

je 200405



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-Combier. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour la bienveillance qu'il m'a toujours manifestée et pour avoir accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Monsieur Axel Couture, Directeur de Recherche au C. N. R. S. a dirigé ce travail. Je lui adresse mes remerciements les plus sincères pour la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de ces années. Il m'a fait bénéficier de ses compétences en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide précieuse et efficace.

J'exprime également ma reconnaissance à

Monsieur Jean-Pierre Hénichart, Professeur à l'Université de Lille 11-Droit et Santé qui m'a fait l'honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse.

Monsieur Gérard Guillaumet, Professeur à l'Université d'Orléans ainsi qu'à Monsieur Gérard Lhomme, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris VI qui ont accepté de juger ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus respectueux remerciements.

Je voudrais ensuite tout particulièrement remercier Monsieur Pierre Grandclaudon, Professeur à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Lille, pour sa grande disponibilité

et pour l'aide constante qu'il m'a prodiguée durant ces quatre années. Je lui exprime ici toute ma gratitude pour ses conseils et ses encouragements précieux.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à Monsieur Jean-François Carpentier, Chargé de Recherche au C.N.R.S. pour sa précieuse et constante collaboration lors de mes différents travaux de réduction énantiosélective.

Que tous mes camarades de laboratoire trouvent mention du plaisir que j'ai eu à travailler à leur côtés. Je tiens à remercier en tout premier lieu Eric Deniau, Maître de Conférence, pour son aide et ses précieux conseils, mais aussi Patrice, Hélène R., Christophe, Hélène C. pour leur disponibilité et leur sympathie à mon égard.

Ma gratitude va également à Marc Bria, Ingénieur d'étude, pour sa compétence et sa collaboration amicale dans mes études en spectroscopie RMN.

A Isabelle

**A mes parents
A ma famille**

SOMMAIRE

INTRODUCTION

<u>I/ INTRODUCTION GENERALE</u>	1
<u>II/ NOTRE PROJET</u>	6
<u>III/ PRESENTATION DES STRATEGIES PERMETTANT L'ACCES AUX MODELES III, IV ET V</u>	9
<u>1°) Etude des réactions de lithiation "latérale" de système aromatique assistées par la présence d'unité hétéroatomique</u>	11
<u>2°) Eventail des techniques permettant la création d'un α-aminocarbanion</u>	13
a) <u>Génération d'α-aminocarbanion assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote</u>	14
b) <u>Génération d'α-aminocarbanion assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone</u>	15
c) <u>Techniques permettant la génération d'α-métalloamines non stabilisées</u>	16
<u>3°) Choix de la stabilisation</u>	17
<u>4°) Notre stratégie</u>	19
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22

CHAPITRE I**NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1-(2H)-ISOQUINOLONES, A LEURS DERIVES DIHYDRO ET AUX 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES**

<u>I/ INTRODUCTION</u>	26
<u>1° Généralités</u>	26
<u>2° Synthèse des 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1(2H)-isoquinolones. Bilan bibliographique</u>	28
<u>3° Proposition d'un nouveau concept</u>	34
<u>II/ SYNTHESE DE 2-ALKYL-3-ARYL-1(2H)ISOQUINOLONES</u>	35
<u>1° Synthèse des N-acyl-N,2-diméthylbenzamides 18-28</u>	36
<u>2° Cyclisation des N-acyl-N,2-diméthylbenzamides 18-22</u>	37
<u>3° Mécanisme</u>	38
<u>4° Inconvénients de la méthode.</u>	
<u>Application à la synthèse d'hydroxyphthalimidines 30-33</u>	40
<u>III/ APPLICATION DU PRINCIPE D'OLEFINATION DE PETERSON A LA SYNTHESE DE 2-ALKYL-3-ARYLISOQUINOLONES</u>	46
<u>1° Généralité - Concept</u>	46
<u>2° Synthèse des 2-[(triméthylsilyl)-méthyl]-N-acyl-N-méthylbenzamides 38,39</u>	47
<u>3° Cyclisation des 2-[(triméthylsilyl)-méthyl]-N-acyl-N-méthylbenzamides 38,39</u>	48
<u>4° Conclusion</u>	48

<u>IV/ MISE AU POINT ET DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE STRATEGIE D'ACCES AUX 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 1,6-16</u>	49
<u>1°) Synthèse du 2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-N-méthylbenzamide 54</u>	50
<u>2°) Synthèse des 2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-N-acyl-N-méthylbenzamides 42-53</u>	50
<u>3°) Synthèse du N-acyl-N-méthylbenzamide 53</u>	52
<u>4°) Cyclisation des 2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-N-acyl-N-méthylbenzamides 42-53</u>	54
<u>V/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1,2-DIHYDROISOQUINOLEINES 67-69 ET DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINE 63-66</u>	57
<u>1°) Rappels bibliographiques</u>	57
<u>2°) Synthèse des 2-alkyl-3-aryl et hétéroaryl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléïnes 63-66</u>	60
<u>3°) Résultats</u>	61
<u>VI/ CONCLUSION</u>	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64

CHAPITRE II

NOUVELLE APPROCHE CONCEPTUELLE DES NOYAUX BENZOINDOLIZIDINE ET QUINOLIZIDINE. APPROCHE PHOTOCHEMIE. DEVELOPPEMENTS. APPLICATION

<u>I/ INTRODUCTION</u>	70
<u>1°) Rappels bibliographiques</u>	73
<u>2°) Notre projet</u>	76
<u>II/ SYNTHESE DES 1-AROYL-2-METHYLENEPIPERIDINES ET PYRROLIDINES 79-87</u>	77
<u>1°) Rappels bibliographiques sur les synthèses générales d'énamides</u>	77
<u>2°) Synthèse des 1-aroyl-2-diphénylphosphinoylpipéridines et pyrrolidines 96-108</u>	82
a) <u>Synthèse des triazines 111, 112</u>	82
b) <u>Synthèse des 2-diphénylphosphinoylpipéridines et pyrrolidines 109, 110</u>	84
c) <u>Synthèse des 1-aroyl-2-diphénylphosphinoylpipéridines et pyrrolidines 96-108</u>	85
<u>3°) Synthèse des 1-aroyl-2-méthylènepipéridines et pyrrolidines 79-87</u>	87
<u>III/ PHOTOLYSE DES N-AROYL- 2-METHYLENEPIPERIDINES ET PYRROLIDINES 79-87</u>	89
<u>1°) Rappels</u>	89
<u>2°) Photolyse des 1-aroyl-2-méthylènepipéridines 79-84.</u>	
<u>Application à la synthèse du noyau benzoquinolizidine</u>	94
a) <u>La photolyse</u>	94
b) <u>Développement</u>	98

<u>3°) Photolyse des 1-aroyle-2-méthylène-pyrrolidine 85-87.</u>	
<u>Application à la synthèse de la Ruspolinone 122</u>	98
<u>IV/ CONCLUSION</u>	102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104
<hr/>	
<u>CHAPITRE III</u>	
SYNTHESE ET REACTIVITE D'ENECARBAMATES.	
DEVELOPPEMENTS. APPLICATION A LA SYNTHESE DE	
PRODUITS NATURELS	
<u>I/ INTRODUCTION</u>	106
<u>1°) Rappels</u>	108
<u>2°) Notre concept</u>	110
<u>II/ SYNTHESE DES 1-ETHOXYCARBONYL-2-METHYLENE- PYRROLIDINES ET PIPERIDINES 130-135</u>	
<u>(ENECARBAMATES PARENTS)</u>	110
<u>III/ SYNTHESE DES 1-ETHOXYCARBONYL-2-ARYLMETHYL- PYRROLIDINES ET PIPERIDINES</u>	113
<u>1°) Essais de réduction racémique</u>	114
<u>2°) Commentaires</u>	116
<u>IV/ CYCLISATION DES CARBAMATES SATURES 136-141</u>	116

<u>VI/ SYNTHESE DES NOYAUX BENZOINDOLIZIDINONES 75,125 ET BENZOQUINOLIZIDINONES 126-128 AVEC CONTROLE STEREOCHIMIQUE DU CARBONE VICINAL A L'ATOME D'AZOTE</u>	117
<u>1°) Rappel bibliographique</u>	118
<u>2°) Réduction énantiosélective des ènecarbamates 130-135</u>	119
<u>VI/ CONCLUSION</u>	124
<u>VII/ SYNTHESE DE DEUX PRODUITS NATURELS : L'ANTOFINE ET LA CRYPTOPLEURINE</u>	126
<u>1°) Généralités</u>	126
<u>2°) Synthèse des ènecarbamates 153,154</u>	127
a) <u>Synthèse de l'aldéhyde phénanthrénique 157</u>	128
b) <u>Synthèse des composés 153,154</u>	129
<u>3°) Synthèse des amines phénanthréniques 163,164</u>	130
<u>4°) Synthèse de la Cryptopleurine et de l'Antofine 151,152</u>	130
ANNEXES	132
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	141

CHAPITRE IV**SYNTHESE DE 6-ARYLBENZOQUINOLIZIDINES ET DE
5-ARYLBENZOINDOLIZIDINES. APPLICATION A LA SYNTHESE
D'ANALOGUES AZOTES DE L' α ET DE LA β -PELTATINE**

<u>I/ INTRODUCTION</u>	145
<u>II/ SYNTHESE DE N-AROYL-2-ARYLIDENEPYRROLIDINES ET PIPERIDINES 176-184</u>	147
<u>III/ SYNTHESE DE N-AROYL-2-ARYLMETHYLPYRROLIDINES ET PIPERIDINES 185-193</u>	149
<u>IV/ CYCLISATION DES CARBOXAMIDES SATURES 185-193</u>	151
<u>V/ APPLICATION A LA SYNTHESE D'ANALOGUES AZOTES DE L'α ET DE LA β-PELTATINE 195,196</u>	153
<u>1°) Synthèse des amides phosphorylés parents 107,197</u>	156
<u>2°) Synthèse des arylénamides 205,206</u>	158
<u>3°) Synthèse des carboxamides saturés 207,208</u>	159
<u>4°) Etape de cyclisation</u>	160
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	163

CONCLUSION GENERALE	165

PARTIE EXPERIMENTALE	168
-----------------------------	-----

GENERALITES	169
--------------------	-----

Partie expérimentale

relative au chapitre I

**SYNTHESE DE 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1(2H)-
ISOQUINOLONES**

**APPLICATION A LA SYNTHESE DE DI ET DE
TETRAHYDROISOQUINOLEINES**

<u>I/ SYNTHESE DE N-ACYL-N-METHYL-o-TOLUAMIDES</u>	170
-----------------------------------------------------------	-----

<u>1°) Synthèses et caractéristiques physiques des N-méthyl-o-toluamides 17,34,54</u>	171
----------------------------------------------------------------------------------------------	-----

a) Synthèse et caractéristiques physiques du <u>N,2-diméthylbenzamide 17</u>	171
---------------------------------------------------------------------------------	-----

b) Synthèse et caractéristiques physique du N-méthyl- <u>2-(triméthylsilylméthyl)benzamide 37</u>	172
------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

c) Synthèse et caractéristiques physiques du N-méthyl- <u>2-(bistriméthylsilylméthyl)benzamide 54</u>	173
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<u>2°) Synthèses des N-acyl-N-méthyl-o-toluamides 18-28,38,39,42-53</u>	174
--------------------------------------------------------------------------------	-----

A/ Synthèses et caractéristiques physiques des composés <u>18-28,38,39,42-52</u>	174
-------------------------------------------------------------------------------------	-----

B) Synthèse du composé 53	189
---------------------------	-----

a) Synthèse du composé 62	189
---------------------------	-----

α) Synthèse du 2-(3-bromophényl)-4,4-diméthyl-4,5- <u>dihydrooxazole 59</u>	189
--------------------------------------------------------------------------------	-----

β) Synthèse du 2-(3-formylphényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole 60	190
γ) Synthèse du 4,4-diméthyl-2-[3-(<i>N</i> -méthylcarbamoyl)phényl]-4,5-dihydrooxazole 62	191
b) Synthèse du chlorure d'acide <i>o</i> -[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque 57	192
α) Synthèse de l'acide <i>o</i> -[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque 56	192
β) Synthèse du chlorure d'acide <i>o</i> -[bis(triméthylsilyl)-méthyl]benzoïque 57	193
c) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 53	194

<u>II/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYL-3-ARYL-1(2<i>H</i>)-ISOQUINOLONES 1-5 OBTENUES PAR CYCLISATION ANIONIQUE DES <i>N</i>-ACYL-<i>N</i>,2-DIMETHYLBENZAMIDES 18-22 A L'AIDE DU LDA</u>	195
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<u>III/ SYNTHÈSES ET CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES HYDROXYPTHALIMIDINES 30-33 ET 40,41 OBTENUES A PARTIR DES COMPOSÉS 23-26 ET 38,39 PAR TRAITEMENT AU LDA</u>	198
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<u>III/SYNTHÈSES DES 2-ALKYL-3-ALKYL,ARYLHÉTÉROARYL ISOQUINOLONES 1,6-16 OBTENUES A PARTIR DES COMPOSÉS 42-53 PAR TRAITEMENT AVEC UNE SOURCE D'ION FLUORURE (F⁻)</u>	203
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<u>1°) En présence de fluorure de tris(diéthylamino)sulfonium (TASF) dans le diméthylformamide</u>	203
a) Préparation du TASF	203
b) Utilisation du TASF	204
<u>2°) En présence de fluorure de césium (CsF) dans le diméthylformamide</u>	204
<u>3°) En présence de fluorure de potassium (KF) et d'éther couronne dans le tétrahydrofurane</u>	205
a) Préparation des réactifs	205

b) <u>Mode opératoire</u>	205
<u>4°) En présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane</u>	205
<u>5°) Caractéristiques physiques des composés 1,6-16</u>	206
<u>V/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES 63-66</u>	213
<u>1°) Synthèse des composés 63-65 par la méthode A</u>	213
a) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des composés 67-69</u>	213
b) <u>Synthèse des composés 63-65</u>	215
<u>2°) Synthèse des composés 63-66 par la méthode B</u>	216
<u>3°) Caractéristiques physiques des composés 63-66</u>	216
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	219

Partie expérimentale

relative au chapitre II

**SYNTHÈSE DES NOYAUX BENZOQUINOLIZIDINONE ET
BENZOQUINOLIZIDINE**

SYNTHÈSE D'ENAMINO-CETONES

APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE LA RUSPOLINONE

<u>I/ SYNTHÈSE DES 2-METHYLENE-1-AROYLPIPERIDINES ET PYRROLIDINES 79-87</u>	220
<u>1°) Synthèse de l'α-tripipéridéine 111</u>	221
a) <u>Synthèse de la N-chloropipéridine 113</u>	221
b) <u>Synthèse de l'α-tripipéridéine 111</u>	221

c) <u>Caractéristiques physiques de l'α-tripipéridéine 111</u>	222
2°) <u>Synthèse du trimère de la 1-pyrroline 112</u>	222
3°) <u>Synthèse de l'oxyde de diphénylphosphine (Ph₂POH)</u>	223
4°) <u>Synthèse des amines phosphorylées 109,110</u>	223
a) <u>Synthèse des composés 109,110</u>	223
b) <u>Caractéristiques physiques des composés 109,110</u>	224
5°) <u>Synthèse des amides phosphorylés 96-108</u>	225
a) <u>Synthèse des composés 96-108</u>	225
b) <u>Caractéristiques physiques des composés 96-108</u>	226
6°) <u>Synthèse des 2-méthylène-1-arylpipéridines et pyrrolidines 79-87</u>	235
A) <u>Synthèse des composés 79-87</u>	235
B) <u>Caractéristiques physiques des composés 79-84</u>	236
C) <u>Synthèse des composés 85-87</u>	239
D) <u>Caractéristiques physiques des composés 85-87</u>	240
<u>II/ SYNTHÈSE DES BENZOQUINOLIZIDINE-6-ONES 70-75</u>	242
1°) <u>Synthèse des composés 70-75</u>	242
2°) <u>Caractéristiques physiques des composés 70-75</u>	242
<u>III/ SYNTHÈSE DES ENAMINO-CETONES 76-78</u>	246
1°) <u>Synthèse des composés 76-78</u>	246
2°) <u>Caractéristiques physiques des composés 76-78</u>	246
<u>IV/ SYNTHÈSE DES BENZOQUINOLIZIDINES 117-120</u>	248
1°) <u>Synthèse des composés 117-120</u>	248
2°) <u>Caractéristiques physiques des composés 117-120</u>	249
<u>V/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE LA RUSPOLINONE 122</u>	251

<u>1°) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 122</u>	251
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	252

<u>Partie expérimentale</u>	
<u>relative au chapitre III</u>	
SYNTHESE ET REACTIVITE D'ENECARBAMATES	
APPLICATION A LA SYNTHESE DE L'ANTOFINE ET DE LA	
CRYPTOPLEURINE	
<u>I/ SYNTHESE DES 2-ARYLIDENE-1-ETHOXYCARBONYL</u>	
<u>PIPERIDINES ET PYRROLIDINES 130-135</u>	253
<u>1°) Synthèse des carbamates phosphorylés 144,145</u>	254
<u>A) Synthèse des amines phosphorylées 109,110</u>	254
<u>B) Synthèse et caractéristiques physiques des carbamates</u>	
<u>phosphorylés 144,145</u>	254
<u>2°) Synthèse et caractéristiques physiques des 2-Arylidène-</u>	
<u>1-éthoxycarbonylpipéridines et pyrrolidines 130-135</u>	256
<u>II/ SYNTHESE DES 2-ARYLMETHYL-1-ETHOXYCARBONYL</u>	
<u>PIPERIDINES ET PYRROLIDINES 136-141</u>	262
<u>1°) Synthèse des composés 136-141 par réduction racémique</u>	
<u>des ènecarbamates 130-135</u>	264
<u>2°) Synthèse des composés 138-141 par réduction</u>	
<u>énantiosélective des ènecarbamates 132-135</u>	264
a) <u>Catalyseurs utilisés</u>	264
b) <u>Mode opératoire</u>	264

<u>3°) Caractéristiques physiques des composés 136-141</u>	265
<u>4°) Détermination des excès énantiomériques dans le cas des composés 138-141</u>	268
a) <u>Synthèse des composés 146-149</u>	269
b) <u>Caractéristiques physiques des composés 146-149</u>	270
<u>III/ SYNTHÈSE DES NOYAUX BENZOQUINOLIZIDINONES 75,125 ET BENZOINDOLIZIDINONES 126-128</u>	272
<u>1°) Synthèse des composés 75,125-128</u>	272
<u>2°) Caractéristiques physiques des composés 75,125-128</u>	272
<u>IV/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS :LA CRYPTOPLEURINE ET L'ANTOFINE</u>	276
<u>1°) Synthèse et caractéristiques physiques des carbamates phosphorylés 155,156</u>	276
<u>2°) Synthèse du 2,3,6-triméthoxyphénantrène-9-carboxaldéhyde 157</u>	279
a) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 159</u>	279
b) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 161</u>	280
c) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 162</u>	281
d) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 163</u>	282
<u>3°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 153,154</u>	283
<u>4°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 165,166</u>	286
<u>5°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 163,164</u>	287
<u>6°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 151,152</u>	289
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	291

Partie expérimentale
relative au chapitre IV

SYNTHESE DES 6-ARYLBENZOQUINOLIZIDINES ET DES 5-ARYLBENZOINDOLIZIDINES
APPLICATION A LA SYNTHESE D'ANALOGUES AZOTES DE L' α ET DE LA β PELTATINE.

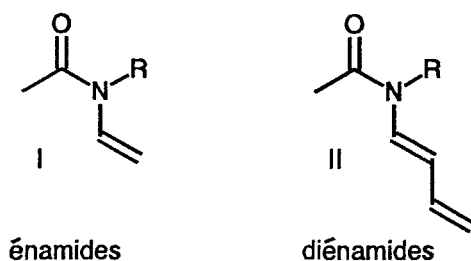
<u>I/ SYNTHESE DES 6-ARYLBENZOQUINOLIZIDINES 167-170 ET DES 5-ARYLBENZOINDOLIZIDINES 171-175</u>	292
<u>1°) Synthèse des 2-arylidène-1-arylpipéridines et pyrrolidines 176-184</u>	293
<u>A/ Synthèse des amides phosphorylés 98,101-108</u>	293
<u>B/ Synthèse et caractéristiques physiques des composés 176-184</u>	293
<u>2°) Synthèse des 2-arylméthyl-1-arylpipéridines et pyrrolidines 185-193</u>	301
a) Synthèse des composés 185-193	301
b) Caractéristiques physiques des composés 185-193	302
<u>3°) Synthèse des 6-arylbenzoquinolizidines 167-170 et des 5-arylbenzoindolizidines 171-175</u>	308
a) Synthèse des composés 167-175	308
b) Caractéristiques physiques des composés 167-175	309
<u>II/ APPLICATION A LA SYNTHESE DES ANALOGUES AZOTES DE L'α ET LA β-PELTATINE 194,195</u>	316
<u>1°) Synthèse des 2-diphénylphosphinoyl-1-arylpyrrolidines 107,197</u>	317
a) Synthèse et caractéristiques physiques du 4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde 199	317

b) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 197</u>	318
<u>2°) Synthèses des 2-arylidène-1-aroylepyrrolidines 205,206</u>	319
a) <u>Synthèse du 2-benzyloxy-3,5-méthylènedioxy- benzaldéhyde 204</u>	319
α) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 201</u>	319
β) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du 2-hydroxy- 3,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 203</u>	320
γ) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du 2-benzyloxy- 3,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 204</u>	321
b) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des composés 205,206</u>	322
<u>3°) Synthèse et caractéristiques physiques des 2-Arylméthyl- 1-aroylepyrrolidine 207,208</u>	325
<u>4°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 211,212</u>	329
<u>5°) Synthèse et caractéristiques physiques des analogues azotés de l'α- et de la β-Peltatine 195,196</u>	330
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	333

INTRODUCTION

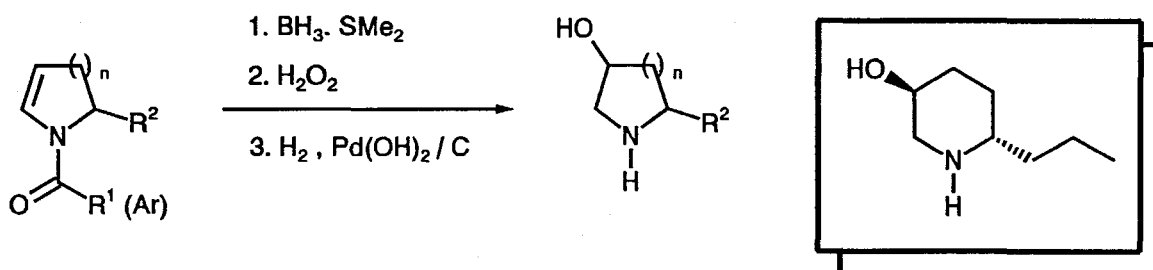
I/ INTRODUCTION GENERALE

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 illustration ⁴.



Pour éviter les inconvénients associés à l'instabilité des énamines, on peut envisager la réduction préalable de la double liaison C=C⁵ 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 (±)-5-Epipumiliotoxine C (schéma 2).

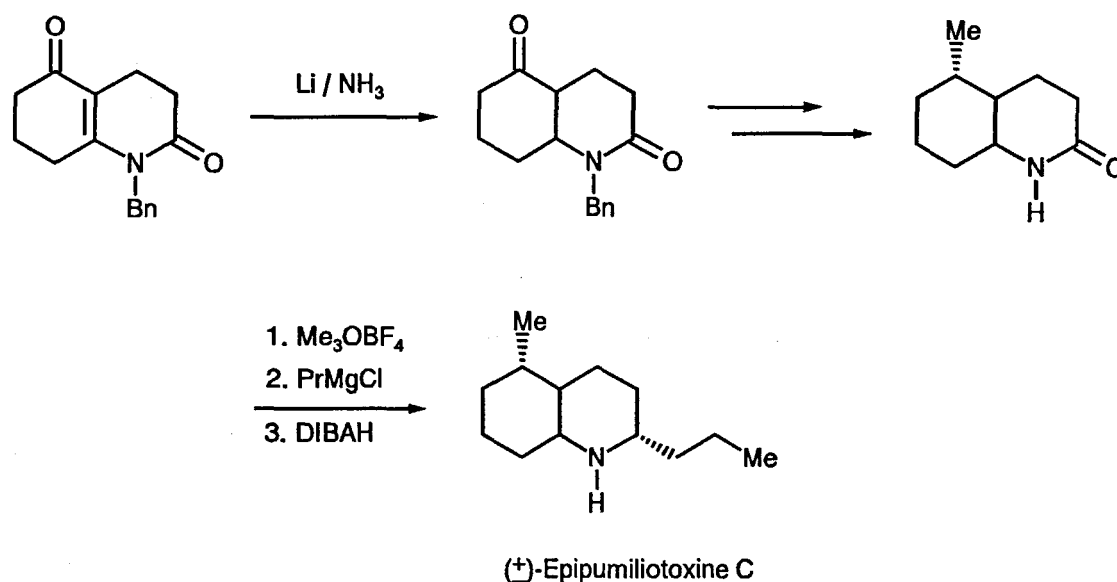


Schéma 2

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 exploité 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).

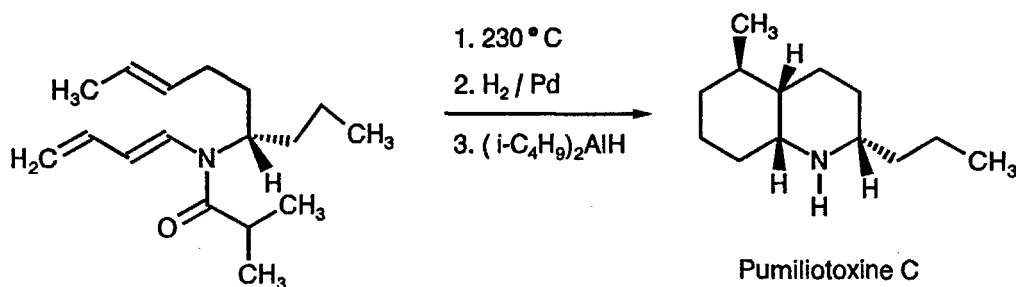


Schéma 3

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 présents 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.

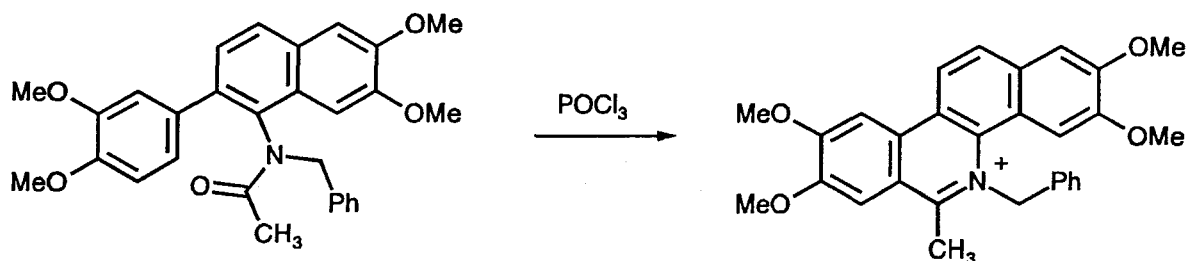


Schéma 4

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 fermeture électrocyclique de ces systèmes conjugués à six électrons π pour conduire à des produits cyclocondensés avec divers degrés d'oxydation selon la nature du milieu (schéma 5).

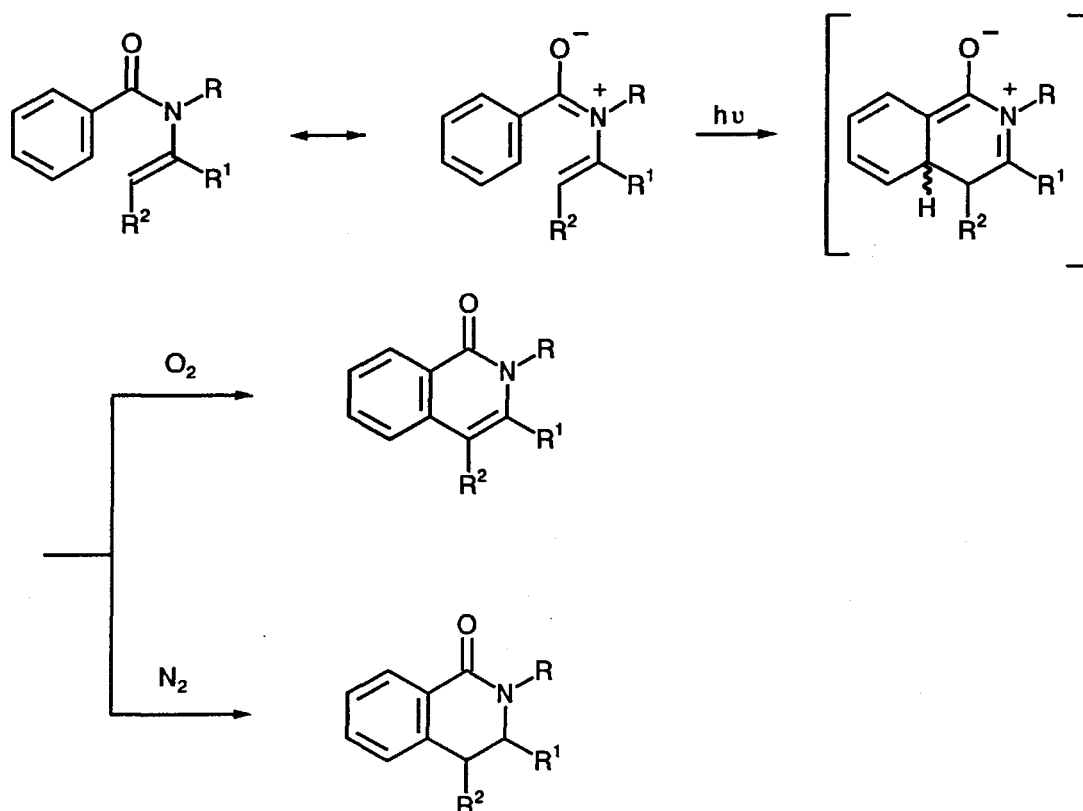


Schéma 5

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 Japon ¹¹, de G. R. Lenz ^{2b} aux Etats-Unis et de J. C. Gramain ¹² 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.

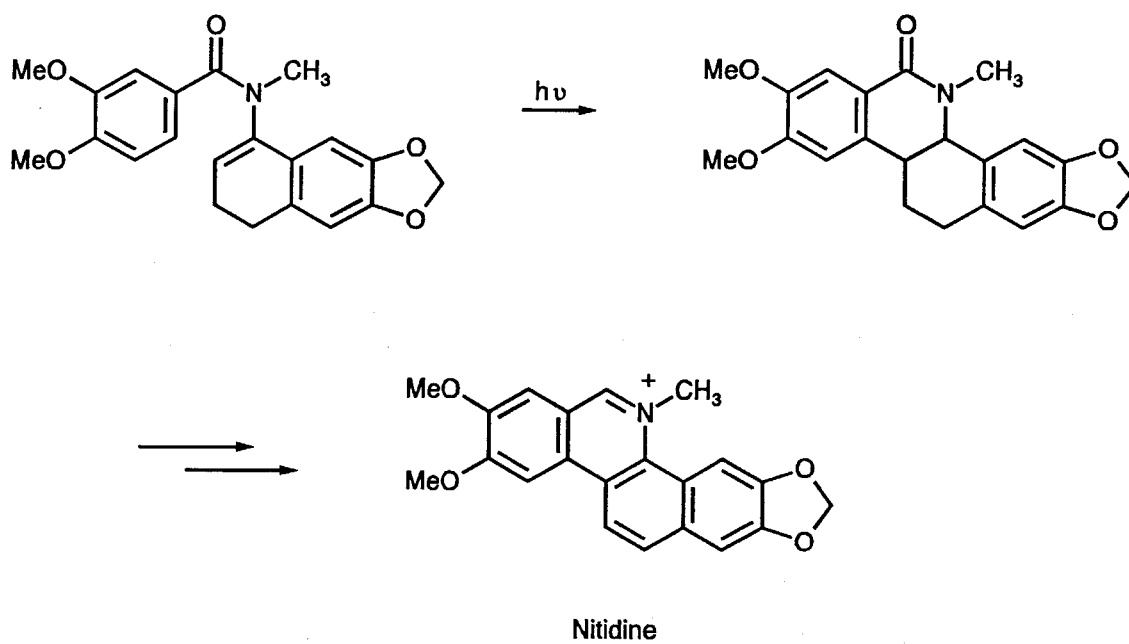


Schéma 6

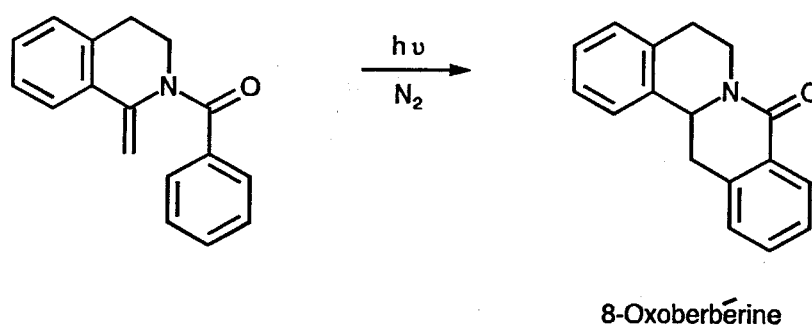


Schéma 7

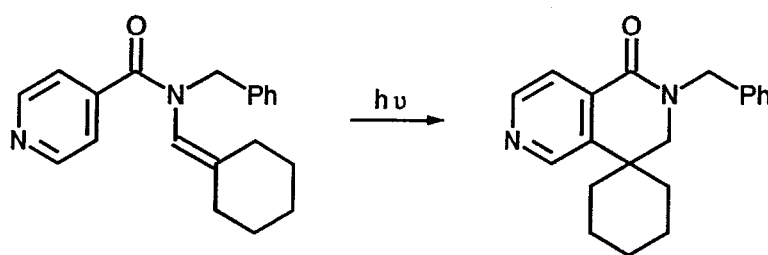


Schéma 8

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 secondaires à caractère polycyclique¹⁴ (schéma 10).

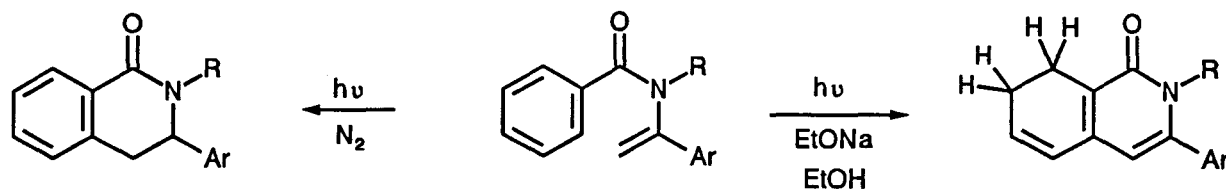


Schéma 9

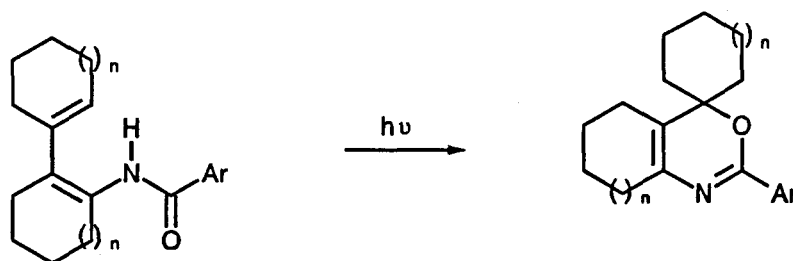


Schéma 10

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 intégrant un motif de type énamide ou èncarbamate et sur l'examen de leur potentialité synthétique. Trois modèles dont les structures générales sont représentées par les formules III, IV et Va,b ont plus particulièrement retenu notre attention. Ils diffèrent essentiellement par la nature du motif énamine : Dans le premier modèle (III) la double liaison est de type endocyclique puisqu'incluse dans un système bicyclique. Dans les deux autres modèles (IV) et (Va,b), la double liaison fait partie de systèmes ouverts et possède un caractère exocyclique (schéma 11).

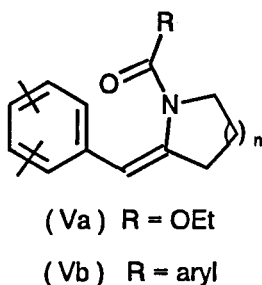
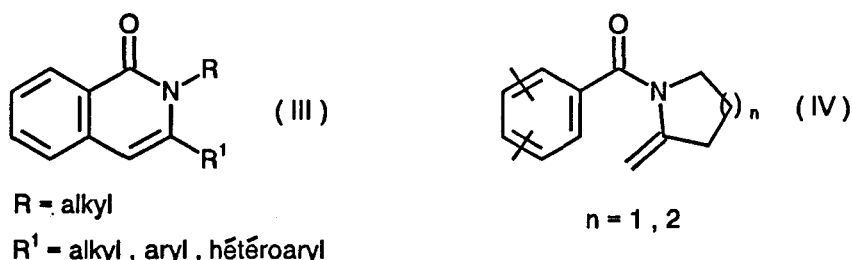


Schéma 11

De façon générale, les isoquinolones, composés articulés autour d'un noyau isocarbostyryl 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 témoigner ¹⁵. En outre, elles peuvent être regardées comme précurseurs directs d'isoquinoléines et l'importance du noyau isoquinoléine, le plus intensivement étudié avec l'unité indolique, en tant qu'intermédiaire dans la synthèse de produits naturels en chimie pharmaceutique fait l'objet d'une documentation extrêmement abondante ¹⁶.

Ces composés ont conduit au dépôt de nombreux brevets concernant leurs activités en tant qu'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol, ou encore comme agent analgésique, anti-inflammatoire ¹⁷ (figure 1).

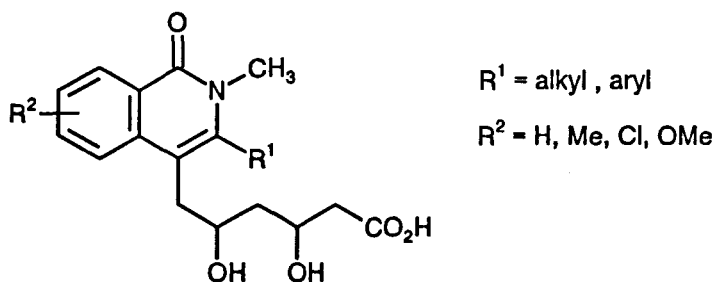


Figure 1

D'autre part, ces composés III peuvent donner accès aux 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines qui entrent dans la famille des alcaloïdes intégrant une unité pipéridinique et dont on connaît l'importance et l'extrême diversité d'activité.

A titre d'exemple, un certain nombre de ces composés sont utilisés comme antiarthritique, antipsychotique ou encore comme antagoniste de la substance P¹⁸ (figure 2).

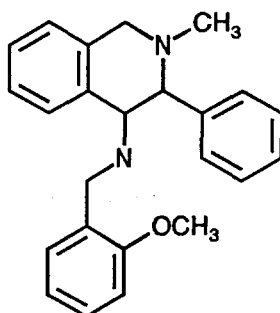


Figure 2

Les composés (IV) et (Va,b) recèlent quant à eux, une grande potentialité synthétique. Ils permettent d'accéder par le biais de réactions diverses et variées (processus d'annélation par voie photochimique ou plus conventionnels tels que les réactions de Bischler-Napieralski et Pictet-Spengler) à toute une gamme de composés condensés polycycliques (VI) dont l'élaboration constitue un "challenge" synthétique permanent pour les chimistes organiciens (schéma 12).

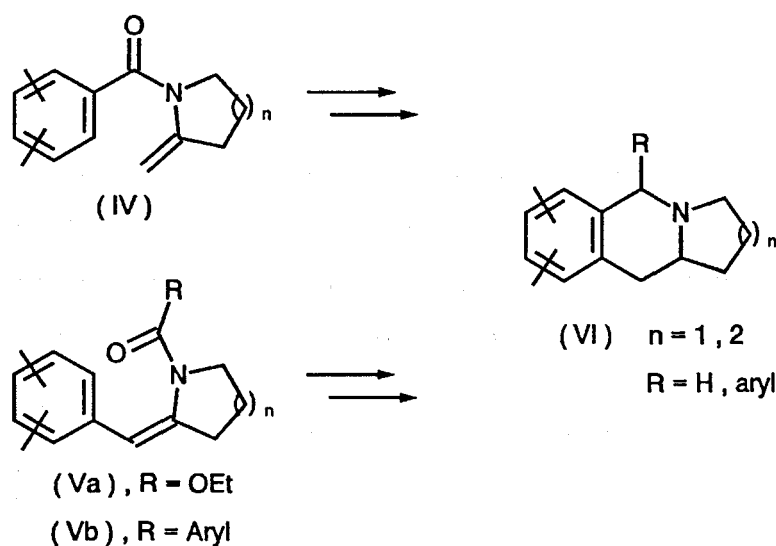


Schéma 12

Ces composés (VI) qui appartiennent à la famille des benzoquinolizidines et benzoindolizidines se caractérisent, par des activités antihypertensive, antihistaminique et antiarhythmique ¹⁹. Elles constituent également le coeur de très nombreux alcaloïdes et produits naturels tels que l'Antofine, la Tylophorine, la Cryptopleurine ou encore la Tylocrébine représentés par la figure 3 et dont les activités antivirale, antimicrobienne, anticancéreuse ont fait l'objet de plusieurs articles et brevets ²⁰.

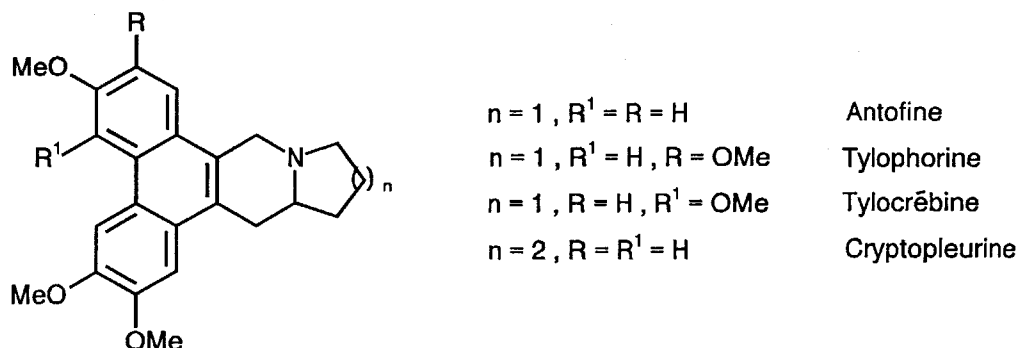


Figure 3

III/ PRESENTATION DES STRATEGIES PERMETTANT L'ACCES AUX MODELES III, IV ET V

Les stratégies que nous nous proposons de développer pour échafauder les modèles III, IV et V sont représentées par les deux schémas de rétrosynthèse " partiels " 13 et 14.

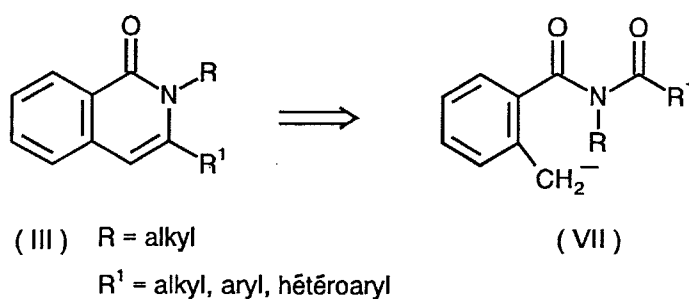


Schéma 13

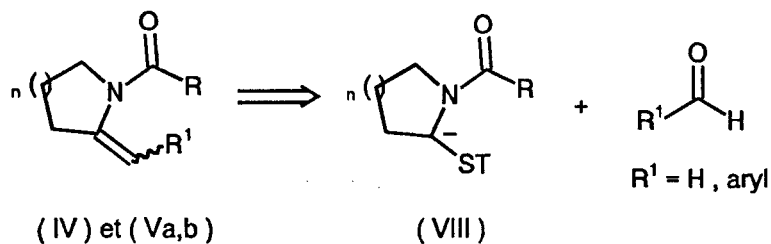


Schéma 14

Elles reposent toutes les deux sur la mise en contact d'entités carbanioniques d'environnement divers avec une fonction carbonyle. On sait que 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 polyséquentielle ²¹. 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 hétéroaromatiques 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.

La première stratégie envisagée s'appuiera sur la création d'un carbanion de nature benzylique assistée par la présence d'une fonction *N*-acylamide. Par addition nucléophile sur la fonction carbonyle terminale du modèle (VII), l'entité carbanionique ainsi générée devrait provoquer la cyclisation du système et l'accès au noyau isoquinolone (III) (schéma 13).

Dans le second cas, la stratégie envisagée repose sur la création d'un α -aminocarbanion stabilisé (VIII) (groupe ST du schéma 14) et sa mise en présence d'une fonction carbonyle de nature aldéhydique.

A ce stade de notre introduction, il convient de faire quelques brefs rappels sur la chimie des espèces carbanioniques et plus particulièrement sur l'ensemble des problèmes associés d'une part à la création de carbanions benzyliques et d'autre part à la génération d'espèces α -aminocarbanioniques.

1°) Etude des réactions de lithiation "latérale" de système aromatique assistées par la présence d'unité hétéroatomique

La littérature recèle un nombre important de procédés efficaces pour la création d'espèces carbanioniques mais la génération d'anions benzyliques qui présente un grand intérêt synthétique puisqu'ils permettent la fonctionnalisation ou l'extension de chaîne sur des sites benzyliques demeure un défi permanent pour les chimistes organiciens. La métallation benzylique est généralement réalisée à l'aide de "superbase" combinaison de dérivés alkyllithium et d'alkoxyde de potassium²² (schéma 15).

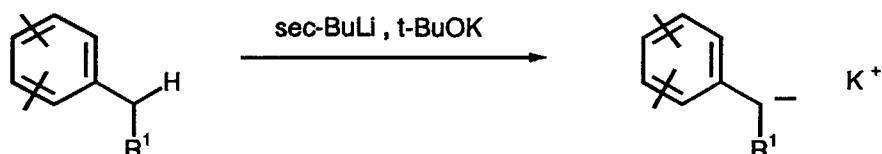


Schéma 15

Cependant, ces conditions relativement drastiques sont rarement compatibles avec la présence sur l'unité aromatique d'autres groupes fonctionnels "sensibles". Pour contourner ces problèmes, l'équipe de Sonoda a récemment introduit une méthode qui est basée sur une réaction d'échange lithium-tellure à partir de tellurides résultant du traitement préalable des halogénures de benzyle correspondants par le butanetellurolate de lithium^{23,24}. Beaucoup de problèmes restent néanmoins associés à la manipulation de telles espèces (schéma 16).

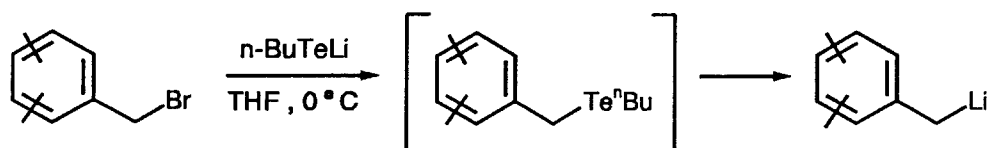


Schéma 16

En fait la technique la plus simple consiste à "flanquer" le groupement benzylique par un substrat contenant un hétéroatome (groupe G dans le schéma 17) intégré ou non dans un cycle dont le but sera de faciliter la création de l'espèce α -métallée en permettant l'utilisation de bases plus douces telles que le LDA (diisopropylamidure de lithium) ou LiTMP (tétraméthylpipéridure de lithium).

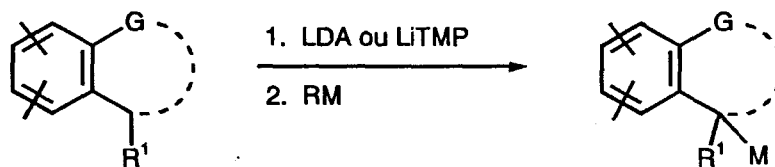


Schéma 17

Très récemment ces réactions de métallation " latérale " facilitées par des entités hétéroatomiques ont fait l'objet d'une revue exhaustive et remarquable, réalisée par R. D. Clark et Jahangir ²⁵. Si les mécanismes intervenant dans ces réactions restent sujet à controverse et si une hiérarchie de ces entités n'a pas clairement été établie, il est possible de recenser celles dont la présence dans les modèles induira la création aisée du carbanion benzylique. Les principales sont répertoriées dans le tableau I.

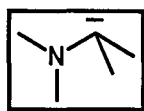
groupement	groupement
$-\text{SO}_2\text{NR}_2$	$-\text{C}\equiv\text{N}$
	$-\text{CF}_3$

TABLEAU I

Il faut cependant noter qu'il y aura un prix à payer pour pouvoir accéder au carbanion transitoire désiré : la présence d'un groupement stabilisant dans le modèle dont l'élimination (notamment celle des groupes *N*-alkyl et *N,N*-dialkylcarboxamide) se révélera problématique.

L'examen détaillé de la littérature fait cependant apparaître qu'il n'existe aucune étude portant sur les réactions de métallation latérale assistées par un groupement de type *N*-acylamide.

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



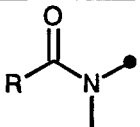
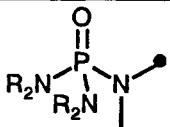
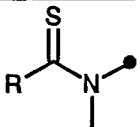
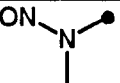
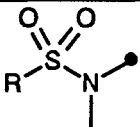
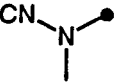
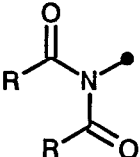
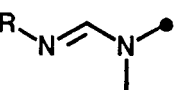
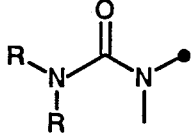
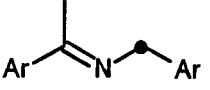
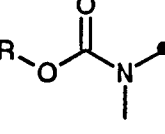

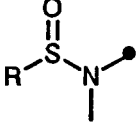
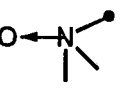
Les réactions de métallation et de substitution électrophile en α de l'atome d'azote dans un certain nombre de dérivés aminés ayant fait l'objet de deux mises au point particulièrement exhaustives par l'équipe du professeur Beak en 1978²⁶ et 1984²⁷, notre propos ne sera donc pas de reprendre, par le 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 autorité²⁸. 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 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 collaborateurs²⁷ sont rassemblés dans le tableau II.

Groupement	formule	groupement	formule
amide		phosphoramide	
thioamide		nitrosamine	
sulfonamide		isonitrile	
imide		formamidine	
urée		imine	
carbamate		isothiocyanate	
sulfinylamine		oxyde d'amine	

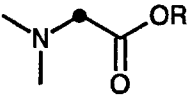
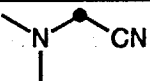
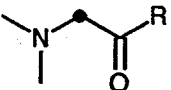


• Position à déprotoner

TABLEAU II

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 Boc ²⁹.

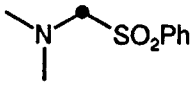
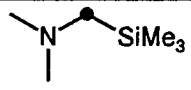
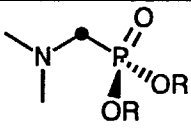
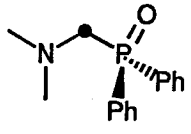
b) Génération d' α -aminocarbanion assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone

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 déprotoner par l'intermédiaire d'un atome de carbone (tableau III) ou par l'intermédiaire d'un hétéroatome (tableau IV).

fonction	composés	référence
ester		30
nitrile		30
cétone		30,31
aryle		32
allyle		32

• Position à déprotoner

TABLEAU III

fonction	composés	référence
phényl sulfone		33
triméthyl silyle		34
dialkoxy phosphoryle		35
diphényl phosphoryle		36

• Position à déprotoner

TABLEAU IV

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.

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 triméthylsilyle³⁷, tributylétain³⁸, sulfure³⁹ ou d'un halogénure⁴⁰ et leur traitement respectif par des ions fluorures, des bases alkyllithiées, une espèce radical-anion ou un métal (schéma 18).

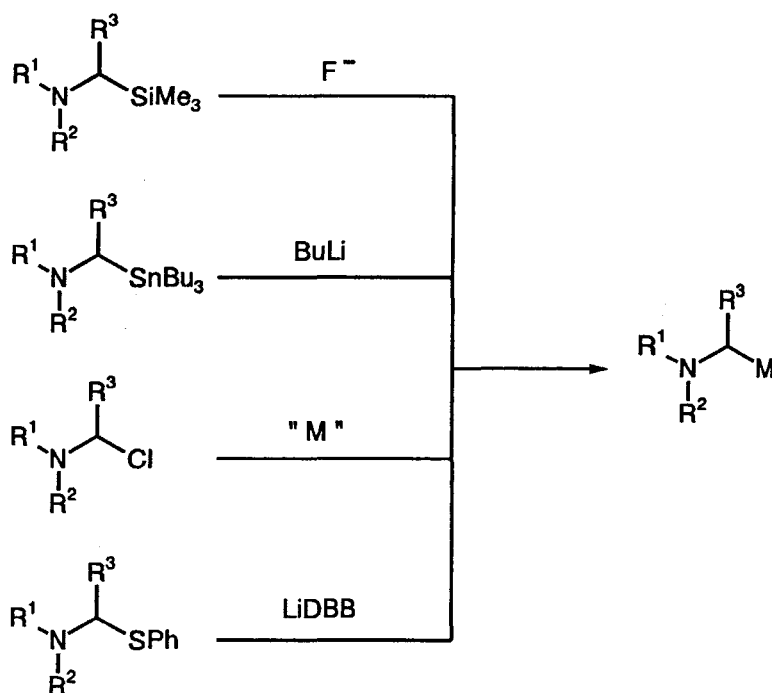


Schéma 18

Très récemment, Itô et coll. ⁴¹ 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 19).

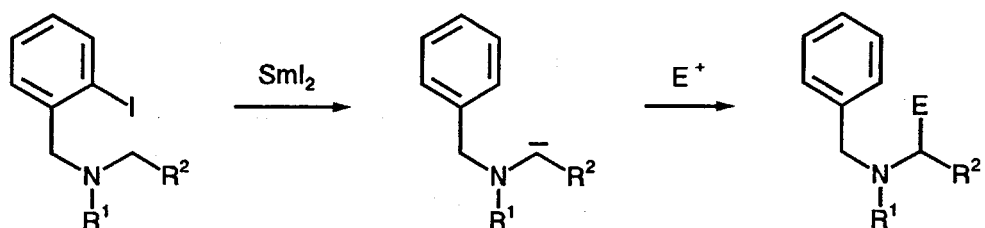


Schéma 19

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.

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 amenés à privilégier dans notre étude les entités hétéroatomiques. Parmi les différents groupements utilisables et représentés dans le tableau IV (p.16) (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 large qui permet d'envisager la connexion, que l'on pourra maîtriser, d'un groupement phosphorylé sur divers centres carbonés de nature et d'environnement différents.

- Les composés α -aminophosphorylés possèdent de nombreux débouchés en raison de leur structure proche de celle des α -amino acides^{42,43}.

- 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 la cadre des "réactions d'Horner". Elles doivent être distinguées des

réactions faisant intervenir des phosphonates (Wadsworth-Emmons) ou des ylures de phosphonium (Wittig) (schéma 20).

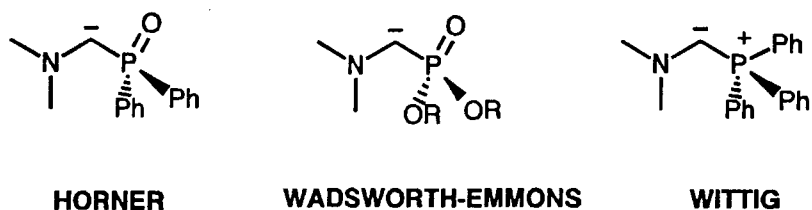


Schéma 20

4°) Notre stratégie

Les deux schémas de rétrosynthèse 21 et 22 permettent désormais de préciser la composition de tous les intervenants dans l'élaboration des modèles (III), (IV) et (Va,b) que nous avons ciblés et que les schémas de rétrosynthèse 13 et 14 n'avaient fait qu'ébaucher.

Ils mettent en évidence également la forte potentialité synthétique de ces derniers qui conduisent à la formation de modèles polycycliques constituant le coeur d'un grand nombre d'alcaloïdes et produits naturels.

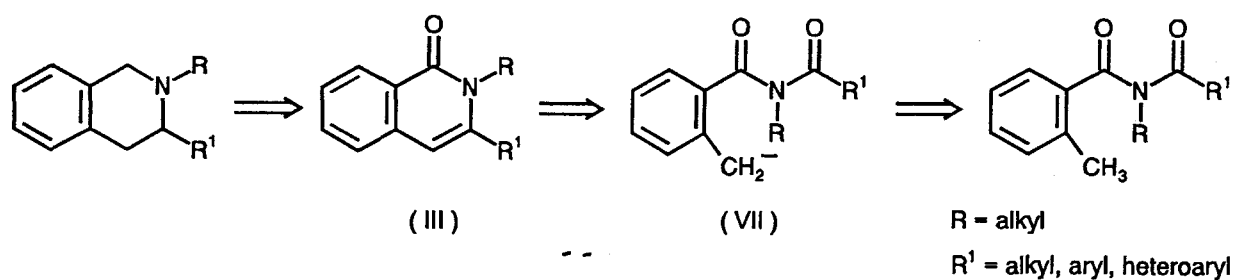


Schéma 21

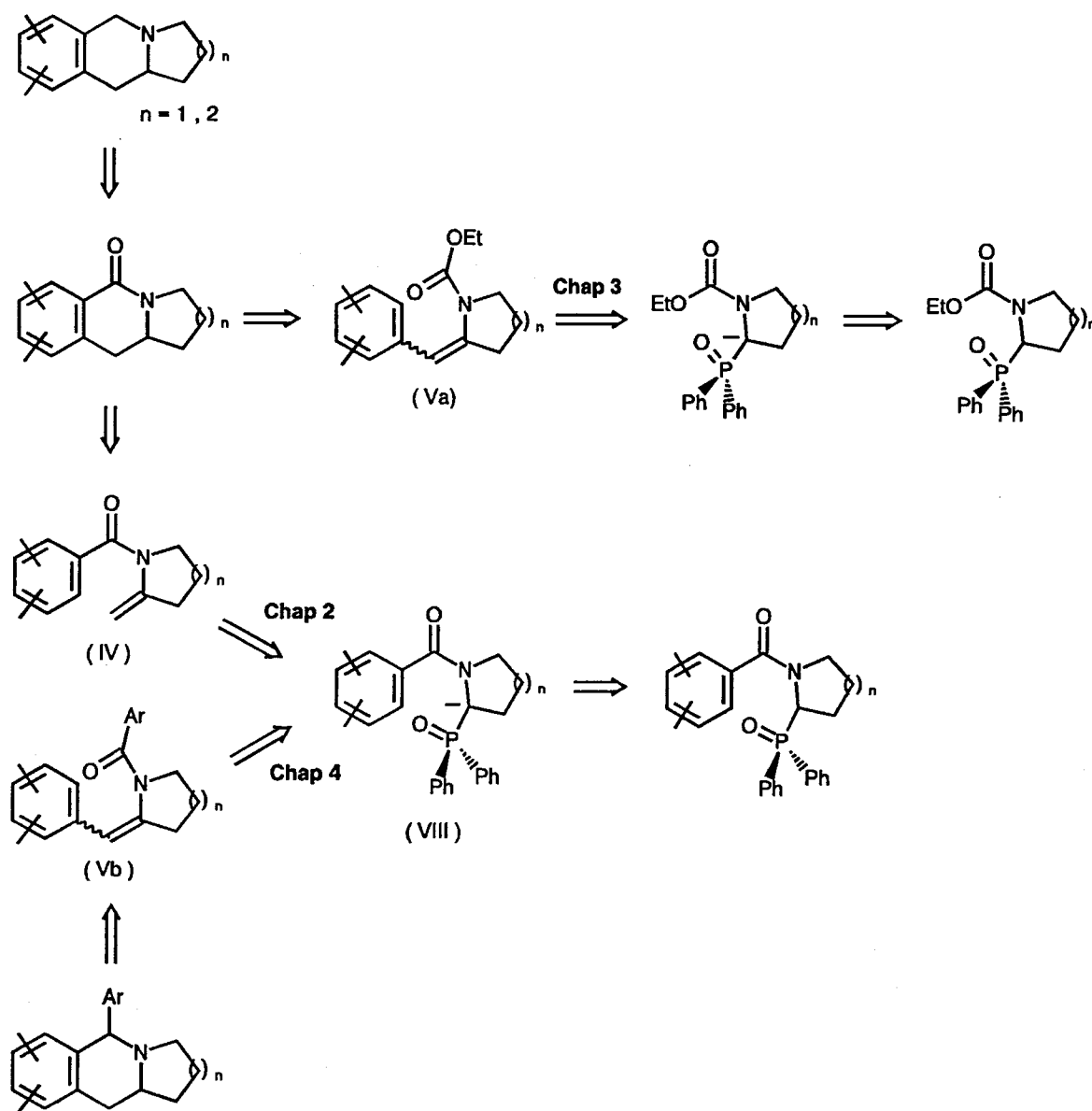


Schéma 22

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

Le premier sera consacré à la mise au point de nouvelles voies d'accès aux 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1(2*H*)isoquinolones (III) et à un prolongement de cette étude à l'élaboration de di et de tétrahydroisoquinoléines. Elles s'appuieront sur la création d'un carbanion benzylique assistée par la présence d'une fonction *N*-acylamide.

Le second portera sur l'exploitation des propriétés nucléophiles et yluriques des α -aminocarbanions stabilisés (VIII) permettant l'accès à toute une série d'énamides aromatiques (IV). Celle-ci sera suivie d'une étude photochimique conduisant ultérieurement à la formation des noyaux benzoindolizidines et benzoquinolizidines.

Dans le troisième chapitre, nous proposerons la synthèse d'arylénamides en série carbamate (Va). La réduction énantiosélective de ces composés suivie de leur fermeture devrait alors conduire à la formation des noyaux benzoindolizidines et benzoquinolizidines avec contrôle stéréochimique du carbone vicinal à l'atome d'azote. L'accès à deux produits naturels : l'Antofine et la Cryptopleurine représentés sur la figure 4 illustrera la potentialité synthétique de ce nouveau principe.

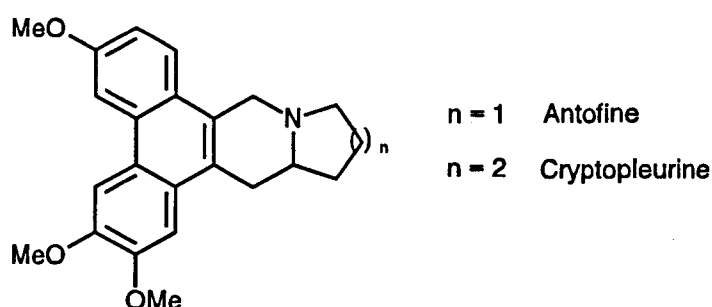


Figure 4

Enfin, le quatrième chapitre portera sur la mise au point d'arylénamides en série carboxamide (Vb), la présence du groupement phosphorylé étant mise à profit pour bâtir ces modèles (Vb) intégrant une unité arylidène. Ce type de réaction s'inscrit dans le cadre des réactions de Horner. En suivant ce protocole réactionnel, un accès aux analogues azotés de l' α et de la β -Peltatine représentés sur la figure 5 sera envisagé.

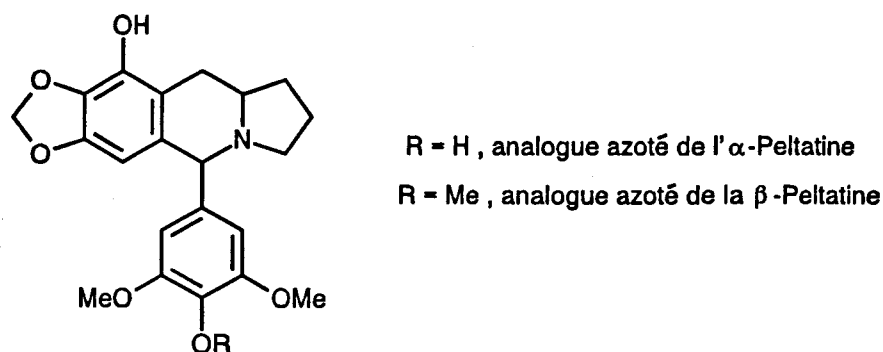


Figure 5

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. Czaznocki, D. B. MacLean et 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. Wasseman 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 N. 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.
(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.

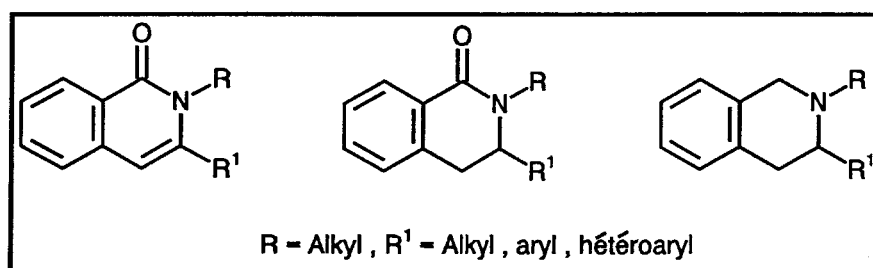
- (e) M. Grignon-Dubois et A. Moela, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2999.
- (f) D. Hellwinckel et K. Göke, *Synthesis* **1995**, 1135.
- (g) D. A. Goff et R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748.
16. De nombreux livres ont été écrits sur la synthèse, la pharmacologie et autres propriétés 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 Koho* (1969), 79 163 585, *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 8037 ; *Japan Tokai Tokyo Koho* (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 et S. Nozoe, "Natural Products Chemistry", Kodanska, Tokyo, **1975**, Vol. 2.
- (i) J. D. Phillipson, M. F. Roberts et M. H. Zenk, "The Chemistry and biology of Isoquinoline Alkaloids", Springer-Verlag, New York, **1985**.
17. H. Natsugari et H. Ikeda (Takeda Chemical Industries, Ltd), Eur. Pat. Appl. EP 424 929, *Chem Abstr.* **1991**, *115*, 887.
18. S. Dugar, J. W. Clader, E. R. Burrier et P. T. Kogan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 571.
19. S. P. Gaur, P. C. Jain et N. Anaud, *Indian J. Chem.* **1982**, *21B*, 46.
20. (a) J. J. Hoffman, D. J. Luzbetak, S. J. Torrance et J. R. Cole, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 448.
- (b) N. R. Farnsworth, N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lambertson et W. Messmer, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1805.

- (c) E. Gellert et R. Rudzats, *J. Med. Chem.* 1964, 7, 361.
- (d) G. R. Donaldson, M. R. Atkinson et A. W. Murry, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1968, 31, 104.
21. “*Comprehensive Carbanion Chemistry*”, Volumes A, B et C, E. Buncl et T. Durst eds., Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
22. (a) L. Lochmann et J. Petranek, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1483.
(b) C. Olier-Reuchet, R. Bucourt, D. J. Aitken et H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8221.
23. T. Kanda, S. Kato, T. Sugino, N. Kambe et N. Sonoda, *J. Organomet. Chem.* 1994, 473, 71.
24. L. Ollero, L. Castedo et D. Dominguez, *Synlett* 1997, 1047.
25. R. D. Clark et A. Jahangir, *Org. React.* 1995, 47, 1.
26. P. Beak et D. B. Reitz, *Chem. Rev.* 1978, 78, 275.
27. P. Beak, W. J. Zajdel et D. B. Reitz, *Chem. Rev.* 1984, 84, 471.
28. T. Tsunoda, F. Fujiwara, Y. Yamamoto et S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1975 et références citées.
29. (a) P. J. Kocienski dans “*Protecting Groups*”, Ed; G. Thieme, Verlag Stuttgart, New York, 1994, p. 193.
(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.
30. C. D. Jones, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3624.
31. C. D. Jones et T. Suarez, *J. Org. Chem.* 1972, 57, 3622.
32. H. Greuter et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 281.
33. L. Berthon et D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3975.
34. J. C. Cuevas, P. Patil et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5841.
35. S. F. Martin et R. Gompper, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2814.
36. J. Zordrager, N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1984, 108, 441.
37. M. Gharpure, A. Staller, F. Bellamy, G. Firnau et V. Snieckus, *Synthesis* 1991, 1079.
38. (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.

39. T. Tsunoda, F. Fujiwara, Y. Yamamoto et S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975 et références citées.
40. P. Knochel, T.-S. Chou, C. Jubert et D. Rajagopal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 588.
41. M. Murakami, M. Hayashi et Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 793.
42. P. Coutrot, C. Grison, et C. Charbonnier-Gerardin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9841.
43. P. Kafarski et P. Mastalerz, “ *Aminophosphonates. Natural Occurrence, Biochemistry and Biological Properties* ”, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Berlin **1984**, *H21*, 1.

CHAPITRE I

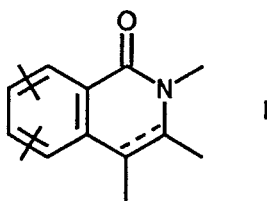
NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1-(2H)-ISOQUINOLONES, A LEURS DERIVES DIHYDRO ET AUX 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES



I/ INTRODUCTION

1°) Généralités

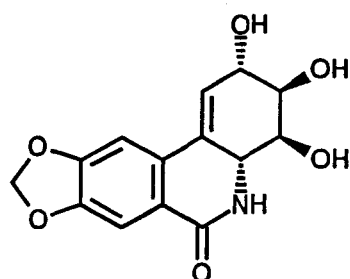
Les unités hétérobicycliques dérivant du noyau isoquinoléine et intégrant une structure lactamique, insaturée ou non, dont le squelette est représenté par la formule générale (I), représentent l'un des maillons essentiels de la charpente de nombreux alcaloïdes et produits naturels.



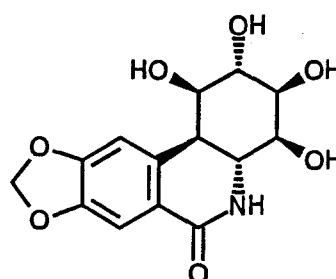
Au cours de ces dernières années, les membres de cette classe de composés ont suscité un intérêt considérable de la part de la communauté scientifique ainsi qu'en témoignent de

récents articles ¹ développant leurs synthèses, leurs potentiels pharmaceutiques et leurs activités biologiques et médicinales.

A titre d'exemple, il a été établi que certains composés tels que la (+)-Lycoricidine (II) et la Pancratistatine (III) développaient un pouvoir cytotoxique extrêmement puissant ainsi qu'un pouvoir régulateur de la croissance des plantes ².

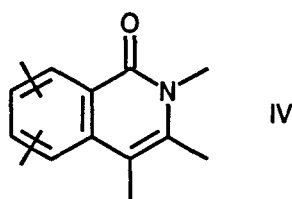


(+)-Lycoricidine (II)



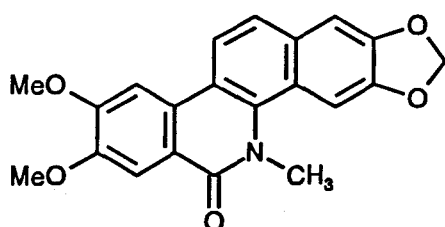
Pancratistatine (III)

Plus précisément, à l'intérieur de cette série, le squelette 1(2*H*)-isoquinolone (ou isocarbostyryl) IV occupe une place privilégiée ³.

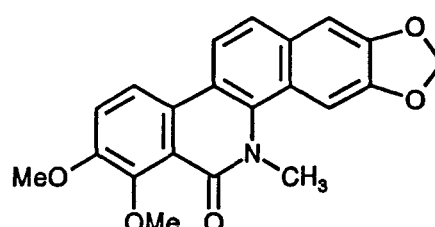


IV

En effet, un grand nombre de systèmes polycycliques articulés autour de ce noyau possèdent des activités physiologiques extrêmement diversifiées ⁴. C'est notamment le cas des alcaloïdes dérivant des benzo[*c*]phenanthridines parmi lesquels on peut citer l'Oxytérihanine V ⁵ ou l'Oxychélytrine VI ⁶.



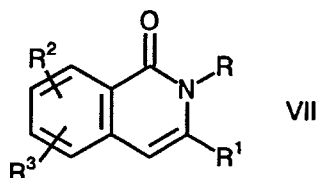
Oxytérihanine (V)



Oxychélytrine (VI)

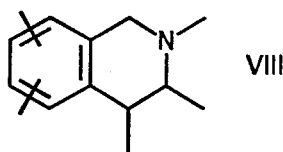
C'est également le cas de nombreux autres composés de structure bicyclique dérivant directement de l'isoquinolone et diversement substitués qui ont témoigné d'un certain nombre de propriétés pharmacologiques intéressantes notamment comme agents antiulcéreux ⁷, anticholinergiques ⁸ ou anticonvulsifs ⁹.

Enfin, on peut signaler que de nombreux dérivés d'isoquinolones de formule générale VII



et possédant des groupes alkyles ou aryles en position 3 se caractérisent par un certain nombre de propriétés analgésique, antiinflammatoire ¹⁰ ou inhibitrice de la biosynthèse du cholestérol ¹¹.

Il faut ajouter enfin que ces composés peuvent être considérés comme les précurseurs directs de 3-alkyl, aryl et hétéroaryl-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 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1(2H)-isoquinolones. Bilan bibliographique

L'examen de la littérature fait apparaître l'existence d'un certain nombre de méthodes permettant l'accès aux 2-alkyl-3-aryl ou alkyl-1(2H)isoquinolones. Cependant, peu d'entre elles témoignent d'une grande généralité.

L'une des techniques pour parvenir aux 3-aryl-1(2H)isoquinolones *N*-alkylées consiste à traiter les *N*-alkylimines dérivant d'aldéhyde stilbénique par de l'acétate de mercure ¹² (Schéma 1).

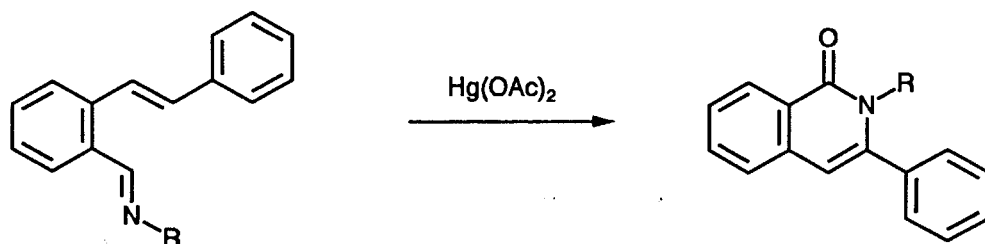


Schéma 1

Une autre route pour accéder au même type de dérivé a été développée par Letcher et est représentée par le schéma 2. Le procédé consiste à traiter les 2'-carboxy-2-hydroxydeoxybenzoinés par de l'oxyde de sélénium en présence d'un certain nombre d'amines aromatiques¹³.

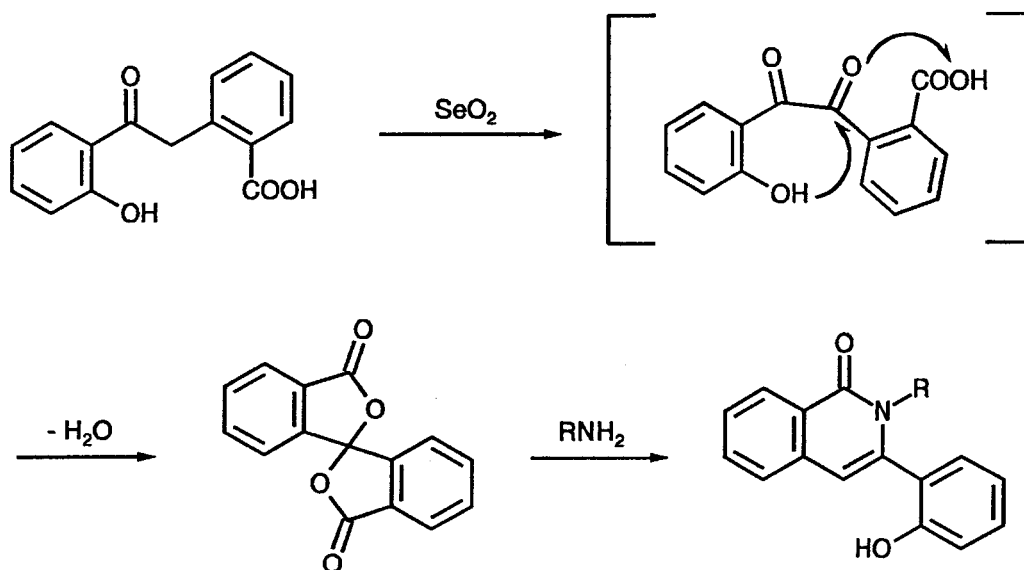


Schéma 2

Une autre voie de synthèse a été mise au point et proposée antérieurement par Haimova et coll.. Elle consiste à traiter l'anhydride homophtalique par un certain nombre d'imidates dérivant de nitriles aromatiques en présence de chlorobenzène¹⁴ (schéma 3).

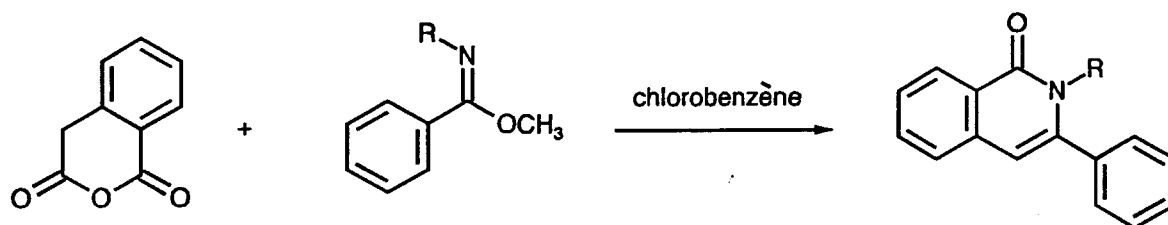


Schéma 3

Pour compléter la palette de réactions conduisant à la synthèse des 3-aryloisoquinolones, l'équipe de Castedo a développé une technique consistant à générer une espèce aryne et à la mettre en présence de divers 5-phénylpyrroline-2,3-diones¹⁵ (schéma 4).

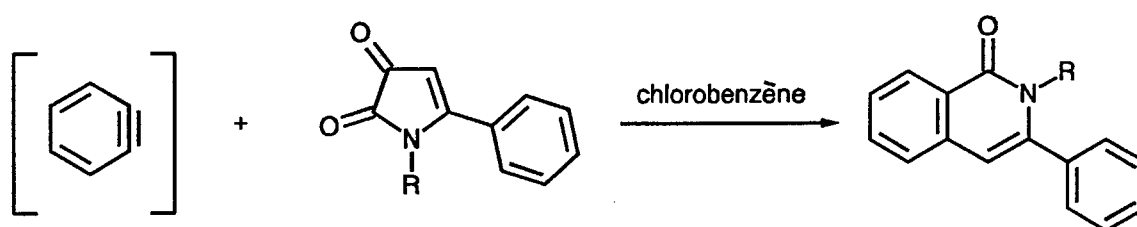


Schéma 4

D'autres méthodologies ont été proposées faisant appel à diverses approches photochimiques. Parmi celles-ci, une technique de construction de cycle lactamique utilisant comme outil synthétique une réaction de type $S_{RN}1$ photoinitiée a été développée par l'équipe de R. Beugelmans (schéma 5) et a permis l'élaboration de toute une série de modèles disubstitués sur les positions 3 et 4 des produits d'annélation¹⁶.

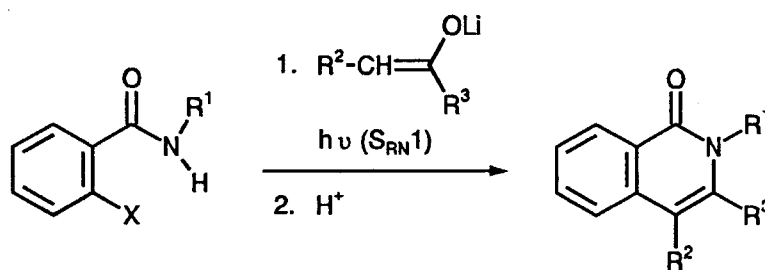


Schéma 5

Le groupe de Ninomiya a, quant à lui, mis à profit le caractère hexatriénique de toute une série d'énamides de structure relativement élaborée. Dans ces systèmes, la fonction amide connecte deux espèces insaturées dont l'une peut-être éventuellement engagée dans une unité aromatique. L'irradiation de ces systèmes conjugués à six électrons π se traduit par leur fermeture électrocyclique et la formation d'un nouveau cycle à six chaînons. Ninomiya et son groupe ont permis l'accès, par cette méthode, à toute une famille d'alcaloïdes dérivant notamment des benzo[*c*]phenanthridines. Une illustration de cette méthode est représentée sur le schéma 6.

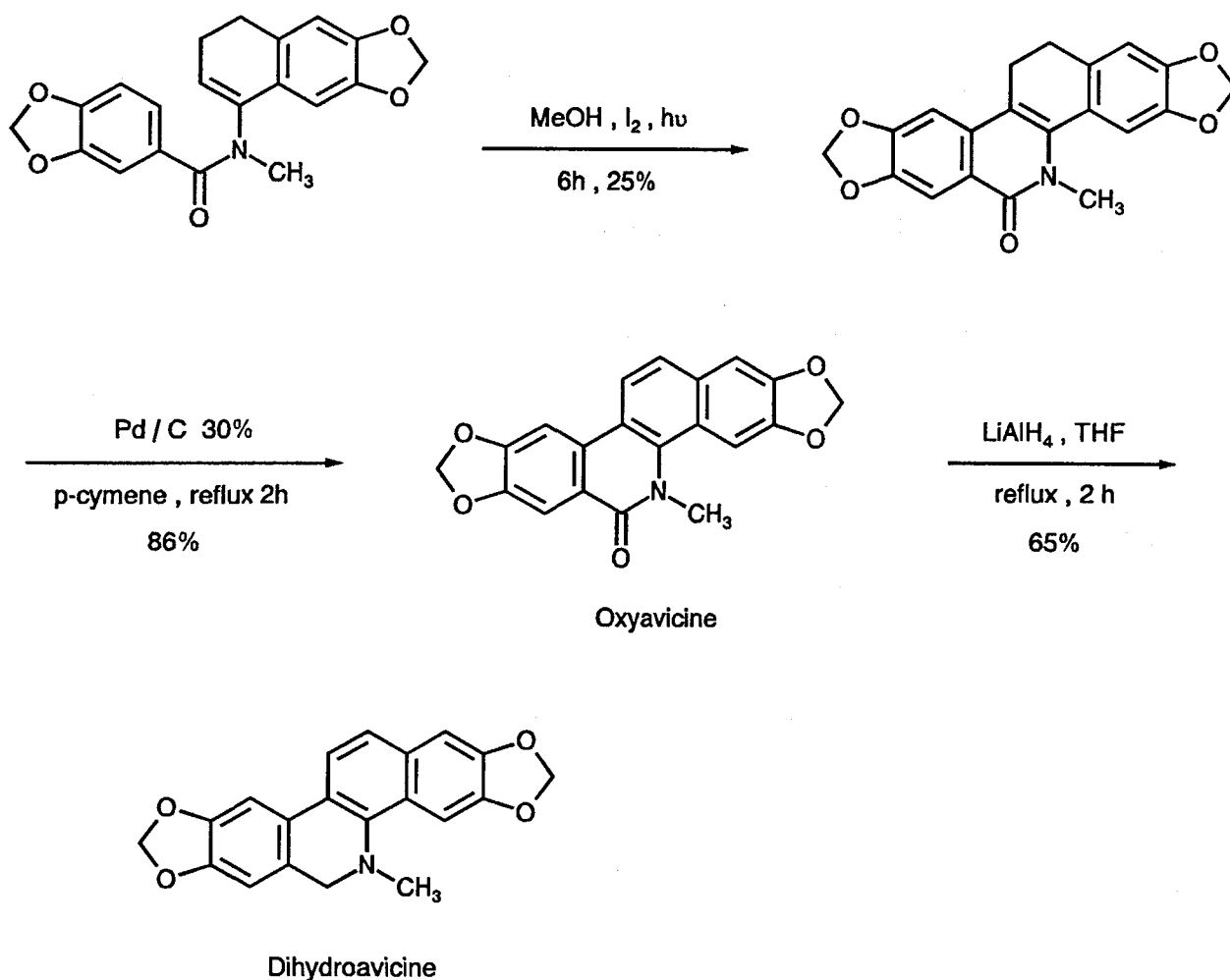


Schéma 6

Parallèlement, une équipe de notre laboratoire s'est plus particulièrement intéressée, dans le cadre de ses études sur le comportement sous irradiation de divers systèmes à caractère hexatriénique (hydrocarbonés ou hétéroaromatiques), à la photoréactivité de toute une série

d'énamides aromatiques acycliques. Elle a notamment montré qu'en intervenant au niveau du milieu photoréactionnel (milieu oxydant, non-oxydant et basique), on pouvait accéder, à partir d'énamides aromatiques appropriés, à toute une série de 3-arylisquinolones et à leurs dérivés dihydro totalement inaccessibles par les méthodes de synthèses classiques¹⁷ (schéma 7).

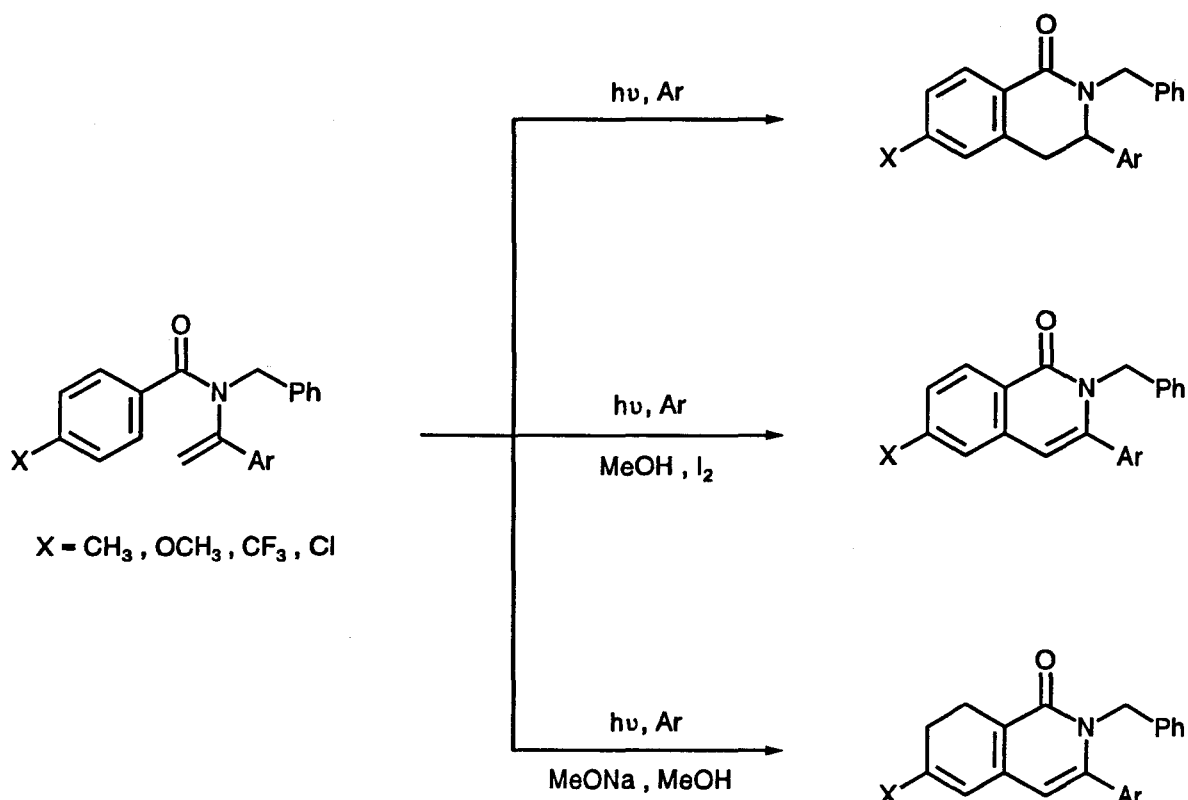


Schéma 7

Cette technique ainsi, d'ailleurs, que toutes celles qui ont été évoquées jusqu'à présent se révèle inopérante pour bâtir les dérivés alkylés en position 3.

Enfin les 3-aryl-1(2*H*)isoquinolones sont accessibles directement par oxydation des 3,4-dihydroisoquinolones et des 1,2-dihydroisoquinoléines déjà "équipées" de l'unité aromatique en position appropriée^{18,19}.

S'il existe donc un nombre relativement important de techniques permettant l'élaboration des 3-arylisquinolones, elles restent néanmoins limitées dans leur champ d'application. En particulier, elles laissent rarement la maîtrise du degré de substitution (produit mono ou disubstitué) sur la partie hétérocyclique des modèles et surtout, elles ne

permettent pas de contrôler la nature de l'unité (hétéro)aromatique connectée à la partie lactamique des modèles fusionnés.

Pour ce qui est de la synthèse des 2,3-dialkylisoquinolones, celles-ci ne sont accessibles que par l'intermédiaire de quelques réactions très ciblées ne s'effectuant qu'avec des rendements souvent modestes et ne présentant surtout aucun caractère de généralité.

L'une d'entre elles développée par l'équipe de R. C. Larock repose sur la thallation suivie d'une réaction d'oléfination catalysée par du palladium de divers benzamides²⁰ (schéma 8).

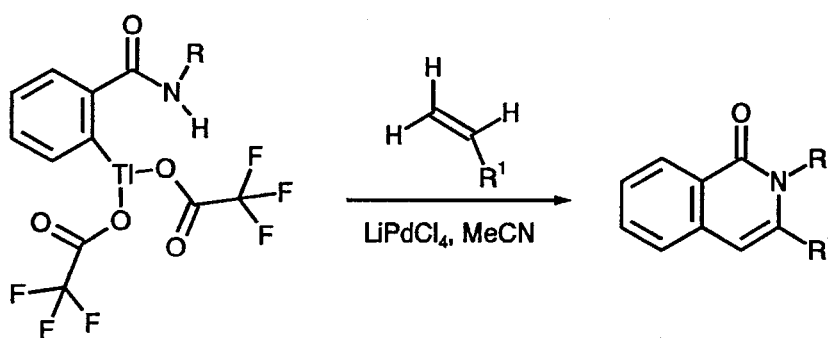


Schéma 8

Trois autres techniques permettant l'accès aux 2,3-dialkylisoquinolones ont été recensées dans la littérature. La première, mise au point par D. E. Korte et coll. consiste à traiter différents 2-allylbenzamides par du chlorure de palladium en présence de cyanure de méthyle²¹ (schéma 9).

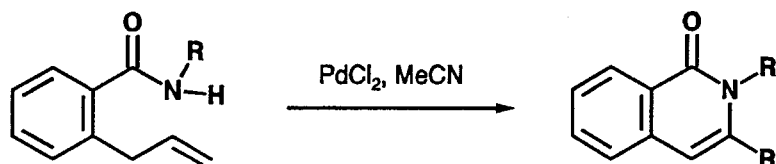


Schéma 9

La deuxième est basée sur les travaux réalisés par l'équipe de R. Singh, et consiste en une réaction de substitution par des amines primaires réalisée sur les isocoumarines correspondantes²² (schéma 10).

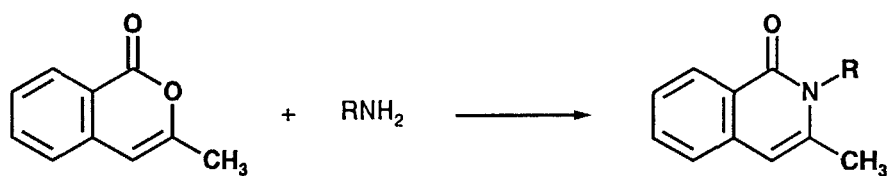


Schéma 10

En fait, la démarche la plus intéressante et sans aucun doute la plus directe et la plus souple pour parvenir indifféremment aux 3-alkyl et arylisoquinolones consiste à générer l'espèce dilithiée du *N*,2-diméthylbenzamide et à la faire réagir avec divers dérivés d'acides carboxyliques alkylés ou arylés²³ (schéma 11).

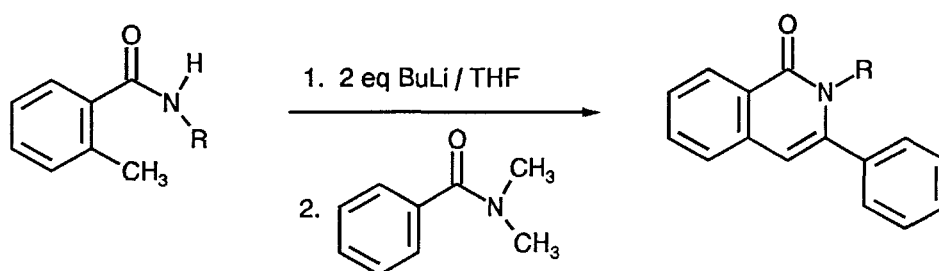


Schéma 11

3°) Proposition d'un nouveau concept

Les *N*-acylamides constituent une classe de composés dont la réactivité n'a jusqu'à présent fait l'objet d'aucune étude détaillée et se retrouvent rarement dans des plans de « design » synthétique. On peut toutefois signaler que l'application du protocole de Parham²⁴ à un certain nombre d'*ortho*-bromobenzamides *N*-acylés a permis la formation d'une variété de phthalimidines intégrant une unité de type aryl et alkylméthylène (schéma 12).

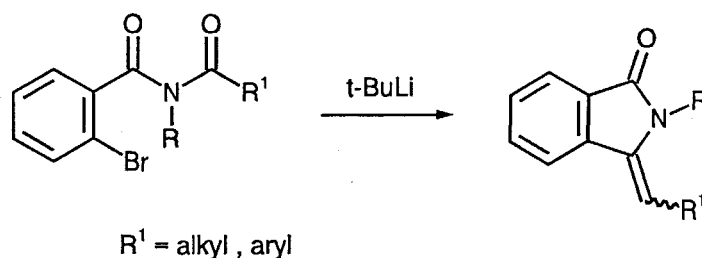


Schéma 12

Nous avons pour notre part envisagé de développer un nouveau principe réactionnel permettant l'accès aux isoquinolones **1-16** et qui est représenté par le schéma de rétrosynthèse **13**. Il repose sur la mise en présence d'un carbanion benzylique avec une fonction acyle terminale connectée à une entité de type *ortho*-toluamide (composé **29**). Cette étude a nécessité la synthèse préalable des modèles **18-28** parents incorporant indifféremment une unité aromatique, hétéroaromatique et aliphatique. Elle a été suivie d'un examen du comportement de ces modèles en milieu basique.

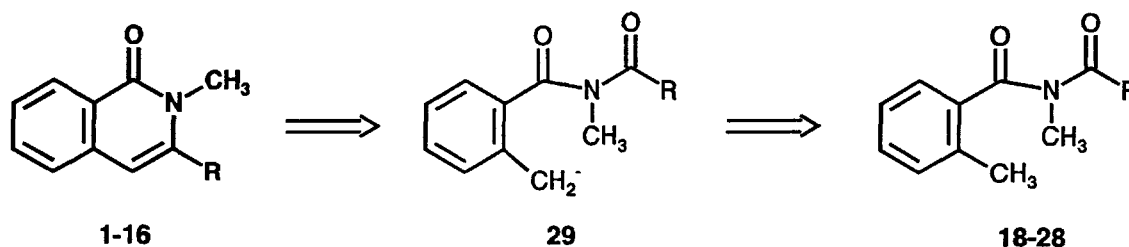
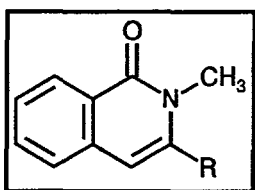
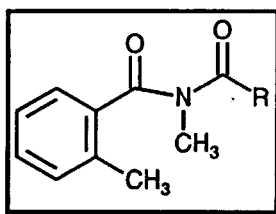


Schéma 13

II/ SYNTHÈSE DE 2-ALKYL-3-ARYL-1(2H)ISOQUINOLONES



1° Synthèse des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 18-28

n°	R	Rdt (%)
18	C ₆ H ₅	87
19	2-MeC ₆ H ₄	87
20	2-MeOC ₆ H ₄	81
21	4-MeOC ₆ H ₄	81
22	4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄	79
23	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	79
24	3-ClC ₆ H ₄	82
25	4-ClC ₆ H ₄	77
26	4-CF ₃ C ₆ H ₄	86
27	isopropyl	75
28	2-furyl	80

TABLEAU I

La première étape a consisté à déprotoner le *N*,2-diméthylbenzamide 17 à l'aide d'un équivalent d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane à température ambiante. L'addition du chlorure d'acide approprié à -78°C suivi de la remontée à température ambiante conduit aux *N*-acylamides 18-28 attendus avec des rendements pratiquement quantitatifs (Schéma 14 et tableau I).

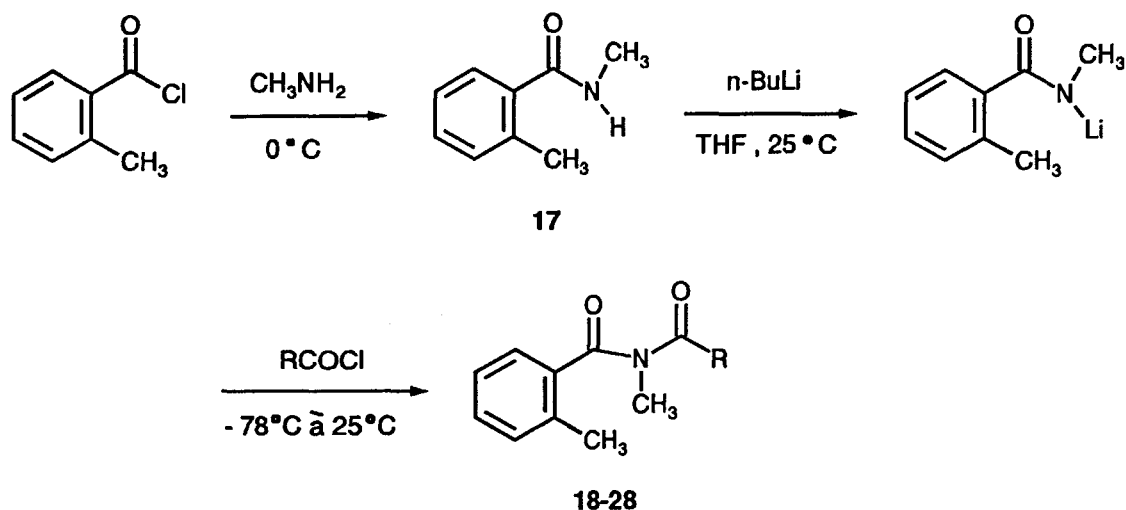


Schéma 14

Cette méthode est extrêmement générale et permet l'accès, comme le montre le tableau I, à une gamme diversifiée de *N*-acylamides 18-28 comportant indifféremment des unités aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques. Elle est en outre facile à mettre en oeuvre et peut être généralement réalisée avec des produits commercialement disponibles.

2°) Cyclisation des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 18-22

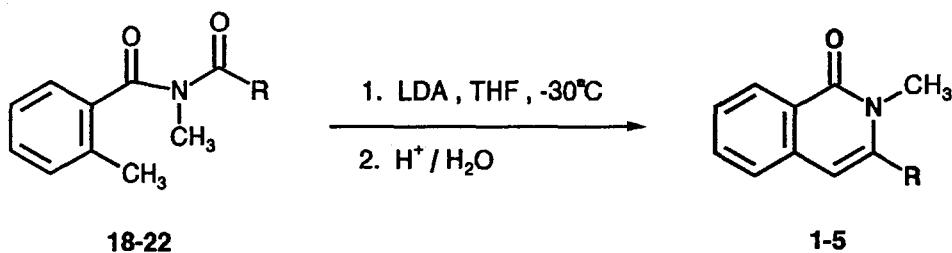
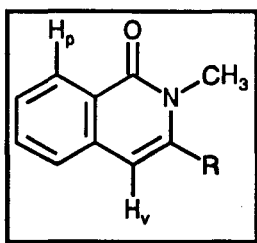


Schéma 15

La cyclisation des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 18-22 se fait dans le tétrahydrofurane anhydre à -30°C à l'aide d'une base lithiée telle que le LDA (diisopropylamide de lithium). Il est en effet peu indiqué d'utiliser le *n*-butyllithium, très nucléophile et susceptible d'attaquer la fonction *N*-acylamide. L'addition de la base s'accompagne de l'apparition immédiate d'une coloration rouge intense qui s'atténue avec le temps indiquant la "consommation" du carbanion benzylique.

Le traitement classique des produits de réaction conduit aux 3-aryloquinolones 1-5 (schéma 15) rassemblées dans le tableau II avec des rendements satisfaisants.



n°	R	Rdt (%)
1	C ₆ H ₅	63
2	2-MeC ₆ H ₄	64
3	2-MeOC ₆ H ₄	61
4	4-MeOC ₆ H ₄	56
5	4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄	60

TABLEAU II

La structure des produits a été principalement déterminée par RMN ¹H. L'analyse des spectres montre en particulier la présence d'un proton vinylique (H_v) vers 6.45 ppm et surtout la présence d'un proton (H_p) légèrement déblindé vers 8.45 ppm correspondant à l'hydrogène en *péri* sur la partie aromatique caractéristique des systèmes condensés portant une fonction carbonyle dans cette position (composé 1).

3°) Mécanisme

Le mécanisme peut se décomposer en trois étapes:

a) Génération de l'anion des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides à l'aide d'une base forte (schéma 16).

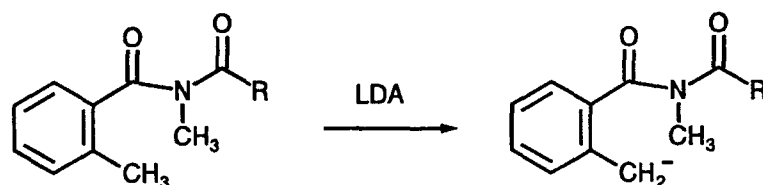


Schéma 16

b) Cyclisation par addition nucléophile de celui-ci sur la fonction carbonyle terminale de façon à former un cycle à six chaînons (schéma 17).

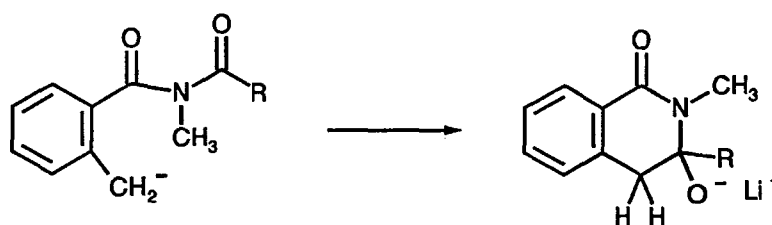


Schéma 17

c) Hydrolyse acide permettant la création d'une double liaison en position 3 (schéma 18)

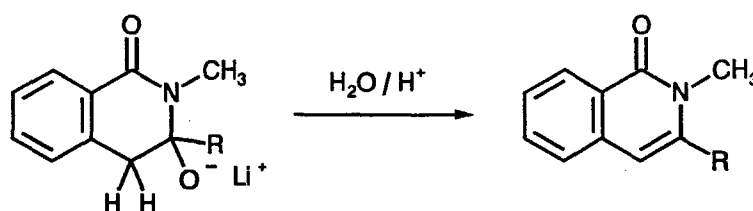


Schéma 18

Dans ce processus de cyclisation tout à fait inédit, la fonction *N*-acylamide joue un double rôle:

- ◆ D'une part, elle facilite la déprotonation de la position benzylique qui se trouve en *ortho*, phénomène qui n'avait pas été jusque là évoqué dans la littérature. Elle enrichit, de ce fait, le répertoire déjà bien développé des fonctions dérivant d'acides carboxyliques et induisant des réactions de lithiation latérale. Ces réactions ont fait l'objet d'études extrêmement fouillées de la part de très nombreux groupes de recherches dans le monde notamment ceux

de R. D. Clark, A. I. Meyers, V. Snieckus, P. Beak aux Etats-Unis, M. Schlosser et G. Quéguiner en Europe, qui ont tous acquis une notoriété internationale dans ce domaine. Elles ont fait récemment l'objet d'une étude exhaustive remarquable réalisée par R. D. Clark et Jahangir²⁵ et parue en 1995 dans *Organic Reactions*.

- ◆ D'autre part, la fonction *N*-acylamide joue également le rôle d'électrophile et est un partenaire direct de la réaction, le carbanion benzylique généré venant attaquer la fonction carbonyle terminale et provoquer ainsi la cyclisation intramoléculaire et l'accès direct au noyau isoquinolone²⁶.

4°) Inconvénients de la méthode. Application à la synthèse d'hydroxyphthalimidines 30-33

Ce concept bien que très intéressant fait cependant apparaître un certain nombre de limites et d'inconvénients. Le principal tient au fait qu'il reste limité à l'élaboration de modèles possédant une unité aromatique hydrocarbonée "dépouillée" et qu'il est inopérant dans le cas de systèmes aliphatiques (IX) et hétéroaromatiques (X), ceci pour des raisons de différence d'acidité évidente (schéma 19).

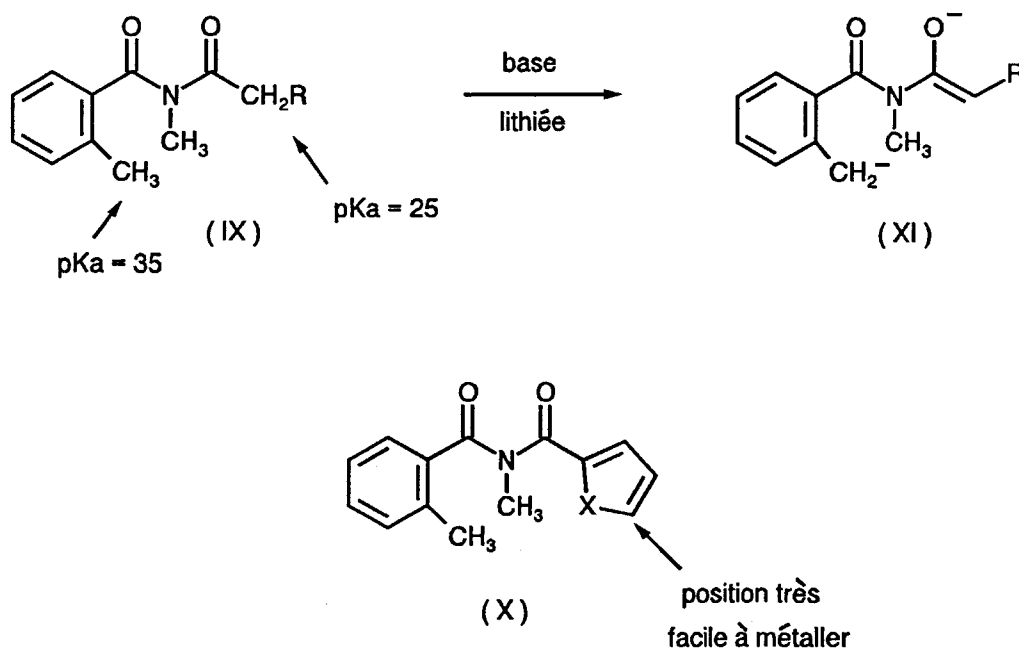


Schéma 19

Dans le premier cas en particulier (composé IX), nous avons observé que l'addition de deux équivalents de base ne donne naissance à aucun produit de cyclisation, le carbanion benzylique se révélant inerte vis à vis de la position acylée terminale, celle-ci se trouvant vraisemblablement sous forme énolique (composé XI).

De plus, même en série hydrocarbonée, ce type de réaction reste d'un développement relativement restreint. En effet, la présence sur l'unité aromatique de groupes à fort caractère *ortho*-directeur tels que les groupes méthoxy, méthylènedioxy²⁷ (composé 23 tableau I p.36) ou source d'effet inductif tels que le chlore, le groupe trifluorométhyle²⁸ (composés 24-26 tableau I p.36) combiné à l'effet *ortho*-orienteur du groupe carboxamide provoque la déprotonation exclusive de la position 2 du cycle aromatique au détriment de la position benzylique, ce qui se traduit par la formation de phtalimidines 30-33 incorporant une fonction aminol (schéma 20).

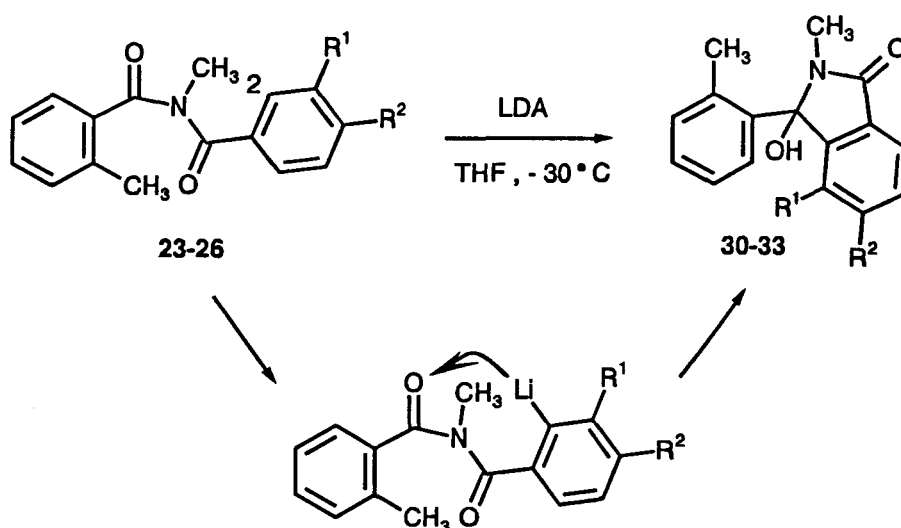
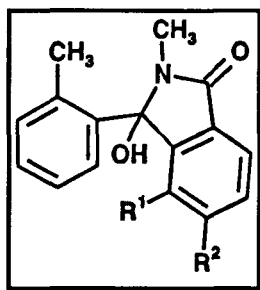


Schéma 20

La liste des composés échappant au principe d'annélation développé dans le schéma 15 p. 37 et donnant naissance aux hydroxyphtalimidines 30-33 est reportée dans le tableau III.



n°	R	Rdt (%)
30	4,5-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	91
31	4-ClC ₆ H ₄	87
32	5-ClC ₆ H ₄	88
33	5-CF ₃ C ₆ H ₄	78

TABLEAU III

La structure des produits 30-33 obtenus a été déterminée d'une part par spectroscopie Infra-Rouge (IR) et par RMN ¹H et ¹³C. L'analyse des spectres montre en particulier la présence de deux groupements méthyles vers $\delta = 2.52$ ppm (NCH₃) et 1.62 ppm (ArCH₃) et d'un groupement hydroxyle vers $\delta = 4.80$ ppm. La RMN ¹³C confirme, quant à elle, la présence d'un carbone quaternaire portant la fonction aminol vers $\delta = 90.1$ ppm. Enfin le spectre IR montre deux bandes à 3245 et 1673 cm⁻¹ caractéristiques des deux fonctions carbonyle et hydroxyle (composé 30).

D'autre part, une autre voie de synthèse totalement indépendante nous a permis de confirmer sans aucune ambiguïté possible, la structure de l'hydroxyphthalimidine 30 obtenue. Elle repose sur la mise en présence de l'espèce dilithiée 35 du 3,4-méthylènedioxy-*N*-méthylbenzamide 34 avec l'amide de Weinreb 36. Ceci conduit alors à la formation de la phthalimidine 30 (schéma 21).

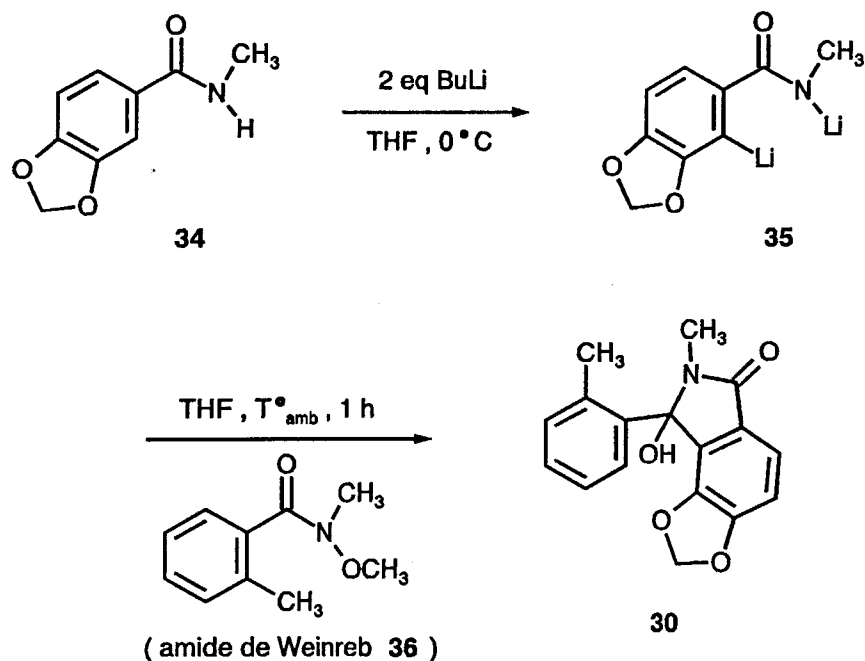


Schéma 21

Si ces réactions se révèlent décevantes dans l'optique de l'élaboration d'isoquinolones diversement substituées en position 3, elles recèlent néanmoins une potentialité intéressante tant sur le plan synthétique que du point de vue de la réactivité chimique.

Elles appellent en particulier trois types de commentaires:

- Tout d'abord, le LDA se révèle une base de choix pour accomplir la déprotonation sur le noyau aromatique. Ce phénomène est en fait extrêmement rare²⁹ et ne se produit que lorsque l'espèce lithiée est immédiatement consommée³⁰ ce qui est le cas ici puisque les phtalimidines sont obtenues de façon quantitative.

- Ensuite, le fait que la déprotonation se fasse exclusivement sur le noyau aromatique trouve son explication dans les travaux réalisés par V. Snieckus, P. Beak et leurs collaborateurs^{27, 31} sur les réactions de métallation *ortho*-dirigée de composés aromatiques. Ils ont en particulier montré que les groupes dialkyl et monoalkyl carboxamides d'une part et alkoxy et dialkoxy d'autre part peuvent provoquer très facilement des phénomènes d'association avec un métal présent sur un carbone vicinal dans un système aromatique.

De tels groupements possèdent des fonctions *ortho*-directrices largement exploitées en synthèse organique et le fait que ces deux groupements soient associés dans le même modèle en prenant en " sandwich " une position susceptible d'être déprotonée justifie de la déprotonation exclusive du cycle aromatique avec coordination du métal avec les deux fonctions *ortho*-directrices (schéma 22).

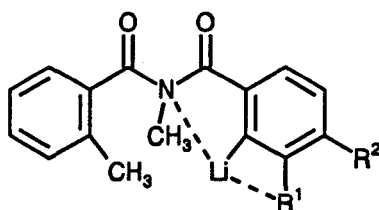


Schéma 22

- Enfin, les hydroxyphthalimidines formées ³² possèdent une potentialité synthétique importante et permettent d'accéder à toute une gamme de composés de structure extrêmement diversifiée telles que les indanones tétracycliques (XII) ³³, les acides ortho-aroylebenzoïque (XIII) et les 3,4-diarylisquinolones (XIV) (schéma 23).

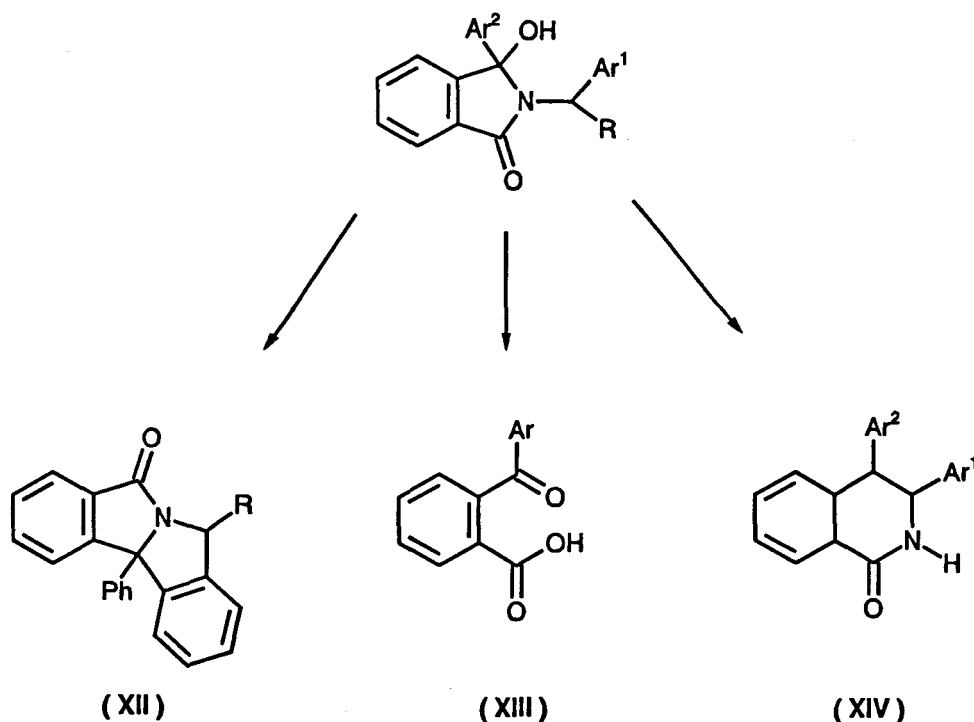


Schéma 23

Suite au comportement particulier des divers *N*-acylbenzamides 22-26 répertoriés dans le tableau III p. 42, nous avons donc envisagé un changement notable de stratégie qui consiste à modifier très sensiblement le profil des modèles parents en connectant sur la position benzylique une espèce susceptible de provoquer la déprotonation sur ce site bien précis et éviter ainsi la compétition avec les sites de métallation sur l'unité aromatique. Cette nouvelle stratégie a été établie avec une seconde exigence qui est de permettre également l'incorporation de divers groupes alkyles, aryles et hétéroaryles éventuellement porteurs de groupes fonctionnels.

Nous nous sommes à cet effet plus particulièrement intéressés aux réactions d'oléfination de Peterson.

On sait, en effet, que les réactions conduisant à la formation de doubles liaisons carbone-carbone, ce qui est le cas dans notre processus d'élaboration du squelette isocarbostyryl, occupent une place importante en chimie organique et que le chimiste de synthèse dispose d'un éventail très varié de méthodologies lui en permettant l'accès. La grande majorité des stratégies décrites dans la littérature font intervenir une réaction d'élimination à partir d'alcoolates diversement substitués par des groupes hétéroatomiques en β .

La plus connue et la plus utilisée de ce genre de réaction est sans conteste la réaction de Wittig via les dérivés alcoolates β -phosphorés³⁴⁻³⁶, bien qu'un nombre non négligeable de réactions aient été également réalisées avec des alcoolates β -substitués par des hétéroatomes tels que le soufre³⁷, le sélénium³⁸ et le plomb³⁹. Plus récemment, la réaction d'oléfination de Peterson, réaction réalisée sur des alcoolates porteurs de groupes silylés en β , a rejoint ce répertoire déjà riche⁴⁰.

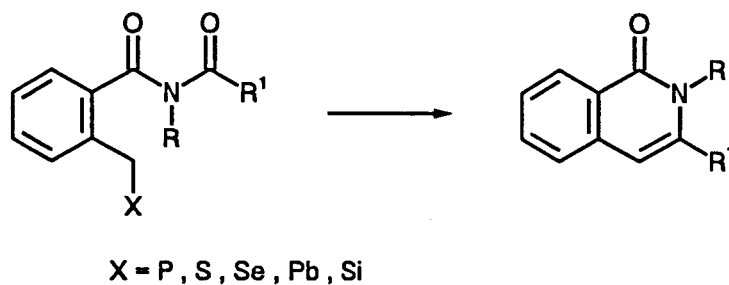


Schéma 24

III/ APPLICATION DU PRINCIPE D'OLEFINATION DE PETERSON A LA SYNTHÈSE DE 2-ALKYL-3-ARYLISOQUINOLONES

1°) Généralité - Concept

Le procédé d'oléfination de Peterson est une réaction de condensation d'un carbanion α -silylé (XV) avec un dérivé carbonylé pour former un β -hydroxysilane (XVI). L'élimination spontanée des groupements partants silyle et hydroxyle conduit à la formation de la double liaison (composé XVII) (schéma 25).

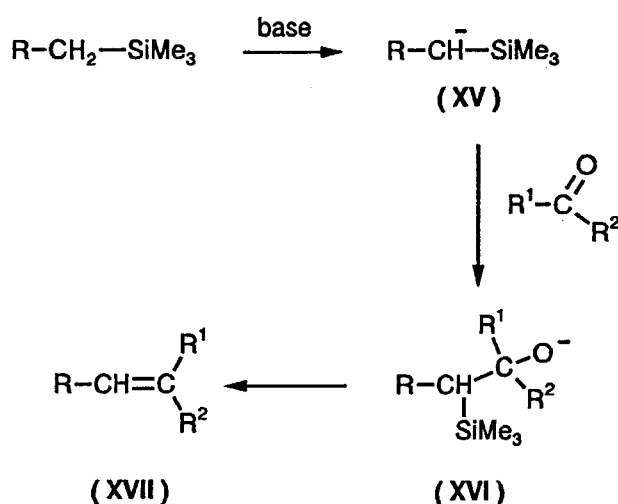
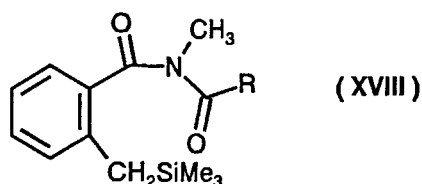


Schéma 25

Ceci nous a amené à examiner le comportement en milieu basique de dérivés silylés de formule générale (XVIII) :



Les modèles choisis pour cette étude l'ont évidemment été en fonction du comportement particulier de leur homologues non silylés **23,25** dont le traitement basique conduit à la formation exclusive de cycles à cinq chaînons **30,32** (R = 4, 5-méthylènedioxy et 5-chlorophényl).

2°) Synthèse des 2-[(triméthylsilyl)-méthyl]-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides 38,39

Une solution de *N*,2-diméthylbenzamide 17 dans le THF anhydre est traitée avec deux équivalents d'une solution de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane à -60°C. Le dianion formé est mis en contact avec une solution de chlorure de triméthylsilyle.

Le traitement classique par hydrolyse conduit à la formation exclusive du produit monosilylé 37 avec un rendement pratiquement quantitatif (rdt = 95 %).

La deuxième étape se fait par condensation des deux chlorures d'acide appropriés sur le dérivé lithié du produit monosilylé 37. Les rendements ne sont pas affectés par la présence du groupe triméthylsilyle et ils sont du même ordre que ceux obtenus dans le cas des *N*-acylamides non-silylés 18-28.

Le tableau IV et le schéma 26 rassemblent les résultats obtenus par cette technique.

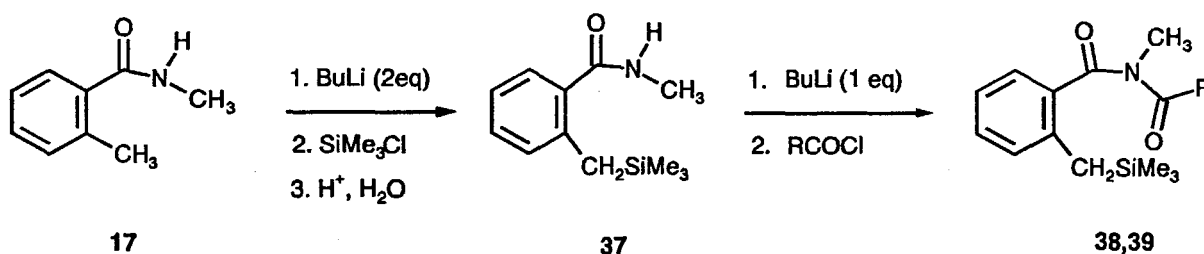


Schéma 26

n°	R	Rdt (%)
38	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	78
39	4-ClC ₆ H ₄	75

TABLEAU IV

3°) Cyclisation des 2-[(triméthylsilyl)-méthyl]-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides 38,39

La cyclisation s'effectue dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour les composés non silylés 23-26, c'est à dire à l'aide du LDA dans le THF à -30°C.

Malheureusement, on s'aperçoit que cette modification du profil de la molécule ne change en rien la réactivité des composés puisque le traitement de ces *N*-acylamides monosilylés 38,39 par le LDA conduit là encore, à la formation de phtalimidines hydroxylées 40,41, la déprotonation par la base s'effectuant toujours exclusivement sur la position 2 du cycle aromatique. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le schéma 27 et le tableau V.

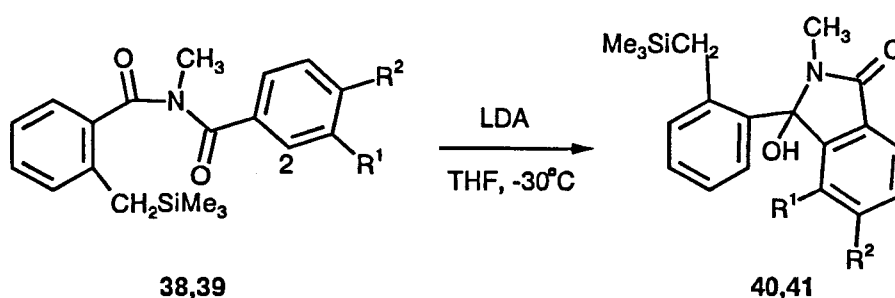


Schéma 27

n°	R ¹	R ²	Rdt (%)
40	OCH ₂ O		88
41	H	Cl	79

TABLEAU V

4°) Conclusion

L'ensemble des résultats qui viennent d'être présentés et qui sont rassemblés à la fois dans les schémas 20, 27 et les tableaux III et V montrent à l'évidence qu'il sera impératif de trouver un moyen de provoquer l'annélation de ces modèles qui ne passe pas par l'utilisation d'une base.

IV/ MISE AU POINT ET DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE STRATEGIE D'ACCES AUX 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 1,6-16

La stratégie que nous avons développée au laboratoire et qui va permettre l'accès aux composés ciblés repose là encore sur la possibilité de générer le carbanion α -silylé (XV) cette fois par l'attaque d'ions fluorures sur un dérivé intégrant deux unités trialkylsilyles sur le même atome de carbone ⁴¹(composé XIX). Comme on l'a vu précédemment, ce carbanion (XV) peut alors venir fixer une fonction carbonyle et former un β -hydroxysilane (XVI), lequel, après élimination d'hydroxysilane conduit à l'espèce insaturée (XVII) ⁴² (schéma 28).

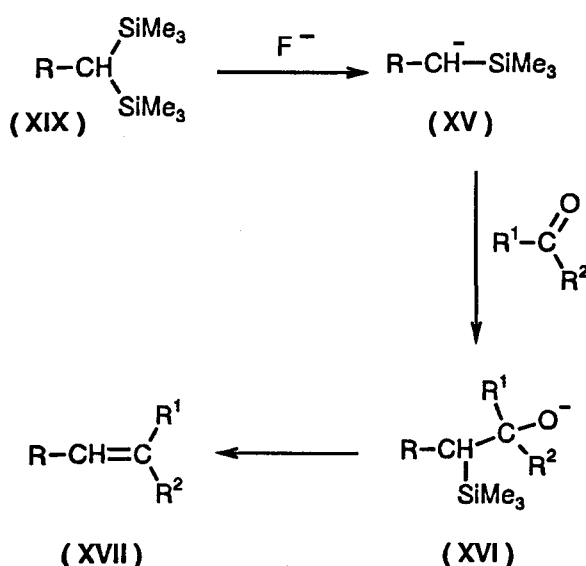


Schéma 28

En nous inspirant des résultats obtenus précédemment dans la construction de la charpente 3-arylisoquinolone (voir schéma p. 35) nous pouvons proposer pour la synthèse des 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1(2H)isoquinolones 1,6-16 le schéma de rétrosynthèse 29.

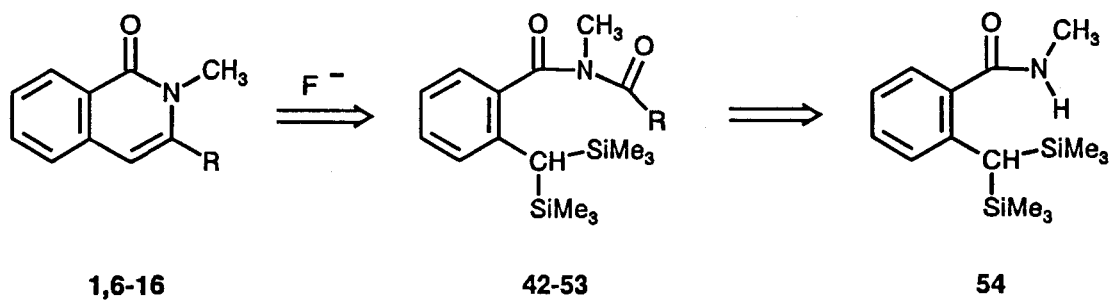


Schéma 29

1°) Synthèse du 2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-méthylbenzamide 54

Le composé 54 peut être obtenu de deux façons différentes. La première consiste à partir du 2-(triméthylsilylméthyl)-*N*-méthylbenzamide 37 précédemment élaboré et à incorporer la seconde fonction triméthylsilyle par métallation à l'aide de deux équivalents de *n*-butyllithium suivi de l'addition de deux équivalents de chlorure de triméthylsilyle. La seconde consiste à partir directement du *N*,2-diméthylbenzamide 17 et à effectuer la synthèse en "one pot" sans isoler l'intermédiaire monosilylé, en enchaînant les deux séquences de réaction métallation-silylation (schéma 30).

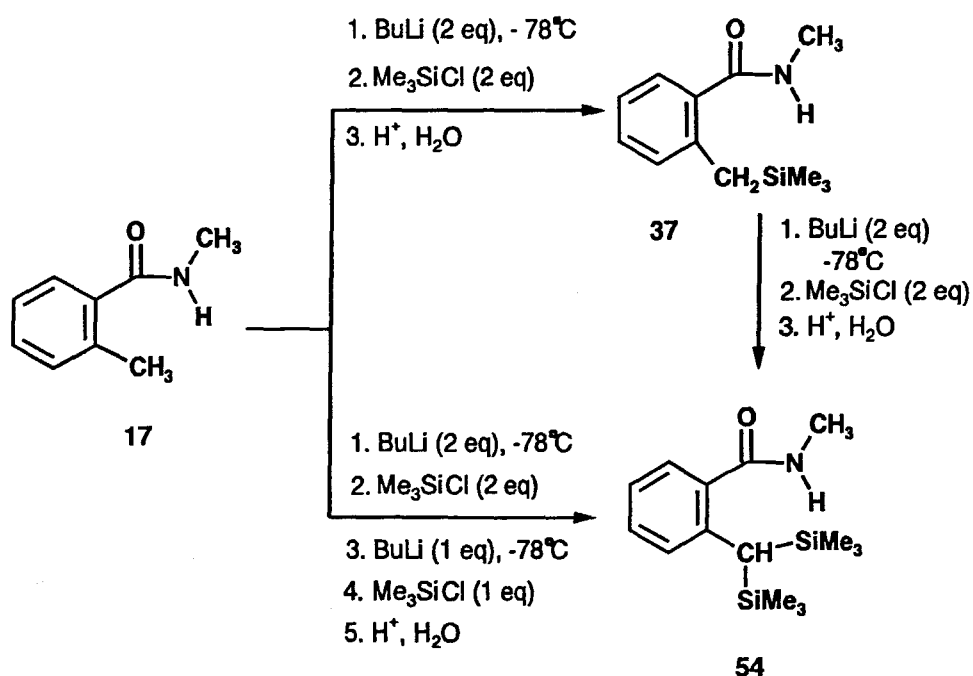


Schéma 30

Il est important de remarquer que quelle que soit la méthode utilisée, les rendements se révèlent particulièrement élevés, de l'ordre de 90 %.

2°) Synthèse des 2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides 42-53

La préparation des *N*-acylamides bisilylés 42-53 s'effectue dans les mêmes conditions que celles évoquées pour les dérivés monosilylés 38-39 (schéma 31).

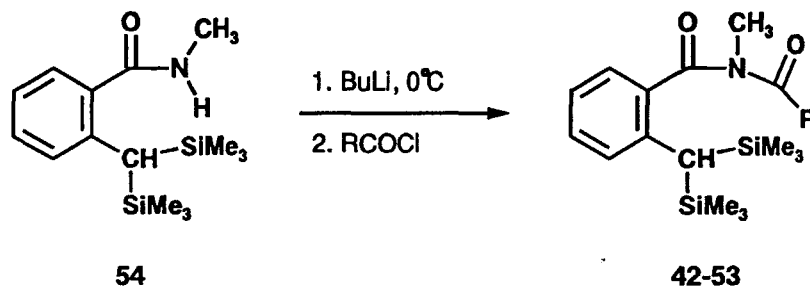
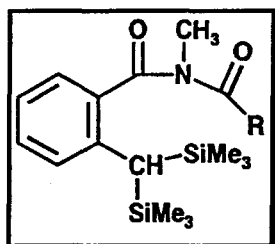


Schéma 31

Cette réaction s'effectue avec d'excellents rendements et ceci quels que soient la nature, le nombre et la position des substituants se trouvant sur l'unité aromatique (tableau VI).



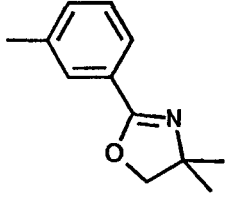
n°	R	Rdt (%)
42	C ₆ H ₅	78
43	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	74
44	3-ClC ₆ H ₄	80
45	4-ClC ₆ H ₄	78
46	4-CF ₃ C ₆ H ₄	72
47	isopropyl	81
48	2-furyl	67
49	2-thiényl	70
50	cyclohexyl	68
51	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	77
52	3-(Me ₂ SO ₂)C ₆ H ₄	75
53		MODIFICATION DE STRATEGIE

TABLEAU VI

Parmi les différents modèles ciblés, seul le composé **53** intégrant sur le noyau aromatique un noyau oxazoline, précurseur des fonctions aldéhyde, acide, amide, nitrile et alcool et conférant aux modèles une grosse potentialité synthétique, a nécessité un changement de stratégie. La synthèse du chlorure d'acide portant la fonction oxazoline et nécessaire à l'élaboration du *N*-acylbenzamide bisilylé **53** n'a pas pu être en effet réalisée avec succès au laboratoire, la conversion de l'acide en chlorure d'acide même en conditions douces (chlorure d'acide oxalique à basse température) se traduisant invariablement par une ouverture du cycle oxazolidine.

3°) Synthèse du *N*-acyl-*N*-méthylbenzamide **53**

L'insertion du groupe triméthylsilyle est réalisée par le biais du chlorure d'acide *o*-[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque **57**. Ce composé est obtenu par une double séquence métallation-silylation de l'acide *o*-toluïque **55** suivie du traitement de l'acide bisilylé **56** par du chlorure de thionyle⁴³ (schéma 32).

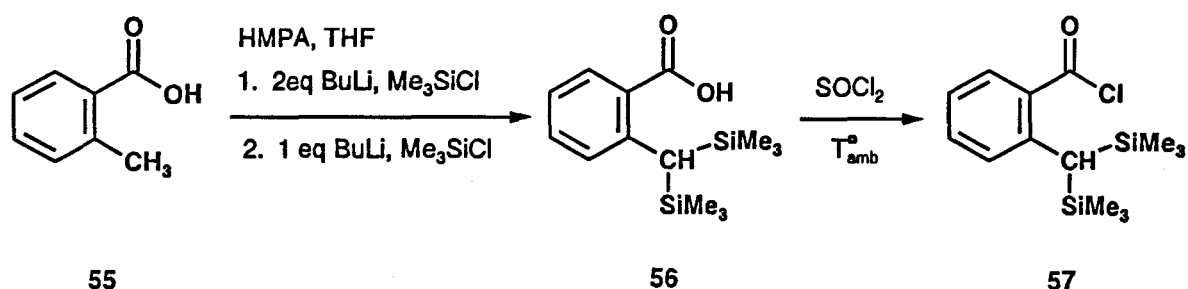


Schéma 32

Le chlorure d'acide est alors mis en présence de l'espèce *N*-lithiée de l'amide secondaire **62** préparé en trois étapes selon le schéma 33.

-conversion de la fonction acide de l'acide 3-bromobenzoïque **58** sous la forme d'une oxazoline (composé **59**) par action du chlorure de thionyle et du 2-amino-2-méthyl-1-propanol⁴⁴.

-réaction d'interconversion et insertion d'une fonction aldéhyde (composé **60**).

-oxydation radicalaire de la fonction aldéhyde par un agent de bromation ⁴⁵ (composé **61**). Elle s'effectue dans le tétrachlorure de carbone au moyen de *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence d' α,α' -azoisobutyronitrile (AIBN).

-Transformation immédiate en raison de l'instabilité déjà évoquée du bromure d'acide **61**, en amide secondaire **62** par traitement à l'aide de méthylamine.

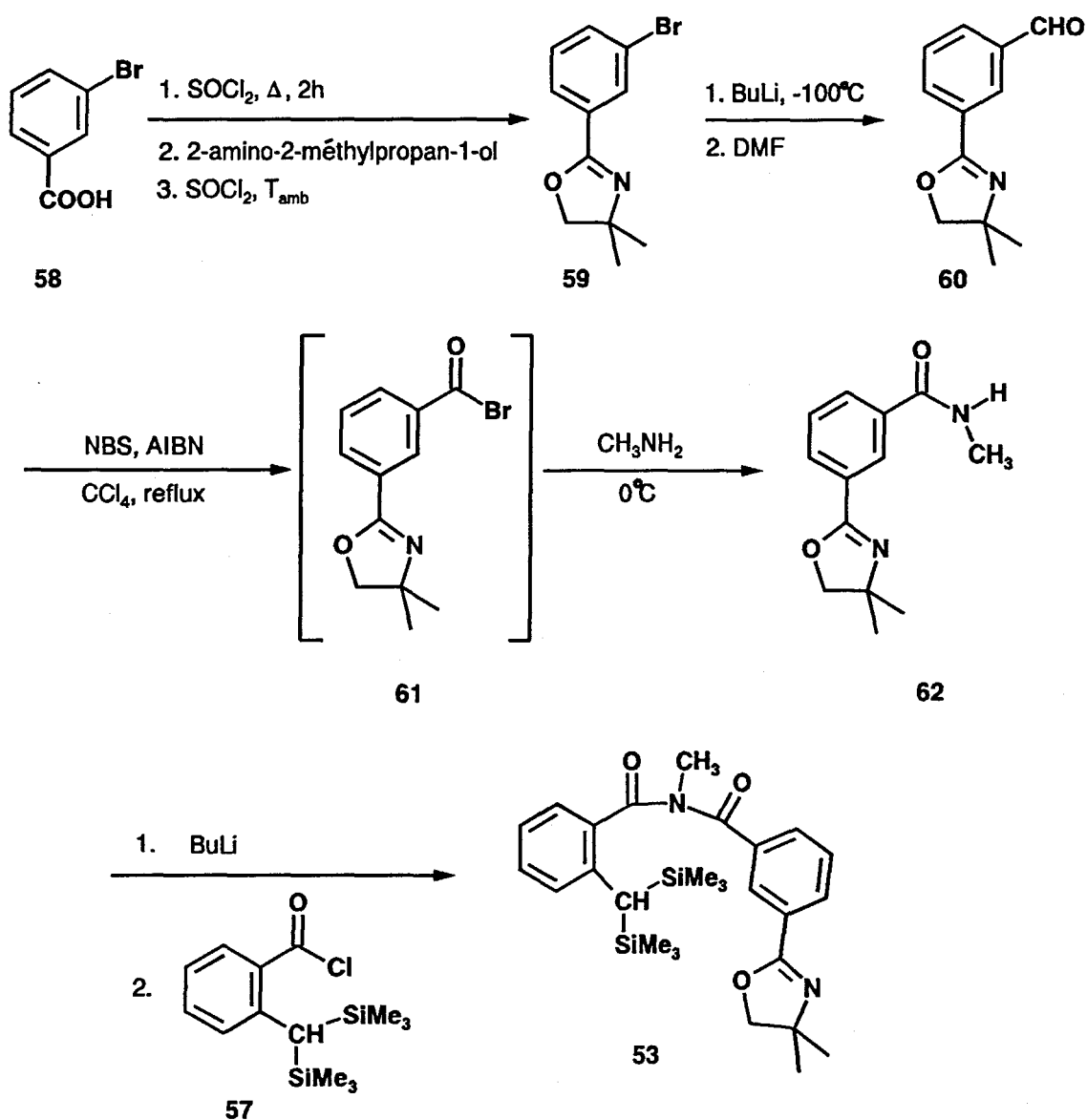
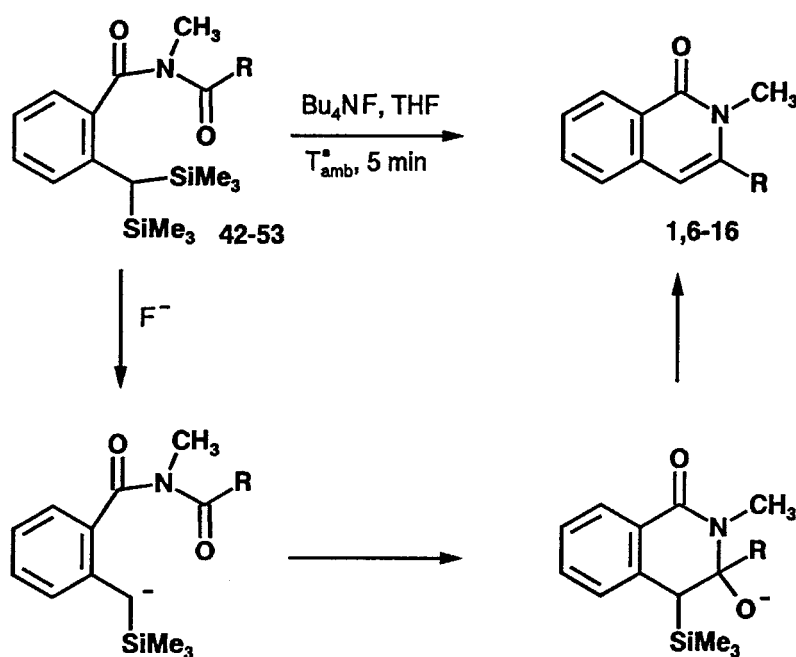


Schéma 33

4°) Cyclisation des 2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides 42-**53**

Celle-ci consiste à traiter les dérivés bisilylés 42-53 par une source d'anion fluorure (schéma 34). Plusieurs sources d'ion fluorure⁴⁶ ont été testées parmi lesquelles :

- A) Le fluorure de césium dans le DMF⁴⁷
- B) Le fluorure de tris(diéthylamino)sulfonium (TASF) dans le DMF⁴⁸
- C) Le fluorure de potassium en présence d'éther couronne dans le THF⁴⁹
- D) Le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF⁵⁰

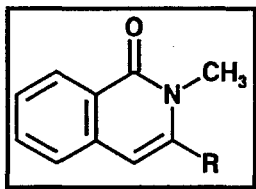


Le tableau VII rassemble les résultats obtenus par ces différentes techniques à partir d'un modèle témoin, le composé 42 (R = phényl).

n°	Méthode	Rdt (%) en isoquinolone 1	Rdt (%) en produit désilylé 18
42	A	56	14
42	B	61	16
42	C	64	15
42	D	84	0

TABLEAU VII

Comme on peut le constater à travers ce tableau, le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF se révèle être le plus efficace. Il est cependant impératif d'utiliser ce composé totalement anhydre ce qui nécessite la mise sous vide poussé (0.05 mm Hg) à 40°C pendant 48 heures du produit commercialisé. Les différents rendements répertoriés dans le tableau VIII correspondent donc aux réactions d'annélation obtenues par application de la méthode D.



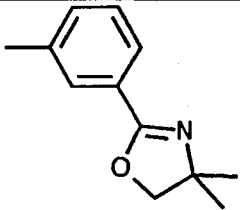
n°	R	Rdt (%)
1	C ₆ H ₅	84
6	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	76
7	3-ClC ₆ H ₄	75
8	4-ClC ₆ H ₄	75
9	4-CF ₃ C ₆ H ₄	84
10	isopropyl	42
11	2-furyl	59
12	2-thiényl	56
13	cyclohexyl	48
14	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	75
15	3-(Me ₂ SO ₂)C ₆ H ₄	66
16		28

TABLEAU VIII

L'examen de ce tableau montre que la méthode qui est préconisée se révèle particulièrement souple et efficace pour échafauder une charpente isocarbostyryl comportant

indifféremment une unité aromatique, aliphatique ou hétéroaromatique en position 3 sur le squelette lactamique.

De plus, la relative neutralité des conditions de la réaction fait que le processus d'annélation est compatible avec la présence d'unités aromatiques comportant toute une palette de substituants dont certains se révèlent particulièrement sensibles (trifluorométhyle, sulfonamide, oxazoline) mais également d'unités hétéroaromatiques et aliphatiques, le tout avec des rendements très satisfaisants.

Ainsi qu'il l'a été souligné dans l'introduction de ce chapitre, les 3-alkyl, aryl et hétéroarylisoquinolones 1-16 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 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines (schéma 35).

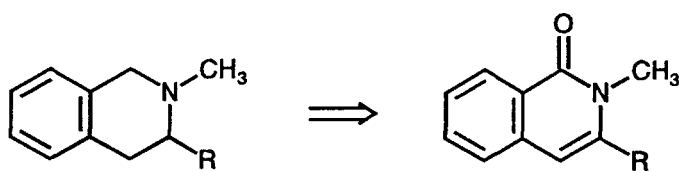
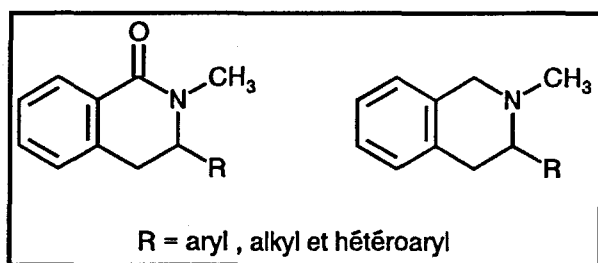


Schéma 35

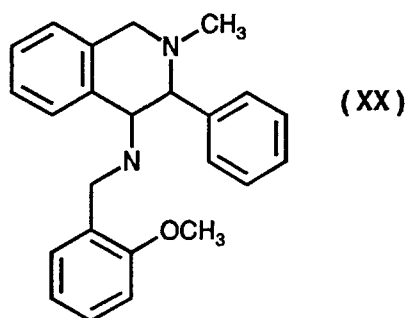
Cet aspect fait l'objet d'un développement constituant la deuxième partie de ce chapitre.

V/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HÉTÉROARYL-1,2-DIHYDROISOQUINOLÉINES 67-69 ET DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HÉTÉROARYL-1,2,3,4-TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINE 63-66



Depuis de nombreuses années, une part importante des recherches ciblant la construction de systèmes polycycliques azotés a été consacrée à l'étude du noyau isoquinoléine partiellement saturé.

La principale raison tient à leurs activités biologiques et pharmacologiques extrêmement variées ⁵¹. A titre d'exemple, un certain nombre de 3-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines substituées en position 4 par une chaîne aminée XX sont utilisés comme antiarthritique, antipsychotique ou encore comme antagoniste de la substance P ⁵².



1°) Rappels bibliographiques

La méthode la plus utilisée et la plus directe pour élaborer les 3-aryltétrahydroisoquinoléines s'appuie sur les réactions de Pictet-Spengler et de Bischler-Napieralski ⁵³.

Bien que relativement efficaces, celles-ci présentent néanmoins un grand nombre d'inconvénients : d'une part, elles ne tolèrent pas la présence de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique entrant dans le processus de cyclisation. D'autre part, la présence de groupements électrodonneurs (méthoxy, méthylènedioxy) est souhaitable lors de la fermeture des modèles ouverts. Enfin, elles restent cantonnées aux dérivés arylés en position 3.

A tout ceci, il faut ajouter un manque de régiosélectivité dans certains cas et des conditions expérimentales assez drastiques (POCl_3 , 110°C pendant plusieurs heures) qui provoquent des réactions parasites telles que la rétro-Ritter⁵⁴ (schéma 36).

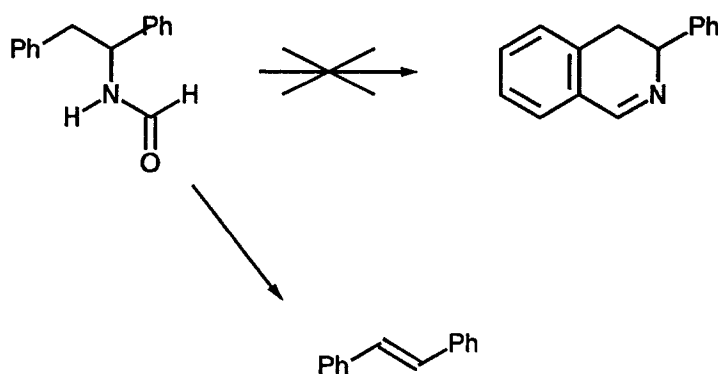


Schéma 36

Pour contourner ces difficultés, un certain nombre de variantes ont été développées⁵⁵. C'est notamment le cas de celle proposée par Sotomayor et coll. qui suggère l'ajout de tétrachlorure de titane afin d'optimiser la fermeture des *N*-1,2-diaryléthylamines⁵⁶ (schéma 37).

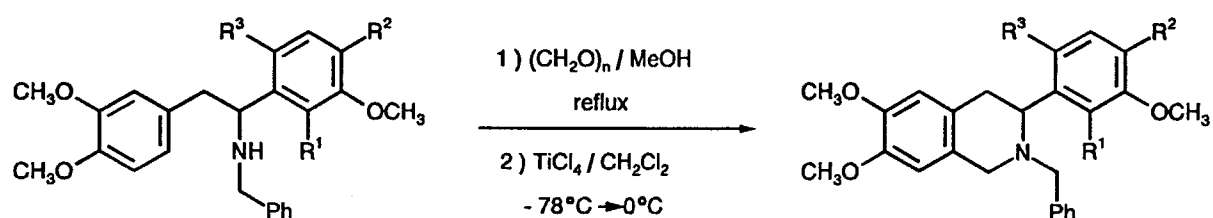


Schéma 37

Une autre voie d'accès consiste à construire la 3-arylisquinoléine appropriée, le plus souvent par réaction de Pomeranz-Fritsch ⁵⁷ suivie d'une *N*-alkylation. La réduction chimique des sels d'isoquinolinium permet d'obtenir de manière satisfaisante les tétrahydroisoquinoléines désirées ⁵⁸ (schéma 38).

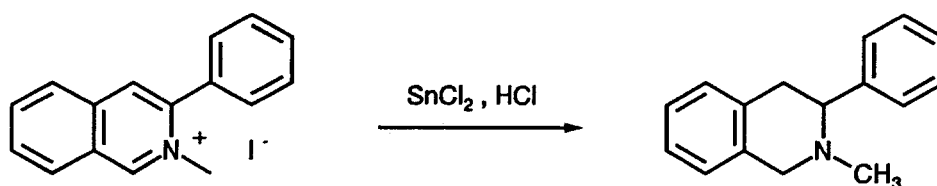


Schéma 38

D'autres méthodes, bien que plus confidentielles ⁵⁹, sont encore disponibles dans la littérature pour accéder aux structures ciblées. L'une d'entre elles est représentée par le schéma 39 ⁶⁰.

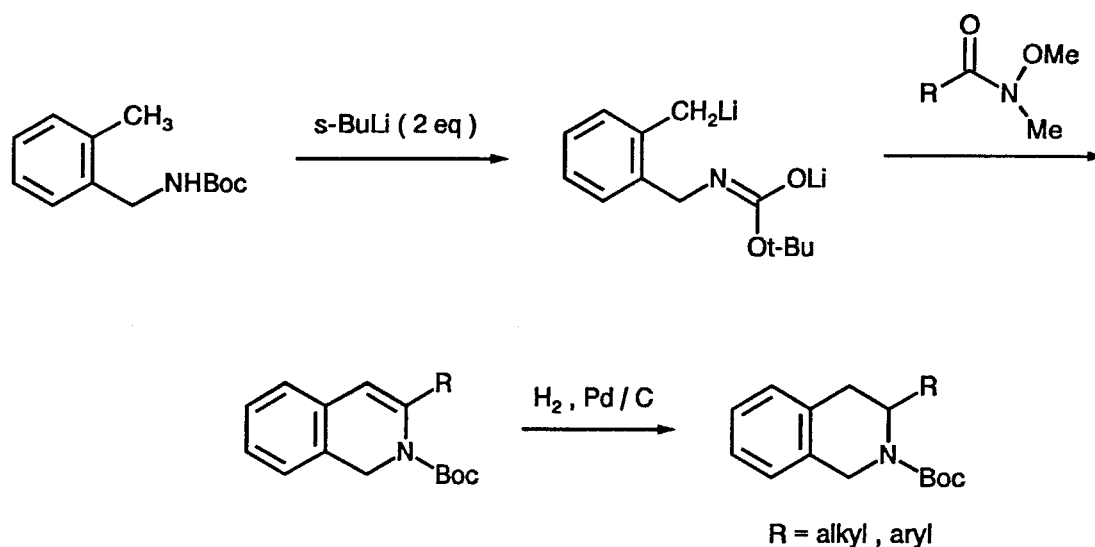


Schéma 39

Cette technique préconise la bis-méthylation de *N*-(tert-butoxycarbonyl)-2-méthylbenzylamine et son traitement par divers *N*-méthoxy-*N*-méthylamides (amide de Weinreb). Elle présente l'avantage de donner indifféremment accès aux dérivés arylés et alkylés en position 3 de la partie azotée.

Comme nous venons de le voir, la synthèse du squelette tétrahydroisoquinoléine substitué en position 3 n'est accessible que par l'intermédiaire de quelques réactions très ciblées qui permettent rarement de contrôler la nature des substituants connectés sur la partie lactamique.

2°) Synthèse des 2-alkyl-3-aryl et hétéroaryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines 63-

66

L'examen de la structure d'une 2-alkyl-3-aryl et hétéroaryl-1(2*H*)-isoquinolone permet d'en effectuer sommairement la décomposition en une fonction stilbénique et une fonction carbonyle, toutes deux susceptibles d'être réduites (schéma 40).

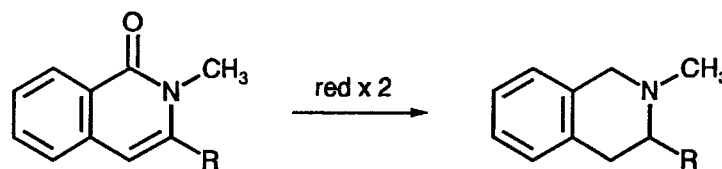
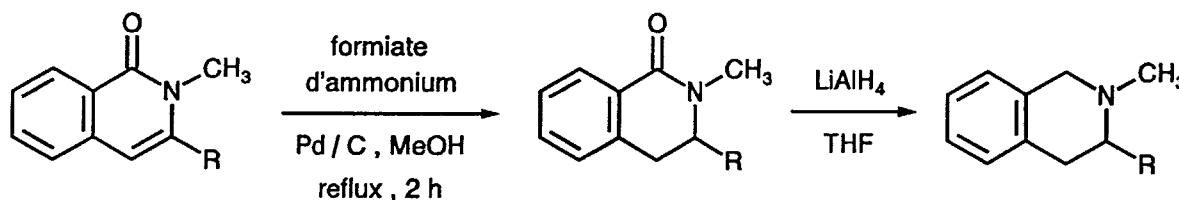


Schéma 40

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

La première (méthode A) applicable aux isoquinolones **8,10,14** consiste à réduire au préalable la liaison double quasi-stilbénique par hydrogénation en présence de formiate d'ammonium catalysée au palladium, ce qui donne naissance aux lactames intermédiaires correspondantes **67-69** qui sont finalement réduites chimiquement par de l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF (schéma 41).



8 R = 4-ClC₆H₄

10 R = isopropyl

14 R = 3,4-(OMe)₂C₆H₃

67-69

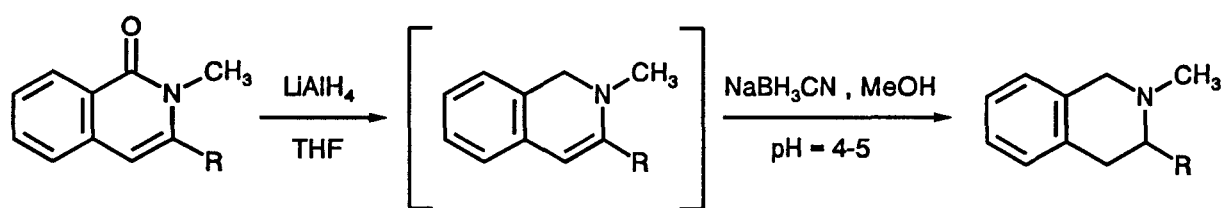
63-65

Méthode A

Schéma 41

Cette double opération permet un accès facile aux 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryltétrahydroisoquinoléines 63-65.

Néanmoins, cette stratégie peut se révéler plus difficilement compatible avec la présence dans nos modèles de fonction hétéroaromatique comme le thiophène pour le composé 12. Il est, en effet, bien connu que le soufre est un poison pour les catalyseurs à base de palladium. Ceci nous a donc amené à envisager une alternative ne mettant plus en oeuvre d'hydrogénation catalytique mais l'enchaînement de deux réductions chimiques (schéma 42) (méthode B).



8 R = 4-ClC₆H₄

10 R = isopropyl

12 R = 2-thiényl

14 R = 3,4-(OMe)₂C₆H₃

63-66

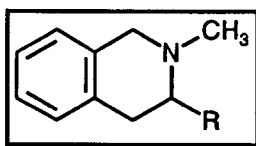
Méthode B

Schéma 42

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 isolé, par du cyanoborohydrure de sodium à pH = 4-5. Cette technique nous a permis d'accéder aux deux types de 2-alkyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines 3-arylés 63,64 3-alkylée 65 et 3-thiénylée 66.

3°) Résultats

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



n°	R	méthode	Rdt (%)
63	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	A	82
		B	78
64	4-ClC ₆ H ₄	A	80
		B	75
65	isopropyl	A	73
		B	70
66	2-thiényl	B	79

TABLEAU IX

Du point de vue synthétique, la méthode B présente une grande souplesse, puisqu'elle permet d'accéder aux 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryltétrahydroisoquinoléines quelle que soit la nature des substituants se trouvant sur l'unité aromatique. Cependant, la méthode A présente du point de vue expérimental, une grande facilité de mise en oeuvre et des durées de réactions relativement courtes.

Pour toutes ces raisons l'association des méthodes A et B représente deux techniques de choix complémentaires pour passer des 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryl-1(2*H*)isoquinolones aux 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryltétrahydroisoquinoléines.

VI/ CONCLUSION

Les différentes réactions qui viennent d'être décrites dans ce chapitre constituent donc une nouvelle approche conceptuelle de la charpente isocarbostyryl substituée en position 3 par différents groupes alkyles, aryles et hétéroaryles. Elles permettent aux composés de type *N*-acylamide, un peu négligés par la communauté scientifique et plus communément appelés imides, d'apporter leur contribution à la chimie de synthèse.

En outre, le procédé utilisé, qui est réalisé dans des conditions relativement douces, permet d'enrichir et de diversifier les différentes techniques d'accès au squelette isoquinolone qui sont basées sur l'utilisation de milieu basique. Il permet également l'incorporation d'un grand nombre de substituants particulièrement sensibles (trifluorométhyle, sulfonamide, oxazoline) qui ne tolèrent pas l'utilisation de bases fortes mais qui se révèlent particulièrement intéressante car ils peuvent servir de points d'ancrage pour divers développements synthétiques.

Enfin, un prolongement de cette étude a permis l'élaboration d'un certain nombre de 2-alkyl-3-alkyl, aryl et hétéroaryltétrahydroisoquinoléines qui constituent l'épine dorsale de composés à haut pouvoir pharmacologique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (a) A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 493.
 (b) M. C. 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.
 (h) Y. Tsuda et K. Isobe, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1555.
 (i) H. W. Whitlock Jr. et G. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3600.
 (j) T. Kametani et K. Fukumoto, *Heterocycles* **1975**, *3*, 931.
 (k) T. Kametani, M. Kajiwara, T. Takahashi et K. Fukumoto, *Heterocycles* **1975**, *3*, 179.
 (l) T. Kametani, Y. Hirai, M. Kajiwara, T. Takahashi et K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2634.
 (m) T. Kametani, H. Takeda, Y. Hurai, F. Satoh et K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1974**, 2141.
 (n) H. Irie, K. Akagi, D. Tani, K. Yakusaki et H. Yamane, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 855.
 (o) H. Irie, J. Fukudome, T. Ohmori et J. Tanaka, *J. Chem. Soc. Commun.* **1975**, 63.
 (p) W. Fleishhacker, R. Hloch et F. Viebock, *Monatsh. Chem.* **1968**, *99*, 1586.
 (q) G. Stork et R. N. Guthikonda, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5109.
2. N. Chida, M. Ohtsuka et S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441 et références citées.
3. (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, p.137.
- (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.
4. (a) T. Kametani, *The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*, Hirokawa, Tokyo and Elsevier, Amsterdam 1968.
- (b) S. F. Martin, *The Alkaloids*, A. R. Brossi ed., Academic Press, New York, 1987, vol. XXXI, p.252.
- (c) R. C. Thompson et J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6076.
- (d) R. D. Clark et M. Souchet, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 193.
- (e) T. Kametani, *The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*, The Sendai Institute of Heterocyclic Chemistry, Sendai, 1974, Vol. 2.
- (f) M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and pharmacology*, Academic Press, New York, 1972.
- (g) K. Kubo, N. Ito, I. Sozu, Y. Isomura et H. Homma, Ger. Pat., 2 828 528, (1979) *Chem. Abstr.* 1979, 90, 168468.
- (h) K. Kubo, N. Ito, Y. Isomura, I. Sozu, H. Homma et M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 27, 2372.
- (i) T. Wakabayashi et K. Watanabe, Jap. Pat. 78 119 879, (1979), *Chem. Abstr.* 1979, 90, 152028.
5. M. Hanaoka, N. Kobayashi et C. Mukai, *Heterocycles* 1987, 26, 1499.
6. M. Hanakoa, T. Motonishi et C. Mukai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1986, 2253.
7. S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, M. Nagasaka, H. Miyake, K. Fujiwara et M. Tanaka, FR2 502619, *Chem. Abstr.* 1983, 98, 71955.
8. 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.
9. K. Unverferth, R. Dörre, B. Körner, H. Scheibe et E. Morgenstern, *Arch. Pharm.* 1991, 324, 809.
10. K. Kubo, N. Ito, I. Sozu, Y. Isomura et H. Homma, *Jpn. Kokai Tokyo Koho*, Chem. Abstr. 1980, 93, 8043.

11. H. Natsugari et H. Ikeda, *Eur. Pat. Appl.*, EP 424,929 (1991), *Chem. Abstr.* 1991, 115, 114377.
12. (a) I. R. Girling et D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1957.
(b) I. R. Girling et D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1988, 1317.
13. R. M. Letcher, N.-C. Kwok et K.-K. Cheung, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1992, 1769.
14. (a) E. Stanoeva, M. A. Haimova et V. I. Ognyanov, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 389.
(b) M. A. Haimova, V. I. Ognyanov et N. M. Mollov, *Synthesis* 1980, 845.
15. A. Cobas, E. Guitian et L. Castedo, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3113.
16. R. Beugelmans et M. Bois-Choussy, *Synthesis* 1981, 729.
17. A. Couture, P. Grandclaoudon et S. Hooijer, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4977.
18. E. Dominguez, E. Martinez de Marigorta, L. Carillo et R. Fananas, *Tetrahedron* 1991, 47, 9253.
19. (a) J. R. Brooks, D. N. Harcourt et R. D. Waigh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1973, 2588.
(b) M. Haraoka, H. Yamagishi, M. Marutani et C. Mukai, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5169.
20. R. C. Larock, C.-L. Liu, H. H. Lau et S. Vaparath, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4459.
21. D. E. Korte, L. S. Hegedus et R. K. Wirth, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1329.
22. R. Singh, R. P. Dingh et J. N. Srivastana, *J. Indian Chem. Soc.* 1991, 68, 276.
23. (a) R. S. Mali, B. K. Kulkarnie et K. Shankaran, *Synthesis* 1982, 329.
(b) M. U. Koller, C. Church, C. L. Griffith, M. A. Hines, R. J. Lachicotte, R. A. Taylor et C. F. Bearn, *Synth. Commun.* 1996, 26, 1763.
(c) S. E. Davis, A. C. Church, C. L. Griffith et C. F. Bearn, *Synth. Commun.* 1997, 27, 2961.
24. K. Dimroth dans "Comprehensive Heterocyclic Chemistry". O. Meth-Cohn, A. R. Katritsky et C. W. Rees eds., Pergamon Press, Oxford 1984, Vol. I, p. 493.
25. R. D. Clark et A. Jahangir, *Org. React.* 1995, 47, 1.
26. M. S. Hendi, K. J. Nathalie, S. B. Hendi, J. A. Campbell, T. O. Greenwood et J. F. Wolfe, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 275.
27. (a) P. Beak et V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 306.
(b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* 1990, 90, 879.
(c) V. Snieckus, *Heterocycles* 1980, 14, 1679.

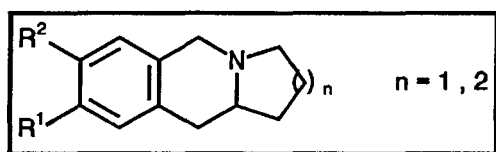
- (d) V. Snieckus, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 67.
28. H. W. Gschwend et H. R. Rodriguez, *Org. React.* 1979, 26, 1.
29. (a) J. S. DePue et D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5524.
(b) D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith et D. S. Wright, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 716.
(c) P. Renaud et M. A. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5702.
(d) M. Newcomb, M. T. Burchill et T. M. Deeb, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6528.
(e) R. R. Fraser et T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3442.
30. (a) T. D. Krisan et J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6155.
(b) E. J. Corey et A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 495.
(c) P. E. Eaton, C.-H. Lee et Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8016.
(d) O. B. FAMILONI, I. Ionica, J. F. Bower et V. Snieckus, *Synlett* 1997, 9, 1081.
31. P. Beak et R. A. Brown, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 34.
32. I. Yamamoto, S. Yanagi, A. Mamba et K. Gotoh, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3924.
33. A. A. Bahajaj et J. M. Vermon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1996, 1041.
34. H. J. Bestmann et O. Vostrowsky, *Topp. Curr. Chem.* 1983, 109, 85.
35. P. J. Murphy et J. Brennam, *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 1.
36. M. Le Corre, *Janssen Chimica Acta* 1985, 3, 4.
37. R. L. Sowerby et R. M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4758 et les références citées.
38. A. Krief, J. L. Laboureur, W. Dumont et D. Labar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1990, 681.
39. H. J. Tilhard, H. Ahlers et T. Kauffmann, *Tetrahedron Lett.* 1980, 2803.
40. (a) D. J. Ager, *Org. React.* 1990, 38, 1.
(b) D. J. Ager, *Synthesis* 1984, 384.
(c) W. P. Weber, *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin 1983, 58.
(d) S. B. Rutschmann, *Schweiz. Lab. Z.* 1983, 40, 270 ; *Chem. Abstr.* 1984, 100, 68332.
41. (a) H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 3072.
(b) S. Shimizu et M. Ogata, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2314.
(c) T. Hirao, A. Yamada, Y. Ohshiro et T. Agawa, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 126.

- (d) T. Hirao, A. Yamada, K. Hayashi, Y. Ohshiro et T. Agawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1163.
42. (a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. Garcia, I. Ganboa, F. P. Cossio, B. Lécea et C. Lopez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2498.
(b) J. C. Cuevas, P. Patil et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841.
(c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, J. P. Picard, J. Dunogues et T. Constantieux, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5841.
(d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, J. P. Picard et J. Dunogues, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1921.
43. B. L. Chenard, C. Slapak, D. K. Anderson et J. S. Swenton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 179.
44. A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych et E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.
45. I. E. Marko et A. Mekhalfia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7237.
46. James H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429.
47. (a) M. Hojo, M. Ohkuma, N. Ishibashi et A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5943.
(b) S. V. Kessar, P. Singh, R. Vohra, N. Pal Kaur et D. Venugopal, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6716.
(c) S. V. Kessar, P. Singh, R. Vohra, N. Pal Kaur, U. Chawla, K. Shukla, P. Aggarwal et D. Venugopal, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3908.
48. (a) W. J. Middleton, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 221.
(b) W. J. Middleton, C. F. Pa, *U.S. Pat.* 3 940 402, (1976); *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 6388.
(c) R. Noyori, I. Nishida et J. Sakuta, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598.
(d) M. Fujita et T. Hiyama, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 44.
(e) M. Mori, N. Isono, N. Kaneta et M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2972.
49. (a) C. L. Liotta et H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250.
(b) J. P. Marino et E. Laborde, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1.
(c) D. J. Sam et H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250.
(d) N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida et T. Tatsuno, *Chem. Lett.* **1981**, 761.
(e) C. J. Pedersen et H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* **1976**, *16*, 1.

- (f) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
50. (a) D. P. Cox, J. Terpinski et W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216.
(b) A. Katritzky et S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5419.
51. (a) D. V. Gardner, *Ger. Offen.* **2 635 276** (1977), *Chem. Abstr.* **1978**, *87*, 5827.
(b) D. L. Trepanier et S. Sunder, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 342.
(c) S. Kobayashi, T. Tokumoto et Z. Taira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1043.
52. S. Dugar, J. W. Clader, E. R. Burrier et P. T. Kogan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 571.
53. (a) W. M. Whaley et T. R. Govindachari, *Org. React.* **1951**, *6*, 74;
(b) W. M. Whaley et T. R. Govindachari, *Org. React.* **1951**, *6*, 151;
(c) E. Dominguez, E. Lete, M. D. Badia, M. J. Villa et L. Castedo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1943.
54. B. E. Maryanoff et M. C. Rebarchak, *Synthesis* **1992**, *12*, 1245.
55. A. P. Venkov et I. I. Ivanov, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1707.
56. N Sotomayor, E. Dominguez et E. Lete, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12159.
57. W. J. Gensler, *Org. React.* **1951**, *6*, 191.
58. G. Wittig et H. Streib, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 1.
59. (a) I. Tellitu, D. Badia, E. Dominguez et F. J. Garcia, *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1567;
(b) H. Hara, M. Hosaka, O. Hoshino et B. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *40*, 3809.
60. R. D. Clark, Jahangir et J. A. Langston, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 23.

CHAPITRE II

NOUVELLE APPROCHE CONCEPTUELLE DES NOYAUX BENZOINDOLIZIDINE ET QUINOLIZIDINE. APPROCHE PHOTOCHEMIE. DEVELOPPEMENTS. APPLICATION



I/ INTRODUCTION

Comme il l'a été souligné dans le chapitre I, le noyau isoquinoléine et ses dérivés de type di et tétrahydro ont polarisé l'attention de nombreuses équipes de recherche. D'éminents chimistes tels que Skraup, Bischler ou encore Napieralski ont vu leur nom associé à l'élaboration de ces entités.

La raison de cet intérêt est très simple : ces composés constituent l'unité structurale principale de très nombreux alcaloïdes et produits naturels dont les activités sont extrêmement variées et dont les plus beaux "fleurons" peuvent être représentés par la série des Aporphines telles que la Chélidonine, l'Apomorphine ou la Dicentrine (schéma 1).

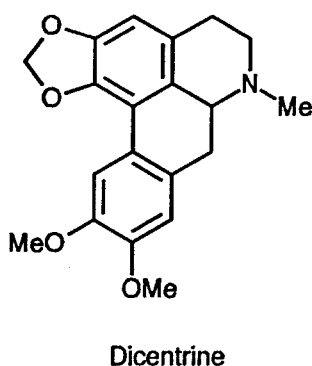
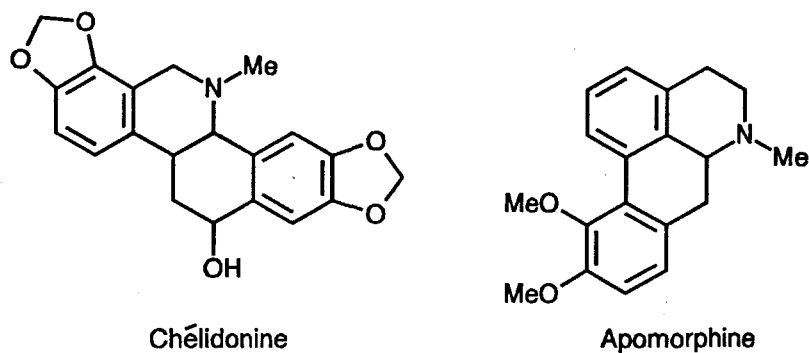


Schéma 1

D'autres alcaloïdes ont également suscité l'intérêt de ces groupes de recherche. C'est le cas notamment de la Tylophorine, de l'Antofine et de la Cryptopleurine qui possèdent des activités pharmacologiques certaines et notamment des activités antivirale¹, antimicrobienne² et anticancéreuse³ (schéma 2).

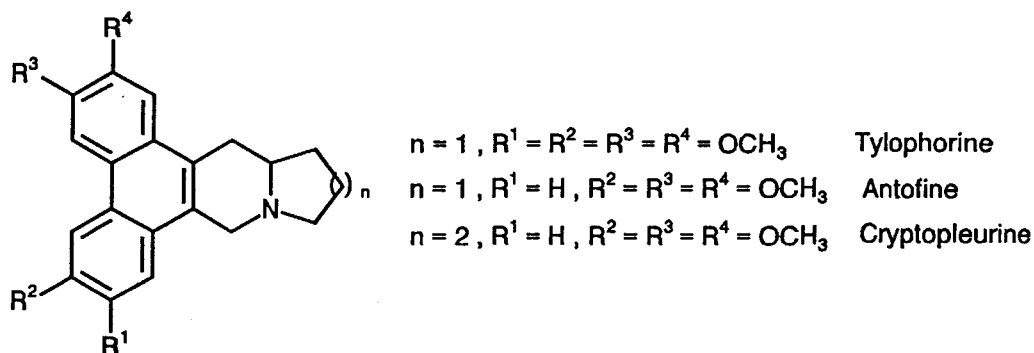


Schéma 2

Par rapport aux modèles de la première série, l'élaboration de ces composés polycycliques représente, du point de vue synthétique, un challenge supplémentaire. En effet l'atome d'azote est cette fois inclus dans un système bicyclique ou plus précisément, le noyau isoquinoléine est " fondu " avec un autre cycle à cinq ou six chaînons. Cette géométrie très particulière qui est donc celle des benzoquinolizidines et benzoindolizidines (I) limite considérablement les techniques d'élaboration d'une telle charpente (schéma 3).

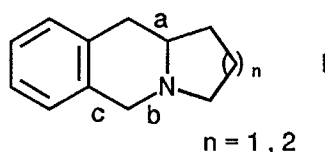


Schéma 3

Néanmoins le défi synthétique que représente l'élaboration de tels composés mérite d'être relevé car divers travaux ont mis en évidence une gamme intéressante d'activité qui leur est associée. En particulier, certaines molécules dérivant des noyaux benzoquinolizidine et benzoindolizidine II, III, IV sont connus pour leurs activités antihypertensive, antiinflammatoire, antihistaminique et antiarythmique ⁴ (schéma 4).

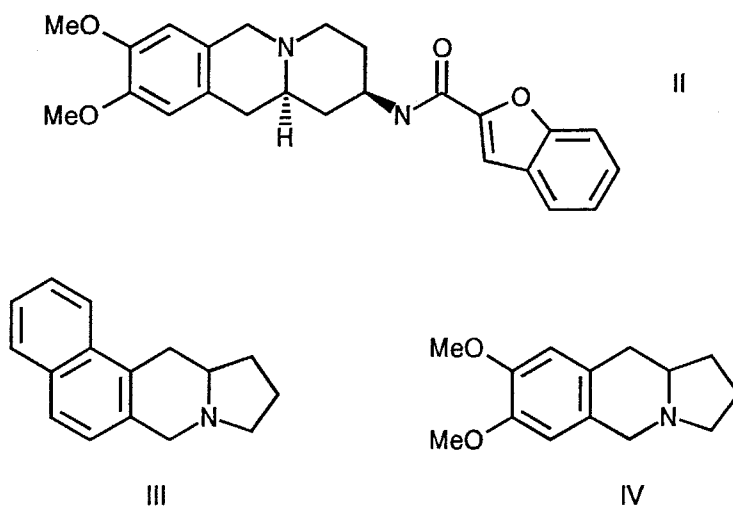


Schéma 4

1°) Rappels bibliographiques

Les principales méthodologies décrites dans la littérature et permettant l'accès à ces systèmes lactamiques tricycliques azotés que sont les benzoindolizidines et benzoquinolizidines, font appel à des réactions telles que la réaction de Pictet-Spengler ⁵ (schéma 5) mais aussi la réaction de Friedel-Crafts ⁶ (schéma 6).

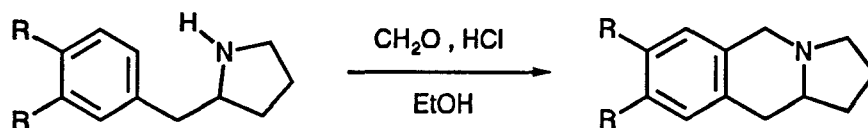


Schéma 5

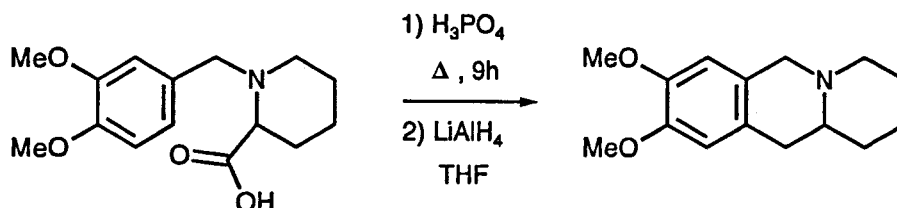


Schéma 6

Le principal inconvénient lié à ces deux techniques repose sur le fait que ces réactions requièrent la présence de groupements électrodonneurs (méthoxy, méthylènedioxy) sur l'entité aromatique, ce qui condamne par conséquent l'incorporation d'une unité phénanthrénique.

D'autres méthodes ont également été développées pour accéder aux noyaux benzoquinolizidine et benzoindolizidine.

L'une d'entre elles, préconisée par C. K. Bradsher et coll. ⁷ consiste à effectuer la photodimérisation suivie de l'hydrogénation de sels d'acridinium (schéma 7).

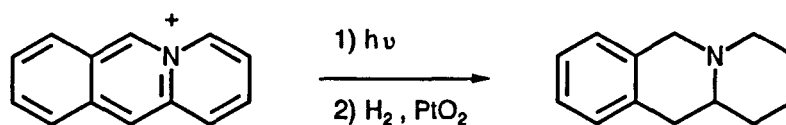


Schéma 7

Une autre technique assez sophistiquée et développée par l'équipe dirigée par M. Newcomb⁸ s'appuie sur une chimie radicalaire et est décrite dans le schéma 8. Le procédé est basé sur la cyclisation de radicaux benzamidyles obtenus par traitement d'imidate de *N*-hydroxypyridine-2-thione en présence de *tert*-butanethiol.

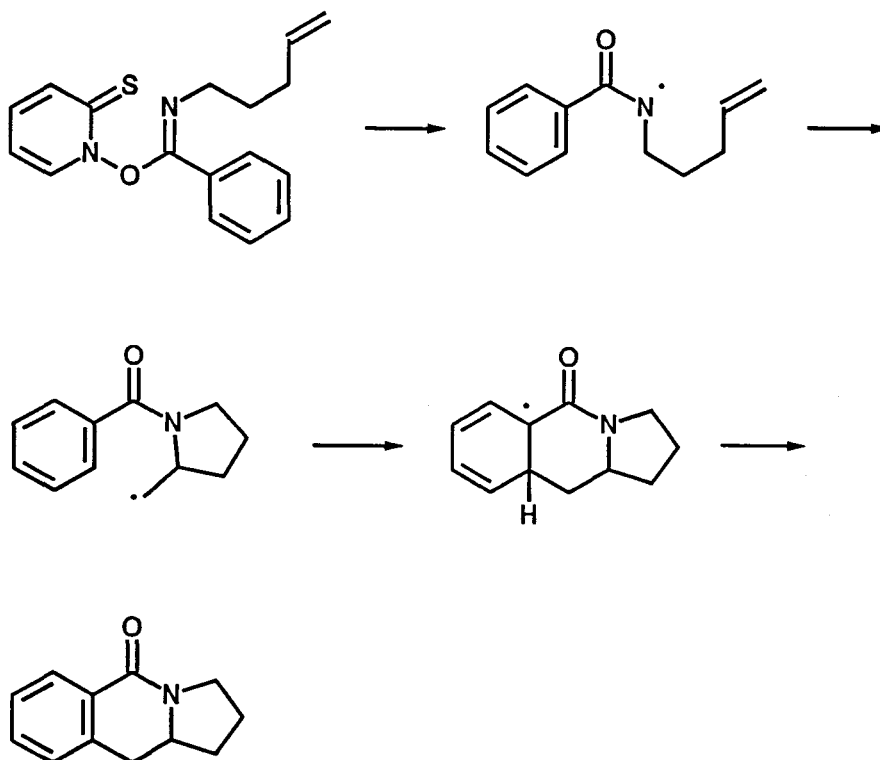


Schéma 8

Une autre voie de synthèse mise au point par R. D. Clark et coll.⁹ consiste à provoquer l'annélation de 3-halogénoalkyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines (schéma 9).

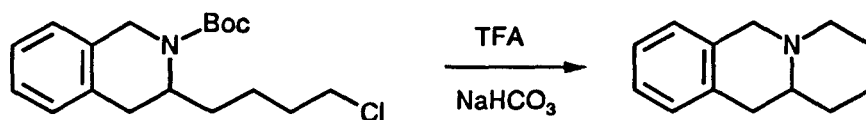


Schéma 9

Enfin, l'équipe dirigée par V. Snieckus a, quant à elle, envisagé une méthode basée sur la réaction d'*ortho*-métallation de divers *N*-alkylbenzamides suivie du piégeage par un aldéhyde dérivant d'une pyridine ou d'un pyrrole et terminée par une réduction de cette entité hétérocyclique ¹⁰ (schéma 10).

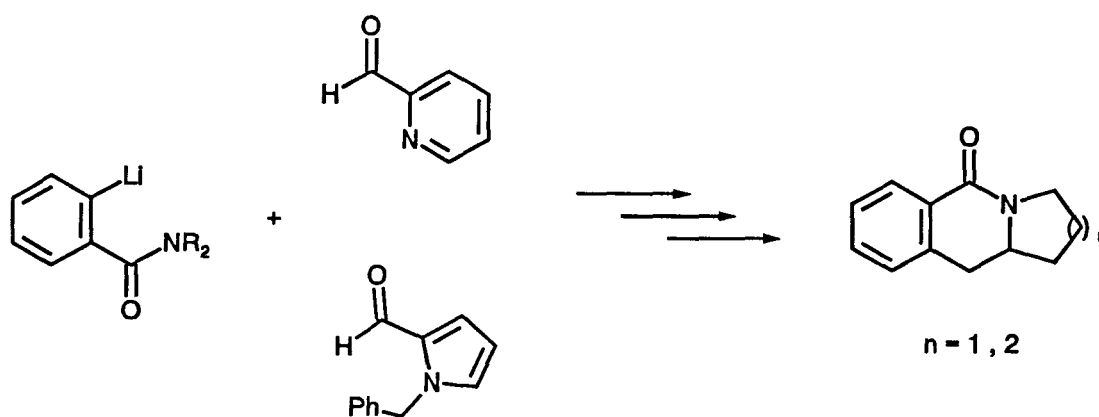


Schéma 10

Paradoxalement, alors que la photochimie, comme on l'a vu dans le chapitre précédent, constitue un outil remarquable pour bâtir le noyau isocarbostyril en provoquant la fermeture électrocyclique d'arylénamides (schéma 11) ¹¹, l'approche photochimique vers les noyaux benzoindolizidine et benzoquinolizidine n'a pas été envisagée.

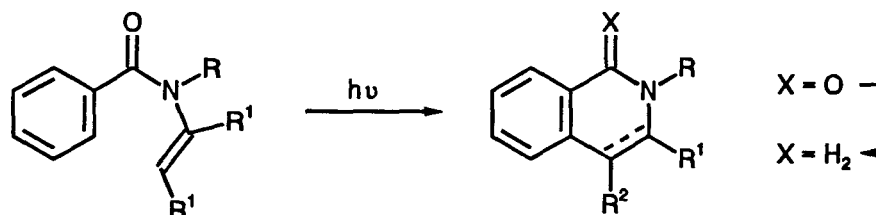
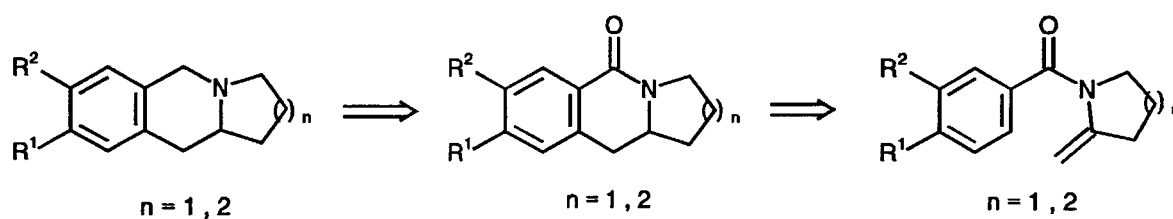


Schéma 11

2°) Notre projet

Sur la base du schéma de rétrosynthèse 12, une nouvelle approche conceptuelle basée sur le principe photochimique d'électrocyclisation d'énamides aromatiques était à priori envisageable, son association avec une simple réaction de réduction pouvant même donner directement accès au coeur des produits naturels évoqués dans l'introduction de ce chapitre (Antofine, Tylophorine, Cryptopleurine).

**Schéma 12**

Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour justifier cette lacune de la littérature.

- La difficulté d'accès aux énamides parents incorporant un simple motif méthylidène.
- Le caractère capricieux des réactions d'électrocyclisation des modèles parents (présence requise d'une unité aromatique sur la double liaison oléfinique, liaison C=C connectée à l'atome d'azote et endocyclique).
- Surtout, l'impossibilité, à priori, d'assurer le contrôle stéréochimique du carbone en α de l'atome d'azote dans les produits bouclés.

Le laboratoire ayant acquis une expérience certaine dans le domaine des réactions de cyclisation photoinduite de systèmes à caractère hexatriénique tant en série hydrocarbonée (stilbène, 1,2-diaryléthylène) qu'en série hétéroatomique (énamide), nous nous sommes donc intéressés à l'étude du comportement sous irradiation d'un certain nombre d'énamides de structure générale V (figure 1) dont les synthèses ont dû être préalablement mises au point.

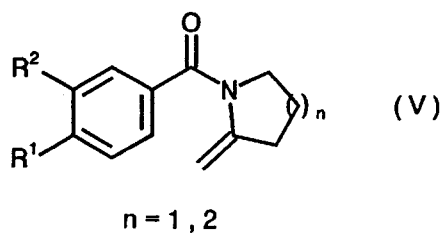
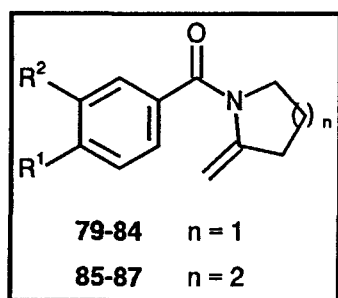


Figure 1

II/ SYNTHÈSE DES 1-AROYL-2-METHYLENEPIPERIDINES ET PYRROLIDINES

79-87



1°) Rappels bibliographiques sur les synthèses générales d'énamides

Plusieurs méthodes sont disponibles dans la littérature pour accéder à de telles espèces. La plus simple, et incontestablement la plus utilisée, consiste à acyler un certain nombre d'aldimines, de cétimines et de vinyldimines, opération réalisée en milieu basique de façon à provoquer la déhydrohalogénéation ¹² (schéma 13).

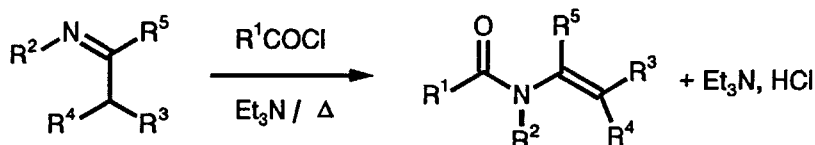


Schéma 13

Ces réactions sont particulièrement efficaces mais restent limitées aux systèmes linéaires. En outre, elles restent inapplicables à l'élaboration d'énamides possédant une double liaison exocyclique comme c'est le cas de nos précurseurs. En effet, elles nécessiteraient la

synthèse préalable d'une imine cyclique α -méthylée **88** qui, outre la difficulté d'accès, constitue une espèce hautement réactive et instable. D'autre part, il est très probable que l'énamide résultant **89** du traitement par le chlorure d'acide serait endocyclique (schéma 14).

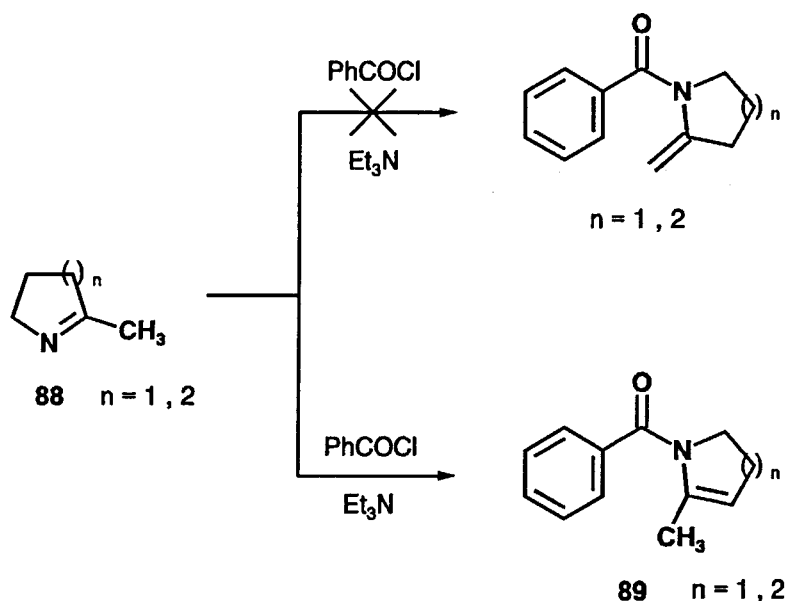


Schéma 14

Une autre technique préconisée par D. Uguen¹³ et faisant appel à la réactivité des carbanions α -aminés, repose sur l'anionisation, l'alkylation et l'élimination basique de carbamidosulfones (schéma 15).

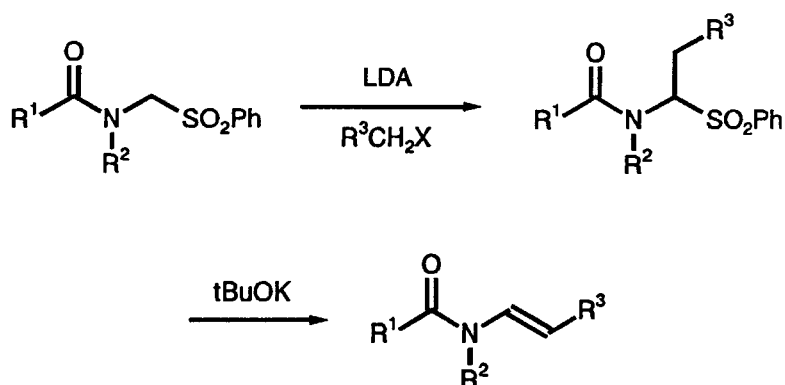


Schéma 15

Là encore, les faibles rendements liés à la synthèse de ces composés associés au fait que l'énamide résultant **91** de la séquence métallation-alkylation-élimination de la sulfone cyclique

90 serait cette fois encore endocyclique et non pas exocyclique (schéma 16) en limitant considérablement les développements.

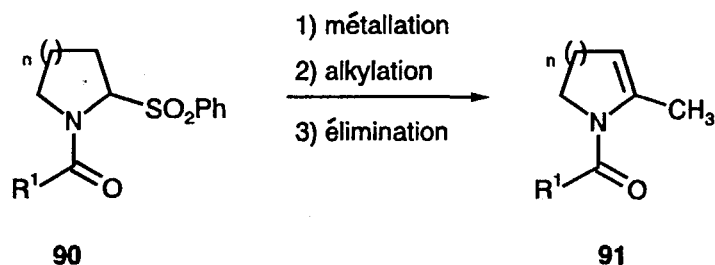


Schéma 16

D'autres voies de synthèse concernant l'élaboration de ces modèles ont été développées mais restent assez confidentielles. La première est basée sur l'addition d'une unité aryllithium sur un vinyloisocyanate¹⁴ (schéma 17).

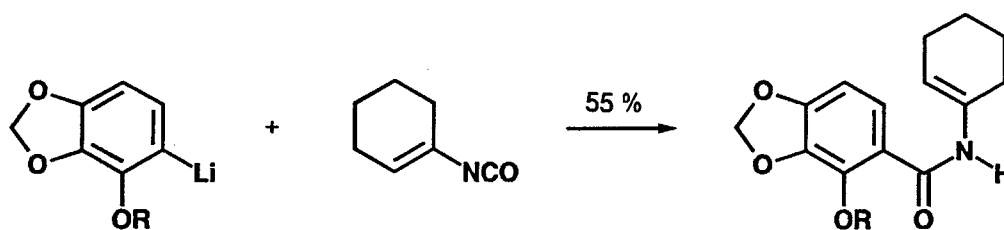


Schéma 17

La seconde repose sur la réaction intramoléculaire d'oléfine de type Peterson réalisée à partir de divers *N*-[C,C-bis(triméthylsilyl)méthyl]amides^{15,16} (schéma 18).

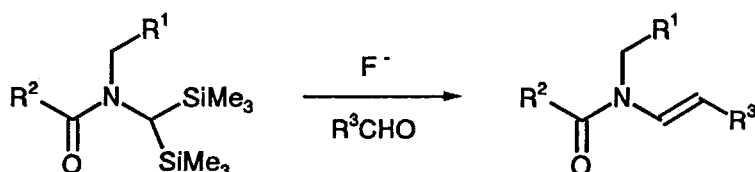


Schéma 18

Cependant, là encore dans ces deux cas de figure, les réactions se révèlent totalement inadaptées à la synthèse de nos *N*-acylénamines précurseurs 79-87.

Différentes études ont été réalisées en préalable au laboratoire dans le but de développer un accès direct et simple vers ces *N*-acylénamines 79-87. L'idée était de provoquer la métallation sur le carbone vicinal à l'atome d'azote dans un certain nombre de *N*-aroylpipéridines et pyrrolidines 92-94 suivie d'un piégeage par un électrophile approprié pour faire apparaître la fonction hydroxyméthyle libre ou protégée, une réaction d'élimination pouvant alors donner naissance aux *N*-acylénamines désirées. A cet effet, diverses *N*-aroylpipéridines "dépouillées" (composé 92) ou diversement substituées par des groupements méthoxy et trifluorométhyle (composés 93, 94) (schéma 19) ont été soumises à un traitement basique, notamment par le *sec*-butyllithium TMEDA et le LiTMP. Ceci nous a permis de constater l'absence de métallation sur le modèle dépouillé alors que dans le cas des modèles substitués, la déprotonation s'effectuait exclusivement sur la position 2 de l'unité aromatique au détriment de la position sur le carbone en α de l'atome d'azote. Ces résultats s'expliquent par la présence des groupements méthoxy (électrodonneur) et trifluorométhyle (source d'effet inductif) associée à celle d'un groupement de type carboxamide tertiaire, qui possède un fort pouvoir *ortho*-directeur dans les processus de métallation, phénomène relaté dans diverses mises au point et revues publiées par les différentes équipes de P. Beak et V. Snieckus¹⁸ et déjà évoqué dans le chapitre précédent.

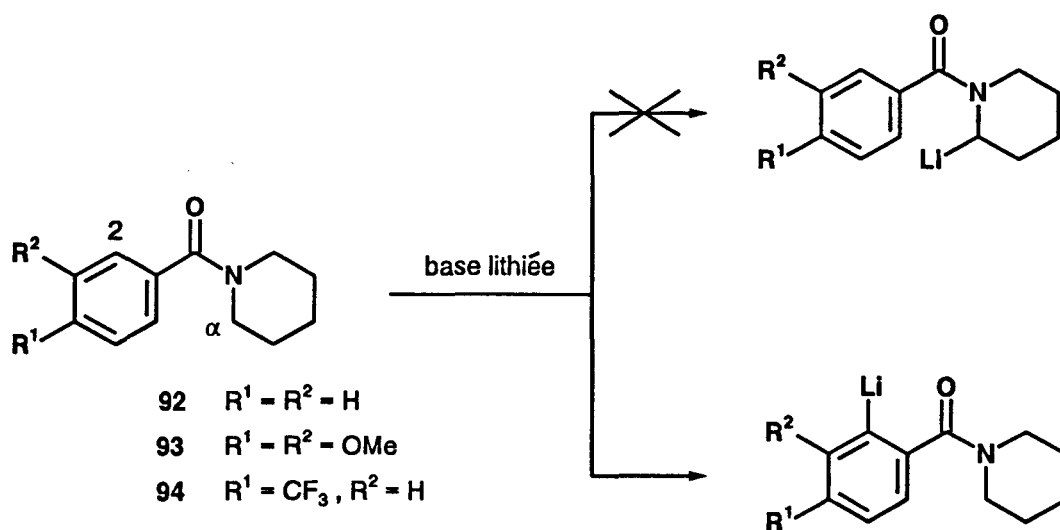


Schéma 19

C'est la raison pour laquelle, nous avons envisagé un changement notable de stratégie qui consiste à générer là encore un carbanion α -aminé 95 mais qui sera stabilisé cette fois-ci par un groupement électroattracteur (ST) connecté directement sur le carbone vicinal à l'atome

d'azote et qui sera le siège de la réaction de métallation, stratégie qui a été développée dans l'introduction de ce mémoire. Ceci permettra non seulement d'éviter les compétitions entre les différents sites de métallation mais aussi, par la suite, d'incorporer un groupement méthylène exocyclique (schéma 20).

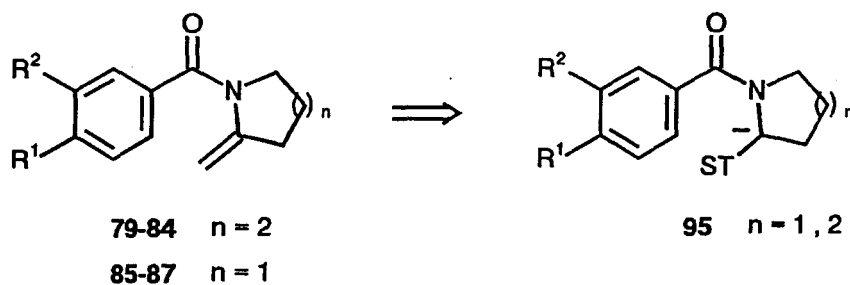


Schéma 20

Parmi les différents groupements utilisables (groupements soufrés de type sulfone, groupements silylés et groupements phosphorylés, tels que les phosphonates ou les oxydes de diphénylphosphine), nous avons opté pour l'utilisation des groupements phosphorylés et plus particulièrement du diphénylphosphinoyl dont le principal avantage est qu'il est particulièrement stable, facile à manipuler et surtout pour lequel il existe plusieurs techniques d'élimination.

L'introduction du groupement diphénylphosphinoyl dans les différents modèles ciblés **96-108** a été réalisée sur la base du schéma de rétrosynthèse 21.

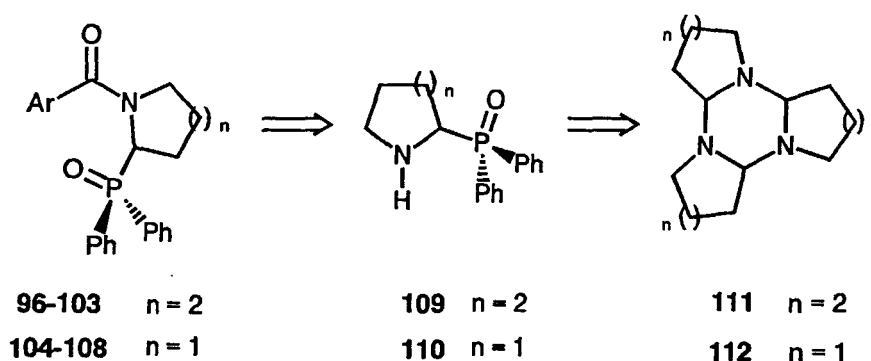


Schéma 21

2°) Synthèse des 1-aryyl-2-diphénylphosphinoylpipéridines et pyrrolidines 96-108

Notre stratégie consiste à réaliser dans un premier temps la synthèse d'amines phosphorylées à cinq et six chaînons **109**, **110** puis à les traiter par divers chlorures d'acides en présence d'une amine tertiaire qui joue le rôle de base.

Si la synthèse des acides α -aminophosphoniques et de leurs dérivés ont fait l'objet d'un nombre extrêmement important de publications, revues et brevets en raison de leur analogie avec les acides aminés, très peu de méthodes peuvent être envisagées pour accéder simplement aux amines phosphorylées cycliques. En fait, la technique générale la plus simple d'élaboration des amines phosphorylées consiste à additionner l'oxyde de diphénylphosphine sur une imine (schéma 22).

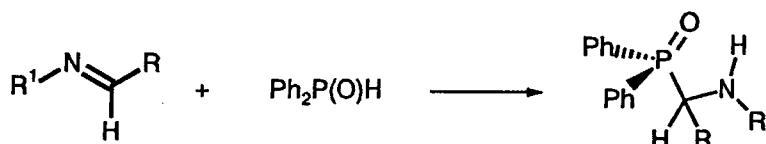


Schéma 22

Cette technique pouvait se heurter aux difficultés d'accès à l'imine endocyclique mais cette difficulté peut être contournée par l'utilisation des triazines correspondantes **111**, **112** qui peuvent être considérées comme leurs équivalents synthétiques (figure 2).

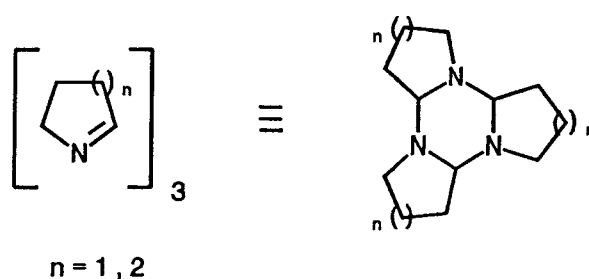


Figure 2

a) Synthèse des triazines 111, 112

Les deux triazines **111**, **112** n'étant pas disponibles commercialement, deux techniques ont été utilisées et sont curieusement fonction de la taille du cycle.

-La triazine **111** comportant un cycle à six chaînons (α -tripipéridéine) a été préparée par traitement de la *N*-chloropipéridine **113** avec de l'hydroxyde de potassium en milieu alcoolique de façon à provoquer sa déshydrohalogénéation¹⁸ (schéma 23).

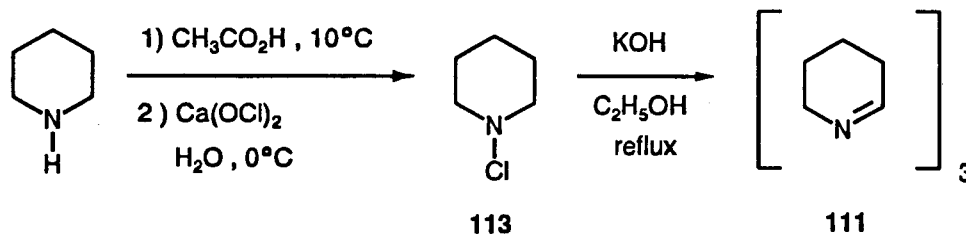


Schéma 23

Cette technique se révélant inopérante dans le cas du cycle à cinq chaînons (pas d'élimination), un changement de méthode a dû être opéré.

-La triazine à cinq chaînons **112** a été synthétisée suivant une technique développée par K. Ogawa et coll.¹⁹. Ce procédé consiste à oxyder la pyrrolidine en présence d'hydroxyde de sodium, de nitrate d'argent et d'une solution aqueuse de peroxydisulfate de sodium (schéma 24).

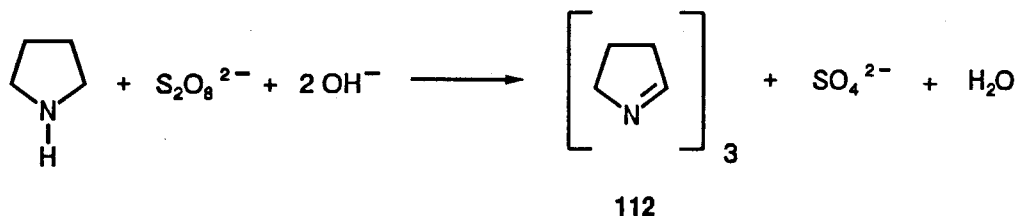


Schéma 24

Il convient de noter que ces deux réactions permettent un accès relativement rapide et efficace aux triazines qui peuvent être utilisées directement pour la suite de la synthèse sans autre forme de purification.

b) Synthèse des 2-diphénylphosphinoylpipéridines et pyrrolidines 109, 110

La connexion du groupement diphénylphosphinoyle s'effectue par mise en contact des triazines appropriées avec l'oxyde de diphénylphosphine, lequel a été préparé par traitement de la chlorodiphénylphosphine (Ph_2PCl) avec de l'eau dans le toluène accompagnée d'une élimination de l'eau en excès par distillation azéotropique²⁰ (schéma 25).

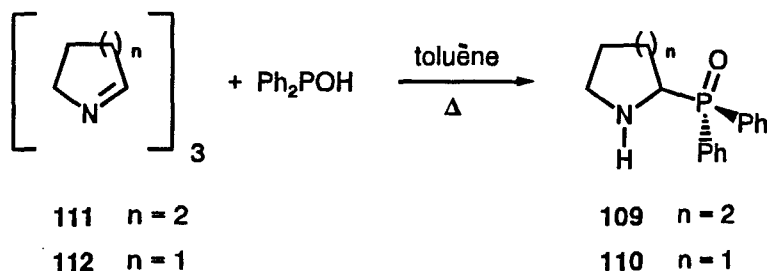
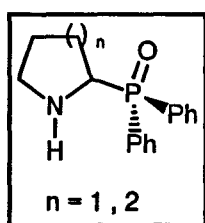


Schéma 25

Les rendements associés à ces réactions apparaissent dans le tableau I.



n°	taille du cycle (n)	Rdt (%)
109	2	94
110	1	89

TABLEAU I

La présence dans nos modèles du groupe phosphorylé a été confirmée par la résonance du ^{31}P (apparition d'un signal correspondant à un déplacement de 30.5 ppm pour le composé 109 et à 31.4 ppm pour le composé 110).

La présence de la fonction amine est justifiée, quant à elle, en spectroscopie infra-rouge par une large bande autour de 3420 cm^{-1} (pour le composé 110).

c) Synthèse des 1-aroyle-2-diphénylphosphinoylpipéridines et pyrrolidines 96-

108

Ces composés bifonctionnels 96-108 sont facilement accessibles par réaction de type Schotten-Baumann entre les amines phosphorylées 109, 110 précédemment élaborées et les chlorures d'acides appropriés. Ces réactions s'effectuent en milieu basique de façon à piéger l'acide chlorhydrique formé (schéma 26).

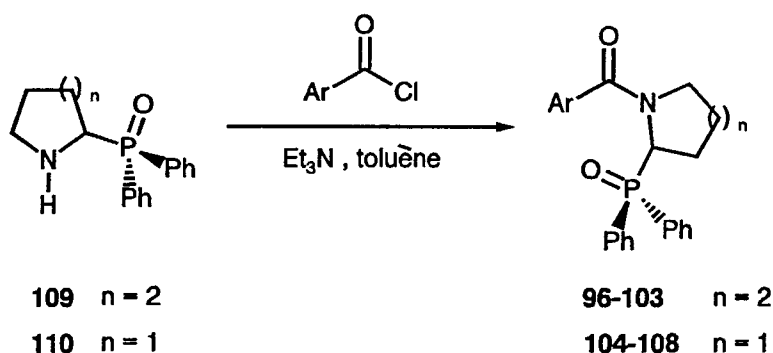
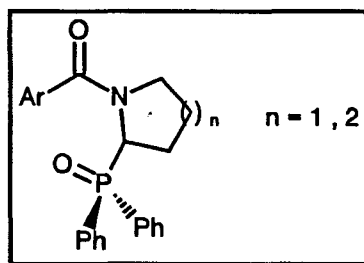


Schéma 26

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.

En outre, la grande réactivité des chlorures d'acides rend la réaction d'acylation très efficace et ceci quels que soient la nature, le nombre et la position des substituants se trouvant sur l'unité aromatique. Sur la base de ce protocole réactionnel, les amides phosphorylés 96-108 ont pu être préparés de façon efficace comme en attestent les rendements rassemblés et répertoriés dans le tableau II.



n°	taille du cycle (n)	Ar	Rdt (%)
96	2	phényl	81
97	2	4-méthylphényl	78
98	2	4-méthoxyphényl	83
99	2	4-fluorophényl	79
100	2	4-trifluorométhylphényl	83
101	2	3,4-diméthoxyphényl	76
102	2	3,4,5-triméthoxyphényl	75
103	2	2-furyl	83
104	1	phényl	71
105	1	4-méthylphényl	80
106	1	3,4-diméthoxyphényl	75
107	1	3,4,5-triméthoxyphényl	78
108	1	2-furyl	77

TABLEAU II

Les spectres de RMN ^{13}C témoignent de la présence d'une fonction amide ($\delta = 170.6$ ppm pour le composé 96) et d'un carbone méthylénique lié au phosphore ($\delta = 48.6$ ppm, $J_{\text{C-P}} = 75.4$ Hz pour le composé 96). En outre, la présence du groupe phosphorylé est attestée par la résonance du ^{31}P ($\delta = 31.3$ ppm pour le composé 96).

3°) Synthèse des 1-aroyle-2-méthylèneépiperidines et pyrrolidines 79-87

La présence du groupement phosphorylé dans les modèles 96-101 et 104-106 qui viennent d'être élaborés permet d'envisager l'incorporation d'un groupement méthylène exocyclique par le biais d'une réaction de type Horner.

En effet, les divers amides phosphorylés 96-101 et 104-106 sont aisément métallés à l'aide de *n*-butyllithium ou de LDA à -78°C , comme l'atteste l'apparition d'une coloration rouge-orangée très prononcée de la solution, coloration caractéristique des α -aminocarbanions phosphorylés. L'addition de formaldéhyde à 0°C suivie d'une remontée à température ambiante donne naissance aux différents produits ciblés comportant une fonction énamide à caractère exocyclique. Le tableau III et le schéma 27 rassemblent les résultats obtenus par cette technique.

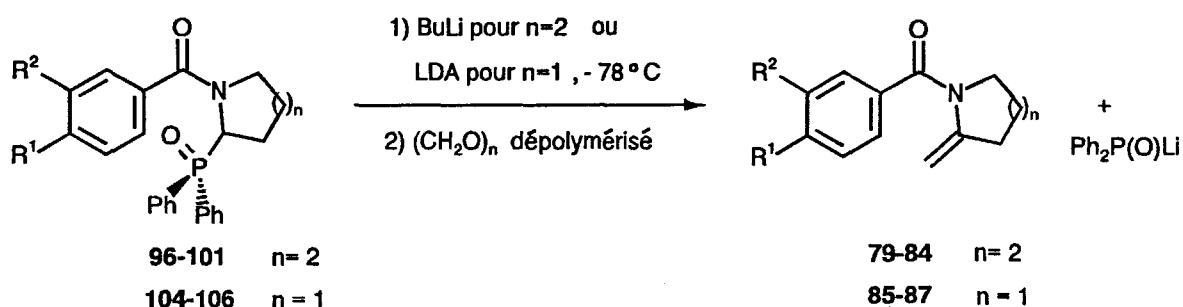


Schéma 27

n°	taille du cycle (n)	R ¹	R ²	Rdt (%)
79	2	H	H	65
80	2	CH ₃	H	68
81	2	OCH ₃	H	60
82	2	F	H	62
83	2	CF ₃	H	58
84	2	OCH ₃	OCH ₃	55
85	1	H	H	60
86	1	CH ₃	H	63
87	1	OCH ₃	OCH ₃	59

TABLEAU III

La structure des produits a été principalement déterminée par RMN ^1H . Les deux singulets à 4.12 et 4.63 ppm (composé 79) correspondent aux deux protons du groupement méthylène exocyclique. L'absence de pic sur le spectre RMN ^{31}P confirme, quant à elle, la disparition du groupement phosphorylé.

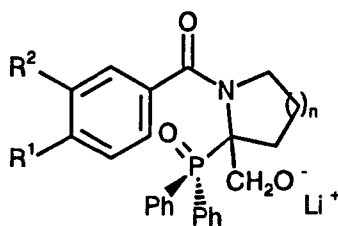
Cette réaction appelle un certain nombre de commentaires:

- Tout d'abord, il est intéressant de noter la différence de comportement lié à la taille du cycle terminal lors de la réaction de métallation. En effet, dans le cas des carboxamides phosphorylés à six chaînons (composés 96-101), la métallation s'effectue sans aucun problème à l'aide de *n*-butyllithium. Par contre la présence d'un cycle à cinq chaînons (composés 104-106) nécessite l'utilisation d'une base plus douce telle que le LDA qui permet ainsi d'éviter une quantité trop importante de produits de coupure lors de l'addition de base. Il est probable que la géométrie particulière des cycles à cinq chaînons constitue une gêne à la déprotonation par le *n*-butyllithium ouvrant alors la voie à d'autres réactions parasites telles que l'attaque de la fonction carboxamide par la base.

- Il est également important de constater que les rendements liés à ces réactions sont très affectés par le mode d'introduction de l'espèce carbonylée. L'introduction de paraformaldéhyde à -78°C donne des rendements relativement modestes (inférieurs à 30 %). Ceci est très vraisemblablement dû à la nature même de ce composé qui se présente sous forme de polymère et qui réagit en phase hétérogène.

Les meilleurs résultats sont incontestablement obtenus avec du formaldéhyde gazeux préparé par décomposition thermique du paraformaldéhyde (préalablement séché sur P_2O_5).

- D'autre part, le mécanisme est classique des réactions de Horner. L'anion lithié dérivant des carboxamides phosphorylés vient "fixer" le dérivé carbonylé pour conduire à l'adduit primaire 114.



Enfin, la forte conjugaison du système (qui sera mise à profit ultérieurement), fait 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 traiter par une base potassique ou sodée pour provoquer l'élimination ²¹.

- En fait, le seul inconvénient lié à cette synthèse qui se révèle particulièrement efficace, porte sur la faible stabilité des énammides ciblés en série à cinq chaînons, la double liaison exocyclique (composé 105) ayant une forte tendance à s'isomériser en milieu acide, notamment lors des traitements chromatographiques, pour devenir endocyclique (composé 115) (schéma 28).

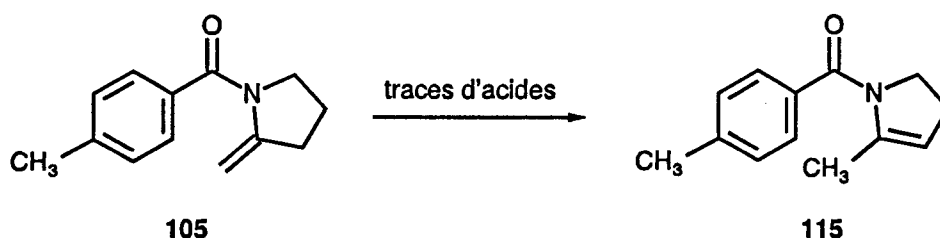


Schéma 28

Pour cette raison, il convient d'être extrêmement prudent lors des étapes de purification afin d'éviter le moindre contact avec des traces d'acides (utilisation de solvants non chlorés, chromatographie sur support d'alumine neutre ou basique).

III/ PHOTOLYSE DES N-AROYL-2-METHYLENEPIPERIDINES ET PYRROLIDINES 79-87

1°) Rappels

Il existe un certain nombre de processus qui sont spécifiquement photochimiques et dont l'intérêt, pour les chimistes organiciens de synthèse a été très largement démontré au cours des dernières décennies dans la littérature ²². Parmi ceux ci, les réactions de cyclisation à caractère hexatriénique ²³ occupent une place privilégiée. Ce procédé permet en effet de générer une entité cyclique par la création d'une liaison simple entre deux carbones de type sp²

“libres” et non substitués, à la différence des autres techniques de fermeture, Heck notamment. Ces réactions ont été très largement étudiées dans leurs aspects mécanistiques et il a été ainsi démontré que la photolyse de ces systèmes à six électrons π ($4n + 2$) se traduit par leur électrocyclisation, suivant un processus conrotatoire, pour donner préalablement naissance au photoisomère de valence **116** (schéma 29).

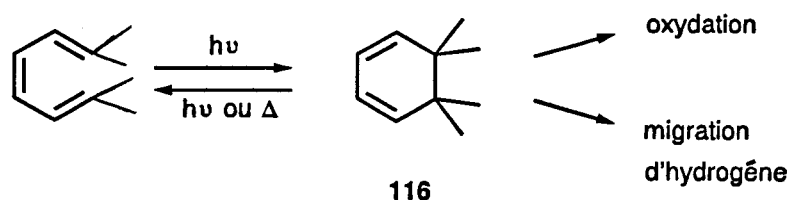


Schéma 29

Ce photoisomère de valence **116** peut alors évoluer de différentes façons:

- Il peut s'oxyder, perdre deux hydrogènes pour conduire au cycle benzénique.
- Il peut se réouvrir photochimiquement ou thermiquement pour redonner le système hexatriénique parent.
- Sa formation peut également s'accompagner d'une migration d'hydrogène sur l'un des différents atomes de carbone du cycle.

Ces différents phénomènes observés ne sont pas exclusivement le fait de systèmes hydrocarbonés. Ils sont également observables en série hétéroatomique. C'est le cas notamment des énamides aromatiques (VI) qui constituent également une classe tout à fait particulière de systèmes conjugués à six électrons π . La mésomérie confère en effet au groupement amide un caractère de double liaison marqué qui se traduit par l'absence de libre rotation autour de la liaison C-N, ainsi que par la planéité du chromophore. Lorsqu'un groupement amide relie deux doubles liaisons C=C, à caractère oléfinique ou aromatique ou de façon générale deux systèmes insaturés, l'ensemble va alors posséder un caractère hexatriénique marqué puisque formant un système conjugué à six électrons π (composé VII) (schéma 30).

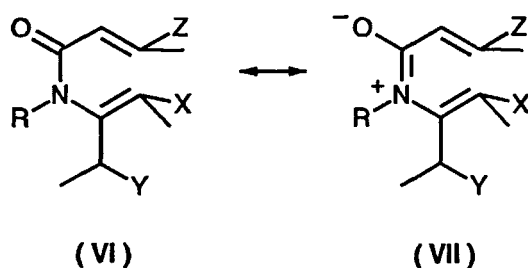


Schéma 30

Il est donc prévisible que la photolyse de tels systèmes (VII) se traduise par une électrocyclisation pour donner naissance à toute une variété de lactames à six chaînons (VIII). Le schéma général 31 illustre toutes les évolutions possibles du photoisomère de valence (VIII) issu de la photolyse de l'énamide de formule générale (VII) ²⁴.

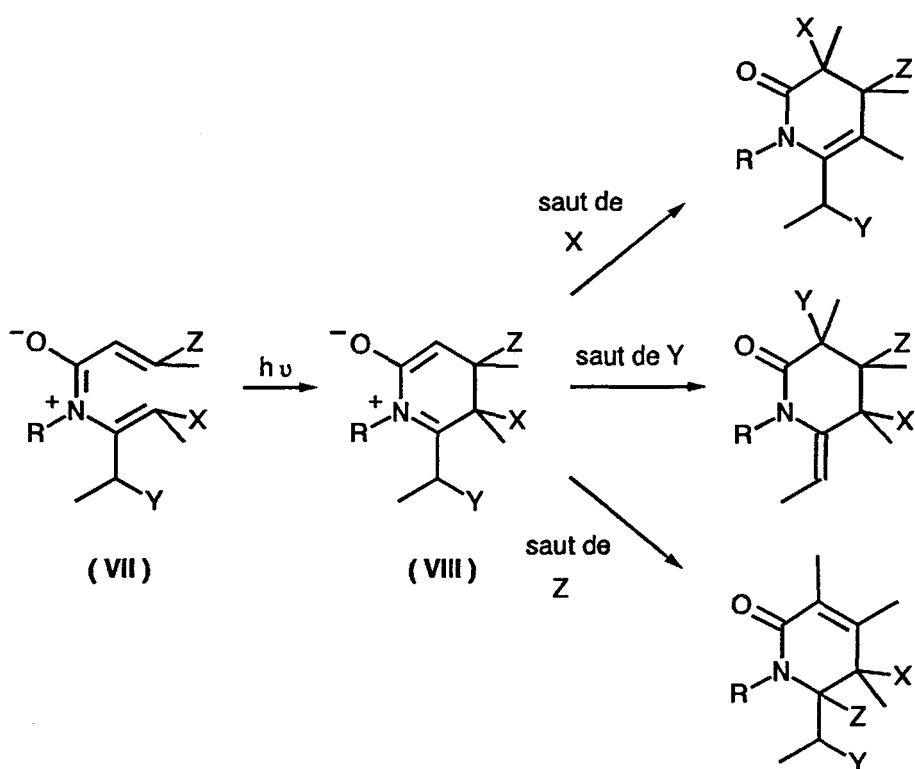


Schéma 31

Ce principe de base de la photochimie ne peut cependant pas être généralisable à tous les systèmes rencontrés. L'environnement de la molécule est en effet extrêmement important.

En effet, dans la plupart des cas rencontrés dans la littérature, un des facteurs essentiels à la photocyclisation tient à la présence dans les modèles étudiés d'une double liaison endocyclique.

On peut, entre autres, citer les synthèses de la Nitidine et de la Fagaronine, deux alcaloïdes dérivant de la phénanthridine et synthétisés par I. Ninomiya et coll.²⁴, dont les activités antileucémiques ont été démontrées²⁵ (schéma 32).

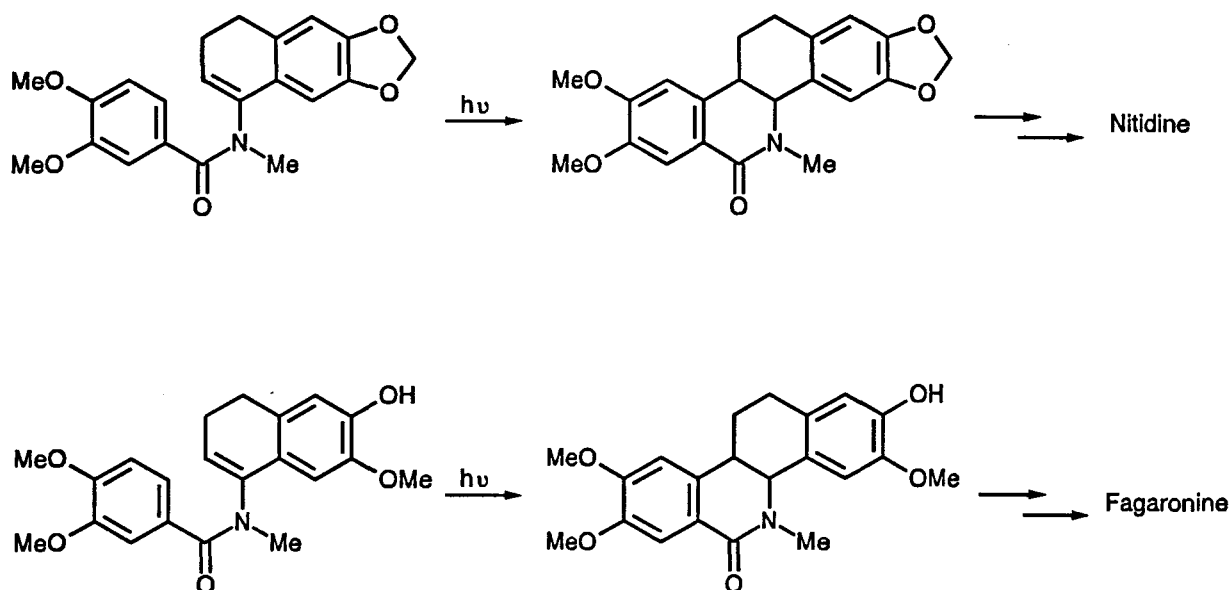


Schéma 32

En fait, il n'existe que très peu d'exemples de photocyclisation d'énamides aromatiques possédant une double liaison acyclique ou exocyclique²⁶.

G. R. Lenz a par exemple synthétisé un certain nombre d'alcaloïdes de type Berbérine et Oxyprotoberbérine par photocyclisation des énamides appropriés²⁷ (schéma 33)

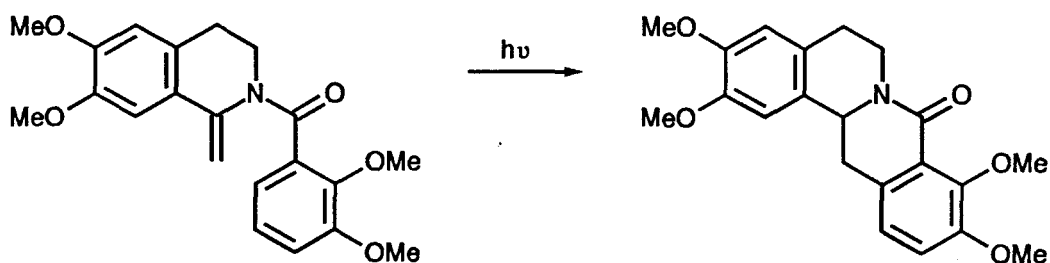


Schéma 33

Plus récemment, J. C. Gramain et ses collaborateurs ont élégamment mis à profit la photocyclisation d'énamides possédant une double liaison exocyclique dans l'élaboration de diverses lactames à charpente spiro²⁸ (schéma 34).

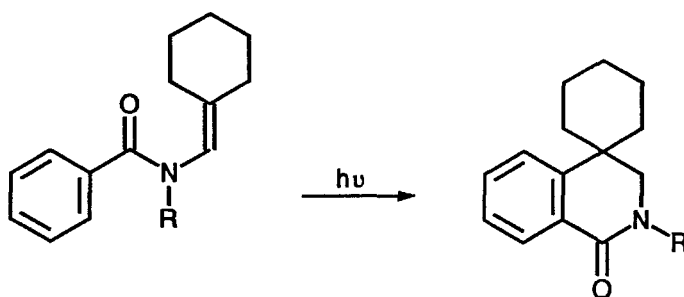
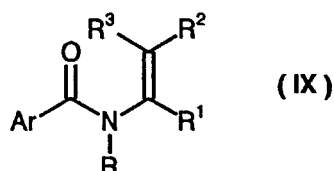


Schéma 34

Par ailleurs, diverses investigations ont été menées au laboratoire²⁹ concernant le comportement photochimique d'un certain nombre d'énamides aromatiques simples de formule générale (IX):



Elles ont notamment pu montrer que la présence d'une unité aromatique sur le carbone éthylénique en α de l'atome d'azote était un préalable à la réaction de cyclisation photoinduite (schéma 35).

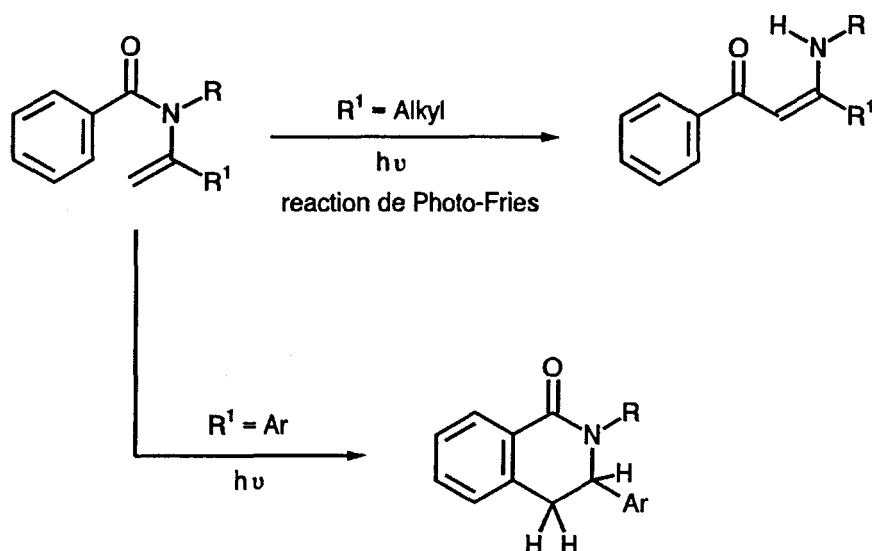


Schéma 35

Par contre, lorsque R^1 est un groupement alkyle, on observe alors une migration d'acyle sur le carbone en α de l'atome d'azote pour donner naissance à des énamino-cétones. Ces réactions entrent dans le cadre des réactions de type photo-Fries.

Pour notre part, nous nous sommes proposés dans un premier temps d'étudier le comportement photochimique des 1-aroyle-2-méthylènepipéridines **79-84**, l'objectif de cette étude étant la synthèse des noyaux benzoquinolizidinones **70-75** précurseurs directs des benzoquinolizidines **117-120** dont le challenge synthétique a déjà été évoqué dans l'introduction de ce chapitre.

2°) Photolyse des 1-aroyle-2-méthylènepipéridines 79-84. Application à la synthèse du noyau benzoquinolizidine

a) La photolyse

L'irradiation d'une solution préalablement dégazée des énamides aromatiques **79-84** dans le méthanol à l'aide de lampes basse pression à vapeur de mercure ($\lambda = 254 \text{ nm}$) conduit exclusivement, après environ 1h30 d'irradiation, à la formation des charpentes tricycliques **70-75** incorporant l'unité aromatique (schéma 36).

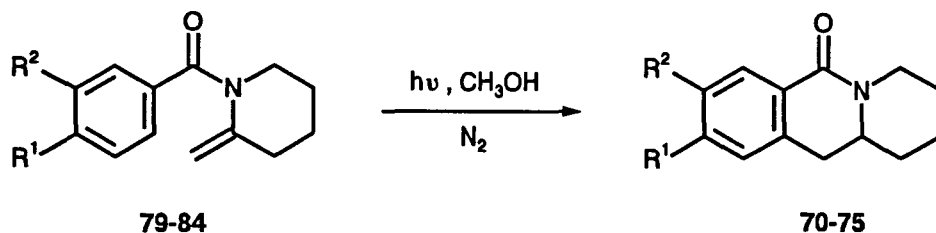
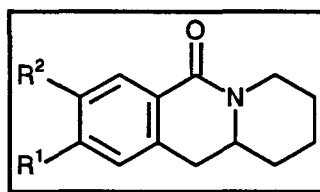


Schéma 36

Le processus d'électrocyclisation conduisant à la synthèse des benzoquinolizidinones **70-75** se révèle particulièrement efficace quelle que soit la nature des substituants se trouvant sur l'unité aromatique comme l'attestent les rendements indiqués dans le tableau IV.



n°	R ¹	R ²	Temps d'irradiation	Rdt (%)
70	H	H	1h30	72
71	CH ₃	H	1h30	75
72	OCH ₃	H	1h30	70
73	F	H	1h30	76
74	CF ₃	H	1h30	68
75	OCH ₃	OCH ₃	2h	56

TABLEAU IV

La structure des produits cyclocondensés **70-75** a été principalement déterminée par RMN ¹H et ¹³C qui montre sans ambiguïté la disparition du groupement méthylène exocyclique ($\delta = 4.13$ et 4.62 ppm en RMN ¹H et $\delta = 109.5$ ppm en RMN ¹³C pour le composé **79**) et l'apparition de trois nouveaux signaux. Les deux premiers sous la forme de doublets dédoublés (centrés sur 2.76 et 3.05 ppm en RMN ¹H et $\delta = 34.7$ ppm en RMN ¹³C pour le composé **70**) correspondent à la résonance des deux protons benzyliques, le dernier apparaissant sous la forme d'un multiplet (autour de 3.57 ppm en RMN ¹H et $\delta = 55.1$ ppm en RMN ¹³C pour le

composé 70) et correspond au proton se trouvant sur le carbone (à la jonction des deux cycles saturés) en α de l'atome d'azote.

Le spectre RMN ^1H montre également la présence d'un proton légèrement déblindé à 8.12 ppm correspondant à l'hydrogène en *péri* sur la partie aromatique caractéristique des systèmes condensés portant une fonction carbonyle dans cette position (schéma 37).

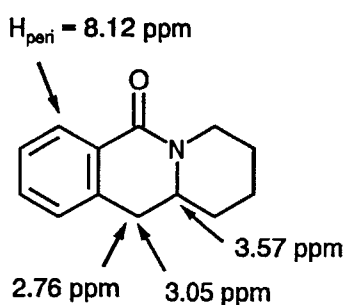


Schéma 37

Le mécanisme de cette réaction passe par la formation d'un photoisomère de valence 121 obtenu après fermeture, suivi d'une migration sigmatropique [1,5] de l'hydrogène H_a pour conduire au produit dihydro terminal (schéma 38).

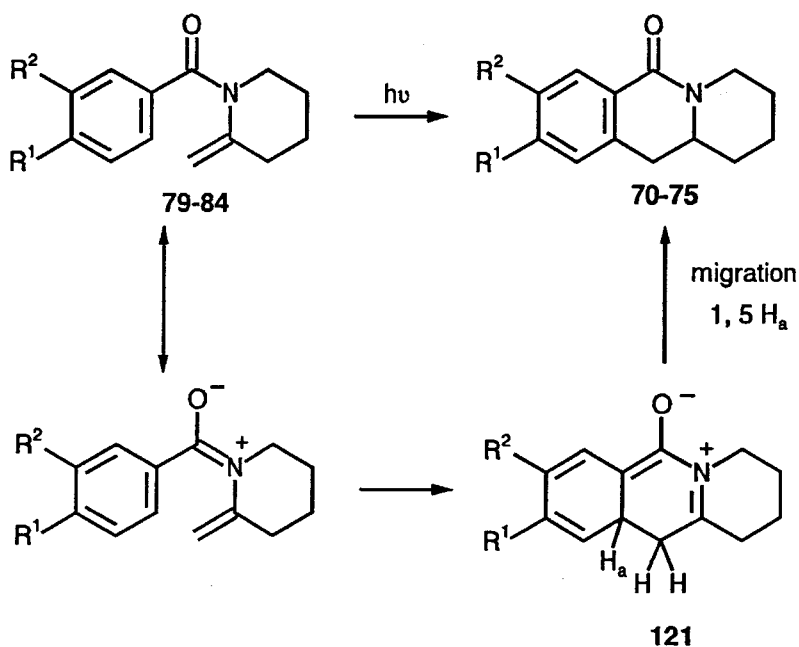


Schéma 38

Il faut noter que le prolongement des temps d'irradiation (qui sont relativement courts) ne modifie pas les rendements en produits de fermeture 70-75 mais provoque plutôt une dégradation des réactifs et des produits de réaction.

Remarque : Ces réactions apportent un certain nombre d'éléments intéressants dans la compréhension du comportement sous irradiation d'énamides aromatiques. L'équipe de Lenz avait été une des rares équipes à présenter une réaction de cyclisation photoinduite d'énamides aromatiques de structure X de type acyclique (figure 3).

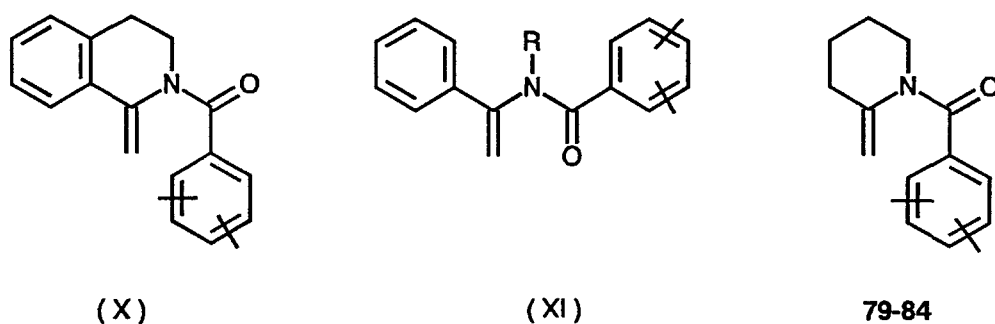


Figure 3

Il était, à cet égard, intéressant de savoir si cette réaction originale était attribuable soit à la présence d'une unité aromatique sur le carbone en α de l'azote, soit au simple caractère exocyclique de la double liaison engagée dans le processus de cyclisation (composés 79-84).

Nos résultats ainsi que ceux obtenus antérieurement au laboratoire ³⁰ sur les photocyclisations "réussies" des énamides de structure XI mettent en évidence que si la présence de cette unité aromatique permet la cyclisation, elle ne se révèle pas indispensable et le caractère exocyclique de la double liaison reste également un élément déterminant.

L'une des principales critiques qui avait été formulée à propos des techniques d'élaboration du noyau benquinolizidine était l'impossibilité d'assurer le contrôle stéréochimique du carbone voisin de l'atome d'azote dans les produits d'annulation. Différents essais ont donc été réalisés en effectuant la photolyse des modèles à six chaînons 79-84 en présence d'un certain nombre d'inducteurs chiraux tels que la quinine, la quinidine, la (-)-*N*-méthyléphédrine, le chiral. Malheureusement, outre le fait que les rendements en produits de cyclisation 70-75 sont fortement affectés par la présence de ces espèces (rendements inférieurs à 10 %) et qu'il se

révèle impossible de séparer par HPLC les énantiomères éventuels, les valeurs du pouvoir rotatoire restent quasiment nulles, ceci étant synonyme d'absence d'induction.

b) Développement

Cette nouvelle approche synthétique du noyau benzoquinolizidinone (composés 70-75) permet d'envisager l'accès au squelette benzoquinolizidine (composés 117-120) par une simple transformation chimique se limitant à la réduction de la fonction carbonyle. Cette réduction s'effectue sans aucun problème à l'aide d'hydrure d'aluminium et de lithium dans de l'éther éthylique à 0°C (schéma 39) et avec des rendements tout à fait satisfaisants (tableau V) puisqu'évalués après purification.

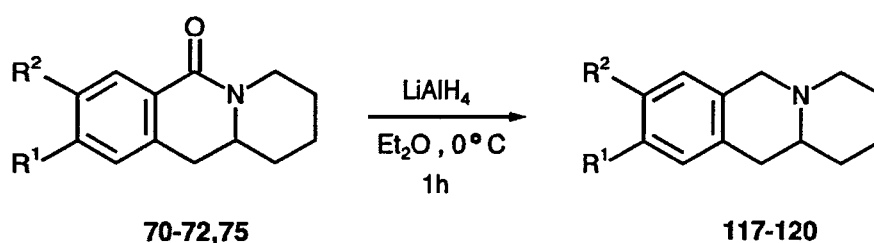


Schéma 39

n°	R ¹	R ²	Rdt (%)
117	H	H	80
118	CH ₃	H	83
119	OCH ₃	H	82
120	OCH ₃	OCH ₃	77

TABLEAU V

3°) Photolyse des 1-aroyle-2-méthylène-pyrrolidines 85-87. Application à la synthèse de la Ruspolinone 122

Parallèlement à l'étude photochimique des 1-aroyle-2-méthylène-pipéridines 79-84, nous avons effectué différents essais de cyclisation photochimique des analogues à cinq chaînons 85-

87 dérivant de la pyrrolidine. Le protocole réactionnel est sensiblement identique à celui utilisé pour les composés 79-84.

Une solution préalablement dégazée d'énamides 85-87 dans de l'éther éthylique est irradiée à l'aide de lampe basse pression à vapeur de mercure ($\lambda = 254 \text{ nm}$). Après 30 minutes d'irradiation, on observe la disparition quasi-totale des énamides de départ. Le traitement chromatographique du brut de réaction et la caractérisation des produits de photolyse font apparaître une différence notable de comportement en fonction de la taille des cycles. En effet, la photolyse des énamides ne donne pas lieu à leur électrocyclisation photo-induite mais se traduit par la formation d'énamino-cétones 76-78 (schéma 40) qui sont issues d'une réaction de type photo-Fries.

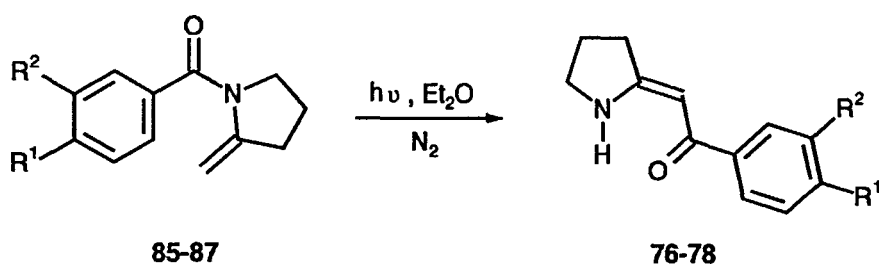


Schéma 40



Les résultats de cette réaction sont répertoriés dans le tableau VI.

n°	R ¹	R ²	Temps d'irradiation (min)	Rdt (%)
76	H	H	30	92
77	CH ₃	H	30	96
78	OCH ₃	OCH ₃	30	95

TABLEAU VI

La structure des produits 76-78 a été principalement déterminée par RMN ¹H et ¹³C et par NOE (Nuclear Overhauser Effect).

Les RMN ¹H et ¹³C permettent de constater la présence d'un proton vinylique sous la forme d'un singulet (centré sur 5.79 ppm en RMN ¹H et 86.3 ppm en RMN ¹³C pour le

composé 77) et de deux protons allyliques sous la forme d'un triplet centré sur 2.72 ppm mais également la présence d'une fonction amine par un signal centré sur 10.22 ppm (composé 77).

La technique NOE a mis en évidence le couplage "structurel" existant entre le proton vinylique et les deux protons allyliques (schéma 41), ce qui nous a permis d'attribuer la stéréochimie Z des énaminos-cétones 76-78.

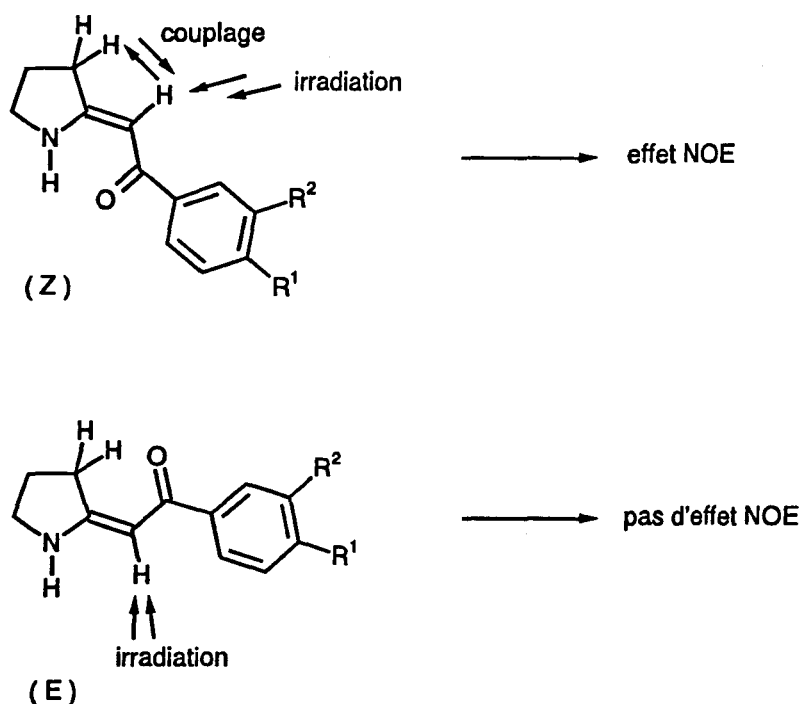


Schéma 41

Le mécanisme de cette réaction passe par la formation de deux radicaux acyle (XI) et azaallyle (XII) provenant d'une coupure homolytique de la liaison carbonyle-azote. Elle est suivie d'une migration 1,3 du radical acyle et d'un réarrangement avec saut d'hydrogène pour donner naissance aux différentes énaminos-cétones 76-78 (schéma 42).

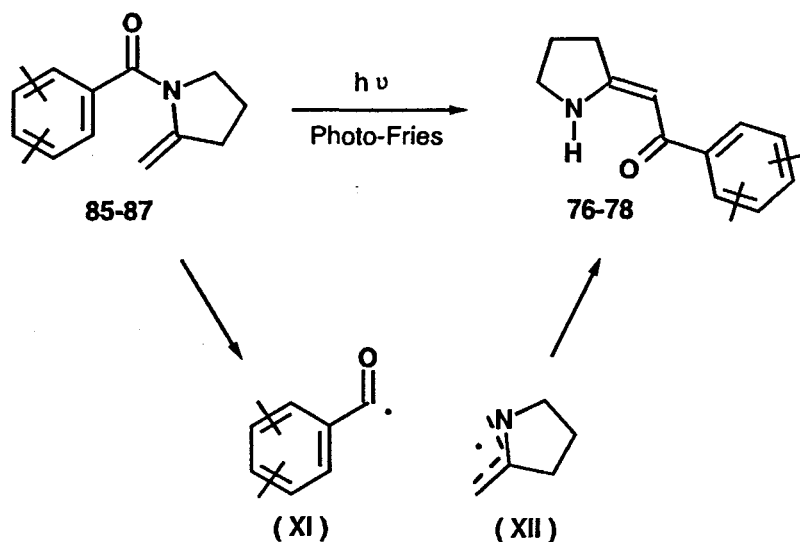


Schéma 42

Bien que ne permettant pas l'accès au noyau benzoindolizidinone, le traitement photochimique des *N*-aryl-2-méthylène-pyrrolidines **85-87** présente néanmoins un intérêt synthétique non négligeable puisqu'il permet d'accéder à toute une série d'énamino-cétones **76-78**³¹, composés qui sont utilisés dans la synthèse de produits naturels tels que l'Ipalbine³², la Myrtine³³, la Méthylpéllétiérine³⁴. Nous avons, pour notre part, mis à profit la photoréactivité très particulière de nos modèles pour proposer une nouvelle voie d'accès à un composé naturel : la Ruspolinone **122**.

Cette dernière a été isolée de la *Ruspolia hypercrateriformis* sous forme racémique³⁵ et peut-être obtenue de façon très simple à partir de l'énamino-cétone précédemment élaborée **79** par simple réduction de la double liaison éthylénique à l'aide de triacétoxyborohydrure de sodium en présence d'un mélange 3:1 d'acide acétique / THF et ceci avec un rendement très satisfaisant (schéma 43).

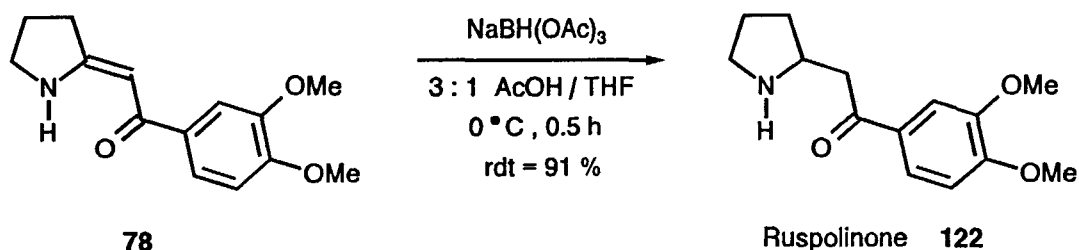


Schéma 43

IV/ CONCLUSION

Une nouvelle technique d'accès à toute une série d'énamides aromatiques à caractère exocyclique **79-87** inaccessibles par les méthodes de synthèse disponibles dans la littérature a donc été proposée. Elle s'appuie sur le caractère nucléophile des α -aminocarbanions phosphorylés et met en évidence leurs propriétés yluriques.

Le travail présenté dans ce chapitre met d'autre part en avant une différence spectaculaire de photoréactivité entre les *N*-aroyl-2-méthylène-pipéridines **79-84** et les *N*-aroyl-2-méthylène-pyrrolidines **85-87**. Dans le premier cas, le traitement photochimique permet un accès simple et efficace au noyau benzoquinolizidinone (composés **70-75**) précurseur direct du squelette benzoquinolizidine (composés **117-120**). Dans le second cas, un réarrangement de type photo-Fries est observé qui entraîne la formation exclusive d' α -énaminocétones (composés **76-78**).

Par ailleurs, la potentialité synthétique de ce type de réaction a été démontrée par prolongement de notre étude à l'élaboration d'alcaloïdes tels que la Ruspolinone **122**.

Cette technique photochimique présente néanmoins deux limites majeures :

- D'une part, elle ne permet pas la synthèse des noyaux benzoindolizidinones.
- D'autre part, elle ne permet pas le contrôle stéréochimique du carbone vicinal à l'atome d'azote (schéma 44).

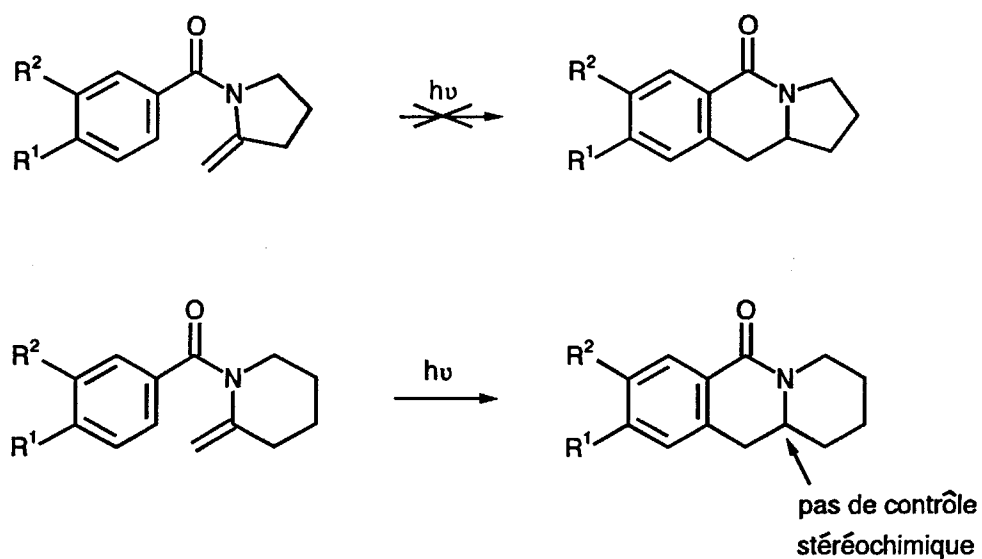


Schéma 44

Des études ultérieures concernant la synthèse des noyaux benzoindolizidinone et benzoquinolizidinone avec contrôle stéréochimique du carbone en α de l'atome d'azote ont donc été envisagées. Elles font l'objet du troisième chapitre de cette thèse.

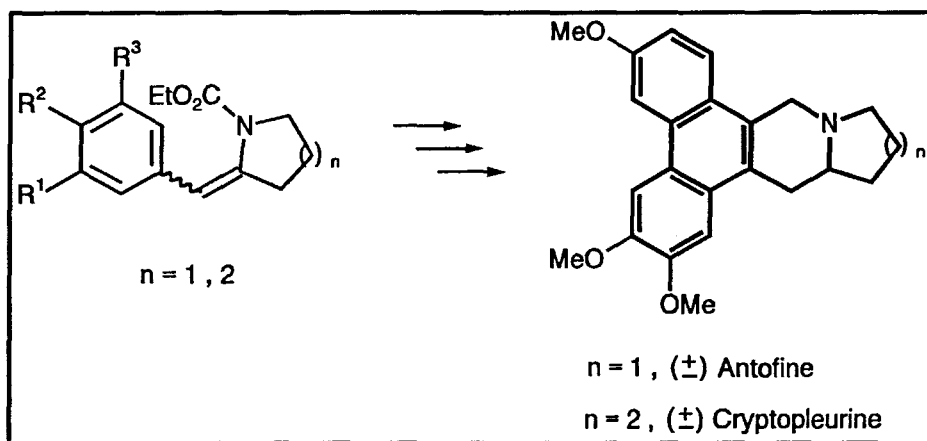
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. E. Krmpotic, N. R. Farnsworth et W. M. Mesner, *J. Pharm. Sci.* 1972, 61, 1508.
2. D. Al. Shamma, S. D. Drake, L. E. Guagliardi, L. A. Mitscher et J. K. Swayze, *Phytochemistry* 1982, 21, 485.
3. J. J. Hoffman, D. J. Luzbetak, S. J. Torrance et J. R. Cole, *Phytochemistry* 1978, 17, 448.
4. S. P. Gaur, P. C. Jain et N. Anand, *Indian J. Chem.* 1982, 21B, 46.
5. J. E. Nordlander, M. J. Payne, M. A. Balk, G. O. Larkos et V. M. Vishwanath, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4107.
6. S. M. Kupchan, A. D. J. Balon et C. G. de Grazia, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1713.
7. C. K. Bradsher et L. E. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 4812.
8. M. Newcomb et J. L. Esker, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1035.
9. R. D. Clark, Jahangir et J. A. Langston, *Can. J. Chem.* 1994, 72, 23.
10. M. Iwao, K. K. Mahalanabis, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus, *Tetrahedron* 1983, 39, 1955.
11. I. Ninomiya et T. Naito, *The Alkaloids*, A. Brossi ed., Academic Press: New York 1983, p.89.
12. (a) M. Breederveld, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1960, 79, 1197.
(b) W. Oppolzer, L. Bieber et E. Francotte, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4537.
13. L. Berthon et D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* 1985, 3975.
14. J. H. Rigby et V. Gupta, *Synlett* 1995, 547.
15. C. Palomo, J. M. Aizpura, M. Legido, J. P. Picard, J. Dunogues et T. Constantieux, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3903.
16. J. C. Cuevas, P. Patil et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5841.
17. (a) P. Beak et V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 306.
(b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* 1990, 90, 879.
18. G. P. Glaxton, L. Allen, J. M. Grisar, *Org. Synth. Coll. Vol VI* 1988, 968.
19. (a) K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi et S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1982, 3031.
(b) Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi et S. Tomoda, *Chem. Lett.* 1977, 693.

20. R. C. Miller, *J. Org. Chem.* 1959, 24, 2013.
21. R. S. Edmundson dans " *The Chemistry of organophosphorus compounds* ", S. Patai et R. Hartley eds, John Wiley and Sons, Chichester, Vol 2, 1992, pp. 361-368.
22. (a) A. Lablache Combier dans " *Photochemistry of Heterocyclic Compounds* ", John Wiley and Sons, Inc., New York. , 1976.
(b) C. Walling dans " *Free Radicals in solution* ", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1957, p. 313.
23. E. V. Blackburn et C. J. Timmons, *Quart. Rev.* 1969, 23, 482.
24. I Ninomiya et T. Naito, *Heterocycles* 1981, 15, 1433.
25. F. R. Stermitz, J. P. Gillepsie, L. G. Amoros et R. Romero, *J. Med. Chem.* 1975, 8, 708.
26. S. Eguchi, K. Asai, H. Takeuchi et T. Sasaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1987, 171.
27. (a) G. R. Lenz, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2201.
(b) G. R. Lenz, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2846.
(c) G. R. Lenz, *Tetrahedron Lett.* 1973, 22, 1963.
28. J. C. Gramain, Y. Troin et D. Vallee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 832.
29. (a) A. Couture, P. Grandclaudon et S. O. Hooijer, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4977.
(b) A. Couture, R. Dubiez et A. Lablache Combier, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 714.
(c) A. Couture, R. Dubiez et A. Lablache Combier, *Tetrahedron* 1984, 10, 1835.
30. A. Couture et P. Grandclaudon, *Synthesis* 1986, 576.
31. P. Delbecq, J. P. Celerier et G. Lhomme, *Tetrahedron Lett.* 1990, 34, 4873.
32. A. E. Wick, P. A. Barlett et D. Dolphin, *Helv. Chim. Acta* 1971, 54, 513.
33. P. Slosse et C. Hootele, *Tetrahedron* 1981, 37, 4287.
34. V. W. Brown et B. P. Moare, *Aust. J. Chem.* 1982, 35, 1255.
35. (a) F. Roessler, D. Ganzinger, S. Johne, E. Schöpp et M. Hesse, *Helv. Chem. Acta* 1978, 1, 1200.
(b) D. S. Brown, P. Charreau, T. Hansson et S. V. Ley, *Tetrahedron* 1991, 47, 1311.

CHAPITRE III

SYNTHESE ET REACTIVITE D'ENECARBAMATES. DEVELOPPEMENTS. APPLICATION A LA SYNTHESE DE PRODUITS NATURELS



I/INTRODUCTION

Depuis la découverte de la chiralité au siècle dernier, les chimistes se sont efforcés de mettre au point des méthodes permettant l'accès aux molécules énantiomériquement enrichies. Cette finalité est d'autant plus justifiée que les molécules naturelles sont, pour la plupart, chirales et que leurs activités physiologiques ou pharmacologiques dépendent de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques, eux-mêmes chiraux, reconnaissance qui dépend de leur configuration absolue.

Une grande variété de centres stéréogéniques peut être rencontrée dans la charpente d'alcaloïdes et produits naturels mais une caractéristique commune à ces composés de structure extrêmement élaborée se trouve être très souvent la présence d'un centre chiral en α de l'atome d'azote. En particulier, une gamme extrêmement variée d'alcaloïdes tels que l'Antofine, la Tylophorine ou encore la Cryptopleurine possèdent un tel centre intégré dans une unité de type 2-arylpiperidine ou pipéridine, qui constitue la caractéristique structurale principale des benquinolizidines et benzoindolizidines ciblées dans ce travail de thèse (figure 1).

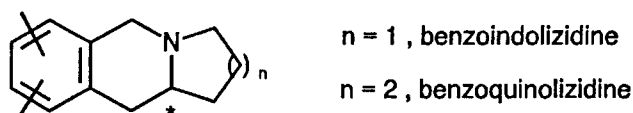


Figure 1

L'approche photochimique développée lors du chapitre précédent et consacrée au comportement sous irradiation d'énamides aromatiques ayant montré sa potentialité et ses limites dans la construction des cibles précitées, nous avons cherché à proposer une voie alternative vers ces systèmes. Cette nouvelle voie implique cette fois la participation d'énecarbamates aromatiques. Elle est représentée par le schéma de rétrosynthèse 1 et devrait permettre :

-La création de la liaison marquée *a* en étape terminale, l'approche photochimique ayant conduit, quant à elle, à la fermeture des modèles par la liaison marquée *e*.

-Le contrôle stéréochimique du carbone voisin de l'atome d'azote (marqué *) par le biais d'une réduction énantiosélective des énecarbamates parents qui conduit à la formation des carbamates saturés. Celui-ci ne devant pas être affecté par l'étape de fermeture, cette nouvelle stratégie devrait permettre d'assurer le stéréocontrôle du carbone imbriqué dans le squelette.

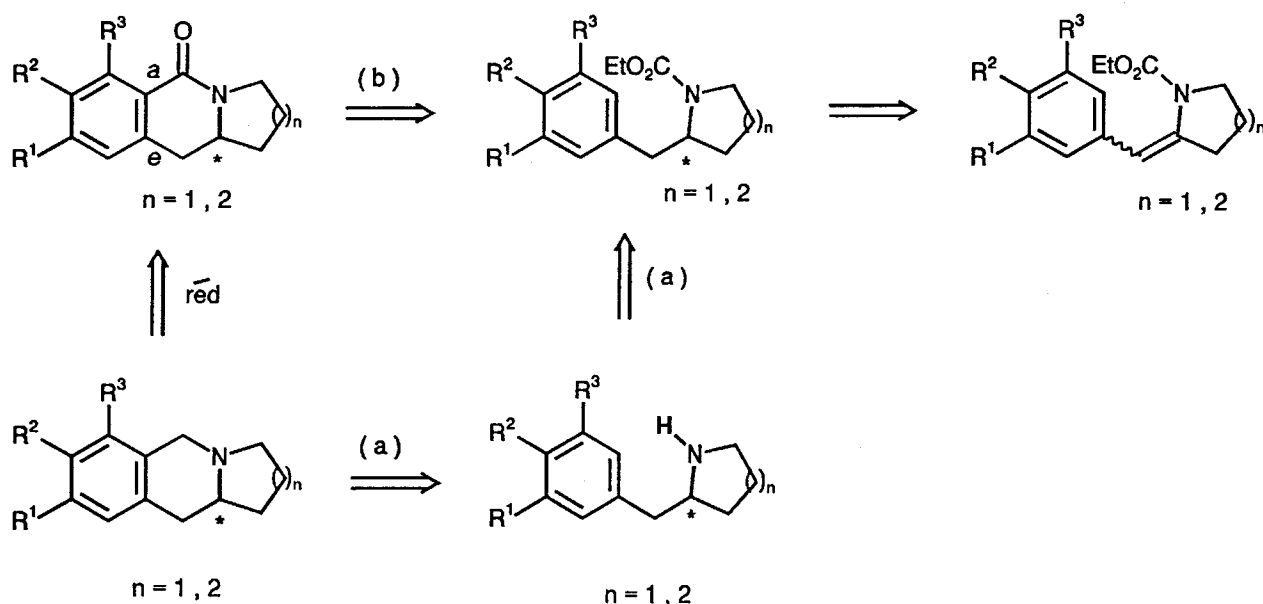


Schéma 1

Le groupement éthoxycarboyle a été choisi dans le cadre de notre travail car il présente dans ce cas bien précis un double avantage.

D'une part il est facilement éliminé par simple traitement basique ¹. On peut alors envisager l'accès à toute une gamme de 2-arylméthylpyrrolidines et pipéridines diversement substituées sur l'unité aromatique (voie a du schéma 1). Ces espèces peuvent alors être engagées dans un processus de type Pictet-Spengler² et donner un accès direct aux benzoindolizidines et benzoquinolizidines.

D'autre part, il permet d'envisager la fermeture directe du système et l'accès aux noyaux benzoindolizidinone et benzoquinolizidinone par réaction de type Bischler-Napieralski (voie b du schéma 1) ³, leur réduction donnant naissance aisément aux amines tricycliques.

1°) Rappels

L'alkylation énantiosélective en α de l'atome d'azote dans un grand nombre de systèmes acycliques ou d'hétérocycles saturés a mobilisé l'attention de nombreux groupes de recherche ces dernières années. Les chercheurs qui ont essayé de relever ce défi ont adopté des méthodologies basées sur la chimie carbocationique ⁴ ou la chimie radicalaire ⁵, mais les méthodes axées sur la chimie des carbanions ⁶ ont connu un développement particulier ces dernières années et ont fait l'objet de plusieurs mises au point notamment par l'équipe de P. Beak ⁷.

Ces méthodes reposent sur la génération d' α -aminocarbanions assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote ^{7b,8}.

La création du centre de chiralité en α de l'atome d'azote est alors réalisée soit par transfert de chiralité en connectant une copule chirale directement sur l'atome d'azote ^{9,10} ($Y = Y^*$) soit par addition, lors de la réaction de métallation, dans le milieu réactionnel d'un inducteur de chiralité tel que la (-)-spartéine ¹¹ ($L = L^*$) (schéma 2).

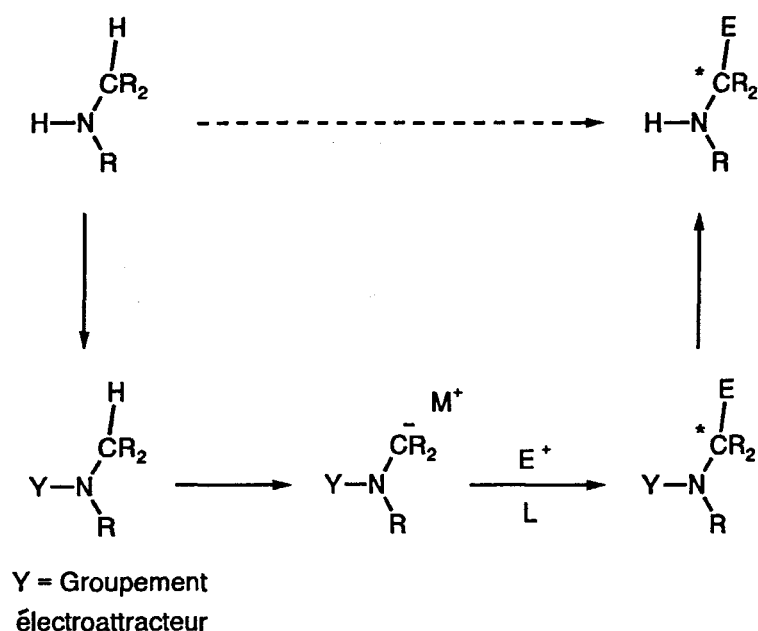


Schéma 2

Cependant, à notre connaissance, et même si les halogénures de benzyle ou les triflates correspondants constituent d'excellents agents électrophiles, l'application de ces concepts à l'incorporation stéréosélective des groupes arylméthyles est restée limitée aux 1-éthoxycarbonyl et *N*-tertbutoxycarbonylbenzylamines **123**^{12, 13} (schéma 3), aucune étude n'ayant été réalisée à notre connaissance sur les carbamates dérivant des pyrrolidines et pipéridines **124** (figure 2).

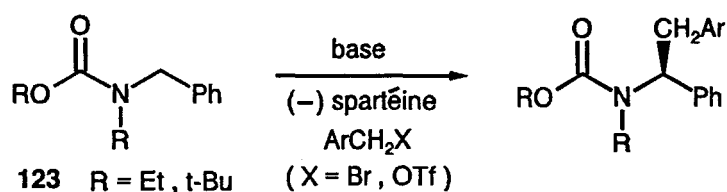


Schéma 3

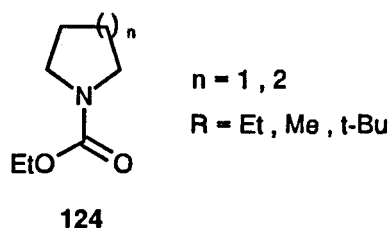
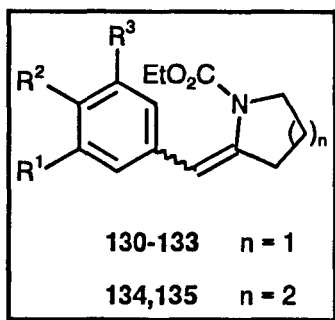


Figure 2

2°) Notre concept

La stratégie que nous proposons de développer se distingue très nettement des deux procédés précédemment évoqués puisque l'induction éventuelle n'intervient pas au niveau de l'étape de métallation. Elle sera envisagée à partir des ènecarbamates 130-135 intégrant une unité de type arylméthylène, processus qui n'a fait l'objet jusqu'à présent d'aucune étude.

II/ SYNTHÈSE DES 1-ÉTHOXYCARBONYL-2-MÉTHYLENÉPYRROLIDINES ET PIPÉRIDINES 130-135 (ÈNECARBAMATES PARENTS)



Les principales méthodologies qui ont été développées depuis un certain nombre d'années pour accéder aux ènecarbamates reposent sur l'oxydation électrochimique soit des carbamates soit de leurs dérivés *N*-formylés^{14,15}, ce qui permet d'obtenir les *N,O* acétals correspondants 129. Ces derniers sont alors transformés en ènecarbamates par élimination de méthanol (schéma 4)¹⁵

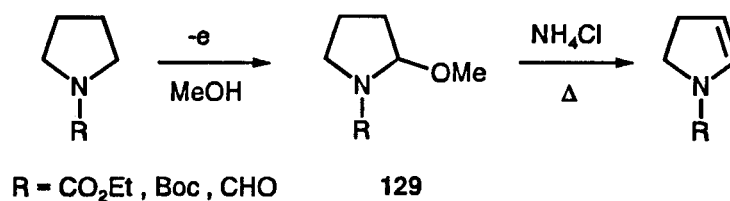


Schéma 4

Une autre technique consiste à effectuer la réduction des lactames 143 suivie de la déshydratation des produits de réduction ¹⁶ (schéma 5).

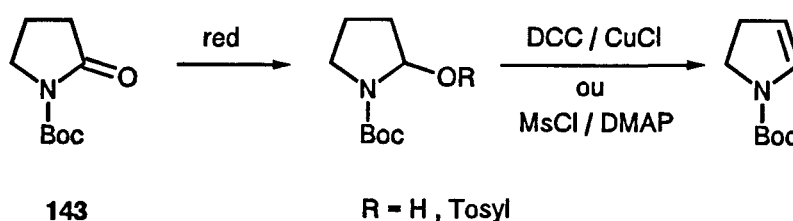


Schéma 5

Il apparaît cependant clairement que ces stratégies seront inopérantes pour réaliser l'élaboration des éncarbamates 130-135.

Nous sommes restés fidèles au chemin synthétique utilisé dans le chapitre II pour réaliser la synthèse des 1-aroïl-2-méthylène-pyrrolidines et pipéridines. Il permet d'accéder, en suivant le même principe réactionnel, aux différents 1-éthoxycarbonyl-2-méthylène-pyrrolidines et pipéridines (schéma 6).

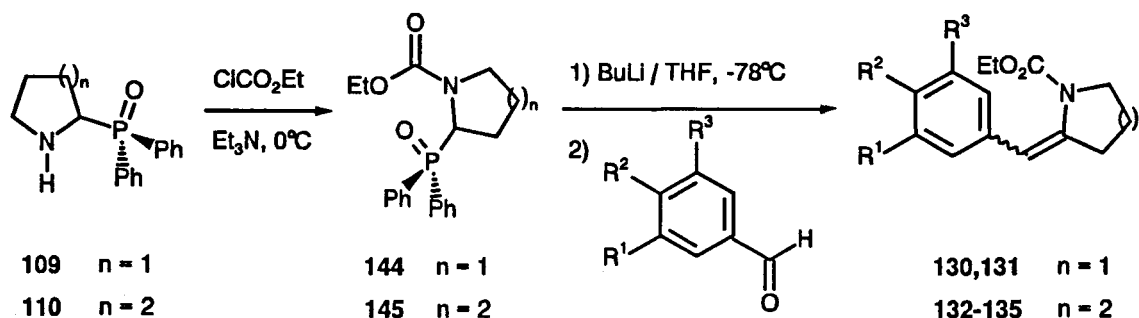
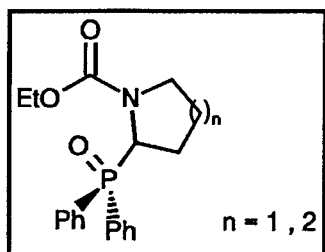


Schéma 6

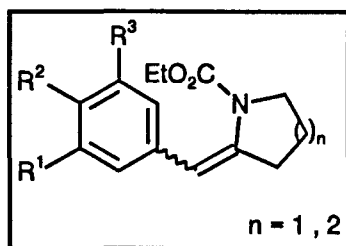
La synthèse des carbamates phosphorylés parents **144,145** s'effectue par réaction de type Schotten-Baumann entre le chloroformate d'éthyle et les amines phosphorylées **109,110** préparées selon un protocole réactionnel déjà évoqué dans le chapitre II p. 84 ¹⁷. Cette succession de réactions permet un accès relativement simple et efficace aux carbamates phosphorylés **144,145**. Les rendements obtenus par cette technique sont répertoriés dans le tableau I.



n°	Taille du cycle (n)	Rdt (%)
144	2	89
145	1	85

TABLEAU I

La synthèse des ènecarbamates **130-135** s'effectue, quant à elle, selon le protocole de Horner par déprotonation des carbamates phosphorylés **144,145** à -78°C en présence de *n*-butyllithium suivie de la mise en contact du carbanion correspondant avec un certain nombre d'aldéhydes aromatiques. Ce protocole réactionnel permet d'accéder à toute une gamme d'ènecarbamates **130-135** possédant une double liaison exocyclique. Les analyses spectrales permettent de constater la présence dans le milieu réactionnel d'un mélange d'isomères *Z/E* (Tableau II).



n°	Taille du cycle (n)	R ¹	R ²	R ³	Rdt(%)	E/Z
130	2	OCH ₃	OCH ₃	H	81	100/0
131	2	OCH ₂ O		H	78	100/0
132	1	OCH ₂ O		H	85	75/25
133	1	OCH ₃	OCH ₃	H	80	70/30
134	1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	75	80/20
135	1	H	H	H	88	80/20

TABLEAU II

La structure des produits a été principalement déterminée par RMN ¹H. La présence de deux singulets à 5.75 et 7.08 ppm en RMN ¹H (composé 132) correspondant aux deux protons vinyliques des deux stéréoisomères est conforme avec la structure proposée. La disparition du groupe phosphorylé a été mise en évidence par la disparition de résonance en RMN ³¹P.

L'examen de ce tableau montre par ailleurs que ces réactions s'effectuent avec de très bon rendements, quelle que soit la nature des substituants se trouvant sur les dérivés carbonylés mais surtout quelle que soit la taille du cycle terminal. Par contre, il est intéressant de noter la forte proportion en isomère *E* qui se trouve être l'isomère majoritaire dans tout les cas de figures étudiées : Elle varie entre 70 et 80 % dans le cas des cycles à cinq chaînons (composés 132-135) et jusqu'à 100 % pour les cycles à six chaînons (composés 130,131) (tableau II).

III/ SYNTHÈSE DES 1-ETHOXYCARBONYL-2-ARYLMETHYLPYRROLIDINES ET PIPERIDINES 136-141

Avant d'entamer l'étude de la réduction énantiosélective de nos modèles par hydrogénation asymétrique, nous avons en préalable cherché à vérifier la validité de notre

concept. Nous avons donc dans un premier temps envisagé la simple réduction des ènecarbamates parents **130-135** déhydroprécurseurs de 1-éthoxycarbonyl-2-arylméthylpyrrolidines et pipéridines **136-141** que nous avons ensuite soumis à cyclisation.

1°) Essais de réduction racémique

Deux méthodes ont été développées pour accéder aux composés de réduction **136-141**:

La première (méthode A) consiste à effectuer une hydrogénation catalytique en présence de rhodium sur charbon (5 %). Cette technique s'applique aussi bien aux ènecarbamates de stéréochimie *Z* qu'à ceux de stéréochimie *E* (Schéma 7 et tableau III) et ne nécessite pas, par voie de conséquence, la séparation préalable des deux isomères.

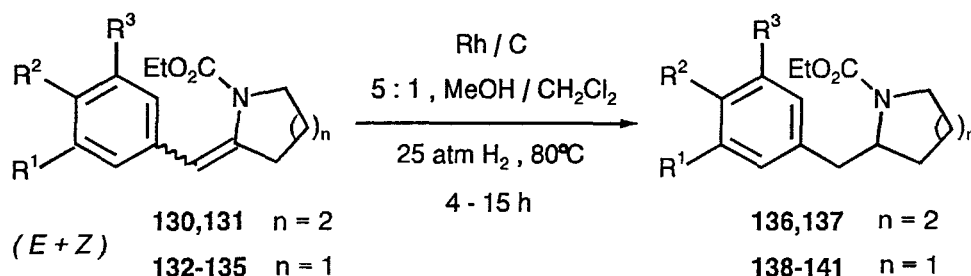


Schéma 7

La mise en oeuvre de ce protocole réactionnel exige le respect d'un certain nombre de contraintes expérimentales. Il est par exemple impératif de réaliser toutes les manipulations sous atmosphère inerte. On utilise pour cela une rampe mixte vide / azote. De plus, les solutions utilisées doivent être parfaitement dégazées par une succession de cycles congélation / décongélation.

Enfin, l'opération de réduction proprement dite nécessite l'utilisation d'un autoclave, muni d'une double enveloppe, pressurisé à 25 atmosphères de dihydrogène et chauffé à 80°C.

La seconde (méthode B) consiste à traiter les divers ènecarbamates **130-135** par du formiate d'ammonium (HCOONH_4) en présence de palladium sur charbon (10 %) dans le méthanol à reflux pendant deux heures (schéma 8 et tableau III).

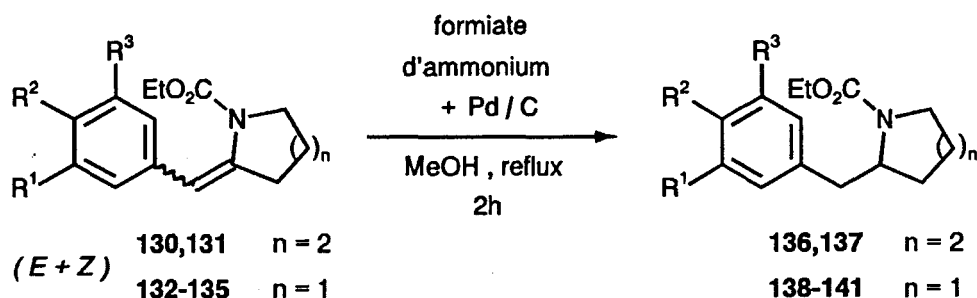


Schéma 8

n°	Taille du cycle (n)	R ¹	R ²	R ³	méthode	Rdt (%) ^a
136	2	OCH ₃	OCH ₃	H	A	88
					B	91
137	2	OCH ₂ O		H	A	85
					B	90
138	1	OCH ₂ O		H	A	85
					B	92
139	1	OCH ₃	OCH ₃	H	A	89
					B	95
140	1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	A	80
					B	86
141	1	H	H	H	A	91
					B	93

a) Rendements obtenus après purification

TABLEAU III

La structure des produits formés a été principalement déterminée par RMN ¹H et ¹³C. L'examen des spectres indique surtout la disparition du groupement méthylène (6.36 ppm en RMN ¹H et 110.9 ppm en RMN ¹³C) dans le modèle parent 131 et l'apparition de deux nouveaux signaux (2.65-2.78 ppm pour les deux hydrogènes benzyliques et 4.41 ppm pour l'hydrogène en α de l'atome d'azote) dans le produit de réduction 137.

2°) Commentaires

Ces deux méthodes permettent d'accéder aux 1-éthoxycarbonyl-2-arylméthylpipéridines et pyrrolidines 136-141 avec des rendements pratiquement quantitatifs. Cependant, la méthode B présente une plus grande souplesse du point de vue expérimental puisqu'elle offre une réelle 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 1-éthoxycarbonyl-2-méthylènepipéridines et pyrrolidines 130-135 aux 1-éthoxycarbonyl-2-arylméthylpipéridines et pyrrolidines 136-141.

IV/ CYCLISATION DES CARBAMATES SATURES 136-141

La cyclisation des composés 136-141 est effectuée par l'intermédiaire de la réaction de type Bischler-Napieralski ¹⁸. Elle consiste à traiter les carbamates par de l'oxychlorure de phosphore dans le toluène à reflux. Cette réaction s'effectue avec des rendements tout à fait satisfaisants que ce soit sur des modèles à cinq chaînons (composés 126-128) ou sur des systèmes intégrant un cycle terminal à six chaînons (composés 75,125) (schéma 9 et tableau IV).

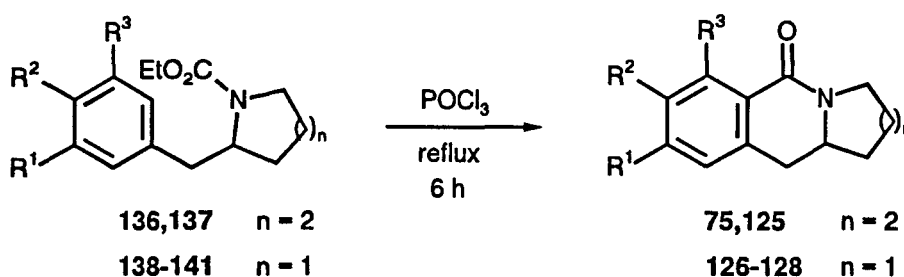


Schéma 9

n°	Taille du cycle (n)	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)
75	2	OCH ₃	OCH ₃	H	82
125	2	OCH ₂ O		H	75
126	1	OCH ₂ O		H	78
127	1	OCH ₃	OCH ₃	H	70
128	1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	76

TABLEAU IV

V/ SYNTHÈSE DES NOYAUX BENZOINDOLIZIDINONES 75,125 ET BENZOQUINOLIZIDINONES 126-128 AVEC CONTRÔLE STEREOCHIMIQUE DU CARBONE VICINAL A L'ATOME D'AZOTE

Le principe réactionnel permettant l'élaboration des squelettes benzoindolizidinones 75,125 et benzoquinolizidinones 126-128 ayant été validé, nous nous sommes attachés dans un second temps, au contrôle stéréochimique du carbone se trouvant en α de l'atome d'azote (figure 3).

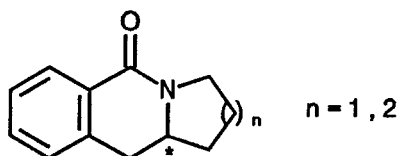


Figure 3

L'étape clé repose sur l'hydrogénation énantiosélective des ènecarbamates 130-135 synthétisés dans la première partie de ce chapitre (schéma 10).

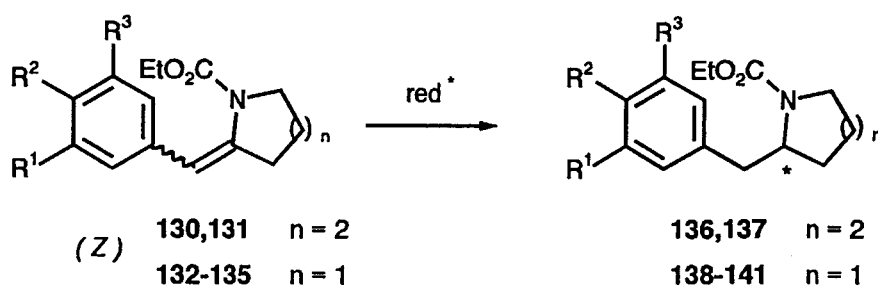


Schéma 10

1°) Rappel bibliographique

Un examen approfondi de la littérature fait apparaître l'existence d'un nombre limité de méthodes permettant la réduction énantiosélective de composés intégrant une fonction de type *N*-acylénamine ¹⁹.

C'est essentiellement l'équipe de Noyori et Takaya qui a effectué un travail de pionnier dans ce domaine et qui continue incontestablement à en assurer le leadership ²⁰. Si, par ailleurs, d'autres groupes se sont intéressés par la suite à l'hydrogénation asymétrique de ces espèces, il y a très peu d'exemples d'énamides simples qui aient été réduits avec une haute énantiosélectivité. Les meilleurs résultats ont été obtenus par Noyori sur des systèmes incorporant à la fois un noyau isoquinoléine et une unité stilbénique (schéma 11 et tableau V). Encore faut-il préciser que toutes ces études ont été réalisées en série **énamide**.

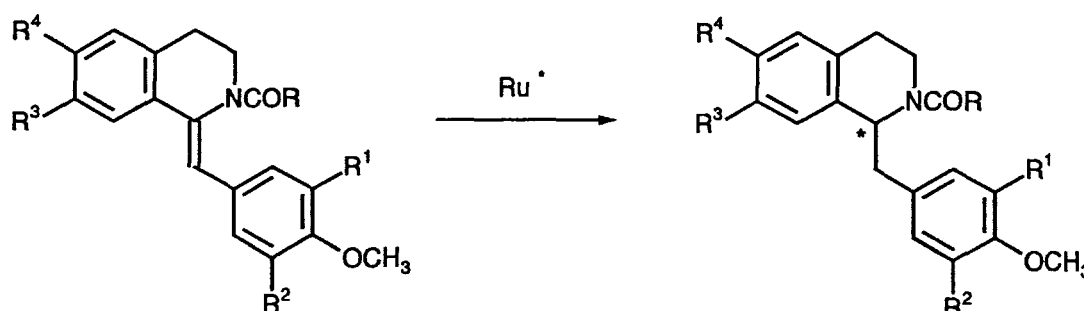


Schéma 11

R	catalyseurs	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt (%)	ee (%)
H	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	100	> 99.5
H	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	OH	H	OH	OCH ₃	100	68
CH ₃	[((R)-BINAP)Rh(MeOH) ₂].ClO ₄	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	80	76
CH ₃	[((R)-BINAP)Rh(cod)].ClO ₄	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	100	35
CH ₃	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	100	> 99.5
CF ₃	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	10	/
<i>t</i> -C ₄ H ₉	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	100	50
C ₆ H ₅	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	100	96

TABLEAU V

Par contre, l'hydrogénation asymétrique des èncarbamates demeure un domaine encore inexploré par la communauté scientifique et les différents essais réalisés dans le cadre de ce travail de thèse constituent un premier pas dans ce domaine.

2°) Réduction énantiosélective des èncarbamates 130-135

Elle consiste à effectuer l'hydrogénation catalytique des èncarbamates **130-135** en présence de différents catalyseurs à base de ruthénium. Dans ces conditions, seuls les èncarbamates de stéréochimie *Z* peuvent être réduits, les èncarbamates de stéréochimie *E* se révélant inertes vis à vis de l'hydrogénation catalytique asymétrique (tableau VI p.121). Ce phénomène est tout à fait en accord avec les différents travaux réalisés par Noyori et coll. et consacrés à la réduction énantiosélective d'énamides (schéma 11 et tableau V p.118) ²⁰.

L'isomère *E* étant obtenu de façon majoritaire lors de la réaction d'Horner (tableau II p.113), nous avons donc été contraints d'envisager la conversion des isomères *E* en isomères *Z*.

S'il existe, à priori, plusieurs techniques envisageables pour assurer cette conversion, notamment par bromation-débromation des formes *E* ²¹, l'expérience du laboratoire dans le domaine de la photochimie nous a amenés à privilégier la technique de photoconversion.

Celle-ci a été réalisée par irradiation d'une solution préalablement dégazée du mélange d'isomère *E/Z* dans l'éther éthylique (Rayonet RPR 208, $\lambda = 254$ nm) pendant quatre heures. Ceci conduit à la formation d'un équilibre photostationnaire 3/2 des isomères *E/Z* qui sont alors facilement séparables par "flash" chromatographie. La répétition de ce procédé permet une conversion quasi-totale de l'isomère *E* en isomère *Z*, le rendement global des réactions oscillant entre 60 et 70 %.

Malheureusement, cette opération ne peut s'effectuer que sur les cycles à cinq chaînons (composés 132-135), les cycles à six chaînons (composés 130,131) étant photostables.

Différents essais de réduction énantiosélective ont alors été effectués au laboratoire. Ils ont nécessité la préparation d'un certain nombre de complexes ruthéniques à base de BINAP, TolBINAP ou encore de MeOBIPHEP ²² (figure 4).

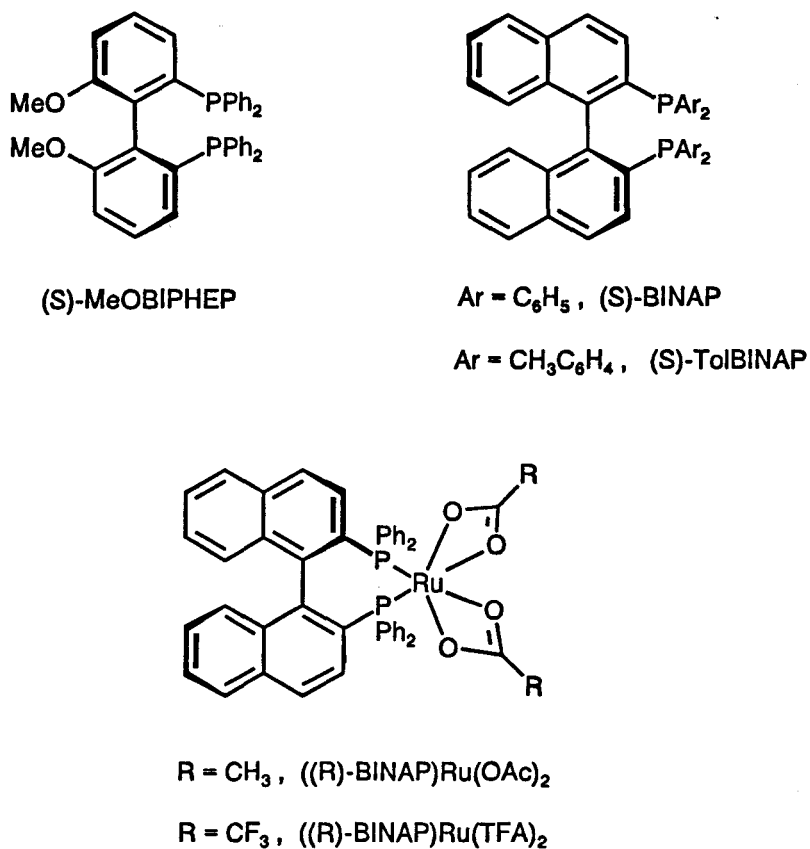


Figure 4

L'ensemble des résultats est rassemblé dans le schéma 12 et le tableau VI.

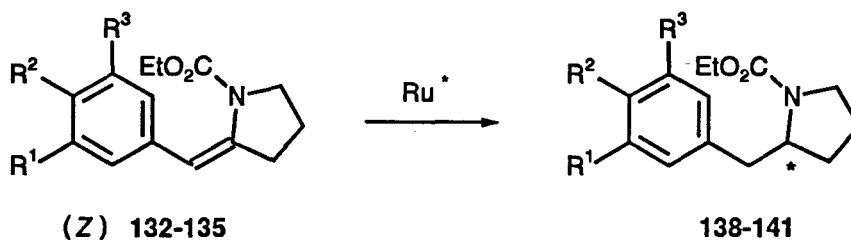


Schéma 12

n°	isomère	essai	catalyseur	H ₂ (atm)	temps de réaction (h)	R ¹ et R ²	R ³	Rdt (%)	ee (%)
138	Z	1	[((S)-BINAP)RuCl ₂] ₂ .Et ₃ N	5	24	OCH ₂ O	H	100	31 (-)
138	Z	2	[((S)-BINAP)RuCl ₂] ₂ .Et ₃ N	25	24	OCH ₂ O	H	100	15 (-)
138	Z	3	((S)-BINAP)RuCl(p-Cym)	5	18	OCH ₂ O	H	98	33 (-)
138	Z	4	((S)-TolBINAP)RuBr ₂	5	24	OCH ₂ O	H	95	39 (-)
138	Z	5	((S)-MeOBIPHEP)RuBr ₂	10	20	OCH ₂ O	H	98	35 (-)
138	Z	6	((R)-BINAP)Ru(OAc) ₂	5	21	OCH ₂ O	H	100	53 (+)
138	Z	7	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	5	18	OCH ₂ O	H	100	57 (+) *
138	E	8	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	5	40	OCH ₂ O	H	0	/
139	Z	9	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	5	46	OCH ₃	H	100	37 (+)
140	Z	10	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	5	48	OCH ₃	OCH ₃	100	18 (+)
141	Z	11	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	5	18	H	H	100	54 (+)

a) $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = +3

TABLEAU VI

L'examen critique du tableau récapitulatif VI appelle un certain nombre de remarques et commentaires :

- Les réactions ont été réalisées dans un mélange 5 : 1 de méthanol / dichlorométhane, avec une proportion substrat / catalyseur de 200 et à une température de 30°C. D'autre part, il faut souligner que les produits de réduction **138-141** ont tous été obtenus avec des rendements pratiquement quantitatifs (détermination par RMN ¹H et par analyse HPLC) et que les temps de réaction répertoriés dans le tableau VI n'ont pas été optimisés et correspondent à la conversion totale.

- Les résultats de cette étude montrent clairement l'influence des ligands fixés sur le métal ainsi que des substituants présents sur l'unité aromatique des ènecarbamates.

Dans le cas du composé **138**, les excès énantiomériques varient entre 31 % pour le complexe $[(S)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2\cdot\text{Et}_3\text{N}$ (essai 1), et 57 % pour le complexe $[(R)\text{-BINAP}]\text{Ru}(\text{TFA})_2$ (essai 7). Avec le même catalyseur, les excès chutent à 37 % pour le composé **139** (essai 9) et jusqu'à 18 % pour le composé **140** (essai 10). Par contre, pour le modèle complètement dépouillé (composé **141**) l'excès énantiomérique remonte à 54 % (essai 11).

- L'influence de la pression en hydrogène a également pu être constatée. En effet, une augmentation de cette pression provoque une diminution sensible de l'excès énantiomérique passant de 31 % à 15 % dans le cas du composé **138** (essais 1 et 2).

- La détermination des excès énantiomériques n'a pu être réalisée directement à partir des composés **138-141** issus de l'hydrogénation asymétrique, les différentes colonnes HPLC testées au laboratoire s'étant révélées inadaptées pour la séparation des énantiomères. Pour contourner cette difficulté, et même si cette opération s'est révélée fastidieuse, nous avons fait "sauter" le groupe carbamate, opération assez facilement réalisable par un traitement en milieu basique ¹ qui libère l'amine libre **142**, et nous l'avons substituée par le groupe 1-naphtoylé et ceci pour chacun des produits étudiés et pour chacun des catalyseurs utilisés (composés **146-149**) (schéma 13).

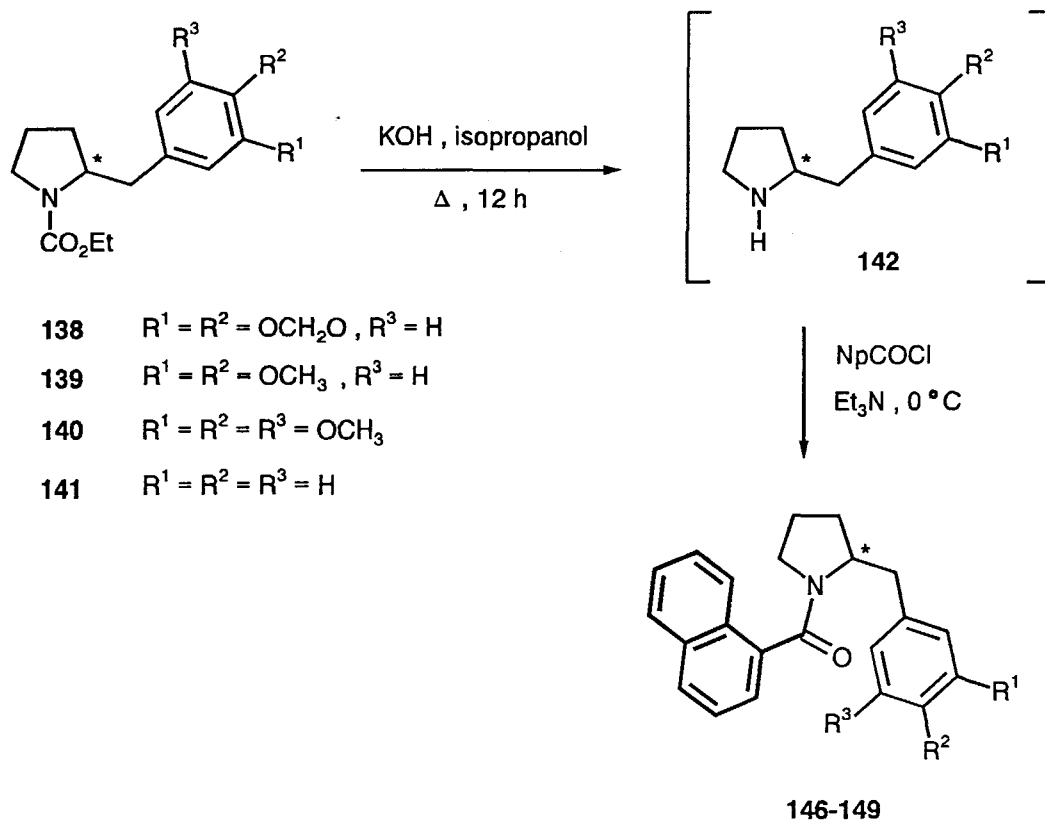


Schéma 13

Les différents produits obtenus **146-149** ont alors été analysés à l'aide d'une colonne HPLC chirale de type Pirkle (colonne (R)-DNBPG : dinitrophénylglycine) en utilisant comme éluant un mélange hexane-isopropanol²³ et détectés en UV à 254 nm.

Une fois la réduction énantiosélective des ènecarbamates **138-141** effectuée, la cyclisation peut avoir lieu sans aucun problème en s'appuyant sur la réaction de Bischler-Napieralski déjà évoquée précédemment. Elle permet d'accéder aux produits ciblés **126-128** avec des rendements identiques à ceux obtenus lors de la fermeture des produits réduits de façon racémique.

D'autre part, il est intéressant de noter que la fermeture de ces systèmes énantioenrichis s'effectue sans aucune forme de racémisation. En effet, les mesures des pouvoirs rotatoires ne sont pas affectées par les temps de réaction requis pour réaliser l'étape d'annélation.

Les résultats sont répertoriés dans le schéma 14 et le tableau VII

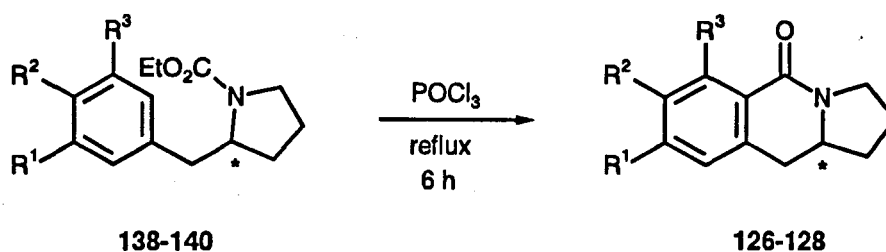


Schéma 14

n°	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	ee (%)	α_D
126	OCH ₂ O		H	78	57	-66 ^a
127	OCH ₃	OCH ₃	H	70	37	-34 ^a
128	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	76	18	+15 ^b

a) $[\alpha]_D^{25}$ (c=1, CHCl₃) , b) $[\alpha]_D^{25}$ (c=0.54, CHCl₃)

TABLEAU VII

VI/ CONCLUSION

L'examen critique de l'étude qui vient d'être réalisée et qui a porté sur l'utilisation d'énecarbamates comme modèles clés dans l'élaboration des noyaux benzoindolizidine et benzoquinolizidine, met en évidence un certain nombre d'avantages et d'inconvénients.

Grâce au principe réactionnel mis au point et développé au laboratoire, les énecarbamates dérivant des pipéridines et pyrrolidines et incorporant une unité de type arylméthylène dont l'élaboration était jusqu'à présent problématique, sont désormais aisément accessibles en mettant à profit les propriétés nucléophiles des α -aminocarbanions phosphorylés adaptés. Ces composés doivent être considérés comme les déhydroprécurseurs des dérivés de 2-arylméthylpyrrolidine et pipéridine, la conversion par réduction chimique étant totale.

A la différence de l'approche photochimique, l'annulation des produits de réduction de ces ènecarbamates permet indifféremment l'accès aux systèmes hétérocycliques à cinq et six chaînons.

Même si les excès énantiomériques restent relativement modestes dans notre étude, on peut envisager la cyclisation des produits d'hydrogénation énatioenrichis et par voie de conséquence, assurer partiellement le contrôle stéréochimique du carbone vicinal à l'atome d'azote dans les modèles "fondus" qui représentent le coeur de nombreux produits naturels.

Si la recherche d'autres catalyseurs d'hydrogénation asymétrique doit être poursuivie, ceci ne dispense pas de trouver et de proposer des voies alternatives qui, tout en restant fidèles aux synthons de type ènecarbamates, amélioreront de façon notable les excès énantiomériques. A cet égard, et en s'appuyant sur une publication récente mettant en évidence de très bons excès énantiomériques lors de l'hydroboration d'ènecarbamates en série acyclique²⁴, une étude est actuellement menée au laboratoire sur les mêmes espèces et dans nos deux séries cycliques (composés 130-135). Il faut noter que dans ce cas bien précis, la taille du cycle et la stéréochimie de la double liaison n'imposent plus, a priori, de limite à la méthode (schéma 15) et que l'élimination de la fonction alcool benzylique²⁵ (composé 150) pourra être effectuée sans racémisation.

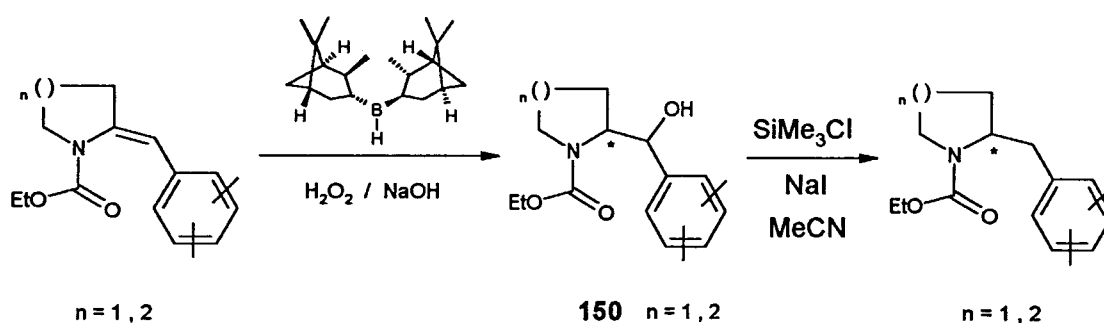


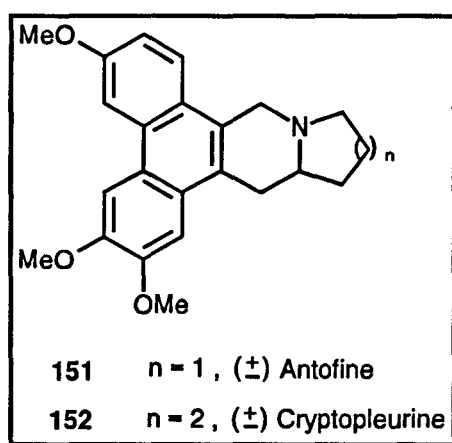
Schéma 15

La maîtrise démontrée de la synthèse des ènecarbamates, de leur réduction par diverses voies catalytiques et en final de la cyclisation pour générer indifféremment les charpentes benzoindolizidinone et benzoquinolizidinone nous a amenés à illustrer cette séquence réactionnelle par la synthèse totale de deux produits naturels : l'Antofine et la Cryptopleurine. Cette synthèse qui implique la participation d'ènecarbamate de structure assez élaborée a été

réalisée en racémique. Une fois que le contrôle stéréochimique du carbone voisin de l'atome d'azote et portant l'unité arylméthyle sera parfaitement maîtrisé, une synthèse énantiosélective de ces produits naturels pourra être envisagée.

La dernière partie de ce chapitre est donc consacrée à la synthèse de ces deux produits naturels possédant un noyau de type benzopyrrolidine et pipéridine imbriqué dans une unité phénanthrénique.

VII/ SYNTHESE DE DEUX PRODUITS NATURELS : L'ANTOFINE ET LA CRYPTOPLEURINE



1°) Généralités

La Cryptopleurine, alcaloïde de la famille des phénanthroquinolizidines qui a été isolée à partir de la *Cryptocarya pleurosperma*²⁶ et l'Antofine, alcaloïde de la famille des phénanthroindolizidines qui a été extraite de la *Cynanchum vincetoxicum*²⁷ se caractérisent par de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques et plus particulièrement par leur action sur les cellules tumorales du cerveau (HeLa)²⁸ et sur le développement de la leucémie chez la souris²⁹.

Un certain nombre d'équipes de recherche s'est engagé sur des programmes de synthèse de ces composés et l'état actuel de la littérature permet de recenser plusieurs méthodes d'élaboration de ces alcaloïdes³⁰⁻³⁸ dont les plus intéressantes sont rappelées

brèvement en annexe de chapitre suivant leur chronologie. Il n'existe à notre connaissance que deux synthèses énantiosélectives de ces composés^{39,40}.

En nous inspirant des résultats obtenus précédemment dans la construction des charpentes benzoquinolizidine et benzoindolizidine, nous pouvons proposer pour la synthèse de la Cryptopleurine et de l'Antofine le schéma de rétrosynthèse 16 où apparaissent les différents partenaires du processus réactionnel.

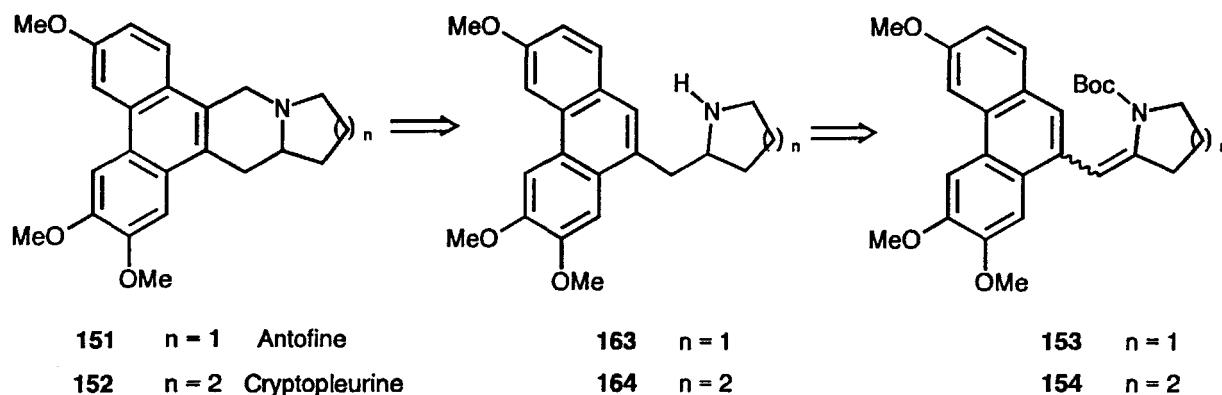


Schéma 16

L'essentiel du " challenge " synthétique consistera dans l'assemblage des différents éléments des ènecarbamates 153,154, qui intègrent déjà toutes les caractéristiques structurales des produits ciblés 151 et 152. Il conviendra également de s'assurer de la validité des différentes opérations permettant la formation et la transformation des intermédiaires 163,164.

2°) Synthèse des ènecarbamates 153,154

La synthèse de ces produits s'effectue selon le schéma de rétrosynthèse 17 et a nécessité l'élaboration préalable des carbamates phosphorylés 155,156 et de l'aldéhyde phénanthrénique triméthoxylé 157.

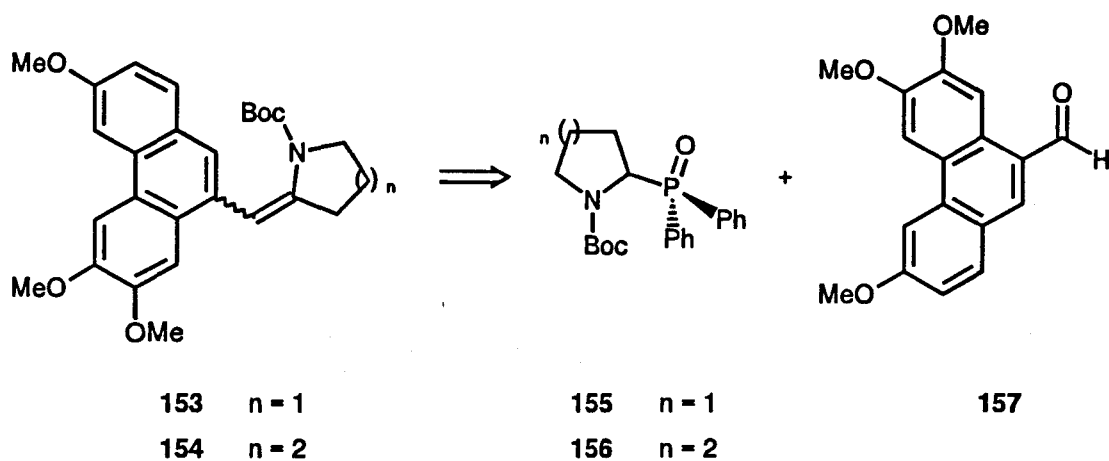


Schéma 17

a) Synthèse de l'aldéhyde phénanthrénique 157

Les différentes étapes de cette synthèse sont répertoriées dans le schéma 18.

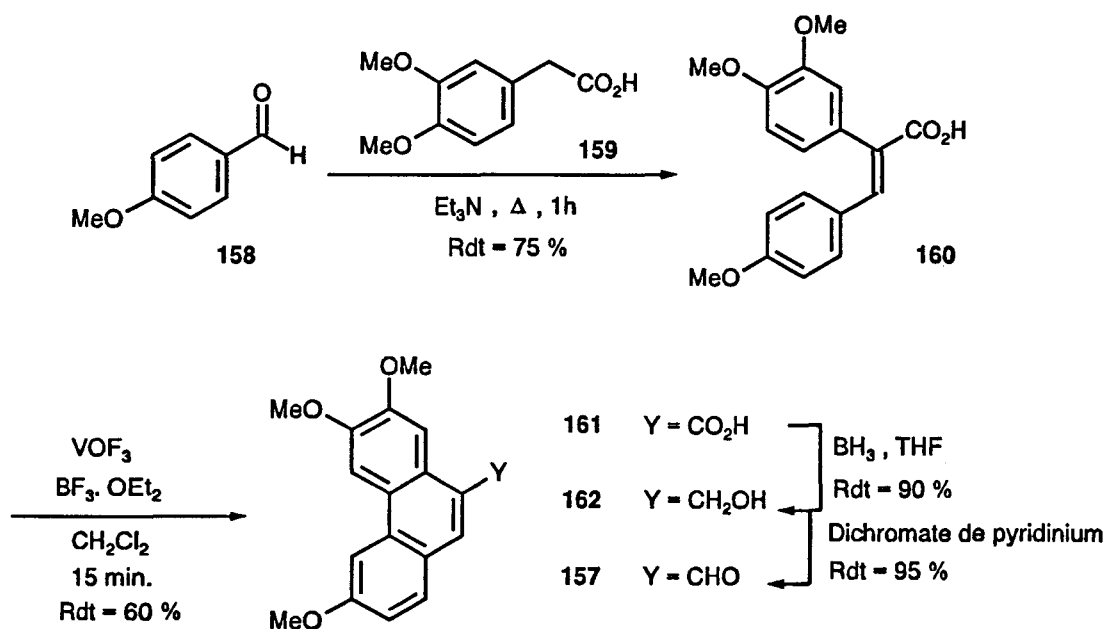


Schéma 18

L'étape clé de cette synthèse s'appuie sur la cyclisation intramoléculaire d'une unité stilbénique à l'aide d'oxyde de trifluorure de vanadium (VOF₃) et de BF₃.OEt₂ à 20°C pendant 15 minutes⁴¹(schéma 19).

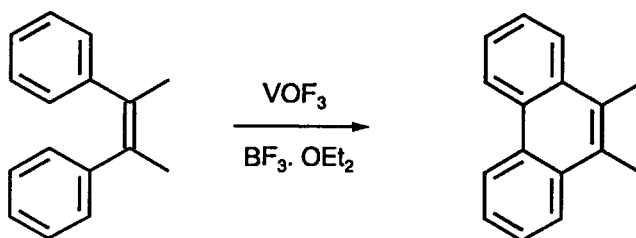


Schéma 19

b) Synthèse des composés 153,154

Elle s'effectue selon le protocole de Horner par déprotonation des carbamates phosphorylés 155,156 qui ont été préparés préalablement par traitement des amines phosphorylées 109,110 avec du diterbutyldicarbonate, suivie de la mise en contact des carbanions correspondants avec l'aldéhyde phénanthrénique 157 (schéma 20).

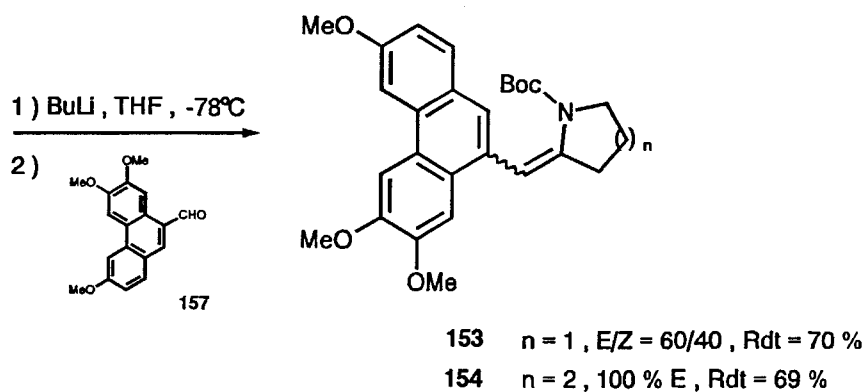
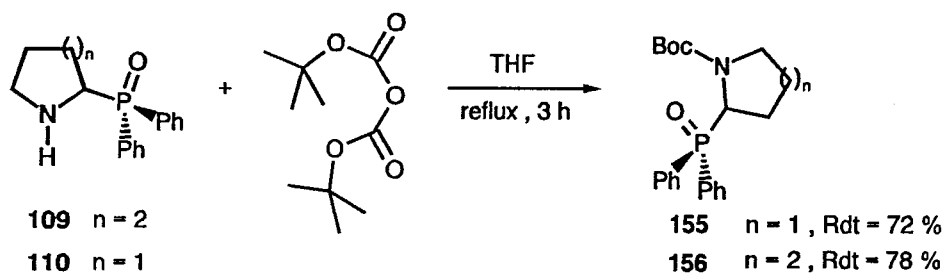


Schéma 20

3°) Synthèse des amines phénanthréniques 163,164

Pour le passage aux dérivés réduits, nous avons choisi d'appliquer la stratégie de réduction par le formiate d'ammonium (HCOONH_4) en présence de palladium sur charbon suivie de la régénération des amines libres 163,164 par traitement des carbamates saturés 165,166 avec de l'acide trifluoroacétique (schéma 21).

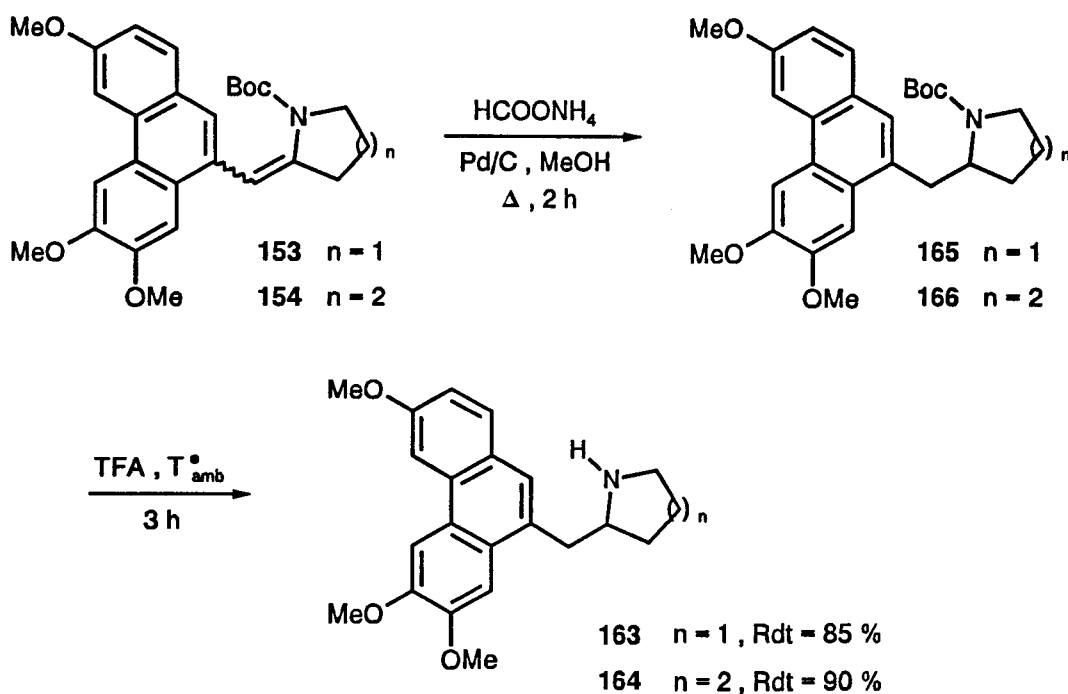


Schéma 21

Cette succession de deux réactions permet un accès simple et efficace aux amines phénanthréniques 163,164 puisque d'une part, elle ne nécessite aucune purification des carbamates intermédiaires 165,166 et que d'autre part, elle met en oeuvre des durées de réaction relativement courtes.

4°) Synthèse de la Cryptopleurine et de l'Antofine 151,152

La fermeture de modèles ouverts 163,164 et l'accès aux systèmes lactamiques tricycliques 151,152 incorporant une unité phénanthrénique est réalisée par le biais de la réaction de Pictet-Spengler qui consiste à traiter les amines 163,164 par une solution aqueuse à 37 % de formaldéhyde en milieu acide concentré² (schéma 22).

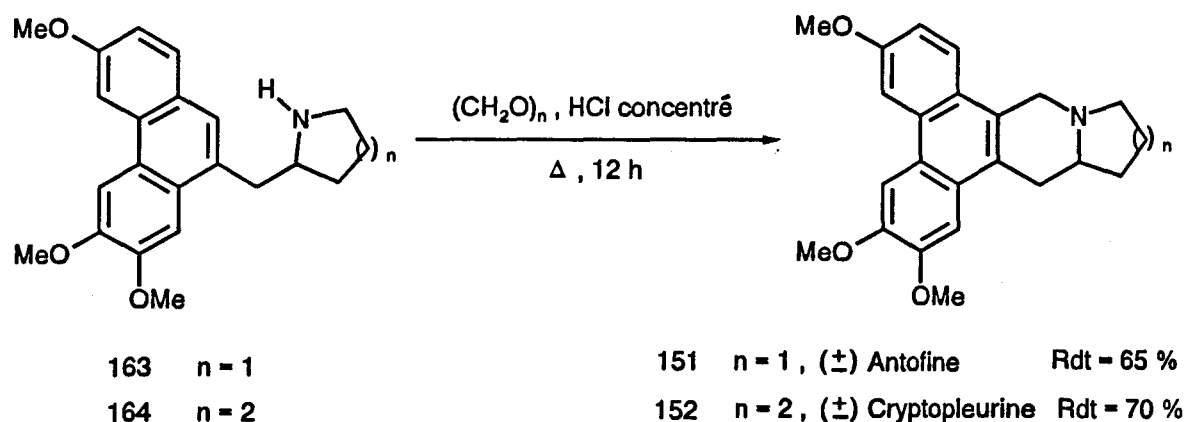


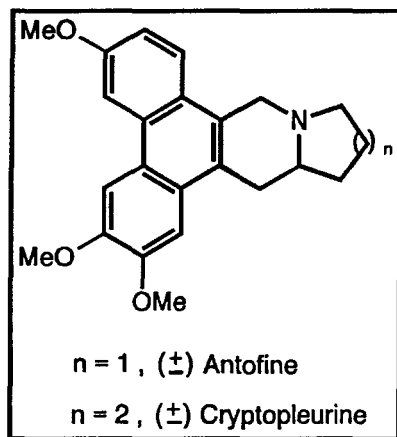
Schéma 22

Les produits obtenus 151,152 et isolés par chromatographie " flash " possèdent les mêmes caractéristiques spectrales (RMN ^1H , point de fusion) que les produits naturels.

Les différentes réactions présentées dans ces synthèses totales sont très faciles à mettre en oeuvre. Elles permettent, en cinq étapes, d'accéder simplement et efficacement aux deux produits naturels que sont la Cryptopleurine et l'Antofine, le tout avec des rendements globaux respectivement de 31 et 23 %, ce qui est assez remarquable pour une synthèse totale d'alcaloïde.

ANNEXE RELATIVE AU CHAPITRE III

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES SYNTHÈSES DE L'ANTOFINE ET DE LA CRYPTOPLEURINE



Les différentes méthodes d'élaboration de l'Antofine et de la Cryptopleurine que nous allons décrire dans cette annexe sont présentées suivant leur chronologie :

p.134: B. Chauncy et E. Gellert, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 2503.

p.135: R. B. Herbert, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 794;

J. E. Cragg et R. B. Herbert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1982**, 2487.

p.136: H. Iida et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1913;

H. Iida, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 271;

H. Iida, Y. Watanabe, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412;

p.137: M. Iwao, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2487.

M. Iwao, K. K. Mahalanabis, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus,

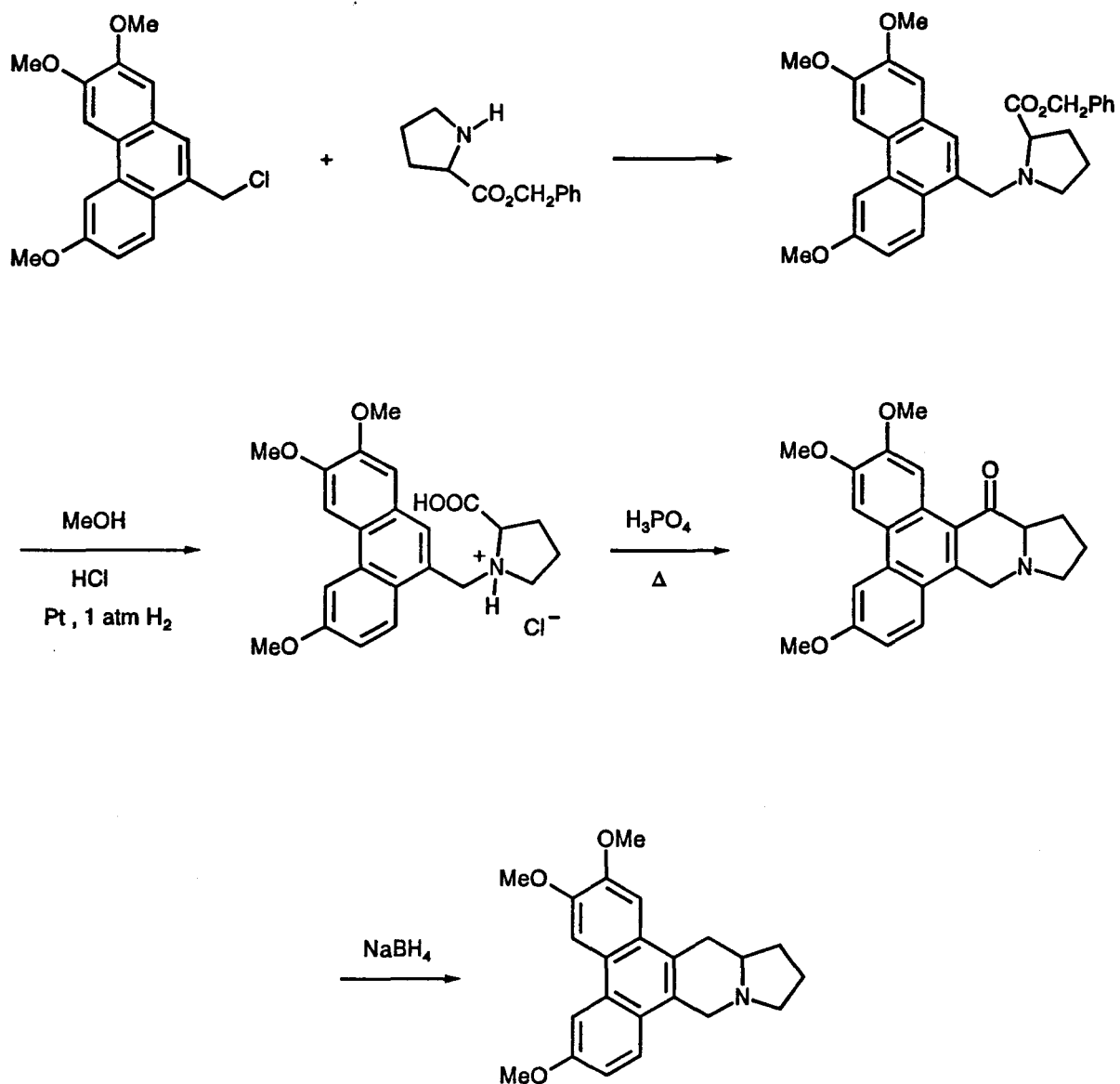
Tetrahedron **1983**, *39*, 1955;

p.138: T. F. Buckley III et H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222.

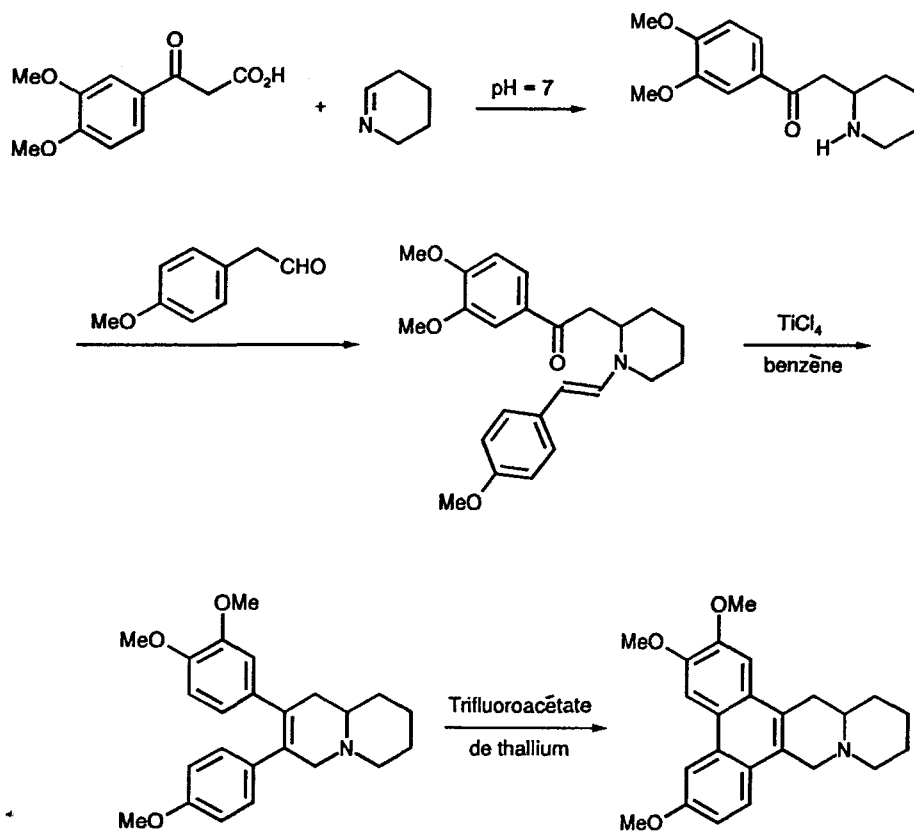
p.139: P. A. Grieco et D. T. Parker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3325.

p.140: H. Suzuki, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6114;
H. Suzuki, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 935.

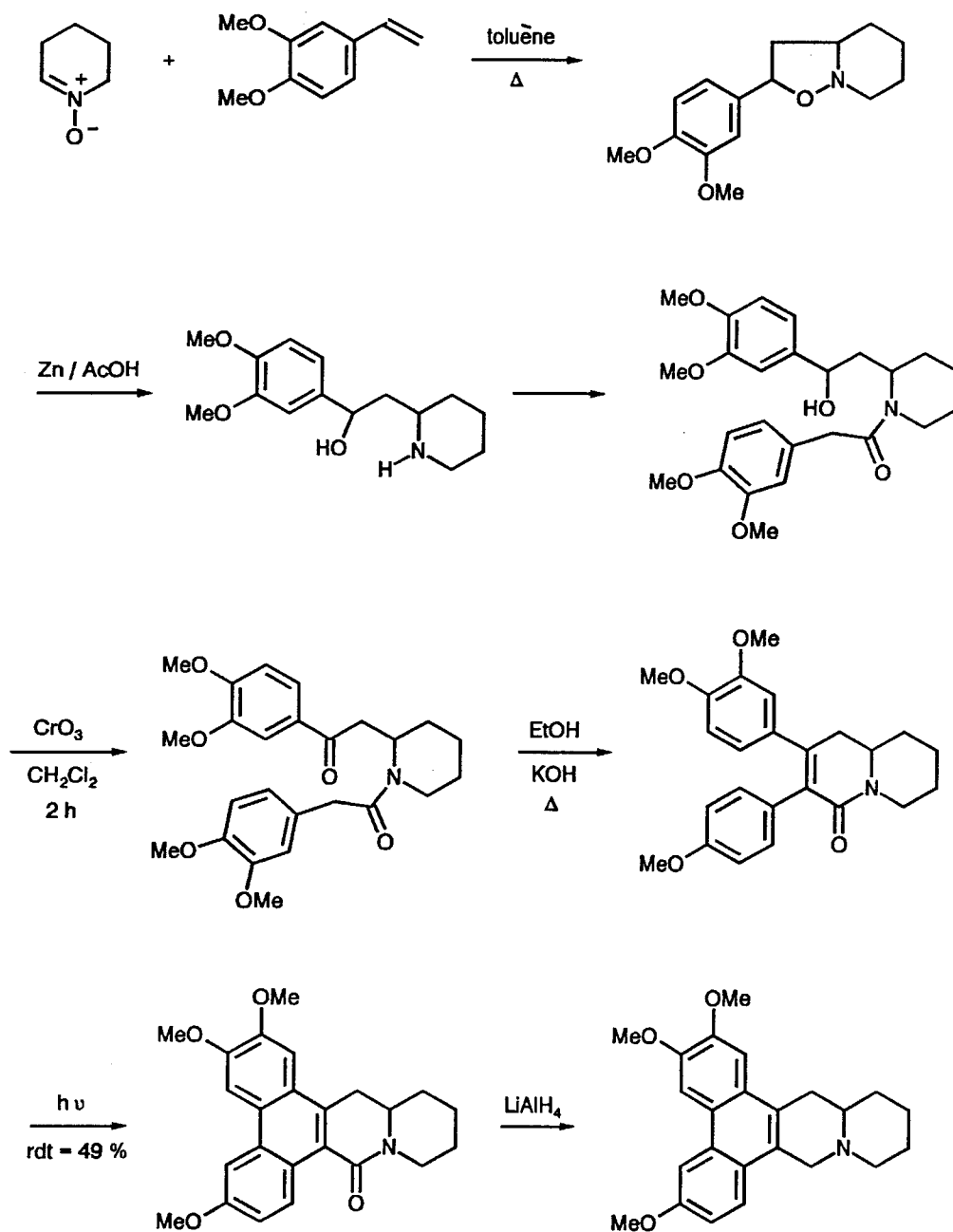
◆ B. Chauncy et E. Gellert, *Aust. J. Chem.* 1970, 23, 2503.



- ◆ R. B. Herbert, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 794;
 J. E. Cragg et R. B. Herbert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1982, 2487.

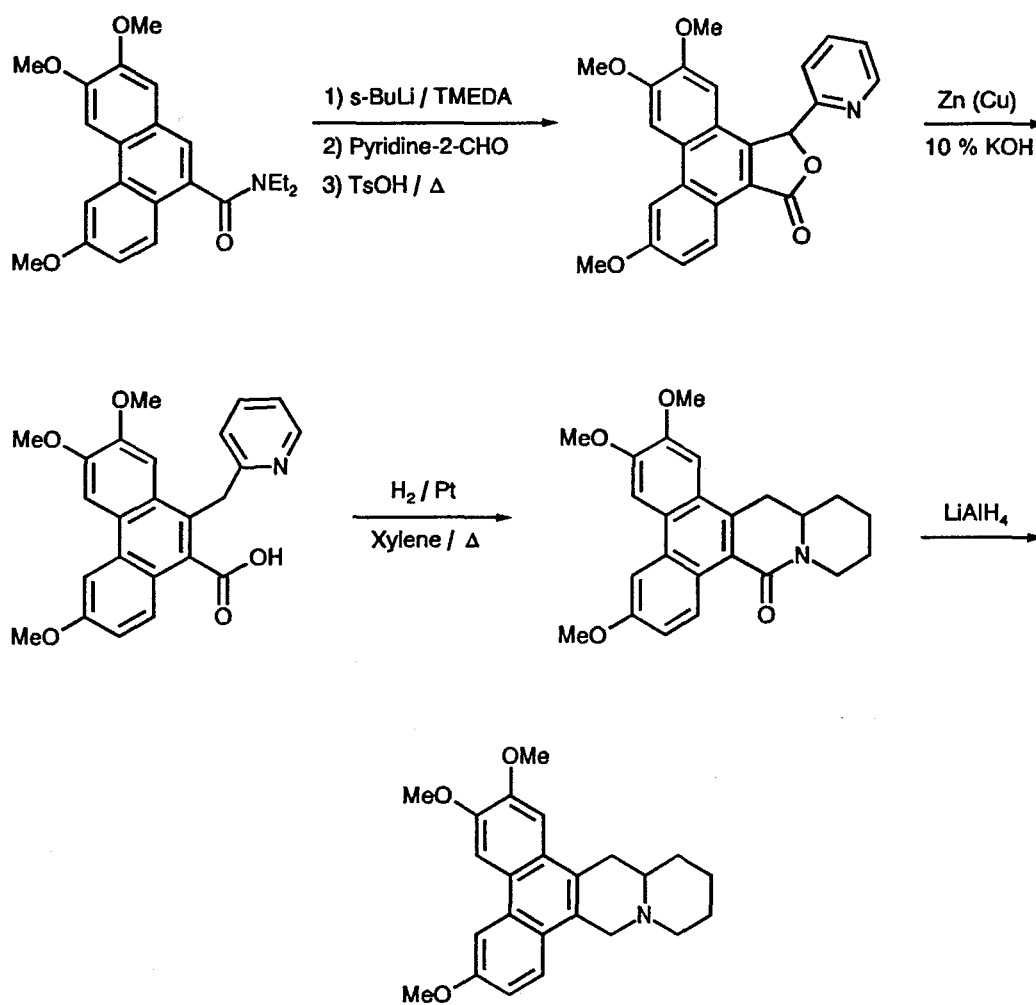


- ◆ H. Iida et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1913.
- H. Iida, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 271.
- H. Iida, Y. Watanabe, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2412.

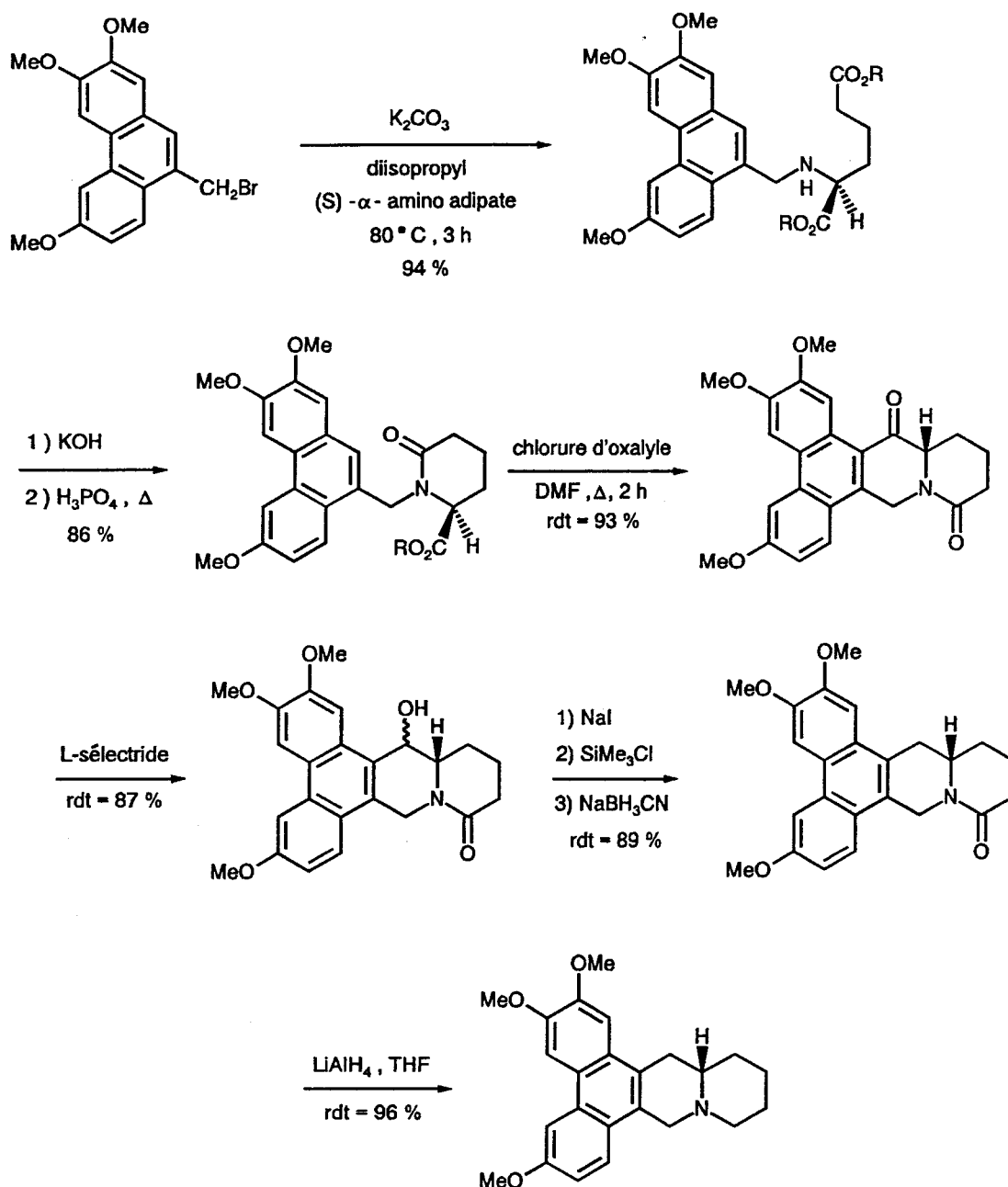


◆ M. Iwao, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2349;

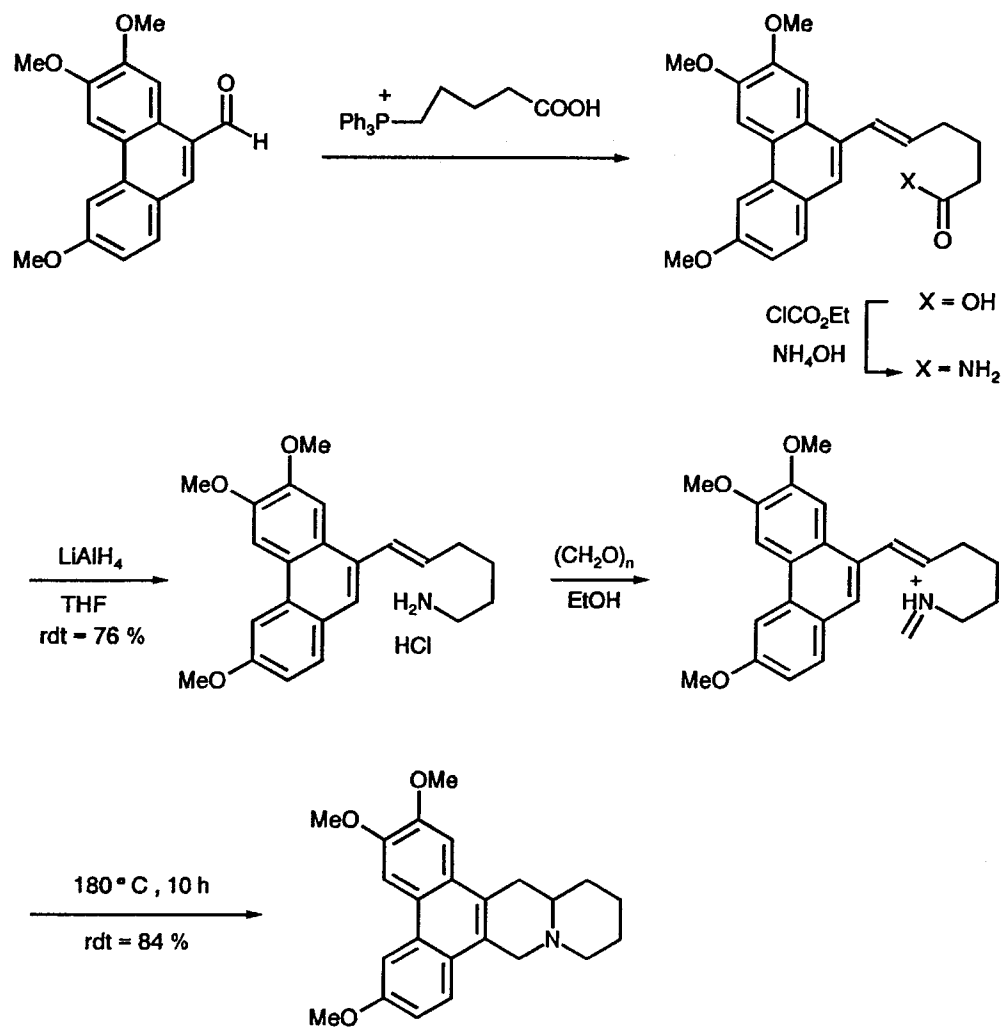
M. Iwao, K. K. Mahalanabis, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1955.



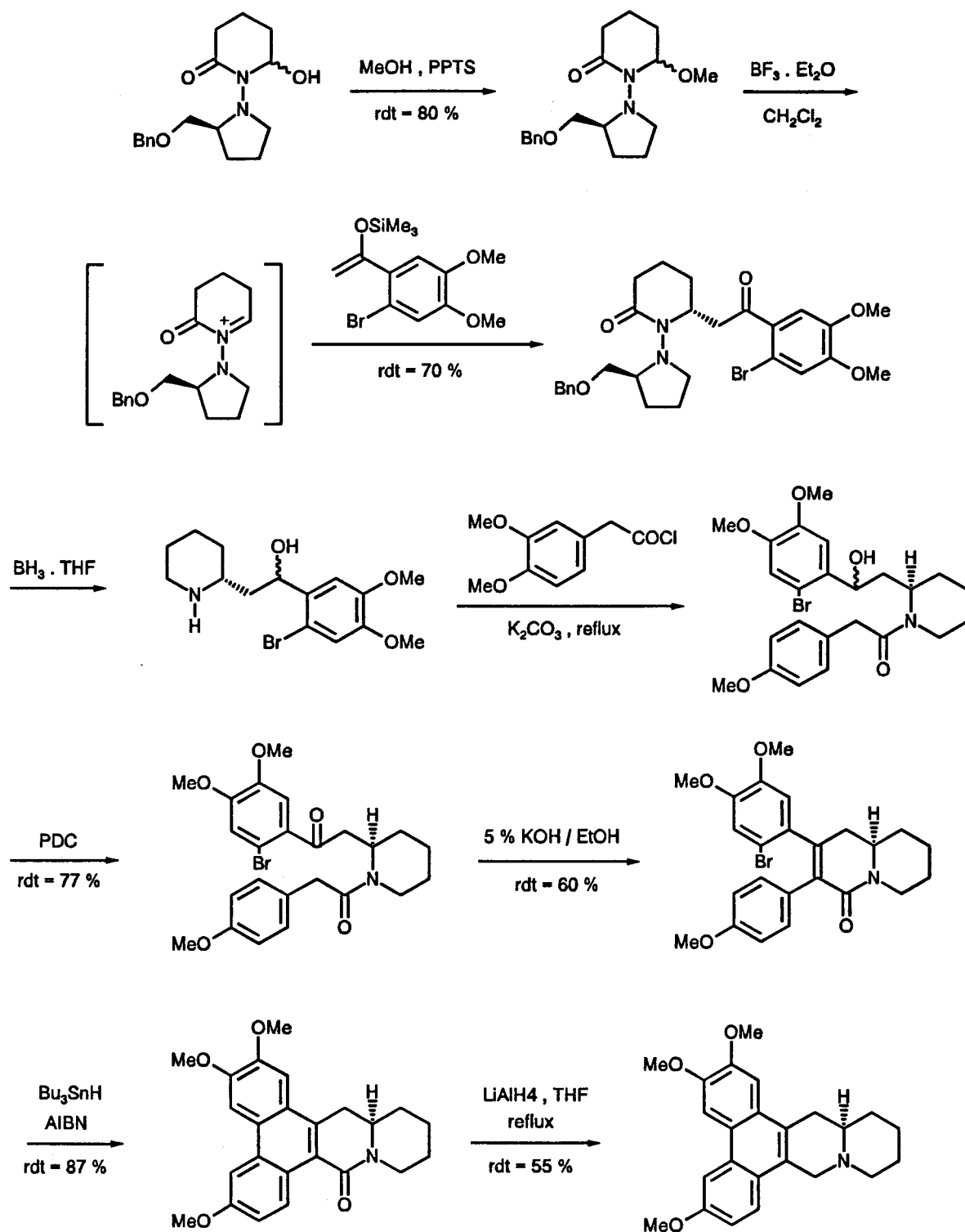
◆ T. F. Buckley III et H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4222.



◆ P. A. Grieco et D. T. Parker, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3325.



- ♦ H. Suzuki, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6114;
 H. Suzuki, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 935.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. M. A. Saleh, F. Compernelle, S. Van den Branden, W. De Buysser et G. Hoornaert, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 690.
2. W. M. Whaley et T. R. Govindachari, *Org. React.* **1951**, *6*, 151.
3. (a) S. F. Martin, C. Tu, M. Kimura et S. H. Simonson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3634.
(b) M. G. Banwell, B. D. Bissett, S. Busato, C. J. Cowden, D. C. R. Hockless, J. W. Holman, R. W. Read et A. W. Wu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2551.
4. R. P. Polniaszek, S. E. Belmont et R. Alvarez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215.
5. R. A. Ewin, K. Jones et C. G. Newton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1107.
6. (a) J. W. Guiles et A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6873.
(b) A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2589.
7. (a) P. Beak, S. Wu, E. K. Yum et Y. M. Jun, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 276.
(b) P. Beak et W. -K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1197.
8. (a) L. K. Keefer et C. H. Fador, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5747.
(b) D. Seebach et D. Enders, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 301.
(c) R. R. Fraser, G. Boussard, D. Postescu, J. J. Whiting et Y. Y. Wigfield, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1109.
(d) P. Beak et R. Farney, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4771.
(e) A. I. Meyers, P. D. Edwards, W. F. Ricker et T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3270.
(f) T. T. Shawe et A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2751.
(g) A. I. Meyers et G. Millot, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6652.
(h) P. Beak et W. -K. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578.
(i) P. Beak et W. -K. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109.
9. (a) A. I. Meyers et L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7974.
(b) A. I. Meyers, D. A. Dickman et T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7974.
(c) A. I. Meyers, D. B. Miller et F. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4778.
(d) A. I. Meyers, T. K. Highsmith et P. T. Buonora, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2960.
10. (a) R. E. Gawley, G. H. M. Goicoechea-Pappas et A. L. Smith, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3076.

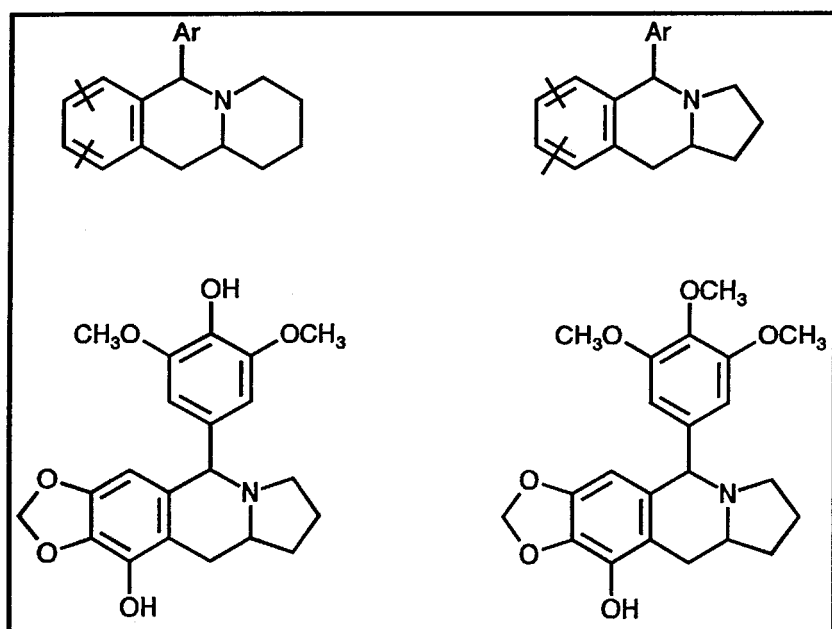
- (b) R. E. Gawley, G. C. Hart et L. J. Bartolotti, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 175.
- (c) K. Rein, G. H. M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith et R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2211.
- (d) K. S. Rein et R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1564.
- (e) R. E. Gawley et G. Zhang, *Tetrahedron* 1994, 50, 6077.
- (f) R. E. Gawley et Q. Zhang, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5763.
- (g) R. E. Gawley et P. Zhang, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8103.
11. (a) S. T. Kerrick et P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9708.
- (b) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu et J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3231.
- (c) S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liu et P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9755.
- (d) N. Voyer et J. Roby, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6627.
- (e) S. Wu, S. Lu et P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 716.
- (f) N. A. Nikolic et P. Beak, *Org. Synth.* 1996, 74, 23.
12. Y. S. Park, M. L. Boys et P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3757.
13. P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park et S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* 1996, 29, 552.
14. T. Shono, *Tetrahedron* 1984, 40, 811.
15. (a) T. Shono, Y. Matsumura et K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1172.
- (b) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. -I. Yamane, T. Kanazawa et T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6697.
16. (a) J. Cossy, M. Cases et D. G. Pardo, *Synth. Commun.* 1997, 27, 2769.
- (b) R. K. Dieter et R.R. Sharma, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4180.
- (c) M. Plehiers et C. Hoot  l  , *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7569.
17. (a) G. P. Claxton, L. Allen et J. M. Grisar, *Org. Synth. Coll. Vol. VI* 1988, 968.
- (b) K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi et S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1982, 3031.
- (c) Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi et S. Tomoda, *Chem. Lett.* 1977, 693.
18. W. M. Whaley et T. R. Govindachari, *Org. React.* 1975, 6, 74.
19. (a) D. M. Tschaen, L. Abramson, D. Cai, R. Desmond, U. -H. Dolling, L. Frey, S. Karady, Y. -J. Shiand et T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4324.
- (b) T. Morimoto, N. Nakajima et K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 23.
- (c) T. Morimoto, N. Nakajima et K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 75.
20. (a) R. Noyori, Y. Hsiao et M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7117.

- (b) M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Otha, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Takaya et R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297.
21. K. Maeda, H. Shinokubo et K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6770.
22. (a) B. Heiser, E. A. Broger et Y. Cramer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51.
(b) J. P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, M. C. Cano De Andrade et J. A. Laffite, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665.
23. W. H. Pirkle, C. J. Welch, G. S. Malher, A. I. Meyers, L. M. Fuentes et M. Boes, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2504.
24. Y. Matsumura, T. Ohishi, C. Sonoda, T. Maki et M. Watanabe, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4579.
25. T. Sakai, K. Miyata, M. Utaka et A. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3817.
26. E. Gellert et N. V. Riggs, *Aust. J. Chem.* **1954**, *7*, 113.
27. I. Mitteilung, W. Wiegrebe, L. Faber, H. Brockmann, Jr. H. Budzikiewicz et U. Krüger, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 154.
28. E. Gellert et R. Rudzats, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 361.
29. M. R. Alkinson, G. R. Donaldson et A. W. Murray, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *31*, 104.
30. B. Chauncy et E. Gellert, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 2503.
31. (a) L. Faber et W. Wiegrebe, *Helv. Chem. Acta* **1976**, *59*, 2201.
(b) W. Wiegrebe, L. Faber et H. Budzikiewicz, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *733*, 125.
(c) W. Wiegrebe, L. Faber, H. Brockmann, H. Budzikiewicz et U. Krüger, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 154.
32. (a) C. K. Bradsher et H. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 930.
(b) C. K. Bradsher et H. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3287.
33. E. Kotani, M. Kitazawa et S. Tobinaga, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3027.
34. (a) J. E. Cragg et R. B. Herbert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1982**, 2487.
(b) R. B. Herbert, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 794.
35. G. C. Trigo, E. Galvez et M. M. Sölhuber, *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 69.
36. (a) H. Iida, Y. Watanabe, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412.
(b) H. Iida, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 271.
(c) H. Iida et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1913.
37. (a) M. Iwao, K. K. Mahalanabis, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1955.

- (b) M. Iwao, M. Watanabe, S. O. De Silva et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2349.
38. P. A. Grieco et D. T. Parker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3325.
39. T. F. Buckley III et H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222.
40. (a) H. Suzuki, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6114.
(b) H. Suzuki, S. Aoyagi et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 935.
41. (a) B. Halton, A. I. Maidment, D. L. Officer et J. M. Warnes, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2119.
(b) A. J. Liepa et R. E. Summons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 826.

CHAPITRE IV

SYNTHESE DE 6-ARYLBENZOQUINOLIZIDINES ET DE 5-ARYLBENZOINDOLIZIDINES. APPLICATION A LA SYNTHESE D'ANALOGUES AZOTES DE L' α ET DE LA β -PELTATINE



I/ INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, une part importante des recherches ciblant la construction de systèmes polycycliques a été consacrée à l'étude de la Podophyllotoxine ^{1,2}, composé extrait de plusieurs plantes de la série des *Podophyllum peltatum* ³ et se caractérisant par une forte activité antitumorale ⁴. Depuis 1966 et la première synthèse totale de la Podophyllotoxine réalisée par Gensler ², un certain nombre de dérivés tels que l'Etoposide et la Téniposide ont été synthétisés et sont couramment utilisés dans divers traitements du cancer ⁵.

Dès lors, un grand nombre d'études ont été réalisées et portent notamment sur l'apport de modifications structurales au squelette de la Podophyllotoxine, comme, par exemple, l'introduction d'un atome d'azote à la jonction du cycle lactonique donnant ainsi naissance aux 2-azapodophyllotoxines ⁶ (figure 1).

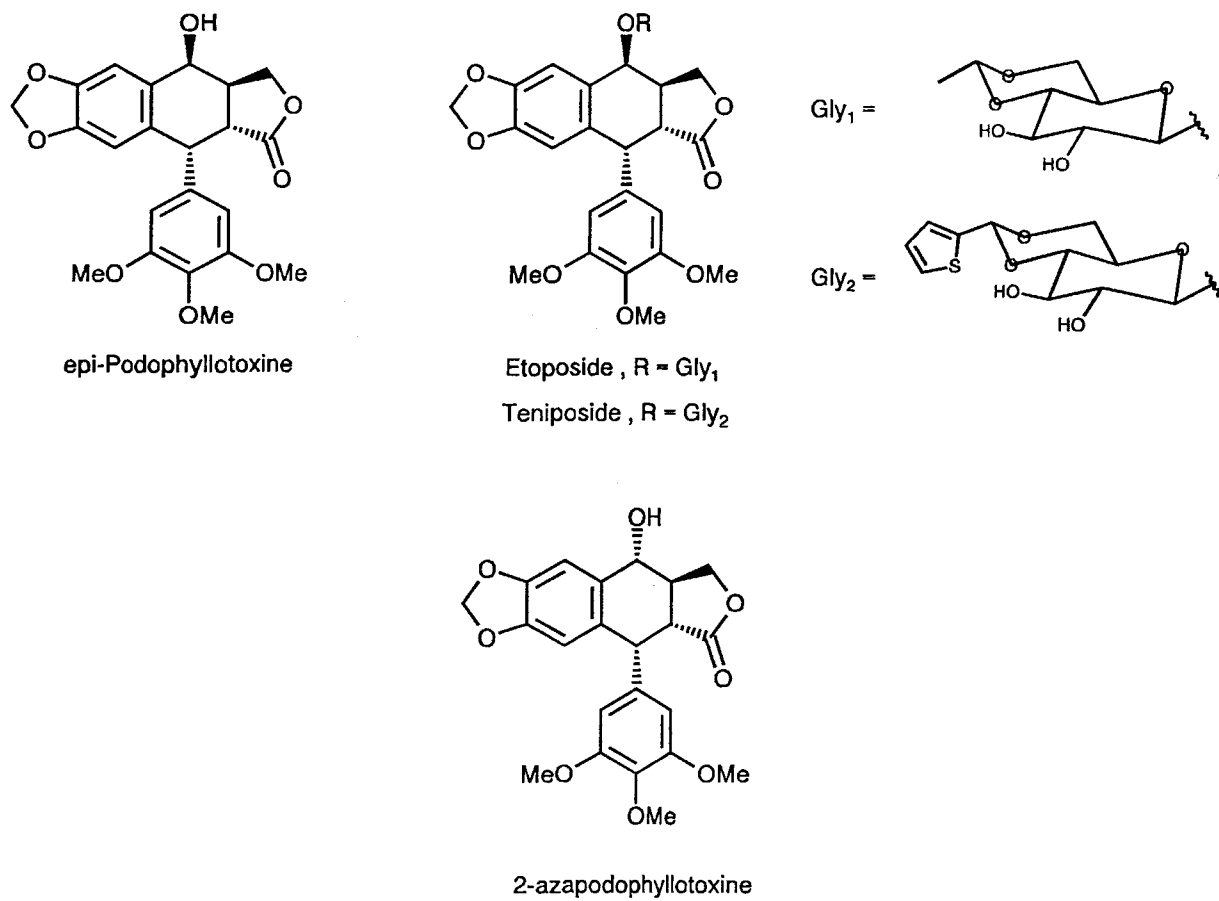


Figure 1

D'autres synthèses d'analogues azotés de la Podophyllotoxine ont été développées. L'équipe dirigée par H. P. Husson s'est plus particulièrement intéressée à la synthèse de 6-arylbenzoquinolizidines dans lesquelles le cycle lactonique, peu impliqué dans l'activité pharmacologique de cette famille, a été simplifié et transformé en cyclohexyle ⁷ (figure 2).

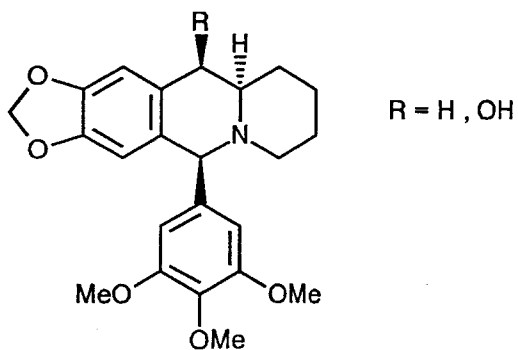


Figure 2

L'objet de ce dernier chapitre est de proposer une alternative de synthèse permettant indifféremment l'accès aux noyaux benzoquinolizidine et benzoindolizidine et incorporant une unité arylée en position 6 et 5 respectivement.

Notre stratégie, représentée par le schéma de rétrosynthèse 1, reprend les principaux éléments de la trame que nous avons utilisée dans le chapitre III pour bâtir les noyaux benzoquinolizidinone et benzoindolizidinone.

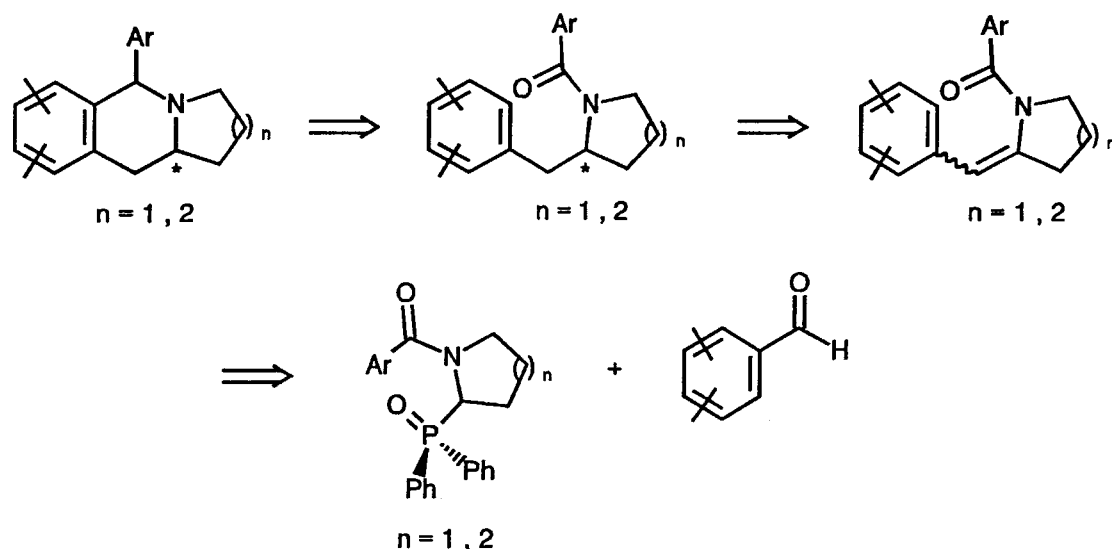


Schéma 1

Elle consiste à provoquer l'annélation des *N*-aroyl-2-arylméthylpyrrolidines et piperidines par réaction de Bischler-Napieralski. Quant à la préparation des énamides à partir des amines phosphorylées, elle représentera une illustration directe des résultats développés dans le deuxième et le troisième chapitre. Cette étude sera là encore associée à une tentative d'assurer le contrôle stéréochimique du carbone vicinal à l'atome d'azote par réduction énantiosélective des énamides incriminés.

II/ SYNTHÈSE DE *N*-AROYL-2-ARYLIDENEPYRROLIDINES ET PIPERIDINES

176-184

Les énamides 176-184 ont été préparés avec de bons rendements par réaction des amides phosphorylés 98,101-103 et 104-108 dont la synthèse est décrite dans le chapitre II

p.85 avec un certain nombre d'aldéhydes aromatiques selon un protocole réactionnel déjà évoqué dans le chapitre III p.111 (schéma 2 et tableau I).

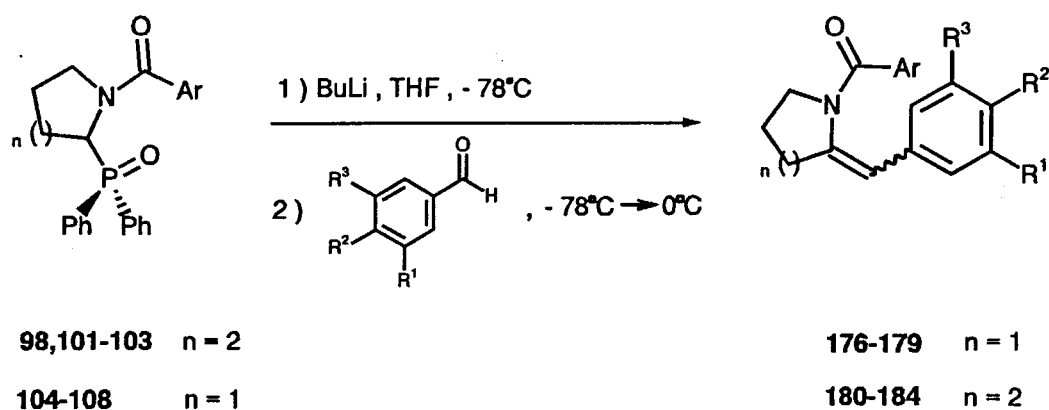


Schéma 2

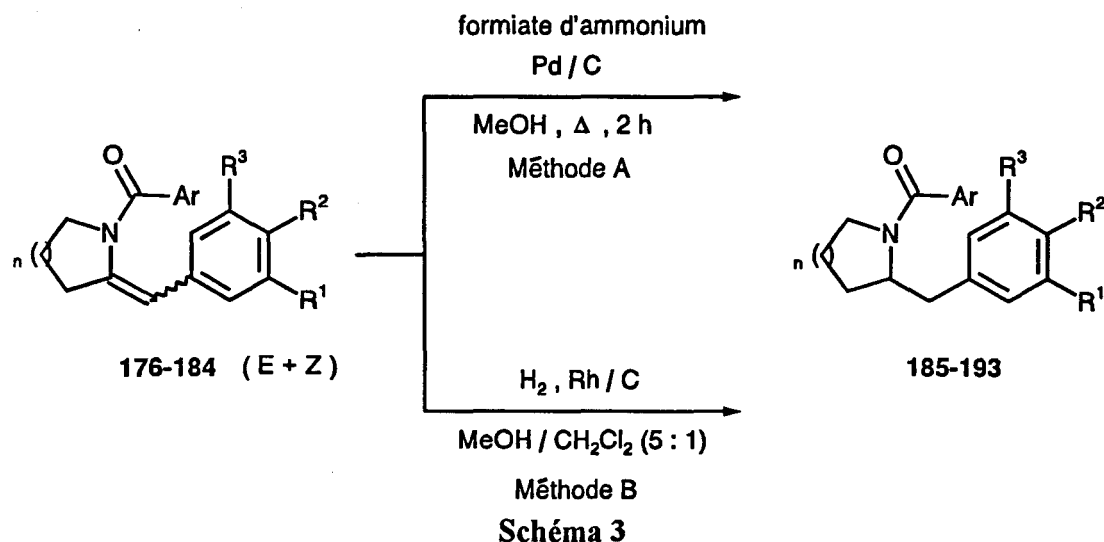
n°	taille du cycle (n)	Ar	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	E:Z
176	2	4-méthoxyphényl	OCH ₃	OCH ₃	H	75	100/0
177	2	3,4-diméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	70	100/0
178	2	3,4,5-triméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	67	100/0
179	2	2-furyl	OCH ₂ O		H	60	100/0
180	1	phényl	OCH ₂ O		H	75	80/20
181	1	4-méthylphényl	OCH ₂ O		H	65	70/30
182	1	3,4-diméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	62	75/25
183	1	3,4,5-triméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	72	60/40
184	1	2-furyl	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	70	80/20

TABLEAU I

Comme dans le cas de la synthèse des ènecarbamates développée dans le chapitre précédent, on observe un haut degré de stéréosélectivité en isomère *E* en ce qui concerne les composés 176-179 comportant un cycle à six chaînons et une chute de cette stéréosélectivité pour ce qui concerne les énamides 180-184 intégrant un cycle à cinq chaînons.

III/ SYNTHÈSE DE N-AROYL-2-ARYLMETHYLPYRROLIDINES ET PIPERIDINES 185-193

Après avoir procédé à la réduction racémique des énammides 176-184 en suivant les deux méthodes décrites dans le chapitre III p.114 (schéma 3 et tableau II) nous avons envisagé l'hydrogénation asymétrique de ces composés en prenant comme modèle l'énamide 182 comportant à la fois les fonctions diméthoxy et méthylènedioxy (schéma 4 et tableau III).



n°	Taille du cycle (n)	Ar	R ¹	R ²	R ³	Méthode	Rdt (%)
185	2	4-méthylphényl	OCH ₃	OCH ₃	H	A	91
186	2	3,4-diméthoxyphényl	OCH ₂ O	H	A	90	
					B	87	
187	2	3,4,5-triméthoxyphényl	OCH ₂ O	H	A	88	
188	2	2-furyl	OCH ₂ O	H	A	89	
189	1	phényl	OCH ₂ O	H	A	92	
190	1	4-méthylphényl	OCH ₂ O	H	A	85	
191	1	3,4-diméthoxyphényl	OCH ₂ O	H	A	93	
					B	90	
192	1	3,4,5-triméthoxyphényl	OCH ₂ O	H	A	91	
					B	86	
193	1	2-furyl	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	A	89

TABLEAU II

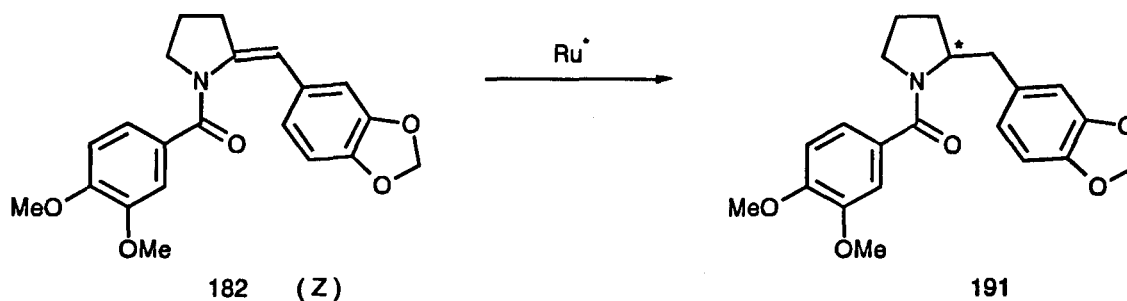


Schéma 4

Là encore, les excès énantiomériques sont relativement faibles variant de 18 % dans le cas du ((R)-BINAP)Ru(TFA)₂ à 42 % dans le cas du ((S)-MeOBIPHEP)RuBr₂ (tableau III).

Les différents excès énantiomériques répertoriés dans le tableau III ont été mesurés directement sur le produit 191 issu de la réduction énantiosélective de l'énamide 182 à l'aide d'une colonne HPLC chirale de type Pirkle (voir chapitre III p. 123).

essai	catalyseur	H ₂ (atm)	T (°C)	temps de réaction (h)	ee (%)	[α] _D ²⁵
1	[((S)-BINAP)RuCl ₂] ₂ .Et ₃ N	10	30	14	41 (-)	-14 ^a
2	((S)-MeOBIPHEP)RuBr ₂	10	30	16	41 (-)	-14 ^a
3	((S)-MeOBIPHEP)RuBr ₂	100	30	3	42 (-)	-14 ^a
4	((S)-TolBINAP)RuBr ₂	5	30	21	20 (-)	+21 ^b
5	((S)-TolBINAP)RuBr ₂	100	30	3	20 (-)	+21 ^b
6	((R)-BINAP)Ru(OAc) ₂	5	30	16	20 (+)	+21 ^b
7	((R)-BINAP)Ru(TFA) ₂	5	30	4	18 (+)	+20 ^b

a) [α]_D²⁵ (c=1, CHCl₃) ; b) [α]_D²⁵ (c=1.1, CH₂Cl₂)

TABLEAU III

IV/ CYCLISATION DES CARBOXAMIDES SATURES 185-193

L'étape ultime de la synthèse est réalisée par le biais d'une réaction de Bischler-Napieralski. Elle consiste à mettre les composés **185-193** en présence d'oxychlorure de phosphore dans le toluène à reflux pendant six heures, ce qui donne naissance aux iminiums intermédiaires **194** qui sont finalement réduits chimiquement par du borohydrure de sodium dans le méthanol (schéma 5 et tableau IV).

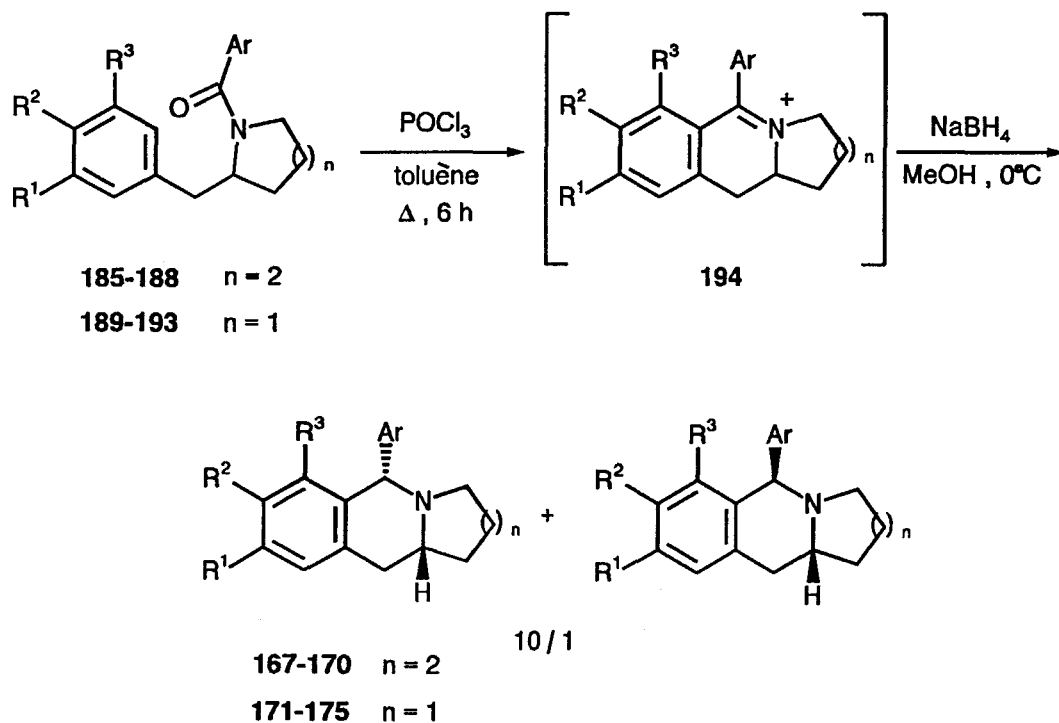


Schéma 5

n°	taille du cycle (n)	Ar	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%) ^a
167	2	4-méthoxyphényl	OCH ₃	OCH ₃	H	75
168	2	3,4-diméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	68
169	2	3,4,5-triméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	72
170	2	2-furyl	OCH ₂ O		H	65
171	1	phényl	OCH ₂ O		H	73
172	1	4-méthylphényl	OCH ₂ O		H	68
173	1	3,4-diméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	70
174	1	3,4,5-triméthoxyphényl	OCH ₂ O		H	75
175	1	2-furyl	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	65

(a) Rendement global des deux diastéréoisomères obtenus

TABLEAU IV

Les composés 167-170 issus de la réaction de cyclisation apparaissent sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans une proportion voisine de 10/1 (les deux diastéréoisomères sont séparables par chromatographie sur colonne de silice).

La structure des produits 167-175 est confirmée par RMN ¹H qui présente pour l'un des deux diastéréoisomères formés, une constante de couplage longue distance de 1.0 Hz entre les protons H-1 et H-4_{axial}. Cette constante de couplage est observée lorsque les deux protons sont en position axiale l'un par rapport à l'autre. Dans le cas du diastéréoisomère minoritaire, cette constante de couplage n'apparaît pas (schéma 6).

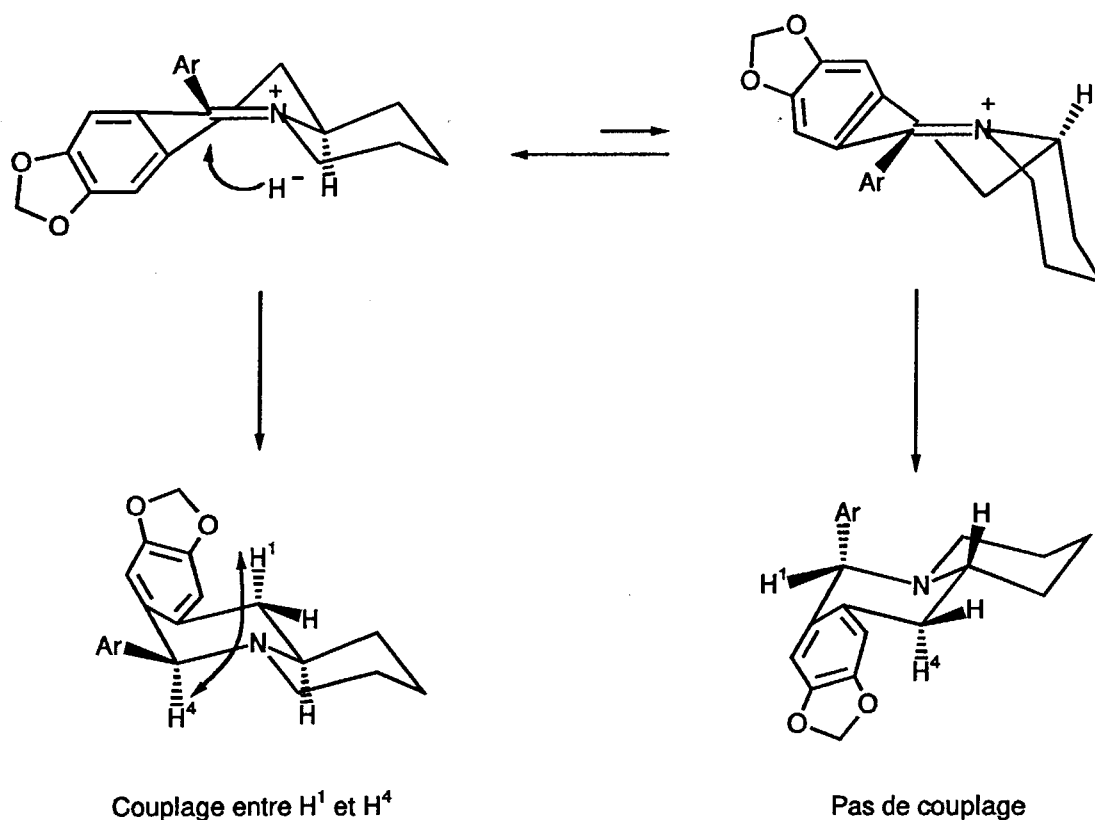
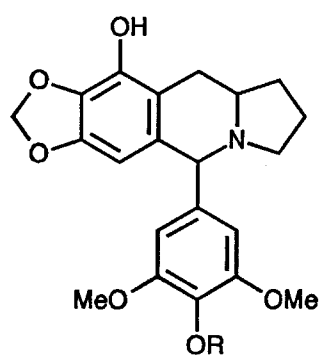
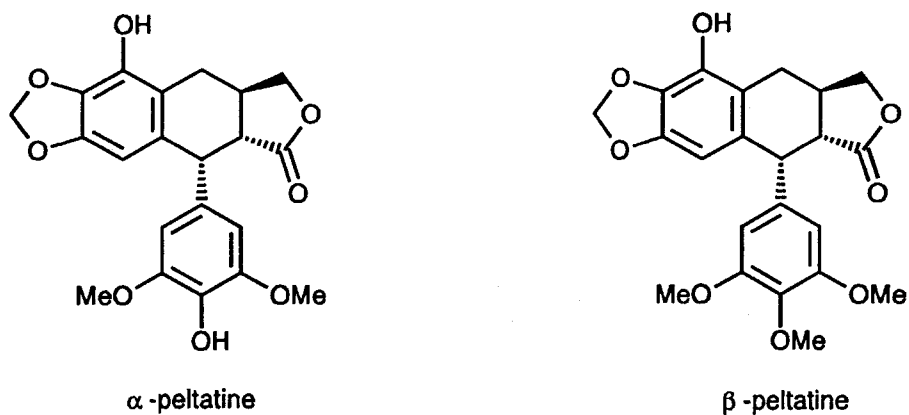


Schéma 6

V/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'ANALOGUES AZOTES DE L' α ET DE LA β -PELTATINE 195,196

L' α et la β -Peltatine, composés appartenant à la famille des lignanes, sont connus au même titre que la Podophyllotoxine et ses différents stéréoisomères, pour leurs activités cytotoxiques et antitumorales⁸. La structure de ces deux composés, isolés de la *Podophyllum peltatum*⁹, a été proposée par Hartwell¹⁰ et confirmée plus tard par Klemm¹¹. Par ailleurs, si de nombreuses synthèses d'analogues azotés de la Podophyllotoxine ont été développées ces dernières années, aucune d'entre elles ne fait référence aux analogues azotés de l' α et de la β -peltatine (figure 3).



R = H , analogue azoté de l' α -peltatine

R = Me , analogue azoté de la β -peltatine

Figure 3

Nous nous sommes donc proposés de développer une nouvelle stratégie d'approche de ces composés **195,196**, basée sur l'élaboration préalable d'arylénamides **205,206** en série carboxamide selon un protocole réactionnel résumé sur le schéma de rétrosynthèse 7.

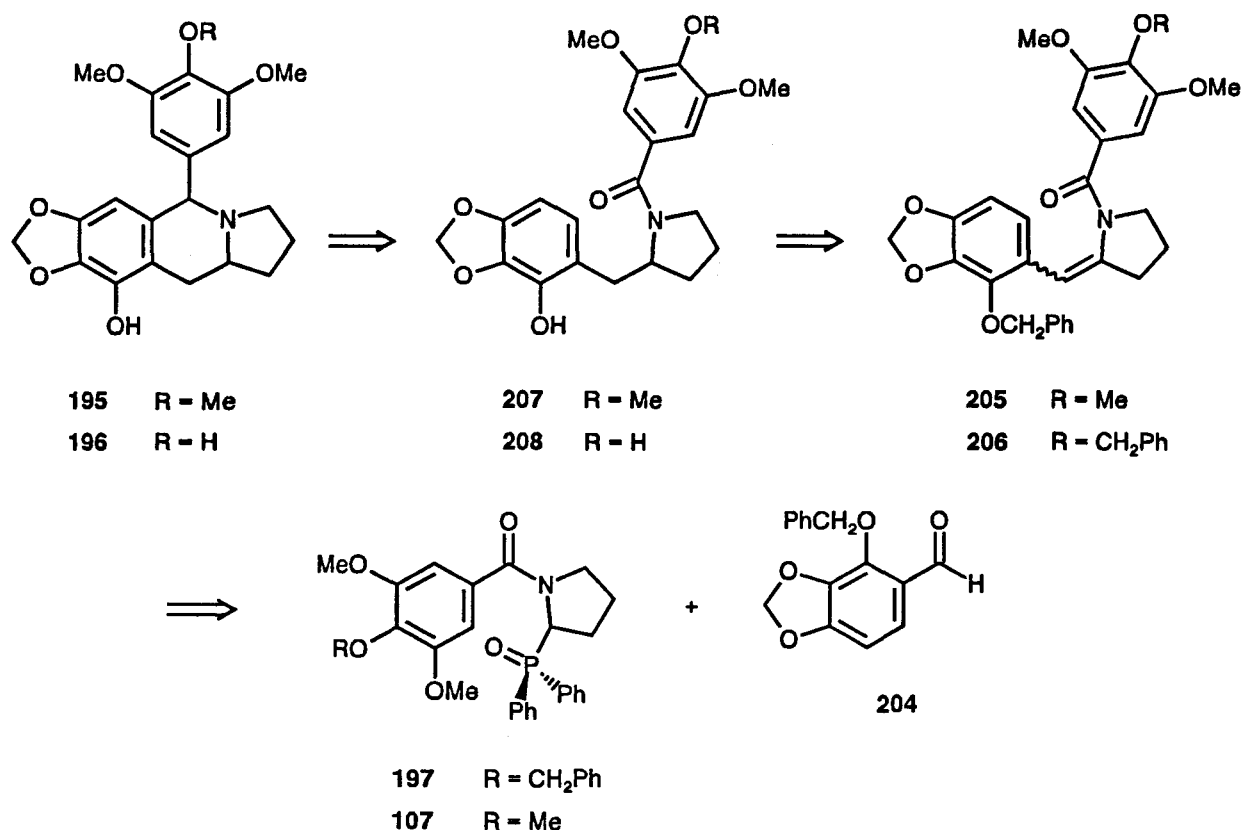


Schéma 7

Les principales difficultés liées à la synthèse de ces analogues azotés tiennent essentiellement à la présence des différentes fonctions hydroxyles dans les modèles ciblés. Ces synthèses vont donc nécessiter l'élaboration préalable des différents partenaires du processus réactionnel représenté par le schéma 1 et équipés des fonctions hydroxyles protégées. Ces protections auront pour but essentiel d'éviter un manque de régiosélectivité dans l'étape de métallation entraînant la formation des énammides 205,206 (schéma 8).

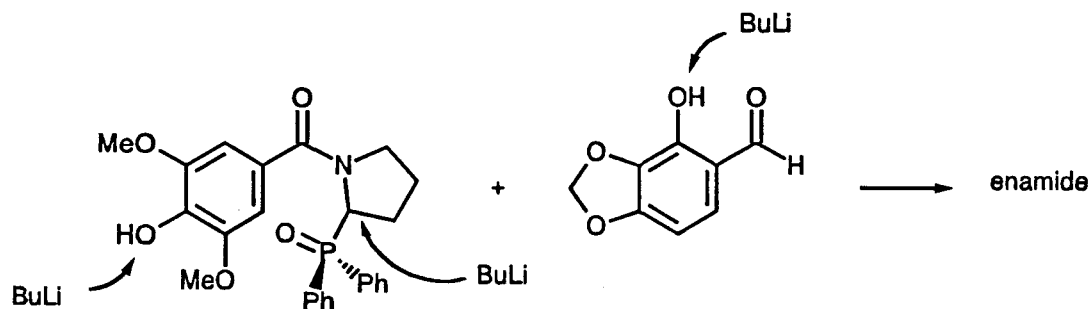


Schéma 8

Parmi les différentes protections réversibles disponibles pour protéger des fonctions phénols, nous avons opté pour le groupement benzylique qui est particulièrement stable en milieu basique comme en milieu acide et qui permet un clivage dans des conditions assez douces telles que l'hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon.

1°) Synthèse des amides phosphorylés parents 107,197

Elle consiste à acyler l'amine phosphorylée 110 appropriée (schéma 9), préparée préalablement selon un protocole réactionnel déjà évoqué dans le chapitre II p.84. Cette acylation peut-être effectuée indifféremment à l'aide de divers réactifs tels que les halogénures, les anhydrides d'acides ou autre acides activés.

La synthèse de l'amide phosphorylé 107 ayant déjà été décrite dans le chapitre II p.85, nous nous sommes plus particulièrement occupés ici de la synthèse du composé 197. Notre choix s'est porté sur les bromures d'acides qui sont particulièrement réactifs et qui sont surtout aisément accessibles à partir des aldéhydes.

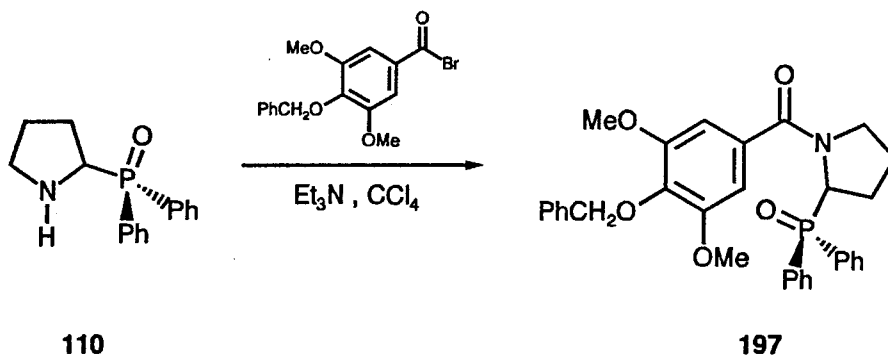


Schéma 9

Cette transformation récemment illustrée par E. Marko et coll.¹² pour convertir une série aldéhyde en amide secondaire et tertiaire, 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 10).

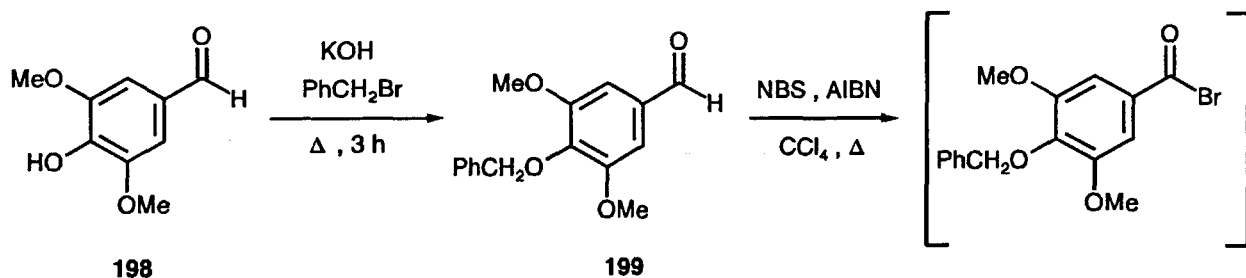


Schéma 10

Cette stratégie présente un certain nombre d'avantages:

- Le 4-benzyloxybenzaldéhyde polysubstitué **199** est très facilement accessible par simple benzylation de l'aldéhyde parent **198** (schéma 10),

- l'oxydation et la bromuration s'effectuent simultanément et évitent ainsi le passage intermédiaire par l'acide,

-le bromure d'acide dérivant de **199** peut-être utilisé directement sans purification et permet une acylation particulièrement rapide et efficace,

-enfin, la réaction peut-être réalisée en "one pot" (schéma 11).

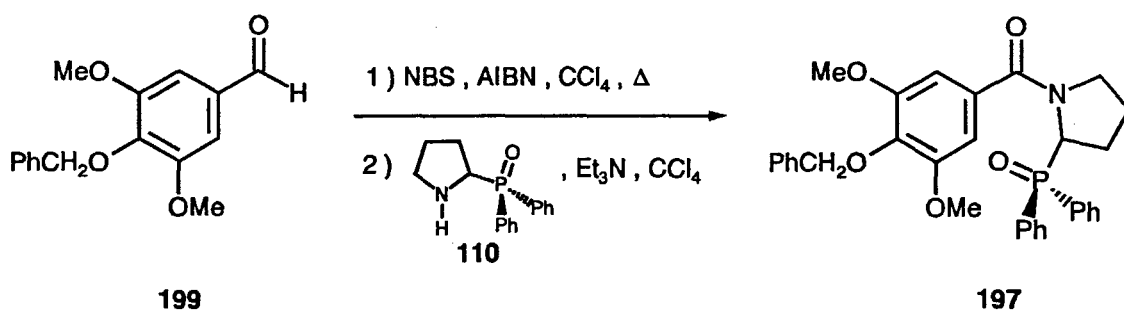


Schéma 11

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 des arylénamides 205,206

La synthèse des énamides **205,206** a été réalisée par la réaction du 2-benzyloxy-3,4-méthylènedioxybenzaldéhyde **204** qui a été préparé en quatre étapes^{13,14,15} selon le protocole réactionnel décrit par le schéma 12, avec les deux amides phosphorylés **107,197** suivant un procédé désormais bien maîtrisé au laboratoire. Cette technique donne accès aux composés ciblés **205,206** qui sont obtenus avec des rendements respectivement de 75 et 78 % et sous la forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E* (schéma 13).

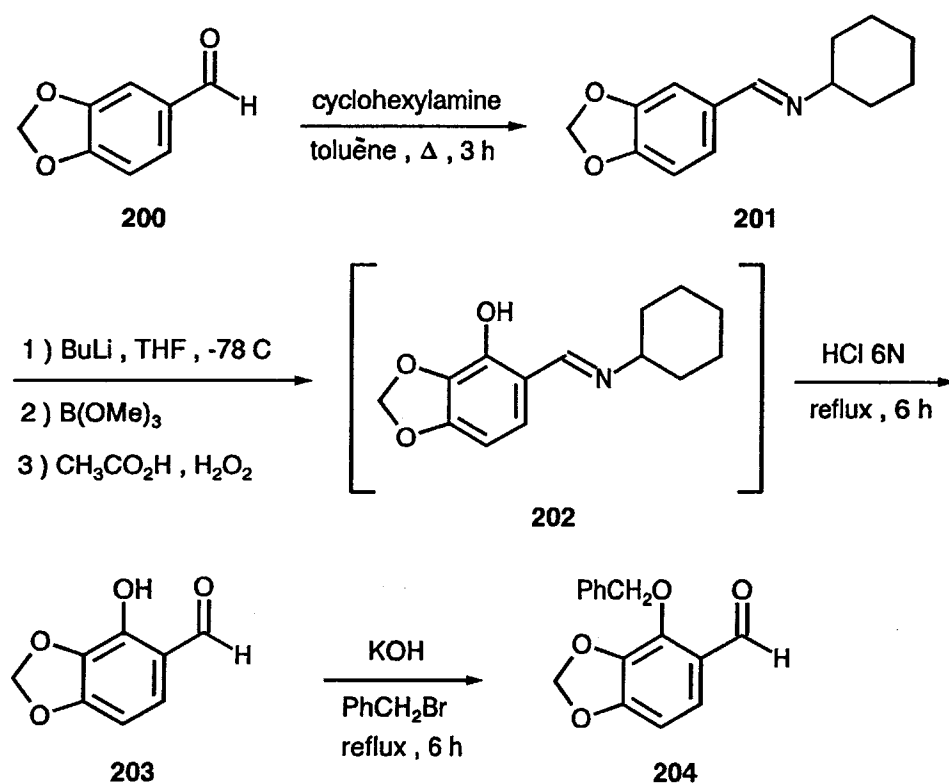


Schéma 12

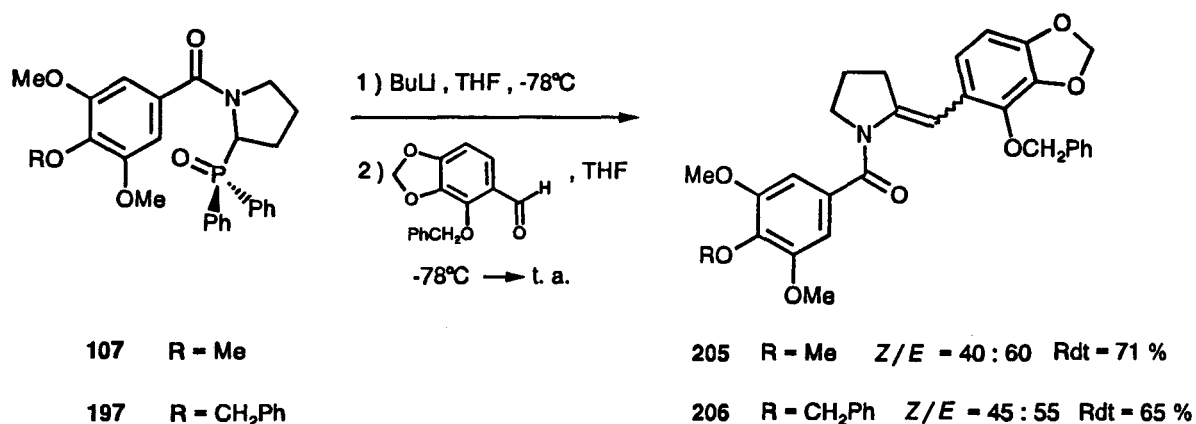


Schéma 13

3°) Synthèse des carboxamides saturés 207,208

En nous appuyant sur les différents résultats acquis dans le paragraphe précédent p. 114 concernant les réductions de la double liaison carbone-carbone dans les fonctions énamides, la stratégie que nous avons envisagée est basée sur une réaction d'hydrogénation en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon. Ceci permet, d'une part, d'effectuer la réduction de la double liaison carbone-carbone mais aussi de réaliser le clivage de la protection benzylique pour donner naissance aux produits 207,208 et ceci dans des conditions relativement douces et avec une durée de réaction très courte (schéma 14).

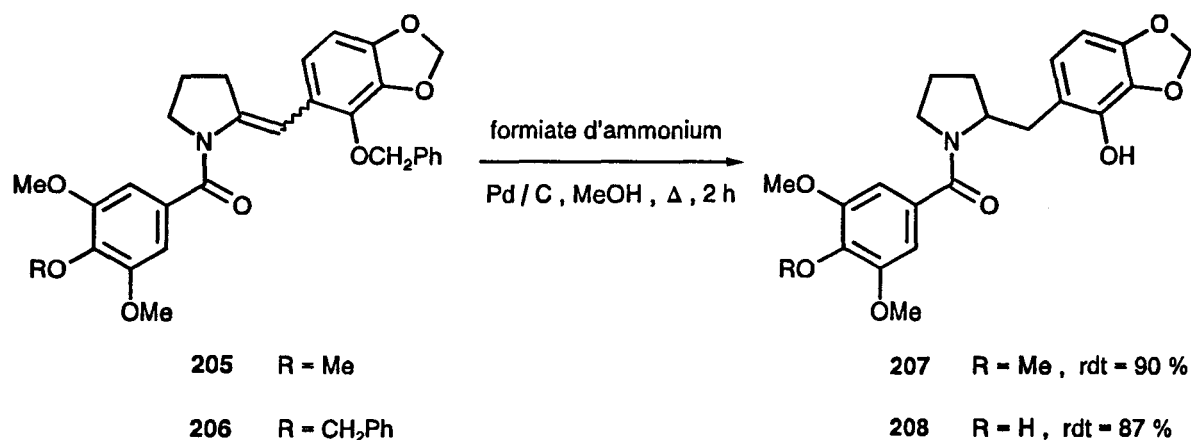


Schéma 14

Il convient cependant de signaler que la réduction des composés **205,206** par hydrogénation catalytique en présence soit de dihydrogène et de rhodium sur charbon, soit de dihydrogène et d'un catalyseur asymétrique à base de rhuténium, s'est révélée inopérante et ceci malgré les différentes tentatives effectuées dans ce domaine (schéma 15).

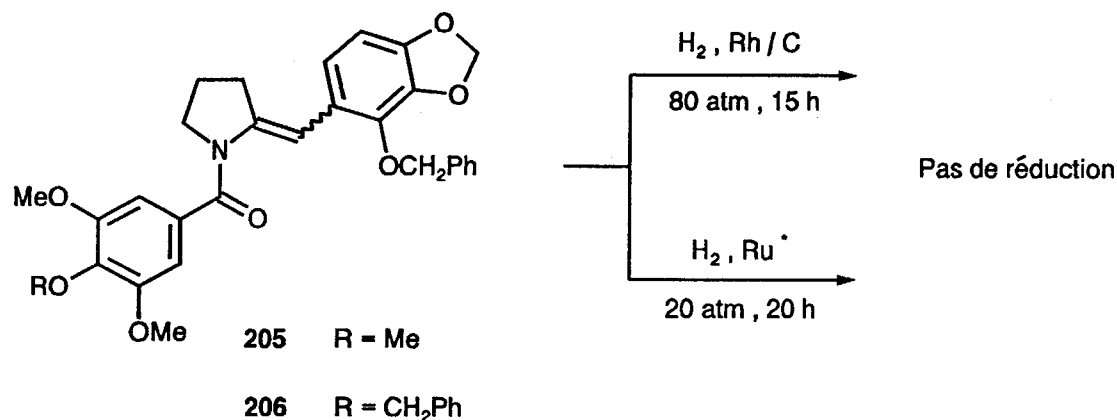


Schéma 15

Ce phénomène est probablement dû à la présence de la fonction benzyloxy sur la position 2 de l'unité aromatique qui provoque une augmentation de l'encombrement stérique et de ce fait l'impossibilité pour le métal de venir complexer la double liaison carbone-carbone.

4°) Etape de cyclisation

L'étape clé de cette synthèse consiste à provoquer la fermeture de modèles parents **207,208** par une réaction de Bischler-Napieralski.

Malheureusement, le traitement des composés **207,208** par de l'oxychlorure de phosphore dans le toluène à reflux ne provoque pas leur cyclisation mais une détérioration progressive des produits de départ (schéma 16).

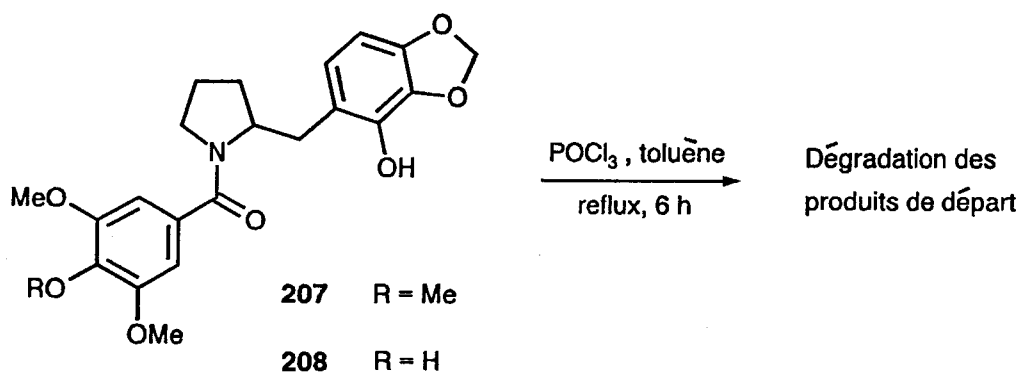


Schéma 16

Cette réactivité particulière, probablement dûe à la présence des fonctions hydroxyles dans les modèles ouverts, nous a contraints à modifier notre stratégie.

Elle a consisté dans un premier temps à renouveler l'étape de protection préalable des fonctions phénol en introduisant le groupement benzylique et dans un second temps, à effectuer la cyclisation de ces composés **209,210** toujours par l'intermédiaire de la réaction de Bischler-Napieralski.

Les différents produits obtenus **211,212** et isolés par chromatographie "flash" nous permettent de constater la formation exclusive des produits de fermeture sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans une proportion voisine de 10/1 (schéma 17). Il faut noter que les deux diastéréoisomères obtenus sont séparables par chromatographie sur colonne de silice.

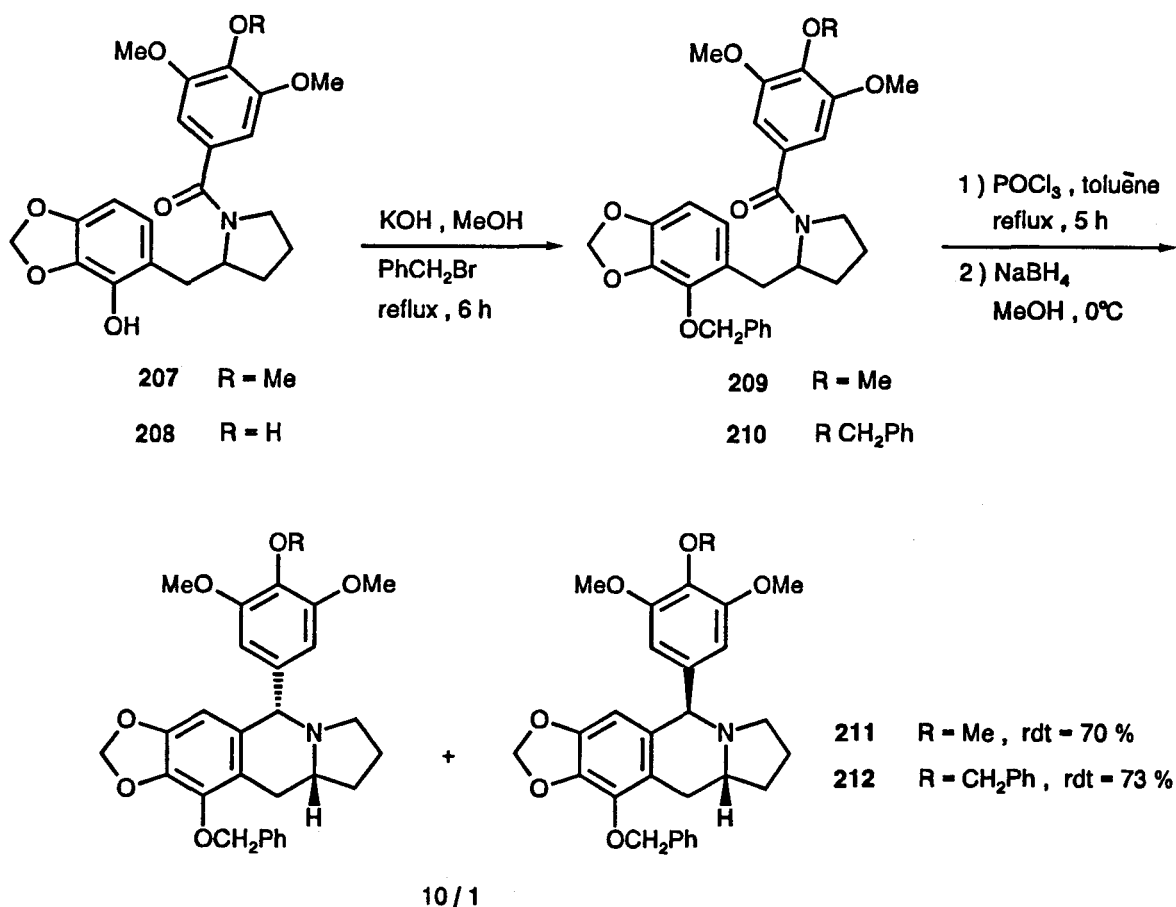


Schéma 17

L'étape ultime de la synthèse consiste à cliver les protections benzyliques par du formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon ce qui permet d'accéder aux deux analogues azotés de l' α et de β -peltatine **195,196** avec des rendements tout à fait satisfaisants (schéma 18).

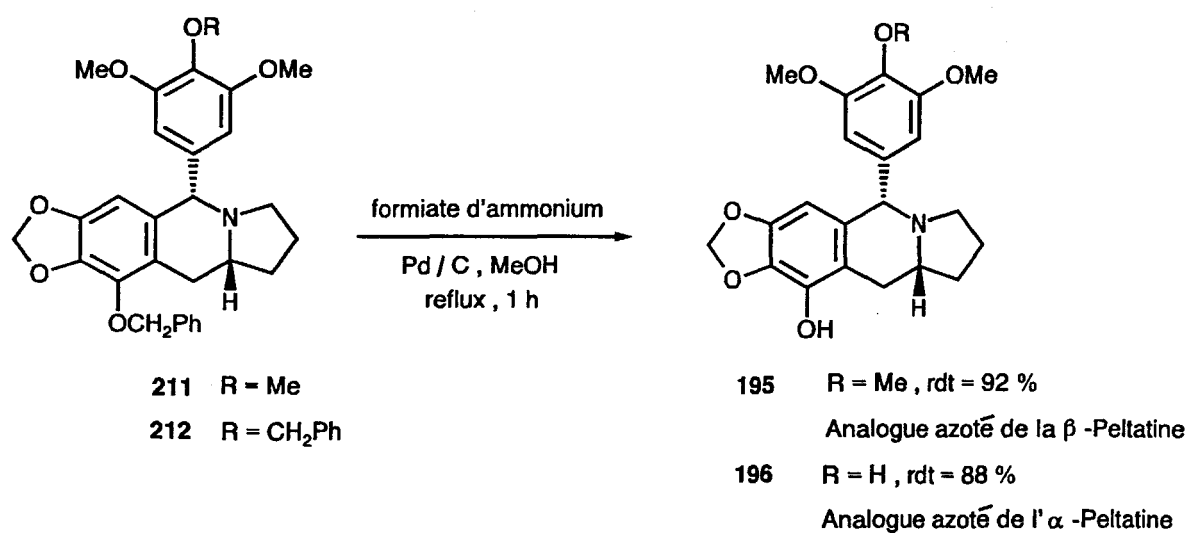


Schéma 18

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (a) E. J. Bush et D. W. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 151;
 (b) R. C. Andrews, S. J. Teague et A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854;
 (c) R. Van Speybroeck, H. Guo; J. Van Der Eycken et M. Vanderwalle, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675;
 (d) D. Rajapaksa, N. J. Taylor et R. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4280;
 (e) M. B. Glinkski et T. Durst, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 573;
 (f) D. I. Macdonald et T. Durst, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3663.
2. (a) W. J. Gensler et C. D. Gatsonis, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3224;
 (b) W. J. Gensler et C. D. Gatsonis, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4004.
3. J. L. Hartwell et A. W. Schrecker, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1958**, *15*, 83.
4. (a) I. Jardine, *Anticancer Agents Based on Natural Products Models*, J. M. Cassaday et J. D. Douros eds., Academic Press, New York, **1980**, p. 319;
 (b) D. C. Ayres et J. D. Loike, Lignans. *Chemical, Biological and Clinical Properties*, Cambridge University Press, Cambridge, **1990**.
5. (a) M. Vanderwalle, J. Van der Eycken, I. Van Wijngaarden, R. Van Hes, A. Hulkenberg et C. Keet, *Annual Drug Data Report* **1988**, *10*, 510.
 (b) A. Hulkenberg, R. Van Hes, M. Vanderwalle, J. Van der Eycken et I. Van Wijngaarden; *Xth Int. Symp. Med. Chem.*, Budapest **1988**; *Annual Data Report* **1988**, *10*, 850.
 (c) H. Stahelin, *Eur. J. Cancer* **1973**, *9*, 215.
 (d) C. Keller-Juslen, M. Kuhn, A. von Wartburg et H. Stahelin, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 936.
6. (a) K. Tomioka, Y. Kubota et K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1891;
 (b) H. L. Pearce, N. J. Bach et T. L. Cramer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 907;
 (c) J. Van der Eycken, J. -P. Bosmans, D. Van Haver et M. Vanderwalle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3873;
 (d) J. -P. Bosmans, J. Van der Eycken et M. Vanderwalle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3877;
 (e) H. Itokawa, Y. Hitosuyanagi et K. Takeya, *Heterocycles* **1992**, *33*, 537.

7. (a) P. Lienard, J. -C. Quirion et H. -P. Husson, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3995;
(b) P. Lienard, J. Royer, J. -C. Quirion et H. -P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2489.
8. N. K. Kotchetkov, A. Y. Khorlin, O. G. Chizhov et V. I. Sheichenko, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 730.
9. A. W. Schrecker et J. L. Hartwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5924.
10. L. H. Klemm et P. S. Santhanam, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1268.
11. S. B. Horwitz et J. D. Loike, *Lloydia* **1977**, *40*, 82.
12. I. E. Marko et A. Mekhalfia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7237.
13. F. E. Ziegler et K. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564.
14. A. Garcia, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8585.
15. T. Kametani, K. Yamaki, T. Terui, S. Shibuya et K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1972**, 1513.

CONCLUSION GENERALE

La création de carbanions de type benzylique ou α -aminés et leur implication dans un certain nombre de schémas synthétiques constitue un défi permanent pour la communauté scientifique étant donné l'énorme potentialité que dégagent de telles espèces. Nous avons proposé dans ce mémoire un protocole de manipulation de ces espèces qui préconise leur stabilisation respective par diverses entités silylées et phosphorylées, leur mise en contact avec une entité carbonyle, l'élimination de ces groupes stabilisants temporaires donnant naissance à un enchaînement carboné insaturé.

Les groupements stabilisants utilisés présentent 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 espèces carbanioniques qu'elles génèrent et enfin aux diverses techniques disponibles pour leur élimination.

Ces espèces anioniques diversement stabilisées ont été engagées dans deux processus de création de la fonction *N*-acylénamine en modèle cyclique et ouvert, mettant à profit leurs propriétés nucléophiles et yluriques (schémas 1 et 2 p.166 et 167).

Le premier consiste à mettre en présence en intra un carbanion benzylique monosilylé avec une fonction carbonyle "pendante" connectée à une fonction carboxamide aromatique. Sur ce principe, toute une série d'isoquinolones diversement substituées en position 3 de l'unité hétérocyclique ont pu être échafaudées enrichissant ainsi le répertoire des réactions d'oléfination de Peterson. Les réductions des fonctions principales, carbonyle et énamine, qui peuvent être alternées ouvrent d'autre part une voie nouvelle vers les 3-aryl, alkyl et hétéroaryltétrahydroisoquinoléines.

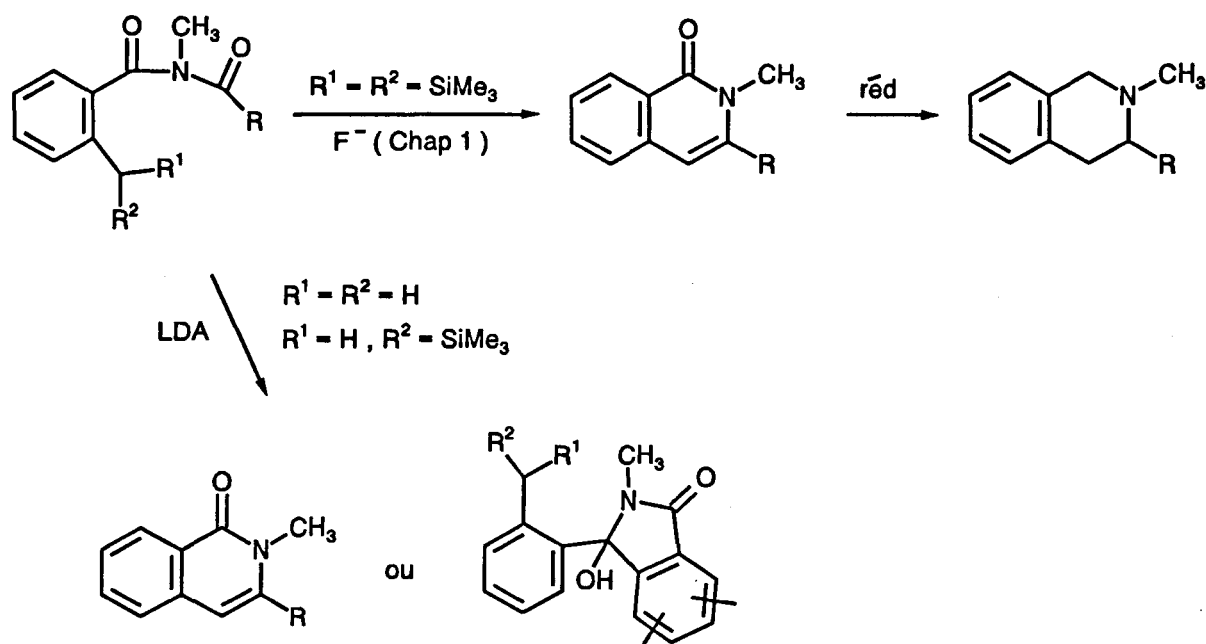


Schéma 1

Le second s'appuie sur le couplage d' α -aminocarbonylés phosphorylés dérivant de *N*-acylpyrrolidines et pipéridines avec un certain nombre d'aldéhydes aromatiques. La réduction des α -carbamates ou α -énamides résultants libère les 2-arylméthylamines cycliques correspondantes qui peuvent alors être engagées dans divers processus d'annélation donnant naissance aux benzoquinolizidines et benzoindolizidines intégrant une fonction carbonyle ou un chaînon méthylénique éventuellement équipé d'une unité aromatique.

Cette étude a été couplée avec l'examen de la photoréactivité des α -énamides aromatiques incorporant une fonction méthylidène dans les deux séries à cinq et six chaînons. Il a ainsi été montré que la taille des cycles conditionnait le comportement sous irradiation de ces espèces, photo-Fries ou photocyclisation pouvant être observés.

Les différents processus réactionnels ont été valorisés par la synthèse de différents produits naturels tels que la Ruspolinone et autres alcaloïdes centrés sur les noyaux benzoindolizidine et benzoquinolizidine. Ces synthèses ont été couplées avec une tentative d'assurer le contrôle stéréochimique du carbone vicinal à l'atome d'azote dans les modèles "fusionnés" par hydrogénation asymétrique des précurseurs déhydro parents.

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 spectre IR ont été enregistrés sur un appareil PERKIN 881.

Les silices MERCK, Geduran SI 60, 0.063-0.200 mm et 0.040-0.063mm 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 MERCK, KIESELGEL GF₂₅₄60.

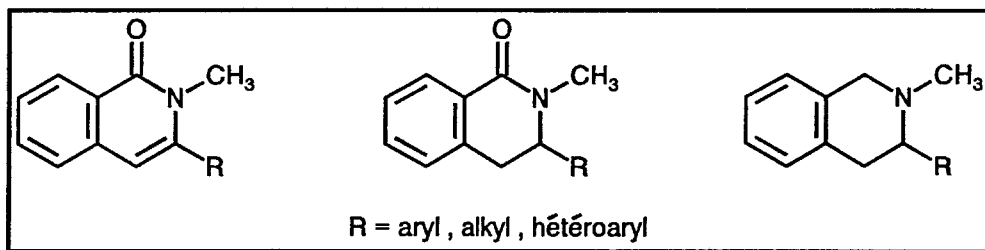
Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope REICHERT THERMOPAN et n'ont pas été corrigés.

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

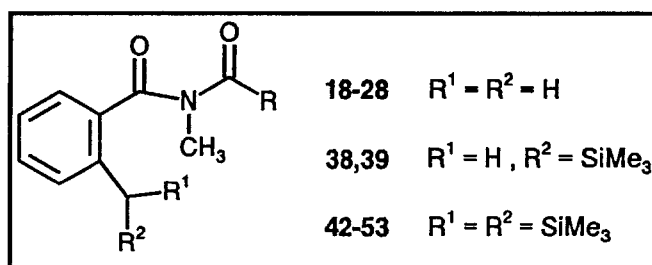
Partie expérimentale relative au chapitre I

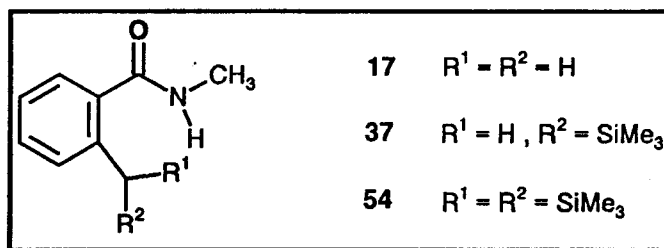
**-SYNTHESE DE 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL-1(2H)-
ISOQUINOLONES**

**-APPLICATION A LA SYNTHESE DE DI ET DE
TETRAHYDROISOQUINOLEINES**

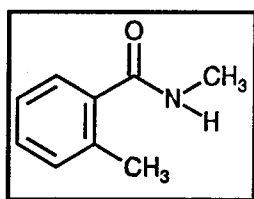


I/ SYNTHESE DE N-ACYL-N-METHYL-o-TOLUAMIDES



1°) Synthèses et caractéristiques physiques des *N*-méthyl-*o*-toluamides 17,37,54**a) Synthèses et caractéristiques physiques du *N*,2-diméthylbenzamide 17¹**

Dans un erlenmeyer contenant 40 cm³ d'une solution aqueuse à 40% de méthylamine et plongeant dans un bain de glace, sont additionnés goutte à goutte, 10 g de chlorure d'acide *o*-toluique. Le mélange est ensuite agité pendant une heure à 0°C. L'amide 17, qui a précipité, est filtré et recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement est pratiquement quantitatif (Rdt : 95%).

◆ *N*,2-Diméthylbenzamide 17

Point de fusion (°C) : 72 (Lit.¹ : 75°C)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.42 (s, 3H, CH₃) ; 2.95 (d, *J*=4.8, 3H, NCH₃) ; 5.89 (m, 1H, NH) ; 7.24 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.3 (CO), 136.4, 135.7 ; CH : 130.7, 129.5, 126.7, 125.4 ; CH₃ : 26.3 (NCH₃), 19.5 (ArCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 149 (M⁺, 49) ; 148 (M⁺-1, 12) ; 119 (86) ; 91 (100)

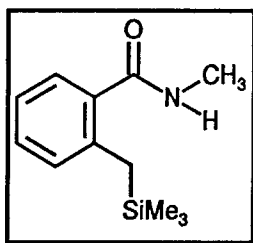
IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3293 (NH) ; 1634 (CO)

b) Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-méthyl-2-(triméthylsilylméthyl)benzamide 37²

A une solution de 0.022 mole (2.98 g) de *N*,2-diméthylbenzamide 17 dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, est additionnée, à 0°C et sous courant d'argon, 0.042 mole d'une solution de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane (26.2 cm³). La solution rouge obtenue est agitée à 0°C pendant 30 minutes puis elle est refroidie à -60°C. Cette solution d'amide lithié est transférée goutte à goutte, par l'intermédiaire d'un tuyau souple en téflon, dans un ballon contenant une solution de 4.34 g (40 mmole) de chlorure de triméthylsilyle fraîchement distillé dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et refroidie à -60°C. Le mélange est agité pendant 30 minutes à -60°C puis la température est progressivement ramenée à 20°C.

Le mélange est hydrolysé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 10 %. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec deux fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement est pratiquement quantitatif (Rdt: 92 %).

♦ *N*-méthyl-2-(triméthylsilylméthyl)benzamide 37



Point de fusion (°C) : 95-96

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 0.21 (s, 9H, Si(Me)₃), 2.48 (s, 2H, ArCH₂Si) ; 2.98 (d, J=4.8, 3H, NCH₃) ; 5.82 (m, 1H, NH) ; 7.02-7.39 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 171.2 (CO), 139.6, 134.5 ; CH : 130.7, 130.0, 127.3, 123.8 ; CH₂ : 23.7 (ArCH₂Si) ; CH₃ : 26.4 (NCH₃), -1.6 ((SiMe₃)₂)

Spectre de masse m/z : 221 (M⁺, 10) ; 220 (M⁺-1, 20) ; 206 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3305 (NH) ; 1630 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₂ H ₁₉ NOSi	C: 65.16 ; H: 8.60 ; N: 6.33 ; Si: 12.66
	trouvé	C: 65.19 ; H: 8.56 ; N: 6.37 ; Si: 12.63

c) Synthèse et caractéristiques physiques du *N*-méthyl-2-(bistriméthylsilylméthyl)benzamide 54

-A partir du *N*,2-diméthylbenzamide 17

Une solution de *n*-butyllithium 1.6 M (20 mmole) est ajoutée lentement à une solution de *N*,2-diméthylbenzamide 17 (1.49 g, 10 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (40 cm³) sous atmosphère d'argon et à -78°C. Le mélange est agité à cette température pendant 30 minutes, après quoi, une solution de chlorure de triméthylsilyle (2.22 g, 20 mmole) dans le tétrahydrofurane (20 cm³) est transférée lentement par le biais d'une canule. Le mélange est agité pendant une heure à -78°C.

Puis une solution de *n*-butyllithium 1.6 M (10 mmole) est de nouveau ajoutée à -78°C et le mélange est agité pendant 30 minutes à cette température. Une solution de chlorure de triméthylsilyle (1.11 g, 10 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 cm³) est alors additionnée et le mélange est progressivement ramené à température ambiante puis hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 10 % (30 cm³).

La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 fois 30 cm³). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de saumure (20 cm³) et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, on obtient un solide qui est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

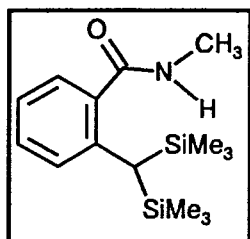
-A partir du *N*-méthyl-2-(triméthylsilylméthyl)benzamide 37

Une solution de *n*-butyllithium 1.6 M (10 mmole) est ajoutée lentement à une solution du composé 37 (1.1 g, 5 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (30 cm³) sous atmosphère d'argon à -78°C. Le mélange est agité à cette température pendant 15 minutes puis une solution de chlorure de triméthylsilyle (2.22 g, 20 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 cm³) est additionnée goutte à goutte.

Le mélange est agité pendant 30 minutes à -78°C puis il est progressivement ramené à température ambiante et hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 10 % (20 cm^3).

Par la suite, le protocole réactionnel est le même que celui décrit précédemment.

♦ ***N*-méthyl-2-(bistriméthylsilylméthyl)benzamide 54**



Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 158-159

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.01 (s, 18H, $(\text{Si}(\text{Me})_3)_2$) ; 2.41 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.94 (d, $J=4.9$, 3H, NCH_3) ; 5.69 (m, 1H, NH) ; 7.02-7.06 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.22-7.28 (m, 2H, H_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 171.3 (CO), 142.6, 135.8 ; CH : 129.3, 129.2, 127.0, 123.0, 24.1 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 26.6 (NCH_3), 0.3 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 293 (M^+ , 14) ; 278 (88) ; 206 (50) ; 73 (100)

IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 3292 (NH) ; 1631 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOSi}_2$	C: 61.43 ; H: 9.21 ; N: 4.78 ; Si: 19.11
	trouvé	C: 61.38 ; H: 9.25 ; N: 4.73 ; Si: 19.16

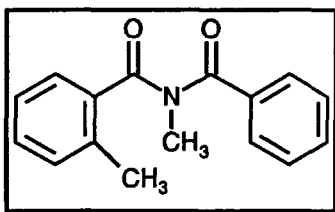
2°/ Synthèses des *N*-acyl-*N*-méthyl-*o*-toluamides 18-28,38,39,42-53

A/ Synthèses et caractéristiques physiques des composés 18-28,38,39,42-52

A une solution des composés 17,37,54 (0.034 mole) dans le tétrahydrofurane (175 cm^3) sont additionés goutte à goutte sous courant d'azote et à température ambiante 21.25 cm^3 de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane (0.034 mole). Le mélange est agité 30 minutes à cette température puis refroidi à -60°C . Une solution de chlorure d'acide (0.035 mole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 cm^3) est alors additionnée goutte à goutte. Après cinq minutes d'agitation à -60°C , la température est progressivement ramenée à -20°C en deux heures.

Le mélange est lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 , les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4) et concentrées. Le produit brut est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ *N*-benzoyl-*N*,2-diméthylbenzamide 18¹



Rdt : 87 %

Point de fusion (°C) : 53-54

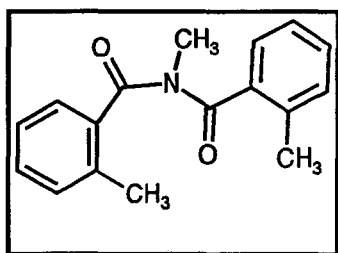
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.28 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.47 (s, 3H, NCH₃) ; 7.02-7.31 (m, 9H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 253 (M⁺, 22) ; 119 (100) ; 105 (37) ; 91 (35)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1698 ; 1653 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	C: 75.81 ; H: 5.97 ; N: 5.53
	trouvé	C: 75.69 ; H: 6.02 ; N: 5.58

♦ *N*-(2-méthylphényl)-*N*,2-diméthylbenzamide 19



Rdt : 87 %

Point de fusion (°C) : 133-134

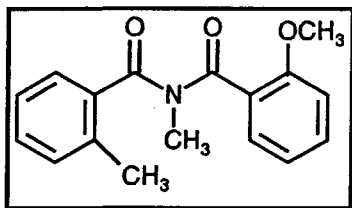
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.20 (s, 6H, 2CH₃) ; 3.46 (s, 3H, NCH₃) ; 6.78-7.18 (m, 8H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 267 (M⁺, 3) ; 119 (100) ; 91 (97)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1693 ; 1653 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	C: 76.38 ; H: 6.41 ; N: 5.24
	trouvé	C: 76.17 ; H: 6.37 ; N: 5.33

♦ *N*-(2-méthoxyphényl)-*N*,2-diméthylbenzamide 20¹



Rdt : 81 %

Point de fusion (°C) : 69-70

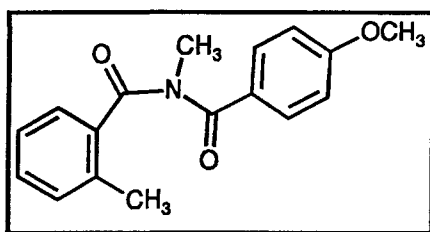
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.26 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.45 (s, 3H, NCH₃) ; 3.74 (s, 3H, OCH₃) ; 6.52-7.26 (m, 8H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 283 (M⁺, 15) ; 135 (100) ; 119 (50) ; 91 (40)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1699 ; 1649 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	C: 72.05 ; H: 6.05 ; N: 4.94
	trouvé	C: 72.01 ; H: 5.84 ; N: 5.13

♦ *N*-(4-Méthoxyphényl)-*N*,2-diméthylbenzamide 21



Rdt : 81 %

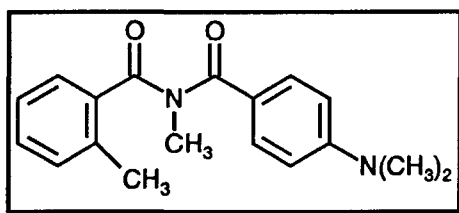
Point de fusion (°C) : 71-72

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.35 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.46 (s, 3H, NCH₃) ; 3.76 (s, 3H, OCH₃) ; 6.65-7.48 (m, 8H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 283 (M⁺, 6) ; 135 (100) ; 119 (96) ; 91 (83)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1690 ; 1659 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	C: 72.07 ; H: 6.05 ; N: 4.94
	trouvé	C: 71.89 ; H: 6.09 ; N: 5.27

♦ *N*-(4-diméthylaminobenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 22**Rdt** : 79 %**Point de fusion** (°C) : 86-87

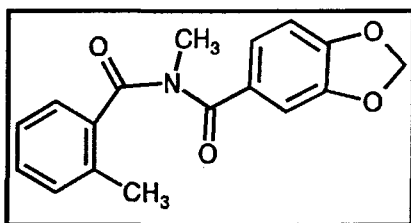
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.41 (s, 3H, ArCH₃) ; 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3.45 (s, 3H, NCH₃) ; 6.47 (d, *J*=9.0, 2H, H_{arom}) ; 7.02-7.28 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.46 (d, *J*=9.0, 2H, H_{arom})

Spectre de masse *m/z* : 296 (M⁺, 10) ; 148 (100) ; 119 (12) ; 91 (32)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1672 (CO)

Analyse calculé pour C₁₈H₂₀N₂O₂ C: 72.95 ; H: 6.80 ; N: 9.45

trouvé C: 72.71 ; H: 6.86 ; N: 9.54

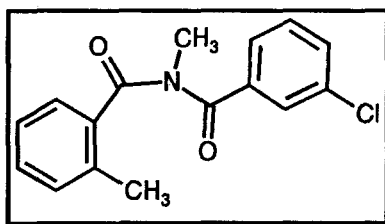
♦ *N*,2-Diméthyl-*N*-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)benzamide 23 ¹**Rdt** : 79 %**Point de fusion** (°C) : 78-79 (Lit. 79)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.16 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.46 (s, 3H, NCH₃) ; 5.91 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.62 (d, *J*=8.3, 1H, H_{arom}) ; 6.87 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.97-7.46 (m, 5H, H_{arom})

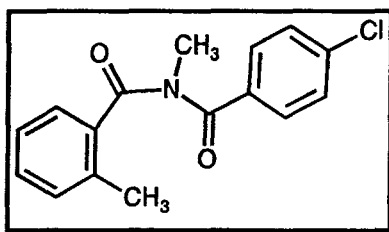
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 173.3 (CO), 173.4 (CO), 150.4, 147.3, 136.1, 130.2, 123.6 ; CH : 147.4, 136.4, 130.6, 127.2, 125.0, 108.2, 107.2 ; CH₂ : 101.4 (OCH₂O) ; CH₃ : 33.2 (NCH₃), 19.3 (ArCH₃)

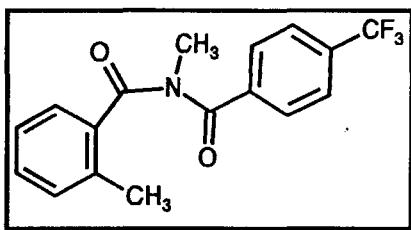
Spectre de masse *m/z* : 297 (M⁺, 24) ; 149 (83) ; 119 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1695 ; 1652 (CO)

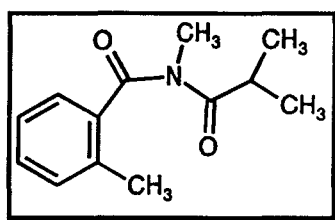
♦ *N*-(3-Chlorobenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 24**Rdt** :82 %**Point de fusion** (°C) : 75-76**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.26 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.44 (s, 3H, NCH₃) ; 6.89 (d, *J*=7.4, 1H, H_{arom}) ; 6.96 (d, *J*=7.4, 1H, H_{arom}) ; 7.03-7.18 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.26 (s, 1H, H_{arom})**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 173.6 (CO), 173.1 (CO), 138.5, 137.1, 135.9, 133.9 ; CH : 131.3, 131.0, 130.8, 129.6, 129.4, 127.8, 125.9, 125.4 ; CH₃ : 33.3 (NCH₃), 19.6 (ArCH₃)**Spectre de masse** *m/z* : 289 (M⁺, 2) ; 287 (M⁺, 5) ; 119 (100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1694 ; 1653 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₄ ClNO ₂	C: 66.43 ;H: 4.84 ; Cl: 12.28 ; N: 4.84
	trouvé	C: 66.50 ;H: 4.81 ; Cl: 12.25 ; N: 4.90

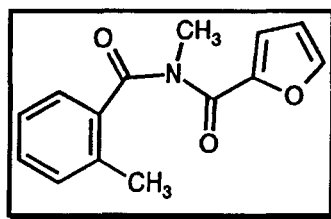
♦ *N*-(4-Chlorobenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 25 ¹**Rdt** :77 %**Point de fusion** (°C) : 74-75 (Lit. ¹ : 72)**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.20 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.36 (s, 3H, NCH₃) ; 6.87-6.96 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.00-7.07 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.22 (d, *J*=8.4, 2H, H_{arom})**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 173.9 (CO), 173.7 (CO), 137.1, 136.2, 128.0, 125.7 ; CH : 138.0, 135.3, 131.3, 131.0, 129.5, 128.5 ; CH₃ : 33.6 (NCH₃), 19.8 (ArCH₃)**Spectre de masse** *m/z* : 289 (M⁺, 1) ; 287 (M⁺, 3) ; 141 (5) ; 139 (13) ; 119 (100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1696 ; 1668 (CO)

♦ *N*,2-Diméthyl-*N*-(4-trifluorométhylbenzoyl)benzamide 26**Rdt** : 86 %**Point de fusion** (°C) : 61-62**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.26 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.47 (s, 3H, NCH₃) ; 6.86-7.18 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.43 (s, 4H, H_{arom})**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 173.7 (CO), 173.2 (CO), 140.1, 137.0, 135.8, 130.0, 128.7 (d, *J*=240.0, CF₃) ; CH : 131.1, 128.0, 125.6, 125.0 ; CH₃ : 33.4 (NCH₃), 19.6 (ArCH₃)**Spectre de masse** *m/z* : 321 (M⁺, 36) ; 173 (14) ; 119 (100) ; 91 (97)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1653 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₁₄ F ₃ NO ₂	C: 63.55 ; H: 4.36 ; F: 17.76 ; N: 4.36
	trouvé	C: 63.41 ; H: 4.32 ; F: 18.03 ; N: 4.18

♦ *N*-Méthyl-*N*-(2-méthylpropanoyl)benzamide 27**Rdt** : 75 %**Point de fusion** (°C) : 35-36**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.15 (d, *J*=6.8, 6H, 2CH₃) ; 2.38 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.21 (s, 3H, NCH₃) ; 3.32 (sept, *J*=6.8, 1H, CH(CH₃)₂) ; 7.20-7.38 (m, 4H, H_{arom})**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1693 ; 1660 (CO)**Spectre de masse** *m/z* : 219 (M⁺, 8) ; 204 (15) ; 176 (16) ; 119 (100)

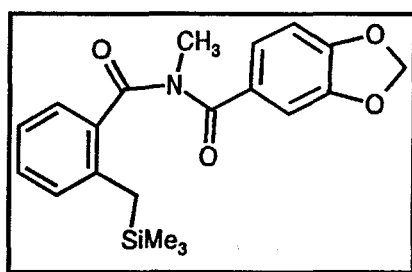
Analyse	calculé pour C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	C: 71.23 ; H: 7.76 ; N: 6.39
	trouvé	C: 71.06 ; H: 7.89 ; N: 6.28

♦ *N*-Méthyl-*N*-(2-furoyl)benzamide 28**Rdt** : 80 %**Point de fusion** (°C) : 77-78

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.18 (s, 3H, ArCH₃) ; 3.44 (s, 3H, NCH₃) ; 6.41 (dd, *J*=3.5-1.6, 1H, H_{furane}) ; 6.73-7.45 (m, 6H, 4H_{arom} + 2H_{furane})

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1632 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	C: 69.13 ; H: 5.35 ; N: 5.76
	trouvé	C: 69.26 ; H: 5.18 ; N: 5.57

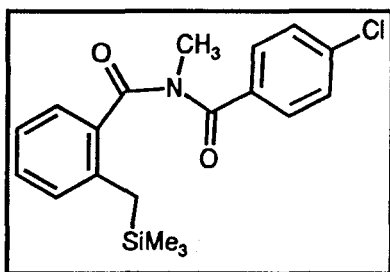
♦ *N*-Méthyl-*N*-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-2-[(triméthylsilyl)méthyl]benzamide 38**Rdt** : 78 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.18 (s, 9H, SiMe₃) ; 2.09 (s, 2H, ArCH₂Si) ; 3.48 (s, 3H, NCH₃) ; 6.04 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.57 (d, *J*=8.2, 1H, H_{arom}) ; 6.77-6.96 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.03-7.13 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.43 (t, *J*=1.6, 1H, H_{arom}) ; 7.61 (dd, *J*=8.2-1.6, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 175.0 (CO), 174.1 (CO), 151.3, 141.8, 135.2, 124.6 ; CH : 131.1, 130.3, 129.1, 126.0, 124.4, 109.1, 108.1 ; CH₂ : 102.4 (OCH₂O), 24.6 (ArCH₂Si) ; CH₃ : 33.9 (NCH₃), -1.3 (SiMe₃)

Spectre de masse *m/z* : 369 (M⁺, 3) ; 220 (55) ; 149 (85) ; 73 (100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1709 ; 1654 (CO)

Analyse	calculé pour C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ Si	C: 65.04 ; H: 6.23 ; N: 3.79 ; Si: 7.60
	trouvé	C: 65.01 ; H: 6.32 ; N: 3.70 ; Si: 7.66

♦ *N*-(4-Chlorobenzoyl)-*N*-méthyl-2-[(triméthylsilyl)méthyl]benzamide 39**Rdt** : 75 %**Point de fusion** (°C) : 64-65

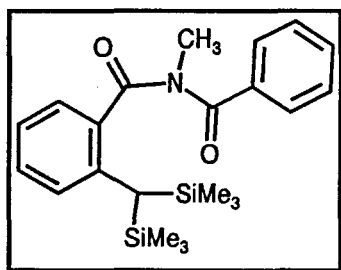
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.04 (s, 9H, SiMe₃) ; 2.09 (s, 2H, ArCH₂Si) ; 3.48 (s, 3H, NCH₃) ; 6.83 (d, *J*=7.6, 2H, H_{arom}) ; 6.94 (d, *J*=7.6, 2H, H_{arom}) ; 7.08-7.32 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 173.9 (CO), 173.8 (CO), 141.3, 135.2, 134.0 ; CH : 130.7, 129.7, 129.2, 128.7, 128.2, 123.8 ; CH₂ : 24.5 (ArCH₂Si) ; CH₃ : 33.6 (NCH₃), 0.4 (SiMe₃)

Spectre de masse *m/z* : 361 (M⁺, 8) ; 360 (11) ; 359 (M⁺, 21) ; 152 (61) ; 139 (98) ; 119 (63) ; 118 (16) ; 73 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1697 ; 1649 (CO)

Analyse calculé pour C₁₉H₂₂NO₂Si C:63.33 ; H:6.11 ; Cl : 9.86 ; N: 3.89 ; Si: 7.92
trouvé C:63.41 ; H:5.92 ; Cl : 9.71 ; N: 3.96 ; Si: 8.02

♦ *N*-Benzoyl-2-[bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-méthylbenzamide 42**Rdt** : 78 %**Point de fusion** (°C) : 73-74

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.03 (s, 18H, (SiMe₃)₂) ; 2.37 (s, 1H, ArCH(SiMe₃)₂) ; 3.26 (s, 3H, NCH₃) ; 7.06-7.13 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.30-7.49 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.66-7.70 (m, 2H, H_{arom}).

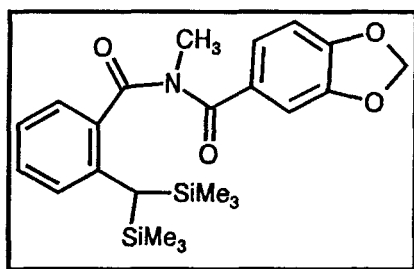
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 174.2 (CO), 174.0 (CO), 145.3, 135.2, 131.8 ; CH : 130.4, 130.0, 128.8, 128.4, 123.1, 24.3 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 35.1 (NCH_3), 0.5 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 397 (M^+ , 9) ; 118 (100) ; 105 (91) ; 73 (71)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1689 ; 1670 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}_2$ C: 66.50 ; H: 7.81 ; N: 3.53 ; Si: 14.10
trouvé C: 66.35 ; H: 7.86 ; N: 3.61 ; Si: 14.00

◆ **2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-N-méthyl-N-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)benzamide 43**



Rdt : 74 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 143-144

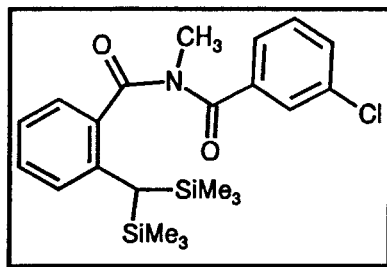
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.03 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.36 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 3.24 (s, 3H, NCH_3) ; 6.02 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.81 (d, $J=8.1$, 1H, H_{arom}) ; 7.05-7.12 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.17 (d, $J=1.7$, 1H, H_{arom}) ; 7.29 (dd, $J=8.1-1.7$, 1H, H_{arom}) ; 7.39-7.42 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 174.2 (CO), 173.3 (CO), 151.0, 147.8, 145.2, 132.8, 128.9 ; CH : 130.3, 130.0, 128.5, 124.3, 123.0, 109.1, 108.1, 24.3 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 35.3 (NCH_3), 0.5 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 441 (M^+ , 1) ; 292 (34) ; 278 (100) ; 73 (91)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1697 ; 1654 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}_2$ C: 62.58 ; H: 7.03 ; N: 3.17 ; Si: 12.71
trouvé C: 62.71 ; H: 6.90 ; N: 3.29 ; Si: 12.41

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(3-chlorobenzoyl)-*N*-méthylbenzamide 44

Rdt : 80 %

Point de fusion (°C) : 63-64

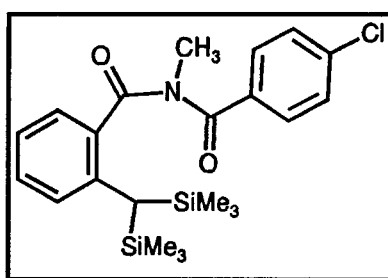
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.04 (s, 18H, (SiMe₃)₂) ; 2.35 (s, 1H, ArCH(SiMe₃)₂) ; 3.25 (s, 3H, NCH₃) ; 7.14 (d, *J*=7.6, 1H, H_{arom}) ; 7.34 (d, *J*=7.6, 1H, H_{arom}) ; 7.40-7.54 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.66 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 174.3 (CO), 172.8 (CO), 145.7, 137.4, 134.7, 132.4 ; CH : 131.7, 130.9, 130.3, 129.8, 128.8, 128.6, 126.2, 122.1, 24.7 (ArCH(SiMe₃)₂) ; CH₃ : 35.3 (NCH₃), 0.6 ((SiMe₃)₂)

Spectre de masse *m/z* : 431 (M⁺, 3) ; 342 (47) ; 320 (41) ; 152 (59) ; 139 (41) ; 73 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1676 (CO)

Analyse calculé pour C₂₂H₃₀ClNO₂Si₂ C:61.25 ; H:6.96 ; Cl:8.24 ; N: 3.25 ; Si: 12.99
trouvé C:61.39 ; H:6.80 ; Cl:8.12 ; N: 3.47 ; Si: 12.98

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(4-chlorobenzoyl)-*N*-méthylbenzamide 45

Rdt : 78 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.04 (s, 18H, (SiMe₃)₂) ; 2.37 (s, 1H, ArCH(SiMe₃)₂) ; 3.25 (s, 3H, NCH₃) ; 7.08-7.32 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.37 (d, *J*=8.3, 2H, H_{arom}) ; 7.43-7.51 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.62 (d, *J*=8.3, 2H, H_{arom})

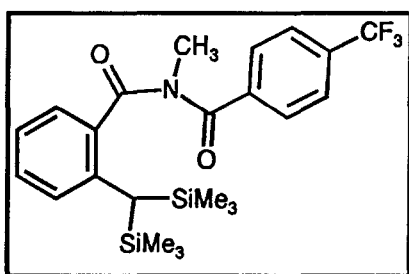
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 174.1 (CO), 172.1 (CO), 145.8, 138.0, 132.4, 131.1 ; CH : 134.0, 130.9, 130.4, 129.2, 128.9, 123.4, 24.6 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 35.3 (NCH_3), 0.7 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 431 (M^+ , 3) ; 342 (45) ; 320 (68) ; 152 (65) ; 139 (37) ; 73 (100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1680 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2\text{Si}_2$ C:61.25 ; H:6.96 ; Cl:8.24 ; N:3.25 ; Si: 12.99
trouvé C:61.23 ; H:6.99 ; Cl:8.18 ; N: 3.10 ; Si: 12.93

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(4-trifluorométhylbenzoyl)benzamide 46



Rdt : 72 %

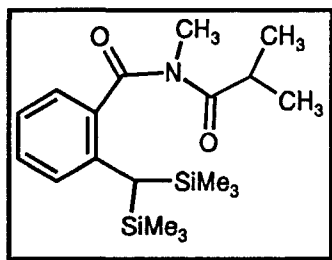
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.04 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.37 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 3.25 (s, 3H, NCH_3) ; 7.08-7.32 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.37 (d, $J=8.3$, 2H, H_{arom}) ; 7.43-7.51 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.62 (d, $J=8.3$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 173.8 (CO), 172.4 (CO), 145.5, 135.8 (d, $J=295.0$, CF_3), 132.2, 131.7, 128.4 ; CH : 130.5, 129.9, 129.6, 128.0, 125.0, 122.9, 24.2 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 34.7 (NCH_3), -0.1 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 465 (M^+ , 4) ; 376 (59) ; 320 (52) ; 186 (94) ; 173 (44) ; 145 (49) ; 73 (100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1680 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}_2$ C:59.75 ; H:6.45 ; F:12.26 ; N: 3.01 ; Si: 12.05
trouvé C:59.05 ; H:6.58 ; F:12.32 ; N:3.19 ; Si: 12.16

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-méthyl-*N*-(2-méthylpropanoyl)benzamide 47

Rdt : 81 %

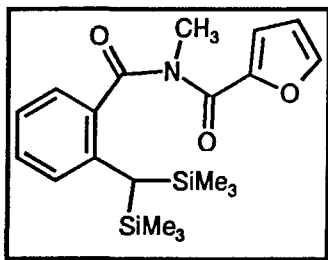
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.03 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 1.16 (d, $J=6.7$, 6H, 2CH_3) ; 2.13 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 3.03 (s, 3H, NCH_3) ; 3.46 (sept, $J=6.7$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 7.03-7.30 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 182.0 (CO), 173.9 (CO), 143.9, 133.9 ; CH : 130.2, 129.3, 127.5, 124.3, 34.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.6 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 35.2 (NCH_3), 19.7 (2CH_3), 0.4 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 364 (M^+ , 5) ; 320 (88) ; 278 (63) ; 73 (100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1689, 1656 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}_2$	C: 62.64 ; H: 9.06 ; N: 3.85 ; Si: 15.66
	trouvé	C: 62.81 ; H: 9.09 ; N: 3.68 ; Si: 15.45

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(2-furoyl)-*N*-méthylbenzamide 48

Rdt : 67 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 51-52

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.03 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.35 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 3.25 (s, 3H, NCH_3) ; 6.49 (dd, $J=3.6-1.7$, 1H, H_{furan}) ; 7.05-7.11 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.18 (dd, $J=3.6-0.7$, 1H, H_{furan}) ; 7.26-7.47 (m, 3H, $2\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{furan}}$)

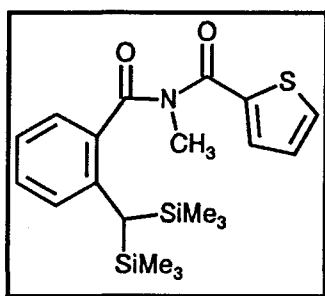
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 173.7 (CO), 162.6 (CO), 147.6, 144.2, 132.7 ; CH : 144.9, 130.0, 129.5, 129.0, 122.8, 117.9, 111.9, 24.0 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 33.7 (NCH_3), 0.2 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 387 (M^+ , 2) ; 108 (100) ; 73 (81)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1677 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}_2$ C: 62.01 ; H: 7.49 ; N: 3.62 ; Si: 14.48
trouvé C: 62.05 ; H: 7.42 ; N: 3.80 ; Si: 14.18

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(2-thiényl)-*N*-méthylbenzamide 49



Rdt : 70 %

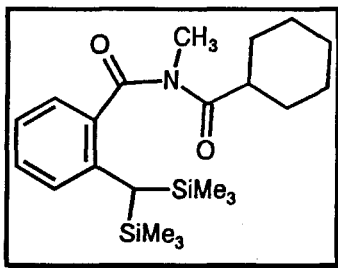
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 56-57

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.02 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.33 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 3.27 (s, 3H, NCH_3) ; 6.53 (dd, $J=3.8-1.5$, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$) ; 7.06-7.39 (m, 6H, $4\text{H}_{\text{arom}} + 2\text{H}_{\text{thiophène}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 173.9 (CO), 163.1 (CO), 145.5, 144.2, 132.5 ; CH : 145.1, 131.0, 129.9, 122.7, 119.7, 111.1, 24.2 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 34.1 (NCH_3), 0.3 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1679

Analyse calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SSi}_2$ C: 69.68 ; H: 4.59 ; N: 5.80 ; S: 13.29
trouvé C: 69.36 ; H: 4.46 ; N: 5.44 ; S: 13.01

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(cyclohexylcarbonyl)-*N*-méthylbenzamide 50

Rdt : 68 %

Point de fusion (°C) : 44-45

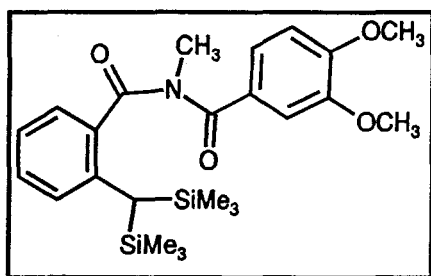
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.04 (s, 18H, (SiMe₃)₂) ; 1.23-1.94 (m, 11H) ; 2.10 (s, 1H, ArCH(SiMe₃)₂) ; 3.00 (s, 3H, NCH₃) ; 7.04-7.33 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 180.6 (CO), 173.7 (CO), 144.4, 134.4 ; CH : 130.0, 129.7, 127.9, 123.2, 44.8, 24.7 (ArCH(SiMe₃)₂) ; CH₂ : 29.8, 25.9, 25.6 ; CH₃ : 34.7 (NCH₃), 0.4 ((SiMe₃)₂)

Spectre de masse m/z : 403 (M⁺, 1) ; 320 (100) ; 73 (93)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1688 (CO)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₃₇ NO ₂ Si ₂	C: 65.51 ; H: 9.18 ; N: 3.47 ; Si: 13.90
	trouvé	C: 65.72 ; H: 9.41 ; N: 3.23 ; Si: 13.61

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-(3,4-diméthoxybenzoyl)-*N*-méthylbenzamide 51

Rdt : 77 %

Point de fusion (°C) : 102-103

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.02 (s, 18H, (SiMe₃)₂) ; 2.42 (s, 1H, ArCH(SiMe₃)₂) ; 3.26 (s, 3H, NCH₃) ; 3.84 (s, 3H, OCH₃) ; 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 6.82 (d, *J*=8.3, 1H, H_{arom}) ;

6.97-7.06 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.09 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 7.19-7.37 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.43 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom})

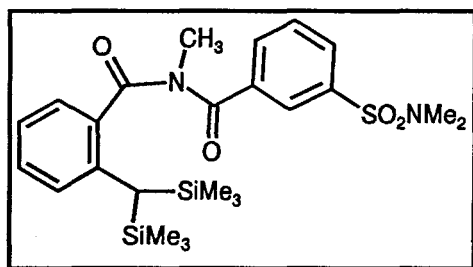
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 174.3 (CO), 173.6 (CO), 152.4, 148.9, 145.3, 128.1, 127.0 ; CH : 130.7, 130.0, 128.6, 122.9, 122.7, 111.9, 110.2, 24.2 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 56.0 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 35.3 (NCH_3), 0.8 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 457 (M^+ , 1) ; 292 (27) ; 278 (100) ; 73 (95)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1675 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}_2$ C: 63.02 ; H: 7.66 ; N: 3.06 ; Si: 12.26
trouvé C: 62.81 ; H: 7.82 ; N: 2.92 ; Si: 12.36

♦ **2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-N-[3-(N,N' -diméthylsulfamoyl)benzoyl]-N-méthylbenzamide 52**



Rdt : 75 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 110-111

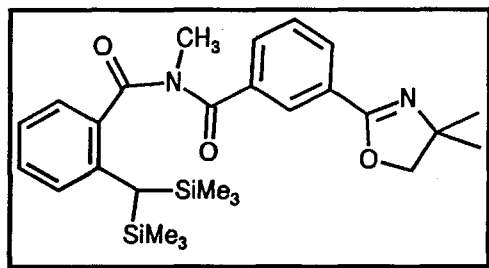
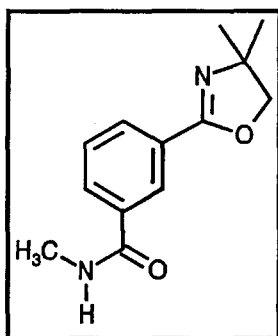
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.11 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.22 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; 2.54 (s, 6H, SO_2NMe_2) ; 3.24 (s, 3H, NCH_3) ; 7.13 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 7.15 (t, $J=7.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.37 (t, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 7.57 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 7.62 (t, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 7.86 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 7.92-7.96 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 174.3 (CO), 171.6 (CO), 146.4, 135.2, 134.3, 131.4 ; CH : 132.2, 131.1, 130.3, 130.1, 129.4, 128.3, 126.7, 123.4, 24.4 ($\text{ArCH}(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH_3 : 37.9 (SO_2NMe_2), 35.2 (NCH_3), 0.4 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 504 (M^+ , 5) ; 278(91) ; 212(73) ; 73(100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1678 (CO)

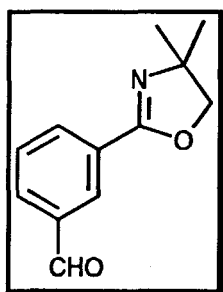
Analyse calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}_2$ C:57.14 ; H:7.14 ; N:5.55 ; S: 6.35 ; Si: 11.12
trouvé C:56.91 ; H:6.97 ; N:5.72 ; S: 6.51 ; Si: 11.03

B) Synthèse du composé 53a) Synthèse du composé 62 α) Synthèse du 2-(3-bromophényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole 59³

Un mélange de 10 g (0.05 mole) d'acide 3-bromobenzoïque **58** et de 30 cm³ de chlorure de thionyle (SOCl₂) est porté à reflux pendant une heure. L'excès de chlorure de thionyle est éliminé sous pression réduite et le chlorure d'acide est distillé à la pompe à palette (65°C sous 0.5 mmHg). Le chlorure d'acide est alors dissous dans 30 cm³ de dichlorométhane et ajouté goutte à goutte à 8.13 g (0.091 mole) d'une solution de 2-amino-2-méthyl-1-propanol dans 50 cm³ de dichlorométhane à 0°C.

Après 2h30 d'agitation à 25°C, la solution est filtrée et le filtrat est évaporé pour donner 15.6 g d'amide sous forme d'huile. Ce dernier est traité avec 20 g de chlorure de thionyle sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est ensuite versée dans 150 cm³ d'éther anhydre, le chlorhydrate d'oxazoline, qui a précipité, est filtré. Le sel est traité avec une solution de soude 20 % et la solution alcaline est extraite plusieurs fois à l'éther (trois fois 50 cm³). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et

♦ 2-(3-formylphényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole 60



Rdt : 65 %

Point de fusion (°C) : 81-82

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.24 (s, 6H, 2CH₃) ; 4.08 (s, 2H, CH₂) ; 7.49 (t, J=7.7, 1H, H_{arom}) ; 7.81 (dt, J=7.6-1.4, 1H, H_{arom}) ; 8.08 (dt, J=7.6-1.4, 1H, H_{arom}) ; 8.35 (t, J=1.4, 1H, H_{arom}) ; 9.98 (s, 1H, CHO)

γ) Synthèse du 4,4-diméthyl-2-[3-(N-méthylcarbamoyl)phényl]-4,5-dihydrooxazole 62⁴

Du *N*-bromosuccinimide (1.73 g, 9.4 mmole) et 20 mg d' α,α' -azoisobutyronitrile (AIBN) sont additionnés par portion à une solution du composé 60 (1.5 g, 7.4 mmole) dans le tétrachlorure de carbone (100 cm³) préalablement chauffée au bain d'huile à 95°C. Après 30 minutes de reflux, la solution se colore en rouge-orangé puis se décolore 20 minutes plus tard avec apparition d'un précipité de succinimide.

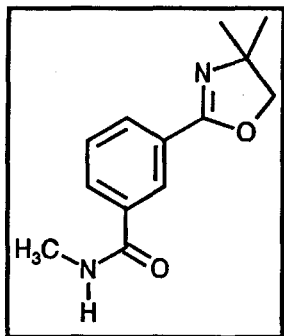
Après refroidissement à 0°C, de la triéthylamine (0.81 g, 8 mmole) est ajoutée au mélange puis un courant de méthylamine préalablement séchée sur potasse est mis à barboter dans la solution sous agitation.

Un précipité de chlorhydrate de triéthylamine se forme et le mélange est encore agité pendant une heure à température ambiante.

Les divers précipités sont éliminés par filtration et le filtrat est lavé avec de l'eau distillée (deux fois 30 cm³), 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 (50/50). L'amide **62** est finalement recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

◆ **4,4-diméthyl-2-[3-(*N*-méthylcarbamoyl)phényl]-4,5-dihydrooxazole **62****

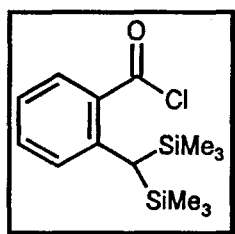


Rdt : 82 %

Point de fusion (°C) : 106-107

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.15 (s, 6H, 2CH₃) ; 2.78 (d, J=4.9, 3H, NCH₃) ; 3.88 (s, 2H, CH₂) ; 7.21 (t, J=7.7, 1H, H_{arom}) ; 7.54 (d, J=4.9, 1H, N-H) ; 7.78 (dt, J=7.7-2.1, 2H, H_{arom}) ; 8.16 (t, J=2.1, 1H, H_{arom})

b) Synthèse du chlorure d'acide *o*-[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque **57**⁵



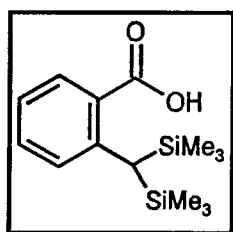
α) Synthèse de l'acide *o*-[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque **56**

Une solution de *n*-butyllithium 1.6 M (6.9 cm³, 11 mmole) est ajoutée lentement à une solution d'acide *o*-toluïque **55** (1.36 g, 10 mmole) et d'hexaméthylphosphorictriamide (HMPA) (5.9 g, 33 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé (30 cm³) sous atmosphère d'argon et à -78°C. Le mélange est agité à cette température pendant 5 minutes, puis une solution de *sec*-butyllithium 1 M (11.2 cm³, 11 mmole) est ajoutée goutte à goutte (la solution qui était incolore après addition de la solution de *n*-butyllithium devient rouge foncé). Après 15

minutes à -78°C , une solution de chlorure de triméthylsilyle (1.4 cm^3 , 11 mmole) dans le tétrahydrofurane (5 cm^3) est additionnée lentement. Le mélange est laissé à -78°C pendant 20 minutes pendant lesquelles la solution s'éclaircit pour devenir rouge-orangée.

Par la suite, une solution de sec-butyllithium 1 M (11.2 cm^3 , 11 mmole) est de nouveau ajoutée, et après 15 minutes à -78°C , une solution de chlorure de triméthylsilyle (4.2 cm^3 , 33 mmole) dans le tétrahydrofurane est additionnée. Le mélange est progressivement ramené à température ambiante puis hydrolysé. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (deux fois 30 cm^3). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, on obtient un solide blanc qui est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ Acide *o*-[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque 56



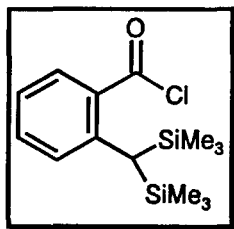
Rdt : 75 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 145-146 (Lit.⁵ : 146.5-147.5)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.05 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_3$) ; 3.12 (s, 1H, ArCHSi) ; 7.02-7.17 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.34 (td, $J=7.8-1.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.98 (dd, $J=8.1-1.5$, 1H, H_{arom})

β) Synthèse du chlorure d'acide *o*-[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque 57

Une solution d'acide 56 (0.1 mole) dans le chlorure de thionyle (50 cm^3) est chauffée à reflux pendant une heure. Après refroidissement de la solution, le chlorure de thionyle en excès est éliminé sous pression réduite. Le chlorure d'acide obtenu est alors recristallisé dans de l'éther de pétrole.

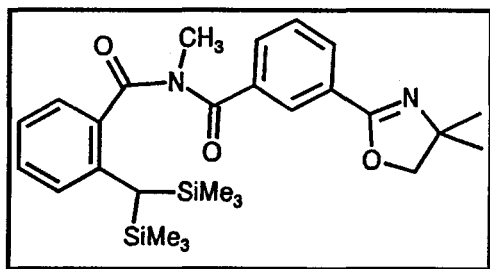
♦ Chlorure d'acide *o*-[bis(triméthylsilyl)méthyl]benzoïque 57

Rdt : 90 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.02 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_3$) ; 2.84 (s, 1H, ArCHSi) ; 7.04-7.22 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.43 (td, $J=7.7-1.5$, 1H, H_{arom}) ; 8.08 (dd, $J=8.0-1.5$, 1H, H_{arom})

c) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 53

Le protocole réactionnel est le même que celui décrit pour la synthèse des composés 18-28,38,39,42-52 p.174.

♦ 2-[Bis(triméthylsilyl)méthyl]-*N*-[3-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)benzoyl]-*N*-méthylbenzamide 53

Rdt : 73 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.01 (s, 18H, $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 1.34 (s, 1H, ArCH $(\text{SiMe}_3)_2$) ; 3.24 (s, 3H, NCH $_3$) ; 4.07 (s, 2H, CH $_2$) ; 7.02-7.48 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.71 (d, $J=7.6$, 1H, H_{arom}) ; 8.07 (d, $J=7.6$, 1H, H_{arom}) ; 8.20 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 173.7 (CO), 172.8 (CO), 160.8, 144.8, 129.9, 128.3, 78.9 ; CH : 135.3, 132.2, 131.0, 130.3, 130.0, 128.0, 127.8, 122.7, 24.0 (ArCH $(\text{SiMe}_3)_2$) ; CH $_2$: 67.4 ; CH $_3$: 34.7 (NCH $_3$), 28.0 (2CH $_3$), 0.0 ($(\text{SiMe}_3)_2$)

Spectre de masse m/z : 494 (M^+ , 11) ; 405 (38) ; 320 (100) ; 215 (74) ; 73 (91)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1690 ; 1650 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ C: 65.58 ; H: 7.69 ; N: 5.67 ; Si: 11.34
trouvé C: 65.31 ; H: 8.18 ; N: 5.81 ; Si: 11.33

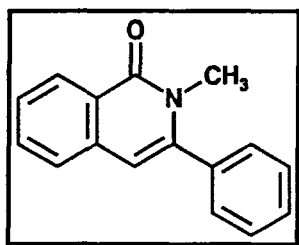
II/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYL-3-ARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 1-5 OBTENUES PAR CYCLISATION ANIONIQUE DES N-ACYL-N,2-DIMETHYLBENZAMIDES 18-22 A L'AIDE DU LDA

A une solution de 17 cm^3 (10 mmole) de diisopropylamine dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre refroidie à -30°C , est additionnée goutte à goutte et sous courant d'argon 6.3 cm^3 (10 mmole) d'une solution de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane. Le mélange est agité 30 minutes à cette température puis une solution d'imide 18-22 (10 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 cm^3) est additionnée goutte à goutte.

La solution rouge obtenue est agitée deux heures à -30°C au cours desquelles la coloration vire au jaune-orangée.

Le mélange est alors hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 2 N. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec deux fois 25 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60). Les isoquinolones obtenues sont alors recristallisées dans l'éthanol.

♦ 2-Méthyl-3-phényl-1(2H)-isoquinolone 1^{6a,b}



Rdt : 63 %

Point de fusion ($^\circ\text{C}$) : 62-63 (Lit.^{6a} : 59-60 ou Lit.^{6b} : 68.5-70.5)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.42 (s, 3H, NCH_3) ; 6.45 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.26-7.61 (m, 8H, H_{arom}) ; 8.45 (d, $J=7.5$, 1H, H_{arom})

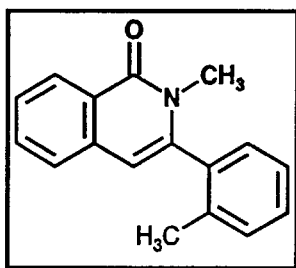
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 164.1 (CO), 143.9, 136.4, 136.2, 124.9 ; CH : 132.2, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.6, 125.8, 107.5 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_3 : 34.1 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 235 (M^+ , 88) ; 234 (M^+-1 , 100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1651 ; 1617 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$	C: 81.70 ; H: 5.53 ; N: 5.96
	trouvé	C: 81.58 ; H: 5.62 ; N: 6.03

♦ 2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-1(2H)-isoquinolone 2



Rdt : 64 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 79-80

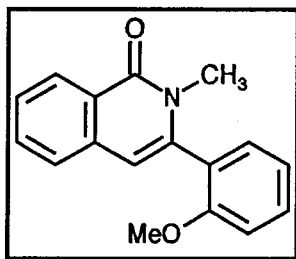
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 2.19 (s, 3H, CH_3) ; 3.27 (s, 3H, NCH_3) ; 6.42 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.18-7.70 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.48 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 249 (M^+ , 42) ; 248 (M^+-1 , 32) ; 234 (26) ; 204 (16) ; 189 (17) ; 89 (100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1653 ; 1618 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$	C: 81.90 ; H: 6.06 ; N: 5.62
	trouvé	C: 82.06 ; H: 6.27 ; N: 5.44

♦ 2-méthyl-3-(2-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 3¹



Rdt : 61 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 65-66

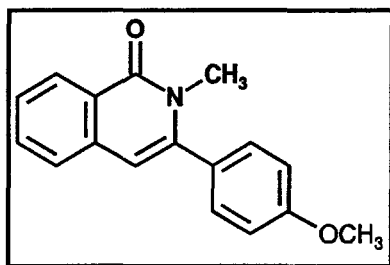
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.37 (s, 3H, NCH_3) ; 3.80 (s, 3H, OCH_3) ; 6.45 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.92-7.55 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.48 (d, $J=9.0$, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 265 (M^+ , 100) ; 264 (56) ; 249 (15) ; 234 (30)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1650 ; 1620 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ C: 76.96 ; H: 5.70 ; N: 5.28
trouvé C: 76.67 ; H: 5.77 ; N: 5.22

♦ 2-méthyl-3-(4-méthoxyphényl)-1(2H)isoquinolone 4¹



Rdt : 56 %

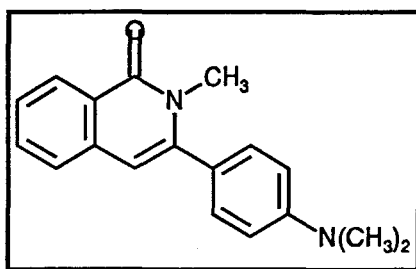
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 136 (Lit.¹ : 136)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.43 (s, 3H, NCH_3) ; 3.86 (s, 3H, OCH_3) ; 6.42 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.05-7.53 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.44 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 265 (M^+ , 90) ; 264 (M^+-1 , 100) ; 249 (11)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1635 ; 1610 (CO)

♦ 2-méthyl-3-(4-diméthylaminophényl)-1(2H)-isoquinolone 5



Rdt : 60 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 89-90

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.07 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3.52 (s, 3H, NCH_3) ; 6.48 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.73-7.54 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.48 (d, $J=8.1$, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 278 (M^+ , 100) ; 277 (80) ; 261 (10) ; 233 (12)

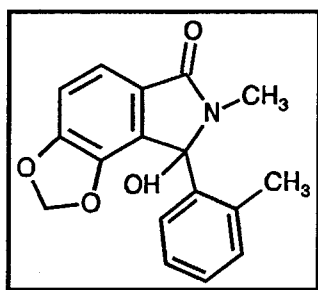
IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1671 ; 1646 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ C: 77.67 ; H: 6.52 ; N: 10.06
trouvé C: 77.53 ; H: 6.56 ; N: 9.80

III/ SYNTHÈSES ET CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES HYDROXYPH TALIMIDINES 30-33 ET 40,41 OBTENUES À PARTIR DES COMPOSÉS 23-26 ET 38,39 PAR TRAITEMENT AU LDA

Le mode opératoire utilisé est le même que celui décrit précédemment p.195 avec comme réactifs de départ les composés **23-26** et **38,39**. À l'hydrolyse, il y a formation d'un précipité blanc d'hydroxyphthalimidine **30-33** et **40,41** qui est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

♦ 3-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-4,5-méthylènedioxy-1-isoindolone 30



Rdt : 91 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 157-158

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.62 (brs, 3H, ArCH_3) ; 2.52 (s, 3H, NCH_3) ; 4.80 (s, 1H, OH) ; 6.00 (d, $J=1.0$, 2H, OCH_2O) ; 6.81 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.05-7.12 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.17 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.25-7.35 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.22-8.33 (m, 1H, H_{arom})

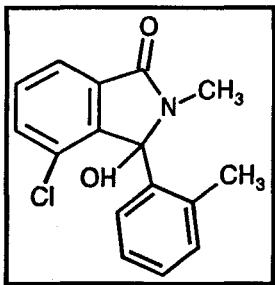
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 167.5 (CO), 152.5, 141.7, 134.6, 132.4, 128.7, 126.4, 90.1 (C-OH) ; CH : 129.2, 126.6, 118.0, 109.3 ; CH_2 : 102.9 (OCH_2O) ; CH_3 : 24.1 (NCH_3), 19.9 (ArCH_3)

Spectre de masse m/z : 297 (M^+ , 23) ; 280 (27) ; 206 (100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3245 (OH) ; 1673 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ C: 68.69 ; H: 5.05 ; N: 4.71
trouvé C: 68.78 ; H: 5.31 ; N: 4.86

◆ 4-Chloro-3-hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-1-isoindolone 31



Rdt : 88 %

Point de fusion (°C) : 190-191

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.47 (s, 3H, ArCH_3) ; 2.54 (s, 3H, NCH_3) ; 4.70 (s, 1H, OH) ; 7.01 (d, $J=7.2$, 1H, H_{arom}) ; 7.24-7.42 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.48 (d, $J=7.2$, 1H, H_{arom}) ; 7.28 (d, $J=7.6$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 166.8 (CO), 143.6, 134.5, 133.9, 133.3, 129.6, 90.0 (C-OH) ; CH : 133.5, 131.8, 130.9, 129.7, 126.1, 121.6 ; CH_3 : 23.9 (NCH_3), 19.4 (ArCH_3)

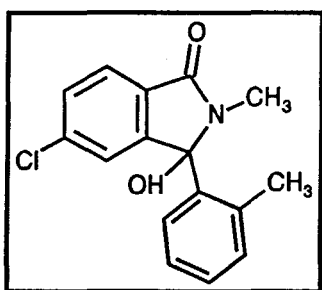
Spectre de masse m/z : 289 (M^+ , 23) ; 287 (M^+ , 17) ; 221 (100) ; 198 (22) ; 196 (65)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3250 (OH) ; 1688 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ C: 66.67 ; H: 4.86 ; Cl: 12.33 ; N: 4.86

trouvé C: 66.91 ; H: 4.89 ; Cl: 12.18 ; N: 5.03

◆ 5-Chloro-3-hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-1-isoindolone 32



Rdt : 87 %

Point de fusion (°C) : 199-200

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.52 (s, 3H, ArCH_3) ; 2.61 (s, 3H, NCH_3) ; 4.40 (s, 1H, OH) ; 7.03 (d, $J=7.6$, 1H, H_{arom}) ; 7.18-7.47 (m, 5H, H_{arom}) ; 8.23 (d, $J=7.6$, 1H, H_{arom})

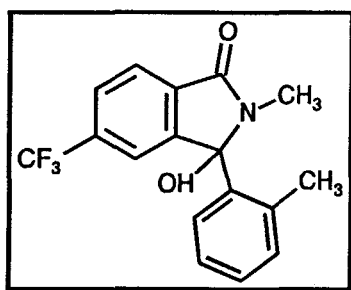
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 166.7 (CO), 149.2, 138.7, 134.8, 134.0, 128.8, 89.6 (C-OH) ; CH : 132.0, 129.5, 128.0, 126.1, 123.8, 123.0 ; CH_3 : 23.6 (NCH_3), 19.0 (ArCH_3)

Spectre de masse m/z : 289 (M^+ , 7) ; 287 (M^+ , 20) ; 217 (20) ; 119 (100) ; 91 (63)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3275 (OH) ; 1665 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ C: 66.67 ; H: 4.86 ; Cl: 12.33 ; N: 4.86
 trouvé C: 66.73 ; H: 4.71 ; Cl: 12.43 ; N: 5.20

♦ 3-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-5-trifluorométhyl-1-isoindolone 33



Rdt : 78 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 146-147

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.48 (s, 3H, ArCH_3) ; 2.65 (s, 3H, NCH_3) ; 4.84 (s, 1H, OH) ; 7.03 (d, $J=6.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.25-7.60 (m, 5H, H_{arom}) ; 8.26 (d, $J=6.5$, 1H, H_{arom})

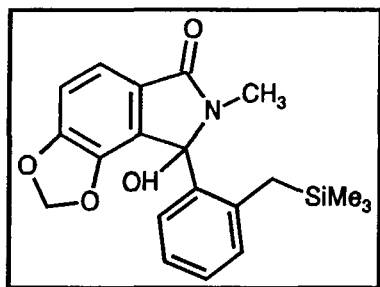
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 168.7 (CO), 148.3, 134.8, 134.4, 133.9, 130.6 (d, $J=263.3$, CF_3), 126.7, 90.1 (C-OH) ; CH : 129.4, 128.5, 126.6, 123.3, 119.9 ; CH_3 : 24.1 (NCH_3), 19.8 (ArCH_3)

Spectre de masse m/z : 321 (M^+ , 54) ; 176 (25) ; 118 (100) ; 90 (35)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3215 (OH) ; 1667 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ C: 63.55 ; H: 4.36 ; F: 17.76 ; N: 4.36
 trouvé C: 63.81 ; H: 4.30 ; F: 18.06 ; N: 4.51

♦ 3-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-[(triméthylsilyl)méthyl]phényl)-4,5-méthylènedioxy-1-isoindolone 40



Rdt : 88 %

Point de fusion (°C) : 175-176

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : Rapport rotamère 1/rotamère 2 : 67/33

rotamère 1	rotamère 2
-0.35 (s, 9H, SiMe ₃)	0.07 (s, 9H, SiMe ₃)
1.47 et 1.65 (2d, J=15.5, 2H, ArCH ₂ Si)	2.31 et 3.27 (2d, J=11.5, 2H, ArCH ₂ Si)
2.53 (s, 3H, NCH ₃)	2.68 (s, 3H, NCH ₃)
4.50 (s, 1H, OH)	4.61 (s, 1H, OH)
8.23 (brs, 1H, H _{arom})	

massifs en commun : 5.60 et 6.03 (m, 2H₁+2H₂, OCH₂O) ; 6.63-7.25 (m, 5H₁+6H₂, H_{arom})

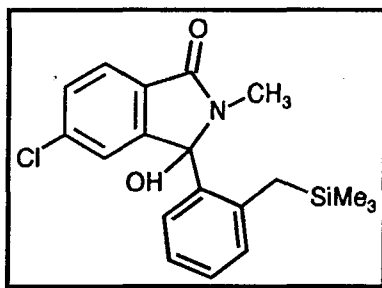
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.3 (2CO), 152.8, 147.5, 142.3, 140.5, 139.8, 135.6, 91.2 (C-OH rotamère 2), 89.7 (C-OH rotamère 1) ; CH : 133.8, 129.5, 128.4, 128.1, 126.0, 125.8, 124.7, 124.2, 116.3, 115.9, 108.9 ; CH₂ : 102.2 (OCH₂O rotamère 1), 101.9 (OCH₂O rotamère 2), 24.1 (ArCH₂Si rotamère 1), 20.7 (ArCH₂Si rotamère 2) ; CH₃ : 25.8 (NCH₃ rotamère 2), 24.1 (NCH₃ rotamère 1), 0.4 (SiMe₃)

Spectre de masse m/z : 369 (M⁺, 37) ; 354 (24) ; 311 (24) ; 73 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3268 (OH) ; 1678 (CO)

Analyse calculé pour C₂₀H₂₃NO₄Si C: 65.04 ; H: 6.23 ; N: 3.79 ; Si: 7.60
trouvé C: 65.22 ; H: 6.29 ; N: 4.03 ; Si: 7.47

♦ 5-Chloro-3-hydroxy-2-méthyl-3-(2-[(triméthylsilyl)méthyl]phényl)-1-isoindolone 41

**Rdt** : 79 %**Point de fusion** (°C) : 163-164**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : Rapport rotamère 1/rotamère 2 : 50/50

rotamère 1	rotamère 2
-0.37 (s, 9H, SiMe ₃)	0.11 (s, 9H, SiMe ₃)
1.31 et 1.49 (2d, J=14.6, 2H, ArCH ₂ Si)	2.44 et 3.29 (2d, J=12.2, 2H, ArCH ₂ Si)
2.57 (s, 3H, NCH ₃)	2.75 (s, 3H, NCH ₃)
5.05 (s, 1H, OH)	5.16 (s, 1H, OH)
6.54 (d, J=8.0, 1H, H _{arom})	
8.24 (m, 1H, H _{arom})	

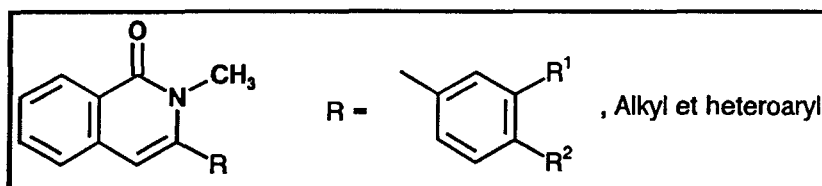
massifs en communs : 6.85-7.48 (m, 5H₁+7H₂, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 167.1 (2CO), 151.8, 141.2, 139.2, 138.8, 132.7, 132.1, 128.8, 126.1, 93.9 (C-OH), 89.9 (C-OH) ; CH : 138.7, 132.3, 130.5, 129.6, 129.4, 129.1, 128.2, 127.6, 124.6, 124.3, 124.2, 123.8, 123.2 ; CH₂ : 24.3 (ArCH₂Si), 20.8 (ArCH₂Si) ; CH₃ : 26.6 (NCH₃), 24.5 (NCH₃), -1.0 (SiMe₃)

Spectre de masse m/z : 359 (M⁺, 8) ; 358 (11) ; 357 (5) ; 344 (21) ; 234 (25) ; 73 (100)**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 3215 (OH) ; 1669 (CO)

Analyse calculé pour C₁₉H₂₂ClNO₂Si C:63.51 ; H: 6.13 ; Cl: 9.89 ; N: 3.90 ; Si: 7.66
trouvé C:63.38 ; H: 6.40 ; Cl: 9.66 ; N: 3.86 ; Si: 7.88

IV/ SYNTHÈSES DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HETEROARYLISOQUINOLONES 1,6-16 OBTENUES A PARTIR DES COMPOSES 42-53 PAR TRAITEMENT AVEC UNE SOURCE D'ION FLUORURE (F⁻)



Plusieurs sources d'ions fluorures ont été testées au laboratoire. La première partie de ce paragraphe porte donc sur la synthèse de ces sources d'ions fluorures suivi des modes opératoires concernant leur utilisation.

1°) En présence de fluorure de tris(diéthylamino)sulfonium (TASF) dans le diméthylformamide⁷

a) Préparation du TASF

A une solution étherée (20 cm³) de fluorure de diéthylaminosulfure (DAST) refroidie à -78°C sont additionnés goutte à goutte et sous courant d'argon 6.4 g (44 mmole) de diéthylaminotriméthylsilane. Le mélange est agité pendant 15 minutes à cette température puis ramené progressivement à température ambiante. L'agitation se poursuit pendant 72 heures. La solution initialement homogène se sépare en deux phases.

La phase supérieure est enlevée à l'aide d'une seringue. La phase inférieure est lavée avec trois fois 10 cm³ d'éther éthylique anhydre et séchée sous pression réduite pour donner le TASF sous forme solide (4.87 g, 13.2 mmole).

Le solide est dissous dans du diméthylformamide pour donner 13.2 cm³ d'une solution 1M. La solution est stockée sous atmosphère inerte.

b) Utilisation du TASF

A une solution du produit disilylé **42** (1 mmole) dans 20 cm³ de diméthylformamide fraîchement distillé sont additionnées sous courant d'argon et à -30°C, à l'aide d'une seringue, 2 cm³ d'une solution 1M de TASF (soit 2 mmole). Le mélange est agité pendant deux heures à -30°C puis hydrolysé avec 30 cm³ d'une solution d'hydroxyde d'ammonium 10 %.

Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 20 cm³ d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Les produits sont isolés sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (60/40).

Rdt: 61 % d'isoquinolones **1** + 16 % de produit désilylé **18**.

2°) En présence de fluorure de césium (CsF) dans le diméthylformamide⁸

Une solution contenant 1 mmole du produit disilylé **42**, 1.5 mmole de fluorure de césium (préalablement séché à la pompe à palette pendant quatre heures) dans 10 cm³ de diméthylformamide fraîchement distillé, est agitée à température ambiante et sous azote pendant cinq heures.

Le mélange est alors versé dans 25 cm³ de benzène, lavé avec trois fois 30 cm³ d'eau distillée et séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

Rdt: 56 % d'isoquinolone **1** + 14 % de produit désilylé **18**

3°) En présence de fluorure de potassium (KF) et d'éther couronne dans le tétrahydrofurane⁹

a) Préparation des réactifs

Le fluorure de potassium est mis dans un four à 120°C pendant deux heures et l'éther couronne est séché à la pompe à palette pendant deux heures.

b) Mode opératoire

Une solution contenant 2 mmole de fluorure de potassium, 0.2 mmole d'éther couronne et 1 mmole du produit disilylé **42** dans 30 cm³ de tétrahydrofurane est portée à reflux pendant 48 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

Rdt: 64 % d'isoquinolone **1** + 15 % de produit désilylé **18**.

4°) En présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane¹⁰

Dans un bicol muni d'un bouchon à jupe rabattable et d'un barreau aimanté sont placés 0.5 g de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Le produit est alors séché pendant 48 heures à 40-45°C sous pression réduite (0.05 mm Hg).

A une solution de 0.41 g (1.57 mmole) de fluorure de tétrabutylammonium anhydre dans 10 cm³ de tétrahydrofurane fraîchement distillé est additionnée à 20°C et sous atmosphère d'argon, une solution d'imide disilylée **42** (1.57 mmole) dans 5 cm³ de tétrahydrofurane.

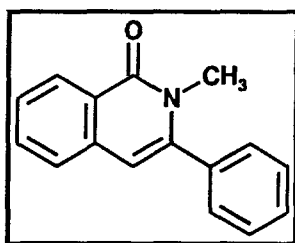
Le mélange est agité pendant 15 minutes à température ambiante puis hydrolysé avec 20 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 10 %. La phase aqueuse est extraite avec deux fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu est séparé sur colonne de silice avec comme éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (60/40).

Rdt: 84 % d'isoquinolone 1. Pas de trace de produit désilylé 18.

Remarque: Les meilleurs résultats ayant été obtenus avec le fluorure de tétrabutylammonium, toutes les isoquinolones 1,6-16 décrites par la suite de ce chapitre ont été synthétisées en suivant ce protocole réactionnel.

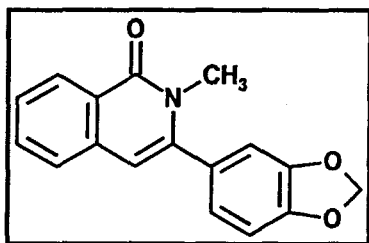
5°) Caractéristiques physiques des composés 1,6-16

◆ 2-Méthyl-3-phényl-1(2*H*)-isoquinolone 1⁶



Les analyses spectrales relatives au produit 1 ont déjà été décrites p.195.

◆ 2-Méthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1(2*H*)-isoquinolone 6¹



Rdt : 76 %

Point de fusion (°C) : 114-115 (Lit.¹ : 115)

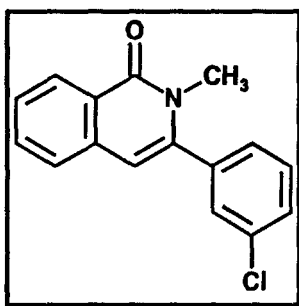
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.45 (s, 3H, NCH₃) ; 6.06 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.45 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 6.84-6.89 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.44-7.49 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.59-7.65 (m, 1H, H_{arom}) ; 8.45 (d, J=7.5, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.4 (CO), 148.2, 147.7, 143.5, 136.3, 129.9, 124.9 ; CH : 132.2, 127.8, 126.5, 125.7, 122.7, 109.3, 108.4, 107.5 (CH_{vinylique}) ; CH₂ : 101.5 (OCH₂O) ; CH₃ : 34.0 (NCH₃)

Spectre de masse m/z : 279 (M⁺, 100) ; 278(94) ; 248(20) ; 220(21)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1653 ; 1616 (CO)

◆ 3-(3-Chlorophényl)-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 7



Rdt : 75 %

Point de fusion (°C) : 119-120

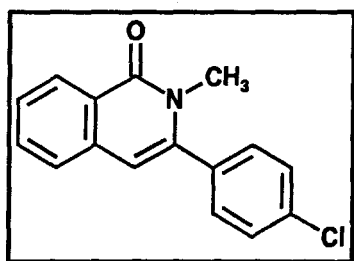
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.38 (s, 3H, NCH₃) ; 6.45 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 7.28-7.69 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.46 (d, J=7.9, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.4 (CO), 142.6, 138.0, 136.2, 130.1, 125.3 ; CH : 134.9, 132.5, 129.3, 129.1, 128.1, 127.2, 127.1, 126.1, 108.0 (CH_{vinylique}) ; CH₃ : 34.3 (NCH₃)

Spectre de masse m/z : 271 (M⁺, 26) ; 270 (M⁺-1, 43) ; 269 (78) ; 268 (100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1644 ; 1618 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₂ ClNO	C: 71.11 ; H: 4.44 ; Cl: 13.15 ; N: 5.18
	trouvé	C: 71.05 ; H: 4.66 ; Cl: 13.01 ; N: 5.13

◆ 3-(4-Chlorophényl)-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 8¹

Rdt : 75 %

Point de fusion (°C) : 142-143 (Lit.¹ : 142)

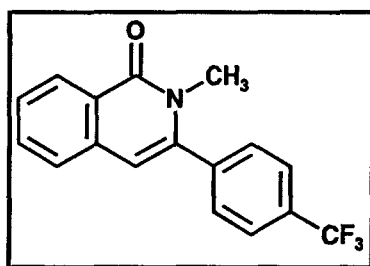
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.42 (s, 3H, NCH₃) ; 6.44 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 7.28-7.57 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.46 (d, J=7.7, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 163.3 (CO), 142.6, 136.1, 135.1, 134.6, 125.0 ; CH : 132.4, 130.1, 128.9, 127.9, 126.9, 125.9, 107.5 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_3 : 34.1 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 271 (M^+ , 28) ; 269 (100)

IR (KBr , ν cm^{-1}) : 1645 ; 1616 (CO)

◆ 2-Méthyl-3-(4-trifluorométhylphényl)-1(2H)-isoquinolone 9



Rdt : 72 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 154-155

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.43 (s, 3H, NCH_3) ; 6.47 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.49-7.79 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.47 (d, $J=8.6$, 1H, H_{arom})

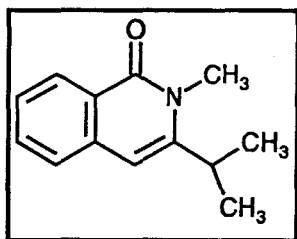
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 163.2 (CO), 142.4, 139.7, 136.1, 134.8, 129.5 (CF_3 , d, $J=290.0$), 129.3 ; CH : 132.5, 127.9, 127.1, 125.8, 125.7, 125.2, 108.0 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_3 : 34.1 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 303 (M^+ , 80) ; 302 (100) ; 284 (19)

IR (KBr , ν cm^{-1}) : 1643 ; 1621 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$	C: 67.33 ; H: 3.96 ; F: 18.81 ; N: 4.62
	trouvé	C: 67.09 ; H: 4.25 ; F: 19.06 ; N: 5.36

◆ 3-Isopropyl-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 10¹



Rdt : 42 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 83-84 (Lit.¹ : 84)

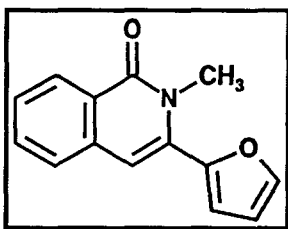
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.31 (d, $J=6.6$, 6H, 2CH_3) ; 3.08 (sept, $J=6.6$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 3.65 (s, 3H, NCH_3) ; 6.40 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.37 (t, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.43 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.58 (t, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 8.39 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 163.2 (CO), 149.1, 136.2, 123.8 ; CH : 131.6, 127.3, 125.5, 125.1, 101.3 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$), 29.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; CH_3 : 29.6 (NCH_3), 21.9 (2CH_3)

Spectre de masse m/z : 201 (M^+ , 74) ; 186 (100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1645 ; 1616 (CO)

◆ **3-(2-Furyl)-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 11**



Rdt : 59 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 68-69

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.60 (s, 3H, NCH_3) ; 6.52 (dd, $J=3.4-1.8$, 1H, H_{furan}) ; 6.65 (dd, $J=3.4-0.6$, 1H, H_{furan}) ; 6.74 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.48-7.53 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.57 (dd, $J=1.8-0.6$, 1H, H_{furan}) ; 7.61-7.64 (m, 1H, H_{arom}) ; 8.43 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom})

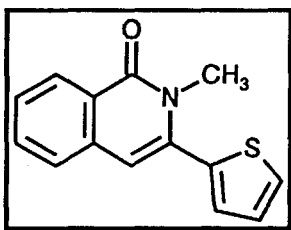
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 162.7 (CO), 148.2, 135.6, 133.4, 124.3 ; CH : 143.2, 132.3, 127.9, 127.2, 125.8, 111.2, 108.2 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_3 : 33.2 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 225 (M^+ , 100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1647 ; 1619 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	C: 74.67 ; H: 4.89 ; N: 6.22
	trouvé	C: 74.83 ; H: 5.06 ; N: 6.05

♦ 3-(2-thiényle)-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 12

**Rdt** : 56 %**Point de fusion** (°C) : 88-90

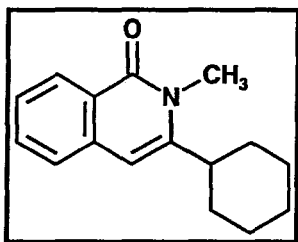
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.56 (s, 3H, NCH₃) ; 6.56 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 7.11-7.78 (m, 6H, 3H_{arom} + 3H_{thiophène}) ; 8.46 (d, J=7.5, 1H, H_{arom})

Spectre de masse m/z : 241 (M⁺, 100) ; 240 (94) ; 184 (6)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1643 ; 1617 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₁ ONS	C: 69.68 ; H: 4.59 ; N: 5.80 ; S: 13.29
	trouvé	C: 69.36 ; H: 4.46 ; N: 5.44 ; S: 13.01

♦ 3-Cyclohexyle-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 13

**Rdt** : 48 %**Point de fusion** (°C) : 86-87

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.24-1.45 (m, 5H, H_{cyclohexyle}) ; 1.78-2.00 (m, 5H, H_{cyclohexyle}) ; 2.59-2.65 (m, 1H, H_{cyclohexyle}) ; 3.64 (s, 3H, NCH₃) ; 6.34 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 7.36-7.44 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.57 (d, J=7.0, 1H, H_{arom}) ; 8.36 (d, J=8.0, 1H, H_{arom})

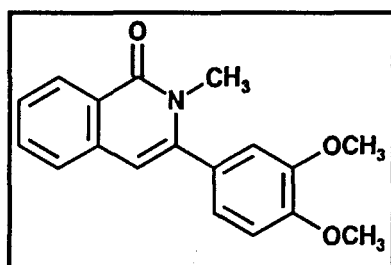
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.7 (CO), 148.3, 136.6, 124.2 ; CH : 127.8, 125.8, 125.4, 124.2, 102.5 (CH_{vinyle}), 40.5 ; CH₂ : 30.3, 26.7, 26.1 ; CH₃ : 33.1 (NCH₃)

Spectre de masse m/z : 241 (M⁺, 100)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1648 ; 1617 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₉ NO	C: 79.67 ; H: 7.88 ; N: 5.81
	trouvé	C: 79.82 ; H: 8.11 ; N: 6.05

◆3-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 14



Rdt : 75 %

Point de fusion (°C) : 172-173

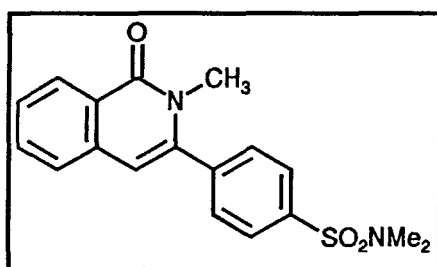
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.43 (s, 3H, NCH₃) ; 3.90 (s, 3H, OCH₃) ; 3.94 (s, 3H, OCH₃) ; 6.46 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 6.88-6.96 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.44-7.49 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.59-7.66 (m, 1H, H_{arom}) ; 8.43 (d, J=7.8, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.5 (CO), 149.7, 149.1, 143.9, 128.9, 125.8, 112.2 ; CH : 136.5, 132.3, 127.9, 126.6, 124.9, 121.6, 111.3, 107.5 (CH_{vinylique}) ; CH₃ : 56.1 (2OCH₃), 34.2 (NCH₃)

Spectre de masse m/z : 295 (M⁺, 100) ; 294 (M⁺-1, 68)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1647 ; 1620 (CO)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	C: 73.22 ; H: 5.76 ; N: 4.74
	trouvé	C: 73.41 ; H: 5.97 ; N: 4.63

◆3-[(N^o,N^o-Diméthylsulfamoyl)phényl]-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 15

Rdt : 66 %

Point de fusion (°C) : 182-183

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.77 (s, 6H, SO₂NMe₂) ; 3.42 (s, 3H, NCH₃) ; 6.47 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 7.49-7.55 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.63-7.70 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.84-7.92 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.41 (d, J=7.9, 1H, H_{arom})

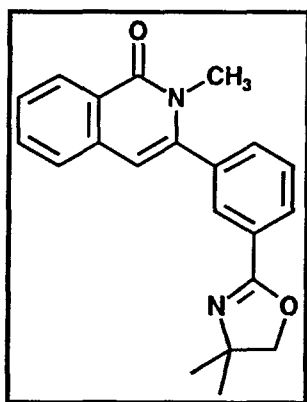
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.3 (CO), 141.4, 140.7, 137.6, 135.3, 126.2 ; CH : 132.9, 132.5, 129.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.2, 126.0, 108.3 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_3 : 37.9 (SO_2NMe_2), 34.2 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 342 (M^+ , 100)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1644 ; 1618 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ C: 63.16 ; H: 5.26 ; N: 8.19 ; S: 9.36
trouvé C: 62.94 ; H: 5.51 ; N: 8.15 ; S: 9.44

◆ 3-[3-(4,4-Diméthyl-4.5-dihydrooxazol-2-yl)phényl]-2-méthyl-1(2H)-isoquinolone 16



Rdt : 28 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 101-102

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.26 (s, 6H, 2CH_3) ; 3.38 (s, 3H, NCH_3) ; 4.02 (s, 2H, CH_2) ; 6.41 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.23-7.51 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.62-7.73 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.41 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom})

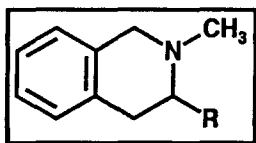
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 163.9 (CO), 158.5, 143.7, 135.2, 134.3, 130.1, 79.1 ; CH : 132.0, 130.6, 129.8, 129.3, 129.0, 128.5, 123.6, 107.6 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 68.1 ; CH_3 : 34.5 (NCH_3), 28.1 (2CH_3)

Spectre de masse m/z : 332 (M^+ , 100) ; 331 (76)

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1646 ; 1620 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ C: 75.90 ; H: 6.02 ; N: 8.43
trouvé C: 76.21 ; H: 6.43 ; N: 8.27

V/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYL-3-ALKYL, ARYL ET HÉTÉROARYL-1,2,3,4-TÉTRAHYDROISOQUINOLINES 63-66



Deux méthodes ont été développées pour accéder aux composés **63-66**

La première (méthode A) consiste à réduire au préalable la double liaison stilbénique par le biais d'une hydrogénolyse catalysée au palladium en présence de formiate d'ammonium pour donner naissance aux 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolones **67-69**. Ces composés sont ensuite réduits à l'aide d'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane.

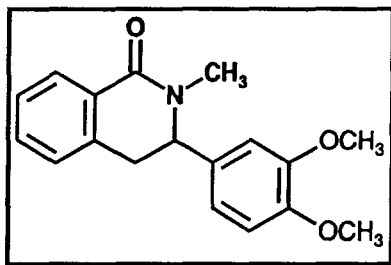
Une méthode alternative (méthode B) repose sur une double réduction chimique utilisant successivement de l'hydrure d'aluminium et de lithium (réduction de la fonction carbonyle) et le cyanoborohydrure de sodium (réduction de l'énamine).

1°) Synthèse des composés 63-65 par la méthode A

a) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 67-69

Une suspension des composés **8,10,14** (4 mmole) et de palladium sur charbon 10 % (40 mg) dans 50 cm³ de méthanol est traitée par une solution de formiate d'ammonium (6 mmole) dans 10 cm³ d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures. La solution est filtrée sur célite et évaporée. Le résidu est ensuite agité dans un mélange de 40 cm³ de dichlorométhane et 40 cm³ d'eau.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60). Les cristaux sont alors recristallisés dans l'éthanol.

♦ 2-Méthyl-3-(3,4-diméthoxyphényl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one 67

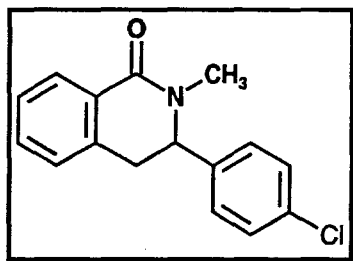
Rdt : 95 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 2.86 (dd, $J=15.9-3.1$, 1H, CH_2Ar) ; 2.96 (s, 3H, NCH_3) ; 3.46 (dd, $J=15.9-6.6$, 1H, CH_2Ar) ; 3.58 (s, 3H, OCH_3) ; 3.64 (s, 3H, OCH_3) ; 4.57 (dd, $J=6.6-3.1$, 1H, NCHAr) ; 6.43-6.61 (m, 3H, H_{arom}) ; 6.35-6.91 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.15-7.22 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.98-8.05 (m, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 164.6 (CO), 149.0, 148.4, 135.3, 132.3, 129.1 ; CH : 131.7, 127.5, 127.4, 126.9, 118.4, 111.0, 109.3, 61.4 (NCHAr) ; CH_2 : 35.7 (CH_2Ar) ; CH_3 : 55.6 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 33.9 (NCH_3)

Spectre de masse m/z : 201 (M^+ , 74) ; 186 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	C: 72.73 ; H: 6.40 ; N: 4.71
	trouvé	C: 72.61 ; H: 6.56 ; N: 4.72

♦ 2-Méthyl-3-(4-chlorophényl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one 68

Rdt : 89 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 103-104

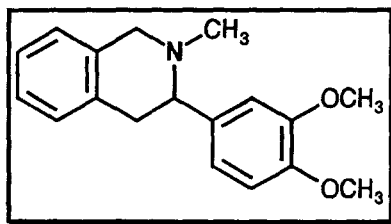
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.01 (dd, $J=15.9-2.9$, 1H, CH_2Ar) ; 3.08 (s, 3H, NCH_3) ; 3.64 (dd, $J=15.9-6.8$, 1H, CH_2Ar) ; 4.74 (dd, $J=6.8-2.9$, 1H, NCHAr) ; 6.92-7.38 (m, 7H, H_{arom}) ; 8.11-8.18 (m, 1H, H_{arom})

2°) Synthèse des composés 63-66 par la méthode B

0.75 g de LiAlH_4 (20 mmole) sont ajoutés par petites portions à une solution d'isoquinolone **8,10,12,14** (4 mmole) dans le THF anhydre (40 cm^3), 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 cm^3 d'un mélange éther éthylique-THF (50/50). Après filtration et concentration sous pression réduite, l'énamine instable est dissoute dans 30 cm^3 de méthanol anhydre (distillé sur magnésium) 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 $\text{pH} = 4-5$, 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 cm^3 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 avec 3 fois 40 cm^3 d'éther éthylique.

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 en utilisant les conditions chromatographiques de la méthode A pour délivrer un solide qui est finalement recristallisé dans un mélange acétone-éther éthylique.

3°) Caractéristiques physiques des composés 63-66**◆ 2-Méthyl-3-(3,4-diméthoxyphényl)-1,2,3,4-tétrahydro-2H-isoquinoline 63**

Point de fusion ($^\circ\text{C}$) : 90-91

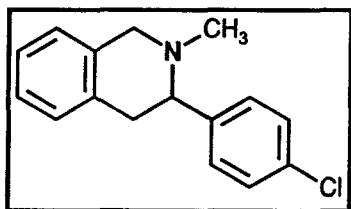
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 2.17 (s, 3H, NCH_3) ; 2.95 (dd, $J=16.4-4.0$, 1H, CH_2Ar) ; 3.14 (dd, $J=10.1-4.0$, 1H, CH_2Ar) ; 3.33 (dd, $J=10.1-4.0$, 1H, NCHAr) ; 3.58 (d,

$J=15.4$, 1H, NCH₂Ar) ; 3.86 (s, 3H, OCH₃) ; 3.87 (s, 3H, OCH₃) ; 4.01 (d, $J=15.4$, 1H, NCH₂Ar) ; 6.83 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.85 (d, $J=1.9$, 1H, H_{arom}) ; 6.93 (d, $J=1.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.03-7.15 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 149.3, 148.3, 135.4, 134.3, 134.2 ; CH : 128.0, 126.3, 126.0, 125.8, 120.2, 110.8, 110.2, 66.4 (NCHAr) ; CH₂ : 58.9 (NCH₂Ar), 35.7 (CH₂Ar) ; CH₃ : 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 38.5 (NCH₃)

Analyse	calculé pour C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	C: 72.24 ; H: 7.02 ; N: 4.68
	trouvé	C: 72.31 ; H: 7.09 ; N: 4.61

♦ 2-Méthyl-3-(4-chlorophényl)-1,2,3,4-tétrahydro-2H-isoquinoline 64

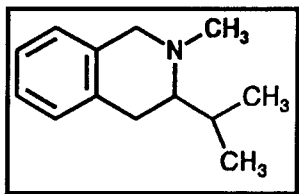


Point de fusion (°C) : 84-85

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.19 (s, 3H, NCH₃) ; 2.98 (dd, $J=16.3-3.9$, 1H, CH₂Ar) ; 3.10 (dd, $J=10.0-3.9$, 1H, CH₂Ar) ; 3.37 (dd, $J=10.0-3.9$, 1H, NCHAr) ; 3.63 (d, $J=15.4$, 1H, NCH₂Ar) ; 4.08 (d, $J=15.4$, 1H, NCH₂Ar) ; 7.03-7.32 (m, 8H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 139.6, 136.1, 135.2, 134.2 ; CH : 128.5, 127.9, 127.6, 126.5, 125.7, 125.2, 66.4 (NCHAr) ; CH₂ : 58.7 (NCH₂Ar), 35.5 (CH₂Ar) ; CH₃ : 38.3 (NCH₃)

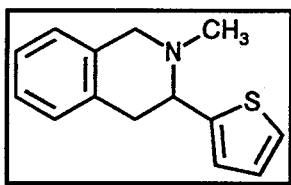
Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₁₆ NCl	C: 74.56 ; H: 6.21 ; Cl: 13.79 ; N: 5.44
	trouvé	C: 74.61 ; H: 6.08 ; Cl: 13.68 ; N: 5.63

♦ 2-Méthyl-3-isopropyl-1,2,3,4-tétrahydro-2*H*-isoquinoléine 65

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.29 (d, $J=6.5$, 6H, 2CH_3) ; 2.21 (s, 3H, NCH_3) ; 2.90 (dd, $J=16.1$, 3.6, 1H, CH_2Ar) ; 3.05-3.82 (m, 2H, 1H CH_2Ar + $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 3.37 (dd, $J=10.4$ -3.6, 1H, NCH) ; 3.75 (d, $J=15.4$, 1H, NCH_2Ar) ; 4.08 (d, $J=15.4$, 1H, NCH_2Ar) ; 6.75-7.08 (m, 4H, H_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 145.2, 134.7 ; CH : 129.1, 128.5, 128.0, 127.5, 65.8 (NCHAr) ; CH_2 : 57.5 (NCH_2Ar), 36.1 (CH_2Ar), 30.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; CH_3 : 38.3 (NCH_3), 21.8 (2CH_3)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$	C: 82.54 ; H: 10.05 ; N: 7.41
	trouvé	C: 82.68 ; H: 9.99 ; N: 7.33

♦ 2-Méthyl-3-thiényl-1,2,3,4-tétrahydro-2*H*-isoquinoléine 66

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 2.15 (s, 3H, NCH_3) ; 2.99 (dd, $J=16.3$, 3.8, 1H, CH_2Ar) ; 3.09 (dd, $J=10.2$ -3.8, 1H, CH_2Ar) ; 3.30 (dd, $J=10.2$ -3.8, 1H, NCH) ; 3.65 (d, $J=15.6$, 1H, NCH_2Ar) ; 4.06 (d, $J=15.6$, 1H, NCH_2Ar) ; 6.83-7.18 (m, 7H, 4H_{arom} + $3\text{H}_{\text{thiophène}}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 145.6, 135.8, 134.7 ; CH : 142.8, 128.7, 128.1, 127.3, 126.6, 125.2, 110.9, 66.2 (NCH) ; CH_2 : 57.9 (NCH_2Ar), 35.8 (CH_2Ar) ; CH_3 : 38.5 (NCH_3)

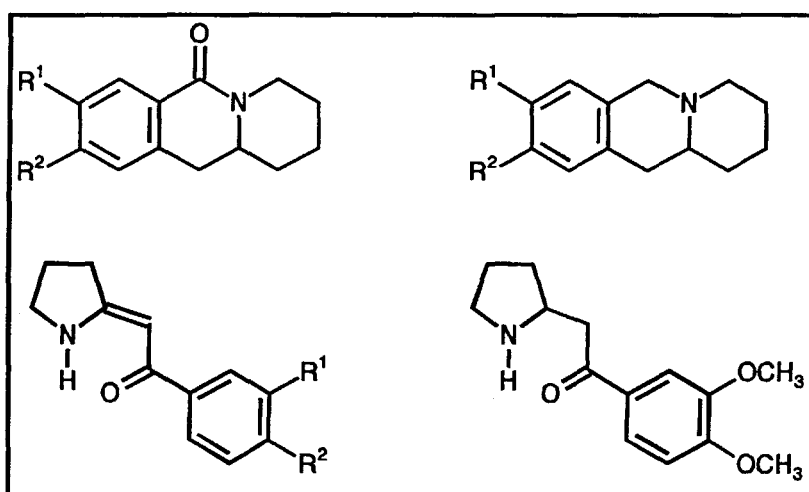
Analyse	calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NS}$	C: 73.36 ; H: 6.55 ; N: 6.11 ; S: 13.98
	trouvé	C: 73.18 ; H: 6.73 ; N: 5.95 ; S: 14.14

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A. Couture, H. Cornet et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3857.
2. A. Couture, H. Cornet et P. Grandclaudon, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 440
3. A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych et E. D. Mikelich, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.
4. I. E. Marko et A. Mekhafia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7237.
5. B. L. Chenard, C. Slapak, D. K. Anderson et J. S. Swenton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 179.
6. (a) L. Kronber et B. Danielson, *Acta Pharm. Suec.* **1971**, *8*, 373.
(b) M. A. Haimova, V. I. Ognyanov et N. M. Mollov, *Synthesis* **1980**, 845.
7. (a) W. J. Middleton, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 221.
(b) R. Noyori, I. Nishida et J. Sakuta, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598.
8. M. Hojo, M. Ohkuma, N. Ishibashi et A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5943.
9. C. L. Liotta et H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250.
10. (a) D. P. Cox, J. Terpinski et W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216.
(b) A. Katritsky et S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5419.

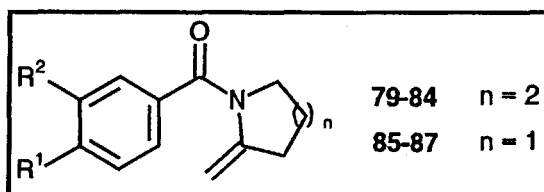
Partie expérimentale relative au chapitre II

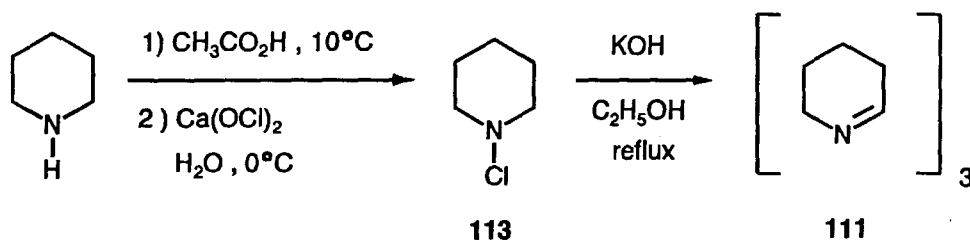
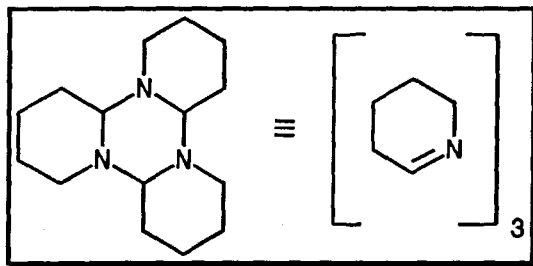
- SYNTHESE DES NOYAUX BENZOQUINOLIZIDINONE ET BENZOQUINOLIZIDINE
- SYNTHESE D'ENAMINO-CETONES
- APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA RUSPOLINONE



I/ SYNTHESE DES 2-METHYLENE-1-AROYLPIPERIDINES ET PYRROLIDINES

79-87



1°) Synthèse de l' α -tripipéridéine 111 ¹**a) Synthèse de la *N*-chloropipéridine 113**

A une solution aqueuse 0.8M d'hypochlorite de calcium (Ca(OCl)_2) placée dans un réacteur d'un litre muni d'une encre d'agitation en téflon et d'un thermomètre est additionnée goutte à goutte une solution d'acétate de pipéridinium préparée en ajoutant 40 cm^3 d'acide acétique glacial à 60 g de pipéridine. La température durant l'addition ne doit pas dépasser 0°C . Après addition, le mélange est extrait avec trois fois 150 cm^3 d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium pendant une nuit au frigidaire (4°C). Après filtration et évaporation de l'éther, on obtient une solution légèrement jauneâtre de *N*-chloropipéridine 113.

b) Synthèse de l' α -tripipéridéine 111

Dans un réacteur d'un litre muni d'une ancre d'agitation en téflon et d'une ampoule en brome sont dissous 90 g d'hydroxyde de potassium dans 400 cm^3 d'éthanol absolu. Le mélange est porté à reflux, après quoi la solution de *N*-chloropipéridine 113 est ajoutée goutte à goutte. Lors de l'addition, la solution se trouble (apparition d'un précipité de chlorure de potassium). Après 2h30 de chauffage à reflux, le mélange est agité pendant deux heures à température

ambiante puis laissé au repos pendant 48 heures durant lesquelles la tétrahydropyridine trimérisise.

Après filtration du chlorure de potassium, l'éthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 30 cm³ d'acétone et placé au congélateur (-20°C) pendant une nuit. Les cristaux obtenus sont filtrés et lavés avec deux fois 10 cm³ d'acétone pour donner 28 g d' α -tripipéridéine. (Remarque: l' α -tripipéridéine est le plus stable des deux isomères que l'on peut obtenir: la β -tripipéridéine, qui est l'isomère le moins stable, à un point de fusion de 70-71°C et peut être converti en α -tripipéridéine par recristallisation dans l'acétone contenant 2% d'eau. D'autre part, pour une meilleure conservation, l' α et la β -tripipéridéine doivent être maintenues dans un dessiccateur en présence d'hydroxyde de potassium).

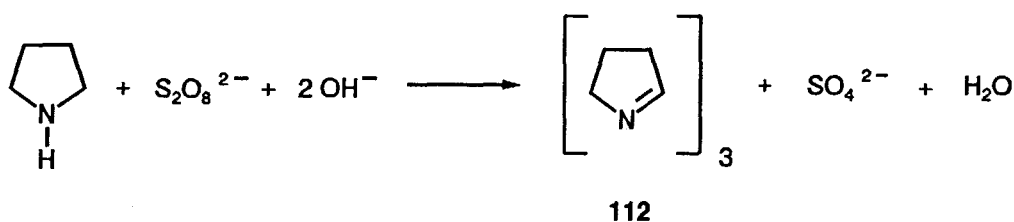
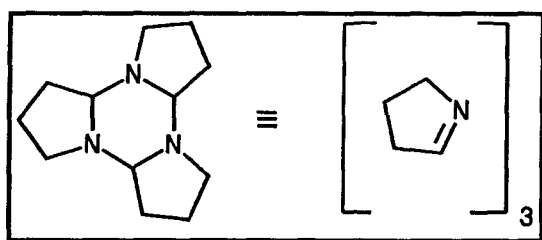
c) Caractéristiques physiques de l' α -tripipéridéine 111

Rdt : 42%

Point de fusion (°C) : 59-61

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : CH₂ : 46.1, 28.9, 25.5, 22.1 ; CH : 81.6

2°) Synthèse du trimère de la 1-pyrroline 112²



A un mélange de pyrrolidine (10.6 g, 0.15 mole), d'hydroxyde de sodium (12 g, 0.3 mole) et de nitrate d'argent (127 mg, 0.75 mmole) dans l'eau (150 cm³) est additionnée goutte

à goutte et à une température inférieure à 0°C, une solution aqueuse à 25% de peroxydisulfate de sodium (35.7 g, 0.15 mole).

Le mélange est agité pendant 2h30 à cette température, puis saturé avec du chlorure de sodium et extrait avec deux fois 150 cm³ de dichlorométhane avant d'être séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 5.3 g du trimère de la 1-pyrroline **112** sous forme d'une huile orangeâtre (Rdt: 50%).

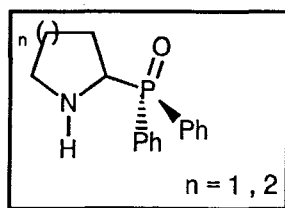
3°) Synthèse de l'oxyde de diphénylphosphine (Ph₂POH)³

Un mélange de chlorodiphénylphosphine (Ph₂PCl) (17 g, 0.077 mole) et d'eau (6 g, 0.33 mole) dans 100 cm³ de toluène est porté à reflux pendant 17 heures. L'eau est éliminée par distillation azéotropique puis le toluène restant est évaporé sous pression réduite.

Le résidu est dissous dans 200 cm³ d'éther éthylique, lavé avec une solution aqueuse de carbonate de sodium 5%. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium.

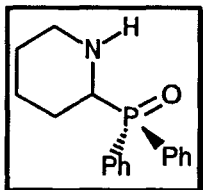
Après évaporation des solvants, on obtient une huile légèrement jauneâtre qui finit par recristalliser lentement au frigidaire (4°C) pour donner 13 g d'un solide blanc (F : 50-52°C) d'oxyde de diphénylphosphine (Rdt: 86 %).

4°) Synthèse des amines phosphorylées 109,110



a) Synthèse des composés 109,110

Une solution des triazines **111,112** (0.1 mole) et d'oxyde de diphénylphosphine (0.3 mole) dans le toluène (100 cm³) est portée à reflux pendant quatre heures. Après refroidissement, le toluène est éliminé sous pression réduite. Le brut est alors mis en solution dans 30 cm³ d'éther éthylique. L'amine phosphorylée qui a précipité dans l'éther est alors filtrée et recristallisée dans un mélange d'hexane-toluène.

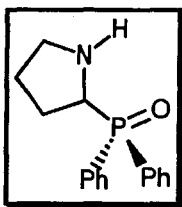
b) Caractéristiques physiques des composés 109,110◆ 2-Diphénylphosphinoylpipéridine 109**Rdt** : 94%**Point de fusion** (°C) : 139-140

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.32-1.65 (m, 4H, 3H_{cyclohexyl}+N-H) ; 1.75-1.95 (m, 3H, CH₂) ; 2.52-2.56 (m, 1H, NCH₂) ; 3.11 (d, J=10.9, 1H, NCH₂) ; 3.46 (qd, J= 7.1-2.5, 1H, CH-P) ; 7.42-7.65 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.71-7.80 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.91-8.02 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 130.3 (d, J=82.5, C-P) ; CH : 131.8 (d, J=8.2), 131.4 (d, J=8.8), 128.5 (2d, J=11.3), 56.6 (d, J=83.8, CH-P) ; CH₂ : 47.4 (d, J=13.4, NCH₂), 26.3, 25.4, 24.8 (d, J=12.6)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.5**IR** (KBr, ν cm⁻¹): 3426 (N-H) ; 1437 (PPh) ; 1185 (PO)**Spectre de masse** m/z : 285 (M⁺, 1) ; 201 (22) ; 84 (100) ; 77 (19) ; 51 (17)

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₂₀ NOP	C: 71.58 ; H: 7.02 ; N: 4.91 ; P: 10.88
	trouvé	C: 71.43 ; H: 7.18 ; N: 4.80 ; P: 10.76

◆ 2-Diphénylphosphinoylpyrrolidine 110**Rdt** : 89%**Point de fusion** (°C) : 109-110

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.62-1.86 (m, 2H, CH_2) ; 1.85-2.22 (m, 3H, $\text{CH}_2+\text{N-H}$) ; 2.85-3.04 (m, 2H, NCH_2) ; 3.86 (td, $J = 8.3-3.5$, 1H, CH-P) ; 7.34-7.62 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.73-8.05 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 131.3 (d, $J=95.8$, C-P) ; CH : 131.7 (d, $J=8.5$), 131.0 (d, $J=8.5$), 130.4 (d, $J=11.5$), 128.4 (d, $J=11.5$), 56.6 (d, $J=85.7$, CH-P) ; CH_2 : 48.1 (d, $J=8.5$, NCH_2), 26.4, 26.2 (d, $J=6.1$)

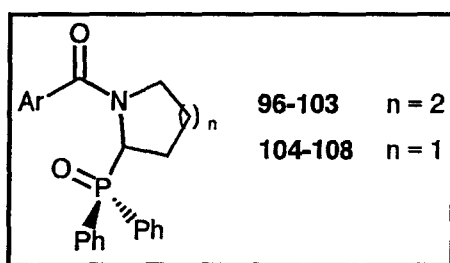
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 31.4

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3420 (N-H) ; 1431 (PPh) ; 1191 (PO)

Spectre de masse m/z : 271 (M^+ , 2) ; 201 (12) ; 77 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NOP}$	C: 70.85 ; H: 6.64 ; N: 5.17 ; P: 11.44
	trouvé	C: 70.71 ; H: 6.83 ; N: 5.02 ; P: 11.67

5°) Synthèse des amides phosphorylés 96-108



a) Synthèse des composés 96-108

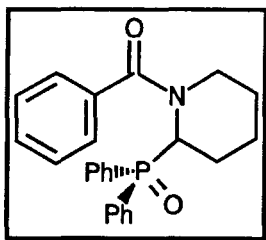
Une solution d'acide carboxylique (0.1 mole) dans le chlorure de thionyle (100 cm^3) est chauffé à reflux pendant une heure. Après refroidissement, le chlorure de thionyle en excès est éliminé sous pression réduite.

Le chlorure d'acide (0.1 mole) obtenu est alors mis en solution dans le toluène (25 cm^3), puis coulé goutte à goutte, sous vigoureuse agitation à 0°C dans une solution d'amine phosphorylée **109,110** (0.1 mole) et de triéthylamine (0.15 mole) dans le toluène (50 cm^3).

Après addition du chlorure d'acide, la solution est maintenue sous agitation pendant deux heures à température ambiante, puis après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, lavage à l'eau distillée (deux fois 20 cm^3) de la phase organique et séchage sur sulfate de magnésium, le toluène est évaporé sous pression réduite et le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

b) Caractéristiques physiques des composés 96-108

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-benzoylpipéridine 96



Rdt : 81%

Point de fusion (°C) : 176-177

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.21-1.42 (m, 1H, CH₂) ; 1.60-2.12 (m, 4H, CH₂) ; 2.39-2.51 (m, 1H, CH₂) ; 3.48 (m, 1H, NCH₂) ; 3.65 (td, *J*= 13.1-2.5, 1H, NCH₂) ; 5.88 (brs, 1H, CH-P) ; 6.78 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.15-7.58 (m, 8H, H_{arom}) ; 7.88-8.05 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 170.6 (CO), 135.4, 130.8 (d, *J*=95.6, C-P) ; CH : 131.9 (d, *J*=8.9), 131.2 (d, *J*=9.8), 131.0 (d, *J*=8.6), 129.5, 128.8 (d, *J*=11.2), 128.4 (d, *J*=11.0), 128.3, 126.4, 48.1 (d, *J*=75.4, CH-P) ; CH₂ : 46.6 (NCH₂), 26.3, 24.4, 20.6

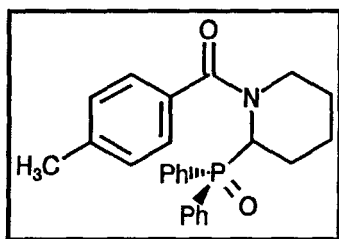
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.3

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1628 (CO) ; 1430 (PPh) ; 1170 (PO)

Spectre de masse m/z : 389 (M⁺, 3) ; 201 (9) ; 188 (98) ; 105 (100)

Analyse	calculé pour C ₂₄ H ₂₄ NO ₂ P	C: 74.03 ; H: 6.17 ; N: 3.60 ; P: 7.98
	trouvé	C: 73.88 ; H: 6.50 ; N: 3.81 ; P: 7.73

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(4-méthylbenzoyl)pipéridine 97



Rdt : 78%

Point de fusion (°C) : 197-198

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.22-1.41 (m, 1H, CH₂) ; 1.51-2.12 (m, 4H, CH₂) ; 2.28 (s, 3H, CH₃) ; 2.41-2.49 (m, 1H, CH₂) ; 3.43 (m, 1H, NCH₂) ; 3.61 (td, J= 13.1-2.5, 1H, NCH₂) ; 5.85 (brs, 1H, CH-P) ; 6.65 (d, J=7.9, 2H, H_{arom}) ; 7.01 (d, J=7.9, 2H, H_{arom}) ; 7.38-7.52 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.85-8.02 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 170.8 (CO), 139.6, 132.4, 131.5 (d, J=92.4, C-P) ; CH : 132.0 (d, J=2.5), 131.9 (d, J=2.7), 131.3 (d, J=13.1), 131.0 (d, J=11.2), 128.8 (d, J=11.0), 128.4 (2CH_{arom}), 128.3 (d, J=11.5), 126.5 (2CH_{arom}), 48.1 (d, J=75.4, CH-P) ; CH₂ : 46.7 (NCH₂), 26.3, 24.4, 20.6 ; CH₃ : 21.3

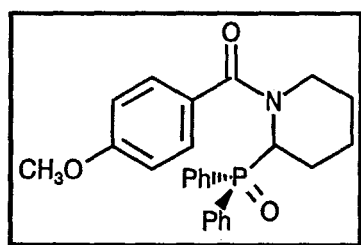
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.3

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1625 (CO) ; 1420 (PPh) ; 1181 (PO)

Spectre de masse m/z : 403 (M⁺, 3) ; 202 (100) ; 119 (99) ; 91 (69)

Analyse	calculé pour C ₂₅ H ₂₆ NO ₂ P	C: 74.44 ; H: 6.45 ; N: 3.47 ; P: 7.70
	trouvé	C: 74.09 ; H: 6.61 ; N: 3.32 ; P: 7.88

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(4-méthoxybenzoyl)pipéridine 98



Rdt : 83%

Point de fusion (°C) : 171-172

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.18-1.37 (m, 1H, CH_2) ; 1.56-2.11 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.39-2.53 (m, 1H, CH_2) ; 3.51 (m, 1H, NCH_2) ; 3.63 (td, $J=12.8-2.3$, 1H, NCH_2) ; 3.71 (s, 3H, OCH_3) ; 5.86 (brs, 1H, CH-P) ; 6.72 (d, $J=2.6$, 2H, H_{arom}) ; 6.81 (d, $J=2.6$, 2H, H_{arom}) ; 7.33-7.56 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.88-8.02 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 170.6 (CO), 160.5, 131.3 (d, $J=96.1$, C-P), 127.4 ; CH : 131.9 (d, $J=9.5$), 130.9 (d, $J=11.0$), 129.6 (2CH_{arom}), 128.4 (d, $J=13.3$), 113.5 (2CH_{arom}), 48.2 (d, $J=75.5$, CH-P) ; CH_2 : 46.8 (NCH_2), 26.3, 24.3, 20.6 ; CH_3 : 55.3 (OCH_3)

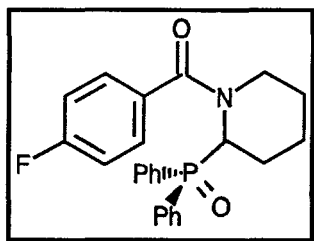
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 31.6

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1632 (CO) ; 1423 (PPh) ; 1177 (PO)

Spectre de masse m/z : 419 (M^+ , 2) ; 218 (22) ; 135 (100) ; 77 (15)

Analyse calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$ C: 71.60 ; H: 6.20 ; N: 3.34 ; P: 7.41
trouvé C: 71.38 ; H: 6.35 ; N: 3.17 ; P: 7.49

♦ **2-Diphénylphosphinoyl-1-(4-fluorobenzoyl)pipéridine 99**



Rdt : 79%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 194-195

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.21-1.42 (m, 1H, CH_2) ; 1.62-2.23 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.40-2.65 (m, 1H, CH_2) ; 3.35-3.39 (m, 1H, NCH_2) ; 3.71 (td, $J=13.1-2.0$, 1H, NCH_2) ; 5.86 (brs, 1H, CH-P) ; 6.76 (d, $J=8.3$, 2H, H_{arom}) ; 6.93 (d, $J=8.3$, 2H, H_{arom}) ; 7.41-7.66 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.90-8.12 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 169.9 (CO), 163.1 (d, $J=257.0$, C-F), 132.1, 130.9 ; CH : 131.9 (d, $J=9.8$), 131.2, 131.0, 129.8 (d, $J=10.6$), 129.3, 128.5, 115.4 (d, $J=22.1$), 48.2 (d, $J=75.3$, CH-P) ; CH_2 : 46.7 (NCH_2), 26.2, 24.3, 20.5

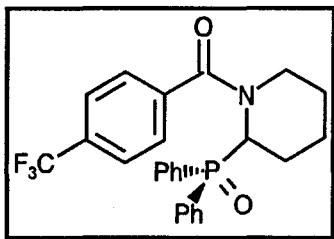
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 31.3

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1631 (CO) ; 1429 (PPh) ; 1172 (PO)

Spectre de masse m/z : 407 (M^+ , 3) ; 206 (92) ; 123 (100)

Analyse calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FNO}_2\text{P}$ C: 70.76 ; H: 5.65 ; F: 4.67 ; N: 3.44 ; P: 7.62
trouvé C: 70.61 ; H: 5.83 ; F: 4.81 ; N: 3.19 ; P: 7.85

◆ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(4-trifluorométhylbenzoyl)pipéridine 100



Rdt : 83%

Point de fusion (°C) : 212-213

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.21-1.40 (m, 1H, CH₂) ; 1.61-2.12 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.44-2.55 (m, 1H, CH₂) ; 3.36 (m, 1H, NCH₂) ; 3.72 (td, *J* = 13.1-2.5, 1H, NCH₂) ; 5.84 (brs, 1H, CH-P) ; 6.84 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{arom}) ; 7.38 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{arom}) ; 7.42-7.56 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.93-8.03 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 169.0 (CO), 139.1, 131.5, 131.2 (d, *J* = 97.8, C-P), 120.0 (d, *J* = 264.0, CF₃) ; CH : 132.2 (d, *J* = 11.0), 131.1 (d, *J* = 8.5), 130.9 (d, *J* = 8.5), 128.9 (d, *J* = 11.0), 128.4 (d, *J* = 11.6), 126.7 (2CH_{arom}), 125.4 (2CH_{arom}), 48.3 (d, *J* = 75.0, CH-P) ; CH₂ : 46.5 (NCH₂), 26.1, 24.6, 20.4

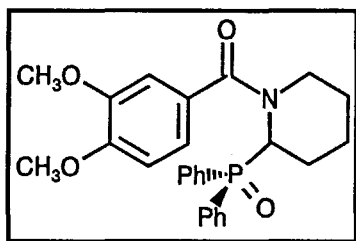
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.9

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1629 (CO) ; 1432 (PPh) ; 1168 (PO)

Spectre de masse m/z : 455 (M⁺, 2) ; 254 (100) ; 173 (85)

Analyse calculé pour C₂₅H₂₃F₃NO₂P C:65.93 ; H: 5.05 ; F: 12.53 ; N: 3.07 ; P: 6.39
trouvé C:65.81 ; H: 5.30 ; F: 12.68 ; N: 2.93 ; P: 6.14

◆ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pipéridine 101



Rdt : 76%

Point de fusion (°C) : 156-157

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.26-1.43 (m, 1H, CH_2) ; 1.61-1.98 (m, 3H, CH_2) ; 2.06-2.18 (m, 1H, CH_2) ; 2.37-2.56 (m, 1H, CH_2) ; 3.47-3.55 (m, 1H, NCH_2) ; 3.71-3.73 (m, 4H, $\text{OCH}_3+1\text{H NCH}_2$) ; 3.81 (s, 3H, OCH_3) ; 5.84 (brs, 1H, CH-P) ; 6.29 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.37 (d, $J=9.0$, 1H, H_{arom}) ; 6.68 (d, $J=9.0$, 1H, H_{arom}) ; 7.38-7.53 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.88-8.05 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 170.5 (CO), 150.0, 148.6, 131.9 (d, $J=92.2$, C-P), 127.5 ; CH : 131.8 (d, $J=15.3$), 131.0 (d, $J=9.2$), 130.9 (d, $J=9.2$), 128.8 (d, $J=10.4$), 119.5, 110.5, 109.8, 48.1 (d, $J=82.4$, CH-P) ; CH_2 : 46.6 (NCH_2), 26.2, 24.2, 20.5 ; CH_3 : 55.8 (2OCH_3)

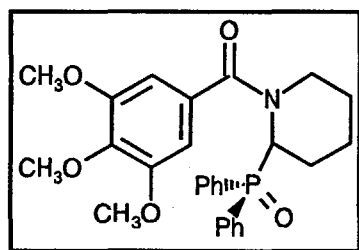
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 31.8

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1621 (CO) ; 1413 (PPh) ; 1178 (PO)

Spectre de masse m/z : 449 (M^+ , 11) ; 201 (51) ; 165 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$	C: 69.49 ; H: 6.24 ; N: 3.12 ; P: 6.90
	trouvé	C: 69.61 ; H: 6.38 ; N: 3.01 ; P: 6.62

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipéridine 102



Rdt : 75 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 131-132

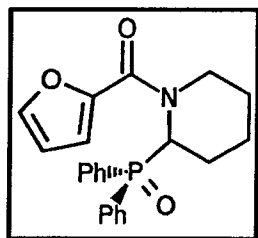
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.23-1.41 (m, 1H, CH_2) ; 1.60-2.05 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.32-2.50 (m, 1H, CH_2) ; 3.54 (m, 1H, NCH_2) ; 3.66 (td, $J=13.1-2.4$, 1H, NCH_2) ; 3.86 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.91 (s, 3H, OCH_3) ; 5.84 (brs, 1H, CH-P) ; 6.13 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.32-7.55 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.86-8.12 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 169.9 (CO), 152.7, 147.1, 131.2, 130.8 (d, $J=82.8$, C-P) ; CH : 131.7 (d, $J=7.9$), 131.3 (d, $J=8.3$), 129.3 (d, $J=8.3$), 128.6 (d, $J=9.1$), 104.3 (2CH_{arom}), 49.1 (d, $J=76.3$, CH-P) ; CH_2 : 46.5 (NCH_2), 26.3, 24.5, 20.8 ; CH_3 : 60.6 (OCH_3), 56.1 (2OCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 32.3

Analyse calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$ C: 67.64 ; H: 6.26 ; N: 2.92 ; P: 6.48
trouvé C: 67.48 ; H: 6.39 ; N: 3.06 ; P: 6.51

◆ **2-Diphénylphosphinoyl-1-furoylpipéridine 103**



Rdt : 83 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 112-113

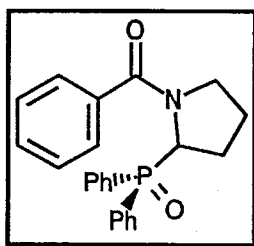
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.37-2.06 (m, 5H, CH_2) ; 2.38-2.55 (m, 1H, CH_2) ; 3.77 (brt, $J=12.7$, 1H, NCH_2) ; 4.08 (brd, $J=12.7$, 1H, NCH_2) ; 5.69 (brs, 1H, CH-P) ; 6.37 (dd, $J=3.8-1.8$, 1H, H_{furan}) ; 7.14-7.46 (m, 7H, $6\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{furan}}$) ; 7.65-7.98 (m, 5H, $4\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{furan}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 160.5 (CO), 145.8, 130.6 (d, $J=90.6$, C-P) ; CH : 143.8, 131.7 (d, $J=13.1$), 131.0 (d, $J=8.0$), 128.8 (d, $J=11.2$), 128.2 (d, $J=11.5$), 115.4, 110.9, 49.0 (d, $J=75.4$, CH-P) ; CH_2 : 45.7 (NCH_2), 26.3, 24.6, 20.7

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 32.7

Analyse calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$ C: 69.65 ; H: 5.80 ; N: 3.69 ; P: 8.20
trouvé C: 69.58 ; H: 5.92 ; N: 3.60 ; P: 8.16

◆ **2-Diphénylphosphinoyl-1-benzoylpyrrolidine 104 ⁴**



Rdt : 71%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 176-177

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.63-1.75 (m, 1H, CH_2) ; 1.84-2.21 (m, 2H, CH_2) ; 2.31-2.49 (m, 1H, CH_2) ; 3.17-3.28 (m, 1H, NCH_2) ; 3.36-3.52 (m, 1H, NCH_2) ; 5.34-5.48

(brs, 1H, CH-P) ; 7.03-7.26 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.35-7.43 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.72-7.81 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.95-8.04 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 170.3 (CO), 135.8, 130.8 (d, J=92.3, C-P) ; CH : 131.9 (d, J=23.1), 131.3 (d, J=9.8), 130.2, 128.7 (d, J=11.6), 128.1, 127.2, 55.9 (d, J=79.7, CH-P) ; CH₂ : 50.5 (NCH₂), 25.5, 24.9

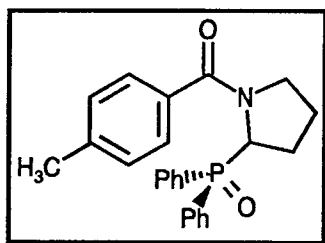
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 33.8

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1628 (CO) ; 1438 (PPh) ; 1180 (PO)

Spectre de masse m/z : 375 (M⁺, 13) ; 201 (18) ; 105 (100)

Analyse	calculé pour C ₂₃ H ₂₂ NO ₂ P	C: 73.60 ; H: 5.87 ; N: 3.73 ; P: 8.27
	trouvé	C: 73.41 ; H: 5.80 ; N: 3.92 ; P: 8.46

♦ **2-Diphénylphosphinoyl-1-(4-méthylbenzoyl)pyrrolidine 105**



Rdt : 80%

Point de fusion (°C) : 165-166

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.72-2.23 (m, 3H, CH₂) ; 2.23 (s, 3H, CH₃) ; 2.41-2.60 (m, 1H, CH₂) ; 3.36-3.44 (m, 1H, NCH₂) ; 3.52-3.63 (m, 1H, NCH₂) ; 5.51-5.53 (m, 1H, CH-P) ; 7.16 (s, 4H, H_{arom}) ; 7.32-7.66 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.77-7.83 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.02-8.13 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 170.5 (CO), 140.5, 132.8, 131.6 (d, J=90.3, C-P) ; CH : 132.0 (d, J=3.0), 131.7 (d, J=3.0), 131.4 (d, J=9.7), 128.7 (2CH_{arom}), 128.6 (d, J=10.9), 128.1 (d, J=12.0), 127.5 (2CH_{arom}), 56.3 (d, J=79.6, CH-P) ; CH₂ : 50.7 (NCH₂), 25.6, 24.8 ; CH₃ : 21.3

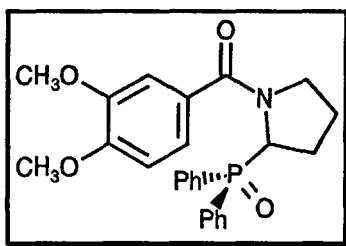
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 34.0

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1625 (CO) ; 1439 (PPh) ; 1195 (PO)

Spectre de masse m/z : 389 (M⁺, 1) ; 201 (16) ; 188 (89) ; 119 (100) ; 91 (39)

Analyse	calculé pour C ₂₄ H ₂₄ NO ₂ P	C: 74.03 ; H: 6.17 ; N: 3.60 ; P: 7.97
	trouvé	C: 73.86 ; H: 6.10 ; N: 3.83 ; P: 7.80

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 106



Rdt : 75%

Point de fusion (°C) : 125-126

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.73-1.92 (m, 1H, CH_2) ; 1.97-2.35 (m, 2H, CH_2) ; 2.41-2.60 (m, 1H, CH_2) ; 3.42-3.51 (m, 1H, NCH_2) ; 3.58-3.66 (m, 1H, NCH_2) ; 3.81 (s, 3H, OCH_3) ; 3.86 (s, 3H, OCH_3) ; 5.51-5.59 (m, 1H, CH-P) ; 6.68-6.81 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.32-7.41 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.45-7.58 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.73-7.88 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.06-8.13 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 170.2 (CO), 150.7, 148.4, 130.5 (d, $J=94.8$, C-P), 127.9 ; CH : 132.1 (d, $J=3.0$), 131.8 (d, $J=3.0$), 131.4 (d, $J=8.5$), 128.7 (d, $J=11.5$), 128.0 (d, $J=11.5$), 120.8, 110.8, 110.1, 55.7 (d, $J=79.8$, CH-P) ; CH_2 : 50.9 (NCH_2), 25.8, 24.7 ; CH_3 : 55.9 (2OCH_3)

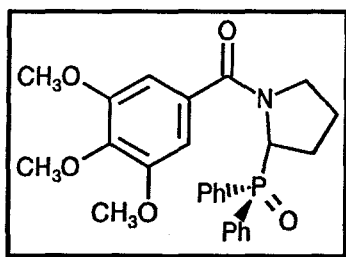
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 34.3

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1623 (CO) ; 1440 (PPh) ; 1172 (PO)

Spectre de masse m/z : 435 (M^+ , 13) ; 201 (46) ; 165 (100) ;

Analyse	calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$	C: 68.96 ; H: 5.98 ; N: 3.22 ; P: 7.13
	trouvé	C: 69.10 ; H: 5.83 ; N: 3.45 ; P: 7.13

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pyrrolidine 107



Rdt : 78%

Point de fusion (°C) : 148-149

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.82-1.94 (m, 1H, CH_2) ; 1.97-2.15 (m, 1H, CH_2) ; 2.19-2.30 (m, 1H, CH_2) ; 2.45-2.60 (m, 1H, CH_2) ; 3.31-3.59 (m, 2H, NCH_2) ; 3.73 (s, 3H,

OCH₃) ; 3.76 (s, 3H, OCH₃) ; 3.82 (s, 3H, OCH₃) ; 5.53-5.56 (m, 1H, CH-P) ; 6.28 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.31-7.45 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.47-7.55 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.82-7.90 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.05-8.11 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 170.1 (CO), 152.8, 146.3, 131.5 (d, J=94.3, C-P), 130.6 ; CH : 131.8 (d, J=7.8), 131.4 (d, J=8.7), 128.9 (d, J=8.7), 128.2 (d, J=9.9), 104.6 (2CH_{arom}), 56.0 (d, J=79.2, CH-P) ; CH₂ : 50.6 (NCH₂), 25.5, 24.9 ; CH₃ : 60.8 (OCH₃), 55.9 (2OCH₃)

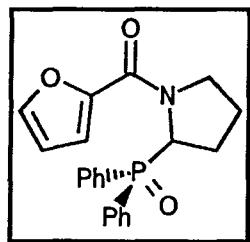
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 34.6

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1638 (CO) ; 1449 (PPh) ; 1168 (PO)

Spectre de masse m/z : 465 (M⁺, 8) ; 202 (100) ; 201 (73) ; 195 (65)

Analyse	calculé pour C ₂₆ H ₂₈ NO ₅ P	C: 67.09 ; H: 6.02 ; N: 3.01 ; P: 6.68
	trouvé	C: 67.18 ; H: 5.93 ; N: 2.88 ; P: 6.75

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-furoylpyrrolidine 108



Rdt : 77 %

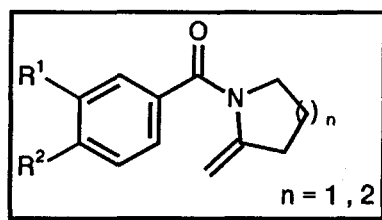
Point de fusion (°C) : 147-148

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.72-2.08 (m, 2H, CH₂) ; 2.36-2.51 (m, 2H, CH₂) ; 3.68-3.84 (m, 2H, NCH₂) ; 5.46 (brs, 1H, CH-P) ; 6.34 (brs, 1H, H_{furane}) ; 6.78 (brs, 1H, H_{furane}) ; 7.21-7.56 (m, 7H, 6H_{arom} + H_{furane}) ; 7.66-7.79 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.03-8.12 (m, 2H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 159.8 (CO), 144.6, 130.3 (d, J=88.9, C-P) ; CH : 132.0, 131.6 (d, J=8.8), 131.3 (d, J=9.7), 128.7 (d, J=11.3), 127.9 (d, J=11.8), 116.1, 111.3, 57.3 (d, J=77.9, CH-P) ; CH₂ : 48.8 (NCH₂), 26.4, 24.8

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 33.9

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₂₀ NO ₃ P	C: 69.04 ; H: 5.48 ; N: 3.83 ; P: 8.50
	trouvé	C: 69.16 ; H: 5.39 ; N: 3.88 ; P: 8.48

6°) Synthèse des 2-méthylène-1-arylpipéridines et pyrrolidines 79-87**A) Synthèse des composés 79-87**

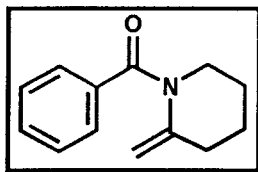
A une solution d'amide phosphorylé (composés 96-101 et 104-106) (2.6 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé (30 cm³) et refroidie à -78°C, est additionnée goutte à goutte au moyen d'une seringue une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (2.9 mmole d'une solution 1.6 M). Le mélange est maintenu à -78°C pendant 20 minutes puis il est transféré par le biais d'une canule sur une solution de formaldéhyde (obtenue par dépolymérisation du paraformaldéhyde) dans le tétrahydrofurane (20 cm³) fraîchement distillé et refroidi à -20°C.

La solution est ramenée progressivement à température ambiante et maintenue à cette température pendant deux heures.

Le brut est ensuite hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique (trois fois 30 cm³). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'énamide brut est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60/40).

B) Caractéristiques physiques des composés 79-84

♦ 2-Méthylène-1-benzoylpipéridine 79

**Rdt:** 65%**Point de fusion** (°C) : 93-94

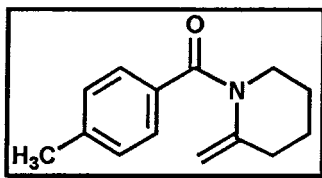
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.72-1.81 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.24 (t, J=5.4, 2H, =CCH₂) ; 3.71 (t, J=5.1, 2H, NCH₂) ; 4.13 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 4.62 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 7.32-7.51 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.4 (CO), 146.9, 136.3 ; CH : 129.9, 127.8, 127.7 ; CH₂ : 109.5 (CH₂_{vinylique}), 45.9 (NCH₂), 33.1 (=CCH₂), 26.2, 25.2

Spectre de masse m/z : 201 (M⁺, 22) ; 172 (56) ; 105 (100)

Analyse	calculé pour C ₁₃ H ₁₅ NO	C: 77.61 ; H: 7.46 ; N: 6.96
	trouvé	C: 77.48 ; H: 7.61 ; N: 7.10

♦ 2-Méthylène-1-(4-méthylbenzoyl)pipéridine 80

**Rdt** : 68%**Point de fusion** (°C) : 109-110

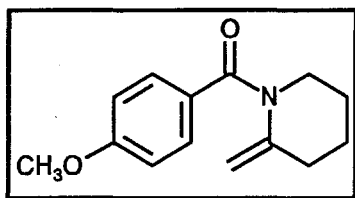
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.71-1.86 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.26 (t, J=5.7, 2H, =CCH₂) ; 2.33 (s, 3H, CH₃) ; 3.70 (t, J=5.1, 2H, NCH₂) ; 4.12 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 4.58 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 7.11 (d, J=8.2, 2H, H_{arom}) ; 7.38 (d, J=8.2, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.8 (CO), 147.2, 140.2, 126.7 ; CH : 128.5, 128.0 ; CH₂ : 109.3 (CH₂_{vinylique}), 45.9 (NCH₂), 33.1 (=CCH₂), 26.3, 25.2 ; CH₃ : 21.5

Spectre de masse m/z : 215 (M^+ , 17) ; 186 (27) ; 119 (100) ; 91 (35)

Analyse	calculé pour $C_{14}H_{17}NO$	C: 78.14 ; H: 7.91 ; N: 6.51
	trouvé	C: 78.01 ; H: 7.77 ; N: 6.65

♦ 2-Méthylène-1-(4-méthoxybenzoyl)pipéridine 81



Rdt : 60%

Point de fusion ($^{\circ}C$) : 88-89

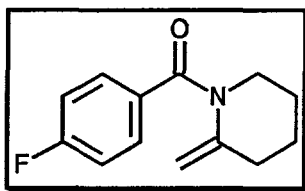
RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.71-1.92 (m, 4H, $2CH_2$) ; 2.28 (t, $J=5.6$, 2H, $=CCH_2$) ; 3.67 (t, $J=5.5$, 2H, NCH_2) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 4.12 (s, 1H, $H_{\text{vinylique}}$) ; 4.57 (s, 1H, $H_{\text{vinylique}}$) ; 6.83 (d, $J=6.8$, 2H, H_{arom}) ; 7.45 (d, $J=6.8$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : C : 170.2 (CO), 147.4, 130.3, 113.5 ; CH : 130.0, 113.1 ; CH_2 : 109.0 ($CH_{2\text{vinylique}}$), 46.1 (NCH_2), 33.1 ($=CCH_2$), 26.3, 25.2 ; CH_3 : 55.3 (OCH_3)

Spectre de masse m/z : 231 (M^+ , 8) ; 135 (100) ; 77 (13)

Analyse	calculé pour $C_{14}H_{17}NO_2$	C: 72.73 ; H: 7.36 ; N: 6.06
	trouvé	C: 72.61 ; H: 7.35 ; N: 6.18

♦ 2-Méthylène-1-(4-fluorobenzoyl)pipéridine 82



Rdt : 62%

Point de fusion ($^{\circ}C$) : 84-85

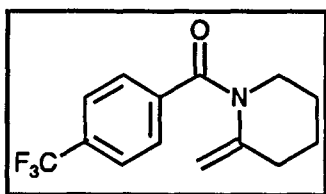
RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.69-1.94 (m, 4H, $2CH_2$) ; 2.34 (t, $J=5.2$, 2H, $=CCH_2$) ; 3.74 (t, $J=5.8$, 2H, NCH_2) ; 4.10 (s, 1H, $H_{\text{vinylique}}$) ; 4.54 (s, 1H, $H_{\text{vinylique}}$) ; 7.02 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.48 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.3 (CO), 163.6 (d, $J=248.2$, C-F), 147.0, 132.2 ;
 CH : 130.2 (d, $J=8.0$), 114.9 (d, $J=19.3$) ; CH_2 : 109.6 ($\text{CH}_{2\text{vinylique}}$), 46.0 (NCH_2), 33.0
 ($=\text{CCH}_2$), 26.2, 25.1

Spectre de masse m/z : 219 (M^+ , 13) ; 191 (54) ; 190 (60) ; 123 (100) ; 95 (74)

Analyse calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}$ C: 71.23 ; H: 6.39 ; F: 8.67 ; N: 6.39
 trouvé C: 71.09 ; H: 6.51 ; F: 8.59 ; N: 6.51

♦ 2-Méthylène-1-(4-trifluorométhylbenzoyl)pipéridine 83



Rdt : 58%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 117-118

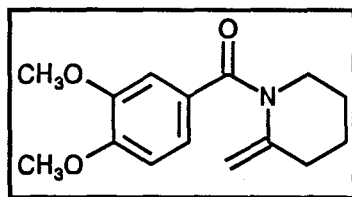
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.71-1.92 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.27 (t, $J=6.2$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.73 (t, $J=5.3$, 2H, NCH_2) ; 4.12 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 4.63 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.51 (s, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.8 (CO), 146.6, 139.8, 133.1, 123.5 (d, $J = 250.6$, CF_3) ; CH : 128.1, 125.0 ; CH_2 : 110.3 ($\text{CH}_{2\text{vinylique}}$), 45.9 (NCH_2), 33.0 ($=\text{CCH}_2$), 26.1, 25.1

Spectre de masse m/z : 269 (M^+ , 11) ; 240 (65) ; 173 (100) ; 145 (95)

Analyse calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$ C: 62.45 ; H: 5.20 ; F: 21.19 ; N: 5.20
 trouvé C: 62.29 ; H: 5.33 ; F: 21.10 ; N: 5.41

♦ 2-Méthylène-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pipéridine 84



Rdt : 55 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 92-93

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm , J Hz, TMS) : 1.68-1.82 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.29 (t, $J=5.6$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.67 (t, $J=5.3$, 2H, NCH_2) ; 3.87 (s, 3H, OCH_3) ; 3.89 (s, 3H, OCH_3) ; 4.14 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 4.58 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.88 (d, $J=8.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.31 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.41 (d, $J=8.5$, 1H, H_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.3 (CO), 148.3, 143.6, 130.8, 112.9 ; CH : 127.5, 112.7, 110.8 ; CH_2 : 109.5 ($\text{CH}_{2\text{vinylique}}$), 46.5 (NCH_2), 33.3 ($=\text{CCH}_2$), 26.4, 25.1 ; CH_3 : 55.6 (2OCH_3)

Spectre de masse m/z : 261 (M^+ , 6) ; 165 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	C: 68.96 ; H: 7.28 ; N: 5.36
	trouvé	C: 68.77 ; H: 7.41 ; N: 5.27

C) Synthèse des composés 85-87

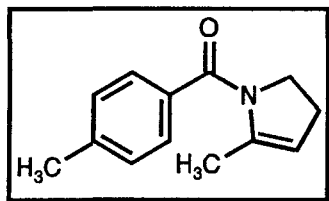
1.77 cm^3 d'une solution de *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 2.83 mmole) sont coulés lentement sur une solution de diisopropylamine (0.21 cm^3 , 2.83 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé, à -78°C . Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à -80°C et une solution d'amide phosphorylé **104-106** (2.57 mmole) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 30 minutes à cette température puis transféré par le biais d'une canule sur une solution de formaldéhyde (obtenue par dépolymérisation du paraformaldéhyde) dans le tétrahydrofurane fraîchement distillé et refroidie à -20°C .

La solution est alors progressivement ramenée à température ambiante et maintenue à cette température pendant une heure.

Le brut est ensuite hydrolysé avec 30 cm^3 d'eau puis extrait avec de l'éther éthylique (trois fois 20 cm^3). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. L'énamide brut est purifié sur colonne d'alumine basique en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

Remarque: Il faut souligner l'importance de l'utilisation d'alumine basique lors de la purification de l'énamide. En effet, l'utilisation de silice ou encore d'alumine neutre entraîne une isomérisation de la double liaison exocyclique qui devient endocyclique (produit **115**).

♦ 5-Méthyl-1-(4-méthylbenzoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrole 115



Point de fusion (°C) : 53-54

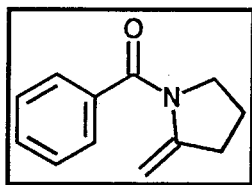
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.71-2.05 (m, 3H, =CCH₃) ; 2.36 (s, 3H, ArCH₃) ; 2.39-2.51 (m, 2H, CH₂) ; 3.91 (t, J=8.2, 2H, NCH₂) ; 5.02 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 7.17 (d, J=8.1, 2H, H_{arom}) ; 7.38 (d, J=8.1, 2H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.8 (CO), 140.2, 134.6, 126.9 ; CH : 128.7, 127.4, 111.8 (CH_{vinylique}) ; CH₂ : 51.1 (NCH₂), 30.0 ; CH₃ : 21.4 (ArCH₃), 16.2 (=CCH₃)

Spectre de masse m/z : 201 (M⁺, 1) ; 119 (100)

D) Caractéristiques physiques des composés 85-87

♦ 2-Méthylène-1-benzoylpyrrolidine 85



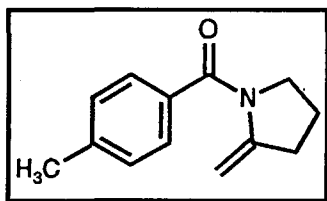
Rdt : 60 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.80-1.92 (m, 2H, CH₂) ; 2.55 (t, J=7.2, 2H, =CCH₂) ; 3.73 (t, J=6.6, 2H, NCH₂) ; 4.59 (s, 1H, H_{vinylique}) ; 5.30 (brs, 1H, H_{vinylique}) ; 7.10-7.32 (m, 5H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 167.6 (CO), 141.3, 135.6 ; CH : 129.5, 127.6, 126.5 ; CH₂ : 94.9 (CH₂_{vinylique}), 51.7 (NCH₂), 33.2 (=CCH₂), 21.9.

Analyse	calculé pour C ₁₂ H ₁₃ NO	C: 77.00 ; H: 6.95 ; N: 7.49
	trouvé	C: 77.12 ; H: 6.88 ; N: 7.60

♦ 2-Méthylène-1-(4-méthylbenzoyl)pyrrolidine 86

**Rdt** : 63 %**Point de fusion** (°C) : 60-61

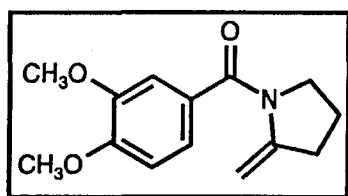
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.83-1.88 (m, 2H, CH₂) ; 2.37 (s, 3H, CH₃) ; 2.63 (tt, J=7.4-1.7, 2H, =CCH₂) ; 3.67 (t, J=6.8, 2H, NCH₂) ; 4.55 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 5.34 (brs, 1H, H_{vinyle}) ; 7.19 (d, J=8.0, 2H, H_{arom}) ; 7.37 (d, J=8.0, 2H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 167.2 (CO), 145.3, 140.1, 134.4 ; CH : 128.9, 126.9 ; CH₂ : 94.4 (CH₂_{vinyle}), 52.1 (NCH₂), 33.0 (=CCH₂), 22.5 ; CH₃ : 21.4

Spectre de masse m/z : 201 (M⁺, 25) ; 119 (100) ; 91 (60)

Analyse	calculé pour C ₁₃ H ₁₅ NO	C: 77.61 ; H: 7.46 ; N: 6.96
	trouvé	C: 77.56 ; H: 7.41 ; N: 7.10

♦ 2-Méthylène-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 87

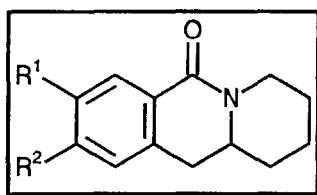
**Rdt** : 59 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.75-1.83 (m, 2H, CH₂) ; 2.57 (t, J=7.3, 2H, =CCH₂) ; 3.64 (t, J=6.4, 2H, NCH₂) ; 3.82 (s, 6H, 2OCH₃) ; 4.48 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 5.29 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 6.79 (d, J=8.9, 1H, H_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.06 (d, J=8.9, 1H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.5 (CO), 147.6, 144.5, 131.2, 111.8 ; CH : 126.8, 112.9, 110.5 ; CH₂ : 95.6 (CH₂_{vinyle}), 51.5 (NCH₂), 33.2 (=CCH₂), 22.8 ; CH₃ : 55.8 (2OCH₃)

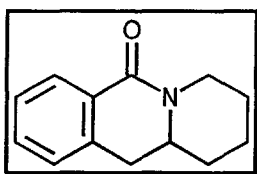
Spectre de masse m/z : 247 (M⁺, 13) ; 165 (100)

Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	C: 68.96 ; H: 7.28 ; N: 5.36
	trouvé	C: 68.77 ; H: 7.41 ; N: 5.27

II/ SYNTHÈSE DES BENZOQUINOLIZIDINE-6-ONES 70-751°) Synthèse des composés 70-75

300 mg d'énamide 79-84 sont dissous dans 150 cm³ de méthanol anhydre (distillé sur sodium), puis versés dans un tube de quartz. La solution est dégazée pendant trois heures puis irradiée (Rayonet RPR-800 équipé de 8 lampes de mercure basse pression, $\lambda = 254$ nm) pendant 1h30.

Après évaporation de l'éthanol, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50) puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

2°) Caractéristiques physiques des composés 70-75♦ 1,2,3,4,11,11a-Hexahydro-pyrido[1,2-b]isoquinolin-6-one 70

Rdt : 72%

Point de fusion (°C) : 92-93

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.42-1.61 (m, 3H, CH₂) ; 1.71-1.93 (m, 3H, CH₂) ; 2.625 (td, *J*=12.7-3.2, 1H, NCH₂) ; 2.76 (dd, *J*=16.1-9.5, 1H, CH₂Ar) ; 3.05 (dd, *J*=16.1-5.5, 1H, CH₂Ar) ; 3.57 (m, 1H, NCH) ; 4.71 (m, 1H, NCH₂) ; 7.12 (d, *J*=7.4, 1H, H_{arom}) ; 7.26-7.43 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.12 (d, *J*=7.4, 1H, H_{péri})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 165.1 (CO), 136.6, 128.5 ; CH : 131.7, 128.4, 127.1, 126.8, 55.1 (NCH) ; CH₂ : 43.6 (NCH₂), 34.7 (CH₂Ar), 33.2, 24.8, 23.7

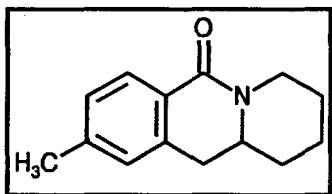
Spectre de masse m/z : 201 (M^+ , 100) ; 118 (99)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1636 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ C: 77.61 ; H: 7.46 ; N: 6.96

trouvé C: 77.42 ; H: 7.63 ; N: 6.90

♦ 9-Méthyl-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-pyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one 71



Rdt : 75%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 76-77

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm , J Hz, TMS) : 1.41-1.55 (m, 3H, CH_2) ; 1.71-1.93 (m, 3H, CH_2) ; 2.41 (s, 3H, CH_3) ; 2.66 (td, $J=12.8-3.2$, 1H, NCH_2) ; 2.81 (dd, $J=16.1-9.3$, 1H, CH_2Ar) ; 3.05 (dd, $J=16.1-5.3$, 1H, CH_2Ar) ; 3.52 (m, 1H, NCH) ; 4.72 (m, 1H, NCH_2) ; 6.93 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.15 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 7.96 (d, $J=8.0$, 1H, $\text{H}_{\text{péri}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 166.1 (CO), 142.2, 136.6, 126.0 ; CH : 128.5, 127.7, 127.4, 55.2 (NCH) ; CH_2 : 43.6 (NCH_2), 34.7 (CH_2Ar), 33.2, 24.8, 23.7 ; CH_3 : 21.5

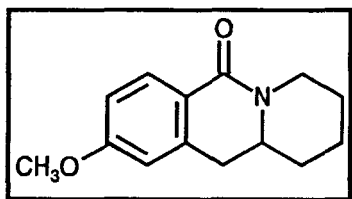
Spectre de masse m/z : 215 (M^+ , 100) ; 132 (90)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1638 (CO)

Analyse calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ C: 78.14 ; H: 7.91 ; N: 6.51

trouvé C: 77.97 ; H: 7.83 ; N: 6.62

♦ 9-Méthoxy-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-pyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one 72



Rdt : 70%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 72-73

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm , J Hz, TMS) : 1.36-1.55 (m, 3H, CH_2) ; 1.72-1.89 (m, 3H, CH_2) ; 2.65 (td, $J=12.9-3.2$, 1H, NCH_2) ; 2.81 (dd, $J=16.1-9.3$, 1H, CH_2Ar) ; 3.04 (dd, $J=16.1-5.3$,

^1H , CH_2Ar) ; 3.53 (m, 1H, NCH) ; 3.83 (s, 3H, OCH_3) ; 4.65 (m, 1H, NCH_2) ; 6.61 (d, $J=2.5$, 1H, H_{arom}) ; 6.82 (dd, $J=8.6-2.5$, 1H, H_{arom}) ; 8.03 (d, $J=8.6$, 1H, $\text{H}_{\text{péri}}$)

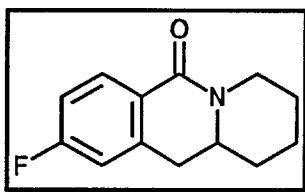
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 162.3 (CO), 157.8, 138.7, 121.3 ; CH : 130.6, 112.3, 111.7, 55.2 (NCH) ; CH_2 : 43.5 (NCH_2), 35.0 (CH_2Ar), 33.2, 24.8, 23.7 ; CH_3 : 55.3 (OCH_3)

Spectre de masse m/z : 231 (M^+ , 100) ; 148 (95)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1636 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	C: 72.73 ; H: 7.36 ; N: 6.06
	trouvé	C: 72.51 ; H: 7.58 ; N: 6.17

♦ 9-Fluoro-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-pyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one 73



Rdt : 76%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 78-79

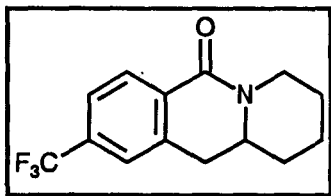
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.41-1.63 (m, 3H, CH_2) ; 1.71-2.03 (m, 3H, CH_2) ; 2.64 (td, $J=12.8-3.2$, 1H, NCH_2) ; 2.75 (dd, $J=16.2-9.3$, 1H, CH_2Ar) ; 3.05 (dd, $J=16.2-5.3$, 1H, CH_2Ar) ; 3.58 (m, 1H, NCH) ; 4.65 (dd, $J=12.8-1.8$, 1H, NCH_2) ; 6.83 (dd, $J=8.7-2.4$, 1H, H_{arom}) ; 6.95 (td, $J=8.6-2.4$, 1H, H_{arom}) ; 8.13 (dd, $J=8.6-5.9$, 1H, $\text{H}_{\text{péri}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 164.8 (d, $J=250.7$, C-F), 164.3 (CO), 139.2, 124.8 ; CH : 131.2 (d, $J=9.4$), 114.1 (d, $J=21.5$), 113.5 (d, $J=21.7$), 55.3 (NCH) ; CH_2 : 43.6 (NCH₂), 34.5 (CH_2Ar), 33.1, 24.7, 23.6

Spectre de masse m/z : 218 (M^+ , 100) ; 136 (92)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1640 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}$	C: 71.23 ; H: 6.39 ; F: 8.67 ; N: 6.39
	trouvé	C: 71.50 ; H: 6.21 ; F: 8.83 ; N: 6.22

♦ 9-Trifluorométhyl-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-pyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one 74

Rdt : 68%

Point de fusion (°C) : 97-98

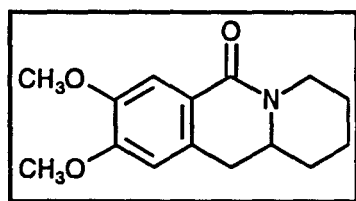
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.45-1.63 (m, 3H, CH₂) ; 1.76-1.98 (m, 3H, CH₂) ; 2.64 (td, *J*=12.7-3.2, 1H, NCH₂) ; 2.84 (dd, *J*=15.9-9.3, 1H, CH₂Ar) ; 3.13 (dd, *J*=15.9-5.4, 1H, CH₂Ar) ; 3.52 (m, 1H, NCH) ; 4.68 (m, 1H, NCH₂) ; 7.41 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.54 (d, *J*=7.9, 1H, H_{arom}) ; 8.18 (d, *J*=7.9, 1H, H_{péri})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 164.1 (CO), 147.6, 140.3, 131.2, 127.6 (d, *J*=278.2, CF₃) ; CH : 133.6, 119.5, 116.3, 54.8 (NCH) ; CH₂ : 44.1 (NCH₂), 34.7 (CH₂Ar), 33.0, 24.9, 23.5

Spectre de masse *m/z* : 269 (M⁺, 100) ; 186 (85)

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1632 (CO)

Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₄ F ₃ NO	C: 62.45 ; H: 5.20 ; F: 21.19 ; N: 5.20
	trouvé	C: 62.71 ; H: 5.12 ; F: 21.01 ; N: 5.38

♦ 8,9-Diméthoxy-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-pyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one 75

Rdt : 56%

Point de fusion (°C) : 127-128

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.39-1.55 (m, 3H, CH₂) ; 1.68-1.85 (m, 3H, CH₂) ; 2.63 (td, *J*=12.9-3.4, 1H, NCH₂) ; 2.72 (dd, *J*=15.8-9.3, 1H, CH₂Ar) ; 2.97 (dd, *J*=15.8-5.2, 1H, CH₂Ar) ; 3.52 (m, 1H, NCH) ; 3.87 (s, 3H, OCH₃) ; 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (m, 1H, NCH₂) ; 6.55 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.59 (s, 1H, H_{péri})

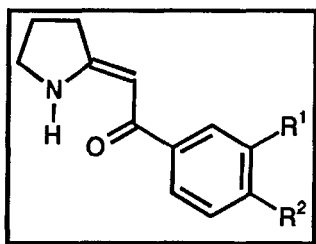
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 165.2 (CO), 151.9, 147.8, 130.3, 121.2 ; CH : 110.6, 109.6, 55.4 (NCH) ; CH_2 : 43.6 (N CH_2), 34.3 (CH_2Ar), 33.1, 24.8, 23.7 ; CH_3 : 55.9 (2 OCH_3)

Spectre de masse m/z : 261 (M^+ , 100) ; 178 (90)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1637 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	C: 68.96 ; H: 7.28 ; N: 5.36
	trouvé	C: 68.73 ; H: 7.41 ; N: 5.50

III/ SYNTHÈSE DES ENAMINO-CETONES 76-78

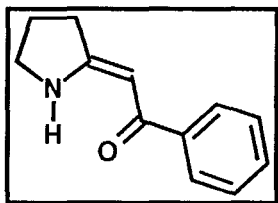


1°) Synthèse des composés 76-78

Une solution contenant 200 mg d'énamide dissous dans 100 cm^3 d'éther éthylique anhydre est versée dans un tube de quartz. La solution est dégazée pendant deux heures puis irradiée (Rayonet RPR-800, équipé de huit lampes de mercure basse pression, $\lambda=254$ nm) pendant 30 minutes. Après évaporation de l'éther, le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

2°) Caractéristiques physiques des composés 76-78

♦ 2-(Benzoyl)méthylène pyrrolidine 76 ⁵



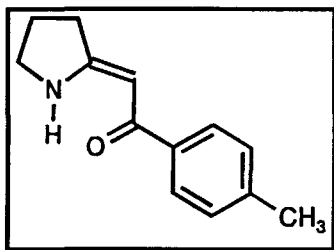
Rdt : 92 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 108-109 (Lit.⁵ : 109)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.95-2.12 (m, 2H, CH_2) ; 2.73 (t, $J=7.6$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.61 (t, $J=7.0$, 2H, NCH_2) ; 5.80 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.11-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; 10.18 (brs, 1H, N-H)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1625 (CO)

♦ 2-(4-Méthylbenzoyl)méthylène-pyrrolidine 77



Rdt : 96 %

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

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 2.01-2.09 (m, 2H, CH_2) ; 2.33 (s, 3H, CH_3) ; 2.72 (t, $J=7.8$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.66 (t, $J=7.1$, 2H, NCH_2) ; 5.79 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.19 (d, $J=8.0$, 2H, H_{arom}) ; 7.78 (d, $J=8.0$, 2H, H_{arom}) ; 10.22 (brs, 1H, N-H)

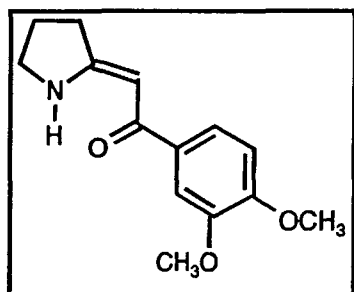
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.2 (CO), 125.3, 118.6 ; CH : 128.8, 127.0, 86.3 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 47.6 (NCH_2), 32.8 ($=\text{CCH}_2$), 21.4 ; CH_3 : 21.3

Spectre de masse m/z : 201 (M^+ , 51) ; 200 (M^+-1 , 100)

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1632 (CO)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$	C: 77.61 ; H: 7.46 ; N: 6.96
	trouvé	C: 77.42 ; H: 7.63 ; N: 6.90

♦ 2-(3,4-Diméthoxybenzoyl)méthylène pyrrolidine 78



Rdt : 95 %

Point de fusion (°C) : 141-142

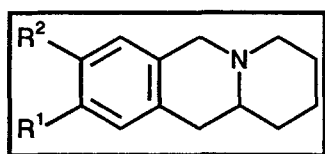
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , JHz, TMS) : 2.04-2.19 (m, 2H, CH₂) ; 2.73 (t, J=8.1, 2H, =CCH₂) ; 3.68 (t, J=7.3, 2H, NCH₂) ; 3.88 (s, 3H, OCH₃) ; 3.91 (s, 3H, OCH₃) ; 5.86 (s, 1H, H_{vinyle}) ; 6.79 (d, J=8.0, 1H, H_{arom}) ; 7.53 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.79 (d, J=8.0, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.8 (CO), 151.2, 148.8, 133.6, 132.4 ; CH : 123.4, 110.3, 110.2, 86.2 (CH_{vinyle}) ; CH₂ : 47.7 (NCH₂), 32.9 (=CCH₂), 21.5 ; CH₃ : 55.9 (2OCH₃)

Spectre de masse m/z : 247 (M⁺, 79) ; 246 (M⁺-1, 100)

Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	C: 77.61 ; H: 7.46 ; N: 6.96
	trouvé	C: 77.42 ; H: 7.63 ; N: 6.90

IV/ SYNTHESE DES BENZOQUINOLIZIDINES 117-120



1°) Synthèse des composés 117-120

A une suspension de LiAlH₄ (2.3 mmole) dans 10 cm³ d'éther éthylique anhydre est ajoutée goutte à goutte et à 0°C, une solution des composés 70-72,75 (1.9 mmole) dans 10 cm³ d'éther éthylique anhydre.

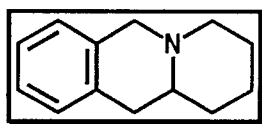
Après addition de la solution étherée, le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis ramené à température ambiante. L'agitation est maintenue encore une heure. L'excès de

LiAlH_4 est alors éliminé par addition de 20 cm^3 d'une solution aqueuse de soude (10 %) puis le mélange est extrait avec deux fois 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et les phases organiques séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole-triéthylamine (75/20/5).

2°) Caractéristiques physiques des composés 117-120

♦ 1,3,4,6,11,11a-Hexahydro-2H-pyrido[1,2-b]isoquinoline 117 ⁶



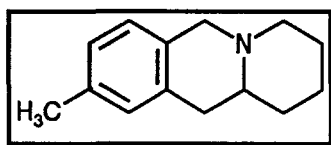
Rdt : 80 %

Point de fusion (°C) : 43-44 (Lit. ^{6a} : 42-43 ou lit. ^{6b} : 46-47)

RMN ¹H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.31-1.45 (m, 2H, CH_2) ; 1.54-1.83 (m, 4H, CH_2) ; 2.12 (dd, $J=15.2-11.4$, 1H, CH_2Ar) ; 2.21 (m, 1H, CH_2Ar) ; 2.75 (m, 2H, NCH_2) ; 3.08 (dd, $J=9.8-2.7$, 1H, NCH) ; 3.35 (d, $J=15.2$, 1H, NCH_2Ar) ; 3.85 (d, $J=15.2$, 1H, NCH_2Ar) ; 6.91-7.13 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 133.9, 126.8 ; CH : 127.9, 126.1, 125.9, 125.5, 56.1 (NCH) ; CH_2 : 58.4 (NCH_2Ar), 58.2 (NCH_2), 36.7 (CH_2Ar), 33.6, 25.8, 24.2

♦ 9-Méthyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-b]isoquinoline 118



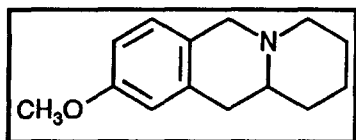
Rdt : 83 %

RMN ¹H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.27-1.66 (m, 2H, CH_2) ; 1.72-1.87 (m, 4H, CH_2) ; 2.17 (dd, $J=15.0-11.3$, 1H, CH_2Ar) ; 2.24 (m, 1H, CH_2Ar) ; 2.34 (s, 3H, CH_3) ; 2.79 (m, 2H, NCH_2) ; 3.12 (dd, $J=9.6-1.6$, 1H, NCH) ; 3.39 (d, $J=15.3$, 1H, NCH_2Ar) ; 3.80 (d, $J=15.3$, 1H, NCH_2Ar) ; 6.83-7.19 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 140.6, 134.3, 127.1 ; CH : 128.1, 126.5, 125.8, 56.0 (NCH) ; CH_2 : 58.7 (NCH_2Ar), 58.1 (NCH_2), 36.8 (CH_2Ar), 33.8, 25.9, 24.2

Analyse calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$ C: 83.58 ; H: 9.45 ; N: 6.97
trouvé C: 83.43 ; H: 9.67 ; N: 6.90

♦ 9-Méthoxy-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-b]isoquinoline 119 ⁷

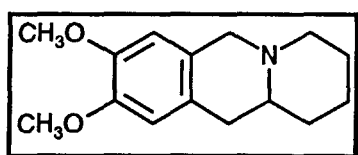


Rdt : 82 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 50-51 (Lit.⁷ : 51-53)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.20-1.72 (m, 2H, CH_2) ; 1.81-2.09 (m, 4H, CH_2) ; 2.23 (dd, $J=14.9-11.1$, 1H, CH_2Ar) ; 2.29-2.36 (m, 1H, CH_2Ar) ; 2.70-2.89 (m, 2H, NCH_2) ; 3.18 (dd, $J=9.4-1.5$, 1H, NCH) ; 3.35 (d, $J=14.1$, 1H, NCH_2Ar) ; 3.86 (d, $J=14.9$, 1H, NCH_2Ar) ; 3.89 (s, 3H, OCH_3) ; 6.60 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.86 (d, $J=8.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.07 (d, $J=8.5$, 1H, H_{arom})

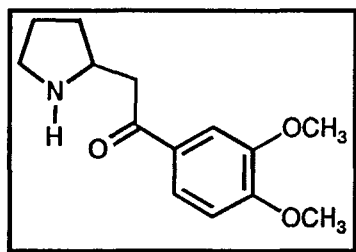
♦ 8,9-Diméthoxy-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-b]isoquinoline 120 ⁷



Rdt : 77 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 100-101 (Lit.⁷ : 103-105)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.30-1.62 (m, 2H, CH_2) ; 1.78-1.95 (m, 4H, CH_2) ; 2.22 (dd, $J=15.1-11.3$, 1H, CH_2Ar) ; 2.33 (m, 1H, CH_2Ar) ; 2.66-2.81 (m, 2H, NCH_2) ; 3.15 (d, $J=13.4$, 1H, NCH) ; 3.44 (d, $J=15.5$, 1H, NCH_2Ar) ; 3.82-3.89 (m, 7H, 1H NCH_2Ar + 2 OCH_3) ; 6.56 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.64 (s, 1H, H_{arom})

V/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE LA RUSPOLINONE 122 ^{8,9}1°) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 122

A une solution contenant 150 mg (0.6 mmole) du composé 78 dans 20 cm³ d'un mélange 3:1 d'acide acétique/tétrahydrofurane est ajouté à 0°C et sous courant d'argon, 0.4 g (0.18 mmole) de triacétoxyborohydrure de sodium (NaBH(OAc)₃).

Après ajout, le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes à température ambiante. 30 cm³ d'une solution saturée de NaHCO₃ sont alors additionnés et la solution est extraite avec 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

Rdt : 80 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.30-1.45 (m, 2H, CH₂) ; 1.64-2.05 (m, 2H, CH₂) ; 2.70 (brs, 1H, NH) ; 2.84-3.07 (m, 2H) ; 3.08 (d, J=7.0, 1H, CH₂CO) ; 3.09 (d, J=7.0, 1H, CH₂CO) ; 3.54 (m, 1H, NCH) ; 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 3.90 (s, 3H, OCH₃) ; 6.84 (d, J=8.4, 1H, H_{arom}) ; 7.48 (d, J=2.0, 1H, H_{arom}) ; 7.56 (dd, J=8.4-2.0, 1H, H_{arom})

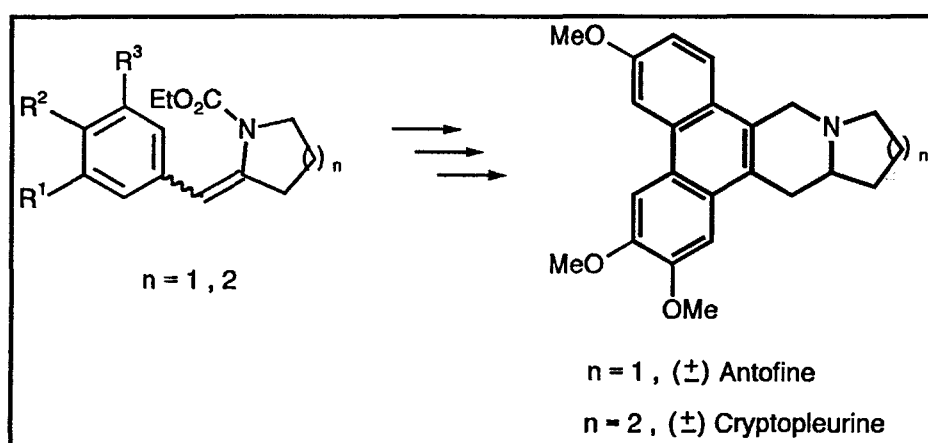
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.3 (CO), 150.7, 148.5, 132.9 ; CH : 122.9, 110.0, 109.8 ; CH₂ : 40.6 (NCH₂), 35.3, 26.8, 21.3 ; CH₃ : 55.8 (2OCH₃).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

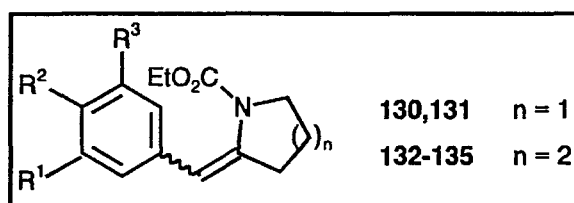
1. (a) K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi et S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 3031.
(b) G. P. Claxton, L. Allen et J. M. Grisar, *Org. Synth. Coll. Vol. VI* **1988**, 968.
2. Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi et S. Tomoda, *Chem. Lett.* **1977**, 693.
3. R. C. Miller, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2013.
4. B. H. Bakker, D. S. Tjin A-Lim et A. Van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4259.
5. P. Delbecq, J. P. Celerier et G. Lhomme, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4873.
6. (a) R. D. Clark et Jahangir, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1699.
(b) J. M. Paton, P. L. Pauson et T. S. Stevens, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2130.
7. S. M. Kupchan, G. R. Flouret et C. A. Matuszak, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1707.
8. D. S. Brown, P. Charreau, T. Hansson et S. V. Ley, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1311.
9. F. Roessler, D. Ganzinger, S. Johne, E. Schöpp et M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1200.

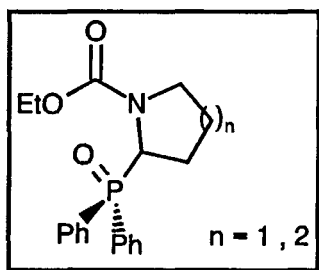
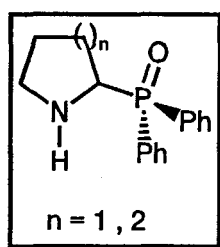
Partie expérimentale relative au chapitre III

SYNTHESE ET REACTIVITE D'ENECARBAMATES APPLICATION A LA SYNTHESE DE L'ANTOFINE ET DE LA CRYPTOPLEURINE



I/ SYNTHESE DES 2-ARYLIDENE-1-ETHOXYCARBONYLPYPERIDINES ET PYRROLIDINES 130-135



1°) Synthèse des carbamates phosphorylés 144,145**A) Synthèse des amines phosphorylées 109,110**

La synthèse des amines phosphorylées 109,110 a été développée dans la partie expérimentale relative au chapitre II p.223.

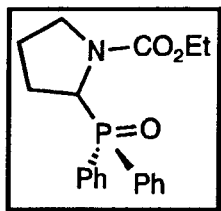
B) Synthèse et caractéristiques physiques des carbamates phosphorylés 144,145

A une solution d'amine phosphorylée 109,110 (0.02 mole) et de triéthylamine (2.02 g, 0.02 mole) dans 30 cm³ de toluène est ajoutée goutte à goutte et à 0°C, une solution de chloroformate d'éthyle (2.4 g, 0.022 mole) dans le toluène (10 cm³).

La solution est maintenue sous agitation pendant trois heures à 0°C puis, après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, lavage avec deux fois 30 cm³ d'eau distillée de la phase organique et séchage sur sulfate de magnésium, le toluène est évaporé sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (80/20) puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 145

**Rdt** : 85 %**Point de fusion** (°C) : 81-82**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : rotamère 1/rotamère 2 : 60/40

Rotamère 1	Rotamère 2
0.98 (brs, 3H, CH ₃)	1.09 (t, J=7.0, 3H, CH ₃)
3.27-3.51 (m, 4H, NCH ₂ + CO ₂ CH ₂)	3.34 (q, J=7.0, 2H, CO ₂ CH ₂) 3.72-3.83 (brs, 2H, NCH ₂)
4.61-4.66 (brs, 1H, CH-P)	4.72-4.78 (brs, 1H, CH-P)

Massifs en communs : 1.66-2.34 (m, 4H, 2CH₂) ; 7.09-7.72 (m, 10H, H_{arom})**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 155.1 (CO), 131.0 (d, J=90.8, C-P) ; CH : 131.4 (d, J=7.3), 130.9 (d, J=8.0), 128.6 (d, J=11.0), 57.7 (d, J=76.9, CH-P), 57.5 (d, J=72.6, CH-P) ; CH₂ : 61.0 (CO₂CH₂), 47.4 (NCH₂), 46.8 (NCH₂), 27.2, 26.3, 25.0, 23.8 ; CH₃ : 14.5**RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.4, 30.8**Analyse** calculé pour C₁₉H₂₂NO₃P C: 66.47 ; H: 6.34 ; N: 4.03 ; P: 9.33

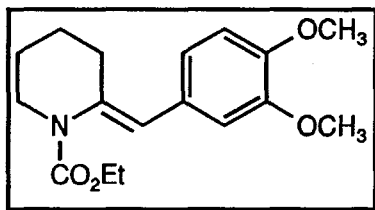
trouvé C: 66.39 ; H: 6.41 ; N: 4.08 ; P: 9.34

2°) Synthèse et caractéristiques physiques des 2-arylidène-1-éthoxycarbonylpipéridines et pyrrolidines 130-135

La synthèse des composés 130-135 s'inscrit dans le cadre général du protocole d'Horner développé p.112. Elle donne naissance à un couple de stéréoisomères *E* et *Z*. La proportion relative des deux isomères varie selon la taille du cycle terminal : en ce qui concerne les composés 130,131 dérivant de la pipéridine (cycle terminal à six chaînons), seul l'isomère *E* a pu être isolé. Par contre, pour les composés 132-135 dérivant de la pyrrolidine (cycle

terminal à cinq chaînons), nous avons pu mesurer la proportion relative des deux stéréoisomères *E* et *Z*, par RMN ^1H du brut réactionnel. Les résultats sont répertoriés dans le tableau II p.113.

♦ (*E*)-2-(3,4-Diméthoxybenzylidène)-1-éthoxycarbonylpipéridine 130



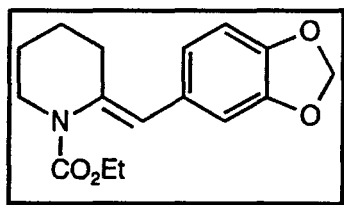
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 92-93

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.25 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3) ; 1.59-1.65 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.46 (t, $J=5.5$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.62 (t, $J=5.2$, 2H, NCH_2) ; 3.86 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4.15 (q, $J=7.1$, 2H, CO_2CH_2) ; 6.36 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.72-6.85 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.3 (CO), 147.9, 146.5, 137.9, 129.3 ; CH : 124.3, 121.3, 112.2, 110.9 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 61.4 (CO_2CH_2), 47.0 (NCH_2), 27.4 ($=\text{CCH}_2$), 25.5, 25.2 ; CH_3 : 55.9 (2OCH_3), 14.6

Analyse	calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	C: 66.88 ; H: 7.54 ; N: 4.59
	trouvé	C: 66.75 ; H: 7.36 ; N: 4.71

♦ (*E*)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène-1-éthoxycarbonylpipéridine 131



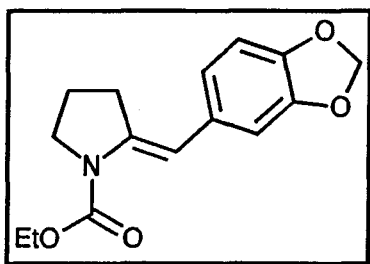
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 79-80

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.23 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3) ; 1.54-1.68 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.41 (t, $J=5.5$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.60 (t, $J=5.1$, 2H, NCH_2) ; 4.11 (q, $J=7.1$, 2H, CO_2CH_2) ; 5.91 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.30 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.63-6.78 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 155.1 (CO), 147.4, 146.2, 138.1, 130.4 ; CH : 124.3, 122.4, 109.1 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$), 108.1 ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 61.4 (CO_2CH_2), 47.0 (NCH_2), 28.0 ($=\text{CCH}_2$), 25.5, 25.2 ; CH_3 : 14.6

Analyse calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ C: 66.43 ; H: 6.57 ; N: 4.84
trouvé C: 66.28 ; H: 6.71 ; N: 4.96

◆ (*E*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 132

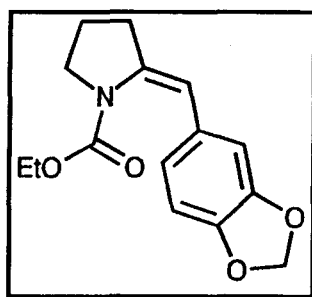


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 53-54

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.29 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3) ; 1.78-1.84 (m, 2H, CH_2) ; 2.73 (td, $J=7.4-2.0$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.64 (t, $J=7.0$, 2H, NCH_2) ; 4.20 (q, $J=7.1$, 2H, CO_2CH_2) ; 5.89 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.64-6.73 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.08 (brs, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.0 (CO), 147.3, 144.9, 139.5, 132.7 ; CH : 121.3, 108.3, 107.8, 107.6 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O), 60.9 (CO_2CH_2), 48.2 (NCH_2), 30.0 ($=\text{CCH}_2$), 21.9 ; CH_3 : 14.4

◆ (*Z*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 132

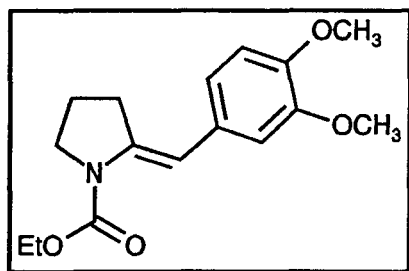


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.89 (t, $J=7.3$, 3H, CH_3) ; 1.88-1.96 (m, 2H, CH_2) ; 2.49 (td, $J=7.3-1.5$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.70 (t, $J=7.1$, 2H, NCH_2) ; 3.91 (q, $J=7.3$, 2H, CO_2CH_2) ; 5.75 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 5.82 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.63-6.71 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.0 (CO), 147.0, 145.3, 136.5, 132.1 ; CH : 121.0, 110.2, 107.7, 107.5 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 100.6 (OCH_2O), 61.2 (CO_2CH_2), 49.1 (NCH_2), 32.9 ($=\text{CCH}_2$), 21.2 ; CH_3 : 13.8

Analyse calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ C: 65.45 ; H: 6.18 ; N: 5.09
trouvé C: 65.63 ; H: 6.03 ; N: 4.89

♦ (*E*)-2-(3,4-Diméthoxybenzylidène)-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 133

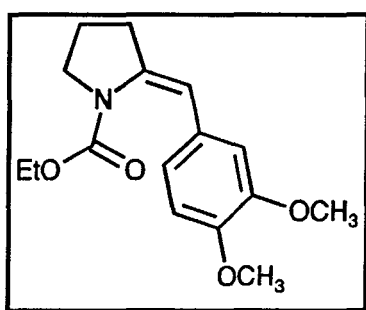


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 66-67

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.32 (t, $J=7.3$, 3H, CH_3) ; 1.80-1.94 (m, 2H, CH_2) ; 2.81 (td, $J=7.3-1.9$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.68 (t, $J=6.8$, 2H, NCH_2) ; 3.86 (s, 3H, OCH_3) ; 3.87 (s, 3H, OCH_3) ; 4.23 (q, $J=7.3$, 2H, CO_2CH_2) ; 6.71-6.93 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.18 (brs, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.5 (CO), 149.0, 148.0, 139.4, 131.6 ; CH : 121.5, 112.4, 111.1, 108.3 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 60.5 (CO_2CH_2), 48.4 (NCH_2), 30.2 ($=\text{CCH}_2$), 23.9 ; CH_3 : 55.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 14.6

♦ (*Z*)-2-(3,4-Diméthoxybenzylidène)-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 133

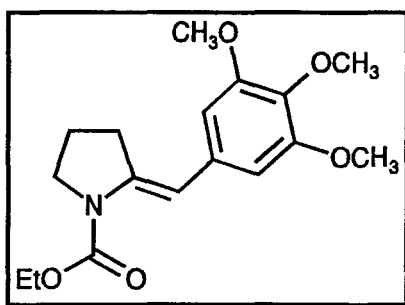


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.71-0.86 (m, 3H, CH_3) ; 1.77-1.89 (m, 2H, CH_2) ; 2.44 (t, $J=7.1$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.66 (t, $J=6.6$, 2H, NCH_2) ; 3.72 (s, 3H, OCH_3) ; 3.75 (s, 3H, OCH_3) ; 3.88 (q, $J=7.4$, 2H, CO_2CH_2) ; 5.71 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.62-6.72 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.6 (CO), 148.1, 147.0, 136.6, 131.0 ; CH : 120.2, 120.1, 110.6, 110.5 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 61.7 (CO_2CH_2), 49.4 (NCH_2), 33.1 ($=\text{CCH}_2$), 21.4 ; CH_3 : 55.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 13.9

Analyse calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ C: 65.98 ; H: 7.22 ; N: 4.81
trouvé C: 66.12 ; H: 7.08 ; N: 4.95

♦ (*E*)-2-(3,4,5-Triméthoxybenzylidène)-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 134

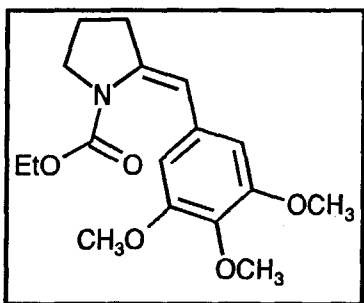


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 48-49

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.32 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3) ; 1.82-1.94 (m, 2H, CH_2) ; 2.82 (td, $J=7.3-1.9$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.69 (t, $J=7.1$, 2H, NCH_2) ; 3.81 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 4.23 (q, $J=7.1$, 2H, CO_2CH_2) ; 6.45 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.13 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.5, 153.4, 152.8 (CO), 140.2, 134.5 ; CH : 108.6 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$), 105.3 ; CH_2 : 61.2 (CO_2CH_2), 48.5 (NCH_2), 30.4 ($=\text{CCH}_2$), 22.1 ; CH_3 : 60.8 (OCH_3), 55.9 (2OCH_3), 14.6

♦ (Z)-2-(3,4,5-Triméthoxybenzylidène)-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 134

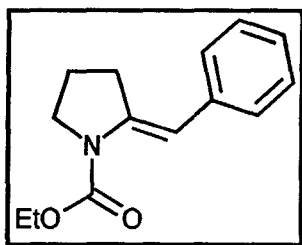


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.79-0.91 (m, 3H, CH_3) ; 1.83-1.97 (m, 2H, CH_2) ; 2.45 (t, $J=7.0$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.62 (t, $J=7.2$, 2H, NCH_2) ; 3.82 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.84 (s, 3H, OCH_3) ; 4.21 (q, $J=7.0$, 2H, CO_2CH_2) ; 5.68 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 6.36 (s, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.5, 152.8, 152.6 (CO), 137.6, 133.8 ; CH : 110.4 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$), 104.6 (2CH_{arom}) ; CH_2 : 61.7 (CO_2CH_2), 49.4 (NCH_2), 33.1 ($=\text{CCH}_2$), 21.3 ; CH_3 : 60.8 (OCH_3), 55.9 (2OCH_3), 13.9

Analyse calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ C: 63.55 ; H: 7.16 ; N: 4.36
 trouvé C: 63.69 ; H: 7.28 ; N: 4.21

♦ (E)-2-Benzylidène-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 135

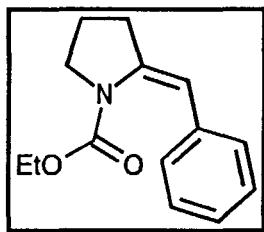


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 58-59

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.32 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3) ; 1.81-1.92 (m, 2H, CH_2) ; 2.81 (td, $J=7.2-1.9$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.67 (t, $J=7.0$, 2H, NCH_2) ; 4.24 (q, $J=7.2$, 2H, CO_2CH_2) ; 7.08-7.35 (m, 6H, $5\text{H}_{\text{arom}}+\text{H}_{\text{vinylique}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.7 (CO), 140.6, 138.7 ; CH : 128.2, 128.1, 125.2, 108.7 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 61.6 (CO_2CH_2), 48.6 (NCH_2), 30.3 ($=\text{CCH}_2$), 22.2 ; CH_3 : 14.7

♦ (Z)-2-Benzylidène-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 135



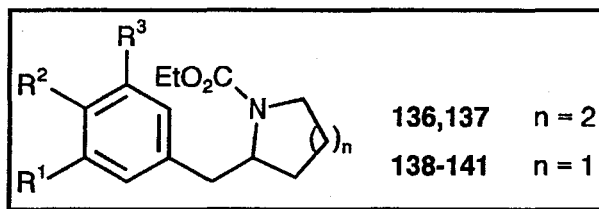
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 0.84 (t, $J=6.7$, 3H, CH_3) ; 1.96-2.19 (m, 2H, CH_2) ; 2.65 (t, $J=7.3$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.79-3.88 (m, 2H, NCH_2) ; 3.96 (q, $J=6.7$, 2H, CO_2CH_2) ; 5.95 (s, 1H, $\text{H}_{\text{vinylique}}$) ; 7.25-7.31 (m, 5H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.6 (CO), 138.3, 137.8 ; CH : 127.8, 127.5, 125.8, 110.6 ($\text{CH}_{\text{vinylique}}$) ; CH_2 : 61.7 (CO_2CH_2), 49.4 (NCH_2), 33.4 ($=\text{CCH}_2$), 21.4 ; CH_3 : 13.7

Analyse calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ C: 72.73 ; H: 7.36 ; N: 6.06

trouvé C: 72.66 ; H: 7.32 ; N: 6.12

II/ SYNTHÈSE DES 2-ARYLMETHYL-1-ÉTHOXYCARBONYLPYRROLIDINES ET PYRROLIDINES 136-141



Les ènecarbamates 130-135 ont été réduits tout d'abord de façon racémique puis des essais de réduction énantiosélective ont été réalisés et ont permis l'accès aux composés 136-141.

Réduction des ènecarbamates 130-135 de façon racémique

La technique utilisée consiste à traiter les ènecarbamates 130-135 par du formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon (10 %) ou bien à effectuer une hydrogénation catalytique en présence de rhodium sur charbon (5 %). Cette méthode s'applique aussi bien aux ènecarbamates de stéréochimie *E* qu'à ceux de stéréochimie *Z*.

Réduction des ènecarbamates 130-135 de façon énantiosélective

L'hydrogénation catalytique des ènecarbamates 130-135 est alors réalisée en phase homogène en présence d'un catalyseur chiral à base de ruthénium (voir chapitre III de la partie théorique p.120). Dans ce cas plus précis, seuls les ènecarbamates de stéréochimie *Z* peuvent être réduits.

Nous avons donc été amené à procéder, dans un premier temps, à l'isomérisation photochimique des isomères *E* en isomères *Z*.

Mode opératoire

Une solution contenant 500 mg d'ènecarbamate 130-135 (isomère *E*) dans 200 cm³ d'éther éthylique anhydre (distillé sur LiAlH₄) est versée dans un tube de quartz. La solution est dégazée pendant une heure puis irradiée (Rayonet RPR-800 équipé de huit lampes de mercure basse pression, $\lambda=254$ nm) pendant trois heures jusqu'à un équilibre photostationnaire *E/Z* d'environ 50/50.

Après évaporation de l'éther éthylique, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice " flash " en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (30/70).

La répétition de ce protocole réactionnel permet une conversion totale des ènecarbamates de stéréochimie *E* en ènecarbamates de stéréochimie *Z* avec un rendement global oscillant entre 60 et 70 %.

Remarque: Cette méthode qui fonctionne très bien pour les composés 132-135 possédant un cycle terminal à cinq chaînons se révèle totalement inefficace pour les composés 130,131 possédant un cycle terminal à six chaînons.

1°) Synthèse des composés 136-141 par réduction racémique des ènecarbamates**130-135**

Une suspension des composés 130-135 (2 mmole) dans 30 cm³ de méthanol est agitée en présence de palladium sur charbon (10 %) (20 mg) et traitée par une solution de formiate d'ammonium (640 mg, 10 mmole) dans 5 cm³ d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures. La solution est filtrée sur célite et évaporée. Le résidu est partagé dans un mélange de 30 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'eau.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60).

2°) Synthèse des composés 138-141 par réduction énantiosélective des ènecarbamates 132-135**a) Catalyseurs utilisés**

$[(S)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2 \cdot \text{NEt}_3$ et $((S)\text{-BINAP})\text{RuCl}(\text{p-Cymène})$ sont commerciaux

$((S)\text{-TolBINAP})\text{RuBr}_2$ et $((S)\text{-MeOBIPHEP})\text{RuBr}_2$ ont été préparés selon la méthode préconisée par Genêt et coll. ¹.

$((R)\text{-BINAP})\text{Ru}(\text{TFA})_2$ et $((R)\text{-BINAP})\text{Ru}(\text{OAc})_2$ ont été synthétisés en suivant la méthode préconisée par Heiser et coll. ².

b) Mode opératoire concernant la réduction énantiosélective des ènecarbamates**132-135**

Les manipulations sont effectuées sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe mixte vide/azote. Dans un tube de Schlenk contenant le substrat, sont introduits sous azote, 10 cm³ de méthanol (distillé sur magnésium) puis 2 cm³ de dichlorométhane (distillé sur hydrure de

calcium). La solution est dégazée deux fois par des cycles congélation / décongélation puis est transférée par le biais d'une canule dans un second tube de Schlenk contenant le catalyseur sous atmosphère inerte (Substrat / Catalyseur = 200).

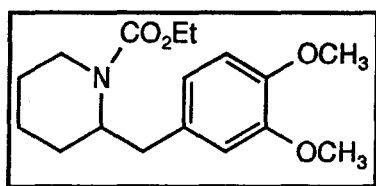
Un changement rapide de coloration allant du verdâtre au violet intense (selon la nature du substrat et du catalyseur) est alors observé. La solution est agitée pendant cinq minutes à température ambiante puis introduite à l'aide d'une canule dans un autoclave SOTELEM de 50 cm³ muni d'une double enveloppe.

Ce dernier est pressurisé à cinq atmosphères de dihydrogène (qualité U), connecté à un bain-marie à 30°C puis l'agitation du mélange est assurée par l'intermédiaire d'un couple barreau aimanté / agitateur magnétique.

Lorsque le temps de réaction désiré est atteint (entre 16 et 24 heures), l'autoclave est dépressurisé et le brut réactionnel est mis à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

3°) Caractéristiques physiques des composés 136-141

◆ 2-(3,4-Diméthoxybenzyl)-1-éthoxycarbonylpipéridine 136

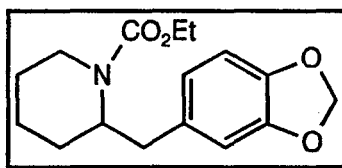


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , JHz, TMS) : 1.12 (t, J=7.0, 3H, CH₃) ; 1.52-1.73 (m, 6H, 3CH₂) ; 2.65-2.78 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2.92 (td, J=2.7, 1H, NCH₂) ; 3.78 (s, 3H, OCH₃) ; 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 3.92 (q, J=7.0, 2H, CO₂CH₂) ; 4.05-4.11 (m, 1H, NCH₂) ; 4.41 (brs, 1H, NCH) ; 6.63-6.82 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.7 (CO), 148.8, 147.4, 132.7 ; CH : 121.1, 112.2, 111.1, 52.4 (NCH) ; CH₂ : 60.9 (CO₂CH₂), 39.3 (NCH₂), 35.5 (CH₂Ar), 26.9, 25.4, 18.8 ; CH₃: 55.8 (2 OCH₃), 14.6

Analyse	calculé pour C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	C: 66.45 ; H: 8.14 ; N: 4.59
	trouvé	C: 66.61 ; H: 8.06 ; N: 4.67

◆ 2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl-1-éthoxycarbonylpipéridine 137

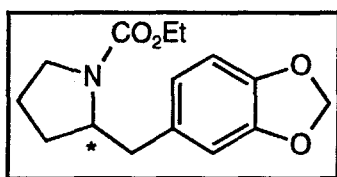


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.05 (t, *J*=7.0, 3H, CH₃) ; 1.28-1.59 (m, 6H, 3CH₂) ; 2.54-2.70 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2.79 (td, *J*=12.9, 2.4, 1H, NCH₂) ; 3.76-4.01 (m, 3H, CO₂CH₂+ 1H NCH₂) ; 4.27 (brs, 1H, NCH) ; 5.75 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.42-6.61 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.5 (CO), 147.5, 145.8, 132.7 ; CH : 121.9, 109.4, 107.9, 52.3 (NCH) ; CH₂ : 100.7 (OCH₂O), 60.8 (CO₂CH₂), 39.2 (NCH₂), 35.6 (CH₂Ar), 27.9, 25.3, 18.7 ; CH₃: 14.5

Analyse	calculé pour C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	C: 65.98 ; H: 7.22 ; N: 4.81
	trouvé	C: 66.13 ; H: 7.31 ; N: 4.70

◆ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 138



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.07 (t, *J*=6.9, 3H, CH₃) ; 1.48-1.62 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.26 (dd, *J*=13.3-9.1, 1H, CH₂Ar) ; 2.73 (d, *J*=13.3, 1H, CH₂Ar) ; 3.12-3.19 (m, 2H, NCH₂) ; 3.70-3.78 (m, 1H, NCH) ; 3.94 (q, *J*=6.9, 2H, CO₂CH₂) ; 5.66 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.38-6.61 (m, 3H, H_{arom})

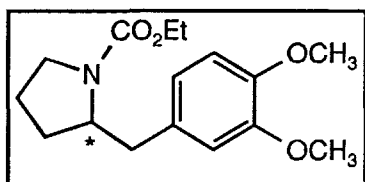
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.8 (CO), 147.5, 145.8, 132.5 ; CH : 122.0, 109.4, 107.8, 59.0 et 58.6 (NCH) ; CH₂ : 100.6 (OCH₂O), 60.5 (CO₂CH₂), 46.4 et 46.3 (NCH₂), 40.0 et 38.9 (CH₂Ar), 29.5 et 28.6, 23.3 et 22.4 ; CH₃ : 14.6

Spectre de masse *m/z* : 277 (M⁺, 21) ; 142 (100)

Analyse calculé pour C₁₅H₁₉NO₄ C: 64.98 ; H: 6.86 ; N: 5.05
 trouvé C: 64.71 ; H: 6.98 ; N: 5.21

$[\alpha]_D^{25} = +3$ (c = 1, CHCl₃) pour un excès énantiomérique = 57 %

◆ 2-(3,4-Diméthoxybenzyl)-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 139



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.21 (t, *J*=7.1, 3H, CH₃) ; 1.56-1.69 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.44 (dd, *J*=13.2-9.3, 1H, CH₂Ar) ; 2.95 (dd, *J*=13.2-2.0, 1H, CH₂Ar) ; 3.16-3.23 (m, 2H, NCH₂) ; 3.75 (s, 3H, OCH₃) ; 3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 3.85-3.97 (m, 1H, NCH) ; 4.07 (q, *J*=7.1, 2H, CO₂CH₂) ; 6.58-6.72 (m, 3H, H_{arom})

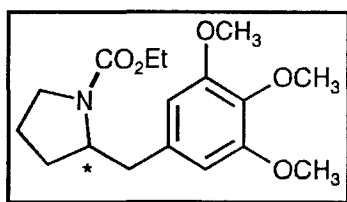
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.1 (CO), 148.7, 147.5, 131.6 ; CH : 121.4, 112.5, 111.0, 59.1 et 58.6 (NCH) ; CH₂ : 60.6 (CO₂CH₂), 46.6 et 46.4 (NCH₂), 40.0 et 38.9 (CH₂Ar), 29.6 et 28.8, 23.4 et 22.6 ; CH₃ : 55.7 (2OCH₃), 14.8

Spectre de masse *m/z* : 293 (M⁺, 12) ; 142 (100)

Analyse calculé pour C₁₆H₂₃NO₄ C: 65.53 ; H: 7.85 ; N: 4.78
 trouvé C: 65.37 ; H: 8.01 ; N: 4.82

$[\alpha]_D^{25} = +1$ (c = 1, CHCl₃) pour un excès énantiomérique = 37 %

◆ 2-(3,4,5-Triméthoxybenzyl)-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 140



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.17 (t, *J*=7.0, 3H, CH₃) ; 1.56-1.78 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.33 (dd, *J*=12.9-9.6, 1H, CH₂Ar) ; 2.92 (d, *J*=12.9, 1H, CH₂Ar) ; 3.17-3.33 (m, 2H, NCH₂) ; 3.68 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.74 (s, 3H, OCH₃) ; 3.87-3.96 (m, 1H, NCH) ; 4.04 (q, *J*=7.0, 2H, CO₂CH₂) ; 6.29 (s, 2H, H_{arom})

3.68 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.74 (s, 3H, OCH₃) ; 3.87-3.96 (m, 1H, NCH) ; 4.04 (q, $J=7.0$, 2H, CO₂CH₂) ; 6.29 (s, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.0 (CO), 153.0, 150.6, 134.7 ; CH : 106.2 (2CH_{arom}), 59.1 et 58.6 (NCH) ; CH₂ : 60.2 (CO₂CH₂), 46.4 et 46.3 (NCH₂), 40.9 et 39.7 (CH₂Ar), 29.9 et 28.9, 23.4 et 22.6 ; CH₃ : 60.6 (OCH₃), 55.9 (2OCH₃), 14.7

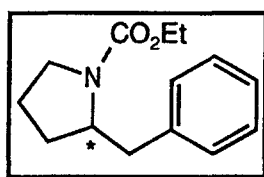
Spectre de masse m/z : 323 (M⁺, 21) ; 187 (17) ; 142 (100)

Analyse calculé pour C₁₇H₂₅NO₅ C: 63.16 ; H: 7.74 ; N: 4.33

trouvé C: 63.05 ; H: 7.82 ; N: 4.51

$[\alpha]_D^{25} = +0.5$ (c = 1, CHCl₃) pour un excès énantiomérique = 18 %

♦ 2-Benzyl-1-éthoxycarbonylpyrrolidine 141



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.27 (t, $J=7.1$, 3H, CH₃) ; 1.62-1.83 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.54 (dd, $J=13.0-9.4$, 1H, CH₂Ar) ; 2.92-3.36 (m, 3H, NCH₂ + 1H CH₂Ar) ; 3.92-4.06 (m, 1H, NCH) ; 4.12 (q, $J=7.1$, 2H, CO₂CH₂) ; 7.15-7.46 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.2 (CO), 139.0 ; CH : 129.5, 129.4, 128.3 (2CH_{arom}), 126.2, 59.2 et 58.7 (NCH) ; CH₂ : 60.8 (CO₂CH₂), 46.6 et 46.5 (NCH₂), 40.5 et 39.5 (CH₂Ar), 29.7 et 28.9, 23.5 et 22.6 ; CH₃ : 14.8

Spectre de masse m/z : 233 (M⁺, 12) ; 91 (100)

Analyse calculé pour C₁₄H₁₉NO₂ C: 72.10 ; H: 8.15 ; N: 6.01

trouvé C: 72.01 ; H: 8.23 ; N: 6.12

$[\alpha]_D^{25} = +2$ (c = 1, CHCl₃) pour un excès énantiomérique = 54 %

4°) Détermination des excès énantiomériques dans le cas des composés 138-141

La détermination des excès énantiomériques ne pouvant être effectuée directement sur les composés 138-141, nous avons dû opter pour leur transformation en homologues naphtoylés (composés 146-149).

a) Synthèse des composés 146-149³

Une solution de carbamate **138-141** (0.37 mmole) et d'hydroxyde de potassium (100 mg, 1.8 mmole) dans 10 cm³ d'isopropanol est portée à reflux pendant 12 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dissous dans 20 cm³ de dichlorométhane et lavé avec deux fois 10 cm³ d'eau.

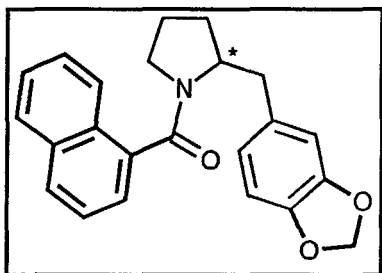
Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, le brut de réaction est dissous dans 10 cm³ de toluène et traité par 75 mg (0.4 mmole) de chlorure de 1-naphtoyl en présence de triéthylamine (55 mg, 0.54 mmole) à 0°C.

Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure puis, après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, lavage de la solution avec deux fois 10 cm³ d'eau, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du toluène sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60).

Les différents produits obtenus **146-149** sont alors analysés en HPLC à l'aide d'une colonne chirale de type Pirkle (colonne (R)-DNBPG : dinitrobenzoylphénylglycine) en utilisant comme éluant un mélange hexane / isopropanol⁴. La détection et le dosage des énantiomères sont effectués à l'aide d'un détecteur UV travaillant à 254 nm.

b) Caractéristiques physiques des composés 146-149

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(1-naphtoyl)pyrrolidine 146



Point de fusion (°C) : 127-128

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.58-2.09 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.75 (dd, $J=12.7-9.5$, 1H, CH_2Ar) ; 3.07 (t, $J=6.7$, 2H, NCH_2) ; 3.46 (brd, $J=12.7$, 1H, CH_2Ar) ; 4.52-4.61 (m, 1H, NCH) ; 5.93 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.73-6.91 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.36-7.52 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.79-7.93 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.3 (CO), 147.7, 146.1, 135.9, 133.6, 132.5, 131.6 ; CH : 129.1, 128.4, 127.0, 126.3, 125.2, 124.8, 123.8, 122.6, 110.0, 108.2, 58.7 (NCH) ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 49.2 (NCH_2), 38.7 (CH_2Ar), 29.1, 24.1

Spectre de masse m/z : 359 (M^+ , 4) ; 227 (17) ; 155 (100) ; 127 (52)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	C: 76.88 ; H: 5.85 ; N: 3.90
	trouvé	C: 76.82 ; H: 5.76 ; N: 3.98

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c=1.1$, CHCl_3) : +28 (57 % ee)

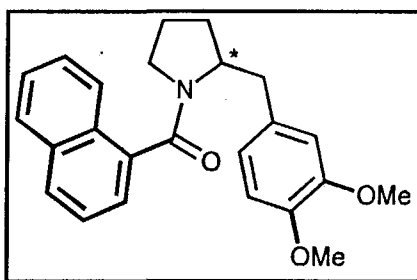
Analyse chromatographique :

- hexane / isopropanol : 95/5, débit $1 \text{ cm}^3 / \text{min}$

- temps de rétention (t_{R}) : 46.7 min (-)

50.7 min (+)

♦ 2-(3,4-Diméthoxybenzyl)-1-(1-naphtoyl)pyrrolidine 147



Point de fusion (°C) : 114-115

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.56-2.12 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.78 (dd, *J*=13.7-4.1, 1H, CH₂Ar) ; 3.09 (t, *J*=6.6, 2H, NCH₂) ; 3.51 (brd, *J*=13.7, 1H, CH₂Ar) ; 3.85 (s, 3H, OCH₃) ; 3.88 (s, 3H, OCH₃) ; 4.53-4.62 (m, 1H, NCH) ; 6.81-6.98 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.39-7.52 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.77-7.93 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.4 (CO), 148.9, 147.6, 135.9, 133.6, 131.4, 130.5 ; CH : 129.2, 128.4, 127.0, 126.3, 125.2, 123.8, 121.7, 120.8, 112.7, 111.0, 58.7 (NCH) ; CH₂ : 49.2 (NCH₂), 38.6 (CH₂Ar), 29.2, 24.1

Spectre de masse *m/z* : 375 (M⁺, 4) ; 249 (21) ; 155 (100)

Analyse	calculé pour C ₂₄ H ₂₅ NO ₃	C: 76.80 ; H: 6.66 ; N: 3.73
	trouvé	C: 76.92 ; H: 6.43 ; N: 3.62

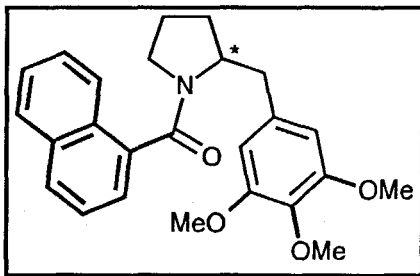
Analyse chromatographique :

- hexane / isopropanol : 95/5, débit 1 cm³ / min

- temps de rétention (t_R) : 51.0 min (-)

54.5 min (+)

◆ 2-(3,4,5-Triméthoxybenzyl)-1-(1-naphtoyl)pyrrolidine 148

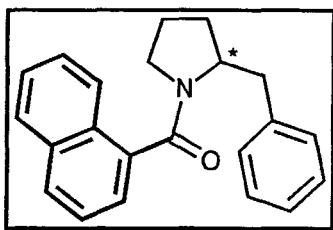


Analyse chromatographique :

- hexane / isopropanol : 95/5 pendant 100 minutes puis 97/3, débit 1 cm³ / min

- temps de rétention (t_R) : 142.6 min (-)
148.5 min (+)

◆ 2-Benzyl-1-(1-naphtoyl)pyrrolidine 149



Analyse chromatographique :

- hexane / isopropanol : 98/2, débit 1 cm³ / min

- temps de rétention (t_R) : 64.3 min (-)
68.2 min (+)

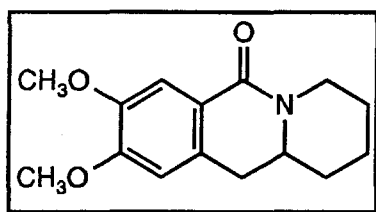
III/ SYNTHÈSE DES NOYAUX BENZOQUINOLIZIDINONES 75,125 ET BENZOINDOLIZIDINONES 126-128

1°) Synthèse des composés 75,125-128 ⁵

Un mélange contenant 2 mmole des composés 136-140 et 5 cm³ d'oxychlorure de phosphore (POCl₃) dans 20 cm³ de toluène est porté à reflux pendant cinq heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est mélangé à 30 cm³ de dichlorométhane, lavé avec deux fois 20 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 %, et séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60), puis recristallisé dans un mélange éther éthylique-hexane.

2°) Caractéristiques physiques des composés 75,125-128

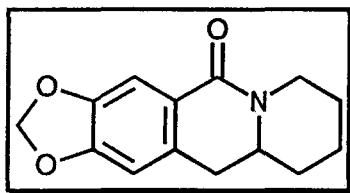
◆ 8,9-Diméthoxy-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-pyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one 75



Rdt : 82 %

Les analyses spectrales relatives à ce produit ont été décrites dans la partie expérimentale relative au chapitre II p.245.

♦ 7,8,9,10,10a,11-Hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]-pyrido[1,2-b]isoquinolin-5-one 125



Rdt : 75 %

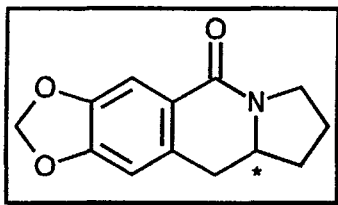
Point de fusion (°C) : 98-99

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.35-1.52 (m, 3H) ; 1.67-1.82 (m, 3H) ; 2.52-2.71 (m, 2H, 1H CH₂Ar + 1H NCH₂) ; 2.86 (dd, J=15.9-5.2, 1H, CH₂Ar) ; 3.36-3.50 (m, 1H, NCH) ; 4.58 (brd, J=13.2, 1H, NCH₂) ; 5.91 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.51 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.50 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 164.9 (CO), 150.4, 148.6, 132.2, 122.7 ; CH : 108.2, 106.6, 55.1 (NCH) ; CH₂ : 101.3 (OCH₂O), 43.5 (NCH₂), 34.8 (CH₂Ar), 33.0, 24.8, 23.6

Analyse	calculé pour C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	C: 68.57 ; H: 6.12 ; N: 5.71
	trouvé	C: 68.67 ; H: 6.05 ; N: 5.65

♦ 7,8,9a,10-Tétrahydro-9H-[1,3]dioxolo[4,5-g]-pyrrolo[1,2-b]isoquinolin-5-one 126



Rdt : 78 %

Point de fusion (°C) : 157-158

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.58-1.73 (m, 1H, CH₂) ; 1.76-1.88 (m, 1H, CH₂) ; 1.98-2.07 (m, 1H, CH₂) ; 2.17-2.28 (m, 1H, CH₂) ; 2.71 (d, J=14.3, 1H, CH₂Ar) ; 2.86 (dd, J=14.3-4.1, 1H, CH₂Ar) ; 3.49-3.75 (m, 3H, NCH + NCH₂) ; 5.95 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.58 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.46 (s, 1H, H_{arom})

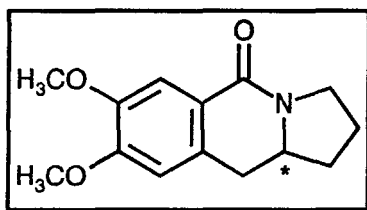
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 162.8 (CO), 150.1, 146.8, 132.8, 124.4 ; CH : 107.7, 107.1, 56.9 (NCH) ; CH₂ : 101.4 (OCH₂O), 44.7 (NCH₂), 35.0 (CH₂Ar), 33.5, 23.1

Spectre de masse m/z : 231 (M^+ , 100) ; 148 (91)

Analyse calculé pour $C_{13}H_{13}NO_3$ C: 67.53 ; H: 5.63 ; N: 6.06
trouvé C: 67.31 ; H: 5.88 ; N: 6.18

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1, $CHCl_3$) : -66 (57 % ee)

◆ 7,8-Diméthoxy-1,3,10,10a-tétrahydro-2H-pyrrolo[1,2-b]isoquinolin-5-one 127



Rdt : 70 %

Point de fusion ($^{\circ}C$) : 169-170

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.63-1.96 (m, 2H, CH_2) ; 2.01-2.13 (m, 1H, CH_2) ; 2.18-2.27 (m, 1H, CH_2) ; 2.75 (d, $J=14.5$, 1H, CH_2Ar) ; 2.88 (dd, $J=14.5-4.2$, 1H, CH_2Ar) ; 3.50-3.61 (m, 1H, NCH_2) ; 3.66-3.83 (m, 2H, 1H NCH_2 + NCH) ; 3.87 (s, 3H, OCH_3) ; 3.89 (s, 3H, OCH_3) ; 6.60 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.52 (s, 1H, H_{arom})

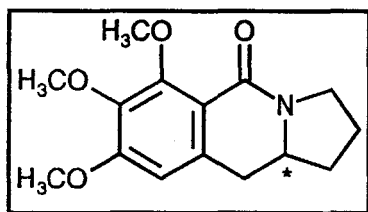
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : C : 163.2 (CO), 151.4, 147.9, 130.9, 122.8 ; CH : 109.9, 109.6, 57.1 (NCH) ; CH_2 : 44.7 (NCH_2), 34.6 (CH_2Ar), 33.6, 23.0 ; CH_3 : 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3)

Spectre de masse m/z : 247 (M^+ , 100) ; 164 (88)

Analyse calculé pour $C_{14}H_{17}NO_3$ C: 68.02 ; H: 6.88 ; N: 5.67
trouvé C: 68.21 ; H: 6.71 ; N: 5.53

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1, $CHCl_3$) : -34 (37 % ee)

◆ 7,8,9-Triméthoxy-1,3,10,10a-tétrahydro-2H-pyrrolo[1,2-b]isoquinolin-5-one 128



Rdt : 76 %

Point de fusion (°C) : 127-128

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.64-1.96 (m, 2H, CH₂) ; 2.01-2.10 (m, 1H, CH₂) ; 2.22-2.36 (m, 1H, CH₂) ; 2.75 (d, J=14.9, 1H, CH₂Ar) ; 2.90 (dd, J=14.9-4.2, 1H, CH₂Ar) ; 3.61-3.83 (m, 3H, NCH₂+NCH) ; 3.90 (s, 3H, OCH₃) ; 3.92 (s, 3H, OCH₃) ; 4.02 (s, 3H, OCH₃) ; 6.51 (s, 1H, H_{arom})

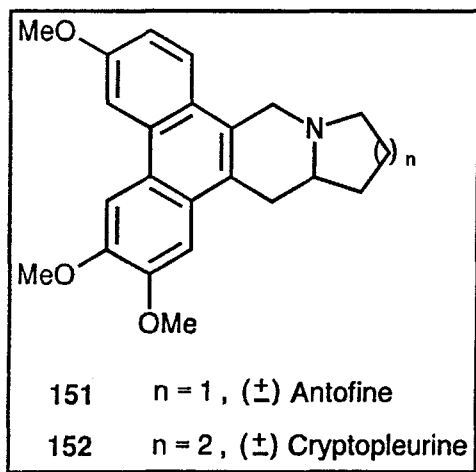
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.6 (CO), 155.6, 154.8, 143.1, 135.3, 117.3 ; CH : 106.0, 61.9 (NCH) ; CH₂ : 44.9 (NCH₂), 36.5 (CH₂Ar), 29.7, 23.3 ; CH₃ : 61.0 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.9 (OCH₃)

Spectre de masse m/z : 277 (M⁺, 100) ; 194 (97)

Analyse	calculé pour C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	C: 64.98 ; H: 6.86 ; N: 5.05
	trouvé	C: 64.87 ; H: 6.98 ; N: 5.23

[α]_D²⁵(c=0.54, CHCl₃) : +15 (18 % ee)

IV/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS : LA CRYPTOPLEURINE ET L'ANTOFINE

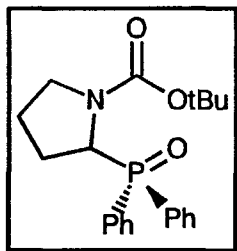


1°) Synthèse et caractéristiques physiques des carbamates phosphorylés 155,156

Une solution contenant 0.1 mole d'amine phosphorylée 109,110 et 0.11 mole de diterbutyldicarbonate dans 50 cm³ de toluène est portée à reflux pendant trois heures.

Après évaporation du toluène sous pression réduite, le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange d'hexane-toluène.

♦ 2-Diphénylphosphinoyl-1-tertbutoxycarbonylpyrrolidine 155



Rdt : 72 %

Point de fusion (°C) : 114-115

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : rotamère 1/rotamère 2 : 60/40

Rotamère 1	Rotamère 2
1.14 (s, 9H, (CH ₃) ₃)	0.98 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
4.79 (brs, 1H, CH-P)	4.72 (brs, 1H, CH-P)

Massifs en communs : 1.89-2.45 (m, 4H, 2CH₂) ; 3.33-3.62 (m, 2H, NCH₂) ; 7.17-7.52 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.60-8.02 (m, 4H, H_{arom})

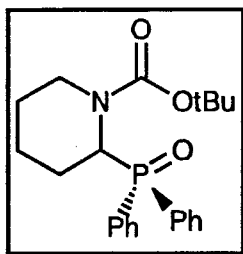
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.2 (CO rotamère 1), 154.0 (CO rotamère 2), 130.9 (d, J=89.8, C-P), 79.4 ; CH : 131.5 (d, J=8.3), 131.4 (d, J=9.1), 128.6 (d, J=11.0), 57.9 (d, J=81.2, CH-P rotamère 2), 57.4 (d, J=73.8, CH-P rotamère 1) ; CH₂ : 47.0 (NCH₂ rotamère 1+2), 27.0 (CH₂CH-P rotamère 2), 26.2 (CH₂CH-P rotamère 1), 25.1 (rotamère 1), 23.9 (rotamère 2) ; CH₃ : 28.0 (rotamère 1+2)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 33.6 (rotamère 1), 32.7 (rotamère 2)

Analyse calculé pour C₂₁H₂₆NO₃P C: 67.92 ; H: 7.01 ; N: 3.77 ; P: 8.36

trouvé C: 67.99 ; H: 7.11 ; N: 3.83 ; P: 8.21

◆ 2-Diphénylphosphinoyl-1-tertbutoxycarbonylpipéridine 156



Rdt : 78 %

Point de fusion (°C) : 147-148

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : rotamère 1/rotamère 2 : 75/25

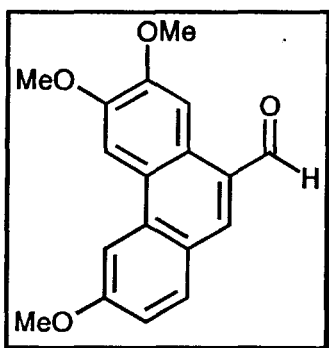
Rotamère 1	Rotamère 2
1.13 (s, 9H, (CH ₃) ₃)	1.10 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
3.29 (t, J=12.5, 1H, NCH ₂)	3.42 (t, J=12.2, 1H, NCH ₂)
3.77 (d, J=13.3, 1H, NCH ₂)	4.07 (d, J=12.5, 1H, NCH ₂)
5.10 (d, J=3.9, 1H, CH-P)	4.77 (d, J=3.9, 1H, CH-P)

Massifs en communs : 1.21-1.38 (m, 1H, CH₂) ; 1.40-1.66 (m, 3H, 2CH₂) ; 1.75-1.88 (m, 1H, CH₂) ; 2.14-2.35 (m, 1H, CH₂) ; 7.17-7.48 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.55-7.88 (m, 4H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.4 (CO rotamère 1), 153.6 (CO rotamère 2), 132.4 (d, J=78.5, C-P), 79.8 ; CH : 131.5 (d, J=18.3), 131.1 (d, J=9.1), 130.8 (d, J=7.9), 128.6 (d, J=10.3), 127.9 (d, J=12.8), 51.5 (d, J=75.7, CH-P rotamère 2), 49.6 (d, J=77.5, CH-P rotamère 1) ; CH₂ : 42.7 (NCH₂ rotamère 1), 41.4 (NCH₂ rotamère 2), 25.4 (CH₂CH-P rotamère 1), 25.2 (CH₂CH-P rotamère 2), 25.1 (rotamère 2), 24.3 (rotamère 1), 20.6 (rotamère 2), 20.5 (rotamère 1) ; CH₃ : 28.1 (rotamère 1), 28.0 (rotamère 2)

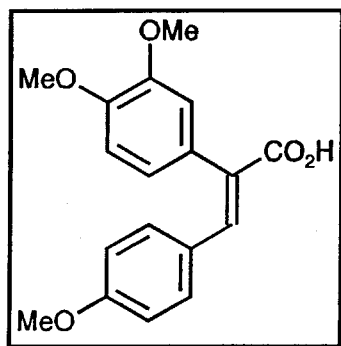
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 35.2 (rotamère 1), 33.5 (rotamère 2)

Analyse calculé pour C₂₂H₂₈NO₃P C: 68.57 ; H: 7.27 ; N: 3.63 ; P: 8.06
trouvé C: 68.41 ; H: 7.12 ; N: 3.71 ; P: 8.18

2°) Synthèse du 2.3,6-triméthoxyphénantrène-10-carboxaldéhyde 157**a) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 160 ⁶**

Ce produit est préparé par une condensation de type Perkin entre le 4-méthoxybenzaldéhyde **158** et l'acide 3,4-diméthoxyphénylacétique **159**.

Dans un bicol de 100 cm³ sont placés 2.5 g (18.4 mmole) de 4-méthoxybenzaldéhyde **158**, 4.04 g (20.6 mmole) d'acide 3,4-diméthoxyphénylacétique **159** et 1.86 g (18.4 mmole) de triéthylamine (fraîchement distillée). Le mélange est porté à reflux pendant une heure puis refroidi à 90°C. 100 cm³ d'eau sont alors additionnés tout en maintenant la température entre 90 et 100°C. La solution est ensuite refroidie lentement entre 0 et 5°C. Le précipité formé, est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

♦ Acide-4,3',4'-triméthoxy- α -phénylcinnamique 160

Rdt: 75 %

Point de fusion (°C) : 179-180

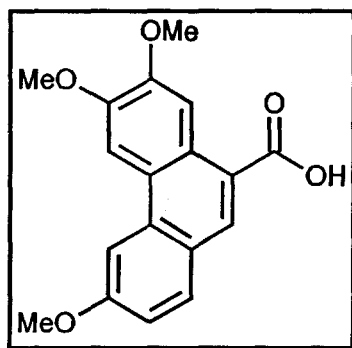
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.43 (s, 3H, OCH_3) ; 3.75 (s, 3H, OCH_3) ; 3.91 (s, 3H, OCH_3) ; 6.30 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 6.42 (d, $J=1.9$, 1H, H_{arom}) ; 6.75-6.89 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.16-7.32 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 172.3 (CO_2H), 159.4, 152.5, 148.6, 141.1, 132.9, 126.5 ; CH : 139.3, 131.7 (2CH_{arom}), 114.9, 113.8 (2CH_{arom}), 113.4, 107.2 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$) ; CH_3 : 56.3 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.3 (OCH_3)

b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 161 ⁷

A une solution de 5 g (15.9 mmole) d'acide 160 dissous dans 50 cm^3 de dichlorométhane sont additionnés à 20°C, 2.15 g d'oxyde de trifluorure de vanadium (1.1 eq) et 2.3 cm^3 d'une solution de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Après addition, le mélange est agité pendant 15 minutes à cette température. Le solvant est éliminé sous pression réduite et on obtient alors un solide qui est recristallisé dans l'éthanol.

♦ Acide-2,3,6-triméthoxyphénanthroïque 161



Rdt: 59 %

Point de fusion (°C) : 217-218

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.92 (s, 3H, OCH_3) ; 3.99 (s, 3H, OCH_3) ; 4.05 (s, 3H, OCH_3) ; 7.28 (d, $J=8.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.56 (d, $J=8.9$, 1H, H_{arom}) ; 8.05 (s, 1H, H_{arom}) ; 8.09 (s, 1H, H_{arom}) ; 8.21 (s, 1H, H_{arom}) ; 8.39 (s, 1H, H_{arom}) ; 11.0 (brs, 1H, CO_2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.9 (CO_2H), 157.7, 150.9, 149.6, 131.5, 126.1, 125.3, 123.9, 122.7 ; CH : 129.0, 127.9, 116.2, 109.6, 104.5, 103.9 ; CH_3 : 55.9 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 55.4 (OCH_3).

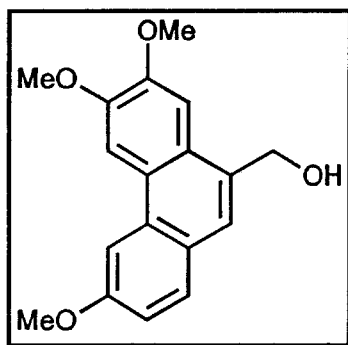
c) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 162⁸

A une solution d'acide 161 (3 g, 9.6 mmole) dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane fraîchement distillé, est ajoutée goutte à goutte 28.8 cm^3 d'une solution de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M (3 équivalents, 28.8 mmole). Après addition, le mélange est chauffé à 35-40°C pendant une heure.

L'excès de BH_3 est éliminé en ajoutant 20 cm^3 d'acide acétique puis, après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est réparti entre 50 cm^3 de dichlorométhane et 30 cm^3 d'une solution aqueuse de soude 1N.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis après évaporation des solvants, l'alcool 162 est recristallisé dans l'éthanol.

♦ 2,3,6-triméthoxy-10-phénanthrylcarbinol 162



Rdt: 90 %

Point de fusion (°C) : 180-182

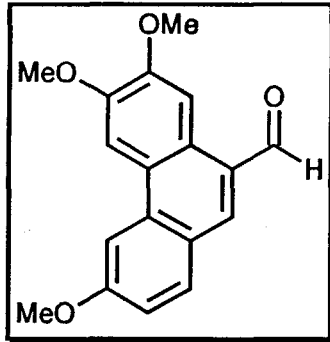
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.96 (s, 3H, OCH₃) ; 3.99 (s, 3H, OCH₃) ; 4.06 (s, 3H, OCH₃) ; 5.52 (s, 2H, CH₂OH) ; 7.09 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.22 (dd, *J*=9.0-2.5, 1H, H_{arom}) ; 7.45 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.76 (d, *J*=9.0, 1H, H_{arom}) ; 7.83 (d, *J*=2.5, 1H, H_{arom}) ; 7.98 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 157.9, 149.4, 149.1, 132.8, 131.6, 126.9, 124.3, 124.1 ; CH : 126.0, 123.1, 115.1, 108.3, 104.6, 103.3 ; CH₂ : 64.2 (CH₂OH) ; CH₃ : 56.0 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.5 (OCH₃).

d) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 157 ⁸

Une solution de 1 g d'alcool 162 (4 mmole) et 1.51 g de pyridinium dichromate (1.2 eq, 4.08 mmole) dans 50 cm³ de dichlorométhane est agitée à température ambiante pendant 6 heures. Le précipité marron est filtré sur célite, puis après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans un mélange hexane-dichlorométhane.

♦ 2,3,6-Triméthoxyphénanthrène-10-carboxaldéhyde 157



Rdt: 95 %

Point de fusion (°C) : 232-233

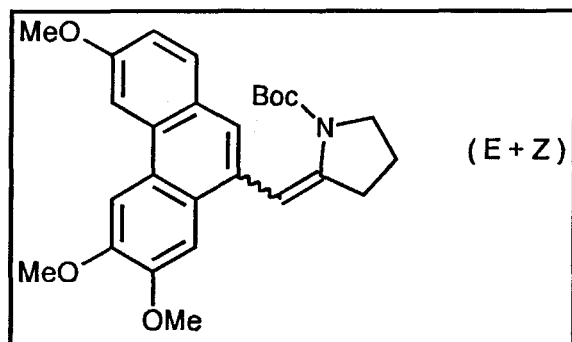
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 4.01 (s, 3H, OCH_3) ; 4.05 (s, 3H, OCH_3) ; 4.12 (s, 3H, OCH_3) ; 7.29 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.30 (dd, $J=9.3-2.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.55 (d, $J=9.3$, 1H, H_{arom}) ; 7.68 (d, $J=2.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.75 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.94 (s, 1H, H_{arom}) ; 10.24 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 163.9, 159.0, 152.1, 150.0, 138.4, 128.5, 124.6, 122.1 ; CH : 193.5 (CHO), 131.7, 127.7, 116.1, 109.5, 104.6, 103.4 ; CH_3 : 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.5 (OCH_3).

3°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 153,154

La synthèse des composés 153,154 s'inscrit dans le cadre général du protocole d'Horner développé p.235. Elle donne naissance à un couple de stéréoisomères E et Z. La proportion relative des deux isomères varie selon la taille du cycle terminal.

♦ (*E*)(*Z*)-2-[(2,3,6-Triméthoxyphénanthrèn-10-yl)méthylène]-1-tertbutoxycarbonyl pyrrolidine 153



Rdt : 70 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : Isomère *E* / Isomère *Z* : 60/40

Isomère <i>E</i>	Isomère <i>Z</i>
1.52 (s, 9H, (CH ₃) ₃)	0.72 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
2.27 (td, <i>J</i> =7.3-1.9, 2H, =CCH ₂)	2.23 (td, <i>J</i> =7.6-1.5, 2H, =CCH ₂)
3.40 (t, <i>J</i> =5.5, 2H, NCH ₂)	3.66 (t, <i>J</i> =5.7, 2H, NCH ₂)
7.05 (s, 1H, H _{arom})	7.09 (s, 1H, H _{arom})
7.27 (s, 1H, H _{éthylénique})	6.12 (s, 1H, H _{éthylénique})
8.37 (s, 1H, H _{arom})	8.42 (s, 1H, H _{arom})

Massifs en commun : 1.22-1.43 (m, 2H, CH₂) ; 3.43(s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 7.35-7.48 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.88-8.11 (m, 2H, H_{arom})

Isomère *E* :

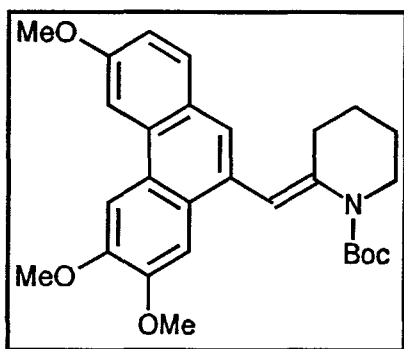
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.1 (CO), 153.8, 150.6, 149.8, 136.8, 132.6, 132.4, 131.8, 130.9, 129.8, 79.8 ; CH : 131.4, 128.3, 122.7, 114.9, 109.5, 105.6, 104.8 ; CH₂ : 49.6 (NCH₂), 30.9 (=CCH₂), 21.8 ; CH₃ : 55.8 (OCH₃) ; 55.6 (OCH₃) ; 55.2 (OCH₃) ; 28.7 (C(CH₃)₃)

Isomère Z :

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.8 (CO), 153.5, 150.7, 149.4, 135.9, 133.2, 132.5, 132.3, 130.2, 128.9, 79.8 ; CH : 131.2, 128.6, 122.4, 114.1, 109.7, 105.6, 104.0 ; CH_2 : 50.0 (NCH_2), 30.1 ($=\text{CCH}_2$), 22.1 ; CH_3 : 55.8 (OCH_3) ; 55.6 (OCH_3) ; 55.2 (OCH_3) ; 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

<u>Analyse</u>	calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_5$	C : 72.16 ; H : 6.90 ; N : 3.12
	trouvé	C : 72.05 ; H : 7.08 ; N : 3.28

♦ (*E*)-2-[(2,3,6-Triméthoxyphénanthrène-10-yl)méthynène]-1-tertbutoxycarbonyl pipéridine 154



Rdt : 69 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 170-171

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.27-1.36 (m, 4H, 2CH_2) ; 1.58 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$) ; 2.24 (t, $J=5.6$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.42 (s, 3H, OCH_3) ; 3.49 (s, 3H, OCH_3) ; 3.51 (s, 3H, OCH_3) ; 3.75 (t, $J=4.9$, 2H, NCH_2) ; 7.05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 7.06 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.30 (dd, $J=9.0-2.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.55 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.91 (s, 1H, H_{arom}) ; 8.07 (d, $J=2.4$, 1H, H_{arom}) ; 8.40 (d, $J=9.0$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 159.0 (CO), 154.4, 150.9, 150.2, 141.3, 132.2, 126.3, 124.6, 124.3, 79.8 ; CH : 131.5, 128.7, 123.0, 115.5, 109.1, 105.1, 104.6 ; CH_2 : 47.4 (NCH_2), 28.6 ($=\text{CCH}_2$), 26.3, 25.8 ; CH_3 : 55.7 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 55.1 (OCH_3), 28.7

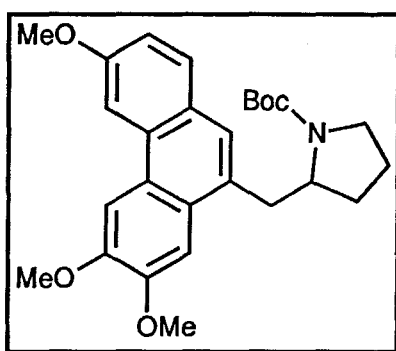
Spectre de masse m/z : 463 (M^+ , 71) ; 462 (100)

<u>Analyse</u>	calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5$	C : 72.57 ; H : 7.13 ; N : 3.02
	trouvé	C : 72.49 ; H : 7.07 ; N : 3.11

4°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 165,166

Une suspension des composés 153,154 (2 mmole) dans 30 cm³ de méthanol est agitée en présence de palladium sur charbon 10 % (20 mg) et traitée par une solution de formiate d'ammonium (640 mg, 10 mmole) dans 5 cm³ d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures. La solution est filtrée sur célite et évaporée. Le résidu est réparti dans un mélange de 30 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'eau.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60).

♦ **2-[(2,3,6-Triméthoxyphénanthrène-10-yl)méthyl]-1-tertbutoxycarbonylpyrrolidine 165**

Rdt : 85 %

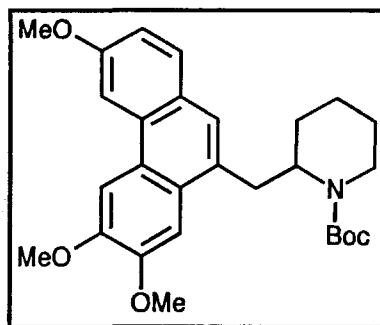
Point de fusion (°C) : 132-133

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.33-2.25 (m, 2H, 2CH₂) ; 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃) ; 2.45 (d, *J*=3.9, 2H, CH₂Ar) ; 3.68 (brt, *J*=5.9, 2H, NCH₂) ; 3.76 (s, 3H, OCH₃) ; 3.78 (s, 6H, 2OCH₃) ; 7.08 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.10 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.41 (dd, *J*=8.1-2.5, 1H, H_{arom}) ; 7.44 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.89 (d, *J*=8.5, 1H, H_{arom}) ; 8.18 (d, *J*=2.5, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 156.9 (CO), 153.7, 151.0, 149.1, 133.3, 131.6, 129.8, 126.3, 125.6, 80.0 ; CH : 128.5, 128.1, 113.4, 109.0, 106.8, 105.9, 51.4 (NCH) ; CH₂ : 39.8 (NCH₂), 33.0 (CH₂Ar), 25.9, 21.5 ; CH₃ : 55.8 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 28.6 (C(CH₃)₃)

Analyse	calculé pour C ₂₇ H ₃₃ NO ₅	C: 71.84 ; H: 7.32 ; N: 3.10
	trouvé	C: 71.92 ; H: 7.25 ; N: 3.08

♦ 2-[(2.3.6-Triméthoxyphénanthrèn-10-yl)méthyl]-1-tertbutoxycarbonylpipéridine 166



Rdt : 90 %

Point de fusion (°C) : 146-147

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃) ; 1.50-1.98 (m, 6H, 3CH₂) ; 2.96 (td, J=13.0-3.1, 1H, CH₂Ar) ; 3.12-3.26 (m, 2H, 1H NCH₂+ 1H CH₂Ar) ; 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 6H, 2OCH₃), 4.03-4.12 (m, 1H, NCH₂) ; 4.37-4.42 (m, 1H, NCH) ; 7.06 (d, J=8.0, 1H, H_{arom}) ; 7.13 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.34 (dd, J=8.0-2.5, 1H, H_{arom}) ; 7.37 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.91 (s, 1H, H_{arom}) ; 8.11 (d, J=2.5, 1H, H_{arom})

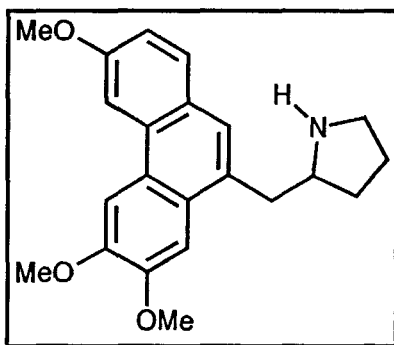
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 156.7 (CO), 153.9, 151.1, 148.8, 132.3, 131.5, 129.5, 126.1, 124.8, 80.1 ; CH : 128.1, 127.9, 113.7, 109.5, 106.3, 105.1, 50.8 (NCH) ; CH₂ : 39.3 (NCH₂), 33.7 (CH₂Ar), 27.1, 25.6, 21.8 ; CH₃ : 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 28.8 (C(CH₃)₃)

Analyse	calculé pour C ₂₈ H ₃₅ NO ₅	C: 72.26 ; H: 7.52 ; N: 3.02
	trouvé	C: 72.38 ; H: 7.46 ; N: 3.08

5°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 163,164

A une solution contenant 500 mg (1.11 mmole) des composés 165,166 dans 5 cm³ de dichlorométhane, est ajouté 1.1 cm³ (11.1 mmoles) d'acide trifluoroacétique. Le mélange est agité à température ambiante pendant cinq heures, puis après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est traité par un mélange de 20 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ de triéthylamine et le tout est agité pendant une heure. Après évaporation des solvants, le résidu obtenu est dissous dans 30 cm³ de chloroforme et la phase organique est lavée avec deux fois 10 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après avoir éliminé le solvant, on obtient le produit désiré sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre.

♦ 2-[(2,3,6-Triméthoxyphénanthrène-10-yl)méthyl]pyrrolidine 163



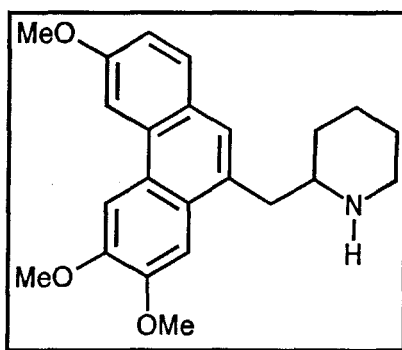
Rdt : 85 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm , J Hz, TMS) : 1.33-2.25 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.41 (d, $J=5.0$, 2H, CH_2Ar) ; 3.30 (brt, $J=5.6$, 2H, NCH_2) ; 3.47 (m, 1H, NCH) ; 3.94 (s, 3H, OCH_3) ; 3.97 (s, 3H, OCH_3) ; 4.03 (s, 3H, OCH_3) ; 7.07 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.18 (dd, $J=9.0-2.5$, 1H, H_{arom}) ; 7.26 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.72 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.80 (d, $J=2.5$, 1H, H_{arom}) ; 8.10 (d, $J=9.0$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 150.9, 149.8, 148.5, 130.8.5, 130.4, 129.0, 128.5, 127.7 ; CH : 127.9, 127.4, 111.9, 110.1, 108.2, 105.9, 55.8 (NCH) ; CH_2 : 46.7 (NCH_2), 37.6 (CH_2Ar), 30.9, 24.8 ; CH_3 : 56.0 (2OCH_3), 55.8 (OCH_3)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	C: 75.21 ; H: 7.12 ; N: 3.99
	trouvé	C: 75.29 ; H: 7.20 ; N: 3.93

♦ 2-[(2,3,6-Triméthoxyphénanthrène-10-yl)méthyl]pipéridine 164



Rdt : 90 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 101-102

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.27-1.63 (m, 2H, CH_2) ; 1.71-1.86 (m, 2H, CH_2) ; 2.51-2.93 (m, 3H, CH_2Ar + 1H NCH_2) ; 3.19 (dd, $J=13.2, 8.0$, 1H, NCH_2) ; 3.61-3.73 (m, 1H, NCH) ; 3.90 (s, 3H, OCH_3) ; 3.93 (s, 3H, OCH_3) ; 3.98 (s, 3H, OCH_3) ; 7.05 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.09 (dd, $J=9.0-2.4$, 1H, H_{arom}) ; 7.28 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.70 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.76 (d, $J=2.4$, 1H, H_{arom}) ; 8.01 (d, $J=9.0$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 151.8, 150.6, 149.0, 131.5, 130.8, 129.5, 128.7, 127.5 ; CH : 128.1, 127.2, 112.7, 110.2, 107.1, 106.3, 56.7 (NCH) ; CH_2 : 47.1 (NCH_2), 39.9 (CH_2Ar), 31.9, 26.1, 24.7 ; CH_3 : 56.1 (2 OCH_3), 55.9 (OCH_3)

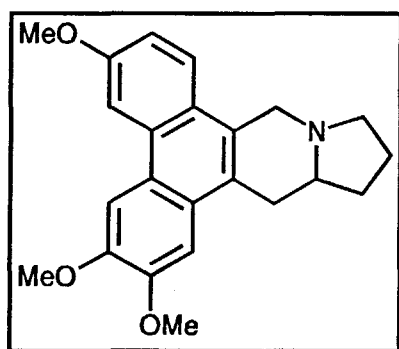
Spectre de masse m/z : 365 (M^+ , 81) ; 84 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$	C: 75.62 ; H: 7.40 ; N: 3.83
	trouvé	C: 75.56 ; H: 7.51 ; N: 3.93

6°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 151,152

Un mélange de 0.5 mmole d'amine **163,164**, 1.4 cm^3 d'une solution aqueuse à 37 % de formaldéhyde, 0.5 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré et 5 cm^3 d'éthanol est porté à reflux pendant 12 heures. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est dissous dans 15 cm^3 de dichlorométhane et lavé avec 10 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 10 %. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange chloroforme / méthanol.

♦ (\pm) Antofine 151 ⁹

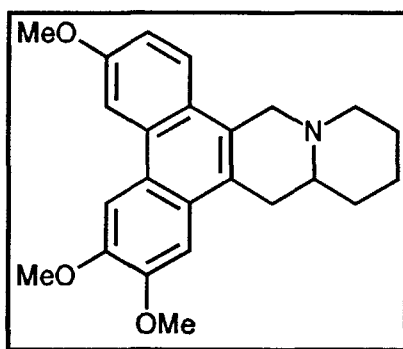


Rdt : 65 %

Point de fusion (°C) : 214-215 (lit.⁹ : 213-214)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.55-2.36 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.45-2.66 (m, 2H, CH₂) ; 2.90 (t, *J*=16.3, 1H) ; 3.33 (d, *J*=16.3, 1H) ; 3.40 (t, *J*=5.9, 1H) ; 3.71 (d, *J*=16.0, 1H, NCH₂Ar) ; 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (d, *J*=16.0, 1H, NCH₂Ar), 7.20 (dd, *J*=8.5-2.5, 1H, H_{arom}) ; 7.34 (s, 1H, H_{arom}), 7.79 (d, *J*=9.0, 1H, H_{arom}) ; 8.04 (d, *J*=2.5, 1H, H_{arom}) ; 8.07 (s, 1H, H_{arom}).

♦ (±) Cryptopleurine 152 ¹⁰



Rdt : 70 %

Point de fusion (°C) : 195-196 (lit.¹⁰ : 196-197)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , *J* Hz, TMS) : 1.40-1.61 (m, 2H, CH₂) ; 2.05-2.13 (m, 1H, CH₂) ; 2.26-2.41 (m, 3H, CH₂) ; 2.92 (dd, *J*=16.4-10.5, 1H, CH₂Ar) ; 3.11 (dd, *J*=16.4-2.8, 1H, CH₂Ar), 3.28 (d, *J*=11.4, 1H, NCH) ; 3.65 (d, *J*=15.5, 1H, NCH₂Ar) ; 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃) ; 4.10 (s, 3H, OCH₃) ; 4.45 (d, *J*=15.5, 1H, NCH₂Ar) ; 7.20 (dd, *J*=9.0-2.6, 1H, H_{arom}) ; 7.27 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.80 (d, *J*=9.0, 1H, H_{arom}) ; 7.90 (d, *J*=2.6, 1H, H_{arom}) ; 7.92 (s, 1H, H_{arom})

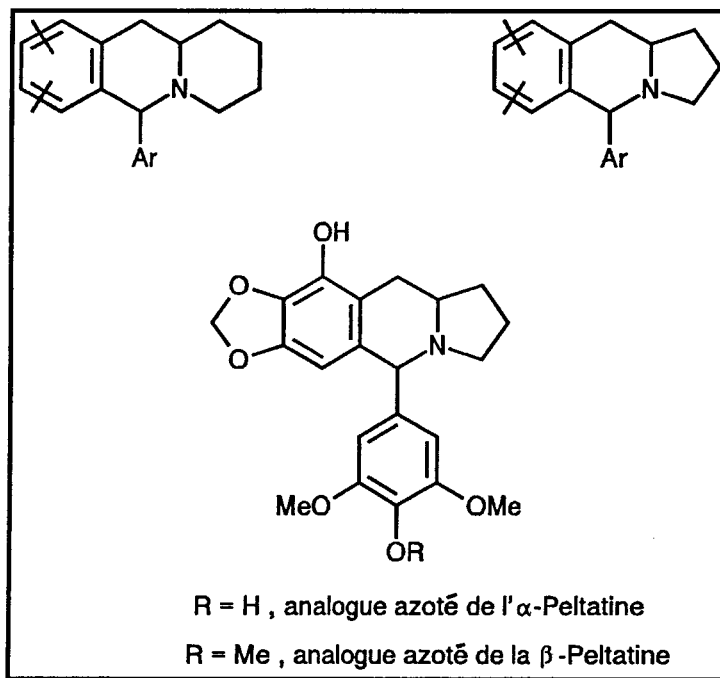
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 157.6, 149.6, 148.5, 130.2, 126.6, 125.7, 124.6, 124.1, 123.8 ; CH : 123.6, 114.9, 104.9, 104.2, 104.1, 57.7 (NCH) ; CH₂ : 55.6 (NCH₂Ar), 34.8 (NCH₂), 33.9 (CH₂Ar), 26.0, 24.4, 22.8 ; CH₃ : 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

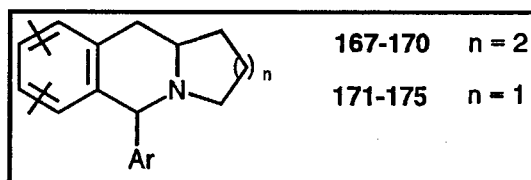
1. J. P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, M. C. Cano de Andrade et J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665.
2. B. Heiser, A. E. Broger et Y. Cramer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 51.
3. M. Ashty Saleh, F. Compennolle, S. Van der Branden, Wim De Buysser et G. Hoornaert, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 690.
4. A. I. Meyers et L. E. Burgess, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2294.
5. S. F. Martin, Chih-yun Tu, M. Kimura et S. H. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3634.
6. F. W. Wassmundt et W. F. Kiesman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 196.
7. B. Halton, A. I. Maidment, D. L. Officer, J. M. Warnes, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2119.
8. T. F. Buckley III et H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222.
9. B. Chauncy et E. Gellert, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 2503.
10. H. Iida, Y. Watanabe, M. Tanaka et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412.

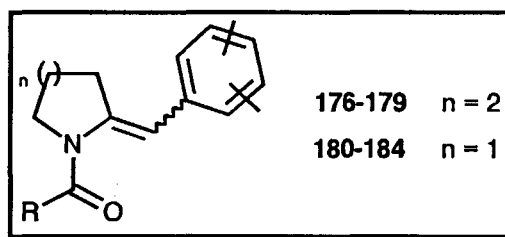
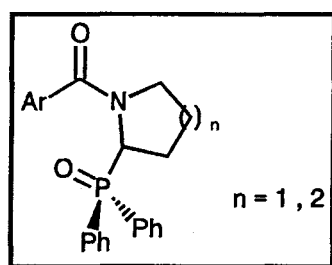
**Partie expérimentale
relative au chapitre IV**

**SYNTHESE DES 6-ARYLBENZOQUINOLIZIDINES ET DES 5-
ARYLBENZOINDOLIZIDINES
APPLICATION A LA SYNTHESE D'ANALOGUES AZOTES DE L' α -
ET DE LA β -PELTATINE.**



**I/ SYNTHESE DES 6-ARYLBENZOQUINOLIZIDINES 167-170 ET DES 5-
ARYLBENZOINDOLIZIDINES 171-175**



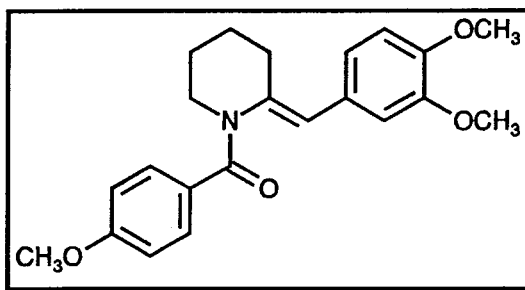
1°) Synthèse des 2-arylidène-1-arylpipéridines et pyrrolidines 176-184**A/ Synthèse des amides phosphorylés 98,101-108**

Le mode opératoire concernant la synthèse de ces composés est décrit dans la partie expérimentale relative au chapitre II p.225.

B/ Synthèse et caractéristiques physiques des composés 176-184

La synthèse des composés 176-184 s'inscrit dans le cadre général du protocole d'Horner développé dans le chapitre III p. 112. Elle donne naissance dans le cas des composés 176-179 au stéréoisomère *E* et dans le cas des composés 180-184 à un mélange de stéréoisomères *Z/E* (Les proportions relatives de ces 2 isomères ont été déterminées à partir des spectre RMN ^1H des bruts de réaction et sont répertoriées dans le tableau I p.148).

♦ (E)-2-(3,4-Diméthoxybenzylidène)-1-(4-méthoxybenzoyl)pipéridine 176



Point de fusion (°C) : 84-85

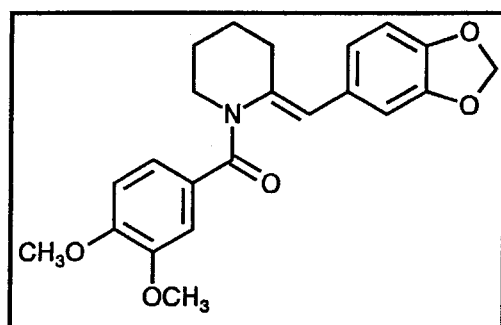
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.65-1.82 (m, 4H, CH_2) ; 2.45 (t, $J=6.3$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.75 (t, $J=6.1$, 2H, NCH_2) ; 3.75 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 5.61 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 6.47-6.71 (m, 3H, H_{arom}) ; 6.83 (d, $J=7.8$, 2H, H_{arom}) ; 7.29 (d, $J=7.8$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.6 (CO), 150.9, 149.4, 148.1, 131.2, 130.5, 129.6 ; CH : 129.5 (2CH_{arom}), 122.6, 113.8 (2CH_{arom}), 110.6, 108.8, 108.3 ; CH_2 : 46.9 (NCH_2), 30.2 ($=\text{CCH}_2$), 26.1, 25.4 ; CH_3 : 56.0 (2OCH_3), 55.8 (OCH_3)

Spectre de masse m/z : 367 (M^+ , 81) ; 135 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	C: 71.93 ; H: 6.81 ; N: 3.81
	trouvé	C: 71.99 ; H: 6.72 ; N: 3.75

♦ (E)-1-(3,4-Diméthoxybenzoyl)-2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène pipéridine 177



Point de fusion (°C) : 97-98

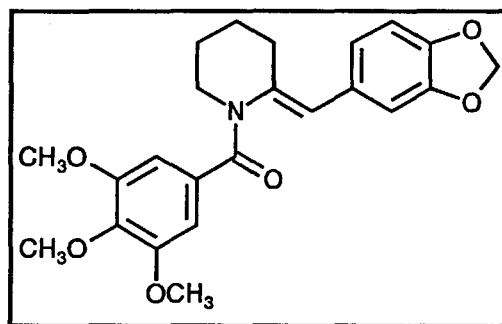
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.65-1.82 (m, 4H, CH_2) ; 2.44 (t, $J=5.8$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.65 (s, 3H, OCH_3) ; 3.70 (s, 3H, OCH_3) ; 3.74 (m, 2H, NCH_2) ; 5.63 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.92 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.21 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.25 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.29-6.58 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 170.2 (CO), 158.4, 150.7, 148.6, 147.7, 136.2, 130.5, 130.3 ; CH : 124.5, 124.3, 122.1, 113.3, 108.7, 108.3, 107.2 ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 46.1 (NCH_2), 28.2 ($=\text{CCH}_2$), 25.6, 25.2 ; CH_3 : 56.0 (2OCH_3)

Spectre de masse m/z : 381 (M^+ , 75) ; 149 (100)

Analyse calculé pour $C_{22}H_{23}NO_5$ C: 69.29 ; H: 6.03 ; N: 3.67
trouvé C: 69.41 ; H: 5.95 ; N: 3.59

♦ (*E*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipéridine 178



Point de fusion ($^{\circ}C$) : 92-93

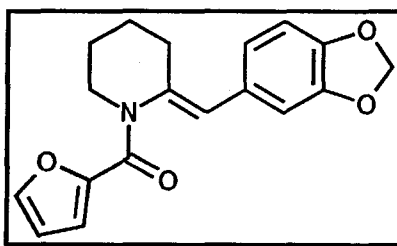
RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.71-1.88 (m, 4H, CH_2) ; 2.53 (t, $J=6.1$, 2H, =CCH $_2$) ; 3.69 (t, $J=7.0$, 2H, NCH $_2$) ; 3.83 (s, 9H, 3OCH $_3$) ; 5.71 (s, 1H, H $_{\text{éthylénique}}$) ; 5.93 (s, 2H, OCH $_2$ O) ; 6.43-6.71 (m, 5H, H $_{\text{arom}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : C : 169.2 (CO), 153.1, 147.5, 145.6, 139.6, 133.0, 132.1, 130.5 ; CH : 122.1, 113.2, 108.4, 108.1, 104.3 (2CH $_{\text{arom}}$) ; CH $_2$: 100.8 (OCH $_2$ O), 46.5 (NCH $_2$), 29.1 (=CCH $_2$), 25.7, 25.1 ; CH $_3$: 60.1 (OCH $_3$), 55.8 (2OCH $_3$)

Spectre de masse m/z : 411 (M^+ , 63) ; 195 (100)

Analyse calculé pour $C_{23}H_{25}NO_6$ C: 67.15 ; H: 6.08 ; N: 3.41
trouvé C: 67.09 ; H: 6.19 ; N: 3.38

♦ (*E*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(2-furoyl)pipéridine 179

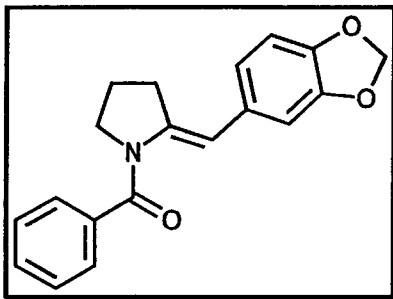


RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.75-1.89 (m, 4H, 2CH $_2$) ; 2.61 (t, $J=6.5$, 2H, =CCH $_2$) ; 3.58 (t, $J=7.1$, 2H, NCH $_2$) ; 5.77 (s, 1H, H $_{\text{éthylénique}}$) ; 5.90 (s, 2H, OCH $_2$ O) ; 6.25 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$) ; 6.33-6.58 (m, 3H, 2H $_{\text{arom}}$ + H $_{\text{furan}}$) ; 7.08 (d, $J=3.4$, 1H, H $_{\text{furan}}$) ; 7.45 (d, $J=1.8$, 1H, H $_{\text{furan}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 159.2 (CO), 148.7, 148.5, 147.3, 131.8, 130.6 ; CH : 143.6, 122.2, 114.8, 111.8, 110.7, 108.8, 108.0 ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 45.8 (NCH_2), 29.3 ($=\text{CCH}_2$), 25.8, 24.9

Analyse calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ C: 69.45 ; H: 5.47 ; N: 4.50
trouvé C: 69.53 ; H: 5.38 ; N: 4.53

◆ **(E)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-benzoylpyrrolidine 180**

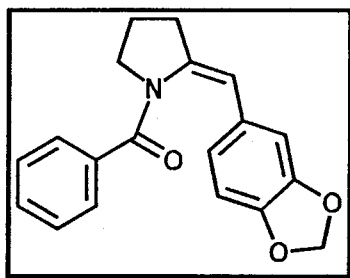


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 121-122

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.76-1.85 (m, 2H, CH_2) ; 2.78 (td, $J=7.3-1.8$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.60 (t, $J=6.9$, 2H, NCH_2) ; 5.86 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.64-6.72 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.33 - 7.38 (m, 4H, $3\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 7.43-7.48 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.6 (CO), 147.5, 145.6, 139.8, 137.9, 132.1 ; CH : 128.4 (5CH_{arom}), 122.1, 113.1, 108.4 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$), 108.1 ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 51.4 (NCH_2), 30.4 ($=\text{CCH}_2$), 22.8

◆ **(Z)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-benzoylpyrrolidine 180**

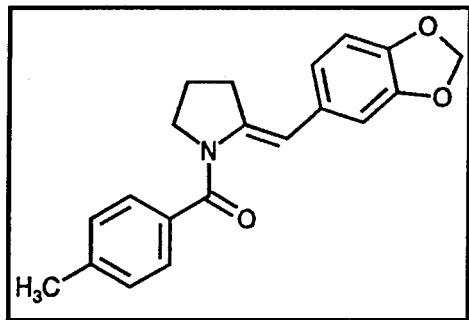


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.89-2.05 (m, 2H, CH_2) ; 2.64 (t, $J=7.0$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.83 (t, $J=7.3$, 2H, NCH_2) ; 5.71 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.82 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.27 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.40 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 6.53 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom}) ; 7.11-7.29 (m, 5H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.8 (CO), 147.8, 145.4, 136.1, 131.0, 130.1 ; CH : 127.5 (5CH_{arom}), 121.1, 112.9, 108.0 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$), 107.7 ; CH_2 : 100.6 (OCH_2O), 49.8 (NCH_2), 31.9 ($=\text{CCH}_2$), 21.1

Analyse calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ C: 74.27 ; H: 5.54 ; N: 4.56
trouvé C: 74.03 ; H: 5.70 ; N: 4.59

◆ (*E*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(4-méthylbenzoyl)pyrrolidine 181

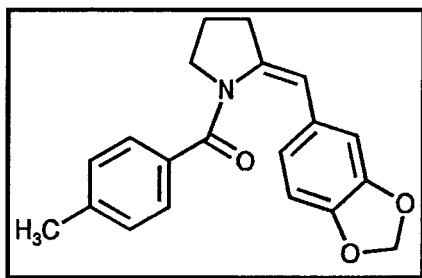


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 117-118

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.81-1.92 (m, 2H, CH_2) ; 2.35 (s, 3H, CH_3) ; 2.83 (td, $J=7.3-1.9$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.67 (t, $J=7.0$, 2H, NCH_2) ; 5.91 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.66-6.78 (m, 4H, $3\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 7.18 (d, $J=7.8$, 2H, H_{arom}) ; 7.40 (d, $J=7.8$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.7 (CO), 147.4, 145.5, 140.1, 139.9, 134.9, 132.2 ; CH : 128.9 (2CH_{arom}), 127.0 (2CH_{arom}), 122.0, 113.0, 108.5, 108.1 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$) ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 51.3 (NCH_2), 30.4 ($=\text{CCH}_2$), 22.8 ; CH_3 : 21.4

◆ (*Z*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(4-méthylbenzoyl)pyrrolidine 181

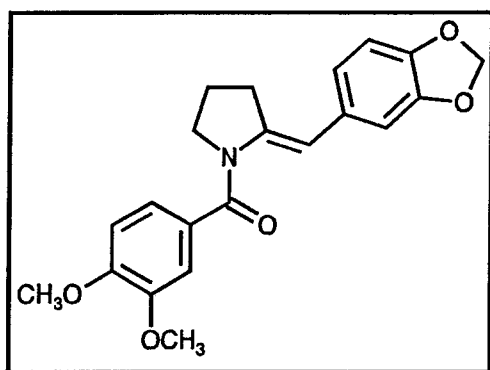


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.93-2.06 (m, 2H, CH_2) ; 2.28 (s, 3H, CH_3) ; 2.63 (td, $J=8.0-1.4$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.81 (t, $J=7.5$, 2H, NCH_2) ; 5.71 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.81 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.24-6.56 (m, 3H, H_{arom}) ; 6.97 (d, $J=7.8$, 2H, H_{arom}) ; 7.17 (d, $J=7.8$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.2 (CO), 147.3, 145.5, 140.5, 132.9, 131.1, 130.0 ; CH : 128.2 (2CH_{arom}), 127.7 (2CH_{arom}), 121.1, 112.6, 107.8, 107.7 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$) ; CH_2 : 100.6 (OCH_2O), 49.9 (NCH_2), 31.9 ($=\text{CCH}_2$), 22.5 ; CH_3 : 21.3

Analyse calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ C: 74.77 ; H: 5.92 ; N: 4.36
trouvé C: 74.68 ; H: 5.98 ; N: 4.31

♦ (*E*)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 182

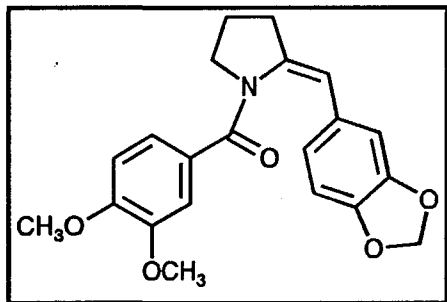


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 129-130

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.86-1.98 (m, 2H, CH_2) ; 2.83 (td, $J=7.5-2.0$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.71 (t, $J=6.9$, 2H, NCH_2) ; 3.86 (s, 3H, OCH_3) ; 3.88 (s, 3H, OCH_3) ; 5.91 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.66-6.74 (m, 3H, $2\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 6.83 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 7.06-7.12 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.1 (CO), 151.6, 149.5, 147.5, 145.7, 139.8, 132.1, 130.5 ; CH : 122.0, 120.3, 113.1, 110.8, 110.3, 108.4, 108.1 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$) ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 51.9 (NCH_2), 30.4 ($=\text{CCH}_2$), 22.8 ; CH_3 : 56.0 (2OCH_3)

◆ (Z)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 182

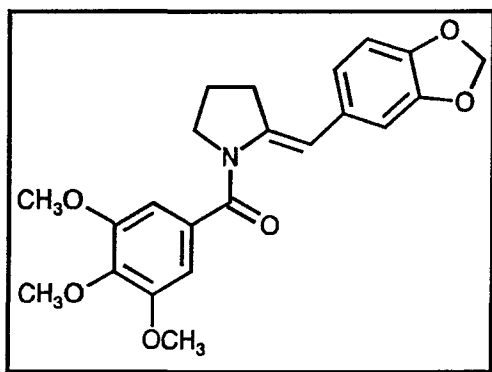


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.81-1.99 (m, 2H, CH_2) ; 2.49 (t, $J=7.3$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.62 (s, 3H, OCH_3) ; 3.68 (s, 3H, OCH_3) ; 3.71 (t, $J=7.0$, 2H, NCH_2) ; 5.55 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.67 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.13 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.28 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 6.41 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 6.52 (d, $J=8.3$, 1H, H_{arom}) ; 6.60 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.81 (d, $J=8.3$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.7 (CO), 150.7, 148.3, 147.2, 145.4, 138.3, 131.0, 129.1 ; CH : 120.9, 120.5, 112.2, 111.3, 109.6, 107.7, 107.6 ; CH_2 : 100.6 (OCH_2O), 49.5 (NCH_2), 31.8 ($=\text{CCH}_2$), 20.9 ; CH_3 : 55.9 (OCH_3), 55.4 (OCH_3)

Analyse calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ C: 68.66 ; H: 5.72 ; N: 3.81
trouvé C: 68.57 ; H: 5.81 ; N: 3.66

◆ (E)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pyrrolidine 183

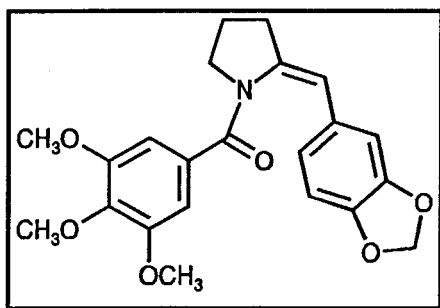


Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 125-126

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.83-1.93 (m, 2H, CH_2) ; 2.84 (td, $J=7.3-1.8$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.68 (t, $J=6.9$, 2H, NCH_2) ; 3.84 (s, 9H, 3OCH_3) ; 5.91 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.66-6.75 (m, 4H, $3\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 7.18-7.27 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.2 (CO), 153.1, 147.5, 145.6, 139.6, 133.0, 132.0, 130.7 ; CH : 122.1, 113.2, 108.4, 108.2, 104.3 (2CH_{arom}) ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 51.5 (NCH_2), 30.4 ($=\text{CCH}_2$), 22.8 ; CH_3 : 60.9 (OCH_3), 56.2 (2OCH_3)

♦ (Z)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pyrrolidine 183



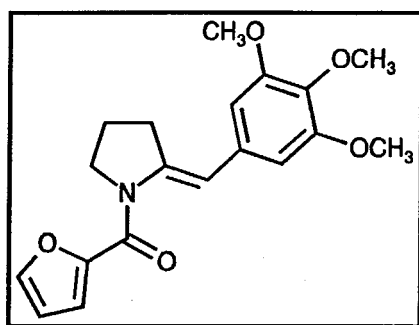
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 108-109

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.98-2.13 (m, 2H, CH_2) ; 2.66 (t, $J=7.6$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.73 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 3.87 (t, $J=7.5$, 2H, NCH_2) ; 5.70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.85 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.19 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.43 (d, $J=8.2$, 1H, H_{arom}) ; 6.45 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.57 (d, $J=8.2$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.6 (CO), 152.3, 147.3, 145.5, 138.5, 130.8, 130.5, 128.6 ; CH : 121.0, 112.5, 107.9, 107.7, 105.2 (2CH_{arom}) ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O), 49.0 (NCH_2), 31.8 ($=\text{CCH}_2$), 20.8 ; CH_3 : 60.7 (OCH_3), 55.9 (2OCH_3)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$	C: 66.50 ; H: 5.79 ; N: 3.53
	trouvé	C: 66.41 ; H: 5.70 ; N: 3.69

♦ (E)-(3,4,5-Triméthoxybenzylidène)-1-(2-furoyl)pyrrolidine 184

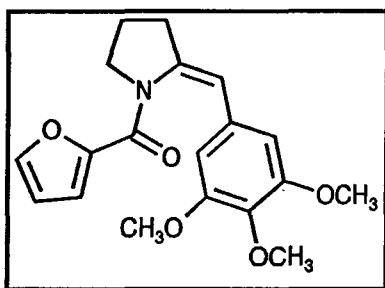


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.78-1.92 (m, 2H, CH_2) ; 2.81 (td, $J=7.3-1.9$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.68 (t, $J=6.8$, 2H, NCH_2) ; 3.89 (s, 9H, 3OCH_3) ; 6.42 (dd, $J=3.4-1.5$, 1H, H_{furan}) ;

6.82 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.04 (dd, $J=3.4-0.8$, 1H, H_{furane}) ; 7.31 (s, 1H, H_{éthylénique}) ; 7.42 (dd, $J=1.5-0.8$, 1H, H_{furane})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.7 (CO), 150.1, 147.4, 142.7, 137.6, 132.0, 130.6 ; CH : 141.3, 115.8, 111.6, 108.3, 102.4 (2CH_{arom}) ; CH₂ : 50.7 (NCH₂), 30.6 (=CCH₂), 22.7 ; CH₃ : 60.9 (OCH₃), 56.0 (2OCH₃)

♦ (Z)-(3,4,5-Triméthoxybenzylidène)-1-(2-furoyl)pyrrolidine 184



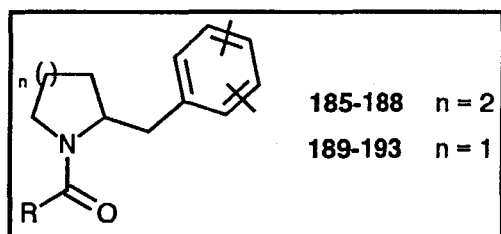
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.81-2.02 (m, 2H, CH₂) ; 2.65 (t, $J=6.9$, 2H, =CCH₂) ; 3.75 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.80 (s, 3H, OCH₃) ; 3.86 (t, $J=7.2$, 2H, NCH₂) ; 5.78 (s, 1H, H_{éthylénique}) ; 6.46 (d, $J=3.3$, 1H, H_{furane}) ; 6.54 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.08 (d, $J=3.3$, 1H, H_{furane}) ; 7.45 (brs, 1H, H_{furane})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.6 (CO), 150.2, 147.8, 142.9, 137.2, 131.8, 130.9 ; CH : 141.2, 115.9, 111.2, 108.0, 102.6 (2CH_{arom}) ; CH₂ : 50.1 (NCH₂), 31.7 (=CCH₂), 21.2 ; CH₃ : 60.8 (OCH₃), 55.6 (2OCH₃)

Analyse calculé pour C₁₉H₂₁NO₅ C: 66.47 ; H: 6.12 ; N: 4.08

trouvé C: 66.41 ; H: 5.98 ; N: 4.16

2°) Synthèse des 2-arylméthyl-1-arylpipéridines et pyrrolidines 185-193



a) Synthèse des composés 185-193

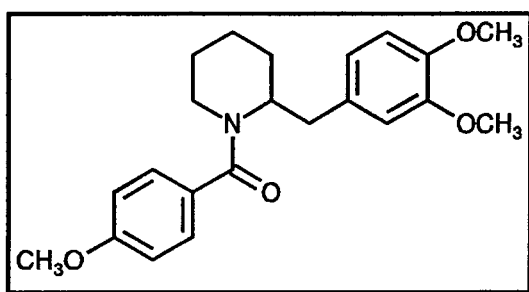
Deux méthodes ont été développées pour accéder à ce type de composés.

La première consiste à effectuer une hydrogénation catalytique en présence de rhodium sur charbon 5 % (le mode opératoire relatif à cette opération est décrit p.263).

La seconde consiste à traiter les différents énamides 176-184 par du formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon (10 %). Ce protocole réactionnel est mentionné p.264.

b) Caractéristiques physiques des composés 185-193

◆ 3,4-Diméthoxybenzyl-1-(4-méthoxybenzoyl)pipéridine 185

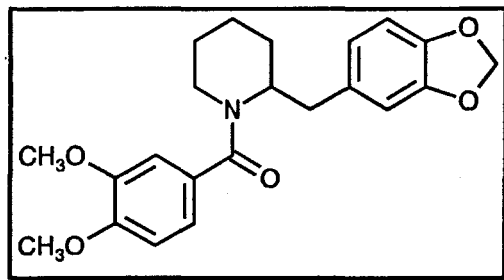


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.48-1.81 (m, 7H, CH₂) ; 2.58-2.72 (m, 2H, CH₂) ; 2.93 (dd, *J*=13.6-8.1, 1H) ; 2.98-3.10 (m, 1H) ; 3.75 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 6.46-7.13 (m, 7H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.3 (CO), 150.6, 149.9, 148.6, 132.2, 129.5 ; CH : 129.5 (2CH_{arom}), 121.5, 113.7 (2CH_{arom}), 110.6, 108.3, 55.1 (NCH) ; CH₂ : 45.6 (NCH₂), 36.1 (CH₂Ar), 30.4, 25.9, 20.1 ; CH₃ : 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	C: 71.54 ; H: 7.32 ; N: 3.79
	trouvé	C: 71.22 ; H: 7.47 ; N: 3.97

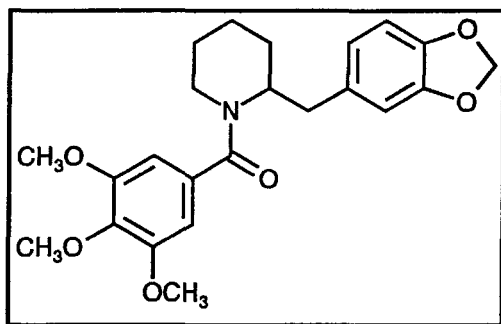
♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pipéridine 186



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.29-1.68 (m, 7H, CH₂) ; 2.51-2.76 (m, 2H, CH₂) ; 2.78 (dd, *J*=13.6-8.2, 1H) ; 2.89-3.01 (m, 1H) ; 3.64 (s, 3H, OCH₃) ; 3.67 (s, 3H, OCH₃) ; 5.68 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.30-6.72 (m, 6H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.6 (CO), 149.7, 148.7, 147.5, 145.9, 132.1, 129.0 ; CH : 129.0, 121.9, 119.1, 110.3, 110.2, 109.4, 107.9, 54.9 (NCH) ; CH₂ : 100.7 (OCH₂O), 44.8 (NCH₂), 35.7 (CH₂Ar), 30.6, 25.8, 19.3 ; CH₃ : 55.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃)

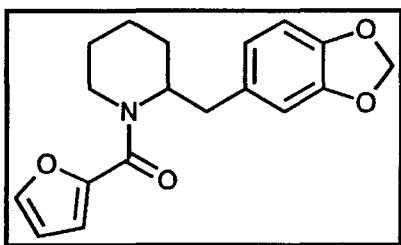
Analyse calculé pour C₂₂H₂₅NO₅ C: 68.93 ; H: 6.53 ; N: 3.65
trouvé C: 69.04 ; H: 6.56 ; N: 3.58

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipéridine 187 ¹

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.56-1.83 (m, 7H, CH₂) ; 2.61-2.84 (m, 2H, CH₂) ; 2.98 (dd, *J*=13.7-8.4, 1H) ; 3.01-3.13 (m, 1H) ; 3.80 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.82 (s, 3H, OCH₃) ; 5.89 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.31 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.51-6.78 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.8 (CO), 153.2, 148.3, 147.6, 145.7, 132.2, 129.8 ; CH : 122.1, 109.6, 108.2, 103.6 (2CH_{arom}), 54.3 (NCH) ; CH₂ : 100.9 (OCH₂O), 45.1 (NCH₂), 35.2 (CH₂Ar), 30.8, 25.6, 19.2 ; CH₃ : 60.9 (OCH₃), 56.1 (2OCH₃)

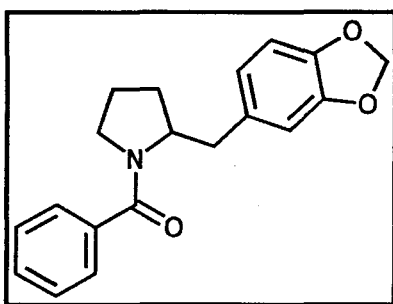
Spectre de masse m/z : 413 (M⁺, 2) ; 278 (23) ; 195 (100)

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(2-furoyl)pipéridine 188 ¹

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.42-1.75 (m, 6H, CH₂) ; 2.70-2.76 (m, 1H, CH₂) ; 2.72 (dd, *J*=13.4-8.8, 1H) ; 2.98-3.13 (m, 1H) ; 4.25-4.46 (brs, 1H) ; 4.58-4.73 (brs, 1H) ; 5.81 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.38 (dd, *J*=3.4-1.9, 1H, H_{furane}) ; 6.56 (d, *J*=1.9, 1H, H_{furane}) ; 6.58-6.67 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.41 (dd, *J*=1.9-0.8, 1H, H_{furane})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.9 (CO), 148.6, 148.3, 147.6, 132.3 ; CH : 141.8, 122.0, 115.2, 112.7, 111.0, 108.1, 54.8 (NCH) ; CH₂ : 100.8 (OCH₂O), 43.9 (NCH₂), 36.0 (CH₂Ar), 26.9, 25.8, 19.1

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-benzoylpyrrolidine 189



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : rotamère 1 / rotamère 2 (77/23)

rotamère 1	rotamère 2
3.11 (dd, <i>J</i> =13.2-3.0, 1H, CH ₂ Ar)	2.24 (dd, <i>J</i> =127.7-10.3, 1H, CH ₂ Ar)
2.73 (dd, <i>J</i> =13.2, 8.4, 1H, CH ₂ Ar)	2.42 (dd, <i>J</i> =13.2-3.4, 1H, CH ₂ Ar)
3.16-3.32 (m, 2H, NCH ₂)	3.58-3.67 (m, 2H, NCH ₂)
4.31-4.42 (m, 1H, NCH)	3.91-4.02 (m, 1H, NCH)
5.82 (s, 2H, OCH ₂ O)	5.76 (s, 2H, OCH ₂ O)
6.63 (d, <i>J</i> =7.9, 1H, H _{arom})	5.98 (s, 1H, H _{arom})
6.67 (d, <i>J</i> =7.9, 1H, H _{arom})	6.11 (d, <i>J</i> =7.3, 1H, H _{arom})
6.72 (s, 1H, H _{arom})	6.52 (d, <i>J</i> =7.3, 1H, H _{arom})

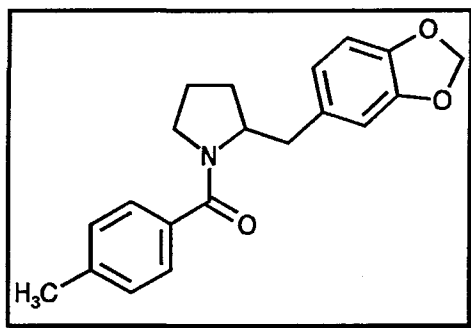
Massifs en commun : 1.52-1.91 (m, 4H₁+4H₂) ; 7.28-7.46 (m, 5H_{1arom}+5H_{2arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.8 (CO), 147.5, 146.0, 137.4, 132.3 ; CH : 129.8 (rotamère 1), 129.3 (rotamère 2), 128.4 (rotamère 2), 128.2 (rotamère 1), 127.2 (rotamère 1), 126.4 (rotamère 2), 122.6 (rotamère 1), 121.9 (rotamère 2), 110.0 (rotamère 1), 109.1 (rotamère 2), 108.0 (rotamère 1+2), 60.8 (NCH rotamère 2), 58.6 (NCH rotamère 1) ; CH₂ : 100.8 (OCH₂O rotamère 1+2), 50.5 (NCH₂ rotamère 1), 45.7 (NCH₂ rotamère 2), 40.4 (CH₂Ar rotamère 1), 38.4 (CH₂Ar rotamère 2), 29.5 (rotamère 2), 29.2 (rotamère 1), 24.8 (rotamère 1), 21.7 (rotamère 2)

Spectre de masse m/z : 309 (M⁺, 15) ; 174 (72) ; 105 (100) ; 77 (39)

Analyse	calculé pour C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	C: 73.79 ; H: 6.15 ; N: 4.53
	trouvé	C: 73.87 ; H: 6.01 ; N: 4.78

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(4-méthylbenzoyl)pyrrolidine 190

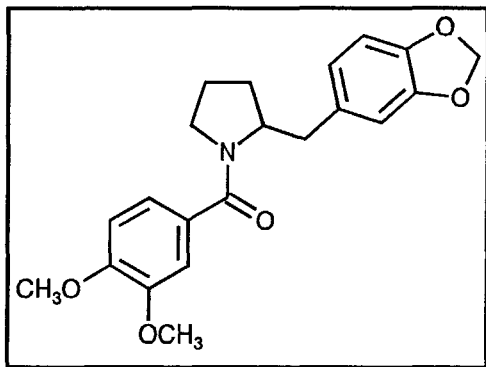


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.61-1.78 (m, 2H, CH₂) ; 1.83-2.01 (m, 2H, CH₂) ; 2.33 (s, 3H, CH₃) ; 2.77 (dd, J=12.9-8.4, 1H, CH₂Ar) ; 3.15 (dd, J=12.9-2.7, 1H, CH₂Ar) ; 3.20-3.31 (m, 1H, NCH₂) ; 3.33-3.42 (m, 1H, NCH₂) ; 4.37-4.45 (m, 1H, NCH) ; 5.89 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.67-6.79 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.17 (d, J=8.3, 2H, H_{arom}) ; 7.40 (d, J=8.3, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.0 (CO), 147.5, 146.0, 140.1, 134.4, 132.4 ; CH : 128.5 (2CH_{arom}), 127.4 (2CH_{arom}), 122.6, 110.1, 108.1, 58.6 (NCH) ; CH₂ : 100.8 (OCH₂O), 50.6 (NCH₂), 38.5 (CH₂Ar), 29.3, 24.9 ; CH₃ : 21.4

Analyse	calculé pour C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	C: 74.30 ; H: 6.50 ; N: 4.33
	trouvé	C: 74.36 ; H: 6.29 ; N: 4.49

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(3,4-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 191



RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.53-1.97 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.76 (dd, $J=13.2-8.4$, 1H, CH_2Ar) ; 3.09 (brd, $J=13.2$, 1H, CH_2Ar) ; 3.18-3.24 (m, 1H, NCH_2) ; 3.33-3.42 (m, 1H, NCH_2) ; 3.83 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4.31-4.39 (m, 1H, NCH) ; 5.84 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.65-6.78 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.03-7.15 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.5 (CO), 150.4, 148.7, 147.5, 146.0, 129.7, 127.8 ; CH : 122.6, 120.5, 111.0, 110.2, 110.0, 108.0, 58.6 (NCH) ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O), 50.9 (NCH_2), 38.4 (CH_2Ar), 29.3, 20.9 ; CH_3 : 55.9 (2OCH_3)

Spectre de masse m/z : 369 (M^+ , 4) ; 234 (18) ; 165 (100) ; 77 (15)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$	C: 68.29 ; H: 6.23 ; N: 3.79
	trouvé	C: 68.17 ; H: 6.36 ; N: 3.91

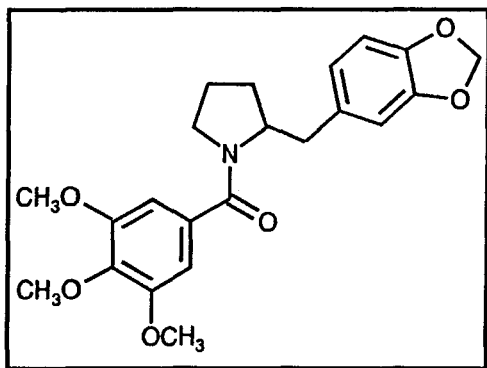
Différents essais d'hydrogénation énantiosélective ont été effectués sur ce modèle. Le protocole réactionnel concernant ces hydrogénations est décrit page 264-265. Les différents excès énantiomériques obtenus ont été mesurés directement sur le produit de réduction **191** en utilisant une colonne HPLC de type Pirkle (colonne (R)-DNBPG) avec comme éluant un mélange hexane / isopropanol à un débit de $1\text{ cm}^3/\text{min}$.

Résultats :

-Avec un éluant hexane / isopropanol 90/10 $t_R = 55.6\text{ min (+)}$
 $t_R = 58.2\text{ min (-)}$

-Avec un éluant hexane / isopropanol 93/7 $t_R = 86.3\text{ min (+)}$
 $t_R = 90.1\text{ min (-)}$

♦ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pyrrolidine 192



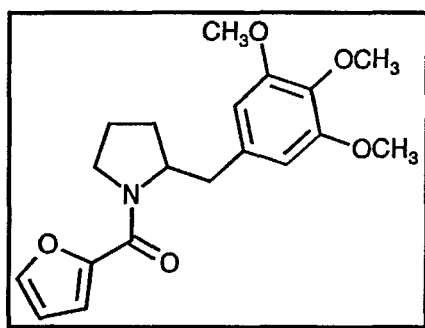
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.38-1.66 (m, 2H, CH_2) ; 1.73-1.85 (m, 2H, CH_2) ; 2.76 (dd, $J=12.9-8.1$, 1H, CH_2Ar) ; 2.96 (dd, $J=12.9-2.2$, 1H, CH_2Ar) ; 3.03-3.15 (m, 1H, NCH_2) ; 3.22-3.33 (m, 1H, NCH_2) ; 3.71 (s, 3H, OCH_3) ; 3.73 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4.21-4.36 (m, 1H, NCH) ; 5.76 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.41-6.65 (m, 5H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.4 (CO), 152.9, 147.5, 146.0, 139.3, 132.5, 132.1 ; CH : 122.7, 110.0, 107.9, 104.6 (2CH_{arom}), 58.4 (NCH) ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O), 50.8 (NCH_2), 38.1 (CH_2Ar), 24.8, 20.9 ; CH_3 : 60.7 (OCH_3), 56.1 (2OCH_3)

Spectre de masse m/z : 399 (M^+ , 5) ; 265 (10) ; 195 (100)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$	C: 66.16 ; H: 6.26 ; N: 3.51
	trouvé	C: 66.23 ; H: 6.41 ; N: 3.38

♦ 2-(3,4,5-Triméthoxyphénylméthyl)-2-(2-furoyl)pyrrolidine 193

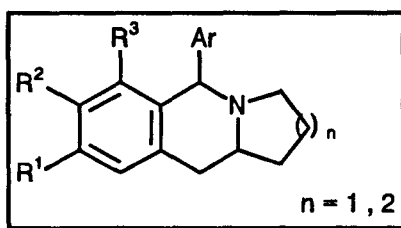


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.66-2.03 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.76 (dd, $J=12.9-9.0$, 1H, CH_2Ar) ; 3.17 (dd, $J=12.9-2.0$, 1H, CH_2Ar) ; 3.61-3.96 (m, 11H, $3\text{OCH}_3+\text{NCH}_2$) ; 4.41-4.45 (m, 1H, NCH) ; 6.41 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.44 (dd, $J=3.3-1.6$, 1H, H_{furan}) ; 7.02 (d, $J=1.6$, 1H, H_{furan}) ; 7.46 (brs, 1H, H_{furan})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 172.3 (CO), 158.0, 153.0, 148.8, 134.6, 132.5 ; CH : 144.1, 115.9, 111.4, 106.3 (2CH_{arom}), 59.8 (NCH) ; CH₂ : 48.5 (NCH₂), 38.9 (CH₂Ar), 28.1, 24.5 ; CH₃ : 60.8 (OCH₃), 56.0 (2OCH₃)

Analyse	calculé pour C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	C: 66.09 ; H: 6.66 ; N: 4.06
	trouvé	C: 65.91 ; H: 6.83 ; N: 4.18

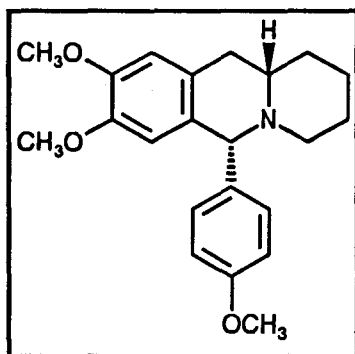
3°) Synthèse des 6-arylbénzoquinolizidines 167-170 et des 5-arylbénzoindolizidines 171-175



a) Synthèse des composés 167-175

Un mélange contenant 4 mmole des composés 185-193 et 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore (POCl₃) dans 30 cm³ de toluène est porté à reflux pendant six heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dissous dans 40 cm³ de méthanol, et du borohydrure de sodium (NaBH₄) est additionné par petites portions jusqu'à pH=9. La solution est diluée dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lavée avec deux fois 30 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 %, et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (50/50), puis recristallisé dans un mélange éther éthylique-hexane.

b) Caractéristiques physiques des composés 167-175

♦ *trans*-8,9-Diméthoxy-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-6*H*-6-(4-méthoxyphényl)-pyrido[1,2-*b*]isoquinoline 167**Rdt** : 75 %**Point de fusion** (°C) : 120-121

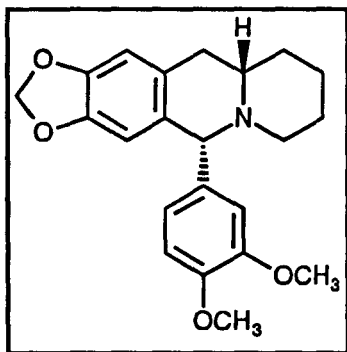
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.28-1.85 (m, 7H, CH₂) ; 2.41 (td, *J*=10.7-3.1, 1H, NCH) ; 2.62 (dd, *J*=15.9-3.1, 1H, CH₂Ar) ; 2.82 (m, 2H, 1H CH₂Ar + 1H NCH₂) ; 3.54 (s, 3H, OCH₃) ; 3.79 (s, 3H, OCH₃) ; 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 4.11 (d, *J*=1.0, 1H, NCHAr) ; 6.04 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.52 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.82 (d, *J*=8.3, 2H, H_{arom}) ; 7.21 (d, *J*=8.3, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 156.5, 146.3, 146.1, 139.7, 128.5, 126.8 ; CH : 130.5 (2CH_{arom}), 113.5 (2CH_{arom}), 111.2, 110.0, 71.1 (NCHAr), 58.2 (NCH) ; CH₂ : 53.7 (NCH₂), 37.1 (CH₂Ar), 33.8, 25.9, 24.3 ; CH₃ : 55.8 (2OCH₃), 55.2 (OCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 353 (M⁺, 78) ; 270 (56) ; 246 (100) ; 239 (90)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	C: 74.79 ; H: 7.65 ; N: 3.97
	trouvé	C: 74.97 ; H: 7.51 ; N: 4.05

◆ *trans*-7,8,9,10,10a,11-Hexahydro-5*H*-5-(3,4-diméthoxyphényl)-[1,3]-dioxolo[4,5-*g*]-pyrido[1,2-*b*]isoquinoline 168



Rdt : 68 %

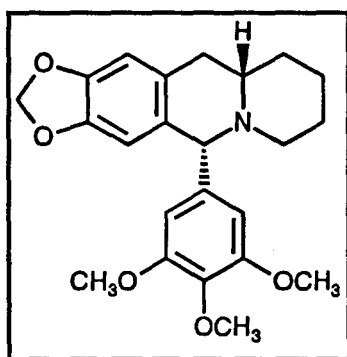
Point de fusion (°C) : 132-133

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.24-1.91 (m, 7H, CH₂) ; 2.39 (td, *J*=10.8-3.3, 1H, NCH) ; 2.60 (dd, *J*=15.4-3.3, 1H, CH₂Ar) ; 2.81 (m, 2H, 1H CH₂Ar + 1H NCH₂) ; 3.82 (s, 3H, OCH₃) ; 3.87 (s, 3H, OCH₃) ; 4.04 (d, *J*=0.8, 1H, NCHAr) ; 5.79 (dd, *J*=4.9-1.3, 2H, OCH₂O) ; 6.08 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.49 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.79 (d, *J*=8.0, 1H, H_{arom}) ; 6.80 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.86 (dd, *J*=8.0-1.9, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 150.8, 149.1, 145.6, 145.5, 137.5, 131.7, 127.1 ; CH : 121.8, 111.9, 110.5, 108.0, 107.1, 71.8 (NCHAr), 58.0 (NCH) ; CH₂ : 53.8 (NCH₂), 37.5 (CH₂Ar), 33.8, 26.0, 24.3 ; CH₃ : 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃)

Analyse	calculé pour C ₂₂ H ₂₅ NO ₄	C: 71.93 ; H: 6.81 ; N: 3.81
	trouvé	C: 71.97 ; H: 6.89 ; N: 3.76

◆ *trans*-7,8,9,10,10a,11-Hexahydro-6*H*-6-(3,4,5-triméthoxyphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrido[1,2-*b*]isoquinoline 169 ¹



Rdt : 72 %

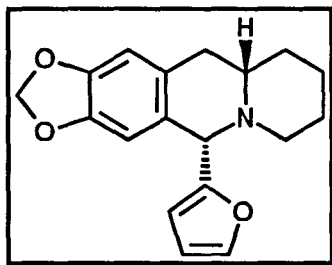
Point de fusion (°C) : 124-125 (lit.¹ : 123)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.31-1.90 (m, 7H, CH_2) ; 2.37 (td, $J=10.5-3.3$, 1H, NCH) ; 2.61 (dd, $J=15.3-3.3$, 1H, CH_2Ar) ; 2.79 (m, 2H, 1H CH_2Ar + 1H NCH $_2$) ; 3.83 (s, 9H, 3OCH $_3$) ; 4.03 (d, $J=1.1$, 1H, NCHAR) ; 5.82 (s, 2H, OCH $_2$ O) ; 6.15 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.50 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.54 (s, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.1, 145.6, 145.5, 140.6, 136.8, 131.3, 127.1 ; CH : 107.8, 107.2, 106.1 (2 CH_{arom}), 72.5 (NCHAR), 57.9 (NCH) ; CH_2 : 100.5 (OCH $_2$ O), 53.9 (NCH $_2$), 37.5 (CH_2Ar), 33.8, 26.1, 24.3 ; CH_3 : 60.9 (OCH $_3$), 56.1 (2OCH $_3$)

Spectre de masse m/z : 397 (M^+ , 33) ; 283 (27) ; 230 (100)

♦ *trans*-7,8,9,10,10a,11-Hexahydro-6*H*-6-(2-furyl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrido[1,2-*b*]isoquinoline 170 ¹



Rdt : 65 %

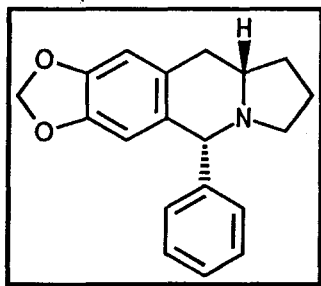
Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 93-94 (Lit.¹ : huile)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.21-1.94 (m, 7H, CH_2) ; 2.34 (tt, $J=10.8-3.1$, 1H, NCH) ; 2.62 (dd, $J=16.1-3.1$, 1H, CH_2Ar) ; 2.84 (m, 2H, 1H CH_2Ar + 1H NCH $_2$) ; 4.31 (d, $J=1.0$, 1H, NCHAR) ; 5.83 (dd, $J=5.0-0.9$, 2H, OCH $_2$ O) ; 6.19 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.33 (m, 2H, H_{furan}) ; 6.51 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.36 (brs, 1H, H_{furan})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 154.9, 146.1, 145.8, 128.1, 127.4 ; CH : 142.3, 109.7, 109.6, 107.5, 106.8, 65.2 (NCHAR), 58.2 (NCH) ; CH_2 : 100.6 (OCH $_2$ O), 54.2 (NCH $_2$), 37.1 (CH_2Ar), 33.5, 25.8, 24.2

♦ *trans*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-5-phényl-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline

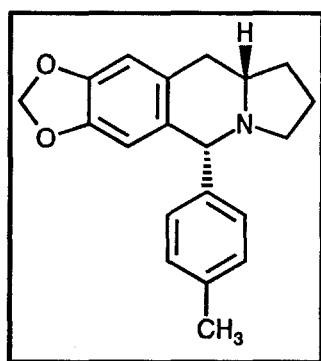
171

**Rdt** : 73 %**Point de fusion** (°C) : 136-137

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.43-1.77 (m, 4H, 2CH₂) ; 2.06-2.18 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2.39-2.51 (m, 1H, NCH₂) ; 2.81-2.96 (m, 2H, 1H NCH₂+ NCH) ; 4.11 (s, 1H, NCHAr) ; 5.88 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.09 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.60 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.13-7.28 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 146.1, 145.8, 136.5, 133.2, 129.5 ; CH : 129.2 (2CH_{arom}), 129.0 (2CH_{arom}), 128.1, 108.2, 107.9, 71.6 (NCHAr), 60.6 (NCH) ; CH₂ : 100.9 (OCH₂O), 54.1 (NCH₂), 36.7 (CH₂Ar), 30.8

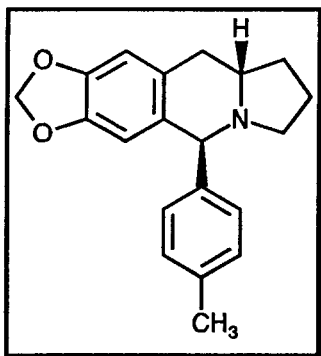
Analyse calculé pour C₁₉H₁₉NO₂ C: 77.81 ; H: 6.48 ; N: 4.78
trouvé C: 77.89 ; H: 6.56 ; N: 4.70

♦ *trans*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-5-(4-méthylphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 172**Rdt** : 60 %**Point de fusion** (°C) : 152-153

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.54-1.85 (m, 4H, 2CH_2) ; 2.04-2.19 (m, 2H, CH_2Ar) ; 2.35 (s, 3H, CH_3) ; 2.43-2.59 (m, 1H, NCH_2) ; 2.77-2.88 (m, 2H, 1H NCH_2 + NCH) ; 4.17 (s, 1H, NCHAR) ; 5.83 (dd, $J=3.5-1.3$, 2H, OCH_2O) ; 6.13 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.58 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.13 (d, $J=8.0$, 2H, H_{arom}) ; 7.20 (d, $J=8.0$, 2H, H_{arom})

Analyse calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ C: 78.17 ; H: 6.84 ; N: 4.56
trouvé C: 78.05 ; H: 6.92 ; N: 4.51

♦ *cis*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-5-(4-méthylphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 172

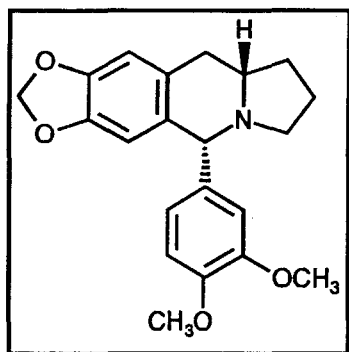


Rdt : 8 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.39-1.61 (m, 2H, CH_2) ; 1.69-1.95 (m, 2H, CH_2) ; 2.06-2.14 (s, 2H, CH_2Ar) ; 2.33 (s, 3H, CH_3) ; 2.65 (dd, $J=15.6-9.6$, 1H, NCH_2) ; 2.90 (td, $J=8.3-2.4$, 1H, NCH) ; 2.96 (dd, $J=15.6-4.1$, 1H, NCH_2) ; 5.03 (s, 1H, NCHAR) ; 5.84 (dd, $J=4.8-1.4$, 2H, OCH_2O) ; 6.30 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.61 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.94 (d, $J=8.0$, 2H, H_{arom}) ; 7.09 (d, $J=8.0$, 2H, H_{arom})

Analyse calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ C: 78.17 ; H: 6.84 ; N: 4.56
trouvé C: 78.03 ; H: 6.97 ; N: 4.68

♦ *trans*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-5-(3,4-diméthoxyphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 173



Rdt : 70 %

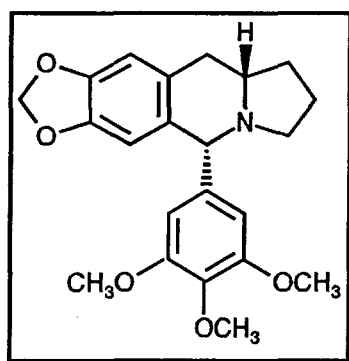
Point de fusion (°C) : 147-148

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.54-1.78 (m, 4H, 2CH₂) ; 1.95-2.13 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2.77-2.88 (m, 3H, NCH₂ + NCH) ; 3.71 (s, 3H, OCH₃) ; 3.74 (s, 3H, OCH₃) ; 4.10 (s, 1H, NCHAR) ; 5.75 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.06 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.73-6.83 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 149.1, 148.4, 145.9, 145.7, 135.9, 132.2, 128.1 ; CH : 121.7, 111.8, 110.5, 108.0, 107.8, 71.5 (NCHAR), 61.2 (NCH) ; CH₂ : 100.6 (OCH₂O), 53.5 (NCH₂), 35.9 (CH₂Ar), 30.8, 21.1 ; CH₃ : 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃)

Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	C: 71.39 ; H: 6.51 ; N: 3.96
	trouvé	C: 71.58 ; H: 6.33 ; N: 3.82

♦ *trans*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 174



Rdt : 68 %

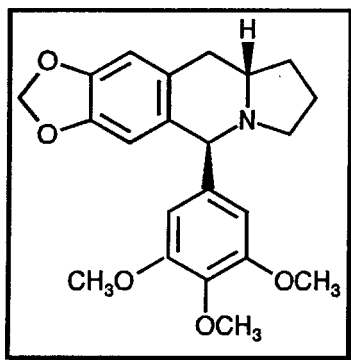
Point de fusion (°C) : 163-164

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.54-1.80 (m, 3H, CH_2) ; 1.991-2.11 (m, 2H, CH_2) ; 2.54-2.54 (m, 1H, CH_2Ar) ; 2.69-2.91 (m, 3H, $\text{NCH}_2 + \text{NCH}$) ; 3.83 (s, 3H, OCH_3) ; 3.85 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4.09 (s, 1H, NCHAR) ; 5.82 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.16 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.51 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.54 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.1, 145.8, 145.6, 139.7, 137.1, 132.3, 128.2 ; CH : 108.1, 107.7, 106.0 (2CH_{arom}), 72.1 (NCHAR), 60.9 (NCH) ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O) ; 53.7 (NCH_2), 36.3 (CH_2Ar), 31.0, 21.2 ; CH_3 : 60.8 (OCH_3), 56.1 (2OCH_3)

Analyse calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ C: 68.93 ; H: 6.53 ; N: 3.65
trouvé C: 69.08 ; H: 6.71 ; N: 3.46

♦ *cis*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 174



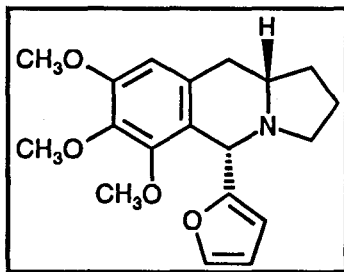
Rdt : 7 %

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 128-129

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.36-1.45 (m, 1H, CH_2) ; 1.52-1.66 (m, 1H, CH_2) ; 1.71-1.84 (m, 1H, CH_2) ; 1.89-2.03 (m, 1H, CH_2) ; 2.22-2.31 (m, 1H, CH_2Ar) ; 2.60 (dd, $J=15.2-10.1$, 1H, CH_2Ar) ; 2.75-3.01 (m 3H, $\text{NCH}_2 + \text{NCH}$) ; 3.75 (s, 3H, OCH_3) ; 3.81 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4.89 (s, 1H, NCHAR) ; 6.27 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.29 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.59 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 152.6, 146.3, 145.8, 137.0, 135.7, 131.0, 128.8 ; CH : 108.3, 107.9, 107.1 (2CH_{arom}), 65.1 (NCHAR), 52.4 (NCH) ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O), 50.5 (NCH_2), 36.1 (CH_2Ar), 31.2, 22.0 ; CH_3 : 60.8 (OCH_3), 56.1 (2OCH_3)

◆ *trans*-7,8,9-Triméthoxy-1,2,3,5,10,10a-hexahydro-5-(2-furyl)-pyrrolo[1,2-*b*]-isoquinoline 175



Rdt : 65 %

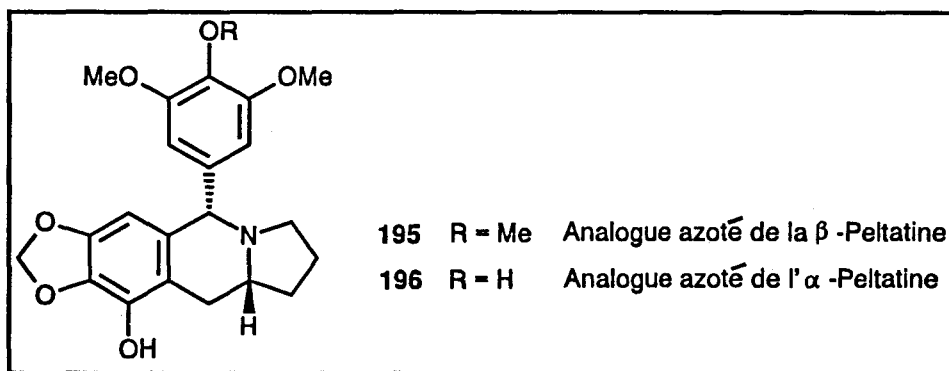
Point de fusion (°C) : 78-79

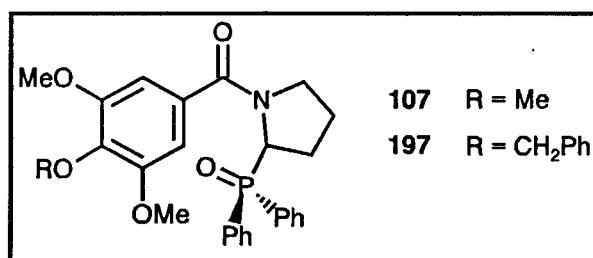
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.58-1.92 (m, 3H, 2CH₂) ; 2.01-2.36 (m, 2H, CH₂) ; 2.48-2.56 (m, 1H, CH₂Ar) ; 2.72-2.85 (m, 2H, NCH₂) ; 3.09 (td, J=8.3-2.6, 1H, NCH) ; 3.74 (s, 3H, OCH₃) ; 3.82 (s, 6H, 2OCH₃) ; 4.55 (s, 1H, NCHAR) ; 6.17 (d, J=2.8, 1H, H_{furane}) ; 6.31 (dd, J=2.8-1.9, 1H, H_{furane}) ; 6.43 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.27 (d, J=1.9, 1H, H_{furane})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 157.0, 152.3, 151.1, 140.3, 132.0, 122.0 ; CH : 140.5, 110.1, 107.1, 106.1, 60.4 (NCHAR), 59.8 (NCH) ; CH₂ : 53.0 (NCH₂), 36.6 (CH₂Ar), 30.6, 21.1 ; CH₃ : 59.7 (OCH₃), 55.8 (2OCH₃)

Analyse calculé pour C₁₉H₂₃NO₄ C: 69.30 ; H: 6.99 ; N: 4.25
trouvé C: 69.45 ; H: 7.12 ; N: 4.11

II/ APPLICATION A LA SYNTHÈSE DES ANALOGUES AZOTES DE L'α- ET LA β-PELTATINE 195,196



1°) Synthèse des 2-diphénylphosphinoyl-1-arylpyrrolidines 107,197

La synthèse du composé 107 a été développée dans la partie expérimentale relative au chapitre II p.225.

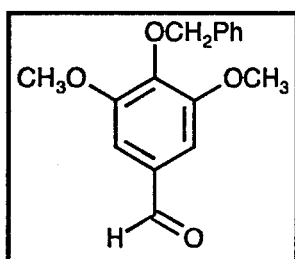
a) Synthèse et caractéristiques physiques du 4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde 199

A une solution de 2 g (11 mmole) de 4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde 198 dans 30 cm³ d'éthanol absolu est ajoutée 0.7 g (12 mmole) d'hydroxyde de potassium et 1.6 cm³ (12 mmole) de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures.

Après refroidissement, on ajoute 50 cm³ d'éther éthylique. La phase organique est lavée avec deux fois 100 cm³ d'eau ainsi qu'avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10 % (trois fois 100 cm³), puis séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide qui est recristallisé dans de l'éther de pétrole.

♦ **4-Benzyloxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde 199**



Rdt : 84%

Point de fusion (°C) : 49-50

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 3.83 (s, 6H, 2OCH_3) ; 5.11 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 7.08 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.23-7.48 (m, 5H, H_{arom}) ; 9.81 (s, 1H, CHO)

b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 197

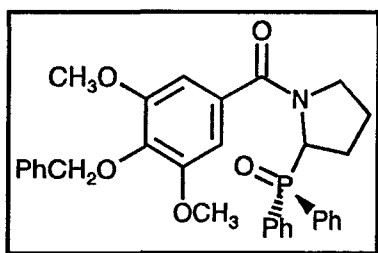
Du *N*-bromosuccinimide (2.8 g, 0.015 mole) et 20 mg d' α,α' -azoisobutyronitrile sont additionnés par portion à une solution de 4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde **199** (0.012 mole) dans le tétrachlorure de carbone (200 cm^3) préalablement chauffé au bain d'huile à 95°C . Après 20 minutes de reflux, 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 **110** (0.014 mole) et de triéthylamine (0.018 mole, 1.8 g) dans le tétrachlorure de carbone (50 cm^3) est coulée goutte à goutte sous agitation.

Une précipité de chlorhydrate de triéthylamine se forme et le mélange est encore agité pendant 1 heure à température ambiante.

Les divers précipités sont éliminés par filtration et le filtrat est lavé avec de l'eau distillée (deux fois 30 cm^3), 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 **197** est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

♦ **2-Diphénylphosphinoyl-1-(4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 197**



Rdt : 84%

Point de fusion ($^\circ\text{C}$) : 153-154

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.79-1.94 (m, 1H, CH_2) ; 1.96-2.17 (m, 1H, CH_2) ; 2.18-2.33 (m, 1H, CH_2) ; 2.47-2.63 (m, 1H, CH_2) ; 3.33-3.45 (m, 2H, NCH_2) ; 3.72 (s, 6H, 2OCH_3) ; 4.95 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5.43-5.52 (m, 1H, CH-P) ; 6.40 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.21-7.43 (m, 7H, H_{arom}) ; 7.48-7.58 (m, 4H, H_{arom}) ; 7.79-7.91 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.04-8.16 (m, 2H, H_{arom})

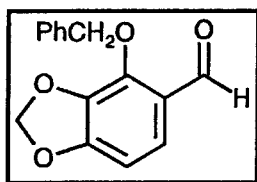
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : C : 170.0 (CO), 153.1, 137.4, 132.2, 131.8, 131.1, 130.5 (d, $J=92.6$, C-P) ; CH : 131.4 (d, $J=9.2$), 128.8 (d, $J=11.4$), 128.7, 128.4, 128.1, 128.0 (d, $J=8.1$), 104.6 (2CH_{arom}), 56.1 (d, $J=71.7$, CH-P) ; CH_2 : 74.9 (OCH_2Ph), 50.7 (NCH_2), 25.6, 24.9 ; CH_3 : 56.1 (2OCH_3)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 34.6

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1646 (CO) ; 1438 (PPh) ; 1161 (PO)

2°) Synthèse des 2-arylidène-1-arylpyrrolidines 205,206

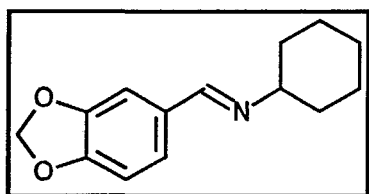
a) Synthèse du 2-benzyloxy-3,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 204



α) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 201 ²

L'imine **201** est préparée par distillation azéotrope de l'eau à partir d'une solution contenant 20 g (0.133 mole) de pipéronal **200** et 17.3 g de cyclohexylamine (175 mmoles) dans 100 cm^3 de toluène.

Après refroidissement, le toluène est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite recristallisé dans le méthanol.



Rdt : 81%

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 62-63 (Lit.² : 62.5-63.5 ou Lit.³ : 65-66)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm , J Hz, TMS) : 1.12-1.91 (m, 10H, 5CH_2) ; 3.14-3.19 (m, 1H, =NCH) ; 5.87 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.83 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.11 (d, $J=7.9$, 1H, H_{arom}) ; 7.30 (s, 1H, H_{arom}) ; 8.24 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

β) Synthèse et caractéristiques physiques du 2-hydroxy-3,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 203 ⁴

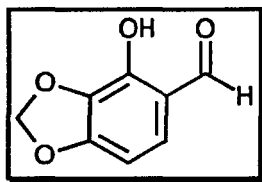
A une solution d'imine 201 (5 g, 0.022 mole) dans 75 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre est additionnée goutte à goutte sous courant d'argon et à -78°C , 15 cm^3 de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane (0.024 mole). le mélange est agité à cette température pendant 20 minutes, puis 3 cm^3 de triméthyl borate ($\text{B}(\text{OMe})_3$) sont additionnés goutte à goutte. La température est progressivement ramenée à 0°C puis 2 cm^3 d'acide acétique glacial et 5 cm^3 de peroxyde d'hydrogène 30 % sont ajoutés. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 16 heures.

Après évaporation du tétrahydrofurane, le résidu est traité avec 100 cm^3 de dichlorométhane, la phase organique est lavée avec 30 cm^3 de saumure, puis avec deux fois 30 cm^3 d'une solution aqueuse de disulfite de sodium 5% et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dissous dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane et chauffé avec 20 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 6N pendant six heures.

Après refroidissement du mélange, la phase organique est extraite avec quatre fois 25 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10 %. Les phases aqueuses sont rassemblées, acidifiées avec une solution d'acide chlorhydrique 20 % et extraites avec trois fois 60 cm^3 de dichlorométhane.

Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 40 cm^3 d'eau et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, l'aldéhyde hydroxylé est obtenu avec un rendement de 65 %.

♦ 2-Hydroxy-3,4-méthylènedioxybenzaldéhyde 203



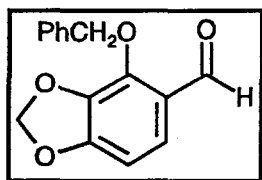
Point de fusion (°C) : 113-114 (Lit.^{4,5} 115-116)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 6.10 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.56 (d, J=8.2, 1H, H_{arom}) ; 7.15 (d, J=8.2, 1H, H_{arom}) ; 9.73 (s, 1H, CHO) ; 11.01 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 145.5, 143.6, 131.3, 118.2 ; CH : 195.1 (CHO), 130.4, 102.8 ; CH₂ : 101.9 (OCH₂O)

γ) Synthèse et caractéristiques physiques du 2-benzyloxy-3,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 204

le mode opératoire concernant la synthèse de ce produit est décrit p.317.



Rdt : 54 %

Point de fusion (°C) : 67-68

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm , J Hz, TMS) : 5.39 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 6.05 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.61 (d, J=8.3, 1H, H_{arom}) ; 7.25-7.43 (m, 5H H_{arom}) ; 7.45 (d, J=8.3, 1H, H_{arom}) ; 10.22 (s, 1H, CHO)

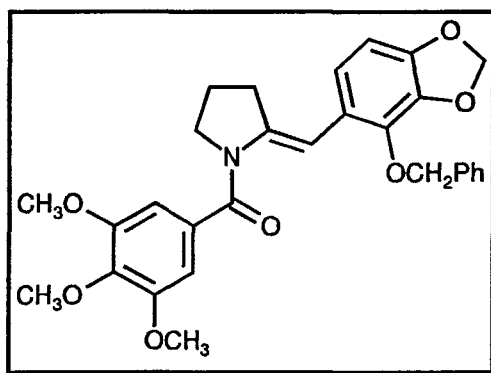
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.5, 145.9, 144.5, 135.6, 123.2 ; CH : 188.1 (CHO), 128.6 (2CH_{arom}), 128.5, 128.0 (2CH_{arom}), 124.1, 103.7 ; CH₂ : 102.0 (OCH₂O), 74.2 (OCH₂Ph)

Spectre de masse m/z : 256 (M⁺, 5) ; 91 (100)

b) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 205,206

La synthèse des énamides 205,206 est réalisée par déprotonation des amides phosphorylés parents 107,197 à l'aide de *n*-butyllithium suivie de la mise en contact des carbanions correspondants avec l'aldéhyde aromatique 204. Ce protocole expérimental a été détaillé dans la partie expérimentale relative au chapitre III p.256.

♦ (*E*)-(4-Benzyloxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-pyrrolidine 205



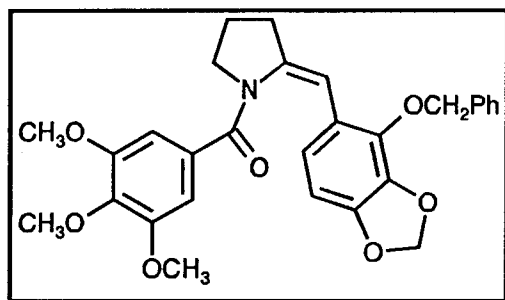
Point de fusion (°C) : 116-117

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.79-1.88 (m, 2H, CH₂) ; 2.72 (td, *J*=7.3-2.2, 2H, =CCH₂) ; 3.69 (t, *J*=6.8, 2H, NCH₂) ; 3.82 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.84 (s, 3H, OCH₃) ; 5.18 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 5.92 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.49 (d, *J*=8.1, 1H, H_{arom}) ; 6.65 (d, *J*=8.1, 1H, H_{arom}) ; 6.74 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.32-7.46 (m, 6H, 5H_{arom} + H_{éthylénique})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.8 (CO), 153.1, 147.7, 139.9, 139.8, 137.2, 133.6, 130.5, 128.6, 124.8 ; CH : 128.3 (2CH_{arom}), 128.0 (2CH_{arom}), 127.9, 121.8, 108.9 (CH_{éthylénique}), 104.5, 102.7 ; CH₂ : 101.0 (OCH₂O), 73.6 (OCH₂Ph), 50.9 (NCH₂), 30.2 (=CCH₂), 22.4 ; CH₃ : 60.9 (OCH₃), 56.2 (2OCH₃)

Spectre de masse *m/z* : 503 (M⁺, 24) ; 308 (23) ; 293 (31) ; 195 (100) ; 149 (76) ; 91 (54)

♦ **(Z)-(4-Benzyloxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-pyrrolidine 205**



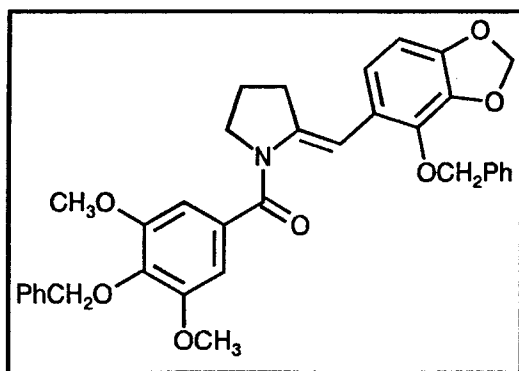
Point de fusion (°C) : 96-97

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.92-2.13 (m, 2H, CH_2) ; 2.64 (t, $J=7.0$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.63 (s, 6H, 2 OCH_3) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 3.84 (t, $J=7.3$, 2H, NCH_2) ; 4.95 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5.67 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.83 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.33 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.37 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 6.53 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 7.32-7.41 (m, 5H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.8 (CO), 152.8, 147.8, 145.4, 141.8, 136.1, 133.7, 131.0, 130.1, 129.5 ; CH : 127.5 (5 CH_{arom}), 121.1, 112.9, 108.0 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$), 104.7, 102.6 ; CH_2 : 100.6 (OCH_2O), 73.7 (OCH_2Ph), 49.8 (NCH_2), 31.9 ($=\text{CCH}_2$), 21.1 ; CH_3 : 60.8 (OCH_3), 56.3 (2 OCH_3)

Analyse calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ C: 69.18 ; H: 5.76 ; N: 2.78
 trouvé C: 68.97 ; H: 5.66 ; N: 2.97

♦ **(E)-(4-Benzyloxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 206**

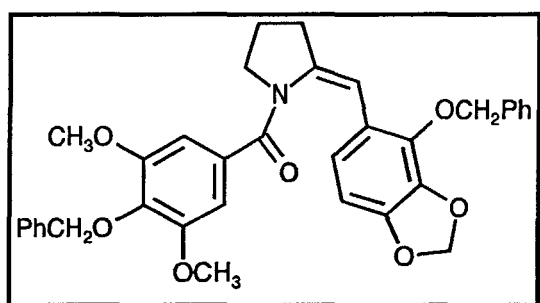


Point de fusion (°C) : 125-126

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.78-1.91 (m, 2H, CH_2) ; 2.73 (td, $J=7.6-1.9$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.70 (t, $J=7.0$, 2H, NCH_2) ; 3.79 (s, 6H, 2OCH_3) ; 5.02 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5.17 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5.92 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.52 (d, $J=8.1$, 1H, H_{arom}) ; 6.67 (d, $J=8.1$, 1H, H_{arom}) ; 6.77 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.25-7.51 (m, 11H, $10\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{éthylénique}}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.1 (CO), 153.4, 147.7, 139.9, 139.7, 138.1, 137.5, 137.2, 133.0, 130.6, 124.9 ; CH : 128.4 (2CH_{arom}), 128.3 (2CH_{arom}), 128.1, 128.0 (2CH_{arom}), 127.9 (2CH_{arom}), 127.8, 121.8, 108.9 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$), 104.6, 102.7 ; CH_2 : 101.0 (OCH_2O), 75.0 (OCH_2Ph), 73.6 (OCH_2Ph), 50.4 (NCH_2), 30.1 ($=\text{CCH}_2$), 22.4 ; CH_3 : 56.2 (2OCH_3)

◆ **(Z)-(4-Benzyloxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylène-1-(4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzoyl)pyrrolidine 206**



Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 117-118

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.92-2.20 (m, 2H, CH_2) ; 2.63 (t, $J=7.4$, 2H, $=\text{CCH}_2$) ; 3.61 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.78 (t, $J=7.1$, 2H, NCH_2) ; 4.94 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 4.98 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5.69 (s, 1H, $\text{H}_{\text{éthylénique}}$) ; 5.78 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.35 (s, 2H, H_{arom}) ; 6.38 (d, $J=8.1$, 1H, H_{arom}) ; 6.57 (d, $J=8.1$, 1H, H_{arom}) ; 7.28-7.49 (m, 10H, H_{arom})

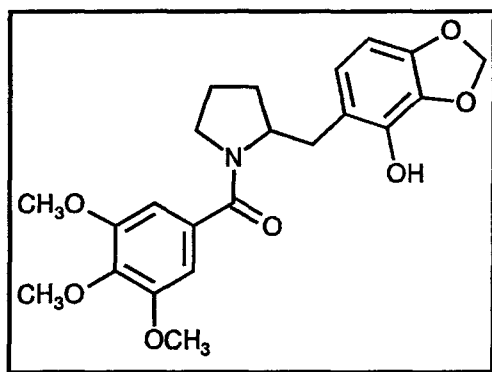
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.6 (CO), 152.4, 147.7, 139.1, 138.6, 138.1, 137.5, 136.1, 130.9, 130.5, 123.3 ; CH : 128.6 (2CH_{arom}), 128.4 (2CH_{arom}), 128.3, 128.2 (2CH_{arom}), 127.8 (2CH_{arom}), 127.7, 123.3, 108.0 ($\text{CH}_{\text{éthylénique}}$), 104.5, 102.7 ; CH_2 : 100.7 (OCH_2O), 74.9 (OCH_2Ph), 73.0 (OCH_2Ph), 48.6 (NCH_2), 32.2 ($=\text{CCH}_2$), 20.7 ; CH_3 : 55.6 (2OCH_3)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NO}_7$	C: 72.54 ; H: 5.70 ; N: 2.42
	trouvé	C: 72.36 ; H: 5.58 ; N: 2.63

3°) Synthèse et caractéristiques physiques des 2-arylméthyl-1-aroypyrrolidines**207,208**

Le mode opératoire concernant la synthèse des composés **207,208** est décrit dans le chapitre III p.263.

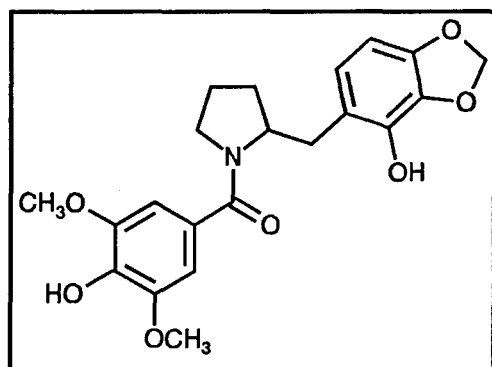
Remarque: La réduction de la double liaison éthylénique s'accompagne de la débenzylation des groupements hydroxyles.

♦ **(4-Hydroxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pyrrolidine****207****Rdt:** 90 %

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.68-1.79 (m, 2H, CH_2) ; 1.83-2.01 (m, 2H, CH_2) ; 2.33 (dd, $J=14.1-9.5$, 1H, CH_2Ar) ; 3.35 (d, $J=14.1$, 1H, CH_2Ar) ; 3.42-3.51 (m, 2H, NCH_2) ; 3.79 (s, 6H, OCH_3) ; 3.85 (s, 3H, OCH_3) ; 3.75-3.83 (m, 1H, NCH) ; 5.89 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.25 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 6.41 (d, $J=8.0$, 1H, H_{arom}) ; 6.80 (s, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 170.0 (CO), 147.8, 146.2, 140.4, 137.9, 134.2, 127.1, 100.0 ; CH : 122.3, 121.6, 104.9, 58.9 (NCH) ; CH_2 : 100.9 (OCH_2O), 50.1 (NCH_2), 37.5 (CH_2Ar), 29.6, 23.2 ; CH_3 : 56.8 (2OCH_3)

♦ (4-Hydroxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzoyl)-pyrrolidine 208



Rdt : 87 %

Point de fusion (°C) : 168-169

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.75-1.87 (m, 2H, CH₂) ; 1.93-2.17 (m, 2H, CH₂) ; 2.36 (dd, J=13.9-9.6, 1H, CH₂Ar) ; 3.44 (d, J=13.9, 1H, CH₂Ar) ; 3.55-3.66 (m, 2H, NCH₂) ; 3.87 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.96-4.05 (m, 1H, NCH) ; 5.93 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.31 (d, J=7.8, 1H, H_{arom}) ; 6.48 (d, J=7.8, 1H, H_{arom}) ; 6.84 (s, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.4 (CO), 148.0, 146.7, 140.8, 137.1, 134.9, 126.5, 99.8 ; CH : 121.9, 120.0, 105.1 (2CH_{arom}), 59.5 (NCH) ; CH₂ : 101.2 (OCH₂O), 51.0 (NCH₂), 36.8 (CH₂Ar), 31.3, 25.0 ; CH₃ : 56.5 (2OCH₃)

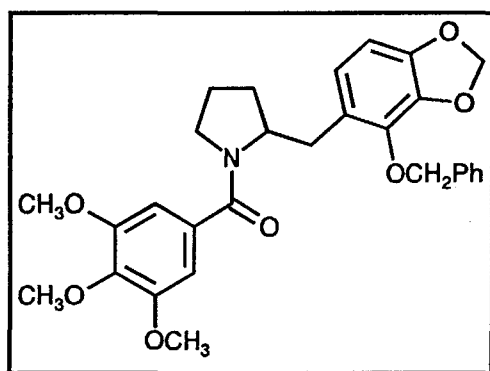
Analyse	calculé pour C ₂₁ H ₂₃ NO ₇	C: 62.84 ; H: 5.73 ; N: 3.49
	trouvé	C: 62.92 ; H: 5.79 ; N: 3.39

La cyclisation des composés 207,208 par la méthode décrite p. ne permet pas l'accès direct à l'α et à la β Peltatine. En effet, on observe une dégradation progressive des composés et aucune trace de produit de cyclisation.

Ceci nous a contraint à renouveler l'étape de protection des fonctions phénol en introduisant à nouveau le groupement benzylique. Le mode opératoire relatif à cette protection a déjà été décrit p.317.

♦ (4-Benzyloxy-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pyrrolidine

209

**Rdt** : 80 %**Point de fusion** (°C) : 61-62**RMN** ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : Rotamère 1 /Rotamère 2 (77/23)

Rotamère 1	Rotamère 2
2.84 (dd, $J=13.2-8.0$, 1H, CH ₂ Ar)	2.28-2.43 (m, 3H, CH ₂ Ar + 1H NCH ₂)
3.09 (dd, $J=13.2-3.4$, 1H, CH ₂ Ar)	2.52-2.64 (m, 1H, NCH ₂)
3.17-3.35 (m, 2H, NCH ₂)	
4.34-4.52 (m, 1H, NCH)	3.56-3.61 (m, 1H, NCH)
4.81 (2d, $J=11.9$, 2H, OCH ₂ Ph)	5.58 (dd, $J=15.9-11.6$, 2H, OCH ₂ Ph)
5.81 (s, 2H, OCH ₂ O)	5.78 (s, 2H, OCH ₂ O)
6.33-6.47 (m, 2H, H _{arom})	6.13 (d, $J=7.6$, 1H, H _{arom})
	6.29 (d, $J=7.6$, 1H, H _{arom})
6.68 (s, 2H, H _{arom})	6.66 (s, 2H, H _{arom})

Massifs en commun : 1.46-2.05 (m, 4H, 2CH₂) ; 3.71 (s, 3H, OCH₃) ; 3.78 (s, 6H, 2OCH₃) ; 7.13-7.45 (m, 5H, H_{arom})

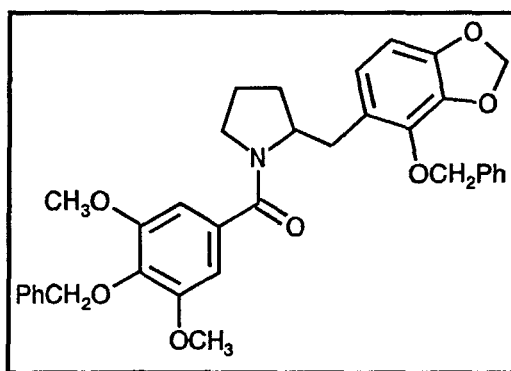
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.9 (CO), 152.4, 147.5, 140.6, 136.9, 136.7, 134.8, 132.4, 132.3 ; CH : 128.4, 127.9, 127.3, 123.8 (Rotamère 1), 123.4 (Rotamère 2), 107.7 (Rotamère 1), 107.6 (Rotamère 2), 102.9 (Rotamère 1), 102.2 (Rotamère 2), 59.1 (NCH rotamère 2), 58.2 (NCH Rotamère 1) ; CH₂: 101.6 (OCH₂O Rotamère 2), 100.9 (OCH₂O Rotamère 1), 73.6 (OCH₂Ph Rotamère 1), 72.6 (OCH₂Ph Rotamère 2), 50.4 (NCH₂ Rotamère 1), 45.2 (NCH₂ Rotamère 2), 35.3 (CH₂Ar Rotamère 2), 32.1 (CH₂Ar Rotamère 1),

29.7 (Rotamère 2), 29.1 (Rotamère 1), 24.8 (Rotamère 1), 22.1 (Rotamère 2) ; CH_3 : 60.8 (OCH₃), 56.2 (2OCH₃)

Analyse calculé pour C₂₉H₃₁NO₇ C: 68.91 ; H: 6.14 ; N: 2.77

trouvé C: 68.78 ; H: 6.18 ; N: 2.90

♦ (4-Benzyloxy-2-benzo[1.3]dioxol-5-yl)méthyl-1-(4-benzyloxy-3,5-diméthoxybenzoyl)-pyrrolidine 210



Rdt : 74 %

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : Rotamère 1 /Rotamère 2 (70/30)

Rotamère 1	Rotamère 2
2.88 (dd, $J=13.2-7.9$, 1H, CH ₂ Ar)	2.31-2.46 (m, 3H, CH ₂ Ar + 1H NCH ₂)
3.15 (dd, $J=13.2-3.7$, 1H, CH ₂ Ar)	2.59-2.66 (m, 1H, NCH ₂)
3.26-3.38 (m, 2H, NCH ₂)	
3.74 (s, 6H, OCH ₃)	3.67 (s, 6H, OCH ₃)
4.46-4.57 (m, 1H, NCH)	4.32-4.39 (m, 1H, NCH)
5.01 (dd, $J=15.9-10.8$, 4H, 2OCH ₂ Ph)	5.26 (dd, $J=14.9-11.3$, 4H, 2OCH ₂ Ph)
5.92 (s, 2H, OCH ₂ O)	5.86 (s, 2H, OCH ₂ O)
6.41-6.53 (m, 2H, H _{arom})	6.14 (d, $J=7.7$, 1H, H _{arom})
	6.36 (d, $J=7.7$, 1H, H _{arom})
6.73 (s, 2H, H _{arom})	6.75 (s, 2H, H _{arom})

Massifs en commun : 1.51-1.98 (m, 4H, 2CH₂) ; 7.18-7.49 (m, 10H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.6 (CO), 153.2, 148.2, 147.7, 141.6, 137.6, 137.4, 132.9, 132.8, 129.4 ; CH : 128.9, 128.1, 128.0, 127.9, 127.4, 124.5, 123.9, 123.2, 104.8, 104.2, 102.9, 102.6, 58.3 (NCH rotamère 1), 57.1 (NCH Rotamère 2) ; CH₂: 100.9

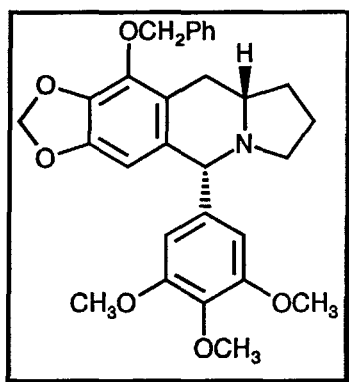
(OCH₂O Rotamère 1), 100.2 (OCH₂O Rotamère 2), 75.0 (OCH₂Ph), 73.6, 50.4 (NCH₂ Rotamère 1), 45.6 (NCH₂ Rotamère 2), 34.9 (CH₂Ar Rotamère 2), 32.1 (CH₂Ar Rotamère 1), 29.3 (Rotamère 2), 29.2 (Rotamère 1), 24.8 (Rotamère 1), 22.7 (Rotamère 2) ; CH₃ : 56.2 (2OCH₃ rotamère 1), 55.2 (2OCH₃ rotamère 2)

Analyse calculé pour C₃₅H₃₅NO₇ C: 71.79 ; H: 5.98 ; N: 2.39
trouvé C: 71.66 ; H: 6.09 ; N: 2.51

4°) Synthèse et caractéristiques physiques des composés 211,212

Le mode opératoire concernant la synthèse des composé 211,212 est décrite p.308.

♦ *trans*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-4-benzyloxy-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 211



Rdt : 70 %

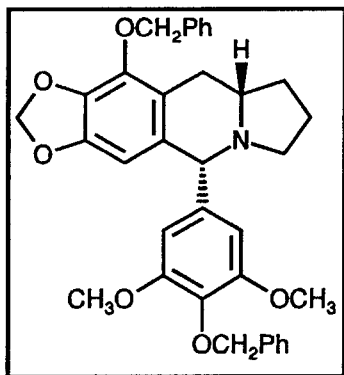
Point de fusion (°C) : 172-173

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.51-1.89 (m, 3H, 2CH₂) ; 2.01-2.17 (m, 2H, CH₂) ; 2.33-2.56 (m, 2H) ; 2.86 (t, J=7.9, 1H) ; 3.09 (d, J=14.9, 1H, NCH) ; 3.82 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3.85 (s, 3H, OCH₃) ; 4.04 (s, 1H, NCHAr) ; 5.28 (dd, J=16.8-11.2, 2H, OCH₂Ph) ; 5.84 (d, J=5.6, 2H, OCH₂O) ; 5.94 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.52 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.32-7.48 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.1, 147.0, 139.6, 139.0, 137.6, 137.1, 134.4, 133.4, 121.2 ; CH : 128.4, 128.0, 127.8, 106.0 (2CH_{arom}), 102.2, 72.2 (NCHAr), 60.8 (NCH) ; CH₂ : 100.7 (OCH₂O), 73.1 (OCH₂Ph), 53.8 (NCH₂), 31.2 (CH₂Ar), 30.7, 21.2 ; CH₃ : 60.9 (OCH₃), 56.2 (2OCH₃)

Analyse calculé pour C₂₉H₃₁NO₆ C: 71.16 ; H: 6.34 ; N: 2.86
trouvé C: 71.39 ; H: 6.51 ; N: 2.73

♦ *trans*-5,7,8,9,9a,10-Hexahydro-4-benzyloxy-5-(4-benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline 212



Rdt : 73 %

Point de fusion (°C) : 122-123

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.59-1.87 (m, 3H, 2CH₂) ; 2.03-2.16 (m, 2H, CH₂) ; 2.34-2.56 (m, 2H, 1H NCH₂ + 1H CH₂Ar) ; 2.87 (td, *J*=9.4-2.4, 1H, NCH₂) ; 3.12 (dd, *J*=15.9-2.4, 1H, NCH) ; 3.78 (s, 6H, 2OCH₃) ; 4.05 (s, 1H, NCHAR) ; 5.03 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 5.29 (dd, *J*=16.8-11.7, 1H, OCH₂Ph) ; 5.85 (dd, *J*=7.6-1.3, 2H, OCH₂O) ; 5.96 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.52 (s, 2H, H_{arom}) ; 7.27-7.51 (m, 10H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.4, 147.0, 139.7, 139.0, 138.0, 137.7, 136.0, 134.4, 133.5, 121.1 ; CH : 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 106.2, 102.3 (2CH_{arom}), 72.3 (NCHAR), 60.8 (NCH) ; CH₂ : 100.6 (OCH₂O), 74.9 (OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 53.8 (NCH₂), 31.2 (CH₂Ar), 30.7, 21.3 ; CH₃ : 56.2 (2OCH₃)

Analyse calculé pour C₃₅H₃₅NO₆ C: 74.34 ; H: 6.19 ; N: 2.48

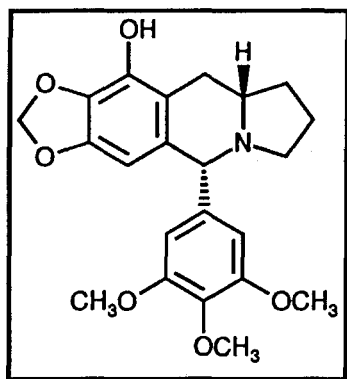
trouvé C: 74.18 ; H: 6.03 ; N: 2.55

5°) Synthèse et caractéristiques physiques des analogues azotés de l'α- et de la β-Peltatine 195,196

Une suspension des composés 211,212 (1 mmole) dans 20 cm³ de méthanol est agitée en présence de palladium sur charbon (10 %) (15 mg) et traitée par une solution de formiate d'ammonium (320 mg, 5 mmole) dans 2.5 cm³ d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures. La solution est filtrée sur célite et évaporée. Le résidu est partagé dans un mélange de 30 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'eau.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est alors purifié par recristallisation dans le méthanol.

♦ Analogue azoté de la β -Peltatine 195

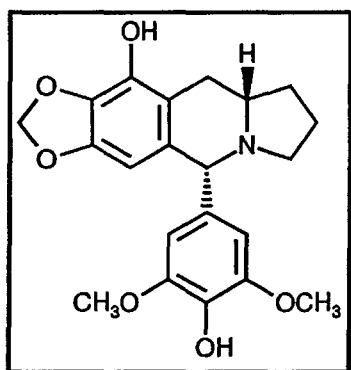


Point de fusion (°C) : 192-193

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.51-1.86 (m, 3H, 2CH_2) ; 2.05-2.19 (m, 2H, CH_2) ; 2.28-2.50 (m, 2H) ; 2.85-2.93 (m, 1H) ; 3.12 (m, 1H, NCH) ; 3.81 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3.84 (s, 3H, OCH_3) ; 4.07 (s, 1H, NCHAr) ; 5.86 (s, 2H, OCH_2O) ; 5.90 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.56 (s, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.0, 146.7, 140.0, 138.5, 137.8, 134.6, 133.5, 129.8 ; CH : 105.7 (2CH_{arom}), 103.1, 72.0 (NCHAr), 61.3 (NCH) ; CH_2 : 101.0 (OCH_2O), 54.1 (NCH_2), 30.7 (CH_2Ar), 30.2, 21.1 ; CH_3 : 60.7 (OCH_3), 56.6 (2OCH_3)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$	C: 66.16 ; H: 6.27 ; N: 3.51
	trouvé	C: 66.01 ; H: 6.36 ; N: 3.62

♦ Analogue azoté de l' α -Peltatine 196

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 156-157

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, TMS) : 1.51-1.85 (m, 3H, 2 CH_2) ; 2.00-2.21 (m, 2H, CH_2) ; 2.31-2.75 (m, 3H, NCH_2 + 1H CH_2Ar) ; 3.17 (d, $J=15.8$, 1H, NCH) ; 3.77 (s, 6H, 2 OCH_3) ; 4.04 (s, 1H, NCHAr) ; 5.88 (s, 2H, OCH_2O) ; 6.01 (s, 1H, H_{arom}) ; 6.50 (s, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.3, 146.7, 139.0, 138.2, 135.4, 134.2, 132.8, 120.7 ; CH : 105.8, 102.8 (2 CH_{arom}), 72.0 (NCHAr), 61.3 (NCH) ; CH_2 : 100.8 (OCH_2O), 53.4 (N CH_2), 31.6 (CH_2Ar), 30.5, 21.0 ; CH_3 : 56.1 (2 OCH_3)

Analyse	calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$	C: 65.45 ; H: 5.97 ; N: 3.64
	trouvé	C: 65.56 ; H: 5.89 ; N: 3.80

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. P. Lienard, J. Royer, J. C. Quirion et H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2489.
2. F. E. Ziegler et K. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1564.
3. F. G. Baddar et Z. Iskander, *J. Chem. Soc.* **1954**, 211.
4. A. Garcia, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8585.
5. M. Lorient, R. Robin et E. Brown, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2529.

