

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 13 juin 1988.

③⑦ Priorité : US, 15 juin 1987, n° 061.511.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 16 décembre 1988.

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *E.R. SQUIBB & SONS, INC., société
constituée sous les lois de l'Etat de Delaware. — US.*

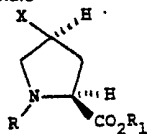
⑦② Inventeur(s) : David Kronenthal ; Paula L. Kuester ; Ri-
chard L. Mueller.

⑦③ Titulaire(s) :

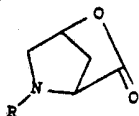
⑦④ Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

⑤④ Procédé de préparation de dérivés de la (trans)-4-phényl-L-proline.

⑤⑦ Procédé de préparation de dérivés de la (trans)-4-phényl-
L-proline, mettant en jeu l'alkylation de Friedel-Crafts du ben-
zène par un dérivé de proline, consistant à faire réagir un
dérivé de proline, de formule

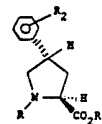


ou une lactone de proline, de formule



dans lesquelles R est un groupement protecteur de l'azote, R₁
est l'hydrogène ou un radical aryle, arylalkyle ou alkyle inférieur,

et X est un groupement labile tel que le fluor ou le radical
mésyle, avec du benzène, en présence d'un acide de Lewis tel
que le trichlorure d'aluminium, pour former le dérivé de (trans)-
4-phényl-L-proline de formule



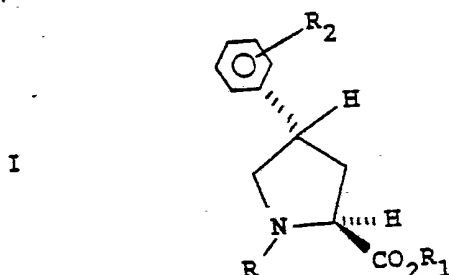
dans laquelle R₁ doit être l'hydrogène lorsque c'est la proline
que l'on utilise comme produit de départ.

Ces dérivés sont utilisables dans la préparation de certains
inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

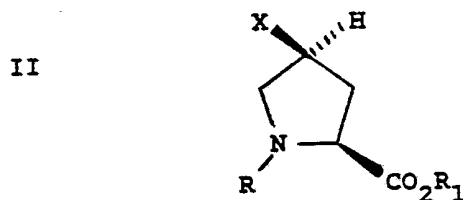
PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES
DE LA (TRANS)-4-PHENYL-L-PROLINE

La présente invention concerne un procédé de
 préparation de dérivés de la trans-4-phényl-L-proline, qui
 5 sont des intermédiaires pour la préparation de certains inhi-
 biteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

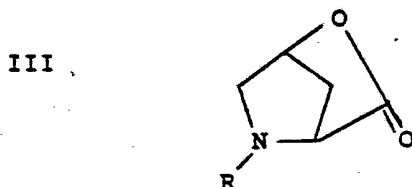
Conformément à la présente invention, il est
 fourni un procédé de préparation de dérivés de la (trans)-4-
 phényl-L-proline, de formule I



dans laquelle R est un groupement protecteur de l'azote
 (tel que le radical acétyl, benzoyl, p-anisoyl, p-nitro-
 benzoyl, trifluoracétyl, o-toluoyl, p-toluoyl, p-tosyl,
 20 p-chlorobenzoyl, o-chlorobenzoyl ou similaire),
 R₁ est l'hydrogène ou un radical aryle ou alkyle inférieur,
 et R₂ est l'hydrogène, le fluor, le chlore ou le brome en
 position ortho ou para ou en mélanges des deux, procédé qui
 comprend les étapes de réaction d'un dérivé de proline de
 25 formule II



ou d'une lactone de formule III

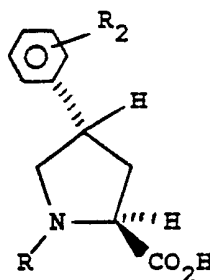


dans lesquelles R et R₁ sont tels que définis ci-dessus, et

X est un groupement labile (tel qu'un halogène comme le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupement mésylate, tosylate ou triflate), avec un nucléophile aromatique tel que le benzène, un benzène halo-substitué (par exemple un benzène substitué par du fluor, du chlore ou du brome) ou le phényltriméthyl silane, en présence d'un acide de Lewis et, le cas échéant, la récupération du dérivé de trans-4-phényl-L-proline à partir du mélange réactionnel. Cependant, quand c'est la lactone de formule III que l'on utilise, il est préférable de faire réagir III avec du benzène.

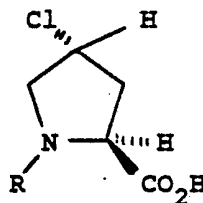
Quand c'est la lactone de formule III que l'on utilise comme produit réagissant, le dérivé de trans-4-phényl-L-proline a pour formule

IV



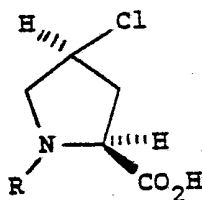
Les produits de réaction résultant de l'utilisation de la lactone de départ III comprendront le dérivé de trans-4-phényl-L-proline de formule I, ainsi que les produits secondaires suivants

V



et

VI



5

Quand c'est le dérivé de proline de formule II
 10 que l'on utilise comme produit de départ, les produits de
 réaction obtenus comprendront le dérivé de trans-4-phényl-L-
 proline de formule I ainsi que le produit secondaire de for-
 mule V, dans lequel le groupement labile X, dans la formule
 II, est un groupement mésylate ou le fluor. De plus, lorsque
 15 X, dans le dérivé de proline de formule II, est le chlore
 ou le groupement tosylate, on peut également obtenir comme
 sous-produit la cis-4-phényl-L-proline.

Le produit secondaire V peut être transformé
 en la lactone neutre de formule III par traitement du
 20 mélange de IV et V par une base telle que le bicarbonate de
 sodium en présence d'un solvant organique inerte tel que le
 diméthylformamide, à une température située dans l'inter-
 valle d'environ 0 à environ 100°C, et de préférence d'environ
 50 à environ 80°C.

Dans la mise en oeuvre du procédé de l'inven-
 tion, on utilisera le dérivé de proline II ou la lactone III
 dans un rapport molaire au nucléophile aromatique situé dans
 l'intervalle d'environ 1:5 à environ 1:100 et de préfé-
 rence d'environ 1:10 à environ 1:40, tandis que l'acide de
 30 Lewis sera utilisé dans un rapport molaire à II ou III situé
 dans l'intervalle d'environ 2:1 à environ 10:1 et de préfé-
 rence d'environ 3,6:1 à environ 4,0:1. On mènera la réaction
 à une température réduite située dans l'intervalle d'environ
 5 à environ 80°C et de préférence d'environ 7 à environ 40°C,
 35 sous une atmosphère inerte telle que l'argon ou l'azote,
 suivant le dérivé de proline II ou la lactone III que l'on
 utilise.

On peut préparer la lactone de départ III en

partant de la (trans)-4-hydroxy-L-proline de formule



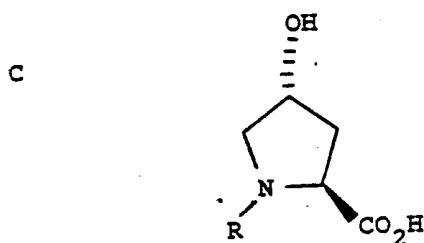
que l'on traite par un composé protecteur de formule

10 B

RC1

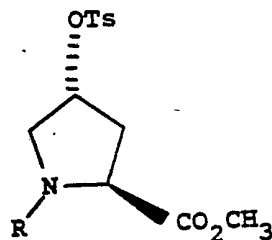
dans laquelle "R" représente un groupement protecteur de l'azote tel que le radical acétyle, benzoyle, p-anisoyle, p-nitrobenzoyle, trifluoracétyle, o- ou p-toluoyle, p-tosyle, ou p- ou o-chlorobenzoyle, pour former le dérivé de proline protégé de formule C

20



On traite ensuite la proline C par de l'acide p-toluène-sulfonique monohydraté (p-TsOH) en présence de méthanol, puis par du p-TsCl et par une base telle que la triéthylamine ou la pyridine, pour former le tosylate de formule D

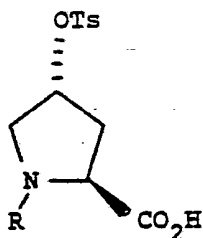
30 D



que l'on traite par une base forte telle que la soude pour former l'acide de formule E

E

5

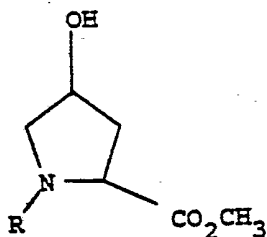


On traite ensuite l'acide E par une base faible telle que le
 10 carbonate de potassium en présence de méthyléthylcétone
 pour former la lactone III.

On peut préparer le dérivé de départ II, quand
 X est le radical méthyloxy, en traitant la lactone III par du
 méthanol en présence d'un catalyseur acide pour obtenir
 15 l'hydroxy ester F

F

20

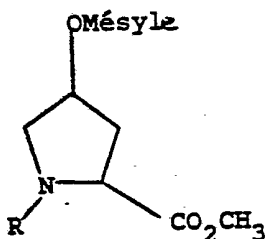


Le traitement de F par du chlorure de méthanesulfonyle et
 une base telle que la triéthylamine donne l'ester méthylique
 de formule G

25

G

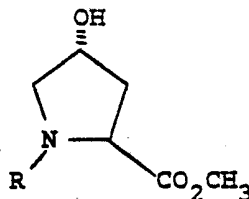
30



Le traitement de G par de l'hydroxyde de lithium donne le
 composé de formule II dans lequel X est le radical méthyloxy.

On peut préparer le dérivé de proline de départ II dans lequel X est le fluor en traitant un dérivé de proline de formule

5 C'

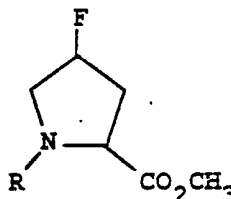


10

par du trifluorure de diéthylaminosoufre et de la pyridine à une température située dans l'intervalle d'environ - 35°C à environ 25°C, en utilisant un rapport molaire du trifluorure à C' situé dans l'intervalle d'environ 3:1 à environ 1:1, en présence d'un solvant organique inerte tel que le dichlorométhane, pour former l'analogue fluoré de formule G

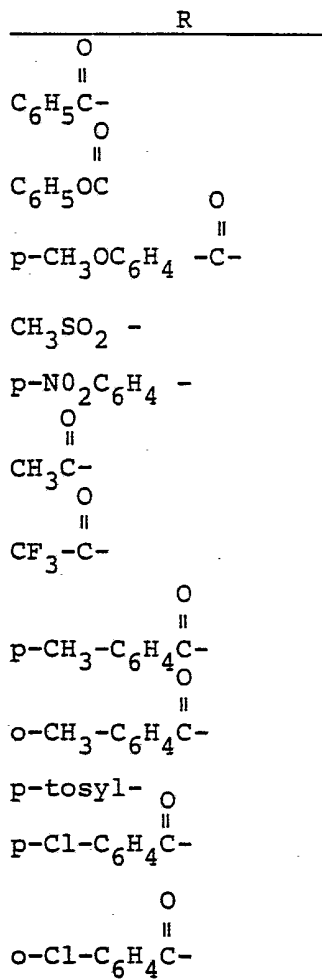
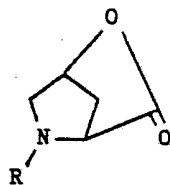
G

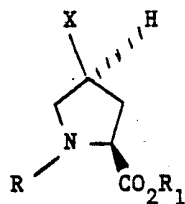
20



auquel on fait subir une réaction de saponification en le traitant par de l'hydroxyde de lithium pour former la proline II dans laquelle X est le fluor.

Des exemples des lactones de départ III et des prolines de départ II utilisables dans la mise en oeuvre du procédé de l'invention comprennent, mais ne se limitent pas, aux suivants.

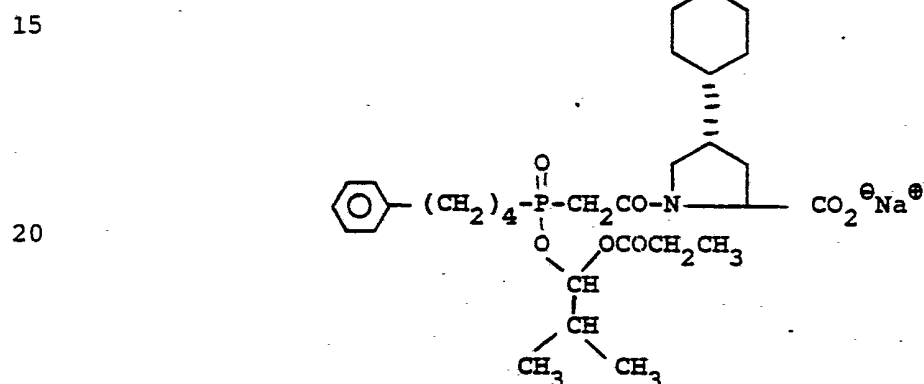




X	R	R ₁
F	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$	H et CH ₃
Cl	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$	H
Cl	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}(=\text{O})-$	CH ₃ -
Br	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$	C ₆ H ₅ -
mésylate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$	C ₆ H ₅ -
triflate	CH ₃ SO ₂ -	H et CH ₃
triflate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$	CH ₃ et H
Cl	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
Br	CH ₃ C(=O)-	H
I	CF ₃ C(=O)-	H
mésylate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$	H et CH ₃
mésylate	o-Cl-C ₆ H ₄ C(=O)-	CH ₃ et H

X	R	R ₁
tosylate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	H et CH_3
5 Cl	p-tosyle	$\text{n-C}_3\text{H}_7$
Br	$\text{o-Cl-C}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$
F	$\text{o-Cl-C}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})$	H et CH_3

10 On peut utiliser les dérivés de trans-4-phényl-L-proline de formule I pour former des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme décrit dans le brevet EUA N° 4 337 201, qui couvre le fosinopril, lequel a pour formule :



25 On trouvera ci-dessous les définitions des termes utilisés dans cette description. Ces définitions s'appliquent aux termes tels qu'ils sont utilisés dans l'ensemble de la description (à moins d'être plus limités dans des cas précis), soit isolément soit en tant que partie d'un groupement plus important.

Les termes "alkyle" et "alcoxy" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les radicaux ayant de 1 à 10 atomes de carbone.

35 Les termes "cycloalkyle" et "cycloalcényle" désignent des radicaux ayant de 3 à 7 atomes de carbone.

Le terme "aryle" désigne un radical phényle

éventuellement substitué par halogène, alkyle, alcoxy, alkylthio, hydroxy, alcanoylé, nitro, amine, dialkylamine, ou trifluorométhyle.

Le terme "alcanoylé" désigne des radicaux ayant
5 de 2 à 9 atomes de carbone.

Le terme "halogène" désigne le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Les exemples d'application suivants représentent des formes de réalisation préférées de la présente invention.
10 Sauf indication contraire, toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius.

Exemple 1

(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

A. 1-Benzoyl-allo-hydroxy-L-proline
15 lactone

A(1) (trans)-1-Benzoyl-4-hydroxy-L-
proline

On a installé dans un bain de glace un bêcher de 12 litres équipé d'un agitateur efficace, d'une électrode
20 indicatrice de pH et d'une ampoule à robinet de 1 litre. On a chargé dans le bêcher 4 litres d'eau, et on a ajouté 1,31 kg (10,0 mole) de trans-4-hydroxy-L-proline, en agitant pour la dissoudre. On a ensuite chargé dans l'ampoule à robinet une solution aqueuse de soude 10N. On a élevé le pH du mélange
25 à 8,0 avec un peu de solution de soude (25 ml environ). On a ensuite ajouté 300 ml de chlorure de benzoyle et on a augmenté la vitesse d'agitation pour assurer une dispersion efficace. On a ajouté une solution de soude en quantité suffisante pour maintenir le pH à 8, et on a assuré un refroidissement suffi-
30 sant pour maintenir le mélange aux alentours de 25°C. Dès que la plus grande partie du chlorure de benzoyle a été consommée, on a encore ajouté 300 ml de chlorure de benzoyle et on a poursuivi la benzylation. On a ajouté successivement deux nouvelles portions de 300 ml de chlorure de benzoyle. On a
35 laissé la benzylation se faire complètement à pH 8 et on a agité le mélange pendant encore une demi-heure, tout en refroi-

dissant à 20°C environ.

On a chargé 1 litre d'acétate d'isobutyle (IBA) dans une ampoule à décanter de 4 litres. On a ajouté une partie du mélange réactionnel et on l'a équilibré. On a laissé
5 la phase inférieure décanter et passer à travers un filtre. On a ajouté une nouvelle quantité du mélange réactionnel dans l'ampoule jusqu'à ce que la totalité ait été extraite. On a jeté l'extrait IBA. On a remis le filtrat dans le bêcher de 12 litres et on a chargé de l'acide chlorhydrique concentré
10 dans l'ampoule à robinet. On a ajouté environ 0,25 litres d'acide, en agitant efficacement, pour atteindre un pH de 4. On a ajouté des germes de produit et on a continué l'agitation jusqu'à ce qu'il se forme une fine bouillie de cristaux et que le pH ne s'élève plus. On a repris l'addition d'acide
15 goutte à goutte jusqu'à ce que le pH du mélange reste stable à 2,0. La consommation totale d'acide était de 0,85 litre environ.

On a refroidi à 15°C environ la bouillie de cristaux et on l'a agitée encore pendant une demi-heure.

On a recueilli les cristaux sableux sur un filtre
20 de Buchner, la plus grande partie de la liqueur mère étant éliminée par aspiration. On a ensuite lavé les cristaux à l'eau froide jusqu'à ce que le filtrat soit débarrassé d'ions chlorure. On a continué l'aspiration jusqu'à ce qu'il ne sorte
25 plus de liquide. On a ensuite séché le produit à poids constant.

A(2) Ester méthylique de la (trans)-1-benzoyl-4-
hydroxy-L-proline

On a installé un ballon de 5 litres dans un bain d'huile sur un agitateur mécanique, on l'a muni d'un réfrigé-
30 rant à reflux et on l'a chargé avec 3,0 litres de méthanol et 750 g (3,2 moles) de (trans)-1-benzoyl-4-hydroxy-L-proline. On a ajouté 19 grammes (0,1 mole) d'acide p-toluènesulfonique monohydraté. On a chauffé le mélange au reflux et on a suivi l'estérification à la CCM. On a continué le reflux jusqu'à ne
35 plus pouvoir détecter de produit de départ. On a ajouté 8

grammes (0,1 mole) d'acétate de sodium pour neutraliser l'acide catalyseur. On a réglé le réfrigérant pour la distillation et on a concentré le mélange à la pression atmosphérique jusqu'à ce que la température du culot atteigne 80°C. On a
5 ensuite jeté le distillat. On a dilué rapidement le résidu limpide avec 2 litres d'eau tiède. On a agité le ballon pour mélanger rapidement son contenu et pour permettre à l'ester de cristalliser. On a refroidi la bouillie à la température ambiante, en agitant de temps en temps, et on l'a maintenue à
10 la température ambiante pendant au moins encore une heure. On a recueilli les cristaux sur un filtre et on a recyclé le filtrat pour faciliter le transfert. On a comprimé le gâteau de filtration et on l'a lavé avec un litre d'eau froide. On a aspiré le gâteau pour le sécher le plus possible et on a
15 séché le produit, à l'aide d'un séchoir à lit fluide de laboratoire, à poids constant. On a concentré sous vide à un petit volume l'ensemble du filtrat provenant de la première récolte et on a refroidi à la température ambiante la suspension résultante. On a recueilli sur un filtre une seconde récolte
20 de cristaux et on l'a lavée avec un minimum d'eau froide. On a comprimé le gâteau et on lui a appliqué un vide jusqu'à ce qu'il ne sorte plus de liquide. On a séché la seconde récolte à poids constant.

25 A(3) Ester méthylique de la (trans)-1-benzoyl -4-
tosyloxy-L-proline

On a chargé dans un ballon de 5 litres 540 grammes (2,84 moles) de chlorure de p-toluènesulfonyle technique. On a ajouté 1,5 litre de pyridine active et on a agité le ballon pour dissoudre le mélange. On a ajouté progressivement 600
30 grammes (2,40 moles) d'ester méthylique de (trans)-1-benzoyl-4-hydroxy-L-proline et on a dissous par agitation. On a maintenu la solution limpide à la température ambiante et on a suivi la transformation à la CCM. Après disparition complète du produit de départ, on a transféré le mélange réactionnel
35 dans un bêcher de 12 litres avec un agitateur efficace. On a

ajouté 0,8 litre d'eau glacée et quelques germes de tosylate. Il s'est formé une épaisse bouillie de cristaux en 10 minutes environ. On a continué à agiter énergiquement et on a encore ajouté 7 litres d'un mélange de glace et d'eau, en un laps de 5 temps d'une heure. On a recueilli les cristaux sur un filtre, on a comprimé le gâteau et on l'a lavé à l'eau froide jusqu'à ce que l'effluent soit débarrassé d'ions chlorure, et on a appliqué un vide au gâteau jusqu'à ce qu'il ne sorte plus de liquide. On a jeté le filtrat et on a séché le produit à poids 10 constant.

A(4) Tosylate de (trans)-1-benzoyl-4-hydroxy-
proline

A un mélange de 6 litres de soude aqueuse (81,6 g, 4,15 moles de NaOH) et de 1,6 litre de méthanol, on a 15 ajouté le tosylate de la partie A(3) (806,9 grammes, 2 moles) tout en maintenant la température entre 25 et 30°C. On a agité le mélange pendant 24 heures, tout en maintenant le pH du mélange entre 11,0 et 11,5. On a filtré le mélange réactionnel jusqu'à ce qu'il soit limpide, on a ajusté le pH à 2,0 par 20 addition d'acide chlorhydrique à 37 % (175 ml environ) et on a continué l'agitation pendant 1 heure à 20°C. On a recueilli le produit par filtration et on a lavé le gâteau avec de l'eau jusqu'à ce que le test des ions chlorure soit pratiquement 25 négatif. Poids humide : 2400 g. On a séché le produit à 40°C jusqu'à ce que sa teneur en eau soit inférieure à 5 % d'après la K.F.

Rendement : 762,6 g = 97,9 % "tel quel"

= 93,4 % après correction pour tenir compte de l'eau.

30 A(5) - Lactone de la 1-benzoyl-allo-hydroxy-L-
proline

On a ajouté 15 litres de méthyl éthyl cétone à un réacteur de 50 litres, puis 731,6 g du tosylate de la partie A(4). On a ajouté 573,2 g de carbonate de potassium, en 35 agitant bien. On a chauffé le mélange au reflux et on l'y a main-

tenu jusqu'à ce que le contrôle continu par CCM montre que la réaction était terminée. On a refroidi le mélange réactionnel à 15-20°C et on a recueilli par filtration le carbonate de potassium non dissous et on l'a lavé avec 15 litres de méthyl
 5 éthyl cétone. On a concentré le filtrat riche en produit à 1200-1300 g environ sous pression réduite. On a ajouté en 1 heure 2,3 litres de n-hexane et on a agité le mélange pendant 1 heure à 20°C. On a recueilli par filtration la lactone du titre qui avait précipité et on l'a lavée avec 700 ml de n-
 10 hexane. Poids humide : 532 g. On a séché la substance sous vide à un poids constant de 332,7 g, rendement 79,4 %.

B. Ester méthylique de la (cis)-1-benzoyl-4-
hydroxy-L-proline

On a traité une suspension de la lactone de la
 15 partie A (100 g, 460,8 mmoles) dans 2 litres de méthanol par de l'acide p-toluènesulfonique monohydraté (1,28 g). On a agité le mélange réactionnel pendant deux jours à la température ambiante sous argon. On a chassé le méthanol sous vide de la solution résultante. On a repris le résidu dans 1,4 litre
 20 d'acétate d'éthyle, on l'a lavé avec trois fois 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, avec 100 ml d'eau, et avec 100 ml de saumure, on l'a séché sur sulfate de magnésium, on l'a filtré, et on l'a concentré sous vide. On a recristallisé le solide blanc résultant dans 100 ml d'acétate
 25 d'éthyle, on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle froid et on l'a séché sous vide pour obtenir 81,25 g (71 %) du composé du titre.

P.F. 102,5-104°C

Analyse - Calculé pour $C_{13}H_{15}NO_4$: C, 62,64; H, 6,07;

30 N, 5,62

Trouvé : C, 62,87; H, 6,03; N, 5,57.

C. (cis)-1-benzoyl-4-[(4-méthylsulfonyl)-oxy-L-
proline

On a traité une solution du dérivé de proline de
 35 la Partie B (80 g, 321,3 mmoles) dans 1,6 litre de dichlorométhane, par de l'Et₃N (67,17 ml, 482 mmoles). On a refroidi la

solution à -15°C dans un bain d'acétone et de glace sèche, et on a ajouté du chlorure de méthanesulfonyle (28,3 ml, 353 mmoles) par une ampoule à robinet. La réaction était très exothermique et on a pris soin de maintenir la température au-dessous de -5° . Après 30 minutes d'agitation entre -5°C et -10°C , la CCM (mélange 9:1 de chlorure de méthylène et d'acide acétique) indiquait que la réaction s'était faite complètement. On a chassé le dichlorométhane sous vide. On a repris le résidu dans 1,5 litre d'acétate d'éthyle, on l'a lavé avec 2 x 400 ml d'eau, 2 x 400 ml d'acide chlorhydrique 1N, 400 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et 400 ml de saumure, on l'a séché sur du sulfate de magnésium, on l'a filtré et on l'a concentré sous vide en une huile visqueuse. On a traité cette huile par 1 litre de THF (d'une bouteille neuve) et 200 ml d'eau. On a ajouté de l'hydroxyde de lithium monohydraté (28,31 g, 674,7 mmoles) et on a agité le mélange réactionnel pendant 1 heure. On a chassé le THF sous vide et on a abaissé le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On a extrait le mélange aqueux avec 2 x 400 ml d'acétate d'éthyle et on a lavé les extraits avec 250 ml d'eau, puis avec une saumure. Les extraits ont alors commencé à cristalliser, aussi les a-t-on transférés dans un erlenmeyer et les a-t-on recristallisés après avoir chassé 250 ml d'acétate d'éthyle par ébullition. On a recueilli les cristaux par filtration, on les a lavés avec de l'acétate d'éthyle et de l'hexane froids, et on les a séchés sous vide pour obtenir 69,18 g du composé du titre sous la forme de prismes blancs (69 %).

P.F. $172-173^{\circ}\text{C}$ (avec décomposition)

30 Analyse - Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S} \cdot 0,05 \text{ H}_2\text{O}$:

C, 49,69; H, 4,84; N, 4,46

Trouvé : C, 49,48; H, 4,79; N, 4,42.

D. (trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

Dans un ballon Morton 21 à 3 cols, sec (équipé d'un agitateur, d'une admission d'azote et d'une sonde de température), on a chargé du chlorure d'aluminium anhydre (124,23 g, 0,93 mole), puis du benzène exempt de thiophène (810 ml).

Tout en agitant, on a refroidi le ballon dans de l'acétone et de la glace sèche à une température interne de 6°C. On a ajouté petit à petit 81 g (0,26 mole) du composé de la partie C (en poudre). On a noté une élévation à 7°C de la température interne après l'addition d'environ la moitié du solide. On a brièvement interrompu l'addition jusqu'à ce que la température interne revienne à 6°C, puis on l'a reprise. On a agité énergiquement le mélange hétérogène résultant, pendant 4 heures à 7-8°C et pendant 1,5 heure à 8-10°C. Pendant ce temps, le mélange réactionnel est devenu presque totalement homogène et la CCM a indiqué la transformation du composé de la partie C en un mélange du composé du titre et de trans-1-benzoyl-4-chloro-L-proline. On a refroidi le mélange réactionnel à 7°C, et on a hydrolysé le mélange en ajoutant lentement 990 ml d'acide chlorhydrique 3N de telle sorte que la température interne ne s'élève pas au-dessus de 30°C. On a traité le mélange hydrolysé par 180 ml de saumure, on l'aensemencé à l'aide des cristaux des composés du titre, on l'a agité à la température ambiante pendant 45 minutes, puis on l'a maintenu à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a filtré le mélange sur une fritte à gros grain et on a transféré dans l'ampoule le solide restant dans le récipient de réaction, en utilisant 390 ml d'acide chlorhydrique 1N. On a lavé le produit brut avec 4 x 500 ml d'eau. Le dernier filtrat a donné un test faiblement positif pour les ions chlorure (nitrate d'argent éthanolique). Après séchage sur le filtre pendant 20 minutes environ, le produit pesait 122 g (159 moles %). On a séché le produit sous vide à un poids de 98 g. On a mis le produit brut en suspension dans 240 ml d'acétate de n-butyle et on l'a porté à ébullition. Quand le produit s'est dissous, une seconde couche inférieure (supposée être de l'eau résiduelle) est devenue visible. On a continué l'ébullition jusqu'à ce que cette couche disparaisse. On a ajouté du sulfate de sodium, on a continué l'ébullition pendant encore 5 minutes, et on a filtré le mélange sur de la Celite (pré-lavée avec de l'acétate de n-

butyle). On a lavé la Celite avec de l'acétate de n-butyle chaud (2 x 50 ml environ). On a réduit le volume du filtrat à 240 ml, on l'a refroidi, on l'a ensemencé avec des cristaux des composés du titre et on l'a agité doucement à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a filtré les cristaux et on les a lavés avec 1 x 50 ml d'acétate de n-butyle et 1 x 50 ml d'hexane. On a séché le produit sous vide poussé à 40°C jusqu'à un poids constant de 57,37 g (75,1 moles %; corrigé pour tenir compte du HI du produit de départ et du produit final).

10 Chromatographie liquide à haute performance de HI (λ 218) = 99,03. P.F. 137-138°C.

$[\alpha]_D = 62,3^\circ$ (c=1,0, MeOH)

Analyse - Calculé pour $C_{18}H_{17}NO_3$: C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74

Trouvé : C, 73,10; H, 5,81; N, 4,72.

15 Exemple 1A

(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

On a agité sous argon une suspension de trichlorure d'aluminium (7,456 g, 55,91 mmoles) dans 150 ml de benzène, et on l'a traitée par de la cis-1-benzoyl-4-méthoxy-L-proline en poudre (5 g, 15,93 mmoles). On a agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 7 heures, on l'a refroidi et on l'a traité lentement par 55 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après avoir agité pendant 15 minutes, on a transféré le mélange dans une ampoule à décanter et on l'a traité par 55 ml supplémentaires d'acide chlorhydrique 1N, puis par 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et 250 ml d'acétate d'éthyle. On a séparé les couches et on a lavé la couche aqueuse avec encore 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle. On a lavé l'ensemble des extraits organiques avec de l'eau et de la saumure et on les a séchés. Par filtration et concentration sous vide, on a obtenu 4,74 g d'une mousse blanche que l'on a recristallisée dans de l'acétate de n-butyle (amorçage et sonication pour déclencher la cristallisation). On a filtré le produit, on l'a lavé avec de l'acétate de n-butyle et de l'hexane, et on l'a séché sous vide pour obtenir 2,163 g de trans-1-benzoyl-4-phényl-L-proline.

On a fait évaporer la liqueur-mère et on l'a traitée par 50 ml de DMF et 868 mg de bicarbonate de potassium. On a agité la solution résultante à 60-65°C sous argon pendant 5 heures, on l'a traitée par 100 mg supplémentaires de bicarbonate de potassium et on l'a agitée pendant encore 2 heures. On a chassé la majeure partie du DMF sous vide à 35°C et on a partagé le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On a lavé la couche acétate d'éthyle (A) à deux reprises avec une solution de bicarbonate de potassium. On a acidifié l'ensemble des extraits aqueux à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique, on les a extraits à l'acétate d'éthyle et on les a lavés avec de l'acide chlorhydrique 1N, de l'eau et de la saumure, puis on les a séchés. Par filtration et concentration sous vide, on a obtenu 1,683 g (après correction pour tenir compte du solvant résiduel) de trans-1-benzoyl-4-phényl-L-proline. Le rendement total de l'expérience était de 81 % (2,168 g + 1,683 g).

On a lavé avec de la saumure la couche d'acétate d'éthyle (A) provenant de l'expérience précédente, on l'a séchée, on l'a filtrée et on l'a concentrée sous vide pour obtenir 312 mg de lactone de 1-benzoyl-allo-hydroxy-L-proline.

Exemple 2

(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

On a traité une suspension de trichlorure d'aluminium (736 mg, 4,8 mmole) dans 5 ml de benzène par de la lactone de N-benzoyl-allo-hydroxy-L-proline (préparée comme dans la Partie A de l'Exemple 1) (217 mg, 1 mmole), et on a agité sous argon à 45°C pendant 2 heures. Après élimination de la chaleur, on a laissé reposer le mélange réactionnel à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a effectué une hydrolyse en versant le mélange dans de l'acide chlorhydrique aqueux froid, puis on a extrait à l'acétate d'éthyle. On a lavé la couche organique avec de l'eau et de la saumure, on l'a séchée, on l'a filtrée, et on l'a concentrée sous vide. On a chromatographié le résidu sur gel de silice avec un mélange de 4 % d'acide acétique et de dichlorométhane pour obtenir :

- 5

(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

On a dissous dans du dichlorométhane une solu-

- B. (cis)-1-Benzoyl-4-fluoro-L-proline

- A une solution de l'ester méthylique de (cis)-1-benzoyl-4-fluoro-L-proline de la Partie A (3,7 g, 14,74 mmoles) dans un mélange de 37 ml de tétrahydrofuranne et de 7 ml d'eau, on a ajouté 31 ml d'une solution 1N d'hydroxyde de lithium dans de l'eau. On a agité le mélange réactionnel à la tempéra-

ture ambiante pendant 2 heures. On a fait évaporer le tétrahydrofurane, on a ajusté à 8 le pH de la solution aqueuse résiduelle et on l'a extraite à l'acétate d'éthyle. On a jeté les extraits organiques. On a acidifié la base aqueuse à pH 2
5 avec de l'acide chlorhydrique concentré et on l'a extraite au dichlorométhane. On a lavé les extraits organiques avec de la saumure et on les a séchés sur sulfate de sodium. On a filtré la solution organique et on l'a concentrée pour obtenir 2,9 g de solide.

10 On a recristallisé le produit brut en le dissolvant dans environ 100 ml d'acétate d'éthyle bouillant. On a réduit le volume à 75 ml environ, on a refroidi, et on a laissé la cristallisation se faire à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a filtré le produit, on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle
15 et de l'hexane et on l'a séché sous vide à 2,32 g (66 %).
P.F. 195-197°C.

Analyse - Calculé pour $C_{12}H_{12}NO_3F$: C, 60,76; H, 5,10; N, 5,91;
F, 8,01.

Trouvé : C, 60,62; H, 5,09; N, 5,88; F, 8,23.

20

C. (trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

On a agité sous argon une suspension de tri-chlorure d'aluminium (191 mg, 1,43 mmole) dans 5 ml de benzène, et on l'a traitée par la (cis)-N-benzoyl-4-fluoro-L-proline de
25 la partie B (100 mg, 0,42 mmole). On a agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 20 heures, on l'a refroidi à 0°C et on l'a hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique 1N. On a séparé les couches et on a extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle. On a réuni les extraits organiques,
30 on les a lavés avec de la saumure, on les a séchés et concentrés. Le résidu se composait de

(a) (trans)-1-benzoyl-4-phényl-L-proline (70 %) et de

(b) (trans)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline (30 %)

Les rapports ont été déterminés par spectrodensitométrie à
35 λ 260.

Exemple 4(trans)-1-o-Chlorobenzoyl-4-phényl-L-prolineA. (cis)-1-o-chlorobenzoyl-4-fluoro-L-proline

- On a préparé une solution de bromhydrate de
5 (cis)-4-fluoro-L-proline (Biochemistry, 4(11), 2507 (1965);
250 mg, 1,17 mmole) dans 4 ml d'eau. On a ajusté le pH à 7,8
avec du bicarbonate de potassium aqueux. On a ajouté en trois
fois du chlorure de o-chlorobenzoyl (155 µl, 1,23 mmole) tout
en maintenant le pH à 7,5-8,0. Après stabilisation du pH, on
10 a transféré le mélange réactionnel dans une ampoule à décanter
et on l'a lavé avec plusieurs portions d'acétate d'éthyle. On
a acidifié la couche aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlor-
hydrique concentré, on l'a saturée de chlorure de sodium et
on l'a extraite à l'acétate d'éthyle. On a lavé les extraits
15 organiques avec de la saumure, on les a séchés sur sulfate
de sodium, on les a filtrés et on les a concentrés en un
solide. On a recristallisé le produit brut dans de l'acétate
d'éthyle, on a filtré, on a lavé avec de l'acétate d'éthyle
et de l'hexane froids et on a séché sous vide pour obtenir
20 204 mg (64 %) de produit. P.F. 158-160°C.

Analyse - Calculé pour $C_{12}H_{11}ClFNO_3$: C, 53,05; H, 5,16;
N, 5,16; Cl, 13,05;
F, 6,99.

Trouvé : C, 53,25; H, 4,12; N, 5,17; Cl, 12,86; F, 7,35.

25 B. (trans)-1-o-chlorobenzoyl-4-phényl-L-proline

- On a agité sous argon une suspension de trichlo-
rure d'aluminium (100 mg, 0,75 mmole) dans 3,7 ml de benzène,
et on l'a traitée par 60 mg (0,22 mmole) de (cis)-1-o-chloro-
benzoyl-4-fluoro-L-proline. Après avoir agité jusqu'au lende-
30 main, on a refroidi le mélange réactionnel, on l'a stabilisé
avec de l'acide chlorhydrique 1N et on l'a extrait à l'acétate
d'éthyle. On a lavé avec de la saumure l'ensemble des extraits
organiques, puis on les a séchés et concentrés sous vide. Le
résidu se composait de :

		<u>Rendements</u>	
		<u>λ_{260}</u>	<u>RMN</u>
(a) trans-1- <u>o</u> -chlorobenzoyl-4-phényl-L-proline		83 %	85 %
(b) trans-1- <u>o</u> -chlorobenzoyl-4-chloro-L-proline		17 %	15 %

La spectroscopie de masse a confirmé la présence des deux produits.

D'après les résultats de l'Exemple 3, on supposait que la stéréochimie des produits de cet exemple était trans.

Exemple 5

(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

A. (cis)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline

On a ajouté en plusieurs fois de l'ester méthylique de trans-N-benzoyl-4-hydroxy-L-proline (préparé comme décrit dans la Partie A(2) de l'Exemple 1) (4,0 g, 16,19 mmoles), pur, à une solution agitée de 25 ml de benzène, 2,9 ml (22,67 mmoles) de tétrachlorure de carbone et 5,95 g (22,67 mmoles) de triphénylphosphine à la température ambiante. On a ajouté 15 ml d'acétonitrile et on a agité le mélange réactionnel pendant 16 heures. On a chassé les solvants sous vide et on a traité le résidu par 50 ml de THF et 32,4 ml d'une solution de soude 1N. On a agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 4 heures. On a chassé le solvant organique sous vide et on a extrait la solution aqueuse à l'acétate d'éthyle. On a acidifié la solution aqueuse refroidie à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis on l'a extraite à l'acétate d'éthyle. On a lavé avec de la saumure l'ensemble des extraits organiques, on les a séchés et concentrés sous vide en un solide blanc. On a recristallisé ce solide dans de l'acétate d'éthyle pour obtenir 2,5 g (61 %) de cis-1-benzoyl-4-chloro-L-proline.

P.F. 167,5°C.

Analyse - Calculé pour $C_{12}H_{12}NO_3Cl$: C, 56,81; H, 4,77;

N, 5,52; Cl, 13,97

Trouvé : C, 56,97; H, 4,82; N, 5,57; Cl, 13,70.

B. (trans-1-benzoyl-4-phényl-L-proline

On a agité sous argon une suspension de tri-chlorure d'aluminium (452 mg, 3,4 mmole) dans 5 ml de benzène, et on l'a traitée par 253 mg (1 mmole) de (cis)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline. On a agité le mélange réactionnel au reflux pendant une nuit, on l'a refroidi et on l'a hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique 1N. On a extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. On a lavé les extraits organiques avec de l'eau, on les a séchés et concentrés sous vide. Par filtration et concentration sous vide, on a obtenu un mélange composé de :

- (a) (trans)-1-benzoyl-4-phényl-L-proline (75 %)
- (b) (cis)-1-benzoyl-4-phényl-L-proline (16,5 %)
- (c) (cis)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline (2 %)
- (d) (trans)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline (6,4 %)

Les rendements ont été déterminés par spectrodensitométrie à $\lambda 260$.

Exemple 6(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

20 A. Ester méthylique de la (cis)-1-benzoyl-4-tosyloxy-L-proline

On a agité sous argon une solution de 1,9 g (7,63 mmole) d'ester méthylique de (cis)-1-benzoyl-4-hydroxy-L-proline dans 6 ml de pyridine, et on l'a traitée par 1,75 g (9,16 mmole) de chlorure de p-toluènesulfonyle. On a agité le mélange réactionnel pendant une nuit, on l'a traité par une nouvelle quantité de 0,145 g (0,76 mmole) de chlorure de p-toluènesulfonyle, et on l'a agité pendant 24 heures. On a ajouté de l'eau glacée, puis de l'acétate d'éthyle. On a lavé la couche organique avec de l'acide chlorhydrique 1N et de la saumure, et on l'a séchée. Par filtration et concentration sous vide, on a obtenu le composé du titre sous la forme d'une mousse que l'on a utilisée sans purification dans l'étape suivante.

B. (cis)-1-Benzoyl-4-tosyloxy-L-proline

On a agité sous argon une solution d'ester méthylique de (cis)-1-benzoyl-4-tosyloxy-L-proline (de l'étape précédente) dans un mélange de 25 ml de THF et de 5 ml d'eau, et

on l'a traitée par 672 mg (16 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté. On a agité le mélange réactionnel pendant 3 heures, on l'a concentré sous vide, on l'a acidifié à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique, et on l'a extrait à l'acétate d'éthyle.

- 5 On a séché les extraits organiques, on les a filtrés et on les a concentrés sous vide en un solide blanc que l'on a recristallisé deux fois dans de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé du titre.

C. (trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

- 10 Dans un ballon sec, on a placé 58 mg (0,435 mmole) de trichlorure d'aluminium et 3 ml de benzène. Tout en agitant sous argon on a ajouté 50 mg (0,128 mmole) de (cis)-1-benzoyl-4-tosyloxy-L-proline. Après avoir encore agité jusqu'au lendemain, on a refroidi le mélange réactionnel à 0°C et on
- 15 l'a stabilisé avec de l'acide chlorhydrique 1N. On a extrait le mélange résultant avec de l'acétate d'éthyle et on a lavé les extraits organiques avec de la saumure, on les a séchés et on les a concentrés sous vide. Le résidu se composait de :

% (densitométrie, λ 260)

- | | | |
|----|--|------|
| 20 | (a) (trans)-1-benzoyl-4-phényl-L-proline | 66 % |
| | (b) (trans)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline | 17 % |
| | (c) (cis)-1-benzoyl-4-phényl-L-proline | |
| | ou | 17 % |
| | (d) (cis)-1-benzoyl-4-tosyloxy-L-proline | |
| 25 | ou un mélange de (c) et (d) qui n'était pas séparable par CCM. | |

Exemple 7

(trans)-1-Benzoyl-4-phényl-L-proline

- On a agité sous argon une suspension de 250 mg (0,8 mmole) de (cis)-1-benzoyl-4-mésyloxy-L-proline dans 3 ml
- 30 de 1,2-dichlorobenzène, et on l'a traitée par 1 ml (5,8 mmoles) de phényltriméthylsilane, puis par 383 mg (2,87 mmoles) de trichlorure d'aluminium. On a agité le mélange réactionnel jusqu'au lendemain et on en a prélevé une fraction, que l'on a stabilisée avec de l'acide chlorhydrique 1N et que l'on a
- 35 extraite à l'acétate d'éthyle. L'analyse de la couche organique

par CCM a révélé la présence de :

(a) (trans)-1-benzoyl-4-phényl-L-proline (41 %)

(b) (trans)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline (59 %)

Les rendements par densitométrie à $\lambda 260$ sont donnés entre

5 parenthèses.

Exemple 8

(cis)-1-Benzoyl-4-chlorophényl-L-proline

On a ajouté à 0°C sous argon une suspension de 364 mg (2,72 mmoles) de trichlorure d'aluminium dans 10 ml de chlorobenzène, et on l'a traitée par de la (cis)-1-benzoyl-4-mésyloxy-L-proline en poudre. On a agité le mélange réactionnel à 0°C pendant 3 heures et à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a stabilisé le mélange réactionnel à 0°C en lui ajoutant de l'acide chlorhydrique 1N. On a dilué le mélange avec de l'acétate d'éthyle. On a lavé la couche organique avec une solution de bicarbonate de sodium. On a acidifié la couche aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique et on l'a extraite à l'acétate d'éthyle. On a lavé les extraits organiques avec de la saumure, on les a séchés, on les a filtrés et concentrés sous vide. La spectroscopie de masse indiquait la présence de (a) (trans)-1-benzoyl-4-chlorophényl-L-proline et de (b) (trans)-1-benzoyl-4-chloro-L-proline.

La spectrodensitométrie d'une plaque HC a révélé que le rapport a:b était égal à 32:68 ($\lambda 260$).

25 Exemple 9

Autre préparation de la (cis)-1-benzoyl-4-mésyloxy-L-proline

On a refroidi à - 10°C sous azote une solution de 169,2 g (0,679 mole) d'ester méthylique de (cis)-1-benzoyl-4-hydroxy-L-proline et de 104,2 ml (0,747 mole) de triéthylamine dans 3,3 litres de dichlorométhane, et on l'a traitée goutte à goutte par 59,85 ml (0,74 mole) de chlorure de méthane-sulfonyle. On a agité le mélange réactionnel pendant encore 30 minutes entre - 5°C et - 10°C, et on a chassé les matières volatiles sous vide. On a traité le résidu par de l'acétate

d'éthyle et on l'a lavé avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 1N, une solution saturée de bicarbonate de sodium et de la saumure. On a séché la solution organique, on l'a filtrée, et on l'a concentrée sous vide. On a dissous le résidu dans 2,1 litres de THF et on l'a traité par 423 ml d'une solution d'hydroxyde de lithium 3,36 N, et on l'a agité à la température ambiante pendant 1 heure. On a chassé le THF sous vide et on a acidifié la solution aqueuse à pH 4. On a filtré le solide résultant, on l'a lavé avec de l'eau glacée, et on l'a recristallisé dans un mélange de 95 % d'éthanol et d'acétate d'éthyle pour obtenir 130 g du composé du titre.

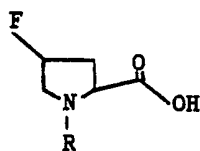
Exemples 10 à 20

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 3, mais en remplaçant la (cis)-1-benzoyl-4-fluoro-L-proline utilisée dans l'Exemple 3 par la (cis)-1-R-4-fluoro-L-proline indiquée dans la colonne I ci-dessous, on a obtenu les produits IIx et IIIx suivants.

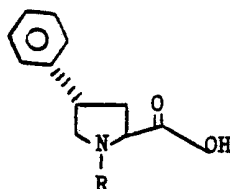
Colonne I

Colonne II*

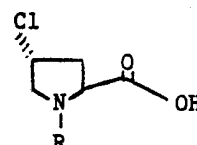
Colonne III*



Ix



IIx



IIIx

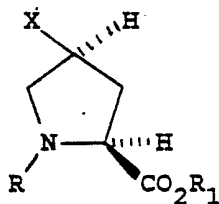
Ex. N°	R	CCM (λ_{260})		% de IIx (RMP)
		IIx	IIIx	
10.	p-anisoyle	34	32	et 2 produits déméthylés (15%, 19%).
5				Il fallait 4,4 équivalents de AlCl_3
11.	p-nitrobenzoyle	40	46	et 13,6 % de Ix. On a utilisé 5 équivalents de AlCl_3
10	12. phénoxy-carbonyle	40	50	
	13. acétyle			53
	14. trifluoracétyle			63
	15. o-toluoyle	64	36	
	16. p-toluoyle	65	35	62
15	17. p-tosyle	66	34	69
	18. benzoyle	70	30	
	19. p-chlorobenzoyle	74	26	73
	20. o-chlorobenzoyle	83	17	84

20 *Stéréochimie trans confirmée pour l'exemple 14 par comparaison avec des échantillons authentiques.

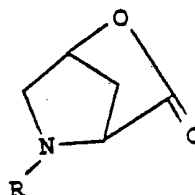
Pour les exemples 12-13 et 16-20, la spectroscopie de masse a confirmé la présence de IIx et de IIIx.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé de préparation de dérivés de la
(trans)-4-phényl-L-proline, qui consiste à faire réagir un
dérivé de proline de formule



ou une lactone de proline de formule

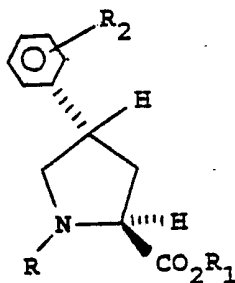


dans lesquelles R est un groupement protecteur de l'azote;

R₁ est l'hydrogène, ou un radical aryle ou
alkyle inférieur; et

X est un groupement labile,

avec un nucléophile aromatique, en présence d'un acide de
Lewis servant de catalyseur, pour former un produit de réaction
contenant le dérivé de (trans)-4-phényl-L-proline de formule



dans laquelle R et R₁ sont tels que définis ci-dessus, et R₂
est un atome d'hydrogène ou d'halogène, à condition que, lors-
que c'est la lactone que l'on utilise comme produit de départ,
R₁ soit l'hydrogène.

2. Procédé selon la revendication 1, comportant l'étape de récupération du dérivé de (trans)-4-phényl-L-proline à partir du mélange réactionnel.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le nucléophile aromatique est le benzène, un benzène halosubstitué ou le phényltriméthylsilane.

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le nucléophile aromatique est le benzène ou le phényltriméthylsilane.

5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport molaire du dérivé de proline utilisé comme produit réagissant au nucléophile aromatique se situe dans l'intervalle d'environ 1,5:1 à environ 1:100.

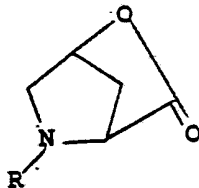
6. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'acide de Lewis est le chlorure d'aluminium.

7. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le groupement protecteur de l'azote est le radical benzoyle, mésyle, p-anisoyle, p-nitrobenzoyle, acétyle, trifluoracétyle, o-toluyle, p-toluyle, p-tosyle, p-chlorobenzoyle ou o-chlorobenzoyle.

8. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on utilise l'acide de Lewis dans un rapport molaire au dérivé de proline ou à la lactone réagissante qui se situe dans l'intervalle de 2:1 à environ 10:1.

9. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le groupement labile X est un atome d'halogène ou un groupement mésylate, tosylate ou triflate.

10. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on fait réagir la lactone de proline, de formule



avec du benzène.

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel R est le radical benzoyle.

12. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on fait réagir le dérivé de proline, de formule

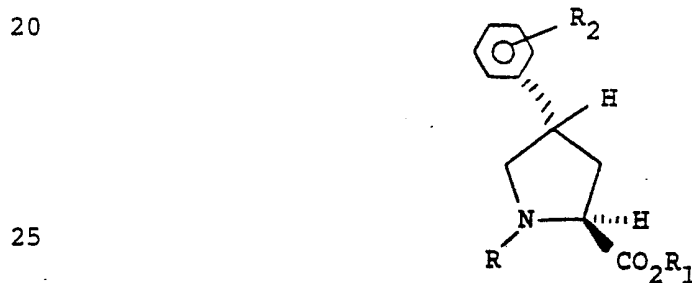


avec du benzène.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel R est le radical benzoyle ou 2-chlorobenzoyle.

14. Procédé selon la revendication 12, dans lequel X est le fluor ou le groupement $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-$ et R_1 est l'hydrogène.

15. Procédé selon la revendication 1, dans lequel les produits de la réaction comprennent

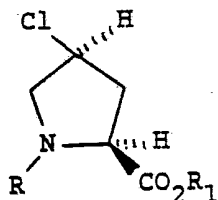


et



et lorsque c'est la lactone de proline que l'on utilise comme produit de départ, les produits de la réaction comprennent également

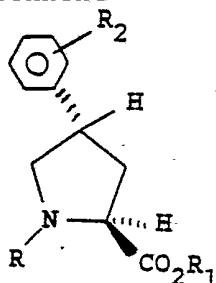
5



10

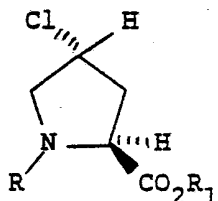
16. Procédé selon la revendication 12, dans lequel X est le fluor ou le groupement méthyloxy, et les produits de la réaction comprennent

15



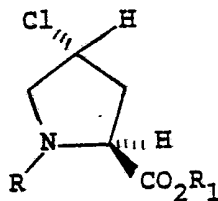
20 et

25

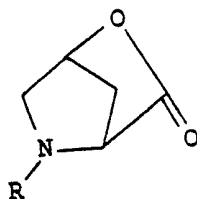


30

17. Procédé selon la revendication 10, comportant en outre l'étape de traitement du produit de la réaction par une base pour transformer

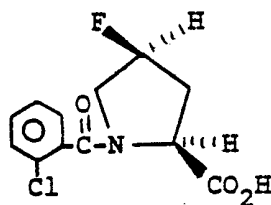
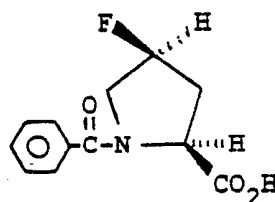
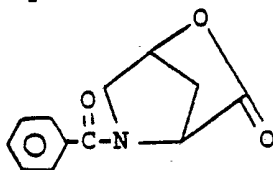


en la lactone de proline

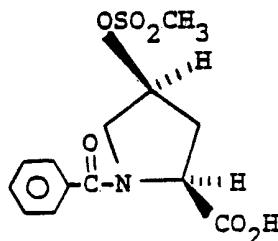


et l'extraction de la lactone à partir du mélange réactionnel.

18. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le dérivé de proline ou la lactone de proline utilisée comme produit réagissant a pour formule



ou



et l'acide de Lewis est le trichlorure d'aluminium.

19. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on mène la réaction à une température située dans l'intervalle d'environ 5 à environ 80°C.

5 20. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on mène la réaction en présence d'un solvant organique inerte et sous atmosphère inerte.