

50376
1982
227
N° d'ordre : 1003

50376
1982
227

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR TROISIEME CYCLE

Chimie Organique

par

Dominique ROUSSEL

**SYNTHÈSE D'INDOLES FONCTIONNALISÉS.
ÉTUDE EN R.M.N. ET EN SPECTROMÉTRIE DE MASSE
DE LA N-O-DIBENZOYLORTHOTOLYLHYDROXYLAMINE.**



Soutenu le 26 novembre 1982 devant la Commission d'Examen

Président :	D. COUTURIER
Examineurs :	D. LESIEUR
	J.M. DENIS
	G. RICART
Membre invité :	G. ADRIAN

UNIVERSITE des SCIENCES et TECHNIQUES
de LILLE

DOYENS HONORAIRES de l'ANCIENNE FACULTE des SCIENCES

Mrs R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES des ANCIENNES FACULTES de DROIT et SCIENCES ECONOMIQUES,
des SCIENCES et des LETTRES

Mrs ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER,
CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACET,
GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERJET, KOURGANOFF, LAMOTTE,
LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINO-LAGARDE, MAZET, MICHEL,
PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBILLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI

PROFESSEUR EMERITE

Mr A. LEBRUN

ANCIENS PRESIDENTS de l'UNIVERSITE des SCIENCES et TECHNIQUES de LILLE

Mrs R. DEFRETIN, M. PARREAU, J. LOMBARD, M. MIGEON

PRESIDENT de l'UNIVERSITE des SCIENCES et TECHNIQUES de LILLE

Mr J. CORTOIS

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

Mr DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
Mr GABILLARD Robert	Electronique
Mr HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
Mr MONTREUIL Jean	Biochimie
Mr PARREAU Michel	Analyse
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
Mr TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
Mr VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
Mr WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire

PROFESSEURS - 1ère CLASSE

Mr BACCHUS Pierre	Astronomie
Mr BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
Mr BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
Mr BIAYS Pierre	Géographie
Mr BILLARD Jean	Physique du Solide
Mr BONNOT Ernest	Biologie Végétale
Mr BOUGHON Pierre	Algèbre
Mr BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
Mr CELET Paul	Géologie Générale
Mr COEURE Gérard	Analyse
Mr CONSTANT Eugène	Electronique
Mr CORDONNIER Vincent	Informatique
Mr DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
Mr DELATTRE Charles	Géologie Générale
Mr ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
Mr FAURE Robert	Mécanique
Mr FOCT Jacques	Génie Mécanique
Mr FOURET René	Physique du Solide
Mr GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
Mr GRUSON Laurent	Algèbre
Mr GUILLAUME Jean	Microbiologie
Mr HECTOR Joseph	Géométrie
Mr LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
Mr LACOSTE Louis	Biologie Végétale
Mr LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
Mr LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
Mr LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
Mr LHOMME Jean	Chimie Organique Biologique
Mr LOMBARD Jacques	Sociologie
Mr LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
Mr LUCQUIN Michel	Chimie Physique
Mr MAILLET Pierre	Sciences Economiques
Mr PAQUET Jacques	Géologie Générale
Mr POUZET Pierre	Analyse Numérique
Mr PROUVOST Jean	Minéralogie
Mr SALMER Georges	Electronique
Mr SEGUIER Guy	Electrotechnique
Mr STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
Mr TILLIEU Jacques	Physique Théorique
Mr VIDAL Pierre	Automatique
Mr ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème CLASSE

Mr AL FAKIR Sabah	Algèbre
Mr ANTOINE Philippe	Analyse
Mr BART André	Biologie Animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
Mr BEGUIN Paul	Mécanique
Mr BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
Mr BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
Mr BOBE Bernard	Sciences Economiques
Mr BODARD Marcel	Biologie Végétale
Mr BOILLY Bénoni	Biologie Animale
Mr BOIVIN Jean-Claude	Chimie Minérale
Mr BONNELLE Jean-Pierre	Catalyse
Mr BOSCOQ Denis	Probabilités
Mr BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
Mr BRIDOUX Michel	Chimie Physique
Mr BRUYELLE Pierre	Géographie
Mr CAPURON Alfred	Biologie Animale
Mr CARREZ Christian	Informatique
Mr CHAMLEY Hervé	Géotechnique
Mr CHAPOTON Alain	Electronique
Mr COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Paléontologie
Mr CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
Mr COUTURIER Daniel	Chimie Organique
Mr CRAMPON Norbert	Hydrogéologie et Environnement
Mr CROSNIER Yves	Electronique
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
Mr DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
Mr DEGAUQUE Pierre	Electronique
Mr DELORME Pierre	Physiologie Animale
Mr DEMUNTER Paul	Sociologie
Mr DE PARIS Jean-Claude	Analyse
Mr DEPRez Gilbert	Physique du Solide et Cristallographie
Mr DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
Mlle DESSAUX Odile	Spectroscopie de la Réactivité Chimique
Mr DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
Mr DHAINAUT André	Biologie Animale
Mme DHAINAUT Nicole	Biologie Animale
Mr DORMARD Serge	Sciences Economiques
Mr DOKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
Mr DUBOIS Henri	Spectroscopie Hertzienne
Mr DUBRULLE Alain	Spectroscopie Hertzienne
Mr DUEE Alain	Géologie
Mr DYMENT Arthur	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème CLASSE (Suite)

Mme EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
Mr FLAMME Jean-Marie	Technologie de Construction
Mr FONTAINE Hubert	Dynamique des Cristaux
Mr FONTAINE Jacques	Electronique, Electrotechnique, Automatique
Mr FOURNET Bernard	Biochimie Structurale
Mr GERVAIS Michel	Gestion
Mr GLORIEUX Pierre	Physique Moléculaire et Rayonnements Atmosphériques
Mr GOBLOT Rémi	Algèbre
Mr GOSSELIN Gabriel	Sociologie
Mr GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
Mr GREVET Patrick	Sciences Economiques
Mr GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
Mr HENRY Jean-Pierre	Génie Mécanique
Mr HERMAN Maurice	Physique Spataile
Mr HOUDART René	Physique Atomique et Moléculaire
Mr JACOB Gérard	Informatique
Mr JACOB Pierre	Probabilités et Statistiques
Mr JACQUILLAT Bertrand	Gestion
Mr JOURNEL Gérard	Spectroscopie Hertziennne
Mr KREMBEL Jean	Biochimie
Mr LAURENT François	Automatique
Mme LECLERCQ Ginette	Catalyse
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
Mr LEMAIRE Jean	Spectroscopie Hertziennne
Mr LANTACKER Firmin	Géographie
Mr LEROY Jean-Marie	Méthodologie
Mr LEROY Yves	Electronique, Electrotechnique, Automatique
Mr LEVASSEUR Michel	Sciences Economiques
Mr LHENAFF René	Géographie
Mr LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
Mr LOSFELD Joseph	Informatique
Mr LOUAGE Francis	Electronique
Mr MACKE Bruno	Physique Moléculaire et Rayonnements Atmosphériques
Mr MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
Mr MAIZIERES Christian	Automatique
Mlle MARQUET Simone	Probabilités
Mr MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
Mr MIGEON Michel	Chimie Physique
Mr MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
Mr MONTEL Marc	Physique du Solide
Mr MONTUELLE Bernard	Biologie et Biochimie Appliquées
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie

PROFESSEURS - 2ème CLASSE (Fin)

Mr NICOLE	Chimie Analytique
Mr NOTELET Francis	Electronique, Electrotechnique, Automatique
Mr PARSY Fernand	Mécanique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
Mr PECQUE Marcel	Chimie Organique
Mr PERROT Pierre	Chimie Appliquée
Mr PERTUZON Emile	Physiologie Animale
Mr PETIT Francis	Chimie Organique, Minérale et Analytique
Mr PONSOLLE Louis	Chimie Physique
Mr PORCHET Maurice	Biologie Animale
Mr POVY Lucien	Automatique
Mr RACZY Ladislas	Electronique
Mr RAOULT Jean-François	Géologie Structurale
Mr RICHARD Alain	Biologie Animale
Mr RIETSCH François	Physique des Polymères
Mr ROGALSKI Marc	Analyse
Mr ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
Mr ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
Mr SALAMA Pierre	Sciences Economiques
Mme SCHWARZBACH Yvette	Géométrie
Mr SCHAMPS Joël	Spectroscopie Moléculaire
Mr SIMON Michel	Sociologie
Mr SLIWA Henri	Chimie Organique
Mr SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
Mr STERBOUL François	Informatique
Mr TAILLIEZ Roger	Génie Alimentaire
Mr THERY Pierre	Electronique, Electrotechnique, Automatique
Mr TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
Mr VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
Mr VERBERT André	Biochimie
Mr VILETTE Michel	Résistance des Matériaux
Mr WALLART Francis	Spectrochimie Infra-rouge et Raman
Mr WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mr WERNER Georges	Informatique Fondamentale Appliquée
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Algèbre

o

o o

Ce travail a été effectué au laboratoire de "Synthèse Organique" de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE.

Je suis heureux d'en rendre hommage au Professeur Daniel COUTURIER pour la bienveillante attention avec laquelle il a dirigé ce travail.

Guy ADRIAN, Directeur de recherche à la société FINORGA, m'a fait bénéficier de sa grande expérience en synthèse organique; je lui exprime ici tous mes remerciements.

Guy RICART m'a fait profité de ses compétences en spectrométrie de masse, je lui en suis très reconnaissant.

Monsieur Jean-Marc DENIS, Maître de recherche au C.N.R.S. et Monsieur Daniel LESIEUR, Professeur à l'Université de LILLE II ont malgré leurs nombreuses occupations accepté de venir juger ce travail, je les en remercie.

Je remercie également Didier BARBRY pour l'aide qu'il m'a apportée dans les études spectrales, ainsi que Chantal BOSSUT pour le soin qu'elle a porté à la réalisation de ce mémoire.

	<u>Pages</u>
➔ <u>PARTIE 1 - SYNTHÈSE d'INDOLES FONCTIONNALISÉS</u>	1 à 38
. <u>INTRODUCTION</u>	1
. <u>PARTIE THEORIQUE</u>	3
1 - Rappel bibliographique des principales synthèses d'indoles	3
2 - Méthode de synthèse envisagée	7
3 - Réactivité benzylique de l'orthonitrotoluène	7
4 - Synthèse des (orthonitrophényl)-2 phényl-1 éthanone <u>3</u>	11
5 - Réaction d'alcoylation des cétones <u>3</u>	14
6 - Réduction en indoles <u>5</u>	16
. <u>CONCLUSION</u>	18
. <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	19
1 - Procédure générale de préparation des alcools <u>2</u> ...	19
2 - Procédure générale de préparation des cétones <u>3</u> ...	22
3 - Procédure générale de préparation des cétones alcoylées <u>4</u>	25
4 - Procédure générale de préparation des indoles <u>5</u> ...	33
5 - Synthèse de la N-O-dibenzoylorthotolylhydroxylamine	38
➔ <u>PARTIE 2 - SYNTHÈSE de TRYPTAMINES</u>	39 à 50
. <u>INTRODUCTION</u>	39
. <u>PARTIE THEORIQUE</u>	41
1 - Synthèse de l'(orthonitrophényl)-2 phényl-1 propène-2 one	41
2 - Addition de Michaël	43
3 - Réduction en tryptamine	45
. <u>CONCLUSION</u>	46



	<u>Pages</u>
• <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	47
1 - Synthèse de 1'(orthonitrophényl)-2 phényl-1 propène-2 one	47
2 - Synthèse de la nitro-4 (orthonitrophényl)-2 phényl-1 butanone 1	49
➔ <u>PARTIE 3 - APPROCHE de l'ETUDE de la FRAGMENTATION des INDOLES en SPECTROMETRIE de MASSE</u>	51 à 68
• <u>INTRODUCTION</u>	51
• <u>PARTIE THEORIQUE</u>	52
1 - Analyse par impact électronique	52
2 - Analyse par ionisation chimique	54
• <u>CONCLUSION</u>	62
• <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	63
➔ <u>PARTIE 4 - ETUDE en RMN et en SPECTROMETRIE de MASSE des N-O-DIBENZOYLPHENYLHYDROXYLAMINES</u>	69 à 97
• <u>INTRODUCTION</u>	69
• <u>PARTIE THEORIQUE</u>	70
1 - Etude en spectrométrie de masse de la N-O-dibenzoyl-orthotolyhydroxylamine	70
2 - Approche de l'analyse conformationnelle de la N-O-dibenzoylorthotolyhydroxylamine	93
➔ <u>PARTIE 5 - APPENDICE</u>	98
➔ <u>PARTIE 6 - BIBLIOGRAPHIE</u>	99

PARTIE

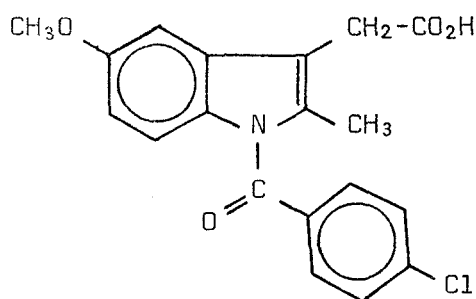
1

SYNTHESE d'INDOLES FONCTIONNALISES

INTRODUCTION

L'indole et ses dérivés sont largement utilisés pour des applications très diverses. On peut citer en exemple :

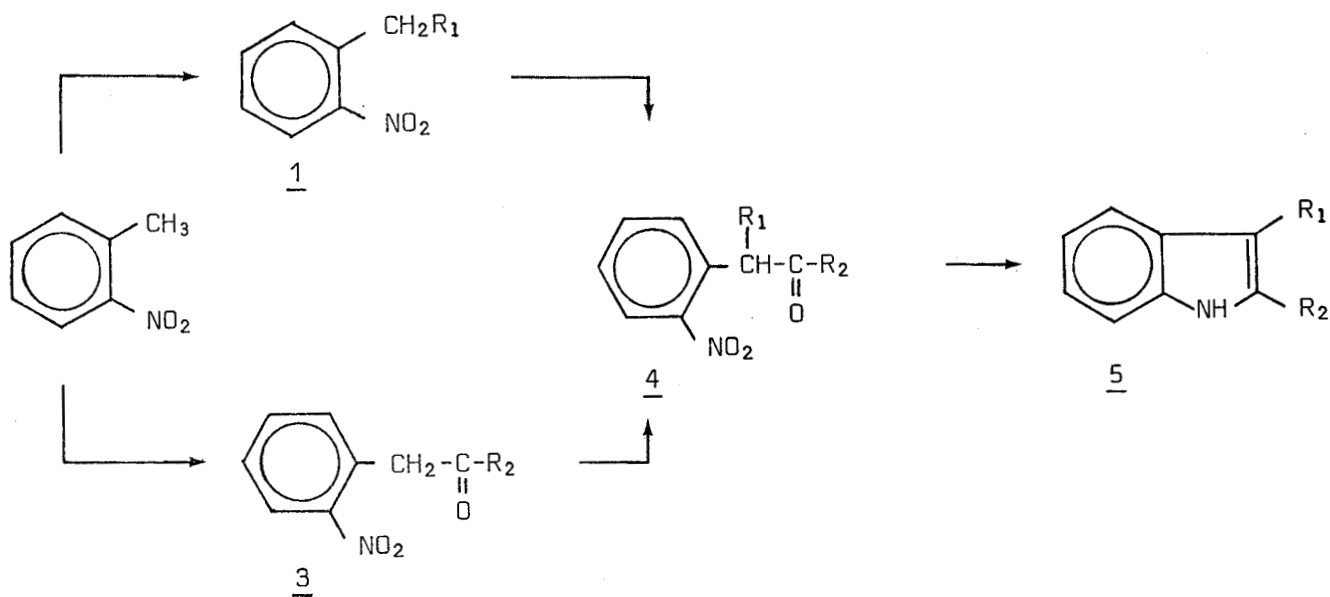
- les phényl-2 indoles, qui servent de stabilisant à la chaleur et à la lumière du P.V.C. (1),
- de nombreux indoles disubstitués en position 2 et 3 sont déjà connus pour leurs activités thérapeutiques, notamment l'indométhacine qui est l'un des plus puissants anti-inflammatoires à structure non stéroïdale (2) .



l'indométhacine

Le présent travail est consacré à la mise au point d'une méthode générale de synthèse des indoles disubstitués en position 2 et 3 .

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la réactivité benzylique de l'orthonitrotoluène, puis aux propriétés des orthonitrobenzylcétone 3, de leurs dérivés de substitution 4 et de leur cyclisation en indoles 5 .



. $R_1 = -C_2H_5, -nC_4H_9, -CH_2-C_6H_4-OCH_3, -CH_2CO_2Et$

. $R_2 = -C_6H_5$

Cette méthode pourrait être, selon la nature des substituants R_1 et R_2 , une alternative intéressante aux synthèses d'indoles et notamment à celle de Fischer et de Madelung (3).

□
□ □

PARTIE THEORIQUE

1 - RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE des PRINCIPALES SYNTHESSES d'INDOLES (3)

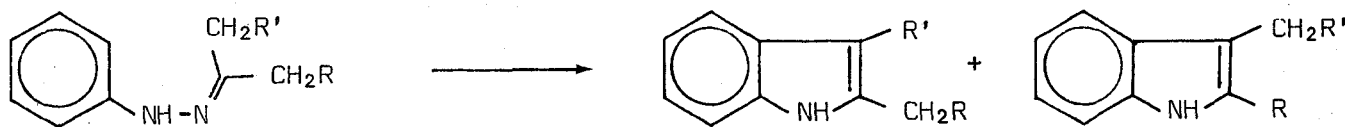
a) - Synthèse de Fischer

La cyclisation de phénylhydrazones en indoles, plus connue sous le nom de synthèse indolique de Fischer, constitue la voie d'accès la plus générale au système de l'indole, malgré sa faible sélectivité et ses rendements moyens .

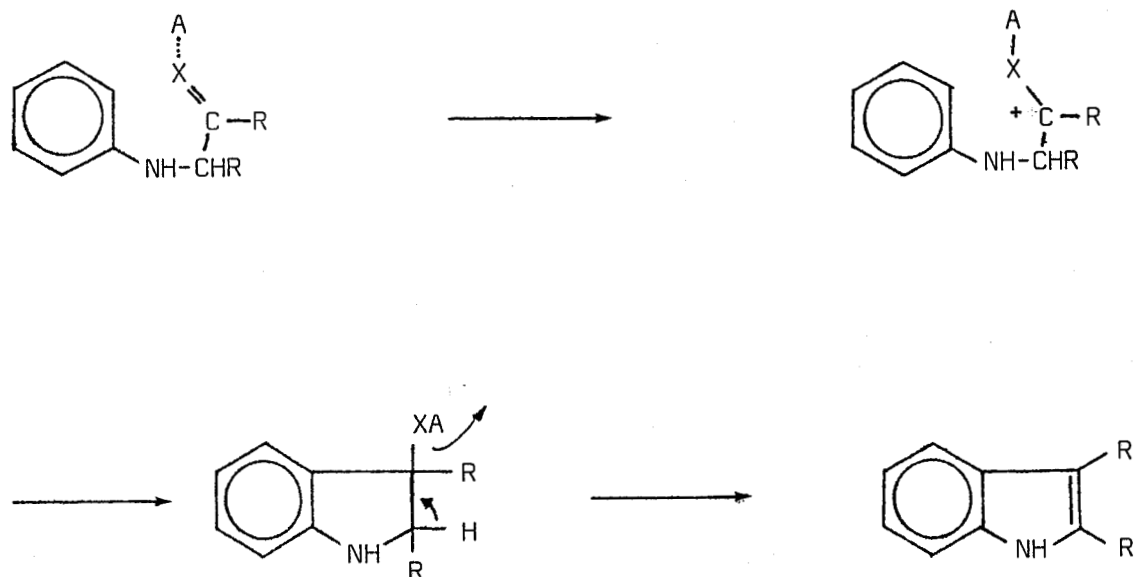
Dans cette réaction, la phénylhydrazone d'un aldéhyde ou d'une cétone est chauffée avec un catalyseur acide dans des conditions non hydrolytiques. Les acides les plus souvent utilisés sont le chlorure de zinc, et l'acide polyphosphorique (H_3PO_4 , P_2O_5) .

Malgré sa généralité, cette réaction échoue dans le cas le plus simple : la préparation de l'indole lui-même à partir de la phénylhydrazone de l'acétaldéhyde .

Le mécanisme de cette réaction reste obscur, plusieurs facteurs dictent la direction de la cyclisation (nature des groupements R et R', nature du catalyseur...) .

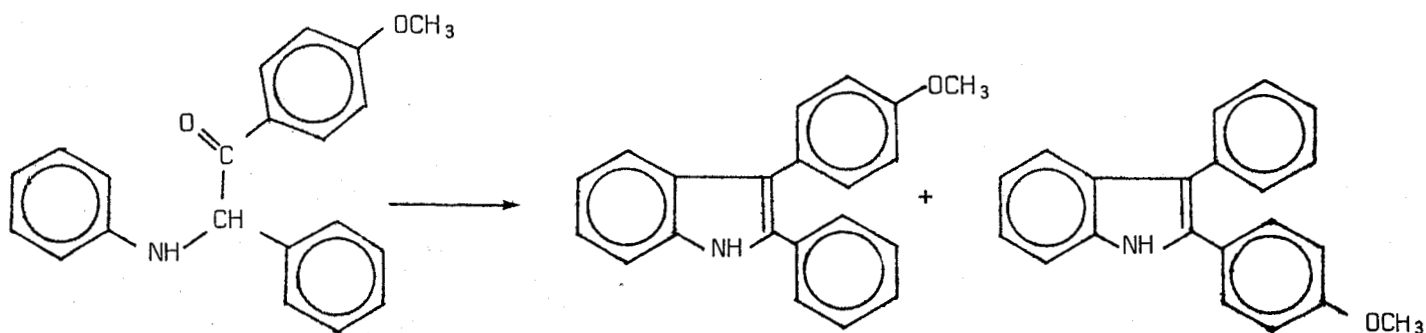


b) - Synthèse de Bischler



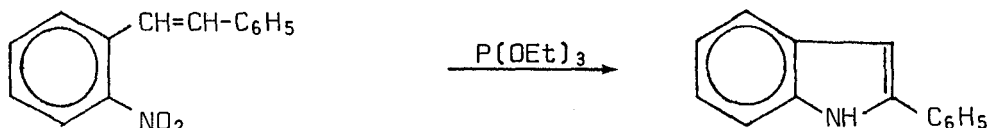
Le caractère électrophile d'un groupement carbonyle ou imine d'un dérivé d'une α -anilino-cétone est renforcé par la coordination d'un proton ou d'un acide de Lewis. La cyclisation se fait par attaque électrophile sur la position ortho du cycle benzénique puis s'ensuit l'aromatisation .

L'accès aux α -anilino-cétone limite l'intérêt de cette méthode. De plus, la structure de l'indole généré par des réactions de ce type n'est pas toujours prévisible comme le démontre l'exemple suivant (4) :



c) - Cyclisation électrophile de dérivés du styrène

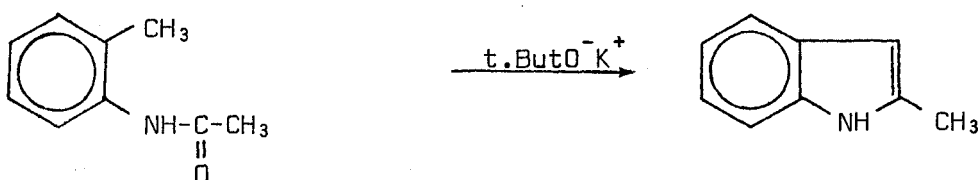
La désoxygénation d'orthonitrostyrènes par des dérivés trivalents du phosphore est un exemple de ce type de réaction (5).



La difficulté d'obtention des précurseurs du cycle indolique constitue une limite importante à cette méthode.

d) - Synthèse de Madelung

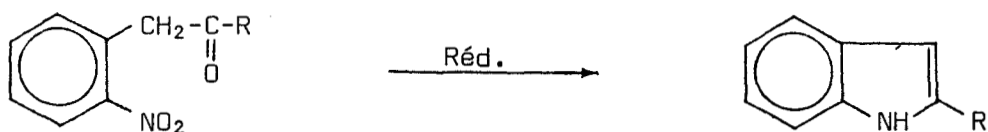
Elle consiste en la condensation en catalyse basique d'une N.acylorthoalkylaniline (6).



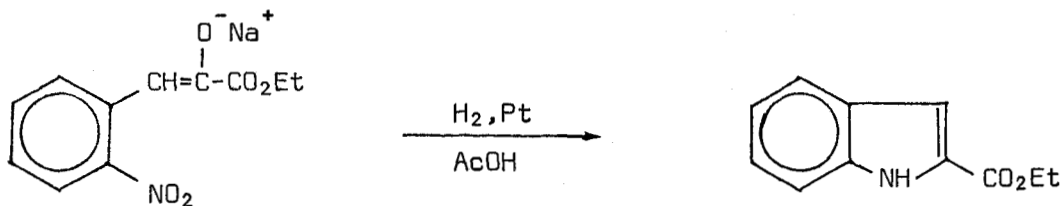
Le mécanisme présumé de cette réaction est l'abstraction d'un proton faiblement acide du groupe alkyle en ortho suivie d'une addition intramoléculaire sur le carbonyle de l'amide. La réaction est initialisée par une base très forte du type : tertibutylate de potassium et à des températures élevées. Si la synthèse de Madelung est une méthode valable pour introduire un substituant en position 2 du cycle indolique, elle est limitée aux molécules pouvant résister dans ces conditions. Ici encore l'accès aux N.acylorthoalkylanilines diminue l'intérêt de cette méthode.

e) - Cyclisation réductrice

La réduction chimique ou catalytique d'une orthonitrobenzylcétone génère une orthoaminobenzylcétone qui se cyclise et s'aromatise par déshydratation en indole.



Il existe de nombreux exemples de ce schéma général de synthèse dont le plus célèbre en est la réaction de Reissert (7).

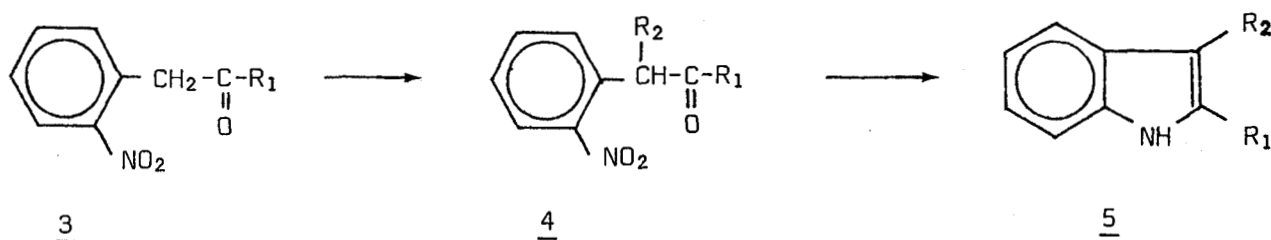


Rendement= 51%



2 - METHODE de SYNTHESE ENVISAGEE

Il nous est apparu que la cyclisation réductrice pouvait être adaptée à la synthèse d'indoles substitués en position 2 et 3 suivant le schéma de synthèse suivant :

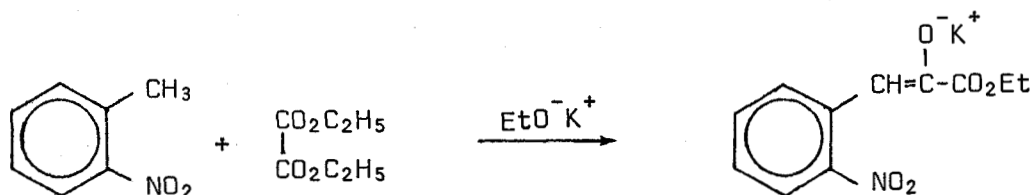


L'accès aux indoles 5 serait facilité, s'il nous était possible de proposer une méthode de synthèse générale des composés 4.

3 - REACTIVITE BENZYLIQUE de l'ORTHONITROTOLUENE (O.N.T.)

a) - Acylation directe de l'O.N.T.

Mise à part la réaction de Reissert (7), la littérature ne fournit aucun exemple d'acylation directe de l'O.N.T. . A. Reissert a obtenu l'orthonitrophénylpyruvate d'éthyle en faisant réagir l'oxalate d'éthyle sur l'O.N.T. en présence d'éthylate de potassium (Rd = 78 %).



La condensation du benzoate d'éthyle sur l'O.N.T. nous permettrait d'accéder à l'orthonitrobenzylphénylcétone 3a, produit intéressant pour la suite de notre travail .

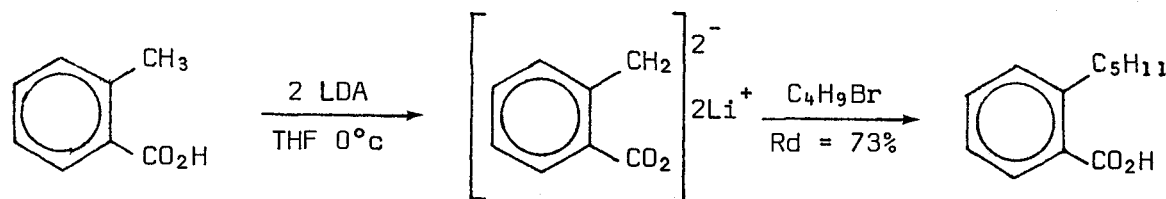
Dans les conditions de la réaction de Reissert, on récupère l'O.N.T. de départ à côté de polymères dont la formation résulte de la réaction de l'anion sur lui-même (à $T \geq 20^\circ \text{C}$) .

L'emploi de base tel que l'hydrure de sodium ou le n.butyllithium et de solvant tel que HMPT/DMF ou THF/HMPT ne modifie pas ces résultats .

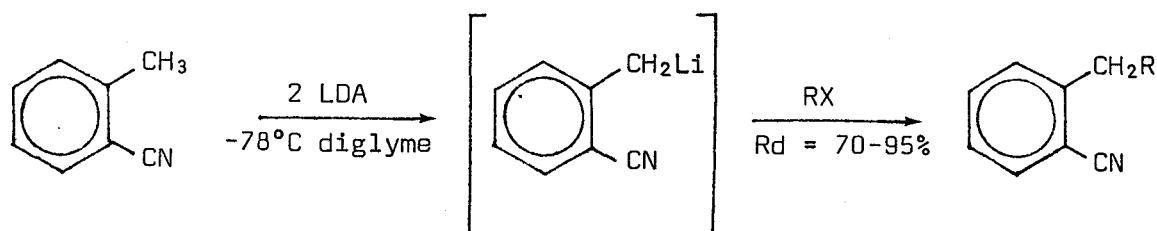
b) - Alcoylation de l'O.N.T.

1°) - Passage par un organolithien

L'addition de 2 équivalents de diisopropylamide de lithium (LDA) à une solution d'acide orthotoluïque dans le THF à 0°C suivie de l'action du bromo-1 butane conduit à l'acide orthopentylbenzoïque (8) .



Saegusa et Coll. (9) observent la même réaction à partir de l'orthocyanotoluène .



Nous avons placé l'O.N.T. dans les mêmes conditions, nous observons bien la formation d'un carbanion (coloration brune intense de la solution), mais l'action de C_2H_5I ne conduit pas au propyl-2 nitrobenzène. Le traitement des produits de réaction régénère l'O.N.T. à côté de produits de décomposition.

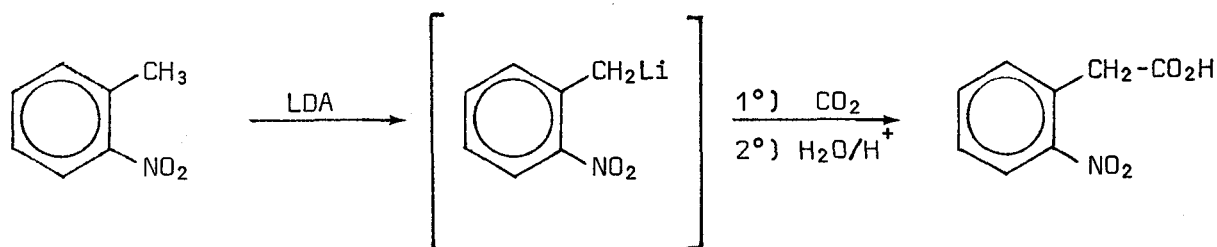
2°) - Alcoylation directe

Nous n'observons pas de réaction par action de dérivés halogénés tel que C_2H_5I , C_2H_5Br dans les conditions d'alcoylation de transfert de phase (10).

L'utilisation d'agents d'alcoylation tel que le sulfate de méthyle, C_2H_5I , à reflux dans l'acétonitrile en présence de bases tel que K_2CO_3 ou l'ion fluorure en présence d'éther couronne (11) n'a pas permis d'alcoyler l'O.N.T. .

C) - Réaction avec CO_2

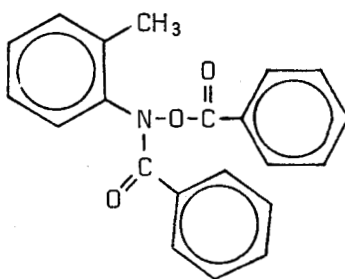
Afin de vérifier la formation du carbanion, nous avons tenter de le piéger par le dioxyde de carbone selon la réaction suivante (12) :



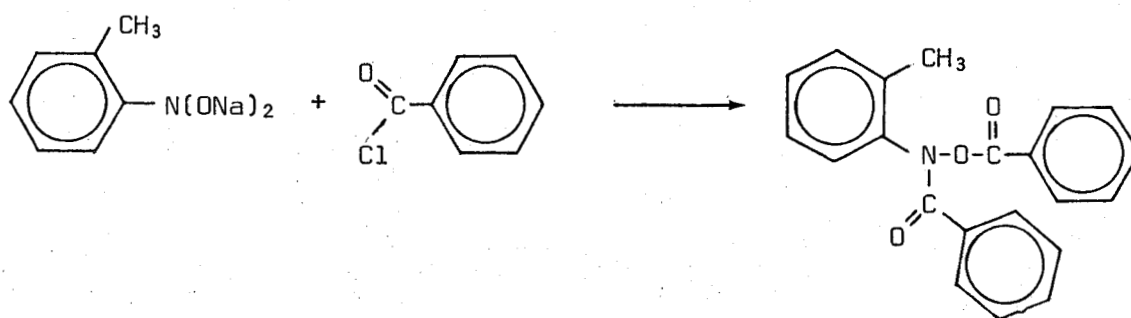
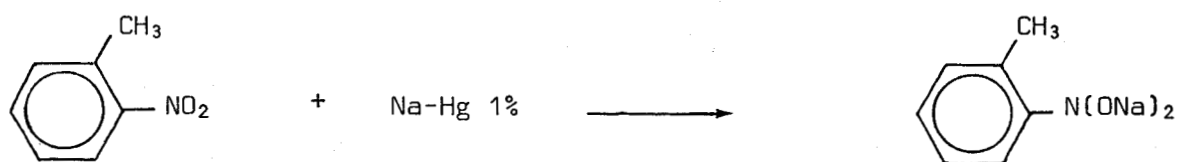
Nous n'avons pas observé la formation de l'acide. On régénère à l'hydrolyse l'O.N.T. et on note la formation d'une quantité importante de résines.

d) - Réaction avec le chlorure de benzoyle

L'action du chlorure de benzoyle sur l'O.N.T. en présence d'un équivalent de LDA n'a pas permis d'obtenir l'orthonitrobenzylphénylcétone 3a, mais la séparation en C.C.M. laisse apparaître la formation d'un produit inattendu : la N,O dibenzoylorthotolylhydroxylamine 6a. Ce produit, isolé par chromatographie sur colonne de silice a fait l'objet d'une étude particulière en RMN et en spectrométrie de masse. Les résultats de cette étude sont présentés Partie IV.

6a

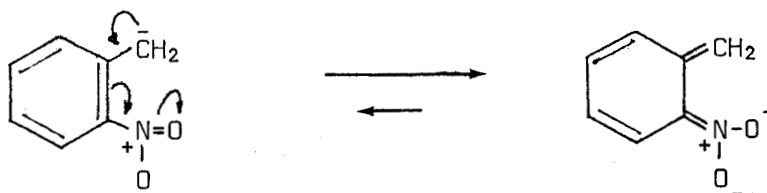
Afin d'aider l'identification de ce composé, nous en avons réalisé la synthèse univoque suivant le schéma suivant (13) :

6a

e) - Discussion

Dans chacune des réactions nécessitant le passage par un intermédiaire carbanionique, on observe une coloration brune intense de la solution. Le carbanion semble se faire, on note également un phénomène fortement exothermique quand la température atteint 0° C. Le traitement des produits de réaction laisse apparaître la formation d'une quantité importante de polymères ainsi que l'O.N.T. régénéré par hydrolyse .

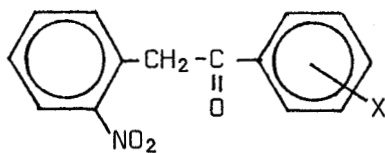
Nous pensons que le carbanion se trouve en solution plutôt sous la forme nitronate .



De part sa structure, cette forme anionique présente une forte aptitude à la polymérisation. Ce qui expliquerait la formation de quantité importante de résines .

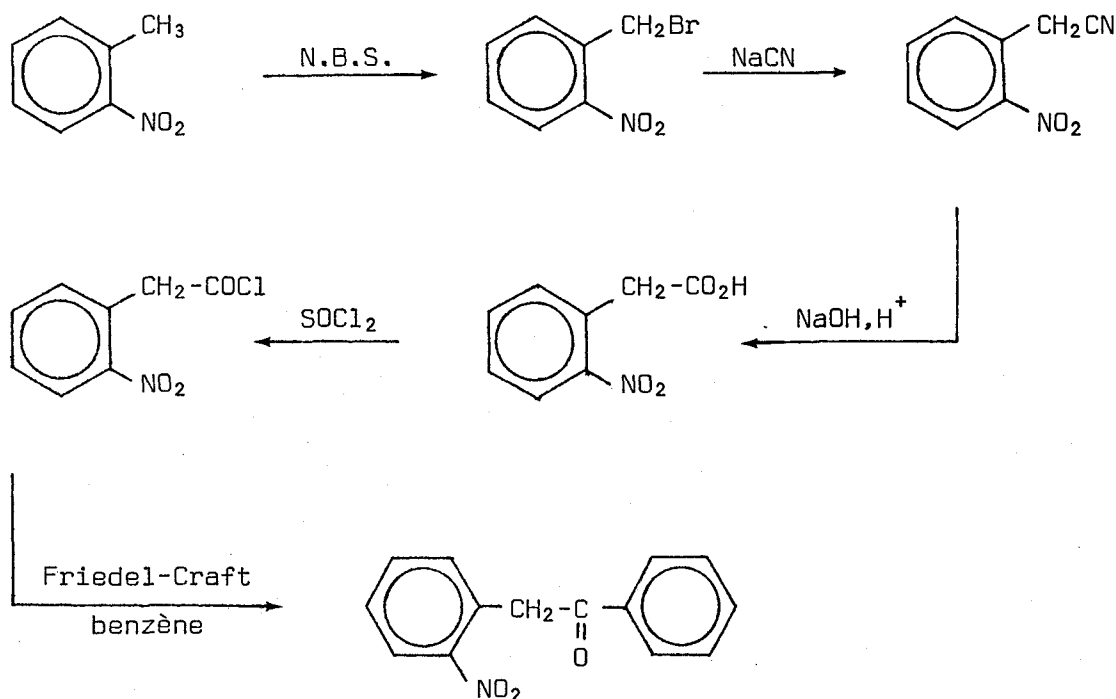
L'échec des différentes tentatives d'acylation directe et d'alcoylation, nous a conduit à rechercher une autre voie de synthèse des composés 4 .

4 - SYNTHÈSE des (ORTHONITROPHENYL)-2 PHENYL-1 ETHANONES : 3



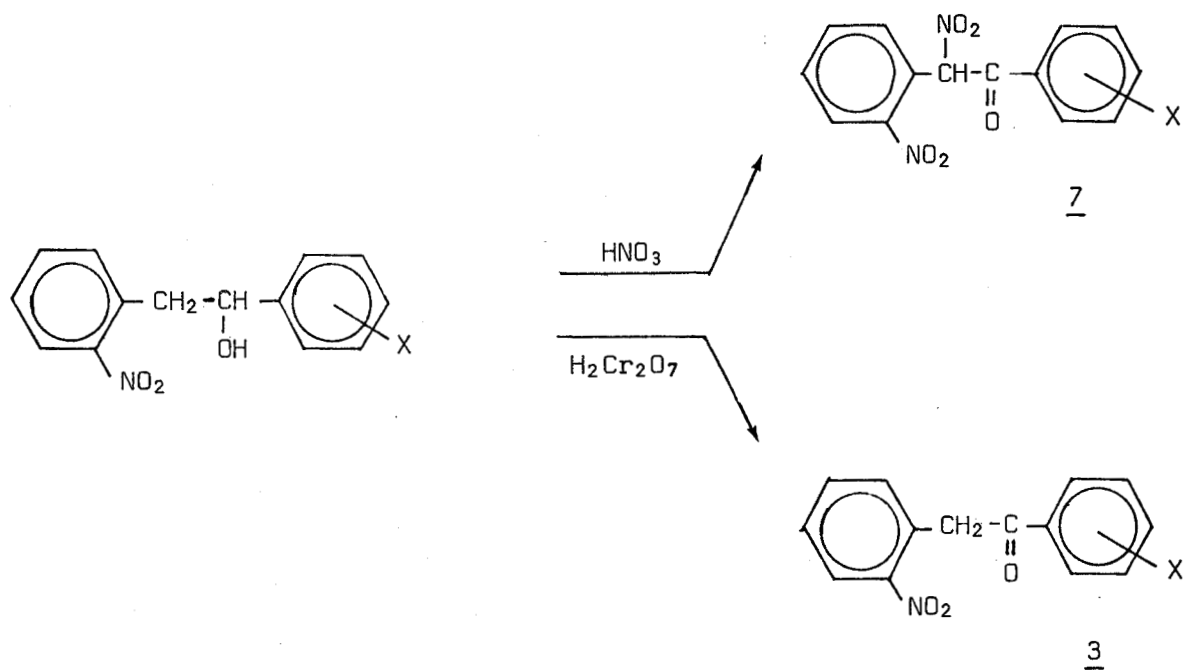
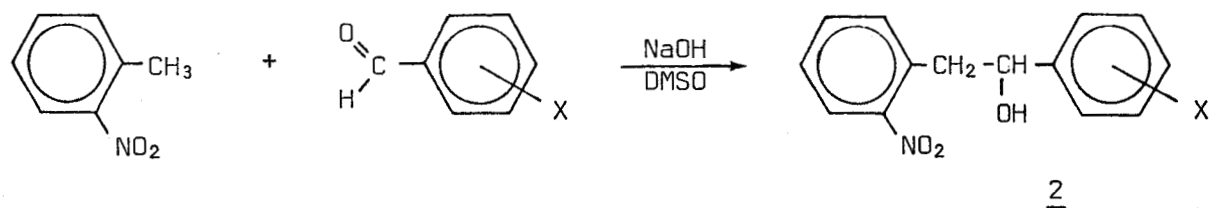
Mrs Mousseron-Canet et B.Boca (14) ont proposé une synthèse de ce composé ($X=H$) par nitration directe à $-30^{\circ}C$ de la désoxybenzoïne (Benzyl-phénylcétone) en utilisant l'acide nitrique fumant (rendement global en mononitrocétone = 80 %), mais ils obtiennent un mélange d'orthonitro et de paranitrobenzyl-phénylcétone difficilement séparable.

Cette nitrocétone a également été synthétisée en 5 étapes à partir de l'orthonitrotoluène (15) avec un rendement global de 30 %.



D'autre part, J.Bakke (16) condense le nitrotoluène avec le benzaldéhyde en milieu basique, le nitroalcool 2a obtenu étant oxydé par l'acide nitrique concentré en présence de chloroforme. Nous avons vérifié que dans ces conditions l'oxydation nitrique conduit principalement à la cétone α -nitrée 7, le produit attendu étant en faible quantité et difficilement séparé par cristallisation. Par contre, l'oxydation chromique par $Na_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ dans l'acide acétique conduit bien à l'(orthonitrophényl)-2 phényl-2 éthanone 3a avec un rendement de 73 %.

L'avantage de ce schéma réactionnel est qu'il permet la synthèse de nombreuses nitrocétone différentes à partir de produits commerciaux courants : orthonitrotoluène et aldéhydes aromatiques.



Dans les mêmes conditions, les aldéhydes faiblement énolisables réagissent sur eux-mêmes .

Nous n'avons pas, non plus, réussi à condenser de nitrotoluènes substitués tel que le méthoxy-5 nitro-2 toluène .

Alcools			Cétones		
Composé	Rd %	Fusion °C	Composé	Rd %	Fusion °C
<u>2a</u>	70	62	<u>3a</u>	73	81
<u>2b</u>	75	86	<u>3b</u>	73	83
<u>2c</u>	60	83	<u>3c</u>	61	-
<u>2d</u>	87	94	<u>3d</u>	85	63
<u>2e</u>	75	73	<u>3e</u>	83	92

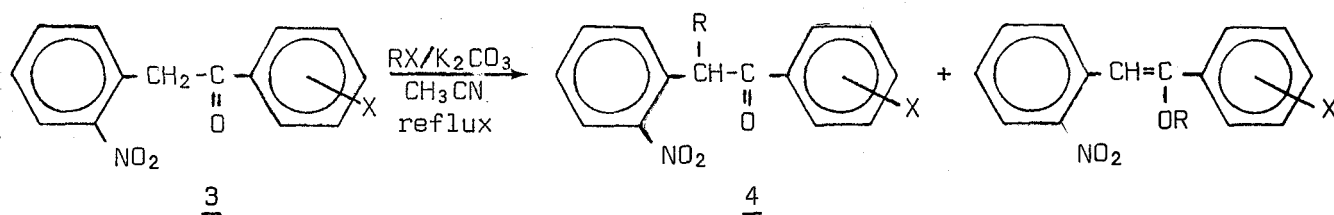
5 - REACTION d'ALCOYLATION des CETONES 3

En présence de soude aqueuse concentrée, la nitrocétone 3a se solubilise totalement avec apparition d'une coloration bleue intense. L'action de dérivés halogénés C_4H_9Br , C_2H_5Br , C_2H_5I , dans les conditions d'alcoylation de transfert de phase (10) n'a pas conduit aux cétones C-alcoylées 4.

Le traitement des produits de réaction après neutralisation régénère la cétone de départ à côté des éthers-d'énols, l'emploi de bases anhydres tel que le méthylate de sodium, l'hydrure de sodium dans des solvants tel que le diméthylsulfoxyde, diméthylformamide ne modifie pas ces résultats.

G. Brieger (17) et Coll. décrivent la substitution d'un hydrogène du "méthylène actif" de l'acétyl-acétate d'éthyle par un groupement alcoyle dans l'acétonitrile en présence de K_2CO_3 .

Dans les mêmes conditions, l'action de dérivés tels que C_2H_5I , nC_4H_9I , $CH_3O-C_6H_4-CH_2Cl$, $Br-CH_2-CO_2Et$ sur les nitrocétones 3 conduit bien aux cétones C-alcoylées 4. On n'observe pas de dialcoylation, et le rapport C.alcoylation sur O.alcoylation, est élevé.



RX	Composé	Rd %	C.alcoy- lation % (1)	Fusion °C
C ₂ H ₅ I	<u>4Aa</u>	88	91	-
	<u>4Ab</u>	87	91	-
nC ₄ H ₉ I	<u>4Ba</u>	88	91	-
	<u>4Bb</u>	87	91	-
CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ Cl	<u>4Ca</u>	88	100	-
	<u>4Cb</u>	87	100	86
Br-CH ₂ -CO ₂ Et	<u>4Da</u>	80	100	77
	<u>4Db</u>	78	100	85
	<u>4Dc</u>	76	100	67
	<u>4Dd</u>	73	100	104
	<u>4De</u>	83	100	76

(1) - Déterminé par dosage RMN



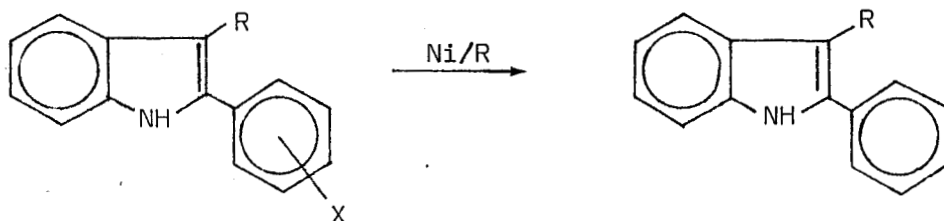
6 - REDUCTION en INDOLES 5

La méthode de réduction des cétones alcoylées 4 en indoles 5 diffère suivant la nature et la position du substituant X :

- $H_2/Pd/C$ quand X = H
- H_2/Ni Raney quand X = Cl (para)
- Sn/HCl quand X = Cl (ortho et méta)
- quand X = Br (para)

En effet, on obtient un produit d'hydrogénolyse sur Pd/C quand X = Cl ou Br .

Sur Nickel de Raney, l'indole chloré (ou bromé) perd son chlore (ou son brome) .



Quand le Chlore est en position para, on observe des traces d'indoles non chlorés, quand le chlore est en position ortho ou en méta, le même phénomène se produit mais avec une cinétique plus rapide, rendant impossible l'obtention de l'indole par hydrogénation catalytique .

Par contre, la réduction chimique par le couple Sn/HCl conduit bien aux produits attendus .

Composé	Réducteur	Rd %	Fusion °C
<u>5Aa</u>	H ₂ /Pd/C	100	70
<u>5Ab</u>	H ₂ /NiR	100	139
<u>5Ba</u>	H ₂ /Pd/C	100	65
<u>5Bb</u>	H ₂ /NiR	100	59
<u>5Ca</u>	H ₂ /Pd/C	100	161
<u>5Cb</u>	H ₂ /NiR	100	86
<u>5Da</u>	H ₂ /Pd/C	100	88
<u>5Db</u>	H ₂ /NiR	100	113
<u>5Dc</u>	Sn/HCl	74	92
<u>5Dd</u>	Sn/HCl	65	-
<u>5De</u>	Sn/HCl	73	112

CONCLUSION

La réaction de l'O.N.T. sur différents aldéhydes aromatiques conduit aux nitroalcools 2 .

Les alcools 2 sont ensuite oxydés en nitrocétones 3 .

L'alcoylation des cétones 3 en position α -cétonique conduit aux composés 4 .

Les indoles 5 sont obtenus par cyclisation réductrice des cétones alcoylées 4 .

Cette méthode permet, à partir de la même nitrocétone 3 (facilement obtenue à partir de produits commerciaux courants), l'obtention de nombreux phényl-2 indoles 5, diversement substitués en position 3 .

o

o o

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - PROCEDURE GENERALE de PREPARATION des ALCOOLS 2 (a-e)

Dans un erlen-meyer de 250 ml, on introduit :

- 13,7 g (0,1 mole) d'orthonitrotoluène,
- 10,6 g (0,1 mole) de benzaldéhyde,
- 30 ml de diméthylsulfoxyde,
- 1 ml de soude 10 N .

Après 3 heures d'agitation, on ajoute 200 ml d'eau. Il apparait une huile jaune que l'on extrait à l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée. Le résidu huileux cristallise. L'alcool obtenu est recristallisé dans un mélange : Isopropanol-héxane (1/2) .

Composé	Rd %	F °C
<u>2a</u>	70	62
<u>2b</u>	75	86
<u>2c</u>	60	83
<u>2d</u>	87	94
<u>2e</u>	75	73

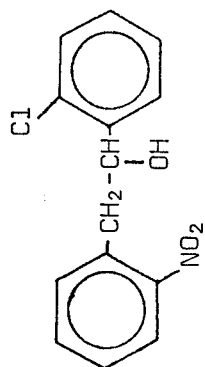
➔ ANALYSES ELEMENTAIRES

Composé		C	H	N	Cl	Br
<u>2b</u>	Calc.	60,55	4,36	5,04	12,77	
$C_{14}H_{12}NO_3Cl$	Tr.	60,85	4,44	5,06	13,00	
<u>2c</u>	Calc.	60,55	4,36	5,04	12,77	
$C_{14}H_{12}ClNO_3$	Tr.	60,66	4,26	5,14	12,78	
<u>2d</u>	Calc.	60,55	4,36	5,04	12,77	
$C_{14}H_{12}ClNO_3$	Tr.	60,59	4,33	5,02	12,73	
<u>2e</u>	Calc.	52,20	3,75	4,34		24,80
$C_{14}H_{12}BrNO_3$	Tr.	52,35	3,53	4,12		24,82

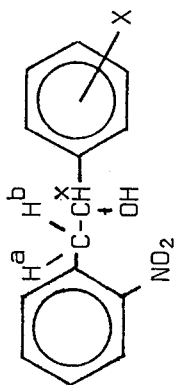
➔ INFRA ROUGE

Composé	δ NO ₂ cm ⁻¹	ν NO ₂ cm ⁻¹	ν OH cm ⁻¹
<u>2a</u>	1.340 (f)	1.520 (f)	3.200 (f)
<u>2b</u>	1.360 (f)	1.560 (f)	3.300 (f)
<u>2c</u>	1.350 (f)	1.520 (f)	3.200-3.320 (f.1)
<u>2d</u>	1.350 (f)	1.510 (f)	3.530 (f)
<u>2e</u>	1.340 (f)	1.530 (f)	3.240 (f)

→ RMN



Composé	δ OH	δ CH ₂	δ CH	δ Aromatiques
<u>2d</u>	2,59 d 1H 4,4 Hz	3,35 d 2H 6,2Hz	5,41 mc 1H	7,12 - 8,12 mc 8H



2a X = H
2b X = p.Cl
2c X = m.Cl
2e X = p.Br

Composé	δ H _a	δ H _b	δ H _x	δ Aromatiques	Ja-b	Ja-x	Jb-x
<u>2a</u>	3,27	3,15	4,92	7,12 - 8,22	13,5	3,4	9,2
<u>2b</u>	3,31	3,16	4,97	7,02 - 8,22	13,6	3,4	9,1
<u>2c</u>	3,38	3,17	5,04	7,25 - 8,40	13,6	3,7	8,9
<u>2e</u>	3,29	3,14	4,94	7,00 - 8,12	13,5	3,6	9,2

➔ MASSE

■ Impact Electronique

<u>2b, 2c, 2d</u> <i>M</i> = 277,56	}	141 (61,5) ; 143 (19,2)
		140 (6,9) ; 142 (11,0)
		137 (72,4) ; 139 (16,8)
		120 (100)

<u>2e</u> <i>M</i> = 322,02	}	321 (0,9) ; 323 (0,9)
		185 (41,5) ; 187 (27,3)
		183 (12,2) ; 137 (59,2)

■ Ionisation Chimique : Isobutane

<u>2b, 2c, 2d</u>	}	278 (MH ⁺) ; 280 (MH ⁺)
		260 (MH ⁺ - H ₂ O) ; 262 (MH ⁺ - H ₂ O)
		300, 302 (M - H ₂ O + 41)
		316, 318 (M - H ₂ O + 57)
		139, 141

2 - PROCEDURE GENERALE de PREPARATION des CETONES 3 (a-e)

a) - Préparation de la solution oxydante

20 g de Na₂Cr₂O₇ sont dissout dans 75 ml d'eau. On y ajoute 15,5 ml d' H₂SO₄ et on complète à 100 ml avec de l'eau .

b) - Oxydation

Dans un erlen de 250 ml, on dissout 24,3 g (0,1 mole) de nitroalcool 2a dans 80 ml de benzène. On ajoute 100 ml de solution oxydante ainsi que 45 ml d'acide acétique concentrée. On maintient la température à 40°C et l'agitation pendant une heure. On sépare la phase benzénique de la phase aqueuse par décantation. La phase aqueuse est extraite au benzène. Les phases benzéniques sont lavées par une solution saturée de NaHCO_3 , puis réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, la cétone obtenue est recristallisée dans 20 ml d'Isopropanol .

Composé	Rd %	Fusion °C
<u>3a</u>	73	81 (litt : 77) (16)
<u>3b</u>	73	83
<u>3c</u>	61	-
<u>3d</u>	85	63
<u>3e</u>	83	92

➔ ANALYSES ELEMENTAIRES

Composé		C	H	N	Cl	Br
<u>3b</u> $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$	Calc.	60,99	3,66	5,08	12,86	
	tr.	60,89	3,69	4,96	12,58	
<u>3c</u> $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$	Calc.	60,99	3,66	5,08	12,86	
	tr.	61,00	3,81	4,92	12,82	
<u>3d</u> $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$	Calc.	60,99	3,66	5,08	12,86	
	tr.	60,57	3,62	4,95	12,64	
<u>3e</u> $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$	Calc.	52,52	3,15	4,37		24,96
	tr.	52,38	3,03	4,39		25,03

BUS
LILLE

➔ INFRA ROUGE

Composé	δ NO ₂ cm ⁻¹	ν NO ₂ cm ⁻¹	ν C = O cm ⁻¹
<u>3a</u>	1.340 (f)	1.520 (f)	1.670 (f)
<u>3b</u>	1.330 (f)	1.520 (f)	1.680 (f)
<u>3c</u>	1.330 (f)	1.510 (f)	1.670 (f)
<u>3d</u>	1.350 (f)	1.510 (f)	1.680 (f)
<u>3e</u>	1.330 (f)	1.510 (f)	1.670 (f)

➔ RMN

Composé	δ CH ₂	δ Aromatiques
<u>2a</u>	4,71 . s 1H	7,20-8,42 mc 11H
<u>2b</u>	4,67 . s 1H	7,22-8,21 mc 10H
<u>2c</u>	4,68 . s 1H	7,20-8,39 mc 10H
<u>2d</u>	4,67 . s 1H	7,25-8,40 mc 10H
<u>2e</u>	4,69 . s 1H	7,25-8,37 mc 10H

➔ MASSE

■ Impact Electronique

3b, 3c, 3d

M = 275,69

165 (1,3)

139 (100) ; 141 (34,3)

111 (36,6) ; 113 (12,6)



<u>3e</u> M = 320,15	}	165 (4,3)
		183 (96,5) ; 185 (100)
		155 (26,5) ; 157 (23,0)

■ Ionisation Chimique : Isobutane

<u>3b, 3c, 3d</u>	}	276-268 (MH ⁺)
		316-318 (M + 41)
		139-141

<u>3e</u>	}	320-322 (MH ⁺)
		360 (M + 41)
		183-185

3 - PROCEDURE GENERALE de PREPARATION des CETONES ALCOYLEES 4 (Aa-De)

Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit :

- 2,41 g (0,01 mole) de nitrocétone 3a,
- 1,48 g (0,01 mole) de K₂CO₃,
- 2,54 g (0,02 mole) de C₂H₅I,
- 50 ml d'Acétonitrile .

On porte le tout à reflux, et on maintient la température et l'agitation pendant 48 heures. L'acétonitrile est évaporée, le résidu, en solution dans le chloroforme, est lavé deux fois par 50 ml d'une solution d'hyposulfite à 10 %, puis par 50 ml d'une solution concentrée d'HCl .

La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée. La nitrocétone alcoylée obtenue est séparée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther-héxane 3-7) .

→ Remarque

- Le lavage à l'acide permet l'hydrolyse de l'éther-d'énol formé lors de la réaction, rendant ainsi plus facile la séparation du produit sur colonne de silice .
- Les produits solides sont recristallisés dans l'isopropanol .

Composé	Rd %	Fusion °C
<u>4Aa</u>	88	-
<u>4Ab</u>	87	-
<u>4Ba</u>	88	-
<u>4Bb</u>	87	-
<u>4Ca</u>	88	-
<u>4Cb</u>	87	86
<u>4Da</u>	80	77
<u>4Db</u>	78	85
<u>4Dc</u>	76	67
<u>4Dd</u>	73	104
<u>4De</u>	83	76

CHIMIE
LILLE

➔ ANALYSES ELEMENTAIRES

Composé		C	H	N	Cl	Br
<u>4Aa</u>	<i>Calc.</i>	71,36	5,61	5,20		
$C_{16}H_{15}NO_3$	<i>tr.</i>	71,38	5,62	5,23		
<u>4Ab</u>	<i>Calc.</i>	63,27	4,65	4,61	11,67	
$C_{16}H_{14}ClNO_3$	<i>tr.</i>	63,57	4,67	4,61	11,35	
<u>4Ba</u>	<i>Calc.</i>	72,70	6,44	4,71		
$C_{18}H_{19}NO_3$	<i>tr.</i>	72,67	6,40	4,75		
<u>4Bb</u>	<i>Calc.</i>	65,16	5,47	4,22	10,68	
$C_{18}H_{18}ClNO_3$	<i>tr.</i>	65,05	5,43	4,27	10,64	
<u>4Ca</u>	<i>Calc.</i>	73,12	5,30	3,87		
$C_{22}H_{19}NO_4$	<i>tr.</i>	73,43	5,39	3,86		
<u>4Cb</u>	<i>Calc.</i>	66,75	4,58	3,54	8,96	
$C_{22}H_{18}ClNO_4$	<i>tr.</i>	66,72	4,52	3,50	8,86	
<u>4Da</u>	<i>Calc.</i>	66,05	5,23	4,28		
$C_{18}H_{17}NO_5$	<i>tr.</i>	65,94	5,31	4,28		
<u>4Db</u>	<i>Calc.</i>	59,76	4,46	3,87	9,80	
$C_{18}H_{16}ClNO_5$	<i>tr.</i>	59,83	4,56	3,82	9,82	
<u>4Dc</u>	<i>Calc.</i>	59,76	4,46	3,87	9,80	
$C_{18}H_{16}ClNO_5$	<i>tr.</i>	59,69	4,41	3,93	9,87	
<u>4Dd</u>	<i>Calc.</i>	59,76	4,46	3,87	9,80	
$C_{18}H_{16}ClNO_5$	<i>tr.</i>	59,74	4,47	3,90	9,76	
<u>4De</u>	<i>Calc.</i>	53,22	3,96	3,45		19,67
$C_{18}H_{16}BrNO_5$	<i>tr.</i>	53,23	3,86	3,42		19,65

RMN

4Ca X= H
4Cb X= p.Cl

Composé	δ O-CH ₃		δ Ha	δ Hb	δ Hx	δ Aromatiques	³ Jab	³ Jax	³ Jbx
	4Ca	3,75	3,73	3,50	3,02	5,67	6,66 - 8,10	13,7	6,5
4Cb	3,73	3,73	3,47	3,00	5,62	6,64 - 8,25	13,7	7,5	6,6

4Da X= H
4Db X= p.Cl
4Dc X= m.Cl
4Dd X= o.Cl
4De X= p.Br

Composé	δ -CH ₂	δ -CH ₃	δ Ha	δ Hb	δ Hx	δ Aromatiques	³ Jab	³ Jax	³ Jbx	³ JCH ₂ -CH ₃
	4Da	4,12	1,19	3,31	2,87	5,76	7,25 - 8,17	16,9	9,4	5,1
4Db	4,12	1,20	3,30	2,86	5,71	7,25 - 8,20	17,0	9,3	5,0	7,2
4Dc	4,12	1,20	3,30	2,86	5,71	7,20 - 8,25	16,9	9,1	5,2	7,1
4Dd	4,14	1,22	3,34	2,89	5,65	7,05 - 8,10	16,7	8,4	5,9	7,1
4De	4,12	1,20	3,30	2,85	5,70	7,25 - 8,20	16,9	9,0	5,3	7,1

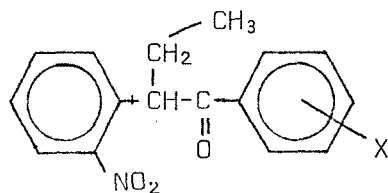
AUS LILLE

➔ INFRA ROUGE

Composé	δ $\text{NO}_2 \text{ cm}^{-1}$	ν $\text{NO}_2 \text{ cm}^{-1}$	ν C=O cm^{-1}	ν $\text{CH}_3 \text{ cm}^{-1}$	$\nu=\text{C-O cm}^{-1}$	ν C=O cm^{-1} ester	ν C-O cm^{-1}
<u>4Aa</u>	1350 (f)	1520 (f)	1680 (f)				
<u>4Ab</u>	1350 (f)	1520 (f)	1680 (f)				
<u>4Ba</u>	1350 (f)	1520 (f)	1680 (f)				
<u>4Bb</u>	1350 (f)	1520 (f)	1680 (f)				
<u>4Ca</u>	1350 (f)	1520 (f)	1690 (f)	1040 (f)	1250 (f)		
<u>4Cb</u>	1350 (f)	1510 (f)	1680 (f)	1035 (f)	1250 (f)		
<u>4Da</u>	1350 (f)	1520 (f)	1675 (f)			1725 (f)	1170 (f) 1300 (f)
<u>4Db</u>	1350 (f)	1520 (f)	1670 (f)			1730 (f)	1170 (f) 1300 (f)
<u>4Dc</u>	1360 (f)	1530 (f)	1690 (f)			1730 (f)	1180 (f) 1300 (f)
<u>4Dd</u>	1350 (f)	1520 (f)	1700 (f)			1730 (f)	1180 (f) 1300 (fa)
<u>4De</u>	1350 (f)	1520 (f)	1680 (f)			1730 (f)	1170 (f) 1300 (m)



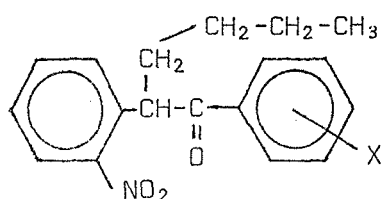
➔ RMN



4Aa X= H

4Ab X= p.Cl

Composé	δ CH ₃	δ CH ₂	δ CH	δ Aromatiques
<u>4Aa</u>	0,92 t 3H 7,1 Hz	1,51-2,64 mc 2H	5,25 t 1H 7,0 Hz	7,15-8,20 mc 9H
<u>4Ab</u>	0,90 t 3H 7,1 Hz	1,50-2,63 mc 2H	5,20 t 1H 7,0 Hz	7,10-8,15 mc 8H



4Ba X= H

4Bb X= p.Cl

Composé	δ CH ₃	δ CH ₂	δ CH	δ Aromatiques
<u>4Ba</u>	0,86 t 3H 5,7 Hz	1,07-2,60 mc 6H	5,33 t 1H 6,6 Hz	7,10-8,22 mc 9H
<u>4Bb</u>	0,86 t 3H 5,7 Hz	1,07-2,60 mc 6H	5,27 t 1H 6,6 Hz	7,17-8,17 mc 8H

➔ MASSE

■ Impact Electronique

4Aa) 165 (1,6) ; 149 (3,3) ; 147 (6,5) ;
 M = 269,30) 105 (100) ; 77 (50,0)

4Ab) 165 (1,3) ; 147 (10,6)
 M = 303,75) 139 (100) ; 141 (32,5)
) 111 (32,1) ; 113 (10,7)

4Ba)
 M = 297,36) 105 (100) ; 77 (36,5)

4Bb) 175 (8,3)
 M = 331,80) 139 (100) ; 141 (34,6)
) 111 (20,7) ; 113 (6,1)

4Ca)
 M = 361,40) 135 (100) ; 107 (12,1) ; 77 (15,4)

) 395 (4,9) ; 397 (1,5)
) 165 (47,2)
4Cb) 139 (100) ; 141 (50,0)
 M = 395,85) 121 (97,6)
) 111 (70,4) ; 113 (27,5)

4Da) 282 (3,6) ; 205 (2,8) ; 105 (100)
 M = 327,34) 77 (36,7)



■ Ionisation chimique : isobutane

<u>4Aa</u>	} 270 (MH^+) 310 ($M + 41$) 326 ($M + 57$) 165 ; 149 ; 147 ; 105
<u>4Ab</u>	} 304, 306 (MH^+) 344, 346 ($M + 41$) 147 139, 141 ; 111, 113
<u>4Ba</u>	} 298 (MH^+) ; 338 ($M + 41$) ; 105
<u>4Bb</u>	} 332-334 (MH^+) 372-374 ($M + 41$) 175 ; 139, 141 ; 111, 113
<u>4Db, 4Dc, 4Dd</u> $M = 361,78$	} 362-364 (MH^+) 402-404 ($M + 41$) 316, 318 139, 141
<u>4De</u> $M = 358,24$ g.	} 406-408 (MH^+) ; 446 ($M + 41$) 360, 362 ; 280 ; 183, 185

4 - PROCEDURE GENERALE de PREPARATION des INDOLES 5 (Aa-De)

2,69 g (0,01 mole) de nitrocétone alcoylée 4Aa sont dissout dans 50 ml de méthanol et sont hydrogénés à pression atmosphérique sur 1 g de catalyseur. 4 équivalents d'hydrogène sont consommés de façon continue (la courbe; volume d'hydrogène absorbé = f (temps) ne présente pas de palier, ni de point d'inflexion). Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée. L'indole obtenu est recristallisé dans l'héxane .

→ Remarque

La nature du catalyseur dépend de la nature de la nitrocétone alcoylée 4 (Cf partie théorique) .

Composé	Rd %	Fusion °C
<u>5Aa</u>	100	70 (litt : 70) (18)
<u>5Ab</u>	100	139 (litt : 139) (19)
<u>5Ba</u>	100	65
<u>5Bb</u>	100	59
<u>5Ca</u>	100	161
<u>5Cb</u>	100	86
<u>5Da</u>	100	88 (litt : 87) (20)
<u>5Db</u>	100	113
<u>5Dc</u>	74	92
<u>5Dd</u>	65	-
<u>5De</u>	73	112

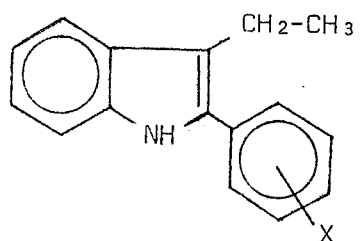
➔ ANALYSES ELEMENTAIRES

Composé		C	H	N	Cl	Br
<u>5Ba</u>	Calc.	86,70	7,68	5,62		
$C_{18}H_{19}N$	tr.	86,86	7,76	5,60		
<u>5Bb</u>	Calc.	76,18	6,39	4,94	12,49	
$C_{18}H_{18}ClN$	tr.	76,08	6,41	4,98	12,47	
<u>5Ca</u>	Calc.	84,32	6,11	4,47		
$C_{22}H_{19}NO$	tr.	84,71	6,09	4,45		
<u>5Cb</u>	Calc.	75,96	5,22	4,02	10,19	
$C_{22}H_{18}ClNO$	tr.	75,58	5,27	4,00	9,99	
<u>5Db</u>	Calc.	68,90	5,14	4,46	11,30	
$C_{18}H_{16}ClNO_2$	tr.	68,02	5,15	4,45	11,19	
<u>5Dc</u>	Calc.	68,90	5,14	4,46	11,30	
$C_{18}H_{16}ClNO_2$	tr.	68,70	5,10	4,44	11,19	
<u>5Dd</u>	Calc.	68,90	5,14	4,46	11,30	
$C_{18}H_{16}ClNO_2$	tr.	68,54	5,19	4,43	11,23	
<u>5De</u>	Calc.	60,33	4,50	3,91		22,32
$C_{18}H_{16}BrNO_2$	tr.	60,30	4,51	3,79		22,28

➔ INFRA ROUGE

Composé	ν NH	ν C=O	ν C=O ester	ν =C=O	ν CH ₃ O	ν C-O
<u>5Aa</u>	3400 (f)					
<u>5Ab</u>	3400 (f)					
<u>5Ba</u>	3350 (f)					
<u>5Bb</u>	3400 (f)					
<u>5Ca</u>	3350 (f)			1300 (f)	1010 (f)	
<u>5Cb</u>	3350 (f)			1300 (f)	1010 (f)	
<u>5Da</u>	3340 (f)	1680 (f)	1700 (f)			1190 (m) 1310 (f)
<u>5Db</u>	3350 (f)	1680 (f)	1700 (f)			1180 (f) 1310 (f)
<u>5Dc</u>	3350 (f)	1690 (f)	1710 (f)			1180 (f) 1320 (f)
<u>5Dd</u>	3400 (f)	1700 (f)	1720 (f)			1180 (f) 1310 (f)
<u>5De</u>	3350 (f)	1680 (f)	1700 (f)			1180 (f) 1310 (f)

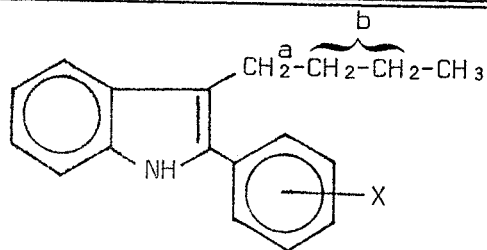
→ RMN



5Aa X= H

5Ab X= p.Cl

Composé	δ CH ₃	δ CH ₂	δ Aromatiques	δ NH
<u>5Aa</u>	1,33 t 3H 7,5Hz	2,92 t 2H 7,5Hz	7,10 - 7,92 mc 9H	7,91 s 1H
<u>5Ab</u>	1,31 t 3H 7,5Hz	2,88 t 2H 7,5Hz	7,10 - 7,80 mc 8H	7,89 s 1H



5Ba X= H

5Bb X= p.Cl

Composé	δ CH ₃	δ CH ₂ a	δ CH ₂ b	δ Aromatiques	δ NH
<u>5Aa</u>	0,92 t 3H 5,9Hz	2,89 t 2H 6,6Hz	1,10-2,00 mc 4H	7,00-7,80 mc 9H	7,97 s 1H
<u>5Ab</u>	0,92 t 3H 6,2Hz	2,87 t 2H 6,8Hz	1,12-2,00 mc 4H	7,15-7,90 mc 8H	7,96 s 1H

1115
1117

5Ca X= H

5Cb X= p.Cl

Composé	δ OCH ₃	δ CH ₂	δ Aromatiques	δ NH
<u>5Ca</u>	3,76 s 3H	4,22 s 2H	6,70 - 7,77 mc 13H	8,09 s 1H
<u>5Cb</u>	3,78 s 3H	4,20 s 2H	6,70 - 7,67 mc 12H	8,17 s 1H

5Da X= H

5Db X= p.Cl

5Dc X= m.Cl

5Dd X= o.Cl

5De X= p.Br

Composé	δ CH ₃	δ CH ₂ a	δ CH ₂ b	δ Aromatiques	δ NH
<u>5Da</u>	1,27 t 3H 7,10Hz	3,87 s 2H	4,20 q 2H 7,00Hz	7,10-7,90 mc 9H	8,16 s 1H
<u>5Db</u>	1,26 t 3H 7,10Hz	3,80 s 2H	4,18 q 2H 7,10Hz	7,02-7,82 mc 8H	8,26 s 1H
<u>5Dc</u>	1,27 t 3H 7,10Hz	3,82 s 2H	4,19 q 2H 7,10Hz	7,10-8,00 mc 8H	8,18 s 1H
<u>5Dd</u>	1,17 t 3H 7,10Hz	3,67 s 2H	4,08 q 2H 7,10Hz	7,05-7,90 mc 8H	8,35 s 1H
<u>5De</u>	1,23 t 3H 7,00Hz	3,78 s 2H	4,20 q 2H 7,00Hz	7,05-7,95 mc 8H	8,18 s 1H

5 - SYNTHESE de la N, O-dibenzoyl-orthotolyhydroxylamine 6a

a) Action du Chlorure de Benzoyle sur l'O.N.T.

Le diisopropylamidure de lithium est généré à partir de 6,31 ml (0,010 mole) d'une solution de n.butyllithium dans l'héxane (1,6 M) et de 1,12 g (0,011 mole) de diisopropylamine dans 50 ml de THF. Le mélange des réactifs, qui se fait à -78  C sous azote, est agit  pendant 15 mn à 0  C .

La solution jaune p le est refroidie à -78  C. On ajoute alors 1,37 g (0,01 mole) d'orthonitrotoluène en solution dans 10 ml THF et on laisse remonter la température à 0  C pendant 15 mn. La solution est de nouveau refroidie à -78  C pour l'addition de 2,91 g (0,02 mole) de chlorure de benzoyle en solution dans 10 ml de THF .

Après 30 mn à 0  C, on filtre les insolubles minéraux (solublent dans H₂O, donnent un précipité blanc avec AgNO₃ qui disparaît par addition d'un excès d'ammoniaque). On évapore le solvant et l'hydroxylamine est isolée par chromatographie sur colonne de silice ( luant :  ther-héxane : 3/7) .

. Rendement :	14 %	par rapport au nitrotoluène						
. Fusion :	139-140 �C							
. I.R.	<table> <tbody> <tr> <td> ν C=O (amide)</td> <td>1680 cm⁻¹</td> <td>(f)</td> </tr> <tr> <td> ν C=O (ester)</td> <td>1750 cm⁻¹</td> <td>(f)</td> </tr> </tbody> </table>	ν C=O (amide)	1680 cm ⁻¹	(f)	ν C=O (ester)	1750 cm ⁻¹	(f)	
ν C=O (amide)	1680 cm ⁻¹	(f)						
ν C=O (ester)	1750 cm ⁻¹	(f)						
. R.M.N	<table> <tbody> <tr> <td>2,49 ppm</td> <td>s</td> <td>(CH₃)</td> </tr> <tr> <td>7,20-8,45 ppm</td> <td>mc</td> <td>(Aromatiques)</td> </tr> </tbody> </table>	2,49 ppm	s	(CH ₃)	7,20-8,45 ppm	mc	(Aromatiques)	
2,49 ppm	s	(CH ₃)						
7,20-8,45 ppm	mc	(Aromatiques)						

b) - Synthèse univoque (11)

Dans un récipient refroidit dans un bain de glace on introduit :

- . 1,37 g (0,01 mole) d'orthonitrotoluène,
- . 80 g d'amalgame Na-Hg 2 %,
- . 12,5 ml d'éther anhydre .

On agite pendant 20 à 30 mn, puis on ajoute 2,81 g (0,02 mole) de chlorure de benzoyle en solution dans 20 ml d'éther anhydre. On agite pendant 1 heure, on filtre sur papier et on évapore le solvant. L'hydroxylamine est recristallisée dans l'isopropanol .

. Rendement : 22 % Litt : 77,2 %

Les caractéristiques spectrales sont en tout point comparables à celles décrites précédemment .

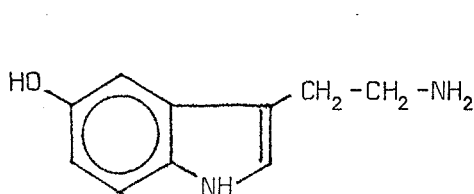
PARTIE **2**

SYNTHESE de TRYPTAMINES

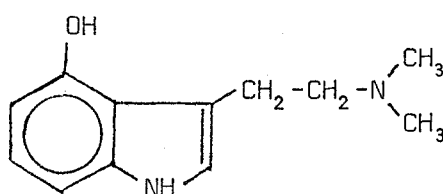
I N T R O D U C T I O N

On trouve dans cette classe de composés, de nombreuses substances très actives sur le plan pharmacologique. On peut citer en exemple :

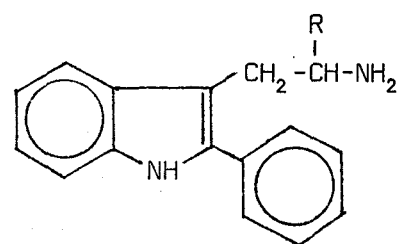
- La sérotonine, qui est une hormone importante intervenant dans la régulation de la pression sanguine, apparait de plus en plus comme essentielle dans les mécanismes cérébraux conditionnant le psychisme de l'individu (21),
- La psilocine, qui se rencontre dans certaines espèces de champignons mexicains; provoque des effets psychiques intenses. Elle se classe dans le groupe des médicaments hallucinogènes (21),
- Les aryl-2(β-aminoalkyl)-3 indoles, qui présentent une activité antiestrogénique importante (22) .



Sérotonine



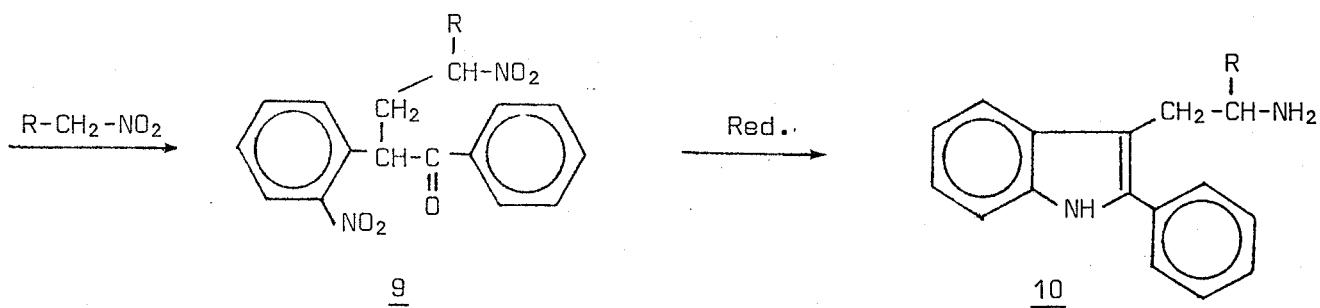
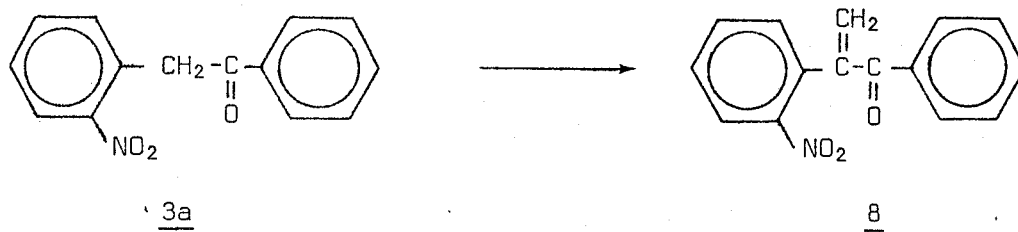
Psilocine



Aryl-2 (β-aminoalkyl)-3 indole

Il nous a semblé intéressant de mettre au point une méthode générale de synthèse de ce type de composés .

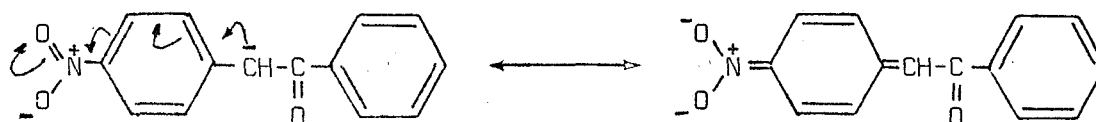
→ Schéma de synthèse envisagé



PARTIE THEORIQUE

1 - SYNTHESE de 1'(ORTHONITROPHENYL)-2 PHENYL-1 PROPENE-2 ONE

M. Fiesselmann (23) a obtenu la (paranitrophényl)-2 phényl-1 propène-2 one (RD = 47 %) en faisant réagir le formaldéhyde sur la p.nitrobenzylphénylcétone en présence de pipéridine, car la position en para du groupement -NO₂ rend particulièrement réactif les hydrogènes α-cétoniques. En milieu basique, le carbanion est stabilisé par effet de résonance .



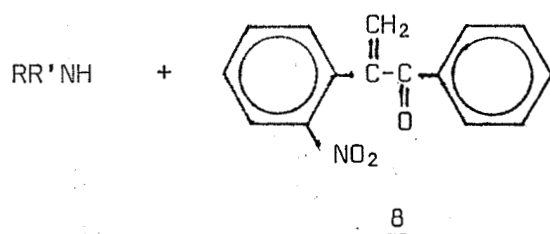
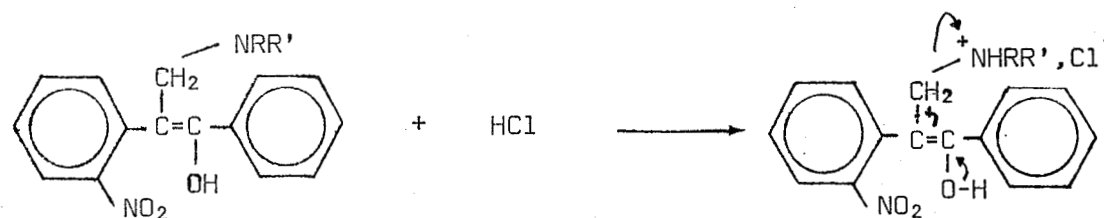
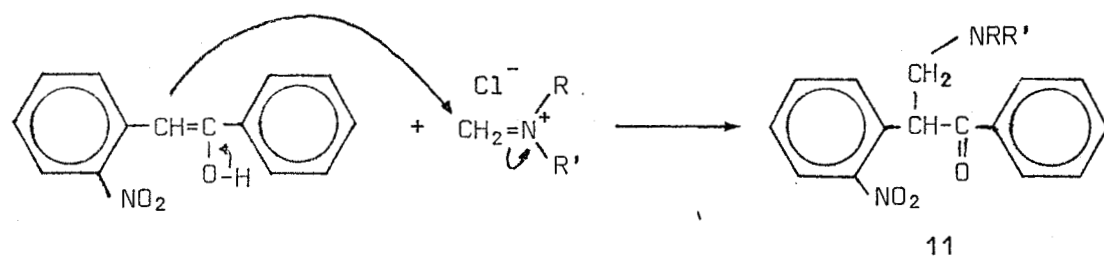
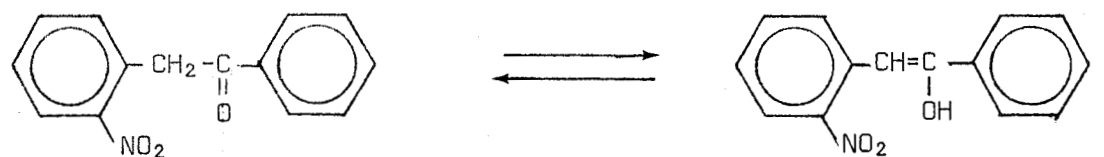
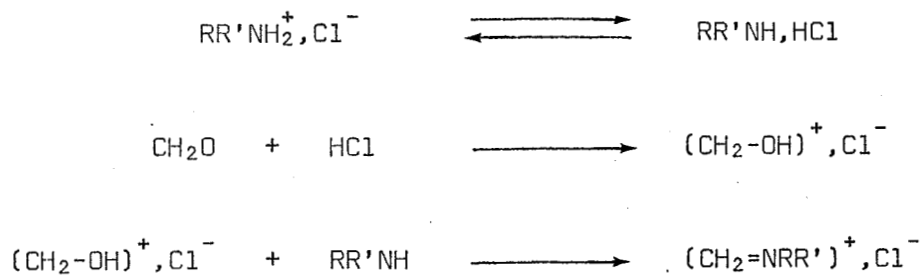
Nous observons la même stabilisation quand le groupement -NO₂ est en position ortho (coloration bleue intense en milieu basique) .

Nous avons fait réagir le formaldéhyde sur la nitrocétone 3a en présence de pipéridine, nous avons obtenu 1'(orthonitrophényl)-2 phényl-1 propène-2 one 8 avec un rendement de 36 % .

On observe la même réaction si on remplace la pipéridine par son chlorhydrate, dans ce cas le rendement est de 61 % .

Avec le chlorhydrate de diméthylamine, on obtient la propénone 3a avec un rendement de 86,5 % .

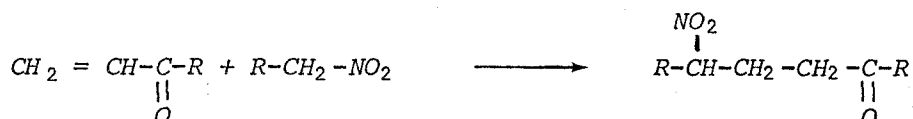
Nous avons postulé que la forme énolique de la nitrocétone 3a réagit sur la base de Mannich, formée par action du formaldéhyde sur le chlorhydrate de diméthylamine selon le mécanisme suivant :



Ce mécanisme est cohérent avec le fait que la nitrocétone 3a ne réagit pas avec le formaldéhyde en présence du chlorhydrate de la triéthylamine : c'est-à-dire dans les conditions où la formation de l'ion immonium intermédiaire n'est pas possible. Les bases de Mannich 11 n'ont jamais été isolées par action des amines libres en présence de formaldéhyde sous forme polyoxyméthylène ou en solution aqueuse. Dans les mêmes conditions, les aldéhydes aromatiques et l'isobutyraldéhyde ne réagissent pas; dans les conditions classiques de la réaction de Doebner (24) : en milieu basique en présence de pipéridine ou de pyridine, ni en milieu acide : anhydride acétique ou acide paratoluènesulfonique .

2- ADDITION de MICHAEL

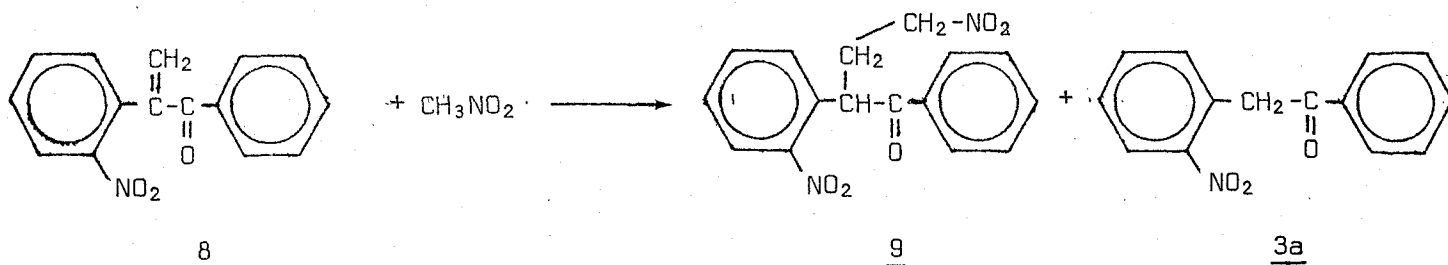
Les composés nitrés primaires s'additionnent facilement sur les cétones α - β éthyléniques (25) pour donner une nitrocétone .



Dans les conditions classiques de cette réaction : excès de dérivé nitré, quelques gouttes de triéthylamine dans le dioxane, le nitrométhane ne s'additionne pas sur la nitrocétone 8 .

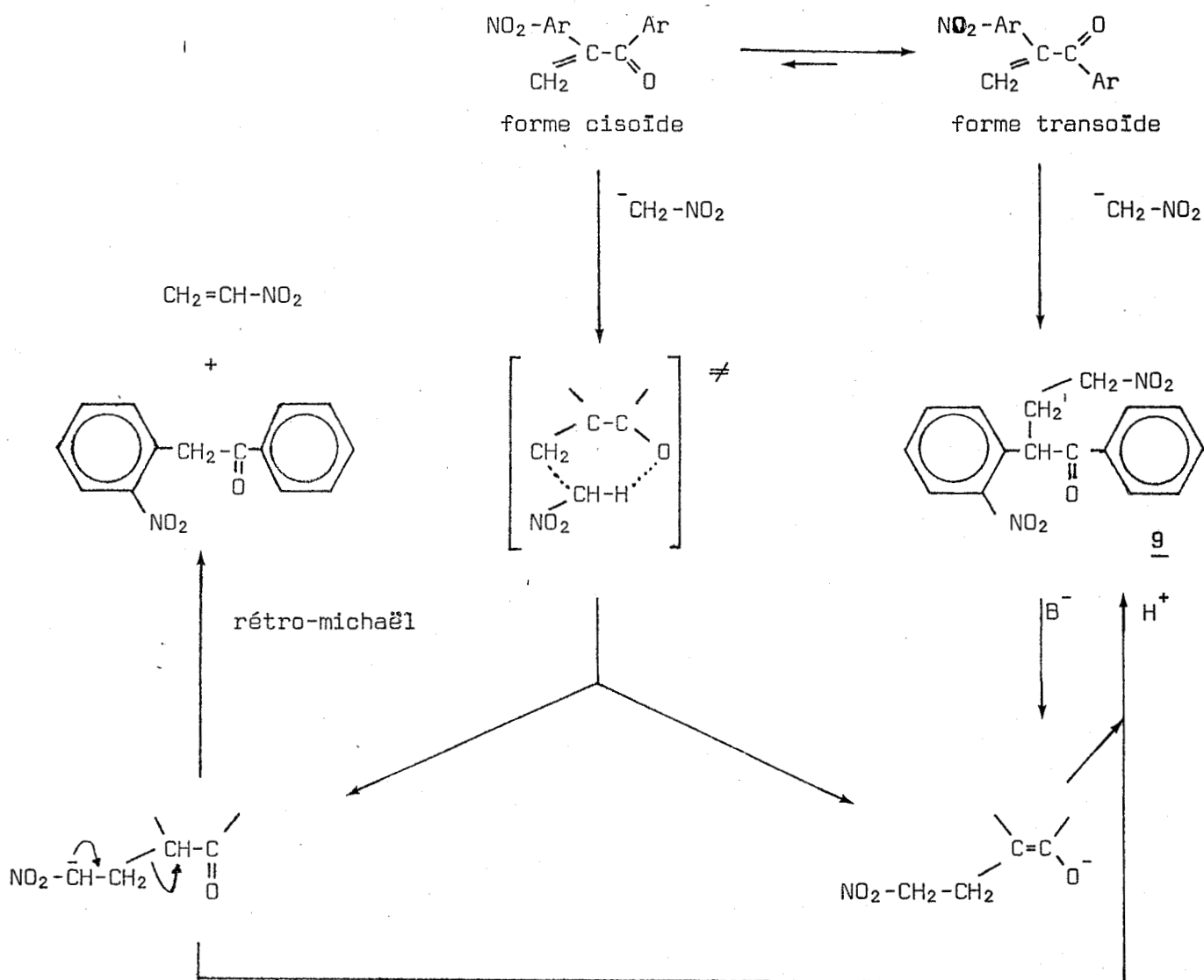
L'emploi de catalyseurs fortement basiques tel que l'éthylate de sodium ou le triton B (benzyltétraméthylammonium hydroxyde) conduit à des résines intraitables .

Par contre, dans les conditions décrites par Belsky (11) : réaction catalysée par le fluorure de potassium dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile en présence d'éther couronne, on observe bien la formation du produit attendu avec un rendement de 44 % .



On décèle également une faible quantité de nitrocétone 3a (6 %). Nous avons vérifié que le composé 9 placé dans les conditions de la réaction, seul ou en présence de nitrométhane, n'était pas précurseur de la cétone 3a.

La formation de 3a peut s'expliquer suivant l'hypothèse d'une réaction de rétro-michaël (26).



Etant donné la grande instabilité du nitroéthylène à la chaleur et en milieu basique, il est illusoire d'essayer de le piéger chimiquement afin d'étayer cette hypothèse .

Une étude par la méthode " ionisation chimique négative (N.C.I.) " est en cours afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel de cette réaction .

3 - REDUCTION en TRYPTAMINE

L'hydrogénation catalytique sur Nickel de Raney, ou sur Palladium en milieu neutre ou en milieu basique, ainsi que la réduction chimique par Sn/HCl ont conduit à des résines dont le traitement n'a pas permis d'isoler la tryptamine attendue. Elle a néanmoins pu être caractérisée en spectrométrie de masse par la technique de l'ionisation chimique, le gaz réactant étant l'ammoniac .

$M = 236,14 \text{ g}$

237 (MH^+)

254 ($M + 18$)

271 ($M + 35$)

o

o o

C O N C L U S I O N

Dans les conditions de la réaction de Mannich, l'orthonitrobenzyl-phényl-cétone 3a conduit à l'(orthonitrophényl)-2 phényl-1 propène-2 one 7 .

La nitro-4 (orthonitrophényl)-2 phényl-1 butanone : 9 est obtenue par action du nitrométhane sur 8, dans l'acétonitrile en présence d'éther couronne, avec un rendement de 44 % .

Le traitement des produits de réaction, résultant de l'hydrogénation de 9, n'a pas permis d'isoler la tryptamine 10 attendue, celle-ci a néanmoins pu être caractérisée par spectométrie de masse .

o

o o

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - SYNTHÈSE de 1'(ORTHONITROPHENYL)-2 PHENYL-1 PROPENE-2 ONE : 8

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant ascendant, on dissout dans 40 ml d'éthanol :

- 6,0 g (0,025 mole) de nitrocétone 3a,
- 1,0 g (0,030 mole) de polyoxyméthylène,
- 2,5 g (0,030 mole) de chlorhydrate de diméthylamine .

On porte l'ensemble à reflux pendant 12 heures. Après évaporation de l'éthanol, on ajoute 50 ml d'eau, puis on extrait au chloroforme, la phase chloroformique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Le produit solide est recristallisé dans 10 cl d'isopropanol .

. Rendement : 86,5 % par rapport à la nitrocétone

. Fusion : 117°C

. IR	}	δ C-NO ₂	1350 cm ⁻¹	(f)
		ν C-NO ₂	1500 cm ⁻¹	(f)
		ν C=C	1630 cm ⁻¹	(f)
		ν C=O	1640 cm ⁻¹	(f)

➔ RMN

δ CH ₂		δ Aromatiques
5,90	6,10	7,30 - 8,25
s 1H	s 1H	mc 9 H

➔ MASSE

■ Ionisation Chimique : NH₃

$M = 253,10 \text{ g}$

254 (MH⁺)

271 (M + 18)

288 (M + 35)

105 (100)

2 - SYNTHÈSE de la NITRO-4 (ORTHONITROPHENYL)-2 PHENYL-1 BUTANONE 1 : 9

Dans un ballon de 100 ml, on introduit :

- 0,25 g (0,001 mole) de nitrocétone éthylénique 8,
- 0,013 g (0,05 eq) de 18 crown.6 éther,
- 0,012 g (0,2 eq) de KF,
- 1,26 g (0,02 mole) de nitrométhane,
- 65 ml d'acétonitrile .

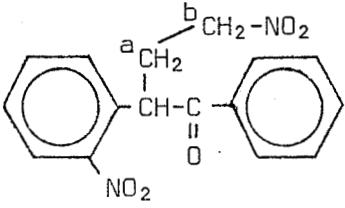
Le mélange est agité pendant 1H30 mn à 81 °C. On évapore l'acétonitrile, et on ajoute 50 ml de chloroforme. La phase chloroformique est lavée avec 50 ml d'acide chlorhydrique 2N, séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée. La cétone dinitrée 9 est séparée de la nitrocétone 3a par chromatographie sur silice (éluant; éther hexane 5-5). Le produit attendu se présente sous forme d'une huile jaune .

. Rendement : 44 % .

➔ INFRA ROUGE

δ	NO ₂	Aromatique	1350 cm ⁻¹	(f)
δ	NO ₂	Aliphatique	1390 cm ⁻¹	(f)
ν	NO ₂	Aromatique	1520 cm ⁻¹	(f)
ν	NO ₂	Aliphatique	1550 cm ⁻¹	(f)
ν	C=O		1690 cm ⁻¹	(f)

➔ RMN

			
δ CH ₂ a	δ CH ₂ b	δ CH	δ Aromatiques
3,20 - 3,45	4,55	5,52	7,20 - 8,37
mc 2H	t 2H 6,7Hz	q 1H	mc 9H

➔ MASSE

■ Ionisation Chimique : NH₃

$M = 314,13 \text{ g}$

}	315 (MH ⁺)
	332 (M + 18)
	349 (M + 35)

o

o o



PARTIE

3

APPROCHE de l'ETUDE de la FRAGMENTATION
des INDOLES en SPECTROMETRIE de MASSE

I N T R O D U C T I O N

On ne trouve dans la littérature que peu d'articles relatifs à la fragmentation des indoles en spectrométrie de masse .

Aucun d'entre eux ne se rapporte aux phényl-2 indoles substitués en position 3 .

Nous nous proposons d'effectuer une approche de cette étude .

*** Avertissement :**

Dans ce chapitre, de nombreuses structures d'ions fragments sont proposées. Il ne s'agit que d'hypothèses qui restent à confirmer .

o

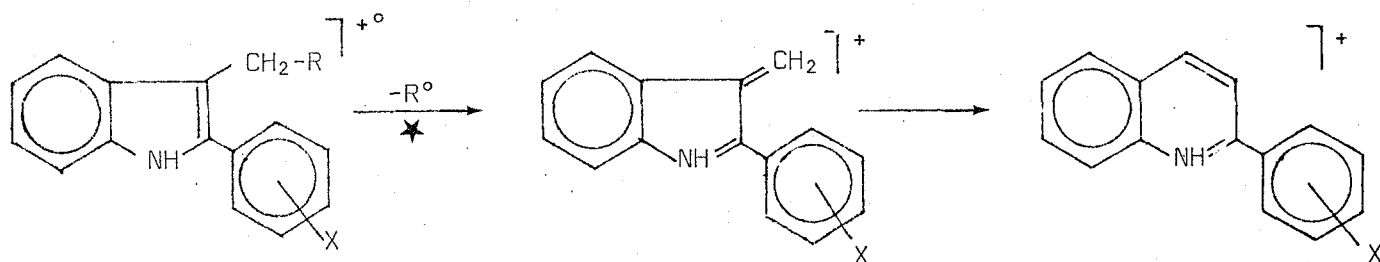
o o

PARTIE THEORIQUE

1 - ANALYSE PAR IMPACT ELECTRONIQUE

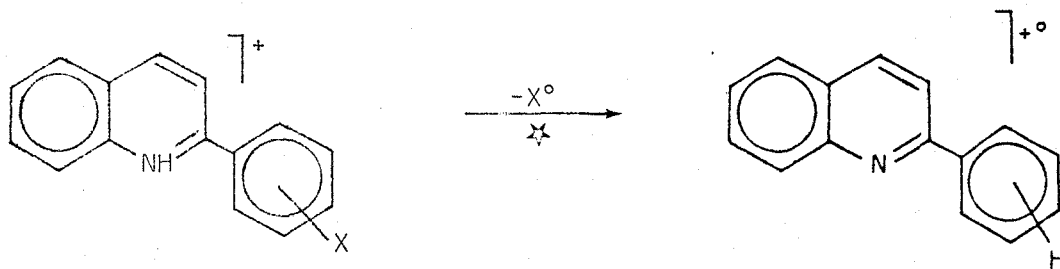
Tous les indoles synthétisés ont été analysés en spectrométrie de masse. Les résultats sont rassemblés sous forme de tableaux (Pages 59, 60, 61)

a) - Fragmentations dominantes



La rupture de la liaison Carbone-Carbone située en α, β du cycle indolique, est la fragmentation dominante. Le fragment résultant est supposé évoluer vers une espèce aromatique plus stable : le cation phényl-2 quinolinium, par agrandissement du cycle pentagonal.

Dans le cas des dérivés chlorés, l'étape suivante est la perte du radical Cl° , conduisant à l'ion radical phényl-2 quinolinium ($m/z = 205$).



★ Transition métastable

Les ions de masses plus faibles, proviennent de la fragmentation des ions $m/z = 205$ et $m/z = 206$. On observe en effet, tous les fragments caractéristiques de la phényl-2 quinoléine, vérifiant ainsi l'hypothèse de l'élargissement de cycle .

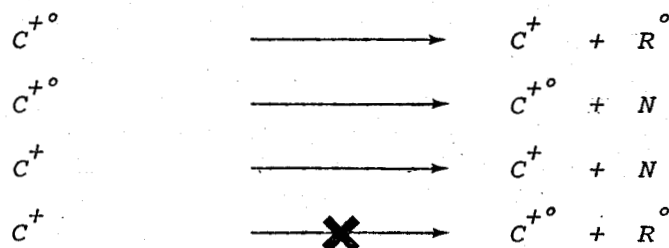
→ Remarque

La différence la plus importante entre les spectres des dérivés chlorés et non chlorés est la suivante :

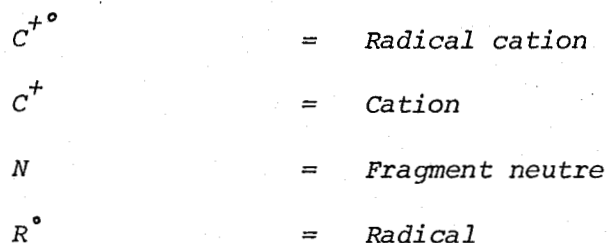
dans le cas où $X = Cl$, on observe l'ion phényl-2 quinolinium à $m/z = 205$ alors que quand $X = H$, c'est la forme protonée de cet ion qui apparaît à $m/z = 206$.

b) - Violation de l' " even electron rule " (27)

L' " événement électron rule " est une règle générale importante, permettant la compréhension et la prédiction des spectres de masse de molécules organiques . Elle peut se résumer ainsi :



Sachant que :

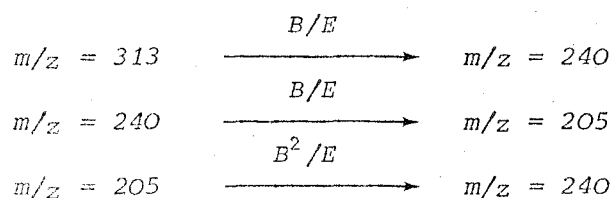


Cependant, il existe de nombreuses exceptions à cette règle (28) et la fragmentation résultant du départ de l'halogène du substituant aryl en position 2 de l'ion quinolinium en est un exemple de plus. Elle peut s'expliquer par stabilisation de la charge par aromatisation .

C) Transitions métastables

Les deux premières fragmentations sont des transitions métastables et sont vérifiées par la technique de " Linked scan " (28) : balayage B/E pour les ions filles et B^2/E pour les précurseurs .

Dans le cas où $R = CO_2Et$ et $X = para Cl$, nous avons obtenu les résultats suivants :



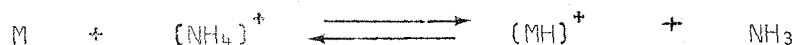
Ces résultats confirment le schéma de fragmentation proposé .

2 - ANALYSE par IONISATION CHIMIQUE (I.C.)

Le gaz réactant utilisé est l'ammoniac, il conduit à des ions NH_4^+ et H^+ (29, a, b, c) .

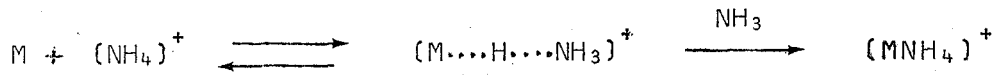
a) - Addition de H^+ et NH_4^+

La réaction la plus importante est le transfert d'un proton selon la réaction d'équilibre suivante :

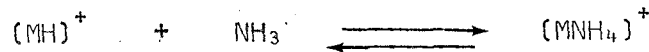


$(MH)^+$ est l'ion moléculaire protoné (masse $M + 1$) .

Outre $(MH)^+$ on observe dans le spectre la présence d'un pic représentant l'addition de M avec l'ion NH_4^+



L'ion $(\text{MNH}_4)^+$ peut également se former par réaction secondaire de $(\text{MH})^+$ avec NH_3 qui est présent en large excès dans la source .



→ Remarque

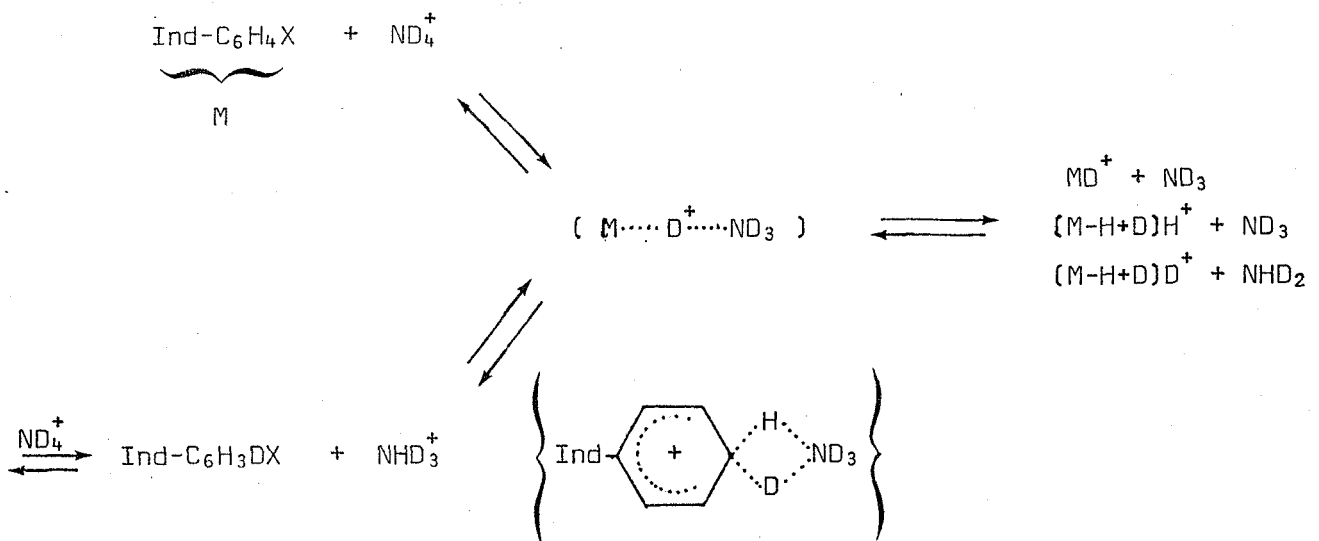
Certaines analyses ont été faites avec ND_3 comme gaz réactant .

b) - Effet isotopique

L'utilisation de ND_3 comme gaz réactant provoque l'enrichissement en deutérium des ions caractéristiques de la masse moléculaire et des ions fragments .

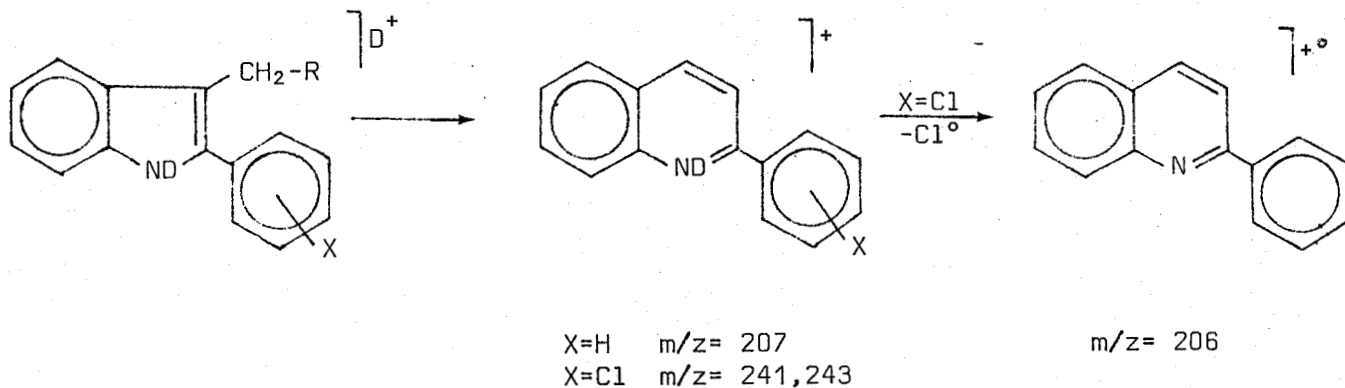
Pour les phényl-2 éthoxycarbonyl-méthyl-3 indoles, l'ion pseudo-moléculaire apparaît sous la forme d'un amas isotopique s'étalant sur 6 a.m.u.

Cet enrichissement isotopique peut s'expliquer de la manière suivante, bien que plusieurs sites de protonation soient possibles .



c) - Fragmentation dominante

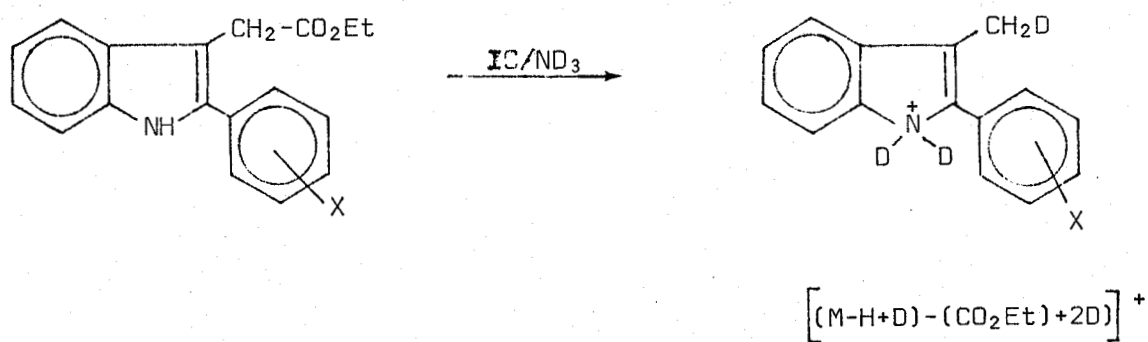
La fragmentation dominante est la même que celle déjà observée en Impact-électronique .



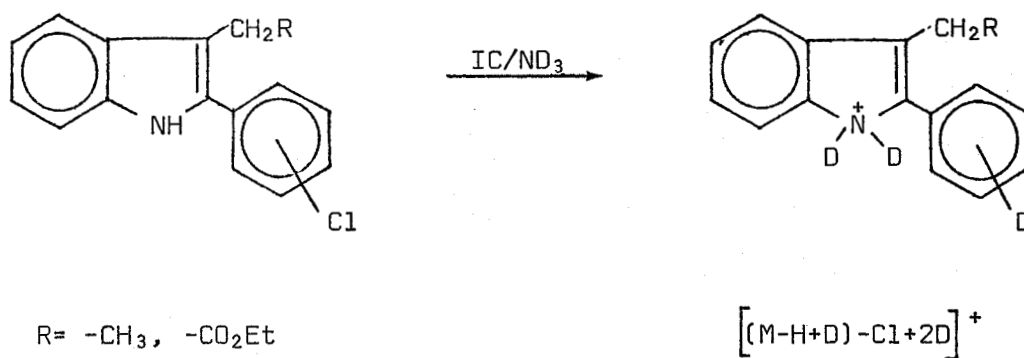
d) - Autres fragmentations

On distingue deux fragmentations principales; l'IC/ND₃ permet de préciser la structure des ions .

1°) - Formation d'un méthyl-3 indole :

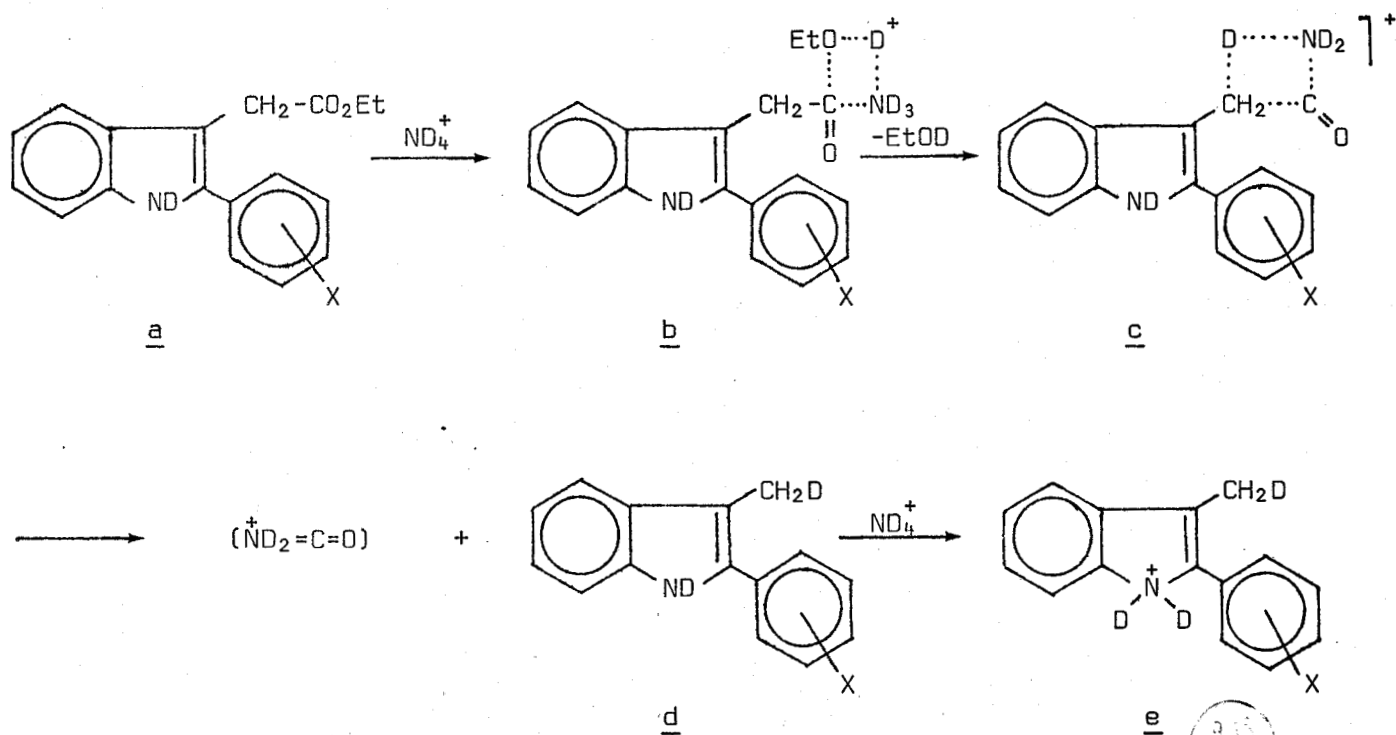


2°) - Transformation des chlorophényl-2 indoles en phényl-2 indoles :



► Explication de la 1ère réaction

Il y aurait protonation du méthyl indole libéré d lors de la fragmentation de l'aminocarbonylméthylindole c protoné intermédiaire.

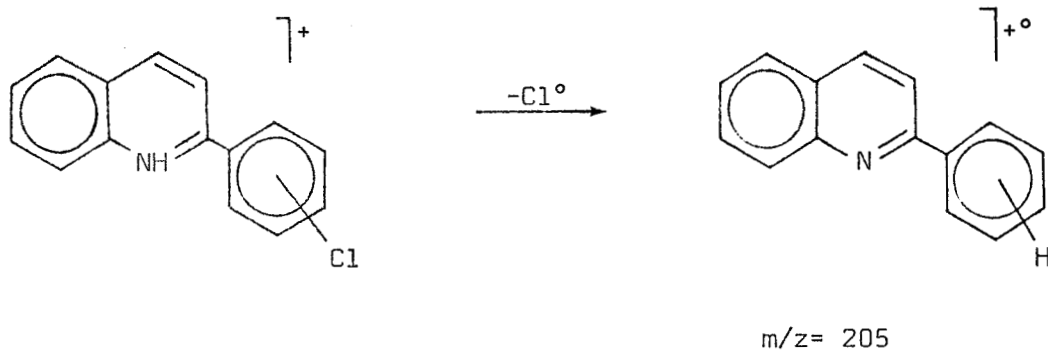


R=H m/z = 208 \xrightarrow{d} 211

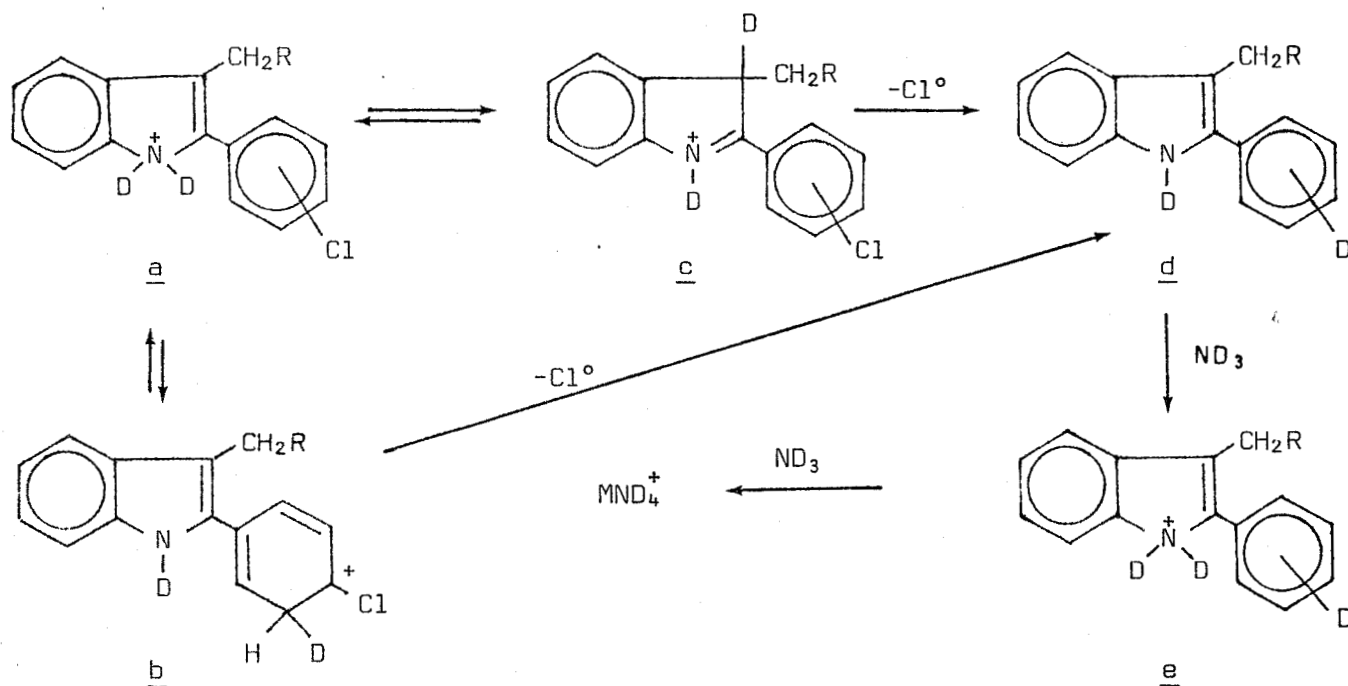
R=Cl m/z = 242 \xrightarrow{d} 245

➔ Explication de la 2ème réaction

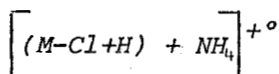
On sait que :

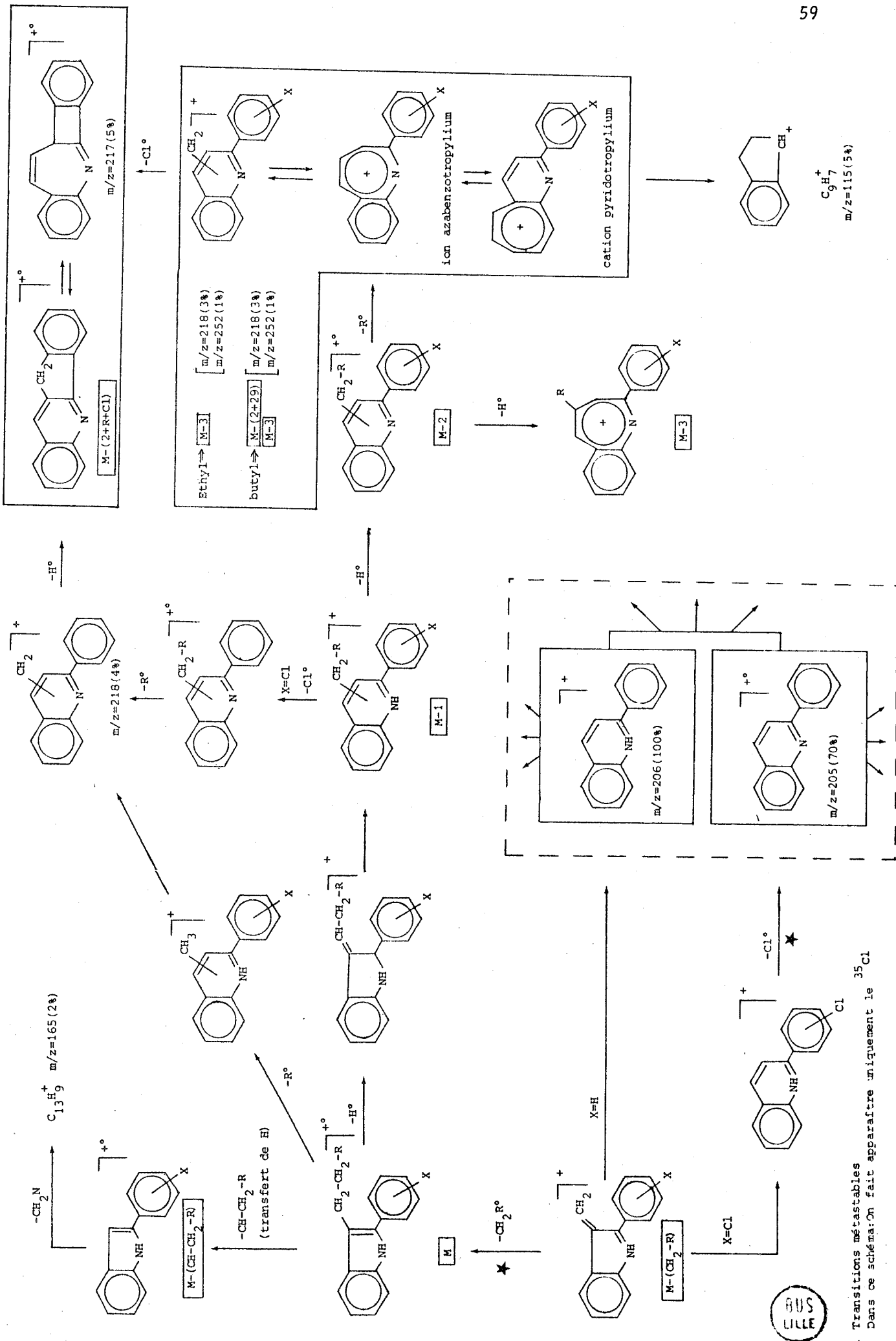


Dans les conditions de l'ionisation chimique, nous formons l'énamine protonée, qui peut évoluer vers l'immonium, qui de la même façon peut évoluer vers l'ion radical par perte de Cl^\bullet , cet ion radical réagira avec des molécules d'ammoniac pour conduire à l'ion protoné \underline{e} .

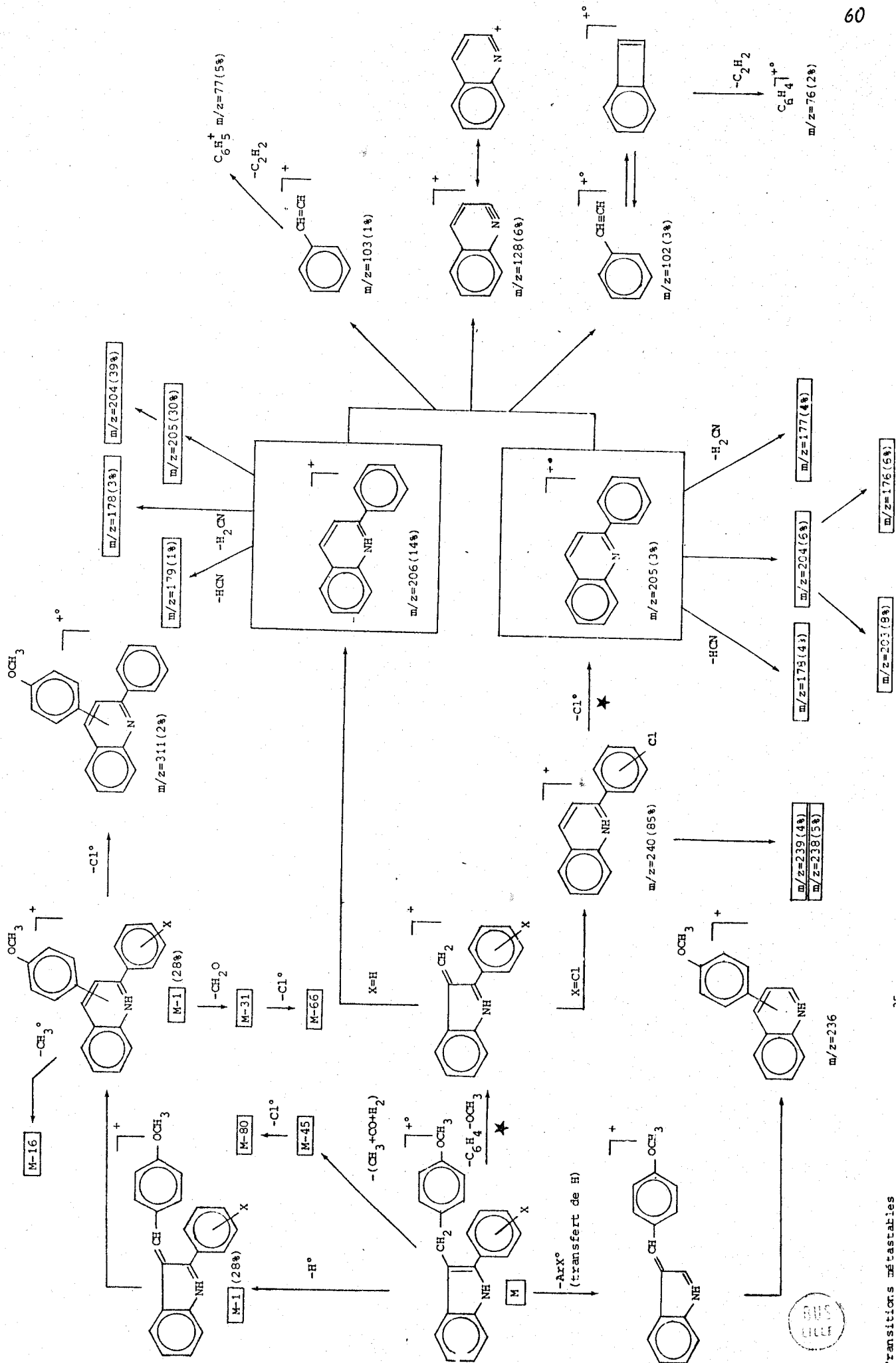


Dans le cas où le gaz réactant est NH_3 , on observe également l'ion

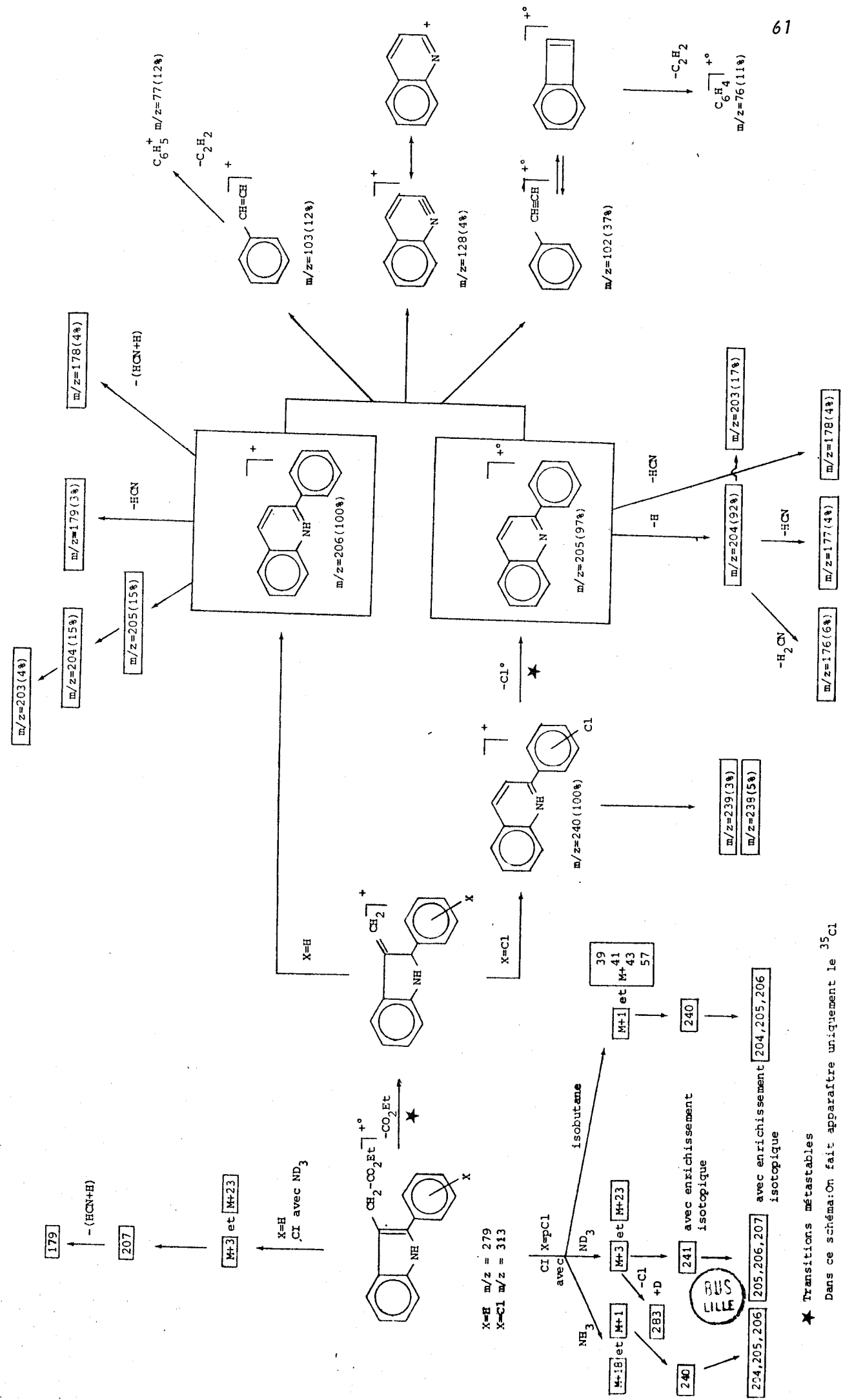




★ Transitions métastables
 Dans ce schéma: On fait apparaître uniquement le ³⁵Cl



★ Transitions métastables
 Dans ce schéma: On fait apparaître uniquement le 35 Cl



★ Transitions métastables
 Dans ce schéma: On fait apparaître uniquement le ^{35}Cl

C O N C L U S I O N

Tous les indoles synthétisés ont été analysés en spectrométrie de masse .

Les fragmentations dominantes sont :

- Rupture de la liaison Carbone-Carbone en α - β du cycle indolique,
- Perte du radical Cl° (dans le cas des dérivés chlorés) .

Nous avons montré par la technique de " Linked Scan " qu'il s'agissait de transitions métastables .

La fragmentation de la liaison Aryl-Halogène nous a permis de mettre en évidence un nouvel exemple de violation de l' " even électron rule " .

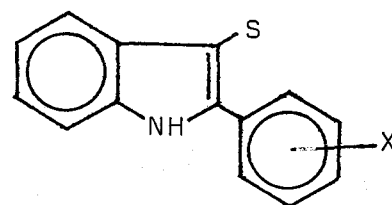
o

o o

P ARTIE E XPERIMENTALE

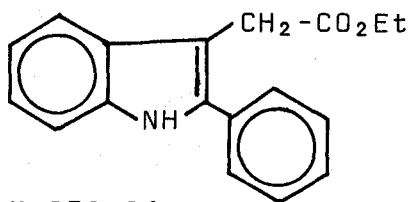
Toutes les analyses en spectrométrie de masse ont été faites sur spectromètre de masse RIBERMAG R-10-10-B à quadropole, équipé d'une source mixte permettant l'ionisation par impact électronique et l'ionisation chimique, et couplé à un système informatique SIDAR 121 .

Pour les analyses en impact électronique et en ionisation chimique, l'échantillon est placé dans un tube capillaire de 1 cm, et introduit dans la source par une ligne d'introduction directe d'échantillons solides. Le chauffage est programmé de la température ambiante à la température de volatilisation des produits à une vitesse de 7 °C/Seconde .

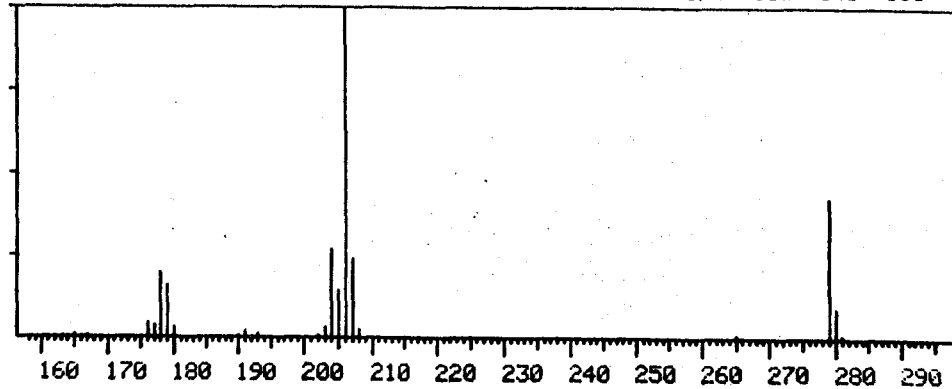
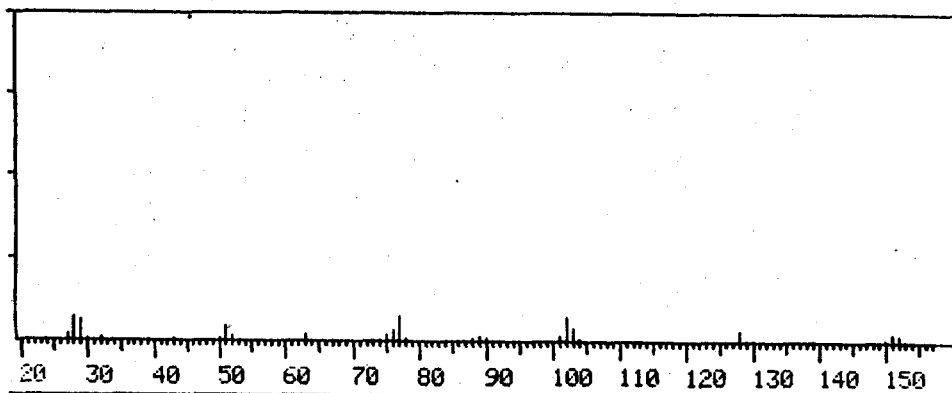


S	-C ₂ H ₅		-C ₄ H ₉		-C ₆ H ₄ -OCH ₃		-CH ₂ -CO ₂ Et	
	H	P Cl	H	P Cl	H	P Cl	H	
<i>Formule brute</i>	<i>C₁₆H₁₅N</i>	<i>C₁₆H₁₄ClN</i>	<i>C₁₈H₁₉N</i>	<i>C₁₈H₁₈ClN</i>	<i>C₂₂H₁₉NO</i>	<i>C₂₂H₁₈ClNO</i>	<i>C₁₈H₁₇NO₂</i>	<i>C₁₈H₁₆ClNO₂</i>
<i>Masse Moléculaire</i>	221,30	255,75	249,36	283,80	313,40	347,85	279,34	313,79

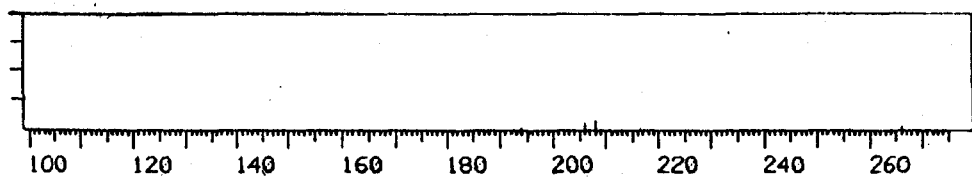
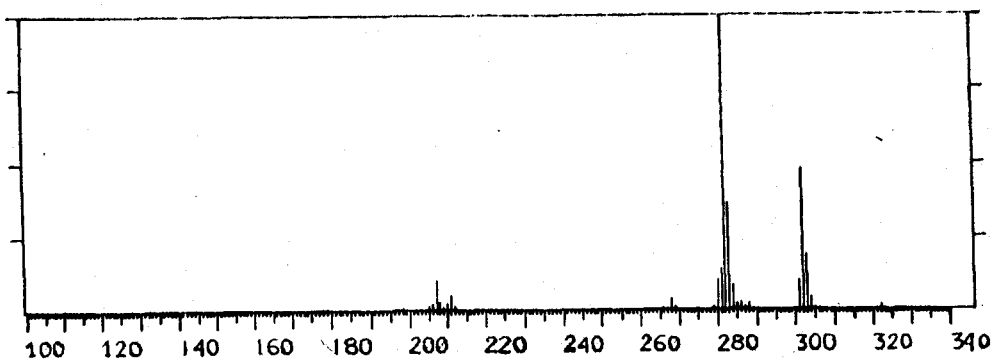
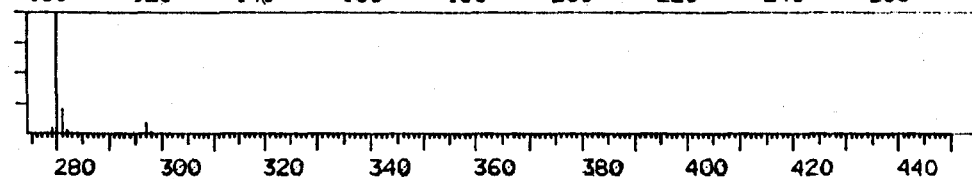


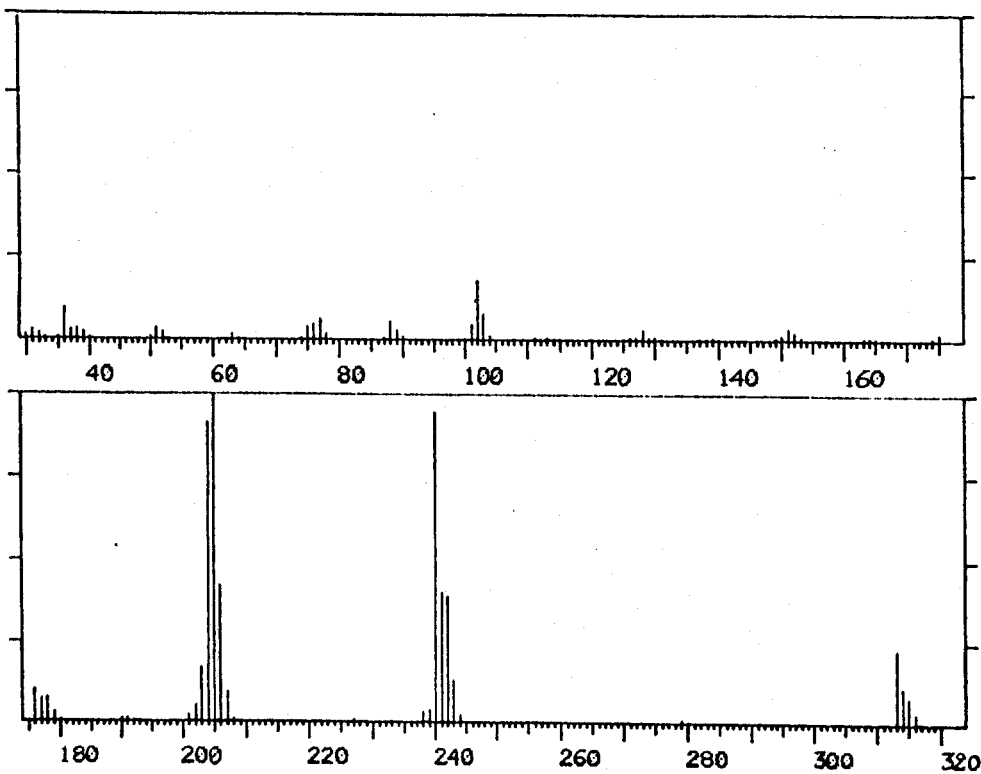


M=279,34

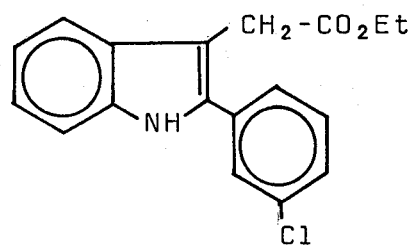


Impact électronique

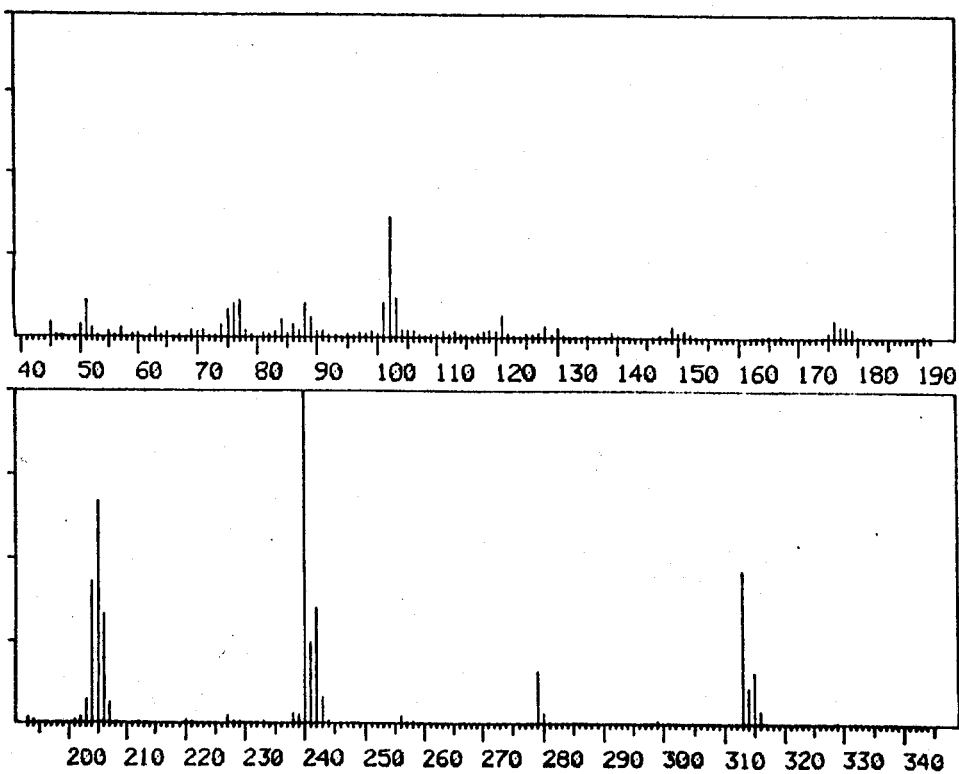
IC/NH₃IC/ND₃



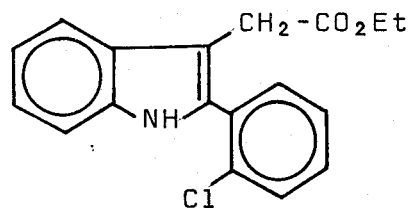
Impact électronique



M=313,79

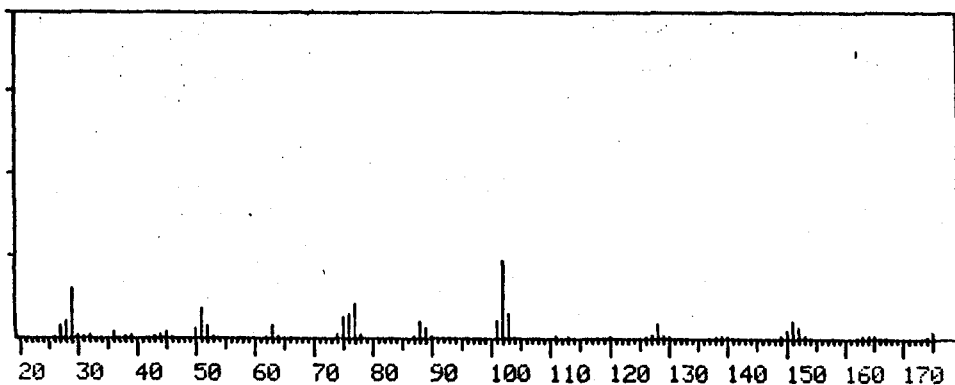
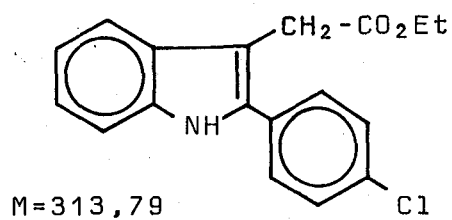


Impact électronique

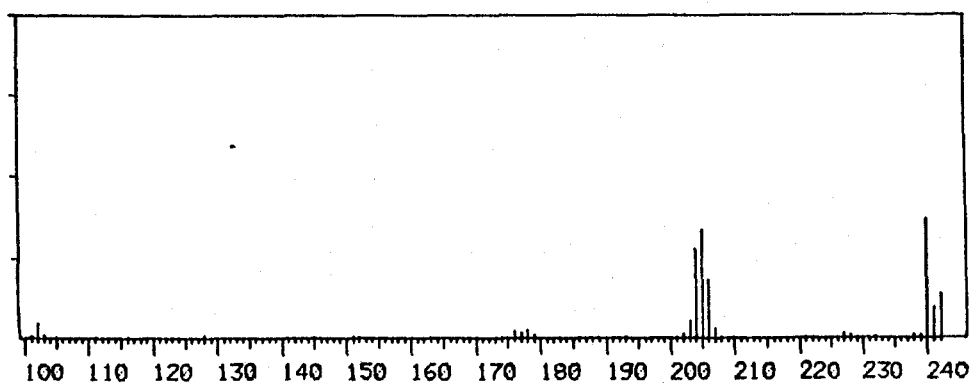
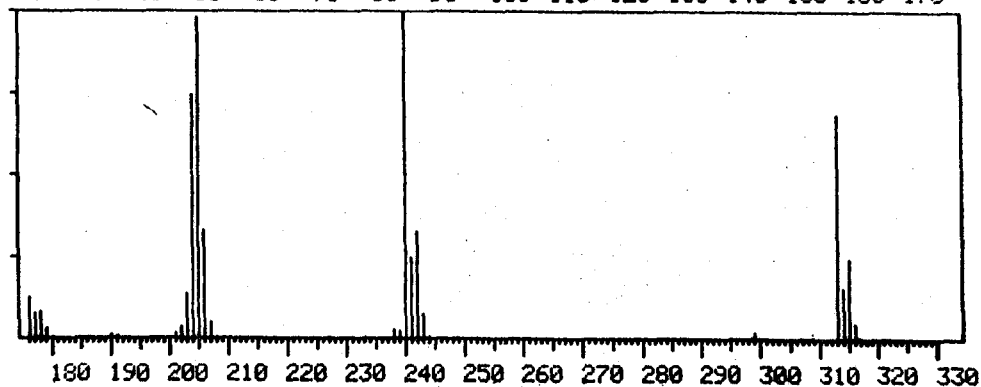


M=313,79

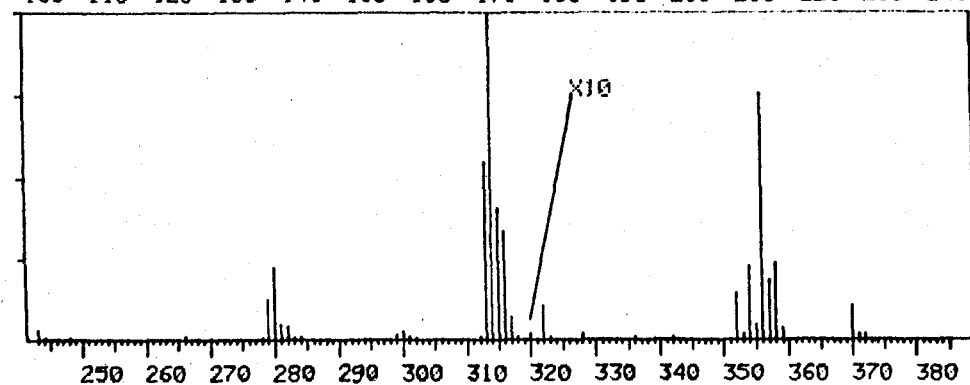




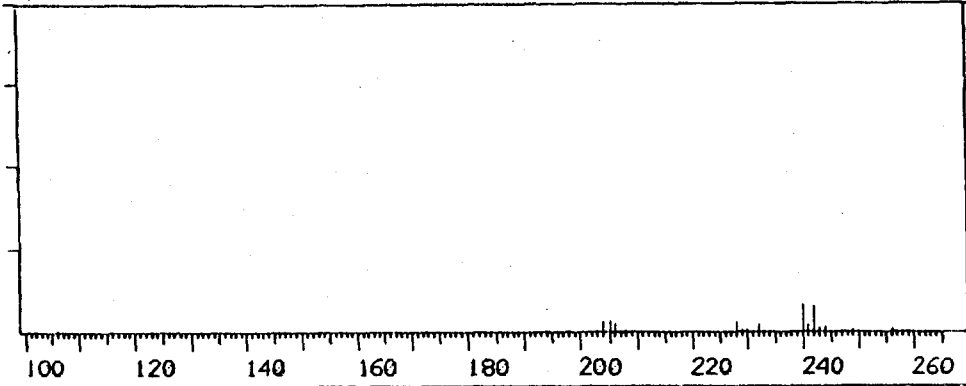
Impact électronique



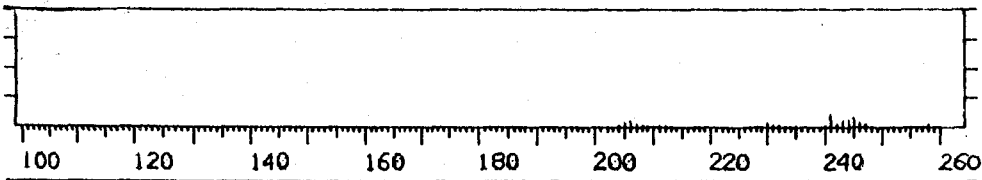
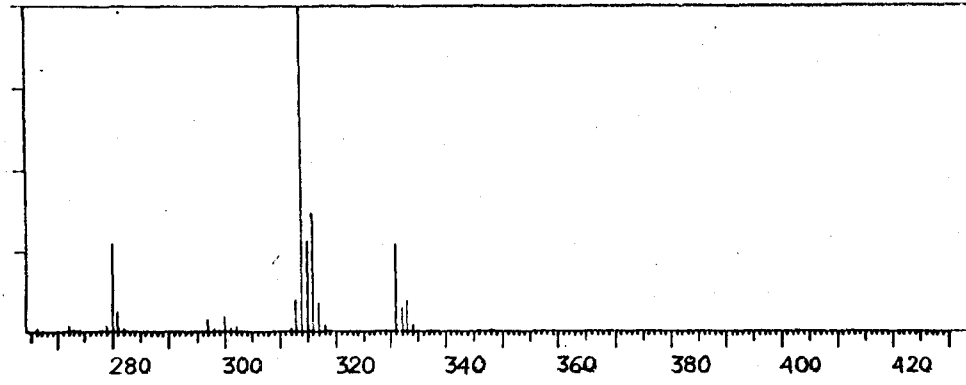
IC/i.butane



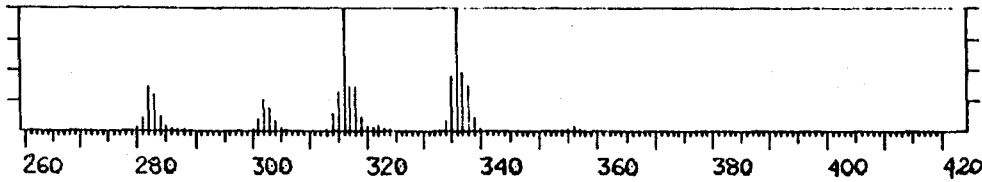




CI/NH₃



CI/ND₃



o

o o

PARTIE

4

ETUDE en RMN et en SPECTROMETRIE
de MASSE des N-O-DIBENZOYLPHENYLHYDROXYLAMINES

I N T R O D U C T I O N

Les N-O-dibenzoylphénylhydroxylamines présentent un intérêt en cancérogénèse chimique .

Il nous a semblé intéressant d'étudier la réactivité de ce type de composés à l'aide des techniques récentes de spectrométrie de masse .

Une approche de l'étude conformationnelle en RMN du proton est également proposée .

*** Avertissement :**

Dans ce chapitre, de nombreuses structures d'ions fragments sont proposées. Il ne s'agit que d'hypothèses qui restent à confirmer .

o

o o

PARTIE THEORIQUE

1 - ETUDE en SPECTROMETRIE de MASSE de la N-O-DIBENZOYL-ORTHO-TOLYLHYDROXYLAMINE 6a

a) - Introduction directe de l'échantillon dans la source

1°) - Ionisation par impact électronique

Pour observer un signal, il faut que la température de la sonde soit au moins de 85 °C. L'évolution du courant ionique total comparée à celle du courant ionique de certains ions spécifiques montre que la vaporisation s'accompagne d'une décomposition quasi-simultanée (Fig. 1) : en effet, l'ion moléculaire 331^{+} , précurseur du $m/z = 209$, se trouve très rapidement accompagnés par d'autres ions tels que $m/z = 122, 211$ et 287 (très peu intense). L'acide benzoïque et l'ortho-méthylbenzanilide sont les deux principaux produits de dégradation de la dibenzoylhydroxylamine 6a étudiée. Ce phénomène, observé pour le produit déposé dans le capillaire en quartz se répète si nous utilisons un support en Pt-Ir, employé parfois pour le transfert de l'effluent chromatographique dans les systèmes de couplage C.P.G./S.M., le pic de base est l'ion benzoyle $m/z = 105$.

2°) - Ionisation chimique positive (30)

a) - Gaz réactant : isobutane

A côté de l'ion moléculaire protoné ($M + 1$), on observe les espèces $m/z = 123$ (acide benzoïque protoné) 212 et $(211 + 41)$ caractérisant l'anilide 15a et en moindre proportion l'ion $(MH^+ - CO_2)$

b) - Gaz réactant : ammoniac

L'ion (MH^+) et son satellite (MNH_4^+) confirment la masse moléculaire 331. Le spectre contient également l'ion 210 et les ions caractéristiques des produits de dégradations : 122, 140, 212, 229 (schéma 1) .

L'utilisation de l'ammoniac deutérié montre, par la présence d'un $m/z = 334$ d'abondance relative exaltée, que l'ion pseudo-moléculaire du spectre normal a en réalité une double origine : la molécule étudiée 6a et le composé transposé 12a qui renferme un proton échangeable. On remarquera que l'orthométhylbenzanilide 15a, spectrographié dans les mêmes conditions, donne une figure isotopique correcte pour l'ion moléculaire ($M + 3$). D'autre part, l'ion 210 ($MH^+ - PhCOOH$) se répartit en $m/z = 210$ et $m/z = 211$ dont les possibilités de structure sont reportées dans le schéma 2 .

3°) - Désorption/Ionisation chimique (D/IC) (31)

Cette technique est également une méthode d'introduction directe de l'échantillon dans la source. Elle est utilisée essentiellement pour l'obtention de spectres de masse de molécules thermolabiles ou de composés peu volatiles. La D/IC peut être assimilée à une désorption thermique douce suivie d'une ionisation chimique. Le gaz réactant étant l'ammoniac .

Nous retrouvons les espèces (MH^+) et (MNH_4^+) mais avec des abondances relatives sensiblement augmentées : l'ion 210 devient le pic de base. Le spectre est débarrassé des ions de " dégradation " .

L'utilisation de l'ammoniac deutérié confirme nos observations de l'ionisation chimique classique (vide supra). Le schéma 2 traduit le comportement de cette dibenzoyhydroxylamine 6a dans un plasma gazeux acide : l'ammoniac à la pression d'environ 1 torr conduit surtout à des ions NH_4^+ qui se comportent comme un acide de Brønsted. L'ion moléculaire protoné se décompose en nitrénium a (32) qui se réarrange partiellement en espèces de structures supposées b et c .

4°) - Spectrométrie de masse F.A.B. (Fast-Atom-Bombardement) (33)

Les premiers essais d'utilisation de cette technique montre qu'il est possible d'obtenir l'ion moléculaire protoné MH^+ . Un spectre de collision (34) de cet ion est envisagé .

b) - Introduction par le biais d'une colonne de chromatographie phase gazeuse

Nous avons utilisé la chromatographie gaz-liquide capillaire (colonne quartz) avec détection par spectrométrie de masse (couplage C.P.G./S.M.) pour connaître un peu mieux le comportement thermique des N-O-dibenzoylhydroxylamines. Le résultat est assez complexe : nous ne détectons jamais le produit en tant qu'hydroxylamine dibenzoylée. Le profil chromatographique varie fortement en fonction des paramètres choisis (Fig. 2). Une température élevée de la chambre d'injection, liée à un programme de chauffe rapide de la colonne avec une température initiale supérieure à 200 °C conduit à un chromatogramme bien résolu comportant 4 pics répartis en trois et un. Quand la température de la chambre d'injection est moins élevée, l'intensité du signal du produit le plus retenu est renforcé au détriment des plus rapidement élués avec une perte de résolution dans cette zone. Le type de gaz additionnel " make up " utilisé pour balayer la ligne de transfert (interface) chromatographe-source du spectromètre influe de façon sensible (mis à part le mode d'ionisation) sur le comportement spectral de ce quatrième composé .

*** Interprétation : (Schéma 3)**

Dans l'injecteur le composé 6a se transforme en un mélange dont la composition varie suivant la température de la chambre d'injection, il est composé de benzoxazole 14a, de benzoxazine 13 (caractéristique d'un dérivé ortho-méthylé), d'amide 15a, d'acide benzoïque et de dibenzoylaminophénol 12a. Si le transfert au détecteur de l'effluent chromatographique est renforcé à l'hélium, le produit 12a arrive partiellement transformé en benzoxazole 14a (35) alors que l'addition d'ammoniac le stabilise. La présence de surfaces métalliques au niveau de la chambre d'injection et de l'interface ainsi que les sites actifs que le pyrex peut contenir (36) catalysent vraisemblablement ces décompositions .

c) - Trifluoroacétylation du composé 6a et analyse par C.P.G./S.M. (Schéma 4)

Les amides sont transformés en trifluoro-acétamides avec l'anhydride trifluoroacétique (37). La transacylation du N-hydroxy-2-fluorénylacétamide remplace le groupement acétylé pour donner le dérivé ditrifluoroacétylé (38) .

La dibenzoylhydroxylamine 6a est totalement transformée par l'anhydride trifluoroacétique en excès à la température de 100 °C. L'analyse chromatographique montre que cette réaction est complexe (fig. 3). On aboutit à un mélange de composés mono et ditrifluoroacétylés (transposés et non transposés) dans un rapport d'environ 65/35; un temps de contact prolongé modifie peu ce rapport .

Apparemment la *N*-benzoyl, *O*-trifluoroacétyl-orthotolyhydroxylamine 24 est absente parce que totalement transformée en produits 21 et 23. Les composés trifluoroacétylés 21 et 22 sont assez volatils pour être analysés en SM/LID sans chauffage .

Cette étude montre que les hydroxylamines 19, 21 et aminophénols 20, 22 et 23 trifluoroacétylés sont chromatographiables sans transposition ou réarrangement. Les aminophénols estérifiés se forment donc lors de la réaction de trifluoroacétylation où nous pouvons admettre la participation d'une paire nitrénium/ PhCOO^- (39-40-41) avec le retour interne fortement concurrencé par l'ion CF_3COO^- .

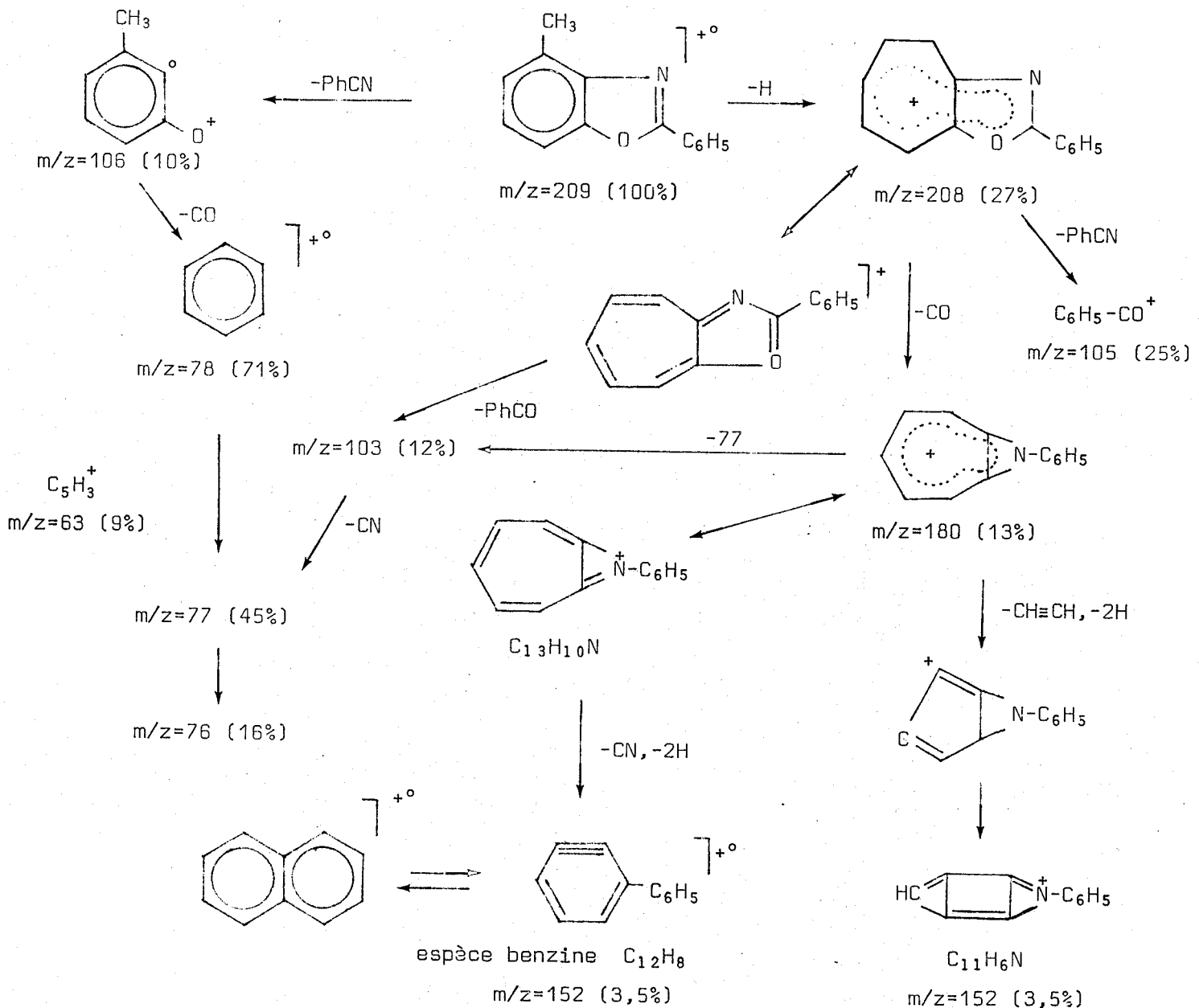
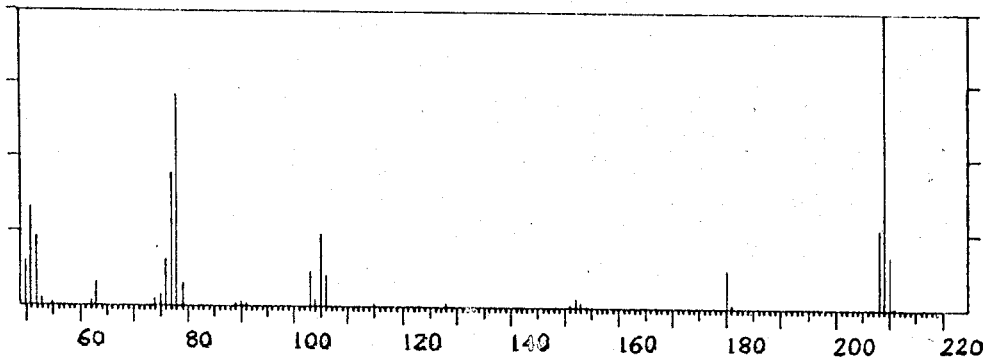
d) - Etude de la *N*-*O* dibenzoyl-para-tolyhydroxylamine 6b (schéma 5) et du composé parent 6c

Pour compléter ces résultats nous avons étudié la *N*-*O* dibenzoylpara-tolyhydroxylamine 6b (schéma 5) et le composé parent 6c (schéma 6). Nous avons trouvé beaucoup de similitude avec cependant quelques différences. Si la perte de CO_2 ($\text{M}^{\text{t}^\circ} - \text{CO}_2$) ou ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2$) est plus importante, seul le dérivé para-méthylé conduit à l'espèce ($\text{MH}^{\text{t}^\circ} - \text{O}$) ou ($\text{MH}^+ - \text{O}$); en chromatographie phase gazeuse, nous avons détecté des traces de produits ayant comme structures possibles la para-méthyl-orthophénylbenzanilide 17 et la *N*, *N'*-dibenzoylparatoluidine 18 (spectres IE et IC/ ND_3). En D/IC avec ND_3 , l'ion $m/z = 211$ domine largement l'ion $m/z = 210$: un poids important de la forme limite paraquinonique e du nitrénium a (comparée à la forme orthoquinonique d, schéma 2) peut expliquer cette différence .

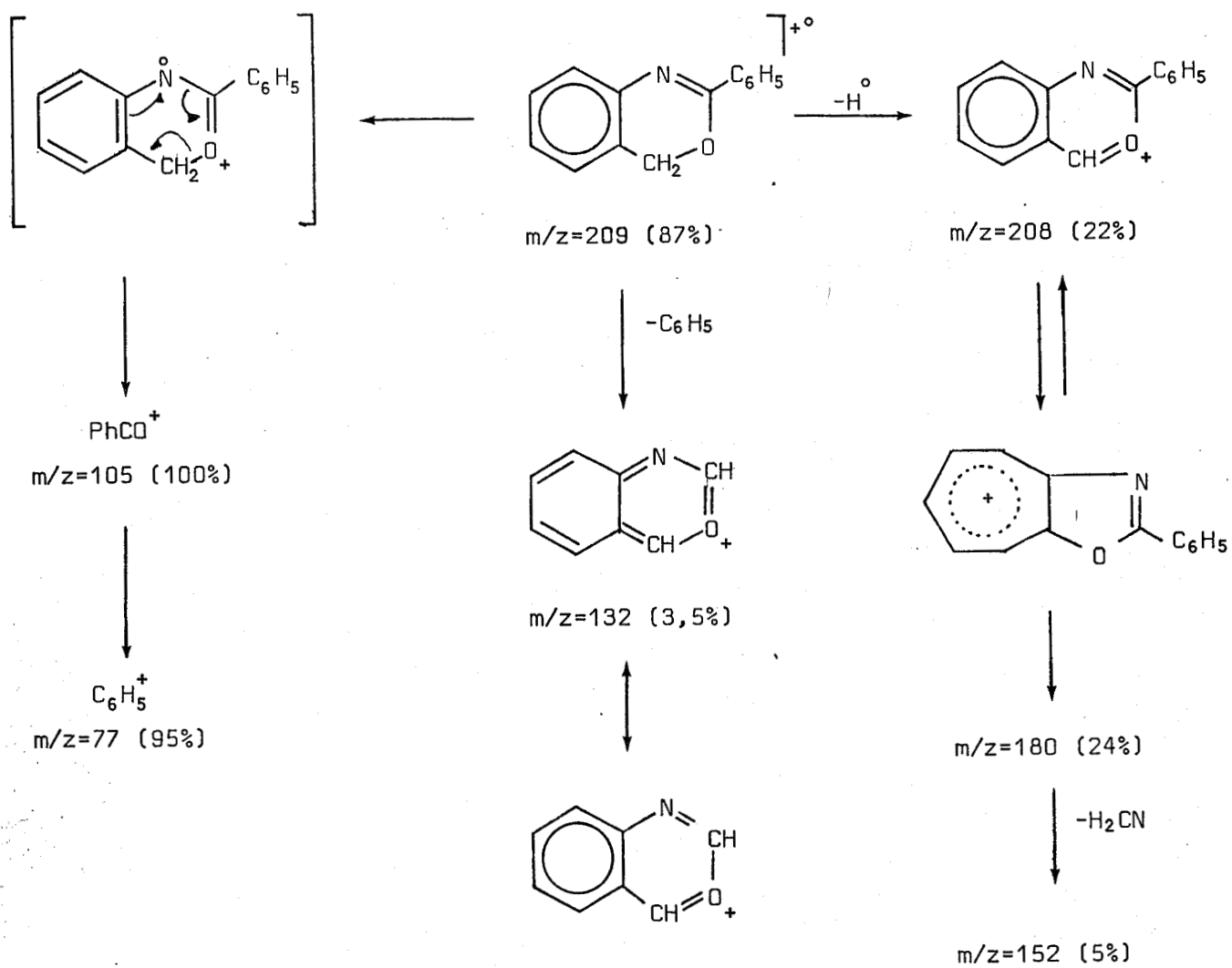
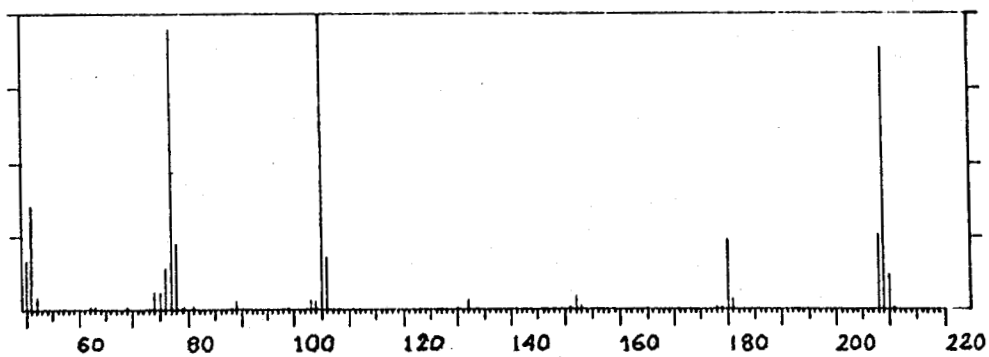
e) - Conclusion

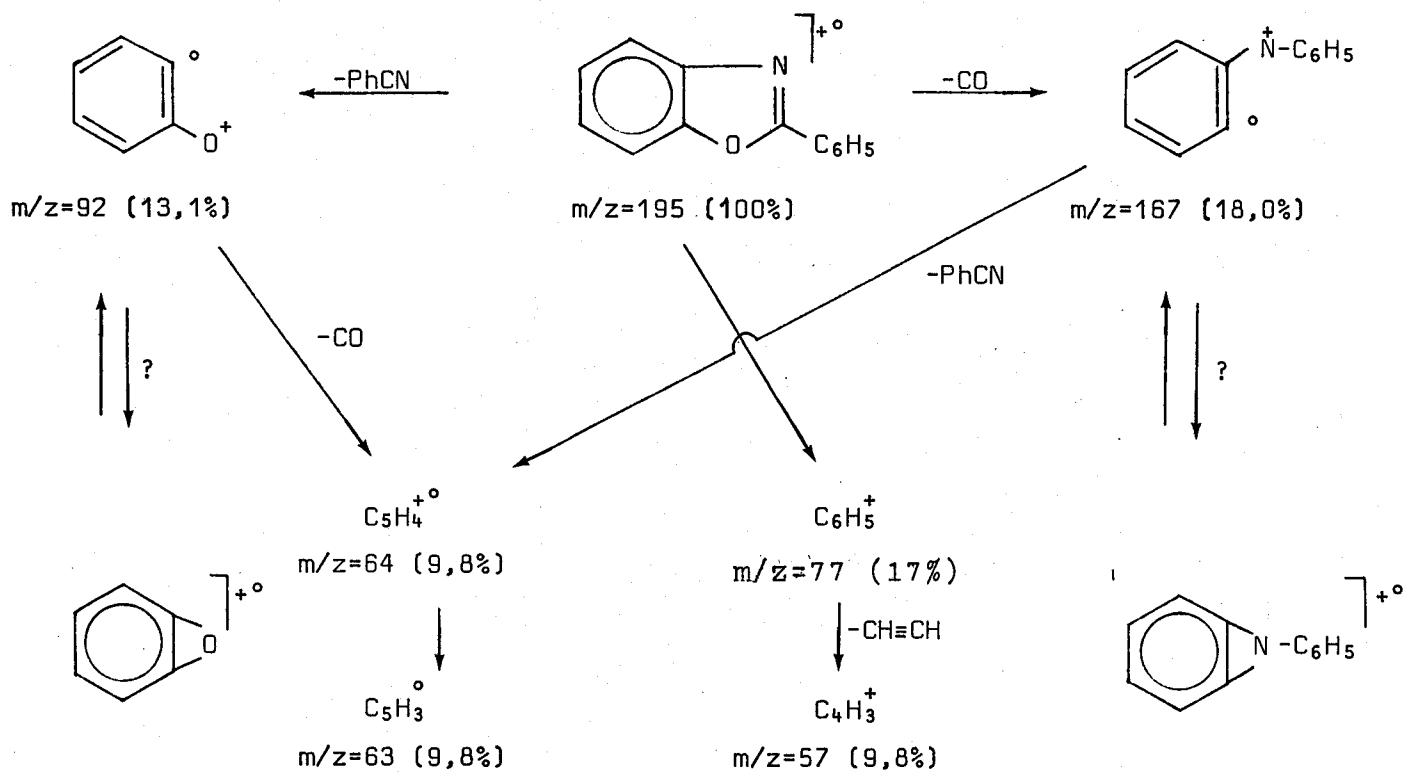
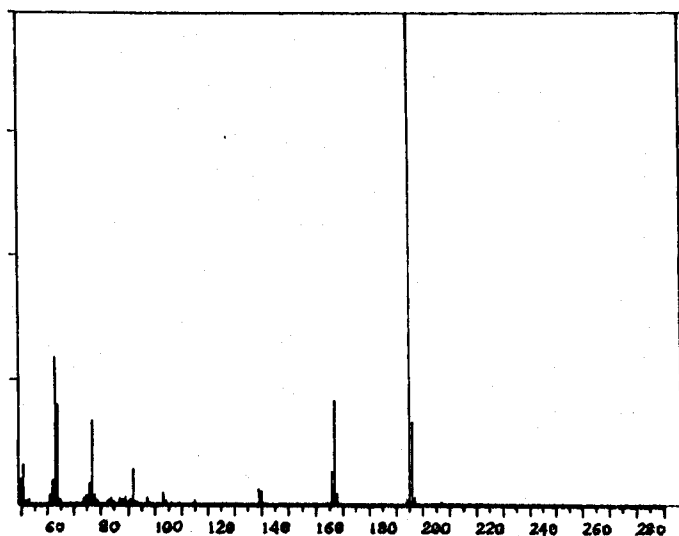
Nous proposons pour la liaison *N*-*O* des phénylhydroxylamines *N*-*O*-dibenzoylées les ruptures homolytique et hétérolytique. La coupure homolytique serait à l'origine de la formation des benzanilides 15 et de l'acide benzoïque. La coupure hétérolytique, qui conduirait à une paire d'ions interne constituée du benzoyl-arylnitrénium et de l'ion benzoate, serait plus facile (unique dans le cas de la désorption thermique douce - vide supra -) et prédominante si un groupement trifluoroacétylé remplace un groupement benzoyle sur l'atome d'azote ou d'oxygène. La transformation de la *N*-*O*-dibenzoylhydroxylamine en dibenzoylorthoaminophénol se produirait au sein de cette paire d'ions; la paire d'ions initialement formée se réarrangerait en une autre paire d'ions : carbocation/anion carboxylate et ceci plus rapidement que la dissociation en paire d'ions externes ou ions séparés qui conduirait à la formation de bibenzoyl-para-aminophénol .

Composé 14a

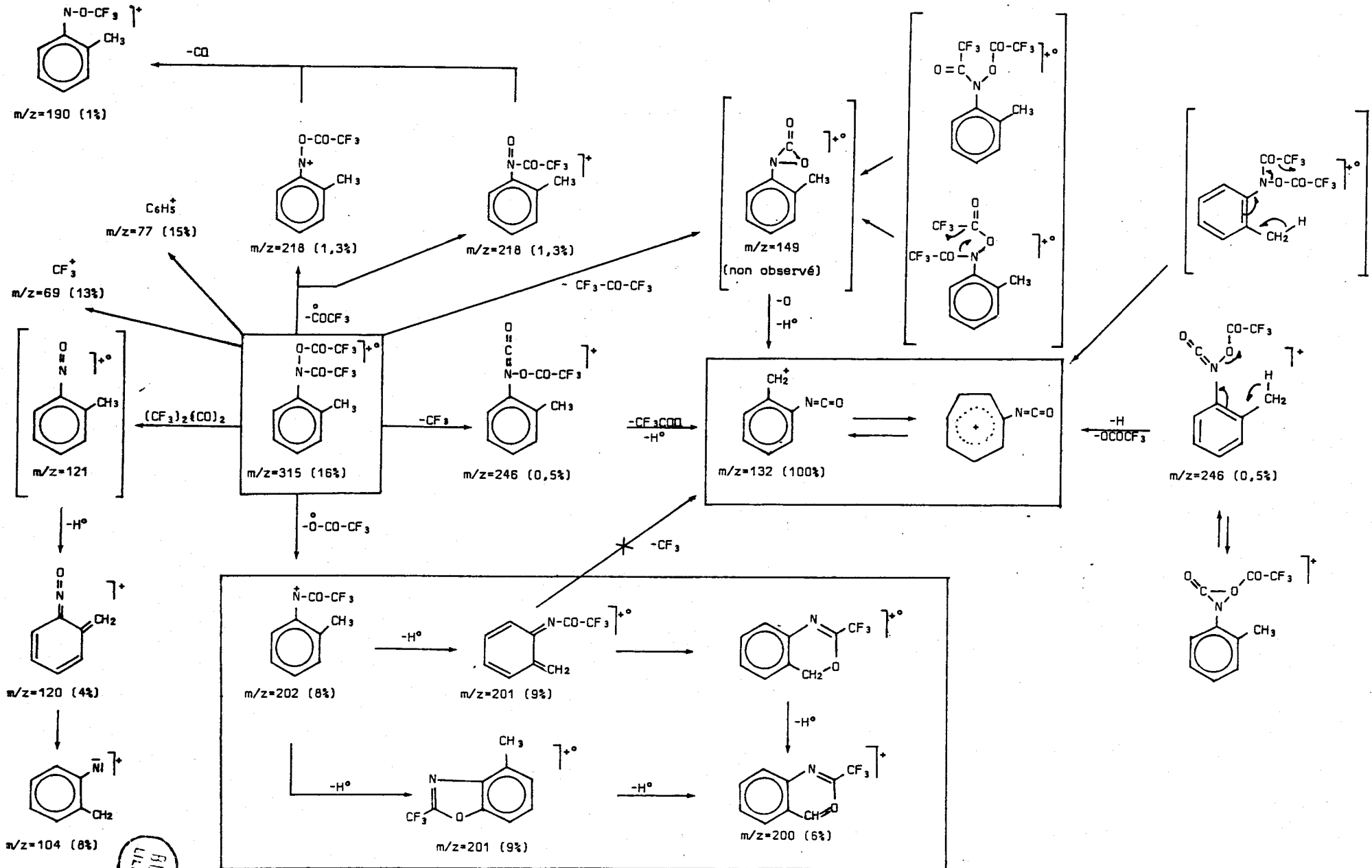


Composé 13

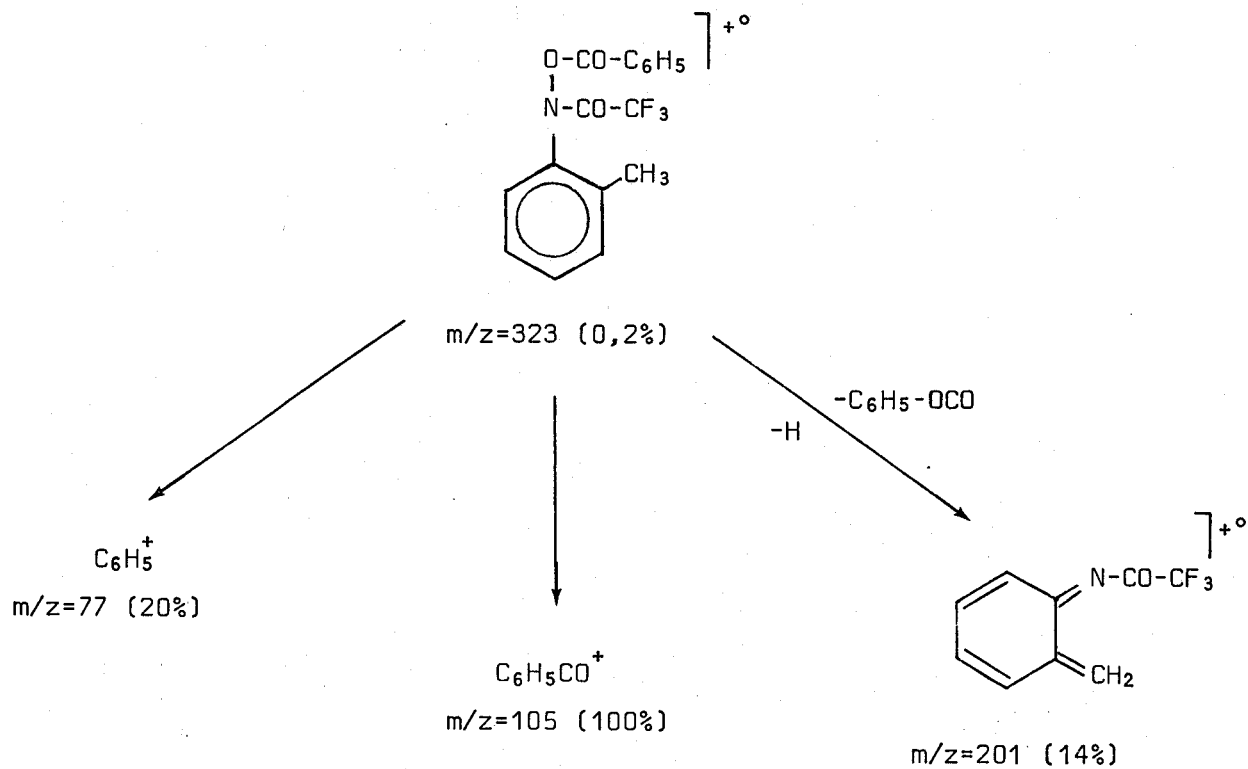
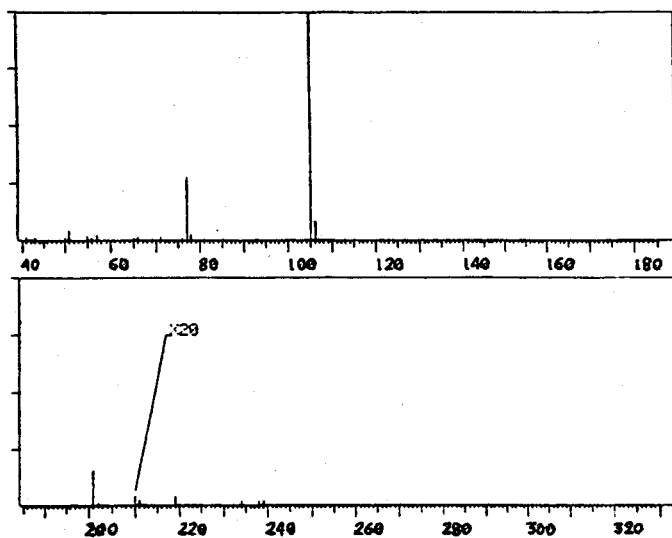


Composé 14c (47)

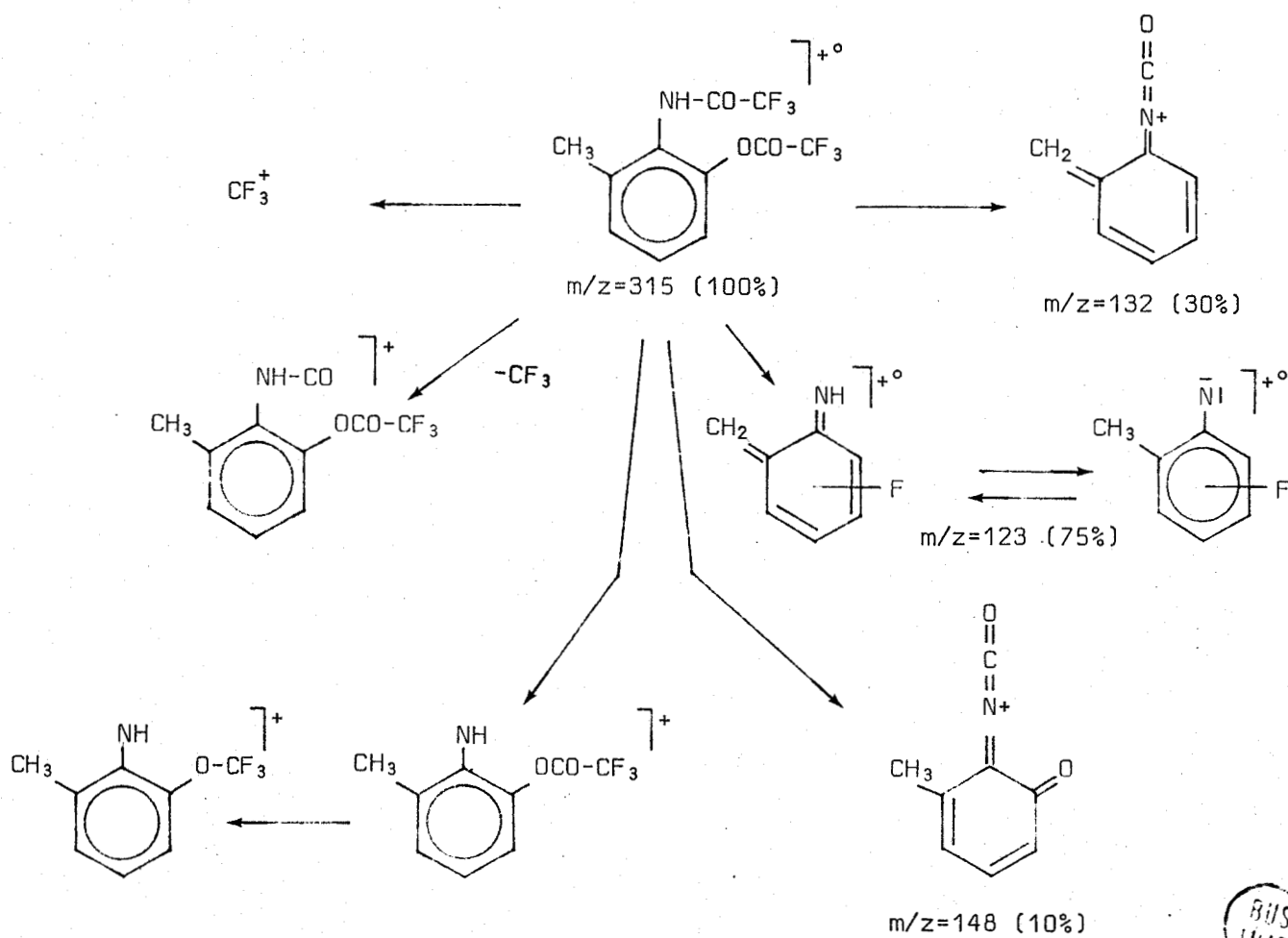
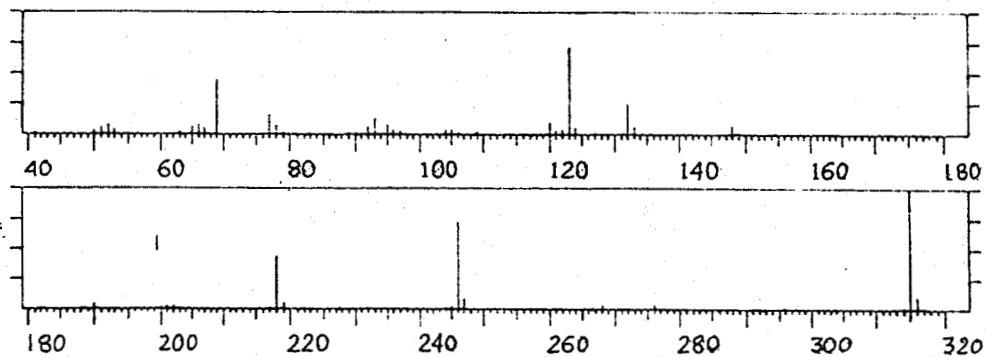
Composé 21

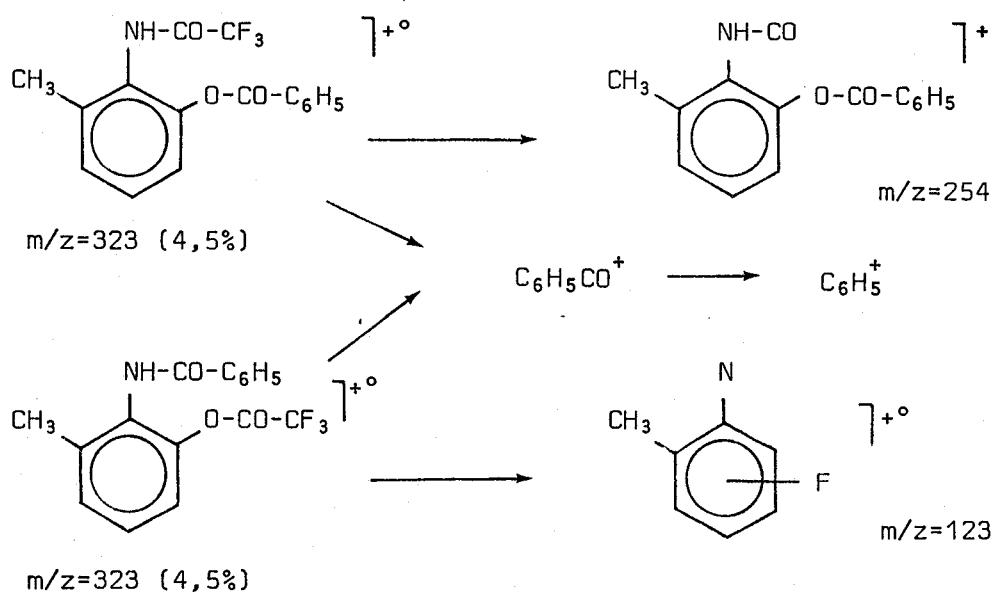
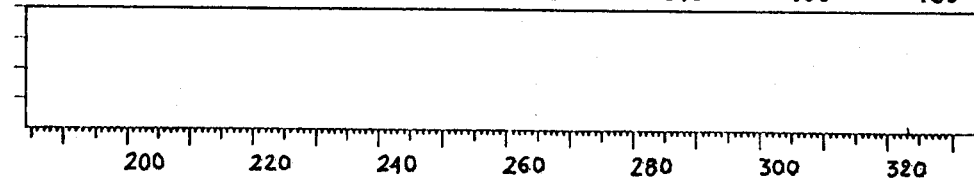
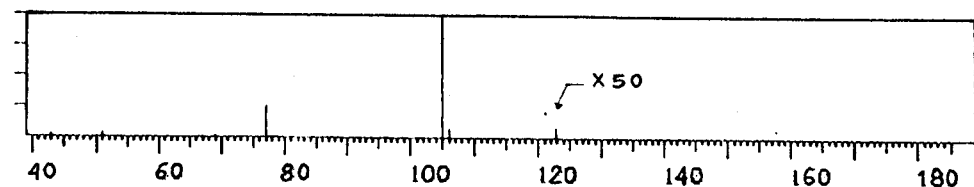
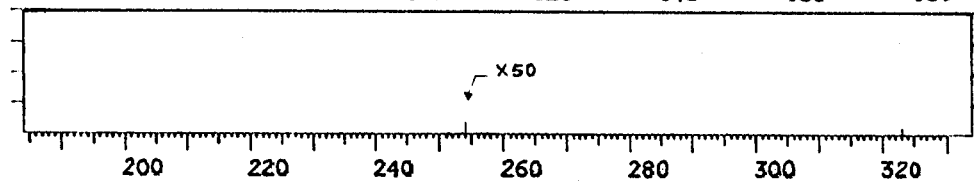
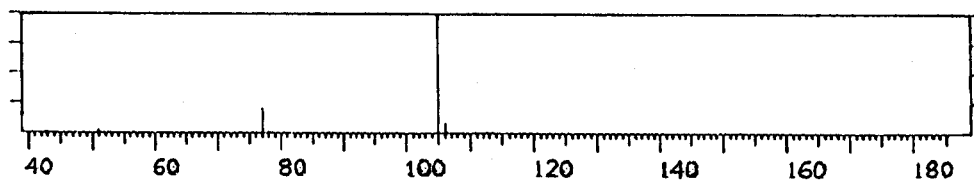


BIUS
LILLE

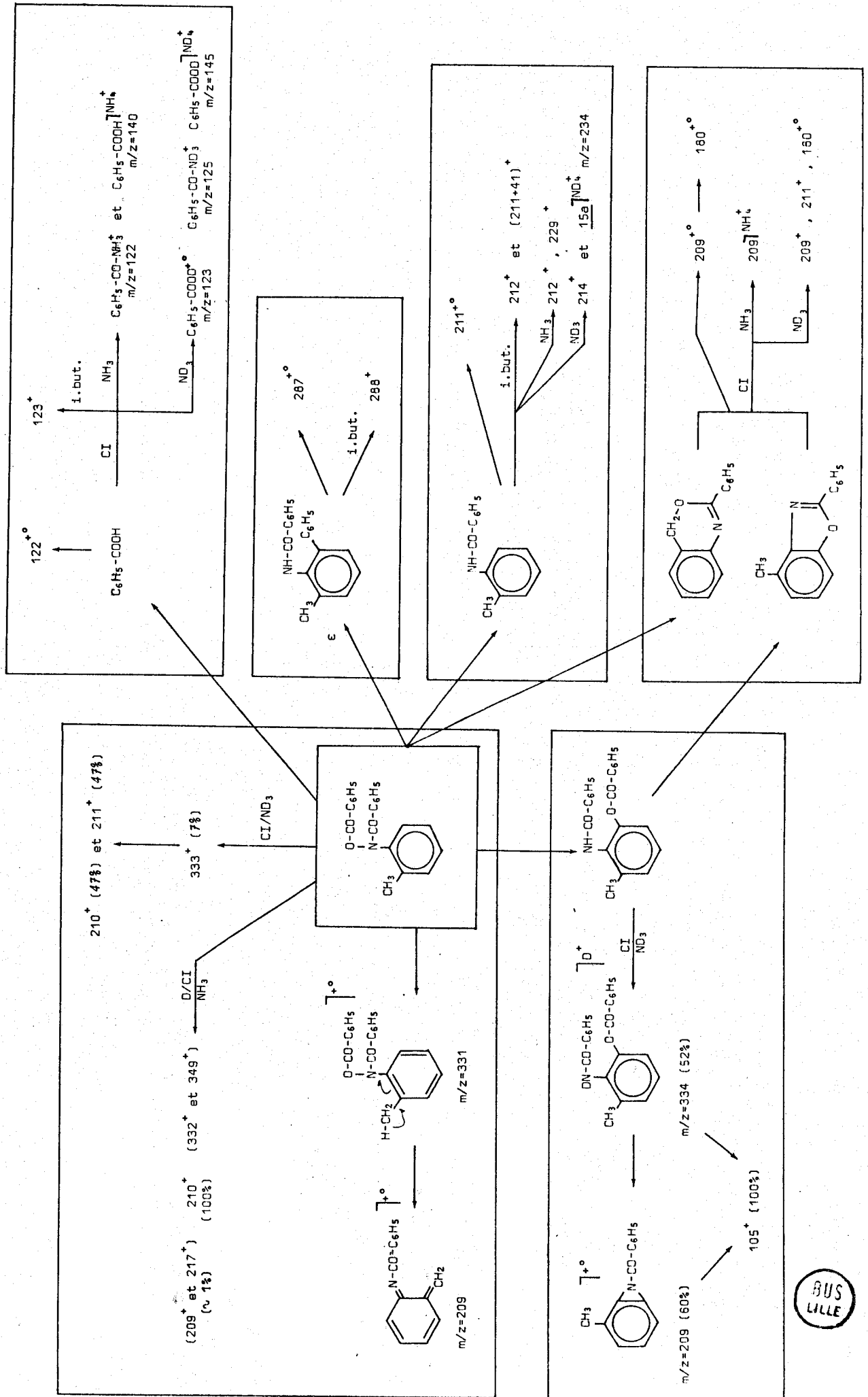


Composé 22



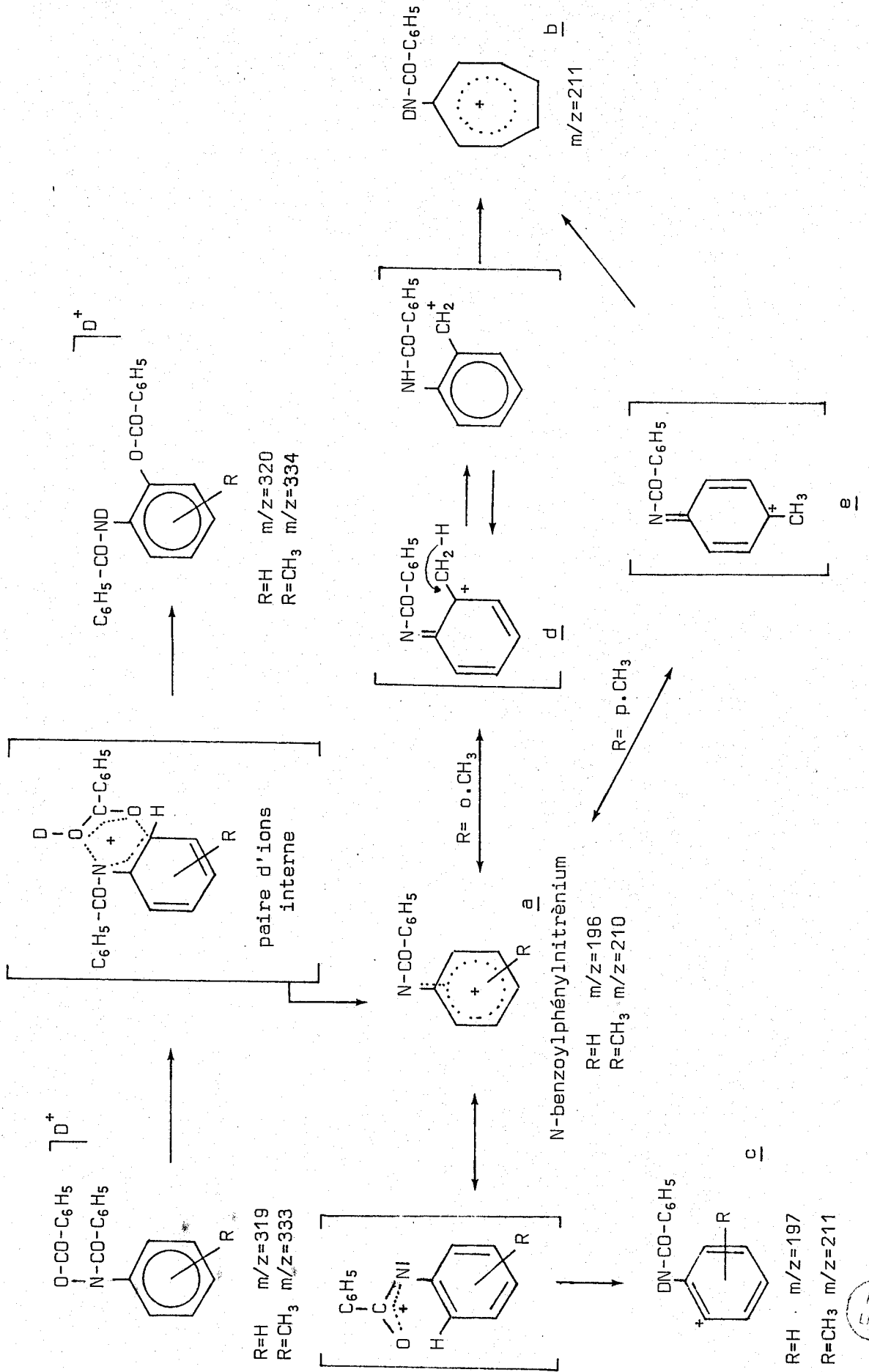
Composés 20 et 23

Composé 6a Ionisation Chimique



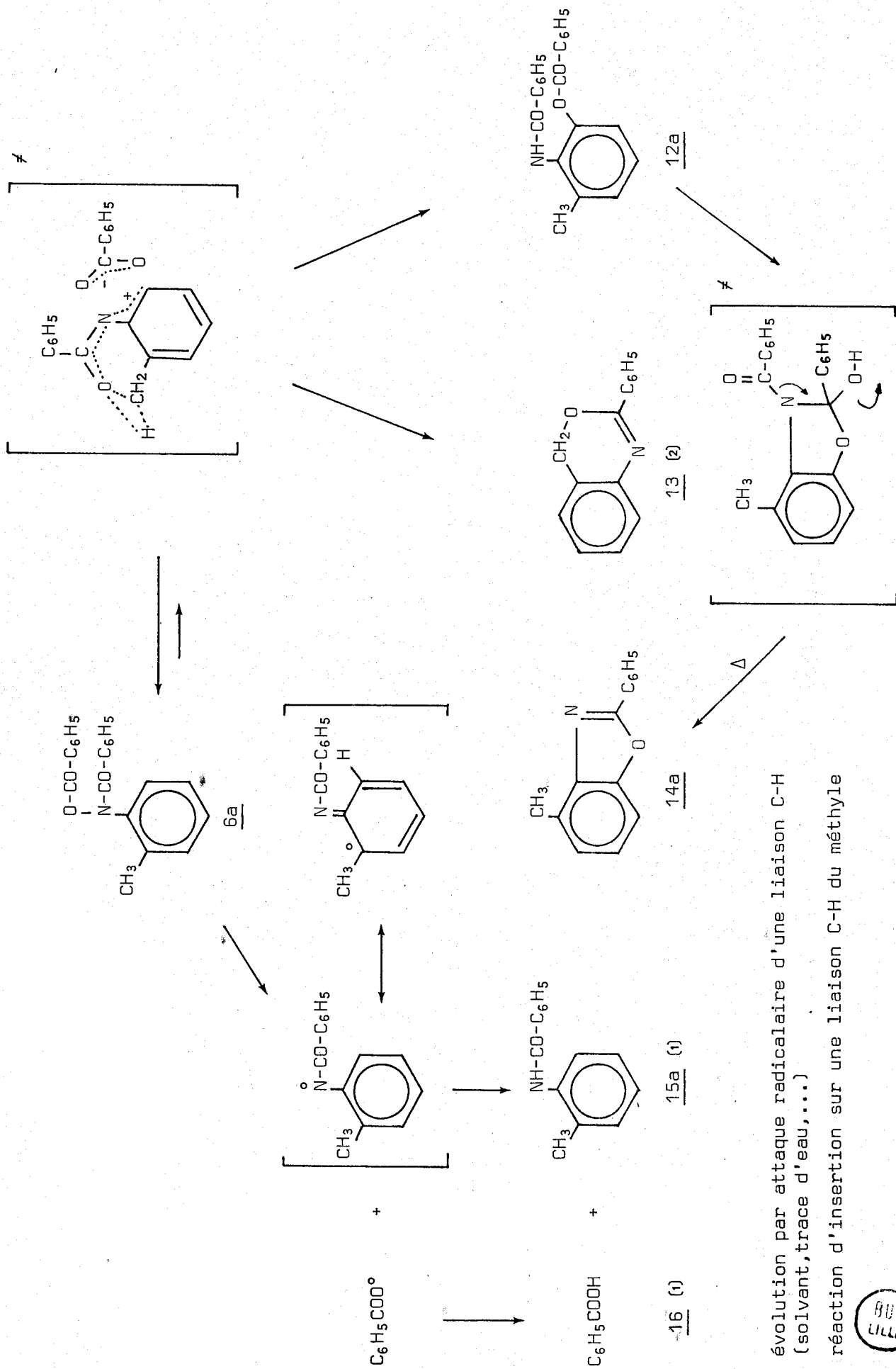
SCHEMA 2

Comportement de 6a dans un plasma gazeux acide

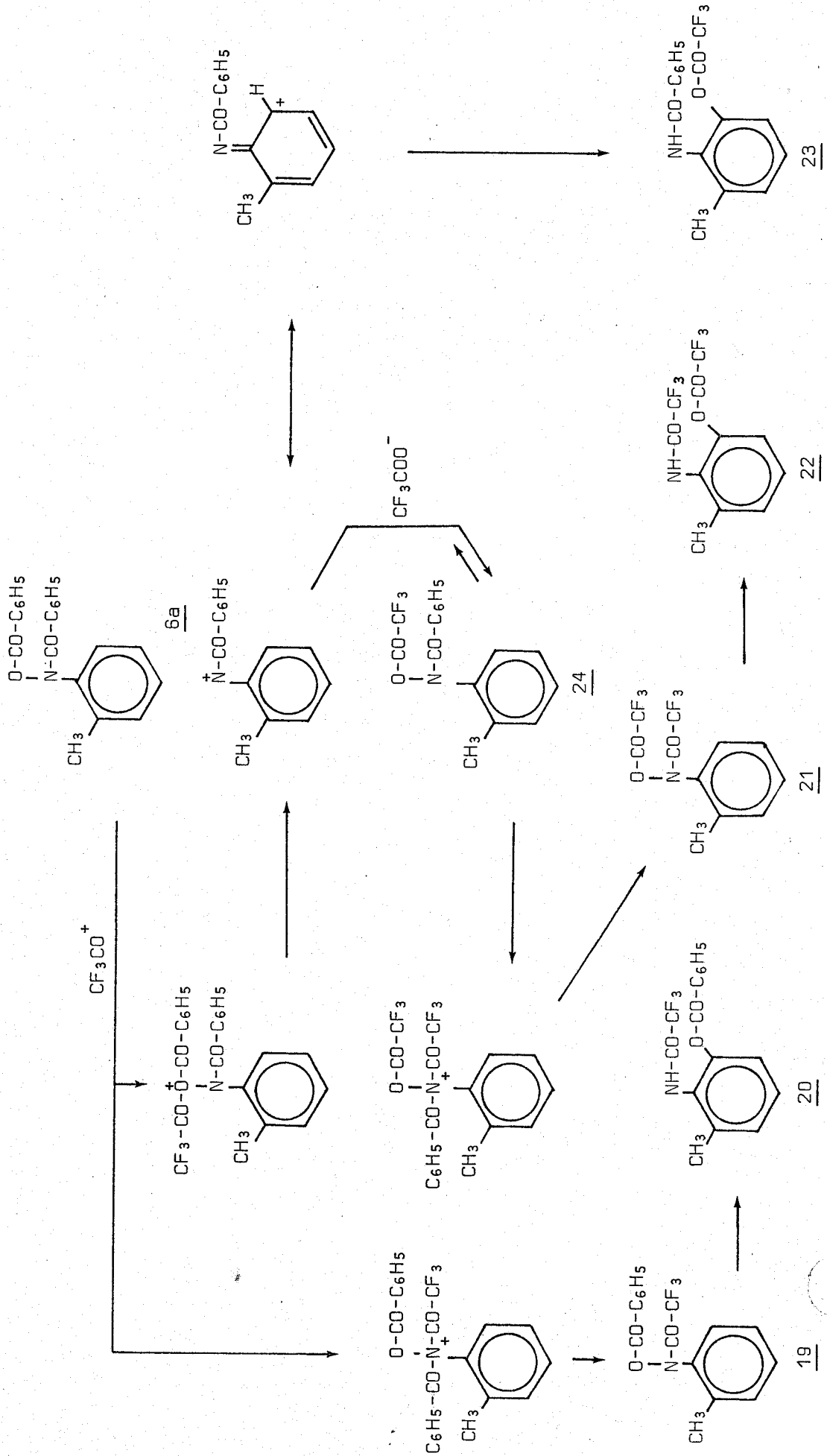


ANUS
LISE

SCHEMA 3

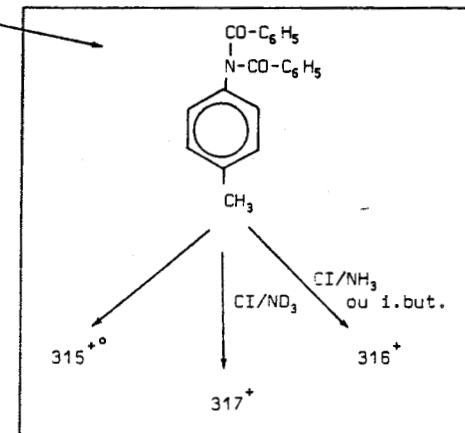
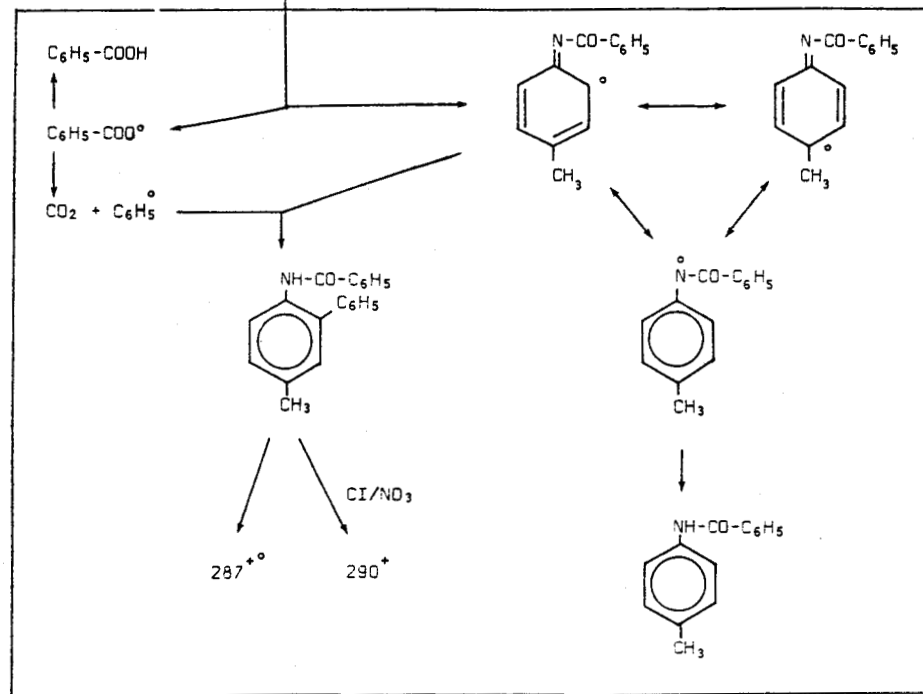
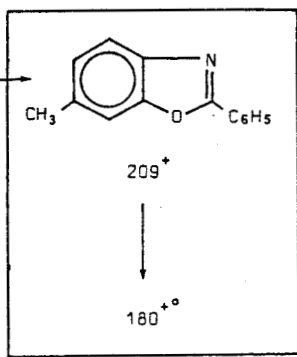
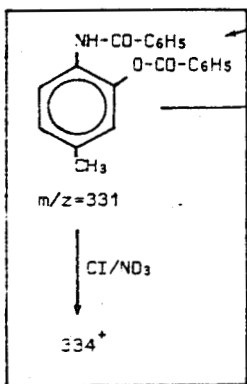
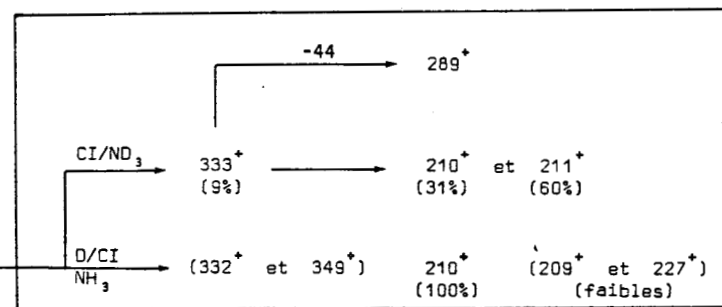
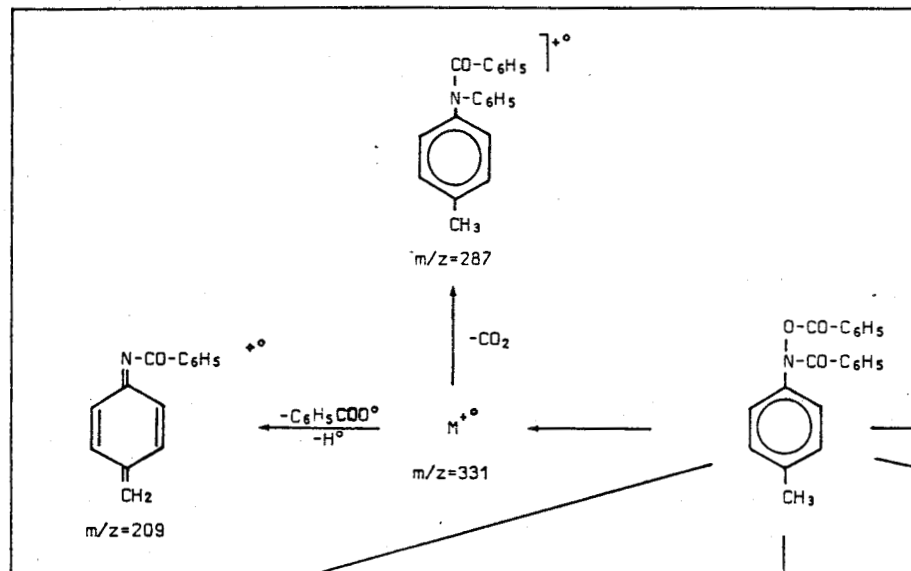
Comportement thermique de 6a

SCHEMA 4

Trifluoroacétylation de 6a

SCHEMA 5

Etude du composé 6b



315
LILLE

SCHEMA 6
Etude du composé **6c**

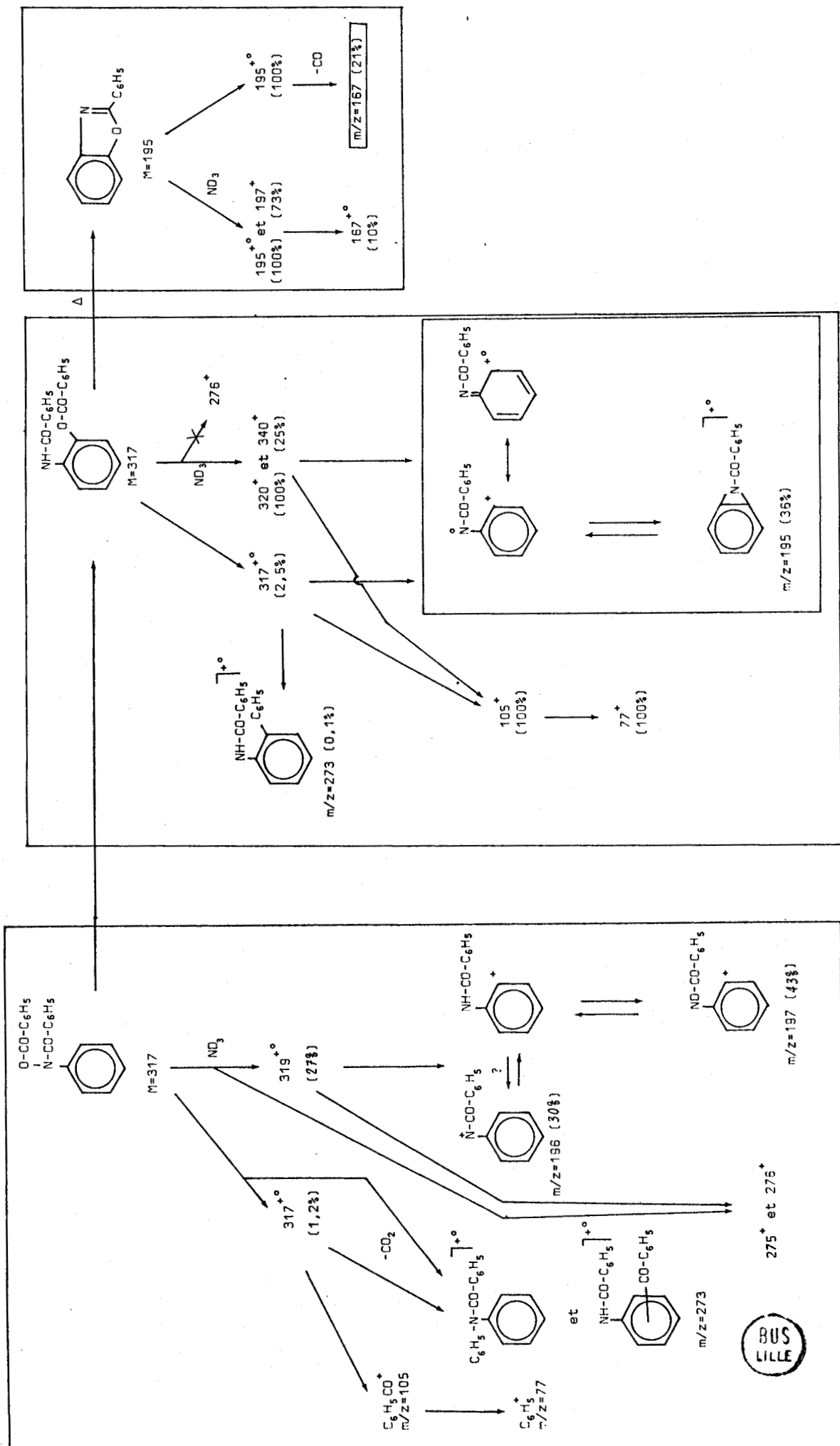


FIGURE 1
 IONISATION par IMPACT ELECTRONIQUE
 EVOLUTION du COURANT IONIQUE

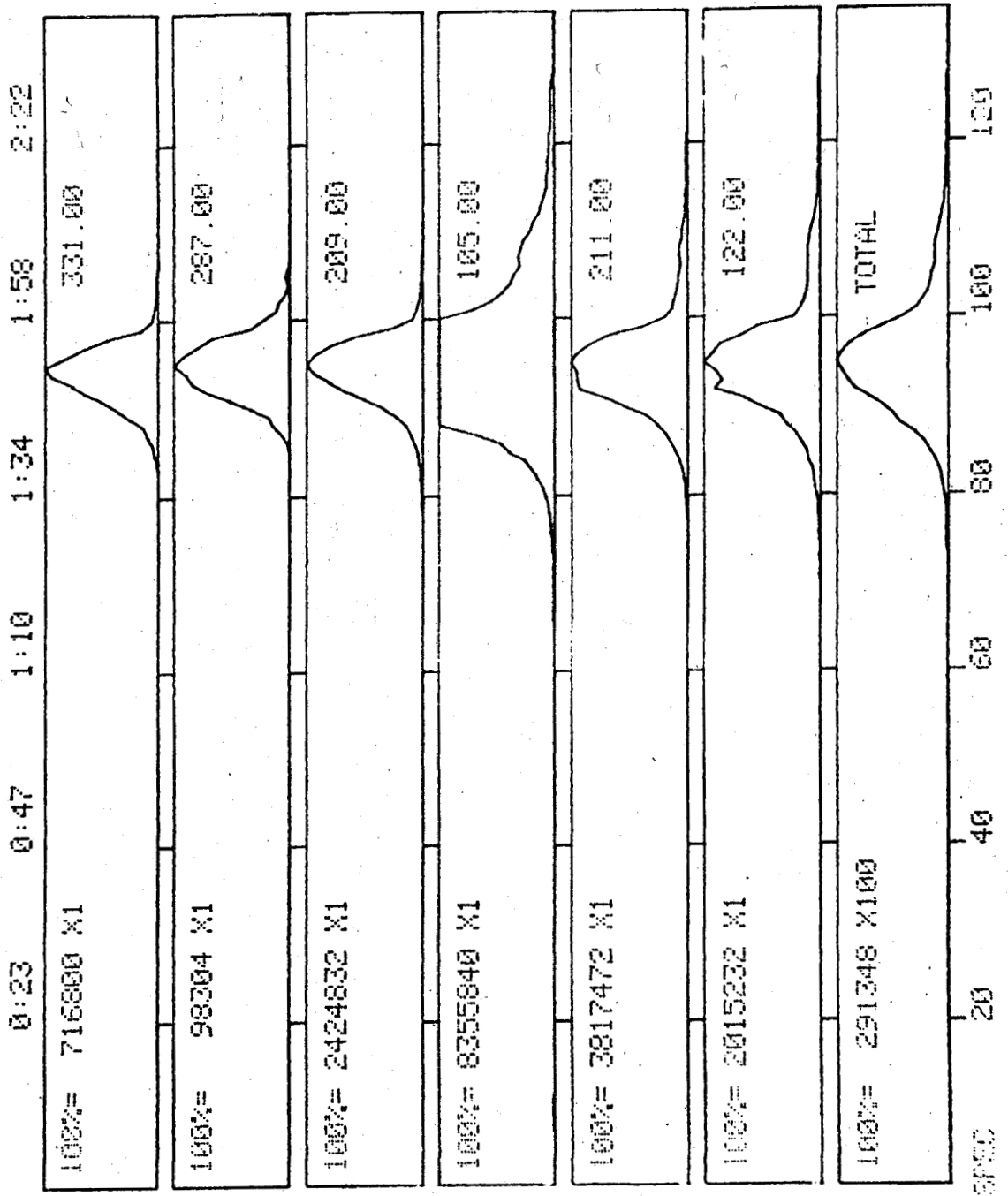
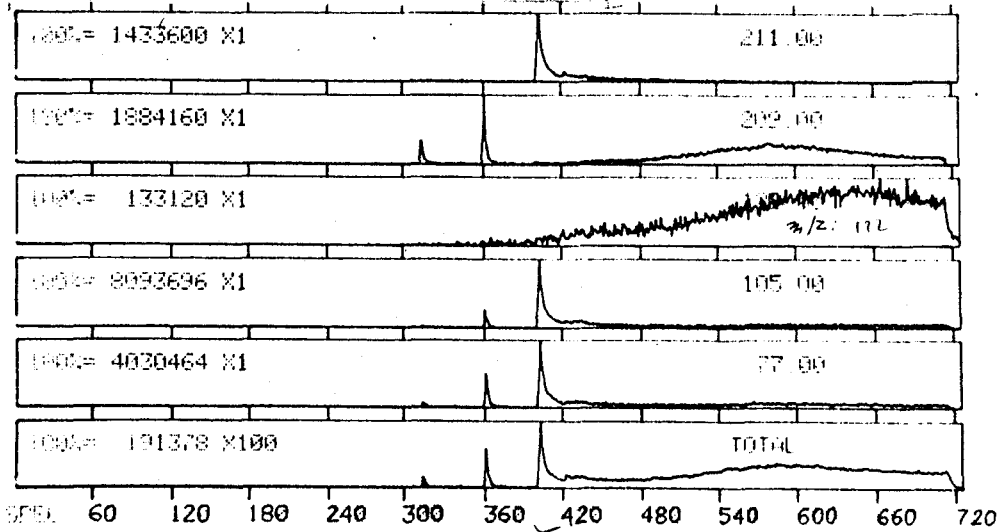
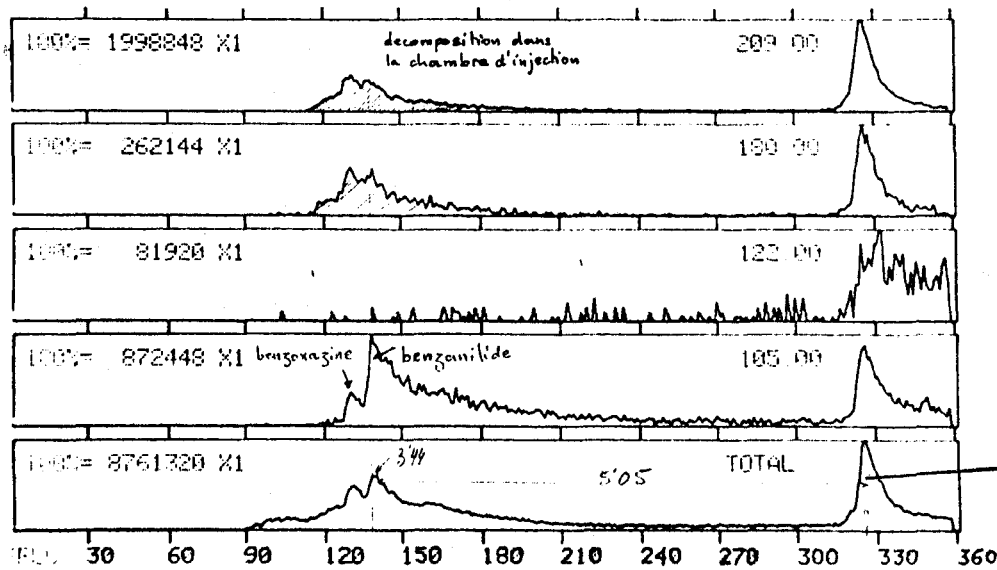


FIGURE 2
VARIATION du PROFIL CHROMATOGRAPHIQUE
en FONCTION des PARAMETRES CHOISIS

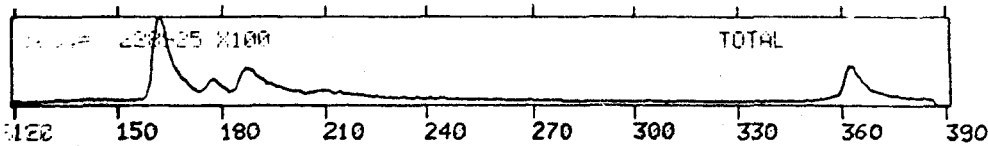


Colonne SE-52
 $t_{inj}^{\circ} = 270^{\circ}C$
 $t_{lt}^{\circ} = 270^{\circ}C$
 $P = 0,6 \text{ bar}$
 $118-260/10^{\circ}C$



Colonne CP SIL 5 CB
 $t_{inj}^{\circ} = 220^{\circ}C$
 $t_{lt}^{\circ} = 240^{\circ}C$
 $P = 0,08 \text{ bar}$
 $205-290/10^{\circ}C$

12a si make-up NH_3 (CI/ ND_3)
 14a si make-up He (IE)

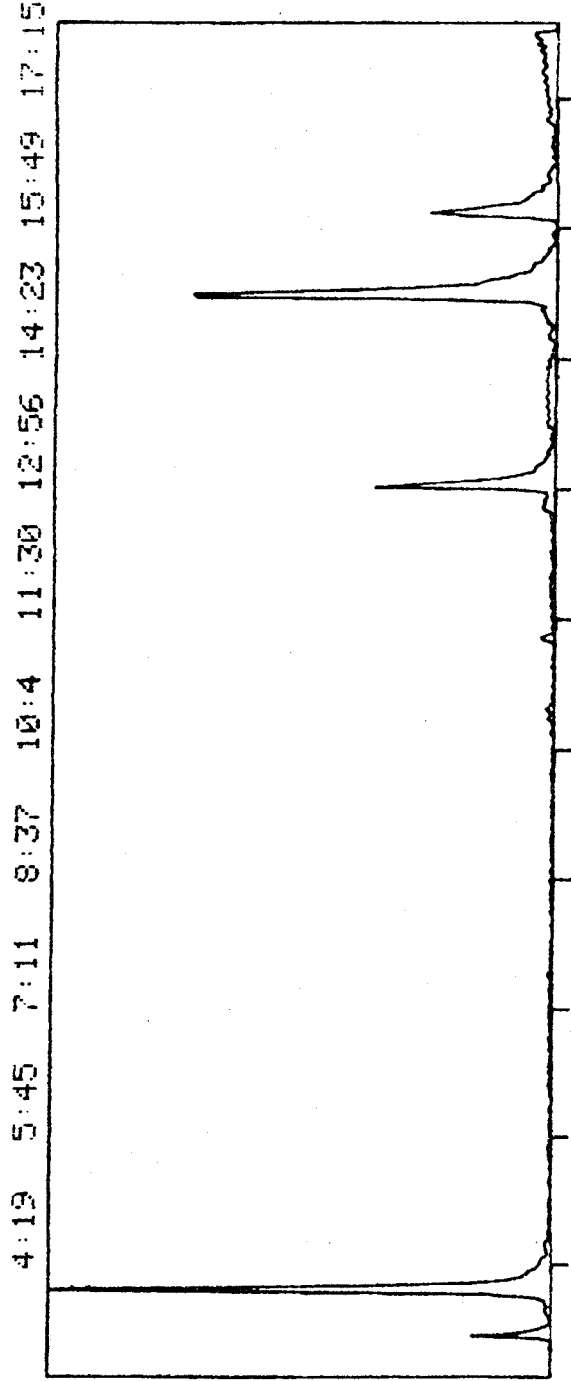


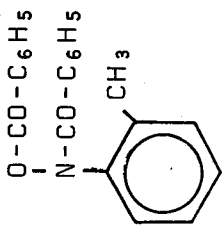
idem mais $t_{inj}^{\circ} = 290^{\circ}C$



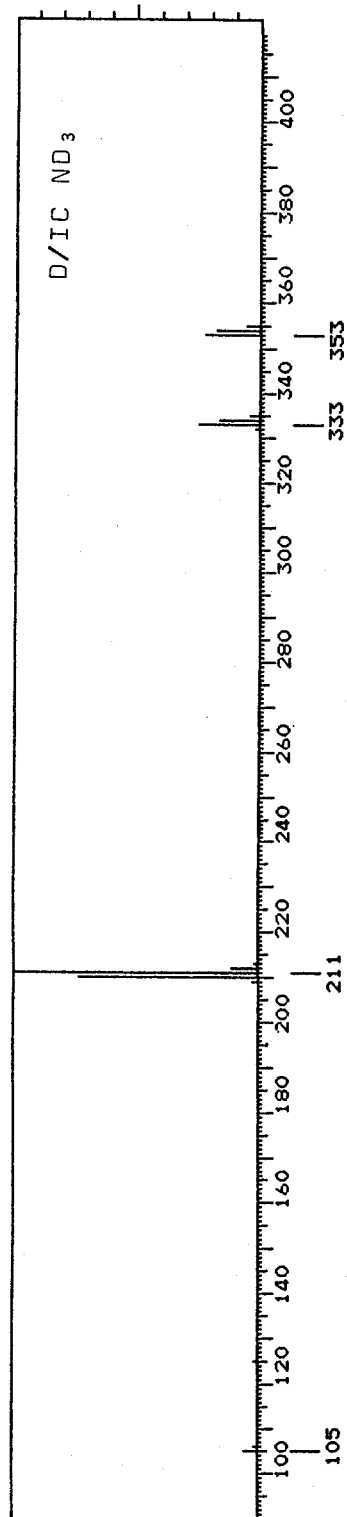
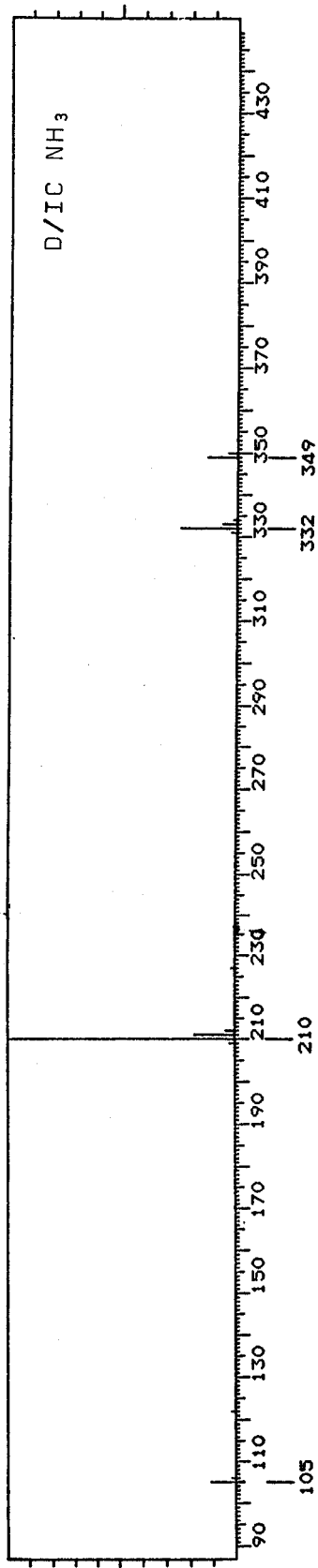
FIGURE 3

PRIFIL CHROMATOGRAPHIQUE APRES TRIFLUOROACETYLATION

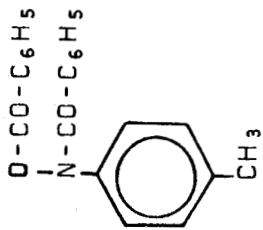




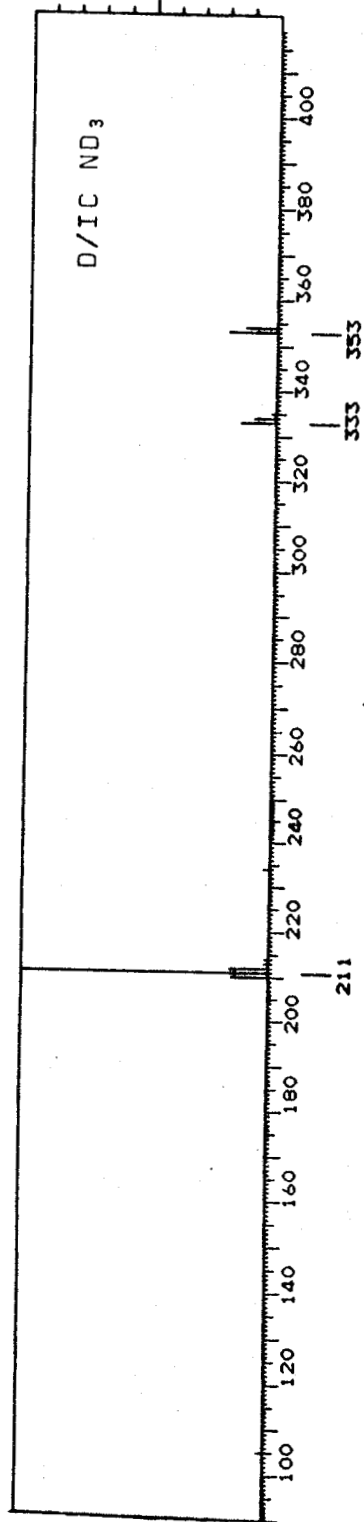
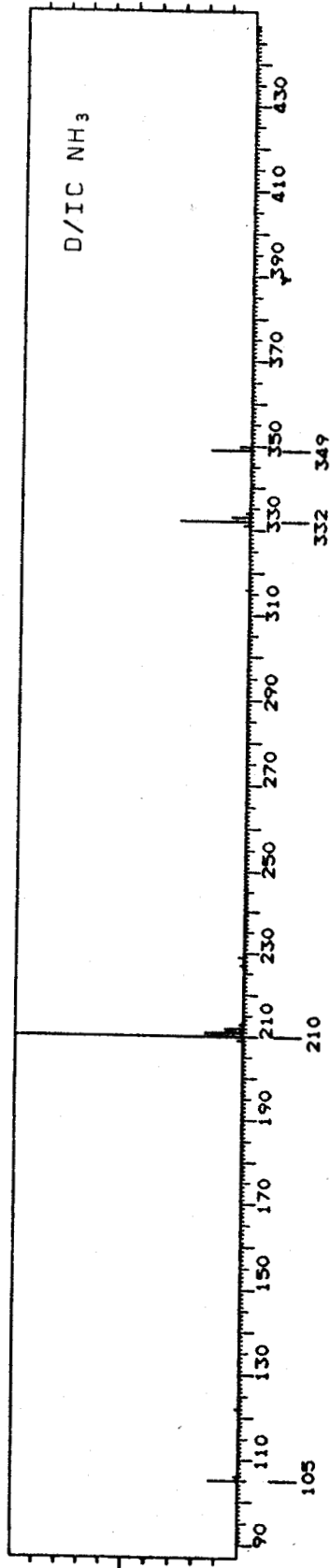
6a



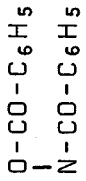
$P_{\text{NH}_3} : 2,5 \times 10^{-4}$ (JBA) Courant filament désorption: 0-600 mA 10 mA/sec désorption vers 180 mA.



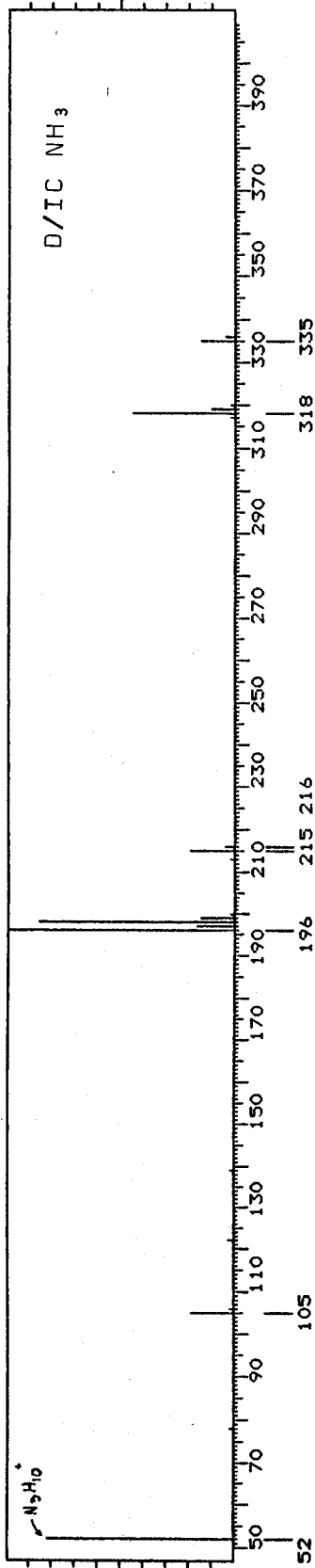
6b



$P_{\text{NH}_3} : 2,5 \times 10^{-4}$ (JBA) Courant filament désorption: 0-600 mA 10 mA/sec désorption vers 180 mA.



6c



BHS
LILLE

2 - APPROCHE de l'ANALYSE CONFORMATIONNELLE de la N-O-DIBENZOYL-ORTHO-TOLYLHYDROXYLAMINE 6a

a) - Observations et discussion

1°) - Etude RMN

a) - A température ambiante : (^{13}C et ^1H)

. En RMN du ^{13}C , le groupement $-\text{CH}_3$ apparait sous forme d'une raie unique à 18,11 ppm,

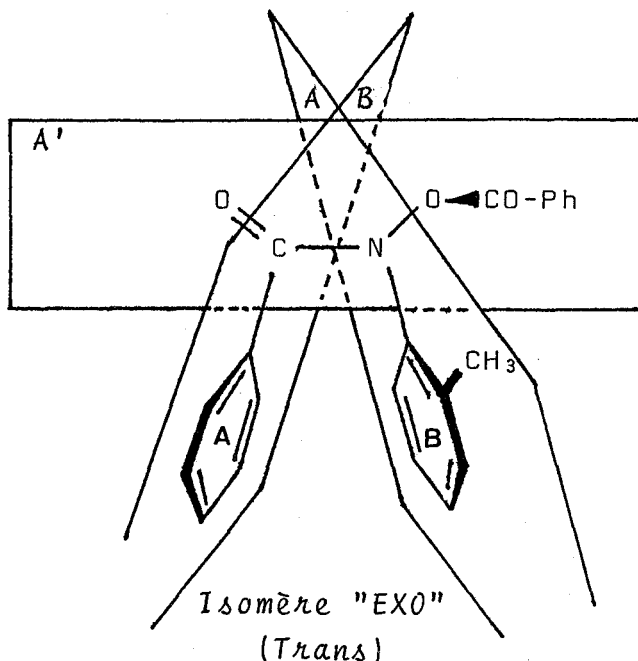
. En RMN du ^1H , il apparait à 2,50 ppm sous forme d'un signal dédoublé par un couplage à longue distance avec un des hydrogènes aromatiques du noyau benzénique. La partie aromatique est complexe. Elle est formée de 2 massifs distincts dont l'intégration donne respectivement 2 et 12 protons.

b) - A basse température : (^1H)

. A - 25 °C, la zone la plus déblindée de la partie aromatique s'élargit pour éclater en dessous de - 25 °C en 2 massifs : celui qui correspond à l'espèce prédominante vers les champs faibles, l'autre est noyé dans le reste de la partie aromatique .

A cette température, nous sommes vraisemblablement en présence d'un ralentissement de la rotation autour de la liaison amide OC-N .

La contribution anisotrope du carbonyle amide, au glissement chimique "ortho" est minimisée pour l'isomère "exo" du fait de la position du cycle benzénique en dehors du plan du groupe amide .



. A $T < -65$ °C, on observe 3 raies notées Cb, Cd et T .

Les raies Cb (2,42 ppm) et T (2,55 ppm) ne se déplacent pas quand la température diminue, alors que la raie Cd tend à se déblinder

2,64 ppm (-75 °C) \longrightarrow 2,69 ppm (-100 °C)

l'évolution du signal du - CH₃ est schématisé page 96 .

A cette température, les rotations autour des liaisons aryl-azote et azote-oxygène sont ralenties. Ceci se traduit par un dédoublement du signal du - CH₃ de l'isomère " endo ". La barrière de rotation à la température de coalescence s'élève à environ 45 k-Joule mole⁻¹. Le ΔG^\ddagger , affecté à une rotation empêchée autour de la liaison N-O, voisine 42 k-Joule mole⁻¹ (42). Par contre, la barrière de rotation autour de la liaison aryl-azote de N-benzyl, N-benzoylorthotoluidine est de 76 k-Joule mole⁻¹ (43) .

L'abaissement de cette barrière pour la N-O-dibenzoylorthotolyl-hydroxylamine peut s'expliquer sur la base d'effets stériques et électroniques : bien que le cycle aryl soit en position " cis " par rapport à l'oxygène de l'amide, la substitution ortho tend à maintenir le cycle aromatique de l'anilide en dehors du plan amide; par contre l'état activé peut se trouver stabilisé par délocalisation compétitive (quasi planéarité de l'état de transition avec un " buttressing effect " (44) atténué) - Voir schéma page 97 - .

Le caractère " nitrénium " de l'azote dans ce type de molécule peut amener à la fois une modification des longueurs de liaison et des angles de valence et une stabilisation additionnelle de l'état de transition .

➔ Remarque

Conformément aux résultats obtenus à propos d'autres systèmes (45), l'introduction d'un groupement benzoyloxy à l'azote abaisse la barrière de rotation autour de la liaison OC-N (ici estimé à 54 k-Joule mole⁻¹ sur la base d'un Δv empirique de 30 Hz à la température de coalescence de - 25 °C) .

b) - Evaluation des barrières de rotation

En raison de la complexité du massif et de la difficulté d'exploiter les courbes d'intégration nous ne proposons que des valeurs approximatives mais néanmoins significatives de ΔG .

La valeur de la barrière de rotation est déterminée par la méthode décrite par H. Shanan Atidi (46) et définie comme suit :

$$\Delta G_{T_C} = 4,57 T_C [10,62 + \log (\tau_C \Delta\nu (1 \pm \Delta P)^{-1}) + \log (T_C \Delta\nu^{-1})]$$

T_C = Température de coalescence

ΔP = Différence de population des différents rotamères à T_C

$\Delta\nu$ = Différence de fréquence en Hz entre les 2 sites d'échange

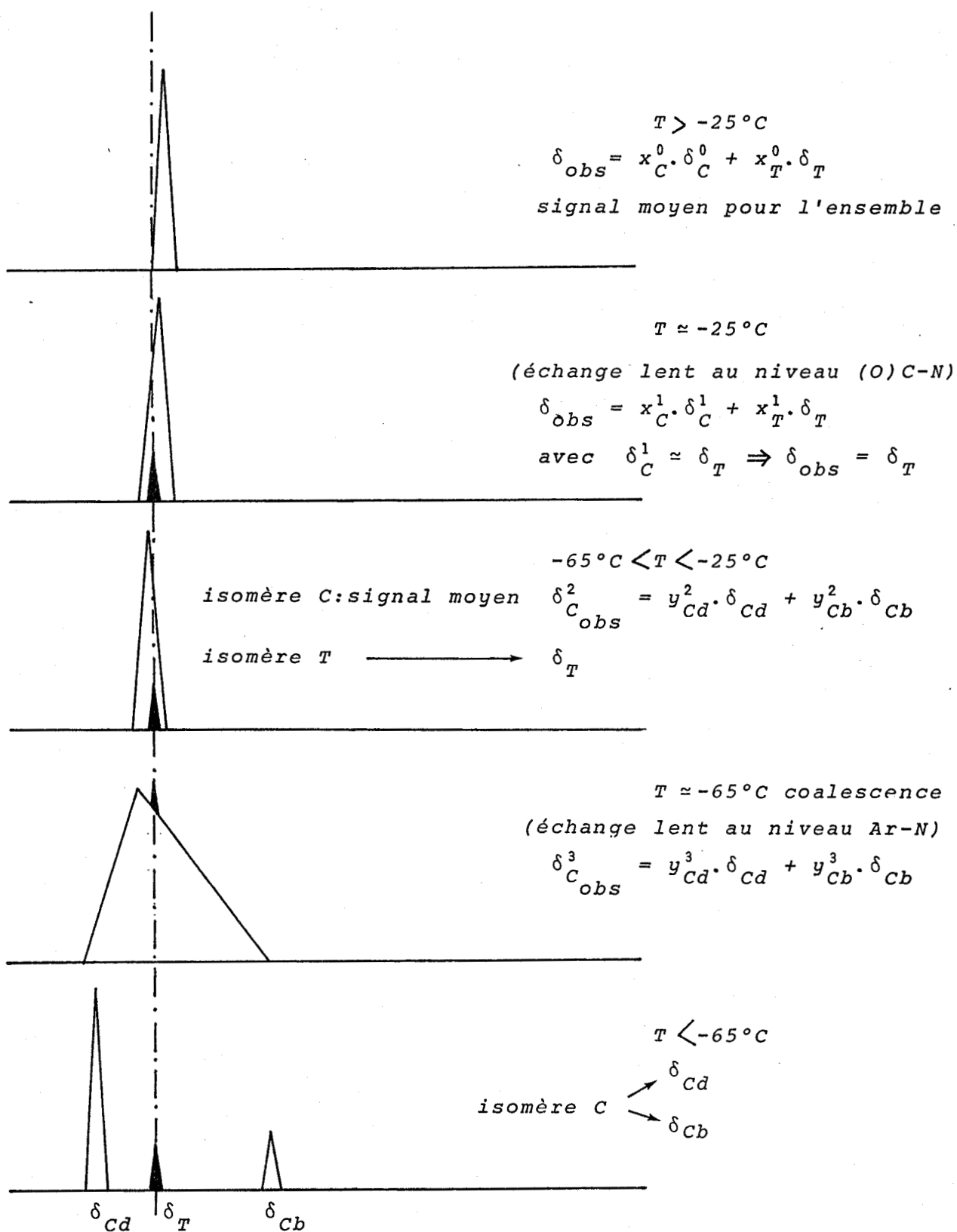
τ_C = $\frac{1}{k}$ durée de vie à la coalescence

C) - Conclusion

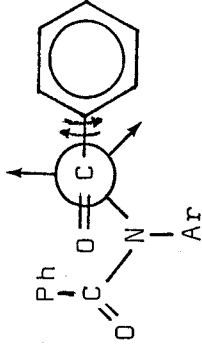
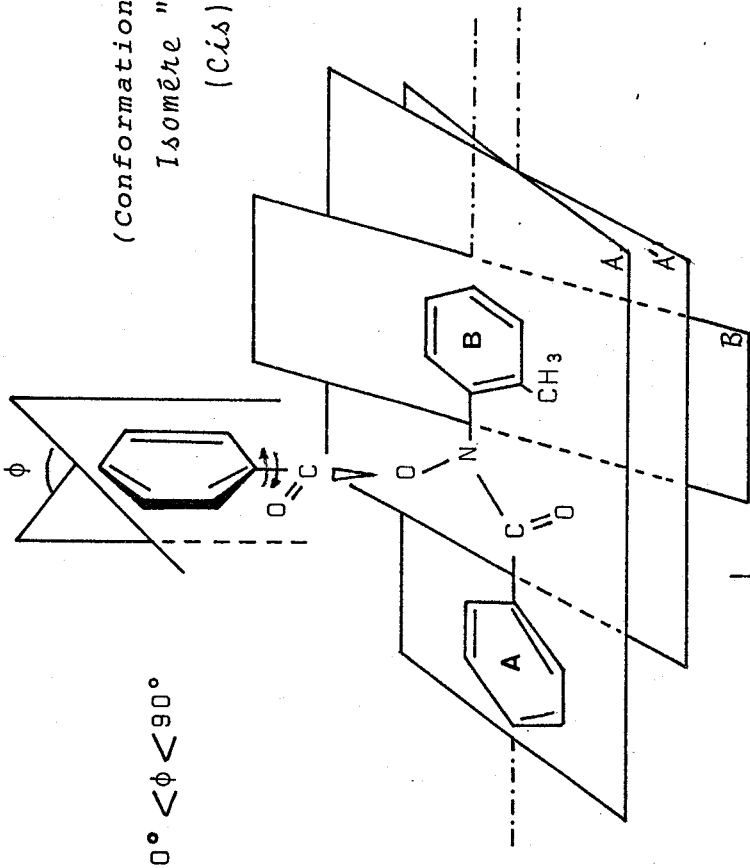
L'étude en RMN basse température montre que le phénomène observé est complexe. Il semble y avoir une double coalescence :

- . à - 25 °C correspondant au ralentissement de la rotation autour de la liaison amide OC-N,
- . à - 65 °C correspondant au ralentissement de la rotation autour de la liaison Aryl-N .

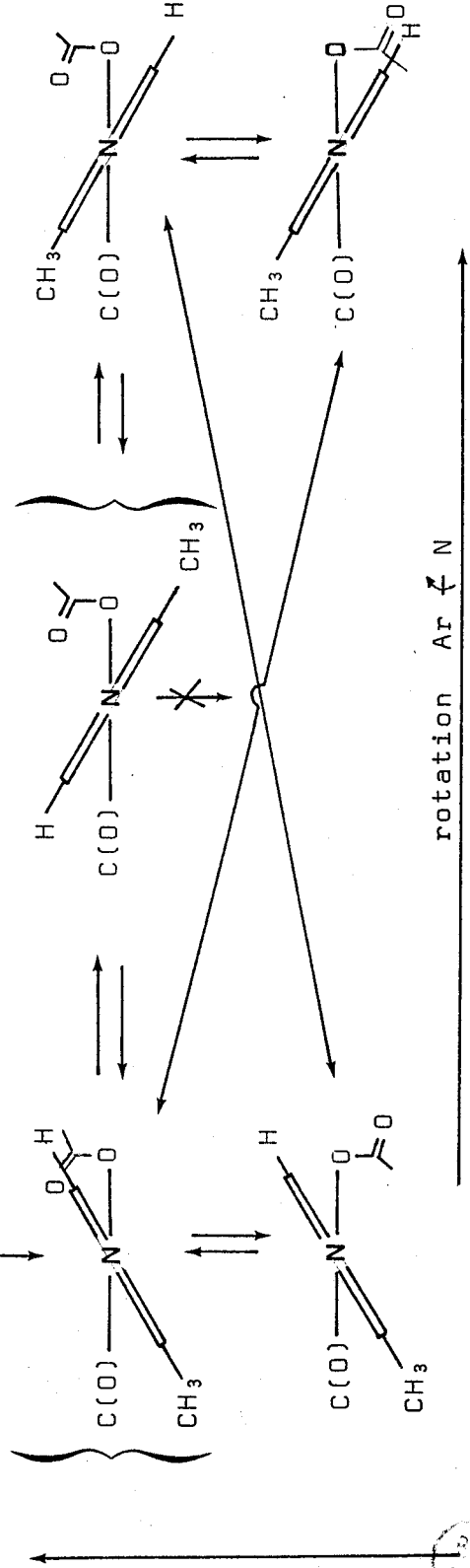
Cette étude doit être complétée. Une analyse cristallographique est en cours .

RMN du ^1H ÉVOLUTION du SIGNAL $-\text{CH}_3$ en FONCTION de la TEMPERATURE

(Conformation postulée)
Isomère "ENDO"
(Cis)



twisté pour minimiser
l'interaction C=O...H



rotation
 $N \nleftrightarrow O$

REVUE

0 0 0

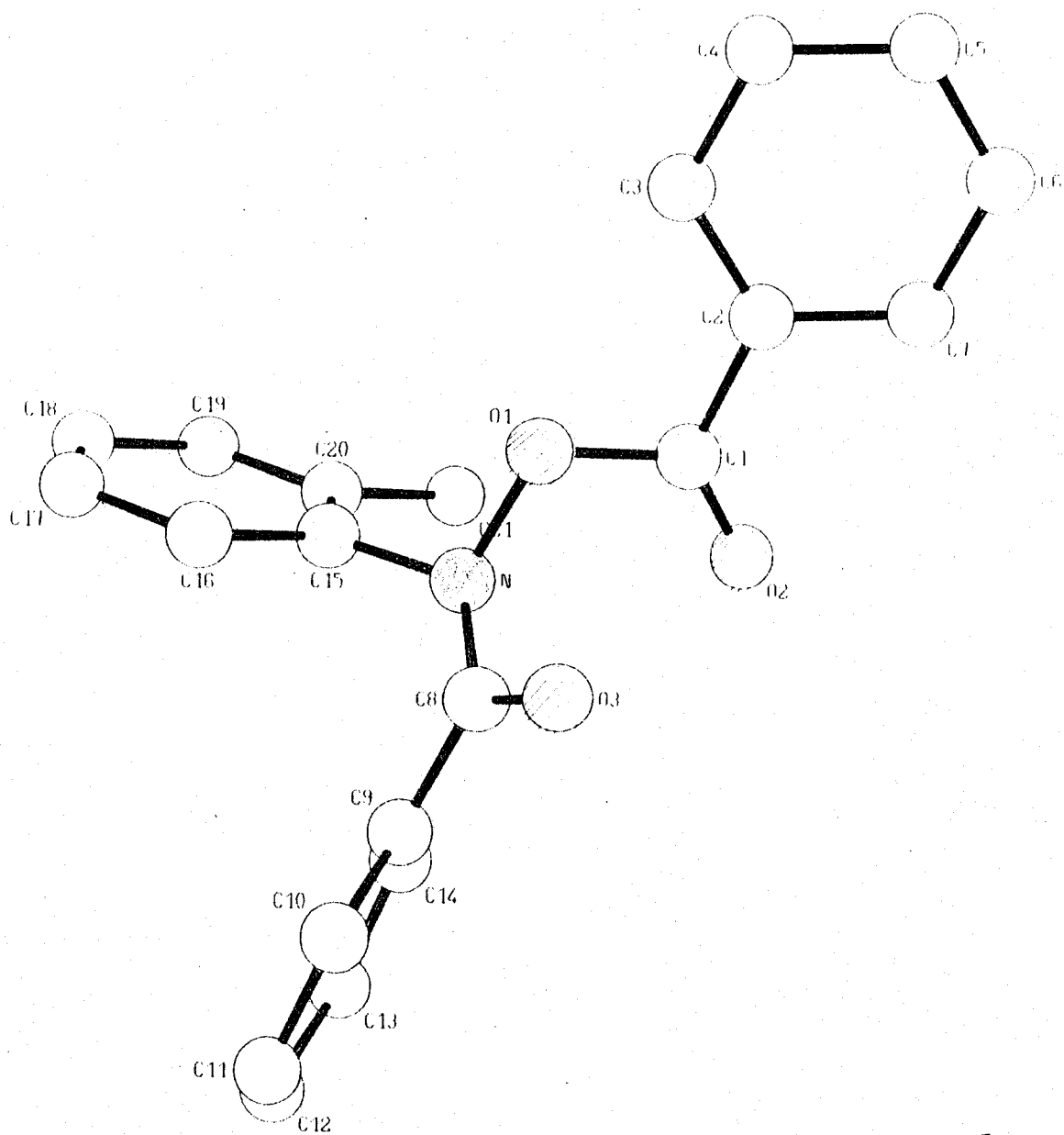
A D D I T I FPREMIERS RESULTATS de l'ANALYSE CRISTALLOGRAPHIQUEde la N-O-DIBENZOYLORTHOTOLYLHYDROXYLAMINE

Nous présentons trois projections de la molécule parallèlement aux axes \vec{a} , \vec{b} , \vec{c} définissant la maille élémentaire du cristal (système triclinique, 2 molécules par maille).

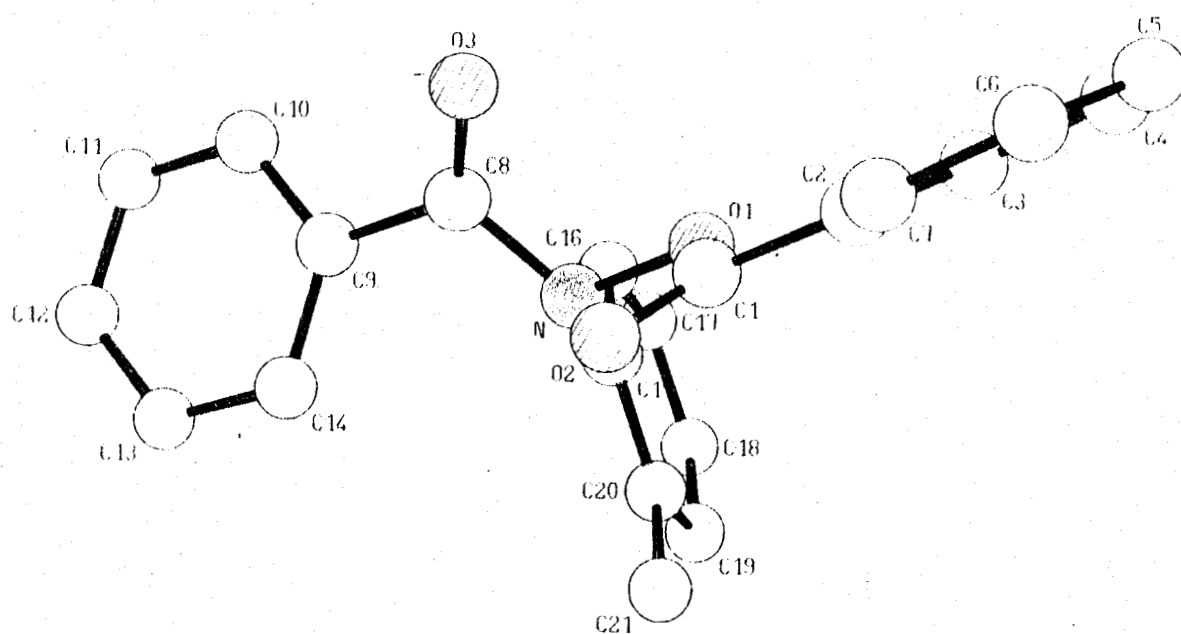
Nous constatons que la N-O-dibenzoylorthotolylhydroxylamine cristallise sous sa forme " EXO ". Ce cristal, mis en solution adopte préférentiellement la conformation " ENDO " (voir l'étude RMN).

Cette étude confirme que l'atome d'azote garde en partie sa structure pyramidale.

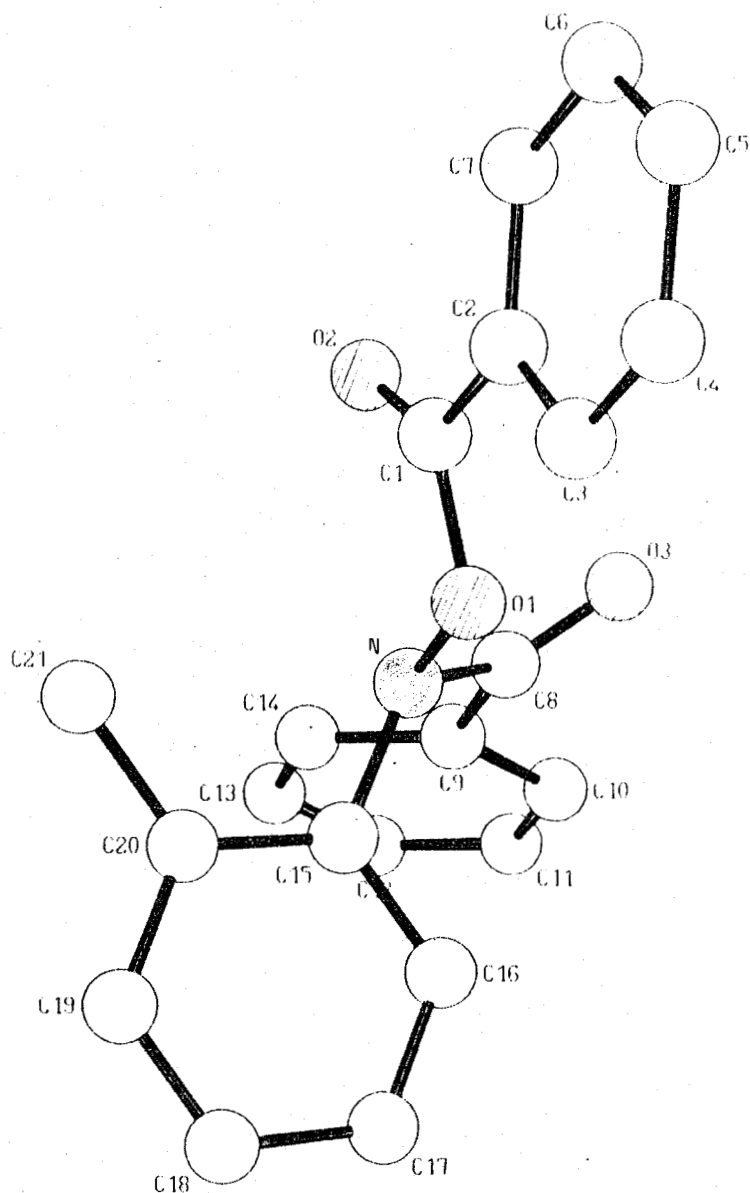
PROJECTION PARALLELEMENT A L'AXE \vec{a}



PROJECTION PARALLELEMENT A L'AXE \vec{b}



PROJECTION PARALLELEMENT A L'AXE \vec{c}



PARTIE **5**

APPENDICE

- * Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de microanalyse du C.N.R.S.
- * Les spectres Infra rouge ont été obtenus à l'aide d'un appareil BECKMANN modèle IR 4210. L'intensité de l'absorption est caractérisée par les abréviations suivantes :

- . f = forte
- . m = moyenne
- . Fa = faible

- * Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER WP 60 en prenant pour référence interne le tétraméthylsilane, les composés étant en solution dans le chloroforme deutérié : les glissements chimiques, exprimés en ppm sont suivis de la multiplicité du signal .

- . s = singulet
- . d = doublet
- . t = triplet
- . q = multiplet
- . mc = massif complexe

de son intensité en nombre de protons et de la constante de couplage .

- * Les spectres de masse en IE et en IC ont été réalisés sur un spectromètre RIBERMAG 10-10, associé au système informatique SIDAR 121 par introduction directe .

Les spectres de transitions métastables ont été effectués par le Centre de spectrométrie de masse de LYON (C.N.R.S.) sur un appareil VG MICRO MASS 70-70 F .

- * Les analyses en C.P.V. ont été réalisées sur un appareil GIRDEL 30 équipé d'un injecteur à aiguille de type ROS .

- Colonne : 25 m x 0,32 mm silice WCOT CPtm SIL 5 CB (0,12 μ)
ou : 15 m x 0,2 mm silice WCOT SE 52

- Gaz vecteur : hélium

o

o o

PARTIE **6**

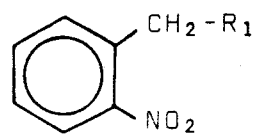
BIBLIOGRAPHIE

- (1) P.Musso = materie plastiche 17, 8 (1951)
- (2) D.Lednicer, L.A.Mitscher " Organic Chemistry of drug synthesis " WILEY 1, 318, (1977)
- (3) R.Sundberg " the chemistry of indoles " Academic Press NEW-YORK
- (4) J.K.Landquist, C.J.Marsden : Chem.Ind. (London) 1032 (1966)
- (5) J.I.C. Cadogan, M.Cameron-Wood, R.K.Mackie, R.J.G. Searle : J.Chem.Soc. 4831 (1965)
- (6) C.F.M. Allen, J.Van Allen " Organic synthèses " 3, 597 (1955)
- (7) A.Reissert : Chem.Ber. 30, 1030, (1897)
- (8) P.L.Creger : Am.Soc. 92, 1396, (1970)
- (9) Y.Ito, K.Kobayashi, T.Saegusa : Am.Soc. 99, 3532 (1977)
- (10) M.Makosza, A.Jonczyk; " Organic synthèses " WILEY 55, 91 (1976)
- (11) I.Belski : J.C.S. Chem.Comm., 237 (1977)
- (12) D.A.Shirley, J.P.Hendrix : J.Organométall. Chem. 11, 217 (1968)
- (13) V.O.Lakashevich : Ann. 521, 198, (1936)
- (14) M.Mousseron-Canet, B.Boca : Bull.Soc.Chem. 1297 (1967)
- (15) D.Buza, W.Polaczkowa : " Organic synthèses " Vol. II, 156 (1943)
- (16) J.Bakke : Acta.Chem.Scand. (B) 28, 134 (1974)
- (17) G.Brieger, W.M.Pelletier; Tet.Let. 40, 3555 (1965)

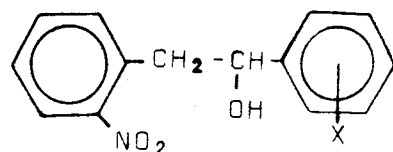


- (18) R.Bartnik, A.Laurent : Bull.Soc.Chim., 173 (1975)
- (19) Buu-Hoï, Nguyen-Hoan : Rec.Trav.Chim., 68, 441 (1949)
- (20) M.Julia, R.Melamed, R.Gombert : Ann. Inst. Pasteur 109 (3) 343 (1965)
- (21) N.L.Allinger, M.P.Cava, D.C.De Jongh, C.R.Johnson, N.A.Lebel, C.L.Stevens " Chimie organique " Ediscience-Mc Graw-Hill 764
- (22) V.K.Rastogi, A.K.Agrawal, S.S.Parmas, S.J.Brumleve, Res.Comm.Chem. Path.Pharm. 7, 763 (1974)
- (23) M.Fiesselmann : Chem.Ber. 89, 27 (1956)
- (24) R.Adams, W.E.Bachmann, L.F.Fieser, J.R.Johnson, M.R.Snyder " Organic réactions " WILEY 10, 210
- (25) R.Adams, A.M.Blatt, V.Boekelheide, A.C.Cope, D.Y.Curtin, F.C.Mc.Grew, C.Niemann " Organic réactions " WILEY 10, 179
- (26) Ibid. 10, 287
- (27) M.Karni, A.Mandelbaum : Org.Mass.Spectrom. 15, 53 (1980)
- (28) R.K.Boyd, J.H.Beynon : Org.Mass.Spectrom. 12, 163 (1977)
- (29 a) P.Longevialle : " Principes de la Spect. de masse des substances organiques " MASSON, 142
- (29 b) T.Keough, A.J.Destefano : Org.Mass.Spectrom. 16, 527 (1981)
- (29 c) P.J.Arpino : l'actualité chimique, 19, (1982)
- (30) P.Longevialle, principes de la spectrométrie de masse des substances organiques, Ed. Masson, p. 193 (1981)
- (31 a) P.J.Arpino et G.Devant, analisis, 7, 348 (1979)

- (31 b) G.Doyle Daves, I.r, Accounts of chemical research
- (32) P.G. Gassman Accounts of chemical research 3, 26 (1970)
- (33) M.Barber, R.S.Bordoli, R.D.Sedgwick et A.N.Tyler
J.Chem.Soc, Chem.Comm. p. 325 (1981)
- (34) P.Longevialle, prindipes de la spectrométrie de masse des substances organiques, ed. Masson P. 181 (1981)
- (35) L.Horner et H.Steppan Liebig's. Ann.Chem. 606, 24 (1957)
- (36) R.Dandeneau, P.Bente, T.Rooney et R.Miskes International Laboratory
p. 69 (Nov.Dec. 1979)
- (37) Ki Chen Hsu J.Fluorine Chem, 3, 167 (1973/1974)
- (38) G.Lhoëst, C.Razzouk et M.Mercier Biomédical Mass.Spectrom. 3, 21 (1976)
- (39) D.Gutschke et A.Meesing Chem.Ber. 106, 2379 (1973)
- (40) S.Pradhakar, A.M.Lobo et M.M.Marques Tetrahedron Lett, 1391 (1982)
- (41) D.Gutschke, A.Meesing et U.Menschkel Tetrahedron Lett. 1363 (1979)
- (42) T.H.Siddall, W.E.Stewart Chem.Rev. 70, 517 (1970)
- (43) B.J.Price, J.A.Eggleston, I.O.Sutherland J.Chem.Soc. (B), 922 (1967)
- (44) E.L.Elief " stéréochimie de carbon compounds " International student edition p. 163
- (45) B.J.Price, I.O.Sutherland, Chem.Comm. 1070 (1967)
- (46) M.Shanan-Atidi, K.H.Bar-Eli J.Phys.Chem. 74, 961 (1970)
- (47) S.Heller, G.W.A.Milne, EPA/NIH .Mass.Spectral Data Base, NSRDS-NBS 63, 2, p.1114

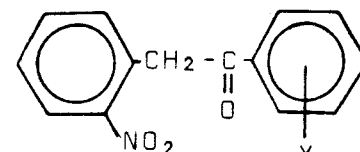


1



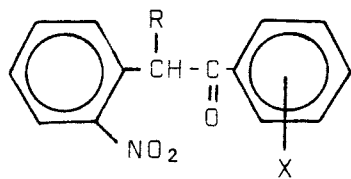
2

	X
<u>2a</u>	H
<u>2b</u>	p.Cl
<u>2c</u>	m.Cl
<u>2d</u>	o.Cl
<u>2e</u>	p.Br



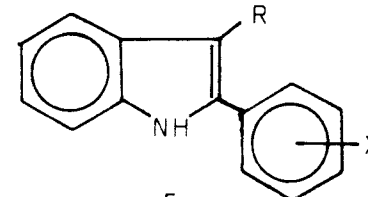
3

	X
<u>3a</u>	H
<u>3b</u>	p.Cl
<u>3c</u>	m.Cl
<u>3d</u>	o.Cl
<u>3e</u>	p.Br



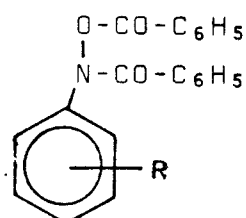
4

	R	X
<u>4Aa</u>	-C ₂ H ₅	H
<u>4Ab</u>	-C ₂ H ₅	p.Cl
<u>4Ba</u>	-C ₄ H ₉	H
<u>4Bb</u>	-C ₄ H ₉	p.Cl
<u>4Ca</u>	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	H
<u>4Cb</u>	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	p.Cl
<u>4Da</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	H
<u>4Db</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	p.Cl
<u>4De</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	m.Cl
<u>4Dd</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	o.Cl
<u>4De</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	p.Br

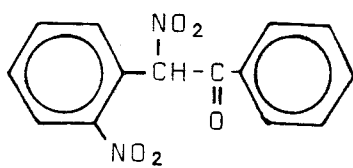


5

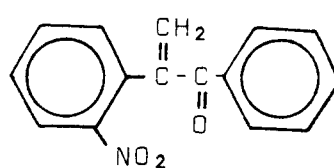
	R	X
<u>5Aa</u>	-C ₂ H ₅	H
<u>5Ab</u>	-C ₂ H ₅	p.Cl
<u>5Ba</u>	-C ₄ H ₉	H
<u>5Bb</u>	-C ₄ H ₉	p.Cl
<u>5Ca</u>	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	H
<u>5Cb</u>	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	p.Cl
<u>5Da</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	H
<u>5Db</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	p.Cl
<u>5Dc</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	m.Cl
<u>5Dd</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	o.Cl
<u>5De</u>	-CH ₂ -CO ₂ Et	p.Br



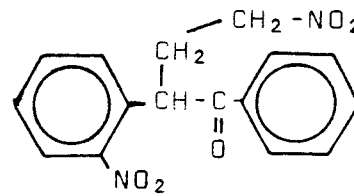
- 6a R = o.CH₃
6b R = p.CH₃
6c R = H



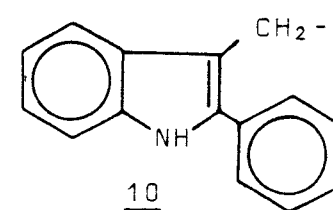
7



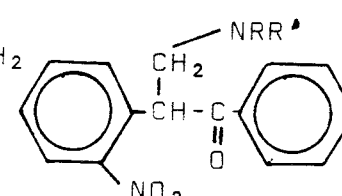
8



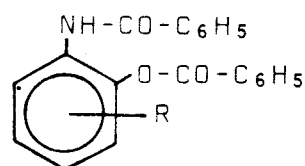
9



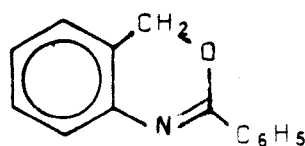
10



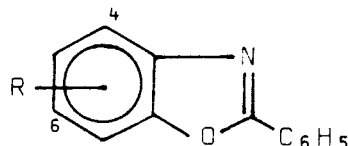
11



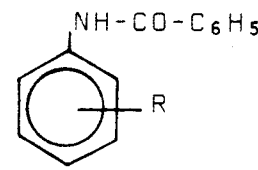
- 12a R = o.CH₃
12b R = p.CH₃
12c R = H



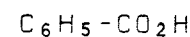
13



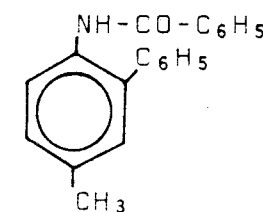
- 14a R=CH₃ pos. 4
14b R=CH₃ pos. 6
14c R=H



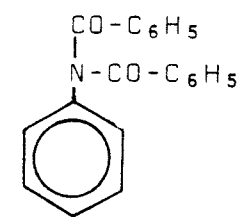
- 15a R = o.CH₃
15b R = p.CH₃



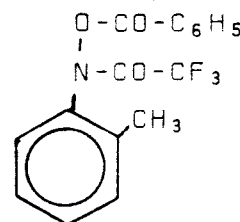
16



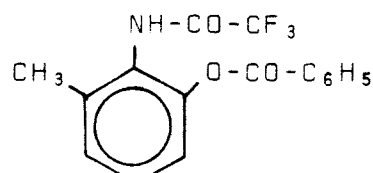
17



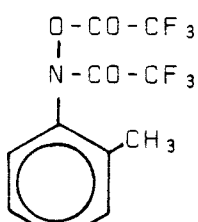
18



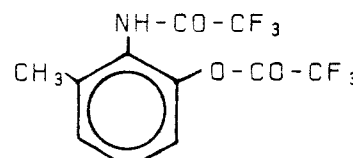
19



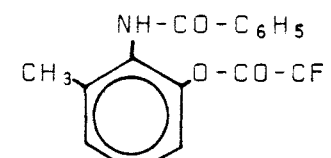
20



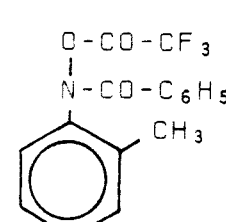
21



22



23



24

BUS
LILLE

RESUME

De nombreux indoles sont connus pour leurs activités thérapeutiques, notamment dans la série des anti-inflammatoires.

La première partie est consacrée à la mise au point d'une méthode générale de synthèse des indoles disubstitués en position 2 et 3.

Plusieurs orthonitrobenzylphénylcétones ont été synthétisées à partir de produits commerciaux courants, puis alcoylées en position α -cétonique. Leur cyclisation réductrice a permis l'obtention de nombreux phényl-2 indoles très diversement substitués en position 3.

Tous les indoles synthétisés ont été analysés en spectrométrie de masse. Les fragmentations principales ont été expliquées. Les transitions métastables ont été précisées et un nouvel exemple de violation de l'"even electron rule" a été mis en évidence.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de la réactivité de la N-O-dibenzoylorthotolylhydroxylamine par les méthodes récentes de spectrométrie de masse. Une approche de l'étude conformationnelle de ce composé en R.M.N. est également proposée.

MOTS-CLES

- INDOLE. SYNTHÈSE
- N-O-DIBENZOYLPHENYLHYDROXYLAMINE