(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 552 081**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 14248**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 207/16.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 18 septembre 1984.

(30) Priorité : US, 19 septembre 1983, n° 533,705.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 12 du 22 mars 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

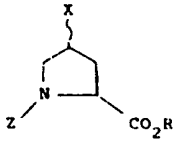
(72) Inventeur(s) : John K. Thottathil, Jerome L. Moniot, David M. Floyd et Steven Brandt.

(73) Titulaire(s) :

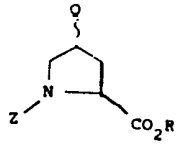
(74) Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

(54) Procédé de préparation de prolines substituées.

(57) Procédé de préparation de prolines substituées, de formule :



dans laquelle X est un radical alkyle inférieur ou aryle, R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome de métal alcalin, et Z est un groupement protecteur de l'azote, consistant à faire réagir un composé de formule :



dans laquelle Z et R sont tels que définis ci-dessus et Q est un atome de brome ou un radical tosyloxy ou mésyloxy, avec un composé organocuivrique du lithium, de formule :

XYCuLi

dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et Y est un radical alkyle inférieur, aryle ou CN.

Lorsque X est un radical phényle, on peut obtenir le composé 4-cyclohexylique correspondant par des techniques classiques d'hydrogénation.

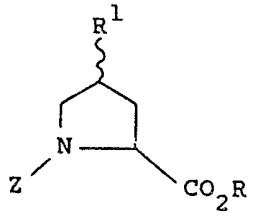
Les composés obtenus sont utilisables comme intermédiaires pour la préparation de dérivés de l'acide phosphinique utilisables dans le traitement de l'hypertension.

FR 2 552 081 - A1

Procédé de préparation de prolines substituées

La présente invention concerne un procédé de préparation de prolines substituées ayant pour formule

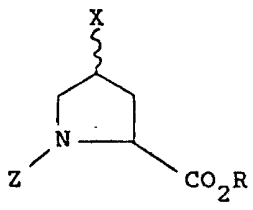
I



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome de métal alcalin, R_1 est un radical aryle, alkyle inférieur ou cyclohexyle, Z est un groupement protecteur de l'azote pouvant être éliminé chimiquement, et le trait ondulé (∿) indique que le substituant R^1 est en configuration trans ou cis par rapport au noyau proline. Les prolines substituées ci-dessus sont utilisables comme intermédiaires pour la préparation de dérivés de l'acide phosphinique, inhibiteurs de l'enzyme de transformation de l'angiotensine tels que ceux qui sont décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amerique N° 4.316.905 et N° 4.316.906.

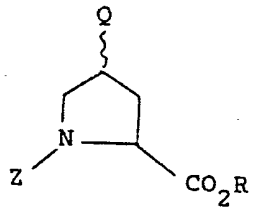
Le procédé selon la présente invention pour préparer les composés intermédiaires de formule

II



dans laquelle X est un radical aryle ou alkyle inférieur, R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome de métal alcalin, et Z est un groupement protecteur de l'azote pouvant être éliminé chimiquement, comprend les étapes qui consistent à former un composé de formule

III



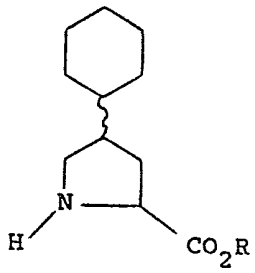
dans laquelle Z et R sont tels que définis ci-dessus et Q est un atome de brome ou un radical tosyloxy ou mésyloxy, et à faire réagir le composé de formule III avec un composé organocuivrique du lithium, de formule

IV XYCuLi

dans laquelle X et Y peuvent être identiques ou différents et X est un radical alkyle inférieur ou aryle et Y est un radical alkyle inférieur, aryle ou CN, pour former le composé de formule II.

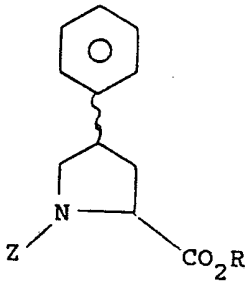
Le procédé de la présente invention englobe également la préparation de l'intermédiaire 4-cyclohexylique, de formule

V



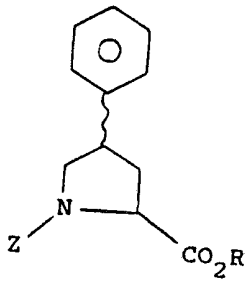
dans laquelle Z et R sont tels que définis ci-dessus, procédé qui comporte l'étape consistant à former l'intermédiaire 4-phénylique, de formule

VI



dans laquelle Z et R sont tels que définis ci-dessus, en faisant réagir un composé de formule III avec du diphénylcuivre lithium ($(C_6H_5)_2CuLi$) ou $C_6H_5(CN)CuLi$, à éliminer le groupement Z protecteur de l'azote, par exemple par réaction avec de l'acide trifluoracétique, pour former un composé de formule

VII



puis à hydrogéner le dérivé 4-phénylique de formule VII pour former le dérivé 4-cyclohexylique correspondant de formule V.

Le terme "alkyle inférieur", tel qu'il est utilisé pour définir les symboles X, R et R^1, comprend les radicaux hydrocarbonés à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, etc. Les radicaux alkyle inférieur préférés ont jusqu'à 4 atomes de carbone, les radicaux méthyle et éthyle constituant le meilleur choix.

Le terme "aryle", tel qu'il est utilisé pour définir les symboles X et R^1, comprend les radicaux phényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle et biphényle. Les termes "aryle substitué", "phényle substitué" et "phényl substitué-alkylène inférieur" comprennent ces mêmes radicaux ayant un ou deux, de préférence un, substituants sur le noyau. Des substituants convenables comprennent les radicaux alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, notamment le radical méthyle, les radicaux alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, notamment le radical méthoxy, les radicaux alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, notamment le radical méthylthio, les atomes d'halogène, notamment le chlore et le fluor, et les radicaux trifluorométhyle, acétyloxy et

hydroxy. Les radicaux aryle, phényle et phényl-alkylène inférieur hydroxy-substitués sont obtenus par hydrolyse des composés phényliques acétyloxy-substitués correspondants dans la dernière étape du mode opératoire de synthèse.

Le terme "groupement protecteur de l'azote pouvant être éliminé chimiquement" qui est utilisé pour définir le substituant Z désigne des radicaux tels que les radicaux p-méthoxybenzyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle, t-butoxy-carbonyle, etc. On peut éliminer ces radicaux sans toucher au reste de la molécule, par exemple par traitement avec de l'acide trifluoracétique et de l'anisole.

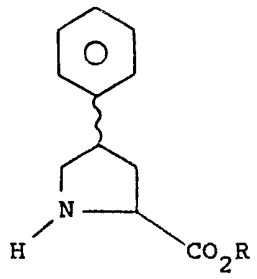
Dans la mise en oeuvre du procédé de l'invention pour préparer les composés de formule II, c'est-à-dire les composés dans lesquels X est un radical aryle ou alkyle inférieur, on utilise le produit de départ de formule III dans laquelle R est un atome d'hydrogène dans un rapport molaire au composé organocuivrique du lithium, de formule IV, qui se situe dans l'intervalle d'environ 1:1,5 à environ 1:10, de préférence d'environ 1:1,7 à environ 1:1,2, et qui est au mieux égal à 1:2 environ. Lorsque, dans le produit de départ de formule III, R est un radical alkyle inférieur ou un atome de métal alcalin, on utilise le composé de formule III dans un rapport molaire au composé organocuivrique du lithium de formule IV qui se situe dans l'intervalle d'environ 0,5:1 à environ 1:10, de préférence d'environ 0,7:1 à environ 1:1,5, et qui est au mieux égal à 1:1 environ.

La réaction ci-dessus entre les composés de formules III et IV est mise en oeuvre à une température qui se situe dans l'intervalle d'environ - 25°C à environ 25°C, et de préférence d'environ - 20°C à environ 20°C, pendant une durée d'environ 1 à 15 heures, et de préférence d'environ 2 à 7 heures, en présence d'un solvant inerte tel que le tétra-hydrofuranne, l'éther éthylique, etc.

Par ailleurs, conformément au procédé de l'invention, lorsqu'on veut former le composé 4-cyclohexylique de formule V, on fait réagir l'intermédiaire 4-phénylique de formule VI

avec, par exemple, de l'acide trifluoracétique, pour éliminer le groupement protecteur de l'azote et former un composé de formule

VII



que l'on hydrogène ensuite, en utilisant des techniques classiques, par exemple par réaction avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur au platine ou au palladium sur charbon, pour former le dérivé 4-cyclohexylique de formule V.

Les esters de formule II dans laquelle R est un radical alkyle inférieur peuvent être obtenus à partir des acides carboxyliques correspondants, c'est-à-dire à partir des composés dans lesquels R est un atome d'hydrogène, par des modes opératoires classiques d'estérification, par exemple par estérification avec un diazométhane, un 1-alkyl-3-p-tolyltriazène tel que le 1-n-butyl-3-p-tolyltriazène, etc., ou bien par réaction avec un alcool en présence d'acide sulfurique.

Si l'on fait réagir la proline de formule III sous sa forme ester, le produit ester résultant de formule II, c'est-à-dire le composé dans lequel R est un radical alkyle, peut être transformé en l'acide libre, c'est-à-dire en le composé dans lequel R est un atome d'hydrogène, par des moyens classiques. Par exemple, si R est un radical t-butyle, ce groupement protecteur d'ester peut être éliminé par traitement à l'acide trifluoracétique et à l'anisole. Si R est un radical méthyle, ce groupement ester peut être éliminé par hydrolyse en présence de soude.

On peut préparer les composés de formule I, II ou V dans lesquelles R est un métal alcalin en faisant

simplement réagir l'acide carboxylique correspondant avec le sel de métal alcalin approprié (Li, Na ou K), tel que le bicarbonate de lithium, le bicarbonate de sodium ou le bicarbonate de potassium.

Comme le montrent les formules I et II, le substituant X ou R^1 peut être dans la configuration trans ou dans la configuration cis, de préférence dans la configuration trans, par rapport au centre d'asymétrie du noyau proline qui est dans la configuration L. Les intermédiaires de formules I, II et V peuvent en conséquence exister sous des formes stéréo-isomères ou sous la forme de mélanges racémiques correspondants. Toutes ces formes entrent dans le champ d'application de l'invention. La synthèse qui est décrite ci-dessous peut utiliser le racémate ou l'un des énantiomères comme produits de départ. Lorsque c'est le racémate qui est utilisé comme produit de départ dans le mode opératoire de synthèse, les stéréo-isomères qui sont obtenus dans le produit final peuvent être séparés par des procédés classiques de chromatographie ou de cristallisation fractionnée.

Les produits de départ de formule II peuvent être préparés selon le mode opératoire de Portoghese et al., Tetrahedron, Vol. 27, p. 961-967, ou bien comme décrit dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N^{os} 4.316.905 et 4.316.906.

Comme indiqué dans ces deux derniers brevets, le produit de départ peut être éventuellement obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères cis et trans par rapport au groupement CO_2R. Ce mélange peut être séparé en ses deux isomères cis et trans à ce stade du mode opératoire de synthèse, et les isomères peuvent être purifiés par cristallisation, par transformation en un sel, par exemple le sel de 1-adamantanamine, ou bien par chromatographie.

On peut préparer le composé organocuivrique de lithium de départ de formule IV en faisant réagir du bromure cuivreux ou un complexe de bromure cuivreux et de diméthyl-sulfure, ou du cyanure cuivreux, avec un composé d'aryl ou

d'alkyl lithium, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne ou l'éther éthylique.

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

EXEMPLE 1

(trans)-4-Phényl-L-proline

A. N-t-Butoxycarbonyl-trans-4-hydroxy-L-proline

On a dissous de la 4-hydroxyproline (31,2 g ; 0,238 mole) dans de la soude (9,5 g), de l'eau (75 ml) et du t-butanol (50 ml), et à cette solution on a ajouté, en agitant et en refroidissant dans la glace, une solution de di-tert-butyl-dicarbonate (57,1 g ; 0,262 mole) dans du t-butanol (50 ml), et on a continué l'agitation pendant une nuit à la température ambiante. On a ajouté 125 ml d'eau au mélange réactionnel puis on l'a extrait avec deux fois 100 ml d'hexane. On a acidifié la couche aqueuse avec du bisulfate de potassium (35 g environ dans 150 ml d'eau) dans un bain de glace, à un pH de 2 ou 3 environ. On a procédé à une extraction à l'acétate d'éthyle (4 fois 100 ml) et on a lavé la phase organique réunie avec de la saumure, puis on l'a séchée sur du sulfate de sodium anhydre. L'élimination du solvant sur un évaporateur rotatif a donné un solide vitreux avec un rendement de 100 %, p.f. 124°C. On a utilisé cette substance dans l'étape suivante sans aucune autre purification.

Anal. calc. pour $C_{10}H_{17}O_5N$: C, 51,95 ; H, 7,36 ; N, 6,06.
Trouvé : C, 51,67 ; H, 7,37 ; N, 5,92.

B. N-t-Butoxycarbonyl-2-benzoyloxy-4-hydroxy-L-proline

A une solution refroidie dans la glace de N-t-butoxycarbonyl-4-hydroxy proline (préparée comme dans la partie A) (55,82 g ; 0,24165 mole) dans de l'acétone (200 ml), on a ajouté du bromure de benzyle (43,11 ml ; 0,3625 mole), puis de la triéthylamine (50,43 ml ; 0,3625 mole). On a agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une heure et on l'a chauffé au reflux, en agitant, pendant 12

heures. On a éliminé l'acétone sur un évaporateur rotatif et on a dissous le résidu obtenu dans environ 250 ml d'eau, puis on l'a extrait avec trois fois 100 ml d'éther. On a lavé la phase organique réunie avec deux fois 50 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, une fois 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. On l'a ensuite séchée sur sulfate de sodium et on a éliminé les solvants sur un évaporateur rotatif pour obtenir l'ester benzylique sous la forme d'une huile jaune, 57,6 g. CCM, tache unique (gel de silice, $CHCl_3$-MeOH-HOAc ; 95:0,2:0,2). R_f = 0,5. On a utilisé cette substance dans l'étape suivante sans aucune autre purification.

C. N-t-Butoxycarbonyl-2-benzoyloxy-4-tosyloxy-L-proline

A une solution refroidie dans la glace de l'intermédiaire obtenu dans la partie B (57,16 g ; 0,178 mole) dans 225 ml de pyridine, on a ajouté du chlorure de tosyle (33,95 g ; 0,178 mole) dans 50 ml de pyridine. On a chauffé le mélange réactionnel dans un bain d'huile pré-chauffé à 40°C et on l'a agité pendant 5 heures. On a ajouté à la solution réactionnelle refroidie une quantité supplémentaire de chlorure de tosyle (33,9 g ; 0,178 mole) dans 50 ml de pyridine et, après cette addition, on l'a chauffée à 40°C pendant une nuit. On a versé le mélange réactionnel dans environ 1000 g de glace. On a séparé l'eau par décantation du solide gommeux, et on a dissous le solide dans 500 ml d'acétate d'éthyle, puis on l'a lavé avec deux fois 100 ml d'eau, deux fois 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N refroidi dans la glace, deux fois 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et deux fois 100 ml de saumure. On a séché la phase organique sur du sulfate de sodium anhydre et on a éliminé le solvant sur un évaporateur rotatif pour obtenir 76,46 g d'un solide brut (on a utilisé cette substance dans l'étape suivante sans aucune autre purification. On a préparé un échantillon analytique par cristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane pour obtenir le composé du titre C sous la forme d'un solide blanc pierreux et dur, p.f. 75-76°C.

Anal. calc. pour $C_{24}H_{29}O_7NS$: C, 60,63 ; H, 6,11 ; N, 2,95 ; S, 6,74.
Trouvé : C, 60,69 ; H, 6,16 ; N, 2,93 ; S, 6,49.

D. N-t-Butoxycarbonyl-4-tosyloxy-L-proline

A une solution de l'intermédiaire obtenu dans la partie C (44,3 g ; 0,09326 mole) dans 150 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté du palladium sur charbon (10 %, 4,5 g) et on a hydrogéné le mélange sur une secoueuse de Parr à la température ambiante, pendant une nuit, sous 2,8 atm. Par filtration, puis élimination du solvant sur un évaporateur rotatif, on a obtenu une substance cristalline blanche, p.f. 147-148°C (le rendement en produit brut du titre D était de 83,02 % par rapport à l'intermédiaire du titre C, et le rendement en composé pur du titre D était quantitatif).

Anal. calc. pour $C_{17}H_{23}O_7S$: C, 52,99 ; H, 5,97 ; N, 3,64 ; S, 8,31.
Trouvé : C, 52,87 ; H, 6,07 ; N, 3,57 ; S, 8,26.

$[\alpha]_D$ = - 53,3° [10 mg/ml $CHCl_3$].

E. (trans)-4-Phényl-L-proline

A une suspension de $CuBr:S(CH_3)_2$ (27,02 g ; 0,13143 mole) dans 600 ml d'éther sec, on a ajouté goutte à goutte du phényl lithium (111,58 ml ; solution 2,355 M, 0,2629 mole) en maintenant la température intérieure entre - 20 et - 15°C. A la fin de cette addition, on a obtenu une solution jaune clair et brillante que l'on a agitée à cette température pendant encore 15 minutes. On a ajouté une solution de l'acide tosylate du titre D (23,0 g ; 0,597 mole) dans du THF (sec, 300 ml) à la solution de diphénylcuivre lithium à - 15°C, et on a agité le mélange réactionnel à cette température pendant deux heures et à 0°C pendant une heure, puis on l'a laissé revenir à la température ambiante (une heure), puis on l'a laissé reposer à la température ambiante pendant une heure. On l'a ensuite refroidi dans un

bain de glace et on lui a ajouté 200 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, en agitant énergiquement, puis on l'a laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante. On a porté de 11 à 12 le pH de la solution en lui ajoutant une solution de soude à 10 %, puis on a extrait la solution à l'éther. On a acidifié la phase aqueuse bleue avec du bisulfate de potassium à 10 % jusqu'à un pH de 1 à 2 environ, en refroidissant et en agitant, puis on a extrait la solution avec quatre fois 100 ml d'acétate d'éthyle. On a lavé la phase organique réunie avec deux fois 50 ml d'eau et deux fois 50 ml de saumure et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. L'élimination du solvant sur un évaporateur rotatif a donné 15,5 g (89 %) de substance phényl-substituée brute, à savoir la N-t-butoxycarbonyl-4-phénylproline, sous la forme de cristaux blancs et lourds. On a dissous cette substance brute dans 50 ml de chloroforme et on lui a ajouté 50 ml d'acide trifluoracétique, puis on a agité le mélange à la température ambiante pendant une heure et on a fait évaporer le solvant sur un évaporateur rotatif. On a ajouté au résidu 100 ml de toluène et on l'a à nouveau fait évaporer sur un évaporateur rotatif. On a ensuite dissous le résidu dans 500 ml d'eau (pH 1 environ) puis on a porté le pH de la solution à 6,3 en lui ajoutant une solution de soude à 10 %. On a dissous le précipité dans deux litres d'eau très chaude et on lui a ajouté environ 2 g de charbon puis on l'a fait bouillir pendant 5 minutes, on l'a filtré et on l'a concentré à un volume de 500 ml environ. On l'a conservé au réfrigérateur pendant une nuit pour compléter la cristallisation. On l'a ensuite filtré, on l'a lavé avec 50 ml d'eau, 100 ml d'acétonitrile et 100 ml d'éther, et on l'a séché à l'air pour obtenir 6 g du composé du titre, p.f. > 300°C.

$[\alpha]_D$ = + 22,3° (10 mg/HCl 1 N).

Anal. calc. pour $C_{11}H_{13}NO_2$: C, 69,11 ; H, 6,81 ; N, 7,33.
Trouvé : C, 69,05 ; H, 6,84 ; N, 7,12.

CCM, gel de silice, CH_2Cl_2-MeOH-HOAc (6:2:2) ; Rf = 0,3

EXEMPLE 2

(trans)-4-Phényl-L-proline

A. N-t-butoxycarbonyl-4-phényl-L-proline

A une suspension de $CuBr:S(CH_3)_2$ (5,47 g ; 0,266 mole) dans 130 ml d'éther sec, on a ajouté goutte à goutte du phényl lithium (23,77 ml ; 0,05325 mole), en maintenant la température interne de la réaction entre - 15 et - 20°C. A la fin de l'addition, on a obtenu une solution limpide jaune vif que l'on a agitée à cette température pendant 15 minutes. On a ajouté cette solution de diphénylcuivre lithium à une solution de l'acide tosylate du titre D de l'Exemple 1 (5,0 g ; 0,01299 mole) dans 65 ml de THF sec, en utilisant une aiguille à double extrémité et en maintenant la température de réaction entre 0 et + 2°C. Après l'addition, on a maintenu la température de réaction entre + 5 et + 8°C. Au bout d'une heure et 10 minutes, tout le produit de départ était consommé (CCM, mélange 4:1 de CH_2Cl_2 et de MeOH), et on a refroidi le mélange réactionnel à - 10°C et on lui a ajouté 50 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, en agitant énergiquement. On a laissé reposer le mélange résultant pendant une nuit à la température ambiante. On a porté à 11-12 le pH de la phase aqueuse en lui ajoutant une solution de soude à 10 %, puis on l'a extraite avec trois fois 100 ml d'éther. On a acidifié à pH 1-2 la solution aqueuse bleu foncé, avec du bisulfate de potassium à 10 %, et on l'a extraite avec trois fois 200 ml d'acétate d'éthyle, et on a lavé la phase organique réunie avec deux fois 50 ml d'eau et deux fois 50 ml de saumure, puis on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Par élimination du solvant sur un évaporateur rotatif, on a obtenu le composé brut du titre A sous la forme de cristaux blancs et lourds (3,77 g). On a fait cristalliser ce composé dans de l'éther diisopropylique pour obtenir 2,77 g du composé du titre A (71 %) sous la forme d'un isomère pur unique, p.f. 155-156°C.

$[\alpha]_D$ = 66,6° (10 mg/ml $CHCl_3$)

CCM : gel de silice, CH_2Cl_2-MeOH (4:1) ; Rf = 0,45.

B. (trans)-4-Phényl-L-proline

On a refroidi dans un bain de glace une solution du t-butyloxycarbonyl-acide pur de la partie A (0,1 g ; 0,000344 mole) dans 5 ml de CH_2Cl_2, et on lui a ajouté 5 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une heure et on a éliminé le solvant sur un évaporateur rotatif pour obtenir une huile. A cette huile, on a ajouté 25 ml de toluène, puis on a fait évaporer le mélange sur un évaporateur rotatif et on l'a séché sous vide poussé, et on a répété deux fois encore le processus pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une substance cristalline grise, rendement 0,066 g (100 %). $[\alpha]_D$ = + 22,0° ; CCM : gel de silice, mélange 6:2:2 de CH_2Cl_2, MeOH et HOAc, Rf = 0,3 (tache unique) et pic unique à la chromatographie liquide à haute performance. Le spectre RMN à 400 MHz était identique à celui du composé obtenu par le procédé de l'Exemple 1.

EXEMPLE 3

(trans)-4-Phényl-S-proline

On a ajouté du phényl lithium (23,77 ml ; 0,05325 mole) à une solution d'un complexe de bromure cuivreux et de diméthylsulfure (5,47 g ; 0,02662 mole) dans 130 ml d'éther à - 15°C. Après l'addition, on a agité le mélange pendant 15 minutes. On a ajouté le dérivé de proline préparé dans l'Exemple 1, partie D (5,0 g ; 0,12989 mole) dans 60 ml de tétrahydrofuranne sec au mélange ci-dessus, et on a maintenu la température de réaction entre + 5 et + 8°C. Au bout d'une heure, la totalité du produit de départ était consommée et on a refroidi le mélange dans de la glace et on l'a stabilisé en lui ajoutant 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis on l'a laissé reposer à la température ambiante pendant une nuit. On a porté le pH de la solution à 12 en lui ajoutant une solution de soude à 10 %, puis on a extrait la solution à l'éther. On a acidifié à pH 1-2 la solution aqueuse bleue, à l'aide de bisulfate de potassium à 10 %, et par extraction on a obtenu le composé du titre avec

un rendement de 71 % sous la forme de cristaux blancs et purs.

EXEMPLE 4

(trans)-4-Cyclohexyl-S-proline

A une solution de (trans)-4-phényl-L-proline (0,51 g ; 0,0027 mole), obtenue comme décrit dans l'Exemple 1, dans 25 ml d'éthanol, et de 4,3 ml d'acide chlorhydrique à 2,24 % dans de l'éthanol, on a ajouté 0,1 g de bioxyde de platine, et on a hydrogéné le mélange sur une secoueuse Parr à la température ambiante, pendant une nuit, sous 2,8 atm. Par filtration, puis élimination du solvant sur un évaporateur rotatif, on a obtenu le produit du titre sous la forme de son chlorhydrate, rendement 0,58 g (93 %), sous la forme d'un solide cristallin blanc.

EXEMPLE 5

(trans)-4-Phényl-L-proline

D'une manière similaire au mode opératoire décrit dans l'Exemple 1, mais en remplaçant la N-t-butoxycarbonyl-4-tosyloxy-L-proline par la N-t-butoxycarbonyl-4-bromo-L-proline, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 6

(trans)-4-Ethyl-L-proline

D'une manière similaire au mode opératoire décrit dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le diphénylcuivre lithium par le diéthylcuivre lithium, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 7

(cis)-4-Phényl-L-proline

D'une manière similaire au mode opératoire décrit dans l'Exemple 1, mais en remplaçant l'acide tosylate du titre D par l'ester méthylique de la N-benzyloxycarbonyl-cis-4-tosyloxy-L-proline et, après la réaction, en éliminant l'ester méthylique par hydrolyse à la soude et le radical N-benzyloxycarbonyle par hydrogénation sur catalyseur au palladium, on obtient le composé du titre.

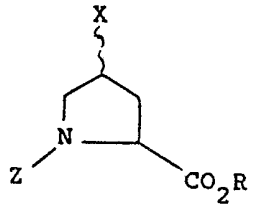
EXEMPLE 8

4-trans-Phényl-(S)-proline

A une suspension agitée magnétiquement de 19,25 g (215 mmoles) de CuCN dans 215 ml de THF sec sous argon à 0°C, on a ajouté 82,7 ml (215 mmoles) de phényl lithium 2,6 M. On a ensuite laissé agiter le mélange à la température ambiante pendant une heure. On a ensuite ajouté le trans-tosylate (15,59 g ; 35,9 mmoles) sous la forme d'un solide dégazé, et on a laissé agiter le mélange réactionnel pendant 3 heures. On a ensuite versé ce mélange dans 360 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, agitée magnétiquement. Après filtration, on a séparé les deux couches résultantes et on a extrait la couche aqueuse avec du CH_2Cl_2. On a séché les couches organiques réunies sur du sulfate de magnésium anhydre, on les a filtrées et on les a fait évaporer sur un évaporateur rotatif. Au résidu, on a ajouté 180 ml de THF, puis 720 ml de soude 0,5 N. Après avoir agité pendant 3 heures, on a acidifié le mélange à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré puis on l'a extrait avec du CH_2Cl_2. On a séché les couches organiques réunies sur sulfate de magnésium anhydre, on les a filtrées, et on les a fait évaporer sur un évaporateur rotatif, ce qui a laissé une gomme jaune. On a ensuite hydrogéné cette gomme pendant 3 heures sous hydrogène en utilisant 400 ml de méthanol, 60 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 10 % et 1,5 g de palladium à 10 % sur charbon. On a ensuite filtré le mélange et on l'a fait évaporer sur un évaporateur rotatif. On a dissous le résidu dans 200 ml d'eau, en réchauffant, et on a ajouté une solution de 1,44 g de soude dans 100 ml d'eau. On a ajouté une quantité supplémentaire de soude 1 N pour porter la solution à pH 6. On a ensuite filtré cette solution sur un filtre "Millipore" et on a réduit la solution, par ébullition, à un volume de 300 ml. On a ensuite refroidi progressivement la solution et on a recueilli les cristaux résultants pour obtenir 3,16 g (46 %) du composé du titre sous la forme de cristaux brun clair.

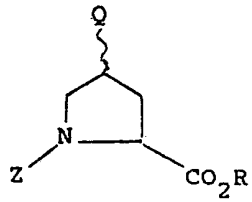
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de prolines substituées, de formule



dans laquelle X est un radical aryle ou alkyle inférieur, R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome de métal alcalin, Z est un groupement protecteur de l'azote pouvant être éliminé chimiquement, et le trait ondulé ( ) indique que X est en configuration trans ou en configuration cis par rapport au noyau proline,

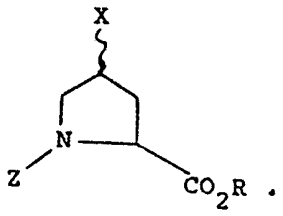
caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule



dans laquelle Z et R sont tels que définis ci-dessus et Q est un atome de brome ou un radical tosyloxy ou mésyloxy, avec un composé organocuivrique du lithium, de formule

XYCuLi

dans laquelle X et Y peuvent être identiques ou différents et X est un radical aryle ou alkyle inférieur et Y est un radical aryle, alkyle inférieur ou CN, pour former un composé de formule



2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est un radical aryle.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que X est un radical phényle.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est un radical alkyle inférieur.

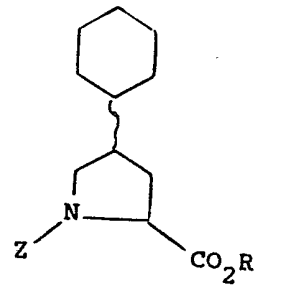
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Z, le groupement protecteur de l'azote, est un radical de formule $(CH_3)_3C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $C_6H_5CH_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ ou $CH_3O-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le substituant X est en configuration trans ou cis par rapport au noyau proline.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le substituant X est en configuration trans par rapport au noyau proline.

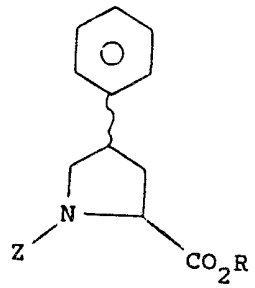
9. Procédé de préparation de prolines substituées, de formule



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur ou un atome de métal alcalin, Z est un groupement protecteur de l'azote, et le trait ondulé (§) indique que le radical cyclohexyle est en configuration trans ou cis par rapport au noyau proline,

caractérisé en ce qu'il consiste à hydrogéner un dérivé 4-phénylique de la proline, de formule



pour former le dérivé cyclohexylique correspondant.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que Z est un radical de formule

$(CH_3)_3C\text{-}O\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}$, $C_6H_5CH_2O\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}$, $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}$ ou $CH_3OC_6H_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}$.

11. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que R est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

12. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il permet de former l'isomère trans.