

50376
1996
7

N° d'ordre : 1685

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE I

Spécialité : Chimie Organique et Macromoléculaire

par

Patrice WOISEL

**Utilisation d' α -aminocarbanions phosphorylés pour l'élaboration
de systèmes lactamiques.**

Application à la synthèse de produits naturels

Soutenu le 19 Janvier 1996 devant la commission d'examen

Président : A. LABLACHE-COMBIER
Rapporteurs : R. BEUGELMANS
J. C. GRAMAIN
Examineurs : D. LESIEUR
A. COUTURE
P. GRANDCLAUDON

SCD LILLE 1



D 030 225718 1

Cette étude a été réalisée dans le laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, dirigé par Monsieur le Professeur Alain Lablache-Combiere, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à Monsieur Axel Couture, Directeur de Recherches au C. N. R. S. qui a dirigé ce travail. Il a été pour moi, de par son implication constante, ses conseils, son aide précieuse et efficace, un soutien irremplaçable autant sur le plan scientifique que sur le plan moral.

Je suis très honoré de la présence dans le jury de Monsieur René Beugelmans, Directeur de Recherches au C. N. R. S. à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif sur Yvette ainsi que celle de Monsieur Jean-Claude Gramain, Professeur à l'Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand et leur suis très reconnaissant d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie Monsieur Daniel Lesieur, Professeur à l'Université du Droit et de la Santé de Lille II, d'avoir accepté d'examiner ce mémoire et de siéger dans ce jury.

Je voudrais ensuite tout particulièrement remercier Monsieur Pierre Grandclaude, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille pour la pertinence de ses conseils et sa précieuse et constante collaboration durant ces trois années.

Je suis très heureux de témoigner à Eric Deniau, Maître de Conférences, ma très sincère reconnaissance pour ses conseils et son amitié.



Que tous mes camarades de laboratoire trouvent mention du plaisir que j'ai eu à travailler à leurs côtés. Je tiens notamment à remercier Stéphane, Cristian, Serge, Laurence, Silke, Jürgen, Hélène pour leur aide et leur sympathie à mon égard.

Ma gratitude va également à Monsieur Marc Bria, Ingénieur d'Etudes, pour sa compétence et sa collaboration amicale et diligente dans mes études RMN.

Cet ouvrage n'aurait pu être terminé sans la participation de Pascale, ma secrétaire préférée, qui s'est chargée de la partie dactylographiée et de Madame Mireille Chevalier qui en a assuré le tirage. Je les remercie pour leur patience et leur soutien moral.

Un grand merci à Sylvie et Isabelle.

A Pascale

A mes parents
A ma famille

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I/ INTRODUCTION GENERALE	1
II/ NOTRE PROJET	5
III/ PRESENTATION DES STRATEGIES	8
1°/ Rappels - Généralités	9
2°/ Eventail des techniques permettant la création d'un α-amino-carbanion	10
a) Génération d' α -aminocarbanions assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote	11
b) Génération d' α -aminocarbanions assistée par la présence d'un d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone	12
c) Techniques permettant la génération d' α -métalloamines non stabilisées	14
3°/ Choix de la stabilisation	15
4°/ Notre stratégie	17
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	20

CHAPITRE I

MISE AU POINT DE NOUVELLES VOIES D'ACCES AUX CARBOXAMIDES PHOSPHORYLES

I/ INTRODUCTION	24
------------------------	-----------

II/ SYNTHESE DES <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET <i>N</i>-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL ALKYL ET ARYLCARBO- XAMIDES 1a-e, 2b,d	34
1°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl alkyl et arylcarboxamides 3a-e	34
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl- méthylalkyl et arylcarboxamides 1a-e, 2b,d	35
a) Chlorométhylation des <i>N</i> -alkyl alkyl et arylcarboxamides 4a-e	35
b) Mécanisme de la chlorométhylation	37
c) Phosphorylation des dérivés chlorométhylés 4a-e	38
d) Mécanisme de la réaction de Michaelis-Arbusov	39
 III/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA METHODE	 40
 IV/ SYNTHESE DE <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET <i>N</i>-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL ALKYL ET ARYL CARBOXAMIDES PAR TRANSACYLATION 1b,e-k, 2i	 43
1°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -alkoxyphosphorylméthyl formamides 9a-c, 10	43
2°/ Synthèse des <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphorylméthyl alkyl et arylamines 11a-c, 12	44
3°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl- méthyl alkyl et arylcarboxamides 1b, e-k, 2i	47
a) Synthèse des composés 1b,f,h,j à partir des chlorures d'acides	47
b) Synthèse des composés 1g,k à partir des anhydrides d'acides	47
c) Synthèse des composés 1e,i, 2i à partir des acides activés	48
d) Résultats	48
 V/ CONCLUSION	 49
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 50

CHAPITRE II**NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX*****N*-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES****ET AUX *N*-ALKYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES.****APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE LA
CHERYLLINE**

I/ INTRODUCTION	52
1°/ Généralités	52
2°/ Synthèse des 4-aryl-1(2 <i>H</i>)-isoquinolones - Bilan bibliographique	57
II/ SYNTHÈSE DE <i>N</i>-ALKYL-4-ARYL ET HETEROARYL-1(2<i>H</i>)- ISOQUINOLONES 13a-f, 14	60
1°/ Synthèse des acides 2-arylbénzoïques 15a-f	60
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl-2-arylbenzamides 16a-e, 17 et du nicotinamide 16f	62
3°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl-4-aryl-1(2 <i>H</i>)-isoquinolones 13a-f, 14	65
4°/ Conclusion et développement	67
III/ SYNTHÈSE DE <i>N</i>-ALKYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDRO- ISOQUINOLEINES 18a,c, 19	68
1°/ Rappels bibliographiques	68
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléines 18a,c, 19	72
3°/ Résultats	74
IV/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE LA CHERYLLINE 21	75
1°/ Synthèse de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque 22	77
a) Synthèse de la <i>m</i> -méconine 23	77

b) Synthèse de l'anhydride-3,4-diméthoxyphthalique 24	78
c) Synthèse du composé 22	78
2°/ Synthèse du <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)- 4,5-diméthoxybenzamide 25	79
3°/ Synthèse de la <i>N</i> -méthyl-6,7-diméthoxy-4-(4-méthoxyphényl)- 1(2 <i>H</i>)-isoquinolone 26	79
4°/ Synthèse de l'éther diméthylque de la Cherylline 21	80
 IV/ CONCLUSION	 80
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 82

CHAPITRE III

SYNTHESE DE LACTAMES PHOSPHORYLEES DEVELOPPEMENTS - APPLICATIONS

I/ INTRODUCTION	87
1°/ Les problèmes de synthèse	88
2°/ Les problèmes de métallation	89
 II/ SYNTHESE DES LACTAMES PHOSPHORYLEES	 91
1°/ Choix de la stratégie	91
A/ Réaction de couplage organométallique-halogénure d'aryle	93
B/ Réaction faisant intervenir une unité aryne	94
a) Génération de l'aryne	95
b) Le milieu réactionnel	97
c) Influence du nucléophile	97
d) Illustration	98
e) Conclusion	98

C/ Réaction de substitution nucléophile radicalaire ($S_{RN}1$)	99
a) L'apport d'électron	100
b) Choix du nucléofuge	101
c) Choix du solvant	101
d) Illustration	102
2°/ Synthèse des modèles "ouverts" parents - Protocole réactionnel	103
3°/ Réactions d'annulation des modèles "ouverts" 27-32	105
A/ Fermeture par $S_{RN}1$	105
a) La réaction	105
b) Commentaires	107
c) Discussion des résultats	107
d) Le mécanisme	108
B/ Fermeture par couplage aryne-aminocarbanion phosphorylé	110
a) La réaction	110
b) Commentaires	112
c) Le mécanisme	112
C/ Conclusion	112
III/ DEVELOPPEMENTS - EXTENSION AUX LACTAMES SULFONEES	113
1°/ Synthèse	114
2°/ Etude de la cyclisation des carboxamides sulfonés 43 et 44	116
IV/ DEVELOPPEMENTS SYNTHETIQUES	117
1°/ Réactivité des lactames phosphorylées	117
A/ Résultats expérimentaux	117
B/ Mécanisme	121
C/ Extension à d'autres électrophiles	122
2°/ Réactivité des lactames sulfonées	123
A/ Résultats expérimentaux	123
B/ Application	124
V/ COMMENTAIRES GENERAUX - CONCLUSION	124

VI/ APPLICATIONS	126
1°/ Synthèse du composé 65	127
2°/ Synthèse du composé 66	128
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	131

CHAPITRE IV

SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA CEPHARANONE B ET DE L'EUPOLAURAMINE

I/ INTRODUCTION	135
II/ SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES	140
1°/ Rappels bibliographiques	141
a) Formation du système phénanthrénique par électrocyclisation d'un motif stilbénique	141
b) Formation du système phénanthrénique par un couplage intramoléculaire de type aryl-aryl	142
c) Conclusion et choix du type de stratégie	144
2°/ Synthèse d'aristolactames par fermeture du cycle C	144
a) Synthèse de <i>N</i> -alkyl-3-(2-iodobenzylidène)phtalimides	146
b) Photolyse	146
III/ CEPHARANONE B	147
1°/ Synthèse de l'amide phosphorylé parent 81	150
2°/ Synthèse de la lactame phosphorylée 83	151
3°/ Synthèse de l'énamide 84	152
4°/ Photolyse	152

5°/ Déprotection	153
IV/ SYNTHESE DE L'EUPOLAURAMINE	154
1°/ Réaction sur l'énamide 89	157
2°/ Essais de piégeage de l'oxanion 86	159
3°/ Etape de déphosphorylation	164
4°/ Etape de photocyclisation	164
ANNEXE	166
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	174
<hr/>	
CONCLUSION GENERALE	178
<hr/>	
PARTIE EXPERIMENTALE	180
<hr/>	
GENERALITES	181
<hr/>	
<u>Partie expérimentale</u> <u>relative au CHAPITRE I</u> SYNTHESES DE CARBOXAMIDES PHOSPHORYLES	
I/ SYNTHESE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYLCARBOXAMIDES 1a-e, 2b,d PAR LA METHODE A	182
1°/ Synthèse des N-alkylcarboxamides 3a-e	182
a) Synthèse des composés 3a-e	182

b) Caractéristiques physiques des composés 3a-e	183
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -diéthoxy phosphorylalkylcarboxamides 1a-e, 2b,d, 8	185
A/ Synthèse des composés 1a-e, 2b,d, 8	185
a) Préparation des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -chlorométhylalkylcarboxamides 4a-e et de la <i>N</i> -chlorométhylpyrrolidone 7	185
b) Préparation de l'éthyldiphénylphosphinite 5	187
c) Préparation des composés 1a-e, 2b,d, 8	187
B/ Caractéristiques physiques des composés 1a-e, 2b,d, 8	188
II/ SYNTHESE DES <i>N</i> -ALKYL- <i>N</i> -DIPHENYLPHOSPHINOYL ET <i>N</i> -DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYLCARBOXAMIDES 1b,e-k, 2i PAR LA METHODE B	192
1°/ Synthèse des <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl et des <i>N</i> -diéthoxy phosphorylméthyl alkyl amides 11a-c, 12	192
A/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphorylméthyl formamides 9a-c, 10	192
a) Synthèse des composés 9a-c, 10	192
b) Caractéristiques physiques des composés 9a-c, 10	193
B/ Synthèse des <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl et des <i>N</i> -diéthoxyphosphorylméthyl alkyl amines 11a-c, 12	195
a) Synthèse des composés 11a-c	195
b) Caractéristiques physiques des composés 11a-c	195
c) Synthèse du composé 12	196
d) Caractéristiques physiques du composé 12	197
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl alkylcarboxamides 1b,e-k, 2i par la méthode B	197
a) Synthèses des composés 1b,f,h,j à partir des chlorures d'acides	197
b) Synthèses des composés 1g,k à partir des anhydrides d'acides	197
c) Synthèses des composés 1e,i, 2i à partir des acides carboxyliques activés	198
d) Caractéristiques physiques des composés 1f-k, 2i	198
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	202

Partie expérimentale
relative au CHAPITRE II

EXPLOITATION DES PROPRIETES YLURIQUES DES ANIONS

CARBOXAMIDO PHOSPHORYLES :

- SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES
- SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-4-ARYL-1, 2, 3, 4-TETRAHYDROISOQUINO-
LEINES
- APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE
LA CHERYLLINE

I/ SYNTHÈSE DE <i>N</i> -ALKYL-4-ARYL-1(2 <i>H</i>)-ISOQUINOLONES 13a-f, 14	203
1°/ Synthèse des acides 2-aroïlbenzoïques 15c-f	204
a) Produits 15a et 15b	204
b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 15c	204
c) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 15d	205
d) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 15e	205
e) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 15f	206
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyldiphénylphosphinoïlméthylamines 11a, b	207
3°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoïlméthyl-2-aroïl benzamidés 16a-f, 17	208
a) Synthèse des composés 16a-f, 17	208
b) Caractéristiques physiques des composés 16a-f, 17	208
4°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl-4-aryl-1(2 <i>H</i>)-isoquinolones 13a-f, 14	213
a) Synthèse des composés 13a-f, 14	213
b) Caractéristiques physiques des composés 13a-f, 14	214
II/ SYNTHÈSE DES <i>N</i> -ALKYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUI- NOLEINES 18a,c, 19	217
1°/ Synthèse des composés 18a,c par la méthode A	218
a) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 20a,c	218

b) Synthèse des composés 18a,c	219
2°/ Synthèse des composés 18a,c, 19 par la méthode B	219
3°/ Caractéristiques physiques des composés 18a,c, 19	220
III/ SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE LA CHERYLLINE 21	222
1°/ Synthèse de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque 22	222
a) Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>m</i> -méconine 23	222
b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'anhydride-3,4-diméthoxyphthalique 24	223
c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque 22	224
2°/ Synthèse du <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl- <i>N</i> -méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzamide 25	225
a) Synthèse de la <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthylamine 11a	225
b) Synthèse et caractéristiques physiques du <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl- <i>N</i> -méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzamide 25	226
3°/ Synthèse du <i>N</i> -méthyl-6,7-diméthoxy-4-(4-méthoxyphényl)-1-2 <i>H</i> -isoquinolone 26	227
a) Synthèse du composé 26	227
b) Caractéristiques physiques du composé 26	227
4°/ Synthèse du diméthyl éther de la Cherylline 21	228
a) Synthèse du composé 21	228
b) Caractéristiques physiques du composé 21	228
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	229

Partie expérimentale

relative au CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE LACTAMES PHOSPHORYLEES

DEVELOPPEMENTS - APPLICATIONS

I/ SYNTHÈSE DES LACTAMES PHOSPHORYLEES 33-37	230
---	------------

1° Synthèse des benzamides phosphorylés 27-32	230
A/ Synthèse des benzamides <i>ortho</i>-chlorés phosphorylés 27, 29-31	
par la méthode A (chlorométhylation-Arbusov)	230
a) Synthèse et caractéristiques physiques des <i>N</i> -alkyl-2-chlorobenzamides	230
b) Synthèse des benzamides <i>ortho</i> -chlorés phosphorylés 27, 29-31	232
B/ Synthèse des benzamides <i>ortho</i>-bromés phosphorylés 28,32	
par la méthode B (acylation de l'amine phosphorylée 11a	
par un acide activé)	232
a) Synthèse de l'amine phosphorylée 11a	232
b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 3-chloroisonicotinique	232
c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 6-bromo- 3-propyloxybenzoïque	233
d) Synthèse des benzamides <i>ortho</i> -bromés phosphorylés 28,32	235
C/ Caractéristiques physiques des composés 27-32	235
2° Synthèse des lactames phosphorylées 33-37	239
a) Synthèse des composés 33-37 par le biais d'une réaction S _{RN} 1	239
b) Synthèse des composés 33-37 par le biais d'une entité aryrique	240
c) Caractéristiques physiques des lactames phosphorylées 33-37	240
II/ SYNTHÈSE DES <i>N</i>-ALKYL-3-PHENYLSULFONYLPHTALIMIDINES 48, 49	244
1° Synthèse des <i>N</i>-(2-chlorobenzoyl)-<i>N</i>-(alkyl)-aminométhylsulfones 43, 44	244
a) Synthèse des composés 43, 44	244
b) Caractéristiques physiques des composés 43, 44	245
2° Synthèse des <i>N</i>-alkyl-3-phénylsulfonylphtalimidines 48, 49	247
a) Réaction d'annélation via une entité aryrique	247
b) Caractéristiques physiques des composés 48, 49	247
III/ REACTIVITE DES LACTAMES PHOSPHORYLEES	248
1° Synthèse des <i>N</i>-alkyl-3-arylidène et 3-alkylidènephtalimidines 50-57	248
a) Synthèse des composés 50-57	248
b) Caractéristiques physiques des composés 50-57	249

2°/ Synthèse des <i>N</i> -méthyl-3-benzyl et 3-phénéthylphtalimidines 61,62	255
a) Synthèse des composés 61, 62	255
b) Caractéristiques physiques des composés 61, 62	256
3°/ Synthèse des <i>N</i> -méthyl-3-benzylidène et 3-phénéthylidène-phtalimidines 50, 53	257
IV/ REACTIVITE DES LACTAMES SULFONEES	258
1°/ Synthèse et caractéristiques physiques des <i>N</i> -méthyl et <i>N</i> -benzyl-3-phénylsulfonylphtalimidines 63, 64	258
2°/ Synthèse des <i>N</i> -méthyl et <i>N</i> -benzyl-3-benzylidène phtalimidines 50, 54	259
V/ APPLICATIONS	260
1°/ Synthèse du composé 65	260
A/ Synthèse de la <i>N</i> -diphénylphosphinoyl- <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)-amine 67	260
a) Synthèse et caractéristiques physiques du <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)formamide	260
b) Synthèse et caractéristiques physiques du <i>N</i> -diphénylphosphinoyl méthyl- <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)formamide	261
c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'amine 67	262
B/ Synthèse et caractéristiques physiques du <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3-propyloxybenzamide 68	262
C/ Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)-6-propyloxy-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 69	263
D/ Synthèse et caractéristiques physiques des <i>N</i> -(4-méthoxy)benzyl-6-propyloxy-3-phénétylidène phtalimidines	264
2°/ Synthèse du composé 66	265
A/ Synthèse de la <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl- <i>N</i> -(2-diéthylamino)éthylamine 70	266
a) Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -(2-diéthylamino)amine	266

b) Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i> -diphénylphosphinoyl méthyl- <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -(2-diéthylamino)éthylamine 71	267
B/ Synthèse du composé 70	268
C/ Synthèse du <i>N</i>-diphénylphosphinoyl-<i>N</i>-(2-diéthylaminoéthyl)-6-bromo-3-propyloxybenzamide 72	268
D/ Synthèse de la <i>N</i>-(2-diéthylaminoéthyl)-3-diphénylphosphinoyl-phtalimidine 73	269
E/ Synthèse du 4-acétoxybenzaldéhyde	270
F/ Synthèse de la <i>N</i>-(2-diéthylaminoéthyl)-3-(4-acétoxy)benzylidène phtalimidine 66	271
3°/ Synthèse de la <i>N</i>-alkyl-3-benzylphtalimidine 74	271
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	273

Partie expérimentale

relative au chapitre IV

SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

**APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA CEPHARANONE B ET DE
L'EUPOLAURAMINE**

I/ SYNTHESE DES ARISTOLACTAMES 78, 79	274
1°/ Synthèse des <i>N</i>-alkyl-3-(2'-iodobenzylidène)phtalimidines 75, 76	275
a) Synthèse du 2-iodobenzaldéhyde 77	275
b) Synthèse des <i>N</i> -méthyl et <i>N</i> -benzyl-3-diphénylphosphinoyl-phtalimidines 33, 34	276
c) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 75, 76	276
2°/ Synthèse des aristolactames 78, 79	277
a) Synthèse des composés 78, 79	277
b) Caractéristiques physiques des composés 78, 79	278
II/ SYNTHESE DE LA CEPHARANONE B	279

1°/ Synthèse du <i>N</i>-(4-méthoxybenzyl)-<i>N</i>-diphénylphosphinoyl-méthyl-6-bromo-3,4-diméthoxybenzamide 81	279
a) Synthèse et caractéristiques physiques du 6-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 82	279
b) Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i> -diphénylphosphinoyl-méthyl-(4-méthoxybenzyl)amine 67	280
c) Synthèse et caractéristiques physiques du <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3,4-diméthoxybenzamide 81	280
2°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i>-(4-méthoxy)benzyl-5,6-diméthoxy-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 83	281
a) Synthèse du composé 83	282
b) Caractéristiques physiques du composé 83	282
3°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i>-(4-méthoxy)benzyl-5,6-diméthoxy-3-(2'-iodo)benzylidènephtalimidine 84	283
4°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la <i>N</i>-(4-méthoxy)benzyl-cépharanone B 85	284
a) Synthèse du composé 85	284
b) Caractéristiques physiques du composé 85	284
5°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la Cépharanone B	285

III/ SYNTHÈSE DE L'EUPOLAURAMINE **286**

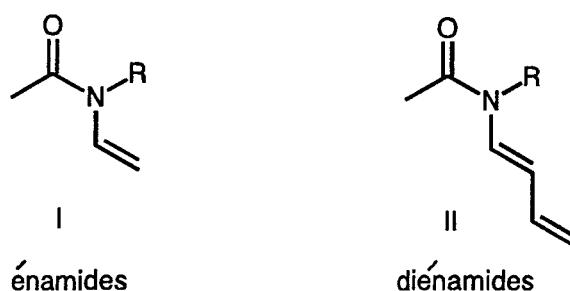
1°/ Bromométhoxylation de l'énamide 89	286
a) Synthèse du composé 36	286
b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'énamide 89	286
c) Bromométhoxylation de l'énamide 89	288
2°/ Piégeage de l'oxanion 86 par du triflate de méthyle en présence de LiBr	288
a) Préparation du triflate de méthyle	289
b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 93	289
c) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 88	290
d) Synthèse et caractéristiques physiques de l'EUPOLAURAMINE	291

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **293**

INTRODUCTION

I/ INTRODUCTION GENERALE

Les *N*-acyl-*N*-alkyl-1-aminoalcènes I et 1,3-diènes II plus communément appelés *N*-acylénamines et diénamines ou plus simplement encore énamides et diénamides constituent une



classe de composés à caractère de conjugaison fortement marqué et développent une gamme de réactivité extrêmement diversifiée. Plusieurs articles, mises au point et revues sont consacrés au comportement chimique très particulier de ces espèces et mettent en évidence leur remarquable potentialité synthétique^{1,2,3}.

Dans les composés possédant ce type d'enchaînement hétérocarboné, il est, par exemple, possible d'intervenir au niveau de l'entité oléfinique connectée à l'atome d'azote, le groupe carboxamide servant en quelque sorte de groupe protecteur de la fonction énamine dont on sait qu'elle est hautement réactive. La synthèse de la pseudoconhydrine représentée par le schéma 1 en constitue une excellente illustration⁴.

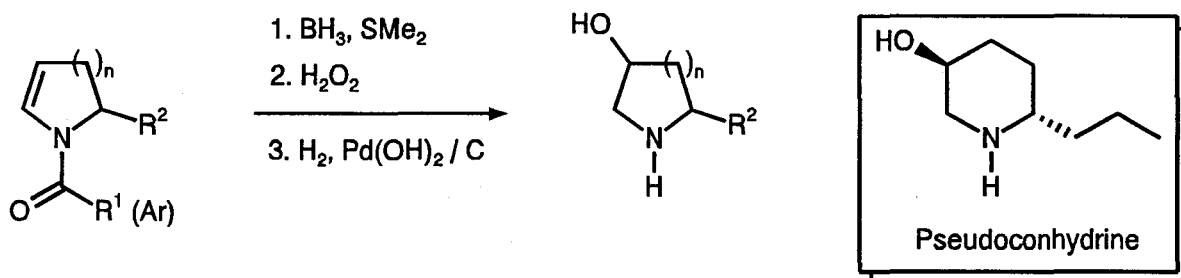


Schéma 1

Pour éviter les inconvénients associés à l'instabilité des énamines, on peut envisager la réduction préalable de la double liaison $C=C^5$ et mettre à profit la présence du groupe carboxamide pour assurer la connexion ultérieure d'un électrophile sur la position voisine de l'atome d'azote. Cet enchaînement a été notamment mis à profit par J. R. Stille⁶ pour accéder à la (\pm)-5-Epipumiliotoxine C (schéma 2).

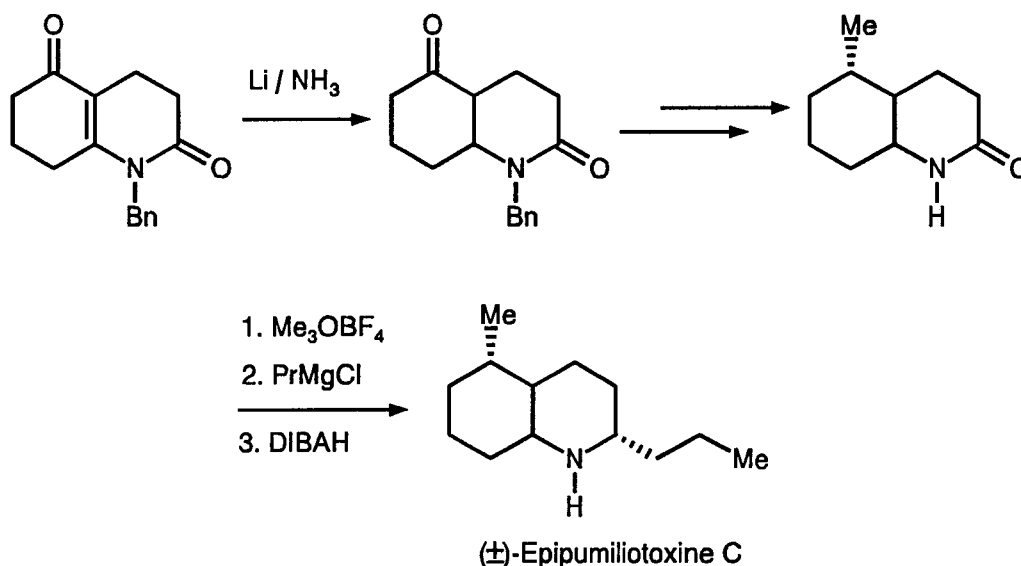


Schéma 2

Si l'azote du groupe carboxamide est connecté à une entité diénique, il devient alors possible de la faire participer à un certain nombre de réactions de Diels Alder^{7,8} inter ou intramoléculaire et ce type de réactivité a été remarquablement exploitée pour l'élaboration de produits naturels et en particulier par l'équipe d'Oppolzer⁹ dont la synthèse de la Pumiliotoxine C constitue un très bel exemple (schéma 3).

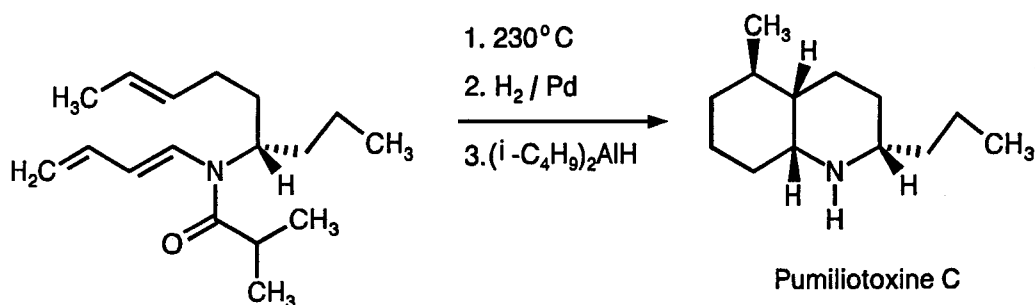


Schéma 3

La fonction carbonyle de ces systèmes peut également être engagée dans divers processus d'annélation et les réactions de Bischler Napieralski et Pictet Spengler s'inscrivent dans ce type de

stratégie. C'est ainsi qu'une approche synthétique intéressante d'alcaloïdes dérivant de la benzo[*c*]phénanthridine qui constitue un groupe très large de métabolites présent dans les familles de Fumariaceae, Papaveraceae et Rutaceae et qui possède des activités pharmacologiques puissantes, a été récemment décrite dans la littérature (schéma 4)¹⁰.

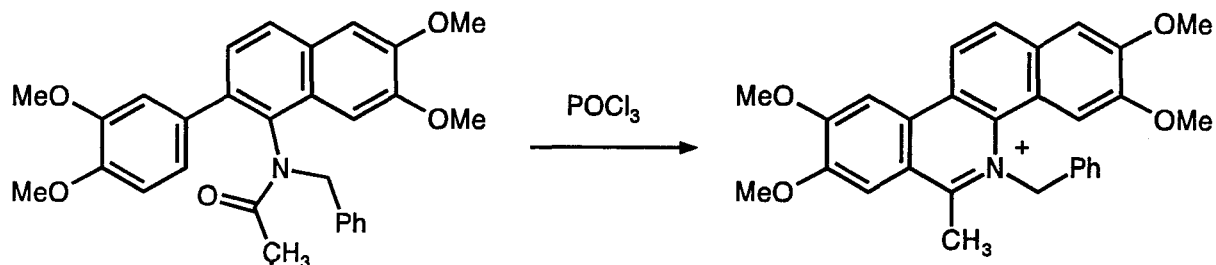


Schéma 4

Les meilleures utilisations synthétiques des énamides et diénamides portent néanmoins sur la possibilité de provoquer leur annélation par électrocyclisation photoinduite. Ce type de fermeture intervient lorsqu'un groupe amide connecte deux systèmes insaturés dont l'un d'entre eux est généralement engagé dans une unité aromatique. Les caractéristiques physico-chimiques de la fonction carboxamide (planarité du système, absence de libre rotation, caractère de double liaison marqué) confèrent à ces modèles un caractère hexatriénique marqué et l'irradiation provoque la

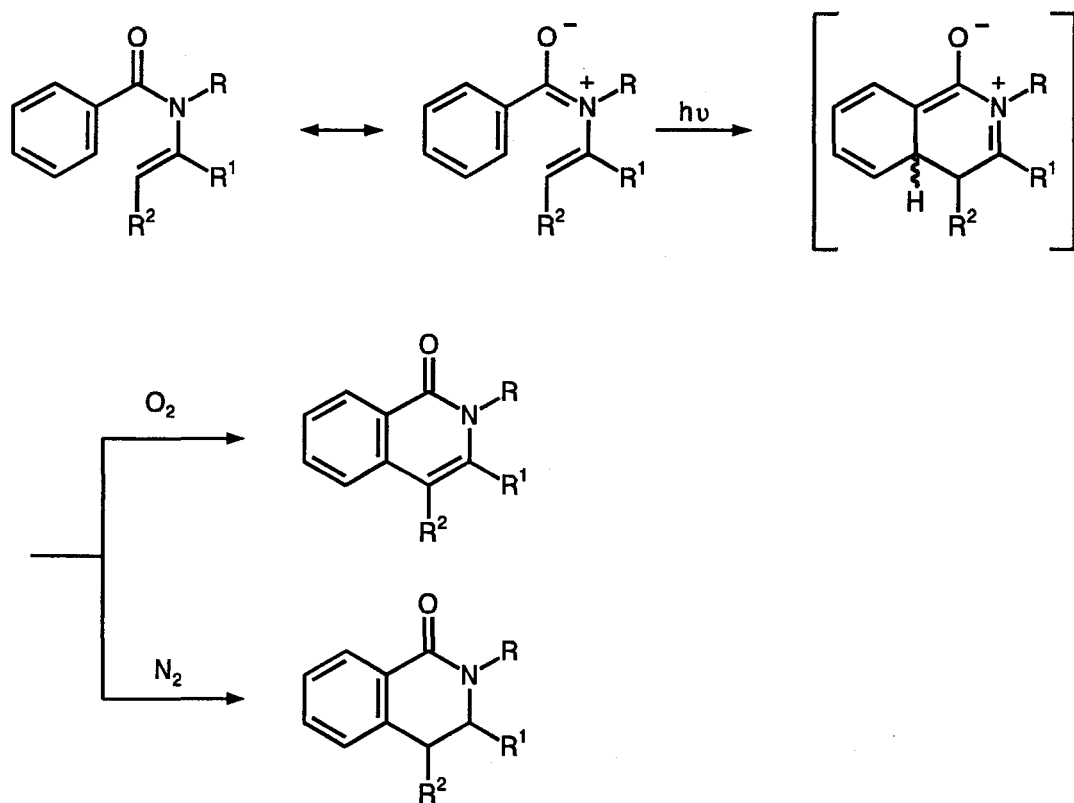


Schéma 5

fermeture électrocyclique de ces systèmes conjugués à 6 électrons π pour conduire à des produits cyclocondensés avec divers degrés d'oxydation selon la nature du milieu. Plusieurs groupes ont axé leurs recherches ces dernières années sur ce type de stratégie et ont acquis une dimension internationale en développant ce concept. C'est le cas notamment de I. Ninomiya au Japon¹¹, de G. R. Lenz^{2b} aux Etats-Unis et de J. C. Gramain¹² en France dont les synthèses respectives de la Nitidine, de la 8-Oxoberberine et de modèles structurellement proches de la Sesbanine représentés par les différents schémas 6, 7, 8 ne constituent que quelques brèves illustrations.

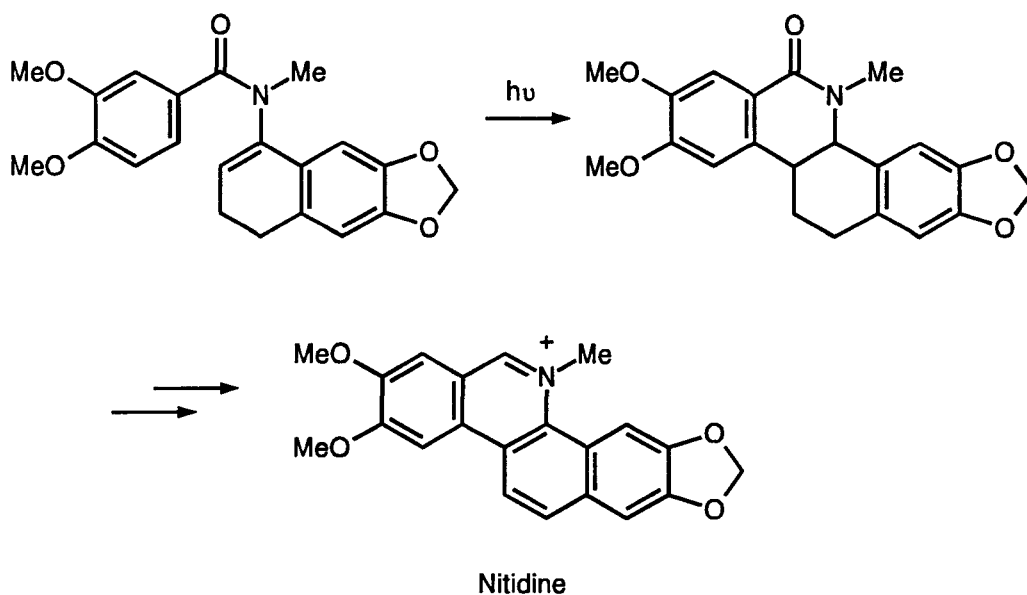


Schéma 6

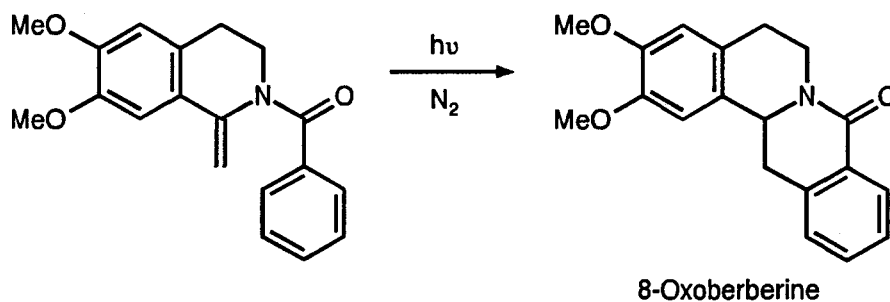


Schéma 7

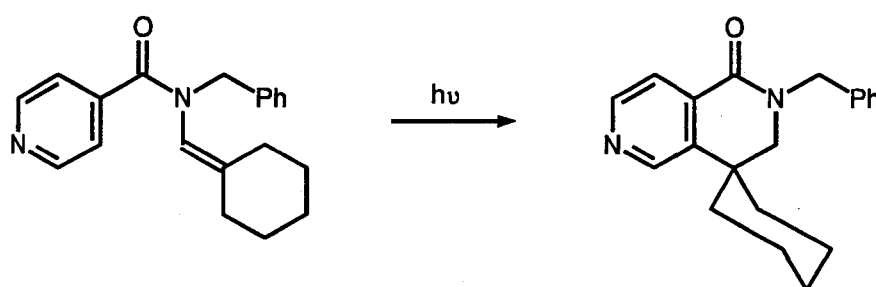


Schéma 8

Notre laboratoire s'est également intéressé à cette chimie sous irradiation en essayant de proposer des milieux photoréactionnels peu conventionnels pour induire de nouveaux modes de migration des hydrogènes libérés au cours de la cyclisation¹³ (schéma 9) ou en travaillant sur des énamides II^{res} à caractère polycyclique¹⁴ (schéma 10).

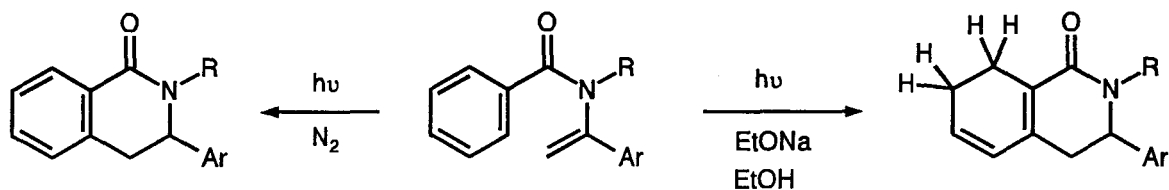


Schéma 9

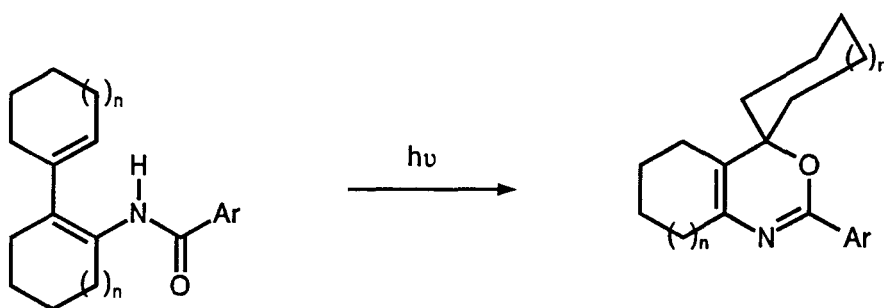
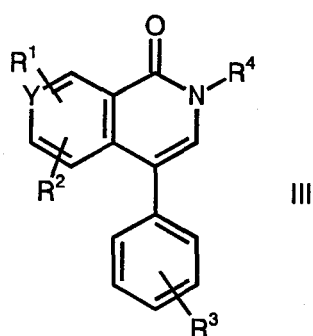


Schéma 10

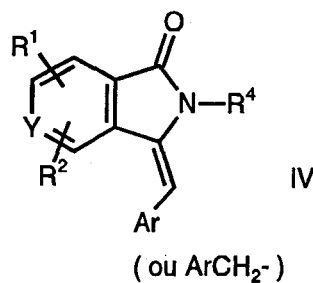
II/ NOTRE PROJET

Le projet qui nous a été confié dans le cadre de la préparation de cette thèse de doctorat a porté sur la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de **systèmes condensés intégrant un motif de type énamide ou diénamide** et sur l'examen de leur potentialité synthétique. Deux modèles dont les structures générales sont représentées par les formules III et IV ont plus



III

et



IV

Y = CH, N

particulièrement retenu notre attention et diffèrent par la nature du motif énamine : il s'agit, en effet, de deux modèles δ et γ lactamiques insaturés où la liaison est endocyclique dans le premier modèle, le caractère contraint rendant inévitablement la double liaison exocyclique dans le second.

Notre intérêt pour ces deux familles de composés se trouve justifié par des raisons qui tiennent à la nature même de ces produits, et notamment à leur activité biologique et pharmacologique potentielle, mais également à leur aptitude à constituer des modèles clé ou synthons pour la construction de modèles plus élaborés entrant dans la famille des alcaloïdes et produits naturels.

◆ De façon générale, les isoquinolones, composés articulés autour d'un noyau isocarbostyril et dont les composés III constituent un des membres, suscitent l'intérêt permanent de la communauté scientifique. Divers articles parus très récemment dans la littérature, portant sur leur synthèse et mettant en évidence leurs activités biologiques, peuvent en témoigner¹⁵. En outre, elles peuvent être regardées comme des précurseurs directs d'isoquinoléines et l'importance du noyau isoquinoléine, le plus intensivement étudié avec l'unité indolique, en tant qu'intermédiaires dans la synthèse de produits naturels et en chimie pharmaceutique, fait l'objet d'une documentation extrêmement abondante¹⁶.

Paradoxalement, en dépit de l'intérêt suscité par cette famille de composés, peu d'études ont porté sur l'élaboration des 4-aryl isoquinolones diversement substituées (III, Y=CH) ou intégrant une unité hétéroaromatique (III, Y=N) même si différents brevets font état de leurs activités comme inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol¹⁷, ou comme agents antiulcéreux¹⁸, anticholestéremique¹⁹, anticholinergique²⁰ et anticonvulsif²¹ (figure 1).

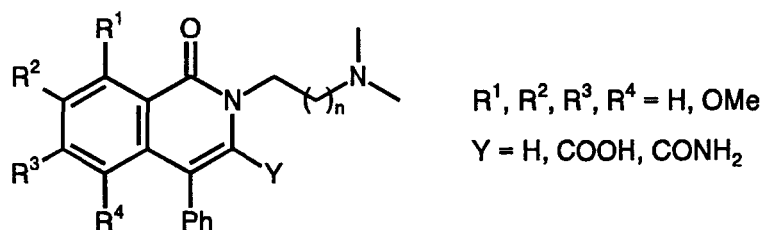


Figure 1

Ceci est dommageable lorsque l'on sait que, en outre, ces composés devraient pouvoir donner accès aux 2-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines²² qui entrent dans la famille des alcaloïdes intégrant une unité pipéridinique et dont on connaît l'importance et l'extrême diversité

d'activité²³. A titre d'exemple, la 4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (figure 2) est un agoniste des récepteurs de la Dopamine²⁴ et la Nomifensine²⁵ (figure 3) est un antidépresseur

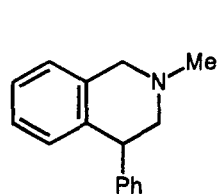


Figure 2

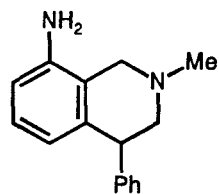


Figure 3

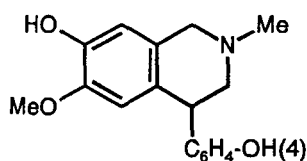


Figure 4

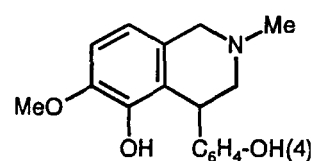
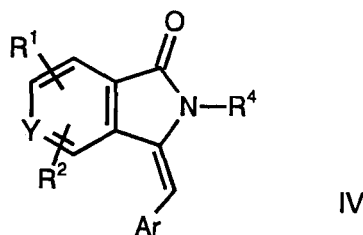


Figure 5

structurellement proche des alcaloïdes de type Amaryllidacées tels que la Cherylline²⁶ (figure 4) et la Latifine²⁷ (figure 5) qui sont extraits des feuilles du *Crinum Latifolium*, une plante aux vertus rubéfiantes et toniques²⁸.

◆ Les γ lactames aromatiques de structure IV présentent les mêmes intérêts et recèlent la même potentialité synthétique.



IV

De nombreux dérivés centrés sur le noyau isoindolinone et possédant une "fonction" de type alkylidène sur l'unité hétérocyclique se caractérisent, en effet, par des activités antihypertensives et ils interviennent notamment au niveau de la fluidité sanguine^{29,30}. Les deux plus beaux spécimens de la série sont représentés par les figures 6 et 7, le premier possédant les meilleures propriétés vasodilatatrices de la série et le second se caractérisant par un pouvoir anesthésique supérieur à celui de la procaine.

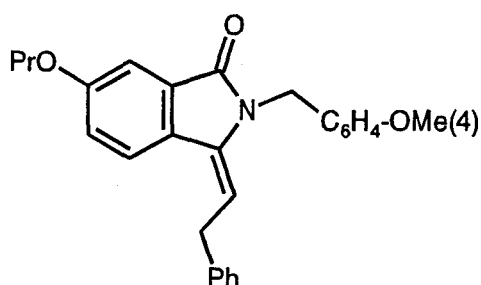


Figure 6

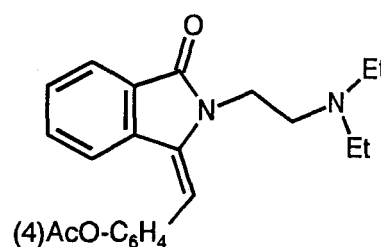


Figure 7

En outre, l'incorporation sur le modèle hétérobicyclique parent d'un groupement arylidène revient à intégrer une entité de type 1,2-diaryléthylène et on sait que la photochimie représente un

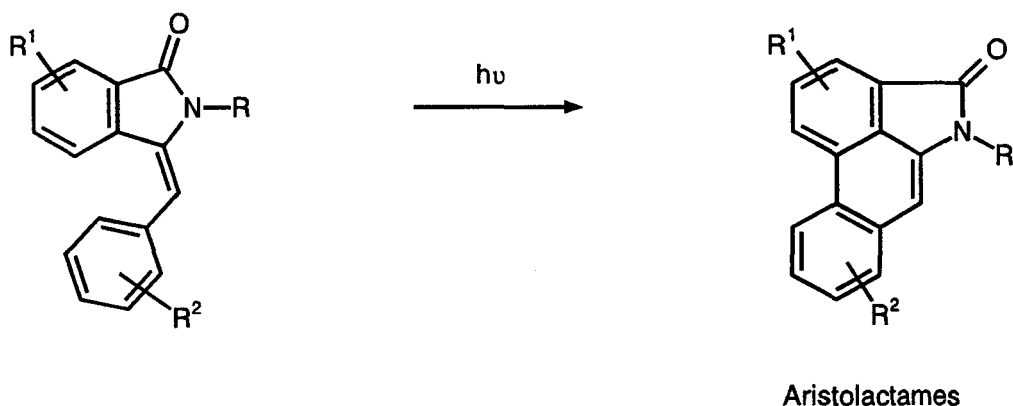


Schéma 11

outil de choix pour induire la fermeture électrocyclique de tels systèmes conjugués à 6 électrons π ³¹. L'application de ce processus réactionnel devrait pouvoir donner naissance à une classe de composés condensés dont l'élaboration constitue un "challenge" synthétique "périlleux" en raison de la contrainte développée lors de la fusion des cycles et qui entrent dans la famille des Aristolactames³² (schéma 11). Ces lactames polyaromatiques condensées sont des composés structurellement et biologiquement proches des Apomorphines et des acides Aristolochiques dont les activités sont multiples et extrêmement diversifiées³².

III/ PRESENTATION DES STRATEGIES

Les stratégies que nous nous proposons de développer pour échafauder les modèles III et IV sont représentées par les deux schémas de rétrosynthèse "partiels" 12 et 13.

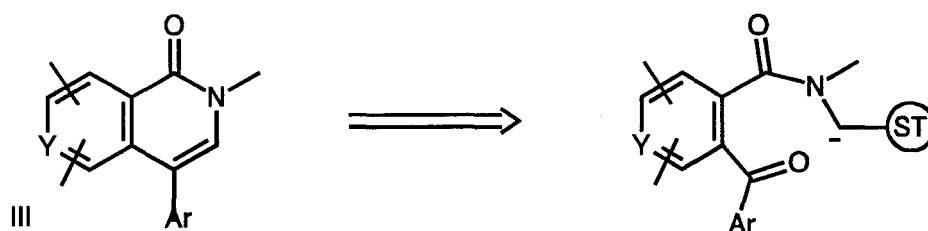


Schéma 12

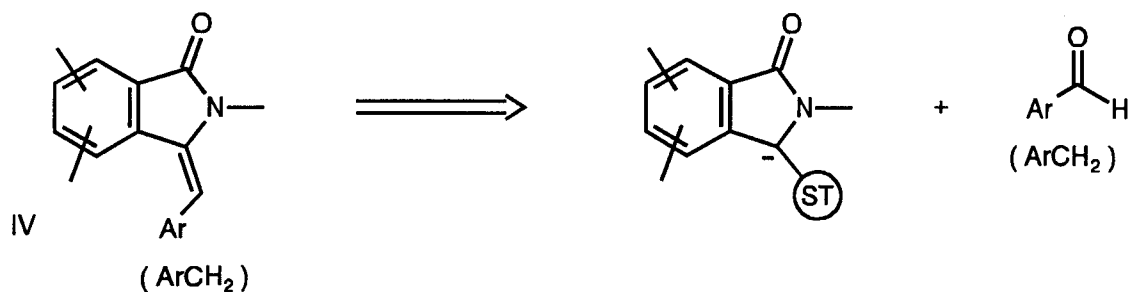


Schéma 13

Elles vont toutes deux s'appuyer sur la réaction d'un α -aminocarbanion stabilisé sur une fonction carbonyle, de nature cétonique ou aldéhydique.

Dans le premier cas, l'attaque sera intramoléculaire et portera sur une fonction carbonyle localisée sur le carbone vicinal de l'unité aromatique.

Dans le second cas, la connexion de la partie aryliène (ou alkylidène) sera réalisée par une attaque du dérivé carbonyle approprié sur l' α -aminocarbanion dérivant de la charpente hétérocyclique.

A ce stade de notre introduction, il convient de faire quelques brefs rappels sur la chimie des espèces anioniques et surtout sur les problèmes associés à la création et l'utilisation des α -hétérocarbanions et plus particulièrement des α -aminocarbanions.

1^o/ Rappels - Généralités

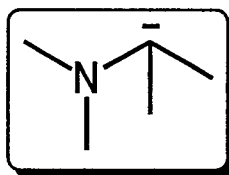
Les méthodes basées sur la chimie des carbanions font désormais partie de l'arsenal classique des techniques dont dispose le chimiste organicien pour concevoir des plans de synthèse polyséquentielle³³. La raison en est simple. Par réaction de ces espèces carbanioniques avec une extrême diversité d'entités à caractère électrophile, on peut envisager la création de nouvelles liaisons qui pourront être indifféremment "carbonées" ou hétéroatomiques et, par voie de conséquence, la connexion de divers groupes hautement réactifs ou potentiellement réactifs sous la forme notamment de fonctions masquées. Ce type de réaction se révélera donc de première importance puisque constituant l'étape clé dans de nombreuses stratégies de synthèse polyséquentielle.

Parmi ces espèces carbanioniques, il est incontestable que les carbanions substitués en α par un hétéroatome occupent une place particulière et privilégiée. Ils sont en effet impliqués dans toute une série de transformations qui ont fait l'objet ces dernières années de nombreuses revues et

mises au point³⁴.

L'examen des différents articles consacrés à cette chimie très particulière des α -hétérocarbanions montre que, s'il est relativement facile de créer un centre carbanionique en α de certains hétéroatomes tels que le soufre, le sélénium ou le phosphore, la génération des mêmes espèces en série oxygénée et azotée reste beaucoup plus problématique. Ceci est évidemment dommageable car ces séries restent incontestablement les plus populaires de la chimie organique aussi bien en série linéaire qu'en série hétérocyclique et les difficultés associées à la création d' α -métalloamines représentent indubitablement un obstacle majeur à une exploitation plus complète et plus diversifiée de ces espèces.

2°/ Eventail des techniques permettant la création d'un α -aminocarbanion



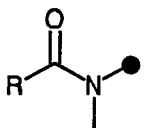
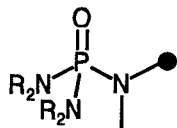
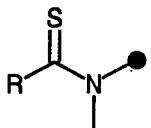
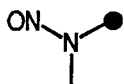
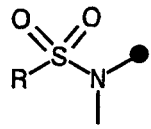
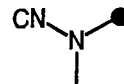
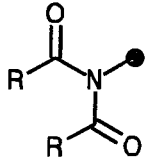
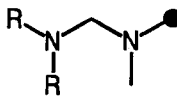
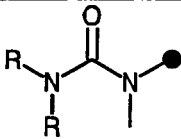
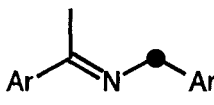
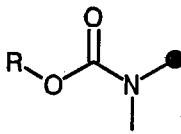
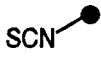
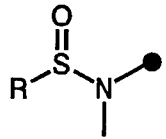
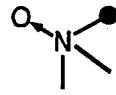
Les réactions de métallation et de substitution électrophile en α de l'atome d'azote dans un certain nombre de dérivés aminés ayant fait l'objet de deux mises au point particulièrement exhaustives par l'équipe du professeur Beak en 1978³⁵ et 1984³⁶, notre propos ne sera donc pas de reprendre, par le détail, le contenu de ces deux mises au point. L'objet de cette introduction sera plutôt axé sur les dernières techniques élaborées et décrites dans une littérature postérieure à 1984.

La présentation que nous nous proposons d'utiliser s'appuie sur un "modèle" préconisé par Tsunoda et Itô qui fait désormais autorité³⁷. Les α -aminocarbanions de type *N*-(di)alkyl et *N*-(di)arylalkyl sont dits non stabilisés. Par opposition, les modèles possédant divers groupements électroattracteurs connectés soit sur le carbone anionique tels que différents systèmes π (groupes allyle styryle, aryle en général) soit sur l'atome d'azote (groupement acyle) seront appelés stabilisés.

Nous reprendrons dans cette présentation bibliographique la nomenclature utilisée par Tsunoda en distinguant les méthodes préconisant l'assistance de groupements stabilisants sur l'azote puis sur le carbone pour terminer par les différentes techniques de métallation conduisant aux α -aminocarbanions "non stabilisés".

a) Génération d' α -aminocarbanion assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote

La génération d' α -aminocarbanion assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote a donné lieu à de nombreux travaux. Les principaux groupements introduits dans ce type de stratégie jusqu'en 1984 et qui ont été recensés par Beak et ses collaborateurs³⁶ ont été rassemblés dans le tableau I.

Groupement	Formule	Groupement	Formule
amide		phosphoramidate	
thioamide		nitrosamine	
sulfonamide		isonitrile	
imide		formamidine	
urée		imine	
carbamate		isothiocyanate	
sulfinylamine		oxyde d'amine	

● position à déprotomer

TABLEAU I

Depuis 1984, les recherches liées à l'introduction de nouveaux groupements fonctionnels se sont considérablement ralenties et le groupement qui reste le plus couramment utilisé en raison de ses facilités de connexion, de manipulation et d'élimination est incontestablement le groupe *t*-butoxycarbonyl communément appelé groupe Boc³⁸.

Récemment et dans un registre différent, l'équipe de Meyers³⁹ a remarquablement utilisé diverses formamidines chirales afin de permettre la synthèse d'amines optiquement actives par le biais d'une réaction de métallation. C'est cette approche originale qui lui a permis d'accéder à de nombreux alcaloïdes bâtis autour d'un cycle azoté saturé à 5, 6 ou 7 chaînons tels que les tétrahydroisoquinoléines ou les systèmes polyhétérocycliques indoliques (schéma 13).

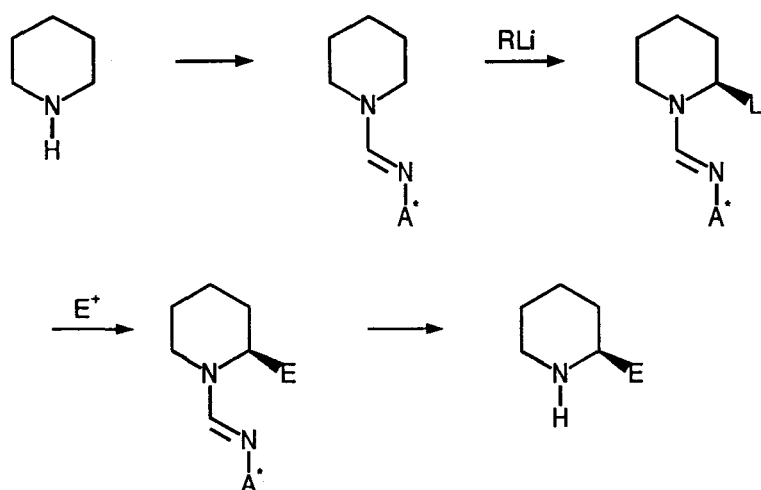
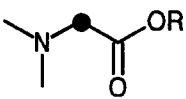
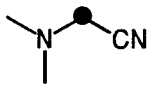
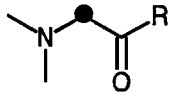
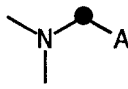
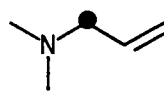


Schéma 13

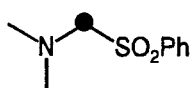
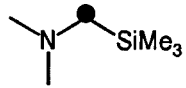
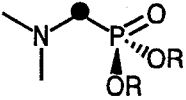
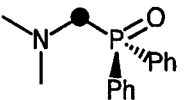
b) Génération d'α-aminocarbanion assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone

La deuxième voie d'accès aux α-aminocarbanions passe par la connexion d'un groupement électroattracteur directement sur l'atome de carbone qui sera le siège de la réaction de métallation. On peut faire le distinguo entre deux catégories de groupements : des groupements connectés au site à déprotonner par l'intermédiaire d'un atome de carbone (tableau II) ou par l'intermédiaire d'un hétéroatome (tableau III).

fonction	composés	référence
ester		40
nitrile		40
cétone		40, 41
aryle		42
allyle		42

- position à déprotomer

TABLEAU II

fonction	composés	référence
phényl sulfone		43
triméthyl silyle		44
dialkoxy phosphoryle		45
diphényl phosphoryle		46

- position à déprotomer

TABLEAU III

Si la stabilisation d'une charge négative par un groupement carboné insaturé est un phénomène très bien maîtrisé et mis à contribution par de nombreuses équipes afin de réaliser des réactions de métallation en α de l'atome d'azote ou d'oxygène, l'utilisation de groupements hétéroatomiques est demeurée plus confidentielle.

Les principales raisons qui ont limité l'utilisation de ces α -aminohétérocarbanions sont liées aux difficultés associées à la synthèse de ces espèces dans lesquelles un centre carboné sera donc connecté à deux groupements hétéroatomiques de nature différente

c) Techniques permettant la génération d' α -métalloamines non stabilisées

La génération d'un carbanion α -aminé non stabilisé peut s'effectuer de plusieurs manières. Les techniques utilisées sont peu classiques en chimie des carbanions. Elles nécessitent la connexion préalable de groupes triméthylsilyle⁴⁷, tributylétain⁴⁸, sulfure⁴⁹ ou d'un halogénure⁵⁰ et leur traitement respectif par des ions fluorures, des bases alkylolithiées, une espèce radical-anion ou un métal (schéma 14).

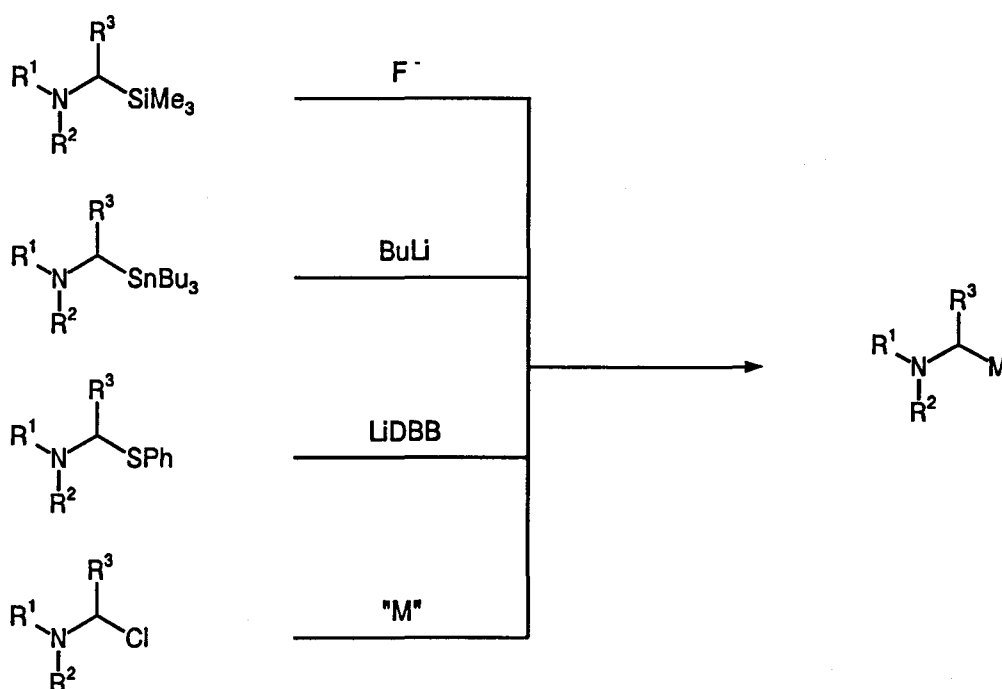


Schéma 14

Très récemment Itô et coll.⁵¹ ont proposé un nouveau principe de métallation relativement sophistiqué *via* les dérivés organosamariés mais il nécessite impérativement la présence dans les modèles d'un groupe ortho-iodobenzyle (schéma 15).

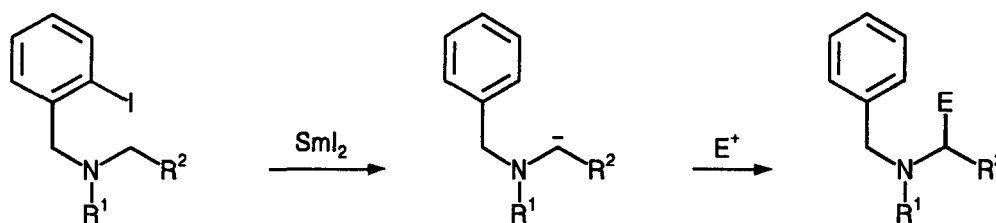


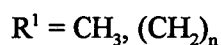
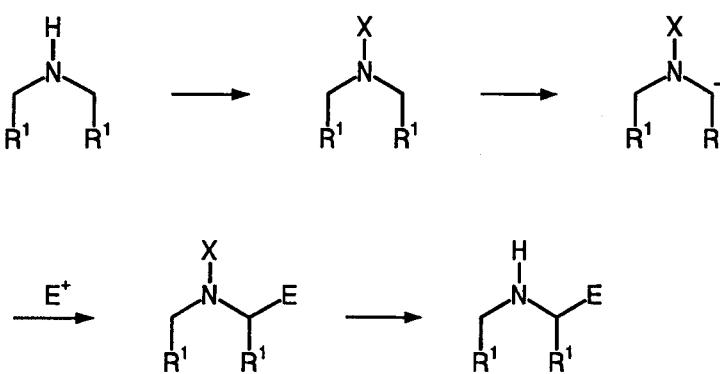
Schéma 15

3°/ Choix de la stabilisation

Le "bilan" bibliographique qui vient d'être présenté appelle un certain nombre de remarques.

Les réactions de métallation assistées par la présence d'un groupement stabilisant (électroattracteur) connecté au niveau de l'atome d'azote ne sont pas sélectives. Les effets de cette stabilisation étant transmis par l'intermédiaire d'un hétéroatome, ils s'appliquent par conséquent à tous les groupements hydrocarbonés qui lui sont connectés. A titre d'exemple, il sera impossible de métaller un groupement méthyle si un groupement benzyle est aussi branché sur l'atome d'azote. De plus, cette stabilisation étant indirectement transmise au site à déprotoner, son effet est considérablement affaibli. C'est la raison pour laquelle il est bien souvent nécessaire d'avoir recours à des bases très fortes telles que le *s*-butyllithium lors de l'étape de métallation.

Ce sont les raisons qui ont conduit bien souvent les auteurs utilisant cette technique à axer leurs travaux sur des systèmes relativement pauvres en groupements fonctionnels, symétriques ou ne possédant qu'un seul site susceptible d'être déprotoné (schéma 16).



X = groupe stabilisant

Schéma 16

Ces différents inconvénients nous ont conduits à préférer l'assistance d'un groupement stabilisant directement connecté au site de métallation, cette approche étant la seule permettant une réaction de métallation régiosélective dans des conditions moins drastiques (utilisation d'une base plus faible telle que le diisopropylamidure de lithium).

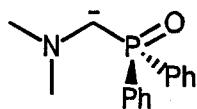
La possibilité de déconnecter en phase ultime le groupe stabilisant nous a amené à privilégier dans notre étude les entités hétéroatomiques. Parmi les différents groupements utilisables et représentés dans le tableau III (p. 13) (groupements soufrés de type sulfone, groupements silylés et groupements phosphorylés tels que les phosphonates ou les oxydes de diphénylphosphine), **ce sont les groupements phosphorylés qui ont retenu notre attention et ce pour plusieurs raisons :**

- ♦ Le phosphore possède une gamme de réactivité "éclatée" qui permet d'envisager la connexion maîtrisée d'un groupement phosphorylé sur divers centres carbonés de nature et d'environnement différents.

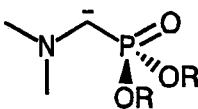
- ♦ Les composés α -amino phosphorylés possèdent de nombreux débouchés en raison de leur structure proche de celle des α -amino acides^{52,53}.

- ♦ Les groupements phosphorylés permettent très simplement la création de liaisons carbone-carbone et entrent dans une stratégie dont les applications restent extrêmement nombreuses et diversifiées comme en témoigne la liste impressionnante des articles qui y font référence : elles s'inscrivent dans le cadre très général des "Réactions de Wittig".

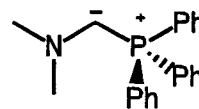
A ce stade, il est intéressant de préciser que la formation d'alcènes par action d'aldéhydes ou de cétones avec des entités carbanioniques stabilisées par des oxydes de phosphine entrent dans le cadre des "Réactions d'Horner". Elles doivent être distinguées des réactions faisant intervenir des phosphonates (Wadsworth-Emmons) ou des ylures de phosphonium (Wittig).



HORNER



WADSWORTH-EMMONS



WITTIG

4°/ Notre stratégie

Il est donc désormais possible de préciser la composition de tous les intervenants à l'élaboration des modèles III et IV que nous avons ciblés et que les schémas de rétrosynthèse 12 et 13 n'avaient fait qu'ébaucher.

L'examen du nouveau schéma de rétrosynthèse 17 qui "globalise" les deux stratégies envisagées montre que malgré l'importance des différences structurales entre les deux composés, il est possible d'envisager leur élaboration à partir de modèles parents V dont les caractéristiques

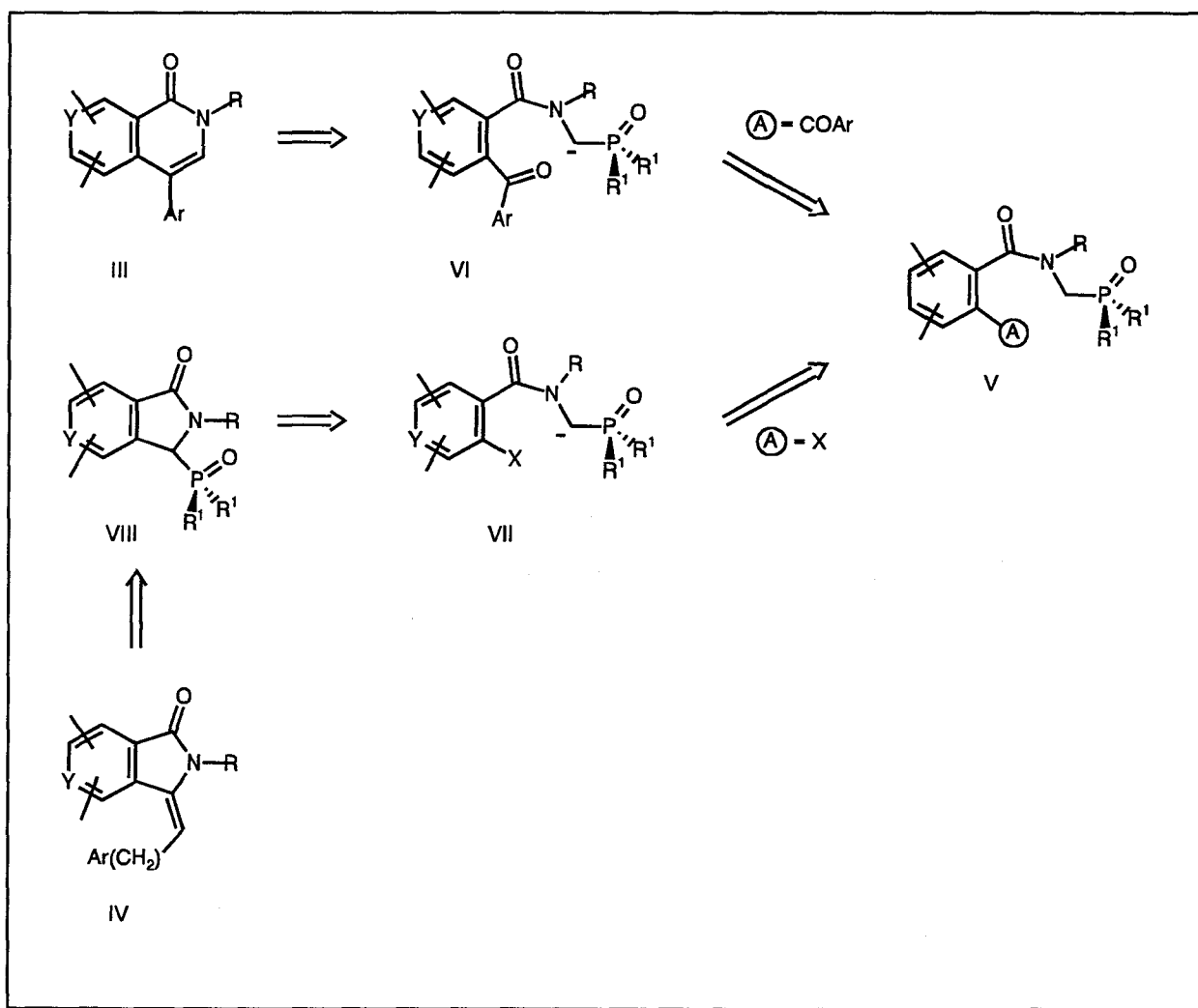
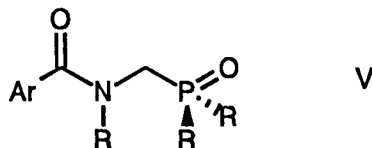


Schéma 17

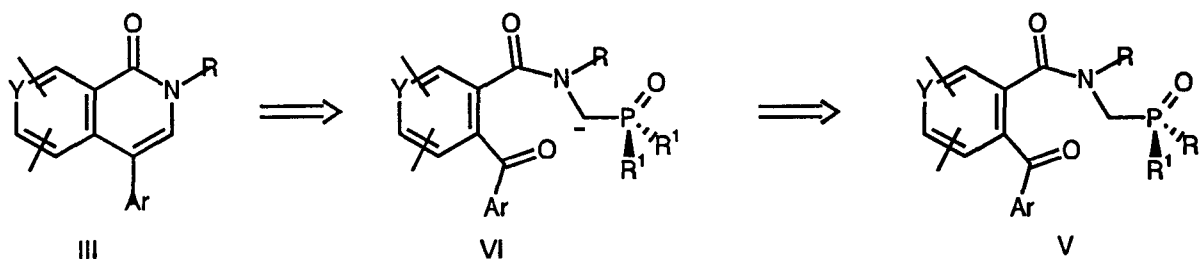
sont relativement peu différentes. L'accès à la première famille de composés III sera basé sur l'exploitation des propriétés nucléophiles et yluriques des α-aminocarbanions phosphorylés VI dérivant de V mis en présence d'une fonction carbonylée vicinale. La seconde résultera d'une attaque nucléophile de ces mêmes espèces VII sur un noyau (hétéro)aromatique halogéné.

L'introduction de ce mémoire sera donc suivie de **quatre chapitres**.

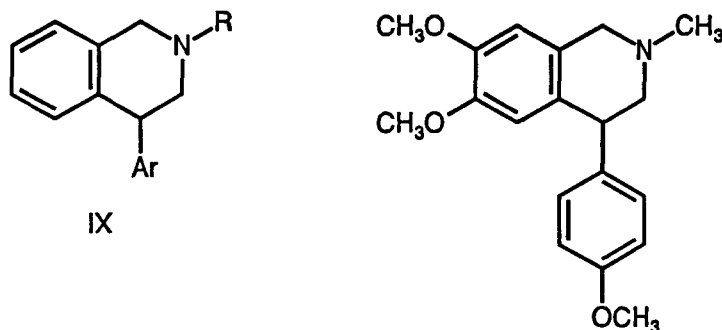
Le **premier chapitre** sera consacré à la mise au point et au développement de méthodes générales de synthèse de carboxamides aromatiques phosphorylés V.



Le **second** portera sur l'exploitation des propriétés nucléophiles et yluriques des

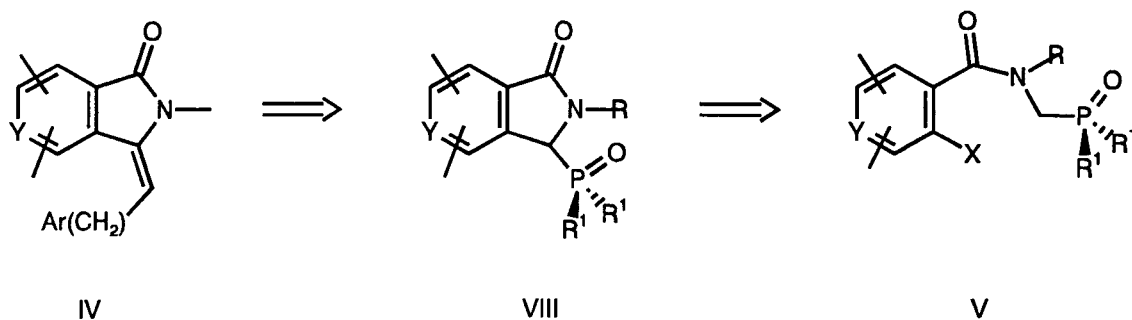


α -aminocarbanions stabilisés VI dérivant de ces espèces et la mise au point d'une nouvelle approche conceptuelle des 4-arylisquinolones III. La potentialité synthétique de la méthode sera démontrée par un prolongement de cette étude à la synthèse de 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléïnes IX et plus particulièrement de l'éther diméthylique de la Chérylline.



Ether diméthylique de la Chérylline

Dans le **troisième chapitre**, nous proposerons deux méthodes nouvelles d'annélation s'appuyant sur le pouvoir nucléophile des α -aminocarbanions phosphorylés dérivant de V et donnant accès aux isoindolinones phosphorylées VIII. La présence du groupement phosphorylé sur la charpente hétérocyclique sera mise à profit pour bâtir divers modèles intégrant une unité de



type arylidène ou alkylidène IV, ces réactions s'inscrivent dans le cadre des réactions d'Horner ou de Wadsworth-Emmons. L'accès aux deux modèles "ciblés" représentés par les figures 8 et 9 illustrera le potentiel synthétique de ce nouveau principe réactionnel.

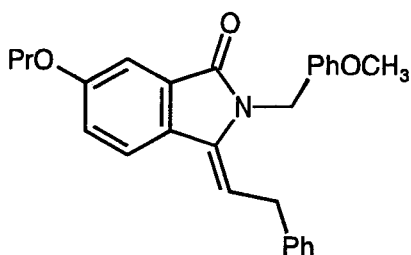


Figure 8

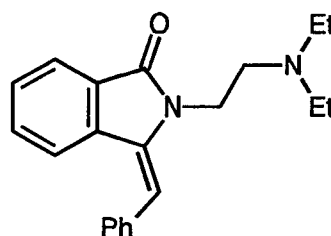
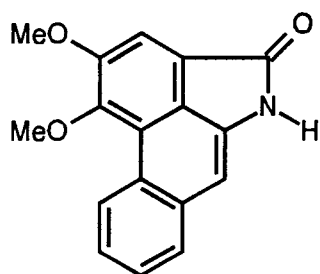
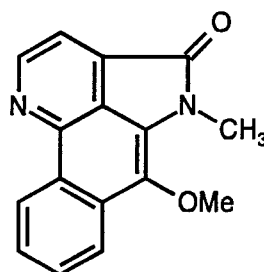


Figure 9

La présence de ce groupement arylidène sera exploitée dans le 4^{ème} et dernier chapitre dans un processus de cyclisation photoinduite donnant ainsi accès aux Aristolactames et plus précisément à deux fleurons particulièrement représentatifs de la série, la Cépharanone B et l'Eupolauramine.



Cépharanone B



Eupolauramine

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. I. Ninomiya et T. Naito, "The Alkaloids", A. Brossi ed., Academic Press, New York, 1983, Vol. XXII, pp. 189-279.
2. (a) G. R. Lenz et A. L. Campbell, *Synthesis* 1987, 421 ;
(b) G. R. Lenz, *Synthesis* 1978, 489.
3. M. Petrzilka et J. I. Grayson, *Synthesis* 1981, 753.
4. W. Oppolzer et C. G. Bochet, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2959.
5. Z. Czarnocki, D. B. MacLean, W. A. Szarek, *Heterocycles* 1995, 34, 943.
6. K. Paulvannan et J. R. Stille, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6673.
7. Pour une revue sur le sujet, voir :
(a) M. B. Smith, *Org. Prep. Proc. Int.* 1990, 22, 315 ;
(b) S. N. Weinreb, "Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis", H. H. Wasserman ed., Academic Press, New York, 1987.
8. M. Petrzilka et J. I. Grayson, *Synthesis* 1981, 768.
9. (a) W. Oppolzer et W. Fröstl, *Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 587 et 590 ;
(b) W. Oppolzer, W. Fröstl et H. P. Weber, *Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 593 ;
(c) W. Oppolzer et E. Flaskamp, *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 204 ;
(d) W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1977, 16, 10.
10. N. Sotomayor, E. Dominguez et E. Lete, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2973.
11. I. Ninomiya et T. Naito, *Heterocycles* 1981, 15, 1433.
12. (a) J. C. Gramain, Y. Troin et D. Vallée, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 832 ;
(b) J. C. Gramain, Y. Troin et D. Vallée-Goyet, *Tetrahedron* 1991, 47, 7301.
13. A. Couture, P. Grandclaoudon et S. Hooijer, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4977.
14. A. Couture, C. Bochu et P. Grandclaoudon, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4852.
15. (a) A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 493-496 ;
(b) M. Croisy Delcey, C. Huel et E. Bisagni, *Heterocycles* 1995, 41, 1721-1730 ;
(c) A. Sugimoto, H. Shinba-Tanaka et M. Ishikawa, *Synthesis* 1995, 431-434 ;
(d) Chen-Yu Cheng, Hui-Bing Tsai et Mei-Shan Lin, *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32, 73-77 ;
(e) M. Grignon-Dubois et A. Moela, *Synth. Commun.* 1995, 25, 2999-3006 ;

- (f) D. Hellwinckel et K. Göke, *Synthesis* **1995**, 1135-1141 ;
- (g) D. A. Goff et R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748-5749.
16. De nombreux livres ont été écrits sur la synthèse, la pharmacologie et autres propriétés des isoquinolones, parmi lesquels :
- (a) N. J. Mc Corkindale, "*The Alkaloids*", Vol VI, M. F. Grundon, senior reporter, The Chemical Society, London **1976**, Chap 8, et les volumes précédents de la série ;
- (b) "*The Alkaloids : Chemistry and Physiology*", Vol. XV, R. H. F. Manske ed., Academic Press, New York, **1975**, Chap. 3 et 5, et les volumes précédents de la série ;
- (c) T. Kametani, "*The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*", Vol. 1, Hirokawa Publishing Co., Tokyo, **1969** ; Vol. 2, Kinkodo Publishing Co., **1974** ;
- (d) M. Shamma, "*The Isoquinolines Alkaloids*", Academic Press, New York, **1972** ;
- (e) T. Kametani et K. Fukumoto, "*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoquinolines, Part I*", G. Grethe Ed., John Wiley, New York, **1981**, Vol. 38, p. 139 ;
- (f) K. Kubo, N. Ito, I. Sozu, Y. Isomura et H. Homma, Japan Kokai Tokyo Kuho (1969) 79 163 585, *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 8037 ; Japan Tokai Tokyo Kuho (1979) 79 92 997, *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 111 036 ; Ger. Offen (1979) 2 828, *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 168 468.
- (g) V. Denlofen, J. Comin et M. J. Vernengo, "*The Alkaloids*", Manske R. H. F. Ed, Academic Press, New York, **1968**, Vol. X ;
- (h) K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe, "*Natural Products Chemistry*", Kodanska, Tokyo, **1975**, Vol. 2 ;
- (i) J. D. Phillipson, M. F. Roberts, M. H. Zenk, "*The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*" ; Springer-Verlag, New York, 1985.
17. H. Natsukari et H. Ikeda, *JPN* 03 112 967, *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 158988.
18. S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, M. Nagasaka, H. Miyake, K. Fujiwara et M. Tanaka, *FR* 2 502 619, *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 71955.
19. M. J. Ashton, A. W. Brige, R. K. Chambers, D. I. Dron, G. Fenton, N. V. Harris, D. J. Lythgoe, I. M. McFarlane et C. G. Newton, *EP* 326 386, *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 158072.
20. S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, M. Nagasaka, H. Miyake, K. Fujiwara et M. Tanaka, *Ger. Offen.* 3 211 501, *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 198048.
21. K. Unverferth, R. Dörre, B. Körner, H. Scheibe et E. Morgenstern, *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 809-814.
22. (a) H. Hara, R. Shirai, O. Hoshino et B. Umezawa, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1945-1950 et références citées
- (b) H. Hara, K. Ken-Ichi et M. Endoh, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10189-10204.
23. (a) D. V. Gardner, *Ger. Offen.* 2 635 276 (1977), *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 5827 ;

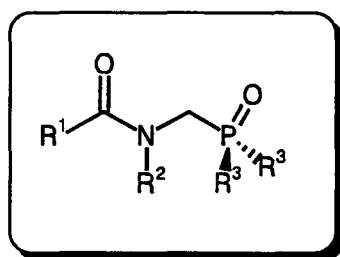
- (b) D. V. Gardner, BP 1 495 640 (1978), *Chem. Abstr.* **1978**, *89*, 43144 ;
- (c) S. J. Coote, S. G. Davis, D. Middlemiss et A. Naylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2223-2228 ;
- (d) BP 1 164 192 (1969), Hoechst AG, *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 21621 ;
- (e) D. L. Trepanier et S. Sunder, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 342-347 ;
- (f) J. N. Jacob, D. E. Nichols, J. D. Mohli et D. Glock, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1013-1015 ;
- (g) E. Z. Kaczian, L. Gyorgy, G. Deak, A. Sergi et M. Doda, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1189-1195 ;
- (h) R. M. Riggs, D. E. Nichols, M. M. Foreman et L. L. Truex, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1887-1891 ;
- (i) G. Bobowski et M. G. Jeffrey, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 21-27 ;
- (j) K. Paulvannan et J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5319, et références citées.
24. P. A. Dandridge, C. Kaiser, M. Brenner, D. Gaitanopoulos, L. D. Davis, R. L. Webb, J. J. Foley et H. M. Sarau, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 28-35.
25. (a) I. Hoffmann, G. Ehrhart et K. Schmitt, *Arzneim. Forsch.* **1971**, *21*, 1045A ;
(b) W. Heptner et U. Scharcht, *Biochem. Pharmacol.* **1974**, *23*, 3413-3422.
26. A. Brossi, G. Grethe, S. Teitel, W. C. Wildman et D. T. Bailey, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1100-1104.
27. S. Kobayashi, T. Tokumoto et Z. Taira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1043-1044.
28. (a) F. A. Kincl, V. Troncoso et Rosenkranz, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 574-576 ;
(b) S. Kobayashi, T. Tokumoto, S. Igushi, M. Kihara, Y. Imakura et Z. Taira, *J. Chem. Research (S)* **1986**, 280-281, *J. Chem. Research (M)* **1986**, 2444-2470.
29. K. Achinami, N. Ashizawa et F. Kobayashi, Jpn. Kokri Tokyo Koho, JPN 03, 133, 955, **1989** ; *Chem. Abstr.* **1991**, *115* : 255977j.
30. Y. Ogawa, K. Hosaka, K. Kuboto et H. Satomi, Jpn. Kokai Tokyo Koho, JPN 0126, 559, **1987**, *Chem. Abstr.* **1990**, *112* : 35677j.
31. (a) K. A. Muszkat, "*Topics in Current Chemistry*", Springer-Verlag ed., New York, **1980**, pp. 89-145 ;
(b) W. H. Laarhoven, "*Organic Photochemistry*", A. Padwa ed., **1987**, Vol. 9, pp. 129-285.
32. Z. L. Chang et D. Y. Zhu dans "*The Alkaloids*", A. Brossi ed., Academic Press, New York **1987**, Vol. 31 p.29
33. "Comprehensive Carbanion Chemistry", Volumes A, B et C, E. Buncl et T. Durst eds., Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
34. Voir par exemple : A. Krief, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2531 et références citées.
35. P. Beak et D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.

36. P. Beak, W. J. Zajdel et D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.
37. T. Tsunoda, F. Fujiwara, Y. Yamamoto et S Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975 et références citées.
38. (a) P. J. Kocienski dans "*Protecting Groups*", Ed. G. Thieme, Verlag Stuttgart, New York, **1994**, p.192 ;
(b) T. W. Greene et P. G. M. Wuts dans "*Protective groups in Organic Synthesis*", Ed. J. Wiley and sons inc., New York, **1991**, p. 327.
39. A. J. Meyers, *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 59 et références citées.
40. C.D. Jones, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3624.
41. C.D. Jones et T. Suarez, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3622.
42. H. Greuter et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 281.
43. L. Berthon et D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3975.
44. J.C. Cuevas, P. Patil et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841.
45. S.F. Martin et R. Gompper, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2814.
46. J. Zordrager, N.L.J.M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, *108*, 441
47. M. Gharpure, A. Staller, F. Bellamy, G. Firnaeu et V. Snieckus, *Synthesis* **1991**, 1079.
48. (a) D.J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4027.
(b) J.P. Quintard, B. Elissando et B. Jousseau, *Synthesis* **1984**, 495.
(c) W.H. Pearson et A.C. Lindbeck, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5651.
49. T. Tsunoda, K. Fujiwara, Y. Yamamoto et S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975 et références citées.
50. P. Knochel, T-S. Chou, C. Jubert et D. Rajagopal, *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 588.
51. M. Murakami, M. Hayashi et Y. Itô, *J. Org. Chem* **1992**, *57*, 793.
52. P. Coutrot, C. Grison et C. Charbonnier-Gerardin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9841.
53. P. Kafarski et P. Mastarler, "*Aminophosphonates. Natural Occurrence, Biochemistry and Biological Properties*", Beiträge zur Wirkstoffforschung, Berlin **1984**, *H21*, 1.

CHAPITRE I

MISE AU POINT DE NOUVELLES VOIES

D'ACCES AUX CARBOXAMIDES PHOSPHORYLES

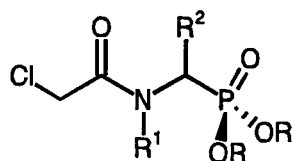


I/ INTRODUCTION

Les amides phosphorylés constituent à divers titres une classe de composés bifonctionnels extrêmement intéressants.

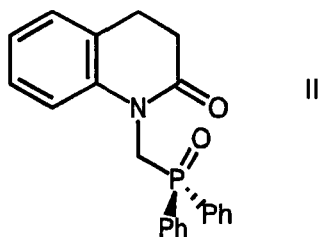
En effet, ces composés qui enchaînent une fonction carboxamide, un groupe alkyle et une entité phosphorylée possèdent une étonnante diversité d'activités biologiques et mobilisent en outre de nombreux groupes de recherches pour leurs applications synthétiques.

A titre d'exemple, parmi les propriétés biologiques évaluées, certains dérivés chloroalkylés de formule générale I ont montré un pouvoir herbicide^{1,2} très proche de produits puissants qui ont connu un développement industriel tel que l'Alachlor³.



I

Dans un autre registre, certains composés ont été testés et brevetés pour leurs activités pharmacodynamiques, notamment les lactames phosphorylés II qui se sont révélées être des inhibiteurs très efficaces d'agrégation plaquettaire⁴.

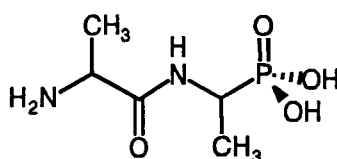


Depuis la découverte, il y a une vingtaine d'années, de certains dérivés d'acides α -aminophosphoniques et plus particulièrement de phosphonopeptides dans des organismes vivants, des efforts considérables ont été consacrés à la synthèse et à l'étude biologique de composés associant un motif phosphoré et un peptide^{5,6,7}. Ces molécules sont, en effet, les analogues stricts des peptides naturels, dans lesquels une fonction acide phosphonique remplace une fonction acide carboxylique (schéma 1).



Schéma 1

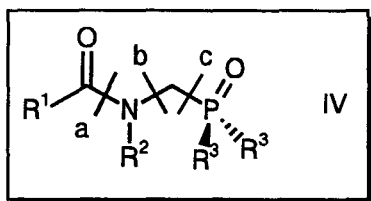
Dans cette catégorie, certains d'entre eux ont déjà conduit à des essais cliniques très prometteurs comme les dérivés de l'acide 1-aminoéthylphosphonique, et plus particulièrement l'Alafosfaline⁸ III qui représente un antibiotique extrêmement efficace dont l'action consiste à bloquer la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de l'alanine-racémase.



Alafosfaline III

Malgré l'intérêt suscité par cette famille de composés, relativement peu de méthodes originales ont été développées pour accéder directement à ce type d'enchaînement hétérocarboné. Elles manquent en particulier de généralité et laissent souvent de côté les dérivés des oxydes de diphénylphosphine, qui du point de vue de la réactivité chimique, spécialement dans les réactions de type Horner, sont souvent supérieurs aux phosphonates voire aux sels de phosphonium.

Les principales méthodes de synthèse de ces composés polyfonctionnels peuvent être répertoriées en trois catégories qui sont fonction du type de liaison créée :



♦ Techniques préconisant la création de la liaison a (liaison amide)

Il apparaît évident que la méthode la plus simple pour préparer les amides de type IV consiste à utiliser une acylation de type Schotten-Baumann entre un chlorure d'acide et une amine *N*-alkylée- α -phosphorylée.

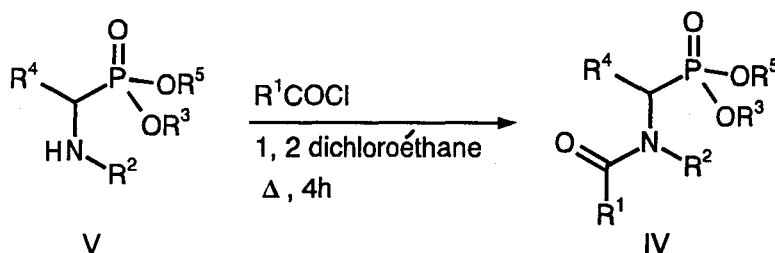


Schéma 2

Cependant, la limite d'une telle stratégie est rapidement atteinte puisqu'elle est directement conditionnée par les problèmes liés à l'élaboration de l'amine phosphorylée parente V.

Les α -amino phosphonates (V, $R^3 = O$ -aryl, O -alkyl) peuvent être préparés de différentes manières^{9a} mais la voie de synthèse la plus courante implique l'addition de dialkyl phosphites sur des bases de Schiff⁹. Cette addition est généralement menée en présence d'alcoolates ou d'acides de Lewis¹ à des températures relativement élevées et les recherches les plus récentes ont eu essentiellement pour but d'obtenir des conditions de réaction plus douces¹⁰. A ce titre, la

méthodologie développée récemment par Venkov² qui préconise l'addition combinée d'un alcool et de trichlorure de phosphore sur une imine (schéma 3) est assez représentative puisqu'elle permet l'accès à une grande variété de composés.

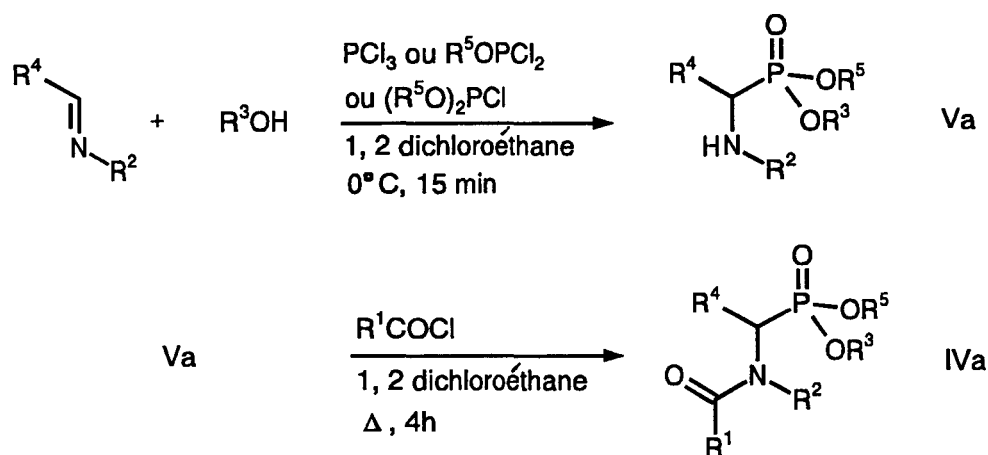
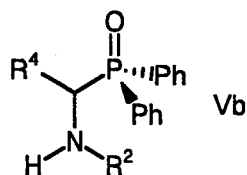


Schéma 3

Cependant, comme la plupart des méthodes décrites, elle n'est applicable avec de bons rendements qu'aux α-aminophosphonates. En effet, toutes les tentatives d'extension aux α-aminodiphénylphosphine oxydes (Vb) ont conduit invariablement à la formation de polymères phosphorés.



Toutefois, ainsi qu'il le sera démontré par la suite, l'acylation d'une amine α-phosphorylée retrouvera tout son intérêt dans la mesure où une synthèse réellement générale des amines Va et Vb pourra être proposée.

♦ Stratégies préconisant la création de la liaison b (liaison N-C)

Cette méthode préconisée par von der Saal⁴ consiste à alkyler directement en milieu basique des amides N-monosubstitués par divers dérivés chlorométhylés du phosphore pentavalent (schéma 4).

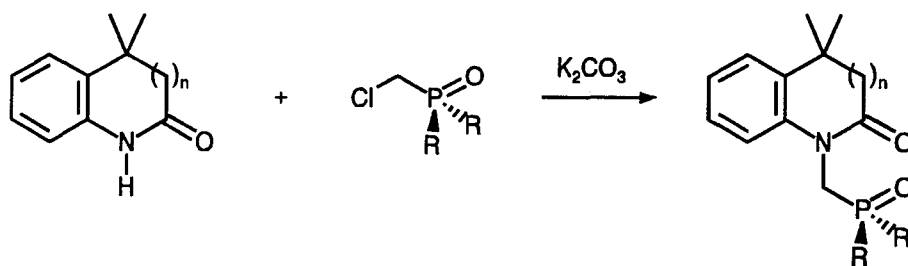
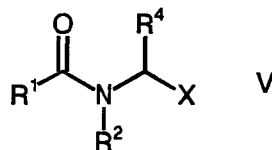


Schéma 4

La principale critique que l'on peut formuler à propos de cette méthode est qu'elle reste limitée aux systèmes lactamiques et à quelques dialcylphosphonates chlorométhylés dont il a été par ailleurs démontré qu'ils constituaient de très mauvais agents alkylants¹¹.

♦ Stratégies s'appuyant sur la création de la liaison c (liaison C-P)

L'examen de la littérature permet de se rendre compte que la technique de connexion du groupe phosphorylméthyle la plus couramment utilisée consistera dans le traitement d'un substrat amidoalkylé VI possédant un site à caractère électrophile par une entité phosphorée trivalente.



X = OCH₃, OAc, Bt (benzotriazol-1-yl)

1) X=OCH₃

Cette méthode consiste à traiter divers *N,O*-acétals d'amide, qu'il faudra préalablement élaborer, par une chlorophosphine appropriée¹² (schéma 5).

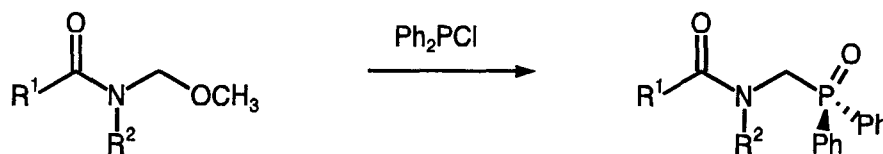


Schéma 5

Même si cette technique est envisageable, elle se heurte à plusieurs difficultés liées

essentiellement à l'obtention des *N,O*-acétals d'amides.

En effet, si de nombreux *N,O*-acétals¹³ ont été préparés avec succès par condensation du formol en milieu alcoolique sur des amines (schéma 6), cette technique est difficilement transposable aux **carboxamides** qui sont beaucoup moins réactifs.

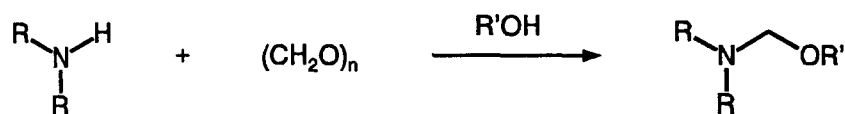


Schéma 6

En fait, la principale méthode efficace pour accéder aux *N*-(α -alkoxyalkyl)amides correspond à l'exploitation de l'oxydation électrochimique des dialkylamides^{12,14} en milieu méthanolique (schéma 7).

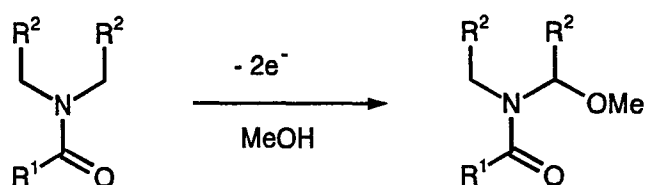


Schéma 7

Le caractère restrictif de cette méthode est double :

- Cette méthode fait appel à l'électrochimie, technique mal maîtrisée par la majorité des laboratoires de synthèse organique parce que conditionnée à l'accès au matériel adéquat.
- Surtout, l'oxydation anodique est une réaction non régiosélective qui ne peut être aisément maîtrisée que sur des modèles symétriques, principalement cycliques.

Une autre technique développée par Kobayashi et coll.¹⁵ pour accéder aux *N,O*-acétals d'amides repose sur la réduction de *N*-acylamides en présence d'alcool à l'aide du triéthylborohydruure de lithium (LiBEt_3H) (schéma 8).

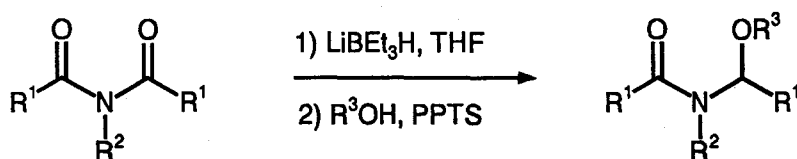


Schéma 8

Malheureusement, cette technique souffre, au même titre que l'oxydation électrochimique, d'un manque de régiosélectivité.

Ces principaux inconvénients ont été contournés très récemment par Katritzky¹⁶ qui préconise, pour accéder aux *N*-(α -alkoxyalkyl)amides, le traitement de *N*-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]amide par un alcoolate de sodium (schéma 9).

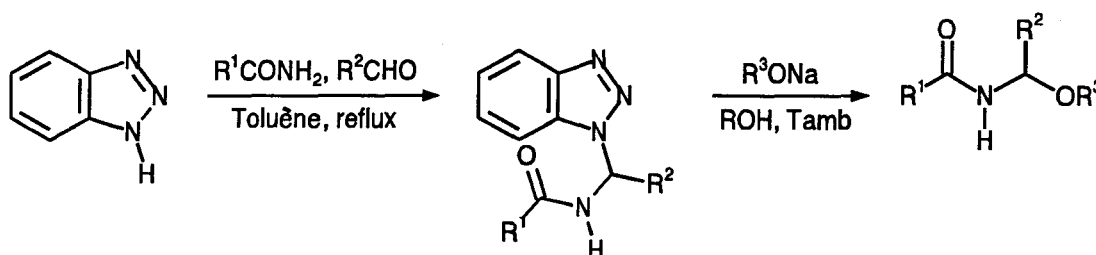


Schéma 9

Cette stratégie permet en effet d'accéder à une gamme de *N,O*-acétals plus diversifiés (amides aliphatiques, aromatiques) mais reste cependant limitée aux amides monosubstitués.

2) X=OAc

Cette technique plus récente consiste à substituer un groupe acétoxy par un groupe phosphorylé approprié. Elle concerne quelques carbamates acycliques¹⁷ (schéma 10) ou cycliques¹⁸ et certains modèles lactamiques^{19,20}.

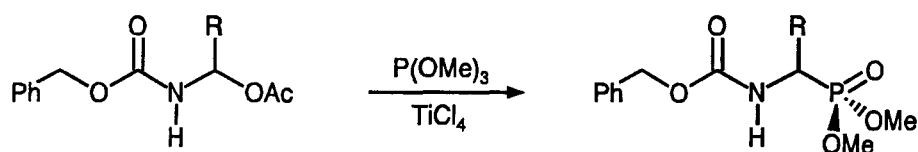


Schéma 10

La principale limite de cette méthode se situe là encore au niveau de la synthèse des *N,O*-acétals *O*-acylés qui requiert une décarboxylation oxydante en milieu acétique des α -aminoacides *N*-acylés correspondants au moyen de tétraacétate de plomb^{18,21}. Cette dernière réaction est difficilement contrôlable et donne généralement naissance à des mélanges de produits résultant d'une oxydation plus poussée (schéma 11).

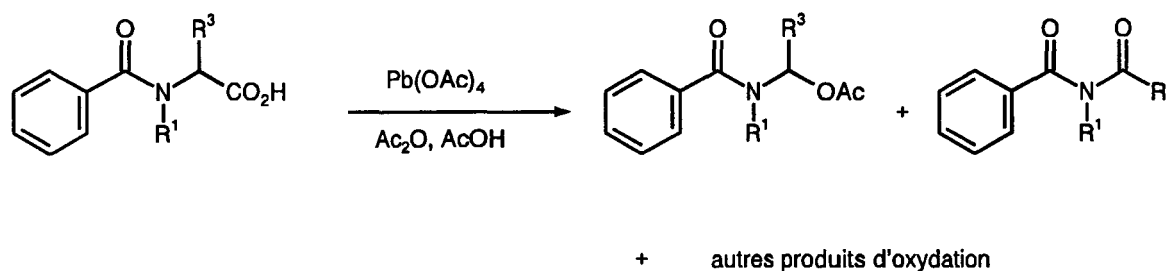


Schéma 11

3) X=NHCOR

En 1981, le groupe de recherche d'Oleksyszyn, qui avait développé l' α -amidoalkylation directe de dérivés chlorés de phosphore trivalent, l'a étendue aux *N*-acylamides²² (schéma 12). Dans ce cas, les différents réactifs impliqués dans la réaction sont générés *in situ* en milieu acétique : les *N*-acylamides proviennent de la condensation d'amides primaires et d'aldéhydes, l'oxyde de diphénylphosphine (ou acide diphénylphosphineux), quant à lui, dérive de la chlorodiphénylphosphine.

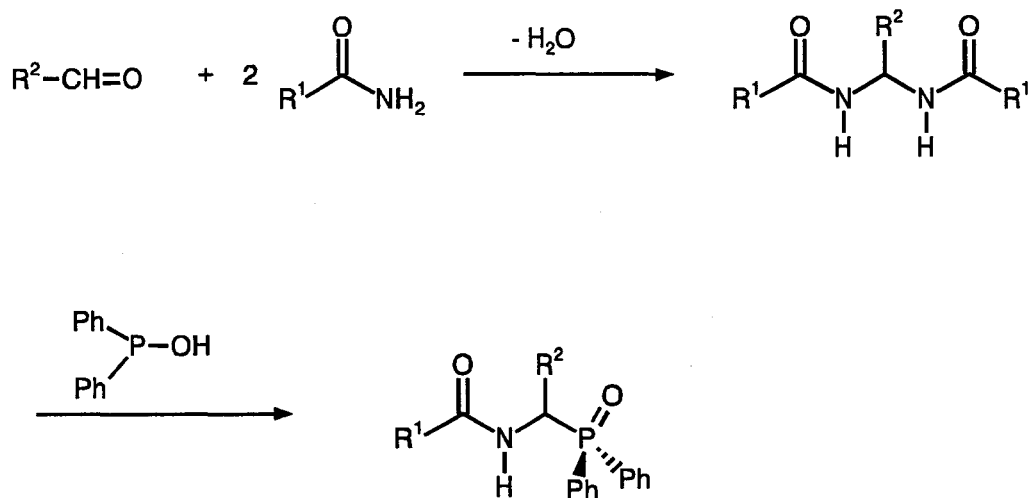


Schéma 12

Cette méthode, bien que réalisée "one pot", souffre cependant d'un manque de généralité. En effet, l'extension aux amides secondaires et aux modèles cétoniques s'est révélée infructueuse et les rendements obtenus pour les amides primaires restent assez faibles (aux alentours de 40 %).

4) X = Bt (benzotriazol-1-yl)

La synthèse la plus récente de *N*-[(1-diphényloxophosphinyl)alkyl]carboxamides correspond à un développement des travaux de l'équipe de Katritzky²³ sur l'exploitation du benzotriazole dans des réactions apparentées aux synthèses de type Mannich. Elle implique le traitement de *N*-[(α -benzotriazol-1-yl) alkyl] amides par l'éthyldiphénylphosphinite en présence de ZnBr_2 (schéma 13).

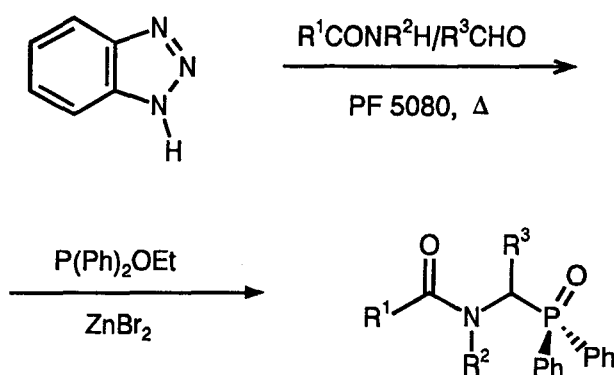


Schéma 13

Cette méthode est incontestablement la plus générale puisqu'elle donne accès aux amides phosphorylés aussi bien aliphatiques, aromatiques que lactamiques. En outre, ce procédé permet la connexion de groupes alkyles et aryles sur le chaînon méthylénique en α de l'atome de phosphore.

Les seules restrictions tiennent à ce que cette technique ne semble applicable et véritablement efficace que sur de faibles quantités de substrat et serait limitée au niveau des groupes phosphorylés branchés. En effet, l'auteur ne fait curieusement état, dans son article, que de la synthèse d'oxydes de diphénylphosphine.

♦ Enfin, dans un tout autre registre, un certain nombre de carboxamides phosphorylés ont été préparés par Möhrle et coll.^{24,25} (schéma 14) par un procédé relativement sophistiqué basé sur

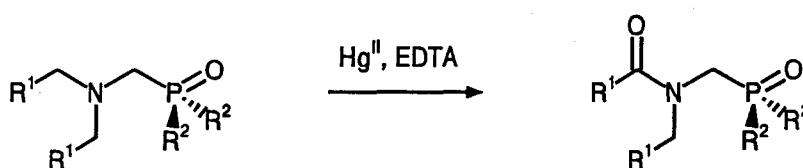


Schéma 14

l'oxydation de dérivés *N, N*-dialkylés à l'aide du complexe Hg(II)-EDTA. Ici encore, ce type de réaction souffre d'un manque de régiosélectivité. Le résultat de l'oxydation, pour être maîtrisé, impose de travailler sur des modèles symétriques, le plus souvent cycliques.

A partir de l'examen de différentes stratégies décrites dans la littérature, il apparaît que, d'un point de vue synthétique, c'est la méthode qui consiste à connecter directement le groupe phosphoryle sur un substrat de nature électrophile qui semble la plus générale, la plus souple et la plus facile à mettre en oeuvre au regard des objectifs fixés dans l'introduction.

Dans ce contexte, la réaction de Michaelis-Arbusov se révèle incontestablement la méthode de choix pour la création d'une liaison carbone-phosphore. Ce "réarrangement" qui implique la réaction d'un dérivé phosphoré trivalent avec un composé chloroalkylé (schéma 15) a été intensivement employé pour la synthèse de toute une série de phosphonates, de phosphinates et d'oxydes de phosphine comme l'atteste la remarquable revue de Bhattacharya²⁶.

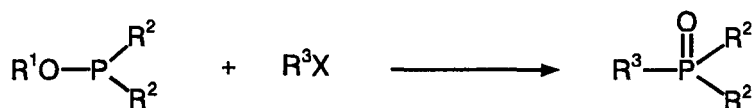
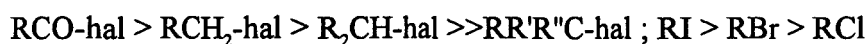


Schéma 15

Cette transformation revêt un caractère très général et ne souffre pratiquement d'aucune restriction. Effectivement, il apparaît que tous les dérivés halogénés qui réagissent avec un agent nucléophile selon un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ et qui ne contiennent pas de groupes susceptibles d'interférer (telles que les fonctions carbonylées et nitrées) s'inscrivent dans le cadre des réactions de Michaelis-Arbusov.

L'ordre de réactivité généralement admis pour les composés organohalogénés vis-à-vis de cette réaction peut être représenté par la séquence suivante²⁷ :



Le caractère général de cette réaction et sa facilité de mise en oeuvre nous ont amenés à adopter ce type de synthèse, donc envisager la connexion du groupement phosphorylé par le biais d'un intermédiaire chlorométhylé.

La stratégie que nous proposons de mettre en oeuvre, symbolisée par le schéma de rétrosynthèse 16, consiste à réaliser une séquence en deux étapes comportant une réaction de type Michaelis-Arbusov sur des *N*-chloroacétals élaborés à partir d'amides secondaires.

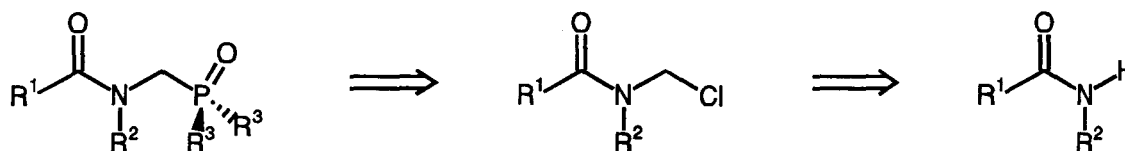


Schéma 16

II/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-*N*-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET *N*-DIETHOXY PHOSPHORYLMETHYL ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 1a-e, 2b,d

Notre stratégie, représentée par le schéma 17, consiste à réaliser dans un premier temps la chlorométhylation d'un certain nombre d'amides aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques 3a-e suivie du traitement des *N*-chloroacétals intermédiaires 4a-e par un dérivé phosphoré trivalent approprié permettant de varier la nature du groupement phosphorylé introduit sur le chaînon méthylénique.

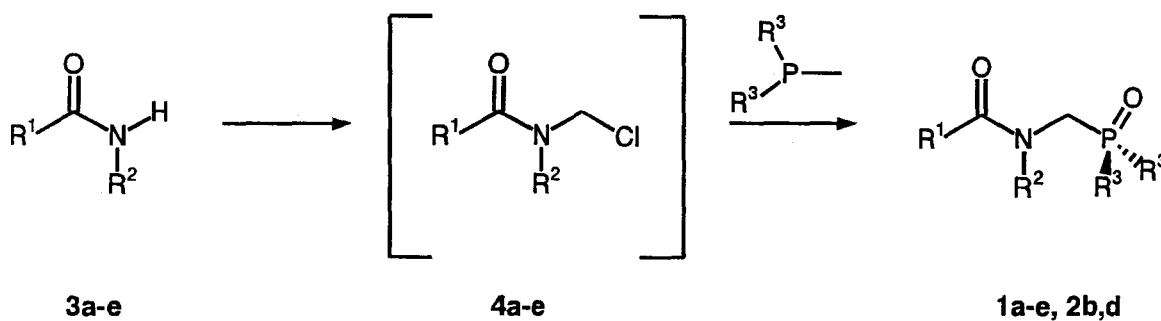
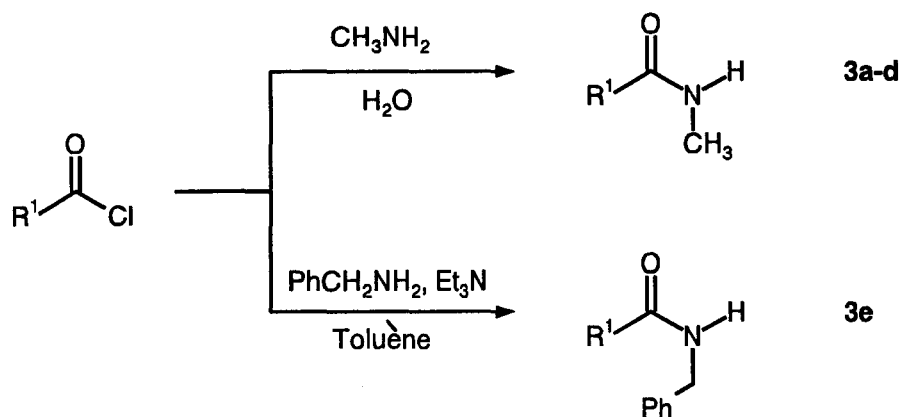


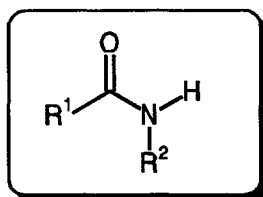
Schéma 17

1°/ Synthèse des *N*-alkyl alkyl et arylcarboxamides 3a-e

Les composés 3a-e ont été préparés de manière classique par une réaction de type Schotten-Baumann entre des chlorures d'acides aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques et diverses amines primaires (schéma 18).



Les rendements des produits obtenus par cette méthode sont répertoriés dans le tableau I.



n°	R ¹	R ²	rdt (%)
3a	benzyl	méthyl	92
3b	phényl	méthyl	90
3c	4-chlorophényl	méthyl	91
3d	2-furyl	méthyl	85
3e	phényl	benzyl	90

TABLEAU I

2°/ Synthèse des N-alkyl-N-diphénylphosphinoyl et N-diéthoxyphosphorylméthyl alkyl et arylcarboxamides 1a-e, 2b,d

a) Chlorométhylation des N-alkyl alkyl et arylcarboxamides 4a-e

Un petit nombre de méthodes apparaissent dans la littérature pour accéder aux

N-alkyl-*N*-chlorométhylcarboxamides.

La première consiste à substituer à l'aide de pentachlorure de phosphore²⁸, le groupement hydroxy des *N*-alkyl-*N*-hydroxyméthylcarboxamides, qu'il faudra préalablement élaborer (schéma 19).

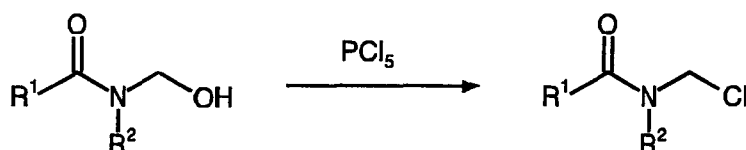


Schéma 19

Les conditions expérimentales sont assez drastiques et ces composés ne sont accessibles qu'en appareillage scellé et à de hautes températures.

De ce fait, le domaine d'application de cette technique est relativement restreint puisque la construction des dérivés hydroxyméthylés nécessite, comme substrat primaire, des amides à haut point de fusion.

Une seconde technique s'appuie sur la condensation de *N*-alkylhexahydrotriazines sur divers chlorures d'acides²⁹ (schéma 20). Si elle se révèle assez efficace, elle nécessite néanmoins, dans la plupart des cas, la préparation préalable de ces triazines.

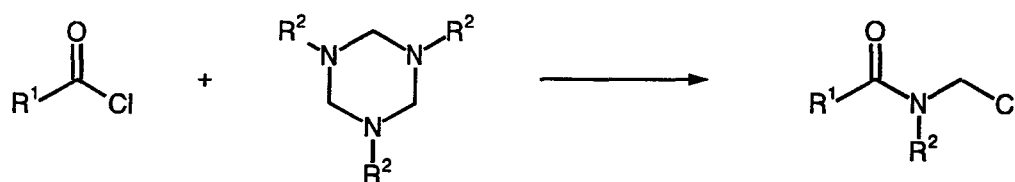


Schéma 20

En fait, pour la synthèse des dérivés chlorométhylés ciblés **4a-e**, nous nous sommes inspirés des travaux de A.G. Shipov et coll.³⁰ qui préconisent le traitement des amides secondaires **3a-e** par le paraformaldéhyde en présence de chlorotriméthylsilane (schéma 21).

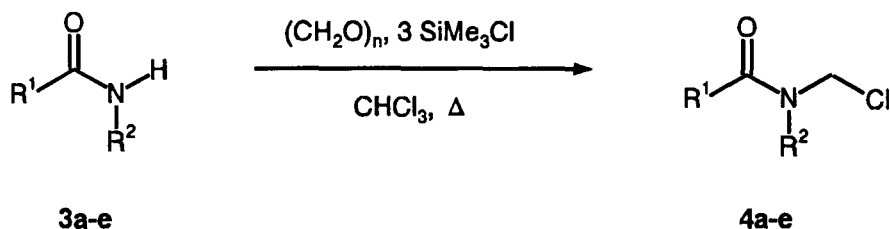


Schéma 21

Cette méthode présente l'avantage d'être très efficace et facile à mettre en oeuvre. Elle nous a permis d'accéder à un certain nombre de dérivés chlorométhylés **4a-e** avec de bons rendements et ce quelle que soit la nature des amides employés qui pourront être indifféremment aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques.

Il faut cependant spécifier que les composés chloroalkylés sont relativement instables et ne résistent pas aux traitements chromatographiques. C'est pourquoi ils seront utilisés à l'état brut pour la suite de la synthèse. Ils sont en général obtenus avec une pureté suffisante pour pouvoir être cependant caractérisés par les différentes techniques spectroscopiques telles que la RMN.

b) Mécanisme de la chlorométhylation

Le processus de chlorométhylation décrit par le schéma 22 peut se décomposer en quatre étapes :

- ♦ Addition nucléophile du chlorotriméthylsilane sur le formol conduisant au siloxane chlorométhylé.
- ♦ Substitution nucléophile par l'amide de ce dérivé conduisant au *N,O*-acétal silylé avec un dégagement d'HCl.
- ♦ Addition nucléophile du *N,O*-acétal sur une deuxième molécule de chlorotriméthylsilane.
- ♦ Substitution nucléophile par l'ion chlorure avec départ d'oxyde de triméthylsilyle conduisant au dérivé chlorométhylé.

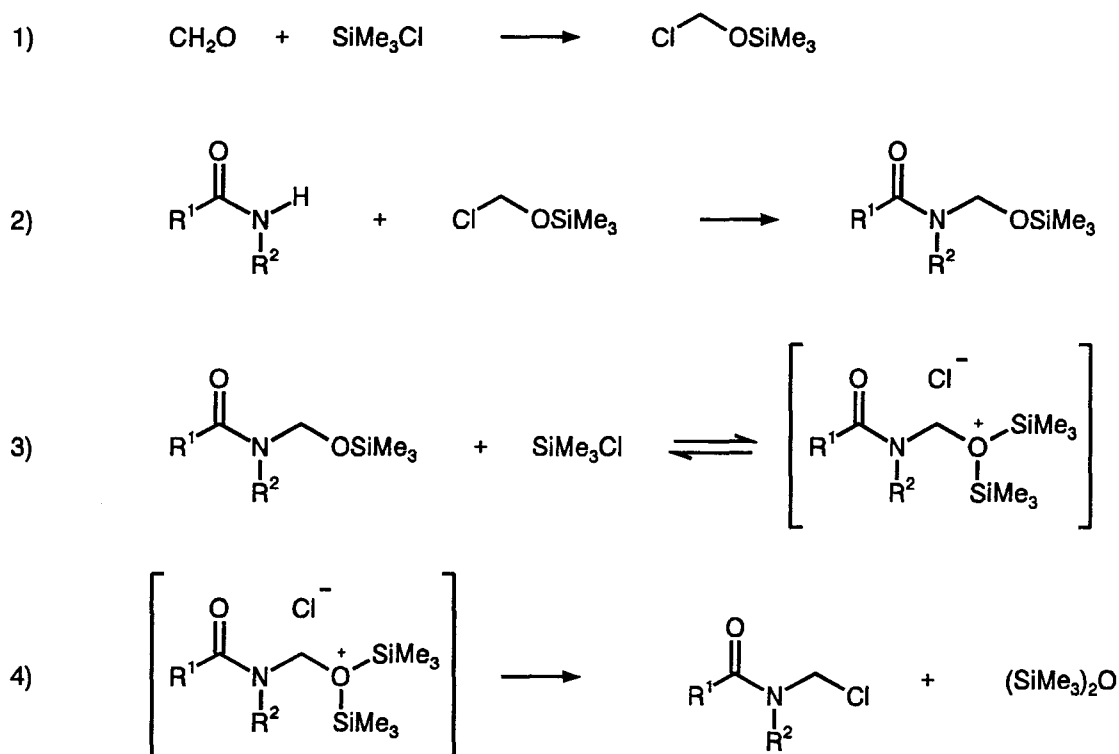


Schéma 22

c) Phosphorylation des dérivés chlorométhylés 4a-e

Les dérivés chlorométhylés sont mis en contact, après élimination des réactifs en excès, soit avec l'éthyldiphénylphosphinite 5 (obtenu très facilement à partir de la chlorodiphénylphosphine et de l'éthanol)³¹ soit avec le triéthylphosphite commercial (schéma 23). Cette réaction de type Michaelis-Arbusov permet la formation dans de bonnes conditions des divers carboxamides phosphorylés ciblés qui intègrent indifféremment un groupement diphenylphosphinoyle ou diéthoxyphosphoryle.

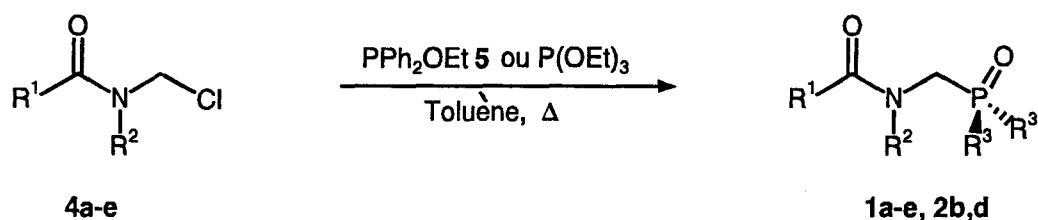
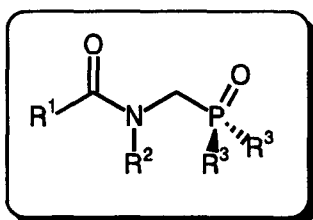


Schéma 23

Les rendements qui correspondent à la synthèse de ces composés sont regroupés dans le tableau II .



n°	R ¹	R ²	R ³	rdt(%)
1a	benzyl	méthyl	phényl	85
1b	phényl	méthyl	phényl	82
1c	4-chlorophényl	méthyl	phényl	82
1d	2-furyl	méthyl	phényl	75
1e	phényl	benzyl	phényl	81
2b	phényl	méthyl	éthoxy	75
2d	2-furyl	méthyl	éthoxy	72

TABLEAU II

L'examen des spectres de RMN ¹H de ces composés indique bien la présence du chaînon méthylénique inséré entre les atomes de phosphore et d'azote (doublet centré à 4.60 ppm avec une constante de couplage J_{H,P} de l'ordre de 5.5 Hz pour les oxydes de diphenylphosphine **1a-e** et doublet centré à 4.00 ppm avec une constante de couplage de 11 Hz pour les phosphonates **2b,d**). La présence du groupe phosphoré a également été confirmée en RMN ³¹P par la présence d'un signal correspondant à un déplacement chimique moyen de 26.6 ppm pour les composés **1a-e** et à 25.4 ppm pour les produits **2b,d**.

d) Mécanisme de la réaction de Michaelis-Arbusov

Le mécanisme de la formation de la liaison carbone-phosphore³² est représenté par le schéma 24.

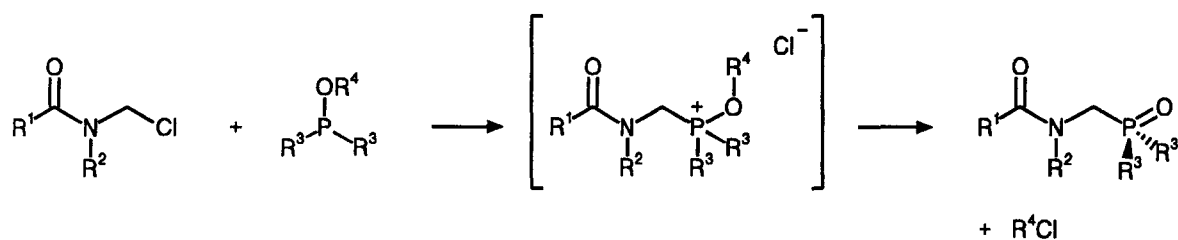


Schéma 24

La connexion du groupe phosphorylé est réalisée en deux étapes. Dans un premier temps, le phosphore déplace l'atome de chlore par substitution nucléophile. L'intermédiaire formé se réarrange par la suite pour conduire à l'oxydation du phosphore et à l'élimination de chlorure d'alkyle.

III/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA METHODE

Le principe réactionnel que nous préconisons possède un certain nombre d'avantages par rapport aux méthodes classiques développées dans la littérature.

L'accès facile aux amides secondaires **3a-e**, l'élimination aisée des réactifs en excès justifient les excellents rendements obtenus en produits chlorométhylés bien que ces produits ne puissent être purifiés.

L'efficacité et la souplesse de la réaction de Michaelis-Arbusov nous ont permis de connecter des groupes phosphorylés de différentes natures (oxyde de diphénylphosphine, phosphonate).

En outre, cette nouvelle stratégie a permis d'aborder un large panel d'amides aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques et ceci avec de très bons rendements comme l'atteste le tableau II. Cette technique a pu également être appliquée avec succès à des systèmes lactamiques, et plus précisément à la pyrrolidone pour donner accès au composé **8** via l'intermédiaire chlorométhylé **7** avec un rendement plus que satisfaisant de 80 % (schéma 25).

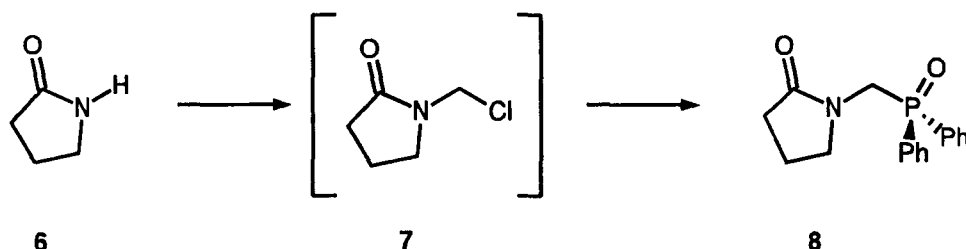


Schéma 25

Cependant, l'efficacité de la réaction de chlorométhylation peut quelquefois dépendre fortement de la nucléophilie des amides parents ou se révéler amoindrie par la présence de groupements à fort encombrement stérique. A titre d'exemple, la connexion du motif chlorométhyle sur des *tert*-butyl carboxamides s'est avérée inefficace ainsi que sur des amides comportant sur leur chaîne alkyle plusieurs groupes électroattracteurs tels que le fluor dans les dérivés trifluorométhylés.

Il faut en outre signaler que cette technique reste assez difficilement transposable aux composés hétéroaromatiques et notamment ceux incorporant un atome d'azote nucléophile, tels que les systèmes pyridiniques, très réactifs vis à vis du chlorotriméthylsilane.

Ces quelques inconvénients nous ont amenés à développer une autre voie de synthèse des carboxamides phosphorylés, complémentaire de la première et en dérivant directement. Elle reste donc fidèle au protocole réactionnel mis au point précédemment et préserve la séquence chlorométhylation-phosphorylation, tout en permettant de contourner les difficultés qui pourraient être liées à la structure du carboxamide.

Cette nouvelle stratégie que nous préconisons et qui fera l'objet de la seconde partie de ce chapitre consiste en quelque sorte à utiliser une réaction de "transacylation"³³ à partir d'un amide phosphorylé simple et d'accès facile. Elle peut être symbolisée par le schéma 26.

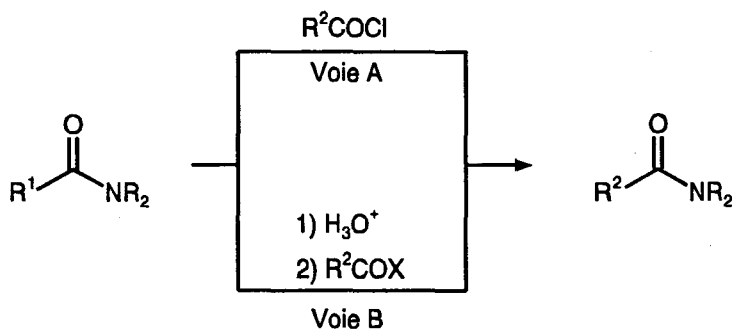


Schéma 26

Cette réaction de transacylation peut être réalisée directement par action d'un chlorure d'acide sur un amide (Voie A).

Elle peut être également envisagée par la succession de deux étapes (voie B) : une hydrolyse préalable de l'amide parent suivie d'une étape de réacylation.

Au laboratoire, nous avons opté pour la voie B qui présente à nos yeux un certain nombre d'avantages (schéma 27).

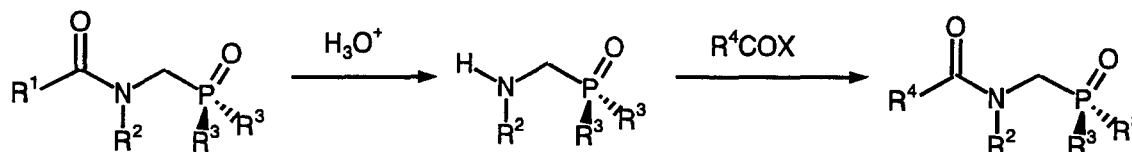
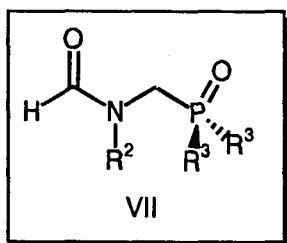


Schéma 27

- ♦ Elle permettra l'accès, après hydrolyse des carboxamides phosphorylés, aux α -amino phosphonates et phosphine oxydes. Nous avons relevé au début de ce chapitre les difficultés inhérentes à la préparation de ce type de composés aminés, surtout dans le cas des diphénylphosphine oxydes.

- ♦ Elle devrait permettre l'emploi d'une plus large gamme d'agents acylants que la voie A et autoriser l'utilisation de réactifs tels que les chlorures d'acides, les anhydrides d'acides et les acides activés.

Ce sont essentiellement des raisons d'efficacité qui ont orienté notre choix, pour ce qui concerne les amides parents, vers les formamides phosphorylés VII et ceci pour diverses raisons.



Tout d'abord, les formamides qui sont très faciles d'accès sont aussi des réactifs peu encombrés dont l'azote est parfaitement apte à être le siège d'une réaction de chlorométhylation

très efficace.

D'autre part, le groupe formyle, qui est très souvent utilisé comme groupement protecteur des amines, se caractérise par une bonne labilité lors de la déprotection.

IV/ SYNTHÈSE DE N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXY PHOSPHORYLMETHYL ALKYL ET ARYL CARBOXAMIDES PAR TRANSACYLATION 1b, e-k, 2i

1°/ Synthèse des N-alkyl-N-diphénylphosphinoyl et N-alkoxyphosphorylméthyl formamides 9a-c, 10

Les divers formamides phosphorylés (schéma 28) ont été préparés selon le protocole réactionnel développé précédemment pour la synthèse des carboxamides phosphorylés 1a-e, 2b,d, 8.

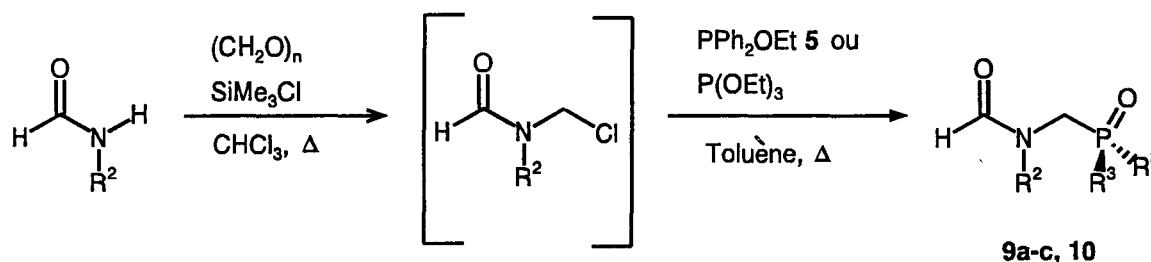
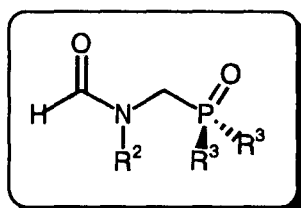


Schéma 28

Le procédé consiste dans une étape préalable à effectuer une réaction de chlorométhylation sur les formamides qui sont souvent disponibles commercialement, ce qui donne naissance aux dérivés chlorométhylés correspondants qui, comme précédemment, ne sont pas isolés. Ces derniers sont ensuite traités par un dérivé phosphoré approprié (éthylidiphénylphosphinite 5 ou le triéthylphosphite) ce qui permet l'accès aux formamides phosphorylés 9a-c, 10.

Les produits qui ont été préparés par cette technique figurent dans le tableau III.



n°	R ²	R ³	rdt (%)
9a	méthyl	phényl	82
9b	benzyl	phényl	80
9c	phényl	phényl	75
10	méthyl	éthoxy	72

TABLEAU III

La présence dans les spectres RMN ¹H d'un doublet centré sur 4.50 ppm pour les composés 9a-c et 3.50 ppm pour le composé 10 atteste de la connexion du groupe phosphorylméthyle. En outre, la présence d'un proton formamidique à 8 ppm est parfaitement conforme avec la structure proposée. On peut également souligner qu'il est facile de distinguer sur le spectre de nos modèles la présence de rotamères caractéristiques de la fonction formamide.

2°/ Synthèse des *N*-diphénylphosphinoylméthyl et du *N*-diéthoxyphosphorylméthyl alkyl et arylamines 11a-c, 12

La première phase de la stratégie de "transacylation" est une étape d'hydrolyse des différents formamides phosphorylés obtenus précédemment.

Pour "cliver" les amides, deux protocoles expérimentaux ont été mis au point en fonction de la nature du groupe phosphoré connecté.

Le premier, relatif aux oxydes de diphénylphosphine 11a-c, consiste à hydrolyser les formamides 9a-c par une mise à reflux dans un mélange d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et d'éthanol (schéma 29).

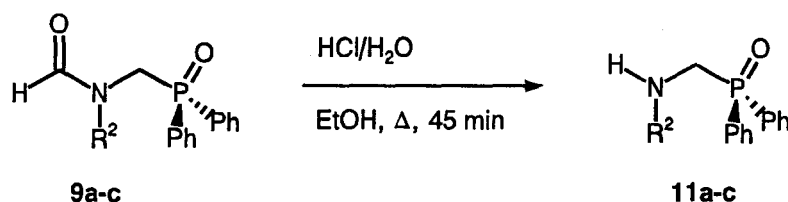


Schéma 29

Dans le second, l'amine **12** est obtenue par hydrolyse acide du formamide **10** en milieu éthanolique à température ambiante pour éviter une hydrolyse concomitante du phosphonate et la formation de l'acide phosphonique correspondant (schéma 30).

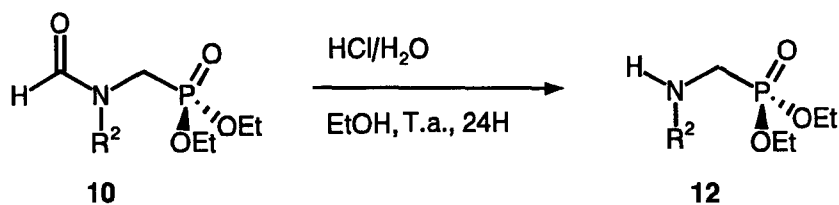
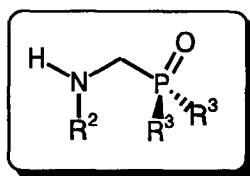


Schéma 30

Bien que plus lent dans le second cas, ces deux protocoles réactionnels se révèlent particulièrement efficaces quelle que soit la nature de l'entité phosphorylée comme l'attestent les résultats reportés dans le tableau IV.



n°	R ²	R ³	rdt (%)
11a	méthyl	phényl	85
11b	benzyl	phényl	82
11c	phényl	phényl	83
12	méthyl	éthoxy	70

TABLEAU IV

La présence de la fonction amine est justifiée en RMN ¹H par un singulet large à un déplacement chimique qui varie en fonction de la nature de l'amine. L'existence d'un doublet centré à 3.70 ppm pour les composés **11a-c** et à 3.20 ppm pour le composé **12** atteste d'un couplage avec ³¹P et confirme les structures.

• • • ○ ○ • • •

REMARQUE : A ce stade du travail, il convient de remarquer que la stratégie que nous venons de développer constitue une nouvelle approche synthétique d'une gamme extrêmement variée d'amines α -phosphorylées. Depuis un certain nombre d'années, ces composés polarisent à juste titre l'attention de nombreux groupes de recherche. En effet, leur analogie avec les acides aminés³⁴, leur présence dans la matière vivante, leurs activités biologiques⁶ variées (antibiotiques⁸, inhibiteurs d'enzymes³⁵, pesticides³⁶) et leur rôle clef dans la construction des phosphonopeptides³⁷, caractéristiques déjà soulignées au début de ce chapitre pour les amides phosphorylés, justifient l'intérêt croissant porté par la communauté scientifique pour cette classe de composés bifonctionnels.

Nous sommes donc en état de proposer une nouvelle procédure efficace permettant la préparation d'une gamme élargie de dérivés α -amino phosphorylés. Elle ne s'ajoute pas simplement à la panoplie des synthèses connues mais vient réellement compléter les méthodologies existantes puisqu'elle permet indifféremment la connexion sur le chaînon méthylénique de groupes de type dialkoxyphosphorylés mais surtout de groupes diphenylphosphinoylés et l'on sait que l'introduction de ce type de substituants représente l'une des restrictions majeures des différents types de préparations connues.

Enfin, il est possible, sur la base du même principe réactionnel et en s'appuyant sur les propriétés nucléophiles des anions dérivant de ces carboxamides phosphorylés, d'intervenir au niveau du chaînon méthylénique et de libérer les amines phosphorylées C-substituées. Cette propriété, illustrée par le schéma 31 a fait l'objet d'une étude détaillée au laboratoire³⁸.

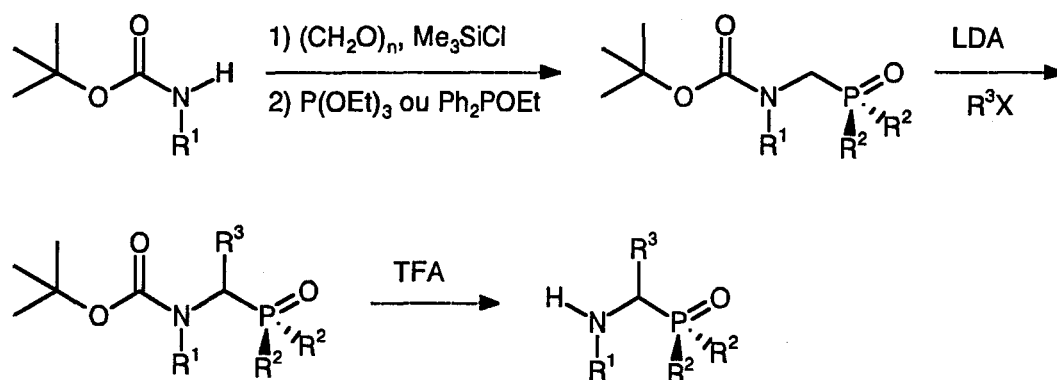


Schéma 31

3°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoyl et *N*-diéthoxyphosphorylméthyl alkyl et arylcarboxamides 1b, e-k, 2i

Les différents produits préparés sont reportés en fin de paragraphe (tableau V, p. 49) selon les divers protocoles détaillés ici.

a) Synthèse des composés 1b, f, h, j à partir des chlorures d'acides

Il s'agit ici d'une acylation classique de type Schotten-Baumann entre un chlorure d'acide et une amine (schéma 32).

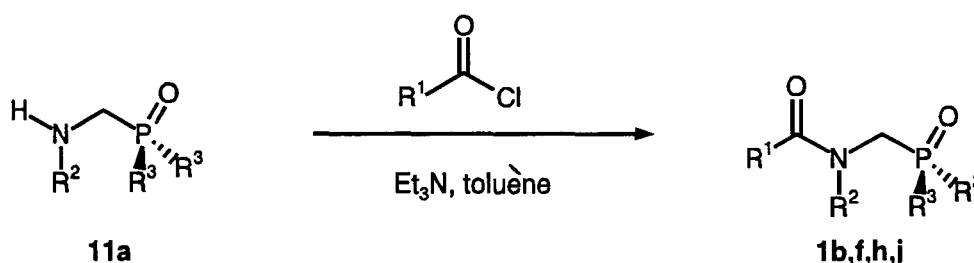


Schéma 32

L'utilisation des chlorures d'acides présente un double intérêt. Tout d'abord, s'ils ne sont pas commerciaux, ils sont généralement faciles d'accès par simple traitement des acides correspondants par le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle (schéma 33).

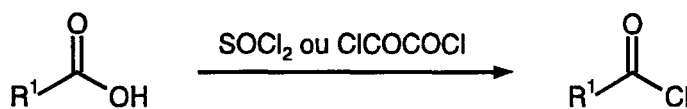


Schéma 33

En outre, la grande réactivité des chlorures d'acides rend la réaction d'acylation très efficace.

b) Synthèse des composés 1g, k à partir des anhydrides d'acides

Cette opération consiste à mettre en contact une amine phosphorée avec un anhydride d'acide dans le toluène à reflux (schéma 34).

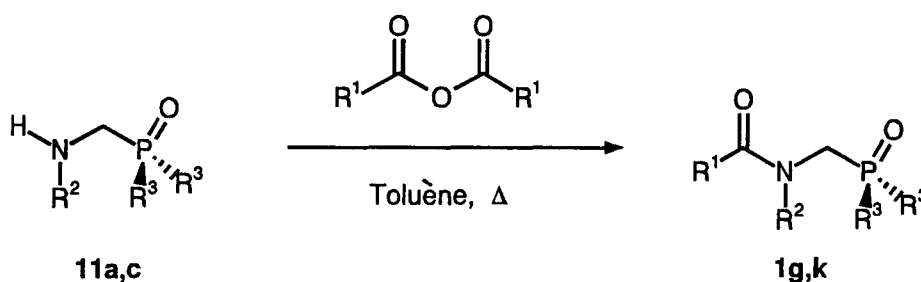


Schéma 34

Ce procédé nous a permis d'accéder efficacement aux amides phosphorylés **1g, k** à partir des anhydrides d'acides commerciaux.

Il est à noter que le passage par l'anhydride trifluoroacétique est une méthode de choix pour synthétiser le composé **1g** ($\text{R}^1 = \text{CF}_3$). En effet, le chlorure d'acide correspondant est hautement instable.

c) Synthèse des composés **1e, i, 2i** à partir des acides activés

Cette réaction représentée par le schéma 35 s'appuie sur la réaction d'une amine phosphorylée avec un acide activé par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) en présence d'une trace de diméthylaminopyridine (DMAP).

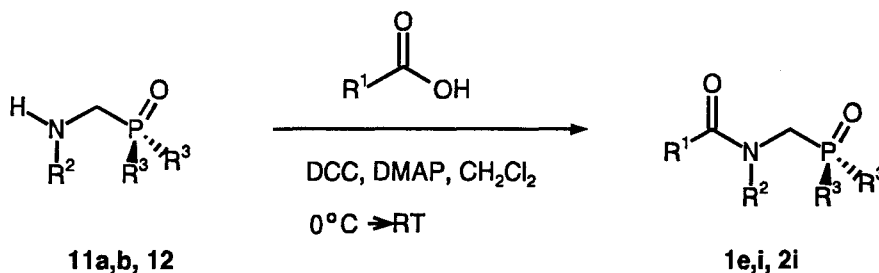
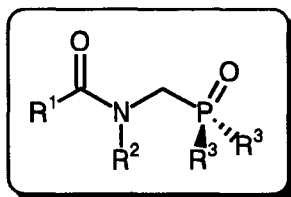


Schéma 35

Cette réaction est une alternative à l'emploi des chlorures d'acides dont la formation, dans le cas de certains systèmes hétéroaromatiques tels que la pyridine et le furane, est délicate et s'accompagne de faibles rendements.

d) Résultats

Les résultats regroupés dans le tableau V permettent d'illustrer les différents types d'acylation exploités.



n°	agent acylant	R ¹	R ²	R ³	rdt (%)
1f	chlorure d'acide	tert-butyl	méthyl	phényl	84
1g	anhydride d'acide	trifluorométhyl	méthyl	phényl	82
1b	chlorure d'acide	phényl	méthyl	phényl	92
1h	chlorure d'acide	3,4-méthylènedioxyphényl	méthyl	phényl	92
1i	acide activé	2-chloropyridinyl	méthyl	phényl	80
1j	chlorure d'acide	3-furyl	méthyl	phényl	85
1e	acide activé	phényl	benzyl	phényl	87
1k	anhydride d'acide	méthyl	phényl	phényl	75
2i	acide activé	2-chloropyridinyl	méthyl	éthoxy	78

TABLEAU V

V/ CONCLUSION

Les différentes stratégies qui viennent d'être décrites dans ce chapitre constituent donc de nouvelles méthodes d'élaboration d'amides phosphorylés. Elle permettent la totale maîtrise des différents éléments intervenant dans l'échaffaudage de ces molécules. Les divers protocoles se révèlent efficaces, relativement faciles à mettre en oeuvre en raison de l'accessibilité aisée aux composés parents et tout à fait complémentaires.

Nous disposons donc maintenant d'une panoplie assez complète de techniques de construction envisageables pour ce type de molécule dans laquelle il nous sera loisible de puiser afin de composer un protocole expérimental parfaitement adapté aux diverses contraintes imposées par les charpentes que nous serons amenés à cibler.

Leur potentiel synthétique sera donc illustré tout au long des travaux exposés dans ce mémoire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Stauffer Co (Large, G. B.) US Pat. (1979) 41 704 63; *Chem. Abstr.* 1980, 92, 164 085.
2. L. K. Lukanov et A. P. Venkov, *Synthesis* 1992, 263.
3. D. M. Evans, *Chem. Ind.* (London), 1969, 615.
4. W. von der Saal, H. Lernet et E. Boehm, *Ger. Offen.* (1990), 3925 584, *Chem. Abstr.* 1991, 115, 29627.
5. N. S. Sampson, P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4500.
6. P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus and Sulfur* 1991, 63, 193.
7. P. Coutrot, G. Grison, C. Charbonnier-Gérardin, *Tetrahedron*, 1992, 48, 9841.
8. (a) F. R. Atherton, C. H. Hassal, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* 1986, 29, 29.
(b) F. R. Atherton, M. J. Hall, *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1979, 15, 696.
9. (a) D. Redwone *Topics in Phosphorus Chemistry* 1976, 8, 515.
(b) D. Engel *Org. React.* 1988, 36, 175.
(c) A. N. Pudovik et I. V. Konovalova, *Synthesis*, 1979, 81.
10. Voir par exemple:
(a) R. Huber et A. Vasela, *Helv. Chim. Acta.* 1987, 70, 1461.
(b) P. G. Baraldi, M. Guarneri, F. Moroder, G. P. Pollini et D. Simoni, *Synthesis* 1982, 653.
(c) K. Afarinkia, C. W. Rees et G. I. J. Cadogan, *Tetrahedron* 1990, 46, 7175.
(d) C. Hubert, B. Oussaid, G. E. Moghadan, M. Koenig et B. Garrigues, *Synthesis* 1994, 51.
11. E. N. Tsuetkov, S. E. Tkachenko et A. N. Yarkevich, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 339
12. T. Shono, Y. Matsumura, T. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4577.
13. Voir par exemple: N. L. J. M. Broekhof, P. van Elburg et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1984, 103, 312.
14. T. Shono, "*Electroorganic Synthesis*", Academic Press, London, 1991, p.71.
15. C. Kibayashi, H. Suzuki, S. Aoyagi, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6114.
16. A. R. Katrisky, W-Q Fan, M. Black et J. J. Pernak, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 547.
17. D. Seebach, R. Charczuk, C. Gerber, P. Renaud, H. Bener et H. Schneider, *Helv. Chim. Acta.* 1989, 72, 401.
18. R. C. Corcoran et J. M. Green, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6827.

19. M. M. Campbell, N. I. Carruthers et S. J. Mickel, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2513.
20. H. Satoh et T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1733 et 1737.
21. A. P. Gledhill, C. J. McCall, M. D. Threadgill, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3196.
22. J. Oleksyszyn, *Synthesis* **1981**, 444.
23. A. R. Katrisky, H. Wu, L. Xie, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1187.
24. H. Möhrle et W. Vetter, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 427.
25. H. Möhrle et W. Vetter, *Naturforsch.* **1988**, *43B*, 1662.
26. A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.
27. K. H. Worms, M. Schimdt-Dunker, *Org. Phosphorus. Compd.* **1976**, *7*, 24.
28. H. Böhme, A. Dick et G. Driesen, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1879.
29. S. Gronovitz et Z. Lidert, *Synthesis* **1979**, 810.
30. (a) A. G. Shipov, N. A. Orlova, Yu. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1984**, *3*, 2362.
(b) N. A. Orlova, A. G. Shipov, I. A. Savost'yanova, Yu. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1991**, *9*, 1875.
31. R. Rabinowitz et J. Pellon, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4623.
32. B. A. Arbusov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307.
33. B. C. Challis et J. A. Challis dans "*The Chemistry of amides*"; J. Zabicky et S. Pataï Eds.; Interscience Publishers: Londre, **1970** ; pp.765-766.
34. P. Kafarski, P. Mastarlez dans "*Amino phosphonates : Natural Occurrence, Biochemistry and Biological Properties*", Beiträge zur Wirkstoffforschung, AK. Ind. Kompl. DDR, **1984**, Vol.21.
35. (a) P. P. Giannousis, R. W. Bartlett, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603.
(b) E. W. Logush, D. M. Walker, J. F. McDonald, G. C. Leo, J. E. Franz, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4069.
(c) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652.
36. I. A. Natchev, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 861.
37. (a) C. Yuan, G. Wang, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, *71*, 207.
(b) H. Takahashi, M. Yoshioka, N. Imai, K. Onimura, S. Kobayashi, *Synthesis* **1994**, 763.
(c) P. Kafarsky, B. Lejczak, P. Mastarlerz dans "*Phosphonopeptides, Synthesis and Biological Activity*", Beiträge zur wirkstoffforschung, AK. Ind. Kompl. DDR, **1985**, Vol. 25.
38. A. Couture, E. Deniau, P. Woisel et P. Grandclaoudon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2483.

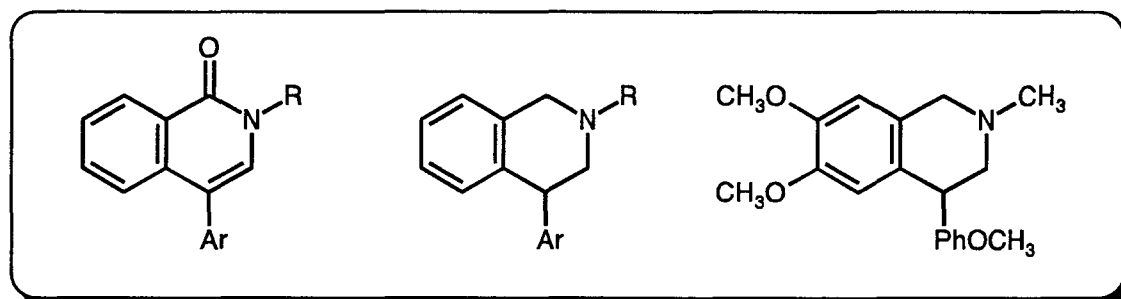
CHAPITRE II

NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX

N-ALKYL-4-ARYL-1-(2H)-ISOQUINOLONES

ET AUX N-ALKYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES

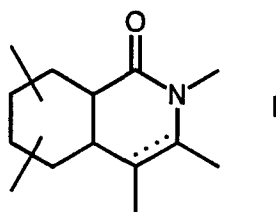
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE LA CHERYLLINE



I/ INTRODUCTION

1° Généralités

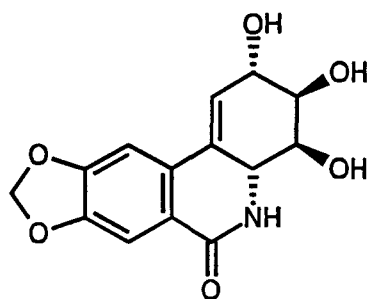
Les unités hétérobicycliques dérivant de l'isoquinoléine et intégrant une structure lactamique, insaturée ou non, dont le squelette est représenté dans la formule générale I, représentent l'un des maillons essentiels de la charpente de nombreux alcaloïdes et produits naturels.



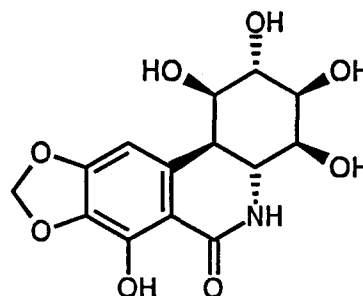
Au cours de ces dernières années, les membres de cette classe de composés ont suscité un intérêt considérable de la part de la communauté scientifique ainsi qu'en témoignent de récents

articles développant leurs synthèses, leurs potentiels pharmaceutiques et leurs activités biologiques et médicinales¹.

A titre d'exemple, il a été établi que certains composés tels que la (+)-Lycoricidine II et la Pancratistatine III développent un pouvoir cytotoxique extrêmement puissant ainsi qu'un pouvoir régulateur de la croissance des plantes².

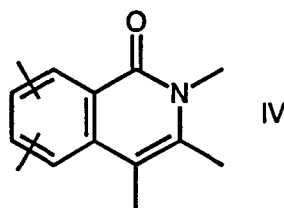


(+)-Lycoricidine (II)



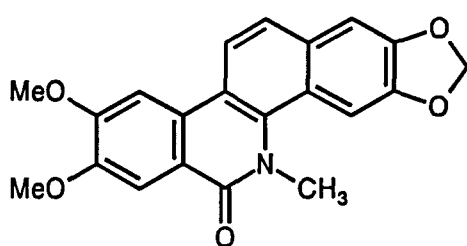
Pancratistatine (III)

Plus précisément, à l'intérieur de cette série, le squelette 1(2*H*)-isoquinolone (ou isocarbostyryl) IV occupe une place privilégiée³.

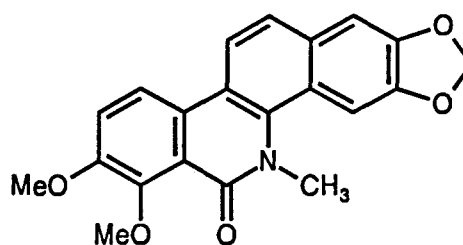


IV

En effet, un grand nombre de systèmes polycycliques articulés autour de ce noyau possèdent des activités physiologiques extrêmement diversifiées⁴. C'est notamment le cas des alcaloïdes dérivant des benzo[*c*]phénanthridines parmi lesquels on peut citer l'Oxytérihanine V⁵ ou l'Oxychélythrine VI⁶.



Oxytérihanine (V)



Oxychélythrine (VI)

C'est également le cas de nombreux autres composés de structure bicyclique dérivant directement de l'isoquinolone et diversement substitués qui ont témoigné d'un certain nombre de propriétés pharmacologiques intéressantes et dont nous présenterons quelques "fleurons" ultérieurement.

Par voie de conséquence, la synthèse du squelette isocarbostyryle résultant de la fusion d'un noyau aromatique hydrocarboné et d'une lactame à six chaînons constitue un challenge permanent pour les chimistes organiciens et, s'il existe un nombre relativement important de techniques permettant l'élaboration d'un tel système, elles restent néanmoins limitées dans leur champ d'applications. En particulier, elles permettent rarement de contrôler la nature de l'unité aromatique fondue avec la partie lactamique et ne laissent que rarement la maîtrise du degré de substitution (produit mono ou disubstitué) ou du site de substitution (3 ou 4) sur la partie hétérocyclique des modèles.

Diverses approches photochimiques ou purement chimiques ont été réalisées et il apparaît qu'elles donnent essentiellement accès à des dérivés qui sont, en règle générale, au moins substitués sur la position 3 du squelette isocarbostyryl.

Parmi celles-ci, une technique de construction du cycle lactamique utilisant comme outil synthétique une réaction de type $S_{RN}1$ photoinitiée a été développée par l'équipe de R. Beugelmans⁷ (schéma 1) et a permis l'élaboration de toute une série de modèles disubstitués sur les positions 3 et 4 des produits d'annélation.

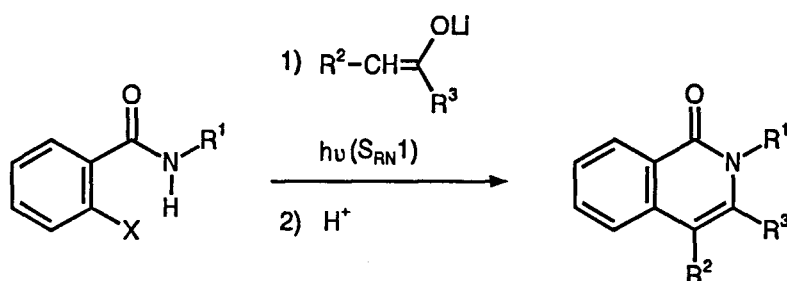


Schéma 1

Une équipe de notre laboratoire a également montré que la photocyclisation en milieu oxydant d'énamides aromatiques acycliques mettait à profit le caractère hexatriénique de ces composés et permettait ainsi d'accéder à toute une série de 3-arylisoquinolones⁸ (schéma 2).

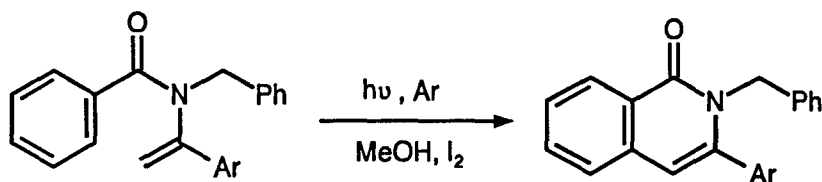


Schéma 2

Cette technique se révèle toutefois inopérante pour bâtir les dérivés arylés en position 4 correspondants.

D'autres travaux ont également été réalisés au laboratoire pour enrichir et diversifier la palette des techniques d'accès aux 3-aryl et alkylisoquinolones. Deux nouveaux principes réactionnels ont ainsi été développés et reposent sur la fixation d'un carbanion benzylique ou, par extension, de la partie nucléophile d'une forme ylurique sur la fonction carbonyle terminale d'un *N*-acylbenzamide approprié (schéma 3). Ces réactions enrichissent le répertoire des réactions intramoléculaires d'oléfination de type Peterson⁹ (voie A et B) ou de Wittig¹⁰ (voie C), ces dernières venant de faire l'objet d'une mise au point très exhaustive de B. Mark Heron¹¹.

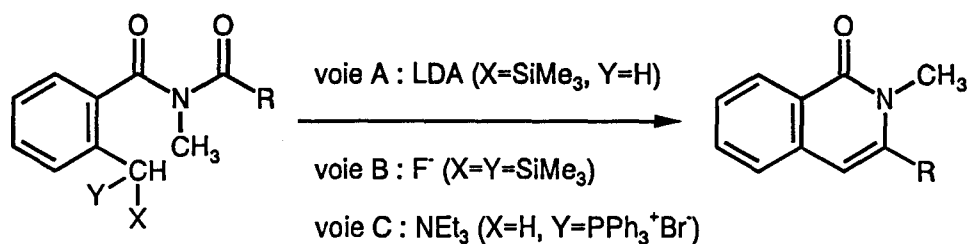


Schéma 3

Enfin, en 1995, l'équipe de E. Bisagni^{1b} et le groupe de recherche dirigé par S. Kiselyov^{1a} ont proposé deux nouvelles voies de synthèse de 1(2H)-isoquinolones *N*-substituées ou non mais toujours diarylées sur les positions 3 et 4 (schéma 4 et 5).

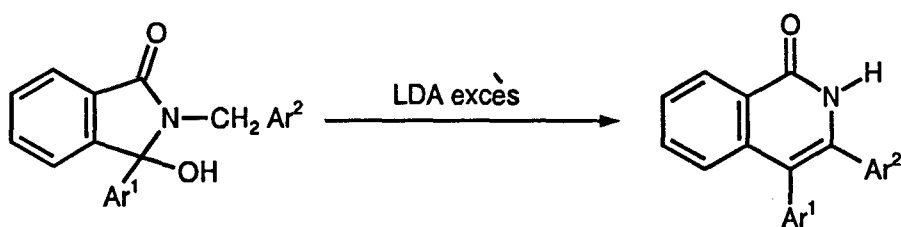


Schéma 4

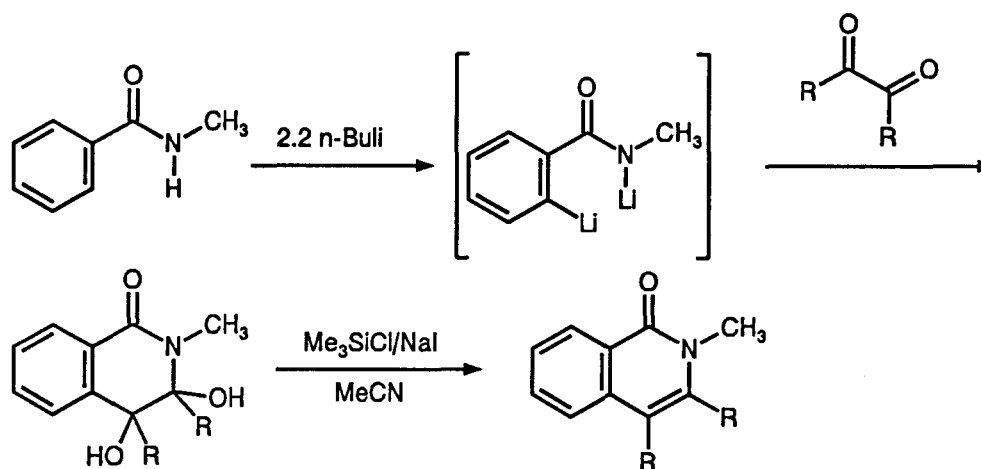
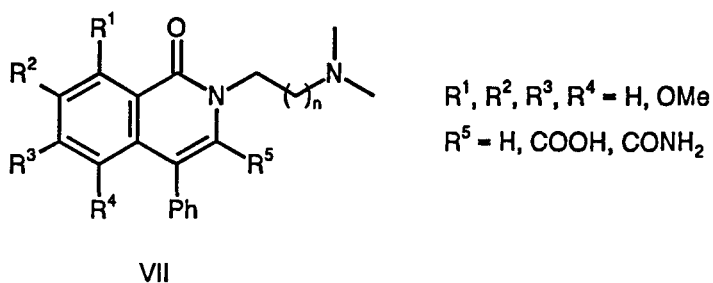


Schéma 5

En revanche, il est assez paradoxal de constater que, dans la littérature, très peu d'articles aient été consacrés à la synthèse de 1(2*H*)-isoquinolones substituées en position 4 par un groupement aryle. Une tentative d'explication à cette lacune pourrait tenir au fait que les techniques classiques d'élaboration du noyau isocarbostyryle utilisées avec succès pour la synthèse des 3-arylisquinolones permettent rarement la connexion d'un groupe aryle en position 4.

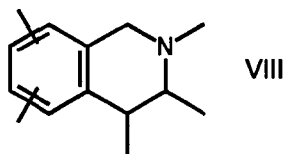
Ce manque de généralité est tout à fait dommageable lorsque l'on fait le constat de la diversité des propriétés intéressantes liées à ces composés et qui sont décrites dans plusieurs articles et brevets¹². En particulier, certaines molécules telles que les 4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones substituées à l'azote par des groupes dialkylaminés VII sont très actives et ont été brevetées pour leurs activités antiulcéreuses, antihypertensives, analgésiques et antihistamiques¹³.



D'autres travaux font également état d'activité de ce type de composés en tant qu'inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol¹⁴, agents antiulcéreux¹⁵, anticholinergiques¹⁶ ou anticonvulsifs¹⁷. Notamment, l'incorporation en position 3 d'un groupe carboxylique ou carboxamide conduit à une variété de composés anticonvulsifs¹⁷ et qui peuvent aussi être utilisés

comme anesthésiques locaux¹⁸.

Il faut ajouter enfin que ces composés peuvent être considérés comme les précurseurs directs de 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines VIII également réputées pour leurs activités pharmacologiques diverses. Nous reviendrons sur cet aspect dans la seconde partie de ce chapitre.



2°/ Synthèse des 4-aryl-1(2H)-isoquinolones - Bilan bibliographique

L'examen de la littérature fait apparaître l'existence d'un nombre limité de méthodes permettant l'accès aux 4-aryl-1(2H)-isoquinolones. Peu d'entre elles, cependant, témoignent d'une grande généralité.

La méthode la plus classique et la plus directe pour parvenir aux 4-aryl-1(2H)-isoquinolones *N*-alkylées consiste à traiter les 4-arylisocoumarines, soit par l'ammoniac avec substitution ultérieure sur l'atome d'azote (schéma 6), soit directement par une amine primaire (schéma 7)¹⁸.

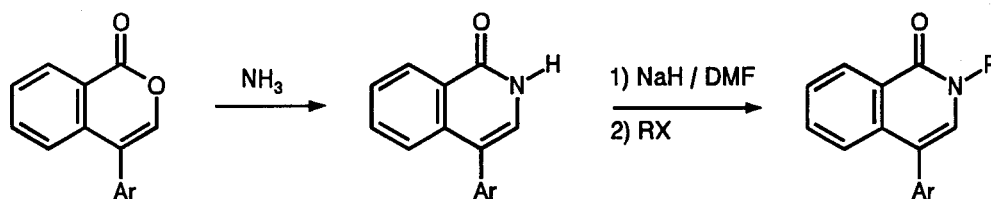


Schéma 6

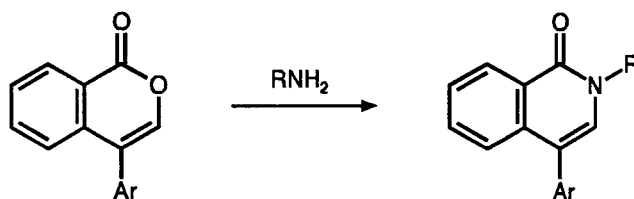


Schéma 7

La principale critique que l'on peut formuler à propos de cette méthode est qu'elle nécessite la préparation préalable des 4-arylisocoumarines appropriées dont la synthèse s'appuie une réaction de type Friedel et Crafts intramoléculaire peu régiosélective.

Une autre technique pour accéder aux 4-arylisquinolones développée par Narasimhan¹⁹ est représentée par le schéma 8.

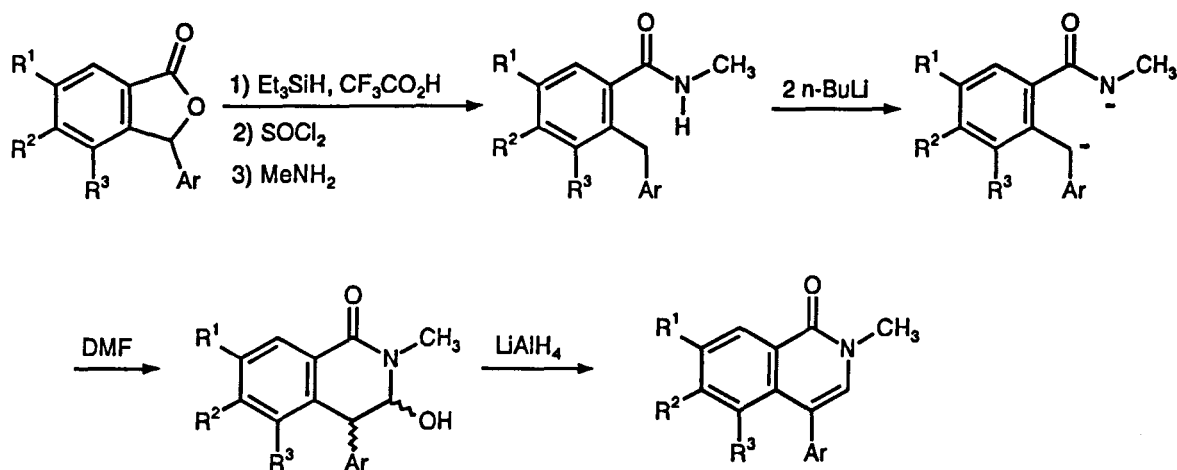


Schéma 8

Ce procédé consiste à générer régiospécifiquement l'espèce dilithiée d'un 2-arylméthyl-*N*-méthylbenzamide que l'on piège avec du diméthylformamide. Le composé hydroxyméthylé est finalement déshydraté à l'aide d'hydrure d'aluminium et de lithium.

Bien que son extrapolation à des modèles incorporant des sites de déprotonation compétitifs ou des fonctions sensibles aux réactifs organométalliques n'ait pas été démontrée, cette technique est plus souple que la précédente. Elle nécessite néanmoins la synthèse préalable de précurseurs lactoniques assez élaborés.

Une variante a d'ailleurs été proposée par Fisher et coll.²⁰ pour les composés non substitués à l'azote. Ils préconisent pour synthétiser ce type de 4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones la bimétallation d'un *O*-méthyl-2-arylméthylbenzohydroxamate et son traitement par divers aldéhydes suivi d'une déshydratation (schéma 9). L'étape de cyclisation est cependant pénalisée par un rendement assez modeste (50%).

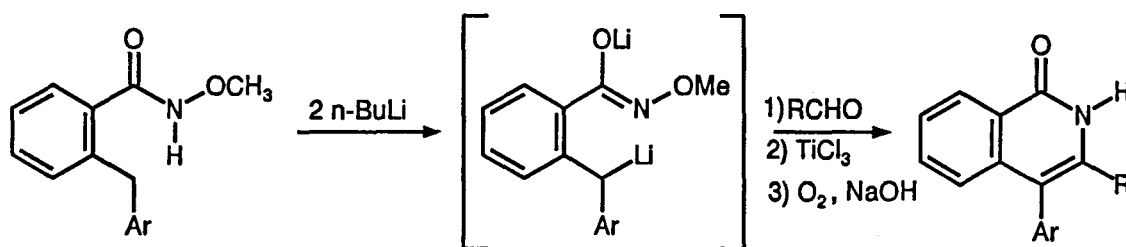


Schéma 9

Enfin, une autre voie de synthèse mise au point par Dodsworth et coll.²¹ s'appuie sur la migration en milieu acide du groupe aryle d'une *N*-alkyl-3-aryl-4-hydroxy-1(2*H*)-isoquinolone résultant de la condensation d'un sel du phthalide sur une base de Schiff (schéma 10). Cette technique donne des résultats satisfaisants pour les imines dérivant d'aldéhydes aromatiques.

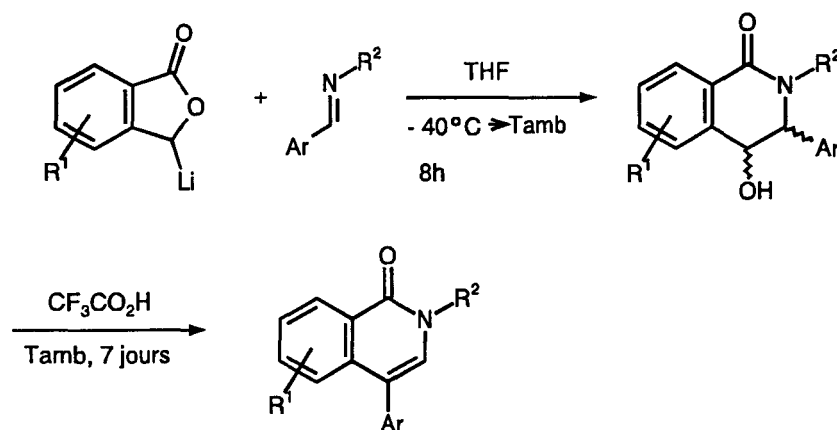


Schéma 10

Nous proposons d'ajouter à ces diverses synthèses une méthode simple, efficace et générale permettant l'accès aux *N*-alkyl-1(2*H*)-isoquinolones **13a-f**, **14** arylées exclusivement en position 4. Cette méthode autorisera également la connexion en 4 de groupements hétéroaryles et laissera la possibilité de substituer un cycle pyrido à la partie benzo de l'isoquinolone.

Notre stratégie, représentée par le schéma de rétrosynthèse 11, consiste à provoquer l'annélation par traitement basique des 2-arylbzamidés phosphorylés **16a-f**, **17** et par là-même la création directe de la double liaison en α de la fonction carboxamide. Quant à la préparation des carboxamides phosphorylés **16a-f**, **17** à partir des acides 2-arylbzoiques **15a-f**, elle représentera une illustration directe des résultats développés dans le premier chapitre.

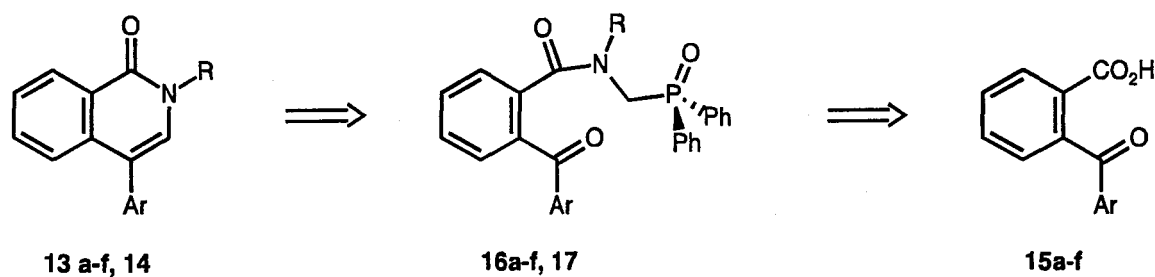
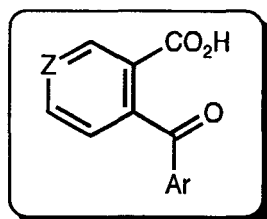


Schéma 11

II/ SYNTHÈSE DE N-ALKYL-4-ARYL ET HÉTÉROARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES13a-f, 141°/ Synthèse des acides 2-arylbénzoïques 15a-f

N°	Ar	Z
15a	phényl	CH
15b	4-fluorométhyl	CH
15c	4-méthoxyphényl	CH
15d	2-furyl	CH
15e	2-thiényl	CH
15f	phényl	N

Les acides aroylbénzoïques 15a,b sont disponibles commercialement. Pour la synthèse des autres composés 15c-f, deux techniques ont été développées en fonction de la nature du groupe aryle qui doit être connecté en position 4.

♦ Les acides 15c, e, f ont été préparés par une réaction de type Friedel et Crafts entre les anhydrides d'acides aromatiques et l'anisole²², le thiophène²³ et le benzène²⁴ respectivement (schéma 12).

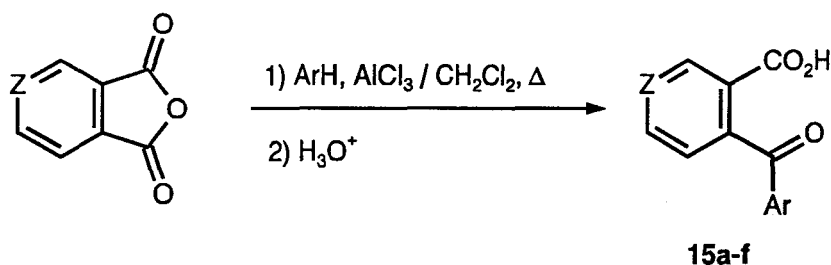


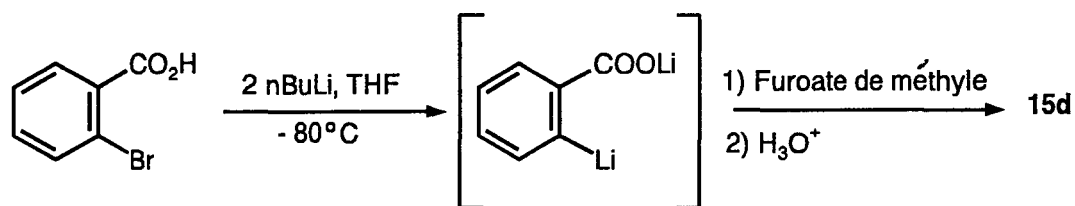
Schéma 12

Remarques :

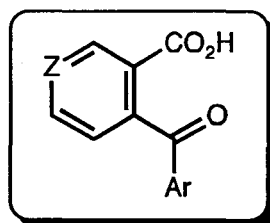
1) De manière générale, le type de solvant utilisé pour la réaction de Friedel et Crafts est directement conditionné par la nature du groupe aromatique à acyler. Il est à noter que pour la préparation de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)benzoïque **15c**, il est nécessaire d'employer comme solvant le dichlorométhane et pour l'acide 2-thiénylbenzoïque **15e** le nitrobenzène.

2) La synthèse de l'acide 2-benzoylnicotinique **15f** nécessite l'emploi de 3 équivalents de chlorure d'aluminium.

♦ Le dérivé *o*-furoylé **15d** a été synthétisé en appliquant le protocole de Parham²⁵. Ce procédé consiste à générer dans un premier temps l'espèce dilithiée de l'acide 2-bromobenzoïque qui est mise ensuite en contact à froid avec le fuoroate de méthyle (schéma 13).



Les rendements obtenus pour les différents acides préparés selon ces différents chemins réactionnels **15c-f** sont reportés dans le tableau I.



n°	Ar	Z	rdt (%)
15c	4-méthoxyphényl	CH	85
15d	2-furyl	CH	60
15e	2-thiényl	CH	75
15f	phényl	N	73

TABLEAU I

2°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinyléthyl-2-arylbenzamides 16a-e, 17 et du nicotinamide 16f

En se référant aux résultats obtenus pour les carboxamides et décrits dans le premier chapitre, nous avons envisagé, dans un premier temps, la connexion du groupe phosphorylé par l'intermédiaire d'un *N*-chloroacétal résultant de la chlorométhylation des benzamides aroylés correspondants (schéma de rétrosynthèse 14).

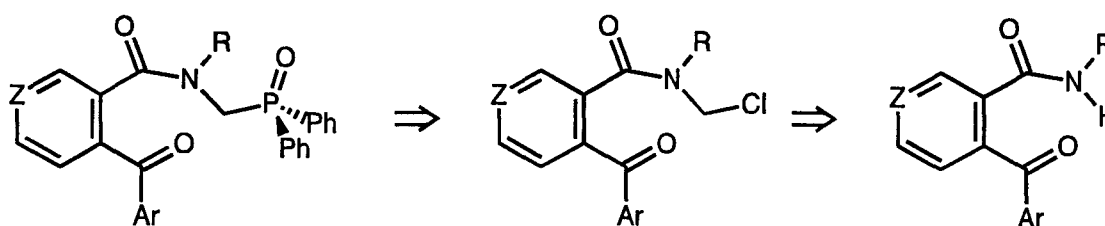


Schéma 14

Malheureusement, ces amides secondaires existent presque exclusivement sous la forme de phthalimidines hydroxylées¹⁹ (schéma 15), ce qui rend caduque cette stratégie.

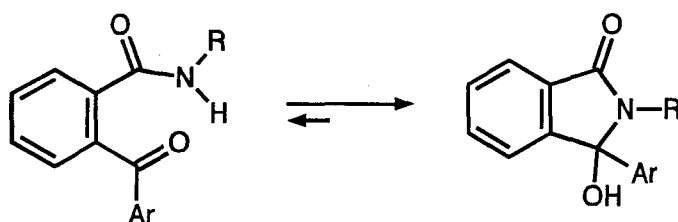


Schéma 15

Ceci nous a amené à nous tourner vers la seconde stratégie mise au point dans le premier chapitre. Elle consiste à réaliser en deux étapes une transacylation des formamides phosphorylés avec un agent acylant, principe rappelé par le schéma 16.

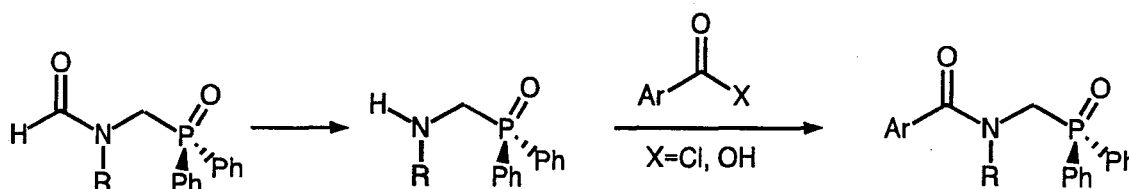


Schéma 16

Dans la gamme des agents acylants exploitables, nous avons préalablement opté pour les chlorures d'acides en raison de leur haute réactivité vis à vis des amines. Ce choix s'est révélé, par la suite, peu judicieux pour deux principales raisons :

♦ Dans ce cas également, les chlorures d'acides dérivés d'acides *o*-aroylbenzoïques se présentent sous deux formes en équilibre (schéma 17).

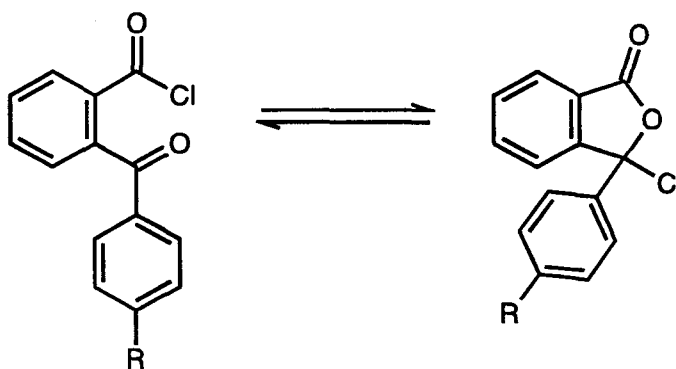
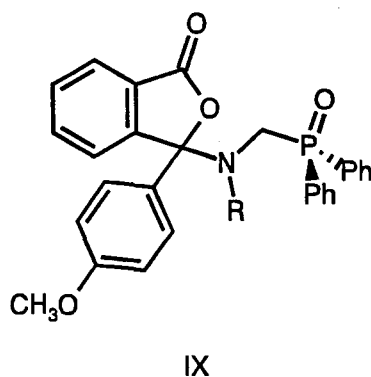


Schéma 17

Il se trouve, de plus, que la présence de groupements électrodonneurs, comme c'est notamment le cas pour $R=OCH_3$, favorise la formation du chloroacétal. Il résulte alors de cette propriété particulière que le traitement des chlorures d'acides dérivés d'acides *o*-aroylbenzoïques par les amines phosphorylées se traduit invariablement par la formation de *N,O*-acétal d'ester phosphorylé IX¹⁰.



♦ D'autre part, l'accès aux chlorures d'acides "libres" de dérivés incorporant une unité pyridinique n'est pas toujours aisé. La chloruration de tels modèles conduit en effet très souvent à la formation de chlorhydrates dont les réactions en milieu basique ne sont pas d'une mise en oeuvre facile.

C'est la raison pour laquelle nous avons privilégié la technique de connexion préconisant

l'acylation des amines phosphorylées **11a,b** par les acides *o*-aroylbenzoïques **15a-f** activés par le DCC en présence de DMAP (schéma 18).

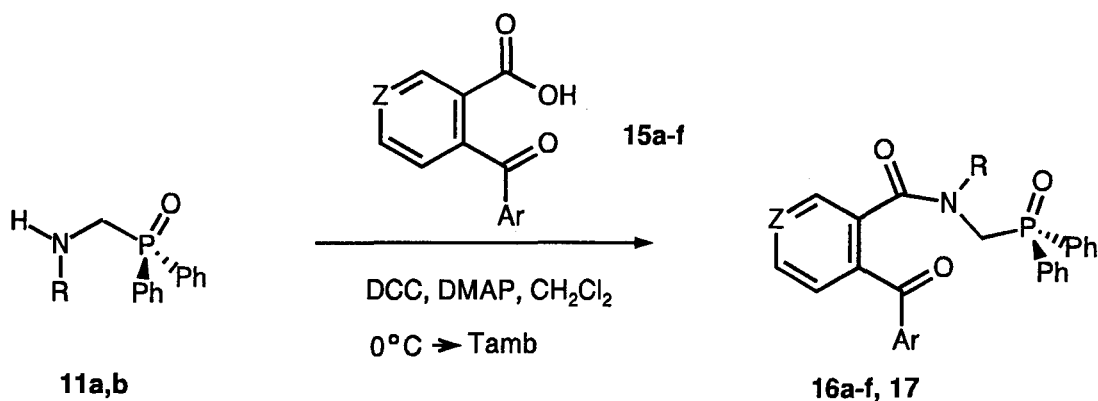
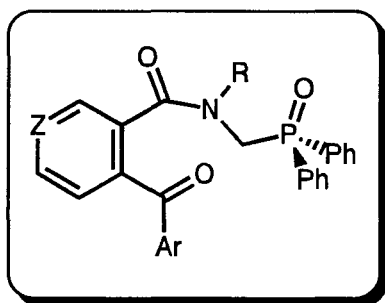


Schéma 18

Cette acylation possède l'avantage d'être exploitable de la même manière avec les différents types d'acides. Elle se révèle en effet compatible avec la présence de toute unité aromatique et/ou hétéroaromatique sur les deux sites des modèles élaborés. Le tableau II rassemble les différents précurseurs qui ont pu être élaborés par cette méthode.



n°	R	Ar	Z	rdt (%)
16a	méthyl	phényl	CH	90
16b	méthyl	4-fluorophényl	CH	85
16c	méthyl	4-méthoxyphényl	CH	86
16d	méthyl	2-furyl	CH	82
16e	méthyl	2-thiényl	CH	80
16f	méthyl	phényl	N	81
17	benzyl	phényl	CH	83

TABLEAU II

La structure des différents amides **16a-f**, **17** a été principalement établie par RMN ^1H . On peut observer notamment un doublet centré sur 4.7 ppm avec une constante de couplage $J_{\text{H-P}}$ de l'ordre de 5Hz correspondant à la résonance des protons méthyléniques. Les spectres de RMN ^{13}C témoignent de la présence d'une fonction cétonique (δ aux environs de 190 ppm), d'une fonction amide (δ voisin de 175 ppm) et d'un méthylène lié au phosphore (δ aux alentours de 45 ppm, $J_{\text{C-P}}$ entre 75 et 105 Hz). En outre, la présence du groupe phosphorylé est attestée par la résonance du ^{31}P (δ voisin de 31 ppm).

3°/ Synthèse des *N*-alkyl-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones **13a-f**, **14**

Les différents *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinylméthyl-2-arylbensamides et nicotinamide **16a-f**, **17** sont lentement déprotonés à -78°C à l'aide du bistriméthylsilyl amidure de potassium (KHMDS) dans le tétrahydrofurane (schéma 19).

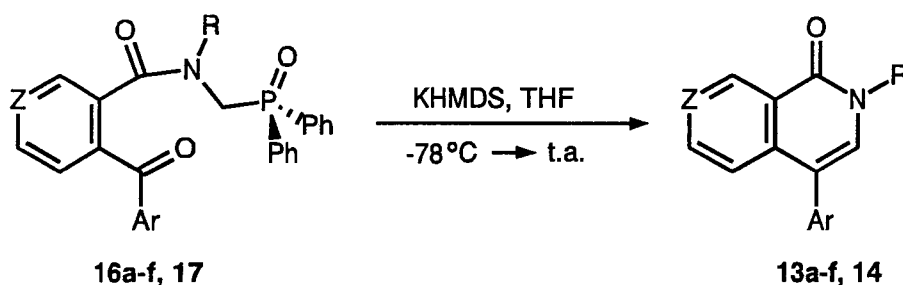
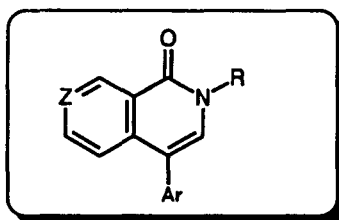


Schéma 19

La solution rouge résultante est ensuite ramenée à température ambiante afin d'assurer l'annélation complète. Cette opération, qui peut être aisément suivie par chromatographie sur couche mince, se traduit par la décoloration de la solution et l'apparition d'un précipité de diphénylphosphinate de potassium.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.



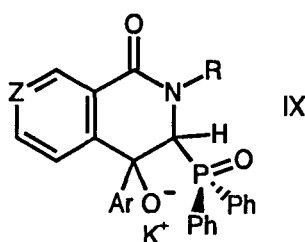
n°	R	Ar	Z	rdt (%)
13a	méthyl	phényl	CH	90
13b	méthyl	4-fluorophényl	CH	88
13c	méthyl	4-méthoxyphényl	CH	90
13d	méthyl	2-furyl	CH	65
13e	méthyl	2-thiényl	CH	64
13f	méthyl	phényl	N	85
14	benzyl	phényl	CH	80

TABLEAU III

L'analyse spectrale des isoquinolones 13a-e et 14 et de la naphtyridone 13f permet de distinguer en RMN ^1H un singulet correspondant au proton vinylique situé entre 7.00 et 7.30 ppm. La disparition de la fonction cétonique ainsi que celle du groupe phosphorylé a été mise en évidence par la disparition des résonances correspondantes en RMN ^{13}C et RMN ^{31}P respectivement.

Les excellents rendements obtenus en produits cyclocondensés peuvent être considérés comme la résultante de trois facteurs :

♦ Dans un premier temps, le KHMDS s'est révélé une base de choix pour accomplir l'annélation. En effet, cet agent de métallation commercial qui est stable et d'un emploi facile nous a permis de générer régiospécifiquement un α -carboxamidocarbanion phosphorylé sur des substrats présentant d'autres sites de métallation potentiels et comportant des fonctions sensibles aux composés organométalliques. La remarquable nucléophilie de ce carbanion potassique se traduit en outre par l'attaque rapide à basse température de la fonction carbonyle proche donnant efficacement naissance à l'adduit IX.



♦ De plus, la forte conjugaison du système associée à la présence du contre-ion potassique faiblement lié dans l'adduit primaire IX sont deux facteurs qui favorisent l'étape de déphosphorylation²⁶ et par là-même la formation dans des conditions optimales des diverses isoquinolones 13a-f, 14.

4° Conclusion et développement

Nous avons donc confirmé dans ce travail l'intérêt que représentent les propriétés nucléophiles et yluriques des α -amidocarbanions phosphorylés²⁷ qui nous ont permis dans des conditions très douces de réaliser l'annélation du système et par là-même de créer une insaturation en α de l'atome d'azote.

Ces réactions représentent donc une méthode attrayante et efficace pour échaffauder une charpente isocarbostyril comportant une unité aromatique ou hétéroaromatique en position 4 sur le squelette lactamique. Elles présentent en outre l'avantage d'une part d'être compatibles avec une large gamme de dérivés aromatiques diversement substitués et d'autre part de permettre la synthèse de systèmes cyclocondensés intégrant une unité pyridinique.

Ainsi qu'il l'a été souligné dans l'introduction de ce chapitre, les 4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones constituent déjà en elles-mêmes une classe de composés intrinsèquement très intéressants de par leurs propriétés diverses et variées. Ces composés recèlent également une potentialité synthétique qu'il convient de mettre à profit. En effet, ils peuvent être considérés comme des précurseurs directs des 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines (schéma 20).

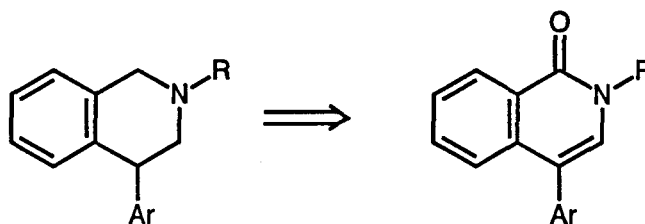


Schéma 20

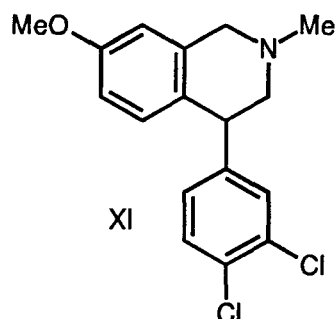
Cet aspect fera l'objet d'un développement constituant la deuxième partie de ce chapitre.

III/ SYNTHESE DE N-ALKYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES**18a,c, 19**

Durant la dernière décennie, une part importante des recherches ciblant la construction de systèmes polycycliques azotés a été consacrée à l'étude de dérivés de l'isoquinoléine partiellement saturés.

La principale raison tient à leur potentiel synthétique²⁸ et à leurs activités biologiques et pharmacologiques²⁹ extrêmement variées.

A titre d'exemple, un certain nombre de 4-aryl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines sont utilisées comme agonistes pour les récepteurs de la dopamine³⁰ et constituent le squelette d'antidépresseurs et d'anti-Parkinsoniens tels que la Diclofensine XI³¹.



En conséquence, plusieurs voies synthétiques efficaces ont été explorées ces dernières années afin d'accéder à cette famille de composés³².

1°/ Rappels bibliographiques

La méthode la plus utilisée s'appuie sur la cyclisation en milieu acide de divers *N*-alkyl-*N*-benzyl-2-amino-1-phényl éthanols^{29f,33} (schéma 21).

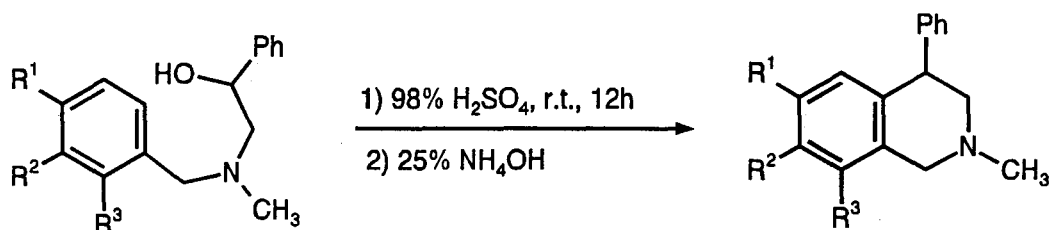


Schéma 21

Cependant, la synthèse des substrats primaires est souvent pénalisée par l'emploi de stratégies multiétapes longues et fastidieuses.

En 1990, Kobayashi et coll.³⁴ ont développé un nouveau concept pour bâtir la partie hétérocyclique de charpente isoquinoléine (schéma 22).

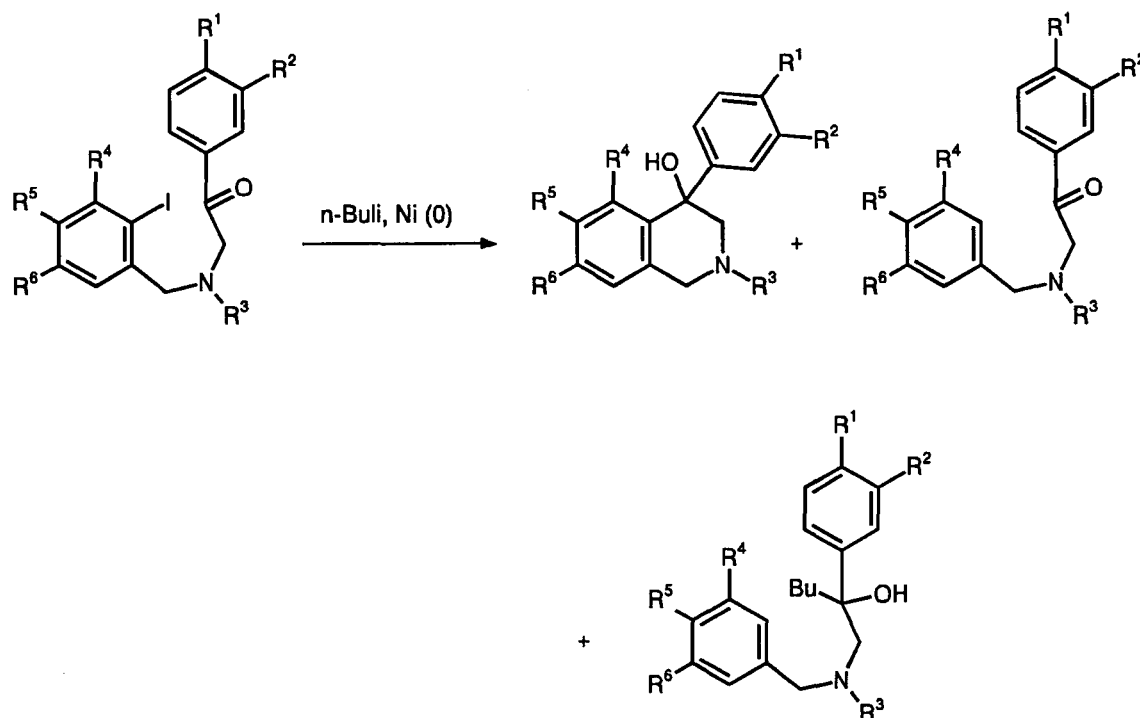


Schéma 22

Cette technique consiste à réaliser sur des *N*-(2-iodobenzyl)-phénylamine une réaction de Barbier intramoléculaire assistée par du nickel zérovalent. Cette réaction repose sur l'attaque d'une fonction carbonylée par un carbanion généré par une interconversion halogène-métal, l'adduit résultant étant finalement déshydraté et réduit.

Malheureusement, cette cyclisation intramoléculaire s'accompagne de rendements très moyens et conduit invariablement à un mélange de produit cyclisé, déiodé et à des produits d'addition de la base organolithiée sur le groupe cétonique.

Très récemment, un certain nombre de *N*-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines ont été préparées par Sato^{32d} par transposition d'ylure d'ammonium généré en milieu non basique par le biais du déplacement d'un groupe silylé à l'aide de fluorure (schéma 23).

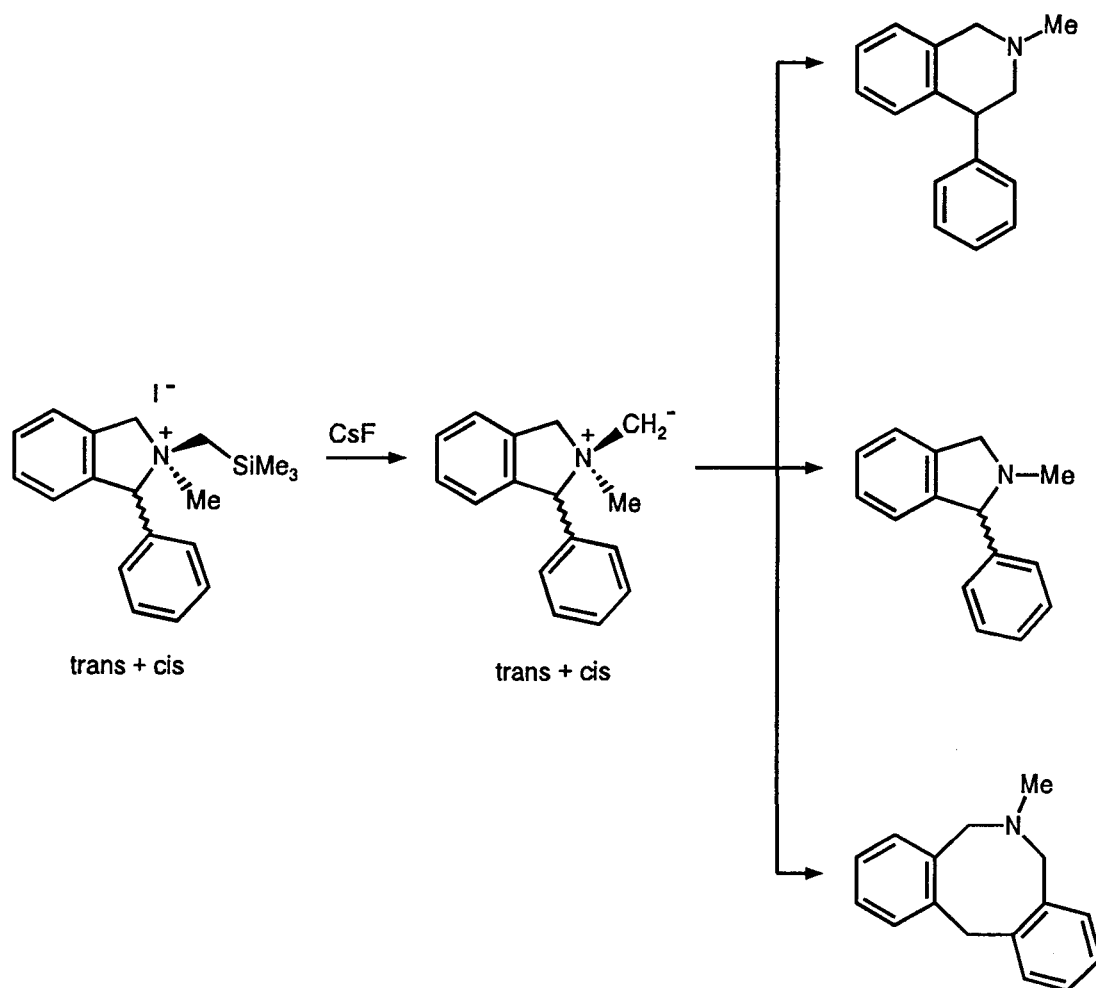


Schéma 23

Cette technique bien que très sophistiquée ne permet pas d'accéder exclusivement à la tétrahydroisoquinoléine car pour des raisons mécanistiques, qu'il n'est pas opportun de détailler ici, les auteurs ont montré qu'il serait impératif d'isoler le substrat primaire de géométrie trans, opération malheureusement irréalisable à l'échelle préparative.

La voie d'accès la plus directe consiste à construire au préalable la 4-arylisquinoléine appropriée, le plus souvent par couplage aryl-aryl catalysé au palladium entre l'isoquinoléine et un dérivé benzénique, puis à réaliser une *N*-alkylation. L'hydrogénation catalytique³⁵ ou la réduction chimique^{32c} des sels d'isoquinolinium permet d'obtenir de manière satisfaisante les tétrahydroisoquinoléines ciblées (schéma 24).

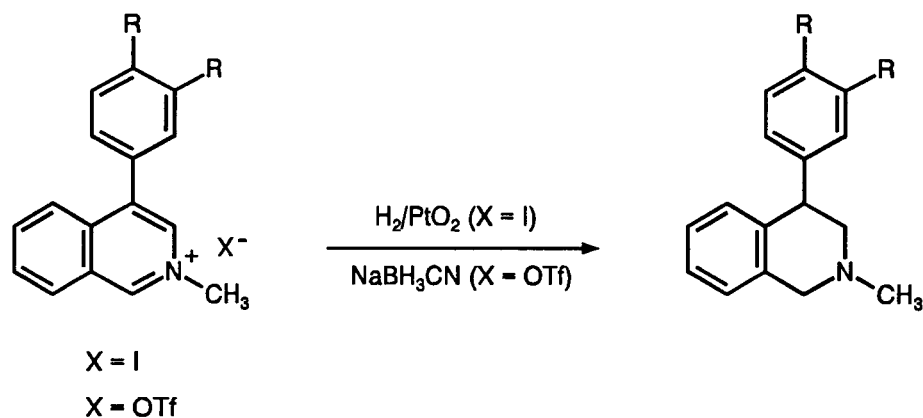


Schéma 24

Enfin, depuis quelques années, Davies et coll.³⁶ ont exploité les propriétés des arènes chrométricarboxyles pour développer une méthode très "attrayante" et originale représentée par le schéma 25.

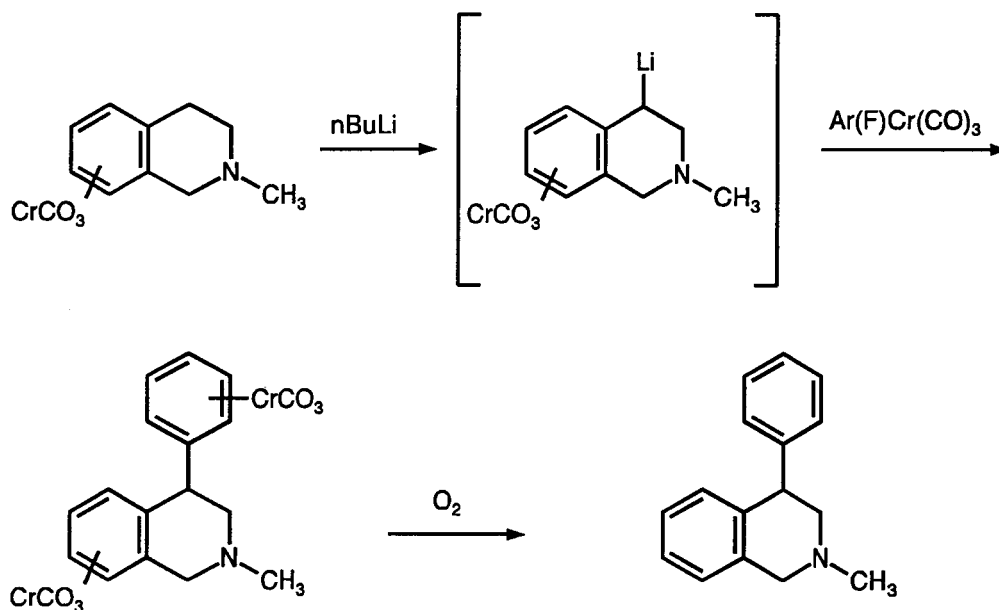


Schéma 25

Les auteurs utilisent la déprotonation sélective de l'un des motifs benzyliques de la *N*-alkyltétrahydroisoquinoléine chrométricarboxyle suivie de la connexion du groupe phényle par l'intermédiaire du fluorobenzène chrométricarboxyle selon un mécanisme classique d'addition-élimination. La décomplexation aisée par oxydation conduit aux composés phénylés en position 4 avec des rendements médiocres. L'extension de cette méthode aux systèmes aromatiques polysubstitués se révèle aléatoire puisqu'elle est conditionnée à l'accès aux dérivés

aromatiques fluorés chrome tricarbonyles appropriés.

D'autres méthodes, bien que plus confidentielles, sont encore disponibles dans la littérature pour accéder aux structures ciblées telles que celle représentée dans le schéma 26³⁷.

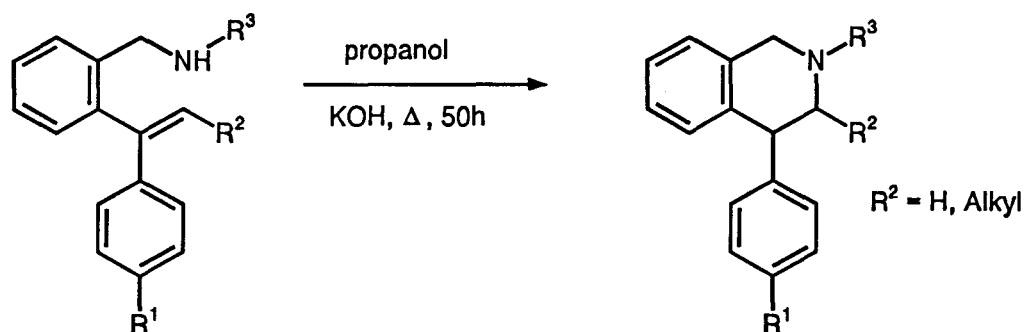


Schéma 26

L'addition intramoléculaire d'une fonction amino sur une double liaison éthylénique comporte un certain nombre d'inconvénients. Outre la préparation des 2-(1-arylvinyl)-*N*-alkylbenzylamine qui nécessite de nombreuses étapes, ce type d'annélation impose des conditions drastiques et conduit à de faibles rendements (# 40 %) en produits bicycliques.

2°/ Synthèse des *N*-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléines 18a,c, 19

L'examen de la structure d'une *N*-alkyl-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolone permet d'en effectuer sommairement la décomposition en une fonction styrénique et une fonction carbonyle toutes deux susceptibles d'être réduites (schéma 27).

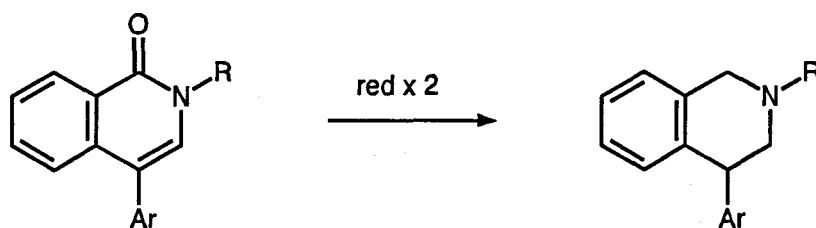
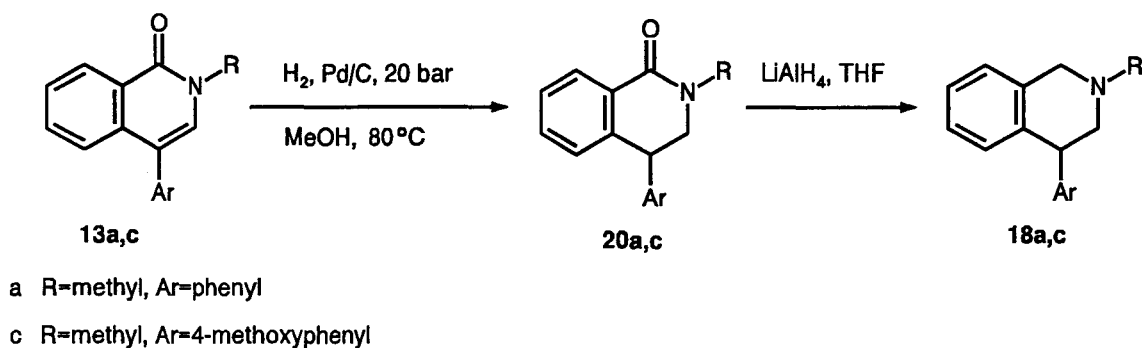


Schéma 27

A partir de ce constat, il devient envisageable d'élaborer, pour accéder aux dérivés tétrahydro, deux stratégies de réduction (méthode A et méthode B).

La première applicable aux isoquinolones *N*-méthylées **13a,c** (méthode A) consiste à réduire au préalable la liaison double quasi-styrénique par hydrogénation catalysée au palladium, ce qui donne naissance aux lactames intermédiaires correspondantes **20a,c** qui sont finalement réduites chimiquement par de l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF (schéma 28).

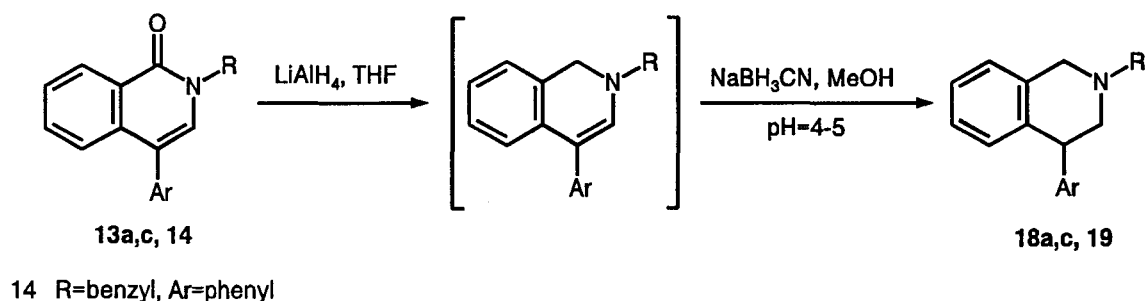


Méthode A

Schéma 28

Cette double opération permet un accès facile aux *N*-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines **18a,c**.

Néanmoins, cette stratégie peut se révéler plus difficilement compatible avec la présence dans nos modèles d'une fonction amide *N*-benzylée comme pour le composé **14**. Il est, en effet, bien connu que l'hydrogénéolyse catalysée par le Pd/C représente une technique utilisée très couramment pour cliver la liaison entre un groupe benzyle et un hétéroatome. Ce qui nous a amenés à envisager une alternative ne mettant plus en oeuvre d'hydrogénation catalytique mais l'enchaînement de deux réductions chimiques (schéma 29) (méthode B).



Méthode B

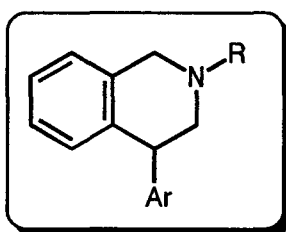
Schéma 29

Il devient alors nécessaire d'inverser l'ordre dans lequel les deux groupes fonctionnels

seront traités. Notre stratégie reposera sur une double réduction enchaînée : en premier lieu, réduction de la partie carbonylée par de l'hydrure d'aluminium et de lithium suivie immédiatement de la réduction de l'énamine résultante intermédiaire relativement instable, qui ne sera donc pas isolée, par du cyanoborohydrure de sodium à pH = 4-5. Cette technique nous a permis d'accéder aux deux types de 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisiquinoléïnes *N*-méthylées **18a-c** et *N*-benzylée **19**.

3°/ Résultats

Les résultats comparatifs de ces deux méthodes sont représentés dans le tableau IV. Dans le cas où elles sont toutes les deux applicables, les rendements sont tout à fait comparables.



n°	R	Ar	méthode	Rdt
18a	méthyl	phényl	A	77
			B	81
18c	méthyl	4-méthoxyphényl	A	69
			B	79
19	benzyl	phényl	B	77

TABLEAU IV

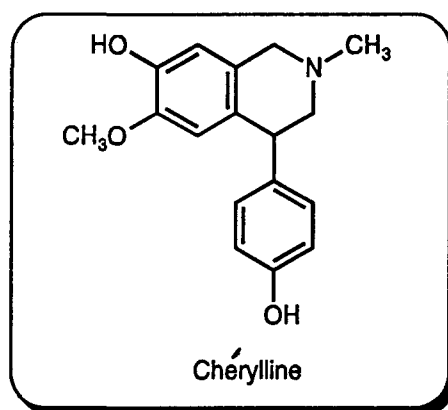
Du point de vue synthétique et expérimental, la méthode B présente une grande souplesse, puisqu'elle permet d'accéder aux 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisiquinoléïnes quelle que soit la nature du substituant sur l'azote, une grande facilité de mise en oeuvre et des durées de réaction relativement courtes.

Pour toutes ces raisons la méthode B représente donc une méthode de choix pour passer des 2-alkyl-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones aux 2-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisiquinoléïnes.

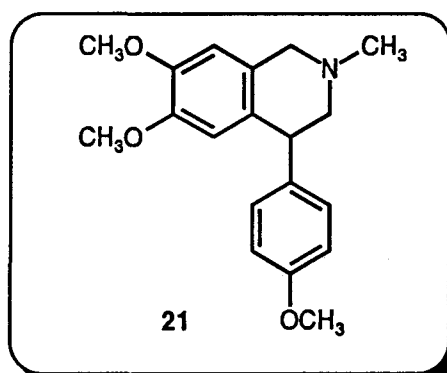
Nous avons maintenant acquis la maîtrise des différentes étapes clés de la construction d'une structure de type tétrahydroisoquinoléine. Nous proposons donc comme aboutissement des travaux développés dans ce chapitre l'application de nos résultats à la synthèse de l'éther diméthyle de la Chérylline.

IV/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE LA CHERYLLINE 21

La Chérylline qui peut être isolée à partir de plusieurs espèces de la famille des *Crinum*^{38,29j} se situe parmi les rares alcaloïdes bâtis sur une structure de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine et possédant simultanément un substituant de type aryle en position 4.



La présence de trois substituants oxygénés, deux groupements phénols et un groupement méthoxy, nous a conduits, dans un premier temps, à valider notre stratégie sur une structure simplifiée dans laquelle ces trois substituants sont ramenés à l'unique catégorie des éthers méthyliques de phénol soit trois groupements méthoxy. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à mettre au point la synthèse de l'éther diméthyle de la Chérylline 21.



Malgré la simplification apportée par la présence des trois groupements méthoxy, peu de synthèses de cette structure sont mentionnées dans la littérature. Deux méritent d'être mentionnées.

L'une d'entre elles, mise au point par Narasimham³⁹ s'inspire de la méthode développée par ce même auteur pour la synthèse de *N*-alkyl-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones déjà évoquée dans la partie de ce chapitre traitant des diverses techniques d'accès à ces composés. Cette stratégie appliquée à la préparation du composé 21 est rappelée par le schéma 30.

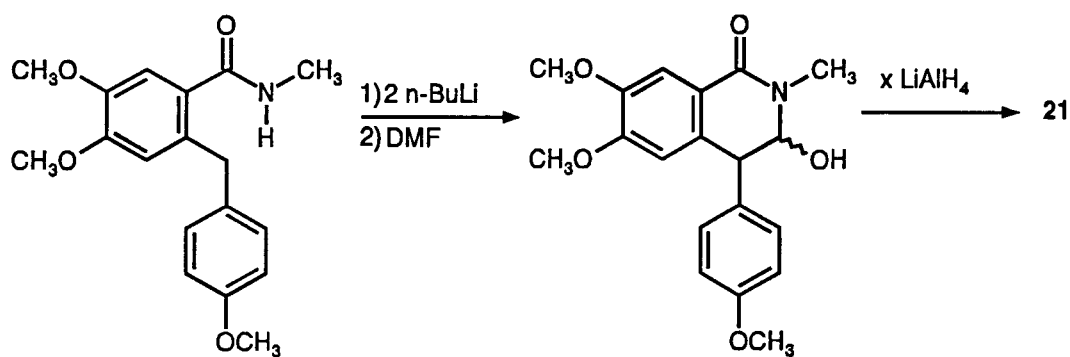


Schéma 30

Une autre méthode développée par l'équipe de Brossi^{38a} qui utilise au départ une dihydro 4(2*H*)-isoquinolone, a permis de confirmer la structure de la Chérylline extraite des bulbes de *Crinum powelli* (schéma 31).

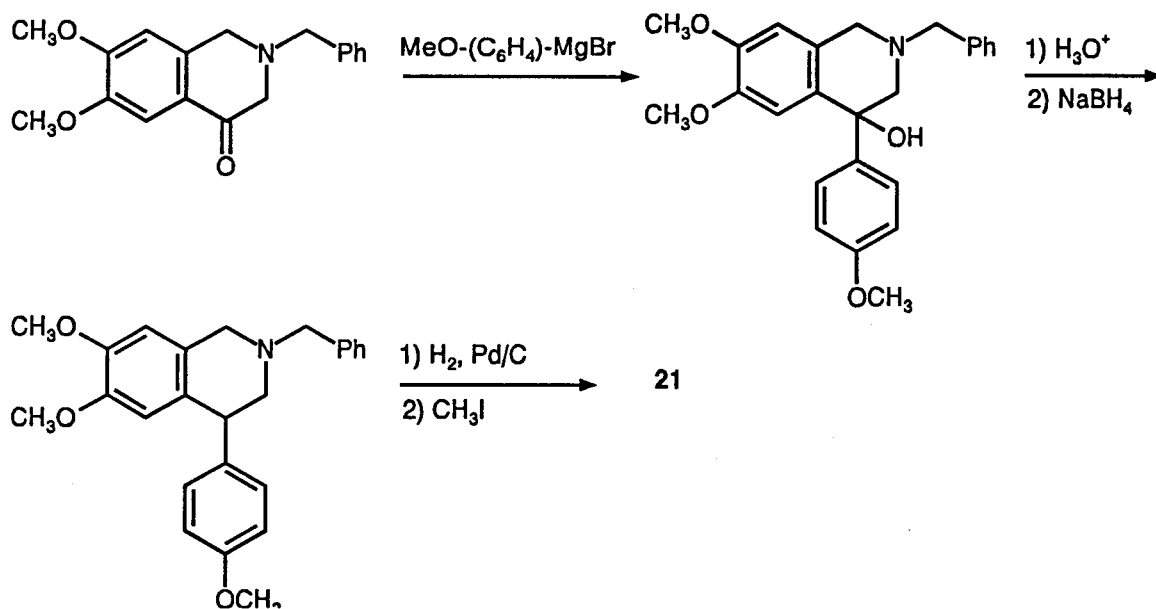


Schéma 31

En nous inspirant des résultats obtenus précédemment dans la construction de la charpente 4-arylisquinolone et dans sa transformation en dérivé de tétrahydroisoquinoléine nous pouvons proposer pour la synthèse de l'éther diméthyle de la Chérylline **21** le schéma de rétrosynthèse 32.

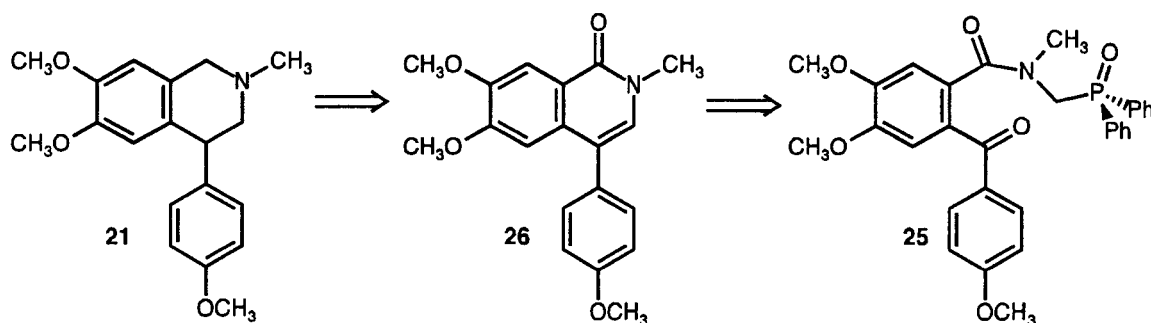


Schéma 32

L'essentiel du "challenge" synthétique consistera dans l'assemblage des différents éléments de l'amide phosphorylé **25**, qui intègre déjà toutes les caractéristiques structurales du produit ciblé **21**. Il fera appel à l'acylation d'une amine phosphorylée, qui, rappelons-le, représente l'un des modèles-clés de nos stratégies.

Il est évident qu'il conviendra également de s'assurer de la validité des différentes opérations permettant la formation et la transformation de l'intermédiaire **26**.

1° Synthèse de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5 -diméthoxybenzoïque 22

a) Synthèse de la *m*-méconine **23**

Le composé **23** est obtenu avec un excellent rendement par le biais d'une orthohydroxyméthylation de l'acide vératrique en présence de formol et d'acide chlorhydrique suivie d'une étape de lactonisation (schéma 32)⁴⁰.

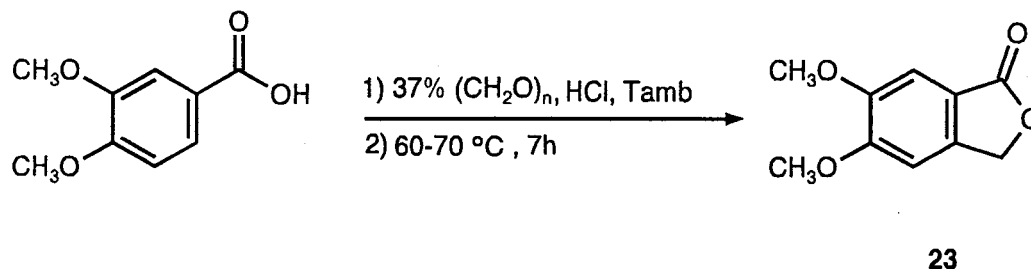


Schéma 32

b) Synthèse de l'anhydride-3,4-diméthoxyphthalique 24

La *m*-méconine **23** est oxydée en milieu basique sur la partie benzylique de la lactone par du permanganate de potassium, ce qui donne naissance au diacide correspondant^{40,41} qui n'est pas purifié. Ce dernier est ensuite déshydraté à reflux d'anhydride acétique pour fournir l'anhydride phthalique substitué attendu⁴⁰ avec un rendement de 91% (schéma 33).

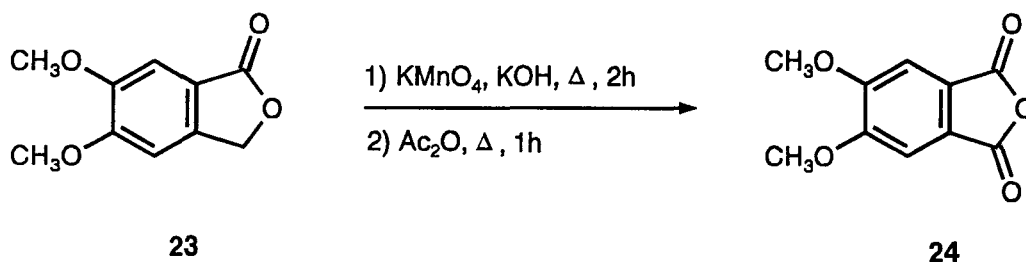


Schéma 33

c) Synthèse du composé 22

Cet intermédiaire essentiel est synthétisé par acylation de Friedel et Crafts entre le l'anhydride d'acide **24** et l'anisole en utilisant comme solvant de réaction le dichlorométhane (schéma 34).

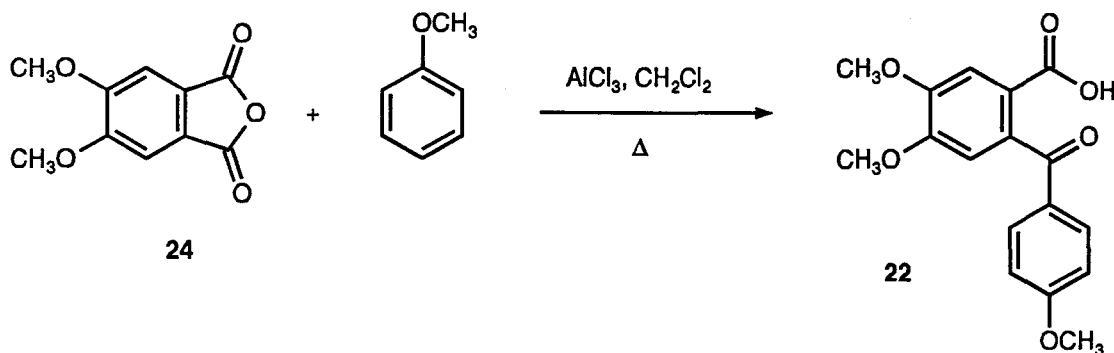


Schéma 34

Le composé **22** a été obtenu après purification avec un rendement de 82%.

2°/ Synthèse du *N*-diphénylphosphinoylméthyl -2-(4-méthoxybenzoyl) -4,5-diméthoxybenzamide 25

Le composé **25** a été élaboré par acylation de l'amine phosphorylée **11a** par l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque **22**. La condensation la plus efficace est obtenue par réaction en présence de DCC et de d'une trace de DMAP dans le dichlorométhane avec un rendement de 90% (schéma 35).

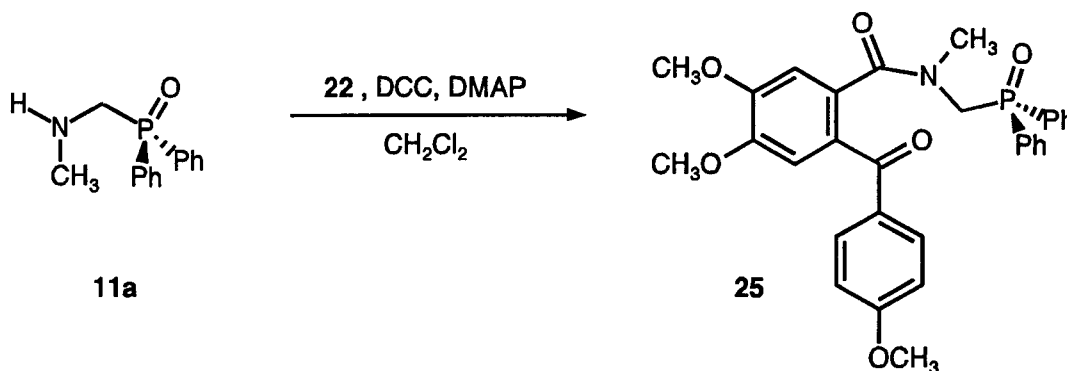


Schéma 35

3°/ Synthèse de la *N*-méthyl-6,7-diméthoxy-4-(4-méthoxyphényl)-1(2*H*)- isoquinolone 26

26

Le composé **25** est déprotoné, à basse température dans le THF anhydre, par une solution de KHMDS dans le toluène (schéma 36). La solution carbanionique rouge est ensuite ramenée à température ambiante pour provoquer une cyclisation efficace en isoquinolone **26** avec un rendement de 83%.

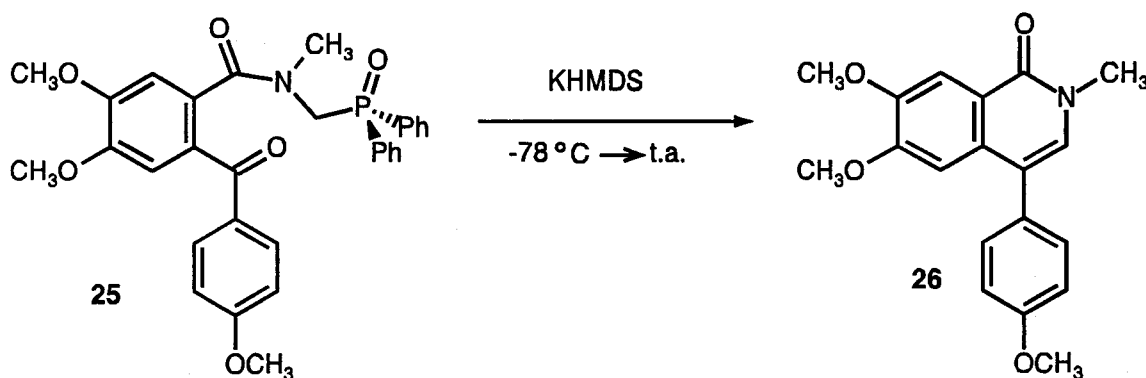


Schéma 36

4°/ Synthèse de l'éther diméthylique de la Chérylline 21

Pour le passage au dérivé réduit 21, nous avons choisi d'appliquer la stratégie de double réduction chimique enchaînée (méthode B) mise au point précédemment (schéma 37).

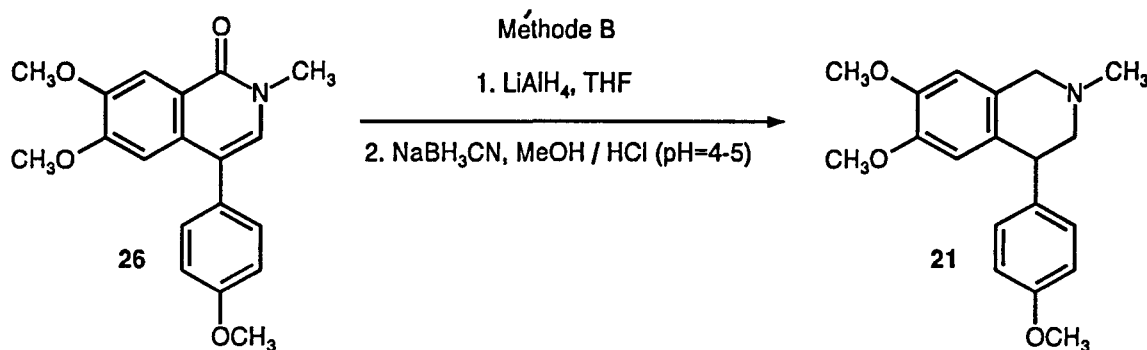


Schéma 37

Comme dans les exemples précédents, l'éther diméthylique de la Chérylline est obtenu avec un rendement de 78%.

IV/ CONCLUSION

Le travail présenté dans ce chapitre illustre donc une nouvelle méthode d'accès expéditive aux *N*-alkyl-4-arylisoquinolones et 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines.

Notre nouvelle approche conceptuelle s'appuie sur la remarquable nucléophilie des espèces anioniques dérivant de carboxamides aromatiques et hétéroaromatiques phosphorylés qui se révèlent accessibles par toute une série de protocoles réactionnels souples, faciles à mettre en oeuvre et dont le choix s'établit en fonction de la composition du modèle parent et de la disponibilité des différents ingrédients.

La stratégie que nous avons développée nous a permis d'une part d'accéder à une très large gamme d'isoquinolones diversement substituées sur l'atome d'azote et sur la position 4. Elle permet également, d'autre part, l'intégration d'une unité pyridinique dans les modèles fusionnés.

La potentialité synthétique du principe réactionnel que nous avons établi a pu être démontré par un prolongement de notre étude à l'élaboration d'un certain nombre de

N-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines qui constituent l'épine dorsale de composés à activité pharmacologique prometteuse.

L'application de ces nouveaux principes à la synthèse de l'éther diméthyle de la Chérylline se révèle une stratégie de choix. Elle révèle surtout que les différents enchaînements réactionnels qui ont été mis au point préalablement et développés pour ce composé sont compatibles avec la présence dans les modèles de groupes de type alkoxy. Ceci nous permet d'envisager sérieusement une perspective intéressante pour la synthèse du produit naturel qu'est la Chérylline, incorporant deux groupes phénoliques qui devront être nécessairement protégés. Les différents partenaires de la synthèse sont indiqués dans le schéma rétrosynthétique 38 et ce travail est actuellement en cours de développement au laboratoire.

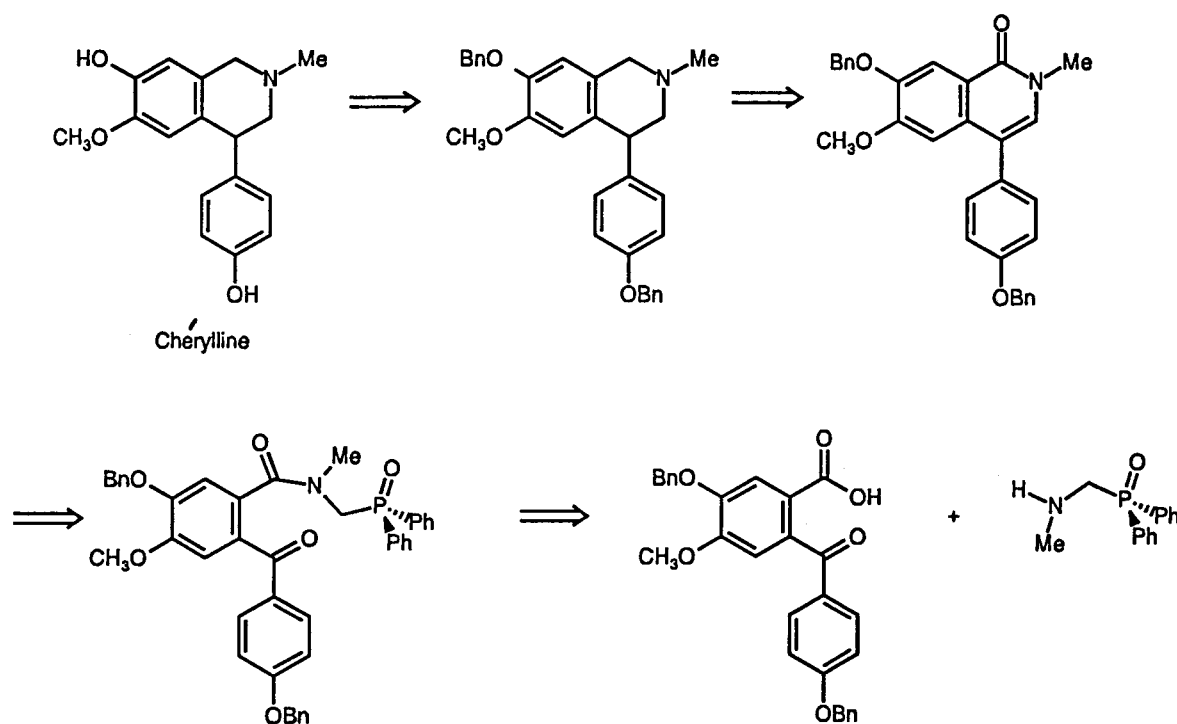


Schéma 38

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (a) A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 493 ;
- (b) M. Croisy Delcey, C. Huel et E. Bisagni, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1721 ;
- (c) A. Sugimoto, H. Shinba-Tanaka et M. Ishikawa, *Synthesis* **1995**, 431 ;
- (d) Chen-Yu Cheng, Hui-Bing Tsai et Mei-Shan Lin, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 73 ;
- (e) M. Grignon-Dubois et A. Moela, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2999 ;
- (f) D. Hellwinckel et K. Göke, *Synthesis* **1995**, 1135 ;
- (g) D. A. Goff et R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748.
- N. Chida, M. Ohtsuka et S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441 et références citées.
- (a) I. Ninomiya et T. Naito, "*The Alkaloids*", A. R. Brossi Ed., Academic Press : New York, **1983**, Vol. XXII, pp. 189-279 ;
- (b) M. Shamma et J. Moniot, "*Isoquinoline Alkaloids Research*", Plenum Press : New York, **1978** ;
- (c) S. W. Pelletier, "*Chemistry of the Alkaloids*", Van Nostrand Reinhold Co. : New York, **1970** ;
- (d) T. S. Sulkowski et M. A. Wille, US 3 452 027 (1969), *Chem. Abstr.* **1969**, *71*, 112830 ;
- (e) W. E. Coyne et J. W. Cusic, US 3 600 394 (1971), *Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 118241 ;
- (f) F. S. Yates dans "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", A. J. Boulton, A. McKillop Eds., Pergamon Press : Oxford, **1984**, pp. 511-524.
- De nombreux livres ont été écrits sur la synthèse, la pharmacologie et autres propriétés des isoquinolones, parmi lesquels :
- (a) N. J. Mc Corkindale, "*The Alkaloids*", Vol VI, M. F. Grundon, senior reporter, The Chemical Society, London **1976**, Chap 8, et les volumes précédents de la série ;
- (b) "*The Alkaloids : Chemistry and Physiology*", Vol. XV, R. H. F. Manske ed., Academic Press, New York, **1975**, Chap. 3 et 5, et les volumes précédents de la série ;
- (c) T. Kametani, "*The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*", Vol. 1, Hirokawa Publishing Co., Tokyo, **1969** ; Vol. 2, Kinkodo Publishing Co., **1974** ;
- (d) M. Shamma, "*The Isoquinolines Alkaloids*", Academic Press, New York, **1972** ;

- (e) T. Kametani et K. Fukumoto, "The Chemistry of Heterocyclic Coumpounds, Isoquinolines, Part I", G. Grethe Ed., John Wiley, New York, 1981, Vol. 38, p. 139 ;
- (f) K. Kubo, N. Ito, I. Sozu, Y. Isomura et H. Homma, Japan Kokai Tokyo Kuho (1969) 79 163 585, *Chem. Abstr.* 1980, 93, 8037 ; Japan Tokai Tokyo Kuho (1979) 79 92 997, *Chem. Abstr.* 1980, 92, 111 036 ; Ger. Offen (1979) 2 828, *Chem. Abstr.* 1979, 90, 168 468.
5. M. Hanaoka, N. Kobayashi et C. Mukai, *Heterocycles* 1987, 26, 1499.
 6. M. Hanaoka, T. Motonishi et C. Mukai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1986, 2253.
 7. R. Beugelmans et M. Bois-Choussy, *Synthesis* 1981, 729.
 8. (a) A. Couture et P. Grandclaoudon, *Synthesis* 1986, 576 ;
(b) A. Couture, P. Grandclaoudon et S. Hooijer, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4977.
 9. A. Couture, H. Cornet et P. Grandclaoudon, *J. Organometall. Chem.* 1992, 440, 7.
 10. A. Couture, H. Cornet et P. Grandclaoudon, *Tetrahedron* 1992, 48, 3857.
 11. B. Mark Heron, *Heterocycles* 1995, 41, 2357.
 12. (a) I. Atanasova, M. Khaimova, V. Chavdarova et A. Nakov, EP 203 216 (1986), *Chem. Abstr.* 1987, 107, 39507 ;
(b) S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, H. Miyake et K. Fujiwara, *Ger. Offen.* 3 031 574 (1981), *Chem. Abstr.* 1981, 95, 132692.
(c) M. J. Ashton, A. W. Bridge, R. K. Chambers, D. I. Dron, G. Fenton, N. V. Harris, D. J. Lythgoe, I. M. McFarlane et C. G. Newton, EP 326 386, *Chem Abstr.* 1990, 112, 158072.
 13. S. Shigeo, O. Osamu, K. Eiichi, N. Mitsuaki, M. Hidekazu, F. Khosuke et T. Motoaki (Maruko Pharmaceutical Co., Ltd. ; Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) Fr. DE (1982) 2502619, *Chem. Abstr.* 1983, 98, 71955.
 14. H. Natsukari et H. Ikeda, JPN 03 112 967, *Chem. Abst.* 1991, 115, 158988.
 15. S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, M. Nagasaka, H. Miyake, K. Fujiwara et M. Tanaka, FR 2 502 619, *Chem. Abstr.* 1983, 98, 71955.
 16. S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, M. Nagasaka, H. Miyake, K. Fujiwara et M. Tanaka, *Ger. Offen.* 3 211 501, *Chem. Abstr.* 1983, 98, 198048.
 17. K. Unverferth, R. Dörre, B. Körner, H. Scheibe et E. Morgenstern, *Arch. Pharm.* 1991, 324, 809.
 18. N. A. Santagati, E. Bousquet, G. Romeo, A. Caruso et A. Prato, *Boll. Chim. Farm.* 1986, 125, 437.
 19. V. G. Gore et N. S. Narasimhan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1988, 481.
 20. L. E. Fisher, J. M. Caroon, S. R. Jahangir Stabler, S. Lundberg et J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3643.

21. D. J. Dodsworth, M. Pia-Calgagno, E. U. Ehrmann, A. M. Quesada, O. Nunes et P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1453.
22. P. Babin et J. Dunogues, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4389.
23. V. Weinmayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4353.
24. (a) B. Jeiteles, *Monatsh.* **1896**, 17, 515 ;
(b) A. Kirpal, *Monatsh.* **1910**, 31, 295.
25. (a) W. E. Parham et Y. A. Sayed, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2051 ;
(b) W. E. Parham et R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1268.
26. (a) N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 305 ;
(b) R. S. Edmunson, "The Chemistry of Organophosphorus Compounds", ed. F. R. Hartley, John Wiley and Sons, Chichester, **1992**, vol. 2, pp. 287-409 ;
(c) B. E. Maryanoff et A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
27. A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaude, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1479.
28. A. I. Meyers et J. Guiles, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2813.
29. (a) D. V. Gardner, *Ger. Offen.* 2 635 276 (1977), *Chem. Abstr.* **1977**, 87, 5827 ;
(b) D. V. Gardner, BP 1 495 640 (1978), *Chem. Abstr.* **1978**, 89, 43144
(c) S. J. Coote, S. G. Davis, D. Middlemiss et A. Naylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 2223 ;
(d) BP 1 164 192 (1969), Hoechst AG, *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 21621 ;
(e) D. L. Trepanier et S. Sunder, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 342 ;
(f) J. N. Jacob, D. E. Nichols, J. D. Mohli et D. Glock, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1013;
(g) E. Z. Kaczian, L. Gyorgy, G. Deak, A. Sergi et M. Doda, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1189 ;
(h) R. M. Riggs, D. E. Nichols, M. M. Foreman et L. L. Truex, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1887 ;
(i) G. Bobowski et M. G. Jeffrey, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 21;
(j) S. Kobayashi, T. Tokumoto et Z. Taira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1043 ;
(k) J. Lundstroem dans "The Alkaloids", R. H. F. Manske, A. Brossi Eds., Academic Press : New York, **1983**, Vol. XXI, pp. 235-327.
30. P. A. Dandridge, C. Kaiser, M. Brenner, D. Gaitanopoulos, L. D. Davis, R. L. Webb, J. J. Foley et H. M. Sarau, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 28.
31. M. Negwer "Organic-chemical drugs and their synonyms", Akademik-Verlag, Berlin DDR, **1987**, Vol. 1, p. 746.

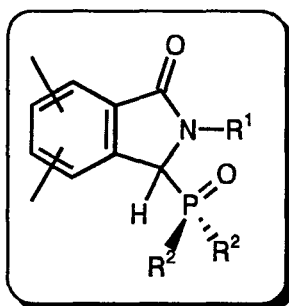
32. (a) H. Hara, R. Shirai, O. Hoshino et B. Umezawa, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1945 et références citées ;
(b) H. Hara, K. Ken-Ichi et M. Endoh, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10189 ;
(c) R. B. Miller et J. J. Svoboda, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1187 et références citées ;
(d) A. Sakugari, N. Shirai, Y. Sato, Y. Kurono et K. Hatano, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 148.
33. (a) S. Kobayashi, T. Tokumoto, S. Igushi, M. Kihara, Y. Imakura et Z. Taira, *J. Chem. Research (S)* **1986**, 280, *J. Chem. Research (M)* **1986**, 2444 ;
(b) M. R. Euerby et R. D. Waigh, *Chem. Ind. (London)* **1983**, 287 ;
(c) J. C. Cuevas et Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5837 ;
(d) A. P. Venkov et D. M. Vodenicharov, *Synthesis* **1990**, 253.
34. M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi et S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5347.
35. M. Ishikura, I. Oda et M. Terashima, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1603.
36. (a) J. Blagg, S. G. Davies et B. E. Mobbs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 619 ;
(b) J. Blagg, S. J. Coote, S. G. Davies et B. E. Mobbs, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 2257.
37. K. Freter, E. Dubois et A. Thomas, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 159.
38. (a) A. Brossi, G. Grethe, S. Teitel, W. C. Wildman et D. T. Bailey, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1100 ;
(b) S. Kobayashi, T. Tokumoto, M. Kihara, Y. Imakura, T. Shingu et Z. Taira, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3015 ;
(c) H.-G. Boit, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1704 ;
(d) H. Hara, R. Shirai, O. Hoshino et B. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3107 ;
(e) T. Kametani, K. Higashiyama, T. Honda et H. Otomasu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1982**, 2935 ;
(f) D. J. Hart, P. A. Cain et D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1548 ;
(g) T. Kametani, K. Takahashi et C. V. Loc, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 235 ;
(h) M. A. Schwarz et S. W. Scott, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1827 ;
(i) A. Brossi et S. Teitel, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 417 ;
(j) A. Brossi et S. Teitel, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3559.
39. N. S. Narasimhan et P. A. Patil, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 191.
40. M. Barfield, R. J. Spear et S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5160.

41. J. A. McRae, M. Allen et R. Y. Moir, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 995.

CHAPITRE III

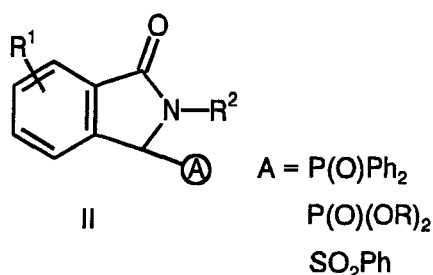
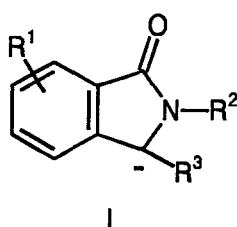
SYNTHESE DE LACTAMES PHOSPHORYLEES

DEVELOPPEMENTS - APPLICATIONS



I/ INTRODUCTION

Comme il a été indiqué dans l'introduction de ce mémoire, la création d'un carbanion localisé sur la position benzylique d'une β -lactame de type I devrait révéler une potentialité synthétique



intéressante puisque pouvant donner accès, par la connexion d'électrophiles appropriés, à toute une gamme de composés dont la diversité des activités biologiques et pharmacologiques a été précisée.

Le problème s'est alors posé de savoir si la présence sur les modèles parents de groupes susceptibles de favoriser ou faciliter la création de cette entité carbanionique tels que les groupements phosphorylés II (A = P(O)Ph₂ ou P(O)(OR)₂) ou autres (A = SO₂Ph) était nécessaire

pour cette opération.

Différents arguments "militent" en faveur de l'incorporation de tels groupements sur le squelette hétérocyclique qui tiennent à la fois à la synthèse de la charpente phthalimidine et à l'opération de métallation.

1°/ Les problèmes de synthèse

Deux principales techniques sont généralement utilisées pour accéder aux phthalimidines (schéma 1). La première consiste dans le traitement des dérivés d'anhydride phthalique par une amine primaire (voie A) pour donner naissance aux *N*-alkyl-phthalimides¹ suivi de la réduction

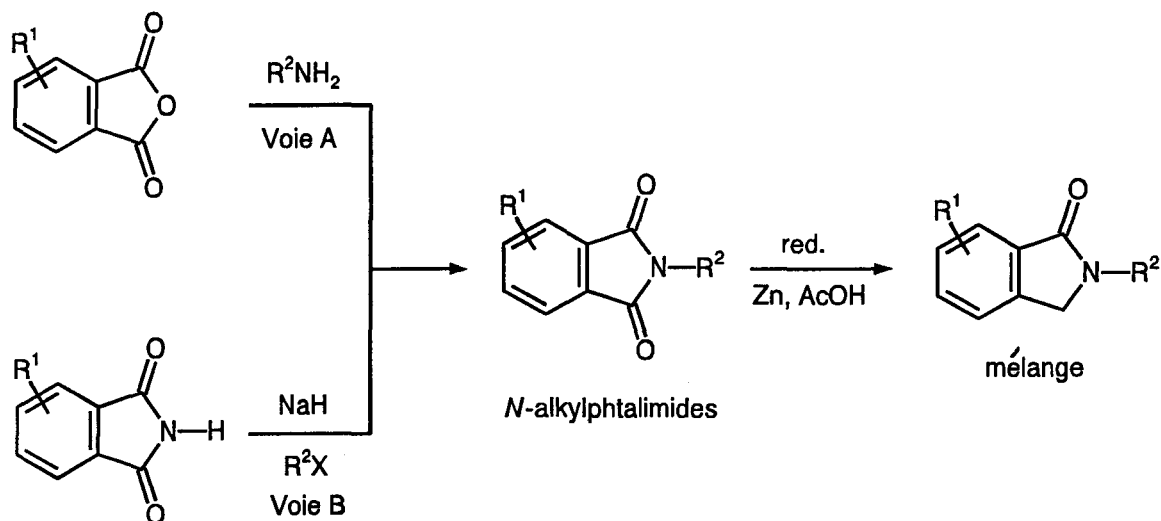


Schéma 1

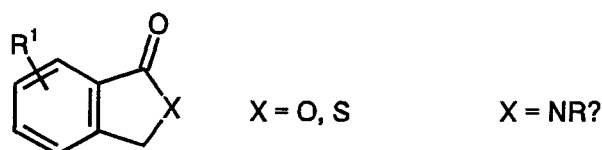
(Zn/AcOH) d'une des deux fonctions carbonyles^{1c}. Cette dernière étape est commune avec le second procédé qui préconise l'alkylation préalable du phthalimide² avant réduction (voie B). Le principal problème lié à ces deux types de synthèse tient à la présence de substituants divers sur la partie benzo qui entraînera inévitablement l'obtention de mélanges régioisomères de phthalimidines terminales. Le même caractère restrictif pourra être également invoqué dans le cas de modèles intégrant une unité pyridinique, ce qui sera notamment le cas d'un des produits naturels auquel nous nous sommes intéressés, l'Eupolauramine.

Ces constatations amènent à penser qu'il serait judicieux de développer un nouveau concept d'élaboration de phthalimidines permettant de maîtriser la position de substituants, le degré

de substitution et la nature de l'unité aromatique fusionnée avec l'entité lactamique.

2°/ Les problèmes de métallation

L'examen minutieux de la mise au point publiée très récemment par R. Clark et Jahangir³ et portant sur les réactions de métallation latérale d'un noyau aromatique assistées par un



hétéroatome montre que si les phtalides⁴ (X=O) et les thiophtalides⁵ (X=S) ont fait l'objet d'examens extrêmement fouillés, aucun article ne fait état de réaction de métallation des phtalimidines. Il est, par contre, bien établi que les bases lithiées et les réactifs de Grignard ne participent pas à un processus de déprotonation quelconque mais s'additionnent facilement sur la fonction carbonyle, ces réactions représentant une voie d'accès intéressante aux isoindoles (schéma 2)⁶.

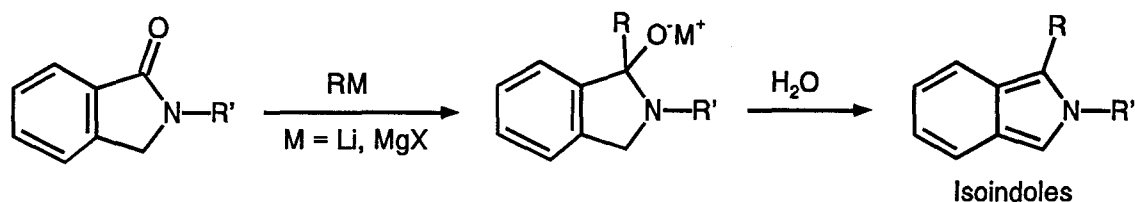
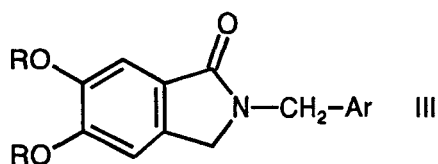


Schéma 2

La déprotonation à l'aide de bases de type amidure telles que le LDA (diisopropylamidure de lithium) ou NaHMDS et KHMDS (hexaméthylidisilasyamidure de sodium et potassium) ne peut être raisonnablement envisagée que sur des modèles "dépouillés". La présence de groupements méthoxy, très souvent observée dans les produits naturels, associée à celle d'un groupement de type carboxamide tertiaire, peut se révéler extrêmement problématique. En effet, tous ces groupements possèdent un fort pouvoir ortho-orienteur dans les processus de métallation, phénomène relaté dans diverses mises au point et revues publiées par les différentes équipes de Beak⁷ et Snieckus⁸ qui maîtrisent parfaitement ce type de réactivité. Si on y ajoute que certaines stratégies de synthèse nécessitent l'incorporation, comme agent de protection de la fonction amide, de groupes benzylés susceptibles également d'être le siège d'une réaction de métallation⁹ (technique utilisée pour débenzyler certains amides aromatiques^{9c}), il apparaît clairement qu'il sera



difficile d'anticiper et de maîtriser toute réaction de déprotonation d'un modèle tel que III. Des récents travaux réalisés au laboratoire sur divers acylamides tels que IV et V confortent cette idée

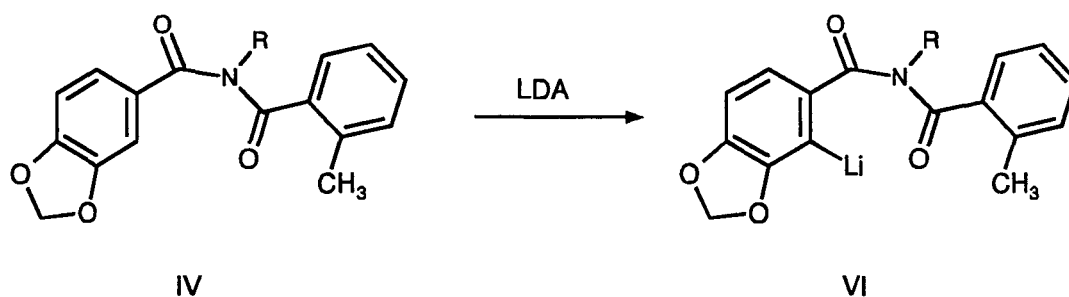


Schéma 3

puisque la présence du groupe méthylènedioxy induit l'orthoméallation pour conduire à VI (schéma 3) alors que c'est la position benzylique qui est sujette à déprotonation dans le cas du modèle non substitué V (schéma 4).

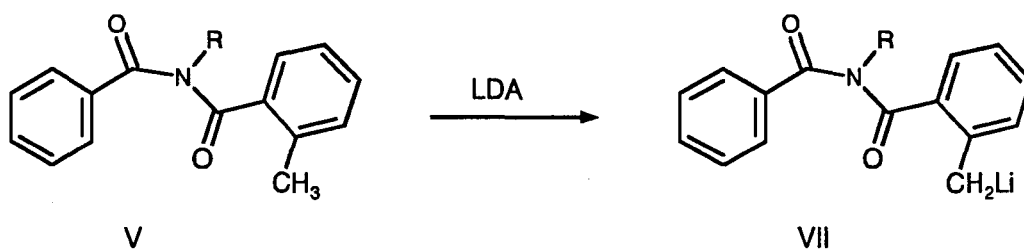


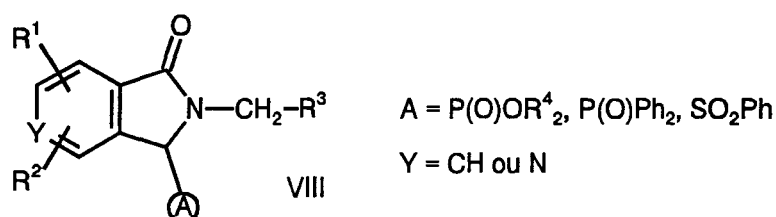
Schéma 4

En fait, à notre connaissance, la seule réaction de déprotonation réalisée sur une phtalimidine l'a été très récemment par l'équipe de Beak sur un modèle de structure extrêmement simple ne possédant pas d'autres sites de déprotonation éventuels¹⁰. Cette opération a été réalisée dans l'ammoniac liquide en présence de KNH_2 généré in situ par addition de potassium métal en présence de nitrate ferrique. Ce type de milieu se révèle difficilement compatible avec la présence d'électrophiles intégrant une fonction de type carboxaldéhyde tels que benzaldéhyde et dérivés, difficulté amplifiée dans le cas d'aldéhydes énolisables (phénylacétaldéhyde).

L'ensemble des problèmes qui viennent d'être évoqués et qui portent à la fois sur la construction du noyau phtalimidine et sur la réaction de déprotonation nous a amenés à envisager la mise au point d'une méthode d'élaboration de ces modèles condensés avec un double objectif :

- maîtriser la répartition atomique et/ou hétéroatomique lors de la fusion du modèle,
- fixer le site de déprotonation.

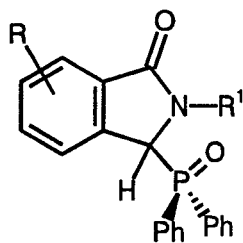
La combinaison de ces deux objectifs nous a donc amenés à nous intéresser à la synthèse de composés de structure générale VIII pouvant éventuellement intégrer une unité pyridinique.



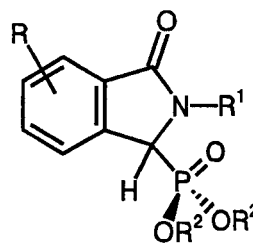
II/ SYNTHÈSE DES LACTAMES PHOSPHORYLÉES

1°/ Choix de la stratégie

L'examen des différentes techniques de synthèse des carboxamides phosphorylés, qui ont été passées en revue dans le premier chapitre, fait apparaître qu'en raison de la structure compacte des phtalimidines, la plupart des méthodes préconisées ne sont pas transposables pour la construction des phtalimidines phosphorylées IX et X.



IX



X

Deux possibilités étaient au départ envisageables pour accéder à ces composés fonctionnalisés :

- bâtir le noyau phtalimidine en l'accompagnant ultérieurement de la connexion du groupe phosphorylé approprié (via un dérivé chloré par exemple),

- construire un modèle linéaire incorporant les différents enchaînements hétérocarbonés avant d'en provoquer l'annélation.

C'est cette seconde hypothèse que nous avons retenue en nous appuyant sur le fort pouvoir nucléophile des α -aminocarbanions phosphorylés. Cette propriété a été démontrée et exploitée au laboratoire pour la synthèse de *N*-alkyl, *N*-diphénylphosphinoylalkyl et *N*-diéthoxyphosphorylalkylamines, précurseurs directs d'acides α -aminophosphoniques (schéma 5) dont on connaît l'importance dans la chimie de la matière et des organismes vivants¹¹.

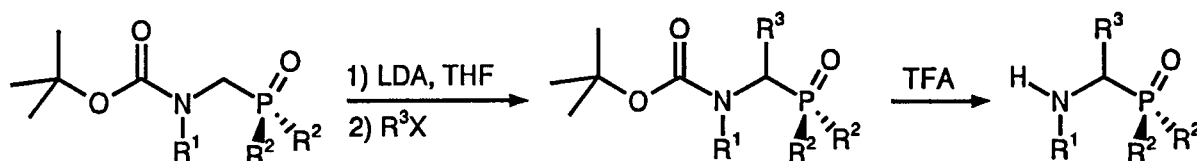
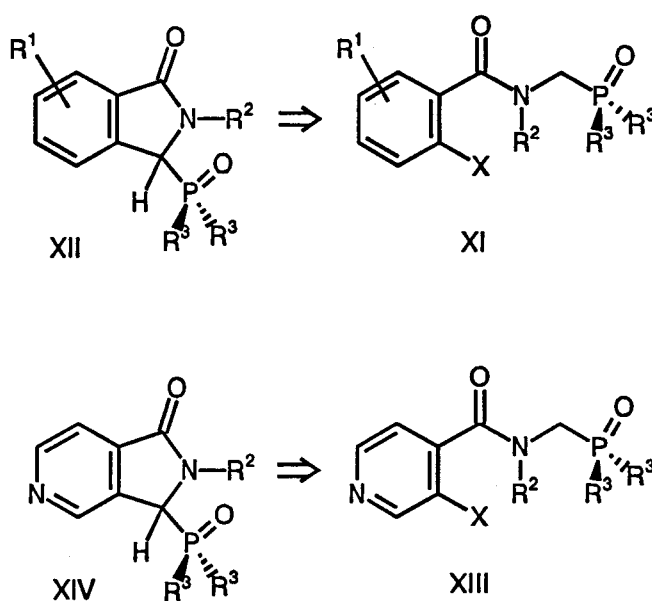


Schéma 5

Sur la base des différents protocoles réactionnels qui ont été développés dans les chapitres précédents, nous nous sommes proposés de bâtir un certain nombre de modèles XI et XIII possédant les enchaînements désirés et nous avons envisagé les différentes techniques susceptibles, à partir des espèces anioniques qui en dérivent, de provoquer leur fermeture et de donner ainsi une "entrée" vers les lactames phosphorylés XII et XIV.



La fixation d'une entité carbanionique sur une unité aromatique représente un "challenge"

particulièrement intéressant pour les chimistes organiciens mais l'examen de la littérature montre que cette opération ne peut être réalisée de façon efficace que par un nombre limité de méthodes qui seront brièvement exposées et discutées ici.

La première consiste à coupler un dérivé organométallique avec un halogénure aromatique en présence de catalyseurs. La seconde préconise une réaction de couplage de type substitution nucléophile radicalaire ($S_{RN}1$), la troisième reposant sur la mise en présence de l'espèce carbanionique avec une unité de type arynique.

A/ Réaction de couplage organométallique-halogénure d'aryle

De façon générale, si la connexion d'un électrophile sur un dérivé organométallique est une opération facilement réalisée¹², elle se révèle infructueuse dans le cas de substituants aryles ou vinyliques.

La substitution directe sur un halogénure d'aryle ne peut en effet s'effectuer à partir d'une espèce lithiée mais nécessite deux types de transformation : d'une part, la conversion, par une transmétallation, en un dérivé incorporant un métal moins électropositif tel que le zinc ou l'aluminium¹³ et d'autre part, l'adjonction de catalyseurs qui sont très généralement des complexes de nickel ($NiCl_2(PPh_3)_2$) ou de palladium ($Pd(PPh_3)_4$) (schéma 6). Ces réactions sont généralement

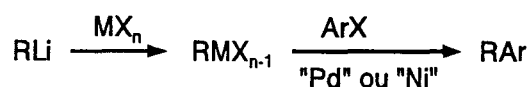


Schéma 6

réalisées dans le HMPA et ont été largement utilisées par Negishi et coll.¹⁴ pour connecter divers composés aromatiques hydrocarbonés à toute une gamme d'entités à caractère anionique.

Malheureusement, il s'avère que ce type de stratégie ne peut être appliqué aux α -amino carbanions quel que soit leur type de stabilisation, le produit principal étant le produit de duplication bisarylé dérivant de l'halogénure d'aryle¹⁵. Ce n'est en fait que cette année que R. K. Dieter et coll. ont proposé l'utilisation d'une combinaison $Pd(O)/CuCN$ pour l' α -arylation de dérivés pyrrolidinique et pipéridinique (schéma 7)¹⁵.

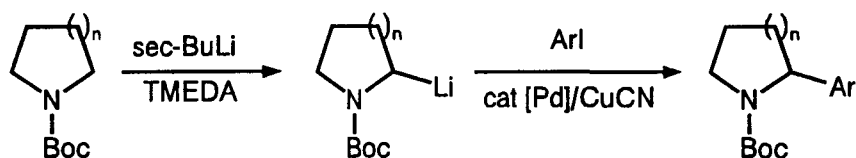
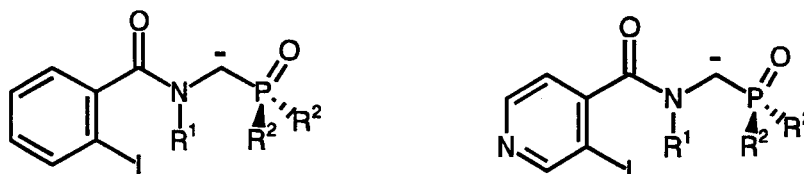


Schéma 7

Les rendements obtenus s'avèrent relativement modestes et surtout la méthode révèle un certain nombre de caractères restrictifs :

- ♦ La réaction ne peut être réalisée qu'avec des dérivés aromatiques iodés.
- ♦ Le couplage n'est véritablement efficace qu'avec des iodures d'aryle riches en électrons, ce qui implique l'absence sur l'unité arylée de groupements attracteurs (fluoro, nitro, carboxamido).
- ♦ En outre, la réaction de couplage se limite aux systèmes hydrocarbonés, les 2-iodo furanne et thiophène ne pouvant, par exemple, être connectés.

L'ensemble de ces phénomènes laisse à penser que ce type de stratégie sera très difficilement envisageable pour les deux modèles représentés ci-dessous et qu'il sera plus



réaliste de fonder nos espoirs sur les procédés impliquant une réaction de type $S_{RN}1$ ou une attaque nucléophile sur une unité arynique.

B/ Réaction faisant intervenir une unité arynique

Les arynes constituent une variété d'espèces extrêmement réactives dont la mise en présence avec des entités nucléophiles, anioniques ou neutres, représente l'une des meilleures techniques de connexion d'une chaîne carbonée ou hétérocarbonée sur une unité aromatique (schéma 8)¹⁶.

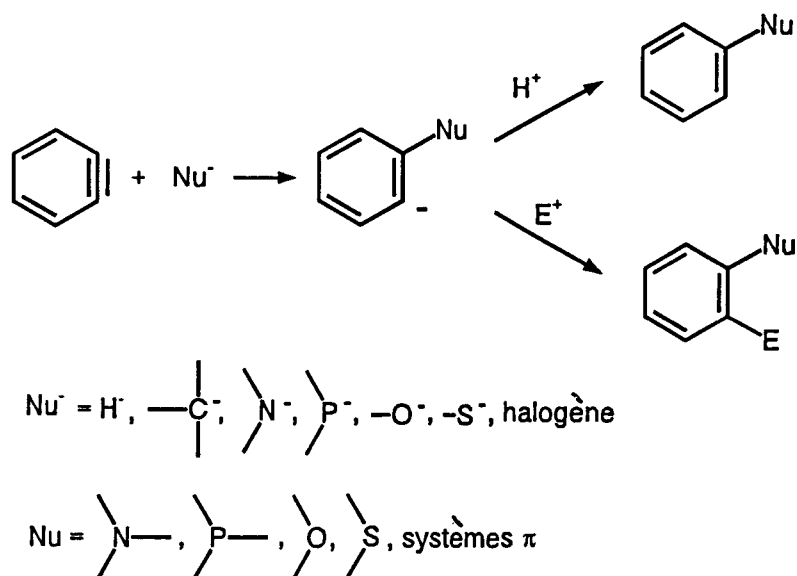


Schéma 8

L'adduit primaire peut extraire un proton du milieu ou être éventuellement piégé par un électrophile.

En préalable à notre étude, il peut être intéressant d'examiner de façon succincte les différents paramètres intervenant dans ce type de réaction afin de déterminer le profil optimal du modèle étudié et des conditions opératoires.

a) Génération de l'aryne

Les aryynes, représentant généralement des espèces transitoires, doivent être générés in situ et les conditions utilisées pour leur formation doivent être compatibles avec la présence des autres partenaires de la réaction. Ces conditions consistent généralement (schéma 9), par un

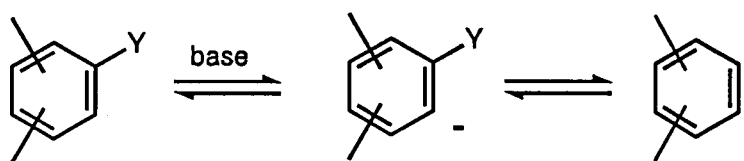


Schéma 9

traitement approprié, à créer un anion aryle possédant un groupement électrofuge en position ortho. Les halogénures entrent dans cette catégorie mais d'autres groupements tels que OPh, OTs,

OTf, N_2^+ , NR_3^+ , SR_2^+ , IR^+ ont également été préconisés avec des résultats plus ou moins intéressants¹⁶.

La facilité d'expulsion de l'halogène s'établit de la façon suivante $I > Br > Cl > F$ mais les vitesses d'arrachement du proton vicinal sont d'ordre inverse¹⁷. Cependant, dans le cas du fluor, la reprotonation devient compétitive avec la formation de l'aryne alors que pour l'iode, la seconde étape se révèle plus facilement réversible. Pour ces différentes raisons associées à une meilleure accessibilité des produits de départ, les dérivés chlorés ou bromés sont généralement privilégiés^{16,17}.

Ce protocole réactionnel permet la création d'unités aryniques extrêmement diverses en série hydrocarbonée comme en série hétérocyclique, les différences résidant essentiellement dans la création de l'espèce métallée orthohalogénée. Celle-ci peut, en effet, résulter d'une simple déprotonation orthodirigée¹⁸ (schéma 10 et 11) mais également d'une réaction de transmétallation¹⁹ sur un dérivé dihalogéné (schéma 12), ces deux procédés ayant été notamment mis à profit pour générer les 3,4 et 2,3-déshydroxyridines correspondantes (schéma 11 et 12).

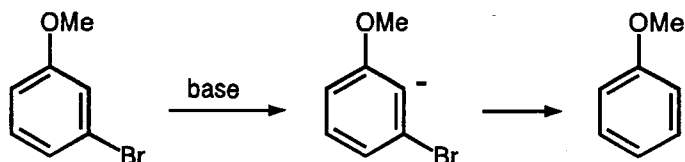


Schéma 10

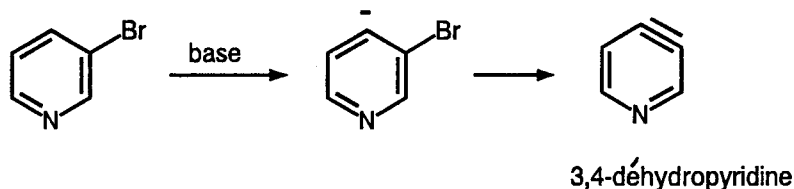


Schéma 11

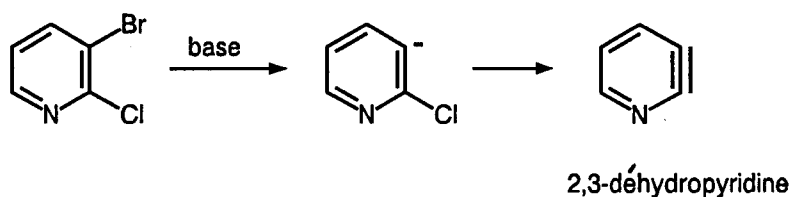


Schéma 12

b) Le milieu réactionnel

Une grande variété de combinaisons base-solvant a été utilisée pour induire la réaction de déprotonation de l'halogénure mais les systèmes les plus utilisés sont incontestablement les dérivés alcalins d'aryle ou d'alkyle, dans des éthers, ou d'amidures dans l'ammoniac liquide¹⁶.

Cependant, dans ces milieux, la réaction de l'aryne avec le solvant ou la base peut poser problème en particulier lors du couplage avec des entités faiblement nucléophiles. L'utilisation de bases amidiques (NaNH₂, KNH₂) dans des solvants aprotiques se révèle satisfaisante, l'ammoniac ayant une certaine propension à capturer l'aryne, et elles peuvent être associées à d'autres bases comme t-BuOK avec éventuellement addition d'hexaméthylphosphotriamide (HMPA)²⁰.

Plus récemment, l'utilisation de diisopropylamide de lithium (LDA) et l'emploi de THF comme solvant ont connu des développements synthétiques particulièrement intéressants dans les réactions de couplage d'arynes pour des raisons liées essentiellement aux commodités de manipulation^{18,21,22}.

Ce système a été ultérieurement amélioré par l'utilisation de bases fortement encombrées telles que le dérivé lithié de la tétraméthylpipéridine (LTMP) qui possède, en outre, l'avantage d'éviter la réaction parasite de transfert d'hydrure du carbone en α de l'amidure provoquant la réduction de l'aryne^{23,24}.

Enfin, l'emploi d'éthers comme solvant minimise les possibilités de réaction avec l'aryne et surtout prolonge la durée de vie de l'adduit primaire susceptible d'être reprotoné plus rapidement dans des milieux protiques et notamment dans l'ammoniac^{23,24}.

c) Influence du nucléophile

Les arynes se comportant comme des "acides doux", la réactivité d'un nucléophile sera gouvernée par des critères de basicité et de polarisabilité et le classement réalisé à partir d'études compétitives des réactions d'aryne avec divers nucléophiles s'établit comme suit BuLi>PhSLi>PhNMeLi>Ph₃CLi>ArOLi^{16,19}.

Une espèce carbanionique dérivant d'un chaînon méthylénique pourra donc participer efficacement à un processus d'addition sur un aryne et sa nucléophilie sera plus marquée si le contre-ion est plus faiblement lié, ce qui est notamment le cas du potassium par rapport au lithium.

d) Illustration

Les substitutions arylniques représentent une technique souple de transformation de systèmes aromatiques et ont trouvé de nombreuses applications, tant dans la préparation de composés de structure relativement simple que dans la synthèse multiétape de produits naturels. Les quelques réactions suivantes (schéma 13), en série inter et intramoléculaire, conduites sur des systèmes hydrocarbonés ou hétéroatomiques, démontrent toute la potentialité synthétique de cette stratégie.

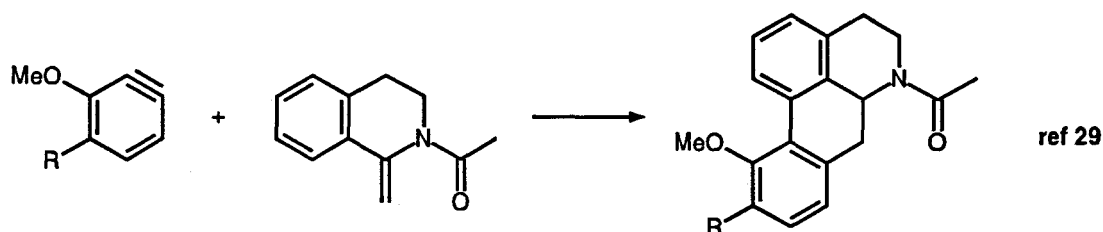
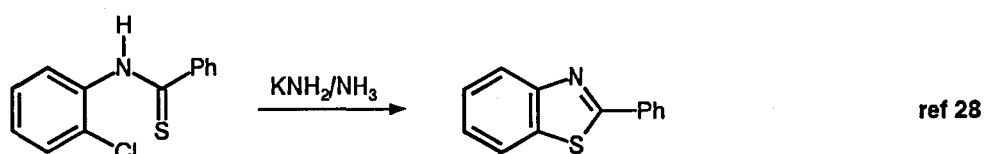
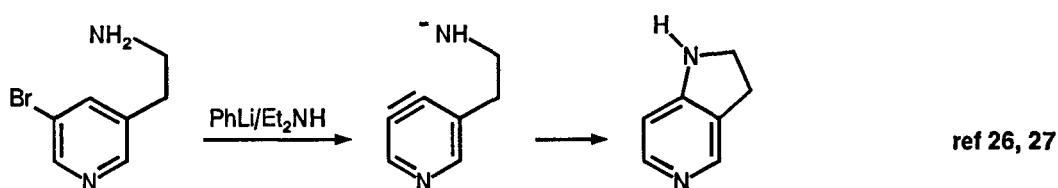
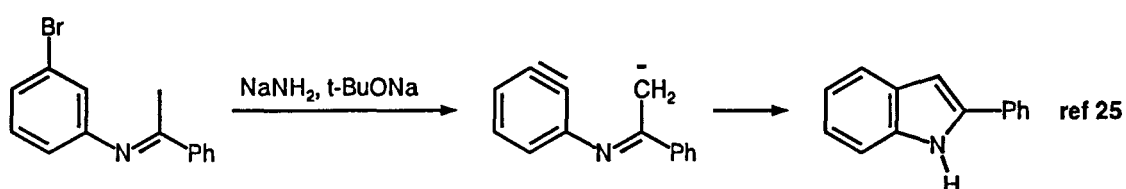


Schéma 13

e) Conclusion

Les divers paramètres qui viennent d'être évoqués et qui interviennent lors des réactions de couplage nucléophile-unité arylnique permettent de définir en quelque sorte un profil favorable

pour l'élaboration d'un modèle parent et le choix du milieu réactionnel. Il apparaît en effet que le traitement par une base telle que le potassium hexaméthylsilazane (KHMDS) dans le THF, des carboxamides phosphorylés aromatiques orthohalogénés XI et XIII (schéma 14) rassemble les différents ingrédients favorables à ce type d'annélation :

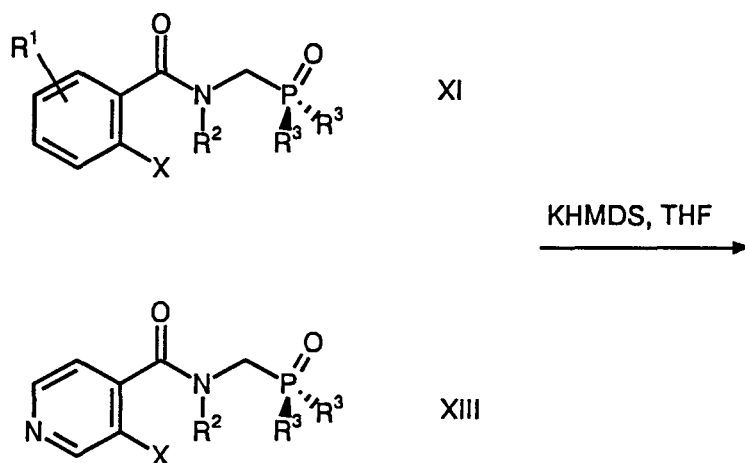


Schéma 14

- présence simultanée dans ces modèles d'un groupe halogéné et d'un site vicinal susceptible d'être déprotoné,
- utilisation de la même base pour provoquer la création simultanée de l'entité anionique et de l'unité arynique,
- emploi d'une base encombrée ne disposant pas de site protique en α ,
- création d'un carbanion aliphatique stable.

C/ Réaction de substitution nucléophile radicalaire ($S_{RN}1$)

Les réactions entrant dans le cadre des substitutions nucléophiles radicalaires aromatiques, appelées communément $S_{RN}1$ par Bunnett³⁰ dès 1970, constituent une méthode de choix pour greffer régiosélectivement de très nombreux nucléophiles, carbanions et hétérocarbanions, sur des noyaux aromatiques divers et dans des conditions où la substitution nucléophile aromatique S_NAr est inopérante³¹. Cette technique a été largement développée par les équipes de Bunnett et de Wolfe aux Etats-Unis puis plus récemment par celles de Rossi en Argentine et de Beugelmans en France.

De nombreuses revues et mises au point portant sur les aspects mécanistiques et

synthétiques de ces réactions sont apparues au cours de ces dernières années, les plus significatives étant celles de Kornblum³², Bunnett³¹, Rossi³³ et Beugelmans³⁴.

Le schéma réactionnel habituellement admis en série inter et intramoléculaire (schéma 15 et 16) est celui d'un mécanisme en chaîne dans lequel l'étape d'initiation correspond à un apport d'électron³⁵.

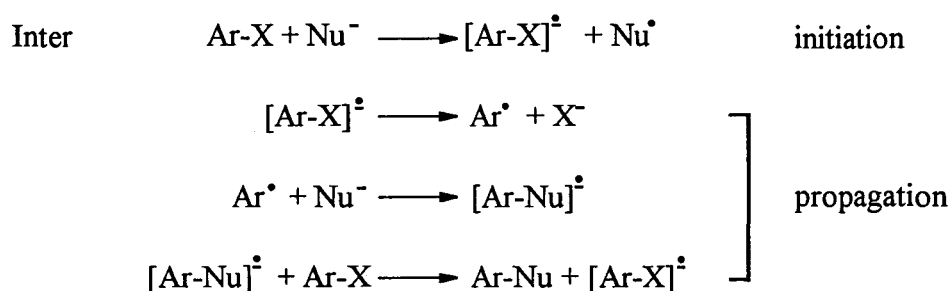


Schéma 15

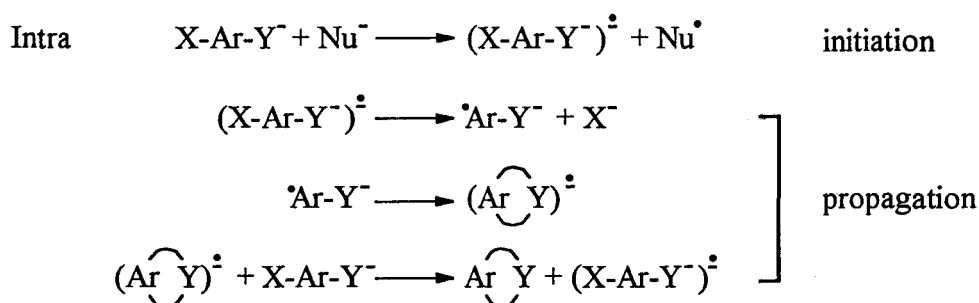


Schéma 16

a) L'apport d'électron

Il intervient dans un transfert monoélectronique du nucléophile Nu⁻ qui joue le rôle de donneur d'électron vers le substrat ArX accepteur d'électron et cette étape de transfert nécessite généralement une énergie d'activation qui est apportée, dans la plupart des cas, par photostimulation, par voie électrochimique ou par un métal alcalin.

Cette dernière technique est la moins souvent utilisée car dès la découverte des réactions S_{RN}1, Bunnett a mis en évidence un inconvénient majeur de ce type d'initiation représenté par la présence importante de produits de réduction résultant du remplacement du nucléofuge par un atome d'hydrogène³⁰.

L'initiation électrochimique développée essentiellement en France et notamment par l'équipe de Saveant^{36,37} donne des informations extrêmement intéressantes sur les aspects fondamentaux du mécanisme des réactions $S_{RN}1$ mais n'a connu que peu de développements synthétiques importants en raison, vraisemblablement, des contraintes expérimentales associées à cette technique.

La photochimie reste donc un outil de choix pour initier une réaction de type $S_{RN}1$ puisque le caractère radicalaire en chaîne de ces réactions n'exige pas des sources de forte énergie et qu'elles peuvent être aisément réalisées à l'échelle préparative.

b) Choix du nucléofuge

Des considérations pratiques, en particulier l'accès relativement facile aux dérivés halogénés, font des halogénures d'aryle des modèles appropriés pour les réactions de type $S_{RN}1$ ^{35,38,39}. D'autres groupes partants peuvent également être utilisés avec plus ou moins de succès, en particulier les groupes $(RO)_2PO$, PhO , Me_3N^+ , Ph_2S^+ et PhI^+ alors que les systèmes ArS et $ArSe$ sont peu recommandés en raison de la coupure parasite de la liaison hétérocarbonée⁴⁰.

Pour les dérivés aromatiques halogénés, la réactivité est tout à fait conforme à la nucléofugacité des halogènes et elle s'établit de la façon suivante $I > Br > Cl > > F$, les dérivés chlorés et bromés restant cependant les plus accessibles du point de vue synthétique³⁵.

c) Choix du solvant

Le nombre de solvants utilisés pour les réactions $S_{RN}1$ reste relativement limité en raison des différentes contraintes imposées par le principe réactionnel. Il doit dissoudre à la fois le substrat et l'espèce métallée, ne pas posséder d'hydrogène susceptible d'être arraché par les radicaux ayles, ne pas disposer d'hydrogène acide capable d'être capté par la base ou le nucléophile anionique, et enfin ne pas donner lieu à une éventuelle réaction de transfert d'électron. Pour les réactions photostimulées, il est évidemment impératif que ce solvant n'absorbe pas aux longueurs d'onde utilisées.

Même si des études comparatives^{41,42} ont permis d'établir le classement suivant des différents solvants utilisés pour les réactions $S_{RN}1$: $NH_3liq > tBuOH > DMSO > DMF > THF > DME > \text{éther} > \text{benzène}$, il apparaît qu'à l'échelle préparative, le DMSO pourtant bien classé ne présente

pas de réel avantage sur le THF où l'on observe, en outre, très peu de réactions parasites⁴².

En outre, l'équipe de Goehring a récemment montré que le THF est un solvant de choix pour effectuer des réactions de cyclisation intramoléculaire par attaque d'énolate sur un noyau aromatique ou hétéroaromatique^{43,44}.

d) Illustration

Les quelques exemples récents suivants (schéma 17) montrent la diversité des charpentes hétérocycliques qui peuvent être élaborées sur la base de réactions de type $S_{RN}1$ photoinitiées dans différents milieux.

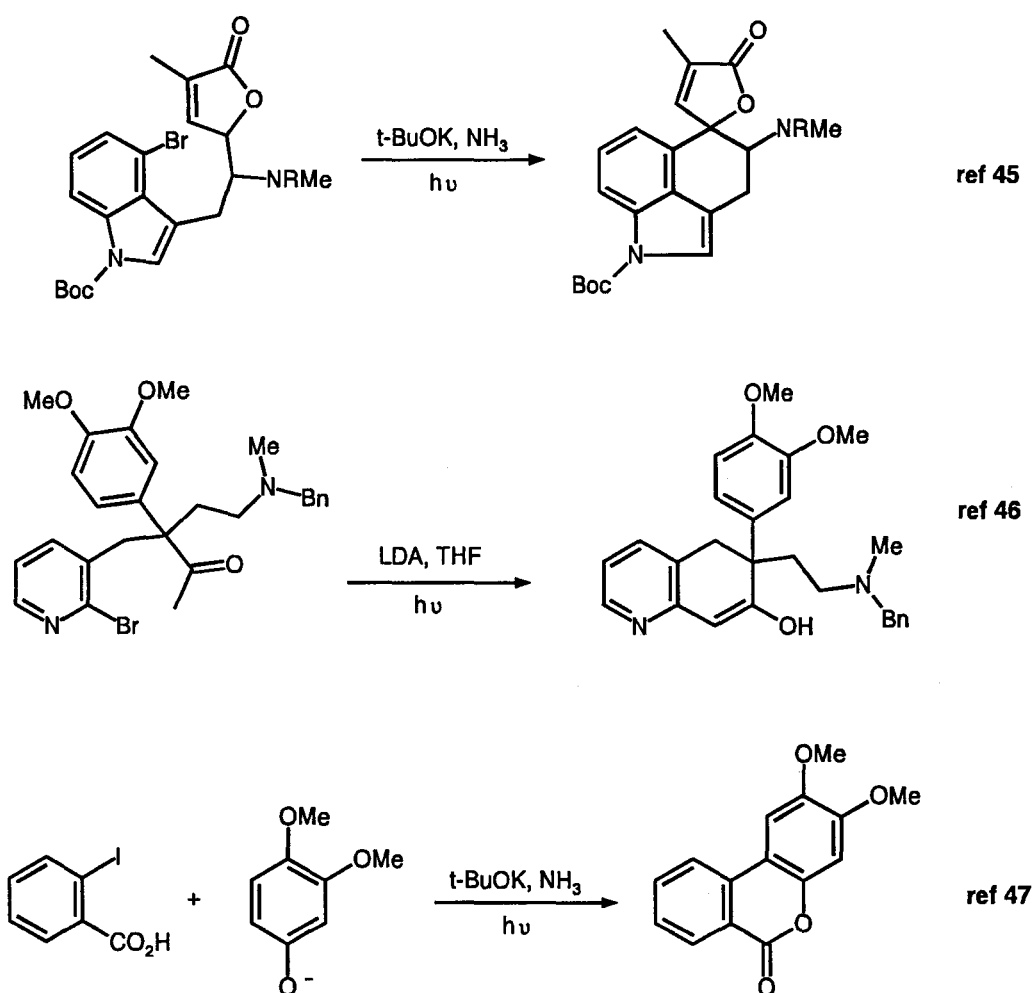
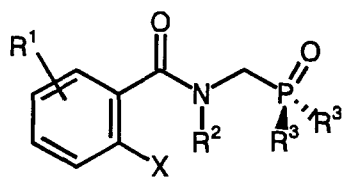


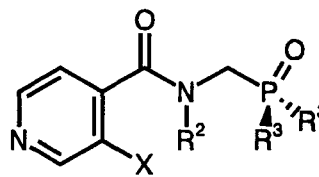
Schéma 17

Si l'on ajoute à ce faisceau de facteurs susceptibles d'influencer favorablement un processus d'annélation de type $S_{RN}1$ le fait que la présence de substituants tels que les groupes

cyano, méthoxy, et surtout carbonyle en position ortho du groupe nucléofuge, exerce un effet favorable, selon R. Beugelmans et coll.⁴⁸⁻⁵², sur la réaction de substitution, il apparaît que le profil des modèles XI et XIII envisagé lors du couplage aryne-nucléophile est également adapté pour un processus d'annélation de type $S_{RN}1$.



XI



XIII

Un examen comparatif des deux techniques a donc été réalisé à partir de ces différents modèles diversement substitués.

2°/ Synthèse des modèles "ouverts" parents - Protocole réactionnel

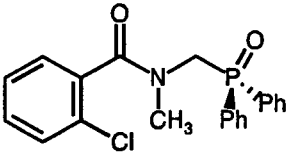
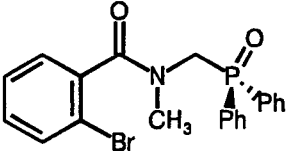
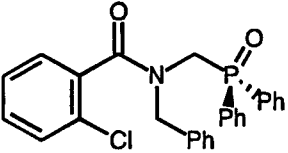
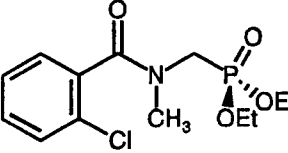
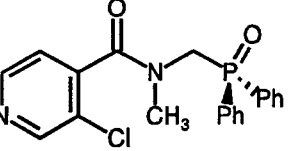
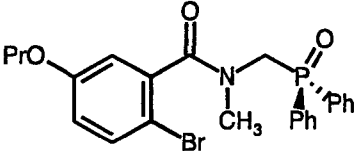
Les composés 27-32 (tableau I) ont été préparés selon les divers protocoles réactionnels qui ont été développés dans le premier chapitre de ce mémoire.

C'est la nature du dérivé halogéné et de l'aromatique qui a conditionné la stratégie adoptée, les produits *ortho*-chlorés 27,29-31 ayant été élaborés par chlorométhylation des amides secondaires appropriés suivie d'une réaction de Michaelis-Arbusov (méthode A).

Pour les composés *o*-bromés 28,32 et vraisemblablement pour des raisons de congestion stérique, ce procédé se révèle moins efficace et il devient préférable de bâtir ces composés par réaction de couplage entre l'acide benzoïque *o*-bromé et l'amine phosphorylée adéquate (méthode B).

C'est le même procédé qui a été utilisé pour préparer le dérivé pyridinique 31, la présence du noyau pyridinique étant difficilement compatible avec un processus de chlorométhylation (qui libère des quantités importantes d'acide chlorhydrique).

Ces différentes techniques complémentaires permettent l'accès aux différents composés 27-32 avec les excellents rendements reportés dans le tableau I.

N°	Produit	Methode ^a	rdt (%) ^b
27		A	87
28		B	82
29		A	85
30		A	83
31		B	81
32		B ^c	83

^a Méthode A : chlorométhylation et réaction d'Arbusov (chap. I, p. 34)

Méthode B : couplage acide aromatique *o*-halogéné-amine phosphorylée (chap. I, p. 48)

^b rendements évalués après purification et recristallisation

^c L'acide parent, 2-bromo-5-propyloxybenzoïque, a été préparé par *O*-alkylation du 3-hydroxybenzaldéhyde suivie de la bromation et de l'oxydation de la fonction aldéhyde (voir partie expérimentale).

TABLEAU I

3° Réactions d'annélation des modèles "ouverts" 27-32A/ Fermeture par S_{RN}1a) La réaction

La mise en oeuvre de ce protocole réactionnel nécessite le respect d'un certain nombre de contraintes expérimentales. Il est, par exemple, impératif de désoxygéner le solvant de réaction par un passage d'argon rigoureusement séché dans la solution.

La nature du contre-ion n'ayant pas un rôle prépondérant dans le processus S_{RN}1, différentes bases comme le *n*-BuLi, le LDA ou le KHMDS, peuvent être utilisées indifféremment.

Une solution de l'amide phosphorylé approprié dans le THF anhydre est donc préalablement dégazée par passage d'argon à l'aide d'une canule pendant 30 min. La solution est alors refroidie à -78°C et l'agent de métallation, le *n*-BuLi dans l'hexane (1.6 M) ou le KHMDS dans le toluène (0.5 M), qui a été préalablement titré, est alors introduit à l'aide d'une seringue (1 équivalent). La température est maintenue à -78°C pendant 15 min. et on laisse remonter à température ambiante (30 min.).

Toutes ces opérations sont réalisées sous atmosphère d'argon et le ballon contenant le mélange réactionnel est placé dans un réacteur photochimique circulaire de type Rayonet équipé de lampes émettant à 350 nm. Le schéma général 18 et le tableau II rassemblent les résultats obtenus à partir des différents modèles étudiés en série diphenylphosphinoyle et dialkoxyphosphoryle et avec différentes bases.

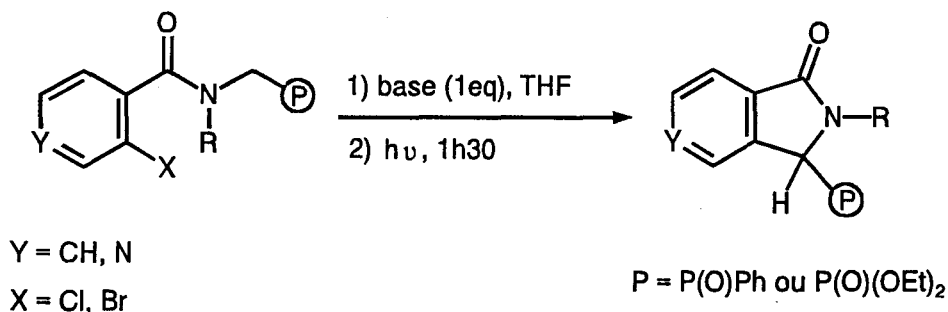


Schéma 18

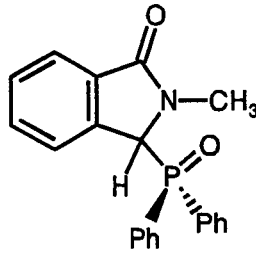
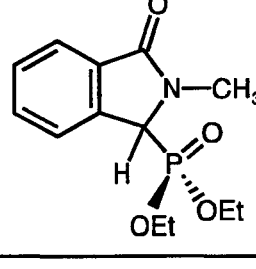
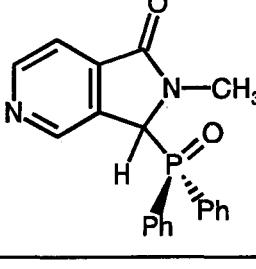
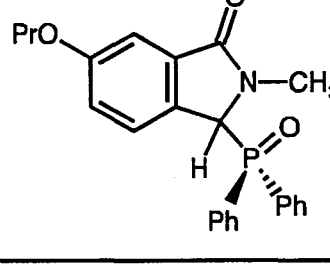
Produit de départ	base	tps irradiation	rdt (%)	Produit formé
27	BuLi	1h30	45	
	LDA		47	
	KHMDS		48	
28	LDA	46		
	KHMDS	49		
29	BuLi	1h30	43	
30	KHMDS	2h	34	
31	KHMDS	1h30	41	
32	KHMDS	1h30	44	

TABLEAU II

La structure des produits formés a été principalement déterminée par RMN ^1H et ^{13}C . L'examen des spectres indique toujours la présence du groupe phosphorylé et surtout la disparition du méthylène (4.61 ppm en RMN ^1H et 47.3 ppm en RMN ^{13}C pour 27) dans les modèles parents et l'apparition d'un nouveau signal (5.36 ppm en RMN ^1H et 63.8 ppm en RMN ^{13}C pour 33) correspondant au groupe méthine dans le produit condensé. L'analyse par spectrométrie de masse confirme la disparition du noyau halogène et les spectres IR celle de la présence d'une fonction carboxamide aromatique.

b) Commentaires

L'examen du tableau nécessite quelques commentaires :

- ♦ Les réactions réalisées sur le composé 27 montrent que la nature de la base a relativement peu d'influence sur le rendement du processus d'annélation. Pour des raisons de commodité expérimentale, il est donc préférable d'utiliser des bases commerciales telles que le *n*-BuLi ou le KHMDS à condition qu'elles fassent l'objet d'un titrage préalable. Cependant la possibilité, avec l'organolithien, d'avoir des réactions compétitives de transmétallation avec les dérivés bromés (28,32)¹², d'addition sur la liaison azométhine du noyau pyridinique⁵³ (31) ou d'attaque des groupes esters d'acide phosphonique dans 30⁵⁴, font du KHMDS la base la mieux appropriée pour réaliser l'annélation des modèles.

- ♦ La nature du groupe phosphorylé influe très sensiblement sur le processus de fermeture, les groupes diphénylphosphinoyle se révélant les plus "efficaces". Ce résultat est vraisemblablement dû à une plus grande stabilité, notamment à température ambiante, des α -aminocarbanions correspondants, un examen chromatographique du brut de réaction obtenu par traitement de 30 faisant apparaître l'existence, quoique en faible proportion, de nombreux produits annexes à la différence des composés incorporant un groupe diphénylphosphinoyle.

- ♦ Le prolongement des temps d'irradiation ne modifie pas les rendements en produits de fermeture mais provoque plutôt une dégradation des réactifs et des produits de réaction.

c) Discussion des résultats

Le caractère $\text{S}_{\text{RN}}1$ du mécanisme mis en jeu dans les réactions de cyclisation, qui viennent d'être décrites, peut être démontré à l'aide de quelques réactions simples.

♦ Le non dégazage des solutions soumises à irradiation se traduit par l'absence presque totale de produits de fermeture et l'addition de 2,2,6,6-tetraméthylpipéridinenitroxyde (TEMPO) aux solutions dégazées produit les mêmes effets. Or, l'oxygène et le TEMPO constituent d'excellents piègeurs de radicaux et ces réactions mettent en évidence le caractère radicalaire du processus mis en jeu.

♦ A ces preuves chimiques, on peut ajouter que la conduite des réactions dans l'obscurité ne permet pas de déceler la présence des produits de cyclisation, ce qui démontre l'exigence d'une étape de photostimulation caractéristique des réactions $S_{RN}1$.

d) Le mécanisme

Le mécanisme permettant de rendre compte de la formation des produits condensés 33-37 est représenté par le schéma 18 et est conforme au principe général des quatre étapes réglant les réactions de type $S_{RN}1$.

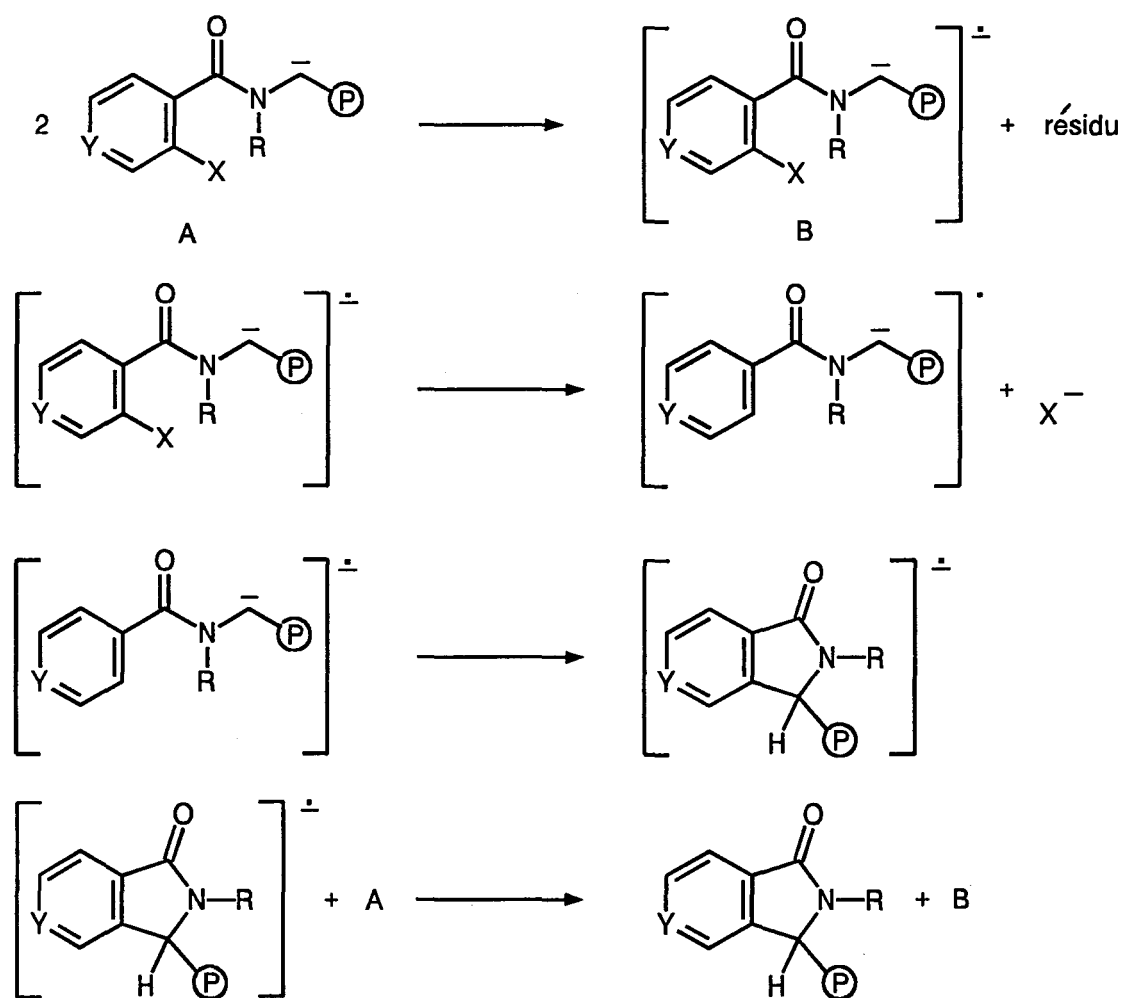


Schéma 18

En fait, la principale critique que l'on peut émettre au sujet de ce procédé concerne les rendements relativement modestes en produit de cyclocondensation accompagné d'une quantité importante de composé de départ non affecté par la réaction.

Ce phénomène est en fait relativement facile à expliquer puisque le processus de cyclisation de l'anion **38** dérivant des amides parents **27-32** par $S_{RN}1$ donne naissance aux produits "neutres" **33-37** (schéma 19) possédant un site plus acide en C₃ que pour les modèles

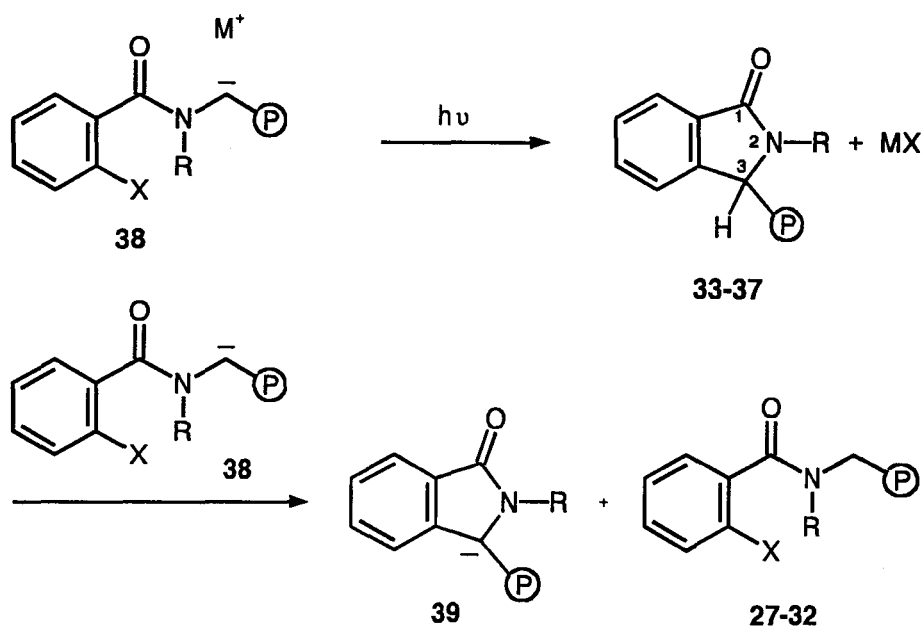


Schéma 19

parents car en position benzylique, ce qui se traduit par une réaction de transmétallation conduisant à l'anion **39** et régénérant les modèles parents **27-32**. L'addition d'eau lourde après arrêt de l'irradiation et l'incorporation totale de deutérium sur le carbone en position 3 des composés **33-37** corroborent cette hypothèse.

L'addition de plusieurs équivalents de base afin de redéprotonner la lactame phosphorylée **33-37** préalablement formée ne peut être envisagée car on ne peut exclure le processus compétitif de formation d'aryne et la cyclisation par couplage.

L'expérience a donc été renouvelée en additionnant à la solution initiale le triphénylméthane (1 équivalent) puis deux équivalents de base (BuLi) de façon à générer simultanément l'anion **38** et $\text{Ph}_3\text{CLi}^{55}$, le but de l'opération étant de privilégier la transmétallation entre **33-37** et l'entité triphénylméthyl lithiée plutôt qu'entre **33-37** et l'anion **38**. Si cette modification du milieu réactionnel ne se traduit pas par une trop grande dégradation des composés

de départ avant irradiation, aucune trace de produit de cyclisation n'a pu être décelée même après des temps de photolyse prolongés (7 heures).

Ce phénomène s'explique vraisemblablement par la présence nouvelle dans le milieu photoréactionnel d'une entité polyaromatique pouvant interférer avec le processus de photostimulation.

B/ Fermeture par couplage aryne-aminocarbanion phosphorylé

a) La réaction

Le protocole réactionnel est sensiblement identique à celui utilisé pour les réactions $S_{RN}1$ pour ce qui concerne le solvant et la nature de la base.

A la solution de carboxamide aromatique phosphorylé 27-32 dans le THF anhydre est ajoutée, à -78°C , et sous atmosphère d'argon, la solution de KHMDS dans le toluène (0.5 M) mais correspondant cette fois à deux équivalents. Le mélange réactionnel est laissé ensuite remonter à température ambiante pendant deux heures.

Le tableau III et le schéma 20 rassemblent les résultats obtenus par cette technique dont la mise en oeuvre se révèle très simple. Il est possible de considérer que les produits d'annélation 33-37 sont obtenus de façon quantitative puisque les rendements indiqués dans le tableau ont été déterminés après recristallisation.

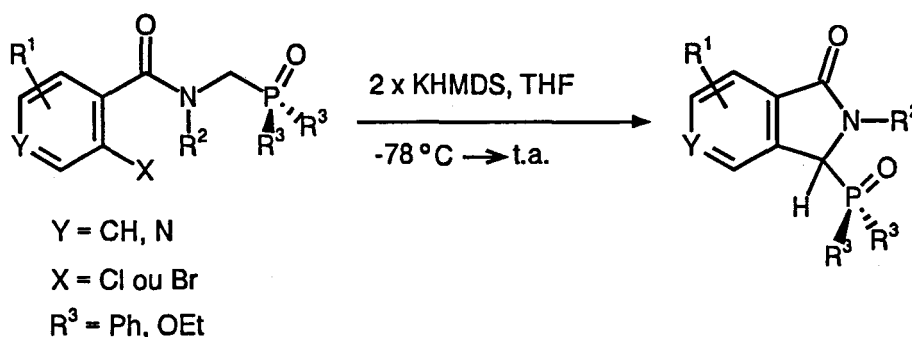


Schéma 20

produit de départ	produit formé	rdt (%)
<p>27</p>	<p>33</p>	92
<p>28</p>	<p>33</p>	95
<p>29</p>	<p>34</p>	85
<p>30</p>	<p>35</p>	91
<p>31</p>	<p>36</p>	87
<p>32</p>	<p>37</p>	89

TABLEAU III

b) Commentaires

La lecture du tableau III fait apparaître que la stratégie mise en oeuvre se révèle efficace quelle que soit la nature du groupement halogéné, de l'entité phosphorylée et surtout du groupe aromatique qui peut être indifféremment carboné ou hétérocarboné (31). Ces réactions constituent, par ailleurs, un exemple très rare d'annélation faisant intervenir une unité de type hétéroarynique^{56,57,71}.

c) Le mécanisme

Le fait que ces réactions puissent être conduites dans l'obscurité totale et que les rendements soient quantitatifs permet d'éliminer l'intervention d'un mécanisme de type $S_{RN}1$. Il est donc logique de penser que la formation des produits cyclocondensés 33-37 soit issue d'une attaque intramoléculaire du carbanion sur l'unité arynique 40, chacune de ces deux espèces étant générée par un équivalent de base (schéma 21), pour donner préalablement naissance au sel de potassium de l'espèce arylée 41.

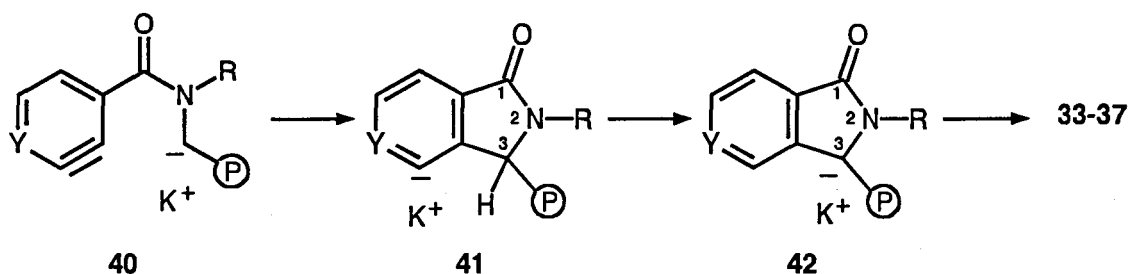


Schéma 21

Des réactions de piégeage par le deutérium et l'analyse RMN proton du produit formé en phase ultime, ayant permis de déceler la présence exclusive de deutérium sur le carbone en C₃, permettent de considérer que la formation de l'anion 41 s'accompagne d'un phénomène de transmétallation pour conduire à l'anion de la lactame phosphorylée 42 dont le traitement classique fournira les produits cyclisés 33-37.

C/ Conclusion

L'examen critique et comparatif des deux méthodes utilisées pour accéder aux lactames phosphorylés ciblés permet d'établir que si les deux méthodes sont comparables dans leur mise

en oeuvre, surtout pour un laboratoire qui possède une "tradition" photochimique, celle qui passe par un couplage entre une unité aryne et un α -amino carbanion stabilisé présente les meilleures garanties notamment en ce qui concerne les rendements. Cette différence d'efficacité trouve son explication dans les mécanismes mis en jeu mais ne constitue pas une règle générale puisque, par exemple, la synthèse de la Céphalotaxine (schéma 22) par voie $S_{RN}1$ se révèle clairement plus avantageuse que par voie aryne⁵⁸.

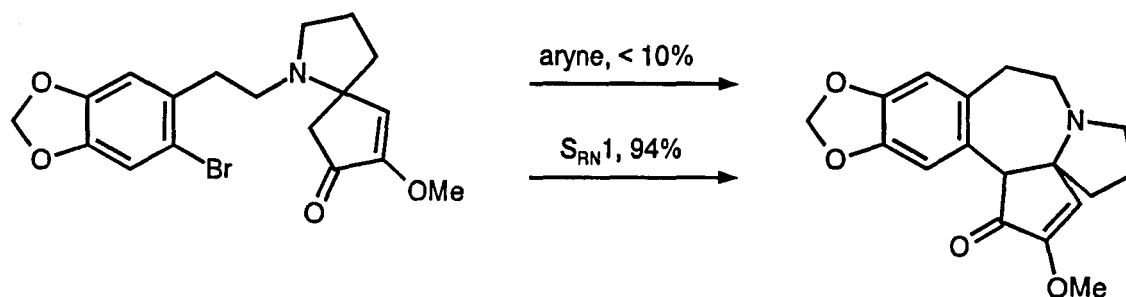
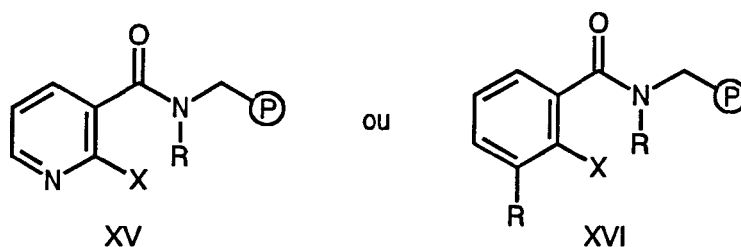


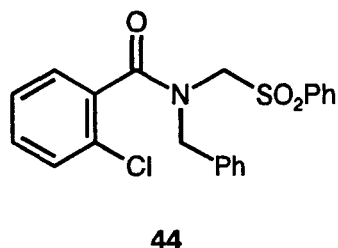
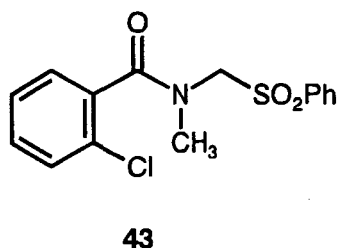
Schéma 22

Il faut également noter que le processus $S_{RN}1$ sera exclusif dans les modèles tels que XV et XVI où la création d'une espèce (hétéro)aryne sera impossible.



III/ DEVELOPPEMENT - EXTENSION AUX LACTAMES SULFONEES

A ce stade de notre étude et en raison des excellents rendements en produits d'annélation obtenus notamment lors des réactions de couplage aryne-amino carbanion, il nous a semblé intéressant de cerner la potentialité et les limites synthétiques de ce procédé. En particulier, nous avons cherché à savoir si d'autres groupements capables, d'une part, de stabiliser cette entité carbanionique et, d'autre part, d'ouvrir des perspectives synthétiques différentes, pouvaient également donner lieu à ce type d'annélation. A cet effet, les différents modèles 43 et 44 intégrant un groupe sulfoné terminal ont été préparés et soumis à un traitement basique similaire à celui qui a été précédemment décrit.



1°/ Synthèse

Il n'existe à notre connaissance que deux méthodes connues pour connecter un groupe sulfoné sur un chaînon méthylenique lié à une fonction carboxamide.

La première consiste à traiter l'amide secondaire correspondant par le paraformaldéhyde en présence d'acide benzène sulfinique⁵⁹ (schéma 23) mais le rendement ne dépasse pas 20%.

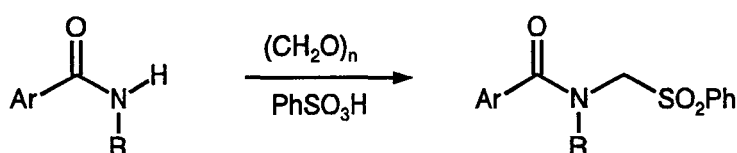


Schéma 23

Cette méthode s'est révélée, dans notre cas, totalement inefficace en raison, vraisemblablement, de la présence d'un noyau aromatique orthohalogéné.

La seconde consiste à faire réagir une imine appropriée sur un chlorure d'acide (schéma

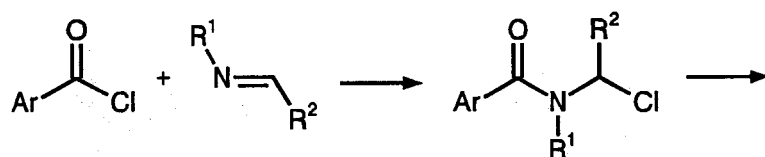


Schéma 24

24) et à traiter l'intermédiaire par le benzènesulfinate de sodium⁶⁰. Les rendements sont nettement améliorés mais les produits formés sont généralement C-substitués, les méthylène imines étant difficiles d'accès.

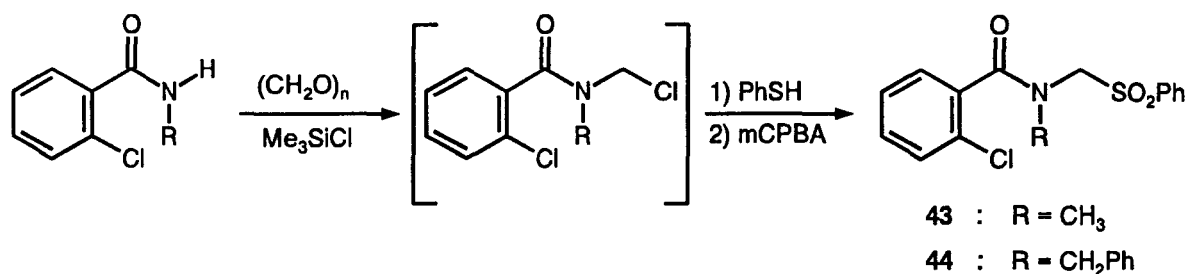


Schéma 27

2°/ Etude de la cyclisation des carboxamides sulfonés 43 et 44

Le traitement d'une solution des sulfones 43 et 44 dans le THF par le KHMDS (2 équivalents), dans les conditions décrites pour les composés phosphorylés ne se traduit que par la formation de faibles quantités de produits cyclocondensés et de produit dehalogéné 47 accompagné d'un nombre important de sous-produits dérivant vraisemblablement de réactions parallèles de l'entité arynique.

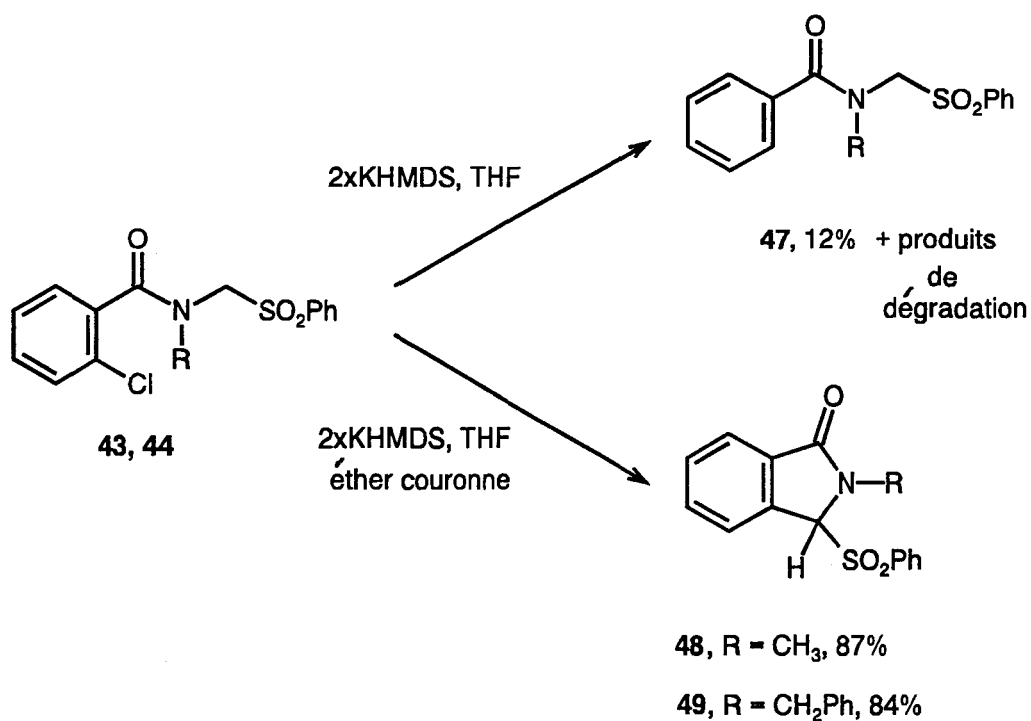


Schéma 28

Ces résultats pouvant s'expliquer par une plus forte chélation du métal par le groupe sulfoné (figure 1), l'addition d'agent susceptible de dissocier le complexe et de libérer la charge

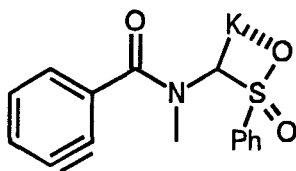


Figure 1

anionique, tel que la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou des éthers couronnes, devait sensiblement améliorer la réaction de cyclisation. C'est ce qui a été observé puisque la conduite de la réaction en présence d'éther couronne (schéma 28) se traduit par la formation exclusive, et avec d'excellents rendements, des lactames aromatiques sulfonées 48 et 49.

IV/ DEVELOPPEMENTS SYNTHETIQUES

L'un des objectifs que nous nous étions fixés portait sur la construction du squelette phtalimidine avec un parfait contrôle de la répartition atomique (ou hétéroatomique) en particulier sur la partie aromatique avec la possibilité de générer facilement et régiosélectivement une entité carbanionique sur la partie lactamique. Il nous fallait donc démontrer l'intérêt et la potentialité synthétique des modèles différemment élaborés, donc mettre en évidence :

- l'extrême facilité de métallation des modèles incorporant indifféremment un groupement phosphorylé et sulfoné,
- l'extrême diversité d'électrophiles susceptibles d'être connectés sur l'unité hétérocyclique,
- la facilité d'élimination des groupements stabilisants utilisés.

1° Réactivité des lactames phosphorylés

A/ Résultats expérimentaux

Quelle que soit la nature du groupement phosphorylé (diphénylphosphinoyle ou dialkoxyphosphoryle), les diverses lactames phosphorylées 33-37 sont aisément métallées à l'aide de *n*-BuLi à -78°C comme l'atteste l'apparition d'une coloration jaune orangée très prononcée de la solution.

L'addition d'un certain nombre de dérivés carbonyles, aldéhydes ou cétones, à cette température suivie d'une remontée à 0°C pendant 1h s'accompagne de la formation d'un précipité de diphényl ou diéthoxyphosphate de lithium et l'examen chromatographique du brut de réaction indique la disparition totale du produit de départ et la formation exclusive d'un composé dont les

analyses spectrales indiquent qu'il s'agit du mélange d'isomères des énamides 50-57 (schéma 29 et tableau V).

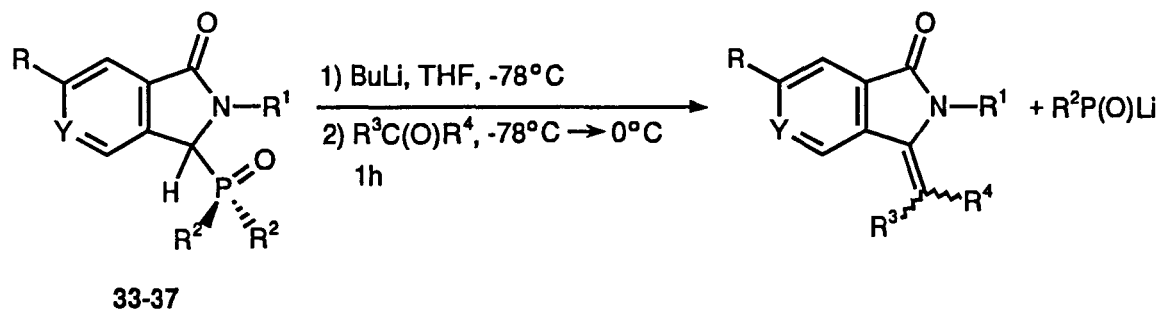


Schéma 29

produit de départ	produit formé	Rdt (%)	E:Z
<p>33</p>	<p>50</p>	85	44:56
<p>35</p>	<p>50</p>	83	33:67
<p>33</p>	<p>51</p>	90	42:58

produit de départ	produit formé	Rdt (%)	E:Z
<p>33</p>	<p>52</p>	74	
<p>33</p>	<p>53</p>	85	51:49
<p>34</p>	<p>54</p>	83	91:9
<p>34</p>	<p>55</p>	63	
<p>36</p>	<p>56</p>	82	47:53

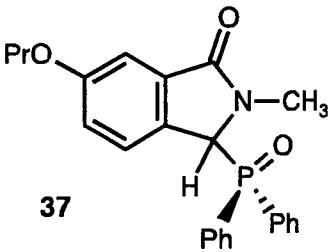
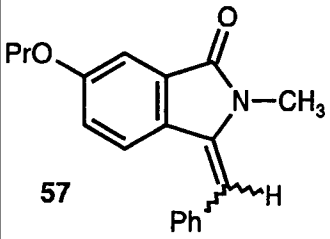
produit de départ	produit formé	Rdt (%)	E:Z
 <p>37</p>	 <p>57</p>	89	45:55

TABLEAU V

Ces réactions peuvent être réalisées en utilisant d'autres bases telles que le KHMDS ou le *sec*-BuLi avec addition de TMEDA et le processus de métallation est particulièrement efficace puisque le piégeage de l'anion transitoire par D₂O indique, par RMN ¹H, l'incorporation exclusive et totale de deutérium sur le carbone en position 3.

Elles sont surtout applicables quelle que soit la nature du dérivé carbonyle qui peut être un aldéhyde aromatique, une cétone, un aldéhyde aliphatique énoisable (phénylacétaldéhyde). Seuls les résultats obtenus avec le paraformaldéhyde sont plus modestes mais cela tient à la nature même de ce composé qui se présente sous forme de polymère et qui réagit en phase hétérogène.

Il est intéressant de noter que lors de l'addition de phénylacétaldéhyde fortement énoisable, les rendements restent du même ordre que dans le cas d'aldéhydes aromatiques moins problématiques (benzaldéhydes), ce qui semble indiquer que l'énoisation n'est pas compétitive avec le processus d'attaque ou d'addition nucléophile. Le fait que l'addition de chlorure de cérium (utilisé pour éviter les réactions de transénoisation)⁶¹ à l'anion dérivant des lactames phosphorylées 33-37 suivie de la mise en présence de phénylacétaldéhyde n'affecte pas les rendements corrobore cette hypothèse.

La structure des produits a été principalement déterminée par RMN ¹H et NOE (Nuclear Overhauser Effect). La présence de deux singulets à 6.51 et 6.78 ppm en RMN ¹H (composé 50) correspondant aux deux protons vinyliques des deux stéréoisomères est conforme avec la structure proposée. La technique NOE a mis en évidence le couplage "structurel" existant entre le proton vinylique du stéréoisomère *E* et le chaînon méthylénique adjacent à l'atome d'azote (figure 2), ce

qui nous a permis d'attribuer sans ambiguïté les différents signaux observés.

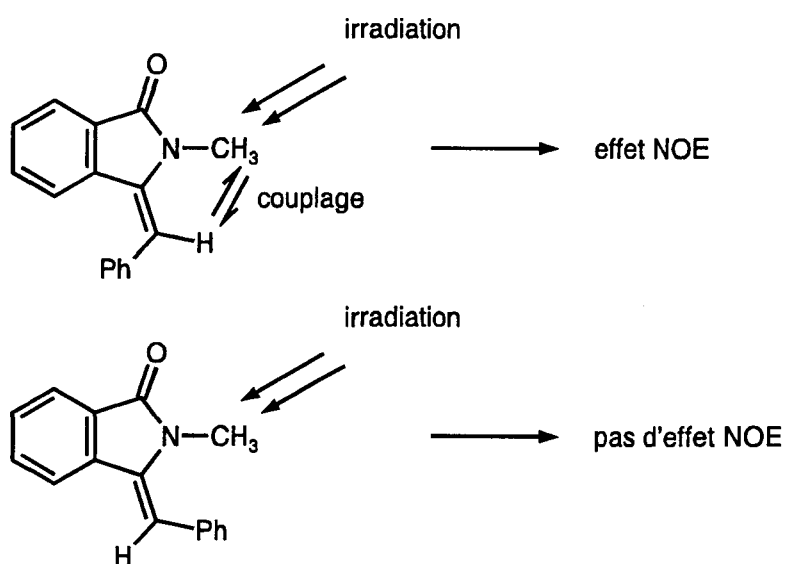
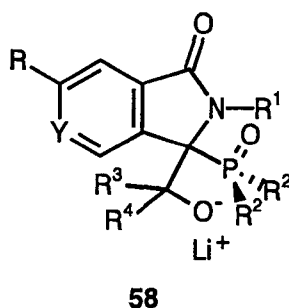


Figure 2

B/ Mécanisme

Le mécanisme est classique des réactions de Wittig-Horner ou Wadsworth-Emmons. L'anion lithié dérivant des lactames phosphorylées 33-37 vient "fixer" le dérivé carbonyle approprié pour conduire à l'adduit primaire 58.



58

La forte conjugaison du système et notamment le fait que le produit formé associe à la fois une entité de type styrénique (R³ = R⁴ = H ou alkyle) ou stilbénique (R³ ou R⁴ = aryle) et une fonction carboxamide aromatique (possédant les propriétés classiques de planarité et de caractère oléfinique marqué) font que la réaction de déphosphorylation devient totale à 0°C même avec la présence dans l'adduit du contre-ion lithium. Ce phénomène est extrêmement rare puisque l'on sait qu'en général, avec l'utilisation de bases lithiées, il est préconisé d'isoler l'alcool et de le "reprendre" par une base potassique ou sodée pour provoquer l'élimination⁶².

C/ Extension à d'autres électrophiles

On sait que la technique la plus classique pour éliminer un groupe phosphorylé ayant servi à stabiliser une entité carbanionique consiste à créer un oxanion qui, en présence du groupe phosphorylé vicinal, va donner naissance à une bétaine intermédiaire puis à l'oxaphosphétane dont l'ouverture provoquera la création de l'insaturation et la formation d'un oxyde du dérivé phosphorylé approprié. Les réactions de Wittig, Wittig-Horner, Wadworth-Emmons reposent sur ce principe qui a été illustré dans le second chapitre de ce mémoire⁶².

Une autre technique, beaucoup plus "confidentielle", a été préconisée par Shono et van der Gen qui consiste à réaliser un traitement thermique des adduits primaires afin d'éliminer la phosphine correspondante. Deux types de milieu se révèlent favorables à ce type d'élimination selon van der Gen⁶³ : le chauffage de l'adduit dans des solvants protiques tels que les alcools ou dans des solvants aprotiques en présence d'un catalyseur acide. L'exemple suivant illustre ce nouveau concept.

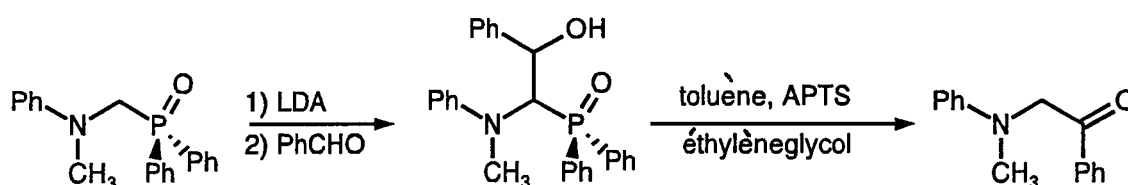


Schéma 30

Shono⁶⁴ a pour sa part fait la "synthèse" de ces deux milieux en proposant un traitement thermique dans l'acide acétique comme l'illustre la préparation d'oxazolones **59** dérivant du carbamate phosphorylé parent **60**.

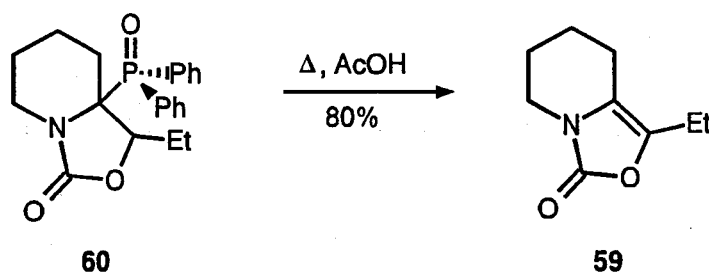


Schéma 31

Ces réactions ouvrent de nouvelles perspectives synthétiques aux lactames phosphorylées qui ont été élaborées puisqu'on peut envisager la connexion (schéma 32) de différents dérivés halogénés (bromure de benzyle, bromure de phénéthyle) et l'élimination thermique d'oxyde de diphenylphosphine des produits de C-substitution **61**, **62** pour conduire finalement aux énamides **50** et **53**.

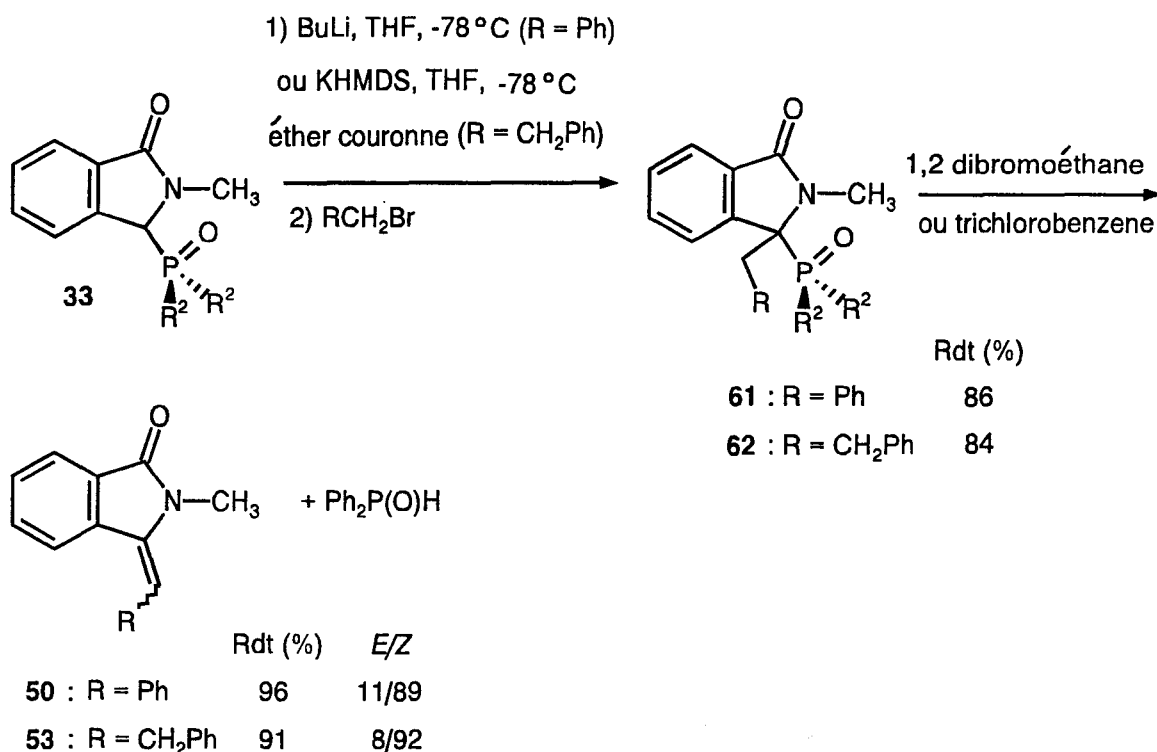


Schéma 32

Il faut cependant préciser que la connexion de bromure de phénéthyle ne se fait de façon efficace qu'en présence d'éther couronne et que la déphosphorylation a été réalisée de façon quantitative dans le dibromo 1,2 éthane qui possède l'avantage d'être faiblement acide (traces d'HBr) et d'avoir un point d'ébullition relativement élevé pour le composé **61** et dans le trichlorobenzène en présence d'une trace d'APTS pour le composé **62**.

2°/ Réactivité des lactames sulfonées

A/ Résultats expérimentaux

L'utilisation en synthèse organique des deux lactames sulfonées **43** et **44** se révèle plus limitée.

En effet, il nous a été impossible de connecter tout dérivé carbonylé sur l'anion dérivant de ces lactames quelle que soit la base utilisée (*n*-BuLi, KHMDS) et le milieu réactionnel modifié par l'addition d'agents (TMEDA, HMPA, éther couronne) susceptibles d'améliorer la nucléophilie du

modèle.

Par contre, l'addition d'un agent alkylant (bromure de benzyle) en présence d'éther couronne se traduit par la formation des adduits **63**, **64** avec d'excellents rendements (schéma 33).

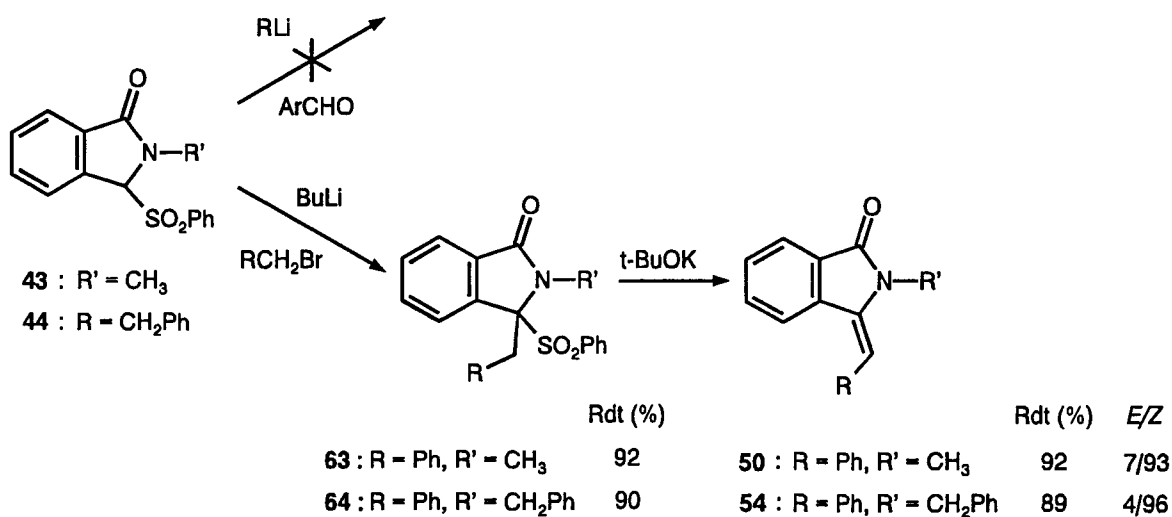


Schéma 33

B/ Application

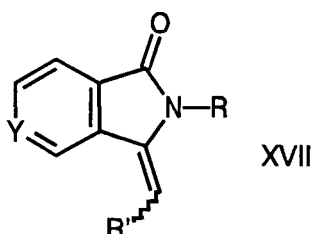
Ces adduits constituent d'excellents précurseurs d'énamides aromatiques comme cela a été démontré par D. Uguen⁶⁵ qui a appliqué le protocole de Julia sur un certain nombre de systèmes linéaires. Le traitement des différents adduits par une base telle que *t*-BuOK fraîchement sublimé conduit de façon quantitative aux différents énamides **50**, **54** (schéma 33) et dont la structure a été établie par comparaison avec des échantillons témoins préparés selon le premier protocole.

V/ COMMENTAIRES GENERAUX - CONCLUSION

L'ensemble des résultats qui viennent d'être exposés et leur examen critique et comparatif démontre toute la potentialité synthétique des lactames sulfonées et phosphorylées.

Ces composés sont très facilement déprotonables à l'aide d'une base telle que le *n*-butyl lithium qui possède le double avantage d'être de manipulation relativement aisée et d'un prix modeste. Aucune attaque d'agent de métallation sur la fonction carbonyle n'a été observée. Le processus de métallation est en outre total (incorporation de deutérium).

Ces composés possèdent d'autre part une gamme de réactivité extrêmement diversifiée puisqu'il est possible de connecter sur la charpente hétérocyclique un éventail d'électrophiles incluant cétones, aldéhydes (non)énolisables, agents alkylants halogénés. Différentes techniques peuvent être également appliquées pour "éliminer" le groupe stabilisant et cet ensemble de réactions représente une voie d'accès intéressante à toute une série de modèles de structure générale XVII intégrant une unité lactamique et un motif de type diénamide à caractère exocyclique.



Néanmoins, il apparaît que, pour les différents développements synthétiques que nous envisageons de donner à cette étude, les dérivés phosphorylés seront privilégiés pour plusieurs raisons :

- ♦ La technique d'accès aux dérivés sulfonés et plus précisément aux amides parents "ouverts" est plus restrictive. Elle passe par une réaction de chlorométhylation et n'est pas compatible, par exemple avec la présence d'une unité pyridinique.

- ♦ L'étape d'annélation nécessite pour ces dérivés la présence d'éther couronne qui, si elle ne pose pas de problème du point de vue expérimental, est financièrement dissuasive.

- ♦ Enfin, les lactames sulfonées ne présentent pas la même gamme de réactivité puisqu'elles se révèlent chimiquement inertes vis-à-vis d'espèces aussi réactives que les aldéhydes aromatiques.

Les dérivés phosphorylés ne présentent aucun de ces inconvénients tant au niveau de leur synthèse que de leur réactivité. Parmi ceux-ci, les modèles incorporant un groupe diphenylphosphinoyle plus facilement accessibles et manipulables (beaucoup sont cristallisés) et qui présentent des propriétés supérieures par rapport aux esters d'acide phosphonique⁶⁶ occuperont une place privilégiée.

Enfin, il faut noter que les propriétés des lactames phosphorylés qui viennent d'être mises en évidence permettent de conduire la réaction en "one pot", de l'amide ouvert jusqu'à l'énamide ultime, et ceci quel que soit le type de stratégie envisagée, $S_{RN}1$ ou couplage aryne-aminocarbanion (schéma 34).

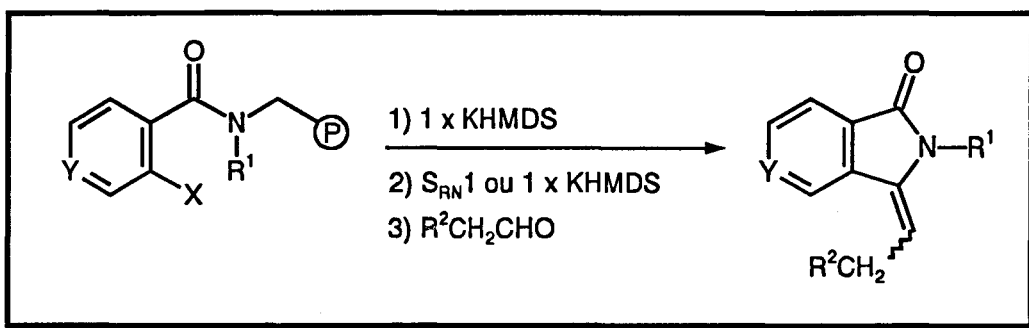
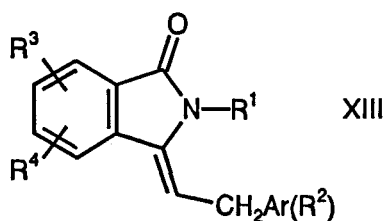


Schéma 34

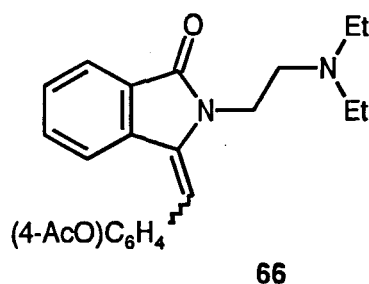
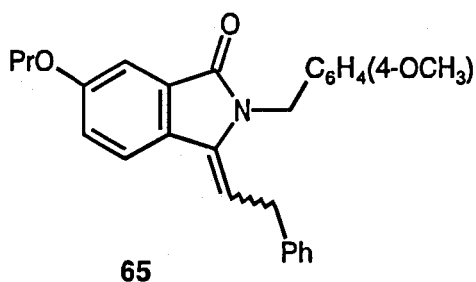
VI/ APPLICATIONS

La dernière partie de ce chapitre sera consacrée à la synthèse de deux produits ciblés dont l'élaboration constituait l'un des objectifs majeurs de notre travail tel que nous l'avons défini dans l'introduction de ce mémoire.

Rappelons que de nombreux dérivés d'isoindoline de formule générale XVII possédant un



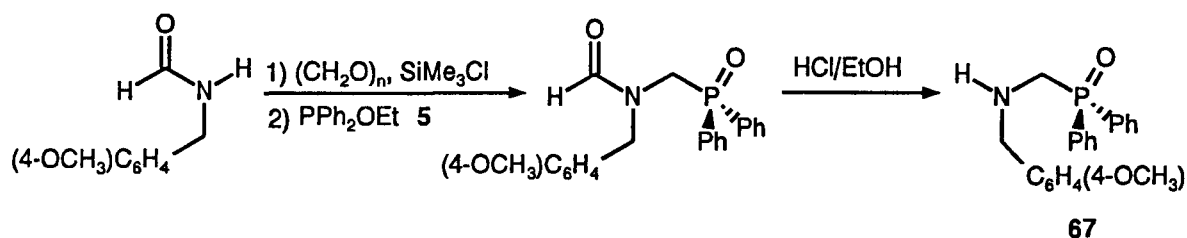
groupe alkyldène se caractérisent par un certain nombre d'activités pharmacologiques, et plus particulièrement par des propriétés vasodilatatrices⁶⁷, inhibitrices de thromboxane⁶⁸ et réductrices de la viscosité sanguine⁶⁹. C'est le cas notamment des composés 65 et 66, le premier



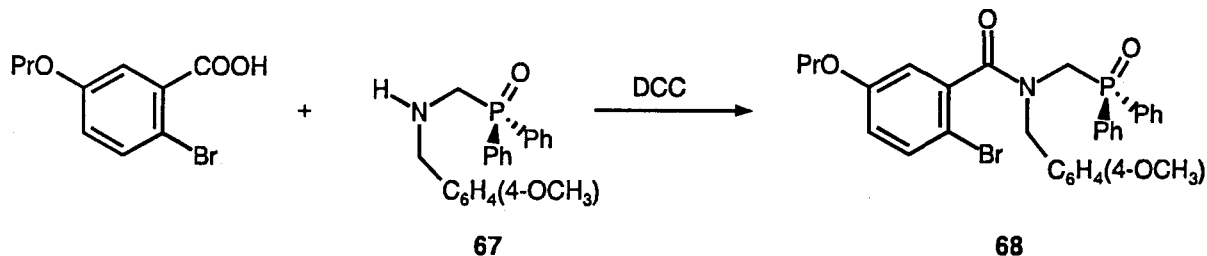
présentant les meilleures propriétés vasodilatatrices de la série, le second possédant un pouvoir anesthésique local supérieur à celui de la procaine⁷⁰. Sur la base des différents principes réactionnels qui ont été décrits dans la première partie de ce chapitre, nous avons entrepris l'élaboration de ces deux composés.

1° Synthèse du composé 65

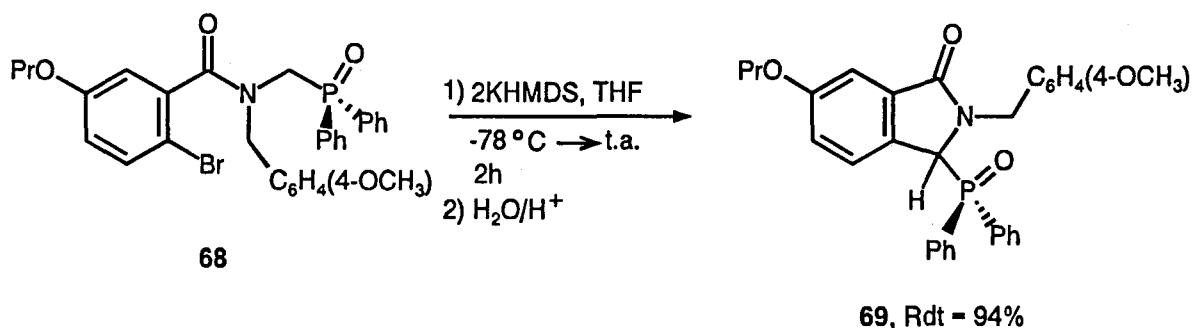
La synthèse du composé 65 a été réalisée par connexion de l'amine phosphorylée 67 obtenue selon un protocole réactionnel décrit dans le premier chapitre et rappelé par le schéma 35,



avec l'acide dont la préparation a été décrite p. 103-104 de ce chapitre (schéma 36).



Le traitement à basse température de l'amide phosphorylé approprié 68 par 2 équivalents de KHMDS fournit la lactame phosphorylée 69 de façon exclusive et quantitative (schéma 37) qui peut être isolée ou piégée *in situ*.



Dans la première hypothèse, la lactame phosphorylée **69** obtenue avec un rendement de 94%, après purification et caractérisation, peut être remétallée au *n*-BuLi (schéma 38) et la

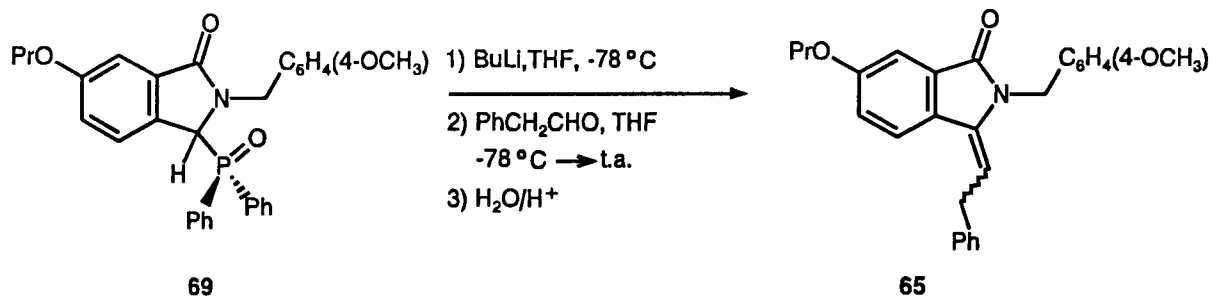


Schéma 38

connexion de phénylacétaldéhyde conduit de façon quantitative au composé ciblé **65** obtenu sous forme de mélange d'isomères *Z* et *E* en proportions 25/75.

2°/ Synthèse du composé 66

Le procédé se différencie essentiellement du précédent par la synthèse de l'amine phosphorylée **70** dont le caractère polyfonctionnel (présence du groupe aminé tertiaire terminal) n'a pas permis l'utilisation du procédé passant par un processus de chlorométhylation (schéma 39).

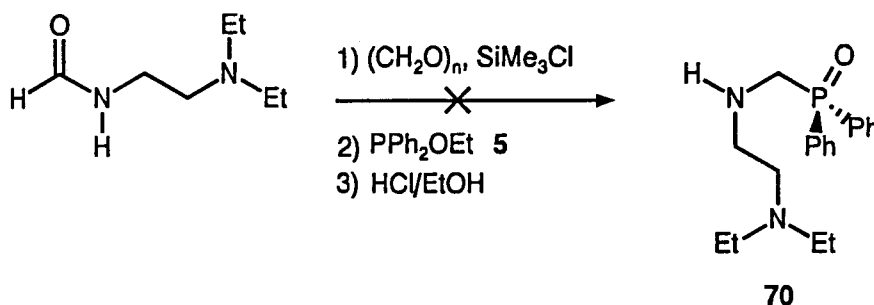


Schéma 39

Nous avons donc adopté un protocole alternatif qui passe par la synthèse préalable de l'amine protégée **71**, la connexion du groupe diphenylphosphinoyl se faisant par le biais du *N,O*-acétal (schéma 40)⁷².

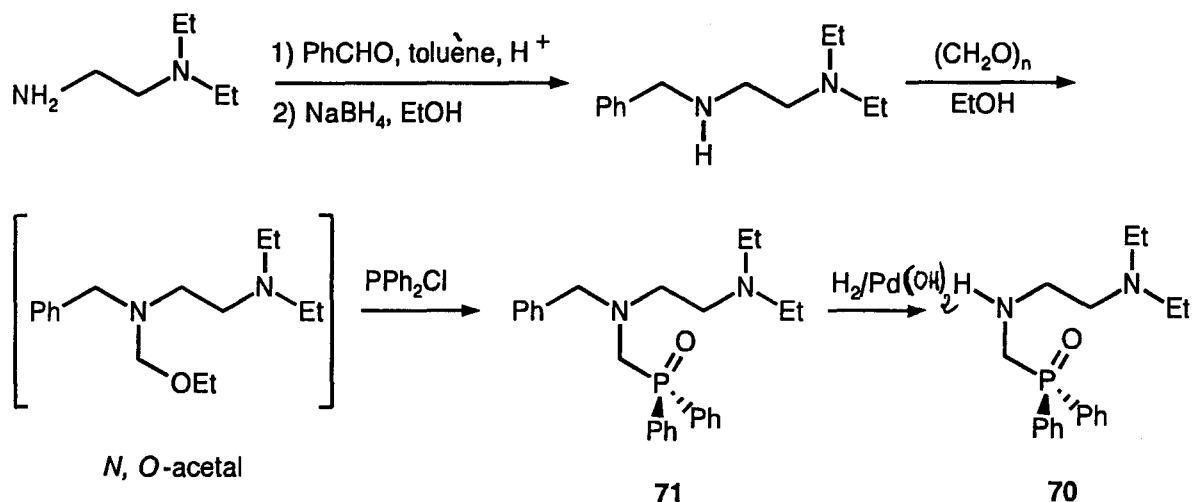


Schéma 40

La débenzylation par voie catalytique de l'amide 71 "libère" l'amine phosphorylée 70 qui peut être facilement connectée à l'acide *o*-bromobenzoïque (schéma 43) pour donner naissance à l'amide ouvert parent" 72 dont le traitement basique désormais classique fournit la lactame phosphorylée 73 (schéma 44).

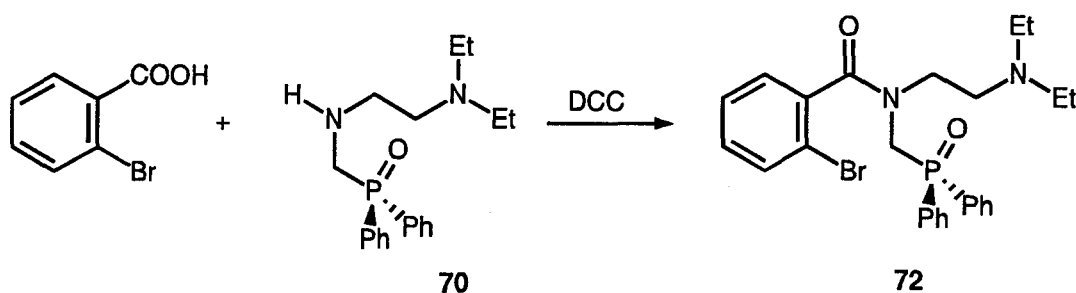


Schéma 43

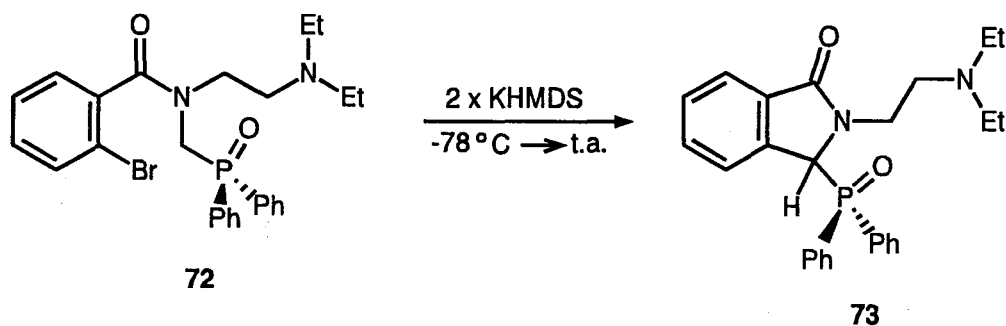


Schéma 44

La déprotonation au *n*-BuLi du composé hétérocyclique 73 et l'addition de *p*-acétoxybenzaldehyde (préparé par acylation du *p*-hydroxybenzaldehyde) fournit

quantitativement l'énamide ciblé **66** (schéma 45).

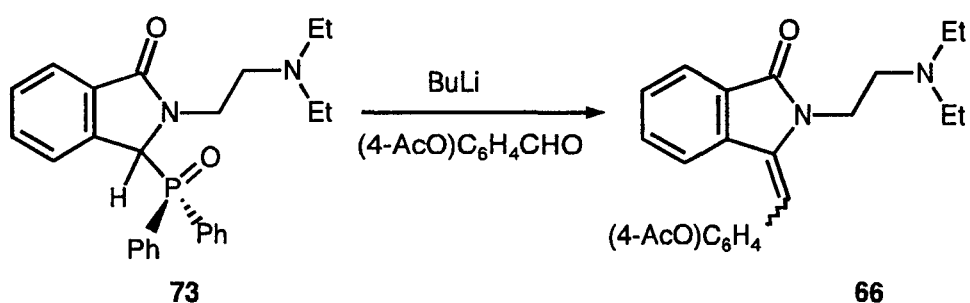


Schéma 45

3°/ Enfin, il est possible de compléter ces illustrations par la synthèse d'un modèle de structure relativement simple tel que la 3-benzylisoindolinone **74** qui peut être obtenue par réduction de l'énamide correspondant **50** dont la synthèse a été réalisée selon l'un des protocoles

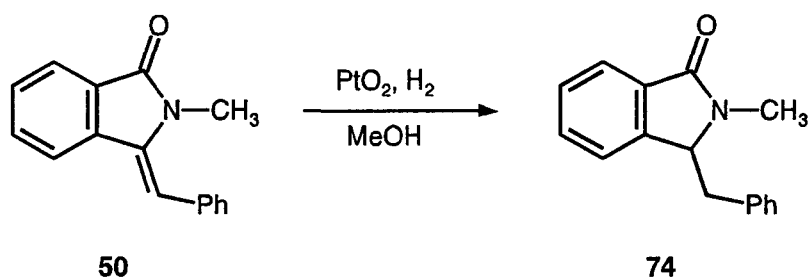


Schéma 46

réactionnels (schéma 46) qui ont fait l'objet de ce chapitre. Les dérivés de cette série sont à la base de brevets mettant en évidence leur rôle de fluidificateur sanguin⁶⁹.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (a) E. Hoffman et A. Schiffr Schenhav, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4686 ;
(b) R. Chiron et Y Gragg, *Bull. Soc. Fr.* **1967**, 1904 ;
(c) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. Dylion Colton, W. Halczenko, G. S. Ponticello, K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1519.
2. J. F. Wolfe et T. G. Rogers, *Chem. Commun.* **1967**, 1040.
3. R. D. Clark et A. Jahangir, *Org. React.* **1995**, *47*, 1-315.
4. (a) R. L. Horton et K. C. Murdock, *J. Org. Chem.* **1959**, *25*, 938 ;
(b) H. D. Becker, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3070.
5. (a) D. Mal, R. Pal et K. V. S. N. Murty, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 821
(b) G. Majundar, R. Pal, K. V. S. N. Murty et D. Mal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 309.
6. (a) W. Theilacker et H. Kalenda, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 87 ;
(b) J. D. White et M. E. Mann, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1969**, *10*, 113.
7. P. Beak, W. J. Zoydel et D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.
8. V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
9. (a) J. A. Rougan et M. C. Claffey, *Heterocycles*, **1995**, *41*, 57 ;
(b) L. J. Westrem et A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 973 ;
(c) R. M. Williams et E. Kwast, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 451.
10. P. Beak, S. T. Kerrick et O. J. Callagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628.
11. A. Couture, E. Deniau, P. Woisel, P. Grandclaudon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2483.
12. (a) B. J. Wakefield dans "*Organolithium Methods*", Academic Press, **1988** ;
(b) E. Bunal et T. Durst dans "*Comprehensive Carbanion Chemistry*" part A, **1980**, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
13. (a) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577 ;
(b) R. Tamao dans "*Comprehensive Organic Synthesis*", B. M. Trost et I. Fleming Eds., Pergamon Press, **1979**, Vol. 3, p.435.
14. (a) E. Negishi dans "*Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*", Ed. J.H. Brewster, Plenum, New York **1978**, 285 ;

- (b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
15. R. K. Dieter et S. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3613.
16. S. V. Kessar dans "*Comprehensive Organic Synthesis*", B. M. Trost et I. Fleming Eds., Pergamon Press, Vol. 4, p.483.
17. J. D. Roberts, D. A. Semenov, H. E. Simmons, Jr. et L. A. Carlsmith, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 601.
18. M. E. Jung et G. T. Lowen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5319.
19. J. D. Roberts, H. E. Simmons, Jr., L. A. Carlsmith et C. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
20. (a) P. Caubère, *Top. Curr. Chem.* **1978**, *73*, 49 ;
(b) P. Caubère, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 301.
21. S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Balakrishnan, K. K. Sawal, T. Mohammad et M. Dutt, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1708.
22. S. P. Khanpure, L. C. Crenshaw, R. T. Reddy et E. R. Biehl, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4915.
23. R. A. Olofson et C. M. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 582.
24. K. L. Shepard, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3371.
25. (a) L. Lalloz et P. Caubère, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 745 ;
(b) C. Caubère, P. Caubère, S. Ianelli, M. Nardelli et B. Jamart-Gregoire, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11903.
26. I. Ahmed, G. W. H. Cheeseman et B. Jacques, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1145.
27. T. Kauffmann et H. Fischer, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 220.
28. R. Huisgen, H. König and A. R. Lepley, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1496.
29. L. Castedo, E. Guitian, C. Saa, R. Suau et J. M. Saa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2107.
30. J. F. Bunnett et J. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463.
31. J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413.
32. N. Kornblum, dans "*The Chemistry of the Functional Groups, Supplement F*", Ed. S. Patai, Wiley, Chichester, **1982**, chap. 10.
33. R. A. Rossi et R. H. de Rossi, *ACS Monogr.* **1983**, *178*, 1.
34. R. Beugelmans, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 547.
35. R. K. Norris dans "*Comprehensive Organic Synthesis*", B. M. Trost et E. Fleming Eds., Pergamon Press, Vol. 4, p.451.
36. J.-M. Savéant, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 323.
37. C. Amatore, M. Gareil, M. A. Oturan, J. Pinson, J.-M. Savéant et A. Thiébaud, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3757.

38. R. A. Rossi et J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 683.
39. R. A. Rossi et J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 112.
40. R. A. Rossi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 164.
41. J. F. Bunnett, R. G. Scamehorn et R. P. Traber, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3677.
42. M. P. Moon et J. F. Wolfe, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4081.
43. J. F. Wolfe, M. C. Sleevi et R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3646.
44. R. R. Goehring, Y. P. Sachdeva, J. S. Pisipati, M. C. Sleevi et J. W. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435.
45. S. F. Martin et S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10450.
46. R. R. Goehring, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8145.
47. R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, M. Le Gleuher et J. Zhu, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2723.
48. R. Beugelmans et H. Ginsburg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 508.
49. R. Beugelmans, M. Bois-Choussy et B. Boudet, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3479.
50. R. Beugelmans et G. Roussi, *Tetrahedron, Suppl. I* **1981**, 393.
51. R. Beugelmans, M. Bois-Choussy et B. Boudet, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 4153.
52. R. Beugelmans et M. Bois-Choussy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1289.
53. (a) E. E. Kraus, T. A. Ondrus et C. S. Siam, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 789 ;
(b) B. J. Wakefield dans "*Comprehensive Organic Chemistry*", D. Barton et W. D. Ollis Eds., **1979**, Vol. 3, p. 952.
54. D. Redmore, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 992.
55. J. F. K. Geirsonn et J. T. Njardarson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9071.
56. D. E. Bartak, W. C. Danen et M. D. Hawley, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1206.
57. J. Pinson et J.-M. Savéant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 933.
58. M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong et L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2507.
59. (a) J. B. F. N. Engberts et J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, *83*, 733 ;
(b) T. Olirysma, J. B. F. N. Engberts et J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463.
60. V. A. Chervonyi, V. S. Zyabrev, A. V. Kharchenko et B. S. Drach, *Zh. Org. Khim.* **1990**, *89*, 2329.
61. T. Imamoto, *Pure and Appl. Chem.* **1990**, *62*, 747 et références citées.
62. R. S. Edmundson dans "*The Chemistry of Organophosphorus compounds*", S. Patai et F. R. Hartley Eds., John Wiley and Sons, Chichester, Vol. 2, **1992**, pp. 361-368.

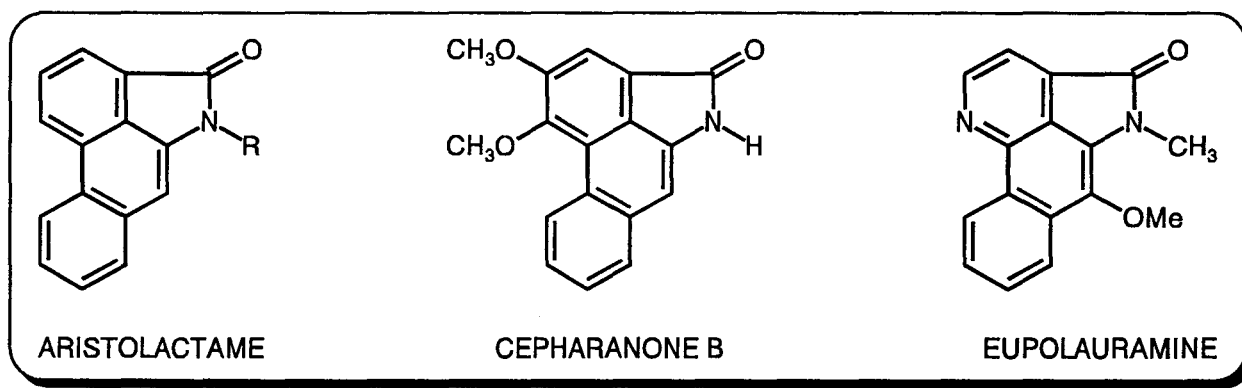
63. N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2799.
64. T. Shono, Y. Matsumura et T. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4577.
65. L. Berthon et D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3975.
66. J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 2263.
67. K. Achinami, N. Ashizawa et F. Kobayashi, Jpn. Kokri Tokyo Koho, JPN 03, 133, 955, **1989** ; *Chem. Abstr.* **1991**, 115 : 255977.
68. (a) Y. Kato, H. Ebüke, K. Achüwa, N. Ashizawa, T. Kurihara et F. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2060 ;
b) Y. Kato, M. Takemoto et K. Achüwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 2003.
69. Y. Ogawa, K. Hosaka, K. Kuboto et H. Satomi, Jpn. Kokai Tokyo Koho, JPN 0126, 559, **1987** *Chem. Abstr.* **1990**, 112 : 35677.
70. Laboratori Baldacci S.p.A. Jpn. Kokai Tokyo Koho, JPN 5946, 268, **1982** ; *Chem. Abstr.* **1984**, 101 : 54922.
71. M. A. Walters et J. J. Shay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 42, 7575.
72. (a) N. L. J. M. Broekhof, P. van Elburg et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 312 ;
(b) W. Dietsche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 21, 712

CHAPITRE IV

SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

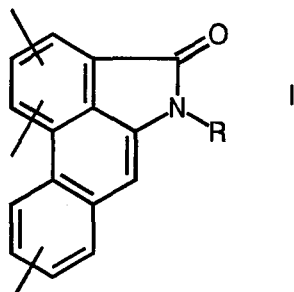
APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA CEPHARANONE B ET DE

L'EUPOLAURAMINE



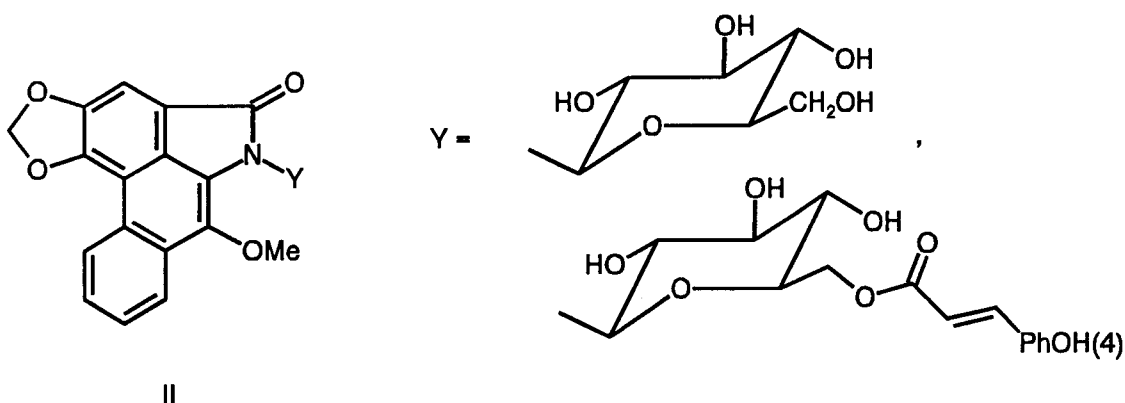
I/ INTRODUCTION

Les aristolactames de formule générale I constituent une classe d'alcaloïdes tétracycliques

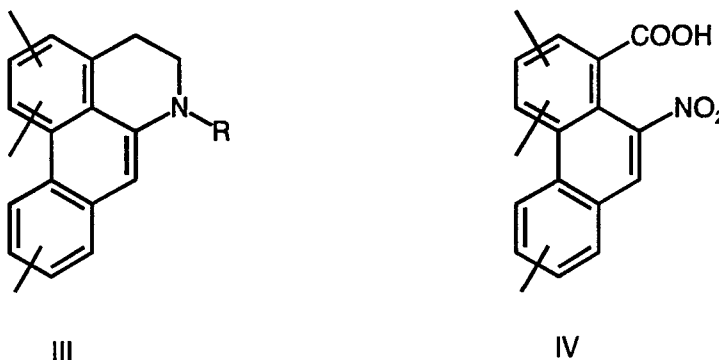


articulés autour d'un noyau phénanthréne fusionné avec un système lactamique¹. Ils sont notamment présents dans des extraits végétaux utilisés en médecine indienne à côté des acides aristolochiques et des aporphines². Les composés de cette famille se caractérisent par un certain nombre de propriétés biologiques et pharmaceutiques. Il a par exemple été récemment montré³ que certains de ses membres, en particulier les composés répondant à la formule générale II,

possédaient d'intéressantes activités antibactériennes notamment contre le *Bacillus subtilis* (qui détruit la flore intestinale) et le staphylocoque doré responsable d'angine et de septicémie.

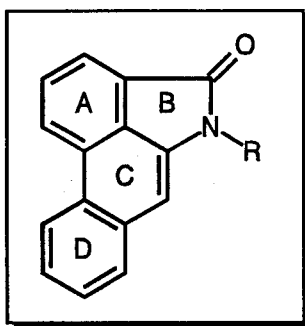


L'un des attraits principaux de cette famille de composés réside en leur analogie structurelle et biologique avec les aporphines III et les acides aristolochiques IV qui possèdent un



large éventail d'activités biologiques et ont été testés pour soigner la tuberculose, les bronchites chroniques, l'asthme et les résultats cliniques ont montré des effets curatifs très intéressants¹.

Cependant, bien que la chimie et la pharmacologie de ces composés parents aient fait l'objet d'examen assez fouillés, seules quelques études fragmentaires concernant la synthèse d'aristolactames apparaissent dans la littérature. Les principales méthodologies décrites peuvent être répertoriées en trois catégories suivant qu'elles font appel à la création du cycle lactamique (cycle B), à la création de l'un des cycles de l'unité phénanthrénique (cycle C) ou à la création simultanée des cycles B et C.



♦ Méthodologies faisant appel à la construction du cycle B

Les aristolactames ont été préparées pour la première fois par réduction du groupe nitro des acides aristolochiques⁴, soit par hydrogénation catalytique⁵, soit par réduction chimique à l'aide de zinc dans l'acide acétique⁶ (schéma 1). Les mêmes intermédiaires sont également

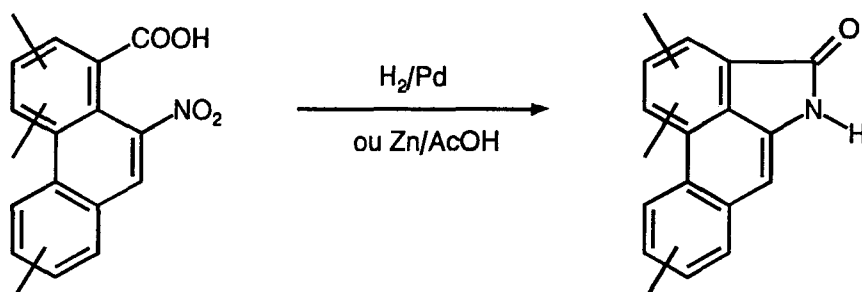


Schéma 1

impliqués dans une autre stratégie proposée par H. A. Priestap⁷ et illustrée par le schéma 2.

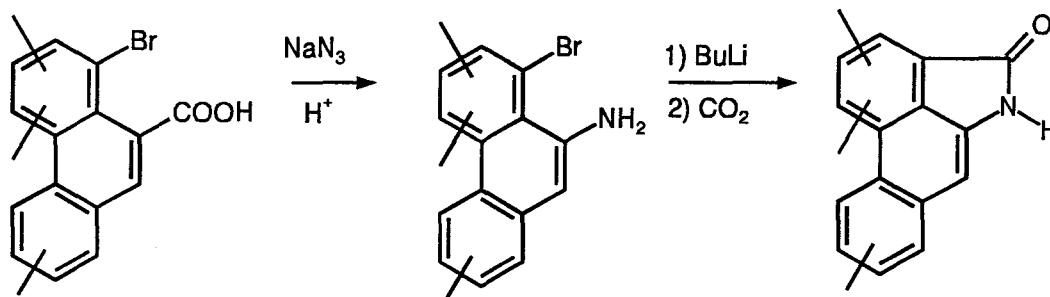


Schéma 2

D'autres méthodes, dont celle développée par Castedo⁸, reposent sur une contraction du cycle à 6 chaînons de dioxoaporphines réalisée en milieu basique (schéma 3).

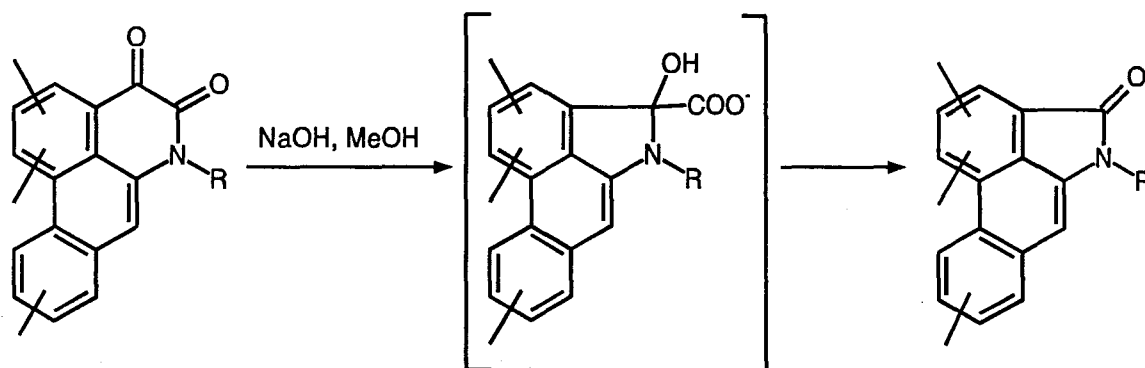


Schéma 3

Une autre technique préconisée par Kunitomo et coll. s'appuie sur l'oxydation à l'air de dihydroaporphine en présence de *tert*-BuOK dans le DMSO⁹ (schéma 4).

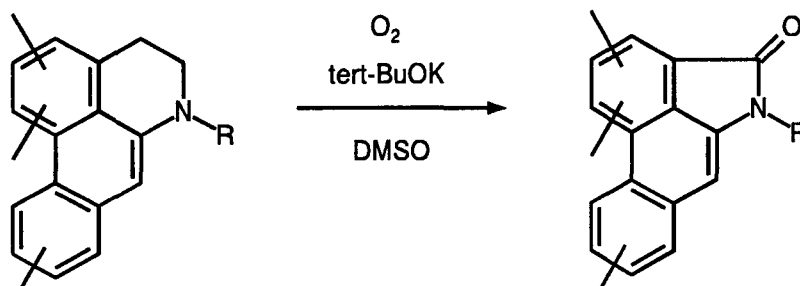


Schéma 4

Malheureusement, toutes ces réactions nécessitent impérativement l'élaboration préalable de systèmes tétracondensés extrêmement sophistiqués. En outre, ces techniques sont difficilement maîtrisables et génèrent un certain nombre de sous-produits.

Aussi, à ces stratégies qui consistent à bâtir le système lactamique à partir d'un substrat incorporant déjà un motif phénanthrénique et correspondant plutôt à des prolongements de voies synthétiques mises au point pour la préparation d'acides aristolochiques ou d'aporphines, les auteurs semblent actuellement préférer d'autres méthodes reposant sur la création du cycle médian C du noyau phénanthrénique à partir de modèles intégrant la fonction carboxamide et l'unité aromatique A (schéma 5).

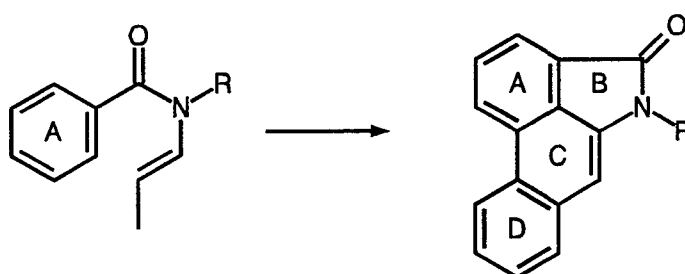


Schéma 5

♦ Méthodologie faisant appel à la construction du cycle C

Cette technique mise au point par Castedo et coll.¹⁰ est représentée par le schéma 6.

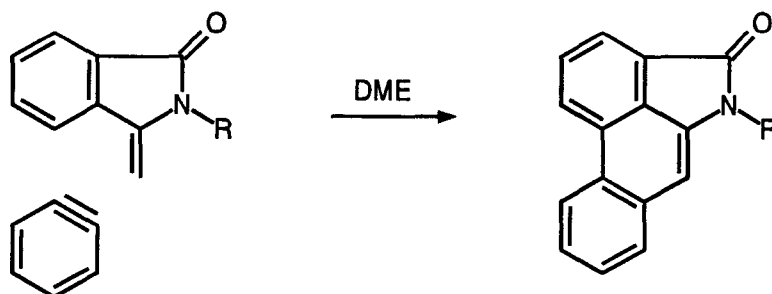


Schéma 6

Cette méthode assez originale, basée sur une réaction de type Diels-Alder intermoléculaire entre une unité arylique diéophile et un enchaînement styrénique appartenant à une phthalimidine connectée à un groupe méthylène *exo* et chargé de jouer le rôle de diène, ne se révèle que moyennement efficace. D'autre part, ce procédé est assez restrictif et trouve ses limites tant dans la construction de l'énamide parent, phénomène déjà évoqué dans le troisième chapitre, que dans la création de l'unité arylique "dépouillée" qui peut poser problème (espèce explosive).

♦ Construction simultanée des cycles B et C

Elle repose sur un concept représentant une variante de la méthode précédente. Il s'agit encore de réaliser une réaction de type Diels-Alder, mais sous forme de cycloaddition intramoléculaire (IMDA) entre un groupement styrénique et une entité de type benzyne appartenant tous deux à un énamide¹¹ (schéma 7).

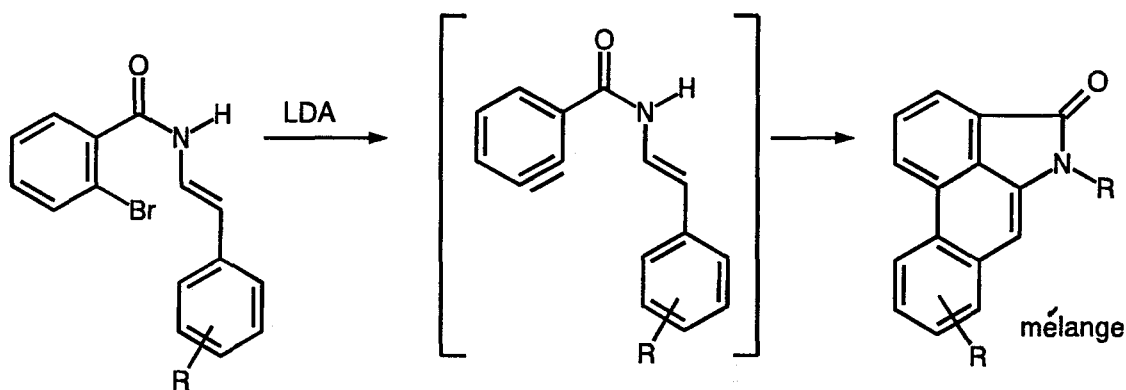


Schéma 7

Cette méthode, en plus de son faible rendement obtenu en produit cyclocondensé, souffre d'un manque de régiosélectivité.

Les faibles rendements ainsi que le manque de souplesse associés à ces diverses méthodes, nous ont conduits à développer une nouvelle voie d'accès aux aristolactames qui contourne ces principales limitations.

II/ SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

La stratégie que nous proposons et qui est représentée dans le schéma de rétrosynthèse 8 s'appuie sur la construction successive des cycles B et C.

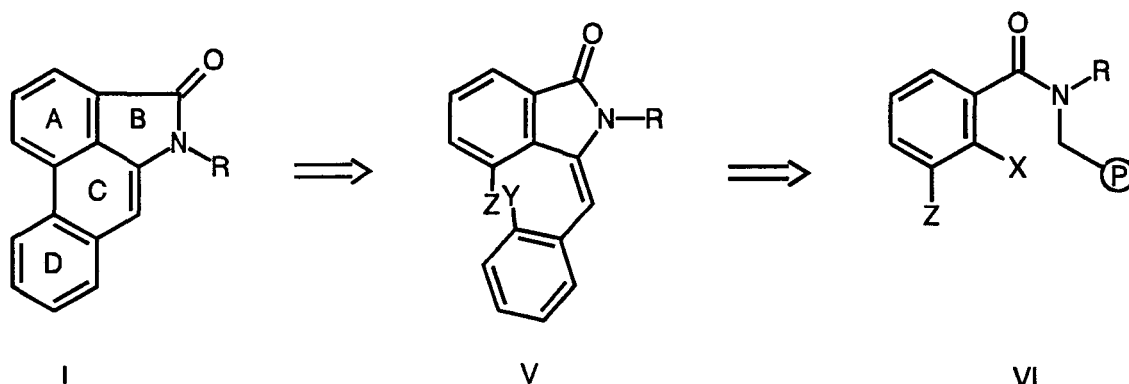


Schéma 8

Les études entreprises sur les lactames phosphorylées et développées dans le chapitre III nous ont permis d'acquérir non seulement la maîtrise de la construction du cycle lactamique (cycle B) mais également la capacité d'intégrer dans cette unité un motif de type diénamide à caractère exocyclique. La synthèse du modèle V à partir d'un carboxamide approprié de type VI représentera donc une application directe des différents résultats obtenus précédemment.

En faisant de nouveau appel aux acquis du laboratoire dans la synthèse photochimique, il nous a semblé que, pour bâtir la partie phénanthrénique de nos modèles, plusieurs processus impliquant une cyclisation photostimulée lors de la fermeture du cycle C pouvaient représenter une alternative prometteuse aux différentes réactions faisant appel à la réactivité des arynes (schéma 7). Nous avons toutefois confronté ces méthodes qui font appel à la photochimie aux différentes autres possibilités, plus classiques, utilisées pour réaliser ce type de cyclisation. Ces dernières peuvent être regroupées en deux catégories et sont rappelées brièvement ici.

1°/ Rappels bibliographiques**a) Formation du système phénanthrénique par électrocyclisation d'un motif stilbénique**

Cette méthode représente en effet la voie la plus directe pour accéder au motif phénanthrénique puisque sa mise en oeuvre ne nécessite pas la présence d'autres groupes fonctionnels sur le squelette hydrocarboné.

La photochimie de stilbène a fait l'objet de très nombreuses études tant au point de vue théorique que dans ses applications synthétiques¹². Notre laboratoire a notamment réalisé une étude originale^{12c,d} sur le comportement de tels systèmes soumis à une irradiation photochimique dans des milieux variés (oxydant, anaérobie, basique) (schéma 9).

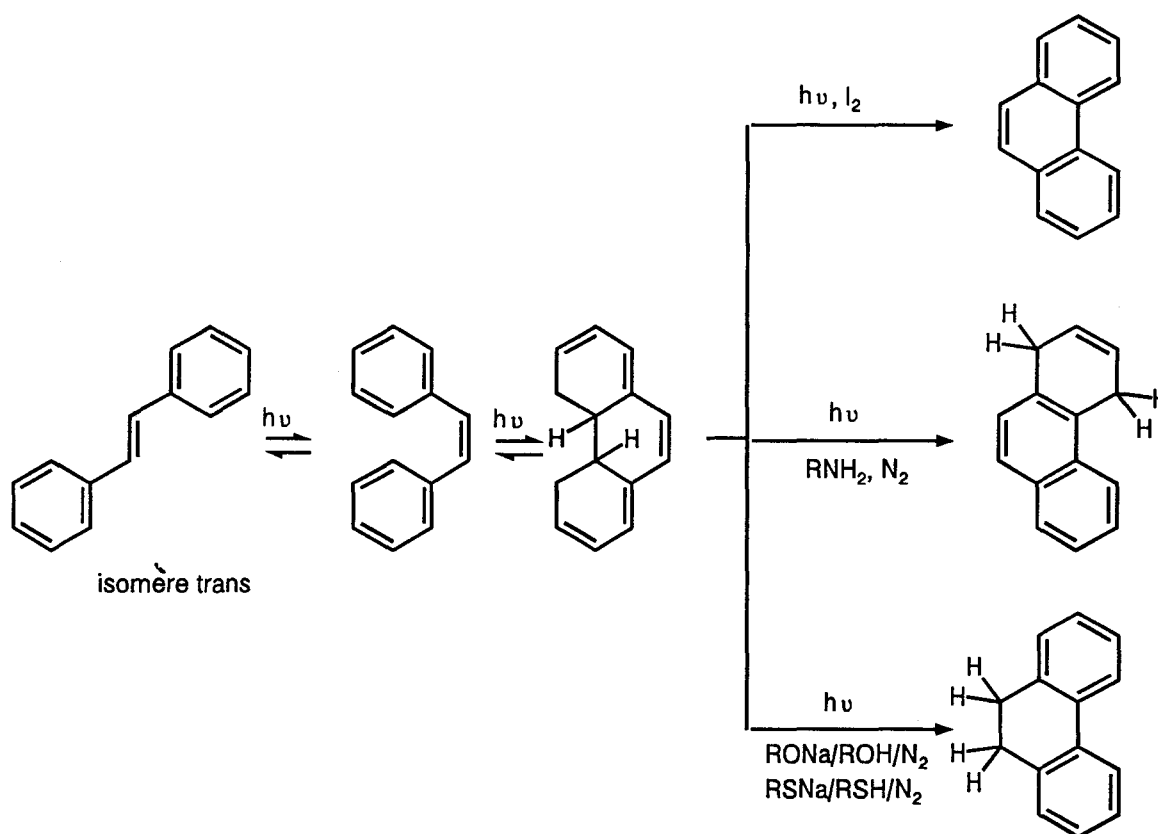


Schéma 9

Toutes ces études ont montré que la photolyse se traduit généralement par une fermeture électrocyclique qui donne naissance à un photoisomère de valence dont l'évolution est fortement dépendante des conditions de photolyse donc du milieu photoréactionnel. Le comportement sous

UV du stilbène, décrit par le schéma 9, illustre les phénomènes mis en évidence et leur conséquence dans la formation des photoproduits. Il indique que la formation d'une unité phénanthrénique nécessite bien évidemment des conditions oxydantes.

b) Formation du système phénanthrénique par un couplage intramoléculaire de type aryl-aryl

♦ cyclisation de Pschorr

Cette méthode consiste à provoquer une arylation intramoléculaire d'un sel de diazonium catalysée par du cuivre¹³ (schéma 10).

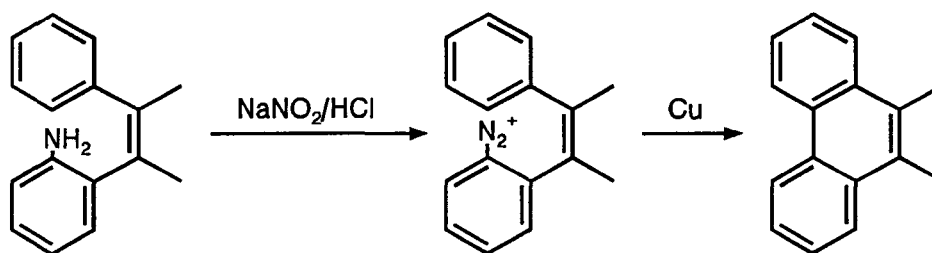


Schéma 10

Elle est en général mise en oeuvre à partir de dérivés portant un groupe nitro qui est réduit en amine puis diazoté. Dans la mesure où les deux noyaux benzéniques concernés appartiennent à un système stilbénique et se trouvent préorientés dans une configuration de type phénanthrénique, le chauffage du sel de diazonium en présence de bronze de cuivre provoque la cyclisation désirée avec élimination d'azote¹⁴.

♦ cyclisation de type "Cross coupling"

Le noyau phénanthrénique peut être également accessible par un couplage croisé entre un halogénure d'aryle et un aryle en présence de catalyseur à base de palladium ou de thallium zérovalent¹⁵ (schéma 11).

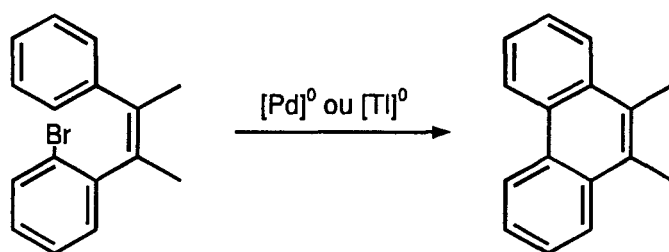


Schéma 11

♦ Une méthodologie voisine basée également sur l'utilisation d'halogénure d'aryle s'appuie sur une cyclisation radicalaire qui pourra être induite chimiquement par l'hydruure de tributylétain (SnBu_3H) en présence d' α,α' -azoisobutyronitrile (AIBN)^{8b} ou photoinduite¹⁶ (schéma 12).

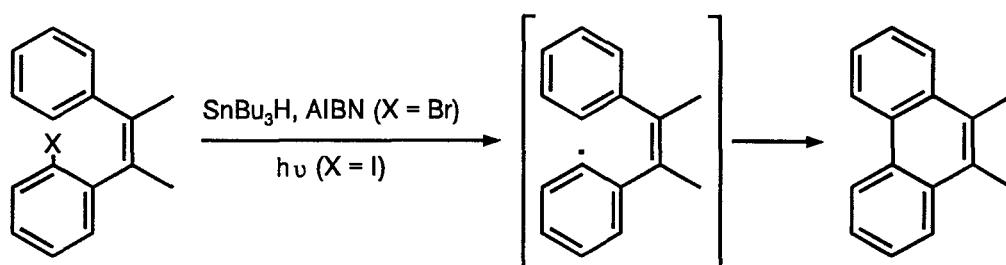


Schéma 12

♦ cyclisation selon la procédure d'Ullmann

La procédure classique de substitution des dérivés aromatiques catalysée par le cuivre et connue sous le nom de réaction d'Ullmann-Goldberg¹⁷ a été également appliquée aux réactions d'annélation¹⁸. Elle consiste dans ce cas à traiter à haute température un substrat diodé par du cuivre zérovalent (schéma 13).

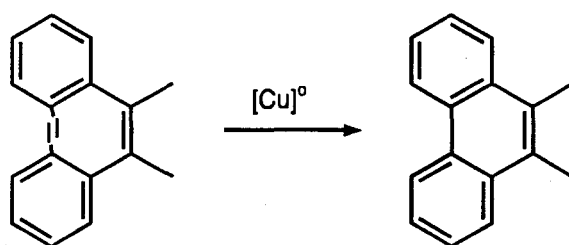


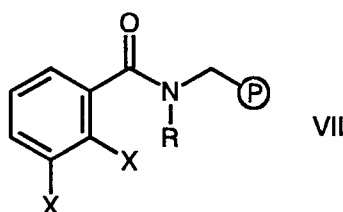
Schéma 13

c) Conclusion et choix du type de stratégie

Il ressort de l'examen de ces différentes méthodes que les caractéristiques structurales de nos modèles en font des sujets de choix pour être engagés dans une étude photochimique, les électrocyclisations photoinduites étant bien maîtrisées au laboratoire^{12c,d}.

En effet, toutes les autres méthodes imposent comme prérequis une préorientation de la structure stilbénique dans laquelle les deux groupements aryles doivent être situés en position *cis* par rapport à la double liaison, afin de permettre la constitution de l'unité phénanthrénique. Seuls les procédés impliquant la photochimie peuvent induire une isomérisation simultanée des stéréoisomères *Z* et *E*¹⁹ permettant ainsi de travailler indifféremment sur n'importe quel type de stéréoisomères ou sur des mélanges. L'avantage de l'utilisation de tels procédés isomérisants devrait ainsi se traduire par un rendement optimal.

Enfin, les différentes cyclisations de type Pschorr, Ullmann ou apparentées, hormis leur faible rendement et leurs conditions expérimentales assez drastiques, nécessiteraient une profonde modification de nos modèles parents qui, outre les problèmes qu'elle imposerait dans leur construction, pourrait perturber certaines étapes préliminaires. En effet, la condensation d'Ullmann semble difficilement transposable à nos modèles car elle imposerait la préparation au préalable de composés dihalogénés VII ce qui rendrait caduque la stratégie "aryne" envisagée pour la formation de la structure lactamique. En outre, le manque de chemiosélectivité d'un processus photochimique au niveau de la rupture carbone-halogène d'un composé dihalogéné tel que VII ne permet pas d'envisager l'alternative que représente une réaction de type $S_{RN}1$.



2°/ Synthèse d'aristolactames par fermeture du cycle C

Dans un premier temps, nous avons envisagé le processus le plus simple et le plus économique du point de vue synthétique dans la construction des modèles parents, c'est à dire la création de l'unité phénanthrénique par électrocyclisation photoinduite en milieu oxydant de *N*-alkyl-3-arylidène-phtalimidines préparées selon l'une des voies de synthèses élaborées dans le chapitre III (schéma 14) et incorporant donc un motif stilbénique "simple".

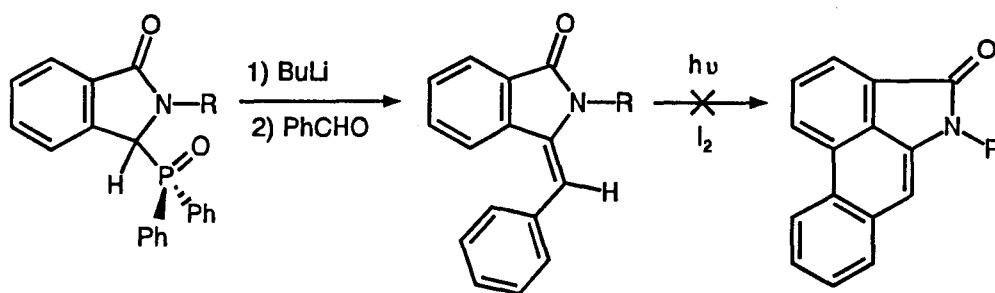


Schéma 14

Cette stratégie s'est malheureusement révélée inopérante puisque la seule réaction observée s'est révélée être la photoisomérisation attendue de la partie éthylénique.

La Modélisation Moléculaire permet d'expliquer l'inefficacité de cette réaction. En effet, ce type de comportement est indubitablement imputable à la torsion appliquée par le motif lactamique à l'ensemble du système, empêchant ainsi tout recouvrement orbitalaire entre les deux extrémités de l'enchaînement hexatriénique. Ces contraintes géométriques sont exclusivement liées à la présence de ce motif lactamique à cinq chaînons et ne s'imposent plus dans d'autres modèles plus souples. C'est ainsi, par exemple, que Lenz et coll.²⁰ ont pu appliquer efficacement ce type de stratégie à la synthèse de dérivés des aporphines (schéma 15).

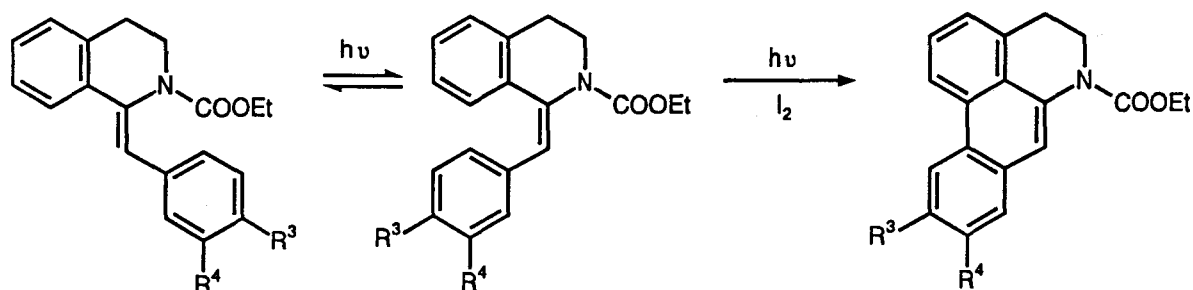


Schéma 15

Nous nous sommes alors tournés vers le second processus photochimique exploitable impliquant un couplage intramoléculaire radicalaire de type aryl-aryl. Cette réorientation de la stratégie ne nous a imposé qu'une légère modification de nos modèles puisqu'elle ne nécessite que l'introduction d'iode sur l'un des noyaux benzéniques. Or cette opération ne perturbe pas les premières étapes de la synthèse puisque cet atome d'iode peut n'être inclus que dans la dernière séquence, avant la cyclisation photochimique et par le biais de l'aldéhyde aromatique utilisé lors de la synthèse de Horner.

a) Synthèse de *N*-alkyl-3-(2-iodobenzylidène)phtalimides **75** et **76**

Les dérivés iodés ont été synthétisés quantitativement en appliquant le protocole expérimental mis au point dans le chapitre III (schéma 16), à partir des lactames phosphorylées et du 2-iodobenzaldéhyde **77** (préparé facilement par oxydation²¹ de l'alcool 2-iodobenzyle commercial).

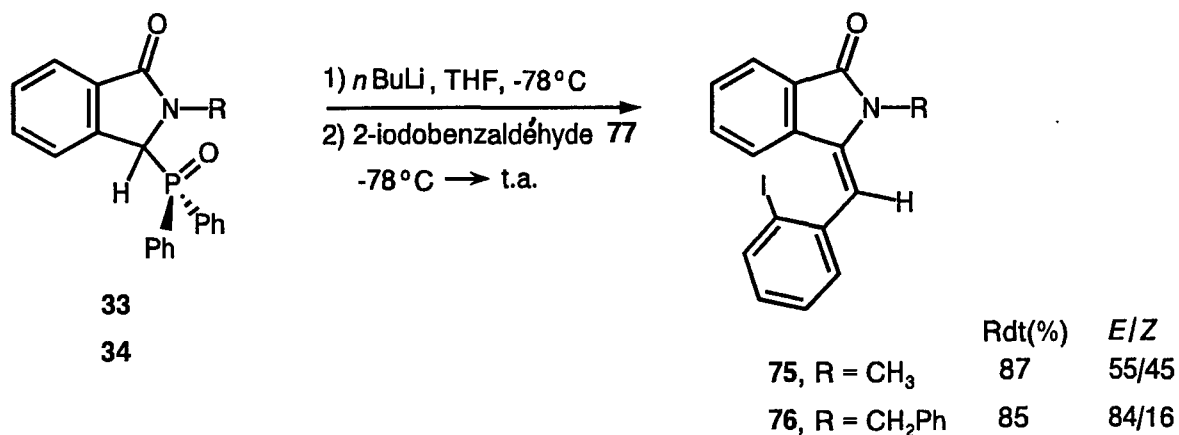


Schéma 16

b) Photolyse

L'irradiation (lampe Philips à vapeur de mercure moyenne pression 450W) des composés iodés sous forme de mélange de stéréoisomères en solution dans le benzène a conduit à la formation des aristolactames **78** et **79** avec un rendement légèrement inférieur à 40 % (schéma 17).

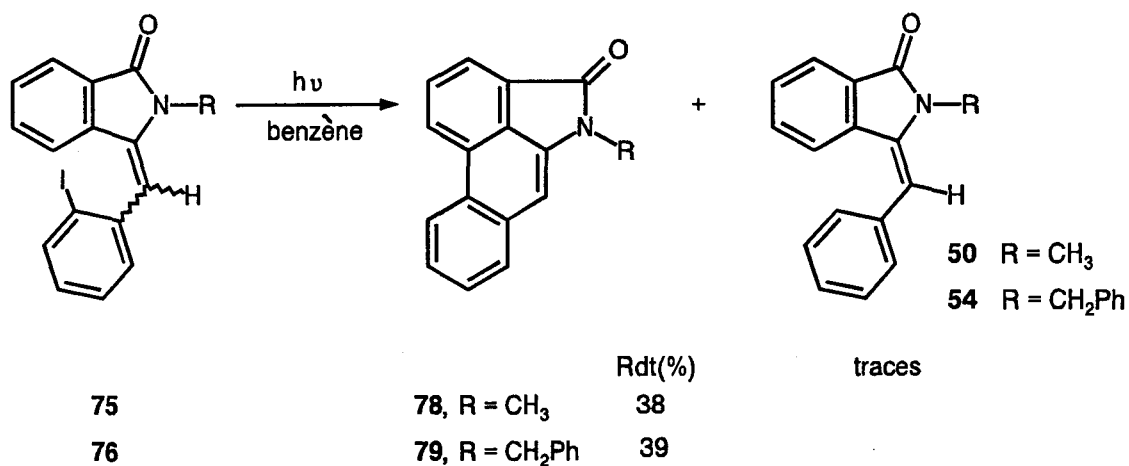


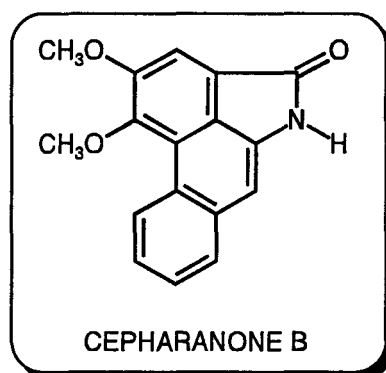
Schéma 17

La présence de l'atome d'iode se révèle déterminante dans le processus d'annélation. Cependant les contraintes géométriques des modèles justifient les rendements relativement modestes en produits cyclocondensés qui sont accompagnés de faibles quantités de produits déhalogénés.



La maîtrise des différentes étapes de ces synthèses polyséquentielles nous a alors amenés à cibler deux produits naturels : la Cépharanone B et l'Eupolauramine.

III/ CEPHARANONE B



La Cépharanone B a été isolée et identifiée par Priestap et coll.²² lors d'une étude systématique du mélange de treize aristolactames extraites des rhizomes de l'*Aristolochia Argentina*. Son action sur les cellules tumorales du cerveau (HeLa) et sur le développement de la leucémie chez la souris a fait l'objet de publications récentes²³.

Les différentes synthèses de la Cépharanone B ne seront pas rappelées ici car elles entrent dans le cadre général des synthèses d'aristolactames déjà décrites p.137-139.

Le schéma de rétrosynthèse 18 qui reprend les principaux éléments de la trame que nous avons utilisée pour bâtir les aristolactames permet d'identifier sur l'amide phosphorylé de départ deux sites sur lesquels il sera nécessaire d'intervenir pour introduire les éléments structuraux caractéristiques de la Cépharanone B.

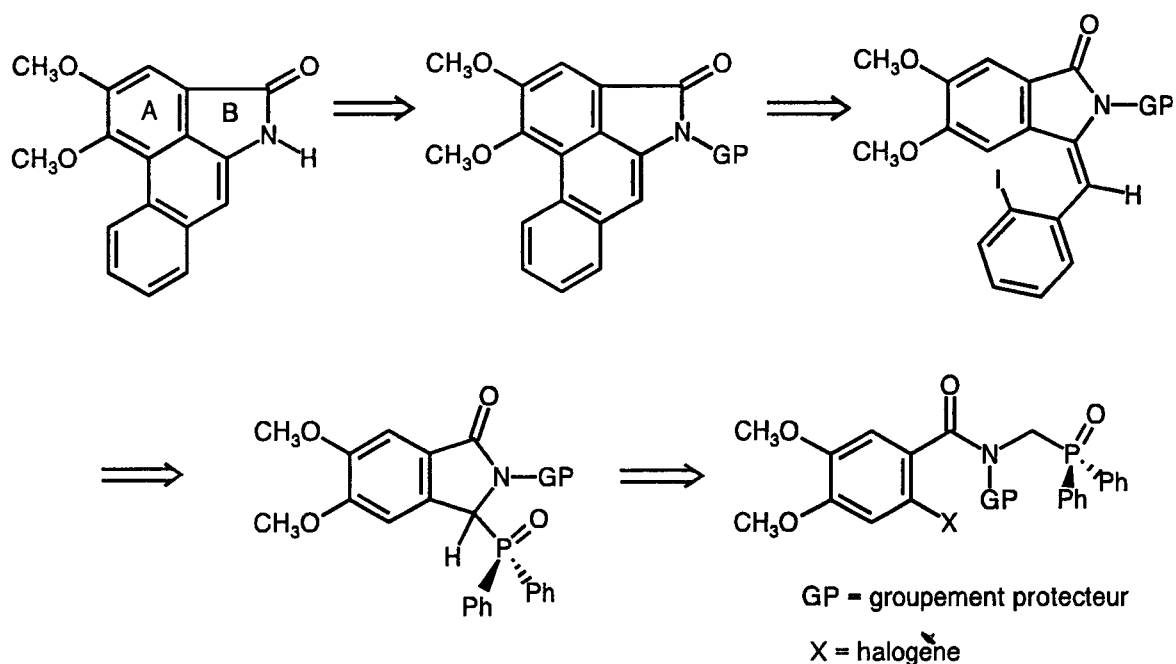


Schéma 18

Ces éléments sont au nombre de deux :

- un cycle A substitué par deux groupes méthoxy,
- un cycle lactamique (cycle B) dont la partie azotée ne sera pas substituée.

➤ Compte tenu de leurs positions respectives, l'introduction de deux groupes méthoxy sur le noyau aromatique de la partie benzoïque de l'amide phosphorylé ne crée pas d'encombrement particulier dans cette molécule et ne vient pas interdire la formation d'une unité arynique.

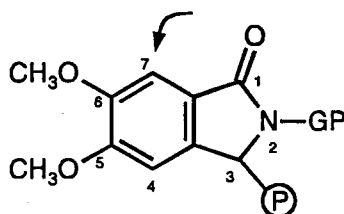


Figure 1

Cependant, l'effet ortho-orienteur de l'un de ces groupements²⁴ ajouté à celui du groupe carboxamide²⁵ augmente la capacité de l'hydrogène en position 7 dans le cycle A à s'échanger par métallation notamment au niveau de la lactame intermédiaire (figure 1). Ce risque justifie du bien-fondé de l'utilisation du groupement phosphorylé pour orienter la métallation sur la position benzylique du cycle lactamique ainsi qu'il l'a été montré dans le chapitre précédent.

➤ Le fait que l'azote du cycle B ne soit pas substitué implique l'introduction dès le départ de la synthèse d'un groupement protecteur (GP) sur la fonction amine. Cette protection aura pour but essentiel d'éviter un manque de régiosélectivité dans les étapes de métallation successives nécessaires à la construction du modèle (figure 2).

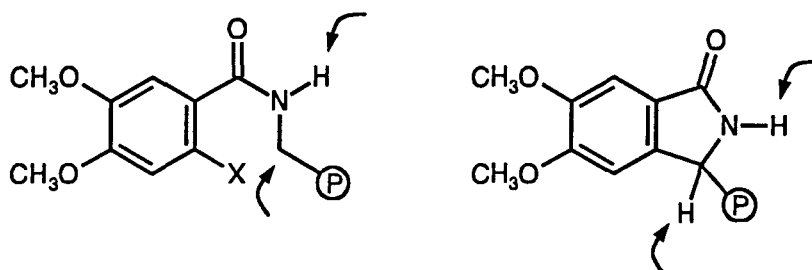


Figure 2

Les différentes protections réversibles disponibles pour protéger l'azote de la fonction amide font pratiquement toutes appel à un groupement de type benzylique²⁶. Les risques liés à une métallation sur la position benzylique de ce groupement protecteur étant circonvenus, au même titre que ceux évoqués précédemment, par la présence du substituant phosphorylé, le choix du dit groupement sera dicté par la facilité de son élimination lors de l'étape de déprotection.

Il s'avère que, dans le cas des amides, le groupement le plus simple, c'est à dire le groupe benzyle lui-même, se révèle assez résistant vis à vis de l'hydrogénolyse²⁷. Nous avons, dans un premier temps, envisagé son remplacement par le groupe α -phényléthyle qui, dans une étude comparative réalisée par l'équipe du professeur J. C. Gramain²⁷, s'était révélé le mieux adapté pour un clivage en milieu acide (TFA) (schéma 19).



Schéma 19

Malheureusement, pour des raisons qui tiennent vraisemblablement à la congestion stérique du modèle parent 80, son traitement par différentes bases (LDA, KHMDS) n'a à aucun moment permis de provoquer son annélation.

C'est la raison pour laquelle nous nous sommes tournés vers l'introduction du groupe *para*-méthoxybenzyle qui permet de bénéficier d'une assez grande souplesse dans le choix des conditions de déprotection : hydrogénolyse²⁸, acidolyse en présence d'acide trifluoroacétique²⁹ (TFA) ou même oxydation par le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN)³⁰.

1° Synthèse de l'amide phosphorylé parent 81

Parmi les deux méthodes mises au point au laboratoire qui permettent l'élaboration de carboxamide phosphorylé, notre choix s'est orienté vers la méthode B qui consiste à acyler l'amine phosphorylée appropriée 67 (schéma 20) préparée préalablement par hydrolyse du formamide correspondant, lui-même obtenu par la séquence chlorométhylation-phosphorylation déjà évoquée.

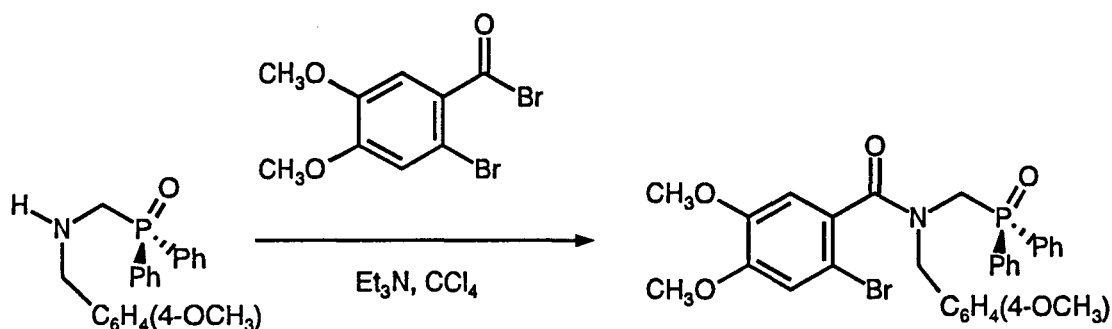
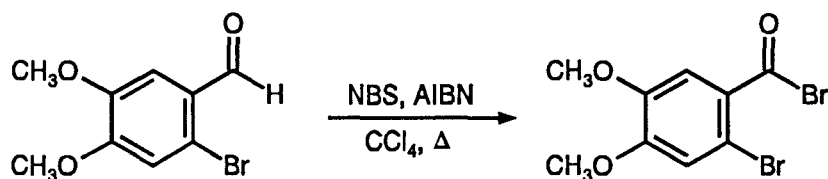


Schéma 20

Ainsi que nous l'avons montré dans le chapitre I, la réacylation de l'amine peut être effectuée indifféremment à l'aide de divers réactifs (halogénures, anhydrides d'acides ou acides activés). Notre choix s'est porté sur les bromures d'acide qui sont particulièrement réactifs et qui sont surtout aisément accessibles à partir des aldéhydes. Cette transformation récemment illustrée par E. Marko et coll.³¹ consiste dans l'oxydation radicalaire de la fonction aldéhyde par un agent de bromation. Elle s'effectue dans le tétrachlorure de carbone au moyen de *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence d' α,α' -azoisobutyronitrile (AIBN) (schéma 21).



82

Schéma 21

Cette stratégie présente un certain nombre d'avantages :

- les orthobromobenzaldéhydes polysubstitués **82** sont très facilement accessibles par simple bromation des aldéhydes parents (schéma 21),
- l'oxydation et la bromuration s'effectuent simultanément et évitent ainsi le passage intermédiaire par l'acide,
- surtout, le bromure d'acide dérivant de **82** peut être utilisé directement sans purification et permet une acylation particulièrement rapide et efficace.
- enfin, la réaction peut être réalisée en "one pot" (schéma 22).

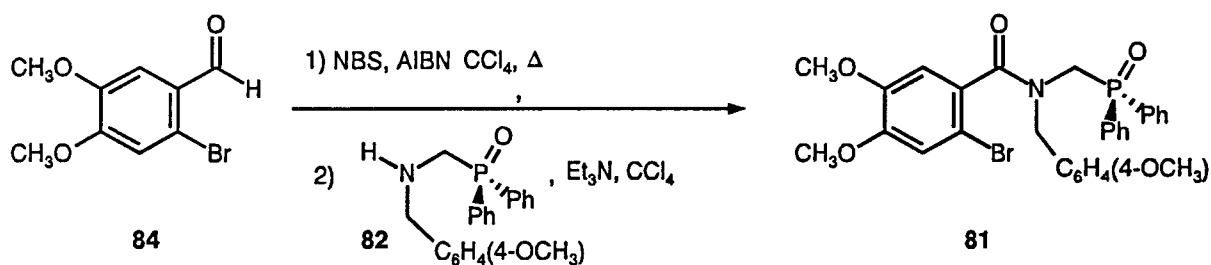


Schéma 22

La conjonction de ces différents facteurs rend cette stratégie particulièrement attractive. Cette réaction permet en outre d'ajouter un élément supplémentaire à l'éventail des agents acylants conduisant aux carboxamides phosphorylés.

2°/ Synthèse de la lactame phosphorylée 83

La position des groupes méthoxy étant compatible avec la stratégie "aryne" qui consiste à traiter l'amide parent phosphorylé **81** par deux équivalents de KHMDS dans le tétrahydrofurane, c'est donc celle-ci qui a été choisie (schéma 23).

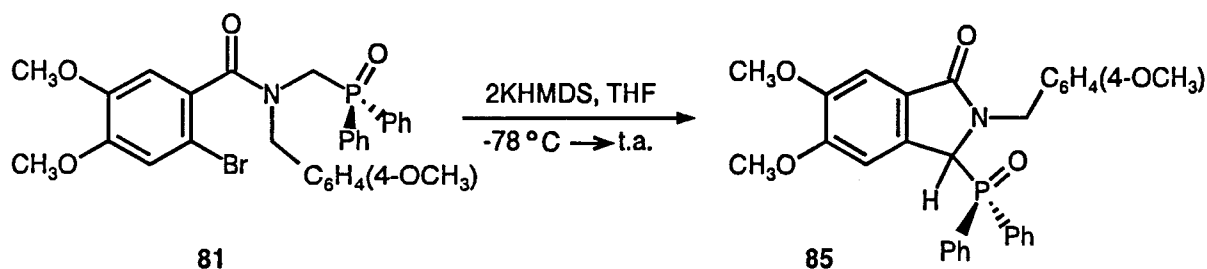


Schéma 23

Elle permet la formation exclusive de la lactame phosphorylée **83** avec un très bon rendement (89% déterminé après purification).

3°/ Synthèse de l'énamide 84

Elle s'effectue selon le protocole de Horner par déprotonation de la lactame **83** suivie de la mise en contact du carbanion correspondant avec le 2-iodobenzaldéhyde **77**²¹. Cet enchaînement réactionnel donne naissance aux deux stéréoisomères attendus (schéma 24).

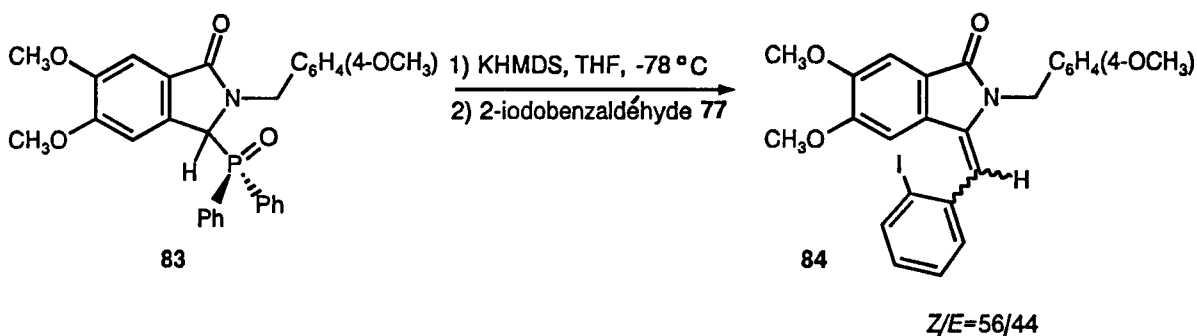


Schéma 24

Ainsi que nous l'avions anticipé, l'absence de sous produits lors de cette réaction est une preuve de la régiospécificité du processus de métallation induit par la stabilisation du carbanion par le biais du groupement phosphorylé et ceci malgré la présence dans notre modèle d'un certain nombre de sites susceptibles d'être eux-mêmes le siège de déprotonation (figure 3).

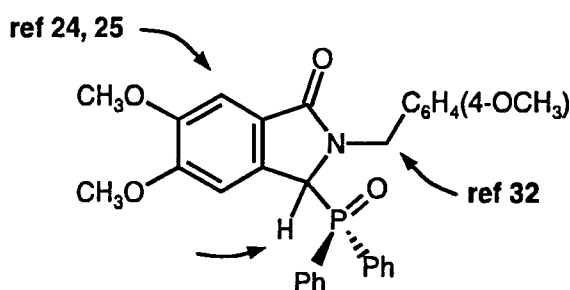


Figure 3

4°/ Photolyse

La création de la liaison aryl-aryl permettant d'accéder à la structure d'aristolactames,

c'est-à-dire la formation du cycle médian C de la partie phénanthrénique, est réalisée par irradiation du mélange d'énamides isomères **84** à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure moyenne pression (schéma 25).

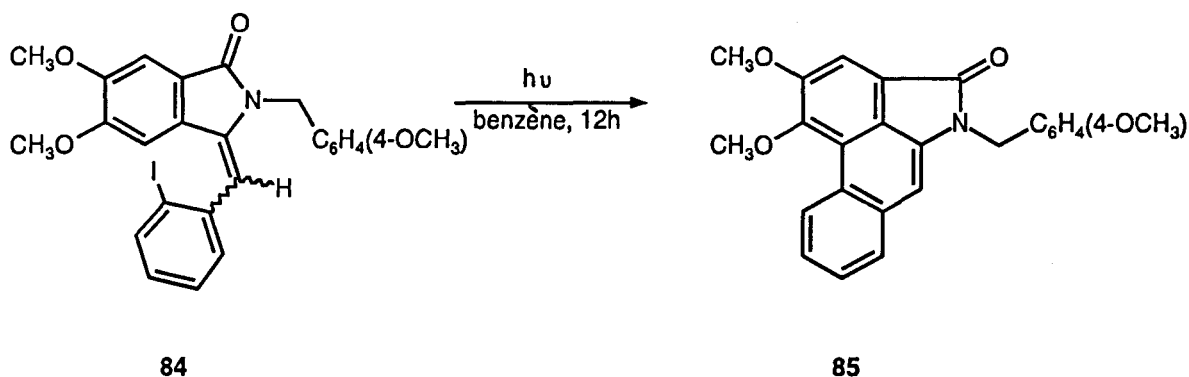


Schéma 25

Le composé tétracondensé **85** est isolé après purification avec un rendement de 41 %.

5°/ Déprotection

Le clivage de la protection benzylique par l'acide trifluoroacétique donne naissance à la Cépharanone B avec rendement relativement modeste et ceci dans des conditions relativement douces puisque cette opération est menée à température ambiante (schéma 26).

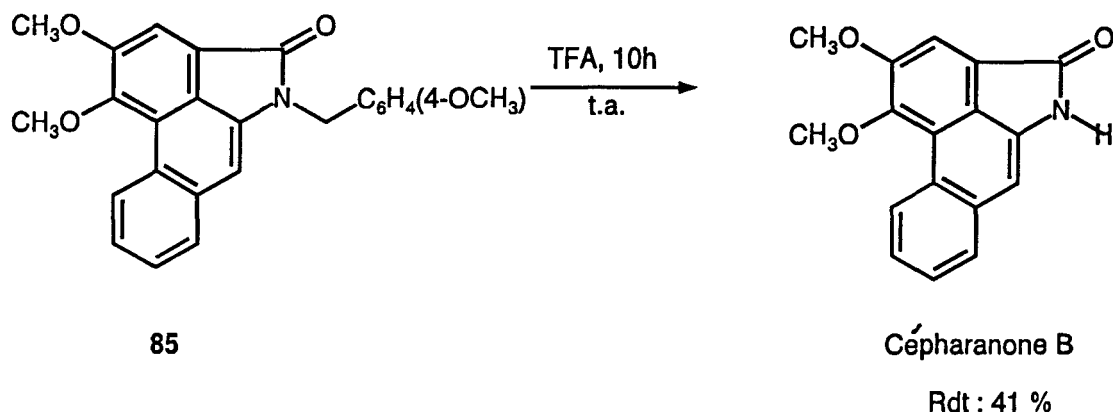
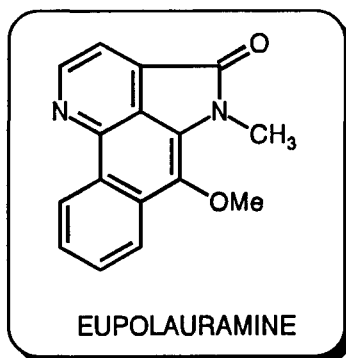


Schéma 26

Le produit obtenu isolé par chromatographie "flash" possède les mêmes caractéristiques spectrales (IR, masse, RMN ^1H , point de fusion) que le produit naturel²². Rendement global (calculé à partir du 6-bromovératraldéhyde) : 11 %.

IV/ SYNTHESE DE L'EUPOLAURAMINE

L'Eupolauramine a été isolée pour la première fois en 1972 à partir de l'écorce de l'*Eupomatia Laurina* par Taylor et coll.³³. Sa structure déterminée par diffraction des rayons X l'a révélée comme le seul alcaloïde de type azaphénanthrénique structurellement semblable aux aristolactames³⁴. Depuis sa découverte, un certain nombre d'équipes de recherche se sont engagées sur des programmes de synthèse de ce composé et l'état actuel de la littérature permet de recenser sept méthodes d'élaboration de cet alcaloïde qui sont rappelées brièvement en annexe de ce chapitre suivant leur chronologie³⁵⁻⁴¹.

La critique générale que l'on peut émettre sur ces différentes synthèses est qu'elles fournissent des rendements très médiocres directement liés au caractère multiséquentiel des stratégies mises en oeuvre. De plus, elles font souvent appel à l'élaboration d'intermédiaires extrêmement sophistiqués.

En fait, le "challenge" synthétique que représente la construction de l'Eupolauramine est triple et nécessite :

- la construction de la charpente tétracyclique de type aristolactame,
- l'insertion d'un noyau pyridinique au niveau du cycle A de cette charpente,
- l'élaboration d'une stratégie qui autorise l'incorporation d'un groupe méthoxy en position 6.

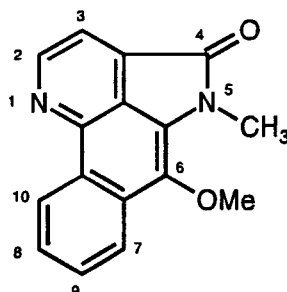


Figure 4

Paradoxalement, l'essentiel des difficultés liées à la synthèse de l'Eupolauramine proviendra de ce dernier point qui pourrait paraître anodin à première vue. Elles tiendront à la position même du groupement méthoxy qui est fixé sur un atome de carbone qui reste mal "maîtrisé" par la technique d'élaboration de la charpente aristolactamique que nous avons proposée. Il est également exclu d'envisager la connexion *a posteriori* du groupe méthoxy sur cette charpente, l'environnement du carbone C₆ ne le prédisposant pas.

Si la stratégie utilisée pour la synthèse des aristolactames et validée lors de la préparation de la Céphanone B paraît de nouveau exploitable pour servir de trame à celle de l'Eupolauramine, l'incorporation de ce groupement méthoxy va nécessiter un certain nombre de modifications fonctionnelles au niveau des différents intermédiaires.

Le schéma de rétrosynthèse 27 met en évidence les différentes voies alternatives susceptibles, à partir de l'azalactame aromatique phosphorylée **36** dont la synthèse est maîtrisée (chapitre III), de conduire à l'énamide **88** intégrant une fonction de type éther d'énol et précurseur direct éventuel de l'Eupolauramine.

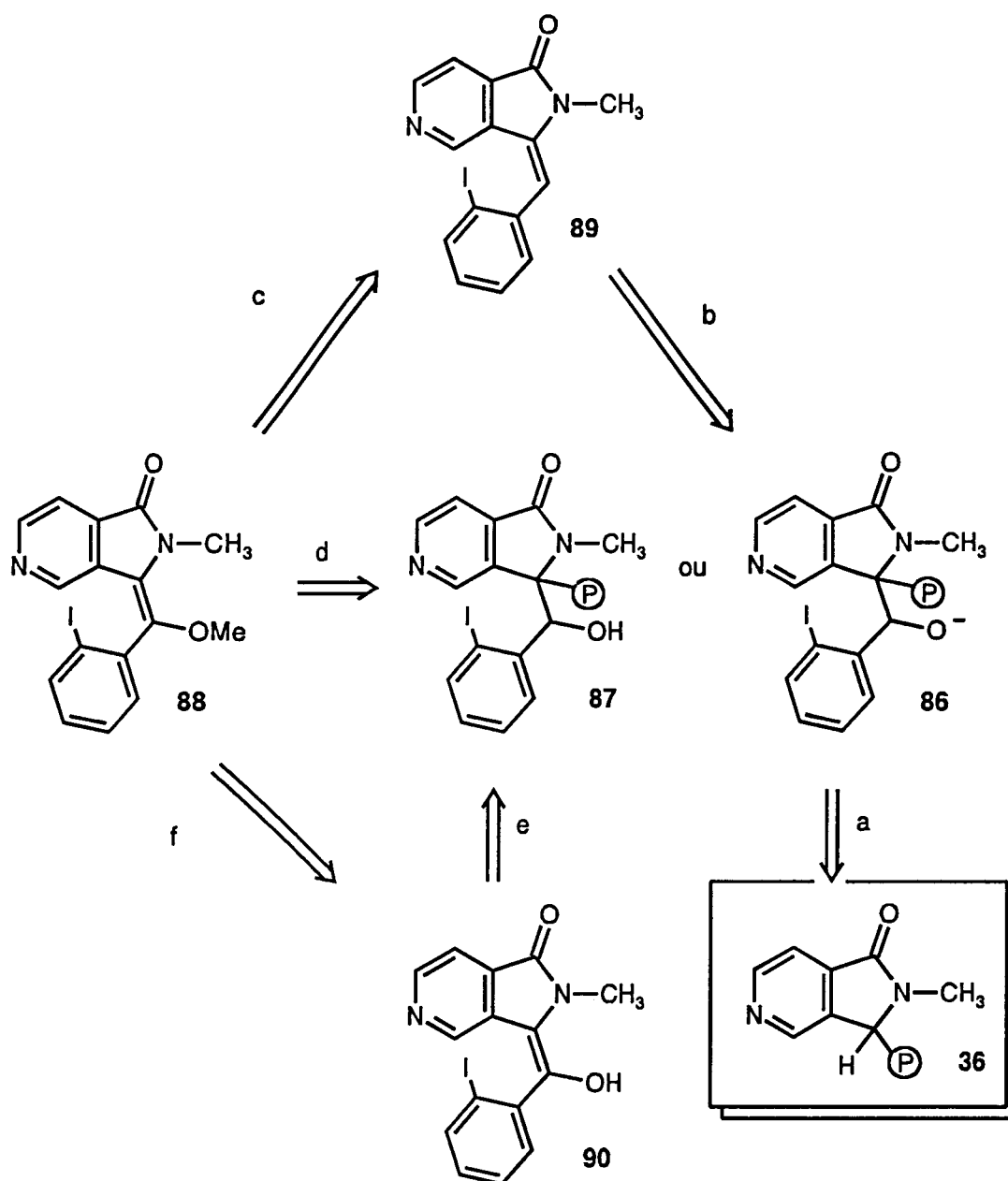


Schéma 27

Les résultats acquis dans le chapitre précédent nous permettent d'avancer que nous avons le contrôle des étapes indiquées a, b sur le schéma de rétrosynthèse et vraisemblablement de l'étape de photocyclocondensation de l'énamide **88**.

Une hypothèse séduisante aurait consisté à envisager l'isolement de l'alcool **87** résultant de l'addition d'*o*-iodobenzaldéhyde **77** sur l'anion dérivant de **36** (voie a) et à provoquer la déphosphorylation (voie e) selon un protocole développé par van der Gen⁴² déjà évoqué dans le

précédent chapitre et dont le schéma 28 constitue une nouvelle illustration⁴³.

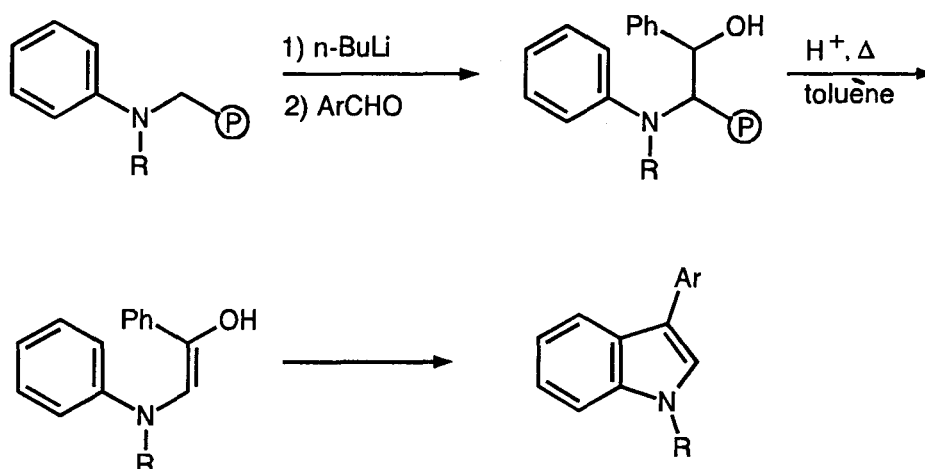


Schéma 28

Ce projet n'a pas été mis en chantier car il a été démontré⁴¹ que le traitement basique de modèles de structure très voisine de **90** suivi de l'addition d'un agent alkylant donnait exclusivement naissance au produit de C-alkylation, ce qui rend caduque la séquence a, e, f.

La facilité d'accès aux énamides **89** et les hauts rendements généralement obtenus nous ont alors amenés à examiner leur utilisation éventuelle en tant que précurseur de **88**.

1° Réaction sur l'énamide 89

La stratégie que nous avons envisagée était basée sur une réaction de bromométhoxylation classique de double liaison carbone-carbone suivie d'une déshydrohalogénéation. Le schéma de rétrosynthèse 29 illustre cette stratégie.

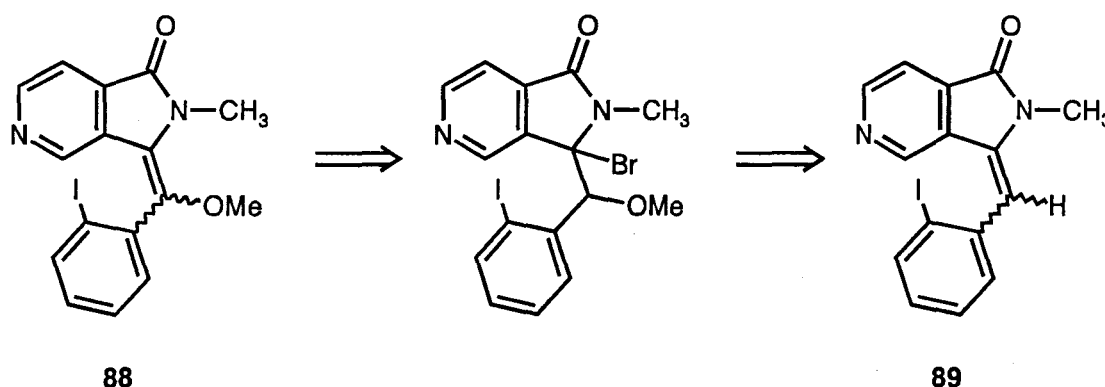


Schéma 29

L'énamide **89** a été préparée de façon quantitative (91%) par réaction du carbanion de la lactame phosphorylée **36** avec l'*o*-iodobenzaldéhyde **77** selon le protocole réactionnel décrit dans le chapitre III (schéma 30).

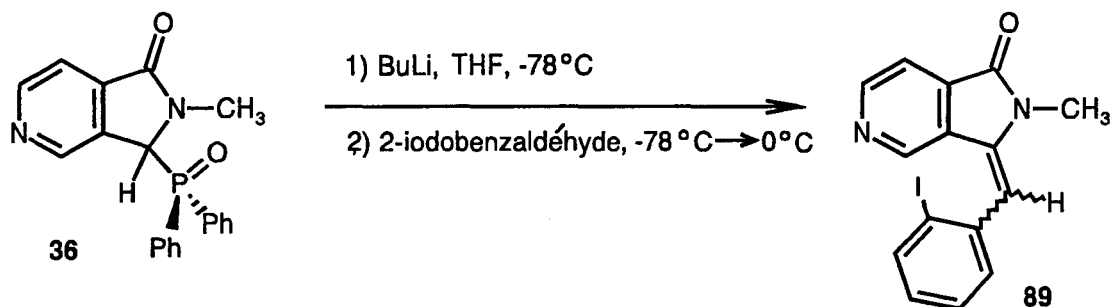


Schéma 30

Malheureusement, la bromométhoxylation a conduit à la formation du mauvais régioisomère, puisque c'est le *N,O*-acétal d'amide **91** qui est obtenu exclusivement par cette méthode (schéma 31).

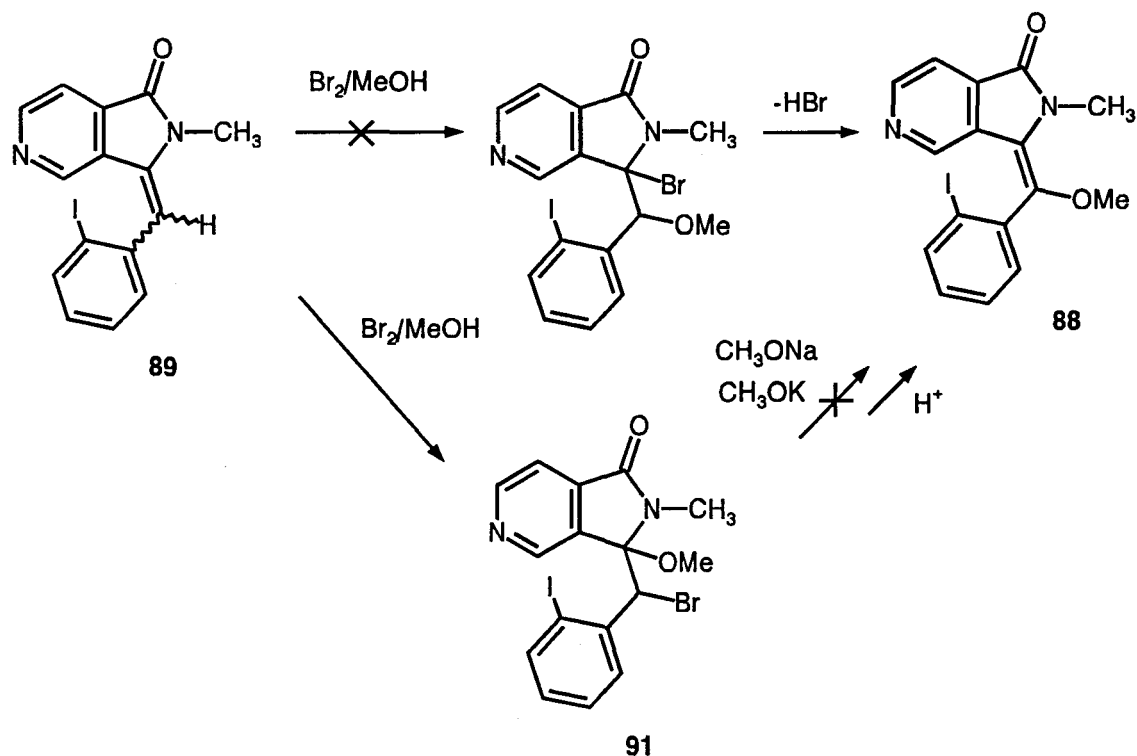


Schéma 31

Toutes les tentatives de substitution ultérieure du brome benzylique par du méthanolate de potassium ou de sodium pour conduire à un composé β -diméthoxy susceptible de donner accès à **88** par traitement acide⁴⁴ se sont avérées inopérantes. Ces résultats sont par ailleurs conformes à

ceux très récents de J. P. Dulcère et coll.⁴⁵ sur la bromopropargylation de la 1-vinyl-2-pyrrolidinone. Cette réactivité particulière rend l'enchaînement a, b, c du schéma de rétrosynthèse 27 inadapté à la préparation de **88**.

Ce constat nous a alors amenés à reporter notre attention sur les espèces qui constituent le "coeur" du schéma de rétrosynthèse 27, à savoir l'adduit primaire **86** et l'alcool **87** qui en dérive.

2°/ Essais de piégeage de l'oxanion 86

La stratégie la plus directe consiste à réaliser une *O*-méthylation de la bétaine issue de la condensation de l'anion lactamique **92** sur le 2-iodobenzaldéhyde **77** (voie A) en prenant en compte une compétition éventuelle avec la déphosphorylation (voie B) (schéma 32).

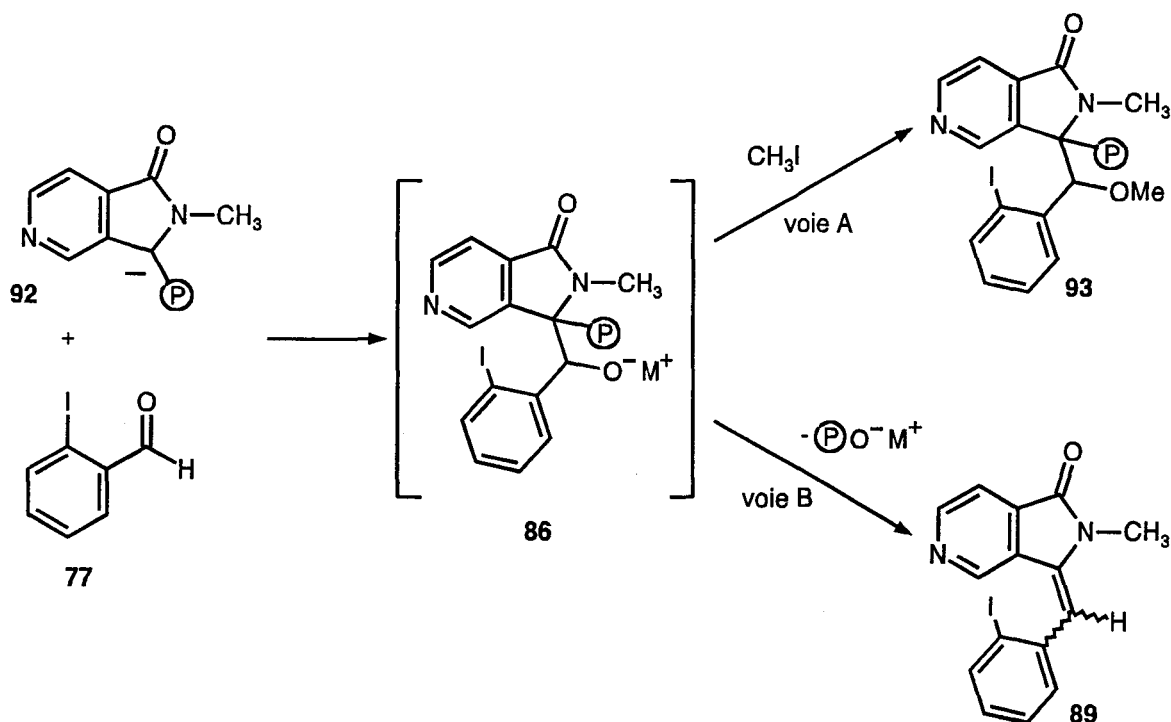


Schéma 32

L'examen de la littérature montre que la nature du contre-ion dans l'adduit primaire **86** joue un rôle déterminant dans le processus de déphosphorylation. Divers auteurs ont montré que, dans ce contexte, l'utilisation d'un contre-ion lithié plus fortement lié dans les adduits que le sodium ou le potassium ralentissait considérablement l'élimination du groupement diphénylphosphinate⁴⁶.

D'autre part, van der Gen a démontré que la présence de système complexant tel que la diisopropylamine avait pour effet d'accroître de façon significative la vitesse de déphosphorylation^{46a}. L'auteur justifie ce phénomène en prenant en compte les propriétés chélatantes de la diisopropylamine vis-à-vis notamment des cations alcalins et principalement avec le lithium.

L'ensemble de ces phénomènes nous a donc tout naturellement amené à privilégier le BuLi pour réaliser cette étude. Dans le même esprit, il nous est apparu indispensable de travailler à basse température.

La procédure que nous avons suivie est la suivante : la déprotonation de la lactame phosphorylée **36** a été réalisée à l'aide de *n*-BuLi à -78°C. Après quinze minutes, l'anion de couleur orange intense est additionné d'une solution de 2-iodobenzaldéhyde dans le THF. Au bout de quinze minutes à -78°C, on n'observe pas de décoloration de l'anion. On laisse remonter la température et aux environs de -60°C, la décoloration devient effective, ce qui correspond à la consommation de l'anion **92** dérivant de **36**. L'addition par transfert d'une solution "pré"refroidie de CH₃I (2 équivalents) dans le THF est alors effectuée et le mélange réactionnel est maintenu à -60°C pendant 1 heure. L'hydrolyse est réalisée à cette température par addition d'un mélange MeOH-H₂O.

Malheureusement, l'analyse chromatographique du brut réactionnel ne permet d'identifier que la présence exclusive de l'énamide **89.**

D'autres essais, en laissant notamment remonter la température après l'addition de CH₃I ou en additionnant de large excès (10 équivalents) de l'agent méthylant, avec ou sans solvant et à différentes températures, se sont révélés également infructueux.

Ces différents essais laissent à penser que la fixation de l'aldéhyde, c'est-à-dire la formation de l'adduit **86** ne peut s'effectuer qu'à -60°C et qu'à cette température, l'adduit, particulièrement instable, se déphosphoryle selon un mécanisme propre aux réactions d'Horner pour donner naissance à l'énamide **89**. Ce processus, extrêmement rapide, peut s'expliquer si l'on considère la forte conjugaison du système qui associe un motif stilbénique et une structure énamide.

Des résultats récents⁴⁷ parus dans la littérature et démontrant que les phénomènes de conjugaison dans les adduits sont primordiaux dans le processus de déphosphorylation (schéma

33) sont en accord avec nos observations, la présence du groupe carboxamide dans nos modèles amplifiant ces phénomènes.

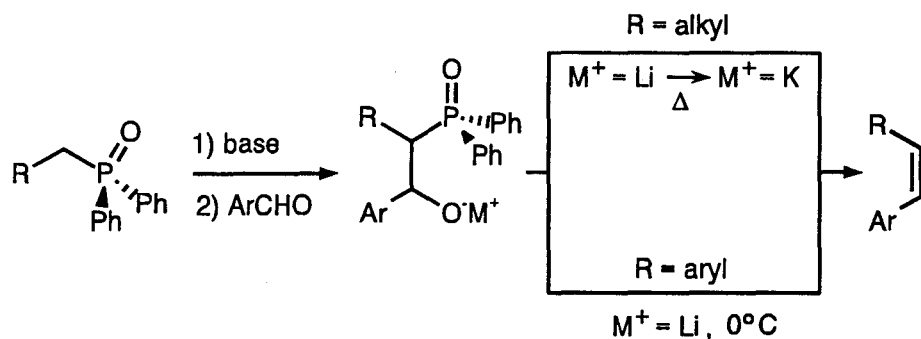


Schéma 33

Ce constat d'échec et le bilan des résultats obtenus dans cette étude préalable nous ont amenés à reconsidérer les différents facteurs influençant la réaction de type Horner-Wittig (température, contre-ion, nature du groupement phosphorylé, solvant, présence de système chélatant, etc...) et surtout à fixer les conditions optimales susceptibles d'empêcher ou retarder la réaction indésirable de déphosphorylation.

Dans une étude relativement ancienne et portant sur les phénomènes de migration compétitive entre les groupes diphénylphosphinoyl, phénylthio, alkylthio, Warren et coll.⁴⁸, reprenant une idée de M. Schlosser⁴⁹, indiquent que la conduite des réactions de Horner dans une solution de THF saturée de bromure de lithium et à basse température permet très facilement d'isoler les alcools transitoires. Ce phénomène, bien qu'inexpliqué par les auteurs, se révèle spectaculaire comme l'indique l'un des exemples repris par le schéma 34.

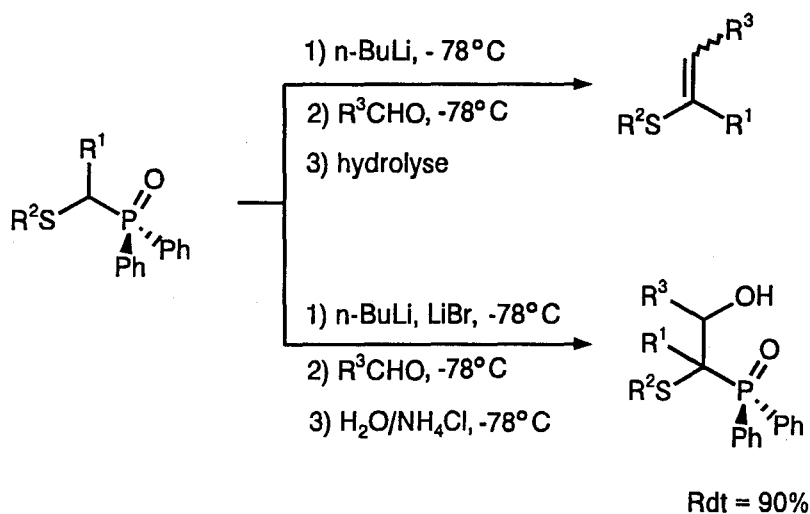
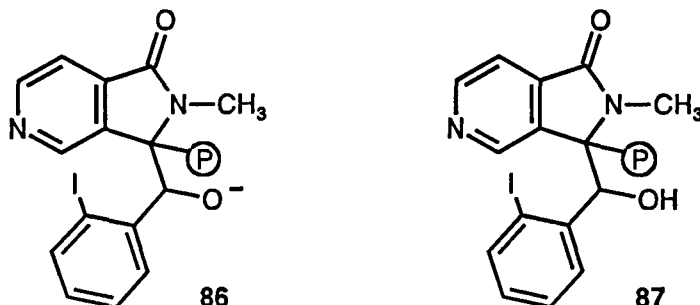


Schéma 34

La mise en oeuvre de ce protocole réactionnel ouvrait deux perspectives :

- ♦ Piéger l'oxanion **86** par un agent de méthylation puissant.
- ♦ Isoler l'alcool **87** et réaliser l'*O*-méthylation par un processus qui évite la formation de l'oxanion dont on sait qu'elle est synonyme de déphosphorylation concomitante.



Cette dernière opération ne peut malheureusement être réalisée que par un nombre extrêmement limité de méthodes, la plus générale préconisant le traitement de l'alcool par l'iodure de méthyle en présence d' Ag_2O ⁵⁰. Cependant, ces réactions sont extrêmement longues et sont réalisées dans le DMF, à reflux de CH_3I en excès, conditions difficilement compatibles avec la présence d'un noyau pyridinique (*N*-alkylation du noyau).

Ceci nous a donc incités à piéger directement l'oxanion de l'adduit primaire **86** à basse température par un agent de méthylation efficace. A cet effet, le triflate de méthyle préparé par distillation d'un mélange équimolaire d'acide trifluoroacétique et de sulfate de diméthyle⁵¹, a été préféré à l'iodure de méthyle⁵².

Les différentes opérations ont été réalisées de la façon suivante.

La lactame phosphorylée **36** est mise en solution dans le THF saturé en LiBr préalablement séché par chauffage à 120°C pendant 1 heure sous 0.1 mm Hg puis est déprotonée à -78°C à l'aide de butyllithium (1.6M dans l'hexane). Une solution de 2-iodobenzaldéhyde (1 équiv.) dans le minimum de THF partiellement saturé en LiBr est ensuite introduite goutte-à-goutte à -78°C et on laisse remonter la température à -60°C. Après décoloration, la solution est ramenée à -78°C et trois équivalents de triflate de méthyle sont additionnés. La température est ensuite maintenue à -78°C pendant quatre heures (schéma 34).

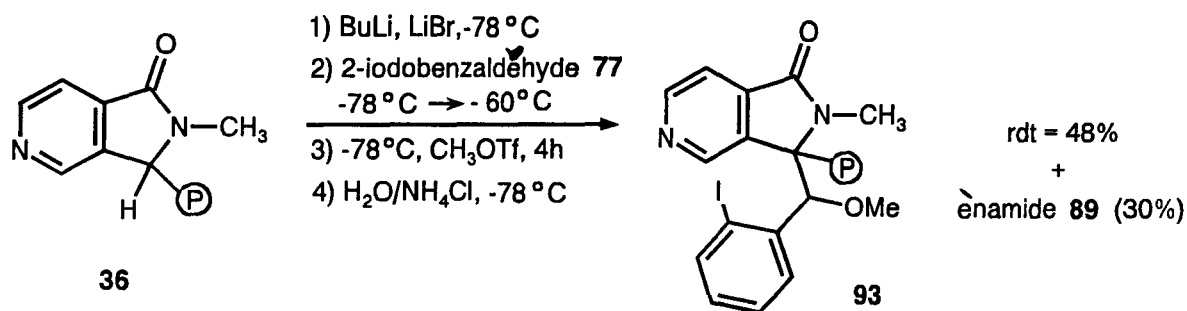


Schéma 34

Après hydrolyse à basse température et purification du brut sur gel de silice, le produit a été isolé avec un rendement tout à fait correct de 48%.

On peut raisonnablement imaginer que l'efficacité de cette méthodologie tient à la conjonction de deux facteurs :

- ♦ l'action du bromure de lithium d'une part qui retarde considérablement l'étape ultime de la réaction de Horner (schéma 35, voie 2) et de ce fait autorise la persistance dans le milieu réactionnel de l'oxanion,

- ♦ l'efficacité de la méthylation, d'autre part, due à la forte réactivité du triflate de méthyle qui permet la consommation de l'oxanion selon la voie 1 (schéma 35).

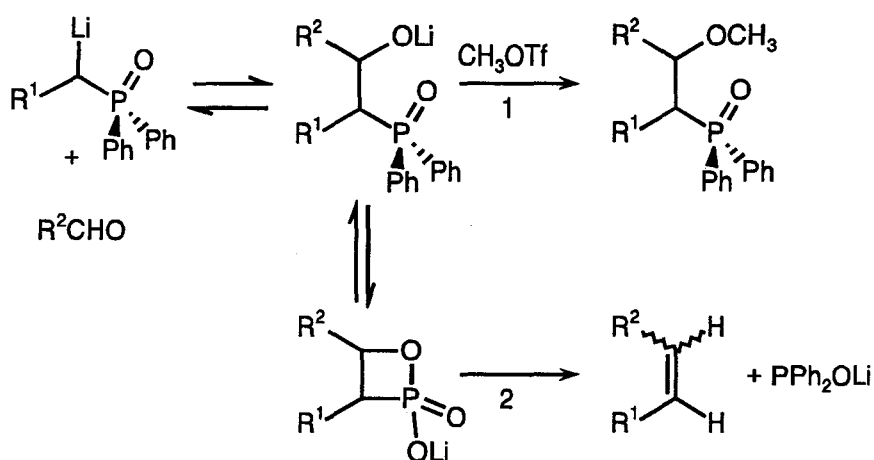


Schéma 35

3°/ Etape de déphosphorylation

La déphosphorylation de **93** a été accomplie en portant à reflux le composé dans le toluène avec une trace d'acide *paratoluène* sulfonique (APTS) pendant dix heures (schéma 36).

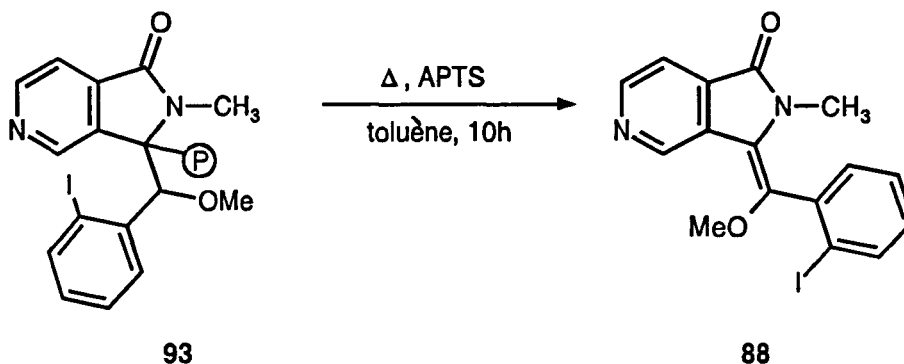


Schéma 36

L'énamide **88** est obtenue avec un excellent rendement de 91% qui est justifié par la forte conjugaison du système libéré après déphosphorylation. L'examen du spectre RMN et l'absence d'effet NOE entre les signaux des groupes méthyle connectés aux atomes d'oxygène et d'azote confirme la structure *E* de l'isomère obtenu de façon exclusive.

4°/ Etape de photocyclisation

L'étape ultime de la synthèse est réalisée par voie photochimique en irradiant une solution dégazée de l'énamide **88** dans le benzène à l'aide d'une lampe moyenne pression Philips 450W pendant 12 heures.

L'analyse chromatographique du brut de réaction indique la présence d'un produit nouveau (fluorescent sous la lampe) accompagné de traces infimes de sous-produits. Une chromatographie éclair sur colonne de silice permet d'isoler ce produit dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles du produit naturel³⁴, l'Eupolauramine, et qui est obtenu avec un rendement de 52% par notre procédé (schéma 37).

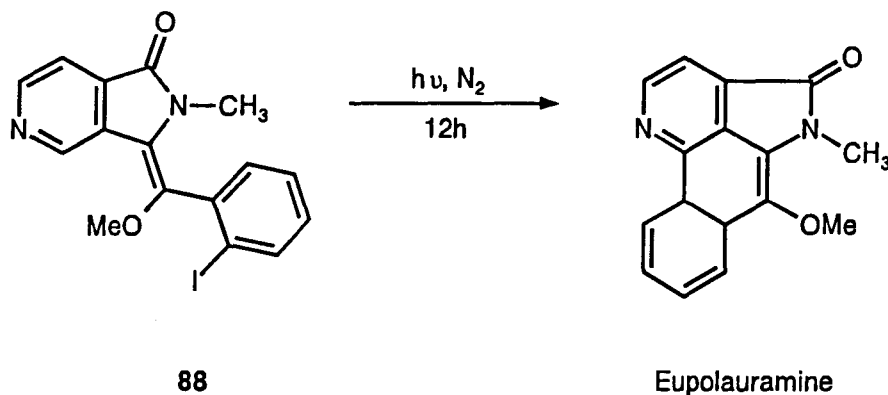


Schéma 37

Ce rendement tout à fait correct est très sensiblement supérieur à celui que nous avons obtenu lors de l'étape terminale conduisant au précurseur de la Cépharanone (41%, page 153).

Cette différence est à mettre en parallèle avec les résultats observés sur des systèmes hydrocarbonés ou incluant une unité pyridine (schéma 38).

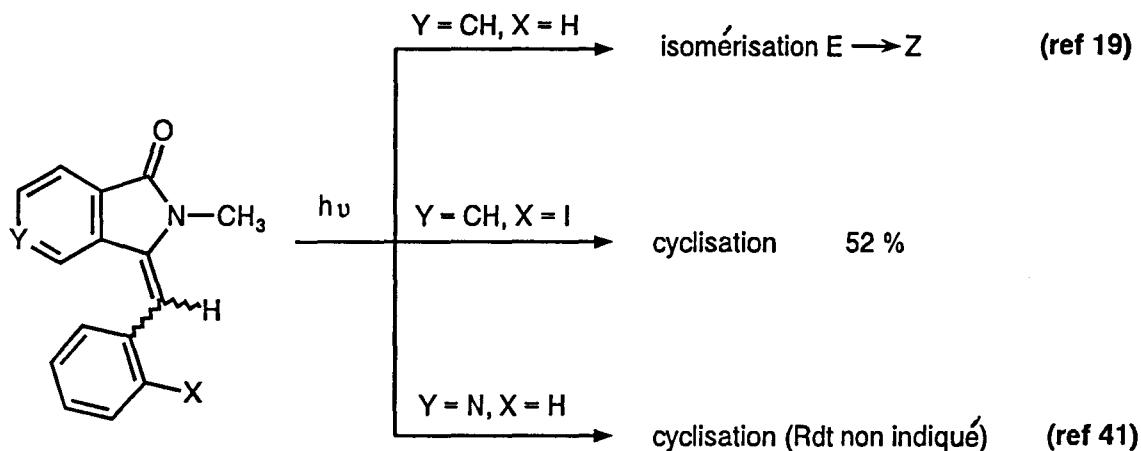


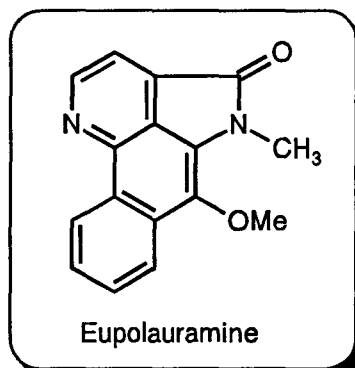
Schéma 38

Rendement global (calculé à partir de l'azalactame 36) : 22 %

• • • • •

ANNEXE RELATIVE AU CHAPITRE IV

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA SYNTHÈSE DE L'EUPOLAURAMINE

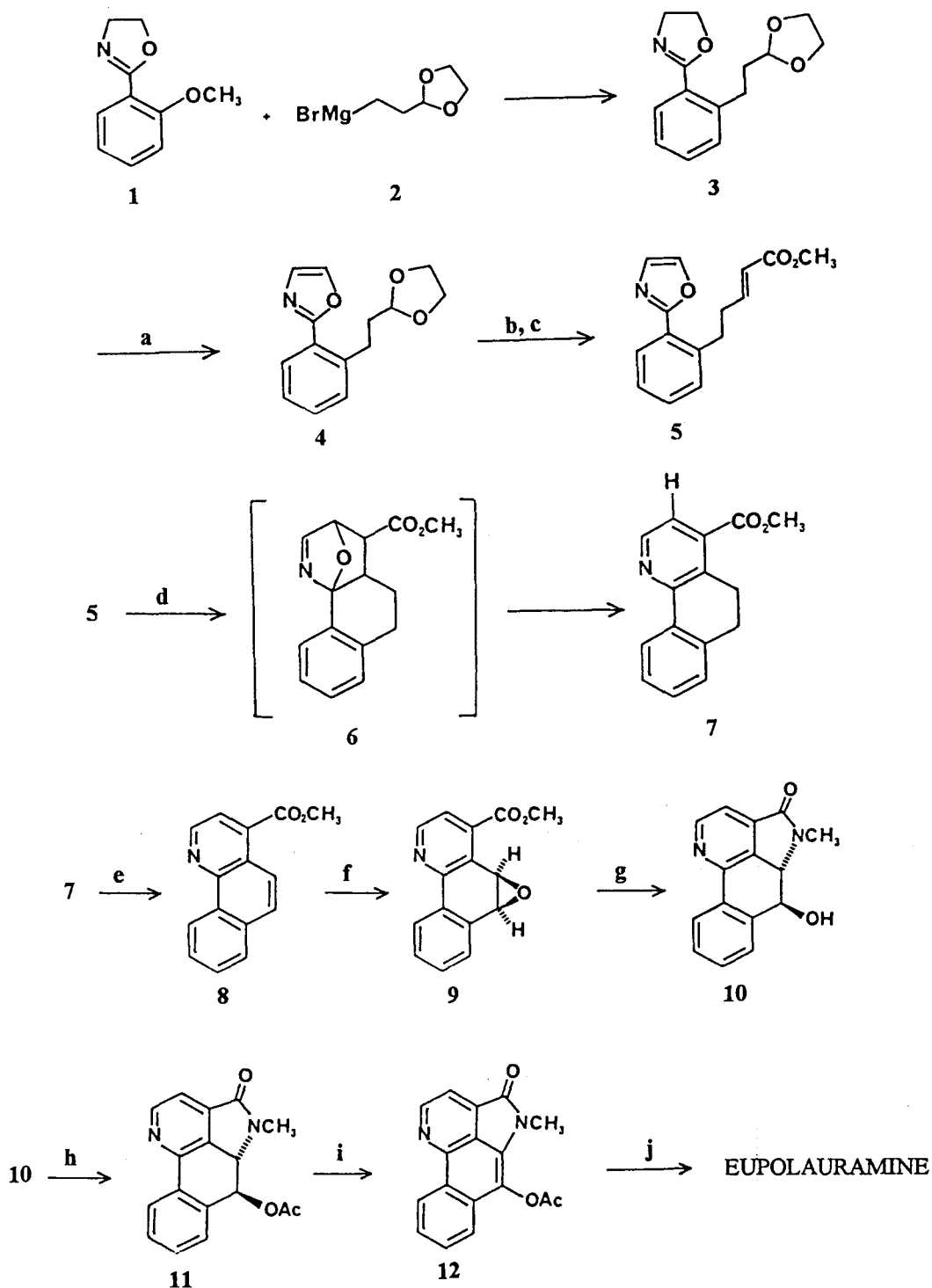


Les différentes méthodes d'élaboration de l'Eupolauramine que nous avons recensées dans la littérature sont présentées suivant leur chronologie :

- ◆ p. 167 : J. I. Levin et S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1397 ;
J. I. Levin et S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1984**, *49* , 4325.
- ◆ p. 168 : Y. Murakami, T. Watanabe, M. Sakai et Y. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3732.
- ◆ p. 169 : Y. Kikugawa, M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto et M. Shimada, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4297.
- ◆ p. 170 : M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, M. Shimada et Y. Kikugawa, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1653.
- ◆ p. 171 : X. Wang et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4883.
- ◆ p. 172 : M. Makosza et Z. Wrobel, *Heterocycles* **1992**, *33*, 585.
- ◆ p. 173 : R. Goehring, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6045.

◆ J. I. Levin et S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1397 ;

J. I. Levin et S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4325.

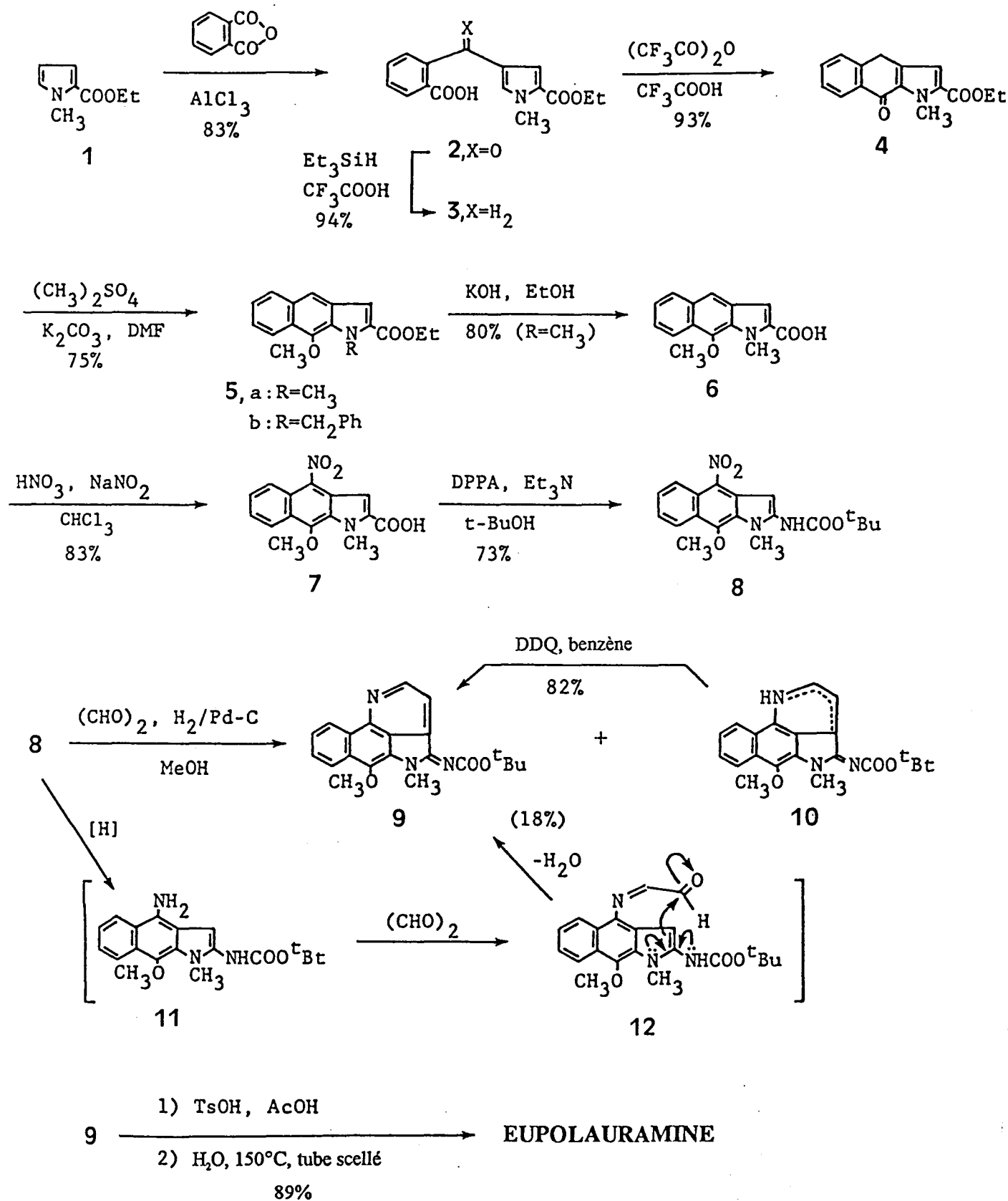


Réactifs et conditions :

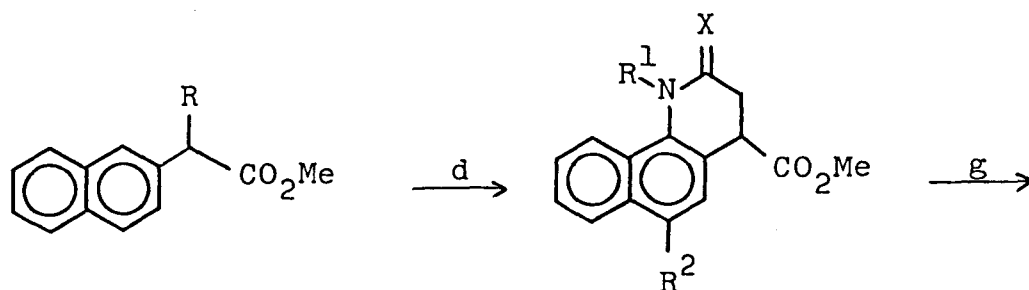
(a) NiO_2/PhH , Δ , 18h ; (b) HCl 3N/THF, t. a., 12h ; (c) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{ONa}$, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, t. a., 5h.

(d) DBN, Δ , 16h ; (e) NBS, CCl_4 , Δ , 12h ; (f) $\text{NaOCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$, t. a., 4h ; (g) $(\text{CH}_3)_2\text{AlNHCH}_3$, CH_2Cl_2 , t. a., 4h ; (h) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{py}$, t. a., 2h ; (i) NBS, CCl_4 , Δ , 2h ; (j) 20% $\text{KOH}/\text{acétone}$, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$, t. a., 2h.

◆ Y. Murakami, T. Watanabe, M. Sakai et Y. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 36, 3732.

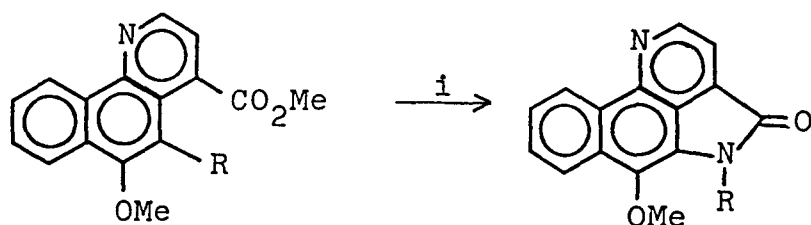


- ◆ Y. Kikugawa, M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto et M. Shimada, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4297.



- a $\left\{ \begin{array}{l} 1: R=H \\ 2: R=CH_2CO_2Bn \\ 3: R=CH_2CO_2H \\ 4: R=CH_2CONHOMe \end{array} \right.$

- e $\left\{ \begin{array}{l} 5: R^1=OMe, R^2=H, X=O \\ 6: R^1=H, R^2=OMe, X=O \\ 7: R^1=H, R^2=OMe, X=S \end{array} \right.$



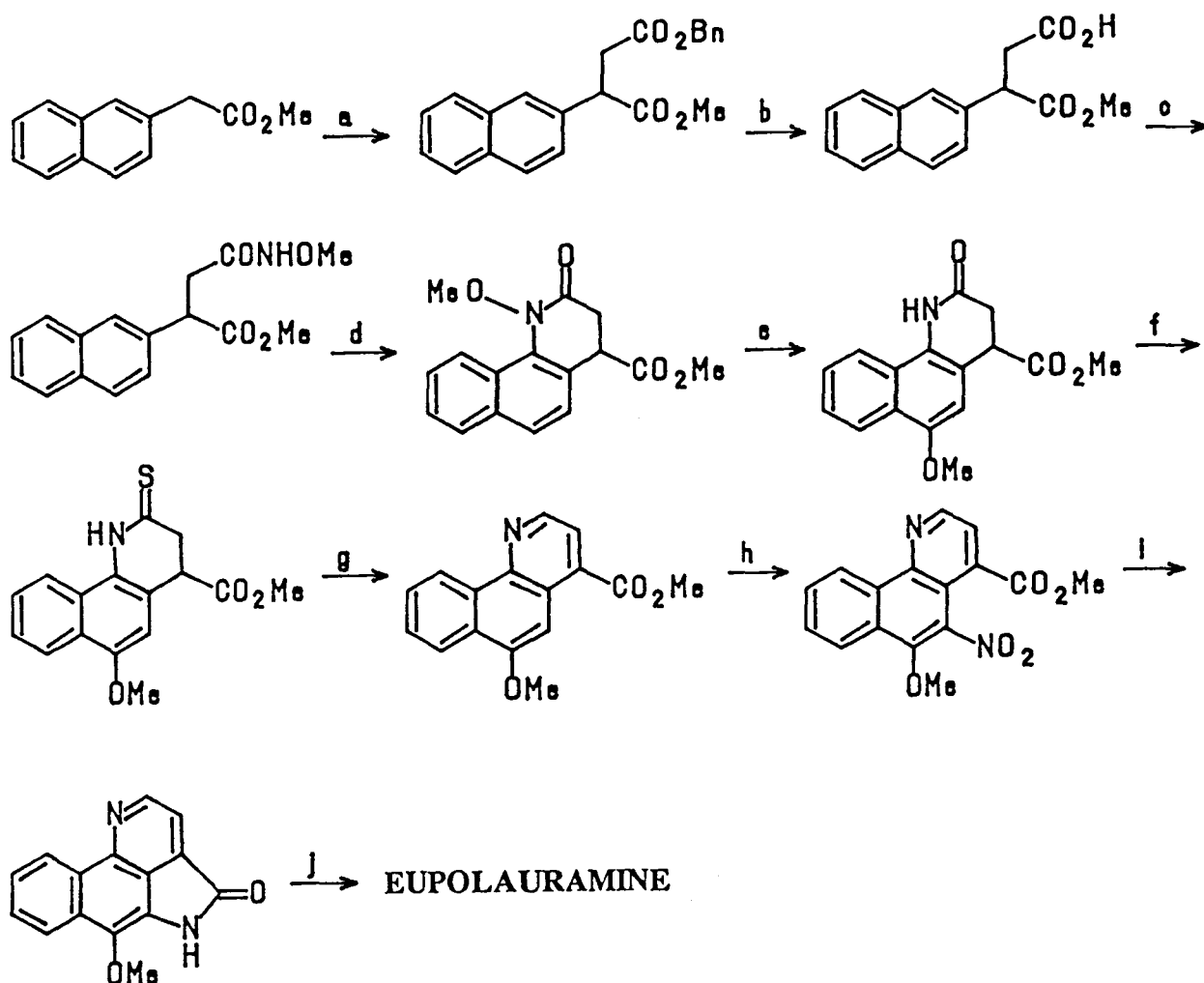
- h $\left\{ \begin{array}{l} 8: R=H \\ 9: R=NO_2 \end{array} \right.$

- j $\left\{ \begin{array}{l} 10: R=H \\ 11: R=Me \end{array} \right.$

Réactifs et conditions :

- (a) $BrCH_2CO_2Bn/LDA/THF$ (95%) ; (b) $H_2/10\% Pd/C/AcOEt$ (96%) ; (c) $MeONH_2.HCl/1\text{-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide.HCl/1-hydroxybenzotriazole/Et}_3N/CICH_2CH_2Cl$ (95%) ; (d) (1) $tert\text{-BuOCl}/CH_2Cl_2$, (2) $Zn(OAc)_2/MeNO_2$ (88%) ; (e) $c.H_2SO_4/MeOH$ (75%) ; (f) $P_2S_5/pyridine$ (96%) ; (g) Ni de Raney/xylène (79%) ; (h) $Cu(NO_3)_2/acide\ ascorbique/Ac_2O$ (68%) ; (i) $H_2/10\% Pd/C/DMF\text{-}MeOH$ (94%) ; (j) $MeI/NaH/DMF$ (96%).

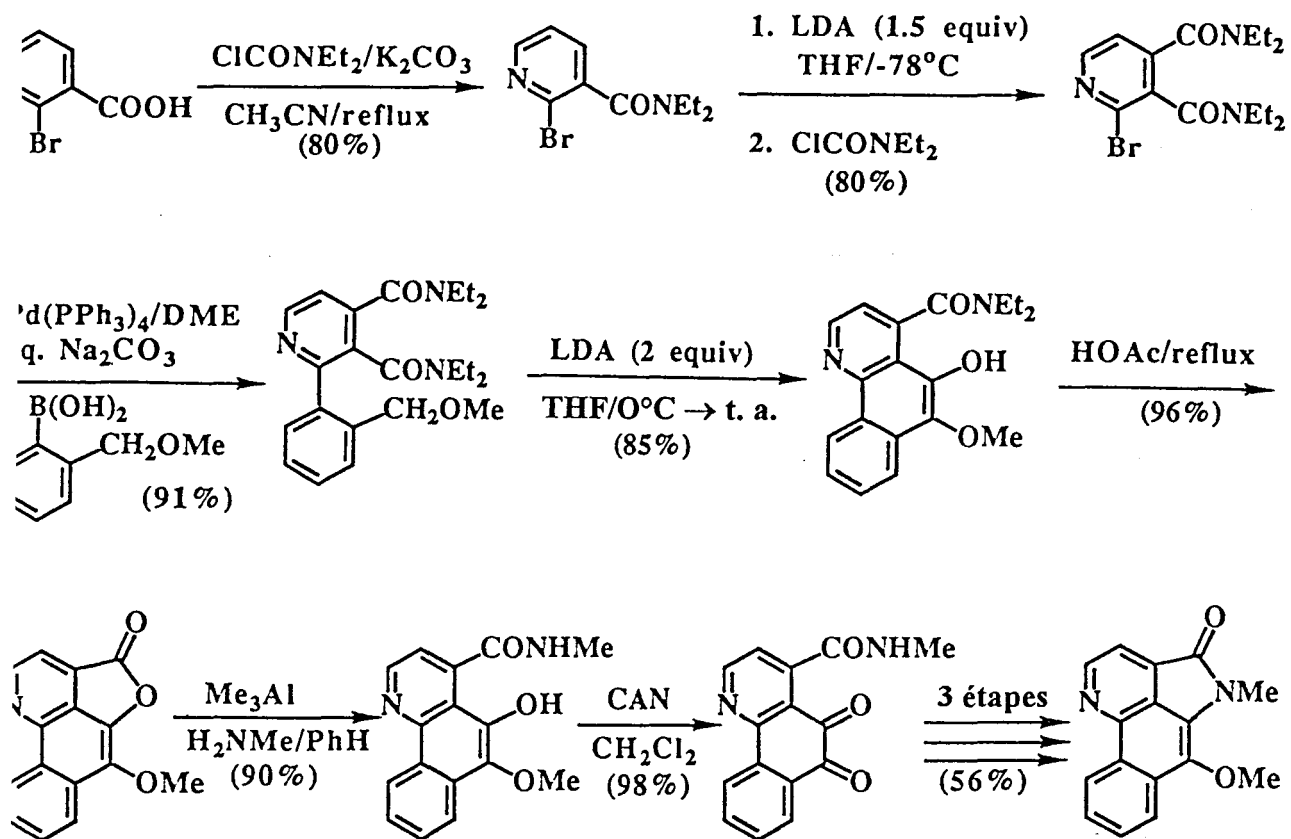
- ◆ M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, M. Shimada et Y. Kikugawa, *Tetrahedron* 1989, 45, 1653.



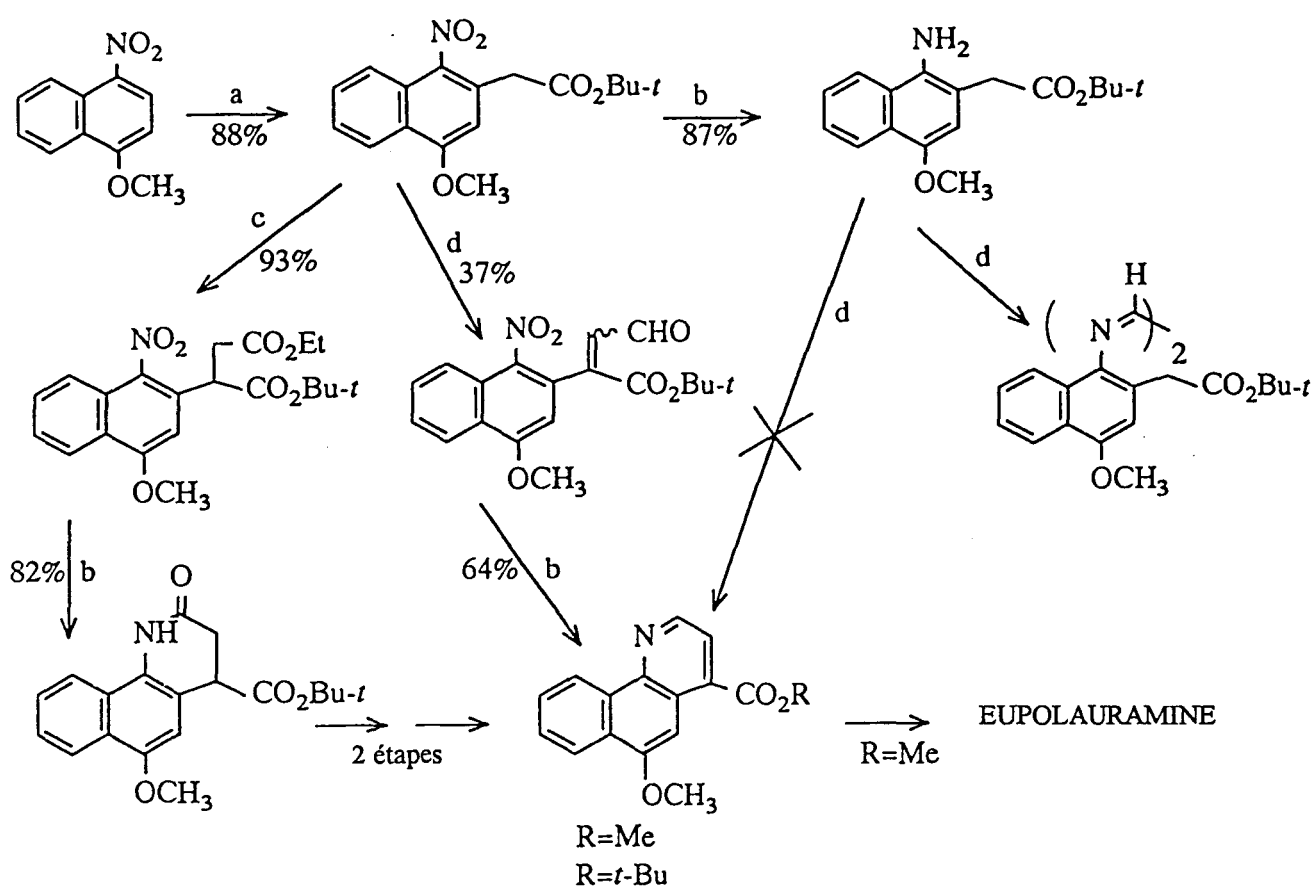
Réactifs et conditions :

(a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn/LDA/THF}$, -78°C , 2h (95%) ; (b) $\text{H}_2/10\% \text{Pd/C/AcOEt}$, 6h (96%) ; (c) $\text{MeONH}_2\cdot\text{HCl/WSC.HCl}$ /1-hydroxybenzotriazole/ $\text{Et}_3\text{N/ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, t. a., 5h (95%) ; (d) (1) *tert*- $\text{BuOCl/CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , 15 min, (2) $\text{Zn(OAc)}_2/\text{MeNO}_2$, 70°C , 7 min (88%) ; (e) $\text{c.H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$, reflux 3h (87%) ; (f) $\text{P}_2\text{S}_5/\text{pyridine}$, 120°C , 45 min (96%) ; (g) Ni de Raney/xylène, 145°C , 9h (84%) ; (h) $\text{Cu(NO}_3)_2/\text{acide ascorbique/Ac}_2\text{O}$, 70°C , 10h (69%) ; (i) $\text{H}_2/10\% \text{Pd/C/DMF-MeOH}$, 2.5h (94%) ; (j) MeI/NaH/DMF , t. a., 0.5h (97%).

♦ X. Wang et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4883.



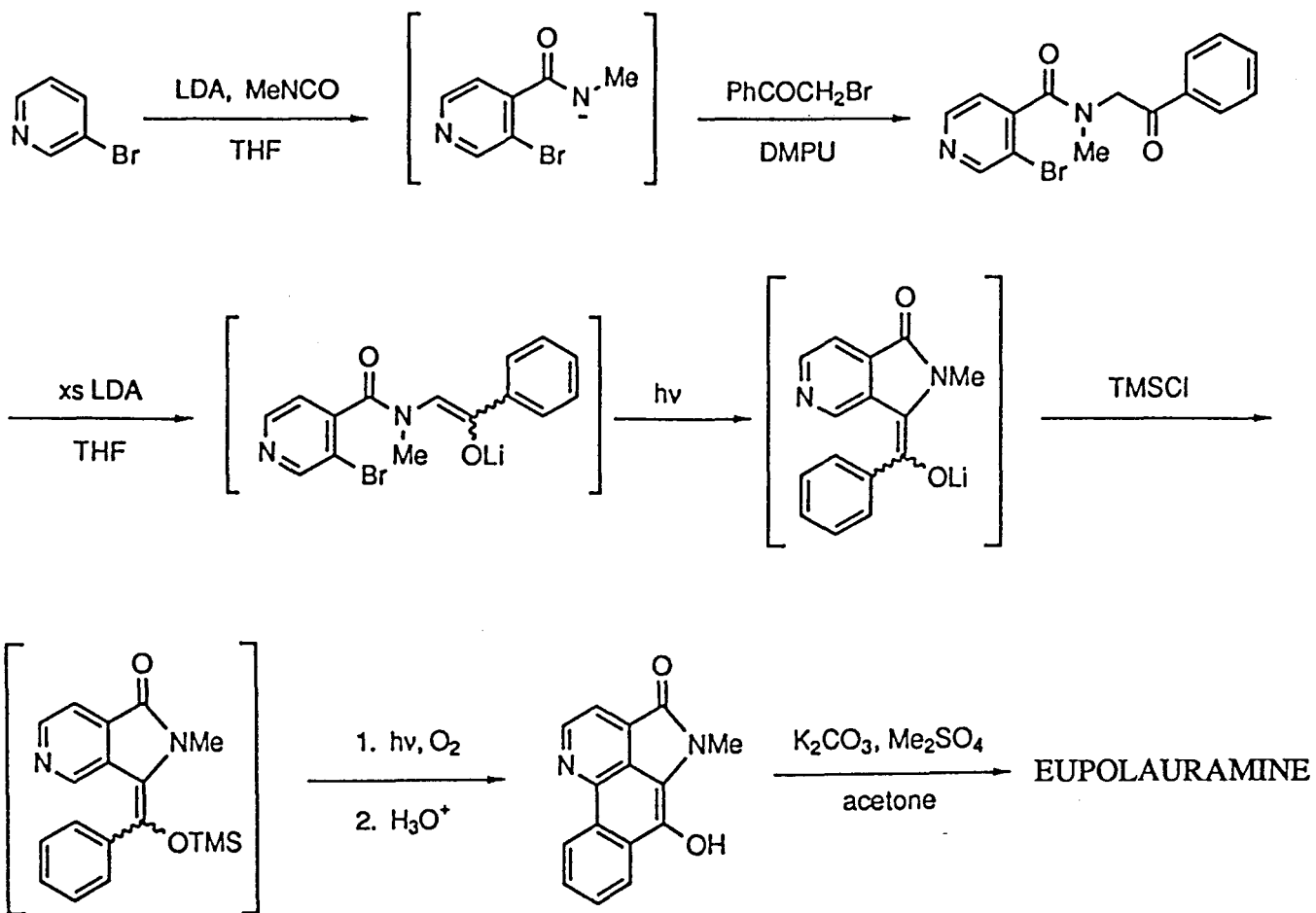
♦ M. Makosza et Z. Wrobel, *Heterocycles* 1992, 33, 585.



Réactifs et conditions :

(a) $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Bu-}t/ 5 \text{ eq. } t\text{-BuOK/DMF, } -20^\circ\text{C/1h}$; (b) $\text{H}_2 \text{ 60 psi/10\% Pd/C/EtOH, t. a.}$; (c) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et, 5 eq. K}_2\text{CO}_3\text{/DMF, t. a., 12h}$; (d) $40\% \text{ glyoxal/cat. DBU/DMF, t. a., 1h.}$

◆ R. Goehring, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6045.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Voir par exemple :

- (a) D. B. Mix, H. Guinaudeau et M. Shamma, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 657 ;
- (b) Z. L. Chang et D. Y. Zhu dans "*The Alkaloids*" A. Brossi ed., Academic Press, New York, **1987**, Vol. 31, p. 29 ;
- (c) M. Shamma et J. L. Moniot, "*Isoquinoline Alkaloid Research*", Plenum Press, New York, **1978**
- B. Achari, S. Chakrabarty et S. C. Pakraski, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1444 et autres articles de la série cités.
- H. S. Lee et D. S. Han, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1165.
- M. Pailer, L. Belolilav et E. Simonitsch, *Monatsch. Chem.* **1956**, *87*, 249.
- P. Gorecki et H. Otta, *Pharmazie* **1975**, *30*, 387.
- (a) S. Sasagawa, *Yakugaku Zasshi* **1962**, *82*, 921 ;
- (b) Zhu Dayuan, Wang Baode, Huang Baoshan, Xu Rensheng, Qiu Yunping et Chen Xiuzhen, *Heterocycles* **1982**, *17*, 345.
- R. Crohare, H. A. Priestap, M. Farina, M. Cedola et E. A. Ruveda, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1957
- (a) J. C. Estevez, M. C. Villaverde, R. J. Estevez et L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5145 ;
- (b) J. C. Estevez, M. C. Villaverde, R. J. Estevez et L. Castedo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4075.
- (a) J. Kunitomo, Y. Murakami et M. Akasu, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1980**, *100*, 33 ;
- (b) J. Kunitomo, Y. Murakami, M. Oshikata, T. Shusigu, M. Akasu, S. T. Lu et I. S. Chen, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2735.
- L. Castedo, E. Guitian, J. M. Saa et R. Suau, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 457.
- (a) J. C. Estevez, R. J. Estevez, E. Guitian, M. C. Villaverde et L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5785 ;
- (b) J. C. Estevez, R. J. Estevez et L. Castedo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10801.
- (a) K. A. Muszkat dans "*Topics in Current Chemistry*", Springer-Verlag ed., New York,

- 1980, Vol. 88, p.89 ;
- (b) H. Laarhoven dans "*Organic Photochemistry*", A. Padwa ed., New York, 1989, Vol. 10, p.163 ;
- (c) A. Buquet, A. Couture et A. Lablache-Combier, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2360 ;
- (d) J. B. M. Somers, A. Couture, A. Lablache-Combier et W. H. Laarhoven, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1387.
13. (a) D. L. F. De tar, *Org. React.* 1957, 9, 409;
(b) P. N. Leake, *Chem. Rev.* 1956, 56, 27.
14. (a) N. Campbell, *Chem. Rev.* 1948, 40, 360 ;
(b) O. C. Dermer, *Chem. Rev.* 1957, 57, 77 ;
(c) B. Chaussy et E. Gellert, *Aust. J. Chem.* 1970, 23, 2503.
15. D. W. Knight dans "*Comprehensive Organic Synthesis*", B. M. Trost ed., Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 3, p. 505.
16. (a) S. M. Kupchan et H. C. Wormser, *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3792 ;
(b) B. S. Thyagarajan, K. Kharasch, H. B. Lewis et W. Wolf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1967, 614.
17. (a) J. F. Bunnell, *Chem. Rev.* 1951, 49, 392 ;
(b) J. W. Schulenburg, *Org. React.* 1965, 14, 19.
18. Voir par exemple :
P. E. Panta, *Chem. Rev.* 1964, 64, 613.
19. A. Marsili et V. Scartoni, *Gazz. Chim. Ital.* 1972, 102, 806.
20. (a) N. C. Yang, G. R. Lenz et A. Shani, *Tetrahedron Lett.* 1966, 2941 ;
(b) N. C. Yang, G. R. Lenz et A. Shani, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5369.
21. R. M. Acheson et G. C. M. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1987, 2321.
22. H. A. Priestap, *Phytochemistry* 1985, 24, 849.
23. Siraj Omar, Chang Leng Chee, Fasihuddin Ahmad, Jiu Xiang Ni, Hasan Jaber, Jinasheng Huang et Tetsuo Nakatsu, *Phytochemistry* 1992, 31, 4395.
24. P. Beak, W. J. Zoydel et D. B. Reitz, *Chem. Rev.* 1984, 84, 471.
25. V. Snieckus, *Chem. Rev.* 1990, 90, 879.
26. G. E. Keck, E. Boden et U. Sonnewald, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2615.
27. J. C. Gramain, Y. Troin, S. Mavel et D. Vallée-Goyet, *Tetrahedron* 1991, 47, 7287.
28. J. H. Rigby et V. Gupta, *Synlett* 1995, 547.
29. A. B. Smith, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski et J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8008.

30. (a) S. Torii, H. Tanaka, T. Inokuchi, S. Nakane, M. Akada, N. Saito et T. Sirakawa, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1647 ;
(b) J. Yoshimura, M. Yamaura, T. Suzuki et H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1983**, 1001.
31. I. E. Marko et A. Mekhafia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7237.
32. R. M. Williams et E. Kwast, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 451.
33. (a) B. F. Bowden, E. Ritchie et W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 2659 ;
(b) B. F. Bowden, K. Picker, E. Ritchie et W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 2681.
34. (a) B. F. Bowden, H. C. Freeman et H. D. C. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1976**, 658 ;
(b) W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1095.
35. J. I. Levin et S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1397-1398.
36. J. I. Levin et S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (23), 4325-4332.
37. Y. Kikigawa, M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto et M. Shimada, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4297.
38. M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, M. Shimada et Y. Kikigawa, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1653.
39. X. Wang et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4883.
40. M. Makosza et Z. Wrobel, *Heterocycles* **1992**, *33*, 585.
41. R. Goehring, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6045.
42. (a) N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2799 ;
(b) T. Shono, Y. Matsumura et T. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4577.
43. J. Zоргdrager, N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 441.
44. N. Atanes, L. Castedo, E. Guitian, C. Saa, J. M. Saa et R. Suau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2984.
45. J. P. Dulcère, N. Baret et J. Rodriguez, *Synlett* **1995**, 923.
46. (a) N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, *103*, 305 ;
(b) A. Redjal et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *19*, 1733 ;
(c) Des sélectivités *cis* ont été obtenues lors de condensations de type Wadsworth-Emmons entre différents aldéhydes et un certain nombre de phosphono esters par utilisation du mélange KHMDS/18-crown-6 :
W. C. Still et C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405
J. A. Marshall, B. S. Dehoff et D. C. Cleary, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1735.

47. K. M. Brown, N. J. Lawrence, J. Liddle, F. Muhammad et P. A. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6733.
48. C. Earnshaw, J. I. Grayson et S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1978**, 1506.
49. (a) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 650 ;
(b) M. Schlosser et K. R. Christmann, *Annalen.* **1967**, *708*, 1.
50. (a) R. D. Walkup et R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4019 ;
(b) V. D. Patel, F. Vanmiddlesworth, S. Donaubawer, P. Gannett et C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603.
51. C. D. Beard, K. Baum et V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3673.
52. P. J. Stang et M. R. White, *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 15.

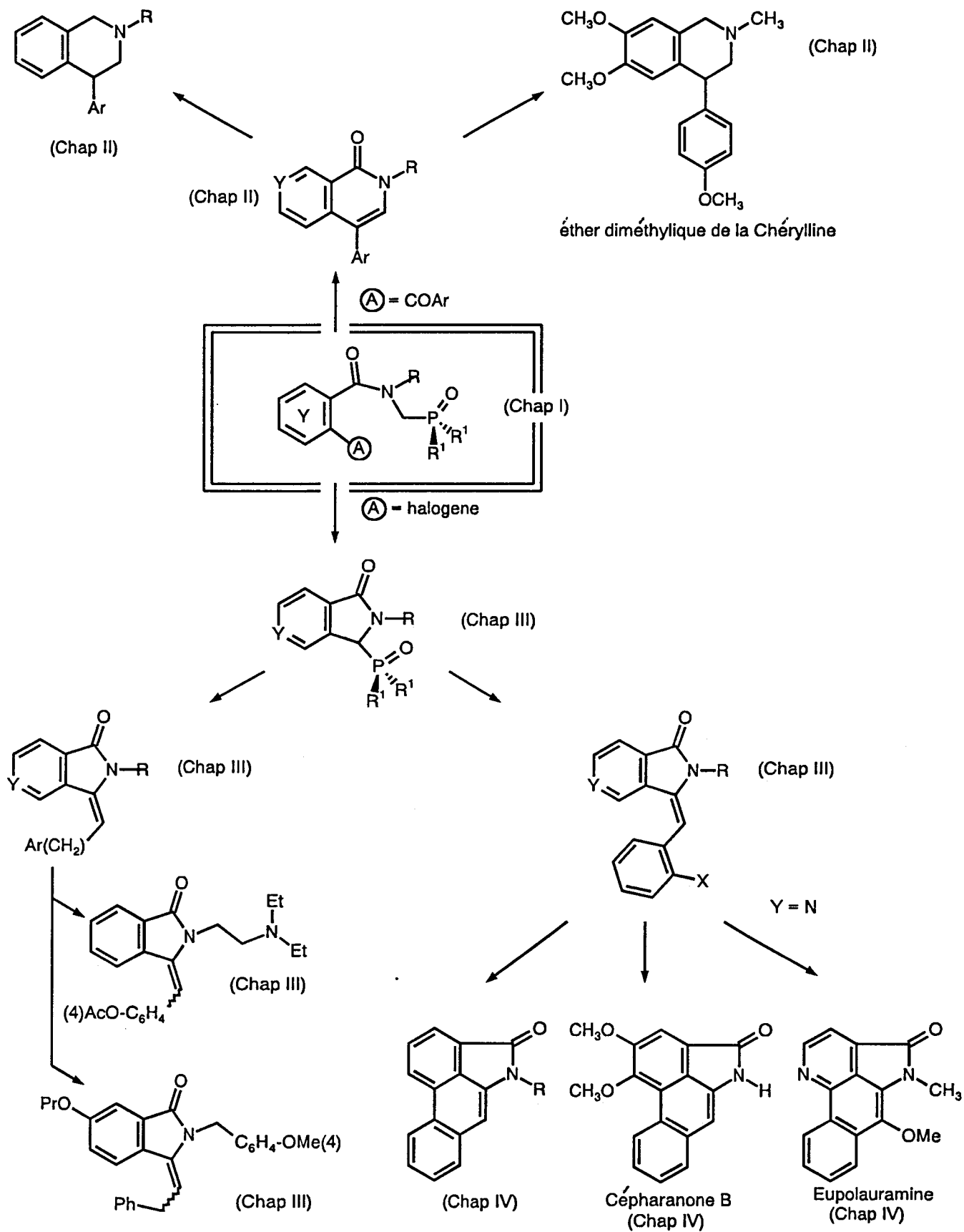
CONCLUSION GENERALE

La création d' α -aminocarbanions et leur implication dans un certain nombre de schémas réactionnels constitue un challenge permanent et de premier ordre pour la communauté scientifique étant donné l'énorme potentialité synthétique que dégagent ces espèces. Nous avons proposé dans ce mémoire un protocole de manipulation de ces espèces qui préconise leur stabilisation par diverses entités phosphorylées. Celles-ci présentent en effet une série d'avantages qui tiennent à la panoplie extrêmement large des techniques qui peuvent être adoptées pour assurer leur connexion, à leur facilité de manipulation, à la remarquable stabilité des α -aminocarbanions qu'elles génèrent et enfin aux divers protocoles disponibles pour leur élimination.

Nous avons engagé ces différentes espèces dans deux processus d'annélation impliquant leurs propriétés nucléophiles et/ou yluriques et pouvant donner naissance à divers systèmes lactamiques de taille maîtrisée (schéma synoptique p. 179). Le premier consiste à mettre en présence dans un même modèle l'anion d'un carboxamide phosphorylé avec une fonction carbonyle vicinale et l'élaboration notable de 4-aryl ou hétéroaryl isoquinolones diversement substituées vient enrichir le répertoire des réactions de Horner, Wadsworth-Emmons. Elles fournissent également une entrée nouvelle vers les 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines.

La seconde s'appuie sur le couplage des mêmes aminocarbanions phosphorylés avec une unité (hétéro)aromatique, ce qui constitue actuellement l'un des processus les plus restrictifs de la chimie organique, et fait appel à deux stratégies de nature différente : la première préconise un processus de type $S_{RN}1$ et la seconde repose sur la formation concomitante de l'espèce anionique et d'une unité arynique.

Nous avons bénéficié de la structure même des lactames obtenues pour intégrer dans les modèles un motif de type arylidène et mis à profit la présence dans la charpente ainsi élaborée d'une unité de type 1,2-diaryl éthylène pour en provoquer la cyclisation photoinduite, procédé ultérieurement exploité pour proposer une nouvelle voie d'accès à deux composés entrant dans la famille des aristolactames : la Cépharanone B et l'Eupolauramine.



PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Les spectres de RMN du proton, du carbone et du phosphore ont été effectués sur un appareil BRUKER AM 300 en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne (^1H , ^{13}C) ou H_3PO_4 comme référence externe (^{31}P).

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre RIBER 10 - 10. L'attribution des pics de masse des composés chlorés a été réalisée en prenant comme base de calcul la masse de l'isotope ^{35}Cl .

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil PERKIN 881.

Les silices MERCK, Geduran SI 60, 0.063-0.200 mm et 0.040 - 0.063 mm ont été utilisées pour les chromatographies sur colonne à pression atmosphérique et sous pression d'argon respectivement.

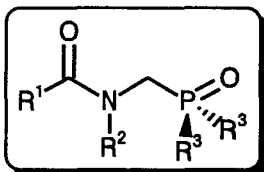
Les séparations sur couches minces ont été effectuées sur silice MERK, KIESELGEL GF₂₅₄60.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope REICHERT THERMOPAN et n'ont pas été corrigés.

Le centre de microanalyse du C.N.R.S. a effectué les analyses élémentaires des composés non décrits dans la littérature.

Partie expérimentale relative au CHAPITRE I

SYNTHESES DE CARBOXAMIDES PHOSPHORYLES



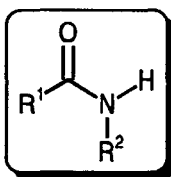
Deux stratégies ont été développées pour accéder à ces composés :

- ♦ La première utilise une réaction de type Michaelis - Arbusov sur des *N*-chlorométhylcarboxamides : Méthode A.

- ♦ La seconde consiste en une réaction de "transamidation" en deux étapes entre un formamide phosphorylé et un chlorure d'acide, un anhydride d'acide, ou un acide activé : Méthode B.

I/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-*N*-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET *N*-DIETHOXY PHOSPHORYLMETHYLCARBOXAMIDES 1a-e, 2b,d, PAR LA METHODE A

1°/ Synthèse des *N*-alkylcarboxamides 3a-e



a) Synthèse des composés 3a-e

Une solution d'acide carboxylique approprié R^1COOH (0.1 mole) dans le chlorure de thionyle (100 ml) est chauffée à reflux pendant une heure. Après refroidissement, le chlorure de thionyle en excès est éliminé sous pression réduite.

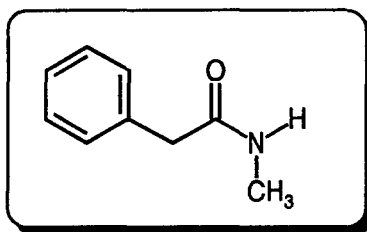
Le chlorure d'acide (0.1 mole) obtenu est alors mis en solution dans le toluène (25 ml), puis coulé goutte à goutte, sous vigoureuse agitation à 0°C, dans une solution aqueuse concentrée (33 %) de méthylamine (50 ml) ou dans une solution de benzylamine (0.1 mole) et de triéthylamine (0.15 mole) dans le toluène (50 ml).

Les composés *N*-méthylés **3a-d** obtenus sous forme de cristaux sont ensuite filtrés, lavés à l'eau distillée, séchés à l'étuve à 50°C et finalement recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

Le composé *N*-benzylé **3e** pur est obtenu après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, lavage à l'eau distillée de la phase organique, séchage sur sulfate de magnésium, concentration sous pression réduite et recristallisation du résidu dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques des composés 3a-e

◆ *N*-méthylbenzylcarboxamide **3a**

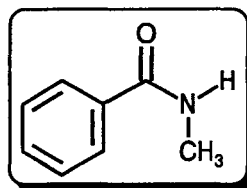


Rdt : 92 %

Point de fusion (°C) : 55-56

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.73 (d, *J*=5.0, 3H, NCH₃); 3.54 (s, 2H, PhCH₂CO); 5.71 (br.s, 1H, NH); 7.04-7.47 (m, 5H, H_{arom})

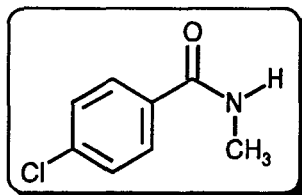
◆ *N*-méthylbenzamide **3b**



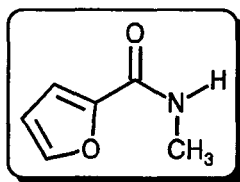
Rdt : 90 %

Point de fusion (°C) : 80

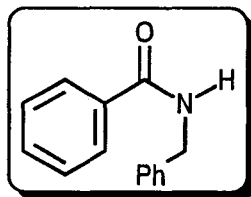
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.01 (d, *J*=5.0, 3H, NCH₃); 6.61 (br.s, 1H, NH); 7.25-7.91 (m, 5H, H_{arom})

◆ *N*-méthyl-4-chlorobenzamide 3cRdt : 91 %Point de fusion (°C) : 128-129

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.04 (d, *J*=4.9, 3H, NCH₃); 6.10 (br.s, 1H, NH); 6.40-7.75 (m, 4H, H_{arom})

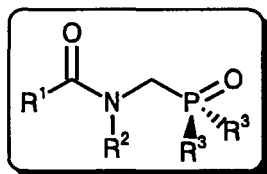
◆ *N*-méthyl-2-furylcarboxamide 3dRdt : 85 %Point de fusion (°C) : 61-62

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.91 (d, *J*=4.9, 3H, NCH₃); 6.43 (dd, *J*=3.4, 1.7, 1H, H_{furanne}); 6.55 (br.s, 1H, NH); 7.05 (dd, *J*=0.65, 3.4, 1H, H_{furanne}); 7.37 (dd, *J*=0.65, 1.7, 1H, H_{furanne})

◆ *N*-benzylbenzamide 3eRdt : 90 %Point de fusion (°C) : 105

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.63 (d, *J*=5.7, 2H, NCH₂Ph); 6.68 (br.s, 1H, NH); 7.15-7.93 (m, 10H, H_{arom})

2°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoyl et *N*-diéthoxyphosphorylalkyl carboxamides 1a-e, 2b,d, 8



A/ Synthèse des composés 1a-e, 2b,d, 8

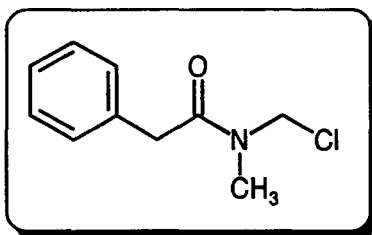
a) Préparation des *N*-alkyl-*N*-chlorométhylalkylcarboxamides 4a-e et de la *N*-chlorométhylpyrrolidone 7¹

Une solution de carboxamide (30 mmole), de paraformaldéhyde (0.9 g, 30 mmole) et de chlorotriméthylsilane (12 ml, 90 mmole) dans le chloroforme (150 ml) est chauffée à reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement, le brut de réaction est concentré sous pression réduite pour éliminer le chloroforme et le chlorotriméthylsilane en excès puis sous vide poussé (0.02 mm de Hg), sous agitation, pour enlever le paraformaldéhyde résiduel. Les produits seront utilisés bruts dans la réaction suivante.

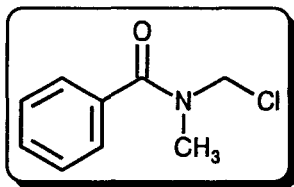
Quelques dérivés chlorométhylés ont pu être isolés et caractérisés :

◆ ***N*-chlorométhyl-*N*-méthylbenzylcarboxamide 4a**



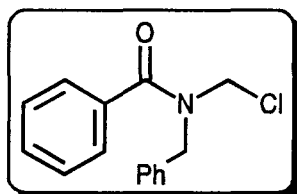
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.04 (s, 3H, NCH₃) 3.80 (br.s, 2H, PhCH₂CO); 5.31 (s, 2H, NCH₂Cl); 7.08-7.41 (m, 5H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 197 (M⁺, 13); 162 (M⁺-Cl, 58); 91 (PhCH₂, 100)

♦ *N*-chlorométhyl-*N*-méthylbenzamide 4b

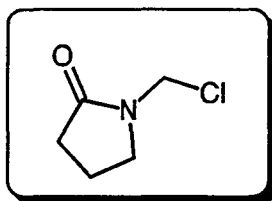
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH_3); 5.30 (s, 2H, NCH_2Cl); 7.29-7.58 (m, 5H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 183 (M^+ , 12); 148 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 34); 105 (PhCO , 100)

♦ *N*-benzyl-*N*-chlorométhylbenzamide 4e

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 4.82 (s, 2H, NCH_2Ph); 5.20 (s, 2H, NCH_2Cl); 7.20-7.73 (m, 10H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 259 (M^+ , 6); 224 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 16); 105 (PhCO , 100); 91 (PhCH_2 , 90)

♦ *N*-chlorométhyl-2-pyrrolidinone 7¹

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.75-2.58 (m, 4H, NCH_2CH_2); 3.51 (t, $J = 7.0$, 2H, COCH_2); 5.20 (s, 2H, NCH_2Cl)

Spectre de masse m/z : 133 (M^+ , 13); 98 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100); 70 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$, 30)

b) Préparation de l'éthyl diphénylphosphinite 5^2 (PPh₂OEt)

41.1 g de chlorodiphénylphosphine (0.2 mole) sont ajoutés sous agitation vigoureuse à une solution d'éthanol absolu (12 ml, 0.2 mole) et de triéthylamine (55 ml, 0.4 mole) dans le toluène (250 ml), en maintenant la température de réaction en dessous de 20 °C par refroidissement à l'aide d'un bain de glace.

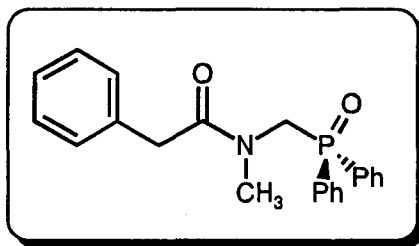
L'agitation est maintenue pendant une heure puis le mélange réactionnel est filtré afin d'éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé. Le toluène est ensuite éliminé sous pression réduite et l'huile obtenue distillée sous vide poussé ($E_{b_{0,02}}=180^{\circ}C$) (Rdt :85 %).

c) Préparation des composés **1a-e, 2b,d, 8**

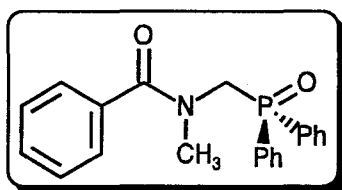
Une solution d'éthyl diphénylphosphinite **5** (11.5 g, 0.05 mole) ou de triéthyl phosphite (5.9 g, 0.05 mole) dans le toluène (20 ml) est additionnée, sous atmosphère inerte, à une solution de chlorométhylcarboxamide **4a-e, 7** (0.05 mole) dans le toluène (50 ml). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant une heure.

Pour les composés **1a-e, 8**, après élimination du toluène sous pression réduite, le brut est trituré dans 50 ml d'éther éthylique. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

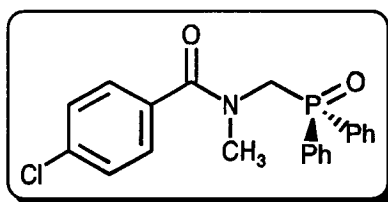
Pour les composés **2b,d**, qui sont des liquides visqueux, après élimination du toluène sous pression réduite, le brut est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

B/ Caractéristiques physiques des composés 1a-e, 2b,d,8◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-benzylcarboxamide 1a**Rdt** : 85 %**Point de fusion** (°C) : 60-61**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.22 (s, 3H, NCH₃); 3.56 (s, 2H, CH₂CO); 4.47 (d, J = 5.5, 2H, NCH₂P); 6.78-8.08 (m, 15H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 363 (M⁺, 7); 201 (POPh₂, 100); 162 (M⁺-POPh₂, 5); 91 (PhCH₂, 47)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1645 (C=O); 1435 (PPh); 1195 (P=O)

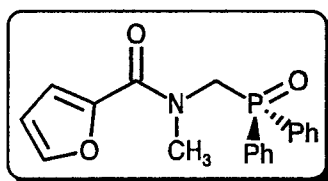
Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₂₂ NO ₂ P	C:72.71; H:6.10; N:3.85; O:8.81; P:8.52
	trouvé	C:72.41; H:5.95; N:3.95; O:8.72; P:8.48

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylbenzamide 1b**Rdt** : 82 %**Point de fusion** (°C) : 126-127**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.12 (s, 3H, NCH₃); 4.58 (d, J=5.5, 2H, NCH₂P) ; 6.93-7.95 (m, 15H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 349 (M⁺, 12); 201 (POPh₂, 15); 148 (M⁺-POPh₂, 14); 105 (PhCO, 100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1625 (C=O); 1435 (PPh); 1185 (P=O)

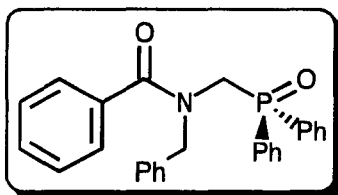
Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₂₀ NO ₂ P	C:72.20; H:5.77; N:4.01; O:9.16; P:8.87
	trouvé	C:72.53; H:5.73; N:3.96; O:9.20; P:9.00

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-4-chlorobenzamide 1c**Rdt** : 82 %**Point de fusion** (°C) : 138-139**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.08 (s, 3H, NCH₃); 4.59 (br.s, 2H, NCH₂P); 6.67 (m, 1H, H_{arom}); 7.02-8.22 (m, 13H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 427 (M⁺, 2); 228 (7); 226 (M⁺-POPh₂, 8); 185 (ArCO, 90); 183 (100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1630 (C=O); 1440 (PPh); 1185 (P=O)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₁₉ ClNO ₂ P	C:65.72; H:4.99; Cl:9.24; N:3.65; O:8.34; P:8.07
	trouvé	C:65.63; H:4.80; Cl:9.36; N:3.63; O:8.50; P:8.01

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-furylcarboxamide 1d**Rdt** : 75 %**Point de fusion** (°C) : 118-119**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.45 (s, 3H, NCH₃); 4.59 (d, *J*=5.7, 2H, NCH₂P); 6.41 (dd, *J*=1.7, 3.5, 1H, H_{furane}); 6.84 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H_{furane}); 7.17-8.10 (m, 10H, H_{arom}); 7.45 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H_{furane})**Spectre de masse** *m/z* : 339 (M⁺, 15); 201 (POPh₂, 49); 138 (M⁺-POPh₂, 22); 95 (FuCO, 100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1635 (C=O); 1440 (PPh); 1185 (P=O)

Analyse	calculé pour C ₁₉ H ₁₈ NO ₃ P	C:67.25; H:5.35; N:4.13; O:14.14; P:9.13
	trouvé	C:67.10; H:5.25; N:4.09; O:14.01; P:9.27

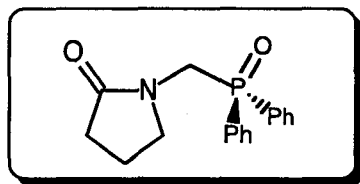
◆ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylbenzamide 1e**Rdt** : 81 %**Point de fusion** (°C) : 189-190

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.48 (d, *J*=5.5, 2H, NCH₂P); 4.85 (s, 2H, NCH₂Ph); 6.90-8.21 (m, 20H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 425 (M⁺, 5); 320 (M⁺-PhCO, 8); 215 (POPh₂CH₃, 68); 201 (POPh₂, 36); 105 (PhCO, 100); 91 (PhCH₂, 37)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1625 (C=O); 1430 (PPh); 1190 (P=O)

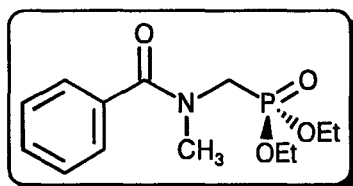
Analyse	calculé pour C ₂₇ H ₂₄ NO ₂ P	C:76.22; H:5.69; N:3.29; O:7.52; P:7.28
	trouvé	C:76.33; H:5.62; N:3.41; O:7.50; P:7.36

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-pyrrolidinone 8**Rdt** : 80 %**Point de fusion** (°C) : 143-144 (Lit.³ 144)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.92 (m, 2H, CH₂); 2.18 (t, *J*=6.2, 2H, CH₂); 3.62 (t, *J*=6.9, 2H, CH₂); 4.21 (d, *J*=5.7, 2H, NCH₂P); 7.15-8.03 (m, 10H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 299 (M⁺, 5); 215 (POPh₂CH₃, 90); 201 (POPh₂, 30); 97 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1685 (C=O); 1435 (PPh); 1195 (P=O)

♦ *N*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylbenzamide 2b

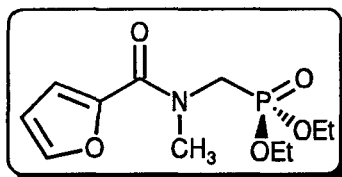
Rdt : 75 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.28 (t, *J*=7.0, 6H, 2 OCH₂CH₃); 3.04 (s, 3H, NCH₃); 3.98 (d, *J*=11.3, 2H, NCH₂P); 4.12 (q, *J*=7.0, 4H, 2 OCH₂CH₃); 7.25-7.35 (m, 5H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 285 (M⁺, 11); 180 (6); 148 (M⁺-P(O)OEt₂, 12); 105 (PhCO, 100)

IR (film liquide, ν cm⁻¹) : 1625 (C=O); 1235 (P=O); 1160 (PO)

Analyse	calculé pour C ₁₃ H ₂₀ NO ₄ P	C:54.73; H:7.07; N:4.91; O:22.43; P:10.86
	trouvé	C:54.52; H:6.98; N:5.05; O:22.22; P:10.58

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthyl-2-furylcarboxamide 2d

Rdt : 72 %

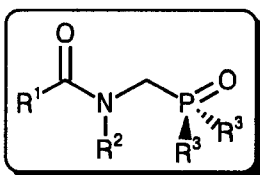
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.24 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH₂CH₃); 3.35 (s, 3H, NCH₃); 3.97 (d, *J*=11.2, 2H, NCH₂P); 4.09 (q, *J*=7.1, 4H, 2 OCH₂CH₃); 6.43 (dd, *J*=1.7, 3.5, 1H, H_{furane}); 7.00 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H_{furane}); 7.46 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H_{furane})

Spectre de masse *m/z* : 275 (M⁺, 5); 152 (12); 138 (HPO(OEt)₂, 42); 125 (11); 95 (FuCO, 100)

IR (film liquide, ν cm⁻¹) : 1625 (C=O); 1240 (P=O); 1165 (PO)

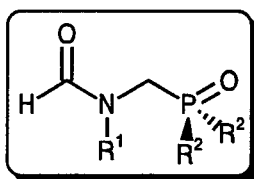
Analyse	calculé pour C ₁₁ H ₁₈ NO ₅ P	C:48.00; H:6.59; N:5.09; O:29.06; P:11.25
	trouvé	C:48.23; H:6.42; N:5.15; O:28.86; P:11.47

II/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-*N*-DIPHÉNYLPHOSPHINOYL ET *N*-DIÉTHOXYPHOSPHORYLMETHYLCARBOXAMIDES 1b, e-k, 2i PAR LA METHODE B



1°/ Synthèse des *N*-diphénylphosphinoylméthyl et des *N*-diéthoxyphosphorylméthyl alkyl amines 11a-c, 12

A/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl et *N*-diéthoxyphosphorylméthyl formamides 9 a-c, 10



a) Synthèse des composés 9a-c, 10

■ Préparation des *N*-alkyl-*N*-chlorométhylformamides

Une suspension de formamide (0.05 mole), de paraformaldehyde (0.05 mole, 0.9g), de chlorotriméthylsilane (0.15 mole, 16.2g) dans le chloroforme (150 ml) est portée à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le solvant et le chlorotriméthylsilane en excès sont éliminés sous pression réduite et la paraformaldéhyde résiduel sous vide poussé.

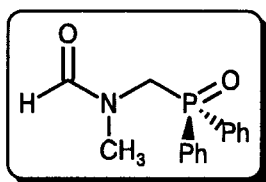
■ Préparation des composés 9a-c, 10

Une solution d'éthyl diphenylphosphinite 5 (11.5 g, 0.05 mole) ou de triéthyl phosphite (5.91 g, 0.05 mole) dans le toluène (20 ml) est additionnée, sous atmosphère inerte, à une solution de chlorométhylformamide (0.05 mole) dans le toluène (100 ml) Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant une heure.

Pour les composés 9a-c , après élimination du toluène sous pression réduite, le brut est trituré dans 50 ml d'éther éthylique. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane - toluène.

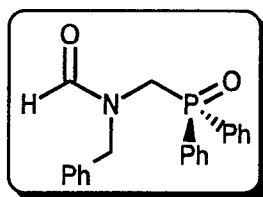
Pour le composé 10, après évaporation du toluène sous pression réduite, le brut est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

b) Caractéristiques physiques des composés 9a-c, 10

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylformamide 9a**Rdt** : 82 %**Point de fusion** (°C) : 130-131 (Lit. ³ 130)**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) :

Rapport rotamère 1/rotamère 2 : 20/80

rotamère 1	rotamère 2
2.91 (2s, 3H, NCH ₃)	3.14 (2s, 3H, NCH ₃)
4.03 (d, <i>J</i> = 4.1, 2H, NCH ₂ P)	4.28 (d, <i>J</i> = 5.7, 2H, NCH ₂ P)

massifs communs : 7.43-7.53 (m, 6H, H_{arom}), 7.71-7.85 (m, 5H, CHO+H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 273 (M⁺, 12); 201 (POPh₂, 100); 72 (M⁺-POPh₂, 30)◆ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylformamide 9b**Rdt** : 80 %**Point de fusion** (°C) : 124-125**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) :

Rapport rotamère 1/rotamère 2 : 14/86

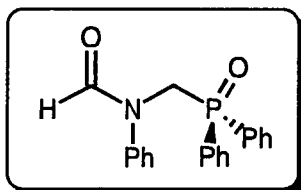
rotamère 1	rotamère 2
3.89 (d, <i>J</i> = 3.8, 2H, NCH ₂ P)	4.16 (d, <i>J</i> = 5.4, 2H, NCH ₂ P)
4.61 (s, 2H, NCH ₂ Ph)	4.74 (s, 2H, NCH ₂ Ph)
7.97 (s, 1H, HCO)	8.17 (s, 1H, HCO)

massifs communs : 7.25-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 7.46-7.54 (m, 6H, H_{arom}), 7.78-7.85 (m, 4H, CHO+H_{arom})

Spectre de masse m/z : 349 (M^+ , 14); 215 (CH_2POPh_2 , 91); 201 ($POPh_2$, 62); 91 ($PhCH_2$, 100)

Analyse calculé pour $C_{21}H_{20}NO_2P$ C:72.20; H:5.77; N:4.01; O:9.16; P:8.87
trouvé C:72.01; H:5.86; N:4.25; O:8.90; P:8.59

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-phénylformamide **9c**



Rdt : 75 %

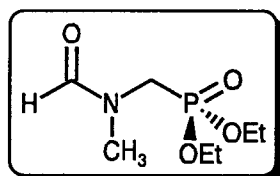
Point de fusion ($^{\circ}C$) : 135-136

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) : 4.78 (d, $J = 5.6$, 2H, NCH_2P); 7.16-7.87 (m, 15H, H_{arom}); 8.22 (s, 1H, HCO)

Spectre de masse m/z : 335 (M^+ , 1); 201 ($POPh_2$, 95); 155 (100); 106 (92)

Analyse calculé pour $C_{20}H_{18}NO_2P$ C:71.63; H:5.41; N:4.18; O:9.54; P:9.24
trouvé C:71.96; H:5.51; N:4.29; O:9.35; P:9.02

◆ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthylformamide **10⁴**



Rdt : 72 %

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) :

Rapport rotamère 1/rotamère 2 : 30/70

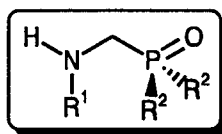
rotamère 1	rotamère 2
2.89 (s, 3H, NCH_3)	2.99 (s, 3H, NCH_3)
3.47(d, $J = 9.9$, 2H, NCH_2P)	3.65 (d, $J = 11.6$, 2H, NCH_2P)
7.92 (s, 1H, HCO)	7.94 (s, 1H, HCO)

massifs communs : 1.21 (m, 6H, 2 OCH_2CH_3); 4.03 (m, 4H, 2 OCH_2CH_3)

Spectre de masse m/z : 209 (M^+ , 28); 194 ($M^+ - CH_3$, 21); 181 ($M^+ - HCO$, 20); 152 ($PO(OEt)_2CH_2$, 46); 138 ($HPO(OEt)_2$, 13); 72 ($M^+ - PO(OEt)_2$, 100)

IR (film liquide, ν cm^{-1}) : 1675 (C=O); 1235 (P=O); 1160 (PO)

B/ Synthèse des N-diphénylphosphinoylméthyl et des N-diéthoxyphosphoryl méthyl alkyl amines 11a-c, 12



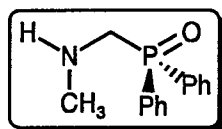
a) Synthèse des composés 11a-c

Une solution de formamide phosphorylé **9a-c** (0.05 mole), dans un mélange d'acide chlorhydrique (10 %) (100 ml) et d'éthanol (20 ml) est chauffée à reflux pendant 45 mn. Après refroidissement, le mélange réactionnel est alcalinisé au moyen d'une solution concentrée (30 %) d'ammoniaque jusqu'à pH=10 puis saturé en chlorure d'ammonium.

Après extraction au dichlorométhane (5 fois 100 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (90/10). Le suivi est effectué par chromatographie sur couche mince de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (80/20) et comme révélateur la ninhydrine. Les solides obtenus après séparation sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques des composés 11a-c

◆ ***N*-diphénylphosphinoylméthylméthylamine 11a³**



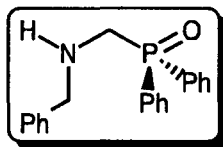
Rdt : 85 %

Point de fusion (°C) : 77-78

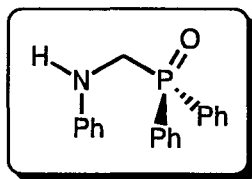
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.60 (br.s, 1H, NH); 2.45 (s, 3H, NCH₃); 3.40 (d, J = 7.6, 2H, NCH₂P); 7.39-7.78 (m, 10H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 245 (M⁺, 8); 202 (HPOPh₂, 100)

<u>Analyse</u>	calculé pour C ₁₄ H ₁₆ NOP	C:68.56; H:6.58; N:5.71; O:6.52; P:12.63
	trouvé	C:68.41; H:6.79; N:5.46; O:6.54; P:12.90

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthylbenzylamine 11b**Rdt** : 82 %**Point de fusion** (°C) : 101-102**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.32 (br.s, 1H, NH); 3.41 (d, *J* = 7.8, 2H, NCH₂P); 3.86 (s, 2H, NCH₂Ph); 7.23-7.78 (m, 15H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 321 (M⁺, 1); 214 (POPh₂CH₂, 11); 201 (POPh₂, 27); 120 (M⁺-POPh₂, 79); 91 (PhCH₂, 100)

Analyse	calculé pour C ₂₀ H ₂₀ NOP	C:74.75; H:6.27; N:4.36; O:4.98; P:9.64
	trouvé	C:74.98; H:6.01; N:4.57; O:5.23; P:9.36

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthylphénylamine 11c**Rdt** : 83 %**Point de fusion** (°C) : 136-137**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.92 (d, *J* = 8.9, 2H, NCH₂P); 4.26 (br.s, 1H, NH) ; 6.64-7.82 (m, 15H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 307 (M⁺, 14); 202 (HPOPh₂, 100); 106 (85); 91 (74)

Analyse	calculé pour C ₁₉ H ₁₈ NOP	C:74.25; H:5.90; N:4.56; O:5.21; P:10.08
	trouvé	C:74.52; H:6.12; N:4.25; O:5.30; P:10.32

c) Synthèse du composé 12

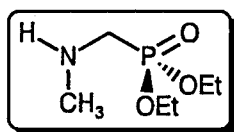
Une solution de formamide phosphorylé **10** (0.05 mole) dans un mélange d'acide chlorhydrique (10 %) (100 ml) et d'éthanol (20 ml) est agitée pendant 48 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel est alcalinisé au moyen d'une solution concentrée (30 %) d'ammoniaque jusqu'à pH=10 puis saturé en chlorure d'ammonium.

Après extraction au dichlorométhane (5 fois 100 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le résidu huileux obtenu est chromatographié comme précédemment sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (90/10).

d) Caractéristiques physiques du composé 12

◆ *N*-diéthoxyphosphorylméthylméthylamine 12⁴



Rdt : 70 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.17 (br.s, 1H, NH); 1.24 (t, *J* = 7.1, 6H, 2 OCH₂CH₃); 2.41 (s, 3H, NCH₃); 2.85 (d, *J* = 12.5, 2H, NCH₂P); 4.03 (q, *J* = 7.1, 4H, 2 OCH₂CH₃)

Spectre de masse *m/z* : 181 (M⁺, 62); 138 (HP(O)(OEt)₂, 13); 82 (100)

Analyse	calculé pour C ₆ H ₁₆ NO ₃ P	C:39.78; H:8.90; N:7.73; O:26.49; P:17.10
	trouvé	C:40.01; H:8.52; N:7.76; O:26.65; P:17.29

2°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoyl et *N*-diéthoxyphosphorylalkylcarboxamides 1b, e-k, 2i par la méthode B

a) Synthèse des composés 1b, f, h, j à partir des chlorures d'acides

Il s'agit ici d'une acylation classique de type Schotten-Baumann dont le mode opératoire est décrit p. 183 pour la synthèse des amides secondaires.

b) Synthèse des composés 1g, k à partir des anhydrides d'acides

Une solution d'amine 11a,c (0.1 mole) et d'anhydride d'acide (0.11 mole) dans le toluène (200 ml) est chauffée à reflux pendant une heure.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante à l'aide d'un bain de

glace, puis jeté dans 100 ml d'eau froide. L'acide libéré est neutralisé sous vive agitation par de l'hydrogénocarbonate de sodium introduit solide par petites quantités jusqu'à obtention d'un pH légèrement basique.

Le résidu solide obtenu après décantation, lavage à l'eau (2 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

c) Synthèse des composés 1e,i, 2i à partir des acides carboxyliques activés

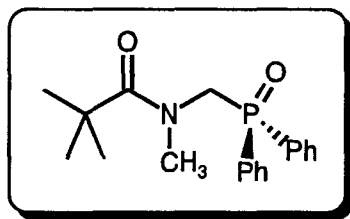
Sur une solution d'amine phosphorylée 11a,b, 12 (0.004 mole), de dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 0.8 g, 0.004 mole), de diméthylaminopyridine (DMAP, 0.1 g, 0.0004 mole) dans le dichlorométhane anhydre (20 ml), est coulée, à 0° C sous courant d'argon, une suspension d'acide (0.004 mole) dans le dichlorométhane (20 ml).

Après deux heures de réaction à température ambiante, le précipité de dicyclohexylurée est filtré et le solvant chassé sous pression réduite.

Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice "flash" en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (65/35). Le solide obtenu est ensuite recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

d) Caractéristiques physiques des composés 1f-k, 2i

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-2,2-diméthylpropionamide 1f



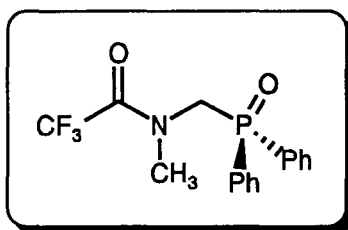
Rdt : 84 %

Point de fusion (°C) : 108-109

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.98 (s, 9H, 3CH₃); 3.31 (s, 3H, NCH₃); 4.44 (d, *J* = 5.5, CH₂P); 7.44-7.51 (m, 6H, H_{arom}); 7.83-7.91 (m, 4H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 329 (M⁺, 62); 201(POPh₂, 50)

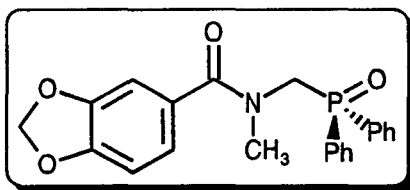
Analyse	calculé pour C ₁₉ H ₂₅ NO ₂ P	C:69.07; H:7.63; N:4.24; O:9.69; P:9.38
	trouvé	C:69.10; H:7.52; N:4.76; O:9.65; P:9.00

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyltrifluoroacétamide 1g**Rdt** : 82 %**Point de fusion** (°C) : 87-88

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.36 (s, 3H, NCH₃); 4.39 (d, *J* = 5.9, 2H, NCH₂P); 7.47-7.60 (m, 6H, H_{arom}); 7.73-7.86 (m, 4H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 341 (M⁺, 5); 201 (POPh₂, 100), 140 (M⁺-POPh₂, 20)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₅ F ₃ NO ₂ P	C:56.31; H:4.43; N:4.10
	trouvé	C:56.20; H:4.52; N:3.98

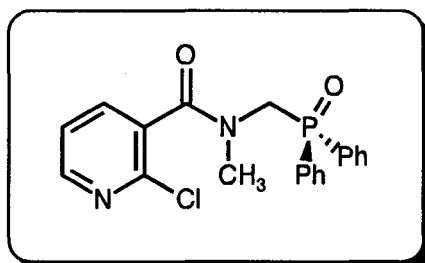
◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 1h**Rdt** : 92 %**Point de fusion** (°C) : 129-130

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.17 (s, 3H, NCH₃); 4.56 (d, *J*=5.5, 2H, NCH₂P); 5.95 (s, 2H, OCH₂O); 6.42-6.81 (m, 3H, H_{arom}); 7.23-8.18 (m, 10H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 392 (M⁺, 3); 201 (POPh₂, 8); 148 (ArCO, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1620 (C=O); 1430 (PPh); 1185 (P=O)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₂₀ NO ₄ P	C:67.17; H:5.12; N:3.56; O:16.27; P:7.87
	trouvé	C:67.37; H:5.50; N:3.58; O:16.35; P:7.92

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-chloronicotinamide 1i

Rdt : 80 %

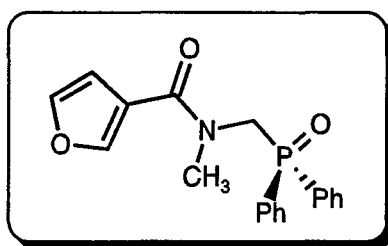
Point de fusion (°C) : 168-169

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.11 (s, 3H, NCH₃); 4.44 (br.s, 1H, CH₂P), 4.76 (br.s, 1H, NCH₂P); 7.07 (d, *J* = 1.9, 1H, H_{arom}); 7.09 (d, *J* = 2.0, 1H, H_{arom}); 7.51-7.59 (m, 6H, H_{arom}); 7.91-7.97 (m, 4H, H_{arom}); 8.36-8.39 (m, 1H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 384 (M⁺, 5); 349 (M⁺-Cl, 10); 201 (POPh₂, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1625 (C=O); 1430 (PPh); 1190 (P=O)

Analyse calculé pour C₂₀H₁₈ClN₂O₂P C:62.43; H:4.71; Cl:9.21; N:7.28; O:8.32; P:8.05
trouvé C:62.37; H:4.51; Cl:9.34; N:7.49; O:8.35; P:7.97

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-3-furylcarboxamide 1j

Rdt : 85 %

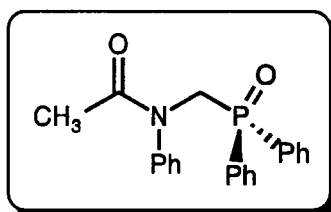
Point de fusion (°C) : 121-122

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.28 (s, 3H, NCH₃); 4.53 (d, *J*=5.7, 2H, NCH₂P); 6.35 (d, *J*=1.7, 1H, H_{furane}); 7.17-8.10 (m, 12H, H_{furane+arom})

Spectre de masse *m/z* : 339 (M⁺, 13); 201 (POPh₂, 46); 138 (M⁺-POPh₂, 18); 95 (FuCO, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1635 (C=O); 1435 (PPh); 1180 (P=O)

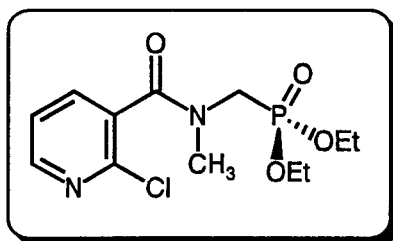
Analyse calculé pour C₁₉H₁₈NO₃P C:67.25; H:5.35; N:4.13; O:14.14; P:9.13
trouvé C:67.10; H:5.25; N:4.09; O:14.01; P:9.27

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-phénylacétamide 1k**Rdt** : 75 %**Point de fusion** (°C) : 111-112

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.72 (s, 3H, CH₃); 4.74 (d, *J* = 5.1, 2H, NCH₂P); 7.09 (dd, *J* = 1.5, 7.6, 2H, H_{arom}); 7.24-7.48 (m, 9H, H_{arom}); 7.76-7.83 (m, 4H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 349(M⁺, 9); 201(POPh₂, 100), 148 (M⁺-POPh₂, 17)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₂₀ NO ₂ P	C:72.20; H:5.77; N:4.01; O:9.16; P:8.87
	trouvé	C:72.15; H:5.52; N:4.00; O:9.35; P:9.01

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-chloronicotinamide 2i**Rdt** : 78 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.30 (t, *J* = 7.1, 6H, OCH₂CH₃); 2.97 (s, 3H, NCH₃); 3.97 (d, *J* = 12.9, 2H, NCH₂P), 4.18 (q, *J* = 7.1, 4H, OCH₂CH₃); 7.25-7.30 (m, 1H, H_{pyridinique}); 7.60 (dd, *J* = 1.9, 7.6, 1H, H_{pyridinique}); 8.38-8.41 (m, 1H, H_{pyridinique})

Spectre de masse *m/z* : 305 (M⁺, 13); 270 (M⁺-Cl, 35); 170 (M⁺-P(O)OEt₂, 20)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1635 (C=O); 1435 (PPh); 1180 (P=O)

Analyse	calculé pour C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₄ P	C:46.99; H:5.92; Cl:11.56; N:4.57; O:20.87; P:10.10
	trouvé	C:46.84; H:5.95; Cl:11.67; N:4.19; O:21.01; P:10.45

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

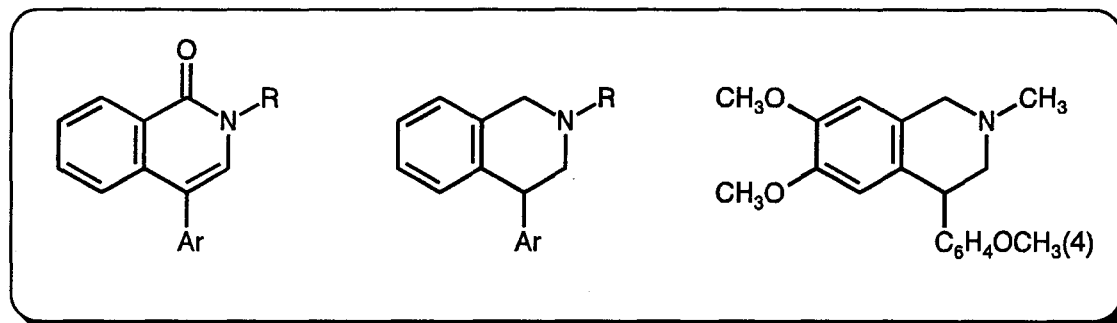
1. R. Rabinowitz, J. Pellon, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4623.
2. A.G. Shipov, N.A. Orlova, Y.I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1984**, 3, 2362.
3. H. Möhrle, W. Veter, *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 427.
4. H. Möhrle, W. Veter, *Z. Naturforsch.* **1988**, 43b, 1662.

Partie expérimentale
relative au CHAPITRE II

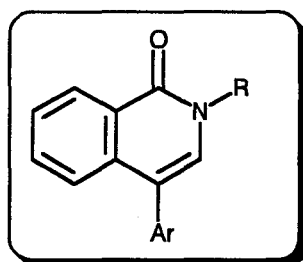
EXPLOITATION DES PROPRIETES YLURIQUES DES ANIONS

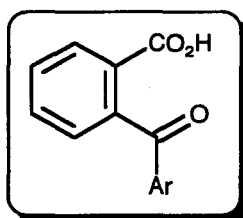
CARBOXAMIDO PHOSPHORYLES:

- SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES
- SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-4-ARYL-1, 2, 3, 4-TETRAHYDROISOQUINO-
LEINES
- APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE
LA CHERYLLINE



I/ SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES 13a-f, 14



1° Synthèse des acides 2-arylbenzoïques 15c-f

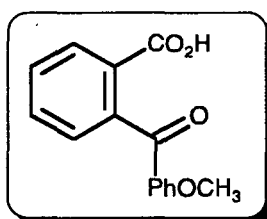
a) Les produits **15a** et **15b** sont disponibles dans le commerce.

b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé **15c**¹

On ajoute progressivement 20 g d' AlCl_3 à une solution d'anhydride phtalique (10 g, 0.07 mole) et d'anisole (7.7 g, 0.07 mole) dans 90 ml de CH_2Cl_2 . Après échauffement initial, le mélange est porté à reflux pendant 5 heures.

Le brut est versé sur un mélange de glace pilée et de 120 cm^3 d' HCl (33%) puis extrait à l'éther éthylique (5 fois 30 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, l'acide est recristallisé dans l'éthanol.

◆ **acide 2-(4-méthoxybenzoyl)benzoïque 15c**



Rdt : 85 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 140-141

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.85 (s, 3H, OCH_3) ; 6.87 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{arom}) ; 7.33 (d, $J = 7.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.5-7.65 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.70 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{arom}) ; 8.05 (d, 1H, H_{arom}) ; 10.30 (br.s, 1H, COOH)

Spectre de masse m/z : 256 (M^+ , 12) ; 255 (45) ; 180 (50) ; 135 (100) ; 134 (50)

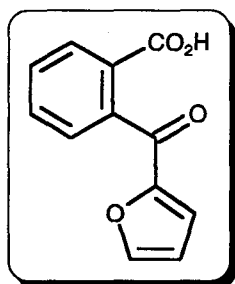
c) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 15d²

62.5 ml de *n*-butyllithium (solution à 1.6 mole/l dans l'hexane, 0.1 mole) sont coulés lentement (1 heure) sur une solution d'acide *o*-bromobenzoïque (10 g, 0.05 mole) dans le tétrahydrofurane (200 ml) à -95°C (bain azote liquide/éther éthylique).

Le mélange est ensuite maintenu à -75 °C pendant deux heures et une solution de 2-furoate de méthyle (6.4 g, 0.05 mole) dans le tétrahydrofurane (40 ml) est additionnée avec précaution de manière à ce que la température ne s'élève pas au delà de -70 °C. Le mélange est ensuite agité à -75°C durant 2 heures.

Après retour à température ambiante et élimination du solvant sous pression réduite, 250 ml d'eau distillée sont versés sur le résidu. La phase aqueuse est lavée à l'éther éthylique, acidifiée (HCl) et extraite à l'éther éthylique (3 fois 30 ml). L'acide 2-(2-furoyl)benzoïque 15d cristallisé est obtenu après séchage (MgSO₄) et concentration de la phase organique. L'acide 15d peut être utilisé à l'état brut pour la suite de la synthèse.

◆ acide 2-(2-furoyl)benzoïque 15d



Rdt : 60 %

Point de fusion (°C) : 154-155

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 6.44 (s, 1H, H_{furane}) ; 6.95 (d, *J* = 3.5, 1H, H_{furane}) ; 7.47-7.75 (m, 4H, H_{arom+furane}) ; 8.02 (d, *J* = 6.4, 1H, H_{arom}) ; 10.20 (br.s, 1H, COOH)

Spectre de masse *m/z* : 202 (M⁺, 70) ; 184 (61) ; 156 (100) ; 128 (83)

d) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 15e³

On ajoute progressivement 14.6 g d'AlCl₃ à une solution d'anhydride phtalique (7.4 g, 0.05 mole) dans 40 ml de nitrobenzène fraîchement distillé. Après échauffement initial, le thiophène (4.2 g, 0.05 mole) est coulé de façon à maintenir la température entre 40 et 45°C, le mélange est alors

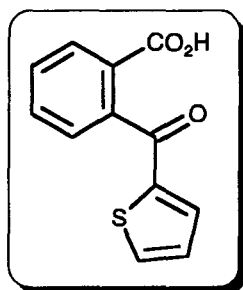
laissé dans cette intervalle de température pendant une heure puis porté à 50-55°C pour terminer la réaction (fin du dégagement d'HCl).

Le brut est ensuite versé dans un mélange de glace pilée et de 100 cm³ d' HCl (33%). Après décantation et séparation des deux phases, le nitrobenzène est éliminé par entraînement à la vapeur. L'acide 2-(2-thényl)benzoïque **15e** brut est obtenu par la séquence suivante :

- solubilisation du résidu dans une eau saturée en carbonate de potassium,
- précipitation de l'acide par acidification de la solution aqueuse.

L'acide pur est obtenu par recristallisation du brut dans le toluène.

◆ acide 2-(2-thényl)benzoïque **15e**



Rdt : 63 %

Point de fusion (°C) : 144-145

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 6.60-6.71 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.02 (dd, J = 3.6, 5.0, 1H, H_{thiophène}) ; 7.15 (dd, J = 1.1, 3.6, 1H, H_{thiophène}) ; 7.25-7.34 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.41 (dd, J = 1.1, 5.0, 1H, H_{thiophène}) ; 9.91 (br.s, 1H, COOH)

Spectre de masse m/z : 232 (M⁺, 75) ; 216 (52) ; 162 (100)

e) Synthèse et caractéristiques physiques du composé **15f**⁴

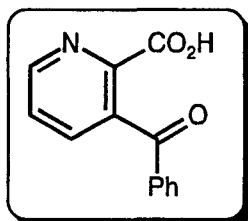
23.9 g d'AlCl₃ (0.18 mole) sont additionnés par fractions sur une suspension agitée de 9 g d'anhydride chinolinique (0.06 mole) dans 150 ml de benzène sec. Le mélange réactionnel est alors chauffé 4 heures au bain-marie jusqu'à ce que le dégagement d'HCl, très violent au début, soit quasiment nul. Après refroidissement, le produit de réaction (masse colorée visqueuse) est séparé de la solution surnageante par décantation.

Cette masse réagit vivement avec l'eau pour donner après chauffage une solution presque limpide. Après filtration des résidus, la phase aqueuse est traitée à chaud par une solution saturée de sulfate de cuivre pour former un complexe cuivrique qui précipite. Ce dernier est séparé, lavé à

l'eau chaude avant d'être dispersé dans 150 ml d'eau distillée.

Le complexe cuivrique est alors détruit par H_2S barbotant dans la suspension précédemment obtenue avec formation d'un précipité de sulfure de cuivre. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré jusqu'à l'apparition des premiers cristaux et laissé au repos pour fournir l'acide β -benzoyl picolinique pur.

◆ **acide β -benzoyl picolinique 29**



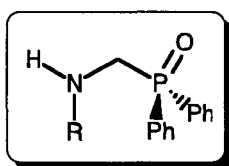
Rdt : 54 %

Point de fusion ($^{\circ}C$) : 146-147

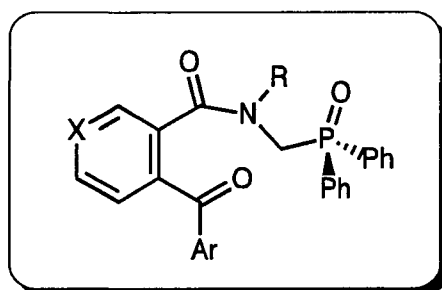
RMN 1H (DMSO, δ ppm, J Hz, TMS) : 7.49-7.57 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.62-7.70 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.75 (dd, $J = 4.8, 7.7$, 1H, $H_{pyridine}$) ; 8.03 (dd, $J = 1.5, 7.7$, 1H, $H_{pyridine}$) ; 8.83 (dd, $J = 1.5, 4.8$, 1H, $H_{pyridine}$) ; 10.60 (br.s, 1H, COOH)

Spectre de masse m/z : 227 (M^+ , 18) ; 182 (100) ; 105 (70)

2°/ Synthèse des N -alkyldiphénylphosphinoylméthylamine 11a, b

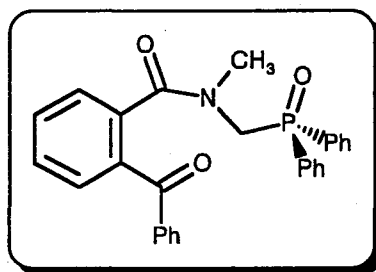


Le mode opératoire concernant la synthèse de ces composés est décrit p. 195.

3°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-aroyle benzamides 16a-f, 17a) Synthèse des composés 16a-f, 17

Une suspension d'acide *o*-aroyle **15a-f** (4 mmoles) est coulée à 0°C, sous courant d'argon, sur une solution d'amine phosphorylée (4 mmoles), de dicyclohexylcarbodiimide (4 mmoles) et de diméthylaminopyridine (0,4 mmole) dans du dichlorométhane anhydre (100 ml)

Après deux heures de réaction à température ambiante, le précipité de dicyclohexylurée est filtré, la phase organique est lavée avec de l'eau distillée (2 fois 20ml). Après avoir chassé le solvant sous pression réduite le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice "flash" en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (65/35). Le solide obtenu est ensuite recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques des composés 16a-f, 17♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-benzoylbenzamide 16a

Rdt : 90 %

Point de fusion (°C) : 101-102

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH₃) ; 4.51 (d, J = 5.4, 2H, NCH₂P) ; 6.51 (dd, J = 2.9, 4.1, 1H, H_{arom}) ; 7.33-7.54 (m, 12H, H_{arom}) ; 7.72-7.75 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.86-7.93 (m, 4H, H_{arom})

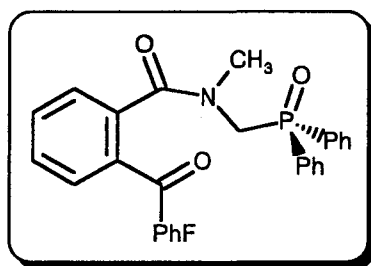
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 196.2 (PhCOPh), 170.8 (N-C=O), 137.5, 136.8, 136.4, 132.2 ; CH : 133.1, 131.6, 131.2, 131.1, 130.4, 130.2, 130.1, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.9 ; CH_2 : 46.9 (d, $J_{\text{CP}} = 77.7$, CH_2P) ; CH_3 : 39.0 (NCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 31.5

Spectre de masse m/z : 453 (M^+ , 1) ; 209 (ArCO, 100) ; 201 (POPh_2 , 53)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$	C:74.16 ; H:5.33 ; N:3.09 ; O:10.58 ; P:6.83
	trouvé	C:74.02 ; H:5.51 ; N:3.26 ; O:10.72 ; P:6.46

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-fluorobenzoyl)benzamide 16b



Rdt : 85 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 111 - 112

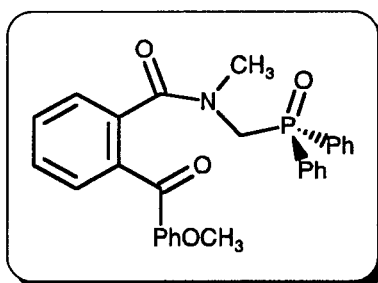
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.16 (s, 3H, NCH_3) ; 4.53 (d, $J = 5.4$, 2H, NCH_2P) ; 6.53 (dd, $J = 3.3, 5.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.11-7.56 (m, 11H, H_{arom}) ; 7.77-7.82 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.87-7.94 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 194.7 (PhCOPh), 170.8 (N-C=O), 137.3, 136.3, 132.9, 130.2 ; CH : 132.8, 132.3, 131.5, 131.2, 131.1, 129.7, 128.8, 128.6, 128.3, 126.9, 115.7, 115.4 ; CH_2 : 46.9 (d, $J_{\text{CP}} = 77.7$, CH_2P) ; CH_3 : 39.1 (NCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 31.5

Spectre de masse m/z : 471 (M^+ , 1) ; 227 (ArCO, 100) ; 201 (POPh_2 , 77)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FNO}_3\text{P}$	C:71.33 ; H:4.92 ; F:4.03 ; N:2.97 ; P:6.57
	trouvé	C:71.17 ; H:5.06 ; F:3.87 ; N:3.15 ; P:6.74

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)benzamide 16c

Rdt : 86 %

Point de fusion (°C) : 148-149

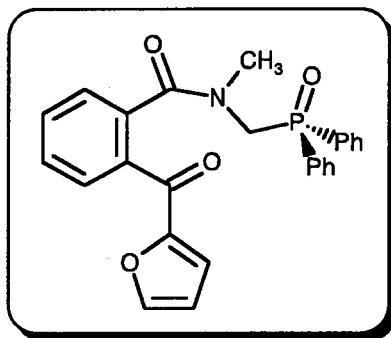
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.14 (s, 3H, NCH₃) ; 3.85 (s, 3H, OCH₃) ; 4.53 (d, *J* = 5.1, 2H, NCH₂P) ; 6.48-6.50 (m, 1H, H_{arom}) ; 6.90 (d, *J* = 9.0, 2H, H_{arom}) ; 7.25-7.32 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.32-7.60 (m, 7H, H_{arom}) ; 7.70-7.80 (d, *J* = 9.0, 2H, H_{arom}) ; 7.86-7.93 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 207.2 (PhCOPh), 174.1 (N-C=O), 148.3 (COCH₃), 130.7, 129.6, 128.3, 127.2 ; CH : 132.7, 132.4, 131.2, 130.1, 130.0, 129.5, 128.7 ; CH₂ : 46.9 (d, *J*_{CP} = 104.1, CH₂P) ; CH₃ : 55.5 (OCH₃), 39.3 (NCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ) : 31.6

Spectre de masse *m/z* : 483 (M⁺, 1) ; 239 (C₁₅H₁₁O₃, 100) ; 201 (POPh₂, 36)

Analyse	calculé pour C ₂₉ H ₂₆ NO ₄ P	C:72.04 ; H:5.42 ; N:2.90 ; O:13.24 ; P:6.41
	trouvé	C:72.25 ; H:5.48 ; N:3.15 ; O:13.01 ; P:6.23

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(2-furoyl)benzamide 16d

Rdt : 82 %

Point de fusion (°C) : 153-154

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH_3) ; 4.57 (d, $J = 4.8$, 2H, NCH_2P) ; 6.45-6.48 (m, 1H, H_{arom}) ; 6.52-6.55 (dd, $J = 1.7, 3.6$; 1H, H_{furan}) ; 7.13 (d, $J = 3.6$, 1H, H_{furan}) ; 7.36-7.39 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.48-7.52 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.64 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{arom}) ; 7.71-7.77 (m, 1H, H_{furan}) ; 7.87-7.94 (m, 4H, H_{arom})

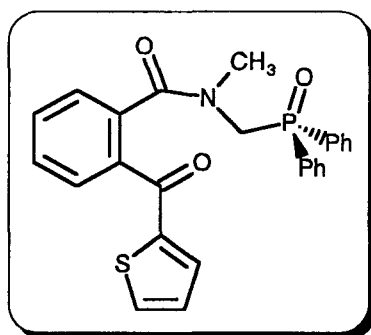
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 182.3 (PhCOFurane), 171.0 (N-C=O), 151.9 (C_{furan}), 137.3, 135.4, 130.4 ; CH : 147.5 (CH_{furan}), 132.2, 131.4, 131.2, 131.1, 129.5, 128.6, 128.4, 126.9, 121.2, 112.4 ; CH_2 : 46.9 (d, $J_{\text{CP}} = 78.1$, CH_2P) ; CH_3 : 39.0 (NCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 31.3

Spectre de masse m/z : 443 (M^+ , 1) ; 201 (POPh_2 , 50) ; 199 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$	C:70.42 ; H:5.00 ; N:3.16 ; O:14.43 ; P:6.98
	trouvé	C:70.59 ; H:4.78 ; N:3.35 ; O:14.70 ; P:6.75

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(2-thényl)benzamide 16e



Rdt : 80 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 144-145

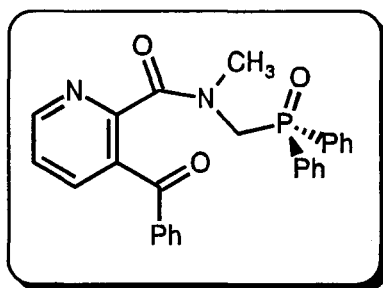
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH_3) ; 4.57 (d, $J = 5.2$, 2H, NCH_2P) ; 6.48-6.51 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.10 (dd, $J = 4.9, 3.9$, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$) ; 7.36-7.40 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.48-7.55 (m, 7H, $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{thiophène}}$) ; 7.69-7.71 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{thiophène}}$) ; 7.87-7.94 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 182.3 (PhCOThiophène), 170.7 (N-C=O), 143.4, 137.2, 135.6, 131.2, 129.4 ; CH : 135.5, 135.0, 132.2, 131.1, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 127.0 ; CH_2 : 46.9 (d, $J_{\text{CP}} = 77.9$, CH_2P) ; CH_3 : 39.1 (NCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 31.4

Spectre de masse m/z : 443 (M^+ , 1) ; 202 (100) ; 201 (POPh_2 , 26) ; 155 (34)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{PS}$	C:67.96 ; H:4.83 ; N:3.05 ; O:10.45 ; P:6.74 ; S:6.98
	trouvé	C:68.15 ; H:4.75 ; N:3.29 ; O:10.57 ; P:6.84 ; S:6.40

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-benzoylpicolinamide 16f

Rdt : 81 %

Point de fusion (°C) : 105-106

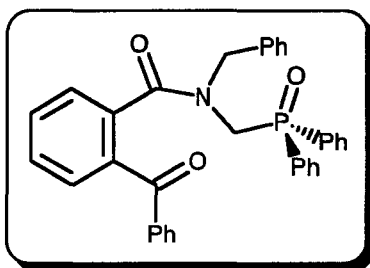
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.28 (s, 3H, NCH₃) ; 4.45 (d, *J* = 6.0, 2H, NCH₂P) ; 7.31-7.39 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.40-7.54 (m, 8H, H_{arom}) ; 7.54-7.62 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.70-7.79 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.81-7.90 (m, 4H, H_{arom}) ; 8.61 (d, *J* = 4.8, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 194.5 (CO), 168.4 (CON), 154.5, 153.9, 136.0 ; CH : 150.0, 136.7, 133.6, 132.2, 131.2, 131.1, 130.1, 128.7, 128.6, 122.9 ; CH₂ : 47.6 (d, *J*_{CP} = 72.7, NCH₂P) ; CH₃ : 38.6 (NCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δppm) : 30.5

Spectre de masse *m/z* : 454 (M⁺, 1) ; 201 (100)

Analyse	calculé pour C ₂₇ H ₂₃ N ₂ O ₃ P	C:71.36 ; H:5.10 ; N:6.16 ; O:10.56 ; P:6.82
	trouvé	C:71.24 ; H:5.36 ; N:5.94 ; O:10.22 ; P:7.24

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-benzyl-2-benzoylbenzamide 17

Rdt : 83 %

Point de fusion (°C) : 132-133

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.44 (br.s, 2H, NCH₂P) ; 4.80 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 6.70 (dd, *J* = 3.2, 5.7, 1H, H_{arom}) ; 7.23-7.59 (m, 18H, H_{arom}) ; 7.74-7.91 (m, 5H, H_{arom})

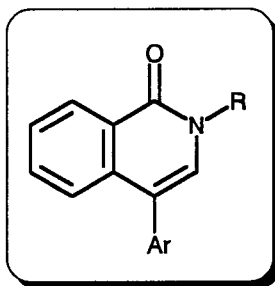
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 196.8 (PhCOPh), 171.3 (N-C=O), 138.5, 137.7, 137.4, 135.8, 132.8 ; CH : 133.7, 132.7, 131.9, 131.8, 131.6, 131.1, 131.0, 130.6, 129.9, 129.3, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4 ; CH_2 : 55.1 (NCH_2Ph), 42.8 (d, $J_{\text{CP}} = 76.5$, NCH_2P)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 28.6

Spectre de masse m/z : 529 (M^+ , 1) ; 349 (3) ; 320 (4) ; 201 (POPh_2 , 32) ; 91 (PhCH_2 , 100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P}$	C:77.11 ; H:5.33 ; N:2.64 ; O:9.06 ; P:5.85
	trouvé	C:77.25 ; H:5.02 ; N:2.89 ; O:9.15 ; P:5.74

4° Synthèse des *N*-alkyl-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones 13a-f, 14

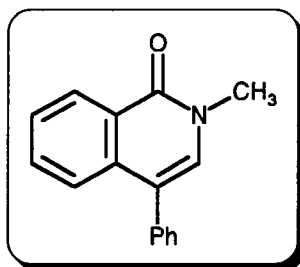
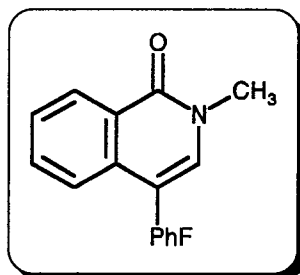


a) Synthèse des composés 13a-f, 14

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (2 ml, solution à 0.5 mole/l dans le toluène, 0.001 mole) est additionnée à une solution d'amide phosphorylé (0.001 mole) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml) à -78°C . Le milieu réactionnel est ensuite amené à température ambiante puis agité pendant 15 minutes.

Le brut est alors acidifié par une solution d'acide chlorhydrique (10 %) et extrait à l'éther éthylique (3 fois 30 ml). Après élimination des solvants sous pression réduite et séchage sur sulfate de magnésium, l'huile récupérée est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50). Les solides sont recristallisés dans un mélange hexane/toluène.

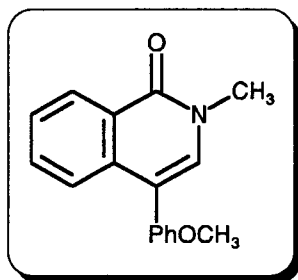
b) Caractéristiques physiques des composés 13a-f, 14

◆ *N*-méthyl-4-phényl-1(2*H*)-isoquinolone 13a**Rdt** : 90 %**Point de fusion** (°C) : 181-182 (Lit.^{5a} 184 - 186 ou ^{5b} 181 - 182)**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.62 (s, 3H, NCH₃) ; 7.02 (s, 1H, NCH=) ; 7.38-7.55 (m, 8H, H_{arom}) ; 8.50 (dd, *J* = 1.0, 8.5, 1H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 235 (M⁺, 76) ; 194 (18) ; 165 (41) ; 149 (32) ; 57 (100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1650 (CO)◆ *N*-méthyl-4-(4-fluorophényl)-1(2*H*)-isoquinolone 13b**Rdt** : 88 %**Point de fusion** (°C) : 198**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.64 (s, 1H, NCH₃) ; 7.01 (s, 1H, NCH=) ; 7.12-7.59 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.50 (dd, *J* = 0.9, 7.8, 1H, H_{arom})**Spectre de masse** *m/z* : 253 (M⁺, 100) ; 212 (30) ; 183 (57)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1655 (CO)**Analyse** calculé pour C₁₆H₁₂FNO

C:75.88 ; H:4.78 ; F:7.50 ; N:5.53

trouvé

C:76.02 ; H:4.95 ; F:7.17 ; N:5.69

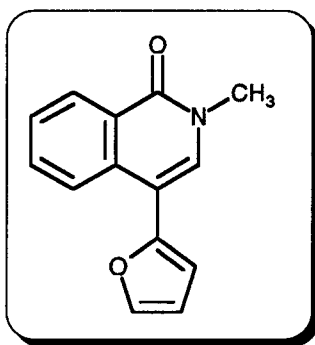
♦ *N*-méthyl-4-(méthoxyphényl)-1(2*H*)-isoquinolone 13c**Rdt** : 90 %**Point de fusion** (°C) : 137-138

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.64 (s, 3H, NCH₃) ; 3.87 (s, 3H, OCH₃) ; 6.98-7.01 (m, 3H, NCH= + H_{arom}) ; 7.30-7.33 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.47-7.59 (m, 3H, H_{arom}) ; 8.51 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 265 (M⁺, 100) ; 250 (M⁺-CH₃, 37)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1610 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	C:76.96 ; H:5.70 ; N:5.28 ; O:12.06
	trouvé	C:77.25 ; H:5.41 ; N:5.36 ; O:12.23

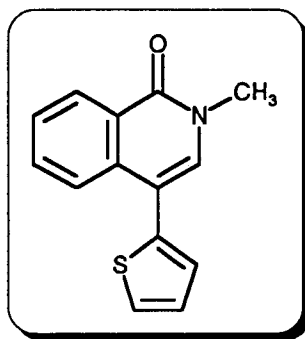
♦ *N*-méthyl-4-(2-furyl)-1(2*H*)-isoquinolone 13d**Rdt** : 65 %**Point de fusion** (°C) : 127-128

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.65 (s, 3H, NCH₃) ; 6.52 (d, *J* = 1.2, 2H, H_{furane}) ; 7.35 (s, 1H, NCH=) ; 7.50-7.55 (m, 2H, H_{furane} + H_{arom}) ; 7.65-7.70 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.92 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}) ; 8.50 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 225 (M⁺, 100) ; 224 (85) ; 154 (37)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1640 (CO)

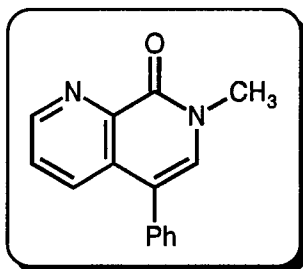
Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	C:74.65 ; H:4.92 ; N:6.22 ; O:14.21
	trouvé	C:74.51 ; H:5.05 ; N:6.24 ; O:14.39

◆ *N*-méthyl-4-(2-thiénoyl)-1(2*H*)-isoquinolone 13e**Rdt** : 64 %**Point de fusion** (°C) : 133-134

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.63 (s, 3H, NCH₃) ; 7.12-7.15 (m, 2H, H_{thiophène}) ; 7.20 (s, 1H, CH) ; 7.36-7.38 (dd, *J* = 1.8, 4.5, 1H, H_{thiophène}) ; 7.48-7.54 (ddd, *J* = 1.2, 6.9, 8.1, 1H, H_{arom}) ; 7.60-7.63 (ddd, *J* = 1.3, 6.8, 8.1, 1H, H_{arom}) ; 7.77 (dd, *J* = 0.3, 7.7, 1H, H_{arom}) ; 8.50 (dd, *J* = 1.0, 8.0, 1H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 241 (M⁺, 100) ; 171 (30)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1643 (CO)

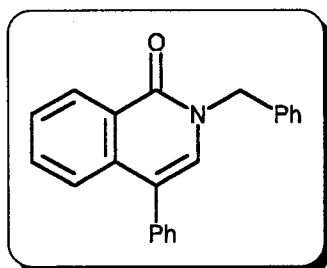
Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₁ NOS	C:69.68 ; H:4.59 ; N:5.80 ; O:6.63 ; S:13.29
	trouvé	C:69.97 ; H:4.36 ; N:5.86 ; O:6.51 ; S:13.01

◆ 7-méthyl-5-phényl-1,7-naphtyridine-8(7*H*)one 13f**Rdt** : 85 %**Point de fusion** (°C) : 231-232

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.71 (s, 3H, NCH₃) ; 7.12 (s, 1H, NCH=) ; 7.30-7.51 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.95 (dd, *J* = 1.6, 6.6, 1H, H_{arom}) ; 8.90 (dd, *J* = 1.6, 4.5, 1H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 236 (M⁺, 100), 207 (M⁺-NCH₃, 73)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1665 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	C:76.25 ; H:5.12 ; N:11.86 ; O:6.77
	trouvé	C:76.20 ; H:4.92 ; N:11.98 ; O:6.90

◆ *N*-benzyl-4-phényl-1(2*H*)-isoquinolone 14

Rdt : 80 %

Point de fusion (°C) : 146-147 (Lit.⁶ : 145-146)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 5.23 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 7.05 (s, 1H, CH) ; 7.38-7.55 (m, 13H, H_{arom}) ; 8.50 (dd, *J* = 1.1, 8.0, 1H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 299 (M⁺, 23) ; 298 (40) ; 208 (M⁺-PhCH₂, 21) ; 91 (PhCH₂, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1635 (CO)

II/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES

18a,c, 19

Deux méthodes ont été développées pour accéder aux composés **18a,c, 19**.

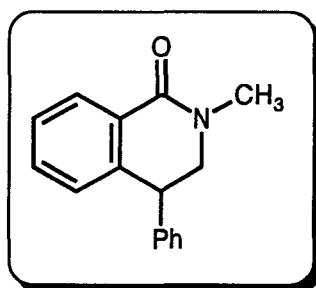
La première (méthode A) consiste à réduire au préalable la double liaison styrénique par le biais d'une hydrogénolyse catalysée au palladium pour donner naissance aux 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolones **20a,c**. Ces composés sont ensuite réduits à l'aide d'hydrure d'aluminium dans le tétrahydrofurane.

Une méthode alternative (méthode B) repose sur une double réduction chimique utilisant successivement de l'hydrure d'aluminium (réduction de la fonction carbonylée) et le cyanoborohydrure de sodium (réduction de l'énamine).

1° Synthèse des composés 18a,c par la méthode Aa) Synthèses et caractéristiques physiques des composés 20a,c

Une solution méthanolique (50 ml) de **13a,c** (0.4 mmole) est hydrogénée par agitation sous d'hydrogène (25 bar) à 80°C en présence de palladium sur charbon (10 %) pendant cinq heures.

Le catalyseur est ensuite filtré sur célite, lavé avec du chloroforme (2 fois 10 ml) et le filtrat concentré sous pression réduite. Le brut est finalement chromatographié sur colonne d'alumine neutre en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50). Les cristaux obtenus sont recristallisés dans l'éthanol.

♦ ***N*-méthyl-4-phényl-3,4-dihydroisoquinolone 20a**

Rdt : 90 %

Point de fusion (°C) : 77-78 (Lit. ^{5b} 79-80)

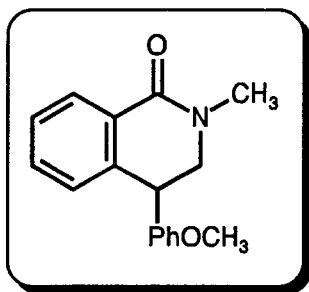
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.06 (s, 3H, NCH₃) ; 3.65 (dd, *J* = 7.9, 12.4, 1H, NCH₂-); 3.74 (dd, *J* = 5.4, 12.4, 1H, NCH₂-) ; 4.28 (dd, *J* = 5.4, 7.9, 1H, PhCHPh) ; 6.89-6.93 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.12-7.15 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.22-7.35 (m, 5H, H_{arom}) ; 8.12-8.18 (m, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C: 164.6 (CO), 140.7, 140.6, 129.4 ; CH : 131.8, 128.8, 128.4, 128.2, 127.4, 127.2, 55.0 ; CH₂ : 44.0 ; CH₃ : 35.3 (NCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 237 (M⁺, 100), 154 (50), 136(40)

Analyse calculé pour C₁₆H₁₅NO
trouvé

C:80.98 ; H:6.37 ; N:5.90 ; O:6.73
C:80.55 ; H:6.51 ; N:5.93 ; O:7.16

◆ *N*-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydroisoquinolone 20c**Rdt** : 87 %**Point de fusion** (°C) : 101-102

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.16 (s, 3H, NCH₃) ; 3.71 (dd, *J* = 7.7, 12.3, 1H, NCH₂-) ; 3.75 (s, 3H, OCH₃) ; 3.87 (dd, *J* = 5.5, 7.7, 1H, NCH₂-) ; 4.35 (dd, *J* = 5.5, 12.3, 1H, PhCHPh) ; 6.90 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{arom}) ; 7.14-7.18 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.20 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{arom}) ; 8.13-8.20 (m, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C: 164.8(CO), 152.1(COCH₃) , 140.8, 140.7, 130.1 ; CH : 132.2, 129.8, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 55.6 ; CH₂ : 44.8 ; CH₃ : 35.5 (NCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 267 (M⁺, 100), 244 (45)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	C:76.38 ; H:6.41 ; N:5.24 ; O:11.97
	trouvé	C:76.45 ; H:6.55 ; N:5.06 ; O:11.96

b) Synthèses des composés 18a,c

Une solution de dihydroisoquinolone 20a,c (0.4 mmole) dans le THF est traitée à 0°C sous courant d'argon par de l'hydrure d'aluminium (LiAlH₄, 79 mg, 2 mmole) additionné par petites portions. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant deux heures et refroidi.

L'excès d'hydrure est détruit par addition lente d'acétate d'éthyle et le produit de réaction est filtré sur célite, concentré sous pression réduite pour être finalement purifié sur gel de silice "flash" en utilisant comme solvant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (70/30).

Les cristaux obtenus sont recristallisés dans un mélange acétone-éther éthylique.

2°/ Synthèse des composés 18a,c, 19 par la méthode B

0.75 g de LiAlH₄ (20 mmole) sont ajoutés par petites portions à une solution d'isoquinolone 13a,c, 14 (4 mmole) dans le THF anhydre (40 ml), maintenue à 0°C. Le tout est ensuite porté à reflux pendant deux heures sous argon puis refroidi. L'excès d'hydrure est décomposé par de l'acétate d'éthyle.

Les solvants sont ensuite éliminés sous pression réduite et le résidu est extrait par 50 ml d'un mélange éther éthylique-THF (50/50). Après filtration et concentration sous pression réduite, l'énamine instable est dissoute dans 30 ml de méthanol anhydre contenant quelques cristaux de vert de bromocrésol. La solution incolore au départ devient alors bleue. Une solution méthanolique d'acide chlorhydrique est alors ajoutée goutte à goutte de manière à ramener la solution à un pH = 4-5, correspondant à une couleur orangée du milieu réactionnel. La solution revient ensuite progressivement à sa couleur initiale. Ce procédé est ensuite répété plusieurs fois jusqu'à ce que la couleur orange persiste.

50 ml d'eau distillée sont alors ajoutés, le pH de la solution est amené à 9-10 avec une solution de soude (10%) puis la phase aqueuse est extraite plusieurs fois l'éther éthylique (3 fois 40 ml).

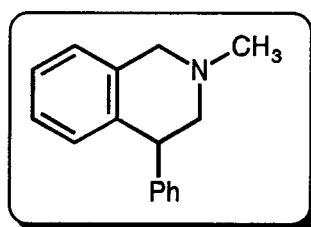
Les phases organiques sont finalement rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées pour fournir une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice "flash" en utilisant les conditions chromatographiques de la méthode A.

Solvants de recristallisation : **18a** : éther éthylique-éthanol

18c : éther éthylique-acétone.

3°/ Caractéristiques physiques des composés 18a,c, 19

♦ *N*-méthyl-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline **18a**



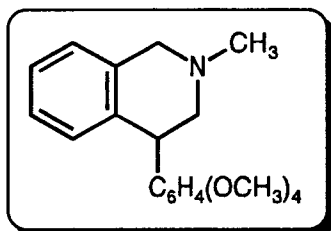
Point de fusion du chlorhydrate (°C) : 176-177 (Lit.⁷ 178-179)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.36 (s, 3H, NCH₃) ; 2.58 (dd, J = 8.7, 11.5, 1H, CH₂) ; 3.04 (dd, J = 5.8, 11.5, 1H, CH₂) ; 3.62 (d, J = 14.9, 1H, CH₂) ; 3.77 (d, J = 14.9, 1H, CH₂) ; 4.28 (t, J = 6.9, 1H, PhCHPh) ; 6.87 (d, J = 7.4, 1H, H_{arom}) ; 7.02-7.32 (m, 8H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 144.7, 137.2, 135.2 ; CH : 129.4, 129.1, 128.3, 126.5, 126.3, 126.2, 126.0, 46.0 ; CH₂ : 61.9, 58.5 ; CH₃ : 46.0

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3030 (NCH₃)

Spectre de masse m/z : 223 (M⁺, 65) ; 222 (24) ; 208 (14) ; 180 (62) ; 179 (100) ; 178 (42) ; 165 (28)

◆ *N*-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline 18c

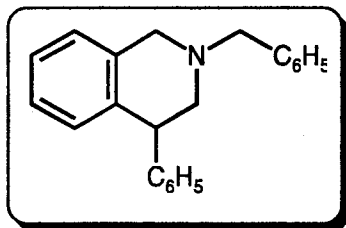
Point de fusion (°C) : 121-122 (Lit.⁸ 121-122)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.37 (s, 3H, NCH₃) ; 2.60 (dd, *J* = 8.3, 11.5, 1H, CH₂) ; 3.01 (dd, *J* = 5.5, 11.5, 1H, CH₂) ; 3.72 (s, 3H, OCH₃) ; 4.12-4.33 (m, 1H, CH₂) ; 6.85 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{arom}) ; 7.03-7.22 (m, 7H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 147.7, 138.6, 137.1, 135.4 ; CH : 129.3, 129.1, 128.3, 126.3, 126.0, 113.6, 46.4 ; CH₂ : 62.2, 59.1 ; CH₃ : 46.2

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3035 (NCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 253 (M⁺, 41) ; 252 (17) ; 238 (44) ; 210 (22) ; 199 (100) ; 198 (33) ; 185 (13)

◆ *N*-benzyl-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline 19

Point de fusion du chlorhydrate (°C) : 154-155

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.70 (dd, *J* = 7.9, 11.5, 1H, CH₂) ; 3.10 (dd, *J* = 5.4, 11.5, 1H, CH₂) ; 3.70 (s, 2H, CH₂) ; 3.77 (d, *J* = 4.0, 2H, CH₂) ; 4.27 (t, *J* = 6.7, 1H, CH) ; 6.91 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{arom}) ; 7.06-7.33 (m, 13H, H_{arom})

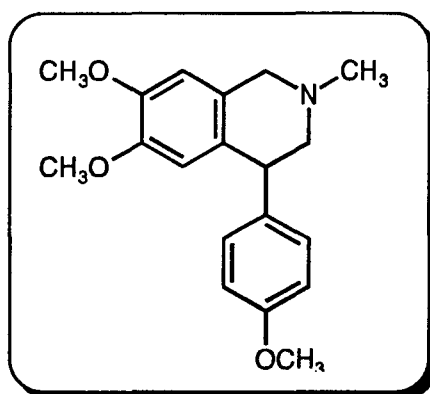
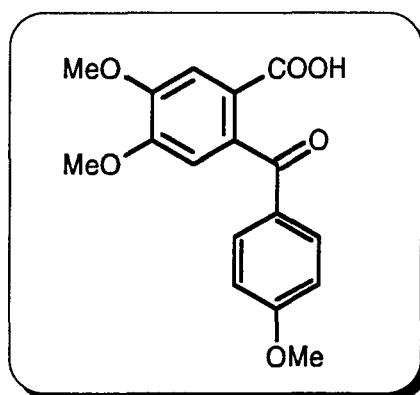
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 144.8, 138.2, 137.6, 135.2 ; CH : 129.5, 129.2, 128.9, 128.3, 128.2, 127.0, 126.3, 126.0, 45.8 ; CH₂ : 62.5, 59.3, 56.0

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3040 (NCH₂Ph)

Spectre de masse *m/z* : 299 (M⁺, 69) ; 298 (52) ; 208 (50) ; 180 (54) ; 179 (82) ; 178 (41) ; 91 (100)

Analyse calculé pour C₂₂H₂₁N
trouvé

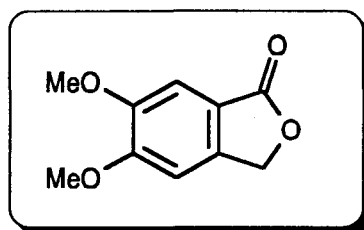
C:88.25 ; H:7.07 ; N:4.68
C:88.06 ; H:6.94 ; N:4.89

III/ SYNTHÈSE DE L'ETHER DIMETHYLIQUE DE LA CHERYLLINE 21**1° Synthèse de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque 22****a) Synthèse et caractéristiques physiques de la *m*-méconine 23⁹**

32 g d'acide vératric sont ajoutés à température ambiante à une solution de formol (230 ml, 36%), saturée à 15 °C par de l'acide chlorhydrique

La suspension est ensuite chauffée à 60-70°C pendant 7 heures puis laissée une nuit à température ambiante.

Après concentration sous pression réduite et addition de 500 ml d'eau, la solution est neutralisée avec de l'ammoniaque (22%). Le précipité qui se forme est filtré, séché à l'étuve à 50 °C et recristallisé dans le méthanol pour fournir 35 g de *m*-méconine.

◆ *m*-méconine 23

Rdt : 62%

Point de fusion (°C) : 157 - 158 (Lit.⁹ 157-158)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.90 (s, 3H, OCH₃) ; 3.94 (s, 3H, OCH₃) ; 5.19 (s, 2H, PhCH₂O) ; 6.88 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.26 (s, 1H, H_{arom})

b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'anhydride-3,4-diméthoxyphthalique 24¹⁰

5 g de permanganate de potassium sont additionnés par portion sur 600 ml d'une solution de potasse (5 %) et de *m*-méconine 23 (0.02 mole, 3.8 g) préalablement chauffée au bain-marie. La solution qui est initialement de couleur verte laisse précipiter après 1/2 heure de chauffage du MnO₂, solide de couleur brunâtre caractéristique.

La réaction est terminée après une heure et demi de reflux.

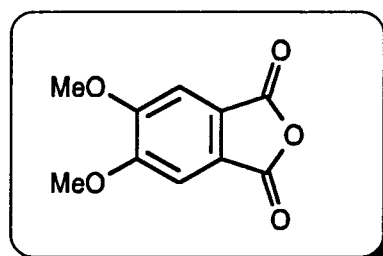
L'oxyde de manganèse est filtré deux fois sur célite et le filtrat est acidifié avec 12.5 ml d'acide sulfurique concentré (la coloration verte résiduelle disparaît alors). La solution est ensuite concentrée jusqu'à apparition des premiers cristaux d'acide 4,5-diméthoxyphthalique.

Après filtration, les cristaux blancs sont séchés à l'étuve à 100°C. Rdt : 60 %.

L'acide 4,5-diméthoxyphthalique (2.5 g, 0.012 mole) est ensuite mis en solution dans l'anhydride acétique (20 ml) et le tout est porté à reflux pendant une heure. L'anhydride acétique est éliminé sous pression réduite pour fournir 2 g d'anhydride-3,4-diméthoxyphthalique. Rdt : 91%.

Les cristaux sont purifiés par sublimation sous pression réduite.

◆ Anhydride-3,4-diméthoxyphthalique 24



Point de fusion (°C) : 180-181 (Lit.⁹ 175-177)

RMN ¹H CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 4.02 (s, 6H, 2 OCH₃) ; 7.25 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.35 (s, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 208 (M⁺, 86) ; 164 (M⁺-CO₂, 100) ; 136 (M⁺-C₂O₃, 85)

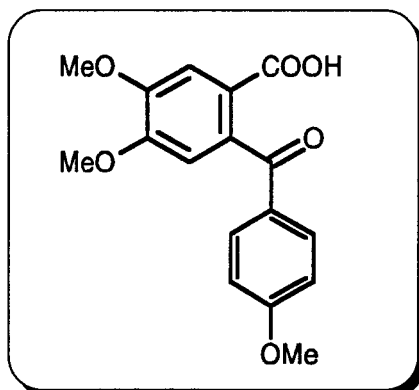
c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxy benzoïque 22

2.6 g d'AlCl₃ (0.02 mole) sont ajoutés progressivement à une solution d'anhydride 3,4-diméthoxyphthalique 24 (0.009 mole) et d'anisole (1g, 0.009 mole) dans le dichlorométhane (50 ml). Après échauffement initial, le mélange est porté à reflux pendant 5 heures.

Le brut est versé dans un mélange de glace pilée et de 50 ml d'HCl (33%), extrait à l'éther éthylique (5 fois 30 ml).

Après séchage de la phase organique avec du sulfate de sodium et évaporation des solvants, l'acide est recristallisé dans l'éthanol.

◆ acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque 22

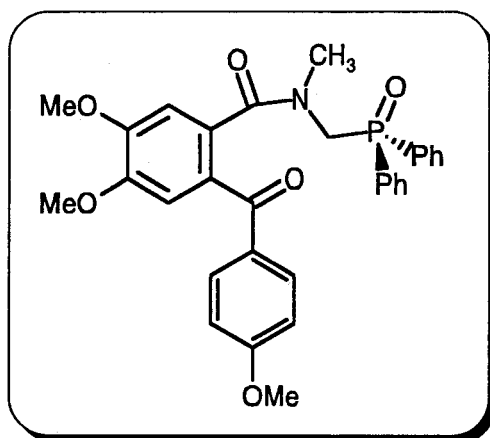


Rdt : 82%

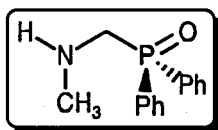
Point de fusion (°C) : 197-198 (Lit.¹¹ : 199-200)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 3.88 (s, 3H, OCH₃) ; 3.95 (s, 3H, OCH₃) ; 6.77 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.87 (d, J = 8.8, 2H, H_{arom}) ; 7.52 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.68 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom})

2°/ Synthèse du N-diphénylphosphinoylméthyl-N-méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzamide 25



a) Synthèse du N-diphénylphosphinoylméthylamine 11a



Le mode opératoire concernant la synthèse du composé 11a est décrit p. 195.

b) Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5 diméthoxybenzamide **25**

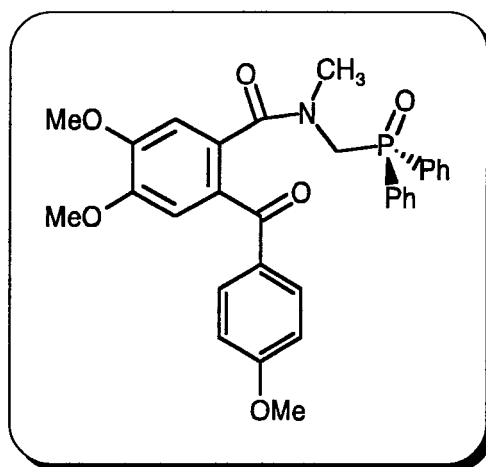
Une suspension d'acide 2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzoïque **22** (2.37g, 7.5 mmole) dans le dichlorométhane (30 ml) est ajoutée à 0°C et sous argon à une solution d'amine phosphorylée (1.80g, 7.5mmole), de dicyclohexylcarbodiimide (1.54 g, 7.5 mmole), de diméthylaminopyridine (100 mg) dans le dichlorométhane (40 ml).

Le mélange est ensuite brassé vigoureusement à température ambiante pendant deux heures et le précipité de dicyclohexylurée formé est filtré et le solvant éliminé sous pression réduite.

Le brut de réaction est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (75/25).

Le solide obtenu est alors recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)-4,5-diméthoxybenzamide **25**



Rdt : 81%

Point de fusion (°C) : 135-136

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.10 (s, 3H, NCH₃) ; 3.70 (s, 3H, OCH₃) ; 3.80 (s, 3H, OCH₃) ; 3.85 (s, 3H, OCH₃) ; 4.50 (d, J = 4.1, 2H, CH₂P) ; 5.88 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.92 (d, J = 6.9, 2H, H_{arom}) ; 6.98 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.43 - 7.60 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.75 (d, J = 6.9, 2H, H_{arom}) ; 7.88 - 8.00 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 194.5 (CO), 171.0 ; CH : 164.1, 151.7, 148.7, 133.1, 132.8, 132.4, 132.0, 131.9, 131.5, 131.1, 130.7, 129.8, 129.4, 129.2, 114.2, 113.6, 110.1 ; CH₂ : 47.3 (d, J_{CP} = 77.5, CH₂P) ; CH₃ : 56.9 (OCH₃), 56.8 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 39.6 (NCH₃)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 31.5

Spectre de masse m/z : 525 (M^+ , 15) ; 299 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 20) ; 299 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NCH}_2\text{POPh}_2$, 100) ; 201 (POPh_2 , 25)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$	C: 50 ; H: 5.56 ; N: 2.58 ; O: 17.66 ; P: 5.70
	trouvé	C: 13 ; H: 5.15 ; N: 3.07 ; O: 17.98 ; P: 5.69

3°/ Synthèse de la *N*-méthyl-6,7-diméthoxy-4-(4-méthoxyphényl)-1-2*H*-isoquinolone

26

a) Synthèse du composé 26

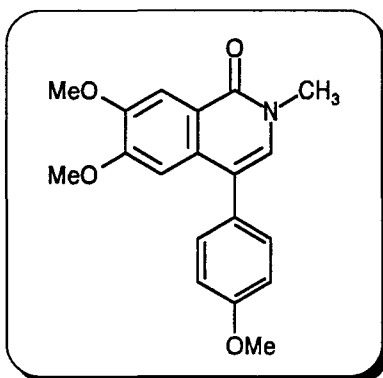
Sur une solution de *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-méthoxybenzyl)-4,5-diméthoxybenzamide **25** (3.15 g, 6 mmole) dans le tétrahydrofurane (50 ml) fraîchement distillé est coulé, goutte à goutte à -78°C , 12 ml de KHMDS (0.5 mole/l dans le toluène). La solution rouge ocre est ensuite agitée à température ambiante pendant 15 minutes.

Le brut est alors hydrolysé par une solution d'HCl (10 %), extrait à l'éther éthylique (3 fois 50 ml) et séché sur sulfate de magnésium.

Après élimination des solvants sous pression réduite puis sous vide poussé, le résidu cristallise lentement et peut être finalement recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques du composé 26

◆ *N*-méthyl-6,7-diméthoxy-4-(4-méthoxyphényl)-1-2*H*-isoquinolone 26



Rdt : 83%

Point de fusion ($^\circ\text{C}$) : 178-179

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.65 (s, 3H, NCH_3) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 3.88 (s, 3H, OCH_3) ; 4.03 (s, 3H, OCH_3) ; 6.88 (s, 1H, $\text{NCH}=\text{}$) ; 6.93 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.00 (d, $J = 8.8$, 2H, H_{arom}) ; 7.31 (d, $J = 8.8$, 2H, H_{arom}) ; 7.89 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : C : 161.4 (CO), 159.1 (COCH_3), 153.0 (COCH_3), 149.1 (COCH_3), 125.3, 119.9, 118.7 ; CH : 132.1, 130.8, 130.3, 129.0, 128.2, 114.1, 107.9, 105.0 ; CH_3 : 56.2 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 37.0 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 325 (M^+ , 100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	C:70.14 ; H:5.89 ; N:4.30 ; O:19.67
	trouvé	C:70.48 ; H:5.51 ; N:4.03 ; O:19.98

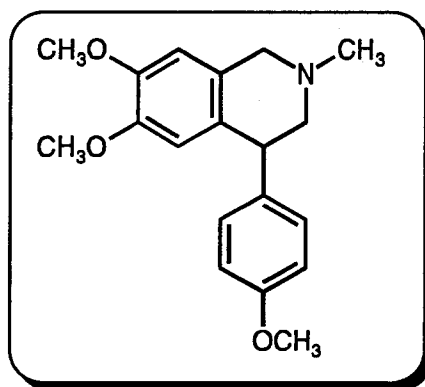
4° Synthèse du diméthyl éther de la Cherylline 21

a) Synthèse du composé 21

Le diméthyléther de la Cherylline est préparé en employant la méthode B décrite p. 219, c'est à dire en réalisant la double réduction chimique à l'aide de LiAlH_4 et de NaBH_3CN

b) Caractéristiques physiques du composé 21

◆ *N*-méthyl-6,7-méthoxy-4-(4-méthoxyphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline 21



Point de fusion du chlorhydrate ($^{\circ}\text{C}$) : 227-228 (Lit.¹² 228-229)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 2.38 (s, 3H, NCH_3) ; 2.47 (dd, $J = 11.6, 8.5$, 1H, NCH_2CHPh) ; 2.98 (dd, $J = 5.5, 11.6$, 1H, NCH_2CHPh) ; 3.52 (br.s, 2H, NCH_2Ph) ; 3.53 (s, 3H, OCH_3) ; 3.80 (s, 6H, 2 OCH_3) ; 6.28 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.86 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.96 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{arom}) ; 7.19 (d, $J = 9.0$, 2H, H_{arom})

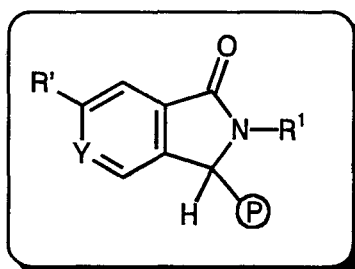
IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3025 (NCH_3)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. P. Babin, J. Dunoges, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4389.
2. (a) William E. Parham, Yousry A, *J. Org. Chem.* **1974**, *14*, 2051.
(b) William E. Parham, Yousry A, *J. Org. Chem.* **1974**, *14*, 2053.
(c) William E. Parham, R. m. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1268.
3. W. Weinmayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4353.
4. (a) B. Jeiteles, *Monatsh. Chem*, **1896**, 515.
(b) John C. Cochran, William F. Little, *J. Org. Chem.* **1960**, 808.
5. (a) G. Berti, P. Corti et F. Mancini, *Ann. Chim. (Rome)* **1959**, *49*, 1253.
(b) N. S. Narasimham et P. A. Patil, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 191.
6. D. J. Dodsworth, M. Pia - Calcagno, E. V. Ehrmann, A. M. Queseda O. Nunes et P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1983**, 1453.
7. K. Freter, E. Dubois et A. Thomas, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 159.
8. M. Ishikura, I. Oda et M. Terashima, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1603.
9. M. Barfield, R. J. Spear, and S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5160.
10. J. A. McRae, Marjorie Allen, and R. Y. Moir, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 995.
11. F. Gatta and G. Settimj, *Gazz. Chim. Ital.* **1984**, *114*, 103
12. A. Brossi, S. Teitel, W. C. Wildmann, *J. Org. Chem* **1970**, *35*, 1100.

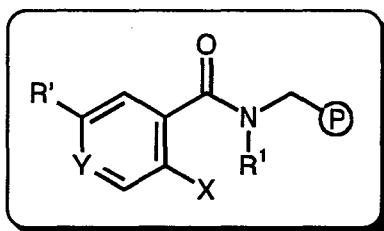
Partie expérimentale relative au CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE LACTAMES PHOSPHORYLÉES DEVELOPPEMENTS - APPLICATIONS



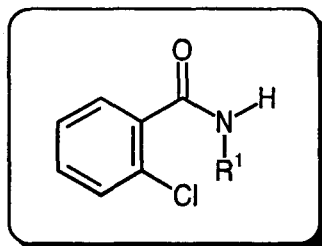
I/ SYNTHÈSE DES LACTAMES PHOSPHORYLÉES 33-37

1°/ Synthèse des benzamides phosphorylés 27-32



A/ Synthèse des benzamides orthochlorés phosphorylés 27, 29-31 par la méthode A (chloro méthylation-Arbusov)

a) Synthèse et caractéristiques physiques des N-alkyl-2-chlorobenzamides



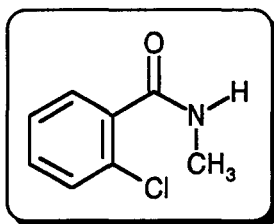
Une solution d'acide 2-chlorobenzoïque (0.1 mole) dans le chlorure de thionyle (100 ml) est chauffée à reflux pendant une heure. Après refroidissement, le chlorure de thionyle est éliminé sous pression réduite.

Le brut obtenu est alors mis en solution dans le toluène (30 ml), puis additionné à 0°C, sous agitation vigoureuse, à 50 ml d'une solution aqueuse de méthylamine concentrée (33 %) ou d'une solution de benzylamine (0.1 mole) et de triéthylamine (0.15 mole) dans le toluène.

Les cristaux formés après une heure d'agitation sont filtrés, lavés à l'eau distillée puis séchés à l'étuve à 50°C pour l'amide *N*-méthylé. Le composé *N*-benzylé brut est obtenu après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, lavage de la phase benzénique à l'eau distillée, séchage sur sulfate de magnésium et élimination du solvant sous pression réduite.

Les composés bruts sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

◆ ***N*-méthyl-2-chlorobenzamide**

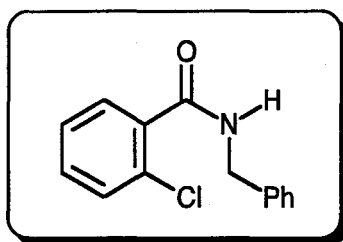


Rdt : 98%

Point de fusion (°C) : 116-117

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.01 (d, *J* = 4.9, 3H, NCH₃) ; 6.23 (br.s, 1H, NH) ; 7.28-7.66 (m, 4H, H_{arom})

◆ ***N*-benzyl-2-chlorobenzamide**



Rdt : 95%

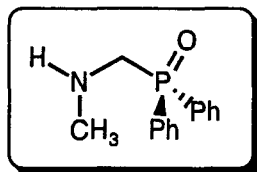
Point de fusion (°C) : 96 - 97

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.67 (d, *J* = 5.7, 2H, NCH₂Ph) ; 6.42 (br.s, 1H, NH) ; 7.29-7.70 (m, 9H, H_{arom})

b) Synthèse des benzamides orthochlorés phosphorylés 27, 29-31

Le protocole réactionnel est le même que celui décrit pour la synthèse des amides phosphorylés p. 185.

Les résultats et caractéristiques physiques des produits 27,29-31 sont regroupés p. 235 à 238.

B/ Synthèse des benzamides orthobromés phosphorylés 28,32 par la méthode**B (acylation de l'amine phosphorylée 11a par un acide activé)****a) Synthèse de l'amine phosphorylée 11a**

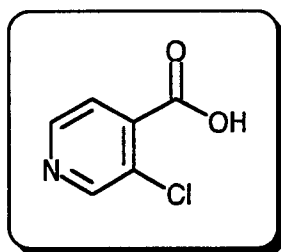
La synthèse de l'amine phosphorylée 11a a été décrite p. 195.

b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 3-chloronicotinique

16.5 ml de *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 26.4 mmole) sont coulés lentement sur une solution de diisopropylamine (3.7 ml, 26.4 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé sont coulés, à -78°C. Après une heure d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à -90°C et une solution de 3-chloropyridine (2.51 ml, 26.4 mmole) fraîchement distillée dans le tétrahydrofurane (5 ml) est ajoutée avec précaution de manière à maintenir la température de la solution inférieure à -80°C¹. Le mélange est agité une heure à cette température et 10g de carboglace sont jetés en une fois sur l'anion précipité formé. Le mélange est ensuite ramené très lentement à température ambiante (1 heure environ).

La solution est traitée par du carbonate de sodium (10%) et extraite avec de l'éther éthylique (30 ml) pour éliminer la 3-chloropyridine résiduelle. La phase aqueuse est finalement acidifiée à pH = 1 pour faire précipiter l'acide 3-chloroisonicotinique qui est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ acide 3-chloroisonicotinique



Rdt : 64%

Point de fusion (°C) : 226-227

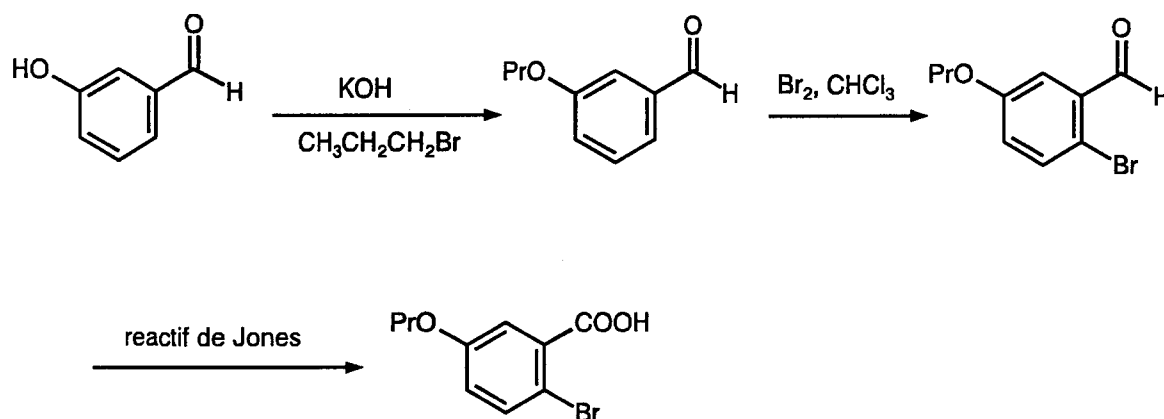
RMN ¹H (DMSO, δ ppm, J Hz, TMS) : 7.71 (d, J = 4.9, 1H, H_{pyridinique}) ; 8.63 (d, J = 4.9, 1H, H_{pyridinique}) ; 8.76 (s, 1H, H_{pyridinique}) ; 9.90 (br.s, 1H, COOH)

c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 6-bromo-3-propyloxybenzoïque

L'acide 6-bromo-3-propyloxybenzoïque a été préparé en trois étapes :

- alkylation du groupe phénolique du 3-hydroxybenzaldéhyde,
- bromation en position 6
- oxydation de l'aldéhyde en acide

Ces différentes étapes sont représentées dans le schéma ci-dessous.



▪ Propylation du 3-hydroxybenzaldéhyde²

16.10 g de 3-hydroxybenzaldéhyde (0.132 mole) sont solubilisés dans 150 ml de méthanol. 8g de potasse (0.143 mole) sont ensuite ajoutés sous une agitation vigoureuse. Une fois l'addition terminée, 13 ml de bromo-1-propane (0.143 mole) sont coulés rapidement à l'aide d'une ampoule à

brome et le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Le brut est ensuite dilué avec 100 ml d'eau distillée pour solubiliser le bromure de potassium et extrait avec de l'éther éthylique (5 fois 30 ml). La phase organique est lavée par une solution de potasse (10 %) et séchée sur sulfate de magnésium. Après concentration sous pression réduite, l'huile obtenue est mise à sec sous vide poussé et utilisée telle quelle pour la bromation.

▪ bromation du 3-propyloxybenzaldéhyde³

A une solution mise à reflux de 3-propyloxybenzaldéhyde (19.8 g, 0.12 mole) et d'acétate de sodium trihydraté (19 g) dans le chloroforme (200 ml) est ajouté goutte à goutte du dibrome (19.4 g, 0.12 mole). La solution est ensuite maintenue à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, le produit de réaction est lavé par une solution de thiosulfate de sodium, séché sur sulfate de sodium, concentré sous pression réduite puis sous vide poussé pour fournir une huile jaune qui est oxydée sans purification intermédiaire.

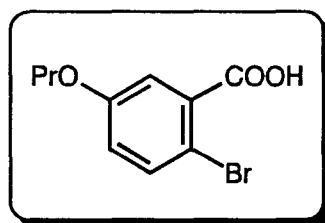
▪ oxydation du 6-bromo-3-propyloxybenzaldéhyde⁴

Une solution de 6-bromo-3-propyloxybenzaldéhyde (24.5 g, 0.1 mole) dans 100 ml d'acétone est traitée par 52 ml du réactif de Jones⁵ introduit par fraction de 5 ml.

Après 24 heures de réaction, le brut est dilué avec de la glace pilée, traité par une solution de bisulfite de sodium pour réduire l'excès de CrO_3 et extrait à l'éther éthylique (100 ml). La phase organique est alors extraite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse obtenue est réacidifiée par de l'acide chlorhydrique, extraite par de l'éther éthylique (4 fois 40 ml), séchée sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est lavé par de l'eau distillée et recristallisé dans un mélange méthanol-eau.

♦ acide 6-bromo-3-propyloxybenzoïque



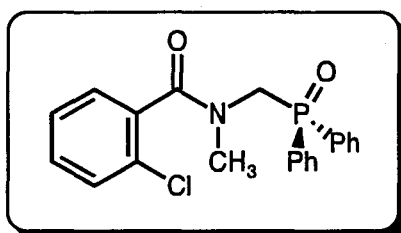
Rendement global : 63%

Point de fusion (°C) : 167-168

RMN ¹H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.03 (t, $J = 7.3$, 3H, CH_3) ; 1.74-1.82 (m, 2H, CH_2) ; 3.94 (t, $J = 6.3$, 2H, CH_2) ; 6.78 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.35-7.42 (m, 2H, H_{arom}) ; 9.94 (s, 1H, COOH)

d) Synthèse des benzamides orthobromés phosphorylés 28,32

Il s'agit ici de réaliser un couplage de type peptidique entre l'amine phosphorylée 11a et un acide carboxylique approprié. Ce procédé a fait l'objet d'un développement dans la partie expérimentale relative au chapitre I p. 198.

C/ Caractéristiques physiques des composés 27-32◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-chlorobenzamide 27

Rdt : 87 %

Point de fusion (°C) : 158-159

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.07 (s, 3H, NCH₃) ; 4.44-4.78 (m, 2H, NCH₂P) ; 6.71 (dd, J = 6.0, 1.4, 1H, H_{arom}) ; 7.15-7.30 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.47-7.56 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.91-7.97 (m, 3H, H_{arom})

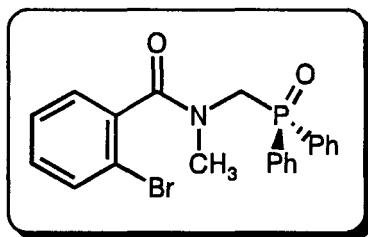
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 168.2 (CO), 135.2 ; CH : 132.3, 131.3, 131.2, 130.2, 129.5, 128.8, 127.5, 127.0 ; CH₂ : 47.3 (d, J = 75.4, CH₂P) ; CH₃ : 37.8 (NCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ) : 31.6

Spectre de masse m/z : 383 (M⁺, 25) ; 348 (M⁺-Cl, 20) ; 201 (POPh₂, 30) ; 139 (M⁺-CH₃NCH₂POPh₂, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1625 (CO); 1435 (PPh); 1190 (PO)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₁₉ ClNO ₂ P	C:65.79 ; H:4.96 ; Cl:9.13 ; N:3.65 ; O:8.35 ; P:8.09
	trouvé	C:65.59 ; H:5.10 ; Cl:9.36 ; N:3.70 ; O:8.16 ; P:8.20

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-bromobenzamide 28

Rdt : 82 %

Point de fusion (°C) : 124-125

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.08 (s, 3H, NCH₃) ; 4.59 (br.s, 2H, NCH₂P) ; 6.67 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.02-7.30 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.48-7.61 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.92-8.22 (m, 3H, H_{arom})

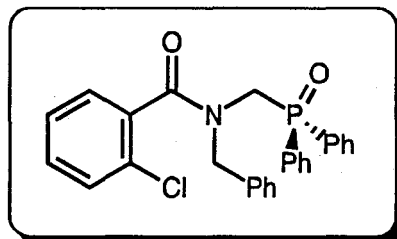
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.0 (CO), 137.4, 118.7 ; CH : 132.7, 132.3, 131.2, 130.3, 128.8, 127.5, 127.4 ; CH₂ : 46.7 (d, *J* = 76.1, CH₂P) ; CH₃ : 37.9

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ) : 30.8

Spectre de masse *m/z* : 429 et 427 (M⁺, 2) ; 228 et 226 (M⁺-POPh₂, 8) ; 185 et 183 (M⁺-CH₃NCH₂POPh₂, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1630 (CO); 1440 (PPh); 1185 (PO)

Analyse calculé pour C₂₁H₁₉BrNO₂P C:58.90 ; H:4.47 ; Br:18.66 ; N:3.27 ; O:7.47 ; P:7.23
trouvé C:58.75 ; H:4.45 ; Br:18.72 ; N:3.33 ; O:7.45 ; P:7.42

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-benzyl-2-chlorobenzamide 29

Rdt : 85 %

Point de fusion (°C) : 198-199

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.40 (dd, *J* = 5.6, *J* = 15.5, 1H, NCH₂Ph) ; 4.60 (m, 2H, NCH₂Ph + NCH₂P) ; 4.9 (d, *J* = 15.5, 1H, CH₂P) ; 6.89 (d, *J* = 7.4, 1H, H_{arom}) ; 7.12-7.37 (m, 8H, H_{arom}) ; 7.45-7.62 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.88-8.02 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 168.4, 134.8 (CO) ; CH : 135.2, 132.3, 132.2, 131.5, 131.4, 131.2, 131.1, 130.6, 130.4, 130.2, 129.8, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 127.9, 126.8 ; CH_2 : 53.0 (CH_2Ph), 42.4 (d, $J = 76$, CH_2P)

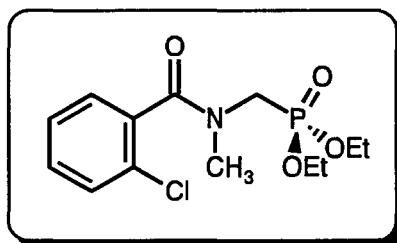
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 30.7

Spectre de masse m/z : 459 (M^+ , 25) ; 424 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 25) ; 139 ($\text{M}^+ - \text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{POPh}_2$, 100)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1625 (CO) ; 1430 (PPh) ; 1190 (PO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2\text{P}$ C:70.51 ; H:5.04 ; Cl:7.71 ; N:3.05 ; O:6.96 ; P:6.73
trouvé C:70.41 ; H:5.26 ; Cl:7.98 ; N:3.09 ; O:6.89 ; P:6.88

◆ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthyl-2-chlorobenzamide 30



Rdt : 83 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.35 (t, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3) ; 2.98 (s, 3H, NCH_3) ; 4.02 (d, $J = 11.5$, 2H, NCH_2P) ; 4.15 (q, $J = 7.1$, 4H, OCH_2CH_3) ; 7.25-7.39 (m, 4H, H_{arom})

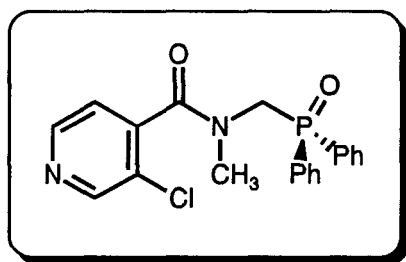
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 170.1 (CO), 135.5, 134.6 ; CH : 129.8, 128.4, 127.0 ; CH_2 : 62.5 (OCH_2CH_3), 62.4 (OCH_2CH_3), 63.4 (d, $J = 152.5$, NCH_2P) ; CH_3 : 39.1 (NCH_3), 16.5 (OCH_3), 16.4 (OCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 22.5

Spectre de masse m/z : 319 (M^+ , 25) ; 139 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NCH}_2\text{POPh}_2$, 100)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1625 (CO) ; 1235 (PPh) ; 1160 (PO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{P}$ C:48.84; H:5.99; Cl:11.09; N:4.38; O:20.02; P:9.69
trouvé C:48.72; H:5.69; Br:10.72; N:4.39; O:20.41; P:10.00

♦ *N*-méthyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylnicotinamide 31**Rdt** : 81 %**Point de fusion** (°C) : 168-169

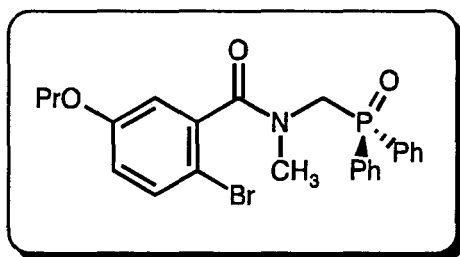
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.11 (s, 3H, NCH₃) ; 4.44-4.76 (m, 2H, NCH₂P) ; 7.07 (dd, *J* = 1.9, 7.6, 1H, H_{pyridine}) ; 7.19 (dd, *J* = 4.8, 7.6, 1H, H_{pyridine}) ; 7.50-7.58 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.90-7.97 (m, 4H, H_{arom}) ; 8.37 (dd, *J* = 1.9, 4.8, 1H, H_{pyridinique})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 164.6 (CO), 141.3, 126.4 ; CH : 148.6, 146.8, 131.3, 130.2, 130.1, 128.6, 127.7, 127.5, 120.2 ; CH₂ : 45.5 (d, *J* = 75.2, CH₂Ph) ; CH₃ : 36.4 (NCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 29.3

Spectre de masse *m/z* : 384 (M⁺, 5) ; 349 (M⁺-Cl, 10) ; 201 (POPh₂, 19) ; 140 (M⁺-CH₃NCH₂POPh₂, 100)

Analyse calculé pour C₂₀H₁₈ClN₂O₂P C:62.43 ; H:4.71 ; Cl:9.21 ; N:7.28 ; O:8.32 ; P:8.05
trouvé C:62.82 ; H:4.97 ; Cl:9.50 ; N:7.31 ; O:8.21 ; P:8.30

♦ *N*-méthyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3-propyloxybenzamide 32**Rdt** : 83 %**Point de fusion** (°C) : 112-113

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.00 (t, *J* = 7.3, 3H, CH₃) ; 1.70 (m, 2H, CH₂) ; 3.08 (s, 3H, NCH₃) ; 3.73 (t, *J* = 6.3, 2H, CH₂) ; 4.27 (br.s, 1H, CHP) ; 4.94 (d, *J* = 14.6, 1H, CHP) ; 6.70 (d, *J* = 6.6, 1H, H_{arom}) ; 7.17-7.54 (m, 9H, H_{arom}) ; 7.93-7.99 (m, 3H, H_{arom})

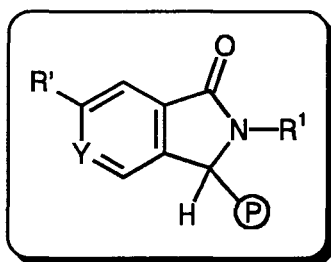
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 158.5 (CO), 137.5 (COCH_3), 135.3, 108.6 ; CH : 133.5, 132.2, 131.3, 129.0, 128.8, 128.2, 117.4, 112.9 ; CH_2 : 69.9, 47.8 (d, $J = 76.4$, CH_2P), 22.4 ; CH_3 : :38.0(NCH_3), 10.4

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 31.2

Spectre de masse m/z : 487 et 485 (M^+ , 15) ; 406 (M^+-Br , 20) ; 285 (M^+-POPh_2 , 10) ; 243 et 241 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{POPh}_2$, 100) ; 201 (POPh_2 , 37)

Analyse calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3\text{P}$ C:59.27 ; H:5.18 ; Br:16.43 ; N:2.88 ; O:9.87 ; P:6.37
trouvé C:59.25 ; H:4.99 ; Br:16.50 ; N:2.61 ; O:9.91 ; P:6.56

2°/ Synthèse des lactames phosphorylées 33-37



a) Synthèse des composés 33-37 par le biais d'une réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$

▪ métallation (réaction effectuée à l'abri de la lumière)

Une solution de 40 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé et d'amide phosphorylé 27-32 (3.75 mmole) dans un tricol de 250 ml (muni d'une tige plongeante connectée à une entrée d'argon et d'un bouchon à jupe rabattable) est refroidie à -78°C à l'aide d'un mélange carboglace-acétone puis dégazée sous un vif courant d'argon pendant 1h30 minutes.

3.34 ml de *n*-BuLi (3.75 mmole d'une solution 1.6 M) sont coulés goutte à goutte à -78°C au moyen d'une seringue et la solution carbanionique de couleur orange vif est maintenue à cette température pendant 15 minutes pour finalement être amenée progressivement à température ambiante.

▪ Irradiation

La solution (qui a légèrement foncé) maintenue sous pression d'argon au moyen d'un ballon de baudruche, est irradiée pendant 90 mn dans un réacteur photochimique de type Rayonet RPR 208 contenant 8 lampes émettant à 350 nm.

Après irradiation le produit de réaction est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther (4 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium et

élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30). Les cristaux obtenus sont ensuite recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

b) Synthèse des composés 33-37 par le biais d'une entité arylique

Du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (15 ml d'une solution 0.5 M dans le toluène, 7.5 mmole) est coulé à l'abri de la lumière dans une solution d'amide phosphorylée 27-32 (3.75 mmole) dans le tétrahydrofur fraîchement distillé (20 ml) maintenue à -78°C .

Après 15 minutes, la solution est remontée à température ambiante et y est maintenue encore 2 heures.

Le brut est ensuite hydrolysé et neutralisé par une solution d'HCl (10 %), puis extrait avec de l'éther (20 ml) et du dichlorométhane (2 fois 20 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et finalement concentrées sous pression réduite.

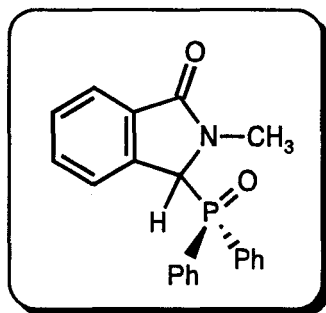
Les lactames phosphorylés 33,34,36,37 sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

La lactame contenant le groupement diéthoxyphosphoryle 35 est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (50/50). Le résidu doit être refroidi à 0°C pour fournir des cristaux.

Les rendements correspondants aux deux méthodes utilisées apparaissent dans les tableaux II p. 106 et III p. 111.

c) Caractéristiques physiques des lactames phosphorylés 33-37

◆ *N*-méthyl-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 33



Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 197-198

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.09 (s, 3H, NCH_3) ; 5.36 (d, $J = 11.1$, 1H, CHP) ; 6.89 (d, $J = 7.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.27-7.65 (m, 13H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.2 (CO), 138.6, 128.6 ; CH : 132.0, 132.9, 131.9, 131.8, 131.7, 131.6, 131.5, 131.2, 128.9, 128.8, 128.7, 123.8, 123.7, 63.8 (d, $J = 72$, CHP) ; CH_3 : 30.4 (NCH_3)

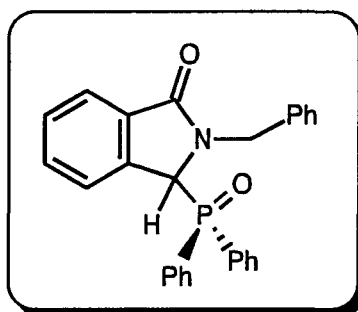
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 30.6

Spectre de masse m/z : 347 (M^+ , 32) ; 201 (POPh_2 , 50) ; 146 ($\text{M}^+ - \text{POPh}_2$, 100)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1692 (CO) ; 1436 (PPh) ; 1186 (PO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$	C : 72.62 ; H : 5.22 ; N : 4.03 ; O : 9.21 ; P : 8.92
	trouvé	C : 72.36 ; H : 5.24 ; N : 4.08 ; O : 9.24 ; P : 9.35

◆ ***N*-benzyl-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 34**



Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 231-232

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 4.34 (d, $J = 15$, 1H, CH_2Ph) ; 5.29 (d, $J = 10.7$, 1H, CHP) ; 5.39 (d, $J = 15$, 1H, CH_2Ph) ; 6.81 (d, $J = 7.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.14-7.66 (m, 18H, H_{arom})

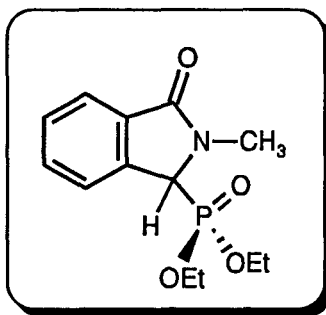
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C: 169.1 (CO), 136.6 ; CH : 131.1, 130.6, 130.4, 130.2, 129.8, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 127.9, 126.8 ; CH_2 : 53.0 (CH_2Ph), 42.4 (d, $J = 70.4$, CH_2P)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 30.9

Spectre de masse m/z : 423 (M^+ , 13) ; 201 (POPh_2 , 19) ; 91 (CH_2Ph , 100)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1625 (CO) ; 1430 (PPh) ; 1190 (PO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$	C:76.58 ; H:5.24 ; N:3.31 ; O:7.56 ; P:7.31
	trouvé	C:76.41 ; H:5.38 ; N:3.20 ; O:7.88 ; P:7.13

◆ *N*-méthyl-3-diéthoxyphosphorylphtalimidine 35

Point de fusion (°C) : 67-68

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.04 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH₂CH₃) ; 1.21 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH₂CH₃) ; 3.25 (s, 3H, NCH₃) ; 3.72-3.78 (m, 1H, OCH₂CH₃) ; 3.86-3.91 (m, 1H, OCH₂CH₃) ; 4.07 (q, *J* = 7.3, 2H, OCH₂CH₃) ; 4.71 (d, *J* = 13.4, 1H, CHP) ; 7.44-7.54 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.70 (d, *J* = 7.4, 1H, H_{arom}) ; 7.79 (d, *J* = 7.4, 1H, H_{arom})

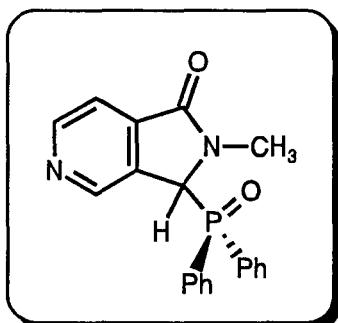
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.8 (CO), 138.3, 132.1 ; CH : 131.4, 128.8, 124.2, 123.6, 59.6 (d, *J* = 154.5, CHP) ; CH₂ : 63.9 (d, *J* = 70.5, OCH₂), 63.5 (d, *J* = 69.8, OCH₂) ; CH₃ : 29.6 (NCH₃), 16.4 (d, *J* = 5.32, OCH₂CH₃), 16.1 (d, *J* = 5.17, OCH₂CH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ) : 18.2

Spectre de masse *m/z* : 283 (M⁺, 25) ; 147 (M⁺ - PO(OEt)₂, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1625 (CO) ; 1430 (PPh) ; 1190 (PO)

Analyse	calculé pour C ₁₃ H ₁₈ NO ₄ P	C:55.12 ; H:6.40 ; N:4.94 ; O:22.59 ; P:10.93
	trouvé	C:55.33 ; H:6.59 ; N:4.96 ; O:22.52 ; P:10.62

◆ 3-diphénylphosphinoylpyrrolo[4,5-*c*]pyridine-1(2*H*)one 36

Point de fusion (°C) : 194-195

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.12 (s, 3H, NCH₃) ; 5.50 (d, *J* = 10.7, 1H, CHP) ; 7.25-7.74 (m, 11H, H_{arom}) ; 8.17 (s, 1H, H_{pyridine}) ; 8.66 (d, *J* = 4.5, 1H, H_{pyridine})

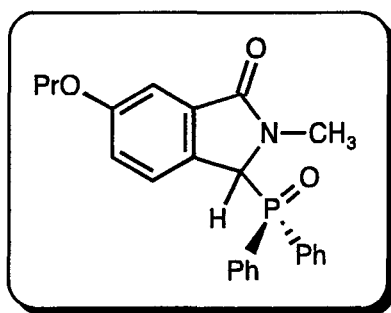
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 167.6 (CO), 140.4, 133.4, 128.8, 127.4 ; CH : 149.6, 145.6, 133.3, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 62.8 (d, $J = 70.7$, CHP) ; CH_3 : 30.5 (NCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 29.9

Spectre de masse m/z : 348 (M^+ , 18) ; 201 (POPh_2 , 100) ; 147 ($\text{M}^+ - \text{POPh}_2$, 27)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$	C:68.96 ; H:4.92 ; N:8.04 ; O:9.19 ; P:8.89
	trouvé	C:68.85 ; H:5.05 ; N:7.89 ; O:8.99 ; P:8.40

◆ *N*-méthyl-6-propyloxy-3-diphénylphosphinoylphthalimidine 37



Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 145-146

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.02 (t, $J = 7.2$, 3H, CH_3) ; 1.72-1.80 (m, 2H, CH_2) ; 3.10 (s, 3H, NCH_3) ; 3.75 (t, $J = 6.2$, 2H, CH_2) ; 5.21 (d, $J = 10.4$, 1H, CHP) ; 6.75 (d, $J = 7.3$, 1H, H_{arom}) ; 7.20-7.94 (m, 12H, H_{arom})

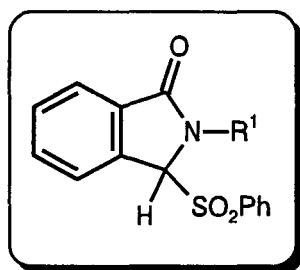
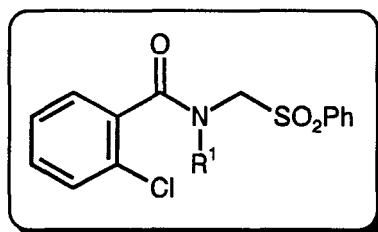
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C: 166.6 (CO), 149.5 (COCH_3), 136.4 ; CH : 133.7, 133.0, 132.5, 132.6, 129.8, 129.7, 127.3, 126.9, 64.5 (d, $J = 71.2$, CHP) ; CH_2 : 67.9, 25.2 ; CH_3 : 31.2 (NCH_3), 15.4

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 29.8

Spectre de masse m/z : 405 (M^+ , 36) ; 201 ($= \text{POPh}_2$, 64) ; 204 ($\text{M}^+ - \text{POPh}_2$, 100)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1692 (CO) ; 1436 (PPh) ; 1186 (PO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$	C : 71.10 ; H : 5.97 ; N : 3.45 ; O : 11.84 ; P : 7.64
	trouvé	C : 71.36 ; H : 6.04 ; N : 3.08 ; O : 11.64 ; P : 7.89

II/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-3-PHENYLSULFONYLPHTALIMIDINES 48,49**1° Synthèse des N-(2-chlorobenzoyl)-N-(alkyl)-aminométhylsulfones 43,44****a) Synthèse des composés 43,44**

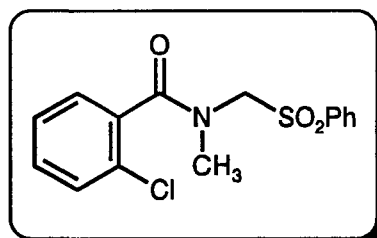
Un mélange de *N*-alkyl-2-chlorobenzamide (30 mmole), de paraformaldéhyde (0.9 g, 30 mmole), de chlorotriméthylsilane (9.8 g, 90 mmole) dans le chloroforme (150 ml) est mis à reflux pendant douze heures.

Après retour à température ambiante, le solvant et le chlorotriméthylsilane en excès sont éliminés sous pression réduite et le paraformaldéhyde résiduel sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

Le brut est ensuite redissous dans le chloroforme (150 ml) et une solution de thiophénol (0.33 g, 30 mmole) et de triéthylamine (4.6 g, 30 mmole) dans le chloroforme (10 ml) est coulée à 0°C. Après une heure d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est solubilisé dans le dichlorométhane (300 ml).

La solution est mise sous agitation vigoureuse dans un réacteur de 2 l avec du bicarbonate de sodium (10.1 g, 120 mmole). 17.3 g d'acide 3-chloroperbenzoïque (60 mmole) sont alors ajoutés par portion à la solution refroidie à -5°C. Après addition, le mélange est agité trois heures à température ambiante.

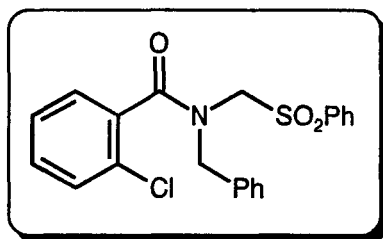
La phase organique est ensuite lavée avec une solution d'ammoniaque à 22 % (4 fois 50 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium et finalement concentrée sous pression réduite. Les cristaux obtenus sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques des composés 43,44♦ *N*-(2-chlorobenzoyl)-*N*-méthylaminométhylphenylsulfone 43**Rdt** : 87 %**Point de fusion** (°C) : 138 - 139**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, JHz, TMS) :**Rapport rotamère 1/rotamère 2** : 77/33

rotamère 1	rotamère 2
3.10 (s, 3H, NCH ₃)	3.31 (s, 3H, NCH ₃)
4.44 (d, <i>J</i> = 14.5, 1H, CH ₂ SO ₂ Ph)	4,81 (br.s, 1H, CH ₂ SO ₂ Ph)
4.56 (d, <i>J</i> = 14.6, 1H, CH ₂ SO ₂ Ph)	5.26 (br.s, 1H, CH ₂ SO ₂ Ph)
6.38 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H, H _{arom})	6.92 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.8 1H, H _{arom})

massifs communs : 7.23-7.36 (m, 2H, H_{arom}); 7.53-7.77 (m, 4H, H_{arom}); 8.03 (d, *J* = 7.1, 2H, H_{arom})**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 169.1 (CO), 139.1, 137.4 ; CH : 138.3, 135.3, 135.1, 131.5, 131.4, 130.6, 130.4, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 128.2, 127.9 ; CH₂ : 71.9 (rotamère 2) et 67.9 (rotamère 1)(CH₂Ph) ; CH₃ : 38.0 (rotamère 1) et 35.4 (rotamère 2)(NCH₃)**Spectre de masse** *m/z* : 323 (M⁺, 2) ; 182 (M⁺-SO₂Ph, 100) ; 141 (SO₂Ph, 100)

Analyse	calculé pour C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₃ S	C:55.64; H:4.36; Cl:10.95; N:4.33; O:14.82; S:9.90
	trouvé	C:55.32; H:4.46; Cl:11.28; N:4.22; O:15.03; S:9.67

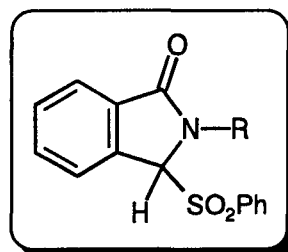
◆ *N*-(2-chlorobenzoyl)-*N*-benzylaminométhylphenylsulfone 44**Rdt** : 82 %**Point de fusion** (°C) : 135-136**RMN¹H** (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) :

Rapport rotamère 1/ rotamère 2 : 72/28

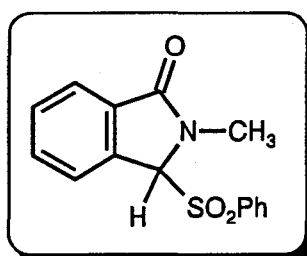
rotamère 1	rotamère 2
4.31 (d, <i>J</i> = 14.6, 1H, NCH ₂ Ph)	4.60 (d, <i>J</i> = 15.0, 1H, NCH ₂ Ph)
4.37 (d, <i>J</i> = 14.6, 1H, NCH ₂ Ph)	4.76 (d, <i>J</i> = 14.6, 1H, NCH ₂ Ph)
4.92 (s, 2H, NCH ₂ SO ₂ Ph)	4.46 (d, <i>J</i> = 14.5, 1H, NCH ₂ SO ₂ Ph)
	5.81 (d, <i>J</i> = 14.5, 1H, NCH ₂ SO ₂ Ph)

Massifs communs : 6.64 (d, *J* = 7.6), 7.39-7.39 (m), 7.54-7.67 (m), 8.05 (dd, *J* = 1.4, 8.9) [14H, H_{arom}]**Remarque** : Dans l'analyse du spectre ¹H du composé 44, il n'a pas été possible d'identifier chaque massif de la partie correspondant à la résonance des protons aromatiques bien que quelques signaux remarquables puissent être repérés.**RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 169.5(rotamère 2) et 169.1(rotamère 1) [CO], 138.9, 137.8 ; CH : 135.2, 135.0, 134.7, 134.6, 131.6, 131.5, 130.7, 130.4, 130.2, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.0, 128.7, 127.8 ; CH₂ : 67.8 (rotamère 2) et 63.5 (rotamère 1) [CH₂SO₂Ph] ; 53.1 (rotamère 1) et 48.1 (rotamère 2) [NCH₂Ph]**Spectre de masse** *m/z* : 323 (M⁺, 2) ; 182 (M⁺-SO₂Ph, 100) ; 141 (SO₂Ph, 100)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₃ S	C:63.07; H:4.54; Cl:8.87; N:3.50; O:12.00; S:8.02
	trouvé	C:63.41; H:4.26; Cl:8.96; N:3.12; O:11.89; S:8.32

2°/ Synthèse des N-alkyl-3-phénylsulfonylphtalimidines 48,49a) Réaction d'annélation via une entité aryrique

Le protocole expérimental est sensiblement le même que celui développé pour la série phosphorylée p. 240. Il est à noter que la cyclisation nécessite l'emploi d'un équivalent d'éther couronne (préalablement séché sous vide poussé pendant 2 heures) dans le milieu réactionnel dès le début de la manipulation. Pour optimiser la formation des bicycles, il est nécessaire de prolonger le temps de réaction pour l'amener à 2h30.

b) Caractéristiques physiques des composés 48,49◆ N-méthyl-3-phénylsulfonylphtalimidine 48

Rdt : 87 %

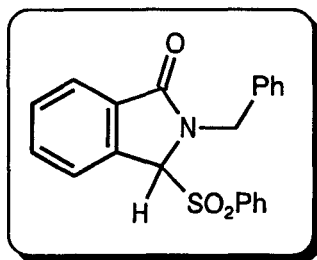
Point de fusion (°C) : 148-149

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.40 (s, 3H, NCH₃) ; 5.48 (s, 1H, CHSO₂Ph) ; 7.21-7.36 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.41-7.50 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.57-7.63 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.94 (d, J = 7.6, 1H, H_{arom})

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.5 (CO), 136.2, 132.6 ; CH : 135.1, 132.8, 130.9, 129.8, 129.2, 125.6, 124.1, 81.3 (CHSO₂Ph) ; CH₃ : 30.4 (NCH₃)

Spectre de masse m/z : 287 (M⁺, 2) ; 146 (M⁺-SO₂Ph, 100), 77 (Ph, 18)

<u>Analyse</u>	calculé pour C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ S	C:62.70 ; H:4.56 ; N:4.87 ; O:16.70 ; S:11.16
	trouvé	C:62.85 ; H:4.60 ; N:4.46 ; O:16.87 ; S:11.30

◆ *N*-benzyl-3-phénylsulfonylphthalimidine 49

Rdt : 84 %

Point de fusion (°C) : 120-122

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.80 (d, *J* = 14.5, 1H, CH₂Ph) ; 5.38 (s, 1H, CHSO₂Ph) ; 5.51 (d, *J* = 14.5, 1H, CH₂Ph) ; 7.26-7.37 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.45-7.48 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.53-7.59 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.87-7.90 (dd, *J* = 0.7, 7.6, 2H, H_{arom})

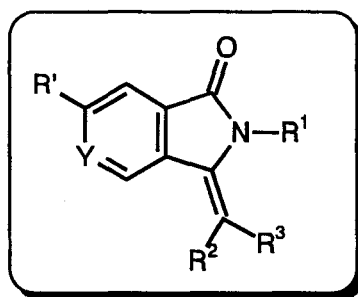
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.7 (CO), 135.2, 132.6 ; CH : 134.5, 132.3, 130.3, 129.3, 129.0, 128.6, 128.2, 125.2, 123.9, 70.1 (CHSO₂Ph) ; CH₂ : 44.7 (NCH₂)

Spectre de masse *m/z* : 363 (M⁺, 60) ; 222 (M⁺-SO₂Ph, 100)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₁₇ NO ₃ S	C:69.40 ; H:4.71 ; N:3.85 ; O:13.21 ; S:8.82
	trouvé	C:69.45 ; H:4.74 ; N:3.73 ; O:13.25 ; S:8.54

III/ REACTIVITE DES LACTAMES PHOSPHORYLEES

1°/ Synthèse des *N*-alkyl-3-arylidène et 3-alkylidènephthalimidines 50-57



a) Synthèse des composés 50-57

Une solution de lactame phosphorylée 33-37 (2 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé (20 ml) est refroidie à -78°C. Une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (0.02 mmole d'une solution 1.6 mol/l) est alors additionnée goutte à goutte au moyen d'une seringue.

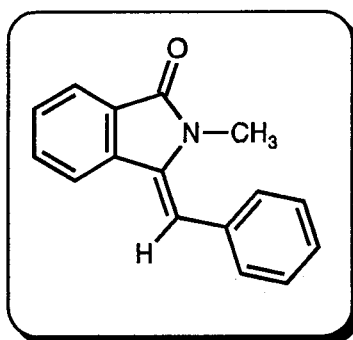
Le mélange est maintenu à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 15 minutes et une solution du dérivé carbonylé (2 mmole) dans le tétrahydrofurane (2 ml) est additionnée goutte à goutte. L'addition terminée, la solution est amenée progressivement à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et maintenue à cette température pendant une heure.

Le brut est ensuite hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique (3 fois 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'énamide brute est purifiée sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60).

Sur certains modèles il a été possible d'isoler chacun des deux stéréoisomères *Z* et *E*. Dans tous les cas, les proportions relatives des deux isomères ont été déterminées à partir des spectres RMN ^1H des bruts de réaction et sont répertoriées dans le tableau V p. 118 à 120.

b) Caractéristiques physiques des composés 50-57

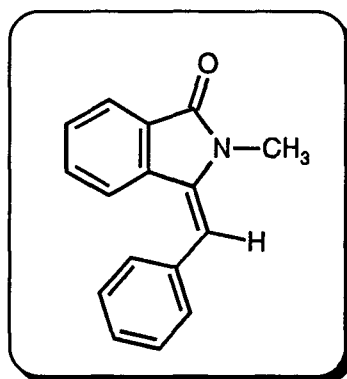
◆ *N*-méthyl-3-benzylidène-néphalimidine(*Z*) 50⁶



Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 104-105

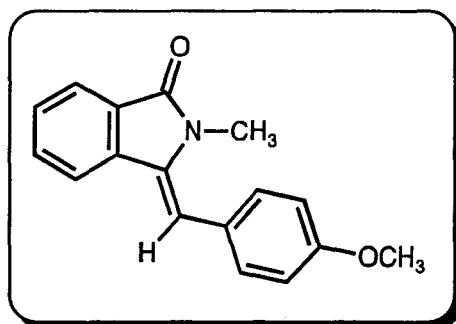
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.03 (s, 3H, NCH_3) ; 6.78 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.31-7.41 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.49-7.59 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.74 (d, $J = 7.3$, 1H, H_{arom}) ; 7.85 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 235 (M^+ , 100) ; 206 ($\text{M}^+ - \text{NCH}_3$, 30) ; 178 ($\text{M}^+ - \text{CONCH}_3$, 30) ; 91(65)

◆ *N*-méthyl-3-benzylidène-phtalimidine(*E*) 50⁶

Point de fusion (°C) : 120-121

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.38 (s, 3H, NCH₃) ; 6.51 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 7.29-7.30 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.39-7.45 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.83 (d, *J* = 7.0, 1H, H_{arom})

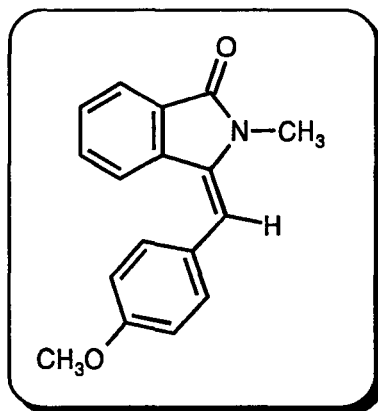
◆ *N*-méthyl-3-(4-méthoxy)benzylidène-phtalimidine(*Z*) 51

Point de fusion (°C) : 145-146

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.06 (s, 3H, NCH₃) ; 3.84 (s, 3H, OCH₃) ; 6.73 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 6.91 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{arom}) ; 7.32 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{arom}) ; 7.47 (d, *J* = 7.7, 1H, H_{arom}) ; 7.58 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.72 (d, *J* = 7.7, 1H, H_{arom}) ; 7.83 (d, *J* = 5.8, 1H, H_{arom})

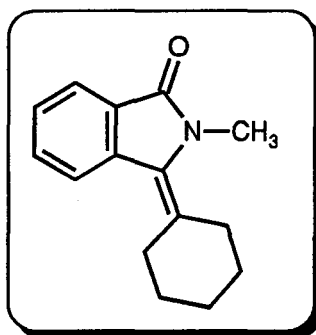
Spectre de masse *m/z* : 265 (M⁺, 100) ; 250 (M⁺ - CH₃, 62)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	C:76.91 ; H:5.70 ; N:5.28 ; O:12.06
	trouvé	C:76.72 ; H:5.92 ; N:5.09 ; O:12.24

◆ *N*-méthyl-3-(4-méthoxy)benzylidènephthalimidine(*E*) 51

Point de fusion (°C) : 169-170

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.37 (s, 3H, NCH₃) ; 3.87 (s, 3H, OCH₃) ; 6.46 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 6.96 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{arom}) ; 7.28-7.43 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.83 (d, *J* = 7.6, 1H, H_{arom})

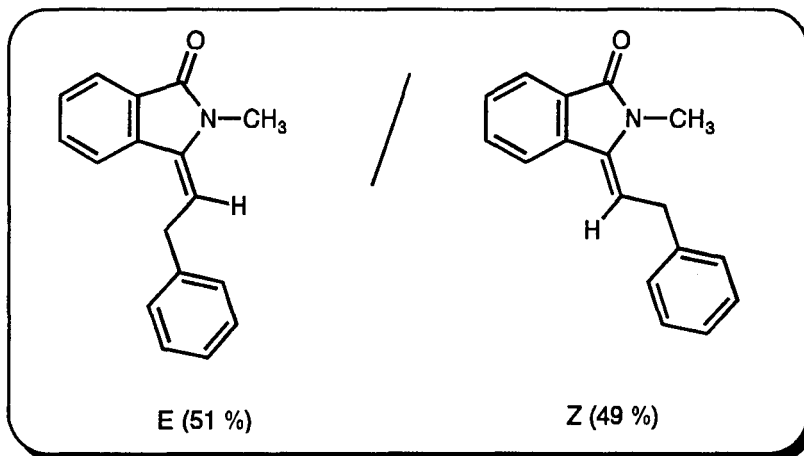
◆ *N*-méthyl-3-cyclohexylidènephthalimidine 52

Point de fusion (°C) : 164-165

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.72 (br.s, 6H, H_{aliphatique}) ; 2.71 (t, *J* = 6.2, 2H, H_{aliphatique}) ; 2.85 (t, *J* = 6.3, 2H, H_{aliphatique}) ; 3.47 (s, 3H, NCH₃) ; 7.35 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.39 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.86 (m, 2H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 227 (M⁺, 50) ; 198 (M⁺-NCH₃, 47) ; 172 (100) ; 146 (75)

Analyse	calculé pour C ₁₅ H ₁₇ NO	C:79.29 ; H:7.48 ; N:6.16 ; O:7.03
	trouvé	C:79.30 ; H:7.34 ; N:6.09 ; O:7.29

♦ *N*-méthyl-3-phénylidène-phtalimidine (*E*)/(*Z*) 53

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) :

Isomère <i>E</i>	Isomère <i>Z</i>
3.24 (s, 3H, NCH ₃)	3.56 (s, 3H, NCH ₃)
4.03 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H, CH ₂ Ph)	3.99 (d, <i>J</i> = 8.3, 2H, CH ₂ Ph)
5.60 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H, CH _{vinylique})	5.80 (t, <i>J</i> = 8.3, 1H, CH _{vinylique})

massifs communs : 7.06-7.90 (m, 9H, H_{arom})

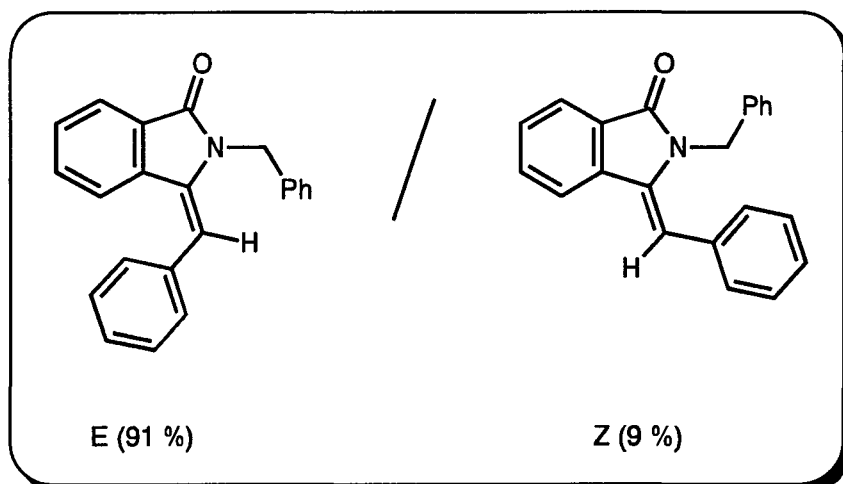
Spectre de masse *m/z* : 249 (M⁺, 100) ; 220 (M⁺-NCH₃, 25) ; 158(43)

Analyse calculé pour C₁₇H₁₅NO

C:81.90 ; H:6.06 ; N:5.62 ; O:6.42

trouvé

C:81.87 ; H:6.34 ; N:5.59 ; O:6.24

♦ *N*-benzyl-3-benzylidène-nphthalimidine(*E*)(*Z*) 54⁶

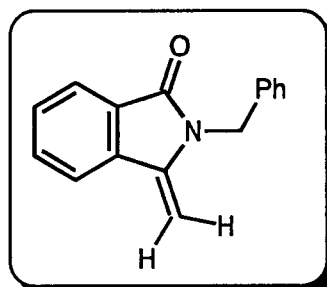
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) :

isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
5.12 (s, 2H, NCH ₂ Ph)	4.93 (s, 2H, NCH ₂ Ph)
6.40 (s, 1H, H _{vinylique})	6.71 (s, 1H, H _{vinylique})

massifs en communs : 7.12-7.94 (m), 8.28 (d, *J* = 7.7) [14H H_{arom}]

Spectre de masse *m/z* : 311 (*M*⁺, 30) ; 91 (CH₂Ph, 100)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₁₇ NO	C:84.86 ; H:5.50 ; N:4.50 ; O:5.14
	trouvé	C:84.88 ; H:5.42 ; N:4.57 ; O:5.20

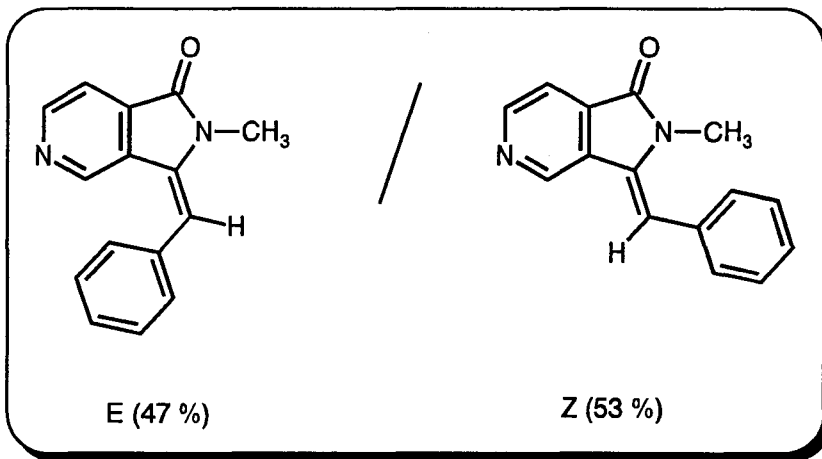
♦ *N*-méthyl-3-méthylidène-nphthalimidine 55⁷

Point de fusion (°C) : 120-121

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.78 (d, *J* = 2.4, 1H, H_{vinylique}) ; 5.00 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 5.14 (d, *J* = 2.4, 1H, H_{vinylique}) ; 7.23-7.89 (m, 9H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 235(*M*⁺, 25) ; 91 (CH₂Ph, 100)

♦ 2-méthyl-3-benzylidène pyrrolo[3,4-c]pyridine-1(2H)one (*E*)(*Z*) 56



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J*Hz, TMS) :

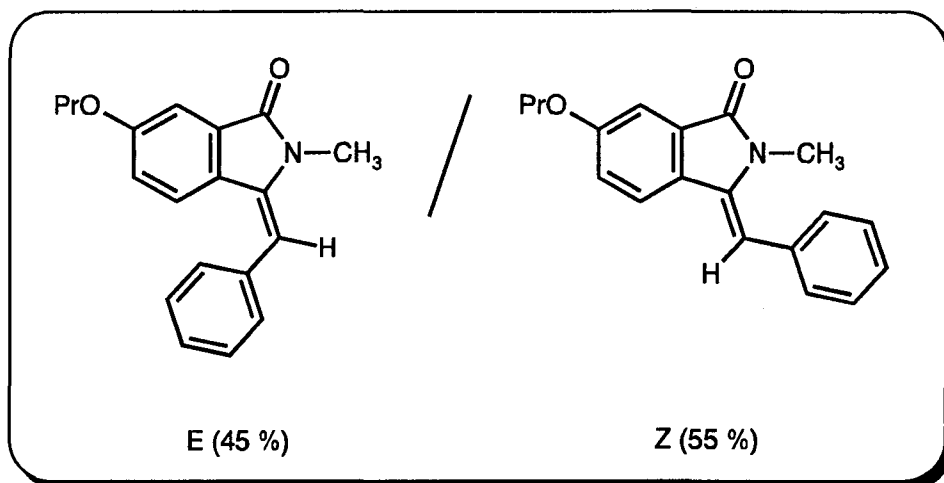
isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
3.46 (s, 3H, NCH ₃)	2.96 (s, 3H, NCH ₃)
6.46 (s, 1H, H _{vinyle})	6.71 (s, 1H, H _{vinyle})
7.99 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H, H _{arom})	7.90 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H, H _{arom})
8.37 (s, 1H, H _{arom})	9.17 (s, 1H, H _{arom})
8.70 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H _{arom})	8.80 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H, H _{arom})

massifs communs : 7.09-7.15 (m) ; 7.72-7.75 [5H, H_{arom}]

Spectre de masse *m/z* : 236 (M⁺, 100)

Analyse calculé pour C₁₅H₁₂N₂O
trouvé

C:76.25 ; H:5.12 ; N:11.86 ; O:6.77
C:76.34 ; H:5.40 ; N:11.57 ; O:6.70

◆ *N*-méthyl-6-propyloxy-3-benzylidènephthalimidine(*E*)(*Z*) 57

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) :

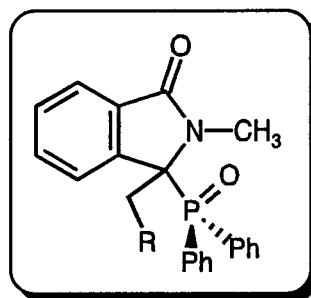
isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
3.32 (s, 3H, NCH_3)	3.10 (s, 3H, NCH_3)
6.51 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$)	6.83 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$)

massifs en communs : 1.02-1.22 (m, 3H, CH_3) ; 1.71-1.78 (m, 2H, CH_2) ; 3.77-3.82 (m, 2H, CH_2) ; 7.02-7.55 (m), 7.86 (d, $J = 7.4$) [8H, H_{arom}]

Spectre de masse m/z : 293 (M^+ , 100) ; 273 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 40)

Analyse calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ C:77.79 ; H:6.53 ; N:4.77 ; O:10.91
trouvé C:77.88 ; H:6.44 ; N:4.78 ; O:10.93

2°/ Synthèse des *N*-méthyl-3-benzyl et 3-phénéthylphthalimidines 61,62



a) Synthèse des composés 61,62

Une solution de lactame phosphorylée **33** (2 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé (20 ml) est refroidie à -78°C . Une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (2 mmole d'une solution 1.6 M) est alors additionnée goutte à goutte.

Après agitation du mélange pendant 15 minutes à -78°C , une solution de bromure de benzyle dans le tétrahydrofurane (2 ml) est coulée sur le carbanion stabilisé phosphorylé de couleur orangée. La décoloration est quasi-instantanée, la réaction est cependant complétée par agitation à température ambiante (10 mn). Après hydrolyse par une solution de chlorure d'ammonium, extraction à l'éther éthylique (4 fois 20 ml), séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est finalement concentrée sous pression réduite.

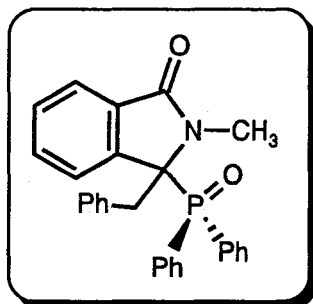
Le résidu solide obtenu est purifié par recristallisation.

Pour la préparation du composé **62** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$), il est nécessaire de remplacer le butyllithium par du KHMDS (solution 0.5M dans le toluène) en présence d'éther couronne (1 équivalent) et de purifier le résidu sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

Les composés **61,62** sont finalement recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques des composés 61,62

◆ *N*-méthyl-3-benzyl-3-diphénylphosphinoylphtalimidine **61**



Rdt : 86 %

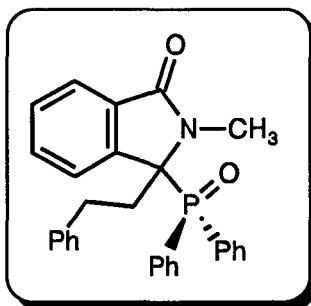
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 164-165

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.10 (s, 3H, NCH_3); 3.71 (dd, $J = 2.3, 14.3$, 1H, CH_2Ph); 4.18 (dd, $J = 6.0, 14.2$, 1H, CH_2Ph); 6.58 (d, $J = 6.5$, 2H, H_{arom}); 6.82 (m, 1H, H_{arom}); 6.87-6.93 (m, 3H, H_{arom}); 7.24-7.35 (m, 7H, H_{arom}); 7.46-7.49 (m, 2H, H_{arom}); 7.54-7.57 (m, 2H, H_{arom}); 7.72-7.76 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 32.8

Spectre de masse m/z : 437 (M^+ , 25) ; 236 ($\text{M}^+ - \text{POPh}_2$, 100) ; 77 (Ph, 15)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$	C:76.87 ; H:5.53 ; N:3.20 ; O:7.31 ; P:7.08
	trouvé	C:76.57 ; H:5.38 ; N:3.20 ; O:7.88 ; P:7.13

♦ *N*-méthyl-3-phénéthyl-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 62

Rdt : 84 %

Point de fusion (°C) : 89-90

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.04 (s, 3H, NCH₃) ; 1.78 (dt, *J* = 5.1, 14.0, 1H, CH₂) ; 2.03 (dt, *J* = 4.7, 14.0, 1H, CH₂) ; 2.81 (m, 1H, CH₂-CP) ; 3.15 (m, 1H, CH₂-CP) ; 6.79 (d, *J* = 7.6, 1H, H_{arom}) ; 6.97 (d, *J* = 6.8, 2H, H_{arom}) ; 7.13-7.58 (m, 13H, H_{arom}) ; 7.72 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.81 (d, *J* = 7.6, 1H, H_{arom})

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ) : 31.7

Spectre de masse *m/z* : 451 (M⁺, 17) ; 250 (M⁺-POPh₂, 100) ; 201 (POPh₂, 22)

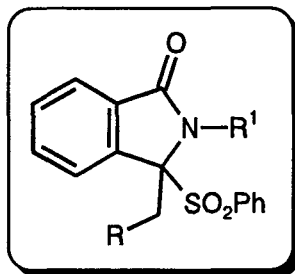
Analyse	calculé pour C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ P	C:77.15 ; H:5.80 ; N:3.10 ; O:7.09 ; P:6.86
	trouvé	C:77.10 ; H:5.88 ; N:3.15 ; O:7.18 ; P:6.71

3°/ Synthèse des *N*-méthyl-3-benzylidène et 3-phénéthylidènephthalimidines 50,53

Les composés **50,53** ont été obtenus par déphosphorylation en portant respectivement le composé **61** à reflux de 1,2-dibromoéthane pendant 10 heures et le composé **63** à reflux de trichlorobenzène pendant 8 heures.

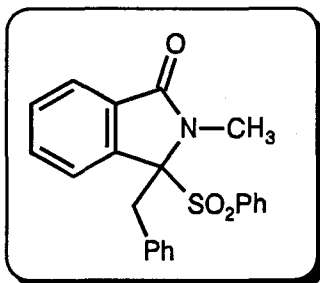
Les solvants sont ensuite éliminés sous vide poussé et les résidus sont chromatographiés sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

Les caractéristiques physiques des composés **50,53** sont identiques à celles obtenues par réaction d'Horner-Wittig et décrites pages 249 à 252.

III/ REACTIVITE DES LACTAMES SULFONEES**1°/ Synthèse et caractéristiques physiques des N-méthyl et N-benzyl-3-phénylsulfonylphtalimidines 63,64**

Les réactions de métallation et de benzylation des *N*-alkyl-3-phénylsulfonylphtalimidines **48,49** s'effectuent selon le protocole décrit pour la lactame phosphorylée **33** p. 255 avec quelques modifications :

- la métallation nécessite une agitation de 40 mn à -78 °C après addition du butyllithium
- le carbanion résultant et le bromure de benzyle sont maintenus en contact pendant 30 minutes à température ambiante.

♦ ***N*-méthyl-3-benzyl-3-phénylsulfonylphtalimidine 63**

Rdt : 92 %

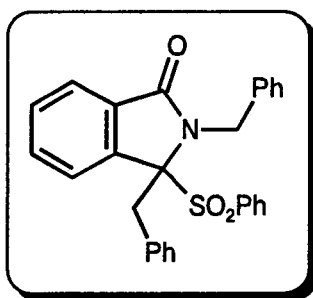
Point de fusion (°C) : 106 - 108

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.35 (s, 3H, NCH₃) ; 3.92 (d, *J* = 16.3, 1H, CH₂Ph) ; 4.11 (d, *J* = 16.3, 1H, CH₂Ph) ; 6.79 (d, *J* = 6.1, 2H, H_{arom}) ; 7.02 (d, *J* = 6.4, 2H, H_{arom}) ; 7.18-7.62 (m, 9H, H_{arom}) ; 8.06 (d, *J* = 7.0, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.8 (CO), 139.8, 131.4 ; CH : 135.1, 132.5, 132.4, 131.4, 130.9, 129.6, 128.1, 127.8, 125.6, 123.8 ; CH₂ : 28.0 (CH₂Ph) ; CH₃ : 32.1 (NCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 377 (M⁺, 25) ; 236 (M⁺-SO₂Ph, 100)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₁₉ NO ₃ S	C:70.01 ; H:5.07 ; N:3.71 ; O:12.72 ; S:8.49
	trouvé	C:70.23 ; H:5.29 ; N:3.44 ; O:12.88 ; S:8.21

◆ *N*-benzyl-3-benzyl-3-phénylsulfonylphtalimidine 64**Rdt** : 90 %**Point de fusion** (°C) : 66 - 68

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.90 (d, *J* = 15.0, 1H, CH₂Ph) ; 4.19 (d, *J* = 15.0, 1H, CH₂Ph) ; 5.08 (d, *J* = 15.0, 1H, CH₂Ph) ; 5.13 (d, *J* = 15.0, 1H, CH₂Ph) ; 6.51 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{arom}) ; 6.84-6.88 (m, 2H, H_{arom}) ; 6.95-6.97 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.08-7.13 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.22-7.25 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.41-7.43 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.56-7.62 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.90 (d, *J* = 8.8, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.3 (CO), 139.7, 134.6 ; CH : 132.8, 132.5, 132.3, 131.8, 131.6, 130.7, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.0, 124.3, 123.4 ; CH₂ : 34.9 (NCH₂), 28.2 (CH₂Ph)

Spectre de masse *m/z* : 453 (M⁺, 25) ; 312 (M⁺-SO₂Ph, 100)

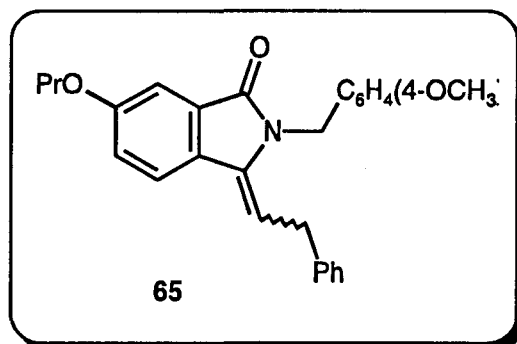
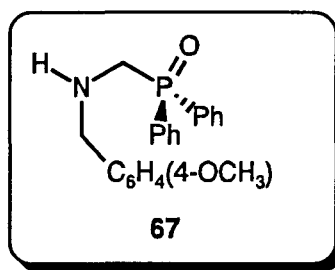
Analyse	calculé pour C ₂₈ H ₂₃ NO ₃ S	C:74.15 ; H:5.11 ; N:3.09 ; O:10.58 ; S:7.07
	trouvé	C:74.15 ; H:5.05 ; N:3.23 ; O:10.55 ; S:7.04

2°/ Synthèse des *N*-méthyl et *N*-benzyl-3-benzylidène phtalimidine 50,54

Une solution de lactame benzylée sulfonée **63,64** (0.1 mole) dans le tétrahydrofurane distillé (5 ml) est agitée à température ambiante et sous argon en présence de *t*-butylate de potassium fraîchement sublimé (0.11 mole introduit en solution dans 1 ml de THF).

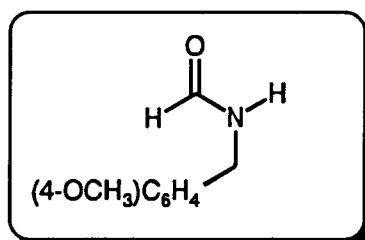
La solution est ensuite neutralisée avec de l'acide chlorhydrique (10 %) et extraite avec de l'éther éthylique (3 fois 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite et finalement purifiées sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60).

Les caractéristiques physiques des composés **50,54** sont identiques à celles des produits obtenus par réaction de Horner-Wittig et décrites pages 249 à 253.

V/ APPLICATIONS1°/ Synthèse du composé 65A/ Synthèse de la N-diphénylphosphinoyl-N-(4-méthoxybenzyl) amine 67a) Synthèse et caractéristiques physiques du N-(4-méthoxybenzyl)formamide

A 30 ml d'anhydride acétique sont additionnés 15 ml d'acide formique coulés de manière à maintenir la température inférieure à 25 °C. Après 30 minutes d'agitation, 8g de 4-méthoxybenzylamine sont additionnés à la même température et la solution est encore agitée pendant 45 minutes.

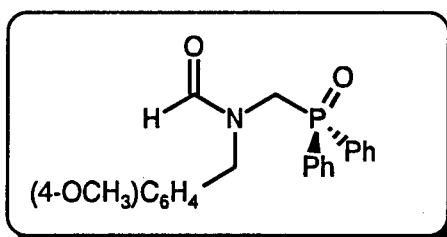
Le mélange est ensuite neutralisé avec du carbonate de potassium et extrait avec du chloroforme (5 fois 50 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est finalement mis à sec sous vide poussé et recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ *N*-(4-méthoxybenzyl)formamide**Rdt** : 83 %**Point de fusion** (°C) : 76-77

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.78 (s, 3H, OCH₃) ; 3.97 (d, J = 5.8, 2H, CH₂) ; 5.89 (br.s, 1H, NH) ; 6.85 (d, J = 8.4, 2H, H_{arom}) ; 7.20 (d, J = 8.4, 2H, H_{arom}) ; 8.21 (s, 1H, CHO)

b) Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(4-méthoxybenzyl)formamide 68

Le mode opératoire concernant la synthèse de ce composé est identique à celui décrit p.192 pour les formamides phosphorylés.

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(4-méthoxybenzyl)formamide 68**Rdt** : 80 %**Point de fusion** (°C) : 99-100

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) :

Mélange rotamère 1/rotamère 2 : 13/87

rotamère 1	rotamère 2
3.77 (s, 3H, OCH ₃)	3.78 (s, 3H, OCH ₃)
3.87 (d, J = 3.8, 2H, CH ₂ P)	4.14 (d, J = 5.4, 2H, CH ₂ P)
4.60 (s, 2H, NCH ₂ PhOCH ₃)	4.66 (s, 2H, NCH ₂ PhOCH ₃)
7.99 (s, 1H, CHO)	8.16 (s, 1H, CHO)

massifs communs : 6.83-6.87 (m), 7.14-7.25 (m), 7.44-7.53 (m), 7.78-7.85 (m) [14H, H_{arom}]

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 162.2 (CHO), 159.6 (COCH_3), 132.7, 131.5, 125.3 ;
 CH : 132.3, 131.1, 131.0, 130.2, 130.1, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.2, 126.8, 114.2 ; CH_2 :
 51.4 ($\text{NCH}_2\text{PhOCH}_3$), 40.5 (d, $J = 77.2$, CH_2P) ; CH_3 : 55.3 (OCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 30.3 et 26.7 (rotamère 1 et 2)

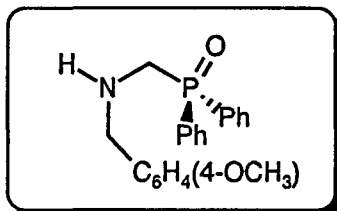
Spectre de masse m/z : 379 (M^+ , 17) ; 215 (CH_2POPh_2 , 88) ; 201 (POPh_2 , 59) ; 121
 ($\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$, 100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$	C:69.65 ; H:5.84 ; N:3.69 ; O:12.65 ; P:8.16
	trouvé	C:69.61 ; H:6.05 ; N:3.59 ; O:12.90 ; P:7.90

c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'amine 67

L'étape de déformylation a été décrite p. 195.

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(4-méthoxybenzyl)amine 67



Rdt : 82 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 77-78

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.75 (br.s, 1H, NH); 3.38 (d, $J = 7.9$, 2H, CH_2P);
 3.77-3.79 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_2\text{Ph}$); 6.81 (d, $J = 8.6$, 2H, H_{arom}); 7.14 (d, $J = 8.6$, 2H, H_{arom});
 7.42-7.53 (m, 6H, H_{arom}); 7.70-7.77 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 159.3 (COCH_3), 132.0; CH : 131.9, 131.2, 131.1, 129.5,
 128.7, 128.5, 113.7; CH_2 : 54.8 (CH_2Ph), 47.59 (d, $J = 102.7$, CH_2P); CH_3 : 51.3

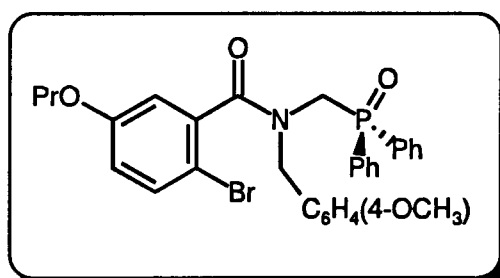
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ) : 29.8

Spectre de masse m/z : 351 (M^+ , 100); 201 (POPh_2 , 10); 121 ($\text{CH}_3\text{OPhCH}_2$, 100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$	C:71.78 ; H:6.31 ; N:3.99 ; O:9.11 ; P:8.81
	trouvé	C:71.80 ; H:6.05 ; N:4.17 ; O:9.00 ; P:8.83

B/ Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-(4-méthoxybenzyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3-propyloxybenzamide 68

La connexion de l'amine phosphorylée 1a a été effectuée selon la technique du couplage de type DCC avec l'acide 6-bromo-3-propyloxybenzoïque déjà détaillée p. 198.

♦ *N*-(4-méthoxybenzyl) -*N*-diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3-propyloxybenzamide 68

Rdt : 81 %

Point de fusion (°C) : 143-144

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.00 (t, *J* = 7.6, 3H, CH₃) ; 1.71-1.77 (m, 2H, CH₂) ; 3.66-3.74 (m, 2H, CH₂) ; 3.76 (s, 3H, OCH₃) ; 4.42 (dd, *J* = 6.1, 15.2, 1H, CH₂P) ; 4.55 (m, 2H, CH₂P+CH₂Ph) ; 4.76 (d, *J* = 15.2, 1H, CH₂Ph) ; 6.22 (d, *J* = 3.0, 1H, H_{arom}) ; 6.69 (dd, *J* = 3.0, 9.0, 1H, H_{arom}) ; 6.83 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{arom}) ; 7.25 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.32 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{arom}) ; 7.40-7.55 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.85-8.05 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 159.3 (CO), 158.3, 137.5, 109.3, 132.16 ; CH : 133.8, 132.3, 131.5, 131.4, 131.2, 130.0, 128.8, 128.7, 128.5, 117.6, 114.1, 113.8 ; CH₂ : 69.9, 52.7, 41.9 (d, *J* = 75.8, NCH₂P), 22.4 ; CH₃ : 55.2 (OCH₃), 10.4

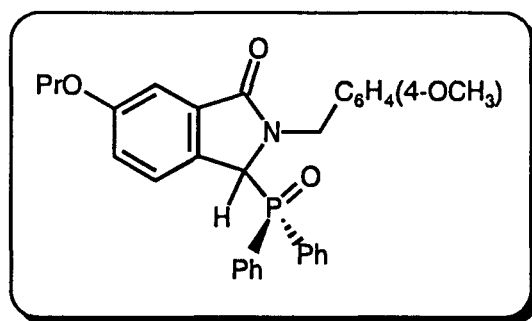
RMN ³¹P (75 MHz, CDCl₃, δ) : 30.9

Spectre de masse *m/z* : 593 et 591 (M⁺, 100) ; 512 (M⁺-Br, 37) ; 482 et 480 (98)

Analyse	calculé pour C ₃₁ H ₃₁ NO ₄ PBr	C:62.85; H:5.27; N:2.36; O:10.80; P:5.23; Br:13.49
	trouvé	C:62.65; H:5.21; N:2.55; O:10.75; P:5.38; Br:13.27

C/ Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-(4-méthoxybenzyl)-6-propyloxy-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 69

L'annélation a été menée à bien en utilisant la stratégie "benzyne" décrite page 240.

♦ *N*-(4-méthoxybenzyl)-6-propyloxy-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 69

Rdt : 94 %

Point de fusion (°C) : 185-186

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.03 (t, *J* = 7.8, 3H, CH₃) ; 1.76-1.78 (m, 2H, CH₂) ; 3.69-3.76 (m, 2H, CH₂) ; 3.78 (s, 3H, OCH₃) ; 4.52 (d, *J* = 14.9, 1H, CH₂Ph) ; 5.15 (d, *J* = 10.8, 1H, CHP) ; 5.51 (d, *J* = 14.9, 1H, CH₂P) ; 6.42 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.79 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}) ; 6.94 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{arom}) ; 7.25-7.75 (m, 13H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 159.0 (CO), 157.9, 136.9 133.5 ; CH : 134.2, 131.3, 131.0, 129.8, 128.6, 128.4, 128.2, 118.6, 113.9, 114.0, 60.5 (d, *J* = 73.5, CHP) ; CH₂ : 66.9, 53.4, 21.8 ; CH₃ : 55.2 (OCH₃), 10.1

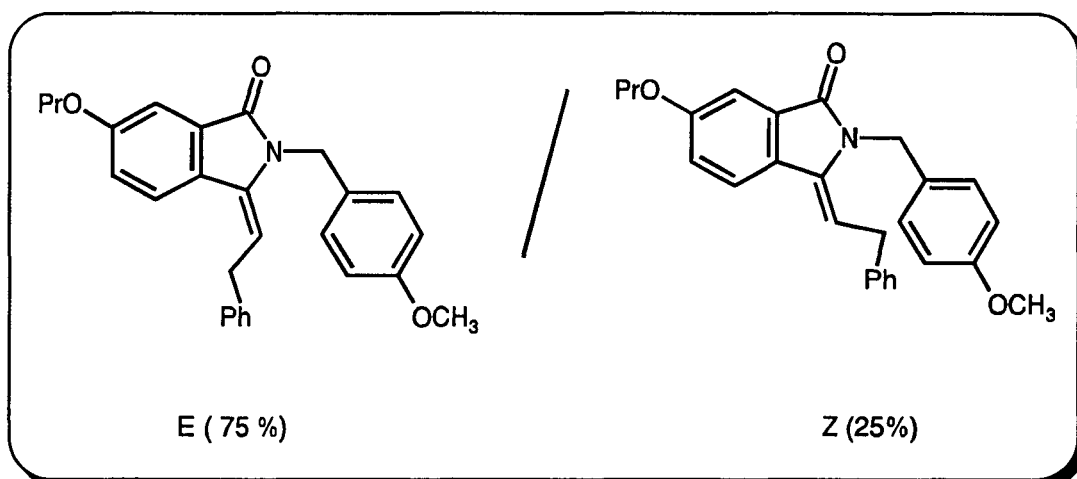
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.5

Spectre de masse *m/z* : 511 (M⁺, 37); 310 (M⁺-POPh₂, 21); 201 (POPh₂, 100)

Analyse	calculé pour C ₃₁ H ₃₀ NO ₄ P	C:72.79; H:5.91; N:2.74; O:12.51; P:6.05
	trouvé	C:73.01; H:5.89; N:2.72; O:12.46; P:5.94

D/ Synthèse et caractéristiques physiques des *N*-(4-méthoxy)benzyl-6-propyloxy -3-phénylidène phtalimidines

Synthèse par une réaction d'Horner-Wittig entre la lactame phosphorylée 69 et le phénylacétaldéhyde (cf p. 248). Le brut de réaction a été purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

◆ *N*-(4-méthoxy)benzyl-6-propyloxy-3-phénylidène-phtalimidine 65

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) :

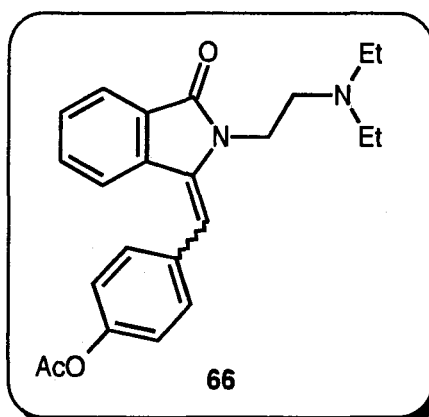
isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
3.78 (s, 3H, OCH ₃)	3.75(s, 3H, OCH ₃)
4.10(d, <i>J</i> = 8.1, 2H, CH ₂ Ph)	4.23(d, <i>J</i> = 7.7, 2H, CH ₂ Ph)
4.91 (s, 2H, CH ₂ Ph-)	5.12 (s, 2H, CH ₂ Ph-)
5.82 (t, <i>J</i> = 8.1, 1H, H _{vinyle})	5.59 (t, <i>J</i> = 7.7, 1H, H _{vinyle})

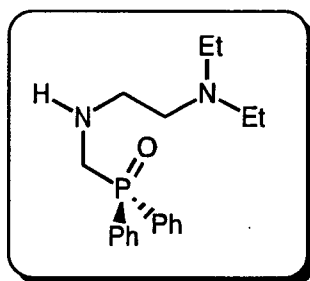
massifs en communs: 1.02 -1.06 (m, 3H, CH₃) ; 1.74-1.81 (m, 2H, CH₂) ; 3.66-3.73 (m, 2H, CH₂) ; 6.85-6.95 (m) ; 7.02-7.34(m) ; 7.41-7.52 (m) ; 7.52-8.00 (m)[12H, H_{arom.}]

Spectre de masse *m/z* : 413 (M⁺, 100) ; 292 (34) ; 121 (CH₂PhOCH₃)

Analyse calculé pour C₂₇H₂₇NO₃ C:78.42; H:6.58; N:3.39; O:11.61
trouvé C:78.10; H:6.68; N:3.62; O:11.63

2°/ Synthèse du composé 66



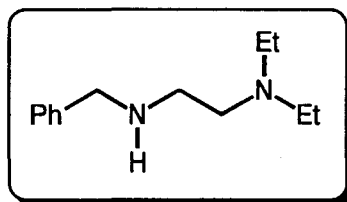
A/ Synthèse de la *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(2-diéthylamino)éthyl-amine 70a) Synthèse et caractéristiques physiques de la *N*-benzyl-*N*-(2-diéthylamino)amine

Une solution de *N,N*-diéthyléthylènediamine (11.6g, 0.1 mole) et de benzaldéhyde (0.11 mole) dans le toluène (100 ml) est chauffée à reflux pendant 12 heures en présence de 20 g de tamis moléculaires 4Å.

Après évaporation du toluène sous pression réduite, le benzaldéhyde en excès est éliminé sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

L'imine (0.1 mole) est dissoute dans 50 ml de méthanol absolu et réduite par du borohydrure de sodium (3.8 g, 0.1 mole). Au cours de cette opération la température du milieu réactionnel doit être maintenue en dessous de 20 °C à l'aide d'un bain de glace.

Après 1h d'agitation, le brut est jeté dans 100 ml d'eau distillée puis extrait à l'éther éthylique (5 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le résidu huileux est mis à sec sous vide poussé.

◆ *N*-benzyl-*N*-(2-diéthylamino)amine**Rdt** : 91 %**Point de fusion** (°C) : 40-41

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.98 (t, *J* = 7.1, 6H, 2xCH₃) ; 1.95 (br.s, 1H, NH) ; 2.47 (q, *J* = 7.1, 4H, 2xCH₂) ; 2.57 (t, *J* = 6.1, 2H, CH₂) ; 2.68 (t, *J* = 6.1, 2H, CH₂) ; 3.78 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 7.20-7.30 (m, 5H, H_{arom})

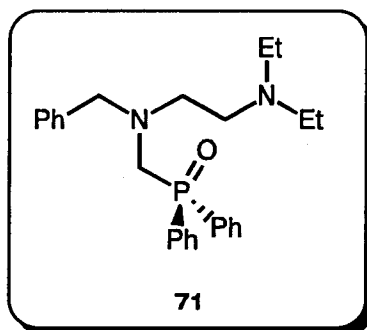
b) Synthèse et caractéristiques physiques de la *N*-diphénylphosphinoylméthyl -*N*-benzyl-*N*-(2-diéthylamino)éthylamine 71

Une suspension de *N*-benzyl-*N*-(2-diéthylamino)éthylamine (2 g, 0.01 mole) et de paraformaldéhyde (0.3g, 0.01 mole) dans 15 ml d'éthanol absolu et 20 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 12 heures. Après évaporation des solvants sous pression réduite, l'excès de paraformaldéhyde est éliminé sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

Le *N,O*-acétal (0.01 mole) obtenu est dissous dans 20 ml de THF fraîchement distillée. Une solution de chlorodiphénylphosphine (2.20g, 0.01 mole) dans le même solvant (5 ml) est additionné goutte à goutte. Lors de cette opération le mélange réactionnel doit être maintenu sous atmosphère d'argon à une température inférieure à 50°C (bain eau-glace).

Après 30 minutes, 3g de carbonate de potassium sont introduits par petites quantités afin de détruire les traces d'acide chlorhydrique provenant d'un début d'hydrolyse de la chlorodiphénylphosphine. Après filtration, le brut est trituré dans de l'éther éthylique à 0°C et les cristaux ainsi obtenus sont filtrés puis recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

◆ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-benzyl-*N*-(2-diéthylamino)éthylamine 71



Rdt : 76 %

Point de fusion (°C) : 78-79

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 0.99 (t, J = 7.1, 6H, 2xCH₃) ; 2.40-2.61 (m, 6H, 3xCH₂) ; 2.80 (t, J = 6.6, 2H, CH₂) ; 3.42 (d, J = 5.8, 2H, CH₂P) ; 3.78 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7.06-7.10 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.16-7.19 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.28-7.52 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.63-7.76 (m, 4H, H_{arom})

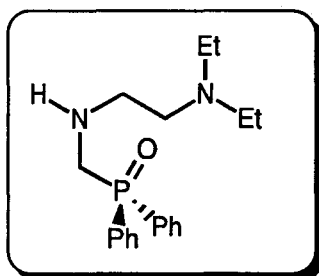
Spectre de masse m/z : 420 (M⁺, 25) ; 334 (M⁺-CH₂N(Et)₂, 97) ; 91 (CH₂Ph, 100) ; 219 (M⁺-POPh₂, 15)

Analyse	calculé pour C ₂₆ H ₃₃ N ₂ OP	C:74.26; H:7.91; N:6.66; O:3.80; P:7.37
	trouvé	C:74.21; H:8.05; N:6.57; O:4.00; P:7.20

B/ Synthèse du composé 70

Le composé 70 est obtenu par hydrogénolyse (25 bar, 20h, 80 °C) de l'amine 71 en présence de Pd/C 10% (20 % en masse) dans le méthanol. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu huileux est chromatographié sur silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole-triéthylamine (70/20/10).

L'huile jaunâtre obtenue est mise à sec sous vide poussé.

◆ ***N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(2-diéthylamino)éthylamine 70**

Rdt : 83 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.95 (t, *J* = 7.2, 6H, 2xCH₃) ; 1.95 (br.s, 1H, NH) ; 2.75 (t, *J* = 6.7, 2H, CH₂) ; 2.31-2.55 (m, 6H, CH₂) ; 3.50 (d, *J* = 6.5, 2H, NCH₂P) ; 6.85 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.28-7.52 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.58-7.87 (m, 4H, H_{arom})

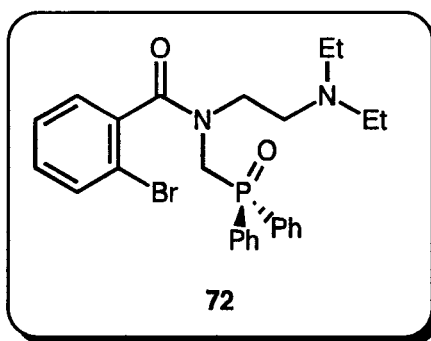
Spectre de masse *m/z* : 330 (M⁺, 23) ; 244 (M⁺-CH₂N(Et)₂, 100) ; 129 (M⁺-POPh₂, 18) ; 201 (POPh₂, 24)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 29.6

Analyse	calculé pour C ₁₉ H ₂₇ N ₂ OP	C:69.07; H:8.24; N:8.48; O:4.84; P:9.37
	trouvé	C:69.11; H:8.26; N:8.58; O:4.90; P:9.16

C/ Synthèse du *N*-diphénylphosphinoyl-*N*-(2-diéthylaminoéthyl)-6-bromo-3-propyloxybenzamide 72

La connexion de l'amine phosphorylée 70 a été effectuée par le biais d'un couplage de type péptidique en présence de DCC et de DMAP. Ce protocole réactionnel a été développé p. 198.

◆ *N*-diphénylphosphinoyl-*N*-(2-diéthylaminoéthyl)-2-bromobenzamide **72****Rdt** : 72 %**Point de fusion** (°C) : 131-132

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.02 (t, *J* = 7.0, 6H, 2xCH₃) ; 2.47-2.57 (m, 6H, 3xCH₂) ; 2.98 (t, *J* = 7.0, 2H, CH₂) ; 4.58 (br.s, 2H, CH₂P) ; 6.78 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.02-7.28(m, 5H, H_{arom}) ; 7.49-7.63(m, 5H, H_{arom}) ; 7.89-8.20(m, 3H, H_{arom})

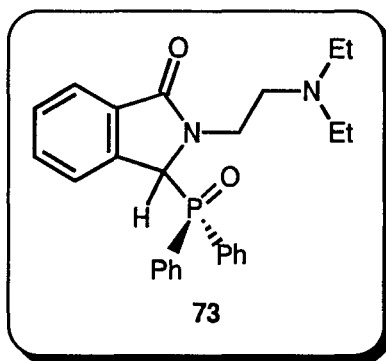
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.1

Spectre de masse *m/z* : 514 et 512 (M⁺, 12.) ; 433 (M⁺-Br, 32) ; 428 et 426 (M⁺-CH₂N(Et)₂, 100) ; (312 (M⁺-POPh₂, 26)

Analyse	calculé pour C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₂ PBr	C:60.83; H:5.89; N:5.46; O:6.23
	trouvé	C:60.90; H:5.78; N:5.62; O:6.26

D/ Synthèse de la *N*-(2-diéthylaminoéthyl)-3-diphénylphosphinoyl**phtalimidine 73**

La cyclisation du modèle parent **72** a été accomplie par addition de deux équivalents de KHMDS. Cette opération s'inscrit dans le cadre général de la stratégie "benzyne" dont le protocole expérimental est décrit p. 240.

♦ *N*-(2-diéthylaminoéthyl)-3-diphénylphosphinoylphthalimidine 73

Rdt : 79 %

Point de fusion (°C) : 171-172

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.00 (t, *J* = 6.9, 6H, 2xCH₃) ; 2.51-2.58 (m, 6H, 3xCH₂) ; 2.89 (t, *J* = 7.0, 2H, CH₂) ; 5.84 (d, *J* = 10.9, 1H, CHP) ; 6.82 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{arom}) ; 7.28-7.68 (m, 13H, H_{arom})

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.6

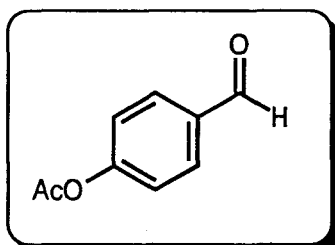
Spectre de masse *m/z* : 432 (M⁺, 38) ; 346 (M⁺-CH₂N(Et)₂, 100) ; 231 (M⁺-POPh₂, 32) ; 201 (POPh₂, 62)

Analyse	calculé pour C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₂ P	C:72.20; H:6.76; N:6.48; O:7.40; P:7.16
	trouvé	C:72.15; H:6.78; N:6.52; O:7.26; P:7.31

E/ Synthèse du 4-acétoxybenzaldéhyde

Par acylation du 4-hydroxybenzaldéhyde à l'aide d'anhydride acétique.

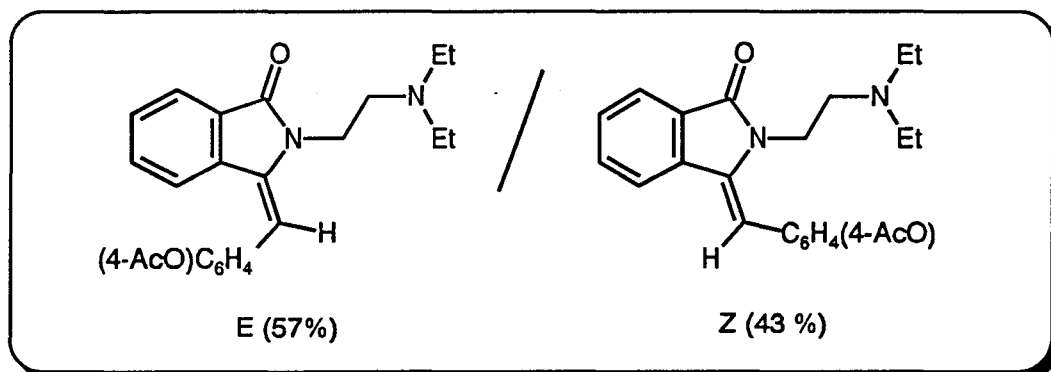
♦ 4-acétoxybenzaldéhyde



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 7.24 (d, *J* = 7.6, 2H, H_{arom}) ; 7.88 (d, *J* = 7.6, 2H, H_{arom}) ; 9.95 (s, 1H, CHO)

F/ Synthèse de la *N*-(2-diéthylaminoéthyl)-3-(4-acétoxy)benzylidènephtalimidine 66

Le traitement à basse température par du *n*-butyllithium de la lactame 73 suivi de l'addition de 4-acétoxybenzaldéhyde s'accompagne de la formation du composé 66 sous forme de deux stéréoisomères (cf p. 248).

◆ *N*-(2-diéthylaminoéthyl)-3-(4-acétoxy)benzylidènephtalimidine 66

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) :

isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
2.34 (s, 3H, CH ₃)	2.30 (s, 3H, CH ₃)
3.54 (t, <i>J</i> = 6.1, 2H, NCH ₂)	3.36 (t, <i>J</i> = 6.2, 2H, NCH ₂)
6.58 (s, 1H, H _{vinyle})	6.82 (s, 1H, H _{vinyle})
6.96 (d, <i>J</i> = 8.8, 2H, H _{arom})	6.91 (d, <i>J</i> = 8.8, H _{arom})

massifs en communs : 1.02 (t, *J* = 7.0, 6H, 2xCH₃) ; 2.39-2.52 (m, 6H, 3xCH₂) ; 7.26-7.84 (m, 6H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 378 (M⁺, 42) ; 292 (M⁺-CH₂N(Et)₂, 100)

Analyse calculé pour C₂₃H₂₆N₂O₃ C:72.99; H:6.92; N:7.40; O:12.68
trouvé C:72.59; H:6.88; N:7.52; O:12.96

3°/ Synthèse de la *N*-alkyl-3-benzylphtalimidine 74

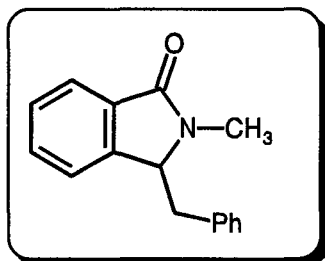
Une solution d'énamide 50 dans le méthanol est hydrogénée (50 atm, 80 °C) en présence d'oxyde de platine (PtO₂-H₂O 3%) pendant 7 heures.

Le catalyseur est ensuite filtré sur célite et le résidu, après évaporation du méthanol sous

pression réduite, est chromatographié sur silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

Le résidu huileux est ensuite refroidi à 0 °C et cristallise lentement.

◆ *N*-méthyl-3-benzylphthalimidine 74



Rdt : 78 %

Point de fusion (°C) : 52-53

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.85 (dd, *J* = 7.6, 13.8, 1H, CH₂Ph) ; 3.10 (s, 3H, NCH₃) ; 3.33 (dd, *J* = 5.1, 13.8, 1H, CH₂Ph) ; 4.62 (t, *J* = 5.0, 1H, CH) ; 6.92-9.95 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.02-7.05 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.18-7.25 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.35-7.38 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.72-7.76 (m, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 163.4 (CO), 143.5, 135.9 ; CH : 130.8, 129.5, 1287.5, 128.1, 127.1, 123.5, 122.7, 62.7 ; CH₂ : 38.6 ; CH₃ : 28.2

RMN ³¹P (75 MHz, CDCl₃, δ) : 30.9

Spectre de masse *m/z* : 237 (M⁺, 63) ; 146 (M⁺-CH₂Ph, 100) ; 91 (CH₂Ph, 77)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₅ NO	C:80.98; H:6.37; N:5.90; O:6.74
	trouvé	C:80.75; H:6.21; N:5.76; O:7.08

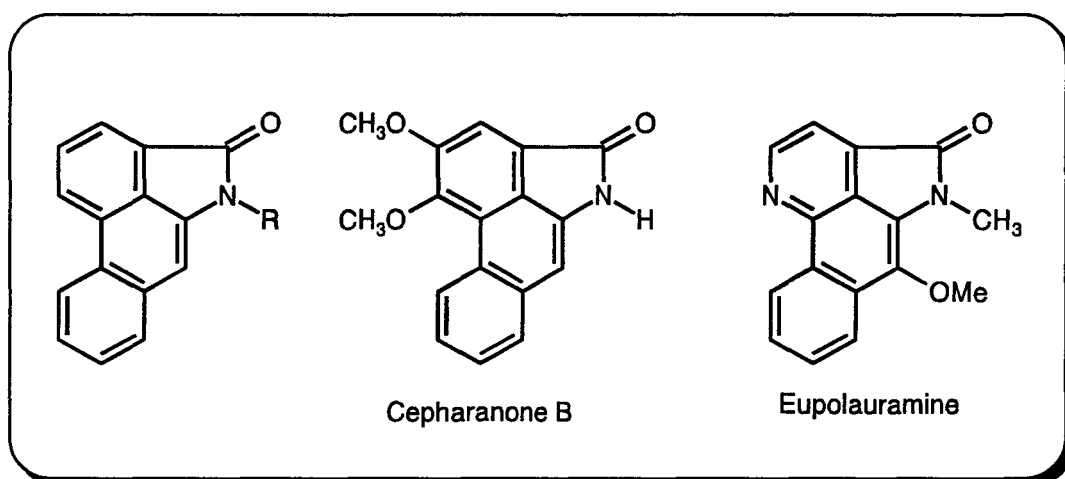
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. G. W. Gribble, *Heterocycles* **1993**, *35*, 158.
2. R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees et G. Tojo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 931.
3. T. Kametani, Y. Hirai et M. Kaziwara, T. Takahashi et K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2634.
4. M. L. Scarpati, A. Bianco et R. Lo Scalzo, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 849.
5. L. F. Fieser et M. Fieser dans "*Reagents for organic synthesis*", John Wiley et Sons, INC, New York, **1967**, 142.
6. A. Marsili et V. Scartoni, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 806.
7. S. Gabriel et G. Giebe, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2518.
8. K. Achinami, N. Ashizawa et F. Kobayashi, Jpn. Kokri Tokyo Koho, Jpn 03, 133, 955, **1989**, Chem. Abstr. **1991**, 115 : 255977j
9. Laboratori Baldacci S. p. A. Jpn. Kokai Tokyo Koho, Jpn 5946, 268, **1982**; Chem. Abstr. **1984**, 101 : 54922z.

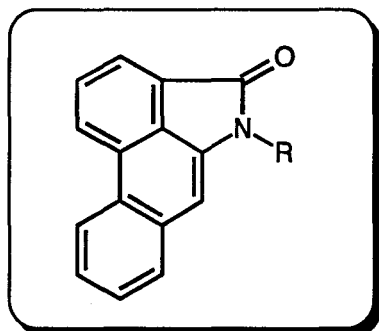
Partie expérimentale relative au chapitre IV

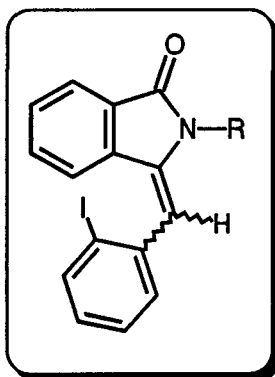
SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA CEPHARANONE B ET DE L'EUPOLAURAMINE



SYNTHESE DES ARISTOLACTAMES 78,79

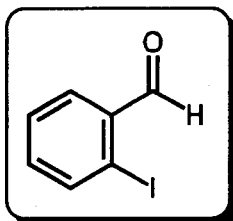


1°/ Synthèse des N-alkyl-3-(2'-iodobenzylidène)phtalimidine 75,76a) Synthèse du 2-iodobenzaldéhyde 77¹

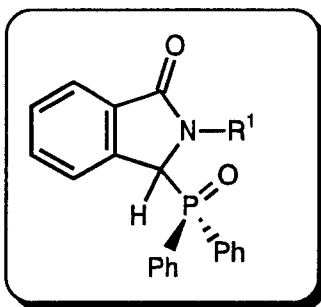
Une solution d'alcool 2-iodobenzyle (7.1g, 0.03 mole) dans le dichlorométhane (20 ml) est additionnée sous agitation vigoureuse à une suspension de dichromate de pyridinium (17.5g, 0.05 mole) dans le dichlorométhane (50 ml).

Après trois heures d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué dans l'éther éthylique (300 ml) et filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite et finalement distillé ($E_{b_{0.02}} = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) sous vide poussé pour fournir une huile qui finit par cristalliser.

♦ 2-iodobenzaldéhyde 77



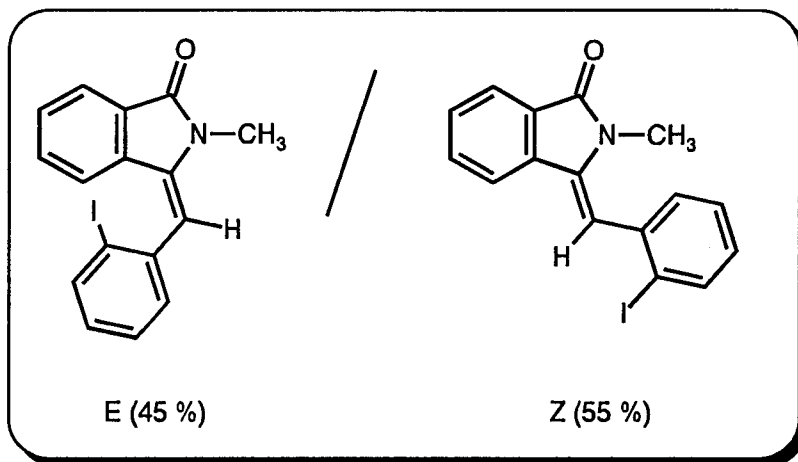
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 7.25-7.31 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.43-7.48 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.85 (dd, J = 1.7, 7.8, 1H, H_{arom}) ; 7.94 (dd, J = 1.0, 8.1, 1H, H_{arom}) ; 10.06 (s, 1H, CHO)

b) Synthèse des *N*-méthyl et *N*-benzyl-3-diphénylphosphinoylphtalimidines 33,34

Le mode opératoire concernant la synthèse de ces composés est décrit p. 239 et 240.

c) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 75,76

La synthèse des composés 75,76 s'inscrit dans le cadre général du protocole d'Horner développé p. 248. Elle donne naissance à un couple de stéréoisomères *Z* et *E* dont la composition a été déterminée par effet NOE.

♦ *N*-méthyl-3-(2'-iodobenzylidène)phtalimidine (*E*)(*Z*) 75

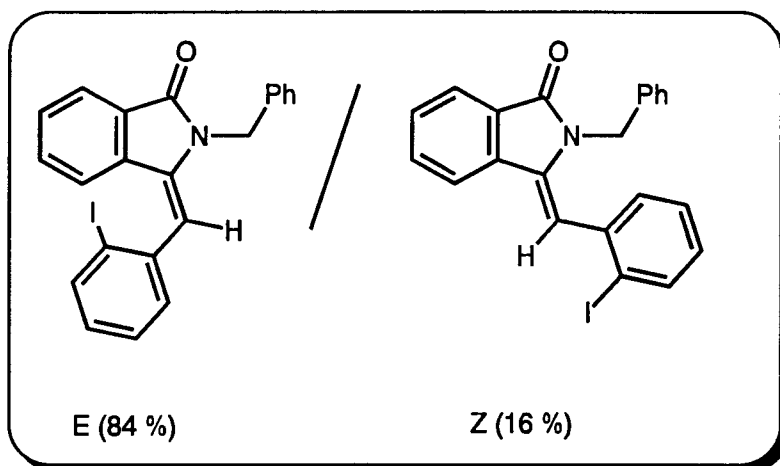
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) :

isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
3.15 (s, 3H, NCH ₃)	2.94 (s, 3H, NCH ₃)
6.30 (s, 1H, H _{vinyle})	6.56 (s, 1H, H _{vinyle})

massifs en communs : 7.00-7.04 (m) ; 7.38-7.92 (m) [8H, H_{arom}]

Spectre de masse *m/z* : 361 (M⁺, 100) ; 234 (M⁺ - I, 55) ; 204 (55) ; 176 (50) ; 165 (49)

Analyse calculé pour C₁₆H₁₂NOI C:53.21 ; H:3.35 ; N:3.88
trouvé C:53.51 ; H:3.26 ; N:3.61

◆ *N*-benzyl-3-(2'-iodobenzylidène)phthalimidine(*E*)(*Z*) 76**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) :

isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
5.10 (s, 2H, NCH ₂ Ph)	4.92 (s, 2H, NCH ₂ Ph)
6.01 (s, 1H, H _{vinylique})	6.49 (s, 1H, H _{vinylique})

massifs en communs : 7.11-7.17 (m) ; 7.20-7.89 (m) [12H, H_{arom.}]**Spectre de masse** *m/z* : 437 (*M*⁺, 100) ; 310 (*M*⁺- I, 47) ; 346 (*M*⁺-CH₂Ph, 33)

Analyse calculé pour C₂₂H₁₆NOI C : 60.43; H : 3.69; N : 3.20
 trouvé C : 60.02; H : 3.88; N : 2.98

2°/ Synthèse des aristolactames 78,79**a) Synthèse des composés 78,79**

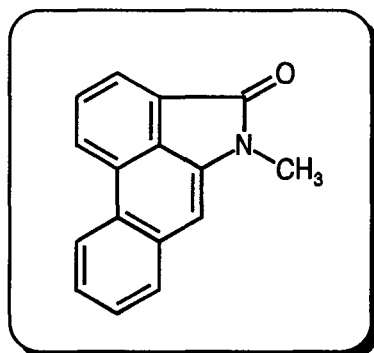
Une solution de *N*-alkyl-2'-iodo-3-benzylidènephthalimidine 75,76 (0.001 mole) dans le benzène (300 ml), préalablement saturée en azote par barbotage, est irradiée, sous atmosphère inerte, pendant douze heures à température ambiante dans un réacteur photochimique muni d'une lampe à vapeur de mercure moyenne pression.

Après concentration de la solution sous pression réduite, le résidu est dilué dans le dichlorométhane (3 ml) et déposé sur des plaques préparatives de silice. Les plaques sont ensuite développées avec un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50). Les produits cyclocondensés sont extraits de la silice après séparation par du dichlorométhane (3 fois 50 ml).

Les cristaux obtenus, après évaporation, sont recristallisés dans le méthanol.

b) Caractéristiques physiques des composés 78,79

♦ caractéristiques physiques du composé 78



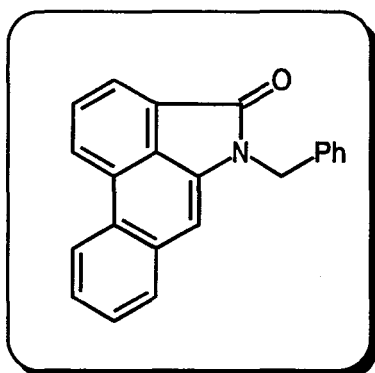
Rdt : 38 %

Point de fusion (°C) : 176 - 177

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.48 (s, 3H, NCH₃) ; 7.05 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.53-7.61 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.78-7.86 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.07 (d, J = 7.2, 1H, H_{arom}) ; 8.48-8.57 (m, 2H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 233 (M⁺, 100) ; 204(12) ; 176 (10)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₁ NO	C:82.38 ; H:4.75 ; N:6.00 ; O:6.86
	trouvé	C:82.65 ; H:4.51 ; N:6.33 ; O:6.52

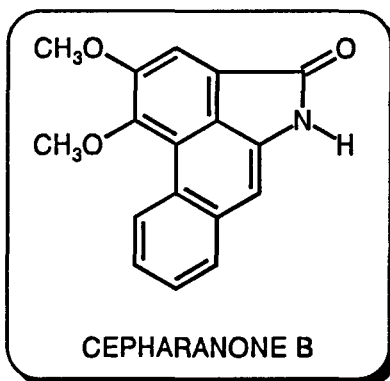
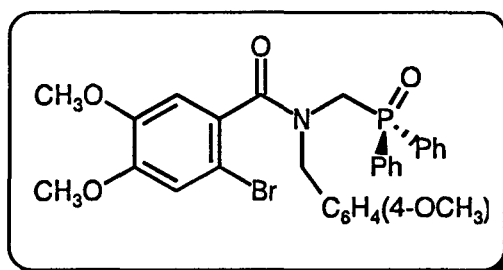
♦ caractéristiques physiques du composé 79²

Rdt : 39 %

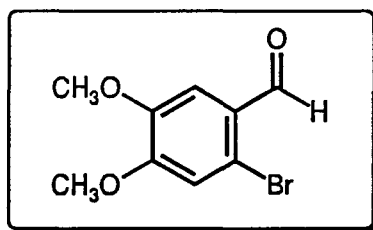
Point de fusion (°C) : 173-174 (Lit.² : 174-176)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 5.20 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 6,96 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.30-8.38 (m, 10H, H_{arom}) ; 8.45-8.65 (m, 2H, H_{arom})

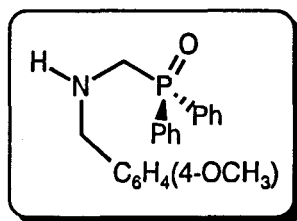
Spectre de masse m/z : 309 (M⁺, 12) ; 218 (12) ; 176 (10) ; 91 (100)

II/ SYNTHESE DE LA CEPHARANONE B**1° Synthèse du *N*-(4-méthoxybenzyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3,4-diméthoxybenzamide 81****a) Synthèse et caractéristiques physiques du 6-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 82**

Du dibrome (19.4 g, 0.12 mole) est ajouté goutte à goutte à une solution mise à reflux de 3,4-diméthoxybenzaldéhyde (20 g, 0.12 mole) dans l'acide acétique (200 ml). La solution est ensuite maintenue à reflux pendant trois heures puis refroidie. Les cristaux qui se forment sont filtrés et recristallisés dans le méthanol.

◆ 6-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 82**Rdt** : 78 %**Point de fusion** (°C) : 149-150

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 3.93 (s, 3H, OCH₃) ; 6.85 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.36 (s, 1H, H_{arom}) ; 10.29 (s, 1H, CHO)

b) Synthèse de la *N*-diphénylphosphinoylméthyl(4-méthoxybenzyl)amine **67**

La synthèse du composé a été développée dans la partie expérimentale relative au chapitre III p. 260.

c) Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-(4-méthoxybenzyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3,4-diméthoxybenzamide **81**

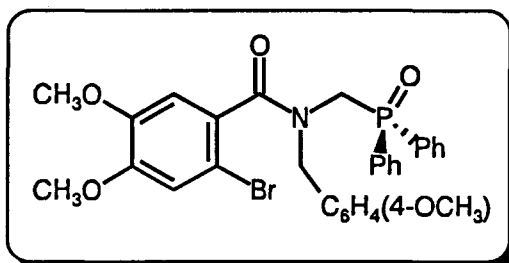
Du *N*-bromosuccinimide (2.8 g, 0.0152 mole) et 20 mg d' α,α' -azoisobutyronitrile sont additionnés par portion à une solution de 3,4-diméthoxy-6-bromobenzaldéhyde (0.012 mole) dans le tétrachlorure de carbone (200 ml) préalablement chauffée au bain d'huile à 95 °C. Après 20 mn de reflux, la solution se colore en rouge-orangé puis se décolore une heure plus tard avec précipitation de succinimide.

Après refroidissement à 0 °C, une solution d'amine phosphorylée **67** (0.014 mole) et de triéthylamine (0.018 mole, 1.8g) dans le tétrachlorure de carbone (50 ml) est coulée goutte à goutte sous agitation.

Un précipité de chlorhydrate de triéthylamine se forme et le mélange est encore agité pendant 30 minutes à température ambiante.

Les divers précipités sont éliminés par filtration et le filtrat est lavé avec de l'eau distillée (2 fois 30 ml), séché sur sulfate de magnésium et finalement concentré sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (60/40). L'amide phosphorylé est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

◆ *N*-(4-méthoxybenzyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-6-bromo-3,4-diméthoxybenzamide
81



Rdt : 80 %

Point de fusion (°C) : 177-178

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.67 (s, 3H, OCH₃) ; 3.76 (s, 3H, OCH₃) ; 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 4.42-4.57 (m, 3H, CH₂PhOCH₃ + CH₂P) ; 4.77 (d, J = 7.6, 1H, CH₂PhOCH₃) ; 6.20 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.79 (d, J = 4.6, 2H, H_{arom}) ; 6.93 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.12 (d, J = 4.6, 2H, H_{arom}) ; 7.32-7.58 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.88-7.99 (m, 4H, H_{arom})

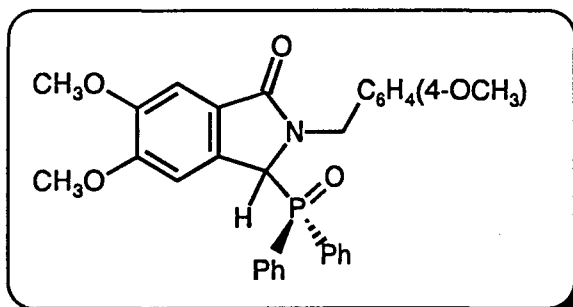
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : (CO), 150.0 (COCH₃), 147.9 (COCH₃), 146.8 (COCH₃) 135.5 ; CH : 132.1, 131.4, 128.7, 128.1, 127.9, 115.5, 110.7 ; CH₂ : 53.2 (CH₂Ph), 42.2 (d, J = 85.4, CH₂P) ; CH₃ : 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.9 (OCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.0

Spectre de masse m/z : 593 et 595 (M⁺, 65) ; 512 (M⁺-Br, 50) ; 244 et 246 (M⁺-PCH₂NCH₂PhOCH₃, 100)

Analyse calculé pour C₃₀H₂₉NO₅PBr C:60.62; H:4.92; N:2.36; O:13.46; P:5.21; Br:13.44
trouvé C:60.61; H:5.03; N:2.34; O:13.25; P:5.49; Br:13.23

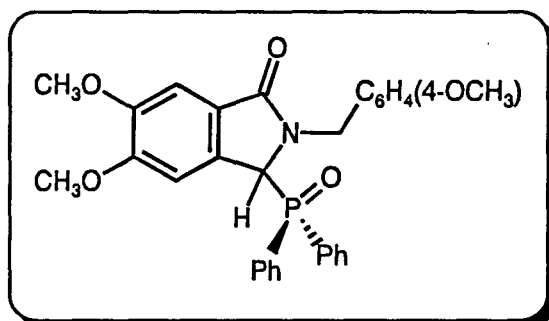
2°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la *N*-(4-méthoxy)benzyl-5,6-diméthoxy-3-diphénylphosphinoylphtalimidine 83



a) Synthèse du composé 83

La construction de la lactame est réalisée par mise en contact de l'amide parent phosphorylé 81 avec deux équivalents de KHMDS. Ce protocole expérimental a été détaillé dans le chapitre précédent p. 240.

b) Caractéristiques physiques du composé 83

◆ *N*-(4-méthoxy)benzyl-5,6-diméthoxy-3-diphénylphosphinoylphthalimidine 83

Point de fusion (°C) : 213-215

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.53 (s, 3H, OCH₃) ; 3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 3.88 (s, 3H, OCH₃) ; 4.22 (d, *J* = 14.8, 1H, CH₂PhOCH₃) ; 5.15 (d, *J* = 10.9, 1H, CHP) ; 5.29 (d, *J* = 14.8, 1H, CH₂PhOCH₃) ; 6.17 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.79 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{arom}) ; 7.10 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{arom}) ; 7.20 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.34-7.51 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.56-7.58 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.65-7.71 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.0 (CO), 152.8 (COCH₃), 150.8 (COCH₃), 150.4 (COCH₃) 132.3, 130.7, 128.2, 127.4 ; CH : 137.5, 133.7, 133.5, 133.0, 132.7, 132.6, 132.5, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 106.7, 106.0, 61.7 (d, *J* = 73.6, CHP) ; CH₂ : 44.8 (CH₂Ph) ; CH₃ : 56.2 (OCH₃), 55.8(OCH₃), 55.2 (OCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 32.6

Spectre de masse *m/z* : 513 (M⁺, 21) ; 312 (M⁺-POPh₂) ; 201 (POPh₂, 100)

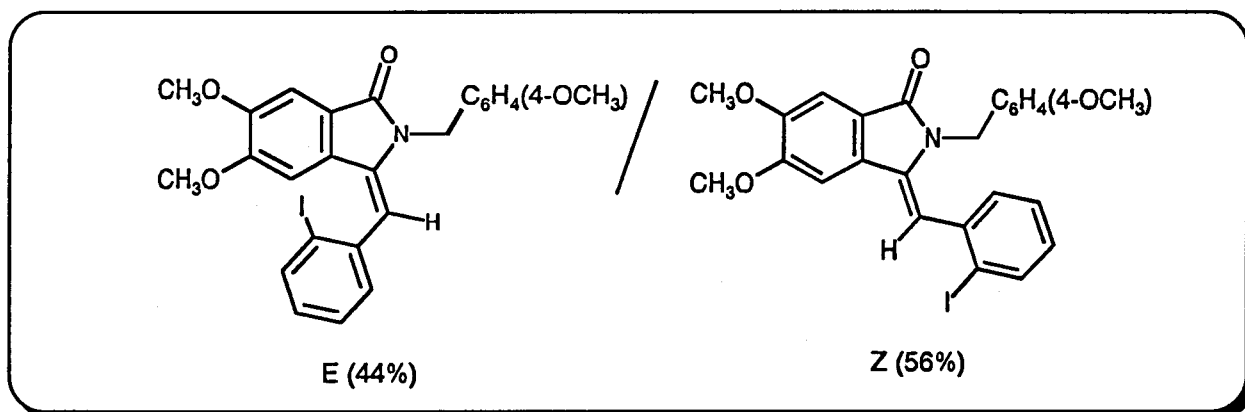
Analyse	calculé pour C ₃₀ H ₂₈ NO ₅ P	C:70.17 ; H:5.50 ; N:2.73 ; O:15.58 ; P:6.03
	trouvé	C:70.10 ; H:5.18 ; N:2.62 ; O:15.76 ; P:6.39

3°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la N-(4-méthoxy)benzyl-5,6-diméthoxy-3-(2'-iodo)benzylidène-nphthalimidine 84

A une solution de composé **83** (1g, 2 mmole) dans le THF (15 ml) sont ajoutés goutte à goutte 4 ml de KHMDS (0.5M dans le toluène) à -78°C sous courant d'argon. Après 15 minutes d'agitation, une solution de 2-iodobenzaldéhyde **77** (0.300 g, 0.11 mole) dans le THF (1 ml) est coulée sur la solution contenant le carbanion.

La solution est ensuite amenée à température ambiante et un précipité de diphenylphosphinate de potassium se forme. Après une heure d'agitation à température ambiante, le brut est hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par de l'éther éthylique (3 fois 10 ml). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées sous pression réduite. Le résidu est finalement chromatographié sur silice "flash" en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

◆ **N-(4-méthoxy)benzyl-5,6-diméthoxy-3-(2'-iodo)benzylidène-nphthalimidine 84**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, JHz, TMS) :

isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
3.72 (s, 3H, OCH ₃)	3.50 (s, 3H, OCH ₃)
4.01 (s, 3H, OCH ₃)	3.77 (s, 3H, OCH ₃)
4.05 (s, 3H, OCH ₃)	3.93 (s, 3H, OCH ₃)
5.25 (s, 2H, NCH ₂ Ph-)	5.04 (s, 2H, NCH ₂ Ph-)
6.12 (s, 1H, H _{vinyle})	6.21 (s, 1H, H _{vinyle})
8.01 (d, <i>J</i> = 9.0, 2H, H _{arom})	7.92 (d, <i>J</i> = 9.0, 2H, H _{arom})

massifs en communs : 6.45 (m), 6.83-7.90 (m) [7H, H_{arom}]

Spectre de masse m/z : 527 (M^+ , 100)

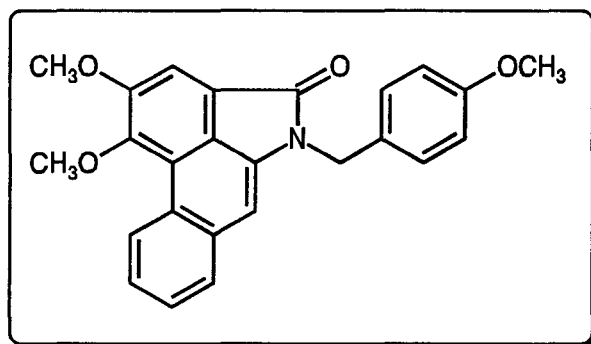
Analyse calculé pour $C_{25}H_{22}NO_4I$
trouvé

C:56.94; H:4.20; N:2.66

C:56.88; H:4.12; N:2.27

4° Synthèse et caractéristiques physiques de la N-(4-méthoxy)benzylcépharanone B

85

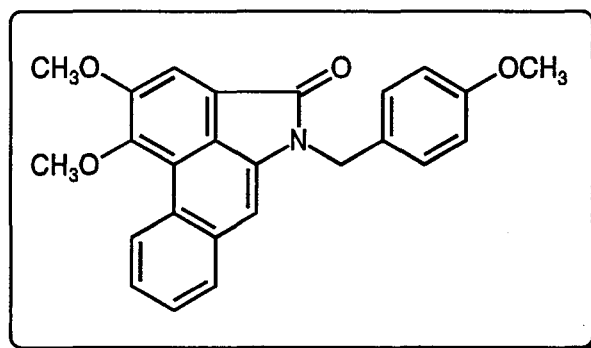


a) Synthèse du composé 85

Une solution de phthalimidine **84** (0.523 g, 0.1 mole) dans le benzène (300 ml) est irradiée au moyen d'une lampe à vapeur de mercure moyenne pression pendant 12 heures. La solution qui a jauni est concentrée sous pression réduite et le produit cyclocondensé **85** est séparé sur des plaques préparatives de silice en utilisant comme solvant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

Après extraction au dichlorométhane et évaporation du solvant, les cristaux obtenus sont purifiés par recristallisation dans le méthanol.

b) Caractéristiques physiques du composés 85



Rdt : 41 %

Point de fusion (°C) : 202-203

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.63 (s, 2H, NCH_2Ph -); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.92 (s, 3H, OCH_3); 4.05 (s, 3H, OCH_3), 6.49 (s, 1H, H_{arom}); 6.51 (s, 1H, H_{arom}); 7.19-7.98 (m, 8H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 399 (M^+ , 100); 219 (57); 201 (65)

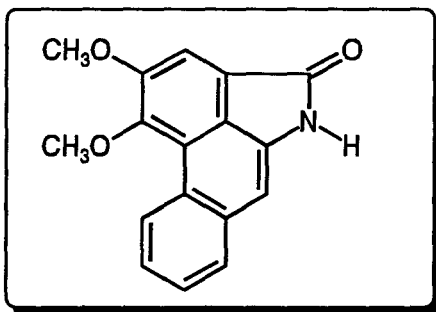
Analyse	calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	C:56.94; H:4.20; N:2.66
	trouvé	C:56.88; H:4.12; N:2.27

5°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la Cépharanone B

La Cépharanone B est obtenue en agitant pendant 10 heures à température ambiante, le composé **85** ($5 \cdot 10^{-4}$ mole) en présence d'acide trifluoroacétique (10 ml) préalablement purifié par distillation. Après élimination des réactifs sous vide poussé, le résidu huileux est purifié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone -éther de pétrole (80/20).

Le solide obtenu est finalement recristallisé dans l'acétone pur.

◆ Cepharanone B

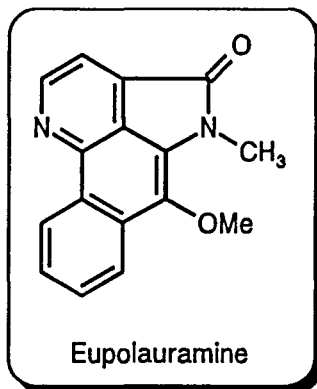
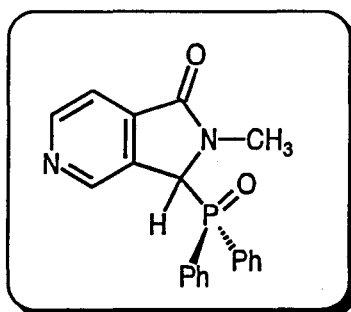


Rdt : 41 %

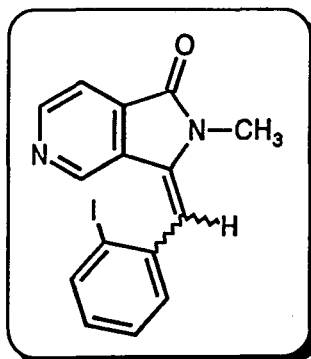
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 263- 264 (Lit³ 264-265)

RMN ^1H (DMSO, δ ppm, J Hz, TMS) : 4.02 (s, 3H, OCH_3); 4.06 (s, 3H, OCH_3); 7.13 (s, 1H, H_{arom}); 7.51-7.60 (m, 2H, H_{arom}); 7.85 (s, 1H, H_{arom}); 7.91-7.94 (m, 1H, H_{arom}); 9.11 (s, 1H, H_{arom}); 10.79 (s, 1H, NH)

Spectre de masse m/z : 279 (M^+ , 100); 264 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 40), 236 (35), 221 (20), 209 (15)

II/ SYNTHESE DE L'EUPOLAURAMINE1°/ Bromométhoxylation de l'énamide 89a) Synthèse du composé 36

La synthèse du composé 36 est décrite p. 239 et 240.

b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'énamide 89

Une solution de lactame phosphorylée 36 (1g, 3 mmole) dans le tétrahydrofurane (25 ml) est refroidie à - 78 °C. Une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.9 ml, 1.6 M) est ensuite

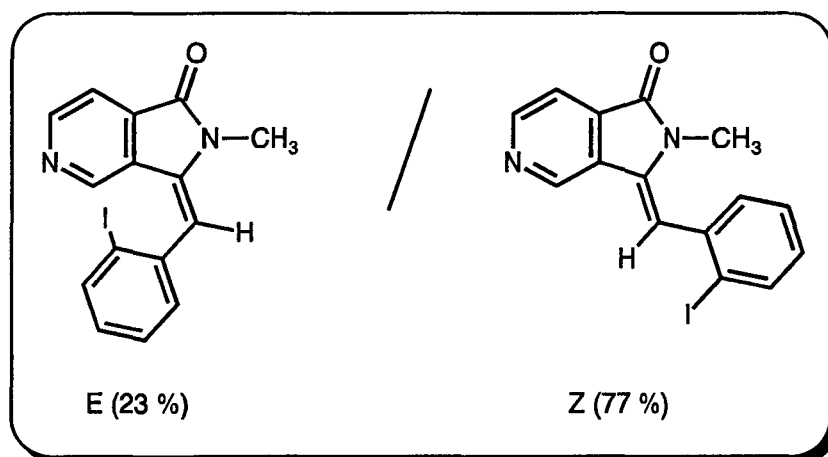
coulée goutte à goutte.

Après agitation pendant 15 minutes, une solution de 2-iodobenzaldéhyde **77** (0.7 g, 3 mmole) dans le THF (2 ml) est additionnée lentement. La température du milieu réactionnel est remontée à 0°C et maintenue à cette valeur pendant 1 heure.

Le brut est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique (3 fois 25 ml). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite.

L'énamide **89** est purifié sur colonne de silice "flash" en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (45/55).

◆ caractéristiques physiques de l'énamide **89**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS)

isomère <i>E</i>	isomère <i>Z</i>
3.46 (s, 3H, NCH ₃)	2.96 (s, 3H, NCH ₃)
6.46 (s, 1H, H _{vinyle})	6.71 (s, 1H, H _{vinyle})
7.99 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H, H _{arom})	7.90 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H, H _{arom})
8.37 (s, 1H, H _{arom})	9.17 (s, 1H, H _{arom})
8.70 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H _{arom})	8.80 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H, H _{arom})

massifs en communs : 7.09 (m); 7.72-7.75 (m) [4H, H_{arom}]

Spectre de masse *m/z* : 362(M⁺, 100); 235(M⁺-I, 20)

Analyse calculé pour C₁₅H₁₁N₂OI C:49.75; H:3.06; N:7.73

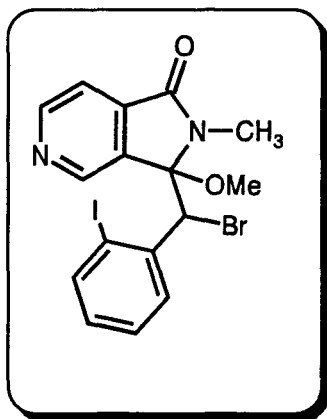
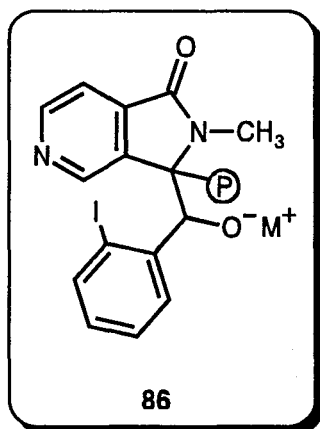
trouvé C:49.60; H:3.08; N:7.61

c) Bromométhoxylation de l'énamide 89

Une solution de dibrome (0.175g, 1 mmole) dans le méthanol (10 ml) est additionnée goutte à goutte à température ambiante dans une solution méthanolique (15 ml) de l'énamide **89** (0.3 g, 1 mmole). Après 15 mn d'agitation, le mélange est lavé par une solution de thiosulfate de sodium (10 %) et extrait à l'éther éthylique (3 fois 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite.

Le résidu huileux est finalement purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (35/65).

L'analyse du spectre RMN ^1H atteste de la connexion du groupe méthoxy sur la double liaison styrénique : présence d'un singulet à 3.52 ppm correspondant à la fréquence de résonance du groupe méthyle branché sur l'oxygène. Deux pics à 346 et 348 uma d'égale intensité correspondent en spectrométrie de masse au pic moléculaire d'un produit contenant 1 atome de brome. Le spectre ^{13}C du produit de réaction a permis d'élucider sans ambiguïté la structure fine du composé, en effet la présence d'un signal correspondant à un carbone quaternaire à 94.5 ppm démontre que nous avons préparé le *N,O*-acétal ⁴ et non le *N,Br*-acétal.

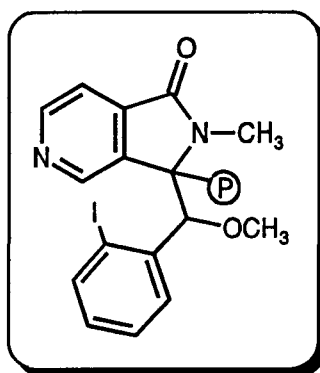
2°/ Piégeage de l'oxanion 86 par du triflate de méthyle en présence de LiBr

a) Préparation du triflate de méthyle⁵

Le triflate de méthyle est préparé par distillation (Eb = 99 °C) d'un mélange équimolaire d'acide trifluoroacétique et de diméthylsulfate. Le distillat doit être récupéré dans un ballon placé à 0 °C contenant du carbonate de potassium. Le produit de la distillation est redistillé.

Toutes ces opérations doivent être conduites impérativement sous hotte aspirante car le triflate de méthyle peut occasionner de sérieuses lésions pulmonaires

b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 93



0.18 ml de *n*-BuLi (1.6 M) sont additionnés goutte à goutte à -78 °C sur une solution de lactame phosphorylée **36** (0.9 g, 2.6 mmole) dans le THF anhydre (20 ml) saturé par du bromure de lithium anhydre (séché à 140 °C sous 0.1 mm Hg pendant 1 heure).

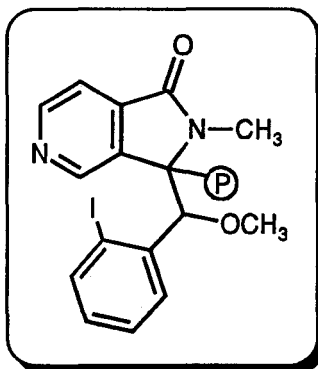
Après 15 minutes, une solution de 2-iodobenzaldéhyde **77** dans du THF contenant du LiBr sec (1 ml) est coulée goutte à goutte à -78 °C. Le milieu réactionnel est ensuite amené à -60 °C. Dès que solution se décolore, 3 équivalents de triflate de méthyle sont ajoutés au moyen d'une seringue à -78 °C. La solution est encore maintenue à -78° C pendant 4 heures.

Une solution saturée de chlorure d'ammonium (1 ml) préalablement refroidie à 0°C est ajoutée avec précaution de manière à maintenir le milieu réactionnel à -78°C. Après agitation pendant 15 minutes, la solution est progressivement amenée à température ambiante et diluée avec 20 ml d'eau distillée.

La solution résultante est alors extraite avec de l'éther éthylique (4 fois 30 ml), séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée sous pression réduite. Le brut est finalement chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

Le solide obtenu est finalement recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ Caractéristiques physiques de l'éther 93



Rdt : 48 %

Point de fusion (°C) : 134-135

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.10 (s, 3H, NCH₃); 3.29 (s, 3H, OCH₃); 4.85 (d, J = 1.8, 1H, CH); 6.97 -7.20 (m, 5H, H_{arom}); 7.32-7.87 (m, 10H, H_{arom}) 8.19 (s, 1H, H_{arom}); 8.70 (d, J = 4.5, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.4 (CO), 139.5, 132.7, 128.5, 126.9, 91.2 ; CH : 148.5, 144.7, 131.6, 131.4, 131.2, 131.0, 129.8, 129.4, 129.3, 128.7, 25.8: CH₃ : 28.8 (NCH₃); 55.0 (OCH₃)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 34.2

Spectre de masse m/z : 594(M⁺, 3); 347 (M⁺-I, 51); 201 (POPh₂, 100)

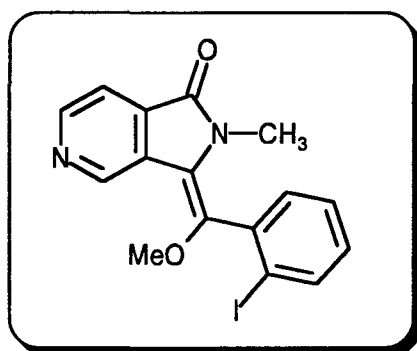
Analyse	calculé pour C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ PI	C:56.58; H:4.07; N:4.71;
	trouvé	C:56.60; H:4.18; N:4.62

c) Synthèse et caractéristiques du composé 88

Le composé 93 (0.4 g, 0.7 mmole) est mis en solution dans le toluène (20 ml) et porté à reflux en présence d'une trace d'acide *p*-toluènesulfonique pendant dix heures.

Le solvant est alors chassé sous vide poussé (0.02 mm de Hg) et le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice "flash" en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40). L'analyse spectrale en RMN ¹H du brut a révélé la présence exclusive du stéréoisomère *E* confirmée par l'absence d'effet NOE entre les protons des groupes méthyles connectés respectivement aux atomes d'oxygène et d'azote.

♦ Caractéristiques physiques de l'éther d'énol 88



Rdt : 91 %

Point de fusion (°C) : 102-103

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.17 (s, 3H, NCH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 7.01 -7.23 (m, 5H, H_{arom}); 8.17 (s, 1H, H_{arom}); 8.65 (d, J = 4.3, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.4 (CO), 138.7, 137.5, 137.2, 136.1, 129.7, 100.7
CH : 150.1, 144.7, 139.5, 130.6, 130.1, 128.6, 116.8, : CH₃ : 62.8 (OCH₃), 24.5 (NCH₃)

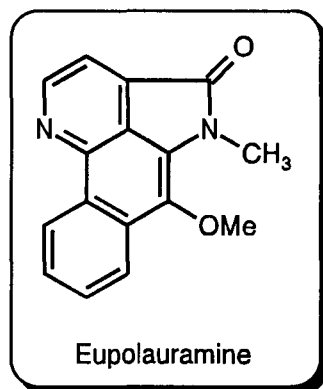
Spectre de masse m/z : 392 (M⁺, 100); 265 (M⁺-I, 14)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ I	C:48.98; H:3.34; N:7.14
	trouvé	C:49.03; H:3.32; N:7.20

d) Synthèse et caractéristiques de l'EUPOLAURAMINE

Une solution du composé **79** (0.6 mmole) dans le benzène (300 ml) est irradiée dans les conditions déterminées précédemment dans un réacteur photochimique muni d'une lampe à vapeur de mercure moyenne pression pendant douze heures. Le benzène est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est séparé sur des plaques préparatives de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40). Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole-chloroforme.

◆ Eupolauramine



Rdt : 52 %

Point de fusion (°C) : 188-189 (Lit⁷ 190-191)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.61 (s, 3H, NCH₃); 3.98 (s, 3H, OCH₃); 7.73 (dd, J = 7.1, 8.2, 1H, H_{arom}); 7.76 (d, J = 4.7, 1H, H_{arom}); 7.67 (dd, J = 7.1, 8.0, 1H, H_{arom}); 8.12 (dd, J = 1.2, 8.2, 1H, H_{arom}); 8.98 (dd, J = 1.2, 8.0, 1H, H_{arom}); 8.99 (d, J = 4.7, 1H, H_{arom})

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. R. M. Acheson et G. C. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* 1987, 2321.
2. L. Castedo, E. Guitian, J. Saa et R. Suau, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 457.
3. Z. L. Chang et D. Y. Zhu dans "*The Alkaloids*", A. Brossi ed., Academic. Press, New York, 1987, Vol.31, p.29.
4. V. Dalla, Thèse de doctorat 3ème cycle, Reims, 1994.
5. C. D. Beard, K. Baum et V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3673.
6. P. Karuso et W. C. Taylor, *Aust. J. Chem* 1984, 37, 1271.

