

Synthèses de la (*S*)-fenfluramine à partir du 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol (*R*) ou (*S*)

B Goument^{a,b}, L Duhamel^{a*}, R Maugé^{c+}

Summary - Syntheses of (*S*)-fenfluramine from (*R*) or (*S*)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol. (*R*) and (*S*)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol **3** are useful intermediates in the synthesis of fenfluramine (*S*)-**1**. They can be obtained from optically active propylene oxide (*R*) or (*S*)-**7**. The alcohol (*R*)-**3** was transformed in two steps into (*S*)-fenfluramine using the action of ethylamine on a sulfonate (*R*)-**4**. We describe a new one-pot synthesis for (*S*)-fenfluramine from the azide (*S*)-**5**, which was obtained from the alcohol (*R*)-**3** in two steps. We also propose an original and rapid procedure to transform the alcohol (*S*)-**3** into (*S*)-fenfluramine via the chloride (*R*)-**14** and the azide (*S*)-**5**, without preliminary inversion of the alcohol. All of these reactions have been achieved without any loss of chirality.

Introduction

La fenfluramine **1** est le principe actif d'un médicament de l'obésité agissant sur la régulation sélective de la prise alimentaire des glucides dont l'activité réside essentiellement dans l'énantiomère *S* [1, 2]. Celui-ci peut être obtenu par dédoublement de sels diastéréoisomères [3] ou par cristallisation préférentielle de dérivés identifiés comme étant des conglomerats [4]. Seules deux synthèses de la fenfluramine optiquement active avaient été décrites jusqu'alors : l'une par réduction diastéréosélective de l'imine dérivée de la cétone

2 et la (*R*) ou (*S*)- α -phényléthylamine [5], l'autre à partir de la (*S*)-alanine [6]. Deux publications récentes [7, 8] concernant la synthèse de la (*S*)-fenfluramine par l'intermédiaire de l'alcool (*S*)-**3** (schéma 1) nous amènent à publier nos résultats obtenus antérieurement [9]. Par réduction de la cétone **2** par la levure de boulanger, les auteurs obtiennent l'alcool (*S*)-**3**, dont ils inversent la configuration en 3 étapes. L'alcool (*R*)-**3**, par l'intermédiaire du tosylate (*R*)-**4a**, puis de l'azide (*S*)-**5**, conduit à l'amine (*S*)-**6** après réduction, puis à la (*S*)-fenfluramine (*S*)-**1** après amination réductive en présence d'acétaldéhyde :

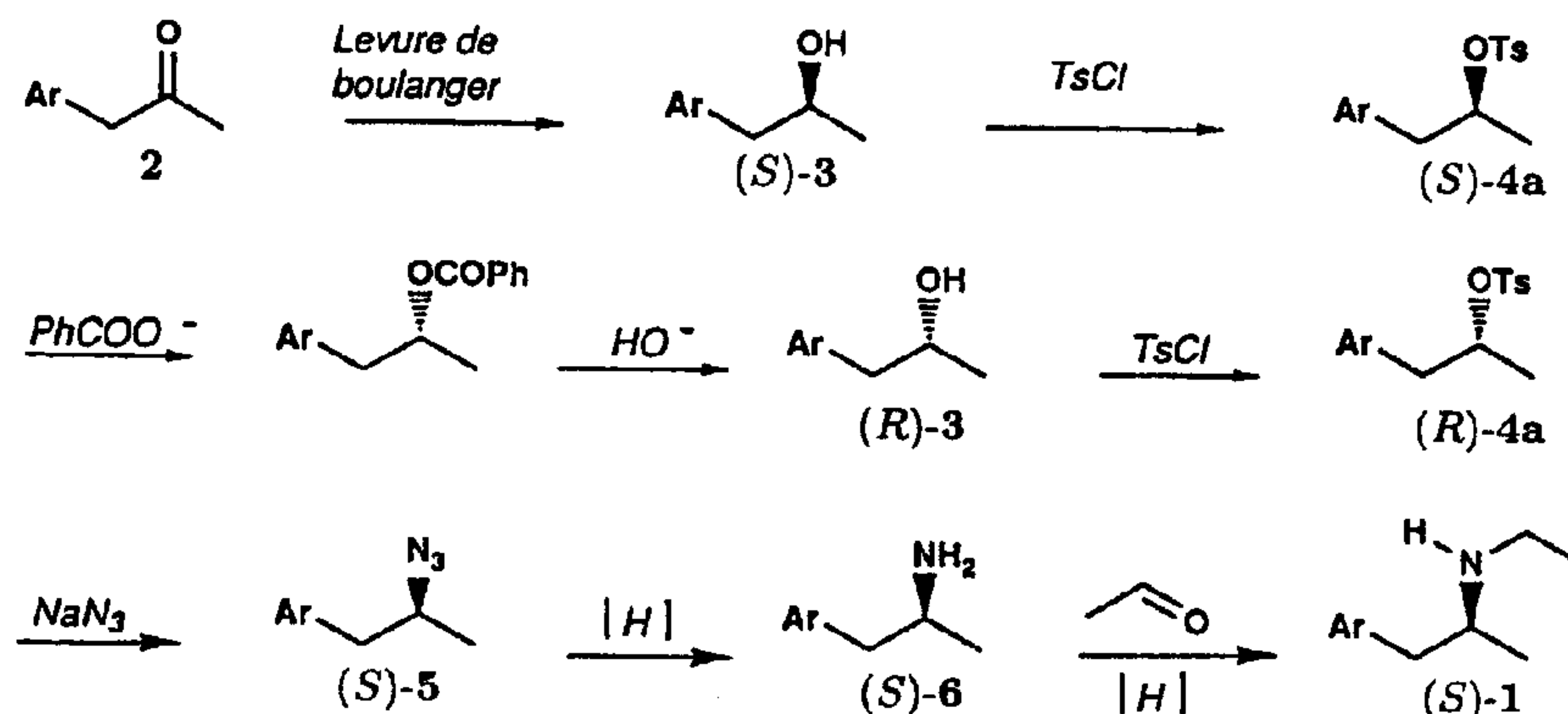


Schéma 1

La (*S*)-fenfluramine est ainsi obtenue en 7 étapes à partir de l'alcool (*S*)-3 ou en 4 étapes à partir de l'alcool (*R*)-3.

Dans cet article, nous présenterons successivement une nouvelle méthode permettant de préparer les deux énantiomères de l'alcool 3, une synthèse originale en deux étapes de la (*S*)-fenfluramine à partir de l'alcool (*R*)-3, une synthèse en une étape de la (*S*)-fenfluramine à partir de l'azide (*S*)-5 ne passant pas intermédiairement par l'amine primaire (*S*)-6 et enfin un procédé beaucoup plus rapide (3 étapes) pour préparer la (*S*)-fenfluramine à partir de l'alcool (*S*)-3.

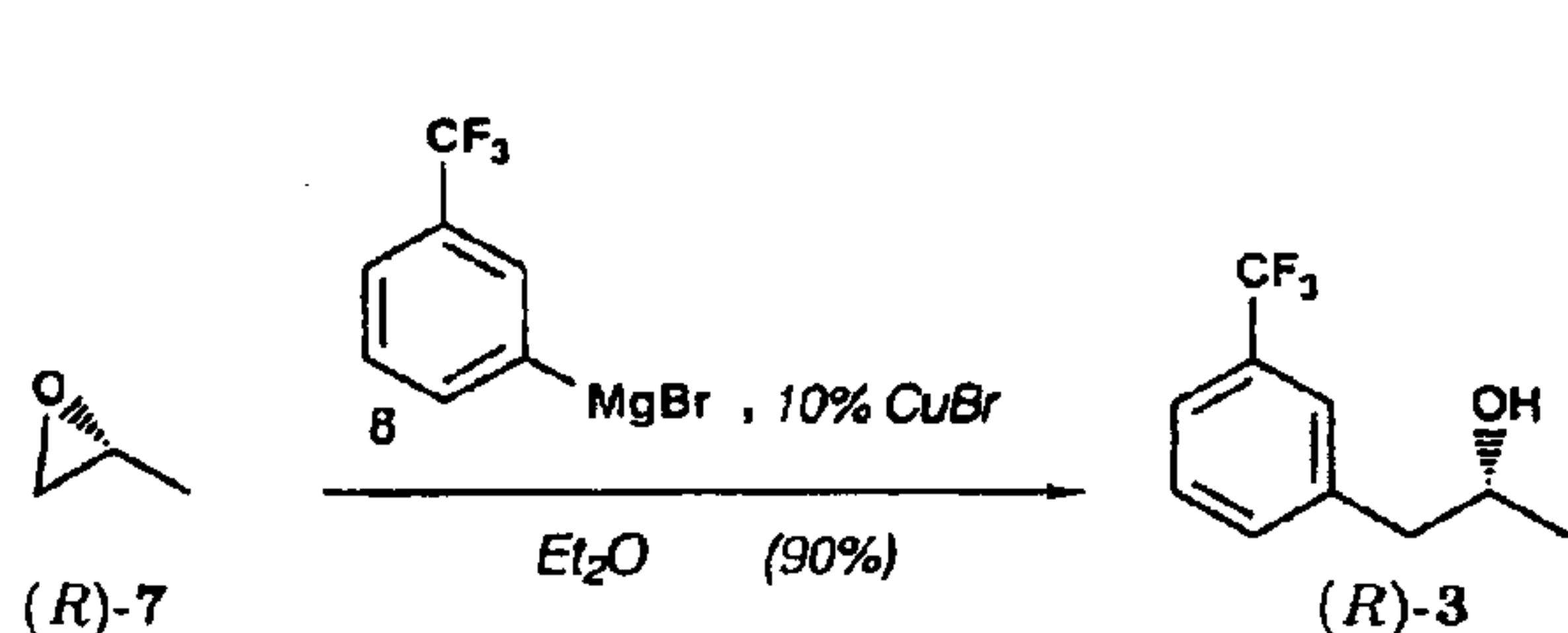
Résultats et discussion

Synthèse du 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol (*R*)-3

L'alcool racémique 3 est peu cité. C'est un des métabolites de la fenfluramine dans le corps humain, excrété par les urines [10]. Il peut aussi être obtenu par transformation métabolique d'une oxime par diverses variétés de microorganismes [11]. Il a été utilisé comme intermédiaire pour la synthèse d'une famille de composés anorexigènes [12] et d'une famille d'agents spasmolytiques et psychothérapeutiques [13]. Il a été obtenu par réaction du méthyloxirane 7 avec le magnésien 8, avec un rendement de 50%. Cette même réaction avait été décrite auparavant comme étant peu régiosélective [14], ce que nous avons constaté [9].

La seule synthèse de l'alcool 3 optiquement actif est la réduction de la cétone 2 par la levure de boulanger décrite ci-dessus. Elle conduit au produit de configuration *S*. L'énantiomère *R* est obtenu par inversion.

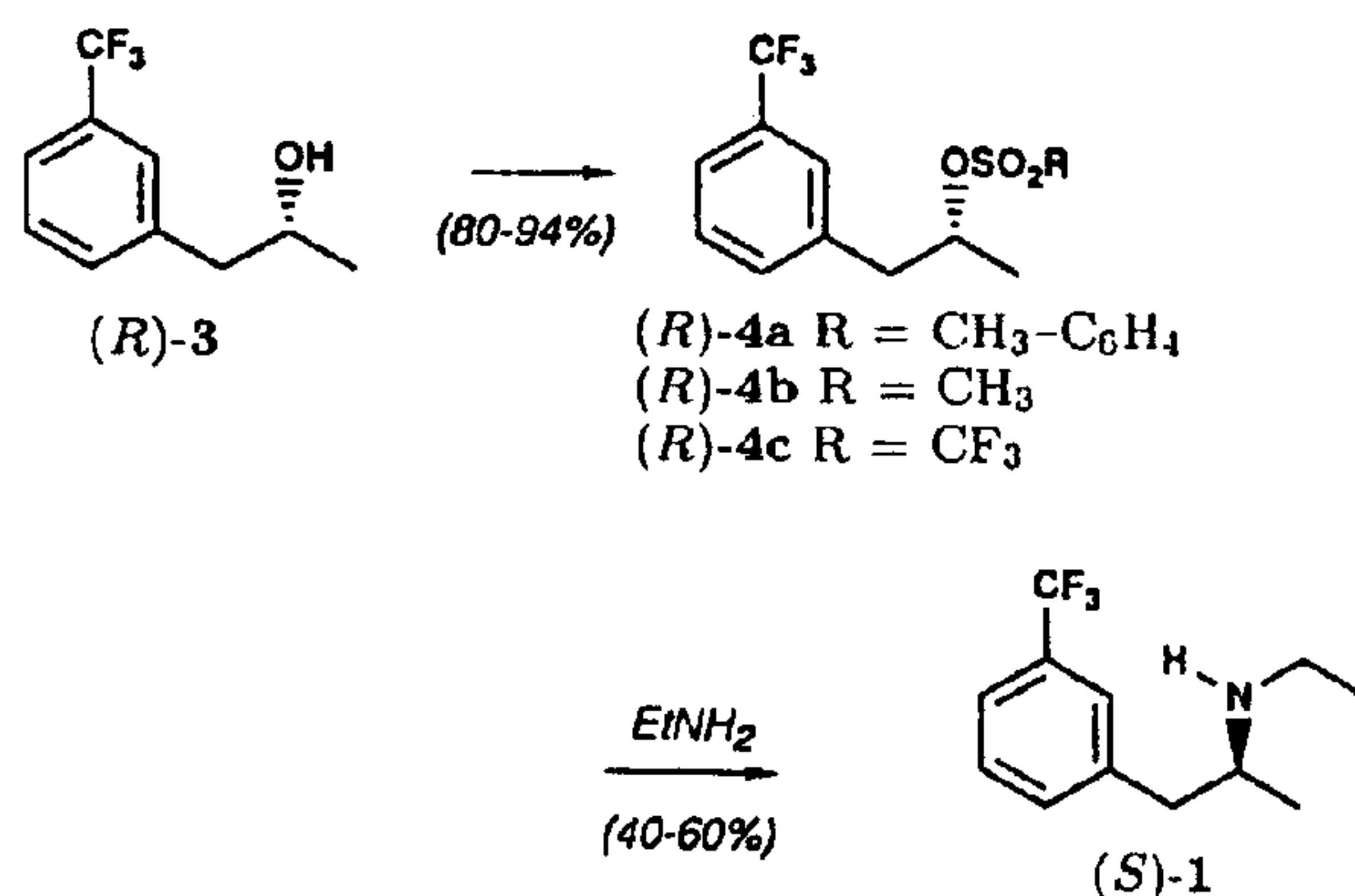
Pour notre part, nous avons utilisé la condensation du méthyloxirane (*R*)-7, commercial [15], dont de nombreuses synthèses sont décrites [16] avec le magnésien 8 catalysée par le bromure cuivreux [17, 18] :



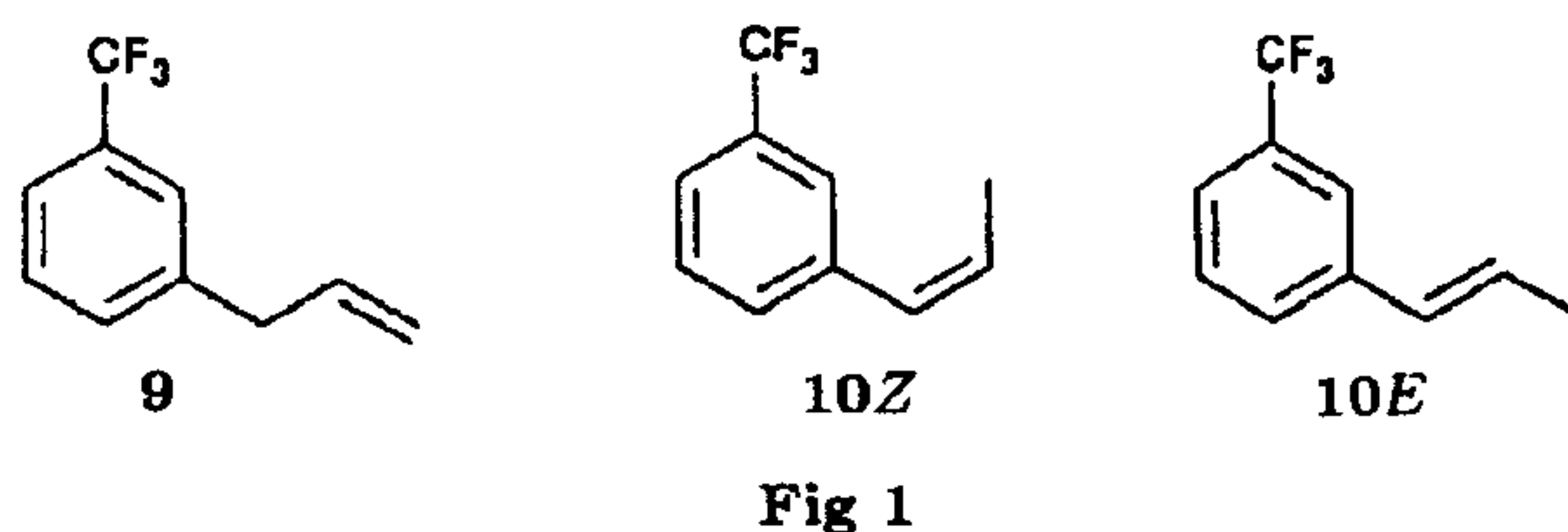
Le rendement est de 90% et la réaction très sélective (pureté CPG : 93%). La pureté optique du méthyloxirane (*R*)-7 a été déterminée par RMN ¹H en présence de complexe d'euprimum Eu(hfc)₃ [19]. Celle de l'alcool (*R*)-3 est obtenue par RMN ¹H et CLPH sur colonne de silice de son dérivé de Mosher [20]. La comparaison des valeurs montre que l'intégrité du centre chiral est conservée. Ce procédé présente l'avantage de permettre aussi la préparation de l'alcool (*S*)-3 selon le même schéma, car le méthyloxirane (*S*)-7 est lui aussi commercial et plusieurs synthèses sont connues [21].

Synthèses en deux étapes de la fenfluramine (*S*)-1 à partir de l'alcool (*R*)-3

Dans le but d'obtenir un procédé le plus simple possible, nous avons étudié dans un premier temps la transformation de cet alcool (*R*)-3 en fenfluramine (*S*)-1, en deux étapes, par l'intermédiaire des sulfonates (*R*)-4, aisément préparés :



La substitution du mésylate (*R*)-4b et du tosylate (*R*)-4a par l'éthylamine a été réalisée avec des rendements moyens, toujours compris entre 40 et 50% malgré le large éventail de conditions testées : solvants (DMSO, DMF, éthanol, éthylamine), dilution variable (dans des proportions de 1 à 5), températures de 50 à 160°C (avec des temps de contact variables). Avec le triflate (*R*)-4c, le rendement de la substitution est de 60%, mais dans des conditions non comparables (-20°C dans l'acétonitrile) du fait de sa plus grande réactivité. Dans tous les cas, les produits secondaires, non aminés donc aisément séparés, sont essentiellement les alcènes 9, 10Z et 10E (10E >> 10Z > 9).



L'excès énantiomérique de l'amine (*S*)-1 est déterminé par analyse CLHP sur colonne de silice de son dérivé camphanyle [22], et comparé à celui de l'alcool (*R*)-3 précédemment déterminé : nous avons ainsi montré la conservation de l'activité optique lors de la substitution nucléophile. On pouvait en effet craindre qu'il y ait racémisation partielle ou totale par participation du cycle aromatique en tant que groupe voisin dans un mécanisme faisant intervenir un ion phénonium intermédiaire. D'après les résultats obtenus et en accord avec la littérature [23-26], on peut penser que le groupe trifluorométhyle en *mé*ta désactive suffisamment le cycle aromatique pour éviter sa participation lors de la substitution. Nous aurions donc dans notre cas une substitution nucléophile S_N2 pure, en compétition avec

une réaction d'élimination. Nous pensons que cette réaction compétitive est due au caractère à la fois nucléophile et basique de l'éthylamine.

Bien que les rendements restent moyens, cette méthode a l'avantage d'être relativement rapide car elle permet de préparer la fenfluramine (*S*)-1 en deux étapes au lieu de quatre [7, 8] à partir de l'alcool (*R*)-2. Elle n'avait jamais été décrite à notre connaissance.

Synthèse de la fenfluramine (*S*)-1 à partir du 2-azido-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propane (*S*)-5

La substitution du mésylate (*R*)-4b par l'azoture de sodium, réactif nucléophile peu basique contrairement à l'éthylamine, est univoque (schéma 4) : il n'y a pas formation de produits d'élimination. On obtient l'azide (*S*)-5 chimiquement pur avec un rendement de 95%.

L'excès énantiomérique n'ayant pu être déterminé directement sur l'azide (*S*)-5, c'est uniquement dans un test analytique que nous l'avons réduit en amine (*S*)-6. Parmi les nombreuses méthodes de réduction des azides en amines décrites dans la littérature [27], nous avons retenu l'hydrogénation catalytique avec le palladium à 5% sur carbonate de calcium à température ambiante et pression ordinaire [27f]. L'analyse CLHP sur colonne de silice du dérivé camphanylé [22] de l'amine (*S*)-6 ainsi obtenue nous a permis de nous assurer que le centre chiral subit une inversion totale lors de la substitution, par comparaison avec l'excès énantiomérique de l'alcool (*R*)-3 de départ.

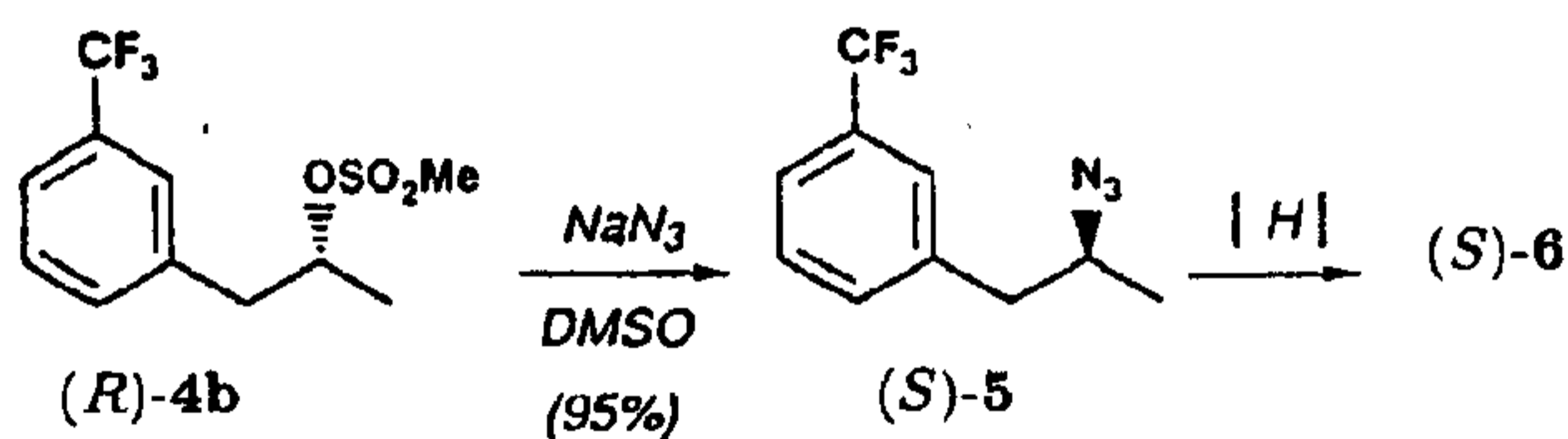


Schéma 4

L'amination réductive de l'amine 6 en présence d'acétaldéhyde est connue depuis longtemps [28]. C'est elle qui a été utilisée, récemment, dans les travaux cités dans l'introduction [7, 8]. Pour notre part, nous proposons une autre voie de synthèse de la fenfluramine (*S*)-1 à partir de l'azide (*S*)-5 ne passant pas intermédiairement par l'amine primaire (*S*)-6 (schéma 5).

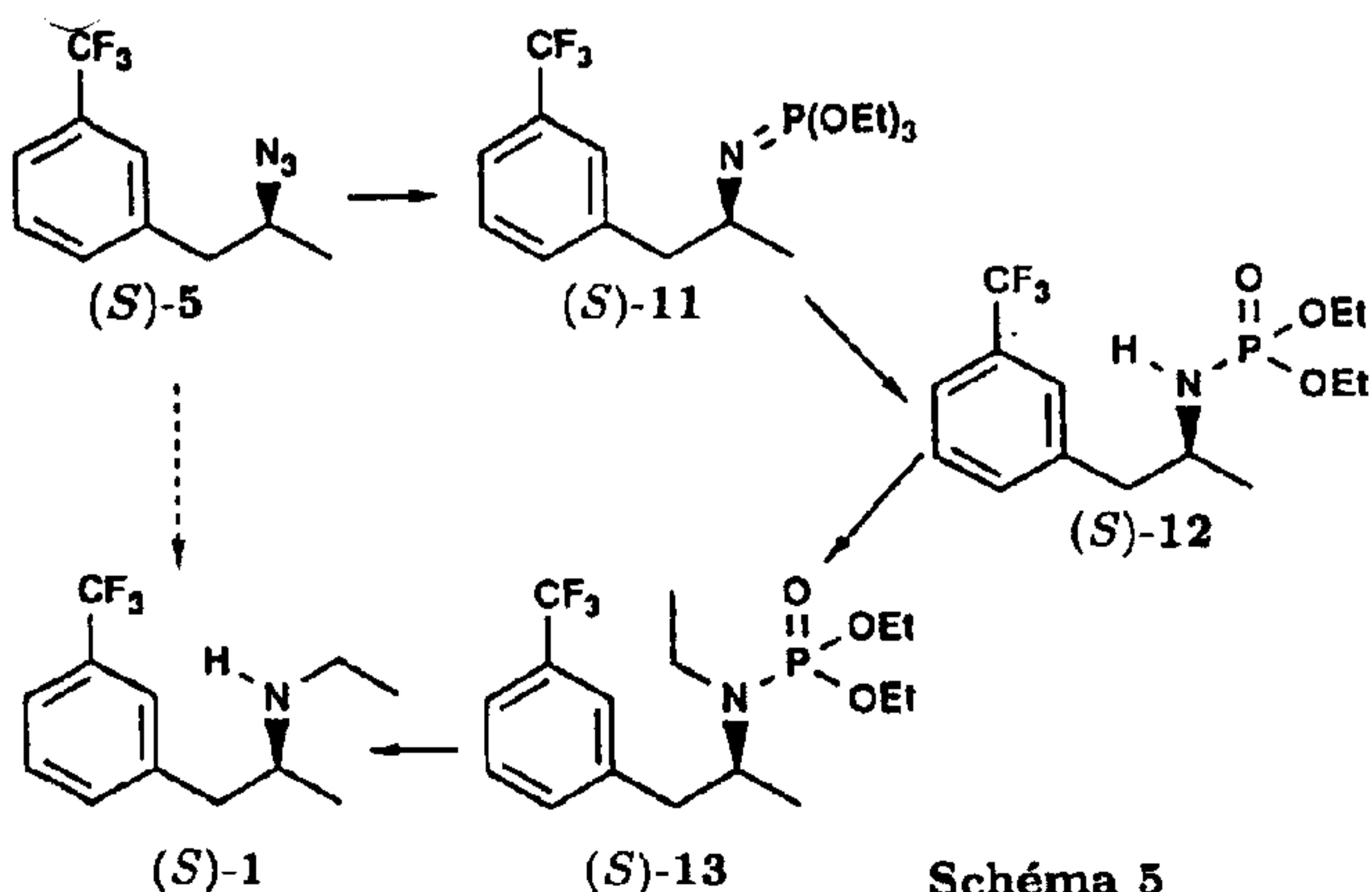


Schéma 5

La réaction de Staudinger, l'action d'une quantité stœchiométrique de phosphite de triéthyle sur l'azide (*S*)-5 dans le THF à température ambiante [29], conduit quantitativement au phosphorimide 11 en 48 heures environ. Sa transformation totale en phosphoramide 13, par action de l'iodure d'éthyle [30] n'a pas pu être réalisée [9]. Nous avons toujours obtenu dans des proportions variables un mélange de phosphoramides 12 et 13 (préparés en référence à partir des amines 6 et 1). Nous avons aussi constaté que le phosphorimide 11 ne peut être isolé pur. Quand on évapore le solvant, on observe une transformation partielle en phosphoramide 12. Cette transformation est totale en moins de 2 h par simple chauffage à 100°C, sous argon, après évaporation du solvant. Les phosphorimides étant des composés à caractère basique important, nous pensons qu'il se produit un réarrangement intramoléculaire du phosphorimide 11, selon le schéma 6 :

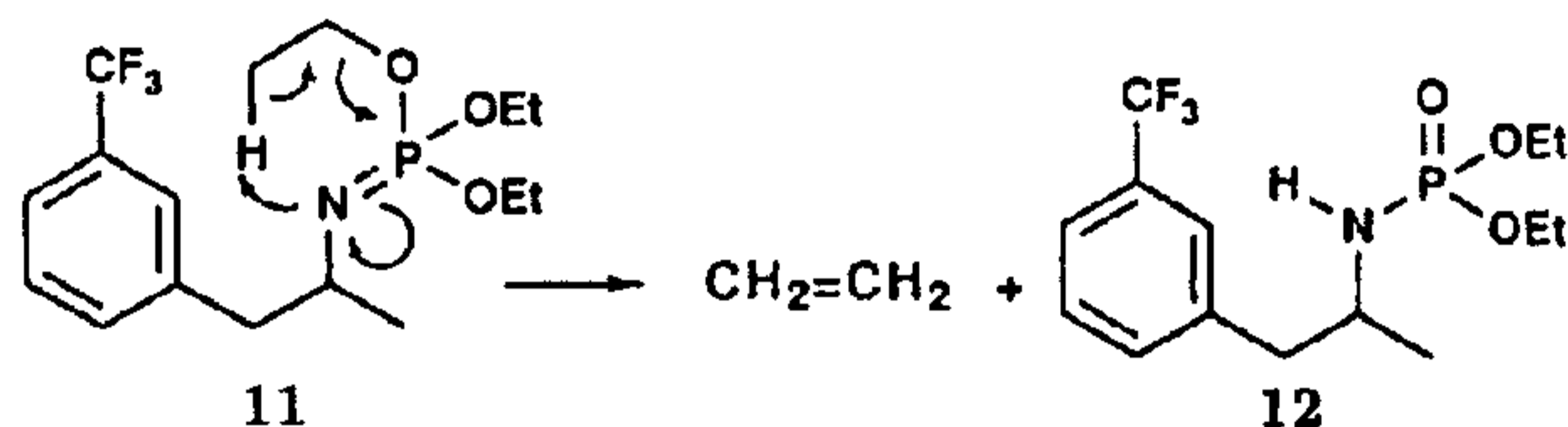


Schéma 6

Disposant du phosphoramide 12, nous avons mis au point l'alkylation en phosphoramide 13, dans le DMF à température ambiante [31, 32] : on déprotone par l'hydruide de sodium, puis alkyle par le sulfate de diéthyle. Après traitement par le bromure d'hydrogène [33], on obtient la fenfluramine 1 avec un rendement de 85% et une pureté CPG de 97%.

Dans le but de simplifier le schéma réactionnel en évitant l'isolement des intermédiaires, nous avons étudié à nouveau la transformation 5 → 11 → 12 dans le DMF (schéma 7). Tout d'abord, nous avons constaté que la réaction de Staudinger peut être réalisée directement dans ce solvant. Puis nous avons mis au point la transformation du phosphorimide 11 en phosphoramide 12 par réaction avec l'eau [34]. On poursuit ensuite comme précédemment décrit. La transformation 5 → 1 est ainsi réalisée sans isolement d'aucun des intermédiaires, avec un rendement de 83%.

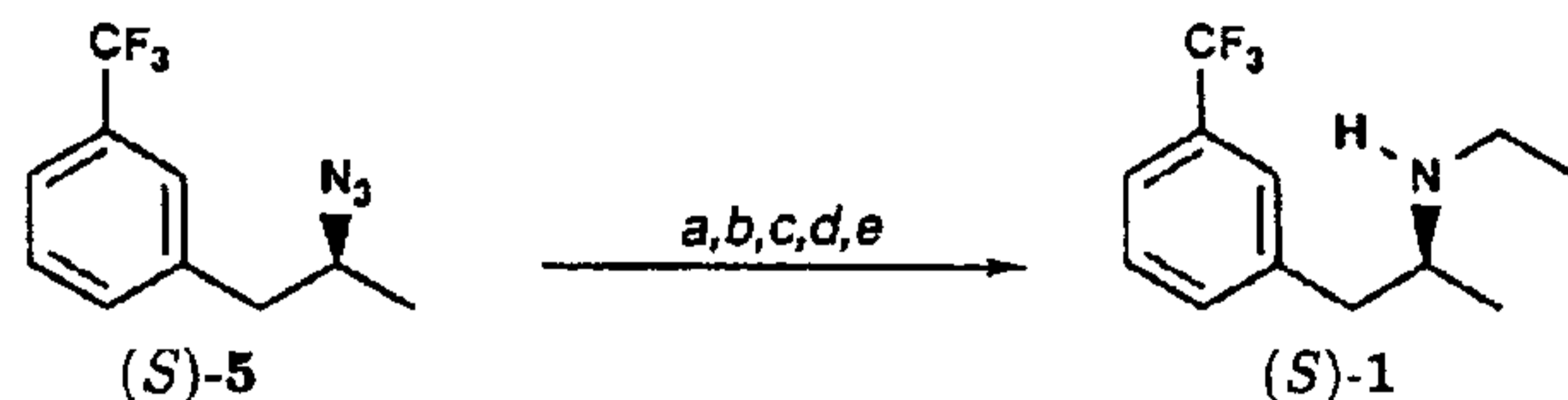


Schéma 7

- a : 1,1 éq P(OEt)₃-DMF; 40°C, 2 h 30
- b : 1,5 éq H₂O, 40°C, 21 h 30
- c : 4 éq NaH, TA, 3 h
- d : 2 éq Et₂SO₄, TA, 14 h
- e : HBr gaz, éther, TA, 14 h

L'analyse CLHP sur colonne de silice du dérivé camphanylé de l'amine (*S*)-1 [22] montre qu'il y a conservation de l'intégrité du centre chiral lors de cette transformation.

Synthèse par l'intermédiaire du 2-chloro-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propane 14

La réduction de la cétone **2** par la levure de boulanger conduit à l'alcool (*S*)-**3**, dont les auteurs ont inversé la configuration pour obtenir l'énantiomère *S* pharmacologiquement actif de la fenfluramine [7, 8]. Des travaux indépendants utilisant la méthode d'époxydation de Sharpless [9, 35] nous ont aussi conduits à l'alcool (*S*)-**3** que nous avons cherché à transformer en fenfluramine (*S*)-**1** par une méthode différente, ne passant pas intermédiairement par l'alcool (*R*)-**3**. Le schéma réactionnel que nous avons retenu utilise le chlorure **14** et procède par double inversion du centre chiral (schéma 8). Ne disposant pas de quantités suffisantes d'alcool (*S*)-**3** au moment de cette étude, nous en avons testé le principe à partir de l'alcool (*R*)-**3**, précédemment préparé, et étudié sa transformation en azide (*R*)-**5** (schéma 8), ce dernier pouvant conduire à la (*R*)-fenfluramine par différents procédés, dont celui présenté ci-dessus :

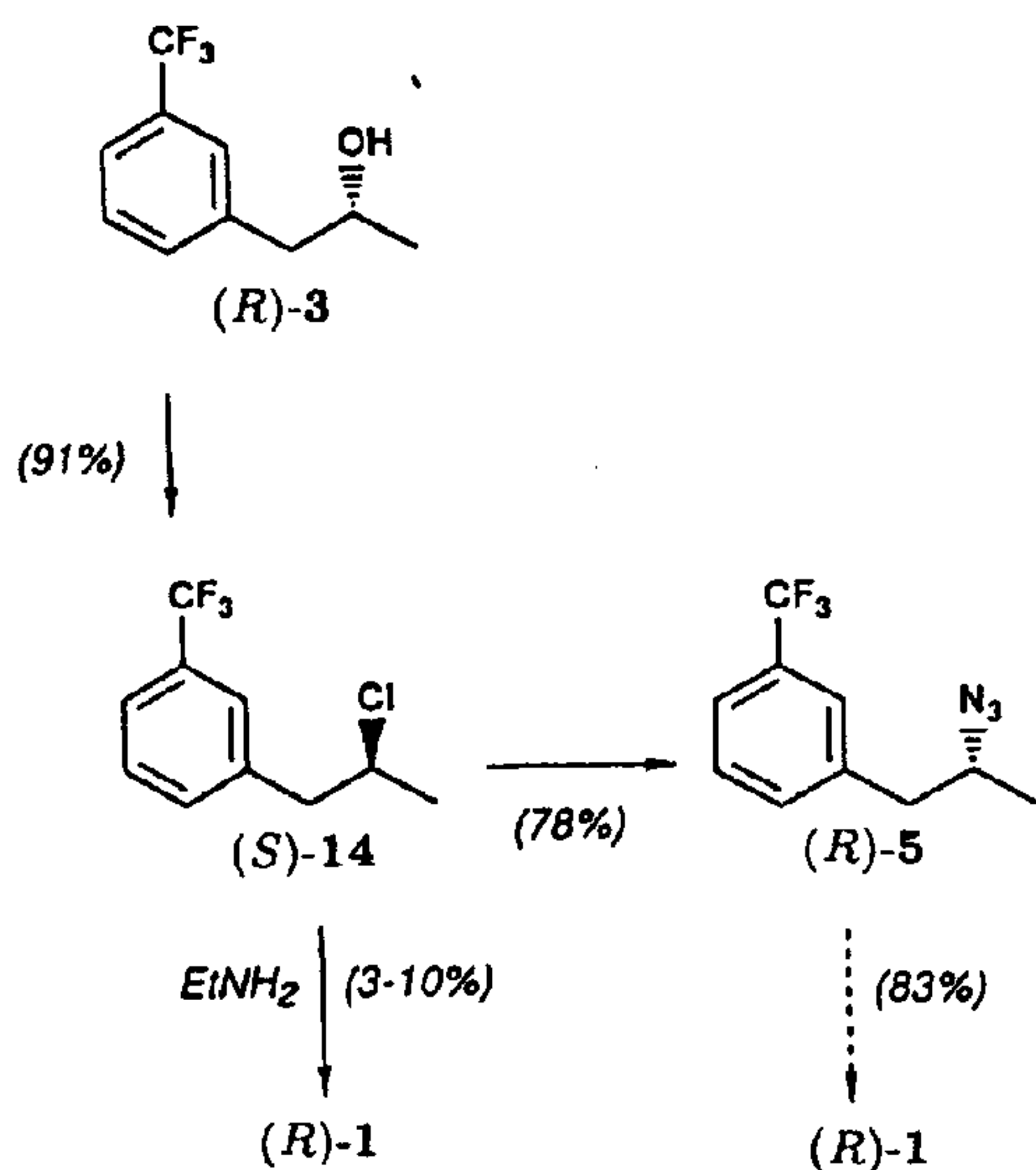


Schéma 8

Il est bien connu que l'action du chlorure de thionyle sur un alcool optiquement actif conduit au dérivé chloré correspondant, avec inversion de la configuration si l'on se trouve en présence d'une base, et avec rétention de configuration dans le cas contraire. Nous avons donc réalisé la réaction en présence d'une quantité catalytique de pyridine. On obtient ainsi le chlorure (*S*)-**14** avec un rendement de 91% et une pureté CPG de 91% : il contient en fait 9% de produits d'élimination **9**, **10Z** et **10E**, non séparables par chromatographie sur silice.

La substitution directe du chlorure **14** par l'éthylamine, dans des conditions proches de celles utilisées pour le mésylate (*R*)-**4b** (EtNH₂, DMSO, 110°C, 5 h 30 ou EtNH₂ (solvant et réactif), 140°C, 5 h), conduit majoritairement aux produits d'élimination. Le rendement en fenfluramine **1** est inférieur à 10%.

Par action de l'azoture de sodium dans le DMSO, on obtient en revanche l'azide (*R*)-**5** avec un rendement de 78%, les produits d'élimination, formés en partie

ou totalement à l'étape précédente, étant éliminés par chromatographie sur silice. L'analyse CLHP sur colonne de silice du dérivé camphanylé de l'amine (*R*)-**6** [22], obtenue par réduction catalytique de l'azide (*R*)-**5**, nous a permis de confirmer la double inversion sans racémisation, après comparaison avec l'alcool (*R*)-**3** de départ. Puis la fenfluramine (*R*)-**1** est préparée sans racémisation avec un rendement de 83% à partir de l'azide (*R*)-**5**, comme nous l'avons décrit précédemment.

Ce procédé faisant intervenir une double inversion permet donc de transformer l'alcool **3** en azide **5** de même configuration en deux étapes avec un rendement global (non optimisé) de 70% et sans racémisation. Il est donc plus avantageux que celui publié récemment [7, 8], qui nécessitait cinq étapes pour un rendement global plus faible (55%) et qui conduisait de plus à une épimérisation de l'ordre de 10% [8]. Il représente une voie d'accès prometteuse à la fenfluramine (*S*)-**1** à partir de l'alcool (*S*)-**3**.

Conclusion

Nous avons décrit un nouveau procédé qui permet, à partir des méthyloxiranes optiquement actifs de préparer les (*R*) ou (*S*)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ols **3** et montré l'intérêt des deux énantiomères de cet alcool pour l'accès à la (*S*)-fenfluramine **1**.

A partir de l'énantiomère (*R*)-**3**, nous n'avons décrit d'une part, une synthèse originale en deux étapes de la (*S*)-fenfluramine, utilisant l'action de l'éthylamine sur un sulfonate dérivé de cet alcool et d'autre part, une synthèse originale de la (*S*)-fenfluramine à partir de l'azide (*S*)-**5**, obtenu en deux étapes à partir de cet alcool (*R*)-**3**.

Nous avons aussi proposé un procédé qui permettrait de préparer la (*S*)-fenfluramine à partir de l'alcool (*S*)-**3**, en trois étapes faisant intervenir une double inversion via le dérivé chloré (*R*)-**14**.

Toutes les réactions ont été réalisées sans racémisation. Elles pourraient être appliquées à d'autres composés de structure analogue.

Partie expérimentale

Indications générales

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer R 12 (60 MHz) ou un appareil Bruker AW 80 (80 MHz), les spectres RMN ¹³C sur un appareil Varian CFT 20 (20 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Sauf indications contraires, le solvant est deutérochloroforme et la référence interne le TMS.

Concernant les spectres de RMN ¹³C : l'appareil utilisé ne permettait pas de réaliser des spectres découplés à la fois du proton et du fluor. Le carbone du CF₃ (q, ¹J_{CF} = 271,1 Hz) et le carbone en α du CF₃ (q, ²J_{CF} = 32,3 Hz) se distinguent difficilement ou ne sont pas visibles. Ils n'ont donc jamais été indiqués. Par contre, les 2 carbones en β du CF₃ sont très caractéristiques (q, ³J_{CF} = 3,9 Hz).

Les spectres IR ont été réalisés avec un appareil Perkin Elmer 377. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Perkin Elmer 241. Les microanalyses ont été réalisées au service de microanalyses de l'INSA de Rouen.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées avec un chromatographe Girdel série 30 avec un détecteur à ionisation de flamme. Nous avons utilisé une colonne :

30% SE 30 + 1% triéthanolamine sur chromosorb W AW 80-100 mesh (0.75 m) (température maximale d'utilisation : 150°C).

Les chromatographies liquides ont été réalisées soit avec un ensemble HPLC Chromatem 800 de Touzart et Matignon constitué de 2 pompes Chromatem 380 et d'un détecteur Shimadzu SPD-2A à longueur d'onde variable, soit avec un ensemble HPLC Beckman constitué d'une pompe Beckman 110B et d'un détecteur Beckman 160 à longueur d'onde fixe (254 nm). Nous avons utilisé une colonne Lichrosorb Si60 (5 µm) Merck (25 cm × 4,6 mm), avec les éluants suivants :

- Hexane-THF 99,5:0,5 (2 mL/min) pour le dérivé de Mosher de l'alcool **3**,

- Hexane-isopropanol 98:2 (1 mL/min) pour le dérivé camphanylé de l'amine **1**,

- Hexane-isopropanol 90:10 (1 mL/min) pour le dérivé camphanylé de l'amine **6**.

Les pourcentages des composés ont été mesurés avec un intégrateur Shimadzu C-R1B.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur les plaques de silice Merck Kieselgel 254GF de 0,25 mm d'épaisseur. La révélation est réalisée par UV (254 nm) ou par une solution éthanolique de vanilline.

La silice utilisée pour les purifications est de la silice Merck Kieselgel 60 230-400 mesh neuve. Elle a été utilisée telle quelle.

Le THF et l'éther anhydres ont été distillés sur sodium et benzophénone juste avant emploi. Le dichlorométhane et le chloroforme ont été distillés et filtrés sur alumine basique. Le DMSO et le DMF ont été séchés sur potasse, distillés sur oxyde de baryum, puis stockés sur tamis moléculaire 3 Å. L'acétonitrile a été séché et distillé sur hydrure de calcium.

Aucune des réactions présentées n'a été optimisées.

Produits de référence

• *1-Méthyl-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthylamine* **6**
Ce produit nous a été fourni par la société Oril.

Eb = 87-88°C/14 mm Hg.

IR (film) : 3 280 et 3 380 cm⁻¹ (N-H).

RMN ¹H : 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ; 1,25 (s, 2H échangeables à D₂O) ; 2,50-2,75 (m, 2H) ; 2,80-3,45 (m, 1H) ; 7,35-7,55 (m, 4H).

RMN ¹³C : 22,6 (q) ; 45,5 (t) ; 47,5 (d) ; 122,2 (d) ; 125,1 (d) ; 128,0 (d) ; 131,9 (d) ; 140,1 (s).

Enantiomère *R* : Analyse CLHP du dérivé camphanylé : 4,5% ee.

Pouvoirs rotatoires à 23°C (*c* = 7,93 ; éthanol absolu) :

λ (nm) :	589	578	546	436	365
[α] _λ =	-19,2	-20,1	-23,1	-42,0	-72,4

Littérature [3] : [α]_D²⁵ = -21,5 (*c* = 8 ; éthanol).

• *N-Ethyl-1-méthyl-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthylamine* **1**

Ce produit nous a été fourni par la société Oril.

Eb = 97-98°C/14 mm Hg.

RMN ¹H : 0,90-1,25 (m, 7H dont 1H échangeable à D₂O) ; 2,40-3,20 (m, 5H) ; 7,40-7,60 (m, 4H).

RMN ¹³C : 14,6 (q) ; 19,3 (q) ; 40,7 (t) ; 42,7 (t) ; 53,7 (d) ; 122,2 (d) ; 125,2 (d) ; 128,0 (d) ; 132,0 (d) ; 140,0 (s).

Enantiomère *S* : Analyse CLHP du dérivé camphanylé : 100% ee.

Pouvoirs rotatoires à 24°C (*c* = 8,18 ; éthanol absolu) :

λ (nm) :	589	578	546	436	365
[α] _λ =	+8,8	+9,1	+10,3	+17,0	+25,9

Littérature [3] : [α]_D²⁵ = +9,6 (*c* = 8 ; éthanol).

• *[1-Méthyl-2-(3-[trifluorométhyl]phényl)éthyl]-phosphoramidate de diéthyle* **12**

A l'amine **6** (2,05 g ; 10,1 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) à 20°C, on ajoute en une fois la triéthylamine (1,12 g ; 1,1 éq) puis, en 3 min, le diéthyl phosphorochloridate (1,53 mL ; 1,05 éq) (il y a échauffement du milieu réactionnel). On maintient sous agitation à température ambiante pendant 24 h. On ajoute de la soude 1N (25 mL), agite et sépare les phases. La phase aqueuse est réextraite au dichlorométhane (20 mL). Les phases organiques jointes sont lavées à l'acide chlorhydrique 1N (25 mL), puis à l'eau (10 mL), et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation, le produit brut est filtré sur 5 g de silice (éluant : 150 mL d'éther). On obtient ainsi le phosphoramidate **12** (3,0 g ; 88% Rdt).

IR (film) : 3 230 cm⁻¹ (N-H) et 1 235 cm⁻¹ (P=O).

RMN ¹H : 1,05-1,50 (m, 9H) ; 2,60-4,40 (m, 8H) ; 7,40-7,60 (m, 4H).

RMN ¹³C : 15,2 (q, *J*_{CP} = 7,2 Hz) ; 22,1 (q) ; 44,0 (t, *J*_{CP} = 6,8 Hz) ; 48,7 (d) ; 61,0 (t, *J*_{CP} = 9,4 Hz) ; 122,1 (d) ; 125,4 (d) ; 127,9 (d) ; 132,4 (d) ; 139,8 (s).

Anal : C₁₄H₂₁F₃NO₃P ; Calc % C 49,56 ; H 6,31 ; N 4,13 ; Tr % C 49,5 ; H 6,2 ; N 4,0.

• *Ethyl [1-méthyl-2-(3-[trifluorométhyl]phényl)éthyl]-phosphoramidate de diéthyle* **13**

Il a été préparé de la même manière que le phosphoramidate **12**, à partir de l'amine **1** (Rdt = 91%).

IR (film) : 1 260 cm⁻¹ (P=O).

RMN ¹H : 0,95-1,50 (m, 12H) ; 2,50-4,40 (m, 9H) ; 7,40-7,55 (m, 4H).

RMN ¹³C : 15,4 (q, *J*_{CP} = 7,4 Hz) ; 15,7 (q) ; 19,1 (q) ; 37,8 (t, *J*_{CP} = 4,2 Hz) ; 41,7 (t) ; 54,0 (d, *J*_{CP} = 5,0 Hz) ; 61,1 (t, *J*_{CP} = 8,0 Hz) ; 122,3 (d) ; 125,4 (d) ; 128,0 (d) ; 132,2 (d) ; 140,2 (s).

Anal : C₁₆H₂₅F₃NO₃P ; Calc % C 52,31 ; H 6,86 ; N 3,81 ; Tr % C 52,2 ; H 6,8 ; N 3,6.

1-[3-(Trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol (R)-3

• *Méthylloxirane (R)-7*

Nous avons utilisé le produit commercialisé par Fluka. Son excès énantiomérique est évalué (à + ou -5%) à 82% par RMN ¹H à 80 MHz : à 0,5 mL de CDCl₃ contenant 3% de TMS, on ajoute 23 mg d'époxyde (R)-7 et 103 mg de tris(heptafluoropropylhydroxyméthylène camphorate) d'eupropium III (Eu(hfc)₃). On a alors un doublement du signal d'un des protons du méthylène : 3,15 (d, 3H) ; 5,60-5,80 (m, 1H) ; 6,14 (t, 0,09H) ; 6,34 (t, 0,91H) ; 6,75-6,90 (m, 1H) ; soit 82% d'excès énantiomérique.

• *1-[3-(Trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol (R)-3*

A des tournures fines de magnésium (2,16 g, 88,9 mmol) dans l'éther (20 mL), on ajoute un cristal d'iode, puis quelques mL d'une solution de 1-bromo-3-(trifluorométhyl)benzène (20 g ; 88,9 mmol) dans l'éther (30 mL). Le montage est maintenu dans un bain d'eau chaude jusqu'au démarrage de la réaction. On met en marche l'agitation et ajoute en 2 h 30 le reste de la solution, en maintenant la température à 34-36°C. A la fin de l'addition, on rince l'ampoule à l'éther (5 mL), puis maintient encore 30 min sous agitation à température ambiante avant de doser [36] (titre = 1,37N).

Au bromure cuivreux (0,34 g ; 2,4 mmol ; 0,15 éq ; 99,999% Aldrich Gold Label) dans l'éther (20 mL) à -30°C, on ajoute en 20 min la solution du magnésien **8** dans l'éther (25,7 mL ; 35,3 mmol, 1,5 éq) préparée ci-dessus, puis maintient 5 min sous agitation à -30°C. On ajoute alors

en 5 min à la seringue le méthoxyrane (*R*)-7 (1,65 mL; 1,0 éq; 82% ee). On laisse ensuite remonter à 0°C en 1 h et maintient 3 h à 0°C, puis verse sur un mélange de glace (50 g) et d'acide chlorhydrique 3N (50 mL). On sépare les phases et réextrait la phase aqueuse à l'éther (2 × 100 mL). Les phases étherées jointes sont séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore le solvant. Le produit est distillé (Eb = 102-103°C/13-14 mm Hg), puis chromatographié sur silice (éluant : éther de pétrole-éther 100:0 à 0:100) pour donner l'alcool (*R*)-3 (4,34 g; 90% Rdt; 93% CPG).

IR (film): 3 380 cm⁻¹ (O-H, large).

RMN ¹H : 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); 2,40 (1H échangeable à D₂O); 2,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 4,00 (sextuplet, *J* = 6,0 Hz, 1H); 7,35-7,55 (m, 4H).

RMN ¹³C : 22,5 (q); 45,0 (t); 68,2 (d); 122,8 (d); 125,8 (d); 128,5 (d); 132,6 (d); 139,6 (s).

[α]_D²⁵ = -22,6 (*c* = 2,59; CHCl₃).

Analyse CLHP du dérivé de Mosher : *R/S* = 90/10 (ee : 80%).

Synthèses en 2 étapes de la fenfluramine

• 2-[Méthylsulfonyloxy]-1-[3-(trifluorométhyl)-phényl]propane (*R*)-4b

A l'alcool (*R*)-3 (1,19 g; 5,8 mmol; 80% ee) dans la pyridine (6 mL) à 0°C, on ajoute goutte à goutte en 2 min le chlorure de mésyle (0,74 g; 1,1 éq). On maintient 22 h 30 sous agitation à température ambiante, puis évapore la pyridine et reprend au dichlorométhane (30 mL). On lave successivement par de l'acide chlorhydrique 1N (15 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium (15 mL) et de l'eau (15 mL), sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le solvant. Le produit obtenu (1,48 g) est chromatographié sur 18 g de silice (éluant : éther de pétrole-éther 100:0 à 75:25) pour donner le mésylate (*R*)-4b (1,37 g; 83% Rdt) contenant environ 5% d'alcool (*R*)-3 d'après la RMN ¹H.

RMN ¹H : 1,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 4,77 (sextuplet, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,45-7,70 (m, 4H).

RMN ¹³C : 20,7 (q); 37,5 (q); 42,1 (t); 79,9 (d); 123,5 (d); 126,0 (d); 128,8 (d); 132,8 (d); 137,4 (s).

[α]_D²⁴ = -14,3 (*c* = 1,21; MeOH).

• 2-(Trifluorométhylsulfonyloxy)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propane (*R*)-4c

A l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,35 mL; 1,05 éq) dans le dichlorométhane (2 mL) à 0°C, on ajoute goutte à goutte en 15 min l'alcool (*R*)-3 (0,41 g; 2,0 mmol; 80% ee) et de la pyridine (175 mg; 1,1 éq) en solution dans le dichlorométhane (1 mL). On maintient 2 h sous agitation à 0°C. On ajoute rapidement de l'eau (5 mL), puis du dichlorométhane (10 mL). On sépare les phases et lave la phase organique par de l'acide chlorhydrique 1N (10 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium (10 mL) et de l'eau (10 mL), on la sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore. On isole le triflate (*R*)-4c (0,63 g; 92% Rdt). Ce produit est utilisé rapidement du fait de son instabilité.

RMN ¹H : 1,55 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 3,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 5,28 (sextuplet, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,40-7,65 (m, 4H).

RMN ¹³C : 20,5 (q); 42,5 (t); 88,6 (d); 124,2 (d); 126,2 (d); 129,2 (d); 133,0 (d); 135,9 (s); C du CF₃SO₃ non détecté.

• Substitution du mésylate par l'éthylamine : essai-type dans le DMSO

Au mésylate (*R*)-4b (364 mg; 1,29 mmol; préparé à partir d'alcool (*R*)-3 à 80% ee) dans le DMSO (1 mL) à 22°C en autoclave, on ajoute l'éthylamine anhydre (0,4 mL; environ 4 éq). On porte à 100-105°C pendant 3 h, puis refroidit. On ajoute alors de l'acide chlorhydrique 3N (3 mL) et extrait à l'éther (2 × 10 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (5 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. On isole ainsi la fraction « produits secondaires non aminés » qui est analysée par CPG (identification par comparaison avec les produits de référence en notre possession). On réextrait de même la phase aqueuse basifiée par addition de soude 10N (1 mL). On isole ainsi l'amine (*S*)-1 (121 mg; 41% Rdt; 90% CPG).

[α]_D²⁴ = +6,9 (*c* = 7,07; éthanol absolu).

Analyse CLHP du dérivé camphanylé : *S/R* = 91/9 (ee : 82%).

Essai-type dans l'éthylamine

Dans l'autoclave, on porte à 90°C pendant 16 h le mésylate (*R*)-4b (386 mg; 1,37 mmol; préparé à partir d'alcool (*R*)-3 à 80% ee) dans l'éthylamine anhydre (2 mL). On refroidit, ouvre et laisse l'éthylamine s'évaporer sous la hotte. On reprend le résidu par de la soude 5N (5 mL), agite énergiquement, puis extrait à l'éther (3 × 10 mL). Les phases étherées jointes sont réextraites à l'acide chlorhydrique 3N (2 × 3 mL), lavées à l'eau (5 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. On isole ainsi les produits secondaires. Les phases aqueuses chlorhydriques sont jointes, amenées à pH basique par de la soude 10N (2,5 mL) et réextraites à l'éther (3 × 10 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (5 mL) et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation, on obtient l'amine (*S*)-1 (152 mg; 48% Rdt; > 99% CPG).

[α]_D²⁴ = +7,8 (*c* = 7,90; éthanol absolu) (ee : 89%).

Analyse CLHP du dérivé camphanylé : *S/R* = 92/8 (ee : 84%).

• Substitution du triflate par l'éthylamine

Au triflate (*R*)-4c (0,63 g; 1,87 mmol; préparé à partir d'alcool (*R*)-3 à 80% ee) dans l'acétonitrile (8 mL) à -20°C, on ajoute en 3 min l'éthylamine anhydre (0,5 mL; environ 4 éq) dans l'acétonitrile (2 mL) préalablement refroidi. On maintient 4 h à -20°C, puis laisse remonter à température ambiante. On évapore le solvant, reprend le produit par de la soude 5N (6 mL) et agite énergiquement. On extrait ensuite à l'éther (2 × 20 mL). Les phases étherées jointes sont alors extraites par de l'acide chlorhydrique 3N (5 mL), lavées à l'eau (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. Ces produits secondaires sont étudiés en CPG. Les phases aqueuses chlorhydriques sont jointes et amenées à pH basique par de la soude 10N (4 mL) et extraites à l'éther (2 × 20 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. On isole ainsi l'amine (*S*)-1 (0,26 g; 60% Rdt; > 99% CPG).

[α]_D²² = +7,5 (*c* = 7,86; éthanol absolu) (ee : 85%).

Analyse CLHP du dérivé camphanylé : *S/R* = 88/12 (ee : 76%).

Remarque : Lors d'essais en série racémique, on ne faisait pas intermédiairement le traitement par la soude 5N et on obtenait un solide blanc qui a été caractérisé comme étant le trifluorométhanesulfonate de l'amine (Rdt : de 15 à 40% selon les essais).

F = 112°C (Köfler).

IR (nujol) : 3 160 cm⁻¹ (N-H).

RMN ¹H (acétone-d₆) : 1,32-1,70 (m, 6H); 2,85-4,10 (m, 7H); 7,60-7,85 (m, 4H).

RMN ¹³C (acétone-d₆) : 11,0 (q); 14,9 (q); 38,8 (t); 41,0 (t); 55,7 (d); 124,1 (d); 126,2 (d); 129,8 (d); 133,7 (d); 138,2 (s).

Anal : C₁₃H₁₇F₆NO₃S; Calc % C 41,95; H 4,49; N 3,67; Tr % C 42,1; H 4,7; N 3,8.

Synthèses de l'azide 5

• 2-Chloro-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propane (S)-14

A l'alcool (R)-3 (684 mg; 3,1 mmol; 80% ee) dans le chloroforme (1,5 mL), on ajoute le chlorure de thionyle (0,4 g; 1,1 éq) et une goutte de pyridine. On porte à reflux sous agitation énergique pendant 7 h 30. On évapore les produits légers et reprend par du dichlorométhane (10 mL). On lave successivement à l'eau (5 mL), avec une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium (5 mL) et à l'eau (5 mL). Après séchage sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. Le produit obtenu est filtré sur 5 g de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner le chlorure (S)-14 (682 mg; Rdt brut = 91%; 91% CPG (9% de produits d'élimination)).

RMN ¹H : 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,20 (sextuplet, J = 6,7 Hz, 1H); 7,35-7,65 (m, 4H).

RMN ¹³C : 24,5 (q); 46,1 (t); 57,7 (d); 123,5 (d); 125,9 (d); 128,7 (d); 132,8 (d); 138,9 (s).

[α]_D²³ = +19,0 (c = 2,16; CHCl₃).

• 2-Azido-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propane 5 : Azide (R)-5 à partir du chlorure (S)-14

Au chlorure (S)-14 (0,66 g; 3,0 mmol; préparé à partir d'alcool (R)-3 à 80% ee) dans le DMSO (4 mL), on ajoute l'azoture de sodium (0,38 g; 2 éq). On porte à 75°C pendant 8 h. On laisse refroidir et ajoute de l'acide chlorhydrique 0,1N (10 mL), puis extrait à l'éther (3 × 10 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (5 mL) et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation, le produit brut (3,73 g) est chromatographié sur 8 g de silice (éluant : pentane) pour donner l'azide (R)-5 (0,53 g; 78% Rdt; 95% CPG (contient 3% de chlorure (S)-14)).

[α]_D²³ = -42,8 (c = 1,16; CH₂Cl₂).

Pour en déterminer l'excès énantiomérique, une partie du produit a été réduite en amine (R)-6 comme suit : à l'azide (R)-5 (258 mg; 1,13 mmol) dans le THF (5 mL), on ajoute le palladium à 5% sur carbonate de calcium (26 mg; 10% en masse). On maintient sous agitation énergique à 21°C et pression ordinaire d'hydrogène pendant 18 h. On filtre alors le catalyseur, le rince au THF (10 mL) et évapore. Le produit brut (189 mg) est distillé (Eb = 90-95°C/15 mm Hg) pour donner l'amine (R)-6 incolore (155 mg; 67% Rdt; 95% CPG).

[α]_D²³ = -16,6 (c = 7,59; éthanol absolu).

Analyse CLHP du dérivé camphanyle : R/S = 91/9 (ee : 82%).

• Azide (S)-5 à partir du mésylate (R)-4b

Au mésylate (R)-4b (0,39 g; 1,7 mmol; préparé à partir d'alcool (R)-3 à 80% ee) dans le DMSO (2 mL), on ajoute l'azoture de sodium (135 mg; 1,5 éq). On porte 30 min à 70°C, puis refroidit. On ajoute de l'acide chlorhydrique 0,1N (5 mL) et extrait à l'éther (2 × 10 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (5 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. Le produit brut (309 mg) est filtré sur 5 g de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner l'azide (S)-5 (248 mg; 78% Rdt; 99% CPG).

IR (film) : 2 100 cm⁻¹ (N₃).

RMN ¹H : 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 2,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,74 (sextuplet, 1H); 7,40-7,65 (m, 4H).

RMN ¹³C : 18,9 (q); 42,2 (t); 58,5 (d); 123,5 (d); 125,9 (d); 128,8 (d); 132,6 (d); 138,6 (s).

Pouvoirs rotatoires à 24°C (c = 1,14; CH₂Cl₂) :

λ (nm) :	589	578	546	436	365
[α] _λ =	+45,8	+48,1	+55,0	+97,7	+163,4

Analyse CLHP du dérivé camphanyle de l'amine (S)-6 (obtenue par réduction catalytique) : S/R = 90/10 (ee : 80%).

Remarque : Lors d'essais en plus grosses quantités (> 5 g) avec les produits racémiques, le rendement était supérieur ou égal à 95%.

Synthèses de la fenfluramine 1 à partir de l'azide 5

• Caractérisation du [1-méthyl-2-(3-[trifluorométhyl]phényl)éthyl]phosphorimidate de triéthyle 11

A l'azide 5 (207 mg; 0,903 mmol) dans le THF-d₈ (1 mL), on ajoute le phosphite d'éthyle (0,19 mL; 1,0 éq). Après 40 h à 26-29°C, on enregistre les spectres (après avoir ajouté une goutte de TMS) :

RMN ¹H : 0,95-1,25 (m, 12H); 2,30-3,00 (m, 2H); 3,00-4,50 (m, 7H); 7,30-7,60 (m, 4H).

RMN ¹³C : 22,8; 23,2; 33,5; 33,8; 55,2; 56,1; 57,7; 69,4; 69,8; 129,3; 133,9; 135,4; 140,7; 150,8.

Si on réalise la réaction de la même manière dans l'éther ou le THF, mais qu'on évapore le solvant, la RMN ¹H et la RMN ¹³C (dans CDCl₃) montrent un mélange des produits 11 et 12 dans des proportions non évaluables.

Après évaporation du solvant, le mélange est entièrement converti en phosphoramidate 12 par chauffage à 100°C pendant moins de 2 h.

• Mise au point de l'éthylation du phosphoramidate 12 : essai-type

Au phosphoramidate 12 racémique (331 mg; 0,976 mmol) dans le DMF (2,5 mL) à 24°C, on ajoute en une fois l'hydrure de sodium (à 86%; 94 mg; environ 3,5 éq). Après 1 h 30 d'agitation, on ajoute en une fois le sulfate de diéthyle (0,26 mL; 2 éq) (réaction exothermique). On maintient sous agitation à 24°C pendant une nuit. On ajoute lentement de l'eau (5 mL) et extrait la phase aqueuse à l'éther (2 × 20 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre, concentre à 5 mL et soumet à un barbotage lent d'acide bromhydrique gazeux pendant 10 min. On laisse reposer une nuit à température ambiante, évapore, puis reprend le résidu par de la soude 5N (5 mL). On extrait à l'éther (2 × 15 mL). Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau (5 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. On recueille l'amine 1 (192 mg; 85% Rdt; 97% CPG (amine 6 < 1%)).

• Transformation de l'azide 5 en amine 1 par l'intermédiaire des phosphoramidates 12 et 13

■ Cas de l'azide (R)-5 (préparé à partir d'alcool (R)-3 à 80% ee, via le chlorure (S)-14)

A l'azide (R)-5 (254 mg; 1,11 mmol) dans le DMF (1 mL) à température ambiante, on ajoute le phosphite d'éthyle (0,25 mL; 1,1 éq) et on porte à 40°C. Après 2 h 30, on ajoute l'eau (30 μL; 1,5 éq) et poursuit encore l'agitation à 40°C pendant 21 h 30. On pèse l'hydrure de sodium (à 86%; 134 mg; 4 éq). On en ajoute rapidement environ la moitié, puis l'autre moitié après 15 min. On maintient au total 2 h 30 à température ambiante. On ajoute alors le

sulfate de diéthyle (0,29 mL, 2 éq) (réaction exothermique) et maintient une nuit sous agitation à température ambiante. On ajoute avec précaution de l'eau (5 mL) et poursuit le traitement comme précédemment. On obtient ainsi l'amine (R)-1 (213 mg: 83% Rdt; 97% CPG (amine (R)-6 : 1,5%)).
[α]_D²³ = -7,4 (c = 7,97; éthanol absolu) (ee : 84%).
Analyse CLHP du dérivé camphanyle : R/S = 92,5/7,5 (ee : 85%).

■ Cas de l'azide (S)-5 (préparé à partir d'alcool (R)-3 à 92% ee, via le mésylate (R)-4b)

Dans les mêmes conditions, à partir de 273 mg d'azide (S)-5, nous avons obtenu 229 mg d'amine (S)-1 (Rdt = 83%). Après distillation (Rdt = 47%), on a : pureté CPG = 86% (amine (S)-6 : 11%).

[α]_D²³ = +8,2 (c = 7,84; éthanol absolu).

Analyse CLHP du dérivé camphanyle : S/R = 97/3 (ee : 94%).

Remerciements

Ce travail constitue une partie du mémoire de thèse de B Goument qui remercie la Société Oril et le Conseil Régional de Haute-Normandie pour l'attribution d'une bourse de recherches.

Références

- 1 Curtis-Prior PB, *Biochemical Pharmacology of Obesity*, Elsevier 1983
- 2 a) Rowland NE, Antelman SM, Bartness TJ, *Life Sciences* (1985) 36, 2295;
b) Invernizzi R, Berettera C, Garattini S, Samanin R, *European J Pharmacol* (1986) 120, 9
- 3 Science Union et Cie, brevet *Brit 1078186* (2 août 1967) CA 68 : 68644x
- 4 Coquerel G, Bouaziz R, Brienne MJ, *Chem Lett* (1988) 1081
- 5 Jacewicz VW (Beecham Group Ltd)
a) brevet *Brit 1413078* (5 nov 1975) - CA 84 : 30637q
b) brevet *Brit 1413070* (5 nov 1975) - CA 84 : 30636p
- 6 Fugier C, Leroux M, Maugé R, Alexakis A, Normant JF, (Adir et Cie) brevet *EP 0301925* (1^{er} février 1989)
- 7 Magnone G, (Laboratori MAG SpA), brevet *EP 0441160* (14 août 1991).
- 8 Fronza G, Fuganti C, Grasselli P, Mele A, *J Org Chem* (1991) 56, 6019
- 9 Goument B, Nouvelles synthèses de la fenfluramine, *Thèse ès Sciences*, Université de Rouen, 4 juin 1988
- 10 Midha KK, Hawes EM, Cooper JK, Hubbard JW, Bailey K, Mc Gilveray IJ, *Xenobiotica* (1983) 13, 31
- 11 Beckett AH, Jones GR, *J Pharm Pharmac* (1977) 29, 416
- 12 Cross PE, Dickinson RP, (Pfizer Corp), brevet *Can 1029725* (18 avril 1978) - CA 89 : P146937v. Voir aussi CA 81 : P120718j et CA 85 : P33037a
- 13 Hansl NR (Pacific Research Laboratories), brevet *US 3792048* (12 février 1974) - CA 80 : P108202h. Voir aussi CA 82 : P139737g, CA 82 : P170418c et CA 85 : P192404j
- 14 Szmant HH, Anzenberger JF, Hartle R, *J Am Chem Soc* (1950) 72, 1419
- 15 Nous avons utilisé le produit commercialisé par Fluka
- 16 Pour la synthèse du méthyloxirane (R)-7, voir par exemple :
a) Habets-Crutzen AQH, Carlier SJN, De Bont JAM, Wistuba D, Schurig V, Hartmans S, Tramper J, *J Enzyme Microb Technol* (1985) 7, 17;
b) Koppenhoefer B, Weber R, Schurig V, *Synthesis* (1982) 316;
c) Schurig V, Koppenhoefer B, Burkle W, *Angew Chem Int Ed Engl* (1978) 17, 937;
d) Hillis LR, Ronald RC, *J Org Chem* (1981) 46, 3348;
e) Johnston BD, Slessor KN, *Can J Chem* (1979) 57, 233;
f) Simon ES, Whitesides GM, Cameron DC, Weitz DJ, Cooney CL, *J Org Chem* (1987) 52, 4042;
g) Pirkle WH, Rinaldi PL, *J Org Chem* (1978) 43, 3803
- 17 Huynh C, Derguini-Boumechal F, Linstrumelle G, *Tetrahedron Lett* (1979) 20, 1503
- 18 Voir aussi : De Camp Schuda A, Mazzochi PH, Fritz G, Morgan T, *Synthesis* (1986) 309, et références citées
- 19 Les méthodes habituelles n'ont pas donné le résultat attendu
a) Golding BT, Sellars PJ, Wong AK, *J Chem Soc. Chem Commun* (1977) 570;
b) Desmet MJ, Witholt B, Wynberg H, *J Org Chem* (1981) 46, 3128
- 20 Dale JA, Dull DL, Mosher HS, *J Org Chem* (1969) 34, 2543
- 21 Pour la synthèse du méthyloxirane (S)-7, voir par exemple :
a) Gombos J, Haslinger E, Schmidt U, *Chem Ber* (1976) 109, 2645;
b) Franzus B, Surridge JH, *J Org Chem* (1966) 31, 4286;
c) Levene PA, Walti A, *Org Synth*, Vol II (1943) 545;
d) Levene PA, Walti A, *J Biol Chem* (1926) 68, 415;
e) Shieh N, Price CC, *J Org Chem* (1959) 24, 1169;
f) Ghirardelli RG, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 4987;
g) Ellis MK, Golding BT, *Org Synth* (1984) 63, 140;
h) Golding BT, Hall TR, Sakrikar S, *J Chem Soc, Perkin Trans I* (1973) 1214
ainsi que les références 16b et 16c
- 22 Préparé de la même manière que le dérivé de Mosher [20], mais à partir de chlorure de camphanyle (-)
- 23 Pour une mise au point sur les substitutions nucléophiles avec participation de groupes voisins, voir : Capon B, *Quart Rev* (1964) 18, 45
- 24 Grunewald GL, Paradkar VM, Pazhenchevsky B, Pleiss MA, Sall DJ, Seibel WL, Reitz TJ, *J Org Chem* (1983) 48, 2321
- 25 a) Fugio M, Funatsu K, Goto M, Seki Y, Mishima M, Tsuno Y, *Bull Chem Soc Jpn* (1987) 60, 1091;
b) Fugio M, Goto M, Seki Y, Mishima M, Tsuno Y, Sawada M, Takai Y, *Bull Chem Soc Jpn* (1987) 60, 1097
- 26 Lee I, Lee WH, Lee HW, *J Org Chem* (1991) 56, 4682
- 27 Voir par exemple :
a) Knouzi N, Vaultier M, Carrié R, *Bull Soc Chim Fr* (1985) 815;
b) Vaultier M, Knouzi N, Carrié R, *Tetrahedron Lett* (1983) 24, 763;
c) Maiti SN, Singh MP, Micetich RG, *Tetrahedron Lett* (1986) 27, 1423;
d) Soai K, Yokoyama S, Ookawa A, *Synthesis* (1987) 48;
e) Bartra M, Urpi F, Vilarrasa J, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 5941;
f) Corey EJ, Nicolaou KC, Balanson RD, Machida Y, *Synthesis* (1975) 590;
et références citées

- 28 Beregi L, Hugon P, Le Douarec JC, Schmitt H, (Science Union et Cie), brevet *Fr M 1658* (18 février 1963) – *CA 59* : 3831f
- 29 Gololobov YG, Zhmurova IN, Kasukhin LF, *Tetrahedron* (1981) 37, 437
- 30 a) Kabachnik MI, Gilyarov VA, *Izvest Akad Nauk SSSR Otdel Khim Nauk* (1956) 790 (*CA 51* : 1823b);
b) Gilyarov VA, Kudryavtsev RV, Kabachnik MI, *Zhur Obshch Khim* (1966) 36, 708
Version anglaise : *J Gen Chem USSR* (1966) 722
- 31 Wadsworth WS, Emmons WD, *J Org Chem* (1964) 29, 2816
- 32 Voir aussi : Brigot D, Collignon N, Savignac P, *Tetrahedron* (1979) 35, 1345
- 33 Koziara A, Osowska-Pacewicka K, Zawadzki S, Zwierzak A, *Synthesis* (1985) 202
- 34 Cette réaction a été décrite récemment à partir d'azides diversement fonctionnalisés :
Zidani A, Carrié R, Vaultier M, *Bull Soc Chim Fr* (1992), 71
- 35 Manuscrit en préparation
- 36 Job A, Reich R, *Bull Soc Chim Fr* (1923) 37, 1414