

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURE
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE1
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :.....

Série :.....

THÈSE PRESENTÉE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle LMD
EN CHIMIE
OPTION
Chimie Organique

DÉBENZYLATION, DÉTRITYLATION DES INDOLES
ET
NOUVELLE MÉTHODE DE SYNTHÈSE DE (R_s) N-TERT-BUTANESULFINYLIMINE

Par

Sofiane IKHLEF

Président	S.AKKAL	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine1
Directeur de thèse	C.BEHLLOUL	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine1
Examineur	A. TABDJOUN	MCA. U. Frères Mentouri-Constantine1
Examineur	A. BOUKHARI	Pr. U. Badji Mokhtar Annaba
Examineur	M. LIACHA	Pr. U. Badji Mokhtar Annaba

Soutenue le 21/11/2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURE
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE1
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :.....
Série :.....

THÈSE PRESENTÉE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle LMD
EN CHIMIE
OPTION
Chimie Organique

DÉBENZYLATION, DÉTRITYLATION DES INDOLES
ET
NOUVELLE MÉTHODE DE SYNTHÈSE DE (R_s) N-TERT-BUTANESULFINYLIMINE

Par
Sofiane IKHLEF

Président	S.AKKAL	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine1
Directeur de thèse	C.BEHLLOUL	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine1
Examineur	B. TABDJOUN	MCA. U. Frères Mentouri-Constantine1
Examineur	B. BOUKHARI	Pr. U. Badji Mokhtar Annaba
Examineur	M. LIACHA	Pr. U. Badji Mokhtar Annaba

Soutenue le 21/11/2018

Je dédie ce travail :

A ma mère

A mon père

A ma famille

A mes amies

Remerciements

Ce travail a été effectué en collaboration entre laboratoire des Produits Naturels d'origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR), de l'université Frères Mentouri-Constantine1, et l'institut de Synthèse Organique, université d'Alicante Espagne.

Ma reconnaissance revient principalement au Professeur Cherif BEHLOUL qui, en m'encadrant au cours de ces cinq années, m'a offert l'opportunité de travailler sur un projet scientifique intéressant et stimulant. Je le remercie de m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche ainsi que pour la confiance qu'il m'a toujours accordée. Son œil critique m'a été d'une grande aide pour avancer que ce soit aussi bien à la paillassé que pendant la rédaction de cette thèse. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans ses qualités d'enseignement, sa patience et sa compréhension.

Je tiens à remercier le Professeur **S. AKKAL** de m'avoir honoré en acceptant la présidence de ce Jury. Tout comme, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à messieurs **A. BOUKHARI**, professeur à l'université d'Annaba, **M. LIACHA**, professeur à l'université d'Annaba d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je remercie également monsieur **A. TABDJOUN**, maître de conférences à l'université Frères Mentouri-Constantine1, d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens également à remercier mes collègues de laboratoire pour l'atmosphère dynamique très stimulante qui régnait dans le laboratoire. Les années passées avec vous furent un réel plaisir.

Je voudrais remercier Miguel Yus, Carmen Najera Professeur à l'université d'Alicante de m'avoir accueilli au sein de son équipe dans le cadre d'une formation PNE 2016-2017.

Je remercie chaleureusement monsieur **F. FOUBELO**, Professeur à l'université d'Alicante, ses précieux conseils, sa gentillesse et sa disponibilité à chaque besoin manifesté, je vous renouvelle mes remerciements FOU.

Je souhaite remercier le groupe SINTAS de l'unité de recherche de l'université d'Alicante.

Un grand merci à tous mes collègues de laboratoire PHYSYNOR étudiants et enseignants particulièrement à Oussama benchikh, Mohamed Zaabat, Chafai, Zineb, Linda, aoutef, Imed, Zaki, Salah, Ihssene, Sara, A celles et ceux que j'ai côtoyés à la paillassé.

Abréviations

<i>Réactifs et solvants</i>	
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
R-BINOL	R-binaphtol
B ₂ pin ₂	<i>bis</i> pinacolediborone
DAG	diacétone D-glucose
DBAD	Azodicarboxylate de di- <i>t</i> -butyle
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DHP	Dihydropyrane
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	<i>N, N</i> -diméthylformamide
DMAP	<i>N, N</i> -diméthylaminopyridine
DMSO	Di méthylsulfoxyde
3-HQD	3-hydroxyquinuclidine
KHMDS	Bis(triméthylsilyl) amidure de potassium
LHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Mes	Mésyle (méthanesulfonyle)
PDC	Pyridinium dichromate
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluène sulfonate
[Rh(COD)Cl] ₂	chlorure 1,5 cyclooctadiène de rhodium
SET	Single electron transfert
TBAB	Bromure de <i>tétra</i> butylammonium
TBHP	Hydropéroxyde de <i>tert</i> -butyle
<i>t</i> Bs	<i>Tert</i> -butanesufinyle
TEA	Triéthylamine
THP	Tétrahydropyrane
THF	Tétrahydrofurane
TFA	Acide trifluoroacétique
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine

TMSCN	Cyanure de triméthylsilyle
VO (acac) ₂	Acétylacétonate de Vanadyle
<i>Groupements protecteurs</i>	
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Benzyloxycarbone
Fmoc	9-Fluorenylméthoxy-carbone
MOM	Méthoxyméthyle
Piv	Pivaloyle
TBDMS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TBSOTf	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyltrifluorométanesulfonate
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
Tr	Trityle
TsCl	Chlorure de <i>p</i> -toluènesulfonyle
Troc	2, 2, 2-trichloroéthoxy-carbone
<i>Unités et autres</i>	
Å	Angstrom
CCM	Chromatographie sur couche mince
<i>J</i>	Constante de couplage
mmol	Millimol
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
t.a	Température ambiante
Tf	Température de fusion
δ	Déplacement chimique

Généralités expérimentales

Techniques et appareillages utilisés

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres ont été effectués à 20°C et les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm). Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée: s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet), et m (multiplet). La référence interne prise pour le CDCl₃ est de 7.26 ppm pour le ¹H et 77.20 ppm pour le ¹³C.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type:

- ❖ Avance 250, à 250 MHz pour le proton et 62.9 MHz pour le carbone
- ❖ Avance 300, à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone.
- ❖ Avance 400, à 400 MHz pour le proton et 101 MHz pour le carbone

Chromatographies

Les réactions sont suivies par les chromatographies sur couches minces (CCM) où elles sont effectuées sur plaques de silice Merck 60F254 et sont révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh.

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary ».

Spectrométrie Infra Rouge

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université d'alicante Espagne. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm⁻¹.

Les solvants

Les solvants de chromatographie et de recristallisation sont utilisés sans purification préalable.

Sommaire

<i>Abréviations</i>	
<i>Généralité expérimentale</i>	

Partie I: Débenzylation, détritulation des indoles

<i>Introduction générale</i>	1
------------------------------------	---

Chapitre I: Généralité sur l'indole

1. Introduction.....	5
2. Définition.....	5
3. Historique.....	6
4. Propriété physico-chimique.....	6
5. Activité biologique.....	7
6. Synthèse des indoles.....	9
6.1. Par réarrangement sigmatropique.....	9
6.1.1. La synthèse de Fischer.....	9
6.1.2. La synthèse de Julia.....	9
6.1.3. La synthèse de Bartoli.....	10
6.2. Par cyclisation réductrice.....	11
6.2.1. Synthèse de Reissert.....	11
6.3. Par cyclisation nucléophile.....	11
6.3.1. La synthèse de Nenitzescu.....	11
6.4. Par cyclisation électrophile.....	12
6.4.1. La réaction de Bischler.....	12
6.5. Par cyclisation radicalaire.....	12
6.5.1. la réaction de Murphy.....	12
6.6. Par cyclisation catalysée par les métaux.....	13
6.6.1. La réaction intermoléculaire de Larock.....	13
6.7. Par cycloadditions.....	13
6.7.1. Réaction de Diels-Alder.....	13
7. Réactivité.....	14
7.1. Actions des réactifs électrophiles.....	14
7.1.1. Protonation.....	14
7.1.2. Nitration.....	15
7.1.3. Nitrosation.....	16
7.1.4. Sulfonation.....	16
7.1.5. Sulfonylation.....	17
7.1.6. Halogénéation.....	17

7.1.6.1. Halogénéation en position 3.....	17
7.1.6.1.1. Chloration.....	17
7.1.6.1.2. Bromation.....	18
7.1.6.1.3. Iodation.....	18
7.1.6.2. Halogénéation en position 2.....	18
7.1.7. Alkylation.....	19
7.1.7.1. Alkylation de la position 3.....	19
7.1.7.1.1. Réaction de Friedel-Crafts.....	19
7.1.7.1.2. Réaction de Mannich.....	20
7.1.7.1.3. Réaction d'addition de Michaël.....	20
7.1.7.1.4. Acylation.....	21
7.1.7.1.5. Réaction de formylation.....	21
7.1.7.1.6. Réaction avec les aldéhydes et les cétones, en milieu acide	22
7.1.7.1.7. Allylation.....	23
7.1.8. Addition d'un organométallique.....	23
7.1.9. Alkylation de la position 2.....	24
7.1.9.1. Arylation.....	24
7.1.9.2. Alcénylation.....	25
7.1.10. Cyclisation.....	25
7.1.11. Oxydation.....	26
7.1.12. Réduction.....	26
7.1.13. réaction vis-à-vis des nucléophiles.....	27
Conclusion.....	27
8. Résultats et discussion.....	29
8.1. Résultats obtenus	33
8.2. Etude spectrale.....	36
9. Partie expérimentale.....	41

Chapitre II. La chimie des groupements protecteurs

1. Introduction.....	48
2. La protection.....	48
2.1. Protection régiosélective.....	49
2.2. Protection chimiosélective.....	49
3. Caractéristiques d'un bon groupement protecteur.....	50
4. Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique	50
5. Rôle des groupements protecteurs en synthèse organique.....	51
5.1.Exemple de réaction mettant en jeu des groupements protecteurs.....	52
6. Protection et déprotection des indoles.....	54
6.1.Protection par formation d'amides.....	54
6.1.1. Le groupement acyle.....	54

6.1.2. Le groupement pivaloyle	55
6.2. Protection par le groupement arylsulfonyle	56
6.2.1. Le groupement tosylo	56
6.3. Protection par les carbamates	57
6.3.1. Le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz).....	57
6.3.2. Le groupement <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle (Boc).....	58
6.3.3. 2, 2,2-trichloroéthoxycarbonyle (Troc).....	59
6.4. Protection par le groupement Silyle.....	60
6.5. Protection par le groupement Benzyle.....	61
Conclusion.....	62
7. Résultats et discussion.....	64
7.1. Protection des indoles par le chlorure de trityle.....	64
7.1.1. Mécanisme réactionnel	64
7.1.2. Résultats obtenus	65
7.2. Protection des indoles par le bromure de benzyle.....	66
7.2.1. Mécanisme réactionnel	67
7.2.2. Résultats obtenus	67
7.3. Etude spectrale.....	71
8. Partie expérimentale.....	87

Chapitre III. La déprotection

1. Introduction.....	99
2. Différents types de déprotection.....	99
2.1. Par acide.....	99
2.2. Solvolysé basique.....	100
2.3. Elimination réductrice.....	100
2.4. Par β -élimination.....	101
2.5. Hydrogénolyse.....	102
2.6. Réduction par les métaux dissous.....	102
2.7. Par les ions fluorures.....	103
2.8. Par la lumière.....	103
2.9. Par les métaux lourds.....	104
2.10. Par oxydation.....	105
2.11. Par substitution nucléophile.....	105
2.12. Par les métaux de transition.....	106
2.13. Par les enzymes.....	106
3. Application de l'In, Mg, Zn et Al en synthèse organique.....	107
3.1. Indium.....	107
3.1.1. Propriété chimique.....	108
3.1.1.1. Réduction du groupement Nitro.....	108

3.1.1.2.Réduction des Azides	109
3.1.1.3.Réduction des hétérocycles.....	109
3.1.1.4.Réduction des alcènes.....	110
3.1.1.5.Dé Bromation stéréosélective.....	110
3.1.1.6.Réaction de Reformatsky.....	110
3.2.Magnésium.....	111
3.2.1. Propriété chimique.....	111
3.2.1.1. Cyclisation	111
3.2.1.2.Ouverture du cycle aziridine.....	111
3.2.1.3.Détosylation.....	112
3.2.1.4.Réduction du groupement Nitro.....	112
3.2.1.5.Déoxygénation.....	112
3.3.Zinc.....	112
3.3.1. Propriété chimique.....	113
3.3.1.1.Réduction des liaisons multiples.....	113
3.3.1.2.Réduction des carbonyles.....	113
3.3.1.3.Réduction de la liaison C-O.....	114
3.3.1.4.Réduction de la liaison C-X.....	114
3.4.Aluminium.....	115
3.4.1. Propriété chimique.....	115
3.4.1.1. Déhydroxylation.....	115
3.4.1.2. Préparation des organoaluminium.....	115
Conclusion.....	116
4. Résultats et discussion.....	118
4.1.Détritylation des indoles <i>via</i> l'indium, magnésium, zinc et aluminium	118
4.1.1. Mécanisme réactionnel	118
4.1.2. Optimisation de la réaction	119
4.1.3. Résultats obtenus	120
4.2.Débenzylation des indoles <i>via</i> Métal/hydrazine monoformate.....	122
4.2.1. Optimisation de la réaction	122
4.2.2. Résultats obtenus	124
4.3.Etude spectrale.....	127
5. Partie expérimentale.....	136

***Partie II: Nouvelle méthode de synthèse N-tert-Butanesulfinylimines
Et essai de déprotection du groupement N-tert-butanesulfinyle***

<i>Introduction générale</i>	146
---	-----

Chapitre I. Synthèse du *N-tert-Butanesulfinylimines*

1. Introduction	149
2. Synthèse du <i>tert</i> -Butanesulfinamide énantiomériquement pur.....	149
2.1.Oxydation énantiosélective.....	149
2.2.Résolution du <i>tert</i> -butylthiosulfinate racémique	150
2.3.Synthèse diastéréosélective avec un auxiliaire chirale	151
3. Structure et conformation de la <i>N-tert</i> -Butanesulfinylimine	151
4. Application de la <i>N-tert</i> -Butanesulfinylimine	153
4.1.Précurseur dans la synthèse organique.....	153
4.2.Ligand chirale.....	154
4.3. Catalyseur asymétrique.....	154
5. Méthode de synthèse <i>N-tert</i> -Butanesulfinylaldimines.....	154
6. Réactivité.....	158
6.1.Addition d'un réactif de Grignard.....	159
6.2.Addition d'un organolithien.....	159
6.3.Addition d'un organolithien aux <i>bisimines</i>	160
6.4.Addition d'un organozincique.....	160
6.5.Addition d'un organostanane.....	161
6.6.Addition catalysé par un métal de transition.....	161
6.7.Addition d'un vinyle.....	162
6.8.Addition d'un cyanure d'acyle.....	162
6.9.Addition d'un ohydrosilane lithié.....	162
6.10. Addition de l'énolate de Weinreb.....	163
6.11. Réaction de Srecker	163
6.12. Réaction de Reformatsky	164
6.13. Réaction de Baylis-Hillman	164
6.14. Réaction de cycloaddition	164
6.15. Réaction avec les aldéhydes et les cétones	165
6.16. Synthèse des amines allylique	165
6.17. Synthèse des amines propargyliques	166
6.18. Synthèse des acides α -amino phosphoriques	167
6.19. Synthèse des acides α -amino boroniques	167
6.20. Synthèse d'un β -amino acide chirale	168
6.21. Ouverture de cycle aziridine.....	168
6.22. Synthèse des aziridines.....	169
6.23. Cyclisation intramoléculaire.....	169
6.24. Conversion en nitrile.....	169
6.25. Hydrolyse.....	170
Conclusion.....	170

7. Résultats et discussion.....	172
7.1.Optimisation de la réaction	172
7.2.Mécanisme réactionnel	173
7.3.Résultats obtenus	174
7.4. Essai de déprotection du <i>tert</i> -butanesulfinyle.....	176
7.5.Etude spectrale.....	180
8. Partie expérimentale.....	186
Conclusion générale.....	195
Résumé	

Partie I: *Débenzylation, détritylation des indoles*

Introduction générale

Introduction générale

La chimie organique est le domaine de la chimie centré sur l'atome de carbone. Une molécule organique est construite à partir d'un édifice carboné qui est cimenté par une majorité de liaisons carbone-carbone et complété par des liaisons hétéroatomiques carbone-azote, carbone-oxygène, etc. De ce fait, la construction ou la rupture de telles liaisons ainsi que les mécanismes correspondants sont d'une importance capitale en synthèse organique.

Les hétérocycles constituent le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêts chimique, biologique, pharmacologique et industriel. L'indole est parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules actives. Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé, ou la sérotonine, un neurotransmetteur, contiennent ce type d'hétérocycle.

Le choix d'un groupement protecteur pour le noyau indolique est capital. En effet, ces hétérocycles aromatiques ont la propriété de dimériser en milieu acide. Ainsi, un groupement protecteur porté par l'hétéroatome peut permettre de diminuer voire supprimer cette réactivité particulière. De plus, un groupement protecteur adapté peut permettre la lithiation régiosélective de l'hétérocycle en position 2 et la position 3, généralement plus réactive.

Le groupement trityle (Tr) est très utilisé pour la protection des amines, acides aminés, nucléosides,¹ grâce à son effet stérique et il est aussi facile à déprotéger. Parmi les méthodes les plus connues pour la déprotection du groupement trityle sont: traitement par un acide,² la réduction par $\text{NaBH}_4/\text{Hg}(\text{OAc})_2$,³ $\text{Pd}/\text{C}/\text{H}_2$.²

Le groupement benzyle (Bn) quant à lui, est très utilisé pour la protection des amines, alcools et thiols.⁴

La méthode la plus connue pour la déprotection du groupement benzyle c'est l'hydrogénolyse (Pd/C).⁵ Cette méthode est inefficace si le composé contient des groupements sulfure, oléfines réactives et aromatiques qui peuvent être réduits aussi.⁶

¹ a) M. Bodanszky, O. A. Onetti, *Peptide Synthesis*, Interscience: New York, **1966**, 36. b) M. Bodanszky, *Principles in Peptide Synthesis*, 2nd Ed, Springer-Verlag: New York, **1993**, 88.

² T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1999**, 583.

³ M. Maltese, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7615.

⁴ T. W. Green and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed; J. Wiley & Sons: New York, **1991**, 335.

⁵ A. M. Felix; E. P. Heimer; T. J. Lambros; C. Tzougraki; J. Meienhofer; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194.

⁶ E. C. Jorgensen, G. C. Windridge; T. C. Lee, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 352.

Une autre méthode pour la déprotection du groupement benzyle utilisant un acide de Lewis (tel que AlCl_3),⁷ est souvent gênée par la présence de groupements fonctionnels pouvant mener à des sous-produits non désirés.⁸

Vu l'intérêt majeur de la chimie des groupements protecteurs en synthèse organique, et dans le cadre d'une étude méthodologique, notre équipe a développé et valorisé depuis quelques années de nouvelles voies, aisées, propres et performantes de déprotection de plusieurs groupements fonctionnels.⁹ Dans ce même axe de recherche s'inscrit notre travail où nous avons également développé une nouvelle méthode de détritylation, débenzylation des indoles, en mettant en œuvre des métaux tel que : l'indium, zinc, magnésium, et l'aluminium dans des conditions douces.

La première partie de ce travail est divisée en trois chapitres:

Dans le premier chapitre de cette partie nous avons donné un aperçu bibliographique sur l'indole et les méthodes de synthèse et la réactivité de ce noyau. Avec la synthèse de quelques dérivés qui sont utilisés dans l'étape suivante.

Ensuite dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les méthodes les plus significatives de protection et déprotection des dérivés d'indole, ainsi que leurs rôles dans le domaine thérapeutique. Dans la partie expérimentale nous avons protégé une quantité de ces composés par deux groupements protecteurs différents (chlorure de trityle, bromure de benzyle) en obtenant de très bons rendements.

Dans le chapitre 3, nous avons décrit les différents types de déprotection suivis par l'utilisation de l'indium, magnésium, zinc et l'aluminium en synthèse organique et on a rapporté avec succès l'utilisation des nouveaux catalyseurs dans la déprotection du groupement trityle et benzyle. Il s'agit de l'indium, du magnésium, du zinc et l'aluminium qui ont été employés avec des quantités catalytiques pour accéder aux dérivés des indoles correspondants avec de très bons rendements, selon le schéma réactionnel général suivant:

⁷ I. T. Forbes, C. N. Johnson, M. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 1,275.

⁸ T. Watanabe, A. Kobayashi; M. Nishiura, H. Takahashi, T. Usui; L. Kamiyama, N. Mochizuki, K. Noritake, Y. Yokoyama, Y. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1152.

⁹ (a) C. Behloul, K. Bouchelouche, D. Guijarro, C. Najera, M. Yus, *Synthesis*, **2014**, 2065. (b) C. Behloul, A. Chouti, D. Guijarro, C. Najera, M. Yus, *Synthesis*, **2015**, 46, 507. (c) C. Behloul, A. Chouti, I. Chabour, H. Bengliz Bey, D. Guijarro, F. Foubelo, C. Najera, M. Yus, *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 3526(d) C. Behloul, M. Benlahrech, F. Foubelo, C. Najera, M. Yus, *Synthesis*, **2018**, 50, Doi: 10.1055/s-0037-1610170; Art ID: ss-2018-z0217-op.

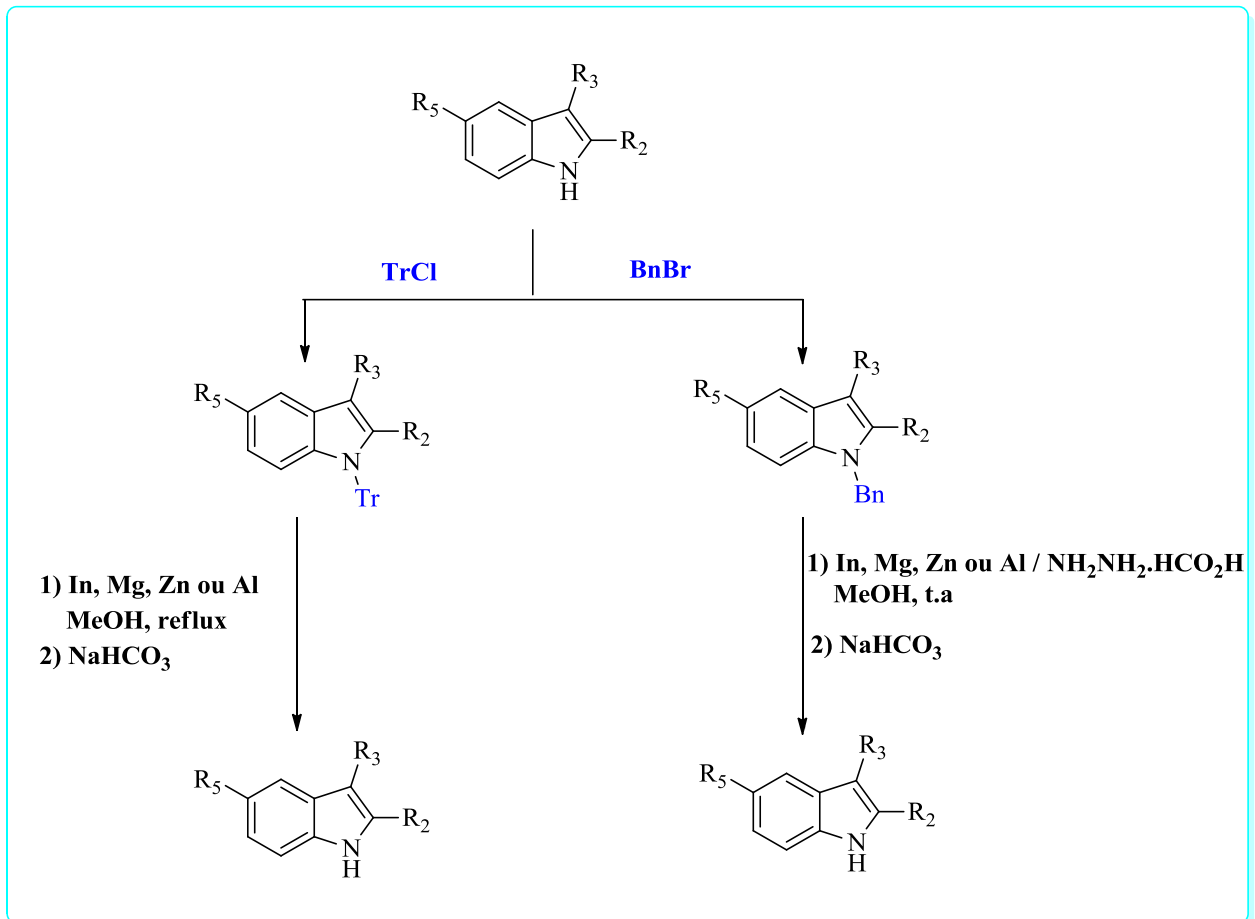
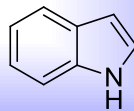


Schéma 1

Chapitre I: Généralités sur l'indole



Chapitre 1: Généralités sur l'indole

1. Introduction

On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes.

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution, vu que ces systèmes sont très riches en électrons. L'étude des systèmes hétérocycliques a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques.¹⁰

L'indole est parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules actives. Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé protéogénique, ou la sérotonine, un neurotransmetteur, contiennent ce type d'hétérocycle.

2. Définition

Le benzopyrrole, plus connu sous le nom *indole* est un composé organique hétéroaromatique. Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Figure 1). Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869.¹¹ Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer¹² puis utilisée par Fisher,¹³ met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant par le benzo[b] pyrrole ou 3*H*-indoénine.

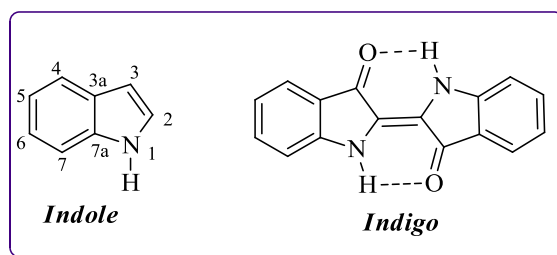


Figure 1

¹⁰ F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, 2007.

¹¹ M. H. Whangbo, J. Burdett, T. Albright, *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York, 1985.

¹² S. Potavathri, K. Pereira, S. Gorelsky, A. Pike, A. Lebris, B. Deboef, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 14676.

¹³ F. Maseras, K. Morokuma, *Journal of Computational Chemistry*, 1995, 16, 1170.

L'indole est un composé solide à la température ambiante, qui possède une odeur intense de matière fécale. En revanche à faibles concentrations, il possède une odeur fleurie, et est un constituant d'un grand nombre de parfums.

3. Historique

L'indole est un composé très présent dans la nature.

L'indigo (structure bisindolin-3-ones, Figure 1) a été utilisé dès l'antiquité pour la coloration des vêtements. Il était initialement issu de l'indigotier indien *Indigoferatinctoria* (source originelle de la teinture d'indigo). Ce pigment fût également extrait de la guède européenne *Isatis tinctoria* ou pastel des teinturiers et de la renouée chinoise *Polygonum tinctorium*. Une synthèse par voie chimique mise au point en 1880 permit sa production dès 1897, supplantant l'indigo naturel en quelques années.

4. Propriété physico-chimique de l'indole

L'indole est un composé à caractère aromatique possédant un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic et contribue ainsi aux déplacements des électrons des formes mésomères. Les contributions des formes limites **C** et **E** sont quasi-inexistantes puisqu'elles affectent la structure aromatique du cycle benzénique, ce qui nécessite une dépense énergétique trop importante (Schéma 2).¹⁴

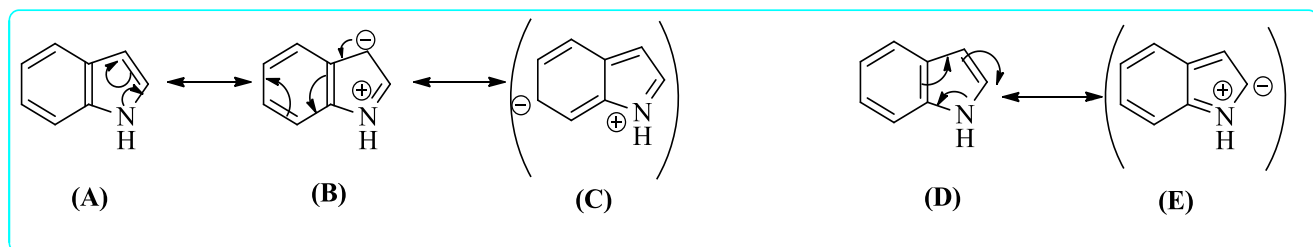


Schéma 2

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible¹⁵ puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet.¹⁶ L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide, d'une valeur de pKa égale à 20.95 dans le DMSO.¹⁷ La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc

¹⁴ R. Milcent, F. Chau, *EDP Sciences*, **2003**, 8.

¹⁵ T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *the Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd*, John Wiley & Sons, **2013**.

¹⁶ A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chemical review*, **2004**, 104, 2777.

¹⁷ F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H.E. Fried, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 632.

l'utilisation d'une base forte comme l'hydrure de sodium ou le *n*-butyllithium, et un milieu totalement anhydre (Schéma 3).

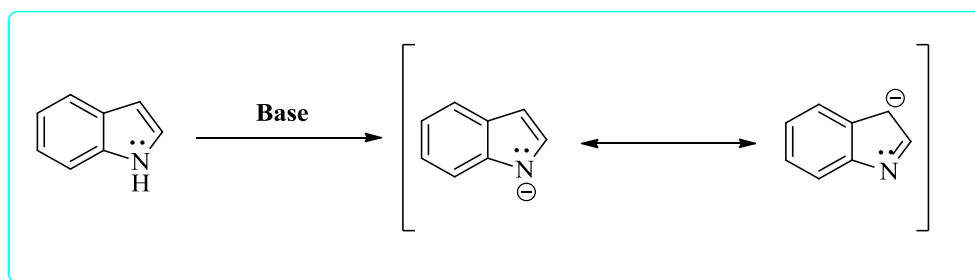


Schéma 3

5. Activité biologique

Le noyau indolique est un composé organique hétéroaromatique très répandu dans la nature. Cette unité structurale est en effet présente dans de très nombreuses molécules bioactives, qu'elle soit naturelle ou synthétique. On cite quelques exemples:

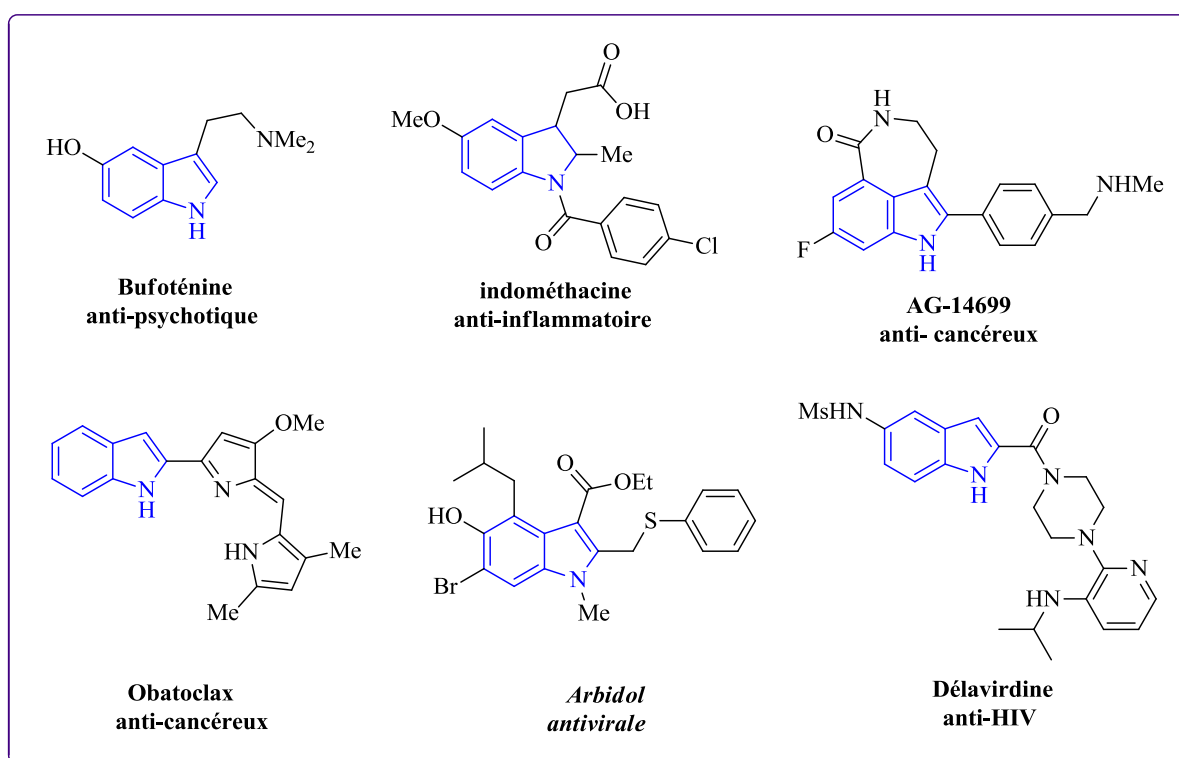


Figure 2

Le 2-[1-(4chlorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851) inhibe le développement cellulaire de très nombreuses tumeurs d'origine humaine (ovaires, sein, prostate, poumon, colon, pancréas, cerveau), et il est actif par voie orale.

Ce composé est actuellement en phase II des essais cliniques (Figure 3).^{18,19}

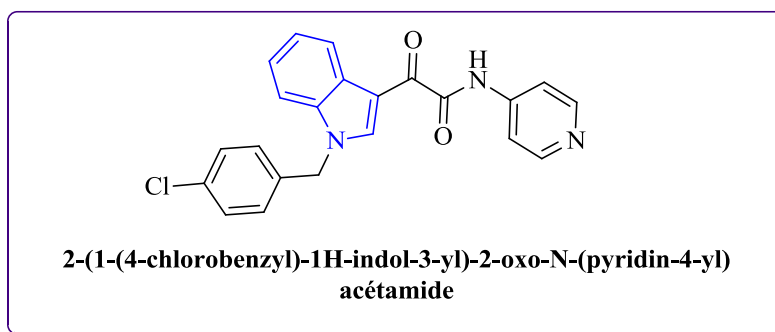


Figure 3

Les indoles substitués par des hétérocycles, sont fréquemment utilisés comme pharmacophores ayant des activités biologiques importantes, par exemple: Les analogues de l'indole-pyrazine ont montré une activité anticancéreuse puissante contre diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines (figure 4).²⁰

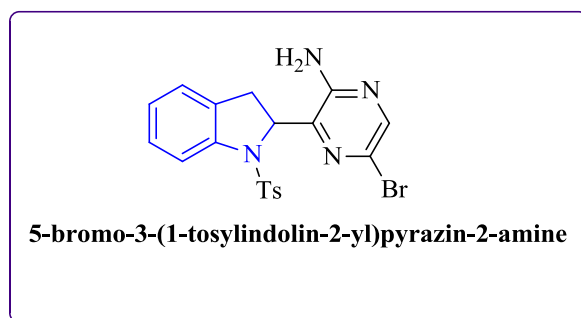


Figure 4

Les tests biologiques des benzimidazoles liés avec l'indole *N*-substitué montrent une excellente activité anti-inflammatoire, et anti-microbienne (figure 5).²¹

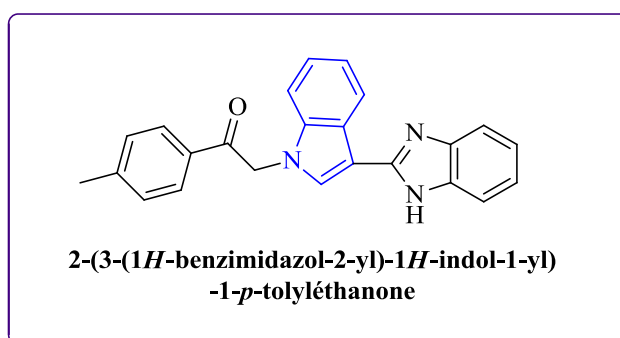


Figure 5

¹⁸ G. Bacher, T. Beckers, P. Emig, T. Klenner, B. Kutscher, B. Nickel, *Pure and Applied Chemistry*. **2001**, 73, 1459.

¹⁹ G. Bacher, B. Nickel, P. Emig, U. Vanhoefer, S. Seeber, A. Shandra, T. Klenner, T. Beckers, *Cancer research*.**2001**, 61, 392.

²⁰ B. Jiang, C.G. Yang, W.N. Xiong, J. Wang, *Bioorg Med Chem*, **2001**, 9,1149.

²¹ R. Abraham, P. Periakaruppan, K. Mahendran, M. Ramanathan, *Microbial Pathogenesis*, Dio: **2017**, 10.1016/j.micpath.2017.12.021

6. Synthèses des indoles

Il existe un nombre considérable de méthodes permettant l'accès aux indoles en raison de l'importance de cet hétérocycle dans les domaines biologique et pharmaceutique. Dans cette partie, seules, les plus générales d'entre elles sont décrites.

6.1. Par réarrangement sigmatropique

6.1.1. La synthèse de Fischer

La synthèse de *Fischer*, première synthèse d'indole connue.²² met en jeu un réarrangement de type *diaza-Cope* (Schéma 4).²³ Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs.

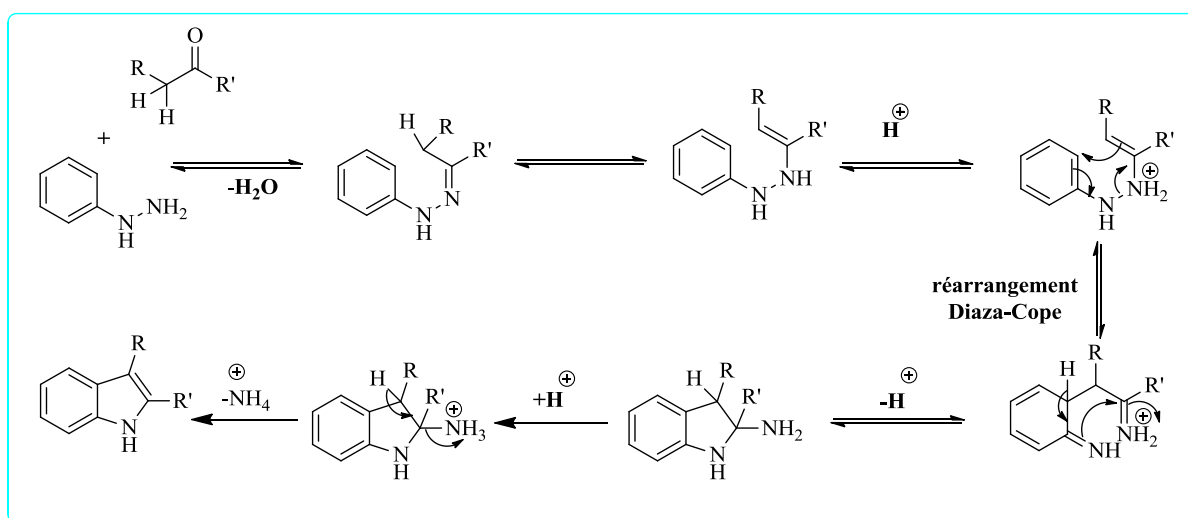


Schéma 4

6.1.2. La synthèse de Julia

La synthèse de *Julia*²⁴ met en jeu un réarrangement [3,3'] sigmatropique de sulfonamides avec extrusion du groupement sulfonyle (Schéma 5).

²² (a) E. Fischer, O. Hess, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 559. (b) E. Fisher, H. Kuzel, *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2239.

²³ B. Robinson, *Chem. Re.* **1963**, 63, 373.

²⁴ J. B. Baudin, S. A. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27,837.

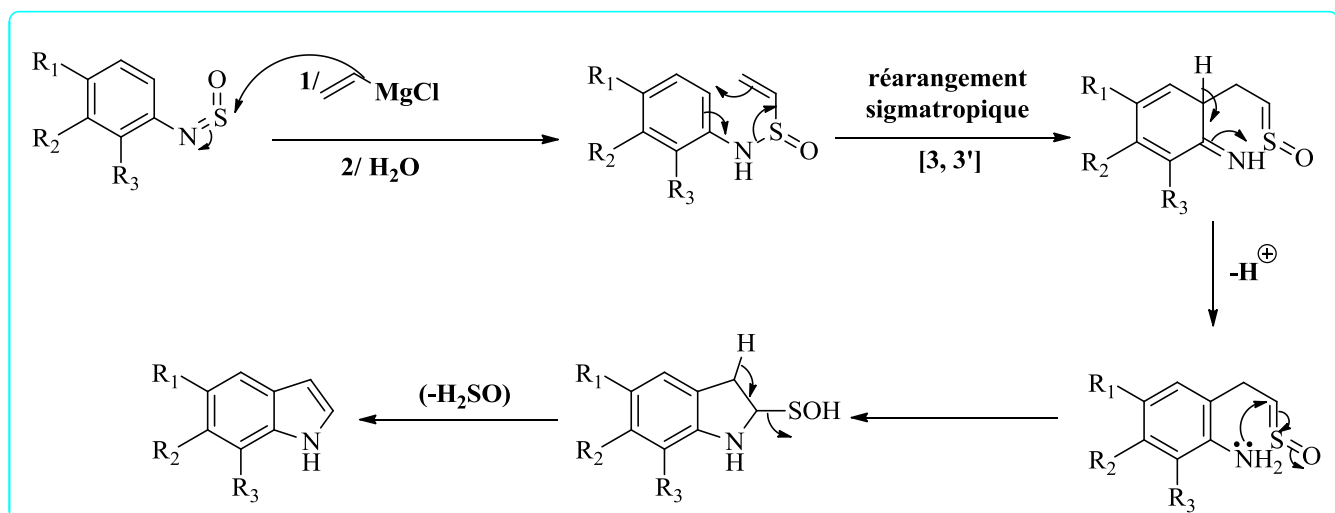


Schéma 5

6.1.3. La synthèse de Bartoli

Cette synthèse présente l'intérêt de conduire à des noyaux indoliques substitués à la fois sur les cycles benzéniques et pyrroliques (Schéma 6). Elle envisage l'addition d'un réactif de Grignard vinylique sur un nitroaromatique.²⁵

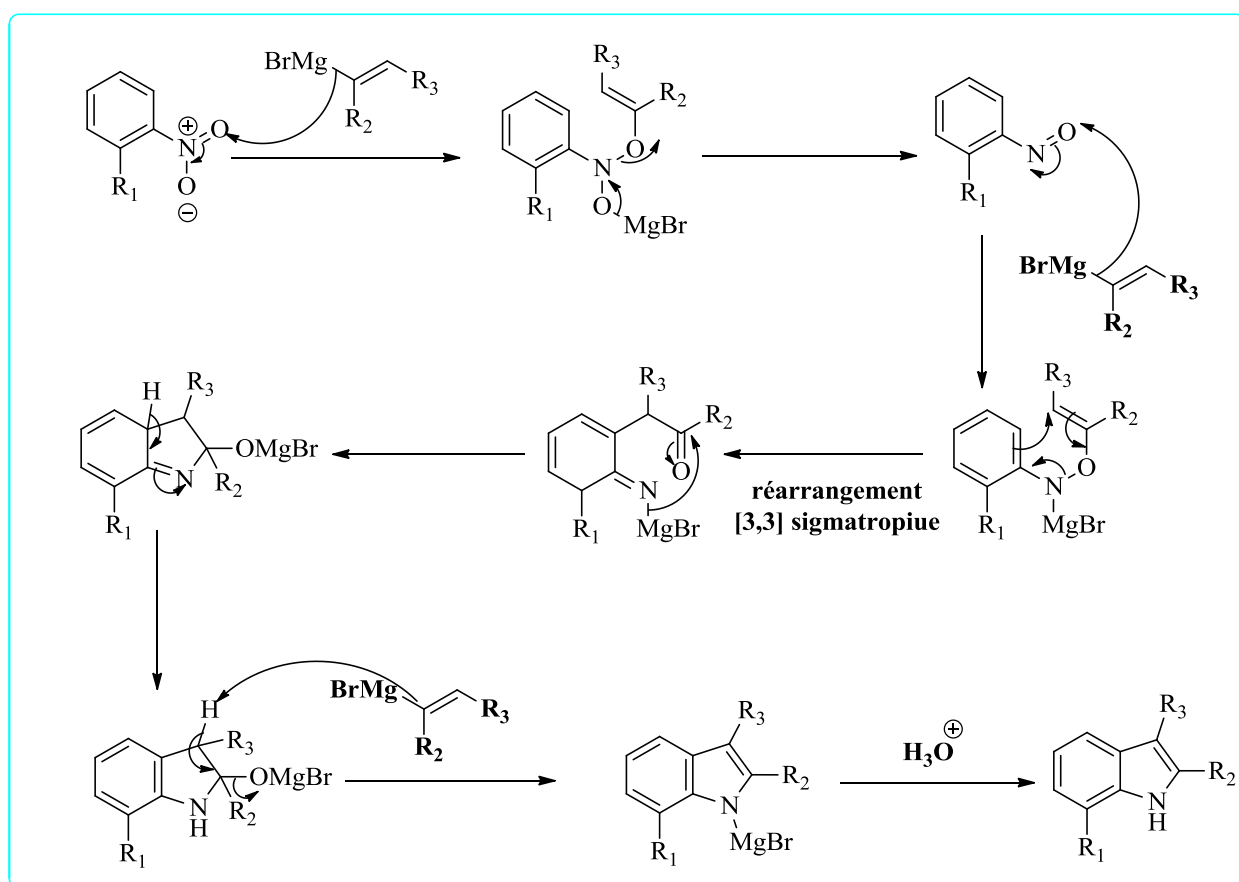


Schéma 6

²⁵ G. Bartoli, R. Leardini, A. D. Medici, Rosini, *J. Chem. So, Perkin Trans*, **1978**, *1*, 892.

6.2. Par cyclisation réductrice

6.2.1. La synthèse de Reissert

La méthode de *Reissert* permet l'accès aux indoles 2-carbonylés. Cette réaction consiste en la déprotonation en milieu basique de l'*o*-nitrotoluène. Ce substrat va ensuite attaquer une molécule d'oxalate d'éthyle. Des conditions d'hydrogénation par palladium sur charbon en milieu acide engendrent la réduction du groupement nitro en amine qui permet la formation de l'indole par cyclisation (Schéma 7).²⁶

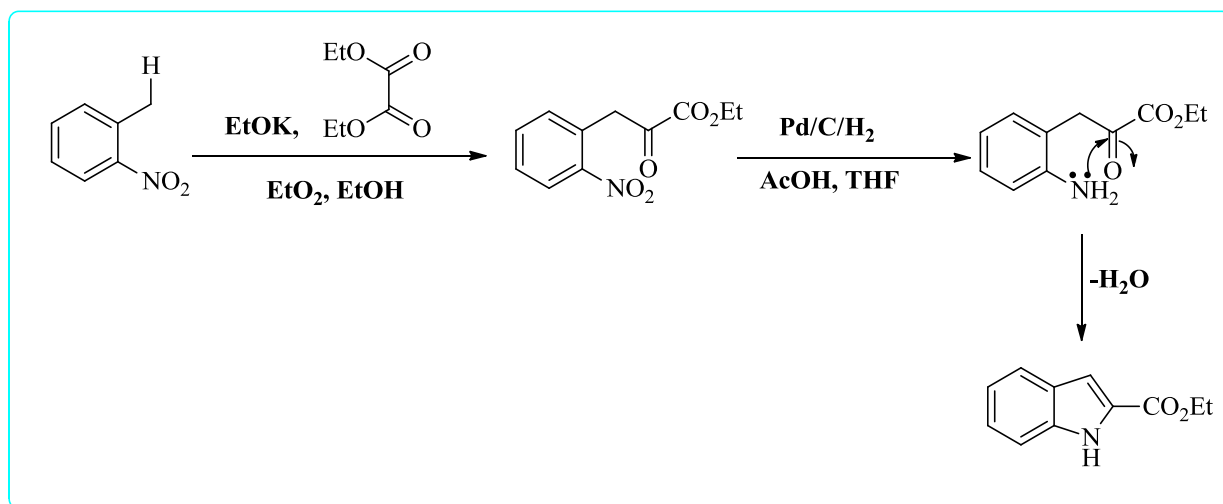


Schéma 7

6.3. Par cyclisation nucléophile

6.3.1. La synthèse de Nenitzescu

Peu utilisée, celle-ci met en jeu une paraquinone et une énamine, qui permettent l'accès aux 5-hydroxyindoles *via* la formation d'une énamine intermédiaire. Le mécanisme probable de cette réaction est détaillé dans le Schéma 8.²⁷

²⁶ A. Reissert, *Ber.* **1909**, *41*, 3921.

²⁷ C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania.* **1929**, *11*, 37.

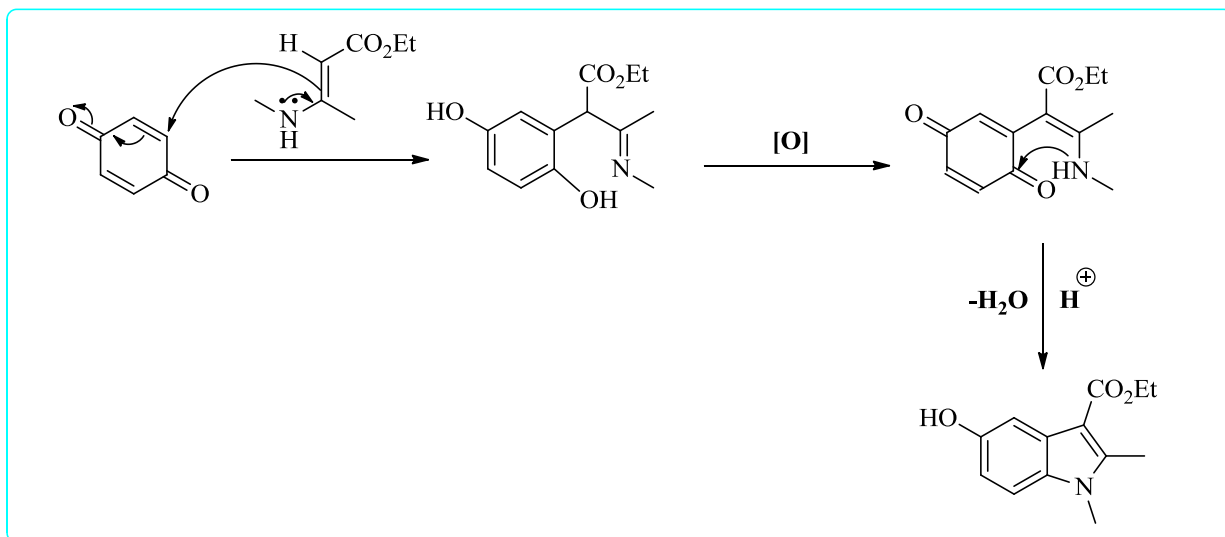


Schéma 8

6.4. Par cyclisation électrophile

6.4.1. La réaction de Bischler

Cette réaction mettant en jeu l'aniline et des cétones α -halogénées permet d'obtenir les indoles 2,3-disubstitués. La présence de produits secondaires résulte principalement de la formation d'imines α -chlorées dans la première phase de la réaction. L'utilisation d'acétals de cétone combinée avec la *N*-acylation de l'aniline de départ permet de diminuer la proportion de ces produits (Schéma 9).²⁸

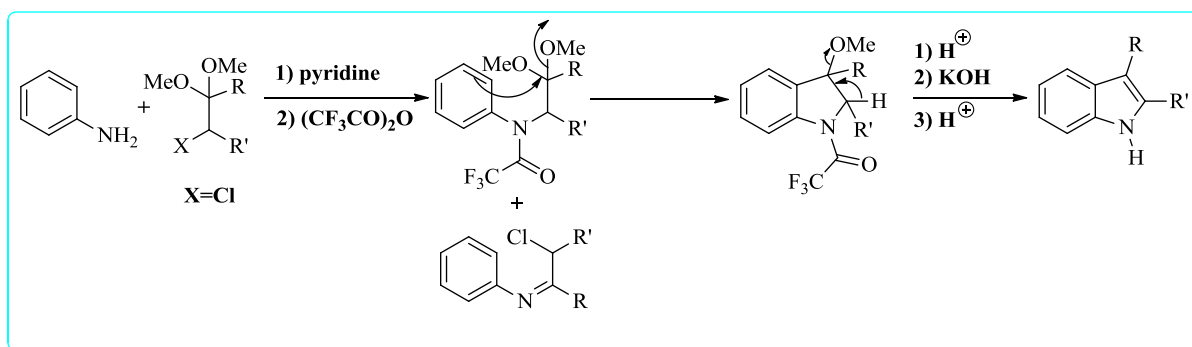


Schéma 9

6.5. Par cyclisation radicalaire

6.5.1. La réaction de Murphy

*Murphy et al.*²⁹ ont mis au point une cyclisation radicalaire élégante dans le cadre de la synthèse de dérivés de l'aspidospermine (Schéma 10).

²⁸A. Bischler, P. Fierman, *Ber.* **1893**, 26, 1336.

²⁹M. Kizil, C. Lampard, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2511.

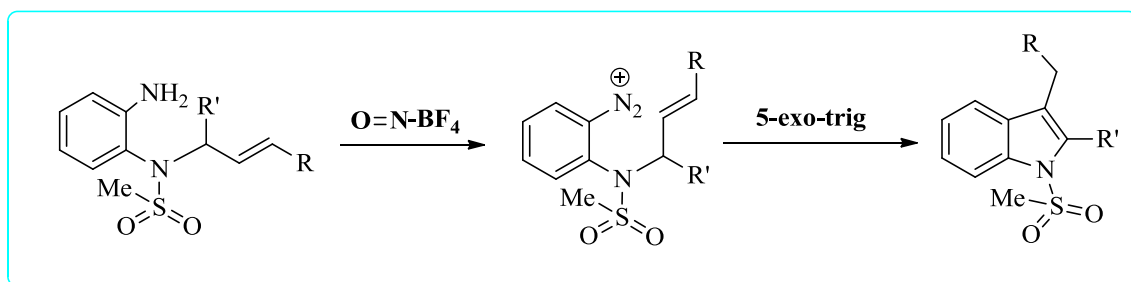


Schéma 10

6.6. Par cyclisation catalysée par les métaux

6.6.1. La réaction intermoléculaire de Larock

La réaction de *Larock* est une réaction pallado-catalysée entre une 2-iodoaniline et un alcyne (schéma 11).³⁰

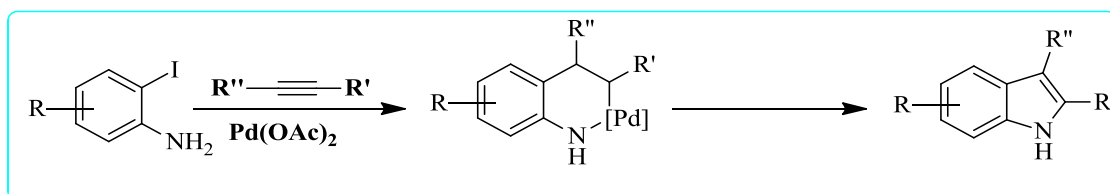


Schéma 11

6.7. Par cycloaddition

6.7.1. La réaction de Diels-Alder

*Padwa et al.*³¹ ont pu synthétiser par cycloaddition [4+2] de Diels-Alder (Schéma 12).

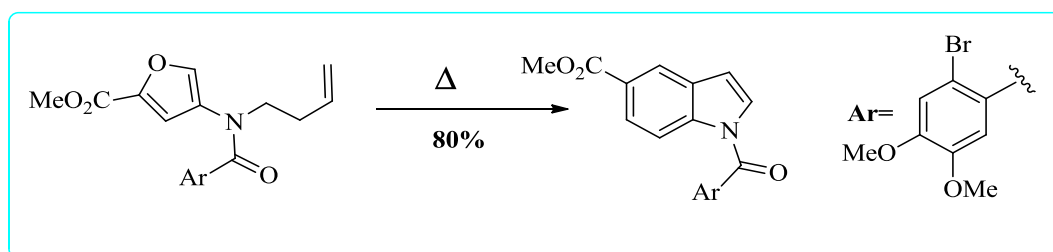


Schéma 12

Outre la réaction de Diels-Alder développée ici, l'indole peut être formé *via* des cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones et des allènes.³²

7. Réactivité

La réaction la plus décrite impliquant l'indole est l'addition nucléophile. La position 3, qui est la position la plus nucléophile, sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu des

³⁰ C. Laroc, E. Yum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689.

³¹ A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986.

³² M. P. S. Ishar, K. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 175.

nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophile en position 3 de l'indole.

Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive vis à vis des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de favoriser la position 3 par rapport à la position 2 par l'utilisation d'un groupement ortho-directeur sur l'azote.

7.1. Actions des réactifs électrophiles

En général, les réactions sur le noyau indolique se font préférentiellement en position 3 car elles conduisent à un ion iminium (A), de plus basse énergie que celui formé par attaque en position 2 pour (B), de structure «orthoquinonique» (figure 6).

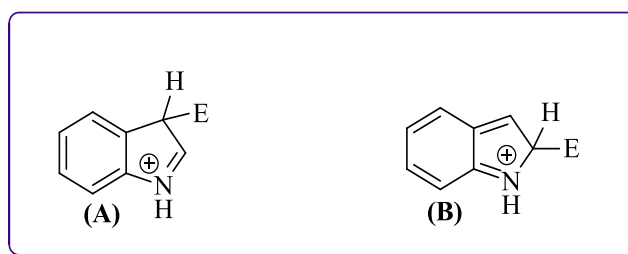


Figure 6

7.1.1. Protonation

La protonation de l'indole conduit généralement à la formation d'un 2,3-bisindole (aussi appelé dimère indoline) *via* l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium. Si les indoles concernés sont des 3-halogénoindoles, le système va évoluer jusqu'à la ré-aromatisation complète (Schéma 13).³³

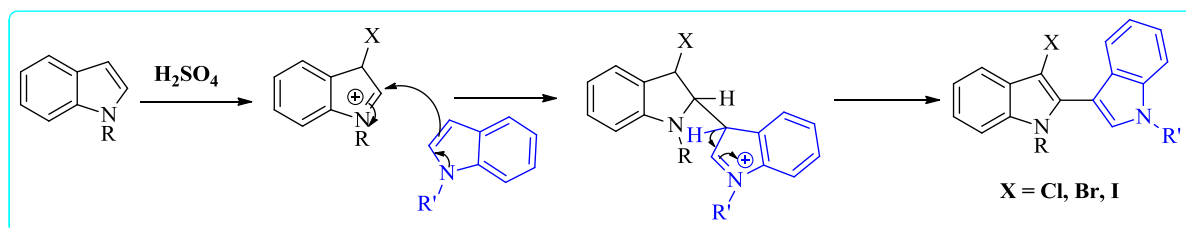


Schéma 13

7.1.2. Nitration

La nitration de l'indole dans l'acide nitrique dilué conduit au 3-nitroindole. Si le cation indolium se forme avant l'ajout du réactif de nitration, c'est la position 5 qui sera nitrée.³⁴ Le mélange $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ conduit à des mélanges complexes de dimères (Schéma 14).

³³ V. Bocchi, G. Palla, *Tetrahedron*. **1984**, *40*, 3251.

³⁴ K. Brown, Katritzky, A. R. *Tetrahedron Lett*. **1964**, *14*, 803.

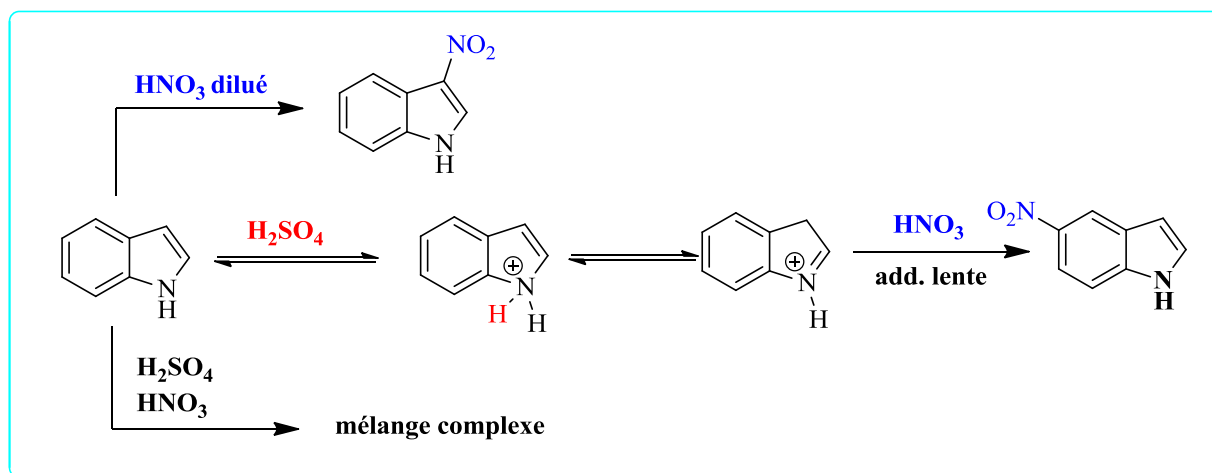


Schéma 14

Noland *et al.*³⁵ ont largement étudié la nitration des dérivés indoliques. Ils ont montré que la nitration de l'indole-3-carboxaldéhyde,³⁶ des dérivés 2-méthyle et 1,2 diméthylindoles par l'acide nitrique est orientée en position 5 de l'hétérocycle.

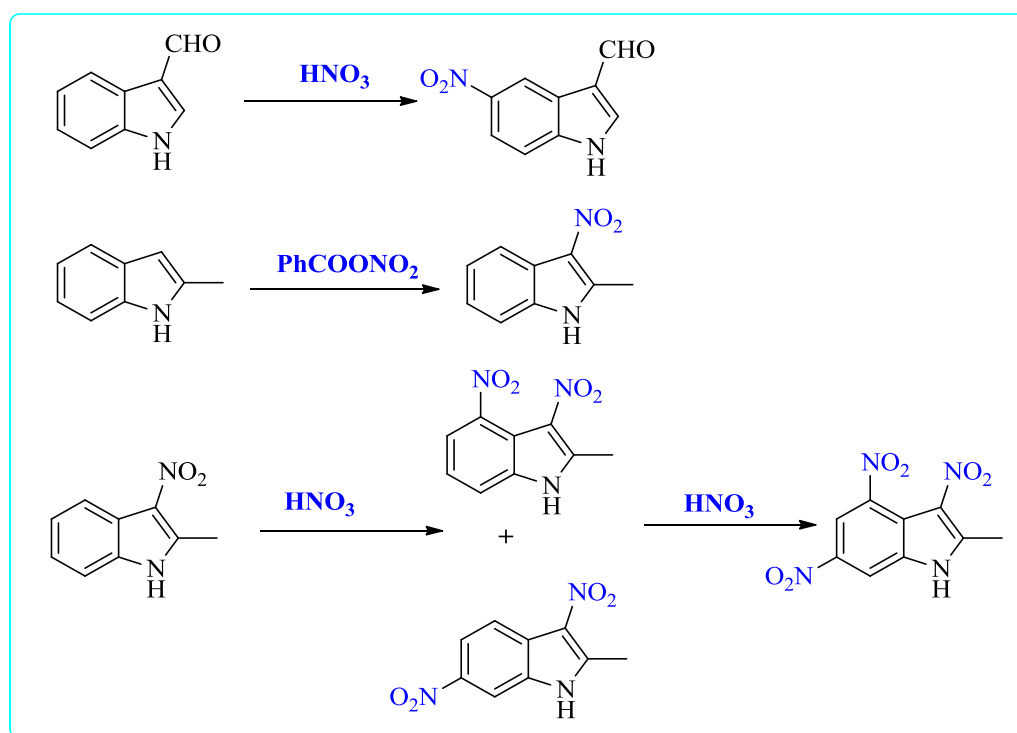


Schéma 15

Si l'agent de nitration est le benzoate de nitronium, la nitration se fera en position 3. La polynitration de dérivés indoliques s'effectue en position 3, 4 et 6 principalement (Schéma 15).³⁷

³⁵ W. E. Noland, L.R. Smith, D.C. Johnson, *The Journal of Organic Chemistry*, **1963**, 28, 2262.

³⁶ W. E. Noland, R.D. Rieke, *The Journal of Organic Chemistr*, **1962**, 27, 2250.

³⁷ A. B. Smith, M. Visnick, *Tetrahedron letters*, **1985**, 26, 3757.

7.1.3. Nitrosation

Des mélanges complexes de dimères sont obtenus par la nitrosation de l'indole. En revanche, le 2-méthylindole (A), en présence d'acide nitreux, formé par action de l'acide acétique sur le nitrite de sodium, fournit une dérive nitrosée en position 3, en équilibre avec la forme oxime, prépondérante. Le 3-méthylindole (B) est *N*-nitrosé. La nitrosation de l'indole en position 3 (C) est effectuée par le nitrite d'amyle, en milieu basique (Schéma 16).

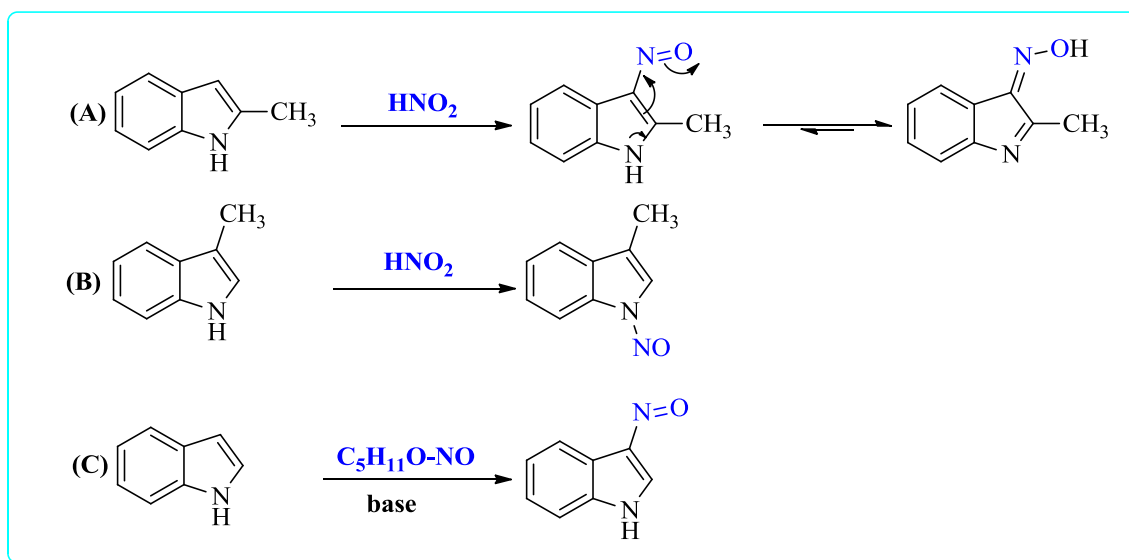


Schéma 16

7.1.4. Sulfonation

Katritzky *et al.*³⁸ ont mis au point une réaction de sulfonation de composés aromatiques et hétéroaromatiques dans laquelle l'indole est le plus réactif. La sulfonation se fait en position 3 par le trioxyde de sulfure et aboutit à la formation de l'acide 3-indolylsulfonique (Schéma 17).

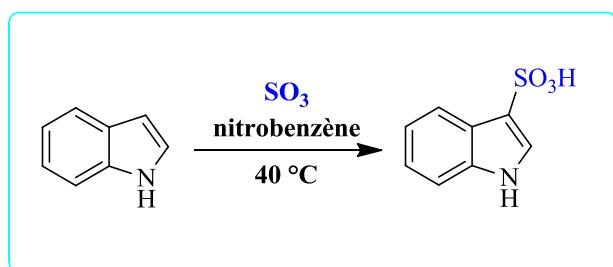


Schéma 17

7.1.5. Sulfonylation

Zheng *et al.*³⁹ ont développé la sulfonylation du *N*-méthyl indole dans des conditions douces utilisant la lumière et un catalyseur de Ruthénium (Schéma 18).

³⁸ A. R. Katritzky, A. S. Kim, D. Fedoseyenko, K. Widyana, M. Siskin, M. Franciso, *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 1111.

³⁹ M. Chen, Huang, Z-T, Zheng, Q.-Y., *Chem, Commun.* **2012**, *48*, 11686.

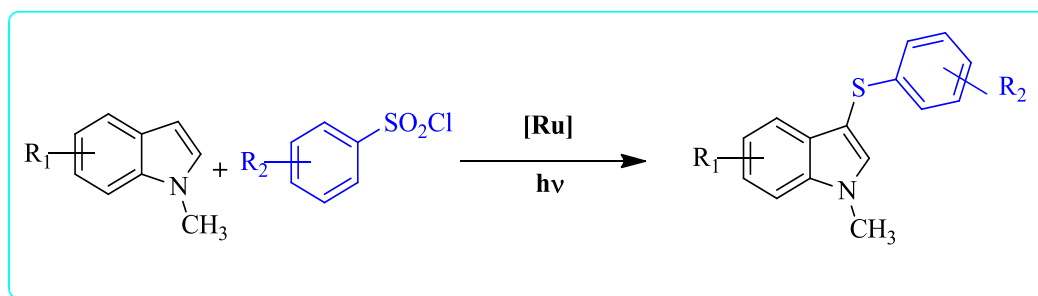


Schéma 18

7.1.6. Halogénéation

La synthèse des 2-, 3-halogénoindoles, et 2,3-dihalogénoindoles est très étudiée car ils sont des précurseurs de choix dans la synthèse de composés indoliques 2 ou 3 substitués et 2, 3-disubstitués, qui peuvent présenter des activités biologiques intéressantes.

D'une manière générale, l'halogénéation fournit les dérivés halogénés de l'indole en position 3, avec un peu d'isomères en position 2. Ce sont des composés instables⁴⁰ si l'azote ne porte pas de groupement électroattracteur.

7.1.6.1. Halogénéation en position 3

7.1.6.1.1. Chloration

La chloration du 2-aryl-5,6-dicarbonitrile-1-hydroxyindole par un excès de *N*-chlorosuccinimide, acide acétique glaciale et en présence d'une quantité catalytique de H₂O₂ donne l'intermédiaire A. Ce dernier est par traitement avec la pipéridine et l'éthanol donne le produit chloré désiré (Schéma 19).⁴¹

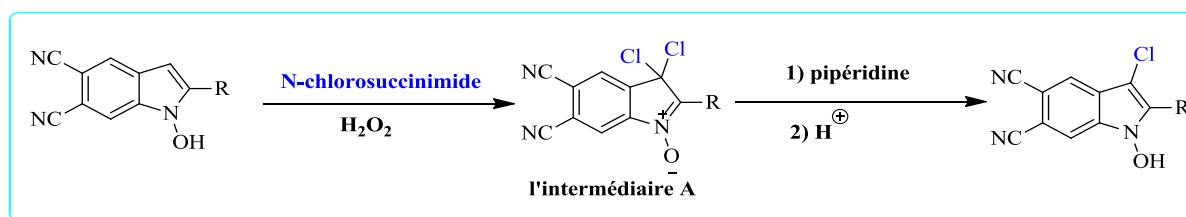


Schéma 19

7.1.6.1.2. Bromation

L'halogénéation directe des indoles en l'absence d'un métal de transition est rarement réalisée. Récemment, *Xiang et al.*⁴² ont utilisé TBAB et KBr comme source d'halogénéation. Cette méthode régiosélective permet de préparer le 3-bromo indole avec de bons rendements (Schéma 20).

⁴⁰ G. Strazzulla, G. Baratta, *Astronomy and Astrophysics*. **1991**, 241, 310.

⁴¹ Z. V. Chirkova, M.V. Kabanova, S. I. Filimonov, G. Abramov, A. V. Sametband, G. A. Stashina, *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 498.

⁴² Y. L. Shi, D. Zhang, R. Lin, C. Zhang, X. Li, N. Jiao, *Tetrahedron Letters*. **2014**, 55, 2243.

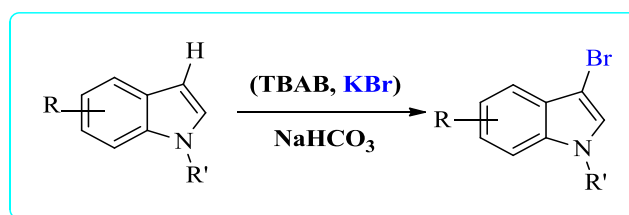


Schéma 20

7.1.6.1.3. Iodation

L'équipe de *Gribble* a développé une méthode de synthèse des 3-iodoindoles dans le but de synthétiser le lithien correspondant. Pour cela, le groupement phénylesulfonyle protège l'azote et stabilise le produit halogéné.⁴³ *Gribble et al.* ont utilisé cette méthode pour la synthèse d'un dérivé de l'ellipticine (Schéma 21).⁴⁴

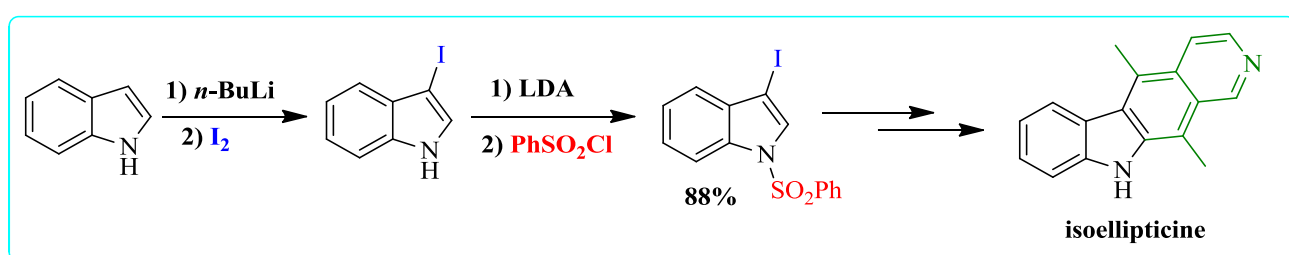


Schéma 21

7.1.6.2. Halogénéation en position 2

L'halogénéation de la position 2 implique la formation des 2-lithioindoles, par la lithiation d'un indole *N*-protégé par un groupement ortho-directeur. Parmi eux, le carboxylate, obtenu par addition nucléophile du *N*-lithioindole sur une molécule de CO₂ à permis l'accès aux 2-halogénoindoles avec de très bons rendements (Schéma 22).⁴⁵

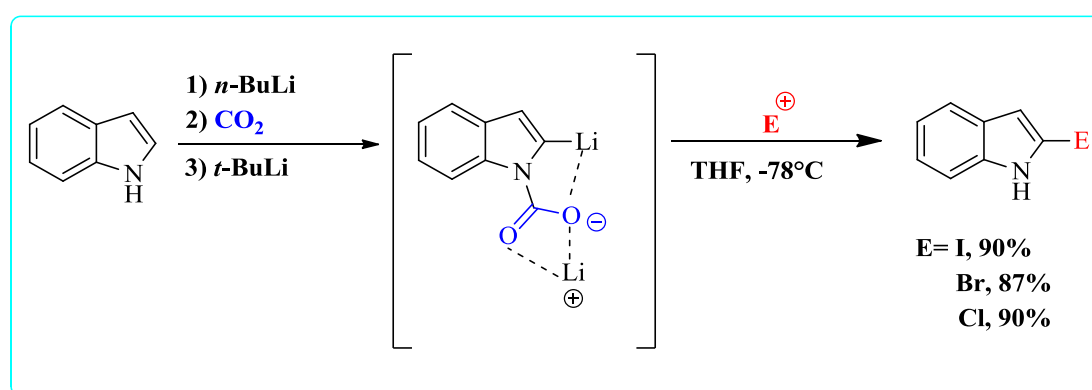


Schéma 22

⁴³ M. G. Saulnier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757.

⁴⁴ M. G. Saulnier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2690.

⁴⁵ (a) J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2495. (b) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5935.

7.1.7. Alkylation

7.1.7.1. Alkylation de la position 3

L'alkylation de la position 3 *via* l'utilisation d'un composé organométallique de l'indole ne peut s'effectuer que dans le cas d'indoles non protégés. En effet, la formation de l'espèce métallée ne peut se faire qu'après déprotonation de la position 1 par une base forte. La déprotonation de l'indole conduit à un dérivé *N*-métallé qui réagira vis-à-vis des électrophiles avec une réactivité comparable à celle d'un anion allylique (Schéma 23).

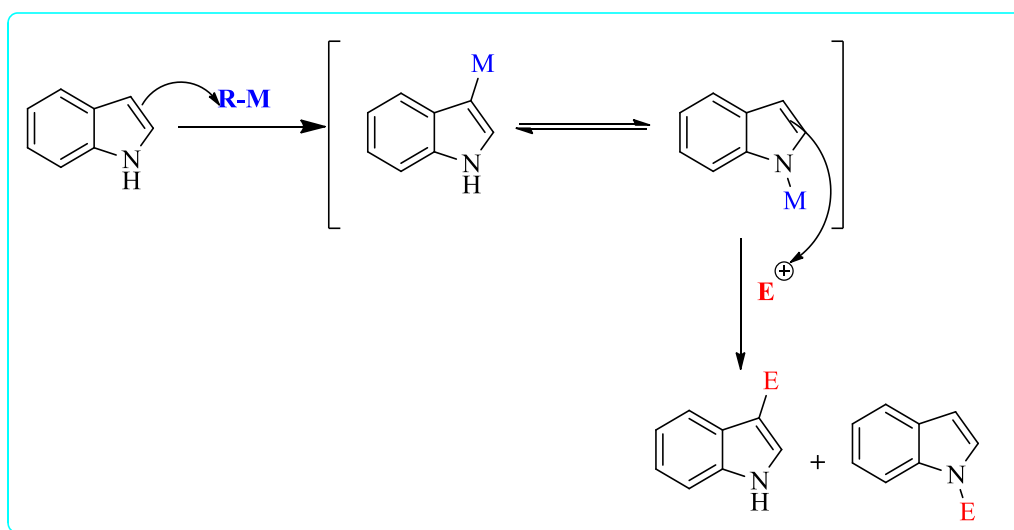


Schéma 23

7.1.7.1.1. Réaction de Friedel-Crafts

Les indoles sont réactifs en tant que nucléophiles dans les conditions d'alkylation de Friedel-Crafts. De nombreux exemples de l'utilisation de cette réaction et de son développement peuvent être cités. *Goverdhan et al.* l'ont appliquée pour la synthèse d'un antiasthmatique (Schéma 24).⁴⁶

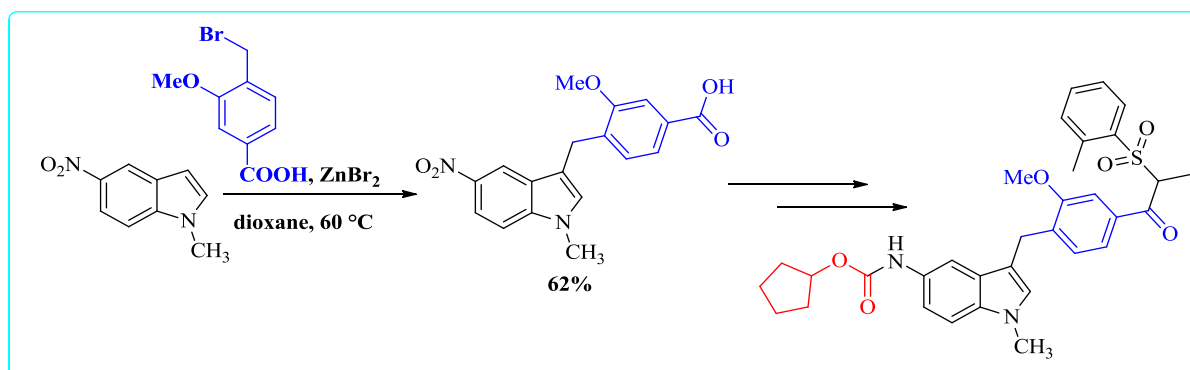


Schéma 24

⁴⁶ G. Goverdhan, A. R. Reddy, A. Sampath, K. Srinivas, V. Himabindu, G. M. Reddy, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 67.

7.1.7.1.2. Réaction de Mannich

La réaction de Mannich est possible. L'indole réagit avec les ions iminium formés par l'action du formaldéhyde sur les amines primaires ou secondaires, en milieu acide, en donnant directement des dérivés 3-aminométhyles de l'indole (A). Si la réaction est effectuée, à 0°C, en milieu neutre, elle conduit d'abord à une dérivé *N*-amino méthyle avec départ d'une molécule d'eau, puis, par chauffage dans l'eau, ou en présence d'acide acétique, à une dérivé de la Gramine, suite à un réarrangement (Schéma 25).

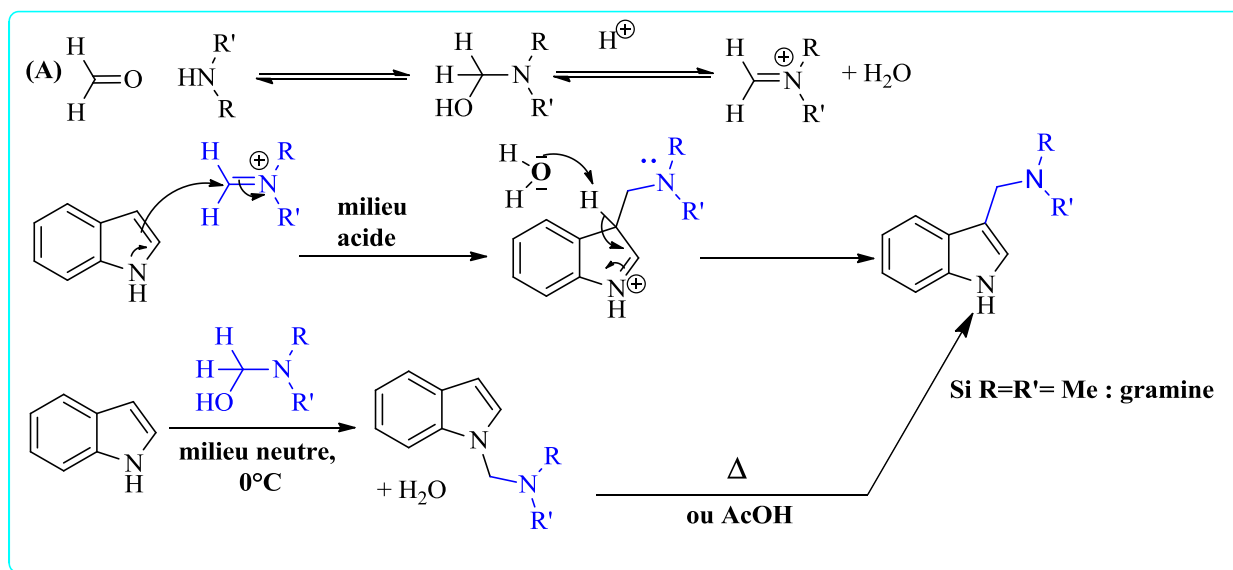


Schéma 25

7.1.7.1.3. Réaction d'addition de Michaël

Les réactions avec les composés carbonylés α, β -insaturés nécessitent généralement la présence d'un acide. *Da-Zhen Xu et al.*⁴⁷ ont utilisé les liquides ioniques pour catalyser la réaction de l'indole avec l'adduit de Michaël (Schéma 26).

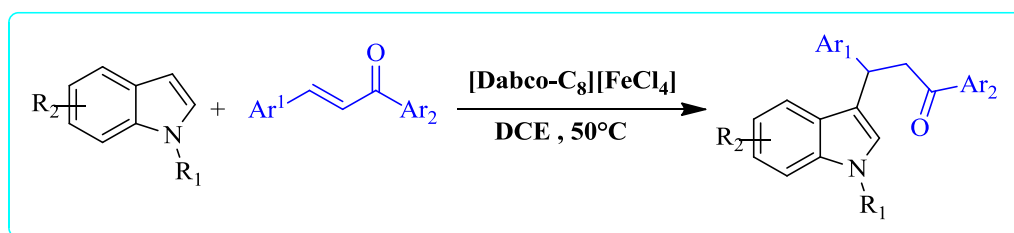


Schéma 26

7.1.7.1.4. Acylation

Le traitement de l'indole par l'anhydride acétique et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme catalyseur fournit un mélange de dérivés 1,3-diacylés. L'*O*-désacylation du dérivé 1,3-diacyle par action

⁴⁷ W. Qi Su, C. Yang, Da-Zhen Xu, *Catalysis Communications*. 2017, 100, 38.

du carbonate de potassium et l'éthanol conduit très facilement au dérivé 3-acylé (Schéma 27).⁴⁸

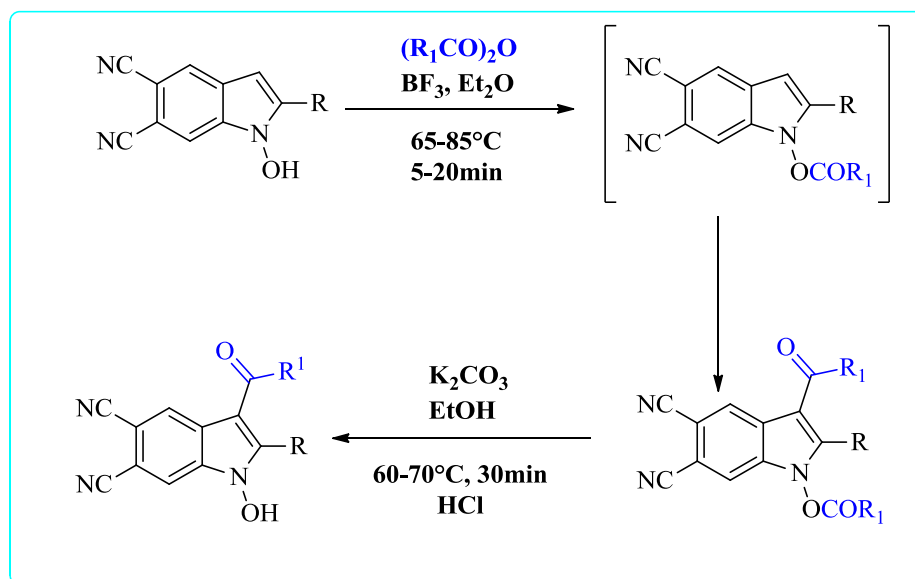


Schéma 27

7.1.7.1.5. Réaction de formylation

Bien que la formylation de l'indole puisse être effectuée par la réaction de *Gattermann* ($HCl + HCN$ sur le 2-méthylindole fournit le 2-méthylindole-3-carboxaldéhyde), ou celle de *Reimer-Tiemann*, la méthode la plus utilisée est la réaction de *Vilsmeier-Haack*.⁴⁹ Le 3-indolcarboxaldéhyde en est le résultat. Récemment *Jiang Cheng et al.*⁵⁰ ont utilisé $DMSO/H_2O$ et NH_4OAc à la place du $DMF/POCl_3$ permet une formylation en position 3 de l'indole (Schéma 28).

⁴⁸ Z. V. Chirkova, M. V. Kabanova, S. I. Filimonov, I. G. Abramov, A.V. Samet, G. A. Stashina, K. Y. Suponitsky, *Tetrahedron Letters*. Dio: 10,1016/j.tetlet, **2017**, 01, 025.

⁴⁹ A. Vilsmeier; A. Haack. *Chem. Ber.* **1927**, 60, 119.

⁵⁰ H. Fei, J. Yu, Y. Jiang, H. Guo, J. Cheng, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7092.

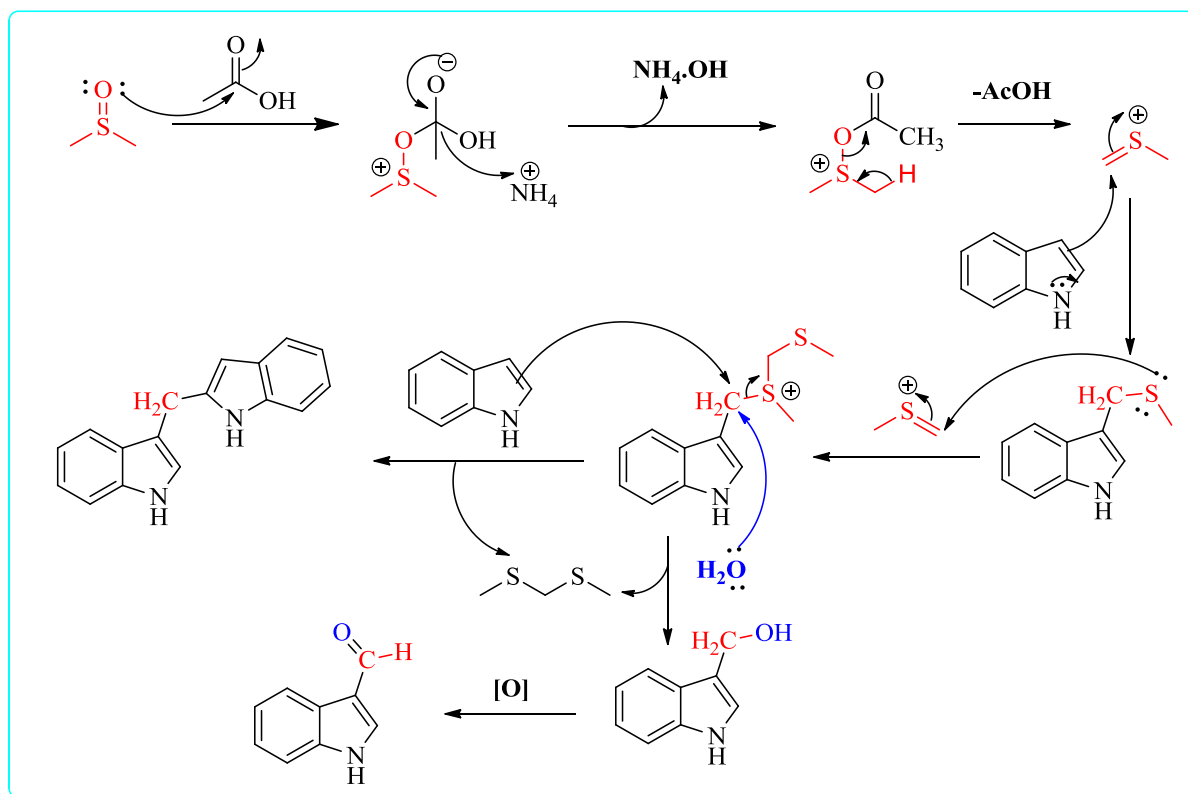
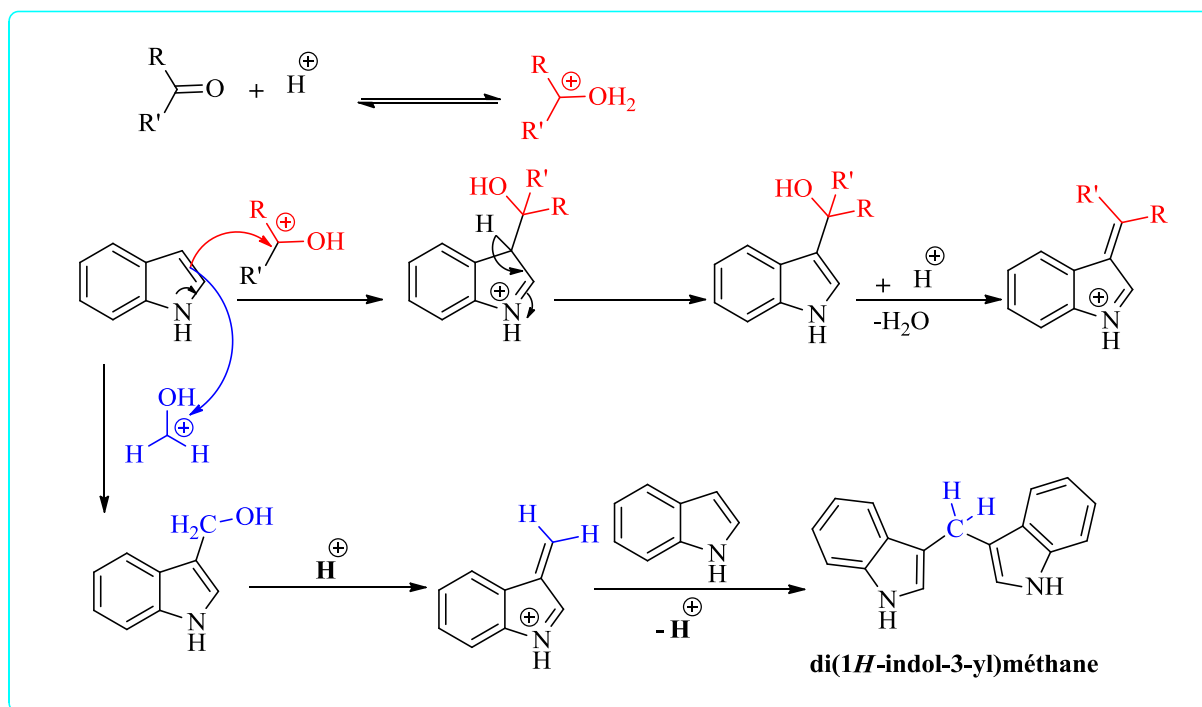


Schéma 28

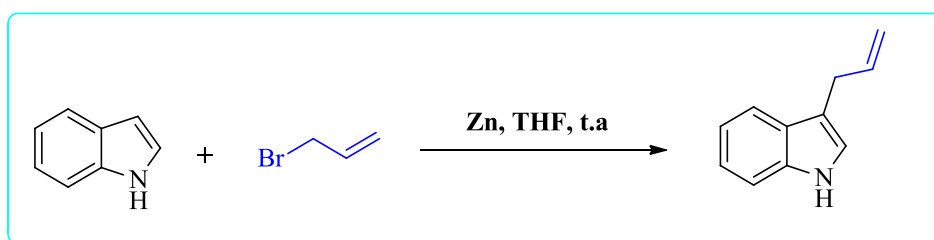
7.1.7.1.6. Réactions avec les aldéhydes et les cétones, en milieu acide

L'indole réagit avec les aldéhydes et cétones, en milieu acide, pour donner des cations 3-alkylidène-3*H*-indolium ou 3-arylydène-3*H*-indoliums *via* des composés labiles (sauf quelques dérivés de cétones aromatiques), des dérivés indol-3-ylcarbinols. Lorsque le formaldéhyde est utilisé, le cation indolium formé joue le rôle d'un réactif électrophile envers une seconde molécule d'indole et il se forme alors un di(indol-3-yl)méthane (Schéma 29).



7.1.7.1.7. Alkylation

les indoles réagissent à travers la réaction dite de Barbier avec les halogénures d'alkyle comme le bromure d'allyle, le bromure de prényle, le bromure de crotyle et le bromure de propargyle en présence de zinc métallique dans le THF pour donner les dérivés 3-alkylindoles correspondants avec de bons rendements et haute régiosélectivité (schéma 30).⁵¹



7.1.8. Addition d'un organométallique

Lorsque le cation est le sodium (ou le potassium), et le solvant polaire, comme le DMF (avec NaNH_2 ou NaH), le DMSO (avec NaH) ou NH_3 liquide (avec NaNH_2), l'alkylation est orientée sur l'azote (A). En revanche, les organomagnésiens et les organolithiens orientent, de manière prépondérante, la réaction d'alkylation en position 3 (B) (Schéma 31).

⁵¹ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. M. Reddy and Ch. Srinivas, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5185.

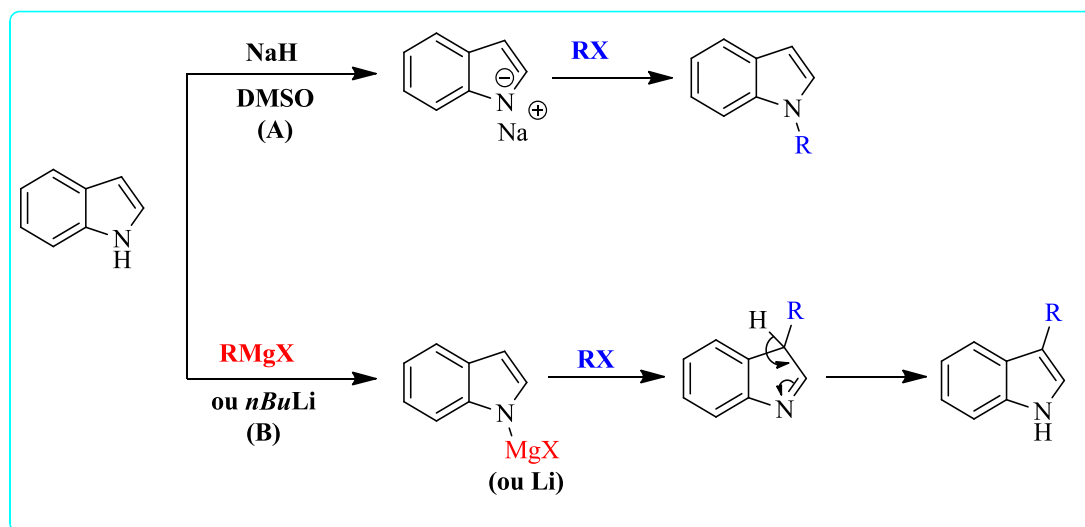


Schéma 31

7.1.9. Alkylation de la position 2

La déprotonation régiosélective de la position 2 lorsque la position 3 n'est pas substituée nécessite la présence de groupements ortho-directeurs sur l'azote de l'hétérocycle. La déprotonation par le *n*-BuLi ou le LDA (Diisopropylamide de lithium) à une température contrôlée (-78°C à -5°C) permet la formation des 2-lithioindoles vers 3-lithioindoles (Schéma32).⁵²

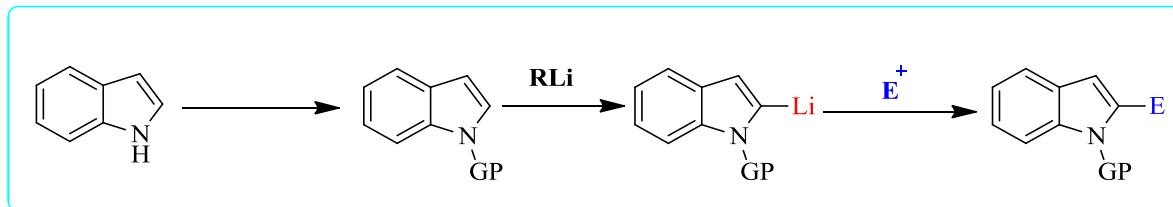


Schéma 32

7.1.9.1. Arylation

En 2008, l'équipe de *Shi* démontre la faisabilité d'une arylation *via* des acides boroniques (Schéma 33).⁵³ Le couplage est réalisé dans des conditions douces (température ambiante dans l'acide acétique et O₂). Les divers acides boroniques ainsi que les différents indoles substitués testés permettent l'obtention des produits aryles avec des rendements moyens à bons (50-83 %).

⁵² R. Bedaux, R. Bolland, *Journal des africanistes*. **1980**, 50, 9.

⁵³ Yang, S. D.; Sun, C. L.; Fang, Z.; Li, B. H.; Li, Y. Z.; Shi, Z. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473.

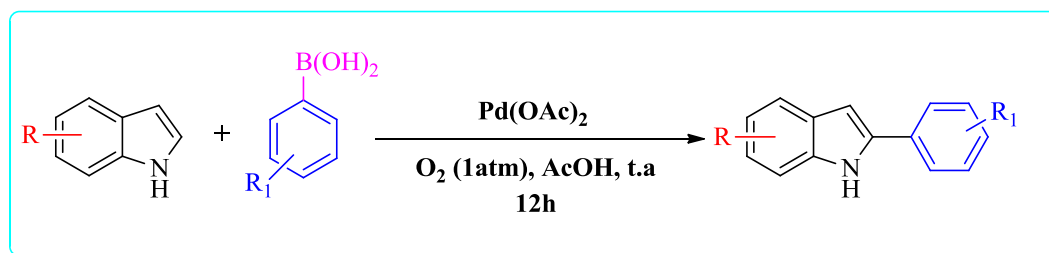


Schéma 33

7.1.9.2. Alcénylation

L'alcénylation intermoléculaire des indoles catalysée par le palladium a été développée par le groupe de *Yong-Qiang Wang*⁵⁴ à l'aide de l'oxygène comme oxydant. La réaction est régio- et stéréosélective. Tous les produits sont des isomères *E* en position 2, avec détection de produits substitués en position 3 (schéma 34).

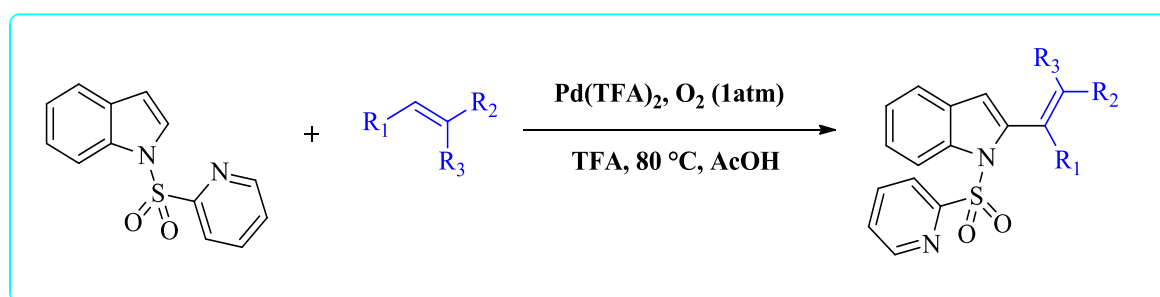


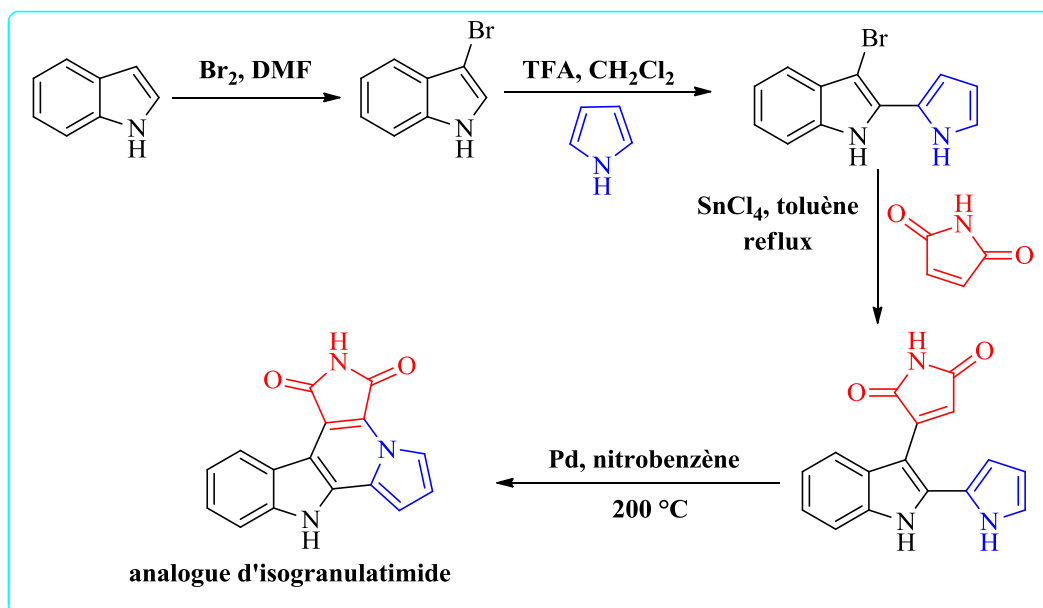
Schéma 34

7.1.10. Cyclisation

Dans la synthèse des analogues d'isogranulatimide, l'indole est sélectivement bromé donnant le 3-bromoindole qui a ensuite réagi avec le pyrrole en présence d'acide trifluoroacétique qui conduit au 2-(pyrrol-2-yl) indole. La réaction de ce dernier avec le pyrrolidine-2,5-dione en présence de chlorure stanneux a donné l'adduit de Michaël. Le traitement de cette intermédiaire par le palladium à 200 ° C, permet d'obtenir l'analogue d'isogranulatimide avec un bon rendement (schéma 35).⁵⁵

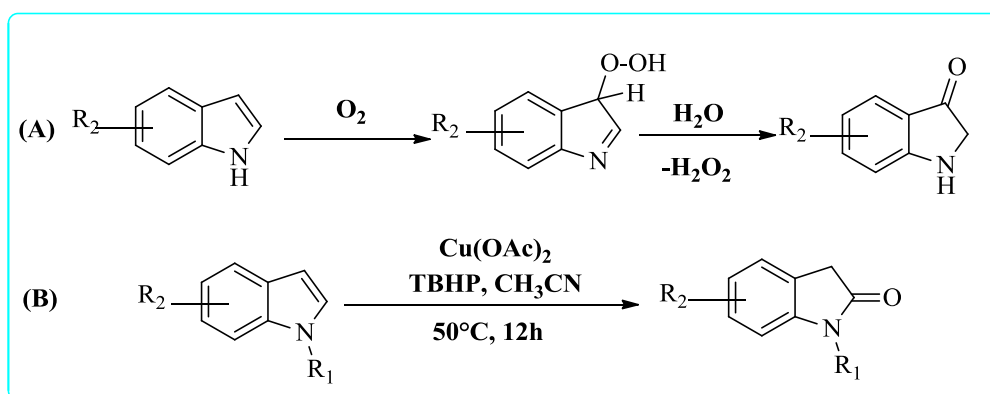
⁵⁴ Z. L. Yan, W. L. Chen, Y. R. Gao, S. Mao, Y. L. Zhang, Y. Q. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1085.

⁵⁵ B. Hugon, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3927.



7.1.11. Oxydation

L'indole est facilement auto-oxydé par l'oxygène (A). Le groupe de *J. Luo* ont décrit l'oxydation des dérivés indoliques catalysée par l'acétate de cuivre et le hydroperoxyde de *tert*-butyle comme oxydant (B) (Schéma 36).⁵⁶



7.1.12. Réduction

Il est possible d'orienter la réduction vers le cycle benzénique ou vers le cycle pyrrolique.

La réduction du cycle pyrrole ne peut être effectuée qu'en milieu acide, sans doute avec formation intermédiaire d'un cation indolium en position 3. Le cyanoborohydrure de sodium, qui est un hydruure assez stable en milieu acide faible, est utilisé, ce qui fournit une indoline (B). Le même composé est obtenu par hydrogénation de l'indole, à 80 °C, en présence d'un mélange d'acides acétique et chlorhydrique. La réaction est catalysée par l'hydroxyde de

⁵⁶ X. Y. Zhou, X. Chen, L. G. Wang, *Synlett*, **2016**, 27, 2742.

palladium (C). Cette indoline peut être entièrement réduite si l'on poursuit l'hydrogénation avec le même catalyseur, mais à 60 °C, en présence d'acide acétique seul (D) (schéma 37).

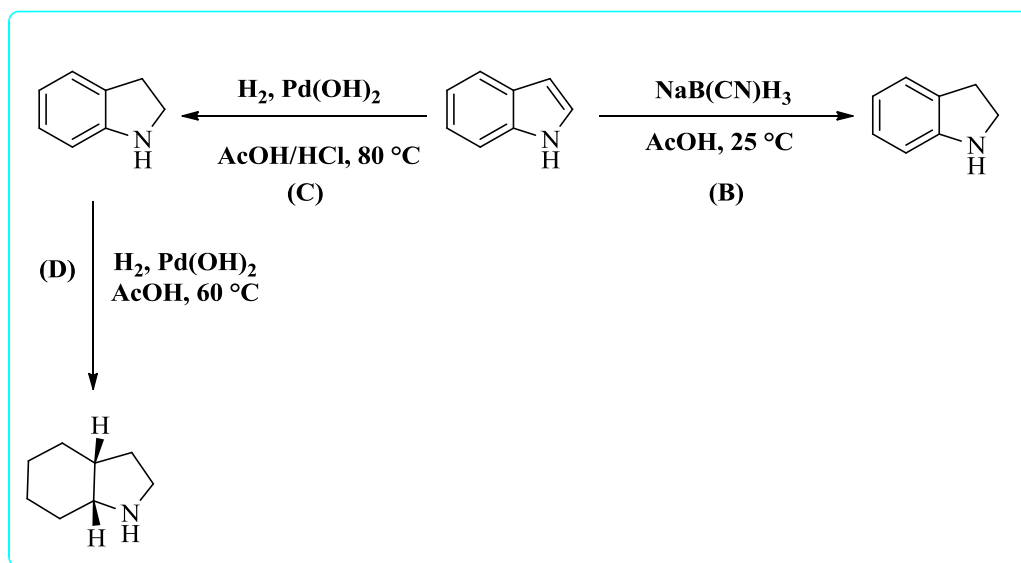


Schéma 37

7.1.13. Réaction avec les réactifs nucléophiles

Les réactifs nucléophiles n'ont pas d'action sur les indoles sauf dans quelques cas excessivement rares ou l'hétérocycle est substitué par des substituants électroaccepteurs puissants.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons donné un aperçu bibliographique sur la synthèse des indoles et leur réactivité. Ceci nous a permis de préparer plusieurs dérivés d'indoles.

Résultats et discussion

8. Résultats et discussion

❖ Synthèse du dérivé de la Gramine

La réaction de Mannich consiste, à condenser trois partenaires réactionnels: un composé à hydrogène mobile ou pseudo-acide, un réactif carbonyle, généralement un aldéhyde, amine primaire ou secondaire. Le produit de la réaction est appelé base de Mannich (Schéma 38).

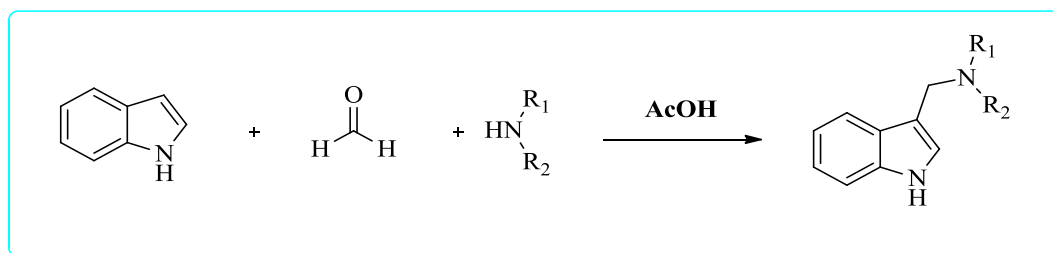


Schéma 38

➤ Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de cette transformation, lorsqu'elle est effectuée en milieu acide, comprend les deux étapes suivantes:

Pour débiter la réaction on forme d'abord l'ion iminium qui sera plus propice à une addition que l'imine (Schéma 39).

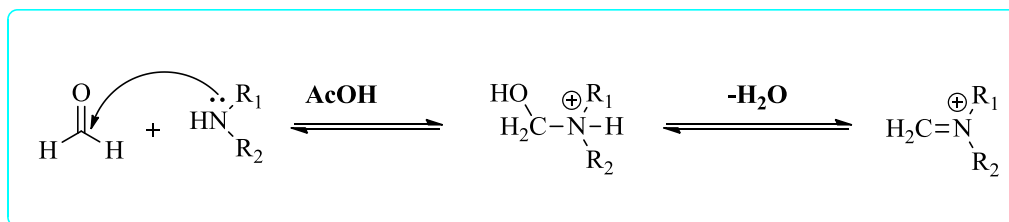


Schéma 39

Attaque nucléophile du noyau indole qui agit par la position 3 sous l'impulsion du doublet libre de l'azote (Schéma 40).

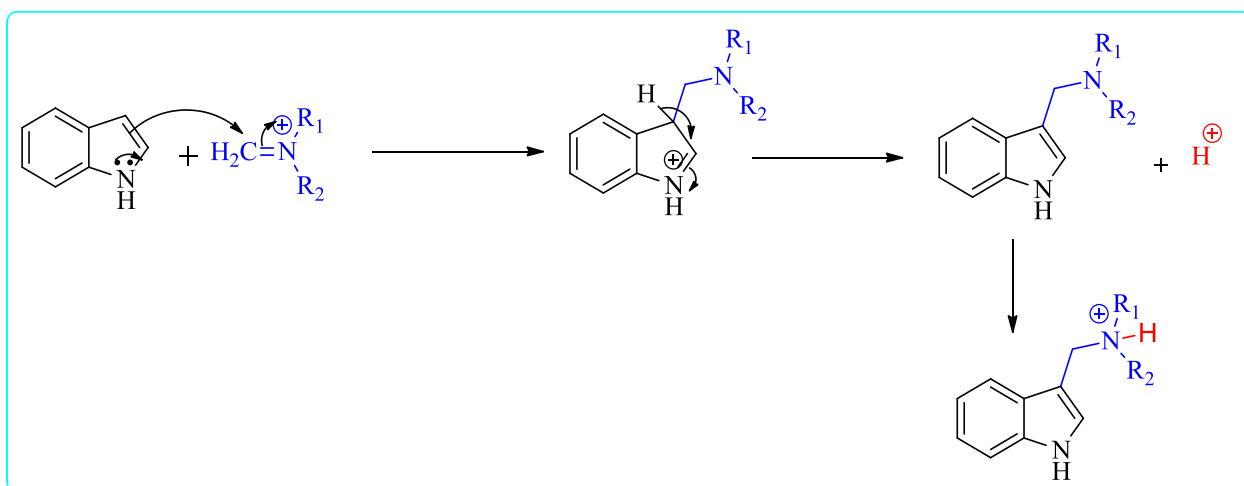


Schéma 40

Mais comme nous sommes toujours en milieu acide, l'azote ne reste pas neutre et se reprotone directement. Pour cela on procède à l'alcalinisation pour neutraliser le proton acide (Schéma 41).

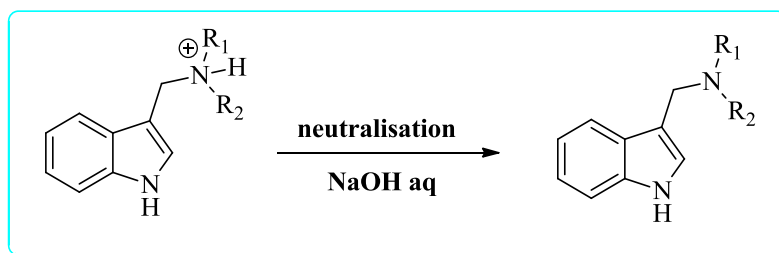


Schéma 41

❖ Synthèse d'une imine

Les imines sont formées par condensation d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et une amine primaire. Il se forme une molécule d'eau lors de cette réaction. Selon le carbonyle utilisé, la réaction est plus ou moins déplacée dans le sens de formation de l'imine (schéma 42).

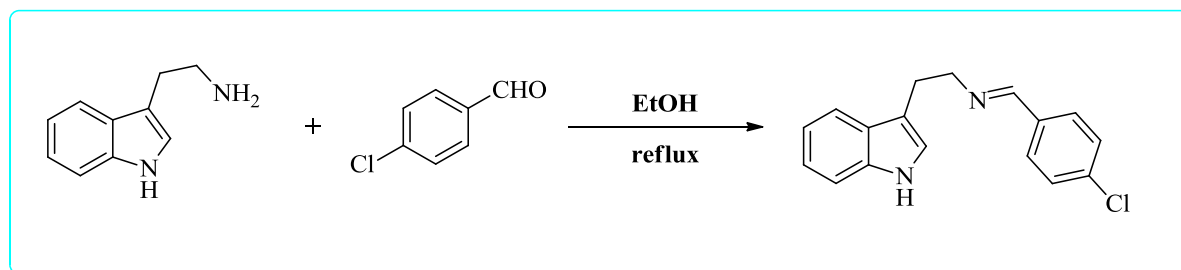


Schéma 42

➤ Mécanisme réactionnel

La méthode classique de formation d'une imine est de faire réagir un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) sur une amine primaire, en présence d'un acide. Mais dans notre cas la réaction est bien marchée sans catalyseur acide (schéma 43).

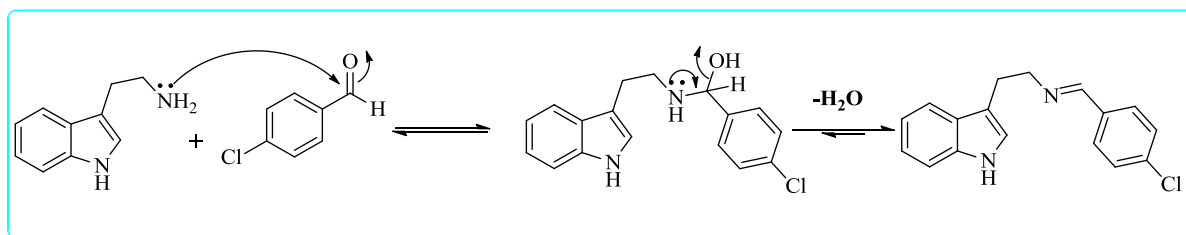


Schéma 43

❖ Synthèse de 2-phénylindole

C'est l'une des plus anciennes techniques de synthèse des indoles substitués. Elle est souvent utilisée pour synthétiser des dérivés d'indole substitués aux positions 2 et/ou 3. La synthèse indolique de *Fischer* consiste à une addition de phénylhydrazine sur une cétone ou aldéhyde en milieu acide (schéma 44).

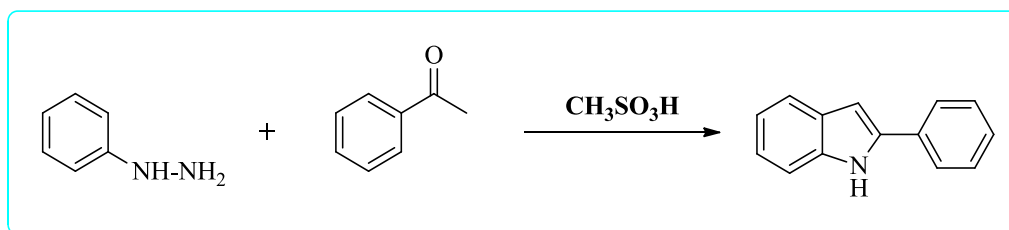


Schéma 44

➤ Mécanisme réactionnel

Voir la synthèse de *Fischer* schéma 4, page 9.

❖ Synthèse de 3-benzylindole

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile. La position 3, qui est la position la plus nucléophile (schéma 45).

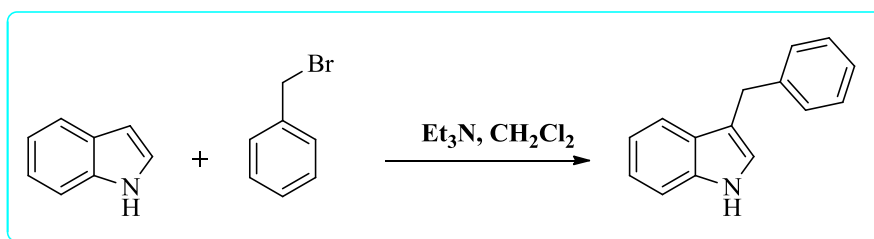


Schéma 45

➤ Mécanisme réactionnel

En général l'attaque électrophile sur le noyau indolique se fait préférentiellement en position 3 car elles conduisent à un ion indolium, et le triéthylamine arrache le proton en position 3 pour réaromatiser l'indole (schéma 46).

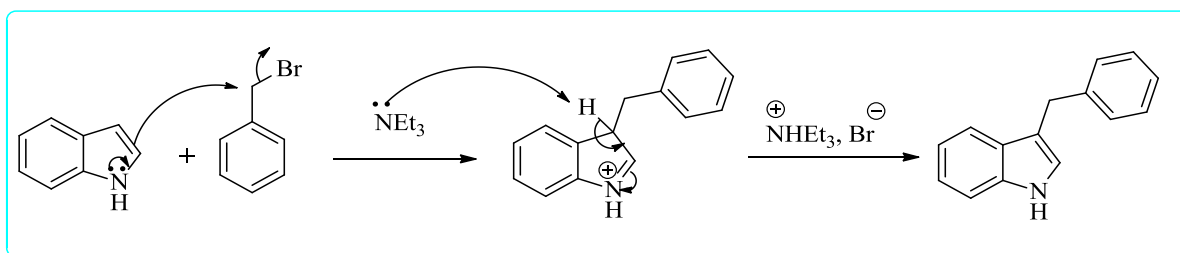


Schéma 46

❖ Synthèse de 1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole

La réaction de *Pictet-Spengler* est une réaction chimique dans laquelle une β -aryléthylamine comme la tryptamine réalise une fermeture de cycle après une condensation avec un composé carbonylé. Classiquement, on utilise une catalyse acide et le milieu réactionnel est chauffé. La réaction de *Pictet-Spengler* peut être considérée comme un cas particulier de la réaction de Mannich (schéma 47).

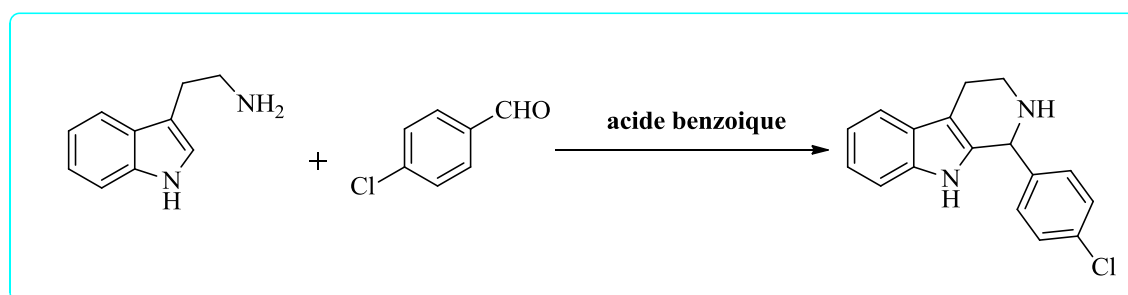


Schéma 47

➤ Mécanisme réactionnel

La force motrice de la cyclisation est l'électrophile de la double liaison de l'imine. Le mécanisme passe par la formation d'un ion iminium (**4**) suivie d'une substitution électrophile en position 2. Le produit désiré (**6**) est obtenu après déprotonation (schéma 48).

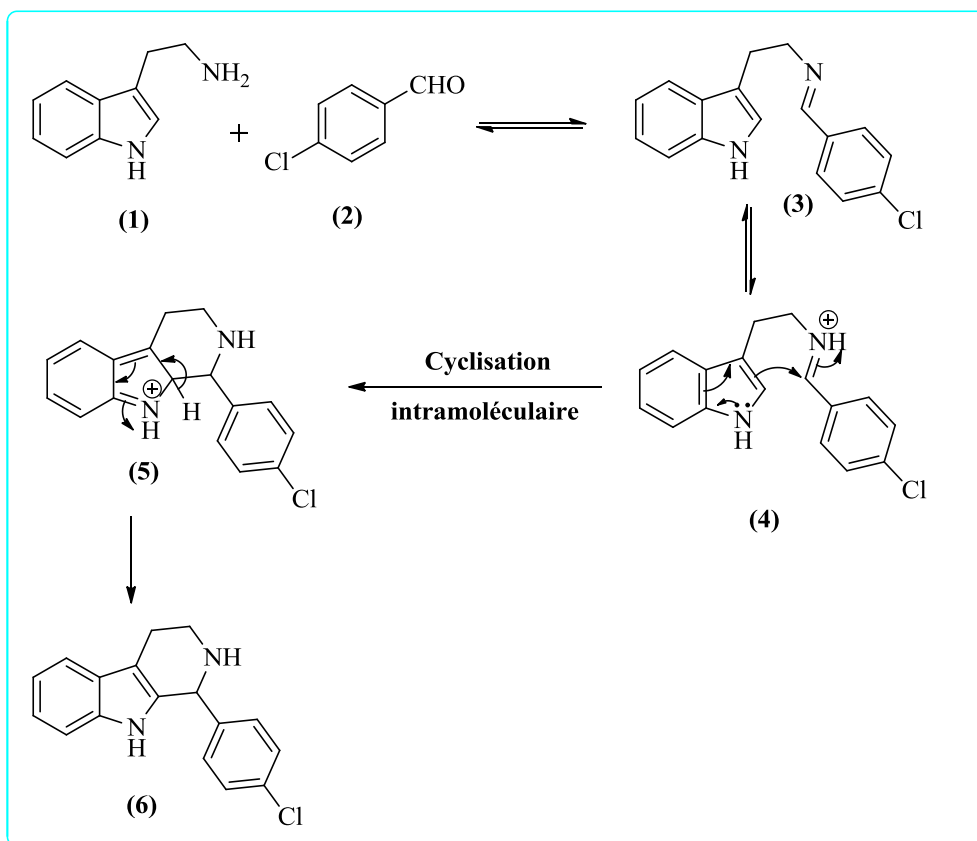
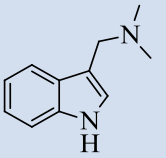
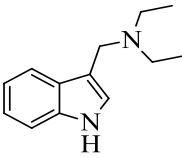
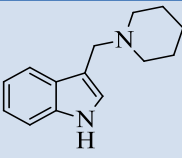


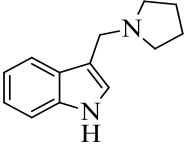
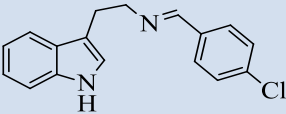
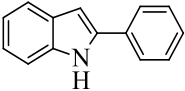
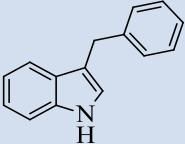
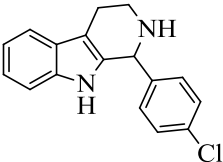
Schéma 48

8.2 Résultats obtenus

Les produits de cette série sont rassemblés dans le tableau suivant:

Tableau 1. Synthèse des dérivés de l'indole

entrée	Produits	Temps (h)	Tf (°C)	Rdt (%)
1		10	128-130	95
2		10	109-110	94
3		10	122	94

4		10	144	90
5		1	112	96
6		3	188-190	70
7		2	106	85
8		22	168-165	72

Etude spectrale

8.2. Etude spectrale

Les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C).

❖ RMN ^1H

1-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine (1)

Dans le spectre RMN proton on voit un singulet large à 8.8 ppm d'intégration 1H correspond au NH indolique, les protons aromatiques sort entre [7.73-7.12] ppm, et un singulet du groupement méthylique sort à 3.76 ppm, et les deux CH_3 apparaissent à 1.62 ppm.

1*H*-indol-3-yl)-*N,N* diéthylméthanamine (2)

L'analyse du spectre RMN ^1H montre:

- Un singulet large à 8.88 ppm d'intégration 1H correspond au NH de l'indole.
- dans la zone aromatique on voit trois signaux, un doublet dédoublé sort à 7.76 ppm correspond au proton H4, un autre doublet dédoublé à 7.35 ppm correspond au H7, et un multiplet à [7.26-7.12] ppm d'intégration 3H attribuable aux H3, H5, H6.
- Un signal à champ magnétique moyen avec un déplacement chimique 3.86 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H attribuable au proton du groupement CH_2 en position 3.
- Un autre signal sous forme d'un quadruplet d'intégration 4H correspondant à $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$ avec un déplacement chimique 2.59 ppm.
- Par ailleurs, le signal à champ magnétique fort sous forme d'un triplet d'intégration 6H à 1.15 ppm caractéristique à $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$.

3-(Pipéridin-1-ylméthyl)-1*H*-indole (3)

L'analyse du spectre RMN ^1H présente les mêmes caractéristiques spectrales qu'avec le produit précédent à la seule différence, les cinq groupes méthylènes du cycle pipéridine résonnent dans la zone [2.21- 1.62] ppm.

3-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)-1*H*-indole (4)

Dans le spectre RMN proton on voit un singulet large à 8.67 ppm d'intégration 1H correspond au NH indolique, les protons aromatiques sort entre [7.80-7.04] ppm, et un singulet du groupement méthylique sort à 3.76 ppm, et les quatre CH_2 du cycle pyrrolidine apparaissent à 2.45 et 1.57 ppm respectivement.

***N*-(4-chlorobenzylidène)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine (5)**

Le spectre RMN ^1H montre la présence d'un singulet à 8.09 ppm d'intégration 1H correspond au proton de la fonction imine ($\text{HC}=\text{N}$). Les protons aromatiques apparaissent entre [7.99-6.99] ppm, les deux CH_2 sorts à 3.93 et 3.16 ppm respectivement.

2-Phényl-1*H*-indole (6)

Le spectre RMN ^1H montre les signaux suivant:

- Un premier signal sous forme d'un singulet large à 8.28 ppm d'intégration 1H correspond au NH indolique.
- Tous les protons aromatiques apparaissent entre [7.65-7.09] ppm.

3-Benzyl-1*H*-indole (7)

On voit dans ce spectre:

- Un singulet large à 8.62 ppm d'intégration 1H correspond au NH indolique.
- Les protons aromatiques sort entre [7.75-7.11] ppm.
- Le groupe CH_2 benzylique sort à 3.22 ppm.

1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (8)

En RMN proton, on voit la présence d'un singulet large d'intégration 1H dans la zone des champs faibles à 8.8 ppm correspond au proton NH . Suivi par deux signaux sous forme doublet apparaissent à 7.45, 7.34 ppm respectivement, d'intégrations 1H pour chaque signal correspondant aux protons H4, H7. Un multiplet entre [7.04-6.89] ppm d'intégration 6H correspond aux protons H5, H6 et les quatre protons aromatiques du cycle benzénique substitué par le chlore. Le CH lié en position 2 sort à 5.26 ppm, les deux CH_2 lié en position 3 de l'indole sort à 4.23, 2.83 ppm respectivement. Finalement le NH apparait à 2.66 ppm.

❖ RMN ^{13}C **1-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine (1)**

Le spectre RMN ^{13}C du composé 1-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine présente dans la zone du champ faible deux pics à 136.1, 129.1 ppm correspondants aux deux carbones quaternaires C3a et C7a. Les autres carbones apparaissent comme suit:

- Les carbones hybridés sp^2 C2, C3, C4, C5, C6 et C7 apparaissent à 123.5, 112.0, 119.3, 119.4, 121.6 et 110.9 ppm respectivement.
- finalement, deux pics à 66.8 et 46.0 ppm correspondants aux $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, et les deux (CH_3) respectivement.

(1H-indol-3yl)-N-N diéthylméthanamine (2)

On voit dans le spectre RMN ^{13}C les pics suivants:

- Les carbones quaternaires sort entre [136.2-124.4] ppm.
- Les autres carbones CH résonnent entre [124.0-111.1] ppm caractéristique du CH du cycle aromatique.
- Un autre pic à 47.5 ppm attribuable à $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.
- Un pic à 46.5 ppm attribuable à $\text{N-}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3)_2$.
- Un pic à 11.7 ppm attribuable à $\text{N-}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$.

3-(Pipéridin-1-ylméthyl)-1H-indole (3)

Le spectre RMN ^{13}C de ce produit présente la même empreinte que la précédente: à la différence de voir les cinq carbones du cycle pipéridine résonner à des déplacements chimiques entre [54.3-24.3] ppm.

3-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)-1H-indole (4)

Le spectre RMN ^{13}C du composé 3-(pipéridin-1-ylméthyl)-1H-indole présente dans la zone du champ faible deux pics à 136.1, 128.4, 112.4 ppm correspondants aux trois carbones quaternaires C7a, C3a et C3. Les autres carbones apparaissent comme suit:

- Les carbones hybridés sp^2 (C2, C6, C5, C4, C7) apparaissent à 124.1, 121.8, 119.46, 119.42, 111.1 ppm respectivement.
- Finalement, trois pics à 68.0, 54.4 et 26.0 ppm correspondants aux carbones secondaires - $(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{-N}$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$, $\text{-}(\text{CH}_2)_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ du cycle pipéridine respectivement.

N-(4-chlorobenzylidène)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine (5)

Dans le spectre RMN ^{13}C on voit le carbone hybridé sp^2 de la fonction imine sort à 160 ppm. Les carbones quaternaires apparaissent entre [136.2-112.6] ppm, et les $\underline{\text{C}}\text{H}$ aromatiques sort entre [129.9-111.7] ppm. Les deux carbones hybridés sp^3 apparaissent à 61.8 et 27 ppm.

2-Phényl-1H-indole (6)

L'analyse spectrale de ce composé préparé montre l'existence de deux pics à champ magnétique faible à 137.9 et 136.8 ppm correspondants aux carbones quaternaires C2, C7a respectivement. Les autres carbones hybridés sp^2 C3, C4, C5, C6 et C7 apparaissent dans la zone habituelle à 100.0, 129.0, 120.6, 120.2, 122.3 et 110.9 ppm, et le carbone C3a sort à 129.0 ppm. Les CH aromatique du groupement phényle apparaissent à 132.4, 129.3, 125.1, 127.7 ppm.

3-Benzyl-1H-indole (7)

L'examen de spectre RMN ^{13}C nous a permis de distinguer les pics suivants :

- Les carbones quaternaires sont à 136.9, 134.0, 127.8, 119.2 ppm correspondants aux C7a, C1', C3a, C3. Les carbones hybrides sp^2 résonnent entre [128.8-118.7] ppm, le carbone primaire (CH_2 benzylique) est à 20.9 ppm.

1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (8)

Dans le spectre RMN ^{13}C du **1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole** on distingue :

- Six carbones quaternaires entre [143.1-113.1] ppm.
- Les carbones hybridés sp^2 résonnent dans la zone [127.9-125.6] ppm.
- Dans la région de blindage on voit : à 61.2 ppm le pic du CH appartient au cycle fusionné avec l'indole, les deux CH_2 du même cycle apparaissent à 45.9 et 26.5 ppm.

Partie expérimentale

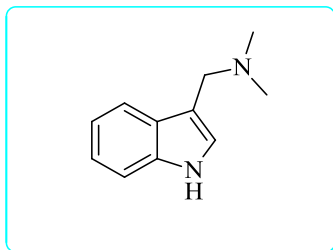
9. Partie expérimentale

9.1. Synthèse du dérivé de la gramine

Mode opératoire général

Dans un ballon tricol on ajoute à l'amine (diméthylamine, diéthylamine, pipéridine ou pyrrolidine) (0.066 mol), l'acide acétique glacial (3.84g, 0.064mol) goutte à goutte, cette addition est réalisée dans un bain de glace telle que la température ne dépasse pas 5°C, puis on ajoute (2.20 g, 0.073 mol) de formaldéhyde 40% à cette solution à 5 °C. On agite légèrement puis on verse dans le mélange réactionnel (3 g, 0.026 mol) d'indole. Cette agitation est continuée jusqu'à la dissolution complète de l'indole. Ce nouveau mélange réactionnel est abandonné pendant 10 heures sous vive agitation puis on ajoute lentement 1.79 g de NaOH dans 19.23 mL d'eau. La suspension obtenue est refroidie dans un bain de glace pendant 2 h. On filtre, on récupère le solide puis on le traite par l'éther. La solution étherée est lavée (2 x 10 mL) à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. Puis le résidu est recristallisé dans (acétone/H₂O).

1-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine (1)



A partir de 3 g de l'indole, 2.75 mL de formaldéhyde et 3.3 mL de diméthylamine, on obtient selon le mode opératoire général, 3.76 g de **1-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine**.

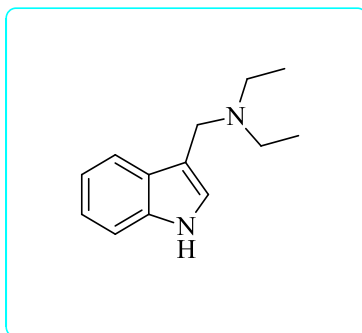
Rendement: 95%

Point de fusion: 128-130 °C

Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (sL, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.08 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.62 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (Cq), 129.1(Cq), 123.5 (CH), 121.6 (CH), 119.4 (CH), 119.3 (CH), 112.0 (Cq), 110.9 (CH), 66.8 (CH₂), 46.0 (2CH₃).

(1H-indol-3yl)-N-N diéthylméthanamine (2)

A partir de 3 g de l'indole, 2.75 mL de formaldéhyde et 6.82 mL de diéthylamine, on obtient selon le mode opératoire général, 4.85 g de **(1H-indol-3yl)-N-N diéthylméthanamine**.

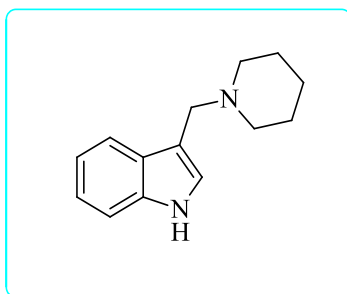
Rendement: 94%

Point de fusion: 109-110 °C

Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (sL, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.07, 2.64 Hz 1H), 7.29-7.11 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.19 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (Cq), 129.2 (Cq), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 119.45 (CH), 119.40 (CH), 112.3 (Cq), 111.0 (CH), 67.0 (CH₂), 47.8 (2CH₂), 26.0 (2CH₃).

3-(Pipéridin-1-ylméthyl)-1H-indole (3)

A partir de 3 g de l'indole, 2.75 mL de formaldéhyde et 6.5 mL de pipéridine, on obtient selon le mode opératoire général, 5.5 g de **3-(Pipéridin-1-ylméthyl)-1H-indole**.

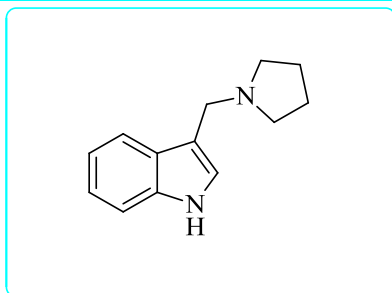
Rendement: 94 %

Point de fusion: 122 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28-7.12 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.62 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (Cq), 128.3 (Cq), 124.3 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 111.8 (Cq), 111.2 (CH), 54.3 (2CH₂), 53.7 (CH₂), 25.9 (2CH₂), 24.3 (CH₂).

3-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)-1H-indole (4)

A partir de 3 g de l'indole, 2.75 mL de formaldéhyde et 5.52 mL de pyrrolidine, on obtient selon le mode opératoire général, 4.62 g de **3-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)-1H-indole**.

Rendement: 90 %

Point de fusion: 144 °C

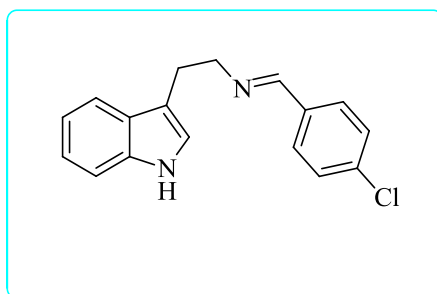
Aspect: Solide blanc

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (sL, 1H), 7.80 (d, *J*=7.47 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.32, 2.2 Hz 1H), 7.25-7.04 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.45 (t, 4H), 1.57 (t, 4H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (Cq), 128.4 (Cq), 124.1 (CH), 121.8 (CH), 119.46 (CH), 119.42 (CH), 112.4 (Cq), 111.1 (CH), 68.0 (2CH₂), 54.4 (CH₂), 26.0 (2CH₂).

9.2. Synthèse d'une imine**Mode opératoire**

Dans un ballon de 100 mL on introduit (0.8 g, 5 mmol) de tryptamine (0.71 g, 5.1 mmol) de 4-chloro benzaldéhyde dissout dans 20 mL éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. le mélange est refroidit, filtré et lavé avec l'éthanol.

N-(4-chlorobenzylidène)-2-(1H-indol-3-yl) éthanamine (5)

A partir de 0.8 g de tryptamine, 0.71 g de 4-chloro benzaldéhyde on obtient selon le mode opératoire précédant, 1.44 g de **N-(4-chlorobenzylidène)-2-(1H-indol-3-yl) éthanamine**.

Rendement: 96 %

Point de fusion: 112 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 -7.55 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.22-7.07 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

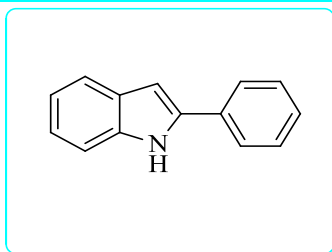
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (CH), 136.2 (2Cq), 135.4 (Cq), 129.9 (2CH), 129.1 (2CH), 127.7 (Cq), 123.2 (CH), 121.2 (CH), 118.9 (CH), 118.6 (CH), 112.6 (Cq), 111.7 (CH), 61.8 (CH_2), 27.0 (CH_2).

9.3. Synthèse de 2-phénylindole

Mode opératoire

Dans un ballon de 250 ml on introduit (1 mL, 10 mmol) de phénylhydrazine, (1.19 mL, 10 mmol) acétophénone et on ajoute (10 mL, 15.4 mmol) d'acide méthanesulfonique, puis on chauffe à 100 °C pendant 45 min. on ajoute de 50 g de glace pillée, puis 50 mL d'eau. On filtre le solide formé et le laver avec 3 x 20 mL H_2O . Le produit est recristallisé dans l'éthanol.

2-Phényl-1H-indole(6)



A partir de 1 mL de phénylhydrazine, 1.19 mL d'acétophénone on obtient selon le mode opératoire précédant, 1.36 g de 2-Phényl-1H-indole.

Rendement: 70 %

Point de fusion: 188-190°C

Aspect: poudre vert

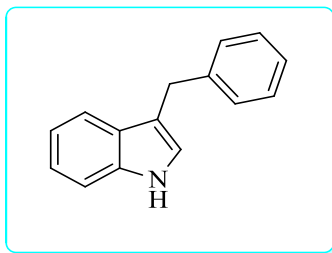
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.82 (s, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (Cq), 136.8 (Cq), 132.4 (Cq), 129.3 (2CH), 129.0 (Cq), 127.7 (Cq), 125.1 (2CH), 122.3 (CH), 120.6 (CH), 120.2 (CH), 110.9 (CH), 100.0 (CH).

9.4. Synthèse de 3-benzylindole

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL et sous agitation, on introduit (0.58 g, 5 mmol) d'indole dans 5 mL de dichlorométhane, puis on additionne triéthylamine (1.25 mL, 8.8 mmol), ensuite on ajoute le bromure de benzyle (0.6 mL, 5.1 mmol), et on laisse agiter 1h. Le produit obtenu est extrait, séché par MgSO_4 puis évaporé. Le résidu obtenu est ensuite recristallisé dans l'EtOH absolue.

3-Benzyl-1H-indole (7)

A partir de 0.58 g de l'indole, 0.6 mL de bromure de benzyle on obtient selon le mode opératoire précédant, 0.82 g de **3-Benzyl-1H-indole**.

Rendement: 85 %

Point de fusion: 106°C

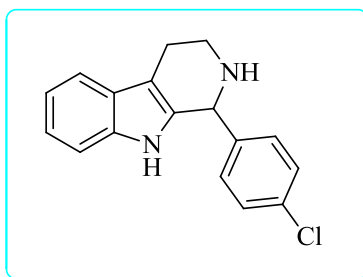
Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (sL, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.29-7.11 (m, 8H), 3.22 (s, 2H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.9 (Cq), 134.0 (Cq), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 128.0 (2CH), 127.8 (Cq), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 122.3 (CH), 120.9 (CH), 119.2 (Cq), 118.7 (CH), 20.9 (CH₂).

9.5. Synthèse de 1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole**Mode opératoire**

Un mélange de de tryptamine (0.3 g, 2 mmol) et de 4- chlorobenzaldéhyde (0.29g, 2.1 mmol) dans le toluène (10 mL) et l'acide benzoïque (0.048 g, 20 mol %) à température ambiante pendant 22 h. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'eau chaude, on filtre la solution aqueuse obtenue, après filtration on ajoute une solution d'hydroxyde d'ammonium 25% (3mL). Le solide résultant est recristallisé dans un mélange (Ethanol-Eau 3:5).

1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (8)

A partir de 0.3 g de tryptamine, 0.29 g de 4- chlorobenzaldéhyde on obtient selon le mode opératoire précédant, 0.5 g de **1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido [3,4-b] indole**.

Rendement: 72 %

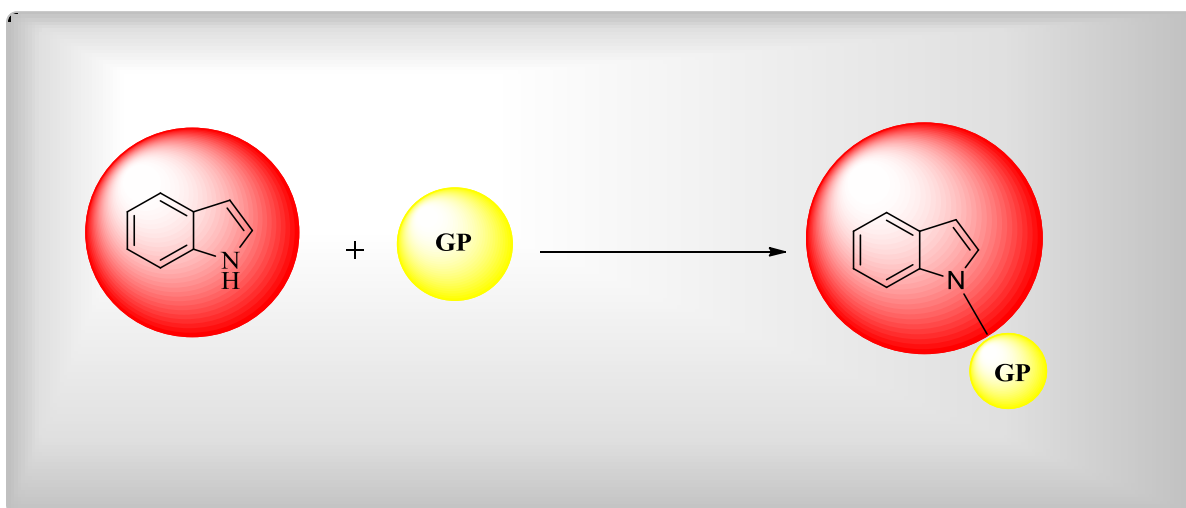
Point de fusion: 165-168 °C

Aspect: cristaux jaune

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (sL, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 6H), 5.26 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.66 (sL, 1H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 143.1 (Cq), 134.6 (Cq), 130.0 (Cq), 128.6 (Cq), 127.9 (2CH), 127.6 (2CH), 126.8 (Cq), 125.6 (CH), 124.0 (CH), 121.7 (CH), 120.5 (CH), 113.1 (Cq), 61.2 (CH), 45.9 (CH₂), 26.5 (CH₂).

Chapitre II: La chimie des groupements protecteurs



Chapitre 2: La chimie des groupements protecteurs

1. Introduction

La chimie des groupements protecteurs⁵⁷ occupe une place importante, où des fonctions sont momentanément protégées en préservant la fonctionnalité des autres. En synthèse organique, on appelle: groupement protecteur est caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection/déprotection de façon sélective.

Dans ce chapitre nous avons présenté les différents types de groupements protecteurs spécifiques de l'indole.

2. La protection

La protection est l'une des méthodes les plus importantes en chimie organique, elle est basée sur la modification ou le blocage temporaire d'une ou plusieurs fonctions dans un composé polyfonctionnel d'une manière sélective pour exploiter au maximum l'orthogonalité autrement dit la chimio ou/et la régiosélectivité (Schéma 49).

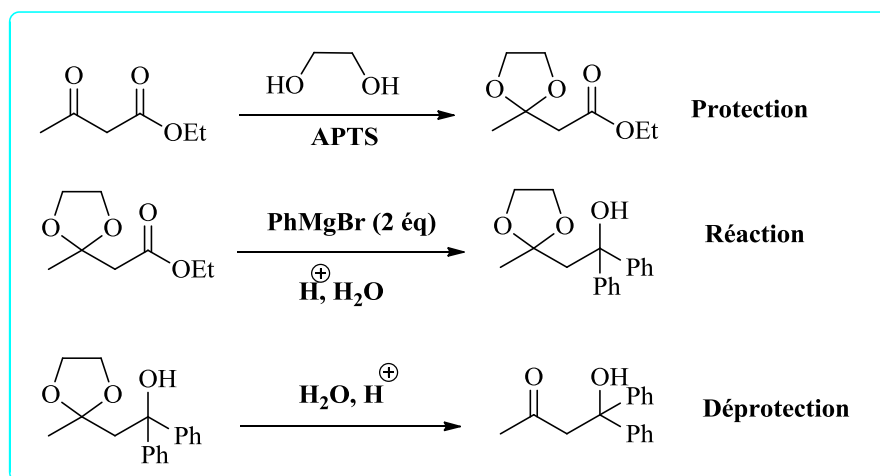


Schéma 49

⁵⁷ L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents of Organic Chemistry*, Wiley: New York, **1995**. (a) M.Yus, C. Behloul, D. Guijarro *synthesis* **2003**, 2179. (b) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Synthesis*. **2004**, 1274. (c) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron*. **2005**, 61, 6908. (d) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron*. **2005**, 61, 9319. (e) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Synthesis*. **2006**, 309. (f) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus. *ARKIVOC*. **2007**, vii, 41. (g) K.C. Nicolaou, E. Sorensen, *J. Classics in Total Synthesis, Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**.

2.1. Protection régiosélective

Deux fonctions, à première vue identiques, peuvent être protégées par le même agent de protection. Cependant, à cause de l'encombrement d'une des deux fonctions, la protection ne pourra pas avoir lieu sur les deux fonctions, on parle alors de protection régiosélective (Schéma 50).⁵⁸

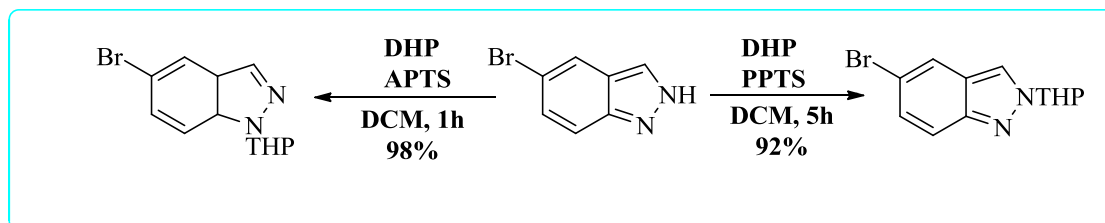


Schéma 50

2.2. Protection chimiosélective

Lorsque deux fonctions organiques ou plus se trouvent sur la même molécule, la protection chimiosélective s'impose, ce qui nous oblige à choisir un bon groupement protecteur et les bonnes conditions expérimentales (schéma 51).

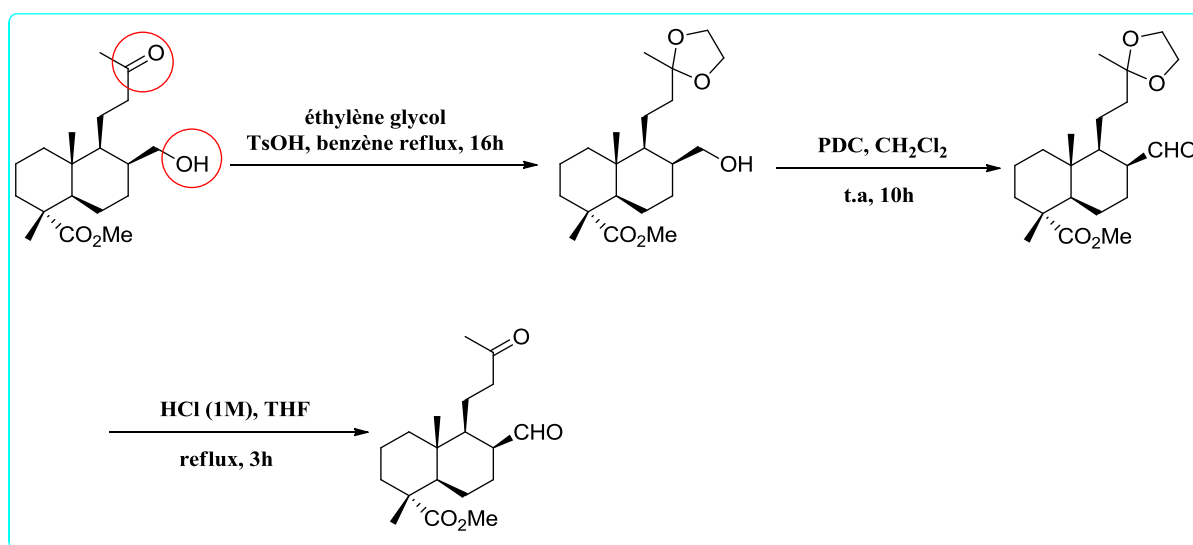


Schéma 51

⁵⁸ J. Slade, N.F. Pelz, W. Bodnar, J. W. Lampe, P.S. Watson, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6331.

3. Caractéristiques d'un bon groupement protecteur

Un groupe fonctionnel doit respecter 7 critères⁵⁹ afin d'être considéré comme un bon groupe protecteur, empêchant ainsi sa destruction ou inhibant sa réactivité lors d'une réaction chimique:

- Facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements.
- Stable dans les conditions de réactions ultérieures projetées.
- Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (RMN, SM, IR, etc...).
- Stable vis-à-vis les techniques de séparation et de purification comme la chromatographie.
- Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
- Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.

4. Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique

Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonctions (hydroxyles, amines, carboxyles) sont: Me (a), Ac (b), Boc (c), Bn (d), Bz (e), Fmoc (f), Cbz (Z) (g), Tr (h), R₃Si (i), Ts (j)...etc(Figure 7).

⁵⁹P. Kocienski, *Protecting groups*, Stuttgart, Thieme. 2004, 3rd edition, p. 3-19

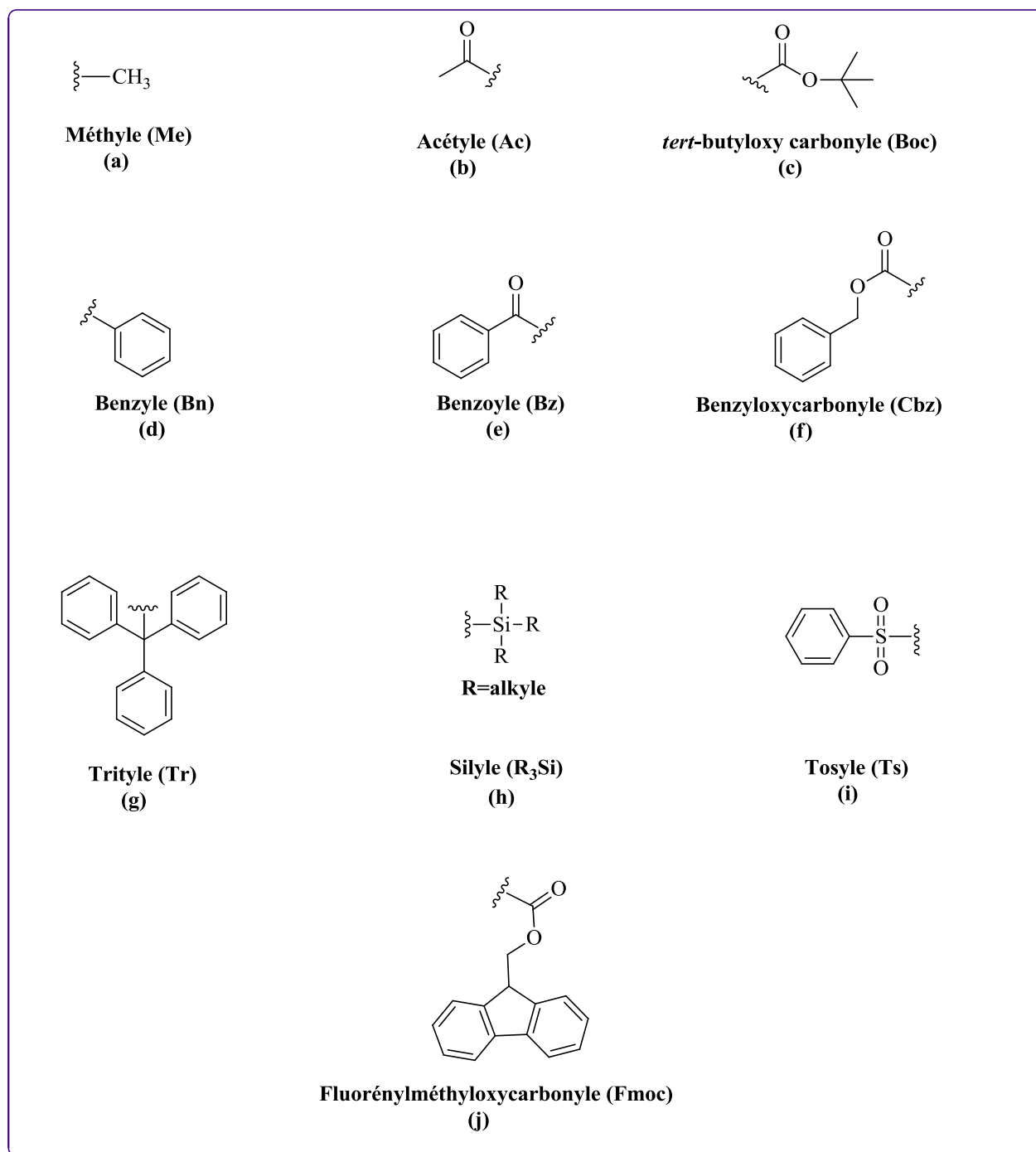


Figure 7

5. Rôle des groupements protecteurs en synthèse organique

La synthèse de molécule polyfonctionnelle nécessite souvent des étapes deprotection/déprotection séquentielles des fonctions réactives. L'orthogonalité des groupements protecteurs nécessite une planification studieuse des enchainements synthétiques afin de maintenir les fonctions organiques dans les molécules cibles.

5.1. Exemples de réactions mettant en jeu des groupements protecteurs

Lorsqu'il n'est pas possible de mettre en œuvre une réaction sélective pour faire réagir une seule fonction d'un composé polyfonctionnel, il faut protéger les autres fonctions.

La synthèse d'**Himastatine** (peptide cyclique actif contre les bactéries à gram positifs et une variété des tumeurs) est un exemple de choix d'introduction et de clivage des groupements protecteurs (Schéma 52).⁶⁰

⁶⁰T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 21.

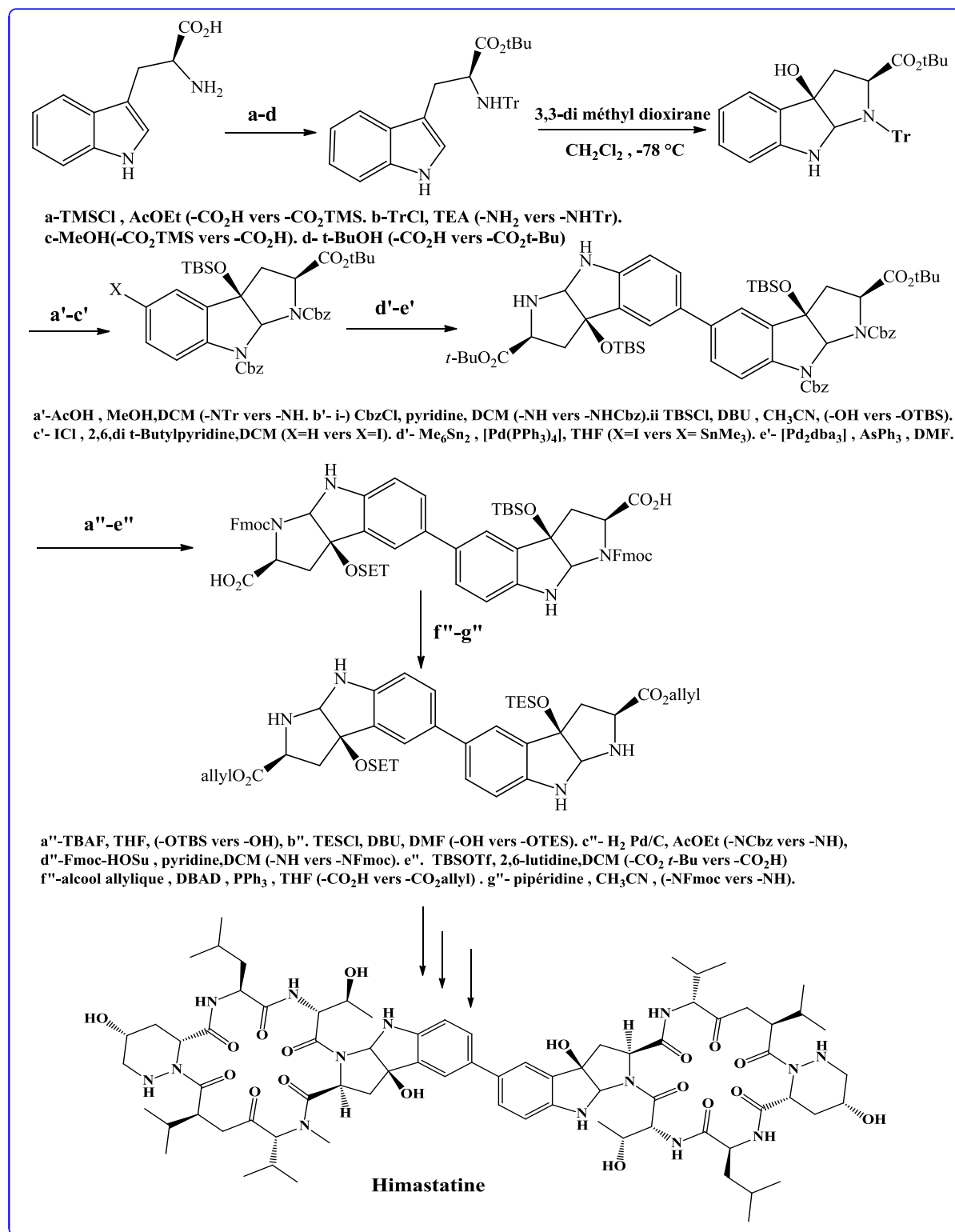


Schéma 52

6. Protection et déprotection des indoles

La protection orthogonale des indoles est particulièrement importante dans la découverte de nouvelles biomolécules, car les indoles et leurs dérivés sont les parties structurales les plus répandues dans les molécules. Généralement, la protection des indoles conduit à la formation d'amides, sulfamides et de carbamates, prenant en considération que les carbamates tels que *N*-Boc, *N*-Fmoc, *N*-Cbz, *N*-Troc.

Nous allons présenter dans cette partie les méthodes les plus courantes de protections des noyaux indoliques et les conditions de déprotection associées.

6.1. Protection par formation d'amides

Les amides sont fréquemment préparés à partir de chlorure d'acide ou d'anhydrides correspondant. D'autres réactifs et de méthodologies de couplage des amines ont été développés pour la formation des amides.

6.1.1. Le groupement acyle

L'acylation est une réaction importante à l'égard de la stabilité des esters correspondants dans certaines conditions.

➤ Introduction

La *N*-acétylindole est formé par acétylation de l'indole en présence de méthylate de sodium, anhydride acétique et la pyridine (schéma 53).⁶¹

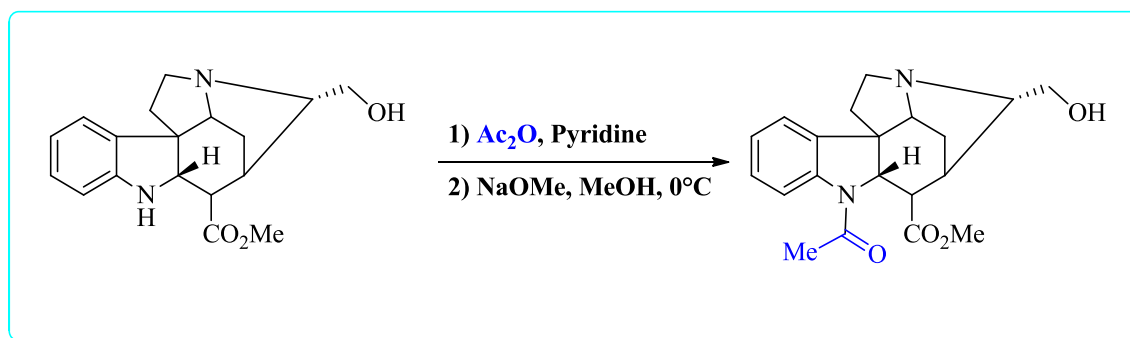


Schéma 53

⁶¹ M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7490.

➤ **Clivage**

La *N*-désacétylation du dérivé 1,3-diacétylé par action de la soude conduit très facilement au dérivé 3-acétylé (schéma 54).⁶²

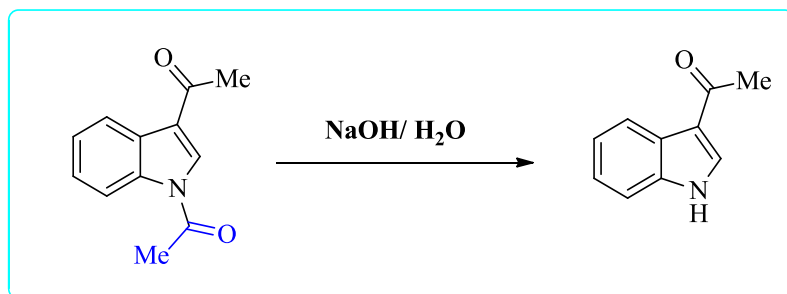


Schéma 54

6.1.2. Le groupement pivaloyle

Jusqu'en 2005, le groupement pivaloyle n'avait été utilisé sur les indoles que pour des études méthodologiques. En effet, en raison de l'encombrement stérique qu'il génère, il protège la position N1 mais aussi la position C2.

➤ **Introduction**

Dans le cadre de la synthèse de dérivés l'azaelliptoxine,⁶³ la pivaloylation des amines benzyliques dans les conditions de pivaloylation des amines secondaires conduisait exclusivement à la synthèse d'un dérivé indolique *N*-pivaloylé (schéma 55).

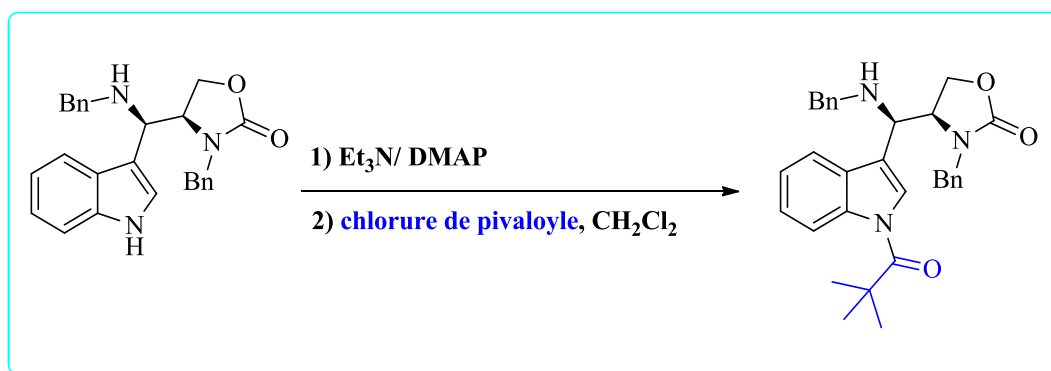


Schéma 55

➤ **Clivage**

En 2005, Menéndez *et al.*⁶⁴ ont décrit une méthode efficace de dépivaloylation des noyaux indoliques simples et fonctionnalisés par le Diisopropylamidure de lithium (schéma 56).

⁶² R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, 354.

⁶³ J. Routier; S. calancea; M.D. marion, V.DYannick; *Eur. J. Org. Chem*, **2008**, 5687.

⁶⁴ C. Avendano, S. J. Domingo, J. C. Menéndez. *Synlett*, **2005**, 1, 107.

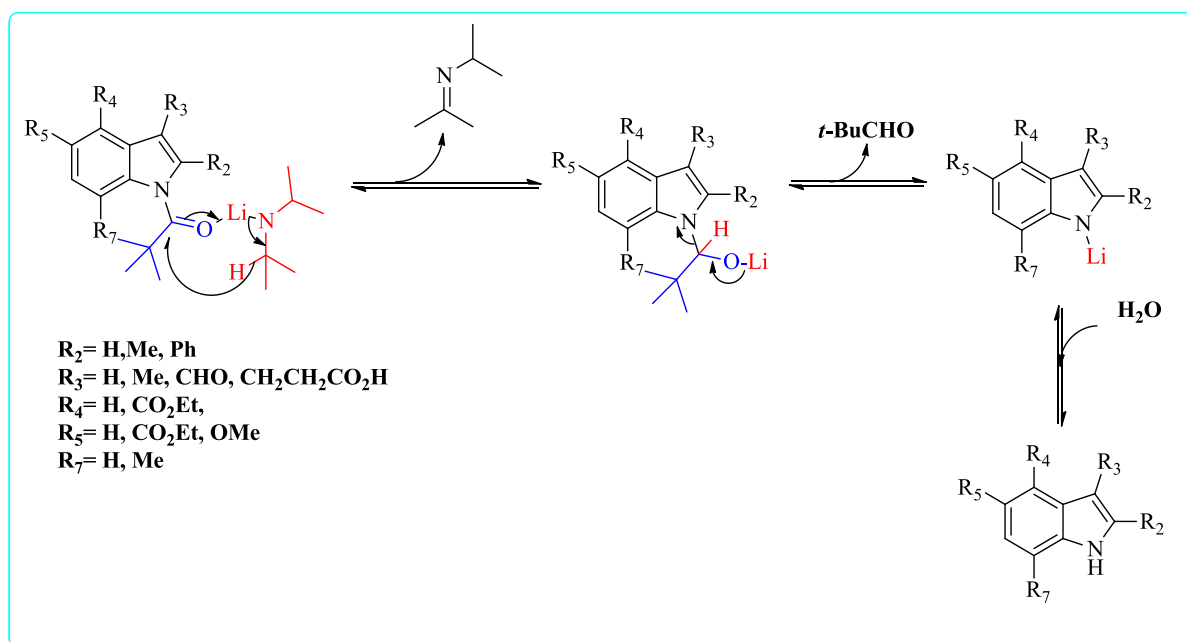


Schéma 56

6.2. Protection par les groupements arylsulfonyles

Les groupements tosylé ou phénylsulfonylé sont très utilisés en chimie des indoles.^{65,66} En plus de l'accès facile et peu onéreux à leurs chlorures, ils forment généralement des produits solides et stables. Ils permettent d'éviter la dimérisation en milieu acide et l'addition électrophile sur la double liaison C2-C3.⁶⁷ De plus, ils permettent d'orienter la formation de l'anion en position 2 sous l'action d'une base forte telle que *tert*-butyllithium.

6.2.1. Le groupement tosylé

Dans le cas de la bromation de 3-méthylindole en présence de NBS (*N*-bromosuccinimide), il est nécessaire de protéger l'indole par un groupement tosylé (schéma 57).⁶⁸

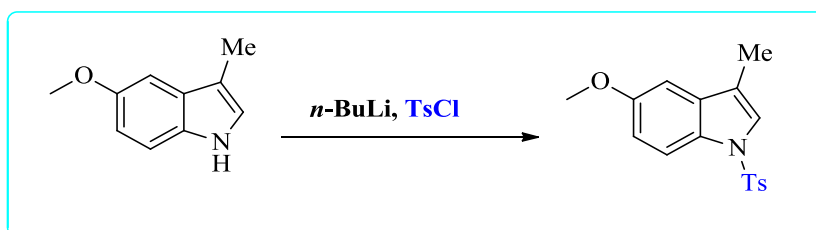


Schéma 57

⁶⁵ J. C. M. G. Saulnier, G.W. Gribble. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757.

⁶⁶ D. M. Ketcha, W.G.Gribble. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5451.

⁶⁷ R. Liu, P. Zhang, T. Gan, M.J. Cook. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7447.(b) P. Zhang, R. Liu, J. Cook, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3103.

⁶⁸ R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7447.

➤ **Clivage**

*J. S. Bajwa et al.*⁶⁹ ont décrit une méthode efficace de déprotection de *N*-tosylindole par le carbonate de césium dans THF-MeOH avec des bons rendements (schéma 58).

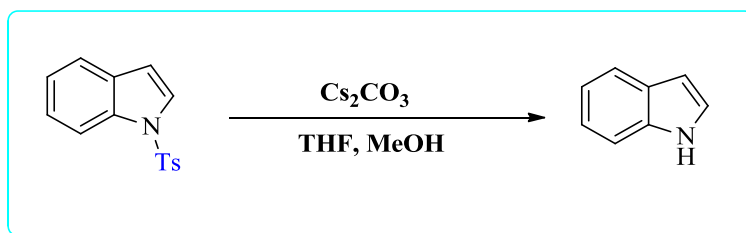


Schéma 58

6.3. Protection par les carbamates

La protection de l'azote des noyaux indoliques sous forme d'un carbamate et notamment par le groupement *tert*-butoxycarbonyl a connu ces dernières années un regain d'intérêt en raison de son caractère *ortho*-directeur. La protection se fait dans des conditions basiques douces.

6.3.1. Le groupement benzyloxycarbonyl (Cbz)

Le groupement benzyloxycarbonyl Cbz est largement utilisé en chimie des peptides et a trouvé une large gamme d'application en synthèse des nucléosides pour la protection de la fonction amine et hydroxyle.

➤ **Introduction**

La synthèse de vindorosine fût réalisée par *Winkler et al.*⁷⁰ en utilisant le Cbz pour protéger la *N*-indolique (schéma 59).

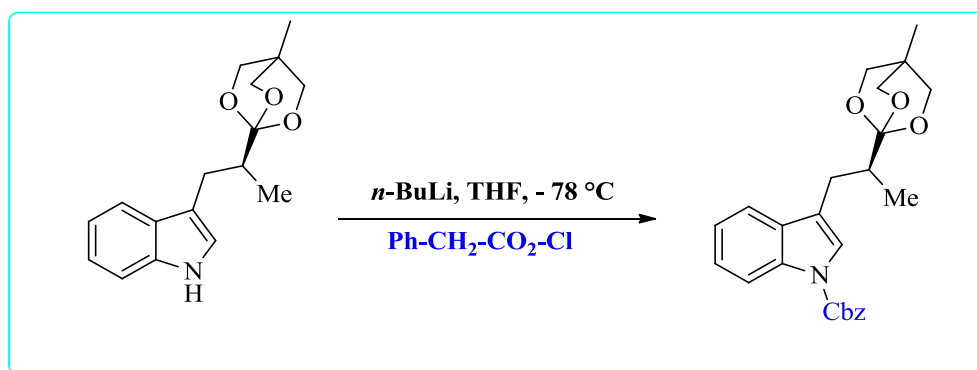


Schéma 59

⁶⁹ J. S. Bajwa, G. P. Chen, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 6425.

⁷⁰ G. A. Cordell, *The alkaloids*. Academic Press, **1998**, 51, 133.

➤ Clivage

La déprotection *N*-Cbz est couramment effectuée dans les conditions d'hydrogénation catalytique. L'hydrogénolyse du vindorosine protégé abouti à la déprotection de *N*-Cbz (schéma 60).⁶⁹

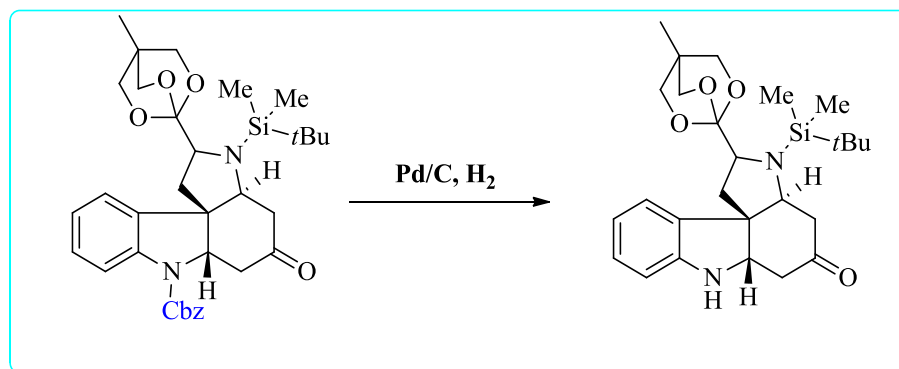


Schéma 60

6.3.2. Le groupement *tert*-Butyloxycarbonyle (Boc)

Le groupement Boc a été introduit pour la première fois en 1957 dans la synthèse des peptides, ce groupement est très utilisé ces dernières années, dû à sa stabilité vis-à-vis l'hydrogénation catalytique, aux milieux acides doux et sa résistance aux attaques nucléophiles.

➤ Introduction

Parmi les méthodes les plus courantes, l'utilisation du 4-diméthylaminopyridine (DMAP)⁷¹ dans le CH_2Cl_2 permet d'introduire le groupement Boc sur des indoles avec des substituants en position 3 (schéma 61).

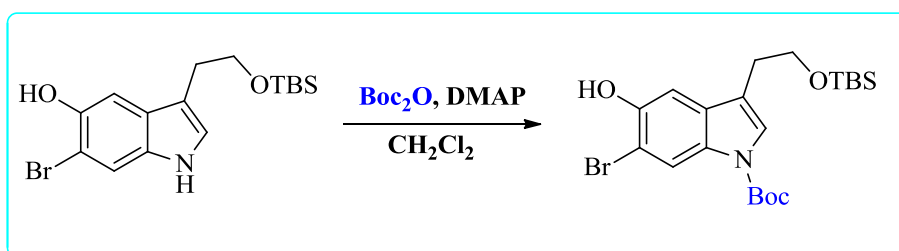


Schéma 61

➤ Clivage

La méthode la plus utilisée de déprotection de ce groupement requiert des conditions acides fortes telles que le mélange TFA/ CH_2Cl_2 1:1 mais n'est pas toujours applicable aux substrats complexes ou au contraire, aux indoles non substitués qui peuvent dimériser. Des

⁷¹ R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7447.

méthodes douces de déprotection de ce groupement ont été mises au point pour pallier ce problème.

L'équipe de Liu⁷⁰ a mis au point en 1997 une méthode de déprotection mettant en jeu le thiophényle. Cette méthode originale permet de déprotéger les noyaux indoliques dans des conditions très douces (schéma 62).

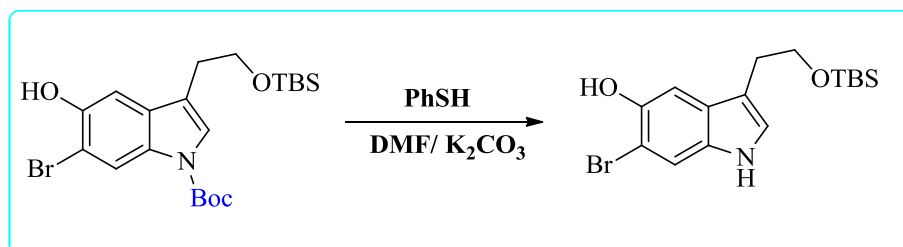


Schéma 62

6.3.3. 2, 2, 2-trichloroéthoxycarbonyl(Troc)

Le groupement protecteur Troc est un excellent groupement protecteur des indoles, grâce à sa stabilité en milieu acide.

➤ Introduction

La synthèse de *PACHYSIPHINE* nécessite une étape de protection de *N*-indolique. Le traitement de l'intermédiaire (1) par le Troc en présence du NaOH dans le dichlorométhane à température ambiante permet d'avoir le produit(2) protégé (schéma 63).⁷²

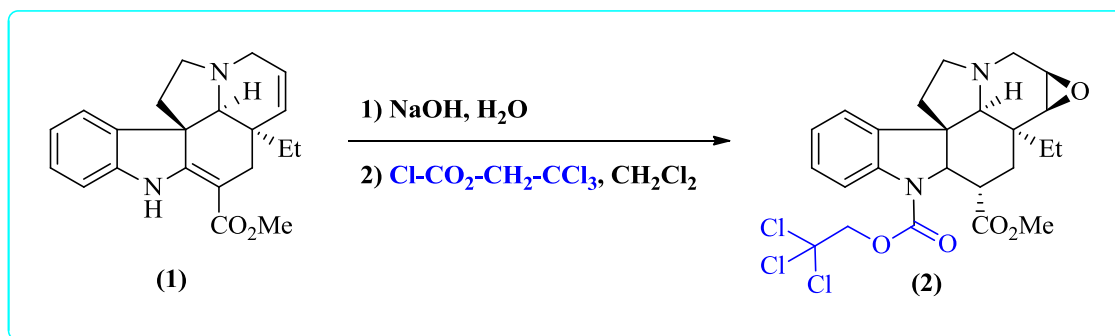


Schéma 63

➤ Clivage

La déprotection de l'intermédiaire⁶⁹ (3) se fait dans un milieu hétérogène contenant le zinc et le méthanol (schéma 64).

⁷² G.A. Cordell, *The alkaloids*. Academic Press, 1998, 51, 91.

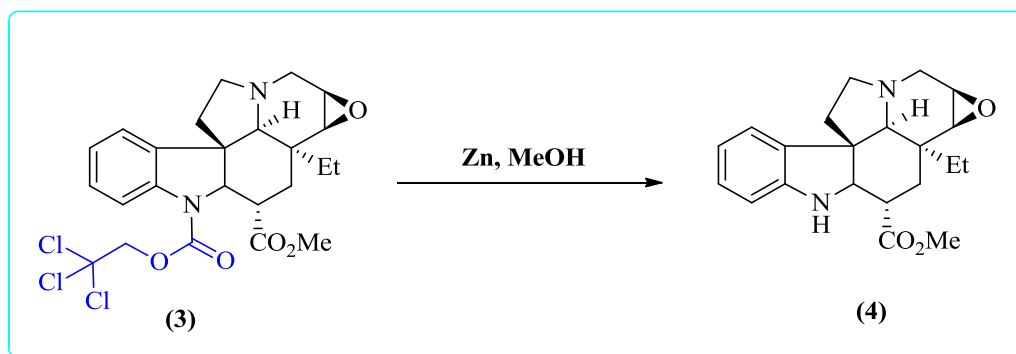


Schéma 64

6.4. Protection par le groupement Silyle

La silylation des noyaux indoliques a été principalement utilisée afin de stabiliser les 3-halogénoindoles, qui sont instables s'ils ne sont pas *N*-protégés. L'intérêt des 3-halogénoindoles réside dans le fait qu'ils peuvent être utilisés pour effectuer des échanges halogène-métal sur la position 3.

➤ Introduction

Une méthode efficace et chimiosélective de diméthylphénylsilylation des indoles a été reportée par Mizuno et al.⁷³ utilisant un catalyseur régénérable acétate de Rhodium (schéma 65).

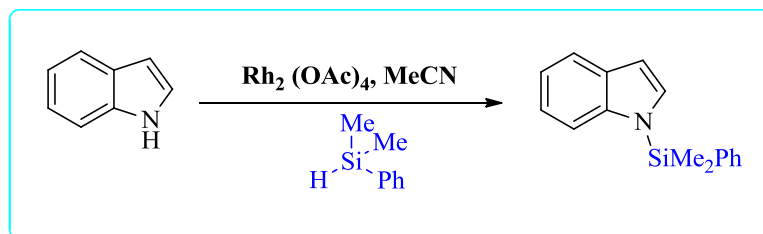


Schéma 65

➤ Clivage

Ce type des indoles silylés est généralement clivé dans un milieu basique. Le TBDMS est clivé sélectivement par le fluorure de *tétra*-butyle ammonium (TBAF) (schéma 66).

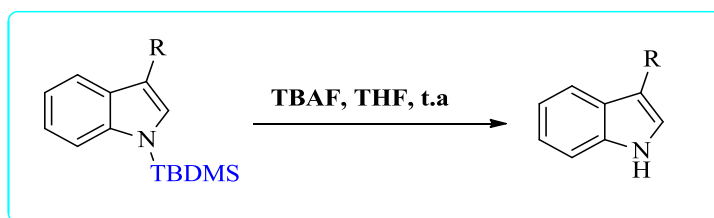


Schéma 66

⁷³ S. Itagaki, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 9269.

6.5. Protection par le groupement Benzyle

La protection *N*-Bn est largement utilisée en synthèse organique vu la stabilité de ce motif dans diverses conditions réactionnelles.

➤ Introduction

Mac Millan *et al.*⁷⁴ ont rapporté un protocole de *N*-benzylation des indoles en présence d'une base forte (NaH) (schéma 67).

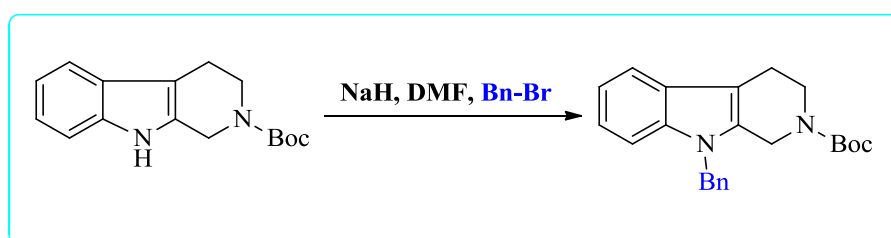


Schéma 67

➤ Clivage

Le groupement benzyle facile à cliver par hydrogénolyse et par la réduction qui nécessite la dissolution des métaux et ainsi un traitement par des acides de Lewis, dans ce qui suit, on a cité quelques exemples de débenzylation:

Le groupement *N*-Bn peut être clivé par un acide de Lewis comme AlCl_3 dans le benzène, le groupement benzyle est déprotégé sous forme de dimère (schéma 68).⁷⁵

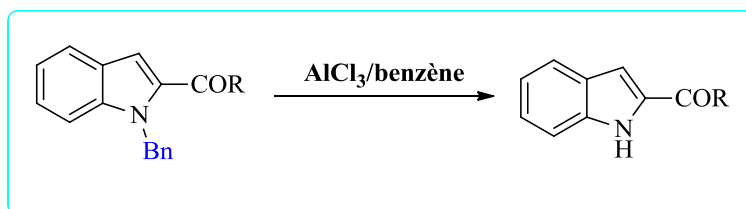


Schéma 68

La synthèse de la *NORPHENSÉRINE*⁷⁶ nécessite une étape de protection, dans ce cas le benzyle est clivé par l'hydroxyde de palladium sur charbon actif (schéma 69).

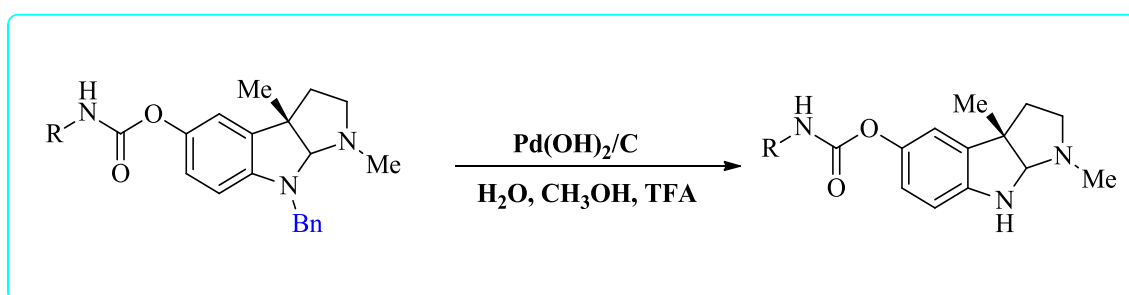


Schéma 69

⁷⁴ A. Mastracchio, D.W. C. MacMillan, *Nature*, **2011**, 185, 475.

⁷⁵ Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama, *synthesis*, **1984**, 738.

⁷⁶ Q. S. Yu, X. F. Pei, H. W. Holloway, N. H. Greig, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2895.

Conclusion

Dans la continuité des travaux menés au sein du Laboratoire des produits naturelle d'origine végétale et de synthèse organique sur le développement de la chimie des groupements protecteurs, nous nous sommes intéressés dans cette partie de thèse à protégé le noyau indolique par le bromure de benzyle et le chlorure de trityle.

Résultats et discussion

7. Résultats et discussion

7.1. Protection des indoles par le chlorure de trityle

Trityle (triphénylméthyle) est l'un des groupements protecteurs couramment utilisés pour la protection sélective des alcools primaires, amines, carbohydrates, peptides et des nucléotides, grâce à leur effet stérique.

Nous avons utilisé la méthode de protection des indoles en milieu basique pour obtenir les *N*-tritylindoles à partir des dérivés d'indole et le chlorure de trityle (Schéma 70).

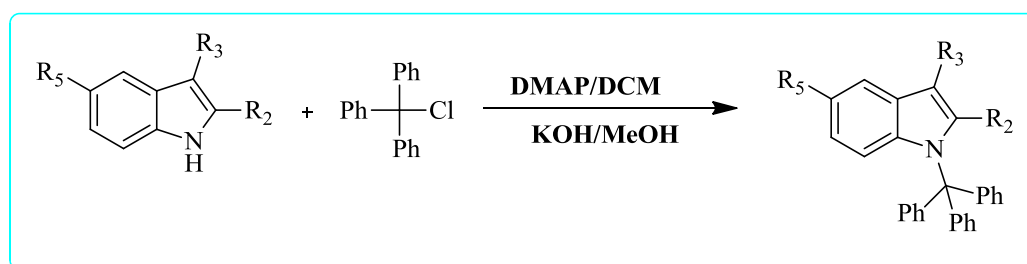


Schéma 70

7.1.1. Mécanisme réactionnel

La réaction de l'indole avec le chlorure de trityle évolue selon une réaction de substitution nucléophile d'ordre 1. Et elle s'effectue en 2 étapes:

La première étape: monomoléculaire, lente, au cours de laquelle a lieu la rupture hétérolytique de la liaison C-Cl, et la formation du carbocation, ce dernier réagit avec le DMAP pour former l'intermédiaire (A).

La deuxième étape: très rapide, au cours de laquelle le nucléophile (ici le sel indolique) réagit avec l'intermédiaire (A) (Schéma 71).

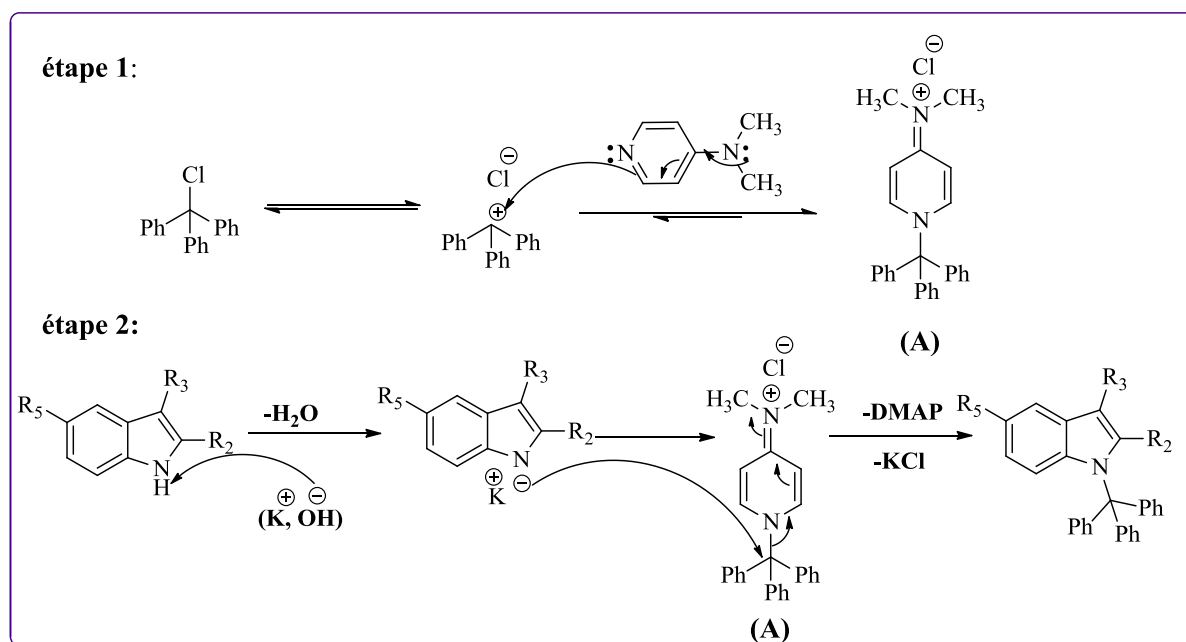


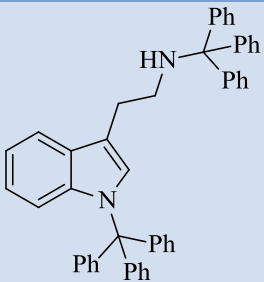
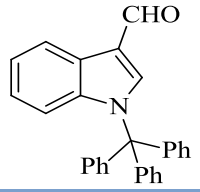
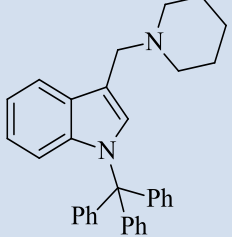
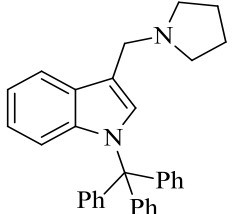
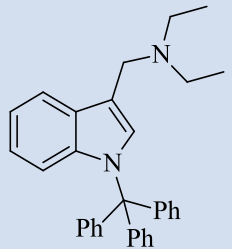
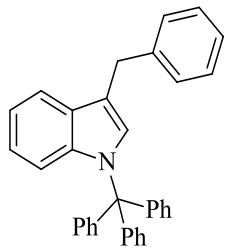
Schéma 71

7.1.2. Résultats obtenus

On remarque que les produits protégés ont obtenus avec des bons à excellents rendements.

Tableau 2. Protection des dérivés d'indole par le groupement trityle.

Entrée	Produits	Temps (h)	Tf (°C)	Rdt (%)
1		12	223	85
2		12	224	82
3		12	161	90
4		12	78	80

5		12	71	78
6		12	126	89
7		12	157	77
8		12	131	75
9		12	145	76
10		12	190	85

7.2. Protection des indoles par le bromure de benzyle

Le benzyle est l'un des groupements protecteurs couramment utilisés pour la protection des indoles dans la synthèse de différentes classes de composés organiques à intérêt biologique et pharmaceutique, puisqu'il est facilement introduit, stable vis-à-vis de diverses

conditions réactionnelles et facile à cliver par hydrogénolyse et par la réduction qui nécessite la dissolution des métaux et ainsi un traitement par des acides de Lewis.⁷⁷

Nous avons utilisé la méthode de protection des indoles en milieu alcalin pour obtenir les *N*-benzylindoles à partir des dérivés d'indole et le bromure de benzyle (schéma 72).

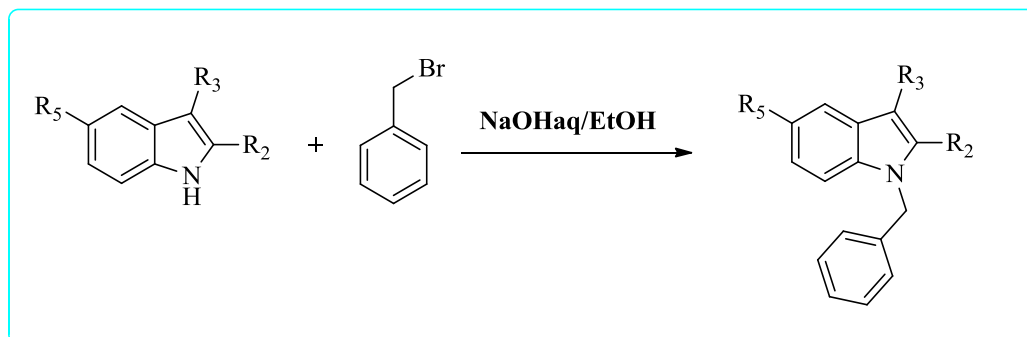


Schéma 72

7.2.1. Mécanisme réactionnel

La réaction de benzylation s'effectue en 2 temps: on forme le sel de sodium de l'indole par action de l'hydroxyde de sodium dans l'éthanol, puis celui-ci réagit avec le bromure de benzyle selon une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 (schéma 73).

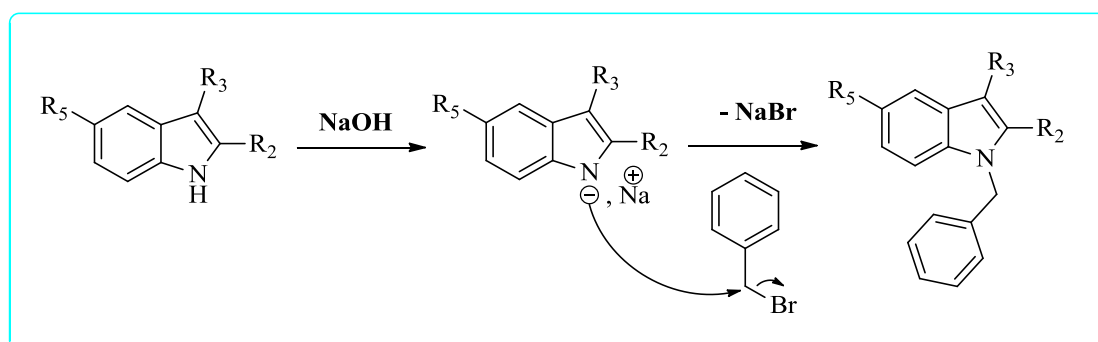


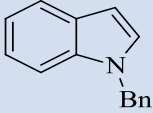
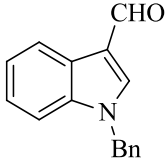
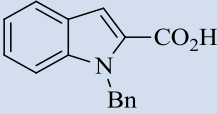
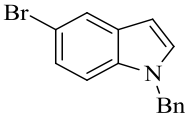
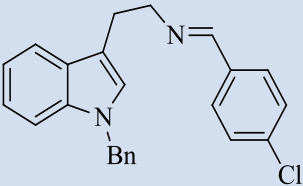
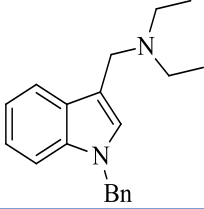
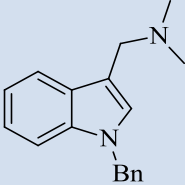
Schéma 73

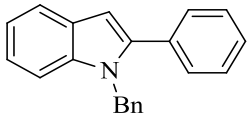
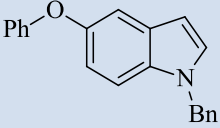
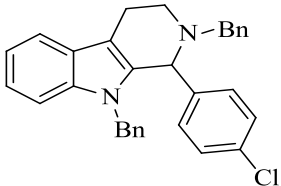
7.2.2. Résultats obtenus

On a résumé les résultats de la benzylation des dérivés d'indoles dans le tableau ci-dessous et on remarque que les produits protégés ont été obtenus avec des bons à excellent rendement (tableau 3).

⁷⁷ P. Kocienski. *J. Protecting Groups*, Thieme: Stuttgart, 3rd Ed, 2005.

Tableau 3. Protection des dérivés d'indole par le groupement benzyle

entrée	Produits	Temps (min)	Tf (°C)	Rdt (%)
11		60	253-254	90
12		60	195-198	95
13		90	205-208	92
14		60	210-213	94
15		60	144-146	95
16		90	114-115	82
17		90	130-131	80

18		60	124-125	88
19		40	131-132	85
20		45	154-155	78

Etude spectrale

7.3. Etude spectrale

Les produits protégés obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C).

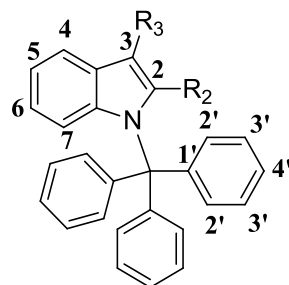
Tritylation des indoles

Première série

❖ RMN ^1H

Les *N*-tritylindoles obtenues de l'indole et ses dérivés et le chlorure de trityle.

Tableau 4. RMN ^1H protection des dérivés d'indole par le groupement trityle



Comp	6xH2'	6xH3'	3xH4'	R2	R3	H4	H5	H6	H7
1	7.26-7.19 (m, 15H)			(R2=H) 6.83-6.77 (m, 2H)	(R3=H) 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	7.34-7.28 (m, 2H)	7.10 (ddd, J= 8.1, 8.0, 1.0 Hz, 1H)	6.83-6.77 (m, 2H)	7.34-7.28 (m, 2H)
2	7.28-7.18 (m, 11H)	7.47-7.42 (m, 6H)	7.28-7.18 (m, 11H)	(R2=CH ₃) 1.79 (s, 3H)	(R3=H) 6.57 (s, 1H)	7.06-7.01 (m, 2H)	6.77 (ddd, 1H, J= 11.0, 8.2, 1.1)	7.28-7.18 (m, 11H)	7.06-7.01 (m, 2H)
4	7.33-7.18 (m, 15H)			(R2=CO ₂ H) 11.47 (sL, 1H)	(R3=H) 6.90 (s, 1H)	7.58 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H)	7.00 (ddd, J= 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H)	7.15 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H)	7.41 (dd, J= 8.2, 2.9 Hz, 1H)
5	7.21-7.02 (m, 10H)			(R2=H) 6.84-6.70 (m, 2H)	(R3=CH ₂ CH ₂ NHTr) 6.95-6.79 (m, 20H,	7.28-7.24 (m, 3H)	6.84-6.70 (m, 2H)	7.28-7.24 (m, 3H)	

				H _{arom}) 2.74 (t, 2H, CH ₂), 2.31 (t, 2H, CH ₂), 1.58 (s, 1H, NH)			
6	7.31-7.25 (m, 12H)	7.48-7.45 (m, 6H)	(R ₂ =H) 7.49 (s, 1H)	(R ₃ =CHO) 9.96 (s, 1H)	8.20 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)	7.48-7.45 (m, 6H)	
7	7.35-7.19(m, 12H)	7.48-7.41 (m, 8H)		(R ₃ = CH ₂ - pipéridine) 3.05 (s, 2H, CH ₂), 2.05- 1.87 (m, 4H, 2CH ₂), 1.39- 1.29 (m, 6H, 3CH ₂)	7.48-7.41 (m, 8H)		
				(R ₃ =CH ₂ - pyrrolidine)			

8	7.24-7.14 (m, 12H)	7.45-7.29 (m, 7H)	3.75 (s, 2H, CH ₂), 2.54-2.50 (m, 4H, 2CH ₂), 1.63-1.59 (m, 4H, 2CH ₂)	7.79 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 1H)	7.45-7.29 (m, 7H)	
9	7.37-7.24 (m, 12H)	7.53-7.50 (m, 8H)	(R3= CH ₂ -N-CH ₂ CH ₃) ₂ 3.03 (s, 2H, CH ₂), 2.58-2.54 (m, 4H, 2CH ₂), 1.18-1.14 (m, 6H, 2CH ₃)	7.53-7.50 (m, 8H)		
10	7.37-7.29 (m, 17H)	7.50-7.46 (m, 8H)	(R3= benzyle) 3.33(s, 2H, CH ₂) 7.50-7.46 (m, 8H, H _{arom})	7.37-7.29 (m, 17H)	7.50-7.46 (m, 8H)	7.37-7.29 (m, 17H)

Interprétation générale des spectres RMN ^1H (Tableau 4)

Les résultats spectroscopiques en résonance nucléaire magnétique (RMN ^1H) permettent à détecter les signaux principaux communs:

- Les protons aromatiques du groupement trityle sort entre [7.53-7.02] ppm.
- Les protons aromatiques de l'indole (H2, H3, H4, H5, H6, H7) apparaissent à [8.20-6.57] ppm
- Les substituant en position 2 et 3:

Le groupement méthyle sort à 1.79 ppm sous singulet (produit 2).

- Le proton de la fonction acide apparait à 11.47 ppm sous forme d'un singulet large (produit 4).

- Dans le spectre du tryptamine doublement protégé (produit 5) on voit:

-un triplet à 2.74 ppm d'intégration 2H correspond au CH_2 lié directement à l'atome d'azote ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$).

-un autre triplet à 2.31 ppm d'intégration 2H correspond au CH_2 lié à un autre $\text{-CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N})$.

-un singulet à 1.58 ppm correspond au NH lié au groupement trityle.

- produit (6) le proton de la fonction aldéhyde apparait à 9.96 ppm sous forme singulet.

- dans les produits dérivés de la gramine on voit les signaux suivant:

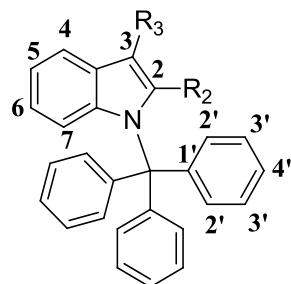
-Le produit (7), un singulet à 3.05 ppm correspond au CH_2 , et un multiplet à 2.05-1.87 ppm correspond au 2 x CH_2 . Un autre multiplet dans la zone des champs forts entre [1.39-1.29] ppm correspond aux 3 méthylènes du cycle pipéridine.

- dans le spectre du produit (8), on voit, un singulet d'intégration 2H correspond au $\text{CH}_2\text{-N}$, et donne la zone de blindage on voit deux multiplets à 2.52 et 1.61 ppm d'intégration 4H pour chaque signale correspond au $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ respectivement du cycle pyrrolidine.

-Un signal sous forme singulet à 3.03 ppm d'intégration 2H correspond au CH_2

-Un autre signal sous forme d'un multiplet entre [2.58-2.54] ppm d'intégration 4H correspond aux (2x CH_2). Et un autre multiplet d'intégration 6H correspond aux 2 CH_3 .

-dans le spectre du produit (10), le méthylène du groupement benzyle apparait à 3.33 ppm.

✓ RMN ¹³CTableau 5. RMN ¹³C protection des dérivés d'indoles par le groupement trityle

comp	3xC1'	6xC2'	6xC3'	3xC4'	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	Cq-(Ph) ₃	Sub.en position 2 ou 3
1	146.8	127.3	130.7	126.0	129.6	110.9	127.8	122.8	121.7	125.4	119.2	136.9	59.8	-
2	146.3	127.9	130.7	127.3	135.0	109.7	128.6	122.4	120.5	125.6	118.6	132.7	60.5	R ₂ =CH ₃ , 15.3 (CH ₃)
4	148.2	127.9	128.2	127.7	137.0	112.7	127.0	121.8	119.7	123.3	105.3	148.2	81.0	R ₂ =CO ₂ H, 164.4
5	136.3	126.4	128.1	125.6	125.6	112.3	136.2	118.2	120.8	122.0	110.6	136.3	70.3	R ₃ =CH ₂ CH ₂ -NHTr, 145.5, 128.1, 67.3, 43.4, 25.4
6	148.2	127.9	128.2	127.0	144.0	121.2	124.5	123.9	122.5	123.9	112.8	144.5	81.0	R ₃ =CHO, 186.5
7	144.0	128.0	128.8	127.3	127.0	112.9	127.8	117.7	120.6	121.8	112.2	141.2	86.7	R ₃ =CH ₂ -pipéridine, 52.2, 45.5, 23.0
8	147.0	129.1	129.2	128.0	127.3	111.2	128.4	119.4	121.8	124.1	107.7	136.1	86.9	R ₃ =CH ₂ -pyrrolidine, 54.3, 26.0, 24.4
9	144.0	128.0	128.8	127.3	127.0	113.2	127.8	119.8	121.6	124.0	111.3	136.2	87.0	R ₃ =CH ₂ -N(CH ₂ CH ₃) ₂ , 57.6, 46.6, 11.9
10	146.9	127.3	128.8	121.9	124.3	111.2	126.8	119.7	111.4	119.5	104.3	144.0	87.1	R ₃ =Benzyle, 136.2, 128.0, 127.8, 120.7, 22.7

Interprétation générale des spectres RMN ^{13}C (Tableau 5)

Les spectres RMN ^{13}C permet de vérifier les structure de nos composés, dans ce qui suit on donne les pics caractéristiques

- Les carbones hybridés $\text{sp}^2(\underline{\text{C}}\text{H})$ de l'indole apparaissent entre [125.4-104.3] ppm.
- les carbones tertiaires de l'indole sort entre [148.2-109.7] ppm.
- les CH aromatiques du groupe trityle résonnent dans la zone [130.7-121.9] ppm.
- L'apparition des carbones tertiaires aromatiques du groupe trityle entre [136.3-148.2] ppm.
- le carbone caractéristique tertiaire du groupe trityle sort à [87.1-59.8] ppm.

✓ RMN ^1H

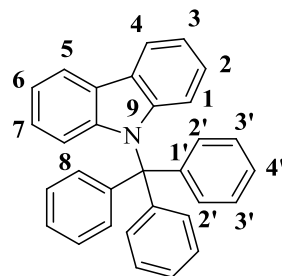


Tableau 6. RMN ^1H protection du carbazole par le trityle.

Comp	6xH2'	6xH3'	3xH4'	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
3	7.33-7.20 (m, 20H)			7.41-7.39 (m, 2H)	7.33-7.20 (m, 20H)			8.07 (dd, 1H)	7.33-7.20 (m, 20H)		7.41-7.39 (m, 2H)

Interprétation du spectre RMN ^1H (Tableau 6)

Dans le spectre RMN ^1H de ce produit on voit l'apparition d'un doublet dédoublé à 8.07 ppm d'intégration 1H correspond au proton H5 et un multiplet à [7.41-7.39] ppm correspond aux protons H1, H8. Les 20 protons (Les protons du groupement trityle et H2, H3, H4, H8, H9) résonnent sous forme d'un multiplet entre [7.33-7.20] ppm.

✓ RMN ^{13}C

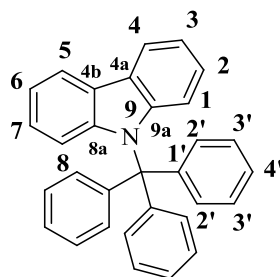


Tableau 7. RMN ^{13}C protection du carbazole par le trityle

comp	3xC1'	6xC2'	6xC3'	3xC4'	C1	C2	C3	C4	C4a	C4b	C5	C6	C7	C8	C8a	C9a	$\underline{\text{C}}\text{q}-(\text{Ph})_3$
3	146.8	127.2	127.9	125.8	110.5	123.3	120.3	123.3	119.4	119.4	123.3	120.3	123.3	110.5	139.4	139.4	82.05

Interprétation du spectre RMN ^{13}C (Tableau 7)

L'analyse spectrale de ce composé montre l'existence de deux pics à champ magnétique faible à 146.8 et 139.4 ppm correspondants aux carbones quaternaires 3xC1' et (C1a, C9a) respectivement. Les autres carbones tertiaires (6C3'), (6C2'), 3C4', (C3, C5, C6, C8), (C4, C7) et (C2, C9) apparaissent selon l'ordre suivant 127.9, 127.2, 125.8, 123.3, 120.3 et 110.5 ppm, alors que les autres carbones quaternaires équivalents (C8a, C4b) et Cq du groupement trityle résonnent à 119.4 et 82.05 ppm respectivement.

✚ Benzylation des indoles

Deuxième série

✓ RMN ¹H

Les N-benzylindoles obtenues de l'indole et ses dérivés et le bromure de benzyle.

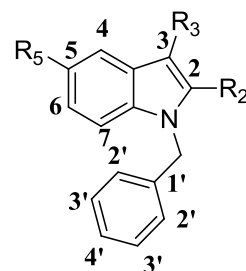


Tableau 8. RMN ¹H Protection des dérivés d'indole par le groupement benzyle

Comp	2xH2'	2xH3'	H4'	R2	R3	H4	R5	H6	H7	CH ₂ -benzylique
11	7.66 – 7.07 (m, 9H)			R2=H 7.66 – 7.07 (m, 9H)	R3=H 6.63 (d, J= 2.98 Hz, 1H)	8.08 (d, J= 8.6 Hz, 1H)	R5=H 7.66 – 7.07 (m, 9H)			5.22 (s, 2H)
12	7.38-7.27 (m, 6H)			R2=H 7.73 (s, 1H)	R3=CHO 9.95 (s, 1H)	8.33 – 8.29(m, 1H)	7.20-7.16 (m, 2H)		7.38-7.27 (m, 6H)	5.35 (s, 2H).

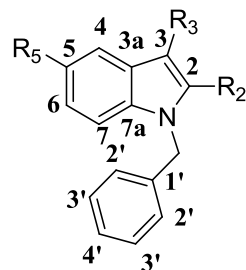
13	7.36 – 7.17 (m, 7H)	R2=CO ₂ H 9.00 (s, 1H)	7.36 – 7.17 (m, 7H)	7.62 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H)	7.08 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H)	7.36 – 7.17 (m, 7H)	7.40 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H)	5.34 (s, 2H)
14	7.33 – 7.17 (m, 7H)	R2=H 7.33 – 7.17 (m, 7H)	R3=H 6.46(d, J = 3.05 Hz, 1H)	7.71 (s, 1H)	R5= Br	7.08 (dd, J = 7.55, 2.14, 1H)	7.33 – 7.17 (m, 7H)	5.32 (s, 2H)
15	7.47-7.30 (m, 6H)	R2=H 7.05 (s, 1H)	R3= CH ₂ CH ₂ N=C H-C ₆ H ₄ -Cl 8.74 (s, 1H, N=CH); 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H _{arom}), 7.73 (d, J = 8.39 Hz, 2H, H _{arom}), 4.06 (t, 2H, CH ₂); 3.35 (t, 2H, CH ₂)	8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H)	7.47-7.30 (m, 6H)	7.17-7.07 (m, 2H)		5.28 (s, 2H)
16	7.38 – 7.23 (m, 6H)	R2=H 7.18 – 7.07 (m, 3H)	R3=CH ₂ - N(CH ₂ CH ₃) ₂ 3.91 (s, 2H, CH ₂), 2.64 (q, 4H, 2CH ₂), 1.19 (t, 6H, 2CH ₃)	7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H)	7.18 – 7.07 (m, 3H)		7.38 – 7.23 (m, 6H)	5.32 (s, 2H)
17	7.76 – 7.08 (m, 9H)		R3=CH ₂ - N(CH ₃) ₂ 2.92 (s, 2H, CH ₂), 2.74	7.80 (d, J = 8.02 Hz, 1H)	7.76 – 7.08 (m, 9H)			5.26 (s, 2H)

			(s, 6H, 2CH ₃)			
18	7.40-6.97 (m, 13H)	R2=phényle 7.40-6.97 (m, 13H)	R3=H 6.54 (s, 1H)	7.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)	7.40-6.97 (m, 13H)	5.38 (s, 2H)
19	7.54-7.00 (m, 13H)		R3=H 6.52 (d, <i>J</i> = 1.97 Hz, 1H)	R5=phénoxy δ7.54-7.00 (m, 13H)	6.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)	7.54-7.00 (m, 13H) 5.15 (s, 2H)

Interprétation générale des spectres RMN ¹H (Tableau 8)

Les spectres RMN proton des produits protégés par le benzyle ont presque la même allure avec les spectres de trityle.

Cette série des produits, présente les mêmes caractéristiques spectrales qu'avec la série précédente à la seule différence: les deux protons portés par le groupe benzyle résonnent dans la zone [5.38- 5.15] ppm.

✓ RMN ^{13}C Tableau 9. RMN ^{13}C protection des dérivés d'indole par le groupement benzyle

comp	C1'	2xC2'	2xC3'	C4'	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	CH ₂ -benzylique	Sub.en position 2, 3 ou 5
11	137.2	126.5	128.0	120.5	128.5	101.2	126.7	121.2	121.0	126.4	118.9	135.8	49.5	-
12	139.0	127.2	129.1	128.5	135.1	118.2	124.3	123.3	122.2	123.3	110.4	137.5	51.0	R₃= CHO, 184.5
13	138.2	127.3	129.3	124.8	130.4	101.6	131.3	122.7	113.2	123.8	112.0	135.7	47.1	R₅= Br
14	135.7	128.2	128.4	123.6	128.6	111.9	125.5	122.2	122.2	123.2	110.2	136.9	66.7	R₃= CO₂H, 161.8
15	137.5	126.2	128.2	126.2	126.5	112.8	127.6	118.9	119.0	121.6	109.5	136.1	49.5	R₃=CH₂CH₂N=CHC₆H₄Cl, 159.8, 136.4, 134.5, 128.6, 128.5, 61.8, 26.6
16	139.3	129.1	130.4	127.9	128.5	111.0	129.4	119.9	120.5	122.8	110.0	137.7	47.3	R₃=CH₂-N-(CH₂CH₃)₂, 42.4, 40.3, 11.3
17	138.2	129.7	130.2	128.1	128.7	111.1	129.3	119.8	121.4	123.4	109.6	134.2	48.6	R₃=CH₂-N-(CH₃)₂, 25.1, 23.7
18	141.7	127.9	128.1	125.9	125.8	102.2	127.0	120.4	120.0	121.8	110.2	138.0	46.6	R₂=phényle, 130.4, 129.0, 128.3, 127.7
19	131.1	127.6	128.6	125.0	128.9	102.4	127.8	103.9	137.7	113.1	111.8	129.0	60.5	R₂= phénoxy, 153.4, 128.3, 120.9, 121.7

Interprétation générale des spectres RMN ^{13}C (Tableau 9)

Les spectres RMN ^{13}C de cette série sont caractérisés par les carbones du groupement benzyle:

- C1' sort à [141.7-131.1] ppm.
- Les CH aromatiques apparaissent entre [130.4-120.5] ppm
- le CH_2 benzylique sort à [66.7-46.6] ppm pic caractéristique de cette série.
- Les carbones aromatiques de l'indole sort dans la même zone que la première série [138.0- 101.2] ppm.

✓ RMN ^1H

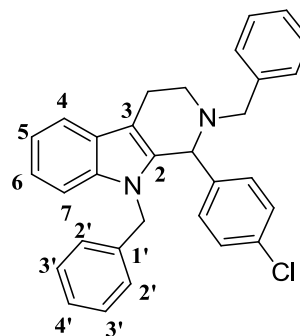


Tableau 10. RMN ^1H protection du β -carboline par le groupement benzyle

Comp	2xH2'	2xH3'	H4'	H4	H5	R6	H7	CH_2 -benzylique	Sub.en position 2, 3
20	7.49-7.01 (m, 16H)			8.17 (d, $J = 10.62$ Hz, 1H)	7.49-7.01 (m, 16H)		7.85 (m, 1H)	5.05 (s, 2H)	7.49-7.01 (m, 16H, H_{arom}), 5.46 (s, 1H, CH), 4.73 (s, 2H, CH_2), 3.17-2.76 (m, 4H, 2 CH_2)

Interprétation du spectre RMN ^1H (Tableau 10)

Dans le spectre RMN proton, on voit la présence d'un doublet d'intégration 1H à 8.17 ppm correspond au proton aromatique H4. Suivi par un multiplet à 7.85 ppm d'intégrations 1H correspond au proton H7. Et un multiplet entre [7.49-7.01] ppm d'intégration 16H correspond aux protons H2', H3', H4', H5, H6 et les neuf protons de deux cycle aromatiques. Le CH lié en position 2 sort à 5.46 ppm, les deux CH₂ lié en position 3 de l'indole sort à 3.17 ppm sous forme multiplet d'intégration 4 H. Finalement les deux CH₂ benzylique sort à 5.05, 4.73 ppm.

✓ RMN ^{13}C

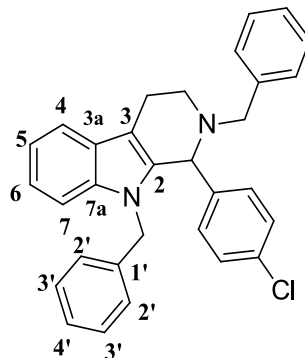


Tableau 11. RMN ^{13}C protection du β -carboline par le groupement benzyle

comp	C1'	2xC2'	2xC3'	C4'	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	CH ₂ -benzylique	Sub.en position 2, 3
20	137.2	129.9	130.1	124.0	137.2	104.4	127.8	112.1	119.8	122.7	105.9	137.2	39.4	143.5, 137.2, 134.1, 130.3, 130.1, 130.0, 125.1, 69.1, 63.9, 48.2, 22.5

Interprétation du spectre RMN ^{13}C (Tableau 11)

Le spectre RMN ^{13}C du **1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole** montre les pics suivant:

- les neuf carbones quaternaires entre [143.5-104.4] ppm.
- Les carbones hybridés sp^2 résonnent dans la zone [130.3-105.9] ppm.
- Dans la région du champ fort on voit : à 69.1 ppm le pic du $\underline{\text{C}}\text{H}$ appartient au cycle fusionné avec l'indole, les deux CH_2 du même cycle apparaissent à 45.9, 26.5 ppm, et les deux autres CH_2 benzylique sort à 63.9, 39.4 ppm.

Partie expérimentale

8. Partie expérimentale

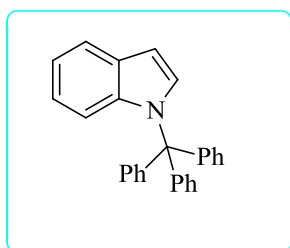
❖ Protection des indoles par le chlorure de trityle

Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL et sous agitation, on introduit 5 mmol de dérivés d'indoles dans 5 mL de dichlorométhane, puis on additionne lentement la solution du KOH (0.4 g de KOH dans 10 mL de MeOH) pendant 10 minutes, ensuite on ajoute le mélange chlorure de trityle (1.39 g, 5 mmol), diméthylaminopyridine (0,046 g, 0.2 mmol), dissout dans 5 mL dichlorométhane et on laisse agiter pendant 12 h.

Le produit obtenu est extrait, séché par $MgSO_4$ puis évaporé. Le résidu obtenu est ensuite recristallisé dans l'EtOH absolue.

1-Trityl-1H-indole (1)



A partir de 0.57 g de l'indole et 1.39 g chlorure de trityle, on obtient selon le mode opératoire général, 1.50 g de **1-Trityl-1H-indole**.

Rendement: 85 %

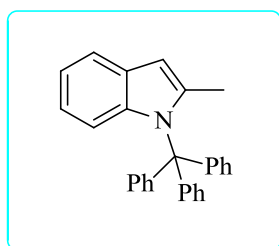
Point de fusion: 223 °C

Aspect: Solide blanc

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.28 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 15H), 7.10 (ddd, $J = 8.1, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 146.8 (3Cq), 136.9 (Cq), 130.7 (6CH), 129.6 (CH), 127.8 (Cq), 127.3 (6CH), 126.0 (3CH), 125.4 (CH), 122.8 (CH), 121.7 (CH), 119.2 (CH), 110.9 (CH), 59.8 (Cq).

2-Méthyl-1-trityl-1H-indole (2)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.65 g de 2-méthyl-1*H*-indole et 1.39 g du trityle, on obtient après recristallisation, 1.51 g du composé protégé.

Rendement: 82 %

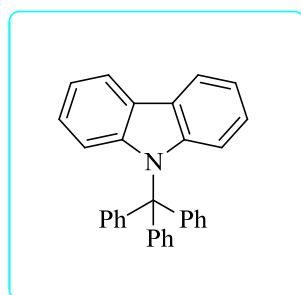
Point de fusion: 224°C

Aspect: Solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.42 (m, 6H), 7.28-7.18 (m, 11H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.77 (ddd, *J*= 11.0, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.79 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146.3 (3Cq), 135.0 (Cq), 132.7 (Cq), 130.7 (6CH), 128.6 (Cq), 127.9 (6CH), 127.3 (3CH), 125.6 (CH), 122.4 (CH), 120.5 (CH), 118.6 (CH), 109.7 (CH), 60.5 (Cq), 15.3 (CH₃).

9-Trityl-9*H*-carbazole (3)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.83 g de 9*H*-carbazole et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.85 g du composé protégé.

Rendement: 90%

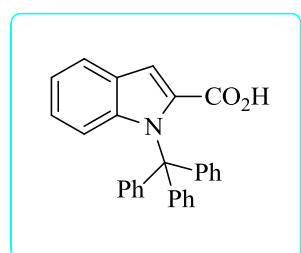
Point de fusion: 161°C

Aspec : Solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 20H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (3Cq), 139.4 (2Cq), 127.9 (6CH), 127.2 (6CH), 125.8 (3CH), 123.3 (4CH), 120.3 (2CH), 119.4 (2Cq), 110.5 (2CH), 82.05 (Cq).

Acide-1-trityl-1*H*-indole-2-carboxylique (4)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.8 g acide-1*H*-indole-2-carboxylique et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.61 g du composé protégé.

Rendement: 80%

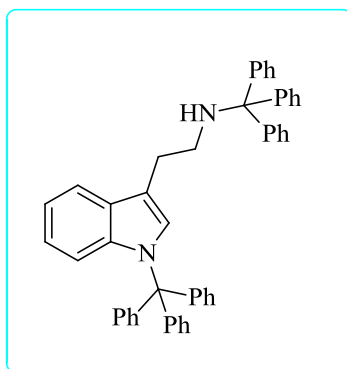
Point de fusion: 78°C

Aspect: Solide beige

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 -) δ 11.47 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 15H), 7.15 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 -) δ 164.4 (Cq), 148.2 (4Cq), 137.0 (Cq), 128.2 (6CH), 127.9 (6CH), 127.7 (3CH), 127.0 (Cq), 123.3 (CH), 121.8 (CH), 119.7 (CH), 112.7 (CH), 105.3 (CH), 81.0 (Cq).

N-trityl-2-(1-trityl-1H-indol-3-yl) éthanamine (5)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.79 g de tryptamine et 2.78 g du Trityle on obtient après recristallisation, 2.55 g du composé protégé.

Rendement: 78%

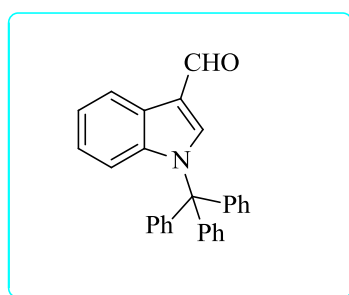
Point de fusion: 71°C

Aspect: Solide blanc

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.24 (m, 3H), 7.21-7.02 (m, 10H), 6.95-6.79 (m, 20H), 6.84-6.70 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.58 (s, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD) δ 145.5 (3Cq), 136.3 (4Cq), 136.2 (Cq), 128.1 (12CH), 127.0 (6CH), 126.4 (6CH), 125.6 (7CH), 122.0 (CH), 120.8 (CH), 118.2 (CH), 112.3 (Cq), 110.6 (CH), 70.3 (Cq), 67.3 (Cq), 43.4 (CH_2), 25.4 (CH_2).

1-Trityl-1H-indole-3-carbaldéhyde (6)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.72 g de -1H-indole-3-carbaldéhyde et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.74 g du composé protégé.

Rendement: 89 %

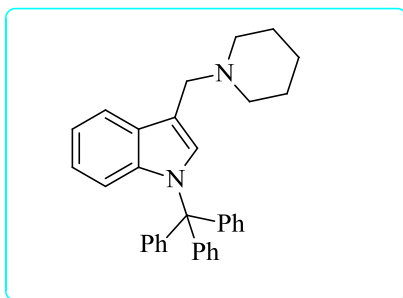
Point de fusion: 109°C

Aspect: solide blanc

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) δ 9.96 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 6H), 7.31-7.25 (m, 12H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD) δ 186.5 ($\underline{\text{CHO}}$), 148.2 (3Cq), 144.5 (Cq), 144.0 (CH), 128.2 (6CH), 127.9 (6CH), 127.0 (3CH), 124.5 (Cq), 123.9 (2CH), 122.5 (CH), 121.2 (Cq), 112.8 (CH), 81.0 (Cq).

3-(Pipéridin-1-ylméthyl)-1-trityl-1H-indole (7)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.07 g 3-(pipéridin-1-ylméthyl)-1H-indole et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.76 g du composé protégé.

Rendement: 77%

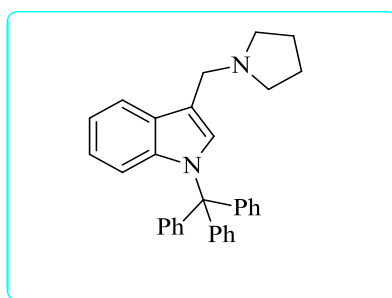
Point de fusion: 157°C

Aspect: Solide blanc

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.41 (m, 8H), 7.35-7.19 (m, 12H), 3.05 (s, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 6H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (3Cq), 141.2 (Cq), 128.8 (6CH), 128.0 (6CH), 127.8 (Cq), 127.3 (3CH), 127.0 (CH), 121.8 (CH), 120.6 (CH), 117.7 (CH), 112.9 (Cq), 112.2 (CH), 86.7 (Cq), 52.2 (3 $\underline{\text{CH}_2}$), 45.5 (2 $\underline{\text{CH}_2}$), 23.0 ($\underline{\text{CH}_2}$).

3-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)-1-trityl-1H-indole (8)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1 g de 3-(pyrrolidin-1-ylméthyl)-1H-indole et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.67 g du composé protégé.

Rendement: 75%

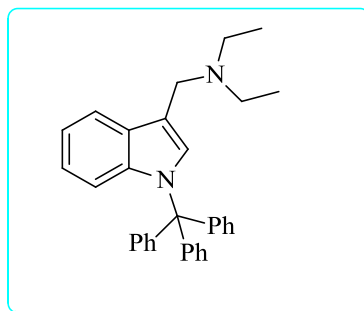
Point de fusion: 131.5 °C

Aspect: Solide blanc

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, $J=7.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 7H), 7.24-7.14 (m, 12H), 3.75 (s, 2H), 2.54-2.50 (m, 4H), 1.63-1.59 (m, 4H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 147.0 (3Cq), 136.1 (Cq), 129.2 (6CH), 129.1 (6CH), 128.4 (Cq), 128.0 (3CH), 127.3 (CH), 124.1(CH), 121.8 (CH), 119.4 (CH), 111.2(Cq), 107.7 (CH), 86.9 (Cq), 54.3 (2 CH_2), 26.0 (2 CH_2), 24.4 (2 CH_2).

N-éthyl-N-((1-trityl-1H-indol-3-yl)méthyl)éthanamine (9)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.01 g *N*-éthyl-*N*-((1*H*-indol-3-yl)méthyl)éthanamine et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.69 g du composé protégé.

Rendement: 76%

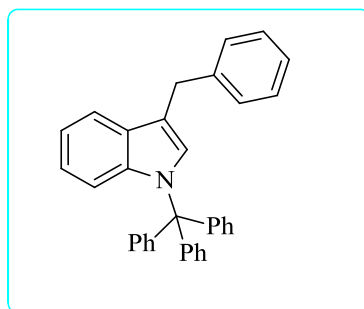
Point de fusion: 145 °C

Aspect: Solide blanc

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (m, 8H), 7.37-7.24 (m, 12H), 3.03 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 4H), 1.18-1.14 (m, 6H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (3Cq), 136.2 (Cq), 128.8 (6CH), 128.0 (6CH), 127.8 (Cq), 127.3 (3CH), 127.0 (CH), 124.0 (CH), 121.6 (CH), 119.8 (CH), 113.2(Cq), 111.3 (CH), 87.0 (Cq), 57.6 (2 CH_2), 46.6 (2 CH_2), 11.9 (2 CH_3).

3-Benzyl-1-trityl-1H-indole (10)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.03 g 3-benzylindole et 1.39 g du trityle on obtient après recristallisation, 1.90 g du composé protégé.

Rendement: 85 %

Point de fusion: 190 °C

Aspect: Solide blanc

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.46 (m, 8H), 7.37-7.29 (m, 17H), 3.33 (s, 2H).

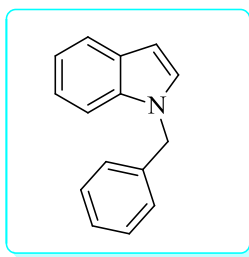
RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 146.9 (3Cq), 144.0 (Cq), 136.2 (Cq), 128.8 (6CH), 128.0 (2CH), 127.8 (2CH), 127.3 (6CH), 126.8 (Cq), 124.3 (CH), 121.9 (3CH), 120.7 (CH), 119.7 (CH), 119.5 (CH), 111.4 (CH), 111.2 (Cq), 104.3 (CH), 87.1 (Cq), 22.7 (CH_2).

❖ Protection des indoles par le bromure de benzyle

Mode opératoire générale

A une solution de 5 mmol de dérivé d'indoles, dissout dans 5 mL de dichlorométhane on additionne lentement la solution du KOH (0.4 g de KOH dans 10 mL de MeOH) et (0.6 mL, 5.1 mmol) de bromure de benzyle. Le mélange est agité vigoureusement pendant 40-90 min. le solide obtenu est séparé par filtration, lavé puis séché. Le résidu obtenu est ensuite recristallisé dans l'EtOH absolue.

1-Benzyl-1H-indole (11)



A partir de 0.57 g de l'indole et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient selon le mode opératoire général, 0.9 g de *N*-benzylindole.

Rendement: 90%

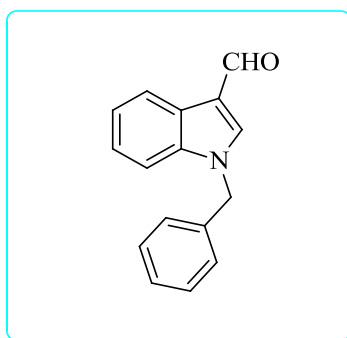
Point de fusion: 253-254°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.66-7.07 (m, 9H), 6.63 (d, J = 2.98 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 137.2 (Cq), 135.8 (Cq), 128.5 (CH), 128.0 (2CH), 126.7 (Cq), 126.5 (2CH), 126.4 (CH), 121.2 (CH); 121.0 (CH), 120.5 (CH), 118.9 (CH), 101.2 (CH), 49.5 (CH_2).

1-Benzyl-1H-indole-3-carbaldéhyde (12)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.72 g de 1*H*-indole-3-carbaldéhyde et 0.6 mL du bromure de benzyleon obtient après recristallisation, 1.1 g du composé protégé.

Rendement: 95%

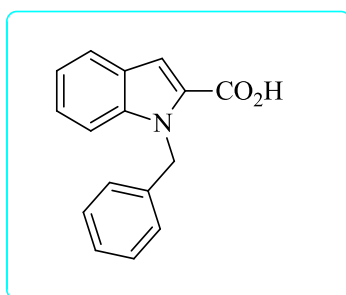
Point de fusion: 195-198°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.35 (s, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 184.5 (Cq), 139.0 (Cq), 137.5 (Cq), 135.1 (CH), 129.1 (2CH), 127.2 (2CH), 128.5 (CH), 124.3 (Cq), 123.2 (2CH), 122.2 (CH), 118.2 (Cq), 110.4 (CH), 51.0 (CH₂).

Acide 1-benzyl-1*H*-indole-2-carboxylique (13)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.8 g d'acide -1*H*-indole-2-carboxylique et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.15 g du composé protégé.

Rendement: 92 %

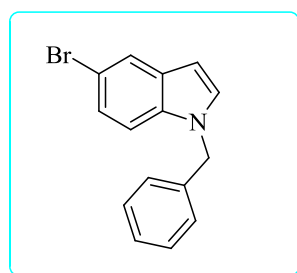
Point de fusion: 205-208 °C

Aspect: Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 7H), 7.08 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (Cq), 136.9 (Cq), 135.7 (Cq), 128.6 (Cq), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 125.5 (Cq), 123.6 (CH), 123.2 (CH), 122.2 (2CH), 111.9 (CH), 110.2 (CH), 66.7 (CH₂).

1-Benzyl-5-bromo-1*H*-indole (14)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.98 g de 5-bromo 1*H*-indole et 0.6 mL du bromure de benzyleon obtient après recristallisation, 1.34 g du composé protégé.

Rendement: 94%

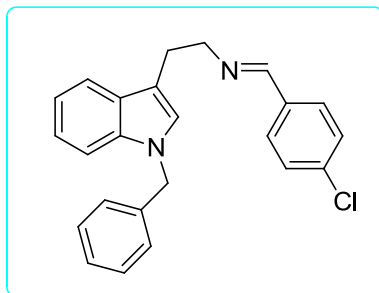
Point de fusion: 210-213°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.33–7.17 (m, 7H), 7.08 (dd, $J=7.55, 2.14$, 1H), 6.46 (d, $J=3.05$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD) δ 138.2 (Cq), 135.7 (Cq), 131.3 (Cq), 130.4 (CH), 129.3 (2CH), 127.3 (2CH), 124.8 (CH), 123.8 (CH), 122.7 (CH), 113.2 (Cq), 112.0 (CH), 101.6 (CH), 47.1 (CH_2).

2-(1-Benzyl-1H-indol-3-yl)-N-(4-chlorobenzylidène)éthanamine (15)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.41 g de 2-(1H-indol-3-yl)-N-(4-chlorobenzylidène) éthanamine et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.77 g du composé protégé.

Rendement: 95%

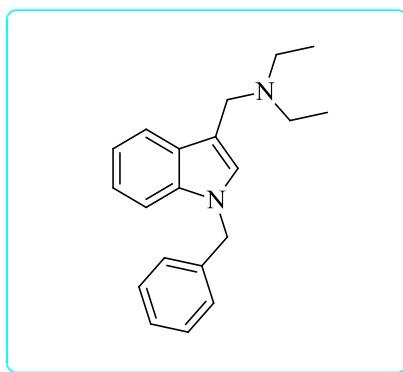
Point de fusion: 144-146°C

Aspect: poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.47-7.30 (m, 6H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.35 (t, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 159.8 (CH), 137.5 (Cq), 136.4 (Cq), 136.1 (Cq), 134.5 (Cq), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 128.2 (2CH), 127.6 (Cq), 126.5 (2CH), 126.2 (CH), 121.6 (CH), 119.0 (CH), 118.9 (CH), 112.8 (Cq), 109.5 (CH), 61.8 (CH_2), 49.5 (CH_2), 26.6 (CH_2).

N-((1-benzyl-1H-indol-3-yl)méthyl)-N-éthyléthanamine (16)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.01 g de N-((1H-indol-3-yl)méthyl)-N-éthyléthanamine et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.2 g du composé protégé.

Rendement: 82%

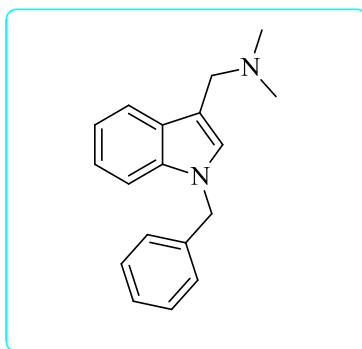
Point de fusion: 114-115°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 6H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.64 (q, 4H), 1.19 (t, 6H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (Cq), 137.7 (Cq), 130.4 (2CH), 129.4 (Cq), 129.1 (2CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 122.8 (CH), 120.5 (CH), 119.9 (CH), 111.0 (Cq), 110.0 (CH), 47.3 (CH₂), 42.4 (CH₂), 40.3 (2CH₂), 11.3 (2CH₃).

1-(1-Benzyl-1H-indol-3-yl)-N, N-diméthylméthanamine (17)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.87 g de 1-(1H-indol-3-yl)-N, N-diméthylméthanamine et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.47 g du composé protégé.

Rendement: 80%

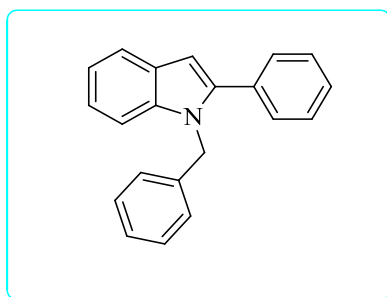
Point de fusion: 190-191°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H), 7.76 – 7.08 (m, 9H), 5.26 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.74 (s, 6H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD) δ 138.2 (Cq), 134.2 (Cq), 130.2 (2CH), 129.7 (2CH), 129.3 (Cq), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 123.4 (CH), 121.4 (CH), 119.8 (CH), 111.1 (Cq), 109.6 (CH), 48.6 (CH₂), 25.1 (CH₂), 23.7 (2CH₃).

1-Benzyl-2-phényl-1H-indole (18)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.96 g de 2-phénylindole et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.24 g du composé protégé.

Rendement: 88%

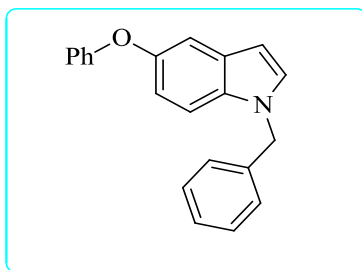
Point de fusion: 124-125°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40-6.97 (m, 13H), 6.54 (s, 1H), 5.38 (s, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD) δ 141.7 (Cq), 138.0 (Cq), 130.4 (Cq), 129.0 (2CH), 128.3 (CH), 128.1 (2CH), 127.9 (2CH), 127.7 (2CH), 127.0 (Cq), 125.9 (CH), 125.8 (Cq), 121.8(CH), 120.4 (CH); 120.0(CH), 110.2(CH), 102.2 (CH), 46.6(CH $_2$).

1-Benzyl-5-phénoxy-1H-indole (19)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.04 g de 5-phénoxyindole et 0.6 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.26 g du composé protégé.

Rendement:85 %

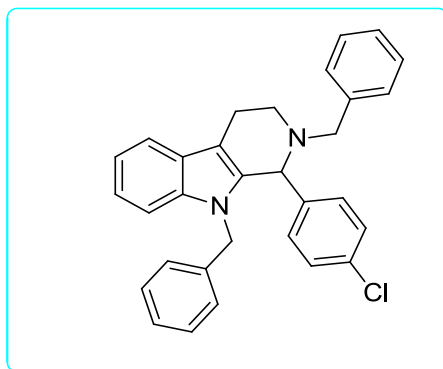
Point de fusion:131-133°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.00 (m, 13H), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 1.97$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ 153.4 (Cq), 137.7 (Cq), 131.1 (Cq), 129.0 (Cq), 128.9(CH), 128.6 (2CH), 128.3 (2CH), 127.8 (Cq), 127.6 (2CH), 125.0(CH), 121.7 (CH), 120.9 (2CH), 113.1 (CH); 111.8 (CH), 103.9 (CH), 102.4 (CH), 60.5 (CH $_2$).

2,9-Dibenzyl-1-(4-chlorophényl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (20)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 1.41 g de -1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido [3,4-b] indole et 0.12 mL du bromure de benzyle on obtient après recristallisation, 1.82 g du composé protégé.

Rendement:78 %

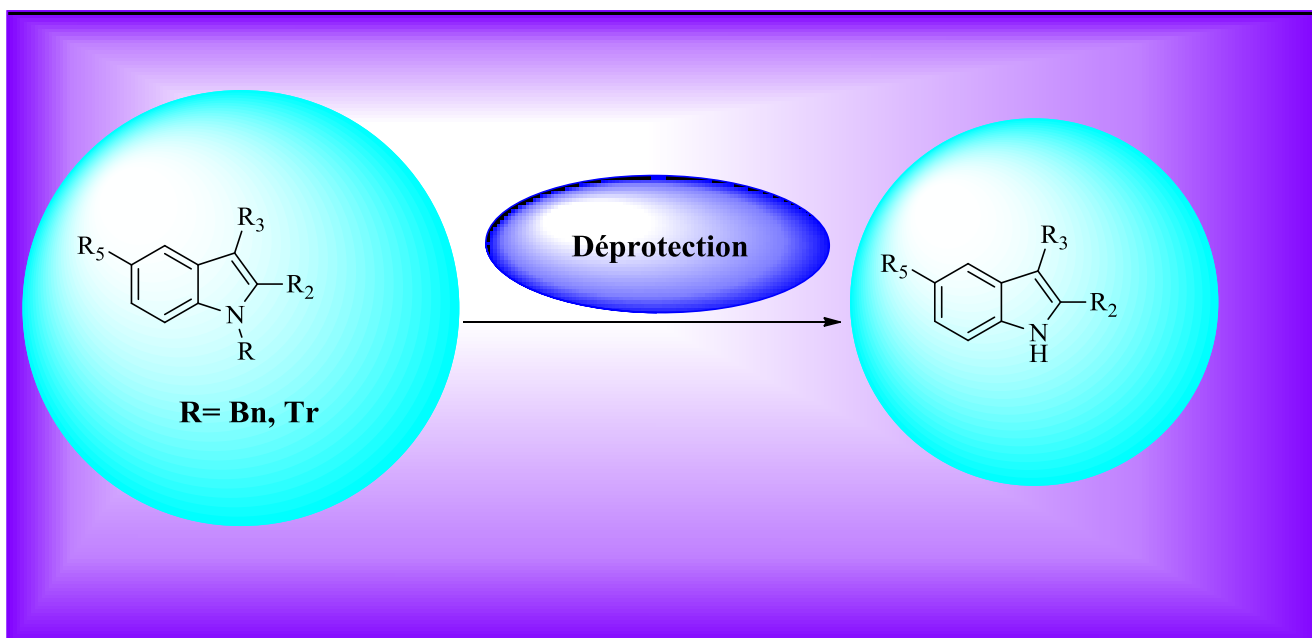
Point de fusion:154-155°C

Aspect: Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J = 10.62$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.49-7.01 (m, 16H), 5.46 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.17-2.76 (m, 4H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CD₃OD) δ 143.5 (Cq), 137.2 (3Cq), 134.1 (Cq), 132.2 (Cq), 130.3 (2CH), 130.1 (6CH), 130.0 (2CH), 129.9 (2CH), 127.8 (Cq), 125.1 (CH), 124.0 (CH), 122.7 (CH), 119.8 (CH); 112.1(CH), 105.9 (CH), 104.4 (Cq), 69.1 (CH), 63.9 (CH₂), 48.2 (CH₂), 39.4 (CH₂), 22.5 (CH₂).

Chapitre III: La déprotection



Chapitre 3: La déprotection

1. Introduction

Philip Kociński dans son livre *protecting groups*⁷⁸ à classer 13 groupements protecteurs orthogonaux selon leur clivage. Dans ce qui suit, on cite les différents types de déprotection:

2. Différents types de déprotection

Les groupements protecteurs sont clivés soit:

2.1.- Par acide

Les groupements protecteurs sensibles aux acides sont les plus difficiles à classer dans le terme orthogonal car tous les groupements protecteurs peuvent être clivés par acide, même dans des conditions qui peuvent être violentes. L'orthogonalité des acides labile peut être divisée en deux parties: la première partie consiste à une rupture hétérolytique de la liaison C-O des alkyles tertiaires, éther benzylique ou ester avec la formation des carbocations (Schéma 74).

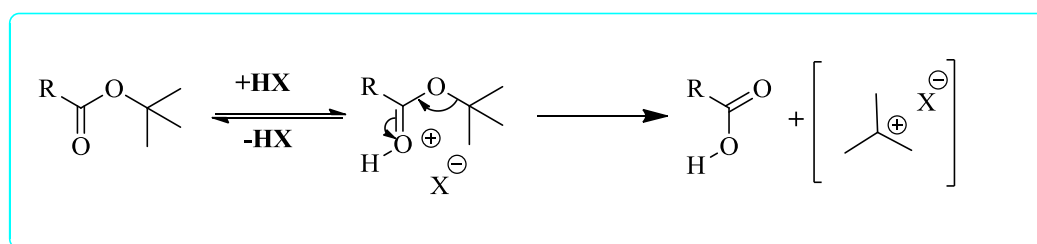


Schéma 74

La deuxième partie concerne les acétals.^{79,80} Comme dans l'exemple précédant, l'hétérolyse des acétals est induite par les acides protiques ou les acides de Lewis avec la formation de l'ion oxonium stabilisé par résonance. En présence d'un nucléophile (Ex : H₂O), l'ion oxonium réagit pour former l'hémiacétal protoné, qui peut alors se décomposer pour donner un diol et un dérivé carbonylé (Schéma 75).⁸¹

⁷⁸ P. Kociński. *J. Protecting Groups*, Thieme: Stuttgart, 3rd Ed, 2005.

⁷⁹ C. Le Drian, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104,5473.

⁸⁰ W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 424.

⁸¹ H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 2711.

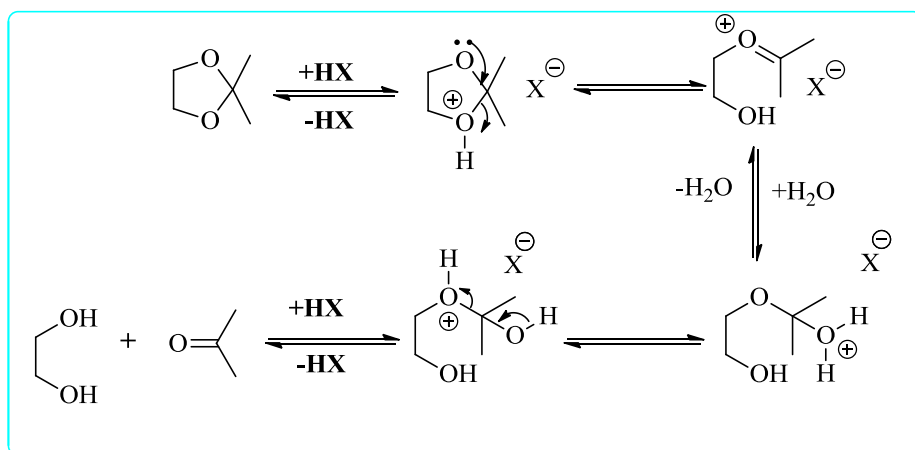


Schéma 75

2.2. Solvolysébasique

La protection par un groupement acyle est parmi les méthodes les plus anciennes pour protéger les amines, alcools et le soufre. Ce type de produit se prépare par des méthodes simple et facile, mais avec une réactivité différente vis-à-vis de l'hydrolyse basique. Les thioesters sont trop sensibles aux attaques nucléophiles, par contre les acétates, benzoates et les pyvalates sont stable dans une large gamme de conditions réactionnelles, c'est pour cette raison qu'ils sont très utiles dans la synthèse organique. L'acétate et le benzoate sont facilement clivés par le carbonate du potassium ou l'ammoniac dans le méthanol, mais l'un des problèmes de ce groupement protecteur est la réaction de transestérification comme dans l'exemple ci-dessous qui réagit avec migration du groupe benzoyle (Schéma 76).^{82,83}

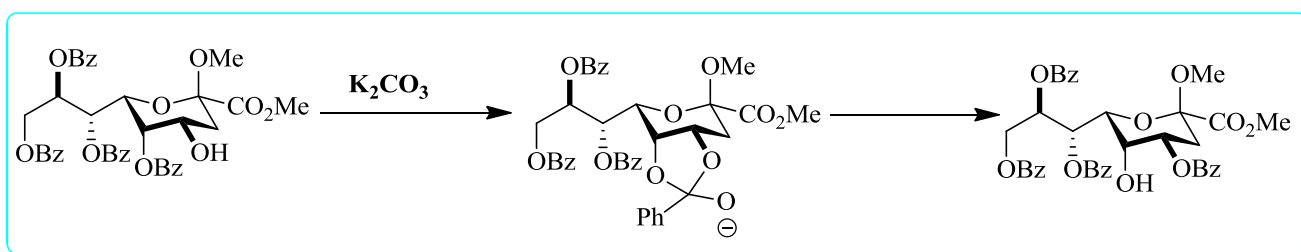


Schéma 76

2.3. Élimination réductrice

La réaction de β -élimination et l'élimination réductrice sont des réactions apparentes, mais cette dernière est une étape d'un cycle catalytique. L'exemple ci-dessous montre

⁸² S. J. Danishefsky, M. P. Denino, S. H. Chen, *Biochem*, **1976**, 33, 11.

⁸³ M. P. Denino, *Synthesis*, **1991**, 583.

l'élimination réductrice du 2, 2,2-trichloroéthylester par le zinc et l'acide acétique ou l'amalgame zinc-cuivre dans le DMF pour donner le 1,1-dichloroéthylène (Schéma 77).⁸⁴

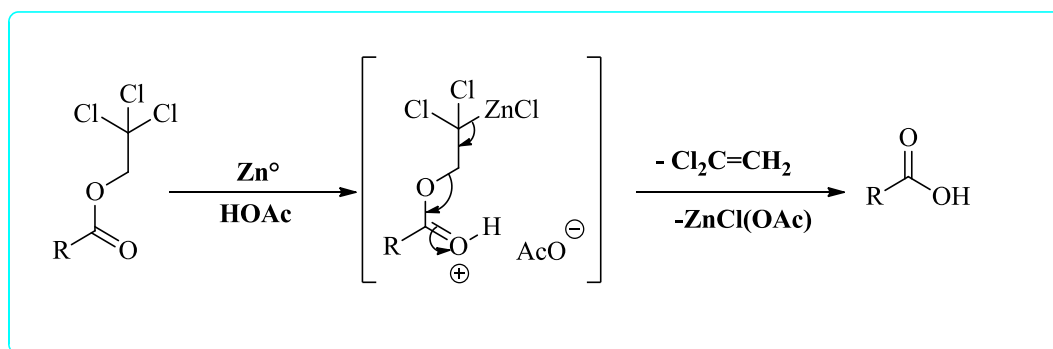


Schéma 77

2.4. Par β -élimination

En chimie organique, la β -élimination est une réaction qui transforme un alcane substitué (halogénoalcane, alcool...) en alcène. L'exemple le plus important ici est la déprotection du groupement (Fmoc) par des bases, avec la formation de l'amine libre. La déprotonation du groupement fluorène ($pK_a = 23$) par la pipéridine ou la morpholine dans le DMF permet d'obtenir l'anion dibenzocyclopentadiène, suivi par β -élimination qui génère le dibenzofulrène et le carbamate. Ce dernier se décompose pour fournir une amine libre avec dégagement du CO_2 (Schéma 78).

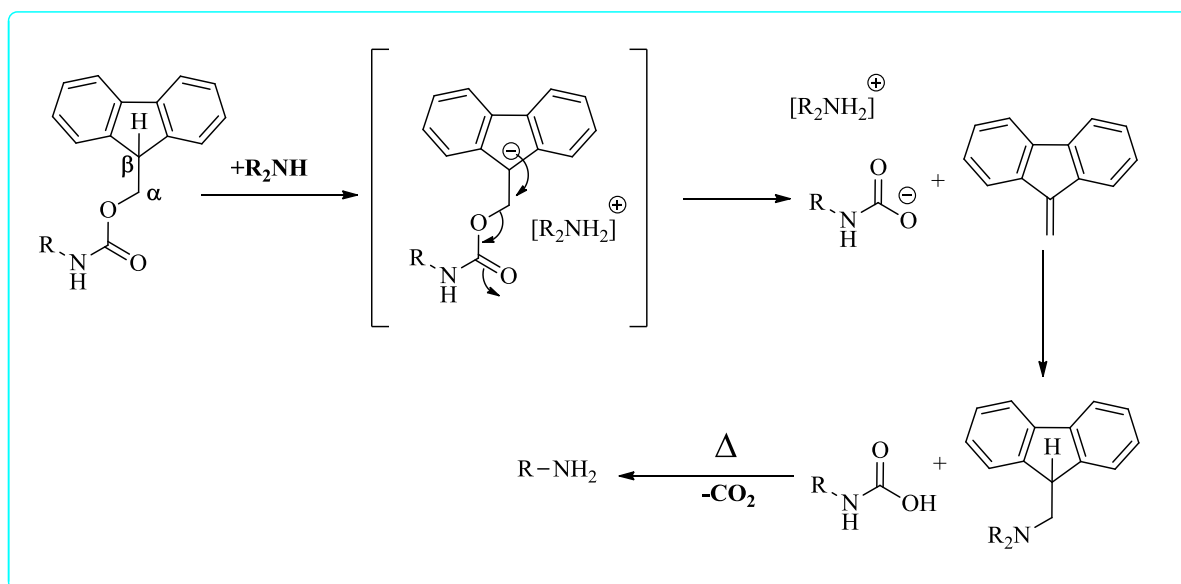


Schéma 78

⁸⁴ R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Voburggen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 852.

2.5. Hydrogénolyse

L'hydrogénolyse est la rupture d'une liaison C-C ou carbone-hétéroatome par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur. C'est une excellente méthode de clivage des éthers benzyliques, esters, carbamates et des amines utilisant l'hydrogène en présence d'un métal de transition tel que le Palladium. Le 1,4-cyclohexadiène, cyclohexène, acide formique, l'ammonium formate ont utilisé comme source d'hydrogène dans la réaction d'hydrogénation catalytique. Cette méthode est compatible avec la plupart des groupes fonctionnels.^{85,86}

Un mécanisme théorique de l'hydrogénolyse des dérivés benzyliques sur un support de Palladium est illustré dans le schéma suivant:

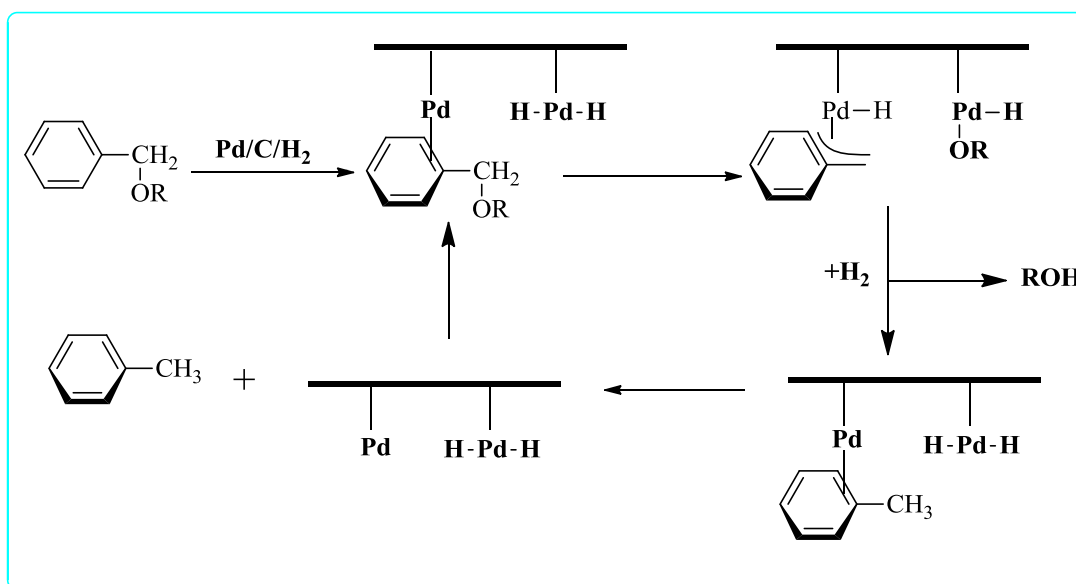


Schéma 79

2.6. Réduction par les métaux dissous

La réduction de *Birch*⁸⁷ des composés aromatiques est l'exemple le plus célèbre dans ce type de déprotection. Les éthers et les esters benzyliques peuvent être déprotégés par le sodium ou le lithium dans l'ammoniac liquide. La réaction débute par un transfert électronique du sodium vers le noyau aromatique. L'intermédiaire (A) formé est un radical qui capte un autre électron pour former un carbanion. Ce carbanion capte un autre proton du *tert*-butanol pour former le toluène. L'intermédiaire (B) en présence d'un acide se transforme en alcool (Schéma 80).

⁸⁵ R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.

⁸⁶ M. Bergmann, L. Zervas, *Chem. Ber.* **1932**, 65, 1192.

⁸⁷ A. J. Birch, H. Smith, *Quart. Rev.* **1958**, 12, 17.

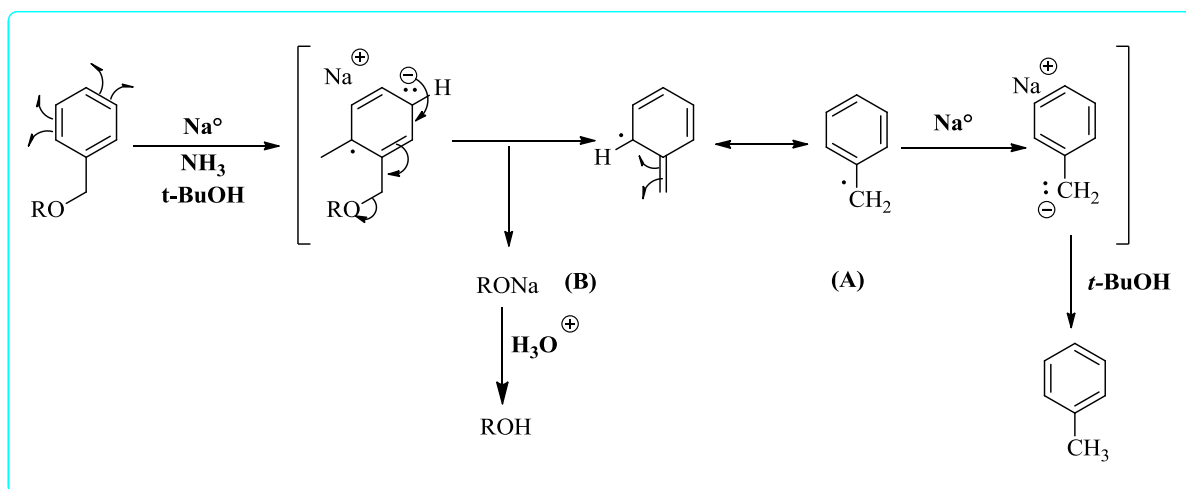


Schéma 80

2.7. Par les ions fluorures

Généralement, les groupes protecteurs trialkylsilyléther sont très sensibles à l'hydrolyse acide ou basique et pour faciliter la déprotection il faut ajuster la substitution sur le silicium. Cependant, la thermodynamique élevée de la liaison Si-F (force de liaison Si-F = 810 KJ mol⁻¹; Si-O=530 KJ mol⁻¹) qui est particulièrement avantage dans la déprotection. La déprotection par l'ion fluorure se fait par formation d'un intermédiaire pentavalent (Schéma 81).⁸⁸

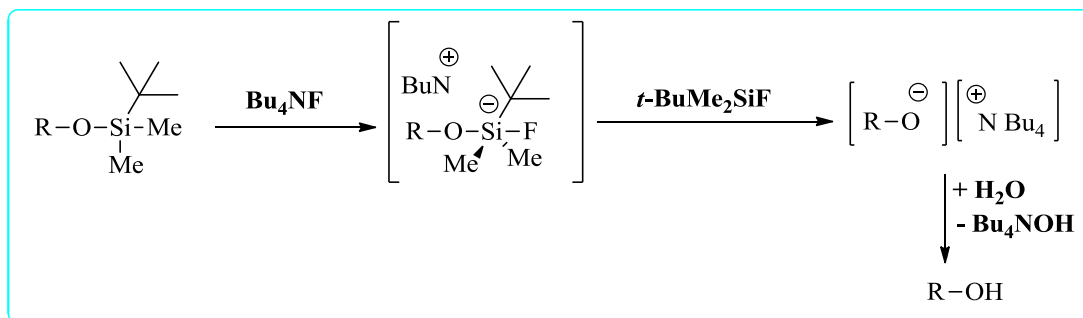


Schéma 81

2.8. Par la lumière

Les dérivés de 2-nitrobenzyle, benzoïne et phénacyle appartiennent aux groupes protecteurs photolabiles, et le plus célèbre d'entre eux est le 2-nitrobenzyle.

Les travaux de *Barltrop*⁸⁹ et de son équipe décrivent l'importance de ces groupes protecteurs. Ils ont montré que le benzoate de 2-nitrobenzyle subissait un photoclivage par

⁸⁸ P. Sieber, *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 60, 3039.

⁸⁹ J. A. Barltrop, P. J. Plant, P. Schofield, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 822.

irradiation des rayons ultraviolets pour libérer l'acide benzoïque et le 2-nitrosobenzaldéhyde selon le mécanisme illustré dans le schéma 82.^{90,91}

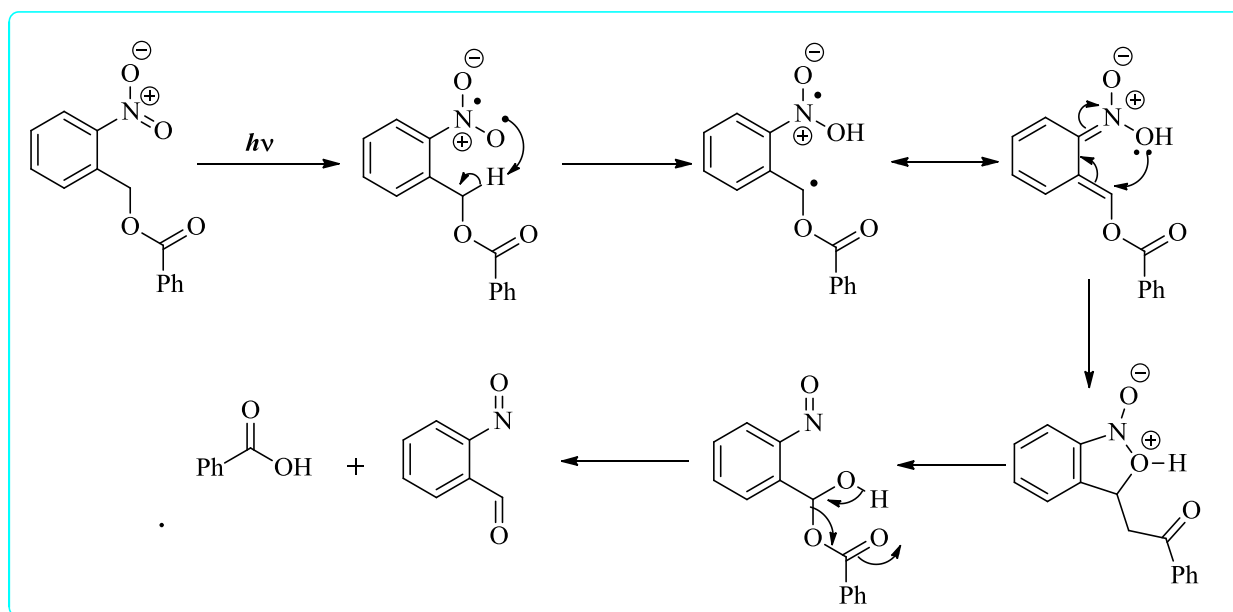


Schéma 82

2.9. Par métaux lourds

Les *O, O*-acétals sont clivés facilement par les acides protiques, au contraire les *O, S*- et *S, S*-acétals s'hydrolysent à l'aide des catalyseurs de métaux lourds tels que le mercure (II), Argent (I). La réaction libère généralement deux équivalents d'acide chlorhydrique après l'hydrolyse selon le mécanisme décrit dans le schéma 83.

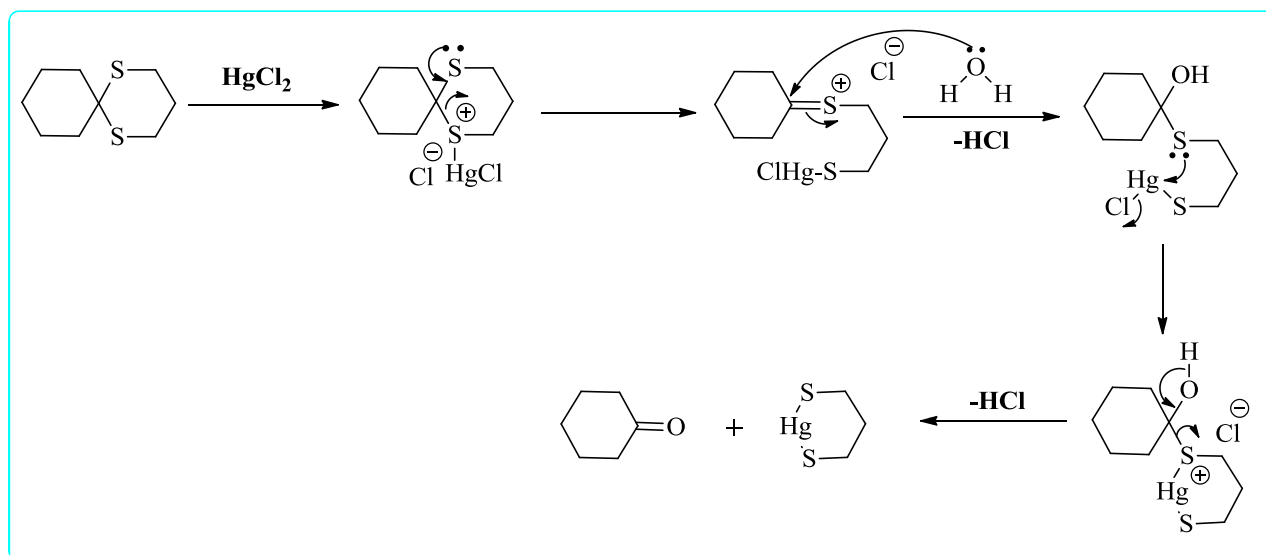


Schéma 83

⁹⁰ J. A. Webber, E. M. Van Heyningen, R. T. Vasilief. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5694.

⁹¹ P. M. Collins, V. R. N. Munasinghe, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.*, **1983**, *1*, 921.

2.10. Par oxydation

Les méthodes d'oxydation pour éliminer les groupes protecteurs sont moins nombreuses par rapport à d'autre méthode. Le *p*-méthoxybenzyléther et le 3, 4-diméthoxy benzyléther sont des groupes protecteurs standards, car ils subissent facilement un transfert d'électrons (SET) de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) pour former l'ion oxonium qui se transforme en aldéhyde en présence de l'eau (Schéma 84).^{92,93}

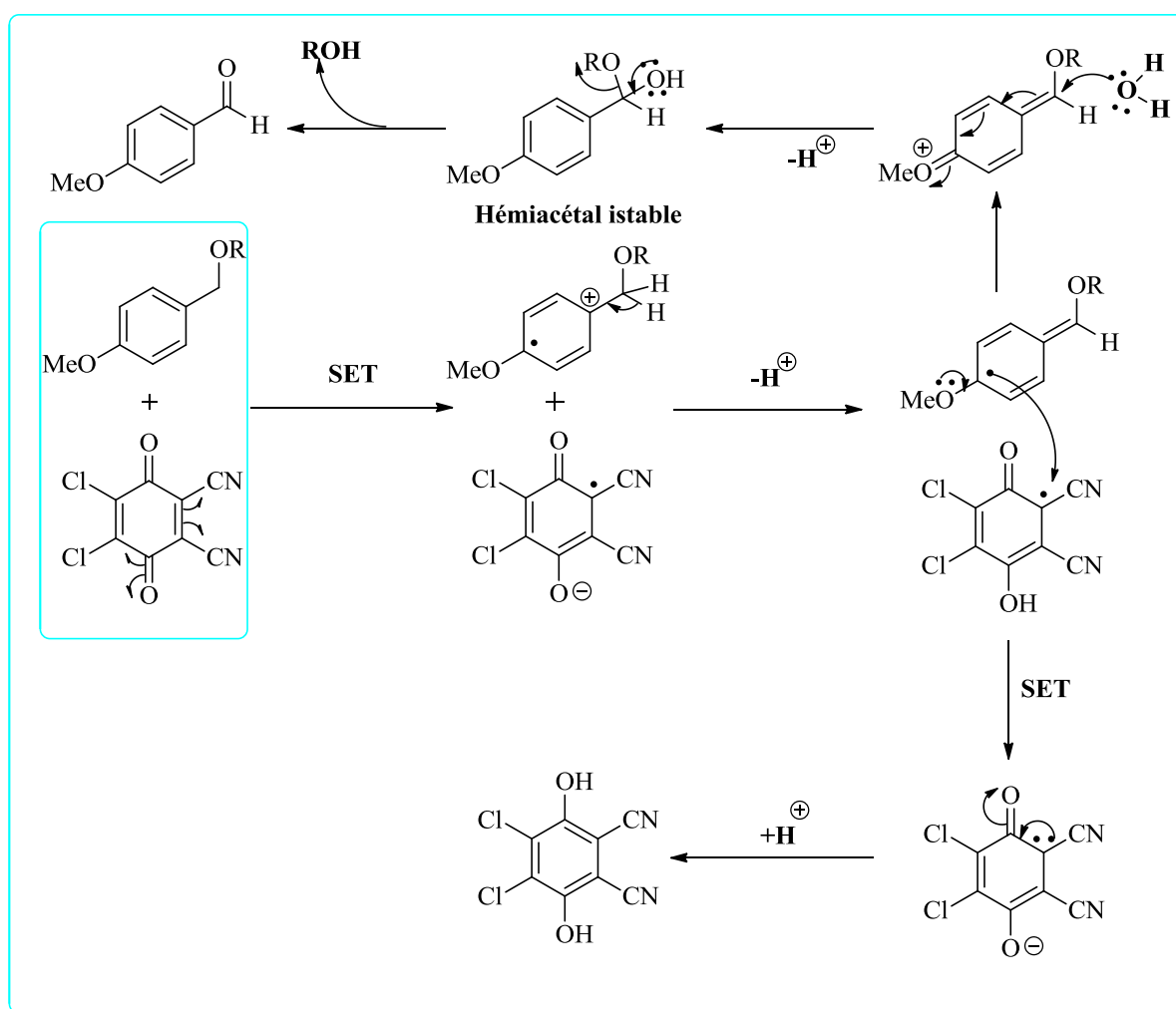


Schéma 84

2.11. Par substitution nucléophile

La stabilisation des anions phénolates et carboxylates par résonance est suffisante pour rendre le groupe de départ utile dans une substitution nucléophile bimoléculaire classique (schéma 85). La réaction est limitée par l'utilisation des dérivés O-Me ou O-Et. Les nucléophiles typiques incluent le chlorure, l'iodure, le cyanure et le phénylthiolate dans des solvants aprotiques à des températures élevées.

⁹² Y. OiKawa, T. Yoshiota, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23,889.

⁹³ R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1984**, 1, 2371.

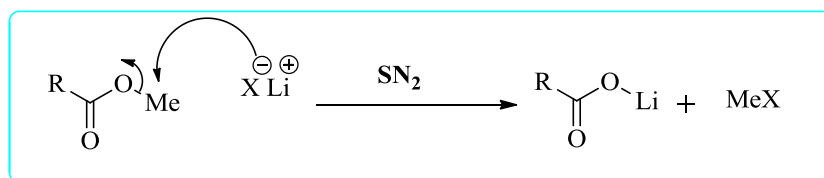


Schéma 85

2.12. Par les métaux de transition

Les groupes protecteurs allyliques constituent un ensemble orthogonal spécifique, car la catalyse par les métaux de transition permet leur élimination dans des conditions douces.

Les anions carboxylate et carbamates stabilisés par résonance permettent d'activer les groupes allyles en attaque nucléophile par le palladium (0) pour obtenir le complexe π -allylpalladium. Cet intermédiaire s'attaque par des nucléophiles tels que morpholine, dimédone, acide barbiturique (schéma 86).⁹⁴

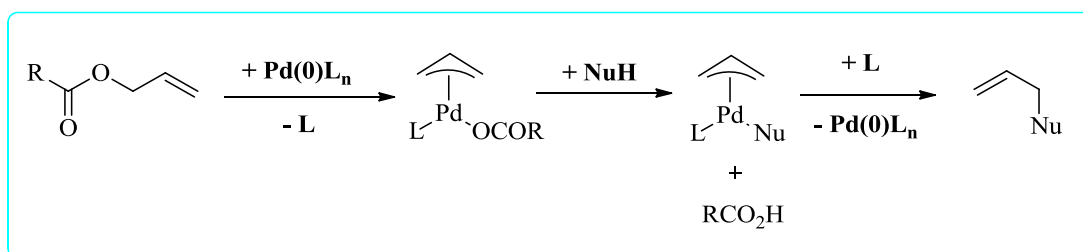


Schéma 86

2.13. Par les enzymes

Lorsqu'on parle du 13^{ème} groupe orthogonal nous arrivons à la fin du 20^{ème} siècle et nous racontons à nouveau les esters et les amides mais maintenant l'agent de déprotection est une enzyme. *Hanefeld et al.*⁹⁵ ont décrit l'hydrolyse enzymatique de *N*-acétyl et *N*-formyle par acylases, amidases, protéases et estérases qui sont commercialement disponibles (schéma 87).

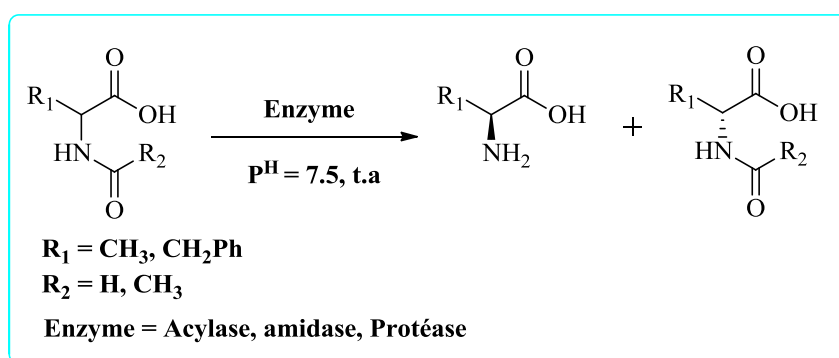


Schéma 87

⁹⁴ H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 294.

⁹⁵ C. Simons, J. van Leeuwen, R. Stemmer, I. Arends, T. Maschmeyer, R. Sheldon, U. Hanefeld, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2008**, 54, 67.

3. Applications de l'indium, magnésium, zinc et l'aluminium en synthèse organique

Les métaux sont d'excellents réactifs de réductions et sont très utiles en synthèse organique.⁹⁶ Les métaux qui ont un potentiel d'ionisation tel que: l'indium (5.8 eV), magnésium (7.65 eV), zinc (9,4 eV) et l'aluminium (5.99 eV) et avec une source d'hydrogène ont été utilisés avec succès en tant qu'agents réducteurs. Pour cela, les métaux sont révélés comme un excellent réactif de transfert électronique pour cliver de nombreux groupes protecteurs.

3.1. Indium

L'indium et ses sels ayant un excellent potentiel comme réactifs dans la synthèse organique,⁹⁷ ont attiré l'attention de beaucoup de chimistes du fait de leur compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels organiques et de leur stabilité en milieu aqueux.⁹⁸

L'indium a été découvert en 1863 par les métallurgistes allemands *Ferdinand Reich* (1799-1882) et *Hieronunus Theodor Richter* (1824-1898) à l'aide d'une spectroscopie. L'analyse spectroscopique de ce métal présente une raie indigo d'où le nom indium.⁹⁹

L'indium est un métal du groupe IIIA, situé sous le bore, l'aluminium et le gallium et juste au-dessus du thalium, de couleur gris-brillant, très mou et malléable. Il est plus rare que l'argent, mais plus cher parce qu'il est plus difficile à extraire. Il se trouve sous forme de traces dans les minerais de zinc et de plomb, d'abondance naturelle environ de 0,1 ppm.¹⁰⁰

La chimie de l'indium ressemble à celle du zinc et de l'étain, mais l'indium possède une réactivité plus intéressante en raison de:

- ✓ Sa stabilité au contact de l'air à température ambiante, cette particularité lui donne un grand avantage par rapport aux autres métaux.
- ✓ Son insensibilité à l'eau bouillante et aux milieux basiques, contrairement à d'autres métaux comme: Li, Na,.....
- ✓ Son potentiel de première ionisation particulièrement bas (5,8 eV), plus bas que celui de l'étain (7,3 eV), du magnésium (7,6 eV) et du zinc (9,4 eV), ce qui permet de réagir suivant la méthode: transfert monoélectronique (SET: Single Electron Transfer).

⁹⁶ a) H. G. Woo, H. T. Choi, *Indium Properties, Technological Applications and Health Issues*; Nova Science Publishers: New York, **2013**. (b) Perchyonok, V. T. *Radical Reactions in Aqueous Media*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2010**.

⁹⁷ Y. Yamamoto, N. Asao. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.

⁹⁸ C. Li. *J. Tetrahedron* **1996**, 52, 5643.

⁹⁹ J. C. Bailar, H. J. Emelèus, R. S. Trotman, F. A. Dickenson. *Comprehensive inorganic chemistry*. Pergamon: New York, **1973**, 1, 1056.

¹⁰⁰ P. C. *Synlett*. **1995**, 1087.

3.1.1. Propriété chimique

Le faible potentiel d'ionisation (5.8 eV) de l'indium, et sa stabilité vis-à-vis de l'air et l'eau, rendent cet élément métallique un agent réducteur très utile pour la réduction des molécules organiques telle que la réaction de la liaison C=N des imines, hétérocycle azoté, oximes, composés nitrés et les alcènes conjugués. Dans ce qui suit-on cite quelques exemples de la réduction par l'indium métallique:

3.1.1.1. Réduction du groupement nitro

Moody et Pitts¹⁰¹ qui sont parmi les premiers qui ont étudié la réduction des groupes nitroaromatiques par l'indium, ont rapporté la réduction du nitrobenzène substitué (Schéma 88) 6-nitroquinoline et 5-nitroisoquinoline.

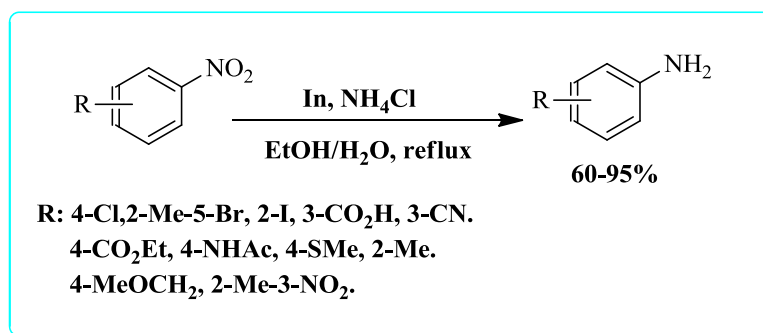


Schéma 88

Cho *et al.*¹⁰² ont montré la réduction du NO₂ aliphatique par l'indium en milieu acide concentré et à température ambiante. L'utilisation des conditions acides est parmi les méthodes les plus utiles pour réduire le groupe nitro aliphatique. Beaucoup des groupements fonctionnels sont stables dans ces conditions parmi-eux: les doubles liaisons conjuguées (Schéma 89).

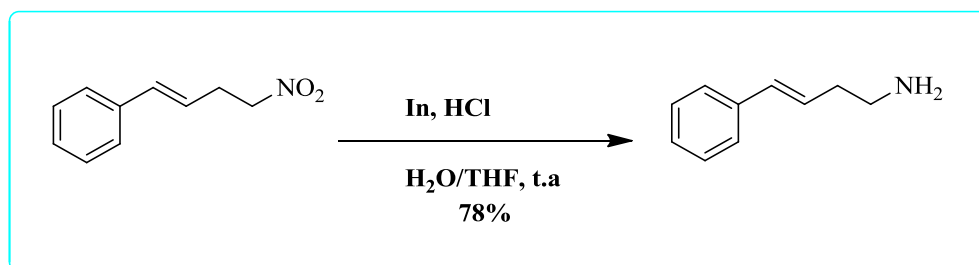


Schéma 89

¹⁰¹ C. J. Moody, M.R. Pitts, *Synlett*. **1998**, 1028.

¹⁰² J. G. Lee, K.I. Choi, H.Y. Koh, Y. Kim, Y. Kang, Y.S. Cho, *Synthesis*. **2001**, 81.

3.1.1.2. Réduction des azides

La réduction des groupes azide par l'indium en présence du HCl permet d'obtenir l'amine correspondante avec de bons rendements. Dans les mêmes conditions, l'azide est réduit sélectivement en présence d'un allyle (Schéma 90).¹⁰⁰

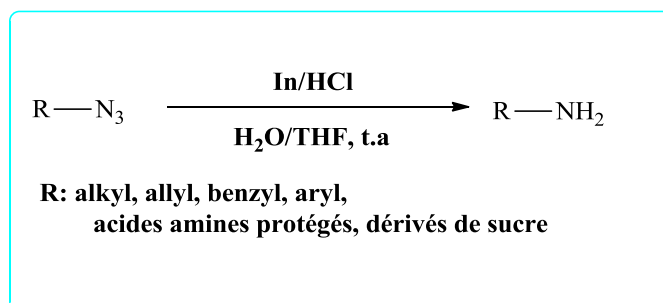


Schéma 90

3.1.1.3. Réduction des hétérocycles

La réduction sélective des hétérocyclique tels que: quinoléine, isoquinoléine et quinoxaline est une transformation très importante grâce au dérivés résultants (tétrahydro) qui sont très utiles en synthèse organique.¹⁰³ La réduction de ces hétérocycles a été réalisée par un simple chauffage du substrat avec l'indium sous forme poudre dans l'éthanol et le chlorure d'ammonium, et a donné, le produit réduit avec de bons rendements (Schéma 91).¹⁰⁴

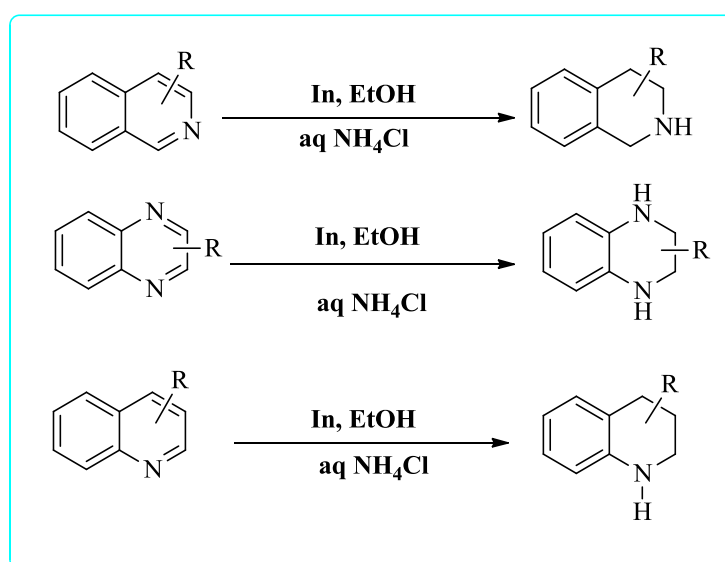


Schéma 91

¹⁰³ (a) J. G. Keay, in *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon, Oxford. **1991**, 8,579.

(b) R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron*. **1996**, 52, 15031.

¹⁰⁴ C. J. Moody, M.R. Pitts, *Synlett*. **1998**, 1029.

3.1.1.4. Réduction des alcènes

La réduction de la liaison C = C, et en particulier les carbonyles α , β -insaturés, est très étudiée en synthèse organique. L'indium peut réduire l'alcène en présence du chlorure d'ammonium dans l'éthanol/H₂O avec succès (Schéma 92).¹⁰⁵

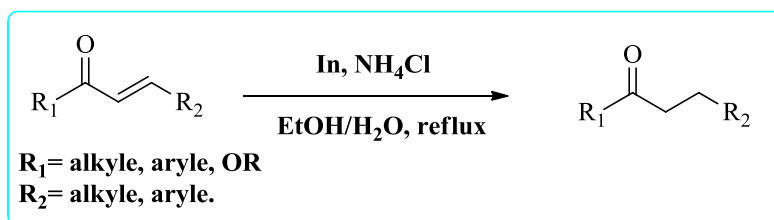


Schéma 92

3.1.1.5. Débromation stéréosélective

La bromation-débromation des oléfines est un processus important dans la synthèse organique. *Ranu et al.*¹⁰⁶ ont découvert que la débromation de l'arylvic-dibromé par l'indium dans le MeOH conduit à des alcènes *trans* (Schéma 93).

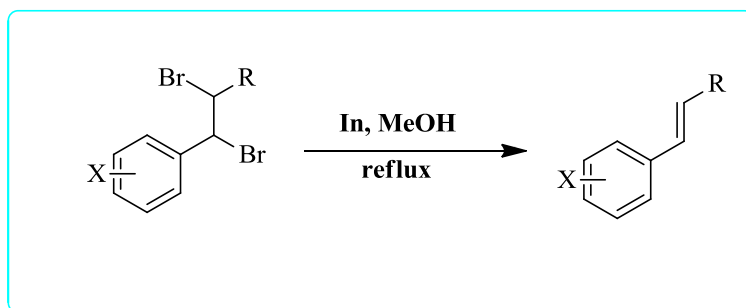


Schéma 93

3.1.1.6. Réaction de Reformatsky

La réaction de Reformatsky est une réaction en chimie organique qui consiste en une condensation entre un aldéhyde (ou cétone) et un α -haloester, à l'aide du zinc métallique. Ainsi l'indium favorise la réaction de reformatsky pour fournir le β -hydroxy-ester (Schéma 94).¹⁰⁷

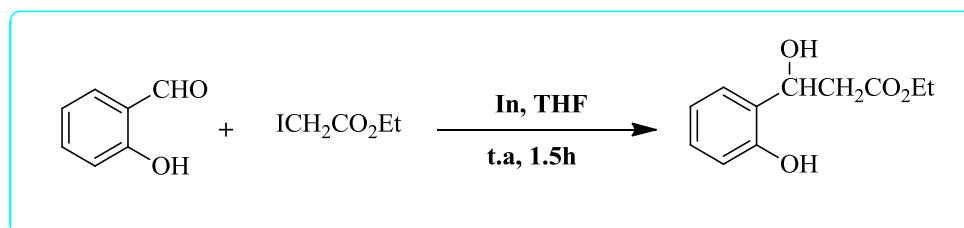


Schéma 94

¹⁰⁵ Ranu, B. C.; Dutta, J.; Guchhait, S. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2603.

¹⁰⁶ B. C. Ranu, S. K. Guchhait, A. Sarkar, *Chem. Commun.* **1998**, 2113.

¹⁰⁷ S. Araki, H. Rieke, Y. Butsugan, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 453.

3.2. Magnésium

Le **magnésium** est un agent réducteur efficace, économique et simple pour différentes réactions utiles dans la synthèse organique telle que la cyclisation, l'élimination réductrice, le clivage réducteur, la réduction des doubles liaisons conjuguées, la désulfonylation, et la réduction des divers groupements fonctionnels. Ce qui suit met en évidence l'importance de cet alcalino-terreux.

Le magnésium est un élément chimique de symbole Mg et de numéro atomique 12. Il est par certains aspects semblable au zinc dans la mesure où son degré d'oxydation courant est +2, donnant un cation de taille comparable à celle de Zn^{2+} . C'est le huitième élément le plus abondant de l'écorce terrestre. Le magnésium est un agent réducteur utilisé pour la préparation du réactif organomagnésien.

3.2.1. Propriété chimique

3.2.1.1. Cyclisation

La réaction d'un sulfure *E* ou *Z* insaturé avec 10 équivalents du magnésium conduit à la cyclisation intramoléculaire de ce sulfure avec la fonction cétone (schéma 95). La cyclisation se fait directement sur le céto-sulfure.¹⁰⁸

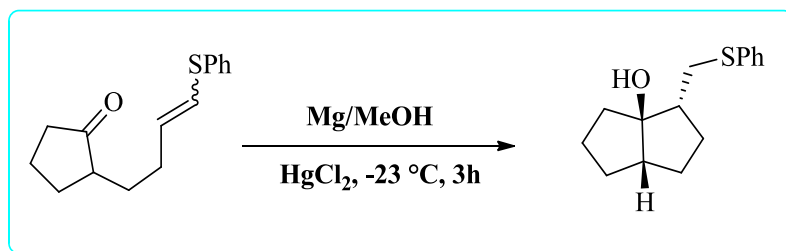


Schéma 95

3.2.1.2. Ouverture du cycle aziridine

Le traitement de l'acylaziridine par le magnésium dans le MeOH à -23 °C fournit les produits correspondants clivé en C₂ avec d'excellents rendements (schéma 96).¹⁰⁹

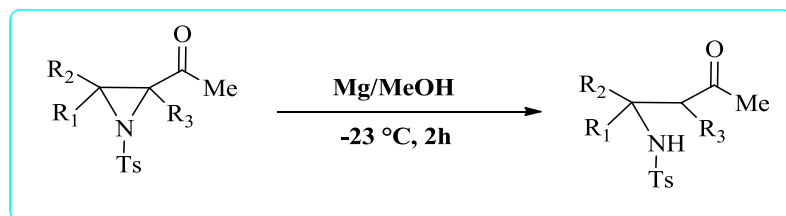


Schéma 96

¹⁰⁸ E. J Enholm, A. Trivellas; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1063.

¹⁰⁹ C. S.Pak, T. H. Kim, S. J. Ha, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10006.

3.2.1.3. Détosylation

J. Matthews *et al.* ont développé une nouvelle méthode de Détosylation des amines doublement protégées par le *N*-Boc et *N*-Ts utilisant le Mg/MeOH dans des conditions ultrasoniques (schéma97).¹¹⁰

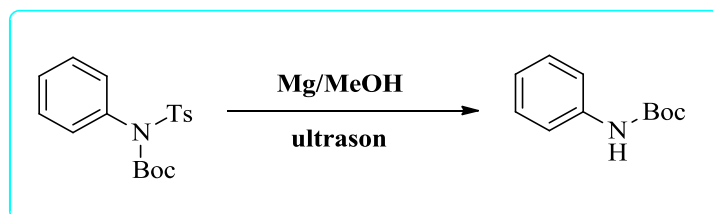


Schéma 97

3.2.1.4. Réduction du groupement Nitro

La réduction du groupement nitro en amine est très employée en synthèse organique. Prajapati *et al.* ont réalisé cette réaction dans des conditions douces utilisant le Mg/MeOH et sulfate d'ammonium aqueux comme catalyseur (schéma 98).¹¹¹

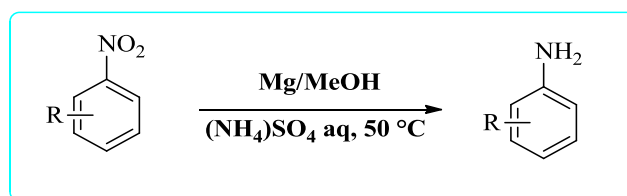


Schéma 98

3.2.1.5. Déoxygénation

La déoxygénation des alkyles phényles sulfoxydes se fait à basse température avec l'utilisation d'un excès de magnésium (schéma 99).¹¹²

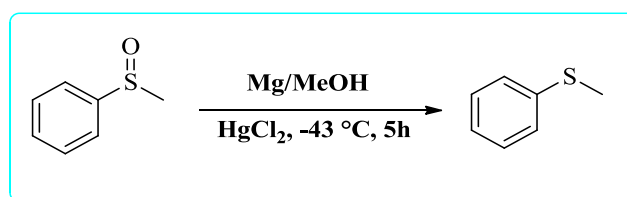


Schéma 99

3.3.Zinc

Le **zinc** est un élément semblable au magnésium dans la mesure où son état d'oxydation courant est +2, donnant un cation de taille comparable à celle de Mg^{2+} . C'est le 24^{ème} élément le plus abondant dans l'écorce terrestre. Il possède cinq isotopes naturels stables. C'est un métal pauvre, qui ne répond pas à la définition des éléments de transition d'IUPAC.

¹¹⁰ J. L. Matthews, D. R. McArthur, K. W. Muir, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5401.

¹¹¹ D. Prajapati, H. N. Borah, J. S. Sandhu, A. C. Ghosh. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 4025.

¹¹² M. T. ukaiyama, H. Nambu., M. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3651.

3.3.1. Propriété chimique

3.3.1.1. Réduction des liaisons multiples

Les doubles liaisons sont rarement réduites par le zinc, par contre les triples liaisons sont converties en alcènes en utilisant soit le couple zinc / cuivre, soit l'amalgame de zinc.¹¹³

La réduction régio- et stéréospécifique d'une large gamme de dérivés des alcynes peut être réalisée en utilisant le zinc.¹¹⁴ Les alcools propargyliques aussi sont réduits facilement en présence du zinc (schéma 100).

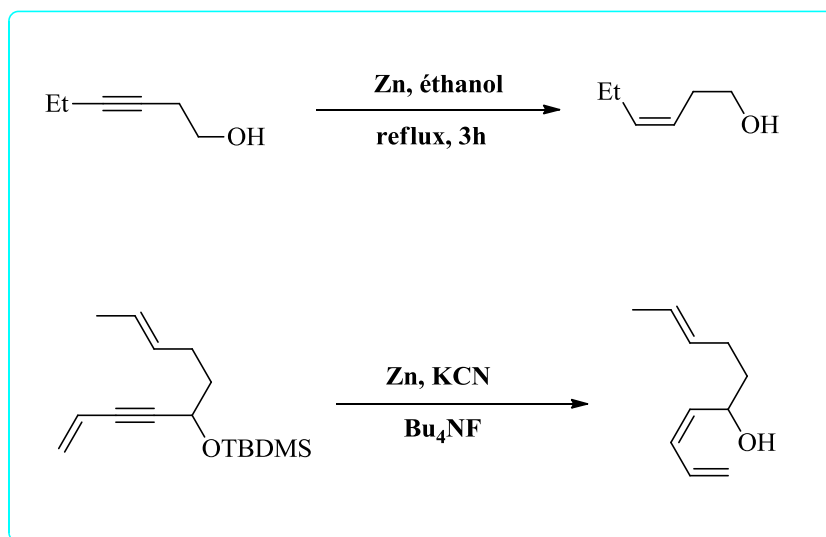


Schéma 100

3.3.1.2. Réduction des carbonyles

Le zinc peut réduire les cétones en alcools ou en méthylène, selon les conditions de la réaction et la nature du substrat. Par exemple, les α -dicétones sont transformés sélectivement en α -hydroxycétones (Schéma 101).¹¹⁵

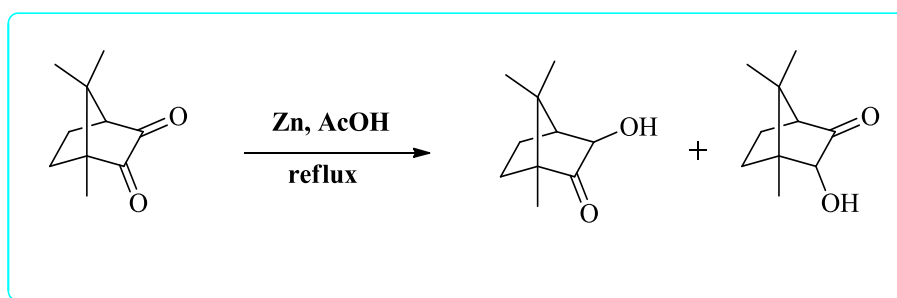


Schéma 101

¹¹³ B. L. Sondengam, G. Charles, T.M. Akam, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1069.

¹¹⁴ G. Solladit, G. B. Stone, J. M. Andrks, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2835.

¹¹⁵ V. Rosnati, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4791.

3.3.1.3. Réduction de la liaison C-O

La liaison carbone-oxygène situées en α d'une insaturation est facilement réduite par le zinc en milieu acide. Dans le cas des α -hydroxy cétones, les cétones sont obtenues avec de bons rendements.¹¹⁶ Une large gamme d'éthers allyliques, benzyliques, acétates et alcools ont réduite par le zinc (Schéma 102).^{117,118}

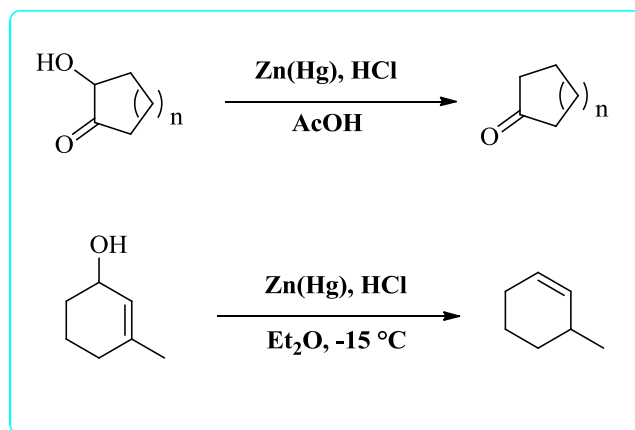


Schéma 102

3.3.1.4. Réduction de la liaison C-X

Les halogénures d'alkyle et d'alcényle sont facilement réduits par le zinc dans diverses conditions réactionnelles. Le tribromothiophène est réduit sélectivement en monobromure de thiophène. Les β -chloroénones sont réduits en énones par le couple zinc / argent dans le méthanol à température ambiante (Schéma 103).

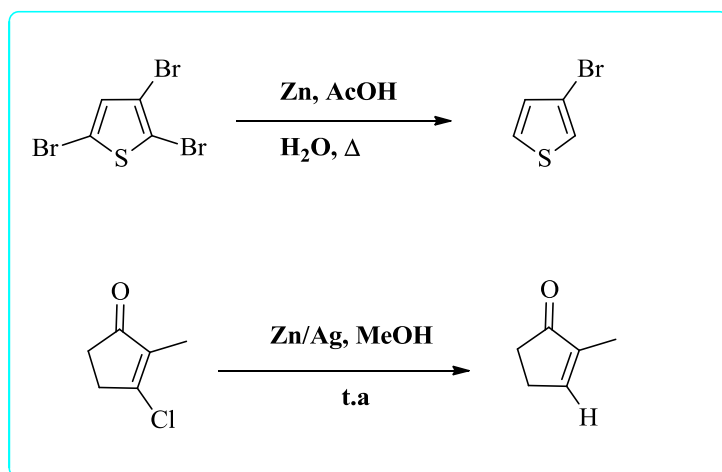


Schéma 103

¹¹⁶ A. C. Cope, J. W. Barthel, R. D. Smith, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1963**, 4, 218.

¹¹⁷ I. Elphimoff-Felkin, P. Sarda, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1988**, 6, 769.

¹¹⁸ I. Elphimoff-Felkin, P. T. Sarda, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1977**, 33, 511.

3.4. Aluminium

L'aluminium est un élément chimique avec le symbole **Al** et le numéro atomique 13. Il s'agit d'un métal blanc argenté, mou, non magnétique. En masse, l'aluminium représente environ 8% de la croûte terrestre; c'est le troisième élément le plus abondant après l'oxygène et le silicium et le métal le plus abondant dans la croûte terrestre.

L'aluminium est remarquable par sa faible densité et sa capacité à résister à la corrosion grâce au phénomène de passivation. L'aluminium et ses alliages sont essentiels à l'industrie aérospatiale et importante dans les industries du transport et de la construction. Les oxydes et les sulfates sont les composés les plus utiles de l'aluminium.

3.4.1. Propriété chimique

3.4.1.1. Déhydroxylation

Goti et al. ont développé un nouveau procédé de réduction des hydroxylamines en amines correspondantes utilisant l'aluminium poudre dans des milieux aqueux (schéma 104).¹¹⁹

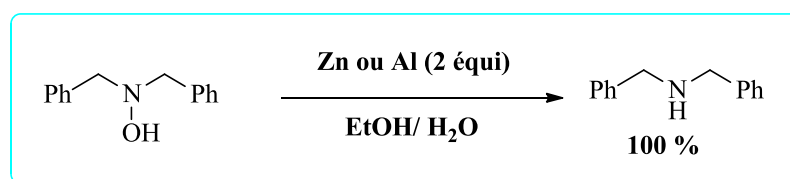


Schéma 104

3.4.1.2. Préparation des organoaluminium

Les aluminiques préparés dans l'éther à partir de bromures $R-C\equiv C-CH_2-Br$ réagissent avec les acétals en donnant uniquement des éthers α -alléniques (schéma 105).¹²⁰

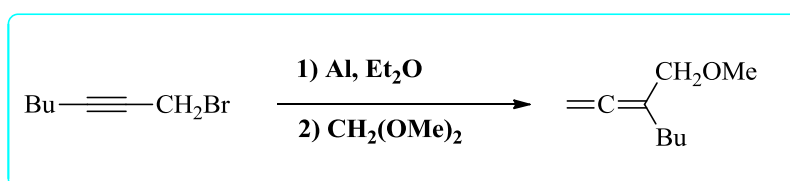


Schéma 105

Dans la synthèse des Bicyclo[3.3.0]oct-6-èn-2-one, *Ikegami et al* ont utilisé le (3-((*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)diéthylaluminium comme un agent organoaluminium (schéma 106).¹²¹

¹¹⁹ S. Cicchi, M. Bonanni, F. Cardona, J. Revuelta, A. Goti, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1773.

¹²⁰ F. Barbot, Ph. Miginiac, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1986**, 304, 83.

¹²¹ S. Hashimoto, T. Shinoda, S. Ikegami, *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 2885.

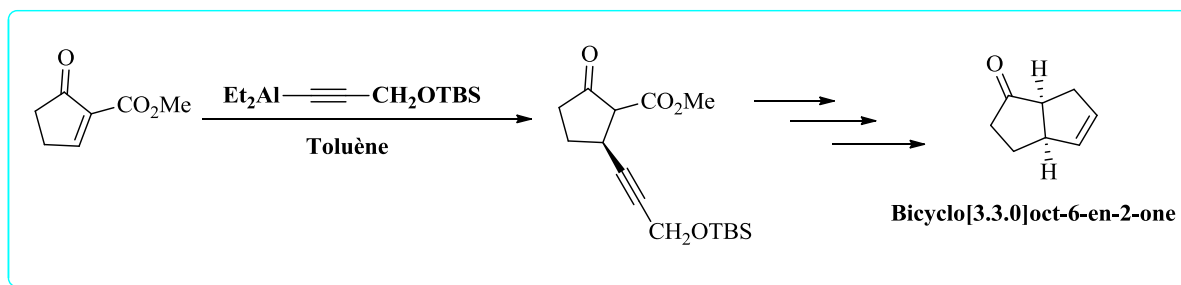


Schéma 106

Conclusion

L'étude que nous avons menée sur la protection des indoles et leur déprotection, nous a permis de développer une vision générale sur les différentes utilisations de cette méthode décrite dans la littérature. D'une façon générale, Le groupement benzylique est clivé par hydrogénolyse en milieu Pd/C, H₂ et le groupement trityle en milieu acide, C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail où nous avons développé une nouvelle méthode de débenzylation et détritylation des indoles.

Résultats et discussion

4. Résultats et discussion

4.1. Détritylation des indoles *via* l'indium, magnésium, zinc et l'aluminium

L'axe de recherche développé depuis quelques années dans notre laboratoire est consacré au développement de nouvelles voies, de déprotection de plusieurs groupements fonctionnels. Suivant le même axe on a essayé de déprotéger les *N*-tritylindoles par la méthode du transfert électronique utilisant un métal comme source d'électron.

On a choisi l'indole simple protégé par le trityle comme réaction modèle, pour faire les tests nécessaires du métal et sa quantité optimale qui permet de déprotéger le trityle (Schéma 107).

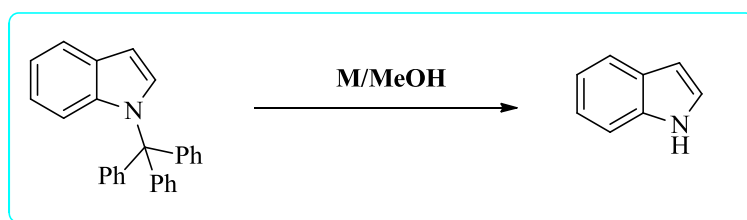


Schéma 107

4.1.1. Mécanisme réactionnel

La déprotection de la *N*-tritylindole par Métal/MeOH est une réduction de *Birch*.

La réaction débute par un transfert électronique du métal vers un des noyaux aromatiques du trityle. L'intermédiaire (A) formé est un radical qui capte un autre électron pour former un carbanion. Ce carbanion capte un autre proton du méthanol pour former le triphénylméthane (ou triphénylméthanol) où il se dimérise. L'intermédiaire (B) en présence d'un acide se transforme en indole (Schéma 108).

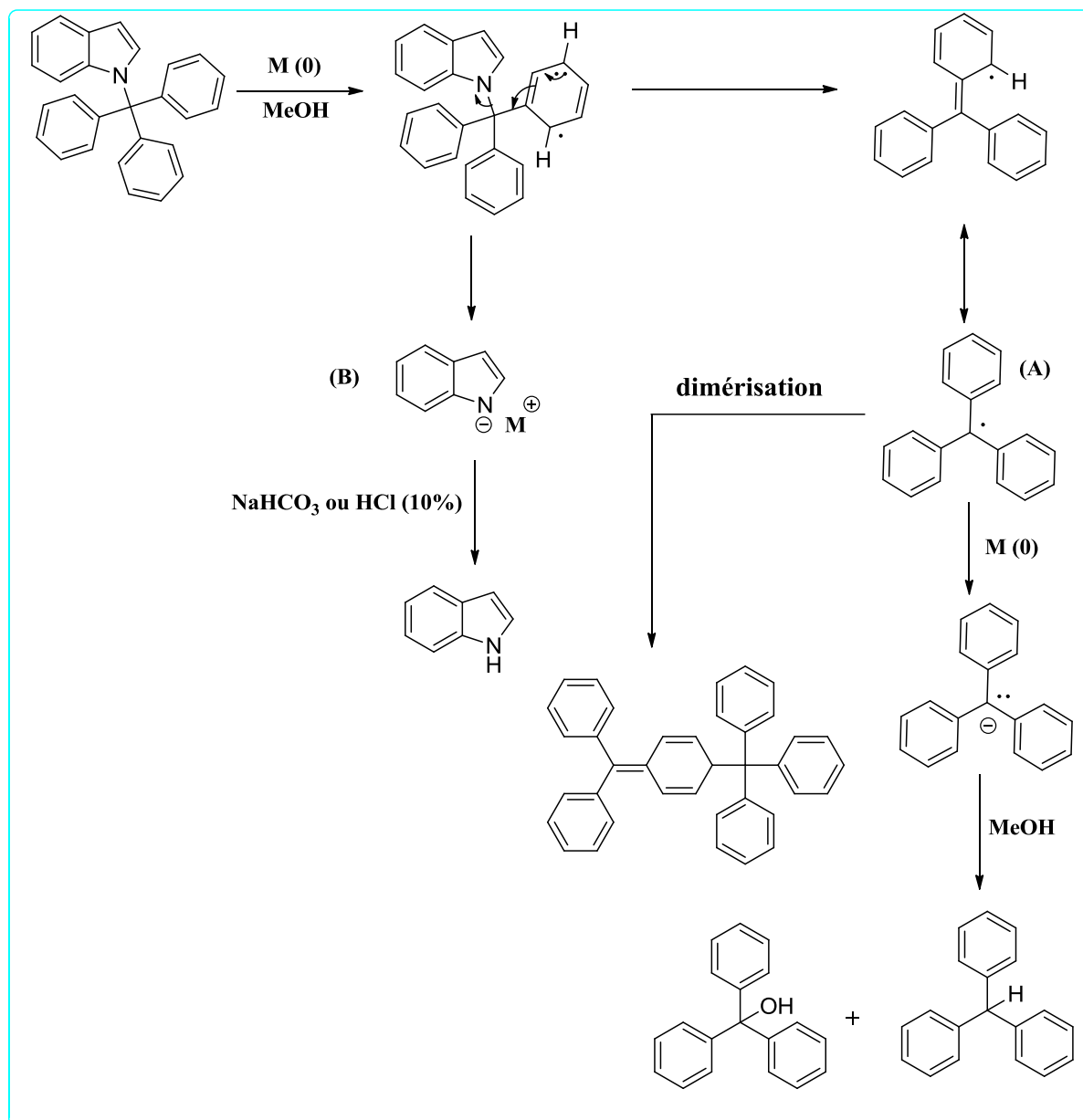


Schéma 108

4.1.2. Optimisation de la réaction

Les différents essais décrits dans le tableau ci-dessous, on constate que les meilleurs résultats ont été obtenus avec 1.5 équivalents de l'indium, 2 équivalents de magnésium, 1 équivalent de zinc et 0.5 équivalent de l'aluminium à reflux.

Tableau 12. Optimisation de la réaction

entrée	Métal	Équi	Temp (°C)	Rdt %
1	In	0.5	t.a	-
2	In	0.5	reflux	-
3	In	1.0	reflux	10
4	In	1.5	reflux	95
5	Mg	0.5	t.a	-
6	Mg	1.0	reflux	-
7	Mg	2.0	reflux	94
8	Zn	0.5	t.a	-
9	Zn	1.0	reflux	-
10	Zn	1.0	reflux	93
11	Al	0.5	t.a	-
12	Al	0.5	reflux	94
13	Al	1.0	t.a	-
14	Al	1.0	reflux	50

4.1.3. Résultats obtenus

Après détermination des conditions optimale qui sont indiquées dans le tableau 12 (entrée 4, 7, 10, 12) et comme il est bien montré dans le tableau 13, la détritylation par l'indium mène facilement aux dérivés indoliques **1-10** correspondants avec des rendements qui varient entre 80-95 %. Les résultats avec les deux autres métaux (Mg, Zn) sont presque semblables. Nous avons remarqué que la détritylation par l'aluminium a minimisé le temps de la réaction (2-3 h) avec un très bon rendement 86-95% (schéma 109).

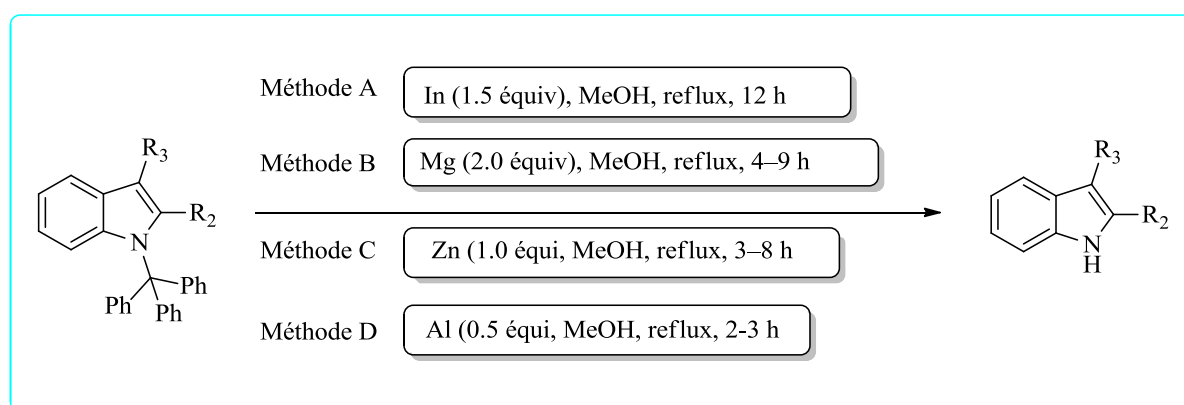
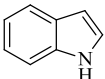
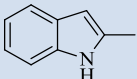
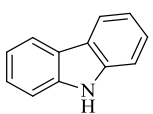
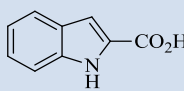
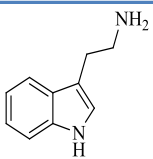
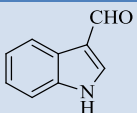
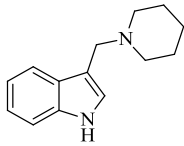
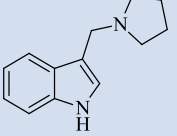
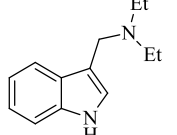
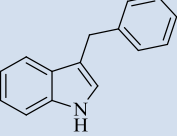


Schéma 109

Les rendements et le temps de la réaction de déprotection ont résumés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 13. Détritylation des dérivés d'indoles par les quatre métaux

entrée	Produits	Méthode A Détritylation par In		Méthode B Détritylation par Mg		Méthode C Détritylation par Zn		Méthode D Détritylation par Al	
		Rdt%	Temps (h)	Rdt%	Temps (h)	Rdt%	Temps (h)	Rdt%	Temps (h)
1		95	12	94	8	93	6	94	3
2		89	12	87	8	83	8	84	2
3		80	12	87	8	86	8	88	1.5
4		85	12	82	8	74	8	86	3
5		82	12	88	8	80	8	85	3
6		91	12	90	8	88	4	95	1
7		85	12	86	8	81	5	88	2

8		81	12	79	8	77	5	85	2
9		83	12	88	8	85	5	84	2.5
10		88	12	85	8	84	3	90	3

4.2. Débenzylation des indoles *via* Métal/hydrazine monoformate

Le groupement benzyle peut être éliminé par différentes méthodes comme l'hydrogénation catalytique en présence d'hydrogène.

L'utilisation du Métal et l'hydrazine monoformate est plus efficace que l'hydrogénolyse qui peut réagir à température ambiante sans affecter d'autres groupements protecteurs sensibles aux acides.

On a choisi l'indole simple protégé par le benzyle comme réaction modèle, pour faire les tests nécessaires du métal et l'hydrazine monoformate pour déterminer la quantité optimale qui permet de déprotéger le groupe benzyle (Schéma 110).

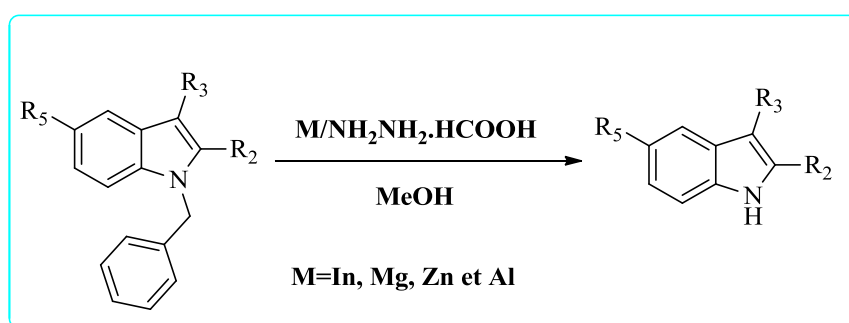


Schéma 110

4.2.1. Optimisation de la réaction

Initialement, nous avons choisi la même condition de la réaction de détritulation pour déterminer la quantité optimale de chaque métal pour effectuer la débenzylation (entrée 1, 2) mais sans aucune évolution.

Devant les résultats médiocres obtenus lors des premiers essais, nous avons choisi l'hydrazine monoformiate grâce à leur solubilité dans les solvants organiques, leur facilité de donner le proton.

Tableau 14. Optimisation de la réaction

Entrée	Métal	(équi)	Hydrazine		T (°C)	Temps (min)	Rdt %
			monoformiate	(équi)			
1	In	1.5	-		t.a	24h	-
2	In	1.5	-		reflux	24h	-
3	In	1	1		t.a	30	-
4	In	1	1		reflux	30	- ^a
5	In	2	1		t.a	15	-
6	In	2	2		t.a	15	48
7	In	2	3		t.a	15	47
8	In	4	1		t.a	15	80
9	In	4	2		t.a	15	95
10	In	4	3		t.a	15	94
11	Mg	1	2		t.a	15	-
12	Mg	2	2		t.a	15	-
13	Mg	3	2		t.a	15	96
14	Zn	1	2		t.a	15	-
15	Zn	2	2		t.a	15	94
16	Al	1	2		t.a	15	97
17	Al	2	2		t.a	15	- ^a

a) beaucoup de produits secondaires.

Lorsqu'on change la quantité de l'hydrazine monoformiate (entrée 6, 7 et l'entrée 9,10) le rendement reste presque inchangeable. C'est pour cette raison que nous avons fixé la quantité de l'hydrazine monoformiate pour tous les métaux.

Les différents tests sont décrits dans le tableau 14. D'après nos essais, les meilleurs résultats ont été obtenus avec 4 équivalents de l'indium (entrée 9), 3 équivalents du magnésium (entrée 13), 2 équivalents du zinc (entrée 15), 1 équivalent de l'aluminium (entrée 16), et toujours 2 équivalents de l'hydrazine monoformiate.

4.2.2. Résultats obtenus

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de débenzylation qui sont indiquées dans le tableau 14 (entrée 8, 11, 13, 14). Nous avons constaté que l'utilisation de l'hydrazine monoforniate a diminué de beaucoup le temps de réaction par rapport à la réaction de détritylation (schéma 111).

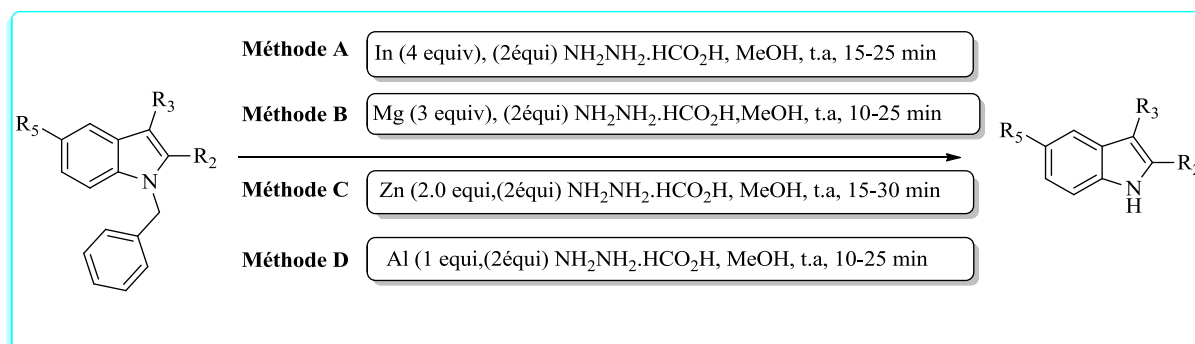
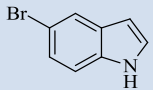
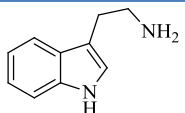
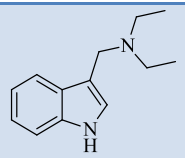
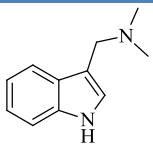
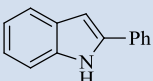
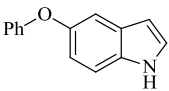
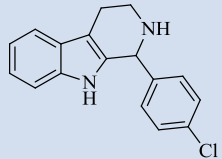


Schéma 111

Le temps des réactions et les rendements sont résumés dans le tableau ci-dessous. On remarque que les produits déprotégés ont été obtenus avec de bons à excellents rendements.

Tableau 15. Débenzylation des dérivés d'indoles par les quatre métaux

entrée	produits	Méthode A Débenzylation par In/NH ₂ NH ₂ .HCO ₂ H		Méthode B Débenzylation par Mg/NH ₂ NH ₂ .HCO ₂ H		Méthode C Débenzylation par Zn/NH ₂ NH ₂ .HCO ₂ H		Méthode D Débenzylation par Al/ NH ₂ NH ₂ .HCO ₂ H	
		Rdt%	Temps (min)	Rdt%	Temps (min)	Rdt%	Temps (min)	Rdt%	Temps (min)
1		95	15	96	15	94	15	97	10
2		91	15	95	10	90	20	92	15
3		88	20	90	15	92	25	88	20

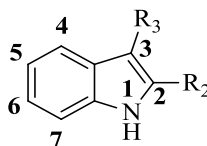
4		89	20	92	20	87	30	92	15
5		90	20	91	15	90	20	89	15
6		85	20	82	20	84	25	85	20
7		84	20	80	20	80	25	88	20
8		87	25	85	20	84	30	86	25
9		79	20	76	25	80	30	82	25
10		75	20	77	25	82	30	85	20

Etude spectrale

4.3. Etude spectrale

✚ Détritylation des indoles

Les produits déprotégés obtenus ont été identifiés par la méthode spectroscopique usuelle (RMN ^1H , ^{13}C).

❖ RMN ^1H Tableau 17. RMN ^1H détritylation des dérivés d'indole

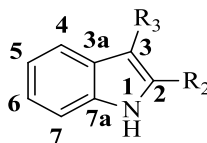
Comp	NH	R2	R3	H4	H5	H6	H7
1	7.93 (sL, 1H)	R2=R3=H 7.22 – 7.08 (m, 3H)		7.67 – 7.62 (m, 1H)	6.53 (ddd, J = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H)	7.22 – 7.08 (m, 3H)	7.35 – 7.29 (m, 1H)
2	Non détecté	R2=CH₃ 2.26 (s, 3H)	R3= H 6.18(s, 1H)	7.12-7.05 (m, 3H)			7.55 (dd, 1H)
4	Non détecté	R2=CO₂H 8.8 (s, 1H)	R3= H 7.21 (s, 1H)	7.52-7.38 (m, 3H)			7.65 (dd, 1H)
5	8.85 (sL, 1H)	7.25-7.12 (m, 3H)	R3=CH₂ CH ₂ -NH ₂ 2.91 (sL, 2H,CH ₂),2. 65 (m, 2H, CH ₂),1.15 (t, 2H, NH ₂)	7.79 (d, J = 7.07 Hz, 1H)	7.25-7.12 (m, 3H)		7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
6	12.15 (sL, 1H)	R2=H 8.29 (s, 1H)	R3=CHO 9.94 (s, 1H)	8.10 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H)	7.28-7.20 (m, 2H)		7.53– 7.49 (m, 1H)

7	8.8 (s, 1H)	R2=H 7.28-7.12 (m, 3H)	R3=CH₂-piperidine 3.76 (s, 2H, CH ₂), 2.21 (m, 4H, 2CH ₂), 1.62 (m, 6H, 3CH ₂)	7.73 (dd, 1H)	7.28-7.12 (m, 3H)	7.36 (dd, 1H)
8	8.67 (sL, 1H)	R2=H 7.25-7.04 (m, 3H)	R3=CH₂-pyrrolidine 3.76 (s, 2H, CH ₂), 2.45 (t, 4H, 2CH ₂), 1.57 (t, 4H, 2CH ₂)	7.80 (d, J=7.47 Hz, 1H)	7.25-7.04 (m, 3H)	7.33 (dd, J=8.32, 2.2 Hz 1H)
9	8.52 (sL, 1H)	R2=H 7.29-7.11 (m, 3H)	R3= CH₂-N-CH₂-CH₃)₂ 3.92 (s, 2H, CH ₂), 2.62 (m, 4H, 2CH ₂), 1.19 (m, 6H, 2CH ₃)	7.79 (d, J=7.37 Hz, 1H)	7.29-7.11 (m, 3H)	7.37 (dd, J=9.07, 2.64 Hz 1H)
10	8.62 (sL, 1H)	R2=H 7.29-7.11 (m, 8H)	R3= Benzyle 7.29-7.11 (m, 8H) 3.22 (s, 2H, CH ₂)	7.75 (d, J=7.2 Hz, 1H)	7.29-7.11 (m, 8H)	7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H)

Interprétation générale des spectres RMN ¹H (tableau 17)

Cette série de déprotection du groupement trityle est caractérisé par le NH indolique qui sort entre [12.15- 7.93] ppm sous forme singulet large.

- les protons aromatiques apparaissent entre [8.29-6.18] ppm.

✓ RMN ¹³CTableau 18. RMN ¹³C détritulation des dérivés d'indole

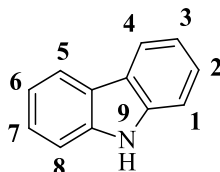
comp	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	Sub. Position 2 et 3
1	124.2	102.6	127.8	120.7	122.0	119.8	111.1	135.8	-
2	135.2	101.3	129.2	120.6	119.8	121.5	110.2	136.5	R2=CH ₃ , 16.6
4	127.8	114.8	138.5	122.2	119.9	124.5	128.4	116.1	R2=CO ₂ H, 162.3
5	124.0	112.4	128.2	119.2	119.3	121.7	111.2	136.2	R3=CH ₂ CH ₂ NH ₂ 46.5, 11.7
6	138.9	118.6	124.5	123.9	121.2	122.5	112.8	137.4	R3=CHO 185.4
7	124.3	111.8	128.3	119.2	119.3	121.7	111.2	136.1	R3=CH ₂ - pipéridine, 54.3, 53.7, 25.9, 24.3
8	124.1	112.4	128.4	119.42	119.46	121.8	111.1	136.1	R3=CH ₂ - pyrrolidine
9	123.8	112.3	129.2	119.40	119.45	121.8	111.0	137.1	R3=CH ₂ -N- (CH ₂ CH ₃) ₂ 67.0, 47.8, 26.0
10	125.1	119.2	127.8	120.9	122.3	124.8	118.7	136.9	R3=Benzyne 134.0, 128.8, 128.6, 126.3, 20.9

Interprétation générale des spectres RMN ¹³C (tableau 18)

Les spectres RMN ¹³C de cette série présente les pics suivants:

Les carbones quaternaires sort dans la zone du champ faible entre [138.5-111.8] ppm.

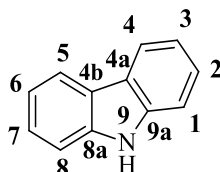
-Les carbones hybridés sp² apparaissent à [138.9-101.3] ppm.

✓ RMN ^1H Tableau 19. RMN ^1H détritulation du carbazole

Comp	NH	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
3	11.05 (sL, 1H)	7.53-7.40 (m, 4H)		7.13-7.09 (m, 2H)	8.02 (d, 2H)		7.13-7.09 (m, 2H)	7.53-7.40 (m, 4H)	

Interprétation du spectre RMN ^1H (tableau 19)

On voit dans ce spectre RMN proton un singulet large à 11.05 ppm correspond au NH de l'indole, et tous les protons aromatique apparaissent entre [8.02-7.09] ppm.

✓ RMN ^{13}C Tableau 20. RMN ^{13}C détritulation du carbazole

comp	C1	C2	C3	C4	C4a	C4b	C5	C6	C7	C8	C8a	C9a
3	115.6	122.1	119.2	120.0	133.8	133.8	120.0	119.2	122.1	115.6	140.0	140.0

Tableau 20

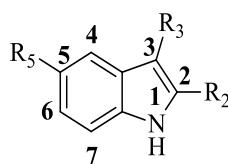
Interprétation du spectre RMN ^{13}C (tableau 20)

- Les quatre carbones quaternaires C9a, C8a, C4a, C4b sort à 140.0, 133.8 ppm respectivement.

-les CH aromatique sort dans l'intervalle [122.1-115.6] ppm.

✚ Débenzylation des indoles

Les produits déprotégés obtenus ont été identifiés par la méthode spectroscopique usuelle (RMN ^1H , ^{13}C).

✓ RMN ¹HTableau 21. RMN ¹H débenzylation des dérivés d'indole

Comp	NH	R2	R3	H4	H5	H6	H7
1	7.93 (sL, 1H)	R2=R3=H 7.22 – 7.08 (m, 3H)		7.67 – 7.62 (m, 1H)	6.53 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H).	7.22 – 7.08 (m, 3H)	7.35 – 7.29 (m, 1H)
2	12.15 (sL, 1H)	R2=H 8.29 (s, 1H)	R3=CHO 9.94 (s, 1H)	8.10 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.0 Hz, 1H)	7.28-7.20 (m, 2H)		7.53– 7.49 (m, 1H)
3	Non détecté	R2=CO₂H 8.8 (s, 1H)	R3= H 7.21 (s, 1H)	7.52-7.38 (m, 3H)			7.65 (dd, 1H)
4	8.05 (sL, 1H)	7.26-7.12 (m, 3H)	R3=H 6.46 (d, 1H)	7.85 (s, 1H)	R5= Br	7.26-7.12 (m, 3H)	
5	8.85 (sL, 1H)	7.25-7.12 (m, 3H)	R3=CH₂ CH₂-NH₂ 2.91 (sL, 2H,CH ₂),2. 65 (m, 2H, CH ₂),1.15 (t, 2H, NH ₂)	7.79 (d, <i>J</i> = 7.07 Hz, 1H)	7.25-7.12 (m, 3H)		7.36 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H);
6	8.52 (sL, 1H)	R2=H 7.29-7.11 (m, 3H)	R3= CH₂- N-(CH₂- CH₃)₂ 3.92 (s, 2H, CH ₂),2.62 (m, 4H, 2 CH ₂),1.19 (m, 6H, 2CH ₃)	7.79 (d, <i>J</i> =7.37 Hz, 1H)	7.29-7.11 (m, 3H)		7.37 (dd, <i>J</i> = 9.07, 2.64 Hz 1H)
7	8.8 (sL, 1H)	7.28-7.12 (m, 3H)	R3= CH₂- N-(CH₃)₂ 3.76 (s, 2H, CH ₂),1.62 (m, 6H, 2 CH ₃)	7.73 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz,1H)	7.28-7.12 (m, 3H)		7.36 (d, <i>J</i> = 7.08 Hz, 1H)

8	8.28 (sL, 1H)	R2=Phényle 7.42-7.31 (m, 4H); 7.12-7.09 (m, 2H)	R3=H 6.82 (s, 1H)	7.65-7.59 (m, 3H)	7.12-7.09 (m, 2H)	7.65-7.59 (m, 3H)
9	7.90 (sL, 1H)	R2=H 7.29 (d, 1H)	R3=H 6.48 (d, 1H)	7.64 (d, J= 2.3 Hz, 1H)	R5=phénoxy 7.49-7.38 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H)	7.49-7.38 (m, 4H)

Interprétation générale des spectres RMN ¹H (tableau 21)

Cette série de déprotection du groupement benzyle est caractérisé par le NH indolique qui sort entre [12.15- 7.93] ppm sous forme singulet large.

- les protons aromatiques apparaissent entre [8.29-6.46] ppm.

✓ RMN ¹³C

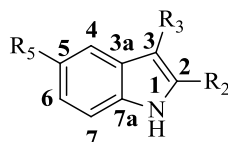


Tableau 22. RMN ¹³C débenzylation des dérivés d'indole

comp	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	Sub. Position 2, 3 et 5
1	124.2	102.6	127.8	120.7	122.0	119.8	111.1	135.8	-
2	138.9	118.6	124.5	123.9	121.2	122.5	112.8	137.4	R3=CHO 185.4
3	127.8	114.8	138.5	122.2	119.9	124.5	128.4	116.1	R2= CO ₂ H, 162.3
4	122.0	116.6	134.4	116.8	116.6	133.1	102.4	136.5	R5=Br
5	124.0	112.4	128.2	119.2	119.3	121.7	111.2	136.2	R3=CH ₂ CH ₂ NH ₂ 46.5; 11.7
6	123.8	112.3	129.2	119.40	119.45	121.8	111.0	137.1	R3=CH ₂ -N- (CH ₂ CH ₃) ₂ 67.0, 47.8, 26.0
7	123.5	112.0	129.1	119.3	119.4	121.6	110.9	136.1	R3=CH ₂ -N- (CH ₃) ₂ , 66.8, 46.0
8	137.9	100.0	129.0	120.6	120.2	122.3	110.9	136.8	R2=Phényle 132.4, 129.3, 125.1 127.7

9	128.4	102.6	128.5	104.6	139.4	111.8	110.9	135.1	R5=phénoxy 157.2, 129.5, 127.8, 127.6
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Interprétation générale des spectres RMN ^{13}C (tableau22)

Les spectres RMN ^{13}C de cette série présente les pics suivants:

Les carbones quaternaires sort dans la zone du champ faible entre [139.4-112.0] ppm.

-Les carbones hybridés sp^2 apparaissent à [138.9-100.0] ppm.

✓ RMN ^1H

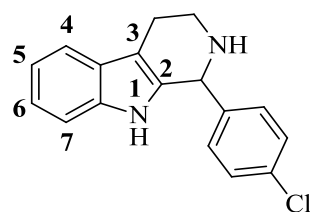
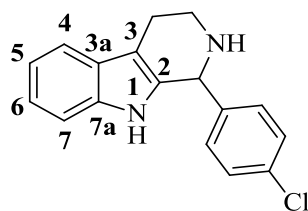


Tableau 23. RMN ^1H débenzylation du β -carboline

Comp	NH	H4	H5	H6	H7	Sub. En position 2 et 3
10	8.8 (sL, 1H)	7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.04-6.89 (m, 6H)		7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)	7.04-6.89 (m, 6H, H_{arom}), 5.26 (s, 1H, CH), 4.23 (m, 2H, CH_2), 2.83 (m, 2H, CH_2), 2.66 (sL, 1H, NH)

Interprétation du spectre RMN ^1H (tableau23)

En RMN proton, on voit la présence d'un singulet large d'intégration 1H dans la zone des champs faibles à 8.8 ppm correspond au proton NH . Suivi par deux signaux sous forme doublet apparaissent à 7.45, 7.34 ppm respectivement, d'intégrations 1H pour chaque signal correspondant aux protons H4, H7. Et un multiplet entre [7.04-6.89] ppm d'intégration 6H correspond aux protons H5, H6 et les quatre protons aromatiques du cycle benzénique substitué par le chlore. Le CH lié en position 2 sort à 5.26 ppm, les deux CH_2 lié en position 3 de l'indole sort à 4.23, 2.83 ppm respectivement. Finalement le NH apparaît à 2.66 ppm.

✓ RMN ^{13}C Tableau 24. RMN ^1H débenzylation du β -carboline

comp	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	Sub. Position 2 et 3
10	130.0	113.1	126.8	121.7	124.0	125.6	120.5	134.6	143.1, 128.6, 127.9, 127.6, 61.2, 45.9, 26.5

Interprétation du spectre RMN ^{13}C (tableau24)

Dans le spectre RMN ^{13}C du 1-(4-chlorophényl)-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole on distingue:

- les carbones quaternaires apparaissent entre [143.1-113.1] ppm.
- Les carbones hybridés sp^2 résonnent dans la zone [127.9-125.6] ppm.
- Dans la région de blindage on voit: à 61.2 ppm le pic du $\underline{\text{C}}\text{H}$ appartient au cycle fusionné avec l'indole, les deux CH_2 du même cycle apparaissent à 45.9, 26.5 ppm.

Partie expérimentale

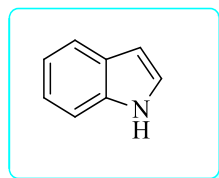
5. Partie expérimentale

❖ Détritylation des indoles

Mode opératoire général

A une solution de l'indole protégé (0.1 mmol), on ajoute (**In**: 17.2 mg, 0.15 mmol; **Mg**: 4.8mg, 0.2mmol; **Zn**: 6.5mg, 0.1mmol; **Al**: 1.3mg, 0.05mmol) du Métal dans 5 mL MeOH et à reflux, la réaction est suivie par CCM. Lorsque le produit de départ est consommé, le mélange est filtré, le résidu est extrait dans l'acétate d'éthyle puis lavé par une solution saturé de NaHCO₃ (2 mL). L'indole est récupéré par recristallisation dans AcOEt/Hexane (50/50).

1H-indole (1)



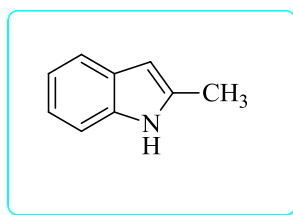
Point de fusion: 52 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (sL, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 3H), 6.53 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.8 (Cq), 127.8 (Cq), 124.2 (CH), 122.0 (CH), 120.7 (CH), 119.8 (CH), 111.1 (CH), 102.6 (CH).

2-Méthyl-1H-indole (2)

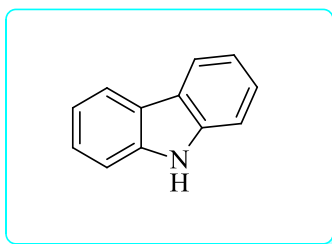


Point de fusion: 57-59°C

Aspect: poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.5 (Cq), 135.2 (Cq), 129.2 (Cq), 121.5 (CH), 120.6 (CH), 119.8 (CH), 110.2 (CH), 101.3 (CH), 16.6 (CH₃).

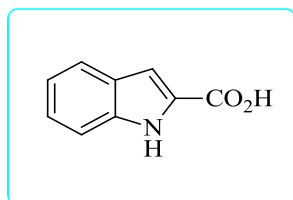
9H-Carbazole (3)

Point de fusion: 246 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 11.05 (sL, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 2H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (2Cq), 133.8 (2Cq), 122.1 (2CH), 120.0 (2CH), 119.2 (2CH), 115.6 (2CH).

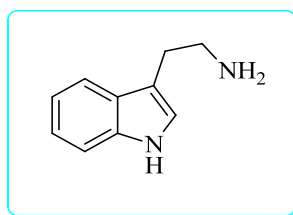
Acide -1H-indole-2-carboxylique (4)

Point de fusion: 202-206°C

Aspect: poudre beige

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.21 (s, 1H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (Cq), 138.5 (Cq), 128.4 (Cq), 127.8 (Cq), 124.5 (CH), 122.2 (CH), 119.9(CH), 116.1 (CH), 114.8 (CH).

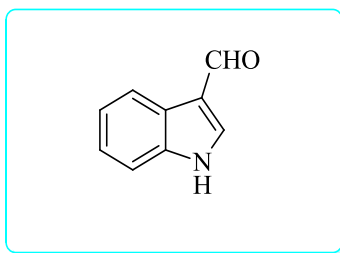
2-(1H-indol-3-yl)éthanamine (Tryptamine) (5)

Point de fusion: 113-116 °C

Aspect: poudre beige

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (sL, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 3H), 2.91 (sL, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.15 (t, 2H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (Cq), 128.2 (Cq), 124.0 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 112.4 (Cq), 111.2 (CH), 46.5 (CH₂), 11.7 (CH₂).

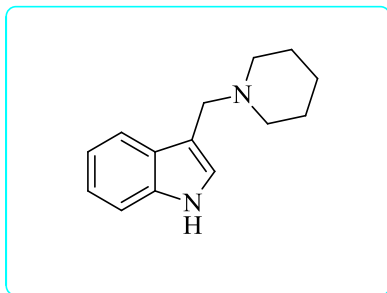
1H-indole-3-carbaldéhyde (6)

Point de fusion: 198 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.15 (sL, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 185.4 (C=O), 138.9 (CH), 137.4 (Cq), 124.5 (Cq), 123.9 (CH), 122.5 (CH), 121.2 (CH), 118.6 (Cq), 112.8 (CH).

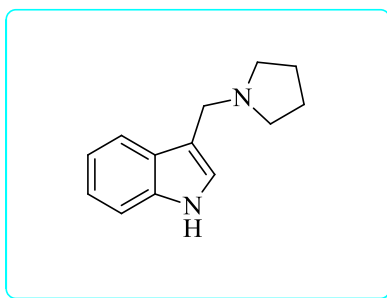
3-(Pipéridin-1-ylméthyl)-1H-indole (7)

Point de fusion: 98 °C

Aspect: Solide blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28–7.12 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.62 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (Cq), 128.3 (Cq), 124.3 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 111.8 (Cq), 111.2 (CH), 54.3 (2CH₂), 53.7 (CH₂), 25.9 (2CH₂), 24.3 (CH₂).

3-(Pyrrolidin-1-ylméthyl)-1H-indole (8)

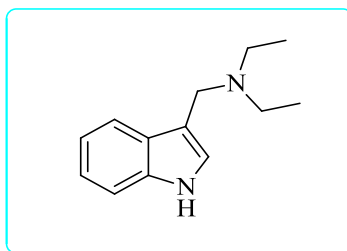
Point de fusion: 144 °C

Aspect: Solide blanc

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (sL, 1H), 7.80 (d, *J*=7.47 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.32, 2.2 Hz 1H), 7.25-7.04 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.45 (t, 4H), 1.57 (t, 4H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (Cq), 128.4 (Cq), 124.1 (CH), 121.8 (CH), 119.46 (CH), 119.42 (CH), 112.4 (Cq), 111.1 (CH), 68.0 (2CH₂), 54.4 (CH₂), 26.0 (2CH₂).

***N*-((1*H*-indol-3-yl) méthyl)-*N*-éthyléthanamine (9)**



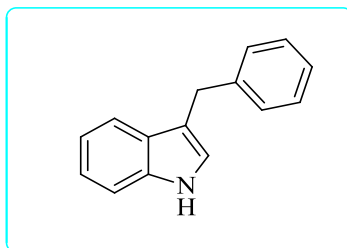
Point de fusion: 109-110 °C

Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (sL, 1H), 7.79 (d, *J*=7.37 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=9.07, 2.64 Hz 1H), 7.29-7.11 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.19 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (Cq), 129.2 (Cq), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 119.45 (CH), 119.40 (CH), 112.3 (Cq), 111.0 (CH), 67.0 (CH₂), 47.8 (2CH₂), 26.0 (2CH₃).

3-Benzyl-1*H*-indole (10)



Point de fusion: 106 °C

Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (sL, 1H), 7.75 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.29-7.11 (m, 8H), 3.22 (s, 2H).

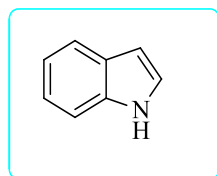
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.9 (Cq), 134.0 (Cq), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 127.8 (Cq), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 122.3 (CH), 120.9 (CH), 119.2 (Cq), 118.7 (CH), 20.9 (CH₂).

❖ **Débenzylation des indoles**✓ **Préparation de l'hydrazine monoformate**

L'hydrazine monoformate est préparée par neutralisation lente. Dans un ballon de 100 mL on introduit (0.31 mL, 10 mmol) de l'hydrazine monohydrate, (0.37 mL, 10 mmol) d'acide formique (85%) lentement à 0 °C, on retire le bain de glace, et on laisse sous agitation vigoureuse pendant une nuit. La solution obtenue est évaporé, séché sur pompe à vide. L'hydrazine monoformate est obtenue sous forme des cristaux blancs.

Mode opératoire général de la débenzylation des indoles

A une solution de l'indole protégé (0.1 mmol), on ajoute (**In**: 46 mg, 4 mmol; **Mg**: 7.2 mg, 0.3 mmol; **Zn**: 13 mg, 0.2 mmol; **Al**: 2.6 mg, 0.1 mmol) du Métal, (15.6 mg; 0.2 mmol) hydrazine monoformate dans 5 ml MeOH, à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Lorsque le produit de départ est consommé, Le mélange est filtré, lavé par une solution saturé de NaCl pour éliminer l'excès de l'hydrazine monoformate. Le résidu est extrait dans l'acétate d'éthyle et lavé plusieurs fois par l'eau distillé. L'indole est récupéré par recristallisation dans AcOEt/Hexane (50/50).

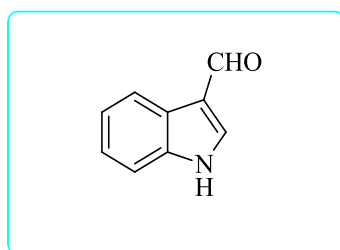
1H-indole (1)

Point de fusion: 52 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (sL, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 6.53 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.8 (Cq), 127.8 (Cq), 124.2 (CH), 122.0 (CH), 120.7 (CH), 119.8 (CH), 111.1 (CH), 102.6 (CH).

1H-indole-3-carbaldéhyde (2)

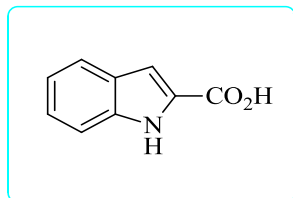
Point de fusion: 198 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.15 (sL, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 185.4 (CHO), 138.9 (CH), 137.4 (Cq), 124.5 (Cq), 123.9 (CH), 122.5 (CH), 121.2 (CH), 118.6 (Cq), 112.8 (CH).

Acide -1H-indole-2-carboxylique (3)



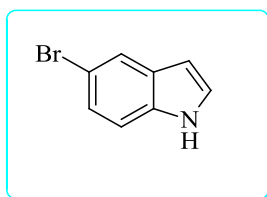
Point de fusion: 202–206 °C

Aspect: poudre beige

RMN ^1H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52–7.38 (m, 3H), 7.21 (s, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (Cq), 138.5 (Cq), 128.4 (Cq), 127.8 (Cq), 124.5 (CH), 122.2 (CH), 119.9 (CH), 116.1 (CH), 114.8 (CH).

5-bromo-1H-indole (4)



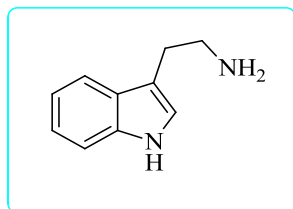
Point de fusion: 90–92 °C

Aspect: poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (sL, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.26–7.12 (m, 3H), 6.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.5 (Cq), 134.4 (Cq), 133.1 (CH), 122.0 (CH), 116.8 (CH), 116.6 (Cq), 102.4 (CH).

2-(1H-indol-3-yl)éthanamine (Tryptamine) (5)

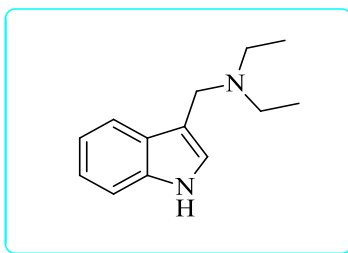


Point de fusion: 113–116 °C

Aspect: poudre beige

RMN ^1H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (sL, 1H), 7.79 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25–7.12 (m, 3H), 2.91 (sL, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.15 (t, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (Cq), 128.2 (Cq), 124.0 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 112.4 (Cq), 111.2 (CH), 46.5 (CH₂), 11.7 (CH₂).

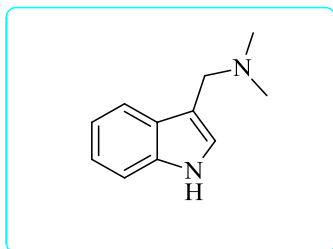
N-((1H-indol-3-yl)méthyl)-N-éthyléthanamine (6)

Point de fusion: 109-110 °C

Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (sL, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.07, 2.64 Hz 1H), 7.29-7.11 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.19 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (Cq), 129.2 (Cq), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 119.45 (CH), 119.40 (CH), 112.3 (Cq), 111.0 (CH), 67.0 (CH₂), 47.8 (2CH₂), 26.0 (2CH₃).

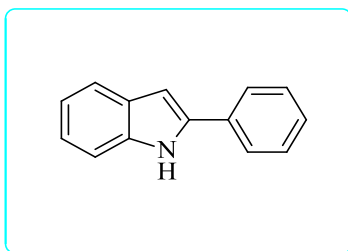
1-(1H-indol-3-yl)-N,N-diméthylméthanamine (7)

Point de fusion: 128-130 °C

Aspect: cristaux blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (sL, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.08 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.62 (m, 6H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (Cq), 129.1 (Cq), 123.5 (CH), 121.6 (CH), 119.4 (CH), 119.3 (CH), 112.0 (Cq), 110.9 (CH), 66.8 (CH₂), 46.0 (2CH₃).

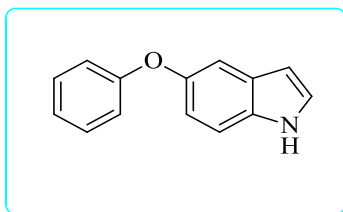
2-Phényl-1H-indole (8)

Point de fusion: 188-190 °C

Aspect: poudre vert

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (sL, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.82 (s, 1H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (Cq), 136.8 (Cq), 132.4 (Cq), 129.3 (2CH), 129.0 (Cq), 127.7 (CH), 125.1 (2CH), 122.3 (CH), 120.6 (CH), 120.2 (CH), 110.9 (CH), 100.0 (CH).

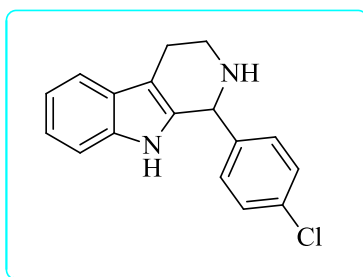
5-Phénoxy-1H-indole (9)

Point de fusion: 246°C

Aspect: poudre blanche à jaune claire

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (sL, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.48 (d, 1H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 157.2 (Cq), 139.4 (Cq), 135.1 (Cq), 129.5 (2CH), 128.5 (Cq), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (2CH), 111.8 (CH), 110.9 (CH), 104.6 (CH), 102.6 (CH).

1-(4-chlorophényl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (10)

Point de fusion: 165-168 °C

Aspect: cristaux jaune

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (sL, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 6H), 5.26 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.66 (sL, 1H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ 143.1 (Cq), 134.6 (Cq), 130.0 (Cq), 128.6 (Cq), 127.9 (2CH), 127.6 (2CH), 126.8 (Cq), 125.6 (CH), 124.0 (CH), 121.7 (CH), 120.5 (CH), 113.1 (Cq), 61.2 (CH), 45.9 (CH₂), 26.5 (CH₂).

Partie II: Nouvelle méthode de synthèse N-tert-Butanesulfinylimines et essai de déprotection du groupement N-tert-butanesulfinyle

Introduction générale

Introduction générale

Les molécules organiques chirales peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Un grand nombre de fonctions biologiques et physiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité.

De nos jours, les molécules pour la pharmacie, l'agrochimie ou les parfums sont de plus en plus développées sous forme d'un unique énantiomère. La principale raison à cela est souvent la plus grande activité d'un de ces deux isomères. De plus, aujourd'hui, la loi impose à toute société désireuse de développer un nouveau principe actif sous forme racémique, de prouver l'activité des deux énantiomères ou bien de montrer que l'énantiomère dit "indésirable" n'a pas d'effets secondaires.

Les imines en générale, sont des composés organiques les plus couramment utilisés, elles ont été montrées pour exposer un large éventail d'activités biologiques.^{122,123}

Le *tert*-Butanesulfinamide est un composé organosulfure appartient à la classe des sulfinamides. Les deux formes énantiomères sont disponibles dans le commerce et ils sont très utilisés dans la synthèse asymétrique des amines en tant qu'équivalent de l'ammoniac chiral. Cette méthodologie a été introduite en 1997 par Jonathan A. Ellman.¹²⁴

Le *tert*-Butanesulfinamide est préparé en utilisant des méthodes énantiosélectives catalytiques en deux étapes, à partir du sous-produit de *tert*-butyle disulfure.

Plusieurs agents pharmaceutiques, produits naturels et molécules synthétiques contiennent une fonction amine chirale. Pour cette raison, la synthèse asymétrique des amines est d'une importance fondamentale pour de nombreuses applications de synthèse. Au cours des dernières années, beaucoup de méthode de synthèse asymétrique ont été développés utilisant les amines chirales extrêmement polyvalentes, tel que le *tert*-Butanesulfinamide (Figure. 8).¹²⁵

¹²² P. Singh, R. Goel, B. P. Singh, *J. Indian Chem Soc.* **1975**, 52, 958.

¹²³ A. Elmali, M. Kabak Y. Elerman, *J Mol Struct.* **2000**, 477, 151.

¹²⁴ G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913.

¹²⁵ J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984.

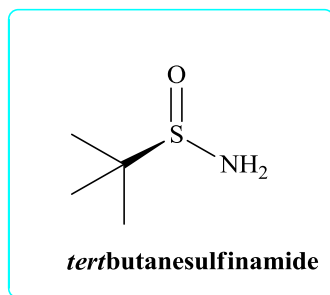


Figure8

Le groupe *tert*-Butanesulfinyle active les imines pour faciliter l'addition de nombreux nucléophiles, il est utilisé aussi comme agent protecteur. Après l'addition nucléophile, il est facilement déprotégé par traitement avec un acide. Grâce à cette méthodologie, une large gamme d'amines hautement énantiosélective a été synthétisée, par exemple: les amines α -ramifiées; acides α , β -aminé; et α -trifluorométhylamines.¹²⁶

L'intérêt suscité des imines chirales comme des précurseurs de plusieurs produits naturels (Ex: Cuspareine, Angustureine) et leur efficacité dans le domaine thérapeutique nous a exhortés à mener une nouvelle recherche pour développer une nouvelle méthode simple et efficace pour préparer une imine chirale.

Dans ce chapitre, nous avons donné, la structure et la conformation de la *N-tert*-Butanesulfinylimine, suivi par les méthodes de synthèse et la réactivité de cet imine chirale. Dans la partie expérimentale nous avons décrit la nouvelle méthode de synthèse de la *N-tert*-Butanesulfinylimine appliquant la réaction de Heck, selon le schéma réactionnel suivant:

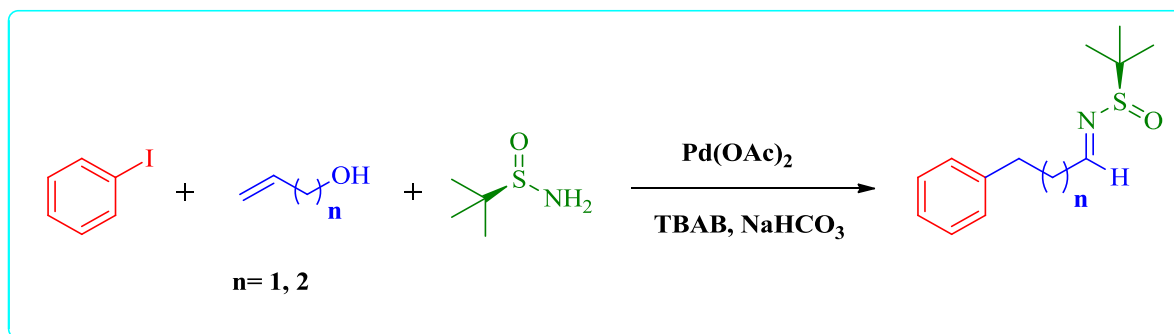
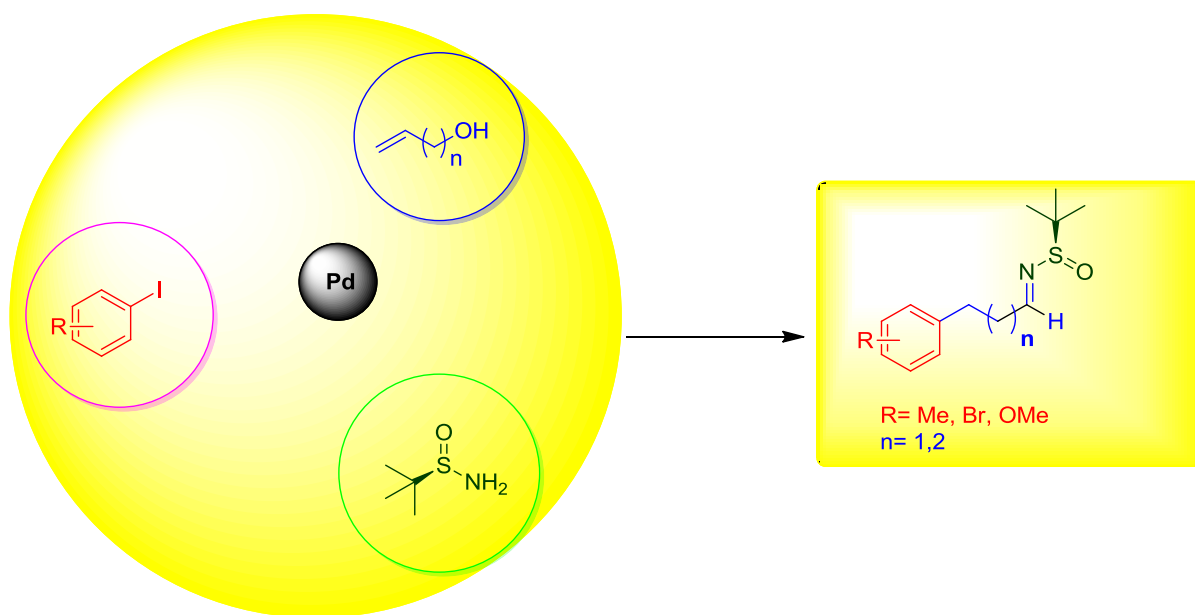


Schéma 112

¹²⁶ a) P. Zhou, P. B.-C. Chen, F. A. Davis. In *Advances in Sulfur Chemistry*, C. M. Raynor (Ed.), Vol. **2000**,2, 249, JAL Press, Stamford, CT; (b) F. A. Davis, R. E. Reddy. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, 120, 291.

Chapitre I:

Synthèse du *N*-*tert*-Butanesulfinyldimines



Chapitre I: synthèse du *N*-*tert*-Butanesulfinylimines

1. Introduction

Les amines sont présentes dans une grande majorité de médicaments. Par conséquent, la synthèse asymétrique des composés contenant la fonction amine représente un effort important dans la découverte et la préparation de nouveaux produits pharmaceutiques. Au cours des dernières années, on remarque beaucoup de méthodes de synthèse basées sur le *tert*-Butanesulfinamide (figure 8), cette amine chirale, est devenue l'une des approches synthétiques les plus utilisées pour la production de médicaments.¹²⁷

2. Synthèse du *tert*-Butanesulfinamide énantiomériquement pur

Dans la littérature il y a plusieurs méthodes qui ont été développées pour préparer le *tert*-Butanesulfinamide énantiomériquement pur. Actuellement, la grande majorité des fournisseurs de produits chimiques produisent ce produit par une procédure très pratique en deux étapes: oxydation énantiosélective du *tert*-butyle disulfure en thiosulfinate ester, suivie par la transformation en amide.

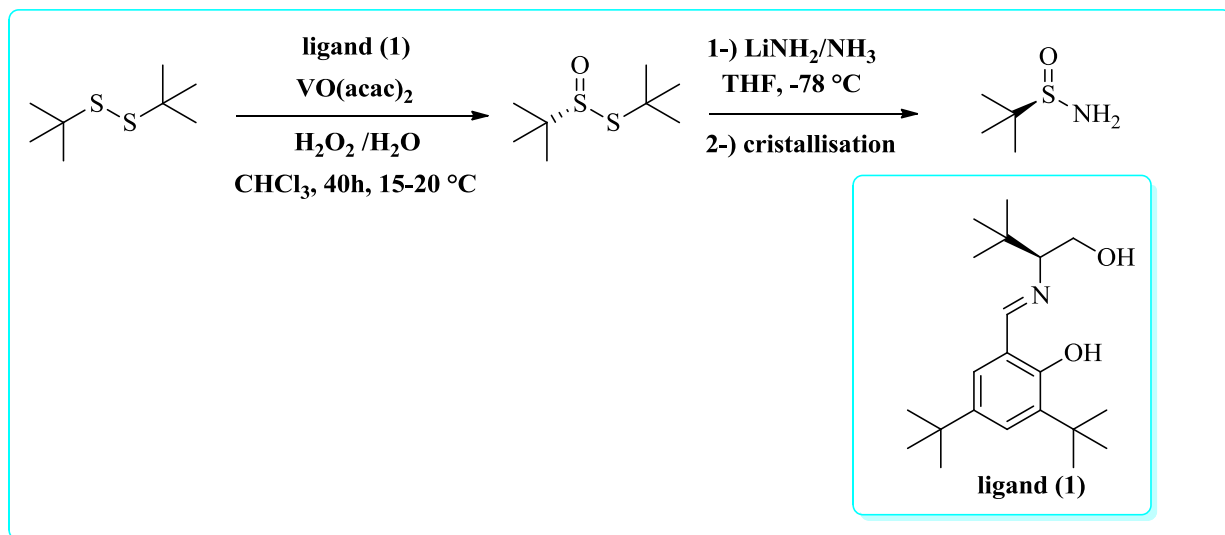
2.1. Oxydation énantiosélective

Cette méthode se déroule en deux étapes: la première c'est une oxydation catalytique du *tert*-butyle disulfure, et la deuxième c'est une attaque nucléophile de l'amidure de lithium à l'intermédiaire formé (Schéma 113), ce travail a été initialement publié par *Ellman et al.* dans une communication en 1997,¹²⁸ et décrit plus de détails dans un document complet en 1998.¹²⁹

¹²⁷ a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763; c) D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286; d) M. Yus, J. C. Gonzalez-Gomez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.

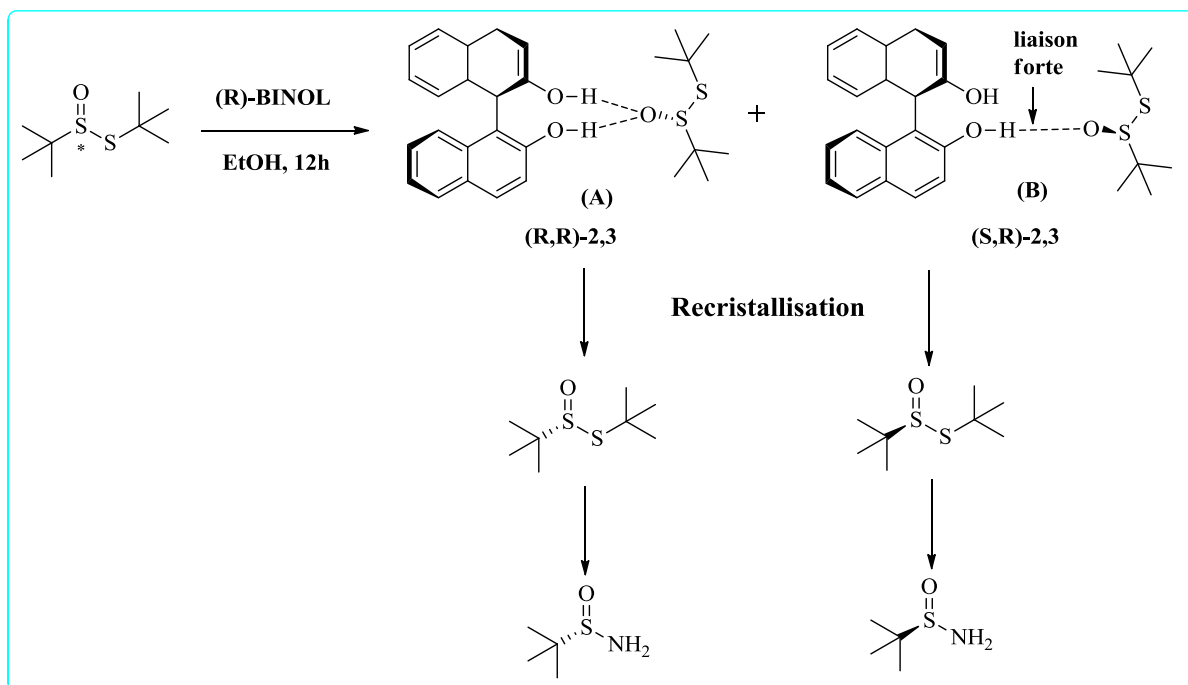
¹²⁸ G. Liu, D.A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

¹²⁹ D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.



2.2. Résolution du *tert*-butylthiosulfinate racémique

Deng et al ont décrit la résolution du mélange racémique *tert*-butylthiosulfinate par recristallisation en présence de la (R)-BINOL. Le mécanisme de la résolution est basé sur les analyses IR et rayons X. Le complexe le moins soluble (R, R)-2,3 réagit en tant que supramolécule linéaire. Cependant, le produit le plus soluble (S, R)-2,3 a formé un composé bimoléculaire par une liaison hydrogène plus forte (Schéma 114).¹³⁰



¹³⁰ J. Liao, X. Sun, X. Cui, K. Yu, J. Zhu, J. Deng, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2611.

2.3. Synthèse diastéréosélective avec un auxiliaire chiral

Les travaux de pionniers comme Wudl et Lee,¹³¹ Snyder et Benson,¹³² Kagan et al.¹³³ Senanayake et al. ont mis une méthode de synthèse de *tert*-butanesulfinamide par un auxiliaire chiral.

Dans cette méthode, l'auxiliaire chiral (1) a été traité par le chlorure de thionyle dans des conditions basiques pour fournir le 2-oxyde 1, 2, 3-oxathiazolidine (2). Pour arriver au produit désiré, cet intermédiaire (2) est réagi avec le bromure de *tert*-butylmagnésien, fournissant l'intermédiaire (3) avec inversion de la stéréochimie au niveau du soufre. Finalement le traitement de (3) par l'amidure de lithium dans l'ammoniac fournit le sulfinamide (4) (encore avec inversion de la configuration du soufre) et régénération de l'auxiliaire chiral (Schéma 115).¹³⁴

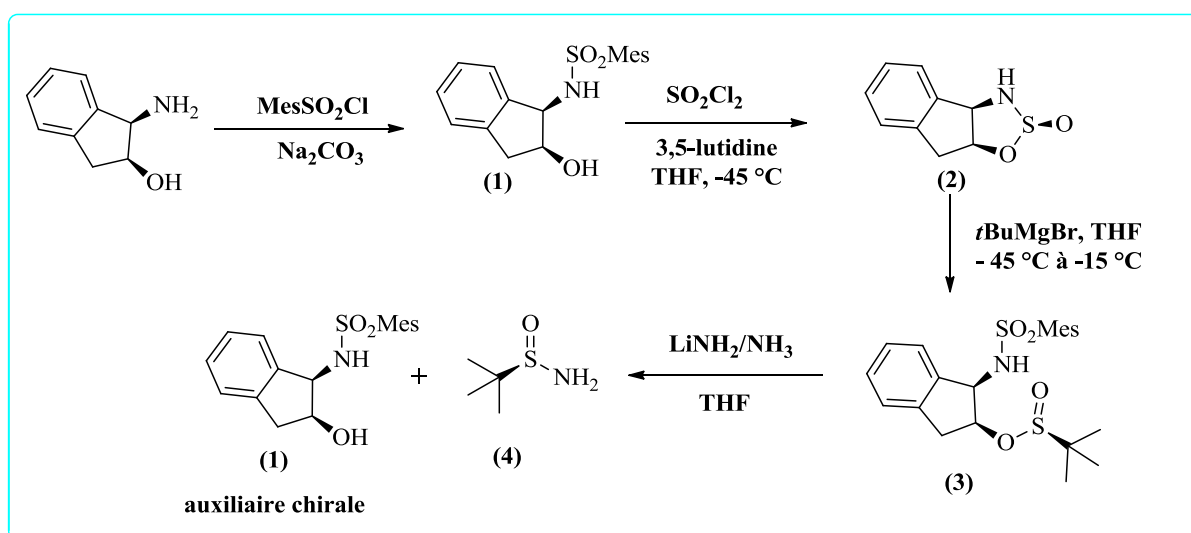


Schéma 115

3. Structure et conformation de la *N*-*tert*-butanesulfinimine

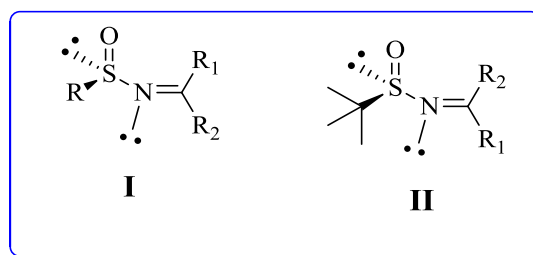
Les sulfinimines de structure générale I, parmi eux le *tert*-Butanesulfinimine (*t*-BS-imine) II, sont des espèces appartenant à la classe générale des imines liant le soufre-azote $R_2-C=N-S(O)_n-R$ ($n = 1$ ou 2) (figure 9).

¹³¹ (a) F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 61 (b) F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6349.

¹³² Benson, S. C.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5885.

¹³³ F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5991.

¹³⁴ Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7880.

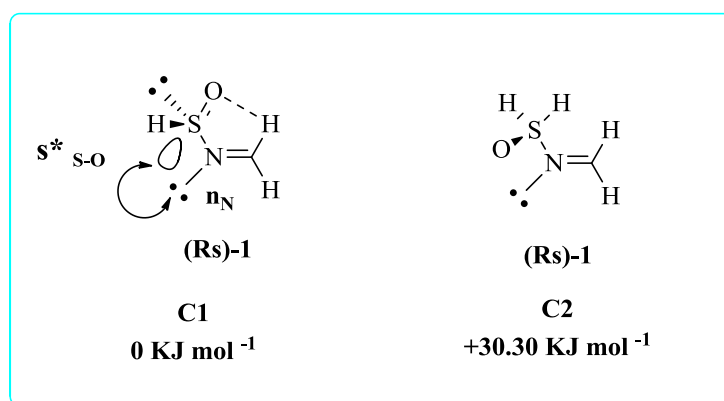

Figure 9

En raison de leur utilisation croissante comme éléments polyvalents dans la synthèse asymétrique, plusieurs études ont été faites sur la structure et la conformation des sulfinimines.

Dans ce domaine, se concentre les travaux de *Bharatam* qui a étudié la barrière de rotation de la liaison N-S, l'isomérisation *E*: *Z* et les distributions des charges dans les sulfinimines.^{135,136}

Bharatama démontré que la sulfinimine **I** présente une disposition naturelle à préférer la conformation **C1**, dans laquelle la liaison S-O et le doublet libre de l'azote sont antipériplanaires (Figure 10). Cette préférence est due non seulement aux répulsions entre le doublet libre de l'azote, soufre et l'oxygène, mais aussi à l'interaction hyper-conjugué négative de $n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O}$. En outre, la liaison hydrogène C-H \cdots O intramoléculaire et l'interaction électrostatique renforce la préférence de cette conformation dans le cas des aldimines.

Dans La conformation **C2**, le doublet libre de l'azote et du soufre est antipériplanaire et c'est également une autre conformation stable de sulfinimines, bien qu'avec une énergie plus grande que celle de **C1** (30,30 kJ mol⁻¹).


Figure 10

Dans le cas du sulfinimine illustré dans la figure 11, l'isomère *E* ayant une énergie inférieure à celle de l'isomère *Z* (+19,47 kJ mol⁻¹). À cause de la répulsion entre le

¹³⁵ P.V. Bharatam, P. Uppal, Amita, D. Kaur, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 2, 43.

¹³⁶ P.V. Bharatam, Amita, D. Kaur, *J. Phys. Org. Chem.*, **2002**, 15, 197.

groupe méthyle et S(O)H dans l'isomère Z. En outre, la barrière d'inversion entre les deux isomères est de $100,75 \text{ kJ mol}^{-1}$, et il rend le squelette C-N-S-O semi-rigide. Ce qui explique la sélectivité observée dans diverses réactions.

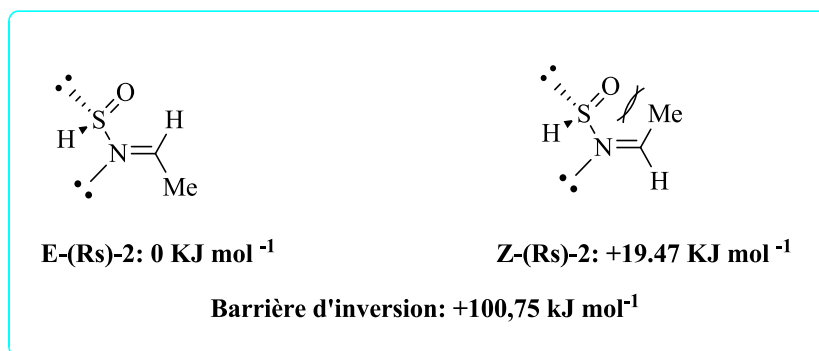


Figure 11

4. Application de la *N*-tert-Butanesulfinylimine

4.1. Précurseur dans la synthèse organique

Les sulfinimines-*ortho*-substituées sont utilisés comme précurseurs pour la préparation des lactames tricycliques chiraux.¹³⁷ Les étapes clés de ces transformations sont l'allylation diastéréosélective de l'imine prochirale et la *N*-arylation intramoléculaire.¹³⁸ Dans la figure ci-dessous on a illustré quelque exemple:

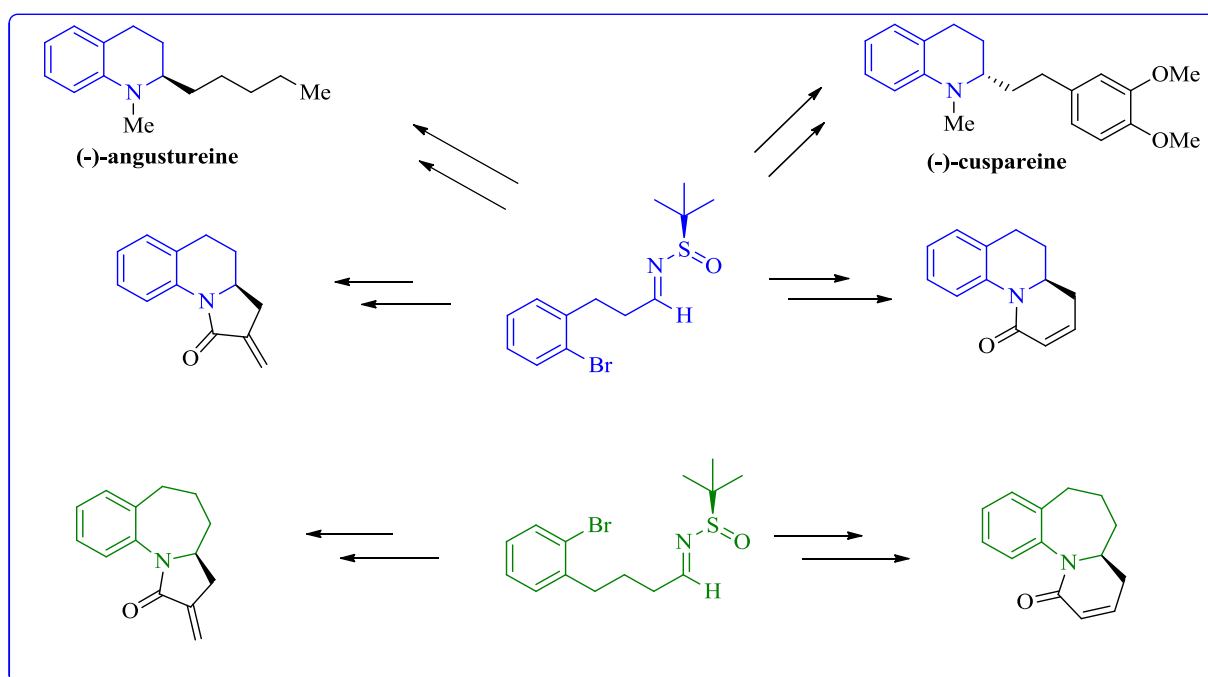


Figure 12

¹³⁷ J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1356.

¹³⁸ J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1163.

4.2. Ligand chiral

Le premier exemple de *t*-BS-imine utilisé comme ligand chiral est décrit par *Ellman*¹³⁹ dans la préparation du complexe homochirale de rhodium (I) (Schéma 116).

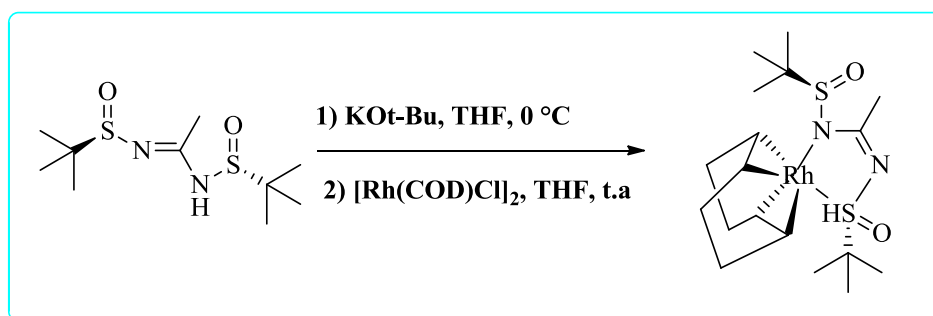


Schéma 116

4.3. Catalyseur asymétrique

Le ligand **(Rs)-1** a été utilisé comme catalyseur dans la réaction de Diels-Alder en présence du Cu (SbF₆)₂ (Schéma 117).¹⁴⁰ Le diène cyclique et le diénoophile à base de *N*-cyloxazolidinone ont réagi avec de bons rendements et une excellente sélectivité.

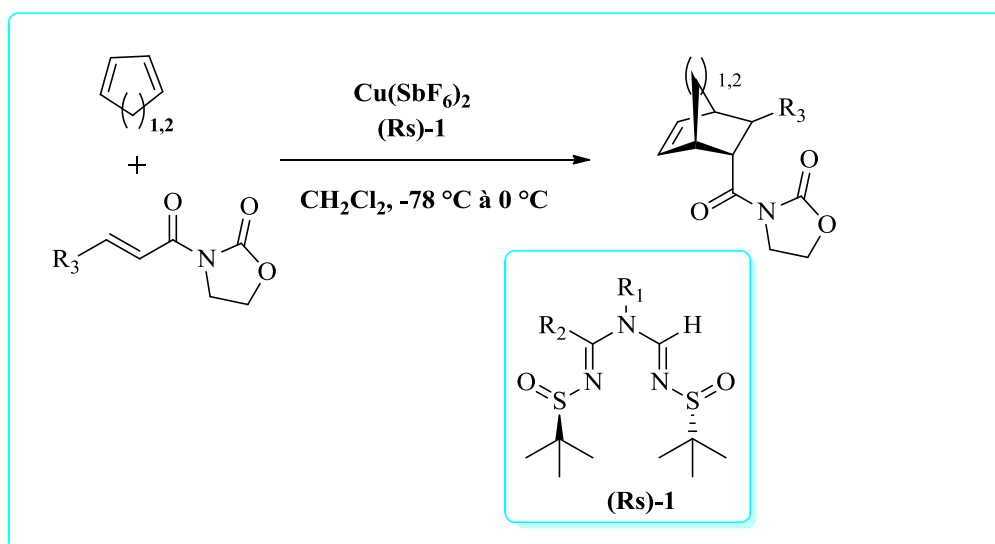


Schéma 117

5. Méthode de synthèse *N*-*tert*-Butanesulfinylaldimines

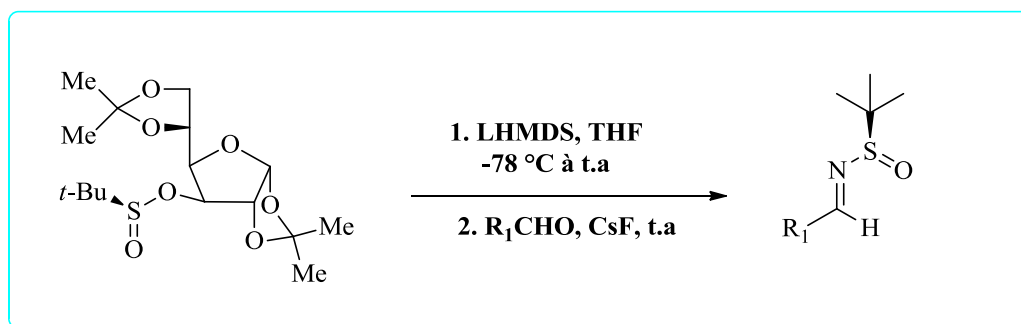
La première synthèse du *N*-*tert*-Butanesulfinylimine a été faite par Garcia Ruano *et al.* en 1996,¹⁴¹ dans leur travail sur la préparation des aziridines chirales.

Ils ont utilisé le diacétone D-glucose (DAG) en tant qu'auxiliaire chiral pour obtenir l'ester *tert*-butanesulfinatediastériomériquement pure (Schéma 118).

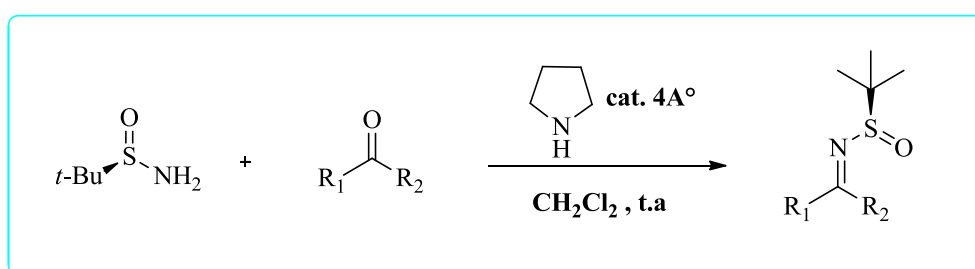
¹³⁹ A. J. Souers, T. D. Owens, A. G. Oliver, F. J. Hollander, J. A. Ellman, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 5299.

¹⁴⁰ T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1539.

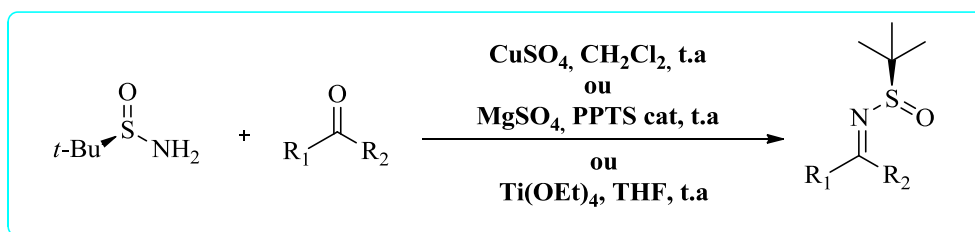
¹⁴¹ J. L. Garcia Ruano, I. Fernandez, M. Del Prado Catalina, A. A. Cruz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3407.


Schéma 118

La pyrrolidine a été utilisé comme organocatalyseur pour la préparation directe des *N*-*tert*-Butanesulfinylimines (Schéma 119).¹⁴²


Schéma 119

La synthèse du *tert*-Butanesulfinyl aldimines par la condensation directe des *tert*-Bs avec les composés carbonyles a été rapportée pour la première fois par *Ellman et al.* en 1997.¹⁴³ Cette condensation se fait en présence des desséchant tel que: CuSO₄, MgSO₄, Ti(OEt)₄ à température ambiante (Schéma 120).

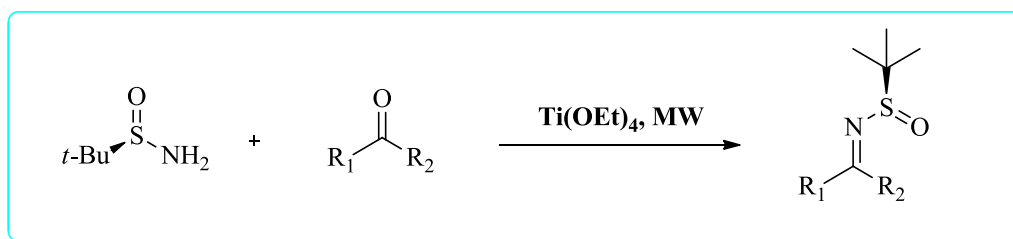

Schéma 120

Une autre méthode qui utilise aussi le Ti(OEt)₄ mais sous micro-onde, est une procédure simple, respectueux de l'environnement et très efficace pour la synthèse de *N*-*tert*-Butylsulfinylimines optiquement actifs (Schéma 121).¹⁴⁴

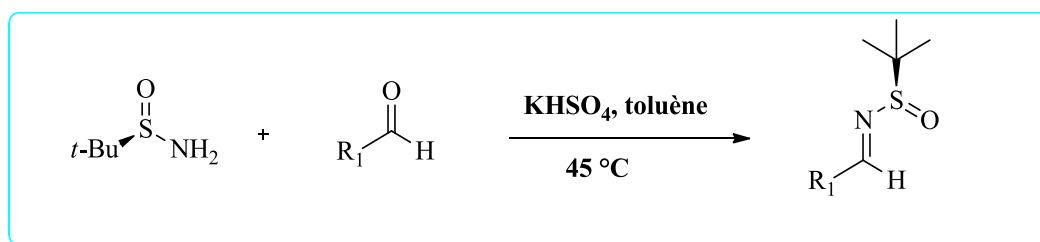
¹⁴² S. Morales, F. G. Guijarro, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.

¹⁴³ G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

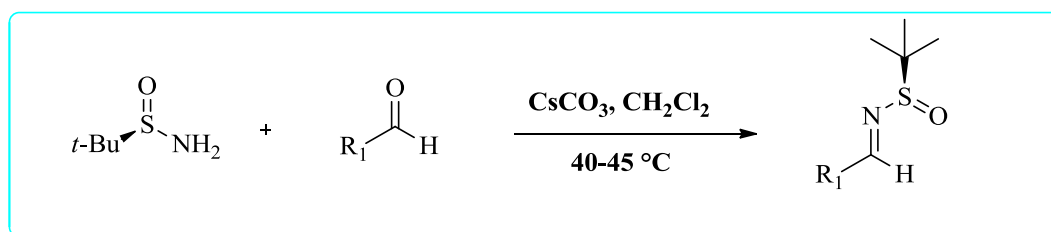
¹⁴⁴ J. F. Collados, E. Toledano, D. Guijarro, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.


Schéma 121

Qin *et al.*¹⁴⁵ ont développé un protocole de synthèse *N*-*tert*-Butanesulfinylimine catalysée par KHSO₄ avec un chauffage doux. Ce catalyseur, est applicable aux condensations d'une variété des aldéhydes aromatiques ou hétérocyclique (Schéma 122).


Schéma 122

En 2004, Nakata *et al.*¹⁴⁶ ont rapporté l'utilisation de Cs₂CO₃ comme réactif d'activation et de déshydratation avec un léger chauffage. Cette procédure a été réalisée en utilisant des quantités équimolaires de sulfonamide, aldéhyde et de base, contrairement aux méthodes précédemment publiées qui utilisaient des quantités excessives des réactifs d'activation. L'analyse de l'une des imines par HPLC chirale a démontré qu'il n'y avait pas de racémisation (Schéma 123).


Schéma 123

Une autre méthode utilise le NaOH ou *t*BuOK comme base.¹⁴⁷ Bien que ces conditions ne sont pas appropriées pour la synthèse des imines dérivées des aldéhydes aliphatiques énolisables. Les rendements obtenus sont élevés pour les dérivés aromatiques et α, β insaturés (Schéma 124).

¹⁴⁵ Z. Huang, M. Zhang, Y. Wang, Y. Qin, *Synlett* **2005**, 8, 1334.

¹⁴⁶ S. Higashibayashi, H. Tohmiya, T. Mori, K. Hashimoto, M. Nakata, *Synlett*, **2004**, 3, 457.

¹⁴⁷ M. Ardej-Jakubisiak, R. Kawecki, A. Swietlinska, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2507.

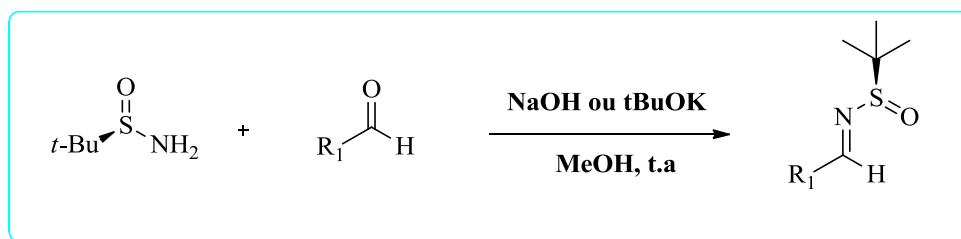


Schéma 124

Fan et al. ont développée une synthèse convenable de *N*-sulfonyle et *N*-sulfinylimines par condensation de l'aldéhyde avec sulfonyle ou sulfinylamides en présence du bromure de benzyle et de zinc à température ambiante dans des conditions de type Barbier (Schéma 125).¹⁴⁸

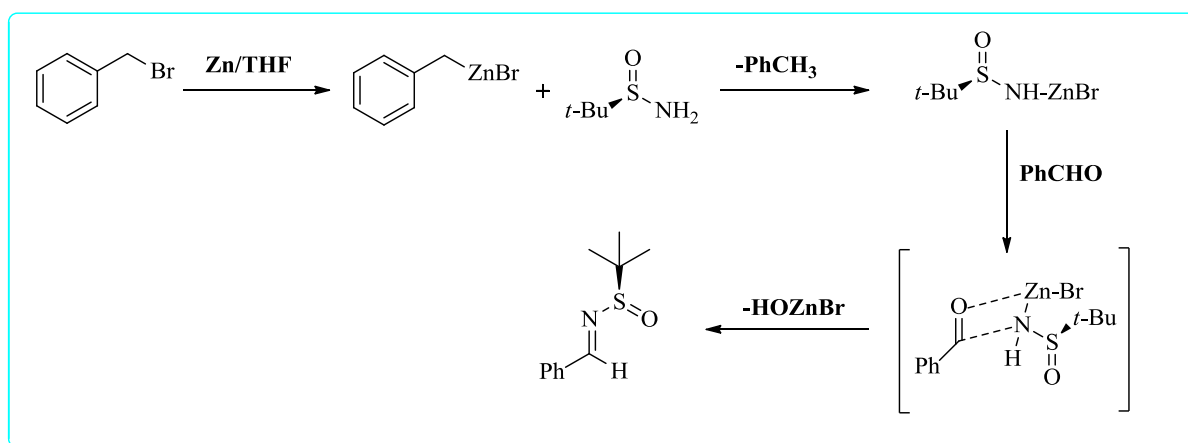


Schéma 125

La synthèse du sulfonyle utilisant des quantités catalytiques d'acide de Lewis $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ a été décrit par *Chan et al.*¹⁴⁹ Alors que ce protocole a été développé pour la synthèse de *N*-toluène-sulfinylimine, mais il est également applicable pour la préparation de *N*-tert-Butanesulfinylimine (Schéma 126).

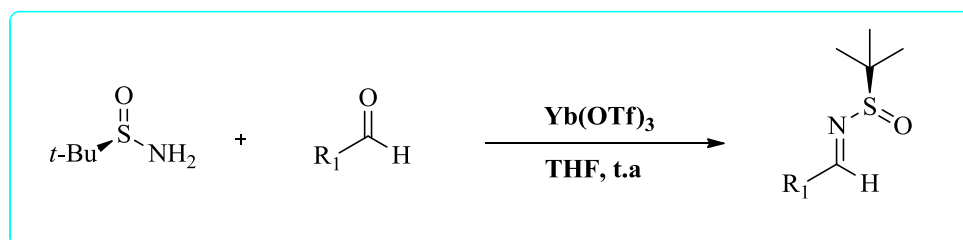


Schéma 126

¹⁴⁸ R. Fan, D. Pu, F. Wen, Y. Ye, X. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623.

¹⁴⁹ Z.-Y. Jiang, W. H. Chan, A.W.M. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.

Le triisopropylborate $B(Oi-Pr)_3$ peut effectuer la condensation de l'aldéhyde avec le sulfinamide pour donner la *N-tert-Butanesulfinylimine*. En plus de ce dernier, la condensation est également efficace avec le 4-toluènesulfinamide et le 2, 4, 6 triisopropylphénylsulfinamide.

Ce protocole se déroule dans des conditions réactionnelles homogènes et ne nécessite aucune filtration des réactifs insolubles ou de sous-produits (Schéma 127).¹⁵⁰

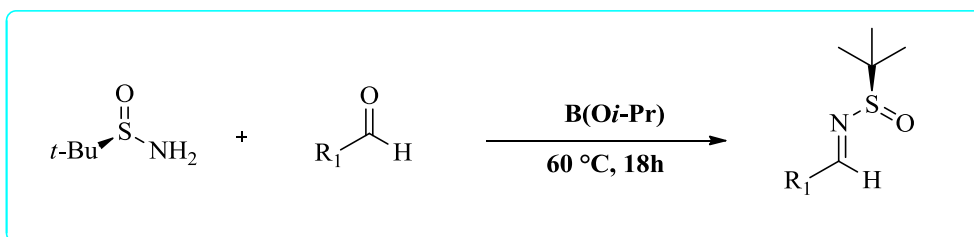


Schéma 127

Récemment, la synthèse de *N-tert-Butanesulfinylimines* chirales a été effectuée en une seule étape à partir des époxydes commercialement disponibles ou facilement préparés. La transformation a été effectuée en présence d'un acide de Lewis ($BF_3 \cdot OEt_2$) qui favorise d'abord l'isomérisation de l'époxyde pour donner un composé carbonylé, suivie d'une condensation avec la *N-tert-Butanesulfinamide* (Schéma 128).¹⁵¹

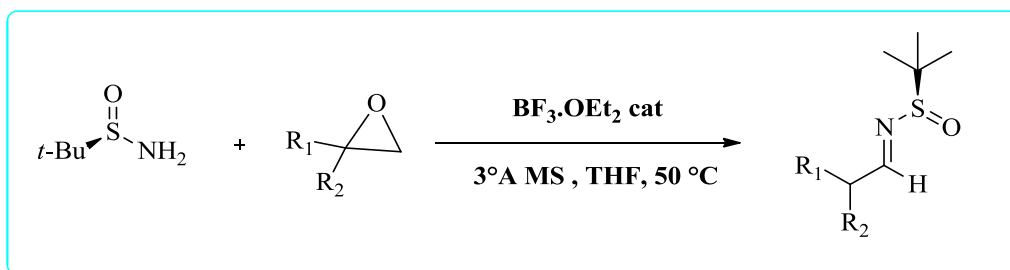


Schéma 128

6. Réactivité

Le *t-BS* est une amine chirale commercialement disponible, très stable et l'un des produits le plus utilisés pour la synthèse asymétrique des amines. Il est très employé pour la synthèse asymétrique d'une très large gamme de composés aminés, y compris les amines ramifiées; acide aminé; amine allylique; amine homoallylique; amine propargylique; 1,2-amino-alcool; 1,3-amino-alcools; 1,2-diamine; aziridines et de nombreux types d'amines contiennent le fluor.

¹⁵⁰ D. Visco, T. Reeves, A. Marsini, I. Volchkov, A. Busacca, E. Mattson, H. Senanayake, *Tetrahedron Letters*, **2016**, Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.063>.

¹⁵¹ A. Lahosa, J. F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4067.

La synthèse d'une amine α ramifiés non fonctionnalisée peut être réalisée à partir de l'imine par addition de réactifs organométalliques.

6.1. Addition d'un réactif de Grignard

L'addition du réactif de Grignard aux *N*-*tert*-Butanesulfinyl aldimines a été réalisée pour la première fois par *Ellman et al* en 1997.¹⁵²

*Collins et al.*¹⁵³ ont rapporté l'addition de PhMgBr ou de BnMgBr à la *N*-*tert*-butanesulfinyl aryl aldimine pour synthétiser le 6-phénylpurine (inhibiteur de la protéine kinase B). La diastéréosélectivité de la réaction n'était pas pertinente car le sulfinamide utilisé est racémique (Schéma 129).

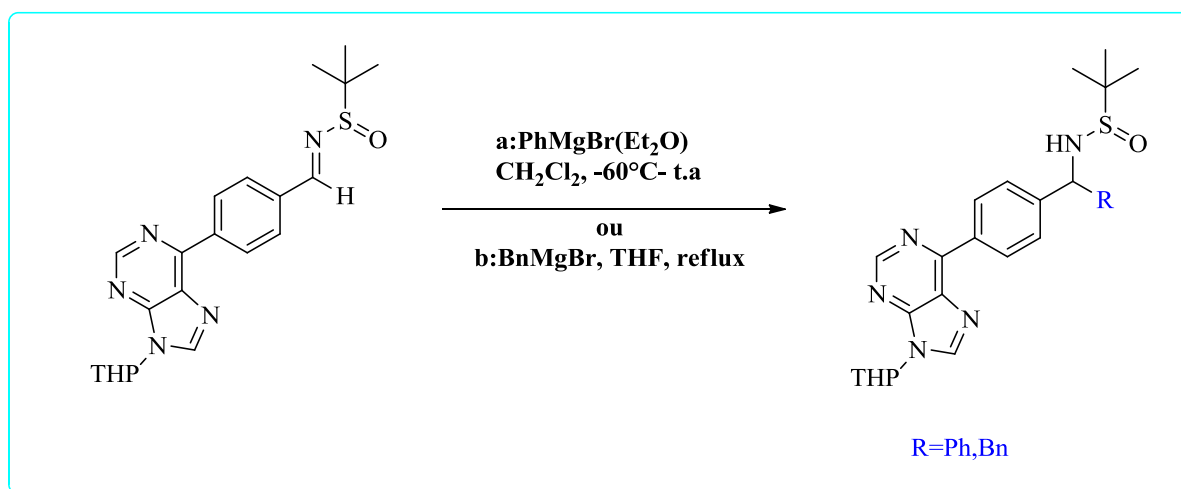


Schéma 129

6.2. Addition d'un organolithien

*Liu, Chen et al.*¹⁵⁴ ont décrit l'addition hautement diastéréosélective des *N*-tosylindole 2-lithium aux *N*-*tert*-Butanesulfinyl aldimines. Différents imines ont été utilisées, fournissant des produits aromatiques; hétérocycliques; α , β -insaturés et des substituants alkyles. Dans tous les cas, on observe $dr > 99: 1$ pour cette transformation. La stéréochimie du produit a été déterminée par analyse cristallographique (Schéma 130).

¹⁵² G. Liu, D. A Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

¹⁵³ (a) A. Donald, T. McHardy, M.G. Rowlands, L.-J. K. Hunter, T. G. Davies, V. Berdini, R. G. Boyle, G. W. Aherne, M. D. Garrett, I. Collins, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2289.

¹⁵⁴ L. Cheng, L. Liu, Y. Sui, D. Wang, Y. J. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1833.

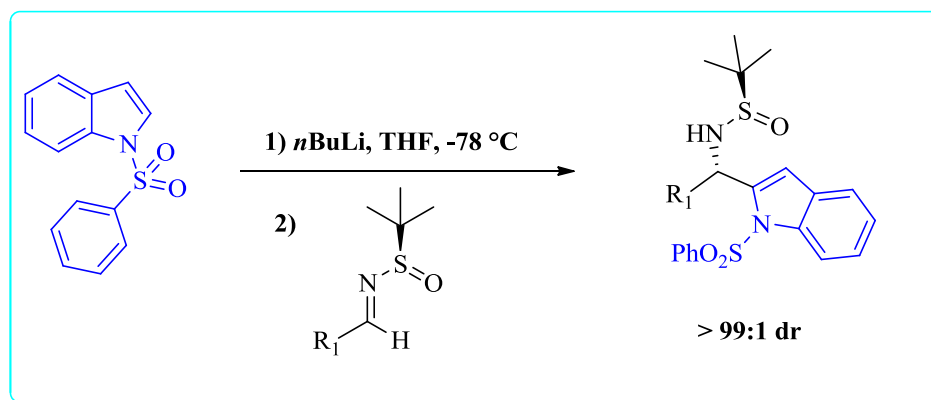


Schéma 130

6.3. Addition d'un organolithien aux bisimines

Dans leurs travaux de synthèse des spiro-*bis*-oxazolines, Sasai *et al.* ont réalisé l'addition d'un organolithien aux bisimines. Le diastéréoisomère (B) est toujours majoritaire. Pour résoudre ce problème, ils ont utilisé 4 équivalents du vinylolithium dans le toluène qui a fourni un mélange de diastéréomères 8:1 séparable par chromatographie, en favorisant le diastéréoisomère désiré (Schéma 131).¹⁵⁵

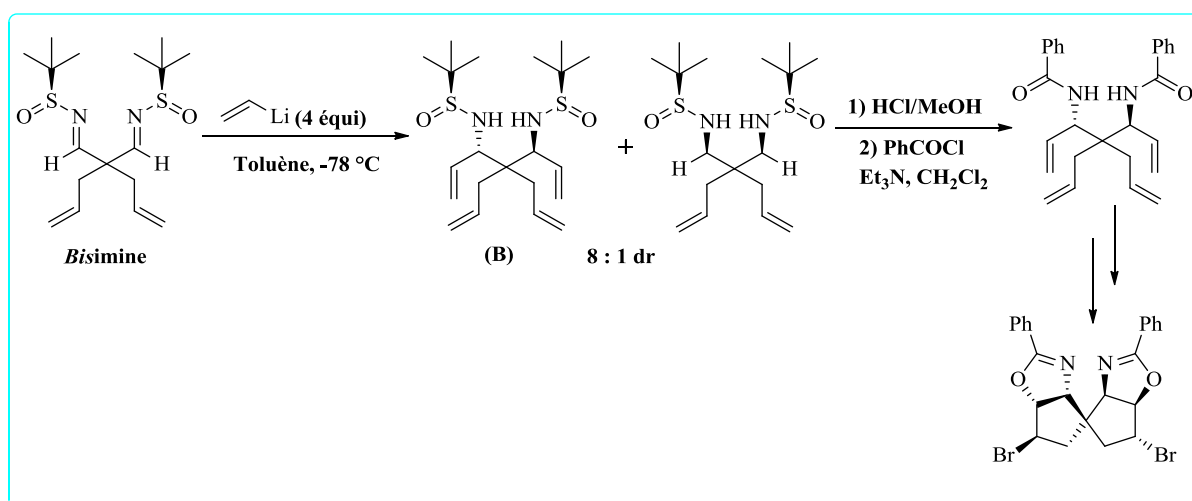


Schéma 131

6.4. Addition d'un organozincique

A cause de la faible vitesse de réaction du groupement méthyle par rapport aux d'autres groupements alkyles des triorganozincates, Yus *et al.*^{156, 157} ont utilisé des réactifs mélangés avec des groupes méthyles non transférables. L'addition a été réalisée à basse température dans le THF, et dans la plupart des cas, ils ont observé la diminution de diastéréosélectivité des imines en l'absence de diméthylzincique (Schéma 132).

¹⁵⁵T. Kato, K. Marubayashi, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3693.

¹⁵⁶R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484.

¹⁵⁷R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603.

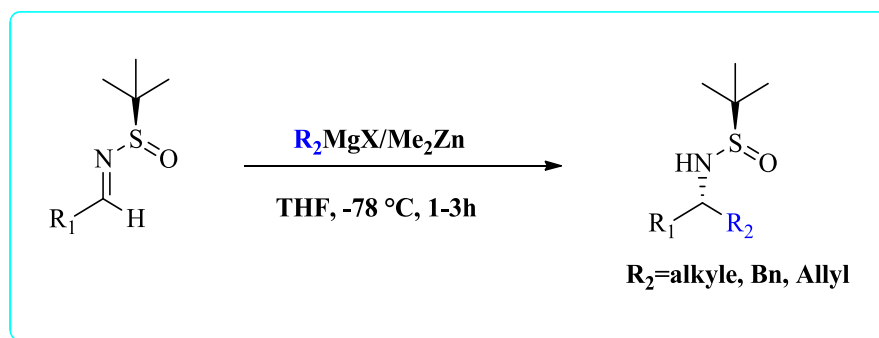


Schéma 132

6.5. Addition d'un organostannane

La première addition 1,2 d'un nucléophile non carbonique ou hydrure à une *N*-*tert*-Butanesulfinylimine est décrit par Chong et Kells¹⁵⁸ en 2003 dans leurs travaux de synthèse des *R*-aminoorganostannanes. L'addition du Bu₃SnLi aux imines aliphatiques a donné l'adduit désiré avec de bons rendements et un seul diastéréoisomère (Schéma 133).

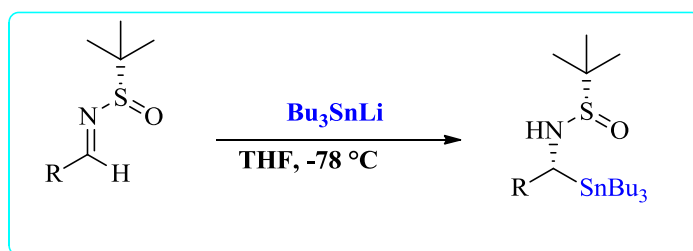


Schéma 133

6.6. Addition catalysée par un métal de transition

Batey et Bolshan¹⁵⁹ ont utilisé un catalyseur (rhodium d'acide arylboronique) pour faire l'addition de l'acide *p*-tolylboronique aux *N*-*tert*-Butanesulfinylimines en présence du triéthylamine pour empêcher la protonation de l'intermédiaire Ar-Rh (I) (Schéma 134).

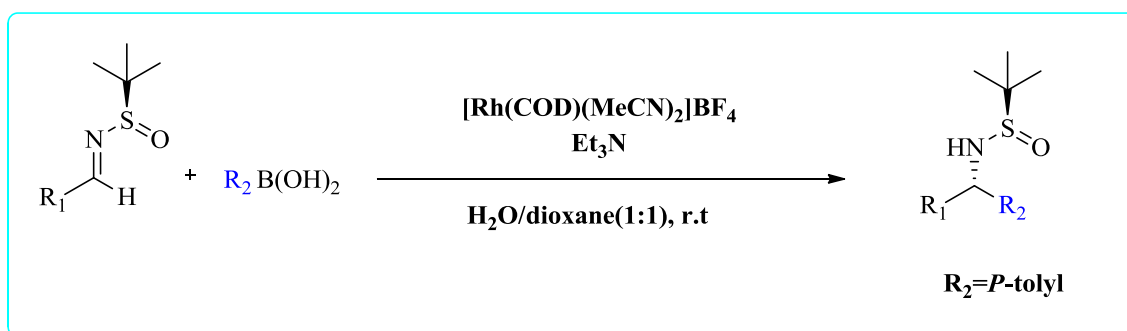


Schéma 134

¹⁵⁸ K. W. Kells, J. M Chong, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4215.

¹⁵⁹ Y. Bolshan, R. A Batey, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1481.

6.7. Addition d'un vinyle

Dans le cadre de la synthèse du Belactosine A (inhibiteurs du protéasome), Yoshida *et al.*¹⁶⁰ ont décrit l'addition diastéréosélective d'un vinylzincique à l'hétéroarylimine (Schéma135).

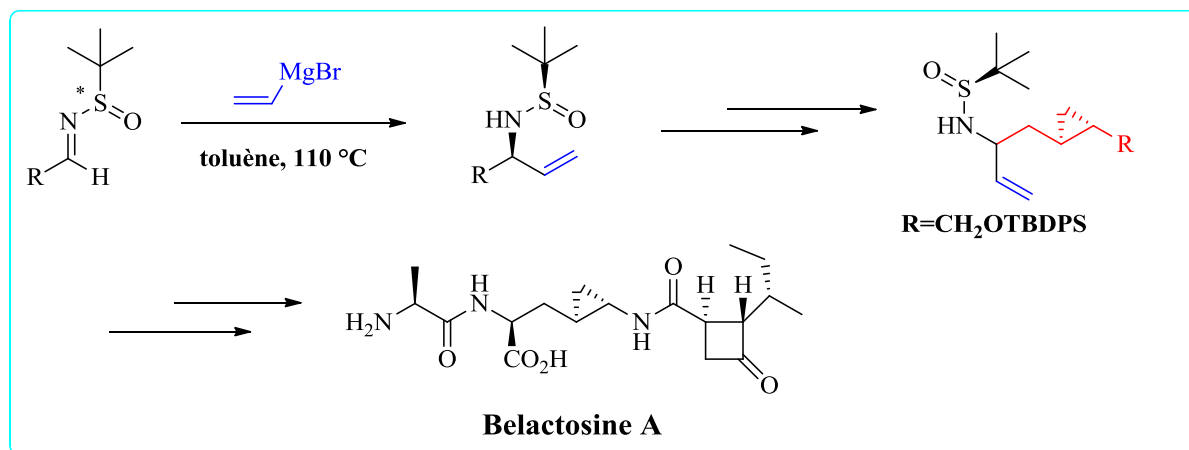


Schéma 135

6.8. Addition d'un cyanure d'acyle

L'addition du 2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy) malononitrile à l'imine en présence du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) comme catalyseur et la 2,6-lutidine permet d'obtenir le produit final avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 136).¹⁶¹

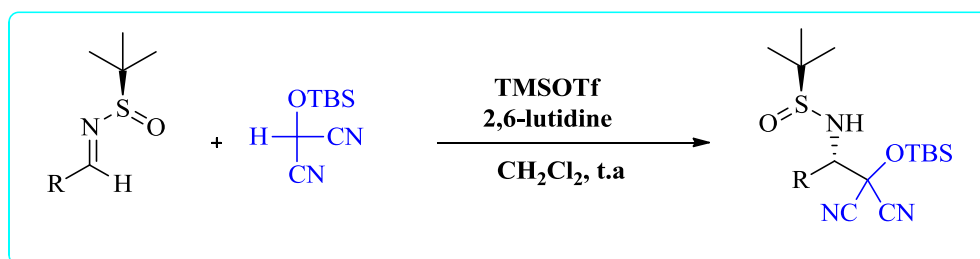


Schéma 136

6.9. Addition d'un hydrosilane lithié

Les hydrosilanes sont plus stables que les chlorosilanes car ils peuvent purifier par colonne chromatographique, ce qui en fait un bon produit de départ. Le traitement de l'hydrosilane par le lithium suivi par l'addition du *N*-*tert*-Butanesulfinylimine fournit la *N*-sulfinyl- α -silylamine avec des excellents rendements (Schéma 137).¹⁶²

¹⁶⁰ (a) K. Yoshida, K. Yamaguchi, T. Sone, Y. Unno, A. Asai, H. Yokosawa, A. Matsuda, M. Arisawa, S. Shuto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3571. (b) K. Yoshida, K. Yamaguchi, A. Mizuno, Y. Unno, A. Asai, T. Sone, H. Yokosawa, A. Matsuda, M. Arisawa, S. Shuto, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1868.

¹⁶¹ H. Nemoto, H. Moriguchi, R. Ma, T. Kawamura, M. Kamiya, M. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 383.

¹⁶² L. Nielsen, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13145.

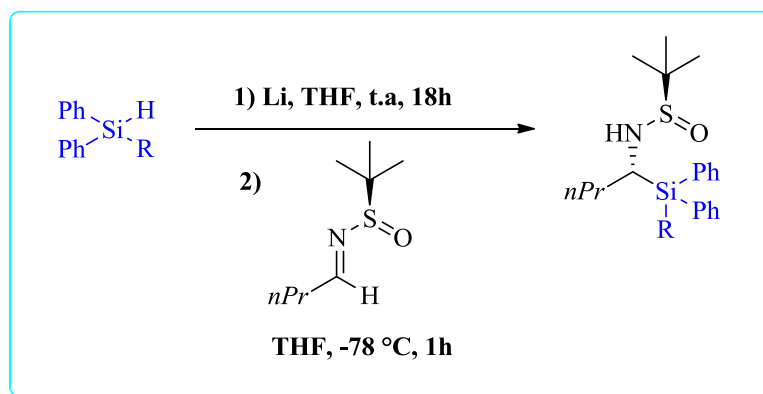


Schéma 137

6.10. Addition de l'énolate d'amide du Weinreb

Dans leurs travaux de développement d'une nouvelle méthode de synthèse des α -amino-aldéhydes ou cétones, *Davis et al.*¹⁶³ ont réagi l'énolate d'amide du Weinreb avec la *N*-sulfinyl aldimine (Schéma 138). Cette méthode a été réalisée en présence du KHMDS dans le THF à basse température (-78 °C).

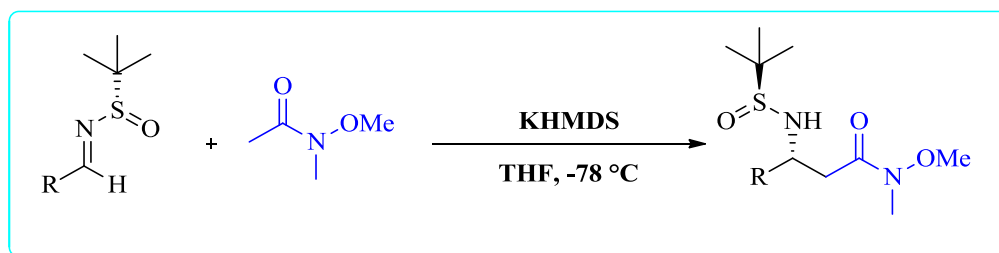


Schéma 138

6.11. Réaction de Strecker

L'utilisation des acides de Lewis comme catalyseur pour l'addition de TMS-CN à une aldimine a été développé par *Plant, Williams*¹⁶⁴ (schéma 139). Les dérivés de *N*-*tert*-Butanesulfinylimine uridine sont des nouveaux précurseurs de l'inhibiteur de chitine synthase, qu'est utilisé comme pesticide.

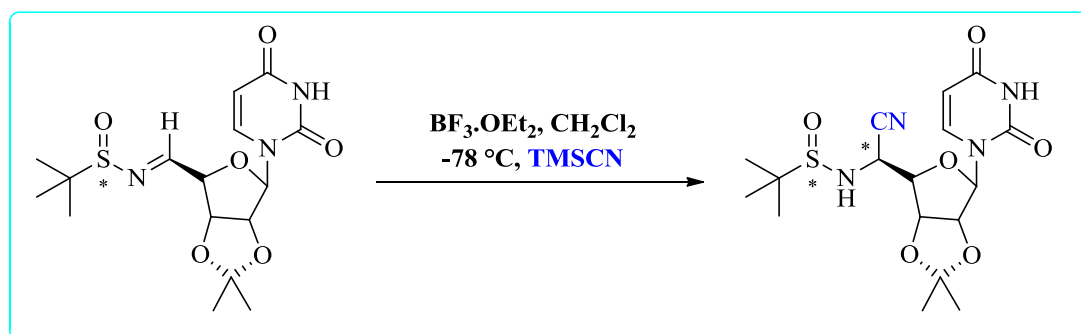


Schéma 139

¹⁶³ F. A. Davis, M. B. Nolt, Y. Wu, K. R. Prasad, D. Li, B. Yang, K. Bowen, S. H. Lee, J. H. Eardley, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2184.

¹⁶⁴ A. Plant, P. Thompson, D. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3714.

6.12. Réaction de Reformatsky

Girgis, Prasad et al. ont utilisé Le DIBALH pour activer le zinc dans la réaction de Reformatsky.¹⁶⁵ Cette réaction se fait premièrement par la formation l'énolate de Reformatsky à 40 °C. L'imine est lentement ajoutée à ce réactif préformé à -10 °C. Le produit désiré est obtenu avec un bon diastéroselectivité et sans aucune purification (Schéma 140).

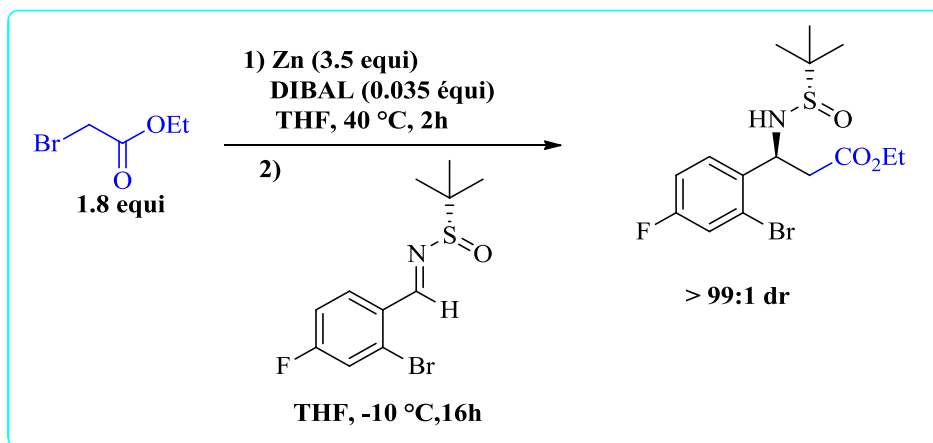


Schéma 140

6.13. Réaction de Baylis-Hillman

La réaction de Baylis-Hillman est une réaction lente. *Aggarwal et al.* ont décrit la préparation de l'adduit de Baylis-Hillman à partir de la 3-hydroxyquinuclidine (3-HQD), l'acrylate de méthyle et la *N*-*tert*-Butanesulfinylimine.¹⁶⁶ La présence d'un acide de Lewis tel que $\text{La}(\text{OTf})_3$ améliore la diastéroselectivité jusqu'à 96: 4 *dr* (Schéma 141).

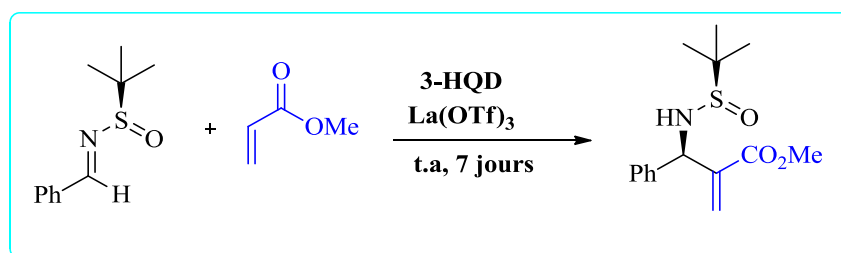


Schéma 141

6.14. Réaction de Cycloaddition

*Kawecki*¹⁶⁷ a rapporté la réaction de la *N*-*tert*-Butanesulfinyl aldimine avec le diène de *Rawal* en présence du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) pour fournir le produit à chaîne ouverte, qu'est par simpletraitement d'acide, subit une cyclisation pour former la dihydropyridone (Schéma 142).

¹⁶⁵ M. J. Girgis, J. K. Liang, Z. Du, J. Slade, K. Prasad, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1094.

¹⁶⁶ V. K. Aggarwal, A. M. M. Castro, A. Mereu, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1577.

¹⁶⁷ R. Kawecki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1420.

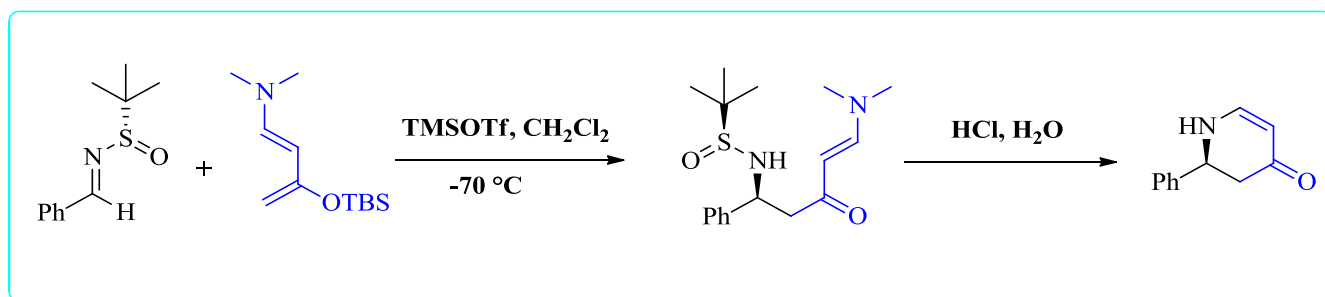


Schéma 142

6.15. Réaction avec les aldéhydes et les cétones

L'utilisation du SmI_2 et TMEDA permet d'améliorer le rendement de la réaction entre la *N*-*tert*-Butanesulfinyl aldimine et la cétone qui conduit à une seule diastéréoisomère (Schéma 143).¹⁶⁸

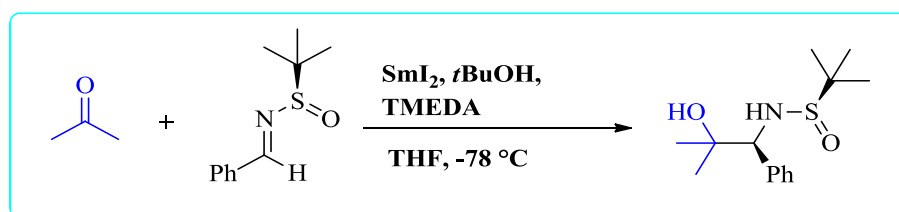


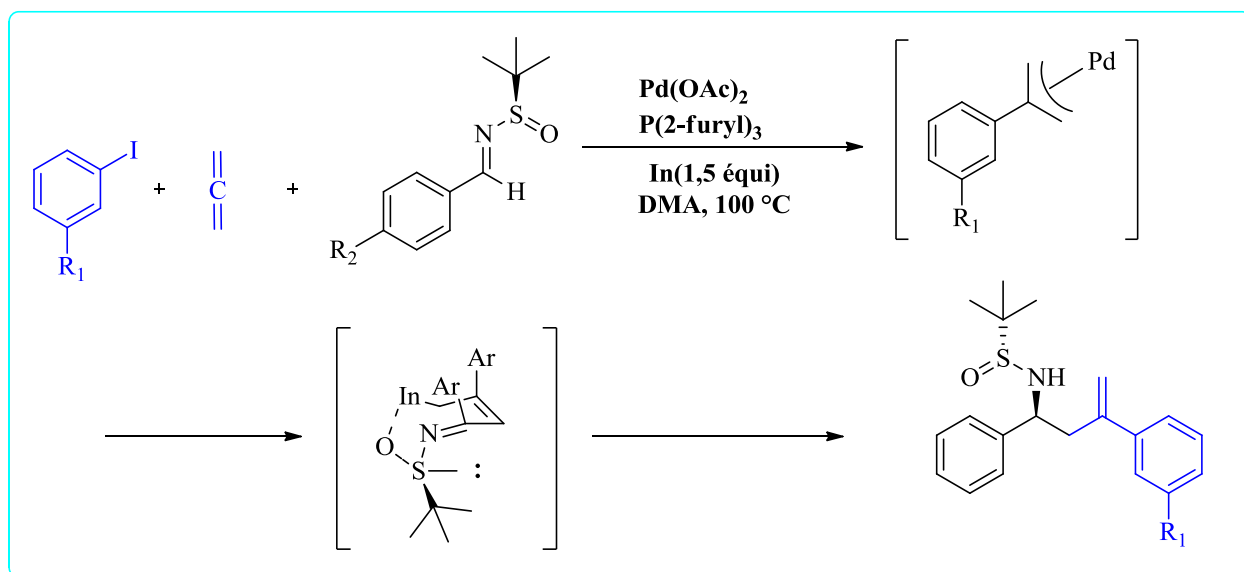
Schéma 143

6.16. Synthèse des amines allyliques

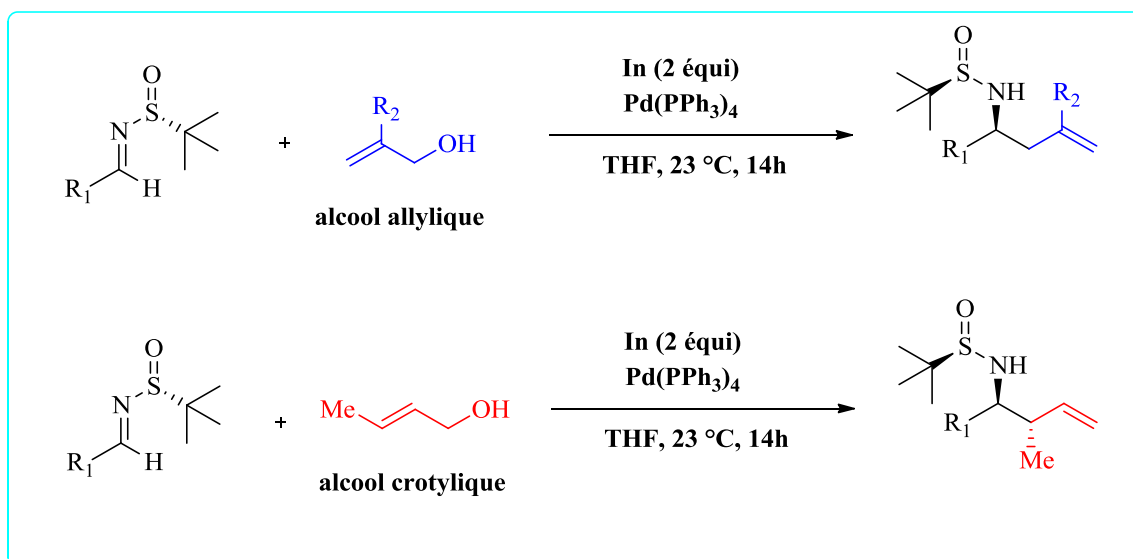
L'addition de l'indium allylique à l'imines a été décrite pour la première fois par Grigg *et al.*¹⁶⁹ Cette méthodologie, consacré à préparer l'indium allylique par transmétallation du complexe allyl π - palladium(II), ce dernier est généré par la réaction du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ligand de tris (2-furyl) phosphine, iodure arylique et un allène. La réaction à trois-composant fournit une seule diastéréoisomère (Schéma 144).

¹⁶⁸ X. Lin, P. A. Bentley, H. Xie, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7849.

¹⁶⁹ I. R. Cooper, R. Grigg, W. S. MacLachlan, M. Thornton-Pett, V. Sridharan, *Chem. Commun.* **2002**, 1372.


Schéma 144

Récemment, *Foubelo, Yus*¹⁷⁰ ont réalisé l'allylation du *N*-tert-Butanesulfinylimine catalysé par le tétrakis (triphénylphosphine) Palladium. La réaction a été réalisée à partir des alcools allyliques en présence de l'iodure d'indium comme agent réducteur avec des bons rendements. La réaction avec l'alcool crotylique est totalement régiosélective, donnant l'anti-diastéréoisomère comme produit majoritaire (Schéma 145).


Schéma 145

6.17. Synthèse des amines propargyliques

Les dérivés des amines propargyliques chiraux sont des intermédiaires clés pour la synthèse de plusieurs produits naturels. Dans le même cadre la *N*-tert-Butanesulfinylpropargylique amine résultant de l'addition d'un dérivé acétyliné

¹⁷⁰O. Barros, J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 6898.

à l'imine qu'est utilisé comme intermédiaire dans la réaction de *Pictet-Spengler* qui permet de préparer les dérivés de tétrahydropyrido-benzofurane ou indole (Schéma 146).¹⁷¹

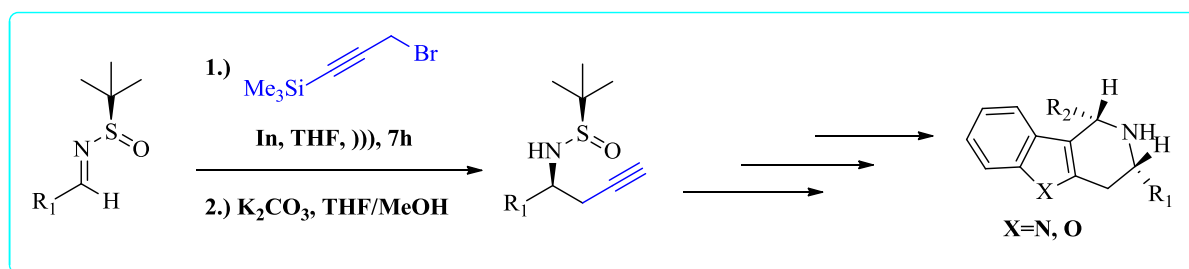


Schéma 146

6.18. Synthèse des acides α -amino phosphoriques

Récemment, *N*-*tert*-Butanesulfinyl aldimes et cétimes ont été utilisés pour la synthèse asymétrique des acides α -aminophosphoriques, analogues des acides aminés. L'addition du diméthyl phosphonate à l'imine dans des conditions basiques donne des produits avec un bon diastéroselectivité (Schéma 147).¹⁷²

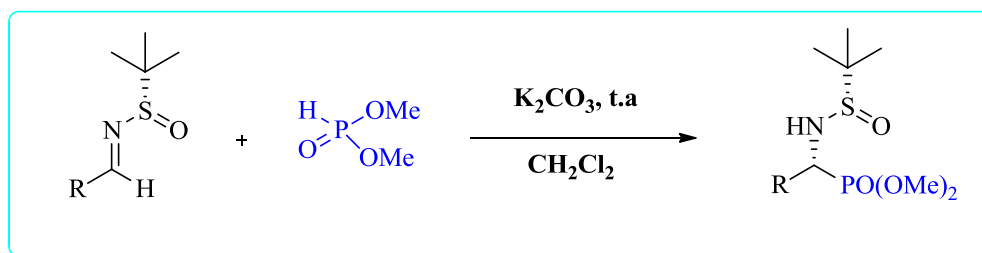


Schéma 147

6.19. Synthèse des acides α -amino boroniques

La préparation de l'ester α -aminoboronate à partir du *bis*spinacole diborone et l'imine a été décrite par *Ellman*¹⁷³ et son équipe utilisant le *tert*-butyloxy (1,3-dicyclohexylimidazol-2-yl)cuivre (I) comme catalyseur (Schéma 148).

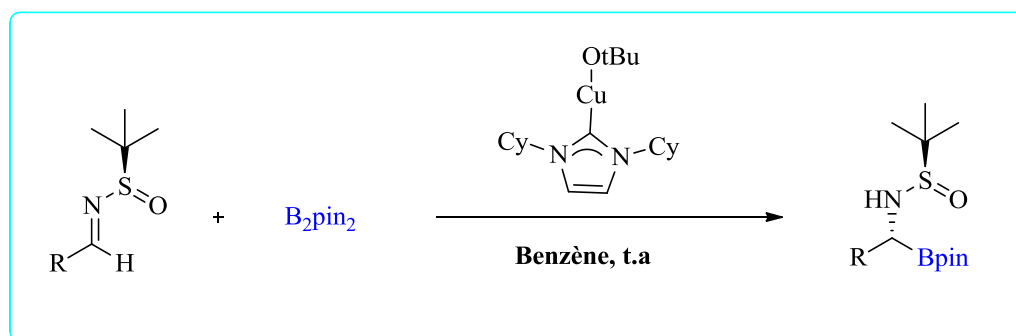


Schéma 148

¹⁷¹ M. G. Muñoz, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10214.

¹⁷² Z. Chen, J. Li, C. Yuan, *Synthesis* **2009**, 3930.

¹⁷³ M. A. Beenen, C. An, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910.

6.20. Synthèse d'un β -amino acide chirale

Grigg *et al.*¹⁷⁴ ont mis au point une méthode efficace pour la synthèse de dérivés β -amino acide chirale à partir de l'allylation du 2-pyridyl *N-tert-Butanesulfinylimine* (schéma 149) à médiation du Palladium et l'indium. L'utilisation de l'iodure de cuivre et l'acide ascorbique est nécessaire, et les rendements des produits désirés sont abaissés en absence de ces catalyseurs.

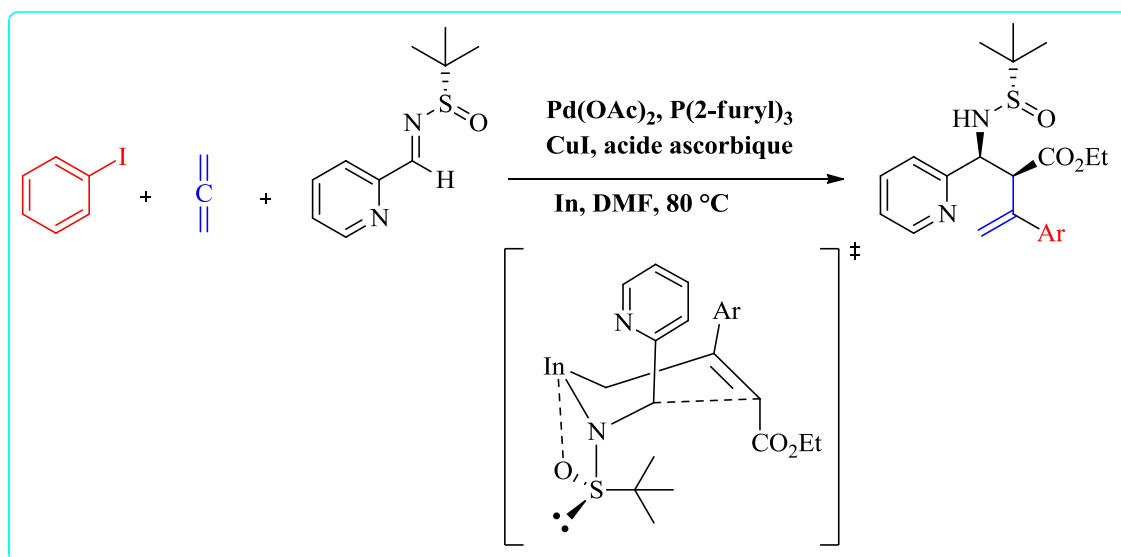


Schéma149

6.21. Ouverture du cycle aziridine

Ferreira *et al.*¹⁷⁵ ont développé une méthode efficace pour la préparation de *trans* et *cis-N-tert-butanesulfinyl aziridines* et ont démontré que ce dernier est un bon intermédiaire pour synthétiser les alcools 1,2-amino acétyléniques énantiomériquement purs (Schéma 150). L'application de ces conditions par Concellon *et al.*¹⁷⁶ utilisant l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS), permet l'ouverture du cycle aziridine et la déprotection du groupement *tert*-butanesulfinyle.

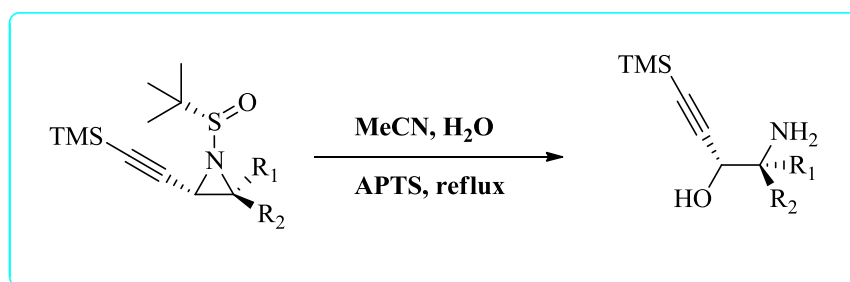


Schéma 150

¹⁷⁴R. Grigg, J. Blacker, C. Kilner, S. McCaffrey, V. Savic, V. Sridharan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8177.

¹⁷⁵L. Palais, F. Chemla, F. Ferreira, *Synlett* **2006**, 1039.

¹⁷⁶J. M. Concellon, E. Riego, I. A. Rivero, A. Ochoa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6244.

6.22. Synthèse des aziridines

Forbes, Stockman *et al.*¹⁷⁷ ont utilisé le méthylène activé, qui génère un ylure de soufre *in situ*. La décarboxylation du carboxyméthylsulfonium bétaïne se fait thermiquement. Ici la *N-tert-Butanesulfinylimine* est un π -accepteur qui réagit dans des conditions basiques pour former la *N-tert-Butanesulfinyl aziridines terminale* (Schéma 151).

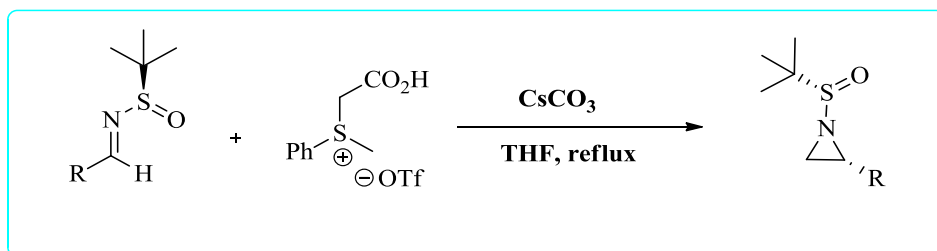


Schéma 151

6.23. Cyclisation intramoléculaire

Une réaction intramoléculaire entre la *N-tert-Butanesulfinylimine* avec la cétone a été rapportée par Wang *et al.* (Schéma 152).¹⁷⁸

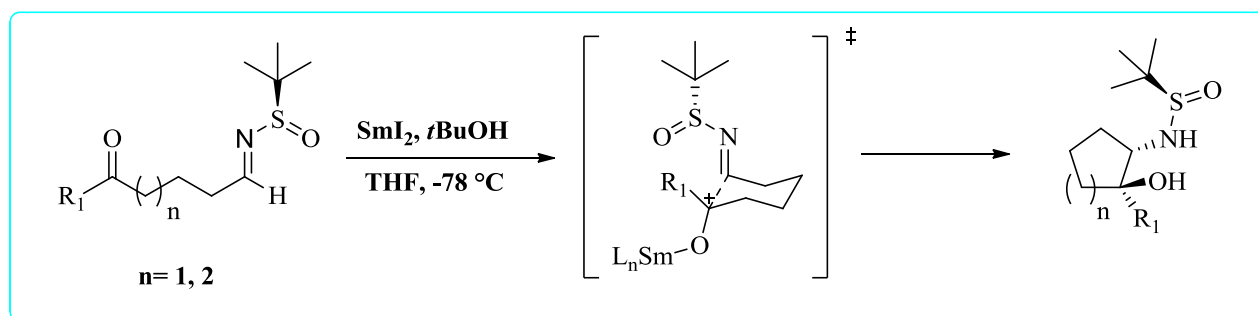


Schéma 152

6.24. Conversion en nitrile

La décomposition thermique du *N-tert-Butanesulfinylimine* à températures élevées (> 130 ° C) a été observée pour la première fois par Ellman *et al* lors de leurs travaux de synthèse des imines à médiation de la micro-onde. Plus tard, une méthode générale a été décrite par Ellman *et al.*¹⁷⁹ pour la conversion directe des imines en nitriles (Schéma 153). L'optimisation de la réaction a montré que l'irradiation du mélange à 100 ° C dans la micro-onde pendant 10 min favorise la conversion complète du *N-tert-Butanesulfinylimine* et l'augmentation de la température jusqu'à 200 ° C pendant 15 min supplémentaires a facilité la déprotection de l'acide sulfénique, et fournissant le nitrile désiré.

¹⁷⁷ D. C. Forbes, S. V. Bettigeri, S. R. Amin, C. J. Bean, A. M. Law, R. A. Stockman, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2405.

¹⁷⁸ B. Wang, Y. J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3410.

¹⁷⁹ J. Tanuwidjaja, H. M. Peltier, J. C. Lewis, L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *Synthesis* **2007**, 3385.

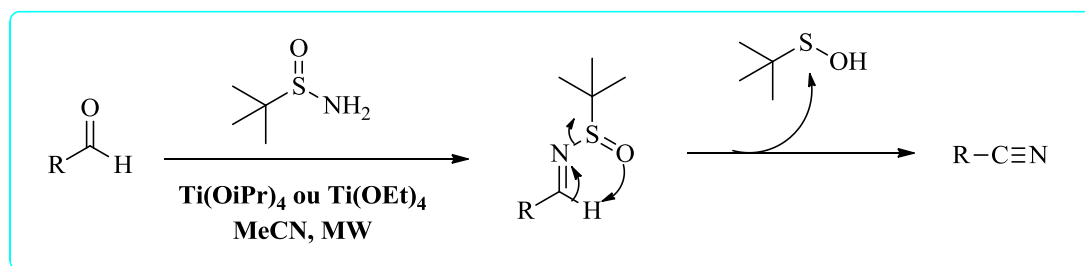


Schéma 153

6.25. Hydrolyse

Qin *et al.*¹⁸⁰ ont démontré l'hydrolyse de l'imine par l'acide chlorhydrique dans un mélange de THF / H₂O en aldéhyde α , β insaturé correspondant avec un excellent rendement et un seul isomère (Schéma 154).

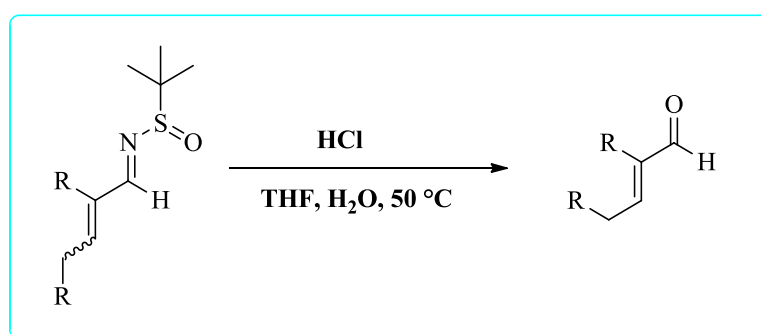


Schéma 154

Conclusion

L'étude que nous avons menée dans ce chapitre, nous a permis de développer une vision générale sur la synthèse et la réactivité du *N*-tert-Butanesulfinylimine décrites dans la littérature. C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail où nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse (*Rs*) *N*-tert-Butanesulfinylimines utilisant la réaction de Heck.

¹⁸⁰X. Bian, D. Zhang, Z. Huang, Y. Qin, *Synlett* **2006**, 3419.

Résultats et discussion

7. Résultats et discussion

En général, Les réactions *one pot*, sont intéressantes parce que la quantité de déchets, solvants et le temps est considérablement minimisée. D'autre part, la chimie des *N-tert*-Butanesulfinylimines chirales ¹⁸¹a connu un grands progrès au cours des dernières années, car sa réaction avec différents réactifs nucléophiles se produit de manière hautement diastéréosélective.

Avec l'intérêt continu de ce sujet, et dans le but d'augmenter le nombre de méthodologies permettant la synthèse de la *N-tert*-Butanesulfinylimine chirale, nous présentons ici la synthèse des dérivés 3-arylpropanal et 4-arylbutanal correspondants à partir de l'iodure d'aryle, l'alcool allylique et le 3-butèn-1-ol, respectivement.

Pour atteindre ce but, premièrement le palladium catalyse l'arylation par l'alcool allylique avec isomérisation de la double liaison, suivie par la condensation de l'aldéhyde avec le *N-tert*-Butanesulfinamide (Schéma 155).

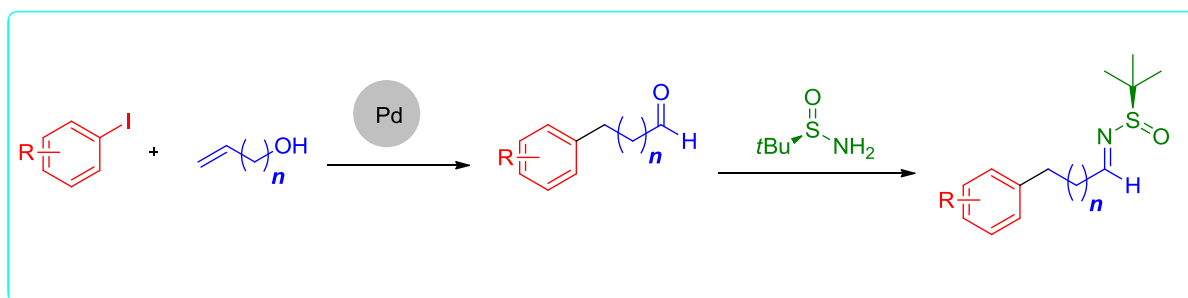


Schéma 155

7.1. Optimisation de la réaction

Pour trouver les meilleures conditions de la synthèse du *N-tert*-Butanesulfinylimine, nous avons choisi l'iodobenzène (**1a**) et l'alcool allylique (**2a**), *N-tert*-Butanesulfinamide **3** comme réactifs modèles (Schéma 156).

¹⁸¹D. Morton, R. A. Stockman, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8869–8905; b) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Perez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1162.

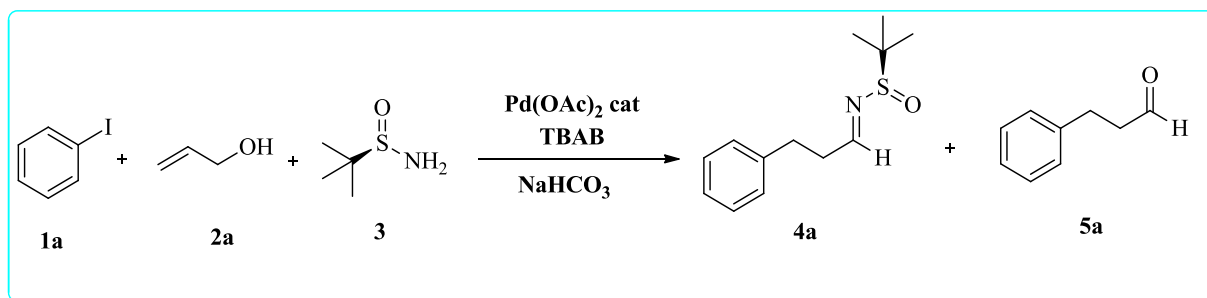


Schéma 156

Tableau 25. Optimisation de la réaction

Entrée	Solvant	desséchant	Additive	T °C	Temps (h)	3/4a/5a ratio
1	DMF	-	-	60	24	8 :52 :40
2	DMF	MgSO ₄	-	60	24	8 :63 :29
3	THF	MgSO ₄	-	60	24	65 :15 :20
4	THF	MS 4A	-	60	24	27 :73 (46%):0
5	THF	MS 4A	BF ₃ .OEt ₂	60	24	-
6	DMF	MS 4A	-	60	24	0 :66 :34
7		-	-	80	12	33 :67 :0
8		-	-	110	12	-
9		-	-	110/80	4/8	1 :82(68%) :17

On remarque que le meilleur résultat a été obtenu lorsque le mélange : TBAB, Pd(OAc)₂, NaHCO₃ et l'alcool allylique **2a** ait été chauffé à 110 ° C pendant 4 h, suivi par l'addition de sulfonamide **3**, ensuite la réaction continue à 80 ° C pendant 8 heures. L'imine **4a** est le produit majoritaire dans le mélange réactionnel et a été isolé avec un rendement de 68% après purification par chromatographie sur colonne.

7.2. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme plausible est représenté dans le schéma 157. Pour démarrer le premier cycle catalytique, il y a une réduction de Pd (OAc)₂ en palladium (0) par l'alcène.¹⁸² Suivie par insertion de la double liaison C=C de l'alcool allylique à l'intermédiaire organopalladium (**2**) qui conduit préférentiellement à l'intermédiaire β-arylé. Le propanal β-arylé (**3**) comme produit du premier cycle de la réaction de Heck réagit avec le (R)-*tert*-butanesulfonamide par condensation pour former la *N-tert*-butanesulfinylimine désiré (**4**).

¹⁸² M. Oestreich, *the Mizoroki–Heck Reaction*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, pp4.

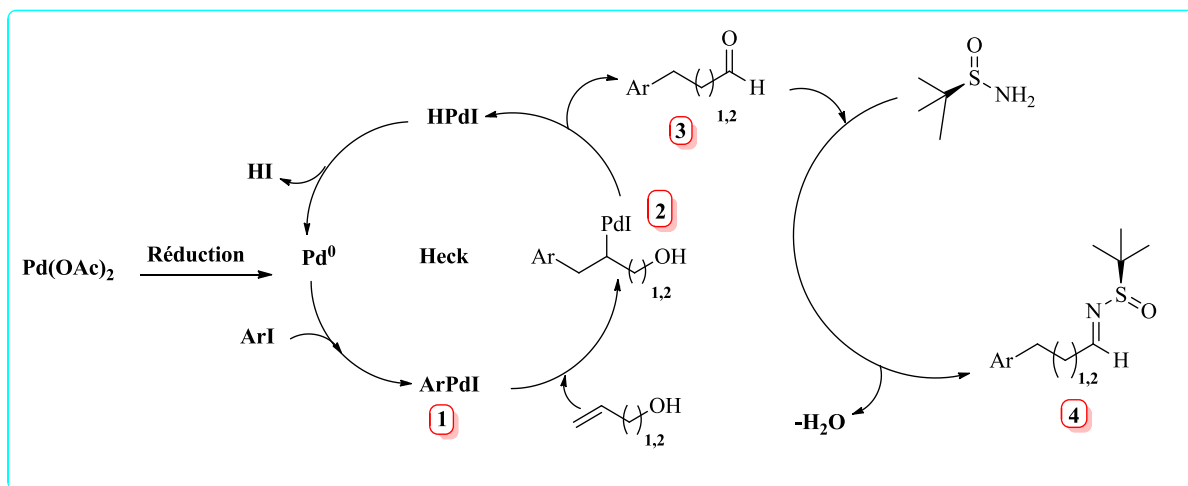


Schéma 157

7.3. Résultats obtenus

Après détermination des conditions optimale qui sont indiquédans le tableau 5 (entrée 9). Ces conditions sont appliquées (Schéma 158) et les imines ont été généralementobtenues avec des rendements satisfaisants 41 à 68% (Tableau 6, voir entrées 1 et 10). Il faut mentionner ici que ces rendements modérés, sont dus aux trois transformations différentes qui sont produites durant cette réaction *one pot*: la réaction de couplage de l'iodure d'aryle **1** et l'alcèn-ol **2**, l'isomérisation de la double liaison C=C conduisant d'abord à l'énol qui se tautomérise pour former l'aldéhyde correspondant, et la condensation finale avec le sulfinamide.

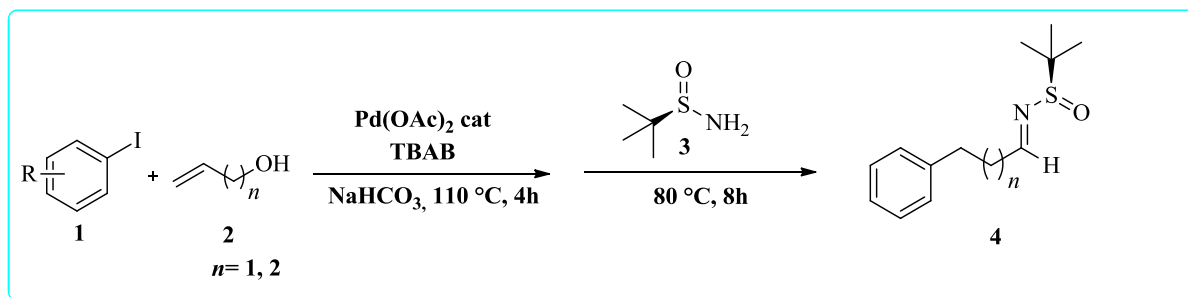

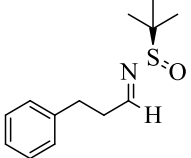

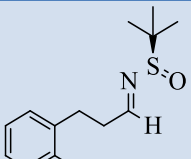
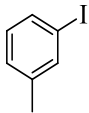
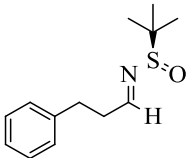
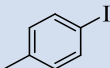
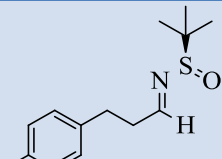
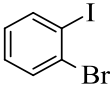
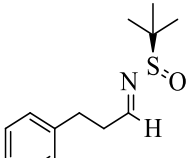

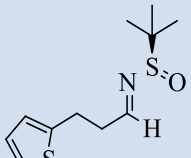
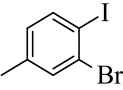
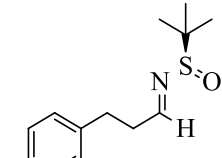
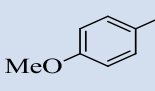
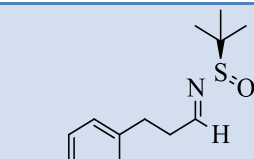

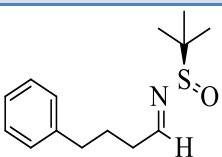

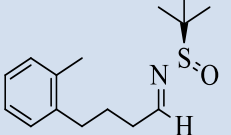

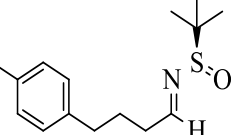

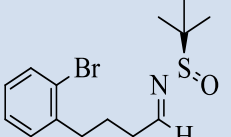


Schéma 158

Tableau 26. Les rendements de la synthèse des *N-tert*-butanesulfinylamines

<u>Iodure d'aryle</u>			<u>Alcèn-1-ol</u>	<u><i>N-tert</i>-Butanesulfinylamines</u>		
Entrée	composés	substrats		composés	Produits	Rdt %
1	1a		2a (n=1)	4a		68
2	1b		2a (n=1)	4b		48
3	1c		2a (n=1)	4c		51
4	1d		2a (n=1)	4d		65
5	1e		2a (n=1)	4e		55
6	1f		2a (n=1)	4f		42
7	1g		2a (n=1)	4g		48
8	1h		2a (n=1)	4h		45
9	1i		2a (n=2)	4i		52

10	1j		2a (n=2)	4j		41
11	1k		2a (n=2)	4k		45
12	1l		2a (n=2)	4l		49

7.4. Essai de déprotection du groupement *tert*-Butanesulfinyle

Le second objectif de notre travail est la déprotection du groupement *tert*-butanesulfinyle, généralement ce groupe est clivé en milieu acide. Comme le produit préparé précédemment (*tert*-Butanesulfinylimines) est sensible aux acides, c'est pour cette raison on a synthétisé l'allyl de *tert*-Butanesulfinamide pour faire les différents tests de déprotection (schéma 159).

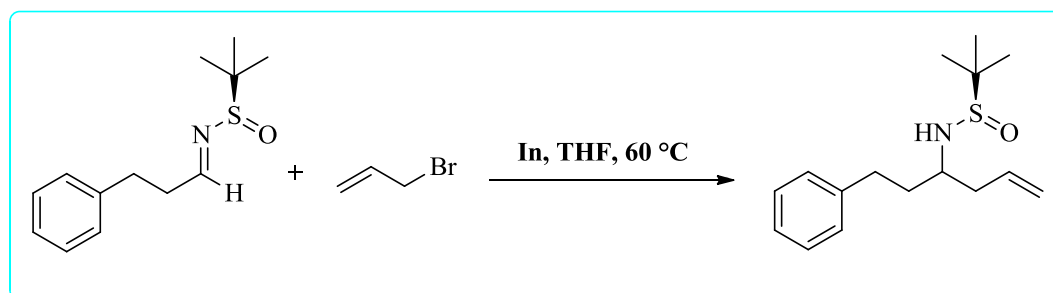


Schéma 159

Plusieurs tentatives de déprotection ont été réalisées dans le but de cliver ce groupe protecteur tel que : l'utilisation de LiCl, Er(OTf)₃, Hg(OAc)₂, Br₂, NBS, InCl₃ (schéma 160).

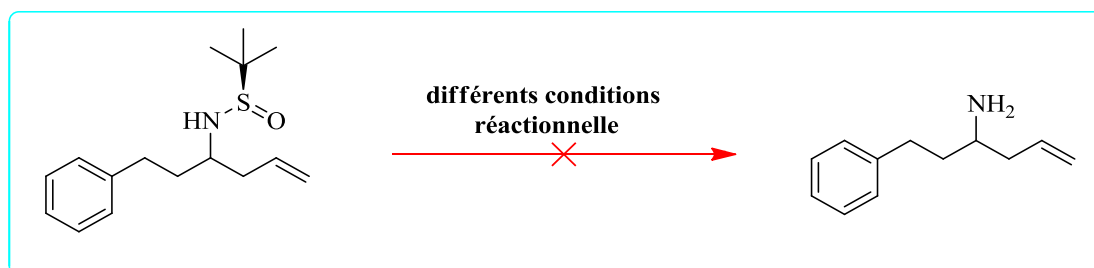


Schéma 160

Les résultats obtenus n'ont pas été jugés satisfaisants. L'essentiel des tentatives réalisées est résumé dans le tableau suivant:

Tableau 27. Essai de déprotection *tert*-butanesulfinyle

Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	t(h)	Rdt %
1	LiCl	MeOH	65	nuit	-
2	LiCl/MeOH (sol)	-	65	nuit	-
3	LiCl/DMAP/Na ₂ CO ₃	THF/H ₂ O (1 :1)	t.a	nuit	-
4	LiI	MeOH	65	nuit	-
5	LiBr	MeOH	65	nuit	-
6	Er(OTf) ₃	MeOH	t.a	nuit	-
7	Er(OTf) ₃	MeOH	65	nuit	-
8	TfOH	MeOH	65	nuit	-
9	Zn	MeOH	65	nuit	-
10	PdCl ₂	MeOH	t.a	nuit	-
11	Hg(OAc) ₂	MeOH	t.a	nuit	-
12	Hg(OAc) ₂	THF	t.a	nuit	-
13	Hg(OAc) ₂	MeOH	65	nuit	-
14	Hg(OAc) ₂	AcOH	t.a	nuit	-
15	HgCl ₂ /I ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a	nuit	-
16	HgCl ₂	MeOH	65	nuit	-
17	Hg(NO ₃) ₂ .H ₂ O/I ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a	nuit	-
18	Br ₂	MeOH	t.a	nuit	15
19	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	0-25	nuit	-
20	Br ₂	THF	t.a	nuit	-
21	IBr/CH ₂ Cl ₂ (Solution)	Toluene	-78 à t.a	nuit	-
22	NBS	CH ₂ Cl ₂	40	nuit	-
23	NBS	MeOH	25-40	nuit	-
24	NIS	CH ₂ Cl ₂ /ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t	nuit	-
25	InCl ₃	Cl-CH ₂ CH ₂ -Cl	70	nuit	-
26	InCl ₃	Toluène	110	nuit	-

Tous les essais de déprotection de ce dernier par addition de différents catalyseurs tels que : chlorure de lithium, zinc, *N*-bromosuccinimide, chlorure de mercure dans le MeOH, CH₂Cl₂, THF et toluène comme solvant, se sont révélés infructueux. En effet, après traitement, évaporation et lavage avec le NaHCO₃, l'analyse des résultats spectroscopiques montre une non évolution de la réaction (récupération du produit de départ).

Dans le cas de l'utilisation du dibromé dans le méthanol (l'entrée 18) on a réussi à déprotéger le groupement *tert*-Butanesulfinyle mais avec un rendement insatisfaisant.

Dans certains cas nous avons obtenu des résultats différents de ceux que nous souhaitons, on prend le cas de l'entrée 14 nous avons obtenu le produit (A) illustré dans le schéma 161.

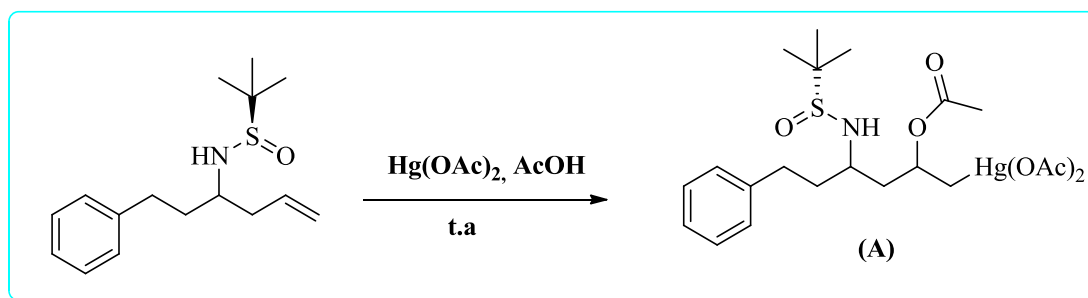


Schéma 161

L'entrée 19 après une nuit de l'addition du Br_2 au mélange réactionnel et par un simple lavage avec le NaHCO_3 on a obtenu une réaction de cyclisation avec déprotection du groupement *tert*-Butanesulfinyle (schéma 162).

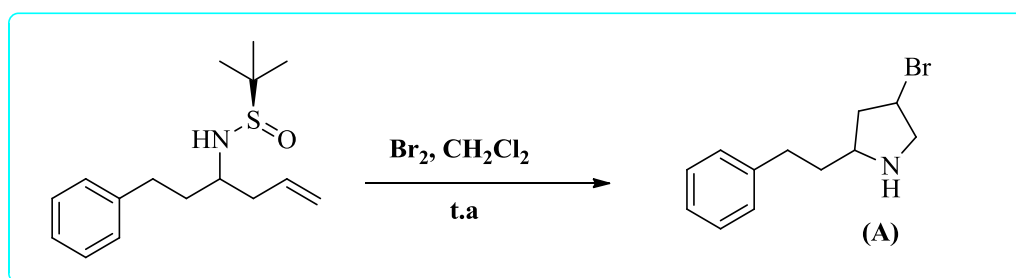
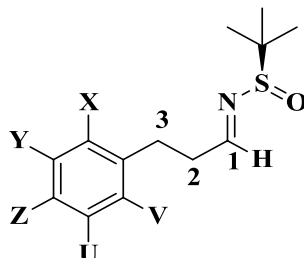


Schéma 162

Etude spectrale

7.4. Etude spectrale

N-tert-Butanesulfinylimines obtenues du l'iodobenzène et ses dérivés, alcool allylique et le *(R)-tert-Butanesulfinamide*:

Tableau 26. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

composés	H-C1	X	Y	Z	U	V	H-C3	H-C2	H- <i>t</i> Bu	
4a	8.11 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H)	X=Y=Z=U=V=H 7.27-7.19 (m, 5 H)						3.00-2.90 (m, 2 H)	2.90-2.83 (m, 2 H)	1.13 (s, 9 H)
4b	8.14 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H)	X=Y=Z=U=H 7.26-7.11 (m, 4 H)					V=CH ₃ 2.32 (s, 3H)	2.97-2.91 (m, 2 H)	2.85-2.77 (m, 2 H)	1.16 (s, 9 H)
4c	8.11 (t, $J = 4.1$ Hz, 1 H)	X=Z=V=H 7.02-6.99 (m, 3 H)	Y=H 7.20-7.15 (m, 1 H)	X=Z=V=H	U=CH ₃ 2.32 (s, 3 H)	X=Z=V=H	2.96-2.91 (m, 2 H)	2.88-2.81 (m, 2 H)	1.13 (s, 9 H)	
4d	8.10 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H)	X=Y=U=V=H 7.13-7.04 (m, 4 H)			Z=CH ₃ 2.31 (s, 3H)	X=Y=U=V=H		2.94-2.90 (m, 2 H)	2.85-2.80 (m, 2 H)	1.13 (s, 9 H)
4e	8.14 (t, $J = 4.1$ Hz, 1 H)	X=Y=H 7.27-7.23 (m, 2 H)			Z=H 7.11-7.05 (m, 1 H)	U=H 7.53 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1 H)	V=Br	3.12-3.06 (m, 2 H)	2.90-2.83 (m, 2 H)	1.17 (s, 9 H)
4g	8.13 (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H)	X=H 7.05-7.03 (m, 1 H)	Y=H 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)	V=Br	U=H 7.36 (s, 1 H)	V=Me	3.06-3.02 (m, 2 H)	2.86-2.82 (m, 2 H)	1.17 (s, 9 H)	
4h	8.10 (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H)	X=V=H 7.12 (dd, $J = 8.7,$ 0.6 Hz, 2 H)	Y=U=H 6.83 (dd, $J = 8.8,$ 0.6 Hz, 2 H)	Z=OMe 3.78 (s, 3 H)	Y=U=H	X=V=H	2.94-2.89 (m, 2 H)	2.85-2.79 (m, 2 H)	1.14 (s, 9 H)	

Interprétation générale des spectres RMN ^1H (Tableau 26)

Les spectres RMN ^1H des dérivés des *N-tert*-Butanesulfinylimines sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte d'où l'interprétation générale suivante:

- Le proton $\text{N}=\text{C}-\underline{\text{H}}$: sort généralement dans la zone [8.14-8.10] ppm sous forme d'un triplet avec une constante de couplage qui ne dépasse pas 4.3 Hz.
- Les protons portés par les carbones des sommets 2 et 3:
 - * $\text{C}2-\underline{\text{H}}$: sort dans la zone [2.90-2.77] ppm sous forme d'un multiplet.
 - * $\text{C}3-\underline{\text{H}}$: sort dans la zone [3.12-2.89] ppm tantôt sous forme d'un multiplet.
- les protons portés par le groupement *t*Bu résonnent sous forme d'un singulet entre [1.17-1.13] ppm.

Les substituants portés par le noyau benzénique

- Le noyau aromatique (benzène): ses protons résonnent dans la zone caractéristique [7.53-6.83] ppm, le déplacement dans cette zone est en fonction du substituant porté par le noyau benzénique.
- Le groupe méthyle en position *ortho*, *méta*, *para* dans les produits 4b, 4c, 4d sort entre [2.32-2.31] ppm sous forme d'un singulet.
- Le groupe méthoxy en position *para* sort à 3.78 ppm sous forme d'un singulet.

(Voir **Tableau 26** pour chaque produit)

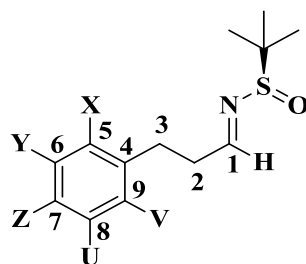


Tableau 27. RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	Sub.arom.
4a	167.7	31.4	37.5	140.3	128.3	128.6	126.3	128.6	128.3	56.6	22.3	-
4b	168.6	28.2	36.4	138.5	128.5	126.2	126.3	130.4	135.9	56.6	22.3	V=CH ₃ , 19.3
4c	168.7	31.4	37.6	140.4	125.4	128.6	127.1	138.2	129.3	56.7	22.4	U=CH ₃ , 21.5
4d	168.8	33.0	37.7	137.2	128.2	129.2	135.7	129.2	128.2	56.6	22.3	Z=CH ₃ , 21.0
4e	168.2	31.9	36.0	139.8	130.4	127.7	128.1	133.0	124.4	56.7	22.4	V=Br
4g	168.5	31.5	36.3	136.6	130.2	128.5	138.2	133.5	124.2	56.8	22.4	V=Br, Z=CH ₃ , 20.7
4h	168.8	30.7	37.9	132.4	129.4	114.1	158.1	114.1	129.4	56.8	22.4	Z=OMe, 55.4

- C1 sort dans la zone [168.8-167.7] ppm caractéristique au carbone quaternaire porteur de la fonction imine H-C=N.
- C2 sort dans la zone [33.0-28.2] ppm.
- C3 sort dans la zone des carbones primaires [37.9-36.0] ppm.
- Cq du *t*Bu sort à [56.8-56.6] ppm, et les trois méthyles du même groupement apparaissent à [22.4-22.3] ppm.
- Noyau aromatique (carbones de C4 à C9):
- Les carbones C4, C9, carbone quaternaire du noyau aromatique, il sort dans la zone [140.4-124.2] ppm dont les faibles valeurs sont obtenues avec les substituant en ortho : donneur par effet mésomère et attracteur par effet inductif.
- les CH aromatiques apparaissent entre [138.2-125.4] ppm.
- Le carbone du groupe méthyle en position *ortho*, *mé*ta, *para* dans les produits 4b, 4c, 4d, 4g sort dans la zone des carbones primaire [21.5-19.3] ppm. En outre le carbone du groupe méthoxy (produit 4h) sort à 55.4 ppm.

(Voir **Tableau 27** pour chaque produit)

N-tert-Butanesulfinylimine obtenue du l'**iodothiophène**, **alcool allylique**, et le **(R)-tert-Butanesulfinamide**:

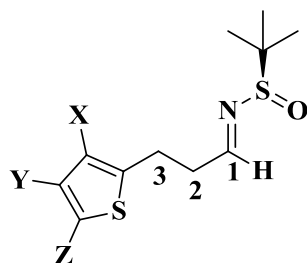


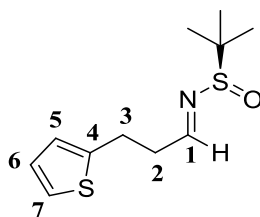
Tableau 28. RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

composés	H-C1	X	Y	Z	H-C3	H-C2	H- <i>t</i> Bu
4f	8.12 (t, J = 4.0 Hz, 1 H)	6.84 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1 H)	6.91 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1 H)	7.13 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1 H)	3.22-3.18 (m, 2 H)	2.94-2.89 (m, 2 H)	1.15 (s, 9 H)

Interprétation de spectre RMN ¹H (Tableau 28)

Ce produit, qui dérive du thiophène, présente les mêmes caractéristiques spectrales qu'avec la série précédente à la seule différence: les trois protons portés par le thiophène résonnent dans la zone [7.13- 6.84] ppm.

(Voir **Tableau 28** de ce produit)

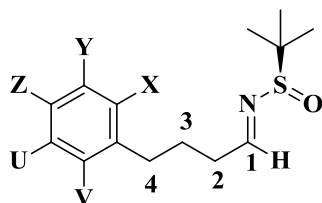
Tableau 29. RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
4f	197.9	25.5	37.7	143.0	123.5	126.8	124.7	56.7	22.3

Le spectre RMN ^{13}C de ce produit présente la même empreinte que la précédente: à la différence de voir les trois carbones du thiophène résonner à des déplacements chimiques plus faibles à [126.8-123.5] ppm.

(Voir Tableau 29 de ce produit)

N-tert-Butanesulfinyl imine obtenue à partir de l'iodobenzène et ses dérivés, butan-2-ène-1-ol, et le (*R*_s)-tert-Butanesulfinamide:

Tableau 30. RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

comp	H-C1	X	Y	Z	U	V	H-C4	H-C3	H-C2	H- <i>t</i> Bu	
4i	8.09 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H),	X=Y=Z=U=V=H 7.31-7.26 (m, 5 H)						2.71-2.67 (m, 2 H)	1.98-1.95 (m, 2 H)	2.57-2.52 (m, 2 H)	1.20 (s, 9 H)
4j	8.13 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H)	V=CH ₃ 2.33 (s, 3 H)	X=Y=Z=U=H 7.28-7.12 (m, 4 H)					2.73-2.68 (m, 2 H)	1.99-1.91 (m, 2 H)	2.65-2.58 (m, 2 H)	1.22 (s, 9 H)
4k	8.11 (t, $J = 4.1$ Hz, 1 H)	X=Y=U=V=H 7.12-7.08 (m, 4 H)		Z=CH ₃ 2.34 (s, 3 H)	X=Y=U=V=H		2.69-2.65 (m, 2 H)	1.98-1.92 (m, 2 H)	2.57-2.54 (m, 2 H)	1.22 (s, 9 H)	
4l	8.11 (t, $J =$ 4.5 Hz, 1 H)	X=Br	Y=H 7.53 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1 H)	Z=H 7.07 (ddd/ $= 10.1, 6.7,$ 2.7 Hz, 1 H)	U=V=H 7.24-7.22 (m, 2 H)		2.83-2.79 (m, 2 H)	1.99-1.95 (m, 2 H)	2.62-2.57 (m, 2 H)	1.20 (s, 9 H)	

Interprétation générale des spectres RMN ^1H (Tableau 30)

Cette série est caractérisée par le groupement méthylène sur le carbone 4.

- Ce groupement méthylène apparaît dans la zone [3.74-2.83] ppm sous forme d'un multiplet caractéristique pour cette série.
- Le proton N=C-H: reste presque inchangé.
- Les protons portés par les carbones des sommets 2 et 3: sont déplacés vers la zone de blindage.
- Les protons portés par le groupement *t*Bu résonnent sous forme d'un singulet entre [1.20-1.22] ppm.
- Les protons du noyau aromatique résonnent dans la zone caractéristique [7.53-7.07] ppm.

Pour les substituants portés par le noyau aromatique nous remarquons:

- Le substituant aromatique de cette série résonne presque dans le même domaine que celui de la première série.

(Voir **Tableau 30** pour chaque produit)

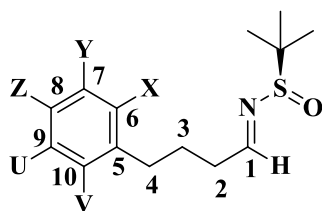


Tableau 31. RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	Sub.arom.
4i	169.2	29.7	27.1	35.5	141.4	128.3	128.6	126.0	128.6	128.3	56.6	22.4	-
4j	169.3	25.8	25.8	35.9	139.6	135.8	130.3	126.2	126.0	128.9	56.6	22.4	X=CH ₃ , 19.3
4k	169.3	34.8	27.2	35.5	138.3	128.3	129.1	135.5	129.1	128.3	56.5	22.4	Z=CH ₃ , 21.0
4l	169.1	35.65	25.6	35.6	140.8	124.5	133.0	127.6	127.9	130.4	56.7	22.5	X= Br

Les spectres RMN ^{13}C de cette série sont caractérisés par:

- C1 sort à [169.1-169.3] ppm légèrement déblindé par rapport aux produits précédents.
- Le groupe méthylène C4 apparaît à [35.9-35.5] ppm pic caractéristique de cette série.
- Le noyau aromatique: les carbones sortent dans la même zone que la première série [141.4-124.5] ppm.
- pour les autres carbones il n'y a pratiquement aucune différence caractéristique entre cette série et la première série.

(Voir **Tableau 31** pour chaque produit)

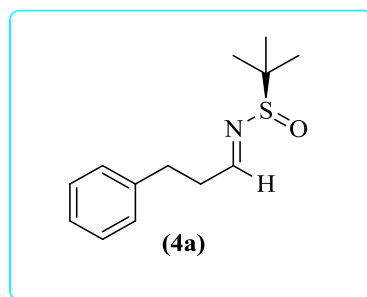
Partie expérimentale

8. Partie expérimentale

Mode opératoire général

Dans un tube à haute pression et sous argon on met un mélange de TBAB (0.485 g, 1.5 mmol) et Pd(OAc)₂ (0.0045 g, 0.02 mmol) sous agitation pendant 15 min à 110 ° C. Lorsque le mélange vire à une solution noire, on ajoute NaHCO₃ (0.210 g, 2.5 mmol), l'iodure d'aryle (1.0 mmol) et l'alcèn-1-ol (1.5 mmol) et on continue l'agitation pendant 4 h. Ensuite, la température est abaissée à 80 ° C et on additionne le (R) *tert*-Butanesulfinamide (0.061 g, 0.5 mmol) et on laisse sous agitation pendant 8h supplémentaires. Le mélange résultant est filtré sur la célite et concentré sous vide. Le résidu est extrait, séché sur MgSO₄, purifié par colonne chromatographique (gel desilice, hexane/AcOEt 5:1).

(R_S)-N-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-phénylpropan-1-imine (4a)



A partir de 0.112 mL de 1-iodobenzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient selon le mode opératoire général, 0.08 g de (R_S)-N-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-phénylpropan-1-imine.

Rendement: 68%

Aspect: Huile incolore

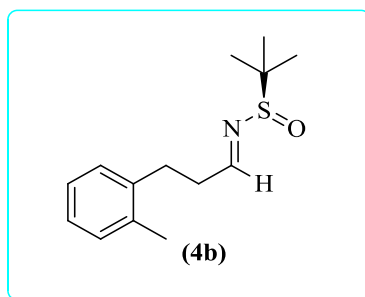
$[\alpha]_D^{23} = -208$ (C= 1.1, CH₂Cl₂)

R_f = 0.78 (hexane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3012, 2957, 2869, 1622, 1582, 1496, 1454, 1362, 1180, 1078 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.27-7.19 (m, 5 H), 3.00-2.90 (m, 2 H), 2.90-2.83 (m, 2 H), 1.13 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 168.7 (CH), 140.3 (Cq), 128.6, 128.3, 126.3 (CH), 56.6 (Cq), 37.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 22.3 (CH₃).

(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(2-méthylphényl)propanimine (4b)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.063 mL de 1-iodo-2-méthylbenzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.058 g **(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(2-méthylphényl)propanimine**.

Rendement: 48%

Aspect: Huile incolore

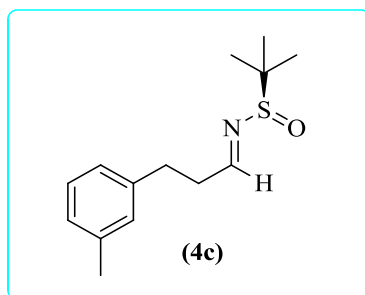
$[\alpha]_D^{23} = -115$ (C= 1.2, CH₂Cl₂)

$R_f = 0.78$ (hexane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3025, 2957, 2925, 2848, 1621, 1456, 1362, 1182, 1159, 1084, 940 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.14 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 7.26-7.11 (m, 4 H), 2.97-2.91 (m, 2 H), 2.85-2.77 (m, 2 H), 2.32 (s, 3H), 1.16 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 168.65 (CH), 138.55, 135.9 (C_q), 130.4, 128.5, 126.3, 126.2 (CH), 56.6 (C_q), 36.4, 28.8 (CH₂), 22.3, 19.3 (CH₃).

(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(3-méthylphényl)propan-1-imine (4c)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.064 mL de 1-iodo-3-méthylbenzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.064 g **(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(3-méthylphényl)propan-1-imine**.

Rendement: 51%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -81$ (C= 1, CH₂Cl₂)

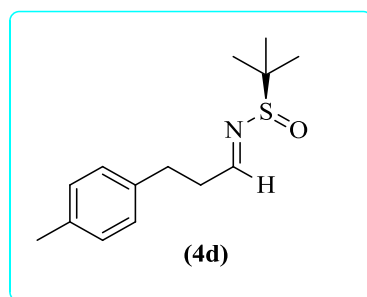
$R_f = 0.75$ (héxane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3022, 2918, 2857, 1620, 1456, 1362, 1158, 1084, 914 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 8.11 (t, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.20-7.15 (m, 1 H), 7.02-6.99 (m, 3 H), 2.96-2.91 (m, 2 H), 2.88-2.81 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 168.7 (CH), 140.4, 138.2 (Cq), 129.3, 128.6, 127.1, 125.4 (CH), 56.7 (Cq), 37.6, 31.4 (CH_2), 22.4, 21.5 (CH_3).

(R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(4-méthylphényl) propan-1-imine (4d)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.109 g de 1-iodo-4-méthylbenzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (*R*) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.081 g (R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(4-méthylphényl) propan-1-imine.

Rendement: 65%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -127$ ($C = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

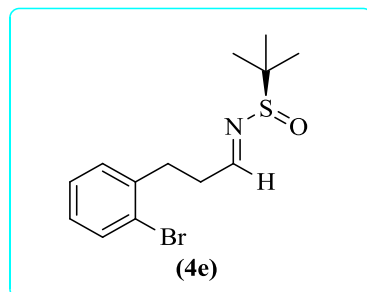
$R_f = 0.78$ (héxane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3028, 2957, 2923, 2850, 1621, 1514, 1455, 1362, 1182, 1085, 807 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 8.10 (t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.13-7.04 (m, 4 H), 2.94-2.90 (m, 2 H), 2.85-2.80 (m, 2 H), 2.31 (s, 3H), 1.13 (s, 9 H).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 168.8 (CH), 137.2, 135.75 (Cq), 129.2, 128.2 (CH), 56.6 (Cq), 37.7, 33.0 (CH_2), 22.3, 21.0 (CH_3).

(R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(2-bromophényl) propan-1-imine (4e)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.125 mL de 1-bromo-2-iodobenzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (*R*) *tert*-butanesulfinamide, après colonne

chromatographique on obtient 0.086 g (**R_S**)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(2-bromophényl)propan-1-imine.

Rendement: 55%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -43$ (C= 1.2, CH₂Cl₂)

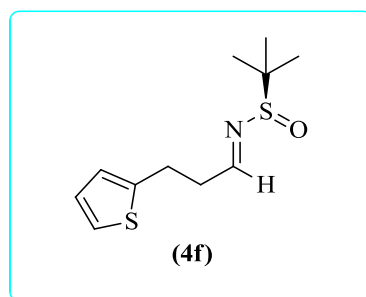
R_f = 0.75 (héxane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 2974, 2875, 2869, 1622, 1567, 1471, 1439, 1362, 1084, 1024, 749$ cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.14 (t, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 7.27-7.23 (m, 2 H), 7.11-7.05 (m, 1 H), 3.12-3.06 (m, 2 H), 2.90-2.83 (m, 2 H), 1.17 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 168.2 (CH), 139.8 (Cq), 133.0, 130.4, 128.15, 127.7 (CH), 124.4, 56.7 (Cq), 36.0, 31.9 (CH₂), 22.4 (CH₃).

(R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(thiophén-2-yl)propan-1-imine (4f)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.110 mL de 2-iodo-thiophène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (*R*) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.051 g (**R_S**)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(thiophén-2-yl)propan-1-imine.

Rendement: 42%

Aspect: Huile incolore

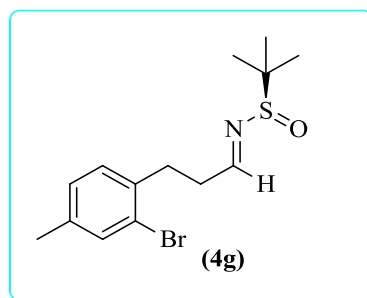
$[\alpha]_D^{23} = -41$ (C= 1.2, CH₂Cl₂)

R_f = 0.72 (héxane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 2959, 2924, 2359, 2341, 1622, 1455, 1363, 1179, 1076$ cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.12 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1 H), 3.22-3.18 (m, 2 H), 2.94-2.89 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 167.9 (CH), 143.0 (Cq), 126.85, 124.7, 123.5 (CH), 56.7 (Cq), 37.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.3 (CH₃).

(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(2-Bromo-4-méthylphényl)-propan-1-imine (4g)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.142 mL de 2-bromo-1-iodo-4-méthylbenzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfonamide, après colonne chromatographique on obtient 0.079 g **(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(2-Bromo-4-méthylphényl)-propan-1-imine**.

Rendement: 48%

Aspect: Huile incolore

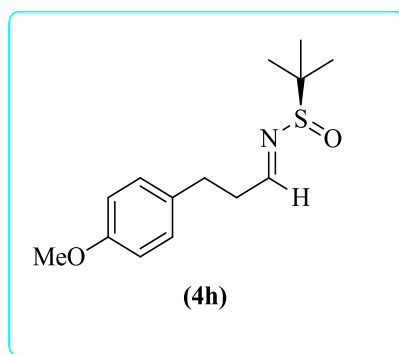
$[\alpha]_D^{23} = -39$ (C = 1.1, CH₂Cl₂)

$R_f = 0.75$ (hexane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3050, 2923, 2895, 1605, 1559, 1490, 1451, 1389, 1039, 910, 732$ cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.13 (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.05-7.03 (m, 1 H), 3.06-3.02 (m, 2 H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 168.5 (CH), 138.2, 136.6 (Cq), 133.5, 130.2, 128.5 (CH), 124.2, 56.8 (Cq), 36.3, 31.5 (CH₂), 22.4, 20.7 (CH₃).

(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(4-méthoxyphényl)propan-1-imine (4h)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.234 g de 1-iodo-4-méthoxy-benzène, 0.102 mL de l'alcool allylique et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfonamide, après colonne chromatographique on obtient 0.06 g **(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-3-(4-méthoxyphényl)propan-1-imine**.

Rendement: 45%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -140$ (C = 1, CH₂Cl₂)

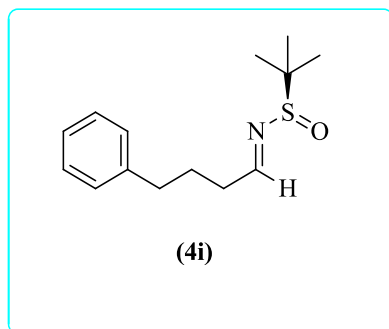
$R_f = 0.70$ (hexane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 2956, 2931, 2825, 1612, 1510, 1462, 1363, 1244, 1177, 1082, 821 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 8.10 (t, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.7, 0.6 \text{ Hz}$, 2 H), 6.83 (dd, $J = 8.8, 0.6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.94-2.89 (m, 2 H), 2.85-2.79 (m, 2 H), 1.14 (s, 9 H).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 168.8 (CH), 158.1, 132.45 (Cq), 129.4, 114.1 (CH), 56.8 (Cq), 55.4 (CH_3), 37.9, 30.7 (CH_2), 22.4 (CH_3).

(R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-phénylbutan-1-imine (4i)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.112 mL de 1-iodo-benzène, 0.129 mL du but-3-èn-1-ol et 0.06 g de (*R*) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.065 g (R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-phénylbutan-1-imine.

Rendement: 52%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -54$ ($C = 0.5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

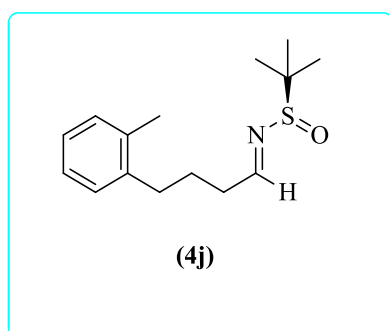
$R_f = 0.78$ (héxane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3028, 2925, 2849, 1622, 1582, 1421, 1371, 1264, 1155, 1076 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 8.09 (t, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.31-7.26 (m, 5 H), 2.71-2.67 (m, 2 H), 2.57-2.52 (m, 2 H), 1.98-1.95 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 169.25 (CH), 141.4 (Cq), 128.6, 128.3, 126.05 (CH), 56.6 (Cq), 35.5, 29.7, 27.1 (CH_2), 22.4 (CH_3).

(R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-(2-méthylphényl) butan-1-imine (4j)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.063 mL de 1-iodo-2-méthylbenzène, 0.129 mL du but-3-èn-1-ol et 0.06 g de (*R*) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.054 g (R_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-(2-méthylphényl) butan-1-imine.

Rendement: 41%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -111$ (C= 1, CH₂Cl₂)

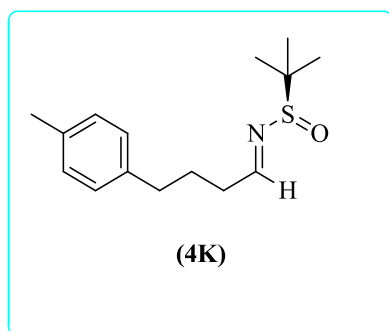
$R_f = 0.78$ (hékane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3026, 2953, 2866, 1620, 1456, 1378, 1362, 1183, 1160, 1080, 740$ cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.13 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.28-7.12 (m, 4 H), 2.73-2.68 (m, 2 H), 2.65-2.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.99-1.91 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 169.3 (CH), 139.6, 135.85 (Cq), 130.3, 128.9, 126.2, 126.0 (CH), 56.6 (Cq), 35.9, 32.7, 25.8 (CH₂), 22.4, 19.3 (CH₃).

(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-4-(4-méthylphényl) butan-1-imine (4k)



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.109 g de 1-iodo-4-méthylbenzène, 0.129 mL du but-3-èn-1-ol et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.059 g **(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-4-(4-méthylphényl) butan-1-imine**.

Rendement: 45%

Aspect: Huile incolore

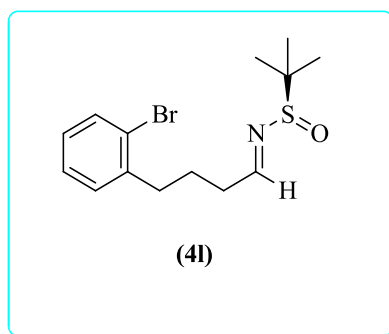
$[\alpha]_D^{23} = -267$ (C= 0.5, CH₂Cl₂)

$R_f = 0.80$ (hékane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3050, 2960, 2926, 2830, 1622, 1514, 1456, 1421, 1364, 1265, 1073, 964$ cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.11 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.12-7.08 (m, 4 H), 2.69-2.65 (m, 2 H), 2.57-2.54 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.98-1.92 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 169.3 (CH), 138.3, 135.5 (Cq), 129.1, 128.3 (CH), 56.55 (Cq), 35.5, 34.8, 27.2 (CH₂), 22.4, 21.0 (CH₃).

(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-4-(2-bromophényl) butan-1-imine (4I)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.125 mL de 1-bromo-2-iodobenzène, 0.129 mL du but-3-èn-1-ol et 0.06 g de (R) *tert*-butanesulfinamide, après colonne chromatographique on obtient 0.08 g **(R_S)-N-(tert-Butanesulfinyl)-4-(2-bromophényl) butan-1-imine**.

Rendement: 49%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = -94$ (C = 1, CH₂Cl₂)

R_f = 0.78 (héxane/AcOEt 1:1)

IR (film): $\nu = 3052, 2957, 2923, 2875, 1621, 1514, 1455, 1362, 1182, 1085, 807 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 8.11 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.24-7.22 (m, 2 H), 7.07 (ddd, *J* = 10.1, 6.7, 2.7 Hz, 1 H), 2.83-2.79 (m, 2 H), 2.62-2.57 (m, 2 H), 1.99-1.95 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 169.1 (CH), 140.8 (Cq), 133.0, 130.4, 127.9, 127.6 (CH), 124.5, 56.7 (Cq), 35.65, 35.6, 25.6 (CH₂), 22.5 (CH₃).

Conclusion générale

Conclusion générale

Les objectifs de ce travail étaient la recherche «d'une méthode de détritylation et débenzylation des indoles *via* l'indium, magnésium, zinc et aluminium et le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de *N-tert*-butanesulfinylimines».

Notre pratique s'appuie sur la déprotection par la méthode de transfert électronique, un procédé non acide. Elle est avérée comme un formidable agent de déprotection, qui a prouvé leur efficacité avec plusieurs groupements fonctionnels. Au moment du bilan, tenant compte des résultats exposés dans cette thèse, on peut considérer que l'objectif que nous nous sommes assigné est atteint.

Nous avons présenté nous avons présenté l'importance de la chimie des groupements protecteurs en synthèse organique, essentiellement l'indole et ces dérivés et les différents protocoles d'introduction et de clivage dans la situation bibliographique du sujet.

Nous avons réussi à protéger avec les groupements trityle et benzyle une série de dérivés d'indoles.

La réaction de déprotection est également effectuée en présence des métaux et sans réactifs additionnels avec une sélectivité remarquable.

Nous avons montré, que les groupements Tr et Bn sont clivés sélectivement avec succès sans utilisation des acides et/ou des bases.

L'utilisation de l'hydrazine monoformiate dans la réaction de déprotection du groupement Bn, a prouvé une importante réactivité de point de vue temps de réaction et de sélectivité.

Les résultats obtenus ont permis de montrer que les métaux sont non seulement très effective, puisque la plupart des rendements sont élevés et les temps de réaction réduits.

La deuxième partie de ce travail est consacré au développement d'une nouvelle méthode de synthèse de *N-tert*-Butanesulfinylimine. Dans le but d'augmenter le nombre de méthodologies permettant l'accès à la *N-tert*-butanesulfinyl imine chirale nous avons réussi à réaliser une réaction en une seule étape et sans solvant *via* la réaction Heck. Ceci nous a permis de réaliser ce travail avec des rendements satisfaisant.

Perspectives

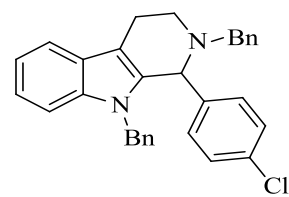
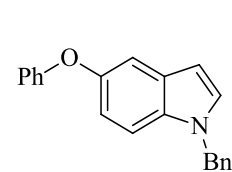
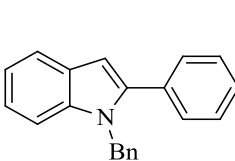
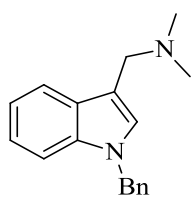
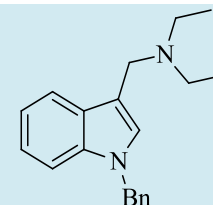
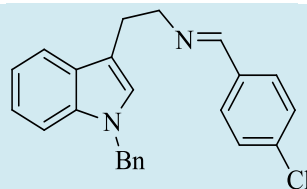
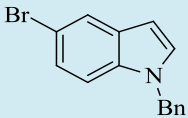
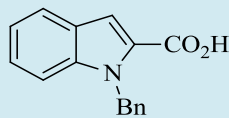
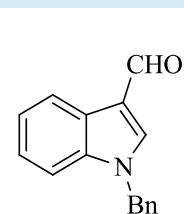
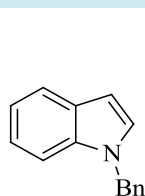
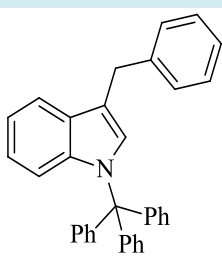
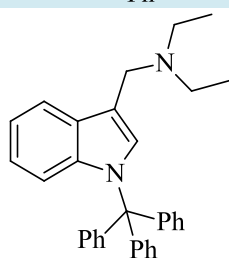
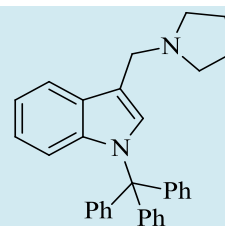
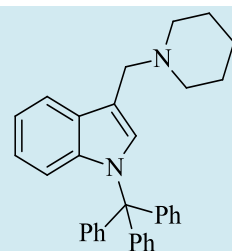
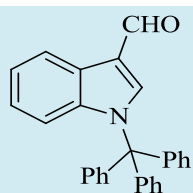
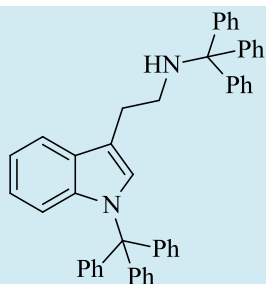
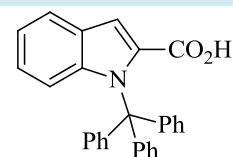
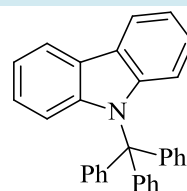
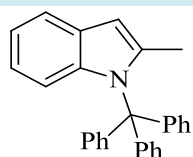
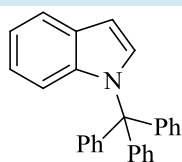
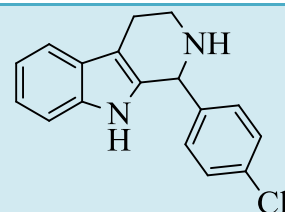
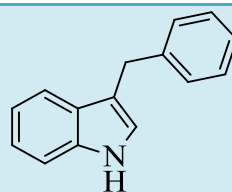
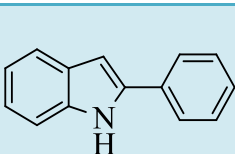
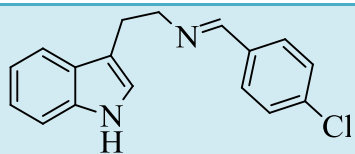
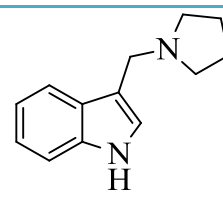
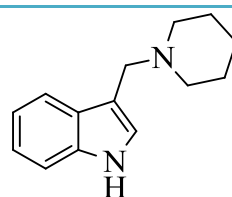
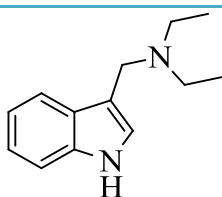
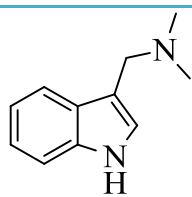
Il serait intéressant d'étendre ces quatre métaux sur d'autres groupements protecteurs tels que : Piv, Cbz, Bz, Ac, troc... ect, et à avec d'autres hétérocycles.

A la suite des résultats obtenus dans la deuxième partie de la thèse, il sera intéressant d'utiliser cette précurseurs/auxiliaires dans la synthèse de nouvelles molécules biologiquement actives.

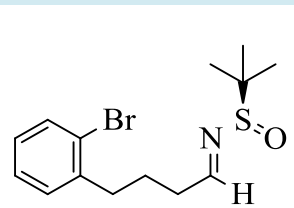
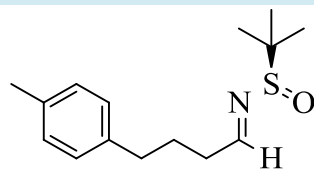
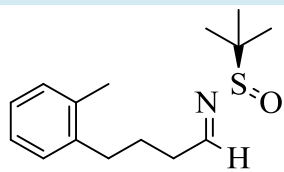
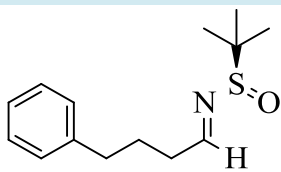
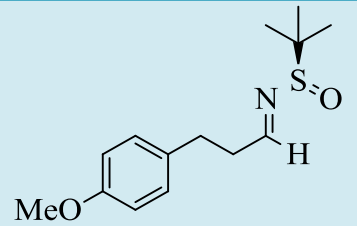
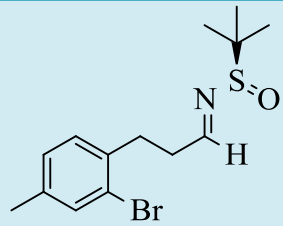
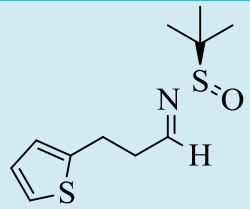
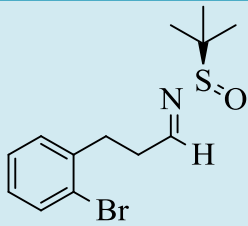
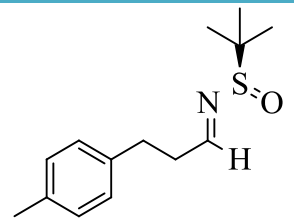
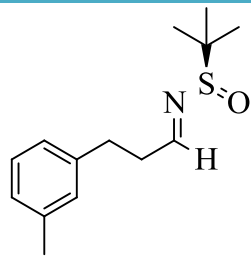
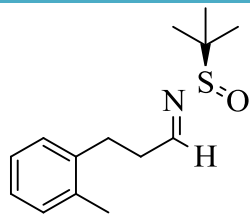
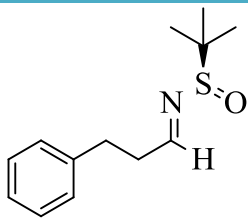
Liste des produits préparés

Liste des produits préparés

Liste des produits préparés



Liste des produits préparés



الملخص

يندرج هذا البحث ضمن مخطط اصطناع مركبات أندول جديدة وحماية (NH) باستعمال مجموعة التريثيل و البنزيل و ايجاد طرق جديدة، سهلة و فعالة لإزاحة هاتين المجموعتين دون الحاق الضرر بالمجموعات الاخرى بالإضافة الى ايجاد طريقة جديدة لتصنيع *N-tert-Butanesulfinylimines*.

حيث تضمن الفصلين الأول و الثانيم العمل الأول التعريف بأهمية النواة من جميع الجوانب و من ضمنها الأهمية البيولوجية للمركبات الحلقية و التي تحتوي في بنائها نواة الأندول. و هذا و قد اشتمل هذان الجزاءان على المسح المكتبي للطرق التي استخدمت لاصطناع، و الحماية و ازالتهامن هذه النواة اضافة الى فعاليتها الكيميائية.

في الفصل الثالث من نفس العمل قمنا بإزاحة مجموعة التريثيل والبنزيل حيث تم استخدام الأنديوم، المغنزيوم، الزنكو الالمنيوم للوصول الى المادة الأولية و التي هي الأندول بمرودود جيد.

فيما يخص الجزء الثاني من هذا العمل، سردنا طرق تصنيع و فعالية *N-tert-Butanesulfinylimine* و في الجزء العملي قمنا بتحضير ايمين غير متناظر بمرودود ما بين 41-68%.

مفاتيح اللفظ: أندول، ايمين غير متناظر، الحماية.

Résumé

Les dérivés des indoles présentent des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes. L'importance de ces produits organiques a éveillé un grand intérêt pour la synthèse et l'évaluation biologique de ces dérivés.

Motivés par l'activité biologique avérée de ces dérivés de composés, l'objectif du présent travail est la synthèse et la protection des indoles ainsi que le développement des nouvelles méthodes de la déprotection des différents indoles protégés par le trityle et le benzyle en utilisant l'indium, magnésium, zinc et l'aluminium et le développement d'une nouvelle méthode de synthèse *N-tert-Butanesulfinylimines*.

Ce manuscrit comprend deux parties principales:

La première partie est subdivisée en trois chapitres, dans les deux premiers chapitres nous avons donné un large aperçu sur les méthodes les plus significatives de préparation, protection et déprotection des dérivés d'indole, ainsi que leurs rôles dans le domaine thérapeutique. Nous avons présenté également, un rappel bibliographique sur la réactivité des indoles.

Dans le troisième chapitre, nous avons rapporté l'utilisation avec succès des nouveaux catalyseurs dans la déprotection du groupement trityle et benzyle. Il s'agit de l'indium, magnésium, zinc et l'aluminium qui ont été employés avec des quantités catalytiques pour accéder aux dérivés des indoles correspondants avec des rendements généralement très bons.

De même, nous avons décrit dans la deuxième partie de ce travail, une nouvelle méthode de synthèse de la *N-tert-Butanesulfinylimines* avec des rendements entre 41-68%.

Mots clés : indoles, déprotection, *N-tert-Butanesulfinylimines*.

Abstract

This manuscript describes the reductive removal of trityl and benzyl groups from *N*-protected indoles, using indium, magnesium, zinc and aluminum processes and new method for synthesis an *N-tert*-Butanesulfinylimines.

In the main part: Chapters 1 and 2 we have reported the development of two efficient processes one for transforming a wide variety of indoles into the corresponding derivatives indoles in high yield, using a simple and soft protocol, and other to protect indoles which is our starting materials.

Chapter 3 shows the deprotection of the trityl (triphenylmethyl) and benzyl groups, from tritylated and benzylated indoles using indium, magnesium, zinc and aluminum powder to give the corresponding free indoles.

In the second main part: we have described anew method for the synthesis of *N-tert*-Butanesulfinylimines with a moderate yield.

Key words: indoles, deprotection, *N-tert*-Butanesulfinylimines.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [¹] a) M. Bodanszky, O. A. Onetti, *Peptide Synthesis*, Interscience: New York, **1966**, 36. b) M. Bodanszky, *Principles in Peptide Synthesis*, 2nd Ed, Springer-Verlag: New York, **1993**, 88.
- [²] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1999**, 583.
- [³] M. Maltese, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7615.
- [⁴] T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed; J. Wiley & Sons: New York, **1991**, 335.
- [⁵] A. M.Felix; E. P.Heimer; T. J. Lambros; C. Tzougraki; J. Meienhofer; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194.
- [⁶] E. C. Jorgensen, G. C. Windridge; T. C. Lee, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 352.
- [⁷] I. T. Forbes, C. N. Johnson, M. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 275.
- [⁸] T. Watanabe, A. Kobayashi; M. Nishiura, H. Takahashi, T. Usui; L. Kamiyama, N. Mochizuki, K. Noritake, Y. Yokoyama, Y. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1152.
- [⁹] (a) C. Behloul, K. Bouchelouche, D. Guijarro, C. Najera, M. Yus, *Synthesis*, **2014**, 2065. (b) C. Behloul, A. Chouti, D. Guijarro, C. Najera, M. Yus, *Synthesis*, **2015**, *46*, 507. (c) C. Behloul, A. Chouti, I. Chabour, H. Bengliz Bey, D. Guijarro, F.Foubelo, C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron Letters*, **2016**, *57*, 3526(d) C. Behloul, M. Benlahrech, F. Foubelo, C. Najera, M. Yus, *Synthesis*, **2018**, *50*, Doi: 10.1055/s-0037-1610170; Art ID: ss-2018-z0217-op.
- [¹⁰] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, **2007**.
- [¹¹] M. H. Whangbo, J. Burdett, T. Albright, *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York, **1985**.
- [¹²] S. Potavathri, K. Pereira, S. Gorelsky, A. Pike, A. Lebris, B. Deboef, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14676.
- [¹³] F. Maseras, K. Morokuma, *Journal of Computational Chemistry*, **1995**, *16*, 1170.
- [¹⁴] R. Milcent, F. Chau, *EDP Sciences*, **2003**, 8.
- [¹⁵] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *the Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [¹⁶] A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chemical review*.**2004**, *104*, 2777.
- [¹⁷] F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H.E. Fried, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632.
- [¹⁸] G. Bacher, T. Beckers, P. Emig, T. Klenner, B. Kutscher, B. Nickel, *Pure and Applied Chemistry*. **2001**, *73*, 1459.
- [¹⁹] G. Bacher, B. Nickel, P. Emig, U. Vanhoefer, S. Seeber, A. Shandra, T. Klenner, T. Beckers, *Cancer research*.**2001**, *61*, 392.
- [²⁰] B. Jiang, C.G. Yang, W.N. Xiong, J. Wang, *Bioorg Med Chem*, **2001**, *9*, 1149.
- [²¹] R. Abraham, P. Periakaruppan, K. Mahendran, M. Ramanathan, *Microbial Pathogenesis*, Dio: **2017**, 10.1016/j.micpath.2017.12.021.
- [²²] (a) E. Fischer, O. Hess, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 559. (b) E. Fisher, H. Kuzel, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2239.
- [²³] B. Robinson, *Chem. Re.* **1963**, *63*, 373.
- [²⁴] J. B. Baudin, S. A. Julia, *Tetrahedron Lett*, **1986**, *27*, 837.
- [²⁵] G. Bartoli, R. Leardini, A. D. Medici, Rosini, *J. Chem. So., Perkin Trans*, **1978**, *1*, 892.
- [²⁶] A. Reissert, *Ber.* **1909**, *41*, 3921.
- [²⁷] C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania*. **1929**, *11*, 37.
- [²⁸] A. Bischler, P. Fierman, *Ber*, **1893**, *26*, 1336.
- [²⁹] M. Kizil, C. Lampard, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2511.
- [³⁰] C. Laroc, E. Yum, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689.
- [³¹] A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986.
- [³²] M. P. S Ishar, K. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 175.
- [³³] V. Bocchi, G. Palla, *Tetrahedron.* **1984**, *40*, 3251.
- [³⁴] K. Brown, Katritzky, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *14*, 803.
- [³⁵] W. E. Noland, L.R. Smith, D.C. Johnson, *The Journal of Organic Chemistry.* **1963**, *28*, 2262.
- [³⁶] W. E. Noland, R.D. Rieke, *The Journal of Organic Chemistr*, **1962**, *27*, 2250.
- [³⁷] A. B. Smith, M. Visnick, *Tetrahedron letters.* **1985**, *26*, 3757.
- [³⁸] A. R. Katritzky, A. S. Kim, D. Fedoseyenko, K. Widyan, M. Siskin, M. Franciso, *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 1111.
- [³⁹] M. Chen, Huang. Z-T, Zheng, Q.-Y, *Chem, Commun.* **2012**, *48*, 11686.
- [⁴⁰] G. Strazzulla, G. Baratta, *Astronomy and Astrophysics.* **1991**, *241*, 310.
- [⁴¹] Z. V. Chirkova, M.V. Kabanova, S. I. Filimonov, G. Abramov, A. V. Sametband, G. A. Stashina, *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 498.
- [⁴²] Y. L. Shi, D. Zhang, R. Lin, C. Zhang, X. Li, N. Jiao. *Tetrahedron Letters.* **2014**, *55*, 2243.
- [⁴³] M. G. Saulnier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.
- [⁴⁴] M. G. Saulnier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2690.
- [⁴⁵] (a) J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2495. (b) A. R. Katritzk, K. Akutagava, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935.

- [46] G. Goverdhan, A. R. Reddy, A. Sampath, K. Srinivas, V. Himabindu, G. M. Reddy, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 67.
- [47] W. Qi Su, C. Yang, Da-Zhen Xu, *Catalysis Communications*. **2017**, *100*, 38.
- [48] Z. V. Chirkova, M. V. Kabanova, S. I. Filimonov, I. G. Abramov, A.V. Samet, G. A. Stashina, K. Y. Suponitsky, *Tetrahedron Letters*. Dio: 10.1016/j.tetlet, **2017**, *01*, 025.
- [49] A. Vilsmeier; A. Haack. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 119.
- [50] H. Fei, J. Yu, Y. Jiang, H. Guo, J. Cheng, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7092.
- [51] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. M. Reddy and Ch. Srinivas, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5185.
- [52] R. Bedaux, R. Bolland, *Journal des africanistes.* **1980**, *50*, 9.
- [53] Yang, S. D.; Sun, C. L.; Fang, Z.; Li, B. H.; Li, Y. Z.; Shi, Z. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473.
- [54] Z. L. Yan, W. L. Chen, Y. R. Gao, S. Mao, Y. L. Zhang, Y.Q. Wanga, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1085.
- [55] B. Hugon, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3927.
- [56] X. Y. Zhou, X. Chen, L. G. Wang, *Synlett*, **2016**, *27*, 2742.
- [57] L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents of Organic Chemistry*, Wiley: New York. **1995**. (a) M.Yus, C. Behloul, D. Guijarro *synthesis* **2003**, 2179. (b) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Synthesis*. **2004**, 1274. (c) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 6908. (d) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 9319. (e) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus, *Synthesis*. **2006**, 309. (f) C. Behloul, D. Guijarro, M. Yus. *ARKIVOC*. **2007**, vii, 41. (g) K.C. Nicolaou, E. Sorensen, *J. Classics in Total Synthesis, Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [58] J. Slade, N.F. Pelz, W. Bodnar, J. W. Lampe, P.S. Watson, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6331.
- [59] P. Kocienski, *Protecting groups*, Stuttgart, Thieme. **2004**, 3rd edition, p. 3-19.
- [60] T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 21.
- [61] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490.
- [62] R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, 354.
- [63] J. Routier; S. calancea; M.D. marion, V.DYannick; *Eur. J. Org.Chem.* **2008**, 5687.
- [64] C. Avendano, S. J. Domingo, J. C. Menéndez. *Synlett*, **2005**, *1*, 107.
- [65] J. C. M. G. Saulnier, G.W. Gribble. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.
- [66] D. M. Ketcha, W.G.Gribble. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451.
- [67] R. Liu, P. Zhang, T. Gan, M.J. Cook. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447. (b) P. Zhang, R. Liu, J. Cook, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3103.
- [68] R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447.
- [69] J. S. Bajwa, G. P. Chen, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 6425.
- [70] G. A. Cordell, *The alkaloids*. Academic Press, **1998**, *51*, 133.
- [71] R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447.
- [72] G.A. Cordell, *The alKaloïds*. Academic Press, **1998**, *51*, 91.
- [73] S. Itagaki, k. kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem.commun*, **2012**, *48*, 9269.
- [74] A. Mastracchio, D.W. C. MacMillan, *Nature*, **2011**, *185*, 475.
- [75] Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama, *synthesis*, **1984**, 738.
- [76] Q. S. Yu, X. F. Pei, H. W. Holloway, N. H. Greig, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2895.
- [77] P. Kocienski. *J. Protecting Groups*, Thieme: Stuttgart, 3rd Ed, **2005**.
- [78] P. Kocienski. *J. Protecting Groups*, Thieme: Stuttgart, 3rd Ed, **2005**.
- [79] C. Le Drian, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5473.
- [80] W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424.
- [81] H. Gerlach, *Helv. Chim.Acta*, **1977**, *60*, 2711.
- [82] S. J. Danishefsky, M. P. Denino, S. H. Chen, *Biochem*, **1976**, *33*, 11.
- [83] M. P. Denino, *Synthesis*, **1991**, 583.
- [84] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Voburggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852.
- [85] R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.
- [86] M. Bergmann, L. Zervas, *Chem. Ber.* **1932**, *65*, 1192.
- [87] A. J. Birch, H. Smith, *Quart Rev.* **1958**, *12*, 17.
- [88] P. Sieber, *Helv. Chim.Acta*, **1960**, *60*, 3039.
- [89] J. A. Barltrop, P. J. Plant, P. Schofield, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 822.
- [90] J. A. Webber, E. M. Van Heyningen, R. T. Vasilief. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5694.
- [91] P. M. Collins, V. R. N. Munasinghe, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* **1983**, *1*, 921.
- [92] Y. OiKawa, T. Yoshiota, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889.
- [93] R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1984**, *1*, 2371.
- [94] H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294.
- [95] C. Simons, J. van Leeuwen, R. Stemmer, I. Arends, T. Maschmeyer, R. Sheldon, U. Hanefeld, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2008**, *54*, 67.

- [⁹⁶] a) H. G. Woo, H. T. Choi, *Indium Properties, Technological Applications and Health Issues*; Nova Science Publishers: New York, **2013**. (b) Perchyonok, V. T. *Radical Reactions in Aqueous Media*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2010**.
- [⁹⁷] Y. Yamamoto, N. Asao. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- [⁹⁸] C. Li. *J. Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643.
- [99] J. C. Bailar, H. J. Emelèus, R. S. Trotman, F. A. Dickenson. *Comprehensive inorganic chemistry*. Pergamon: New York, **1973**, *1*, 1056.
- [¹⁰⁰] P. C. Synlett. **1995**, 1087.
- [¹⁰¹] C. J. Moody, M.R. Pitts, *Synlett*. **1998**, 1028.
- [102] J. G. Lee, K.I. Choi, H.Y. Koh, Y. Kim, Y. Kang, Y.S. Cho, *Synthesis*. **2001**, 81.
- [103](a) J. G. Keay, in *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon, Oxford. **1991**, 8,579. (b) R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 15031.
- [104] C. J. Moody, M.R. Pitts, *Synlett*. **1998**, 1029.
- [105] Ranu, B. C.; Dutta, J.; Guchhait, S. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2603.
- [106] B. C. Ranu, S. K. Guchhait, A. Sarkar, *Chem. Commun.* **1998**, 2113.
- [107] S. Araki, H. Rieke, Y. Butsugan, *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 453.
- [108] E. J. Enholm, A. Trivellas; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1063.
- [109] C. S. Pak, T. H. Kim, S. J. Ha, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10006.
- [110] J. L. Matthews, D. R. McArthur, K. W. Muir, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5401.
- [111] D. Prajapati, H. N. Borah, J. S. Sandhu, A. C. Ghosh. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 4025.
- [112] M. T. ukaiyama, H. Nambu., M. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3651.
- [¹¹³] B. L. Sondengam, G. Charles, T.M. Akam, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1069.
- [114] G. Solladit, G. B. Stone, J. M. Andrks, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.
- [115] V. Rosnati, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4791.
- [116] A. C. Cope, J. W. Barthel, R. D. Smith, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1963**, *4*, 218.
- [117] I. Elphimoff-Felkin, P. Sarda, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1988**, *6*, 769.
- [118] I. Elphimoff-Felkin, P. T. Sarda, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1977**, *33*, 511.
- [119] S. Cicchi, M. Bonanni, F. Cardona, J. Revuelta, A. Goti, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1773.
- [120] F. Barbot, Ph. Miginiac, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1986**, *304*, 83.
- [121] S. Hashimoto, T. Shinoda, S. Ikegami, *Tetrahedron Letters*, **1986**, *27*, 2885.
- [122] P. Singh, R. Goel, B. P. Singh, *J. Indian Chem Soc.* **1975**, *52*, 958.
- [123] A. Elmali, M. Kabak Y. Elerman, *J Mol Struct.* **2000**, *477*, 151.
- [124] G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- [125] J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.
- [¹²⁶] a) P. Zhou, P. B.-C. Chen, F. A. Davis. In *Advances in Sulfur Chemistry*, C. M. Raynor (Ed.), Vol. **2000**, *2*, 249, JAL Press, Stamford, CT; (b) F. A. Davis, R. E. Reddy. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, *120*, 291.
- [127] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763; c) D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286; d) M. Yus, J. C. Gonzalez-Gomez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
- [128] G. Liu, D.A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- [¹²⁹] D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.
- [¹³⁰] J. Liao, X. Sun, X. Cui, K. Yu, J. Zhu, J. Deng, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2611.
- [131] (a) F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 61 (b) F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6349.
- [132] Benson, S. C.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5885.
- [133] F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.
- [134] Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7880.
- [135] P.V. Bharatam, P. Uppal, Amita, D. Kaur, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *2*, 43.
- [136] P.V. Bharatam, Amita, D. Kaur, *J. Phys. Org. Chem.*, **2002**, *15*, 197.
- [¹³⁷] J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1356.
- [138] J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1163.
- [139] A. J. Souers, T. D. Owens, A. G. Oliver, F. J. Hollander, J. A. Ellman, *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 5299.
- [140] T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1539.
- [¹⁴¹] J. L. Garcia Ruano, I. Fernandez, M. Del Prado Catalina, A. A. Cruz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3407.
- [¹⁴²] S. Morales, F. G. Guijarro, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.
- [143] G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.
- [144] J. F. Collados, E. Toledano, D. Guijarro, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.
- [145] Z. Huang, M. Zhang, Y. Wang, Y. Qin, *Synlett* **2005**, *8*, 1334.

- [146] S.Higashibayashi, H. Tohmiya, T. Mori, K. Hashimoto, M. Nakata, *Synlett*, **2004**, 3, 457.
- [147] M. Ardej-Jakubisiak, R. Kawecki, A. Swietlinska, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2507.
- [148] R. Fan, D. Pu, F. Wen, Y. Ye, X. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3623.
- [149] Z.-Y. Jiang, W. H. Chan, A.W.M. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1081.
- [150] D. Visco, T. Reeves, A. Marsini, I. Volchkov, A. Busacca, E. Mattson, H. Senanayake, *Tetrahedron Letters*, **2016**, Doi: [http:// dx. Doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.063](http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.063).
- [151] A. Lahosa, J. F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4067.
- [152] G. Liu, D. A Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913.
- [153] (a) A. Donald, T. McHardy, M.G. Rowlands, L.-J. K. Hunter, T. G. Davies, V. Berdini, R. G. Boyle, G. W. Aherne, M. D. Garrett, I. Collins, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2289.
- [154] L. Cheng, L. Liu, Y. Sui, D. Wang, Y. J. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1833.
- [155] T. Kato, K. Marubayashi, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3693.
- [156] R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2484.
- [157] R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 603.
- [158] K. W. Kells, J. M Chong, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4215.
- [159] Y. Bolshan, R. A Batey, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1481.
- [160] (a) K. Yoshida, K. Yamaguchi, T. Sone, Y. Unno, A. Asai, H. Yokosawa, A. Matsuda, M. Arisawa, S. Shuto, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3571. (b) K. Yoshida, K. Yamaguchi, A. Mizuno, Y. Unno, A. Asai, T. Sone, H. Yokosawa, A. Matsuda, M. Arisawa, S. Shuto, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1868.
- [161] H. Nemoto, H. Moriguchi, R. Ma, T. Kawamura, M. Kamiya, M. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 383.
- [162] L. Nielsen, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13145.
- [163] F. A. Davis, M. B. Nolt, Y. Wu, K. R. Prasad, D. Li, B. Yang, K. Bowen, S. H. Lee, J. H. Eardley, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2184.
- [164] A. Plant, P. Thompson, D. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3714.
- [165] M. J. Girgis, J. K. Liang, Z. Du, J. Slade, K. Prasad, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1094.
- [166] V. K. Aggarwal, A. M. M. Castro, A. Mereu, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1577.
- [167] R. Kawecki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1420.
- [168] X. Lin, P. A. Bentley, H. Xie, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7849.
- [169] I. R. Cooper, R. Grigg, W. S. MacLachlan, M. Thornton-Pett, V. Sridharan, *Chem. Commun.* **2002**, 1372.
- [170] O. Barros, J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 6898.
- [171] M. G. Muñoz, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10214.
- [172] Z. Chen, J. Li, C. Yuan, *Synthesis* **2009**, 3930.
- [173] M. A. Beenen, C. An, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6910.
- [174] R. Grigg, J. Blacker, C. Kilner, S. McCaffrey, V. Savic, V. Sridharan, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8177.
- [175] L. Palais, F. Chemla, F. Ferreira, *Synlett* **2006**, 1039.
- [176] J. M. Concellon, E. Riego, I. A. Rivero, A. Ochoa, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6244.
- [177] D. C. Forbes, S. V. Bettigeri, S. R. Amin, C. J. Bean, A. M. Law, R. A. Stockman, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2405.
- [178] B. Wang, Y. J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3410.
- [179] J. Tanuwidjaja, H. M. Peltier, J. C. Lewis, L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *Synthesis* **2007**, 3385.
- [180] X. Bian, D. Zhang, Z. Huang, Y. Qin, *Synlett* **2006**, 3419.
- [181] D. Morton, R. A. Stockman, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8869–8905; b) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Perez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1162.
- [182] M. Oestreich, *the Mizoroki–Heck Reaction*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pp4.

Publication



Sulfinyl Imines

Direct Access to *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines from Aryl Iodides, Alkenyl Alcohols, and *N*-*tert*-ButanesulfinamideSofiane Ikhlef,^[a] Cherif Behloul,^{*[a]} Alejandro Lahosa,^[b,c,d] Francisco Foubelo,^{*[b,c,d]} and Miguel Yus^{*[b,d]}

Abstract: The reaction of aryl iodides, *N*-*tert*-butanesulfinamide, and allyl or homoallyl alcohol in the presence of a catalytic amount of Pd(OAc)₂, NaHCO₃ as a base, and TBAB leads to the formation of *N*-*tert*-butanesulfinyl imines in moderate

yields. In this one-pot process, a sequential Heck-type arylation of the alkenol, isomerization of the double bond, and imine formation take place.

Introduction

The development of new strategies that allow an efficient transformation of simple molecules into more complex ones, through the generation of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds, is still of great interest in organic chemistry.^[1] When throughout the process a new stereogenic center is formed, stereoselectivity is of high importance. In addition, the chemical yield should not be taken into account exclusively, but waste minimization must also be considered, avoiding the use of toxic and hazardous reagents and solvents.^[2] Catalytic processes in unconventional media^[3] can fulfil these requirements. In terms of efficiency, multicomponent reactions^[4] are also very important, because at least two consecutive transformations occur in the reaction flask, so that the functional group generated after the first step participates in the next reaction, all reactants involved being present from the beginning in the reaction medium. There are also one-pot processes in which two or more reactions take place consecutively, without the need to isolate the intermediates, although the reagents participating

in the transformations can be added sequentially after each reaction step. Both multicomponent reactions and one-pot processes, in general, are interesting because the amount of waste, solvents, labor, and time is considerably minimized. On the other hand, the chemistry of chiral *N*-*tert*-butanesulfinyl imines^[5] has experienced great advances in the last years because the reaction with different nucleophilic reagents occurs in a highly diastereoselective fashion. In addition, both enantiomeric imines are accessible in large-scale processes,^[6] and the *tert*-butanesulfinyl group is easily removed under acidic conditions. Importantly, practical processes for recycling of the chiral auxiliary upon deprotection of *N*-*tert*-butanesulfinylamines have also been reported.^[7] In this context, we described the stereoselective allylation of *N*-*tert*-butanesulfinyl aldimines and ketimines with allylindium species^[8] and the first one-pot α -aminoallylation of aldehydes with chiral *tert*-butanesulfinamide, allyl bromides, and indium,^[9] which provides homoallylic amines with high chemo- and stereoselectivities. The synthesis of these aldimines was achieved in a straightforward manner by direct condensation of *tert*-butanesulfinamide with carbonyl compounds in the presence of a Lewis acid and a water scavenger at room temperature.^[10] However, more demanding reaction conditions are required for the synthesis of the corresponding ketimines, which were accessed for the first time when the condensation was performed in the presence of titanium tetraethoxide in THF heated to reflux.^[10,11] New methodologies for the direct condensation of *N*-*tert*-butanesulfinyl imines and aldehydes under the influence of pyrrolidines as organocatalysts,^[12] or different acids or bases have also been reported recently.^[13] The condensation works well also under microwave irradiation in the presence of titanium tetraethoxide without additional solvents in short reaction times.^[14] In this context, we recently carried out the one-pot synthesis of chiral *N*-*tert*-butanesulfinyl imines starting from commercially available or easily prepared epoxides.^[15] The transformation was performed in the presence of a Lewis acid which promoted first the isomerization of the epoxide to give a carbonyl compound, followed by condensation with *N*-*tert*-butanesulfinamide (Scheme 1).

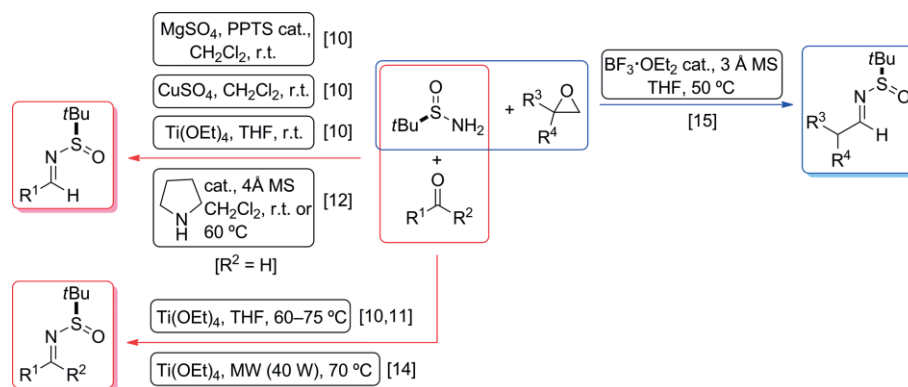
[a] Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université des Frères, Mentouri-Constantine, 25000, Algeria
E-mail: afiza72@gmail.com
<http://www.umc.edu.dz/index.php/fr/component/k2/item/777-produits-naturels-d-origine-vegetale-et-de-synthese-organique>

[b] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain
E-mail: foubelo@ua.es
yus@ua.es
<https://cvnet.cpd.ua.es/GruposInvestigacion/DatosGrupo.aspx?id=168034&tipo=A>

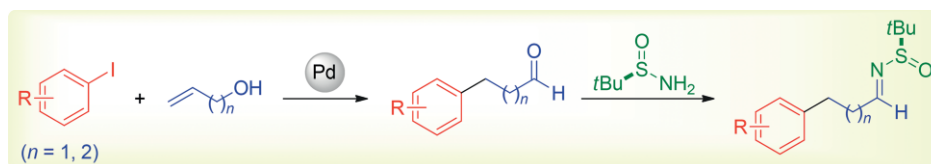
[c] Instituto de Síntesis Orgánica, Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

[d] Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800111>.



Scheme 1. Synthesis of *N*-tert-butanesulfinyl imines reported previously.



Scheme 2. Proposed synthesis of *N*-tert-butanesulfinyl imines through a one-pot coupling of aryl iodides, alkenyl alcohols, and *N*-tert-butanesulfinamide.

With continuing interest in this topic, and with the aim of increasing the number of methodologies which allow the access to chiral functionalized *N*-tert-butanesulfinyl imines, we report here the synthesis of the corresponding 3-arylpropanal and 4-arylbutanal derivatives starting from aryl iodides and allyl alcohol and 3-buten-1-ol, respectively. To achieve this goal, a palladium-catalyzed arylation of an alkenyl alcohol with concomitant isomerization of the double bond should occur first, followed by condensation of the resulting aldehyde with *N*-tert-butanesulfinamide. This two-step transformation in a one-pot process leading to the formation of chiral 3- and 4-aryl-substituted *N*-tert-butanesulfinyl aldimines by assembling three components is of great interest in the context of environmental sustainability thanks to a minimized amount of solvents, labor, and time (Scheme 2).

Results and Discussion

To find the best reaction conditions for the synthesis of *N*-tert-butanesulfinyl imines from an aryl iodide **1**, an alkenol **2**, and (*R*)-*N*-tert-butanesulfinamide (**3**), we chose iodobenzene (**1a**) and allyl alcohol (**2a**) as the model compounds. The palladium-catalyzed coupling of aryl halides and allylic alcohols can be controlled to produce selectively β -aryl carbonyl compounds or the corresponding conjugate aryl alkenols.^[16] It was found that the combination of a catalytic amount of Pd(OAc)₂ with 2.5 equivalents of NaHCO₃ and one equivalent of tetrabutylammonium chloride (TBAC) in DMF, led almost exclusively to the carbonyl compound. However, the use of Pd(OAc)₂ with a double catalytic amount of PPh₃ and one equivalent of AgOAc as the base in the same solvent gave the primary expected Heck

Table 1. Optimization of the three-component coupling of iodobenzene (**1a**), allyl alcohol (**2a**), and *N*-tert-butanesulfinamide **3**.^[a]

Entry	Solvent	Water scavenger	Additive	Temperature [°C]	Time [h]	3/4a/5a ratio ^[b]
1	DMF	–	–	60	24	8:52:40
2	DMF	MgSO ₄	–	60	24	8:63:29
3	THF	MgSO ₄	–	60	24	65:15:20
4	THF	MS 4 Å	–	60	24	27:73(46 %) ^[c] :0
5	THF	MS 4 Å	BF ₃ ·OEt ₂	60	24	– ^[d]
6	DMF	MS 4 Å	–	60	24	0:66:34
7	–	–	–	80	12	33:67:0
8	–	–	–	110	12	– ^[d]
9	–	–	–	110/80 ^[e]	4/8 ^[e]	1:82(68 %) ^[c] :17

[a] All reactions were carried out with 1.0 mmol of **1a**, 1.5 mmol of **2a**, 0.5 mmol of **3**, 0.02 mmol of Pd(OAc)₂, 1.5 mmol of TBAB, 2.5 mmol of NaHCO₃, in 1.5 mL of solvent. [b] Ratio was determined from the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture. [c] Isolated yield after purification by column chromatography. [d] A complex mixture of reaction products was obtained. [e] The reaction was initially performed at 110 °C for 4 h and at 80 °C for additional 8 h.

product aryl alkenol.^[16] On the basis of these antecedents, we studied first the reaction of iodobenzene (**1a**) with allyl alcohol (**2a**) and (*R*)-*N*-*tert*-butanesulfonamide (**3**) in a 2:3:1 ratio, in the presence of 4 mol-% of Pd(OAc)₂, tetrabutylammonium bromide (TBAB), and NaHCO₃ in DMF. The reaction was performed at 60 °C for 24 h. These conditions were almost the same as those that were shown to be optimal for the formation of the carbonyl compound and led to a mixture of 8 % of unreacted starting sulfonamide **3**, 52 % of the expected imine **4a**, and 40 % of the initially formed 3-phenylpropanal (**5a**) (Table 1, entry 1). Similar results were obtained when MgSO₄ was added to the reaction mixture to act as water scavenger, to facilitate the condensation of aldehyde **5a** and sulfonamide **3** (Table 1, entry 2). Starting sulfonamide **3** predominated in the reaction mixture in THF instead of DMF (Table 1, entry 3). However, the expected imine **4a** was the major component of the reaction mixture in THF as the solvent by using 4 Å molecular sieves as water scavenger and was isolated in 46 % yield after column chromatography (Table 1, entry 4). With the aim of promoting the imine condensation, BF₃·OEt₂ was also added to the reaction mixture, but, unfortunately, a complex mixture of reaction products without traces of imine **4a** and the precursor aldehyde **5a** was formed (Table 1, entry 5). Similar results to those shown in entries 1 and 2 were obtained in DMF with 4 Å molecular sieves (Table 1, entry 6). We also performed the reaction under conventional solvent-free conditions, because arylation of allylic alcohols proceeded effectively in ionic liquids such as TBAB.^[17] The reaction of the three starting components **1a**, **2a**, and **3**, in the presence of Pd(OAc)₂, NaHCO₃, and one equivalent of TBAB, without any additional solvent at 80 °C for 12 h, led to a mixture of sulfonamide **3** and imine **4a** in a 33:67 ratio, the aldehyde precursor **5a** of the imine being not detected in the reaction mixture (Table 1, entry 7). Total decomposition of the expected products was observed at 110 °C (Table 1, entry 8). Finally, the best result was obtained when TBAB, Pd(OAc)₂, NaHCO₃, and allyl alcohol **2a** were heated at 110 °C for 4 h, followed by the addition of sulfonamide **3**, then allowing the reaction to continue at 80 °C for additional 8 h. Imine **4a** was by far the major component of the reaction mixture and was isolated in 68 % yield after purification by column chromatography (Table 1, entry 9).

Next, the scope of the reaction under the optimized conditions shown in entry 9 of Table 1 was studied. The expected imines **4** were generally obtained in moderate yields with values ranging from 41 to 68 % (Table 2, see entries 1 and 10). In spite of the moderate yields, it merits to be mentioned that three different processes occurred in this one-pot transformations: palladium-catalyzed coupling reaction of aryl iodide **1** and alkenol **2**, further isomerization of the carbon–carbon double bond leading first to the enol which tautomerizes to form the corresponding aldehyde, and final condensation with sulfonamide **3**. Yields were slightly higher for 3-arylpropanal derivatives (Table 2, entries 1–8) than for those obtained by using 3-buten-1-ol (**2b**) (Table 2, entries 9–12). Methyl, bromine, and methoxy groups were well tolerated in these transformations, independently of the relative position with respect to the iodine atom. The reaction also worked for heteroaromatic iodides,

such as iodothiophene (**1f**) (Table 2, entry 6). Unfortunately, yields were considerably lower under the optimized reaction conditions starting from aryl bromides (see for instance entries 1 and 2 in Table 2), and imine formation was not observed when substituted allylic alcohols **2**, such as methallyl and crotyl alcohols were used as alkylating reagents.

Table 2. Scope of the three-component coupling reaction of iodobenzene (**1a**), allyl alcohol (**2a**), and *N*-*tert*-butanesulfonamide **3**.^[a]

Entry	Aryl iodide 1		Alkenol 2	<i>N</i> - <i>tert</i> -Butanesulfonimyl imine 4		Yield [%] ^[b]
	No.	Structure		No.	Structure	
1	1a		2a (<i>n</i> = 1)	4a		68 (17) ^[c]
2	1b		2a (<i>n</i> = 1)	4b		48 (4) ^[c]
3	1c		2a (<i>n</i> = 1)	4c		51
4	1d		2a (<i>n</i> = 1)	4d		65
5	1e		2a (<i>n</i> = 1)	4e		55
6	1f		2a (<i>n</i> = 1)	4f		42
7	1g		2a (<i>n</i> = 1)	4g		48
8	1h		2a (<i>n</i> = 1)	4h		45
9	1a		2b (<i>n</i> = 2)	4i		52
10	1b		2b (<i>n</i> = 2)	4j		41
11	1d		2b (<i>n</i> = 2)	4k		45
12	1e		2b (<i>n</i> = 2)	4l		49

[a] All the reactions were carried out with 1.0 mmol of **1a**, 1.5 mmol of **2a**, 0.5 mmol of **3**, 0.02 mmol of Pd(OAc)₂, 1.5 mmol of TBAB, 2.5 mmol of NaHCO₃. [b] Isolated yield after purification by column chromatography. [c] Isolated yield after purification by column chromatography starting from the corresponding bromoarene is given in parenthesis.

Especially interesting regarding synthetic applications are *ortho*-bromoaryl-substituted imines **4e** and **4l**. They have been used as precursors of chiral tricyclic lactams **6** and **7**; diastereoselective allylation of the prochiral imine functionality and an intramolecular *N*-arylation involving the carbon–bromine bond are the key steps of these transformations.^[18] In addition, imine **4e** has also been used as a reaction intermediate in the synthe-

sis of the natural products (-)-angustureine and (-)-cuspateine (Figure 1).^[19]

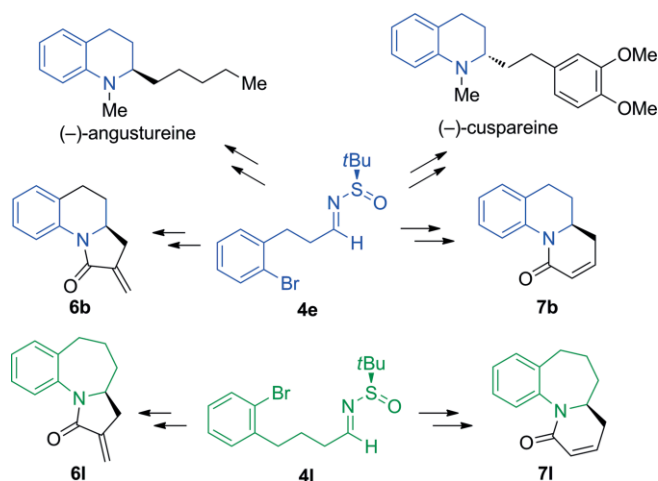


Figure 1. Synthetic applications of imines **4b** and **4l**.

Conclusions

In summary, *N-tert*-butanesulfinyl aldimines derived from 3-arylpropanal and 4-arylbutanal were prepared in a one-pot process starting from *N-tert*-butanesulfinamide, aryl iodides, and allyl and homoallyl alcohols, respectively. A Heck-type palladium-catalyzed coupling involving the aryl iodide and the alkenol occurred first, followed by isomerization of the resulting compound leading to an aldehyde, and, finally, condensation with the sulfinamide. The functionalized chiral imines, especially those with bromine atoms bonded to the aromatic ring, are of potential synthetic interest as precursors of more complex molecules involving the transformation of the present functionalities. The here presented one-pot solvent-free methodology is also of interest with regard to environmental issues because the amount of waste, solvents, and labor is considerably minimized in comparison to classical methods.

Experimental Section

General: (*R_S*)-*tert*-Butanesulfinamide was a gift of MEDALCHEMY SL (> 99% *ee* by chiral HPLC on a Chiracel AS column, 90:10 *n*-hexane/*i*PrOH, 1.2 mL/min, $\lambda = 222$ nm). TLC was performed on silica gel 60 F₂₅₄ by using aluminium plates and visualized with phosphomolybdic acid (PMA) stain. Flash chromatography was carried out on hand-packed columns of silica gel 60 (230–400 mesh). Gas chromatographic analyses (GC) were performed with an Agilent Technologies 6890N instrument equipped with a flame ionization detector and a 30.0 m capillary column (0.25 mm diameter, 0.25 μ m film thickness), by using nitrogen (1.4 mL/min) as carrier gas, $T_{\text{injector}} = 275$ °C, $T_{\text{column}} = 60$ °C (3 min) and 60–270 °C (15 °C/min). Melting points are uncorrected. Optical rotations were measured with a polarimeter with a thermally jacketed 5 cm cell at approximately 23 °C, and concentrations (*c*) are given in g/100 mL. Infrared analyses were performed with a spectrophotometer equipped with an ATR component; wave numbers are given in cm⁻¹. Low-resolution mass spectra (EI) were recorded at 70 eV; fragment ions are given in *m/z* with relative intensities (%) in parentheses. High-reso-

lution mass spectra (HRMS) were also recorded in the electron impact mode (EI) at 70 eV with an apparatus equipped with a time of flight (TOF) analyzer, and the samples were ionized by ESI techniques and introduced through an ultra-high-pressure liquid chromatography (UPLC) model. NMR spectra were recorded at 300 or 400 MHz for ¹H NMR and 75 or 100 MHz for ¹³C NMR spectroscopy, with use of CDCl₃ as the solvent and TMS as an internal standard ($\delta = 0.00$ ppm). The data is being reported as: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or unresolved, br. s = broad signal, coupling constant(s) in Hz, integration. ¹³C NMR spectra were recorded with ¹H decoupling at 100 MHz and referenced to CDCl₃ at $\delta = 77.16$ ppm. DEPT-135 experiments were performed to assign CH, CH₂, and CH₃. All reactions requiring anhydrous conditions were performed in oven-dried glassware under argon. Unless otherwise indicated, all commercially available chemicals were purchased from Acros or Sigma-Aldrich and used without purification.

General Procedure for the Synthesis of *N-tert*-Butanesulfinyl Aldimines **4**:

A mixture of TBAB (0.485 g, 1.5 mmol) and Pd(OAc)₂ (0.0045 g, 0.02 mmol) was stirred at 110 °C for 15 min in a high-pressure tube under argon. When the mixture was melted, NaHCO₃ (0.210 g, 2.5 mmol), the corresponding aryl iodide **1** (1.0 mmol) and alkenol **2** (1.5 mmol) were added, and stirring was continued for 4 h at the same temperature. Then, the reaction mixture was cooled down to 80 °C and *tert*-butanesulfinamide (**1**, 0.061 g, 0.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 80 °C for additional 8 h, and after that cooled down to room temperature and diluted with EtOAc (25 mL). The resulting suspension was filtered through a short pad of Celite and concentrated (15 Torr). The residue was hydrolyzed with water (10 mL), extracted with EtOAc (3 × 15 mL), dried with anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 5:1) to yield pure compounds **4**. Yields for compounds **4** are given on Table 2. Physical and spectroscopic data follow.

(*R_S*)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-phenylpropan-1-imine (4a**):**^[20] Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -208$ (*c* = 1.1, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.78 (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3012, 2957, 2869, 1622, 1582, 1496, 1454, 1362, 1180, 1078$ cm⁻¹. ¹H NMR: $\delta = 8.11$ (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.27–7.19 (m, 5 H), 3.00–2.90 (m, 2 H), 2.90–2.83 (m, 2 H), 1.13 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR: $\delta = 168.7$ (CH), 140.3 (C), 128.6, 128.3, 126.3 (CH), 56.6 (C), 37.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 22.3 (CH₃) ppm. LRMS (EI): *m/z* (%) = 131 (34) [M⁺ – C₄H₁₀SO], 92 (11), 91 (100), 65 (19), 51 (10).

(*R_S*)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(2-methylphenyl)propanimine (4b**):** Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -115$ (*c* = 1.2, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.78 (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3025, 2957, 2925, 2848, 1621, 1456, 1362, 1182, 1159, 1084, 940$ cm⁻¹. ¹H NMR: $\delta = 8.14$ (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 7.26–7.11 (m, 4 H), 2.97–2.91 (m, 2 H), 2.85–2.77 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR: $\delta = 168.65$ (CH), 138.55, 135.9 (C), 130.4, 128.5, 126.3, 126.2 (CH), 56.6 (C), 36.4, 28.8 (CH₂), 22.3, 19.3 (CH₃) ppm. LRMS (EI): *m/z* (%) = 145 (28) [M⁺ – C₄H₁₀SO], 105 (100), 104 (11), 103 (13), 79 (11), 77 (16), 51 (10). HRMS (ESI): calcd. for C₁₀H₁₃NOS [M⁺ – C₄H₈] 195.0718; found 195.0723.

(*R_S*)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(3-methylphenyl)propan-1-imine (4c**):** Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -81$ (*c* = 1, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.75 (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3022, 2918, 2857, 1620, 1456, 1362, 1158, 1084, 914$ cm⁻¹. ¹H NMR: $\delta = 8.11$ (t, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 7.20–7.15 (m, 1 H), 7.02–6.99 (m, 3 H), 2.96–2.91 (m, 2 H), 2.88–2.81 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR: $\delta = 168.7$ (CH), 140.4, 138.2 (C), 129.3, 128.6, 127.1, 125.4 (CH), 56.7 (C), 37.6, 31.4 (CH₂), 22.4, 21.5 (CH₃) ppm. LRMS (EI): *m/z* (%) = 145 (31) [M⁺ – C₄H₁₀SO], 106 (10),

105 (100), 77 (14). HRMS (ESI): calcd. for $C_{14}H_{21}NOS$ [M^+] 251.1344; found 251.1334.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(4-methylphenyl)propan-1-imine (4d): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -127$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.78$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3028, 2957, 2923, 2850, 1621, 1514, 1455, 1362, 1182, 1085, 807$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.10$ (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 7.13–7.04 (m, 4 H), 2.94–2.90 (m, 2 H), 2.85–2.80 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 168.8$ (CH), 137.2, 135.75 (C), 129.2, 128.2 (CH), 56.6 (C), 37.7, 33.0 (CH₂), 22.3, 21.0 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 145 (23) [$M^+ - C_4H_{10}SO$], 106 (10), 105 (100), 103 (12), 77 (15). HRMS (ESI): calcd. for $C_{14}H_{21}NOS$ [M^+] 251.1344; found 251.1332.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(2-bromophenyl)propan-1-imine (4e):^[21] Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -43$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.75$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2974, 2875, 2869, 1622, 1567, 1471, 1439, 1362, 1084, 1024, 749$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.14$ (t, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 7.27–7.23 (m, 2 H), 7.11–7.05 (m, 1 H), 3.12–3.06 (m, 2 H), 2.90–2.83 (m, 2 H), 1.17 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 168.2$ (CH), 139.8 (C), 133.0, 130.4, 128.15, 127.7 (CH), 124.4, 56.7 (C), 36.0, 31.9 (CH₂), 22.4 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 211 (25) [$M^+ - C_4H_8 - ^{81}Br$], 209 (26), 171 (97), 169 (100), 90 (23), 89 (19), 77 (10), 63 (11), 51 (10).

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-imine (4f): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -41$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.72$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2959, 2924, 2359, 2341, 1622, 1455, 1363, 1179, 1076$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.12$ (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1 H), 3.22–3.18 (m, 2 H), 2.94–2.89 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.15 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 167.9$ (CH), 143.0 (C), 126.85, 124.7, 123.5 (CH), 56.7 (C), 37.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.3 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 137 (22) [$M^+ - C_4H_{10}SO$], 97 (100), 69 (10), 53 (12). HRMS (ESI): calcd. for $C_{11}H_{17}NOS_2$ [M^+] 243.0752; found 243.0753.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(2-bromo-4-methylphenyl)propan-1-imine (4g): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -39$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.75$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3050, 2923, 2895, 1605, 1559, 1490, 1451, 1389, 1039, 910, 732$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.13$ (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.05–7.03 (m, 1 H), 3.06–3.02 (m, 2 H), 2.86–2.82 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 168.5$ (CH), 138.2, 136.6 (C), 133.5, 130.2, 128.5 (CH), 124.2, 56.8 (C), 36.3, 31.5 (CH₂), 22.4, 20.7 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 275 (30) [$M^+ - C_4H_8$], 273 (27), 211 (13), 209 (15), 185 (76), 183 (77), 146 (12), 131 (15), 115 (19), 104 (16), 57 (100), 41 (22). HRMS (ESI): calcd. for $C_{10}H_{12}Br^{81}NOS$ [$M^+ - C_4H_8$] 274.9803; found 274.9802.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-imine (4h): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -140$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.70$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2956, 2931, 2825, 1612, 1510, 1462, 1363, 1244, 1177, 1082, 821$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.10$ (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 2 H), 6.83 (dd, $J = 8.8, 0.6$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.94–2.89 (m, 2 H), 2.85–2.79 (m, 2 H), 1.14 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 168.8$ (CH), 158.1, 132.45 (C), 129.4, 114.1 (CH), 56.8 (C), 55.4 (CH₃), 37.9, 30.7 (CH₂), 22.4 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 211 (17) [$M^+ - C_4H_8$], 162 (14), 121 (100), 57 (45), 41 (10). HRMS (ESI): calcd. for $C_{14}H_{21}NO_2S$ [M^+] 267.1293; found 267.1303.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-phenylbutan-1-imine (4i): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -54$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.78$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3028, 2925, 2849, 1622, 1582, 1421, 1371, 1264, 1155, 1076$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.09$ (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.31–7.26 (m, 5 H), 2.71–2.67 (m, 2 H), 2.57–2.52 (m, 2 H), 1.98–1.95 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 169.25$ (CH), 141.4 (C), 128.6, 128.3, 126.05 (CH), 56.6 (C), 35.5, 29.7, 27.1 (CH₂), 22.4 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z

(%) = 145 (19) [$M^+ - C_4H_{10}SO$], 105 (100), 103 (12), 79 (10), 77 (15). HRMS (ESI): calcd. for $C_{14}H_{21}NOS$ [M^+] 251.1344; found 251.1341.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-(2-methylphenyl)butan-1-imine (4j): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -111$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.78$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3026, 2953, 2866, 1620, 1456, 1378, 1362, 1183, 1160, 1080, 740$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.13$ (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.28–7.12 (m, 4 H), 2.73–2.68 (m, 2 H), 2.65–2.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.99–1.91 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 169.3$ (CH), 139.6, 135.85 (C), 130.3, 128.9, 126.2, 126.0 (CH), 56.6 (C), 35.9, 32.7, 25.8 (CH₂), 22.4, 19.3 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 159 (40) [$M^+ - C_4H_{10}SO$], 118 (21), 117 (18), 106 (30), 105 (100), 91 (20), 79 (10), 77 (13). HRMS (ESI): calcd. for $C_{15}H_{23}NOS$ [M^+] 265.1500; found 265.1489.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-(4-methylphenyl)butan-1-imine (4k): Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -267$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.80$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3050, 2960, 2926, 2830, 1622, 1514, 1456, 1421, 1364, 1265, 1073, 964$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.11$ (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.12–7.08 (m, 4 H), 2.69–2.65 (m, 2 H), 2.57–2.54 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.98–1.92 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 169.3$ (CH), 138.3, 135.5 (C), 129.1, 128.3 (CH), 56.55 (C), 35.5, 34.8, 27.2 (CH₂), 22.4, 21.0 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 159 (71) [$M^+ - C_4H_{10}SO$], 118 (30), 117 (14), 106 (21), 105 (100), 91 (15), 77 (15). HRMS (ESI): calcd. for $C_{15}H_{23}NOS$ [M^+] 265.1500; found 265.1508.

(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanesulfinyl)-4-(2-bromophenyl)butan-1-imine (4l):^[8d] Colorless oil. $[\alpha]_D^{23} = -94$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.78$ (hexane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3052, 2957, 2923, 2875, 1621, 1514, 1455, 1362, 1182, 1085, 807$ cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 8.11$ (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.24–7.22 (m, 2 H), 7.07 (ddd, $J = 10.1, 6.7, 2.7$ Hz, 1 H), 2.83–2.79 (m, 2 H), 2.62–2.57 (m, 2 H), 1.99–1.95 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 169.1$ (CH), 140.8 (C), 133.0, 130.4, 127.9, 127.6 (CH), 124.5, 56.7 (C), 35.65, 35.6, 25.6 (CH₂), 22.5 (CH₃) ppm. LRMS (EI): m/z (%) = 225 (30) [$M^+ - C_4H_8 - ^{81}Br$], 223 (31), 185 (18), 184 (18), 183 (19), 182 (17), 171 (96), 170 (10), 169 (100), 144 (39), 116 (11), 115 (11), 104 (11), 103 (13), 91 (14), 90 (27), 89 (27), 77 (16), 63 (14), 51 (12).

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Copies of 1H , ^{13}C NMR, and DEPT spectra for all the reported compounds.

Acknowledgments

We thank our Ministerio de Ciencia e Innovación (MCINN; projects CONSOLIDER INGENIO 2010-CDS2007-00006, CTQ2011-24165), the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO; project CTQ2014-53695-P, CTQ2014-51912-REDC, CTQ2016-81797-REDC, CTQ2017-85093-P), the FEDER, the Generalitat Valenciana (PROMETEO 2009/039, PROMETEOII/2014/017), the University of Alicante, the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Algérienne, Direction de la Coopération et des Echanges Interuniversitaires, Programme de Formation Résidentielle à l'Étranger au titre de l'année universitaire 2016/2017: Programme National Exceptionnel (PNE) for continued financial support.

Keywords: Chiral sulfinyl imines · Heck reaction · Homogeneous catalysis · One-pot process · Isomerization · Sulfinamides

[1] a) P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2007; b) L. S. Starkey, *Introduction to Strategies*

- for *Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**; c) G. S. Zweifel, M. H. Nantz, P. Somfai, *Modern Organic Synthesis: An Introduction*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Hoboken, **2017**.
- [2] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246.
- [3] a) E. Massolo, S. Palmieri, M. Benaglia, V. Capriati, F. M. Perna, *Green Chem.* **2016**, *18*, 792–797; b) A. D. Jangale, D. S. Dalal, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 2139–2173.
- [4] a) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) R. P. Herrera, E. Marqués-López, *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2015**; c) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284–287; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286–289; d) J.-P. Wan, L. Gan, Y. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9031–9043.
- [5] For reviews, see: a) D. Morton, R. A. Stockman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869–8905; b) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162–1186; c) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740; d) F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 485–491.
- [6] a) D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317–1320; b) D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 157–165.
- [7] a) M. Wakayama, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2646–2650; b) V. K. Aggarwal, N. Barbero, E. M. McGarrigle, G. Mickle, R. Navas, J. R. Suárez, M. G. Unthank, M. Yar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3482–3484.
- [8] a) F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823–3825; b) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7859–7865; c) J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2543–2545; d) J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2461–2471; e) O. S. R. Barros, J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6898–6901; f) E. Maciá, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6001–6010; g) E. Maciá, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1407–1413.
- [9] J. C. González-Gómez, M. Medjahdi, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6308–6311.
- [10] a) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914; b) G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278–1284.
- [11] D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268–269.
- [12] S. Morales, F. G. Guijarro, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082–1089.
- [13] a) S. Higashibayashi, H. Tohmiya, T. Mori, K. Hashimoto, M. Nakata, *Synlett* **2004**, 457–460; b) Z. Huang, M. Zhang, Y. Wang, Y. Qin, *Synlett* **2005**, 1334–1336; c) Z.-Y. Jiang, W. H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081–1083; d) M. Ardej-Jakubisiak, R. Kaweckí, A. Swietlinska, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2507–2509; e) R. Fan, D. Pu, F. Wen, Y. Ye, X. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623–3625; f) M. D. Visco, J. T. Reeves, M. A. Marsini, I. Volchkov, C. A. Busacca, A. E. Mattson, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1903–1905.
- [14] J. F. Collados, E. Toledano, D. Guijarro, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744–5750.
- [15] A. Lahosa, J. F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4067–4076.
- [16] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1991**, *32*, 2121–2124.
- [17] a) V. Caló, A. Nacci, A. Monopoli, M. Spinelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1382–1385; b) V. Caló, A. Nacci, A. Monopoli, V. Ferola, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596–2601.
- [18] J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1356–1367.
- [19] J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1163–1174.
- [20] L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621–3624.
- [21] G. S. Lemen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3218–3221.

Received: January 22, 2018