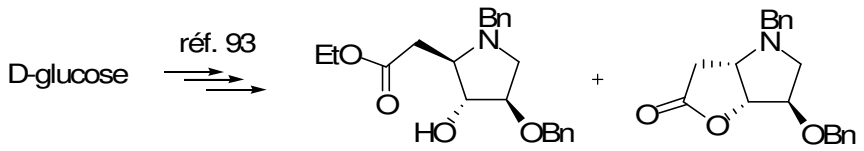


II.1.b.v Synthèse de Dhavale :

Dhavale et coll.[91] ont développé une synthèse de la (-)-lentiginosine en employant le D-glucose comme réactif chiral. L'ester α, β-insaturé dérivé du D-glucose est transformé en

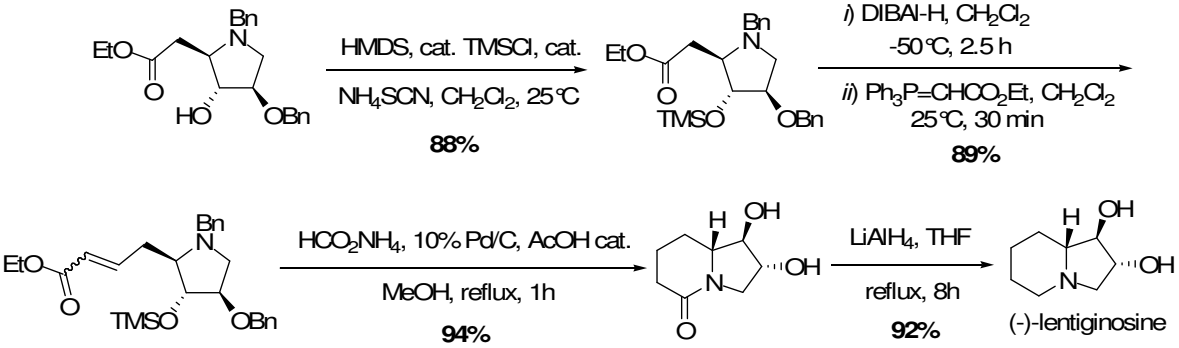
[91] V. D. Chaudhari, K. S. Ajish Kumar, D. D. Dhavale, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4349.

pyrrolidine en 4 étapes pour former l'hydroxy-ester désiré ainsi qu'une γ-lactone (Schéma 94).[92]



(Schéma 94)

La réduction de l'ester en aldéhyde suivie d'une oléfination de Wittig mène à une pyrrolidine substituée en C2 par un ester α, β-insaturé. La déprotection de l'azote permet la formation du squelette de l'indolizidine. La (-)-lentiginosine est obtenue par une hydrogénation catalytique de la double liaison suivie de la réduction du lactame (Schéma 95).

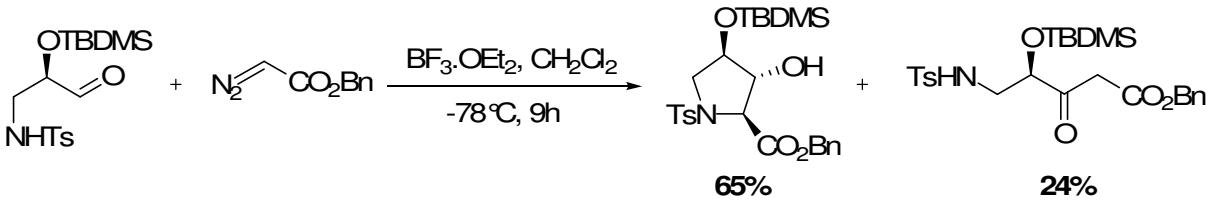


(Schéma 95)

II.1.b.vi Synthèse de Angle :

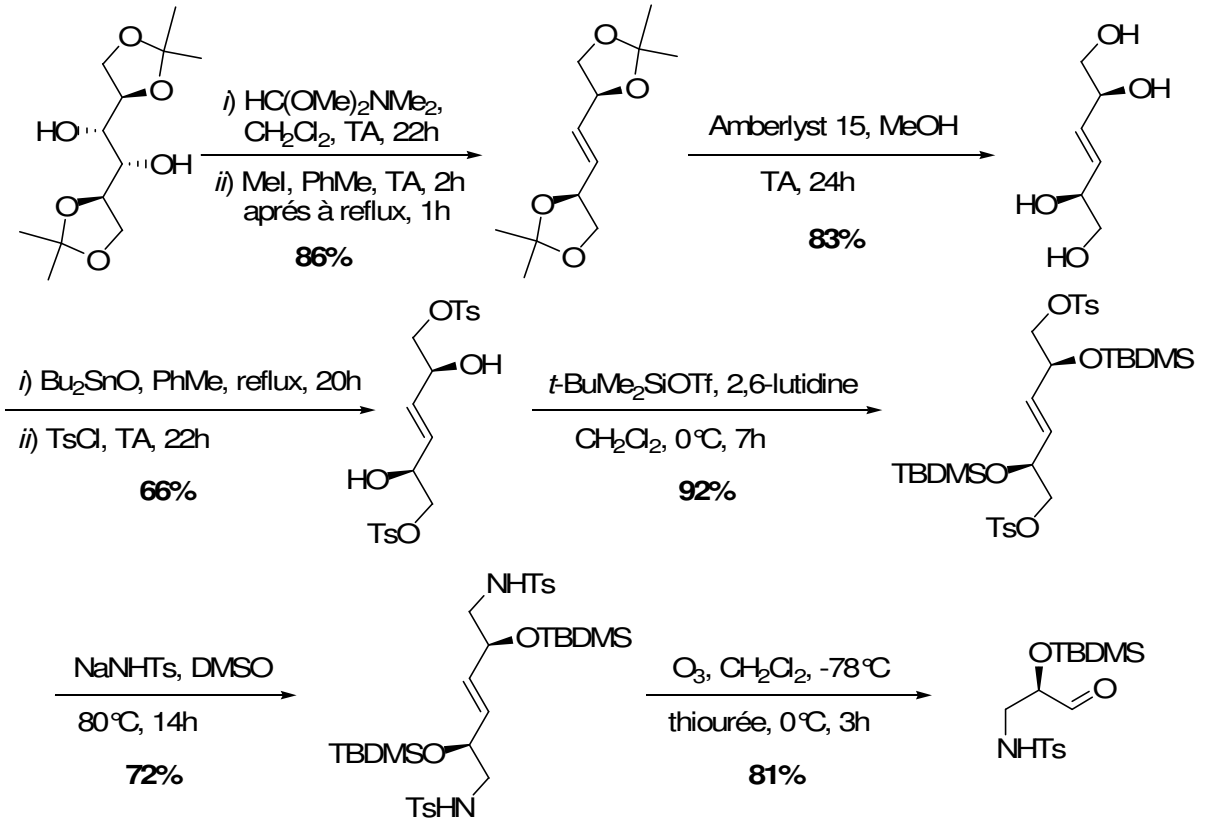
Très récemment, Angle et coll.[93] ont décrit une nouvelle approche pour la synthèse de la (-)-lentiginosine en 13 étapes à partir de di-*O*-*iso*-propylidène D-mannitol. Le composé clé de leur synthèse est l'ester benzylique de la (-)-dihydroxyproline, obtenu par une condensation entre le diazoester et un α-hydroxy aldéhyde énantiopur (Schéma 96).

[92] V. D. Chaudhari, K. S. Ajish Kumar, D. D. Dhavale, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8363.
[93] S. R. Angle, D. Bensa, D. S. Belanger, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5592.



(Schéma 96)

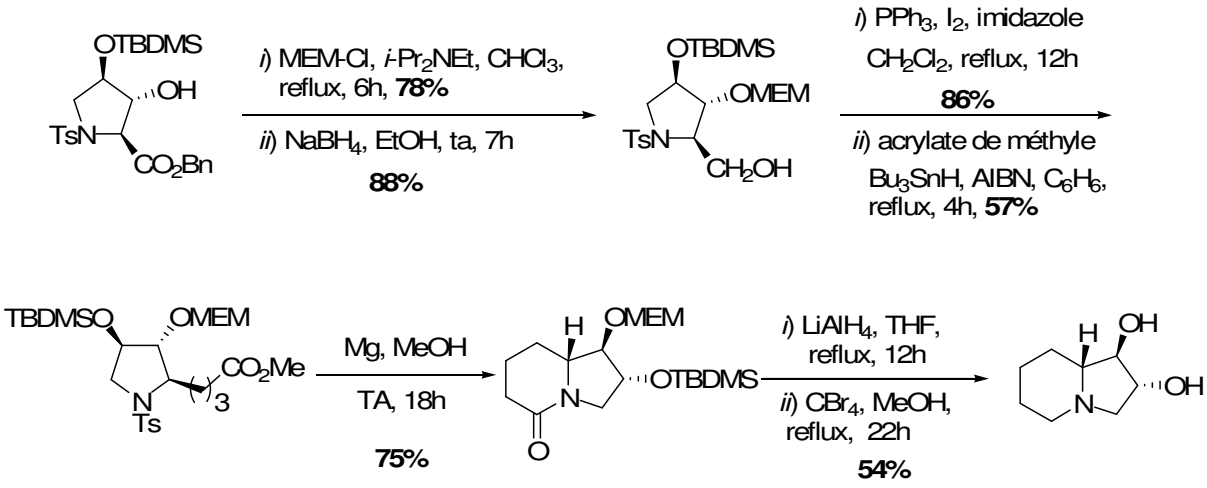
L'α-silyloxyaldéhyde réagit avec le diazoacétate de benzyle pour donner majoritairement la proline énantiopure et un produit secondaire qui est un β-céto-ester.
L'α-silyloxyaldéhyde est obtenu en 8 étapes avec un rendement de 29% à partir du di-*O*-*iso*-propylidène D-manitol comme montré dans le schéma suivant (Schéma 97).



(Schéma 97)

Après des étapes de protection-déprotection et de réduction, le prolinol obtenu est converti en l'iodure correspondant. L'iodure réagit en conditions radicalaires avec l'acrylate de méthyle pour donner l'ester correspondant. La déprotection de l'amine suivie d'une

cyclisation intramoléculaire permet d'obtenir l'indolizidinone qui sera réduit afin d'obtenir (-)-lentiginosine (Schéma 98).



(Schéma 98)

II.2. Synthèse utilisant une réaction énantiosélective pour introduire la chiralité :

Contrairement aux exemples précédents, les deux dernières synthèses choisies ne sont pas effectuées à partir de produits naturels chiraux. Ce sont des méthodologies où la chiralité provient uniquement d'étapes clés utilisant la synthèse asymétrique.

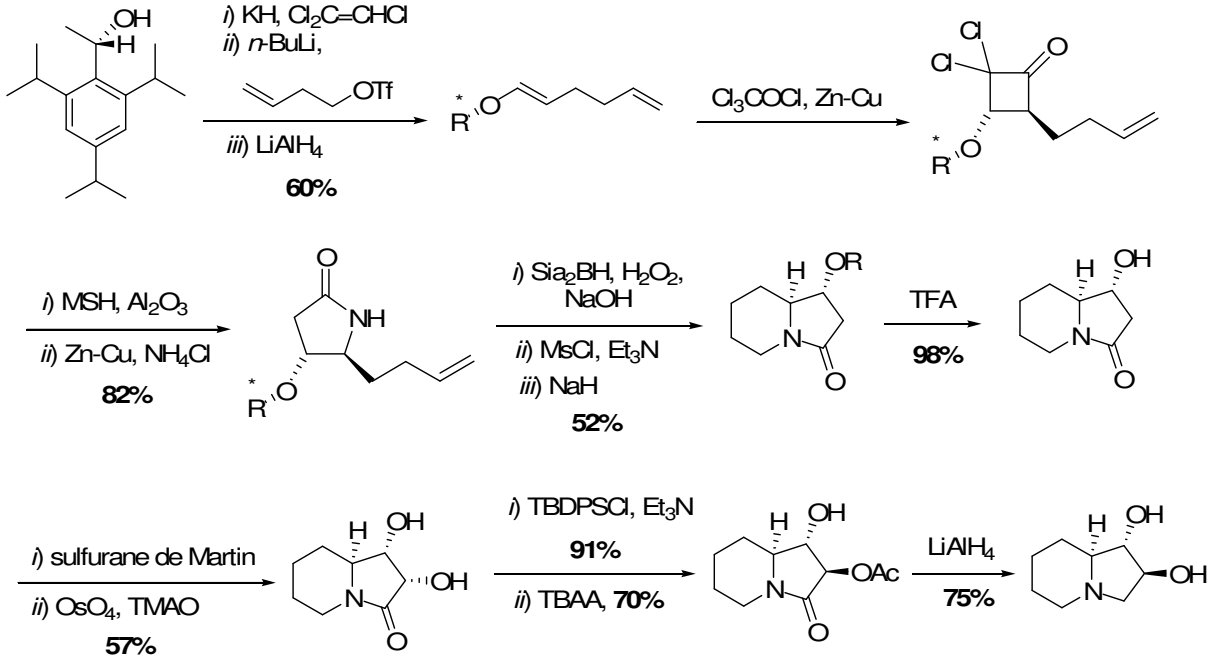
II.2.a Travaux de Greene :

Le premier exemple dans cette catégorie provient du groupe de Greene.[94] Leur méthodologie est basée sur une cycloaddition diastéréosélective d'un chlorocétène et d'un éther d'ènol porteur d'un auxiliaire chiral (1-(tri-*iso*-propylphényl) éthanol).

La réaction commence par la synthèse d'un éther d'ènol à partir de (S)-1-(tri-*iso*propylphényl)-éthanol. La cycloaddition avec le dichlorocétène se fait majoritairement sur la face *Re* (ratio *Re* : *Si*, 95 : 5). Une déchloration ultérieure permet d'obtenir la

[94] M. O. Rasmussen, P. Delair, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438.

cyclobutanone avec la stéréochimie adéquate en 8a. L'expansion du cycle dans les conditions de Tamasura-Beckmann, suivie d'une seconde déchloration conduit à la pyrrolidinone avec un rendement de 82 %. Le squelette indolizidinique est obtenu après une hydroboration-oxydation suivie d'une activation de l'alcool sous forme de mésylate puis une cyclisation intramoléculaire de l'amide secondaire sur le mésylate. Le produit bicyclique est obtenu après recristallisation avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 99 : 1. La coupure de l'auxiliaire chiral, puis la déshydratation avec le sulfurane de Martin, conduisent à l'alcène. L'installation des centres stéréogènes 1S et 2S se fait par dihydroxylation de la double liaison avec le *tetra*oxyde d'osmium pour conduire au diol *cis*. La protection sélective de l'alcool en position 2 avec TBDPSCl puis une substitution nucléophile avec l'acétate de *ter*-butylammonium permet d'obtenir l'hydroxyacétate avec la configuration *trans*. La réduction du lactame avec $LiAlH_4$ conduit à la (+)-lentiginosine (Schéma 99).

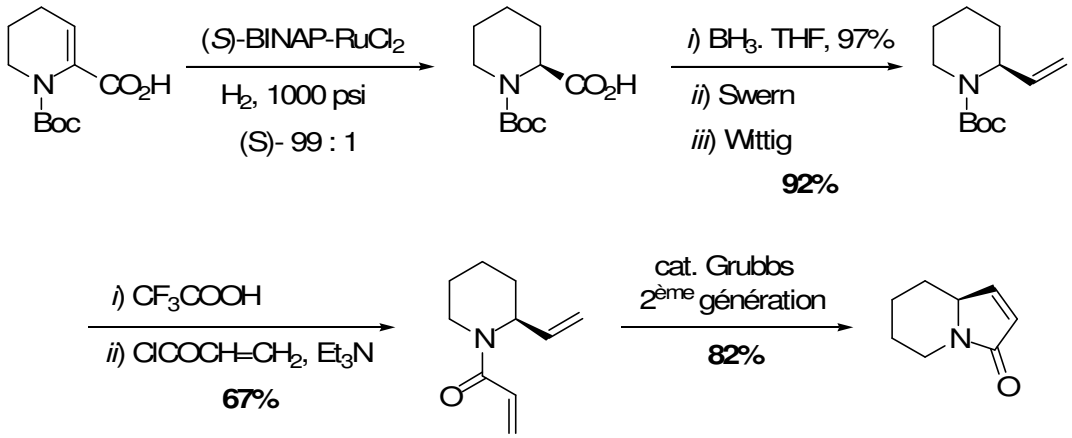


(Schéma 99)

II.2.b Travaux de Beak :

Peu après, Beak et coll.[95] ont développé une méthode similaire pour la synthèse de la (+)-lentiginosine et de la (-)-2-epi-lentiginosine. L'étape clé de leur méthode est de synthétiser l'indolizidin-1-èn-3-one, un intermédiaire déjà utilisé par Greene.

Leur méthode est basée sur une réduction catalytique énantiosélective pour introduire la configuration absolue souhaitée en position (8a). La 2-carboxy-*N*-Boc-1,4,5,6-tetrahydropyridine est ainsi réduite en acide NBoc-(*S*)-pipécolinique. La réduction de l'acide en alcool suivi par une oxydation de Swern mène à l'aldéhyde correspondant, la réaction de Wittig sur l'aldéhyde permet l'introduction d'un vinyle. La déprotection de l'amine suivie de l'introduction d'un pendentif acryloyle sur l'azote et une cyclisation par métathèse d'oléfines donne une indolizidin-1-èn-3-one (Schéma 100). La suite de la synthèse pour accéder à la lentiginosine et son épimère en 2 est la même que celle décrite par Greene.



(Schéma 100)

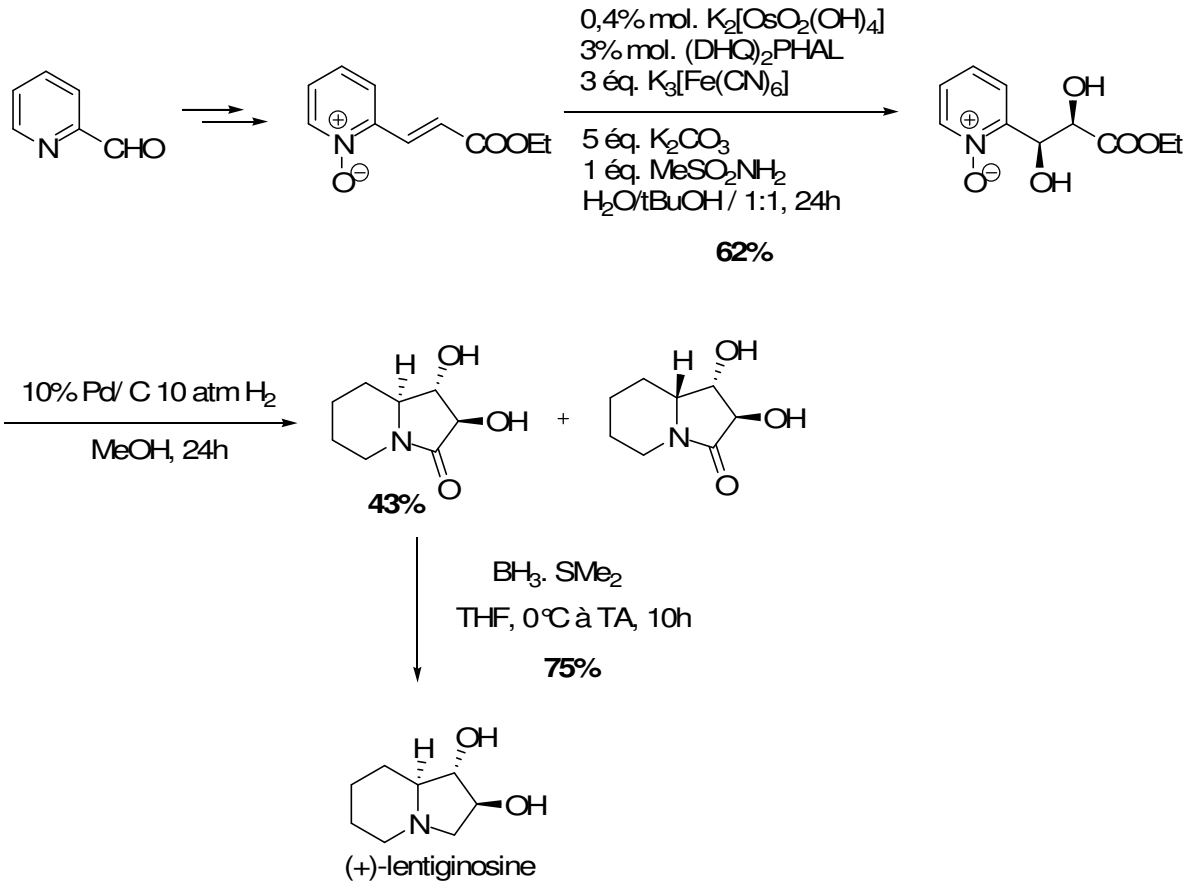
II.2.c Travaux de Zhou :

Suite à leurs travaux de dihydroxylation asymétrique des acrylates hétéroaromatiques,[96] l'équipe de Zhou a développé une méthode de synthèse de la (+)-

[95] S. H. Lim, S. Ma, P. Beak, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056.
[96] Z.-X. Feng, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 493.

lentiginosine à partir de l'aldéhyde picolinique (Schéma 101). Cet aldéhyde est transformé en *N*-oxyde de 3-(pyridin-2-yl)-acrylate *via* une réaction de Wittig et une oxydation de l'azote de la pyridine.[97]

L'étape clé de cette synthèse est la dihydroxylation asymétrique de la double liaison de l'acrylate selon la méthode de Sharpless avec 3% mol de $(DHQ)_2PHAL$. Le produit dihydroxylé est synthétisé avec un rendement de 62% et un excès énantiomérique supérieur à 99,9%. L'indolizidinone est formée via une hydrogénation catalysée au palladium sur charbon sous une pression de 10 atmosphères suivie d'une cyclisation. Les deux diastéréoisomères obtenus sont séparés par recristallisation. Une réduction du carbonyle du diastéréoisomère majoritaire conduit à la (+)-lentiginosine.

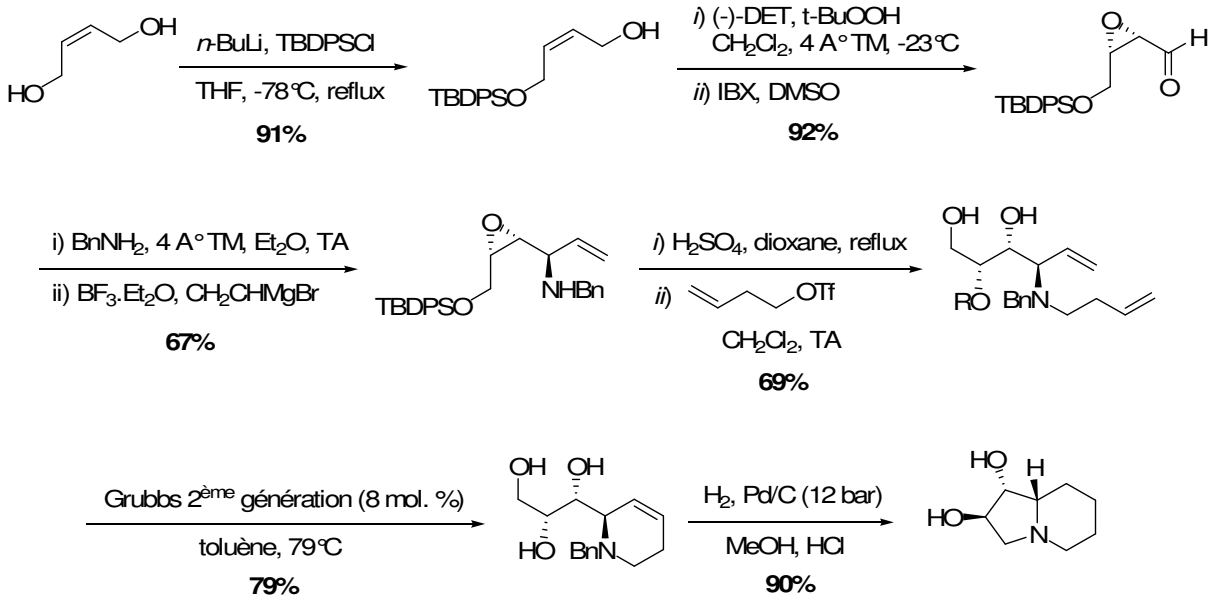


(Schéma 101)

[97] Z.-X. Feng, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 497.

II.2.d Travaux de Génisson :

Notre dernier exemple concerne les travaux de Génisson et coll.[98] qui ont utilisé la cyclisation par métathèse pour la formation du cycle à 6 chaînons de la (-)-lentiginosine. Génisson a effectué la synthèse à partir d'une *cis* époxyamine, aisément formée en partant de l'aldéhyde. L'ouverture contrôlée de l'époxyde permet de former les deux centres asymétriques en C1 et C2 de la molécule cible. L'introduction d'une chaîne carbonée comportant une oléfine terminale sur l'azote permet d'appliquer la cyclisation par méthathèse. La réduction catalytique et la débenzylation par hydrogénolyse suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduit à la (-)-lentiginosine (Schéma 102).



(Schéma 102)

II.3. Autres synthèses :

II.3.a Synthèse de Gurjar :

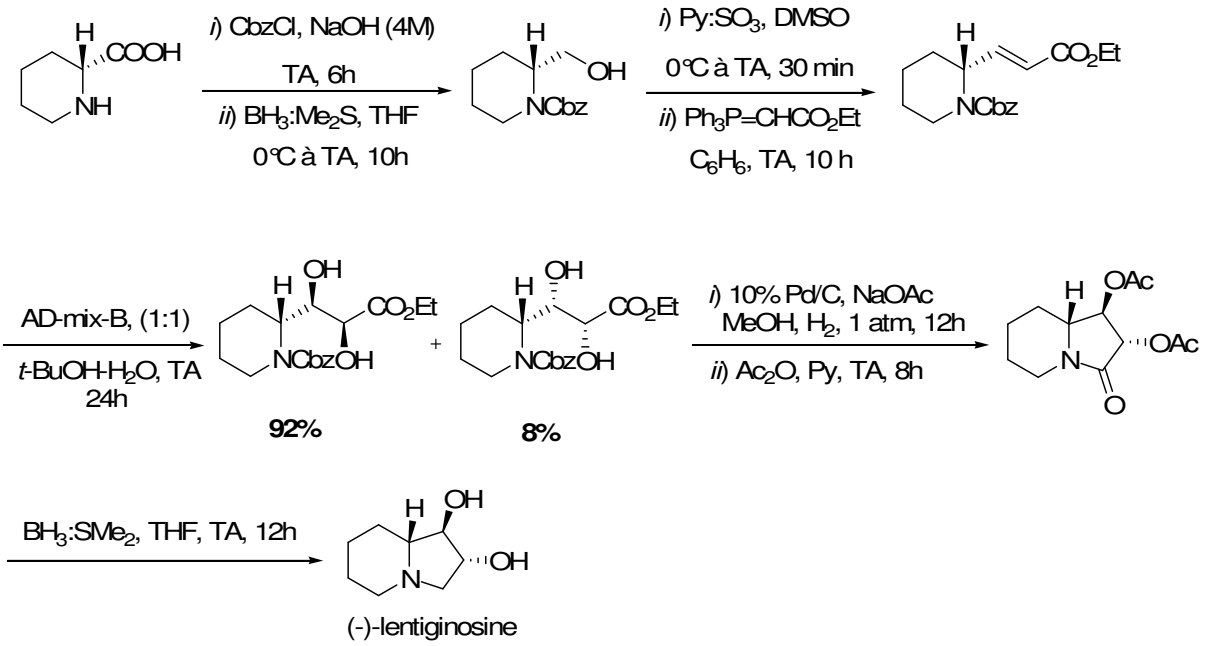
Gurjar et coll. ont utilisé l'acide picolinique pour la synthèse de la (-)-lentiginosine, le centre stéréogène sur l'acide picolinique définit la configuration finale sur le carbone 8a de la

[98] T. Ayad, Y. Génisson, M. Baltas, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2626.

lentiginosine. La stéréochimie des carbones C1 et C2 est obtenue par la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

L'acide (R)-picolinique est transformé en alcool, l'oxydation de l'alcool en aldehyde suivi d'une oléfination par la réaction de Wittig permet d'obtenir l'ester α, β-insaturé de configuration (E). La dihydroxylation asymétrique de Sharpless donne un mélange de diols avec un ratio de (92 : 8). Le mélange de diols a été converti en acétates afin de pouvoir les séparer sur colonne chromatographique. L'hydrogénolyse du Cbz catalytisée par le palladium donne le produit cyclique désiré. La (-)-lentiginosine est finalement obtenue par réduction de l'amide (Schéma 103).

L'utilisation de la même stratégie à partir de l'acide (S)-picolinique conduit à la synthèse de la (+)-lentiginosine.



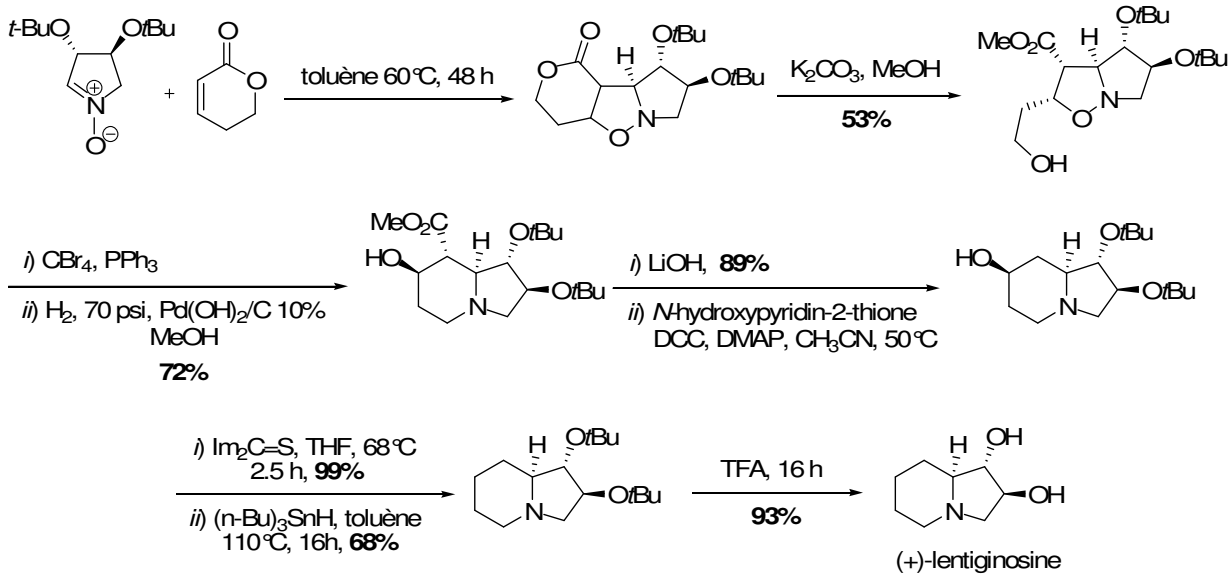
(Schéma 103)

II.3.b Synthèse de Chmielewski :

La cycloaddition d'une nitrone sur une lactone insaturée a été utilisé pour la synthèse de la (+)-lentiginosine par Chmielewski et coll.[99] L'ouverture de la lactone obtenue par un simple traitement au carbonate de potassium dans le méthanol conduit à un alcool.

[99] J. Rabiczki, Z. U. Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1433.

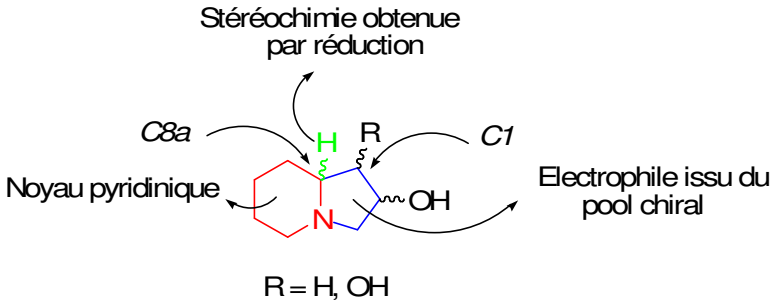
L'hydroxyle terminal issu de cette ouverture subit une alkylation intramoléculaire par l'azote en présence de PPh_3 et de CBr_4. La décarboxylation en position C8 de l'indolizidine obtenue est réalisée par la méthode de Barton. La déshydroxylation en position C7 suivie de la déprotection des deux éthers *tert*-butyliques conduit à la (+)-lentiginosine (Schéma 104).



(Schéma 104)

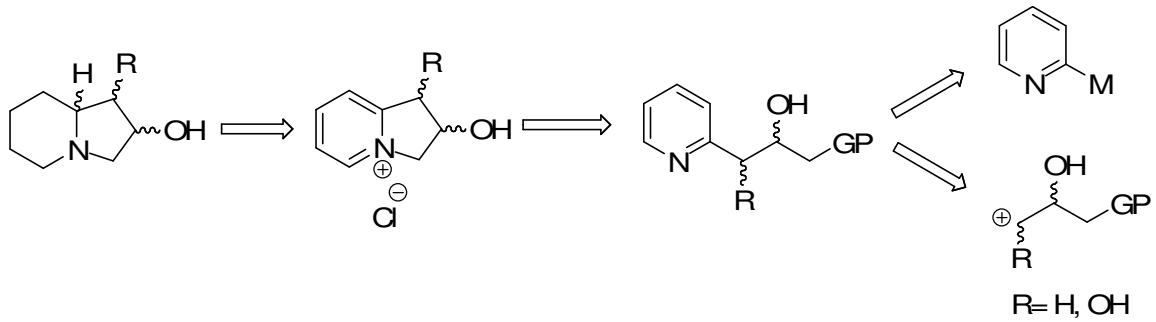
III. Synthèse envisagée de la lentiginosine :

La plupart des synthèses de la lentiginosine comportent uun nombre important d'étape et un faible rendement global. Nous avons souhaité développer une synthèse courte et efficace d'indolizidines hydroxylées telles que la lentiginosine en appliquant les méthodologies développées dans notre laboratoire, telles que la fonctionnalisation de la pyridine via des organométalliques. Le noyau pyridinique préfigure le cycle à 6 chaînons de l'indolizidine (Figure 14).



(Figure 14)

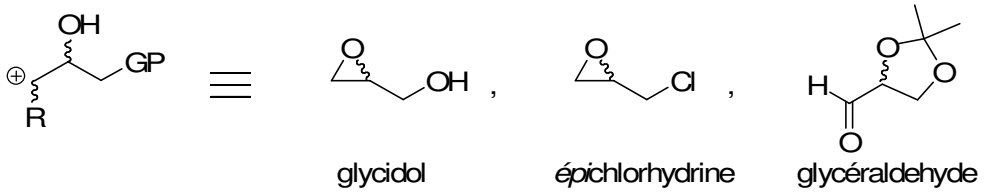
La rétrosynthèse envisagée est présentée dans le schéma n° 105. L'indolizidine pourrait être obtenue par réduction de l'indolizidinium. Ce dernier pourrait être construit par cyclisation intramoléculaire de l'azote de la pyridine sur une chaîne carbonée portant un groupe partant. La pyridine substituée en C2 pourrait être synthétisée par l'addition du lithien en C2 sur un réactif issu du « pool chiral » portant un ou plusieurs carbones asymétriques.



(Schéma 105)

III.1.a *Les électrophiles choisis :*

Le choix des électrophiles pouvant réagir sur le lithien pyridinique a été fixé en fonction du nombre de carbones. Trois carbones avec au moins un centre asymétrique sont nécessaires. Le choix de l'orientation de ces centres s'est fait par rapport à la chiralité des hydroxyles en position C1 et C2 de la lentiginosine. Pour cela, nous avons choisi les trois réactifs suivant : le glycidol, l'*épi*chlorhydrine et le glycéraldéhyde protégé sous forme d'isopropylidène (Figure 15):

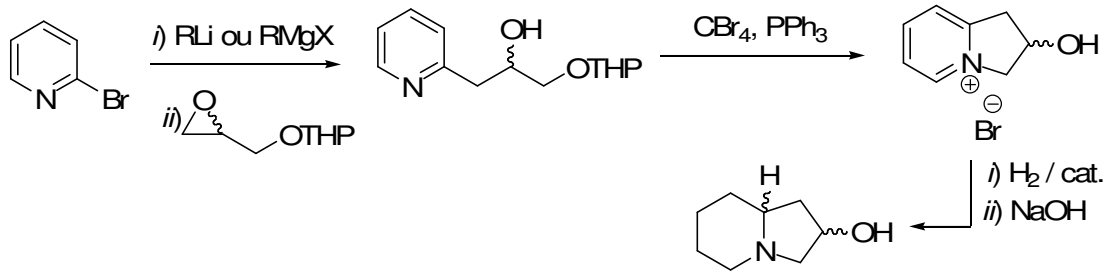


(Figure 15)

Les deux époxydes permettent d'envisager la synthèse d'un modèle monohydroxylé. Le glycéraldehyde permettrait la synthèse d'une indolizidine dihydroxylée telle que la lentiginosine.

III.2. Synthèse utilisant le glycidol comme électrophile :

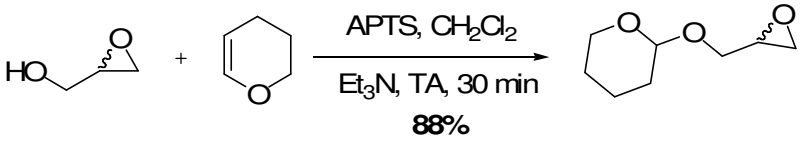
La synthèse envisagée est représentée sur le schéma 106. L'échange halogène-métal sur la 2-bromopyridine permet la formation de l'organométallique correspondant. Celui-ci peut réagir avec un électrophile tel le glycidol pour obtenir le composé monohydroxylé. La cyclisation de l'azote de la pyridine sur le carbone qui porte le groupe OTHP en présence de CBr_4 et de PPh_3 conduirait à l'indolizidinium monohydroxylé. Ce dernier pourrait être réduit par hydrogénation catalytique en présence de PtO_2. La molécule cible serait finalement obtenue après lavage basique.



(Schéma 106)

III.2.a Protection du glycidol :

Le glycidol peut être protégé dans des conditions acides sous forme d'acétal en utilisant le dihydropyrane (Schéma 107).

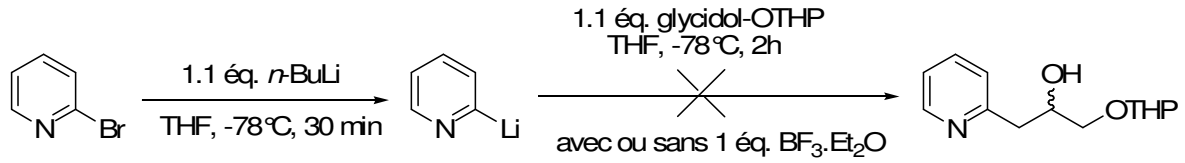


(Schéma 107)

Le produit protégé est obtenu avec un rendement de 88%.

III.2.b Echange halogène métal :

Notre choix s'est porté sur la 2-bromopyridine. La formation du lithien en C2 d'une pyridine est largement décrite dans la littérature.
Selon les travaux de Snieckus[1a] et Hopkins,[16] cet échange peut être réalisé avec du *n*-BuLi. Dans notre cas, l'échange a lieu mais le lithien formé ne permet pas d'ouvrir l'époxyde. Nous avons aussi essayé de favoriser l'ouverture de l'époxyde en l'activant avec un acide de Lewis tel que $BF_3.Et_2O$. Seule la pyridine résultant de l'hydrolyse du lithien et le glycidol sont récupérés (Schéma 108).

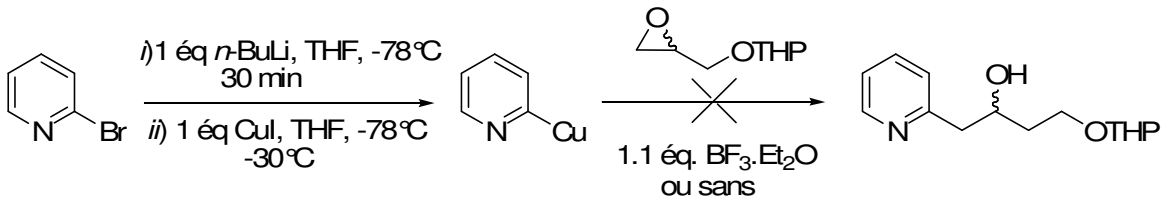


(Schéma 108)

Les organométalliques à base de cuivre (cuivreux, cuprates) sont connus pour être des organométalliques efficaces pour l'ouverture des époxydes.[100] Comme précédemment, la

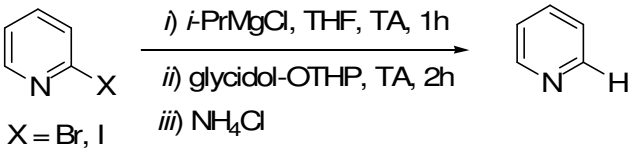
[1a] G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epsztajn, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1991**, *52*, 187.
[16] F. Garcia, A. D. Hopkins, R. A. Kowenicki, M. McPartlin, M. C. Rogers, J. S. Silvia, D. S. Wright, *Organometallics* **2006,** *25,* 2561.
[100] D. M. Hodgson, Y. K. Chung, J.-M. Paris, *Synthesis* **2005**, *13*, 2264.

pyridine et le glycidol sont récupérés, même avec un ajout de $BF_3.Et_2O$ (Schéma 109).



(Schéma 109)

Notre dernier essai concerne la formation d'un magnésien en 2 de la pyridine, il existe plusieurs méthodes pour transformer un halogène en magnésien, soit par l'utilisation d'*i*-PrMgCl[101] ou de magnésium solide, soit par l'addition d'un lithien sur $MgBr_2$ (transmétallation) (Schéma 110).[102]



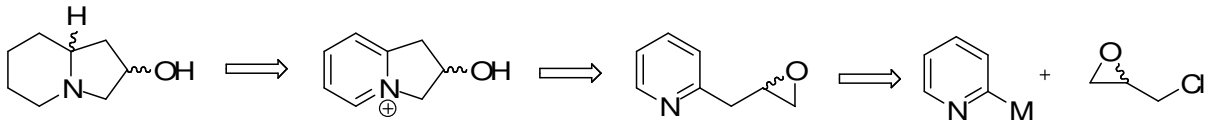
(Schéma 110)

Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, cette méthode d'échange halogène-métal ne semble pas appropriée. L'échange halogène-métal n'est observé que dans le cas de la 2-iodopyridine, mais malheureusement l'addition du magnésien sur l'époxyde ne s'effectue pas dans ces conditions.

III.3. Synthèse utilisant l'épichlorhydrine comme électrophile :

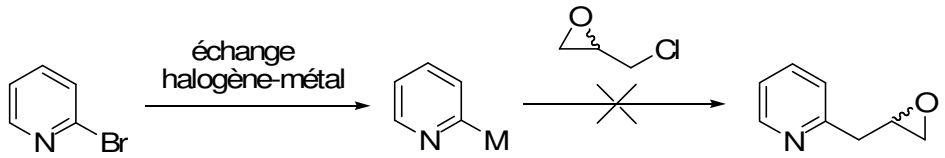
Comme l'ouverture de l'époxyde du glycidol ne se fait pas dans notre cas, nous avons décidé de changer l'électrophile. Nous avons choisi l'*épi*chlorhydrine. Dans le cas de l'épichlorhydrine, on peut réaliser soit une substitution nucléophile sur le carbone qui porte le chlore, soit une ouverture nucléophile de l'époxyde. Quelle que soit la réaction mise en jeu, le produit final comportant un époxyde devrait être obtenu (Schéma 111).

[101] H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwarai, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407.
[102] M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem.* **1987,** *52***,** 1889.



(Schéma 111)

Nous avons testé plusieurs échanges halogène-métal avec un lithien, un cuivreux, un cuprate, un magnésien et un magnésiate. De même que dans le cas du glycidol, l'organométallique de la pyridine ne réagit pas avec l'épichlorhydrine (Schéma 112).



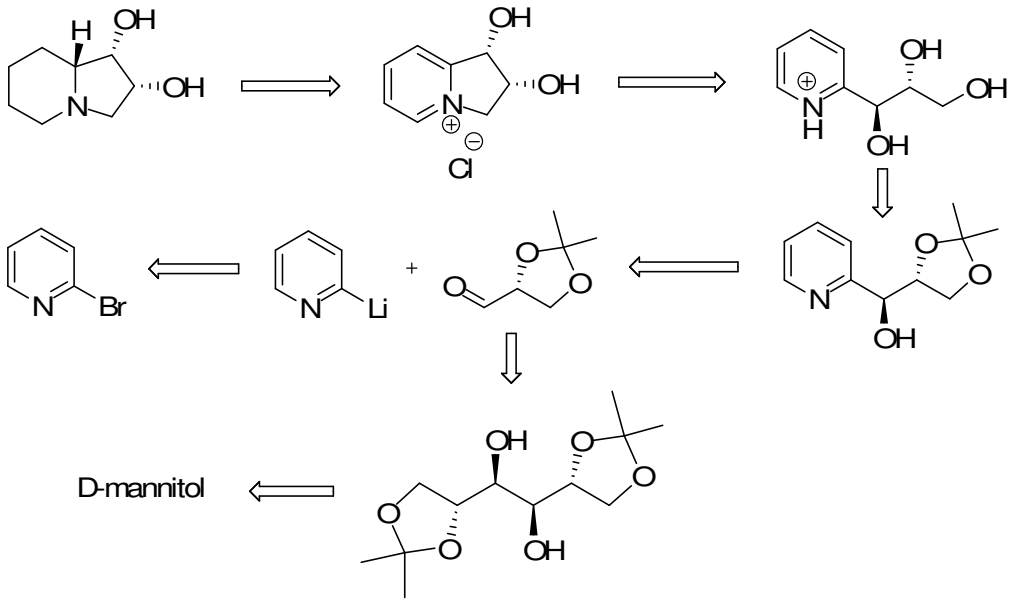
(Schéma 112)

Seuls les produits issus de l'hydrolyse de la 2-lithiopyridine et de la déprotonation au pied du chlore de l'épichlorhydrine (le 3-chloroprop-2-én-1-ol) sont obtenus. A la vue de ces résultats, il paraît difficile de réussir à ouvrir l'époxyde dans ces conditions. Afin de contourner ces difficultés, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'électrophiles plus réactifs que les époxydes comme les aldéhydes ou les esters (carbones hybridés sp^2).

III.4. Hemisynthèse à partir du glycéraldehyde :

Le choix le plus simple pour apporter la chaîne à trois carbones en C2 de la pyridine est d'utiliser un dérivé de sucre (produit naturel et peu coûteux), qui a l'avantage de porter des fonctions hydroxyles avec des configurations absolues déterminées d'avance.

La 1-*epi*-lentiginosine pourrait être obtenue par réduction de l'indolizidinium, issu de la cyclisation du triol. Le triol serait obtenu par hydrolyse de l'acétonide, après l'addition d'un lithien en deux d'une pyridine sur le glycéraldehyde. Ce dernier peut être obtenu par une protection régiospécifique et une coupure oxydante à partir du D-mannitol (Schéma 113).



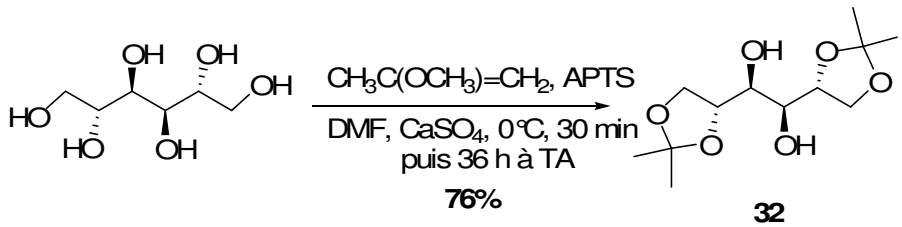
(Schéma 113)

III.5. la synthèse de 1-*epi*-lentiginosine :

La synthèse de la 1-*epi*-lentiginosine commence par la préparation du glycéraldehyde qui pourra réagir avec la 2-lithiopyridine afin de créer les deux centres stéréogènes en C1 et C2.

III.5.a Synthèse du glycéraldehyde

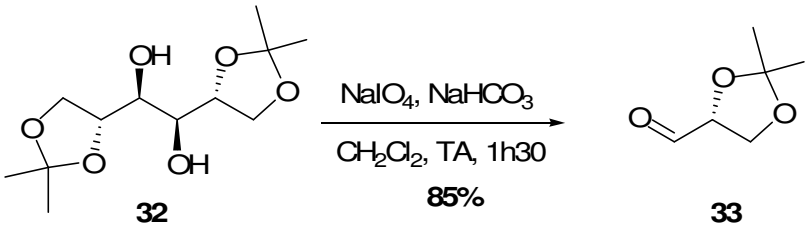
La synthèse de l'énantiomère pur (*R*)-2,3-*O*-*iso*-propylidène glycéraldehyde a déjà été décrite dans la littérature par Schmid en deux étapes à partir du D-mannitol.[103] La synthèse commence par une protection régiospécifique des alcools du D-mannitol pour former les 1,2-5,6-di-*iso*-*O*-propylidène D-mannitol (Schéma 114).



(Schéma 114)

[103] C. R. Schmid, J. D. Bryant, *Org. Synth.* **1993**, *72*, 6.

Le 1,2-5,6-di-*iso*-*O*-propylidène D-mannitol subit une coupure oxydante en présence du periodate de sodium dans le dichlorométhane (Schéma 115).



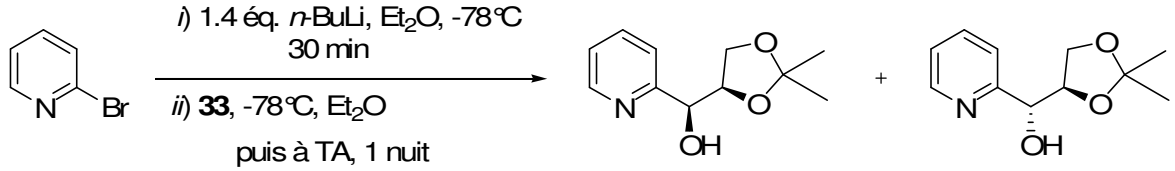
32 **33**

(Schéma 115)

Le glycéraldehyde **33** est effectivement obtenu en deux étapes avec un rendement de 65%. L'instabilité de ce dernier nous oblige de l'utiliser imidiatement ou de le conserver à des températures inferieur à -20°C.

III.5.b Synthèse des alcools (S) et (R)-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4-yl)(pyridin-2yl) méthanol :

La 2-bromopyridine réagit avec le *n*-BuLi dans le THF à -78°C pour former le lithien en C2 qui est piégé par le (*R*)-2,3-*O*-*iso*-propylidène glycéraldehyde, pour donner un mélange diastéréoisomérique d'alcools dans un ratio 2.3 : 1 avec un rendement total de 63%. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par le groupe de Moberg (Schéma 116).[104]



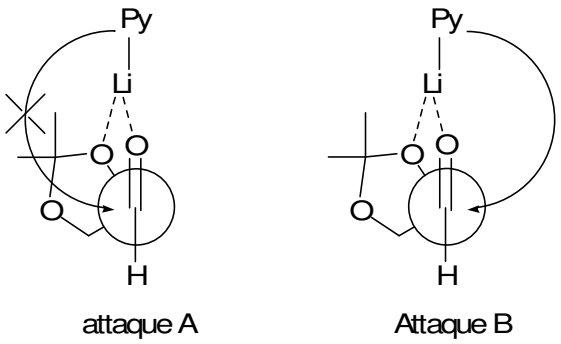
34 **35**

ratio : **2.3** / **1**

(Schéma 116)

[104] F. Rahm, R. Stranne, U. Bremberg, K. Nordström, M. Cernerud, E. Macedo, C. Moberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1983.

Le ratio 2.3 : 1 en faveur du produit *anti* peut être expliqué par la chélation du lithien avec l'oxygène du carbonyle et un des oxygènes de l'acétonide (modèle de Cram chélaté), comme indiqué sur le schéma suivant (Figure 16) :

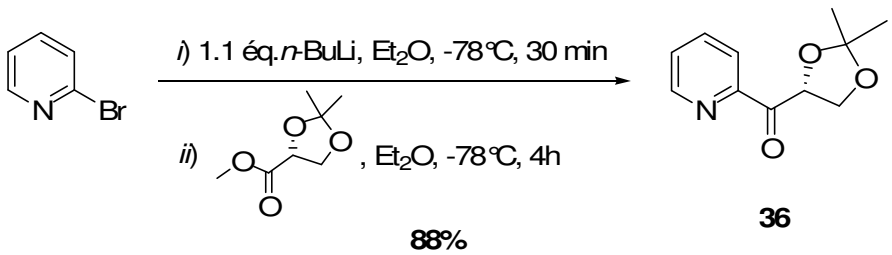


(Figure 16)

On remarque que l'attaque A est gênée par les méthyles de l'acétonide et que le carbanion a plus de facilité à attaquer du côté le moins encombré (voie B).
Comme les deux diastéreoisomères sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice, les deux alcools seront utilisés pour synthétiser des cibles différentes.

III.5.c Synthèse de la (R)-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)(pyridin-2-yl)méthanone :

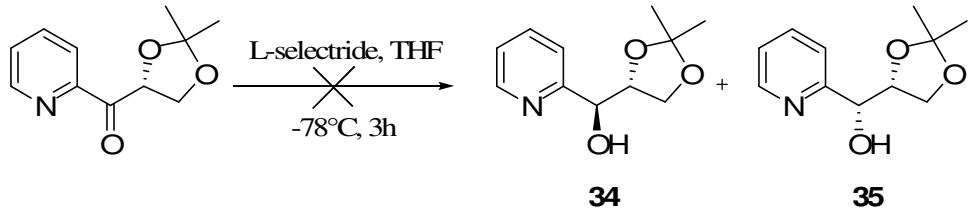
L'excès diastéreoisomérique des deux alcools peut être inversé en passant par une cétone qui peut être réduite par des hydrures. La cétone est obtenue avec un rendement de 88% comme montré dans le schéma suivant (Schéma 117).



(Schéma 117)

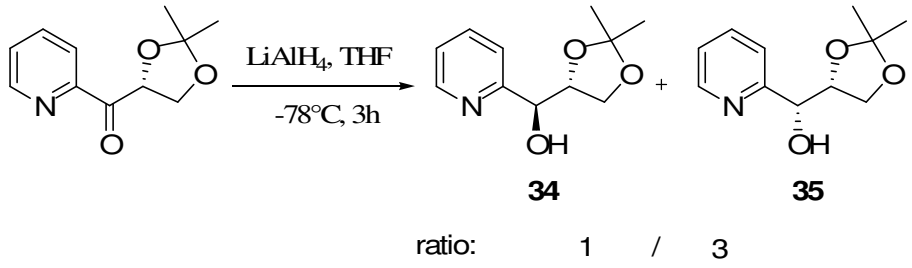
III.5.d Réduction de la (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone :

Les travaux de Itoh[105] montrent que la réduction des cétones α-acétonide en présence de L-selectride ou de $LiAlH_4$ donne des alcools avec de très bons excès diastéréoisomériques. Dans un premier temps, nous avons testé la réduction du carbonyle avec le L-selectride. En effet, celui-ci permet d'obtenir le meilleur excès diastéréoisomérique lors de l'étude menée par le groupe de Itoh. Dans notre cas, nous avons récupéré uniquement des produits de dégradation (Schéma 118).



(Schéma 118)

Nous avons ensuite testé la réduction avec $LiAlH_4$, un hydrure plus réactif que les borohydrures mais moins diastéréosélectif que le L-selectride (Schéma 119).



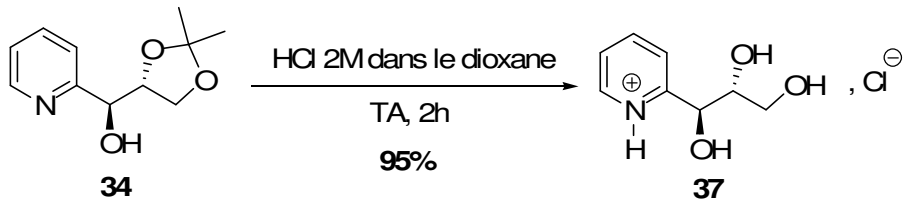
(Schéma 119)

Les alcools sont obtenus avec un rendement de 99 % et un ratio 1 : 3 en faveur du diastéréoisomère de configuration absolue (*R*, *R*).

III.5.e Synthèse du chlorure de 2-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl) pyridinium :

L'hydrolyse acide de l'acétonide conduit à la 2-((1*S*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl) pyridine **37** sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 95% (Schéma 120).

[105] H. Chikashita, T. Nikaya, H. Uemura, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1989**, *62*, 2121.

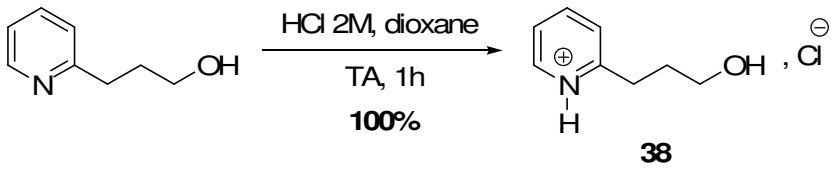


(Schéma 120)

III.5.f *Synthèse du chlorure de (1S,2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium :*

Après l'hydrolyse, on obtient un triol. Afin d'éviter des étapes de protection et déprotection, nous avons souhaité développer une méthode sélective, directe et efficace pour cycliser sur l'azote de la pyridine. Les premiers tests de cyclisation ont été effectués sur un modèle simplifié, le chlorure de pyridinium 2-propanol, qui nous semblait être un bon mime de nos composés.

La transformation de la 2-pyridine propanol en son chlorhydrate se fait en appliquant les mêmes conditions opératoires que précédemment. Le chlorhydrate de pyridinium-2-propanol est préparé très facilement en présence d'acide chlorhydrique à température ambiante pendant 1 heure (Schéma 121).



(Schéma 121)

Pour que la cyclisation puisse se faire, il est nécessaire de transformer l'alcool en un bon groupe partant *in situ*, comme par exemple un halogène, un mésylate ou un triflate (halogène, OMs, OTf,…).

Les travaux de Yadav[106] et plus récemment de Chavasiri[107] montrent qu'on peut transformer un alcool libre, ou protégé sous forme d'éther, en dérivé bromé en utilisant du

[106] J. S. Yadav, R. K. Mishra, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5419.
[107] P. Tongkate, W. Pluempanupat, W. Chavasiri, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1146.

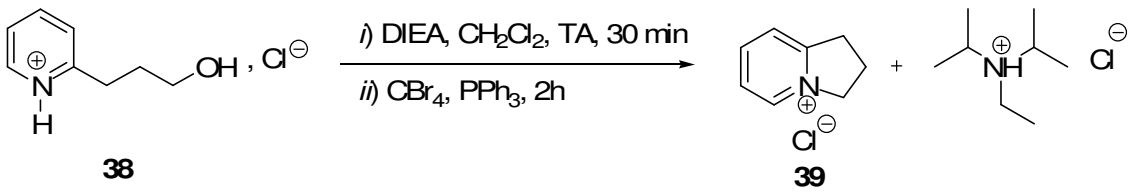
tetrabromure de carbone (CBr_4) et de la triphénylphosphine (PPh_3) dans les proportions 1 : 2 (CBr_4/PPh_3). La réaction entre ces deux espèces conduit à la formation d'un agent de bromation (PPh_3/Br_2). Ce complexe de triphényphosphine et de brome, formé *in situ*, réagit avec les alcools en générant les dérivés bromés attendus et de l'oxyde de triphénylphosphine comme sous-produit (Schéma 122).

$$CBr_4 + PPh_3 \longrightarrow Br_2C{=}PPh_3 + PPh_3Br_2$$
$$R\text{-}OH + PPh_3Br_2 \longrightarrow R\text{-}Br + HBr + O{=}PPh_3$$

(Schéma 122)

Cette méthode nous a paru très attractive car les conditions de la réaction sont très douces (dichlorométhane à TA, 2 h) et les rendements sont généralement bons.

Nous avons donc appliqué ces conditions à la pyridine propanol. Nous observons la formation du produit cyclisé par suivi RMN ^1H, mais la purification a été difficile. Il n'a pas été possible de séparer le chlorhydrate d'indolizidinium **39** du chlorhydrate de di-*iso*-propyléthylamine (Schéma 123).



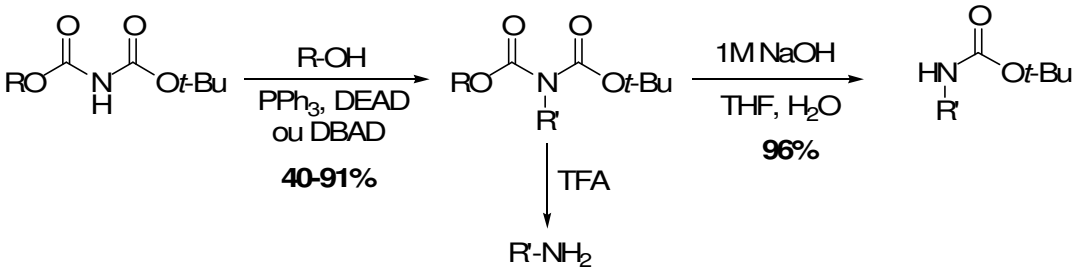
38 **39**

(Schéma 123)

Les produits secondaires étant également solubles dans la phase aqueuse, cette méthode de cyclisation ne peut pas être utilisée. Nous avons donc envisagé de former la liaison C-N intramoléculaire par la réaction de Mitsunobu. L'avantage principal de cette réaction est que les produits secondaires tels que l'oxyde de triphénylphosphine et le DEAD réduit ne sont pas solubles dans l'eau et pourront donc être éliminés par simple lavage de la phase aqueuse par un solvant organique.

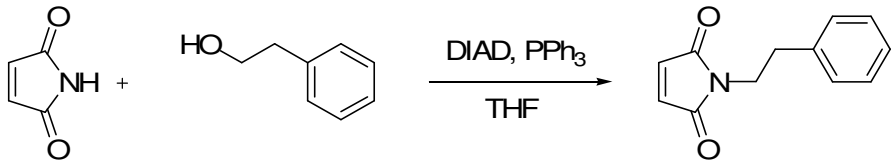
III.5.g <u>Formation de liens C-N par Mitsunobu :</u>

La réaction de Mitsunobu est une réaction très utile pour effectuer la conversion d'un groupe hydroxyle en une fonction amine. Il est important d'utiliser des amines protégées (généralement sous forme d'imide) dont le pKa est inferieur à 13.[108] Parmi les nucléophiles azotés dont le pKa est inferieur à 13, on peut citer les imides,[109] les maléimides ou les phtalimides,[110] les dicarbamates,[111] les sulfonamides[112] et les azotures.[113]
Park et coll.[112a] ont publié une méthode d'introduction d'une fonction amine protégée en utilisant du H-N(Boc)$_2$. L'utilisation d'amines diprotégées par un groupe attracteur permet de diminuer leur pKa. Leur déprotection donne accès à des amines primaires (Schéma 124).



(Schéma 124)

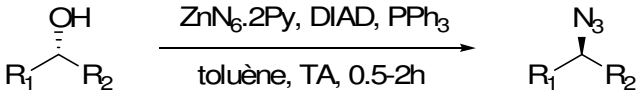
Walker[111a] a montré que la synthèse d'amines primaires est possible en utilisant le maléïmide grâce à la réaction de Mitsunobu. Cette méthode est applicable à un large choix d'alcools et est complémentaire des autres méthodes qui impliquent une condensation de l'amine sur l'anhydride maléique (Schéma 125).



(Schéma 125)

[108] S. S. Nikam, B. E. Kornberg, M. F. Rafferty, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3754.
[109] D. L. Comins, J. Gao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2819.
[110] a) M. A. Walker, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5352. b) S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis* **1995**, 756.
[111] a) J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7300; b) W. Sun, J. C. Pelletier, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *48*, 7745.
[112] D. Papaioannou, C. Athanassopoulos, V. Magafa, N. Karamanos, G. Stavropoulos, A. Napoli, G. W. Sindona, G. W. Francis, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 324.
[113] M. O. Monnet. P. Prevost, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5831.

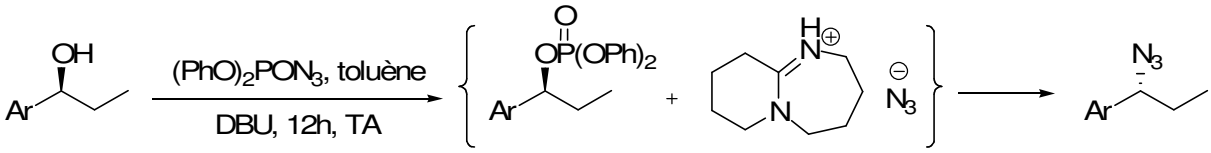
L'introduction d'un azoture peut se faire en utilisant soit l'acide azothydrique (HN_3),[114] soit un complexe d'azoture de zinc et de *bis*-pyridine[115] (Schéma 126) ou en utilisant l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA).[116]



76-87%

(Schéma 126)

Dans le cas de l'azoture de diphénylphosphoryle, l'ajout de DEAD et de triphénylphosphine n'est pas nécessaire à la réaction de Mitsunobu si une base est présente dans le milieu réactionnel (Schéma 127).



97%

(Schéma 127)

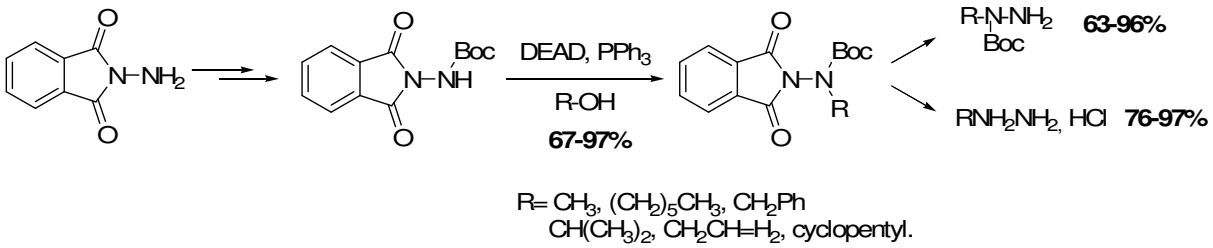
L'azoture est facilement réduit en amine primaire et présente l'avantage d'être stable à différentes conditions réactionnelles (Schéma 128). Néanmoins, de nombreux azotures posent des problèmes de sécurité de part leur caractère explosif. Les autres nucléophiles, quant à eux, ont l'avantage de produire des amines *N,N*-diprotégées.



(Schéma 128)

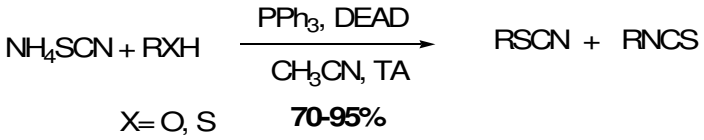
[114] C. M. Afonso, M. T. Barros, L. S. Godinho, C. D. Maycock, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9671.
[115] M. C. Viaud, P. Rollin, *Synthesis* **1990**, 130.
[116] A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. De Marco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886.

En 2000, Grégoire et coll.[117] ont développé une méthode très efficace pour la synthèse des *tert*-butylcarbazates et hydrazines monoalkylées, à partir d'un alcool et du Boc-N-amino phtalimide dans les conditions de Mitsunobu (Schéma 129).



(Schéma 129)

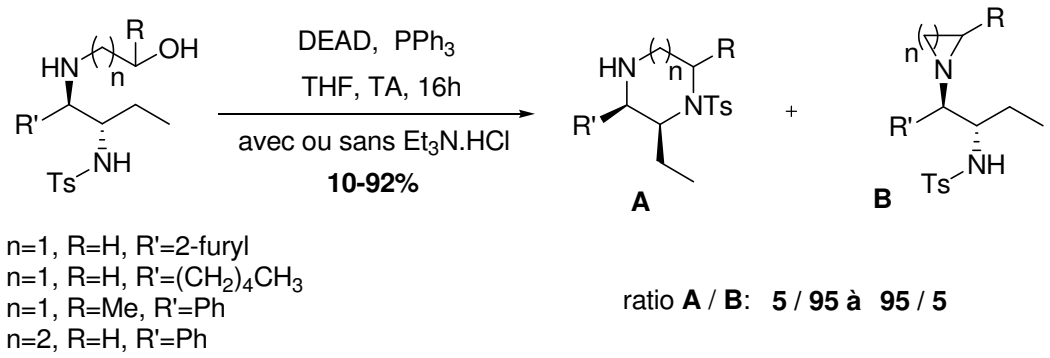
Le groupe d'Azadi[53] a récemment publié une méthode permettant de transformer un alcool, un thiol, un acide carboxylique, un éther ou un ester silylé en isothiocyanate ou thiocyanate correspondant, *via* la réaction de Mitsunobu (Schéma 130). Les alcools primaires et secondaires forment exclusivement le thiocyanate.



(Schéma 130)

Chapman[118] a développé une méthodologie pour synthétiser des 1,2-diamines *via* une réaction de nitro-Mannich. Ces diamines sont utilisées pour la synthèse de pipérazines, de 1,4-diazépanes ou d'aziridines par la réaction de Mitsunobu. La formation de l'un des deux produits dépend de la présence ou non d'un acide faible (chlorhydrate de triéthylamine) dans le milieu (Schéma 131).

[117] N. Brosse, M. F. Pinto, B. J. Grégoire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 205.
[53] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia, R. Azadi, *Synthesis* **2004**, *1*, 92.
[118] J. C. Anderson, H. A. Chapman, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2413.

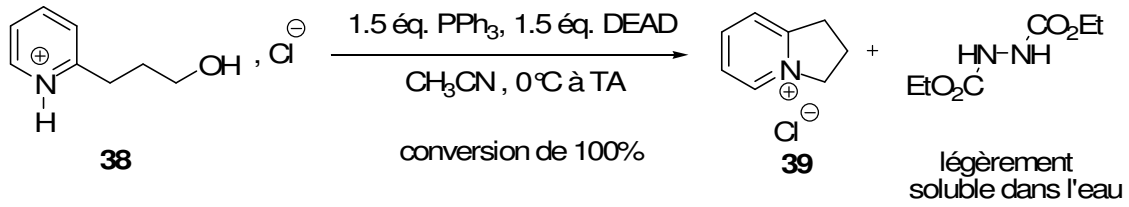


(Schéma 131)

III.5.h <u>*Cyclisation du chlorure de pyridinium 2-propanol :*</u>

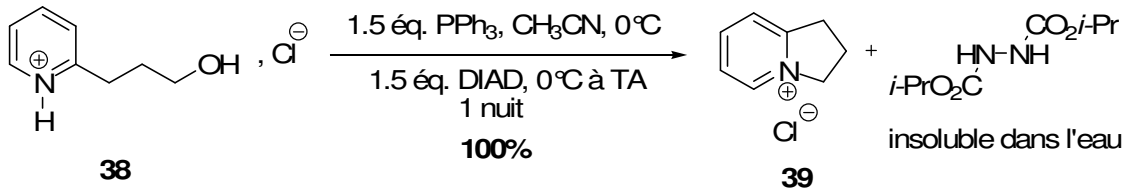
En raison de la diversité des méthodes et de la multiplicité des exemples, nous avons souhaité tester la réaction d'alkylation intramoléculaire du cycle pyridinique via une réaction de Mitsunobu en utilisant le pyridinium 2-propanol comme modèle.

Le premier test a été effectué en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) et de triphénylphosphine (PPh_3) dans l'acétonitrile à température ambiante. Le choix de l'acétonitrile a été motivé par sa polarité et son pouvoir solubilisant sur les espèces chargées que nous utilisons. De plus, il est facile à éliminer par évaporation. Nous observons la formation de l'indolizidinium désiré. Cependant comme dans le cas précédent, la purification s'est révélée délicate à cause de la solubilité dans l'eau du diéthylazodicarboxylate réduit issu de la réaction de Mitsunobu (Schéma 132).



(Schéma 132)

Afin de faciliter la purification, nous avons effectué la même réaction en utilisant le di-*iso*-propylazodicarboxylate (DIAD) à la place du DEAD (Schéma 133).

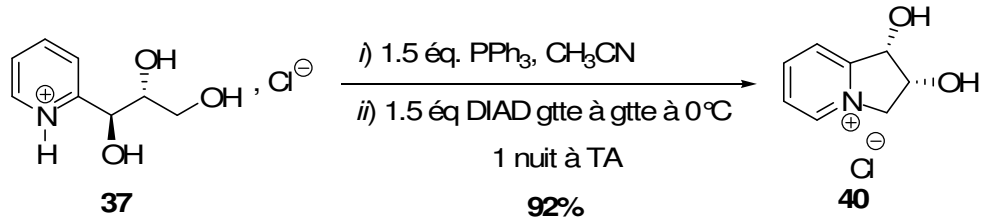


(Schéma 133)

La réaction a lieu quantitativement et la purification est facile puisqu'il suffit d'évaporer l'acétonitrile puis de dissoudre le brut réactionnel dans l'eau et de le laver avec du diéthyléther. Les sous-produits de la réaction de Mitsunobu sont éliminés dans la phase éthérée et on récupère le produit pur après lyophilisation. Le seul inconvénient de cette méthode est la purification qui n'est facile que dans le cas où les conversions sont totales, le pyridinium de départ étant alors entièrement consommé.

III.5.i Synthèse de chlorure de (1S, 2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium :

Nous avons donc essayé de cycliser le triol dans les mêmes conditions que précédemment. La réaction de cyclisation intramoléculaire a lieu avec une conversion totale, le produit a été récupéré après lyophilisation avec un rendement de 92% (Schéma 134).



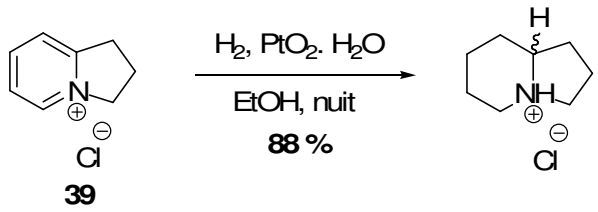
(Schéma 134)

*III.5.j Synthèse du **c**hlorure (1S, 2R, 8aR)-1,2-dihydroxy-1H-indolizidinium :*

L'hydrogénation catalytique des *N*-alkylpyridiniums[119] est réalisée dans l'éthanol à pression atmosphérique en présence de PtO_2 comme catalyseur. Le premier essai a été

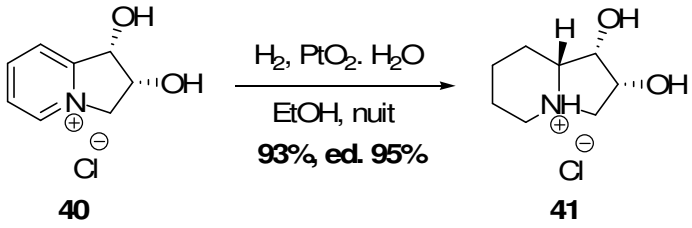
[119] a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Inoue, R. Nishida, *Chem. Lett.* **1983**, *21* ; b) A. Lei, M. Chen, M. He, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343 ; c) C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966 ; d) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171 ; e) F. Glorius, N.

effectué sur le chlorure de 2,3-dihydro-1H-indolizinium **39** et a conduit au produit attendu (racémique) avec un rendement de 88% (Schéma 135).



(Schéma 135)

De la même façon, la réaction avec le *(1S,2R)*-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium comme substrat conduit au produit attendu avec un rendement de 93% et un excès diastéréoisomérique de 95% (Schéma 136). L'excès diastéréoisomérique a été déterminé d'après les spectres RMN ^{1}H.



(Schéma 136)

Nous avons testé deux autres catalyseurs : le palladium sur charbon et le platine. Ces deux catalyseurs n'ont pas permis l'obtention du produit désiré.

L'excès diastéréoisomérique observé peut être expliqué par le fait que le pyridinium forme un intermédiaire cyclique, rigide et chiral.[120] En absence de base, l'indolizidinium résultant de la réaction empêche l'empoisonnement du catalyseur par l'indolizidine correspondante.

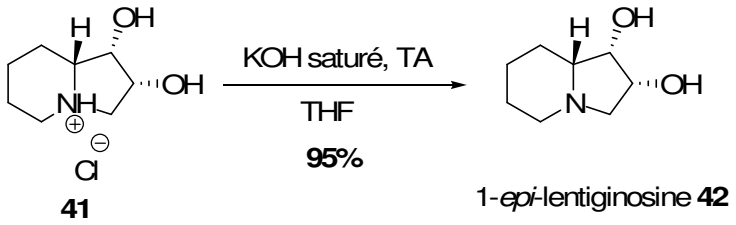
Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850 ; f) G. Heimgartner, D. Raatz, O. Reiser, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 643.

[120] A. Landa, A. Minkkilä, G. Blay, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3472.

III.5.k *Synthèse de la 1-epi-lentiginosine :*

Le composé **41** est transformé facilement en 1-*epi*-lentiginosine **42**, par une simple réaction acide-base avec une solution de KOH saturée,[121] puis extraction par du THF (Schéma 137).

La stéréochimie obtenue, correspondant à la réduction de l'indolizidinium du côté le moins encombré, a pu être confirmée par comparaison des spectres RMN obtenus avec ceux décrits dans la littérature.[125]



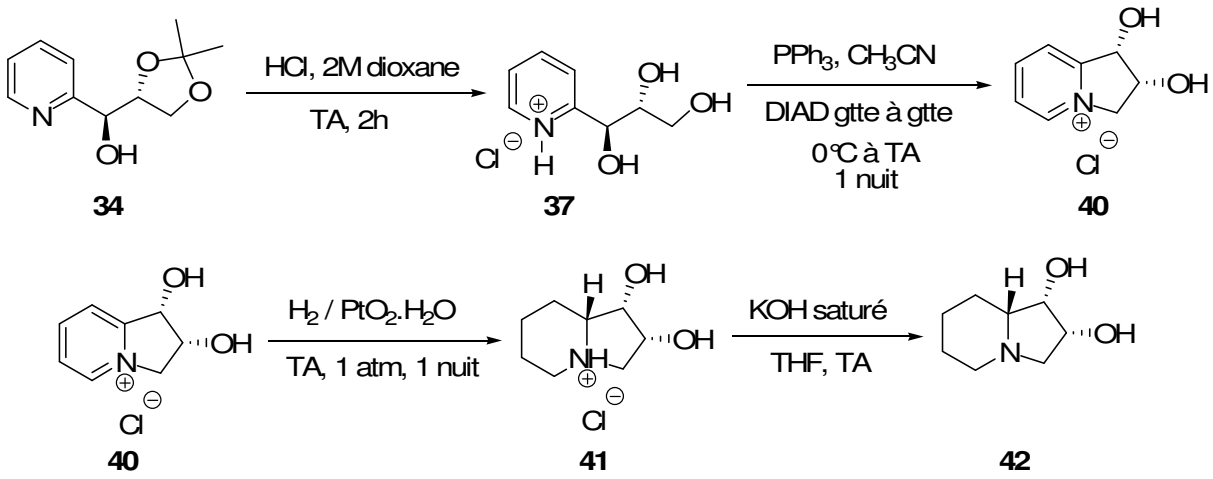
(Schéma 137)

Avec notre stratégie, la 1-*epi*-lentiginosine a été synthétisée en quatre étapes à partir de la 2-bromopyridine commerciale avec un rendement global de 36%, l'étape limitante étant finalement l'addition, peu diastéréosélective, du lithien sur le glycéraldéhyde. Afin de vérifier si n'y avait pas de racémisation au cours de la synthèse, nous avons mesuré le pouvoir rotatoire. Le signe et la valeur du pouvoir rotatoire concordent avec les données de la littérature $[\alpha]_D^{20} = -36$ (*c* 1, CH_3OH).[125a]

Schéma global de la Synthèse :

Notre synthèse de la 1-*epi*-lentiginosine se fait en 4 étapes à partir de l'alcool **34**, le schéma global de cette synthèse est présenté ci-dessous (Schéma 138).

[121] a) C. Paolucci, L. Mattioli, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4787. b) T. M. Harris, C. M. Harris, J. E. Hill, F. S. Ungemach, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3094.

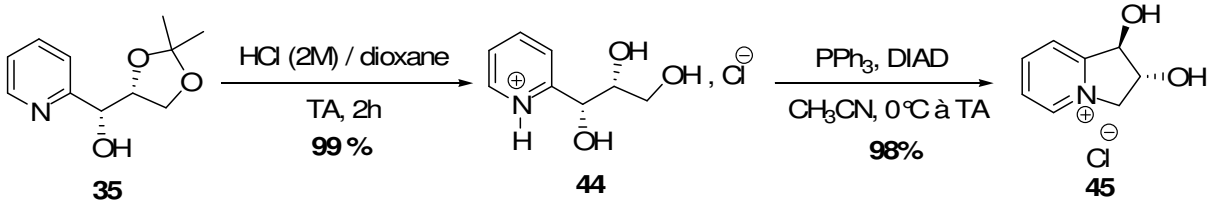


34 **37** **40** **40** **41** **42**

(Schéma 138)

III.6. Synthèse de la (-)-lentiginosine :

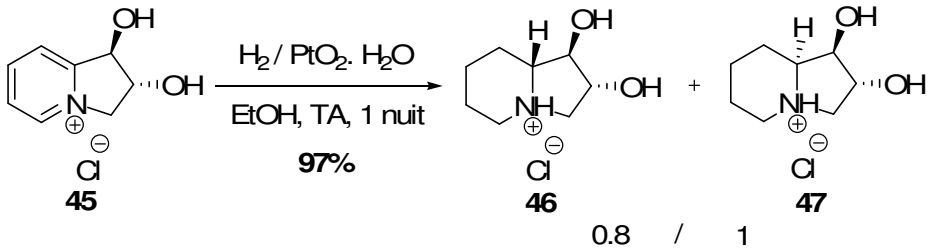
L'utilisation de la même stratégie à partir de l'autre diastéréoisomère **35** conduit en deux étapes au chlorure de (*1R,2R*)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium **45** avec un rendement global de 97% (Schéma 139).



35 **44** **45**

(Schéma 139)

L'hydrogénation catalytique en présence de l'oxyde de platine monohydrate donne un mélange de deux diastéréoisomères avec un ratio de 0.8 : 1. Ce moins bon ration etant relativement prévisible en raison de l'orientation opposée des deux hydroxyles (Schéma 140).

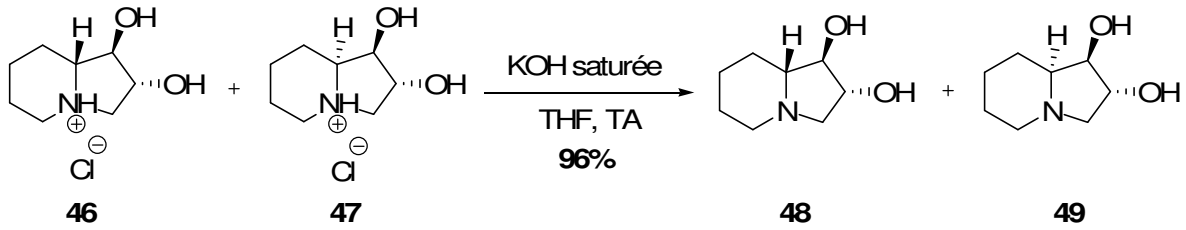


45 **46** **47**

0.8 / 1

(Schéma 140)

Comme précédemment, le traitement basique de ces deux molécules conduit à la (-)-lentiginosine et à son épimère en 8a (Schéma 141).

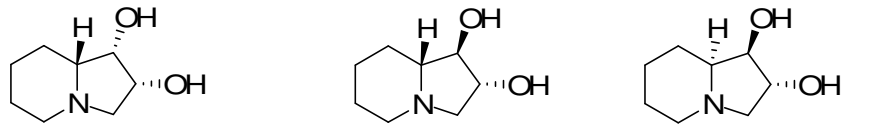


46 **47** **48** **49**

(Schéma 141)

Cette méthodologie permet la synthèse de la (-)-lentiginosine et de son épimère en 8a en 5 étapes avec des rendements de 28 et 31% respectivement.

En résumé, cette méthodologie nous a permis de synthétiser les trois alcaloïdes suivant : la (-)-lentiginosine, 1-*epi*-(-)-lentiginosine et la 8a-*epi*-(-)-lentiginosine avec des rendements respectifs de 28, 36, 31% à partir de la 2-bromopyridine et du glycéraldehyde protégé (Figure 17). Leurs configurations relatives ont été attribuées par comparaison des spectres RMN ^{1}H obtenus avec ceux de la littérature.[125, 122]



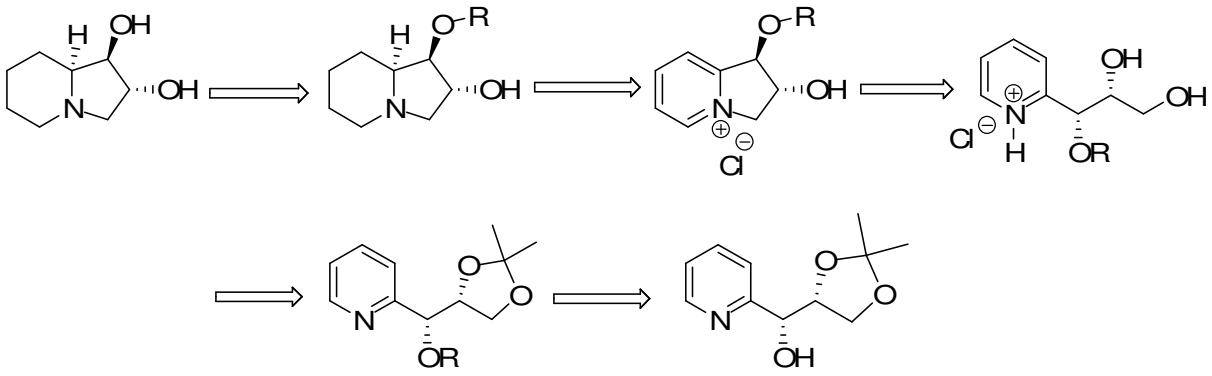
1-*epi*-(-)-lentiginosine **42 (36%)** | (-)-lentiginosine **48 (28%)** | 8a-*epi*-(-)-lentiginosine **49 (31%)**

(Figure 17)

III.7. Amélioration de l'excès diastéréoisomérique de l'hydrogénation:

L'introduction d'un groupement volumineux en C1 du composé **35**, qui protégerait l'alcool et encombrerait une face, devrait induire une gène stérique suffisante sur l'une des faces et donc favoriser l'approche d'une molécule d'hydrogène du côté opposé. Cette protection temporaire devrait favoriser la formation préférentielle d'un des deux diastéréoisomères (Schéma 142).

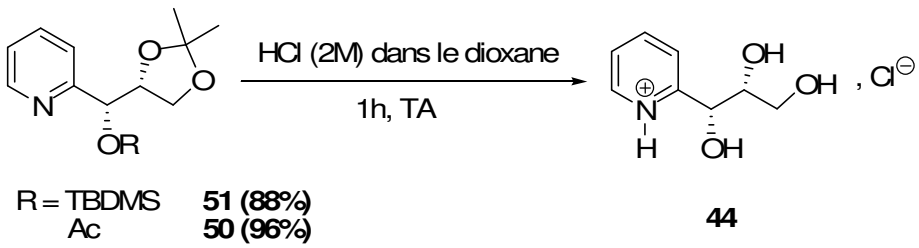
[122] S. Nukui, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 398.



(Schéma 142)

La protection intervient avant l'hydrolyse de l'acétonide, pour éviter un problème de régiosélectivité. Le choix du groupement R dépend de son encombrement et de sa stabilité en milieu acide (HCl 2M dans le dioxane à TA pendant 2h) et à l'hydrogénolyse.

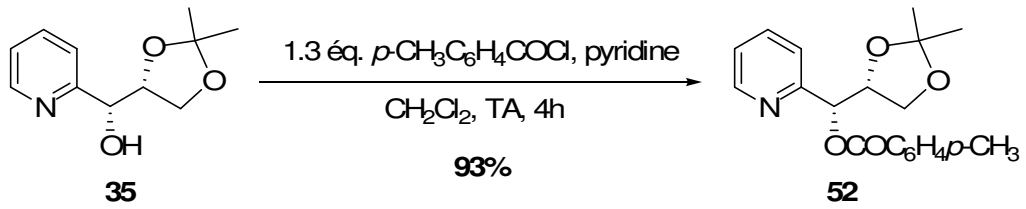
Nous avons testé trois protections : un éther silylé, un acétate et un toluoyle. Les deux premiers s'hydrolysent en milieu acide, en même temps que l'acétonide (Schéma 143). Nous avons opté pour le toluoyle comme groupe protecteur.



(Schéma 143)

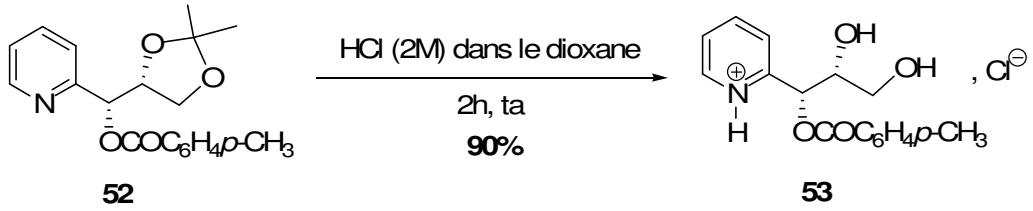
III.7.a <u>Synthèse du chlorure de 2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-(4-méthylbenzoyloxy) propyl]pyridinium :</u>

La protection de l'alcool sous forme d'ester se fait dans des conditions classiques. Le produit désiré est obtenu avec un rendement de 93% (Schéma 144). La fonction ester peut rendre l'hydrogène en α de la pyridine un peu plus acide, et donc induire un problème de racémisation.



(Schéma 144)

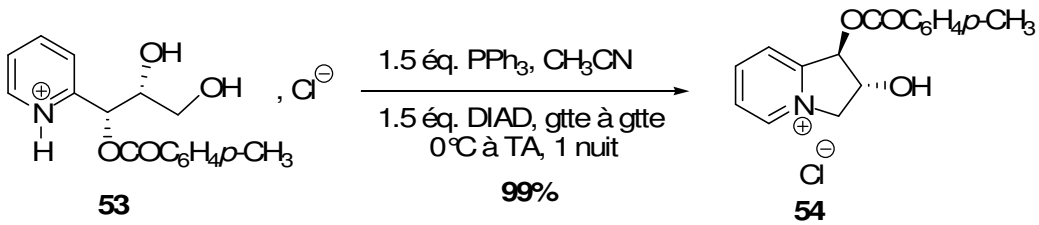
Dans les mêmes conditions que précédemment, on peut hydrolyser l'acétonide sélectivement. On obtient ainsi le diol pyridinium avec un rendement de 90% (Schéma 145).



(Schéma 145)

III.7.b *Synthèse du chlorure de (1R,2R)-2-hydroxy-1-(4-méthylbenzoyloxy)-2,3-dihydro-1H-indolizinium :*

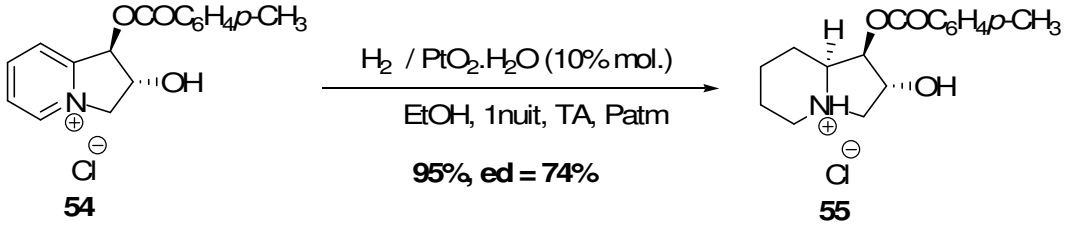
La cyclisation du diol **53** se fait comme précédemment, le groupe toluoyle n'a pas empêché la cyclisation. Le produit cyclisé est obtenu après une nuit avec un rendement de 99% (Schéma 146).



(Schéma 146)

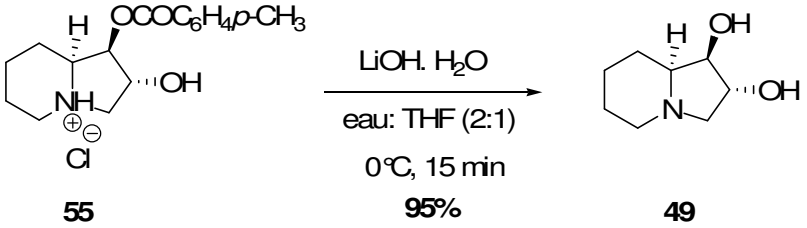
III.7.c *Synthèse du chlorure de (1R,2R,8aS)-2-hydroxy-1-(4-éethylbenzoyloxy) indolizidinium :*

L'encombrement stérique d'une face apporté par le groupe *para*-toluoyle en C1 a mené à une amélioration de l'excès diastéréoisomérique. La réduction catalytique en présence de PtO_2 comme catalyseur a donné le produit hydrogéné désiré avec un rendement de 95% et un excès diastéréoisomérique de 74% déterminé par RMN ^1H (Schéma 147).



(Schéma 147)

Il suffit ensuite de saponifier l'ester en milieu basique pour obtenir la 8a-*epi*-lentiginosine (Schéma 148).



(Schéma 148)

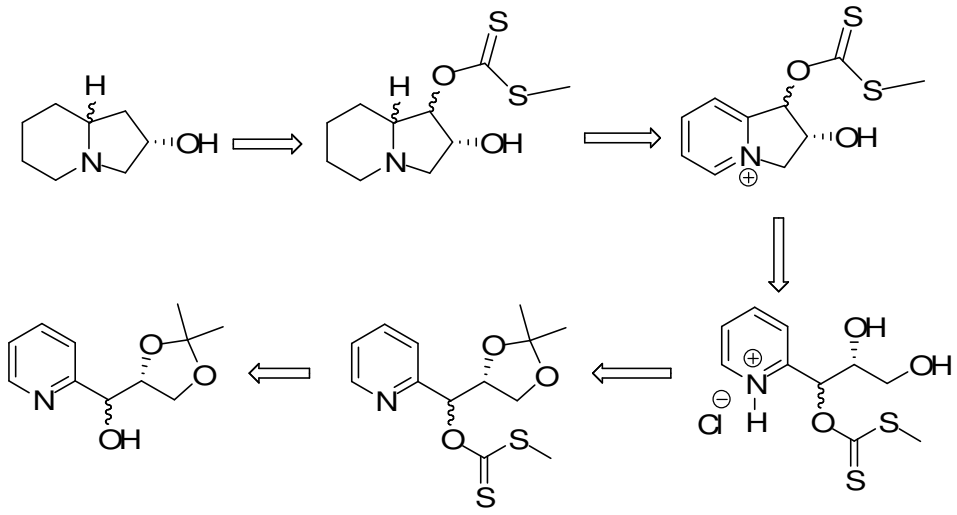
III.8. Synthèse d'une monohydroxyindolizidine :

L'idée d'origine était de synthétiser la 2-hydroxyindolizidine à partir de la 2-bromopyridine et du glycidol ou de l'épichlorhydrine, mais l'ouverture des époxydes s'est avérée difficile. Nous avons donc essayé de la synthétiser par déshydroxylation sélective de l'alcool en position 1 de la lentiginosine. Nous avons donc envisagé ces deux voies possibles pour accéder à la 2-hydroxyindolizidine.

III.8.a Synthèse de la (2S)-2-hydroxyindolizidine

Voie A :

La rétrosynthèse envisagée est présentée ci-dessous (schéma 149).



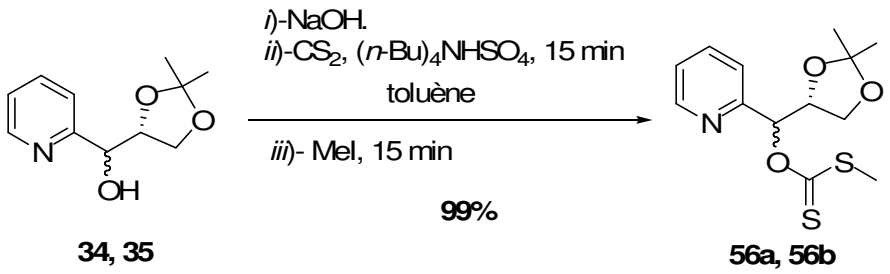
(Schéma 149)

L'indolizidine pourrait être obtenue par réduction radicalaire de l'hémithiocarbonate. L'hémithiocarbonate serait obtenu par une cyclisation intramoléculaire du diol suivi d'une réduction de l'indolizidinium. Le diol peut être obtenu par l'hydrolyse de l'acétonide, qui serait obtenu par addition du lithien en 2 de la pyridine sur le glycéraldehyde.

III.8.b Synthèse du chlorure de (R)-2-(2,3-dihydroxy-1-(méthylthiocarbonothioxy) propyl) pyridinium :

La conversion du mélange d'alcools **34** et **35** en hémithiocarbonate permet d'envisager une déshydroxylation ultérieure selon la méthode de Barton-McCombie, en présence d'hydrure de *tri*-butyl étain (n-Bu)$_3$SnH (Schéma 150).[123]

[123] D. H. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 1574.



(Schéma 150)

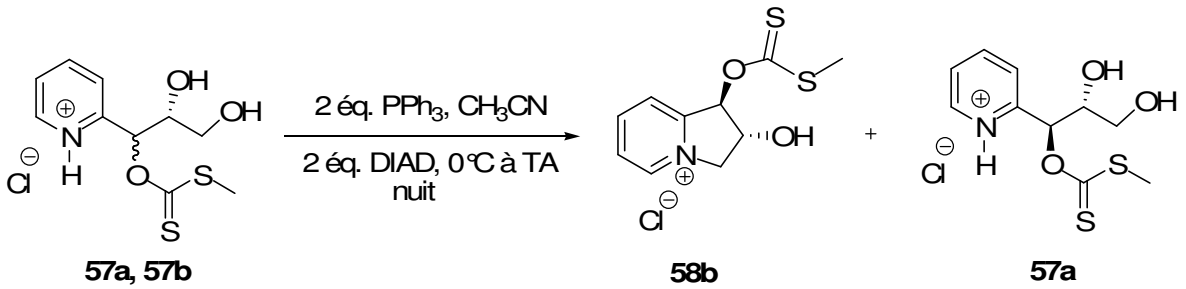
L'hydrolyse du mélange d'acétonide **56a** et **56b** en milieu acide conduit au diol désiré avec un rendement de 100% (Schéma 151).



(Schéma 151)

III.8.c *Synthèse du chlorure de (R)-2-hydroxy-1-(méthylthiocarbonothioloxy)-2,3-dihydro-1H-indolizinium :*

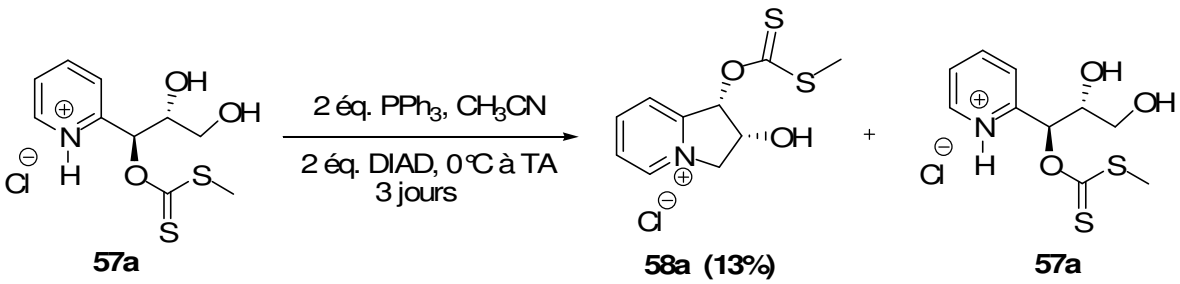
La cyclisation a été réalisée dans les conditions de Mitsunobu précédemment décrites. De façon surprenante, nous avons constaté qu'un seul diastéréoisomère conduit à un produit cyclisé (*trans*) (Schéma 152).



(Schéma 152)

Nous avons donc cherché à vérifier si le diastéréoisomère **57a** pouvait cycliser dans les conditions de Mitsunobu. Nous avons préparé l'hémithiocarbonate du diastéréosiomére **56a**

pur, après hydrolyse de l'acétonide, le diol **57a** est engagé dans une réaction de cyclisation de Mitsunobu dans les mêmes conditions que précédemment. Après plus de trois jours, seul 13% du réactif était cyclisé (Schéma 153).

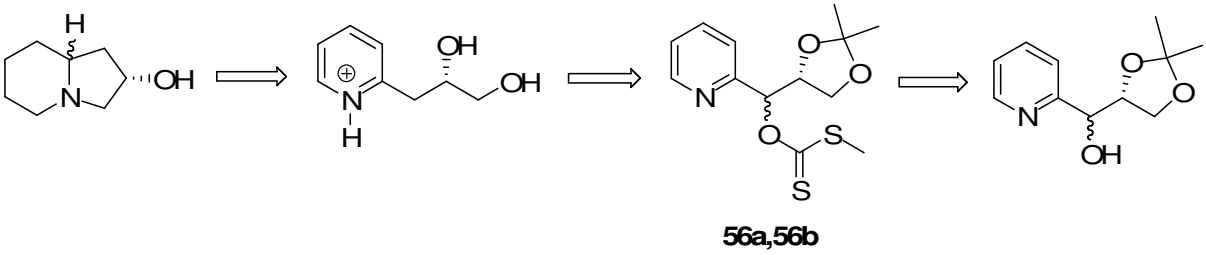


(Schéma 153)

Cependant, il n'a pas été possible de séparer les composés **58a** et **57a**.

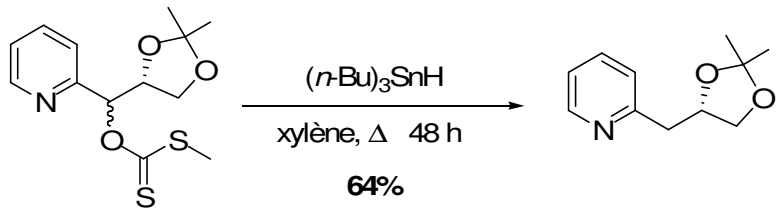
Voie B :

Une alternative consisterait à déshydroxyler le produit **56** avant de déprotéger l'acétonide et d'effectuer la réaction de Mitsunobu. Une déshydroxylation selon les conditions de Barton-McCombie devrait conduire au substrat souhaité. Le nouveau schéma rétrosynthétique est le suivant (schéma 154) :



(Schéma 154)

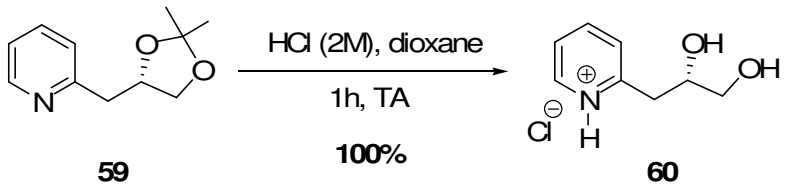
La déshydroxylation du mélange **56a** et **56b** en présence de (n-Bu)$_3$SnH dans le xylène donne le produit désiré ((S)-2-((2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl) pyridine **59** avec un rendement de 64% (Schéma 155). Le seul inconvénient de cette voie de synthèse est le risque de diminution de l'excès diastéréoisomérique lors de la réduction du substrat cyclisé.



56a, 56b **59**

(Schéma 155)

L'acétonide est ensuite converti en diol quantitativement (schéma 156) selon les mêmes conditions que précédemment.



59 **60**

(Schéma 156)

Les réactions de cyclisation et de réduction du composé **60** sont actuellement en cours et devraient conduire au produit monohydroxylé.

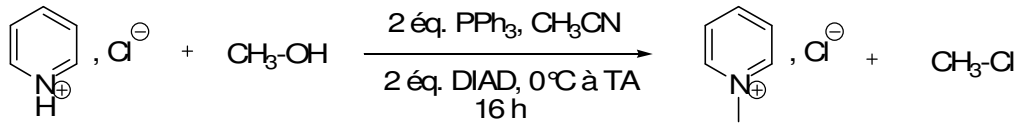
CHAPITRE V :

QUATERNARISATION INTERMOLECULAIRE

I. Méthodologie développée :

I.1.a Introduction :

Ayant mis au point une quaternarisation intramoléculaire d'hydroxypyridiniums par la réaction de Mitsunobu, nous avons cherché à déterminer si cette méthode pouvait être appliquée en intermoléculaire. Ceci élargirait alors le champ d'utilisation de ce procédé. Il deviendrait alors possible de quaternariser les pyridiniums avec des alcools, sans utiliser d'halogénure d'alkyles ou d'alcools activés (sulfonates en particulier). L'avantage de cette méthode est de ne pas utiliser des halogénures souvent instables ou toxiques, et de développer une méthode plus douce, compatible avec des groupements fonctionnels sur la pyridine ou sur l'alkylant.



(Schéma 157)

Le premier test de quaternarisation a été effectué avec un chlorhydrate de pyridinium et du méthanol dans l'acétonitrile à température ambiante. Le seul produit isolé est le *N*-méthylpyridinium. Le faible rendement obtenu (45%) suggère qu'une réaction secondaire a lieu. Comme le chlore est un bon nucléophile il peut substituer l'alcool activé pour former l'halogénure correspondant (Schéma 157).

I.2. Quaternarisation intermoléculaire :

Le faible rendement obtenu par le premier test, a cause de la nucléophilie du chlore Nous avons choisi d'orienter notre étude vers le choix de contre-ions totalement non nucléophiles. Concernant les alcools, nous étudierons le champ d'application de cette technique avec des alcools aliphatiques, allyliques, cycliques ou benzyliques.

I.2.a Préparation du tetrafluoroborate de pyridinium :

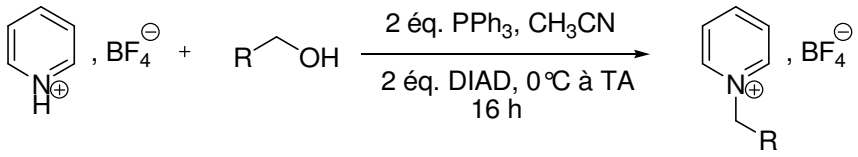
La préparation du tetrafluoroborate de pyridinium se fait en présence de 0.95 équivalents (élimination facile de léger excès de pyridine) d'acide tetrafluroborique aqueux commercial, dont le dosage par la potasse en présence de phénolphtaléine a révélé un titre de 5.71 $mol.L^{-1}$. Le produit est lyophilisé, puis utilisé pour nos tests de quaternarisation avec différents alcools (Schéma 158).



(Schéma 158)

I.2.b Quaternarisation du tetrafluroborate de pyridinium :

Le tetrafluoroborate de pyridinium a été converti en alkyl-pyridinium correspondant par une réaction de Mitsunobu. Les rendements de la réaction sont moyens, parce que les conversions ne sont pas totale et la purification est un peu difficile (Schéma 159).



(Schéma 159)

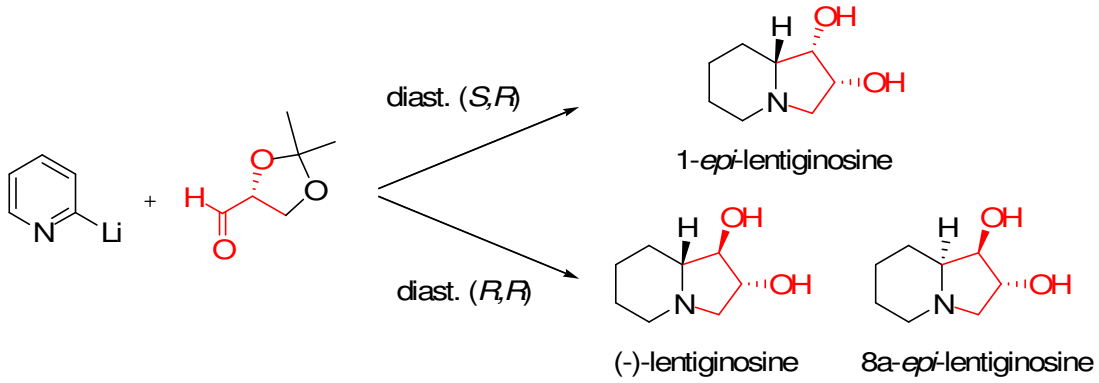
Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 6) :

Entrée	R	Produit N°	Rdt. (%)
1	H-	62	88
2	CH_3-	63	65
3	$CH_3(CH_2)_2$-	64	49
4	CH_2=CH-	65	56
5	Ph-	66	65

(Tableau 6)

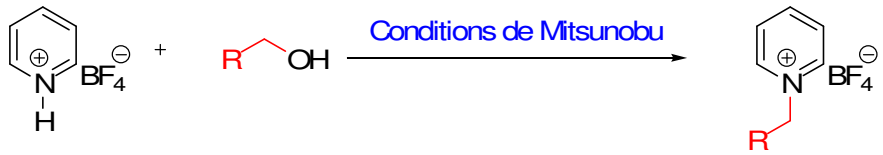
II. Conclusion et perspectives :

En conclusion, nous avons réussi à synthétiser trois alcaloïdes, par une méthode courte et efficace (Schéma 160).



(Schéma 160)

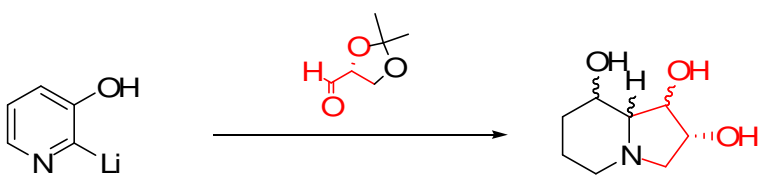
Dans cette partie nous avons développé une nouvelle méthodologie de quaternarisation de la pyridine par la réaction de Mitsunobu. Les produits quaternarisés sont obtenus à partir des alcools et non à partir des halogénures habituellement utilisés (Schéma 161).



(Schéma 161)

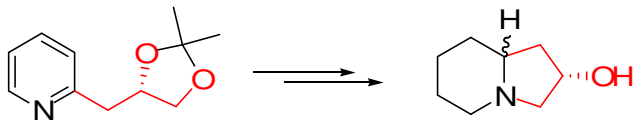
Les perspectives de ce sujet sont multiples :

- D'une part, on peut envisager des modulations sur le noyau pyridinique afin de développer des synthèses d'indolizidines substituées, par exemple appliquer la même méthodologie à la 2-bromo-3-hydroxypyridine pour accéder à la swainsonine et ses épimères (Schéma 162).



(Schéma 162)

- Enfin, une déshydroxylation en C1 de l'indolizidine est possible comme présenté à la fin de cette partie. Ceci permettra d'accéder à la 2-hydroxyindolizidine (Schéma 163).



(Schéma 163)

Le travail réalisé au cours de cette partie a conduit à une publication :

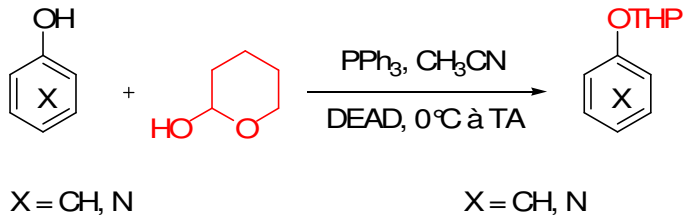
R. Azzouz, C. Fruit, L. Bischoff, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1157.

A Concise Synthesis of Lentiginosine Derivatives Using a Pyridinium Formation via the Mitsunobu Reaction

Conclusion générale :

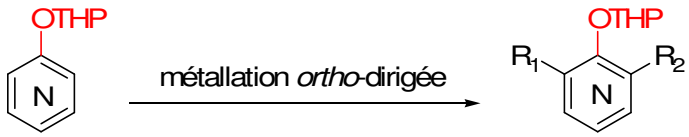
La première partie de ce mémoire traitait deux chapitres, dans le premier nous avons développé une nouvelle méthode très efficace de protection des phénols désactivés (peu nucléophiles) par la réaction de Mitsunobu (Schéma 164).

Cette méthode n'exige pas de catalyseur acide, contrairement à celles décrites dans la littérature. Notre méthode se fait dans des conditions neutres, ce qui présente un avantage notable vis-à-vis des différents groupements fonctionnels.



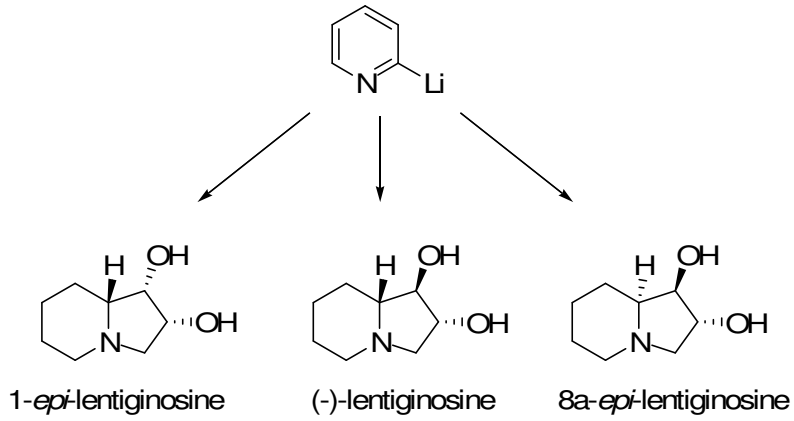
(Schéma 164)

Dans la continuité d'une thématique de recherche de notre laboratoire, concernant la fonctionnalisation des noyaux π-déficitaires par la réaction de métallation *ortho*-dirigée. Nous avons décidé d'utiliser le groupe OTHP comme groupe *ortho*-directeur pour fonctionnaliser la pyridine régiosélectivement. Ce groupement s'est montré très efficace, nous avons préparé des pyridines 4-substituées et 2,4-disubstituées (Schéma 165).



(Schéma 165)

Dans la deuxième partie de ce mémoire, nous avons souhaité appliquer nos connaissances de chimie hétérocyclique et organométallique pour la synthèse d'alcaloïdes (lentiginosine). Nous avons réussi à synthétiser trois alcaloïdes (-)-lentiginosine, l'énantiomère de l'alcaloïde naturel, ainsi que deux autres épimères avec de bons rendements en peu d'étapes (Schéma 166). Faute de temps la synthèse de la monohydroxyindolizidine n'a pas pu être achevée.



(Schéma 166)

Au cours de cette synthèse, nous avons développé une nouvelle méthodologie de cyclisation pour former le bicycle indolizidinique. Cette méthode est complémentaire aux autres méthodes de la littérature (métathèse, SN, lactamisation, condensation,…).

CHAPITRE VI :

PARTIE EXPERIMENTALE

EXPERIMENTAL SECTION :

Analysis and Identification

- Melting points of solid compounds were measured on a WME Köfler hot-stage with a precision of ± 2°C.

- ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz respectively on a Bruker DXP 300 Spectrometer. Abbreviations used for peak multiplicities are s: singlet, brs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q:quadruplet, m: multiplet. J was used to indicate coupling constants in Hertz. Chemical shifts are given in ppm and calibrated with $CDCl_3$ or D_2O (residual solvent signals).

- Elemental analyses were carried out at the University of Rouen on a CARLO ERBA 1160 apparatus. Measurement accuracy is around ± 0.4% on carbon

- IR spectra were recorded on a PERKIN ELMER IRTF 1650 spectrometer. Liquids were applied as a film between both KBr windows and solids were dispersed in a KBr pellet. Absorption bands are given in cm^{-1}.

- Mass spectra analysis was performed by the Mass Spectrometry Laboratory of the university of Rouen. Mass spectra (EI, IC) were recorded with a JEOL JMS-AX500 spectrometer

- Optical rotations were measured at 20°C on a Perkin-Elmer 341 polarimeter (λ= 589nm)

  Were calculated with formula : $[\alpha]^{20}_{D} = 100 \times \alpha \times (1 \times c)^{-1}$.

  l = analytical tube length in dm.

  c = concentration in g / 100 mL.

  α = rotation angle measurement in °.

Chromatography

- TLC were performed on silica gel plates (Merck Kieselgel $60F_{254}$) or neutral alumina (Merck $150F_{254}$) and compounds were visualized by irradiation with UV light or stained with phosphomolybdic acid, Cerium (IV) ammonium nitrate « CAN » or $KMnO_4$.

- Chromatographies on silica gel were carried out using Merck silica gel (70-230 mesh ASTM).

Solvents and diverse reagents

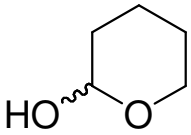
- All commercial solvents were distilled before using : THF and Et_2O were distilled from sodium-benzophenone under a nitrogen atmosphere, DMF, CH_2Cl_2, toluene and triethylamine on CaH_2.

- Experiments involving organometallics were carried out under a nitrogen atmosphere. All moisture-sensitive reactants were handled under a nitrogen atmosphere.

- Low temperature experiments were carried out by cooling down the flasks with a dry-ice acetone bath. The flask were equipped with septum caps.

Chemical Procedures :

Synthesis of 2-hydroxy tetrahydro-pyrane



Mol. Formula : $C_5H_{10}O_2$

Mol. Weight : 102.13

01

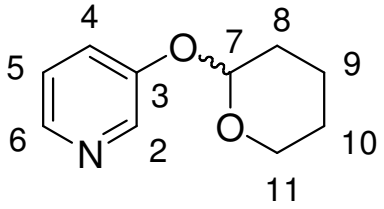
Preparation of 2-hydroxytetrahydropyran was accomplished according to ref.[55], by hydrating dihydropyrane (2g, 23.8 mmol) with 0.2 M aq HCl 2h at 0 °C, by extracting with CH_2Cl_2 and drying over $MgSO_4$. Concentration under reduced pressure provided pure *2-hydroxy tetrahydro-pyran* **1** (2.26, 93 %) *as a colorless oil*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1.5 (4 H, m), 1.8 (2 H, m), 3.18 (1 H, brs), 3.54 (1 H, m), 4.0 (1 H, m), 4.88 (1 H, brs).

Typical Procedure for the Tetrahydropyranylation of alcohols

To a solution of the phenol or pyridinol (10 mmol), 2-hydroxytetrahydropyran (1.26 g, 11 mmol) and triphenylphosphine (2.88 g, 11 mmol) in THF (20 mL) was added diethylazodicarboxylate (1.92 g, 11 mmol) dropwise at 0 °C. After stirring 2 h at r.t., THF was evaporated and the residue taken up in cyclohexane (50 mL) and left overnight at r.t. Most of the triphenylphosphine oxide and diethyl hydrazinodicarboxylate crystallized and were filtered off. In the case of compounds which are sparingly soluble in cyclohexane, this precipitation was accomplished in Et_2O, in which only triphenylphosphine oxide crystallized. After evaporation of the filtrate, the crude material was purified by means of column chromatography on basic alumina or silica gel (pyridinols and 4-aminophenol derivatives) or silica, using the appropriate cyclohexane–EtOAc eluent containing 1% Et_3N.

Synthesis of 3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridine



Mol. Formula : $C_{10}H_{13}NO_2$

Mol. Weight : 179.22

02

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel (EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 3:1:0.01 ; *Rf* = 0.62) provided compound **2** (1.1 g, 61%).

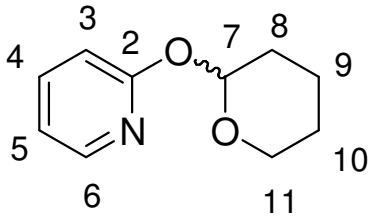
Aspect : Pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1.50–1.80 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.78 (2 H, m, H_{11}), 5.38 (1 H, t, *J* = 3.0 Hz, H_7), 7.14 (1 H, dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, H_5), 8.17 (1 H, dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, H_6), 8.35 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) : 19.8 (C_9), 25.3 (C_{10}), 30.4 (C_8), 62.4 (C_{11}), 97.0 (C_7), 124.2 (C_4), 132.5 (C_5), 140.2 (C_2), 143.2 (C_6), 153.7 (C_3).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 180 (100), 85, 73.

Synthesis of 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridine



Mol. Formula : $C_{10}H_{13}NO_2$

Mol. Weight : 179.22

03

Following the general procedure, flash chromatography on basic alumina (EtOAc cyclohexane–Et_3N = 3:1:0.01 ; *Rf* = 0.62) provided compound **3** (0.93 g, 52%)

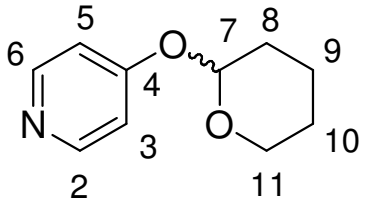
Aspect : Pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.10 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.60–3.90 (2 H, m, H_{11}), 6.13 (1 H, t, *J* = 3.2 Hz, H7), 6.74 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz, H_3), 6.83 (1 H, ddd, *J* = 7.1, 4.9, 0.7 Hz, H_5), 7.53 (1 H, ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.5 Hz, H_4), 7.85 (1 H, dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.3 (C_9), 25.6 (C_{10}), 30.2 (C_8), 63.1 (C_{11}), 93.8 (C_7), 111.7 (C_3), 117.9 (C_5), 139.4 (C_4), 147.6 (C_6), 162.9 (C_2).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 180 (100), 85, 73.

Synthesis of 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridine



Mol. Formula : $C_{10}H_{13}NO_2$

Mol. Weight : 179.22

04

Following the general procedure, distilation (instead of flash cromatography) gave compound **4** (1.1 g, 60%).

Aspect : white solid

Boiling point : 90 °C (0.3 mmHg).

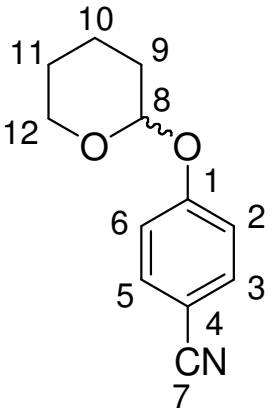
Melting point : 130 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1.40–1.90 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.57–3.75 (2 H, m, H_{11}), 5.47 (1 H, *J* = 3.0 Hz, H_7), 6.88 (2 H, dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, H_3, H_5), 8.36 (2 H, dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.7 (C_9), 25.3 (C_{10}), 30.2 (C_8), 62.4 (C_{11}), 96.1 (C_7), 112.1 (C_3, C_5), 151.4 (C_2, C_6), 164.1 (C_4).

IC(+)-MS(MH^+): *m/z* = 180 (100), 85, 73.

Synthesis of 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)benzonitrile



Mol. Formula : $C_{12}H_{13}NO_2$

Mol Weight : 203.24

05

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.65 (EtOAc–cyclohexane–Et_3N =1:1:0.01) provided **5** (1.5 g, 75%).

Aspect : white solid

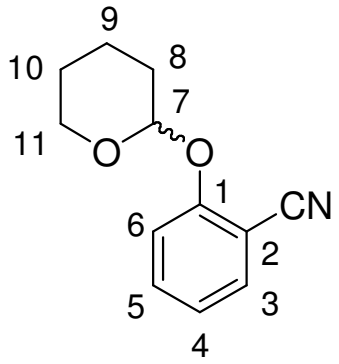
Melting point : 64 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.60–1.85 (6 H, m, H_9, H_{10}, H_{10}), 3.60–3.80 (2 H, m, H_{12}), 5.49 (1 H, t, *J* = 2.9 Hz, H_8), 7.10 (2 H, d, *J* = 8.9 Hz, H_2, H_6), 7.57 (2 H, d, *J* = 8.9 Hz, H_3, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.7 (C_{10}), 25.3 (C_{11}), 30.4 (C_9), 62.4 (C_{12}), 96.6 (C_8), 105 (C_4), 117.3 (C_2, C_6), 119.7 (C_7), 134.3 (C_3, C_5), 160.8 (C_1).

Anal. ***Calcd*** for $C_{12}H_{13}NO_2$: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. *Found*: C, 71.12; H, 6.66; N, 6.96.

Synthesis of 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)benzonitrile



Mol.Formula :$C_{12}H_{13}NO_2$ **06**

Mol Weight : 203.24

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.62 (EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 1:2:0.01) provided compound **6** (1.6 g, 78%).

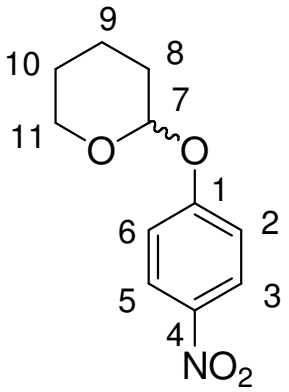
Aspect : Colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.60–1.75 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.56–3.80 (2 H, m, H_{11}), 5.50 (1 H, t, *J* = 2.6 Hz, H_7), 6.96 (1 H, td, *J* = 7.7, 0.8 Hz, H_6), 7.16 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz, H_4), 7.30 (1 H, ddd, *J* = 8.7, 7.7, 1.7 Hz, H_3), 7.49 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.3 (C_9), 25.4 (C_{10}), 30.3 (C_8), 62.2 (C_{11}), 96.9 (C_7), 103.1 (C_2), 115.6 (C_6), 116.9 (CN), 121.9 (C_4), 133.9 (C_3), 134.6 (C_5), 159.2 (C_1).

Anal. ***Calcd*** for $C_{12}H_{13}NO_2$: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. *Found*: C, 70.56; H, 6.53; N, 7.02.

Synthesis of O-Tetrahydropyranyl-4-nitrophenol



Mol.Formula :$C_{11}H_{13}NO_4$ **07**

Mol Weight : 223.23

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.72 (EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 1:2:0.01) provided **7** (1.81, 81%).

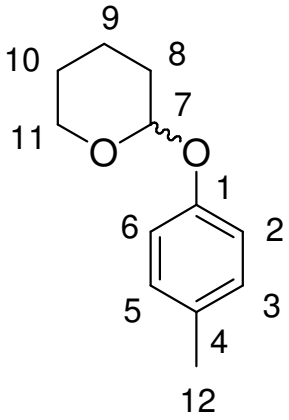
Aspect : Pale orange oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.60–3.80 (2 H, m, H_{11}), 5.47 (1 H, t, *J* = 2.8 Hz, H_7), 7.05 (2 H, d, *J* = 9.2 Hz, H_2, H_6), 8.12 (2 H, d, *J* = 9.2 Hz, H_3, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.6 (C_9), 25.3 (C_{10}), 30.3 (C_8), 62.4 (C_{11}), 96.8 (C_7), 116.6 (C_2, C_6), 126.1 (C_3, C_5), 142.3 (C_4), 162.5 (C_1).

Anal. ***Calcd*** for $C_{11}H_{13}NO_4$: C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27. *Found*: C, 59.88 H, 6.35; N, 6.23.

Synthesis of O-Tetrahydropyran-2-yl-4-methylphenol



Mol.Formula :$C_{12}H_{16}O_2$

Mol Weight : 192.25

08

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.67 (EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 1:4:0.01) provided **8** (1.5 g, 80%).

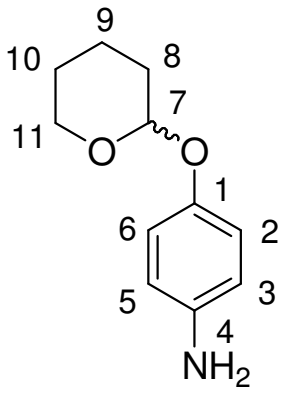
Aspect : Pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–1.75 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 2.21 (3 H, s, H_{12}), 3.52–3.85 (2 H, m, H_{11}), 5.30 (1 H, t, *J* = 3.4 Hz, H_7), 6.88 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H_2, H_6), 7.00 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H_3, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.2 (C_9), 20.9 (C_{12}), 25.6 (C_{10}), 30.8 (C_8), 62.4 (C_{11}), 96.9 (C_7), 116.8 (C_2, C_6), 130.2 (C_3, C_5), 131.3 (C_4), 155.2 (C_1).

Anal. ***Calcd*** for $C_{12}H_{16}O_2$: C, 74.97; H, 8.39. *Found*: C, 74.89; H, 8.38.

Synthesis of O-Tetrahydropyranyl-4-aminophenol



Mol.Formula :$C_{11}H_{15}NO_2$

Mol Weight : 193.24

09

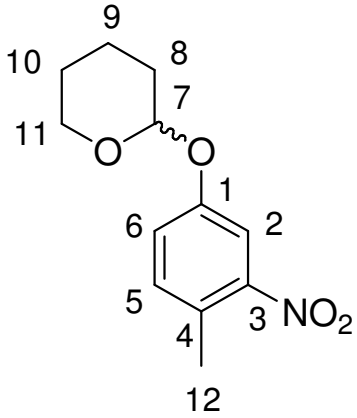
Following the general procedure, flash chromatography on basic alumina ; *Rf* = 0.6 (, EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 1:1:0.01) provided **9** (1.4 g, 75%).

Aspect : Pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.55–1.75 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.30 (2 H, brs, NH_2), 3.50–3.88 (2 H, m, H_{11}), 5.18 (1 H, t, *J* = 3.3 Hz, H_7), 6.56 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H_3, H_5), 6.82 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.4 (C_9), 25.6 (C_{10}), 30.9 (C_8), 62.5 (C_{11}), 97.9 (C_7), 116.6 (C_2, C_6), 118.4 (C_3, C_5), 141.3 (C_4), 150.4 (C_1).

Synthesis of O-Tetrahydropyranyl-4-methyl-3-nitrophenol



Mol.Formula :$C_{12}H_{15}NO_4$

Mol Weight : 237.25

10

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.9 (EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 1:1:0.01) provided **10** (2 g, 86%).

Aspect : Bright yellow solid

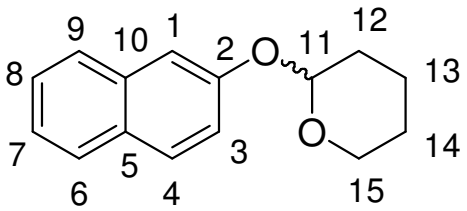
Melting point : 65 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.70–1.95 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 2.45 (3 H, s, H_{12}), 3.55–3.75 (2 H, m, H_{11}), 5.37 (1 H, t, *J* = 2.9 Hz, H_7), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz, H_6), 7.15 (1 H, d, *J* = 8.6 Hz, H_5), 7.12 (1 H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.9 (C_9), 20.1 (C_{11}), 25.4 (C_{10}), 30.4 (C_8), 62.4 (C_{11}), 97 (C_7), 112.8 (C_2), 121.9 (C_6), 126.6 (C_4), 133.6 (C_5), 149.8 (C_3), 155.8 (C_1).

Anal. ***Calcd*** for $C_{12}H_{15}NO_4$: C, 60.75; H, 6.37 ; N, 5.90. *Found*: C, 60.89; H, 6.49 ; N, 6.02.

Synthesis of O-Tetrahydropyranyl-2-naphtol



Mol.Formula :$C_{15}H_{16}O_2$

Mol Weight : 228.29

11

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.67 (EtOAc–cyclohexane–Et_3N = 1:4:0.01) provided **11** (1.5 g, 67%).

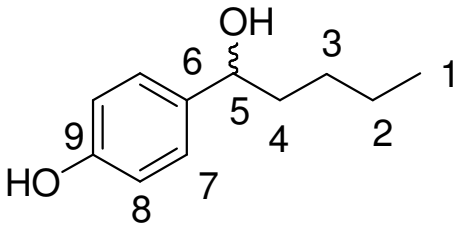
Aspect : Pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.55–1.64 (6 H, m, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 3.57–3.87 (2 H, m, H_{15}), 5.50 (1 H, t, *J* = 3.1 Hz, H_{11}), 7.14–7.38 (4 H, m, H_1, H_3, H_7, H_8), 7.70–7.80 (3 H, m, H_9, H_6, H_4).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.1 (C_{13}), 25.6 (C_{14}), 30.8 (C_{12}), 62.4 (C_{15}), 96.8 (C_{11}), 110.8 (C_1), 119.5 (C_3), 124.2 (C_7), 126.6 (C_8), 127.5 (C_9), 128 (C_6), 129.6 (C_5), 129.8 (C_4), 134.9 (C_{10}), 155.2 (C_2).

Anal. ***Calcd*** for $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78.92; H, 7.06. *Found*: C, 78.85; H, 7.04.

Synthesis of 4-(1-hydroxypentyl)phenol



Mol.Formula :$C_{11}H_{16}O_2$

Mol Weight : 180.24

12

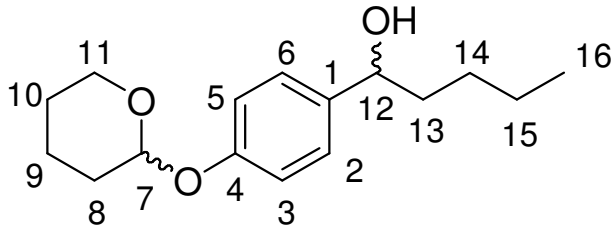
Aspect : Pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 0.9 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H, H_1), 1.6-1.9 (m, 3H, $H_{2,3}$), 1.3-1.4 (m, 3H, $H_{3,4}$), 4.6 (t, *J*= 6.7 Hz, 1H, H_5), 6.79 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, H_8), 7.19 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 14.1 (C_1), 22.2 (C_2), 28.2 (C_3), 38.6 (C_4), 74.6 (C_6), 115.4 (C_8), 127.5 (C_7), 136.7 (C_6), 155.5 (C_9).

Anal. ***Calcd*** for $C_{11}H_{16}O_2$: C, 73.30; H, 8.95. *Found*: C, 73.02; H, 8.65.

Synthesis of 1-(4-Tetrahydropyranyloxyphenyl)pentanol



Mol.Formula :$C_{16}H_{24}O_3$

Mol Weight : 264.36

13

Following the general procedure, flash chromatography on silica gel ; *Rf* = 0.42 (basic alumina, EtOAc–cyclohexane = 1:3) provided **13** (2.25, 85%).

Aspect : Colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 0.89 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz, H_{16}), 1.20–1.90 (12 H, m, H_{13}, H_{14}, H_{15}, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–4.00 (4 H, m, H_{11}, OH), 4.61 (1 H, t, *J* = 6.6 Hz, H_{12}), 5.42 (1 H, t, *J* = 3.2 Hz, H_7), 7.03 (2 H, d, *J* = 8.5 Hz, H_3, H_5), 7.26 (2 H, d, *J* = 8.5 Hz, H_2, H_6).

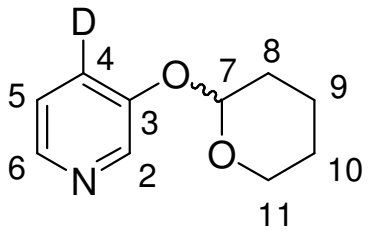
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 14.4 (C_{16}), 19.2 (C_{19}), 23.0 (C_{10}), 27.3 (C_{15}), 28.4 (C_{14}), 30.8 (C_9), 39.1 (C_8), 62.4 (C_{11}), 74.7 (C_{12}), 96.7 (C_7), 116.7 (C_3, C_5), 127.4 (C_2, C_6), 138.4 (C_1), 156.8 (C_4).

Chapter III : (*O*-THP) as an *ortho*-Directing Group in the Lithiation of Pyridines

Typical Procedure for the Metallation of Compounds 2 and 4

To a solution of compound **2** or **4** in THF (16 mL) at –78 °C were added dropwise 1.5 eq. of a 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexane. After 30 min stirring at this temperature, the electrophile (1 M, in THF) was added dropwise. After 1 h stirring at –78 °C, 15 mL of 10% NH_4Cl were added and the crude material was obtained by extractive workup with Et_2O. Purification was subsequently achieved by means of column chromatography through silica gel using 1% Et_3N in the eluent (compounds **14-19**). In the case of more acid-sensitive compounds, basic alumina was used for column chromatography

Synthesis of 4-Deuterio-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-Pyridine



Mol.Formula :$C_{10}H_{12}DNO_2$

Mol. Weight 180.22

14

Following the general procedure and using 300 mg (1.67 mmol) of **2**, 1.62 mL (2.51 mmol) of *n*-BuLi and 150 µL (8.3 mmol) of D_2O, flash chromatography on silica gel (cyclohexane–EtOAc, 1:3, 1% Et_3N-*Rf* = 0.65) provided **14** (270 mg, 90%).

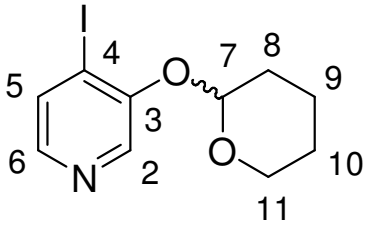
Aspect : pale brown oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 5.37 (1 H, t, *J* = 3.0 Hz, H_7), 7.14 (1 H, d, *J* = 4.7 Hz, H_5), 8.17 (1 H, d, *J* = 4.7 Hz, H_6), 8.35 (1 H, s, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.8 (C_9), 25.4 (C_{10}), 30.5 (C_8), 62.4 (C_{11}), 97.0 (C_7), 124.2 (C_5), 140.0 (C_2), 143.0 (C_6), 162.7 (C_3).

IC(+)-MS(MH^+): *m/z* = 181 (100), 97, 85,

Synthesis of 4-Iodo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-Pyridine



Mol.Formula :$C_{10}H_{12}NO_2I$

Mol. Weight 305.11

15

Following the general procedure and using 200 mg (1.12 mmol) of **2**, 1.05 mL (1.68 mmol) of *n*-BuLi and 426 mg (1.68 mmol) of I_2, flash chromatography on silica gel (cyclohexane–EtOAc, 1:3, 1% Et_3N-*Rf* = 0.93) provided **15** (300 mg, 88%).

Aspect : pale brown powder

Melting point : 90 °C

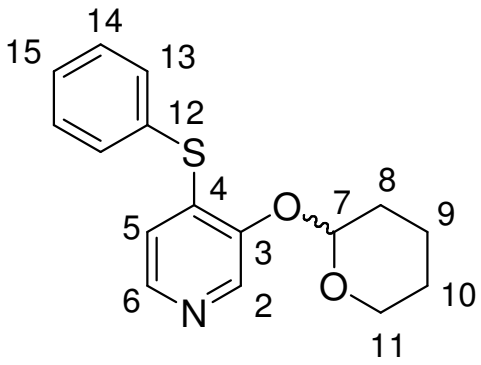
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 5.54 (1 H, dd, *J* = 2.6, 2.3 Hz, H_7), 7.65 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H_5), 7.82 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H_6), 8.26 (1 H, s, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 20.1 (C_9), 25.5 (C_{10}), 30.2 (C_8), 63.2 (C_{11}), 88.8 (C_4), 95.8 (C_7), 132.7 (C_5), 139.3 (C_2), 143.0 (C_6), 164.1 (C_3).

IR (cm^{-1}) : 2943, 2856, 1259, 1036.

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 306 (100), 222, 96, 85.

Synthesis of 4-phenylsulfanyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-Pyridine



Mol.Formula : $C_{16}H_{17}INO_2S$

Mol. Weight 287.38

16

Following the general procedure and using 200 mg (1.12 mmol) of **2**, 1.05 mL (1.68 mmol) of *n*-BuLi and 367 mg (1.68 mmol) of PhSSPh, flash chromatography on silica gel (cyclohexane–EtOAc, 1:1, 1% Et_3N-*Rf* = 0.6) provided **16** (209 mg, 65%).

Aspect : pale brown oil

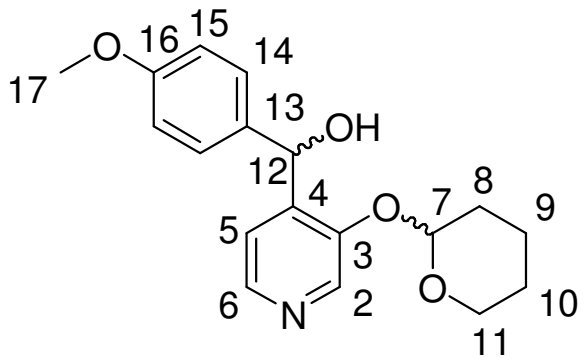
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 5.52 (1 H, dd, *J* = 3.0, 2.6 Hz, H_7), 6.48 (1 H, d, *J* = 5.0 Hz, H_5), 7.40–7.50 (5 H, m, H(Ph)), 7.92 (1 H, d, *J* = 5.0 Hz, H_6), 8.26 (1 H, s, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 20.2 (C_9), 25.5 (C_{10}), 30.2 (C_8), 63.2 (C_{11}), 96.3 (C_7), 122.2 (C_5), 125.6 (C_{15}), 127.1 (C_4), 129.5 (C_{14}, C_{13}), 136.4 (C_{12}), 139.0 (C_2), 142.0 (C_6), 157.9 (C_3).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 288 (100), 260, 204, 85.

IR (cm^{-1}) : 2944, 1556, 1395, 1202, 1037.

Synthesis of 4-(4-methoxyphenylhydroxymethyl)-3-tetrahydropyran-yloxy Pyridine



Mol.Formula : $C_{18}H_{21}NO_3$

Mol. Weight 315.36

17

Following the general procedure and using 300 mg (1.67 mmol) of **2**, 1.62 mL (2.51 mmol) of *n*-BuLi and 304 µL (8.3 mmol) of *p*-anisaldehyde, flash chromatography on silica gel (EtOAc, 1% Et_3N-*Rf* = 0.4) provided **17** (335 mg, 67%).

Aspect : pale yellow powder

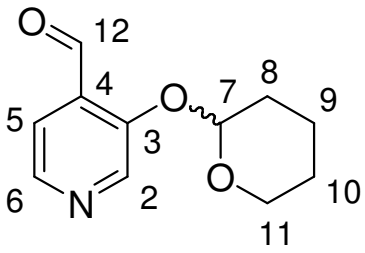
Melting point : 102 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.60–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 3.71 (3 H, s, H_{17}), 5.41 (1 H, dd, *J* = 2.6, 2.3 Hz, H_7), 5.97 (1 H, s, H_{12}), 6.78 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H_{15}), 7.20 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H_{14}), 7.37 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H_5), 8.22 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H_6), 8.32 (1 H, s, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.8 (C_9), 25.3 (C_{10}), 30.4 (C_8), 55.7 (C_{17}), 62.8 (C_{11}), 70.5 (C_{12}), 97.5 (C_7), 114.2 (C_5), 127.5 (C_{14}), 128.7 (C_{15}), 134.8 (C_4), 135.0 (C_{13}), 137.3 (C_2), 141.9 (C_6), 159.6 (C_3).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 316 (100), 298, 232, 85.

Synthesis of 4-Formyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-Pyridine



Mol.Formula : $C_{11}H_{13}NO_3$

Mol. Weight 207.23

18

Following the general procedure and using 160 mg (0.89 mmol) of **2**, 0.84 mL (1.34 mmol) of *n*-BuLi and 105 µL (1.34 mmol) of DMF, provided **18** (166 mg, 89%).

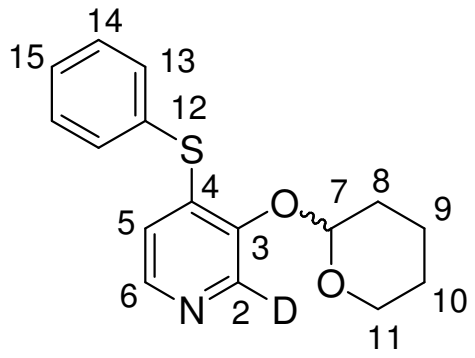
Aspect : brown oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.65 (1 H, m, H_{11}), 3.90 (1 H, m, H_{11}), 5.66 (1 H, t, J = 2.9 Hz, H_7), 7.61 (1 H, d, J = 4.89 Hz, H_5), 8.42 (1 H, d, J = 4.89 Hz, H_6), 8.76 (1 H, s, H_2), 10.58 (1 H, s, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.8 (C_9), 25.2 (C_{10}), 30.4 (C_8), 62.8 (C_{11}), 97.6 (C_7), 120.0 (C_5), 130.0 (C_4), 140.3 (C_2), 143.7 (C_6), 153.9 (C_3), 189.6 (C_{12}).

Anal. ***Calcd*** for $C_{11}H_{13}NO_3$: C, 63.76; H, 6.32 ; N, 6.76. *Found*: C, 63.98; H, 6.41 ; 6.45.

Synthesis of 2-deuterio-4-phenylsulfanyl-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyridine



Mol.Formula : $C_{16}H_{16}DNO_2S$

Mol. Weight 288.38

19

From 200 mg (1.12 mmol) of **2**, after successive treatments with 0.84 mL (1.34 mmol) of *n*-BuLi, 330 mg (1.46 mmol) of PhSSPh, then 1.05 mL (1.68 mmol) of *n*-BuLi and 0.1 mL (5.6 mmol) of D_2O, flash chromatography on silica gel (cyclohexane–EtOAc, 1:1, 1% Et_3N-*Rf* = 0.6) provided **19** (191 mg, 59%).

Aspect : pale brown oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 5.52 (1 H, t, *J* = 2.6 Hz, H_7), 6.45 (1 H, d, *J* = 4.5 Hz, H_5), 7.40–7.50 (5 H, m, H(Ph)), 7.92 (1 H, d, *J* = 4.5 Hz, H_6).

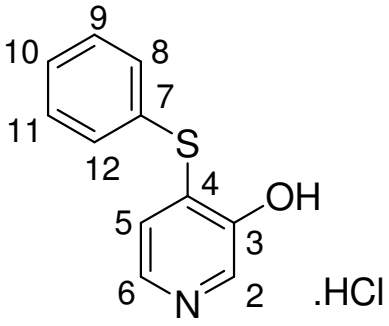
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 20.2 (C_9), 25.5 (C_{10}), 30.2 (C_8), 63.2 (C_{11}), 96.3 (C_7), 122.2 (C_5), 125.6 (C_{15}), 127.1 (C_4), 129.5 (C_{14}, C_{13}), 136.4 (C_{12}), 139.0 (C_2), 142.0 (C_6), 157.9 (C_3).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 289 (100), 205, 85.

Procedure for Subsequent Deprotection

After metalation (with 2 molar equiv *n*-BuLi (1.6M) for 45 min at –78 °C) and electrophilic trapping (for 45 min at –78 °C), the crude material was taken up in dioxane and an equal volume of 6 M aq HCl was added. After 2 h stirring at room temperature, solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and lyophilized to afford pure **20-23** as their hydrochlorides

Synthesis of 3-hydroxy-4-phenylsulfanyl pyridine hydrochloride



Mol.Formula : $C_{11}H_{10}ClNOS$

Mol. Weight 239.72

20

Following the general procedure and using 150 mg (0.84 mmol) of **2**, 1.05 mL (1.68 mmol) of *n*-BuLi and 364 mg (1.68 mmol) of diphenyldisulfide, solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and lyophilized to afford pure **20** (151 mg, 75%).

Aspect : white powder

Melting point : 238 °C

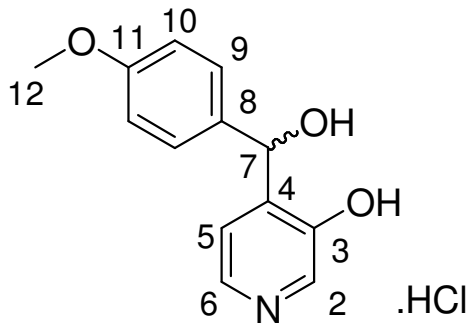
^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 6.85 (1 H, d, J = 6.21 Hz, H_5), 7.67 (5 H, m, H(Ph)), 8.13 (1 H, d, J = 6.21 Hz, H_6), 8.19 (1 H, s, H_2).

^{13}C NMR(DMSO, 75 MHz): 121.8 (C_5), 125.6 (C_{10}), 127 (C_9, C_{11}), 131.8 (C_4), 132.0 (C_8, C_{12}), 133.7 (C_7), 136.7 (C_2), 150.2 (C_6), 151.8 (C_3).

MS (FAB+): *m/z* = 204, 185, 93, 75.

HRMS: *m/z calcd* for $C_{11}H_{10}ClNOS$ [M]+: 203.0404; *found*: 203.0405.

Synthesis of 4-Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)-Pyridin-3-ol Hydrochloride



Mol.Formula : $C_{13}H_{14}ClNO_2$

Mol. Weight 267.71

21

Following the general procedure and using 150 mg (0.84 mmol) of **2**, 1.05 mL (1.68 mmol) of *n*-BuLi and 200 µL (1.68 mmol) of *p*-anisaldehyde, solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and lyophilized to afford pure **21** (150 mg, 67%).

Aspect : light brown powder

Melting point : 82 °C

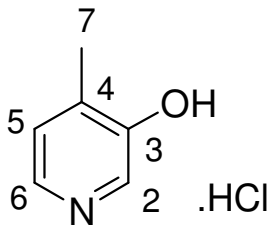
^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 3.71 (3 H, s, H_{12}), 6.10 (1 H, s, H_7), 6.87 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{10}), 7.25 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz, H_9), 8.12 (1 H, d, *J* = 6.2 Hz, H_5), 8.13 (1 H, s, H_2), 8.29 (1 H, d, *J* = 6.2 Hz, H_6).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 55.6 (C_{12}), 69.5 (C_7), 114.5 (C_5), 124.2 (C_9), 127.9 (C_{10}), 129.2 (C_4), 132.3 (C_8), 133.4 (C_{11}), 150.6 (C_2), 152.8 (C_6), 159.2 (C_3).

MS (FAB+): *m/z* = 232, 214, 185, 93, 75.

HRMS: *m/z calcd* for $C_{13}H_{14}ClNO_2$ [M]+: 231.0891; *found*: 231.0895.

Synthesis of 3-Hydroxy-4-methyl Pyridine Hydrochloride



Mol.Formula : C_8H_6ClNO

Mol.Weight 145.59

22

Following the general procedure and using 105 mg (0.59 mmol) of **2**, 0.74 mL (1.18 mmol) of *n*-BuLi and 74 µL (1.18 mmol) of iodomethane, solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and lyophilized to afford pure **22** (82 mg, 96 %).

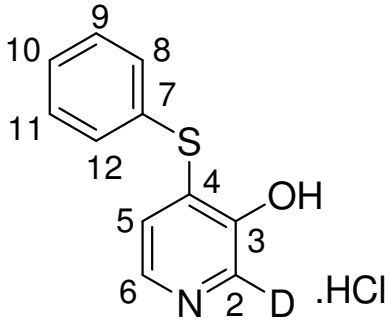
Aspect : brown solid

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 2.41 (3 H, s, H_7), 7.86 (1 H, d, J = 5.6 Hz, H_5), 8.34 (1 H, d, J = 5.6 Hz, H_6), 8.42 (1 H, s, H_2).

^{13}C NMR (DMSO, 75 MHz): 17.3 (C_7), 127.2 (C_5), 129.3 (C_4), 132.9 (C_2), 146.6 (C_6), 155.9 (C_3).

Anal. ***Calcd*** for C_8H_6ClNO: C, 45.50; H, 5.54 ; N, 9.62. *Found*: C, 45.69; H, 5.72 ; 9.56.

Synthesis of 3-hydroxy-4-phenylsulfanyl pyridine hydrochloride



Mol.Formula : $C_{11}H_9DClNOS$

Mol. Weight 240.73

23

Following the general procedure and using 100 mg (0.56 mmol) of **2**, 0.7 mL (1.12 mmol) of *n*-BuLi for 45 min at -78°C, 244 mg diphenyldisulfide (1.12 mmol) were added. After stiring 45 min at -78°C. 0.7 mL (1.12 mmol) of *n*-BuLi were added, followed by 50 µL (2.8 mmol) of D_2O, and the mixture was stirred for an additional 45 min at -78°C, and hydrolysing. Solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and lyophilized to afford pure **23** (81 mg, 60 %).

Aspect : white powder

Melting point : 238 °C

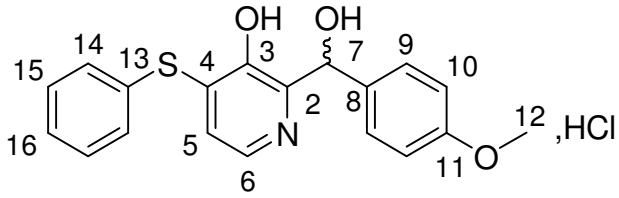
^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 6.85 (1 H, d, *J* = 6.21 Hz, H_5), 7.67 (5 H, m, H(Ph)), 8.13 (1 H, d, *J* = 6.21 Hz, H_6).

^{13}C NMR(DMSO, 75 MHz): 121.8 (C_5), 125.6 (C_{10}), 127 (C_9, C_{11}), 131.8 (C_4), 132.0 (C_8, C_{12}), 133.7 (C_7), 136.7 (C_2), 150.2 (C_6), 151.8 (C_3).

MS (FAB+): *m/z* = 205, 186, 94, 75.

Anal. *calcd* for $C_{11}H_9DClNOS$: C, 54.88; H, 4.61; N, 5.82; S, 13.32 *found* C, 54.65; H, 4.71; N, 5.71; S, 13.53.

Synthesis of 3-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)hydroxymethyl-4-phenylsulfanyl Pyridine Hydrochloride



Mol.Formula : $C_{19}H_{18}ClNO_2S$

Mol.Weight 359.87

24

From 100 mg (0.56 mmol) of **2**, 0.7 mL (1.12 mmol) of *n*-BuLi for 45 min at -78°C, 244 mg diphenyldisulfide (1.12 mmol) were added. After stiring 45 min at -78°C. 0.7 mL (1.12 mmol) of *n*-BuLi were added, followed by 135 µL (1.12 mmol) of *p*-anisaldehyde, and the mixture was stirred for an additional 45 min at -78°C, and hydrolysing. Solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and lyophilized to afford pure **24** (82 mg, 96 %).

Aspect : white powder

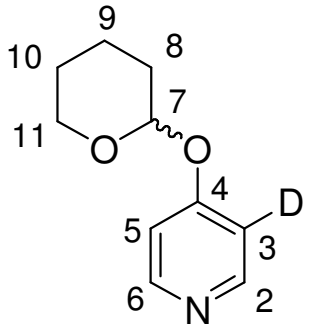
Melting point : 112 °C

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 3.65 (3 H, s, H_{12}), 6.17 (1 H, s, H_7), 6.48 (1 H, d, *J* = 5.8 Hz, H_5), 6.83 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz, H(Ph)), 7.28 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz, H(Ph)), 7.43 (1 H, s), 7.50 (5 H, m, H(-SPh)), 7.82 (1 H, d, *J* = 5.8 Hz, H_6).

^{13}C NMR (DMSO, 75 MHz): 55.4, 70.9, 113.9, 114, 119.9, 128.2, 128.4, 130.6, 130.8, 134, 135.6, 136, 145.4, 147.4, 159.1.

HRMS: *m/z calcd* for $C_{19}H_{18}ClNO_2S$ [M]+ : 340.0991; *found*: 340.1007.

Synthesis of 3-Deuterio-4-tetrahydropyran-2-yloxy Pyridine



Mol.Formula : $C_{10}H_{12}DNO_2$

Mol.Weight 180.22

25

Following the general procedure and using 100 mg (0.56 mmol) of **4**, 0.53 mL (0.84 mmol) of *n*-BuLi and 160 µL (2.79 mmol) of EtOD, flash chromatography through basic alumina provided **25** (65 mg, 65%).

Aspect : white solid

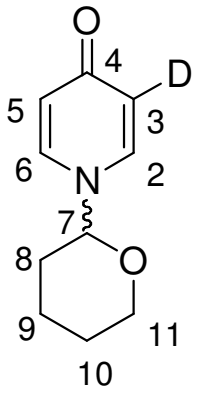
Melting point : 130 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 5.46 (1 H, t, J = 2.8 Hz, H_7), 6.88 (1 H, d, J = 5.6 Hz, H_5), 8.36 (1 H, s, H_2), 8.37 (1 H, d, J = 5.6 Hz, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.7 (C_9), 25.5 (C_{10}), 30.2 (C_8), 69.3 (C_{11}), 93.7 (C_7), 131.6 (C_3, C_5), 153.1 (C_2, C_6), 164.0 (C_4).

IC(+)-MS(MH^+): m/z = 181 (100), 86.

Synthesis of 3-Deuterio-1-tetrahydropyran-2-yloxy Pyridin-4-one



Mol.Formula : $C_{10}H_{12}DNO_2$

Mol.Weight 180.22

26

From the previous experiment, 27 mg (27%) of **26** were obtained by crystallization.

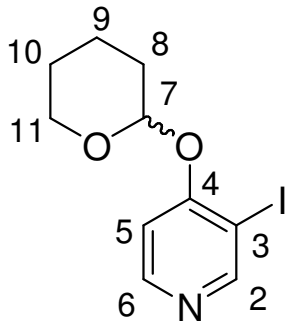
Aspect : white solid

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.60–4.10 (2 H, m, H_{11}), 4.78 (1 H, dd, J = 10.0, 2.2 Hz, H_7), 6.32 (1 H, d, J = 8.1 Hz, H_5), 7.41 (2 H, m, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 22.9 (C_9), 24.9 (C_{10}), 32.3 (C_8), 69.3 (C_{11}), 91.7 (C_7), 118.5, 118.7, 137.4, 137.5, 180.2 (C_4).

IC(+)-MS(MH^+): m/z = 181 (100), 86.

Synthesis of 3-Iodo-4-tetrahydropyran-2-yloxy Pyridine



Mol.Formula : $C_{10}H_{10}NO_2$
Mol.Weight 305.11

27

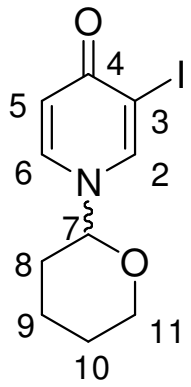
Following the general procedure and using 100 mg (0.56 mmol) of **4**, 0.53 mL (0.84 mmol) of *n*-BuLi and 210 mg (0.84 mmol) of I_2. Flash chromatography through basic alumina provided **27** (40 mg, 24%).

Aspect : brown oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.50–3.70 (2 H, m, H_{11}), 5.61 (1 H, t, J = 2.9 Hz, H_7), 6.94 (1 H, d, J = 5.6 Hz, H_5), 8.28 (1 H, d, J = 5.6 Hz, H_6), 8.71 (1 H, s, H_2).

IR (cm^{-1}) : 2946, 2862, 1275, 1040. **IC(+)-MS(MH^+)** : m/z = 306 (100), 222, 96, 85.

Synthesis of 3-Iodo-1-tetrahydropyran-2-yloxy Pyridin-4-one



Mol.Formula : $C_{10}H_{10}NO_2$
Mol.Weight 305.11

28

From the previous experiment, 45 mg (26%) of **28** were obtained by crystallization.

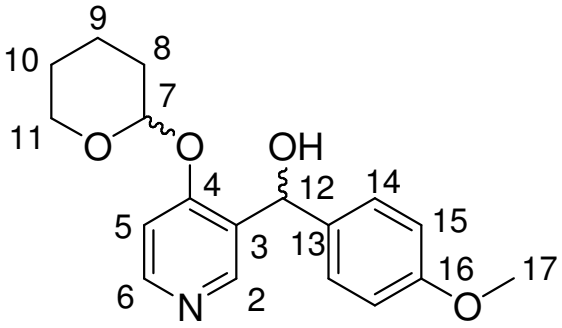
Aspect : yellow solid

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50– 2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.60 (1 H, m, H_{11}), 4.11 (1 H, m, H_{11}), 4.79 (1 H, dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, H_7), 6.33 (1 H, d, *J* = 7.5 Hz, H_5), 7.41 (1 H, dd, *J* = 7.5, 2.4 Hz, H_6), 8.00 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 21.5 (C_9), 23.5 (C_{10}), 31.1 (C_8), 68 (C_{11}), 90.1 (C_7), 91.9 (C_3), 113 (C_5), 135.8 (C_2), 141.4 (C_6), 174.3 (C_4).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 306 (100), 222, 180, 96, 85, 73.

Synthesis of 3-(4-Methoxyphenylhydroxymethyl)-4-tetrahydropyran-2-yloxy Pyridine



Mol.Formula : $C_{18}H_{21}NO_4$

Mol.Weight : 315.36

29

Following the general procedure and using 100 mg (0.56 mmol) of **4**, 0.53 mL (0.84 mmol) of *n*-BuLi (1.6M) and 100 µL (0.84 mmol) of *p*-anisaldehyde. Flash chromatography through basic alumina provided provided **28** (120 mg, 68%).

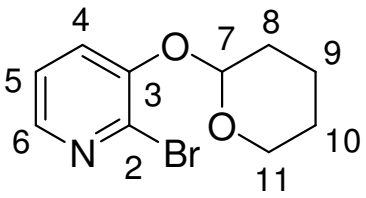
Aspect : white oil

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.50–2.00 (6 H, m, H_8, H_9, H_{10}), 3.47 (2 H, m, H_{11}), 3.71 (3 H, s, H_{17}), 5.44 (1 H, m, H_7), 5.90 (1 H, s, H_{13}), 6.78 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{15}), 6.94 (1 H, d, *J* = 5.6 Hz, H_5), 7.22 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{14}), 8.34 (1 H, d, *J* = 5.6 Hz, H_6), 8.56 (1 H, s, H_2).

13C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.3 (C_9), 25.9 (C_{10}), 30 (C_8), 55.7 (C_{17}), 65.3 (C_{11}), 69.2 (C_{12}), 96 (C_7), 103 (C_5), 114.1 (C_{15}), 118.1 (C_3), 128.5 (C_{14}), 130.3 (C_{13}), 148 (C_6), 150.6 (C_2), 159 (C_{16}), 172.7 (C_4).

IC(+)-MS(MH^+) : *m/z* = 316 (100), 298, 232, 85.

Synthesis of 2-bromo-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridine



Mol.Formula : $C_{10}H_{12}BrNO_2$

Mol.Weight : 258.11

30

To a solution of the 2-bromo-3-hydroxypyridine (15 mmol), 2-hydroxytetrahydropyran (1.8 g, 18 mmol) and triphenylphosphine (5.9 g, 22.5 mmol) in THF (25 mL) was added diethylazodicarboxylate (3.9 g, 22.5 mmol) dropwise at 0 °C. After stirring 2 h at r.t., THF was evaporated and the residue taken up in cyclohexane (50 mL) and left overnight at r.t. Most of the triphenylphosphine oxide and diethyl hydrazinodicarboxylate crystallized and were filtered off. After evaporation of the filtrate, the crude material was purified by means of column chromatography on silica gel, using (cyclohexane : EtOAc : Et_3N- 1 : 2 : 0.01 eluent), provided **30** (2.9 g, 75%).

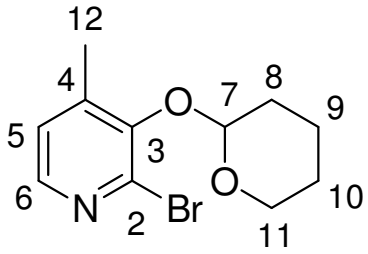
Aspect : white powder

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.6-1.8 (m, 3H, $H_{8,9,10}$), 1.9-2.1 (m, 3H, $H_{8,9,10}$), 3.6 (m, 1H, H_{11}), 3.81 (td, *J*= 11, 3.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.5 (t, *J*= 2.4, 1H, H_7), 7.18 (dd, *J*= 8.2, 4.6 Hz, 1H, H_5), 7.4 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1H, H_4), 8.0 (dd, *J*= 4.6, 1.5, 1H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 18.1 (C_9), 25.2 (C_{10}), 27.0 (C_8), 61.9 (C_{11}), 96.9 (C_7), 123.3 (C_4), 123.5 (C_5), 133.8 (C_2), 142.4 (C_6), 150.5 (C_3).

Anal. ***calcd*** for $C_{10}H_{12}BrNO_2$: C, 46.53; H, 4.69; N, 5.43 *found* C, 46.65; H, 4.71; N, 5.23.

Synthesis of 2-bromo-4-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridine



Mol.Formula : $C_{11}H_{14}BrNO_2$

Mol.Weight : 272.14

31

To a solution of n-butyllithium (1.45 mL, 2.32 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.4 mL, 2.32 mmol) at -10°C. The solution was allowed to stir at 0°C for 30 minutes then cooled to -78°C. 2-bromo-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridine (0.3g, 1.16 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added and kept 2 hours at this temperature. The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride and extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtred and concentrated *in vacuo*. The product twas purified by flash chromatography through silica gel (cyclohexane : EtOAc : Et_3N- 1 : 2 : 0.01 eluent), provided **30** (0.29 g, 92%).

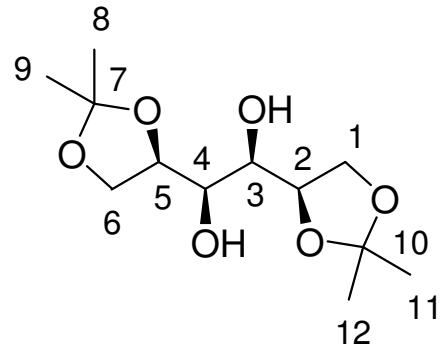
Aspect : white powder

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.5-1.7 (m, 3H, $H_{8,9,10}$), 1.9-2.1 (m, 3H, $H_{8,9,10}$), 2.4 (s, 3H, H_{12}), 3.55 (m, 1H, H_{11}), 4.11 (m, 1H, H_{11}), 5.12 (t, *J*=3.3, 1H, H_7), 7.07 (d, *J*=4.6, 1H, H_5), 7.99 (d, *J*=4.6, 1H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 16.7 (C_{12}), 18.9 (C_9), 24 (C_{10}), 29.8 (C_8), 63.4 (C_{11}), 102.4 (C_7), 124.8 (C_5), 136.7 (C_2), 142.9 (C_4), 143.7 (C_6), 149.7 (C_3).

Anal. *calcd* for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 48.55; H, 5.19; N, 5.15 *found* C, 48.76; H, 5.30; N, 5.04.

Synthesis of 1,2,5,6-di-O-isopropylidene D-mannitol



Mol.Formula : $C_{12}H_{22}O_6$

Mol.Weight 262.30

32

A solution of D-mannitol (9.1g, 0.05 mol) in dry DMF (200 mL) containing $CaSO_4$ (0.5g) was stirred at 0°C, and 2-methoxypropene (7.21g, 0.1 mol) was added followed by a catalytic amount of *p*-TSA (0.1g). Further aliquots of 2-methoxy propene (2x1 mL) were added over a two hour period, and then TLC monitoring (MeOH : $CHCl_3$, 1 : 4) showed that mannitol had completely reacted. The mixture was stirred vigorously with anhydrous Na_2CO_3 (2.5 g) for 1 hour, then was filtred, and the crude product was isolated after evaporation of the solvent. This oil was treated with boiling petrol and the combined extracts were concentrated to yield essentially pure diacetonide **32** (10 g, 76%). Recristallisation from dibutyl ether provided pure material.

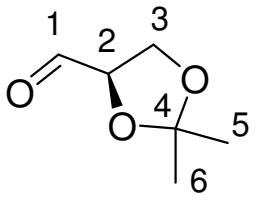
Aspect : white powder.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.3 (s, 6H, $H_{8,9}$), 1.35 (s, 6H, $H_{11,12}$), 2.5 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H (OH)), 3.68 (td, *J*= 7.9, 1.8 Hz, 2H, $H_{3,4}$), 3.9 (dd, *J*= 8.5, 5.5 Hz, 4H, $H_{2,5}$, $H_{1,6}$), 4.1 (m, 2H, H_1, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 25.6 ($C_{8,9}$), 27.1 ($C_{11,12}$), 67.1 ($C_{1,6}$), 71.6 ($C_{3,4}$), 75.9 ($C_{2,5}$), 109.8 ($C_{7,10}$).

Anal. *calcd* for $C_{12}H_{22}O_6$: C, 54.95; H, 8.45 *found* C, 54.98; H, 8.39.

Synthesis of (4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde



Mol.Formula : $C_6H_{10}O_3$

Mol.Weight 130.14

33

To a solution (2 g, 7.62 mmol) of 1,2,5,6-di*iso*propylidene-(D)-mannitol **32** in dichloromethane (18 mL) were added saturated $NaHCO_3$ (0.8 mL), followed by $NaIO_4$ (3.26 g, 15 mmol), and the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. After extractive workup with dichloromethane, the solvent was evaporated and the residue was purified by distillation under reduced pressure (26 °C, 9 mm Hg). Aldehyde **33** (1.9 g, 96 %) was obtained.

Aspect : colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.41 (s, 3H, H_5), 1.48 (s, 3H, H_6), 4.13 (m, 2H, H_2, H_3), 4.38 (m, 1H, H_3), 9.71 (d, *J*=1.7, 1H, H_1).

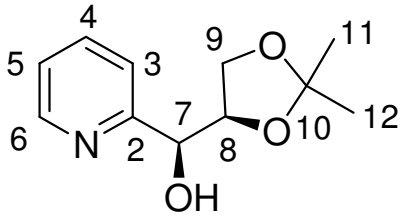
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 25.3 (C_5), 26.4 (C_6), 65.7 (C_3), 80 (C_2), 11.4 (C_4), 202 (C_1).

$[\alpha]_D^{20} = +53.8$ (*c* 2, $CHCl_3$)

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 131, 115, 101 (100), 85.

HRMS *calcd* for $C_6H_{11}O_3$ (MH+): 131.0708 *found* 131.0713

Synthesis of (1S,2R)-2,3-O-Isopropylidene-1-(2'-pyridyl)-1,2,3 trihydroxypropane



Mol.Formula : $C_{11}H_{15}NO_3$

Mol.Weight : 209.24

34

n-Butyllithium (4.05 mL, 1.6 M, 6.48 mmol) was added dropwise during 30 min to a solution of 2-bromopyridine (0.86 g, 5.4 mmol) in dry diethyl ether (35 mL) at -78°C under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 15 min and aldehyde **33** (0.84 g, 6.45 mmol) in diethyl ether (5 mL), was added dropwise during 15 min. The temperature was allowed to rise slowly to room temperature and stirring was continued overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL). After extractive work-up with CH_2Cl_2 and drying over $MgSO_4$, evaporation *in vacuo* gave a yellow oil which was purified by flash chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, continuous gradient, 10 to 80 % EtOAc) to give, 0.59 g (44 %) of **34.**

Aspect : colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.34 (s, 3H, H_{11}), 1.51 (s, 3H, H_{12}), 4.02 (dd, *J*=10.4, 8.6, 1H, H_9), 4.11 (m, 2H, H_8), 4.38 (d, *J*=4.3 , 1H, OH), 4.67 (t, *J*=4.3, 1H, H_7), 7.24 (dd, *J*=7.7, 5.2Hz, 1H, H_5), 7.44 (d, *J*=7.7, 1H, H_3), 7.70 (dt, *J*=7.7, 1.6, 1H, H_4), 8.54 (d, *J*=5.2, 1H, H_6).

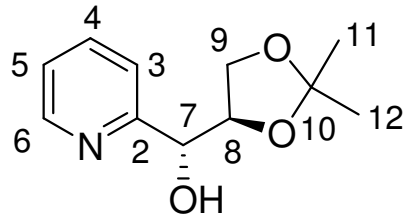
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 25.4 (C_{11}), 26.9 (C_{12}), 66.6 (C_9), 73 (C_8), 79.11 (C_7), 109.8 (C_{10}), 122.3 (C_5), 123.1 (C_3), 136.7 (C_4), 148.3 (C_6), 158.7 (C_2).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 22 (*c* 1, $CHCl_3$)

IC(+)-MS(MH^+) : m/z=210 (100), 154, 117, 73

Anal. ***calcd*** for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 63.14; H, 7.23; N, 6.69 *found* C, 62.94; H, 7.17; N, 6.39

Synthesis of (1R,2R)-2,3-O-Isopropylidene-1-(2'-pyridyl)-1,2,3 trihydroxypropane



Mol. Formula : $C_{11}H_{15}NO_3$

Mol. Weight : 209.24

35

Minor diastereoisomer from previous experiment was obtained (0.26 g, 19 %) of **35.**

Aspect : colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.30 (s, 3H, H_{11}), 1.36 (s, 3H, H_{12}), 3.88 (m, 2H, H_8, H_9), 4.10 (br s, 1H, OH), 4.39 (dt, *J*=6.4, 5.4, 1H, H_9), 4.72 (d, *J*=5.4 , 1H, H_7), 7.17 (dd, *J*=7.6, 4.8, 1H, H_5), 7.44 (d, *J*=7.6, 1H, H_3), 7.70 (dt, *J*=7.6, 1.5, 1H, H_4), 8.49 (d, *J*=4.8 , 1H, H_6).

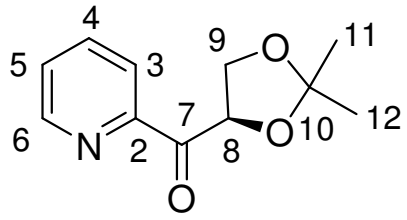
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 25.2 (C_{11}), 26.4 (C_{12}), 65.8 (C_9), 73.7 (C_8), 78.9 (C_7), 109.6 (C_{10}), 121.6 (C_5), 122.9 (C_3), 136.6 (C_4), 148.5 (C_6), 158.7 (C_2).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 29 (*c* 1, $CHCl_3$)

IC(+)-MS(MH^+) : m/z=210 (100), 154, 117, 73

Anal. *calcd* for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 63.14; H, 7.23; N, 6.69 *found* C, 62.80; H, 7.67; N, 6.18

Synthesis of (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-(pyridine-2-yl)methanone



Mol.Formula : $C_{11}H_{13}NO_3$

Mol.Weight : 207.23

36

n-Butyllithium (4.6 mL, 1.5 M, 6.91 mmol) was added dropwise over 30 min to a solution of 2-bromopyridine (0.6 mL, 6.28 mmol) in dry diethyl ether (40 mL) at -78°C under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 15 min and (*R*)-methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (1 mL, 6.91 mmol) in diethyl ether (5 mL), was added dropwise during 15 min. The reaction mixture was stirred at -78°C for 4 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL). After extractive work-up with CH_2Cl_2 and drying over $MgSO_4$, evaporation *in vacuo* gave a brown oil which was purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate/petroleum ether : 1/2 (R*f* = 0.5) to provide (1.0 g, 88%) of ketone **36**.

Aspect : white powder

Melting point : mp < 50°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.49 (s, 3H, H_{11}), 1.54 (s, 3H, H_{12}), 4.00 (dd, *J* = 8.8, 6.3, 1H, H_9), 4.65 (t, *J* = 8.4, 1H, H_9), 5.76 (dd, *J* = 8.1, 6.3, 1H, H_8), 7.49 (ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.7, 1H, H_5), 7.86 (td, *J* = 7.8, 0.9, 1H, H_3), 8.09 (dt, *J* = 7.8, 1.7, 1H, H_4), 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9, 1H, H_6).

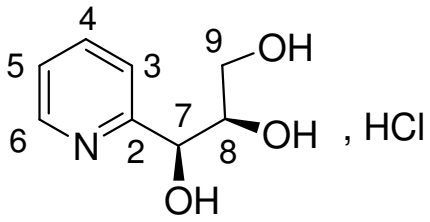
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 25.7 (C_{11}), 26.1 (C_{12}), 67.4 (C_9), 78.4 (C_8), 110.9 (C_{10}), 122.7 (C_3), 127.8 (C_5), 137.2 (C_4), 149.1 (C_6), 151.9 (C_2), 197.0 (C_7).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 208 (100), 150.

HRMS *calcd* for $C_{11}H_{14}NO_3$ (MH+): 208.0983 *found* 208.0972

Anal. *calcd* for $C_{11}H_{13}NO_3$: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76 *found* C, 63.73; H, 6.29; N, 6.60.

Synthesis of 2-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)pyridinium chloride



Mol. Formula : $C_8H_{12}ClNO_3$

Mol. Weight : 205.64

37

Compound **34** (450 mg, 2.15 mmol) was taken up in dioxane (4 mL) and an equal volume of 2M aq. HCl was added. After 2h stirring at room temperature, solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with diethylether and freeze-dried to afford pure (1S,2R)-1-(2'-pyridyl)-1,2,3 trihydroxypropane **37** (420 mg, 95 %) as its hydrochloride salt.

Aspect : brown powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 3.67 (m, 2H, H_8, H_9), 3.93 (dt, *J*=6.0, 4.7, 1H, H_9), 5.1 (d, *J*=6.0, 1H, H_7), 7.95 (t, *J*=7.6, 1H, H_5), 8.03 (d, *J*=7.6, 1H, H_3), 8.54 (t, *J*=7.6 , 1H, H_4), 8.69 (d, *J*=5.8 , 1H, H_6).

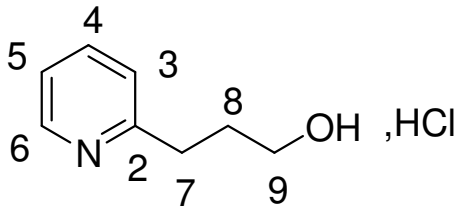
^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 61.9 (C_9), 70.5 (C_8), 73.9 (C_7), 126.1 ($C_{3\ ou\ 5}$), 126.5 ($C_{3\ ou\ 5}$), 140.9 (C_4), 147 (C_6), 155.3 (C_2).

$[\alpha]_D^{20} = -4$ (*c* 1, CH_3OH)

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 170 (100), 154, 117, 108, 79

Anal. *calcd* for $C_8H_{12}ClNO_3$: C, 46.73; H, 5.88; N, 6.81 *found* C, 45.94; H, 5.79; N, 6.20

Synthesis of 3-(pyridine-2-yl)propan-1-ol hydrochloride



Mol. Formula : $C_8H_{12}ClNO$

Mol. Weight : 173.64

38

3-(pyridine-2-yl)propan-1-ol (200 mg, 1.46 mmol) was taken up in dioxane (4 mL) and an equal volume of 2M aq. HCl was added. After 2h stirring at room temperature, solvents were evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in H_2O, washed with diethylether and freeze-dried to afford pure 3-(pyridine-2-yl)propan-1-ol hydrochloride **38** (254 mg, 100 %) as its hydrochloride salt.

Aspect : brown powder

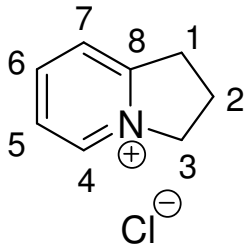
^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 2.0 (m, 2H, H_8), 3.11 (t, *J*= 7.8, 2H, H_7), 3.63 (t, *J*=6.3, 1H, H_9), 7.86 (m, 2H, $H_{3,5}$), 8.45 (td, *J*=7.9, 1.4, 1H, H_4), 8.57 (d, *J*=5.3 , 1H, H_6).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 30.1 (C_8), 30.9 (C_7), 60.6 (C_9), 125 (C_5), 127.6 (C_3), 140.8 (C_4), 147.1 (C_6), 157.1 (C_2).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 139 (100), 120, 93.

Anal. *calcd* for $C_8H_{12}ClNO$: C, 55.34; H, 6.97; N, 8.07 *found* C, 55.39; H, 7.04; N, 8.20.

Synthesis of 2,3-dihydro-1H-indolizinium chloride



Mol. Formula : $C_8H_{10}ClN$

Mol. Weight : 155.62

39

To a solution of **38** (200 mg, 1.15 mmol) and triphenylphosphine (454 mg, 1.73 mmol) in anhydrous CH_3CN (30 mL) was added di*iso*propylazodicarboxylate (DIAD) (0.34 mL, 1.73 mmol) dropwise at 0°C. After stirring 2 h at room temperature, CH_3CN was evaporated and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and freeze-dried to afford pure **39** (179 mg, 100 %).

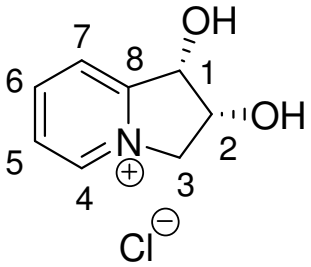
Aspect : brown paste

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 2.48 (m, 2H, H_2), 3.5 (t, J= 7.7, 2H, H_1), 4.81 (t, *J*=7.7, 1H, H_3), 7.8 (t, *J*=6.4, 1H, H_5), 7.93 (d, *J*=8.0, 1H, H_7), 8.35 (t, *J*=8.0, 1H, H_6), 8.7 (d, *J*=6.4, 1H, H_4).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 21.4 (C_2), 32.3 (C_1), 59.3 (C_3), 124.9 (C_7), 125.7 (C_5), 140.9 (C_6), 145.3, (C_4), 159.4 (C_8).

Anal. *calcd* for $C_8H_{10}ClN$: C, 61.74; H, 6.48; N, 9.00 *found* C, 61.30; H, 6.19; N, 8.86

Synthesis of (1S,2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium chloride



Mol. Formula : $C_8H_{10}ClNO_2$

Mol. Weight : 187.62

40

To a solution of **37** (350 mg, 1.7 mmol) and triphenylphosphine (669 mg, 2.55 mmol) in anhydrous CH_3CN (30 mL) was added di*iso*propylazodicarboxylate (DIAD) (0.51 mL, 2.55 mmol) dropwise at 0°C. After stirring 2 h at room temperature, CH_3CN was evaporated and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and freeze-dried to afford pure **40** (293 mg, 92 %).

Aspect : green paste

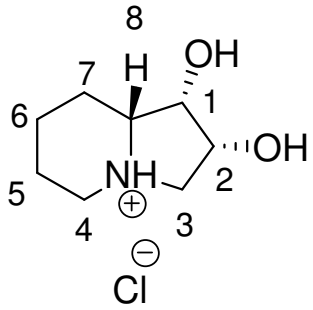
^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 4.8 (m, 1H, H_2), 4.87 (m, 2H, H_3), 5.53 (d, *J*=4.5, 1H, H_1), 7.97 (t, *J*=8, 1H, H_5), 8.11 (d, *J*=8, 1H, H_7), 8.55 (t, *J*=8, 1H, H_6), 8.8 (d, *J*=6.2, 1H, H_4).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 63.5 (C3), 70.7 (C2), 74.5 (C_1), 124.9 (C7), 127.5 (C5), 141.8 (C_6), 146.7, (C_4), 157.1 (C_8).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 190, 134 (100), 108, 73.

Anal. *calcd* for $C_8H_{10}ClNO_2$: C, 51.21; H, 5.37; N, 7.47 *found* C, 50.80; H, 5.65; N, 6.86.

Synthesis of (1S,2R,8aR)-1,2-dihydroxy-octahydro-1H-indolizinium chloride:



Mol. Formula : $C_8H_{16}ClNO_2$

Mol. Weight : 193.67

41

A solution of (1S,2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium chloride **40** (240 mg, 1.28 mmol), in ethanol (20 mL) was stirred at room temperature in the presence of $PtO_2.H_2O$ (41.8 mg, 10 % mol) under an atmospheric pressure of hydrogen. Filtration through a celite pad and evaporation *in vacuo* afforded (231 mg, 93 %) of compound **41**.

Aspect : white powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 1.4-2.1 (m, 6H, H_5, H_6, H_7), 2.9 (t, *J*=11.8, 1H,), 3.2 (d, *J*=11.7, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 2, 2H, H_3), 4.3 (t, *J*=2.1, 2H, H_2), 4.6 (m, 1H, H_1)

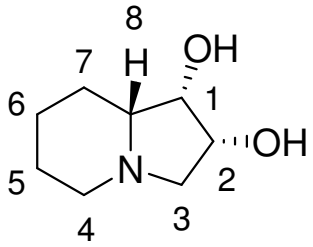
^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 21.6 (C_7), 23 (C_5), 23.1 (C_6), 52.5 (C_4), 57.8 (C_3), 68.2 (C_8), 69.3 (C_2), 70.6 (C_1).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 25 (*c* 1, CH_3OH)

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 158 (100)

Anal. *calcd* for $C_8H_{16}ClNO_2$: C, 49.61; H, 8.33; N, 7.23 *found* C, 49.12; H, 8.39; N, 6.96.

Synthesis of (1S, 2R,8aR)-indolizidine-1,2-diol



Mol.Formula : $C_8H_{15}NO_2$

Mol.Weight : 157.21

42

(180 mg, 0.93 mmol) of hydrochloride **41** was dissolved in saturated KOH (10 mL) and extracted with THF (3 x 15 mL). Drying over K_2CO_3 followed by solvent evaporation afforded (139 mg, 95 %) of compound **42**.

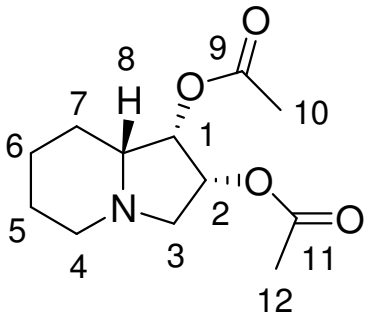
Aspect : brown paste

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.20 (m, 1H), 1.51-1.88 (m, 7H), 2.26 (m, 1H), 2.91 (d, *J*=10.7, 1H), 3.01 (d, *J*=10.7, 1H), 3.60-3.90 (br s, 2H, OH), 3.96 (s, 1H, H_1), 4.19 (s, 1H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 23.9 (C_6), 24.9 (C_7), 25.0 (C_5), 53.5 (C_4), 62.8 (C_3), 68.4 (C_8), 69.4 (C_2), 72.3 (C_1).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 36 (*c* 1, CH_3OH)

Synthesis of (1S,2R,8aR)-indolizidine-1,2-diyl diacetate



Mol.Formula : $C_{12}H_{19}NO_4$

Mol.Weight : 241.28

43

To a stirred solution (100 mg, 0.64 mmol) of diol **42** in pyridine (15 mL) was added dropwise (0.6 ml, 6.4 mmol) of acetic anhydride at 0°C. The solution was allowed to reach room temperature and stirred for 4 hours, then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate/cyclohexane : 5/1 (0.5% Et_3N) to provide 38 (100 mg, 65%) of diacetate **43**.

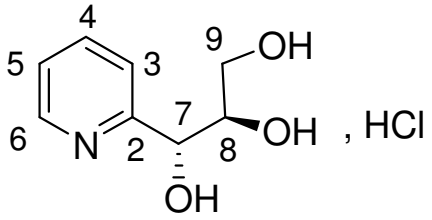
Aspect : brown oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.41-1.8 (m, 5H), 1.84-1.94 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.43 (dd, *J*=11.1, 7.6, 1H), 3.1 (dd, *J*=10.4, 5.8, 2H), 5.2 (dt, *J*=6.8, 1.5, 1H), 5.3 (dd, *J*=6.8, 4.2, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 20.7 (C_{10}), 20.8 (C_{12}), 20.85 (C_6), 20.9 (C_7), 24.8 (C_5), 53.4 (C_4), 59.7 (C_3), 66.6 (C_8), 70.6 (C_2) , 72.9 (C_1), 170.6 (C_9, C_{11}).

Anal. *calcd* for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 59.73; H, 7.94; N, 5.81 *found* C, 59.22; H, 7.60; N, 5.43

Synthesis of 2-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)pyridinium chloride



Mol.Formula : $C_8H_{12}ClNO_3$

Mol.Weight : 205.64

44

Applying the procedure described for compound **37**, (200 mg, 0.96 mmol) of acetonide **35**, afforded (195 mg, 99%) of pure triol **44**.

Aspect : white powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 3.66 (m, 1H, H_9), 3.79 (dd, *J*=11.5, 5.5, 1H, H_9), 4.0 (dt, *J*=5.6, 2.5, 1H, H_8), 5.28 (d, *J*=2.25, 1H, H_7), 7.96 (t, *J*=6.9, 1H, H_5), 8.04 (d, *J*=8.28, 1H, H_3), 8.54 (dt, *J*=7.9, 1.3, 1H, H_4), 8.68 (d, *J*=5.6, 1H, H_6).

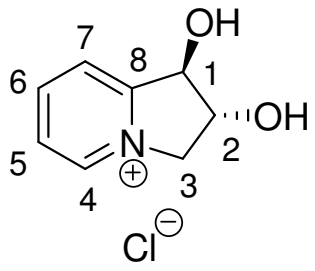
^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 62.2 (C_9), 69.9 (C_8), 74.2 (C_7), 125.2 (C_3), 126.3 (C_5), 140.7 (C_4), 147.1 (C_6), 156.2 (C_2).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 19 (*c* 1, CH_3OH)

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 226, 212, 170 (100).

Anal. ***calcd*** for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 46.73; H, 5.88; N, 6.81 *found* C, 46.44; H, 5.92; N, 6.38

Synthesis of (1R,2R)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-indolizinium chloride



Mol.Formula : $C_8H_{10}ClNO_2$

Mol.Weight : 187.62

45

Starting from triol **44**, the protocol described for compound **40**, (160 mg, 0.78 mmol) of **44** gave (143 mg, 98 %) pure pyridinium **45**.

Aspect : white powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 4.62 (dd, *J*=12.9, 5.9 , 1H, H_2), 4.73 (dd, *J*=11.9, 5.6 , 1H, H_3), 5.08 (dd, *J*=13, 6.3, 1H, H_1), 5.38 (d, *J*=5.5, 1H, H_5), 8.0 (t, *J*=6.7, 1H, H_7), 8.12 (d, *J*=7.9, 1H, H_7), 8.55 (t, *J*=7.8, 1H, H_6), 8.79 (d, *J*=6.2, 1H, H_4).

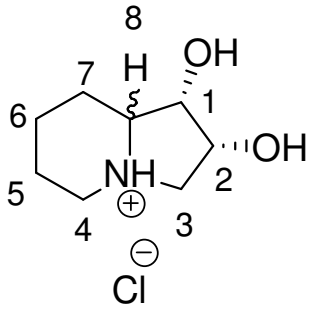
^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 61.4 (C_3), 74.6 (C_2), 77.9 (C_1), 125.2 (C_5), 128 (C_7), 141.7 (C_4), 147 (C_6), 156.5 (C_8).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 19 (*c* 1, CH_3OH)

IE, (M+) m/z = 152 (100), 131, 122, 114, 99.

Anal. *calcd* for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 51.21; H, 5.37; N, 7.47 *found* C, 50.98; H, 5.25; N, 7.06.

Synthesis of (1R,2R,8aR)-octahydroindolizine-1,2-diol hydrochloride ***46***
and (1R,2R,8aS)-octahydroindolizine-1,2-diol hydrochloride ***47***



Mol.Formula : $C_8H_{16}ClNO_2$

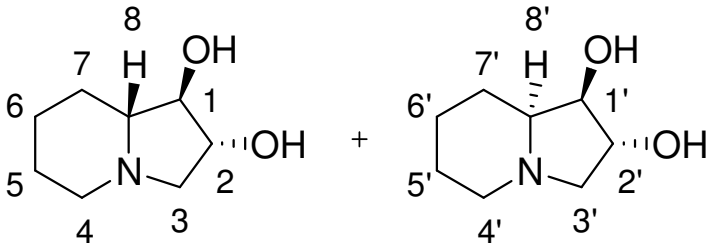
Mol.Weight : 193.67

46

47

Using the same procedure described for compound **41**, the pyridinium salt **45** (111 mg, 0.59 mmol) provided **46 and 47** (111 mg, 97%) as a white powder.

*Synthesis of (1R,2R,8aR)-octahydroindolizine-1,2-diol.**48**-(1R,2R,8aS)-octahydroindolizine-1,2-diol **49***



Mol. Formula : $C_8H_{15}NO_2$

Mol. Weight : 157.21

48

49

The hydrochloride **46** and **47** (61 mg, 0.32 mmol) was dissolved in saturated KOH (5 mL) and extracted with THF (3 x 10 mL). Drying over K_2CO_3 followed by solvent evaporation afforded a mixture of diastereomers **48** and **49** in a 0.8 : 1 ratio (47 mg, 95 %).

Aspect : brown oil

^{1}H NMR:

48 (D_2O, 300 MHz): 1.16-1.42 (m, 3 H), 1.58-1.67 (m, 1 H), 1.76-1.82 (m, 1 H), 1.87-1.91 (m, 2 H), 1.95-2.08 (m, 1 H), 2.57 (dd, *J*=11.2, 7.6, 1 H), 2.78 (dd, *J* =11.2, 1.4, 1H), 2.91 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J*= 8.7, 4.0, 1H), 4.01 (m, 1H)

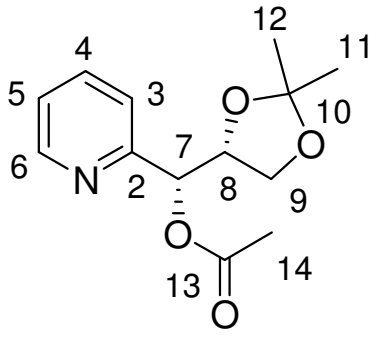
49 ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.25-1.75 (m, 5 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.90-3.13 (m, 3H), 3.54 (dd, *J* = 9.6, 7.3, 1H), 3.83 (d, *J* = 4.1, 1H), 4.21 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) : [21]

48: 24.0, 24.8, 28.7, 53.5, 61.7, 70.0, 77.1, 84.8

49: 23.9, 24.5, 25.0, 53.5, 61.7, 66.7, 77.5, 80.5

Synthesis of (S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(pyridin-2-yl)methyl acetate :



Mol. Formula : $C_{13}H_{17}NO_4$

Mol. Weight : 251.28

50

To a solution of compound **35** (224 mg, 1.07 mmol) and acetique anhydride (1 mL, 10.7 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added pyridine (0.11 mL, 1.28 mmol), at 0°C then stirred for 2 hours at room temperature. The solution was evaporated and the residue was purified by flash chromatography. Eluting with EtOAc/cyclohexane = 2/1, provided **50** as a (258 mg, 96 %).

Aspect : brown oil

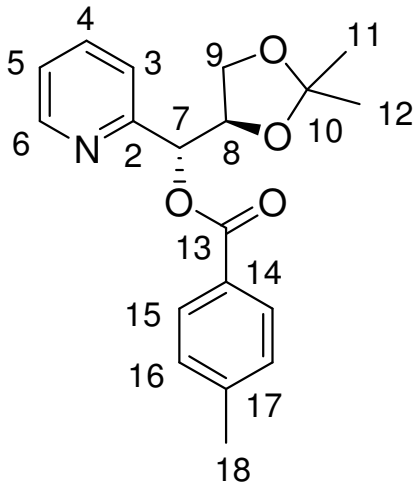
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.33 (s, 3H, H_{11}), 2.14 (s, 3H, H_{12}), 4.06 (d, *J*= 6.3 Hz, 2H, H_9), 4.7 (q, *J*= 6.3 Hz, 1H, H_8), 5.88 (d, *J*= 5.46 Hz, 1H, H_7), 7.22 (ddd, *J*=7.6, 4.8, 1 Hz, 1H, H_5), 7.36 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_3), 7.68 (td, *J*= 7.6, 1 Hz, 1H, H_4), 8.59 (dd, *J*= 4.8, 1 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 21.2 (C_{14}), 25.4 (C_{11}), 26.5 (C_{12}), 65.8 (C_9), 75.6 (C_8), 109.9 (C_{10}), 123.1 (C_5), 123.3 (C_3), 136.6 (C_4), 149.5 (C_6), 156.3 (C_2), 170.1 (C_{13}).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z=252 (100), 154, 117, 73

Anal. ***calcd*** for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 52.15; H, 5.72; N, 4.68; S, 21.42 *found* C, 52.35; H, 5.60; N, 4.72; S, 21.54.

Synthesis of (1R)-1-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(pyridin-2-yl)]methyl 4-methylbenzoate



Mol.Formula : $C_{19}H_{21}NO_4$

Mol.Weight : 327.37

52

To a solution of compound **35** (113 mg, 0.54 mmol) and *p*-toluoyl chloride (94 µl, 0.7 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added pyridine (0.13 mL, 1.62 mmol), at 0°C then stirred for 4 hours at room temperature. The solution was evaporated and the residue was purified by flash chromatography. Eluting with EtOAc/cyclohexane = 1/2, provided **52** as a (164 mg, 93 %).

Aspect : colorless oil

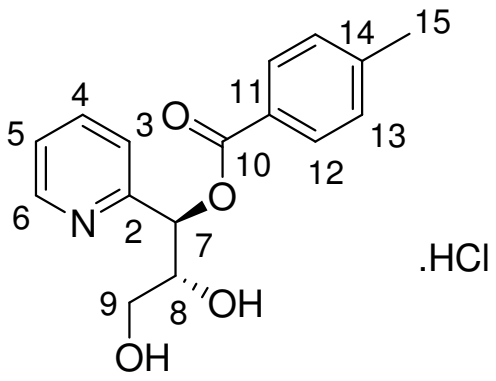
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.4 (s, 3H, H_{11}), 1.5 (s, 3H, H_{12}), 2.4 (s, 3H, H_{18}), 4 (m, 2H, H_9, H_8), 4.8 (q, *J*=6.2, 1H, H_9), 6.1 (d, *J*=5.6, 1H, H_7), 7.2 (dd, *J*=5.2, 7.6, 1H, H_5), 7.24 (d, *J*=8.2 , 2H, H_{16}), 7.4 (d, *J*=7.6 , 1H, H_3), 7.7 (dt, *J*=1.5, 7.7 , 1H, H_3), 8.0 (d, *J*=8.2, 2H, H_{15}), 8.6 (d, *J*=5.2, 1H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 21.8 (C_{18}), 25.5 (C_{11}), 26.6 (C_{12}), 66 (C_9), 76.9 (C_8), 77 (C_7), 110.1 (C_{10}), 122.1 (C_5), 123.2 (C_3), 127.1 (C_{14}), 129.2 (C_{16}), 130 (C_{15}), 136.8 (C_4), 144.1 (C_{17}), 149.4 (C_6), 156.9 (C_2), 166 (C_{13}).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z = 328 (100), 270

HRMS for $C_{19}H_{22}NO_4$ (MH^+): 328.1549, *found*: 328.1567

Synthesis of 2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-(4-methylbenzoyloxy)propyl)]pyridinium chloride



Mol.Formula : $C_{16}H_{18}ClNO_4$

Mol.Weight : 323.77

53

Applying the procedure described for compound **37**, acetonide **52** afforded pure diol **53** (139 mg , 90 %).

Aspect : white powder

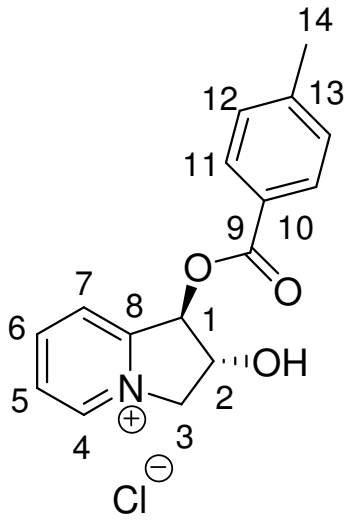
^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 2.4 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (d, *J*=3.1, 1H), 6.3 (d, *J*=3.1, 1H), 7.4 (d, *J*=8.0, 2H), 7.9 (t, *J*=6.6, 1H), 8.0 (d, *J*=8.0, 2H), 8.1 (d, *J*=7.9, 1H), 8.5 (t, J=7.9, 1H), 8.7 (d, J=4.9, 1H)

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 21.2 (C_{15}), 61.9 (C_9), 72.7 (C_8), 73.6 (C_7), 125.2 (C_5), 125.7 (C_3), 126.8 (C_{11}), 129.8 (C_{13}), 130.3 (C_{12}), 142.7 (C_4), 146.6 (C_{14}), 146.7 (C_6), 152.1 (C_2), 167.5 (C_{10}).

IC(+)-MS(MH^+) (M^+ without chloride ion) m/z=288 (100), 282

Anal. calcd for $C_{16}H_{18}ClNO_4$: C, 59.35; H, 5.60; N, 4.33 *found* C, 59.01; H, 5.65; N, 4.21

Synthesis of (1R,2R)-2-hydroxy-1-(4-methylbenzoyloxy)-2,3-dihydro-1H-indolizinium chloride



Mol.Formula : $C_{16}H_{16}ClNO_3$

Mol.Weight : 305.76

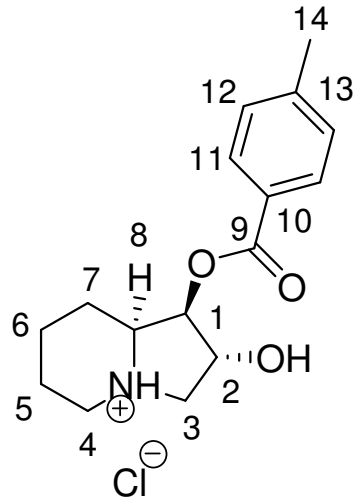
54

To a solution of **53** (127 mg, 0.39 mmol) and triphenylphosphine (257 mg, 0.98 mmol) in anhydrous CH_3CN (30 mL) was added di*iso*propylazodicarboxylate (DIAD) (0.19 mL, 0.98 mmol) dropwise at 0°C. After stirring 2 h at room temperature, CH_3CN was evaporated and the residue was dissolved in H_2O, washed with Et_2O and freeze-dried to afford pure compound **54** (118 mg, 99 %).

Aspect : white pate

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 2.4 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (d, *J*=3.7, 2H), 5.1 (m, 1H), 5.3 (dd, *J*=5.9, 13.5Hz, 1H), 6.6 (d, *J*=3.1, 1H), 7.4 (d, *J*=8.2, 2H), 7.9 (d, *J*=8.3, 2H), 8.1 (dd, *J*=6.6, 7.9, 1H), 8.3 (d, *J*=7.9, 1H), 8.6 (t, *J*=8.9, 1H), 9 (d, *J*=6.6, 1H)

Synthesis of (1R,2R,8aS)-2-hydroxy-1-(4-methylbenzoyloxy)-octahydro-1H-indolizinium chloride



Mol.Formula : $C_{16}H_{22}ClNO_3$

Mol.Weight : 311.80

55

A solution of compound **54** (80 mg, 0.26 mmol), in ethanol (20 mL) was stirred at room temperature in the presence of $PtO_2.H_2O$ (2.6 mg, 10 % mol) under an atmospheric pressure of hydrogen. Filtration through a celite pad and evaporation *in vacuo* afforded compound **55** (77 mg, 95 % yield).

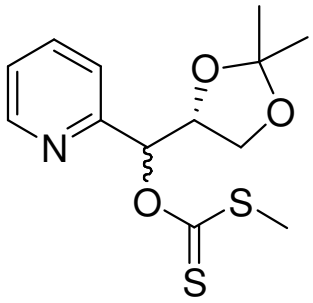
Aspect : white powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 1.4-2.1 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (dd, *J*=6.9, 12.9, 1H), 4.5 (t, *J*=12.6, 1H), 5.3 (d, *J*=3.5, 1H), 7.3 (d, *J*=8, 2H), 7.9 (d, *J*=8, 2H).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 21.2, 21.7, 23, 23.3, 53.7, 58.8, 67.2, 72.1, 79.4, 125.5, 129.8, 130.1, 146.2, 167.1

Anal. calcd for $C_{16}H_{22}ClNO_3$: C, 61.63; H, 7.11; N, 4.49 *found* C, 61.80; H, 7.20; N, 4.30.

Synthesis of (R)-O-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(puridin-2-yl)methylS-methyl carbonodithionate :



Mol.Formula : $C_{13}H_{17}NO_3S_2$

Mol.Weight : 299.41

56a

56b

NaOH (3.5 mL, 40% aqueous) was added dropwise with cooling to a mixture of acetonide 31 and 32 (0.215 g, 1.03 mmol), CS2 (0.25 mL, 4.12 mmol), $(n\text{-}Bu)_4NHSO$, (0.420 g, 1.24 mmol), and toluène (7 mL). After 15 min, iodomethane (0.083 g, 1.34 mmol) was added, and after an additional 15 min the mixture was poured into ice/Et_2O and extracted with Et_20. The combined extracts were evaporated and the residue was chromatographed on silica gel using (AcEt : Cyclohexan, 2 :1) afforded (0.306 mg, 99 %) of compound **56a, 56b**.

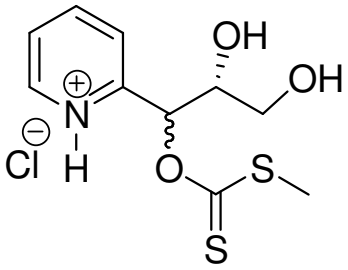
Aspect : brown oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.35 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.81 (td, *J*=5.9, 4.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*= 4.9, 1H), 7.23 (dd, *J*= 4.8, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 7.7, 1H), 7.68 (dt, *J*= 1.3, 7.7 Hz, 1H), 8.6 (td, *J*= 4.8, 1.3 Hz, 1H).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z= 300 (100), 284, 252, 194, 134, 118, 73.

Anal. calcd for $C_{13}H_{17}NO_3S_2$: C, 52.15; H, 5.72; N, 4.68 *found* C, 52.12; H, 5.63; N, 4.61.

Synthesis of (R)-2-(2,3-dihydroxy-1-(methylthiocarbonothioloxy)propyl)pyridinium chloride :



Mol.Formula : $C_{10}H_{14}NO_3S_2Cl$

Mol.Weight : 295.81

57a

57b

Applying the procedure described for compound **37**, the mixture of acetonide **56a**, **56b** afforded (89 mg, 100%) of diol **57a**, **57b**.

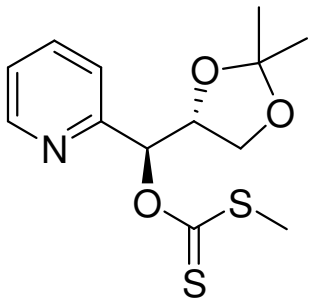
Aspect : Beige solid.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 2.57 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=6.0, 1H), 6.72 (d, *J*=3.57, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (dd, *J*=12.8, 8.1 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.68 (td, 5.46, 0.93 Hz, 1H).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 18.8, 18.9, 61.2, 61.3, 71.9, 72.5, (79.3x2), (125.8x2), 126.4, 126.5, 142, 142.2, (146.2x2), 150.5, 150.9, (214.3x2).

Anal. calcd for $C_{13}H_{17}NO_3S_2$: C, 40.60; H, 4.77; N, 4.74 *found* C, 40.67; H, 4.79; N, 4.70.

Synthesis of (R)-O-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(puridin-2-yl)methylS-methyl carbonodithionate :



Mol.Formula : $C_{13}H_{17}NO_3S_2$

Mol.Weight : 299.41

56a

NaOH (3.5 mL, 40% aqueous) was added dropwise with cooling to alcool **34** (0.215 g, 1.03 mmol), CS2 (0.25 mL, 4.12 mmol), $(n\text{-}Bu)_4NHSO$, (0.420 g, 1.24 mmol), and toluène (7 mL). After 15 min, iodomethane (0.083 g, 1.34 mmol) was added, and after an additional 15 min the mixture was poured into ice/Et_2O and extracted with Et_20. The combined extracts were evaporated and the residue was chromatographed on silica gel using (AcEt : Cyclohexan, 2 :1) afforded (0.306 mg, 99 %) of compound **56a**.

Aspect : brown oil.

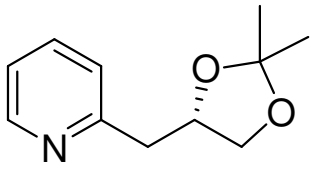
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.35 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.81 (td, *J*=5.9, 4.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*= 4.9, 1H), 7.23 (dd, *J*= 4.8, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 7.7, 1H), 7.68 (dt, *J*= 1.3, 7.7 Hz, 1H), 8.6 (td, *J*= 4.8, 1.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 19.4 (C_{14}), 25.4 (C_{11}), 26.5 (C_{12}), 65.7 (C_9), 77.4 (C_8), 83.5 (C_7), 110.1 (C_{10}), 123.3 ($C_{3\ ou\ 5}$), 123.4 ($C_{5\ ou\ 3}$), 136.6 (C_4), 149.6 (C_6), 155.4 (C_2), 215.4 (C_{13}).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z= 300 (100%), 284, 252, 194, 134, 118, 73.

Anal. calcd for $C_{13}H_{17}NO_3S_2$: C, 52.15; H, 5.72; N, 4.68 *found* C, 52.12; H, 5.63; N, 4.61.

Synthesis of (S)-2-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)pyridine :



Mol.Formula : $C_{11}H_{15}NO_2$

Mol.Weight : 193.24

59

A solution of $(n\text{-}Bu)_3SnH$ (0.362 mL, 1.34 mmol) in xylene (3 mL) was slowly added to a refluxing mixture (0.288 g, 0.96 mmol) of (**56a, 56b)** and dry, degassed xylene (5 mL) under N_2. After 48 h at reflux, the mixture was cooled and poured into Et_2O/eau. The ether layer was discarded; the aqueous layer was extracted with CH_2C1_2. The organic extract was evaporated and the residue chromatographed on silica gel (éthylacetate / cyclohexan : 2 / 1) to give (0.119 g, 64%) of acetonide **59**.

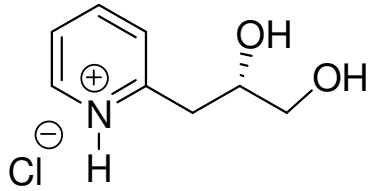
Aspect : colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.34 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.1(ddd, *J*= 6.6, 13.7, 44.2Hz, 2H), 3.7 (dd, *J*= 7.0, 8.1Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*= 6, 8.1Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.14 (dd, *J*= 4.9, 7.4 Hz, 1H), 7.2 (d, *J*= 7.9, 1H), 7.6 (dt, *J*= 1.8, 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*= 4.4, 1H).

IC(+)-MS(MH^+) : m/z= 194 (100), 154, 73.

Anal. calcd for $C_{11}H_{15}NO_2$: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25 *found* C, 68.45; H, 7.98; N, 7.08.

Synthesis of (S)-2-((2,2-dihydroxypropyl)pyridinium chloride :



Mol.Formula : $C_8H_{12}NO_2Cl$

Mol.Weight : 189.64

60

Applying the procedure described for compound **37**, acetonide **60** afforded (29 mg, 100%) pure diol **60**.

Aspect : white powder.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 3.1 (dd, *J*= 9.2, 14.5 Hz, 1H), 3.3 (dd, *J*= 3.4, 14.5 Hz, 1H), 3.6 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 7.9 (dd, *J*=6.3, 7.4, 1H), 7.93 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8.5 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 36.8, 64.6, 70.3, 125, 128.1, 140.7, 146.6, 153.7.

Anal. calcd for $C_8H_{12}NO_2Cl$: C, 50.67; H, 6.38; N, 7.39 *found* C, 50.76; H, 6.42; N, 7.18.

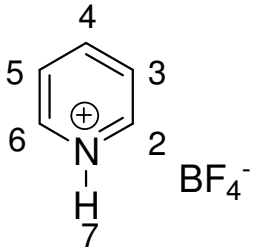
Chapter V : *Inter*molecular quaternization using the Mitsunobu reaction

Typical Procedure for the Quaternization :

An ice-cold solution of pyridine was treated with an equimolar amount of aqueous HBF_4. After stirring 15 min at room temperature, the solvent were removed in vacuo. The salt obtained can be either taken-up in water and freeze-dried or dried under vaccum.

1 mmol of this salt was dissolved in anhydrous acetonitrile (10 mL). Triphenylphosphine (2 mmol) and alcohols (5 mmol) were added, followed by a dropwise addition of diisopropyl azodicarboxylate (2 mmol). The resulting pale orange solution was stirred for 15 hours at room temperature and concentrated in vacuo. The residue was extracted with water (10 mL), the aqueous layer was washed with ether (4 x 10 mL). Evaporation to dryness or freeze-drying.

Synthesis of pyridinium tetrafluoroborate :



Mol.Formula : $C_5H_6NBF_4$

Mol.Weight 166.91

61

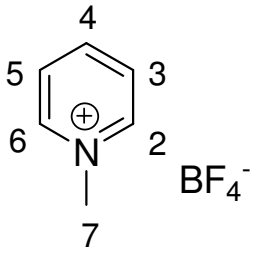
Rendement : 100%.

Aspect : white powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 8.05 (t, *J*= 7.1, 2H, $H_{3,5}$), 8.03 (tt, *J*= 8.0, 1.5, 1H, H_4), 8.76 (d, *J*= 5.5 Hz, 2H, $H_{2,6}$).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 127.7 ($C_{3,5}$), 141.4 (C_4), 147.5 ($C_{2,6}$)

Synthesis of 1-Methyl pyridinium tetrafluoroborate :



Mol.Formula : $C_6H_8NBF_4$

Mol.Weight 180.94

62

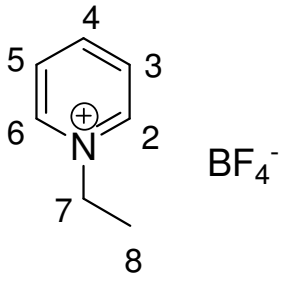
Rendement : 88%.

Aspect : white powder

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 4.38 (3 H, s, CH_3), 8.03 (2 H, t, *J*=6.7 Hz, H_3, H_5), 8.52 (1 H, t, *J*= 7.8 Hz, H_4), 8.76 (2 H, d, *J*= 6 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR (D_2O, 75 MHz): 48.4 (C_7), 128.2 (C_3, C_5), 145.3 (C_2, C_6), 145.6 (C_4)

Synthesis of 1-Ethyl-pyridinium tetrafluoroborate :



Mol.Formula : $C_7H_{10}NBF_4$

Mol.Weight 194.97

63

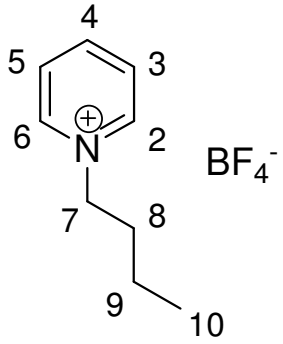
Rendement : 65%.

Aspect : colorless oil.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 1.6 (3 H, t, J= 7.4 Hz, H_8), 4.61 (2 H, q, J=7.4 Hz, H_7), 8.02 (2 H, t, J=6.8 Hz, H_3, H_5), 8.5 (1 H, td, J=1.2, 8.5 Hz, H_4), 8.82 (2 H, d, J=5.7 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 15.5 (C_8), 57.2 (C_7), 128.1 (C_3, C_5), 143.8 (C_4), 145.3 (C_3, C_5).

Synthesis of 1-Butyl-pyridinium tetrafluoroborate :



Mol.Formula : $C_9H_{14}NBF_4$

Mol.Weight 223.02

64

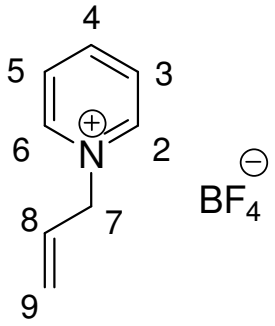
Rendement : 49%.

Aspect : colorless oil.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 0.91 (3 H, t, J=7.4 Hz, H_{10}), 1.32 (2 H, m, H_9), 1.96 (2 H, p, J=7.4 Hz, H_8), 4.58 (2 H, t, J= 7.4 Hz, H_7), 8.03 (2 H, t, J=6.8 Hz, H_3, H_5), 8.5 (1 H, td, *J* = 1.1, 7.8 Hz, H_4), 8.8 (2 H, d, *J* = 5.5 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 12.5 (C_{10}), 18.6 (C_9), 32.5 (C_8), 61.6 (C_7), 128.1 (C_3, C_5), 144.1 (C_4), 145.3 (C_2, C_6).

Synthesis of 1-allyl-pyridinium tetrafluoroborate :



Mol.Formula : $C_8H_{10}NBF_4$

Mol.Weight 206.98

65

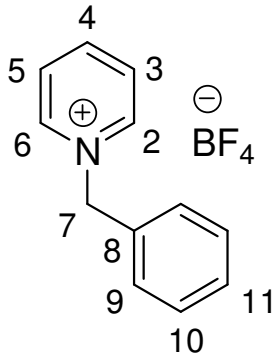
Rendement : 56%.

Aspect : colorless oil.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 5.21 (2 H, d, J=6.2 Hz, H_9), 5.46 (1 H, d, J=17 Hz, H_8), 5.53 (1 H, d, J=10.4 Hz, H_7), 6.15 (1 H, m, H_7), 8.0 (2 H, t, *J* = 7.0 Hz, H_3, H_5), 8.55 (1 H, t, *J* = 7.8 Hz, H_4), 8.82 (2 H, d, *J* = 4.9 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 63.4 (C_7), 122.9 (C_9), 128.2 (C_8), 129.9 (C_3, C_5), 144.2 (C_4), 145.8 (C_2, C_6).

Synthesis of 1benzyl-pyridinium tetrafluoroborate :



Mol.Formula : $C_{12}H_{12}NBF_4$

Mol.Weight 257.03

66

Rendement : 65%.

Aspect : colorless oil.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): 5.74 (2 H, s, H_7), 7.42 (5 H, m, H(Ph)), 8.0 (2 H, t, J=7.4 Hz, H_3, H_5), 8.48 (1 H, t, J=7.4 Hz, H_4), 8.83 (2 H, t, J= 5.5 Hz, H_2, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 64.5 (C_7), 128.2 (C_{11}), 129 (C_{10}), 129.4 (C_9), 129.8 (C_3, C_5), 132.6 (C_8), 144.2 (C_4), 145.8 (C_2, C_6).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. a) A. Godard, F. Marsais, N. Plé, F. Trécourt, A. Turck, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1995**, *40*, 1055 ; b) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059 ; c) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489 ; d) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161 ; e) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595 ; f) P. Gros, Y. Fort, G. Queguiner, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791.

2. a) M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis* ; Wiley. Ed. ; New York, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 2206.

3. a) G. Wittig, U. Pockels, H. Droge, *Ber.* **1938**, *71B*, 1903; b) G. Wittig, G. Fuhrman, *Ber.* **1940**, *73*, 1197.

4. a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *61*, 109; b) H. Gilman, J. W. Morton, *Organic Reactions (New York)* **1954**, 258.

5. W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853.

6. a) N. S. Narasimhan, R. S. Mali, *Synthesis* **1983**, 957; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; c) L. Green, B. Chauder, V. Snieckus, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1453; d) G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 615; e) O. B. Familoni, *Synlett* **2002**, 1181.

7. S. Gronowitz, F. Torbjörn, *Chem. Het. Compd*. **1992**, *44*, 257; b) J. Lomas, A. Adenier, *J. Chem. Soc*., *Perkin Trans. 2* **2002**, 1264.

8. G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epsztajn, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1991**, *52*, 187.

9. F. Marsais, P. Breant, A. Ginguene, G. Quéguiner, *J. Organometallic Chem.* **1981**, *216*, 139.

10. N. Plé, A. Turck, G. Quéguiner, B. Glassl, H. Neunhoeffer, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 583.

11. A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1994**, *37*, 2149.

12. V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

13. a) R. F. Francis, W. Davis, J. T. Wisener, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 59; b) S.W. Goldstein, P. J. Dambek, *Synthesis* **1989**, 221.

14. R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.

15. N. J. R. Van Eikema Hommes, P. Von Ragué Schleyer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903.

16. F. Garcia, A. D. Hopkins, R. A. Kowenicki, M. McPartlin, M. C. Rogers, J. S. Silvia, D. S. Wright, *Organometallics* **2006,** *25,* 2561.

17. A. B. Koldobskii, V. E. Vakhmistrov, E. V. Solodova, O. S. Shilova, V. N. Kalinin, *Doclady Chemistry* **2002**, *387*, 61.

18. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed, John Wiley & Sons, New York, **1999**.

19. S. Hoyer, P. Laszlo, *Synthesis,* **1986**, 665.

20. M. Beier, W. Pfleiderer, *Helvetica Chimica Acta*. **2003,** *86*, 2533.

21. C. B. Reese, R. Saffhill, J. E. Sulston, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3366.

22. M. Valluri, T. Mineno, R. M. Hindupur, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 7153.

23. T. Mineno, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 7975.

24. G. Bartoli, R. Giovannini, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, P. Melchiorre, M. Paoletti, L. Sambri, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1476.

25. V.V. Namboodiri, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 1143.

26. B. Tamami, K. P. Borujeny, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 715.

27. V. Singh, V. Sapehiyia, G. Lal Kad, *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 463.

28. J. H. V. Boom, J. D. M. Herschied, *Synthesis* **1973**, 169.

29. Y-S. Hon, C-F. Lee, R. Chen, P. Szu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5991; b) Y.-S. Hon, C.-F. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2389.

30. X. M. Zhang, F. G. Bordwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994***,116*, 968.

31. K. Aakerfeldt, P. J. Garegg, T. Iversen, *Acta Chim. Scand.* **1979**, *6*, 467.

32. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

33. a) S. Dandapani, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3130 ; b) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763 ; c) C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002,** *67,* 1751 ; d) K. C. K. Swamy, K. P. Kumar, N. N. B. Kumar, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1002.

34. I. Sakamoto, H. Kaku, T. Tsunoda, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51,* 474.

35. O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc., Jpn* **1971**, *44,* 3427.

36. W. D. Vaccaro, H. R. Davis, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1998**, *8*, 313.

37. M. Liu, M. Sainsbury, N. Carter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 241.
38. G. J. Quallich, A. F. Sanders, F. J. Urban, E. Vazquez, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4116.

39. T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 2531.

40. F. Zaragoza, H. Stephensen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2015.

41. D. Chaturvedi, A. Kumar, S. Ray, *Tetrahedron. Lett*. **2003**, *44*, 7637.

42. S. Manna, J. R. Falck, C. Mioskowski, *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 663.

43. M. C. Aesa, G. Baán, L. Novák, C. Szántay, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1545.

44. G. Cravotto, G. B. Giovenzana, M. Sistib, G. Palmisano, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13007.

45. T. K. M. Shing, L. H. Li, K. Narkunan, *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 1617.

46. Jurong Yu, J. R. Falck, *J. Org. Chem.* **1992,** *57***,** 3757.

47. G. K. S. Prakash, S. Chacko, S. Alconcel, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 4933.

48. R. P. Volante, *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 3119.

49. Knutsen, L. J. S.; Lau, J.; Petersen, H.; Thomsen, C.; Weis, J. U.; Shalmi, M.; Judge, M. E.Hansen, A. J.; Sheardown, M. J. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 3463.

50. A. Garofalo, G. Campiani, I. Fiorini, V. Vacci, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1479.

51. R. A. Falconer, I. Jablonkai, I. Toth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8663.

52. J. R. Falck, J. Lai, S. Cho, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2903.

53. N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia, R. Azadi, *Synthesis* **2004**, *1*, 92.
a) K. K. Schumacher, J. Jiang, M. M. Joullié, *Tetrahedron: Asymm*. **1998**, *9*, 47; b) J. R. Dormoy, *Synthesis* **1982**, 753.

54. P. J. Murphy, H. L. Williams, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8324.

55. M. Inouye, M. S. Itoh, H. Nakazumi, *J. Org. Chem.* **1999,** *64,* 9393.

56. P. S. Humphries, Q. Q. T Do, D. M Wilhite, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 21.

57. J. Chao, M. Israiel, J. Zhenga, C. Aki, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 791.

58. S. A. Bowles, A. H. Davidson, A. Miller, T. M. Thompson, M. Whittaker, *Synlett* **1993**, 111.

59. a) G. Quéguiner, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 701; b) M. R. Winkle, R. C. Ronald, *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 2101.

60. F. Marsais, G. Le Nard, G. Quéguiner, *Synthesis* **1982**, 235.

61. M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

62. F. Trécourt, M. Mallet, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org. Chem*. **1988,** *53*, 1367.

63. a) D. L. Comins, D. H. LaMunyon, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 773 ; b) D. L. Comins, J. M. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4255.

64. R. Robert, C. Winkle, R. Mark, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031.

65. a) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935 ; b) M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 5436.

66. F. W. Ulrich, E. Breitmaier, *Synthesis* **1987**, *10*, 951.

67. F. Blume, S. Zemolka, T. Fey, R. Kranich, H. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868.

68. C. Boga, A. C. Bonamartini, L. Forlani, V. Modarelli, L. Righi, P. Sgarabotto, P. E. Todesco, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1175.

69. J. G. Corey, P. Chiba, In Inhibitors of Ribonucleoside Diphosphate Reductase Activity, *Eds.*, *Pergamon Press: Oxford*, **1989**, 245.

70. Y. Wang, M. Liu, T. Lin, C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3667.

71. C. H. Smith, T. Davis, D. Anderson, L. Solam, M. P. Beckman, R. Jerzy, S. K. Dower, D. Cosman, R. G. Goodwin, *Science* **1990**, 2*48*, 1019.

72. D. Voet, J. G. Voet, *Biochimie*, 2 Ed. John Wiley & Sons Inc. **1998**, 1361.

73. A. Mehta, N. Ziztmann, P. M. Rudd, T. M. Block, R. A. Dwek, *FEBS Lett.* **1998**, *430*, 17.

74. a) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; b) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.

75. N. Asano, *Glycobiology* **2003**, *13*, 93.

76. S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.

77. I. Pastuszak, R. J. Molyneux, L. F. James, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.
78. a) K. Burgess, I. Henderson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045 ; b) S. T. Howard, J. A. Platts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6086.

79. F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *10*, 1551.

80. A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, R. Frignoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806.

81. a) H. Yoda, H. Kitayama, T. Katagiri, K. Takabe, *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 1455 ; (b) F. M. Cordero, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron* **1994**, *35*, 949 ; c) M. K. Gurjar, L. Ghosh, M. Syamala, V. Jayasree, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8871.

82. H. Yoda, H. Kitayama, T. Katagiri, K. Takabe, *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 1455.

83. H. Yoda, H. Katoh, Y. Ujihara, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2509.

84. C. F. Klitzke, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

85. C. Paolucci, L. Musiani, F. Venturelli, A. Fava, *Synthesis*, **1997**, *12*, 1415.

86. A. O. H. El-Nezhawy, H. I. El-Diwani, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4137.

87. H. Yoda, M. Kawauchi, K. Takabe, *Synlett* **1998**, 137.

88. C. Paolucci, L. Mattioli, *J. Org. Chem.* **2001,** *66,* 4787.

89. a) V. Cere, C. Mazzini, C. Paolucci, S. Pollicino, A. Fava, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4567 ; b) C. Paolucci, C. Mazzini, A. Fava, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 169.

90. K. L. Chandra, M. Chandrasekhar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630.

91. I. S. Kim, O. P. Zee, Y. H. Jung, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4101.

92. V. D. Chaudhari, K. S. Ajish Kumar, D. D. Dhavale, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4349.

93. V. D. Chaudhari, K. S. Ajish Kumar, D. D. Dhavale, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8363.

94. S. R. Angle, D. Bensa, D. S. Belanger, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5592.

95. M. O. Rasmussen, P. Delair, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438.

96. S. H. Lim, S. Ma, P. Beak, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056.

97. Z.-X. Feng, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 493.

98. Z.-X. Feng, W.-S. Zhou*, Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 497.

99. T. Ayad, Y. Génisson, M. Baltas, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2626.

100. J. Rabiczki, Z. U. Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1433.

101. D. M. Hodgson, Y. K. Chung, J.-M. Paris, *Synthesis* **2005**, *13*, 2264.

102. H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwarai, *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 407.

103. M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem*. **1987,** *52***,** 1889.

104. C. R. Schmid, J. D. Bryant, *Org. Synth.* **1993**, *72*, 6.

105. F. Rahm, R. Stranne, U. Bremberg, K. Nordström, M. Cernerud, E. Macedo, C. Moberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1983.

106. H. Chikashita, T. Nikaya, H. Uemura, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1989**, *62*, 2121.

107. J. S. Yadav, R. K. Mishra, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5419.

108. P. Tongkate, W. Pluempanupat, W. Chavasiri, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1146.

109. S. S. Nikam, B. E. Kornberg, M. F. Rafferty, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3754.

110. D. L. Comins, J. Gao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2819.

111. a) M. A. Walker, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5352. b) S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis* **1995**, 756.

112. a) J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7300; b) W. Sun, J. C. Pelletier, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *48*, 7745.

113. D. Papaioannou, C. Athanassopoulos, V. Magafa, N. Karamanos, G. Stavropoulos, A. Napoli, G. W. Sindona, G. W. Francis, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 324.

114. M. O. Monnet. P. Prevost, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5831.

115. C. M. Afonso, M. T. Barros, L. S. Godinho, C. D. Maycock, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 671.

116. M. C. Viaud, P. Rollin, *Synthesis* **1990**, 130.

117. A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. De Marco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886.

118. N. Brosse, M. F. Pinto, B. J. Grégoire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 205.

119. J. C. Anderson, H. A. Chapman, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2413.

120. a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Inoue, R. Nishida, *Chem. Lett.* **1983**, *21* ; b) A. Lei, M. Chen, M. He, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343 ; c) C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966 ; d) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171 ; e) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850 ; f) G. Heimgartner, D. Raatz, O. Reiser, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 643.

121. A. Landa, A. Minkkilä, G. Blay, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3472.

122. a) C. Paolucci, L. Mattioli, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4787. b) T. M. Harris, C. M. Harris, J. E. Hill, F. S. Ungemach, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3094.

123. S. Nukui, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 398.

124. D. H. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 1574.