

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mentouri de Constantine**  
**Faculté des Sciences Exactes**  
**Département de Chimie**

N° D'ordre

Série :

**En co-direction avec**  
**L'université de RENNES 1**

**Thèse de doctorat ès-sciences**  
**Spécialité : Chimie**  
**Option : Electrochimie Organique**

Présentée par

**BENMEKHBI Lotfi**

**Synthèse par voie anodique d'hétérocycles à partir**  
**de composés azotés diversement substitués**

Soutenue le 04 / 06 / 2012

Composition du jury :

<b>Mr. M. BENCHARIF</b>	<b>Président</b>	<b>Pr</b>	<b>Université Mentouri Constantine</b>
<b>Mr. A. OURARI</b>	<b>Examineur</b>	<b>Pr</b>	<b>Université Ferhat Abbas Sétif</b>
<b>Mr. K. MEDJROUBI</b>	<b>Examineur</b>	<b>Pr</b>	<b>Université Mentouri-Constantine</b>
<b>Mr. A. DAKHOUCHE</b>	<b>Examineur</b>	<b>MC</b>	<b>Université de M'Sila</b>
<b>Mr. J.-P. HURVOIS</b>	<b>Co-directeur</b>	<b>Pr</b>	<b>Université de Rennes 1 (France)</b>
<b>Mme L. BENCHARIF</b>	<b>Directeur</b>	<b>Pr</b>	<b>Université Mentouri Constantine</b>

***Remerciements***

***Remerciements***

## **Remerciements**

Nous y voilà !! C'est déjà le terme d'un beau voyage qui a débuté il y a quelques années...entre Constantine et Rennes. Un beau voyage rempli de rencontres enrichissantes, enthousiasmantes, de joies et de satisfaction, de périodes de doutes aussi... Un beau voyage qui m'a permis de grandir et de m'épanouir...

Ces quelques lignes vont me permettre de remercier toutes les personnes qui m'ont beaucoup apporté tant au niveau scientifique que personnel, et sans qui mon travail n'aurait pu aboutir.

Tout d'abord, je tiens à remercier :

▲Madame Leila BENCHARIF, professeur à l'université de Constantine, qui m'a fait confiance en me proposant un sujet de thèse et qui a mis à ma disposition tous les moyens et les ressources nécessaires à sa réalisation. Elle m'a consacré énormément de temps pour me faire partager et me transmettre une partie de son savoir de chimiste, en particulier son expertise en chimie des solutions et électrochimie. Veuillez trouver Madame, dans ce travail, l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité, et ma sincère admiration pour votre compétence. Merci Madame.

▲Le professeur Jean-Pierre HURVOIS de l'Université de Rennes1 qui m'a reçu dans son laboratoire et m'a soutenu dès le premier jour. Il a su donner un second souffle à mon doctorat, ce qui m'a permis de mener à bien ce travail. Merci pour vos conseils, vos nombreux encouragements et votre enthousiasme. Vous m'avez appris l'esprit critique et de synthèse, transmis le goût pour la recherche pluridisciplinaire. De par la confiance que vous m'avez accordée, vous m'avez permis de m'investir dans de nouveaux projets scientifiques. Soyez assurés de ma respectueuse considération.

▲Le professeur Mustapha BENCHARIF, directeur du Laboratoire de Chimie des Matériaux Constantine (LCMC), pour sa grande disponibilité, ses conseils et aussi son soutien dans les moments difficiles. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère. Vos grandes qualités humaines et didactiques sont un exemple pour moi. Merci chef.

## **Remerciements**

▲J'adresse mes plus respectueux remerciements à Mr Ali OURARI, professeur à l'Université Ferhat Abbas de Sétif, à Mr Achour DAKHOUCHE, maître de conférences à l'université de M'sila, à Mr Kamel MEDJROUBI, professeur à l'université Mentouri Constantine, pour avoir accepté d'évaluer ce travail ainsi que pour l'honneur qu'ils me font en participant au jury.

▲J'adresse mes amitiés au personnel de l'université de Constantine et à celui de l'université de M'sila ainsi qu'à tous les membres du LCMC, à Yougou, Salima, Adel, Yassine, Amel, Ikram 1 et 2, Ammar, Youcef, Madjid, Farah, Asma. Merci pour tout.

▲J'envoie mes amitiés à mes camarades de pailasse en France qui m'ont soutenu tout le long des mois passés avec eux, à Julie, Saurabh et Ronan, et à Solenne, ma voisine de laboratoire. Merci pour votre sympathie et votre gentillesse.

▲Merci à Julie pour toutes les petites aides, pour sa disponibilité, son attention et son efficacité apportées à mes petits problèmes.

▲Merci à Mr S. SINBANDHIT et à l'équipe CRMPO pour leur aide précieuse dans l'analyse spectroscopique des composés. Merci à Mr Thierry ROISNEL du Centre de Diffractométrie X de l'Université de Rennes1.

▲Merci à l'équipe du Laboratoire de Catalyse et Organométallique, en particulier à Florence GENESTE, chargée de recherche au CNRS, à Didier FLONER, maître de conférences, à Dominique PARIS, adjoint technique, pour leur gentillesse et leur générosité.

▲Un merci particulier à **ma famille** et à ma **belle-famille** en qui j'ai trouvé un soutien inconditionnel.

## Sommaire

Introduction générale.....	2
1 Biosynthèse des alcaloïdes.....	6
1.1 Généralités.....	6
1.2 Réactions communément utilisées dans la biosynthèse d'alcaloïdes.....	6
1.3 Métabolisation des aminoacides.....	7
1.4 Alcaloïdes dérivés de l'ornithine et de la lysine.....	12
1.4.1 Introduction.....	12
1.4.2 Alcaloïdes tropaniques.....	12
1.5 Alcaloïdes dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine.....	13
1.5.1 Introduction.....	13
1.5.2 Biosynthèse des alcaloïdes de la 1-benzylisoquinoléine.....	14
1.5.2.1 Les aporphinoïdes.....	16
1.5.2.2 Les alcaloïdes de l'opium.....	20
2 Méthodes de formation de liaisons C–C en $\alpha$ d'amines.....	25
2.1 Introduction.....	25
2.2 Voie cationique.....	25
2.2.1 Introduction.....	25
2.2.2 Voie des ions acyl-iminiums.....	26
2.2.2.1 Le carbone nucléophile est un anion.....	26
2.2.2.2 Le carbone nucléophile est un allylsilane.....	27
2.2.2.3 Le carbone nucléophile provient d'un noyau catéchol.....	28
2.2.3 Voie des imines.....	29
2.3 Voie anionique.....	30
2.3.1 Introduction.....	30
2.3.2 Voie des formamidines.....	30

2.3.3	Voie des 2-oxazolidinones .....	32
2.3.4	Voie des composés à groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyles (Boc) .....	34
2.4	Voies propres aux tétrahydroisoquinoléines.....	35
2.4.1	Méthodes utilisant des imines ou des sels d'iminium préparés par réaction de Bischler-Napieralski .....	35
2.4.1.1	Synthèses diastéréosélectives par utilisation des iminiums 46 .....	36
2.4.1.2	Synthèse énantiosélectives par utilisation des imines 45.....	38
2.4.2	Méthodes utilisant des imines ou des sels d'iminium préparés par réaction de Pictet-Spengler .....	39
2.4.3	Approches utilisant la création de la liaison C1-C $\alpha$ .....	41
2.4.3.1	Addition de carbone nucléophiles (ou pro-nucléophiles) sur une double liaison CN 42	
2.5	Voies des $\alpha$ -aminonitriles.....	46
2.5.1	Introduction .....	46
2.5.2	Réactions de Strecker asymétriques.....	47
2.5.2.1	Méthodes utilisant des auxiliaires chiraux.....	47
2.5.2.2	Méthodes de Strecker asymétriques par voie catalytique. ....	48
2.5.3	Utilisation des $\alpha$ -aminonitriles comme équivalents synthétiques d'ion iminium. 49	
2.5.4	Utilisation des $\alpha$ -aminonitriles métallés, mode de réactivité C.....	50
3	Activation de systèmes hétérocycliques azotés par transfert monoélectronique .....	56
3.1	Introduction .....	56
3.2	Oxydation par voie chimique .....	57
3.2.1	Oxydation des amines tertiaires par le dioxyde de chlore (ClO <sub>2</sub> ).....	57
3.2.2	Oxydations par le couple Ru/H <sub>2</sub> O .....	58
3.2.3	Oxydation par le NBS ( <i>N</i> -bromosuccinimide).....	59
3.3	Oxydation par voie photochimique.....	60

3.4	Oxydations par voie électrochimique. ....	62
3.4.1	Electrométhoxylation de carbamates .....	62
3.4.2	Méthoxylation anodique des amides.....	64
3.4.3	Electrométhoxylation de sulfinylamides .....	65
3.4.4	Cyanation anodique d'amines tertiaires .....	66
3.4.4.1	Travaux antérieurs .....	66
3.4.4.2	Travaux effectués au laboratoire.....	69
4	Synthèse asymétrique de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines non oxygénées en position 6 et 7. 79	
4.1	Projet de recherche et approche retenue.....	79
4.2	Préparation de la THIQ (+)-4.....	80
4.2.1	Rappels historiques .....	80
4.2.2	Synthèse de l'hexafluorophosphate d'isoquinolinium (-)-3 .....	82
4.2.2.1	Synthèse du sel de Zincke 1.....	82
4.2.2.2	Echange d'azote entre le sel de Zincke 1 et l' $\alpha$ -PEA ; synthèse du sel d'isoquinolinium 2. ....	83
4.2.3	Réduction par ion hydrure du sel (-)-3 ; synthèse de la ,1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline, (+)-4 .....	84
4.3	Synthèse de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-6 .....	86
4.3.1	Rappels bibliographiques .....	86
4.3.2	Etude par voltammétrie cyclique de la cyanation anodique de la THIQ (+)-4 ...	88
4.3.2.1	Voltammogramme cyclique d'une solution de NaCN dans le MeOH/LiClO <sub>4</sub> . 88	
4.3.2.2	Voltammogramme cyclique d'une solution de THIQ (+)-4.....	89
4.3.2.3	Voltammogrammes cycliques d'une solution de THIQ (+)-4 en présence d'ions cyanures à différentes concentrations.....	90

4.3.3	Cyanation anodique d'une solution de THIQ (+)-4, synthèse de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5 par voie électrochimique .....	95
4.4	Synthèse asymétrique des 1-alkyl-Tétrahydroisoquinolines 7a-e .....	99
4.4.1	Introduction et rappels bibliographiques sur la structure des $\alpha$ -amino carbanions. ....	99
4.4.1.1	Structure générale et mode de stabilisation des $\alpha$ -cyano carbanions .....	99
4.4.1.2	Structure et réactivité des $\alpha$ -aminonitriles lithiés.....	101
4.4.2	Synthèse de la THIQ 7a.....	104
4.4.3	Synthèse des THIQ (-)-7b-e. ....	108
4.4.4	Synthèse des THIQ (-)-8a-e .....	109
4.4.5	Synthèse des <i>N</i> -Boc-THIQ (+)-9a-e.....	111
4.5	Synthèse d'une pyrrollo[2,1-a]isoquinoline et d'une isoquino[3,2-a]isoquinoline. .	112
4.5.1	Introduction .....	112
4.5.2	Synthèse de la pyrrolloisoquinoline (-)-10. ....	118
4.5.2.1	Synthèse des dérivés halogénés 21 et 22.....	118
4.5.2.2	Synthèse des THIQ (-)-8f,g .....	118
4.5.2.3	Synthèse de la pyrrolloisoquinoline (-)-10 par substitution nucléophile ..	120
4.5.2.4	Synthèse de la pyrrolloisoquinoline (-)-10 par formation d'un ion iminium. 121	
4.5.3	Synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11, analogue de la (-)-xylopinine. 124	
4.5.3.1	Introduction. ....	124
4.5.1	Synthèse du bromure d'alkyle 24 .....	124
4.5.2	Synthèse de la THIQ (+)-8i .....	125
4.5.3	Synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11. ....	128
4.6	Les oxadiazoles.....	130
4.6.1	Nomenclature des oxadiazoles.....	131



4.6.2	Principales voies de synthèse des 2-amino-1,3,4-oxadiazoles .....	131
4.6.3	Electrosynthèse des 2-amino-5-phényl-1,3,4-oxadiazoles.....	139
4.6.4	Conclusion.....	146
5	Conclusion générale.....	148
6	Partie expérimentale .....	151
6.1	Réactifs et solvants.....	151
6.1.1	Solvants.....	151
6.1.2	Réactifs .....	151
6.2	Techniques utilisées .....	151
6.2.1	Techniques électrochimiques .....	151
6.2.1.1	Electrolyse.....	151
6.2.1.2	Voltammétrie cyclique .....	152
6.2.2	Techniques d'analyse .....	153
6.2.2.1	Techniques spectroscopiques.....	153
6.2.2.2	Autres techniques .....	155
6.2.3	Travail sous atmosphère inerte .....	155
6.3	Modes opératoires et caractéristiques physico-chimiques .....	156
6.3.1	2-(2,4-dinitro-phényl)-isoquinolinium chloride (1).....	156
6.3.2	(2S)-(-)-2-(1-Phényl-éthyl)-isoquinolinium hexafluorophosphate (2).....	156
6.3.3	(2S)-(+)-2-(phényl-éthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (4).....	157
6.3.4	(1R,2S)-(+)-2-(1-Phényl-éthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1- carbonitrile (5) : .....	158
6.3.5	Protocole général pour la synthèse des THIQ 7a-e, protocole A .....	159
6.3.5.1	(-)-(1S, 1'S)-1-méthyl-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 7a 160	
6.3.5.2	(1S)-(-)-2-(1-Phényl-éthyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 7b.	161
6.3.5.3	(1S)-(-)-1-Pentyl-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 7c	161

6.3.5.4	(1S)-(-)-1-Heptyl-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 7d	162
6.3.5.5	(1S)-(-)-2-(1-Phenyl-ethyl)-1-undecyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 7e	163
6.3.5.6	-(1'S)-(-) 2-(1-Phenyl-ethyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one.....	163
6.3.6	Protocoles généraux pour la synthèse des THIQ (-)-8a-e .....	164
6.3.6.1	Protocole B : Hydrogénation en milieu MeOH/HCL (10%) en présence de Pd(10%).	164
6.3.6.2	Protocole C : Hydrogénation en milieu EtOH en présence de catalyseur de pearlman, Pd(OH) <sub>2</sub> (20%).	165
6.3.6.3	(S)-(-)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8a .....	165
6.3.6.4	(S)-(-)-1-Propyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8b .....	165
6.3.6.5	(S)-(-)-1-pentyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8c .....	166
6.3.6.6	(S)-(-)-1-heptyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8d .....	167
6.3.6.7	(S)-(-)-1-undécanyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8e .....	167
6.3.7	Protocole général pour la synthèse des N-Boc THIQ (+)-9a-e, protocole D.....	168
6.3.7.1	(S)-(+)-1-Methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9a	168
6.3.7.2	(S)-(+)-1-Propyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9b	169
6.3.7.3	(S)-(+)-1-Pentyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9c	169
6.3.7.4	(S)-(+)-1-Heptyle-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9d	170
6.3.7.5	(S)-(+)-1-Undecanyle-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9e .....	170
6.3.7.6	2-(3-Iodo-propoxy)-tetrahydropyrane (21) .....	171
6.3.7.7	2-(2-Iodo-éthyl)-[1,3] dioxolane (22) .....	172

6.3.7.8	(1S,2S)-(-)-2-(1-phenyl-ethyl)-1-[3-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (8f) .....	172
6.3.7.9	(1S,2S)-(-)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (8g) .....	173
6.3.7.10	(1S,2S)-(-)-3[2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]-propan-ol (8h).....	174
6.3.7.11	(1S)-(-)-3-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-1-yl)-propan-1-ol (8h) .....	175
6.3.7.12	(1S)-(-)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (9f) 176	
6.3.7.13	(1S)-(-)-1,2,3,4,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoline (10).....	176
6.3.8	A partir de l'amino alcool (-)-8h .....	176
6.3.9	A partir de l'amino aldéhyde (-)-9h .....	177
6.3.9.1	Synthèse de l' $\alpha$ -amino nitrile 23.....	177
6.3.9.2	Décyanation réductrice de l' $\alpha$ -amino nitrile 23 .....	178
6.3.9.3	4-Bromométhyl-1,2-diméthoxy-benzène (24).....	178
6.3.9.4	(+)-1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (8i) .....	179
6.3.9.5	(-)-(1S)-1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (9i) ..	180
6.3.9.6	1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (10i).....	180
6.3.9.7	(-)-10,11-Dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isoquino[3,2-a]isoquinoline (11) .....	181
6.4	Diffraction des rayons X.....	182
6.4.1	Techniques générales .....	182
6.4.2	Etude cristallographique des composés du chapitre 4 .....	183
6.4.3	5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine .....	184
6.4.4	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-amine .....	184

6.4.5	5-p-tolyl-1,3,4-oxadiazol-2-amine.....	184
6.4.6	5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine.....	185
6.4.7	5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine .....	185
6.4.8	4-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-methoxyphenol.....	185
6.4.9	5-(2,6-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine .....	186
6.4.10	5-(4-methoxy-3-(phenoxymethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine .....	186

## **Abréviations**

**°C** : degré Celcius

**Ac** : acétyle

**APTS** : acide para-toluène sulfonique

**Ar** : aryle ou aromatique

**atm** : atmosphère

**Bn** : benzyle

**Boc** : *tert*-butoxycarbonyle

**C** : Coulomb

**CCM** : chromatographie sur couche mince

**$\delta$**  : déplacement chimique

**DCM** : dichlorométhane

**d** : doublet

**dd** : doublet de doublet

**ddd** : doublet de doublet dedoublé

**DEPT** : distortionless enhancement by polarisation transfer

**DHP** : dihydropyrane

**dl** : doublet large

**dm** : doublet de multiplet

**DMSO** : diméthylsulfoxyde

**dt** : doublet de triplet

**E** : éther diéthylique

**ed** : excès diastéréomérique

**ee** : excès énantiomérique

**EP** : éther de pétrole

**Equiv.**: équivalent

**Et** : éthyle

**EtOH** : éthanol

**F** : Faraday

**g** : gramme

**h**: heure

**HCl**: acide chlorhydrique

**Hz**: Hertz

**J**: constante de couplage

**L**: litre

**LDA**: lithium diisopropylamine

**m** : multiplet

**M**: molaire

**MAO** : monoamine oxydase

**Me**: méthyle

**MeOH**: méthanol

**mg**: milligramme

**MgSO<sub>4</sub>**: sulfate de magnésium

**MHz**: mégahertz

**min**: minute

**mL**: millilitre

**mmol** : millimole

**MS**: spectrométrie de masse

**Nu** : nucléophile

**NBS** : N-bromosuccinimide

**p**: page

**Ph**: phényle

**ppm**: partie par million

**q** : quadruplet

**qd** : quadruplet dedoublé

**Rdt**: rendement

**Rf**: rapport frontal

**RMN**: résonance magnétique nucléaire

**s** : singulet

**SET** : single electron transfer

**SM** : spectrométrie de masse

**T** : température

**t** : triplet

**TA**: température ambiante

**t-Bu** : *tert*-butyle

**TFA** : acide trifluoroacétique

**TFAA** : anhydride trifluoroacétique

**THF**: tétrahydrofurane

**TMEDA** : tétra-méthyl-éthylènediamine

**TMS**: tétraméthylsilane

**TMSCN**: triméthylsilylcyanide

**t<sub>r</sub>**: temps de rétention

**Ts** : tosyle

**V** : volt

# ***Introduction générale***



## Introduction générale

Les alcaloïdes sont des molécules très intéressantes au point de vue biologique car certaines sont des principes actifs de plusieurs extraits de plantes anciennement utilisés comme médicaments, comme poisons ou encore comme psychotropes. Le terme alcaloïde, *d'alkali-like*, a été proposé par le pharmacien W. Meissner en 1819, en raison du caractère alcalin plus ou moins prononcé des membres de cette famille de composés. Le terme alcaloïde comprend maintenant toutes les molécules naturelles alcalines extraites de plantes dont la structure contient au moins un atome d'azote. Mis à part ce trait caractéristique des alcaloïdes, leurs structures sont très variées, de très simple (ex. : nicotine) à plutôt complexes (ex. : réserpine, strychnine). La plupart sont cycliques (bi-, tri-, tétracyclique, etc.) et peuvent comporter, en plus de la fonction amine commune, d'autres groupements fonctionnels. Par ailleurs, un trait quasi caractéristique des alcaloïdes est la présence d'activités biologiques au niveau du système nerveux. Certains alcaloïdes sont très connus comme la morphine (opium), la nicotine (tabac) et d'autres moins connus comme la réserpine (*rauwolfia*) et la strychnine (*strychnos nuxvomica*)

Les alcaloïdes à structure isoquinoléine ou quinoléine constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques sont également variées et par conséquent ces composés synthétisés généralement par les plantes continuent à être bénéfiques pour l'homme pour traiter différentes affections. Dans le but de déterminer leur structure et aussi pour effectuer leur synthèse, les chimistes organiciens continuent de proposer de nouvelles voies d'accès et de nouveaux outils de synthèse permettant la formation de ces molécules. A titre d'exemple, la morphine, l'émétine, ou la papavérine possèdent un noyau isoquinoléine et font toujours partie de la pharmacopée mondiale (Figure 1).<sup>1</sup> Diverses synthèses racémiques et énantiosélectives ont été proposées pour permettre la construction des diverses sous-unités structurales entrant dans la composition de ces alcaloïdes. L'ensemble des approches synthétiques utilisées jusqu'alors a fait l'objet d'une revue publiée par Chrzanowska et Rozwadowska en 2004.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> a) M. Shamma, In *The Isoquinoléine Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*; Academic: New York, **1977**. b) V. Deulofeu, J. Comin, M. J. Vernego, In *The Alkaloids*, R. H. F. Manske Ed.; Academic New York, **1969**; Vol. 10. c) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 342. d) K. W. Bentley *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *20*, 387.

<sup>2</sup> M. Chrzanowska; M. D. Rozwadowska *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.

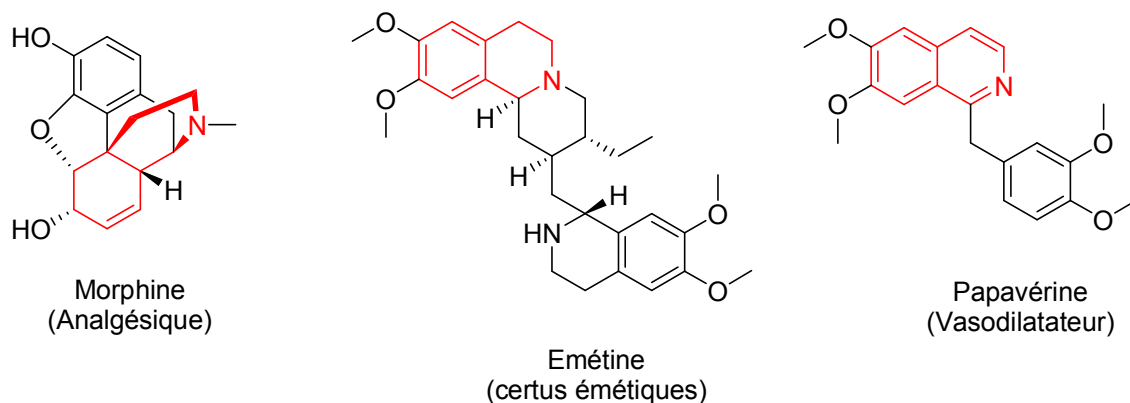


Figure 1

Ce travail de thèse s'inscrit dans ce cadre, puisqu'il a consisté à préparer par voie électrochimique des composés aux activités biologiques prometteuses; ce procédé électrochimique a été développé au laboratoire et s'est montré performant pour effectuer la synthèse en une seule étape de divers  $\alpha$ -aminonitriles par oxydation des amines tertiaires correspondantes. Par suite, il devient aisé de déprotomer la position adjacente de la fonction nitrile et d'incorporer facilement les agents électrophiles dans le but de former une nouvelle liaison carbone-carbone. Ces travaux ont été consacrés à la synthèse d'isoquinoléines et de quinoléines substituées en position  $\alpha$  de l'atome d'azote par des chaînes alkyles de longueur et de nature variable. L' $\alpha$ -méthylbenzylamine est utilisé comme source d'azote et de chiralité.

Ce manuscrit comprend Quatre parties principales. Dans un premier temps, nous avons recensés les principales références bibliographiques portant sur les différentes méthodes permettant la biosynthèse des alcaloïdes. Nous avons ensuite recensés les principales références bibliographiques portant sur les différentes méthodes permettant la création de nouvelles liaisons C–C en  $\alpha$  de l'atome d'azote pour les tétrahydroisoquinoléine et les  $\alpha$  aminonitriles

Le troisième chapitre sera consacré à l'activation de systèmes hétérocycliques azotés par transfert monoélectronique ainsi que la validation de notre approche par voie électrochimique. Le premier objectif a été la synthèse d'une 1-cyano-

tétrahydroisoquinoléine par oxydation anodique d'une tétrahydroisoquinoléine. L'élaboration des  $\alpha$ -aminonitriles constituera un premier test destiné à vérifier la sélectivité électrochimique de notre approche. En effet, les amines étudiées possèdent deux sites potentiellement oxydables que sont: le noyau aromatique riche en électrons et l'atome d'azote. De part sa sélectivité, la technique d'électrosynthèse doit pouvoir oxyder sélectivement l'atome d'azote et permettre l'introduction simultanée du groupement nitrile en position C1. L' $\alpha$ -aminonitrile constitue donc le nouveau synthon et ouvre un accès aisé, rapide et diastéréosélectif à des isoquinoléines 1-substitués. Le groupement  $\alpha$ -méthylbenzyle permet de mesurer facilement le degré de diastéréosélectivité de chaque nouvelle liaison carbone-carbone et d'envisager une version asymétrique de notre synthèse.

Le quatrième chapitre dans une première partie sera consacré à la synthèse asymétrique de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines non oxygénées en position 6 et 7 et la présentation de Projet de recherche et de l'approche retenue, rappels bibliographiques sur la structure des  $\alpha$ -amino carbanions puis la Synthèse d'une pyrrolo[2,1-a]isoquinoline et d'une isoquino[3,2-a]isoquinoline et on terminera par la Synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11, analogue de la (-)-xylopinine.

Dans la seconde partie de ce chapitre, l'électro synthèse de 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole appartient à la classe des composés organiques hétérocycliques caractérisés par une structure à cinq chaînons dont deux atomes de carbone, deux azotes et un oxygène. Nous avons réalisé une étude analytique par voltamétrie cyclique afin de déterminer les potentiels d'oxydation respectifs de l'atome d'azote et du noyau aromatique dans nos conditions opératoires dans le but est de déterminer le potentielle d'électrolyse ainsi que le nombre des pics d'oxydation du réactif électroactif.

Le dernier chapitre de la thèse sera consacré à la partie expérimentale d'où les techniques utilisées sont présentées ainsi que le mode opératoire et les caractéristiques physico-chimiques de tous les produits obtenus.

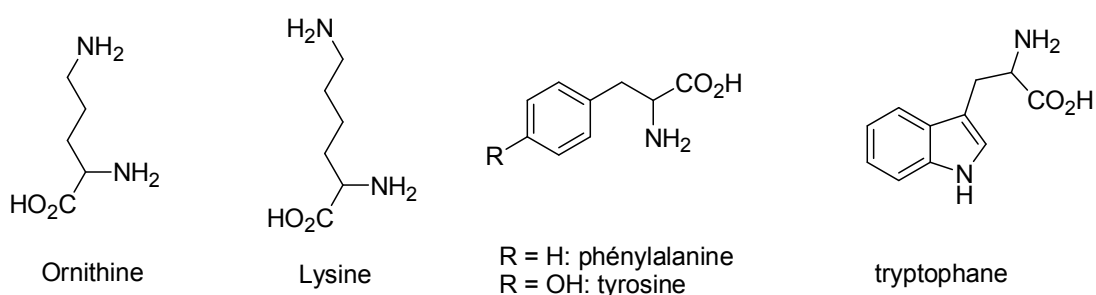
Enfin, la conclusion du manuscrit sera consacrée à l'efficacité des méthodes ainsi que sur les différentes perspectives engendrées par ce travail.

## ***Chapitre 1 : Biosynthèse des alcaloïdes***

# 1 Biosynthèse des alcaloïdes

## 1.1 Généralités

Les alcaloïdes sont des bases organiques provenant généralement du règne végétal. Les activités biologiques marquées de ces composés ont été à l'origine de nombreuses études destinées à la recherche et à la caractérisation de composés tels que la strychnine, morphine, quinine, nicotine ou cocaïne. Les activités physiologiques de ces substances ont conduit à leur utilisation en tant que médicament. A titre d'exemple, la morphine est toujours utilisée comme analgésique et constitue en cela un composé modèle.



**Figure 1-1 : Acides aminés précurseurs d'alcaloïdes.**

Les acides aminés précurseurs d'alcaloïdes sont au nombre de 6 en sont représentés sur la Figure 1. Certains comme l'ornithine ou la lysine possèdent une chaîne carbonée aliphatique terminée par une fonction amine primaire, d'autres comme la phénylalanine ou le tryptophane possèdent des systèmes hétérocycliques dérivés respectivement du phénol ou de l'indole.

## 1.2 Réactions communément utilisées dans la biosynthèse d'alcaloïdes.

Bien que possédant de fortes variations structurales, les alcaloïdes sont synthétisés partir d'un nombre restreint de réactions élémentaires. Celles-ci sont réalisées dans des conditions qualifiées de physiologiques. Il est communément admis que trois réactions fondamentales sont utilisées pour la biosynthèse d'alcaloïdes (Figure 1-2). Premièrement : la formation de bases de Schiff (Eq. 1); deuxièmement : la condensation de Mannich (Eq. 2) et troisièmement : une condensation de type aldolique entre une imine et une énamine (Eq. 3).

Au cours de la réaction de Mannich, l'enchaînement C-C-N est formé par l'addition formelle d'un carbanion sur une base de Schiff formé par l'addition d'une amine sur un

dérivé carbonyle. L'intermédiaire anionique peut être créé par délocalisation de la charge d'un phénate comme lors de la synthèse au laboratoire de la salsoline, un alcaloïde isolé de plantes du genre *Salsola*. La formation du système hétérocyclique à structure isoquinoline est un exemple bien connu de la réaction de Pictet–Spengler.

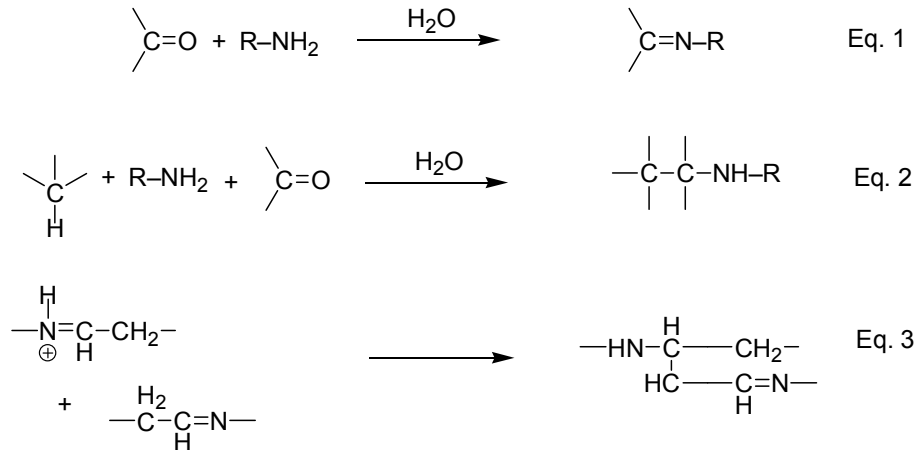


Figure 1-2 : Réactions communément admises pour la synthèse d'alcaloïdes

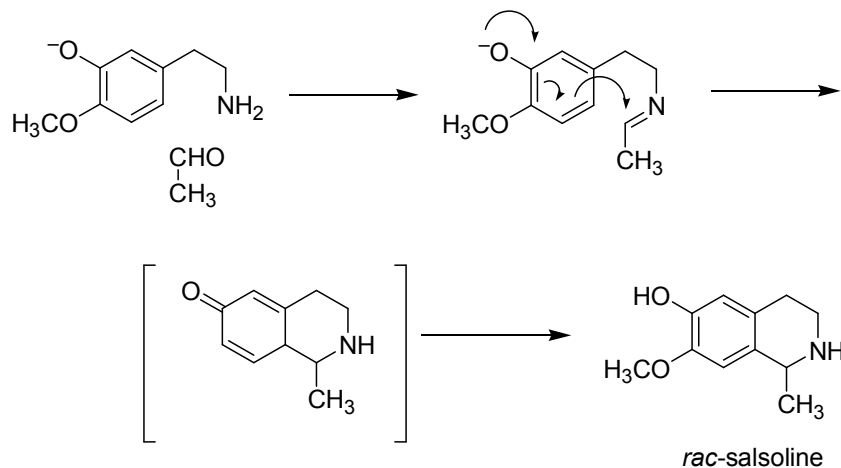
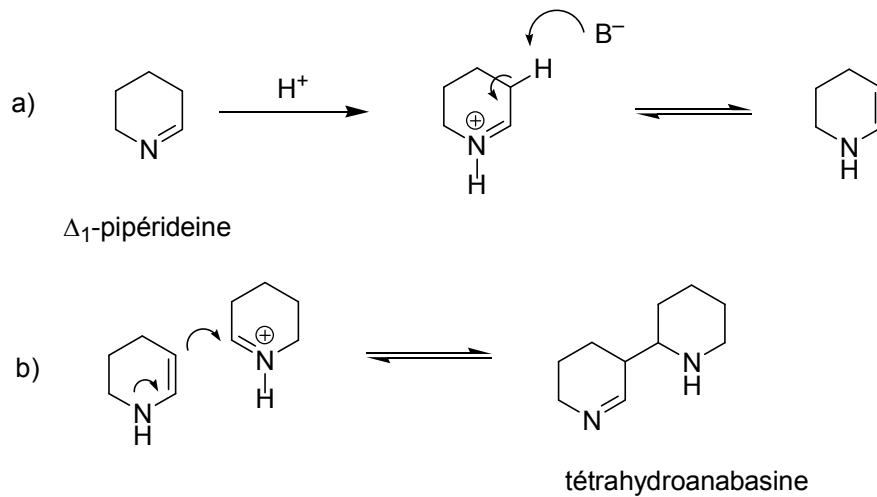


Schéma 1-1 : Synthèse de la salsoline par réaction de Pictet–Spengler.

Une réaction de type aldol entre deux sous structures possédant une fonction imine est représentée sur le schéma 1–2. Cette réaction est fréquemment rencontrée lors de la synthèse de molécules complexes et peut se décomposer en deux étapes.

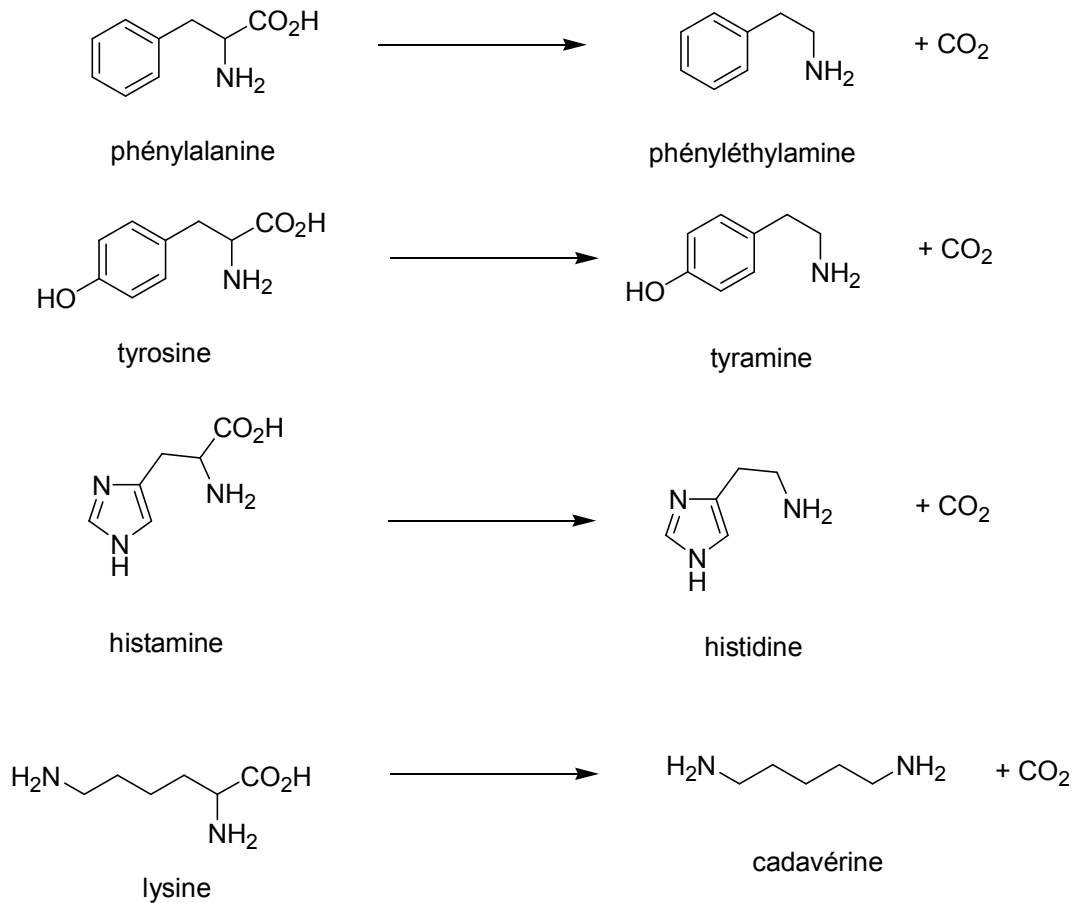


**Schéma 1-2 : Synthèse de la tétrahydroanabasine par condensation aldol.**

La première étape est constituée par la formation d'une énamine suite à la protonation de l'atome d'azote et l'action d'une base. L'étape d'addition est favorisée par le caractère cationique du carbone en position  $\alpha$  de l'atome d'azote. Toutes ces réactions sont équilibrées comme l'indique la présence conjointe de la  $\Delta^1$ -pipéridéine et la tétrahydroanabasine dans des conditions de pH neutre.

### 1.3 Métabolisation des aminoacides

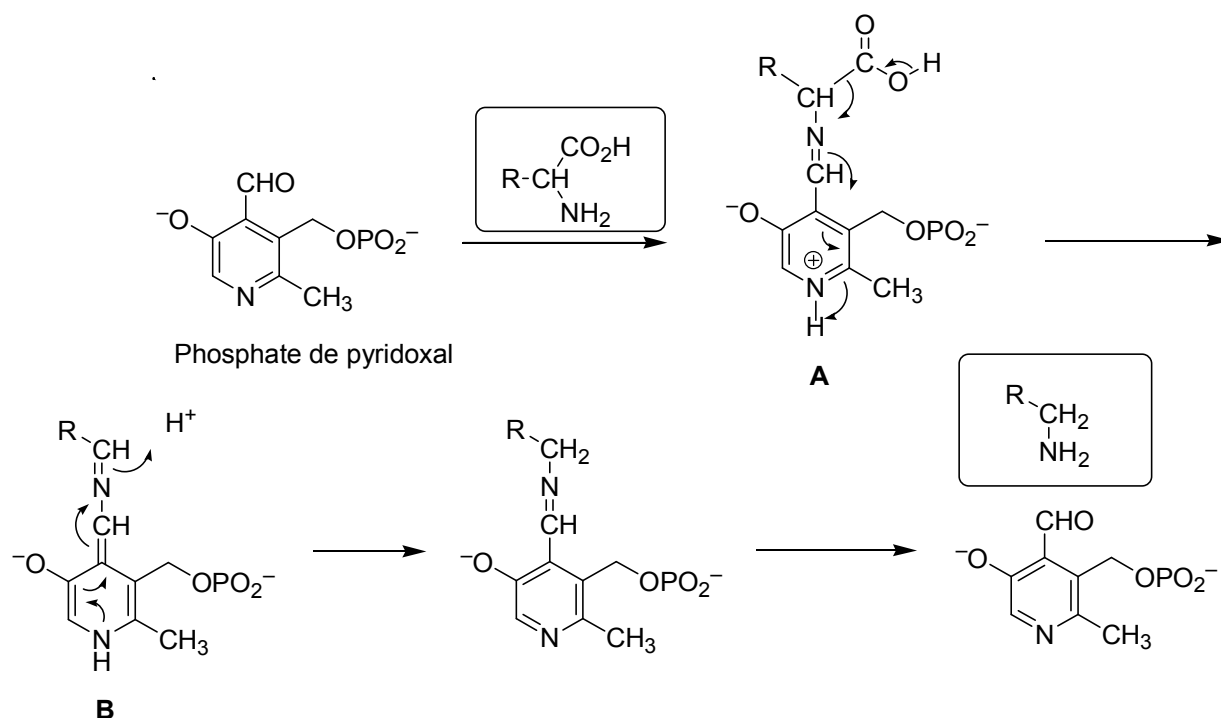
Avant de décrire quelques biosynthèses d'alcaloïdes, il est nécessaire de présenter quelques réactions enzymatiques impliquées dans la métabolisation d'acides aminés. Ces réactions de décarboxylation utilisent le phosphate de pyridoxal comme coenzyme et sont à la base de la synthèse d'amines biogènes comme par exemple : la phényléthylamine, la tyramine, l'histamine, ou bien la cadavérine (Figure 1-3).



**Figure 1-3 : Quelques amines impliquées dans le métabolisme secondaire des plantes et leurs aminoacides.**

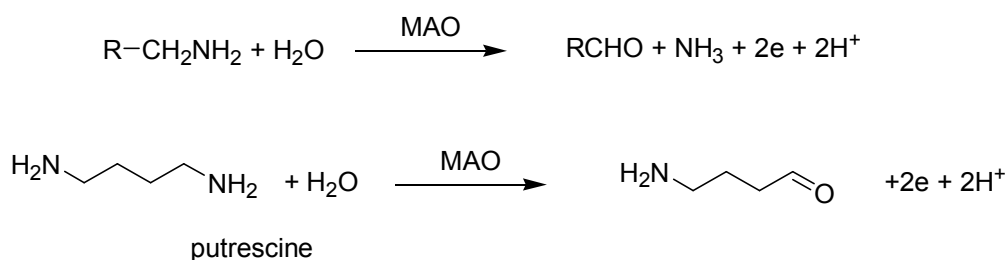
Au cours de la première étape, on constate la formation de la base de Schiff **A** dans laquelle le carbone en position  $\alpha$  du système hétérocyclique est fortement activé par conjugaison avec le noyau pyridinium. La réaction de décarboxylation est favorisée pour conduire à une nouvelle base de Schiff **B** qui, par réarrangement et hydrolyse libère une amine et le phosphate de pyridoxal. Ainsi, il est possible de synthétiser un pool d'amines qui permettent la formation de systèmes hétérocycliques simples comme les pyrrolidines, pipéridines ou bien isoquinoléines (Schéma 1-3).





**Schéma 1-3 : Décarboxylation des aminoacides.**

L'oxydation d'une amine en aldéhyde correspondant permet l'élaboration de composés bifonctionnels à l'origine d'une forte complexité structurale. Cette réaction procède par transfert monoélectronique et les aldéhydes ainsi formés participent à des condensations de Mannich. Les amines impliquées dans cette transformation sont de deux types : les monoamines oxydases et les diamines oxydases (Schéma 1-4). Les monoamines oxydases (MAO) utilisent des substrats comme l'histidine alors que les diamines oxydases effectuent l'oxydation sélective d'une des deux fonctions azotées de la putrescine qui provient de l'ornithine. Le mode d'action de ces enzymes est désormais bien connu et est également largement impliqué dans la dégradation de neurotransmetteurs tels que l'adrénaline ou la sérotonine par exemple.

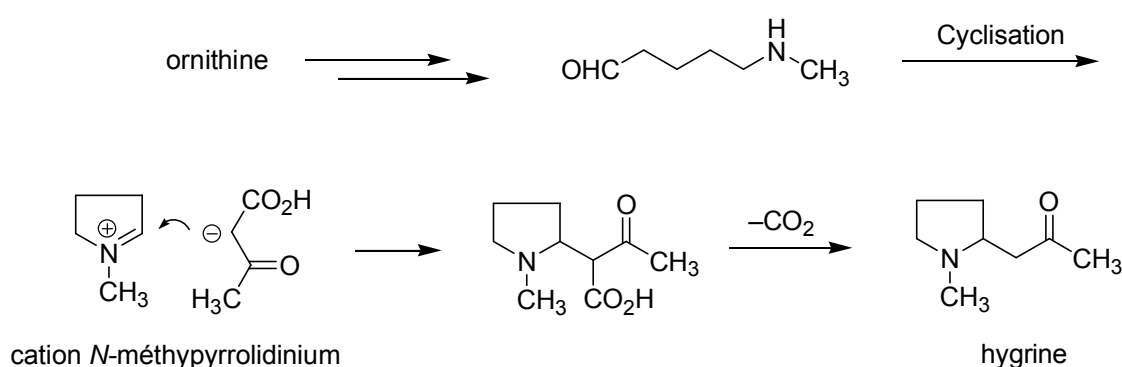


**Schéma 1-4 : Mode d'action des monoamines oxydases**

## 1.4 Alcaloïdes dérivés de l'ornithine et de la lysine

### 1.4.1 Introduction

La biosynthèse de dérivés de l'hygrine ou de la tropinone permet d'illustrer l'utilité synthétique des réactions présentées ci-dessus. L'élaboration du système hétérocyclique à 5 chaînons est réalisée par formation d'une fonction iminium entre un azote secondaire et un aldéhyde terminal. Cette double liaison fortement polarisée permet l'addition de l'anion dérivé de l'acide acétoacétique pour conduire à l'hygrine après décarboxylation.



**Schéma 1-5 : Biosynthèse de l'hygrine.**

La biosynthèse de l'hygrine est donc centrée sur une condensation de type Mannich impliquant une base de Schiff quaternaire et un anion dérivé de l'acétoacétate. Ceci est rendu possible par la formation d'une amine secondaire terminale suite à l'incorporation d'une unité monocarbonée.

### 1.4.2 Alcaloïdes tropaniques

L'élaboration d'une molécule plus complexe à structure bicyclique telle que la tropinone est possible par oxydation régiosélective de l'hygrine. En effet, la formation d'un cation iminium en position  $\alpha'$  de l'atome d'azote permet la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone par une condensation de type Mannich. Par ce moyen simple, le noyau bicyclique de la tropinone est ainsi formé. En raison de sa métabolisation rapide en tropine par réduction de la fonction carbonylée, cette molécule n'existe pas dans la nature. En revanche, des réactions d'estérification du groupement hydroxyle conduit aux alcaloïdes de la belladone (*Atropa belladonna L.*) tel que l'atropine.

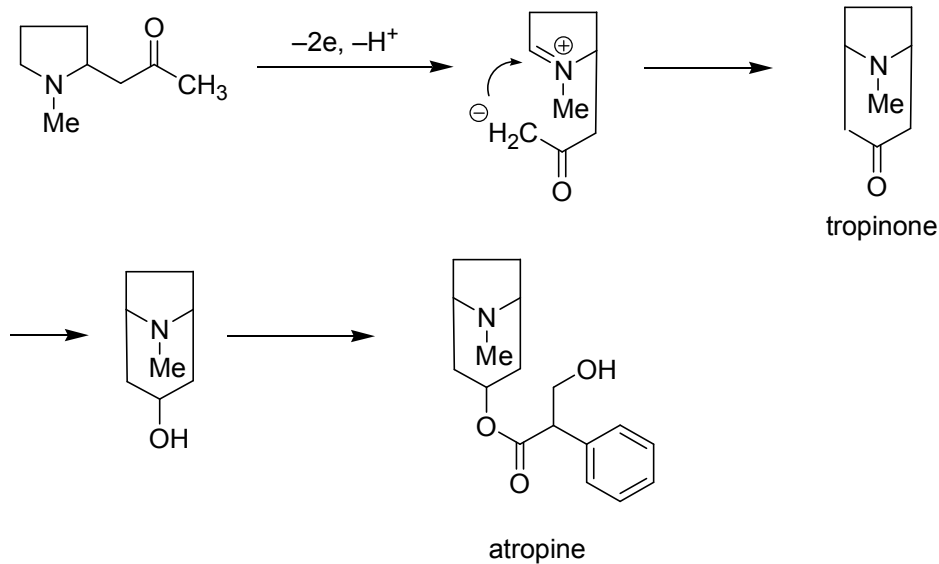


Schéma 1-6 : Biosynthèse de la tropinone et de l'atropine.

## 1.5 Alcaloïdes dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine.

### 1.5.1 Introduction

Au cours du paragraphe précédent, nous avons démontré l'importance des réactions redox lors de la synthèse de composés bioactifs tels que l'atropine. Ces processus sont également à la base de la formation des alcaloïdes dérivés de la tyrosine, et plus spécialement ceux dérivant de la 1-benzylisoquinoléine. Ces alcaloïdes ont tous une origine commune mais participent également à la création de familles possédant une grande diversité structurale à l'aide d'un processus redox dénommé couplage oxydant des phénols.

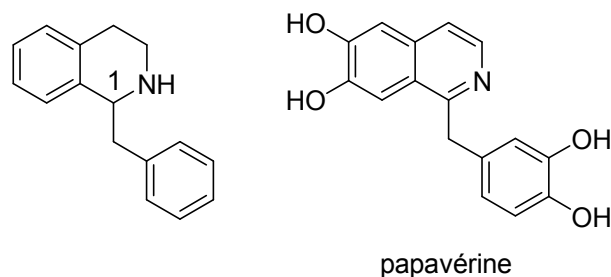


Figure 1-4. Structure de la 1-benzylisoquinoline et de la papavérine

Au cours de ce paragraphe, nous résumerons la biosynthèse des alcaloïdes de la 1-benzylisoquinoléine, puis nous suivrons les modifications structurales consécutives au processus oxydant des phénols.

### 1.5.2 Biosynthèse des alcaloïdes de la 1-benzylisoquinoléine

Les biosynthèses de la *nor*-laudanosine illustre à elle seule la biosynthèse des alcaloïdes de la 1-benzylisoquinoléine. Cette biosynthèse a été l'une des premières à avoir été postulée en 1910 par Winterstein and Trier.<sup>3</sup> Cette structure résulte de la condensation de 3,4-dihydroxyphényléthylamine (également appelée dopamine) avec le 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde selon une réaction que l'on nommera plus tard comme étant une condensation de Pictet et Spengler.

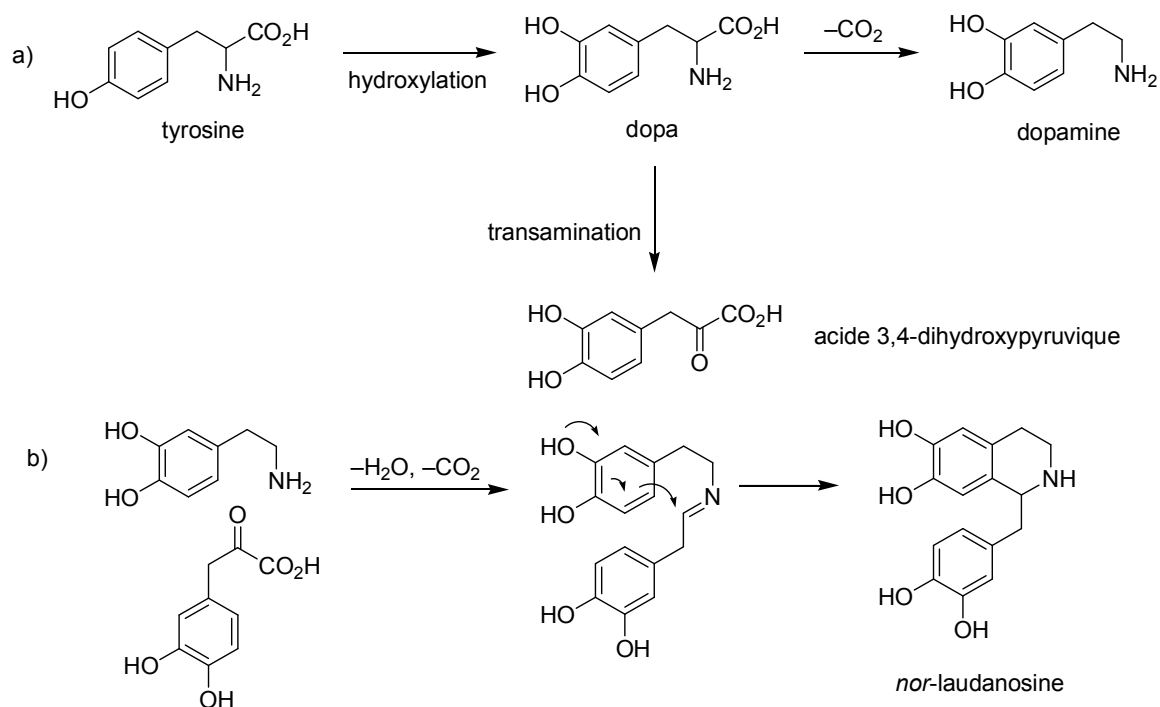
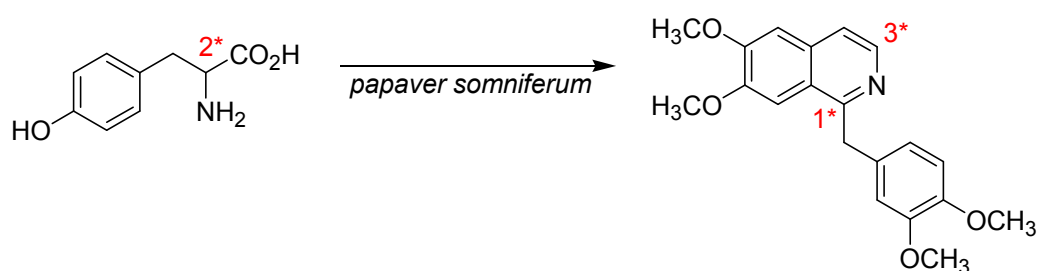


Schéma 1-7 : Biosynthèse de la *nor*-laudanosine.

Il est frappant de remarquer que tous les éléments impliqués lors de cette biosynthèse sont synthétisés à partir de la tyrosine. Diverses expériences de marquage ont été utilisées pour démontrer cette hypothèse. En particulier, des expériences utilisant de la tyrosine marquée au  $^{14}\text{C}$  en position C2 ont montré que de la papavérine marquée en position 1 et 3 avait bien été synthétisée par l'opium. Comme attendu, la radioactivité est localisée sur les

<sup>3</sup> E. Winterstein, G. Trier, Die Alkaloide, p. 157, Gebrüder Bornstäger, Berlin, 1910.

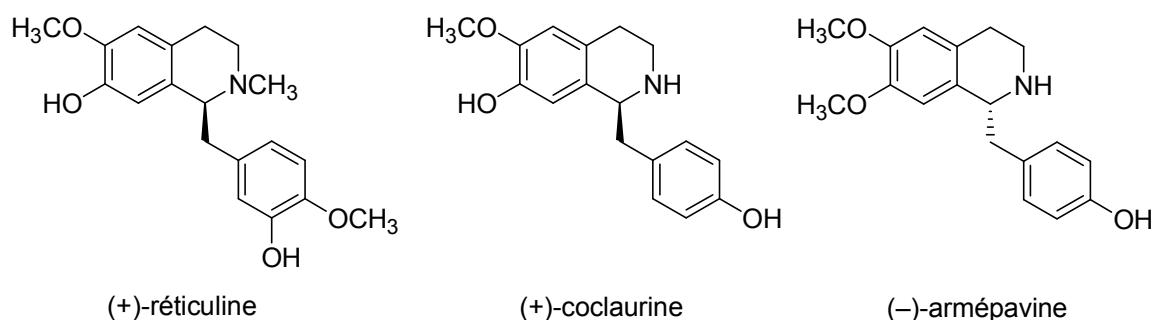
positions attendues et elle se retrouve également dans les produits de dégradation de la



papavérine.

### Schéma 1-8. Incorporation de $^{14}\text{C}$ dans la papavérine.

Du point de vue de la biosynthèse, l'alcaloïde le plus important est sans doute la réticuline considérée comme le précurseur des alcaloïdes de l'opium. La réticuline possède un centre d'asymétrie en position C1 et est généralement isolée sous sa forme *S* dans *Annona reticulata* (famille des Annonacées), ou bien dans *Cinnamomum camphora* (famille des Lauracées). A l'inverse, la réticuline est isolée sous une forme quasiment racémique dans *Papaver somniferum* avec une légère prédominance pour l'isomère dextrogyre.



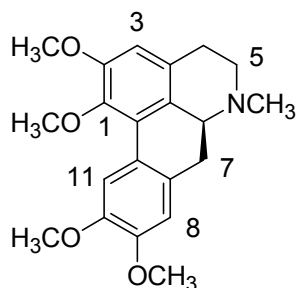
### Schéma 1-9. Quelques alcaloïdes d'importance biologique.

La famille des alcaloïdes de la 1-benzylisoquinoléine est certainement l'une des plus variées avec celle des alcaloïdes indolo-monoterpéniques. La source de cette diversité moléculaire réside dans le fait que ces molécules phénoliques ont la capacité de se lier les unes aux autres par des couplages oxydants au niveau des noyaux phénoliques. De part cette réaction et de son mécanisme, il est possible à partir des molécules simples décrites ci-dessus, d'élaborer des molécules plus complexes par simple processus redox. Si ces processus radicalaires sont à l'origine d'une grande diversité moléculaire, ils sont également la source de nombreux produits secondaires comme le montre les faibles rendements lorsque ces réactions sont effectuées au laboratoire. Les quelques exemples qui suivent ont pour objectif d'illustrer notre propos et ne sont en aucun cas exhaustifs. Nous présenterons la biosynthèse des alcaloïdes de l'aporphine, de l'opium et de l'argémonine

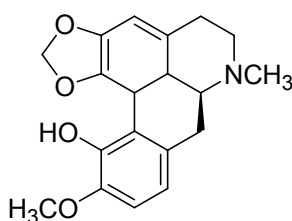
Quelques biosynthèses d'alcaloïdes complexes dérivant de la 1-benzylisoquinoléine.

### 1.5.2.1 Les aporphinoïdes

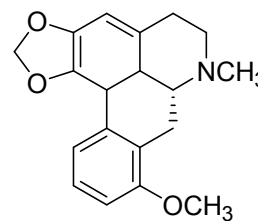
Les aporphinoïdes sont un groupe d'alcaloïdes d'environ 500 membres que l'on isole chez certaines familles comme les Annonaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, etc. Les aporphines sont substitués en position C1 et C2 par des groupements méthyles (Glaucine) ou bien par un méthylène-dioxy (Bulbocapnine).



(S)-(+)-glaucine



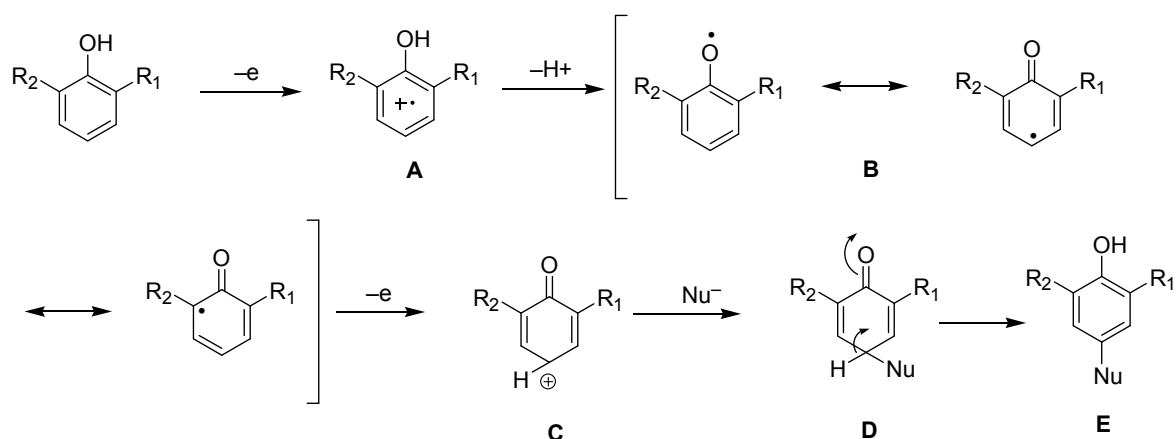
(S)-(+)-bulbocapnine



(R)-(-)-laureline

#### Schéma 1-10. Quelques alcaloïdes de la famille des aporphinoïdes

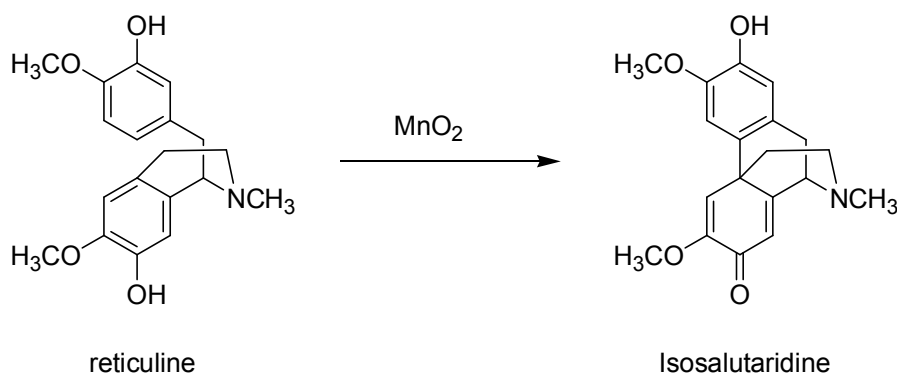
Plusieurs voies conduisent à ces structures aporphiniques et la plus directe consiste à effectuer un couplage oxydant entre les deux noyaux phénols. Avant de détailler ces synthèses, le schéma 1-11 récapitule les différents intermédiaires réactionnels susceptibles d'être impliqués lors de la biosynthèse de ces alcaloïdes. Il faut rappeler que les phénols (sous forme neutre ou sous forme basique tels que les phénates) sont parmi les composés les plus facilement oxydables. A titre d'exemple, une amine tertiaire s'oxyde à environ +1,0 V/ECS alors qu'un ion phénate s'oxyde à partir de 0 V et un phénol vers +0,8 v/ECS. A l'inverse, le vétratole (1,2-diméthoxy-benzène) s'oxyde à un potentiel plus anodique de 1,5 V/ECS.



**Schéma 1-11. Intermédiaires réactionnels impliqués lors du couplage oxydant des phénols.**

L'intermédiaire clé est le radical cation **A** qui, par déprotonation conduit au radical phénoxy **B** qui existe sous différentes formes tautomères en fonction de ses divers degrés de substitution. Les radicaux phénoxy sont des composés fortement instables par combinaison avec eux-mêmes ou bien avec divers radicaux carbonés ou oxygénés.<sup>4</sup> Dans l'exemple présenté ci-dessus, le poids statistique du radical situé en *para* du groupement carbonyle est prépondérant ce qui permet d'orienter le couplage en cette position. En l'absence de substituants en position *ortho*, un mélange de produits est observé. En l'absence de réaction de couplage (*vide infra*), ou bien si cette dernière est lente, le radical peut également s'oxyder en radical phénoxonium **C** qui possède une charge cationique susceptible d'être délocalisée. Cet intermédiaire se condense avec un nucléophile carboné ou oxygéné pour conduire à l'énone **D** qui se réarrange en un nouveau phénol tri substitué **E** qui peut subir le même schéma réactionnel. Le couplage des phénols par voie oxydante peut conduire à des mélanges inextricables de produits. Ceci explique les rendements généralement faibles lorsque la réaction est réalisée au laboratoire à l'aide d'oxydants chimiques tels que le dioxyde de manganèse.

<sup>4</sup> F. Berho ; R. Lesclaux, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 289.



### Schéma 1-12. Synthèse de l'isosalutaridine par oxydation de la réticuline

L'isosalutaridine est par exemple synthétisée avec un rendement de 4% par oxydation de la réticuline adsorbée sur silice à l'aide de dioxyde de manganèse.<sup>5</sup> Nous sommes ici en présence d'un couplage en *para* des groupes hydroxyles conduisant à la formation d'une morphinanedione.<sup>6</sup> A l'inverse le couplage oxydant des deux noyaux phénols peut également s'effectuer en position *ortho-ortho* ou bien en position *para-para* comme lors des synthèses respectives de la bulbocapnine et de la glaucine. On remarquera que les radicaux phénoxy ne s'oxydent pas mais se couplent en fonction de leurs densités de charges respectives pour conduire aux diènonnes **F** qui se réarrangent en phénols **G** qui constituent un couple de régioisomères. Divers aménagements fonctionnels généralement effectués sur les groupements phénoliques et réalisés à l'aide d'enzymes, conduisent aux produits isolés dans la nature. A l'examen de ces voies de synthèse il apparaît difficile de contrôler la régio- ainsi que la chimiosélectivité de telles réactions.

<sup>5</sup> B. Franck, J. Lubs, G. Dunkelman, *Angew. Chem; Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 969.

<sup>6</sup> Pour une revue, voir: K. L. Stuart, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 47.



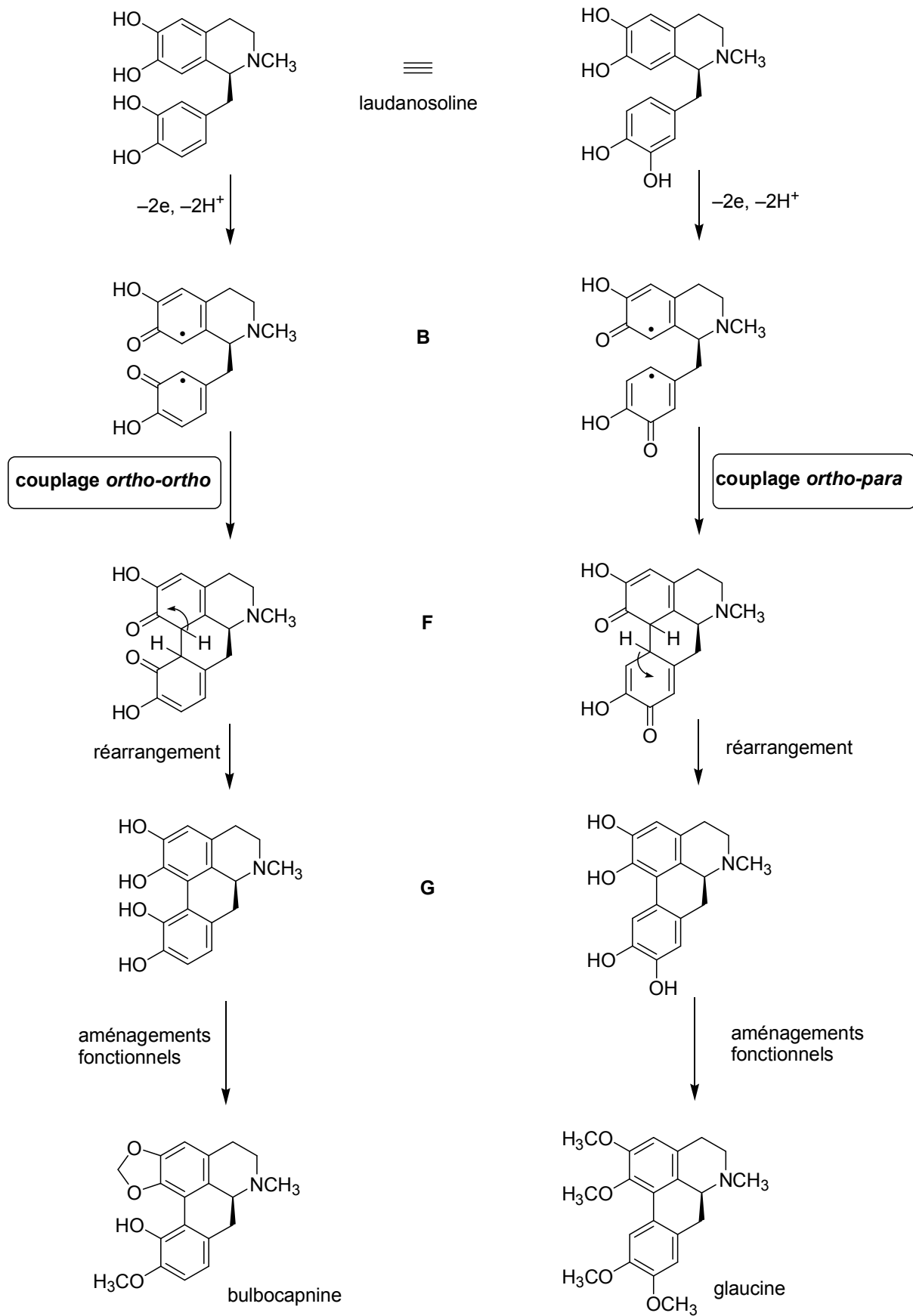


Schéma 1-13. Biosynthèses comparées de la bulbocapnine et de la glaucine

### 1.5.2.2 Les alcaloïdes de l'opium

Nous ne saurons terminer ce chapitre sans parler des alcaloïdes de l'opium. Si les alcaloïdes isoquinoléiques sont fréquents chez les Papaveraceae (*Argemone*, *Chelidonium*, *Glaucium*, *Papaver* etc.) les morphinanes sont spécifiques des *Papaver* et que la morphine n'est synthétisée que par *P. somniferum*. L'examen de la structure des morphinanes montre qu'il s'agit bien de benzyltétrahydroisoquinoléines dont le précurseur commun ne peut-être que la réticuline.

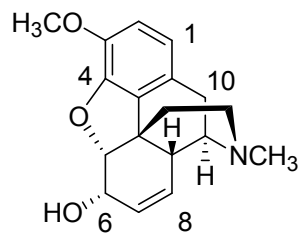


Figure 1-5. Structure et numérotation de la morphine

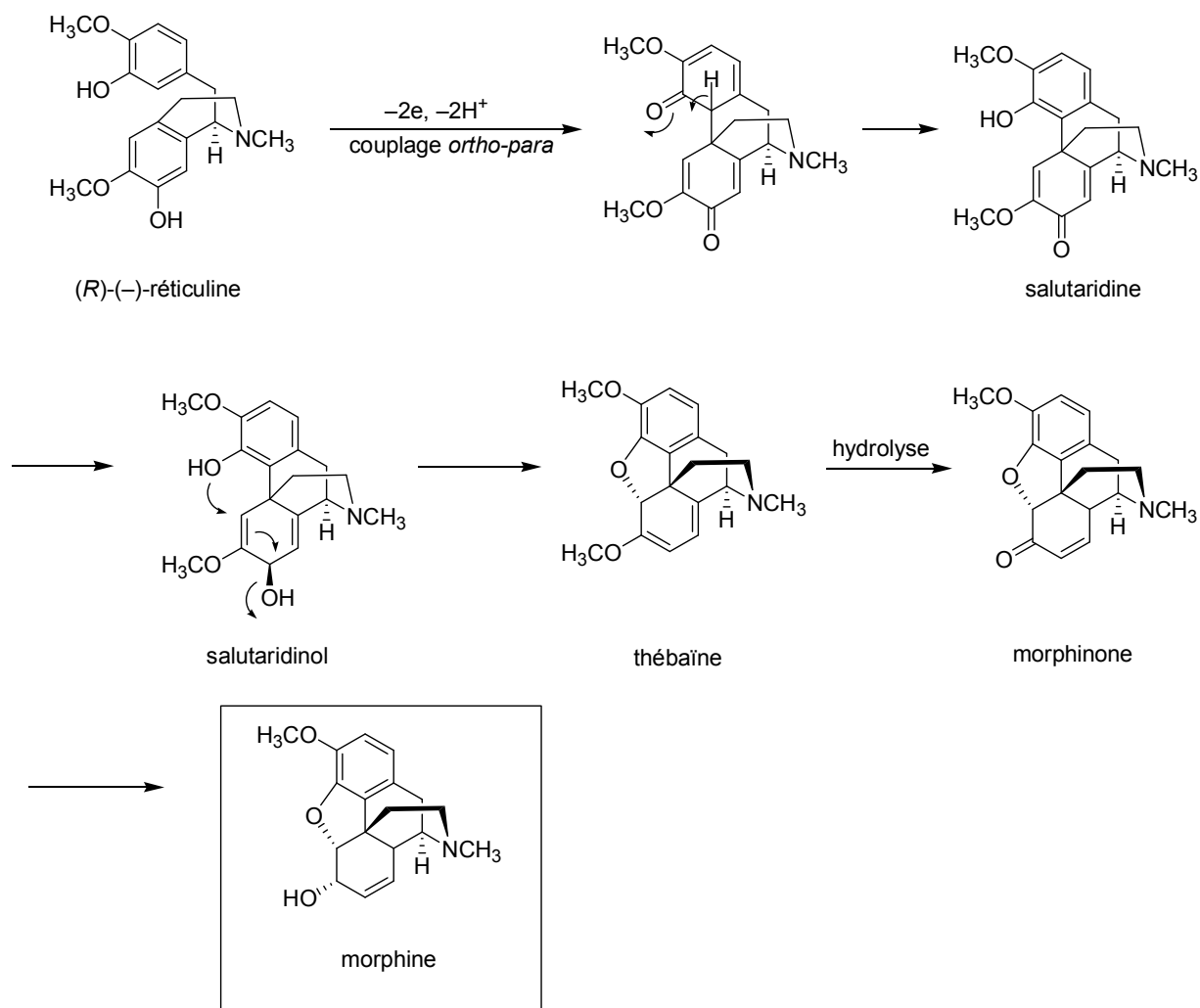


Schéma 1-14. Biosynthèse de la morphine.

La biosynthèse des alcaloïdes du pavot n'est complexe qu'*a priori* (Schéma 1-14). Diverses expériences de marquage prouvent sans ambiguïté que la morphine est formée à partir de la *norlaudanosoline*, elle-même issue du métabolisme de la tyrosine. Après *O* et *N*-méthylation de la *norlaudanosoline*, en réticuline, l'isomère lévogyre est cyclisé selon par la voie oxydante des phénols selon un mode *ortho-para* pour conduire à la salutaridine. La réduction du groupement carbonyle de la spirodiénone conduit au salutaridinol qui se cyclise pour conduire à la thébaïne. Une déméthylation en C3 permet la synthèse de l'oripavine, puis l'hydrolyse de l'éther d'énol en position C6 est suivie d'une transposition de la double liaison éthylénique en C8-C8a pour conduire à la morphinone dont la réduction de la fonction carbonylée en C6 fournit la morphine qui est le constituant principal (10%) de l'opium brut selon la 8<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée française.

A l'examen de cette voie de biosynthèse simplifiée il apparaît que la formation et le contrôle de la configuration absolue du futur carbone C9 est une étape fondamentale lors d'un processus de synthèse puisque les autres centres d'asymétrie sont contrôlés par ce dernier. Le couplage oxydant doit se faire majoritairement en *ortho-para* des groupements phénols pour accéder au squelette des morphinanes. Ceci ne peut s'effectuer que si les groupements hydroxyles et méthoxy sont correctement positionnés dans la molécule de départ et que le mode de cyclisation est favorable. On remarque selon le schéma 1-15 que la réticuline peut alors conduire à quatre composés isomères (coritubérine, isoboldine, salutaridine, pallidine) par combinaison des différents types de couplage. Cette approche favorise la diversité moléculaire chez la plante mais constitue un frein en chimie organique classique, en supposant que les modes de cyclisation soient statistiquement égaux ce qui est rarement le cas en pratique.<sup>7,8</sup>

---

<sup>7</sup> (a) Cyclisation par voie anodique: E. Kotami, Seisho, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 48, 4759.

<sup>8</sup> Par Mn<sup>III</sup>: G. Blasko, G. Dornyei, M. Barczai-Beke, P. Pechy, C. Szantay, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1439.

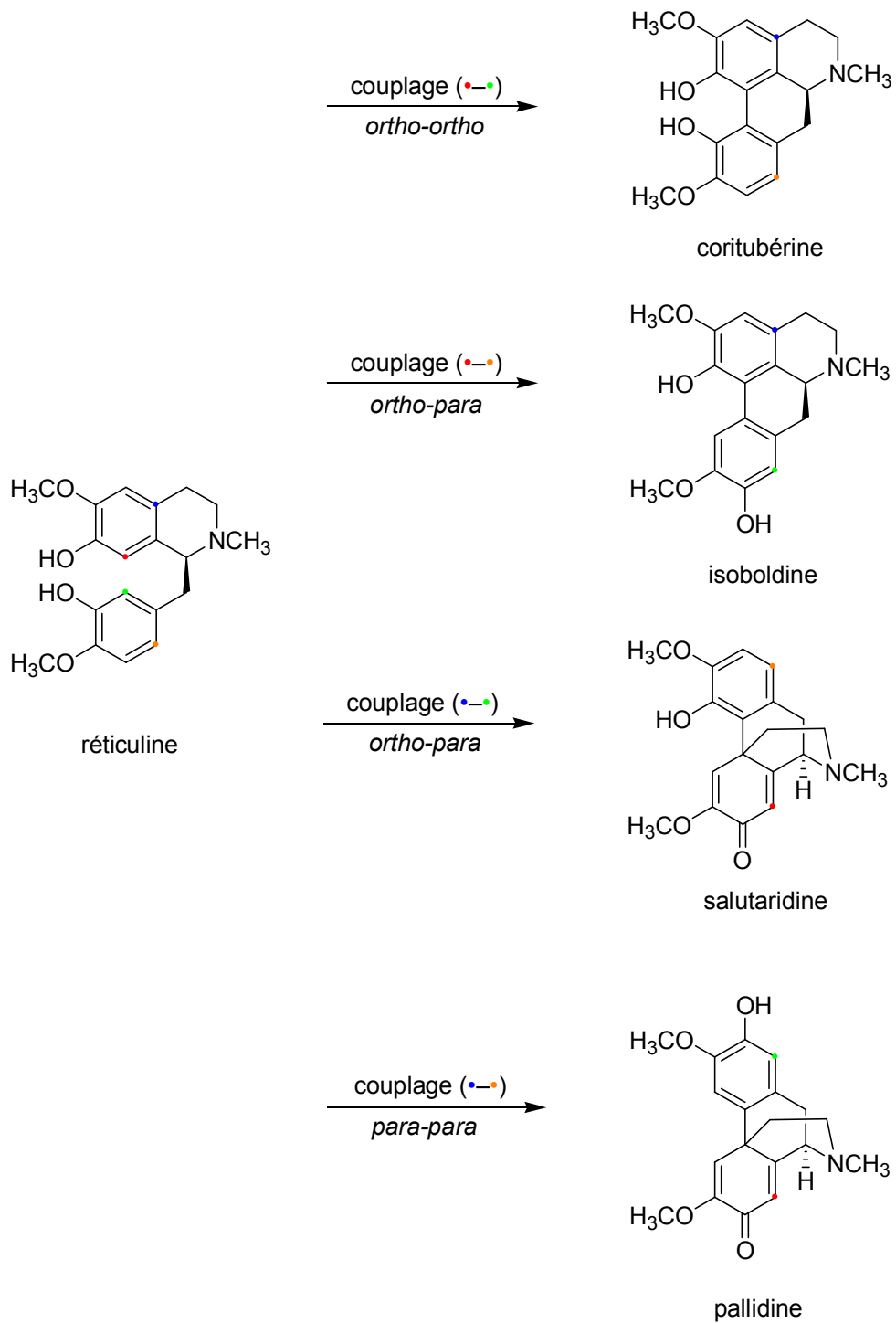


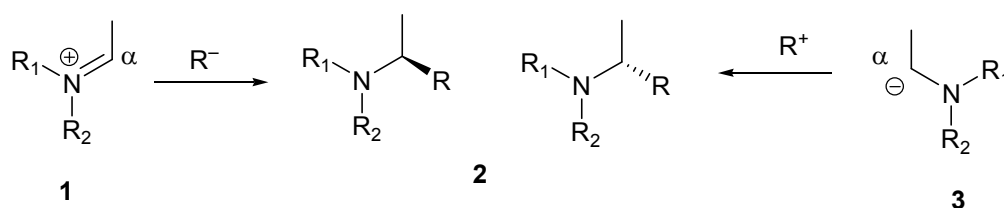
Schéma 1-15. Différents alcaloïdes obtenus par couplage oxydant des noyaux phénols à partir de la réticuline.

***Chapitre 2 : Méthodes générales de formation de liaisons C–C en  $\alpha$  d'amines***

## 2 Méthodes de formation de liaisons C–C en $\alpha$ d'amines

### 2.1 Introduction

L'élaboration d'une nouvelle liaison C–C en position  $\alpha$  d'un atome d'azote constitue un processus fondamental dès lors qu'un chimiste organicien décide d'effectuer la synthèse d'un alcaloïde. Au cours du chapitre précédent, l'élaboration du squelette carboné de divers alcaloïdes tels que l'hygrine était effectué par condensation d'un carbone nucléophile (l'anion de l'acide acétoacétique) avec une entité électrophile (**1**) constituée par le carbone  $\alpha$  du sel de *N*-méthylpyrrolidinium. Cette approche que nous pouvons qualifier de "cationique" est généralement celle retenue par les voies enzymatiques pour la synthèse de produits naturels. La raison principale réside dans le fait que les cations iminium ou bien acyl-iminium sont relativement stables dans les milieux physiologiques à l'inverse de leurs homologues anioniques (**3**) qui ne peuvent exister que dans les milieux anhydres propres au laboratoire.



**Schéma 2-1: Méthodes générales de formation d'une liaison C–C en position  $\alpha$  d'un atome d'azote**

Dans tous les cas, la formation de cette nouvelle liaison conduit à la formation de stéréo-isomères de configuration absolue *R* ou *S*. Comme la plupart des alcaloïdes sont synthétisés sous la forme d'un seul antipode optique, la tâche du chimiste organicien ne se limite pas à la création de la nouvelle liaison C–C mais est également dévolue au contrôle stéréochimique du nouveau centre de chiralité. Les exemples qui vont suivre sont extraits de la littérature et n'ont que pour seul objectif d'illustrer notre propos et ne sont en aucun cas exhaustifs.

### 2.2 Voie cationique

#### 2.2.1 Introduction

La voie cationique prend appui sur le fait que le carbone en  $\alpha$  du système hétérocyclique azoté est de nature électrophile (Schéma 2-2). Il est donc impératif de

disposer d'un substrat stable et d'un réactif possédant un carbone nucléophile dérivé de composés anioniques (réactifs de Grignard et dérivés apparentés), ou des carbones  $\pi$ -nucléophiles comme les allylsilanes ou les noyaux catéchols. Nous étudierons dans ce paragraphe la réactivité des ions acyl-iminium ainsi que celle des imines.

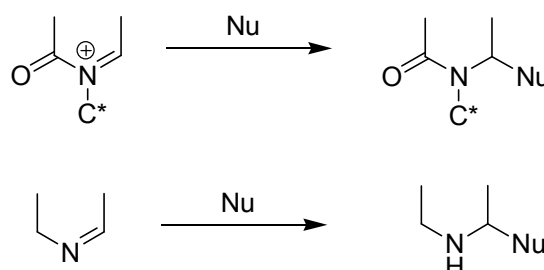


Schéma 2-2. Schéma simplifié de l'addition d'un réactif nucléophile sur un système hétérocyclique azoté

## 2.2.2 Voie des ions acyl-iminiums

### 2.2.2.1 Le carbone nucléophile est un anion

La première avancée majeure dans la chimie des acyl-iminiums a été effectuée par Speckamp au début des années 1990.<sup>9</sup> La méthodologie de synthèse s'appuie sur la réduction sélective d'un des deux groupements carbonyles d'une fonction imide obtenue par double condensation d'une amine avec le diacide correspondant (Schéma 2-3). En effet pour des raisons toujours partiellement inconnues, la réduction de l'imide **4** conduit sélectivement au composé **5** qui représente l'équivalent synthétique de l'acyl-iminium **6**.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> W. N. Speckamp, *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 695–698.

<sup>10</sup> A. S. Vieira, F. P. Ferreira, P. F. Fiorante, R. C. Guadagnin, H A. Stefani. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3306.



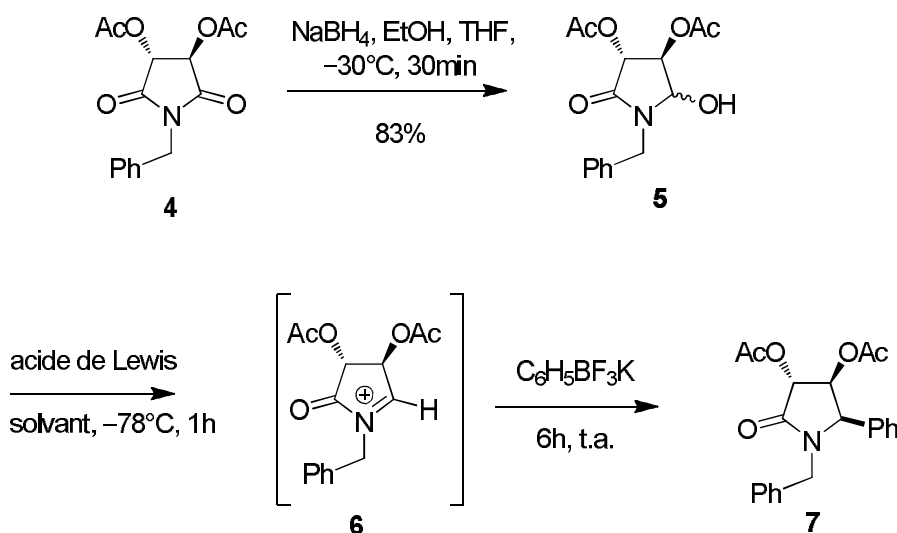


Schéma 2-3 : Condensation d'un composé anionique.

L'agent de réduction est le borohydrure de sodium ce qui permet une grande tolérance fonctionnelle. De plus, les héli-aminaux (composé **7**) sont stables et peuvent être utilisés à des fins synthétiques ultérieures comme la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. A cet effet, il est nécessaire de générer l'ion acyl-iminium **6** par action de BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O. Le phényl trifluoroborate de potassium se condense sur le carbone  $\alpha$  pour conduire au composé **7** selon un rapport *syn* / *anti* de 90:10 et un rendement de 84%. On remarquera que la chiralité est directement portée par le système hétérocyclique qui dérive de l'acide tartrique.

### 2.2.2.2 Le carbone nucléophile est un allylsilane

A l'inverse du cas précédent, Polniaszek a utilisé l' $\alpha$ -phényléthylamine ( $\alpha$ -PEA) comme source d'azote et de chiralité.<sup>11</sup> La réduction du succinimide **9**, (préparé par condensation de la *S*- $\alpha$ -PEA et l'anhydride succinique) est effectuée à l'aide de triéthylborohydrure de lithium pour conduire avec un rendement quasi quantitatif au composé **10**. Par action de SnCl<sub>4</sub>, l'ion acyl-iminium intermédiaire est condensé avec l'allyltriméthylsilane pour conduire au composé **11** qui, par divers aménagements fonctionnels permet la synthèse de l'indolizidine **12**. Le contrôle de la chiralité est effectué par l' $\alpha$ -PEA qui induit dans le cas présent un nouveau carbone de configuration absolue *S*.

<sup>11</sup> R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4688-4693.

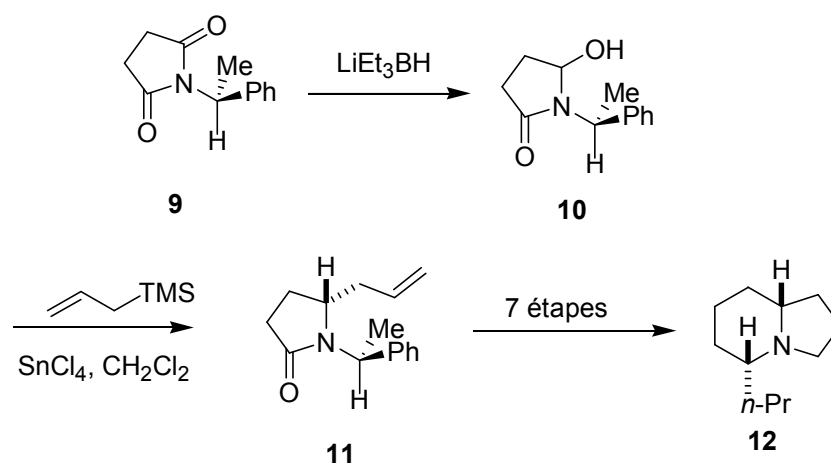


Schéma 2-4. Condensation d'un allylsilane.

### 2.2.2.3 Le carbone nucléophile provient d'un noyau catéchol

Dans les deux exemples précédents, l'addition sélective d'un ion hydrure avait permis la synthèse d'un carbone asymétrique à structure tertiaire. Dans la continuité de cette thématique de recherche, le contrôle de la configuration absolue d'un centre d'asymétrie quaternaire constitue un défi majeur pour le chimiste organicien.

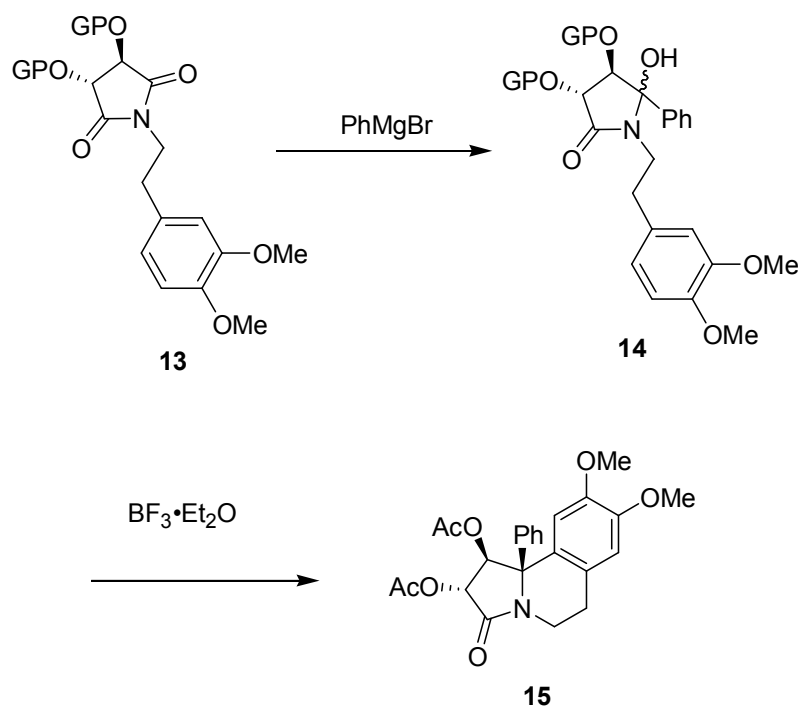


Schéma 2-5. Condensation d'un noyau catéchol.

A cet effet, Kałuza a utilisé l'addition sélective d'un équivalent de bromure de phénylmagnésium pour former le composé **14**.<sup>12</sup> Une réaction de Friedel et Crafts entre l'ion acyl-iminium et le noyau catéchol s'accompagne de la formation de la tétrahydroisoquinoline **15** avec un contrôle de la configuration absolue du carbone C-1.

### 2.2.3 Voie des imines

Dans ce contexte, l'addition d'un composé à carbone nucléophile avec une imine a été assez peu utilisée en raison du caractère faiblement polarisé de la double liaison azométhine. Cette option a néanmoins été employée par Davis pour la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines polyhydroxylées. La méthode passe au préalable par la synthèse d'une chloramine (composés **17** et **20**) qui subit une élimination régiosélective d'acide chlorhydrique pour conduire à l'imine la plus substituée (composé **18**) dans le cas où la base utilisée est le DBU. A l'inverse, l'emploi de tétraméthylpipéridide de lithium (LiTMP) conduit à l'imine la moins substituée **21**.<sup>13</sup>

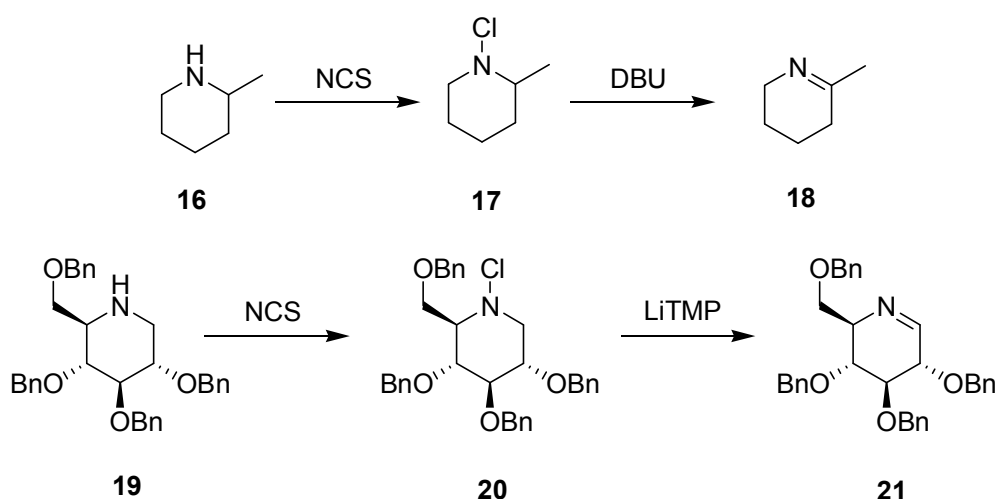


Schéma 2-6. Synthèses régiosélective d'imine par action respective de LiTMP et de DBU

L'addition d'un composé organométallique s'effectue généralement sous la forme d'un réactif de Grignard. Les rendements dépendent des structures respectives des deux partenaires et sont compris entre 39% et 58%. Les rendements les plus faibles sont observés lorsque l'on utilise le butyllithium comme nucléophile.

<sup>12</sup> D. Mostowicz, R. Wójcik, G. Dołęga, Z. Kałuza. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6011–6015.

<sup>13</sup> B. G. Davis, M. A. T. Maughan, T. M. Chapman, R. Villard, S. Courtney, *Org. Lett.* **2002**, 4, 103.

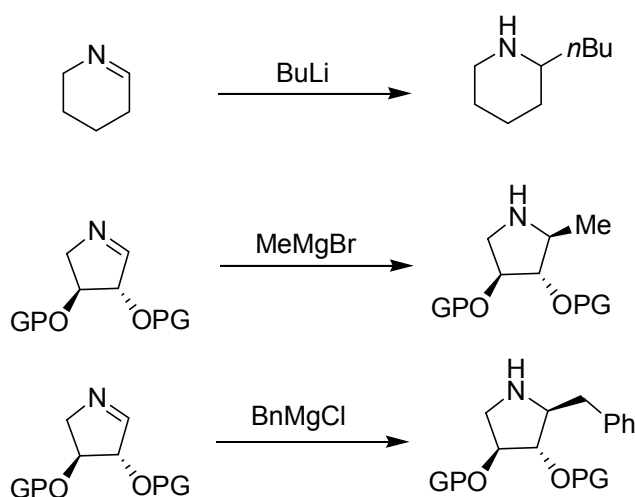


Schéma 2-7. Addition d'un composé organométallique sur une imine

## 2.3 Voie anionique

### 2.3.1 Introduction

A l'inverse du cas précédent, le carbone  $\alpha$  du système hétérocyclique est un carbanion. Cette inversion de polarité permet alors l'utilisation de composés électrophiles qui sont le plus souvent des halogénures d'alkyle. La présence à l'azote d'un groupement de structure particulière est requise pour que la méthode soit efficace. Ce groupement peut être une formamidine (Méthode de Meyers) une oxazolidine (méthode de Gawley) ou bien un *tert*-butoxycarbonyle (méthode de Beak). Ce groupement stabilise la charge soit par complexation soit par délocalisation.

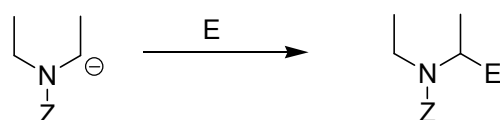


Schéma 2-8. Schéma simplifié de l'addition d'un réactif électrophile sur un système hétérocyclique azoté.

### 2.3.2 Voie des formamidines

La première synthèse d'un  $\alpha$ -amino carbanion a été réalisée par Meyers en 1981.<sup>14</sup> L'incorporation du groupement formamidine est effectuée à partir du formamide **22** par action successive du sel de Meerwein et condensation de l'imidate intermédiaire avec la *t*-butylamine. La synthèse du carbanion **24** nécessite la présence d'une base forte comme le *t*-BuLi ainsi qu'un solvant peu coordinant comme l'éther diéthylique. L'addition de

<sup>14</sup> A. I. Meyers, S. Hellring, *Tetrahedron Lett*, **1981**, 22, 5119.

iodométhane puis un chauffage en présence d'hydrazine permet de synthétiser la 2-méthyl-tétrahydroisoquinoline **25**.

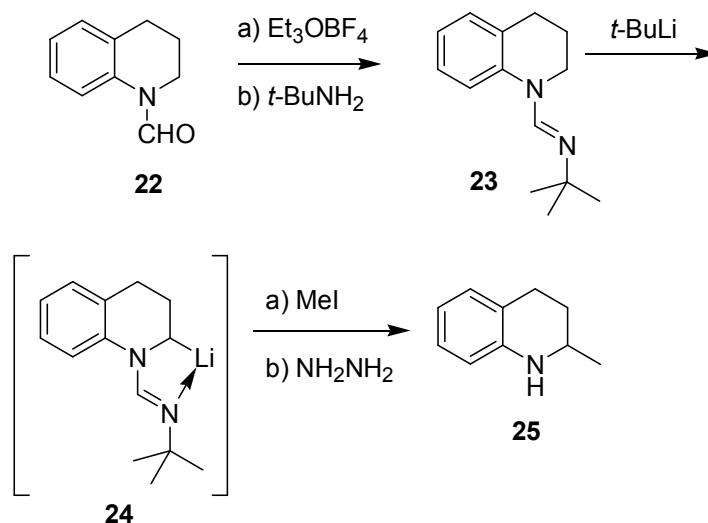


Schéma 2-9. Synthèse racémique d'une 2-alkyl-tétrahydroquinoline par alkylation d'une formamidine.

L'introduction d'un groupement formamidine dérivé de la valine permet le contrôle de la configuration absolue du carbone C1 d'une isoquinoline. En effet, l'alkylation de la formamidine **26** s'effectue selon un rapport diastéréoisomérique de 95:5 avec pour composé majoritaire le diastéréoisomère de configuration absolue  $S,S$ .<sup>15</sup> Le retrait de la copule chirale est effectuée par action de l'hydrazine pour conduire à la ( $S$ )-*nor*-laudanosine (Schéma 2-10).

<sup>15</sup> a) A. I. Meyers, D. A. Dickman, M. Boes. *Tetrahedron*. **1987**, 43, 5095. b) A. I. Meyers, D. Miller, F. White. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4778.

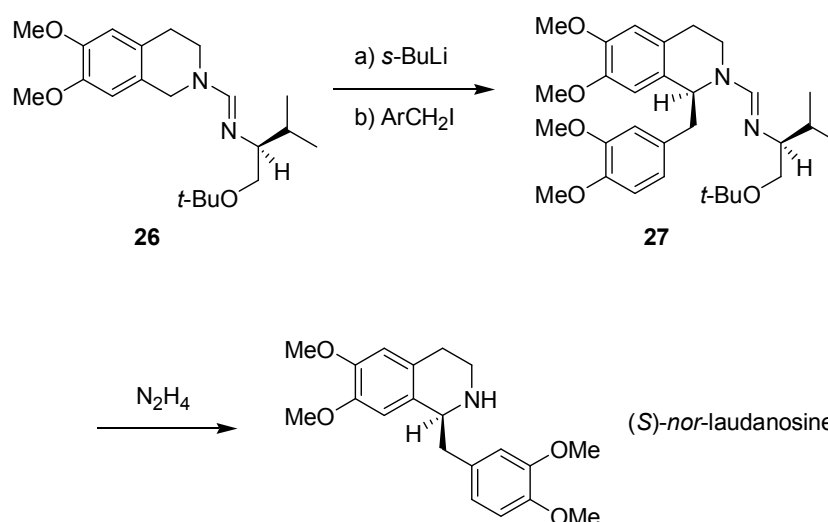


Schéma 2-10. Synthèse de la (*S*)-norlaudanosine par alkylation d'une formamidine chirale non racémique.

### 2.3.3 Voie des 2-oxazolidinones

Les 2-oxazolidinones dérivent des amino alcools correspondants et constituent une classe d'auxiliaires chiraux largement utilisés en synthèse asymétrique.<sup>16</sup> Ces composés peuvent être dérivés sous leur forme imidate par action du sel de Meerwein.<sup>17</sup> Ainsi, il a été démontré au laboratoire que l'imidate **29** pouvait être préparé à partir de la 2-oxazolidinone **28**, et être condensé avec la pipéridine pour conduire au composé **30**. L'anion est préparé par action de *s*-BuLi en présence d'une quantité catalytique de TMEDA et est condensé avec le chlorure de triméthylsilane (TMSCl) pour conduire à la pipéridine silylée **31**.<sup>18</sup>

<sup>16</sup> a) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737, b) D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395.

<sup>17</sup> T. J. Curphey, *Org. Synth.*, **1988**, *Coll Vol. 6*, 1019.

<sup>18</sup> E. Le Gall, J. P. Hurvois, S. Sinbandhit, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2645.

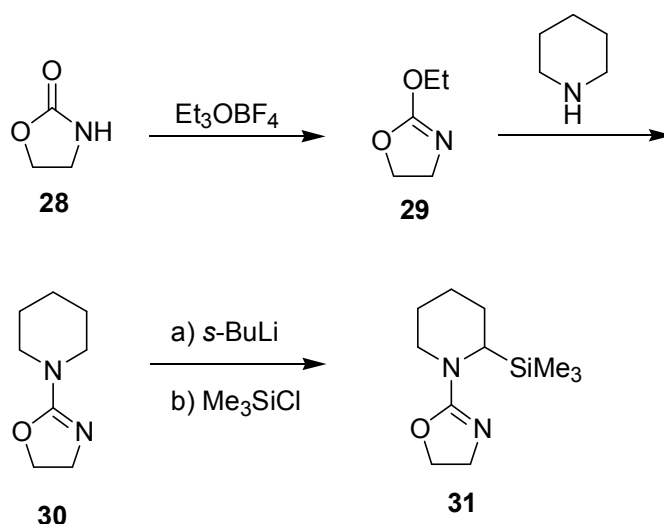


Schéma 2-11. Synthèse d'une pipéridine  $\alpha$ -silylée par alkylation d'une oxazolidine.

La synthèse de la (*R*)-(+)-*nor*laudanosine **35** a été effectuée par R. Gawley par utilisation de l'imidate **32** dérivé de la valine.<sup>19</sup> La séquence réactionnelle est similaire à celle présentée lors de l'approche par les formamidines de Meyers mais conduit à l'énantiomère majoritaire de configuration absolue *R,S*.

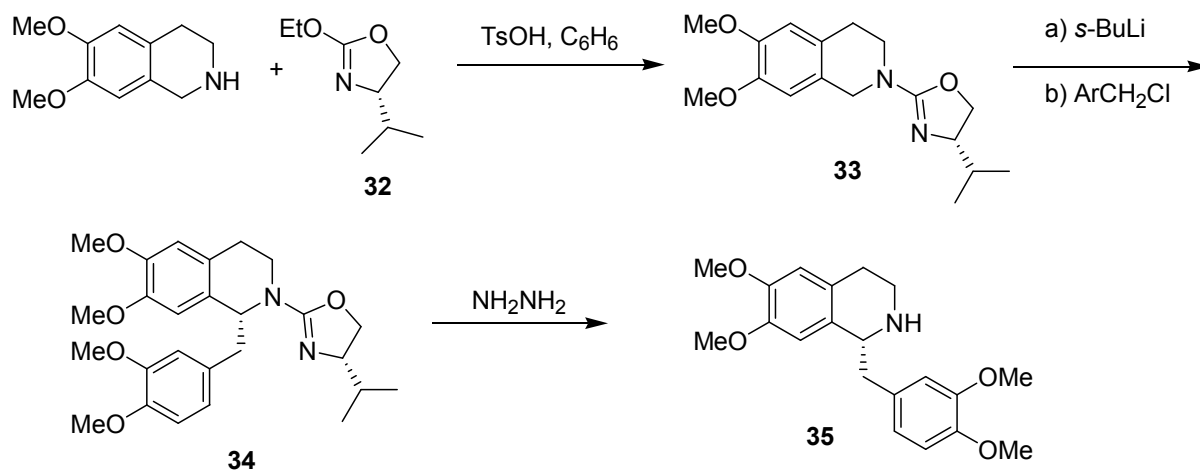


Schéma 2-12. Synthèse de la (*R*)-*nor*-laudanosine par alkylation d'une oxazolidine.

<sup>19</sup> R. E. Gawley, G. A. Smith. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 301–302

### 2.3.4 Voie des composés à groupement *tert*-butoxycarbonyles (Boc)

Au commencement des années 1990, Beak décrit la lithiation de différents systèmes hétérocycliques azotés substitués à l'azote par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc).<sup>20</sup>

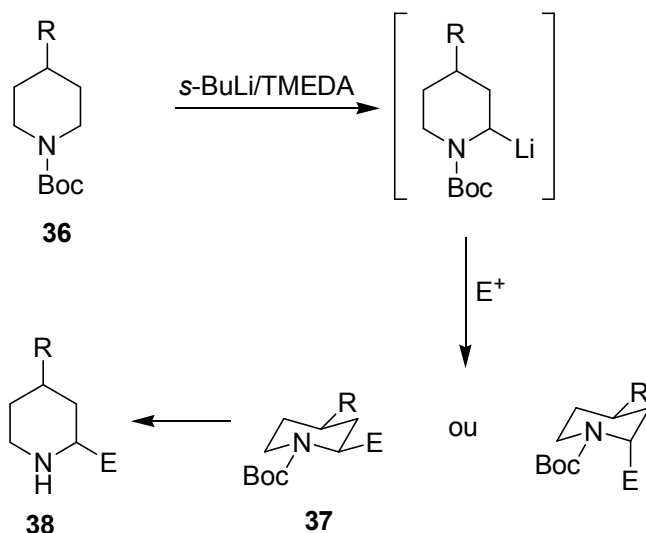


Schéma 2-13. Synthèse de pipéridines par métallation de Beak

Un des avantages majeurs de cette voie de synthèse réside dans l'introduction et du retrait aisé du groupement Boc. Cette méthode classique de protection des amines trouve ici une autre application en synthèse de produits naturels. L'introduction du nouveau groupement en position  $\alpha$  de l'atome d'azote s'effectue de manière diastéréospécifique pour conduire au composé de configuration relative *cis* dans le cas où un substituant occupe la position C4 (Schéma 2-3).

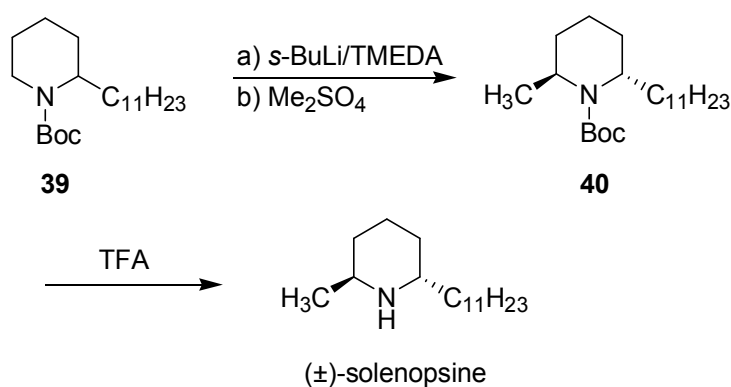


Schéma 2-14. Alkylation diastéréosélective d'une 2-alkyl-pipéridine

<sup>20</sup> Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578.



L'un des intérêts majeurs de cette méthode est de pouvoir installer en position C6 une chaîne alkyle en position *trans* du cycle pipéridine. A titre d'exemple, Beak a réalisé la synthèse de la ( $\pm$ )-solénopsine A un alcaloïde non protéogénique isolé de fourmis tropicales du genre *Solenopsis invicta*. Cette diastéréosélectivité est probablement due à la présence de contraintes A<sup>1,3</sup> entre le groupement en position C2 et le groupement Boc.

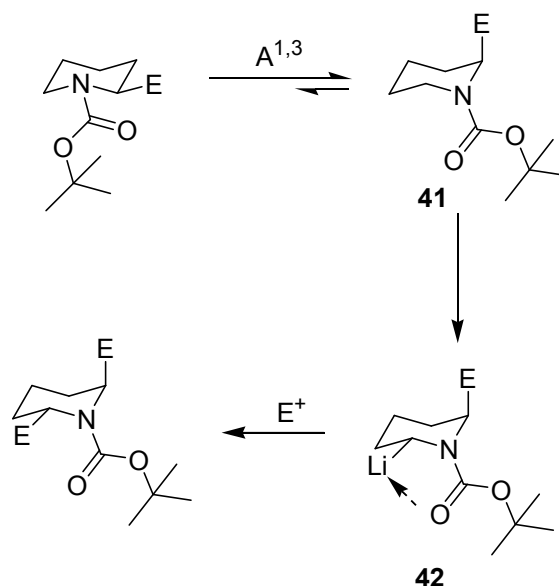


Schéma 2-15. Synthèse diastéréosélective d'une 2,6-dialkylpipéridine.

L'équilibre qui en résulte conduit majoritairement au conformère **41** dans lequel le substituant est en position axiale. Le lithioamide qui en résulte subit une alkylation en position équatoriale pour conduire au composé *trans*.

## 2.4 Voies propres aux tétrahydroisoquinoléines.

### 2.4.1 Méthodes utilisant des imines ou des sels d'iminium préparés par réaction de Bischler-Napieralski

Contrairement à leurs homologues pipéridiniques ou pyrrolidiniques, les imines dérivées de la tétrahydroisoquinoline (THIQ) sont facilement synthétisées à l'aide de la réaction de Bischler-Napieralski. La dihydroquinoléine **43** ou bien son sel d'iminium **44** ont été synthétisées par simple variation du substituant à l'azote. Il est alors possible de proposer des méthodes énantiosélectives (composé **45**) ou bien diastéréosélectives (composé **46**) dès lors que le groupement R<sub>2</sub> possède un ou plusieurs centres de chiralité.

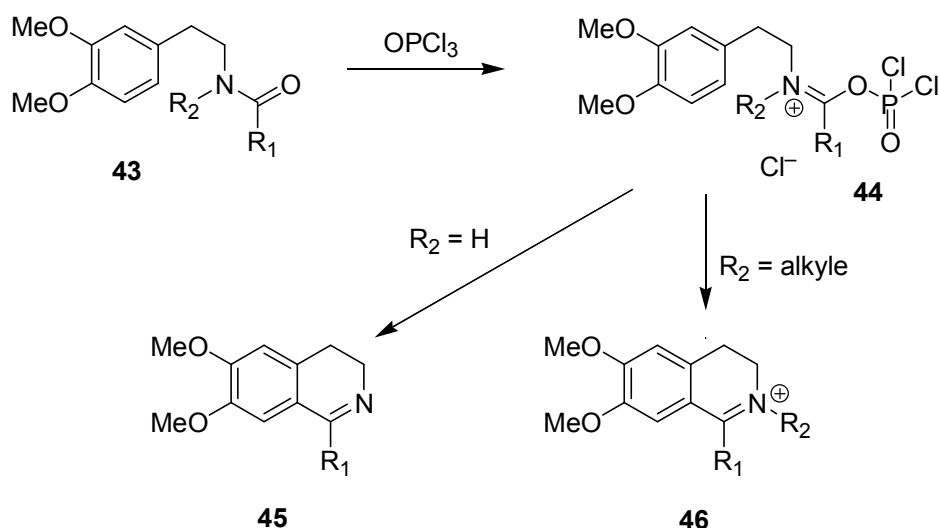


Schéma 2-16. Structures généralement rencontrées lors de la synthèse asymétrique de THIQs par la voie de Bischler-Napieralski

#### 2.4.1.1 Synthèses diastéréosélectives par utilisation des iminiums 46

La réduction par hydrure ou par hydrogénation catalytique de sels de 3,4-dihydroisoquinolinium **46** possédant un auxiliaire chiral porté par l'atome d'azote conduit généralement à d'excellents résultats. Ces sels sont obtenus par réaction de Bischler-Napieralski entre une phényléthylamine, et un aldéhyde. Ainsi, Polniaszek a effectué la synthèse diastéréosélective d'alcaloïdes majeurs comme la (–)-norlaudanosine avec d'excellents rendements.<sup>21</sup> L'auxiliaire chiral est l' $\alpha$ -PEA qui sert également dans ce cas précis de source d'azote.

<sup>21</sup> Polniaszek, R. P.; Kaufman, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859.

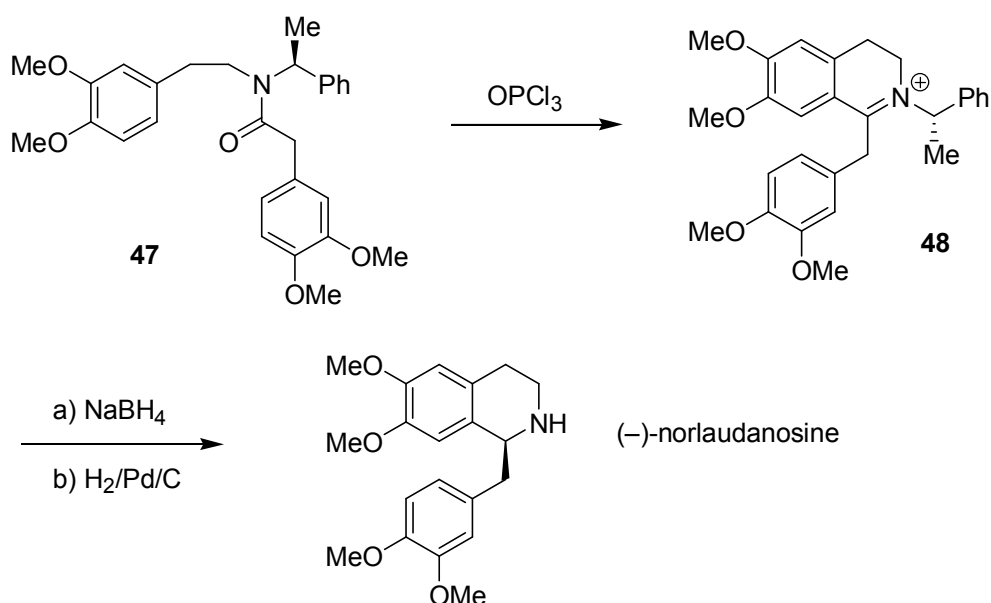


Schéma 2-17. Synthèse de la (-)-norlaudanosine selon Polniaszek.

L'auxiliaire chiral peut également être dérivé d'un acide aminé comme le phénylglycinol. Ainsi, la tétrahydroisoquinoline **50** de configuration absolue (*S,R*) a été synthétisé par Cortes par réduction au  $\text{NaBH}_4$  de l'iminium chiral non racémique **49**.<sup>22</sup> L'hydrolyse du groupement protecteur ainsi que le retrait de la copule chirale par hydrogénolyse a permis la préparation de l'isoquinoline **51** (un analogue de la *S*-anicamine) qui possède de fortes affinités pour les récepteurs dopaminergiques.

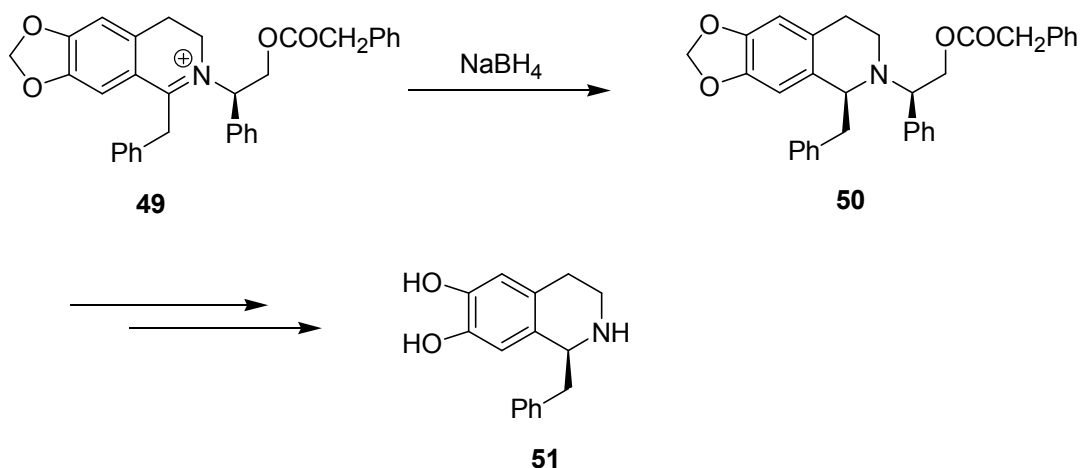
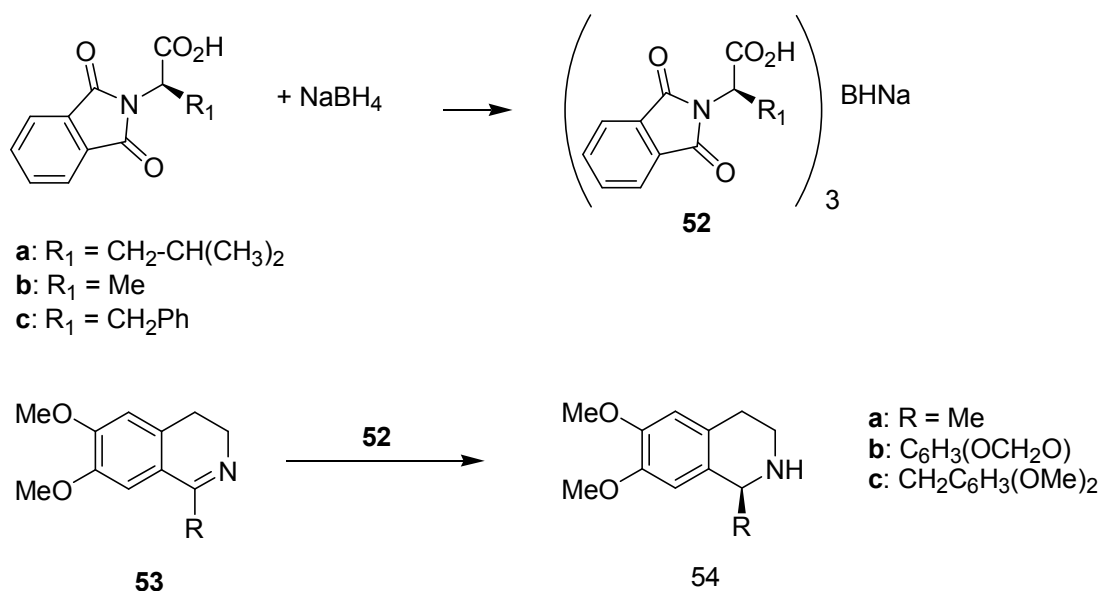


Schéma 2-18. Synthèse d'un analogue de la (*S*)-anicamine.

<sup>22</sup> Cabedo, N.; Andreu, I.; Ramirez de Arellano, M. C.; Chagraoui, A.; Serrano, A.; Bermejo, A.; Protais, P.; Cortes, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794.

### 2.4.1.2 Synthèse énantiosélectives par utilisation des imines 45.

Comme indiqué précédemment l'apport de la chiralité peut-être apporté lors de la réduction des 3,4-dihydroquinolines prochirales **45**. A cet effet, des agents de réduction chiraux à base d'acides aminés et de bore ont été utilisés par Hajipour pour la synthèse de différents alcaloïdes de l'isoquinoléine.<sup>23</sup> Ainsi, les triacyloxy borohydrures de sodium **52** ont été préparés in situ par réaction de différents aminoacides protégés avec le NaBH<sub>4</sub>. L'addition de ces borohydrures sur les différentes imines **52a-d** a permis la synthèse de trois alcaloïdes dont : la (–)-salsolidine, la (–)-norcryptostyline, la (–)-norlaudanosine, avec des ratios énantiomérique (r.e.) voisins de 85 :15. Ces auteurs ont également remarqué une augmentation de la stéréosélectivité lorsque la réaction était effectuée en présence de ZnCl<sub>2</sub>.



**Schéma 2-19.** Réduction énantiosélective de 3,4-DHQ en présence de sels de bore chiraux.

Les imines **53a-c** peuvent également être préparées par métallation d' $\alpha$ -aminonitriles.<sup>24</sup> La réduction de ces dernières est effectuée à l'aide du catalyseur de Noyori en présence d'acide formique et de triéthylamine.<sup>25</sup>

<sup>23</sup> A. R. Hajipour, M. Hantehzadeh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8475.

<sup>24</sup> Werner, F.; Blank, N.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911.

<sup>25</sup> Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.

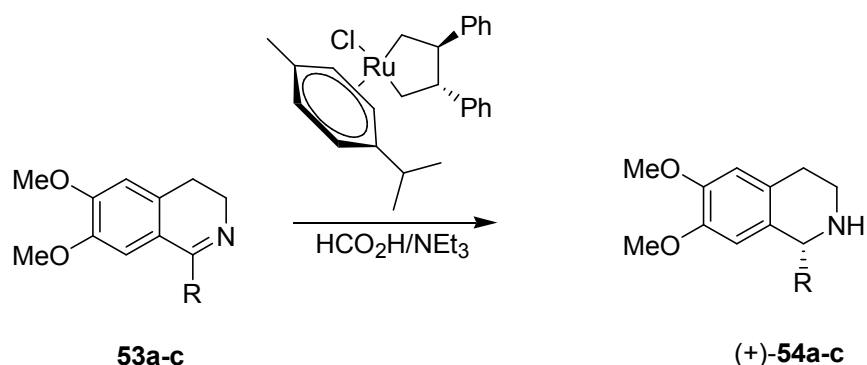


Schéma 2-20. Synthèse énantiosélective par hydrogénation de Noyori.

### 2.4.2 Méthodes utilisant des imines ou des sels d'iminium préparés par réaction de Pictet-Spengler

La réaction de Pictet-Spengler est réalisée par condensation d'une  $\beta$ -aryléthylamine avec un aldéhyde ou son équivalent synthétique. Au cours de cette réaction le centre chiral en C1 est créé lors de la procédure de fermeture de cycle. L'auxiliaire chiral est généralement porté par l'atome d'azote mais la chiralité du futur carbone C1 peut également être contrôlée par d'éventuels centres asymétriques situés sur les futurs carbones C3 et C4 du système hétérocyclique. Le mécanisme de cyclisation est généralement ionique mais aussi comme dans le cas suivant de nature radicalaire.

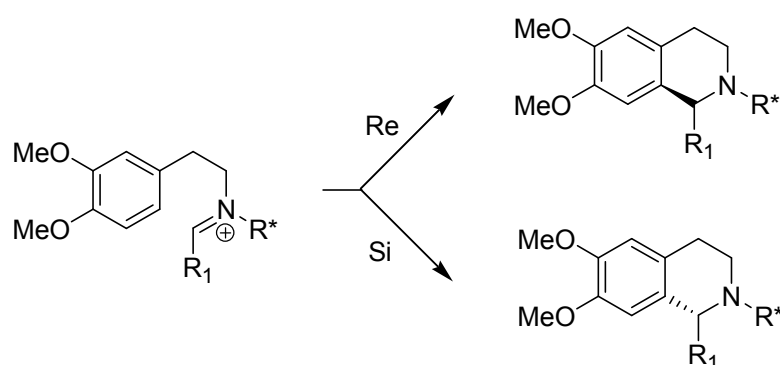


Schéma 2-21. Réaction de Pictet-Spengler.

Dans ce contexte, Williams reporte la synthèse de la THIQ **57** par réaction de Pictet-Spengler radicalaire.<sup>26</sup> L'imine **56** étant synthétisé par condensation de **55** avec le glyoxylate d'éthyle.

<sup>26</sup> Fishlock, D.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9594.

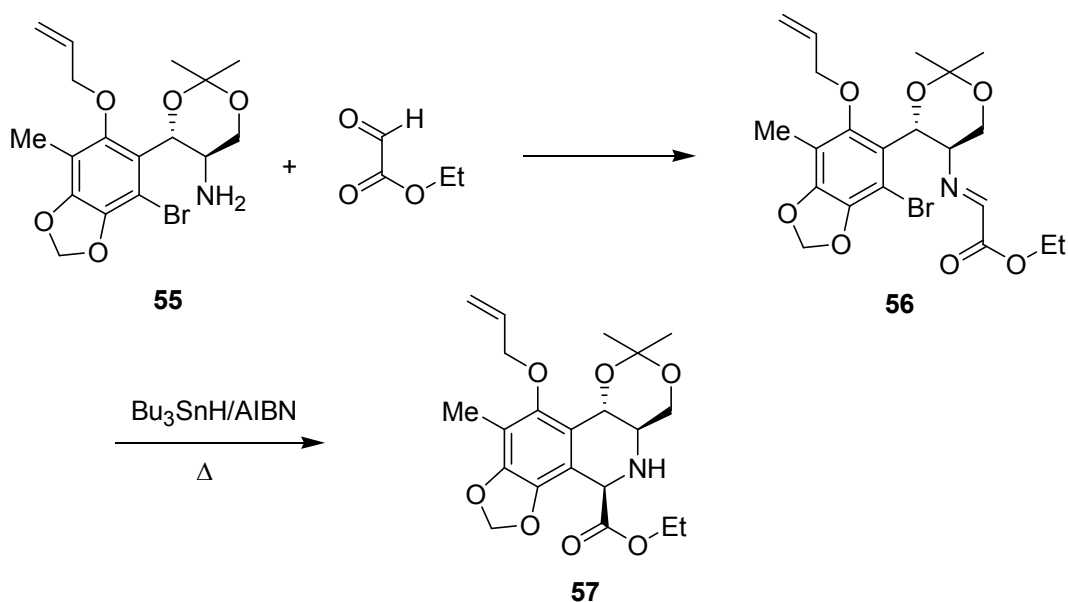


Schéma 2-22. Synthèse d'un précurseur avancé de l'ecteinasidine (ET-743).

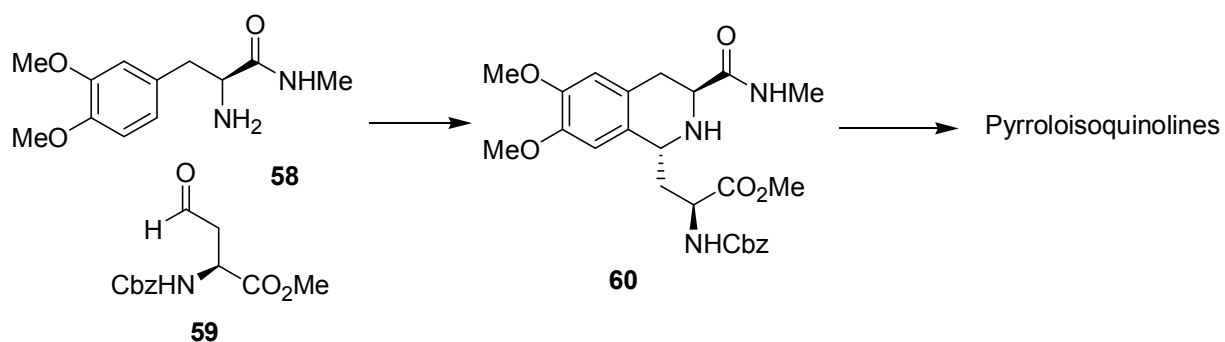


Schéma 2-23. Synthèse d'un peptidomimétique par réaction de Pictet-Spengler.

De manière plus classique, Silvani a utilisé la réaction de Pictet-Spengler en vue de la synthèse de pyrroloisoquinolines utilisables comme peptidomimétiques. En revanche, la réaction de cyclisation conduit à un mélange de diastéréoisomères en proportion 1 : 1. Ces diastéréoisomères sont par contre séparables par chromatographie sur colonne de silice.<sup>27</sup>

La réaction de Pictet-Spengler peut également être réalisée sur un précurseur d'ion iminium comme le montre Hiemstra lors de la synthèse de diverses  $\alpha$ -vinyl-isoquinolines. Il utilise pour cela les précurseurs sulfonyles **62** préparés par couplage catalysé au Palladium entre un benzyloxyallène et les sulfonyles **61**. Par addition de triflate d'étain, il est

<sup>27</sup> Landoni, N.; Lesma, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9765.

possible de générer in situ un ion iminium qui par cyclisation conduit comme dans le cas précédent à la formation d'un mélange d'isoquinoline selon un rapport 1/1.<sup>28</sup>

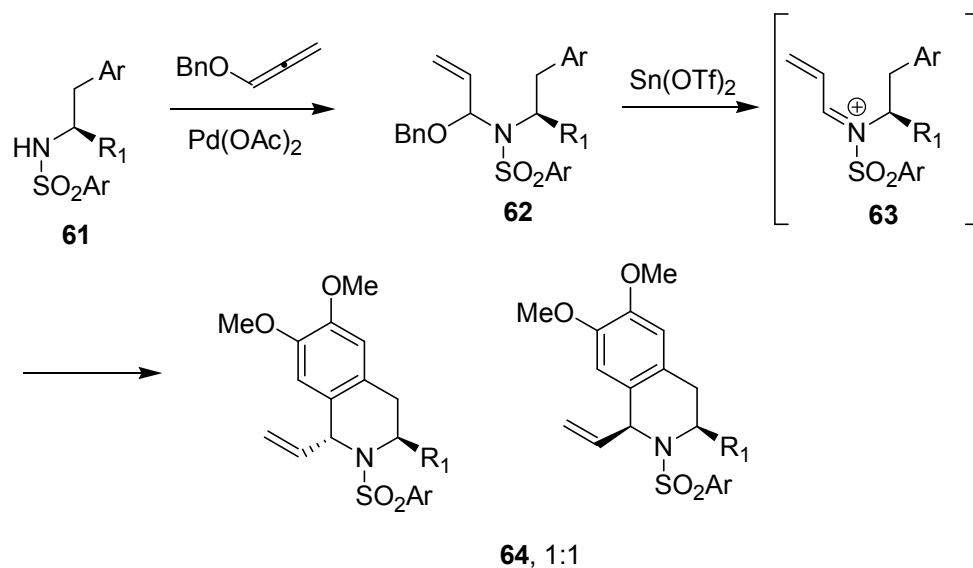


Schéma 2-24. Synthèse d' $\alpha$ -vinyl-isoquinolines

### 2.4.3 Approches utilisant la création de la liaison C1-C $\alpha$

Dans les synthèses de Bischler-Napieralski et de Pictet-Spengler, la future liaison C1-C $\alpha$  est présente dans l'aldéhyde partenaire de la réaction.

<sup>28</sup> Kinderman, S. S.; Wekking, M. M. T.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5519.

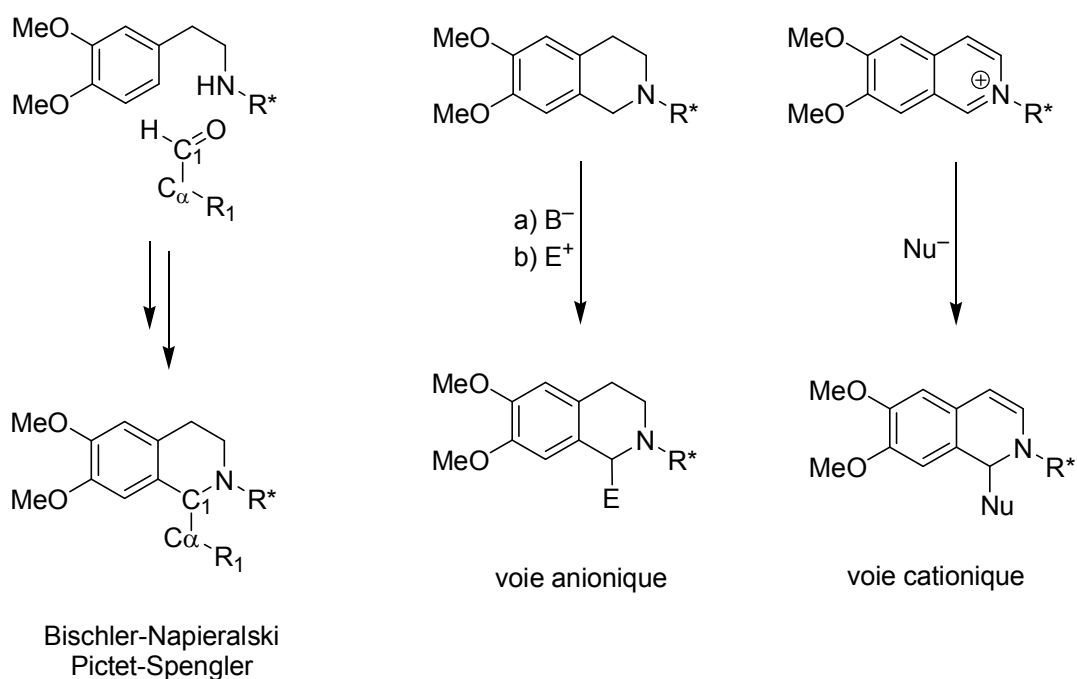


Schéma 2-25.

L'introduction d'une unité carbonée en position C1 du squelette de l'isoquinoline a permis d'apporter une alternative aux méthodes traditionnelles de synthèse. Cette stratégie a été dénommée C1–C $\alpha$  et peut être réalisée par deux voies selon la structure du système hétérocyclique. La première voie est qualifiée d'anionique et a été présentée pour partie au début de ce paragraphe, la seconde est cationique et peut être réalisée soit sur des sels d'isoquinolinium ou bien sur des 3,4-dihydroisoquinolines.

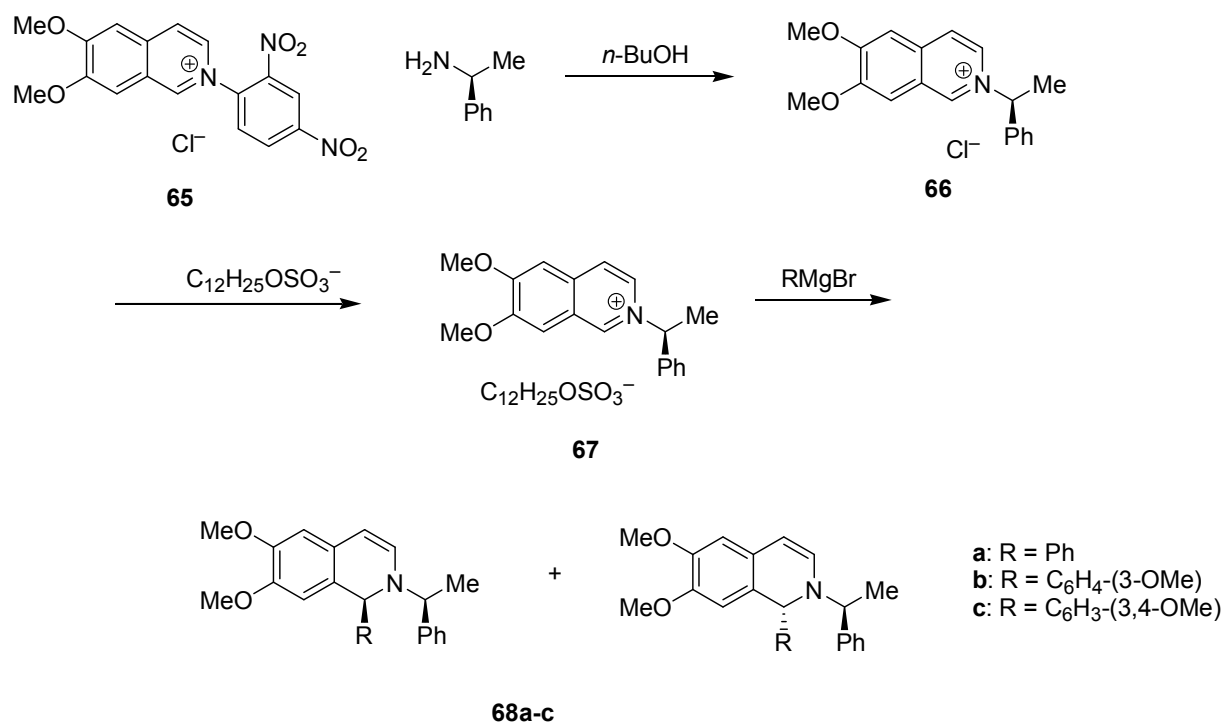
#### 2.4.3.1 Addition de carbone nucléophiles (ou pro-nucléophiles) sur une double liaison CN

#### 2.4.3.2 Addition sur de sels d'isoquinolinium chiraux

Au milieu des années 1990, Marazano décrit la synthèse de nouveaux sels d'isoquinolinium chiraux **66** par condensation de l' $\alpha$ -PEA avec le sel de *N*-phenylisoquinolinium **65**.<sup>29</sup>

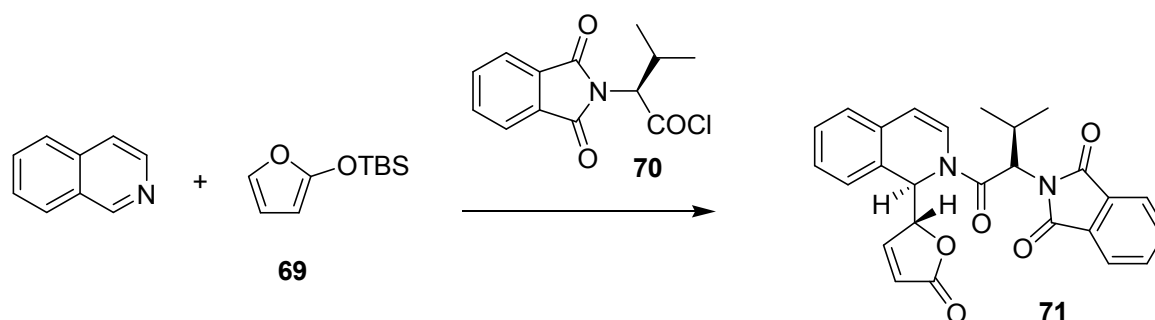
<sup>29</sup> Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1767.





### Schéma 2-26. Synthèse d'isoquinolines selon Marazano

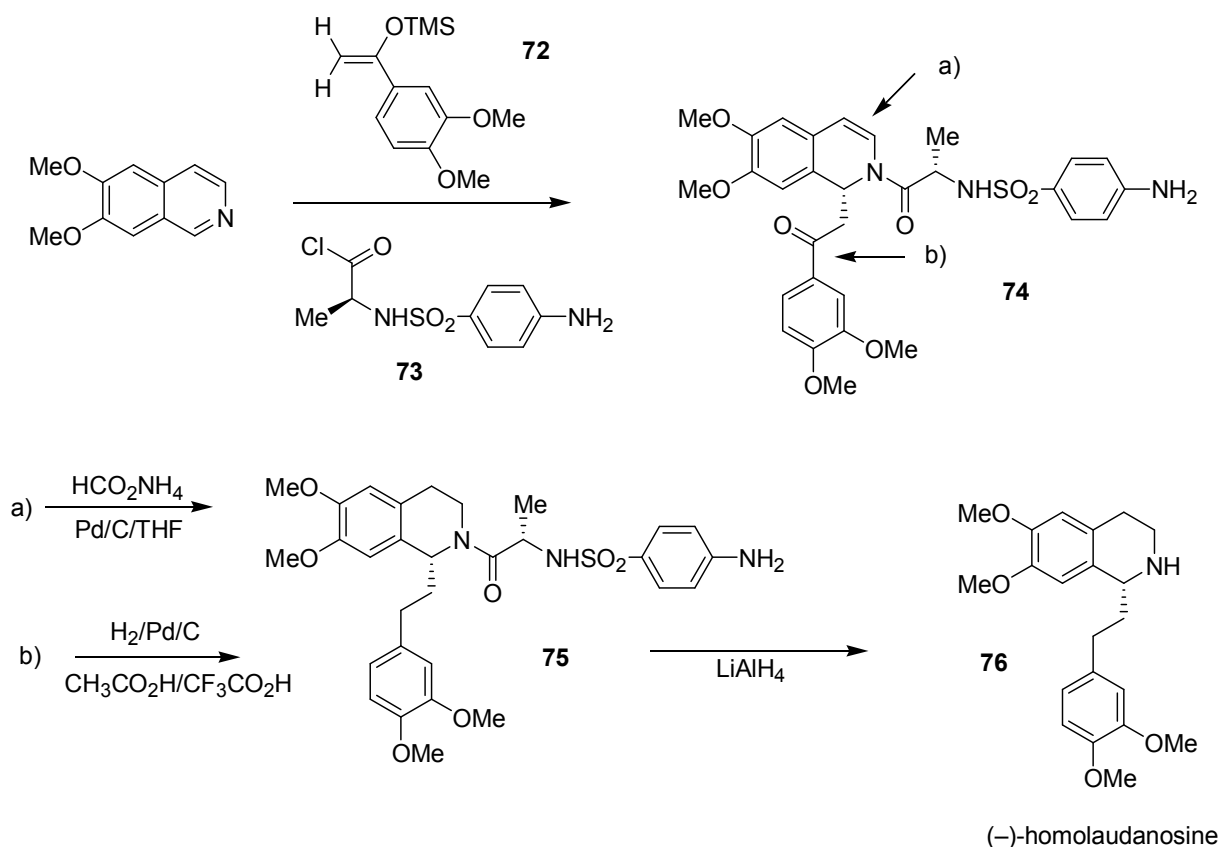
Une réaction de métathèse anionique en présence de sulfate de dodécyle permet l'obtention du composé **67** que l'on peut utiliser en milieu non aqueux en présence d'un réactif de Grignard. Ainsi, l'addition de différents bromures de phényle ou de benzyle magnésium conduit aux dihydroisoquinolines **68a-c**. Les sélectivités rencontrées lors de l'addition des composés organométalliques sont fonction de la structure du composé organométallique. Par exemple les dihydroisoquinolines **68a** sont obtenues selon un rapport de 87 :13 alors que les composés **68c** sont obtenus selon un rapport diastéréoisomérique de 65 :35.



### Schéma 2-27. Synthèse d'isoquinolines par réaction à trois composants.

Plus récemment, Dodd décrit la synthèse de dihydroisoquinolines hautement fonctionnalisées par réaction à trois composants entre une isoquinoline, un silyloxyfuran et

divers chlorures d'acides. Dans tous les cas étudiés, le contrôle de la configuration des deux centres asymétriques est effectué. Lorsqu'il est possible de greffer un auxiliaire chiral dérivé de la valine, le composé **71** est obtenu sous la forme d'un seul isomère géométrique possédant la configuration absolue indiquée ci-dessus.



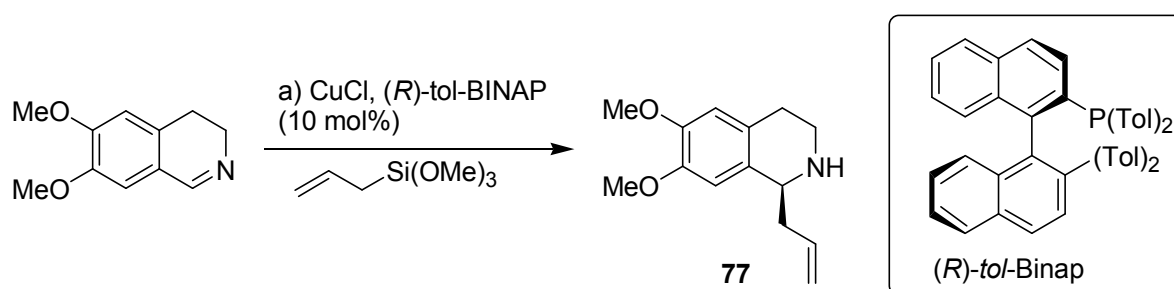
### Schéma 2-28. Synthèse de la (-)-norhomolaudanosine.

Une stratégie de synthèse similaire a été appliquée par Itoh pour la synthèse de la *nor*-homolaudanosine.<sup>30</sup> L'étape clef consiste en l'addition diastéréosélective d'un éther d'énol convenablement substitué sur un sel de quinolinium formé intermédiairement par action de la 6,7-diméthoxyisoquinoline sur le chlorure d'acide **73**. A l'issue de cette réaction, la dihydroisoquinoline **74** est obtenue avec un rendement de 86% et un excès diastéréoisomérique de 83%. La réduction de la fonction énamine est effectuée en présence de formiate d'ammonium et de Palladium sur charbon, puis la fonction carbonylée est réduite dans un mélange d'acide acétique et d'acide trifluoroacétique pour conduire à la THIQ **23**. Le retrait de la copule chirale par action de  $\text{LiAlH}_4$  conduit à la (-)-*nor*-homolaudanosine.

<sup>30</sup> Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Kameoka, K.; Ohsawa, A. *Tetrahedron*, **2001**, 8827.

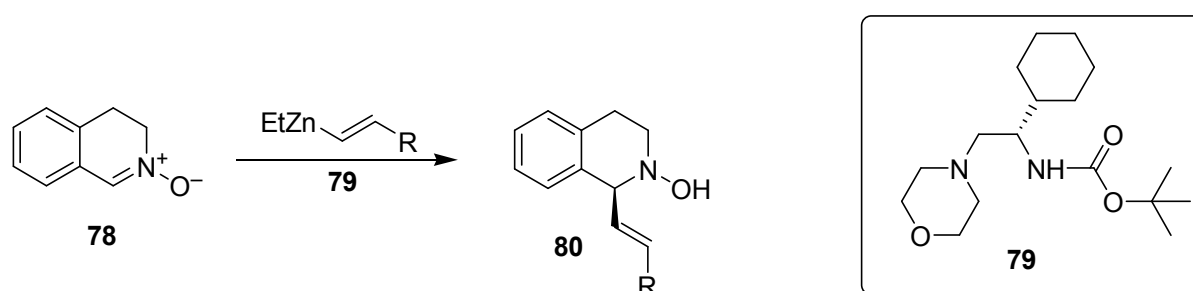
### 2.4.3.3 Addition sur des dihydroisoquinolines.

Pour conclure ce chapitre, nous rapportons trois exemples de formation énantiosélective de liaison C–C en C1. Le premier exemple rapporte l'allylation énantiosélective de la 6,7-diméthoxy-dihydroisoquinoline en présence d'une quantité catalytique de (*R*)-tol-BINAP. Le composé **77** est obtenu avec une pureté énantiomérique de 97% après recristallisation en présence d'acide (–)-dibenzoyl-l-tartrique. Au cours de cette réaction, Itoh effectue une synthèse formelle de la (–)-émétine.<sup>31</sup>



**Schéma 2-29.** Synthèse formelle de l'émétine par allylation asymétrique d'une dihydroisoquinoline.

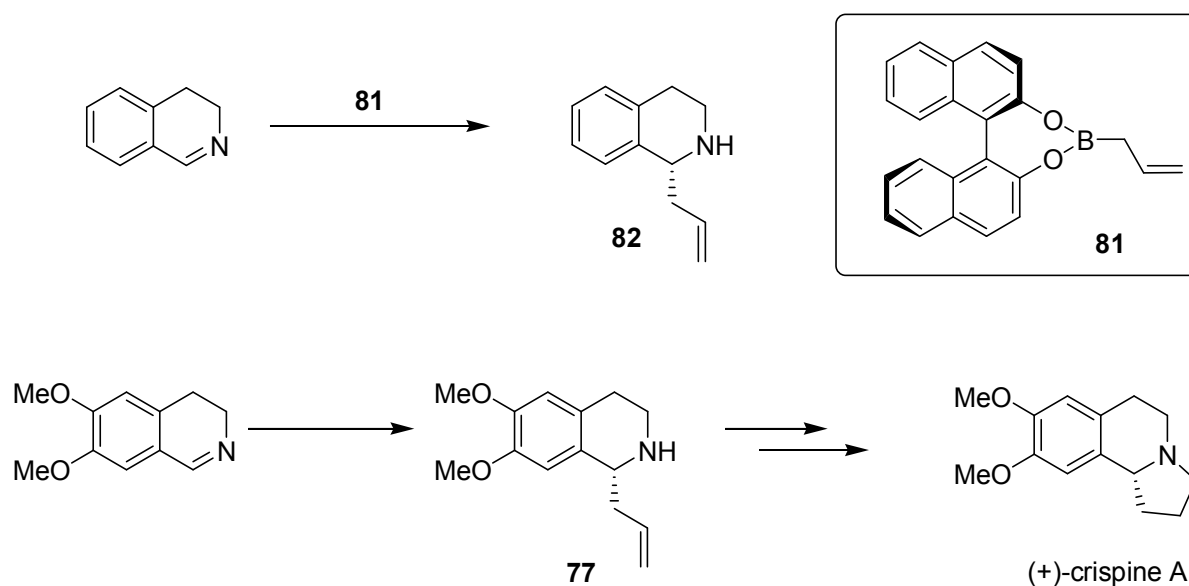
Les 3,4-dihydroisoquinolines existent également sous forme de *N*-oxides. A ce titre le composé **78** possède une double liaison fortement polarisée ce qui en fait un substrat de choix pour effectuer l'addition d'un dérivé zincique de manière énantiosélective en présence du ligand chiral **79**. De cette manière, divers acide aminés à structure isoquinoline ont été synthétisés.<sup>32</sup>



**Schéma 2-30.** Synthèse d'une 1-allyl-THIQ

<sup>31</sup> Itoh, T.; Miyazaki, M.; Fukuoka, H.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1295.

<sup>32</sup> Wang, S. Seto, C. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3979.



**Schéma 2-31. Synthèse de la (+)-crispine A par allylboration**

L'addition de manière énantiosélective d'un groupement allyl en position C1 peut également s'effectuer par allylboration. Le réactif est un dérivé du BINOL et conduit à des rapports énantiomériques proche de 99 :1. Ainsi, par utilisation de cette méthode, Chong a effectué la synthèse de la (+)-crispine A en 3 étapes incluant une allylboration asymétrique, une réduction au 9-BBN de la double liaison de **77** puis une cyclisation de l'alcool primaire ainsi obtenu.<sup>33</sup>

## 2.5 Voies des $\alpha$ -aminonitriles.

### 2.5.1 Introduction

Depuis leur découverte par Strecker en 1850, les  $\alpha$ -amino nitriles ont occupé une place importante en chimie organique.<sup>34</sup> Ces composés bifonctionnels résultent de la condensation d'un ion cyanure sur un ion iminium qui peut être généré in situ par la condensation d'une amine avec un aldéhyde ou bien par l'oxydation d'une amine tertiaire. Au cours des paragraphes suivants nous allons décrire les trois modes de réactivité que ce type de composé peut engendrer. Dans le premier mode de réactivité **A**, la connexion entre l'atome de carbone central avec la fonction nitrile est préservée. Lorsque le substituant  $R_1$  est un atome d'hydrogène, il est possible de générer un  $\alpha$ -amino carbanion par action d'une

<sup>33</sup> Wu, R. T.; Chong, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646.

<sup>34</sup> Strecker, A. *Liebigs. Ann. Chem.*, **1850**, *75*, 27.

base forte (mode **B**), alors que l'action d'un acide se traduit par la régénération de l'ion iminium parent (mode **C**).

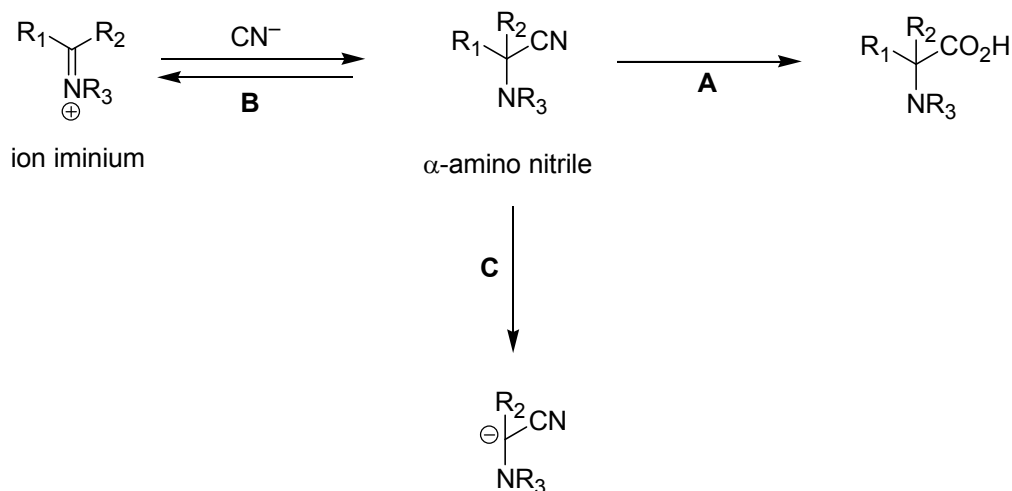


Schéma 2-32. Synthèse et réactivités d'un  $\alpha$ -amino nitrile.

Ce mode de réactivité est historiquement le plus ancien. En effet, Strecker effectue la première hydrolyse d'un  $\alpha$ -amino nitrile en alanine. Cette stratégie de synthèse d'acides aminés demeure à ce jour la plus simple de toute, et a été à l'origine de nombreux développements destinés à effectuer la synthèse d'acides aminés chiraux non racémiques.

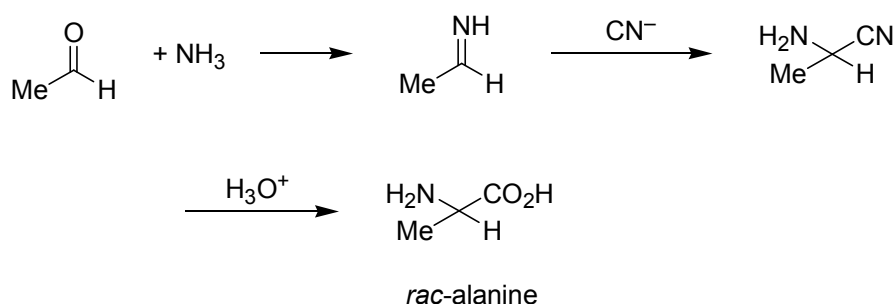


Schéma 2-33. Synthèse de la *rac*-alanine par Strecker.

## 2.5.2 Réactions de Strecker asymétriques

### 2.5.2.1 Méthodes utilisant des auxiliaires chiraux.

Des réactions de Strecker asymétriques ont par la suite été développées par divers auteurs. Ainsi Kunz propose l'utilisation du  $\beta$ -amino-tetra-O-pivaloyl-D-galactose **82** comme équivalent chiral de l'ammoniac. L'addition de divers aldéhydes conduit à une imine intermédiaire de structure générale **83**. L'ion cyanure est additionné par traitement de l'imine avec du cyanure de triméthylsilane en présence d'un acide de Lewis comme le

chlorure de zinc ou le tétrachlorure d'étain. La configuration relative des  $\alpha$ -amino nitriles **84** dépend du solvant au sein duquel est effectué la cyanation.<sup>35</sup>

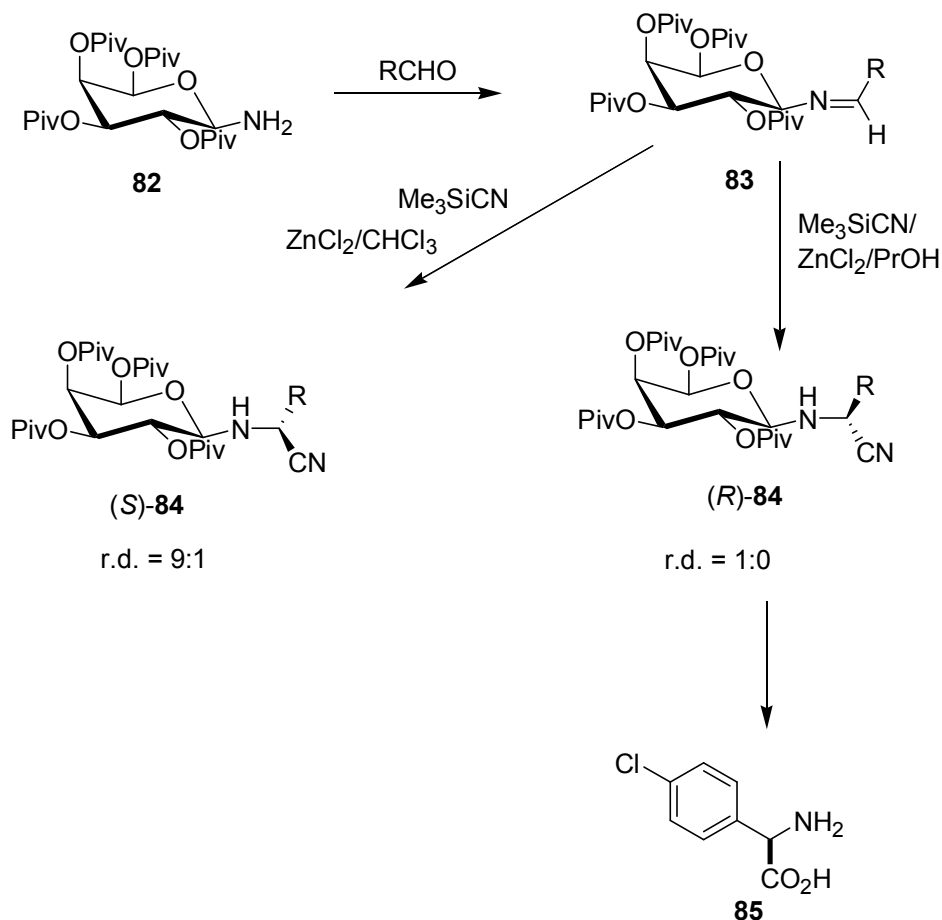


Schéma 2-34. Réaction de Strecker asymétrique par Kunz

### 2.5.2.2 Méthodes de Strecker asymétriques par voie catalytique.

L'introduction d'un ion cyanure sur une imine peut également être effectuée par voie catalytique. Une version asymétrique de la réaction de Strecker a été développée par Jacobsen par utilisation de la base de Schiff chirale **86**. Les meilleures sélectivités ont été observées en présence de complexes d'aluminium ( $R = AlCl$ ) pour conduire aux  $\alpha$ -amino nitriles **88** avec des excès énantiomériques de 45%. L'utilisation d'acide cyanhydrique comme source de cyanure et un abaissement de la température du milieu réactionnel à  $-70$  °C permet d'atteindre des excès énantiomériques proches de 95%.

<sup>35</sup> Kunz, H. ; Sager, W. ; *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595.

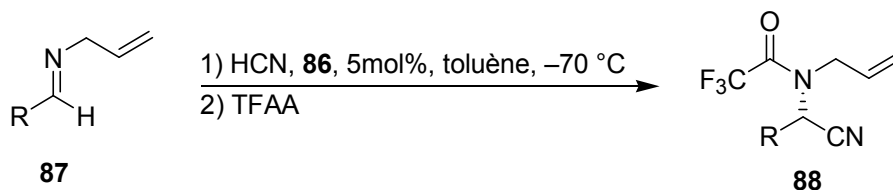
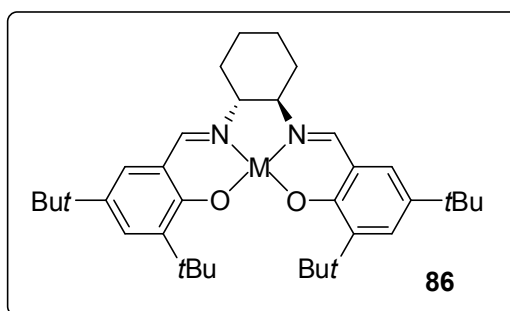


Schéma 2-35. Synthèse énantiosélective d'un  $\alpha$ -amino nitrile.

### 2.5.3 Utilisation des $\alpha$ -aminonitriles comme équivalents synthétiques d'ion iminium.

La bonne stabilité des  $\alpha$ -amino nitriles ainsi que leur facilité à régénérer un ion iminium sous l'influence d'un acide de Lewis a conduit à d'importantes applications en synthèse organique. Au cours de la synthèse de l'hirsutine, Lounasmaa génère un ion iminium non conjugué par réaction de Fry. Au cours de cette étape, la chaîne éthyle est située en position exocyclique dans l'indoloquinolizidine **92** et la liaison C12-C12a est formée au cours d'une cyclisation de type Pictet-Spengler.

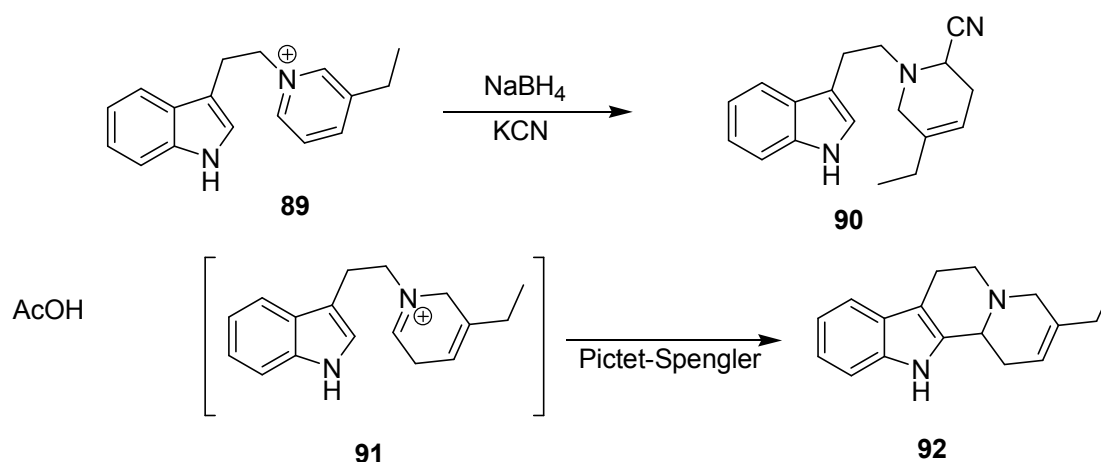


Schéma 2-36. Synthèse d'une indoloquinolizidine par Lounasmaa.

Au cours de sa synthèse de l'Eburnamonine, Santamaria a utilisé le même mode de cyclisation pour effectuer la synthèse du précurseur **95**.

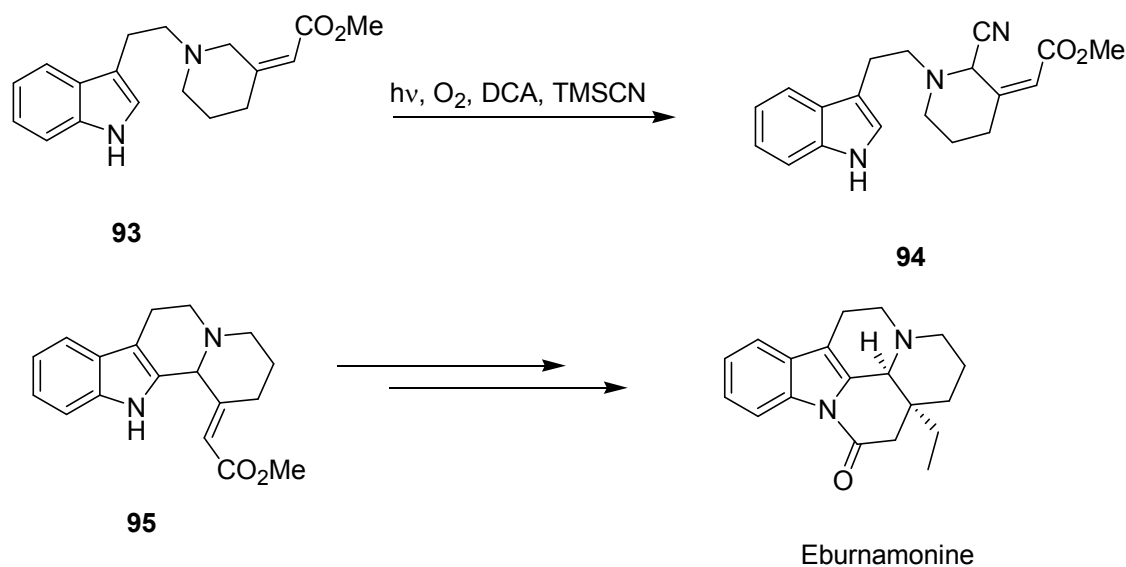


Schéma 2-37. Synthèse de l'Eburnaminine par Santamaria.

#### 2.5.4 Utilisation des $\alpha$ -aminonitriles métallés, mode de réactivité C

Les  $\alpha$ -aminonitriles possèdent généralement un proton acide en position  $\alpha$  de l'atome d'azote. Suite à leurs travaux consacrés à l'étude du comportement chimique de différents cyano carbanions (composés **95-97**) Hauser, Taylor et Hauser décrivent en 1960 la première alkylation d'un  $\alpha$ -aminonitrile.<sup>36</sup>

<sup>36</sup> Hauser, C. R. ; Taylor, H. M.; Ledford, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1786.



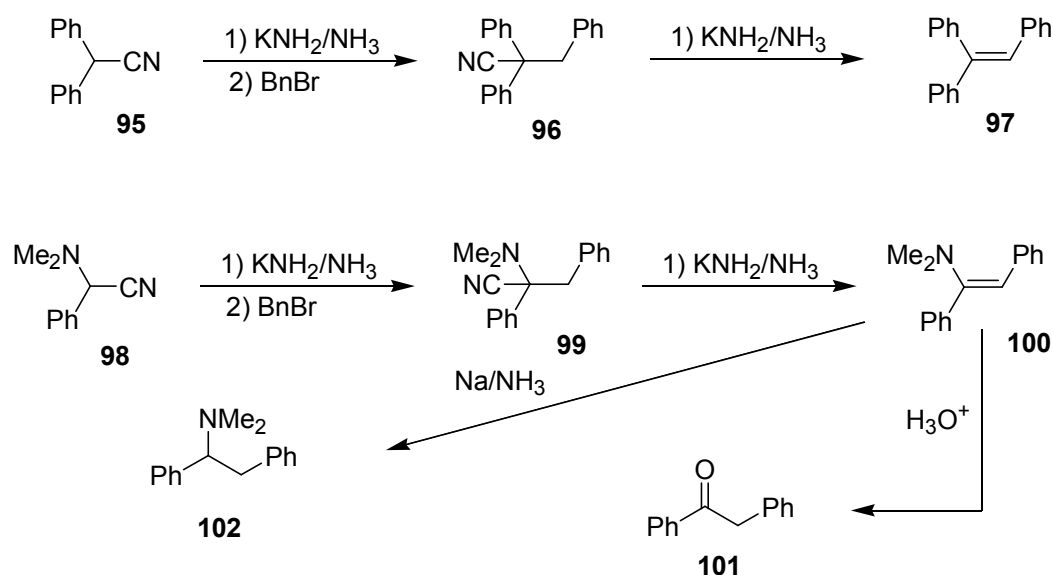


Schéma 2-38. Alkylation d' $\alpha$ -aminonitriles par Taylor, Hauser et Ledford.

Les réactions sont effectuées dans l'ammoniac liquide et conduisent à une élimination de HCN. Dans le cas du diphenylacétonitrile l'alcène **97** est obtenu, alors que dans le cas de l'aminonitrile **98** la réaction conduit à une énamine dont l'hydrolyse en milieu acide permet la synthèse de la désoxybenzoïne **101**. Il est également possible de réduire à l'aide de sodium métallique l'énamine **100** en amine correspondante **102**. De manière générale, les  $\alpha$ -amino nitriles donnent naissance non seulement à de nouvelles amines substituées en position  $\alpha$  de l'atome d'azote, mais aussi à des composés carbonylés qui sont obtenus par hydrolyse d'énamine ou directement par réaction de rétro-Strecker en milieu acide.

En 1983, Husson et Royer décrivent la première synthèse de la 2-cyano-oxazolidine **103** par réaction de Robinson Schopf entre le glutaraldéhyde et le phénylglycinol.<sup>37</sup>

<sup>37</sup> Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D. S.; husson, H. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754.

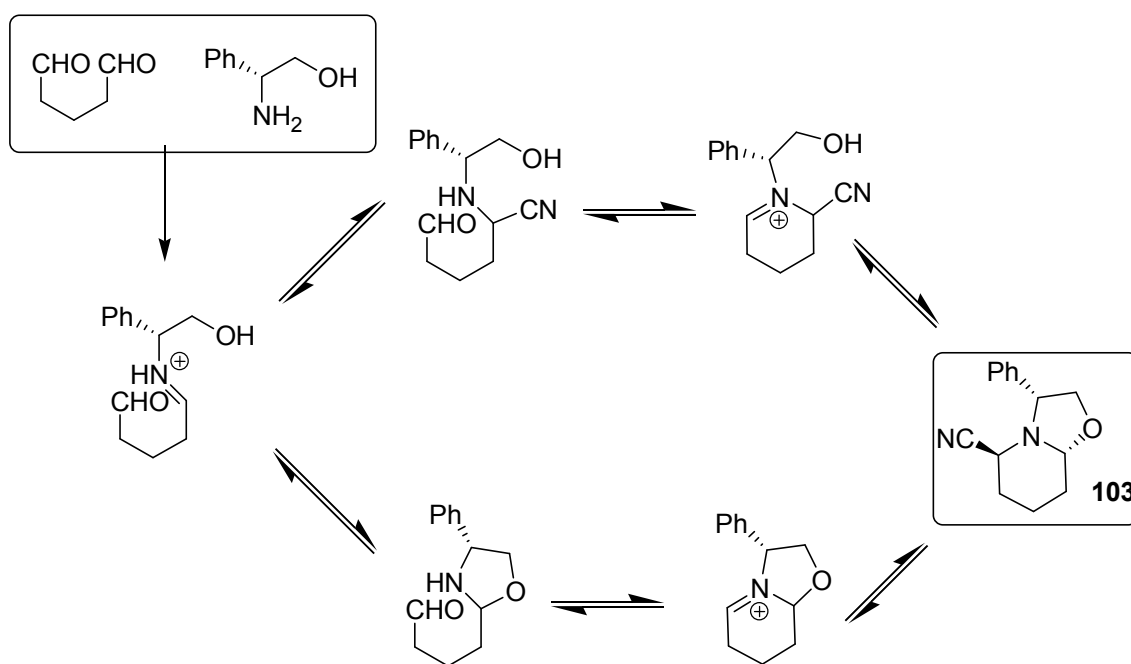


Schéma 2-39. Réaction de Robinson Schopf entre le glutaraldéhyde et le phénylglycinol.

Comme le montre le schéma 2-39, la formation de l' $\alpha$ -amino nitrile **103** est sous contrôle thermodynamique. La source de chiralité et d'azote est le phénylglycinol dont la structure bidentate permet la formation initiale d'un ion iminium par son atome d'azote et une oxazolidine par son atome d'oxygène. Cette double réactivité se retrouve au sein de la molécule finale puisque le carbone de la fonction  $\alpha$ -aminonitrile est rendu nucléophile par déprotonation, alors que l'atome de carbone de la fonction oxazoline est par nature électrophile. Ainsi, par exploitation de ces deux modes de réactivité, il est possible de synthétiser les deux énantiomères de la coniine. Suite à synthèse énantiodivergente de la (*R*) ou de la (*S*)-coniine, les auteurs ont dénommé leur méthode CN(*R,S*).

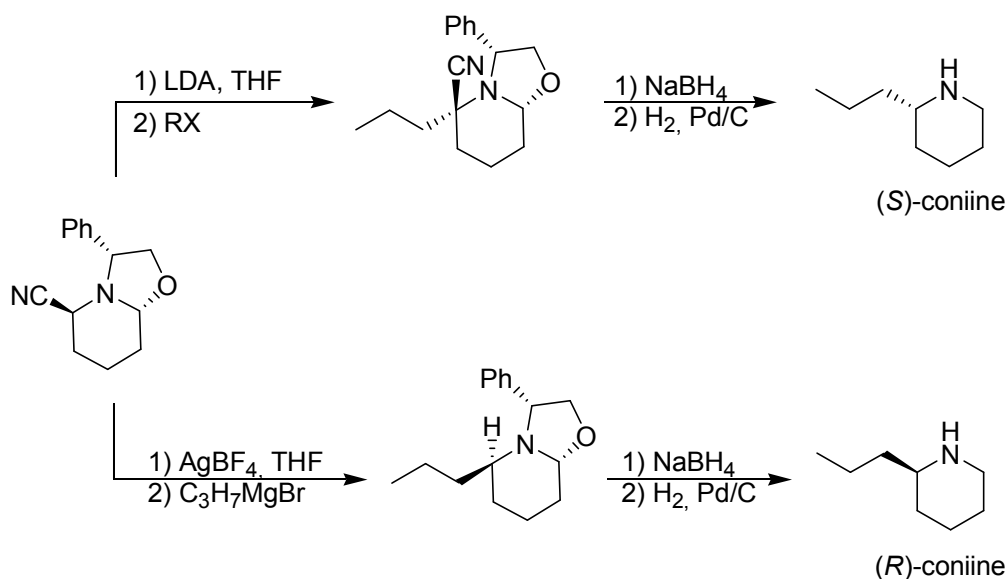


Schéma 2-40. Synthèse énantiodivergente de la (R) ou de la (S)-coniine par la méthode CN(R,S).

D'autres applications en synthèse asymétrique ont également été étudiées. L'une d'entre elles consiste à considérer les  $\alpha$ -aminonitriles comme des équivalents synthétiques d'anions acyles. Il est alors possible d'effectuer des additions 1,2 sur des composés carbonylés ou bien des additions 1,4 sur des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques. Ces différents transferts de chiralité ont été étudiés par le groupe de Enders au milieu des années 1990.<sup>38</sup>

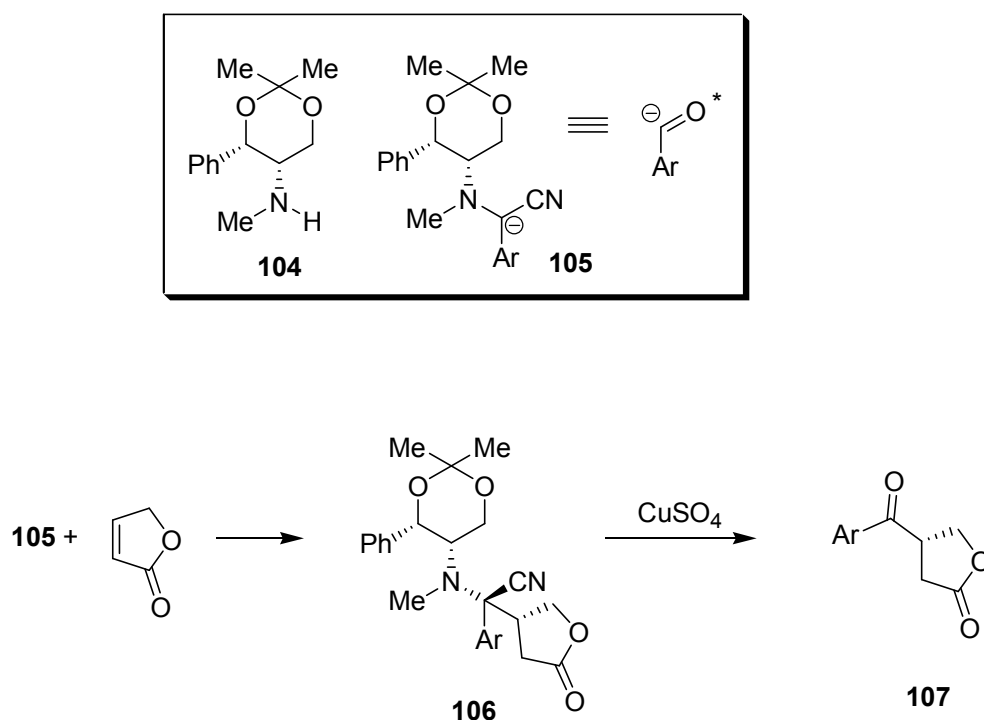


Schéma 2-41. Synthèse asymétrique de composés dicarbonylés selon Enders.

<sup>38</sup> Enders, D.; Shilvock, J. P.; *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359.

A cet effet, la (*S,S*)-2,2-diméthyl-5-*N*-méthylamino-4-phényl-1,3-dioxane **104** a été utilisée comme auxiliaire chiral. Après plusieurs essais, il a été montré que cette amine s'est avérée celle qui conduisait aux meilleurs taux d'induction asymétrique. Des composés dicarboxylés 1,4 optiquement purs comme par exemple le composé **107** ont été synthétisés en deux étapes avec des rendements compris entre 40 et 90%.

Il est également possible d'effectuer l'alkylation stéréosélective de l'énolate **107** formé suite à l'addition conjuguée du cyano carbanion sur la cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique.

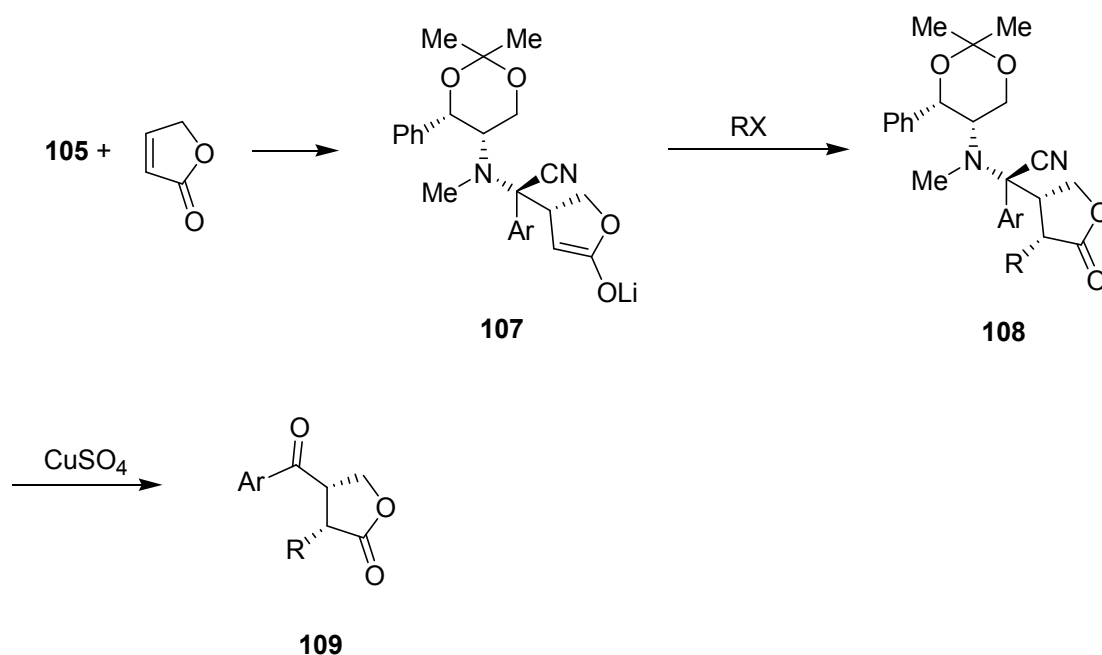


Schéma 2-42. Acylation asymétrique d'une cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique par Enders.

***Chapitre 3 : Activation de systèmes hétérocycliques  
azotés par transfert monoélectronique***

### 3 Activation de systèmes hétérocycliques azotés par transfert monoélectronique

#### 3.1 Introduction

L'utilisation d'un procédé chimique qui procède par transfert monoélectronique est souvent un second choix pour le chimiste organicien. Comme nous l'avons vu au chapitre 1, ce mode d'activation est pourtant celui retenu par la nature lors de la biosynthèse de produits naturels. Au laboratoire, les réactions qui procèdent par transfert monoélectronique peuvent être réalisées par voie chimique,<sup>39</sup> photochimique<sup>40</sup> ou électrochimique.<sup>41</sup> Dans la littérature anglo-saxonne cette approche est dénommée SET pour Single Electron Transfert. Cette dénomination peut être trompeuse car le bilan réactionnel fait apparaître la perte séquentielle de deux électrons et d'un proton. Notons que des réactions de  $\beta$ -fragmentation ont également été observées au cours du processus

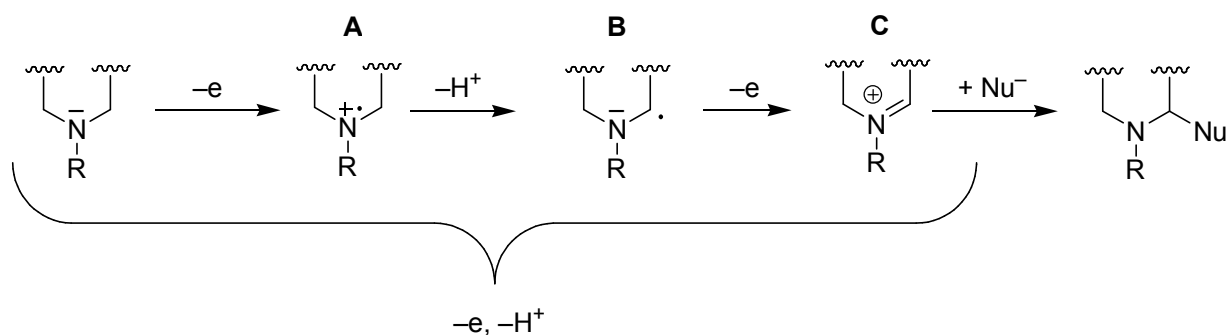
---

<sup>39</sup> **Oxydations par voie chimique: 1) le couple Ru/O<sub>2</sub>**, (a) Murahashi, S.-I. Nakae, T.; Terai, H.; Komiya, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11005. (b) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H.; Nakae, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312. (c) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 7091. (d) Murahashi, S.-I. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 2443; **2) ClO<sub>2</sub>**. (e) Chen, C. K. Hortmann, A. G.; Marzabadi, M.; R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4829. (f) Rosenblat, D. H.; Hull, L. A. De Luca, D. C. Davis, G. T.; Weglein, R. C.; Williams, H. K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1158; **3) Can**: g) Kim, H.; J.; Yoon, U. C.; Jung, Y.-S.; Park, N. S.; Cederstrom, E. M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 860. 4) **NBS** : h) Hametner, C.; Hemetsberger, M.; Treu, M.; Mereiter, K.; Jordis, U.; Frölich, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 404.

<sup>40</sup> **Oxydation par voie photochimiques**: (a) Ferroud, C.; Cocquet, G.; Guy, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5005. (b) Xu, W.; Zhang, X.-M.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8863. (c) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12709. (d) Lewis, F. D.; Ho, T.-I.; Simpson, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *46*, 1077.

<sup>41</sup> **Oxydations par voie électrochimiques : 1) Carbamates** : a) Kirira, P. G.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3970. b) Libendi, S. S.; Demizu, Y.; Matsumura, Y.; Onomura, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3935. c) O. Doms, C.; Laurent, P.; Dalozé, D.; Pasteels, J.; Nedved, O.; Braekman, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1378. d) Laurent, P.; Braekman, J.-C.; Dalozé, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2057. **2) Amides** : a) Tong, Y.; Fobian, Y. M.; Wu, M.; Boyd, N. D.; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2484. b) Moeller, K. D.; Wang, P. W.; Tarazi, S.; Marzabadi, M. R.; Wong, P.; L. *J. Org. Chem. Chem.* **1991**, *56*, 1058. c) Sun, H.; Moeller, K.; D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1547. **3) Sulfinylamines**: a) Turcaud, S.; Martens, T.; Sierecki, E.; Pérard-Viret, J.; Royer, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5131. Turcaud, S.; Sierecki, E.; Martens, T.; Royer, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4882.

chimique.<sup>42</sup> Le schéma 3-1 montre les différents intermédiaires impliqués lors d'une telle réaction. L'abstraction d'un électron du doublet non liant de l'atome d'azote constitue l'étape d'activation de la molécule et conduit au radical cation **A**. Cette espèce acide possède une orbitale atomique demie-vacante centrée sur l'atome qui déstabilise une des liaisons C-H adjacentes.<sup>43</sup> La perte d'un proton  $\alpha$  conduit à un radical neutre **B** qui est plus facilement oxydable que le substrat de départ. Ce dernier est par conséquent oxydé au fur et à mesure de sa formation pour conduire à une espèce cationique (ion iminium ou acyl iminium) qui est piégée par un nucléophile dans le milieu réactionnel.



**Schéma 3-1. Intermédiaires réactionnels impliqués lors d'une oxydation par transfert monoélectronique**

Le bilan réactionnel fait apparaître la perte séquentielle de deux électrons et d'un proton. Si cette approche est séduisante, elle comporte néanmoins de nombreuses limitations en particulier sur la valeur du potentiel d'oxydation de l'atome d'azote, et la capacité à oxyder conjointement, le substrat, le produit et l'espèce nucléophile. Ces limitations seront discutées dans les exemples suivants.

## 3.2 Oxydation par voie chimique

### 3.2.1 Oxydation des amines tertiaires par le dioxyde de chlore (ClO<sub>2</sub>)

Le dioxyde de chlore est l'un des premiers oxydants à avoir été utilisé par Hortman au cours de la synthèse de l'elaecarpidine.<sup>31e</sup>

<sup>42</sup> **Utilisation de médiateurs redox** : Tabakovic, I.; Gunic, E.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 947.

<sup>43</sup> **Formation et déprotonation de radicaux cations** : a) Meijere, A.; Chaplinski, V.; Gerson, F.; Merstetter, P.; Haselbach, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6951. b) Zhang, X.; Yeh, S.-R.; Hong, S.; Freccero, M.; Albin, A.; Falvey, D. E.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4211. c) Dinnocenzo, J. P.; Banach, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8646. d) Lewis, F. D.; Ho, T.-I.; Simpson, J. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1077. e) Lewis, F. D.; Ho, T.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1751. f) Nelsen, S. F.; Ippoliti, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4879.

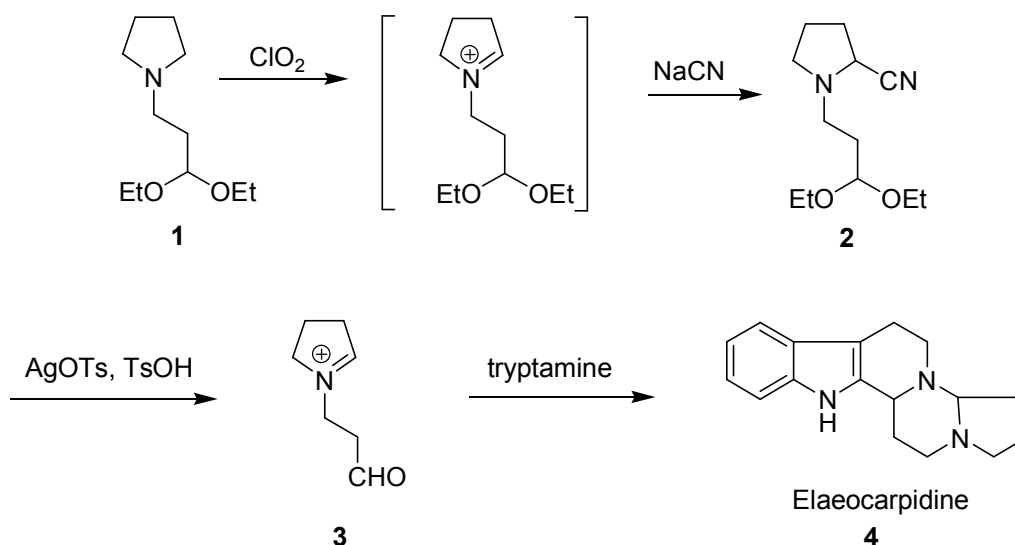


Schéma 3-2. Synthèse de l'elaecarpine par Hortman.

La réaction est effectuée en milieu neutre par dissolution de dioxyde de chlore dans le milieu réactionnel contenant du cyanure de sodium. La réaction conduit à un mélange d' $\alpha$ -amino nitriles en proportion 9 :1. On notera que le composé **3** est fortement majoritaire en comparaison avec son homologue portant le nitrile sur la chaîne latérale. Une double cyclisation impliquant une réaction de Pictet-Spengler et une capture d'ion iminium conduit à l'elaecarpine racémique avec un rendement global de 38% à partir de l' $\alpha$ -amino nitrile **3**.

### 3.2.2 Oxydations par le couple Ru/H<sub>2</sub>O

L'activation par voie catalytique d'amines tertiaires par une activation directe d'une liaison C-H constitue une grande part des travaux de Murahashi au cours de la dernière décennie.<sup>31a-d</sup>

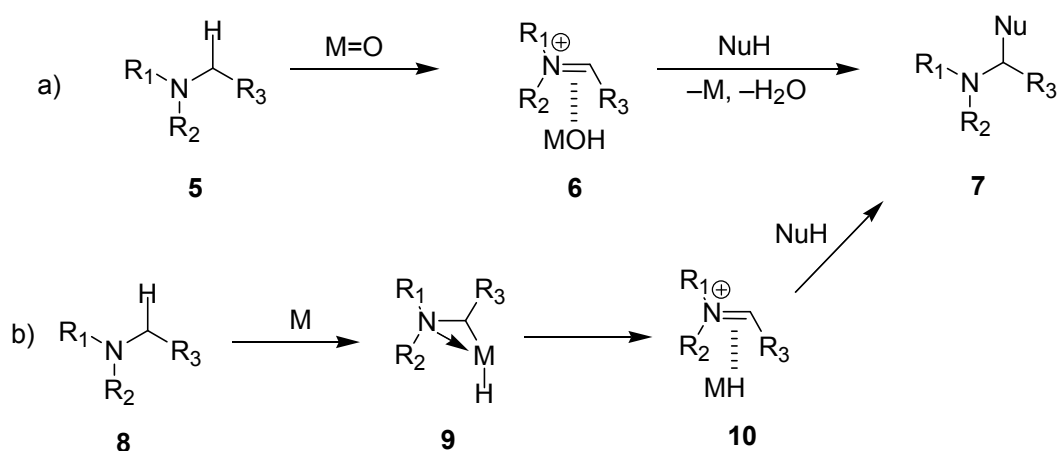


Schéma 3-3. Substitution en position  $\alpha$  d'une amine tertiaire par a) un métal oxo ; b) par un complexe de métal bas valent.



Pour effectuer une telle transformation, il est possible de suivre deux protocoles qui diffèrent par le degré d'oxydation du métal. La première voie (voie a) est qualifiée de biomimétique car elle utilise un métal oxo (M=O) comme dans le cas du cytochrome P 450. La seconde approche utilise un métal bas valent susceptible de s'insérer entre le carbone  $\alpha$  et son atome d'hydrogène. Dans les deux approches, les deux imines ou iminium **6** et **10** sont condensés sur des nucléophile pour conduire au même composé **7**.

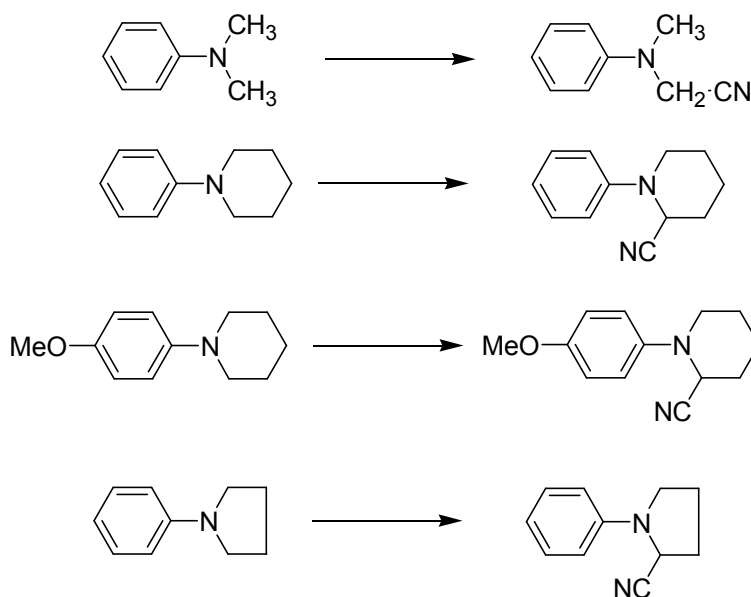


Schéma 3-4. Synthèse de divers  $\alpha$ -amino nitriles par Murahashi.

En effet, ces composés sont plus facilement oxydables que leurs homologues aliphatiques et nul doute que le système Ru/O<sub>2</sub> devient inopérant avec ces derniers composés. Lorsque le composé nucléophile est un ion cyanure, il est possible de synthétiser divers  $\alpha$ -amino nitriles comme indiqué sur le schéma 3-4. On notera que le bilan réactionnel fait apparaître la perte de deux électrons et d'un proton et que cette méthode ne peut être appliquée qu'à des amines tertiaires substituées à l'azote par un groupement aromatique.

### 3.2.3 Oxydation par le NBS (N-bromosuccinimide)

La (-)-galanthamine, est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase et est utilisé à ce titre comme traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

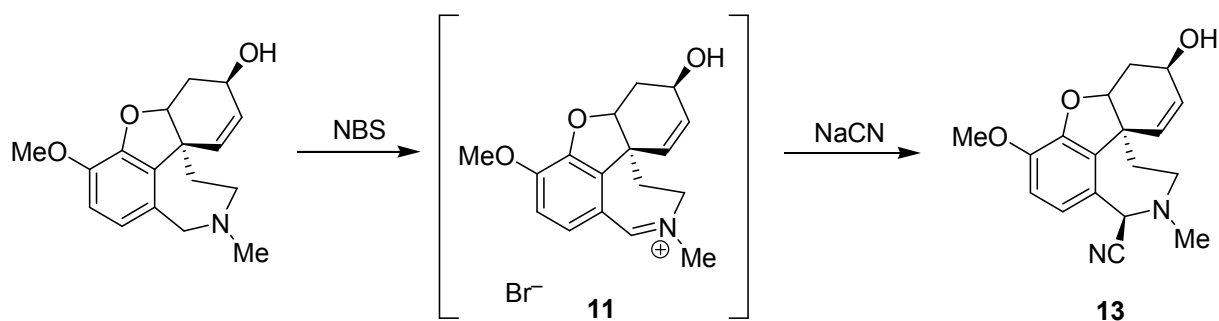


Schéma 3-5. Synthèse d'un  $\alpha$ -amino nitrile par oxydation de la (-)-galanthamine par le NBS.

Lorsque la (-)-galanthamine est traitée par le brome, il est possible d'isoler le bromure **11** qui constitue un intermédiaire vers la préparation de dérivés substitués en position C12. Lorsque ces conditions opératoires ont été optimisées par utilisation de NBS et de NaCN, l' $\alpha$ -amino nitrile **13** a été préparé avec un rendement moyen de 90%.

### 3.3 Oxydation par voie photochimique

La cyanation de l'arylhiazine **14** est effectuée par irradiation photochimique ( $\lambda=630$ ) en présence d'une quantité catalytique de bleu de méthylène (MB) comme photosensibilisateur et de cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) comme nucléophile. Le processus redox conduit à la formation d'un ion iminium puis de l' $\alpha$ -amino nitrile correspondant avec de bons rendements. De cette manière, le composé **15** est obtenu avec un rendement de 85%.<sup>32a</sup>

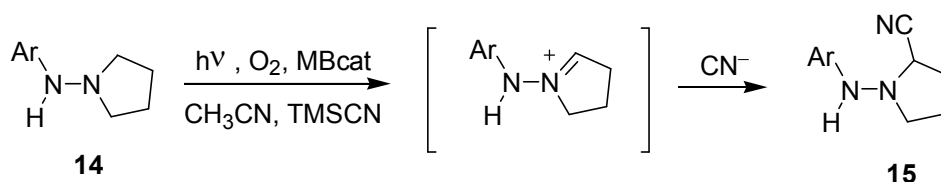


Schéma 3-6. Oxydation photochimique d'une N-arylhiazine.

Lorsque la réaction est appliquée à une pipéridine substituée avec un groupement cyclohexyle, le groupement nitrile est introduit exclusivement sur le site le moins substitué. La cyanation photochimique conduit à l'adduit de configuration *cis*.

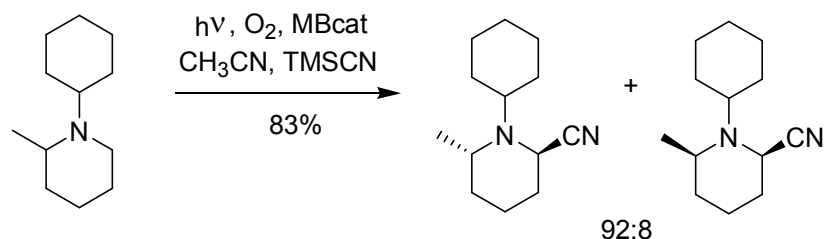


Schéma 3-7. Oxydation photochimique d'une N-alkylpipéridine.

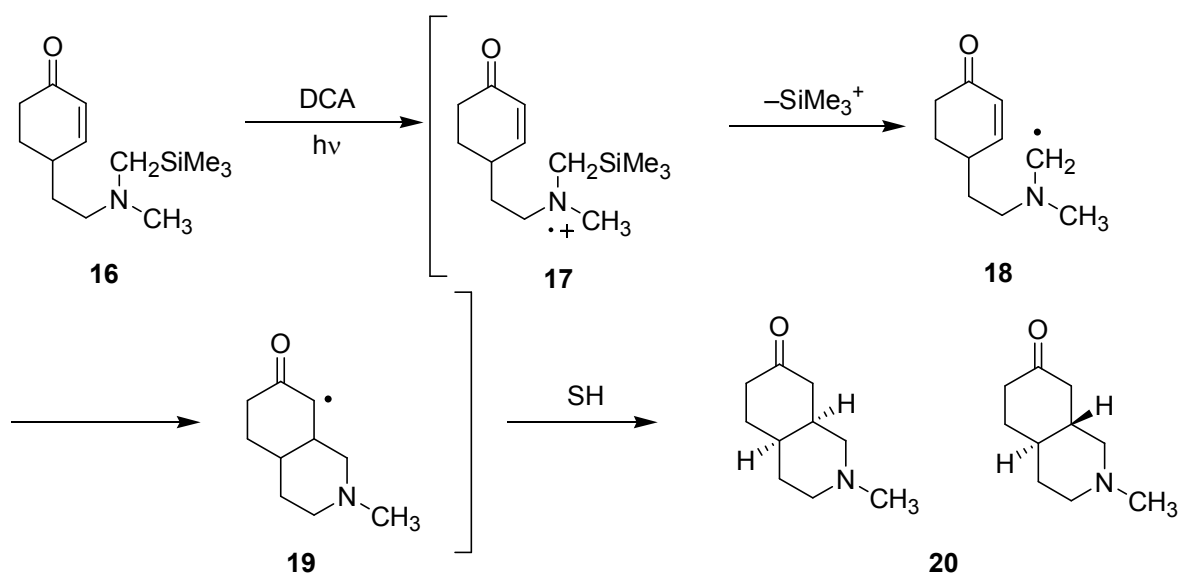
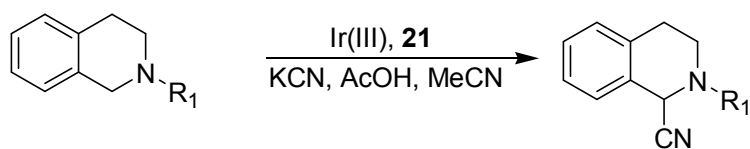


Schéma 3-8. Synthèse d'une octahydroisoquinoline par Mariano.

En 1991, Mariano décrit la synthèse de diverses octahydroisoquinolines en irradiant une solution de cyclohex-2-énone **16** à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure en présence de DCA (9,10-dicyanoanthracène) comme photosensibilisateur. La réaction suit un processus redox en produisant le radical cation **17** qui perd préférentiellement un groupement  $\text{SiMe}_3^+$  pour conduire au radical neutre **18**. Ce radical se couple avec la double liaison éthylénique pour conduire à un nouveau radical carboné **19** qui, par abstraction d'un atome d'hydrogène au solvant conduit au composé **20** sous la forme de deux diastéréoisomères.

Très récemment, Rueping décrit la cyanation par voie photochimique d'une série de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.<sup>31c</sup> Il utilise pour cela divers complexes de Ru(II) et de Ir(III) comme photocatalyseurs. La réaction est effectuée à l'aide d'une lampe émettant dans le visible et sous atmosphère d'oxygène. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du catalyseur **21** ( $[\text{Ir}(\text{tbp-py})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ ) ;  $\text{tbp-py}$  = 2-(4-*t*Bu-phenyl-pyridine).



R <sub>1</sub>	Rdt (%)
phenyl	97
4-Me-phenyl	97
3-MeO-phenyl	79
4-biphenyl	80
allyl	55

**Schéma 3-9. Cyanation par voie photochimique d'une N-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.**

Diverses sources d'ions cyanure ont également été testées comme le couple KCN/AcOH, TMS-CN ou bien le malononitrile (CH<sub>2</sub>(CN)<sub>2</sub>). Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement aromatique. Lorsque R<sub>1</sub> est un groupement allyle, des rendements plus faibles sont observés. Le potentiel d'oxydation plus élevé des amines tertiaires aliphatiques comparé à celui de leurs homologues aromatiques permet d'expliquer ce résultat.

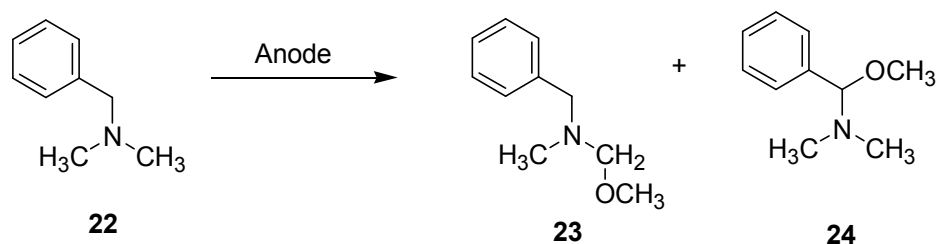
### 3.4 Oxydations par voie électrochimique.

#### 3.4.1 Electrométhoxylation de carbamates

.La première méthylation anodique de substrats azotés a été rapportée par Weinberg qui a montré que l'oxydation anodique de la *N,N*-diméthylbenzylamine conduisait exclusivement à la *N*-méthoxyméthyl-*N*-méthyl-benzylamine **23** à l'exclusion de son régioisomère **24** (Schéma 3-10).<sup>44</sup> Afin d'expliquer cette régiosélectivité quelque peu surprenante, Shono entrepris l'étude de différents composés azotés substitués à l'azote par un groupement carbamate.<sup>45</sup> Les différentes électrolyses ont été effectuées dans le méthanol en présence de Et<sub>4</sub>NOTs comme électrolyte support.

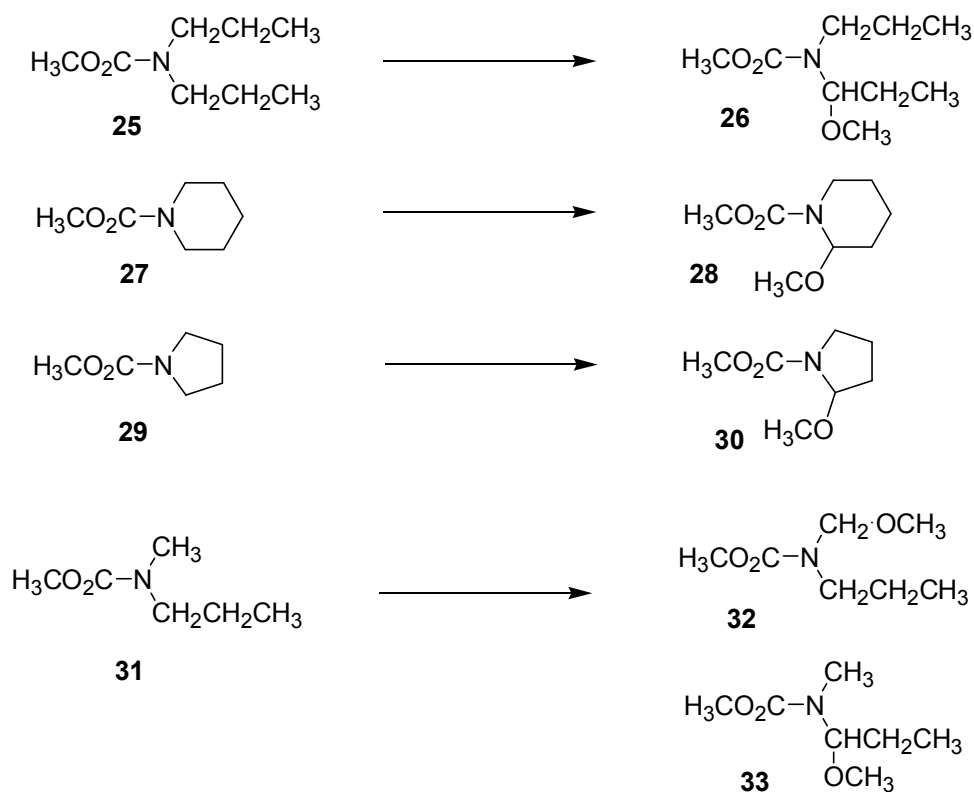
<sup>44</sup> Weinberg, N. L.; Brown, E. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4048.

<sup>45</sup> Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264.



**Schéma 3-10. Electrométhoxylation d'amines tertiaires selon Weinberg.**

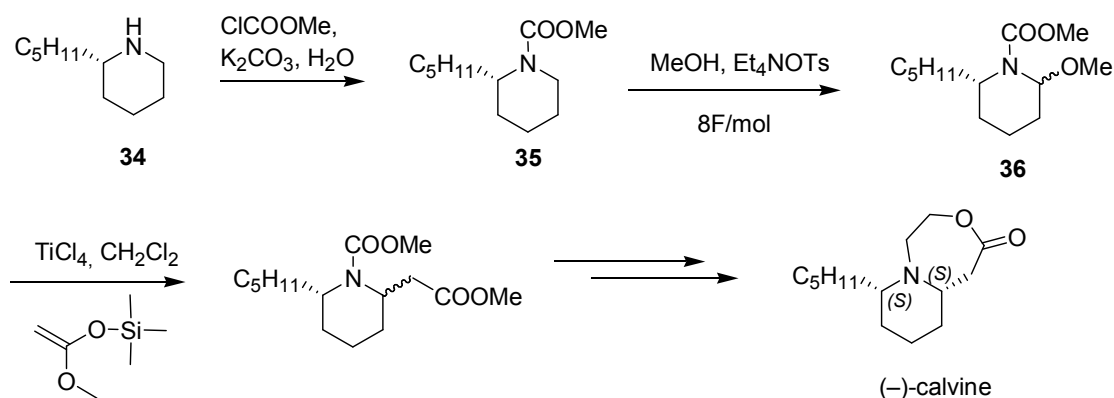
Une étude analytique sommaire montre que l'introduction d'un groupement carbonylé à l'azote provoque un recul important de la vague d'oxydation puisque les différents potentiels de pic des différents composés sont compris entre 1,75 et 1,90 V/ECS. Néanmoins, l'introduction de *N*-carbométhoxypyrrolidine à une solution de Et<sub>4</sub>NOTs dans le méthanol conduit à déplacement cathodique de la vague d'oxydation sans qu'il soit possible de dire s'il s'agit du solvant, de l'électrolyte support ou bien du substrat.



**Schéma 3-11. Electrométhoxylation de carbamates selon Shono.**

L'oxydation anodique de carbamates symétriques (composés **25**, **27**, **29**) conduit à un seul composé  $\alpha$ -méthoxylé (composés **26**, **28**, **30**) alors que l'oxydation d'un composé dissymétrique tel que **31** conduit comme attendu à un mélange de régioisomères **32** et **33** selon un rapport 1 :2.

Cette fonctionnalisation aisée des carbones en position  $\alpha$  de l'atome d'azote a contribué au succès de la méthode initialement proposée par Shono. La technique par électrolyse a été utilisée par Braekman pour l'activation séquentielle de la position C6 de la (*S*)-2-pentyl-pipéridine **34** obtenue par la méthode CN(*R,S*) de Husson.<sup>46</sup> Après acétylation de l'atome d'azote, l'électrolyse conduit à la formation du composé **36** sous la forme de deux isomères géométriques. Ce phénomène s'explique par une perte exclusive d'un des deux protons H6 au stade de formation du radical cation intermédiaire. On remarquera les forts dépassements coulométriques enregistrés généralement lors de la méthylation de carbamates, ce qui traduit un mécanisme d'électrolyse par voie indirecte dont le médiateur électrochimique reste inconnu à ce jour. Divers aménagements fonctionnels conduisent à la synthèse de la (-)-calvine.



### 3.4.2 Méthoxylation anodique des amides.

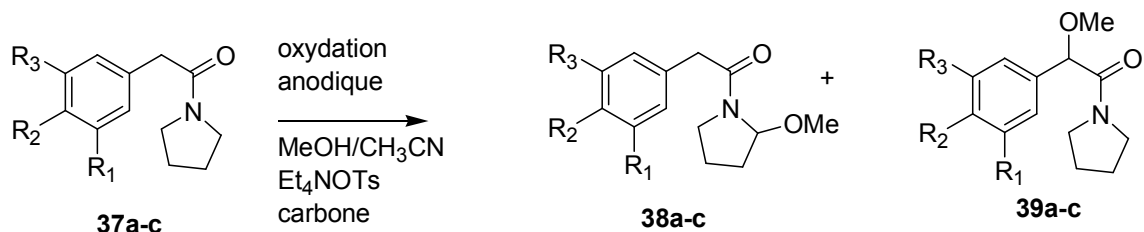
La méthylation anodique d'amides a été publiée par Callens en 1981.<sup>47</sup> La méthode diffère peu de celle de Shono publiée quelques années auparavant. Les potentiels d'oxydation demeurent élevés en raison de la présence du groupement carbonyle à l'azote. Ces travaux ont été repris par Moeller quelques années plus tard dans le but de préparer des isoquinolinones par méthylation anodique des précurseurs azotés **37a-c** (Schéma 3-12).<sup>48</sup> Au cours de cette étude, Moeller a mis en évidence la présence d'un équilibre redox entre deux radicaux cations, l'un porté par le noyau catéchol et celui centré sur l'atome d'azote. Compte-tenu du potentiel d'oxydation plus cathodique du noyau aromatique, il est vraisemblable que l'abstraction d'un électron s'effectue tout d'abord sur ce système pour

<sup>46</sup> P. Laurent, J. C. Braekman, D. Daloz. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2057-2062.

<sup>47</sup> Asher, V.; Becu, C.; Anteunis, M. J. O.; Callens, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 141.

<sup>48</sup> K. D. Moeller, Po W. Wang, S. Tarazi, M. R. Marzabadi, P. Lee Wong. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1058.

conduire au radical cation **40**. En fonction de la nature des groupements  $R_{1-3}$  ce radical cation est capable d'oxyder l'atome d'azote pour conduire au radical cation **41**. Un équilibre redox existe donc et en fonction de celui-ci, les composés **38** et **39** sont formés en proportions variables par perte de proton en position  $\alpha$ . Il est donc probable que nous soyons en présence d'une catalyse redox intramoléculaire.



	$R_1$	$R_2$	$R_3$	<b>38/39</b>
<b>a</b>	H	OMe	OMe	0/66
<b>b</b>	H	OMe	OCO $t$ Bu	82/0
<b>c</b>	OMe	OMe	OCO $t$ Bu	58/0

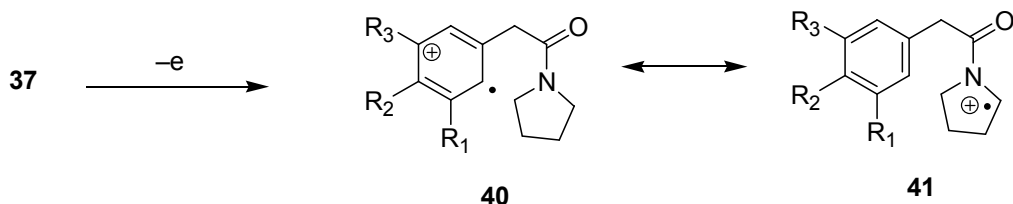


Schéma 3-12. Electrométhoxylation d'amides selon Moeller.

### 3.4.3 Electrométhoxylation de sulfinylamides

Très récemment, Royer a développé une approche asymétrique pour la préparation de pipéridines chirales. Il a utilisé pour cela l'oxydation anodique de la *N*-sulfinylpipéridine **42** comme étape clef (Schéma 3-13).<sup>49</sup> Une pentynylation diastéréosélective permet l'obtention de la sulfinylamine **44** avec un excès diastéréoisomérique de 92%, puis le retrait de la copule chirale est réalisé en milieu acide chlorhydrique 3M pour conduire à l' $\alpha$ -

<sup>49</sup> S. Turcaud, E. Sierecki, T. Martens, J. Royer. *J.Org. Chem.* **2007**, 72, 4882.

pentynyl pipéridine **44** avec un rendement global de 50% sur 4 étapes. Cette approche est la seule publiée à ce jour.

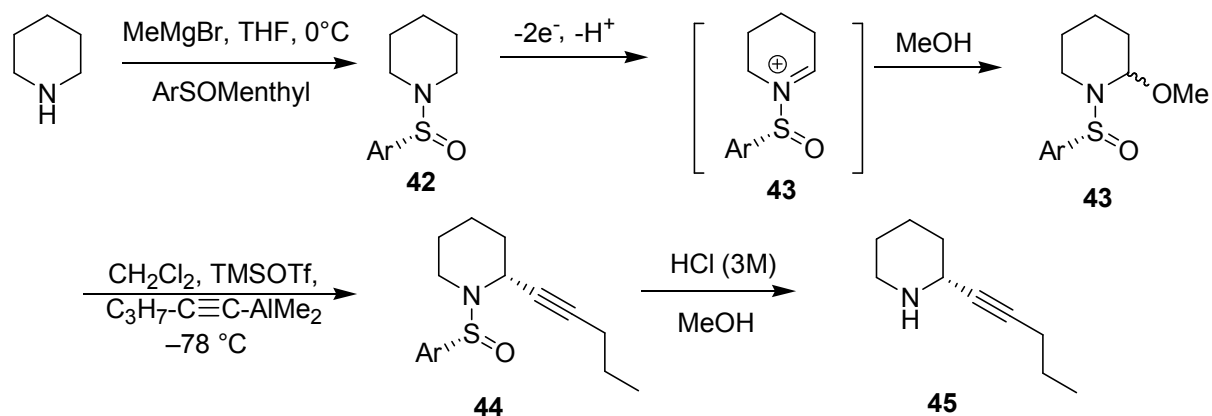


Schéma 3-13. Electrométhoxylation de sulfonamides selon Royer.

### 3.4.4 Cyanation anodique d'amines tertiaires

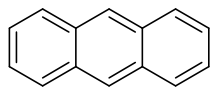
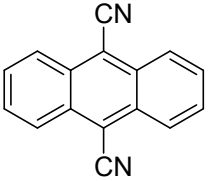
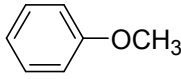
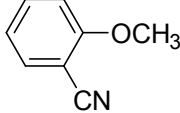
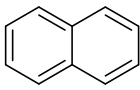
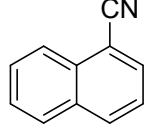
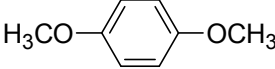
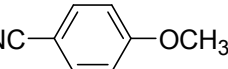
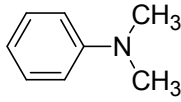
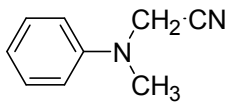
#### 3.4.4.1 Travaux antérieurs

La cyanation anodique d'une amine tertiaire a été reportée pour la première fois par Andreades au cours d'une étude générale portant sur la cyanation de divers composés aromatiques (Tableau 1).<sup>50</sup>

Tableau 1. Cyanation anodique de divers composés aromatiques selon Andreades.

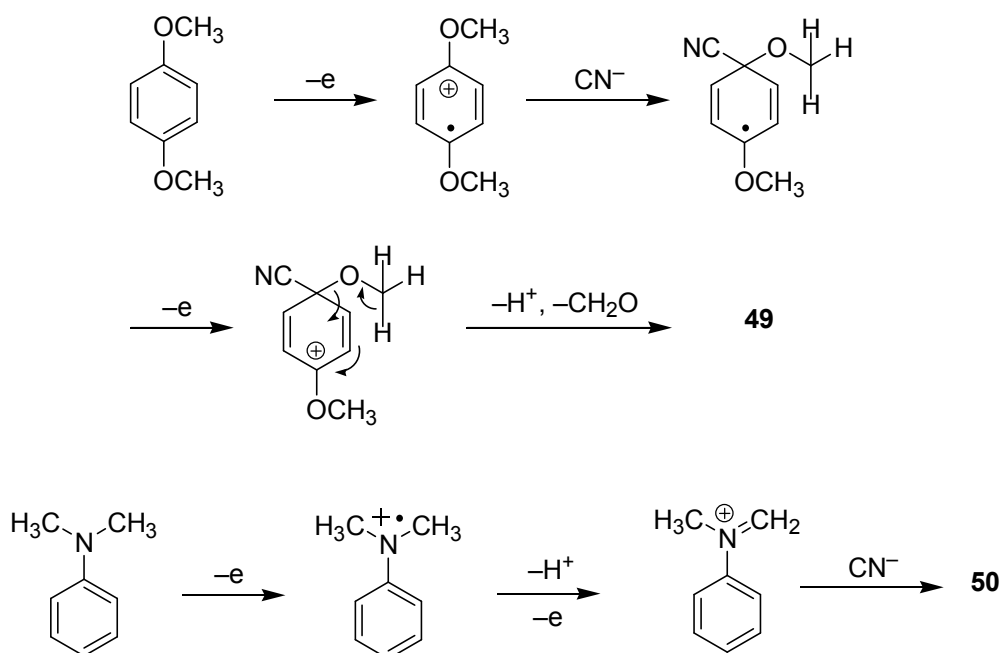
<sup>50</sup> Andreades, S.; Zahnow, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4181.



Entrée	Substrat	Ep <sub>ox</sub>	Produit	Rdt (%)
1		+1,2	<b>46</b> 	55
2		+1,7	<b>47</b> 	5
3		+1,6	<b>48</b> 	3
4		+1,15	<b>49</b> 	95
5		+0,7	<b>50</b> 	37

Les électrolyses ont été réalisées à potentiel contrôlé dans l'acétonitrile en présence de cyanure de tétrabutylammonium (Et<sub>4</sub>NCN) qui joue à la fois le rôle de source de cyanure et d'électrolyte support. Les potentiels de demi-vague sont compris entre +0,7 et +1,7 V/ECS et ces derniers dépendent essentiellement de la densité électronique du système aromatique étudié. On remarquera que les amines aromatiques telles que la *N,N*-diméthylaniline possèdent le potentiel d'oxydation le plus faible en raison de la présence d'un doublet non liant sur la molécule. Le potentiel d'oxydation des ions cyanures a été enregistré à +1,2 V/ECS et est par conséquent inférieur aux potentiels d'oxydation anodiques de la grande majorité des substrats.<sup>51</sup> Les produits obtenus résultent soit de la substitution formelle d'un atome d'hydrogène sur le cycle aromatique (entrées 1-3) ou sur la chaîne latérale (entrée 5) soit de la substitution d'un des groupements du cycle aromatique comme dans le cas du 1,4-diméthoxybenzène (entrée 4). On remarque que les rendements les plus élevés (entrée 1,4 et 5) sont obtenus pour les composés dont le potentiel d'oxydation est inférieur ou égal à celui des ions cyanure. Dans le cas inverse (entrées 2 et 3) de faibles rendements faradiques associés à de faibles taux de conversion sont observés.

<sup>51</sup> La valeur mesurée est de +0,90 V vs Ag/AgNO<sub>3</sub> avec E Ag/AgNO<sub>3</sub> = +0,3 V/ECS dans l'acétonitrile.

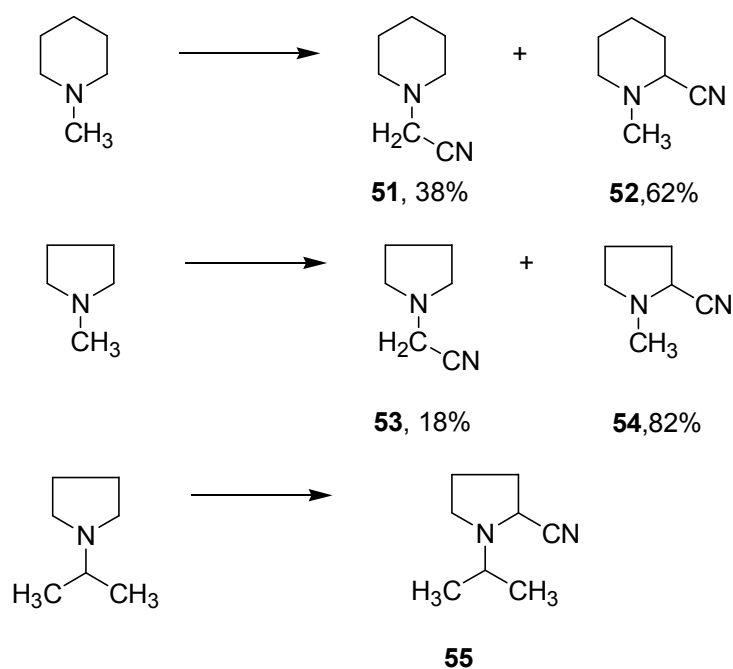


**Schéma 3-14. Mécanismes réactionnels pour la formation du *p*-anisonitrile et de l' $\alpha$ -amino nitrile 50**

Curieusement, il semble que la valeur du potentiel de travail influe assez peu sur le rendement final de l'électrolyse. A titre d'exemple, l'électrolyse du *p*-diméthoxybenzène (entrée 4) conduit au *p*-anisonitrile que le potentiel de l'électrode soit fixé à +0,9 V ou bien à +2,0 V/ECS. L'ensemble de ces résultats amène les auteurs à considérer la présence d'un mécanisme ECE au sein duquel le radical cation joue un rôle prépondérant. En l'absence de chaîne latérale en position  $\alpha$  du radical cation, l'addition d'un ion cyanure sur le carbone le plus électro déficient du cycle constitue l'étape chimique. Le radical neutre ainsi obtenu est oxydé pour conduire à un cation arénium qui, dans le cas de l'anisole se fragmente pour libérer une molécule de formaldéhyde et le produit. Dans le cas de la *N,N*-diméthylaniline, un mécanisme ECE dont l'étape chimique est la perte d'un proton conduit à un  $\alpha$ -amino nitrile (entrée 5).

Ces travaux ont été poursuivis par Chiba en 1977 qui rapporte pour la première fois la cyanation anodique de diverses amines tertiaires.<sup>52</sup>

<sup>52</sup> Chiba, T.; Takata, Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2973



**Schéma 3-15. Cyanation anodique d'amines tertiaires selon Chiba.**

Les électrolyses sont réalisées à potentiel contrôlé dans une solution hydroalcoolique d'amine et en présence de NaCN. Dans le cas de la *N*-méthylpipéridine on obtient un mélange d' $\alpha$ -amino nitriles régioisomères **51** et **52** en proportion 6/4. Un résultat similaire a été obtenu avec la *N*-méthylpyrrolidine avec formation du composé **54** en proportion nettement majoritaire. A l'inverse, dans le cas où un groupement isopropyle est fixé à l'azote, un seul composé est obtenu. Ces résultats montrent que le degré de substitution à l'azote a une forte influence sur le site de déprotonation au stade de formation du radical cation. Néanmoins, cette étude ne traite pas du problème de la stéréosélectivité de l'addition de l'ion  $\text{CN}^-$  sur le système hétérocyclique et conclut sur un manque de régiosélectivité de la réaction.

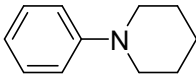
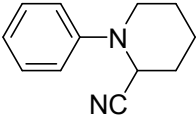
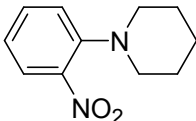
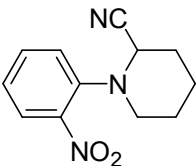
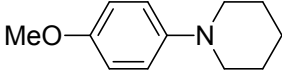
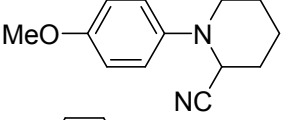
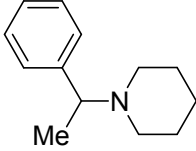
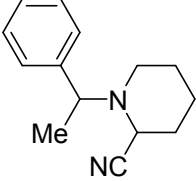
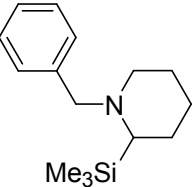
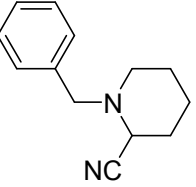
#### 3.4.4.2 Travaux effectués au laboratoire.

Afin d'étendre cette réaction prometteuse à la synthèse de produits naturels et comme moyen de créer de nouvelles liaisons C–C en  $\alpha$  de l'atome d'azote de différents systèmes hétérocycliques, un programme d'étude a été entrepris au laboratoire vers le milieu des années 1990.<sup>53</sup>

<sup>53</sup> (a) S. Michel, E. Le Gall, J. P. Hurvois, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, L. Toupet, *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 259.

(b) Le Gall, E.; Hurvois, J.-P.; Renaud, T.; Moinet, C.; Tallec, A.; Uriac, P.; Sinbandhit, S.; Toupet, L. *Liebigs*

Tableau 2. Potentiels d'oxydation de différentes amines tertiaires.

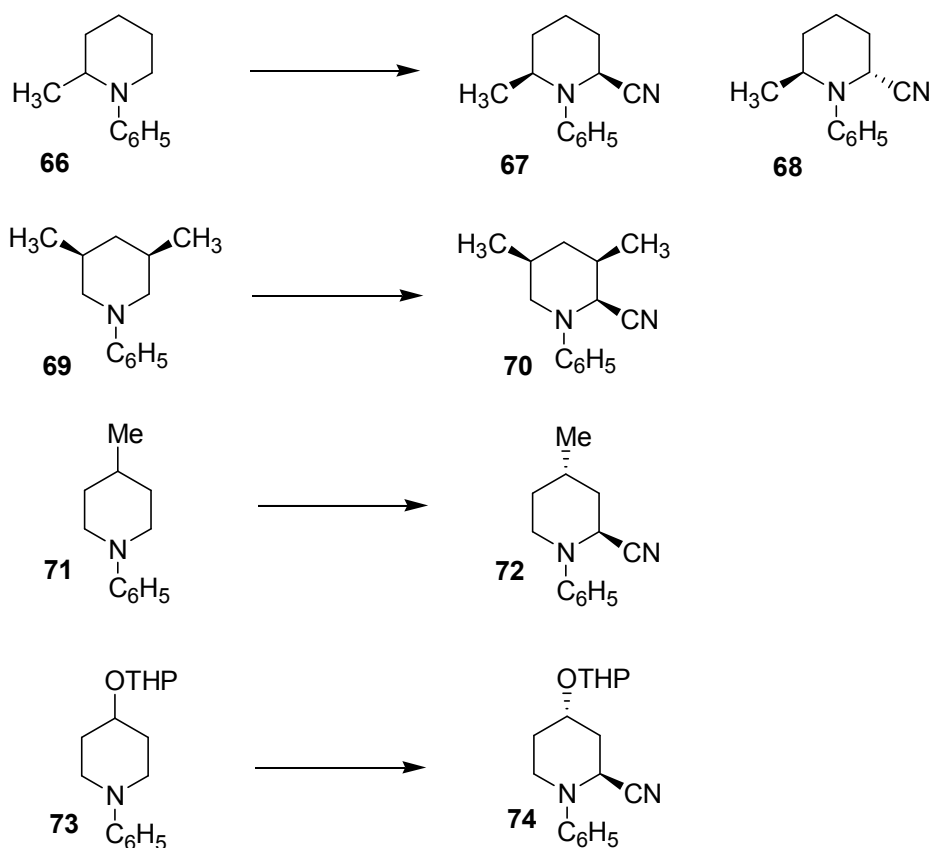
Entrée	Substrat		E (V/ECS)	Produit	
1		<b>56</b>	+0,90		<b>61</b>
2		<b>57</b>	+1,35		<b>62</b>
3		<b>58</b>	+0,75		<b>63</b>
4		<b>59</b>	+1,00		<b>64</b>
5		<b>60</b>	+0,75		<b>65</b>

Au cours des différents exemples étudiés nous avons remarqué que le potentiel d'oxydation des différentes amines tertiaires étudiées dépend de la nature du groupement porté par l'atome d'azote. La *N*-phényl-pipéridine **57** peut-être considérée comme composé modèle. Dans ce cas comme dans toutes les amines porteuses d'un groupement aromatique à l'azote le potentiel d'oxydation est de +0,90 V et est dépendant de la nature et de la position des

*Ann/Recueil* **1997**, 2089. (c) T. Renaud, J. P. Hurvois, P. Uriac, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 987. (c) R. Malassene, L. Toupet, J. P. Hurvois, C. Moinet, *Synlett*, **2002**, 895 (d) E. Le Gall, J. P. Hurvois, S. Sinbandhit, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2645. (e) N. Girard, C. Gautier, R. Malassene, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Synlett*, **2004**, 2005. (f) N. Girard, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2269. (g) N. Girard, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Pouchain, *Synlett*, **2006**, 11, 1679. (h) N. Girard, J. P. Hurvois, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 4097. (i) F. Louafi, J.-P. Hurvois, A. Chibani, T. Roisnel, *J. Org. Chem.* **2010**, 5721. (j) F. Louafi, J. Moreau, S. Shahane, S. Golhen, T. Roisnel, S. Sinbandhit, J. P. Hurvois *J. Org. Chem.* **2011**, 9720. (k) N. Girard, J. P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 743.

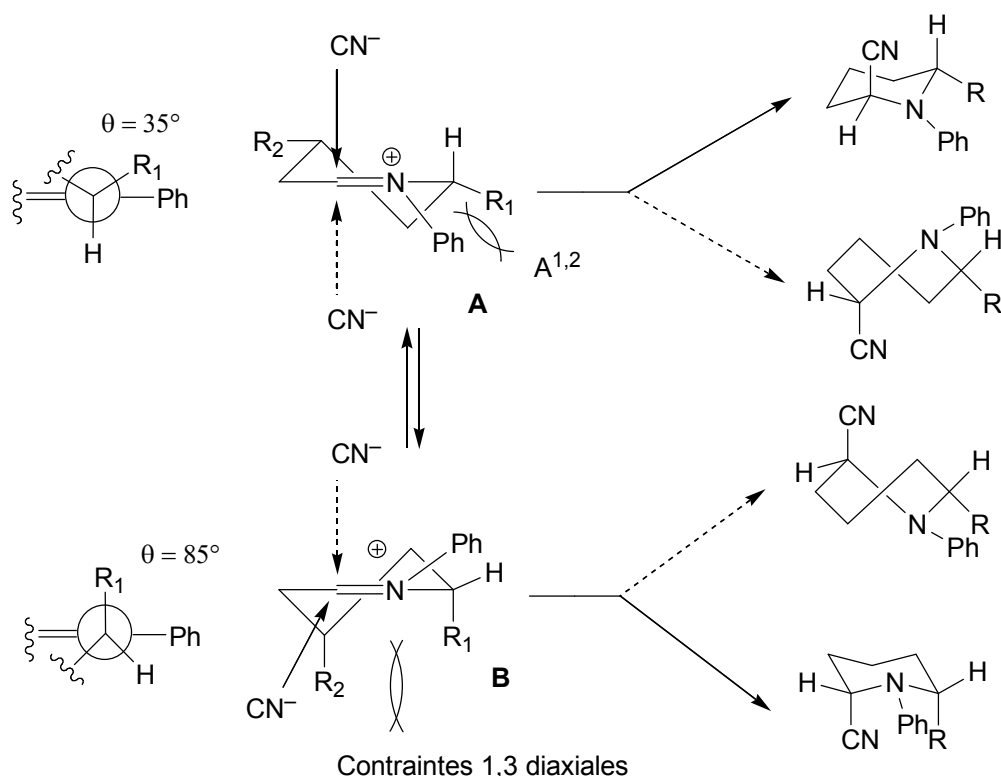
différents groupements porté par le noyau aromatique.<sup>45a,b</sup> Par exemple, lorsque ce dernier est substitué par un groupement nitré, le potentiel d'oxydation est déplacé de 0,45 V vers les valeurs plus anodiques.<sup>45c</sup> Lorsque l'on est en présence d'un groupement méthoxy (composé **58**), on constate une avancée significative du potentiel d'oxydation vers une valeur moins anodique de +0,75 V. Ces résultats sont en accord avec les effets électroniques des groupements étudiés. On remarquera que dans le cas où l'atome d'azote est porteur d'un groupement aliphatique et de type benzylique (composé **59**), le potentiel d'oxydation est de 1,0 V.<sup>45g</sup> De manière surprenante, l'amine silylée **60** possède un pic d'oxydation enregistré à une faible valeur anodique de +0,75 V. Il faut dans ce cas, prendre en compte la conjugaison qui existe entre le doublet non liant de l'atome d'azote et la liaison antiliante C–Si située en position  $\alpha$ . Cette conjugaison a pour effet d'abaisser le potentiel d'oxydation de la molécule et au cours du processus d'oxydation on remarque la perte préférentielle du groupement  $\text{SiMe}_3^+$ .<sup>45d</sup> Dans tous les cas, l'électrolyse conduit à la formation de l' $\alpha$ -amino nitrile correspondant (composés **61**, **62**, **63**) selon un mécanisme ECE et revient formellement à la substitution d'un atome d'hydrogène (ou du groupement TMS) par une fonction nitrile.

La stéréosélectivité rencontrée lors de l'addition d'un ion cyanure sur un iminium cyclique a également été étudiée.



**Schéma 3-16. Stéréosélectivité lors de l'addition d'un ion cyanure sur un iminium cyclique.**

Cette stéréosélectivité varie en fonction de la position du substituant porté par le cycle. Dans tous les cas, le groupement nitrile est toujours situé en position axiale en raison de la présence d'un effet anomère entre le doublet non liant de l'atome d'azote et la liaison  $\sigma$  antiliante C–CN.



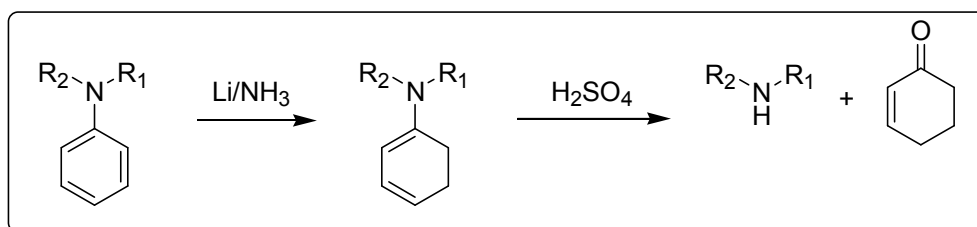
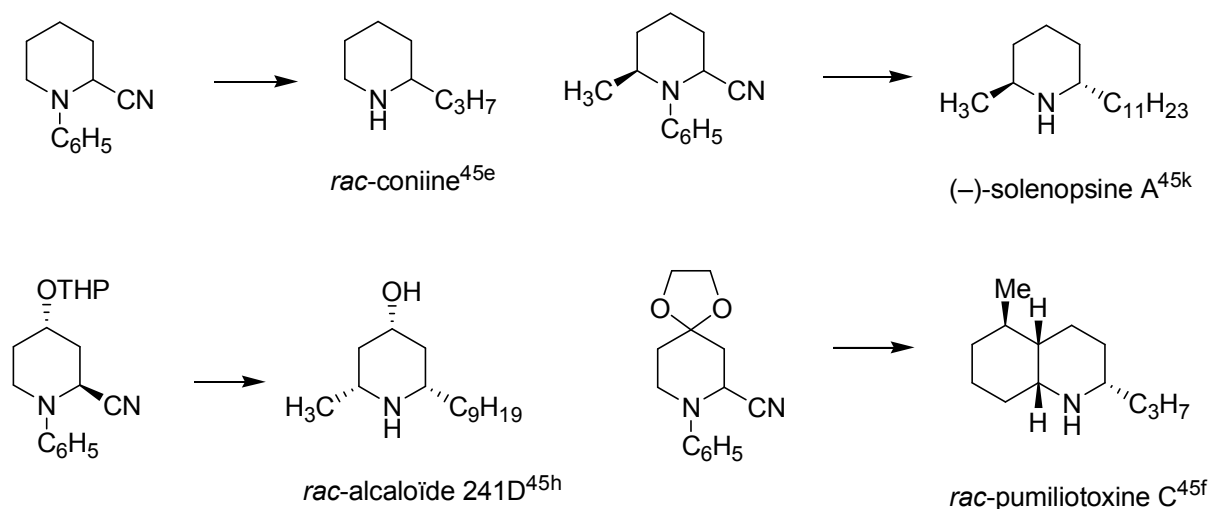
**Schéma 3-17. Règles de Stevens lors de l'addition de nucléophiles sur un ion iminium**

Dans le cas de l'amine **66** la cyanation anodique conduit à la formation d'un seul régioisomère présent en revanche sous la forme de deux stéréoisomères en proportions égales. Ceci s'explique par la présence de contraintes  $A^{1,2}$  qui déstabilisent l'iminium **A** pour conduire à l'iminium **B** dans lequel l'angle dièdre formé par le groupement phényle et méthyle est proche de  $85^\circ$  (Schéma 3-17). L'attaque de l'ion cyanure s'effectue sous contrôle stéréoélectronique et selon un mode axial pour conduire au mélange des amines **67** et **68**. Il faut également noter que l'incorporation des ions  $CN^-$  s'effectue selon les règles de Stevens qui précisent que, parmi les quatre états de transition possibles, ceux qui possèdent une conformation chaise sont énergétiquement favorisés.<sup>54</sup>

A l'inverse, lorsque qu'un groupement méthyle (molécule **71**) est présent en position 4 du cycle, on constate la présence d'un seul stéréoisomère. Dans ce cas, il faut prendre en compte la présence de contraintes 1,3-diaxiales entre les groupements  $R_1$  et  $R_2$  qui déstabilisent alors le conformère **B**. Ce même phénomène est observé lors de l'étude de la cyanation des molécules ananchomériques **69** et **73**. A partir de ces constatations, il a été possible de synthétiser différentes molécules naturelles comme la coniine, la (-)

<sup>54</sup> R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 289.

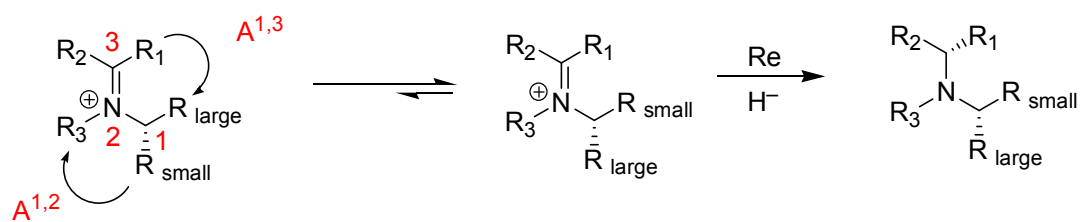
solénopsine, l'alcaloïde 241D ou encore la pumiliotoxine C. Au cours de ces différentes approches synthétiques, les chaînes carbonées ont été incorporées à l'aide d'une séquence de métallation-alkylation des  $\alpha$ -amino nitriles présentés sur le schéma 3-18. Dans tous les cas, la coupure de la liaison N-aryle a été effectuée par hydrolyse de l'énamine résultant de la réduction ménagée du cycle aromatique à l'aide de lithium dans l'ammoniac liquide selon le protocole décrit par Birch.



**Schéma 3-18. Molécules préparées par cyanation anodique d'amines tertiaires aromatiques.**

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris l'étude de la cyanation d'amines tertiaires porteuses d'un auxiliaire chiral. Pour des raisons de coût et d'efficacité nous avons retenu la (-)- $\alpha$ -phényléthylamine ( $\alpha$ -PEA) comme source d'azote et de chiralité. Le point central de cette approche consiste à contrôler la configuration absolue du carbone C3 lors de l'incorporation d'un ion hydrure lors du processus de décyanation réductrice. Il faut prendre appui sur des interactions favorables de type A<sup>1,3</sup> comme indiqué sur le schéma ci-dessous.





**3-19. Contrôle de la configuration d'un carbone prochiral par interactions Allyliques 1,3.**

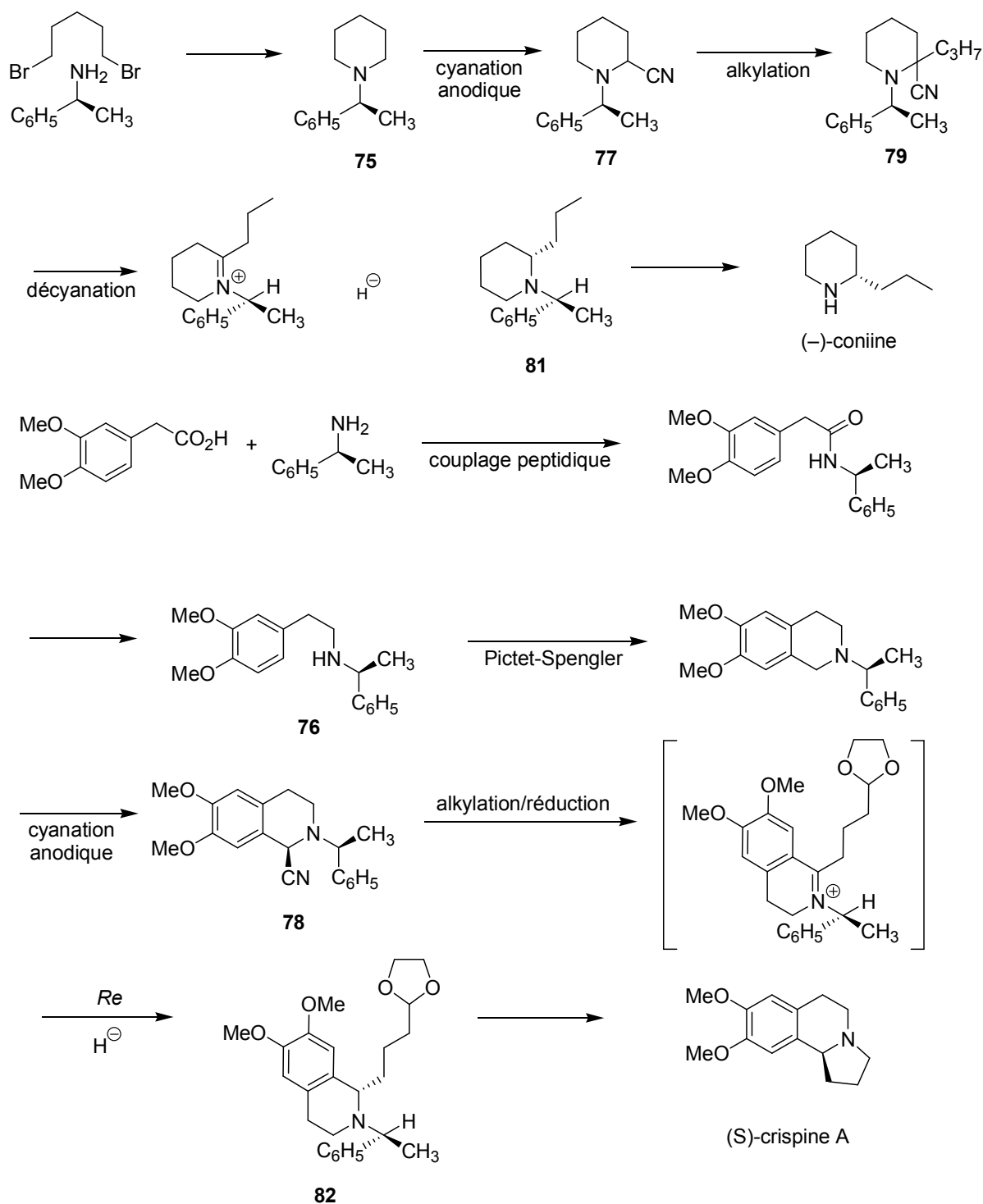


Schéma 3-20. Synthèse de la (-)-coniine et de la (-)-crispine A par voie anodique et alkylation d'un  $\alpha$ -aminonitrile.

Dans ce cas, l'attaque de l'ion hydrure s'effectue selon la face *Re* la plus dégagée (en avant du plan) selon un mode *unlike* pour conduire à l'adduit de configuration absolue *R,R* si  $R_3 > R_2 > R_1$ .

Ainsi, les synthèses de la (-)-coniine et des deux énantiomères de la crispine A ont été réalisées avec des rapports énantiomériques de 98:2.<sup>51g, j</sup> Dans les deux exemples étudiés, l'incorporation de la source d'azote et de chiralité a été effectuée par deux modes de cyclisation différents. Le premier utilise la synthèse de la pipéridine **75** selon le mode décrit par Eguchi et amélioré au laboratoire, alors que le second utilise la cyclisation de type Pictet-Spengler de la phényléthylamine **76** qui prend appui sur le caractère  $\pi$ -nucléophile du noyau aromatique. La synthèse des  $\alpha$ -aminonitriles **77** et **78** s'effectue dans les deux cas par voie anodique permettant ainsi l'activation du carbone  $\alpha$  du système hétérocyclique.

L'action d'une base forte telle que le LDA se traduit par la formation d'un  $\alpha$ -amino carbanion que l'on peut condenser sur le dérivé halogéné requis pour conduire aux nouveaux  $\alpha$ -amino nitriles à structure quaternaire **79** et **80**. Comme indiqué ci-dessus, le contrôle de la configuration absolue du carbone C2 de la pipéridine **81** et du carbone C1 de l'isoquinoline **82** se font lors de l'étape de décyanation réductrice par le biais des contraintes A<sup>1,3</sup>, selon un rapport diastéréoisomérique proche de 85:15 dans les deux modèles étudiés. Divers aménagements fonctionnels, incluant une étape d'hydrogénolyse destinée à retirer la copule chirale, permettent d'accéder respectivement à la (-)-coniine et à la (-)-crispine A avec des rendements globaux compris entre 45% et 60% calculés à partir de l' $\alpha$ -PEA commerciale.

***Chapitre 4 : Synthèse asymétrique de 1,2,3,4-THIQs et électrosynthèse d'oxadiazole***

## 4 Synthèse asymétrique de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines non oxygénées en position 6 et 7.

### 4.1 Projet de recherche et approche retenue.

La séquence réactionnelle présentée sur le schéma 3-20 permet un contrôle efficace de la configuration absolue du carbone C1 d'une isoquinoléine, et en particulier celui des 6,7-diméthoxy-1-benzylisoquinoléines qui sont des précurseurs avancés vers la synthèse des morphinanes comme évoqué lors du premier chapitre de ce mémoire. Un examen rapide de la littérature montre que les méthodes permettant le contrôle de la configuration absolue d'isoquinoléines dépourvues de substituants oxygénés en position 6 et 7 du cycle sont rares. Il est en effet difficile d'utiliser les propriétés  $\pi$ -nucléophiles du cycle aromatique pour préparer une soit une imine ou un précurseur chiral par réaction de Pictet-Spengler ou de Bischler-Napieralski par exemple. Les versions asymétriques de ces deux réactions classiquement utilisées pour créer le carbone C1 du cycle semblent inopérantes. Il faut alors utiliser des méthodes non classiques comme par exemple la réaction de Zincke développée par Marazano au cours des années 1990 dans le but de préparer des sels d'isoquinolinium chiraux à partir d' $\alpha$ -PEA par exemple. Cette stratégie nous a immédiatement séduits car elle permet également la synthèse de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines chirales par simple réduction des sels par  $\text{NaBH}_4$ . Ainsi, décrit de manière rétrosynthétique sur le schéma 4-1, une voie destinée à la préparation d'isoquinoléines chirales pouvait être ouverte dès lors que la cyanation anodique de tels substrats était possible afin d'activer sélectivement la position C1 du cycle.<sup>55</sup> Afin de valider notre approche, deux cibles synthétiques ont été

---

<sup>55</sup> Pour l'activation par voie oxydante d'isoquinolines non activées en position 6 et 7 voir : Par voie photochimique (a) Liu, Q.; Li, Y.-N.; Zhang, H.-H.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 620. Complexes d'or (b) Xie, J.; Li, H.; Zhou, J.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, à compléter. IBX Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 5775. Ruthénium (c) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 7091. (d) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H.; Nakae, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312. *DIB* Shu, X.-Z.; Xia, X.-F.; Yang, Y.-F.; Ji, K.-G.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7464. *Alkyperoxy-iodane*. Sueda, T.; Kajishima, D.; Goto, S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3307. *DDQ* (e) Todd, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1199. (f) Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Seidel, T. M.; Suzuki, S.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859. *PHIO*. (g) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P.; Ochiai, M.; Inegana, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6913. *NBS* (h) Hametner, C.; Hemetsberger, M.;

retenues. Nos efforts ont été consacrés à la synthèse asymétrique d'une pyrrolo[2,1-a]isoquinoline et d'une 6*H*-isoquino[3,2-a]isoquinoline qui représentent les analogues respectifs de la (-)-crispine A et de la (-)-xylopinine.

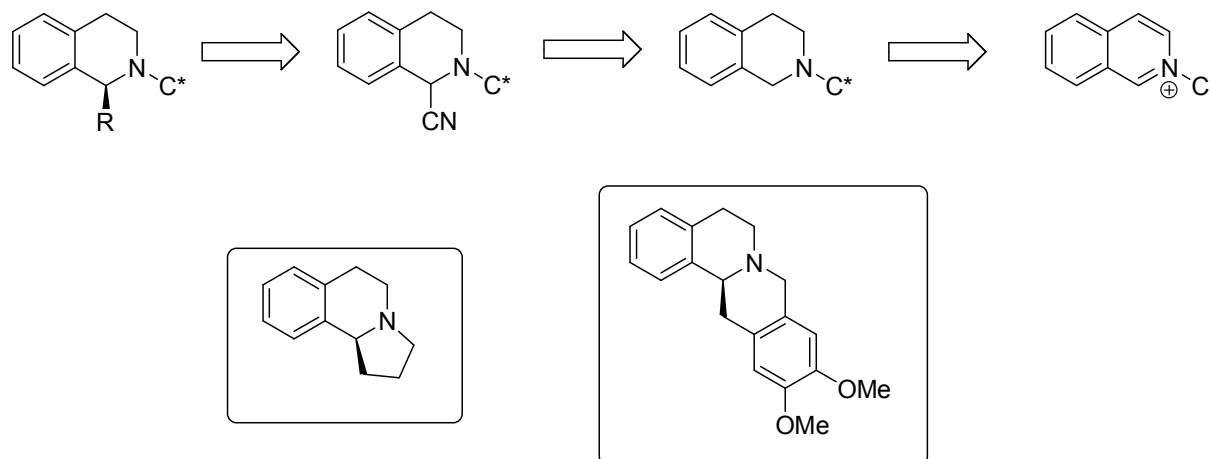


Schéma 4-1. Analyse rétrosynthétique et cibles synthétiques retenues.

## 4.2 Préparation de la THIQ (+)-4

### 4.2.1 Rappels historiques

La réaction de Zincke entre le sel de *N*-2,4-dinitrophenyl-pyridinium et une amine primaire telle que l' $\alpha$ -PEA permet une introduction efficace de la chiralité sur de tels systèmes hétérocycliques. La réaction consiste à remplacer formellement la 2,4-dinitroaniline par l'amine primaire selon un processus de type ANROC (Acronyme Anglo-Saxon signifiant **A**ddition of a **N**ucleophile and **R**ing **O**pening and **R**ing **C**losing).<sup>56</sup> Cette

Treu, M.; Mereiter, K.; Jordis, U.; Frölich, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 404. *Couplage déshydrogénant CuBr* (i) Li, Z.; Li, C.-J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6968. (j) Li, Z.; Li, C.-J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3672. (k) Li, Z.; Li, C.-J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11810. **Cyanation** : *Par voie photochimique* (l) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12709. *Complexes d'or* (m) Zhang, Y.; Peng, H.; Zhang, M.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2354.

<sup>56</sup> (a) Zincke, T.; Heuser, G.; Moller, W. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1904**, 296. (b) Kunugi, S. Okuboto, T.; Ise, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2282. (c) Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Synlett*, **1992**, 431. (d) Wong, Y.-S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Génisson, Y.; Chiaroni, A.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 729. (e) Barbier, D.; Marazano, C.; riche, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1767.

réaction a été découverte par Theodor Zincke en 1904 suite à la condensation de la pyridine sur le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène.

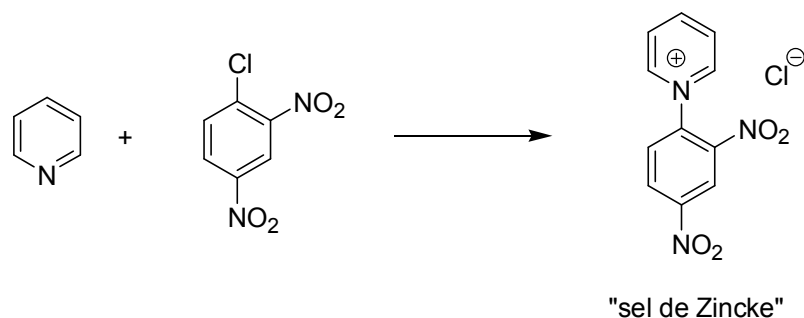


Schéma 4-2. Synthèse et structure d'un sel de Zincke.

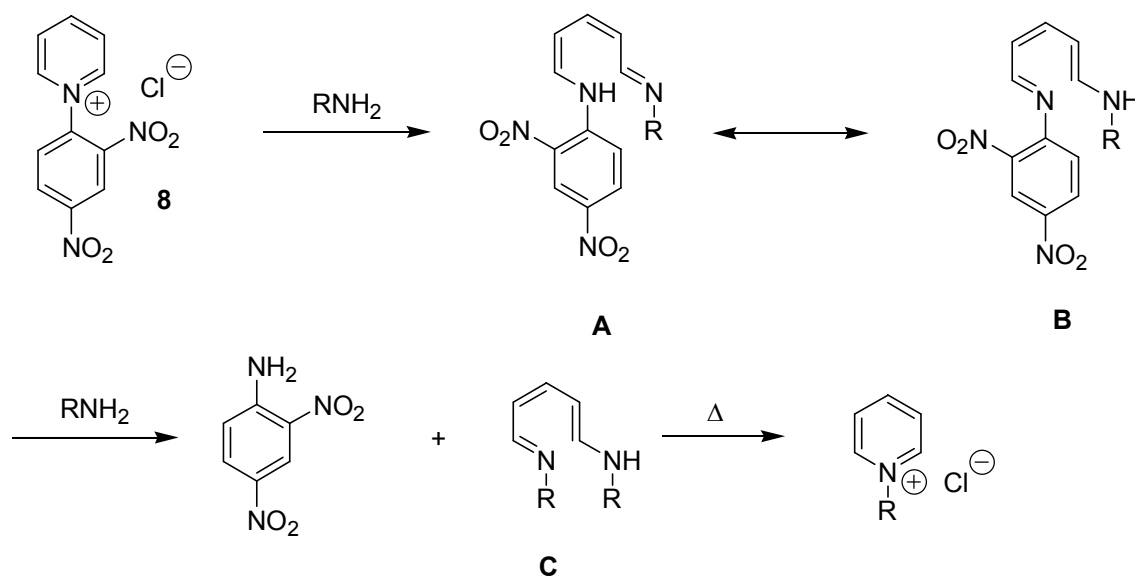


Schéma 4-3. Mécanisme de la réaction de Zincke

La réaction de Zincke débute par l'attaque de l'amine en position C2 (ou C6) du sel de pyridinium pour conduire au composé d'addition ouvert **A** que l'on dénomme 5-(2,4-dinitroanilino)-penta-2,4-dièniminium. Cette espèce (de couleur rouge en raison de la présence d'un système conjugué) est en équilibre tautomère avec la forme **B** sur laquelle vient s'additionner sur la fonction azométhine un deuxième équivalent d'amine primaire pour conduire à un nouveau sel d'aminopentadièniminium **C**. Au cours de cette opération on constate la perte de 2,4-dinitroaniline qui ne peut se réintroduire sur le système diénique en raison de la très faible nucléophilie de son atome d'azote. Le composé **C** peut conduire à un nouveau sel de pyridinium par réaction d'électrocyclisation qui constitue l'étape lente de

cette réaction. Cette réaction est réalisée dans un solvant alcoolique et est tributaire de la nature du système hétérocyclique (*vide infra* pour les sels de pyridinium). A titre d'exemple, il est nécessaire de chauffer les sels de pyridinium dans le *n*-butanol (Eb. = 120 °C) alors qu'un chauffage dans l'éthanol (Eb. = 80 °C) est quasiment inopérant.<sup>57</sup>

## 4.2.2 Synthèse de l'hexafluorophosphate d'isoquinolinium (-)-3

### 4.2.2.1 Synthèse du sel de Zincke 1

L'ouverture des sels de Zincke permet également la synthèse de sels d'isoquinolinium chiraux non racémiques. En appliquant et en étudiant de manière approfondie cette réaction, Marazano a démontré que les sels de Zincke dérivés de l'isoquinoline sont susceptibles de se condenser sur des amines dérivées du pool chiral comme le (*R*)-phénylglycinol. La réaction est effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante et peut-être étendue à d'autres amines comme l' $\alpha$ -PEA.

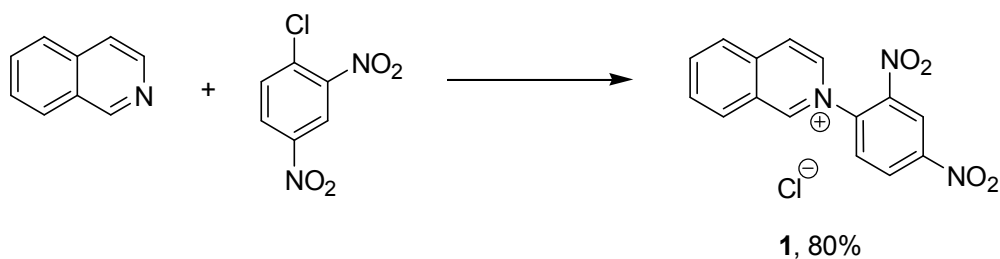


Schéma 4-4. Synthèse du sel de Zincke 1.

Notre approche débute par la synthèse du sel de Zincke **1** par condensation de l'isoquinoline commerciale avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène. La réaction a tout d'abord été réalisée dans l'acétone, mais après quelques jours de chauffage, les rendements étaient compris entre 20% et 30% après filtration chlorure de pyridinium **1** sur Buchner. Afin d'améliorer les rendements, nous avons réalisé la réaction sans solvant en mélangeant une quantité équimolaire de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène finement broyé et d'isoquinoline. Après formation d'une pâte homogène, le mélange est chauffé à 80 °C pendant 1 h pour conduire à un solide marron que l'on remet en suspension dans le minimum d'acétone. Après 6 h de chauffage au reflux de l'acétone, la solution est filtrée sur Büchner pour conduire à une poudre jaune que l'on peut utiliser sans purification ultérieure.

<sup>57</sup> Travaux non publiés.



#### 4.2.2.2 Echange d'azote entre le sel de Zincke **1** et l' $\alpha$ -PEA; synthèse du sel d'isoquinolinium **2**.

La synthèse du chlorure d'isoquinolinium chiral **2** est réalisée par addition successive de 1,2 équivalents de diéthylamine sur une solution du sel **1** dans le dichlorométhane (Schéma 4–5). On constate l'apparition instantanée d'une coloration rouge intense, puis 1,2 équivalents d' $\alpha$ -PEA sont ajoutés au mélange réactionnel. La solution est agitée à température ambiante pendant 48 h, puis le dichlorométhane est évaporé sous vide. La pâte rouge est reprise dans une solution aqueuse à laquelle on aura ajouté quelques gouttes d'ammoniaque concentré. Cette phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle qui a pour but d'extraire la totalité de la 2,4-dinitroaniline du mélange.<sup>58</sup>

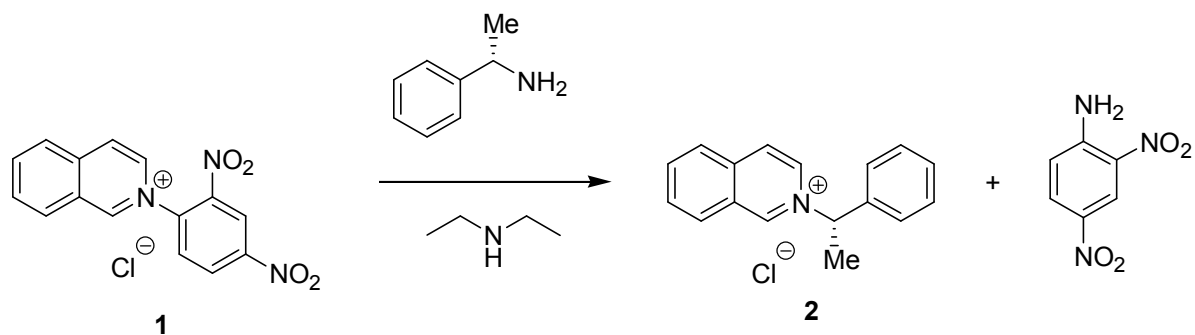


Schéma 4-5. Synthèse du sel d'isoquinolinium **2** par échange d'azote.

La phase aqueuse ainsi obtenue est décantée, puis l'eau est évaporée sous pression réduite pour conduire à une pâte jaune qui est dissoute dans de l'éthanol. Ce dernier est évaporé sous pression réduite puis cette opération est renouvelée trois fois jusqu'à ce que le chlorure de pyridinium **2** soit obtenu sous la forme d'un solide visqueux avec un rendement de 80%. Ce chlorure de pyridinium peut être utilisé dans l'étape suivante sans purification ultérieure. Il faut noter qu'il est difficile de connaître la pureté exacte du composé. En effet, si la RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un seul composé, nous ne pouvons pas exclure la présence d'eau résiduelle au sein du produit qui est par nature fortement hygroscopique. Au cours de cette étude, nous avons été à même de mesurer par intégration relative des signaux enregistrés en RMN  $^1\text{H}$ , la proportion d'éthanol dans le mélange. De manière générale, les différents échantillons de sel **2** contiennent moins de 5% d'éthanol. Pour une mesure précise du pouvoir rotatoire spécifique de la molécule, nous avons effectué une métathèse anionique directement sur la solution aqueuse. Ainsi, un excès d'acide

<sup>58</sup> La majeure partie de la 2,4-dinitroaniline est retirée de la phase aqueuse par filtration.

hexafluorophosphorique à 35% est additionné sur la phase aqueuse préalablement extraite à l'acétate d'éthyle. On constate la précipitation du sel d'hexafluorophosphate d'isoquinolinium (-)-**3** qui est extrait à l'aide de dichlorométhane pour conduire à une poudre jaune possédant un point de fusion de 106 °C avec un rendement de 60% à partir du sel de Zincke **1**. La valeur du pouvoir rotatoire spécifique est de  $-78$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ). Un spectre RMN  $^1\text{H}$  est réalisé à partir d'une solution du sel (-)-**3** dissous dans le chloroforme deutéré. On constate la présence d'un quadruplet ( $^3J = 7,0$  Hz, 1 H) caractéristique à  $\delta = 6,17$  ppm. De manière similaire, le proton H1 du cycle résonne sous la forme d'un singulet (1 H) à  $\delta = 9,8$  ppm. L'analyse par RMN  $^{13}\text{C}$  et montre la présence de 15 signaux indépendants parmi lesquels on distingue facilement un signal de type primaire à  $\delta = 20,3$  ppm que l'on attribue facilement au groupement méthyle ainsi qu'un carbone benzylique de type tertiaire à 71,1 ppm. L'analyse par spectrométrie de masse montre la présence d'un cation à une masse exacte de 234,12827 u.m.a. correspondant à la formule brute recherchée.

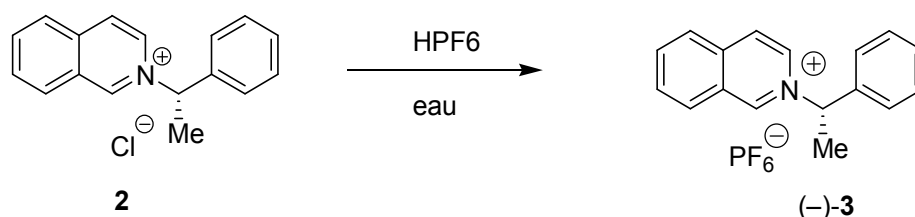


Schéma 4-6. Métathèse anionique entre un chlorure et un hexafluorophosphate d'isoquinolinium.

#### 4.2.3 Réduction par ion hydrure du sel (-)-**3** ; synthèse de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline, (+)-**4**

La réduction des sels de pyridinium ou d'isoquinolinium par le borohydure de sodium est une méthode bien connue des chimistes organiciens pour accéder aux dérivés saturés correspondants.<sup>59</sup> Comme indiqué sur le schéma 4-7, divers problèmes liés à la formation d'une énamine intermédiaire peuvent survenir au cours d'une telle transformation. Au cours des premiers essais, le sel d'isoquinolinium (-)-**3** (ou le chlorure **2**) est mis en suspension dans du méthanol en présence de quatre équivalents de borohydure de sodium. L'analyse du brut réactionnel montre la présence d'un mélange de produits au sein desquels on distingue la THIQ attendue (+)-**4** et la présence probable de l'énamine intermédiaire **A**. Une filtration sur gel de silice permet l'élimination de cette dernière mais n'apporte pas d'amélioration sur le plan de la pureté de la THIQ (+)-**4**.

<sup>59</sup> Hudlicki, M. in «Reductions in Organic Chemistry » 2<sup>nd</sup> Ed. ACS Monograph 188, 1996.

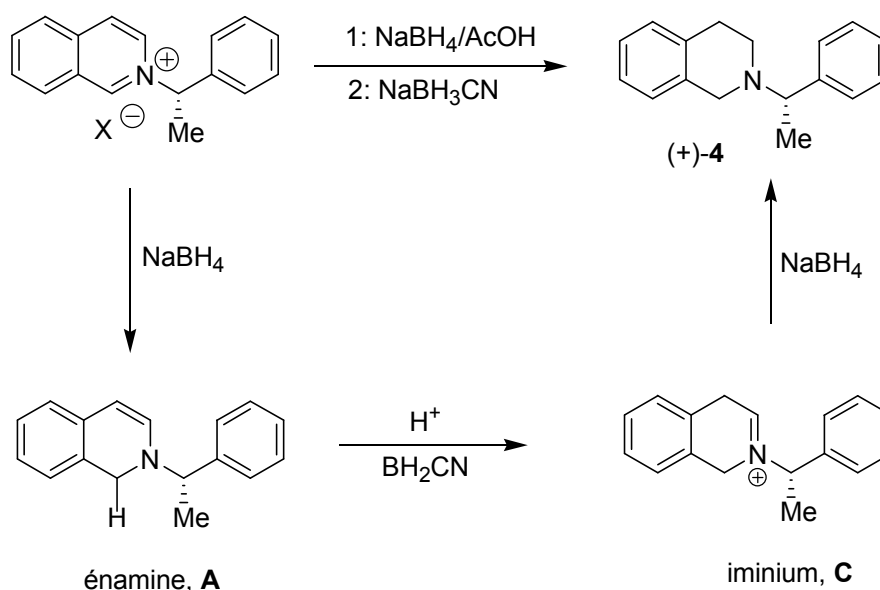


Schéma 4-7. Mode de réduction du sel d'isoquinolinium (-)-3 en présence de NaBH<sub>4</sub>.

Afin de pallier à ces différents inconvénients, nous avons ajouté une source de proton à la solution sous la forme de deux équivalents d'acide acétique. A l'aide de ces conditions opératoires, la protonation de l'énamine **A** est favorisée, mais la présence d'acide acétique conduit également à la destruction du borohydrure de sodium par formation d'hydrogène gazeux. Ainsi, l'addition de quatre équivalents de NaBH<sub>4</sub> à une suspension de chlorure d'isoquinolinium **2** en suspension dans le THF se traduit par la formation de la THIQ (+)-**4** avec des rendements variables compris entre 60 et 85% après purification sur gel de silice. On constate au cours de ces expériences un important dégagement d'hydrogène ainsi que la présence d'impureté en proportions variables (de 0 à 5%) non séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. Si, en revanche, les impuretés sont éliminées au cours de l'étape d'électrolyse suivante, il était souhaitable de trouver une solution à ce problème. Nous avons pensé que l'iminium **B** pouvait être intercepté sous la forme d' $\alpha$ -aminonitrile. Ainsi divers hydrures tel que NaBH<sub>3</sub>CN ont été testé en vue réduire sélectivement le carbone C1 de l'isoquinoline.<sup>60</sup> Curieusement, lorsque 2 équivalents de NaBH<sub>3</sub>CN sont additionnés au sel d'isoquinolinium (-)-**3**, nous avons constaté la formation de l' $\alpha$ -amino nitrile **D** avec un rendement maximum de 5% accompagné de la THIQ (+)-**4** que l'on obtient alors avec un rendement de 80% et avec une pureté supérieure à celles obtenues par réduction classique au NaBH<sub>4</sub>. Cette THIQ est lévogyre comme le montre le pouvoir rotatoire spécifique de +9,2 (*c* 0,5 CHCl<sub>3</sub>). Ce résultat peut s'expliquer par la

<sup>60</sup> Wisian-Neilson, P.; Das, M. K. ; Spielvogel, B. *Inorg. Chem.*, **1978**, *17*, 2327.

formation intermédiaire de cyanoborane ( $\text{BH}_2\text{CN}$ ) qui est susceptible de jouer le rôle d'un acide de Lewis efficace et de promouvoir la tautomérisation énamine-iminium de manière plus efficace que l'acide acétique. Ainsi, la formation probable de polymères par condensation de l'énamine sur l'iminium ne se peut se produire.

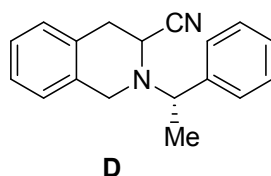


Figure 4-1. Structure de l' $\alpha$ -aminonitrile D.

### 4.3 Synthèse de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-6

#### 4.3.1 Rappels bibliographiques

Comme indiqué dans le paragraphe 3.4.4.1 la cyanation par voie anodique d'amines tertiaires a été découverte en 1969 par Andreades et Zahnov, et reprise au laboratoire vers le milieu des années 1990. Diverses méthodes catalytiques utilisant des complexes métalliques ou la lumière ont été publiées récemment.

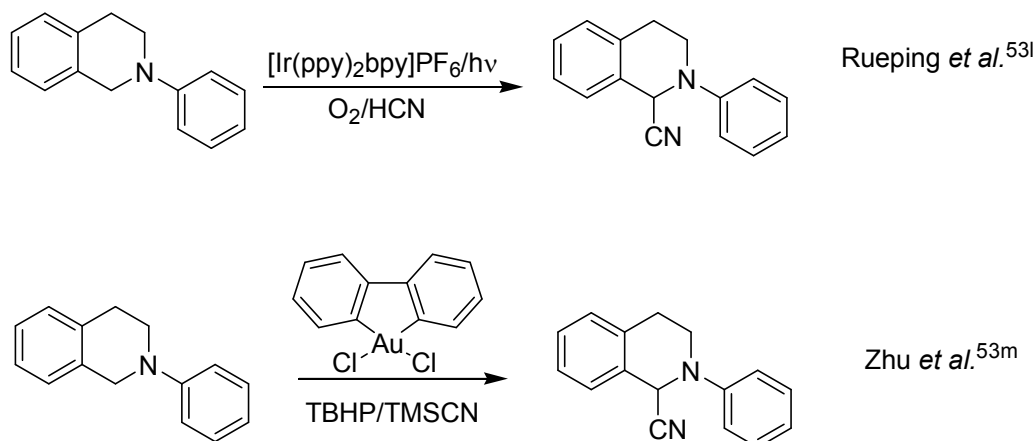


Figure 4-2. Approches récentes pour la cyanation d'isoquinolines.

Ces différentes approches sont destinées à la fonctionnalisation de la position C1 d'une isoquinoline substituée à l'azote par un groupement aromatique. À l'examen de ces résultats, quelques questions fondamentales liées au processus de cyanation demeurent néanmoins en suspens. Le mécanisme généralement évoqué passe par la formation d'un radical cation selon le mécanisme E.C.E décrit ci-dessous. L'étape déterminante consiste en l'abstraction d'un électron du doublet non liant de l'atome d'azote par le couple redox de

l'agent oxydant. Cette étape est possible dès lors que le potentiel redox standard de ce dernier est supérieur à celui du couple redox de l'amine et de son radical cation. Cette étape déterminante est facilitée par la présence du noyau aromatique qui abaisse le potentiel d'oxydation de l'atome d'azote. La suite de la réaction consiste en la déprotonation régiosélective du radical cation **A**, selon la structure de l'amine, et notamment en fonction du nombre de protons adjacents, deux voies concurrentes sont possibles. Dans le cas des THIQs, la voie privilégiée consiste à retirer le proton de la position C1 de **A** pour conduire au radical neutre **B1**. D'après une étude récemment publiée, les radicaux carbonés neutres du type de **B2** s'oxydent à des potentiels proches de  $-1,0$  V (ECS) soit un écart d'environ 2 V par rapport à l'amine de départ. Par conséquent, ce dernier s'oxyde au fur et à mesure de sa formation pour conduire au cation iminium **D2** sur lequel s'additionne l'ion cyanure.

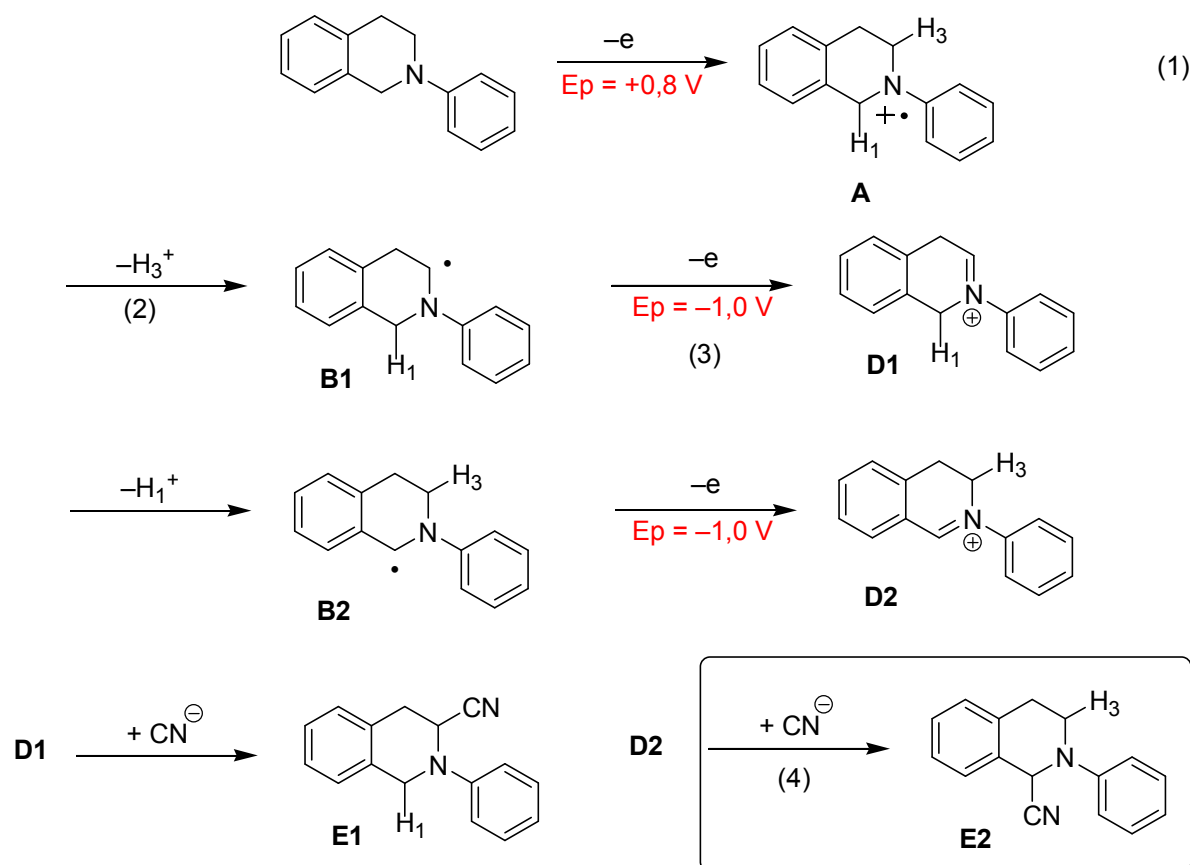


Schéma 4-8. Synthèse d'une 1-cyanoisoquinoline par voie oxydante.

Dans ces deux derniers cas étudiés, le noyau aromatique joue non seulement un rôle d'activateur vis-à-vis de l'étape d'oxydation, mais oriente également l'étape de déprotonation sur le cycle de la THIQ. Dans aucune de ces études n'est mentionnée la présence du régioisomère portant le groupement nitrile en C3. En effet, des interactions

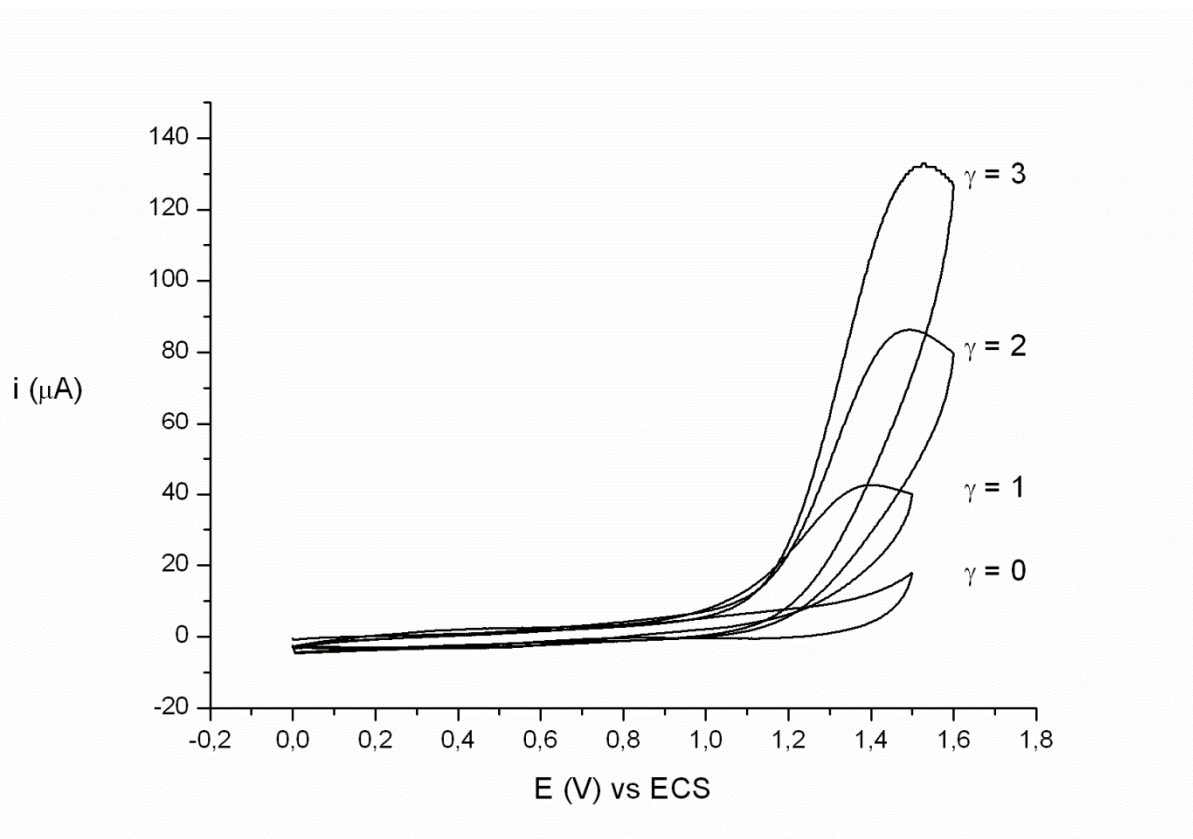
importantes entre l'orbitale demie-vacante du radical cation et de la liaison  $\sigma$  C1-H favorisent la déprotonation en C1. On peut également considérer que l'iminium de nature benzylique **D2** est plus stable d'un point de vue thermodynamique, mais ceci n'est vrai que dans le cas des THIQs.

Bien qu'efficace, la synthèse de tels composés ne présente par d'intérêt synthétique particulier. En effet, si la position C1 est activée, il n'est pas possible de libérer la fonction amine primaire, ni par voie oxydante, ni par voie réductrice sans toucher le cycle benzénique de la THIQ. Il est donc nécessaire de greffer un groupement aliphatique de type benzylique qu'il est possible de retirer en fin de synthèse par réaction d'hydrogénolyse. Les analyses par voltammétrie cyclique ont porté sur l'établissement des potentiels d'oxydation respectifs des ions cyanures et de la THIQ (+)-**4** afin de définir les meilleures conditions expérimentales. En effet, diverses études ont montré que les ions cyanures étaient facilement oxydables par voie anodique et qu'il était donc possible de les oxyder directement à l'électrode ou bien indirectement par le radical cation.

#### **4.3.2 Etude par voltammétrie cyclique de la cyanation anodique de la THIQ (+)-4**

##### **4.3.2.1 Voltammogramme cyclique d'une solution de NaCN dans le MeOH/LiClO<sub>4</sub>.**

Comme tous les anions, les ions cyanures sont riches en électrons et sont susceptibles de s'oxyder à l'anode de carbone vitreux. Pour la suite de nos expériences, il était important de vérifier si ces derniers s'oxydaient à un potentiel supérieur à celui de la THIQ (+)-**4**. Il faut également vérifier le caractère non oxydable du solvant et de l'électrolyte support. Il est classiquement admis que le méthanol ne s'oxyde pas avant 2,0 V/ECS et que les ions ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> ne s'oxydent pas avant +3,0 V/ECS. Effectivement, lorsque l'on enregistre un premier voltammogramme ( $\gamma = 0$ ) à l'aide d'une électrode de carbone vitreux plongeant dans une solution de LiClO<sub>4</sub> (15 g/L) dans le méthanol, on ne constate pas d'apparition de courant notable avant 1,5 V/ECS.



**Figure 4-3. Voltammogrammes cycliques d'une solution de NaCN dans MeOH/LiClO<sub>4</sub> (15 g.L<sup>-1</sup>) enregistrés sur une électrode de carbone vitreux.  $\gamma = 0$  : en l'absence de NaCN,  $\gamma = 1-3$  : en présence d'une quantité croissante de NaCN (de 5 à 15 10<sup>-3</sup> M).**

En revanche, l'introduction d'une quantité croissante de cyanure de sodium dans la solution se traduit par l'apparition d'un système irréversible dont le potentiel de demi-vague est voisin de +1,2 V/ECS. L'addition d'une quantité croissante de NaCN ( $\gamma = 1-3$ ) a pour effet d'augmenter l'intensité du courant d'oxydation. Cette vague est celle de l'oxydation monoélectronique des ions CN<sup>-</sup> en radical CN<sup>•</sup> et ce simple résultat montre que le potentiel de demi-vague notre amine doit être inférieur à celui des ions cyanures si l'on désire effectuer une oxydation sélective.

#### 4.3.2.2 Voltammogramme cyclique d'une solution de THIQ (+)-4

Un voltammogramme cyclique est alors enregistré à partir d'une solution méthanolique de THIQ (+)-4 à une concentration de 15.10<sup>-3</sup> M. La vitesse de balayage est fixée à 50 mV.s<sup>-1</sup>. La borne anodique supérieure est fixée à 1,6 V/ECS, potentiel à partir duquel les ions cyanure s'oxydent de manière importante. On constate la présence d'un système irréversible biélectronique dont le potentiel de demi-vague est de +0,9 V/ECS. Ce dernier est moins anodique que celui des ions cyanures de 300 mV, il est alors possible

d'oxyder sélectivement la THIQ (+)-**4** si le potentiel de l'électrode ne dépasse pas 1,0 V/ECS. Ce résultat est en accord avec les différentes valeurs rapportées dans la littérature.

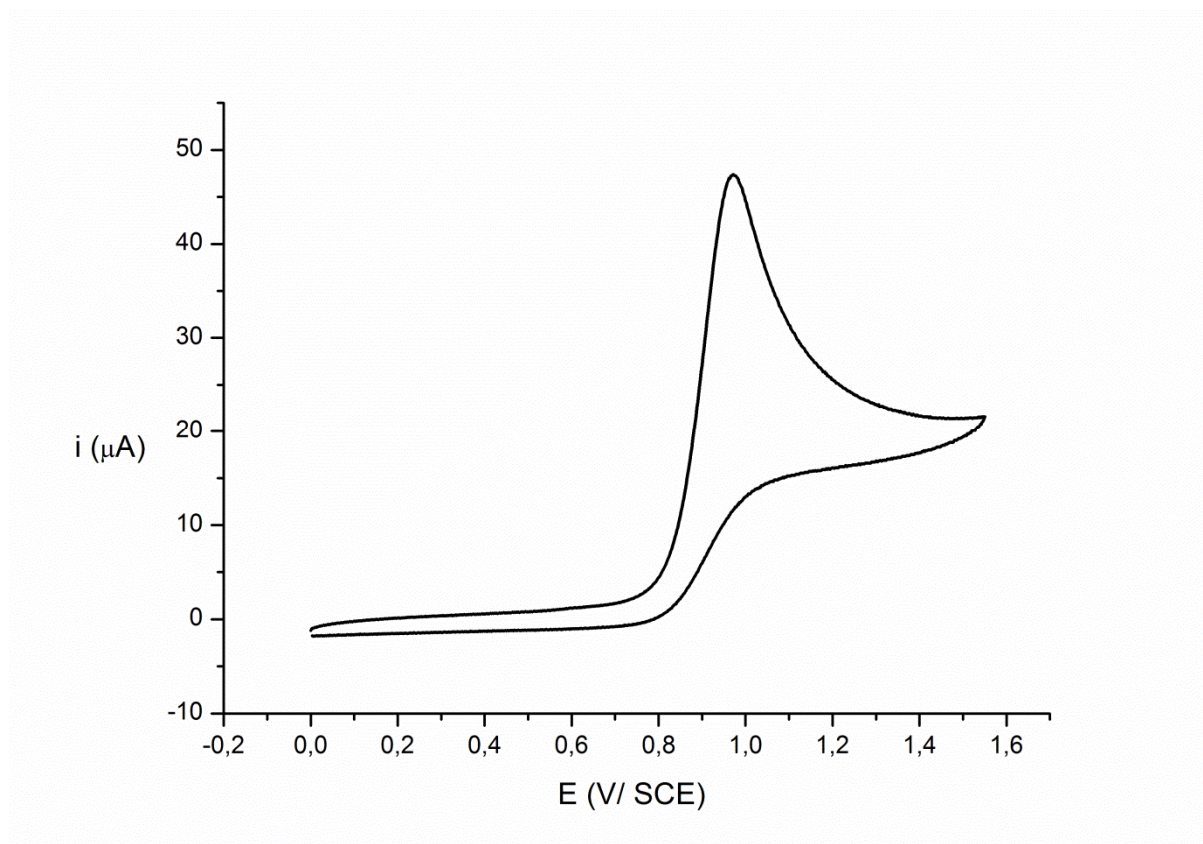


Figure 4-4. Voltammogramme cyclique de la THIQ (+)-**4** dissoute dans le MeOH/LiClO<sub>4</sub> (15 g.L<sup>-1</sup>) à une concentration de 5. 10<sup>-3</sup> M. Vitesse de balayage = 50 mV.s<sup>-1</sup>.

#### 4.3.2.3 Voltammogrammes cycliques d'une solution de THIQ (+)-**4** en présence d'ions cyanures à différentes concentrations.

L'addition de quantités croissantes de cyanure de sodium à la solution précédemment étudiée n'a pas donné les résultats attendus. En effet, nous avons constaté une augmentation du pic d'oxydation qui double d'intensité ( $\gamma = 1$ ) lors de l'addition d'un équivalent de cyanure de sodium. Le même phénomène se reproduit lorsque deux ( $\gamma = 2$ ) puis trois équivalents ( $\gamma = 3$ ) de cyanure de sodium sont ajoutés à la solution. Ce phénomène est typique d'une catalyse redox homogène en solution durant lequel on constate un retour de l'amine à son état d'oxydation initial selon l'équation (2) du schéma 4-9. Le caractère oxydant du radical cation (+)-**4**<sup>\*+</sup> prend alors le pas sur son caractère acide.



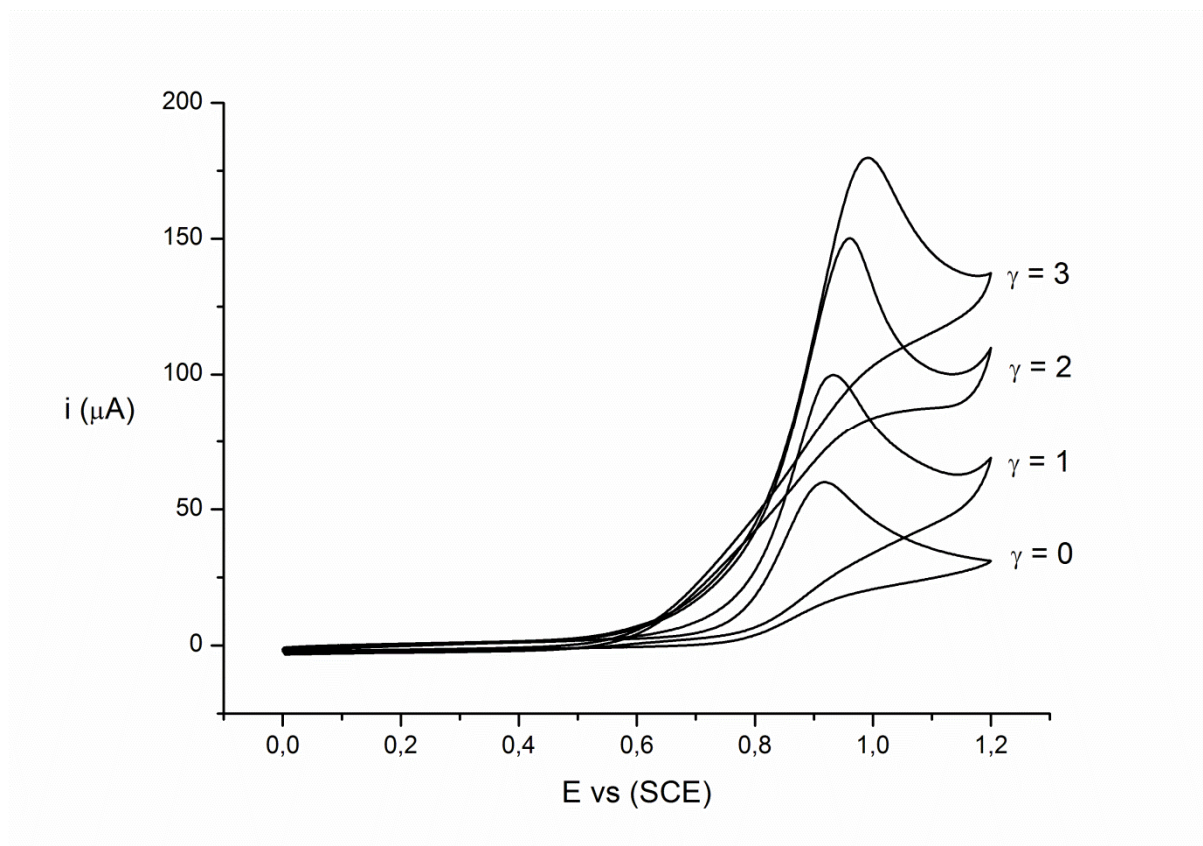


Figure 4-5. Voltammogramme cyclique de la THIQ (+)-4 dissoute dans le MeOH/LiClO<sub>4</sub> (15 g.L<sup>-1</sup>) à une concentration de 5. 10<sup>-3</sup> M en présence de quantités croissantes de NaCN. Vitesse de balayage = 50 mV.s<sup>-1</sup>.

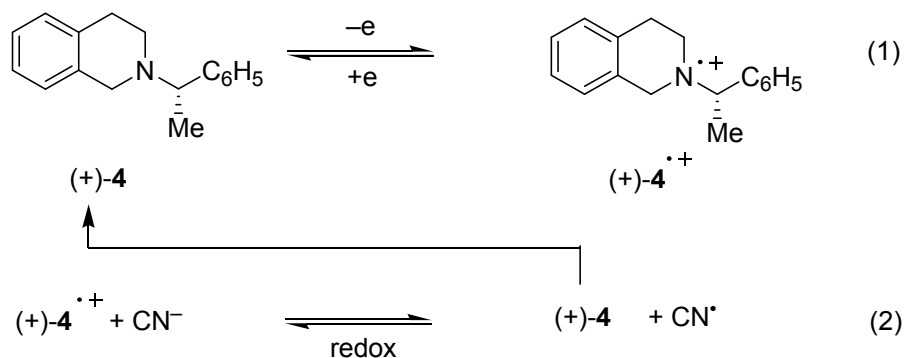


Schéma 4-9. Réaction redox entre (+)-4<sup>•+</sup> et les ions cyanures

Afin de confirmer ce phénomène, nous avons entrepris l'étude du comportement électrochimique d'un radical cation stable issu de l'oxydation de la *tris*-(4-bromophenyl)-amine (TBA).

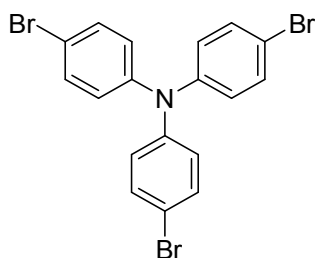


Figure 4-6. Structure moléculaire de la *tris*-(4-bromophényl)-amine (TBA).

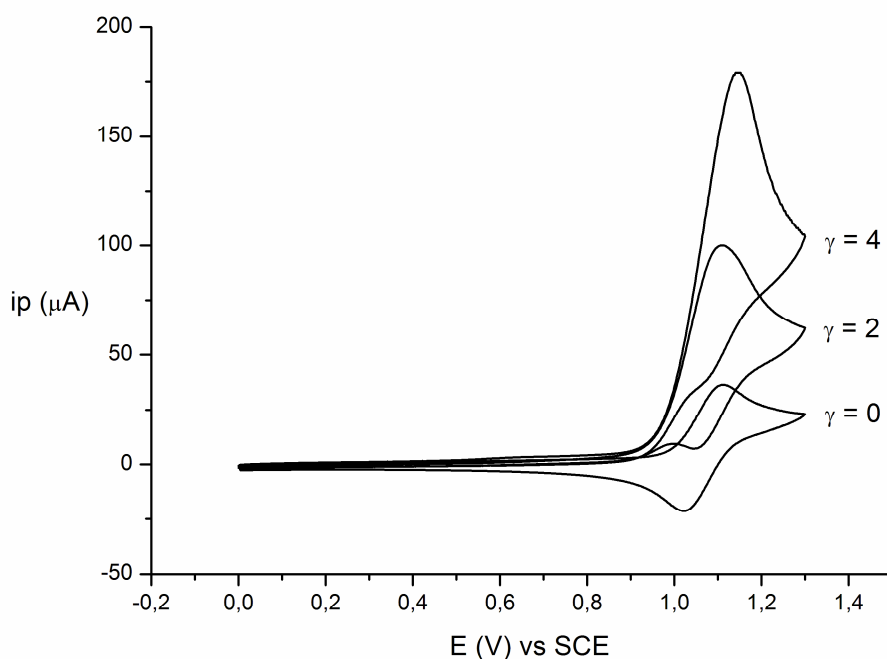
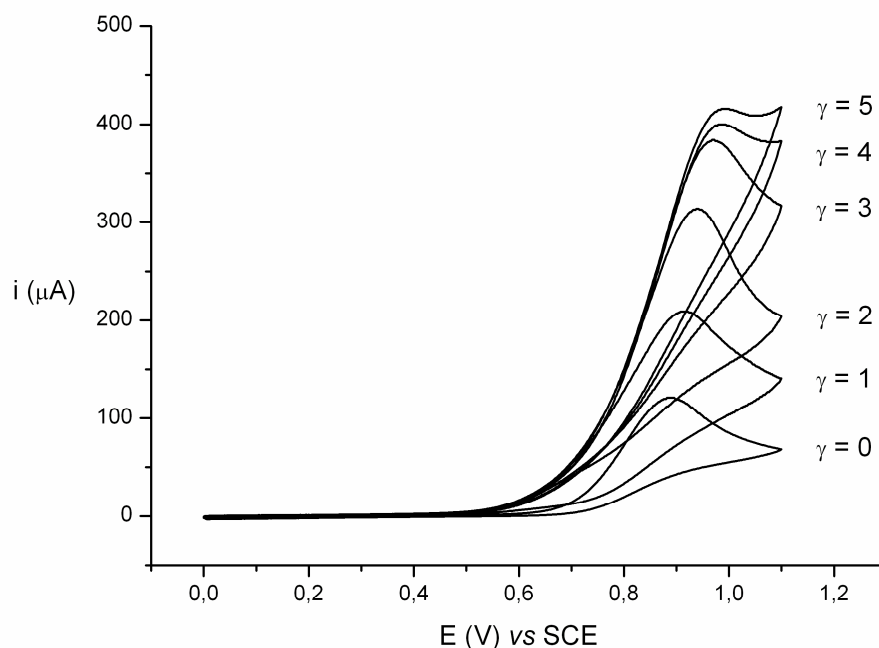


Figure 4-7. Voltammogrammes cycliques de la *tris*-(4-bromophényl)-amine (TBA) dissoute dans le MeOH/LiClO<sub>4</sub> (15 g.L<sup>-1</sup>) à une concentration de 5.10<sup>-3</sup> M en présence de quantités croissantes de NaCN. Vitesse de balayage = 50 mV.s<sup>-1</sup>.

Lorsque l'on réalise un voltammogramme cyclique sur une solution de la *tris*-(4-bromophényl)-amine à une concentration de 5.10<sup>-3</sup> M, on constate l'apparition d'un système monoélectronique quasi réversible avec un  $E_{pa} = 1,10$  V et un  $E_{pc} = 1,05$  V. Le rapport  $I_{pa}/I_{pc}$  est proche de 1 indiquant que le radical cation TPA<sup>•+</sup> est stable à l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique qui est réalisée à une vitesse de balayage de 50 mV.s<sup>-1</sup>. Comme la différence  $E_{pa}-E_{pc}$  est proche de 0.06V/n, nous sommes en présence d'un système monoélectronique rapide et nous pouvons affirmer dans ce cas que le potentiel redox standard du couple TBA/TBA<sup>•+</sup> est de +1,05 V/ECS. L'addition d'une quantité croissante de cyanure de sodium se traduit par la disparition du courant cathodique puisque le TBA<sup>•+</sup> est consommé par échange redox avec les ions cyanures en solution. Ceci se traduit

par une régénération du TBA à l'électrode et un accroissement du pic anodique. En effet, on enregistre une intensité de 200  $\mu\text{A}$  lors de l'addition de trois équivalents d'ions cyanure. Ce phénomène est en tout point similaire à celui observé pour la THIQ (+)-**4**, mis à part le fait que la durée de vie du radical cation (+)-**4**<sup>•+</sup> est nettement plus faible en raison de la réaction de déprotonation en concurrence. C'est en jouant sur ce facteur que nous avons pensé que les ions cyanures pouvaient aussi jouer le rôle de base.

Des expériences ont été poursuivies en augmentant les concentrations respectives de THIQ (+)-**4** et de cyanure de sodium. Nous supposons qu'à de plus fortes concentrations les ions cyanures pourraient favoriser le déplacement de l'équilibre réactionnel jusqu'à la formation de l'iminium **D2**. Les différents voltammogrammes sont présentés en Table 1 où sont également rapportés les différents rapports  $i_p/i_p^0$  enregistrés à différentes concentration et facteur d'excès  $\gamma$ . La valeur de ce rapport permet d'apprécier l'intensité globale de la catalyse redox.



**Table 1.** Ratio  $i_p/i_p^0$  mesuré à différentes concentrations et à différents facteur d'excès  $\gamma$ .

Entrée	Produit	$\gamma = 1$ ( $i_p/i_p^0$ )	$\gamma = 2$ ( $i_p/i_p^0$ )	$\gamma = 3$ ( $i_p/i_p^0$ )	$\gamma = 4$ ( $i_p/i_p^0$ )	$\gamma = 6$ ( $i_p/i_p^0$ )
1	(+)- <b>4</b> (5 mM)	1.66	2.48	2.98	3.60	–
2	(+)- <b>4</b> (15mM)	1.72	2.59	3.17	3.30	–
3	<b>TBA</b> (5 mM)	2.02	2.75	3.58	4.97	6.87

A l'examen de ces résultats, on s'aperçoit que le rapport  $i_p/i_p^0$  est proportionnel au facteur d'excès  $\gamma$ , que ce soit pour le **TBA** où bien pour la THIQ (+)-**4** à une concentration de 5mM. En revanche, lorsque la concentration en THIQ atteint 15 mM, l'accroissement du pic anodique ne s'effectue plus pour des concentrations en cyanure de sodium de 75mM. Ces derniers jouent alors leur rôle de base, diminuant ainsi la durée de vie du radical cation (+)-**4**<sup>•+</sup>. Ainsi, dans ces conditions opératoires, l'électrolyse de la THIQ (+)-**4** doit consommer la valeur théorique de 2F/mole, alors qu'à de plus faibles concentrations, il faut s'attendre à avoir une augmentation de ce bilan en raison de la présence éventuelle d'une catalyse redox en solution qui régénère la THIQ (+)-**4**.

### 4.3.3 Cyanation anodique d'une solution de THIQ (+)-4, synthèse de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5 par voie électrochimique

Les résultats précédents montrent que l'oxydation de la THIQ (+)-4 est possible par électrolyse à un potentiel contrôlé de +1,0 V/ECS. Compte-tenu de résultats antérieurs obtenus au laboratoire, cette électrolyse est réalisée à l'aide d'une électrode de carbone vitreux, dans un électrolyseur à compartiments non séparés. En effet, les  $\alpha$ -amino nitriles ne se réduisent à la cathode qu'à des potentiels très cathodiques, supérieurs à celui de la réduction du méthanol. Par conséquent, l'électrolyse consomme deux protons à la cathode pour un proton libéré à l'anode. De plus, la base électrogénérée à la cathode peut déprotoner le radical cation au fur et à mesure de sa formation. Comme nous l'avons établi lors d'études précédentes sur des substrats similaires, cet excès de base peut également conduire à une déprotonation en C3 et former le régioisomère correspondant. Pour éviter cette réaction parasite, il a été décidé que 0,5 équivalents d'acide acétique seraient ajoutés au milieu réactionnel.

La THIQ (+)-4 (de 2 à 3 g) est dissoute dans 0,3 L de méthanol contenant du LiClO<sub>4</sub> à une concentration de 15 g/L. A cette solution sont ajoutés 2 équivalents de NaCN qui se dissolvent progressivement par effet de l'agitation magnétique. Après consommation de 2,1 Faraday par mole de substrat, et une chute du courant d'oxydation (environ 10 mA) à moins de 5% de sa valeur initiale, l'électrolyse est arrêtée. Un nouveau voltammogramme est enregistré et on remarque l'absence du pic d'oxydation à +0,95 V/ECS. De l'eau est ensuite ajoutée et le méthanol est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane qui est séché puis évaporé sous pression réduite pour conduire à une huile visqueuse. Après filtration sur colonne de gel de silice, l' $\alpha$ -amino nitrile (+)-5 est obtenu sous la forme d'une huile très visqueuse avec un rendement de 75%. L'analyse de ce mélange par RMN <sup>1</sup>H montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 6/4.

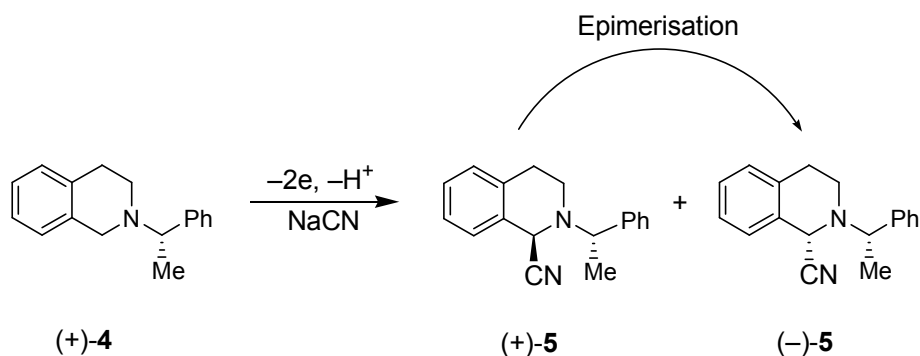


Schéma 4-10. Synthèse et épimérisation de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5.

On remarque en effet, la présence de deux systèmes singulets à 4,89 et 4,52 ppm lorsque le spectre est réalisé dans le  $C_6D_6$ , solvant dans lequel l'épimérisation du carbone C1, est lente. Par cristallisation lente de ce mélange dans un système biphasique constitué d'éther diéthylique et d'éther de pétrole, on note la formation de monocristaux (P.F. = 104 °C) qui ont été analysé par diffraction des rayons X. Comme indiqué sur la figure 4-8, il a été possible de déterminer la configuration absolue de l'isomère majoritaire qui s'est avérée être de nature C1(R) ; C1'(S). Ce composé est dextrogyre comme l'indique la mesure de son pouvoir rotatoire de +21 (c 1  $C_6H_6$ ) et qui a été mesuré dans le benzène pour éviter l'épimérisation lente du carbone C1. L'analyse par RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  de cet échantillon cristallin ne montre plus que la présence d'un seul isomère géométrique. Comme attendu, le proton H1 résonne sous la forme d'un singulet à  $\delta = 4,9$  ppm alors que le proton H1' résonne sous la forme d'un quadruplet ( $^3J = 6,5$  Hz) centré à  $\delta = 3.65$  ppm.

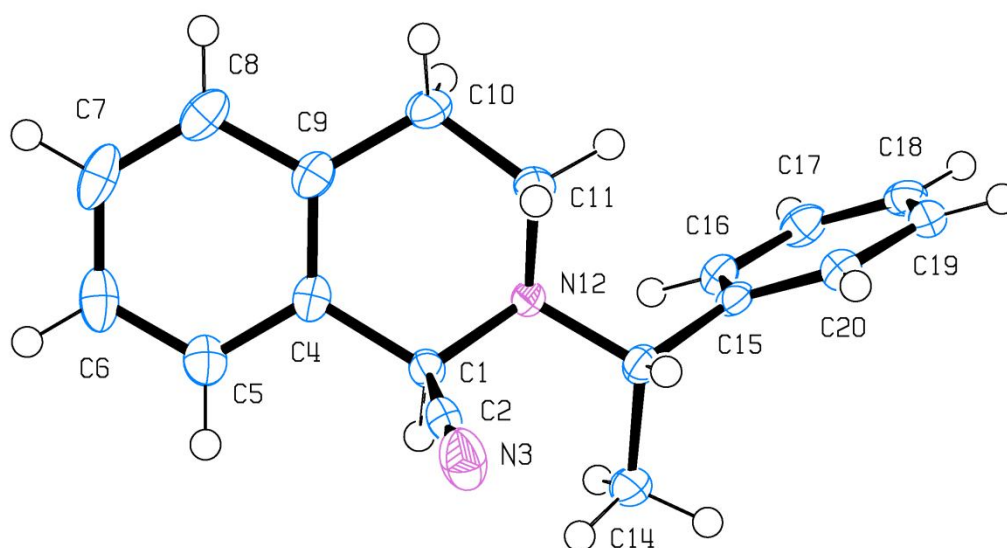


Figure 4-8. Diagramme ORTEP de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5.

En effet, lorsqu'une solution benzénique de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5 est abandonnée à température ambiante pendant 96 h, le pouvoir rotatoire spécifique devient lévogyre  $\{\alpha_D = -58, c = 1, C_6D_6\}$ . Ce phénomène est bien connu dans le cas du glucose et porte le nom de mutarotation. En effet, le carbone C1 est de type anomérique et la liaison C1-CN est susceptible de se dissocier pour former une paire d'ions en équilibre avec le diastéréoisomère de configuration absolue C1(S)-C1'(S) comme indiqué sur le schéma 4-11 ci-dessous.

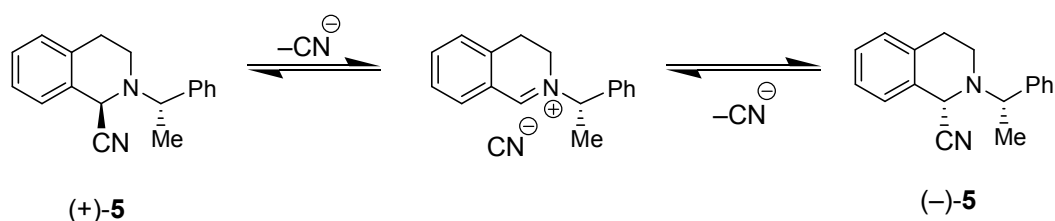


Schéma 4-11. Epimérisation du carbone C1 de l' $\alpha$ -aminonitrile 5 en solution.

Le bilan Faradique est conforme à la valeur théorique qui correspond au transfert de 2 électrons par molécule de THIQ. Le phénomène de catalyse redox, qui participe à une augmentation de la coulométrie par régénération de l'amine, est peu présent à l'échelle préparative. La génération d'une base à la cathode, permet d'expliquer ce résultat par une augmentation progressive du pH en solution.

Il restait à vérifier le potentiel d'oxydation de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5. En effet, pour être efficace, la formation de liaison C-C par voie oxydante suppose que le produit est plus difficilement oxydable que le substrat. Comme attendu, le voltammogramme cyclique d'une solution méthanolique de l' $\alpha$ -aminonitrile (+)-5 montre un système biélectronique irréversible à  $E_p = +1,25$  V/ECS. Ce recul du potentiel d'oxydation de 200 mV est probablement dû à l'effet inductif du groupement nitrile et à la présence d'un effet anomère marqué entre le doublet non liant de l'atome d'azote et la  $\sigma$  antiliante C-CN.

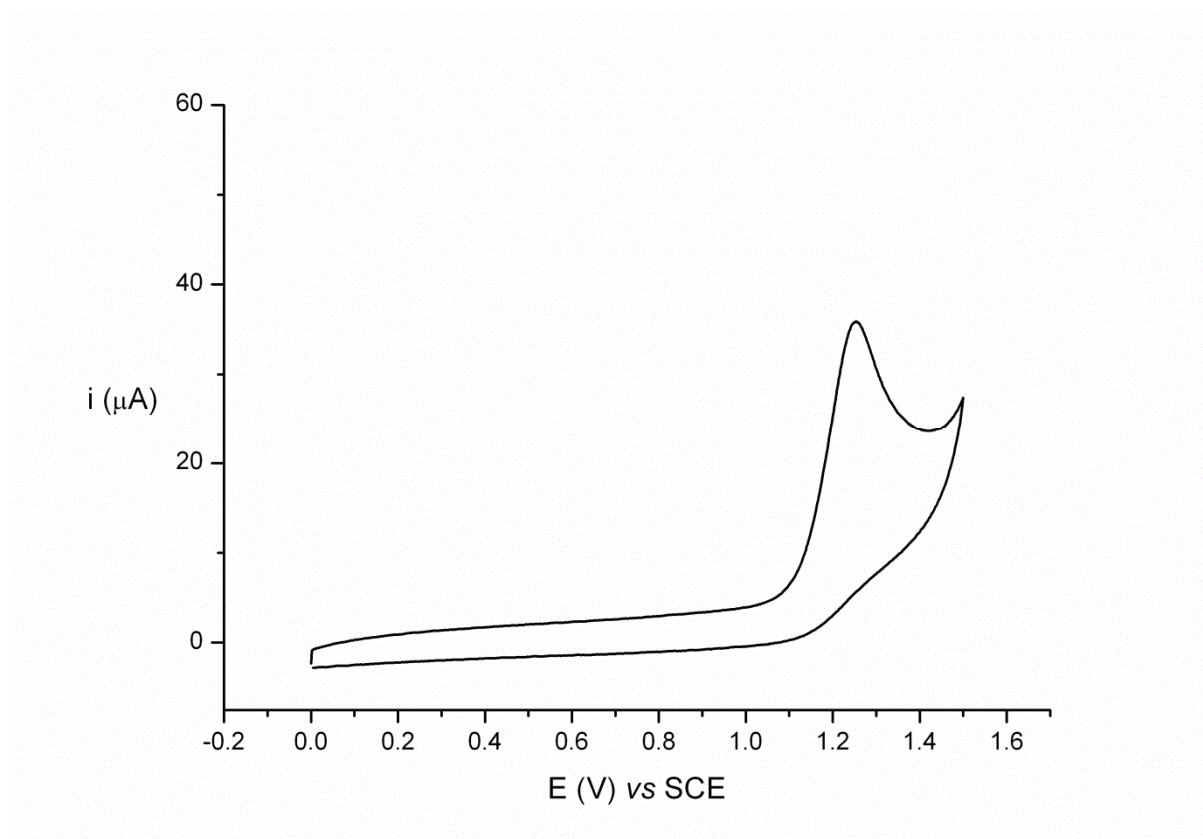


Figure 4-9. Voltammogramme cyclique d'une solution d' $\alpha$ -amino nitrile (+)-5, MeOH/LiClO<sub>4</sub>. Carbone Vitreux, vitesse de balayage : 50 mV.s<sup>-1</sup>.



## 4.4 Synthèse asymétrique des 1-alkyl-Tétrahydroisoquinolines 7a-e

### 4.4.1 Introduction et rappels bibliographiques sur la structure des $\alpha$ -amino carbanions.

#### 4.4.1.1 Structure générale et mode de stabilisation des $\alpha$ -cyano carbanions

Depuis les premiers travaux de Strecker, les nitriles ont été utilisés en chimie organique pour synthétiser : des amides par hydrolyse ménagée, des acides par hydrolyse, des aldéhydes par réduction partielle et des amines par hydrogénation catalytique ou par hydrures.<sup>61</sup>

De plus, la présence d'un hydrogène acide en  $\alpha$  du nitrile permet la formation d'un carbanion par utilisation de bases encombrées comme le LDA. Ce carbanion est stabilisé par résonance et par effet inductif ce qui autorise un grand nombre de réactions comme la condensation sur des espèces électrophiles tel que les dérivés halogénés. La réaction de Thorpe-Ziegler<sup>62</sup> est un bon exemple de l'utilisation des propriétés chimiques des carbanions dérivés des nitriles car elle met en évidence l'acidité des protons adjacents au CN et l'électrophilie du carbone d'un nitrile voisin.

Curieusement ce n'est qu'en 1986 que l'on commence à entrevoir la structure exacte de ces carbanions. Moffat et son équipe<sup>63</sup> effectuent des calculs théoriques permettant de mettre en évidence la forme cétène-iminée adoptée par le carbanion. Parallèlement, Boche et ses collaborateurs<sup>64</sup> réussissent la première cristallisation d'un carbanion stabilisé par un nitrile confirmant ainsi les calculs de Moffat.

La nature exacte de ces anions est toujours sujette à discussions, mais on admet qu'elle se situe entre deux formes limites hybridées  $sp^3$  ou  $sp^2$ .

---

<sup>61</sup> A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27-51.

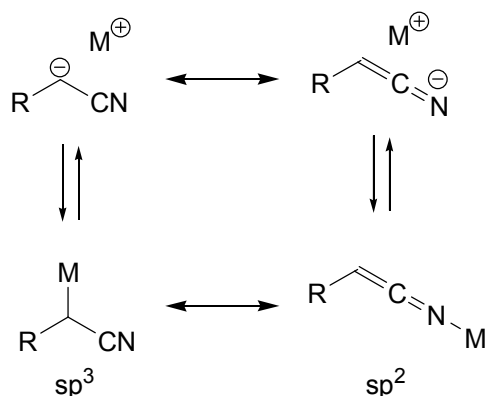
<sup>62</sup> K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1933**, 504, 94.

<sup>63</sup> J. Kaneti, P. von Ragué Schleyer, T. Clark, A. J. Kos, G. W. Spitznagel, J. G. Andrade, J. B. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1481-1492.

<sup>64</sup> G. Boche, M. Marsh, K. Harms, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 373-374.

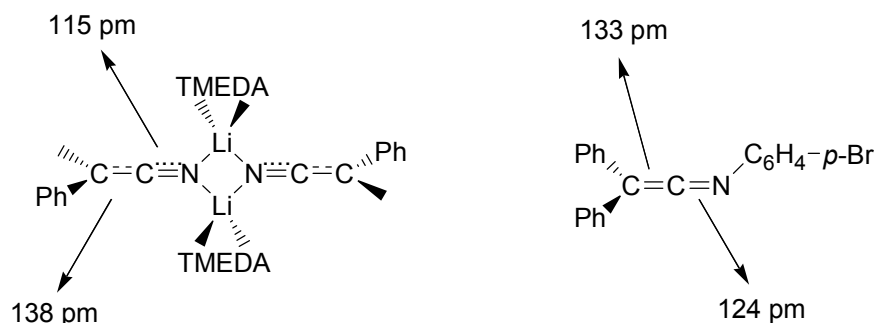
*Hybridation  $sp^3$* , le pouvoir électroattracteur du nitrile est plus important lorsque le carbanion est hybridé  $sp^3$ , ce qui induit une faible délocalisation de la charge sur la fonction nitrile. Dans ce cas, le carbanion est stabilisé par effet inductif, et adopte une structure pyramidale.

*Hybridation  $sp^2$* , l'électronégativité de l'azote par rapport au carbone, suggère plutôt la formation d'une forme cétène-iminat dans laquelle la charge est stabilisée par délocalisation sur trois atomes. Ce mode de délocalisation confère une structure plane au carbanion, et à l'inverse du cas précédent, peut provoquer une racémisation du carbone  $\alpha$  lorsque celui-ci est asymétrique.



**Figure 4-10. Structures possibles de carbanions en  $\alpha$  de CN**

La structure radiocristallographique obtenue par Boche est dimérique. Ce résultat est en accord avec ceux de Wilkie<sup>65</sup> qui démontre par spectrométrie de masse, que les dérivés lithiés de l'acétonitrile et du phénylacétonitrile sont respectivement tétra- et dimériques dans le DMSO.



**Figure 4-11. Structures comparées de deux  $\alpha$ -amino nitriles**

<sup>65</sup> R. Das, C. A. Wilkie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4555.

Le carbanion stabilisé se présente alors sous une forme linéaire voisine de celle d'un cétène-iminate. En fait, les distances inter-atomiques sont différentes. La liaison entre le carbone  $\alpha$  et le nitrile mesure 138 pm (la situant entre une double et une simple liaison) alors que la liaison entre le carbone et l'azote du nitrile est plus courte que celle retrouvée dans une structure cétène-imine. Tous ces résultats indiquent que le cétène-iminate possède une structure intermédiaire entre une forme plane et pyramidale.

Ces résultats ont été confirmés par réaction deutération (Schéma 4-12) d'un carbone  $\alpha$  asymétrique porteur soit d'une fonction carbonyle (**A**) ou nitrile (**A'**)<sup>66</sup> Par déprotonation à l'aide de méthylate de sodium, Motes et Walborsky ont comparé la réactivité d'un énolate avec celle d'un cyano carbanion. Ils remarquent une racémisation complète lors de la protonation de l'énolate **B**, alors qu'une rétention de configuration avec l'anion du cyclopropane **B'** est observée. Cette réaction montre qu'un cyano carbanion peut adopter une hybridation de type  $sp^3$ .

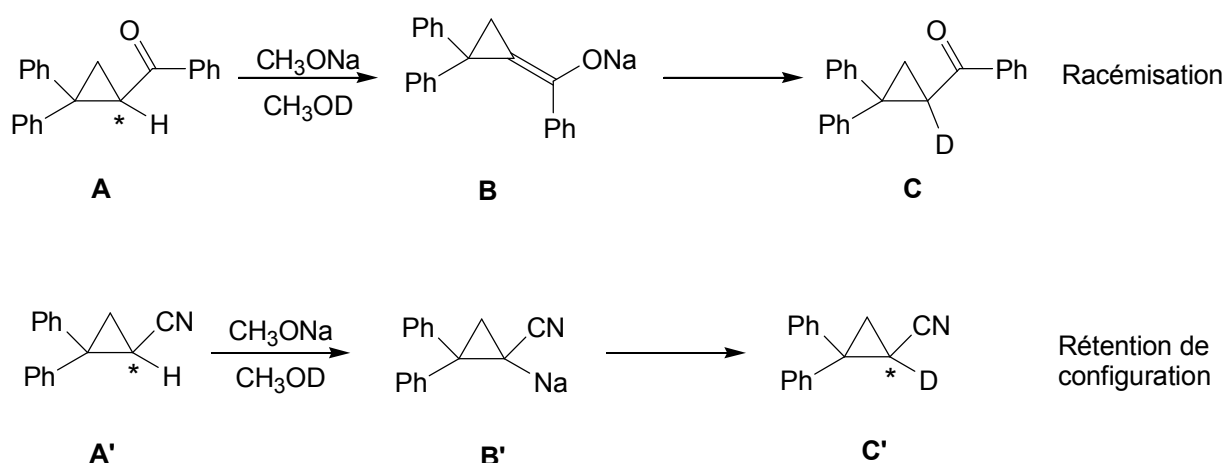


Schéma 4-12. Réactivités comparées entre un énolate et un  $\alpha$ -cyano carbanion.

#### 4.4.1.2 Structure et réactivité des $\alpha$ -aminonitriles lithiés

En raison de leur potentiel synthétique, les  $\alpha$ -amino nitriles ont été largement employés pour la synthèse de produits naturels. On retiendra la possibilité d'effectuer la synthèse d'acides aminés par hydrolyse acide, de diamines-1,2 par réduction de la fonction nitrile, d'amines par décyanation réductrice à l'aide de borohydrure de sodium, ainsi que des dérivés carbonylés. Au cours de ces deux dernières réactions un iminium intermédiaire est

<sup>66</sup> J. M. Motes, H. M. Walborsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 3697.

impliqué (Schéma 4-13), illustrant la possibilité de générer une fonction azométhine à partir d'une fonction aminonitrile. Cette propriété a été mise à profit au cours de l'addition de nucléophiles comme au cours de la réaction de Bruylants.<sup>67</sup> Par analogie avec les nitriles il est également possible de déprotoner le carbone  $\alpha$  ( $R^1 = H$ ) par emploi de LDA, effectuant ainsi une inversion de polarité du carbone C-2. La structure des  $\alpha$ -aminonitriles lithiés ainsi formés peut s'apparenter à celle des nitriles<sup>68</sup>. Enders a classé les différentes structures possibles selon deux critères; la position de l'atome de métal et le degré d'agrégation de l'anion à l'état solide. La structure **B1** est pyramidale et possède un carbone de type  $sp^3$ , alors que **B2** possède clairement une structure de type cétène iminate avec, comme dans le cas des anions des nitriles, une forte délocalisation sur les trois atomes. Divers  $\alpha$ -amino nitriles ont été étudiés, et sur la base d'études spectroscopiques et radiocristallographiques, Enders conclue que dans la plupart des cas, les  $\alpha$ -aminonitriles lithiés possèdent une structure monomérique de type **B2**, voire **B6**, à l'état solide et en solution. Cette observation montre que la configuration absolue de l' $\alpha$ -amino nitrile de départ ne laisse en rien présager celle de l'adduit final puisque les deux épimères en position C2 conduisent au même stéréoisomère. De plus, dans notre cas, la stéréochimie est fixée lors de l'étape de décyanation réductrice lors de l'incorporation finale de l'ion hydrure.

<sup>67</sup> P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, 33, 467-478.

<sup>68</sup> D. Enders, J. Kirchhoff, P. Gerdes, D. Mannes, G. Raabe, J. Runsink, G. Boche, M. Marsch, H. Ahlbrecht, H. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 63-72.

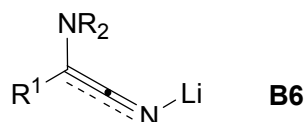
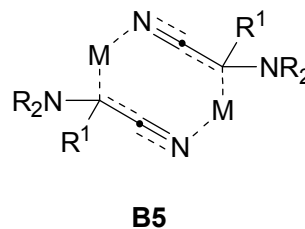
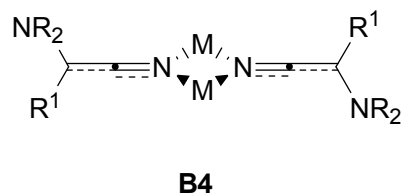
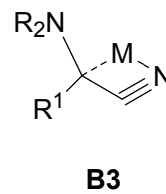
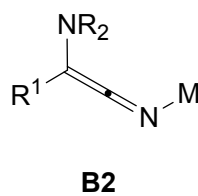
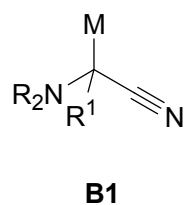
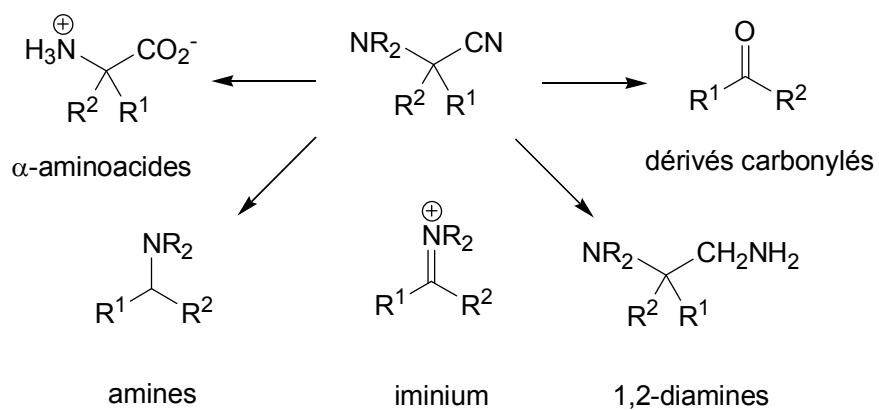


Schéma 4-13. Réactivité et structure de différents  $\alpha$ -amino nitriles.

#### 4.4.2 Synthèse de la THIQ 7a

Nos premiers essais ont porté sur l'incorporation d'un groupement méthyle par condensation de l' $\alpha$ -amino nitrile **5** avec l'iodométhane pour former l' $\alpha$ -amino nitrile à structure quaternaire **6**. Ce dernier est ensuite soumis à une réaction de décyanation réductrice pour conduire à la THIQ (-)-**7a**.

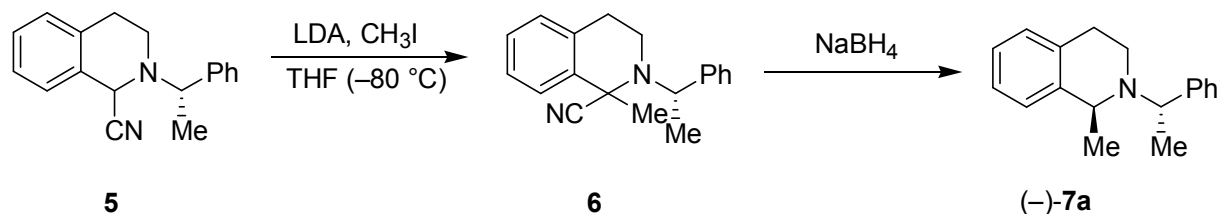


Schéma 4-14. Séquence alkylation/réduction utilisée pour la préparation de la THIQ (-)-**7a**.

Au cours de cette séquence réactionnelle, il est important de vérifier si la formation de la première liaison C–C est effective et s'il est possible de contrôler efficacement la configuration absolue du carbone C1.

La réaction de déprotonation est effectuée selon les techniques de Schlenck en travaillant sous atmosphère d'argon et en utilisant du THF distillé sur un mélange de sodium et de benzophénone. Ce traitement a non seulement pour objet de supprimer l'eau résiduelle du solvant, mais permet également de supprimer l'oxygène moléculaire qui, comme nous le verrons au cours du paragraphe suivant, interfère fortement avec le cyano carbanion. Le LDA est préparé par addition dans le THF à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  de 1,3 équivalents de *n*-BuLi 2,5 M sur 1,5 équivalents de diisopropylamine. Le mélange ainsi obtenu est additionnée à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  sur une solution d' $\alpha$ -amino nitrile **5** sous la forme de ses deux diastéréoisomères en proportion 60/40. Dès l'introduction de la base, on constate l'apparition d'une coloration rouge qui persiste tout au long de la réaction de déprotonation. Après deux heures, le milieu réactionnel est réchauffé à environ  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , puis est refroidi à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . L'addition de quatre équivalents du l'iodométhane se traduit par une décoloration du milieu. Le milieu réactionnel est réchauffé à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  sur une période de deux heures, puis la réaction est arrêtée par ajout de 10 mL d'eau contenant un équivalent d'ions cyanures. L' $\alpha$ -amino nitrile **6a** est obtenu par extraction de la phase aqueuse à l'aide de dichlorométhane et évaporation du solvant. Une analyse par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel montre la disparition de l' $\alpha$ -amino nitrile **5**, et il faut noter qu'en raison de son instabilité, ce dernier composé ne peut être

purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réaction de décyanation réductrice est effectuée sur le brut réactionnel par addition de quatre équivalents de NaBH<sub>4</sub>. Après traitement en milieu ammoniacal et filtration sur colonne de gel de silice, le mélange des diastéréoisomères est analysé par les techniques spectroscopiques usuelles. La THIQ **7a** est obtenue avec un rendement global de 73% sur deux étapes sous la forme d'une huile légèrement orangée. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H permet de déterminer le rapport des diastéréoisomères. On note la présence de deux doublets ( $J = 6.5$  Hz) à  $\delta = 1.32$  et  $\delta = 1.38$  ppm que l'on attribue facilement aux groupements méthyles du diastéréoisomère majoritaire. Un des groupements méthyles du diastéréoisomère minoritaire résonne sous la forme d'un doublet à  $\delta = 1.45$  dont l'intégration relative montre que les deux diastéréoisomères sont obtenus selon un rapport 90 :10. Le spectre RMN <sup>13</sup>C du mélange ainsi obtenu montre la présence de 6 signaux indépendants compris entre 19.4 et 59.5 ppm. Il n'est pas possible de déterminer la configuration absolue du carbone C1 à ce stade de la synthèse, mais nous pouvons supposer que le diastéréoisomère majoritaire possède une configuration absolue *S,S* comme le laisse penser le signe du pouvoir rotatoire spécifique de :  $\alpha_D = -35$  ( $c$  1, CHCl<sub>3</sub>, 90 :10 dr).

En examinant avec attention les produits issus de l'alkylation de l' $\alpha$ -amino nitrile **5**, nous avons constaté la formation de la quinolinone (–)-**8**. Ce composé, a tout d'abord été obtenu à l'état de traces (entre 5 et 10%), puis en plus grandes quantités en suivant le protocole opératoire suivant. Après déprotonation, la solution contenant l' $\alpha$ -amino nitrile métallé A est réchauffée à température ambiante pendant 3 h. On procède à l'ouverture du tube de Schlenck puis la solution est agitée à l'air ambiant pendant 1 h avant ajout d'un excès d'eau. Afin d'isoler plus facilement la quinolinone (–)-**8**, le brut réactionnel est réduit par addition de 4 équivalents de NaBH<sub>4</sub> pour conduire à un mélange de l'amine (+)-**4** (30%) et de la quinolinone (–)-**8** { $\alpha_D = -110$  ( $c$  0,5 CHCl<sub>3</sub>)} que l'on obtient sous la forme d'une huile orange visqueuse.

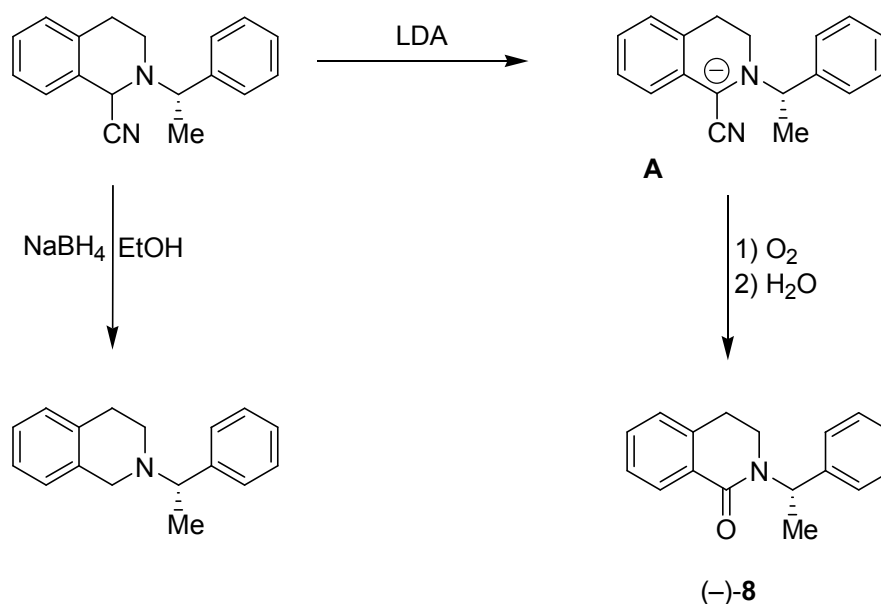


Schéma 4-15. Protocole opératoire pour la synthèse de la quinolinone (-)-8.

L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un quadruplet ( $^3J = 6,5$  Hz) caractéristique à  $\delta = 6,2$  ppm que l'on attribue au groupement méthyle du groupement  $\alpha$ -PEA. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  montre la présence d'un carbone quaternaire caractéristique à  $\delta = 164,15$  ppm que l'on attribue facilement au groupement carbonyle. Ces conclusions sont supportées par la présence d'un ion moléculaire de masse exacte 274,1202 correspondant à l'ion moléculaire  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NONa}^+$ .

La formation de la quinolinone (-)-8 s'effectue par l'oxydation de l'anion  $\text{A}^-$  par l'oxygène moléculaire. Cette oxydation peut de surcroît s'effectuer selon le cycle catalytique présenté sur le schéma 4-16. Ceci explique la présence de la quinolinone à l'état de traces d'oxygène moléculaire comme dans du THF non désoxygéné. La conversion d'un  $\alpha$ -aminonitrile en groupement carbonyle avait été observée par Husson<sup>69</sup> et par Hametner<sup>70</sup> lors de la déprotonation d' $\alpha$ -amino nitriles. La première étape est constituée par l'oxydation de l'anion  $\text{A}^-$  par l'oxygène moléculaire pour former d'une part le radical neutre ( $\text{A}^\bullet$ ) et l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ). Le radical  $\text{A}^\bullet$  se condense sur une seconde molécule l'oxygène pour produire le radical peroxy ( $\text{B}^\bullet$ ) qui par réaction avec  $\text{A}^-$  redonne  $\text{A}^\bullet$  puis l'anion  $\text{B}^-$ . Ce dernier

<sup>69</sup> D. S. Grierson, M. Urrea, H.-P. Husson, *Heterocycles*, **1985**, 23, 2493.

<sup>70</sup> C. Hametner, M. Hemetsberger, M. Treu, K. Mereiter, U. Jordis, J. Frohlich, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 404.



se cyclise en oxétane **D** qui se réarrange pour produire un ion isocyanate et la quinolinone (–)-**8**.

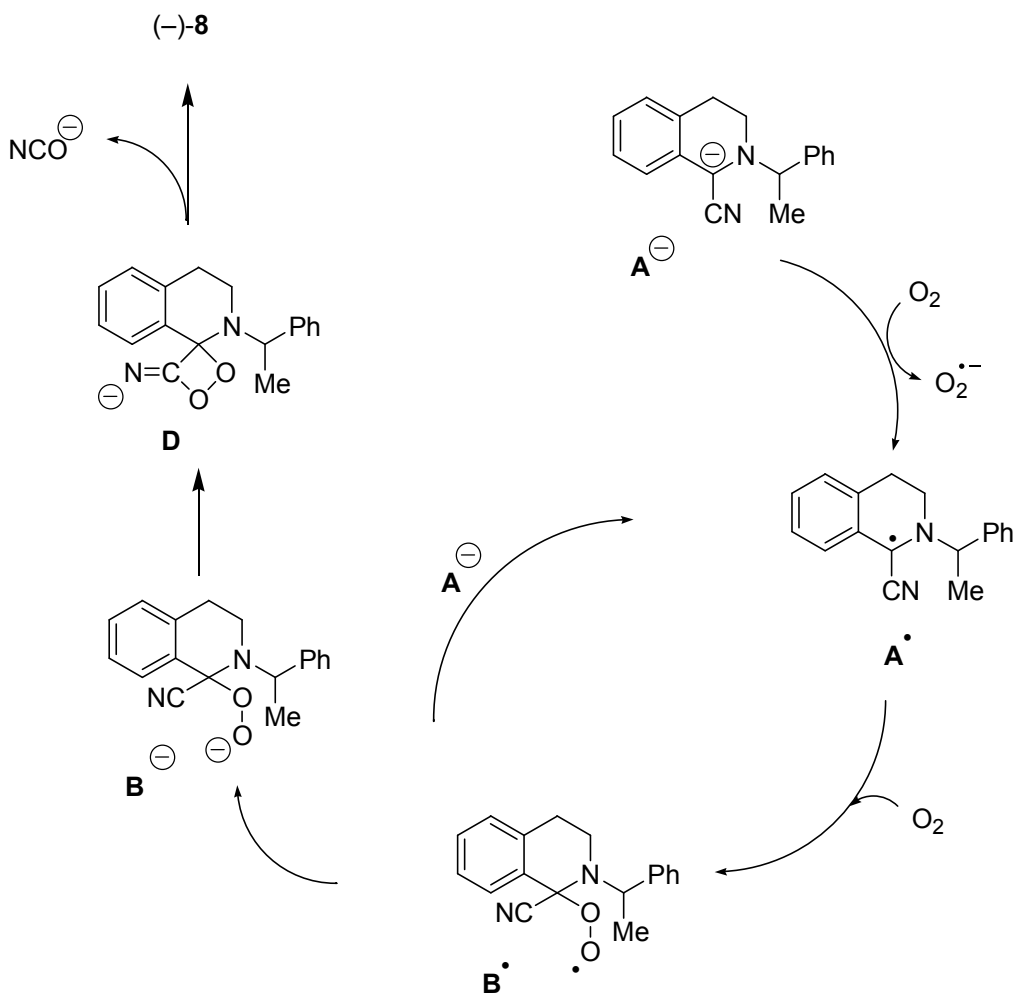
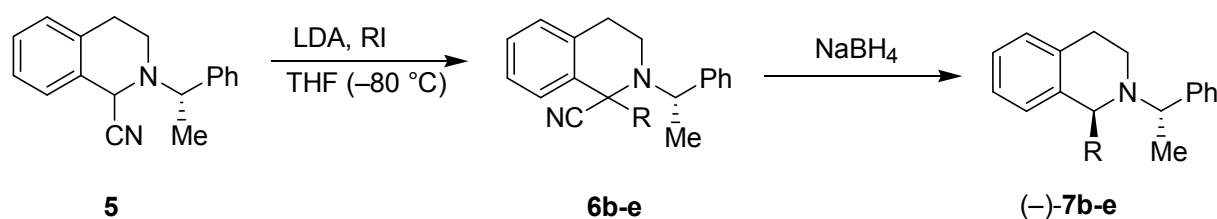


Schéma 4-16. Cycle catalytique proposé pour la formation de la quinolinone (–)-8.

#### 4.4.3 Synthèse des THIQ (-)-7b-e.

Suite à ces résultats encourageants, nous avons décidé d'étendre ce protocole opératoire à la synthèse des THIQ **7b-e**. Ces isoquinolines ne diffèrent entre elles que par la longueur de la chaîne carbonée portée par le carbone C1. Il était également intéressant d'étudier les propriétés chiroptiques de ces composés par la mesure de leurs pouvoirs rotatoires spécifiques et de vérifier si une longueur de chaîne croissante n'altérait pas la diastéréosélectivité de la décyanatio réductrice. L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau 3.



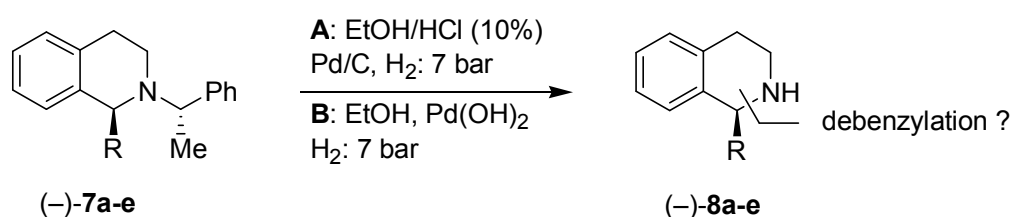
Entrée	Composé	R	Rdt (%)	r.d.	THIQ (+)-4	$[\alpha]_D$
1	<b>7b</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	73	88:12	–	–21 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
2	<b>7c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	71	87:13	–	–35 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
3	<b>7d</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	60	90:10	10	–30 (c 0.5, CHCl <sub>3</sub> )
4	<b>7e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	40	87:13	20	–11 (c 0.5, CHCl <sub>3</sub> )

**Tableau 3. Synthèse et propriétés chiroptiques des THIQ (-)7a-e.**

Dans tous les cas nous avons utilisé des iodoalcanes comme agent d'alkylation. Après décyanation réductrice, le mélange réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice qui permet de séparer la THIQ substituée en C1 de la THIQ (+)-4 qui résulte de la décyanation de l' $\alpha$ -amino nitrile **5** qui n'a pas réagit. A l'examen du tableau 3 (colonnes 3 et 4), on s'aperçoit que l'allongement de la longueur de la chaîne conduit à d'une chute de rendement en THIQ. Ceci peut s'expliquer par un encombrement stérique important autour du carbone portant l'halogène, ou par une variation de la polarité du milieu. Dans le cas d'une chaîne undécyle, le rendement chute à 40% avec récupération de 20% de l'amine (+)-4. En revanche, la diastéréosélectivité de la réaction n'est pas altérée. Les rapports diastéréoisomérique (r.d.) ont été calculés par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et sont proches de 90 :10 quelque soit la longueur de la chaîne. Tous ces composés sont lévogyres comme l'atteste la mesure de leurs pouvoirs rotatoires spécifiques qui ont été mesuré à des concentration de 1,0 ou de 0,5 g/100mL.

#### 4.4.4 Synthèse des THIQ (–)-8a-e

L'hydrogénolyse des THIQ (–)-**7a-e** a pour objet le retrait du groupe  $\alpha$ -PEA de la molécule. Cette réaction est habituellement réalisée par action d'hydrogène gazeux et d'un catalyseur comme le palladium ; à l'état métallique (Pd) ou bien à l'état d'hydroxyde comme pour le catalyseur de Pearlman [Pd(OH)<sub>2</sub>]. Bien que communément réalisée au laboratoire, le mécanisme de cette réaction est mal connu.<sup>71</sup> Selon l'étude de Russel publiée en 1955, la perte d'un radical benzylique est généralement le phénomène le plus souvent rencontré. A l'examen des molécules substrat **7a-e**, il apparait que ces dernières possèdent deux carbones benzyliques.



Entrée	Composé	R	Rdt (%)	Protocole	THIQ (–)- <b>7</b> (%)	$[\alpha]_D$
1	(–)- <b>8a</b>	CH <sub>3</sub>	55	A	–	–21 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
2	(–)- <b>8b</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	53	A	25	–32 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
3	(–)- <b>8c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	75	B	–	–30 (c 0.5, CHCl <sub>3</sub> )
4	(–)- <b>8d</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	75	B	–	–23 (c 0.5, CHCl <sub>3</sub> )
5	(–)- <b>8e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	55	B	10	–47 (c 0.5, CHCl <sub>3</sub> )

Tableau 4. Synthèse des THIQ (–)-**8a-e** et leurs propriétés chiroptiques.

Le carbone C1' est exocyclique et porte le groupement méthyle alors que le carbone C1 est cyclique et porte soit un groupement méthyle dans le cas de la THIQ (–)-**7a** ou bien une chaîne alkyle de longueur croissante comme dans le cas des THIQ (–)-**7b-e**. Par conséquent, le retrait du groupement  $\alpha$ -PEA selon cette voie est susceptible de conduire à un mélange de produits par hydrogénolyses successives.

<sup>71</sup> Pour une étude récente, voir : (a) Cheng, C.; Sun, J.; Xing, L.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5671. Pour une étude de la régiosélectivité, voir : Baltzy, R.; Russel, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5598.

Deux protocoles ont été testés en fonction des différents groupements portés par le carbone C1. Le protocole A est réalisé en milieu acide dilué en présence d'HCl par action de Pd(10%) et d'une pression d'hydrogène de 5 à 7 bar. On effectue dans ce cas la réduction du chlorhydrate de l'amine qui, en principe est plus facile que celui de la molécule neutre. Il faut par ailleurs préciser que le retrait du groupement  $\alpha$ -PEA requiert des pressions en hydrogène et une charge en catalyseur beaucoup plus importante que pour le retrait d'un simple groupement benzyle. Dans le protocole B, nous avons fait usage du catalyseur de Pearlman qui est en fait de l'hydroxyde de Palladium à 20%. En raison de ses propriétés pyrophoriques, le Pd sur charbon n'est pas commercialisé à des telles charges surfaciques.

L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau 4. Nous n'avons pas noté de différence importante entre les deux protocoles. Au cours des différents essais la charge de catalyseur est de 20% en masse. Des charges en catalyseur plus faibles conduisent à une absence de réaction, alors qu'une charge élevée a conduit dans certains cas à une hydrogénolyse complète de la molécule. Les rendements sont satisfaisants dans l'ensemble et sont compris entre 50 et 75%. Les THIQ (-)-**7b** et (-)-**7e** sont facilement séparées de leurs homologues (-)-**8b** et (-)-**8e** par chromatographie sur colonne de silice. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un carbone asymétrique, et cette conclusion est supportée par la présence d'un carbone tertiaire à  $\delta = 57$  ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ .

La mesure du pouvoir rotatoire spécifique montre que toutes les molécules sont lévogyres, et sont par conséquent de configuration absolue *S*. Nous pouvons remarquer que le contrôle stéréochimique est assuré lors de l'étape de décyanation réductrice par le biais de contraintes allyliques  $A^{1,3}$  qui permettent l'incorporation d'un ion hydrure sur la face *Re* la moins encombrée de la molécule (Schéma 4-17).

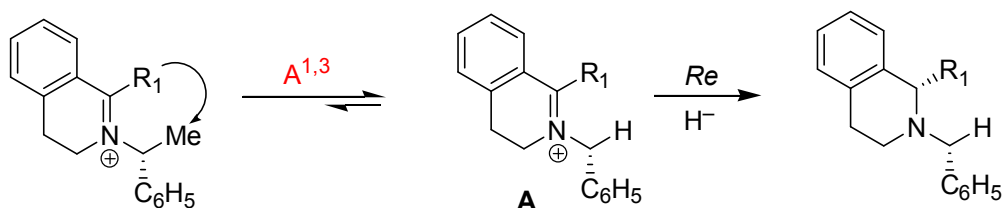
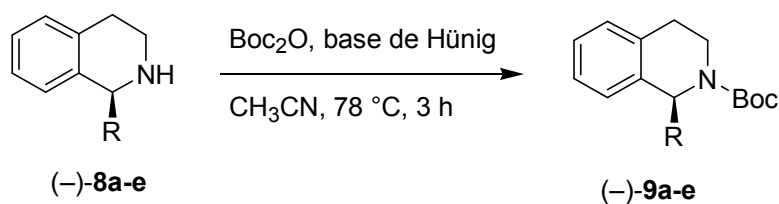


Schéma 4-17. Mode d'incorporation d'un ion hydrure sur l'iminium A

#### 4.4.5 Synthèse des *N*-Boc-THIQ (+)-**9a-e**.

Les amines primaires sont facilement protégées par dérivation chimique sous l'action du *Di-tert*-butyl-dicarbonate ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) dans l'acétonitrile en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) également appelée base de Hünig. Dans ce cas, l'excès de  $\text{Boc}_2\text{O}$  est détruit par hydrolyse basique par action de soude 4 M dans le THF. Il faut préciser que l'emploi de bases comme la triéthylamine conduit à de moins bons résultats. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice pour conduire aux THIQ (+)-**9a-e** avec des rendements compris entre 80 et 65%. La mesure du pouvoir rotatoire spécifique des ces composés montre qu'ils sont tous dextrogyres à l'inverse des THIQ (-)-**8a-e**. Curieusement on note une augmentation du pouvoir rotatoire spécifique avec l'accroissement de la longueur de la chaîne carbonée.



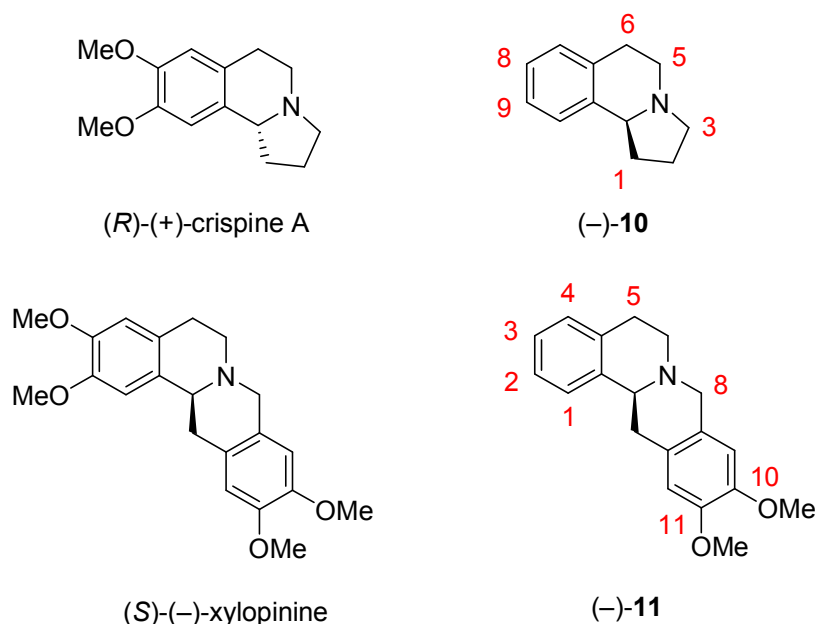
Entrée	Composé	R	Rdt (%)	$[\alpha]_D$
1	<b>(-)-9a</b>	$\text{CH}_3$	80	+44 (c 1.0, $\text{CHCl}_3$ )
2	<b>(-)-9b</b>	$\text{C}_3\text{H}_7$	68	+50 (c 0.5, $\text{CHCl}_3$ )
3	<b>(-)-9c</b>	$\text{C}_5\text{H}_{11}$	65	+148 (c 0.5, $\text{CHCl}_3$ )
4	<b>(-)-9d</b>	$\text{C}_7\text{H}_{15}$	75	+132 (c 1.0, $\text{CHCl}_3$ )
5	<b>(-)-9e</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	70	+50 (c 0.5, $\text{CHCl}_3$ )

Tableau 5. Synthèse des *N*-Boc-THIQ (+)-**9a-e** et leurs propriétés chiroptiques

## 4.5 Synthèse d'une pyrrolo[2,1-a]isoquinoline et d'une isoquino[3,2-a]isoquinoline.

### 4.5.1 Introduction

Les pyrrolo[2,1-a]isoquinolines et les isoquino[3,2-a]isoquinolines sont deux familles importantes d'alcaloïdes dont les membres les plus connus sont respectivement la (+)-crispine A et la (-)-xylopinine. Ces deux alcaloïdes ont été respectivement isolés de *Caardus Crispus* par Zhao<sup>72</sup> en 2002 et de *Xylophia discreta* par Schmutz<sup>73</sup> en 1959. La découverte de ces nouvelles classes d'alcaloïdes a incité de nombreux chimistes à effectuer leurs synthèses totales en version chirale non racémique.



**Figure 4-12. Structures de la (R)-(+)-crispine A et de la (S)-(-)-xylopinine et de leurs analogues synthétiques (-)-10 et (-)-11.**

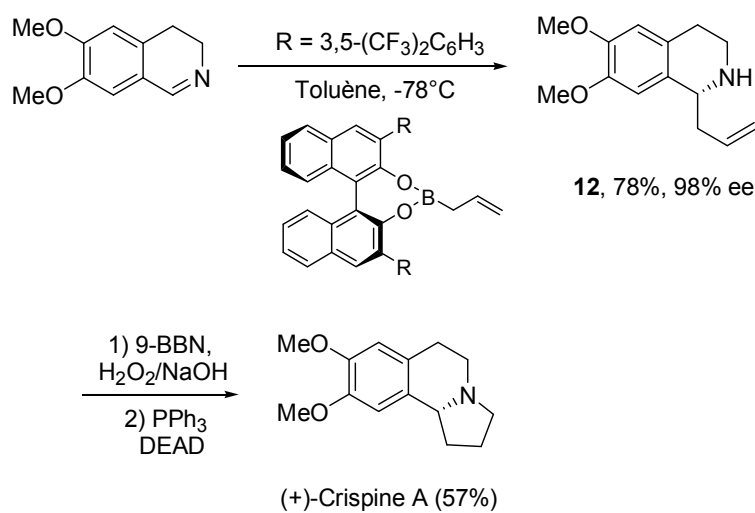
Les travaux les plus récents ont bien entendu été consacrés à la synthèse de la (+)-crispine A et de son antipode optique<sup>74</sup> alors que ceux consacrés à la synthèse de la (-)-xylopinine sont toujours d'actualité.<sup>75</sup>

<sup>72</sup> Zhang, G.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795.

<sup>73</sup> Schmutz, J.; *Helv. Chim. Acta* **1959**, *29*, 335.

<sup>74</sup> **Par transfert d'hydrure:** *R*-(+)-Crispine A : (a) Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366. (b) Szawkała, J.; Czarnocki, S. J.; Zawadzka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z.; Drabowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 406. *S*-(-)-Crispine A : (a) Evanno, L.; Ormala, J.; Pihko, P. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12963. (b) Szawkała, J.; Zawadzka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.;

La synthèse de la (+)-Crispine A ont également été réalisée par le groupe de Chong, en 2006.<sup>72a</sup> L'approche fait intervenir une réaction d'allylboration asymétrique par addition d'un allylboronate chiral dérivé du (S)-BINOL sur une dihydroisoquinoléine. L'amine homoallylique **12** avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 4-18). La cyclisation est ensuite réalisée grâce à la synthèse d'un aminoalcool intermédiaire par hydroboration (9-BBN puis H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH), qui est cyclisé par une réaction de Mitsunobu pour conduire à la (+)-Crispine A avec un rendement de 57%.



#### Schéma 4-18. Synthèse de la (+)-Crispine A par Chong.

L'approche utilisant un ion acyl iminium chiral non-racémique a été utilisée avec succès par le groupe d'Allin en 2007.<sup>72</sup> Le succinimide chiral **13** est préparé par condensation

Drabowicz, J.; Czarnocki, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3619. **Par allylation asymétrique**: (a) Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646. (b) Miyazaki, M.; Ando, N.; Sugai, K.; Seito, Y.; Fukuoka, H.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Odanaka, Y.; Nakamura, K; T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 534. **Par cyclisation d'acyliminium**: Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Towler, J. M. R.; Page, P. C. B.; Saha, B.; McKenzie, M. J.; Martin, W. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8972. **Par déracémisation enzymatique**, Bailey, K. R.; Ellis, A. J.; Reiss, R.; Snape, T. J.; Turner, N. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3640. **Par Pictet-Spengler asymétrique**, Gurrarn, M.; Gyimóthy, B.; Wang, R.; Lam, S. Q.; Ahmed, F.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1605. **Par Alkylation d'un  $\alpha$ -amino nitrile**: Louafi, F.; Moreau, J.; Shahane, S.; Gohlen, S.; Roisnel, T.; Sinbandhit, S.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9720.

<sup>75</sup> (S)-(-)-Xylopinine: (a) Davis, F. A.; Mohanty, P.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1290. (b) Fukuda, T.; Iwao, M.; *Heterocycle*, **2007**, *74*, 701. (c) Mujahidin, D.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2689. (d) Comins, d.; Thakker, P. M.; Baevisky, M.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16327. (e) Czarnocki, Z.; *J. Chem. Research*, (S), **1992**, 334. (f) Meyers, A. I.; Dickman, D. A.; Boes, M. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5095. (g) Czarnocki, Z.; MacLean, D. B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 749. (h) Kametani, T.; Takagi, N.; Toyota, M.; Honda, T.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 2830.

d'un dérivé du phénylglycinol avec l'anhydride succinique. La formation du lactame **2** est réalisée par cyclisation de type Pictet-Splengler de l'ion acyliminium qui provient de la réduction partielle du groupement succinimide par  $\text{NaBH}_4$  (Schéma 4-19). Le lactame **14** est ensuite oxydé par action de l'IBX pour conduire à l'aldéhyde **15** qui, par traitement successif par un complexe de rhodium, et réduction de l'amide intermédiaire à l'aide d'hydrure d'aluminium et de lithium permet d'obtenir la (+)-Crispine avec un rendement de 58% et un excès énantiomérique de 95%.

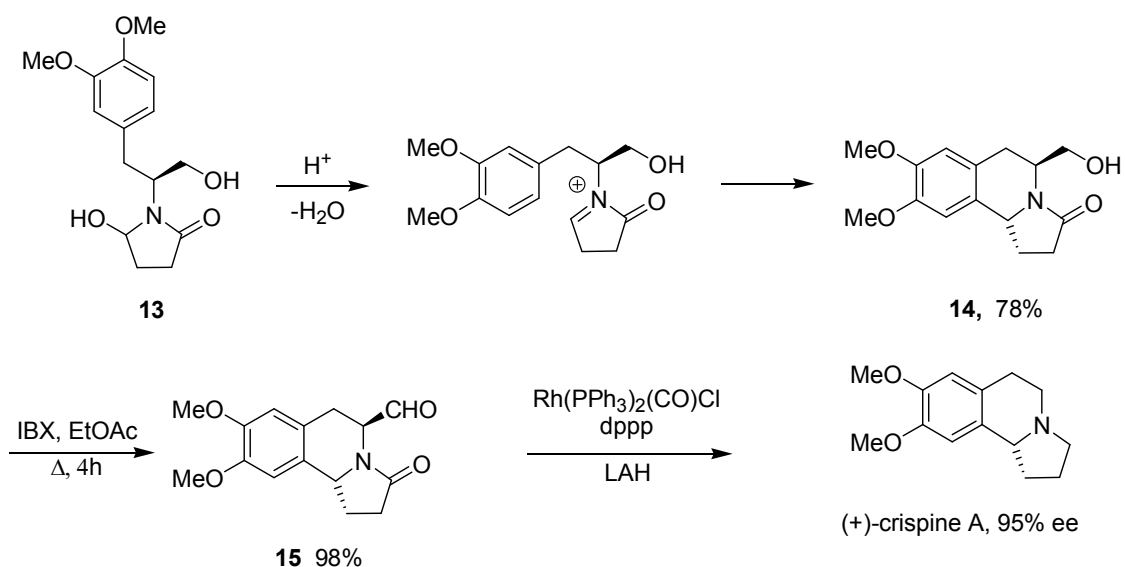
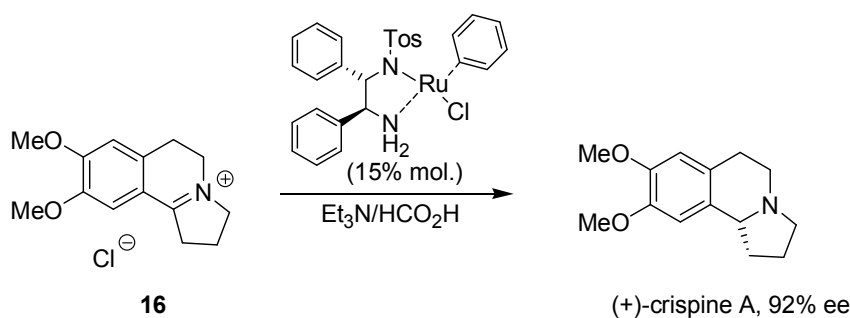


Schéma 4-19. Synthèse de la (+)-crispine A par Allin.

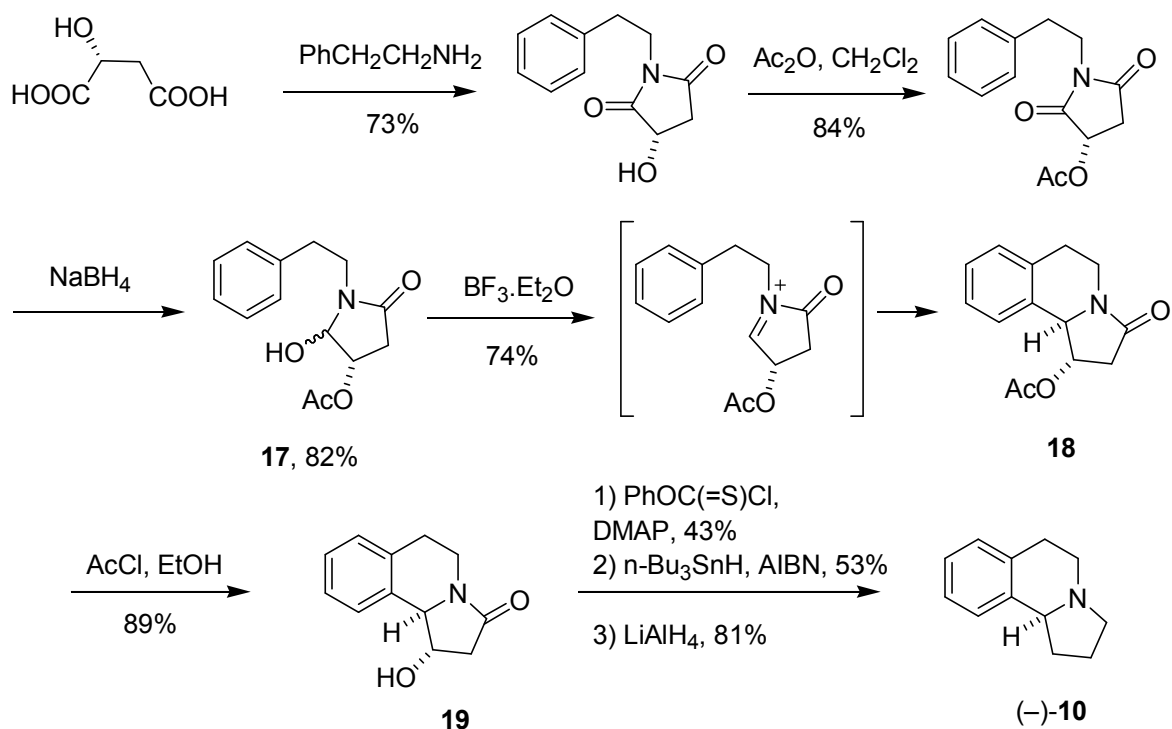
Récemment, deux méthodes par hydrogénation énantiosélective ont été reportées pour la synthèse de la (+)-Crispine A. En 2007, Czarnocki effectue la réduction du sel d'iminium précurseur **16** à l'aide d'un mélange d'acide formique et de triéthylamine en présence de 15% molaire du complexe au ruthénium de Noyori (Schéma 4-20). La (+)-crispine A est obtenue avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 92%.





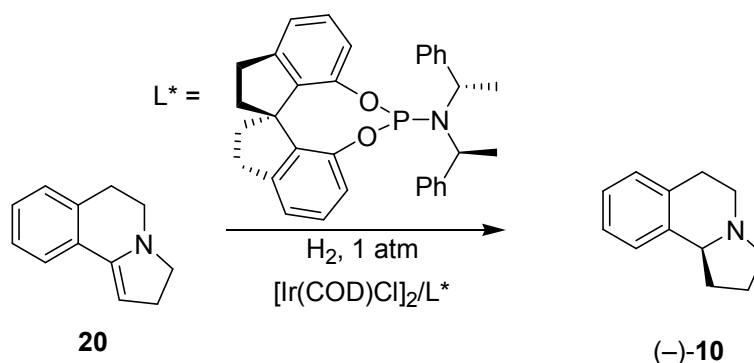
**Schéma 4-20. Synthèse de la (+)-crispine A par**

La synthèse asymétrique du composé (+)-**10**, analogue de la crispine, a été effectuée par Lee et ses collaborateurs en utilisant comme précurseur un ion acyliminium préparé à partir de l'acide maléique.<sup>76</sup> La cyclisation de l'ion *N*-acyliminium généré à partir de l'hydroxy lactame **17** est effectuée par action de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  à température ambiante pour conduire au composé **18** avec un rendement de 74%. Le groupement acétoxy est ensuite déprotégé par le chlorure d'acétyl dans l'éthanol pour donner l'isoquinolinone **19**. L'alcaloïde (+)-**10** est obtenu suivant une séquence de 3 étapes avec un rendement global de 43% (Schéma 4-21).



**Schéma 4-21. Synthèse de la pyrolloisoquinoline (-)-10 selon Lee.**

<sup>76</sup> Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H.. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7149-7152.



**Schéma 4-22. Synthèse de la pyrroloisoquinoline (-)-10 par Hou.**

Le composé (-)-10 a également été préparé par hydrogénation énantiosélective de l'énamine **20** en présence d'un complexe chiral de l'iridium préparé à partir de  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ .<sup>77</sup> Le ligand (L\*) est dérivé d'une spiro phosphoramidite et a également été appliqué à la préparation de pyrrolidines et de pipéridines optiquement enrichies.

Un examen attentif de la littérature montre que les approches convergentes destinées à la synthèse des composés (-)-10 et (-)-11 sont inexistantes. Pour la synthèse de ces composés, nous proposons la voie décrite de manière rétrosynthétique sur le schéma 4-23. Pour créer la liaison C3–N4 dans le cas de la pyrroloisoquinoline (-)-10, nous ferons appel à deux méthodes de cyclisation impliquant respectivement un aminoalcool et un aminoaldéhyde. Dans le cas de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11, la liaison C8–N7 sera effectuée par cyclisation entre un iminium généré in situ et le noyau catéchol. Cette méthode est classiquement utilisée pour construire le « pont des berbérines » que l'on retrouve dans cette famille de composés. Dans les deux cas, le contrôle de la configuration absolue des futurs carbones C10b et C13a est assuré lors de l'étape de décyanation réductrice.

<sup>77</sup> Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366.

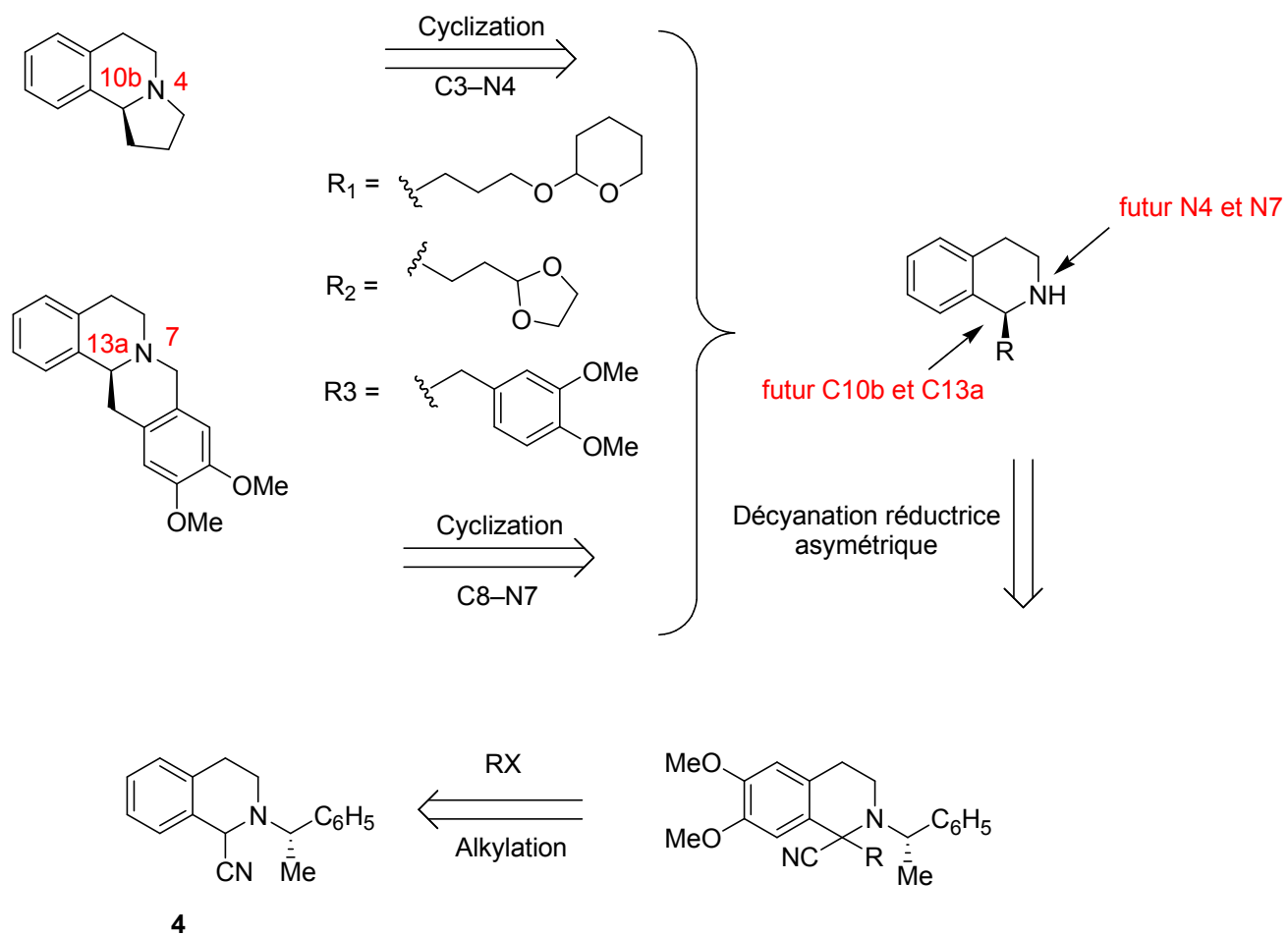


Schéma 4-23. Schéma rétrosynthétique pour la préparation des composés (-)-10 et (-)-11.

## 4.5.2 Synthèse de la pyrrolloisoquinoline (-)-10.

### 4.5.2.1 Synthèse des dérivés halogénés **21** et **22**.

La construction du noyau pyrrolo[2,1-a]isoquinoline requiert l'élaboration d'une chaîne à trois atomes de carbones terminée par un groupement cyclisant. A cet effet, les iodures **21** et **22** possédant respectivement une fonction alcool et aldéhyde protégées ont été synthétisés à partir des produits commerciaux correspondants (Schéma 4-24. Le 1-bromo-propane-1-ol a tout d'abord été condensé avec le dihydropyrane, puis le bromoalcool intermédiaire ainsi protégé est mis au reflux de l'acétone en présence de NaI. L'iodure d'alkyle **21** est synthétisé avec un rendement global de 80%. De la même manière, la iodation du 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane commercial conduit au composé **22** avec un rendement de 85%.

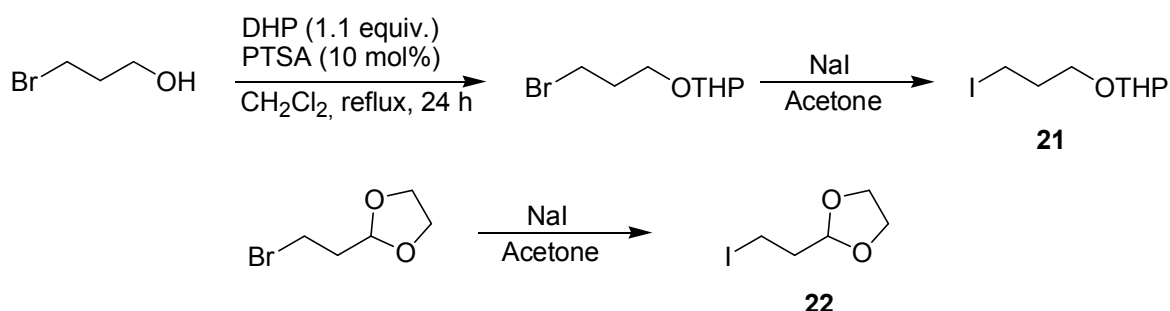


Schéma 4-24. Synthèse des iodures d'alkyles **21** et **22**.

### 4.5.2.2 Synthèse des THIQ (-)-**8f,g**

La condensation de l' $\alpha$ -amino nitrile **5** sur les iodures d'alkyles **21** et **22** permet d'incorporer en une seule étape la chaîne à trois atomes de carbone. La séquence réactionnelle est similaire à celle utilisée pour la préparation des THIQ (-)-**8a-e**. Après déprotonation de l' $\alpha$ -amino nitrile **5** par le LDA, le dérivé iodé est additionné à environ  $-50$  °C, puis la solution est réchauffée à température ambiante sur une période de 2 h. Après traitement, le brut réactionnel est solubilisé dans de l'éthanol à  $-20$  °C en présence de 4 équivalents de  $\text{NaBH}_4$ . La solution est agitée à cette température pendant 3 heures avant d'être réchauffée à  $20$  °C pendant 12 h. Après traitement, les THIQ (-)-**8f**  $\{[\alpha]_D - 16,5$  (c 1,0  $\text{CHCl}_3$ ) $\}$  et (-)-**8g**  $\{[\alpha]_D - 13,7$  (c 1,0  $\text{CHCl}_3$ ) $\}$  sont obtenues sous la forme d'huiles visqueuses incolores avec des rendements respectifs de 60% et de 66%. Dans le cas de la THIQ (-)-**8f**, la

présence d'un centre asymétrique supplémentaire sur le groupement OTHP provoque la formation d'un mélange équimoléculaire de diastérisomères. Ceci, est clairement visible sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  sur lequel la plupart des signaux sont dédoublés. Cependant, et comme la différence de déplacement chimique entre chaque couple de signaux n'excède pas 1 ppm, nous pouvons conclure que le contrôle de la configuration absolue du carbone C1 a bien été effectué et que ce dernier est de configuration absolue *S*. Ce résultat est confirmé par l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du composé (-)-**8g**. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  indique la présence de 10 signaux indépendants entre 20 et 105 ppm, deux d'entre eux étant facilement attribués aux deux carbones non équivalents du groupe dioxolane (Schéma 4-26). L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  de (-)-**8g** montre la présence de deux triplets caractéristiques ( $^3J = 4.5$  Hz) à 4.71 et 4.92 ppm que l'on attribue facilement aux protons CH du groupement protecteur O,O-acetal. L'intégration relative de ces deux signaux montre que le rapport des deux diastérisomères est de 97/3. On notera que dans les deux cas étudiés, le diastérisomère minoritaire (5%) de configuration absolue *R,S* peut-être séparé par chromatographie sur colonne de silice.

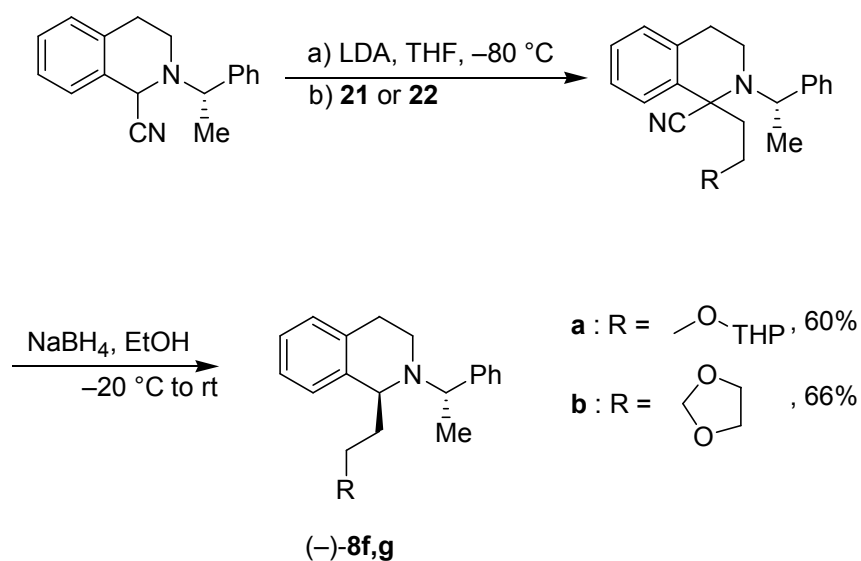


Schéma 4-25. Synthèse des THIQ (-)-**8f-g**.

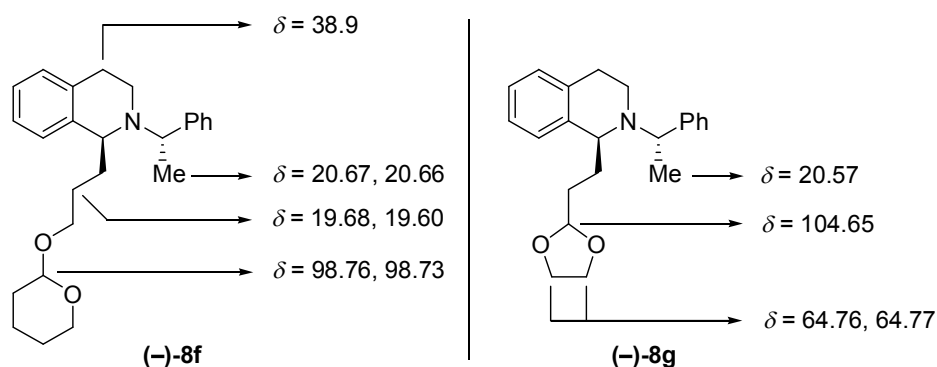


Schéma 4-26. Déplacements chimiques observés en RMN <sup>13</sup>C pour les THIQs (-)-8f-g.

#### 4.5.2.3 Synthèse de la pyrrolloisoquinoline (-)-10 par substitution nucléophile

La synthèse de la pyrrolloisoquinoline (-)-10 a été effectuée en 3 étapes distinctes. En premier lieu la déprotection de la fonction alcool primaire a été effectuée par action d'une solution 1,5 M d'acide sulfurique sur une solution de (-)-8f dans le THF pour conduire à la THIQ (-)-8h  $\{[\alpha]_D - 57 (c 1,0 \text{ CHCl}_3)\}$  avec un rendement de 80%. Le spectre RMN <sup>13</sup>C montre la présence de 8 signaux indépendants entre 20 et 65 ppm, indiquant que ce composé est présent sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La réaction de débenzylation à l'azote s'est avérée plus délicate que prévu. Nos premières expériences ont été réalisées en présence d'une quantité 20% molaire en palladium sur charbon à 10% sous une pression d'hydrogène de 5 bars. Ces résultats n'ont pas conduit aux effets escomptés et le produit de départ a été récupéré de manière quasi quantitative.

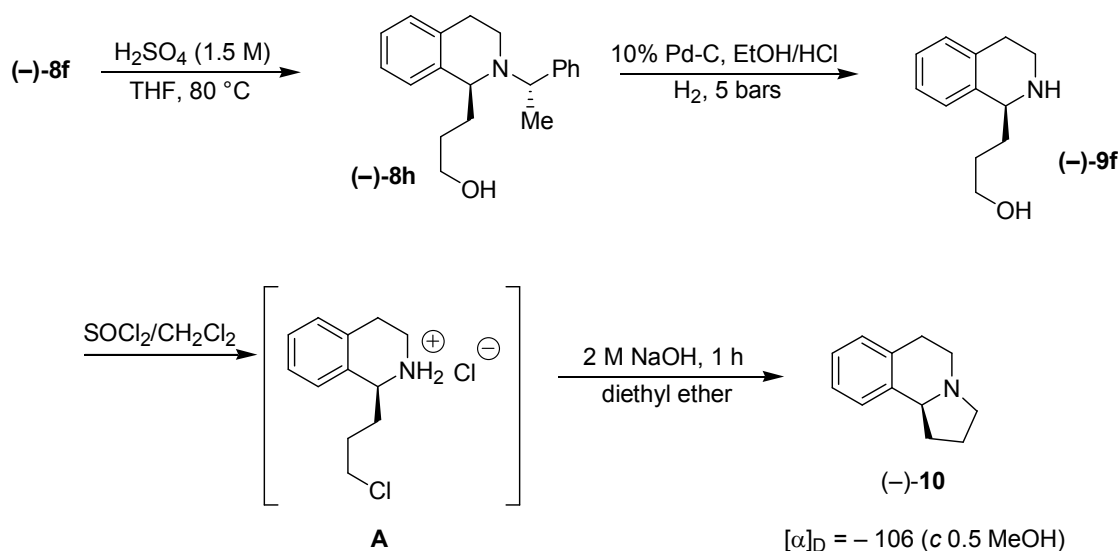


Schéma 4-27. Synthèse de la THIQ (-)-10 par substitution nucléophile.

L'addition d'une solution d'HCl à 10% et la préréduction du catalyseur par agitation d'une suspension de palladium à 10% dans le méthanol sous une pression d'hydrogène de 5 bars a permis d'augmenter les taux de conversion et la THIQ (–)-**9f** a été isolée avec un rendement de 75%. Il a été aussi observé qu'une augmentation de la charge de catalyseur conduisait à la réduction de la position benzylique C1-N. Le mélange réactionnel a été ensuite filtré sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol en proportions 8 :2. La THIQ (–)-**9f**  $\{[\alpha]_D -35$  (c 1,8 CHCl<sub>3</sub>) $\}$  est obtenue sous la forme d'une huile incolore. Le spectre RMN <sup>1</sup>H est en accord avec la structure proposée et montre la présence d'un triplet ( $J = 6.0$  Hz) à  $\delta = 4.03$  ppm qui est facilement attribué au proton H1. De la même manière, on trouve sur le spectre DEPT 135 un signal tertiaire à  $\delta = 55.6$  ppm attribué au carbone C1. Le protocole de cyclisation qui a été suivi est extrait de données récentes de la littérature.<sup>78</sup> En effet, la cyclisation des aminoalcools est une opération qui peut s'avérer délicate par la formation de sulfates cycliques si l'on ajoute le chlorure de thionyle sur le substrat. En suivant le protocole en mode inverse de Xu, selon lequel le substrat est additionné sur une solution de chlorure de thionyle dans le dichlorométhane, l'amine est protégée sous la forme d'un chlorhydrate suite à la libération d'HCl *in situ*. On obtient alors la chloramine **A** qui peut être utilisée lors de l'étape suivante sans purification ultérieure.

Le chlorhydrate **A** est ensuite agité dans un mélange biphasique constitué d'éther diéthylique et de soude 2 M, pour conduire à une huile qui est purifiée sur colonne de gel de silice. La pyrrolloisoquinoline (–)-**10** est obtenue avec un rendement de 75%. La mesure de son pouvoir rotatoire spécifique  $\{[\alpha]_D - 106$  (c 0.5 MeOH) $\}$  est en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature  $\{[\alpha]_D + 97.6$  (c 0.6 MeOH), énantiomère *R* $\}$ . Par conséquent, la THIQ (–)-**10** possède bien un carbone C1 de configuration absolue *S*.<sup>79</sup>

#### 4.5.2.4 Synthèse de la pyrrolloisoquinoline (–)-**10** par formation d'un ion iminium.

La construction de la liaison N4-C3 peut également s'effectuer par condensation d'une amine secondaire avec un aldéhyde terminal. On forme pour cela un ion iminium que l'on peut réduire ou piéger sous la forme d'un  $\alpha$ -amino nitrile. A cet effet, la THIQ (–)-**8g** a été

<sup>78</sup> Xu, F.; Simmons, B.; Reamer, R.A.; Corley, E.; Murry, J.; Tschaen, D.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 312.

<sup>79</sup> (a) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7149. (b) Bailey, K. R.; Ellis, A. J.; Reiss, R. Snape, T. J.; Turner, N. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3640.

réduite en présence de catalyseur de Pearlman, par agitation dans le méthanol sous une pression d'hydrogène de 5 bars. La réaction est parfois incomplète, mais l'amine (–)-**9h** est facilement séparée du composé de départ par filtration sur colonne de gel de silice et obtenue avec un rendement de 65%. Néanmoins, l'analyse du spectre révèle la présence de deux composés en proportion 8/2. Par exemple, deux triplets qui sont facilement attribués aux protons CH du groupement dioxolane sont enregistrés à  $\delta = 4.92$  et  $5.00$  ppm.

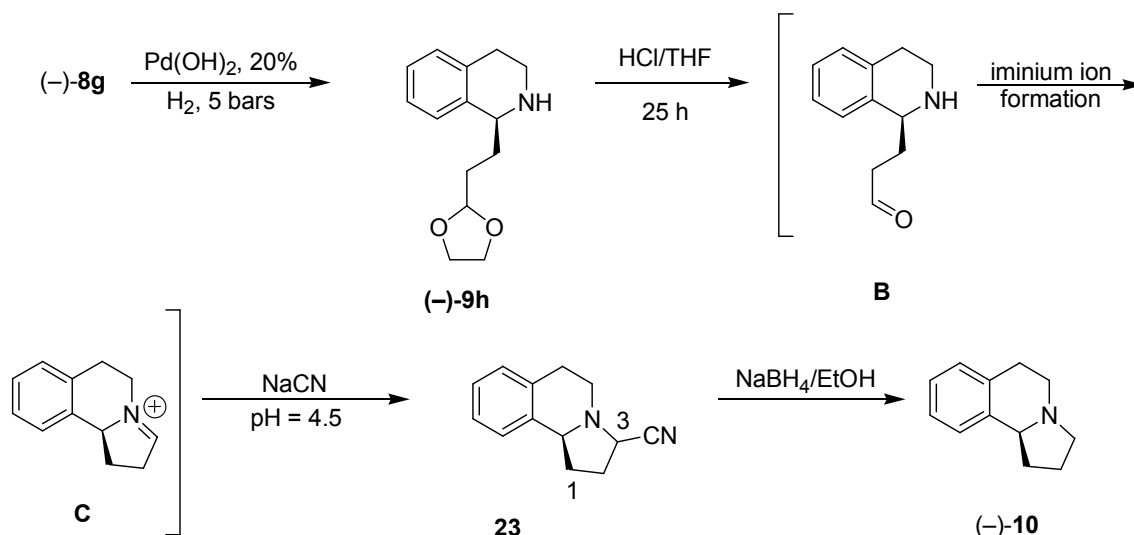


Schéma 4-28. Synthèse de la pyrroloisoquinoline (–)-10 par formation d'un ion iminium.

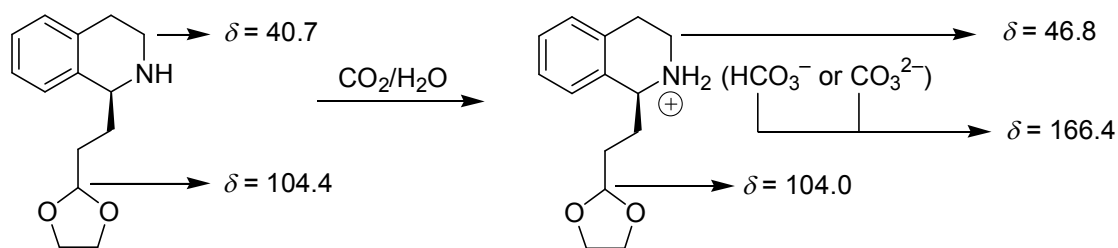


Schéma 4-29. Données spectrales d'une amine et de son homologue carbonaté.

De la même manière, des signaux supplémentaires sont présents sur le spectre RMN <sup>13</sup>C. Une étude approfondie du spectre montre la présence de signaux à  $\delta = 166.4$  ppm qui sont attribués à la présence de H<sup>13</sup>CO<sub>3</sub><sup>-</sup> et de <sup>13</sup>CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>. En raison de l'interconversion rapide de ces deux espèces à l'échelle de temps de la RMN, une seule fréquence de résonance est



observée pour les deux carbones.<sup>80</sup> Un examen de la littérature montre en effet que les amines bifonctionnelles sont d'excellents composés pour la séquestration du CO<sub>2</sub>.

Les étapes suivantes s'effectuent sans purification des composés intermédiaires. La déprotection du groupement dioxolane a été effectué en milieu acide dans une solution dégazée constitué d'un mélange de THF et d'HCl à 10%. La solution est agitée sous argon pendant 12 h, puis le pH est augmenté par ajout d'un excès d'acétate de sodium. Un excès de cyanure de sodium est ajouté, provoquant ainsi la précipitation de l' $\alpha$ -amino nitrile **23** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en proportion 1/1 et dont la purification n'est pas nécessaire. Le spectre RMN <sup>1</sup>H s'est avéré complexe à analyser, cependant, le spectre RMN <sup>13</sup>C montre la présence de deux carbones tertiaires à  $\delta = 52.9$  et  $53.1$  que l'on attribue facilement au carbone C3. Les carbones sp du groupement nitrile résonnent pour leur part à  $\delta = 118.4$  et  $119.6$  ppm. Au cours de la dernière étape l' $\alpha$ -amino nitrile **23** est soumis à une réaction de décyanation réductrice réalisée à l'aide de NaBH<sub>4</sub> dans l'éthanol. La pyrrolloisoquinoline (–)-**10** est obtenue avec un rendement de 75% et son pouvoir rotatoire spécifique  $\{[\alpha]_D - 98$  (c 0.5 MeOH) $\}$  est identique au précédent montrant qu'aucun processus de racémisation ne s'est produit au cours de la dernière étape de la synthèse.

---

<sup>80</sup> For carbonatation of amines see : (a) Lepaumier, H.; Picq, D.; Carrette, P.-L. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, *48*, 9061. (b) Chen, C.; Yang, S.-T.; Ahn, W.-S.; Ryoo, R. *Chem. Commun.* **2009**, 3627–3629. For a <sup>13</sup>C NMR study of CO<sub>2</sub> activation by see: (c) O'Leary, M. H.; Jaworski, R. J.; Hartman, F. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, *76*, 673.

### 4.5.3 Synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11, analogue de la (-)-xylopinine.

#### 4.5.3.1 Introduction.

Les tétrahydroprotoberbérines sont des composés que l'on retrouve fréquemment dans plantes du genre *Berberis* et dans certaines Papaveraceae. Le composé le plus connu de cette famille est la (-)-xylopinine dont la structure est représentée sur la figure 4-12. Ces composés ont naturellement retenu notre attention, compte-tenu du fait que nous étions capables de contrôler la configuration absolue du carbone C1 d'une THIQ. L'analyse rétrosynthétique est représentée sur le schéma ci-dessous et comme précédemment, la formation de la liaison C1-Ca s'effectue par alkylation de la molécule fictive **A**, alors que la construction du pont berbérine s'effectue classiquement par capture d'un ion iminium généré in situ par le noyau catéchol  $\pi$ -nucléophile. Afin de réaliser cette approche, il était important de pouvoir synthétiser l'halogénure d'alkyle **24**, dont on connaît l'instabilité notoire. Nos premiers efforts ont donc été concentrés sur la synthèse de ce composé à partir de l'alcool benzylique correspondant.

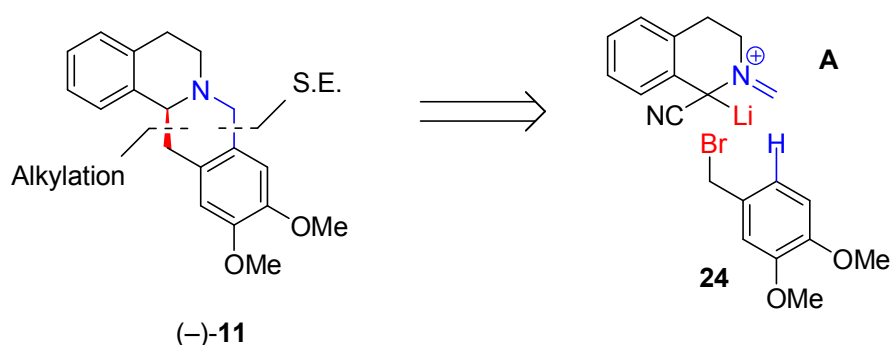
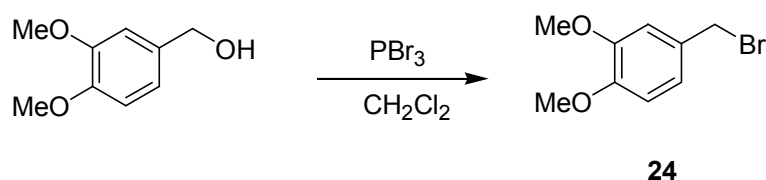


Schéma 4-30. Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11.

#### 4.5.4 Synthèse du bromure d'alkyle 24

Le bromure d'alkyle **24** a été préparé à partir de l'alcool benzylique correspondant par action de 1,0 équivalent de  $\text{PBr}_3$  dans le dichlorométhane à 0 °C (Schéma 4-31). Les modes opératoires décrits dans la littérature n'ayant pas donné satisfaction, nous avons donc été amenés à les modifier.<sup>81</sup> En effet, les bromures benzyliques porteurs de groupements méthoxy sont sensibles aux conditions opératoires et se dégradent de manière importante aux alentours de 40 °C.

<sup>81</sup> a) J. B. P. Perales, N. F. Makino, D. L. van vranken, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6711. b) J. L. Charlton, M. M. Alaudin, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3490. c) A. Rorrado, B. Imperiali, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8940.

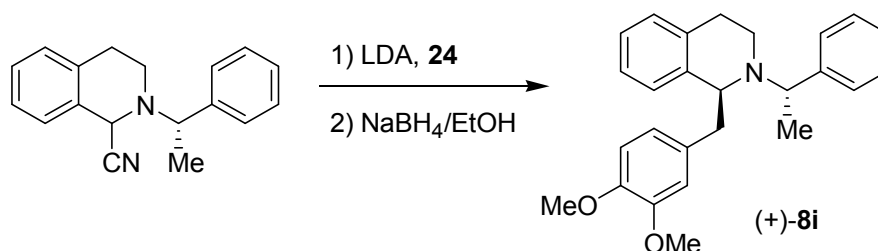


**Schéma 4-31. Synthèse du bromure d'alkyle 23.**

La réaction est effectuée dans le dichlorométhane à 0 °C par addition de 1,1 équivalent de PBr<sub>3</sub> (en solution 1,0 M dans le dichlorométhane). Après 4 h d'agitation sous argon à température ambiante, l'excès de PBr<sub>3</sub> est détruit par un ajout d'éthanol, puis la solution est neutralisée par addition de carbonate de sodium en poudre. La solution est filtrée à l'aide d'une canule puis évaporée sous argon à une température de 0 °C. Le brut réactionnel est ensuite rapidement filtré sur colonne de gel de silice (EP/E : 1 :1) pour conduire au composé **24** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 80%. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H est en accord avec les données de la littérature et le composé peut-être conservé sous argon pendant environ une semaine sans dégradation notable.

**4.5.5 Synthèse de la THIQ (+)-8i**

La THIQ (+)-**8i** a été synthétisée par application de la séquence d'alkylation-réduction décrite au paragraphe précédent en ajoutant à -60 °C, 1,4 équivalents du bromure de benzyle **24** (dissous dans le THF anhydre) sur l'anion de l' $\alpha$ -amino nitrile **5** (sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion 1/1). Le brut réactionnel est ensuite dissous dans l'éthanol, puis on ajoute à cette solution 4 équivalents de NaBH<sub>4</sub>. Le traitement du brut réactionnel conduit après filtration sur colonne de gel de silice à la THIQ (+)-**8i** sous la forme d'un seul isomère géométrique.



**Schéma 4-32. Synthèse de la THIQ (+)-8i**

On distingue en effet sur le spectre RMN <sup>1</sup>H uniquement deux signaux singulets (6 H) à  $\delta = 3.67$  et  $3.86$  ppm que l'on attribue facilement aux deux groupements méthoxy du groupement catéchol. Comme la THIQ (+)-**8i** est obtenue sous la forme d'un solide blanc (P.

F. = 88–90 °C) nous avons entrepris différents essais destinés à obtenir des monocristaux pour une possible étude en diffraction des rayons-X dans le but de déterminer la configuration absolue de notre échantillon.

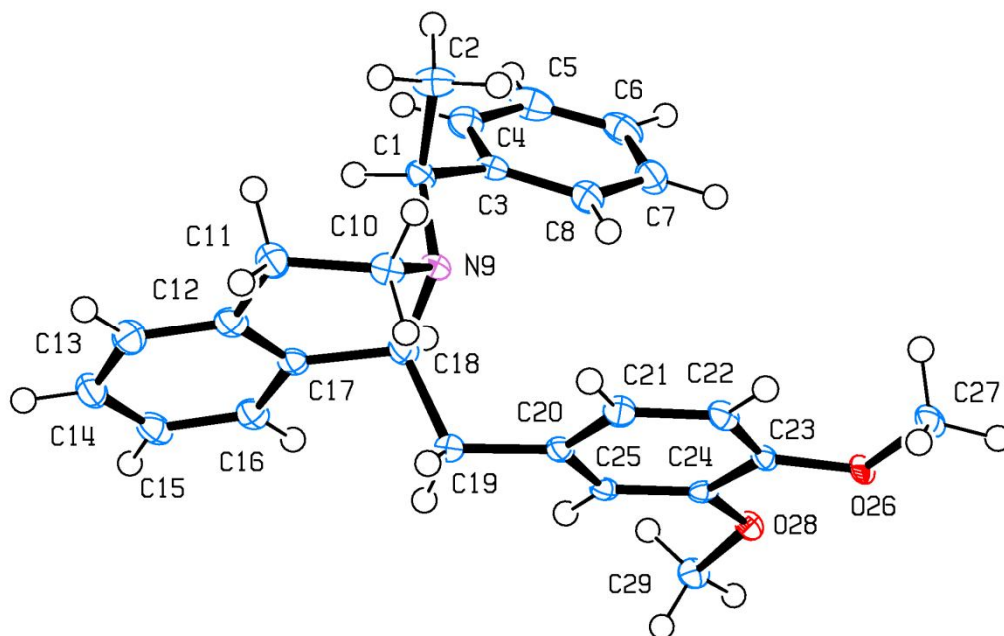


Figure 4-13. Diagramme ORTEP (vue latérale) de la THIQ (+)-8i.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de THIQ (+)-8i dans l'éthanol. L'analyse radio cristallographique d'un de ces monocristaux met en évidence une configuration absolue de type C1S, C1'S<sup>82</sup> comme on peut le voir aisément sur le diagramme ORTEP de la figure 4–13. Ce diagramme permet également de mettre en évidence un arrangement spatial particulier de cette molécule dans laquelle les deux groupements benzyliques sont situés l'un au dessus de l'autre et de manière perpendiculaire. Ceci conduit à deux effets dont l'un au moins est certain. En effet, une analyse plus détaillée du spectre RMN <sup>1</sup>H de la THIQ (+)-8i montre un signal surnuméraire ( $\delta$ ,  $J = 6.7$  Hz, 1 H) dans la région comprise entre 6 et 7 ppm où résonnent habituellement les protons du groupement catéchol. Une analyse spectrale par méthode bidimensionnelle

<sup>82</sup> La numérotation indiquée sur le diagramme ORTEP est différente de celle adoptée pour les THIQs où le carbone benzylique du système hétérocyclique est numéroté en 1. Dans le cas inverse, la molécule (+)-8i est C1S et C18S.

HMQC montre que les protons H21, H22 et H25 (figure 4-13) du noyau catéchol sont couplés avec les carbones C21, C22 et C25; (figure 4-13) résonnant entre 110 et 12 ppm, alors que le proton surnuméraire H8 est couplé avec le carbone C8 résonnant à 129 ppm. Le blindage de H8 illustre l'effet paramagnétique du groupement catéchol sur ce proton. De plus, l'arrangement particulier de la molécule permet sans doute d'expliquer ses propriétés chiroptiques. En effet, et à l'inverse de ses homologues (-)-**8a-j** qui possèdent une chaîne carbonée en C1, la THIQ (+)-**8i** est dextrogyre et possède un pouvoir rotatoire de +14 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

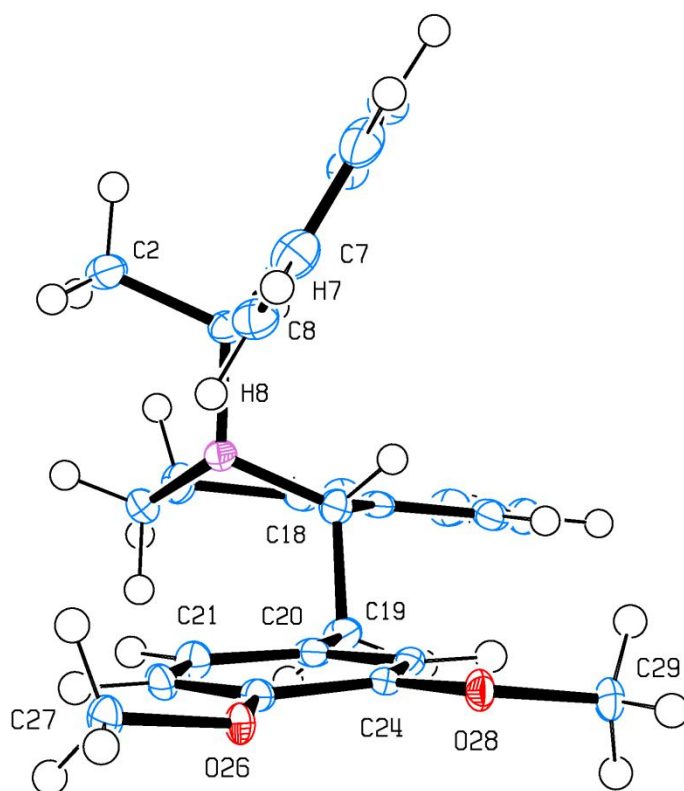


Figure 4-14. Diagramme ORTEP (vue de face) de la THIQ (+)-8.

#### 4.5.6 Synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11.

La synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11 s'effectue en deux étapes. On procède tout d'abord à l'hydrogénolyse de la THIQ (+)-8 par action de catalyseur de Pearlman sous une pression d'hydrogène de 7 bars. La THIQ (-)-9i est obtenue sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 67%. Au cours de quelques expériences, la réaction n'est que partielle, et le composé de départ est récupéré facilement par purification sur colonne de gel de silice par élution à l'éther diéthylique. Nous avons noté que les analyses élémentaires ne sont pas satisfaisantes en raison du caractère facilement oxydable de cette THIQ. Pour cette raison une partie de l'échantillon a été dérivé à l'aide de Boc<sub>2</sub>O pour conduire au carbamate (+)-10i (80%) dont la mesure du pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D = +50$  (c 1.80, CHCl<sub>3</sub>) est en accord avec les résultats précédents et montre bien que dans tous les cas l'énantiomère majoritaire est de configuration absolue S. A l'inverse de son précurseur, le carbamate (+)-10i conduit à des analyses satisfaisantes. En RMN <sup>1</sup>H, on remarquera néanmoins la présence de deux rotamères en solution en proportions 3/1. Le phénomène conduit à une coalescence marquée des signaux du spectre, en revanche le phénomène est moins marqué en RMN <sup>13</sup>C où l'on constate un dédoublement de tous les signaux sur le spectre en mode découplage total proton.

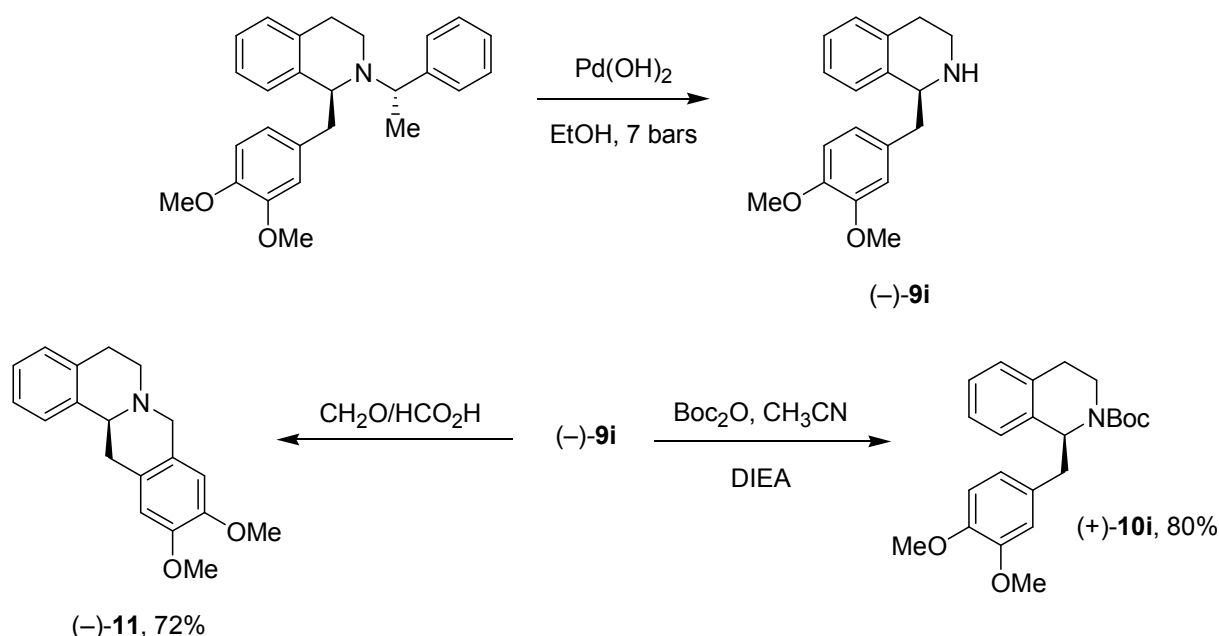


Schéma 4-33. Synthèse de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11.

La dernière étape est effectuée par action du couple formaldéhyde/acide formique sur la THIQ (-)-**9i** selon un protocole déjà utilisé au laboratoire pour la synthèse de la (-)-xylopinine. Le schéma 4-34 ci-dessous détaille les différents intermédiaires réactionnels normalement impliqués lors d'une telle transformation. On remarquera la présence d'un iminium exocyclique qui subit une attaque électrophile du noyau catéchol  $\pi$ -nucléophile. Un processus d'aromatisation par perte de  $H^+$  permet l'élaboration du pont des berbérines avec un rendement global de 72% après purification sur colonne de gel de silice.

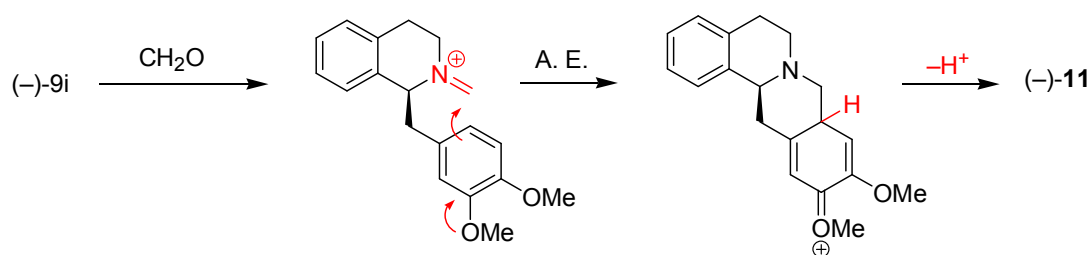


Schéma 4-34. Mécanisme réactionnel pour la formation de (-)-11.

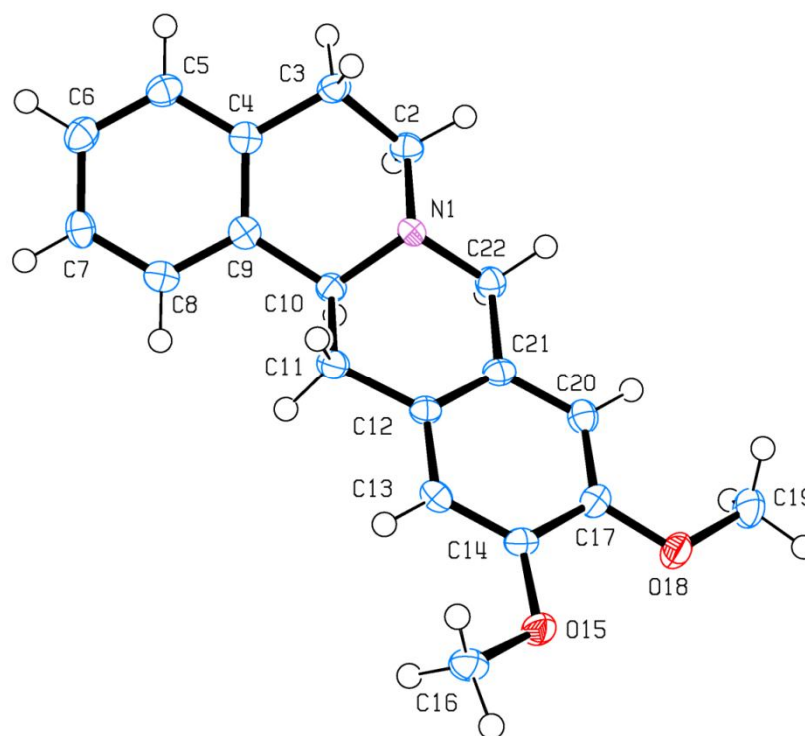


Figure 4-15. Diagramme ORTEP de la tétrahydroprotoberbérine (-)-11.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre la présence de deux singulets à  $\delta = 6.57$  (1 H), et 6.64 (1 H) ppm facilement attribués aux protons H9 et H12. La mesure du pouvoir rotatoire montre des propriétés chiroptiques intéressantes puisque notre échantillon dévie la lumière polarité de  $-360$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). Différents essais de cristallisation ont été également entrepris. Au cours de l'un d'entre eux des monocristaux ont été obtenus par cristallisation lente dans l'éthanol absolu. L'analyse de ces cristaux par diffraction des rayons-X confirme la structure proposée

#### 4.6 Les oxadiazoles

Les molécules possédant une activité biologique occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société et sont à la base de nombreux principes actifs utilisés dans divers domaines en expansion, aussi bien en pharmacie, en cosmétique et parfumerie, ou comme insecticides ou herbicides...

L'étude des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons connaît un développement considérable à la suite de la mise en évidence de leurs propriétés remarquables, en particulier de leurs activités biologiques et pharmaceutiques.

L'oxadiazole est parmi la large variété d'hétérocycles étudiés pour découvrir de nouvelles molécules biologiquement actives. En effet, les molécules à noyau oxadiazole intéressent de plus en plus les chercheurs chimistes et il suffit seulement de comptabiliser le nombre d'articles y ayant trait publiés depuis 2000.

Les molécules à noyau oxadiazole diversement substituées sont connues pour leurs activités antibactériennes, antifongiques, anticonvulsantes, antiinflammatoires, analgésiques et bien d'autres. Comme référence bibliographique, nous citerons la revue de K.S. Arvind et coll.<sup>83</sup> qui résume les activités pharmacologiques ou celle de B. Mukesh et coll.<sup>84</sup> qui résume les activités antimicrobiennes. Parmi les molécules commercialisées, le Furamizole<sup>85,86</sup> est un 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazole avec une forte activité antibactérienne.

Ces molécules intéressent d'autres chercheurs dans d'autres domaines pour leurs propriétés diversifiées telles que propriétés inhibitrices en corrosion, dans la synthèse des

<sup>83</sup> K.R.S. Vinay, K.S. Arvind, Y. Deepmala, Int. J. ChemTech Res., 3(3) (2011) 1362

<sup>84</sup> B. Mukesh, S. Vandana, International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy (IJRAP), 2(6) (2011) 1738

<sup>85</sup> R.R. Somani, P.Y. Shirodkar, Der Pharma Chimica, 1(1) (2009) 130

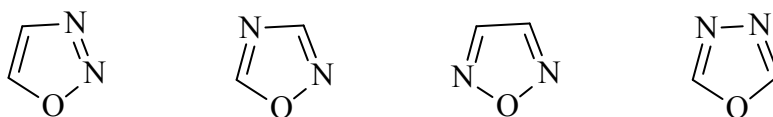
<sup>86</sup> G. Gece, Corrosion Science, 50 (2008) 2981



polymères organiques conjugués et pour leurs propriétés électroniques<sup>87,88,89,90,91</sup>, comme ligands potentiellement chélatants dans les complexes métalliques.<sup>92</sup>

#### 4.6.1 Nomenclature des oxadiazoles

Les oxadiazoles appartiennent à la classe des composés organiques hétérocycliques caractérisés par une structure à cinq chaînons dont deux atomes de carbone, deux d'azote et un d'oxygène. Ces entités ont une insaturation qui génère quatre isomères de position dont les atomes sont numérotés à partir de l'atome d'oxygène, puis de l'atome d'azote le plus proche ; ces isomères, illustrés ci-dessous, sont le 1,2,3-oxadiazole, le 1,2,4-oxadiazole, le 1,2,5-oxadiazole et le 1,3,4-oxadiazole. Signalons que le 1,2,3-oxadiazole est souvent un composé non stable.



Isomères du cycle oxadiazole

#### 4.6.2 Principales voies de synthèse des 2-amino-1,3,4-oxadiazoles

Cette partie bibliographique s'intéresse seulement aux oxadiazoles substitués en position 2 par la fonction amine, soient aux 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles et non aux 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles, la bibliographie étant bien abondante. Nous en exposons un résumé des principales voies de synthèse.

De nombreuses méthodes sont mises en œuvre pour l'obtention des 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles. La méthode la plus fréquente passe par la cyclisation oxydative d'un

<sup>87</sup> K. S. Ryu, S. H. Chang, S.-K. Kwon, Y.-H. Kim, D.-H. Hwang, *Macromolecular Research*, 10(1) (2002) 40

<sup>88</sup> L. G. Rothberg, A. Lovinger, *J. Mater. Res.*, 11, 3174 (1996)

<sup>89</sup> C.C. Wu, J.C. Sturm, R.A. Register, J. Tian, E.P. Dana, M.E. Thompson, *IEEE Trans. Electron Devices*, 44 (1997) 1269

<sup>90</sup> H. Zhang, B. von Seggern, H.W. Kraabel, A. Schmidt, A.J. Heeger, *Synth. Met.*, 72 (1995) 185

<sup>91</sup> S. Janietz, S. Anlauf, A. Wedel, *Synthetic Metals*, 122 (2001) 11

<sup>92</sup> Z. Xu, Y. Li, X. Ma, X. Gao, H. Tian, *Tetrahedron* 64 (2008) 1860

acylhydrazine RCONHNH<sub>2</sub>, réactif préparé généralement par la condensation du chlorure d'acide correspondant avec l'hydrazine hydratée.

Les amino-oxadiazoles sont donc obtenus :

➤ **à partir de la cyclisation oxydante d'un hydrazide d'acide**<sup>93,94,95,96,97,98</sup>

Cette voie de synthèse pour laquelle la cyclisation est effectuée en présence d'un agent de cyanation, le cyanure de brome BrCN, a beaucoup été utilisée.

L'hydrazide d'acide est d'abord obtenu par condensation de l'ester correspondant et de l'hydrazine hydratée. La cyclisation de l'hydrazide de l'exemple du schéma 1 est obtenue dans le dioxane contenant du carbonate de sodium, en présence du bromure de cyanogène.

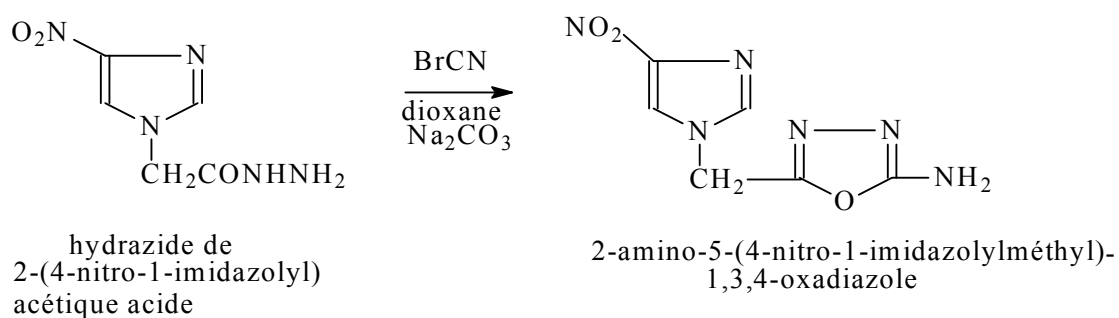


Schéma 4-35

Ajoutons qu'en effectuant la cyclisation en présence de disulfure de carbone CS<sub>2</sub> et de carbonate de sodium, A. Shafiee et coll. aboutissent à la formation du 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole.

<sup>93</sup> M. Vosooghi, T. Akbarzadeh, A. Fallah, M.R. Fazeli, H. Jamalifar, A. Shafiee, J. Sci. I.R. Iran, 16(2) (2005) 145

<sup>94</sup> M.A. Elborai, M. Fahmy, H Rizk, Int. J. Heterocycl. Chem. 3 (1993) 19

<sup>95</sup> T.K. Shkinyova, I.L. Dalinger, S.I. Molotov, S.A. Sherelev, Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 49(9) 2000, 1572

<sup>96</sup> V.V. Dabholkar, N.V. Bhusari, International Journal of Chemical, Environmental and Pharmaceutical Research (ijCEPr), 2(1) (2005) 1

<sup>97</sup> A. Almasirad, S.A. Tabatabai, M. Faizi, A. Kebriaeezadeh, N. Mehrabi, A. Dalvandi, A. Shafiee, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14 (2004) 6057

<sup>98</sup> A.R. Katritzky, V. Vvedensky, X. Cai, B. Rogovoy, P.J. Steel, Arkivoc (2002) 82

De la même manière, M.A. Elborai et coll. ont synthétisé le 2-amino-5-(2'-thiényl)-1,3,4-oxadiazole par condensation du 2-thiénylhydrazide avec le bromure de cyanogène (schéma 4-36).

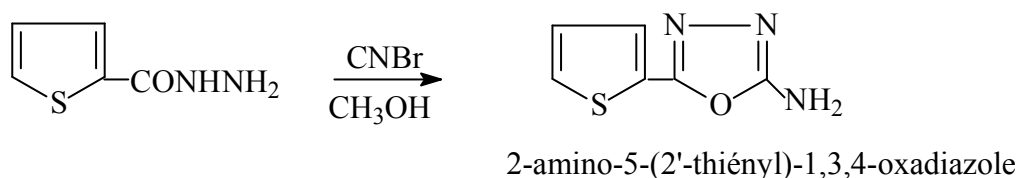


Schéma 4-36

V.V. Dabholkar et coll. ont synthétisé à partir du dihydrazide de l'acide succinique ou succinohydrazide, le 1,2[di-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)]éthane, un composé constitué de deux cycles 2-amino-1,3,4-oxadiazoles, rattachés en positions 5 par une chaîne  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ; la cyclisation a lieu en présence de  $\text{BrCN}$  et de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en milieu  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , comme montré dans le schéma 3. Ajoutons que le dihydrazide de l'acide succinique est toujours préparé à partir du diéthylsuccinate et de l'hydrazine hydratée en milieu alcool.

Là aussi, en présence de disulfure  $\text{CS}_2$  en milieu basique, le même composé hétérocyclique est récupéré, mais avec une substitution  $\text{SH}$  en position 2 des cycles. Et par condensation avec un aldéhyde aromatique, en présence du nitrate ammonium de cérium(IV) (CAN) comme oxydant dans le dichlorométhane, le même composé est obtenu, mais avec une substitution aryle en position 2.

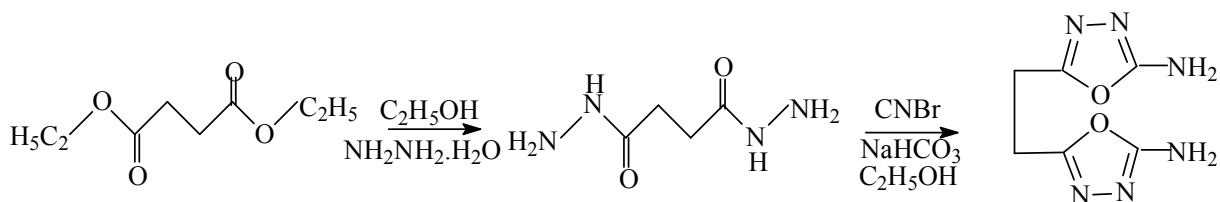


Schéma 4-37

Le cyanure de brome étant trop toxique, A.R. Katritzky et coll. ont préparé les 2-amino-1,3,4-oxadiazoles en faisant réagir en milieu THF sec, le di(benzotriazol-1-yl)méthanimine avec un arylhydrazide, comme illustré en schéma 4-38.

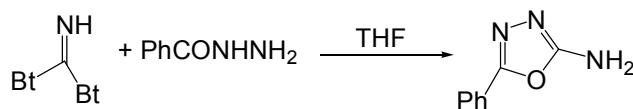


Schéma 4-38

➤ par cyclisation oxydative des semicarbazones<sup>99,100,101</sup>

Après synthèse et purification de la semicarbazone, préparée de façon classique à partir de l'aldéhyde correspondant et de la semicarbazide, la cyclisation est réalisée en présence de brome. Le schéma 5 illustre ce mode de synthèse.

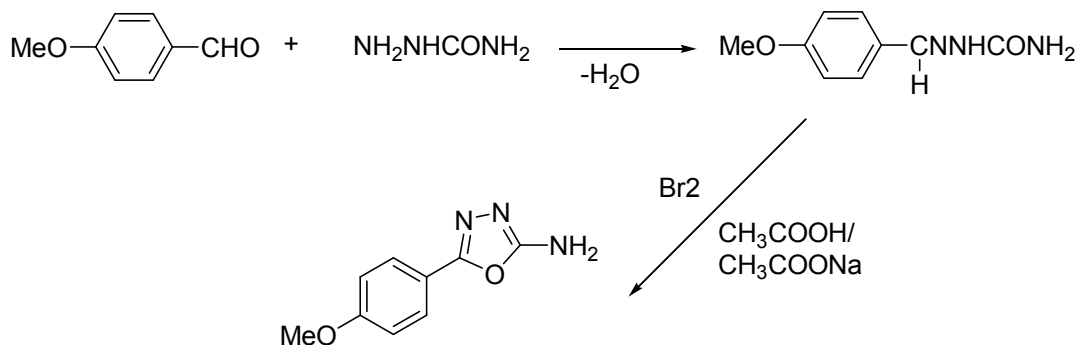


Schéma 4-39

En effet, le brome dans l'acide acétique glacial en présence d'acétate de sodium semble être l'oxydant le plus utilisé.

<sup>99</sup> Manish Srivastava, Deepak Singh, Aashish Singh Kushwah, P.D. Gokulan, Journal of Current Pharmaceutical Research (JCPR) (2010), 04,20

<sup>100</sup> A. Kocabalkanli, Ö Ates, G. Ötük, Il Farmaco (- (2001) 975

<sup>101</sup> Mishra, H. Rajak, A. Mehta, J. Gen. Appl. Microbiol., 51, 133 (2005)

➤ à partir d'un acide carboxylique et de semicarbazide<sup>102</sup>

Comme précédemment, la synthèse de l'amino-oxadiazole peut être réalisée en utilisant la semicarbazide en présence d'un acide carboxylique, comme illustré dans le schéma 6. L'agent déshydratant généralement utilisé dans ce cas est l'oxychlorure de phosphore POCl<sub>3</sub>.

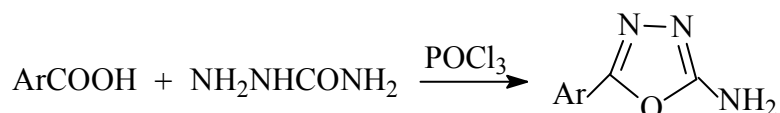


Schéma 4-40

➤ par cyclodésulfurisation des acylthiosemicarbazides.

Un autre mode de synthèse de ces hétérocycles s'effectue à partir d'un acylthiosemicarbazide.

L'acylthiosemicarbazide peut préalablement être obtenu par condensation de l'hydrazide d'acide correspondant avec un arylisothiocyanate dans l'éthanol en milieu NaOH. La cyclodésulfurisation de l'acylthiosemicarbazide utilise différents agents désulfurisants, l'iode en solution dans 5% KI en milieu basique NaOH<sup>103,104,105</sup>, les sels de mercure II tels que Hg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub><sup>106</sup> ou HgO<sup>107</sup>, le DCC<sup>108</sup>, un carbodiimide.

Les deux étapes sont représentées dans le schéma 4-41.

<sup>102</sup> D. Ravitas, A.K. Jha, A. Singh Thakur, D. Dhansay, International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences (ijrpbs) 2 (2011) 216

<sup>103</sup> S.M. Golovlyova, Y.A. Moskvichev, E.M. Alov, D.B. Kobylinsky, V.V. Ermolaeva, Chem Heterocycl Comp, 37(9) (2001) 1102

<sup>104</sup> R. Zhang, X. Qian, Z. Li, Journal of Fluorine Chemistry, 93 (1999) 39

<sup>105</sup> D. Dewangan, A. Pandey, T. Sivakumar, R. Rajavel, R. D. Dubey, Int. J. Chem. Tech. Res., 2(3), (2010) 1397

<sup>106</sup> X. Zou, Z. Zhang, G.J. Jin, Chem. Res. Synopses (2002) 228

<sup>107</sup> H.M. Faidallah, E.M. Sharshira, S.A. Basaif, A. E. A-Ba-Oum, Phos. Sulf. Sil. Rel. Elem., 177 (2002) 67

<sup>108</sup> F.A. Omar, M.M. Maahfouz, M.A. Rahman, Eur. J. Med. Chem., 31(10) (1996) 819

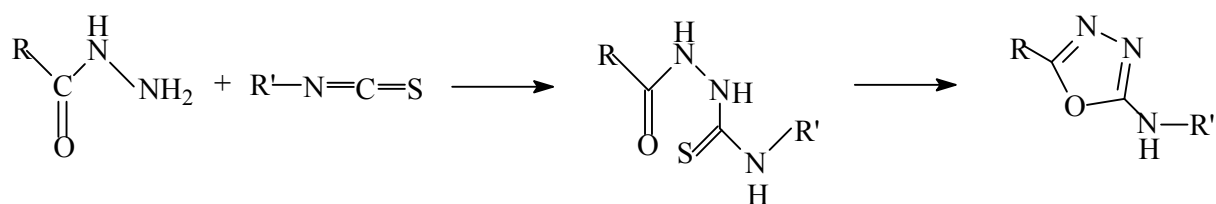


Schéma 4-41

Qian et coll.<sup>109</sup> ont synthétisé les 2-amino-5-[4-(2',2',2'-trifluoroéthoxy)phényl]-1,3,4-oxadiazoles en utilisant comme catalyseur de cyclisation de la benzoylthiosemicarbazide, l'iode en solution dans KI. L'intermédiaire semicarbazide est préparé par réaction de la benzoylhydrazide et du thiocyanate de potassium en milieu acide. Ajoutons que la benzoylhydrazide dérive de la réaction de la benzamide correspondante avec l'hydrazine hydratée.

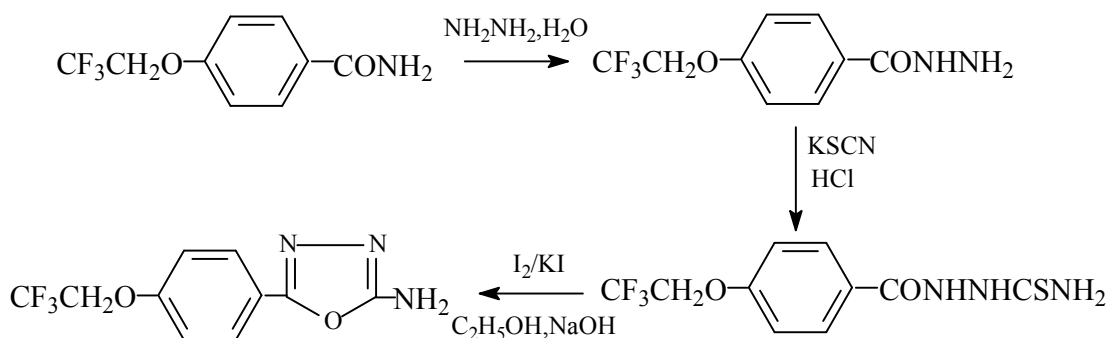


Schéma 4-42

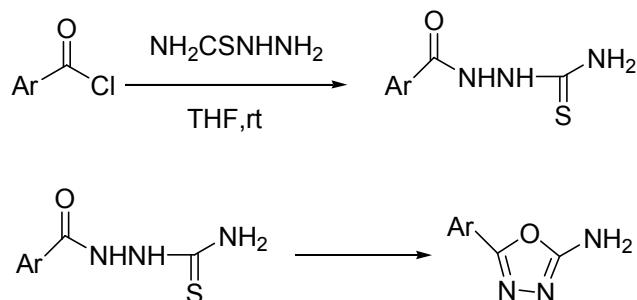
K.J. Lee et coll.<sup>110</sup> ont également utilisé l'isocyanate de potassium en milieu dichlorométhane pour transformer l'hydrazide salicylique en semicarbazide. Cette dernière, en milieu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  additionné de  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CCl}_4$  et  $\text{Et}_3\text{N}$ , aboutit à un amino-oxadiazole.

A partir de la benzoylthiosemicarbazide préparée par action de la thiosemicarbazide avec dans ce cas le chlorure d'acide approprié, N.R. Rivera et coll.<sup>111</sup> ont testé pour les

<sup>109</sup> C.H. Lee, H.I. Cho, K.J. Lee, Bull. Korean Chem. Soc., 22(10), (2001)1153

<sup>110</sup> N.R. Rivera, J. Balsells, K.B. Hansen, Tetrahedron Letters 47 (2006) 4889–4891

cyclisations différentes oxydantes comme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NBS, mCPBA (acide m-chlorobenzoïque). Les meilleurs résultats sont obtenus avec le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin comme oxydant, additionné de taux catalytique de KI (schéma 4-43).



Condition 5N, NaOH, KI, H<sub>2</sub>O, iPrOH, 1,3 Dibromo-5,5-dibromo-5,5-diméthylhydantoin ACN 5°

Schéma 4-43

S.J. Dolman et coll.<sup>112</sup> ont utilisé comme oxydant, le chlorure de tosyl en présence de pyridine, de thioemcarbazine qui est préparé par l'acylation de l'hydrazide par arylisothiocyanate approprié (schéma 4-44).

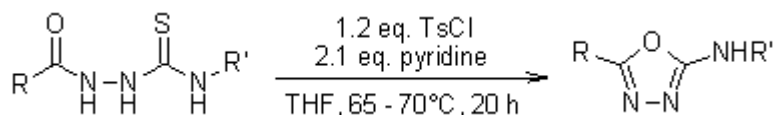


Schéma 4-44

<sup>111</sup> S. J. Dolman, F. Gosselin, P. D. O'Shea, I. W. Davies, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 9548-9551.

<sup>112</sup> J.P. Kilburn, J. Lau, R.C.F Jones, *Tetrahedron Letters*, 42 (2001) 2583

➤ **par synthèse en phase solide**<sup>113,114,115,116,117,118,119</sup>

Toutes ces voies de synthèse nécessitent un temps de réaction long et utilisent généralement des catalyseurs toxiques, nocifs pour l'environnement, onéreux.

De nouvelles approches de synthèse sont décrites dans la littérature. Elles correspondent d'une part à des synthèses assistées par des polymères en phase solide ou en phase liquide ; le réactif ou le catalyseur est greffé sur un polymère solide et est soit insoluble soit soluble, chaque procédé ayant ses avantages et ses inconvénients. La molécule ciblée est donc préparée à partir d'un support insoluble fonctionnalisé et est isolée du support par clivage dans la dernière étape. Le produit final est généralement obtenu dans un excellent état de pureté.

D'autre part, l'autre approche correspond à des synthèses irradiées par les micro-ondes. D'ailleurs, les deux modes, sur support et par irradiation peuvent être combinés.

Pour la synthèse en phase solide des 2-amino-1,3,4-oxadiazoles, citons Lau et coll. qui ont fonctionnalisé une résine en y greffant un 1-acylthiosemicarbazide dont le traitement par l'agent déshydratant, l'EDC.HCl (chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide) fournit l'hétérocycle ciblé. Ce dernier est récupéré du support solide pur par simple clivage en milieu faiblement acide.

De même, Coppo et coll. ont utilisé un carbodiimide supporté sur résine, ce qui permet de récupérer plus aisément l'hétérocycle, par simple filtration (schéma 11). Cependant, la réaction dure plusieurs heures. Pour cela, Wang et coll. ont amélioré la synthèse en la réalisant en phase solide et sous irradiations de microondes et en utilisant l'acétate de mercure(II) comme agent désulfurisant. A leur tour, Ioannidis et coll. ont encore

<sup>113</sup> J.P. Kilburn, J. Lau, R.C.F Jones, *Tetrahedron Letters*, 42 (2001) 2583

<sup>114</sup> R. Severinsen, J.P. Kilburn, J.F. Lau, *Tetrahedron*, 61 5570 (2005) 5565

<sup>115</sup> F.T. Coppo, K.A. Evans, T.L. Graybill, G. Burton, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004) 3257

<sup>116</sup> X. Wang, Z. Li, B. Wei, J. Yang, *Synth. Commun.*, 32 (2002) 1097

<sup>117</sup> Panagiotis Ioannidis, Ronny Lundin, Biotage Sweden AB, Kungsgatan 76, SE-753 18 Uppsala, Swenden

<sup>118</sup> E. Suna, I. Mutule, *Top. Curr. Chem.*, (2006) 266:49–101, *Microwave-assisted Heterocyclic Chemistry*

<sup>119</sup> S. Crosignani, B. Linclau, *Top. Heterocycl. Chem.* (2006) 1: 129–154, *Synthesis of Heterocycles Using Polymer-Supported Reagents under Microwave Irradiation*



amélioré le temps de réaction, quelques minutes, en restant en phase solide, en utilisant un carbodiimide supporté sur polystyrène.

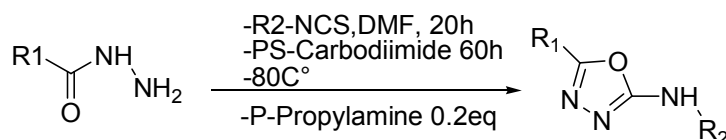


Schéma 4-45

E. Suna et coll. ainsi que S. Crosignani et coll. ont publié, chaque groupe, une revue rassemblant des informations concernant la synthèse des hétérocycles assistée en phase solide ou en phase liquide et par irradiation des micro-ondes.

➤ **-par oxydation anodique d'une semicarbazone**

En utilisant la méthode électrochimique, Kumar et coll.<sup>120</sup> ont effectué l'électrooxydation des semicarbazones à potentiel contrôlé sur électrode de platine, en utilisant CH<sub>3</sub>COOH comme solvant et LiClO<sub>4</sub> comme électrolyte-support. Les auteurs signalent que la transformation nécessite 4 à 6.5 F/mole de réactif.

### 4.6.3 Electrosynthèse des 2-amino-5-phényl-1,3,4-oxadiazoles

Les 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles sont synthétisés par électrooxydation sur électrodes de platine ou de carbone vitreux à partir de semicarbazones en milieu CH<sub>3</sub>CN/LiClO<sub>4</sub>, à potentiel fixe correctement choisi.

➤ **Synthèse des semicarbazones**

Les semicarbazones, précurseurs des oxadiazoles, sont préparées de façon classique par condensation de benzaldéhydes diversement substitués<sup>121</sup> en présence de la semicarbazide. Le protocole expérimental pour la préparation de la 4-méthoxy-benzaldéhyde-semicarbazone est le suivant : au mélange chlorhydrate de semicarbazide H<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>.HCl (0.68g, 63mmol) et acétate de sodium (051g, 63mmol) dissous dans 10 ml

<sup>120</sup> S. Kumar, D ;P. Srivastava, Indian J. Pharm. Sci., 72(4) (2010) 458

<sup>121</sup> B. S. Furniss .A .J .HANNA FORD. VOGEL'S textbook of pratical organic chemistry. Edition 1989.

d'eau distillée, est ajouté le 4-MeO-benzaldéhyde (1g, 42mmol) dissous dans quelques ml d'éthanol (2ml), le tout étant porté à reflux quelques minutes sous agitation. Rapidement, se forme un solide blanc qui, filtré, lavé à l'eau glacée, est recristallisé dans l'éthanol chaud. La 4-MeO-semicarbazone est obtenue avec un rendement de 84%.

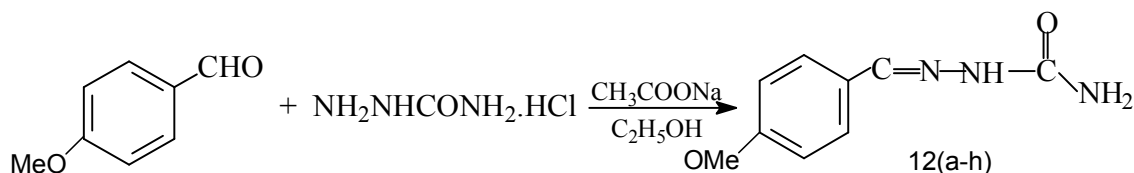
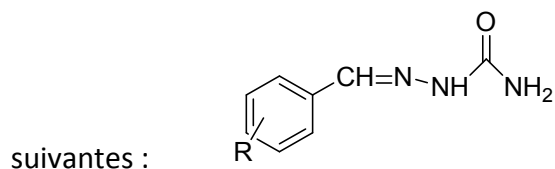


Schéma 4-46

Les huit semicarbazones synthétisées dans ce travail correspondent aux structures



R représente les substituants :

**12a)** 4-CH<sub>3</sub>O

**12b)** H

**12c)** 4-CH<sub>3</sub>

**12d)** 4-Cl

**12e)** 4-NO<sub>2</sub>

**12f)** 2,6-di-Cl

**12g)** 3-CH<sub>3</sub>O-4-OH

**12h)** 3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub>O

#### 4.6.4 Etude électroanalytique

Les semicarbazones des différents benzaldéhydes étant électroactives, leur étude électrochimique par voltamétrie cyclique sur microélectrodes de platine ou de carbone vitreux en milieu aprotique, indique le nombre d'étapes d'électrooxydation que peut subir le réactif et partant de là, permet de déterminer les valeurs des potentiels de pics d'oxydation.

Toutes les semicarbazones étudiées présentent un premier pic d'oxydation irréversible suivi d'un deuxième pic généralement de forme large, sauf la semicarbazone du 4-méthoxybenzaldéhyde qui montre trois pics.

Comme modèle, nous présentons le voltammogramme de la phényl-semicarbazone  $9,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ , enregistré avec une vitesse de balayage de 50 mV/s en milieu  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{LiClO}_4$  sur électrode de carbone vitreux et illustré par la figure 4-16.

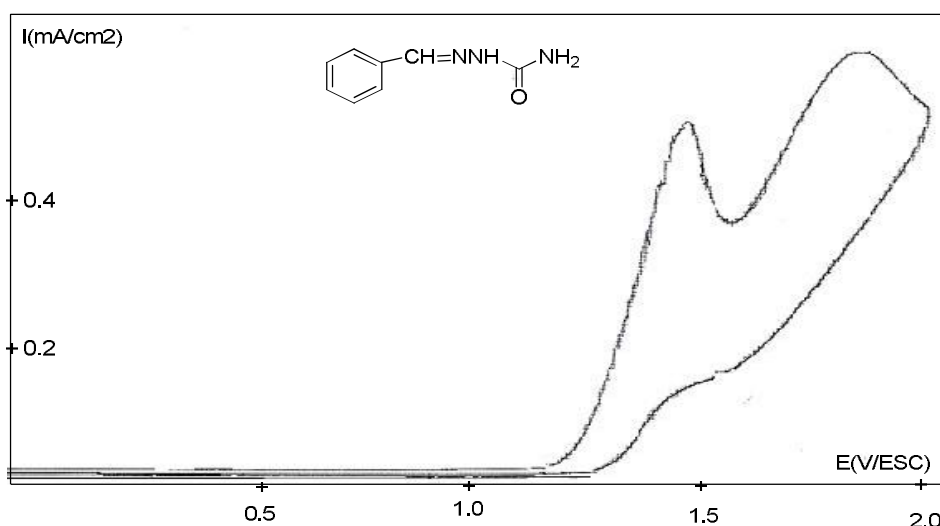


Figure 4-16 : Voltammogramme cyclique du composé 12b,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{LiClO}_4$ . Carbone Vitreux, vitesse de balayage :  $50 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$

Le premier pic, bien exprimé, irréversible et biélectronique, situé à 1,44V/ECS, correspond à la formation du radical-cation de la semicarbazone. Le deuxième pic, situé à 1.88V/ECS, correspond à l'oxydation de l'hétérocycle formé à l'interface électrode-solution. Ceci est montré par la figure 4-17 qui correspond au voltammogramme de l'oxadiazole récupéré après électrolyse à potentiel fixe de la semicarbazone.

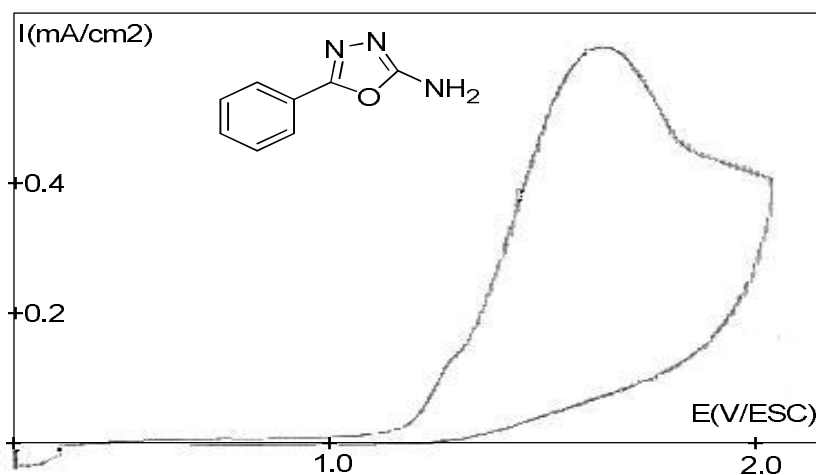


Figure 4-17 : Voltammogramme cyclique du composé 13b,  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{LiClO}_4$ . Carbone Vitreux, vitesse de balayage :  $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$

Seule la 4-méthoxyphényl-semicarbazone présente trois pics d'oxydation. C'est le seul voltammogramme en figure 3, qui montre un troisième pic d'oxydation à plus de 2V, ceci étant lié au substituant électrodonneur qu'est le méthoxy  $\text{CH}_3\text{O}$ , rendant la semicarbazone et ses dérivés d'électrolyse plus facilement oxydables, qui peut être due à l'oxydation de la semicarbazone.

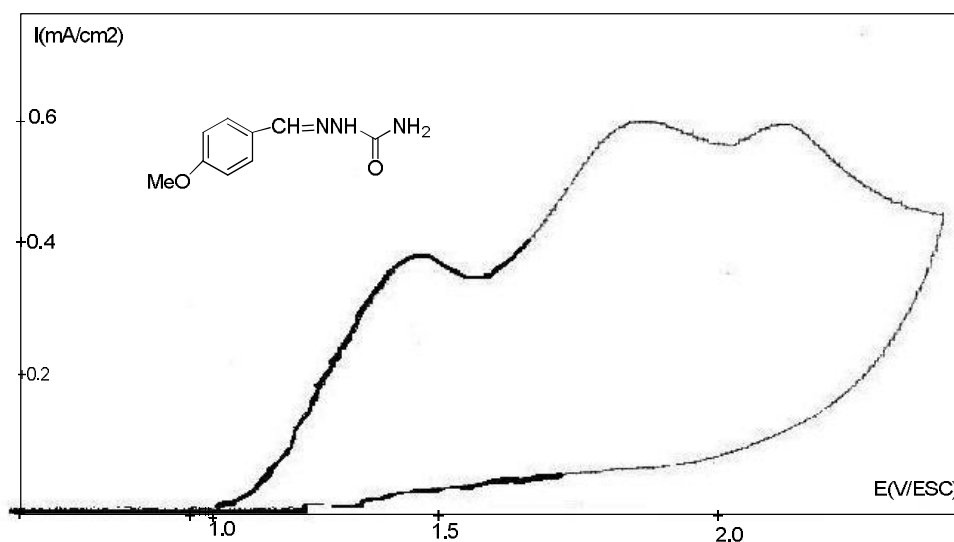


Figure 4-18 : Voltammogramme cyclique du composé 13a,  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{LiClO}_4$ . Carbone Vitreux, vitesse de balayage :  $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$

Le tableau 6 ci-dessous indique les valeurs des potentiels des pics d'oxydation des différentes semicarbazones.

Semicarbazones	Potentiels de pics (V/ECS)		
	E1 <sub>pic</sub>	E2 <sub>pic</sub>	E3 <sub>pic</sub>
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.4	1.80	2.1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.5	1.88	
4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.56	2.03	
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.52	1.85	
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.75	1.88	
2,6-Cl-diC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.6	2.40	
3-CH <sub>3</sub> O-4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.05	1.50	
3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.2	1.60	

**Tableau 6** : Valeurs des potentiels des pics d'oxydation/ECS

### ➤ Synthèses électrochimique des oxadiazoles

L'étude électrochimique des semicarbazones a permis de déterminer le potentiel d'électrooxydation des semicarbazones, soit le potentiel d'électrolyse. Les électrolyses sont réalisées à potentiel contrôlé sur électrode de carbone vitreux de grande surface, en milieu MeCN/LiClO<sub>4</sub>.

L'électrolyse de 1 g de semicarbazone Ib est réalisée sur une anode de carbone vitreux (diamètre de l'ordre de 5 cm) dans une cellule à deux compartiments ; la cathode est un bâton de graphite plongeant dans la solution d'électrolyse et l'électrode de référence, une ECS. Pour supprimer toute impureté dans le milieu électrolytique, une préélectrolyse du milieu MeCN/LiClO<sub>4</sub> (10 g/L) est préalablement effectuée à un potentiel supérieur à celui fixé pour l'électrolyse du réactif. La semicarbazone Ib est ensuite ajoutée. Après un bon dégazage, le potentiel de l'électrode est fixé à une valeur voisine de celle du premier pic, soit à + 0.9 V/ECS ; l'électrolyse peut commencer.

Après consommation d'environ 2 Faradays par mole de substrat soit 1000 C pour transformer 1 g de composé Ib, l'électrolyse est arrêtée lorsque le courant représente moins

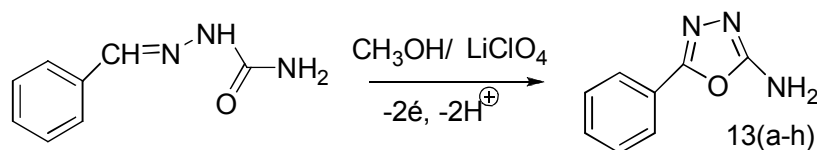
de 5% de sa valeur initiale et que le voltamogramme de la solution enregistré au cours du suivi par voltamétrie cyclique indique la disparition du premier pic anodique.

Le tableau 7 présente les valeurs du potentiel d'électrosynthèse ainsi que le rendement obtenu en oxdiazole.

Semicarbazones	E <sub>électrosynthèse</sub> (V/ECS)	Rendement en oxadiazole
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.4	65
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.5	60
4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.5	58
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.5	60
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.7	55
2,6-Cl-diC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.6	60
3-CH <sub>3</sub> O-4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.1	60
3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C(H)=N-NH-C(=O)-NH <sub>2</sub>	1.2	60

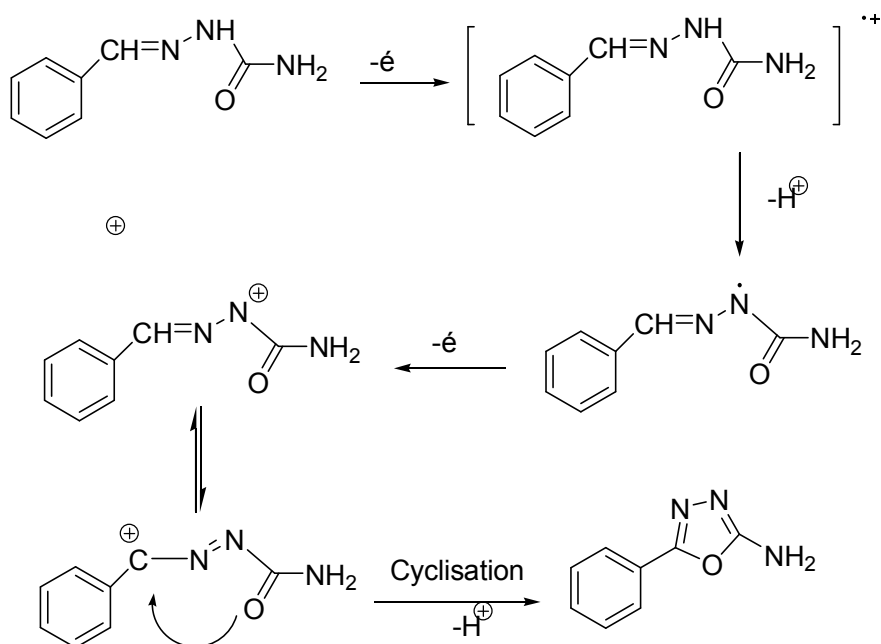
**Tableau 7** : Valeurs des potentiels d'électrosynthèse/ECS et rendements en oxadiazoles

**Ω-** Après addition d'un peu d'eau distillée, le solvant MeCN est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'aide de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit est finalement récupéré, recristallisé et analysé par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dont les spectres permettent d'identifier un composé hétérocyclique, le 2-amino-5-phényl-1,3,4-oxadiazole.



**Schema 4-47** : Electrosynthèse des 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles.

Le mécanisme réactionnelle proposé est comme suit :



**Schema 4-48 :** Schéma présentatif du mécanisme réactionnel de l'électrosynthèse.

D'après ce mécanisme, la première étape peut correspondre à la formation du radical cation qui, par déprotonation, fournit le radical  $\text{Ar-CH=N-N}^{\bullet}\text{-(CO)-NH}_2$ . Ce dernier subit un 2<sup>ème</sup> transfert d'électron pour donner le cation  $\text{Ar-CH}^+\text{-N=N-CO-NH}_2$  qui, par intracyclisation après la perte d'un autre proton, fournit l'oxadiazole.

#### 4.6.4 Conclusion

La synthèse d'une pyrroloisoquinoline et d'une tétrahydroprotoberbérine a été réalisée par une méthode convergente utilisant un  $\alpha$ -amino nitrile comme synthon clef. Le contrôle de la configuration absolue du carbone C1 de la THIQ est effectué avec des rapports diastéréoisomériques proches de 98:2. Une analyse par diffraction des rayons-X a permis de démontrer lors de l'étude de l'adduit (+)-**9i** que ce dernier possédait une configuration absolue *S,S*. Diverses réactions de fermeture de cycle utilisant soit le déplacement d'un halogène terminal, soit la formation d'un cation iminium, soit un cycle aromatique  $\pi$ -nucléophile, ont permis de réaliser la synthèse efficace de deux systèmes hétérocycliques avec des puretés optiques supérieures à 98 :2. L'électro synthèse de 2-amino-5-phenyl-134-Oxadiazole appartient à la classe des composés organiques hétérocycliques caractérisés par une structure à cinq chaînons dont deux atomes de carbone, deux azotes et un oxygène. Nous avons réalisé une étude analytique par voltamétrie cyclique afin de déterminer les potentiels d'oxydation respectifs de l'atome d'azote et du noyau aromatique dans nos conditions opératoires dans le but est de déterminer le potentiel d'électrolyse ainsi que le nombre des pics d'oxydation du réactif électroactif.



## ***Conclusion générale***

## 5 Conclusion générale

Ce travail de Thèse a pour objet la synthèse asymétrique par voie électrochimique de diverses tétrahydroisoquinolines qui sont des intermédiaires clefs pour la préparation d'analogues de produits naturels possédant diverses activités pharmacologiques. La morphine, l'émétine ou plus simplement la carnéguine illustrent l'importance de cette famille de composés.

Ces alcaloïdes sont chiraux en raison de la présence d'un centre asymétrique en position C1. Au cours de ces dix dernières années, plus de 150 articles ont été publiés sur la synthèse asymétrique de tétrahydroisoquinolines. La grande majorité de ces approches sont basées sur l'adaptation de synthèses bien connues telles que la cyclisation/réduction de Bischler-Napieralski, ou de Pictet-Spengler. A titre d'exemple, la cyclisation de la  $\alpha$ -aryléthylamine chirale conduit au sel d'isoquinolinium qui, par réduction *in situ* à l'aide de  $\text{NaBH}_4$  permet l'obtention de la tétrahydroquinoline **3** avec un excès diastéréoisomérique de 80%.

Le travail consiste à synthétiser différents  $\alpha$ -aminonitriles par cyanation anodique des tétrahydroisoquinolines ( $R_2 = R_3 = \text{H}$ ). L'objectif étant d'utiliser ces intermédiaires de synthèse pour créer la nouvelle liaison C1-C $\alpha$ . Cette méthode est originale et n'a pas été rapportée à ce jour pour la préparation de tétraisoquinoléines chirales non racémiques

Le premier objectif consisté a la préparation par voie électrochimique de l' $\alpha$ -aminonitrile par cyanation anodique de la tétrahydroisoquinoléine préparée au laboratoire par condensation de Zincke entre le sel de pyridinium et l' $\alpha$ -methylbenzylamine de configuration absolue S. Pour cela, les conditions d'électrolyse ont été optimisées dans le but d'obtenir l' $\alpha$ -aminonitrile sous la forme d'un seul régioisomère. La configuration (*R,S*) absolue du diastéréoisomère majoritaire vient d'être déterminée par analyse par diffraction des rayons-X d'un monocristal obtenu par cristallisation lente dans un mélange biphasique constitué d'éther diéthylique et d'éther de pétrole.

A partir de ce  $\alpha$ -aminonitrile il a été possible par application d'une séquence d'alkylation-réduction de construire diverses liaisons C-C en position C1 et de contrôler leur configuration absolue par un choix judicieux de l'agent de réduction et des conditions opératoires utilisées lors de la décyanation réductrice. Ainsi, il a été possible de préparer des

## Conclusion générale

analogues déméthoxylés de la salsolidine, ou bien de la *nor*-laudanosine. Cette dernière tétrahydroisoquinoléine a été obtenue sous la forme d'un seul énantiomère (ee > 98%) suite à une cristallisation fractionnée de l'amine tertiaire dont la configuration absolue a été déterminée par diffraction des rayons-X.

Pour la synthèse de l'analogue de la (*S*)-(+)-crispine A, nous utiliserons une synthèse convergente mettant en œuvre l' $\alpha$ -aminonitrile et un dérivé halogéné dont l'atome de carbone terminal est substitué par une fonction alcool protégée par un groupement OTHP.

Au cours de ce travail, nous avons également étudié la synthèse par voie électrochimique des 2-amino-1,3,4-oxadiazoles par simple cyclisation oxydative de semicarbazones. En effet, le seul réactif nécessaire en plus du milieu électrolytique, est la semicarbazone dont la préparation est généralement facile, sous simple reflux ou simple mélange d'aldéhyde et de semicarbazide. D'un point de vue électrochimique, S. Kumar et coll. sont arrivés au même résultat, le milieu électrolytique utilisé étant cependant l'acide acétique CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H en présence de LiClO<sub>4</sub>. Les électrolyses sont réalisées sur électrode de platine et les auteurs signalent le passage d'environ 4-6.5 F par mole de réactif.

Dans notre cas, les électrolyses nécessitant une quantité d'électricité de 2 F/mole, nous proposons un mécanisme réactionnel qui passe par la formation d'un radical après transfert d'un électron suivi d'une déprotonation, puis par une cyclisation interne après transfert d'un deuxième électron.

## ***Partie expérimentale***

## 6 Partie expérimentale

### 6.1 Réactifs et solvants

#### 6.1.1 Solvants

Les solvants utilisés étaient dans la plupart des cas des produits commerciaux (qualité "synthèse") et n'ont pas été purifiés excepté l'éther de pétrole dont la fraction lourde est éliminée par distillation. Les synthèses sous atmosphère inerte nécessitaient l'emploi de solvants anhydres: le tétrahydrofurane était donc distillé sur sodium / benzophénone après un pré-séchage sur hydrure de calcium, le chlorure de méthylène était distillé sur chlorure de calcium et l'éther diéthylique distillé sur hydrure de calcium.

#### 6.1.2 Réactifs

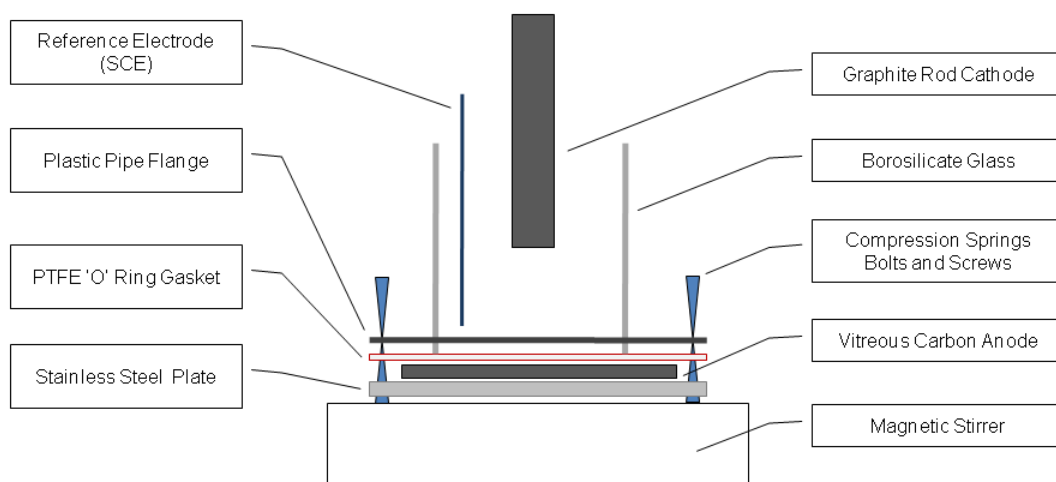
Les réactifs sont, sauf mention contraire, des produits commerciaux (Aldrich ou Acros) et sont utilisés sans purification préalable.

### 6.2 Techniques utilisées

#### 6.2.1 Techniques électrochimiques

##### 6.2.1.1 *Electrolyse*

Les électrolyses à potentiel contrôlé sont réalisées dans le méthanol sur anode de carbone vitreux (diamètre 10 cm) soit dans une cellule à compartiments non séparés, soit dans une cellule à compartiments séparés par un diaphragme en verre. La cathode est constituée d'un bâton de graphite plongeant dans la solution d'électrolyse contenant du perchlorate de lithium à une concentration de 15 g/L.



**Figure 6-1. Electrolyseur de type batch.**

Les électrolyses sont suivies par voltammétrie cyclique et arrêtées lorsque la hauteur du pic d'oxydation le moins anodique représente 5 % de sa valeur originelle. Les données coulométriques sont enregistrées à l'aide d'un intégrateur de courant *Tacussel* modèle IG5-N. Les résultats sont exprimés en coulombs (C) avec une incertitude relative estimée à  $\pm 5\%$ .

### 6.2.1.2 Voltammétrie cyclique

L'équipement usuel utilisé<sup>122</sup> pour la voltammétrie cyclique et les électrolyses à potentiel contrôlé se composait d'un potentiostat *EG&G Princeton Applied Research* modèle 362 couplés à une traçante *Kipp&Zonen*. L'électrode de référence était dans tous les cas une électrode au calomel saturé (ECS).

<sup>122</sup> a) H. Lund, M. M. Baizer dans *Organic Electrochemistry*, Eds : Marcel Dekker, **1991**, Chap. 6, 253-257. b) D. R. Crow, J. V. Westwood dans *Polarographie*, Eds : Arnaud Colin, **1971**.

## 6.2.2 Techniques d'analyse

### 6.2.2.1 Techniques spectroscopiques

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont d'une manière générale été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier *Brucker Avance 300* avec sonde triple TBI multinoyaux 5 mm au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (C.R.M.P.O.) à 300 MHz ( $^1\text{H}$ ) et 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Des spectres ont également été enregistrés à 200 MHz ( $^1\text{H}$ ) et 50 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) sur un spectromètre *Brucker Avance 200 FT* ainsi qu'à 500 MHz ( $^1\text{H}$ ) et 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) sur un spectromètre *Brucker Avance 500* sonde triple TBI multinoyaux 5 mm. Les solvants utilisés ainsi que la fréquence de l'expérience sont précisés avant les attributions. Les solvants deutériés utilisés sont le chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ) et le benzène ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations: s, d, dd, ddd, t, dt, q, et m désignent respectivement un singulet, un doublet, un doublet de doublets, un doublet de doublets dédoublé, un triplet, un doublet de triplets, un quadruplet et un multiplet. Les systèmes AB sont présentés dans l'ordre suivant : A pour le proton le moins déblindé et B pour le plus déblindé. Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  découplés  $^1\text{H}$  et non découplés ont été enregistrés. Les attributions des signaux sont basées sur l'examen des déplacements chimiques, des constantes de couplage ( $^1J_{\text{CH}}$  et  $^3J_{\text{HH}}$  et couplages longue distance) et des expériences de découplage sélectif. Certains composés ont été analysés à l'aide d'expériences de RMN bidimensionnelle (corrélation 2D- $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOESY).

Les spectres de masse des composés ont été réalisés par impact électronique (EI) sur un appareil à haute résolution à double focalisation VARIAN MAT 311 (géométrie **BE** de NIER-JOHNSON inversée) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest. L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission de 300  $\mu\text{A}$  et la tension d'accélération des ions est de 3000 V. Les composés sont généralement introduits à l'aide de la canne d'introduction directe. La précision obtenue sur la mesure de la masse précise des ions est de 6 chiffres significatif (nous indiquerons seulement 4 chiffres significatifs pour nos composés).

Les spectres de masse des sels ont été réalisés par Electrospray (ESI) sur un spectromètre de masse haute résolution MS / MS ZABSpec TOF de Micromass possédant une géométrie **EBE TOF** (Secteurs magnétiques (1) et électriques (2) avec temps de vol orthogonal) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest. La détermination des masses précises en haute résolution est réalisée par balayage du champ électrique en utilisant les ions polyéthylène glycol (PEG) comme référence interne. La précision obtenue est inférieure à 5 ppm. Les spectres de masse haute et basse résolution ont été réalisés en mode Electrospray (ESI) positif dans le méthanol. Les ions sont accélérés avec une tension de 4000 V.

Les études de diffraction des rayons X ont été exécutées au Département de Physique Cristalline avec un diffractomètre automatique CAD4 Enraf-Nonius (radiation MoK $\alpha$ , monochromateur graphite). Les calculs ont été effectués sur un ordinateur Hewlett Packard 9000 pour la détermination de la structure et sur un Digital Micro VAX 3100 (jeu de programmes MOLEN, Enraf-Nonius, 1990) pour l'affinement et les calculs ORTEP.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (C.R.M.P.O.).

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés.

Les chromatographies sont effectuées à l'échelle préparative sur gel de silice (70-230 mesh Merck) ou à l'échelle analytique sur plaques (60F<sub>254</sub> Merck). Les produits sont révélés à 254 nm à l'aide d'une lampe ultraviolet. La valeur du coefficient de rétention est donnée à titre indicatif.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil VARIAN CP 3380 équipé d'un contrôle de température programmable, d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne capillaire CP-Chirasil-Dex CB (25 m \* 0,25 mm \* 0,25  $\mu$ m). La programmation en température est indiquée pour chacune des molécules analysées.

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre PERKIN à 20 °C dans une cellule de 10 cm de longueur. La concentration est donnée en g/100 mL.



### 6.2.2.2 *Autres techniques*

Les études de diffraction des rayons X ont été exécutées au Département de Physique Cristalline avec un diffractomètre automatique CAD4 Enraf-Nonius (radiation  $\text{MoK}\alpha$ , monochromateur graphite). Les calculs ont été effectués sur un ordinateur Hewlett Packard 9000 pour la détermination de la structure et sur un Digital Micro VAX 3100 (jeu de programmes MOLEN, Enraf-Nonius, 1990) pour l'affinement et les calculs ORTEP.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (C.R.M.P.O.).

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés.

Les chromatographies sont effectuées à l'échelle préparative sur gel de silice (70-230 mesh Merck) ou à l'échelle analytique sur plaques (60F<sub>254</sub> Merck). Les produits sont révélés à 254 nm à l'aide d'une lampe ultraviolet. La valeur du coefficient de rétention est donnée à titre indicatif.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil VARIAN CP 3380 équipé d'un contrôle de monté en température programmable, d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne capillaire CP-Chirasil-Dex CB (25 m \* 0,25 mm \* 0,25  $\mu\text{m}$ ). La programmation en température est indiquée pour chacune des molécules analysées.

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre PERKIN à 20 °C dans une cellule de 10 cm de longueur. La concentration est donnée en g/100 mL.

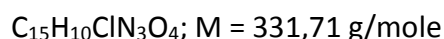
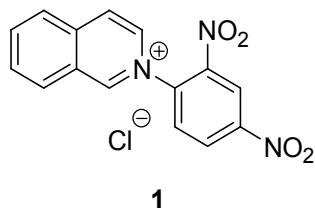
### 6.2.3 **Travail sous atmosphère inerte**

Les réactions mettant en jeu l'emploi de dérivés organométalliques ou d'acides de Lewis sensibles à l'atmosphère humide ont été réalisées en tube de Schlenk conformément aux techniques classiques de la rampe à vide.

Tous les éléments nécessaires aux montages étaient préalablement séchés à l'étuve (120 °C) et montés encore chauds. Ils subissaient par la suite plusieurs cycles vide / argon afin de purger totalement l'oxygène restant.

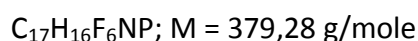
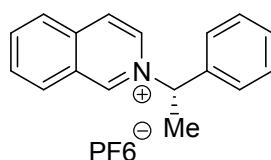
### 6.3 Modes opératoires et caractéristiques physico-chimiques

#### 6.3.1 2-(2,4-dinitro-phenyl)-isoquinolinium chloride (1)



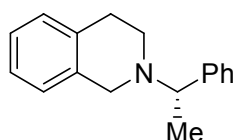
De l'isoquinoline (10 mL, 10,90 g, 84,39 mmol) est placée dans un tube de Schlenck et chauffée à 60 °C. On ajoute ensuite 17,09 g (84,60 mmol, 1,0 équivalent) de 1-chloro-2,4-dinitrobenzene finement broyé. Après 10 minutes de chauffage à cette température le mélange devient solide et est chauffé à cette température pendant 1 h. Ensuite, 5 mL d'acétone sont ajoutés à cette pâte, et la suspension est chauffée pendant 6 h supplémentaires. Le solide est filtré sur un verre fritté et la poudre résultante est reprise dans l'acétone pour conduire au chlorure d'isoquinolinium **1** sous la forme d'un solide orangé avec un rendement de 78%. Point de fusion = 200 °C.  $^1\text{H}$  NMR ([D6] DMSO, 400 MHz)  $\delta$  = 8.48 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H); 8.45 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H); 8.56 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 8.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 8.69 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 8.90 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H); 9.04 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1 H); 9.15 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H); 9.19 (dd,  $J$  = 6.8, 2.1 Hz, 1 H); 10.77 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ([D6] DMSO, 100 MHz)  $\delta$  = 121.5 (t), 125.3 (t); 126.7 (q); 127.6 (t); 130.2 (t); 131.6 (t); 131.8 (t); 132.2 (t); 135.4 (t); 137.9 (q); 138.8 (t); 139.0 (q); 143.1 (q); 148.9 (q); 152.2 (t).

#### 6.3.2 (2S)-(-)-2-(1-Phenyl-ethyl)-isoquinolinium hexafluorophosphate (2)



Du sel de Zincke **1** (5,0 g, 15,07 mmol) est mis en suspension dans 100 mL de dichlorométhane. On ajoute successivement à cette solution 1,87 mL (1,2 equiv.) de diéthylamine et 2,31 mL (2,19 g, 18,1 mmol, 1,2 equiv.) de (*S*)- $\alpha$ -PEA. La solution prend rapidement une couleur rouge et est agitée à 20 °C pendant 48 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis la gomme obtenue est reprise avec 50 mL d'eau contenant de 5 à 10 gouttes d'ammoniaque à 35%. La 2,4-dinitroaniline est retirée du mélange par filtration puis la phase aqueuse est extraite trois fois à l'aide de 20 mL d'acétate d'éthyle pour retirer les traces de 2,4-dinitroaniline. La phase aqueuse est décantée, puis l'eau est évaporée sous pression réduite pour conduire au chlorure de 2-(1-Phenyl-ethyl)-isoquinolinium sous la forme d'une pâte vitreuse qui peut être utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure. Le sel d'hexafluorophosphate est préparé par métathèse anionique en ajoutant 3 mL d'une solution aqueuse d'acide hexafluorophosphorique à 60%. Le précipité est dissous dans 100 mL de dichlorométhane qui sont lavés avec de l'eau jusqu'à obtention d'un pH neutre des eaux de lavage. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour conduire à 3,46 g (60%) du sel d'hexafluorophosphate (–)-**2** sous la forme d'une huile qui se solidifie au refroidissement. Solide jaune (3,46 g, 60%); P. F. = 106 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = – 78 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 2.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H); 6.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H); 7.26–7.39 (m, 3 H); 7.48–7.50 (m, 2 H); 7.86 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H); 8.02–8.08 (m, 2 H); 8.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H); 8.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H); 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H); 9.81 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  = 20.3 (p); 71.1 (t); 126.9 (t); 127.1 (t); 127.5 (t); 127.8 (q); 129.7 (t); 130.1 (t); 131.2 (t); 131.7 (t); 132.1 (t); 136.3 (q); 137.6 (t); 137.6 (q); 147.7 (t). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>OH), [M]<sup>+</sup>: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N; calc : 234.12827, found : 234.1282.

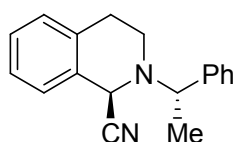
### 6.3.3 (2*S*)-(+)-2-(phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**4**)



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N, M = 237,34 g/mole

Du NaBH<sub>3</sub>CN (0,66 g, 10,54 mmol, 2,0 equiv.) est ajouté par parties à une suspension du sel d'hexafluorophosphate (–)-**3** (2,0 g, 5,27 mmol) dans 20 mL de THF (20 mL). La suspension est agitée sous argon pendant 12 h à une température de 20°C. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis la pâte résultante est reprise par 20 mL d'eau contenant 5 gouttes d'ammoniaque à 35%. Le mélange est extrait par 50 mL de dichloromethane, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite. L'huile brute ainsi obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (éther diéthylique/éther de pétrole, 3:7) pour conduire à la THIQ (+)-**4** (1,0 g, 80%) sous la forme d'une huile incolore.  $[\alpha]_D = +9.2$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.7$  (ether diéthylique/éther de pétrole, 3:7), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.57$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H); 2.56–2.63 (m, 1 H); 2.73–2.90 (m, 3 H); 3.53 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H); 3.54 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H); 3.79 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H); 6.93–6.96 (m, 1 H); 7.02–7.08 (m, 3 H); 7.23 (tt,  $J = 5.3, 2.3$  Hz, 1 H); 7.28–7.32 (m, 2 H); 7.34–7.37 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 20.1$  (p); 29.3 (s); 48.0 (s); 53.5 (s); 64.4 (t); 125.5 (t); 125.9 (t); 126.7 (t); 126.9 (t); 127.52 (t); 128.27 (t); 128.57 (t); 134.6 (q); 135.2 (q); 144.26 (q). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>OH),  $[M+H]^+$ : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N; calc : 238.15902, found : 238.1290. C<sub>17</sub> H<sub>19</sub>N: calc. C 86.03, H 8.07, N 5.90; found C 85.18, H 7.94, N 5.92.

### 6.3.4 (1R,2S)-(+)-2-(1-Phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonitrile (**5**) :



M = 262,35 g/mole

La THIQ (+)-**4** (2,0 g, 8,42 mmol) est dissoute dans une solution de LiClO<sub>4</sub> (0,1 M) dans le MeOH (0,3 L), contenant 0,82 g (16,73 mmol) de NaCN and 0,19 mL (0,19 g, 3,32 mmol) d'acide acétique glacial. La solution est placée dans une cellule d'électrolyse munie d'une électrode plane de carbone vitreux (diamètre = 100 mm, Carbone Lorraine<sup>®</sup>) comme anode et un bâton de graphite comme cathode. Le potentiel de travail est fixé à +1.0 V/SCE et après consommation de 1360 Coulombs (2.1 F/mol), l'électrolyse est arrêtée. De l'eau est ensuite ajoutée (150 mL) au mélange réactionnel (**Précaution d'utilisation**: LiClO<sub>4</sub> peut conduire à un

mélange détonnant lorsque le ballon est évaporé à sec. NaCN est détruit par addition d'un excès de  $\text{KMnO}_4$ . En raison de la présence de HCN, les électrolyses doivent être réalisées sous une hotte bien ventilée) puis le méthanol est évaporé sous pression réduite à +50 °C. Le mélange réactionnel est extrait par 50 mL ( $\times 3$ ) de dichlorométhane, puis les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous vide. La pâte est ensuite filtrée sur colonne de gel de silice (éther de pétrole/éther diéthylique, 3/7) pour conduire à l' $\alpha$ -aminonitrile **5** (1,8 g, 80%) sous un mélange (6/4) de diastéréoisomères. Une cristallisation lente de ce mélange (3 semaines) dans un système biphasique (éther de pétrole/éther diéthylique 5:1) permet d'isoler (+)-**5** (sous la forme de cristaux incolores) dont la configuration absolue C1(R), C1'(S) a été déterminée par diffraction des rayons-X.<sup>123</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = +21.5$  ( $c$  1,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ); point de fusion = 104 °C (éther de pétrole/éther diéthylique);  $R_f = 0.9$  (diethyl ether/petroleum ether, 3:7);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz) :  $\delta = 1.20$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 2.06 (dd,  $J = 12.6, 4.2$  Hz, 1 H); 2.42–2.55 (m, 2 H); 2.60–2.66 (m, 1 H); 3.66 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1 H); 4.89 (s, 1 H); 6.75 (dm,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.90 (td,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1 H); 6.94 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1 H); 6.97 (td,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 1 H); 7.05–7.09 (m, 1 H); 7.12–7.19 (m, 4 H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz) :  $\delta = 21.4$  (p); 28.2 (s), 44.9 (s); 52.4 (t); 62.4 (t); 116.5 (q); 126.2 (t); 127.0 (t); 127.2 (t); 127.4 (t); 127.98 (t); 128.02 (t); 128.6 (t); 129.2 (t); 130.3 (q); 134.8 (q); 144.7 (q).  $^1\text{H NMR}$  (isomeric mixture,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz) :  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 1.8 H); 1.20 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1.2 H); 2.06 (dd,  $J = 12.6, 4.2$  Hz, 0.6 H); 2.34 (dd,  $J = 16.6, 2.6$  Hz, 0.4 H); 2.32–2.66 (m, 2.15 H); 2.76 (ddd,  $J = 17.1, 11.6, 6.2$  Hz, 0.4 H); 2.98 (ddt,  $J = 11.9, 6.3, 1.6$  Hz, 0.4 H); 3.66 (q,  $J = 6.6$  Hz, 0.6 H), 3.76 (q,  $J = 6.6$  Hz, 0.4 H); 4.52 (s, 0.4 H); 4.84 (s, 0.6 H); 6.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.4 H); 6.71–6.76 (m, 1 H); 6.79 (d,  $J = 3.7$  Hz, 0.4 H); 6.88–7.00 (m, 3.2 H), 7.33 (dm,  $J = 7.0$  Hz, 0.8 H). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Na}$ ; calc : 285.13677, found : 285.1361,  $[\text{M}-\text{HCN}+\text{Na}]^+$ :  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NNa}$ ; calc : 258.12532, found : 258.1252.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ : calc. C 82.41, H 6.92, N 10.58; found C 82.47, H 6.89, N 10.38.

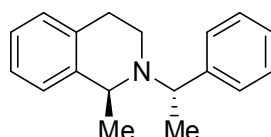
### 6.3.5 Protocole général pour la synthèse des THIQ 7a-e, protocole A

L' $\alpha$ -amino nitrile **5** (1,6 g, 6,10 mmol) est introduit dans un premier tube de Schlenck **A** et est dissous dans 10 mL de THF anhydre (séché sur sodium benzophénone). Dans un second tube de Schlenck **B** refroidi à  $-80$  °C, on additionne à l'aide d'une seringue 2,80 mL

<sup>123</sup> Les données cristallographiques sont présentées sous la forme d'un tableau dans la section correspondante.

d'une solution de *n*-BuLi 2,5 M sur de la diisopropylamine (1,20 mL, 1,4 équivalent) dissoute dans 5 mL de THF. Le contenu du Schlenck **B** est réchauffé à 0 °C, puis la solution est transférée à -80 °C à l'aide d'une seringue (ou d'une canule) dans le Schlenck **A** refroidi à -80 °C. On constate l'apparition progressive d'une coloration rouge, puis légèrement marron après deux heures de réaction, période au cours de laquelle la température du bain est de 0°C. Après un second refroidissement à -80 °C, l'addition de 1,5 équivalents du 1-iodoalcane provoque la décoloration de la solution qui est réchauffée à température ambiante sur une période de 2 à 3 heures. La réaction est arrêtée par addition de 10 mL d'eau contenant 0,3 g de NaCN. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, puis le brut réactionnel est dissous à -50 °C dans 20 mL d'éthanol auxquels sont additionnés 0,8 g (4,0 équivalents) de NaBH<sub>4</sub>. La solution est abandonnée à température ambiante puis les solvants sont évaporés sous vide. La pâte résultante est reprise dans 10 mL d'eau contenant quelques gouttes d'ammoniaque concentré. Les THIQ **7a-e** sont extraites par 50 mL de dichlorométhane puis les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. Les THIQ sont ensuite purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice.

#### 6.3.5.1 (-)-(1*S*, 1'*S*)-1-méthyl-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, **7a**

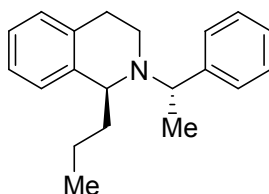


C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N, M = 251,17 g/mole

La THIQ **7a** a été obtenue avec un rendement de 72% sous la forme d'une huile orangée en suivant le protocole opératoire décrit ci-dessus par alkylation avec 6 équivalents de iodométhane. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 90 :10. [α]<sub>D</sub> = -21 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 90 :10 dr); R<sub>f</sub> = 0.7 (éther diéthylique/éther de pétrole, 3:7), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, isomère majoritaire): δ = 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); 2.47–2.63 (dm, J = 14.0 Hz, 1 H); 2.80–3,00 (m, 3 H); 3.75 (q, J = 6.9 Hz, 1 H); 4.06 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.98–7.38 (m, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 19.4 (p); 21.3 (p), 26.5 (s); 39.9 (s); 53.6 (t); 59.5 (t); 125.5 (t); 125.9 (t); 126.7 (t); 126.9 (t); 127.5 (t);

128.27 (t); 128.57 (t); 134.6 (q); 140.2 (q); 144.6 (q). HRMS,  $[M]^{*+}$ :  $C_{18}H_{21}N$ ; calc : 251.1674, found : 251.1679.  $C_{18}H_{21}N$ : calc. C 86.01, H 8.42, N 5.57; trouvé C 85.90, H 8.25, N 5.87.

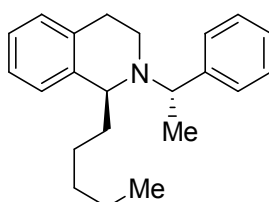
### 6.3.5.2 (1S)-(-)-2-(1-Phenyl-ethyl)-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 7b



$C_{20}H_{25}N$ , M = 279,42 g/mole

La THIQ **7b** a été obtenue avec un rendement de 73% sous la forme d'une huile orangée en suivant le protocole opératoire décrit ci-dessus par alkylation avec 6 équivalents de 1-iodopropane. L'analyse par RMN  $^1H$  montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 90 :10.  $[\alpha]_D = -35$  (c 1.0,  $CHCl_3$ , 90 :10 dr);  $R_f = 0.8$  (éther diéthylique/éther de pétrole, 2:8),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, isomère majoritaire):  $\delta = 0.80$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H); 1.02–1.15 (m, 1 H), 1.20–1.28 (m, 2 H); 1.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H); 1.70–1.80 (m, 1 H), 2.57 (dt,  $J = 13.0, 3.6$  Hz, 1 H); 2.96 (ddd,  $J = 16.5, 10.4, 6.9$  Hz, 1 H); 3.15–3.22 (m, 2 H), 3.60 (dd,  $J = 16.5, 4.1$  Hz, 1 H), 3.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.85–6.90 (m, 1 H), 7.02–7.10 (m, 4 H), 7.20–7.30 (m, 5 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta = 14.7$  (p); 20.2 (p), 21.5 (s); 24.4 (s); 26.1 (s), 39.7 (s); 58.9 (t); 59.0 (t); 126.0 (t); 127.2 (t); 128.10 (t); 128.20 (t); 129.0 (t); 135.3 (q); 140.0 (q); 146.9 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+H]^+$ :  $C_{20}H_{25}N$ ; calc : 280.20653, trouvé : 280.2064.  $C_{22}H_{29}N$ : calc. C 85.97, H 9.02, N 5.01; trouvé C 86.15, H 9.04, N 5.15.

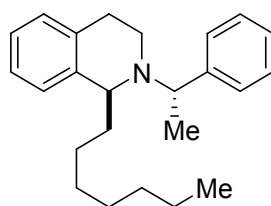
### 6.3.5.3 (1S)-(-)-1-Pentyl-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 7c



$C_{22}H_{29}N$ , M: 307,47 g/mole

La THIQ **7c** a été obtenue avec un rendement de 71% sous la forme d'une huile orangée en suivant le protocole opératoire A par alkylation avec 6 équivalents de 1-iodopentane. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 90 :10.  $[\alpha]_{\text{D}} = -30$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ , 90 :10 dr);  $R_f = 0.8$  (éther diéthylique/éther de pétrole, 2:8),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, isomère majoritaire):  $\delta = 0.82$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H); 1.02–1.15 (m, 2 H), 1.20–1.28 (m, 4 H), 1.32–1.49 (m, 3 H), 1.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H); 1.70–1.80 (m, 1 H), 2.49 (dt,  $J = 13.0, 3.6$  Hz, 1 H); 2.91 (ddd,  $J = 16.5, 10.4, 6.9$  Hz, 1 H); 3.15–3.22 (m, 2 H), 3.70 (dd,  $J = 16.5, 4.1$  Hz, 1 H), 3.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.85–6.89 (m, 1 H), 7.02–7.12 (m, 4 H), 7.18–7.30 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.1$  (p); 21.0 (p), 22.7 (s); 23.9 (s); 26.1 (s), 31.9 (s); 36.8 (s); 39.0 (s), 58.54 (t); 58.58 (t); 126.6 (t); 127.6 (t); 128.11 (t); 128.19 (t); 128.74 (t); 134.8 (q); 139.6 (q); 146.5 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}$ ; calc : 308.2378, trouvé : 308.2373.1679.  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}$ : calc. C 85.94, H 9.51, N 4.56; trouvé C 87.19, H 9.73, N 4.87.

#### 6.3.5.4 (1S)-(-)-1-Heptyl-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, **7d**



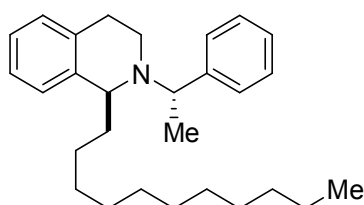
$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}$ , M =: 335,53 g/mole

La THIQ **7d** a été obtenue avec un rendement de 60% sous la forme d'une huile orangée en suivant le protocole opératoire décrit ci-dessus par alkylation avec 6 équivalents de 1-iodoheptane. On retrouve 10% de THIQ (+)-**4** après décyanation réductrice. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 90 :10.  $[\alpha]_{\text{D}} = -23$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ , 90 :10 dr);  $R_f = 0.8$  (éther diéthylique/éther de pétrole, 2:8),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, isomère majoritaire):  $\delta = 0.86$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H); 1.02–1.15 (m, 2 H), 1.16–1.35 (m, 7 H), 1.37 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H); 1.40–1.48 (m, 1 H), 1.70–1.80 (m, 1 H), 2.50 (dt,  $J = 13.0, 3.6$  Hz, 1 H); 2.91 (ddd,  $J = 16.5, 10.4, 6.9$  Hz, 1 H); 3.15–3.22 (m, 2 H), 3.70 (dd,  $J = 16.5, 4.1$  Hz, 1 H), 3.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.85–6.89 (m, 1 H), 7.02–7.12 (m, 4 H), 7.18–7.30 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.1$  (p); 20.9 (p), 22.7 (s); 23.9 (s); 26.5 (s), 23.9 (s); 29.7 (s), 31.9 (s); 36.8 (s); 39.0 (s), 58.6 (t, 2 C); 125.5 (t); 125.6 (t); 126.7 (t); 127.6 (t, 2 C); 128.1 (t, 2 C);



128.2 (t); 128.75 (t); 134.8 (q); 139.6 (q); 146.5 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+H]^+$ :  $C_{24}H_{33}N$ ; calc : 336.2685, trouvé : 336.2686.  $C_{24}H_{33}N$ : calc. C 85.91, H 9.91, N 4.17; trouvé C 85.72, H 9.74, N 4.27.

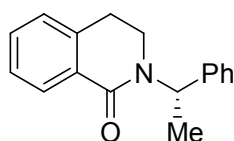
### 6.3.5.5 (1*S*)-(-)-2-(1-Phenyl-ethyl)-1-undecyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 7e



$C_{28}H_{41}N$ ,  $M = 391,63$  g/mole

La THIQ **7e** a été obtenue avec un rendement de 40% sous la forme d'une huile orangée en suivant le protocole opératoire décrit ci-dessus par alkylation avec 6 équivalents de 1-iodoundécane. On retrouve 20% de THIQ (+)-**4** après décyanation réductrice. L'analyse par RMN  $^1H$  montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 90 :10.  $[\alpha]_D = -11$  (c 1,  $CHCl_3$ , 90 :10 dr);  $R_f = 0.8$  (éther diéthylique/éther de pétrole, 2:8),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, isomère majoritaire):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H); 1.02–1.15 (m, 2 H), 1.16–1.35 (m, 16 H), 1.37 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H); 1.40–1.48 (m, 1 H), 1.70–1.80 (m, 1 H), 2.50 (dt,  $J = 13.0, 3.6$  Hz, 1 H); 2.91 (ddd,  $J = 16.5, 10.4, 6.9$  Hz, 1 H); 3.15–3.22 (m, 2 H), 3.70 (dd,  $J = 16.5, 4.1$  Hz, 1 H), 3.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.85–6.89 (m, 1 H), 7.02–7.12 (m, 4 H), 7.18–7.30 (m, 5 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.1$  (p); 21.0 (p), 22.7 (s); 23.9 (s); 26.5 (s), 23.9 (s); 29.4 (s), 29.59 (s), 29.71 (s, 2 C), 29.75 (s), 31.9 (s); 36.9 (s); 39.1 (s), 58.6 (t, 2 C); 125.5 (t); 125.6 (t); 126.7 (t); 127.6 (t, 2 C); 128.1 (t, 2 C); 128.2 (t); 128.75 (t); 134.8 (q); 139.6 (q); 146.5 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+H]^+$ :  $C_{28}H_{42}N$ ; calc : 392.3311, trouvé : 392.3310.  $C_{24}H_{33}N$ : calc. C 85.87, H 10.55, N 3.58; trouvé C 85.74, H 10.41, N 3.70.

### 6.3.5.6 -(1*S*)-(-) 2-(1-Phenyl-ethyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one



$C_{17}H_{17}NO$ ,  $M = 251,32$  g/mole

0.5 g (1,9 mmol) d' $\alpha$ -amino nitrile (+)-**5** sont dissous dans 10 mL de THF anhydre puis la solution est refroidie à  $-80$  °C. On ajoute 1,2 équivalents de LDA dissous dans le THF et le bain est réchauffé à  $-10$  °C sur une période de 12 h. La solution est agitée à l'air ambiant pendant 1 h puis la réaction est stoppée par addition de 10 mL d'eau. Après extraction et concentration sous vide, le brut réactionnel est réduit par 4 équivalents de  $NaBH_4$  dans l'éthanol à  $0$  °C. La purification du mélange réactionnel sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole en proportion 1/1 permet d'isoler tout d'abord la THIQ (+)-**4** (0,15 g) puis la quinolinone (–)-**8** (0.25 g, 55%) sous la forme d'un solide jaune. P. f. =  $74$ °C.  $R_f$  (E/EP : 1/1) = 0,3.  $\alpha_D = -110$  ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.57$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H); 2.74–2.83 (m, 2 H); 3.08 (dt,  $J = 12.0$ , 7.0 Hz, 1 H); 3.30–3,40 (m, 1 H); 6.24 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.10 ( $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.22–7.40 (m, 7 H), . 8.14 ( $J = 6.9$  Hz, 1 H)  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 15.7$  (p); 28.3 (s), 40.0 (s); 50.2 (t); 126.8 (t); 126.9 (t); 127.3 (t); 127.27 (t); 127.31 (t); 128.44 (t); 128.48 (t); 129.71 (q); 131.6 (q); 138.0 (q); 140.8 (q), 164.71 (q). HRMS, (ESI, MeOH):  $[M+Na]^+$ :  $C_{17}H_{17}NONa$ ; calc : 274.12023, trouvé : 274.1205.  $C_{17}H_{17}NO$ : calc. C 81.24, H 6.82, N 5.57; trouvé C 80.87, H 6.88, N 5.60.

### 6.3.6 Protocoles généraux pour la synthèse des THIQ (–)-**8a-e**

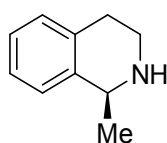
#### 6.3.6.1 Protocole B: Hydrogénation en milieu MeOH/HCL (10%) en présence de Pd(10%).

La THIQ (1.50 mmol) est dissoute dans 10 mL d'éthanol auquel on ajoute progressivement 1 mL d'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à dissolution complète de l'amine. On ajoute 0,10 g de Pd/C à 10% puis le mélange est agité sous une pression d'hydrogène de 4 à 8 bars pendant 12 h. La solution est filtrée sur célite, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est reprise par 20 mL d'une solution de NaOH à 20%. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2×30 mL), puis les phases organiques sont séchées sur  $MgSO_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par élution successive par de l'éther diéthylique puis par un mélange de  $CH_2Cl_2$  et de MeOH (95/5).

### 6.3.6.2 Protocole C : Hydrogénation en milieu EtOH en présence de catalyseur de Pearlman, Pd(OH)<sub>2</sub> (20%).

La THIQ (1,50 mmol) est dissoute dans 10 mL d'éthanol puis 0.10 g de catalyseur de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub> à 20%) sont ajoutés au mélange réactionnel. La suspension est introduite dans un autoclave basse pression puis le mélange est agité sous une pression d'hydrogène de 5 bars pendant 48 h. La solution est filtrée sur célite, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est reprise par 20 mL d'une solution de NaOH à 20% et la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2×30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par élution successive par de l'éther diéthylique puis par un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et de MeOH (95/5).

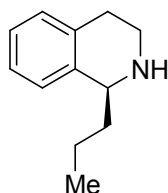
### 6.3.6.3 (S)-(-)-1-Méthyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8a



C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N. M = 147,2169 g/mole

La THIQ **8a** est obtenue avec un rendement de 55% sous la forme d'une huile jaune par hydrogénation selon le protocole A.  $[\alpha]_D = -21$  (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>, 90 :10 er);  $R_f = 0.2$  (dichlorométhane/méthanol, 8:2), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 1.46$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H); 2.04–2.06 (s, br. 1 H), 2.74 (dt,  $J = 16.0, 4.6$  Hz, 1 H); 2.83–2.90 (m, 1 H); 3.00 (ddd,  $J = 13.0, 8.8, 4.7$  Hz 1 H), 3.25 (dt,  $J = 13.0, 5.1$  Hz, 1 H), 4.10 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 7.05–7.15 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 22.56$  (p); 29.82 (s), 41.61 (s); 51.5 (t); 125.89 (t); 125.90 (t); 125.99 (t); 129.19 (t); 134.8 (q); 140.2 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M-H]^+$ : C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N; calc : 146.096971, trouvé : 146.0984. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N: calc. C 81.59, H 8.90, N 9.51; trouvé C 80.00, H 8.80, N 9.45.

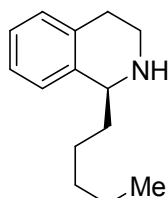
### 6.3.6.4 (S)-(-)-1-Propyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, 8b



$C_{12}H_{17}N$ , M: 175,27 g/mole

La THIQ (–)-**8b** est obtenue avec un rendement de 53% sous la forme d'une huile jaune par application du protocole A. La THIQ (–)-**7a** est récupérée avec un rendement de 25%.  $[\alpha]_D = -32$  (c 1.0,  $CHCl_3$ , 90 :10 er);  $R_f = 0.2$  (dichlorométhane/méthanol, 8:2).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0.97$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H); 1.40–1.60 (m, 2 H), 1.70–1.90 (m, 2 H); 2.75 (dt,  $J = 13.0, 5.1$  Hz, 1 H), 2.80–2.90 (m, 1 H), 3.00 (ddd,  $J = 12.6, 7.6, 5.1$  Hz, 1 H), 3.00 (dt,  $J = 12.6, 6.8$  Hz, 1 H), 3.45–3.55 (s, br. 1 H), 4.20 (dd,  $J = 8.8, 3.9$  Hz, 1 H), 7.05–7.15 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.16$  (p), 19.3 (s), 29.5 (s), 38.4 (s), 40.7 (s), 55.3 (t); 125.86 (t); 125.99 (t); 126.18 (t); 129.19 (t); 134.7 (q); 138.9 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+H]^+$ :  $C_{12}H_{18}N$ ; calc : 176.1439, trouvé : 176.1436.  $C_{10}H_{13}N$ : calc. C 82.23, H 9.78, N 7.99; trouvé C 78.63, H 9.16, N 7.99.

#### 6.3.6.5 (S)-(-)-1-pentyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, **8c**

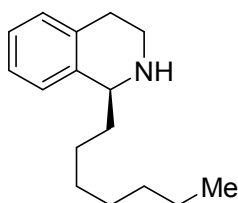


$C_{14}H_{21}N$ , M = 203,32 g/mole

La THIQ (–)-**8c** est obtenue avec un rendement de 75% sous la forme d'une huile jaune par application du protocole B.  $[\alpha]_D = -30$  (c 0.5,  $CHCl_3$ , 90 :10 er);  $R_f = 0.4$  (dichlorométhane/méthanol, 8:2).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0.90$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H); 1.25–1.50 (m, 6 H), 1.68–1.76 (m, 1 H); 1.79–1.88 (m, 1 H); 2.00–2.09 (s, br., 1 H), 2.75 (dt,  $J = 13.0, 5.1$  Hz, 1 H), 2.78–2.88 (m, 1 H), 2.98 (ddd,  $J = 12.6, 7.6, 5.1$  Hz, 1 H), 3.22 (dt,  $J = 12.6, 6.8$  Hz, 1 H), 3.95 (dd,  $J = 8.8, 3.9$  Hz, 1 H), 7.05–7.15 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.1$  (p), 22.7 (s), 25.9 (s), 30.0 (s), 36.5 (s), 41.0 (s), 55.8 (t); 125.73 (t); 125.79 (t); 126.1 (t);

129.2 (t); 135.1 (q); 139.8 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+H]^+$  :  $C_{14}H_{22}N$ ; calc : 204.17467, trouvé : 204.1746.  $C_{14}H_{21}N$ : calc. C 82.10, H 10.41, N 6.89; trouvé C 81.30, H 9.81, N 6.74.

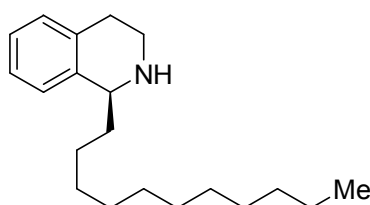
#### 6.3.6.6 (S)-(-)-1-heptyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, **8d**



$C_{16}H_{25}N$ , M = 231.37 g/mole

[La THIQ (-)-**8d** est obtenue avec un rendement de 75% sous la forme d'une huile jaune par application du protocole B.  $[\alpha]_D = -23$  (c 0.5,  $CHCl_3$ , 90:10 er);  $R_f = 0.4$  (dichlorométhane/méthanol, 8:2).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H); 1.20–1.50 (m, 10 H), 1.68–1.76 (m, 1 H); 1.79–1.88 (m, 1 H); 2.00–2.09 (s, br., 1 H), 2.75 (dt,  $J = 13.0, 5.1$  Hz, 1 H), 2.78–2.88 (m, 1 H), 2.98 (ddd,  $J = 12.6, 7.6, 5.1$  Hz, 1 H), 3.22 (dt,  $J = 12.6, 6.8$  Hz, 1 H), 3.95 (dd,  $J = 8.8, 3.9$  Hz, 1 H), 7.05–7.15 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.1$  (p), 22.7 (s), 26.2 (s), 29.9 (s), 29.80 (s), 29.99 (s), 31.9 (s), 36.5 (s), 41.0 (s), 55.8 (t); 125.73 (t); 125.81 (t); 126.12 (t); 129.2 (t); 135.1 (q); 139.7 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+H]^+$  :  $C_{16}H_{26}N$ ; calc : 232.20598, trouvé : 232.2062.  $C_{16}H_{25}N$ : calc. C 83.06, H 10.89, N 6.05; trouvé C 81.66, H 10.69, N 6.03.

#### 6.3.6.7 (S)-(-)-1-undécanyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, **8e**



$C_{20}H_{33}N$ , M = 287.26 g/mole

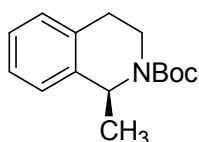
La THIQ (-)-**8e** est obtenue avec un rendement de 55% sous la forme d'une huile jaune par application du protocole B. On récupère 10% du composé (-)-**7e** après purification sur colonne de gel de silice.  $[\alpha]_D = -47$  (c 1.0,  $CHCl_3$ , 90:10 er);  $R_f = 0.6$

(dichlorométhane/méthanol, 8:2).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H); 1.20–1.50 (m, 16 H), 1.68–1.76 (m, 1 H); 1.79–1.88 (m, 1 H); 2.00–2.09 (s, br., 1 H), 2.75 (dt,  $J$  = 13.0, 5.1 Hz, 1 H), 2.78–2.88 (m, 1 H), 2.98 (ddd,  $J$  = 12.6, 7.6, 5.1 Hz, 1 H), 3.22 (dt,  $J$  = 12.6, 6.8 Hz, 1 H), 3.95 (dd,  $J$  = 8.8, 3.9 Hz, 1 H), 7.05–7.15 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 14.1 (p), 22.7 (s), 26.2 (s), 29.36 (s), 29.64 (s), 29.65 (s), 29.66 (s), 29.68 (s), 29.83, 29.98 (s), 31.9 (s), 36.5 (s), 41.0 (s), 55.8 (t); 125.75 (t); 125.81 (t); 126.13 (t); 129.2 (t); 135.1 (q); 139.7 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}$ ; calc : 288.2685, trouvé : 288.2684.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$ : calc. C 83.56, H 11.57, N 4.87; trouvé C 81.93, H 11.39, N 4.82.

### 6.3.7 Protocole général pour la synthèse des *N*-Boc THIQ (+)-**9a-e**, protocole D

La THIQ (–)-**8** (1,5 mmol) est dissoute dans 10 mL d'acétonitrile à laquelle on ajoute 1,8 équivalents de Di-*tert*-butyl-dicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) et un excès (2,5 mL) de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, base de Hunig). La solution est portée au reflux de l'acétonitrile pendant 3 h, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'excès de  $\text{Boc}_2\text{O}$  est détruit par une hydrolyse basique du brut réactionnel par une agitation de deux heures dans un mélange de THF (10 mL) et de soude 4 M (10 mL). Une purification sur gel de silice conduit aux *N*-Boc THIQ **9a-e** avec des rendements compris entre 60 et 75%.

#### 6.3.7.1 (*S*)-(+)-1-Methyl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester, **9a**

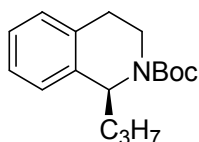


$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ,  $M = 247,33$  g/mole

La THIQ (+)-**9a** est obtenue avec un rendement de 80% (0.16 g) sous la forme d'une huile jaune par application du protocole de dérivation D.  $[\alpha]_{\text{D}} = +44$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ , 90 :10 er);  $R_f = 0.6$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8:2).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.40 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H); 1.50 (s, 9 H), 2.75 (dt,  $J$  = 16.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.80–3.00 (m, br., 1 H), 3.10–3.30 (m, br., 1 H), 3.90–4.02 (m, br., 1 H), 5.00–5.30 (m, br., 1 H), 7.08–7.19 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 22.0 (p), 28.5 (p), 28.7 (s), 36.7 et 38.15 (s), 49.8 et 50.6 (t), 79.6 (q), 126.75 (t); 125.90 (t); 126.9 (t); 128.9 (t); 134.2 (q); 138.67 et 138.95 (q); 154.5 (q). HRMS,

(ESI, MeOH) :  $[M+Na]^+$ :  $C_{15}H_{21}NO_2Na$ ; calc : 270.1464, trouvé : 270.1465.  $C_{15}H_{21}NO_2$ : calc. C 72.84, H 8.56, N 5.66; trouvé C 72.88, H 8.78, N 5.38.

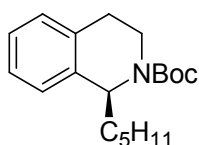
**6.3.7.2 (S)-(+)-1-Propyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9b**



$C_{17}H_{25}NO_2$ , M = 275,38 g/mole

La THIQ (+)-**9b** est obtenue avec un rendement de 70% (0.15 g) sous la forme d'une huile jaune par application du protocole de dérivation D.  $[\alpha]_D = +50$  (c 0.5,  $CHCl_3$ , 90 :10 er);  $R_f = 0.5$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8:2).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.93-1.00$  (m, 3 H); 1.40–1.50 (m, br., 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.60–1.70 (m, br., 1.20 H), 1.72–1.85 (m, br., 0.80 H), 2.70–2.80 (m, br., 1 H), 3.10–3.20 (m, 0.6 H), 3.20–3.35 (m, 0.4 H), 3.10–3.20 (m, 0.6 H), 3.20–3.35 (m, 0.4 H), 3.85–4.00 (m, 0.4 H), 4.10–4.25 (m, 0.6 H), 4.95–5.10 (m, 0.6 H), 5.10–5.20 (m, 0.4 H), 7.05–7.17 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14.0$  (p), 19.7 (s), 28.4 et 28.6 (s), 36.7 et 38.5 (s), 39.1 et 39.4 (s), 54.0 et 54.6 (t), 79.3 et 79.6 (q), 125.9 (t); 126.3 (t); 126.9 (t); 127.01 et 127.3 (t), 128.6 et 129.0 (t), 134.1 et 134.4 (q); 138.4 et 138.6 (q); 155.0 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+Na]^+$ :  $C_{17}H_{25}NO_2Na$ ; calc : 298.1777, trouvé : 298.1778.  $C_{17}H_{25}NO_2$ : calc. C 74.14, H 9.15, N 5.09; trouvé C 74.00, H 8.79, N 4.91.

**6.3.7.3 (S)-(+)-1-Pentyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9c**

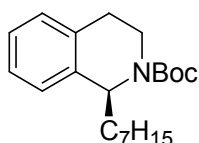


$C_{19}H_{29}NO_2$ , M = 303,43 g/mole

La THIQ (+)-**9c** est obtenue avec un rendement de 65% (0.18 g) sous la forme d'une huile jaune par application du protocole de dérivation D.  $[\alpha]_D = +148$  (c 0.5,  $CHCl_3$ , 90 :10 er);  $R_f = 0.5$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8:2).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.80-0.95$  (m, 3 H); 1.25–1.50 (m, br., 6 H), 1.47 (s, 9 H), 1.60–1.70 (m, br., 1 H), 1.70–1.85 (m, br., 1 H), 2.65–2.75 (m, br., 1 H), 2.80–3.00 (m, br., 1 H), 3.10–3.35 (m, 1 H), 3.90–4.00 (m, br., 0.5 H),

4.12–4.28 (m, 0.5 H), 4.95–5.05 (m, 0.5 H), 5.05–5.20 (m, 0.5 H), 7.05–7.17 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 14.0 (p), 22.7 (s); 26.15 et 26.33 (s), 28.4 et 28.7 (s), 31.71 (s), 36.6 et 36.9 (s), 37.2 et 38.4 (s), 54.1 et 54.8 (t), 79.3 et 79.7 (q), 125.9 (t); 126.3 (t); 127.0 et 127.4 (t), 128.7 et 129.0 (t), 134.1 et 134.4 (q); 138.4 et 138.7 (q); 155.0 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Na}$ ; calc : 326.20905, trouvé : 326.2090.  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ : calc. C 75.21, H 9.63, N 4.62; trouvé C 75.16, H 9.67, N 4.65.

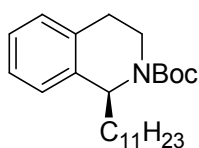
**6.3.7.4 (S)-(+)-1-Heptyle-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9d**



$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$  M = 331,49 g/mole

La THIQ (+)-**9d** est obtenue avec un rendement de 70% (0.30 g) sous la forme d'une huile jaune par application du protocole de dérivation D.  $[\alpha]_{\text{D}} = +132$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ , 90 :10 er);  $R_f = 0.8$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8:2).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0.80–0.90 (m, 3 H); 1.25–1.50 (m, br., 10 H), 1.47 (s, 9 H), 1.60–1.70 (m, br., 1 H), 1.70–1.85 (m, br., 1 H), 2.65–2.75 (m, br., 1 H), 2.80–3.00 (m, br., 1 H), 3.10–3.20 (m, 0.6 H), 3.20–3.30 (m, br., 0.4 H), 3.90–4.00 (m, 0.4 H), 4.15–4.20 (m, 0.6 H), 4.95–5.05 (m, 0.6 H), 4.95–5.05 (m, 0.6 H); 5.10–5.15 (m, 0.4 H); 7.05–7.20 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 14.1 (p), 22.7 (s); 26.49 et 26.67 (s), 28.4 et 28.65 (s), 28.50 (p); 29.3 (s); 29.5 (s); 31.8 (s), 36.6 et 36.9 (s), 37.3 et 38.4 (s), 54.1 et 54.8 (t), 79.3 et 79.7 (q), 125.9 (t); 126.3 (t); 127.0 et 127.4 (t), 128.7 et 129.0 (t), 134.1 et 134.4 (q); 138.4 et 138.7 (q); 155.0 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Na}$ ; calc : 354.24035, trouvé : 354.2404.  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ : calc. C 76.09, H 10.03, N 4.23; trouvé C 75.82, H 10.04, N 4.27.

**6.3.7.5 (S)-(+)-1-Undecanyle-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 9e**

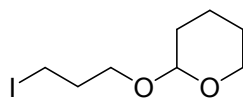


$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ , M = 387,59 g/mole



La THIQ (+)-**9e** est obtenue avec un rendement de 70% (0.40 g) sous la forme d'une huile jaune par application du protocole de dérivation D.  $[\alpha]_D = +50$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 90 :10 er);  $R_f = 0.8$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8:2). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H); 1.25–1.45 (m, br., 16 H), 1.47 (s, 9 H), 1.60–1.85 (m, br., 2 H), 2.70 (dm,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 2.80–3.00 (m, br., 1 H), 3.10–3.20 (m, 0.6 H), 3.20–3.30 (m, br., 0.4 H), 3.90–4.00 (m, 0.4 H), 4.15–4.23 (m, 0.6 H), 4.98–5.05 (m, 0.6 H), 5.10–5.20 (m, 0.6 H); 7.05–7.20 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 14.1$  (p), 22.7 (s); 26.49 et 26.67 (s), 28.4 et 28.65 (s), 28.50 (p); 29.3 (s); 29.5 (s); 29.63 (s); 29.69 (s); 31.9 (s), 36.6 et 36.9 (s), 37.3 et 38.4 (s), 54.1 et 54.8 (t), 79.3 et 79.7 (q), 125.9 (t); 126.3 (t); 127.0 et 127.4 (t), 128.7 et 129.0 (t), 134.1 et 134.4 (q); 138.4 et 138.7 (q); 155.0 (q). HRMS, (ESI, MeOH) :  $[M+Na]^+$ : C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>Na; calc : 410.30295, trouvé : 410.3030. C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>: calc. C 77.47, H 10.66, N 3.61; trouvé C 77.49, H 10.86, N 3.57.

#### 6.3.7.6 2-(3-Iodo-propoxy)-tetrahydropyrane (21)

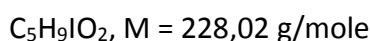
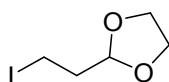


C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub>, M = 270.10 g/mole

Du 3-Bromo-1-propanol (2.61 mL, 4.0 g, 28.77 mmol) et du 3,4-dihydro-2H-pyran (2.62 mL, 2.41 g, 28.65 mmol) sont dissous dans du dichlorométhane (25 mL) en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluenesulfonique (0.4 g, 10% in mass). La solution est portée au reflux pendant 12 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour conduire à une huile brute qui est filtrée sur une colonne de gel de silice (Ether de pétrole/Ether diéthylique, 50:50). Après concentration sous pression réduite on obtient le 2-(3-bromo-propoxy)-tetrahydropyran (6.28 g, 98%) sous la forme d'une huile orangée.  $R_f = 0.90$  (E/EP, 50:50). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta = 1.50$ –1.90 (m, 6 H), 2.13 (quint,  $J = 6.10$  Hz, 2 H), 3.46–3.57 (m, 4 H), 3.81–3.92 (m, 2 H), 4.60 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1 H). GC:  $t_R = 2.43$  min (isotherm 200 °C). Du 2-(3-bromo-propoxy)-tetrahydropyran (5.64 g, 25.28 mmol) et du NaI (7.58 g, 50.60 mmol) sont portés au reflux de l'acétone pendant 12 h. L'excès de NaI et de NaBr sont retirés par filtration sur Buchner, et la phase organique est lavée par une solution aqueuse (10 mL) contenant 0.25 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et

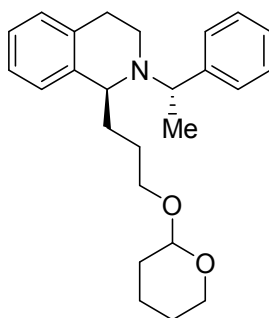
l'huile résultante est dissoute dans du dichlorométhane (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide pour conduire à une huile qui est purifiée par filtration sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole/Ether diéthylique, 50:50) pour conduire au composé **21** (5.46 g, 80%) sous la forme d'une huile jaune.  $R_f = 0.90$  (E/EP, 50:50). GC:  $t_R = 2.71$  min (isotherm 200 °C). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 1.48\text{--}1.90$  (m, 6 H), 2.09 (quint,  $J = 6.10$  Hz, 2 H), 3.30 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 3.41–3.55 (m, 2 H), 3.77–3.90 (m, 2 H), 4.60 (t,  $J = 2.95$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 3.43$  (s), 19.48 (s), 25.42 (s), 30.60 (s), 33.57 (s), 62.29 (s), 66.83 (s), 98.90 (s). HRMS (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>IO<sub>2</sub>, [M–H<sup>+</sup>]): calc.: 269.0386; found: 269.037. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub>: calc. C 35.57, H 5.60; found C 35.64, H 5.58.

#### 6.3.7.7 2-(2-Iodo-éthyl)-[1,3] dioxolane (22)



Du 2-(2-Bromoéthyl)-1,3-dioxolane (4.0 g, 22.0 mmol) et du NaI (6.62 g, 44 mmol) sont portés au reflux de l'acétone pendant 12 h. L'excès de NaI et de NaBr sont retirés par filtration sur Buchner, et la phase organique est lavée par une solution aqueuse (10 mL) contenant 0.25 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile résultante est dissoute dans du dichlorométhane (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide pour conduire à une huile qui est purifiée par filtration sur colonne de gel de silice (Ether de pétrole/Ether diéthylique, 50:50) pour conduire au composé **22** sous la forme d'une huile jaune (4.50 g, 90%).  $R_f = 0.90$  (E/EP, 50:50). GC:  $t_R = 2.71$  min (isotherm 200 °C). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.18\text{--}2.28$  (m, 2 H), 3.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 3.85–4.03 (m, 4 H), 4.95 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = -1.6$  (s), 37.9 (s), 65.0 (s), 103.9 (t).

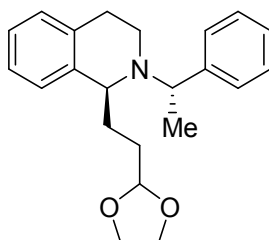
#### 6.3.7.8 (1S,2S)-(-)-2-(1-phenyl-éthyl)-1-[3-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (8f)



$C_{25}H_{33}NO_2$ ,  $M = 379,53$  g/mole

La THIQ (-)-**8f** (1.73 g, 60%) est obtenue sous la forme d'une huile jaune par utilisation du protocole d'alkylation **A**.  $R_f = 0.3$  (Ether de pétrole/Ether diéthylique, 8:2).<sup>124</sup>  $[\alpha]_D = -16.5$  ( $c$  1,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); 1.40–1.85 (m, 10 H); 2.55 (dt,  $J = 16.8, 3.5$  Hz, 1 H); 2.91 (ddd,  $J = 17.0, 9.7, 7.2$  Hz, 1 H); 3.15–3.28 (m, 3 H); 3.42–3.47 (m, 1 H); 3.54–3.65 (m, 2 H); 3.72–3.82 (m, 2 H); 4.46–4.48 (m, 1 H); 6.90 (dd,  $J = 5.8, 2.0$  Hz, 1 H); 7.05–7.11 (m, 3 H); 7.18–7.31 (m, 5 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz): 19.6 (s); 19.7 (s); 20.6 (p); 23.9 (s); 25.5 (s); 26.5 (s); 26.6 (s); 30.73 (s); 30.75 (s); 33.2 (s); 33.3 (s); 38.9 (s); 58.3 (t); 58.37 (t); 58.40 (t); 62.2 (s); 62.3 (s); 67.6 (s); 67.7 (s); 98.73 (t); 98.76 (t); 125.57 (t); 125.64 (t); 126.7 (t); 127.6 (t); 128.2 (t); 128.7 (t); 134.9 (q); 139.3 (q); 146.29 (q); 146.31 (q). HRMS ( $C_{25}H_{34}NO_2$ ,  $[M+H]^+$ ): calc.: 380.2579; trouvé: 380.2589.  $C_{25}H_{33}NO_2$ : calc. C 79.11, H 8.76, N 3.69; trouvé C 79.51, H 8.76, N 3.93.

#### 6.3.7.9 (1S,2S)-(-)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (8g)

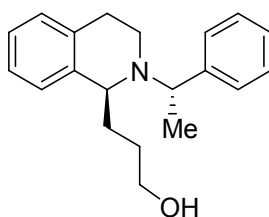


$C_{22}H_{27}NO_2$ ,  $M = 337,45$  g/mole

<sup>124</sup> Le diastéréoisomère minoritaire (5%) de configuration absolue (1R,2S)-**14a** est élué à un  $R_f = 0.5$  (éther de pétrole, éther diéthylique, 8:2) et a été séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Le protocole d'alkylation A à conduit à la THIQ (–)-**8h** (1.67 g, 65%) sous la forme d'une huile jaune.  $R_f = 0.3$  (ether de pétrole/éther diéthylique, 8/2);  $[\alpha]_D = -13.5$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.37$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H); 1.56–1.62 (m, 2 H), 1.80–1.90 (m, 2 H); 2.50 (dt,  $J = 16.8, 3.7$  Hz, 1 H); 2.90 (dt,  $J = 16.8, 8.2$  Hz, 1 H); 3.15–3.19 (m, 2 H), 3.57 (dd,  $J = 8.4, 4.3$  Hz, 1 H); 3.73–3.79 (m, 3 H); 3.87–3.90 (m, 2 H); 4.71 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1 H); 6.90 (dd,  $J = 5.8, 2.0$  Hz, 1 H); 7.05–7.20 (m, 3 H); 7.18–7.30 (m, 5 H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 20.5$  (p); 23.9 (s); 30.53 (s); 30.61 (s); 38.80 (s); 58.14 (t); 58.33 (t); 64.76 (s); 64.77 (s); 104.65 (t); 125.61 (t); 125.65 (t); 125.7 (t); 126.7 (t); 127.6 (t); 128.1 (t); 128.2 (t); 128.8 (t); 134.9 (q); 139.0 (q); 146.24 (q). HRMS ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ): calc.: 338.21145; found: 338.2116.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ : calc. C 79.30, H 8.06, N 4.15; trouvé C 78.17, H 8.01, N 4.14.

### 6.3.7.10 (1*S*,2*S*)-(–)-3[2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]-propanol (**8h**)

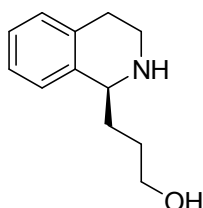


$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ ,  $M = 295,42$  g/mole

Le composé (–)-**8f** (1.5 g, 3.95 mmol) est dissous dans 20 mL d'un mélange (1:1) de THF et d'HCl 2.0 M. La solution est agitée pendant 12 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite pour conduire à une phase aqueuse qui est neutralisée par un ajout de soude en pastille jusqu'à la précipitation d'un résidu huileux. Cette huile est dissoute dans du dichlorométhane (20 × 3) puis les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrées sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole/éther diéthylique, 1:1) pour obtenir la THIQ (–)-**8h** (1.2 g, 97%) sous la forme d'une huile jaune.  $R_f = 0.3$  (petroleum ether/diethyl ether, 1/1).  $[\alpha]_D = -58$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.38$ –1.50 (m, 1 H); 1.44 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H); 1.62–1.86 (m, 3 H); 2.55 (dt,  $J = 16.5, 6.4$  Hz, 1 H); 3.20 (ddd,  $J = 17.0, 10.9, 7.5$  Hz, 1 H), 3.30–3.38 (m, 2 H); 3.64–3.68 (m, 1 H); 3.71 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 6.82 (dm,  $J = 7.0$  Hz, 1 H); 7.05–7.14 (m, 3 H); 7.20–7.31 (m, 5 H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 20.8$  (p); 22.2 (s); 30.8 (s); 36.5 (s); 38.3 (s); 58.4 (t); 59.3 (t); 63.4 (t); 125.97 (t); 126.07 (t); 127.3 (t); 128.0 (t);

128.3 (t); 128.4 (t); 128.8 (t); 133.8 (q); 137.7 (q); 144.2 (q). HRMS (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO, [M+H<sup>+</sup>]): calc.: 296.20144; found: 296.2000. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>: calc. C 81.31, H 8.06, N 4.74; found C 81.18, H 8.76, N 4.83.

### 6.3.7.11 (1S)-(-)-3-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-1-yl)-propan-1-ol (**8h**)

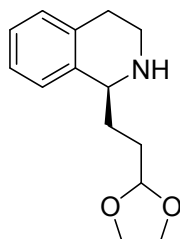


C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO, M = 191,26 g/mole

Du Palladium sur charbon à 10% (0.150 g, 20% en masse) est mis en suspension dans 10 mL d'éthanol contenant 2 mL d' HCl à 10%. Le mélange est placé dans un appareil à hydrogénation à basse pression, puis l'air est retiré par barbotage d'azote. Le catalyseur est réduit pendant 12 h sous une pression d'hydrogène de 6 bars (5.50 × 10<sup>3</sup> Torr). L'appareil est ouvert puis la THIQ (-)-**8f** (0.35 g, 1.9 mmol) est dissoute dans le mélange réactionnel. La pression d'hydrogène est fixée à 6 bars puis la suspension est agitée pendant 72 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur Celite, puis le filtrat est concentré sous vide. La pâte résultante est dissoute dans 10 mL d'eau pour conduire à une solution qui est rendue basique par l'ajout de pastille de soude. Le résidu huileux est dissous dans du dichlorométhane (50 mL × 3) et les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. Le résidu huileux est purifié sur colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol, 8:2). La THIQ (-)-**8h** (0.05 g) est éluée en premier suivie de la THIQ (-)-**9f** (0.17 g, 75%) sous la forme d'une huile jaune. La THIQ (-)-**8h** est sensible à l'oxygène atmosphérique et doit être conservée à -20 °C sous argon. *R<sub>f</sub>* = 0.2 (dichlorométhane/méthanol, 8:2). [α]<sub>D</sub> = -35 (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.65–1.81 (m, 2 H), 1.96–2.22 (m, 2 H); 2.75 (ddd, *J* = 16.6, 11.9, 6.0 Hz, 1 H); 2.86 (ddd, *J* = 16.6, 11.9, 6.0 Hz, 1 H); 2.80 (ddd, *J* = 11.9, 6.7, 5.2 Hz, 1 H); 3.22 (ddd, *J* = 11.9, 6.7, 5.2 Hz, 1 H); 3.54 (ddd, *J* = 11.0, 7.5, 3.6 Hz, 1 H); 3.64 (ddd, *J* = 11.0, 6.2, 3.8 Hz, 1 H); 3.80–3.98 (br. 2 H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H); 7.05–7.17 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 29.1 (s); 30.3 (s); 35.3 (s); 39.8 (s); 55.6 (t); 62.7 (s); 126.0 (t); 126.3 (t); 126.4 (t); 129.3 (t); 134.6 (q); 138.2

(q). HRMS ( $C_{12}H_{18}NO$ ,  $[M+H^+]$ ): calc.: 192.13884; found: 192.1386.  $C_{12}H_{17}NO$ : calc. C 75.35, H 8.96, N 7.32; found C 73.06, H 8.86, N 6.86.

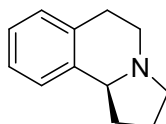
#### 6.3.7.12 (1S)-(-)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (9f)



$C_{14}H_{19}NO_2$ ; M = 233,30 g/mole

La THIQ (-)-**9f** (0.18 g, 65%) a été préparée en suivant le protocole d'hydrogénation C (Catalyseur de Pearlman). Une purification sur colonne de gel de silice permet de récupérer la THIQ (-)-**8h** (0.05 g). Huile visqueuse. Les analyses doivent être effectuées rapidement après purification.  $R_f = 0.2$  (dichloromethane/methanol, 9/1).  $[\alpha]_D = -53$  (c 0.5,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.80-1.97$  (m, 2 H); 1.98–2.10 (m, 1 H); 2.78 (dt,  $J = 16.3$ , 5.3 H, 1 H); 2.83–2.92 (m, 2 H); 3.03 (ddd,  $J = 12.6$ , 7.6, 5.1 Hz, 1 H); 3.20–3.30 (m, 1 H); 3.20–3.30 (br., 1 H); 4.10 (dd,  $J = 7.0$ , 2.6 Hz, 1 H); 4.92 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1 H); 7.00–7.15 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 29.3$  (s); 29.9 (s); 30.0 (s); 40.7 (s); 55.2 (t); 64.9 (s); 65.0 (s); 104.5 (s), 126.0 (t); 126.2 (t); 126.3 (t); 129.2 (t); 134.7 (q); 128.2 (q). HRMS ( $C_{14}H_{20}NO_2$ ,  $[M+H^+]$ ): calc.: 234.14940; trouvé: 232.1333.  $C_{14}H_{19}NO_2$ : calc. C 72.07, H 8.21, N 6.00; trouvé C 69.71, H 8.10, N 6.04.

#### 6.3.7.13 (1S)-(-)-1,2,3,4,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoline (10).



$C_{12}H_{15}N$ , M = 173,25g/mole

### 6.3.8 A partir de l' amino alcool (-)-**8h**

La THIQ (-)-**8h** (0.15 g, 0.78 mmol) est dissoute dans 10 mL de dichlorométhane. Cette solution est ajoutée goutte à goutte sur une solution de dichloromethane au reflux contenant 0.18 g (0.11 mL, 2 equiv.) de  $SOCl_2$ . La solution est agitée à cette température sur

une période de 3 h, au terme de laquelle les solvants sont évaporés sous pression réduite pour conduire à une pâte verte qui est agitée pendant 12 h dans un mélange biphasique constitué de 20 mL de NaOH 2 M et de 10 mL d'éther diéthylique. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous vide. L'huile jaune ainsi obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol 8/2) pour donner (–)-**1** (0.1 g, 75%) sous la forme d'une huile jaune.  $R_f = 0.4$  (dichloromethane/methanol, 8/2).  $[\alpha]_D = -118$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $[\alpha]_D -106$  (c 0.5, MeOH) [litt.<sup>125</sup>+ 97 (c 1, MeOH, énantiomère R)]. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.72-1.80$  (m, 1 H); 1.85–2.20 (m, 2 H); 2.38 (m, 1 H), 2.55 (dd,  $J = 16.0, 8.0$  Hz, 1 H); 2.66 (td,  $J = 11.3, 5.0$  Hz, 1 H); 2.60 (dm,  $J = 15.0$  Hz, 1 H); 3.08–3.18 (m, 2 H); 3.23 (dd,  $J = 11.3, 5.4, 2.8$  Hz, 1 H), 3.45 (dd,  $J = 9.0, 7.6$  Hz, 1 H); 7.08–7.20 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 22.2$  (s), 28.7 (s); 30.2 (s); 48.6 (s), 53.4 (s); 63.5 (t); 125.6 (t); 125.7 (t), 126.0 (t); 128.4 (t), 134.2 (q), 139.0 (q). HRMS (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N, [M+H<sup>+</sup>]): calc.: 174.12827; found: 174.1291. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N: calc. C 83.19, H 8.73, N 8.08; found C 69.71, H 8.10, N 6.04.

### 6.3.9 A partir de l'α-amino aldéhyde (–)-**9h**

#### 6.3.9.1 Synthèse de l'α-amino nitrile **23**

La THIQ (–)-**9h** (0.2 g, 0.85 mmol) est dissoute dans 20 mL d'un mélange (1:1) dégazé de THF et d'HCl 2 M. La solution est agitée pendant 24 h à température ambiante. Le THF est évaporé sous pression réduite, puis on procède à l'ajout d'un excès d'acétate de sodium (AcONa) jusqu'à ce que le pH de la solution aqueuse atteigne la valeur de 4.5. On ajoute ensuite 0.5 g de NaCN par portion jusqu'à précipitation complète d'une huile qui est dissoute dans de l'éther diéthylique. Le mélange biphasique ainsi obtenu est agité pendant une période de 2 h. la solution aqueuse est retirée, puis la phase étherée est lavée avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pour neutraliser les traces d'acides acétique. La solution est lavée une fois à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. L'α-amino nitrile **23** (0.14 g, 82%) est obtenu sous la forme d'une huile jaune. <sup>1</sup>H NMR (mélange de diastéréoisomères, 1:1, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.75-1.92$  (m, 1 H); 2.20–2.55 (m, 3 H); 2.64 (td,  $J = 10.5, 5.0$  Hz, 0.5 H); 2.82–2.98 (m, 1.5 H), 3.10–3.28 (m, 1.5 H), 3.35 (t,  $J = 7.7$  Hz, 0.5 H), 3.38 (dd,  $J = 10.3, 5.8$  Hz, 0.5 H); 3.49 (ddd,  $J = 10.5, 7.0, 1.8$  Hz, 0.5 H); 3.83 (t,  $J = 8.1$  Hz, 0.5 H); 4.08 (dd,  $J = 8.3,$

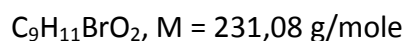
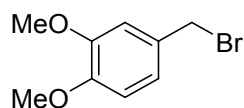
<sup>125</sup> K. R. Bailey; A. J. Ellis; R. Reiss; T. J. Snape; N. J. Turner; *Chem. Commun.* **2007**, 3640.

3.0 Hz, 0.5 H), 7.02–7.09 (m, 1 H); 7.12–7.19 (m, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 28.26 (s); 28.37 (s); 28.40 (s); 28.44 (s); 29.1 (s), 29.2 (s); 45.8 (s); 47.6 (s); 52.9 (t); 53.1 (t); 60.9 (t), 63.5 (t); 118.4 (q); 119.8 (q); 125.0 (t); 125.6 (t); 126.0 (t); 126.1 (t); 126.5 (t); 126.8 (t); 133.6 (q); 133.8 (q); 137.2 (q); 137.6 (q).

### 6.3.9.2 Décyanation réductrice de l' $\alpha$ -amino nitrile **23**

Du  $\text{NaBH}_4$  (0.076 g, 4 equiv.) est ajouté à l' $\alpha$ -amino nitrile **23** (0.10 g, 0.50 mmol) dissous dans 10 mL d'éthanol. La solution ainsi obtenue est agitée pendant 48 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés, et la pâte qui en résulte est reprise avec de l'ammoniac à 5%. L' $\alpha$ -amino nitrile **23** est dissous dans 50 mL de dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol, 8:2) pour conduire à la pyrroloisoquinoline (–)-**10** (0.065 g, 75%) sous la forme d'une huile jaune.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  – 98 (c 0.5 MeOH). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (–)-**10** obtenu par cette voie est identique au précédent.

### 6.3.9.3 4-Bromométhyl-1,2-diméthoxy-benzène (**24**)

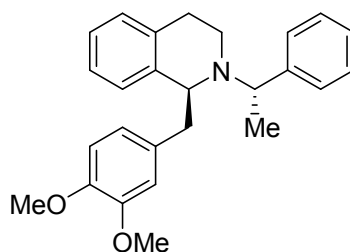


Une solution d'alcool 3,4-diméthoxy benzylique (2.0 g, 11.89 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) est placée sous argon dans un tube de Schlenck. La solution est refroidie à 0 °C, puis on procède à l'ajout lent de 17 mL d'une solution 1.0 M de  $\text{PBr}_3$  dans le dichlorométhane. Après 1 h de réaction, le bain de glace est retiré puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h. On constate l'apparition d'une coloration rouge, puis la réaction est stoppée par un ajout lent de 10 mL d'éthanol. La solution est agitée pendant 1 h à cette température puis la solution est neutralisée par ajout de 1 g de carbonate de sodium en poudre. Après agitation de cette suspension pendant 1 h, la solution est filtrée sur Büchner, puis évaporée sous argon sous pression réduite (0.75 torr) à 0 °C pour conduire à un résidu pâteux qui est dissous dans 2 mL d'éther diéthylique puis



filtré rapidement sur colonne de gel de silice (E/EP : 50/50). Les fractions sont évaporées sous argon (0.75 torr) à 0 °C pour donner le bromure **24** sous la forme d'une huile incolore (1.94 g, 76%) qui se solidifie au refroidissement. Ce solide qui peut être conservée sous argon pendant 1 semaine sans perte de qualité. Poudre blanche. PF: 57–58 °C (décomposition.).  $R_f$  : 0.5, (E/EP, 50:50)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.89 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.1, 2.0 Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 34.44 (s), 55.89 (p, 2 C), 111.05 (t), 112.11 (t), 121.57 (t), 130.24 (q), 149.07 (q), 149.24 (q) ppm.

#### 6.3.9.4 (+)-1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (8i)

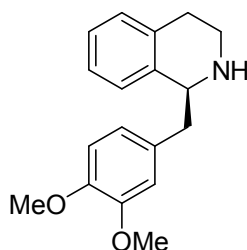


$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ ,  $M = 387,51$  g/mole

La THIQ (–)-**8h** est obtenue avec un rendement de 67% (1,20 g) sous la forme d'une huile jaune très visqueuse par application du protocole d'alkylation A. Le rapport des deux diastéréoisomères a été déterminé par RMN  $^1\text{H}$  et est proche de 97 :3. Le composé (–)-**8h** est ensuite dissous dans de l'éthanol à reflux, puis la solution est abandonnée à température ambiante pendant une semaine pour évaporation lente. On observe la formation de cristaux incolores qui sont analysés par diffraction des rayons-X révélant une configuration absolue *S,S*. L'étude spectrale suivante montre que notre échantillon est constitué d'un seul diastéréoisomère. Cristaux incolores.  $R_f = 0,3$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8/2);  $[\alpha]_D = +14.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); P.F = 88–90 °C (éthanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.34 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H); 2.51 (dm,  $J$  = 17.0 Hz, 1 H), 2.72 (dd,  $J$  = 13.6, 6.5 Hz, 1 H); 2.93 (ddd,  $J$  = 17.0, 11.5, 5.8 Hz, 1 H); 3.02 (dd,  $J$  = 13.6, 7.2 Hz, 1 H); 3.21 (dm,  $J$  = 13.8 Hz, 1 H); 3.31 (ddd,  $J$  = 13.9, 11.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H); 3.74 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H); 3.79 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 6.33 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H); 6.51 (dd,  $J$  = 8.1, 1.9 Hz, 1 H); 6.60 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H); 6.72 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, 1 H); 6.95–7.05 (m, 5 H); 7.06–7.11 (m, 2 H); 7.12–7.16 (m, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 21.5 (p); 24.2 (s); 39.6 (s); 42.5 (s); 55.6 (p); 55.9 (p); 59.1 (t); 61.0 (t); 110.7 (t);

112.9 (t); 121.8 (t); 125.2 (t); 125.9 (t); 126.5 (t); 127.4 (t); 128.0 (t); 128.6 (t); 128.8 (t); 132.6 (q); 135.0 (q); 138.0 (q); 146.2 (q); 147.2 (q); 148.3 (q). HRMS ( $C_{26}H_{29}NO_2$ ,  $[M+H]^+$ ): calc.: 388.22765; trouvé: 388.2275.  $C_{26}H_{29}NO_2$ : calc. C 80.59, H 7.54, N 3.61; trouvé C 81.19, H 7.52, N 3.73.

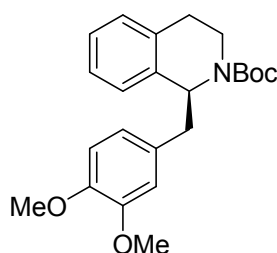
#### 6.3.9.5 (-)-(1S)-1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (9i)



$C_{18}H_{21}NO_2$ , M = 283,36 g/mole

La THIQ (-)-**9i** est obtenue avec un rendement de 67% (0.3 g) sous la forme d'une huile jaune très visqueuse par application du protocole d'hydrogénation C. La THIQ (-)-**9i** est sensible à l'oxygène atmosphérique et doit être conservée à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  sous argon.  $R_f = 0.2$  (dichloromethane/méthanol, 8:2).  $[\alpha]_D = -20$  (c 1.0,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.55\text{--}2.65$  (s, br., 1 H), 2.71–2.83 (m, 2 H); 2.85–2.95 (m, 2 H); 3.16–3.25 (m, 2 H); 3.82 (s, 3 H); 3.85 (s, 3 H); 4.15 (dd,  $J = 9.4, 3.9$  Hz, 1 H), 6.72 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 6.79 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.07–7.25 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 29.7$  (s); 40.8 (s); 41.9 (s); 55.8 (p); 55.9 (t); 57.1 (t), 111.4 (t); 112.5 (t); 121.4 (t); 125.7 (t), 126.2 (t); 129.3 (t); 131.2 (q); 135.2 (q); 138.2 (q); 147.7 (q); 148.9 (q). HRMS ( $C_{18}H_{21}NO_2$ ,  $[M+H]^+$ ): calc.: 284.16505; trouvé: 284.1644.  $C_{18}H_{21}NO_2$ : calc. C 76.29, H 7.47, N 4.94; found C 68.30, H 6.54, N 4.17.

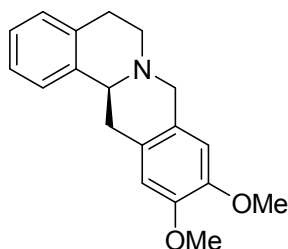
#### 6.3.9.6 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (10i)



$C_{23}H_{29}NO_4$ ,  $M = 383,48$  g/mole

La THIQ (+)-**10i** est obtenue avec un rendement de 80% (0.20 g) sous la forme d'une huile jaune très visqueuse par application du protocole D.  $R_f = 0.4$  (éther de pétrole/éther diéthylique, 8:2).  $[\alpha]_D = +50$  (c 1.80,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.29$  (s, 6 H), 1.43 (s, 3 H); 2.55 (dm,  $J = 15.0$  Hz, 0.35 H); 2.65 (dt,  $J = 15.0, 4.0$  Hz, 0.65 H); 2.70–2.80 (m, 0.35 H); 2.82–3.08 (m, 2.65 H); 3.20–3.32 (m, 1 H); 3.70–3.75 (m, 0.35 H); 4.08–4.15 (m, 0.65 H); 5.14 (t,  $J = 6.4$  Hz, 0.65 H), 5.33 (t,  $J = 6.4$  Hz, 0.35 H); 6.47 (s, 0.35 H), 6.52 (s, 0.65 H), 6.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.35 H); 6.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.65 H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.35 H), 6.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.65 H), 6.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.35 H); 7.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.65 H); 7.05–7.20 (m, 4 H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta = 28.2, 28.5$  (p); 28.6 (s); 37.4, 39.6 (s); 42.1, 42.6 (s); 55.68, 55.76 (p); 55.87, 55.98 (p); 55.9 (t), 110.9, 111.3 (t); 112.87, 112.93 (t); 121.72, 121.81 (t); 129.8 (t), 126.5, 126.6 (t); 127.3, 127.6 (t), 128.3, 128.9 (t); 130.8, 131.1 (q); 134.7, 134.8 (q); 136.9 (q); 147.5, 147.8 (q); 148.4, 147.7 (q); 154.6, 154.8 (q). HRMS ( $C_{23}H_{29}NO_4Na$ ,  $[M+Na^+]$ ): calc.: 406.1994; trouvé: 406.1989.  $C_{23}H_{29}NO_4$ : calc. C 72.04, H 7.62, N 3.65; trouvé C 72.23, H 7.76, N 3.58.

#### 6.3.9.7 (-)-10,11-Dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isoquino[3,2-a]isoquinoline (11)



$C_{19}H_{21}NO_2$ ,  $M = 295,37$ g/mole

La THIQ (-)-**9i** (0.20 g, 0.71 mmol) est ajoutée à un mélange de formaldéhyde à 35% (3.0 mL) et d'acide formique (4.2 mL). La solution est chauffée à 90 °C pendant 2 h, puis est versée sur 20 mL d'eau à laquelle on ajoute du  $Na_2CO_3$  en poudre jusqu'à obtention d'un

précipité blanc qui est repris dans du dichlorométhane (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite pour conduire à un brut réactionnel qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par de l'éther diéthylique pour donner la tétrahydroprotoberbérine (–)-**11** (0.15 g, 72%). Le composé est dissous dans de l'éthanol au reflux. Après refroidissement, la solution est abandonnée à température ambiante pendant une semaine. Après évaporation complète du solvant, on obtient 0.15 g de cristaux qui sont analysés par diffraction des rayons-X.

Cristaux incolores. PF: 146–148 °C (éthanol).  $R_f$  (éther diéthylique) = 0.4.  $[\alpha]_D = -360$  ( $c$  0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.59–2.67 (m, 1 H), 2.71–2.79 (m, 1 H), 3.11–3.25 (m, 2 H), 3.27 (dd,  $J$  = 16.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.62–3.66 (m, 1 H), 3.67 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.93 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 7.11–7.27 (m, 4 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) :  $\delta$  = 29.5 (s), 36.2 (s), 51.1 (s), 55.92 (p), 55.96 (p), 58.3 (s), 59.9 (t), 109.1 (t), 111.5 (t), 125.4 (q), 125.9 (t), 126.0 (t), 128.8 (t), 134.5 (q), 137.9 (q), 147.4 (q), 147.6 (q) ppm. HRMS: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: calculée: 296.1645; trouvée: 296.1647. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>, Calculée: C 76.26, H 7.17, N 4.74. Trouvée: C 76.84, H 7.16, N 4.72.

## 6.4 Diffraction des rayons X

### 6.4.1 Techniques générales

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre Apex-II Bruker-AXS (radiation monochromatique Mo-K $\alpha$ ). Les données structurales sont données dans le tableau ci-dessous. Les structures ont été résolues par méthodes directes utilisant le programme SIR-97,<sup>126</sup> et ensuite affinées par une méthode de moindres carrés à l'aide du programme WINGX<sup>127</sup>. Tous les non atomes d'hydrogène ont été affinés avec des paramètres thermiques anisotropes. Un affinement final sur les F<sup>2</sup> avec X réflexions uniques ou indépendantes et N<sub>1</sub> paramètres convergent vers des valeurs de  $\omega R(F^2) = 0.1049$  ( $R(F) = 0.0413$ ) pour N<sub>2</sub> réflexions observées pour  $I > 2\sigma(I)$ . Les figures ont été dessinées avec le programme ORTEP-3 pour Windows<sup>128</sup>.

<sup>126</sup> A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guargliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 115–119.

<sup>127</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

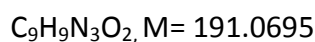
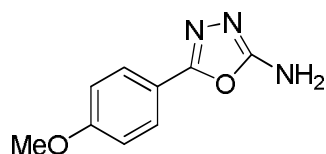
<sup>128</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1998**, *30*, 565–567.

## 6.4.2 Etude cristallographique des composés du chapitre 4

	( <i>S,R</i> )-(+)- <b>5</b>	( <i>S,S</i> )-(+)- <b>8h</b>	( <i>S</i> )-(-)- <b>11</b>
Formule	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>
Mol. mass	262.34	387.05	295.37
Cryst. Syst.	orthorhombique	monoclinique	orthorhombique
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>D</i> <sub>x</sub> [Mg m <sup>-3</sup> ]	1.184	1.244	1.286
<i>a</i> [Å]	7.0231(4)	6.2620(5)	5.0889(2)
<i>b</i> [Å]	7.1476(3)	8.1188(6)	13.9187(6)
<i>c</i> [Å]	29.3182(16)	20.3785(16)	21.5365(9)
$\alpha$ [°]	90	90	90
$\beta$ [°]	90	92.859(2)	90
$\gamma$ [°]	90	90	90
<i>V</i> [Å <sup>-3</sup> ]	1471.72(13)	1034.75(14)	1525.45(11)
<i>Z</i>	4	2	4
<i>F</i> (000)	560	416	632
$\mu$ [cm <sup>-1</sup> ]	0.70	0.78	0.83
$\lambda$ (Mo- <i>K</i> $\alpha$ ) [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
<i>T</i> [K]	100(2)	100(2)	100(2)
Taille du cristal (mm)	0.57×0.52×0.49	0.57×0.45×0.41	0.53×0.17×0.09
Radiation	Mo- <i>K</i> $\alpha$	Mo- <i>K</i> $\alpha$	Mo- <i>K</i> $\alpha$
Max. $\theta$ [°]	27.46	27.48	27.48
Domaine de <i>hkl</i>	-8→11, -7→9, - 38→35	-6→8, -9→10, - 26→26	-6→6, -17→13, - 19→27
Réflexion mesurée	5785	7767	8316
Réflexions indépendantes observés [ <i>I</i> >2.0 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	1801	2433	1694
<i>R</i> <sub>1</sub> Final	0.0364	0.0438	0.0423
<i>R</i> <sub>2w</sub>	0.046	0.1149	0.0931

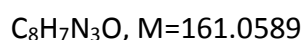
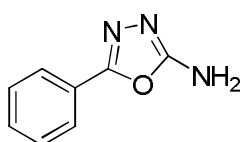
Tableau 6. Données cristallographiques des composés (+)-5, (+)-8h et (-)-11.

### 6.4.3 2-amino 5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole



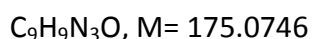
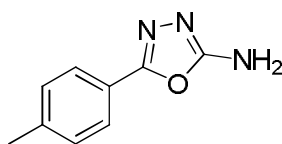
Le composé a été obtenu avec un rendement de 65 % sous forme d'un poudre orangé avec une point de fusion est de 245-249°C  $R_f = 0.5$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,73(s,3H), 6,20(s,2H), 6,38 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H), 7,37(d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H)  $\text{C}^{13}\text{RMN}$  (DMSO- $d_6$ ) 55,9, 110,5, 114,8, 120,5, 128,5, 160,7, 164,5. Calc  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ ; C, 56.54; H, 4.74; N, 21.98; O, 16.74. Trouvé; C, 56.50; H, 4.78; N, 21.95; O, 16.77.

### 6.4.4 2-amino5-phenyl-1,3,4-oxadiazole



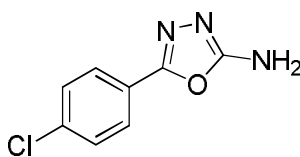
Le composé a été obtenu avec un rendement de 60 % sous forme d'un poudre blanc avec une point de fusion de 220-222°C  $R_f = 0.40$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,1(s,2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,33(d,  $J=7,5$ , 2H), 7,48(d,  $J=7,7$ , 2H),  $\text{C}^{13}\text{RMN}$  (DMSO- $d_6$ ) 65,5, 126,2, 128, 130,5, 132,5, 164,5. Calc  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ ; C, 59.62; H, 4.38; N, 26.07; O, 9.93. Trouvé; C, 59.60; H, 4.40; N, 26.10; O, 9.90

### 6.4.5 2-amino 5-p-tolyl-1,3,4-oxadiazole



Le composé a été obtenu avec un rendement de 60 % sous forme d'un poudre marron avec une point de fusion de 210-218 °C  $R_f = 0.45$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,35 (s,3H), 6,43(s, 2H), 7,12(d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H), 7,36(d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H) ;  $\text{C}^{13}\text{RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  24, 3, 123,2, 127,4, 129,6, 138,4. Calc  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ ; C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99; O, 9.13. Trouvé C, 61.75; H, 5.13; N, 23.90; O, 9.23.

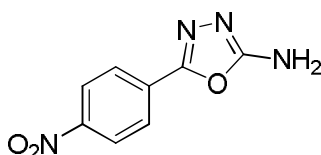
#### 6.4.6 2-amino 5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole



$C_8H_6ClN_3O$ ,  $M = 195.0199$

Le composé a été obtenu avec un rendement de 60 % sous forme d'un poudre rose avec une point de fusion de 231-234°C  $R_f = 0.5$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  7,12(s, 2H), 7.61(d,  $J=8,5Hz$ , 2H), 7.81(d,  $J=8,5Hz$ , 2H),  $C^{13}RMN$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  123,4, 126,9, 129,5, 135, 156,7, 164,2 . Calc :  $C_8H_6ClN_3O$ ; C, 49.12; H, 3.09; Cl, 18.12; N, 21.48; O, 8.18.trouvé; C, 49.10; H, 3.11; Cl, 18.15; N, 21.47; O, 8.16.

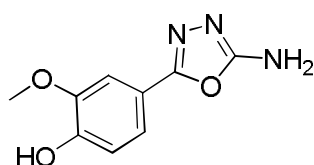
#### 6.4.7 2-amino 5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole



$C_8H_6N_4O_3$ ,  $M = 206.044$

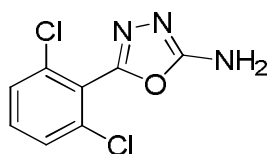
Le composé a été obtenu avec un rendement de 55 % sous forme d'un poudre marron avec une point de fusion de 255-257°C  $R_f = 0.4$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,52(s, 2H), 8,03(d,  $J=8,8Hz$ , 2H), 8,30(d,  $J=8,8Hz$ , 2H)  $C^{13}RMN$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  124,8, 126,1, 130, 148,1, 156,2, 164,8. Calc;  $C_8H_6N_4O_3$ ; C, 46.61; H, 2.93; N, 27.18; O, 23.28. Trouvé C, 46.57; H, 2.95; N, 27.20; O, 23.28.

#### 6.4.8 2-amino 5-(2-methoxyphenol) 1,3,4-oxadiazole



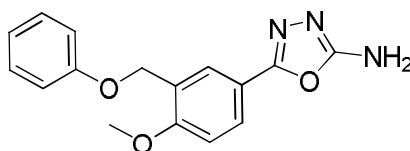
$C_9H_9N_3O_3$   $M = 207.0644$

Le composé a été obtenu avec un rendement de 60 % sous forme d'un poudre blanc avec une point de fusion de 212-214°C  $R_f = 0.3$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,73(s, 3H), 4,2(s, 2H), 6,81(d,  $J=7,5$ , 1H), 6,85(s, 1H), 6,9(d,  $J=7,7$ , 1H), 9,4(s, 1H),  $C^{13}RMN$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  56,2, 110,5 112,7, 117,4, 119,8, 121,2 145,4 154,2 164,2. Calc;  $C_9H_9N_3O_3$ ; C, 52.17; H, 4.38; N, 20.28; O, 23.17. trouvé C, 52.15; H, 4.39; N, 20.27; O, 23.19.

**6.4.9 2-amino 5-(2,6-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole**

$C_8H_5Cl_2N_3O$ , M= 228.981

Le composé a été obtenu avec un rendement de 55 % sous forme d'un poudre blanc avec une point de fusion de 210-212°C  $R_f = 0.3$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,1(s, 2H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,48(d, J= 77, 2H)  $C^{13}RMN$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  60,5, 127,5, 131,6, 137,3, 137,7, 164,5. Calc;  $C_8H_5Cl_2N_3O$ ; C, 41.77; H, 2.19; Cl, 30.82; N, 18.27; O, 6.95. Trouvé C, 41.79; H, 2.17; Cl, 30.80; N, 18.26; O, 6.98.

**6.4.10 2-amino 5-(4-methoxy-3-(phenoxy)methyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole**

$C_{16}H_{15}N_3O_3$  M= 297.1113

Le composé a été obtenu avec un rendement de 60 % sous forme d'un poudre blanc avec une point de fusion de 210-212°C  $R_f = 0.3$  (éther diéthylique/éther de pétrole 5/5) pour l'analyse RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,33(s, 2H), 6,5(s, 2H), 6,72-6,87(m, 4H), 7.14-7.30 (m, 4H)  $C^{13}RMN$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  56.22, 61.3, 80.5, 114.5, 115.5, 118,7, 121.1, 127.4, 129,5, 129,8, 156.4, 160.4, 164.7. Calc;  $C_{16}H_{15}N_3O_3$  C, 64.64; H, 5.09; N, 14.13; O, 16.14. Trouvé C, 64.60; H, 5.12; N, 14.10; O, 16.18.



## ملخص :

تشكيل الرابطة كربون-كربون هي واحدة من بين أهم محاور البحث في الكيمياء. المركبات الحلقية الغير متجانسة ذات الهيكل الأيزوكينولين هي واحدة من أهم محاور الكيمياء العضوية التي تنتمي إلى عائلة القلويدات حيث لها عدة استعمالات في مجال الكيمياء الصيدلانية و الصناعة نتيجة لهذه الأهمية عدة مركبات تم اصطناعها و هذا بإدخال مركبات وظيفية مختلفة، خلال هذا العمل قمنا باصطناع مشتقات رباعي هيدرو ايزو كينولين الفعالة ضوئيا مثل المشتقات الطبيعية للكريسين و الغزيلوبينين. الفعالية الضوئية أدخلت باستعمال تفاعل زنك وهذا بعد دراسة تحليلية لتحديد كمون الأوكسدة للتفاعل الكهروكيميائي لضم جزيء السيانيد، الاصطناع الكهروكيميائي للأوكساديازول انطلاقا من السوميكر بازول تم بعد دراسة تحليلية في وجود الكتروليت الكربون في محلول الميثانول وفوق كلورات ليثيوم كمحلول كهروليتي.

**الكلمات المفتاحية:** رباعي هيدرو ايزو كينولين، القلويدات، تفاعل زنك، حافظ مؤكسد، أوكساديازول،

## **Résumé :**

La création de la liaison C-C est de puis longtemps un des axes de recherche privilégiés de la chimie. Les hétérocycles de la tétrahydroisoquinolines sont parmi les divisions classiques de la chimie organique appartiens aux alcaloïdes qui se développent le plus rapidement ils occupent une place prédominante dans l'industrie des produits pharmaceutiques et divers autres secteurs de la chimie. Tout cela s'est traduit par la synthèse d'un grand nombre de composés hétérocyclique nouveaux, ainsi l'introduction de groupements fonctionnels nouveaux dans des structures des tétrahydroisoquinolines par exemple, a permis la préparation d'une large variété de ces composés.

Notre travail est consacré à la synthèse convergente de diverses THIQs chirales non racémiques dont une pyrroloisoquinoline et une tétrahydroprotoberbérine. On remarquera que ces deux dérivés sont des analogues non oxygénés de produits naturels comme la (-)-crispine A et la (-)-xylopinine. La chiralité est apportée à l'aide de la réaction de Zincke par incorporation de l' $\alpha$ -PEA sur le sel d'isoquinolinium. Une étude analytique permet de définir au mieux les conditions opératoires et en particulier de mettre en évidence un phénomène de catalyse redox entre le radical cation et les ions cyanures.

La Synthèses électrochimique des oxadiazoles apartire des semicarbazone suite à une étude analytique est réalisée à l'aide d'une électrode de carbone vitreux dans le méthanol en présence de  $\text{LiClO}_4$  (20 g/L) comme électrolyte support.

**Mots-clés :** tétrahydroisoquinolines, alcaloïdes, réaction de Zincke, catalyse redox, oxadiazoles, THIQs chirales

## **Abstract :**

The creation of C-C bound link Direct current is for a long time one of the research axes favour chemistry. The heterocycl of the tétrahydroisoquinolines is among classical divisions of organic chemistry belong to alkaloids which develop most faster they occupp a predominating place in the industry of the pharmaceutical products and quite other areas of chemistry.

All that was translated by the synthesis of a big number of new heterocyclic compounds, so the introduction of new functional groupings in structures of tétrahydroisoquinolines for instance, allowed the preparation of a broad variety of these compounds.

Our work is dedicated to the converging synthesis of various THIQs chirales not racémiques in a pyrroloisoquinoline and a tétrahydroprotoberbérine. These two diverting are no oxygen analogues of natural products as (-) - crispine A and (-) - xylopinine.

The chiralité is brought with the aid of the reaction of Zincke by enlistment of 1'  $\alpha$  - PEA on salt of isoquinolinium. An analytical study allows to define surgical conditions at best and particularly to put in an obvious place a phenomenon of catalysis redox between the radical cation and ions potassium cyanide. Électrochemical Syntheses of the oxadiazoles from semicarbazone after an analytical study is accomplished with the aid of a electrode of vitreous carbon in methyl alcohol in the presence of LiClO<sub>4</sub> (20 g/L) as electrolyte support.

**Key words;** tétrahydroisoquinolines, alkaloids, zinck reaction, redox catalysis, oxadiazol, chirality.