



HAL
open science

Cyclisations radicalaires 5-endo-trig et Synthèses d'agents anti-cancéreux.

Delphine Dauge

► **To cite this version:**

Delphine Dauge. Cyclisations radicalaires 5-endo-trig et Synthèses d'agents anti-cancéreux.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2005. Français. NNT : . pastel-00002296

HAL Id: pastel-00002296

<https://pastel.hal.science/pastel-00002296>

Submitted on 29 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

PAR

DELPHINE DAUGE

**Etude de cyclisations radicalaires *5-endo-trig*,
Application à une nouvelle approche synthétique de la Lycorine,
Synthèse de nouveaux agents intercalants-alkylants de l'ADN,
apparentés aux Duocarmycines.**

Soutenue le 31 Janvier 2005 devant la commission d'examen

FIAUD J.-C.	Président
DESMAELE D.	Rapporteur
PANCRAZI A.	Rapporteur
FRAISSE P.	Examineur
ZARD S.	Examineur

A ma famille,

A mes amis.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Samir Zard, mon directeur de thèse, pour m'avoir si gentiment accueillie au sein de son équipe de recherche. Je lui suis vraiment reconnaissante pour le soutien, la confiance et l'autonomie qu'il m'a accordés pendant toutes ces années. Je remercie également le Professeur Fiaud et les Dr Desmaële, Dr Pancrazi et Dr Fraisse pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger cette thèse.

Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans le soutien financier de la Ligue nationale contre le Cancer et du CNRS, que je tiens donc à remercier. Merci également au Laboratoire Sanofi-Synthélabo pour avoir réalisé les tests biologiques de nos différents analogues.

J'aimerais présenter des remerciements particuliers au Dr Béatrice Sire, pour sa disponibilité, ses nombreux conseils et sa gentillesse légendaire. Grâce à sa bonne humeur et ses sourires permanents, elle contribue largement au bon fonctionnement et à la bonne ambiance du laboratoire.

Je présente ensuite mes sincères remerciements au Dr Gilles Ouvry, avec qui j'ai eu l'immense plaisir de travailler et de passer d'agréables moments. Grâce à son enthousiasme et sa joie de vivre, Gillou a su rendre l'apprentissage et la pratique de la chimie très « ludiques ». Il s'est même chargé de faire une partie de mon éducation musicale ! Enfin, je le remercie simplement pour son amitié.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Fabien Gagosz, que j'ai toujours connu au laboratoire et qui a toujours été disponible pour m'aider et me conseiller. Je le remercie d'avoir consacré du temps à la lecture de ce manuscrit et à la préparation de la soutenance. J'ai beaucoup apprécié travailler avec lui dans le même labo car en plus d'être doué en chimie, il est aussi très drôle et irrésistible quand il chante « la vie en rose ». Je le remercie, ainsi que Pamela, pour tous les bons moments que nous avons partagés.

Je n'oublie pas la « Petite Delphine », avec qui j'ai passé ces quatre années de thèse. Elle n'est pas vraiment petite car on a la même taille, mais elle est un peu plus jeune et elle est pour moi comme une petite sœur. J'ai beaucoup d'admiration pour elle. Je la remercie beaucoup pour m'avoir aidée dans les moments difficiles et notamment pour nos vendredi soirs à finir une gigantesque extraction ou à nettoyer des rampes à vide. Je ne la remercierais jamais assez pour son amitié et tous les moments privilégiés que nous avons vécus ensemble.

Ces remerciements ne seraient pas complets si je ne citais pas tous les membres de l'équipe qui ont su apporter une ambiance si chaleureuse pendant ces quatre années.

Commençons tout d'abord par les « anciens » de Gif sur Yvette que j'ai connus lors de mon stage ingénieur et qui ont fait germer en moi l'idée de poursuivre une thèse : François (pour

son savoir vivre et ses nombreux conseils avisés et pas seulement dans la chimie), Benoît (le plus sportif pour son aide lors de ma recherche d'appartement), Cheila (et sa joie de vivre), Frédérique, Xuan, Nicolas, Jérôme, Mélissa, Nathalie, Haiwen, Agnieska, Stéphanie, Talbi, Chakib.

Viennent ensuite les « anciens » du DCSO : Lionel, Peter, Jean-Christophe, Marie, Rafik et ceux avec qui j'ai passé la plus grande partie de ma thèse : Cécile (pour nos longues conversations), Alejandro (pour sa gentillesse, son amitié et tous les moments inoubliables que l'on a passés ensemble), Grégori (pour sa discrétion), Myriem (pour son sens de l'amitié et ses reprises si exceptionnelles de Dalida), Juan-Carlos (pour m'avoir donné envie de visiter le Mexique), Célia (pour son accent ensoleillé), Dominique (pour le temps passé à régler tous les problèmes informatiques), Jacques-Alexis et Stéphanie (pour avoir partagé le même labo).

Je pense également aux futurs anciens avec qui j'ai passé des moments très sympathiques, notamment au restaurant, au hammam, sur les pistes de danse, dans des salles de concerts ou de théâtre, ou lors de soirées DVD dans la salle café : Soizic, Aurélie, Cathy, Lucie, Michiel, Patrick (pour l'initiation au Swing et pour notre complicité).

Je n'oublie pas non plus les post-docs : Trevor (pour son amitié et les pauses thé si instructives), Dave (pour m'avoir entraînée dans les pubs et pour les soirées à jouer aux échecs entre autre), Mike (également pour les soirées échecs et pour nos conversations rugbyistiques), Frédéric (et sa BMW, pour les soirées inoubliables avec Dave et Gillou), Twana (pour sa gentillesse, le badminton avec Delphine et la soirée Halloween chez moi), Hadi (également pour sa gentillesse et son esprit très coquin), Markus (pour les conseils en chimie et lors de ma recherche de post-doc, et pour m'avoir invitée à danser la valse au bal de l'X), David (et son envie insatiable d'apprendre le français), Camilla (pour son sourire), Gillian (pour ses émotions et pour son aide si précieuse pour ma recherche de post-doc), Inès (pour l'idée des cadeaux de Noël), Xavier (pour le karaoké) et les nouveaux post-docs : Lisa, Julien, Suji et Sharan que je trouve bien sympathiques.

Je pense aussi aux nouveaux thésards : Julie (pour le haka), Thomas (pour ses plaisanteries) et Jean-Pierre (pour son courage) et aux personnes qui font ou ont fait un court séjour au labo : Fifi (pour ses délicieux gâteaux), Francis (pour son amitié), Damien, Andréa, Kristina, Alexandru, Myriam, Ali, Olga, Aude, Christian...

Je remercie également tous les autres membres du DCSO : Issam, Joëlle, Brigitte, Leilia et Michel.

Je terminerai en remerciant tous mes amis qui ont toujours été présents pour moi. J'adresse également toute ma gratitude à mes parents et mon frère qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenue pendant toutes ces années.

Merci à tous...

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	15
CYCLISATIONS RADICALAIRES 5-ENDO-TRIG	23
I. Introduction	25
II. Quelques exemples de cyclisations radicalaires 5-endo	26
III. Cas des radicaux carbamoyleméthyles	31
III.1. Cyclisation réductrice d'α-halogéno amides induite par Bu ₃ SnH	32
III.2. Cyclisation réductrice d'α-halogéno amides induite par Cu(I)	38
III.3. Cyclisation oxydante induite par Mn(III)	40
III.4. Cyclisation oxydante induite par Ru(II)	42
IV. Conclusions	43
CYCLISATIONS RADICALAIRES INDUITES PAR LE NICKEL.....	47
I. Chimie radicalaire du Nickel	49
I.1. Découverte du système Ni / AcOH	49
I.2. Synthèse de γ-lactames par cyclisation radicalaire 5- <i>exo</i>	51
I.3. Cyclisation sur un noyau aromatique	55
I.4. Synthèse de β-lactames par cyclisation radicalaire 4- <i>exo</i>	57
I.5. Compétition entre cyclisation 4- <i>exo</i> et 5- <i>endo</i>	59
I.6. Cyclisation radicalaire 5- <i>endo</i> induite par le Nickel	61
II. Cyclisations radicalaires induites par le couple Ni / Cu(II).....	67
II.1. Cyclisation radicalaire 5- <i>endo</i>	67
II.2. Cyclisation radicalaire 5- <i>exo</i>	74
III. Conclusion	76

CYCLISATIONS RADICALAIRES AVEC DES XANTHATES.....	81
I. La chimie radicalaire des xanthates	83
I.1. Réaction de Barton-McCombie	84
I.2. Principe du transfert de groupe de xanthates.....	86
I.3. Illustration du potentiel synthétique des xanthates en chimie radicalaire	88
II. Synthèse de γ-lactames par cyclisation radicalaire 5-endo de xanthates suivie d'une oxydation.....	96
II.1. Origine et principe.....	96
II.2. Présentation de nos résultats.....	99
II.3. Conclusion et perspectives	110
VERS LA SYNTHÈSE DE LA LYCORINE.....	115
I. La Lycorine : alcaloïde de la famille des <i>Amaryllidaceae</i>	117
II. Les principales synthèses.....	119
II.1. Synthèse de Sano.....	119
II.2. Synthèse de Boeckman.....	120
II.3. Synthèse de Schultz.....	121
II.4. Synthèse de Padwa	124
III. Une nouvelle approche.....	125
III.1. Stratégie de synthèse.....	125
III.2. Vers la synthèse de la lycorine.....	126
III.3. Perspectives.....	128
LES DUOCARMYCINES.....	135
I. Généralités sur le Cancer.....	137
II. Les Duocarmycines : une famille d'agents anti-tumoraux	140
II.1. Les molécules naturelles	141
II.2. Mode d'action.....	143
II.3. Les principaux analogues synthétiques	144

III. Principales synthèses du noyau CPI.....	147
III.1. Synthèse de Wierenga	148
III.2. Synthèse de Magnus	149
III.3. Synthèse de Kraus	151
III.4. Synthèse de Rees-Moody	151
III.5. Synthèse de Sundberg.....	153
III.6. Synthèse de Boger-Coleman	154
III.7. Synthèse de Martin	155
III.8. Synthèse de Tietze	156
IV. Principales synthèses de noyaux analogues au CPI.....	158
IV.1. Synthèse de Fukuyama.....	158
IV.2. Synthèse de Boger-Patel.....	160
SYNTHESE DE MOLECULES APPARENTEES AU NOYAU CPI DES DUOCARMYCINES PAR UNE VOIE RADICOLAIRE ORIGINALE.	165
I. Origine des travaux.....	167
I.1. Principe de la synthèse d' α -tétralones par voie radicalaire	167
I.2. Préparation d' α -tétralones substituées en position <i>para</i> et <i>méta</i>	169
I.3. Cyclisations sur des hétérocycles aromatiques	170
I.4. Synthèses d'indolines, indanes et indoles 3,4 pontés.....	172
II. Synthèse de molécules apparentées au noyau CPI des Duocarmycines.....	173
II.1. Objectifs.....	173
II.2. Synthèse des précurseurs	176
II.3. Séquence d'addition et cyclisation radicalaires	181
II.4. Modifications des noyaux alkylants	185
II.5. Conclusion	188

SYNTHESE ET EVALUATIONS BIOLOGIQUES DES NOUVEAUX ANALOGUES DES DUOCARMYCINES.	193
I. Synthèse des bras intercalants de l'ADN.....	195
I.1. Préparation des esters	195
I.2. Formation des hydrazides	202
II. Couplage des noyaux alkylants avec les bras intercalants	204
II.1. Condensation	204
II.2. Modifications des analogues	207
III. Résultats biologiques.....	209
IV. Conclusions et perspectives	212
CONCLUSION GENERALE.....	217
PARTIE EXPERIMENTALE	221
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	363

Introduction Générale

Introduction générale

Bien que découverte au début du XX^{ème} siècle, la chimie radicalaire n'a suscité un réel intérêt en chimie organique que depuis les années 60. Autrefois limitée aux réactions d'halogénéation, d'oxydation (phénol à partir du cumène) et de polymérisation (Polystyrène, PVC) à l'échelle industrielle, cette chimie est actuellement un outil précieux pour la synthèse organique. Une meilleure compréhension de la réactivité des radicaux et des mécanismes mis en jeu ont largement contribué à cet essor. L'utilisation de plus en plus courante des réactions radicalaires lors d'étapes clés en synthèse totale est certainement la preuve de l'intégration réussie de la chimie radicalaire parmi l'arsenal des réactions de la chimie organique.¹

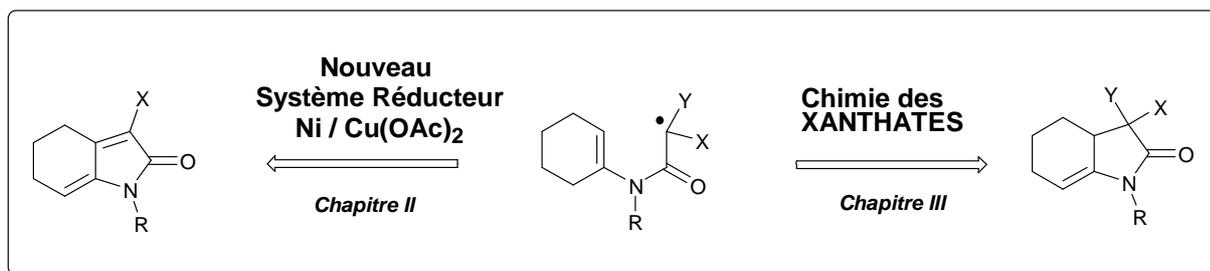
Une des applications les plus intéressantes réside dans la formation de liaisons carbone-carbone *via* l'addition de radicaux libres sur un composé insaturé (alcène, aromatique), notamment pour la synthèse de composés polycycliques. Malgré les vastes études réalisées sur les cyclisations radicalaires, seuls quelques exemples de cyclisation *5-endo* sont décrits dans la littérature. Contrairement au mode *5-exo*, la cyclisation *5-endo* est un processus très défavorable selon les règles de Baldwin-Beckwith. Longtemps considérée comme « interdite », cette cyclisation peut néanmoins être rendue possible dans des conditions particulières.

L'un des objectifs de cette thèse a donc consisté à étudier ces cyclisations radicalaires *5-endo* en développant deux nouvelles approches.

La première approche tire profit des propriétés réductrices relativement douces d'un nouveau système Ni / Cu(OAc)₂ pour engendrer des radicaux carbamoylméthyles à partir de di- et trichloroacétamides.

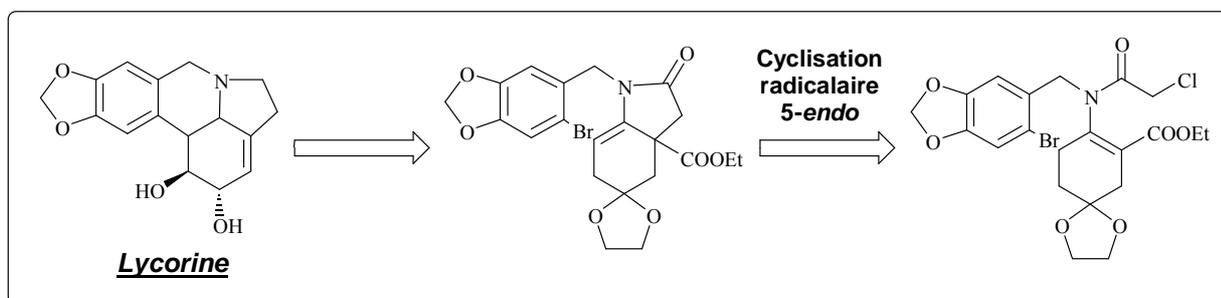
La seconde méthode développée fait appel à la chimie radicalaire des xanthates, mise au point au sein du laboratoire, mais encore non étudiée dans le cadre des cyclisations *5-endo*.

¹ Pour des rappels en chimie radicalaire, plusieurs ouvrages de références peuvent être consultés : Fossey, J., Lefort, D., Sorba, J., « Les Radicaux Libres en Chimie Organique », Masson, Paris, **1993**. Curran, D., Porter, N., Giese, B., « Stereochemistry of Radical Reactions », VCH, Weinheim, **1996**. « Radicals in Organic Synthesis », (Eds Renaud, P., Sibi, M.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. Zard, S., « Radical Reactions in Organic Synthesis », Oxford Chemistry Masters, Oxford University Press, **2003**.



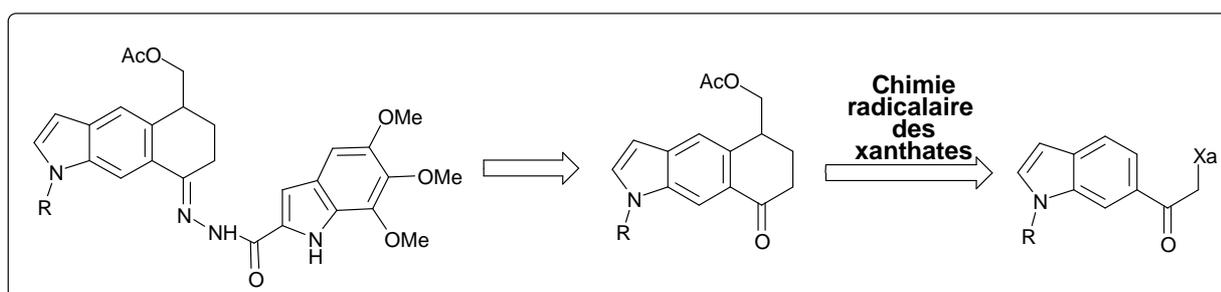
Etude de cyclisations radicalaires 5-endo par deux approches différentes.

Ces études ont ensuite été appliquées à la synthèse d'un alcaloïde naturel : la lycorine. Cette substance anticancéreuse présente, en effet, un squelette tétracyclique comportant un motif γ -lactame pouvant résulter d'une cyclisation 5-endo.



Application à la synthèse de la lycorine (Chapitre IV).

Enfin, le principal objectif de cette thèse a consisté à mettre en évidence le potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates, notamment de la séquence d'addition radicalaire intermoléculaire puis d'une cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique, au travers la synthèse et le développement de nouveaux analogues des duocarmycines, ayant fait l'objet de tests biologiques afin d'évaluer leur activité cytotoxique.



Synthèse de nouveaux analogues des duocarmycines (Partie II).

Ce manuscrit est donc organisé de la façon suivante :

La première partie est entièrement consacrée aux cyclisations radicalaires *5-endo*.

En introduction, nous présenterons donc quelques exemples de cyclisations radicalaires *5-endo* et plus particulièrement ceux faisant intervenir des radicaux carbamoylméthyles (Chapitre I).

Ensuite seront exposés les différents aspects de la chimie radicalaire du Nickel et nos résultats sur le développement du nouveau système Ni / Cu(OAc)₂ appliqué aux cyclisations *5-endo* (Chapitre II).

La seconde méthode de cyclisation *5-endo* développée à l'aide des xanthates sera ensuite présentée après un bref rappel de la réactivité de ces composés dithiocarbonates (Chapitre III). Nous montrerons ensuite l'application de notre méthodologie à la synthèse de la lycorine (Chapitre IV).

La seconde partie porte sur la synthèse de nouveaux analogues des duocarmycines.

Après la description des duocarmycines et de leurs différentes approches synthétiques (Chapitre V), nous présenterons l'intérêt de la séquence d'addition-cyclisation radicalaire réalisée à l'aide de xanthates et son application à la synthèse de nouveaux noyaux alkylants (Chapitre VI). Enfin, les activités cytotoxiques des analogues des duocarmycines, résultant du couplage des parties alkylantes avec des bras intercalants, seront exposées (Chapitre VII).

Ce travail a fait l'objet de deux publications :

“Influence of Copper (II) Acetate on Ni / AcOH-promoted *5-endo* and *5-exo* Radical cyclisations of Trichloroacetamides.” Cassayre, J., Dauge, D., Zard, S., *Synlett*, **2000**, 4, 471.

“Cytotoxicity evaluation of novel antitumor analogues of duocarmycins synthesised by an original radical sequence.” Dauge, D., Quiclet-Sire, B., Seguin, S., Zard, S., *Org. Biomol. Chem.*, à soumettre.

N.B. : Afin de faciliter la lecture de ce mémoire, les composés seront numérotés en chiffres arabes et en gras, précédés du numéro de chapitre en chiffres romains. Les produits préparés par nos soins seront soulignés.

PARTIE I :

**Cyclisations radicalaires *5-endo-trig*
et application à une approche
synthétique de la lycorine.**

Chapitre I

Cyclisations radicalaires

5-endo-trig.

Cyclisations radicalaires *5-endo-trig*

I. Introduction	25
II. Quelques exemples de cyclisations radicalaires <i>5-endo</i>	26
III. Cas des radicaux carbamoylméthyles	31
III.1. Cyclisation réductrice d'α-halogéno amides induite par Bu ₃ SnH	32
III.2. Cyclisation réductrice d'α-halogéno amides induite par Cu(I).....	38
III.3. Cyclisation oxydante induite par Mn(III).....	40
III.4. Cyclisation oxydante induite par Ru(II).....	42
IV. Conclusions	43

I. Introduction

Depuis de récentes années, les cyclisations radicalaires se sont révélées très utiles pour la synthèse de nombreux composés cycliques et hétérocycliques, et notamment de produits naturels. La cyclisation des radicaux pent-4-ènyles est très intéressante car elle implique la compétition de deux processus non favorables : la cyclisation 4-*exo*-trig et la cyclisation 5-*endo*-trig. Le mode 4-*exo*-trig n'est pas favorable à cause de la tension de cycle et l'ouverture rapide du radical cyclobutylméthyle qui déplace l'équilibre vers le radical pent-4-ènyle. La cyclisation 5-*endo*-trig, quant à elle, est un processus défavorable selon les règles de cyclisation de Baldwin². Ces règles décrivent le mode *endo* ou *exo* de substitutions ou d'additions intramoléculaires en fonction du nombre de chaînons dans le cycle intermédiaire d'après des considérations géométriques et expérimentales. En ce qui concerne les systèmes trigonaux, les cyclisations de 3 à 7 chaînons en *exo* sont considérées comme favorables ainsi que les cyclisations 6 et 7-*endo*. Par contre, les cyclisations 3 à 5-*endo*-trig sont qualifiées de défavorables. Beckwith et ses collaborateurs ont confirmé ce caractère défavorable de la cyclisation 5-*endo* de façon plus spécifique aux réactions radicalaires³. Les nombreux échecs de cyclisation radicalaire 5-*endo*-trig semblaient indiquer que ces réactions étaient interdites.

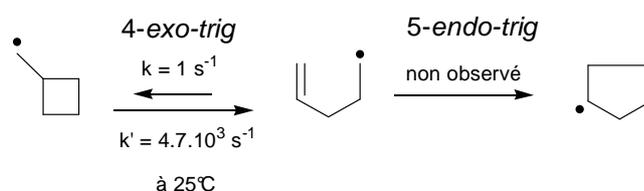


Schéma 1.1 : Compétition entre cyclisation radicalaire 4-*exo* et 5-*endo*.

Cependant, dans des systèmes plus complexes, la cyclisation 5-*endo*-trig peut être rendue possible, soit par des effets électroniques, soit par des contraintes conformationnelles spécifiques. Depuis une dizaine d'années, des exemples de plus en plus nombreux de

² Baldwin, J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 734. Baldwin, J., Cutting, J., Dupont, W., Kruse, L., Silberman, L., Thomas, R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 736.

³ Beckwith, A., Lawrence, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1979**, 1535. Beckwith, A., Phillipou, G., Serelis, A., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2811. Beckwith, A., Schiesser, C., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3925.

cyclisation radicalaire 5-endo-trig tendent à montrer que ce mode de cyclisation, longtemps considéré comme très difficile, possède en fait un réel intérêt, notamment pour la synthèse d'hétérocycles à 5 chaînons. Deux revues récentes consacrées à ce sujet ont été publiées par Ishibashi⁴ et Parsons⁵.

Dans ce qui suit, nous évoqueront seulement quelques exemples de cyclisations radicalaires 5-endo et plus particulièrement celles des radicaux carbamoylméthyles. Nous tâcherons de mettre en évidence les différents paramètres favorisant ce mode de cyclisation.

II. Quelques exemples de cyclisations radicalaires 5-endo

Assez récemment, Murphy a décrit une cyclisation radicalaire 5-endo-trig d'un simple radical alkyle⁶. Le dérivé iodé **I.1**, en présence de tributylétain, conduit au produit bicyclique **I.2** et au produit tricyclique **I.3** avec respectivement 12% et 29% de rendement. Le produit tricyclique résulte d'une cyclisation 5-*exo* suivie d'une cyclisation 5-endo-trig. La fixation conformationnelle semble jouer un rôle très important car seule la forme *cis* du radical intermédiaire peut permettre la formation du composé **I.3**.

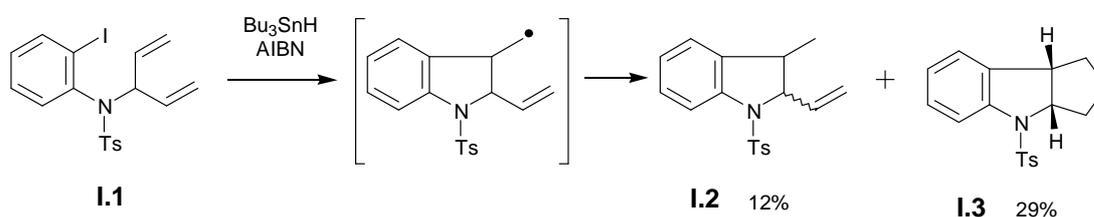


Schéma 1.2 : Influence de la conformation.

Lors de la synthèse de benzofuranochromanes⁷, Balasubramanian et Gopalsamy ont réalisé une cyclisation radicalaire 5-endo-trig d'un radical aryle, issu du dérivé bromé **I.4**. Cette réaction est très favorisée car le radical tertiaire résultant de l'addition est plus stable que le radical aryle de départ. De plus, la présence de l'oxygène au sein du cycle à 5 chaînons, ainsi que la répulsion stérique entre le méthoxy et le groupe naphtyle induisent une géométrie particulièrement favorable à cette réaction.

⁴ Ishibashi, H., Sato, T., Ikeda, M., *Synthesis*, **2002**, 6, 695.

⁵ Parsons, A., *Compte-rendus de l'Académie des Sciences Paris, Chimie*, **2001**, 391.

⁶ Bommeziijn, S., Martin, C., Kennedy, A., Lizos, D., Murphy, J., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3405.

⁷ Gopalsamy, A., Balasubramanian, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 28.

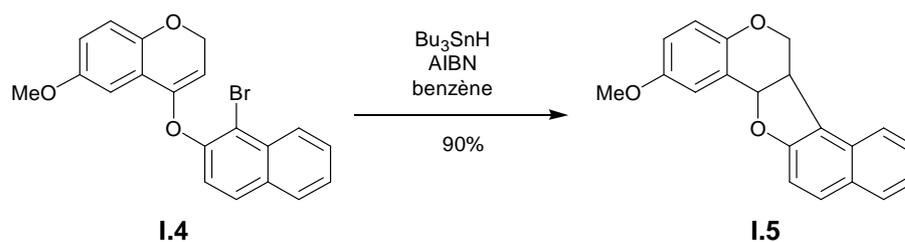


Schéma 1.3 : Synthèse de benzofurochromènes par cyclisation radicalaire 5-endo-trig.

La cyclisation 5-endo est très favorisée par des degrés élevés de substitutions autour du radical formé. En effet, Masuyama⁸ a montré que l'hydroperoxyde de 2-méthylène-cyclopentyle, traité par du sulfate de fer (II) en présence de chlorure de cuivre (II), donne le cyclopentane chloré **I.7** avec un bon rendement de 50%. Les coupures homolytiques consécutives de la liaison O-O et de la liaison C-C sont suivies par la cyclisation 5-endo du radical carboné sur la double liaison activée. Le radical adduit est immédiatement piégé par un atome de chlore. Dans ce cas, la cyclisation 5-endo est donc plus rapide que le transfert de chlore. Par contre, dans le cas du radical benzylique **I.8**, le piégeage par un atome de chlore est beaucoup plus rapide que la cyclisation, ce qui explique l'absence de produit cyclisé.

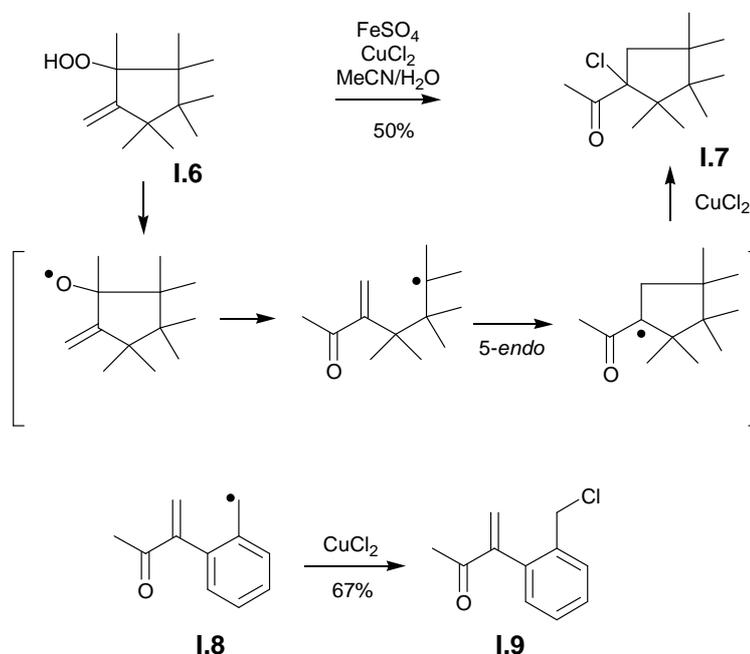


Schéma 1.4 : Exemples de cyclisation 5-endo suivie par un transfert de chlore.

⁸ Nonami, Y., Baran, J., Sosnicki, J., Mayr, H., Masuyama, A., Nojima, M., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4060.

L'influence du degré de substitution autour du radical, imposant une géométrie particulière à la molécule, est également illustrée par la méthode de synthèse de cyclopentanes substitués, avec un contrôle de la stéréochimie relative de quatre centres asymétriques contigus, développé par Malacria⁹. Le radical issu du dérivé silylméthyl bromé **I.10** traité par l'hydruire de tributylétain, subit une cyclisation 5-*exo*-dig suivie d'un transfert d'hydrogène [1,5]. Ce nouveau radical cyclise de façon 5-*endo*-trig pour donner le radical **I.11** qui est réduit par l'hydruire de tributylétain. L'étape clé est donc la cyclisation 5-*endo*-trig, qui se produit malgré la possibilité de deux réactions compétitives de transfert d'hydrogène inter- (voie B) ou intramoléculaire (Voie C). Cette cyclisation bénéficie d'un effet Thorpe-Ingold favorable, induit par les substituants *gem*-isopropyles, puisque la proportion de produit cyclisé baisse considérablement en diminuant la taille de ces groupements.

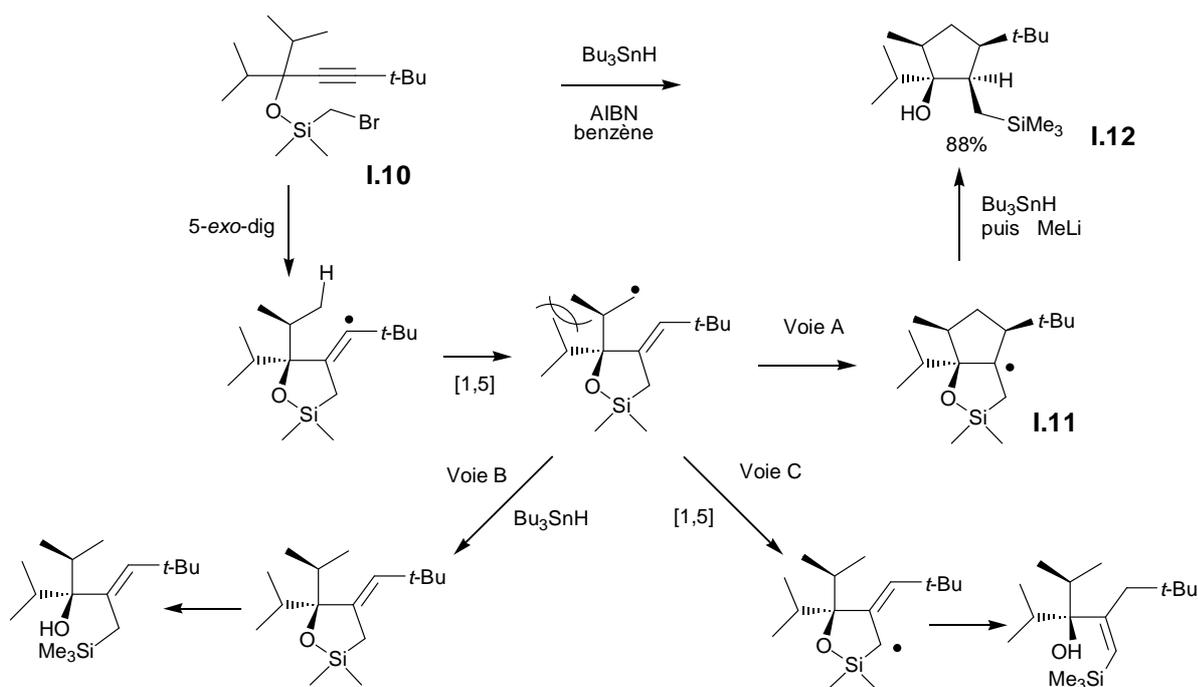


Schéma 1.5 : Synthèse stéréosélective de cyclopentanes par cyclisation 5-*endo*-trig développée par Malacria.

⁹ Bogen, S., Malacria, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3992. Bogen, S., Gulea, M., Fensterbank, L., Malacria, M., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4920.

Des effets électroniques peuvent également être responsables de la régiosélectivité en faveur de la cyclisation 5-endo.¹⁰ En effet, le radical cétyle engendré par réduction monoélectronique de la cétone **I.13** par l'iodure de samarium, conduit à l'hydrobenzindène **I.14**, alors que la cyclisation désirée sur l'arène aurait fourni l'hydrophénalène **I.15**. Malgré le rôle attracteur du complexe de chrome, l'addition du radical cétyle nucléophile sur l'arène est défavorisée à cause de la trop forte densité électronique du noyau aromatique induite par les groupements méthoxy. Ainsi, seul le produit cyclique à 5 chaînons est obtenu.

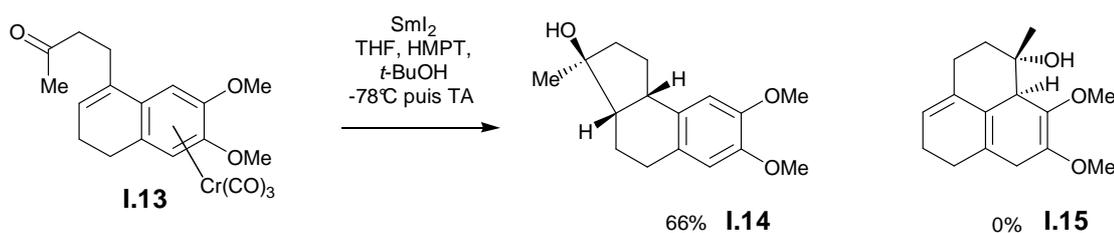


Schéma 1.6 : Influence de la stabilisation du radical intermédiaire sur la cyclisation 5-endo.

La synthèse de cyclopentènediones développée par Eguchi, fait intervenir une cyclisation 5-endo-trig de radicaux acyles¹¹. En effet, un radical cyclobutényleméthyle, issu de la photolyse de l'ester de Barton **I.16** donne, après ouverture du cycle à 4 chaînons, un radical acyle intermédiaire, qui cyclise sur la double liaison terminale pour donner un radical tertiaire. Cette cyclisation bénéficie de facteurs entropiques favorables en raison du degré de liberté limité du substrat. La cyclopentènedione **I.17** est ensuite obtenue après le transfert du groupe thiopyridyle avec l'ester de départ et l'élimination de la thiopyridine.

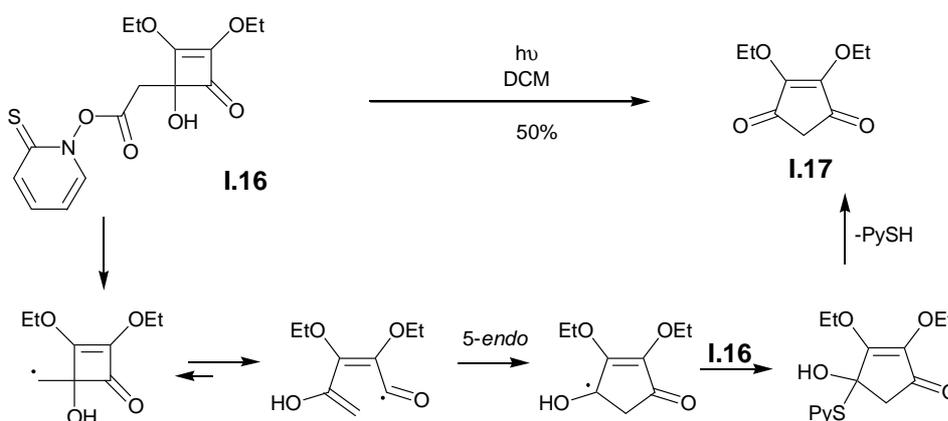


Schéma 1.7 : Synthèse de cyclopentènediones développée par Eguchi.

¹⁰ Schmalz, H., Siegel, S., Bats, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2383.

¹¹ Yamamoto, Y., Ohno, M., Eguchi, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9653.

Cette méthode, développée par Eguchi, peut également être appliquée à la préparation de furanones¹². Un radical alcoxy, engendré par oxydation de l'alcool **I.18** en présence de tétraacétate de plomb, subit une fragmentation impliquant l'ouverture de la cyclobuténone et la formation d'un radical acyle. Celui-ci cyclise selon le mode 5-endo sur la fonction carbonyle pour donner un radical tertiaire stabilisé qui est oxydé par le tétraacétate de plomb pour conduire à l'acétoxyfuranone **I.19** avec 77% de rendement.

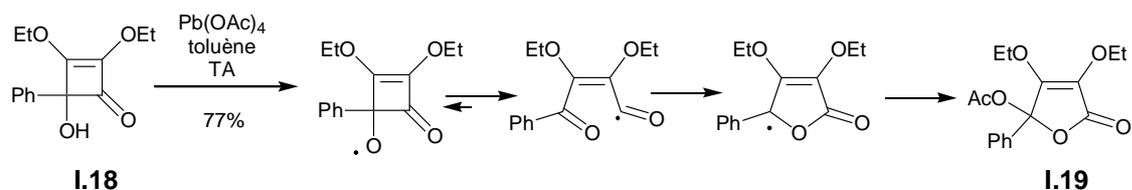


Schéma 1.8 : Synthèse de furanones par oxydation de 4-hydroxycyclobuténones.

La cyclisation 5-endo ne se limite pas aux radicaux carbonés. Les radicaux centrés sur un atome de silicium possèdent une SOMO plus diffuse que leurs analogues carbonés, ce qui leur conférerait une plus grande tolérance sur l'angle d'attaque lors de la cyclisation et expliquerait la possibilité pour le radical 3-butényldiméthylsilyle de cycliser selon le mode *endo*¹³. Clive et son équipe ont mis à profit cette caractéristique des radicaux silylés pour la synthèse stéréosélective de cyclopentanes substitués¹⁴. Cette voie de synthèse implique la cyclisation 5-*exo*-dig d'un radical carboné, le transfert d'hydrogène [1,5] entre le radical vinylique produit et l'hydrogénosilane, puis la cyclisation 5-*endo*-trig du radical silylé obtenu. La longueur accrue des liaisons avec le silicium permet la diminution des contraintes géométriques généralement associées à de telles cyclisations.

¹² Yamamoto, Y., Ohno, M., Eguchi, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9653.

¹³ Cai, Y., Roberts, B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 467.

¹⁴ Clive, D., Cantin, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 319. Clive, D., Yang, W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 1905. Sannigrahi, M., Mayhew, D., Clive, D., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2776.

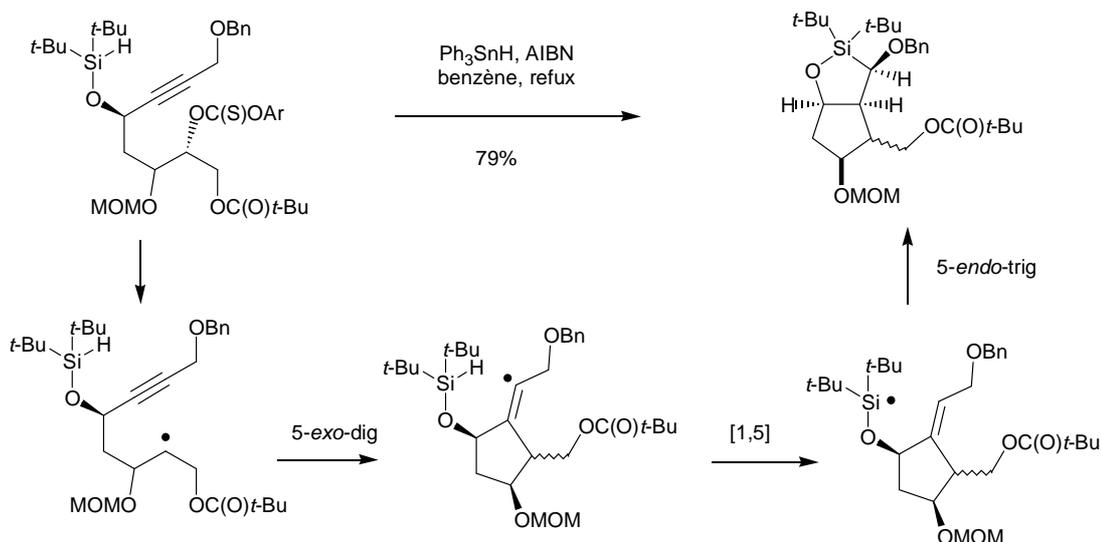
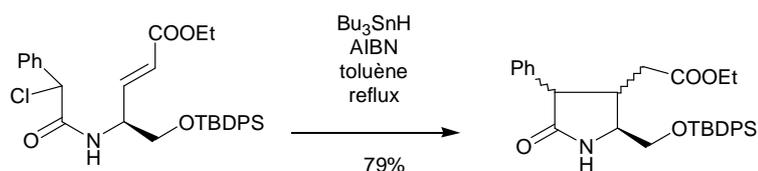


Schéma 1.9 : Cyclisation 5-endo-trig d'un radical silylé réalisée par Clive.

III. Cas des radicaux carbamoylméthyles

La cyclisation radicalaire 5-endo-trig des radicaux carbamoylméthyles offre une nouvelle voie d'accès aux γ -lactames, composés hétérocycliques à 5 chaînons comportant un azote, présents dans de nombreuses substances naturelles biologiquement actives. La plupart des γ -lactames sont en général préparés par la cyclisation radicalaire 5-exo-trig favorable de *N*-allyl halogéno-amides¹⁵.

Schéma 1.10 : Synthèse de γ -lactames par cyclisation radicalaire 5-exo-trig.

¹⁵ Bryans, J., Large, J., Parsons, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3487. Bryans, J., Large, J., Parsons, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2897. Bryans, J., Large, J., Parsons, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2905.

III.1. Cyclisation réductrice d' α -halogéno amides induite par Bu_3SnH

L'équipe d'Ikeda fut la première à réaliser des cyclisations radicalaires 5-endo-trig sur des α -halogéno amides¹⁶. Le radical carbamoylméthyle généré à partir d'hydruure de tributylétain, préfère en effet former le γ -lactame plutôt que de subir la cyclisation 4-exo-trig pourtant plus favorisée d'un point de vue géométrique.

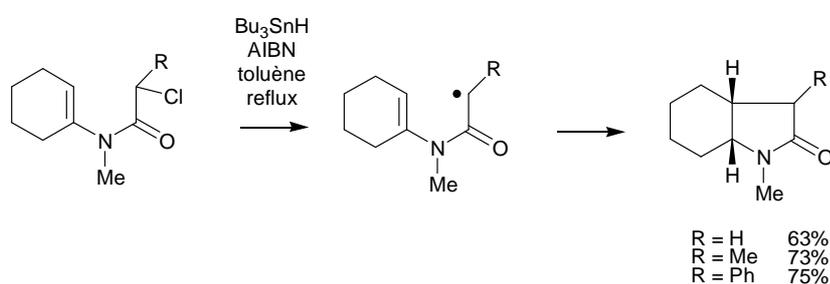


Schéma 1.11 : Synthèse de γ -lactames par Ikeda.

Comme le prouvent les exemples suivants, la présence du groupe carbonyle incorporé dans le cycle à 5 est essentielle pour que la cyclisation puisse avoir lieu.

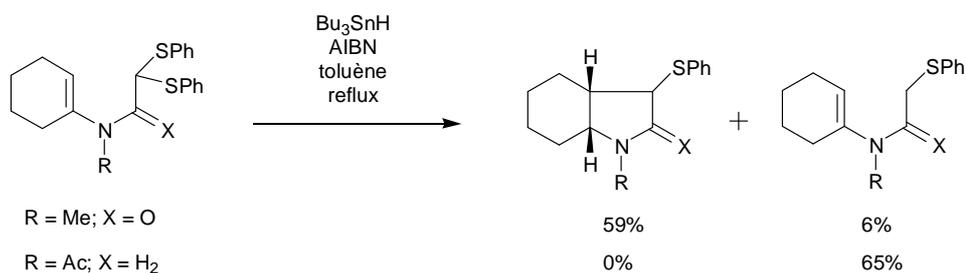


Schéma 1.12 : Importance du groupement carbonyle incorporé dans le cycle à 5.

¹⁶ Ishibashi, H., Nakamura, N., Sato, T., Takeuchi, M., Ikeda, M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1725. Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2399.

La cyclisation 5-endo-trig de radicaux carbamoylméthyles a été utilisée pour la construction du squelette pyrrolidinique, et appliquée à la synthèse de la (±)-cotinine¹⁷. Dans ce cas, la cyclisation *endo* est doublement favorisée par l'accessibilité de la position terminale et par la polarisation de l'oléfine. Le rendement de la réaction radicalaire est alors de 97%.

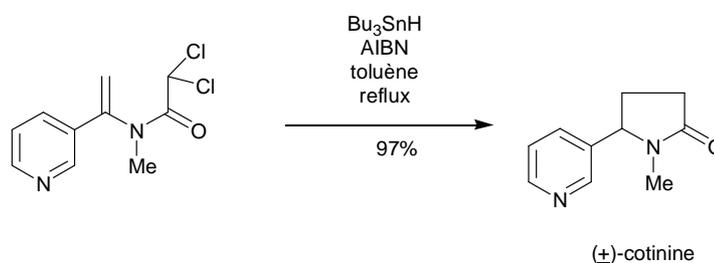


Schéma 1.13 : Synthèse de la (±)-cotinine par cyclisation radicalaire 5-endo-trig.

Afin de synthétiser des pyroglutamates substitués, précurseurs de dérivés d'acides glutamiques et de prolines présentant un intérêt particulier en chimie médicinale, Parsons s'est attaché à étudier la cyclisation radicalaire 5-endo-trig de déshydroalanines¹⁸. Comme pour la synthèse de la (±)-cotinine, la cyclisation 5-endo est favorisée d'une part par l'accessibilité de l'oléfine terminale et d'autre part par la stabilité du radical adduit par un effet capo-datif. Il est cependant intéressant de remarquer que l'efficacité de la réaction dépend en partie de la nature du groupement partant. En effet, la cyclisation d'un chlorure primaire est beaucoup plus efficace qu'un iodure primaire.

¹⁷ Sato, T., Machigashira, N., Ishibashi, H., Ikeda, M., *Heterocycles*, **1992**, 33, 139. Sato, T., Chono, N., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 1115.

¹⁸ Goodall, K., Parsons, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 3257. Goodall, K., Parsons, A., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6739. Parsons, A., *Comptes rendus de l'Académie des Sciences Chimie Paris*, **2001**, 4, 391.

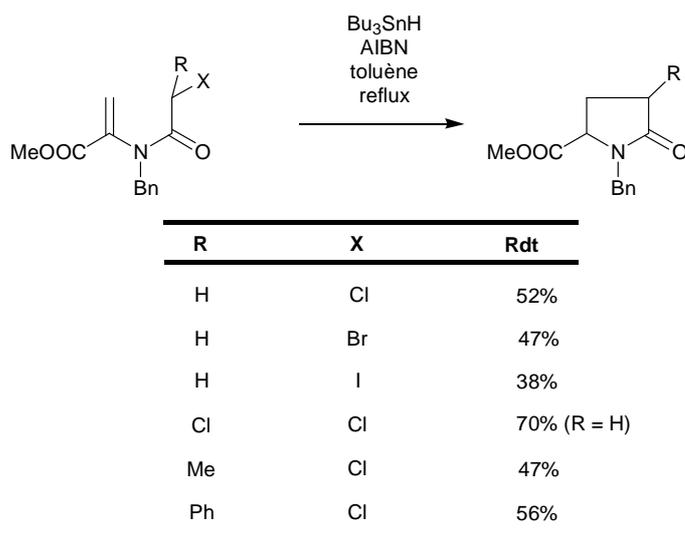


Schéma 1.14 : Etude de réactivité réalisée par Parsons.

Ishibashi a également rencontré ce phénomène lors de la cyclisation de dérivés cyclohexényles¹⁹.

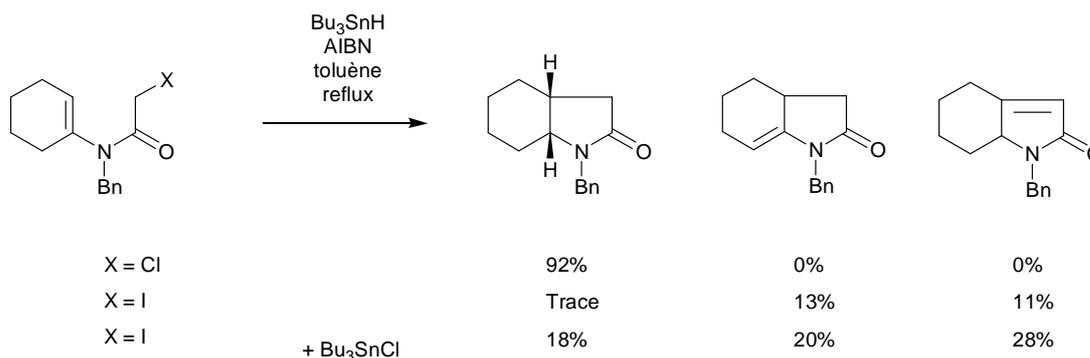


Schéma 1.15 : Etude de réactivité réalisée par Ishibashi.

Cette différence de réactivité entre le dérivé iodé et le dérivé chloré peut s'expliquer par des effets de conformères. En effet, les rotamères *syn* présentent une répulsion stérique entre le groupe *N*-cyclohexényle et l'halogène. Cependant, pour le rotamère *anti* du dérivé chloré, la répulsion stérique entre les groupes *N*-benzyle et chloroacétyle est plus importante et déplace donc l'équilibre vers le rotamère *syn*, qui peut cycliser selon le mode 5-endo. La longueur de la liaison C-I étant plus grande que celle de la liaison C-Cl, la répulsion stérique entre les

¹⁹ Ishibashi, H., Matsukida, H., Toyao, A., Tamura, O., Takeda, Y., *Synlett.*, **2000**, 1497. Tamura, O., Matsukida, H., Toyao, A., Takeda, Y., Ishibashi, H., en sousmission. Ishibashi, H., Sato, T., Ikeda, M., *Synthesis*, **2002**, 6, 695.

groupements *N*-benzyle et iodoacétyle est légèrement plus faible. Ainsi, une plus grande proportion de dérivé iodé se trouve dans la conformation *anti* non favorable à la cyclisation 5-*endo*, ce qui explique le plus faible rendement de cyclisation. La réaction peut toutefois être améliorée en ajoutant du chlorure de tributylétain, comme acide de Lewis. Celui-ci se coordine avec l'oxygène du carbonyle et entraîne une forte répulsion stérique entre les groupes *N*-cyclohexenyle et l'oxygène coordonné dans le rotamère *anti*-Sn, ce qui déplace l'équilibre vers le rotamère *Syn*-Sn favorable pour la cyclisation 5-*endo*.

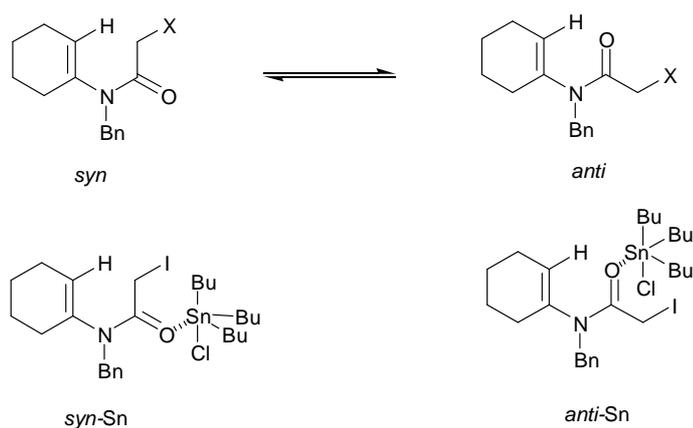


Schéma 1.16 : Influence des conformères sur la cyclisation 5-*endo* réalisée par Ishibashi.

Plusieurs exemples montrent que la cyclisation 5-*endo* peut être impliquée dans des cascades radicalaires. En effet, Ikeda²⁰ a synthétisé le perhydroerythrinane **I.21** grâce à une cyclisation 5-*endo* suivie d'une cyclisation 6-*endo*-trig. Cette séquence permet de constater que la cyclisation 5-*endo* est plus favorable que la cyclisation 6-*exo* dans ce cas.

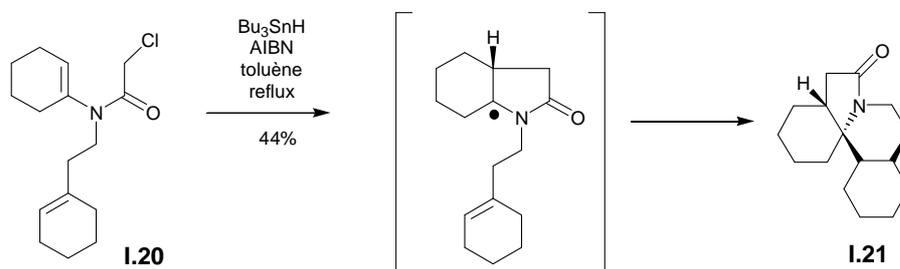


Schéma 1.17 : Cascades radicalaires faisant intervenir une cyclisation 5-*endo*-trig réalisée par Ikeda.

²⁰ Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2406.

Cette observation est confirmée par les exemples développés par Parsons²¹. Les α -iodo amides **I.22** et **I.24** conduisent aux produits bicycliques **I.23** et **I.25** grâce à une cascade radicalaire. Le premier dérivé **I.22** subit tout d'abord une cyclisation 5-endo puis une cyclisation 6-endo plus favorable que la cyclisation 5-exo qui est réversible, pour donner l'indolizidinone **I.23**, le produit thermodynamiquement le plus stable. Par contre, le second dérivé **I.24** cyclise selon un mode 5-endo pour donner un radical préférant cycliser de façon 5-exo car le radical engendré est stabilisé électroniquement par mésomérie avec la cétone. La pyrrolizidinone **I.25**, produit cinétique, est alors obtenue.

Ces séquences radicalaires sont très efficaces car les cyclisations sont plus favorisées d'un point de vue entropique que la réduction intermoléculaire par l'hydruire de tributylétain.

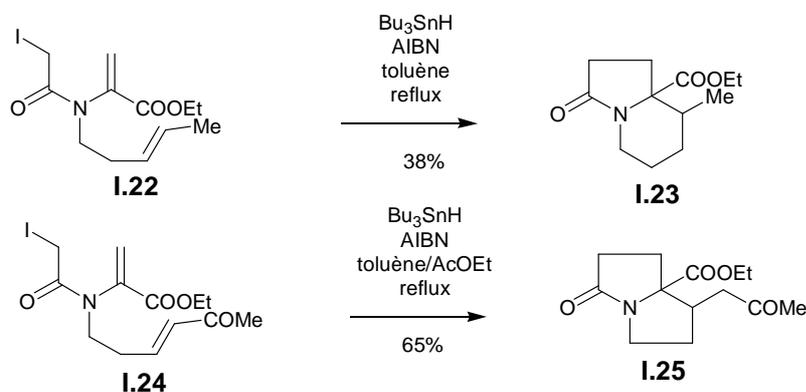


Schéma 1.18 : Cascades radicalaires faisant intervenir une cyclisation 5-endo-trig réalisée par Parsons.

Récemment, Ishibashi et Ikeda²² ont mis en évidence la préférence cinétique pour la cyclisation 4-exo, en étudiant l'influence des substituants autour du centre radicalaire. Dans le cas du chloroacétamide dont R = H, la cyclisation 4-exo conduit à un radical benzylique plus stable que le radical carbamoylméthyle initial, de telle sorte que la réduction du radical cyclisé est plus rapide que la réouverture du cycle à quatre chaînons, ce qui explique l'obtention de β -lactames. A l'opposé, lorsque le radical carbamoylméthyle initial est stabilisé par des substituants, l'ouverture du cycle à quatre chaînons est rapide et la cyclisation 5-endo conduit

²¹ Baker, S., Parsons, A., Pons, J., Wilson, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 38, 7197. Baker, S., Burton, K., Parsons, A., Pons, J., Wilson, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 427.

²² Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2399. Ikeda, M., Ohtani, S., Yamamoto, T., Sato, T., Ishibashi, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1763.

alors au radical α -acylamino plus stable qui est finalement réduit par l'hydruure de tributylétain. L'étude de l'influence de la température sur la régiosélectivité de la réaction a également permis la confirmation du caractère thermodynamique de la cyclisation 5-endo-trig. En effet, au reflux du benzène (80°C), le bromoacétamide **I.26** conduit majoritairement au β -lactame correspondant, alors qu'au reflux du toluène (110°C), la sélectivité est inversée en faveur du γ -lactame issu de la cyclisation 5-endo.

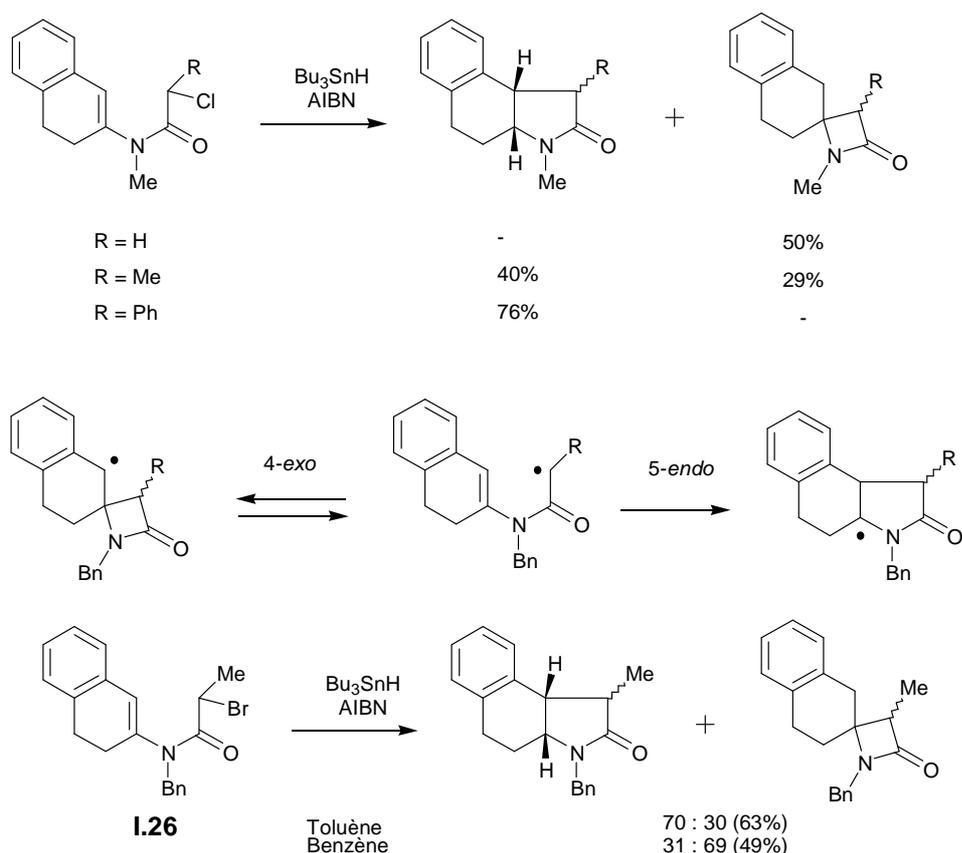


Schéma 1.19 : Compétition entre les cyclisations 4-*exo* et 5-*endo*.

Ces résultats, confirmant le caractère cinétique de la cyclisation 4-*exo*, ont incité Ikeda et son équipe à développer une procédure permettant la synthèse de β -lactames à température ambiante, en utilisant le couple triéthylborane / oxygène. Le trichloroacétamide **I.27** est ainsi converti en spiro- β -lactame **I.29** après cyclisation 4-*exo* et réaction du radical adduit avec l'oxygène. Au reflux du toluène, ce même trichloroacétamide fournit exclusivement le γ -lactame insaturé **I.28** après cyclisation 5-*endo* et expulsion d'un radical benzénethiyle.

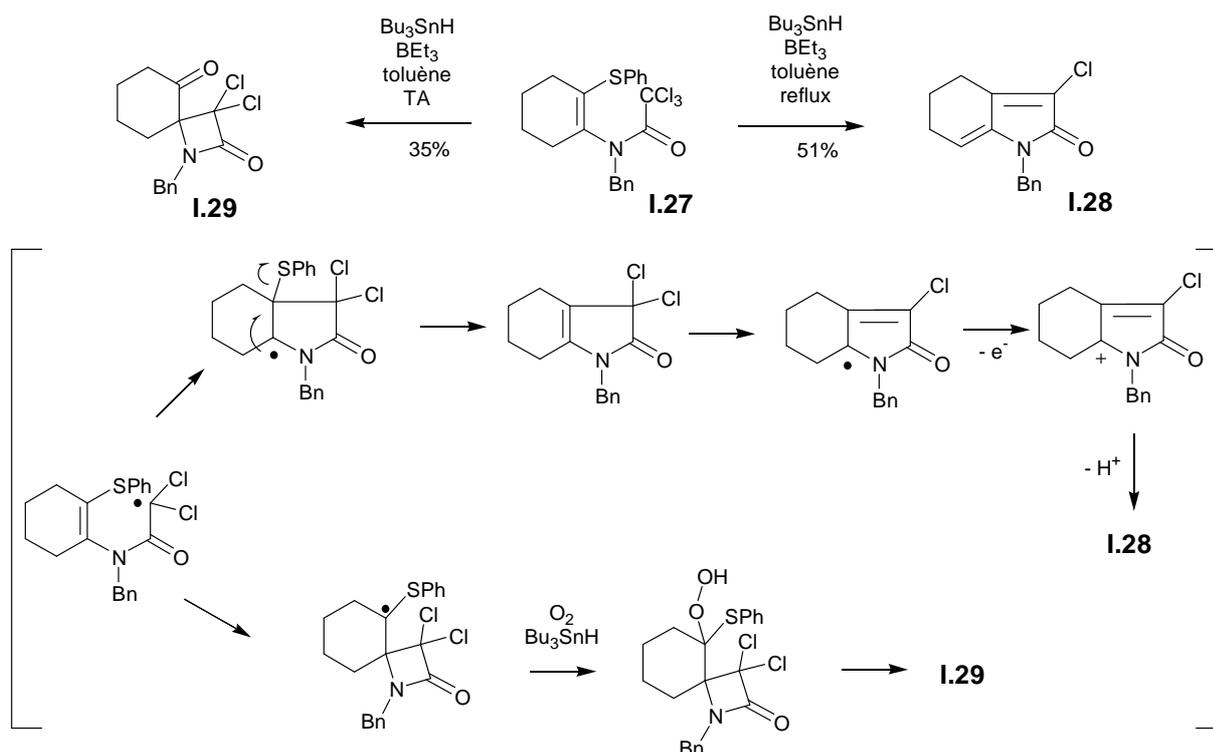


Schéma 1.20: Influence de la température sur la régiosélectivité de la cyclisation du radical carbamoylméthyle.

III.2. Cyclisation réductrice d' α -halogéno amides induite par Cu(I)

Les réactions de transfert d'halogène induites par le cuivre (I) offrent un intérêt particulier aux cyclisations radicalaires. En effet, ces réactions nécessitent seulement une quantité catalytique de cuivre (I), peu coûteux, pour donner des produits cycliques pouvant être fonctionnalisés grâce à la conservation d'un halogène. Le mécanisme de ces réactions fait intervenir la coupure homolytique de la liaison de faible énergie C-X, par transfert monoélectronique du chlorure de cuivre. Le radical engendré peut cycliser pour donner un radical adduit pouvant arracher un atome de chlore au chlorure de cuivre (II), régénérant ainsi le chlorure de cuivre (I). Les réactions redox sont généralement réalisées en présence d'amines, telles que la bipyridine, capables de coordonner et solubiliser le chlorure de cuivre (I), ainsi que de réduire les potentiels redox pour que les réactions puissent être réalisées à des températures raisonnables ($<150^\circ\text{C}$).

Lorsque le trichloroacétamide **I.30** est traité avec du chlorure de cuivre (I) et de la bipyridine, le diène chloré **I.31** est obtenu avec un excellent rendement²³. Le processus de cette réaction semble passer par un mécanisme à la fois radicalaire et ionique. Après cyclisation radicalaire 5-endo, le radical tertiaire formé est oxydé par le cuivre (II). La déprotonation de l'ion *N*-acyliminium résultant conduit à un dérivé insaturé intermédiaire qui, suite à la perte d'acide chlorhydrique, donne le diène **I.31**.

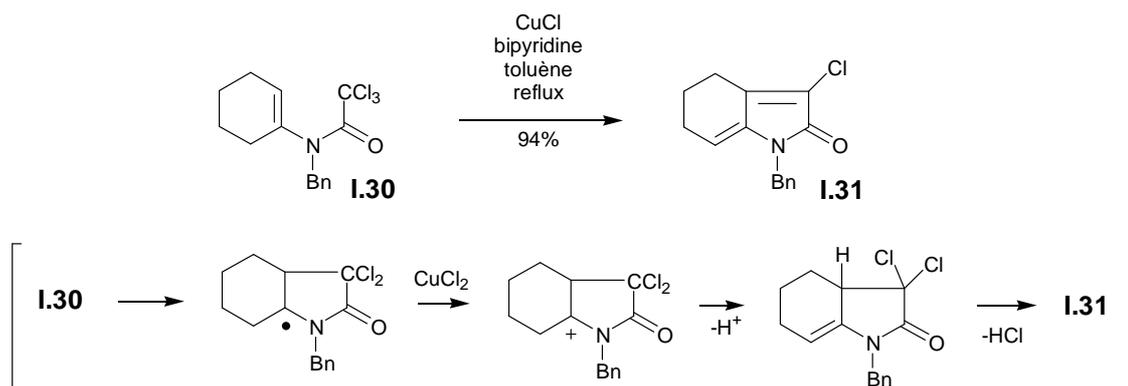


Schéma 1.21 : Exemple de cyclisation radicalaire 5-endo-trig induite par le cuivre (I).

De la même manière, les indolones **I.33** et **I.34** peuvent être obtenues avec de bons rendements, à température ambiante, à partir du dérivé bromé **I.32** en présence de chlorure de cuivre (I) et de tris[2-diméthylamino]éthyl amine (Me₆-triène)²⁴.

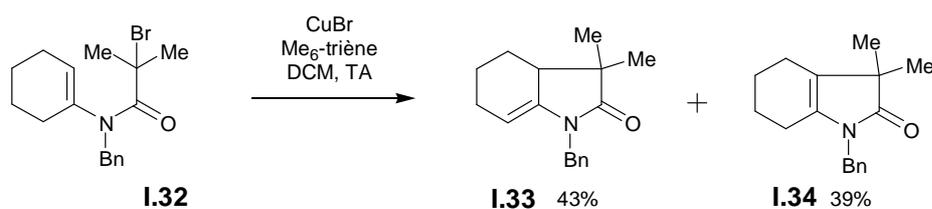


Schéma 1.22 : Préparation d'indolones réalisée par Clark.

²³ Davies, D., Kapur, N., Parsons, A., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3941. Davies, D., Kapur, N., Parsons, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8615.

²⁴ Clark, A., Dell, C., Ellard, J., Hunt, N., McDonagh, J., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8619.

III.3. Cyclisation oxydante induite par Mn(III)

L'acétate de manganèse (III) permet aux β -cétos, aux esters maloniques et aux β -amino esters de générer des produits fonctionnalisés par des réactions inter- ou intramoléculaires. L'utilisation d'acétate de manganèse (III) pour engendrer des radicaux est avantageuse par rapport à l'utilisation de l'hydrure de tributylétain car elle permet l'obtention de produits fonctionnalisés (en général formation d'une double liaison) après la formation d'une liaison C-C. Cet avantage a incité Parsons à développer une méthode de synthèse des γ -lactames fonctionnalisés à partir de β -amino esters par cyclisation radicalaire 5-endo-trig oxydante induite par le manganèse²⁵. Ainsi, le transfert monoélectronique du manganèse permet la formation du radical en position α de l'amide et de l'ester. Ce radical cyclise de façon 5-endo pour donner le radical tertiaire qui est oxydé par le manganèse (III). L'ion *N*-acyliminium engendré subit alors une déprotonation pour donner l'alcène intermédiaire. La génération d'un nouveau radical en α de l'ester puis l'oxydation sont suivies d'une déprotonation pour conduire au diène **I.36**. Cette réaction nécessite donc quatre équivalents d'acétate de manganèse (III).

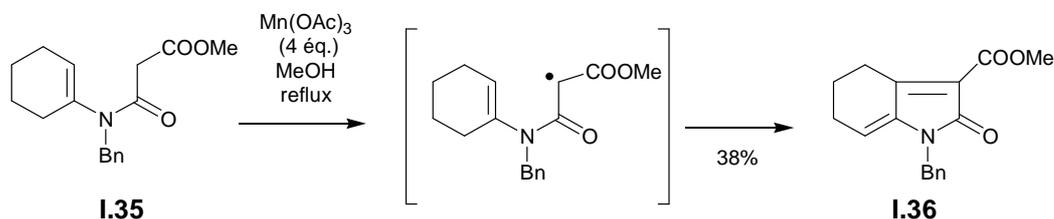


Schéma 1.23 : Méthode développée par Parsons pour la synthèse de γ -lactames fonctionnalisés.

Comme le montre l'exemple suivant, l'addition d'acétate de cuivre (II) et le remplacement de l'ester par un groupe thiométhyle permettent d'améliorer significativement le rendement de la cyclisation 5-endo. La réaction de l' α -(méthylthio)acétamide **I.37** en présence d'acétate de manganèse conduit à un mélange du produit bicyclique **I.38** et du dérivé de l'erythrine **I.39** avec des rendements respectifs de 39% et 52%. Soumis à des conditions réactionnelles similaires, le dérivé **I.38** peut être converti en composé **I.39**. L'addition d'acide acétique suivie par le transfert monoélectronique de l'énol **I.40** conduit au radical-cation **I.41** qui

²⁵ Davies, D., Kapur, N., Parsons, A., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4397.

cyclise de façon ionique ou radicalaire pour donner le composé **I.39** après réaromatisation du système.

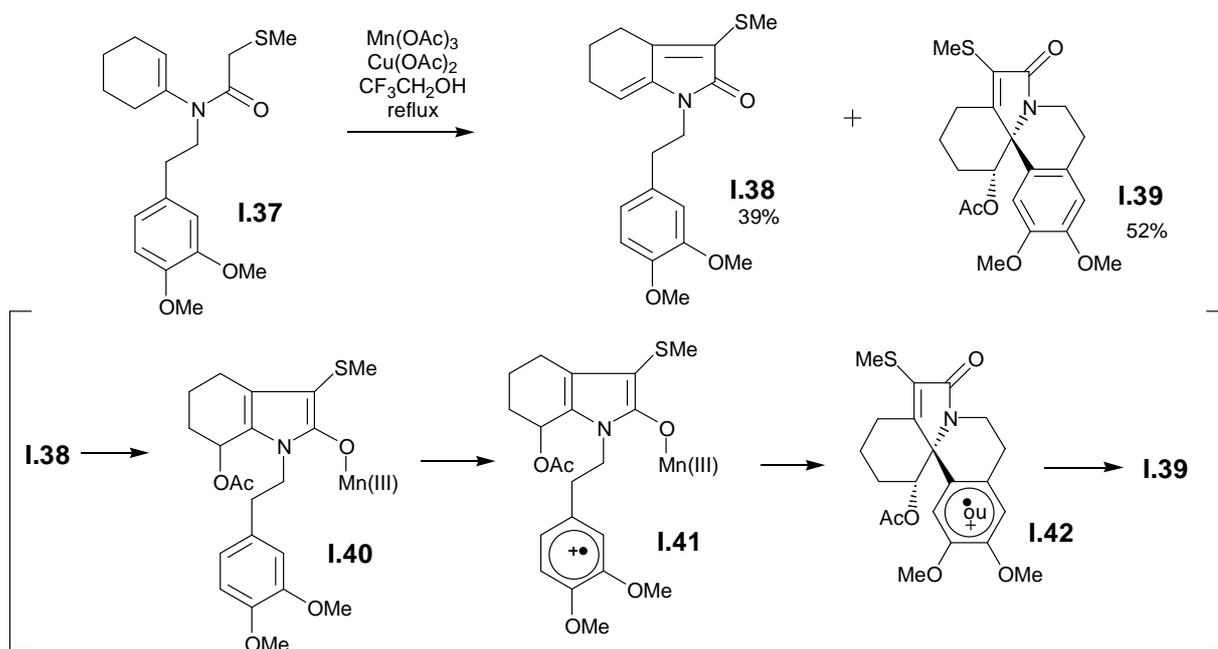
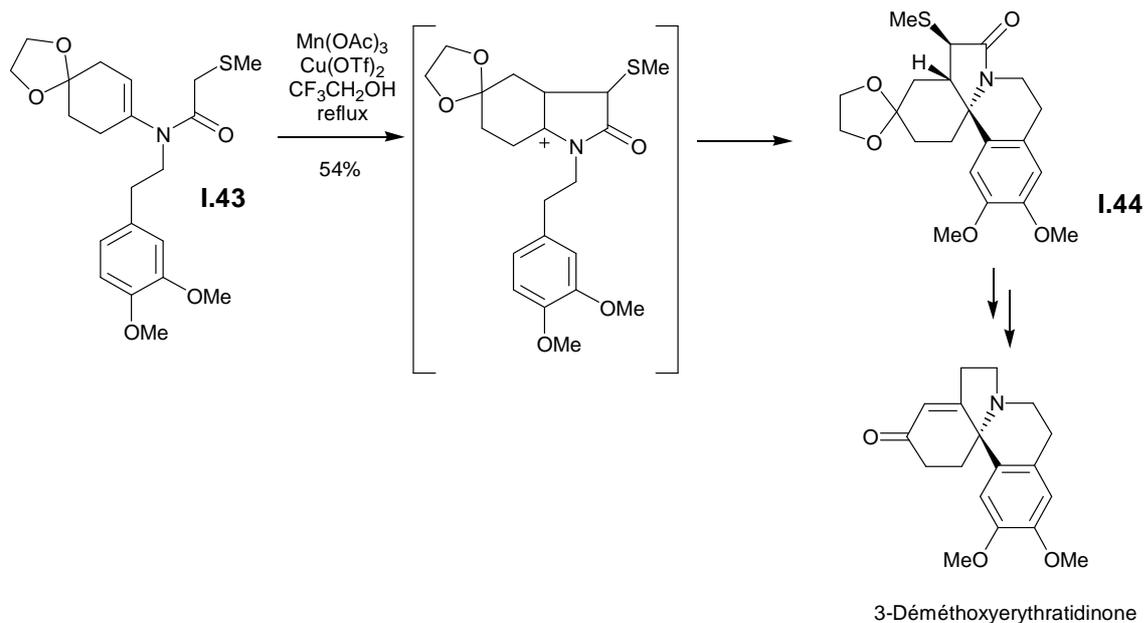


Schéma 1.24 : Synthèse d'un dérivé de l'erythrine.

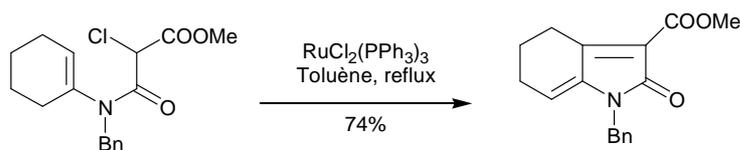
Le remplacement de l'acétate de cuivre (II) par le triflate de cuivre (II) permet un accès plus direct au composé **I.44**, intermédiaire clé pour la synthèse de la 3-déméthoxyerythratidinone, alcaloïde naturel de la famille des erythrines, réalisée par Ishibashi²⁶. Dans ce cas, le second cycle est formé par l'attaque électrophile sur le noyau aromatique avec un rendement de 54%.

²⁶ Toyao, A., Chikaoka, S., Takeda, Y., Tamura, O., Muraoka, O., Tanabe, G., Ishibashi, H., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1729.



III.4. Cyclisation oxydante induite par Ru(II)

Le dichlorotris(phénylphosphine)ruthénium (II) peut également être employé pour réaliser des cyclisations radicalaires 5-endo-trig à partir d'énamides, selon le même mécanisme que les réactions induites par le chlorure de cuivre (I), comme le prouve l'exemple suivant réalisé par Parsons.



Cependant, la régiosélectivité dépend fortement du complexe métallique utilisé²⁷. En effet, le trichloroacétamide **I.45**, en présence de chlorure de cuivre (I) conduit exclusivement au γ -lactame issu de la cyclisation 5-endo, alors qu'en présence du complexe de ruthénium, seul le β -lactame résultant de la cyclisation 4-exo est obtenu. Cette différence de réactivité est liée essentiellement à la solubilité des complexes métalliques.

²⁷ Bryans, J., Chessum, N., Parsons, A., Ghelfi, F., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2901.

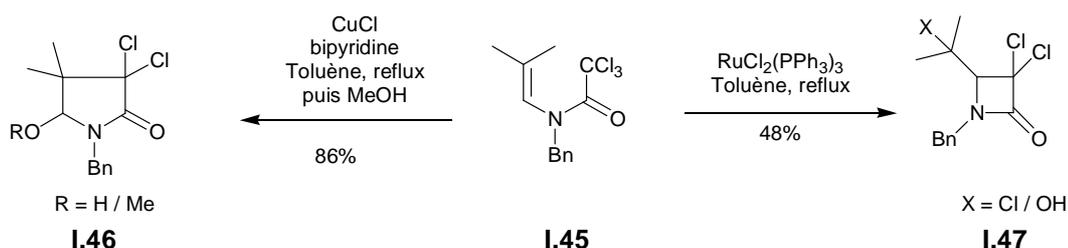


Schéma 1.27 : Changement de régiosélectivité induit par le complexe de ruthénium (II).

IV. Conclusions

Les différents exemples précédemment cités illustrent bien la potentialité des cyclisations radicalaires 5-endo-trig. Dans ce chapitre, seules les cyclisations des radicaux carbamoylméthyles sur des liaisons C=C ont été évoquées mais ce type de cyclisation peut également être effectué avec des radicaux de nature différente tels que les radicaux 4-pentényles, α -amidoyles, vinyliques, acyles ou bien des radicaux centrés sur un atome de soufre ou de silicium, sur des liaisons C=C, C=O ou C=N.

Bien que ce mode de réaction soit considéré comme défavorable selon les règles de Baldwin, de nombreux facteurs, tels que la géométrie de la molécule, la stabilisation du radical intermédiaire et la température, peuvent inverser cette tendance.

Dans une étude récente, Chatgililoglu remet en cause les règles établies par Baldwin²⁸. Selon lui, en absence d'effets stériques et conformationnels, la cyclisation *endo* pour former des cycles à 5 chaînons est beaucoup plus favorisée que la cyclisation 4-*exo*, non seulement d'un point de vue thermodynamique mais également cinétique. En présence d'un substituant sur la double liaison capable de délocaliser le radical dans l'état de transition 4-*exo*, les deux modes de cyclisations seraient alors comparables cinétiquement. La cyclisation radicalaire 5-*endo*-trig ne serait donc pas un processus si défavorable.

Dans le cadre de la recherche de nouvelles méthodologies en chimie radicalaire, nous nous sommes particulièrement intéressés au développement de deux systèmes complémentaires permettant de réaliser des cyclisations 5-*endo* de radicaux carbamoylméthyles. Ces radicaux

²⁸ Chatgililoglu, C., Ferreri, C., Guerra, M., Timokhin, V., Froudakis, G., Gimisis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10765.

peuvent être engendrés soit par réduction induite par le nickel, soit par des xanthates. Ces deux approches vont être abordées par la suite.

Le chapitre suivant sera consacré aux cyclisations radicalaires de di- et trichloroacétamides induites par le nickel. Après avoir présenté les travaux ayant permis la découverte du système Ni / AcOH ainsi que son application à la synthèse de γ -lactames, d'indolones et de β -lactames, la cyclisation 5-endo induite par le nickel sera abordée.

Ensuite notre travail concernant la découverte et le développement d'un nouveau couple Ni / Cu(OAc)₂, pour réaliser des cyclisations 5-endo, ainsi que son extension aux cyclisations 5-exo seront exposés.

Chapitre II

Cyclisations radicalaires induites par le Nickel.

Cyclisations radicalaires induites par le Nickel.

I. Chimie radicalaire du Nickel	49
I.1. Découverte du système Ni / AcOH	49
I.2. Synthèse de γ -lactames par cyclisation radicalaire 5- <i>exo</i>	51
I.3. Cyclisation sur un noyau aromatique	55
I.4. Synthèse de β -lactames par cyclisation radicalaire 4- <i>exo</i>	57
I.5. Compétition entre cyclisation 4- <i>exo</i> et 5- <i>endo</i>	59
I.6. Cyclisation radicalaire 5- <i>endo</i> induite par le Nickel	61
II. Cyclisations radicalaires induites par le couple Ni / Cu(II).....	67
II.1. Cyclisation radicalaire 5- <i>endo</i>	67
II.2. Cyclisation radicalaire 5- <i>exo</i>	74
III. Conclusion	76

I. Chimie radicalaire du Nickel

I.1. Découverte du système Ni / AcOH

Le succès d'une réaction radicalaire par réduction repose sur un choix pertinent d'un métal et d'un substrat. La formation d'un radical nécessite un transfert monoélectronique entre ces deux espèces mais le pouvoir réducteur du métal doit néanmoins être limité afin qu'un second transfert électronique, conduisant au produit de réduction à deux électrons, soit suffisamment retardé pour permettre au radical d'être engagé dans des séquences rapides de type cyclisation ou fragmentation.

Au laboratoire, différentes méthodes de formation de radicaux iminyles à partir d'oximes et d'esters d'oximes ont été envisagées. Le transfert monoélectronique sur ces composés engendre un radical anion qui se fragmente pour donner un anion porté par l'oxygène, plus électronégatif que l'azote, ainsi qu'un radical iminyle pouvant subir diverses réactions radicalaires (Voie a). Seulement, si le transfert du second électron est trop rapide, le radical iminyle est réduit en anion imidure pouvant conduire à une cétone par protonation puis hydrolyse (Voie b). La deuxième réduction monoélectronique est encore plus facile que pour les radicaux carbonés car l'azote est plus électronégatif que le carbone.

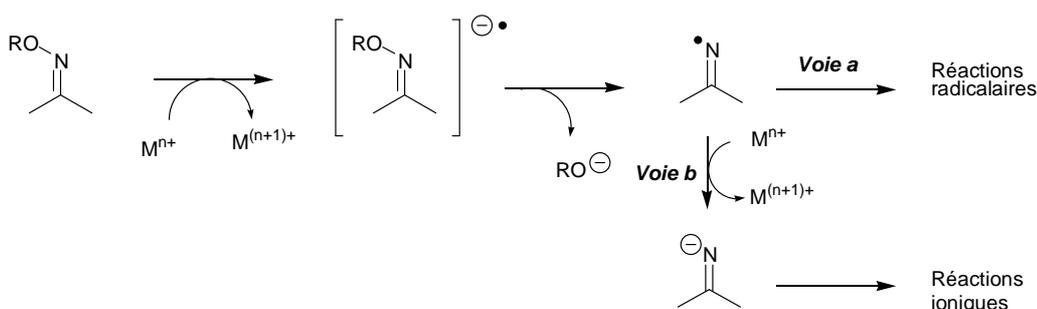


Schéma 2.1 : Formation de radicaux iminyles par réduction d'oximes et réaction de compétition.

Afin d'épimériser le carbone C13 β de 17-cétostéroïdes *via* des radicaux iminyles, Anne-Marie Schiano a recherché le meilleur réducteur possible et mis au point les conditions opératoires optimales²⁹. Dans un premier temps, le fer a été choisi comme réducteur, pour ses propriétés réductrices relativement douces. L'oxime de l'androsténone, traitée par un excès de

²⁹ Schiano, A., *Thèse de Doctorat*, 1994, Université Paris-Sud.

fer dans un mélange d'anhydride acétique et d'acide acétique, a conduit aux deux épimères dans un rapport 3 : 1. Le remplacement du fer par du cobalt, du samarium, du cuivre du chrome ou du manganèse n'a pas permis l'obtention (ou seulement en très faible quantité) du produit épimérisé. Par contre, lorsque le nickel, métal encore moins réducteur que le fer, activé par l'acide acétique, est utilisé, l'épimère C13 α non naturel du cétostéroïde est obtenu majoritairement (13 α / 13 β : 12 / 1.5) après hydrolyse de l'énamide intermédiaire³⁰.

Cette méthode pratique d'épimerisation des 17-cétostéroïdes passe par la formation d'un radical iminyle par réduction monoélectronique de l'acétate d'oxime. La seconde réduction étant lente, le radical iminyle se fragmente pour donner un nitrile et un radical tertiaire stabilisé centré en position 13. Ce nouveau radical cyclise selon le mode 5-*exo* sur la fonction nitrile pour reformer le squelette du stéroïde, mais cette fois avec une jonction *cis*, car le processus est sous contrôle thermodynamique. Ainsi, l'isomère α le plus stable est obtenu après réduction, protonation et hydrolyse avec 64% de rendement.

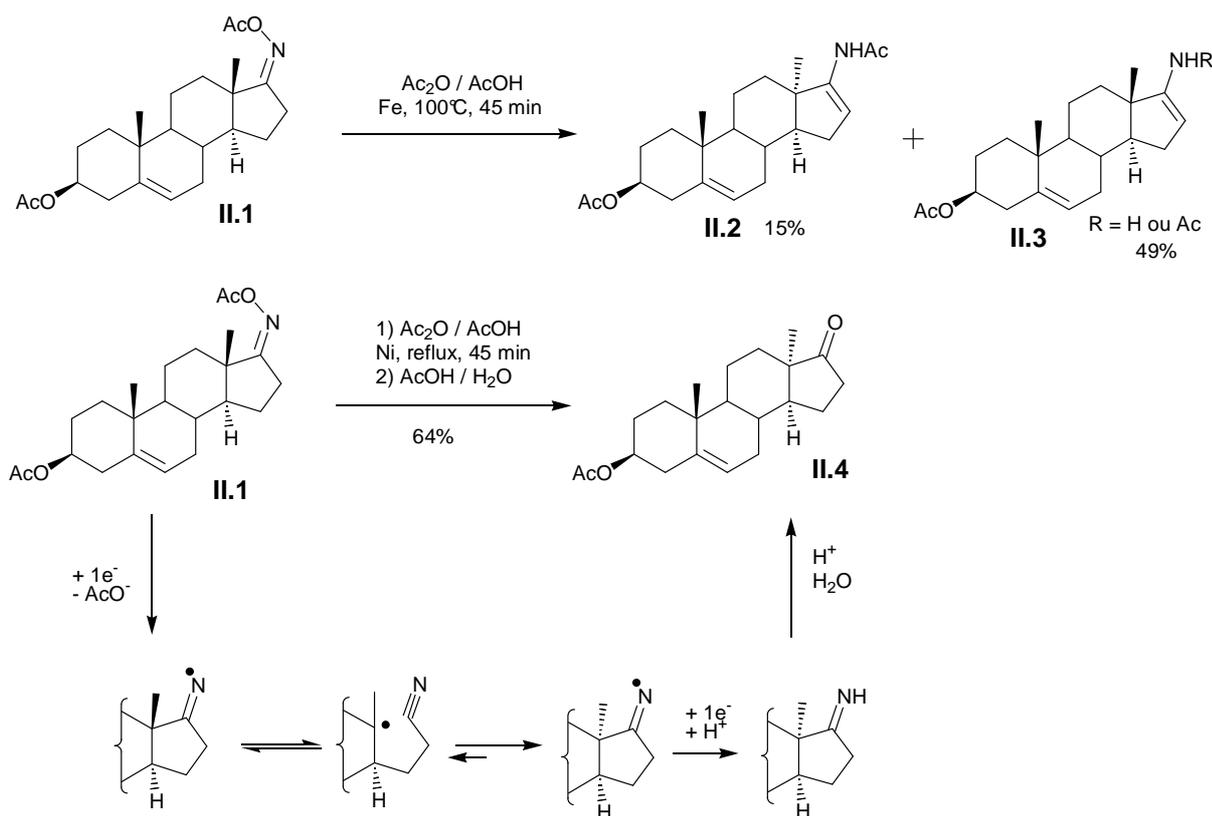


Schéma 2.2 : Epimérisation d'un 17-cétostéroïde par fragmentation-cyclisation d'un radical iminyle.

³⁰ Boivin, J., Schiano, A., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7849.

Le nickel en poudre est le meilleur compromis pour accomplir cette transformation. Il est suffisamment réducteur pour engendrer le radical iminyle mais assez sélectif pour éviter au maximum le transfert prématuré du second électron.

L'application du système nickel / acide acétique ne se limite pas à la formation de radicaux iminyles. Elle s'est révélée être la méthode la plus utile pour la production de radicaux carbonés pour la synthèse de lactames fonctionnalisés.

I.2. Synthèse de γ -lactames par cyclisation radicalaire 5-*exo*

Les di- et trichloroacétamides sont des substrats bien adaptés aux réactions de réduction grâce à la facilité de formation du radical centré sur le carbone portant les chlores. Le radical carbamoyldichlorométhyle est moins sensible à une seconde réduction du fait de sa stabilisation par les substituants présents autour.

Ces précurseurs ont été utilisés dans de nombreuses réactions de cyclisation induites par des métaux, tels que l'hydruure de tributylétain, le chlorure de cuivre ou des complexes de ruthénium (II). L'étape de terminaison est soit un transfert d'hydrogène, soit un transfert d'atome. Comme pour la cyclisation radicalaire 5-*endo*, la présence de rotamères influence la cyclisation 5-*exo*³¹. En effet, seul le rotamère *anti* est capable de cycliser. Des températures élevées, ou un radical ayant une durée de vie importante sont donc nécessaires.

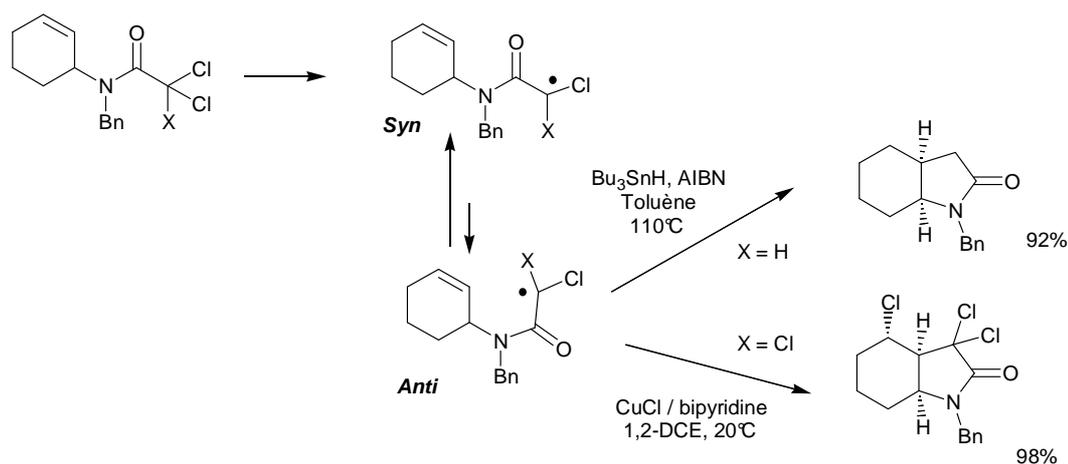


Schéma 2.3 : Exemples de cyclisation radicalaire 5-*exo* de di- et trichloroacétamides.

³¹ Stork, G., Mah, R., *Heterocycles*, **1989**, 28, 723.

En 1993, Ozaki et ses collaborateurs ont montré la possibilité de cycliser des bromoacétamides allyliques en présence d'un complexe de Nickel (II) comme agent réducteur³². Celui-ci est utilisé en quantité catalytique et régénéré par électrolyse.

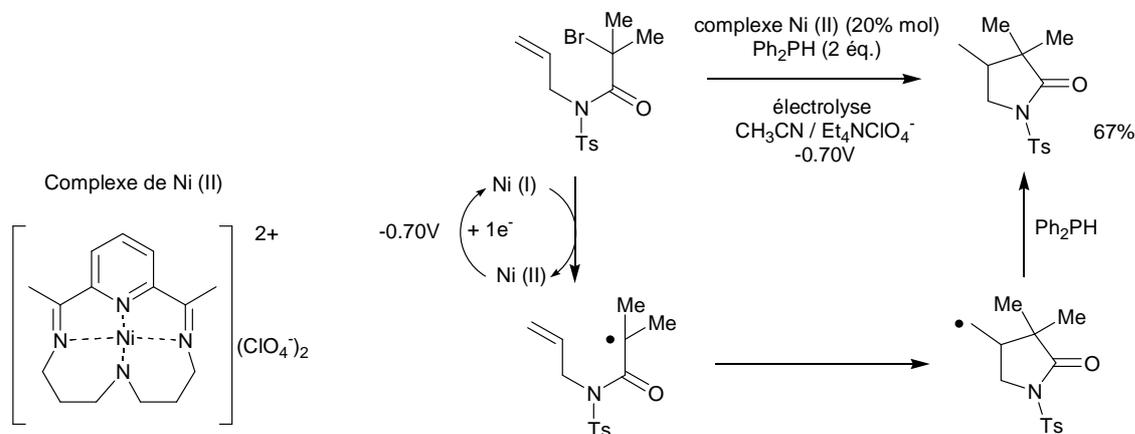


Schéma 2.4 : Cyclisation réductrice d'un bromoacétamide catalysée par un complexe de Ni (II).

A la même période, les premiers exemples de cyclisation radicalaire de trichloroacétamides allyliques induite par le nickel en poudre ont été réalisés au laboratoire par Mohamed Yousfi³³.

Le trichloroacétamide de la *N*-allylamine **II.5**, chauffé en présence d'un excès de nickel et d'acide acétique dans l'isopropanol à reflux, a permis l'obtention du lactame dichloré **II.9** avec 56% de rendement. L'ajout d'un meilleur donneur d'hydrogène que l'isopropanol, tel que le *ter*-dodécanthiol, dans le milieu améliore l'étape de terminaison. Le lactame est alors obtenu avec 76% de rendement.

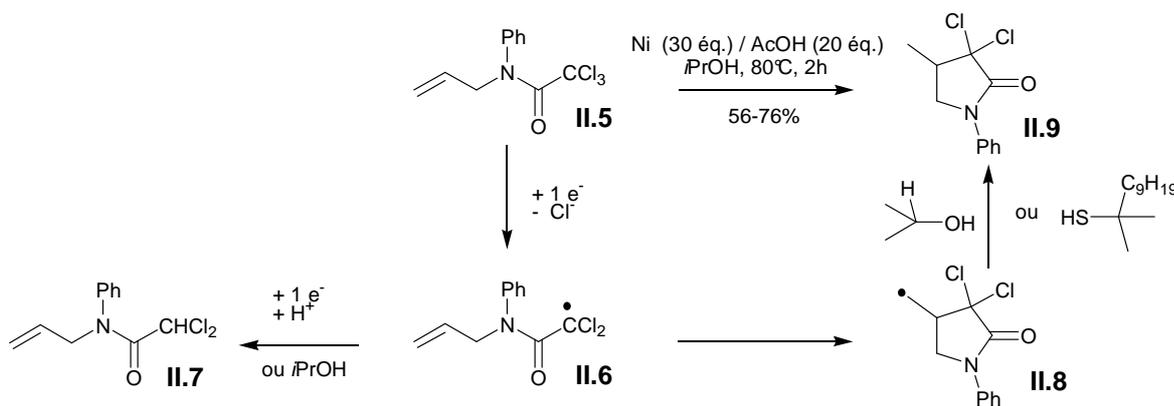


Schéma 2.5 : Cyclisation réductrice d'un trichloroacétamide allylique en présence d'un donneur d'hydrogène.

³² Ozaki, S., Matsushita, H., Ohmori, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2339.

³³ Boivin, J., Yousfi, M., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5629.

Cette cyclisation radicalaire par réduction peut être appliquée à des di- ou monohalogénoacétamides, mais reste assez limitée. En effet, le radical initialement formé doit être suffisamment stabilisé afin que la cyclisation 5-*exo* ne soit pas concurrencée par un transfert d'hydrogène ou une réduction. Ainsi, le dichloroacétamide substitué par un méthyle conduit au lactame attendu avec un rendement correct alors que le dichloroacétamide non substitué donne essentiellement le produit de réduction.

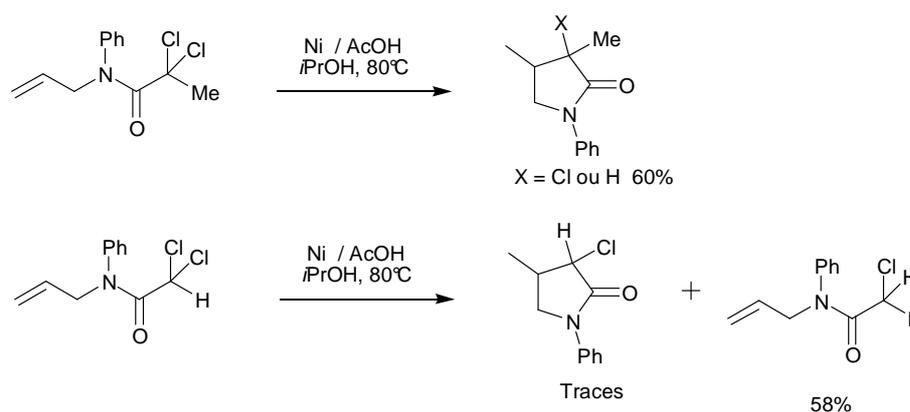


Schéma 2.6 : Limite d'utilisation du système Ni / AcOH pour la cyclisation de dichloroacétamides.

Les monochloroacétamides même substitués, quand à eux, ne permettent pas la cyclisation désirée. Le remplacement du chlore par un brome, facilite la formation du radical par transfert monoélectronique et rend possible la cyclisation des acétamides monohalogénés. En absence de donneur d'hydrogène, un transfert de brome efficace est observé.

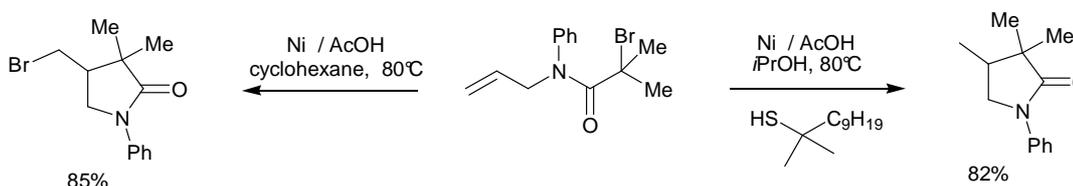


Schéma 2.7 : Cyclisation d'un α -bromoacétamide.

Etant donné que l'isopropanol est un faible donneur d'hydrogène et que le nickel est un réducteur assez doux, le radical final peut être facilement piégé. Ainsi, de nombreux groupements fonctionnels peuvent être introduits, comme le montre le schéma suivant.

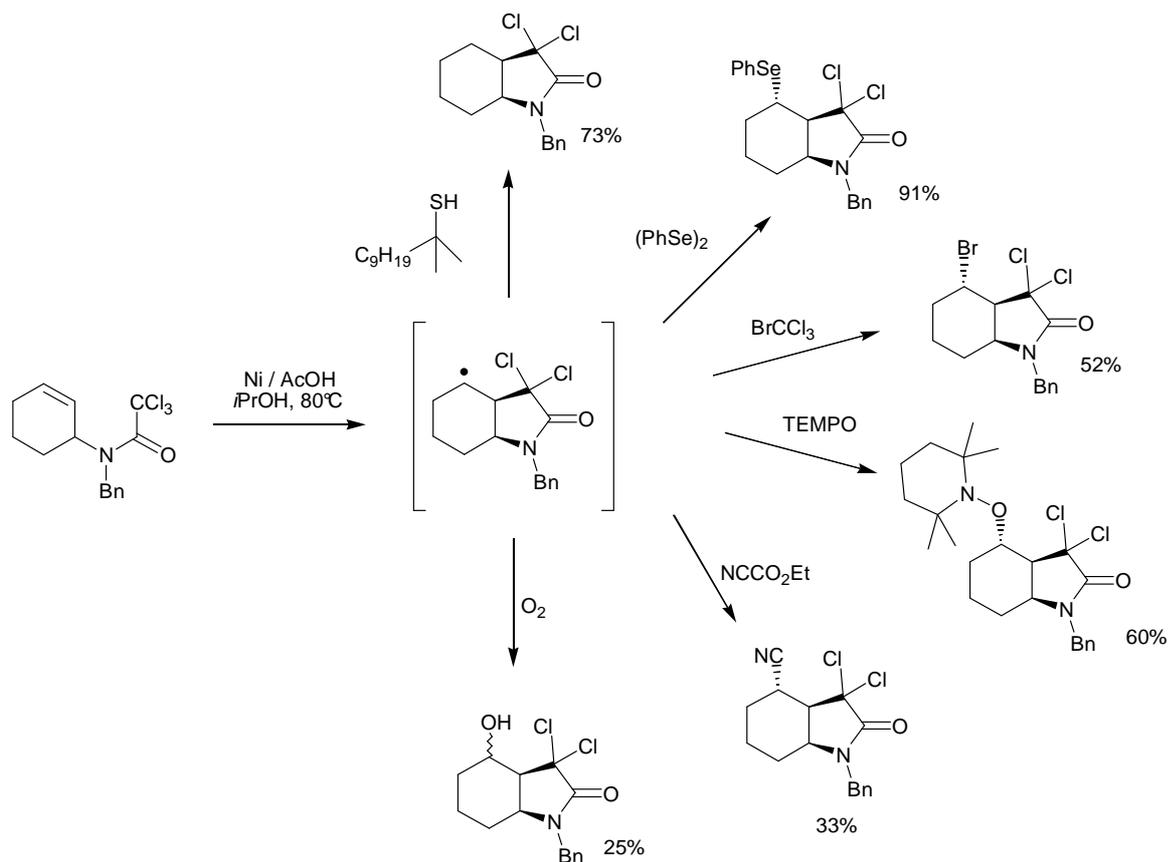


Schéma 2.8 : Cyclisations 5-*exo* induites par le nickel et piégeage du radical final.

De façon surprenante, le radical final peut également être oxydé. En effet, l'obtention du γ -lactame insaturé **II.11** peut s'expliquer par la cyclisation 5-*exo* induite par réduction, oxydation du radical tertiaire et déprotonation. Bien qu'étonnante, cette oxydation, dans un milieu réducteur, n'est pas un cas isolé.

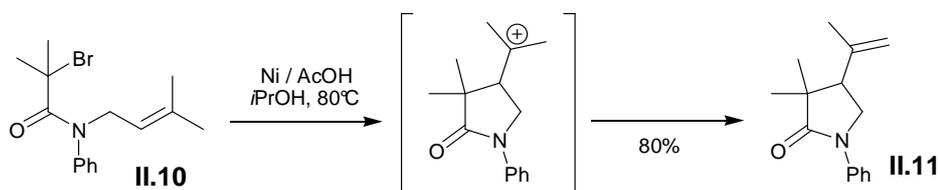


Schéma 2.9 : Exemple de terminaison par oxydation.

I.3. Cyclisation sur un noyau aromatique

L'addition d'un radical sur un noyau aromatique est très difficile à réaliser par les méthodes radicalaires classiques. La perte temporaire de l'aromaticité est, en effet, difficilement compensée par la formation de la liaison C-C. Cette cyclisation est donc plus lente que les autres réactions radicalaires possibles. Toutefois, d'après l'étude menée par Mohamed Yousfi, les radicaux provenant de la réduction d' α -haloanilides par le nickel, possèdent une durée de vie suffisamment longue pour subir ce type de cyclisation³⁴. Ainsi, la synthèse de diverses indolones a pu être réalisée. Le radical engendré par réduction du trichloroanilide **II.12** induite par le nickel, cyclise sur le noyau aromatique. Le radical cyclohexadiényle obtenu est oxydé et une déprotonation permet de restaurer l'aromaticité conduisant à la dichloroindolone correspondante. Les deux atomes de chlores étant désormais en position benzylique, sont facilement réduits par le nickel pour donner l'indolone **II.13**. Cette méthode est tout à fait remarquable car la réaction des trichloroanilides avec la plupart des réducteurs usuels conduit uniquement aux dichloroanilides (produits de réduction).

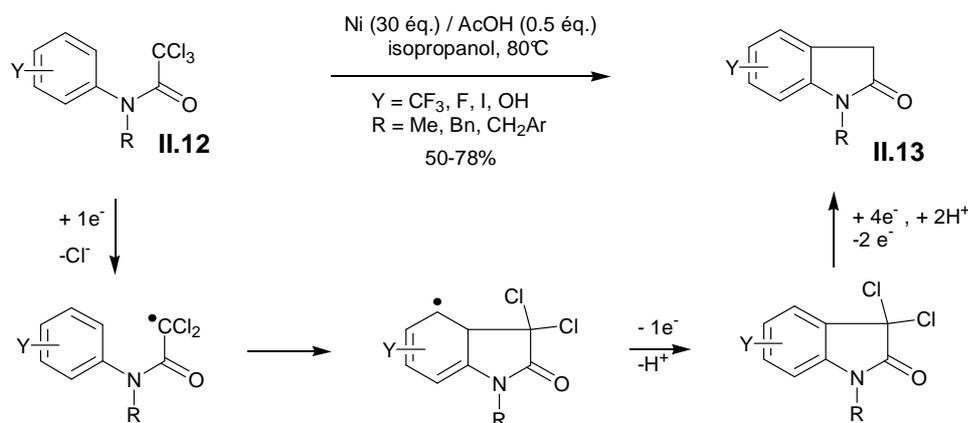


Schéma 2.10 : Synthèse d'indolones par cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique.

Ce système présente une grande tolérance vis-à-vis de nombreux substituants sur le noyau aromatique, ce qui rend cette méthode très intéressante pour la synthèse de produits naturels ou d'analogues, mais également pour la réalisation de réactions séquentielles (Y=I) notamment par un couplage au palladium ou par une seconde séquence radicalaire.

³⁴ Boivin, J., Yousfi, M., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9553.

Afin d'étendre cette méthode à la formation d'isoquinolones, le système Ni / AcOH a été appliqué à différentes *N*-benzyltrichloroacétamides³⁵. Etonnamment, aucun produit de cyclisation à six chaînons n'a été observé. Cependant, le composé spiranique **II.16** a été obtenu avec 65% de rendement. Le radical cyclohexadiényle capte donc un atome de chlore, soit par transfert de chlore avec le trichloroanilide de départ, soit par oxydation et réaction avec un anion chlorure. En présence d'un piège à radicaux, tel que le diphenyldisélniure, le dérivé sélénié **II.17** est obtenu avec 56% de rendement. L'absence de réaromatisation est très surprenante. Néanmoins, cette méthode, spécifique au nickel, offre un accès rapide et efficace à des spirolactames complexes. En effet, le même trichloroacétamide, soumis au traitement de l'hydrure de tributylétain ou de zinc, conduit uniquement au produit de réduction. La réaction avec le chlorure de cuivre, quant à elle, permet l'obtention du spirolactame avec seulement 10% de rendement.

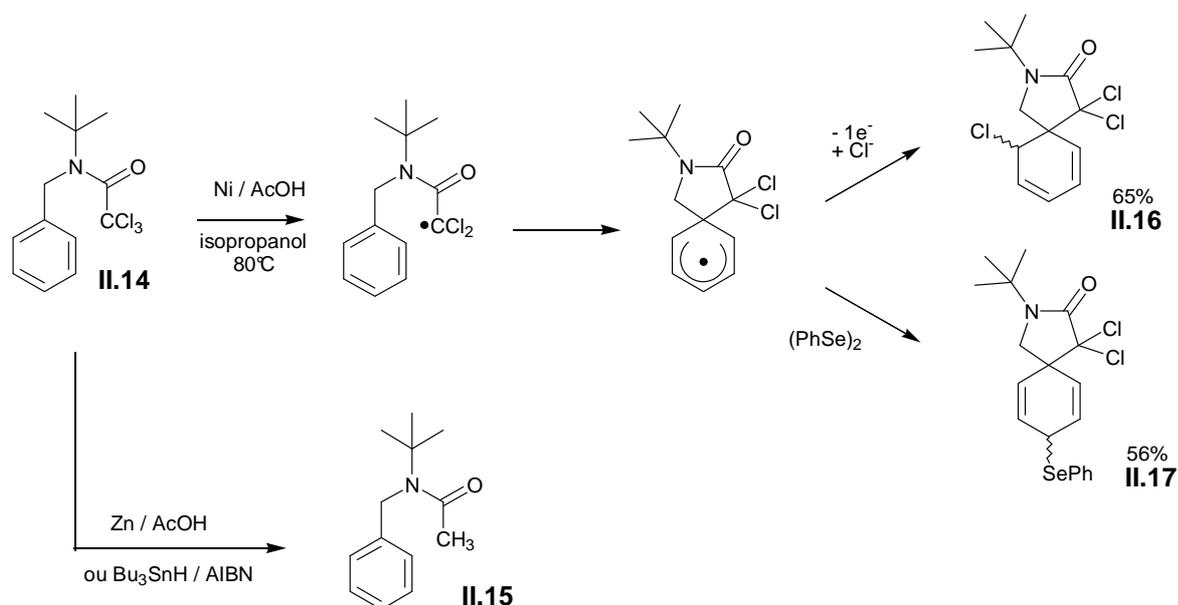


Schéma 2.11 : Synthèse de spirolactames par désaromatisation radicalaire induite par le nickel.

³⁵ Boivin, J., Yousfi, M., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5985.

I.4. Synthèse de β -lactames par cyclisation radicalaire 4-*exo*

L'application du système Ni / AcOH a également été étendue à la synthèse de β -lactames par cyclisation radicalaire 4-*exo* de trichloroacétamides. Ce type de cyclisation est généralement difficile en raison de la réversibilité de cette réaction. L'introduction de divers substituants peut faciliter cette cyclisation en l'accélégrant grâce à un effet Thorpe-Ingold, ou en stabilisant le radical final. La combinaison de plusieurs facteurs est souvent nécessaire à la réussite de cette réaction. Ainsi, les β -lactames suivants ont pu être synthétisés grâce à la présence d'un groupe encombrant sur l'azote (induisant une géométrie favorable), une double liaison riche en électrons et des substituants stabilisant le radical final³⁶.

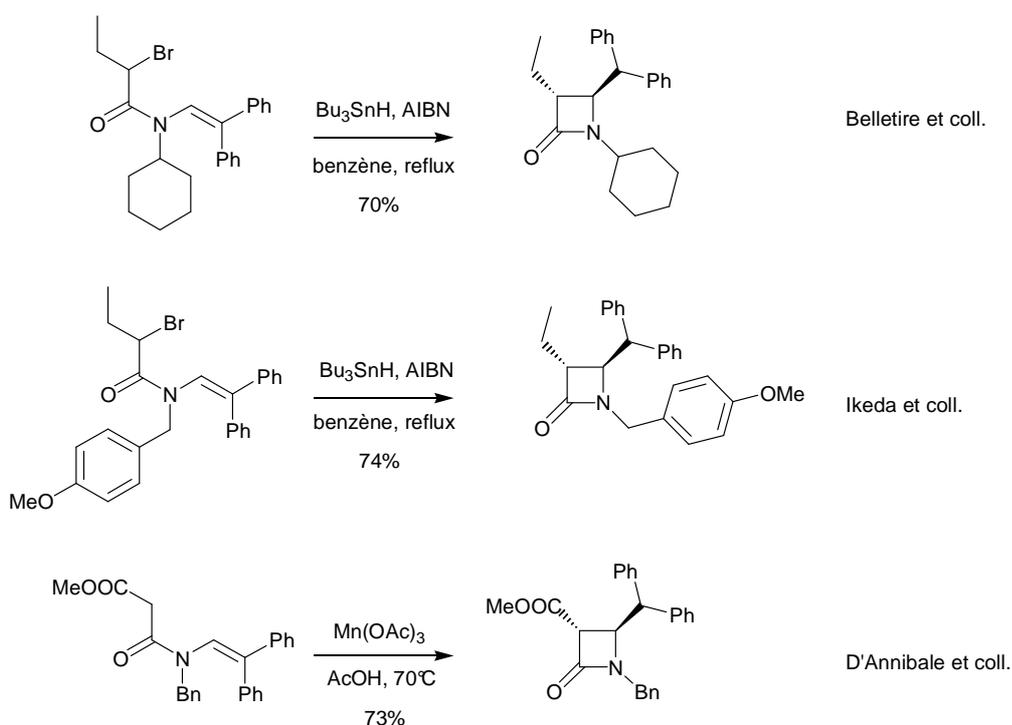


Schéma 2.12 : Synthèse de β -lactames par cyclisation radicalaire 4-*exo*.

Une autre stratégie pour favoriser la cyclisation 4-*exo*, consiste à engendrer des radicaux ayant une durée de vie importante, et à piéger le radical final par une étape irréversible. Ce principe a été mis en application par Pattenden³⁷. Le radical Co (II) présente un effet

³⁶ Fremont, S., Belletire, J., Ho, D., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2335. Ishibashi, H., Kameoka, C., Kodama, K., Kawanami, H., Hamada, M., Ikeda, M., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 9611. D'Annibale, A., Resta, S., Trogolo, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9039.

³⁷ Gill, G., Pattenden, G., Reynolds, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 379.

persistant. Comme toutes les étapes sont réversibles, le succès de la formation de β -lactames repose donc sur l'étape finale irréversible de β -élimination de cobalt.

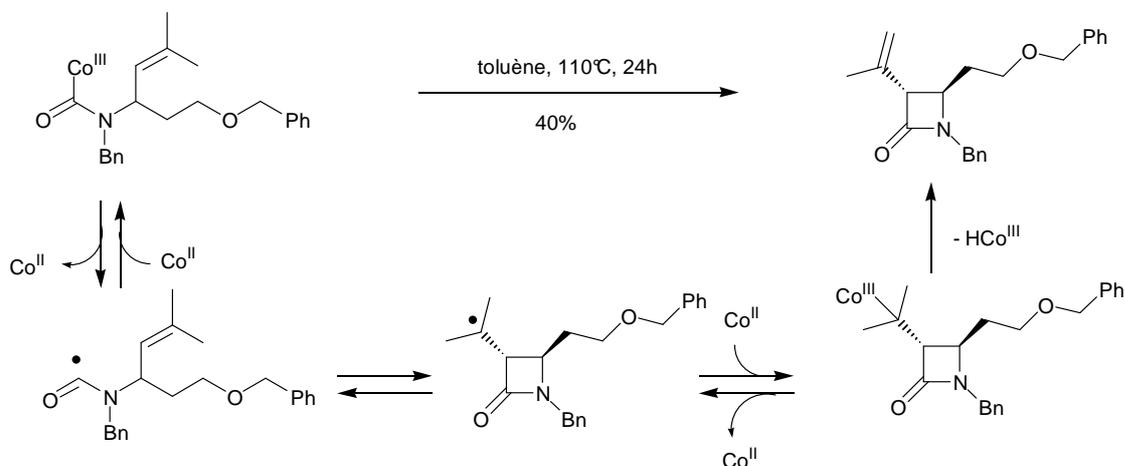


Schéma 2.13 : Synthèse de β -lactames par cyclisation 4-*exo* à partir de complexes d'organocobalt.

L'approche aux β -lactames développée au laboratoire est basée sur le même principe³⁸. Le radical engendré par le système Ni / AcOH possède une durée de vie suffisamment longue pour cycliser sur la double liaison de l'énamide. Comme la cyclisation est réversible, le piégeage du radical cyclique est donc nécessaire pour éviter la formation du produit de réduction.

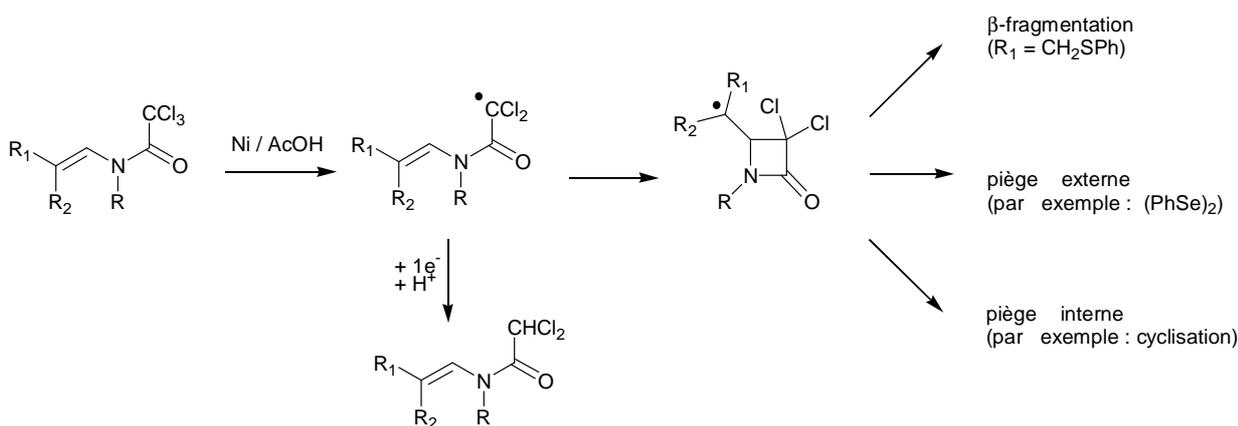


Schéma 2.14 : Stratégie de synthèse de β -lactames *via* la chimie du nickel.

³⁸ Quiclet-Sire, B., Saunier, J., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1397.

La capture du radical cyclisé par β -fragmentation s'est révélée la plus efficace. Ainsi, le β -lactame **II.20** est obtenu avec 60% de rendement. Cette méthode offre donc un accès intéressant aux β -lactames fonctionnalisés et fonctionnalisables en position 3 et 4.

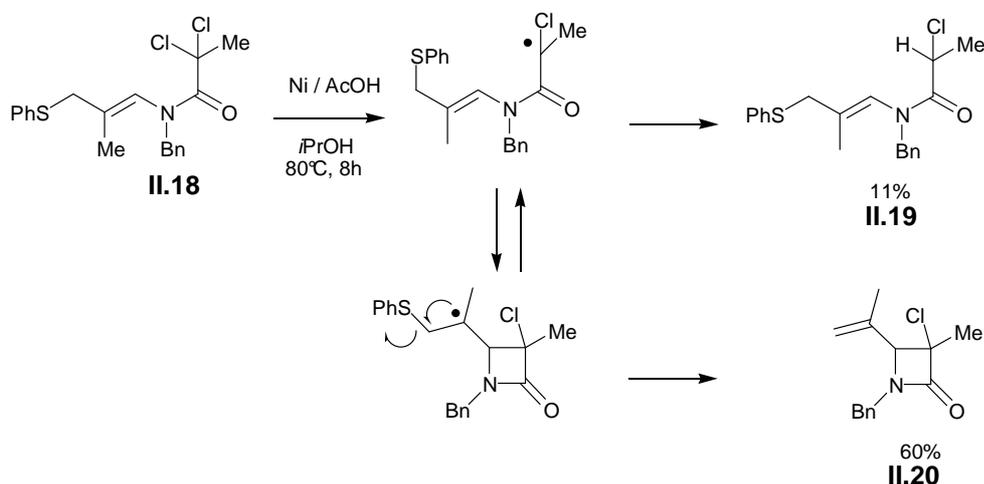


Schéma 2.15 : Synthèse de β -lactames par cyclisation 4-*exo* et β -fragmentation du radical adduit.

I.5. Compétition entre cyclisation 4-*exo* et 5-*endo*

Dans le cas du piégeage externe du radical issu de la cyclisation 4-*exo*, les expériences réalisées par Jean-Baptiste Saunier, montrent que la cyclisation est concurrencée non seulement par la réduction du radical initial mais également par la cyclisation 5-*endo*, pourtant considérée comme un processus défavorable.

En effet, le trichloroacétamide **II.21**, traité en présence de nickel, d'acide acétique et d'un piège à radicaux tel que le diphenyldisélniure, conduit au β -lactame **II.22** avec 39% de rendement ainsi qu'aux γ -lactames **II.23** et **II.24** avec 22% de rendement³⁹.

³⁹ Cassayre, J., Quiclet-Sire, B., Saunier, J., Zard, S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1029.

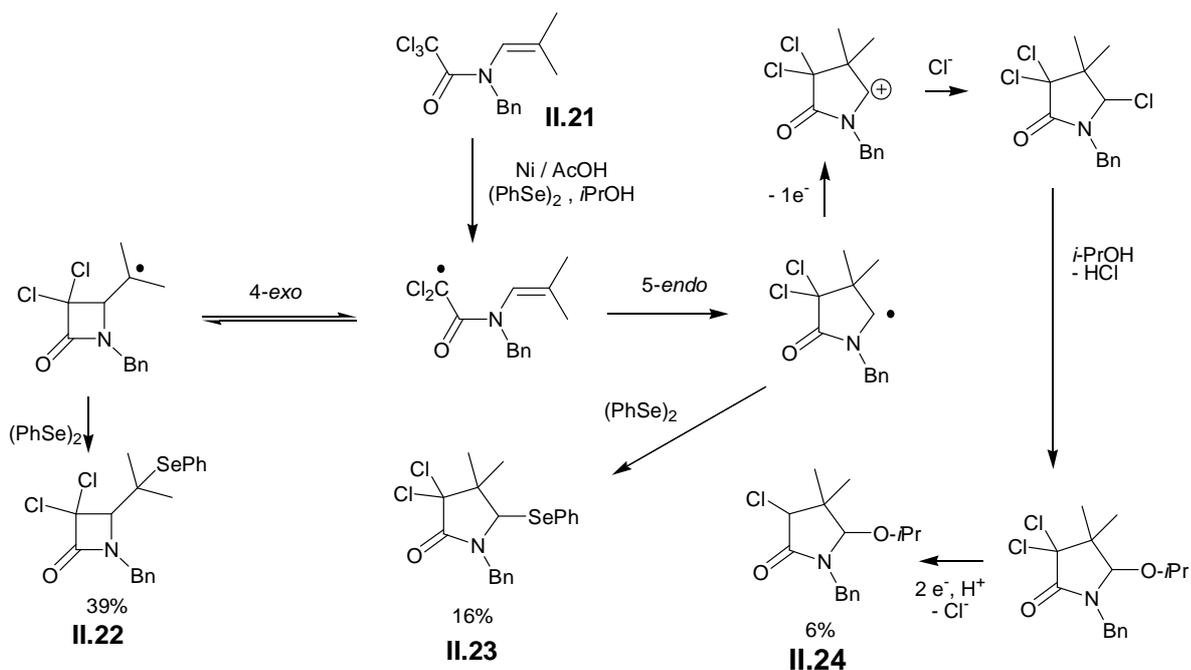


Schéma 2.16 : Compétition 4-*exo* / 5-*endo* lors de la cyclisation d'un *N*-éthényl-trichloroacétamide.

Le piégeage intermoléculaire avec le diphénylsélénium est moins rapide et donc moins efficace que le piégeage par élimination, processus intramoléculaire. La réouverture du radical cyclique à quatre chaînons ne peut donc pas être totalement évitée. Le radical initial peut alors former cycliser de façon 5-*endo*, processus défavorable mais pratiquement irréversible. Le radical à cinq chaînons est ensuite soit piégé par le diphényldisélénium soit oxydé puis piégé par le solvant. Le radical secondaire issu de la cyclisation 5-*endo* n'est pas réduit par transfert d'hydrogène d'une molécule d'isopropanol avant de fixer un chlore. L'attaque d'une molécule de départ par ce radical est peu probable car ce radical est stabilisé et les chlores du précurseur ne sont pas si faciles à arracher. L'oxydation du radical secondaire adjacent à l'azote semble donc être le processus le plus rapide.

Cette cyclisation 5-*endo* est d'autant plus surprenante qu'elle se produit sur la position la plus encombrée de la double liaison. Toutefois, en absence de piège à radicaux, aucune trace de β -lactame n'est isolée, mais le γ -lactame **II.23** est obtenu avec 54% de rendement. Cette expérience confirme la réversibilité de la cyclisation 4-*exo*.

Ce nouvel accès aux γ -lactames par cyclisation 5-*endo* induite par le nickel offre un avantage certain par rapport aux méthodes traditionnelles. En effet, l'oxydation du radical final permet d'obtenir l'équivalent d'un ion acyliminium, susceptible de réagir avec un nucléophile permettant ainsi la synthèse de γ -lactames fonctionnalisables.

Des γ -lactames bicycliques peuvent également être obtenus lorsque la double liaison est incluse dans un cycle. Traité par un excès de nickel et d'acide acétique au reflux de l'isopropanol, le trichloroacétamide **II.25** conduit à un mélange de produits résultants de l'oxydation ou non du radical cyclisé à cinq chaînons et de la réduction ou non du second atome de chlore. Dans cet exemple, un atome de chlore peut être éliminé sous forme d'acide chlorhydrique en fin de réaction.

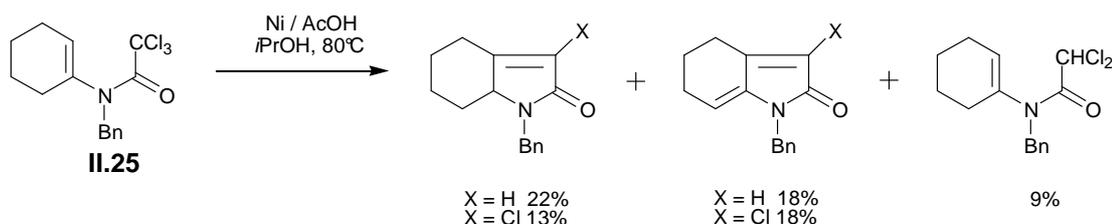


Schéma 2.17 : Synthèse de γ -lactames bicycliques par cyclisation radicalaire 5-endo.

Malgré le nombre de produits obtenus, cette dernière réaction offre un accès rapide au noyau hydroindolique fonctionnalisé, squelette présent dans de nombreux alcaloïdes naturels.

I.6. Cyclisation radicalaire 5-endo induite par le Nickel

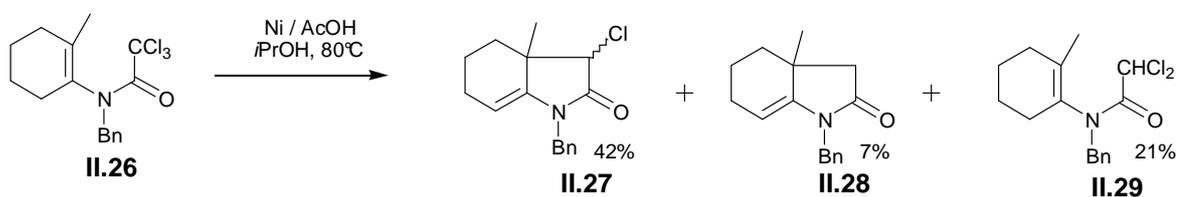


Schéma 2.18 : Cyclisation radicalaire 5-endo du trichloroacétamide **II.30**.

Le trichloroacétamide **II.26** possédant un groupement méthyle sur la double liaison est traité par un excès de nickel et d'acide acétique, au reflux de l'isopropanol. Cette réaction conduit principalement au mélange de produit de réduction et des produits cycliques à cinq chaînons. En absence de donneur d'hydrogène, aucun produit de cyclisation 4-*exo*, pourtant favorisée cinétiquement, n'est détecté. La réversibilité de cette cyclisation procure au radical initial une durée de vie suffisamment longue pour cycliser selon le mode 5-*endo*, favorable d'un point de vue thermodynamique. Le radical α -acylamino **II.31** est ensuite oxydé pour donner le carbocation **II.32**, puis les γ -lactames **II.27** et **II.28** après élimination d'un proton et réduction d'un ou deux atomes de chlore supplémentaires. Le système Ni / AcOH permet donc la

synthèse du squelette hydroindolique fonctionnalisé ainsi que la création d'un centre quaternaire congestionné. De plus, cette méthode présente l'avantage de régénérer la double liaison de l'énamide.

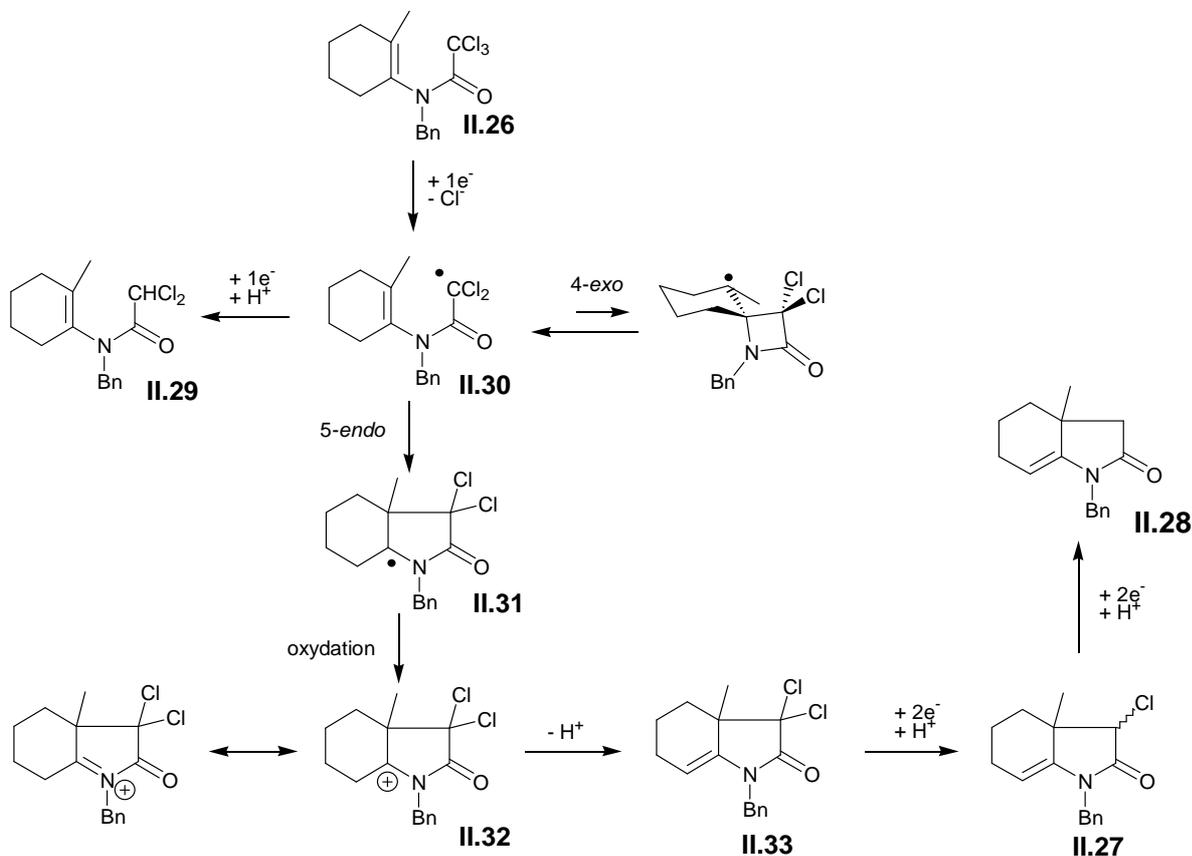


Schéma 2.19 : Mécanisme de la cyclisation radicalaire du trichloroacétamide **II.26**.

Lorsque le groupe méthyle est remplacé par le diméthoxybenzène, la cyclisation est plus lente bien que le rendement en produit cyclisé soit du même ordre de grandeur. Ce résultat illustre une durée de vie particulièrement longue du radical carbamoylé dans ces conditions radicalaires. Cependant, aucun produit de cyclisation 4-*exo* n'est isolé : la stabilisation du radical provenant de cette cyclisation par un groupement aromatique ne suffit pas à compenser les contraintes stériques résultant de la tension de cycle et de la répulsion entre les chlores et le motif cyclohexane. La cyclisation 5-*endo* semble donc être le processus exclusif pour ce type de substrat et ce, quelque soient les substituants sur la double liaison de l'énamide.

Lorsque le groupement benzylique sur l'azote est remplacé par un groupement méthyle, moins encombrant, la cyclisation est défavorisée. En effet, la diminution de la taille du

substituant entraîne une réduction de l'effet Thorpe-Ingold, facteur favorisant la cyclisation *5-endo*. Le temps de la réaction est donc plus long et la proportion élevée de produit de réduction témoigne de la difficulté de la cyclisation.

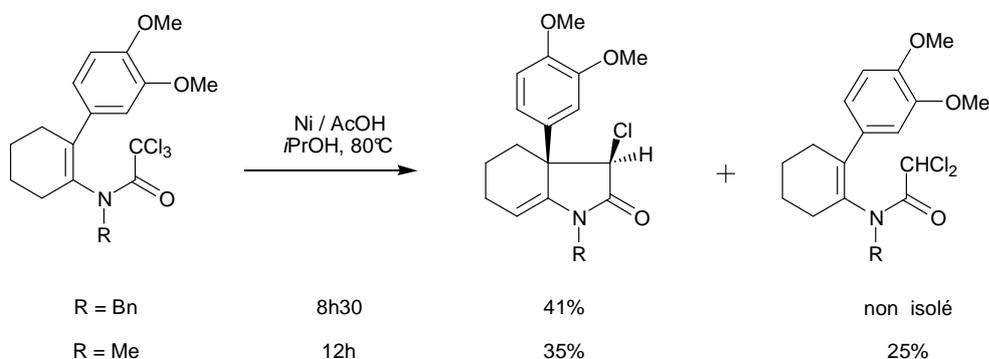


Schéma 2.20 : Influence des substituants sur la cyclisation *5-endo*.

Comme le montrent les divers exemples, la cyclisation *5-endo* induite par le nickel, contrairement à celle induite par l'hydru de tributylétain, permet la restitution de la double liaison de l'énamide de départ, grâce à l'oxydation du radical α -acylamino cyclisé.

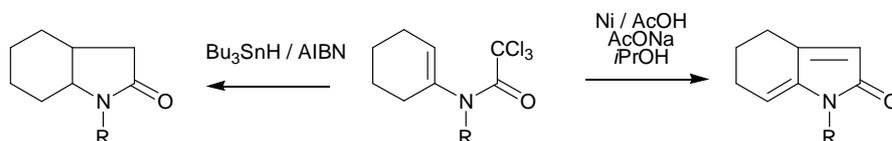


Schéma 2.21 : Comparaison du système Ni / AcOH avec Bu₃SnH.

Cette étape d'oxydation est très surprenante car le milieu est a priori réducteur. Les sels de nickel formés lors de la première étape n'ont certainement pas un potentiel d'oxydation suffisant pour réaliser cette opération, l'étape d'oxydation consisterait davantage en un transfert d'électron entre le radical α -acylamino **II.34** et une autre espèce en solution (voie A). Le meilleur oxydant présent dans le milieu est probablement le trichloroacétamide de départ, même si d'autres intermédiaires, tels que l'énamide **II.36**, peuvent également servir d'accepteurs d'électrons potentiels. Cette hypothèse n'a cependant pas encore été confirmée. Le transfert d'un atome de chlore est également envisageable (voie B), donnant le même énamide **II.36** après élimination d'acide chlorhydrique. Cependant, la première hypothèse

reste la plus probable car les radicaux tertiaires en position α d'hétéroatomes sont généralement facilement oxydés.

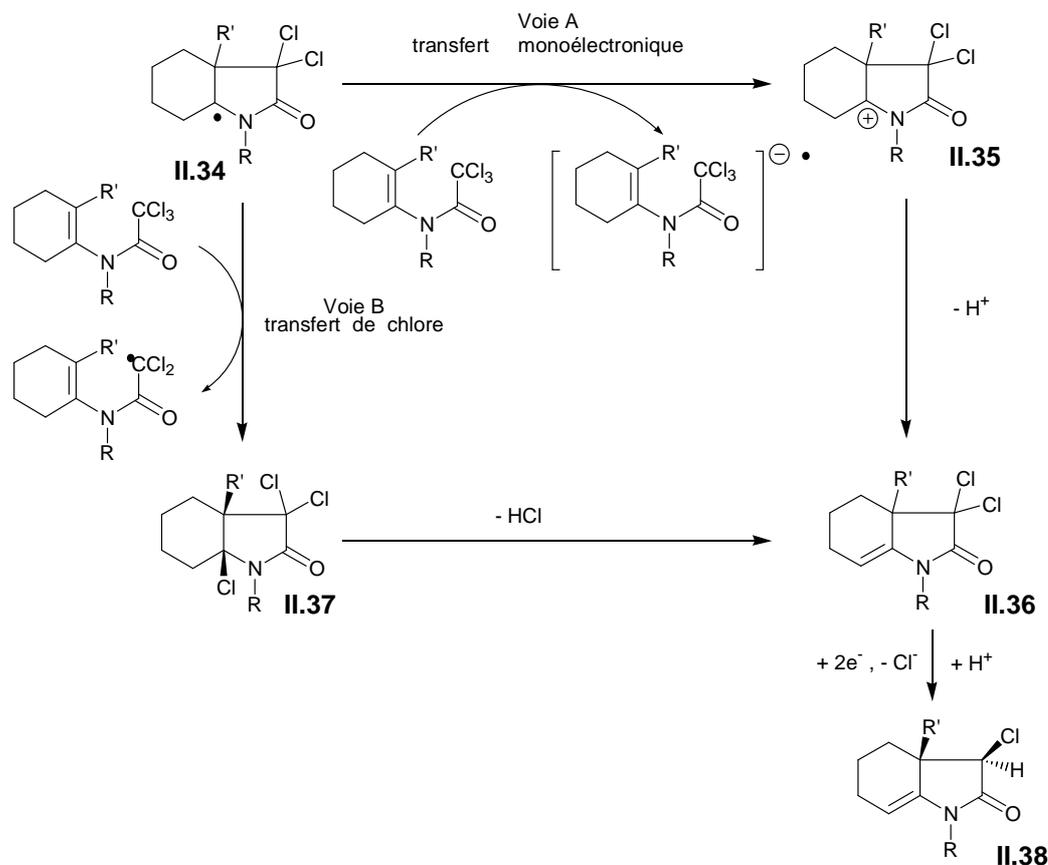


Schéma 2.22 : Hypothèses mécanistiques pour l'oxydation du radical α -acylamino **II.38**.

Ce processus d'oxydation, capable de concurrencer le piégeage intermoléculaire (cf *schéma 2.23*), est également plus rapide que le piégeage intramoléculaire. En effet, lorsque le trichloroacétamide **II.39** est chauffé avec du nickel et de l'acide acétique au reflux de l'isopropanol, la tétrahydroindolone **II.41** est obtenue avec un rendement de 51% alors qu'aucun produit de double cyclisation n'est isolé. Ceci démontre la rapidité du processus d'oxydation, et semble donc confirmer que le mécanisme relève davantage d'un transfert d'électron plutôt qu'un transfert de chlore. Il est également intéressant de remarquer qu'en absence de substituant sur l'énamide, la réaction se poursuit par la réduction d'un second atome de chlore et l'élimination d'acide chlorhydrique.

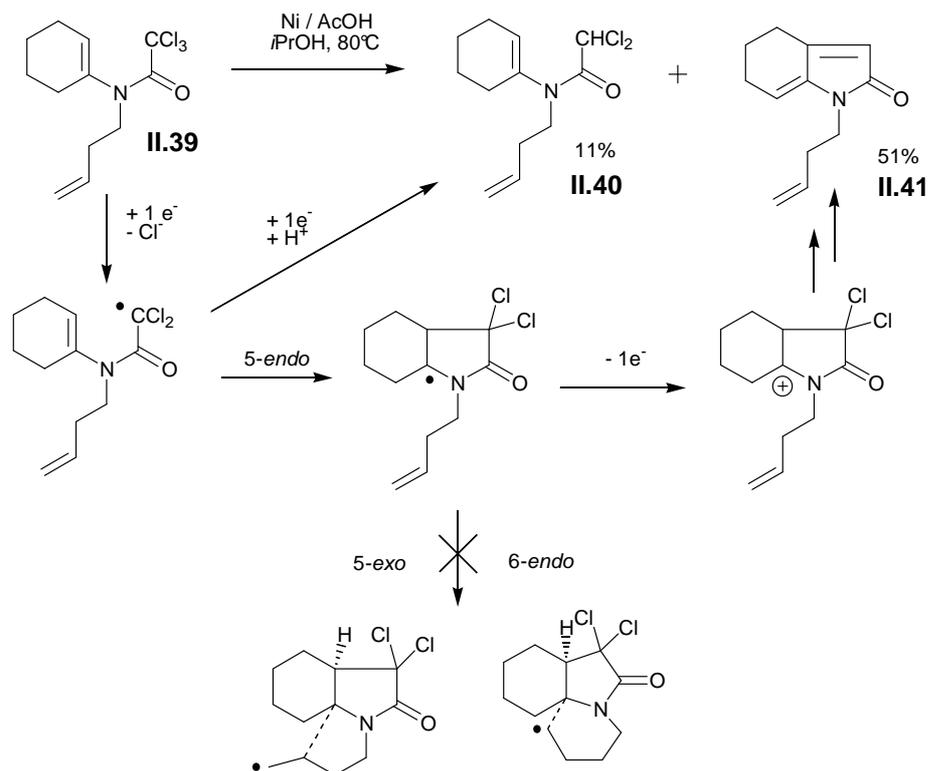


Schéma 2.23 : Cyclisation du trichloroacétamide II.39.

Comme le montre l'exemple suivant, l'addition d'acétate de sodium comme tampon dans le milieu réactionnel permet d'augmenter le rendement en produit cyclisé et évite l'obtention de produit chloré en position 3. Le rôle exact de l'acétate de sodium n'est pas connu, mais limite probablement le pouvoir réducteur du nickel et assiste les différentes étapes d'élimination.

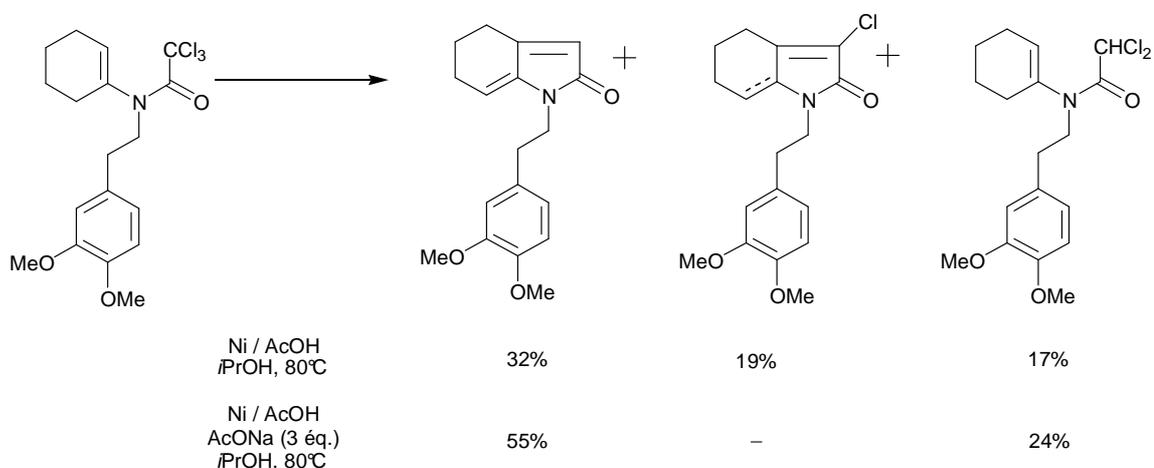


Schéma 2.24 : Influence de AcONa.

Le potentiel de cette nouvelle méthodologie a été mis en valeur par la synthèse totale d'alcaloïdes naturels tels que la 3-déméthoxyérythratidinone et le γ -lycorane.

La synthèse de la 3-déméthoxyérythratidinone est particulièrement concise (6 étapes) et relativement efficace (13% de rendement global)⁴⁰. La cyclisation induite par le nickel permet en une seule étape l'obtention du squelette hydroindolique de l'alcaloïde mais également l'introduction d'une double liaison nécessaire pour la cyclisation cationique permettant la construction du troisième cycle et la mise en place directe d'une seconde double liaison présente dans le produit naturel.

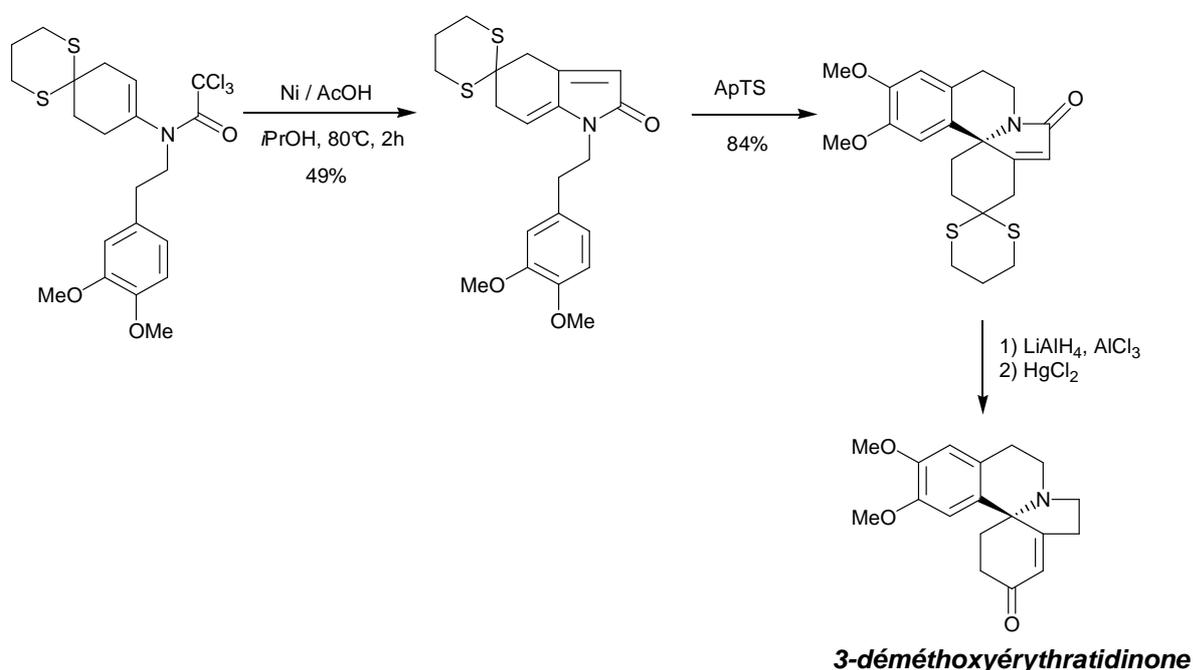
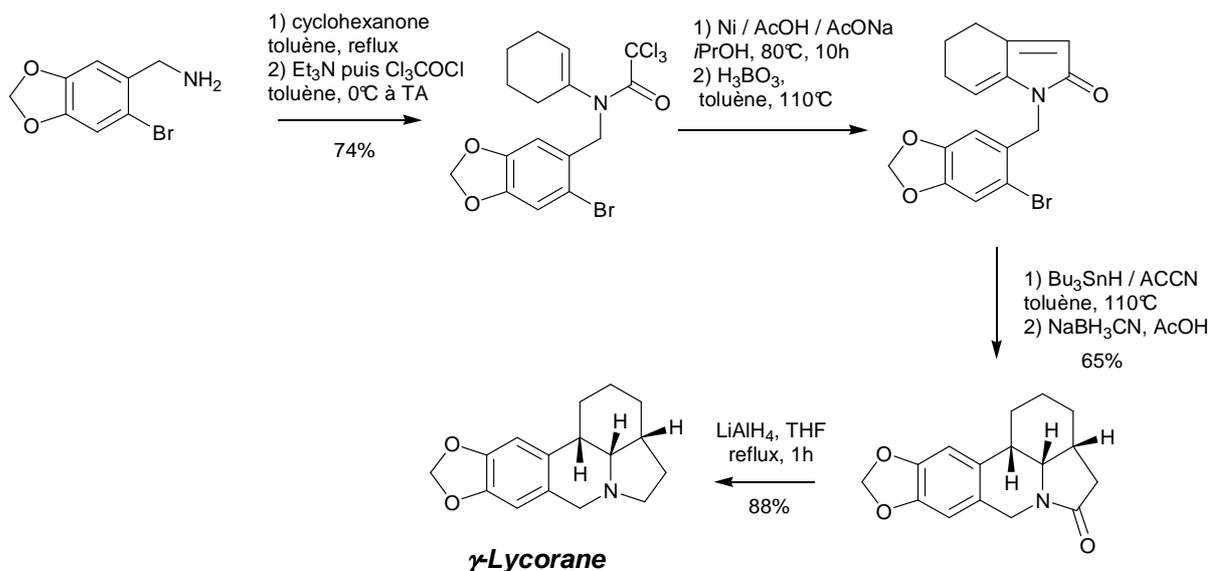


Schéma 2.25 : Application à la synthèse totale de la 3-déméthoxyérythratidinone.

La synthèse du γ -lycorane est également très concise⁴¹. Elle est réalisée en quatre étapes à partir de la 6-bromopipéronylamine avec un rendement global de 25%. Cette approche fait partie des voies d'accès les plus courtes et les plus efficaces au squelette de la lycorine, et illustre l'impressionnant potentiel synthétique du système Ni / AcOH.

⁴⁰ Cassayre, J., Quiclet-Sire, B., Saunier, J., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8995.

⁴¹ Cassayre, J., Zard, S., *Synlett.*, **1999**, 501.

Schéma 2.26 : Application à la synthèse totale du γ -Lycorane.

II. Cyclisations radicalaires induites par le couple Ni / Cu(II)

II.1. Cyclisation radicalaire 5-endo

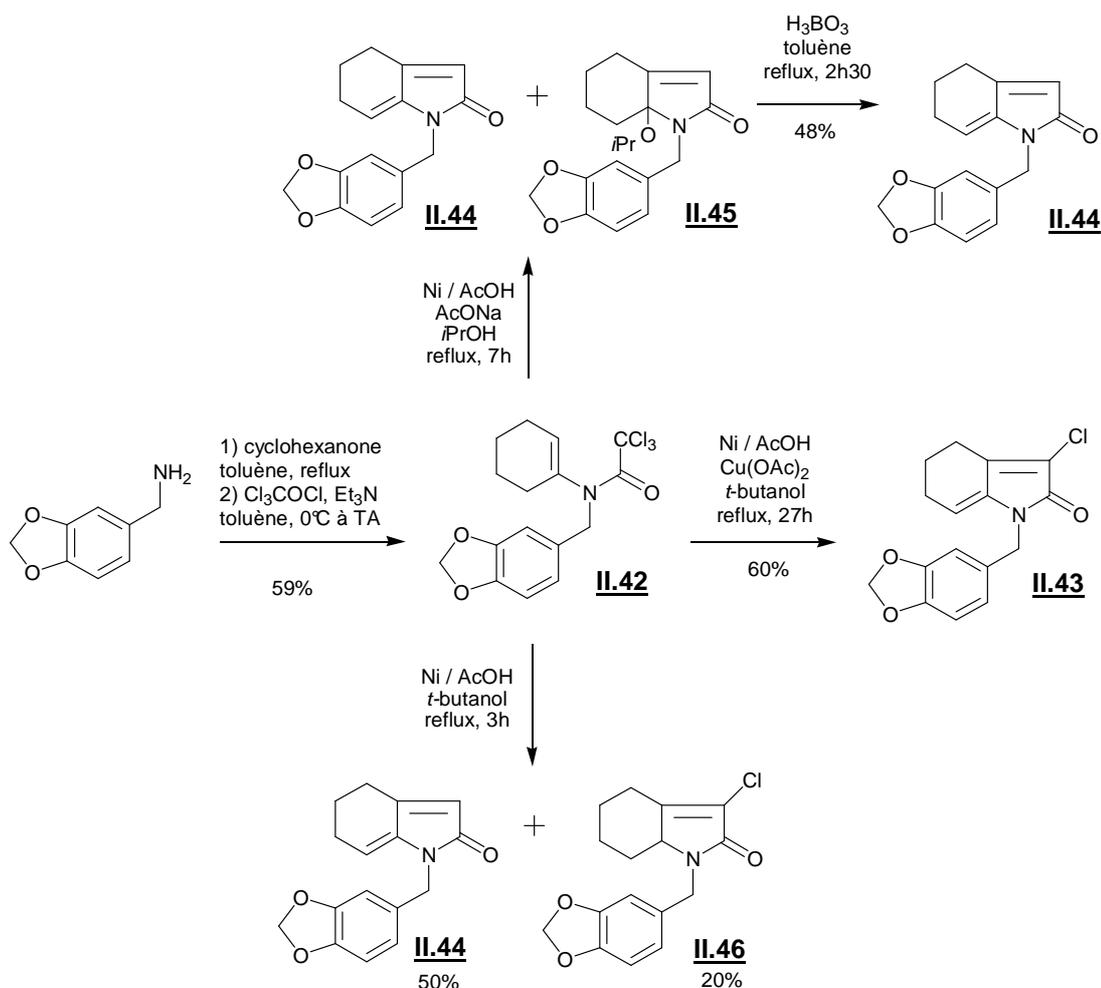
Intrigués par la facilité et la rapidité de l'oxydation du radical α -acylamino issu de la cyclisation 5-endo induite par le nickel, nous avons tenté de trouver une explication. L'hypothèse de l'intervention d'un oxydant présent dans le milieu réactionnel, tel que le trichloroacétamide de départ n'est pas entièrement satisfaisante. En effet, la nécessité d'un excès de nickel ne correspond pas à un processus catalytique en métal. La contamination du lot de nickel utilisé par des traces d'un oxydant, tel que le cuivre (II) a été envisagée. Cette idée est inspirée des travaux développés par Takai dans les années 80, sur la réaction de couplage entre un halogénure de vinyle et un aldéhyde, induite par le chlorure de chrome (II). Ce n'est que quelques années après qu'il a été montré que la réussite de ce couplage reposait en grande partie sur la contamination du lot de chrome par des traces de chlorure de nickel (II), réalisant la catalyse de la réaction.

Afin de tester cette hypothèse, de l'acétate de cuivre (II) a été introduit dans le milieu réactionnel. Le trichloroacétamide **II.42**, résultant de la condensation de la cyclohexanone avec la pipéronylamine, puis de l'acylation de l'imine intermédiaire, est soumis à différentes

conditions expérimentales. Lorsque le trichloroacétamide **II.42** est chauffé au reflux de l'isopropanol en présence d'acétate de sodium et d'un excès de nickel (30 éq.) et d'acide acétique (20 éq.), un mélange de tétrahydroindolone **II.44** et du composé **II.45** issu de l'incorporation de l'isopropanol est obtenu. Un traitement acide de ce mélange permet d'isoler la tétrahydroindolone **II.44** avec 48% de rendement.

Le remplacement de l'isopropanol par le *t*-butanol, non donneur d'hydrogène, permet d'éviter les interactions radicaux-solvant. Bien que plus lentes qu'avec l'isopropanol, les réactions radicalaires induites par le nickel effectuées dans le *t*-butanol sont plus sélectives. Dans ces conditions, le trichloroacétamide conduit à un mélange des composés bicycliques **II.44** et **II.46**, que nous ne sommes parvenus à séparer. Leur rendement est estimé par RMN à 50% et 20%. Aucun produit de cyclisation 4-*exo* n'est détecté.

En présence d'un équivalent d'acétate de cuivre (II), le même trichloroacétamide mène à un produit différent. En effet, la tétrahydroindolone chlorée **II.43** est obtenue comme unique produit, accompagnée du produit de départ n'ayant pas réagi. Aucune trace de produit de réduction ou de tétrahydroindolone **II.44** n'est observée. L'acétate de cuivre (II) permet la conservation d'un chlore, offrant la possibilité d'introduire une nouvelle fonctionnalité. Le cuivre (II) sert donc de poison pour le nickel, et le pouvoir réducteur de ce nouveau système est encore plus limité. Toutefois, il se pourrait que le mécanisme de cette réaction soit différent de celui impliquant le système Ni / AcOH, et que l'espèce réductrice ne soit plus le nickel mais le cuivre (I), formé par réaction redox entre le nickel et le cuivre (II). Cet étonnant couplage offre cependant l'accès à des intermédiaires présentant un intérêt potentiel puisqu'ils possèdent le même degré d'oxydation que le produit de départ.

Schéma 2.27 : Influence du solvant et de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Afin de mieux comprendre le rôle de l'acétate de cuivre (II), la même réaction a été réalisée en faisant varier sa quantité. La tétrahydroindolone chlorée est obtenue avec le même rendement en présence d'un ou trois équivalents de ce réactif. Le temps de réaction est cependant doublé dans le cas d'un excès d'acétate de cuivre. Une quantité catalytique de cuivre (II) ne permet pas de conserver la sélectivité de la réaction. Le cuivre (II) intervient donc de façon stœchiométrique dans le mécanisme réactionnel.

Lorsque le milieu n'est pas sous atmosphère inerte, la réaction semble être stoppée après quelques heures de reflux. L'association de deux oxydants ($\text{Cu}(\text{II})$ et O_2) détruit en fait le nickel. Une atmosphère inerte est donc nécessaire.

Pour étudier le potentiel du couple $\text{Ni} / \text{Cu}(\text{II})$, nous nous sommes intéressés au trichloroacétamide **II.48** dérivé de la cyclohexanone substituée en position 2. Cet énamide provient de la condensation de la cétone avec la benzylamine, puis d'une N -acylation.

L'énamide est obtenu sous la forme de deux isomères inséparables. Cependant, dans les conditions radicalaires mises en œuvre (milieu acide, température de 80°C), l'isomère minoritaire **II.47** s'isomérisse rapidement en énamide tétrasubstitué **II.48**, thermodynamiquement le plus stable.

Lorsque le trichloroacétamide **II.48** est chauffé au reflux du *t*-butanol en présence de nickel, d'acide acétique et d'acétate de cuivre (II), sous atmosphère inerte, l'énamide chloré **II.49** est obtenu comme unique produit avec 56% de rendement corrigé, sous la forme de deux diastéréoisomères inséparables. Aucune trace de produit de réduction n'est détectée. Cette réaction est très intéressante d'un point de vue synthétique car elle engendre un centre quaternaire congestionné. Dans cet exemple, l'absence d'hydrogène en position α du chlore empêche son élimination. Le système Ni / Cu (II) est plus sélectif que le système Ni / AcOH. En effet, la même réaction sans acétate de cuivre (II), bien que plus rapide, conduit à un mélange du produit de réduction **II.51** et d'énamides bicycliques chlorés **II.49** et non chlorés **II.50**.

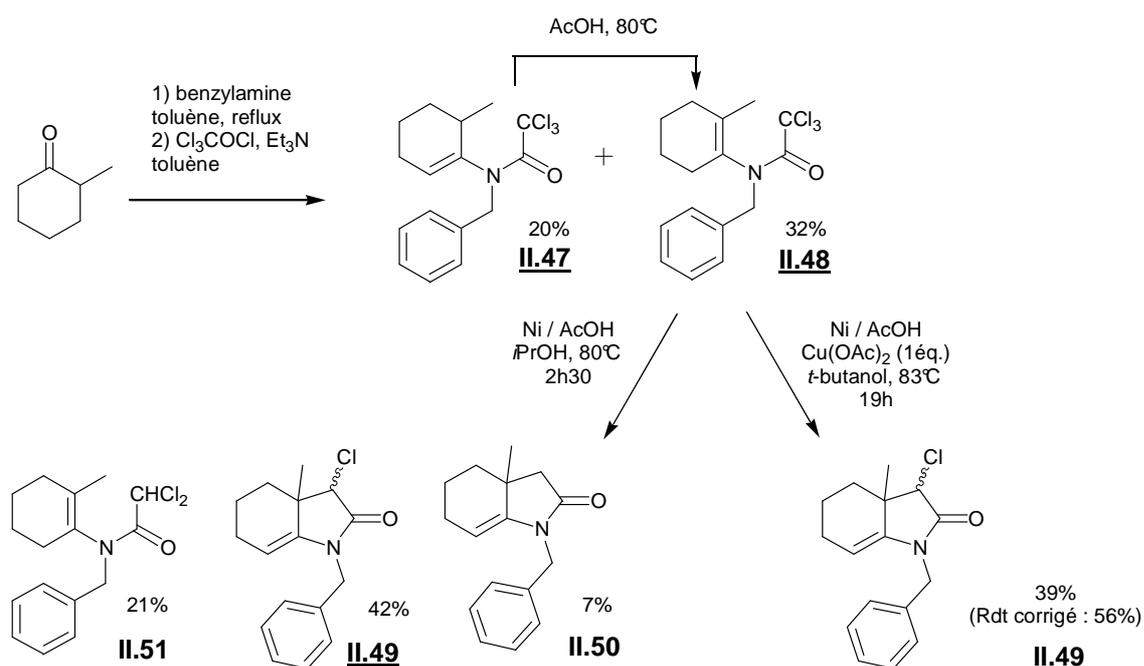


Schéma 2.28 : Influence d'un méthyle sur l'énamide pour la cyclisation 5-endo.

Le système Ni / Cu (II) a ensuite été appliqué à la synthèse de bicycles plus tendus. Le cyclopent-1-ényl trichloroacétamide **II.52** est obtenu par condensation de la cyclopentanone

et de la benzylamine puis réaction de l'imine formée avec le chlorure de trichloroacétyle en présence de triéthylamine avec 52% de rendement.

La cyclisation 5-*endo* de ce trichloroacétamide en présence d'acétate de cuivre dans l'*i*-propanol conduit à la tétrahydroindolone chlorée **II.53** avec 20%. Sans acétate de cuivre, le produit réduit **II.56** est obtenu majoritairement.

La réaction dans le *t*-butanol avec le cuivre (II) est plus sélective. En effet, la tétrahydroindolone chlorée **II.53** est alors isolée avec 40% de rendement.

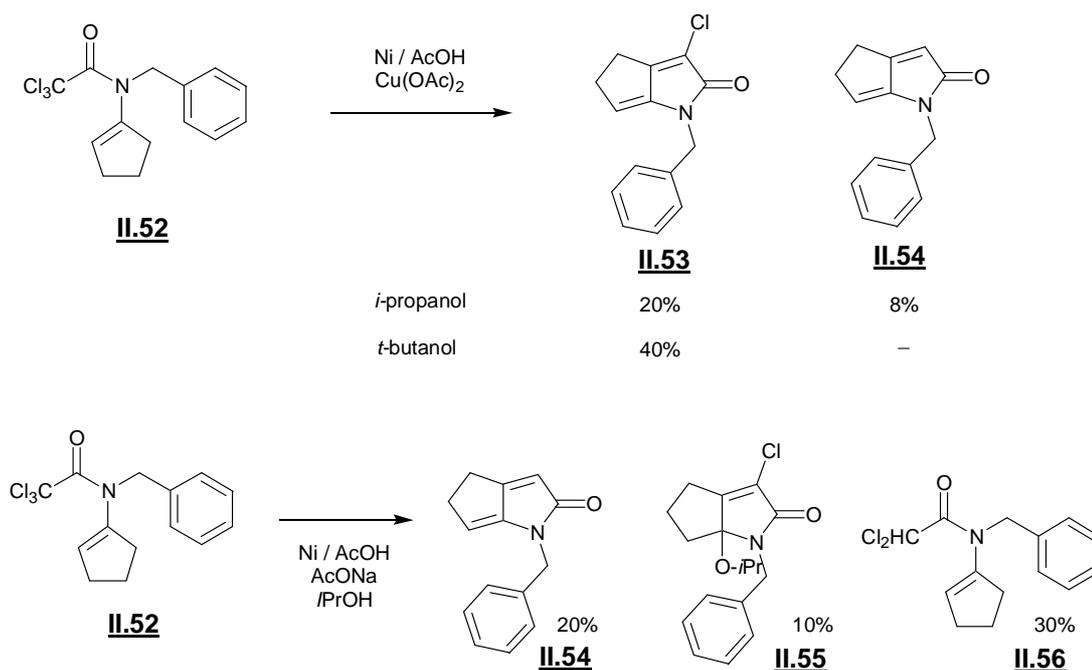
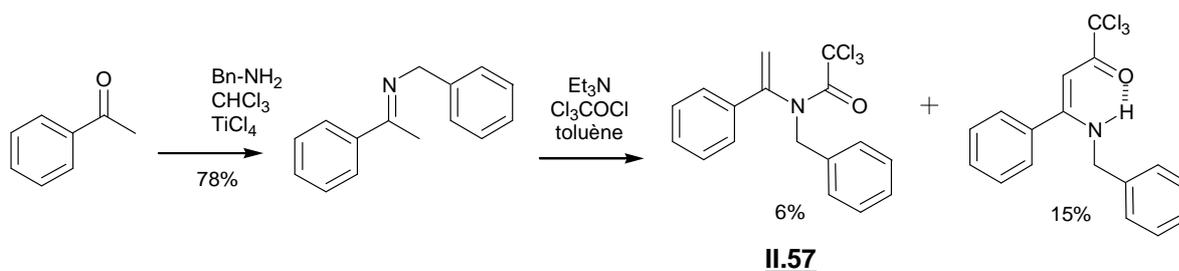


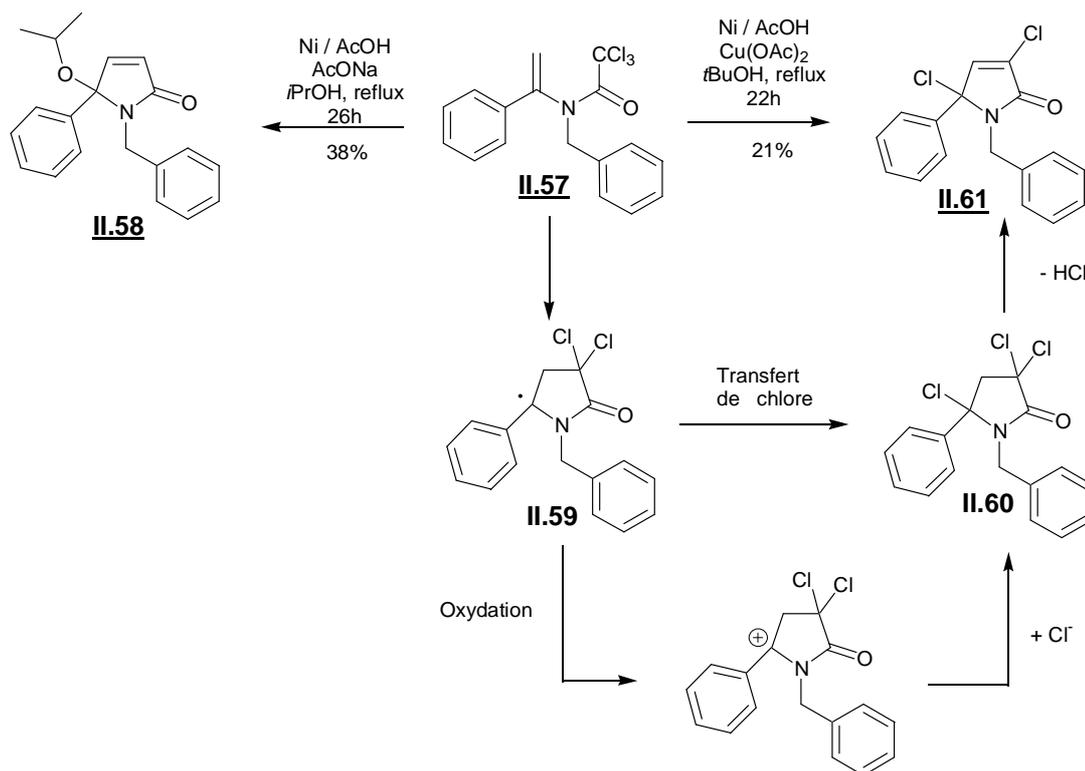
Schéma 2.29 : Cyclisation du trichloroacétamide **II.52**.

La cyclisation 5-*endo* a ensuite été envisagée sur un énamide dont l'insaturation n'est pas incluse dans un cycle et présentant un groupe aromatique susceptible de stabiliser le radical tertiaire cyclisé.

Le trichloroacétamide **II.57** a donc été préparé par la condensation de l'acétophénone avec la benzylamine en présence de chlorure de titane, conduisant à l'imine avec 78% de rendement, et réaction avec le chlorure de trichloroacétyle. Bien que ce produit soit isolé avec un très faible rendement, la quantité obtenue fut suffisante pour effectuer quelques essais.

Schéma 2.30 : Synthèse du précurseur **II.57**.

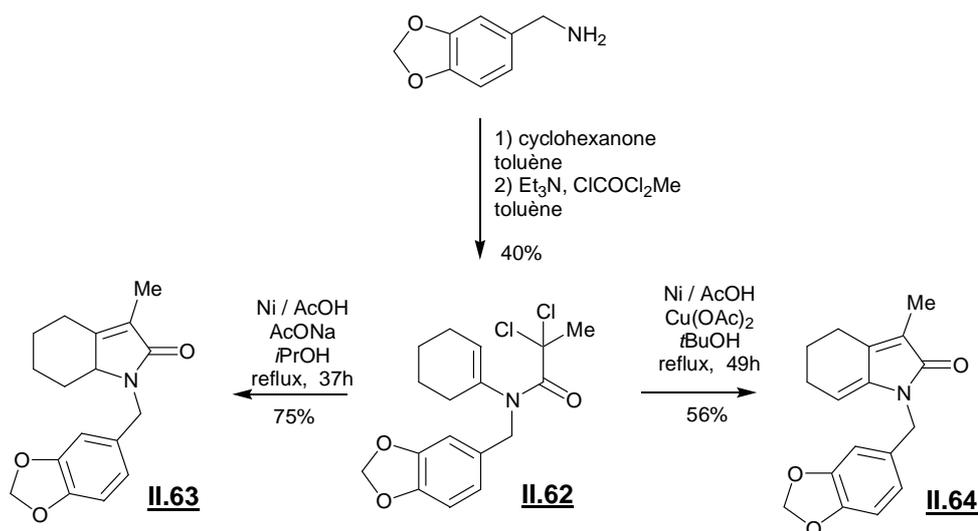
Soumis au système Ni / AcOH classique, le trichloroacétamide **II.57** conduit majoritairement au produit de cyclisation 5-*endo* avec incorporation du solvant **II.58** avec un rendement de 38%. En présence d'acétate de cuivre, la cyclopentènone dichlorée **II.61** est obtenue avec 21% de rendement. Bien que faible, ce rendement est tout à fait acceptable étant donné la complexité de la transformation réalisée. En effet, la réalisation de la cyclisation radicalaire 5-*endo*, la création d'un centre quaternaire, la conservation d'un atome de chlore et la formation d'une double liaison en une seule étape est exceptionnelle. Le mécanisme proposé pour cette réaction repose sur la cyclisation 5-*endo* du radical issu de la réduction monoélectronique du trichloroacétamide **II.57**. Le radical cyclisé tertiaire **II.59** peut être soit oxydé, soit subir un transfert de chlore à partir du précurseur. L'élimination d'une molécule d'acide chlorhydrique permet ensuite l'obtention du produit **II.61**, difficilement synthétisé de façon concise par les méthodes classiques de chimie organique.

Schéma 2.31 : Cyclisation du trichloroacétamide **II.57**.

Enfin, étant donné la diminution du pouvoir réducteur du nickel en présence d'acétate de cuivre (II), il était intéressant de vérifier l'application de ce nouveau système à des dichloroacétamides substitués par un groupe électrodonneur tel qu'un méthyle.

Le précurseur **II.62** est obtenu par condensation de la cyclohexanone avec la pipéronylamine et *N*-acylation avec le chlorure de 2,2-dichloropropyle avec un rendement de 40%.

Lorsque cet énamide est traité par le système Ni / AcOH, le composé bicyclique **II.63** résultant de la cyclisation *5-endo* est obtenu de façon unique avec 75% de rendement. La même réaction effectuée avec de l'acétate de cuivre (II) conduit à la tétrahydroindolone substituée **II.64** avec un rendement corrigé de 56%. La substitution d'un atome de chlore du précurseur par un groupement électrodonneur ne perturbe donc pas la cyclisation.

Schéma 2.32 : Cyclisation du dichloroacétamide **II.62**.

II.2. Cyclisation radicalaire 5-*exo*

Après la découverte des propriétés remarquables du couple nickel / cuivre (II) pour la cyclisation radicalaire 5-*endo* de trichloroacétamides vinyliques, il semblait intéressant d'étudier l'influence de ce couple sur des trichloroacétamides allyliques pour la cyclisation 5-*exo*. Cette étude a été réalisée en collaboration avec Jérôme Cassayre⁴².

Le radical, issu du trichloroacétamide **II.65** par réduction monoélectronique induite par le nickel, cyclise selon le mode 5-*exo*, qui rappelons-le est un processus favorable. Le radical formé **II.66** peut ensuite être oxydé par le cuivre (II). La β -élimination du cuivre (III) permet l'obtention d'un seul régioisomère **II.67**.

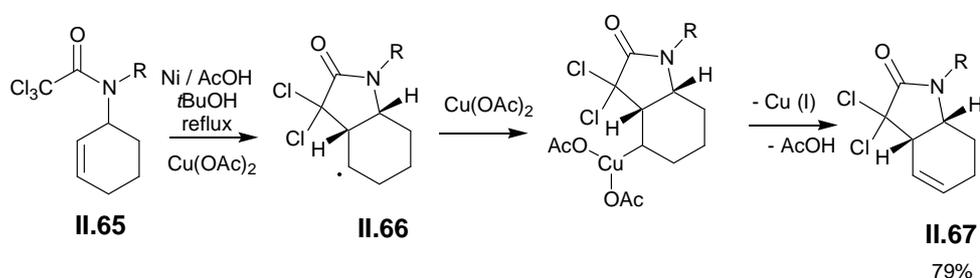


Schéma 2.33 : Principe de la réaction.

⁴² Cassayre, J., Dauge, D., Zard, S., *Synlett.*, **2000**, 4, 471.

La réaction a été réalisée sur divers trichloro- et bromoacétamides avec différents substituants sur l'azote. Les produits cyclisés sont obtenus avec de bons rendements. Le système Ni / Cu(II) permet donc la formation régiosélective d'une insaturation et la conservation des atomes de chlore. Lorsque les énammides ne sont pas substitués, les rendements sont plus faibles en raison de la réduction compétitive du radical initial. Il est également intéressant de constater que lorsque la cyclisation 5-*exo* conduit à un radical primaire, un lactame chloré est obtenu soit par un transfert direct de chlore à partir du trichloroacétamide de départ, soit par le déplacement du cuivre par un ion chlorure (substitution nucléophile ou échange de ligand du cuivre et élimination réductrice).

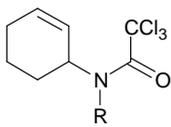
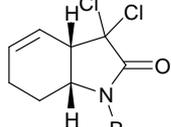
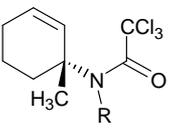
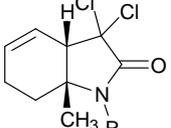
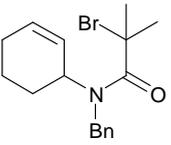
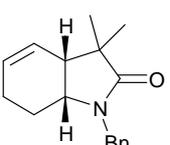
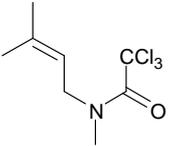
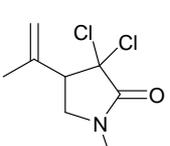
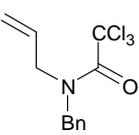
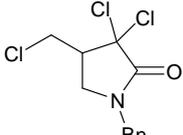
Acétamides halogénés	Produits cyclisés	Temps de réaction (h)	Rdt (%)
 R = CH ₂ Ar R = H	 R = CH ₂ Ar R = H	5 7	79 41
 R = Me R = H	 R = Me R = H	4 5	78 46
 R = H R = Bn	 R = H R = Bn	12	66
 R = H R = H	 R = H R = H	6	69
 R = H R = Bn	 R = H R = Bn	10	51

Tableau 2.34 : Cyclisation radicalaire 5-*exo* induite par Ni en présence de Cu(OAc)₂.

Enfin, lorsque la réaction est effectuée sur un trichloroacétamide présentant un substituant sur la double liaison, tel que le précurseur **II.68**, aucun produit de cyclisation n'est obtenu. Seul l'acétate allylique **II.69** est obtenu avec 44% de rendement. Le remplacement de l'acétate de cuivre (II) par un piège à radicaux efficace tel que le diphényldiséniure conduit au produit sélénié allylique **II.70** avec 81% de rendement. Le mécanisme de cette réaction implique donc un transfert d'hydrogène [1,4] surprenant, donnant ainsi un radical allylique réagissant soit avec le cuivre (II) soit avec le diphényldiséniure.

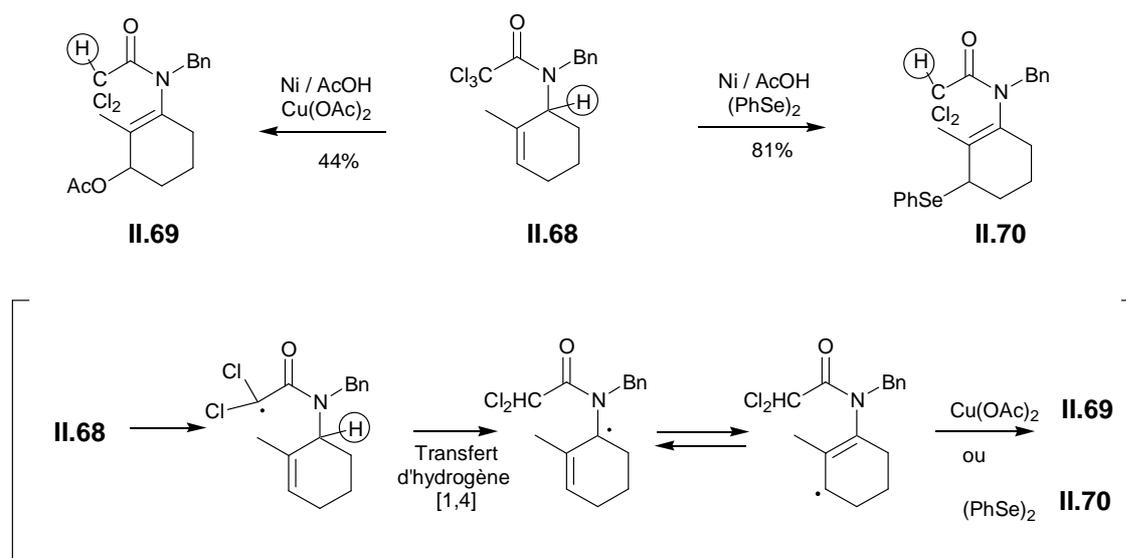


Schéma 2.35 : Un surprenant transfert d'hydrogène [1,4].

III. Conclusion

Les travaux réalisés ont permis la découverte de nouvelles réactions radicalaires faisant intervenir le couple étonnant Nickel / Acétate de cuivre (II). Ce nouveau système permet l'obtention de lactames hautement fonctionnalisés de façon flexible grâce à une surprenante séquence d'addition radicalaire réductrice et d'oxydation. La cyclisation induite par le nickel en présence d'acétate de cuivre (II) peut être effectuée selon le mode *5-exo* ou le mode *5-endo*, réputé défavorable. Les radicaux engendrés ont effectivement une durée de vie suffisante pour réaliser de telles transformations. La coexistence d'agent réducteur et oxydant dans le même milieu est très intéressante et ouvre de nouvelles perspectives synthétiques.

Grâce à ce nouveau système, différents γ -lactames fonctionnalisés ont pu être synthétisés à partir de trichloroacétamides. Ce système se distingue des méthodes traditionnelles pour deux raisons principales :

- La durée de vie singulièrement longue du radical carbamoylméthyle initial permet d'accomplir des transformations difficiles, sans activation nécessaire de la double liaison. Les expériences menées sur des ènamides tétrasubstitués ont notamment montré la possibilité d'introduire aisément un centre quaternaire.
- L'étape de terminaison consiste en une oxydation, bien que le milieu soit réducteur. La double liaison de l'ènamide est ainsi régénérée en fin de réaction, ce qui contraste avec la réduction observée avec l'hydrure de tributylétain. De plus, la présence d'acétate de cuivre (II) évite la réduction des autres atomes de chlore, ce qui permet l'introduction ultérieure de nouvelles fonctionnalités.

Cette méthode est également très pratique à mettre en œuvre, et se révèle une bonne alternative à l'utilisation de l'étain.

- Les précurseurs sont facilement accessibles et bon marché (cétone, amine, chlorure d'acyle)
- Le mode opératoire est extrêmement simple et ne nécessite ni addition lente, ni grande dilution. Les dérivés de nickel et de cuivre sont simplement filtrés en fin de réaction
- Les conditions réactionnelles très douces rendent cette nouvelle réaction tolérante vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels.

Tout comme le système Ni / AcOH qui a été utilisé pour la synthèse d'alcaloïdes naturels, cette nouvelle méthode présente évidemment un grand potentiel synthétique.

Chapitre III

Cyclisations radicalaires avec des xanthates.

Cyclisations radicalaires avec des xanthates.

I. La chimie radicalaire des xanthates	83
I.1. Réaction de Barton-McCombie.....	84
I.2. Principe du transfert de groupe de xanthates	86
I.3. Illustration du potentiel synthétique des xanthates en chimie radicalaire.....	88
II. Synthèse de γ-lactames par cyclisation radicalaire 5-endo de xanthates suivie d'une oxydation	96
II.1. Origine et principe	96
II.2. Présentation de nos résultats	99
II.3. Conclusion et perspectives.....	110

Une approche complémentaire aux cyclisations radicalaires 5-endo via les xanthates a également fait l'objet de notre étude. Après une brève présentation de la chimie radicalaire des xanthates, nous aborderons son application à la synthèse de γ -lactames par cyclisation 5-endo.

I. La chimie radicalaire des xanthates

Les xanthates ou dithiocarbonates ont été découverts par Zeise en 1822⁴³. L'appellation de xanthates provient de la couleur jaune des sels métalliques (en grec, *xanthos* signifie jaune). Depuis près de deux siècles, le potentiel chimique de ces composés a été très peu exploité. La fonction xanthate offre pourtant un intérêt synthétique particulier notamment vis-à-vis de transformations ioniques mais également radicalaires.

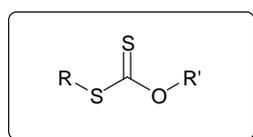


Schéma 3.1 : La fonction xanthate ou dithiocarbonate.

L'élimination de Chugaev est certainement la réaction impliquant les xanthates la plus connue⁴⁴. Cependant, cette préparation d'oléfines par pyrolyse de xanthates comportant un hydrogène en position β de l'oxygène reste peu utilisée.

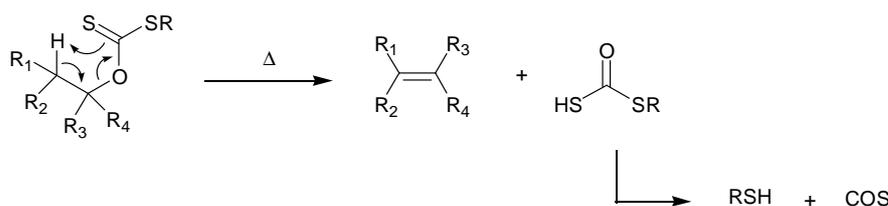


Schéma 3.2 : Réaction de Chugaev.

⁴³ Zeise, W., *J. Chem. Phys.*, **1822**, 35, 173. Zeise, W., *J. Chem. Phys.*, **1822**, 36, 1.

⁴⁴ Nace, H. "The preparation of olefins by the pyrolysis of xanthates – The Chugaev reaction" in *Org. React.*, **1962**, 12, 57.

La découverte en 1975 de la réaction de Barton-McCombie a suscité un nouvel intérêt pour ces composés, en leur ouvrant un accès à la chimie radicalaire.

I.1. Réaction de Barton-McCombie

La réaction de Barton-McCombie permet la réduction d'alcools secondaires dans des conditions particulièrement douces⁴⁵. Elle offre ainsi une bonne alternative aux méthodes ioniques correspondantes souvent moins sélectives et surtout moins efficaces. Son principe repose sur la transformation de la fonction alcool en *S*-méthylxanthate puis de sa réduction par l'hydrure de tributylétain. Le xanthate est préparé par simple addition de disulfure de carbone sur l'alcool en milieu basique et substitution nucléophile sur l'iodure de méthyle. Le chauffage du *S*-méthylxanthate en présence d'une quantité stœchiométrique d'hydrure de tributylétain et d'une amorce chimique permet l'obtention de l'alcane correspondant.

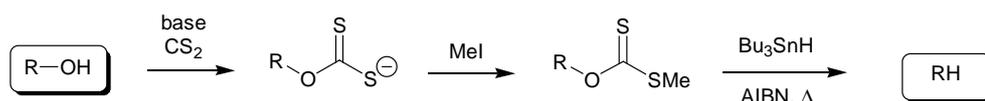


Schéma 3.3 : Réaction de Barton-McCombie.

Le mécanisme de cette réaction est un processus radicalaire en chaîne reposant sur la forte affinité de l'étain pour le soufre.

Le radical stannylé obtenu après amorçage, s'additionne de façon réversible sur le thiocarbonyle de la fonction xanthate pour donner un radical intermédiaire tertiaire. Ce radical a deux possibilités d'évolution :

- Il peut fragmenter au niveau de la liaison S-Me pour donner un radical méthyle haut en énergie
- Il peut également fragmenter au niveau de la liaison O-R pour donner un radical secondaire ou tertiaire moins haut en énergie que le radical méthyle.

⁴⁵ Barton, D.H.R., McCombie, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574. Barton, D.H.R. «*Half a century of free radical chemistry*», Cambridge University Press, Cambridge, **1993**. Barton, D.H.R., Parrek, S., Tse, C., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2733.

La fragmentation de la liaison O-R est donc plus favorable. Le radical ainsi obtenu réagit avec l'hydruure de tributylétain pour donner le produit désoxygéné et le radical stannylé qui propage la chaîne.

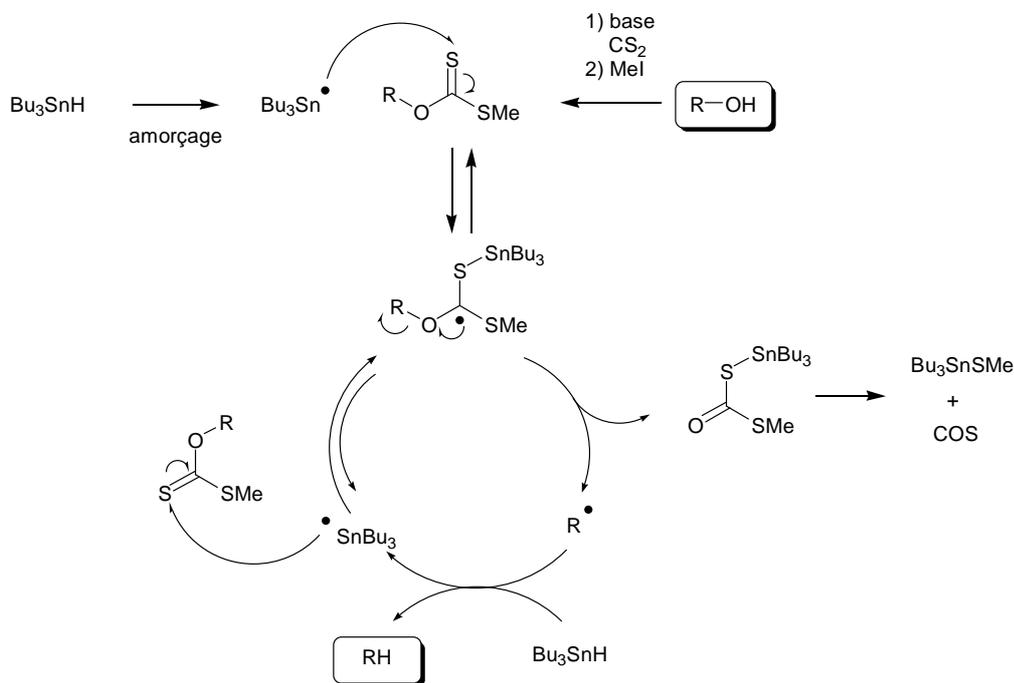
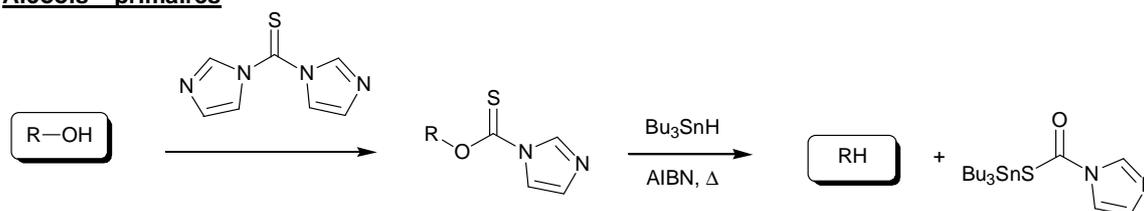


Schéma 3.4 : Mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie.

Cette méthode est particulièrement adaptée aux alcools secondaires. Cependant, des variantes ont été développées pour les alcools primaires (problème de fragmentation) et tertiaires (sujets à l'élimination de Chugaev) faisant appel à des thiocarbonylimidazolides ou des anhydrides d'acides mixtes d'esters thiohydroxamiques à la place des xanthates.

Alcools primaires



Alcools tertiaires

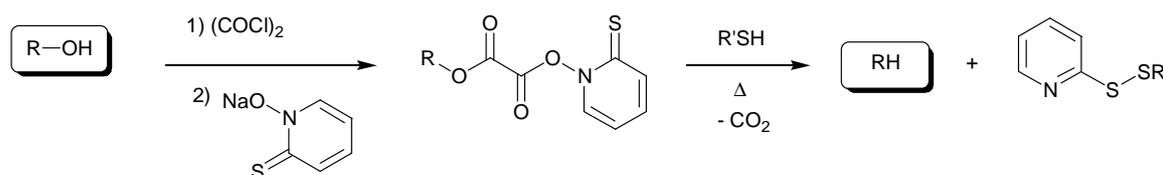


Schéma 3.5 : Exemples de méthodes de désoxygénation radicalaire d'alcools primaires et tertiaires.

I.2. Principe du transfert de groupe de xanthates

Une étude approfondie du mécanisme de la réaction de Barton-McCombie a permis d'envisager la possibilité de fragmentation non seulement par rupture de la liaison C-O mais aussi par la rupture de la liaison C-S. En fait, suivant la nature des groupements portés respectivement par les atomes d'oxygène et de soufre de la fonction dithiocarbonate, il est possible d'orienter la fragmentation.

L'attaque du radical R^\bullet issu de l'amorce sur le thiocarbonyle conduit à la formation d'un radical intermédiaire tertiaire. Celui-ci peut subir soit une fragmentation de la liaison C-O pour donner le radical R_2^\bullet (cas de la réaction de Barton-McCombie), soit une fragmentation de la liaison C-S pour donner le radical R^\bullet ou R_1^\bullet . L'orientation de la fragmentation vers la formation du radical R_1^\bullet nécessite certaines conditions :

- Puisque le système évolue vers la formation du radical le plus stable, le radical R_1^\bullet doit être plus stable que le radical R^\bullet (en général, R^\bullet est primaire ou arylique). L'addition du radical R^\bullet est alors rendue irréversible.
- Afin d'éviter la formation irréversible du radical R_2^\bullet , celui-ci doit également être plus haut en énergie que le radical R_1^\bullet . Le groupement R_2 est donc souvent primaire ou de type aryle.
- Le radical R_1^\bullet doit donc être plus stable que les radicaux R^\bullet et R_2^\bullet . Ainsi, les xanthates pourront engendrer par fragmentation sélective de la liaison C-S des radicaux alkyles secondaires, tertiaires ou primaires stabilisés.

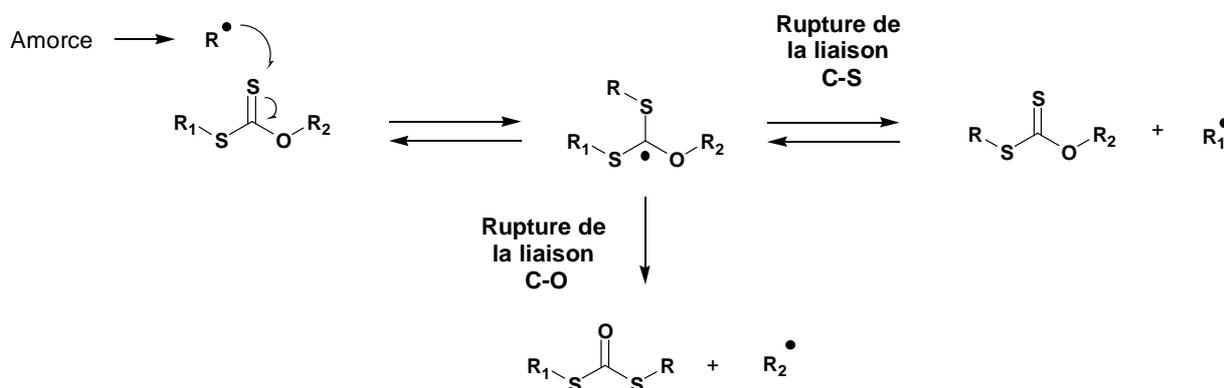


Schéma 3.6 : Différentes possibilités de fragmentation du radical intermédiaire.

Après la rupture sélective de la liaison C-S conduisant au radical R_1^\bullet , celui-ci peut s'additionner sur le thiocarbonyle d'une molécule de départ donnant le radical tertiaire **III.2** qui fragmente alors pour régénérer le radical R_1^\bullet et le xanthate de départ. Cette réaction est dite « dégénérée » car les produits sont identiques aux réactifs et ne présente donc aucun effet d'un point de vue macroscopique. Le radical R_1^\bullet peut alors effectuer une ou plusieurs réactions élémentaires pour donner un radical $R_1'^\bullet$. Ce nouveau radical s'additionne sur le thiocarbonyle du xanthate de départ pour former le radical tertiaire **III.3** qui peut alors fragmenter pour donner soit le radical $R_1'^\bullet$ soit le radical R_1^\bullet . Afin que la réaction soit efficace, il est nécessaire que le radical R_1^\bullet soit plus stable que le radical $R_1'^\bullet$. Si cette condition est remplie, la fragmentation conduit à la formation du xanthate **III.4** et d'un nouveau radical R_1^\bullet qui propage la chaîne.

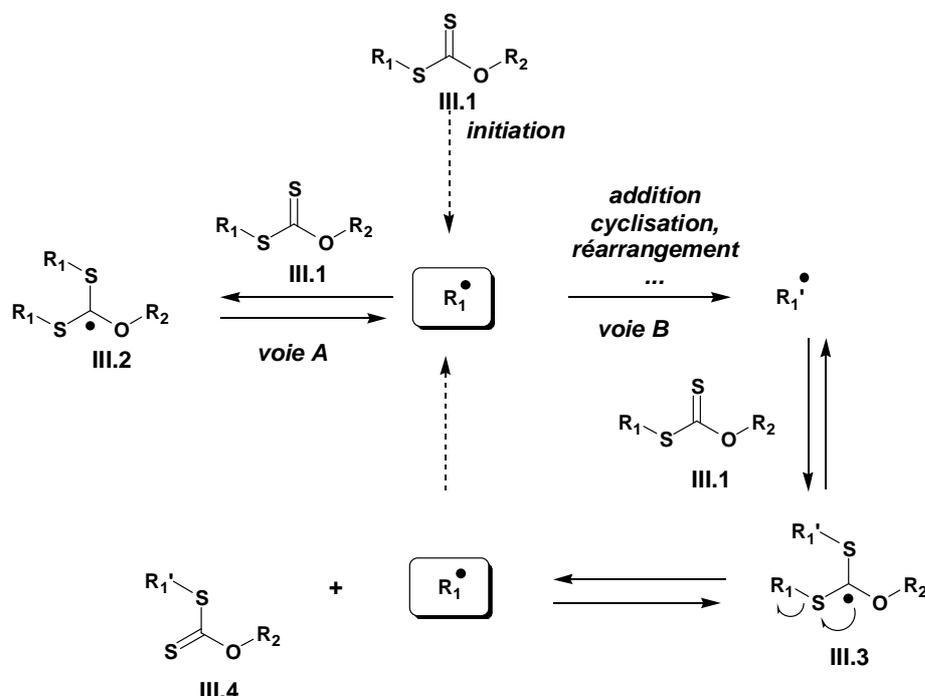


Schéma 3.7 : Mécanisme des réactions radicalaires des xanthates par transfert de groupe.

Cette méthode s'inscrit donc dans le cadre des réactions de type Kharasch par transfert de groupe. Grâce à la dégénérescence de l'addition du radical sur son précurseur, ce radical possède, d'un point de vue macroscopique, une durée de vie allongée dans le milieu. Des transformations difficiles à réaliser avec d'autres systèmes tel que l'hydruure de tributylétain, qui réduit prématurément les radicaux, peuvent alors être envisagées à partir de ce radical, même avec des accepteurs radicalaires non activés. Ce système, ne nécessitant pas de métaux lourds et toxiques, présente également l'avantage de pouvoir être utilisé en milieu concentré

(ce qui peut avoir un intérêt industriel). Le solvant sert principalement au dégazage du milieu. De plus, les xanthates sont des composés thermiquement stables, facilement accessibles et manipulables. Enfin, cette méthode permet l'obtention d'une fonction xanthate sur le produit d'arrivée qui peut de nouveau être engagé dans des réactions radicalaires ou être hydrolysé, donnant ainsi accès à la vaste chimie du soufre.

I.3. Illustration du potentiel synthétique des xanthates en chimie radicalaire

I.3.1 Accès aux xanthates

Afin d'éviter la rupture de la liaison C-O, un groupement éthyle est généralement introduit sur l'oxygène. Ce groupement a été choisi pour des raisons purement pratiques mais pourrait être remplacé par tout autre groupement primaire n'interférant pas dans le processus radicalaire.

Cinq principales méthodes permettent un accès aux xanthates suivant la nature du radical désiré.

La méthode la plus simple consiste à déplacer un groupe partant par un sel de xanthogénate. Le sel d'éthyle xanthogénate de potassium est le plus fréquemment utilisé car il est commercial et peu onéreux. Cette méthode est très efficace pour former des xanthates primaires et secondaires mais n'est pas adaptée pour les xanthates tertiaires.

Les xanthates tertiaires peuvent cependant être obtenus par réaction radicalaire d'un composé diazo et du bis-xanthate, provenant de la dimérisation du sel d'éthylxanthogénate de potassium en présence d'iode⁴⁶. Cette synthèse est très facile à mettre en œuvre mais reste limitée par la faible variété de composés diazo disponibles commercialement.

Les xanthates peuvent également être préparés par l'addition nucléophile d'un carbanion sur le bis-xanthate⁴⁷. Les problèmes de régiosélectivité et d'introduction d'un second groupe xanthate limitent toutefois cette voie de synthèse.

La réaction du sel d'éthyle xanthogénate de potassium, présentant un fort caractère nucléophile, avec des accepteurs de Michael permet également un accès à de nombreux xanthates, en particulier les xanthates tertiaires.

⁴⁶ Bouhadir, G., Legrand, N., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 277. Thang, S., Chong, Y., Mayadunne, R., Moad, G., Rizzardo, E., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2435.

⁴⁷ Maslak, V., Cekovic, Z., Saicic, R., *Synlett.*, **1998**, 1435. Tanaka, N., Kaji, A., *Chem. Lett.*, **1980**, 595.

Enfin, la méthode la plus générale pour obtenir des xanthates de diverses natures reste l'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine selon le principe de transfert de groupe.

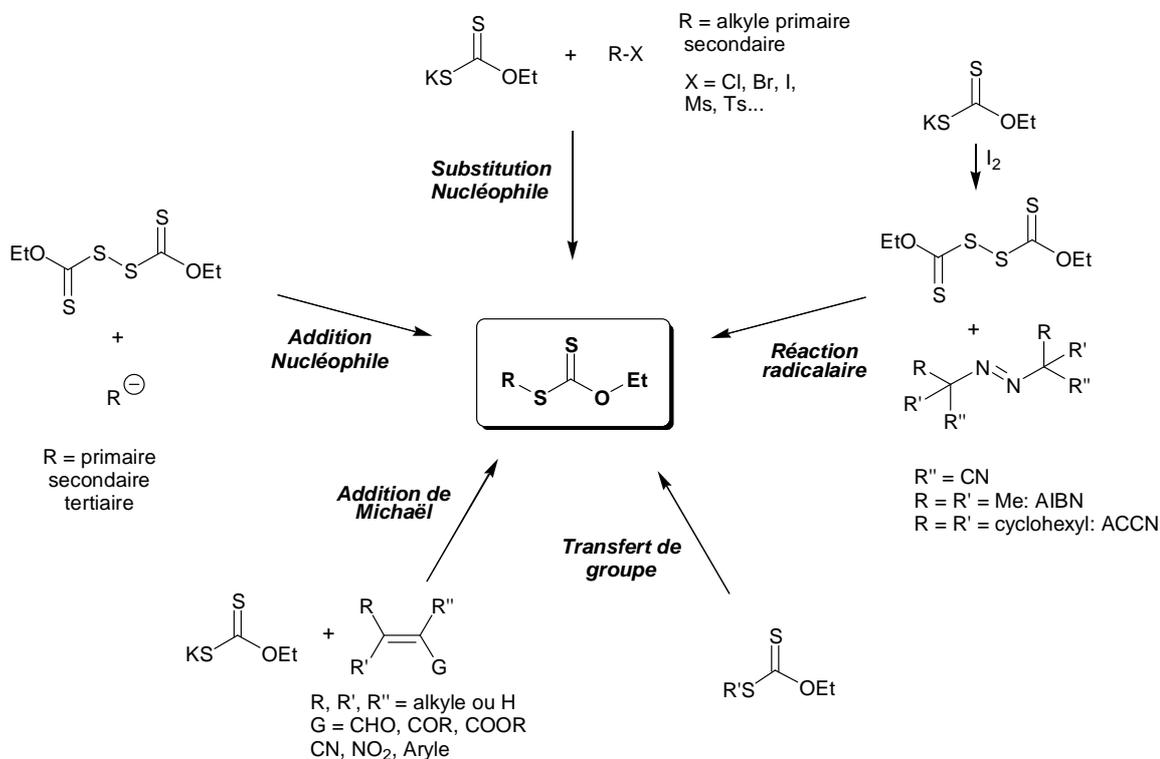


Schéma 3.8 : Différents accès aux xanthates.

I.3.2 Additions radicalaires

La puissance de la chimie radicalaire des xanthates réside principalement dans la grande variété de radicaux pouvant être générés et le large éventail d'accepteurs radicalaires pouvant être utilisés⁴⁸. Sans être exhaustifs, nous allons présenter quelques exemples représentatifs des différentes possibilités offertes par la chimie radicalaire des xanthates.

Ainsi, grâce aux xanthates, il est possible d'accéder à de nombreux radicaux de nature différente, difficiles d'accès ou peu réactifs et de réaliser des additions intermoléculaires. C'est notamment le cas pour des radicaux trifluorométhyles⁴⁹, propargyles⁵⁰, des équivalents

⁴⁸ Revues : Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1999**, 137. Zard, S., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 672.

⁴⁹ Bertrand, F., Pévere, V., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1069.

synthétiques des radicaux méthyles et formyles (oxyde de dithiane)⁵¹, des radicaux en α de cyclobutanones⁵² et des radicaux méthyles *bis*-phosphonates⁵³.

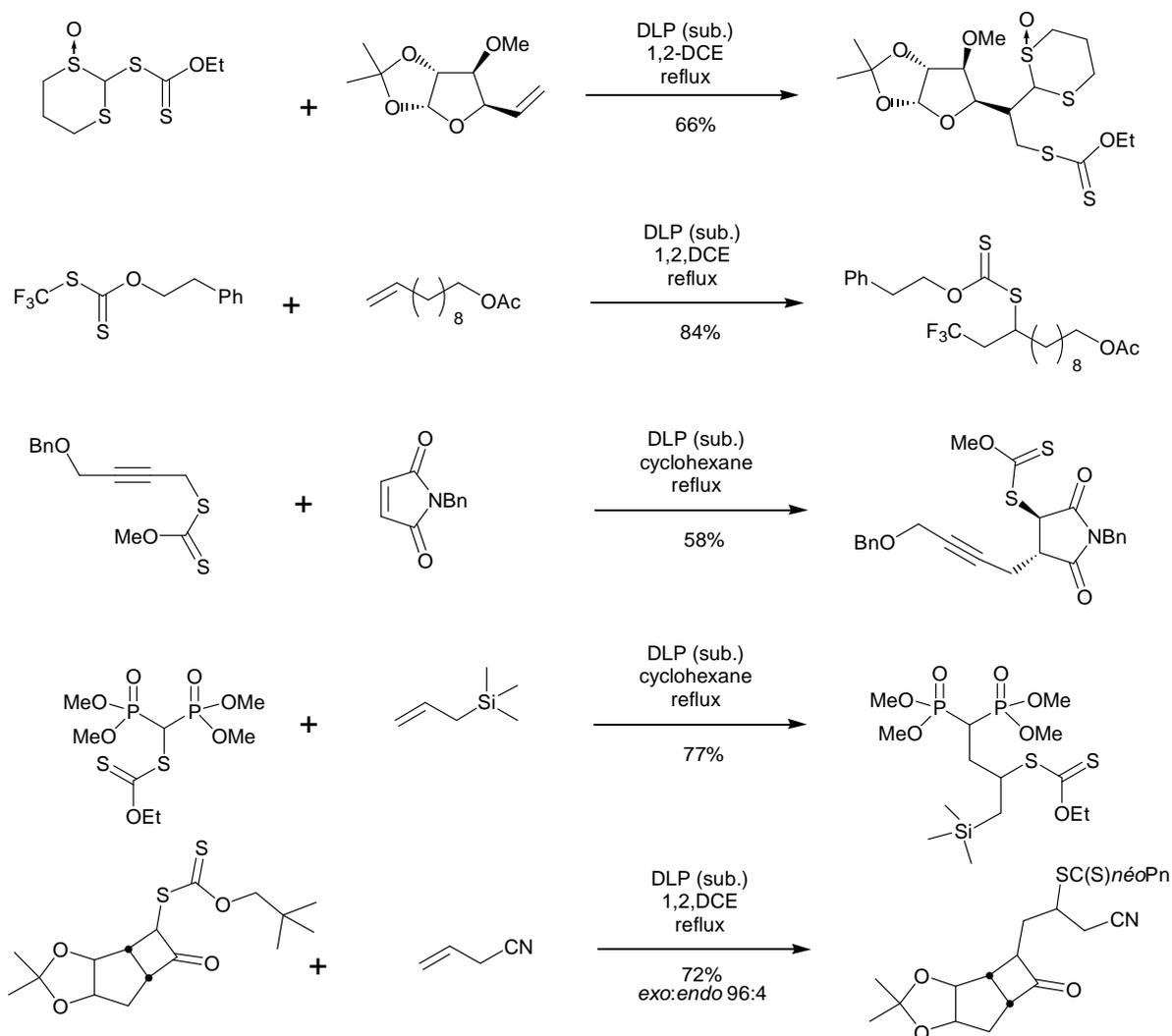


Schéma 3.9 : Exemples d'additions de radicaux difficiles à réaliser par d'autres méthodes.

L'addition radicalaire de xanthates ne nécessitant pas d'oléfines activées et étant très tolérante vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités, une grande variété d'oléfines peut être exploitée.

⁵⁰ Denieul, M., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, 1196, 37, 5495. Boivin, J., Tailhan, C., Zard, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 113, 5874.

⁵¹ De Greef, M., Zard, S., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7781.

⁵² Binot, G., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7703.

⁵³ Gagosz, F., Zard, S., *Synlett.*, **2003**, 3, 387.

Ainsi il est possible de réaliser des additions de xanthates sur des oléfines tendues⁵⁴ ou comportant un groupe boronate⁵⁵, ou bien d'autres fonctionnalités, avec de bons rendements.

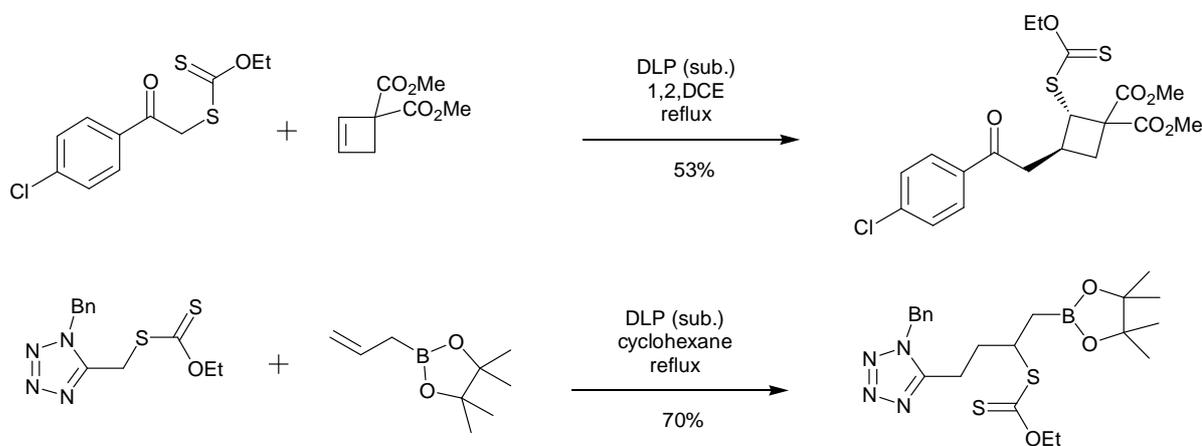


Schéma 3.10 : Exemples d'addition de xanthates sur des oléfines originales.

I.3.3 Cyclisations radicalaires

Des additions intramoléculaires peuvent également être réalisées efficacement pour former des cycles à cinq⁵⁶ ou six chaînons⁵⁷ et des cycles plus atypiques à quatre⁵⁸, sept et huit chaînons⁵⁹.

Grâce à la dégénérescence du système, des cyclisations sur des noyaux aromatiques peuvent aussi être effectuées⁶⁰. Ces transformations, réputées difficiles, nécessitent une quantité stœchiométrique d'amorce pour permettre la réaromatisation du système.

⁵⁴ Legrand, N., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9815.

⁵⁵ Lopez-Ruiz, H., Zard, S., *Chem. Commun.*, **2001**, 24, 2618.

⁵⁶ Axon, J., Boiteau, L., Boivin, J., Forbes, J., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1719.

⁵⁷ Forbes, J., Tailhan, C., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2565.

⁵⁸ Saunier, J., *Thèse de doctorat*, **1996**, Ecole Polytechnique.

⁵⁹ Udding, J., Giesselink, J., Hiemstra, H., Speckamp, W., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6671.

⁶⁰ Liard, A., Quiclet-Sire, B., Saicic, R., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759.

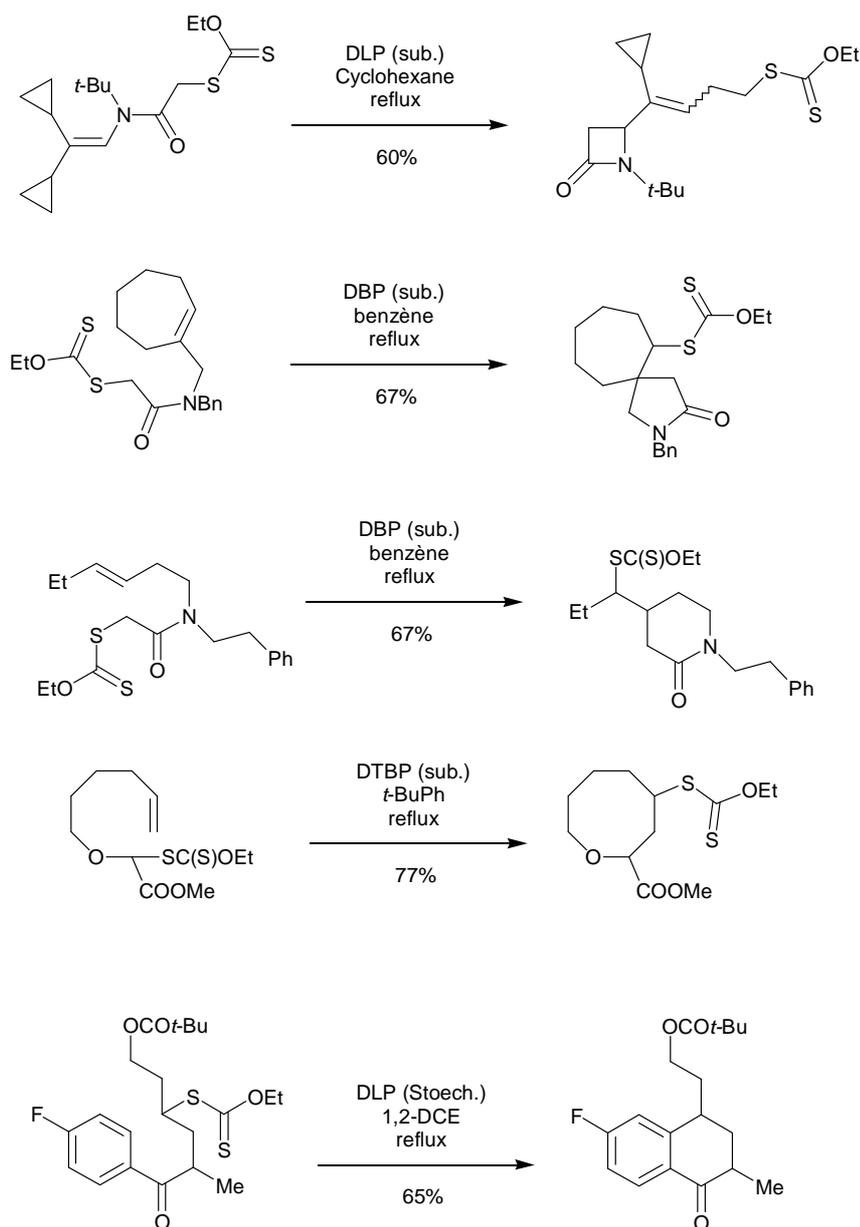


Schéma 3.11 : Exemples de cyclisations radicalaires à partir de xanthates.

I.3.4 Allylations et vinylation radicalaires

Une combinaison d'additions et de fragmentations radicalaires à partir d'allylsulfones⁶¹ ou de vinylsulfones⁶² permet la transformation de la fonction xanthate en groupement allyle ou vinyle, très utiles en synthèse totale.

⁶¹ Quiclet-Sire, B., Seguin, S., Zard, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 2864. Ouvry, G., Thèse de Doctorat, Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2002**.

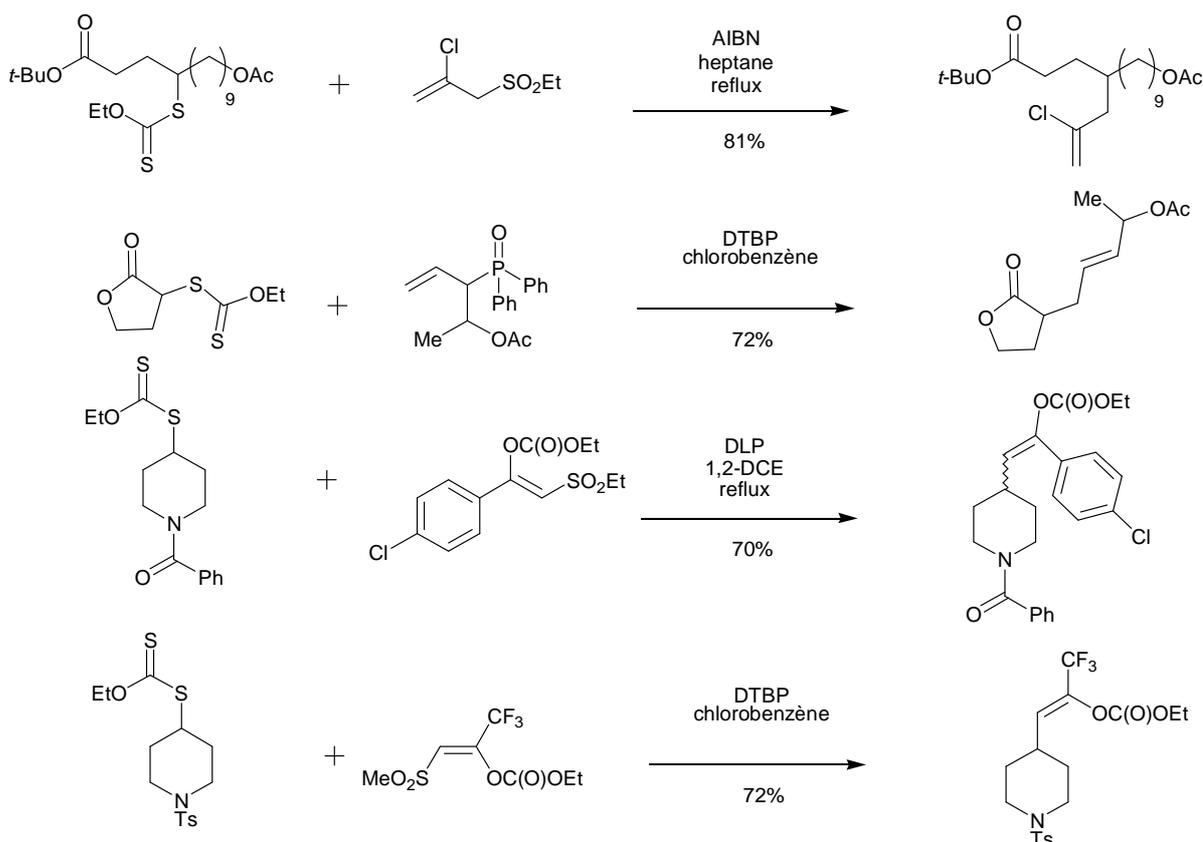


Schéma 3.12 : Exemples d'allylation et de vinylation.

1.3.5 Applications à la synthèse totale de produits naturels

La puissance de la chimie radicalaire des xanthates a été mise en évidence notamment au travers de diverses synthèses totales.

L'application à la synthèse de la Matrine est certainement la plus remarquable⁶³. En effet, deux étapes successives d'addition inter- et intra-moléculaire permettent la formation stéréocontrôlée du squelette tétracyclique de l'alcaloïde.

⁶² Bertrand, F., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 1943. Ouvry, G., Thèse de Doctorat, Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2002**.

⁶³ Boiteau, L., Boivin, L., Liard, A., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1128.

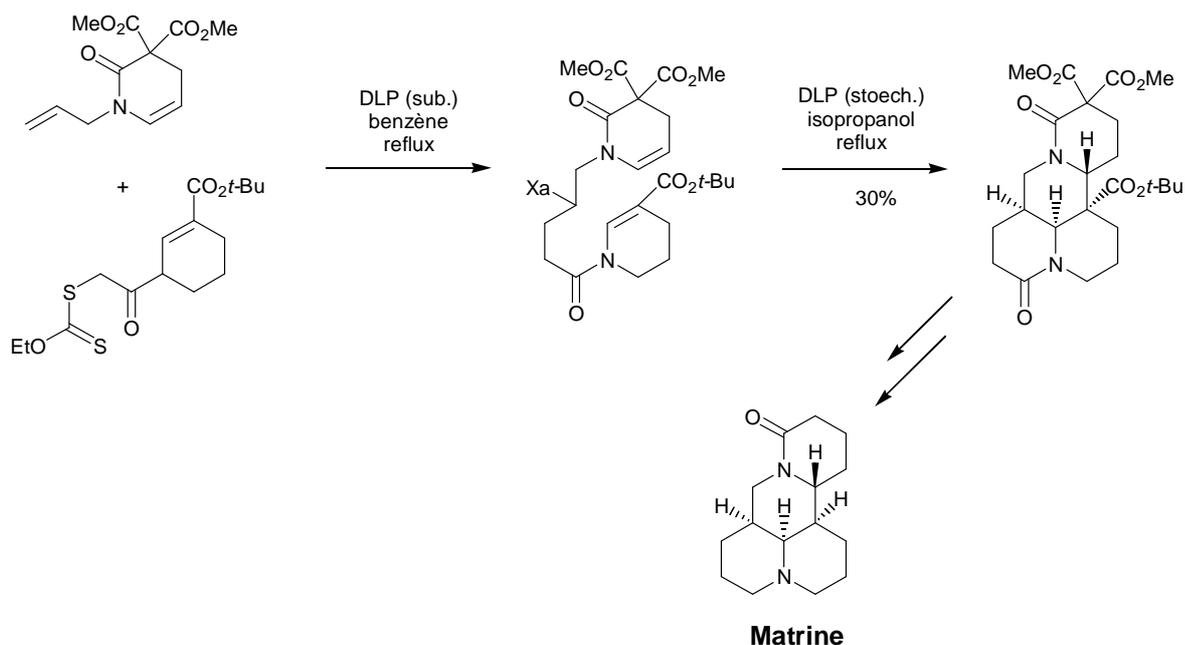


Schéma 3.14 : Synthèse de la Matrine.

Une application plus récente concerne la synthèse de la Pleuromutiline dont le cycle à huit chaînons résulte d'une cyclisation intramoléculaire d'un xanthate et permet l'obtention du squelette tricyclique avec un bon rendement⁶⁴.

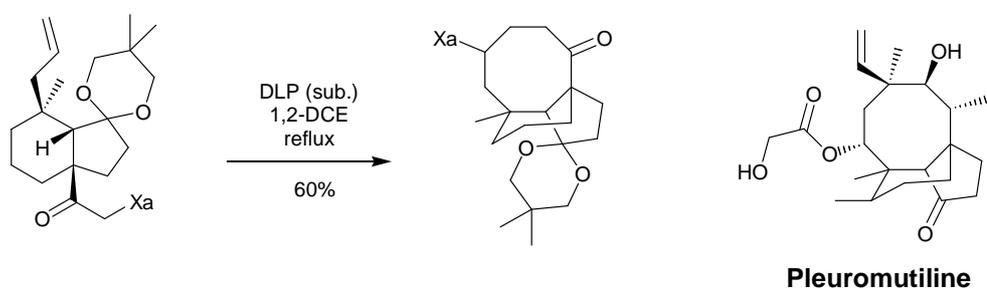


Schéma 3.15 : Formation du squelette de la Pleuromutiline.

Enfin, la 10-Norparvulenone et la *O*-Méthylasparvenone ont pu être synthétisées en très peu d'étapes, par Alejandro Cordero, grâce à une séquence d'addition et cyclisation sur un noyau aromatique de xanthate pour former le motif tétralone de ces substances⁶⁵.

⁶⁴ Bacque, E., Pautrat, F., Zard, S., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3, 325.

⁶⁵ Cordero-Vargas, A., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 20, 3717.

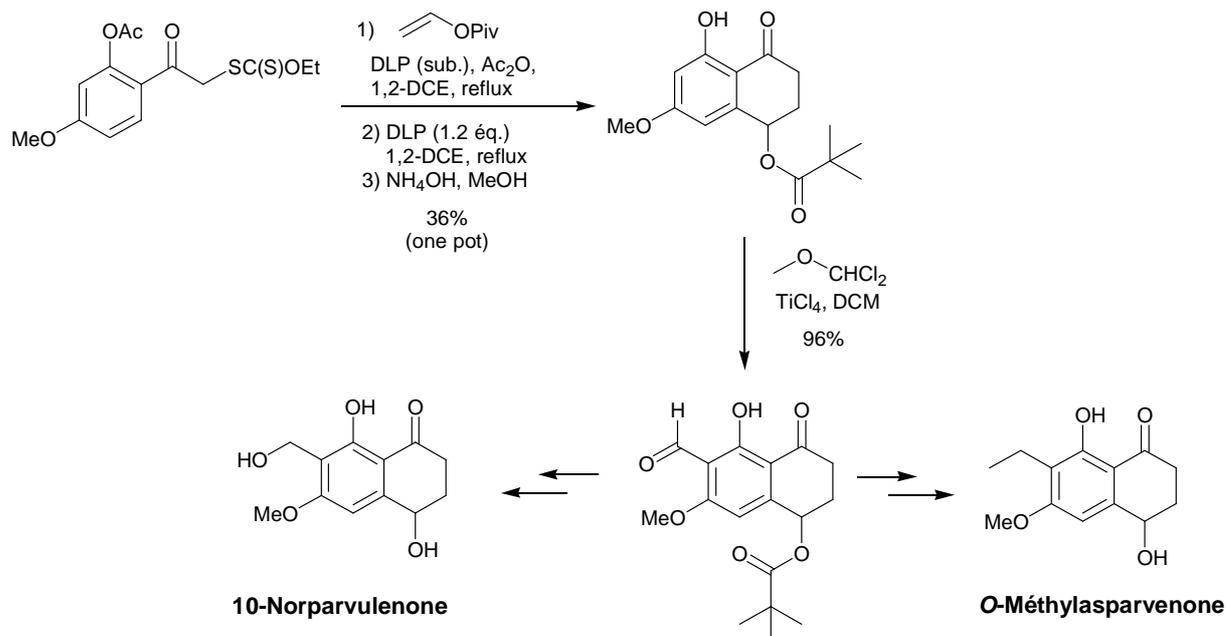


Schéma 3.16 : Synthèse de la 10-Norparvulenone et de l'O-Méthylasparvenone.

I.3.6 Conclusions

Comme en témoignent les quelques exemples précédemment cités, la chimie radicalaire des xanthates présente un immense potentiel synthétique. Les xanthates obtenus par transfert de groupe peuvent facilement être transformés : ils peuvent être simplement réduits⁶⁶, remplacés par un brome⁶⁷ ou un azoture⁶⁸ de façon radicalaire, ou bien être engagés dans l'une des nombreuses réactions ioniques de la vaste chimie du soufre.

Seuls les radicaux carbonés ont jusqu'ici été évoqués mais il est également possible d'engendrer des radicaux azotés tels que des radicaux aminyles, iminyles, amidyles, carbamyles et uréidyles à partir de xanthates ou de dérivés. Leur application à la synthèse totale du γ -Lycorane⁶⁹ et aux précurseurs de la Kirkinine⁷⁰ montre également l'étendue du potentiel de ces radicaux azotés.

⁶⁶ Liard, A., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5877.

⁶⁷ Barbier, F., Pautrat, F., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Synlett.*, **2002**, 5, 811.

⁶⁸ Olivier, C., Renaud, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6496.

⁶⁹ Hoang-Cong, X., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2125.

⁷⁰ Sanchez-Jimenez, G., Thèse de doctorat, **2003**, Université Paris-Sud.

II. Synthèse de γ -lactames par cyclisation radicalaire 5-*endo* de xanthates suivie d'une oxydation

II.1. Origine et principe

Comme nous venons de le constater, les xanthates représentent un outil très puissant en chimie radicalaire. Leurs propriétés chimiques et leur application à différentes synthèses totales ont largement été étudiées au sein de notre laboratoire. Cependant, aucune cyclisation radicalaire 5-*endo* à partir de xanthates n'avait jusqu'alors été envisagée. Comme la formation de γ -lactames avec le nickel par cyclisation 5-*endo* a permis la synthèse totale de l'Erythrine et du α -Lycorane, il était également envisageable d'accéder à ces composés naturels plus directement grâce à l'utilisation des xanthates. En effet, d'après le mécanisme de transfert de groupe, le xanthate de l'énamide **III.5** devrait engendrer un radical capable de cycliser selon le mode 5-*endo* pour donner un radical intermédiaire tertiaire **III.7**. Or, ce nouveau radical présente une stabilisation assez proche du radical de départ **III.6**, ce qui risque de gêner la propagation. Cependant, ce radical tertiaire pourrait peut-être s'additionner sur le noyau aromatique pour former un cycle à six chaînons. Cette cascade radicalaire permettrait ainsi l'obtention en une seule étape du squelette de l'Erythrine.

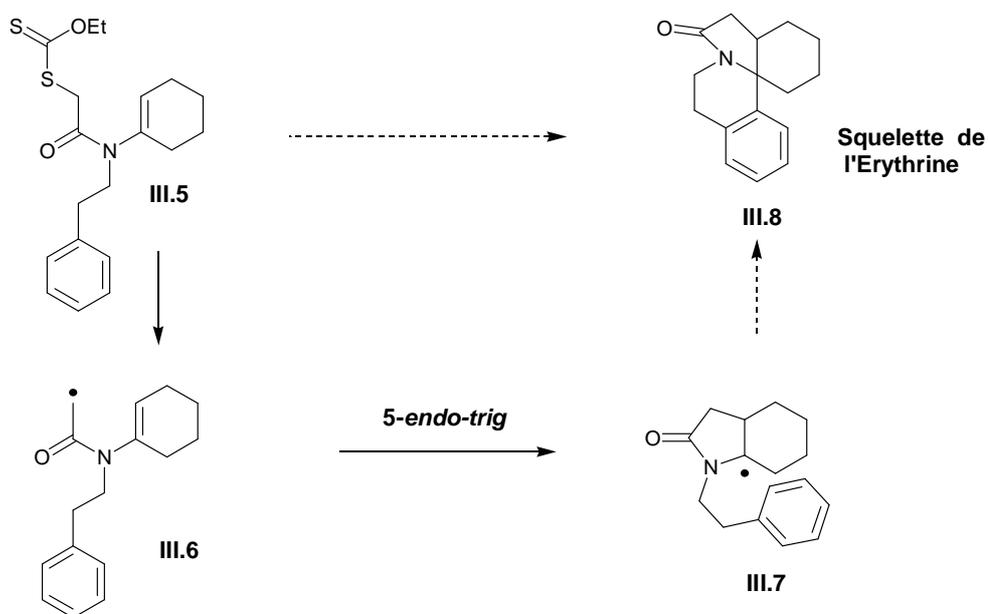


Schéma 3.17 : Synthèse du squelette de l'Erythrine envisagée.

Luis Miranda a tenté cette cascade radicalaire⁷¹ avec le xanthate **III.5** au cours d'un stage post-doctoral, mais aucune trace de dérivés de l'Erythrine n'a été détectée. Cependant, deux produits majoritaires cyclisés ont été obtenus. Ce sont des γ -lactames bicycliques issus d'une cyclisation radicalaire 5-endo suivie d'une oxydation assez surprenante. Cette réaction conduit donc au composé **III.9** avec 62% de rendement et à son isomère **III.10** avec 20% de rendement. Lorsque le milieu réactionnel est chauffé plus longtemps, un troisième isomère plus polaire est formé majoritairement, il s'agit de l'isomère α,β -insaturé **III.11** le plus stable. Cet isomère est d'ailleurs obtenu avec 78% de rendement lorsque le 1,2-dichloroéthane est remplacé par un solvant plus protique tel que l'isopropanol, favorisant ainsi l'isomérisation.

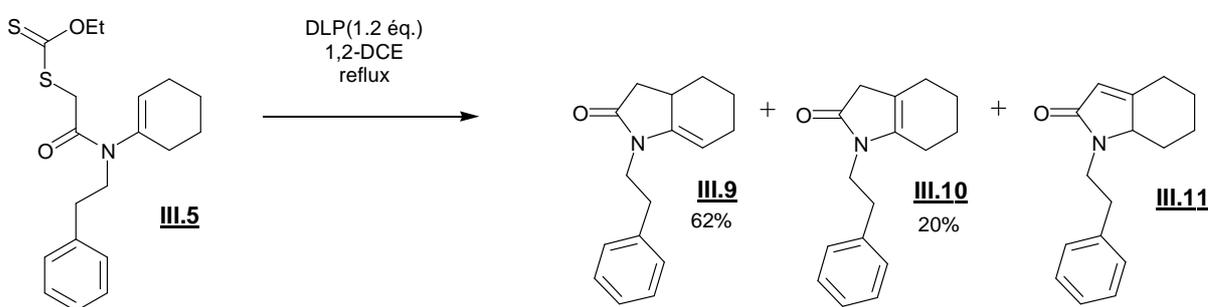


Schéma 3.18 : Cyclisation radicalaire 5-endo réalisée à partir d'un xanthate.

Le mécanisme suggéré pour cette réaction consiste donc en une cyclisation radicalaire 5-endo suivie d'une oxydation directe du radical tertiaire par un transfert monoélectronique avec le peroxyde de dilauroyle puisque aucun xanthate adduit n'a été détecté. Cette hypothèse permet d'expliquer la quantité importante de peroxyde nécessaire à la réaction. La formation du carbocation peut être favorisée par sa stabilisation sous forme d'ion acyliminium. La déprotonation de cet ion permet l'obtention du produit cinétique **III.9**, qui peut ensuite s'isomériser pour donner les composés **III.10** et **III.11**. L'isomérisation s'effectue dans des conditions thermiques et dans un milieu légèrement acide, dû à la présence d'acide laurique résultant de la fragmentation du radical anion du peroxyde de dilauroyle.

⁷¹ Miranda, L., Zard, S., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1135.

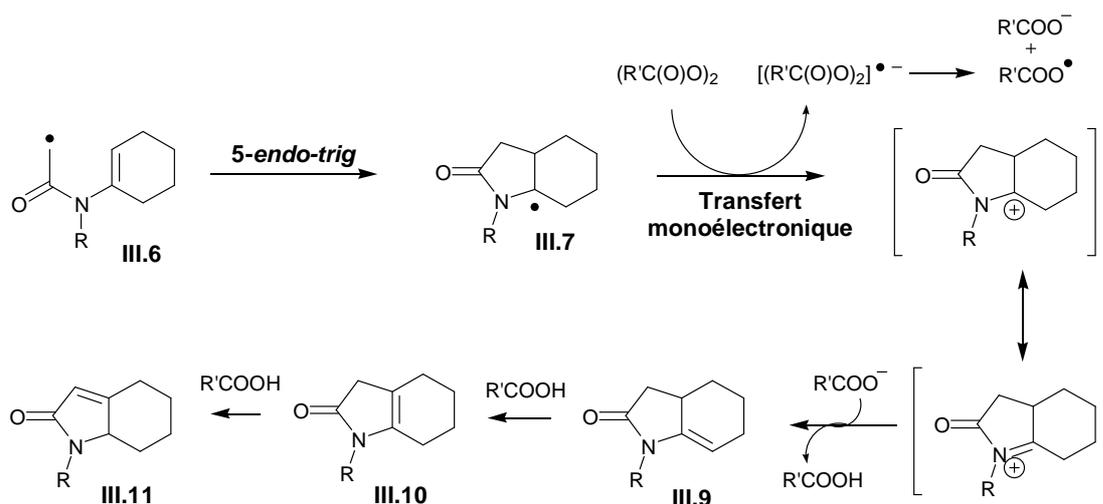
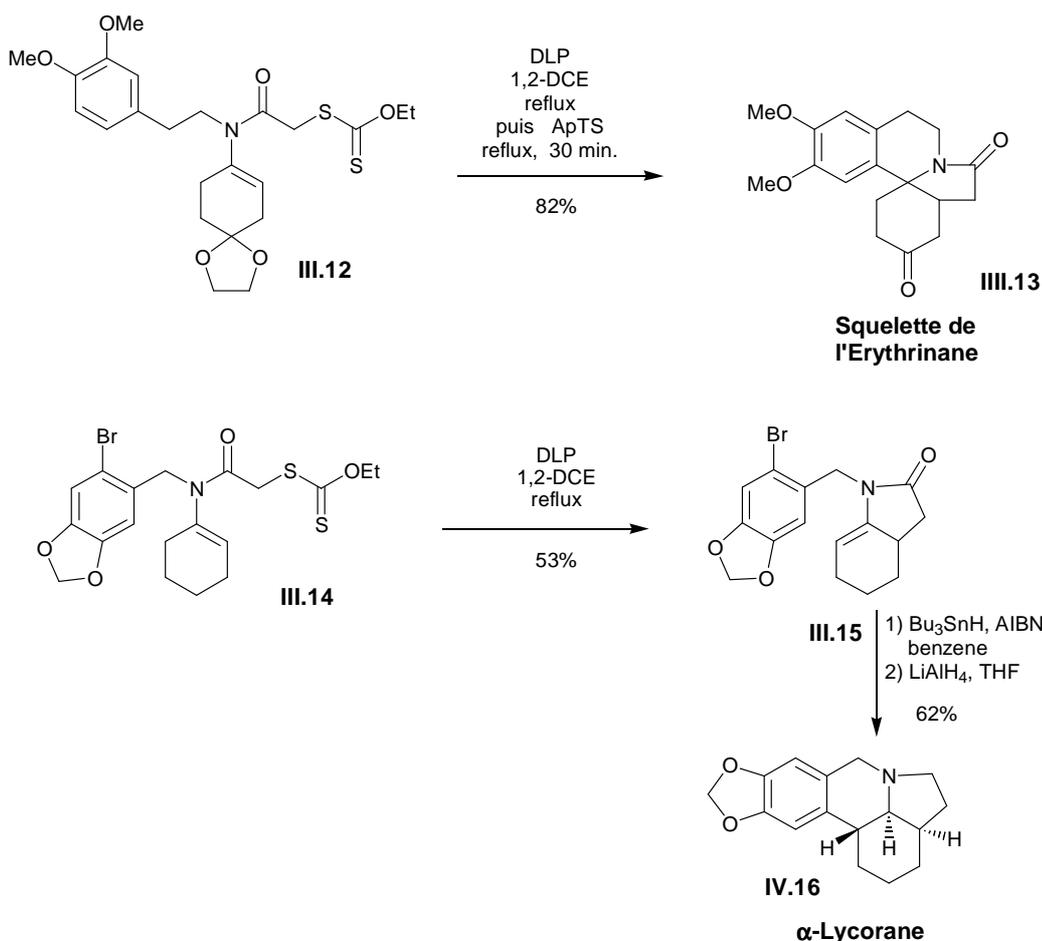


Schéma 3.19 : Mécanisme proposé pour la réaction.

Grâce à cette nouvelle méthode, la synthèse du squelette de l'Erythrine et de l' α -Lycorane ont tout de même pu être réalisées.

Afin d'obtenir le dérivé de l'Erythrine en une seule étape, de l'acide *p*-toluènesulfonique est ajouté dans le milieu réactionnel après la cyclisation, pour réaliser une cyclisation de type Friedel-Crafts. L'alcaloïde est ainsi obtenu avec 82% de rendement. Cette voie de synthèse fait partie des plus concises et plus efficaces pour ce genre de composés.

L' α -Lycorane, quant à lui, est obtenu par cyclisation 5-endo du xanthate III.14 pour donner le produit cinétique III.15 avec 53% de rendement, puis par cyclisation radicalaire du dérivé bromé sur la double liaison créée, induite par l'hydrure de tributylétain pour former le quatrième cycle. La réduction de l'amide par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit ensuite au produit désiré. Cette synthèse de l' α -Lycorane (5 étapes à partir de la cyclohexanone) est sûrement l'une des plus courtes décrites.

Schéma 3.20 : Etapes-clés des synthèses du squelette de l'Erythrine et de l' α -Lycorane.

Cette nouvelle cyclisation radicalaire 5-*endo* oxydante est très surprenante et présente de nombreuses possibilités synthétiques. Nous nous sommes donc naturellement intéressés à une étude un peu plus approfondie de cette réaction.

II.2. Présentation de nos résultats

Dans un premier temps, la cyclisation a été effectuée sur des xanthates d'énamides dont l'insaturation était incluse dans des cycles plus ou moins tendus. Ces dithiocarbonates sont préparés à partir de chloro-énamides par déplacement de l'atome de chlore par le sel d'éthylxanthogénate de potassium. Cette substitution est généralement très efficace. Les chlorures d'énamides présentent l'avantage d'être des précurseurs faciles d'accès à partir de produits commerciaux bon marché. Ils sont obtenus par la condensation d'une amine avec une

cétone puis la *N*-acylation avec le chlorure d'acyle correspondant en présence de triéthylamine.

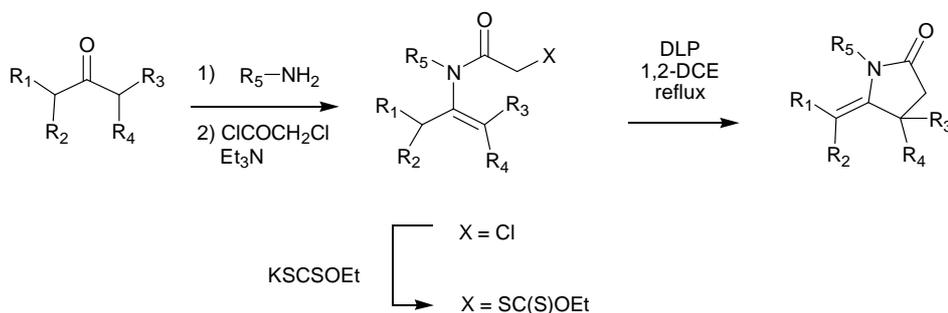
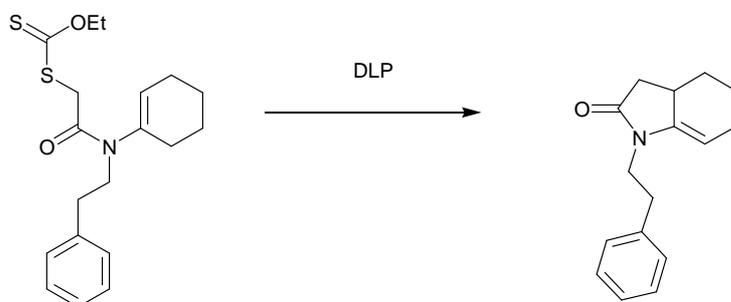


Schéma 3.21 : Principe général.

Pour commencer, nous avons essayé d'effectuer la cyclisation sur le cycle à six chaînons suivant le protocole expérimental décrit par Luis Miranda. Ainsi, le xanthate est chauffé au reflux du 1,2-dichloroéthane puis 5% de DLP sont ajoutés après un dégazage d'un quart d'heure. 2.5% de DLP sont ensuite introduits toutes les 90 minutes jusqu'à la disparition du produit de départ. Cette réaction nécessite une quantité stœchiométrique de peroxyde. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et les produits sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. De manière problématique, nous n'avons pas pu isoler les produits cyclisés dans les mêmes proportions que notre prédécesseur. Le produit cinétique n'a été obtenu qu'avec 20% de rendement environ au lieu de 62%. Nous avons donc cherché à modifier les conditions expérimentales afin d'obtenir des résultats meilleurs et reproductibles.



Conditions opératoires	Rendement du produit cyclisé cinétique
Solvant : 1,2-DCE DLP : 100% (ajout 5% puis 2.5% / 90 min.) Temps de réaction : environ 15h	~ 20%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.18$ mmol / mL) DLP : 100% (ajout 20% puis 16% / 30 min.) Temps de réaction : environ 3h	~ 28%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.18$ mmol / mL) DLP : 150% (ajout 25% / 30 min.) Temps de réaction : environ 3h30	~ 35%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.09$ mmol / mL) DLP : 150% (ajout 25% / 30 min.) Temps de réaction : environ 3 h	~ 24%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.09$ mmol / mL) DLP : 150% (ajout 35% / 30 min.) Temps de réaction : environ 2 h 40	~ 38%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.09$ mmol / mL) DLP : 150% (ajout 50% / 30 min.) Temps de réaction : environ 1 h 30	~ 45%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.09$ mmol / mL) DLP : 150% (un seul ajout) Temps de réaction : environ 15 minutes	~ 54%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.09$ mmol / mL) Ajout de collidine (quelques gouttes) DLP : 150% (un seul ajout) Temps de réaction : environ 15 minutes	~ 39%
Solvant : 1,2-DCE ($[I] = 0.09$ mmol / mL) Ajout de lutidine (quelques gouttes) DLP : 150% (un seul ajout) Temps de réaction : environ 15 minutes	~ 45%
Solvant : AcOEt ($[I] = 0.09$ mmol / mL) DLP : 150% (un seul ajout) Temps de réaction : environ 15 minutes	~ 47%

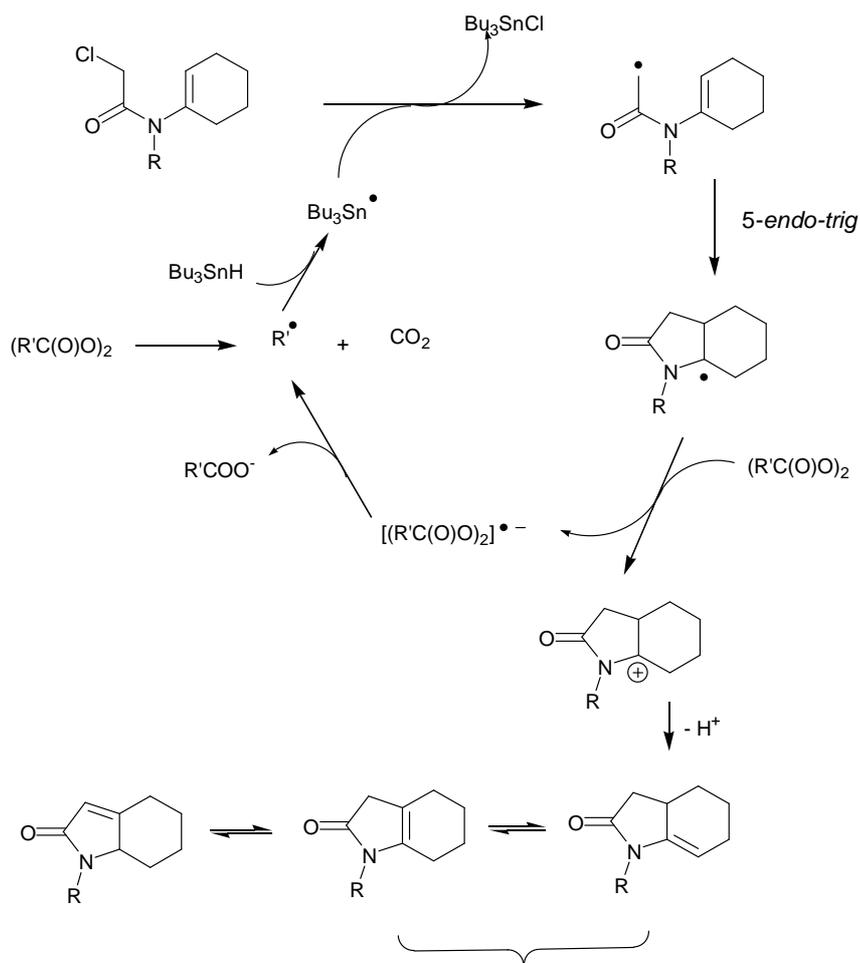
Tableau 3.22 : Variations des conditions expérimentales.

Un chauffage trop long étant défavorable à la formation majoritaire du produit cinétique, le temps de réaction a donc été réduit en ajoutant des proportions plus importantes et moins espacées de DLP, ce qui a permis d'améliorer légèrement le rendement. Une augmentation de la quantité de DLP (1.5 équivalent au lieu de 1) contribue également à une amélioration de la réaction. La vitesse d'addition de l'amorce et la dilution influencent aussi la production du γ -lactame cinétique. Le meilleur résultat est obtenu en ajoutant le DLP en une seule fois et en arrêtant la réaction au bout de quinze minutes. Le mélange doit immédiatement être purifié car en milieu acide il évolue vers le produit le plus stable thermodynamiquement. Afin

d'éviter au maximum l'isomérisation et d'éliminer l'acide laurique formé, soit de la triéthylamine est ajoutée à l'éluant de la colonne chromatographique, soit une légère couche d'alumine basique est introduite en tête de colonne. La purification doit être la plus rapide possible, et le chloroforme utilisé pour les analyses doit être séché sur carbonate de potassium. L'ajout de base telle que la collidine ou la lutidine dans le milieu réactionnel ne permet pas vraiment de limiter l'isomérisation. Lorsque le 1,2-dichloroéthane est remplacé par l'acétate d'éthyle, la réactivité ne semble pas être affectée.

Dans le cas de l'introduction directe d'une quantité stœchiométrique de peroxyde, seule une partie du DLP a le temps d'engendrer des radicaux, le peroxyde supplémentaire facilite en fait l'étape d'oxydation. La réaction est arrêtée au bout de quinze minutes car le xanthate de départ est entièrement consommé, et un chauffage prolongé conduirait au lactame α,β -insaturé. Alors que nous poursuivions notre étude, le rôle du DLP en tant qu'oxydant a été judicieusement démontré par Luis Miranda et son équipe⁷². En effet, comme nous l'avons déjà constaté, la cyclisation *5-endo* de chlorure d'énamide induite par l'hydrure de tributylétain en présence d'AIBN conduit au γ -lactame saturé. Le remplacement de l'AIBN par une quantité stœchiométrique de DLP permet en fait l'obtention du γ -lactame insaturé. Suivant le peroxyde utilisé (DLP, DCP ou DBP), la proportion des isomères varie : cela dépend effectivement de l'acidité des acides produits. Dans cette réaction, le DLP sert à la fois d'amorce et d'oxydant. La présence de ce peroxyde limite donc le pouvoir réducteur de l'hydrure de tributylétain et des meilleurs rendements de cyclisation sont ainsi obtenus.

⁷² Guerrero, M., Cruz-Almanza, R., Miranda, L., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4953.

**Peroxydes**

DLP	Traces	92%
DBP	88%	6%
DCP	Traces	88%

Schéma 3.23 : Cyclisation radicalaire oxydante induite par Bu₃SnH / DLP.

Après avoir établi, les conditions optimales pour la cyclisation oxydante des xanthates d'énamides, la réaction a été effectuée sur des cycles allant de 5 à 12 chaînons.

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant :

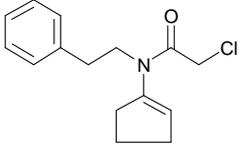
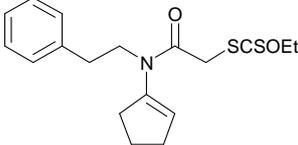
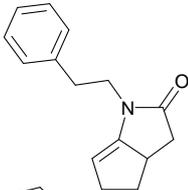
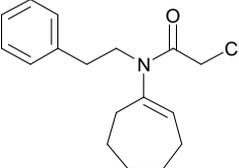
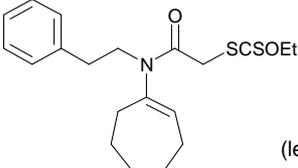
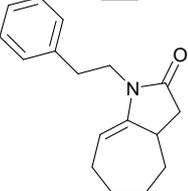
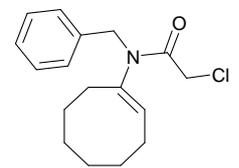
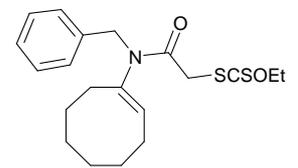
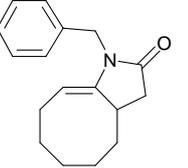
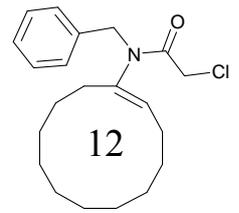
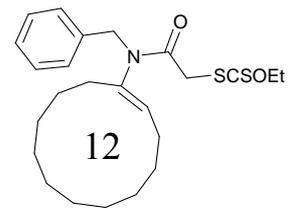
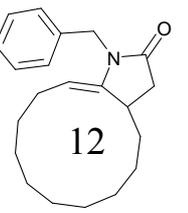
Précurseurs	Rdt	Xanthates	Rdt	Produits cyclisés cinétiques	Rdt
	III.17 57%		III.18 88%		III.19 31%
	III.20 non isolé		III.21 80% (les 2 étapes)		III.22 74%
	III.23 39%		III.24 100%		III.25 67%
	III.26 76%		III.27 100%		III.28 38%

Tableau 3.24 : Influence de la taille du cycle.

Les γ -lactames bicycliques oxydés sont obtenus avec de bons rendements pour les cycles à 7 et 8 chaînons, et des rendements plus modestes pour le cycle 5 chaînons s'expliquant peut-être par une trop forte tension de cycle et pour le cycle à 12 chaînons en raison de la difficulté de sa purification.

Afin d'évaluer la vitesse de l'étape d'oxydation, une insaturation a été introduite pour piéger le radical issu de la cyclisation 5-*endo* par une cyclisation 5-*exo*. Pour cela, l'homoallylamine, résultant de la réduction du cyanure d'allyle par l'hydrure d'aluminium lithium en présence de chlorure d'aluminium⁷³, est condensée avec la cycloheptanone puis *N*-acylée par le chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine. Le faible rendement est sûrement dû au caractère volatile de l'homoallylamine. Le déplacement de l'halogène par le sel xanthogénate

⁷³ Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2406.

conduit au dithiocarbonate **III.29** avec 86% de rendement. Soumis aux conditions de cyclisation radicalaire oxydante, ce composé mène uniquement au γ -lactame bicyclique insaturé **III.30**. Aucun dérivé tricyclique **III.31** n'est observé. L'oxydation induite par le DLP est donc plus rapide qu'un piégeage intramoléculaire.

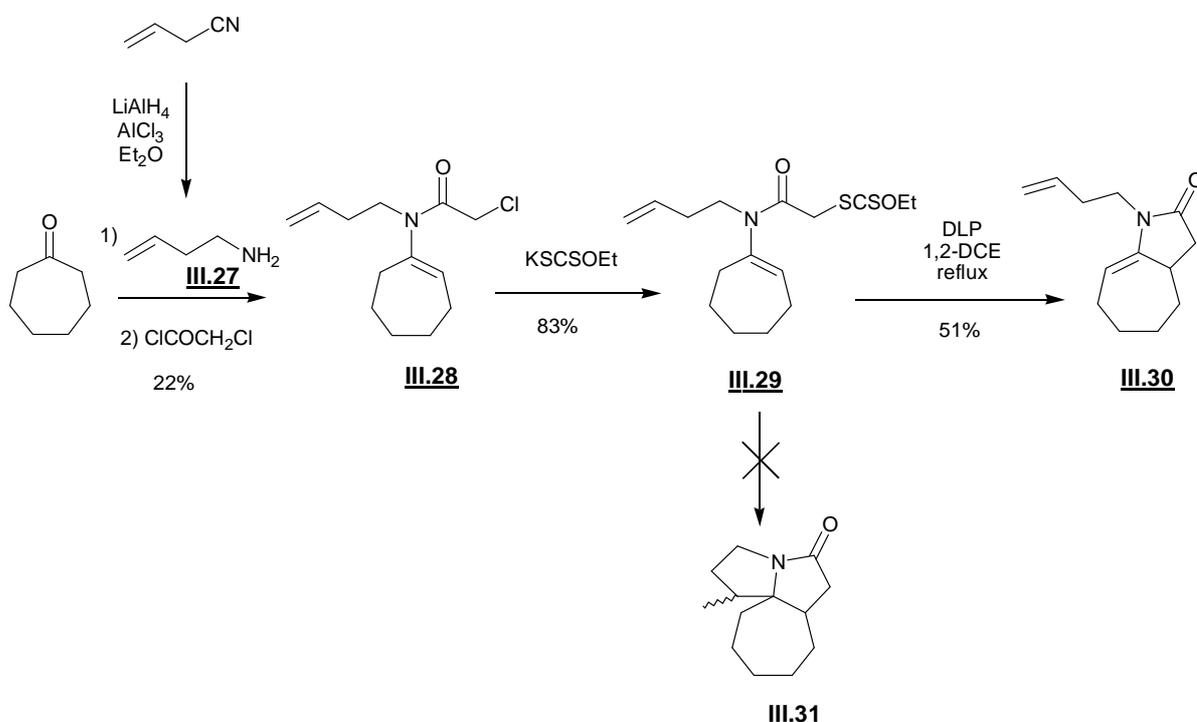


Schéma 3.25 : Evaluation de la vitesse d'oxydation.

Contrairement à la cyclisation radicalaire oxydante induite par le nickel, lorsque la réaction est appliquée à des xanthates secondaires, des γ -lactames substitués sont obtenus avec des rendements comparables à ceux obtenus pour des xanthates primaires. Cette nouvelle réaction est donc plus générale car les xanthates ont la particularité d'engendrer une grande variété de radicaux.

L'introduction d'un groupe tel qu'un ester sur la double liaison permet la formation du γ -lactame insaturé avec un bon rendement puisqu'un seul isomère de position pour la double liaison peut alors être obtenu. Cependant la cyclisation conduit à deux énantiomères. L'introduction d'un groupe chiral en cette position permettrait peut-être le contrôle de la stéréochimie absolue du centre quaternaire formé.

Précurseurs	Rdt	Xanthates	Rdt	Produits cyclisés cinétiques	Rdt
	III.32 non isolé		III.33 16% (les 2 étapes)		III.34 73%
	III.35 61%		III.36 80%		III.37 46%
	III.38 non isolé		III.39 77% (les 2 étapes)		III.40 67%
	III.41 non isolé		III.42 70% (les 2 étapes)		III.43 53%

Tableau 3.26 : Influence de groupements au pied du xanthate ou sur l'insaturation.

Plusieurs tentatives ont été menées pour introduire soit la 1-phényléthylamine soit l'ester de la proline au niveau de l'acide du céto-acide **III.44**, obtenu par réaction de Dieckmann sur le diéthylpimélate puis saponification. Le couplage de l'amine chirale avec l'acide en présence de DMAP ou d'un agent de couplage tel que l'EDCI s'est soldé par un échec. L'activation de l'acide sous forme d'anhydride mixte ou de chlorure d'acyle n'a guère donné de meilleurs résultats.

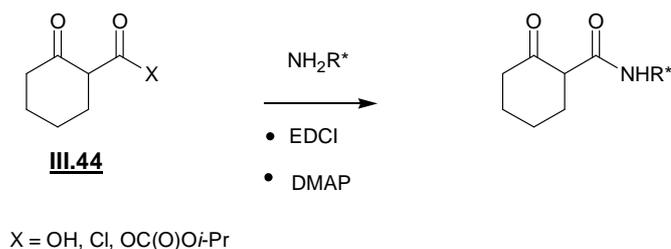


Schéma 3.27 : Différentes tentatives d'introduction d'une amine chirale.

Nous avons donc eu recours à la méthode décrite par Stille pour introduire nos amines chirales⁷⁴. Le 2,2-diméthyl-1,3-dioxin-4-one **III.45** est obtenu par traitement du céto-acide **III.44** avec un mélange d'acétone, d'acide sulfurique et d'anhydride acétique⁷⁵. Un simple chauffage de ce composé avec une amine chirale devrait directement donner le dérivé désiré.

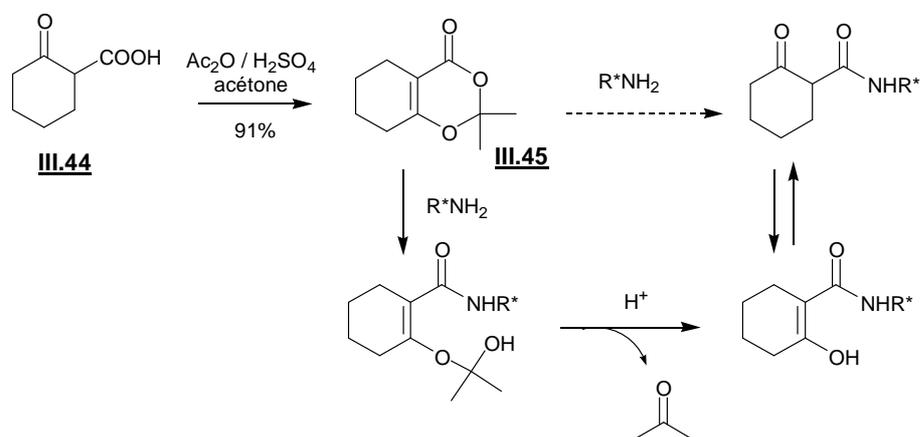


Schéma 3.28 : Principe de la méthode.

Ainsi, la (S)-1-phényléthylamine et l'ester de la (R)-proline ont pu être incorporés. L'introduction de l'amine secondaire s'est révélée plus difficile que celle de l'amine primaire. La condensation des cétones avec la phényléthylamine suivie de la *N*-acylation puis de la substitution avec le sel xanthogénate a permis l'obtention des xanthates **III.48** et **III.49** avec des rendements corrects.

⁷⁴ Brenovsky, P., Stephenson, G., Stille, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2493.

⁷⁵ Sato, M., Ogasawara, H., Oi, K., Kato, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 1896.

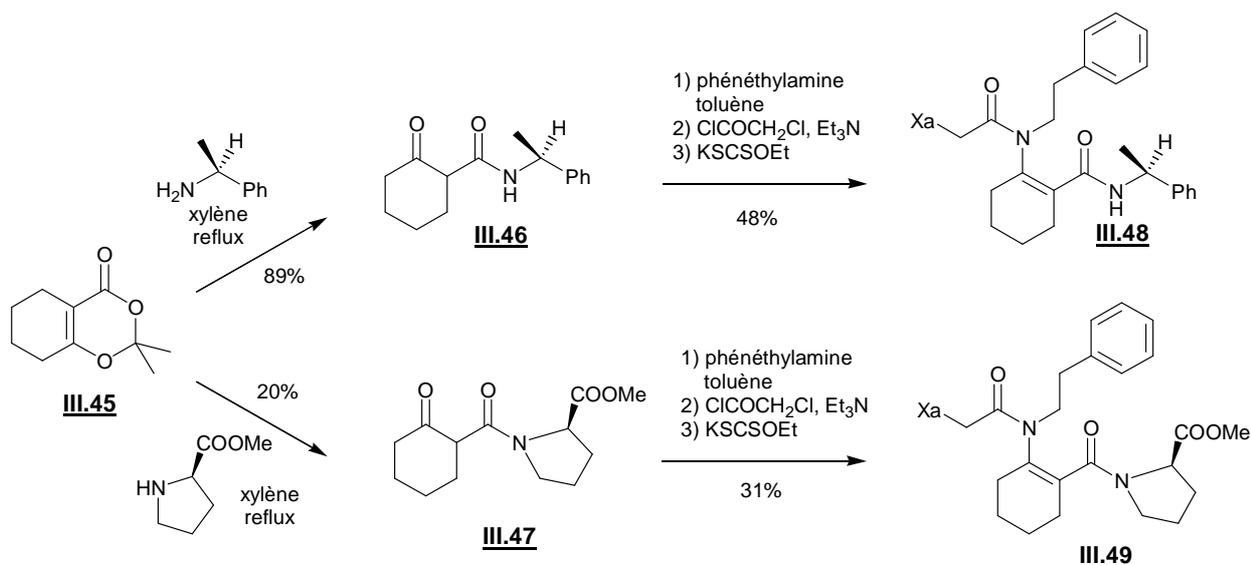


Schéma 3.29 : Synthèse des xanthates possédant un groupe chiral sur l'oléfine.

Cependant, malgré la présence des groupes chiraux, la cyclisation radicalaire de ces composés n'a pu être contrôlée d'un point de vue stéréochimique et a conduit à un mélange complexe de stéréoisomères. Les groupements chiraux choisis ne devaient pas être adaptés : les groupements n'étaient peut-être pas assez encombrés ou trop éloignés du centre à contrôler.

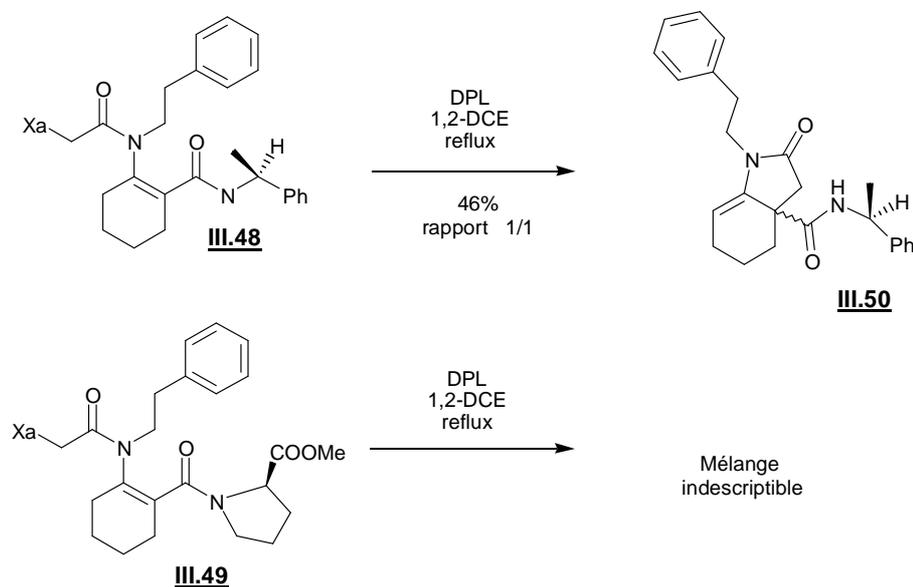


Schéma 3.30 : Cyclisations radicalaires des composés III.48 et III.49.

Enfin, un résultat assez surprenant a été observé lorsqu'un groupe phényle est introduit sur la double liaison. Un mélange complexe de produits est obtenu mais une curieuse cyclisation sur le noyau aromatique a conduit à la formation d'un cycle à 7 chaînons III.53. La présence du

groupe phényle rend donc moins accessible la double liaison de l'énamide vis-à-vis de la cyclisation 5-*endo*. Ces deux cyclisations sont donc, dans ce cas précis, en compétition.

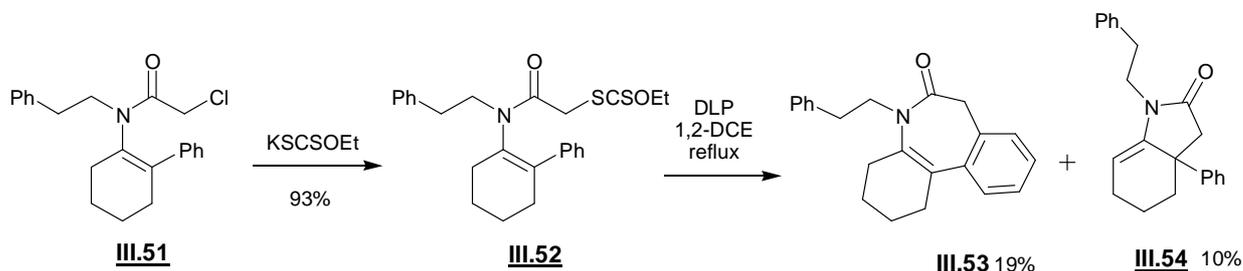


Schéma 3.31 : Résultat inattendu.

Intrigués par cette cyclisation sur le noyau aromatique, il nous a semblé intéressant d'observer le comportement du xanthate **III.56**. Ce composé a conduit majoritairement au γ -lactame **III.57** avec 48% de rendement et au produit cyclique à 7 chaînons **III.58** avec seulement 12%.

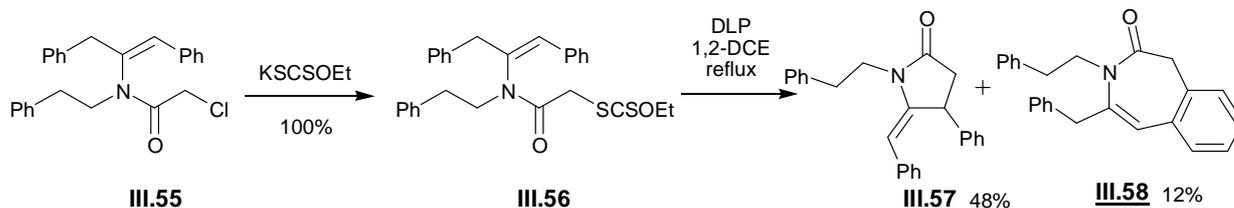


Schéma 3.32 : Cyclisation sur une oléfine acyclique.

Enfin, un dernier essai de cyclisation sur une oléfine acyclique a été réalisé. Le γ -lactame **III.61** comportant une double liaison *exo*-cyclique a été isolé avec 27% de rendement, mais il s'isomérise rapidement pour donner le produit le plus stable, c'est à dire le γ -lactame α,β -insaturé.

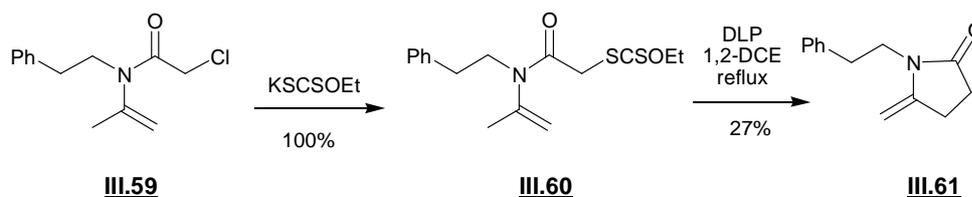


Schéma 3.33 : Cyclisation sur une oléfine acyclique.

II.3. Conclusion et perspectives

Une nouvelle méthode de cyclisation radicalaire 5-endo suivie d'une oxydation réalisée à partir de xanthates a donc été décrite. Son application offre un accès aisé aux γ -lactames substitués en peu d'étapes. Cette nouvelle réaction présente donc un réel intérêt synthétique puisque le motif de lactame est présent dans de nombreuses molécules naturelles.

Enfin, comme en témoignent les différents exemples réalisés, la cyclisation à partir de xanthates peut permettre la création d'un ou deux centres asymétriques dont il serait particulièrement intéressant de pouvoir contrôler la stéréochimie. Pour cela, il faudrait étendre cette étude aux xanthates tertiaires, aux énammides n'offrant qu'une seule possibilité quant à la position de l'insaturation (grâce à un groupe quaternaire par exemple). L'introduction d'une sulfone sur l'oléfine, quant à elle, permettrait peut-être d'obtention de γ -lactame insaturé par un processus de fragmentation. Il serait également intéressant d'appliquer notre méthodologie au xanthate possédant un cyclopropane accolé en position β,γ de l'énamide (structure proche des molécules étudiées par Malkov⁷⁶). Ainsi, un xanthate tertiaire pourrait éventuellement être obtenu suite à l'ouverture du cyclopropane. Une cascade radicalaire faisant intervenir une addition intermoléculaire et une cyclisation 5-*exo* peut ensuite être envisagée pour synthétiser des systèmes polycycliques.

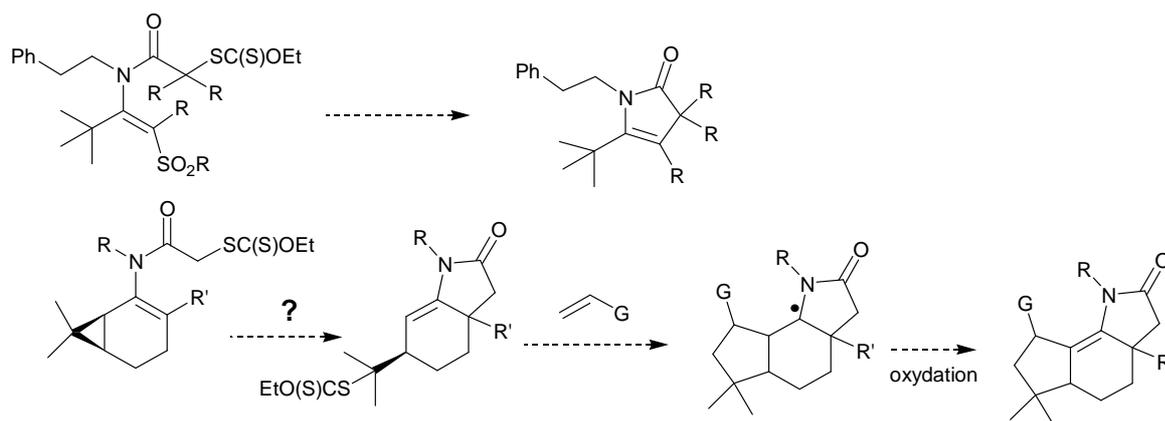


Schéma 3.34 : Perspectives.

⁷⁶ Malkov, A., Pernazza, D., Bell, M., Bella, M., Massa, A., Teply, F., Meghani, P., Kocovsky, P., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4727.

Malgré le travail de méthodologie qui reste à approfondir, cette nouvelle méthode a été appliquée, afin de la valoriser, à la synthèse d'un alcaloïde naturel : la lycorine. Cette approche fait l'objet du chapitre suivant.

Chapitre IV

Vers la synthèse de la Lycorine.

Vers la synthèse de la Lycorine

I. La Lycorine : alcaloïde de la famille des <i>Amaryllidaceae</i>	117
II. Les principales synthèses	119
II.1. Synthèse de Sano	119
II.2. Synthèse de Boeckman	120
II.3. Synthèse de Schultz	121
II.4. Synthèse de Padwa.....	124
III. Une nouvelle approche	125
III.1. Stratégie de synthèse	125
III.2. Vers la synthèse de la lycorine	126
III.3. Perspectives	128

I. La Lycorine : alcaloïde de la famille des *Amaryllidaceae*

La lycorine est l'alcaloïde le plus abondant extrait de la famille des *Amaryllidaceae*. Isolée en 1877 à partir de *Narcissus pseudonarcissus*⁷⁷, sa structure fut déterminée en 1955 par Uyeo et Wildman⁷⁸.

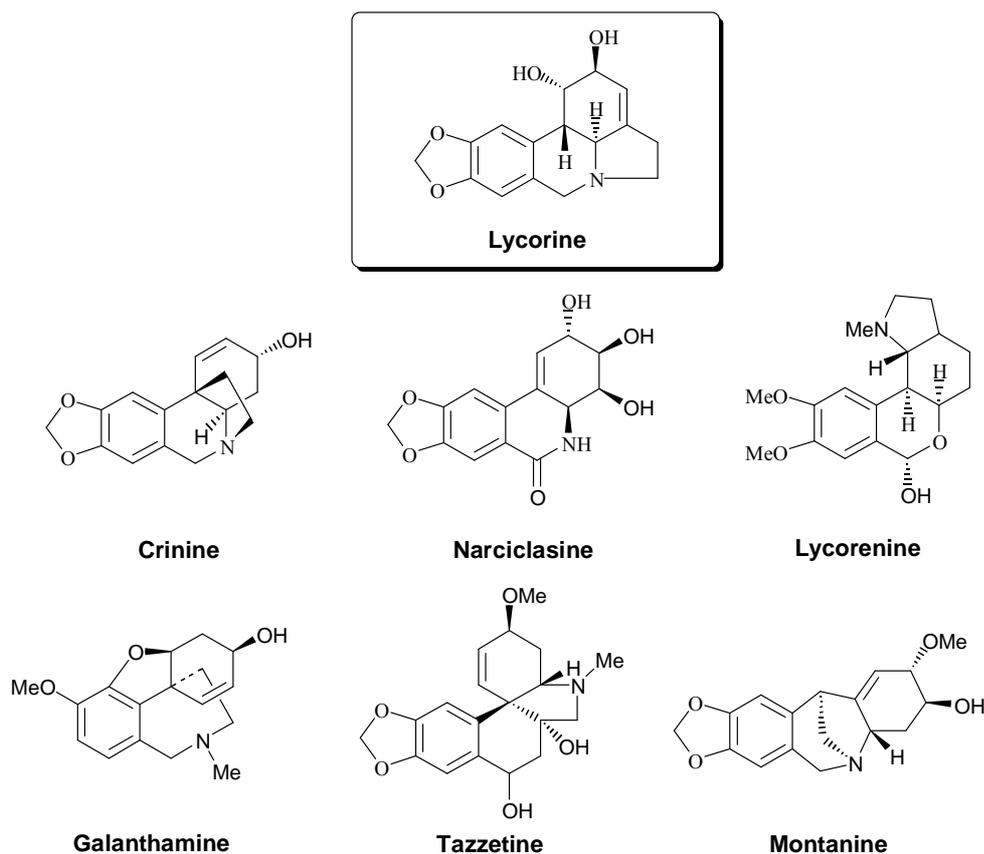


Schéma 4.1 : Les différents types d'alcaloïdes de la famille des *Amaryllidaceae*.

La lycorine possède de nombreuses propriétés biologiques intéressantes, notamment antivirales⁷⁹ et antitumorales⁸⁰. Les alcaloïdes de type lycorine, tels que la lycorine, la

⁷⁷ Cook, J., Loudon, J., "The Alkaloids", Manske, R., Holmes, H., Academic Press, New York, **1952**, 2, 331. Ghosal, S., Saini, K., Razdan, S., *Phytochemistry*, **1985**, 24, 2141.

⁷⁸ Takagi, S., Taylor, W., Uyeo, S., Yajima, H., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4003. Fales, H., Warnhoff, E., Wildman, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5885.

⁷⁹ Gabrielsen, B., Monath, T., Huggins, J., Kefauver, D., Pettit, G., Groszek, G., *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1569.

⁸⁰ Yui, S., Mikami, M., Kitahara, M., Yamazaki, M., *Immunopharmacology*, **1998**, 40, 151.

1-désoxylycorine ou encore le lycorane, se caractérisent par la présence d'un squelette tétracyclique galanthane.

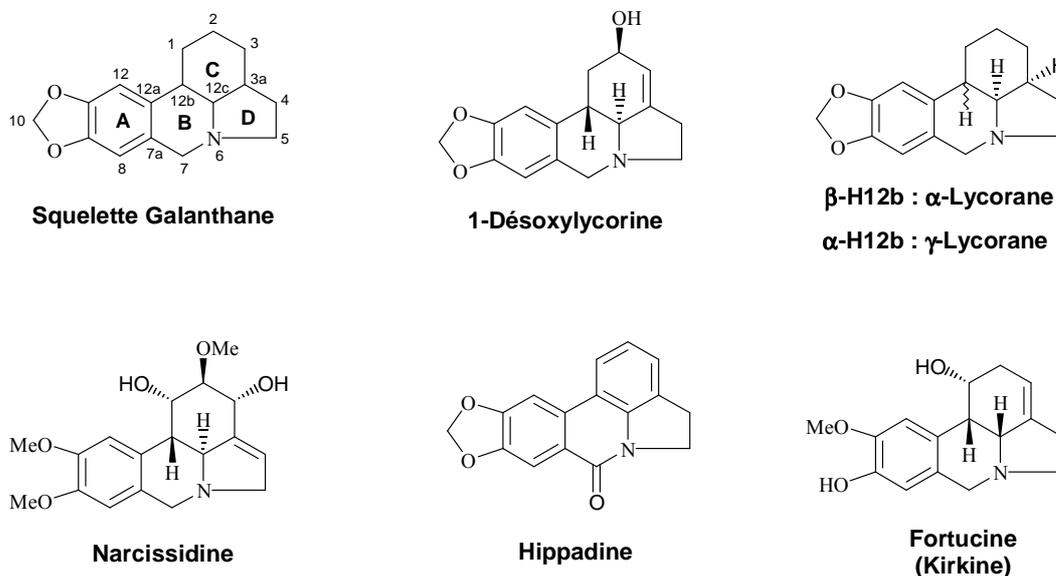


Schéma 4.2 : Alcaloïdes de type lycorine de la famille des *Amaryllidaceae*.

La lycorine représente une cible idéale pour l'application de nouvelles méthodes synthétiques. Sa structure stéréochimique comportant quatre centres asymétriques contigus en relation *anti* les uns par rapport aux autres (motif diol en *anti*, jonction de cycle BC *Trans*), et une double liaison sur le cycle C constitue un réel défi pour les chimistes organiciens. Bien que plusieurs synthèses de la lycorine aient été développées⁸¹, seule une synthèse asymétrique fut décrite en 1996 par l'équipe de Schultz. La plupart des synthèses reposent sur une cycloaddition de Diels-Alder et/ou une réaction de Pictet-Spengler et font intervenir l'introduction des

⁸¹ a) Sano, T., Kashiwaba, N., Toda, J., *Heterocycles*, **1980**, *14*, 8, 1097. Tsuda, Y., Sano, T., Taga, J., Isobe, K., Toda, J., Takagi, S., Yamaki, M., Murata, M., Irie, H., Tanaka, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 1358. b) Weller, T., Seebach, D., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 9, 935. Martin, S., Tu, C., Kimura, M., Simonsen, S., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3634. c) Umezawa, B., Hoshino, O., Sawaki, S., Sashida, H., Mori, K., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 10, 1783. d) Boeckman, R., Goldstein, S., Walters, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8250. e) Hoshino, O., Ishizaki, M., Kamei, K., Taguchi, M., Nagao, T., Iwaoka, K., Sawakai, S., Umezawa, B., Iitaka, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1996**, *6*, 571. f) Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7904. Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6210. g) Padwa, A., Brodney, M., Lynch, S., *J. Org. Chem.*, **2001**, 1716. Padwa, A., Kissel, W.S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4003.

fonctionnalités après la formation du squelette tétracyclique, à l'exception de celle décrite par Boeckman.

Afin d'apprécier la difficulté que représente l'accès à cette substance naturelle, les synthèses que nous jugeons les plus importantes vont être présentées.

II. Les principales synthèses

II.1. Synthèse de Sano

La première synthèse totale de la lycorine fut réalisée en 1979 par Sano^{82,83} à partir de l'uréthane **IV.1**. Ce composé soumis à l'oxychlorure de phosphore puis au chlorure d'étain, cyclise pour donner le lactame **IV.2**. Celui-ci est traité par le réactif de Meerwein conduisant à l'ester imidique **IV.3**, qui après réduction cyclise dans des conditions basiques.

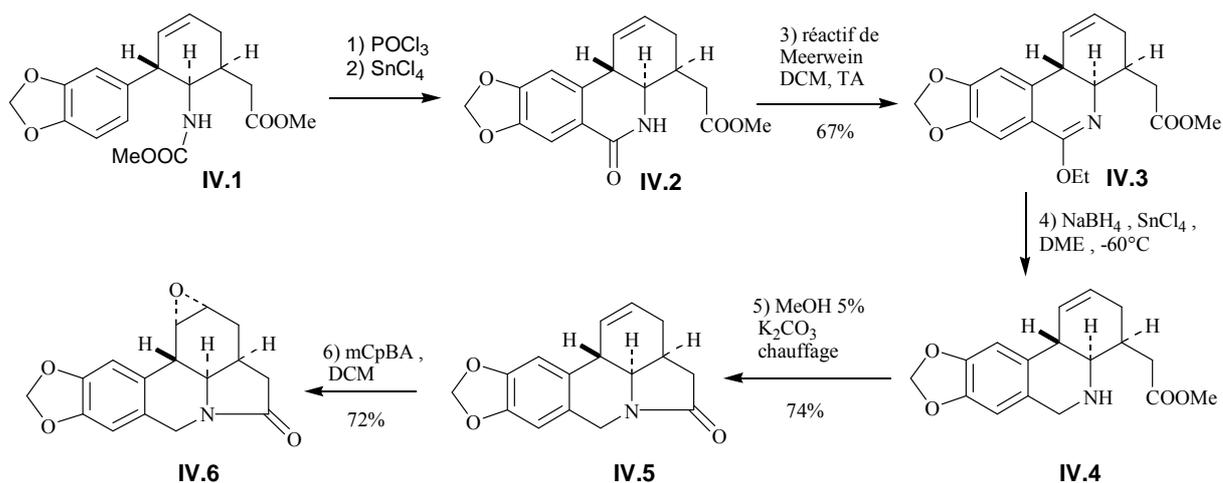


Schéma 4.3 : Synthèse de la lycorine réalisée par Sano (1).

L'époxyde **IV.6** engendré à partir du lactame **IV.5** subit une double application de la méthode de Sharpless pour obtenir des alcools allyliques puis une réduction du lactame. La lycorine est ainsi obtenue en 14 étapes à partir de l'uréthane **IV.1** avec un rendement global de 2.6%.

⁸² Sano, T., Kashiwaba, N., Toda, J., *Heterocycles*, **1980**, *14*, 8, 1097.

⁸³ Tsuda, Y., Sano, T., Taga, J., Isobe, K., Toda, J., Takagi, S., Yamaki, M., Murata, M., Irie, H., Tanaka, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 1358.

Cette synthèse, assez fastidieuse, montre bien la difficulté que représente l'introduction des groupes hydroxyles sur le cycle C.

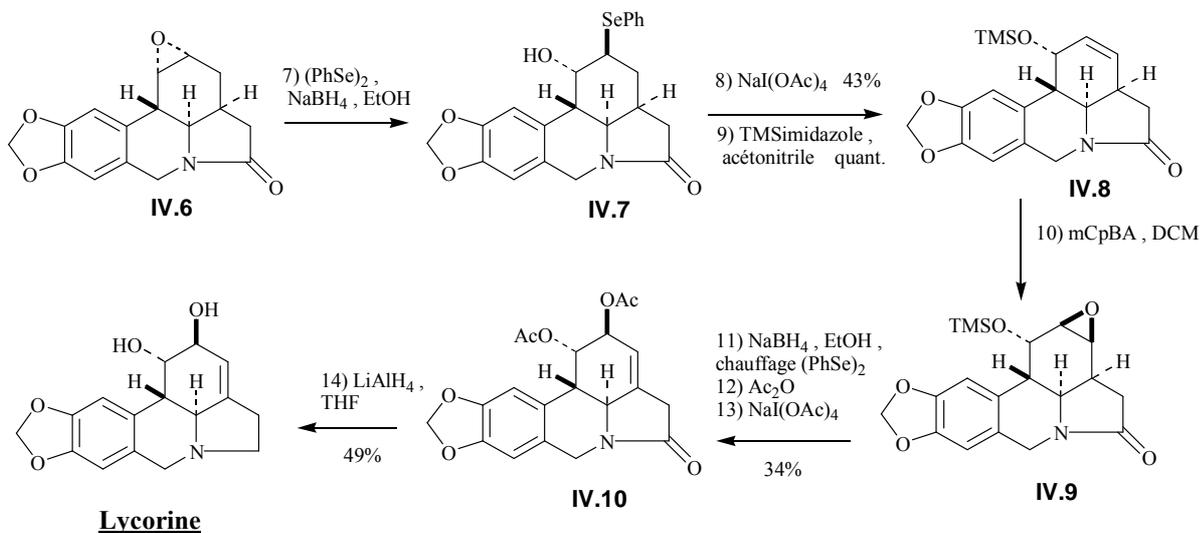


Schéma 4.4 : Synthèse de la lycorine réalisée par Sano (2).

II.2. Synthèse de Boeckman

En 1988, Boeckman⁸⁴ décrit une synthèse totale racémique de la lycorine, concise et convergente grâce à un réarrangement d'un ion cyclopropyl acyliminium. Le chlorure d'acyle **IV.11** peut être obtenu en 8 étapes à partir du Safrol. L'imine **IV.12**, quant à elle, résulte de la condensation du 2,4-diméthoxybenzylazide et du cyclopropylaldéhyde (obtenu à partir du cyanure de cyclopropyle). Le couplage de ce chlorure d'acyle avec cette imine s'accompagne d'un réarrangement conduisant au (Z,E)-diénamide **IV.13** avec 56% de rendement. Après débenzylation et isomérisation du diène par traitement au palladium, le (E,E)-diénamide **IV.14** est converti en milieu basique en composé **IV.15**. Celui-ci subit alors une cycloaddition de Diels-Alder suivie d'une réduction pour donner la lycorine.

Cette synthèse de la lycorine, en 15 étapes à partir du safrol avec un rendement global de 5.6%, est certainement l'une des plus courtes. Elle tire son originalité et son efficacité du réarrangement de l'ion cyclopropyliminium développé par l'équipe de Boeckman et de l'application de la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire permettant la mise en place des centres asymétriques en une seule étape en fin de synthèse.

⁸⁴ Boeckman, R., Goldstein, S., Walters, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8250

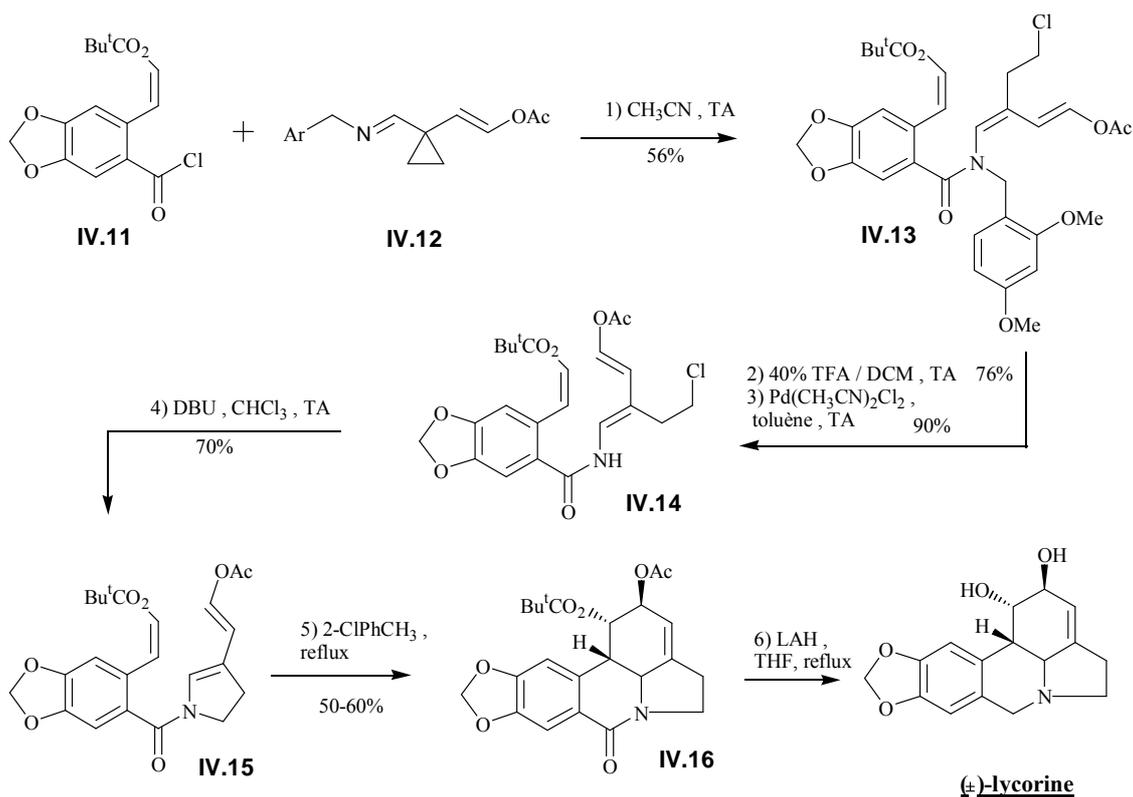


Schéma 4.5 : Synthèse totale de la lycorine réalisée par Boeckman.

II.3. Synthèse de Schultz

Les premières synthèses énantiosélectives de la 1-désoxylycorine⁸⁵ et de la (+)-lycorine⁸⁶ ont été réalisées par l'équipe de Schultz, grâce à une étonnante réduction alkylante de Birch diastéréosélective et une cyclisation radicalaire régio et stéréosélective. Ces synthèses ont comme intermédiaire commun l'époxyde tétracyclique **IV.22**.

La préparation de ce dérivé débute donc par une réduction alkylante de Birch de l'amide **IV.17** avec l'acétate de 2-bromoéthyle suivie de la saponification de l'ester pour conduire à l'alcool diénique avec 96% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère. L'alcool est ensuite converti en azide **IV.18**, dont l'éther d'énol est hydrolysé par la suite. La iodolactonisation de ce nouvel azide suivie d'un traitement par la triphénylphosphine conduit à la formation de l'imine **IV.19** énantiomériquement pure ($\geq 99\%$ ee depuis **IV.17**). L'acylation de l'imine avec le chlorure de 2-bromopiperonyloyle mène à l'énamide **IV.20** qui, traité par le sel lithié de l'alcool benzylique, engendre l'époxyde **IV.21**. En présence d'hydrure de tributylétain, cet énamide bromé cyclise selon le mode 6-endo de façon

⁸⁵ Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7904.

⁸⁶ Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6210

stéréosélective pour former le lactame **IV.22** avec une jonction *trans* entre les cycles B et C. La stéréosélectivité est dirigée par la stéréochimie de l'ester et peut être attribuable à des recouvrements orbitaux favorables. L'intermédiaire **IV.22** est ainsi obtenu en 8 étapes à partir de l'amide **IV.17**.

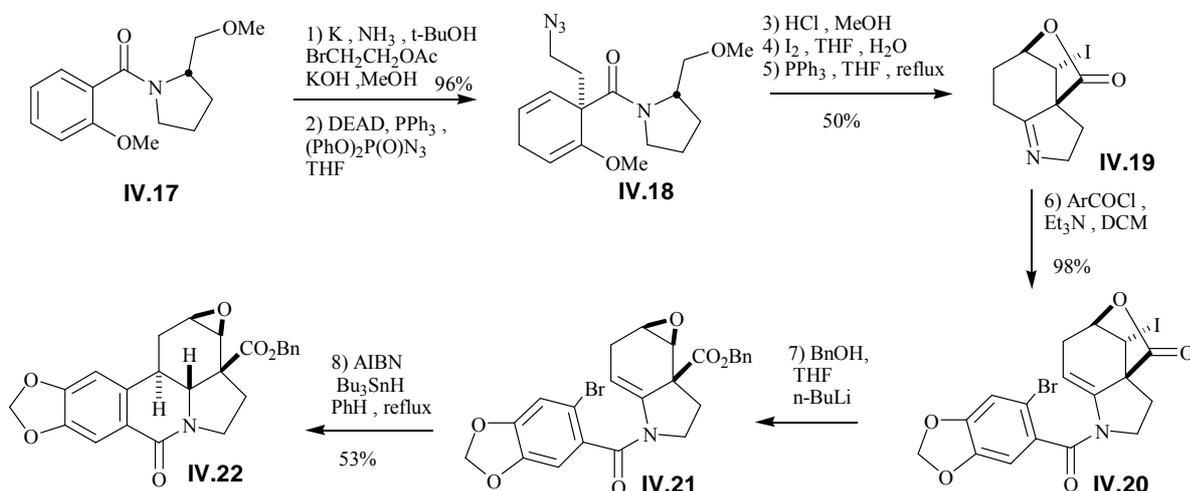


Schéma 4.6 : Préparation de l'intermédiaire commun à la synthèse de la 1-désoxylycorine et de la lycorine.

Afin d'obtenir la 1-désoxylycorine, cet intermédiaire est ensuite hydrogéné pour conduire à l'acide qui est transformé en dérivé thiazoline-2-thion-3-yl carboxylate **IV.23** pour réaliser une décarboxylation de Barton. Celle-ci entraîne l'ouverture de l'époxyde conduisant à l'intermédiaire **IV.24** avec la mauvaise stéréochimie de l'alcool. La 1-désoxylycorine est finalement obtenue après l'inversion de configuration de l'alcool par une réaction de Mitsunobu et la réduction du lactame.

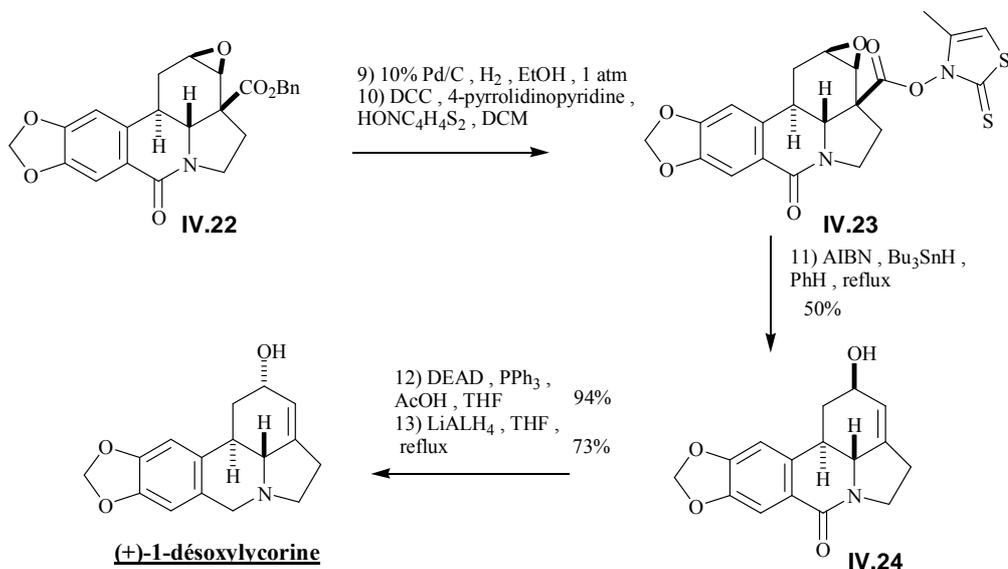


Schéma 4.7 : Synthèse énantiosélective de la 1-désoxylycorine.

La synthèse de la lycorine présente une difficulté supplémentaire consistant à introduire le second groupe hydroxyle en position C1 sur le cycle C. L'intermédiaire **IV.22** est donc soumis aux conditions de Sharpless⁸⁷ pour la formation du dérivé sélénié **IV.25**. L'oxydation de ce dernier conduit à l'alcool allylique **IV.26**, qui traité selon la méthode décrite par Torsell⁸⁸, subit un réarrangement pour donner un mélange diastéréoisomérique d'acétate allylique **IV.27**. Le diastéréoisomère désiré est époxydé stéréosélectivement grâce au diméthylaldioxirane. L'acide résultant de l'hydrogénolyse catalytique subit ensuite une décarboxylation photochimique d'Okada⁸⁹ pour accéder à l'alcool allylique **IV.29**. La (+)-lycorine est alors obtenue par réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium.

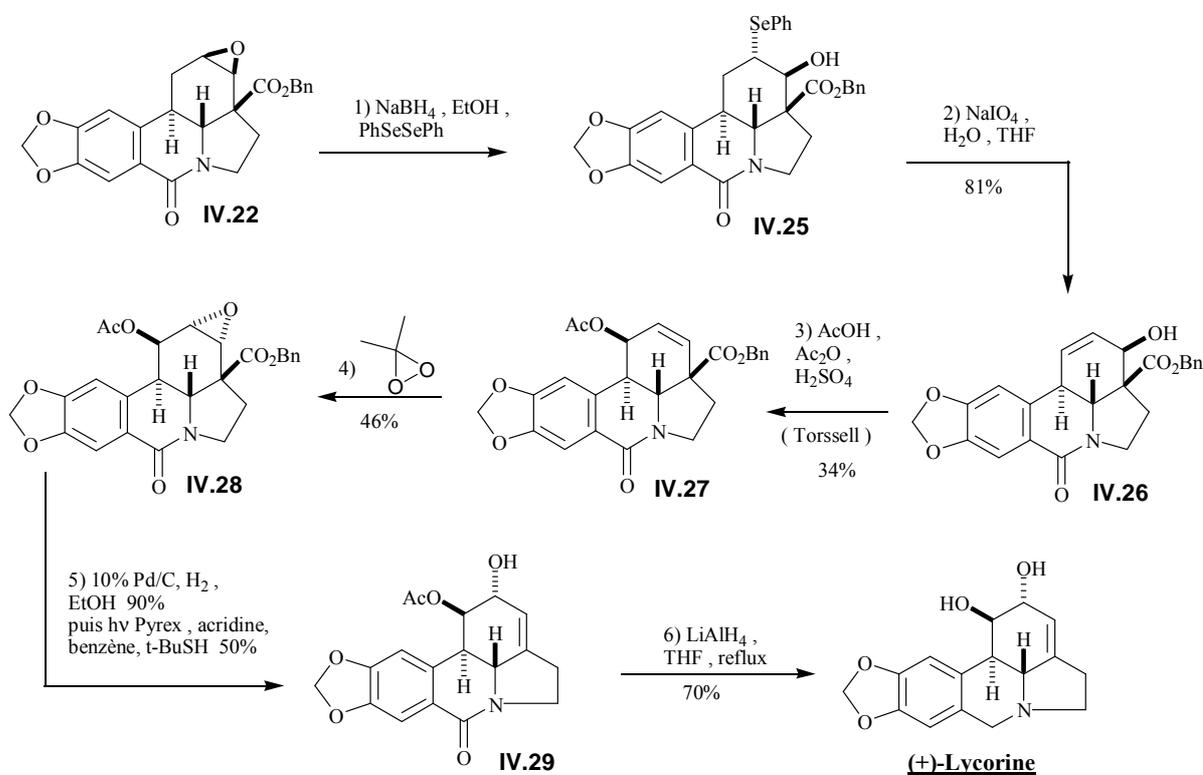


Schéma 4.8 : Synthèse énantiosélective de la (+)-lycorine.

Cette synthèse de Schultz réalisée en 15 étapes a permis l'accès à l'énantiomère non naturel de la lycorine avec un rendement global d'environ 1%. Elle est actuellement la seule synthèse asymétrique connue de cet alcaloïde. Outre la nouvelle illustration de la difficulté d'introduction stéréosélective des différents groupes sur le cycle C, cette approche

⁸⁷ Sharpless, K., Lauer, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2697.

⁸⁸ Moller, O., Steinberg, E., Torsell, K., *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, *32*, 98.

⁸⁹ Okada, K., Okubo, K., Oda, M., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6733.

synthétique montre l'efficacité de la réduction alkylante de Birch pour le contrôle de la chiralité et met en évidence l'intérêt particulier de la chimie radicalaire au sein des synthèses totales de produits naturels.

II.4. Synthèse de Padwa

La synthèse développée récemment par Padwa^{90,91} est une synthèse formelle faisant intervenir une cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire de furanyl carbamate comme étape clé pour la création des cycles C et D du squelette du galanthane et le contrôle de la stéréochimie de l'alcool en position 2. L'introduction de l'alcool allylique sur le cycle C est envisagée par une décarboxylation oxydante de l'ester. Cette stratégie de synthèse se différencie donc des autres approches en ne faisant pas intervenir une réaction de Pictet-Spengler pour la construction du squelette tétracyclique de la lycorine.

La cycloaddition [4 + 2] du composé **IV.30** conduit à la formation du dérivé oxabicyclique **IV.31** qui subit une ouverture de cycle assistée par l'azote. Le zwitterion **IV.32** engendré réagit avec l'alcool benzylique pour donner l'éther benzylique **IV.33** sous forme du diastéréoisomère majoritaire (80%) avec 62% de rendement. La structure *trans* de l'alcool provient du piégeage sélectif du zwitterion sur la face α . Le solvant réagit sur la face opposée à l'alcool, qui est moins encombrée. Cette étape permet l'obtention du régio- et stéréoisomère désiré. Après la protection de l'alcool, l'hydrogénolyse catalytique du groupe éther benzylique conduit au composé **IV.34** sans réduire la double liaison. La déprotection du carbamate et la *N*-acylation avec le chlorure de 6-iodo-benzo[1,3]dioxole-5-carbonyl donnent le dérivé **IV.35**, qui traité par l'hydruire de tributylétain, cyclise de façon radicalaire selon le mode 6-*endo*, pour former le bicycle BC, isomère le plus stable, avec une jonction de cycle *trans*. Cette stéréosélectivité a déjà été décrite dans la littérature par Rigby⁹² et Schultz. La décarboxylation oxydante du composé **IV.36** n'a pas permis l'obtention du produit désiré. La déprotection et l'oxydation de l'alcool ont donc été nécessaires à la réalisation de cette décarboxylation oxydante, entraînant la perte du centre chiral. La réduction de l'énone **IV.38** a conduit au dérivé **IV.39**, pouvant être transformé en (+)-1-désoxylycorine.

⁹⁰ Padwa, A., Brodney, M., Lynch, S., *J. Org. Chem.*, **2001**, *60*, 1716.

⁹¹ Padwa, A., Kissel, W.S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4003.

⁹² Rigby, J., Qabar, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8975.

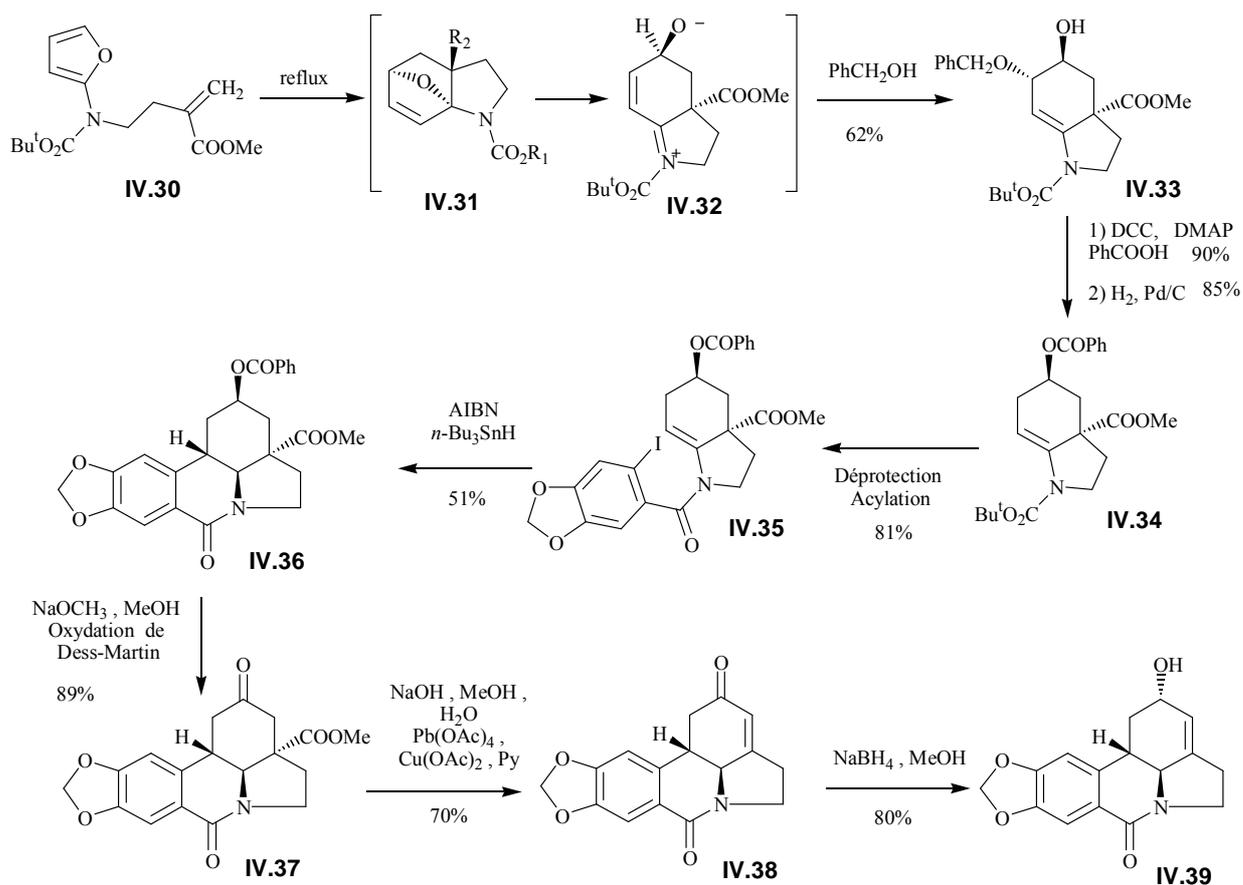


Schéma 4.9 : Synthèse formelle de la lycorine selon Padwa.

Malgré les difficultés rencontrées lors de la décarboxylation oxydante, cette nouvelle approche est très prometteuse car elle permet un accès rapide et efficace au squelette tétracyclique de la lycorine. Cette stratégie de synthèse rejoint celle que nous avons envisagée, notamment pour la formation du cycle B par cyclisation radicalaire et la décarboxylation oxydante.

III. Une nouvelle approche

III.1. Stratégie de synthèse

La stratégie envisagée pour accéder à la lycorine est la même que celle utilisée par Luis Miranda pour la synthèse de l' α -lycorane. Cependant une modification des substrats de départ est nécessaire pour pouvoir contrôler la stéréochimie des jonctions de cycles et pour introduire les différentes fonctionnalités sur le cycle C en fin de synthèse. Ainsi la cyclohexanone,

produit de départ pour la synthèse du lycorane, est remplacée par le cyclohexane-2,5-dione carboxylate d'éthyle monoacétylé.

La condensation de cette cétone avec l'amine dérivé du 6-bromo-piperonal suivie d'une acylation avec le chlorure de chloroacétyle devrait conduire au chlorure d'énamide. Après le déplacement du chlore par le sel de xanthate, l'application de la méthodologie que nous avons précédemment décrite devrait permettre la cyclisation radicalaire 5-endo. La présence de l'ester devrait rendre cette étape plus efficace car un seul isomère peut-être obtenu puisque la double liaison n'a qu'une seule position possible. De plus, comme pour la synthèse de Padwa ou Schultz, l'ester devrait orienter la stéréosélectivité lors de la deuxième cyclisation radicalaire. L'aménagement fonctionnel du composé tétracyclique devrait permettre l'accès à la lycorine.

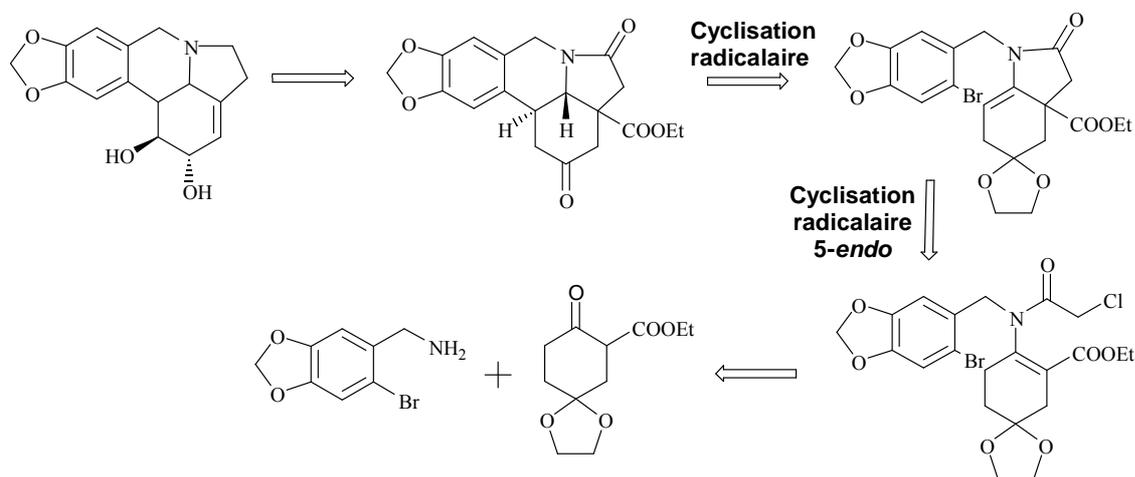


Schéma 4.10 : Stratégie de synthèse de la lycorine envisagée.

III.2. Vers la synthèse de la lycorine

Le cyclohexane-2,5-dione carboxylate d'éthyle monoacétylé **IV.40** est obtenu par réaction de Dieckmann sur le diéthylester pimélate protégé par l'éthylène glycol avec 76% de rendement.

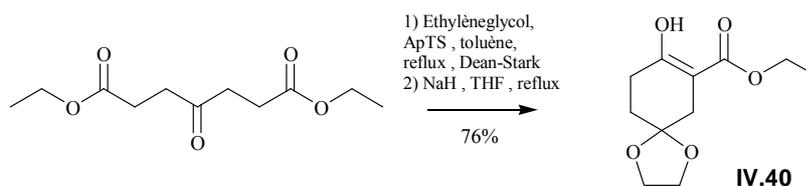


Schéma 4.11 : Obtention de l'énol **IV.40** par réaction de Dieckmann.

La 6-bromopiperonylamine **IV.43**, quant à elle, résulte d'une amination réductrice indirecte décrite par Jérôme Cassayre⁹³. Le 6-bromo piperonaldéhyde **IV.41**, issu de la bromation du piperonaldéhyde⁹⁴, en présence d'hydroxylamine conduit à la formation de l'oxime **IV.42** qui est réduit en amine par un excès de zinc en poudre chauffé dans de l'acide acétique.

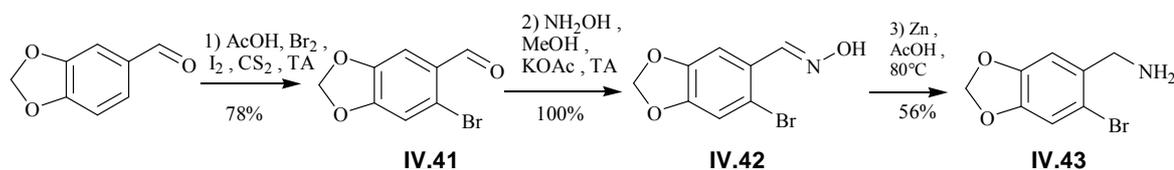


Schéma 4.12 : Préparation de la 6-bromo piperonylamine.

La condensation de l'énol **IV.40** avec la 6-bromo piperonylamine **IV.43** conduit à l'imine qui est acylée par le chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine. Le dérivé chloré **IV.44** est déplacé par le xanthogénate de potassium pour donner le xanthate **IV.45** avec 97% de rendement. Ce xanthate est alors engagé dans la cyclisation radicalaire 5-*endo* que nous avons mise au point. Le γ -lactame bicyclique insaturé **IV.46** est obtenu avec un rendement de 52%. Un temps de réaction prolongé peut être appliqué sans risque d'isomérisation. La double liaison est idéalement placée pour une cyclisation 6-*endo* afin d'obtenir le squelette tétracyclique de la lycorine. Le lactame **IV.46** est donc soumis à une addition lente d'hydrure de tributylétain et d'AIBN. Le radical aryle s'additionne de façon régio et stéréosélective sur la double liaison pour donner le composé tétracyclique **IV.47** avec un rendement de 50%. La jonction de cycle *trans* a pu être déterminée par effet NOe après la désacétalisation.

⁹³ Cassayre, J., Zard, S., *Synlett.*, **1999**, 4, 501.

⁹⁴ Khanapure, S., Biehl, E., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1471.

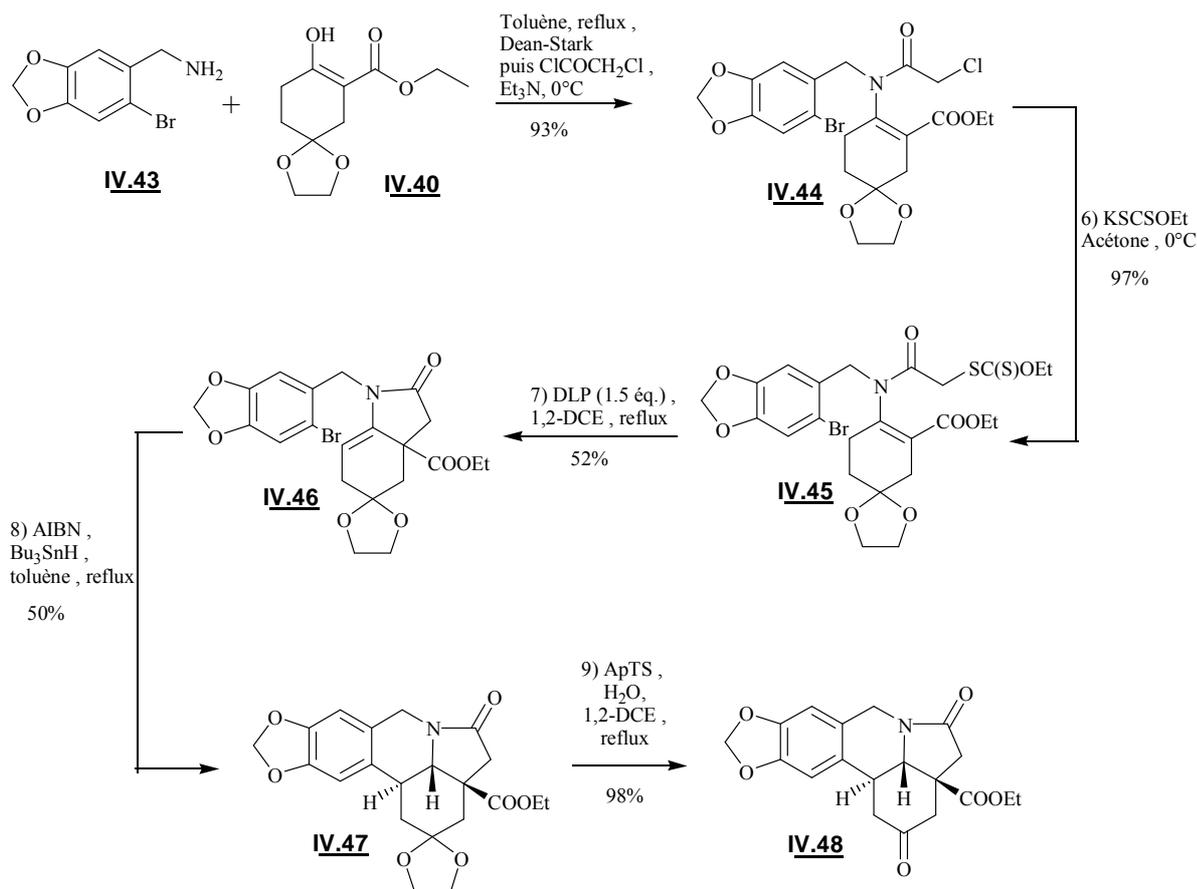


Schéma 4.13 : Vers la synthèse de la lycorine.

III.3. Perspectives

La cétone **IV.48** peut être convertie en énol silylé **IV.49**⁹⁵ en présence de triflate de tributylméthylsilyle et de triéthylamine avec 54% de rendement. L'époxydation de cet énol silylé suivie de son ouverture devrait conduire au céto alcool **IV.50**. La réaction de Rubottom peut être effectuée par l'acide méta chloroperoxybenzoïque⁹⁶, par le diméthylidioxirane⁹⁷ ou par des 2-sulfonyloxaziridines⁹⁸. La présence de la cétone devrait faciliter la décarboxylation et orienter la formation de la double liaison afin d'obtenir l'énone conjuguée **IV.51** désirée dans le cycle à six chaînons (moins tendu que pour le cycle à cinq chaînons). La réduction sélective du carbonyle de l'énone conjuguée devrait conduire au diol **IV.52**. Des conditions

⁹⁵ Travaux de David Fengas lors de son stage post-doctoral.

⁹⁶ Crimmins, M., Lever, J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 291.

⁹⁷ Schaumann, E., Tries, F., *Synthesis*, **2002**, 191.

⁹⁸ Davies, F., Sheppard, A., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 954.

particulières seront peut-être nécessaires pour obtenir la bonne configuration du diol. Enfin, la réduction du lactame devrait donner la lycorine. La suite de cette synthèse devrait être poursuivie au sein du laboratoire.

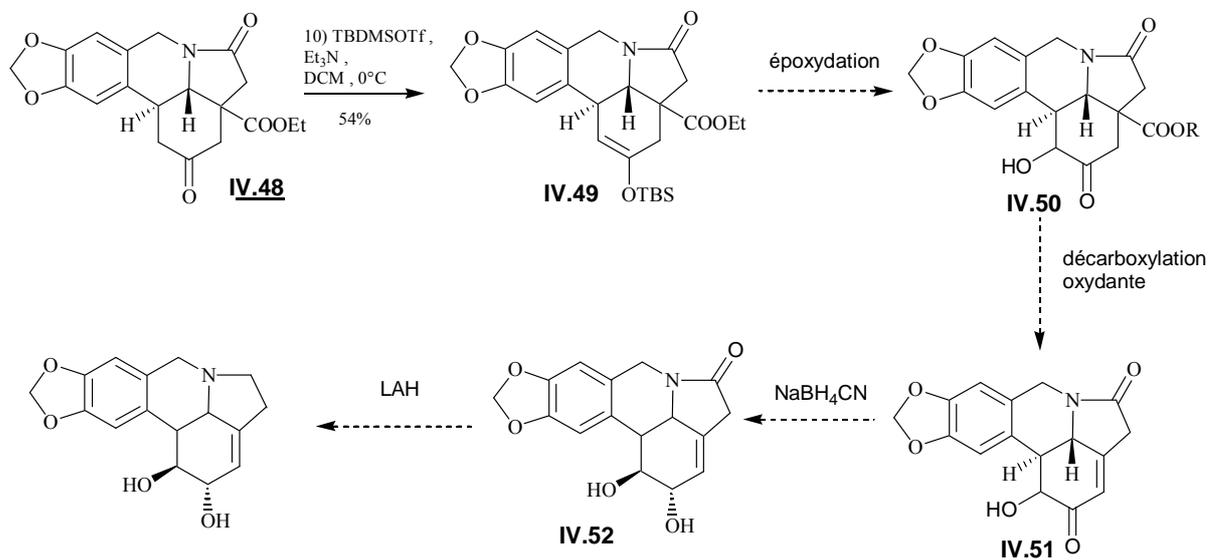


Schéma 4.14 : Perspectives.

Enfin, cette approche constitue un accès rapide et efficace au squelette de la lycorine et illustre l'intérêt de la cyclisation radicalaire 5-endo que nous avons développée pour la synthèse de molécules organiques naturelles.

PARTIE II :

Synthèse de nouveaux analogues des Duocarmycines.

Chapitre V

Les Duocarmycines.

Les duocarmycines

I. Généralités sur le Cancer	137
II. Les Duocarmycines : une famille d'agents anti-tumoraux.....	140
II.1. Les molécules naturelles	141
II.2. Mode d'action	143
II.3. Les principaux analogues synthétiques.....	144
III. Principales synthèses du noyau CPI.....	147
III.1. Synthèse de Wierenga	148
III.2. Synthèse de Magnus	149
III.3. Synthèse de Kraus	151
III.4. Synthèse de Rees-Moody	151
III.5. Synthèse de Sundberg.....	153
III.6. Synthèse de Boger-Coleman	154
III.7. Synthèse de Martin	155
III.8. Synthèse de Tietze	156
IV. Principales synthèses de noyaux analogues au CPI.....	158
IV.1. Synthèse de Fukuyama.....	158
IV.2. Synthèse de Boger-Patel.....	160

I. Généralités sur le Cancer

Après les maladies cardiovasculaires, les maladies tumorales sont les affections les plus meurtrières. Elles sont la cause de 12% des décès de la population mondiale (50 millions) en 1997⁹⁹. Actuellement, 250 000 cas sont dépistés chaque année.

Le cancer correspond à une tumeur maligne résultant de l'évolution d'un clone cellulaire (une seule cellule initialement concernée) dont le génome a été modifié par des mutations successives héréditaires ou acquises (spontanément ou sous l'influence d'agents favorisants tels que le tabac, l'alcool, l'alimentation, le risque professionnel, les radiations et la pollution), des gènes contrôlant la division cellulaire, l'apoptose (mort cellulaire) et les capacités de mobilités. Le nombre des altérations génétiques nécessaires pour qu'à partir du premier événement (« initiation »), la descendance de la cellule originelle modifiée forme un cancer varie de 1 à 10. Des gènes particuliers peuvent contribuer à transformer une cellule normale en cellule maligne (« oncogène »), ou à empêcher cette transformation (« anti-oncogènes »). De même, lorsque les gènes chargés de réparer l'ADN lésé (« réparases ») ne remplissent pas leur fonction, ou bien lorsque des anomalies congénitales ou acquises affectent ces gènes, l'apparition d'un cancer est pratiquement inéluctable.

La particularité d'une cellule cancéreuse est qu'elle se multiplie continuellement et ne meurt pas. Une tumeur est le regroupement de plus de 100.000 cellules cancéreuses et devient dangereuse lorsqu'elle commence à s'infiltrer et détruire les cellules normales. Enfin, des cellules cancéreuses peuvent migrer et créer des métastases, c'est à dire de nouvelles tumeurs dans un endroit différent. Le passage d'une cellule cancéreuse à une tumeur peut prendre plusieurs années. Un dépistage précoce permettrait donc de lutter plus efficacement contre le cancer.

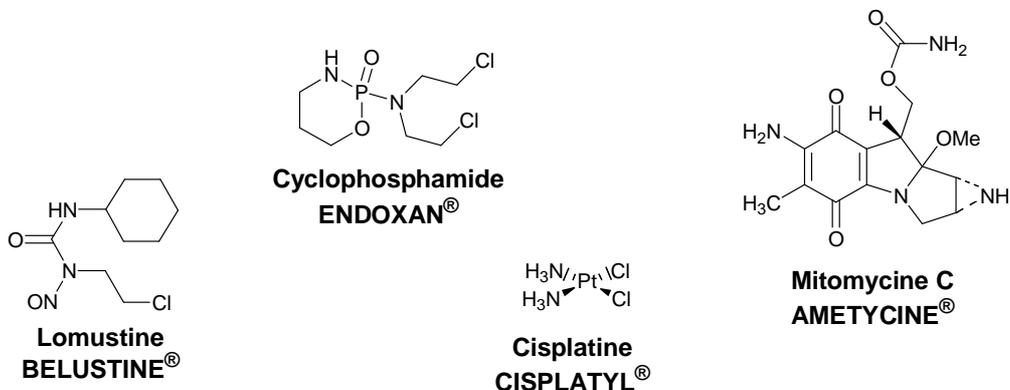
Le cancer peut être traité par chirurgie et radiothérapie pour les tumeurs localisées ou bien en association avec de la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou l'immunothérapie dans le cas des cancers avec métastases.

La chimiothérapie bloque la division cellulaire en agissant plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses.

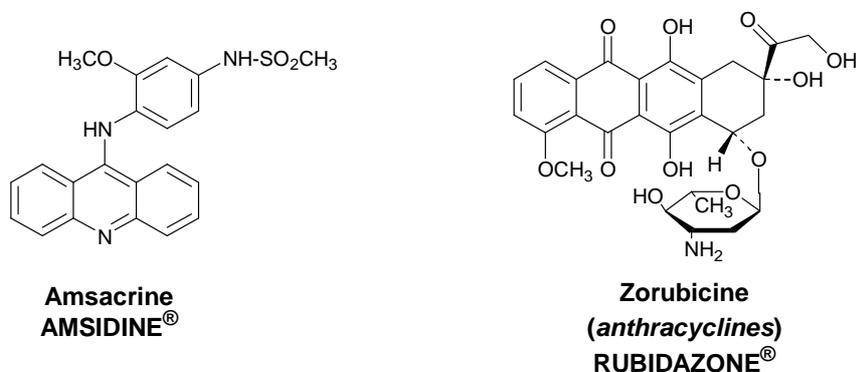
Les principaux agents anticancéreux peuvent être classés suivant leur mécanisme d'action¹⁰⁰ :

⁹⁹ Dominique et Michèle Frémy, *Quid*, 2004, 220-222.

- ↪ Agents alkylants : Ils permettent le pontage intra- et inter-brins des chaînes d'ADN, essentiellement au niveau des atomes d'azotes en position 7 de la guanine et de protéines par alkylation.

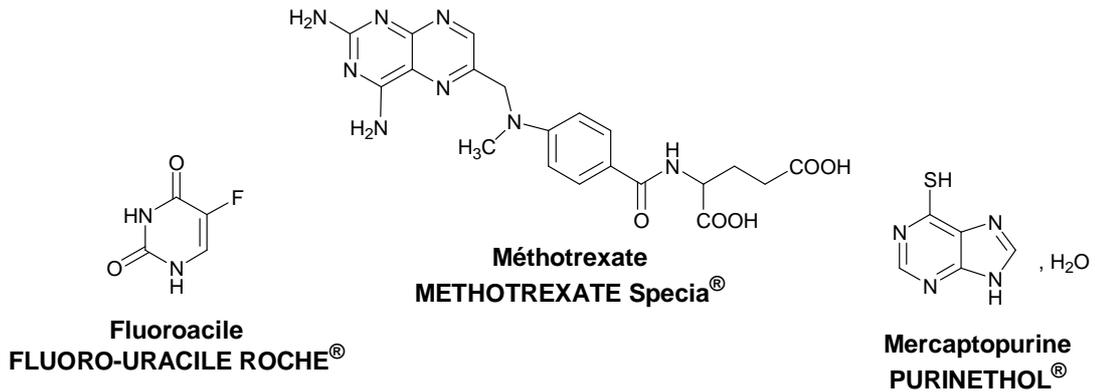


- ↪ Agents intercalants : Ce sont des molécules planes qui s'intercalent parallèlement au sein de deux paires de bases de la double hélice d'ADN. Par leur liaison avec l'ADN, elles bloquent la synthèse de l'ADN et l'ARN, et peuvent entraîner la scission de l'ADN. Ce sont généralement des dérivés tricycliques ou tétracycliques.

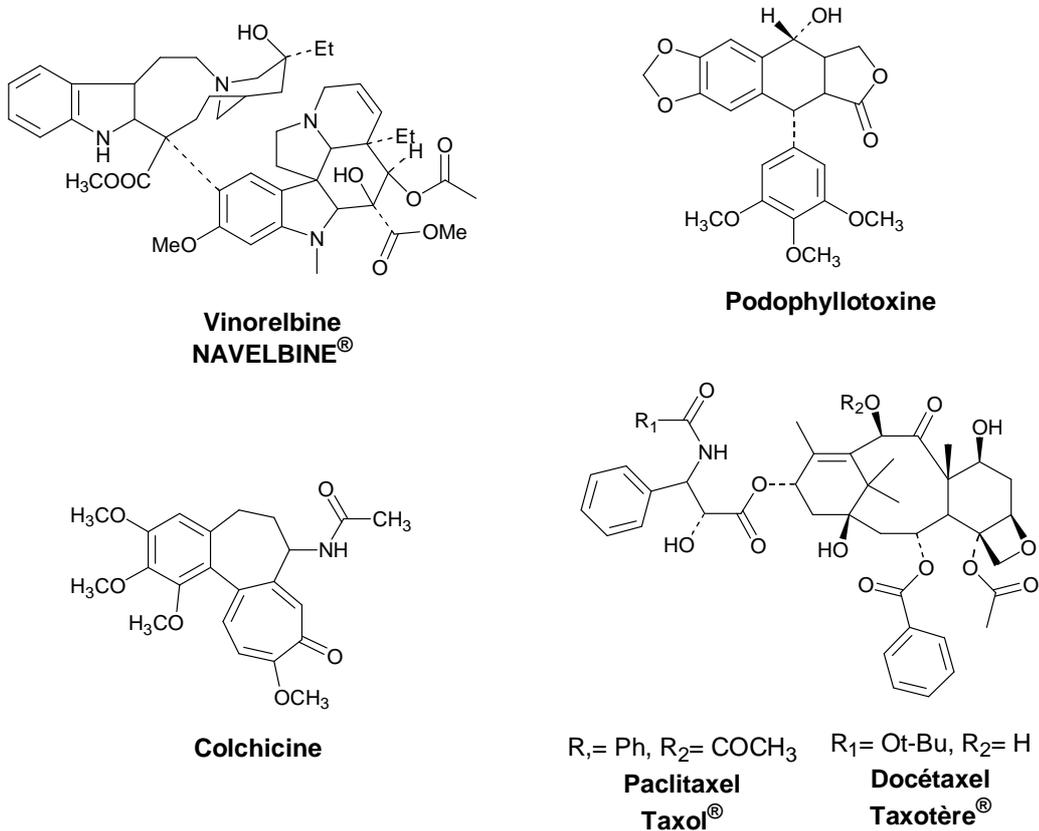


- ↪ Antimétabolites : L'analogie structurale de ces molécules avec les métabolites naturels confère à ces substances la faculté d'interférer avec la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines ainsi qu'avec la biosynthèse des précurseurs : des nucléosides puriques et pyrimidiques et des nucléotides.

¹⁰⁰ Kirkiacharian, S., « Guide de Chimie Thérapeutique », 1996.



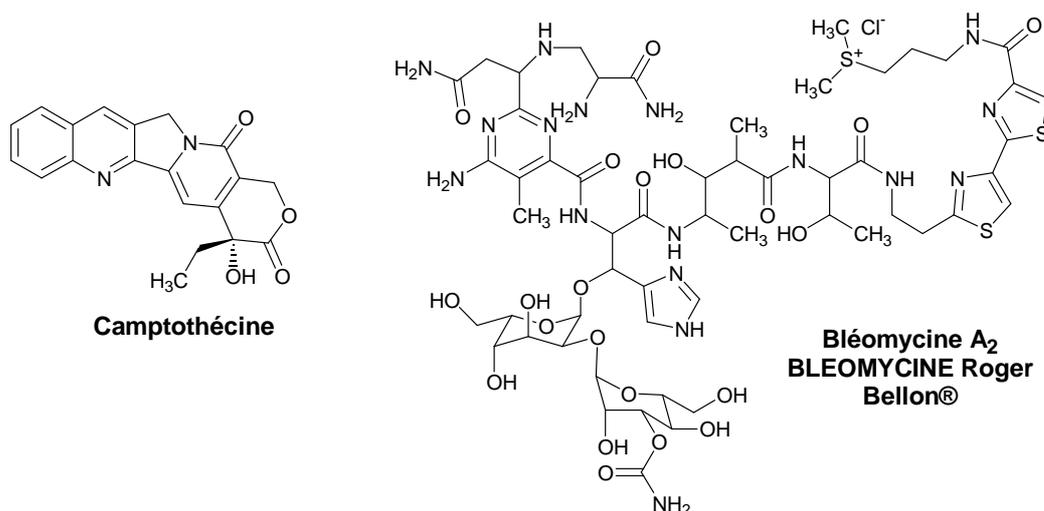
↪ Antimitotiques (poisons du fuseau): Ils ont pour cible la tubuline, protéine dimère dont ils empêchent la polymérisation en microtubules, nécessaires à la formation du fuseau achromatique au cours de la division cellulaire.



↪ Agents à effets divers : Par exemple, la *camptothécine* inhibe la topo-isomérase 1, enzyme indispensable à la réplication de l'ADN. La topo-isomérase 1 permet le clivage transitoire monoacétylé de l'ADN au niveau des liaisons phosphodiester et sa réplication, autrement impossibles, en raison de sa topologie sous une forme compacte et fortement enroulée, puis assure sa religation. L'inhibition de la

topo-isomérase 1 empêche l'étape de religation de l'ADN. La coupure de l'ADN ainsi maintenue interrompt le cycle de la division cellulaire et conduit à sa mort.

La Bléomycine, quant à elle, s'intercale dans l'ADN, entraînant la fragilisation puis la scission des chaînes d'ADN. Elle s'oppose également à l'incorporation de la thymine à l'ADN et inhibe les ADN polymérases.



Un des objectifs majeurs de la lutte contre le cancer est bien évidemment la recherche de nouvelles substances anti-tumorales ayant un mécanisme d'action original, une plus grande activité, un meilleur index thérapeutique et surtout un plus large spectre d'action.

C'est pour cette raison que la Ligue nationale contre le Cancer encourage entre autres la recherche pharmacologique fondamentale, et a soutenu financièrement notre projet de développement d'une nouvelle famille d'agents anti-cancéreux analogues aux Duocarmycines.

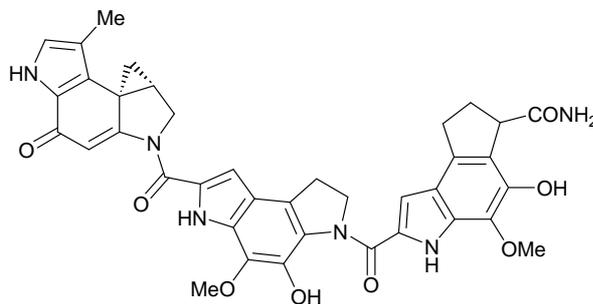
II. Les Duocarmycines : une famille d'agents anti-tumoraux

Les Duocarmycines appartiennent à une nouvelle classe d'agents intercalants-alkylants de l'ADN ayant une remarquable activité cytotoxique, qui est apparue il y a une trentaine d'années¹⁰¹. Ces propriétés anti-tumorales reposent essentiellement sur la présence d'un spirocyclopropane responsable de l'alkylation.

¹⁰¹ Boger, D., Boyce, C., Garbaccio, R., Golberg, J., *Chem. Rev.*, **1996**, 97, 787-828 et références citées.

II.1. Les molécules naturelles

Le (+)-CC-1065 est le premier agent anti-tumoral de cette famille. Il a été isolé, en 1978, à partir de souches de *Streptomyces zelensis* par la société Upjohn¹⁰². Sa structure a été établie en 1980¹⁰³. Il possède un spirocyclopropane situé sur le noyau cyclopropanepyrroloindole (CPI) responsable de l'alkylation, et un bras comportant un motif dimérique permettant l'intercalation. A cette époque, le (+)-CC-1065 présentait une activité 1000 fois plus puissante que celle des anticancéreux classiques. Cependant, cette remarquable activité s'accompagne d'une toxicité fatale (se caractérisant notamment par une hépatotoxicité chez la souris).



(+)-CC-1065

Plus récemment, de nouveaux membres de cette famille d'agents intercalants-alkylants ont été isolés de cultures de souches de *Streptomyces* par une équipe japonaise¹⁰⁴. Ainsi, en 1988, la (+)-Duocarmycine A et ses analogues structuraux : Duocarmycines B₁, B₂, C₁, C₂, D₁ et D₂ ont été découverts. De même que la molécule-mère de cette famille, ces molécules sont composées de deux parties distinctes : un bras aromatique permettant l'intercalation et un noyau possédant un motif spirocyclopropanique effectif ou potentiel permettant l'alkylation. Dans le cas des Duocarmycines B₁, B₂, C₁, C₂, D₁ et D₂, le cyclopropane, présent à l'état latent, se forme *in situ* pour redonner la Duocarmycine A.

¹⁰² Hanka, L., Dietz, A., Gerpheide, S., Kuentzel, S., Martin, D., *J. Antibiot.*, **1978**, 31, 1211.

¹⁰³ Martin, D., Chidester, C., Duchamp, D., Mizsak, S., *J. Antibiot.*, **1980**, 33, 902.

¹⁰⁴ Yasuzawa, T., Muroi, K., Ichimura, M., Takahashi, I., Ogawa, T., Takahashi, K., Sano, H., Saitoh, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 378 et références citées.

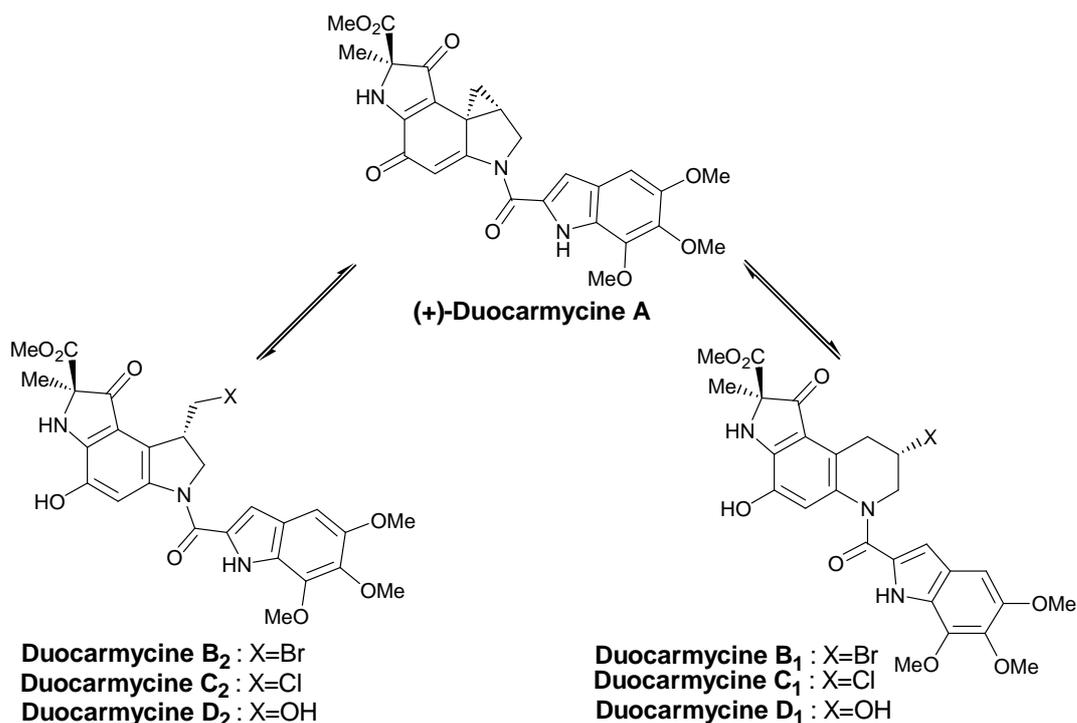
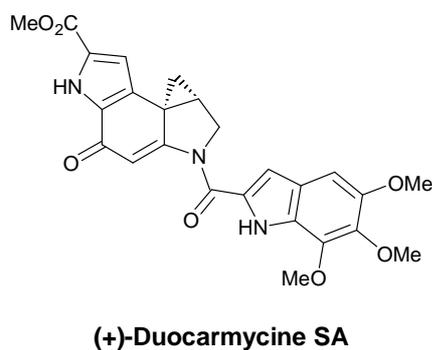


Schéma 5.1 : Duocarmycine A et ses analogues structuraux.

La (+)-Duocarmycine SA est la substance naturelle la plus intéressante. Isolée en 1990, elle possédait alors des propriétés chimiques et biologiques surpassant celles de ses prédécesseurs¹⁰⁵. Elle représente l'agent anti-tumoral le plus puissant et le plus stable de la famille (Duocarmycine SA : S signifiant stable). Cette stabilité est directement liée à son importante activité cytotoxique. La Duocarmycine SA, tout comme la Duocarmycine A et ses analogues structuraux, est nettement moins toxique que le (+)-CC-1065.



¹⁰⁵ Ichimura, M., Ogawa, T., Takahashi, K., Kobayashi, E., Kawamoto, I., Yasuzawa, T., Takahashi, I., Nakano, H., *J. Antibiot.*, **1990**, *43*, 1037.

II.2. Mode d'action

Depuis la découverte de l'importante activité cytotoxique du (+)-CC-1065 et des duocarmycines, de nombreuses études ont été menées afin de déterminer leur mode d'action. Ces études ont montré que les duocarmycines s'intercalent sélectivement dans le petit sillon de l'ADN au niveau d'une séquence riche en Adénine-Thymine par liaisons non covalentes (liaisons hydrophobes ou de Van der Waals)¹⁰⁶. Cette intercalation entraîne un changement conformationnel des duocarmycines, qui modifie l'angle de la liaison amide reliant le noyau alkylant au bras intercalant, ce qui perturbe la stabilité de la partie alkylante induite par la conjugaison de l'amide vinylogue¹⁰⁷. Ainsi, ce changement conformationnel active le cyclopropane vis-à-vis d'une attaque nucléophile. L'alkylation s'effectue de façon réversible et contrôlée stéréoélectroniquement, par l'addition de l'azote 3 de l'Adénine sur le carbone le moins substitué du cyclopropane. Cette attaque de type S_N2, est assistée par une protonation du carbonyle de la quinone *via* un phosphate, et conduit à l'adduit phénolique.

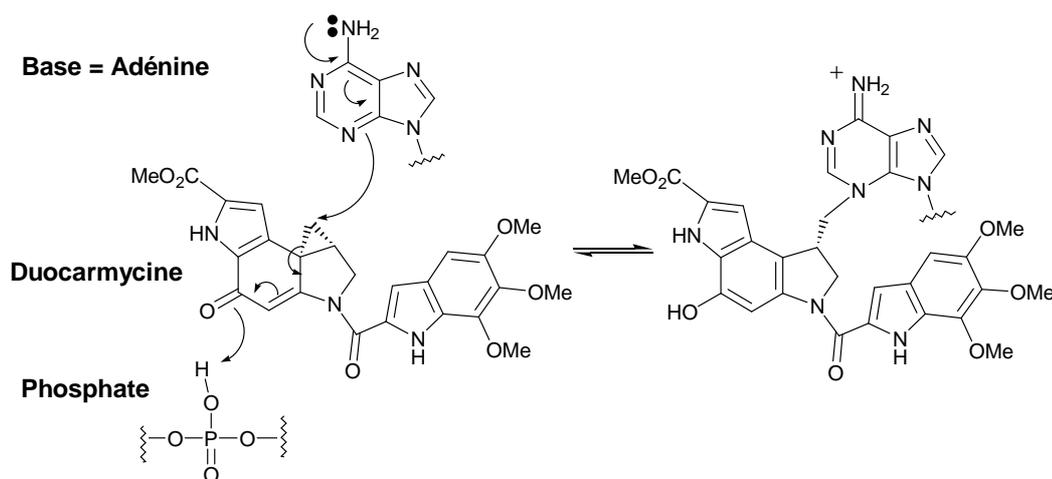


Schéma 5.2 : Alkylation de l'ADN par les Duocarmycines

D'après de récentes études, il semblerait que l'intercalation permettrait non seulement de lier les duocarmycines sélectivement à l'ADN mais également de catalyser l'alkylation de l'ADN. La présence de divers substituants sur la partie alkylante et/ou sur le bras intercalant joue un rôle sur le taux et l'efficacité de l'alkylation et donc l'activité biologique. L'influence de ces substituants semble indépendante des propriétés électroniques ou réactionnelles, mais peut

¹⁰⁶ Boger, D., Johnson, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1438-1474 et références citées.

¹⁰⁷ Parrish, J., Kastrinsky, D., Stauffer, F., Hedrix, M., Hwang, I., Boger, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3815-3838 et références citées.

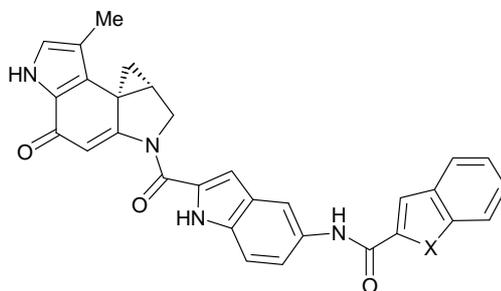
être attribuée à la modification de la rigidité des composés par la simple présence de ces groupements.

Afin d'établir des relations structure/activité fondamentales et mettre en évidence une substance anti-tumorale aussi active et moins toxique que ces prédécesseurs, la synthèse de nombreux analogues des duocarmycines est donc nécessaire, et suscite l'intérêt de nombreux laboratoires. Actuellement, plusieurs analogues sont déjà en phase I ou II d'essais cliniques.

II.3. Les principaux analogues synthétiques

Seules quelques molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques vont être présentées.

L'adozelesine est le premier analogue du CC-1065 ayant subi des tests cliniques. Découverte par la société Upjohn¹⁰⁸, l'adozelesine est une molécule optiquement active qui ne diffère du CC-1065 que par le bras intercalant. La simplification structurale de ce bras confère à l'adozelesine un potentiel comparable à la molécule-mère mais avec une toxicité nettement moindre. Ce composé, préparé en dix-huit étapes, est actuellement en essais cliniques sur des patients atteints de tumeurs solides¹⁰⁹.



U-71,184 : X=NH
Adozelesine : X=O

La société Upjohn s'est ensuite intéressée à l'utilisation de ces agents en tant que dialkylants¹¹⁰. Dès 1989, plusieurs molécules comportant deux noyaux CPI reliés par une chaîne méthylène plus ou moins longue ont été synthétisées par l'équipe de Mitchell¹¹¹.

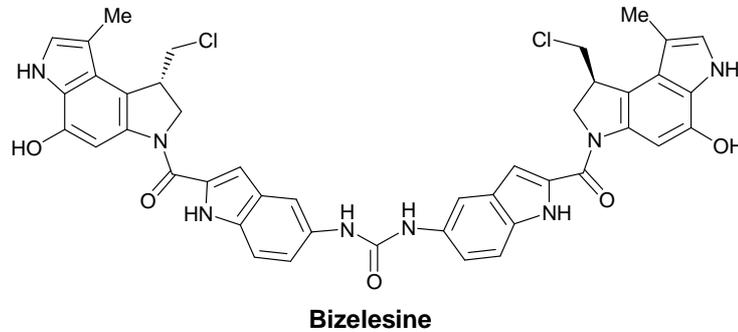
¹⁰⁸ Wierenga, W., *Drugs of the Future*, **1991**, 16, 741-750.

¹⁰⁹ *Drugs of the Future*, **1994**, 19, 781. *Drugs of the Future*, **1998**, 23, 902.

¹¹⁰ *Drugs of the Future*, **1991**, 16, 741. *Drugs of the Future*, **1998**, 23, 1317. Rajski, S., Williams, R., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2723.

¹¹¹ Mitchell, M., Johnson, P., Williams, M., Aristoff, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6428.

Cependant, c'est la préparation d'une seconde génération de dimères avec des linkers rigides qui a conduit à la bizelesine¹¹², substance présentant une activité anti-tumorale *in vivo* supérieure à celle du CC-1065 et de l'adolezlesine. La bizelesine est actuellement en phase I d'essais cliniques.



Cette molécule possède deux précurseurs du noyau spirocyclopropanique reliés par un groupe 1,3-bis(2-carbonyl-1H-indol-5-yl)urée rigide. Les spirocyclopropanes sont formés *in situ* selon le mécanisme représenté ci-dessous. Les molécules ayant un spirocyclopropane latent ou effectif présentent une activité cytotoxique comparable.

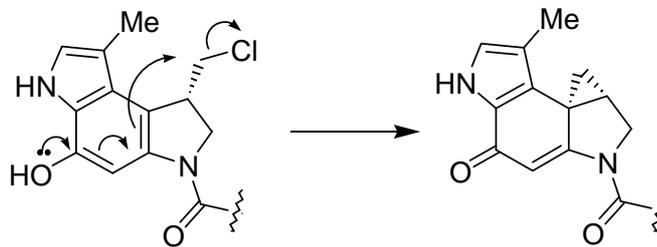


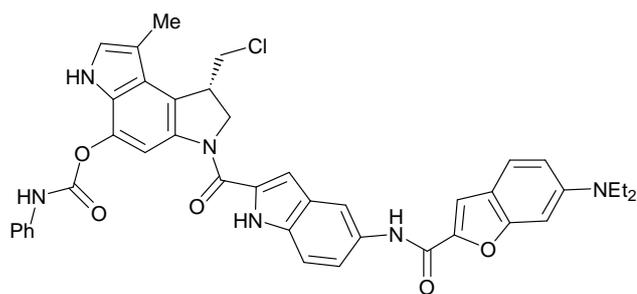
Schéma 5.3 : Génération du spirocyclopropane.

Après intercalation dans le petit sillon de l'ADN et formation des spirocyclopropanes, la bizelesine est capable d'alkyler deux adénines sur des brins opposés. Grâce à la longueur et la rigidité de la molécule, l'alkylation des deux bases séparées par 4 paires de bases (la moitié d'un tour d'hélice) peut être réalisée. Un site de reconnaissance aussi étendu est exceptionnel et confère une excellente sélectivité.

La bizelesine a inspiré l'accès à diverses prodrogues du motif cyclopropyle biologiquement actif. Ainsi, l'introduction de diverses fonctionnalités, telles qu'une fonction ester ou uréthane

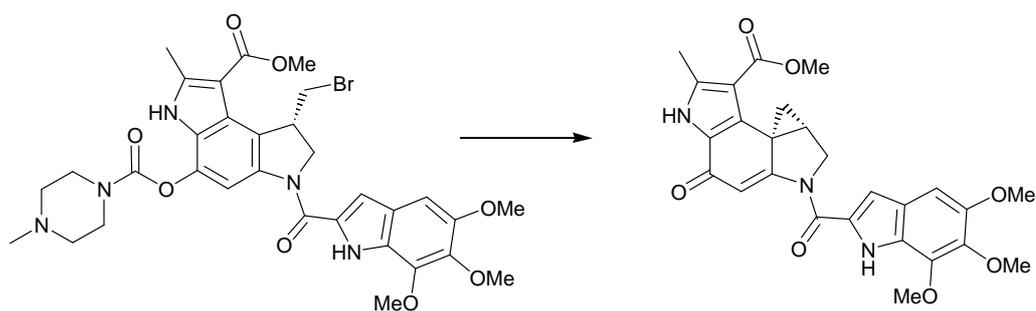
¹¹² Mitchell, M., Kelly, R., Wieniński, N., Hatzenbuehler, N., Williams, M., Petzold, G., Slightom, J., Siemieniak, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8994.

protégeant le phénol, sur le noyau CPI peut permettre une conversion plus lente en substance active. La carzelesine, synthétisée par la société Pharmacia & Upjohn, est un analogue possédant un groupe phényluréthane¹¹³. Elle comporte un bras intercalant similaire à l'adozelesine mis à part la présence d'une amine tertiaire sur le benzofurane. Cette prodrogue, agissant principalement dans le cytosol, (contrairement à l'adozelesine plutôt localisée dans le noyau), est très prometteuse puisqu'elle est actuellement en phase II d'essais cliniques.



Carzelesine

La société japonaise Kyowa Hakko s'est, quant à elle, plutôt intéressée aux analogues de la duocarmycine A, et a découvert le KW-2189, prodrogue semi-synthétique analogue de la duocarmycine B₂¹¹⁴. Après hydrolyse enzymatique du carbamate et formation du cyclopropane, le KW-2189 conduit au DU-86, un nouvel analogue des duocarmycines. Le KW-2189 est plus stable, plus soluble et présente une activité anti-tumorale *in vivo* supérieure à celle de la duocarmycine A et du DU-86¹¹⁵. Le KW-2189 est actuellement en phase II pour le traitement de tumeurs solides.



KW-2189

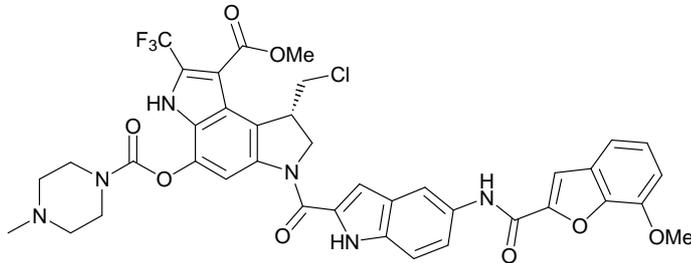
DU-86

¹¹³ *Drugs of the Future*, **1996**, 21, 245. *Drugs of the future*, **1998**, 23, 321. *Drugs of the future*, **1999**, 24, 326.

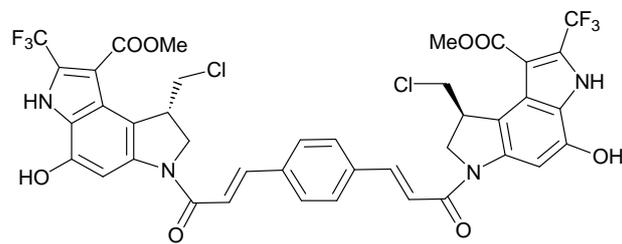
¹¹⁴ *Drugs of the Future*, **1993**, 18, 1112. *Drugs of the future*, **1995**, 20, 1284. *Drugs of the future*, **1998**, 23, 1345.

¹¹⁵ Boger, D., Boyce, C., Garbaccio, R., Goldberg, J., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 816, et références citées.

Des analogues fluorés des noyaux alkylants du KW-2189 (AT-3510) et de la bizelesine (AT-760), dont le groupement méthyle du noyau alkylant est remplacé par un groupement trifluorométhyle, présentent une activité anti-tumorale beaucoup plus puissante que leur analogue non fluoré¹¹⁶.



AT-3510

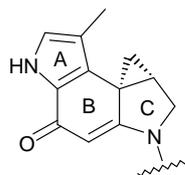


AT-760

Ainsi, de nombreux analogues synthétiques des duocarmycines se sont révélés biologiquement plus actifs que les composés naturels, tout en étant moins toxiques, ce qui encourage la recherche de nouvelles molécules appartenant à cette famille.

III. Principales synthèses du noyau CPI

Le noyau cyclopropanepyrroloindole (CPI), responsable de l'alkylation de l'ADN, est donc présent dans la plupart des analogues des duocarmycines. Sa structure est composée de quatre cycles dont un spirocyclopropane. Plusieurs synthèses ont été décrites pour préparer ce motif et ses analogues. Par la suite, nous tâcherons donc de décrire les approches les plus importantes.



CPI

¹¹⁶ *Drugs of the Future*, **1998**, 23, 1317.

III.1. Synthèse de Wierenga

La première synthèse du noyau CPI a été décrite en 1981 par Wierenga, trois ans après l'isolement du CC-1065 et moins d'un an après l'élucidation de sa structure¹¹⁷. La stratégie de synthèse repose sur une spirocyclisation Ar-3' de type Winstein pour introduire le cyclopropane et sur la synthèse d'oxindole par une réaction de Gassman modifiée pour former le cycle A.

L'indoline **V.1** est synthétisée en huit étapes à partir du 4-benzyloxy-1-chloro-2-nitrobenzène, notamment par une cyclisation réductrice. Elle est obtenue avec un rendement global de 22%. Cette indoline subit alors la réaction de Gassman modifiée. Après l'addition de l'amine aromatique sur le thioester, le proton acide en α de l'ester **V.2** est arraché en présence de triéthylamine. L'anion **V.3** formé effectue un réarrangement sigmatropique [2,3] de Sommelet-Hauser. Après réaromatisation, l'amine **V.5** réalise une attaque nucléophile sur le carbonyle de l'ester. Cette cyclisation en milieu acide permet la formation du cycle A et conduit à l'oxindole **V.6**.

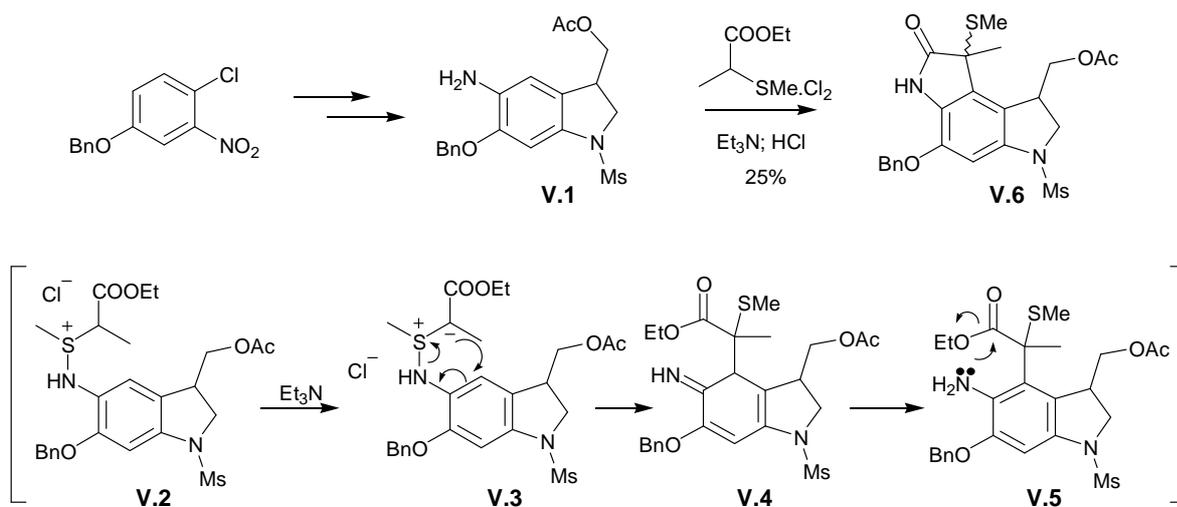


Schéma 5.4 : Synthèse de l'oxindole par une réaction de Gassmann modifiée.

Le lactame **V.6** est ensuite réduit par le borane pour donner le noyau tricyclique du CPI. Après déprotection de l'éther benzylique et de l'acétate, l'alcool primaire **V.7** est converti en bromure **V.8**. En présence d'une amine tertiaire, ce composé bromé subit la spirocyclisation Ar-3' de type Winstein pour conduire au noyau CPI protégé.

¹¹⁷ Wierenga, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5621.

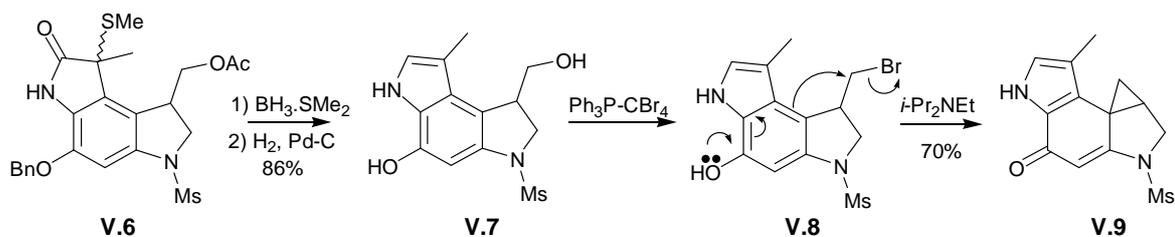


Schéma 5.5 : Spirocyclisation de type Winstein.

Cette première synthèse a nécessité 14 étapes et a permis l'obtention du noyau CPI avec un rendement global de 4%.

III.2. Synthèse de Magnus

La synthèse décrite par Magnus est la première permettant la préparation du noyau CPI non protégé¹¹⁸. L'approche consiste dans un premier temps à construire à partir du sorbate d'éthyle, le 3,3'-bipyrrole par la synthèse de Van Leusen des pyrroles substitués en position 3¹¹⁹. Le squelette du tricycle du noyau CPI est ensuite obtenu par benzannellation du cycle central, puis réduction sélective du cycle C¹²⁰.

¹¹⁸ Magnus, P., Gallagher, T., Schultz, J., Or, Y., Ananthanarayan, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2706. Magnus, P., Gallagher, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 389. Magnus, P., Or, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 26.

¹¹⁹ Van Leusen, A., Siderius, H., Hoogenboom, B., van Leusen, D., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5337. van Leusen, A., Bouma, R., Possel, O., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3487. van Nispen, S., Mensink, C., van Leusen, A., *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3723. Possel, O., van Leusen, A., *Heterocycles*, **1977**, 7, 77. Schöllkopf, U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, 16, 339.

¹²⁰ Gribble, G., Hoffman, J., *Synthesis*, **1977**, 859.

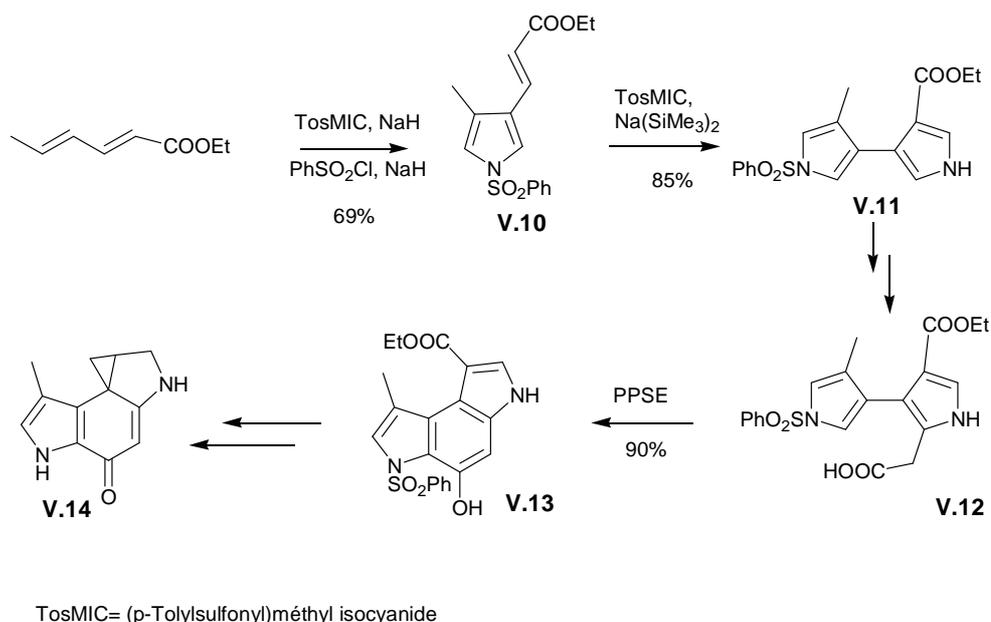


Schéma 5.6 : Synthèse de Magnus.

Le 3,3'-bipyrrole **V.11** est obtenu en trois étapes à partir du sorbate d'éthyle. L'addition 1,6 du (*p*-tolylsulfonyl)méthyl isocyanide sur le sorbate d'éthyle conduit par cyclisation et réaromatisation au premier pyrrole **V.10**. Bien que le second pyrrole ne se forme pas directement, le 3,3'-bipyrrole **V.11** est préparé après la protection du pyrrole libre par un sulfonamide par une addition 1,4 du TosMIC. Une réaction de Mannich permet ensuite d'introduire un groupement carboné sur la position la plus électrophile. Trois étapes d'homologation suivies d'une hydrolyse conduisent à l'acide carboxylique **V.12** avec un rendement de 47%. La benzannellation s'effectue grâce à une acylation de Friedel-Crafts dans du triméthylsilyl polyphosphate (PPSE). La réduction sélective du pyrrole C est réalisée avec un mélange d'acide trifluoroacétique et triéthylsilane, et peut s'expliquer par la présence désactivante du sulfonamide sur le pyrrole A. Après protection du pyrrole et réduction de l'ester, le cyclopropane est formé à partir de l'alcool par une réaction de Mitsunobu¹²¹. La synthèse du noyau CPI entièrement déprotégé nécessite 14 étapes avec 10% de rendement total.

¹²¹ Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1. Mitsunobu, O., Kato, K., Kimura, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 6510.

III.3. Synthèse de Kraus

La voie de synthèse du noyau CPI proposée en 1985 par Kraus¹²², repose sur la réaction de Diels-Alder régiosélective du diène 1,4-dialkylé non symétrique avec la benzoquinone diimine. La transformation de l'alcool **V.17**, obtenu par une séquence de protections-déprotections, en groupe partant, permet la formation du cycle C de l'indoline par attaque de la sulfonamide. L'ozonolyse suivie de la réduction et de la méthylation conduit au précurseur du cyclopropane **V.20**. La débenzylation du phénol et l'ajout d'une base provoquent la spirocyclisation. Le noyau CPI est alors obtenu après 12 étapes et un rendement global de 6%.

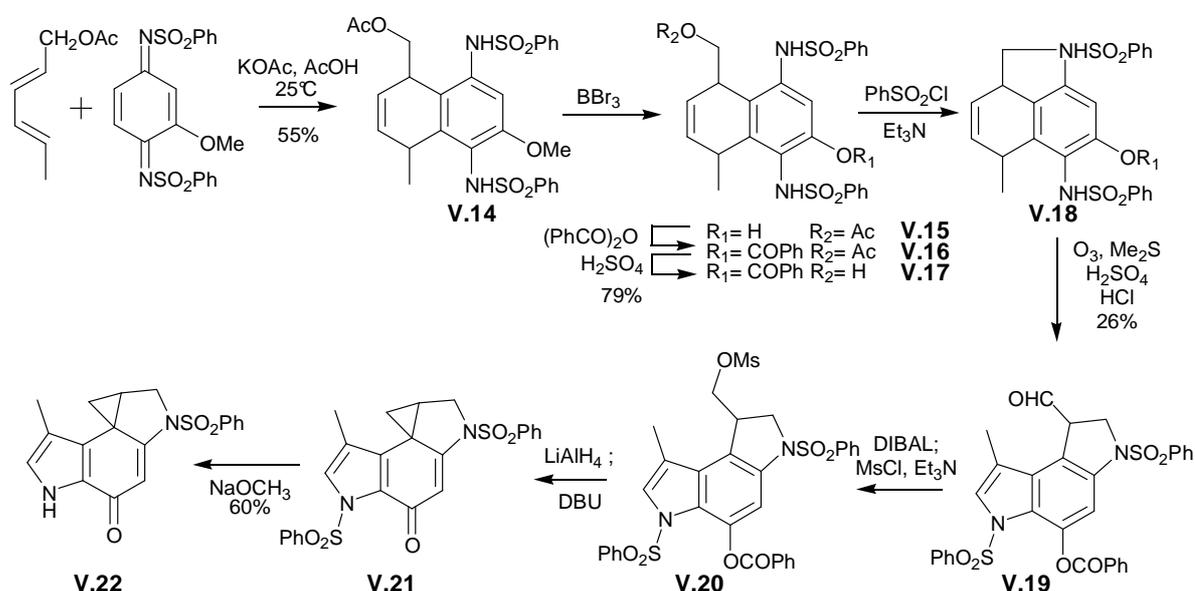


Schéma 5.7 : Synthèse de Kraus.

III.4. Synthèse de Rees-Moody

La synthèse de Rees-Moody¹²³ fait appel à la thermolyse d'azoture styrylique¹²⁴. Cette réaction permet un accès simple aux composés indoliques. La thermolyse des azotures conduit à la formation d'une azirine par cyclisation concertée et perte d'azote. Cette azirine est en

¹²² Kraus, G., Yue, S., Sy, J., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 283. Kraus, G., Yue, S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1198.

¹²³ Moody, C., Pass, M., Rees, C., Tojo, G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1062 et références citées.

¹²⁴ MacKenzie, A., Moody, C., Rees, C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1372. MacKenzie, A., Moody, C., Rees, C., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3259.

équilibre avec un nitrène qui s'insère dans la double liaison de l'aromatique pour donner l'indole désiré.

Le 5-benzyloxy-2-bromoacétophénone, traité par le méthylure de diméthylsulphonium, donne accès à un époxyde qui est ouvert par un mélange d'azoture de sodium et de chlorure de lithium. L'azidoalcool, ainsi obtenu est déshydraté en présence de chlorure de thionyle pour donner l'azoture **V.23**. La thermolyse de ce composé, suivie de la protection de l'amine, conduit à l'indole **V.24** avec un rendement de 53%. Le second azidostyrène **V.25** est formé par la réaction de Wittig de l' α -cétoester, obtenu par piégeage de l'oxalate de diéthyle, avec le triphénylphosphorane de chlorométhylène. La thermolyse de cet azidostyrène permet la formation du tricycle du CPI. La synthèse du CPI est complétée par la méthode décrite par Magnus après la déprotection du phénol. Cette synthèse du noyau CPI est finalement effectuée en 17 étapes avec un rendement global de 3%.

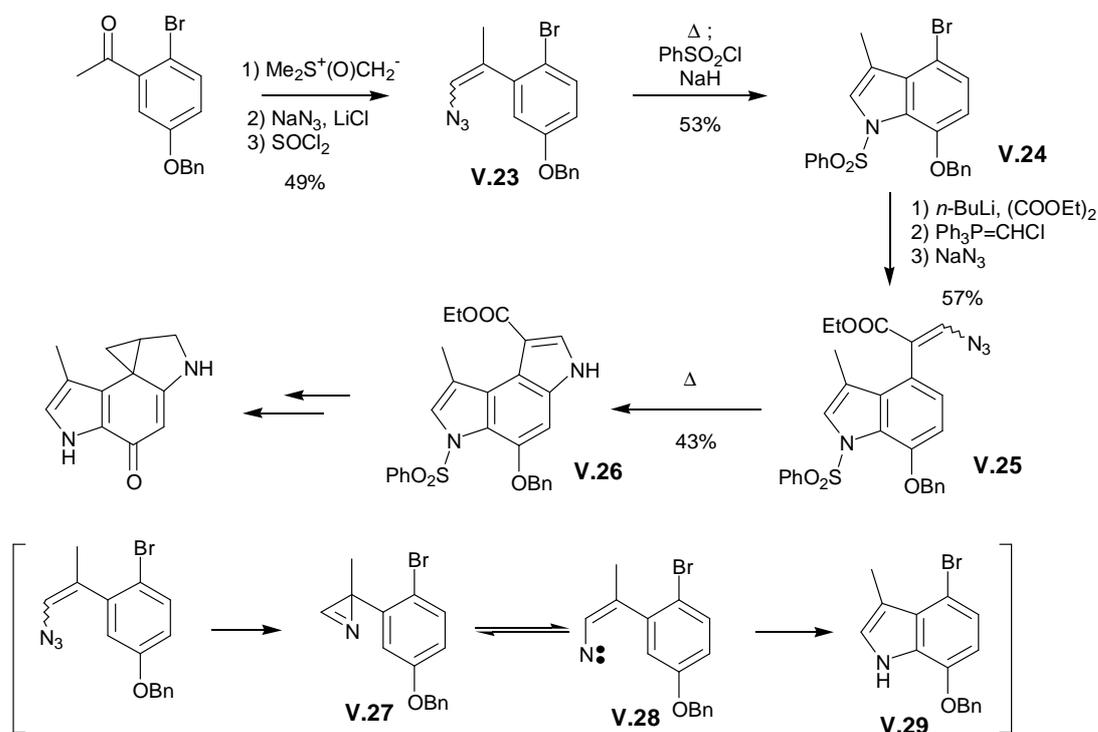


Schéma 5.8 : Synthèse de CPI par thermolyse d'azotures styryliques.

III.5. Synthèse de Sundberg

La formation du cyclopropane décrite par Sundberg est la plus originale¹²⁵. En effet, contrairement à la plupart des synthèses qui font intervenir la spirocyclisation de type Winstein, Sundberg a mis au point une stratégie fondée sur l'addition intramoléculaire d'un carbène sur une oléfine.

Le 4-diazoindol-7-one **V.32** est obtenu par réaction de l'amine **V.31** avec le nitrite isoamylique puis traitement du sel de diazonium intermédiaire par du carbonate de sodium. Ce composé est chauffé en présence d'une quantité catalytique de bis(acétylacétonate) de cuivre pour former le carbène **V.33** qui s'additionne sur la fonction allyle pour conduire au noyau CPI protégé, avec un rendement de 56%. La synthèse complète de ce noyau est effectuée en 13 étapes avec un rendement global de 3%.

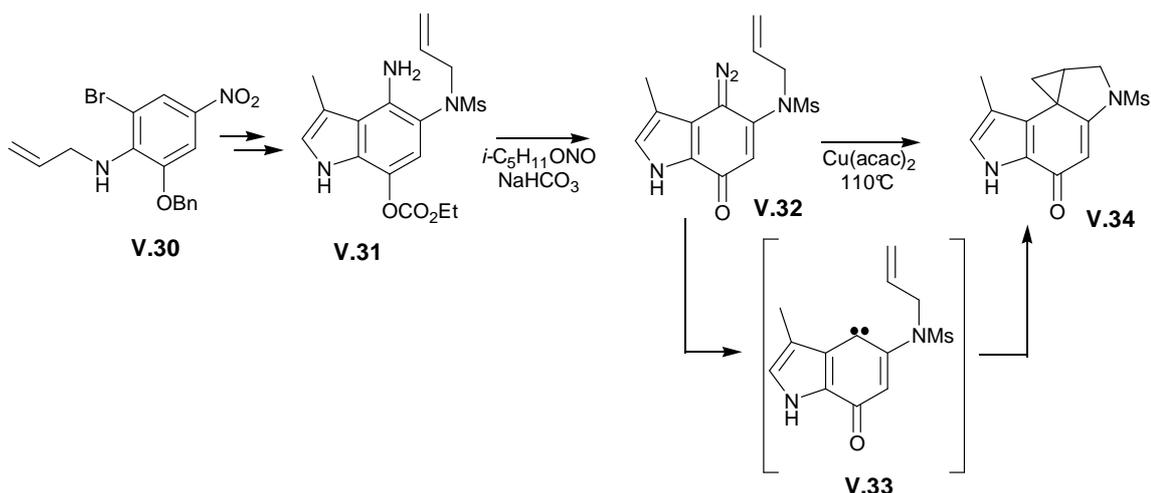


Schéma 5.9 : Spirocyclisation par insertion intramoléculaire de carbène.

¹²⁵ Sundberg, R., Baxter, E., Pitts, W., Ahmed-Schofield, R., Nishiguchi, T., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 5097 et références citées.

III.6. Synthèse de Boger-Coleman

L'approche envisagée par Boger et Coleman¹²⁶ consiste en l'addition régiosélective d'un nucléophile sur une *p*-quinone diimine activée sélectivement, d'une cyclisation 5-*exo-dig* d'un radical aryle sur une triple liaison puis d'une spirocyclopropanation de type Winstein. Cette synthèse s'effectue en douze étapes avec un rendement global de 2%.

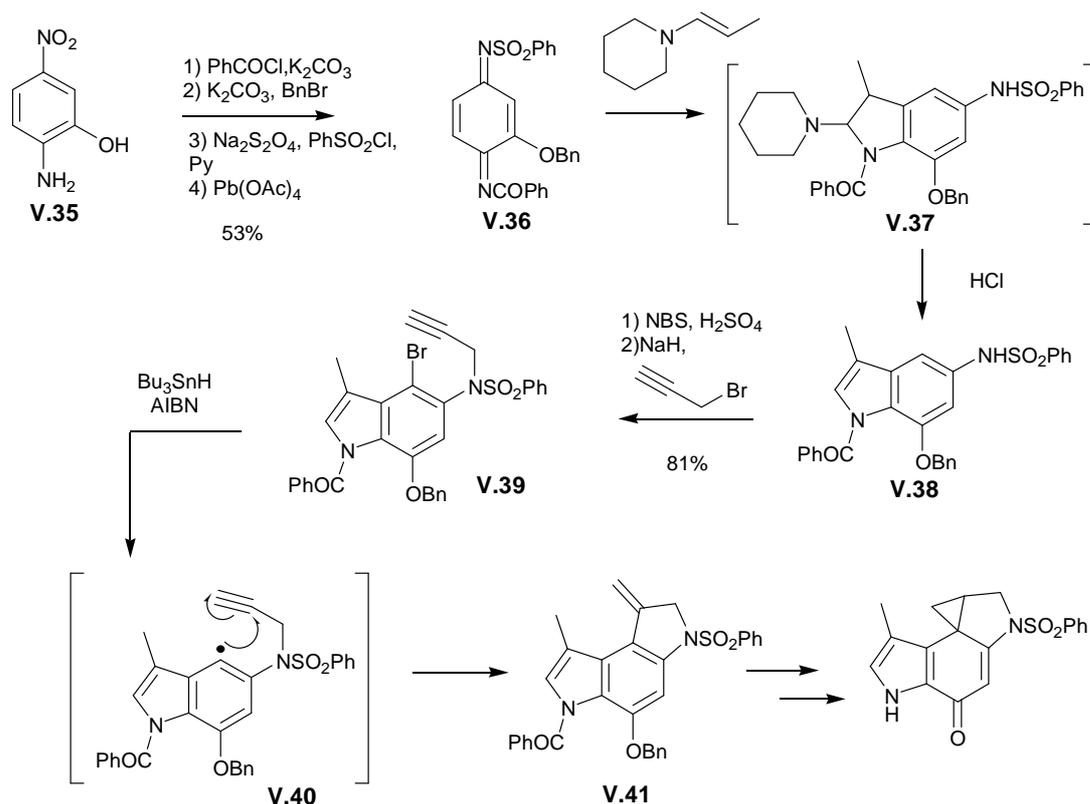


Schéma 5.10 : Synthèse de Boger-Coleman.

L'addition du 1-piperidino-1-propène sur la *p*-benzoquinone diimine **V.36** (préparée en quatre étapes à partir de la 2-amino-5-nitrophénol) conduit, après élimination de la pipéridine par catalyse acide, à l'indole **V.38**. L'activation électrophile de la position C(6) de cette diimine par le groupe benzène sulfonyle permet l'obtention de l'intermédiaire **V.37** uniquement. L'indole **V.38** est ensuite bromé régiosélectivement et le groupe alcyne est introduit. En présence d'hydruure de tributylétain et d'AIBN, le composé **V.39** subit une cyclisation

¹²⁶ Boger, D., Coleman, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1321. Boger, D., Coleman, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4796.

5-*exo-dig* pour donner le noyau tricyclique du CPI. La 3-méthylèneindoline **V.41**, très instable, est immédiatement transformée en alcool primaire par hydroboration, puis oxydation avec 40% de rendement. La spirocyclisation de type Winstein est ensuite réalisée par activation de Mitsunobu de l'alcool primaire et conduit au noyau CPI protégé.

III.7. Synthèse de Martin

La synthèse formelle du noyau CPI proposée par Martin¹²⁷ repose sur la construction de *N*-acyl indole substitué par un réarrangement d'Hétéro-Cope. En effet, le réarrangement de *N*-phényl *O*-vinylhydroxylamine, généré *in situ* à partir de l'acide *N*-phényl-hydroxamique, permet d'accéder rapidement aux cycles BC.

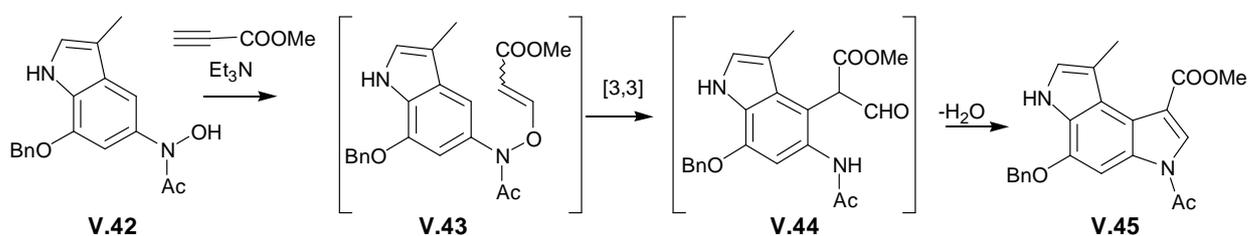


Schéma 5.11 : Réarrangement Hétéro-Cope.

La formation du cycle A est obtenue par la bromation régiosélective du 2-(benzyloxy)-4-nitroaniline **V.46**, suivie de la *N*-acétylation et de la *N*-alkylation avec le bromure d'allyle, puis par la cyclisation au palladium de Hegedus. Après la réduction partielle du groupe nitro par hydrogénation sur platine en présence de NH_4OH , puis *N*-acylation, l'acide *N*-hydroxamique **V.49** est obtenu. L'addition de Michael, en catalyse basique, du méthylpropionate génère *in situ* l'éther vinylique qui subit ensuite un réarrangement [3,3] Hétéro-Cope, suivi d'une déshydratation et une réaromatisation pour donner l'indole **V.51** désiré avec 22% et l'amide carbinol correspondant **V.50** avec 49%. Ce dernier peut être converti en l'indole **V.51** désiré en milieu acide donnant un rendement total pour l'étape clé de 60%. L'hydrolyse de l'acyle et la sulfonylation du pyrrole le plus nucléophile conduisent à l'intermédiaire clé des synthèses de Magnus et Rees-Moody.

¹²⁷ Martin, P., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1645 et références citées.

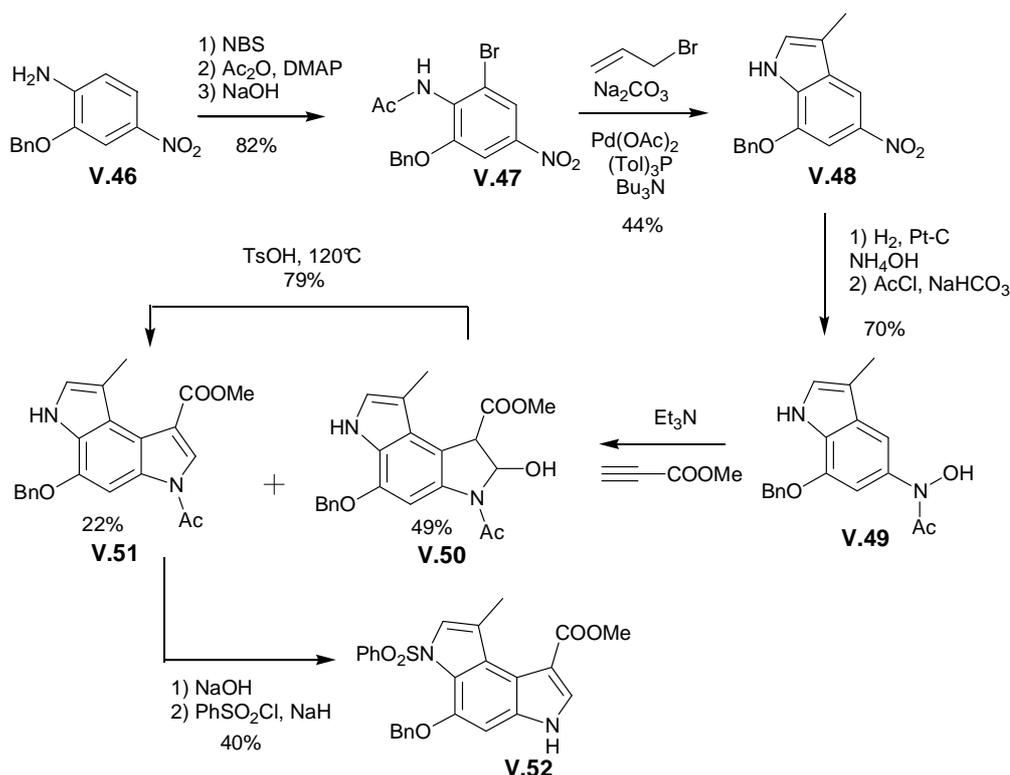


Schéma 5.12 : Synthèse de Martin.

III.8. Synthèse de Tietze

La synthèse réalisée par Tietze¹²⁸ en 1998 fait appel à deux cyclisations catalysées par des complexes métalliques. Le cycle C est formé par cyclisation catalysée par un zirconocène alors que le cycle A résulte d'une réaction de Heck.

Le précurseur **V.54** de la cyclisation faisant intervenir le zirconocène est obtenu à partir de la 2-méthoxy-4-nitroaniline **V.53** par réduction du groupe nitro-, sulfonation des amines, bromation puis *N*-alkylation avec le bromure d'allyle. Cette diamine **V.54** est transformée en indoline par réaction avec le méthyl chlorozirconocène en présence de *ter*-butyllithium qui entraîne l'échange du brome par le lithium. Le dérivé de phényllithium subit alors une transmétallation et la perte d'une molécule de méthane pour donner le complexe de zirconacyclopropène **V.55** très instable. L'insertion de la double liaison d'un des groupements allyliques permet l'accès au complexe zirconacyclopentène **V.56** plus stable. Le traitement

¹²⁸ Tietze, L., Buhr, W., *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1366. Tietze, L., Buhr, W., Looft, J., Grote, T., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1554.

par deux équivalents d'iode donne l'indoline **V.57** désirée avec un rendement de 60%. L'iode primaire est ensuite converti en acétate.

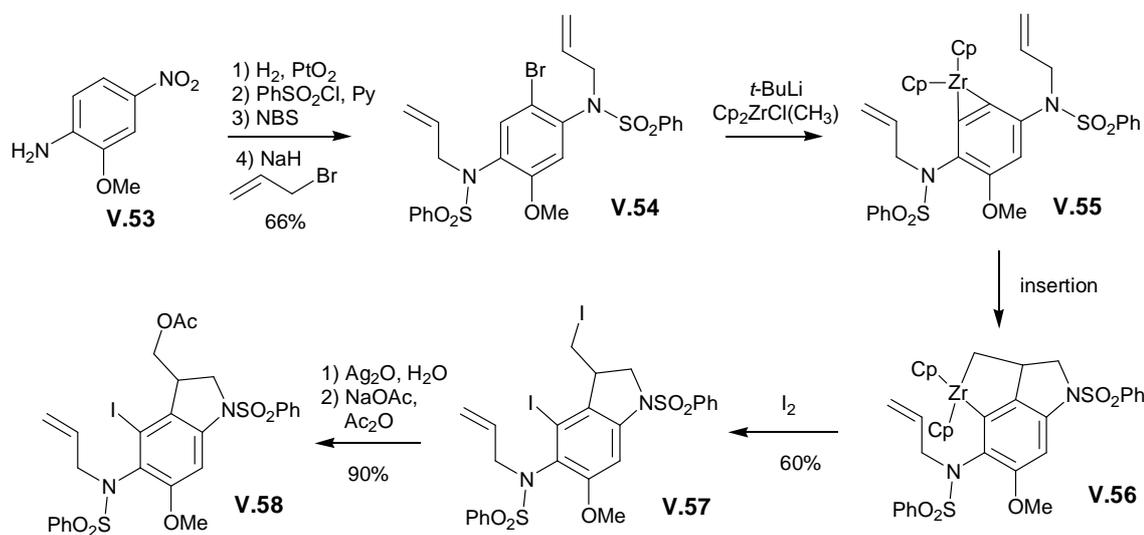


Schéma 5.13 : Cyclisation catalysée par un zirconocène.

La réaction de Heck conduit à un mélange de produits cyclisés comportant la double liaison en position *exo* ou *endo* (rapport : 1,3/1). Le précurseur **V.60** du noyau CPI protégé est obtenu par isomérisation de la double liaison *exo* par l'acide camphorsulfonique. L'hydrolyse de l'acétate et la désulfonation, sont suivies d'une spirocyclisation de type Winstein pour mener au noyau CPI protégé. Cette synthèse comporte douze étapes avec un rendement global de 12%.

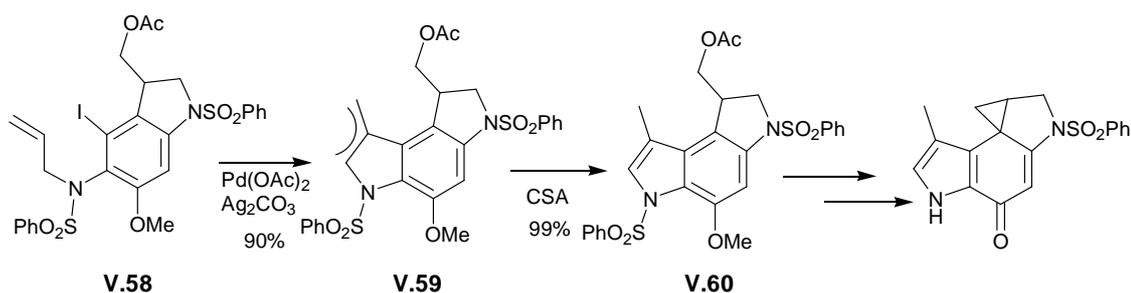


Schéma 5.14 : Formation du cycle A par réaction de Heck.

IV. Principales synthèses de noyaux analogues au CPI

La recherche de nouveaux analogues des duocarmycines et du CC-1065 en vue d'améliorer leurs propriétés biologiques et d'établir des relations structure-activité, a permis l'élaboration des nombreux analogues du noyau CPI, tels que la cyclopropylindolone (CI), la cyclopropylfurano[e]indolone (CFI), la cyclopropylbenzo[e]indolone (CBI) ou encore la 1,2,9,9a-tétrahydrocyclopropra[c]benz[e]-3-azaindol-4-one (CBA).

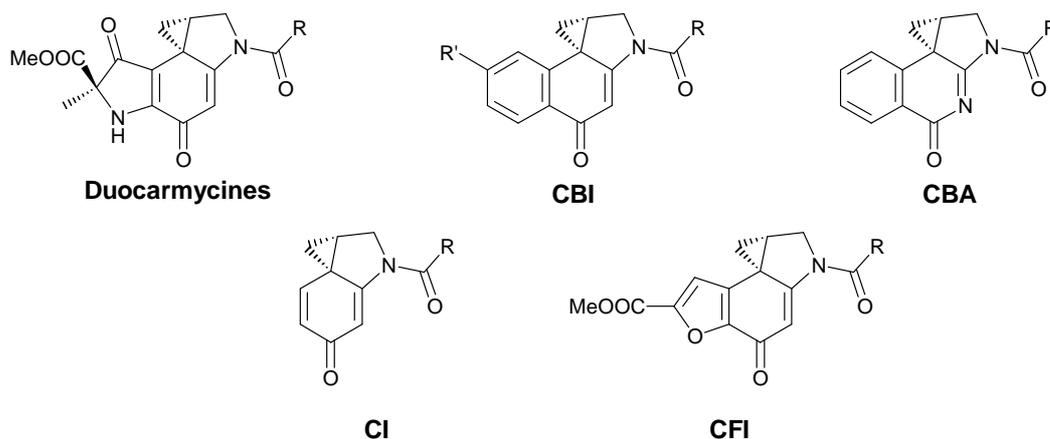


Schéma 5.15 : Exemples de noyaux alkylants analogues au CPI.

La plupart des synthèses de ces analogues repose sur les stratégies de synthèses du noyau CPI précédemment décrites. Toutefois, deux nouvelles approches de parties alkylantes efficaces et originales méritent d'être mentionnées.

IV.1. Synthèse de Fukuyama

La méthode développée par Fukuyama a permis la synthèse des (+)-duocarmycines A et SA entièrement contrôlée stéréochimiquement¹²⁹.

L'échange sélectif de l'iode par le lithium du dérivé du 2,6-dibromoiodobenzène en présence de *n*-butyllithium suivie de l'addition diastéréosélective sur le nitroalcène comportant un auxiliaire chiral permet l'obtention du composé **V.61**. L'hydrolyse acide de l'acétonide, la coupure oxydante du diol et la réduction sélective de l'aldéhyde mènent au nitro-alcool avec une très bonne pureté énantiomérique. La réduction sélective du groupement nitro- par le fer et le chlorure de fer (II) conduit à l'amino-alcool **V.62** dont l'amine est ensuite protégée par

¹²⁹ Yamada, K., Kurokawa, T., Tokuyama, H., Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6631.

un groupement benzyle *via* un *o*-nosylamide. L'étape-clé de la synthèse est l'amination de l'aryl dibromé en présence de cuivre¹³⁰ qui s'effectue dans des conditions douces avec rétention de la stéréochimie et un bon rendement. L'amination par catalyse au palladium n'est pas efficace dans ce cas à cause de la présence d'un deuxième brome.

L'addition régiosélective de l'aryllithium dérivé de l'indoline protégée sur l'azalactone **V.64** donne le composé **V.65** dont les groupes fonctionnels sont tous stéréocontrôlés. La bromation *p*-sélective effectuée en présence de NBS suivie de l'amination de l'aryl au cuivre avec rétention de la stéréochimie, permet l'obtention du noyau alkylant de la (+)-duocarmycine A entièrement stéréocontrôlée avec un bon rendement.

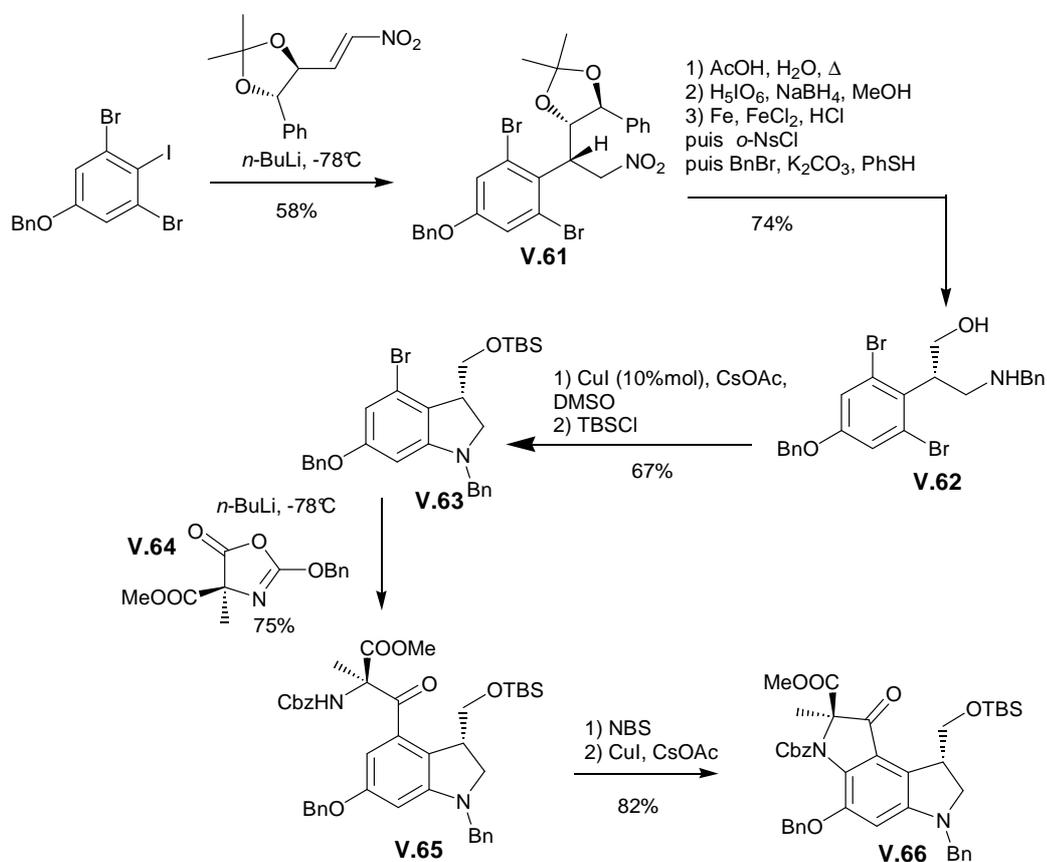


Schéma 5.16 : Synthèse du noyau alkylant de la (+)-duocarmycine A.

¹³⁰ Yamada, K., Kubo, T., Tokuyama, H., Fukuyama, T., *Synthesis*, **2002**, 231.

IV.2. Synthèse de Boger-Patel

La synthèse des premiers analogues CBI réalisée par Boger était basée sur une cyclisation radicalaire 5-exo-trig suivie par un piégeage *in situ* du radical primaire par le TEMPO¹³¹.

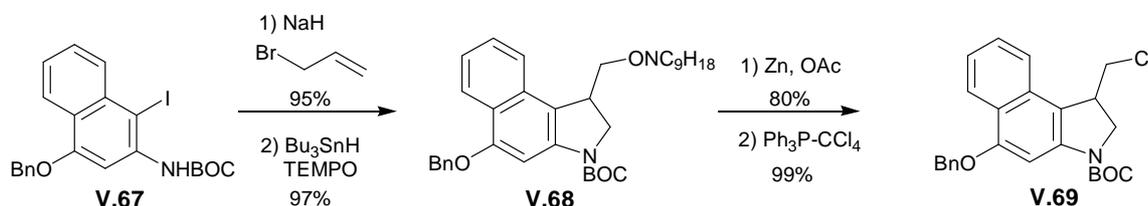


Schéma 5.17 : Synthèse du seco-CBI.

Bien qu'efficace, cette méthode a été améliorée, récemment, par Patel lors de la synthèse d'un analogue benzofuranique de la duocarmycine SA¹³². En effet, il a réalisé une nouvelle cyclisation radicalaire 5-exo-trig intramoléculaire sur un vinyl chloré attaché, qui donne directement accès en seulement deux étapes aux 3-chlorométhyl dihydroindoles possédant un atome de chlore comme groupe partant en position idéale pour former le spirocyclopropane.

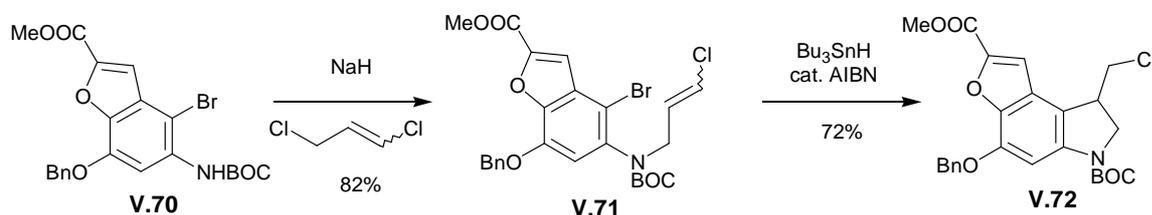


Schéma 5.18 : Synthèse de Patel.

Cette méthode a permis à Boger d'améliorer la préparation des dérivés CBI en diminuant le nombre d'étapes et en augmentant le rendement de 72% à 88%, et de développer un plus grand nombre d'analogues¹³³.

¹³¹ Boger, D., McKie, J., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1271.

¹³² Patel, V., Andis, S., Enkema, J., Johnson, D., Kennedy, J., Mohamadi, F., Schultz, R., Soose, D., Spees, M., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8868.

¹³³ Boger, D., Boyce, C., Garbaccio, R., Searcey, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2227.

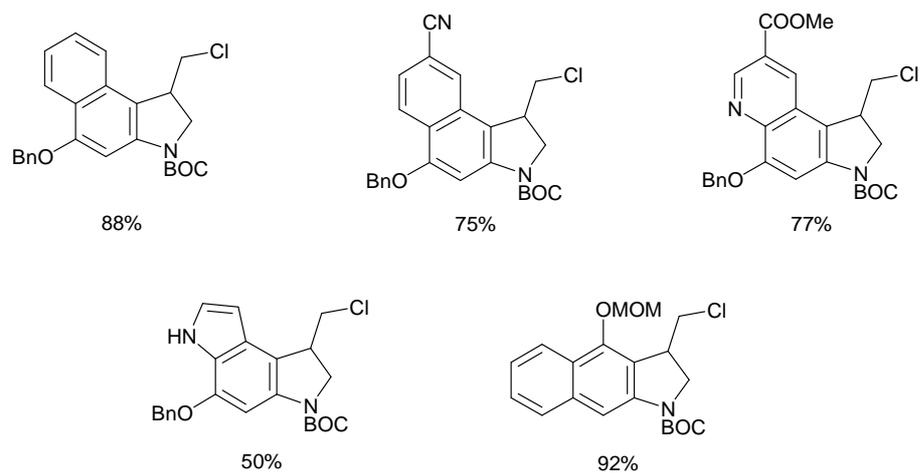


Schéma 5.19 : Synthèse en deux étapes de 3-chloroindolines.

Actuellement, cette méthode est très utilisée pour la synthèse des dérivés du CC-1065 et des duocarmycines¹³⁴.

¹³⁴ Tietze, L., Haunert, F., Feuerstein, T., Herzig, T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 562. Parrish, J., Kastrinsky, D., Boger, D., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2577.

Chapitre VI

**Synthèse de molécules apparentées au
noyau CPI des Duocarmycines par
une voie radicalaire originale.**

Synthèse de molécules apparentées au noyau CPI des Duocarmycines par une voie radicalaire originale.

I. Origine des travaux.....	167
I.1. Principe de la synthèse d' α -tétralones par voie radicalaire	167
I.2. Préparation d' α -tétralones substituées en position para et méta.....	169
I.3. Cyclisations sur des hétérocycles aromatiques	170
I.4. Synthèses d'indolines, indanes et indoles 3,4 pontés.....	172
II. Synthèse de molécules apparentées au noyau CPI des Duocarmycines	173
II.1. Objectifs.....	173
II.2. Synthèse des précurseurs	176
II.3. Séquence d'addition et cyclisation radicalaires	181
II.4. Modifications des noyaux alkylants	185
II.5. Conclusion	188

I. Origine des travaux

I.1. Principe de la synthèse d' α -tétralones par voie radicalaire

Dans le cadre de l'étude de la réactivité des dithiocarbonates, notre laboratoire a développé une nouvelle méthode de cyclisation radicalaire d'un xanthate sur un noyau aromatique. Cette réaction permet un accès simple, rapide et efficace aux α -tétralones, composés présents dans de nombreuses substances biologiquement actives (anthracyclines¹³⁵, tétracyclines¹³⁶, dérivés d'oestron¹³⁷ ...).

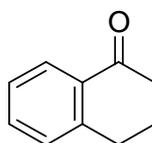


Schéma 6.1 : Structure d' α -tétralone.

Les voies de synthèse des α -tétralones sont limitées. Elles peuvent être obtenues par oxydation de tétrahydronaphtalènes¹³⁸, photolyse des 1-*o*-méthylaryl-1,3-dicétones¹³⁹, ou addition de Michael d'un anion dérivé d'un *o*-toluate sur un ester α,β -insaturé suivie d'une condensation de Dieckmann¹⁴⁰. Cependant, la méthode utilisée généralement reste l'addition de type Friedel-Crafts des acides ou chlorures d'acyle arylbutyriques¹⁴¹. Cette substitution électrophile aromatique présente l'inconvénient d'avoir recours à des conditions drastiques, c'est-à-dire la présence d'acide fort, ce qui limite la diversité des groupements fonctionnels tolérés. De plus, elle est fortement désactivée en présence de groupes attracteurs sur le noyau aromatique.

¹³⁵ Arcamone, F, «*Anticancer Agents based on Natural Products Models*», Academic press, **1980**, N.-Y.. Braun, M., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4585. Kende, A., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4693.

¹³⁶ Stork, G., La Clair, J., Spargo, P., Nargund, R., Totah, N, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5304.

¹³⁷ Akhrem, A., Titov, Y., «*Total Steroid Synthesis*», Plenum Press, **1970**, N.-Y..

¹³⁸ Zhao, D., Lee, D., *Synthesis*, **1994**, 915 et références citées.

¹³⁹ Hornback, J., Poundstone, M., Vadlamani, B., Graham, S., Gabay, J., Patton, S., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5597.

¹⁴⁰ Tarnchompoo, B., Thebtaranonth, C., Thebtaranonth, Y., *Synthesis*, **1986**, 785.

¹⁴¹ Johnson, W., *Org. React.*, **1949**, *2*, 114. Premasagar, V., Palaniswamy, V., Eisenbraun, E., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2974. Klix, R., Cain, M., Bhatia, A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6413.

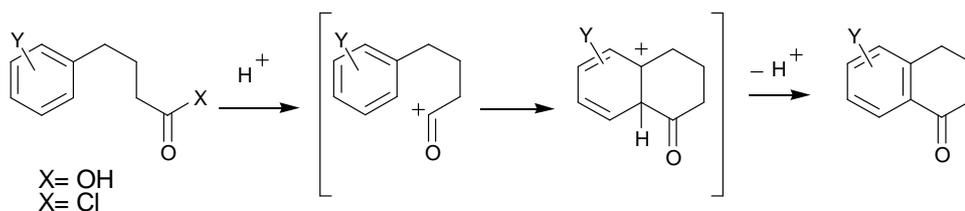


Schéma 6.2 : Préparation d'α-tétralones par réaction de Friedel-Crafts.

La méthode de cyclisation radicalaire de xanthates sur un cycle aromatique, découverte par notre laboratoire, s'effectue, quant à elle, dans des conditions opératoires douces, faciles à mettre en œuvre, et compatibles avec une grande variété de fonctionnalités¹⁴².

Comme nous l'avons précédemment évoqué, les xanthates peuvent réaliser des additions radicalaires sur des oléfines non activées de façon intra- ou inter-moléculaire. Ces additions sont en fait des réactions de transfert de groupe, ce qui permet l'obtention de xanthates adduits. Ceux-ci peuvent alors subir une cyclisation sur le système aromatique afin de former le cycle cétonique à 6 chaînons des α-tétralones. Le radical engendré par l'amorce chimique, possède une durée de vie suffisante pour s'ajouter sur le cycle aromatique. Le radical adduit, trop stabilisé pour propager la chaîne, est oxydé par le DLP, ce qui explique la nécessité d'une quantité stœchiométrique de DLP. Le système est ensuite ré-aromatisé par la perte d'un proton.

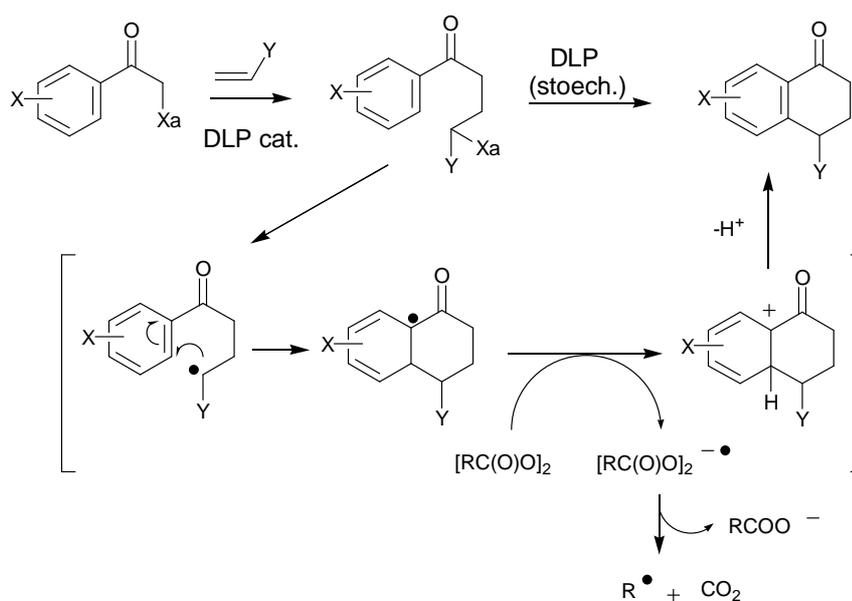


Schéma 6.3 : Synthèse d'α-tétralones par la chimie radicalaire des xanthates.

¹⁴² Liard, A., Quiclet-Sire, B., Saicic, R., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759.

Ce type de réaction est très rare et difficile à réaliser avec les autres méthodes radicalaires, notamment avec l'hydrure de tributylétain en raison de la faible vitesse d'addition.

I.2. Préparation d' α -tétralones substituées en position *para* et *méta*

Cette séquence d'addition intermoléculaire et cyclisation radicalaires est très générale. En effet, elle permet de préparer différentes α -tétralones en faisant varier la nature des oléfines, ainsi que la nature et le positionnement d'un ou plusieurs substituants du système aromatique¹⁴³.

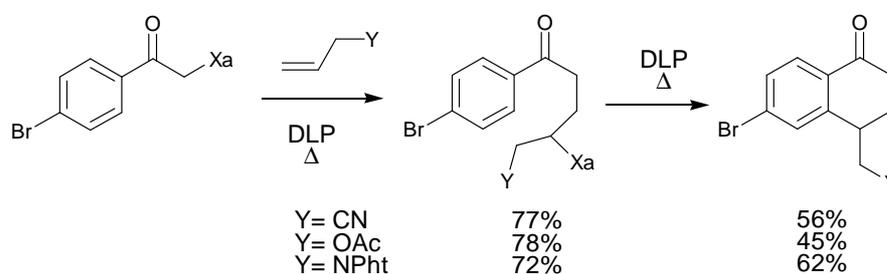


Schéma 6.4 : Exemples de préparation d' α -tétralones substituées en *para*.

Dans le cas des cycles aromatiques substitués en position *para*, une seule α -tétralone peut être obtenue.

Lorsque le cycle aromatique possède un substituant en position *méta*, la cyclisation ne présente pas, en général, de régiosélectivité pour des groupes de taille petite ou moyenne (méthoxy, phthalimide...)¹⁴⁴.

¹⁴³ Liard, A. « Nouvelles réactions de dithiocarbonates- Application à la synthèse de la matrine », Thèse de Doctorat, **1997**, Université Paris-Sud.

¹⁴⁴ Seguin, S., Thèse de doctorat, **1999**, Université Paris-Sud.

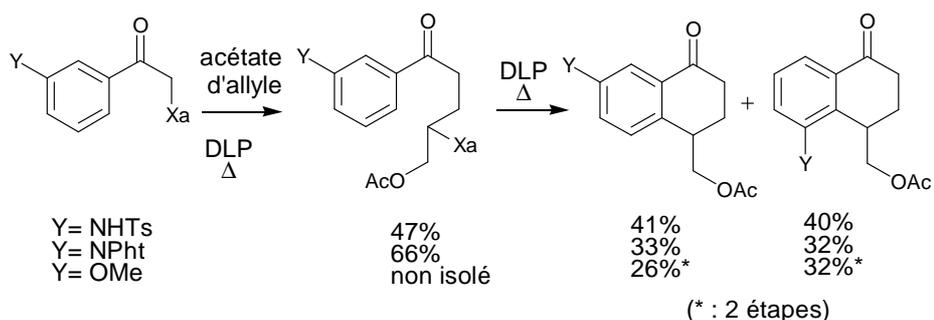


Schéma 6.5 : Exemples de cyclisation radicalaire sur un aromatique substitué en position *mé*ta.

Malgré la présence de groupements relativement encombrants, la régiosélectivité de la cyclisation radicalaire n'a pas été contrôlée. Dans tous les cas, les deux régioisomères sont obtenus dans des proportions identiques.

I.3. Cyclisations sur des hétérocycles aromatiques

La réaction de cyclisation radicalaire ne se limite pas seulement au système phényle. En effet, étant donné les conditions réactionnelles relativement douces, cette cyclisation a pu être appliquée à des cycles hétéroaromatiques tels que le thiophène, les benzimidazolines et l'indole¹⁴⁴.

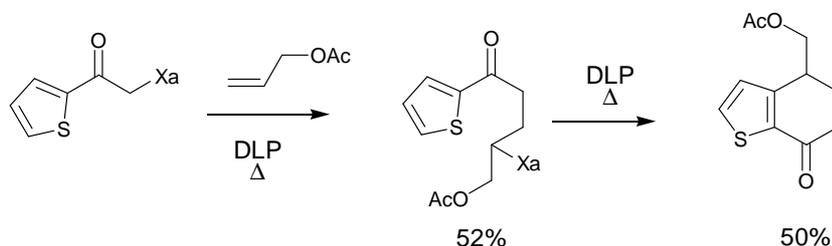


Schéma 6.6 : Cyclisation sur le thiophène.

Le rendement de la cyclisation sur le thiophène est comparable à ceux obtenus lors de la préparation des α -tétralones.

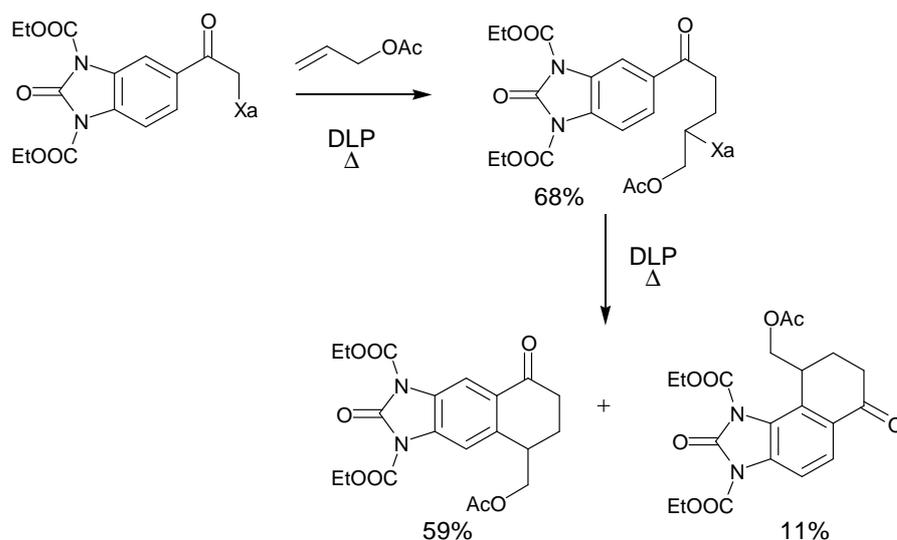


Schéma 6.7 : Cyclisation sur un dérivé de benzimidazolin-2-one.

Dans le cas du dérivé de benzimidazolin-2-one, il a été possible d'orienter la régiosélectivité de la cyclisation en introduisant des formiates d'éthyles, groupements protecteurs encombrants, tout en conservant un bon rendement.

Dans le cas de l'indole, plusieurs cyclisations sont possibles notamment en position 2 et 5.

Lorsque l'azote de l'indole est protégé par un groupement pivalate, et que la fonction *S*-alkylxanthate est en position 6, seul le produit de cyclisation en position 5 est obtenu. En effet, de par la présence du groupement *ter*-butyle, la position 7 se retrouve très encombrée, la régiosélectivité est donc fortement orientée vers la position 5.

Lorsque la fonction *S*-alkylxanthate est placée en position 3, la cyclisation conduit au dérivé tricyclique en position 2 de l'indole avec un rendement satisfaisant de 50% pour les étapes d'addition, cyclisation et saponification.

Par contre, lorsque la fonction *S*-alkylxanthate est portée par l'azote de l'indole, aucune trace de xanthate adduit n'a pu être isolée. La cyclisation semble donc être facilitée en position 2, mais il se pourrait que le radical benzylique adduit soit relativement stable et défavorise la réaromatisation, ce qui expliquerait en partie le faible rendement.

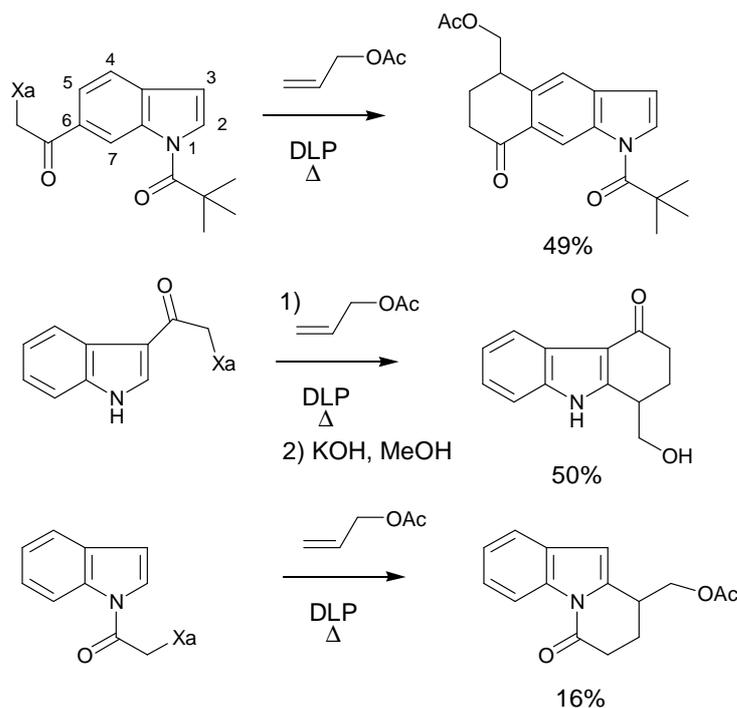


Schéma 6.8 : Exemples de cyclisations en différentes positions de l'indole.

I.4. Synthèses d'indolines, indanes et indoles 3,4 pontés

Enfin, cette séquence d'addition-cyclisation est également applicable à la formation de cycles à 5 et 7 chaînons sur un noyau aromatique.

En effet, l'addition radicalaire de xanthates sur diverses *N*-allyl anilides ou aromatiques possédant une oléfine bien placée, suivie d'une cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique permet l'accès à un grand nombre d'indolines et d'indanes avec de bons rendements¹⁴⁵. Toutefois, la synthèse des indanes n'est pas généralisable car la cyclisation radicalaire est fortement influencée par la présence d'hydrogène benzylique et par l'effet Thorpe-Ingold induit par l'encombrement stérique des groupements en position benzylique.

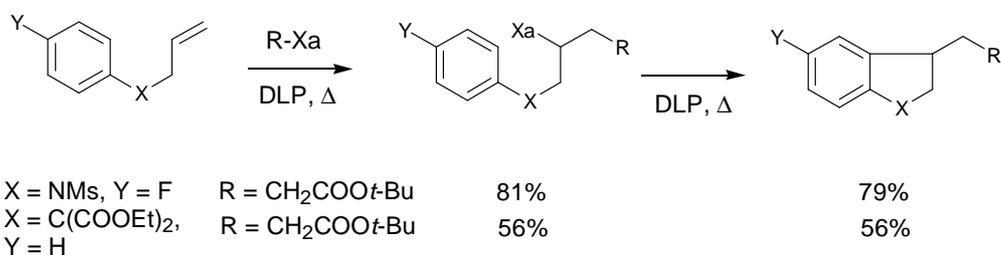


Schéma 6.9 : Préparation d'indanes et d'indolines.

¹⁴⁵ Ly, T., Quiclet-Sire, B., Sortais, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2533.

La formation de cycles à sept chaîons par cyclisation radicalaire sur un aromatique est une transformation difficile et très rare¹⁴⁶. Cependant, le temps de demi-vie des radicaux engendrés par les xanthates permet cette cyclisation, pourtant plus lente que les cyclisations à cinq ou six chaîons sur un aromatique, avec de bons rendements compte-tenu des difficultés de la réaction.

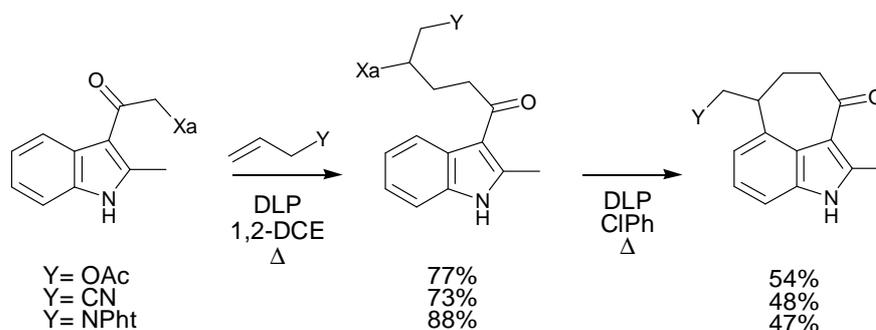


Schéma 6.10 : Synthèse d'indoles 3,4-pontés par cyclisation radicalaire à 7 chaîons.

II. Synthèse de molécules apparentées au noyau CPI des Duocarmycines

II.1. Objectifs

Cette séquence d'addition-cyclisation radicalaires constitue une méthode rapide, efficace et originale pour accéder aux précurseurs de cyclopropanes activés, pouvant alkyler l'ADN. Afin d'élaborer de nouveaux agents intercalants-alkylants de l'ADN possédant une activité cytotoxique meilleure ou comparable et dénués de toxicité, l'introduction d'un bras intercalant est indispensable.

La stratégie envisagée consiste à greffer sur le motif aromatique favorisant l'alkylation par son unité cyclopropanique latente, une acyl hydrazone permettant une bonne sélectivité d'intercalation et le déclenchement de la formation du système cyclopropanique.

¹⁴⁶ Kaoudi, T., Quiclet-Sire, B., Seguin, S., Zard, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 731.

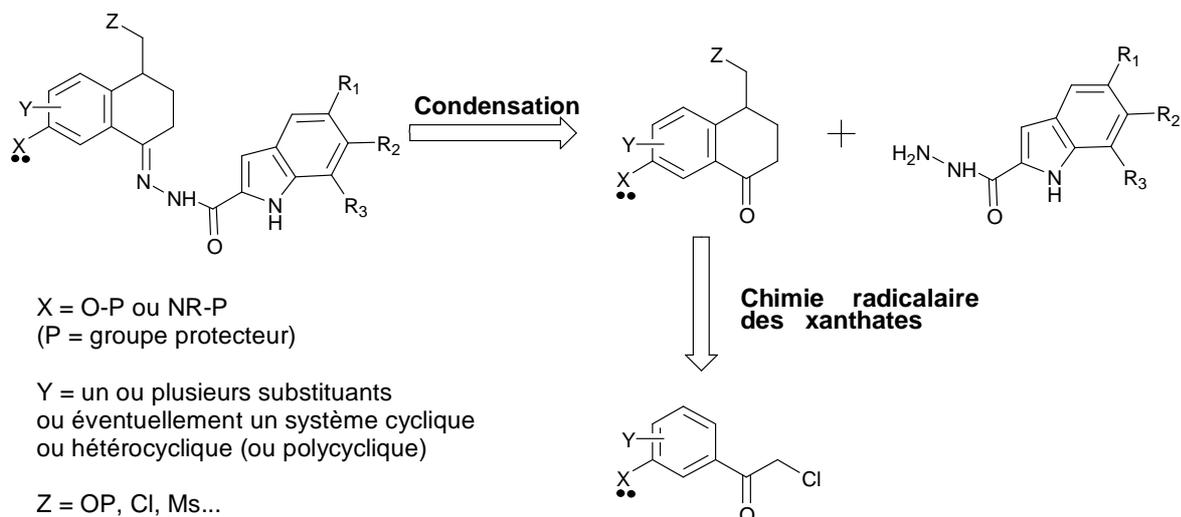


Schéma 6.11 : Rétrosynthèse envisagée pour accéder aux analogues des duocarmycines.

Cette approche présente l'avantage de permettre la modification indépendante de la partie alkylante et de la partie intercalante, et d'accéder ainsi à un grand nombre d'analogues.

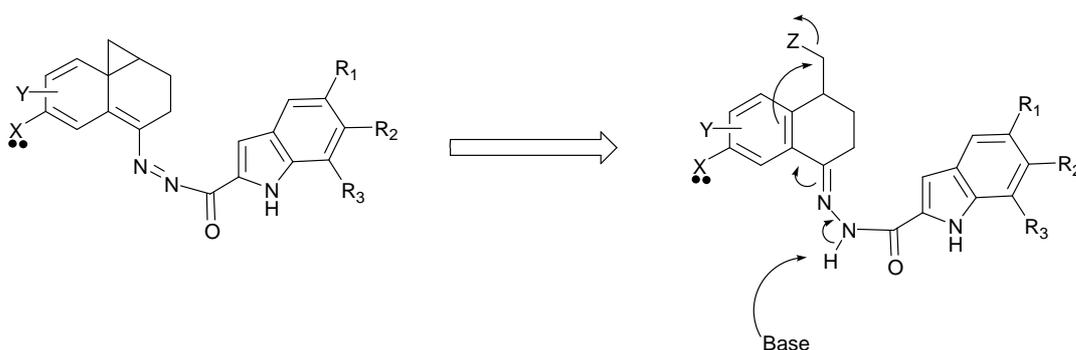


Schéma 6.12 : Proposition de spirocyclisation déclenchée par l'hydrazone.

Dans un premier temps, nous nous sommes consacrés à l'élaboration de nouveaux systèmes alkylants faisant intervenir la séquence d'addition-cyclisation radicalaire.

La présence d'un groupe donneur en position *mé*ta sur le cycle aromatique, l'utilisation d'une oléfine-piège adaptée ainsi que l'introduction d'un groupement partant judicieusement placé permettent l'obtention de précurseurs de cyclopropane.

L'ajout d'une base peut engendrer la spirocyclisation de type Winstein grâce à l'assistance du groupement donneur en position *mé*ta. Ainsi, il est possible de synthétiser des composés polycycliques comportant un cyclopropane sur un cycle à six chaînons.

Le réarrangement de Beckmann conduisant à un agrandissement de cycle peut conduire à une azépine pouvant également subir une spirocyclisation. Dans ce cas, la présence d'un

groupement donneur en position *mé*ta n'est pas indispensable car la cyclisation peut être assistée par l'azote en position benzylique inséré lors du réarrangement.

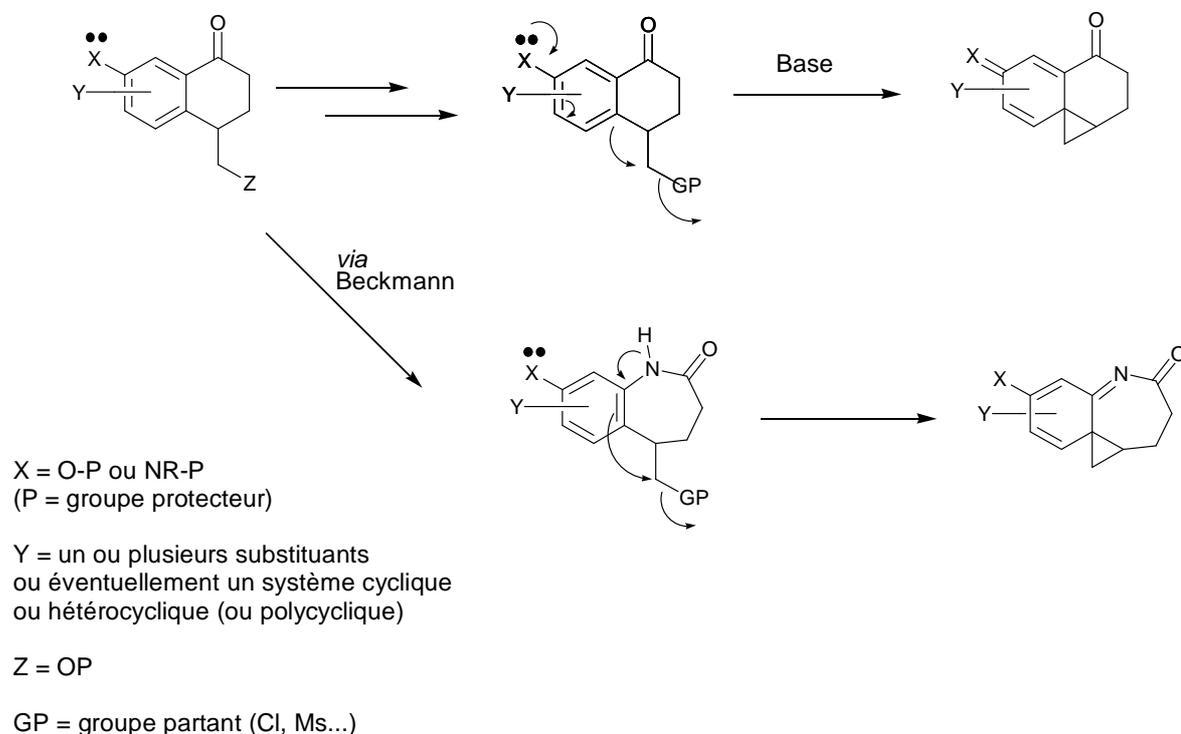


Schéma 6.13 : Voies de préparation du spirocyclopropane.

Lors de notre étude, nous nous sommes plus particulièrement intéressé à la synthèse des précurseurs des noyaux spirocyclopropaniques puisque, comme le prouve les molécules actuellement en tests cliniques, la présence latente du cyclopropane n'influence pas l'activité cytotoxique des analogues des duocarmycines.

L'objectif de notre travail consiste donc, dans un premier temps, à synthétiser, de façon rapide et efficace, des molécules potentiellement alkylantes grâce à une séquence d'addition-cyclisation radicalaires originale. Ainsi, la modification des oléfines et des systèmes aromatiques portant les xanthates de départ (indoles, oxindoles) a pu être envisagée pour accéder à divers précurseurs de cyclopropanes activés.

Dans un second temps, nos efforts se sont portés sur la synthèse de différents bras intercalants de l'ADN qui ont pu être greffés aux noyaux alkylants préalablement préparés. L'activité cytotoxique de nos nouveaux analogues des duocarmycines a ensuite été évaluée grâce à une collaboration avec les laboratoires Servier et Sanofi-Synthelabo.

II.2. Synthèse des précurseurs

II.2.1 Xanthates d'indoles

Plusieurs xanthates d'indole protégé dont la fonction *S*-alkylxanthate est en position 6 ont été préparés.

L'utilisation de *n*-butyllithium à la place d'hydrure de sodium pour la protection de l'indole par le chlorure d'acyle de *t*-butyle permet la reproductibilité de la réaction tout en améliorant le rendement. L'indole protégé **VI.1** peut être synthétisé sur grande échelle, et simplement purifié par recristallisation. La réaction de Friedel-Crafts en présence de chlorure d'aluminium conduit au produit d'acylation en position 6 **VI.2**¹⁴⁷. Le chlorure obtenu est ensuite substitué par le sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium pour donner le xanthate **VI.3** avec un rendement de 71%.

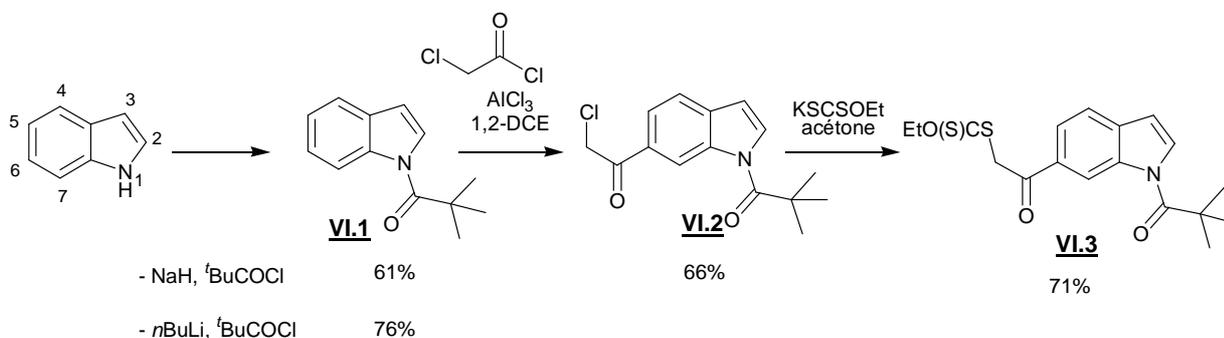


Schéma 6.14 : Synthèse du xanthate d'indole protégé par un pivalate.

De la même manière, le xanthate de l'indole **VI.6** protégé à l'aide du chlorure de *p*-chlorobenzoyl a pu être préparé sur grande échelle (~15 g) avec un bon rendement.

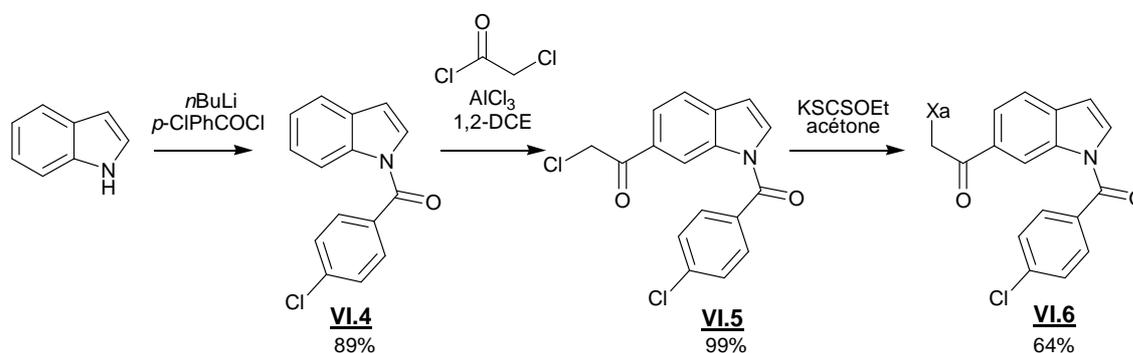


Schéma 6.15 : Synthèse du xanthate d'indole protégé par un groupement *p*-chlorobenzoyl.

¹⁴⁷ Teranishi, K., Nakatsuka, S., Goto, T., *Synthesis*, **1994**, *10*, 1018.

La protection de l'indole par un mésylate a été réalisée par la méthode de transfert de phase décrite par Illi¹⁴⁸. L'acylation de Friedel-Crafts¹⁴⁹ suivie par la substitution du sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium conduit au xanthate **VI.9**.

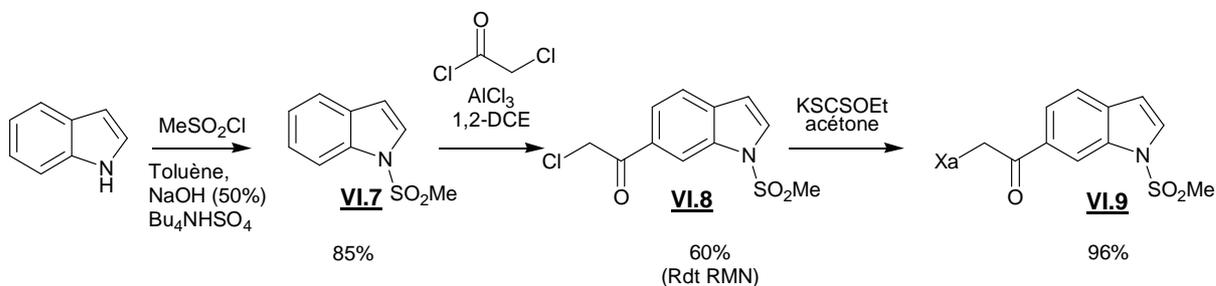


Schéma 6.16 : Synthèse du xanthate d'indole protégé par un mésylate.

Le rendement de l'acylation s'explique par l'absence ou la très faible régiosélectivité. En effet, un mélange d'indole acylé en position 3 et 6 est obtenu. Dans ce cas-ci, le chlorure d'aluminium ne permet pas d'orienter totalement l'acylation en position 6. De plus, la séparation de ces deux régioisomères est très délicate. Après une première tentative de purification par chromatographie sur gel de silice, différentes fractions plus ou moins enrichies en l'un des isomères ont été recueillies. Il a ensuite été possible de purifier ces composés cristallins, par enrichissement suite à plusieurs recristallisations successives.

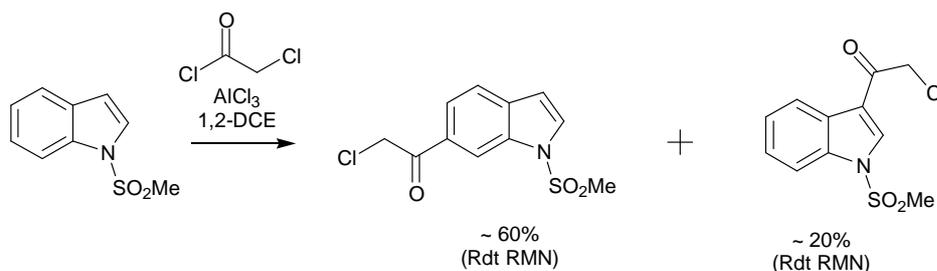


Schéma 6.17 : Problème de régiosélectivité de l'acylation.

¹⁴⁸ Illi, V., *Synthesis*, **1979**, 136.

¹⁴⁹ Suzuki, H., Furukawa, T., Yamada, C., Shibuya, I., Kurumi, M., Yokoyama, T., Murakami, Y., *Heterocycles*, **2002**, 56, 519.

II.2.2 Xanthates d'oxindoles

Afin de modifier de façon plus importante la nature de la partie alkylante, différentes synthèses d'oxindole ont été envisagées.

L'introduction de divers groupements sur l'azote devrait pouvoir être réalisée par la condensation réductrice de l'aniline avec divers aldéhydes selon la méthode proposée par Buchwald¹⁵⁰.

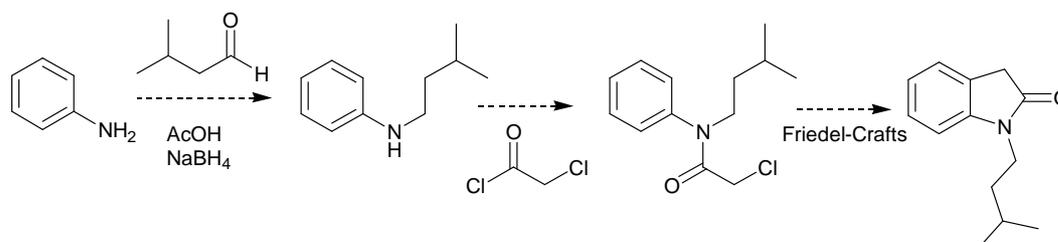


Schéma 6.18 : Premier essai de préparation d'oxindole *N*-protégé.

Cependant, afin de montrer diverses voies de synthèses d'oxindoles *N*-substitués, la *N*-méthyl aniline a été choisie comme modèle.

L'acylation de la *N*-méthyl aniline et la substitution par le sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium conduisent au xanthate **VI.11** en α de l'amide, avec 85% de rendement. La cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique donne l'oxindole *N*-méthylé **VI.12** avec 62% de rendement. Cette méthode devrait pouvoir être appliquée à des anilines possédant divers groupes sur l'azote.

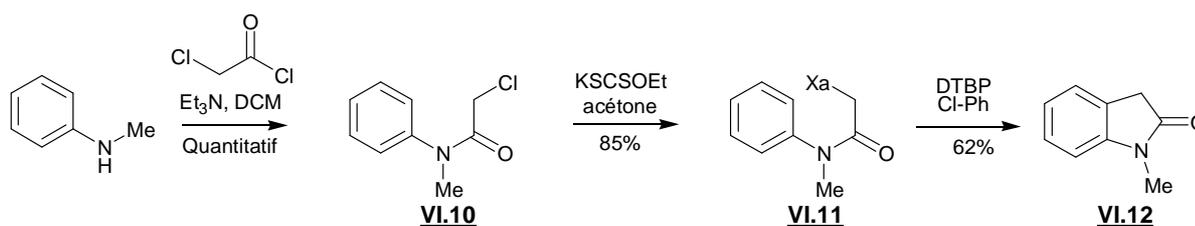


Schéma 6.19 : Synthèse d'oxindole par cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique.

Une approche différente a également été envisagée. Après l'acylation de la *N*-méthyl aniline par le chlorure d'acryloyle, l'amide α,β -insaturé obtenu est mis en réaction avec le xanthate primaire d'acétonitrile dans des conditions radicalaires. Le radical primaire engendré par le xanthate s'additionne sur l'oléfine pour donner le xanthate secondaire **VI.14** plus stable. Dans

¹⁵⁰ Buchwald, S., Hennessy, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 40, 12084.

notre cas, le rendement de la réaction de transfert de xanthate est très faible, peut-être dû à une compétition avec une possible polymérisation.

Lorsque l'on augmente la température de la réaction, le DLP est remplacé par le peroxyde de di-*ter*butyle, ayant une plus longue durée de demi-vie au reflux du chlorobenzène et engendrant des sous-produits plus faciles à éliminer (acétone), l'addition du xanthate sur l'oléfine est directement suivie de la cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique pour donner directement l'oxindole désiré. Le rendement reste toutefois très modeste.

L'étude de Boiteau et Forbes¹⁵¹ sur la préparation d'oxindole par cette méthode montre l'influence des différents groupes portés par l'azote. Des groupes plus volumineux, facilitent en effet, cette réaction en induisant un effet Thorpe-Ingold.

L'avantage de cette synthèse est l'introduction de divers groupements sur l'azote et en position 3 de l'oxindole. Cependant, les faibles rendements obtenus nous ont amenés à laisser de côté provisoirement cette voie de synthèse.

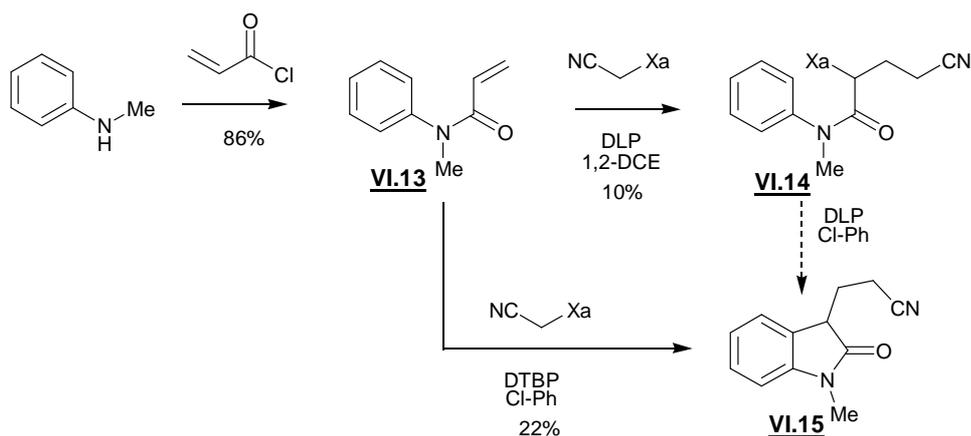


Schéma 6.20 : Synthèse d'oxindole par addition radicalaire intermoléculaire d'un xanthate (méthode de Forbes, Boiteau).

L'acylation des oxindoles s'effectue de façon régiosélective en position 5 avec de bons rendements. La substitution du chlore par le sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium mène aux xanthates d'oxindoles **VI.18** et **VI.19**.

¹⁵¹ Boiteau, L., *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, 1994.

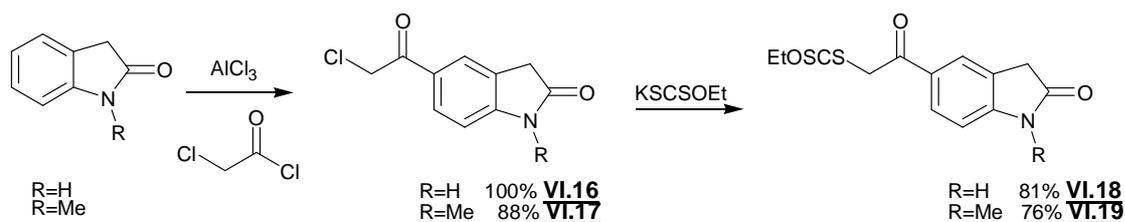


Schéma 6.21 : Préparation de xanthates d'oxindoles.

Pour éviter les problèmes d'insolubilité des dérivés d'oxindoles non protégés, l'introduction d'un groupement *t*-butyl carbonate (Boc) a été réalisée.

La protection de l'oxindole par l'anhydride di-*t*butylcarbonique peut s'effectuer sur l'oxindole, sur l'oxindole acylé **VI.16**, ou bien sur l'oxindole comportant la fonction xanthate **VI.18**.

Cependant, une déprotection importante de l'oxindole protégé par un Boc est observée lors de l'acylation. Il est donc plus judicieux de protéger l'oxindole déjà acylé. Il est également intéressant de remarquer la compatibilité de la protection de l'oxindole avec des xanthates et des dérivés chlorés.

Comme le montre cet exemple, l'introduction de divers groupes sur l'oxindole est donc flexible.

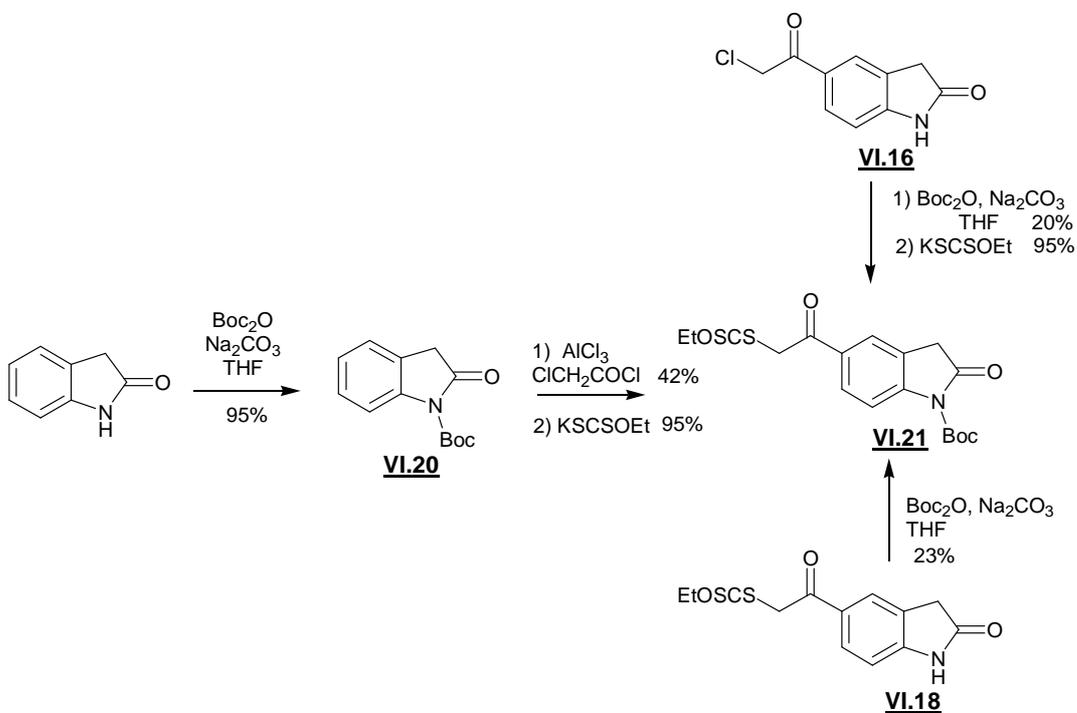
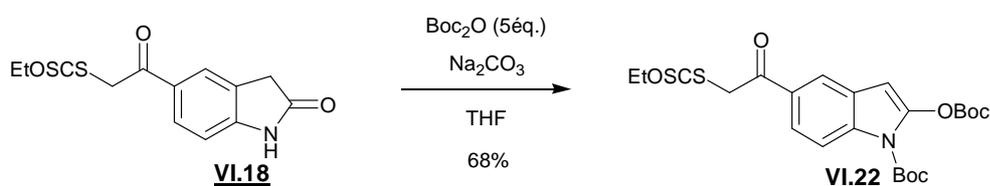


Schéma 6.22 : Différentes voies d'accès au xanthate d'oxindole *N*-protégé par un *t*-butyl carbonate.

Afin d'améliorer le rendement de la protection de l'oxindole **VI.18** comportant le xanthate, un excès d'anhydride di-*t*-butylcarbonique a été ajouté et la température du milieu réactionnel a été augmentée (de 20 à 70°C). Cependant, le changement de ces conditions réactionnelles a conduit à la formation du composé **VI.22**, comportant deux fonctions Boc, avec 68% de rendement.

Schéma 6.23 : Synthèse du xanthate **VI.22**.

II.3. Séquence d'addition et cyclisation radicalaires

II.3.1 Xanthates d'indoles

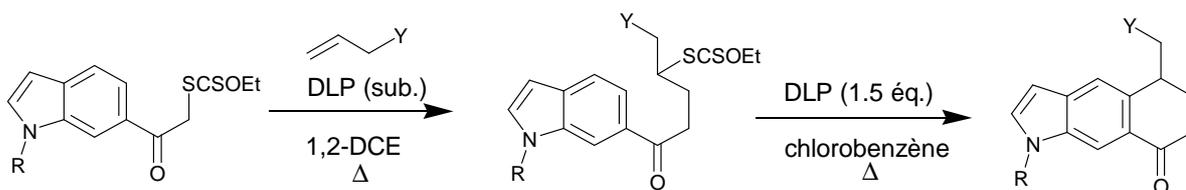
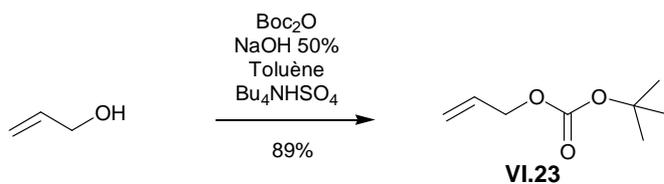
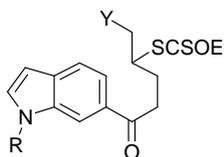
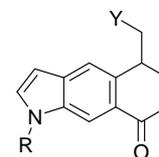
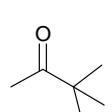
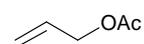
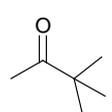
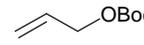
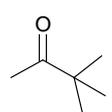
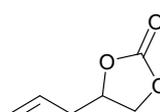
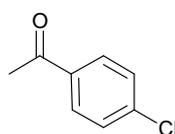
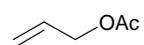
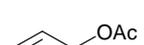


Schéma 6.24 : Addition et cyclisation radicalaires de xanthates d'indoles.

Les précurseurs synthétisés ont ensuite été engagés dans la séquence d'addition et cyclisation radicalaires. Comme nous l'avons déjà précisé précédemment, l'addition radicalaire intermoléculaire du xanthate sur l'oléfine est une réaction en chaîne qui nécessite une quantité sub-stœchiométrique de DLP. Pour favoriser le transfert de xanthate, un excès d'oléfine (5 équ.) est introduit. Dans la majorité des cas, le xanthate adduit est isolé avant la deuxième étape. En effet, la cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique est plus difficile que l'addition et nécessite des conditions réactionnelles différentes. La cyclisation radicalaire n'est pas une réaction en chaîne et nécessite une quantité stœchiométrique de DLP (1.5 équ.) à cause de l'étape d'oxydation. Le chlorobenzène est utilisé comme solvant à la place du 1,2-dichloroéthane car sa température d'ébullition est plus élevée et facilite donc la réaction.

Schéma 6.25 : Protection de l'alcool allylique par un *t*-butyl carbonate par réaction de transfert de phase.

Pour l'addition radicalaire, il est possible de varier les oléfines. Ainsi, comme le montrent les résultats du tableau 6.26, la réaction a été réalisée sur l'acétate d'allyle, la 4-vinyl-1,3-dioxolan-2-one et l'alcool allylique protégé par un groupement *t*-butyl carbonate **VI.23**. Celui-ci a été préparé à partir de l'alcool allylique par réaction de transfert de phase avec 89% de rendement.

R	Oléfine	% de DLP		
		20	VI.24 72% (81%)*	VI.25 68%
		30	VI.26 87%	VI.27 50%
		22.5	VI.28 81% (94%)*	VI.29 40%
		27.5	VI.30 60% (70%)*	VI.31 50%
SO ₂ Me		25	VI.32 62% ^{a)}	VI.33 65% ^{a)}

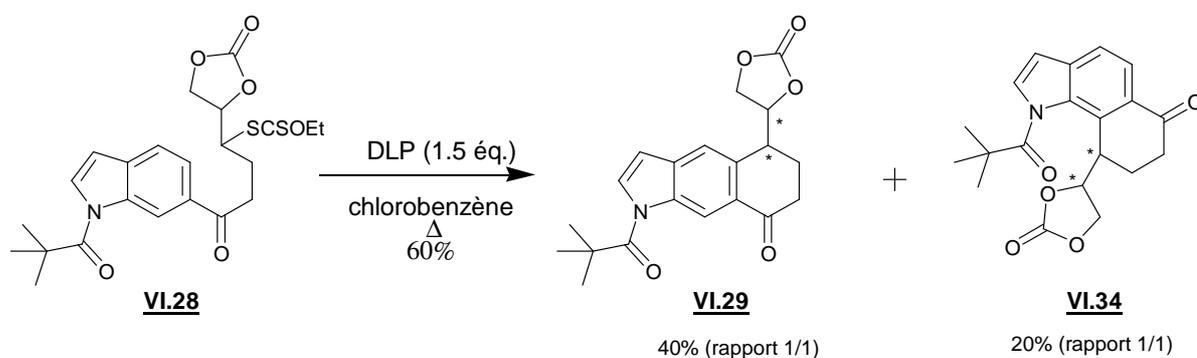
*: Rdt corrigé

a) Molécules synthétisées par des polytechniciens lors d'un projet scientifique

Tableau 6.26 : Résultats de la séquence radicalaire.

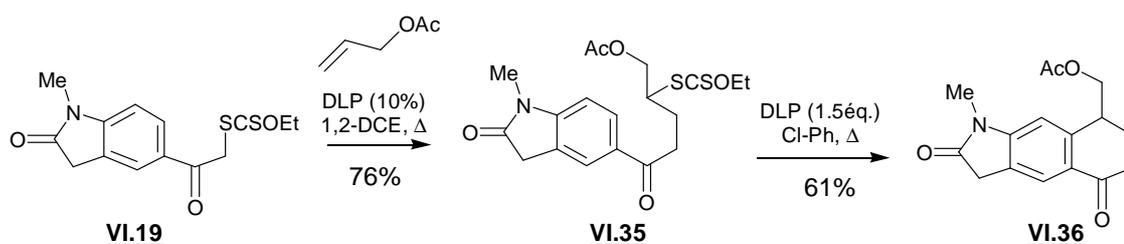
Comme on peut le constater, la séquence radicalaire est très efficace et permet l'accès en deux étapes à des molécules déjà très complexes. Cette méthode est également compatible avec différents groupements.

Le rendement de cyclisation plus faible pour le composé **VI.29** s'explique par la présence surprenante de son régioisomère. En effet, le groupement pivalate capable d'induire la régiosélectivité pour le composé **VI.25** grâce à l'encombrement stérique, devrait également contrôler l'orientation de la cyclisation d'autant plus que le groupement dioxolane porté par l'oléfine présente aussi un certain encombrement stérique. La température du milieu réactionnel (reflux du chlorobenzène : 132°C) est peut-être trop élevée pour induire la sélectivité dans ce cas-ci. L'utilisation du 1,2-dichloroéthane comme solvant permettrait peut-être une meilleure orientation de la cyclisation.



II.3.2 Xanthates d'oxindoles

Le xanthate de l'oxindole *N*-méthylé **VI.19** en réaction avec l'acétate d'allyle conduit au xanthate adduit **VI.35** avec 76% de rendement. Celui-ci cyclise de façon régiosélective pour donner le composé **VI.36** avec 61% de rendement.



A cause des difficultés de solubilité du xanthate d'oxindole **VI.18**, il n'a pas été possible de réaliser la séquence radicalaire sur ce composé. Toutefois, la protection de l'oxindole par un *t*-butyl-carbonate a permis l'application de la séquence radicalaire. Le xanthate adduit **VI.37** et le produit cyclisé **VI.38** sont obtenus avec des rendements modestes en raison d'un chauffage trop long qui entraîne une déprotection du groupement Boc par β -élimination.

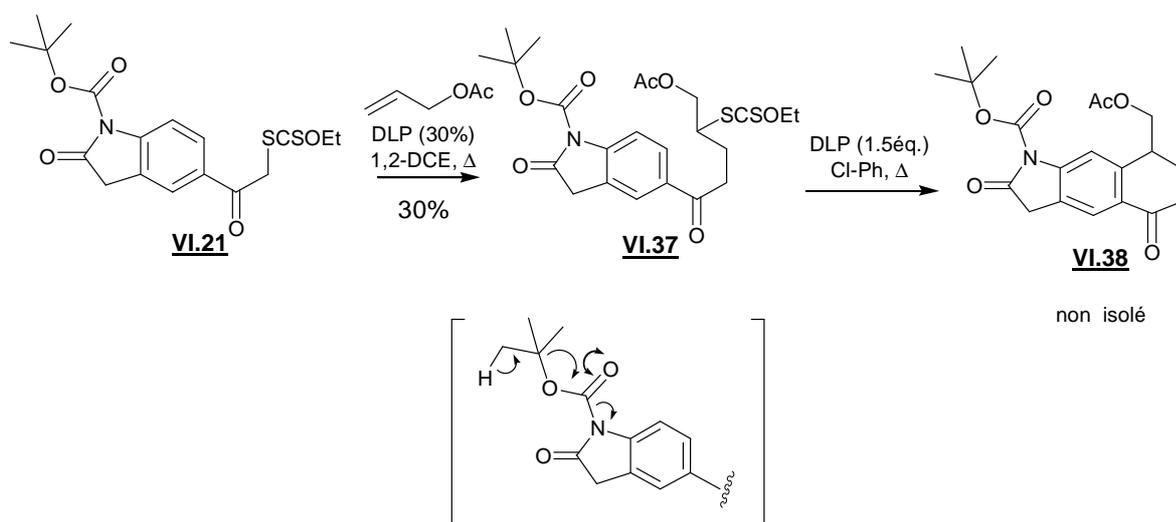


Schéma 6.29 : Addition et cyclisation radicalaires sur l'oxindole protégé par un *t*-butylcarbonate.

La séquence radicalaire effectuée sur le composé **VI.22** conduit à un mélange des produits de transfert de xanthates et de produits cyclisés protégés et déprotégés. L'obtention du composé cyclisé **VI.40** avec 23% de rendement illustre la rapidité de la cyclisation.

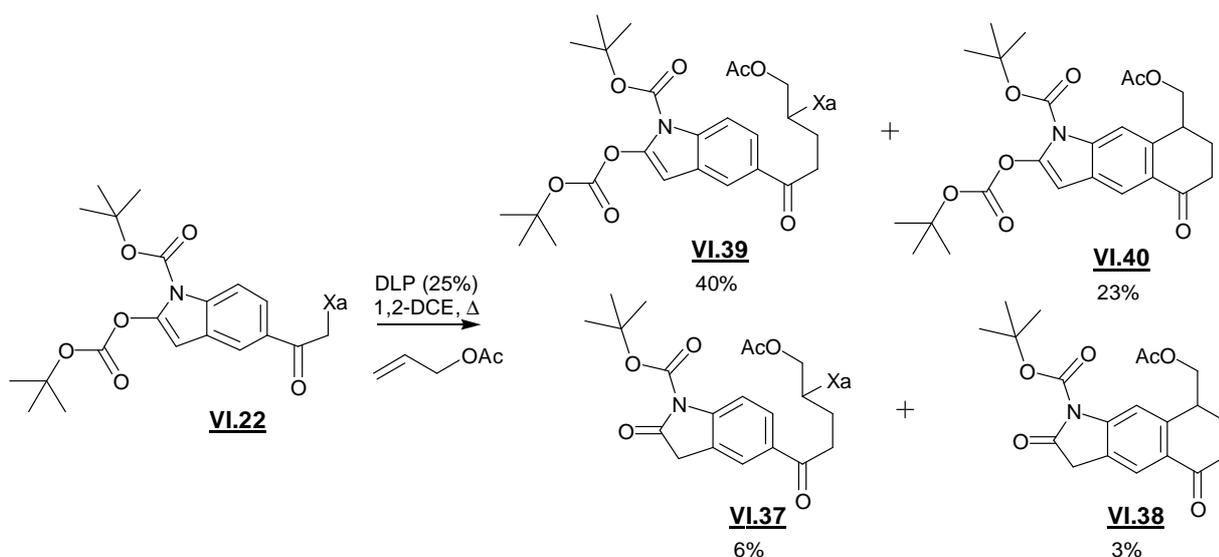


Schéma 6.30 : Synthèse du composé **VI.40**.

II.4. Modifications des noyaux alkylants

Afin d'ouvrir d'avantage l'accès à différents analogues, nous avons tenté d'étudier la réactivité des noyaux alkylants synthétisés.

II.4.1 Protection et déprotection sélectives

Dans un premier temps, la déprotection non-sélective de l'acétate et de l'azote de l'indole a été effectuée en présence de potasse dans le méthanol avec un bon rendement. L'objectif recherché était ensuite de protéger sélectivement l'alcool puis l'azote de l'indole grâce à l'utilisation d'une base adaptée. Ainsi l'obtention d'un grand nombre d'analogues pourrait être envisageable. Cependant, la présence de la cétone limite considérablement le choix de la base.

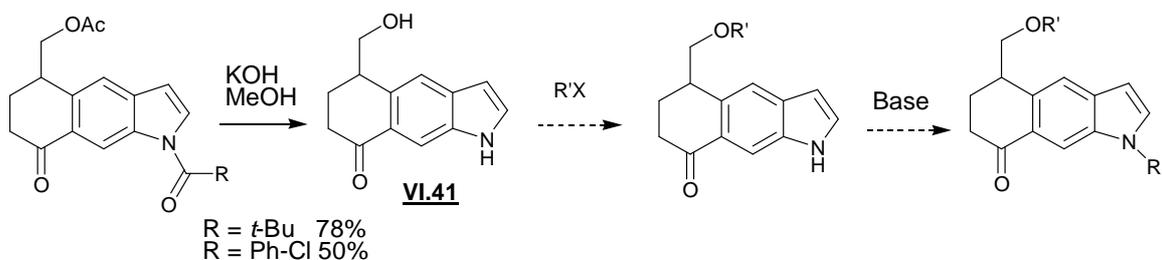


Schéma 6.31 : Déprotection et protection sélective de l'alcool.

L'introduction de groupement urée est fréquente en chimie médicinale et permet d'influencer l'activité biologique. Dans le but d'introduire une fonction urée encombrée au niveau de l'indole, nous avons donc choisi le chlorure de di-méthylcarbamoyle comme réactif. L'utilisation de triéthylamine et de pyridine comme bases n'a pas permis l'obtention des produits mono- et/ou di-protégés.

En revanche, en présence d'anhydride acétique et de DMAP (4,4-di-méthyl-amino-pyridine), l'obtention sélective et quantitative du produit **VI.42** monoacylé au niveau de l'alcool a pu être possible. Malheureusement, la protection de l'indole en urée en présence de pyridine a échoué.

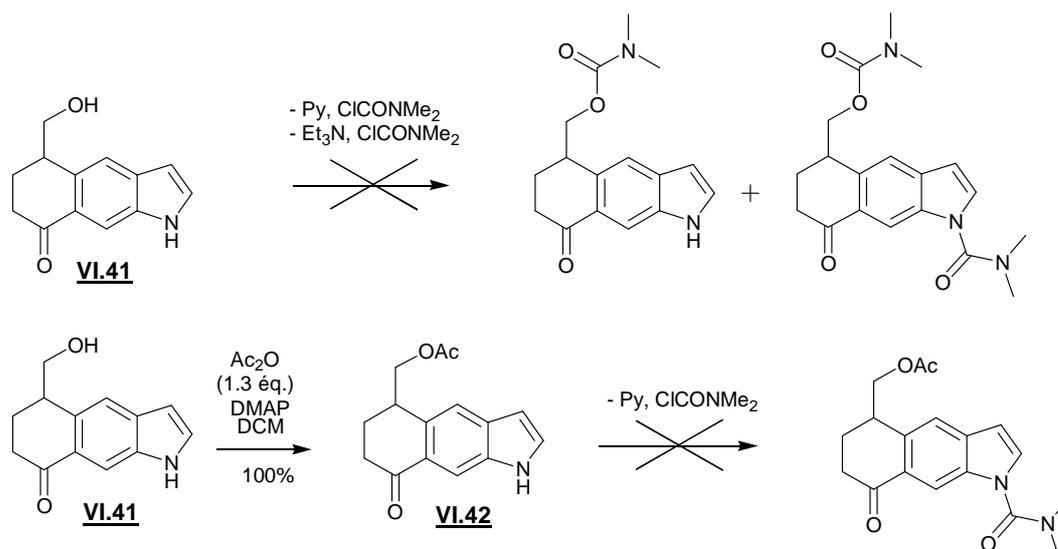


Schéma 6.32 : Premiers essais.

Le chlorure de di-méthylcarbamoylé a été remplacé par des isocyanates, composés très toxiques mais plus réactifs. Différentes bases telles que le DMAP, le *n*-butyllithium, le phényllithium et l'hydrure de sodium ont été testées mais n'ont pas pu donner le composé désiré. Bien que la cétone benzylique et l'acétate soient des facteurs limitants, la réelle difficulté est en fait la très faible réactivité de l'azote du noyau indolique due à son caractère peu nucléophile.

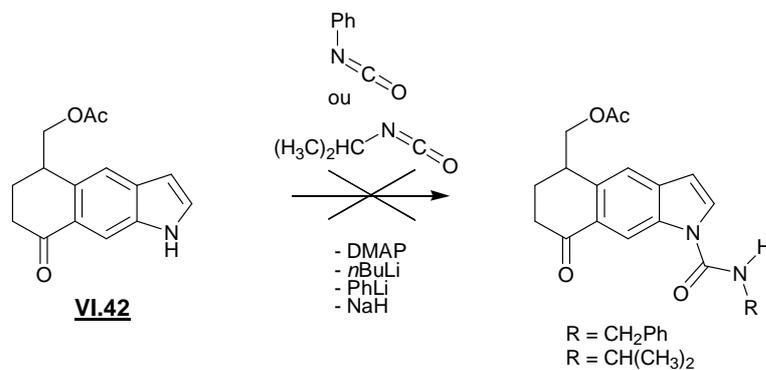


Schéma 6.33 : Nouveaux essais.

La protection sélective de l'alcool par un groupement triméthylsilyle directement suivie de l'addition du dichlorure d'acyle n'a également pas conduit à l'analogue dialkylant attendu.

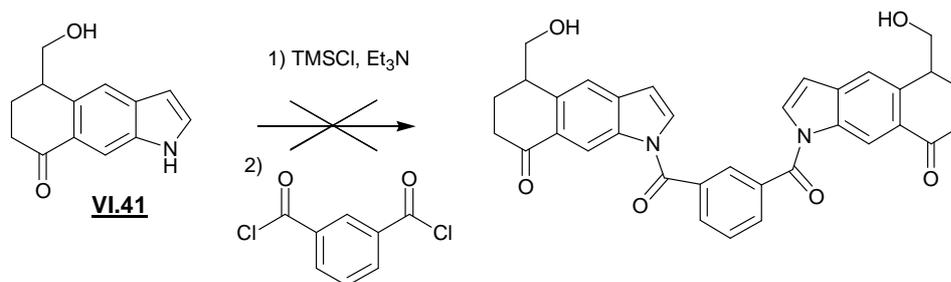


Schéma 6.34 : Essai de formation d'un analogue dialkylant.

La stratégie consistant à déprotéger non-sélectivement puis à re-protéger successivement et sélectivement l'alcool et l'azote de l'indole ne semble pas très encourageante. Nous avons donc envisagé d'essayer de déprotéger l'ester sélectivement par rapport à l'amide.

La réaction avec le carbonate de potassium, l'ammoniaque ou la guanidine dans du méthanol ou de l'éthanol, à différentes températures, de même que l'utilisation de bases encombrées telles que l'isopropylamine, n'a pas permis la déprotection sélective.

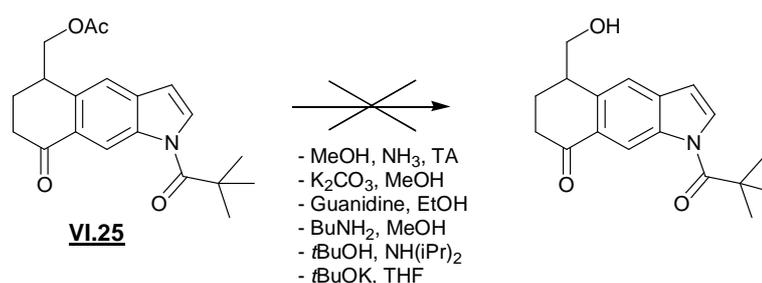


Schéma 6.35 : Essais de déprotection sélective.

Le remplacement de l'acétate par des groupements protecteurs plus labiles tels qu'un groupement Boc, au niveau de la séquence radicalaire permet d'induire cette sélectivité.

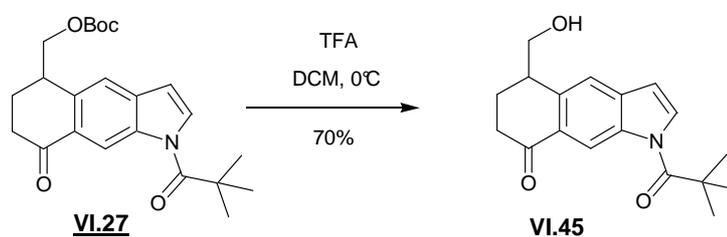


Schéma 6.36 : Déprotection sélective.

Etant donné les difficultés de réactivité rencontrées, il semble plus facile de modifier les différents groupements au niveau de la séquence radicalaire.

II.4.2 Réarrangement de Beckmann

Comme nous l'avons vu précédemment, une autre possibilité pour accéder aux précurseurs de spirocyclopropanes fait intervenir un réarrangement de Beckmann. Cette réaction a été appliquée au composé **VI.25**. La réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine conduit à l'oxime **VI.43** avec 97% de rendement. Le réarrangement de Beckmann est effectué en présence de chlorure de thionyle ou chlorure d'oxyde de phosphore pour donner l'amide cyclique **VI.44** avec des rendements comparables de 50%. La formation du mésylate puis l'introduction de l'acide formique pour induire le réarrangement ne permet pas d'améliorer le rendement de la réaction.

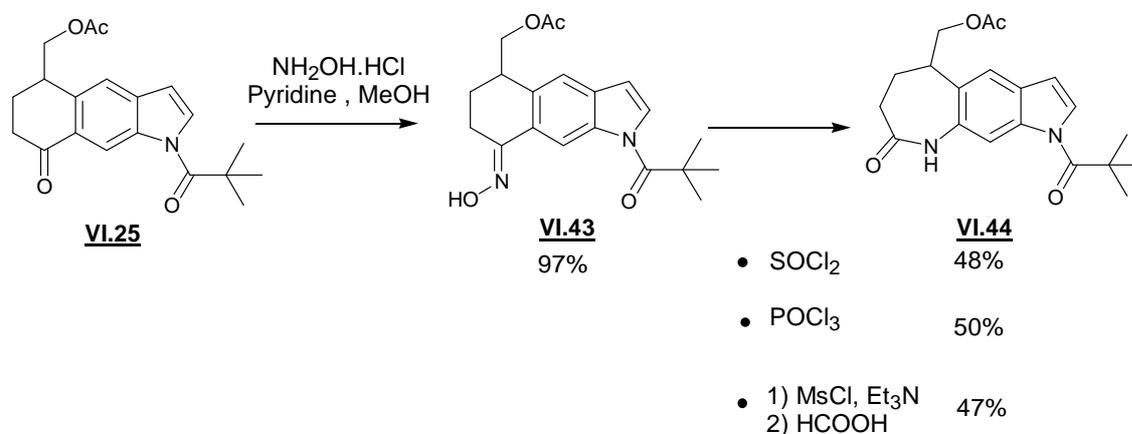


Schéma 6.37 : Réarrangement de Beckmann.

L'inconvénient de cette molécule est la difficulté de couplage avec un bras intercalant permettant la sélectivité et l'activation de l'alkylation.

II.5. Conclusion

Grâce à la séquence d'addition radicalaire sur une oléfine puis de cyclisation radicalaire sur un aromatique, divers composés polycycliques, précurseurs de cyclopropanes activés ont pu être préparés. Cette méthode très efficace peut donc être étendue à un grand nombre de systèmes aromatiques tels que les indoles et les oxindoles.

Afin de modifier certains groupements, il est préférable de réaliser les changements au niveau de l'addition radicalaire en faisant varier soit l'oléfine soit le noyau portant le xanthate, puisqu'il est difficile de contrôler la réactivité des dérivés cycliques de l'indole.

Néanmoins, il est possible d'accéder très simplement à une grande diversité de produits, comme les naphthols ou les oximes. Ces derniers peuvent à leur tour être transformés en

benzazépines ou naphtylamine (par un traitement avec l'anhydride acétique et l'acide chlorhydrique : réaction de Schroeter).

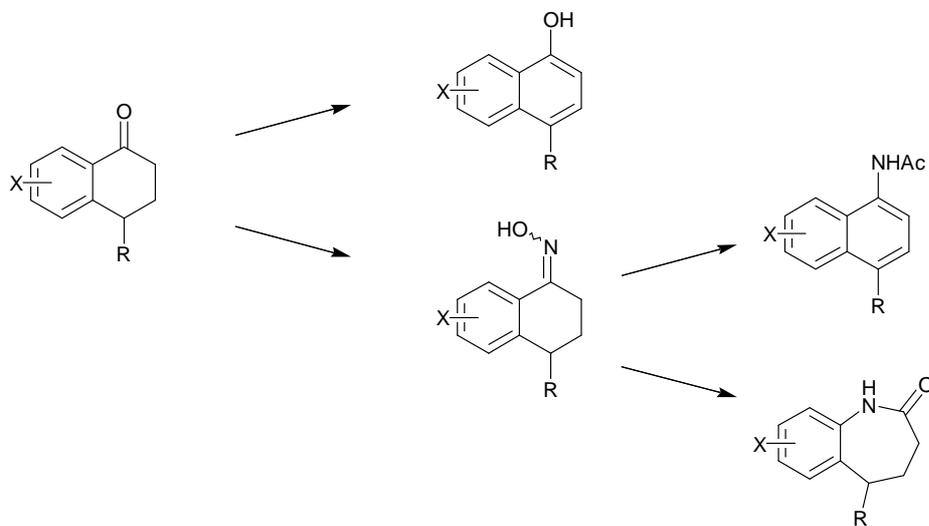


Schéma 6.38 : Transformations des α -tétralones.

Certaines molécules, ne possédant pas de bras intercalant, synthétisées par Stéphanie Seguin, ont subi des tests biologiques et n'ont révélé aucune activité cytotoxique contre des cellules leucémiques. Par contre, lorsqu'elles sont couplées avec un bras facilitant l'insertion dans le petit sillon de l'ADN, ces molécules présentent une activité anti-tumorale encourageante. Le greffage d'une partie intercalante est donc indispensable pour obtenir une activité biologique.

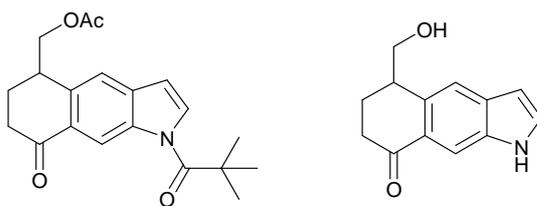


Schéma 6.39 : Produits testés.

Chapitre VII

Synthèse et évaluations biologiques des nouveaux analogues des duocarmycines.

Synthèse et évaluations biologiques des nouveaux analogues des duocarmycines.

I. Synthèse des bras intercalants de l'ADN	195
I.1. Préparation des esters	195
I.2. Formation des hydrazides	202
II. Couplage des noyaux alkylants avec les bras intercalants	204
II.1. Condensation	204
II.2. Modifications des analogues.....	207
III. Résultats biologiques	209
IV. Conclusions et perspectives	212

I. Synthèse des bras intercalants de l'ADN

Durant sa thèse, Stéphanie Seguin a réalisé plusieurs essais pour coupler le bras des duocarmycines A et SA sur l'azote de l'indole des noyaux alkylants. Cependant, comme nous avons pu le confirmer, cet azote n'est pas assez réactif pour pouvoir être *N*-fonctionnalisé même en activant les bras intercalants par la formation d'anhydride d'acide mixte ou la formation de chlorure d'acyles.

Une méthode alternative plus simple a donc été envisagée. Il s'agit de coupler les divers composés préparés par la séquence d'addition-cyclisation radicalaire par condensation de leur fonction cétone avec des hydrazines dérivées des bras des duocarmycines. Les hydrazines que nous avons utilisées sont en fait des acyl hydrazides facilement obtenues par réaction d'esters avec l'hydrazine. Cette réaction est générale et permet ainsi l'accès à différents bras.

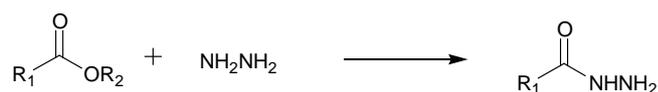


Schéma 7.1 : Préparation des acyl hydrazides à partir d'esters.

I.1. Préparation des esters

Dans un premier temps, nous avons synthétisé le bras intercalant communs aux Duocarmycines, suivant la méthode décrite par Terashima¹⁵², faisant appel à la thermolyse des azotures styryliques pour former le cycle pyrrole. La condensation du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde avec le méthylazidoacétate, obtenu par réaction du bromoacétate méthylique avec l'azoture de sodium, conduit à un nouvel azoture. Le chauffage de ce dernier au reflux du xylène permet la formation de l'indole possédant un groupement ester en position 2, avec un bon rendement.

¹⁵² Fukuda, Y., Itoh, Y., Nakatani, K., Terashima, S., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2793.

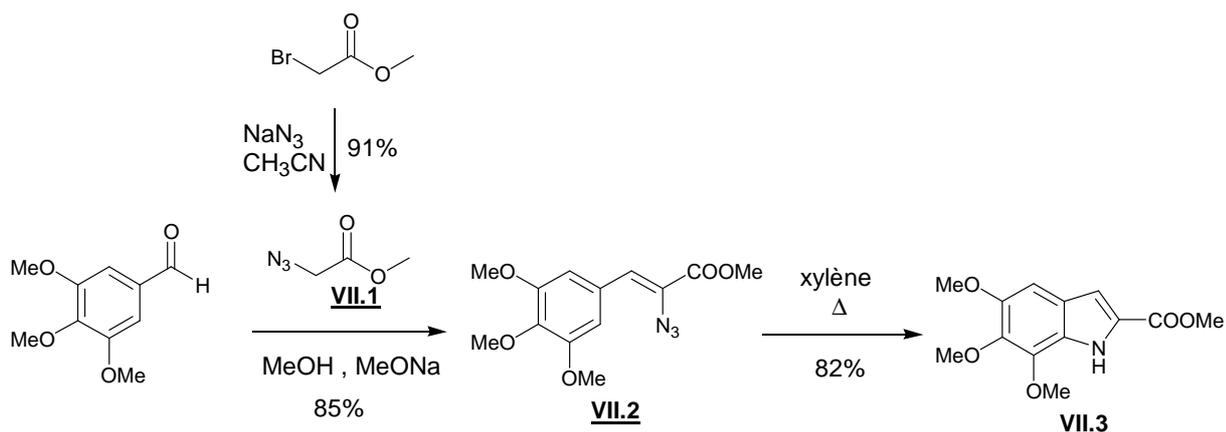


Schéma 7.2 : Préparation du bras des duocarmycines.

Inspirés par les travaux de Boger montrant l'influence sur l'activité cytotoxique des groupements en position 5 des bras intercalants des duocarmycines¹⁵³, nous avons décidé de synthétiser des esters d'indoles diversement substitués en position 5. Les esters d'indoles substitués en position 5 préparés par Boger sont obtenus à partir d'azido cinnamates résultant de la condensation de l' α -azidoacétate de méthyle avec les benzaldéhydes substitués. Les azido cinnamates sont ensuite engagés dans la réaction de Hemetsberger¹⁵⁴ conduisant à la formation de l'indole en passant par une azirine.

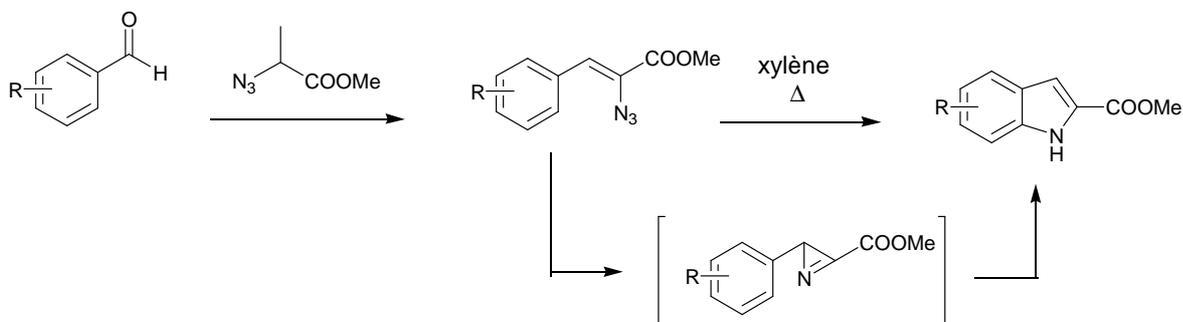


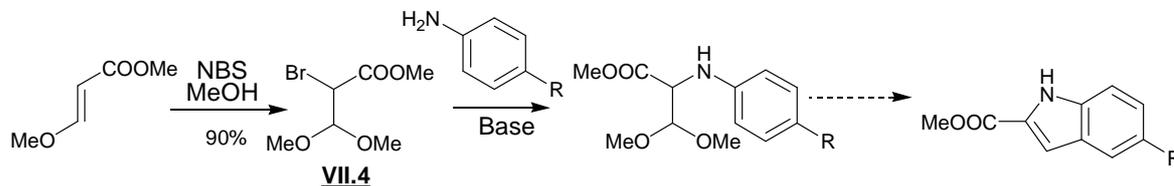
Schéma 7.3 : Préparation des bras substitués en position 5 par la méthode de Hemetsberger.

La méthode que nous avons envisagée consistait à alkyler une aniline substituée en *para* avec le dérivé bromé VII.4 issu de la réaction de bromo-méthoxylation de l'acrylate de

¹⁵³ Parrish, J., Kastrinsky, D., Stauffer, F., Hedrick, M., Hwang, I., Boger, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3815.

¹⁵⁴ Hemetsberger, H., Knittel, D., Weidmann, H., *Montash. Chem.*, **1969**, *100*, 1599.

trans-3-méthoxyméthyle¹⁵⁵. Cependant, l'alkylation a posé quelques difficultés. L'utilisation de la *N*-méthylpyridine comme solvant a tout de même permis l'alkylation de l'aniline substituée en position *para* par un groupe cyano- mais une tentative de cyclisation à l'aide d'acide sulfurique du produit a conduit à un échec.

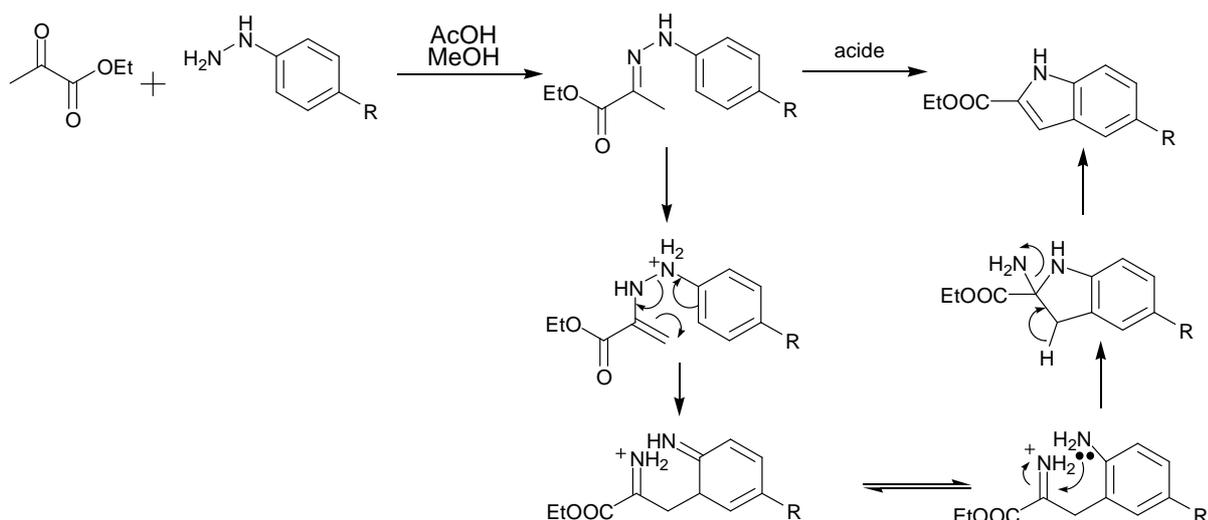


R	Conditions Opératoires	Produit
OMe	- NaHCO ₃ , MeOH - Et ₃ N, CH ₃ CN	X X
	- NaHCO ₃ , MeOH	X
CN	- NaHCO ₃ , MeOH - NaHCO ₃ , NMP	X Quantitatif

Schéma 7.4 : Synthèses d'indoles par condensation d'un acétal sur un aromatique.

La méthode précédente n'étant pas encourageante, nous nous sommes intéressés à la préparation classique des indoles par la synthèse de Fischer, compatible avec des substituants en position 2 et 3. La condensation d'hydrazine avec l'acrylate de méthyle donne une hydrazone qui est transformée en indole par *ortho*-substitution *via* un réarrangement sigmatropique. Ce réarrangement conduit à la formation d'une imine qui peut cycliser et subir une aromatisation par perte d'ammoniaque. Ainsi, les esters d'indole en position 2 et substitués en position 5 par un groupement méthoxy ou nitro- ont été obtenus avec de bons rendements en utilisant des acides appropriés. Cependant, cette réaction de formation d'indole par la méthode de Fischer, n'est pas généralisable car elle dépend de la nature du groupement en position *para*. En effet, en présence d'un groupe cyano- en position *para*, la cyclisation n'a pas lieu.

¹⁵⁵ Swaminathan, S., Singh, A., Li, W., Venit, J., Natalie, K., Simpson, J., Weaver, R., Silverberg, L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4769.



R	Condensation	Conditions acide	Ester d'indole
OMe	VII.5 97%	- PPA, xylène - ApTS, toluène	VII.6 17% 80%
CN	VII.7 100%	- PPA, xylène - ApTS, toluène - ApTS, triméthylbenzène	×
NO ₂	VII.8 100%	- PPA, xylène - ApTS, toluène	VII.9 60% 14%

Schéma 7.5 : Préparation d'esters d'indoles en position 2 substitués en position 5 par la synthèse d'indole de Fischer.

Bien évidemment, il aurait été possible d'essayer d'autres approches parmi la multitude de voies d'accès aux indoles diversement substitués bien décrites par Sundberg¹⁵⁶, mais il nous a semblé plus intéressant d'apporter des modifications structurales un peu plus importantes au bras intercalant, en s'inspirant des molécules anti-cancéreuses récemment décrites.

Les travaux réalisés par Amishiro¹⁵⁷ ont conduit à la formation d'analogues des duocarmycines comportant un groupement cinnamoyle, révélant une activité antitumorale remarquable avec une baisse notable de la toxicité au niveau du sang. Afin d'étudier l'influence de la présence de la double liaison sur nos noyaux alkylants, nous avons décidé de

¹⁵⁶ Sundberg, R., "Indoles", 1996, Best Synthetic Method, Academic press.

¹⁵⁷ Amishiro, N., Nagamura, S., Kobayashi, E., Okamoto, A., Gomi, K., Okabe, M., Saito, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, 8, 1637.

préparer le bras intercalant suivant la méthode décrite par Amishiro. Le méthyl 5,6,7-triméthoxyindole-2-carboxylate **VII.3** est réduit par le diisobutylaluminium et réoxydé avec l'oxyde de chrome en présence de pyridine pour donner le 2-formyl-5,6,7-triméthoxyindole **VII.10**. La réaction de Horner-Emmons conduit ensuite à l'éthyl 3-(5,6,7-triméthoxy-2-indolyl)acrylate **VII.11** de configuration (E) avec 90% de rendement. L'ester peut ensuite être saponifié avec rétention de configuration.

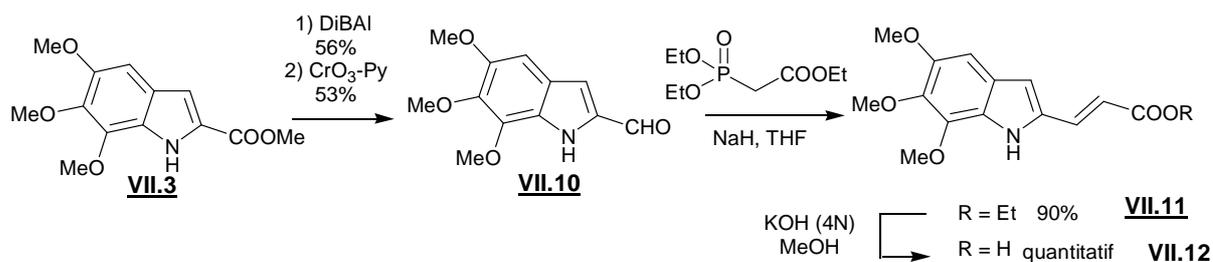


Schéma 7.6 : Synthèse du bras (5,6,7-triméthoxy-2-indolyl)acryloyle.

L'efficacité de nos analogues pourrait également être améliorée en greffant les parties alkylantes à des bras intercalants tels que des bisbenzimidazoles symétriques hautement sélectifs et ayant une forte affinité avec l'ADN¹⁵⁸. Comme le composé Hoechst 33258, les bisbenzimidazoles symétriques préparés par Neidle possèdent une activité cytotoxique grâce à leur intercalation sélective dans le petit sillon de l'ADN. Ces composés sont, en effet, capables de se lier à l'ADN par reconnaissance de trois paires de bases consécutives A-T.

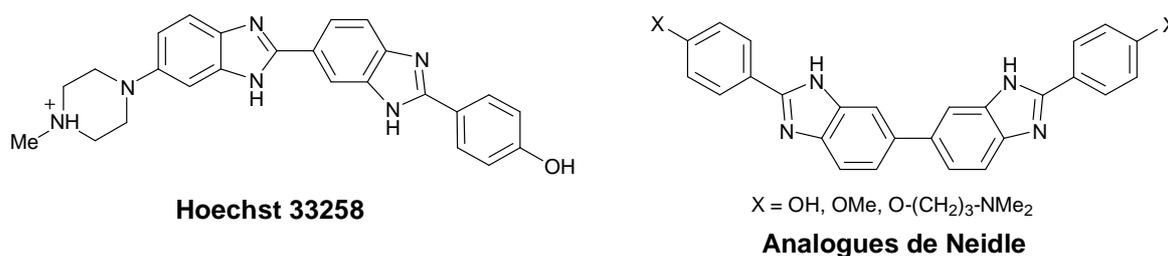


Schéma 7.7 : Agents anti-cancéreux possédant des bisbenzimidazoles.

¹⁵⁸ Sun, X., Neidle, S., Mann, J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7239. Mann, J., Baron, A., Opoku-Boahen, Y., Johansson, E., Parkinson, G., Kelland, L., Neidle, S., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 138. Neidle, S., Mann, J., Rayner, E., Baron, A., Opoku-Boahen, Y., Simpson, I., Smith, N., Fox, K., Hartley, J., Kelland, L., *Chem. Commun.*, **1999**, 929.

La stratégie de synthèse développée par Neidle pour accéder aux bisbenzimidazoles repose sur la condensation d'un aryl aldéhyde avec la 3,3',4,4'-tétraaminobiphényle, obtenue par réduction de la 3,3'-dinitro-4,4'-diaminophényle avec du nickel de Raney. Le nitrobenzène joue un rôle de solvant mais aussi d'oxydant. En général, les rendements ne dépassent pas 30%.

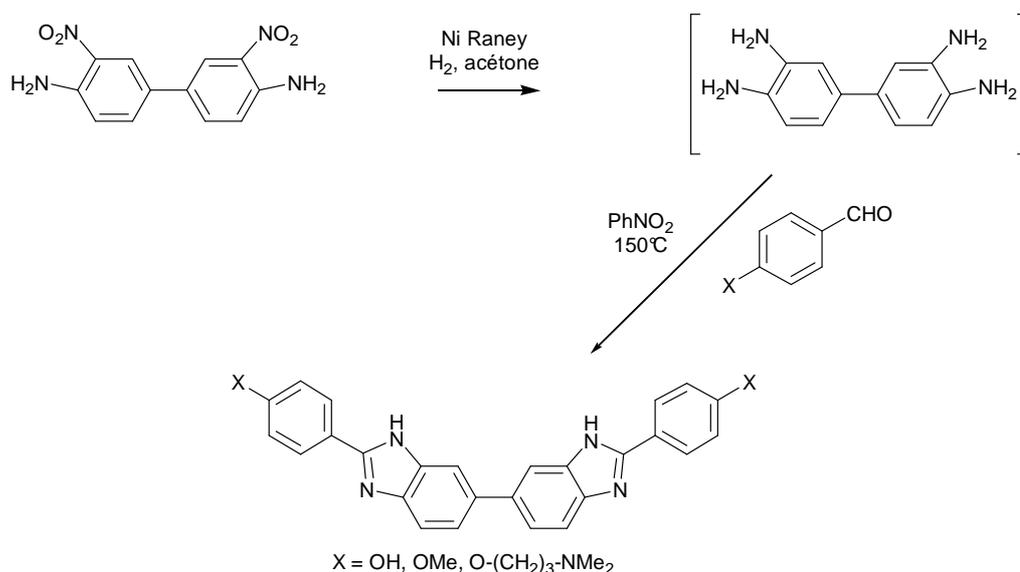


Schéma 7.8 : Synthèse des bisbenzimidazoles symétriques selon la méthode de Neidle.

Pour éviter l'utilisation du nitrobenzène qui présente quelques dangers, Neidle a montré qu'il était possible de condenser un acide benzylique avec la 3,3'-diaminobenzidine tétrahydrochlorée en présence d'une solution de pentoxyde de phosphore dans de l'acide méthanesulfonique (10%) comme agent de couplage. Cette méthode est donc moins dangereuse mais ne permet pas d'améliorer le rendement de la réaction.

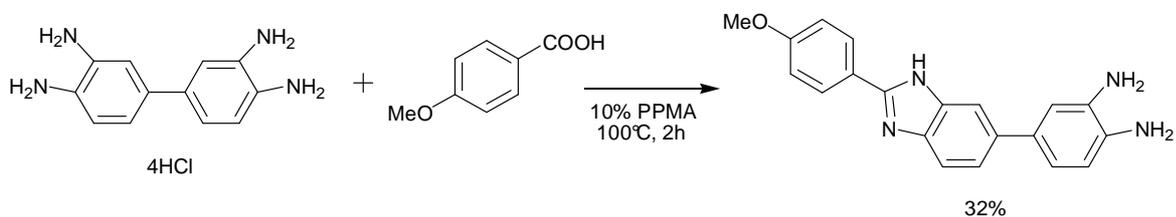


Schéma 7.9 : Modification de la préparation des bisbenzimidazoles de Neidle.

Pour la synthèse des esters de bisbenzimidazoles symétriques, nous avons donc procédé à l'estérification du 4-carboxybenzaldéhyde. La condensation directe de ce produit avec la 3,3'-diaminobenzidine tétrahydrochlorée par chauffage dans le nitrobenzène à 150°C, pendant

plusieurs jours, n'a pas conduit au produit désiré. L'activation de l'aldéhyde sous forme d'acétal **VII.14** s'est révélée nécessaire pour que la condensation puisse avoir lieu et génère le bisbenzimidazole symétrique **VII.15** attendu avec cependant un rendement assez faible mais non optimisé de 18%.

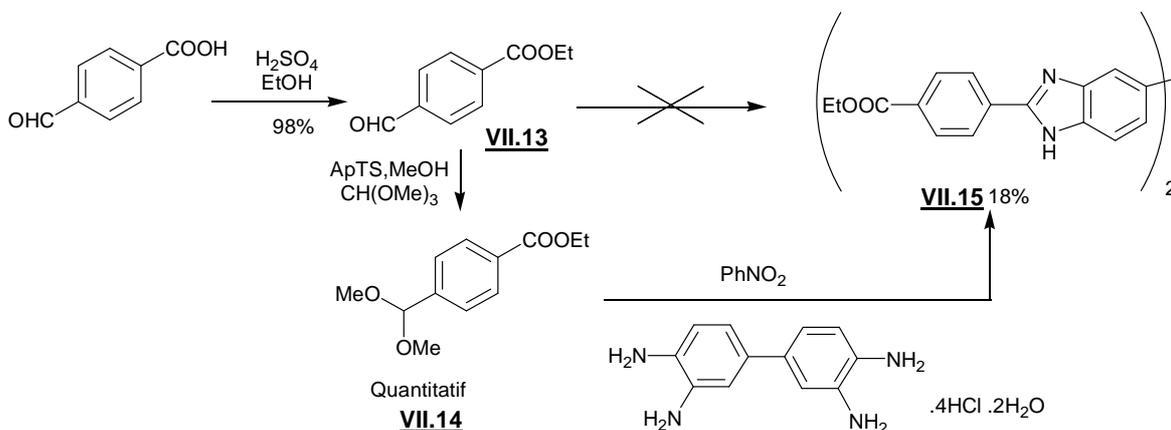


Schéma 7.10 : Préparation d'esters de bisbenzimidazoles symétriques.

L'application de la méthode développée par Singh¹⁵⁹ permettrait peut-être d'obtenir plus facilement et en plus grande quantité ce produit. En effet, la condensation d'*ortho*-diamines avec des aldéhydes aromatiques suivie par l'oxydation induite par une quantité catalytique de fer (III) conduites dans le DMF à 120°C pendant quelques heures, permettent l'obtention de benzimidazoles diversement substitués avec de bons rendements compris entre 76 et 96%.

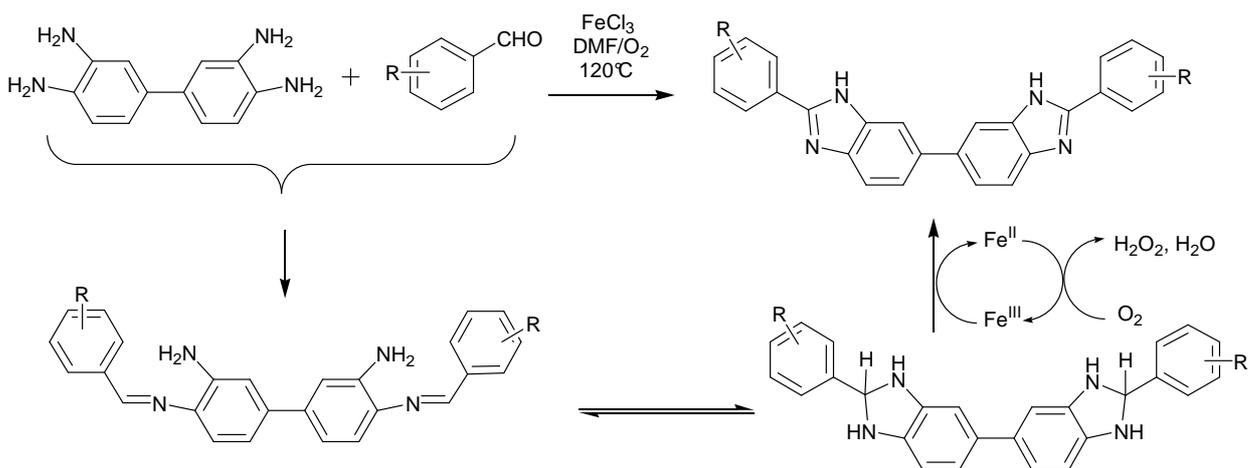


Schéma 7.11 : Synthèse de bisbenzimidazoles symétriques par la méthode de Singh.

¹⁵⁹ Singh, M., Sasmal, S., Lu, W., Chatterjee, M., *Synthesis*, **2000**, *10*, 1380.

I.2. Formation des hydrazides

La substitution des esters précédemment préparés par l'hydrazine conduit avec de bons rendements aux acyl hydrazides correspondants.

L'hydrazine de l'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque **VII.16** a été synthétisée par Stéphanie Seguin après l'estérification de l'acide carboxylique commercial afin de mettre au point les conditions réactionnelles de la condensation.

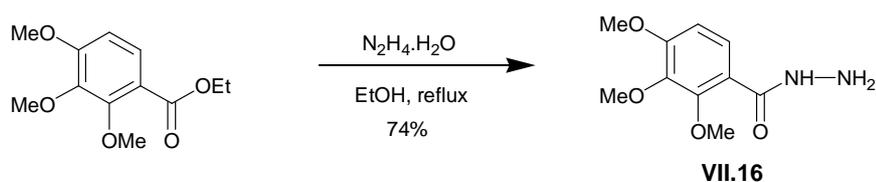
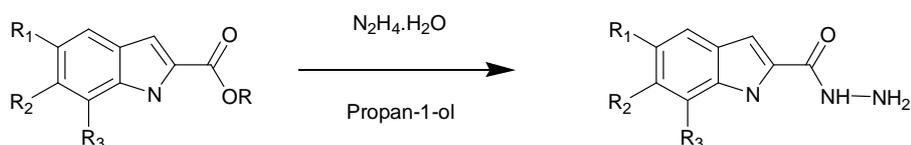


Schéma 7.12 : Préparation de l'hydrazine dérivée de l'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque.

De la même manière, les hydrazides différemment substitués en position 5 ont été préparés avec de bons rendements.



R	R ₁	R ₂	R ₃	Hydrazide	
OEt	H	H	H	VII.17	91%
OEt	NO ₂	H	H	VII.18	66%
OEt	Cl	H	H	VII.19	96%*
OEt	OMe	H	H	VII.20	83%
OMe	OMe	OMe	OMe	VII.21	72%

*: Dans cet exemple, le propan-1-ol a été remplacé par l'éthanol.

Schéma 7.13 : Préparation des divers hydrazides.

Le dérivé hydrazide du bras bisbenzimidazole symétrique a également pu être obtenu avec 84% de rendement.

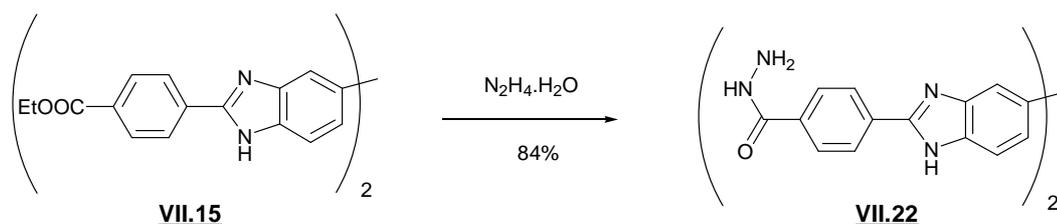


Schéma 7.14 : Préparation de la di-hydrazine du bras dimérique.

Dans le cas de l'ester α,β -insaturé, une autre voie de synthèse a dû être envisagée pour éviter la formation de pyrazolidinones par une cyclisation de type Michael.

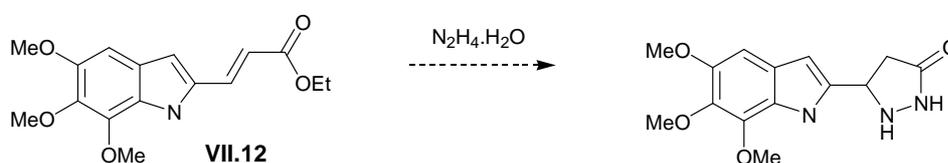


Schéma 7.15 : Formation possible de pyrazolidinone.

La méthode décrite par Zhang¹⁶⁰ pour former des hydrazides à partir des acides carboxyliques peut également être appliquée efficacement aux esters α,β -insaturés dans des conditions relativement douces, avec rétention de configuration. Ainsi, après la saponification de l'ester, l'acide obtenu est couplé au 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) avec le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) comme agent de couplage. Deux isomères peuvent être obtenus intermédiairement mais présentent la même réactivité. La substitution par l'hydrazine est pratiquement instantanée. Pour éviter la réduction de la double liaison, une quantité catalytique de cyclohexène est ajoutée à la solution d'hydrazine pour consommer le diimide éventuellement formé. L'addition de l'acide protégé sur la solution d'hydrazine permet la suppression de la formation de sous-produits apparaissant lors de l'addition inverse. Cette procédure peut être appliquée sur grande échelle et ne nécessite pas de purification chromatographique. Ainsi, l'hydrazide **VII.23** a été obtenu avec 74% de rendement.

¹⁶⁰ Zhang, X., Breslav, M., Grimm, J., Guan, K., Huang, A., Liu, F., Maryanoff, C., Palmer, D., Patel, M., Qian, Y., Shaw, C., Sorgi, K., Stefanick, S., Xu, D., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 9471.

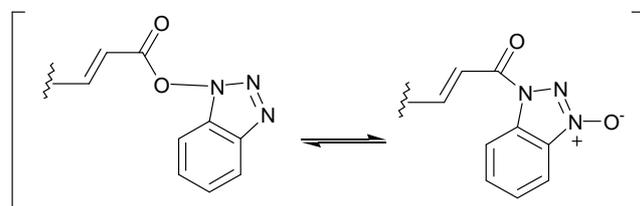
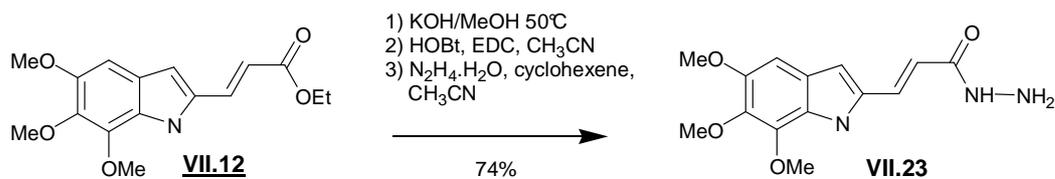


Schéma 7.16 : Préparation d'un hydrazide α,β -insaturé.

II. Couplage des noyaux alkylants avec les bras intercalants

II.1. Condensation

La formation des hydrazones par condensation d'une cétone (ou d'un aldéhyde) avec une hydrazine est généralement une réaction simple conduisant à l'hydrazone correspondante avec de bons rendements. Cette réaction a donc été utilisée pour coupler les arylcétones cycliques et les hydrazides précédemment synthétisés.

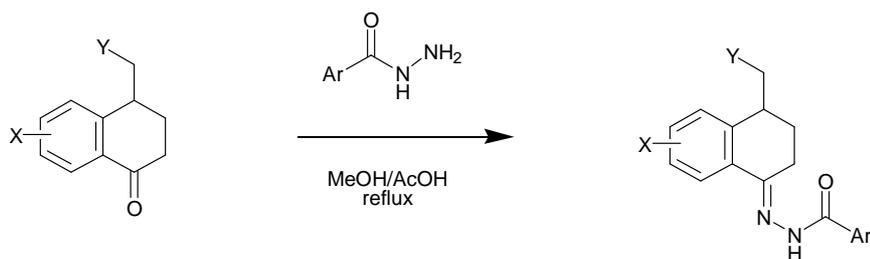
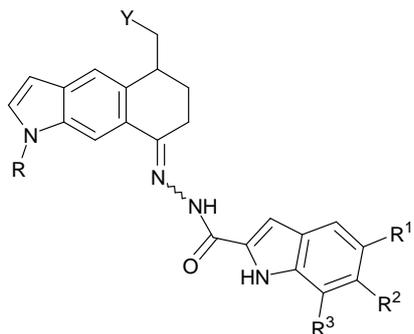
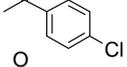
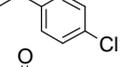
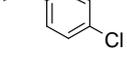


Schéma 7.17 : Condensation des bras intercalants avec les parties alkylantes.

Les cétones sont chauffées au reflux dans un mélange de méthanol et d'acide acétique en présence d'un léger excès d'hydrazide (1,1 éq.) pendant plusieurs heures. Parfois, le couplage a été effectué en chauffant un mélange équimolaire d'hydrazide et de cétone au reflux du toluène dans un montage surmonté d'un Dean-Stark pour améliorer le rendement. Les produits de couplage sont isolés par chromatographie sur gel de silice ou par simple filtration.

Les différents résultats obtenus sont répertoriés dans les tableaux suivants. Dans l'ensemble, les rendements observés sont assez bons.

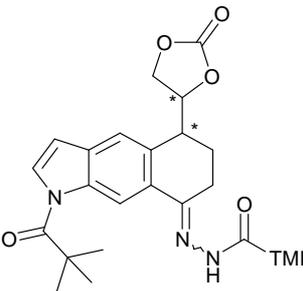
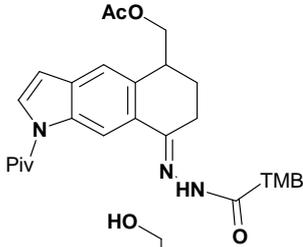
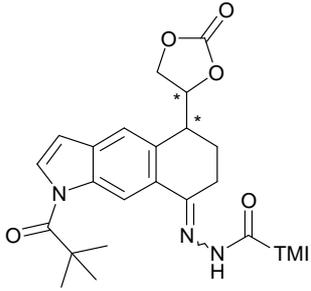
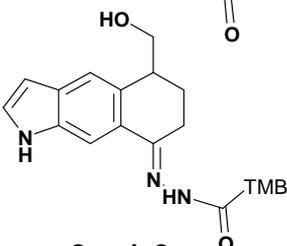
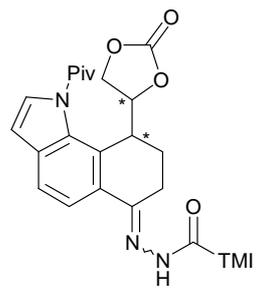
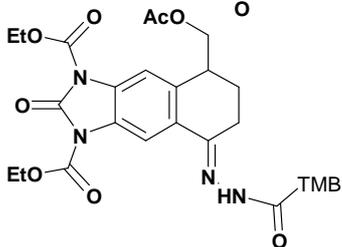
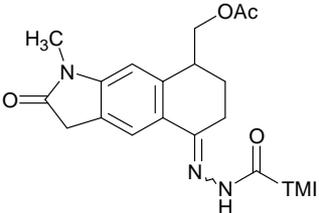
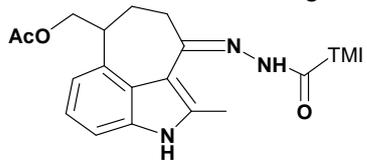
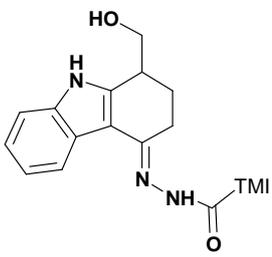


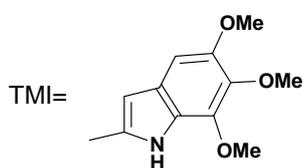
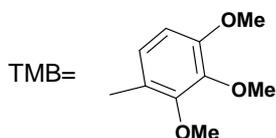
Composé	Y	R	R1	R2	R3	Rdt %
VII.24	OH	H	OMe	OMe	OMe	70*
VII.25	OAc		OMe	OMe	OMe	80
VII.26	OAc		OMe	H	H	30
VII.27	OAc		H	H	H	60
VII.28	OAc		NO ₂	H	H	50
VII.29	OAc		OMe	OMe	OMe	50
VII.30	OAc		OMe	H	H	40
VII.31	OAc		H	H	H	60
VII.32	OAc	SO ₂ Me	OMe	OMe	OMe	52
VII.33	OBoc		H	H	H	84 ^a
VII.34	OAc		Cl	H	H	32

* Produit obtenu par hydrolyse de l'analogue correspondant.
(Rdt : condensation + hydrolyse)

a: Toluène, Dean-Stark

Tableau 7.18 : Résultats de la condensation (1).

Composé	Rdt	Composé	Rdt
	VII.35 37%		VII.39 77%
	VII.36 65%		VII.40 52%*
	VII.37 30%		VII.41 68%
	VII.38 41%		VII.42 32% (74%)
			VII.43 25%



*produit obtenu après hydrolyse

Tableau 7.19 : Résultats de la condensation (2).

Le couplage de la cétone **VI.25** avec l'hydrazide α,β -insaturé **VII.23** a été réalisé dans le toluène en utilisant un montage surmonté d'un Dean-Stark. Le produit condensé a été obtenu avec seulement 14% de rendement. Une grande majorité de la cétone de départ n'a pas réagi.

Malgré un temps de réaction prolongé, il n'a pas été possible d'améliorer le rendement. Il est probable que l'hydrazine se dégrade et forme des pyrazolidinones.

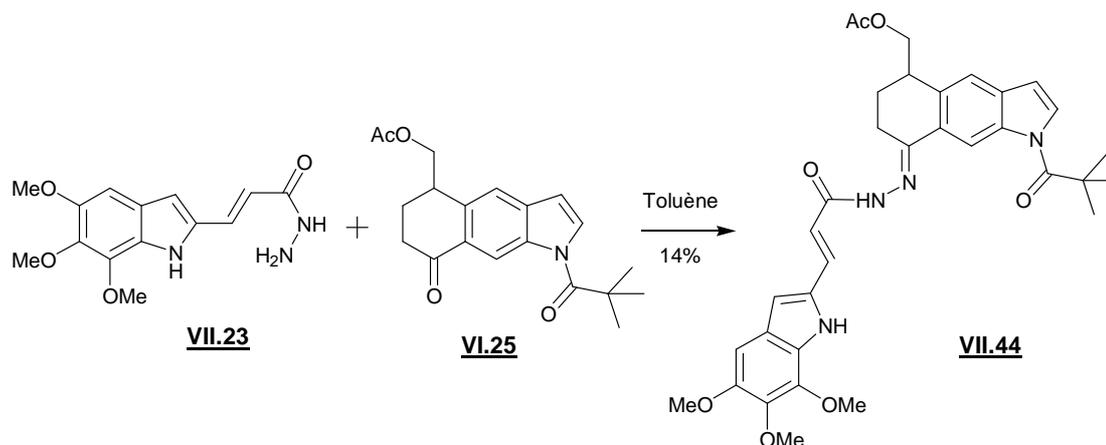


Schéma 7.20 : Condensation de l'hydrazide α,β -insaturé avec la cétone **VI.25**.

Le couplage de l'hydrazide du bisimidazole symétrique avec deux équivalents de la cétone **VI.25** a été tenté, malheureusement sans succès, avec et sans solvant. La réaction sous pression, dans un tube scellé permettrait peut-être l'obtention du composé di-alkylant.

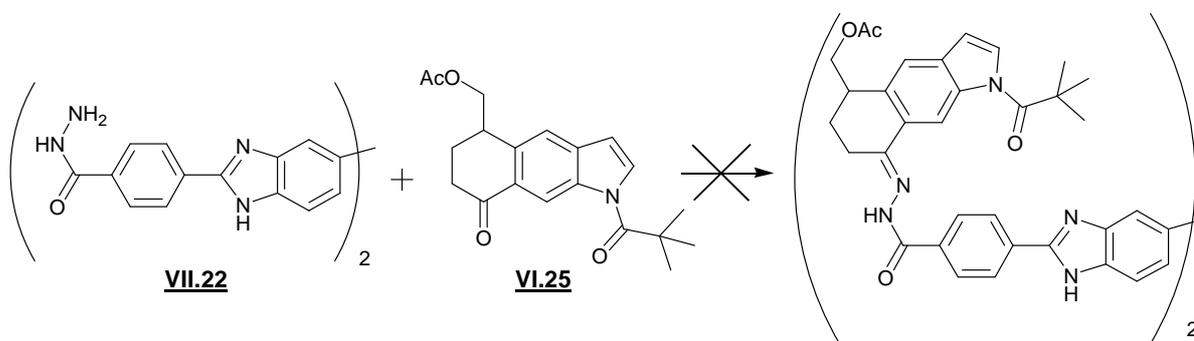
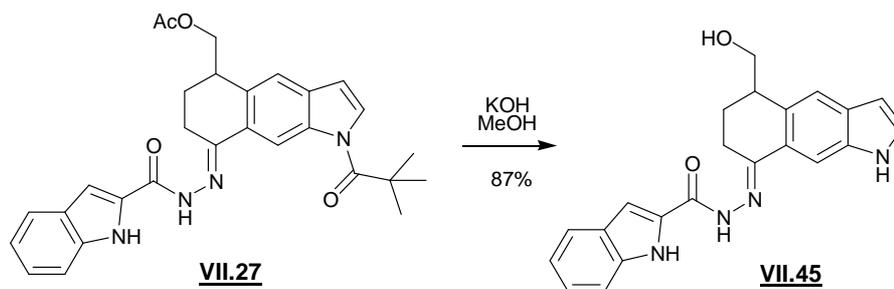


Schéma 7.21 : Tentative de préparation d'un composé di-alkylant.

II.2. Modifications des analogues

Afin d'essayer d'obtenir des molécules plus actives, des modifications ont été entreprises sur certains analogues.

Ainsi, la saponification du composé **VII.27** a conduit au produit **VII.45** dont l'alcool et l'azote de l'indole sont déprotégés avec un bon rendement.

Schéma 7.22 : Saponification de la molécule **VII.27**.

Cependant, afin d'obtenir l'alcool libre et de garder le groupement protecteur de l'indole, le composé **VII.33** protégé par un groupement Boc a été traité en présence d'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane. Le dérivé **VII.46** comportant l'alcool et l'indole protégé a pu être isolé avec 86% de rendement.

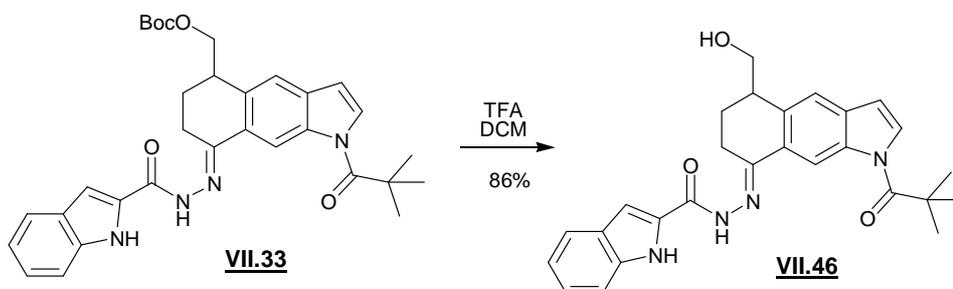


Schéma 7.23 : Déprotection sélective de l'alcool.

Plusieurs tentatives ont ensuite été réalisées afin de transformer la fonction alcool en groupe partant tel qu'un chlore, afin d'augmenter de façon significative l'activité cytotoxique de cette molécule. En effet, la présence du chlore devrait améliorer considérablement l'alkylation de l'ADN. L'utilisation de chlorure de thionyle ou de la triphénylphosphine en présence de tétrachlorure de carbone n'a pas permis l'obtention du produit désiré. Dans ces conditions, seule la coupure du bras intercalant est observée.

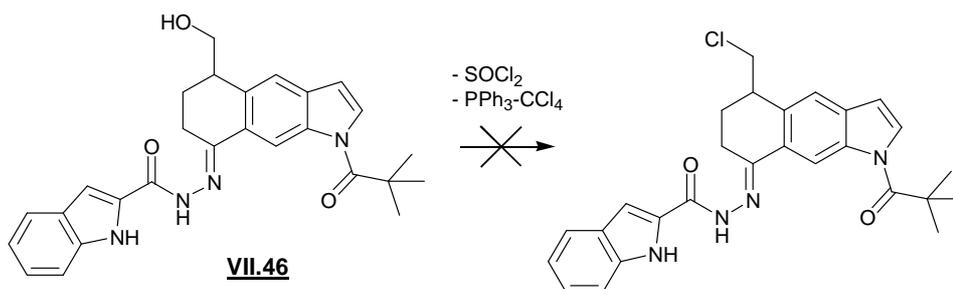


Schéma 7.24 : Tentatives de transformation de l'alcool en chlore.

Toutefois, la formation du dérivé chloré a pu être observée lors du traitement de l'alcool **VII.46** par du chlorure de mésylate en présence de triéthylamine. Lorsque la réaction est effectuée à 0°C puis à température ambiante, le produit chloré **VII.48** est obtenu avec 10% de rendement, le produit majoritaire étant le produit dépourvu du bras intercalant. Lorsque la réaction est réalisée à plus basse température, il est également possible d'isoler le produit mésylé **VII.47** et le produit chloré **VII.48** avec des rendements comparables de 12%. La formation du dérivé chloré résulte en fait du déplacement du groupe mésylate, qui est également un bon groupe partant.

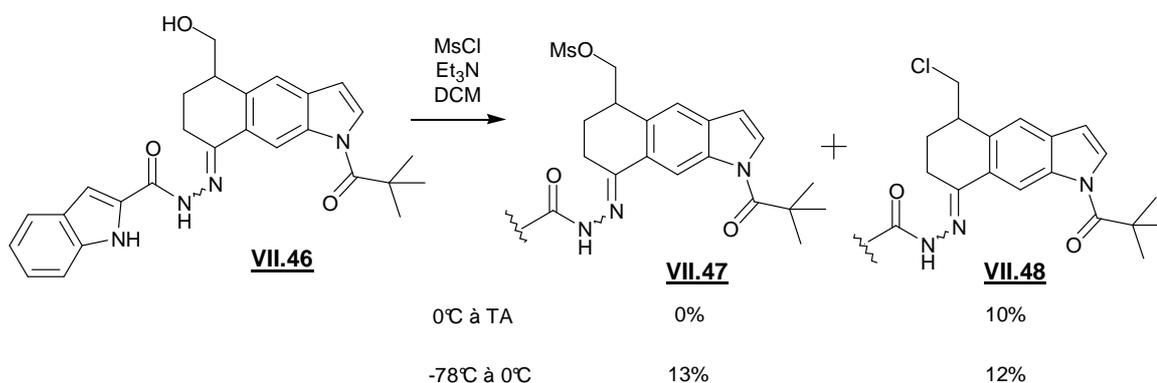


Schéma 7.25 : Formation du dérivé mésylé et du dérivé chloré.

III. Résultats biologiques

Les premières molécules synthétisées par Stéphanie Seguin ont fait l'objet de tests pharmacologiques sur des cellules leucémiques de type L1210, réalisés par l'Institut de Recherche Servier. Une détermination des effets sur le cycle cellulaire a également été effectuée sur les molécules inhibant suffisamment la prolifération cellulaire. Les résultats de ces tests sont présentés dans le tableau suivant.

Comme nous pouvons le constater, seules les molécules possédant le même noyau alkylant tricyclique présentent une activité inhibitrice sur la prolifération cellulaire avec des IC₅₀ comprises entre 4.1 et 9.4 μM. La molécule **VII.39** ne possède pas un effet spécifique sur le cycle cellulaire alors que les molécules **VII.24** et **VII.25**, comportant le bras des duocarmycines, semblent avoir une légère interaction avec le cycle cellulaire puisqu'elles bloquent 40 à 45% des cellules en phase G₂M. Ces premiers résultats étaient très prometteurs, et nous ont encouragés à synthétiser de nouveaux analogues.

Composé	IC ₅₀ (μM) L1210	Prolifération des cellules (%)
VII.24	9.4	45 G ₂ M (25μM)
VII.25	6.0	41 G ₂ M (10-50μM)
VII.39	4.1	non spécifique
VII.40	>10	110
VII.41	>10	90
VII.42	>10	93
VII.43	>10	87

Tableau 7.26 : Evaluation cytotoxique des premiers analogues sur des cellules leucémiques de type L 1210.

L'activité cytotoxique des analogues que nous avons modifiés a été évaluée par le Centre de Recherche de Sanofi-Synthelabo de Montpellier. Les tests pharmacologiques ont été réalisés sur des cellules cancéreuses de type MDA-MB231 et de type MDA-A1, et sont présentés dans le tableau suivant. Tous les analogues testés possèdent une activité cytotoxique non négligeable avec des IC₅₀ de l'ordre du μM.

Ces résultats montrent l'influence du groupement porté sur l'azote de l'indole. En effet, si l'on compare les molécules ayant les mêmes bras, le même groupe protecteur de l'alcool (acétate) et des groupes différents sur l'indole, on constate que les molécules possédant le groupe pivalate ont une meilleure activité que celles possédant le groupe mésyle ou le groupe *p*-chlorobenzoyl. Un groupe assez encombrant au niveau de l'indole semble augmenter l'activité biologique.

Dans le cas des dérivés *N*-substitués par le groupe pivalate, les substituants présents sur le bras intercalant n'ont pratiquement pas d'influence.

Par contre, dans le cas des dérivés *N*-substitués par le groupe *p*-chlorobenzoyl, la présence et le nombre de groupes méthoxy sur le noyau indolique du bras intercalant jouent un rôle non négligeable pour l'activité cytotoxique (passage IC₅₀ de 7 à 2.9μM).

Composé	IC ₅₀ (µM) MDA-MB 231	IC ₅₀ (µM) MDA-A1
<u>VII.25</u>	1.2	1.1
<u>VII.26</u>	1.2	1.7
<u>VII.27</u>	1.2	1.7
<u>VII.28</u>	1.6	1.2
<u>VII.29</u>	2.9	1.9
<u>VII.30</u>	5.3	1.9
<u>VII.31</u>	7.0	3.6
<u>VII.32</u>	8.8	2.0
<u>VII.34</u>	4.1	2.6

Tableau 7.27 : Evaluation cytotoxique de quelques analogues sur des cellules cancéreuses de type MDA-MB 231 et MDA-A1.

Une seconde série d'analogues a de nouveau fait l'objet de tests biologiques. Ces résultats montrent principalement l'influence du groupe partant, devant faciliter la formation du spirocyclopropane. Ainsi, on peut constater une perte plus ou moins importante de l'activité cytotoxique des analogues lorsque le groupement acétate est remplacé par un groupement *ter*-butyl carbonate (VII.33) ou un groupement carbonate cyclique (VII.35, VII.36). Il est également intéressant de remarquer la différence d'activité obtenue pour les deux diastéréoisomères VII.35, VII.36. Ainsi, une augmentation de l'activité biologique devrait pouvoir être réalisée grâce à une synthèse asymétrique de nos analogues.

Le résultat obtenu pour l'analogue VII.47, possédant un groupement mésylate, est très décevant. En effet, malgré l'introduction d'un meilleur groupe partant que l'acétate, cet analogue présente seulement des IC₅₀ de 6.7 et 7.2 µM. L'analogue chloré VII.48, quant à lui, n'a pas pu faire l'objet de tests biologiques en raison de son instabilité.

En revanche, l'analogue VII.46, présentant un alcool libre, s'est révélé être le composé le plus actif. En effet, il présente une activité cytotoxique inférieure au µM (IC₅₀ de 0.56 µM). Il est possible que l'alcool soit transformé *in situ* en groupement phosphonate, assez bon groupe partant, facilitant la spirocyclisation et donc l'alkylation de l'ADN. De même, l'activité biologique encourageante des analogues possédant un groupe acétate peut peut-être s'expliquer par une hydrolyse *in situ* de ce groupement. La présence du groupement pivaloyl sur l'azote de l'indole du noyau alkylant semble cependant indispensable, car en son absence une perte d'activité cytotoxique est observée (VII.45).

Les analogues **VII.38** et **VII.37** possédant un motif oxindolique ou un enchaînement tricyclique différent au niveau du noyau alkylant, ne présentent pas, quant à eux, une amélioration particulière de l'activité biologique.

Enfin, la molécule **VII.44**, dont le bras intercalant a été allongé grâce à l'introduction d'une insaturation afin d'améliorer l'étape d'insertion entre les brins d'ADN, n'a pas conduit au résultat escompté puisque elle présente des IC_{50} de 4.4 et 7.4 μM .

Composé	IC_{50} (μM) MDA-MB 231	IC_{50} (μM) MDA-A1
VII.33	2.4	3.6
VII.35	4.1	4.0
VII.36	1.1	5.1
VII.37	2.5	1.7
VII.38	2.1	non actif
VII.44	4.4	7.4
VII.45	12	non actif
VII.46	0.56	1.1
VII.47	6.7	7.2

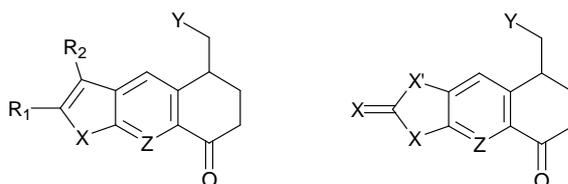
Tableau 7.28 : Evaluation cytotoxique d'une seconde série d'analogues sur des cellules cancéreuses de type MDA-MB 231 et MDA-A1.

IV. Conclusions et perspectives

Grâce à la méthode efficace et convergente que nous avons mise au point, la synthèse d'un certain nombre d'analogues des duocarmycines, biologiquement actifs, a pu être réalisée en seulement 6 étapes avec des rendements corrects. Ainsi, comme nous avons pu le montrer, la séquence d'addition-cyclisation radicalaire suivie de la condensation avec une hydrazine est généralisable et peut donner accès à beaucoup d'autres dérivés. Il serait d'ailleurs très intéressant d'envisager diverses modifications de la partie alkylante et de la partie intercalante en s'inspirant des résultats biologiques obtenus par les équipes travaillant sur le même sujet.

Modifications possibles de la partie alkylante :

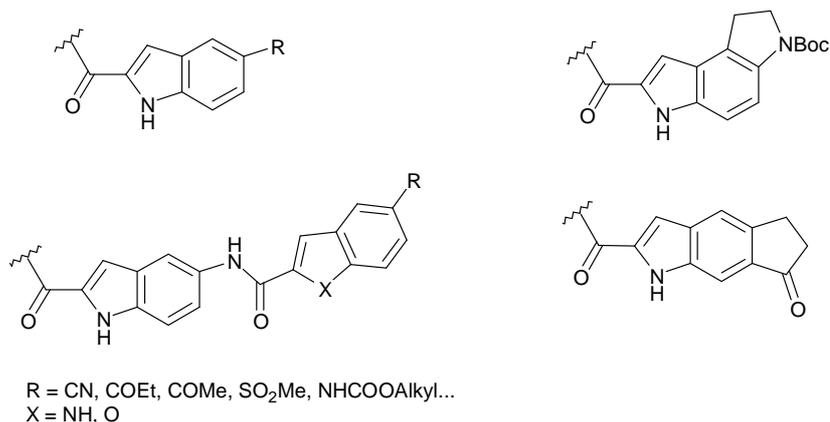
- Changement de groupe partant
- Introduction et modification d'hétéroatomes
- Introduction de groupements en position 2 et/ou 3 du noyau indolique...



X, X' = C, O, S, NR avec R = CO(CF₃)₃, CONAlkyl₂...
 R₁, R₂ = H, Me, CF₃, COOMe...
 Z = C, N
 Y = OTf, OPO(OEt)₃...

Modifications possibles du bras intercalant :

- Changement de groupe en position 5
- Introduction d'un troisième cycle
- Allongement du bras (dimères, polymères (bras en épingle de Dervan)...))



Le recours à la chimie combinatoire permettrait sûrement un gain de temps considérable et faciliterait l'établissement des relations structure-activité ainsi que l'identification d'un éventuel principe actif.

Conclusion générale

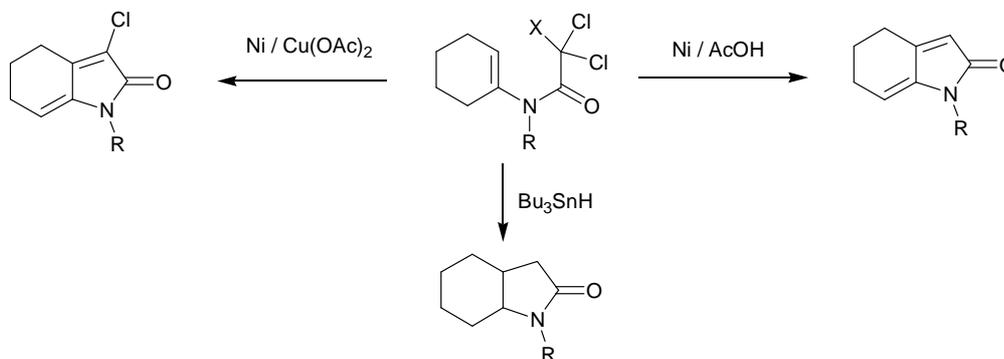
Conclusion générale

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont permis dans un premier temps de développer avec succès deux nouvelles méthodes pour réaliser des cyclisations radicalaires *5-endo* et dans un second temps d'illustrer le potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates, mise au point au sein du laboratoire, par son application à la synthèse de substances biologiquement actives.

Dans la première partie, différentes approches permettant un accès aux γ -lactames par cyclisation radicalaire *5-endo* sans l'utilisation de métaux lourds toxiques tel que l'hydrure de tributylétain ont été étudiées. L'originalité des deux systèmes développés réside dans l'oxydation du radical issu de la cyclisation. Ainsi, contrairement aux réactions induites par l'hydrure de tributylétain, différents γ -lactames insaturés peuvent être obtenus après déprotonation.

➤ Système Ni / Cu(OAc)₂

L'étude de ce nouveau système a permis d'élargir la gamme de réactions induites par le nickel et de mieux comprendre les processus mis en jeu. Nous avons montré que l'ajout d'un oxydant tel que l'acétate de cuivre au système Ni / AcOH était compatible avec la cyclisation *5-endo* de di- et tri-chloroacétamides. L'avantage de ce nouveau système réside dans la diminution du pouvoir réducteur du nickel permettant l'obtention de γ -lactames possédant un degré d'oxydation supérieur à ceux obtenus simplement par le système Ni / AcOH. En effet, des lactames hautement fonctionnalisés peuvent être obtenus aisément grâce au couple Ni / Cu(OAc)₂ par une surprenante séquence d'addition radicalaire réductrice et d'oxydation.



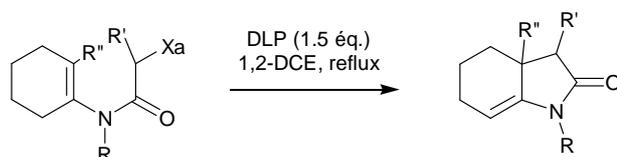
Avantage du système Ni / Cu(OAc)₂.

Malgré la présence d'acétate de cuivre, le nickel peut engendrer, bien qu'avec une perte d'efficacité (temps de réaction plus long), des radicaux carbamoyleméthyles ayant une durée de vie suffisamment longue pour permettre des transformations réputées difficiles, telles que des cyclisations 5-*endo*, sans activation de la double liaison et la formation de centres quaternaires. Cette méthode est très facile à mettre en œuvre. Les précurseurs sont facilement accessibles et bon marché. Les conditions réactionnelles très douces sont compatibles avec de nombreuses fonctionnalités. Contrairement aux réactions à l'hydruure de tributylétain, aucune addition lente et dilution importante ne sont nécessaires. Les résidus de nickel et de cuivre sont simplement filtrés en fin de réaction.

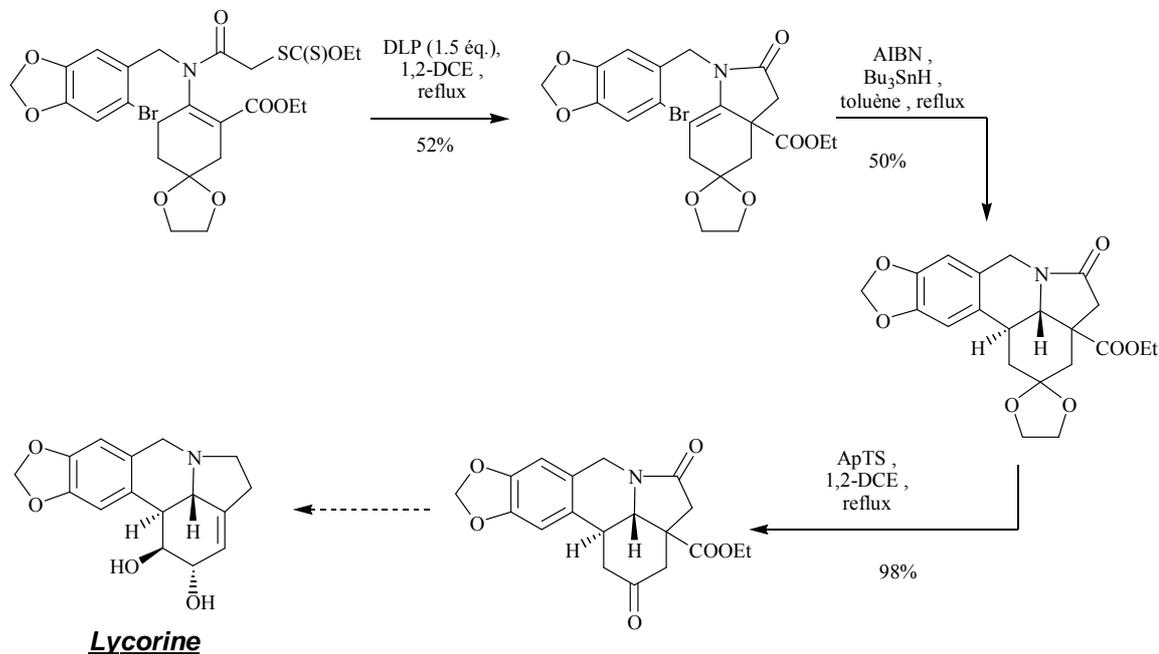
La coexistence d'agent réducteur et oxydant dans le même milieu est donc très intéressante et ouvre de nouvelles perspectives synthétiques.

➤ Les xanthates

L'étude réalisée sur les xanthates a permis d'étendre cette chimie aux cyclisations radicalaires 5-*endo*. La mise au point des conditions opératoires a permis de mieux cerner le rôle du DLP lors de ces réactions, en tant qu'initiateur mais également comme agent oxydant responsable de l'oxydation du radical issu de la cyclisation. Cette méthode offre donc un accès aux γ -lactames insaturés. Elle possède tous les avantages de la chimie des xanthates, à savoir : une grande tolérance vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités, absence de réaction de compétition (en raison de la dégénérescence), durée de vie des radicaux suffisamment longue pour réaliser des réactions réputées difficiles telles que des additions sur des doubles liaisons non activées ou encombrées, affranchissement de métaux lourds tel que les dérivés d'étain entraînant des problèmes de toxicité et de purification, et possibilité de réaction en milieu concentré (0.5M). Les précurseurs sont également très faciles d'accès et la mise en œuvre de la réaction est relativement simple. Au cours de notre étude nous avons montré la rapidité de la cyclisation et de l'étape d'oxydation (plus rapide qu'une cyclisation 5-*exo* du radical tertiaire encombré). Nous avons également montré que cette réaction est compatible avec des xanthates secondaires et différents groupements sur la double liaison. Quelques essais pour tenter d'introduire une énantiosélectivité lors de la cyclisation ont malheureusement échoué.



Toutefois, afin de valoriser cette nouvelle méthode, nous l'avons appliquée à la synthèse d'un alcaloïde naturel : la lycorine. La cyclisation radicalaire 5-endo à partir de xanthate permet l'obtention rapide de précurseurs avancés de la lycorine. La suite de la synthèse devrait être poursuivie au laboratoire.



Synthèse du précurseur de la lycorine.

Les travaux réalisés dans la deuxième partie ont permis l'élaboration de nombreux analogues des duocarmycines, qui ont fait l'objet de tests biologiques. Ces différents composés ont pu être préparés grâce à une synthèse convergente et efficace qui consiste à coupler un noyau alkylant avec un bras intercalant par formation d'une hydrazone. Différentes parties alkylantes ont été synthétisées rapidement grâce à l'application de la séquence d'addition-cyclisation radicalaire à partir de xanthate, précédemment développée au laboratoire. Une étude a également été menée pour tenter d'apporter des modifications à ces molécules. Enfin, nous avons préparé divers bras intercalants selon plusieurs méthodes. Nous avons ensuite couplé les différentes parties. Les molécules ainsi synthétisées ont révélé des activités cytotoxiques très prometteuses ($\text{IC}_{50} \sim 0.5\text{-}1.2 \mu\text{M}$). Cette étude prouve donc l'intérêt synthétique de la chimie radicalaire des xanthates.

PARTIE
EXPERIMENTALE

SOMMAIRE

GENERALITES	225
I. Abréviations :	225
I.1. Unités :	225
I.2. Groupements chimiques :	225
I.3. Autres abréviations :	226
II. Purification des solvants et réactifs :	226
III. Chromatographie :	227
IV. Analyses et Appareillages :	227
RECAPITULATIF DES MOLECULES	229
CYCLISATIONS RADICALAIRES 5-ENDO INDUITES PAR LE NICKEL	237
I. Formation des ènamides :	237
II. Cyclisations 5-endo :	241
CYCLISATIONS 5-ENDO INDUITES PAR DES XANTHATES	249
I. Précurseurs	249
II. Les Chloro-acétamides	250
III. Les xanthates	259
IV. Les produits cyclisés	270
VERS LA SYNTHÈSE DE LA LYCORINE	283

SYNTHESES DE NOUVEAUX AGENTS ALKYLANT-INTERCALANT DE L'ADN APPARENTES AUX DUOCARMYCINES.....	291
I. Synthèses des noyaux alkylants.....	291
I.1. Dérivés d'indoles.....	291
I.2. Dérivés d'oxindoles.....	294
I.3. Acylations.....	295
I.4. Formation des xanthates.....	300
I.5. Addition de xanthates sur des oléfines.....	306
I.6. Cyclisations de xanthates sur des aromatiques.....	313
I.7. Modifications des noyaux.....	322
II. Synthèses des bras intercalants de l'ADN.....	327
II.1. Condensations avec le pyruvate d'éthyle.....	327
II.2. Formation des esters d'indole.....	328
II.3. Formation des hydrazides à partir des esters.....	336
III. Couplage des noyaux alkylants avec les bras intercalants.....	340

Généralités

I. Abréviations :

I.1. Unités :

°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
g, mg	Gramme, Milligramme
h	Heure
Hz, MHz	Hertz, MégaHertz
mL, µL	Millilitre, Microlitre
<i>m/z</i>	Unités de masse par charge élémentaire
min	Minute
mol, mmol	Mole, Millimole
ppm	Partie par million

I.2. Groupements chimiques :

Ac	Acétyle
ApTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Ar, arom.	Aromatique
AIBN	α,α' -Azo-bis-isobutyronitrile
Boc	Groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyle
CPI	Cyclopropanepyrroloindole
1,2-DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DLP	Péroxyde de Lauroyle
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBP	Péroxyde de di <i>tert</i> -butyle
éq.	Equivalent
Et	Ethyle
Me	Méthyle
Ph	Phényle
Piv	Pivalate
TMS	Tétraméthylsilane
THF	Tétrahydrofurane
Xa	Fonction Xanthate

I.3. Autres abréviations :

CCM	Chromatographie sur Couche Mince
COSY	Séquence RMN 2D utilisée pour la corrélation proton / proton
Cq	Carbone quaternaire
d	Doublet
δ	Déplacement chimique
HMBC	Séquence de RMN 2D utilisée pour la corrélation carbone / proton à longue distance
HMQC	Séquence de RMN 2D utilisée pour la corrélation proton / proton à courte distance
IC	Ionisation chimique
IR	Infra-rouge
J	Constante de couplage
M	Masse molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)
m	multiplet
NOESY	Séquence RMN ^1H 2D avec effet nucléaire Overhauser
q	quadruplet
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	singulet
t	triplet
v	Nombre d'onde

II. Purification des solvants et réactifs :

L'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le 1,2-dichloroéthane, l'éther de pétrole et le méthanol de marque SDS sont directement utilisés.

Le dichlorométhane et le toluène sont distillés sur hydrure de calcium, l'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur.

Les réactifs sont utilisés sans purification supplémentaire. Leur pureté est vérifiée par RMN du proton.

III. Chromatographie :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60 F₂₅₄ (SDS).

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 360 nm. Les CCM sont généralement immergées dans un révélateur à l'anisaldéhyde (solution de 7.4 mL d'anisaldéhyde, 383 mL d'éthanol, 10mL d'acide sulfurique et 3 mL d'acide acétique) puis chauffées au pistolet à décapage.

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60A C.C. (0.040-0.063 mm).

IV. Analyses et Appareillages :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C) ont été réalisés sur un appareil Bruker AMX 400 (400 MHz / 100 MHz). La plupart des échantillons ont été mis en solution dans le chloroforme deutérié (CDCl₃) contenant une faible quantité de tétraméthylsilane (TMS).

En RMN du proton, les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz).

En RMN du carbone, les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant le pic central du chloroforme deutérié ($\delta = 77.14$ ppm) comme référence interne. Les spectres ont été enregistrés en « Broad Band » (découplage par bruit des protons). Les séquences JMOD nous ont permis de déterminer la parité du nombre de protons portés par les carbones.

Dans quelques cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HMQC, HMBC) ou par irradiations (NOESY).

Les spectres de masse ont été réalisés par chromatographie phase gazeuse couplée à la masse au moyen d'un chromatographe Hewlett Packard HP 5989 série II (colonne de type HP5) et d'un spectromètre de type HP MS 5972 selon la méthode d'ionisation chimique positive à

l'ammoniaque (IC, +NH₃). Les masses sont exprimées en unité de masse par charge élémentaire (m/z).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT1600 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone dans une cuve de CaF₂ sauf dans certains cas particuliers où les échantillons ont été dispersés dans le nujol. Les spectres sont réalisés en absorption et le nombre d'onde des bandes d'absorption est exprimé en cm⁻¹.

Les points de fusion ont été déterminés sur une platine chauffante (Reichert), sous microscope et n'ont pas été corrigés.

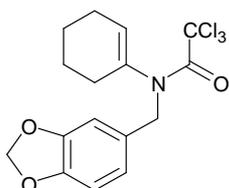
Les micronalyses ont été réalisées par le service central d'analyse du CNRS de l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC par le logiciel Autonom 1.1 (Belstein Institut).

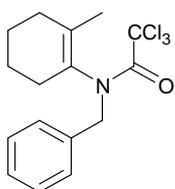
Récapitulatif des molécules

I. Cyclisation radicalaire 5-endo induite par le Nickel

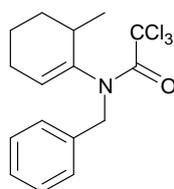
Les Chloro acétamides



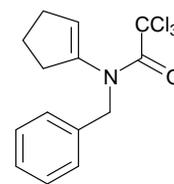
II.42 p 238



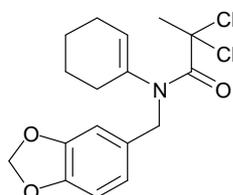
II.48 p 238



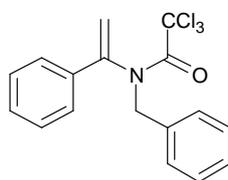
II.47 p 239



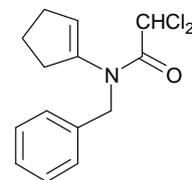
II.52 p 239



II.62 p 240

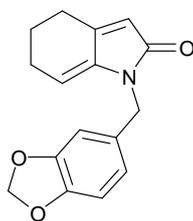


II.57 p 241

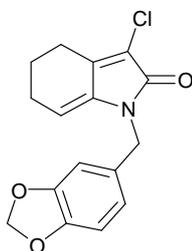


II.56 p 245

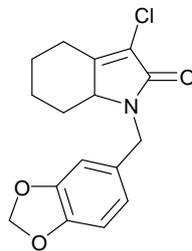
Les γ -lactames



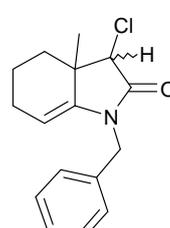
II.44 p 242



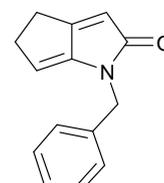
II.43 p 242



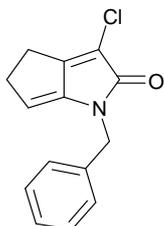
II.46 p 243



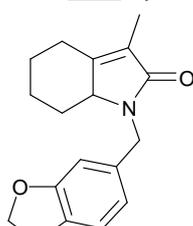
II.49 p 243



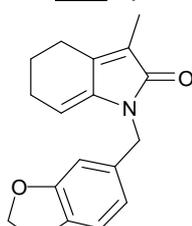
II.54 p 244



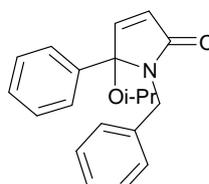
II.53 p 244



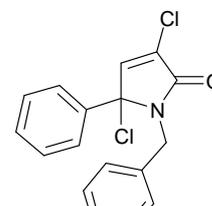
II.63 p 245



II.64 p 246



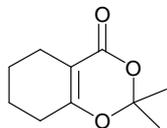
II.58 p 246



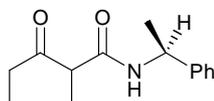
II.61 p 247

II. Cyclisation radicalaire 5-endo induite par les xanthates

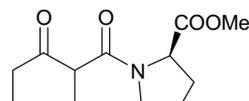
Les Précurseurs



III.45 p 249

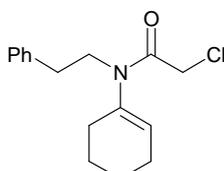


III.46 p 249

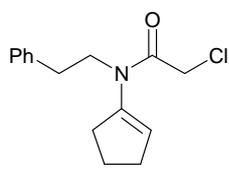


III.47 p 250

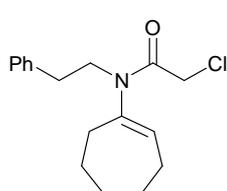
Les Chloro acétamides



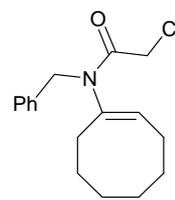
1 p 251



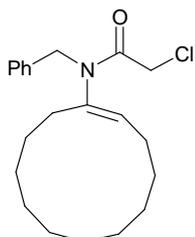
III.17 p 251



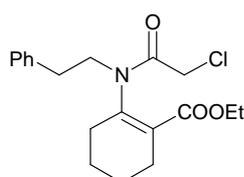
III.20 p 252



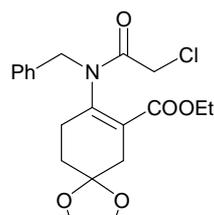
III.22 p 252



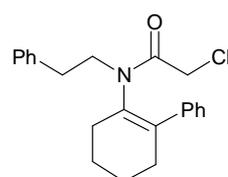
III.24 p 253



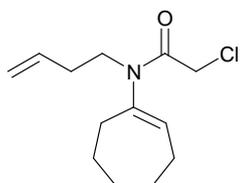
III.38 p 253



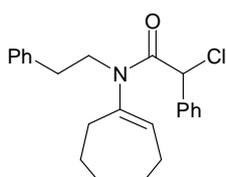
III.41 p 254



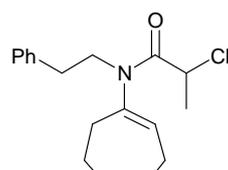
III.51 p 254



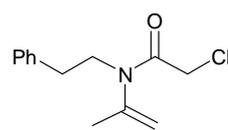
III.28 p 255



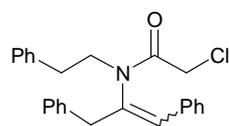
III.35 p 256



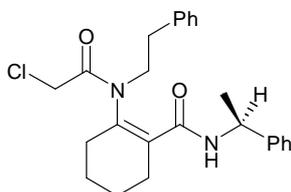
III.32 p 256



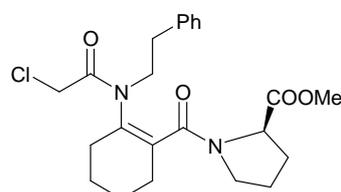
III.59 p 257



III.55 p 257

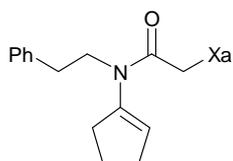
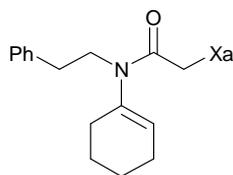
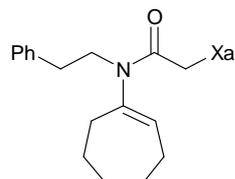
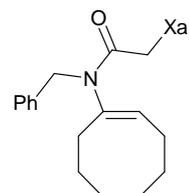
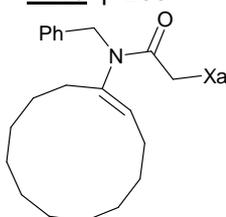
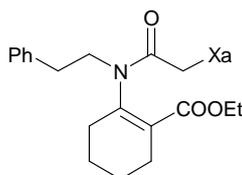
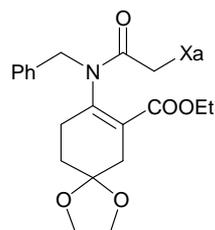
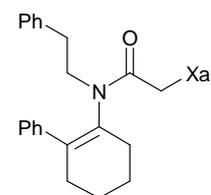
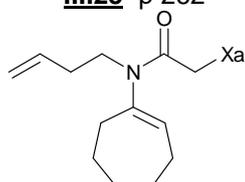
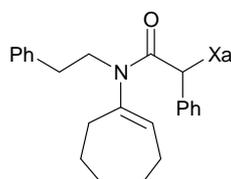
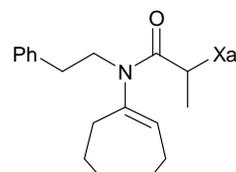
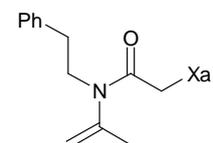
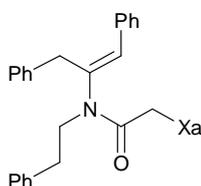
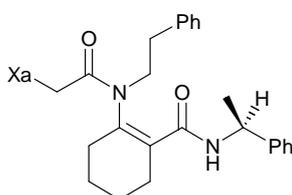
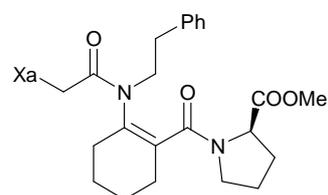


2 p 258

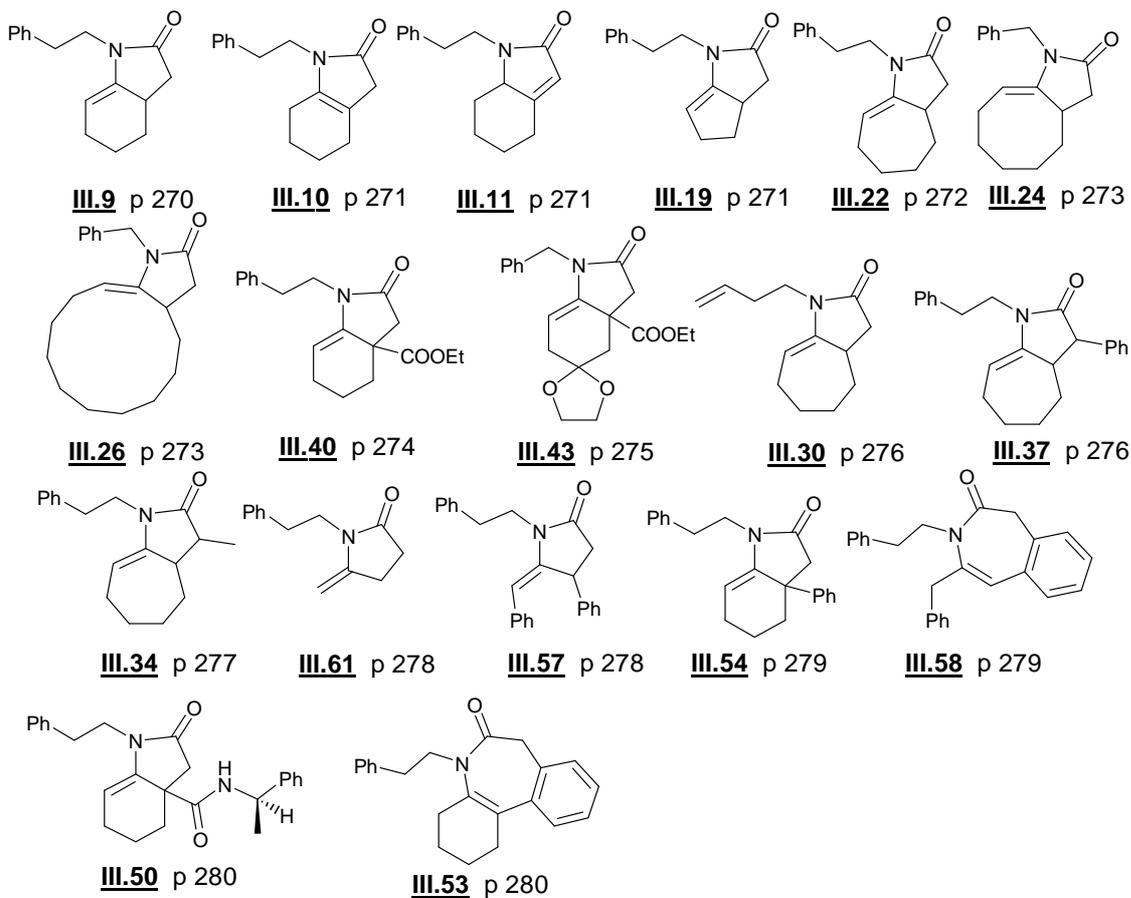


3 p 259

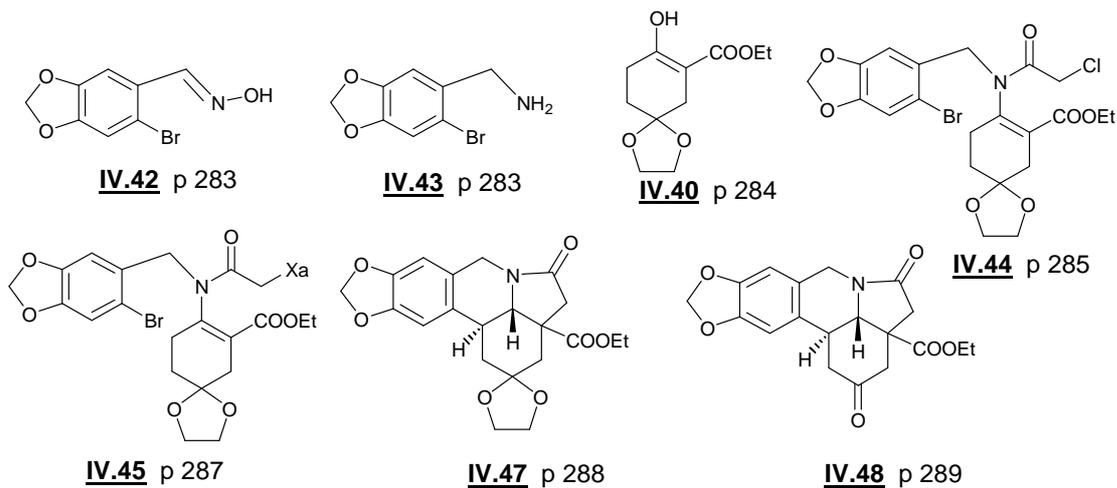
Les xanthates

**III.18** p 260**III.5** p 260**III.21** p 261**III.23** p 262**III.25** p 262**III.39** p 263**III.42** p 264**III.52** p 265**III.29** p 265**III.36** p 266**III.33** p 267**III.60** p 267**III.56** p 268**III.48** p 269**III.49** p 269

Les γ -lactames

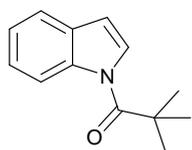
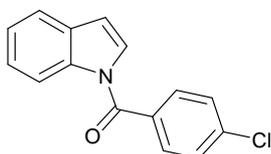
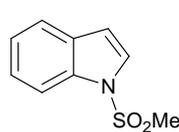
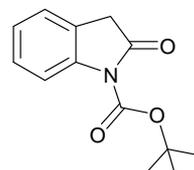
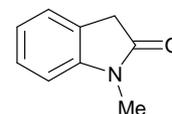


III. Vers la synthèse de la Lycorine

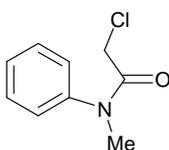
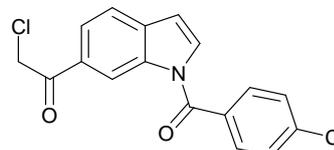
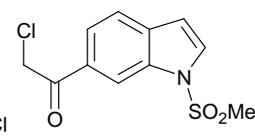
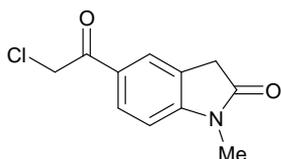
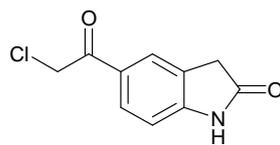
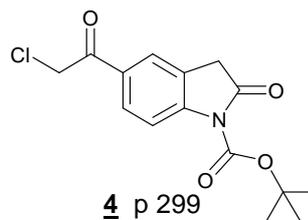


IV. Synthèse de nouveaux agents alkylants-intercalants de l'ADN

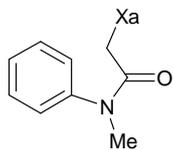
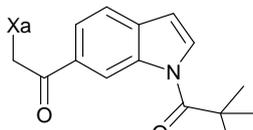
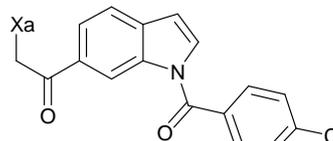
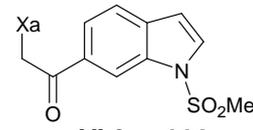
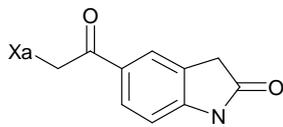
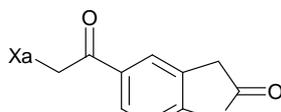
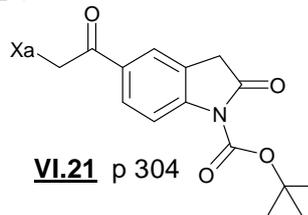
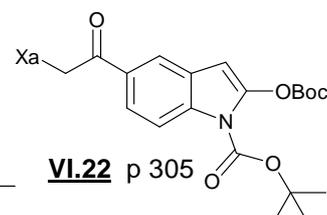
Indoles et Oxindoles

**VI.1** p 291**VI.4** p 292**VI.7** p 293**VI.20** p 294**VI.12** p 294

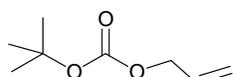
Produits acylés

**VI.10** p 295**VI.2** p 296**VI.5** p 296**VI.8** p 297**VI.17** p 297**VI.16** p 298**4** p 299

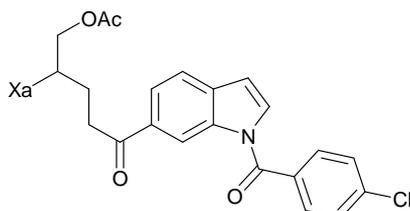
Xanthates

**VI.11** p 300**VI.3** p 300**VI.6** p 301**VI.9** p 302**VI.18** p 303**VI.19** p 303**VI.21** p 304**VI.22** p 305

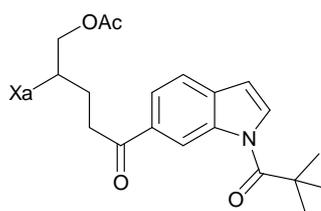
Transfert de xanthates



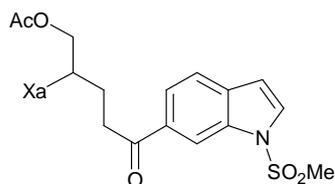
VI.23 p 306



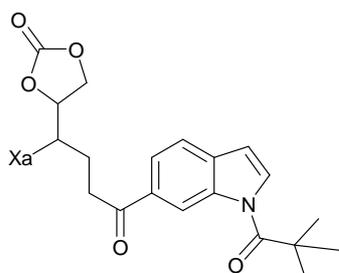
VI.30 p 307



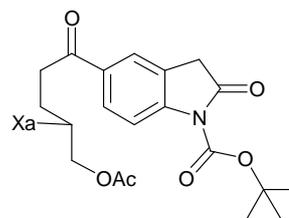
VI.24 p 308



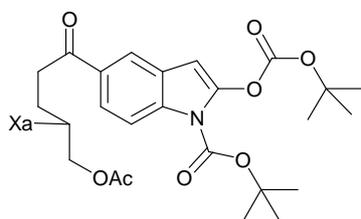
VI.33 p 309



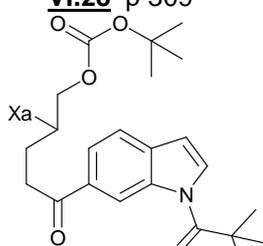
VI.28 p 309



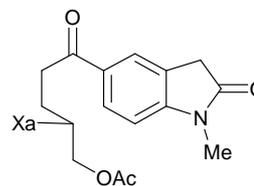
VI.37 p 310



VI.39 p 311

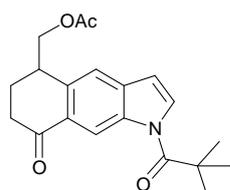


VI.26 p 312

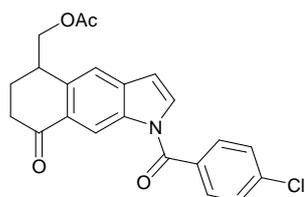


VI.35 p 313

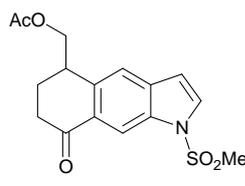
Addition sur un noyau aromatique



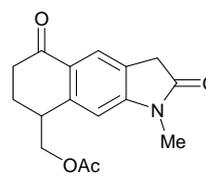
VI.25 p 314



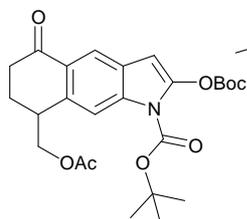
VI.31 p 314



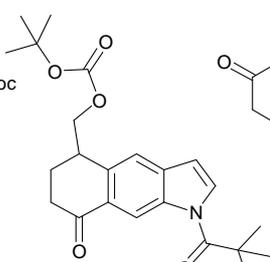
VI.33 p 315



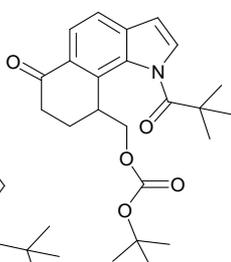
VI.36 p 316



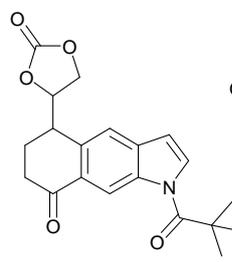
VI.40 p 317



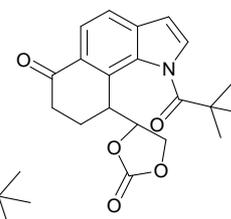
VI.27 p 317



VI.27' p 318

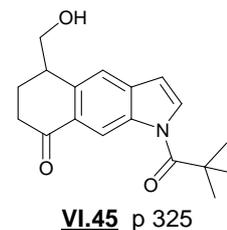
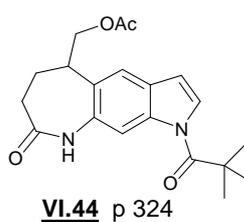
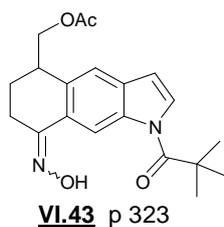
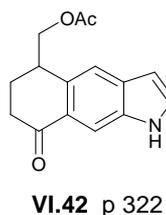
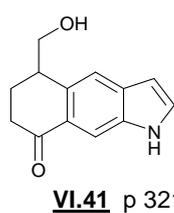


VI.29 p 319

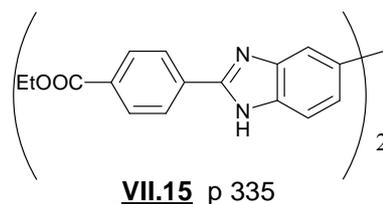
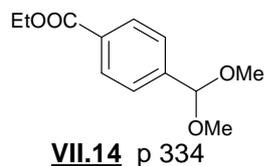
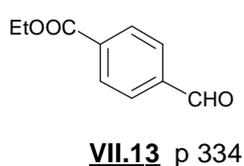
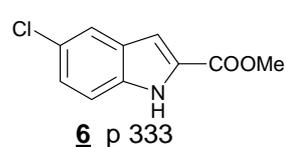
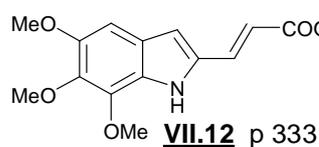
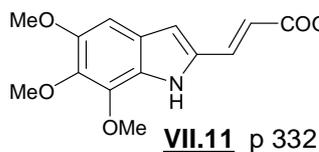
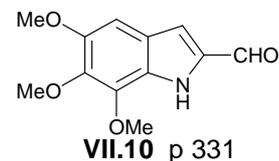
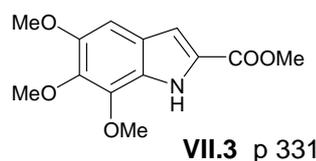
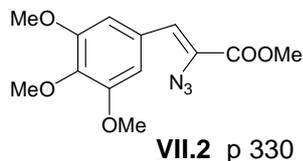
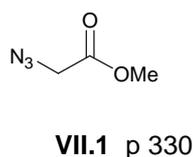
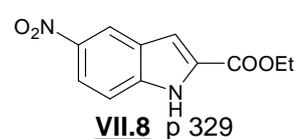
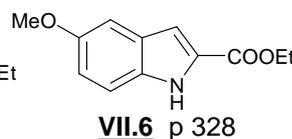
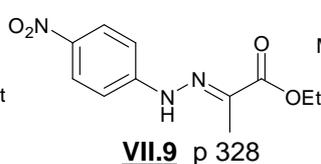
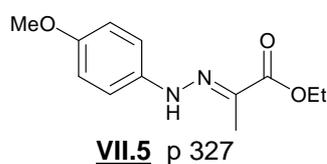


VI.34 p 320

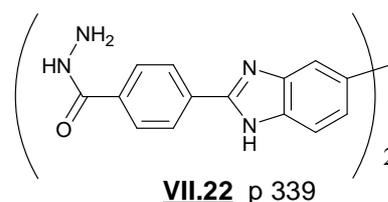
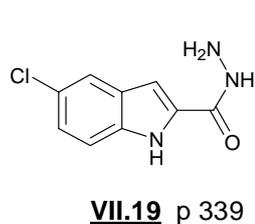
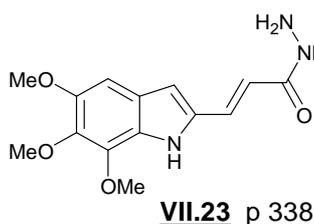
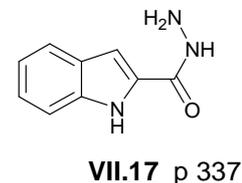
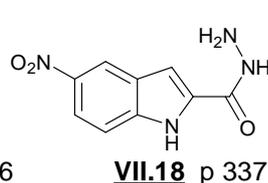
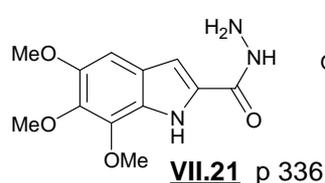
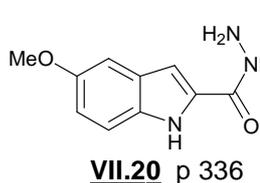
Aménagement fonctionnel de noyaux alkylants



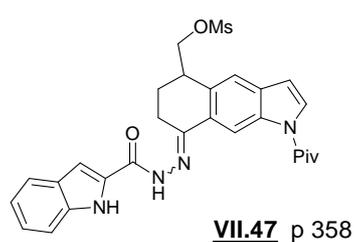
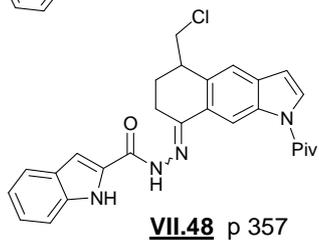
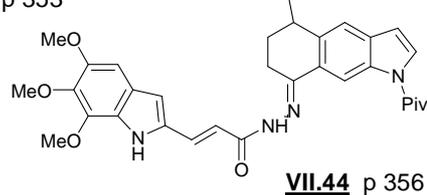
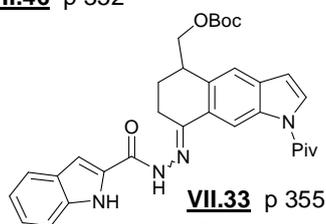
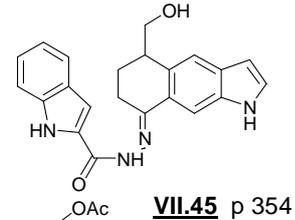
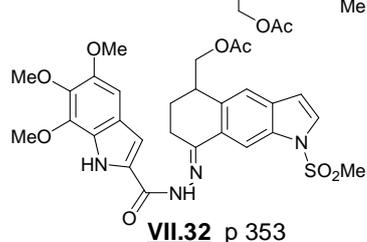
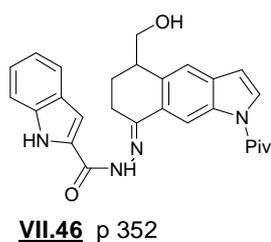
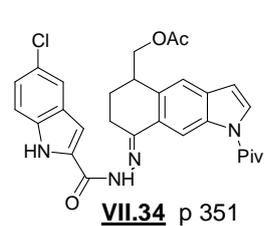
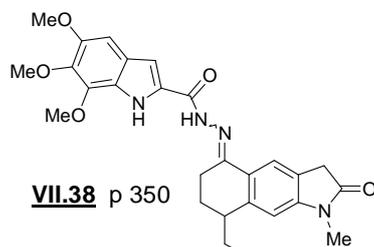
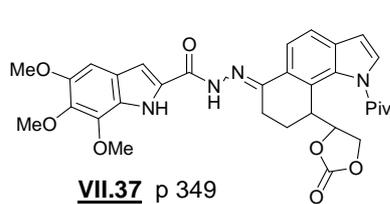
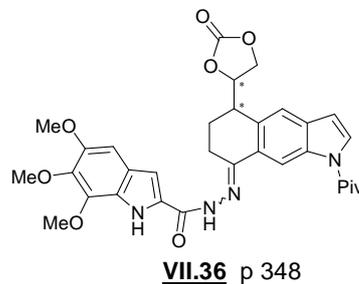
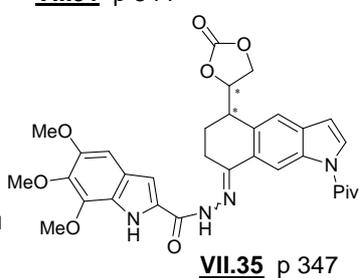
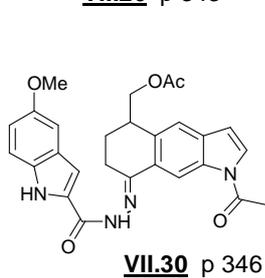
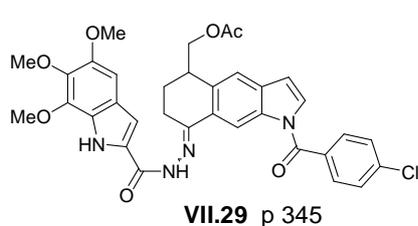
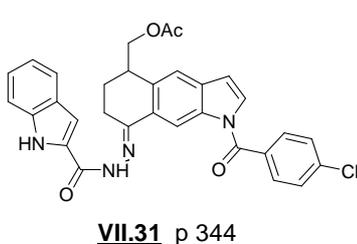
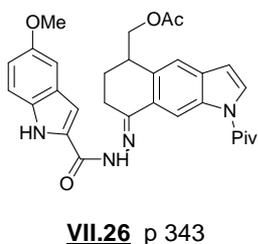
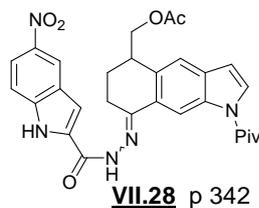
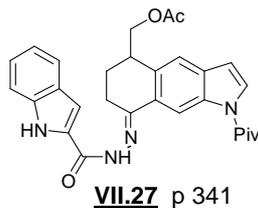
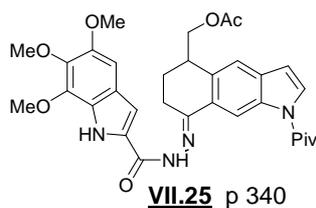
Formation des esters d'indoles



Les hydrazides



Analogues des duocarmycines



Cyclisations radicalaires 5-endo induites par le Nickel

I. Formation des énammides :

Modes opératoires pour la formation des énammides:

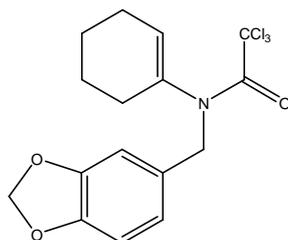
Méthode A : Dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, une solution équimolaire de cétone (20 mmol, 1 éq.) et d'amide primaire (20 mmol, 1 éq.) dans 20 mL de toluène est chauffée à reflux pendant environ trois heures. La réaction de formation de l'imine est terminée lorsque toute l'eau dégagée a été entraînée par azéotropie avec le toluène.

Après évaporation du solvant, le résidu est dilué dans 50 mL de toluène puis refroidi à 0°C. De la triéthylamine (24 mmol, 1.2 éq.), puis le chlorure d'acide (22 mmol, 1.1 éq.) sont ensuite ajoutés au goutte à goutte au mélange placé sous atmosphère inerte. Après trois heures de réaction à température ambiante, une solution saturée en bicarbonate de sodium est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié soit par cristallisation, soit par chromatographie sur gel de silice.

Méthode B : A une solution de cétone (40 mmol) et d'amine primaire (40 mmol) dans 111 mL de chloroforme, à -40°C, sous atmosphère inerte, est ajouté lentement du tétrachlorure de titane (20 mmol). Après trois jours de réaction à température ambiante, les sels de d'oxyde de titane sont filtrés sur Célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est repris dans de l'éther. Le mélange est de nouveau filtré sur Célite. L'évaporation du solvant permet l'obtention de l'imine sous forme d'huile.

De la triéthylamine (1.2 éq.) puis le chlorure d'acide (1.1 éq.) sont ajoutés au goutte à goutte à une solution d'imine (15.45 mmol, 1 éq.), à 0°C, sous atmosphère inerte. Après trois heures de réaction, une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2,2,2-trichloro-N-(benzo[1,3]dioxol-5ylmethyl)-N-cyclohex-1-enyl-acetamide



II.42

C₁₆H₁₆Cl₃NO₃

M= 376,66g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode A

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

Produit : Huile jaune

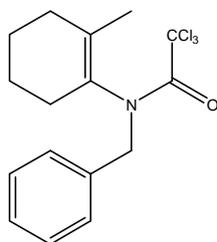
Rdt : 59%

RMN ¹H (CDCl₃) 250M Hz 0.80-2.00 (m, 8H, CH₂), 4.13 (m, 1H, CHHN), 4.97 (m, 1H, CHHN), 5.59 (m, 1H, C=CH), 5.95 (s, 2H, CH₂O₂), 6.70-6.80 (m, 3H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 200M Hz 21.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 24.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 53.1 (CH₂N), 93.3 (CCl₃), 101.1 (CH₂O₂), 108.0 (CH arom.), 109.4 (CH arom.), 122.6 (CH arom.), 130.0 (CH=), 131.6 (Cq), 135.9 (=C-N), 147.2 (OCq), 147.7 (OCq), 160.5 (CO)

IR (cm⁻¹) 2930, 1664 (C=O), 1440, 1445, 1249

2,2,2-trichloro-N-benzyl-N-(2-methyl-cyclohex-1-enyl)-acetamide



II.48

C₁₆H₁₈Cl₃NO

M= 346,68g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode A

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

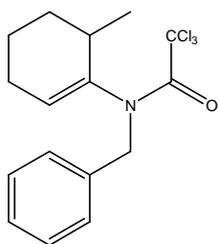
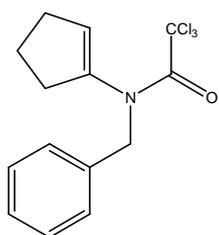
Produit : Huile jaune

Rdt : 70%

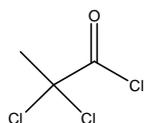
RMN ¹H (CDCl₃) 250M Hz 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.38-2.06 (m, 8H, CH₂), 4.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H, NCHH), 4.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H, NCHH), 7.26-7.35 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz 20.3 (CH₃), 22.1 (CH₂), 22.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 55.1 (NCH₂), 93.3 (Cq), 127.8 (CH arom.), 128.2 (2 CH arom.), 129.4 (2 CH arom.), 135.0 (C=C), 136.2 (C=C), 161.0 (CO)

IR (cm⁻¹) 2934, 1675 (CO), 1456, 1384

2,2,2-trichloro-N-benzyl-N-(6-methyl-cyclohex-1-enyl)-acetamide**II.47**C₁₆H₁₈Cl₃NOM= 346,68g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Méthode A**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)**Produit :** Huile jaune**Rdt :** 28%**RMN ¹H (CDCl₃) 250M Hz** 1.27 (m, 3H, CH₃), 1.38-2.06 (m, 6H, CH₂), 2.29 (m, 1H, CH), 4.59-4.77 (m, 2H, NCH₂), 5.49 (m, 1H, CH), 7.26-7.35 (m, 5H, CH arom.)**2,2,2-trichloro-N-benzyl-N-cyclopent-1-enyl-acetamide****II.52**C₁₄H₁₄Cl₃NOM= 318,63g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Méthode A**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)**Produit :** Huile jaune**Rdt :** 52%**RMN ¹H (CDCl₃) 200M Hz** 1.82-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.22 (m, 2H, CH₂), 2.43 (m, 2H, CH₂), 4.66 (s, 2H, NCH₂), 5.58 (s, 1H, CH=), 7.24-7.26 (m, 5H, CH arom.)**RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz** 21.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 52.6 (NCH₂), 92.8 (CCl₃), 126.8 (Cq), 127.3 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 131.4 (CH arom.), 135.8 (CH arom.), 139.9 (Cq), 160.2 (C=O)**IR (cm⁻¹)** 2936, 2854, 1673 (CO), 1561, 1495, 1446, 1395, 1354, 1324, 1248

2,2-dichloropropyl chloride

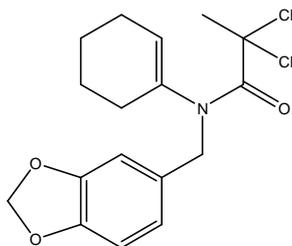


Mode opératoire : A une solution d'acide 2,2-dichloropropyle (20 mmol, 1 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane, à 0°C, sous atmosphère inerte, est lentement additionné du chlorure d'oxalyle (1.1 éq.) et une goutte de DMF. Le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante, jusqu'à la disparition du dégagement gazeux. La solution est concentrée à froid car le chlorure d'acide est très volatile.

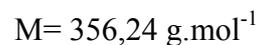
Purification : Le produit est utilisé sans purification.

Produit : Huile transparente

2,2-dichloro-2-méthyl-N-(benzo[1,3]dioxol-5ylméthyl)-N-cyclohex-1-enyl-acétamide



II.62



Mode opératoire : Méthode A

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

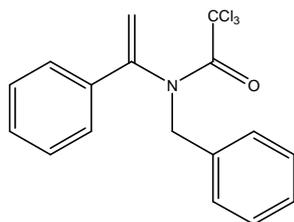
Produit : Huile jaune

Rdt : 40%

RMN ¹H (CDCl₃) 300M Hz 1.20-1.60 (m, 4H, CH₂), 2.00-2.20 (m, 4H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 4.06 (m, 1H, NCHH), 4.93 (m, 1H, NCHH), 5.64 (m, 1H, =CH), 5.84 (s, 2H, CH₂O₂), 6.60-6.80 (m, 3H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 200M Hz 20.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 24.2 (CH₂), 27.5 (CH₂), 36.8 (CH₃), 51.3 (CH₂N), 80.4 (CCl₂), 100.6 (CH₂O₂), 107.4 (CH arom.), 108.7 (CH arom.), 121.8 (CH arom.), 130.4 (CH=), 135.7 (Cq), 146.6 (Cq), 147.2 (2 Cq-O), 164.6 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2397, 1863, 1642 (CO), 1489, 1424, 1373, 1239, 1121

2,2,2-trichloro-N-benzyl-N-1(1-phenylvinyl)-acetamide**II.57**C₁₇H₁₄Cl₃NOM= 354,66g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Méthode B
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)
Produit :	Huile jaune
Rdt :	6%
RMN ¹H (CDCl₃) 250M Hz	5.10 (m, 2H, NCH ₂), 5.80 (m, 2H, CH ₂ =), 7.20-7.50 (m, 10H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz	53.9 (NCH ₂), 92.9 (CCl ₃), 116.8 (CH ₂ =), 126.4-129.4 (CH arom.), 134.33, 134.7, 135.8, 142.0, 144.0 (Cq), 161.9 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2956, 2926, 1681 (CO), 1630, 1388, 1270, 1231, 1126, 1079

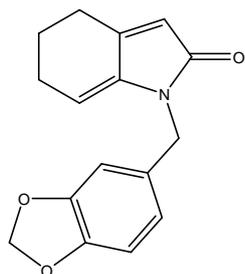
II. Cyclisations 5-endo :**Méthodes générales pour les cyclisations 5-endo induites par le Nickel:**

Méthode A : Une solution d'énamide (1 mmol), de nickel en poudre (30 éq.) et d'acide acétique (20 éq.), dans 12 mL de *t*-butanol, est chauffée à reflux pendant plusieurs heures. De retour à température ambiante, le mélange est filtré sur Célite, neutralisé avec une solution saturée en bicarbonate de sodium puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Méthode B : Une solution d'énamide (1 mmol), de nickel en poudre (30 éq.), d'acide acétique (20 éq.) et d'acétate de sodium (3 éq.), dans 12 mL d'isopropanol, est chauffée à reflux pendant plusieurs heures, sous atmosphère inerte. De retour à température ambiante, le mélange subit le même traitement que précédemment.

Méthode C : Une solution d'énamide (1 mmol), de nickel en poudre (30 éq.), d'acide acétique (20 éq.) et d'acétate de cuivre (II) (y éq.), dans 12 mL de *t*-butanol, est chauffée à reflux pendant plusieurs heures. De retour à température ambiante, le mélange subit le même traitement que précédemment.

N-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydroindol-2-one



II.44

C₁₆H₁₅NO₃

M= 269,30g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode A, Méthode B

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

Produit : Huile jaune

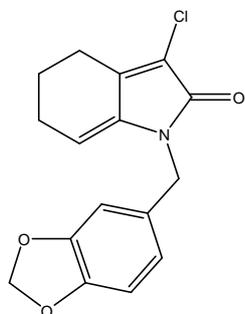
Rdt : 50% (A), 48% (B)

RMN ¹H (CDCl₃) 1.80 (m, 2H, CH₂), 2.30 (m, 2H, CH₂), 2.62 (m, 2H, CH₂), 4.65 (s, 2H, NCH₂), 5.54 (m, 1H, CH=), 5.78 (s, 1H, C=CH-CO), 5.91 (s, 2H, CH₂O₂), 6.70 (m, 2H, CH arom.), 7.27 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 23.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 24.4 (CH₂), 42.4 (NCH₂), 101.1 (CH₂O₂), 107.9 (CH arom.), 108.2 (CH arom.), 110.9 (CH arom.), 115.5, 120.4 (CH=), 131.6, 139.6, 146.7, 147.7, 147.9 (Cq), 170.3 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2923, 1848, 1678 (C=O), 1455, 1377

N-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-chloro-1,4,5,6-tetrahydroindol-2-one



II.43

C₁₆H₁₄ClNO₃

M= 303,74g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode C

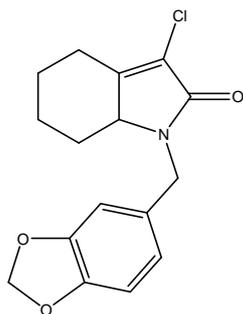
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

Produit : Huile jaune

Rdt : 48% (60%)

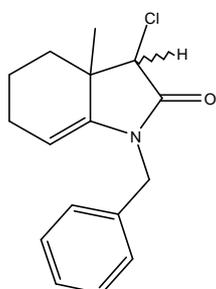
RMN ¹H (CDCl₃) 1.80 (m, 2H, CH₂), 2.30 (m, 2H, CH₂C=C), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂C=CCl), 4.69 (s, 2H, NCH₂), 5.62 (m, 1H, CH=), 5.92 (s, 2H, CH₂O₂), 6.70 (m, 3H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 22.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 24.4 (CH₂), 43.3 (NCH₂), 101.1 (CH₂O₂), 107.9 (CH arom.), 108.3 (CH arom.), 120.6 (CH arom.), 111.7 (CH=), 131.0, 137.1, 140.0, 147.0, 148.0 (Cq), 164.7 (C=O)

N-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-chloro-1,4,5,6,7-pentahydroindol-2-one**II.46**C₁₆H₁₆ClNO₃M= 305,76g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Méthode A**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)**Produit :** Huile jaune**Rdt :** 20%

RMN ¹H (CDCl₃) 300M Hz 0.90-1.00 (m, 2H, CH₂), 1.20-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.90-2.00 (m, 2H, CH₂), 2.20-2.30 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.90 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.60 (m, 1H, NCH), 4.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 4.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H, NCHH), 5.90-6.70 (m, 3H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz 23.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 44.3 (CH₂), 59.5 (NCH₂), 101.0 (CH₂O₂), 108.2 (CH arom.), 108.2 (CH arom.), 108.4 (CH arom.), 165.9 (C=O)

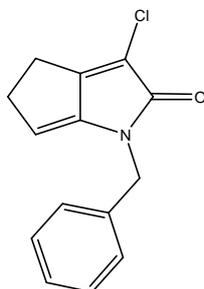
N-benzyl-3-chloro-3a-methyl-3,4,5,6-tetrahydroindol-2-one**II.49**C₁₆H₁₈ClNOM= 275,77g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Méthode C (1 éq. d'acétate de cuivre (II))**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)**Produit :** Huile jaune**Rdt :** 39%

RMN ¹H (CDCl₃) 300M Hz 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.60-2.20 (m, 6H, CH₂), 4.40 (s, 1H, CHCl), 4.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H, NCHH isomère majoritaire), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H, NCHH isomère minoritaire), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H, NCHH isomère minoritaire), 4.80 (d, J = 15.2 Hz, 1H, NCHH isomère majoritaire), 5.80 (m, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz 18.0 (CH₃), 20.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 42.1 (Cq), 44.2 (NCH₂), 67.2 (CHCl), 100.9 (C=CH), 127.6 (2 CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 133.9 (CH arom.), 135.7 (Cq), 140.9 (Cq), 168.8 (CO)

IR (cm⁻¹) 2935, 1733 (CO), 1688 (C=C), 1455, 1406, 1316

1-benzyl-3-chloro-4,5-dihydro-1H-cyclopenta[b]pyrrol-2-one



II.53

C₁₄H₁₂ClNO

M= 245,70g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode C (1 éq. d'acétate de cuivre (II))

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

Produit : Huile jaune

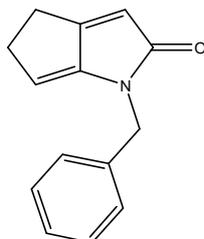
Rdt : 39%

RMN ¹H (CDCl₃) 200M Hz 0.82-0.91(m, 2H, CH₂), 2.71-2.82 (m, 2H, CH₂), 4.82 (s, 2H, NCH₂), 5.47 (m, 1H, CH=), 7.26-7.31 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 200M Hz 23.2 (CH₂), 34.6 (CH₂), 45.2 (NCH₂), 112.7 (C=C), 114.7 (Cq), 127.6 (2 CH arom.), 127.7 (2 CH arom.), 128.6 (CH arom.), 136.5 (Cq), 143.2, 153.7 (Cq), 169.2 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3403, 2922, 1707 (C=O), 1650, 1496, 1326, 1285, 1128

1-benzyl-4,5-dihydro-1H-cyclopenta[b]pyrrol-2-one



II.54

C₁₄H₁₃NO

M= 211,26g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode B

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

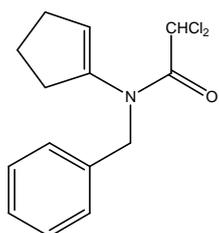
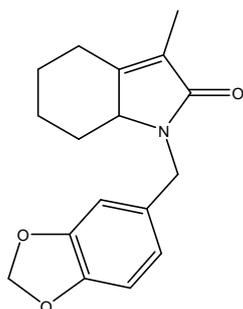
Produit : Huile jaune

Rdt : 20%

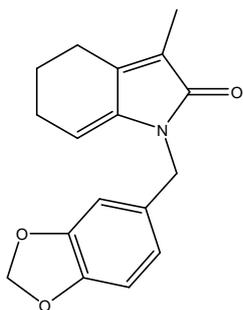
RMN ¹H (CDCl₃) 200M Hz 2.70-2.80 (m, 4H, CH₂), 4.78 (s, 2H, NCH₂), 5.42 (m, 1H, CH=), 5.70 (s, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 200M Hz 23.8 (CH₂), 34.9 (CH₂), 44.3 (NCH₂), 109.2 (CH=), 113.3 (CH=), 127.4 (2 CH arom.), 127.6 (2 CH arom.), 128.5 (CH arom.), 135.0, 146.8, 161.8 (Cq), 175.0 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3412, 2925, 1709 (C=O), 1496, 1434, 1402, 1353

2,2-dichloro-N-benzyl-N-cyclopent-1-enyl-acetamide**II.56**C₁₄H₁₅Cl₂NOM= 284,18g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Méthode B**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)**Produit :** Huile jaune**Rdt :** 30%**RMN ¹H (CDCl₃) 300M Hz** 1.93 (m, 2H, CH₂), 2.30-2.40 (m, 4H, CH₂), 4.66 (m, 2H, NCH₂), 5.56 (s, 1H, CHCl₂), 6.45 (m, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)**N-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-methyl-1,4,5,6,7-pentahydroindol-2-one****II.63**C₁₇H₁₉NO₃M= 285,34g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Méthode B**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)**Produit :** Huile jaune**Rdt :** 75%**RMN ¹H (CDCl₃) 300M Hz** 0.86-0.99 (m, 4H, CH₂), 1.18-1.37 (m, 2H, CH₂), 1.82 (s, 3H, CH₃), 1.91-2.77 (m, 2H, CH₂), 3.47 (m, 1H, CH), 4.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H, NCHH), 4.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H, NCHH), 5.92 (s, 2H, CH₂O₂), 6.60-6.70 (m, 3H, CH arom.)**RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz** 8.5 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 17.2 (CH₂), 33.1 (CH₂), 43.7 (NCH₂), 59.9 (NCH), 101.1 (CH₂O₂), 108.2 (CH arom.), 108.6 (CH arom.), 121.1 (CH arom.), 124.5 (Cq), 132.2 (Cq), 146.9 (Cq), 147.9 (Cq), 153.0 (Cq), 172.0 (C=O)

N-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-methyl-1,4,5,6-tetrahydroindol-2-one



II.64

C₁₇H₁₇NO₃

M= 283,32g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode C (1 éq. d'acétate de cuivre (II))

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

Produit : Huile jaune

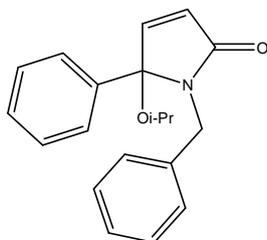
Rdt : 56%

RMN ¹H (CDCl₃) 300M Hz 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.16 (m, 2H, CH₂), 2.42 (m, 2H, CH₂), 4.55 (s, 2H, NCH₂), 5.36 (m, 1H, CH=), 5.80 (s, 2H, CH₂O₂), 6.60 (m, 3H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 300M Hz 8.3 (CH₃), 22.4 (CH₂), 23.2 (CH₂), 24.2 (CH₂), 42.50 (NCH₂), 100.9 (CH₂O₂), 107.8 (CH arom.), 108.0 (CH arom.), 108.5 (CH arom.), 120.3 (Cq), 123.0 (Cq), 131.8 (Cq), 138.8 (Cq), 140.1 (Cq), 146.6 (Cq), 147.8 (Cq), 170.9 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3366, 2921, 2243, 2039, 1853, 1694 (CO), 1243, 1037

1-benzyl-5-isopropoxy-5-phenyl-1,5-dihydropyrrol-2-one



II.58

C₂₀H₂₁NO₂

M= 307,39g.mol⁻¹

Mode opératoire : Méthode B

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)

Produit : Huile jaune

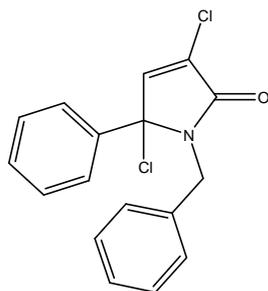
Rdt : 38%

RMN ¹H (CDCl₃) 250M Hz 1.00 (m, 6H, C(CH₃)₂), 3.60 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 4.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H, CH=), 7.00-7.30 (m, 11H, CH= et CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 250M Hz 22.9 (CH₃), 24.7 (CH₃), 43.0 (NCH₂), 65.9 (CH), 96.3 (Cq-OiPr), 126.0-128.8 (CH arom.), 136.6 (Cq), 137.8 (Cq), 149.8 (CH=), 170.9 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3398, 2973, 1705 (C=O), 1600, 1390

1-benzyl-5-chloro-5-phenyl-1,5-dihydropyrrol-2-one



II.61

C₁₇H₁₃Cl₂NO

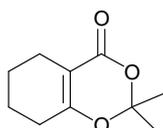
M= 318,20 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Méthode C (1 éq. d'acétate de cuivre (II))
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Heptane 5/95)
Produit :	Huile jaune
Rdt :	21%
RMN ¹H (CDCl₃) 200M Hz	4.04 (d, J = 15.0 Hz, 1H, NCHH), 4.48 (d, J=15.0 Hz, 1H, NCHH), 6.73 (s, 1H, CH=), 7.06 (m, 5H, CH arom.), 7.22 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃) 200M Hz	43.7 (NCH ₂), 90.7 (Cq), 126.1-129.5 (CH arom.), 135.5 (Cq), 137.1 (ClC=), 143.3 (CH=), 164.9 (C=O)
IR (cm⁻¹)	3324, 2923, 2854, 1678 (C=O), 1463, 1378

Cyclisations 5-*endo* induites par des xanthates

I. Précurseurs

2,2-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[1,3]dioxin-4-one¹⁶¹

**III.45**C₁₀H₁₄O₃M= 182,22 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution du céto-acide (1 g, 7.0 mmol, 1 équ.) dans 2 mL d'acétone (28 mmol, 4 équ.) et 1.3 mL d'anhydride acétique (14.0 mmol, 2 équ.), à 0°C sous atmosphère inerte, est ajouté, goutte à goutte, l'acide sulfurique concentré (75 mL, 1.4 mmol, 0.2 équ.). Le mélange est agité 3h à 0°C puis 12h au réfrigérateur. 17 mL de bicarbonate de sodium (10% aqueux), sont ensuite ajoutés. Après 30 minutes à température ambiante, le mélange est placé au congélateur pour favoriser la formation de cristaux.

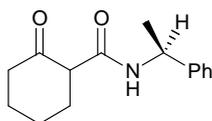
Purification : Filtration des cristaux. Lavage à l'eau.

Produit : Cristaux blancs (m = 1.17 g)

Rdt : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.67 (s, 6H, CH₃), 1.72 (m, 4H, CH₂), 2.19 (m, 2H, CH₂C=), 2.30 (m, 2H, CH₂C=)

2-Oxo-cyclohexancarboxylic acid ((R)-1-phenyl-ethyl)-amide

**III.46**C₁₅H₁₉NO₂M= 245,32 g.mol⁻¹

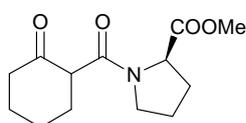
Mode opératoire : Le composé **III.45** (300 mg, 1.6 mmol, 1 équ.) et la (L)-1-phényléthylamine (0.4 mL, 3.3 mmol, 2 équ.) sont chauffés au reflux du xylène (1.6 mL) pendant 4h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 10 / 90)

¹⁶¹ Sato, M., Ogasawara, H., Oi, K., Kato, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 6, 1896-1901.

Produit :	Huile incolore (m = 356 mg)
Rdt :	89% (deux isomères rapport 2 / 1)
RMN ¹H (CDCl₃)	1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH ₃), [1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH ₃)], 1.68 (m, 2H, CH ₂), 1.95 (m, 2H, CH ₂), 2.08 (m, 1H, CHH), 2.24 (m, 1H, CHH), 2.36 (m, 2H, CH ₂), 3.12 (m, 1H, COCHCO), 5.17 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHCH ₃), [5.16 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHCH ₃)], 5.64 (s, 1H, NH), 7.23-7.45 (m, 5H, CH arom.)
IR (cm⁻¹)	3336, 2940, 2867, 1708 (C=O), 1687 (C=O), 1663, 1639, 1512, 1449, 1385, 1325, 1220, 1124, 1066, 1023
SM (IC, NH₃)	246 (MH ⁺), 263 (MNH ₄ ⁺)

(R)-1-(2-Oxo-cyclohexanecarbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester



III.47

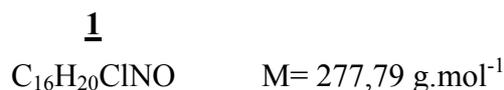
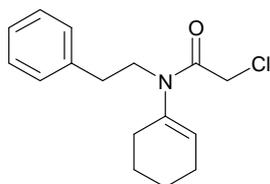
C₁₃H₁₉NO₄

M = 253,29 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Le composé <u>III.45</u> (200 mg, 1.1 mmol, 1 éq.) et la (R)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (400 mg, 2.8 mmol, 2.6 éq.) sont chauffés au reflux du xylène (1 mL) pendant 24h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50 / 50)
Produit :	Huile incolore (m = 61 mg)
Rdt :	22% (30% de rendement corrigé)
RMN ¹H (CDCl₃)	1.55-2.41 (m, 10H, CH ₂), 2.56 (m, 1H, COCHCO), 3.22-3.63 (m, 4H, CH ₂), 3.69 (s, 3H, OCH ₃), 4.53 (m, 1H, CHCOO)
Isomère majoritaire	
SM (IC, NH₃)	254 (MH ⁺)

II. Les Chloro-acétamides

Méthode générale : Dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, un mélange équimolaire de cétone (1 mmol) et d'amine (1 mmol) dans du toluène (0.4 mL) est porté à reflux pendant plusieurs heures pour former l'imine. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué dans du toluène (0.6 mL) puis refroidi à 0°C sous atmosphère inerte. Le chlorure d'acide (1.1 éq.) est ensuite additionné goutte à goutte. Le mélange est agité pendant une heure à température ambiante puis refroidi à 0°C pour l'addition goutte à goutte de la triéthylamine (2 éq.). Après deux heures d'agitation à température ambiante, le mélange est versé sur une solution de bicarbonate de sodium saturée (0.8 mL) puis extrait à l'éther. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice ou bien directement utilisé pour l'étape suivante.

2-Chloro-N-cyclohex-1-enyl-N-phenethyl-acetamide

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cyclohexanone (5.2 mL, 50 mmol), Phénéthylamine (6.3 mL, 50 mmol), Toluène (20 mL), Chlorure de chloroacétyle (4.4 mL, 55 mmol), Triéthylamine (13.9 mL, 100 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (30 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 15 / 85)

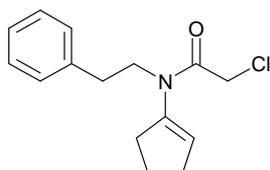
Produit : Huile jaune (m = 9.15 g)

Rdt : 66%

RMN 1H ($CDCl_3$) 1.61 (m, 2H, $\underline{CH_2}$), 1.73 (m, 2H, $\underline{CH_2}$), 2.11 (m, 4H, $\underline{CH_2}$), 2.87 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, $\underline{CH_2Ph}$), 3.62 (m, 2H, $\underline{CH_2N}$), 4.09 (s, 2H, $\underline{CH_2Cl}$), 5.60 (t, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{CH=}$), 7.19-7.31 (m, 5H, \underline{CH} arom.)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) 21.4 ($\underline{CH_2}$), 22.7 ($\underline{CH_2}$), 24.9 ($\underline{CH_2}$), 27.7 ($\underline{CH_2}$), 33.9 ($\underline{CH_2}$), 41.9 ($\underline{CH_2N}$), 47.8 ($\underline{CH_2Cl}$), 126.4 (\underline{CH} arom.), 128.5 (2 \underline{CH} arom.), 128.6 (2 \underline{CH} arom.), 128.9 ($\underline{C=CH}$), 138.0 (\underline{Cq} arom.), 138.8 ($\underline{C=C}$), 165 ($\underline{N-C=O}$)

IR (cm^{-1}) 3397, 2934, 1654 ($\underline{C=O}$), 1497, 1405

2-Chloro-N-cyclopent-1-enyl-N-phenethyl-acetamide

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cyclopentanone (1.8 mL, 20 mmol), Phénéthylamine (2.5 mL, 20 mmol), Toluène (8 mL), Chlorure de chloroacétyle (1.7 mL, 22 mmol), Triéthylamine (5.6 mL, 40 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (17 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

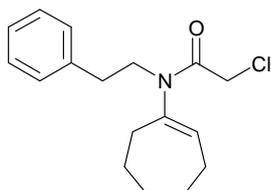
Produit : Huile brune (m = 2.99 g)

Rdt : 57%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.35-2.42 (m, 4H, CH₂), 2.86 (t, J=7.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.66 (t, J=7.8 Hz, 2H, CH₂N), 4.11 (s, 2H, CH₂-C=O), 5.55 (m, 1H, CH=), 7.20-7.31 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 22.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 32.4 (CH₂Cq), 34.1 (CH₂Ph), 41.9 (CH₂N), 47.9 (CH₂Cl), 126.6 (CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 129.0 (2 CH arom.), 131.4 (C=CH), 138.8 (Cq), 142.2 (C=CH), 165.9 (C=O)

2-Chloro-N-cyclohept-1-enyl-N-phenethyl-acetamide



III.20

C₁₇H₂₂ClNO

M= 291,82 g.mol⁻¹

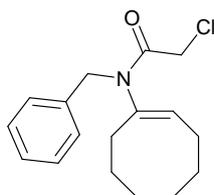
Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cycloheptanone (3.2 mL, 26.7 mmol), Phénéthylamine (3.4 mL, 26.7 mmol), Toluène (15 mL), Chlorure de chloroacétyle (2.3 mL, 29.4 mmol), Triéthylamine (7.4 mL, 53.4 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (23 mL).

Produit : Huile jaune utilisée sans purification dans l'étape suivante (m = 8.19 g)

RMN ¹H (CDCl₃) 1.38-1.98 (m, 6H, CH₂), 2.11(m, 2H, CH₂CH=), 2.19-2.39 (m, 2H, CH₂), 2.86 (m, 4H, CH₂N et CH₂Ph), 4.14 (s, 2H, CH₂Cl), 5.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CH=), 7.11-7.50 (m, 5H, CH arom.)

N-Benzyl-2-chloro-N-((E)-cyclooct-1-enyl)-acetamide



III.22

C₁₇H₂₂ClNO

M= 291,82 g.mol⁻¹

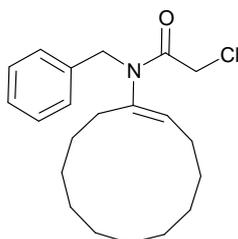
Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cyclooctanone (2 g, 15.8 mmol), Benzylamine (1.7 mL, 15.8 mmol), Toluène (18 mL), Chlorure de chloroacétyle (1.4 mL, 17.4 mmol), Triéthylamine (4.4 mL, 31.7 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (14 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile jaune (m = 1.77 g)

Rdt :	38%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.24-1.50 (m, 6H, CH ₂), 1.54-1.59 (m, 2H, CH ₂), 2.00-2.06 (m, 2H, CH ₂), 2.31 (m, 2H, CH ₂ CH=), 4.17 (s, 2H, CH ₂ Cl), 4.68 (m, 2H, CH ₂ N), 5.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H, CH=), 7.19-7.28 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	25.7 (CH ₂), 25.8 (CH ₂), 26.2 (CH ₂), 29.2 (CH ₂), 29.8 (CH ₂), 30.8 (CH ₂), 42.0 (CH ₂ Cl), 50.6 (CH ₂ Ph), 127.3 (CH=), 128.3 (2 CH arom.), 128.4 (2 CH arom.), 131.7 (CH arom.), 137.2 (Cq arom.), 139.5 (C=), 166.2 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2925, 1651 (C=O), 1590

N-Benzyl-2-chloro-N-((E)-cyclododec-1-enyl)-acetamide**III.24**C₂₁H₃₀ClNOM= 347,92 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

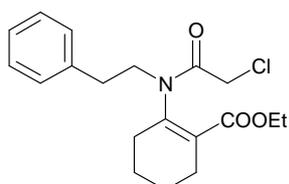
Cyclododécanone (1.5 g, 8.2 mmol), Benzylamine (0.9 mL, 8.2 mmol), Toluène (4.6 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.7 mL, 9.0 mmol), Triéthylamine (2.3 mL, 16.5 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (7 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile jaune (m = 2.17g)

Rdt : 76%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.18-1.63 (m, 10H, CH₂), 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.91 (m, 2H, CH₂), 2.19 (m, 2H, CH₂), 2.48 (m, 4H, CH₂), 4.09 (s, 2H, CH₂Cl), 4.20 (m, 2H, CH₂Ph), 5.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CH=), 7.11-7.45 (m, 5H, CH arom.)

2-[(2-Chloro-acetyl)-phenethyl-amino]-cyclohex-1-enecarboxylic acid ethyl ester**III.38**C₁₉H₂₄ClNO₃M= 349,85g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

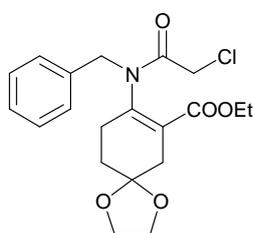
2-Oxo-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester (2.5 mL, 14.7 mmol),

Phénéthylamine (1.8 mL, 14.7 mmol), Toluène (5.9 mL), Chlorure de chloroacétyle (1.3 mL, 16.2 mmol), Triéthylamine (4.1 mL, 29.4 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (13 mL).

Produit : Huile jaune utilisée sans purification dans l'étape suivante (m = 6.24 g)

RMN ¹H (CDCl₃) 1.28 (t, J= 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.53-1.81 (m, 4H, CH₂), 2.09-2.22 (m, 2H, CH₂), 2.26-2.58 (m, 2H, CH₂), 2.70-2.90 (m, 1H, CHHPh), 2.91-2.99 (m, 1H, CHHPh), 3.54-3.64 (m, 2H, CH₂N), 4.06 (s, 2H, CH₂Cl), 4.09-4.18 (m, 2H, CH₂O), 7.02-7.46 (m, 5H, CH arom.)

8-[Benzyl-(2-chloro-acetyl)-amino]-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-ene-7-carboxylic acid ethyl ester



III.41

C₂₀H₂₄ClNO₅

M= 393,86 g.mol⁻¹

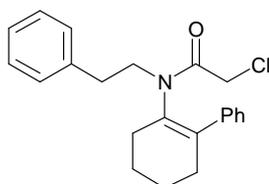
Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

8-Oxo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid ethyl ester (2 g, 8.8 mmol), Benzylamine (1.0 mL, 8.8 mmol), Toluène (10 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.8 mL, 9.6 mmol), Triéthylamine (2.5 mL, 17.5 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (7.4 mL).

Produit : Huile brune utilisée sans purification dans l'étape suivante (m = 3.55 g)

RMN ¹H (CDCl₃) 1.19 (t, J= 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.71-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.38-2.64 (m, 4H, CH₂), 3.79-3.95 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.97-4.00 (m, 4H, OCH₂-CH₂O), 4.11 (s, 2H, CH₂Cl), 4.61 (s, 2H, CH₂Ph), 7.11-7.42 (m, 5H, CH arom.)

2-Chloro-N-phenethyl-N-(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-acetamide



III.51

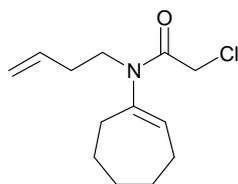
C₂₂H₂₄ClNO

M= 353,88 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 4 heures de reflux pour la formation de l'imine.

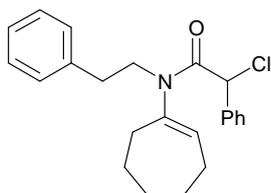
2-Phénylcyclohexanone (1 g, 5.7 mmol), Phénéthylamine (0.7 mL, 5.7 mmol), Toluène (2.2 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.5 mL,

	6.3 mmol), Triéthylamine (1.6 mL, 11.5 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (3.4 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)
Produit :	Huile jaune (m = 0.93 g)
Rdt :	46%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.79 (m, 4H, CH ₂), 2.18 (m, 1H, CHH), 2.26 (m, 2H, CH ₂), 2.51 (m, 1H, CHH), 2.86 (m, 1H, CHHPh), 2.98 (m, 1H, CHHN), 3.06 (m, 1H, CHHPh), 3.80 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CHHCl), 3.89 (m, 1H, CHHN), 4.11 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CHHCl), 7.09 (m, 1H, CH arom.), 7.11 (m, 1H, CH arom.), 7.23-7.41 (m, 8H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	22.3 (CH ₂), 22.8 (CH ₂), 29.9 (CH ₂), 31.3 (CH ₂), 34.3 (CH ₂ Ph), 42.0 (CH ₂ Cl), 52.4 (CH ₂ N), 124.1 (2 CH arom.), 126.8 (2 CH arom.), 128.4 (2 CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 128.8 (CH arom.), 130.6 (CH arom.), 135.0 (Cq), 136.9 (Cq), 139.0 (Cq), 139.9 (Cq), 165.5 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2937, 2862, 1770, 1716, 1658 (CO), 1602, 1495, 1442, 1399, 1350, 1310, 1237, 1154, 1134, 1071, 1030
SM (IC, NH₃)	354 (MH ⁺)

N-But-3-enyl-2-chloro-N-cyclohept-1-enyl-acetamide**III.28**C₁₃H₂₀ClNOM = 241,76 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale, avec 4 heures de reflux pour la formation de l'imine dans du pentane car l'amine est volatile (P _{eb.} : 81°C). Cycloheptanone (1.9 mL, 16 mmol), But-3-enylamine (1.26 g, 17.7 mmol), Pentane (9.5 mL), Chlorure de chloroacétyle (1.4 mL, 17.7 mmol), Triéthylamine (4.9 mL, 35.4 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (13.6 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 0.93 g)
Rdt :	22%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.52-1.84 (m, 6H, CH ₂), 2.12-2.37 (m, 2H, CH ₂), 2.22-2.37 (m, 4H, CH ₂), 3.07 (m, 1H, CHHN), 3.93 (m, 1H, CHHN), 4.10 (s, 2H, CH ₂ CO), 4.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H, CHH=), 5.05 (dd, J = 17.0 et 1.7 Hz, 1H, CHH=), 5.73-5.78 (m, 1H, CH=), 5.79 (t, J = 6.4 Hz, 1H, CH=)

2-Chloro-N-cyclohept-1-enyl-N-phenethyl-2-phenyl-acetamide



III.35

$C_{23}H_{26}ClNO$

$M = 367,91 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 3 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cycloheptanone (2 mL, 16.9 mmol), Phénéthylamine (2.1 mL, 16.9 mmol), Toluène (9.5 mL), Chlorure de chlorophénylacétyle (2.9 mL, 18.6 mmol), Triéthylamine (4.7 mL, 33.9 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (14 mL).

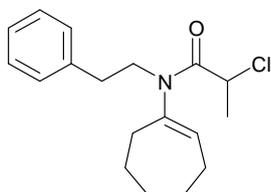
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile jaune ($m = 3.83 \text{ g}$)

Rdt : 61%

RMN 1H ($CDCl_3$) 1.39-1.92 (m, 5H, CH_2), 2.03-2.52 (m, 5H, CH_2), 2.81-3.10 (m, 2H, CH_2Ph), 3.09-3.32 (m, 1H, $CHHN$), 3.99-4.13 (m, 1H, CHN), 5.24 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, $CH=$), 5.88 (s, 1H, $CHCl$), 7.18-7.50 (m, 10H, CH arom.)

2-Chloro-N-cyclohept-1-enyl-N-phenethyl-propionamide



III.32

$C_{18}H_{24}ClNO$

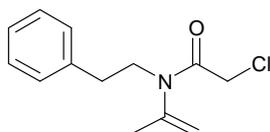
$M = 305,84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 3 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cycloheptanone (2 mL, 16.9 mmol), Phénéthylamine (2.1 mL, 16.9 mmol), Toluène (9.5 mL), Chlorure de chlorométhylacétyle (1.8 mL, 18.6 mmol), Triéthylamine (4.7 mL, 33.9 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (14 mL).

Produit : Huile utilisée sans purification dans l'étape suivante ($m = 5.18 \text{ g}$)

RMN 1H ($CDCl_3$) 1.46-1.93 (m, 8H, CH_2 et CH_3), 2.11-2.56 (m, 5H, CH_2), 2.86 (m, 2H, CH_2Ph), 3.18 (m, 1H, $CHHN$), 3.52 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, $CHCl$), 4.01 (m, 1H, CHN), 5.58 (m, 1H, $CH=$), 7.12-7.39 (m, 5H, CH arom.)

2-Chloro-N-isopropenyl-N-phenethyl-acetamide**III.59**C₁₃H₁₆ClNOM= 237,72 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Un mélange d'acétone (1.3 mL, 17.2 mmol, 1 éq.) et de phénéthylamine (2.2 mL, 17.2 mmol, 1 éq.), sont agités à température ambiante pendant 24h en présence de MgSO₄. La solution est filtrée, puis évaporée. L'imine obtenue est diluée dans 5 mL de pentane à 0°C sous atmosphère inerte. A cette solution est additionnée, goutte à goutte, le chlorure de chloroacétyle (1.5 mL, 18.9 mmol, 1.1 éq.). Après 2h d'agitation à température ambiante, la température du milieu est ramenée à 0°C puis la triéthylamine est ajoutée (4.8 mL, 34.4 mmol, 2 éq.). Après 1h de réaction à température ambiante, le mélange est versé sur 11 mL de solution saturée en bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous vide.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile incolore (m = 1.03 g)

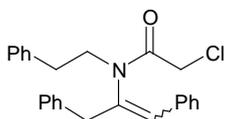
Rdt : 25%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.89 (dd, J = 5.7 et 7.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.65 (dd, J = 5.7 et 7.9 Hz, 2H, CH₂N), 4.14 (s, 2H, CH₂Cl), 4.89 (s, 1H, CHH=), 5.12 (m, 1H, CHH=), 7.22-7.32 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 20.6 (CH₃), 33.7 (CH₂), 41.4 (CH₂), 47.4 (CH₂), 115.9 (CH₂=), 126.4 (CH arom.), 128.4 (2 CH arom.), 128.8 (2 CH arom.), 138.4 (Cq), 143.5 (Cq), 165.4 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3028, 2933, 1669(CO), 1650, 1497, 1441, 1401, 1312, 1258, 1198, 1158, 1115, 1030

SM (IC, NH₃) 238 (MH⁺)

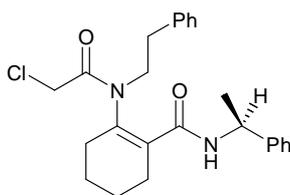
N-(1-Benzyl-2-phenyl-vinyl)-2-chloro-N-phenethyl-acetamide**III.55**C₂₅H₂₄ClNOM= 389,92g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 4 heures de reflux pour la formation de l'imine.

1,3-Diphényl-propan-2-one (1.87 g, 8.9 mmol), Phénéthylamine (1.1 mL, 8.9 mmol), Toluène (3.6 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.8 mL, 9.8 mmol), Triéthylamine (2.5 mL, 17.8 mmol), Solution

	saturée de bicarbonate de sodium (5.5 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 10 / 90)
Produit :	Huile jaune (m = 2.3 g)
Rdt :	68% (Isomère Z : 5%, Isomère E : 63%)
RMN ¹H (CDCl₃)	Isomère Z : 2.89 (m, 1H, CHHPh), 3.03 (dt, J = 4.4 et 12.4 Hz, 1H, CHHPh), 3.58-3.71 (m, 4H, CH ₂ Cl + CH ₂ Ph), 3.91 (m, 2H, CH ₂ N), 6.32 (s, 1H, CH=), 7.09-7.45 (m, 15H, CH arom.) Isomère E : 2.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH ₂ Ar), 3.57-3.88 (m, 6H, CH ₂ Cl + CH ₂ Ar + CH ₂ N), 6.43 (s, 1H, CH=), 7.12-7.52 (m, 15H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	Isomère Z: 34.3 (CH ₂ Ph), 41.9 (CH ₂ Ph), 43.3 (CH ₂ Cl), 50.6 (CH ₂ N), 126.7 (CH=), 127.5 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.8 (CH arom.), 129.0 (CH arom.), 129.3 (CH arom.), 129.4 (CH arom.), 130.8 (CH arom.), 133.7 (Cq), 136.7 (Cq), 138.7 (Cq), 139.3 (Cq), 166.3 (CO) Isomère E: 33.6 (CH ₂ Ph), 35.6 (CH ₂ Ph), 41.2 (CH ₂ Cl), 47.9 (CH ₂ N), 126.5 (CH=), 127.3 (CH arom.), 128.1 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.8 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 129.0 (CH arom.), 132.0 (CH arom.), 132.1 (CH arom.), 132.2 (CH arom.), 134.5 (Cq), 136.3 (Cq), 138.5 (Cq), 139.1 (Cq), 166.3 (CO)
IR (cm⁻¹)	3029, 2928, 2855, 1668 (CO), 1602, 1495, 1454, 1395, 1353, 1306, 1260, 1222, 1147, 1077, 1030
SM (IC, NH₃)	390 (MH ⁺)

2-[(2-Chloro-acetyl)-phenethyl-aminol]-cyclohex-1-enecarboxylic acid ((R)-1-phenylethyl)-amide



2

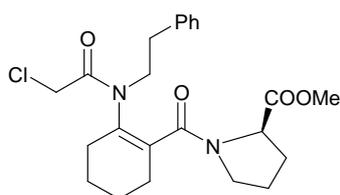
C₂₅H₂₉ClN₂O₂

M = 424,96 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale, avec 4 heures de reflux pour la formation de l'imine. Cétone III.46 (350 mg, 1.4 mmol), Phénéthylamine (0.2 mL, 1.4 mmol), Toluène (0.6 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.13 mL, 1.6 mmol), Triéthylamine (0.4 mL, 2.9 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (0.9 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70))
Produit :	Huile jaune (m = 290 mg)
Rdt :	48%

RMN ¹H (CDCl₃)	1.48 (m, 3H, CH ₃), 1.65 (m, 4H, CH ₂), 2.11 (m, 2H, CH ₂), 2.36 (m, 1H, CHH), 2.77 (t, J = 8.2 Hz, 1H, CHHPh), 2.89 (t, J = 8.2 Hz, 1H, CHHPh), 3.33 (m, 1H, CHHC=), 3.63 (m, 1H, CHHC=), 4.00 (m, 1H, CHHN), 4.17 (s, 2H, CH ₂ Cl), 4.20 (m, 1H, CHHN), 5.09 (m, 1H, CHMe), 6.99-7.21 (m, 10H, CH arom.)
IR (cm⁻¹)	3030, 2939, 1659 (CO), 1496, 1449, 1416, 1255, 1135
SM (IC, NH₃)	425 (MH ⁺)

(R)-1-{2-[(2-Chloro-acetyl)-phenethyl-aminol]-cyclohex-1-enecarbonyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester



Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 4 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Cétone **III.47** (120 mg, 0.5 mmol), Phénéthylamine (0.06 mL, 0.5 mmol), Toluène (1 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.4 mL, 0.5 mmol), Triéthylamine (0.13 mL, 0.9 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (0.3 mL).

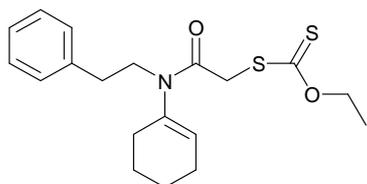
Purification : Le produit est directement mis en réaction pour former le xanthate.

RMN ¹H (CDCl₃) 1.22-2.12 (m, 14H, CH₂), 2.83 (m, 2H, CH₂), 3.24-3.68 (m, 3H, CHH et CH₂), 3.71 (m, 1H, CHH), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (m, 1H, CH), 7.09-7.42 (m, 5H, CH arom.)

III. Les xanthates

Méthode Générale : Le sel d'éthylxanthogénate de potassium (1.2 éq.) est additionné par portion à une solution du dérivé halogéné (1 éq.) dans de l'acétone (1.9 mL / mmol) à 0°C sous atmosphère inerte. Le mélange est mis sous agitation environ 1heure à température ambiante. Après évaporation du solvant et ajout d'eau, le mélange réactionnel est soit filtré sur Büchner, soit extrait à l'acétate d'éthyle. Le xanthate peut ensuite être purifié par chromatographie sur gel de silice.

Dithiocarbonic acid [(cyclohex-1-enyl-phenethyl-carbamoyl)-methyl] ester ethyl ester



III.5

$C_{19}H_{25}NO_2S_2$

$M = 363,54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec extraction.

Dérivé chloré **1** (8.59 g, 30.9 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (5.94 g, 37.1 mmol), Acétone (62 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 11.2 g)

Rdt : Quantitatif

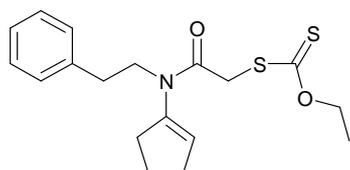
RMN ^1H (CDCl_3) 1.41 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.61-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.73-1.77 (m, 2H, CH_2), 2.14 (m, 4H, CH_2), 2.87 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.63 (m, 2H, CH_2N), 4.07 (s, 2H, CH_2S), 4.64 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 5.63 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)

RMN ^{13}C (CDCl_3) 13.9 (CH_3), 21.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 25.0 (CH_2), 27.9 (CH_2), 34.3 (CH_2S), 39.9 (CH_2Ph), 48.0 (CH_2N), 70.6 (CH_2O), 126.5 ($\text{CH}=\text{}$), 128.6 (2 CH arom.), 128.9 (2 CH arom.), 129.0 (CH arom.), 138.5 (Cq), 139.0 (Cq), 165.9 (C=O), 212.3 (C=S)

IR (cm^{-1}) 3488, 2933, 1651 (C=O), 1496, 1454, 1404, 1309, 1232 (O-CS), 1112, 1051 (C=S), 922

SM (IC, NH_3) 364 (MH^+)

Dithiocarbonic acid [(cyclopent-1-enyl-phenethyl-carbamoyl)-methyl] ester ethyl ester



III.18

$C_{18}H_{23}NO_2S_2$

$M = 349,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec extraction.

Dérivé chloré **III.17** (2.74 g, 10.4 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (2 g, 12.5 mmol), Acétone (21 mL).

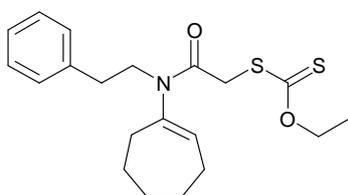
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 3.22 g)

Rdt : 88%

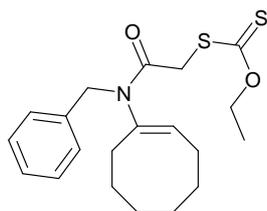
RMN ^1H (CDCl_3) 1.42 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.99-2.05 (m, 2H, CH_2), 2.39-2.43 (m,

	4H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2.84-2.88 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 3.66 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$), 4.08 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{S}$), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$), 5.56 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}=$), 7.20-7.30 (m, 5H, $\underline{\text{CH}}$ arom.)
RMN ^{13}C (CDCl_3)	13.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 30.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 32.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 34.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{S}$), 39.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 48.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$), 70.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 96.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{)$, 126.5 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 128.6 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 129.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 138.5 (Cq), 142.6 (Cq), 166.0 (C=O), 214.2 (C=S)
IR (cm^{-1})	2937, 2851, 1662 (CO), 1520, 1497, 1454, 1400, 1364, 1310, 1221, 1148, 1113, 1052 (CS)
SM (IC, NH_3)	350 (MH^+)

Dithiocarbonic acid [(cyclohept-1-enyl-phenethyl-carbamoyl)-methyl] ester ethyl ester**III.21** $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}_2$ M = 377,57 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale, avec extraction. Dérivé chloré III.20 brut (8.19 g, 26.7 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (5.13 g, 32.0 mmol), Acétone (54 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)
Produit :	Huile jaune (m = 8.06 g)
Rdt :	80 % sur les deux étapes
RMN ^1H (CDCl_3)	1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.63-1.79 (m, 6H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.17 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.49 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 3.25 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{HN}$), 4.00 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{HN}$), 4.11 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{S}$), 4.64 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 5.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{)$, 7.18-7.31 (m, 5H, $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.)
RMN ^{13}C (CDCl_3)	14.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 26.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 27.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 31.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 33.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 33.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{S}$), 40.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 48.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$), 70.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 126.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{)$, 128.6 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 129.0 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 133.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 139.1 (Cq arom.), 143.4 (Cq), 165.6 (C=O), 214.4 (C=S)
IR (cm^{-1})	2926, 2852, 1650 (CO), 1497, 1454, 1446, 1400, 1361, 1306, 1220, 1164, 1148, 1114, 1054 (CS)
SM (IC, NH_3)	377 (MH^+)

Dithiocarbonic acid {[benzyl-((E)-cyclooct-1-enyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester



III.23

C₂₀H₂₇NO₂S₂

M= 377,57 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec extraction.

Dérivé chloré **III.22** (1.77 g, 6.1 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (1.17 g, 7.3 mmol), Acétone (12.3 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 2.3 g)

Rdt : Quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃) 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.42-1.48 (m, 6H, CH₂), 1.62 (m, 2H, CH₂), 2.10 (m, 2H, CH₂), 2.40 (m, 2H, CH₂), 4.16 (s, 2H, CH₂S), 4.66 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.71 (m, 2H, CH₂N), 5.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H, CH=), 7.22-7.32 (m, 5H, CH arom.)

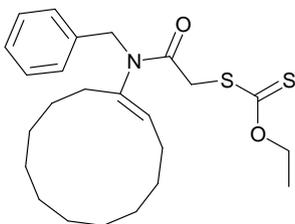
RMN ¹³C (CDCl₃) 13.9 (CH₃), 26.0 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 40.1 (CH₂S), 50.9 (CH₂Ph), 70.5 (CH₂O), 127.4 (CH=), 128.4 (2 CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 131.9 (CH arom.), 137.7 (Cq arom.), 140.1(C=), 166.4 (C=O), 214.3 (C=S)

IR (cm⁻¹) 2931, 1649 (CO), 1590

SM (IC, NH₃) 378 (MH⁺)

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	63.62	7.21

Dithiocarbonic acid {[benzyl-((E)-cyclododec-1-enyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester



III.25

C₂₄H₃₅NO₂S₂

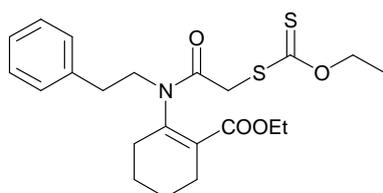
M= 433,67 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec extraction.

Dérivé chloré **III.24** (2.18 g, 6.2 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (1.2 g, 7.5 mmol), Acétone (12 mL).

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 2.7 g)
Rdt :	Quantitatif
RMN ¹H (CDCl₃)	1.17-1.62 (m, 18H, <u>CH</u> ₃ , <u>CHH</u>), 1.68-1.90 (m, 2H, <u>CH</u> ₂), 1.81-1.93 (m, 1H, <u>CHH</u>), 2.05-2.26 (m, 2H, <u>CH</u> ₂), 2.45-2.49 (m, 2H, <u>CH</u> ₂ S), 4.01-4.31 (m, 2H, <u>CH</u> ₂ N), 4.63 (q, J = 7.1 Hz, 2H, <u>OCH</u> ₂), 5.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H, <u>CH</u> =), 7.22-7.32 (m, 5H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	14.0 (<u>CH</u> ₃), 22.9-26.1 (10 <u>CH</u> ₂), 40.6 (<u>CH</u> ₂ S), 49.7 (<u>CH</u> ₂ Ph), 70.4 (<u>CH</u> ₂ O), 127.5 (<u>CH</u> arom.), 128.5 (2 <u>CH</u> arom.), 129.0 (2 <u>CH</u> arom.), 133.8 (<u>CH</u> =), 137.5 (Cq arom.), 138.2 (C=), 166.8 (C=O), 214.3 (C=S)
IR (cm⁻¹)	2932, 2852, 1710 (CO), 1649, 1469, 1444, 1392, 1220, 1147, 1113, 1056 (CS)
SM (IC, NH₃)	434 (MH ⁺)

2-[(2-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-phenethyl-amino]-cyclohex-1-enecarboxylic acid ethyl ester



III.39

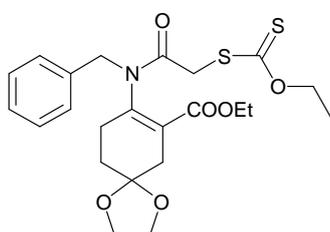
C₂₂H₂₉NO₄S₂

M = 435,60 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale, avec extraction. Dérivé chloré III.38 brut (6.24 g, 17.8 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (3.42 g, 21.4 mmol), Acétone (36 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 4.88 g)
Rdt :	76.2% sur les deux étapes
RMN ¹H (CDCl₃)	1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H, <u>CH</u> ₃), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H, <u>CH</u> ₃), 1.68-1.72 (m, 4H, <u>CH</u> ₂), 2.10-2.51 (m, 4H, <u>CH</u> ₂), 2.82 (ddd, J = 5.3, 10.6 et 13.5 Hz, 1H, <u>CHH</u> Ph), 2.91 (ddd, J = 6.4, 10.6 et 13.5 Hz, 1H, <u>CHH</u> Ph), 3.53 (ddd, J = 6.4, 10.6 et 13.5 Hz, 1H, <u>CHHN</u>), 3.67 (ddd, J = 5.3, 10.6 et 13.5 Hz, 1H, <u>CHHN</u>), 4.08 (s, 1H, <u>CHHS</u>), 4.09 (s, 1H, <u>CHHS</u>), 4.16 (qd, J = 4.8 et 7.2 Hz, 2H, <u>CH</u> ₂ O), 4.64 (q, J = 7.2 Hz, 2H, C(S)O <u>CH</u> ₂), 7.10-7.30 (m, 5H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.9 (<u>CH</u> ₃), 14.2 (<u>CH</u> ₃), 21.5 (<u>CH</u> ₂), 22.4 (<u>CH</u> ₂), 26.6 (<u>CH</u> ₂), 30.4 (<u>CH</u> ₂), 34.4 (<u>CH</u> ₂ S), 40.0 (<u>CH</u> ₂ Ph), 50.3 (<u>CH</u> ₂ N), 61.4 (<u>CH</u> ₂ O), 70.6 (<u>CH</u> ₂ O), 126.5 (<u>CH</u> arom.), 128.6 (2 <u>CH</u> arom.), 128.9 (2 <u>CH</u> arom.), 130.5 (Cq), 139.1 (Cq), 144.0 (Cq), 165.9 (NC=O), 167.1 (C=O), 214.6 (C=S)

IR (cm⁻¹)	2982, 2939, 2864, 1714 (CO), 1665(CO), 1452, 1395, 1374, 1309, 1283, 1233, 1177, 1145, 1114, 1053 (CS)		
SM (IC, NH₃)	436 (MH ⁺)		
Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ S ₂	Calculé (%)	60.66	6.71

8-[Benzyl-(2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-amino]-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ene-7-carboxylic acid ethyl ester



III.42

C₂₃H₂₉NO₆S₂

M= 479,61 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec extraction.

Dérivé chloré **III.41** brut (3.55 g, 8.8 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (1.68 g, 10.5 mmol), Acétone (20 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 2.95 g)

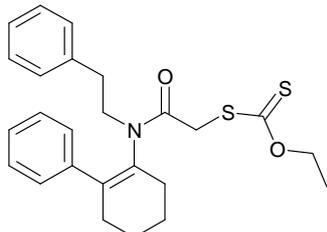
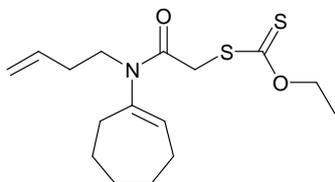
Rdt : 70% sur les deux étapes

RMN ¹H (CDCl₃) 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.68-1.90 (m, 2H, CH₂), 2.22-2.38 (m, 1H, CHH), 2.45-2.53 (m, 2H, 2 CHH), 2.62-2.68 (m, 1H, CHH), 3.85-3.99 (m, 6H, OCH₂CH₃, CH₂S, CH₂Ph), 4.03 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CHHO), 4.11 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CHHO), 4.50 (d, J = 14.4 Hz, 1H, CHHO), 4.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H, C(S)OCH₂), 4.75 (d, J = 14.4 Hz, 1H, CHHO), 7.22-7.30 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.9 (CH₃), 14.0 (CH₃), 30.0 (CH₂), 30.9 (CH₂), 36.5 (CH₂), 39.8 (CH₂), 51.1 (CH₂N), 64.1 (CH₂O), 64.8 (2 CH₂O), 70.5 (CH₂O), 106.4 (C=), 114.8 (Cq), 127.7 (CH arom.), 128.4 (2 CH arom.), 129.5 (2 CH arom.), 136.8 (Cq arom.), 144.0 (Cq arom.), 165.4 (C=O), 165.8 (NC=O), 214.4 (C=S)

IR (cm⁻¹) 2983, 2938, 2884, 1713 (CO), 1678 (CO), 1391, 1367, 1264, 1226, 1146, 1114, 1054 (CS)

SM (IC, NH₃) 480 (MH⁺)

Dithiocarbonic acid ethyl ester {[phenethyl-(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-carbamoyl]-methyl} ester**III.52**C₂₅H₂₉NO₂S₂M= 439,64 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale, avec extraction.Dérivé chloré **III.51** (0.94 g, 2.6 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (0.51 g, 3.2 mmol), Acétone (5 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)**Produit :** Huile jaune (m = 1.08 g)**Rdt :** 93%**RMN ¹H (CDCl₃)** 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.83 (m, 4H, CH₂), 2.34 (m, 3H, CH₂ + CHH), 2.61 (m, 1H, CHH), 2.82 (m, 1H, CHHS), 3.00 (m, 1H, CHHPh), 3.09 (m, 1H, CHHS), 3.66 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CHHN), 3.91 (m, 1H, CHHPh), 4.16 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CHHN), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 7.12-7.34 (m, 10H, CH arom.)**RMN ¹³C (CDCl₃)** 13.8 (CH₃), 22.5 (CH₂), 23.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.5 (CH₂), 34.7 (CH₂Ph), 40.3 (CH₂S), 52.4 (CH₂N), 70.3 (CH₂O), 125.2 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 127.8 (2 CH arom.), 128.5 (2 CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 128.9 (2 CH arom.), 135.4 (Cq), 136.9 (Cq), 139.2 (Cq), 140.3 (Cq), 165.6 (C=O), 214.4 (C=S)**IR (cm⁻¹)** 2936, 2861, 1716, 1654 (C=O), 1602, 1496, 1450, 1442, 1394, 1366, 1349, 1308, 1220, 1113, 1054 (C=S)**SM (IC, NH₃)** 440 (MH⁺)**Dithiocarbonic acid [(but-3-enyl-cyclohept-1-enyl)-carbamoyl]-methyl ester ethyl ester****III.29**C₁₆H₂₅NO₂S₂M= 327,51 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale, avec extraction.Dérivé chloré **III.28** (0.93 g, 3.8 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (0.74 g, 4.6 mmol), Acétone (7.6 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole

20 / 80)

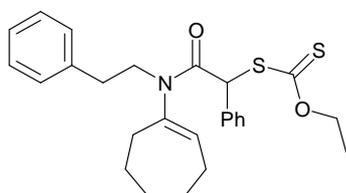
Produit : Huile jaune (m = 1.17 g)

Rdt : 83 %

RMN ¹H (CDCl₃) 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.54-1.82 (m, 6H, CH₂), 2.17-2.42 (m, 6H, CH₂), 3.09 (s, 1H, CHHN), 3.91 (s, 1H, CHHN), 4.10 (s, 2H, CH₂S), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 5.00-5.08 (m, 2H, CH₂=), 5.71-5.83 (m, 1H, CH=), 5.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H, CH=)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.9 (CH₃), 26.5 (CH₂), 26.6 (CH₂), 27.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 40.3 (CH₂S), 45.3 (CH₂N), 70.4 (CH₂O), 116.7 (CH₂=), 133.5 (CH=), 135.4 (CH=), 143.0 (Cq=), 165.5 (C=O), 214.4 (C=S)

Dithiocarbonic acid [(cyclohept-1-enyl-phenethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl] ester ethyl ester



III.36

C₂₆H₃₁NO₂S₂

M = 453,66 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec extraction.

Dérivé chloré **III.35** brut (6.24 g, 16.9 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (3.25 g, 20.3 mmol), Acétone (34 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 6.1 g)

Rdt : 79%

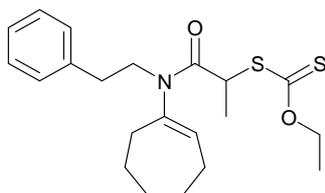
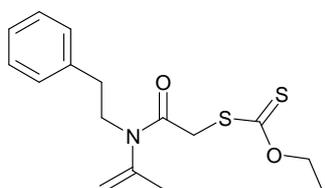
RMN ¹H (CDCl₃) 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.56 (m, 2H, CH₂), 1.78 (m, 4H, CH₂), 2.00 (m, 1H, CHH), 2.21 (m, 1H, CHH), 2.24 (m, 1H, CHH), 2.57 (m, 1H, CHH), 2.84 (m, 2H, CH₂Ph), 3.16 (m, 1H, CHHN), 4.12 (m, 1H, CHHN), 4.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 5.07 (m, 1H, CHPh), 5.88 (m, 1H, CH=), 7.11-7.49 (m, 10H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.9 (CH₃), 26.4 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 31.1 (CH₂), 33.6 (CH₂), 35.5 (CH₂Ph), 47.7 (CH₂N), 57.4 (CHS), 70.1 (OCH₂), 126.3 (CH=), 128.4-129.0 (CH arom.), 133.1 (CH arom.), 134.0 (Cq), 138.9 (Cq), 142.1 (Cq), 167.1 (CO), 213.6 (CS)

+ JMOD

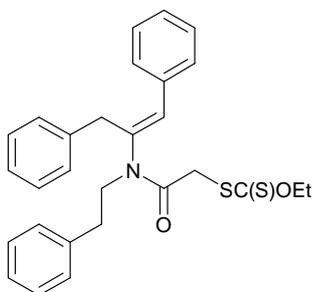
IR (cm⁻¹) 2926, 2852, 1706 (CO), 1650, 1602, 1584, 1496, 1454, 1399, 1361, 1305, 1292, 1220, 1147, 1112, 1053 (CS)

SM (IC, NH₃) 454 (MH⁺)

Dithiocarbonic acid [1-(cyclohept-1-enyl-phenethyl-carbamoyl)-ethyl] ester ethyl ester**III.33**C₂₁H₂₉NO₂S₂M= 391,59 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale, avec extraction.Dérivé chloré **III.32** brut (5.18 g, 16.9 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (3.25 g, 20.3 mmol), Acétone (38.7 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)**Produit :** Huile jaune (m = 1.06 g)**Rdt :** 16 % sur les deux étapes**RMN ¹H (CDCl₃)** 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.73 (m, 5H, CH₂), 2.16 (m, 3H, CH₂), 2.36 (m, 1H, CHH), 2.86 (m, 2H, CH₂Ph), 3.18 (m, 1H, CHH), 4.00 (m, 1H, CHHN), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.90 (m, 1H, CHHN), 5.77 (m, 1H, CH=), 7.18-7.31 (m, 6H, CH arom. + CHS)**RMN ¹³C (CDCl₃)** 14.0 (CH₃), 19.2 (CH₃), 26.5 (CH₂), 27.3 (2 CH₂), 31.5 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.0 (CH₂Ph), 47.4 (CHS), 47.9 (CH₂N), 70.3 (CH₂O), 126.5 (CH=), 128.6 (2 CH arom.), 129.0 (2 CH arom.), 132.4 (CH arom.), 139.1 (Cq), 143.4 (Cq), 169.8 (C=O), 214.4 (C=S)**IR (cm⁻¹)** 2928, 2854, 1687 (CO), 1649 (CO), 1515, 1497, 1453, 1402, 1220, 1112, 1056 (CS)**SM (IC, NH₃)** 392 (MH⁺)**Dithiocarbonic acid ethyl ester [(isopropenyl-phenethyl-carbamoyl)-methyl] ester****III.60**C₁₆H₂₁NO₂S₂M= 323,48 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale, avec extraction.Dérivé chloré **III.59** (1.02 g, 4.3 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (0.83 g, 5.1 mmol), Acétone (8 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)**Produit :** Huile jaune (m = 1.37 g)

Rdt :	99%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 1.97 (s, 3H, CH ₃), 2.89 (m, 2H, CH ₂ Ph), 3.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CHHN), 3.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CHHN), 4.11 (s, 2H, CH ₂ S), 4.65 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂), 4.92 (s, 1H, CHH=), 5.17 (s, 1H, CHH=), 7.21-7.31 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.6 (CH ₃ CH ₂), 20.5 (CH ₃), 33.8 (CH ₂ Ph), 39.4 (CH ₂ S), 47.4 (CH ₂ N), 70.1 (CH ₂ O), 116.0 (CH ₂ =), 126.2 (CH arom.), 128.3 (2 CH arom.), 128.7 (2 CH arom.), 138.4 (Cq), 143.7 (Cq), 165.1 (C=O), 213.7 (C=S)
IR (cm⁻¹)	2983, 2932, 1663 (CO), 1649, 1497, 1442, 1396, 1309, 1220, 1148, 1114, 1056 (C=S)
SM (IC, NH₃)	324 (MH ⁺)

Dithiocarbonic acid {[(E)-1-benzyl-2-phenyl-vinyl]-phenethyl-carbamoyl}-methyl} ester ethyl ester

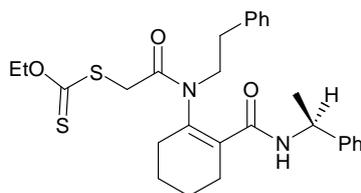


III.56

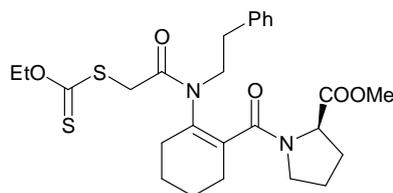
C₂₈H₂₉NO₂S₂

M = 475,67 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale, avec extraction. Dérivé chloré III.55 (0.50 g, 1.3 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (0.25 g, 1.5 mmol), Acétone (2.7 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 0.6 g)
Rdt :	Quantitatif
RMN ¹H (CDCl₃)	1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 2.93 (t, J = 7.7 Hz, 2H, CH ₂), 3.81 (m, 6H, CH ₂), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂), 6.51 (s, 1H, CH=), 7.16-7.49 (m, 15H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.8 (CH ₃), 34.4 (CH ₂), 39.6 (CH ₂), 43.3 (CH ₂ S), 50.8 (CH ₂), 70.4 (OCH ₂), 126.5 (CH=), 126.7, 127.3, 127.5, 127.7, 128.2, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.1, 129.5, 130.0, 130.7 (CH arom.), 134.0 (Cq), 136.9 (Cq), 138.8 (Cq), 139.9 (Cq), 166.2 (CO), 214.2 (CS)
IR (cm⁻¹)	3029, 2983, 2936, 1660 (CO), 1602, 1495, 1454, 1391, 1362, 1308, 1264, 1220, 1148, 1114, 1055 (CS)
SM (IC, NH₃)	476 (MH ⁺)

Dithiocarbonic acid ethyl ester ({phenethyl-[2-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl]-cyclohex-1-enyl)-carbamoyl}-methyl) ester**III.48**C₂₈H₃₄N₂O₃S₂M= 510,71g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale, avec extraction.Dérivé chloré **2** (230 mg, 0.5 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (104 mg, 0.6 mmol), Acétone (1 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)**Produit :** Huile jaune (m = 275 mg)

Mélange de rotamères et d'atropoisomères

Rdt : Quantitatif**RMN ¹H (CDCl₃)** 1.38 (m, 3H, CH₃), 1.47 (m, 3H, CH₃), 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.94 (m, 1H, CHH), 2.12 (m, 1H, CHH), 2.24 (m, 1H, CHH), 2.83 (m, 3H, CH₂ + CHH), 3.12 (m, 1H, CHH), 3.27 (m, 1H, CHH), 3.45 (m, 1H, CHH), 3.70 (m, 1H, CHHN), 3.91 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CHHS), 4.06 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CHHS), 4.23 (m, 1H, CHHN), 4.61 (m, 2H, OCH₂), 5.09 (m, 1H, CHMe), 7.08-7.43 (m, 10H, CH arom.)**IR (cm⁻¹)** 2939, 1655 (CO), 1496, 1454, 1263, 1222, 1114, 1054 (CS)**SM (IC, NH₃)** 511 (MH⁺)**(S)-1-{2-[(2-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-phenethyl-aminol]-cyclohex-1-enecarbonyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester****III.49**C₂₆H₃₄N₂O₅S₂M= 518,69 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale, avec extraction.Dérivé chloré **3** (205 mg, 0.5 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (91 mg, 0.6 mmol), Acétone (1 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)**Produit :** Huile jaune (m = 77 mg)

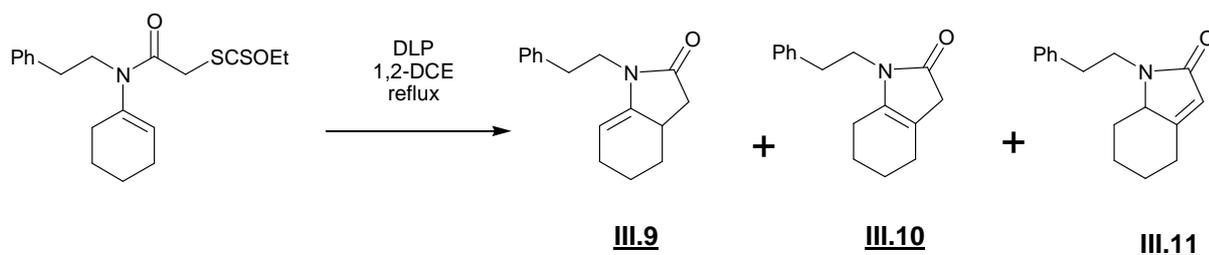
Mélange de rotamères et d'atropoisomères.

Rdt :	31% sur deux étapes
RMN ¹H (CDCl₃)	1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 1.91 (m, 8H, CH ₂), 2.22 (m, 2H, CH ₂), 2.38 (m, 2H, CH ₂), 2.92 (m, 2H, CH ₂ Ph), 3.37 (m, 4H, CH ₂ N), 3.69 (m, 3H, CH ₃), 4.13 (m, 2H, CH ₂ S), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH ₂ O), 4.63 (m, 1H, CHCOO), 7.18-7.28 (m, 5H, CH arom.)
SM (IC, NH₃)	519 (MH ⁺)

IV. Les produits cyclisés

Méthode générale: Une solution de xanthate (1 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane (10.6 mL) est placée sous atmosphère inerte et portée au reflux. Après un dégazage d'un quart d'heure pour éliminer l'oxygène du milieu réactionnel, 1.5 équivalent de DLP est introduit. La réaction est suivie par CCM. Lorsque la réaction est finie, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie.

Cyclisation du xanthate III.5



1-Phenethyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-indol-2-one (III.9)

Mode opératoire : Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.

Xanthate III.5 (0.20 g, 0.5 mmol), DLP (0.32 g, 0.8 mmol), 1,2-dichloroéthane (5.5 mL).

Purification :

Produit : Huile jaune (m = 0.15 g)

C₁₆H₁₉NO

M = 241,33 g.mol⁻¹

Rdt : 54%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.26-2.80 (m, 9H, CH₂ et CH), 2.81-2.88 (m, 2H, CH₂Ph), 3.50 (ddd, J = 6.9, 9.4 et 13.5 Hz, 1H, CHHN), 3.81 (ddd, J = 6.9, 9.4 et 13.5 Hz, 1H, CHHN), 4.85 (m, 1H, CH=), 7.20-7.32 (m, 5H, CH arom.)

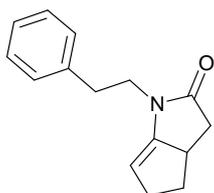
RMN ¹³C (CDCl₃) 22.6 (CH₂), 23.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 33.3 (CH₂Ph), 34.9 (CH), 37.1 (CH₂N), 41.1 (CH₂CO), 118.8 (CH=), 126.7 (CH arom.), 128.7 (2 CH arom.), 129.0 (2 CH arom.), 138.3 (Cq arom.), 146.5 (Cq C=), 149.3 (C=O)

1-Phenethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-indol-2-one (III.10)

Produit :	C ₁₆ H ₁₉ NO M= 241,33 g.mol ⁻¹
Rdt :	19%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.60-1.68 (m, 4H, CH ₂), 1.87-1.89 (m, 2H, CH ₂), 2.01-2.05 (m, 2H, CH ₂), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH ₂ Ph), 2.91 (s, 2H, CH ₂ (CO)), 3.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH ₂ N), 7.10-7.30 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	21.4 (CH ₂), 22.4 (CH ₂), 22.6 (CH ₂), 23.4 (CH ₂), 35.8 (CH ₂ Ph), 39.8 (CH ₂ N), 41.6 (CH ₂ (CO)), 110.7 (C=), 126.5 (CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 129.0 (2 CH arom.), 137.4 (C=), 138.9 (Cq arom.), 177.2 (CO)

1-Phenethyl-1,4,5,6,7,7a-hexahydro-indol-2-one (III.11)

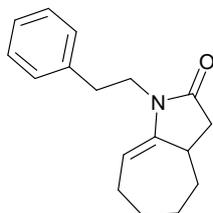
Produit :	C ₁₆ H ₁₉ NO M= 241,33 g.mol ⁻¹
Rdt :	12%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.20-2.30 (m, 8H, CH ₂), 2.87 (m, 2H, CH ₂ Ph), 3.31 (ddd, J = 5.9, 6.4 et 9.0 Hz, 1H, CHHN), 3.51 (dd, J = 5.9 et 11.7 Hz, 1H, CHNCH ₂), 3.89 (ddd, J = 5.9, 6.4 et 9.3 Hz, 1H, CHHN), 5.74 (s, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	23.1 (CH ₂), 27.5 (CH ₂), 28.4 (CH ₂), 33.1 (CH ₂), 35.4 (CH ₂ Ph), 41.6 (CH ₂ N), 62.3 (CHN), 118.5 (C=), 126.5 (CH arom.), 128.6 (2 CH arom.), 128.8 (2 CH arom.), 139.2 (Cq arom.), 161.9 (C=), 183.4 (CO)
IR (cm⁻¹)	2934, 2856, 1686 (NC=O et C=C)

1-Phenethyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclopenta[b]pyrrol-2-one**III.19**C₁₅H₁₇NOM= 227,30 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes. Xanthate III.18 (0.3 g, 0.8 mmol), DLP (0.51 g, 1.3 mmol), 1,2-dichloroéthane (9 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole / Triéthylamine 28 / 70 / 2)
Produit :	Huile jaune (m = 61 mg)
Rdt :	31%

RMN ¹H (CDCl₃)	1.10-1.90 (m, 4H, <u>CH</u> ₂), 2.12 (m, 1H, <u>CH</u> HPh), 2.16 (m, 1H, <u>CH</u> HCO), 2.47 (m, 1H, <u>CH</u> HCO), 2.61 (m, 1H, <u>CH</u> HPh), 2.98 (m, 1H, <u>CH</u>), 3.48 (m, 1H, <u>CH</u> HN), 3.91 (m, 1H, <u>CH</u> HN), 4.72 (m, 1H, <u>CH</u> =), 7.15-7.48 (m, 5H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	22.8 (<u>CH</u> ₂), 24.8 (<u>CH</u> ₂), 29.4 (<u>CH</u> ₂), 32.0 (<u>CH</u> ₂), 34.1 (<u>CH</u> ₂), 47.4 (Cq), 126.4 (<u>CH</u> =), 128.6, 129.0, 129.5 (<u>CH</u> arom.), 137.1 (Cq), 155.1 (Cq), 179.3 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2927, 2854, 1739, 1710 (CO), 1662, 1497, 1455, 1398, 1361, 1300
SM (IC, NH₃)	228 (MH ⁺)

1-Phenethyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclohepta[b]pyrrol-2-one

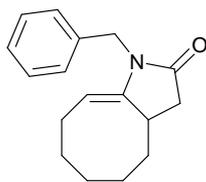


III.22

C₁₇H₂₁NO

M= 255,35 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes. Xanthate III.21 (0.2 g, 0.5 mmol), DLP (0.32 g, 0.8 mmol), 1,2-dichloroéthane (5.5 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole / Triéthylamine 28 / 70 / 2)
Produit :	Huile jaune (m = 100 mg)
Rdt :	74%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.19-1.35 (m, 4H, <u>CH</u> ₂), 1.52-1.55 (m, 2H, <u>CH</u> ₂), 2.01-2.17 (m, 2H, <u>CH</u> ₂), 2.26 (qn, J = 7.6 Hz, 1H, <u>CH</u>), 2.72 (dd, J = 10.2 et 18.0 Hz, 1H, <u>CH</u> H C=O), 2.79-2.83 (m, 2H, <u>CH</u> ₂ Ph), 2.88-2.95 (m, 1H, <u>CH</u> H C=O), 3.62 (m, 2H, <u>CH</u> ₂ N), 5.06 (ddd, J = 2.1, 4.4 et 8.8 Hz, 1H, <u>CH</u> =), 7.19-7.31 (m, 5H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	26.7 (<u>CH</u> ₂), 28.4 (<u>CH</u> ₂), 31.7 (<u>CH</u> ₂), 32.7 (<u>CH</u> ₂), 34.5 (<u>CH</u> ₂ Ph), 36.5 (<u>CH</u>), 37.3 (<u>CH</u> ₂ N), 41.1 (<u>CH</u> ₂ C=O), 101.3 (<u>CH</u> =), 126.5 (<u>CH</u> arom.), 128.5 (2 <u>CH</u> arom.), 128.9 (2 <u>CH</u> arom.), 138.7 (Cq arom.), 147.3 (<u>C</u> =), 174.5 (N <u>C</u> =O)
IR (cm⁻¹)	2985, 2933, 2863, 1703 (CO), 1497, 1454, 1435, 1422, 1402, 1359,
Dans CH₂Cl₂	1163
SM (IC, NH₃)	256 (MH ⁺)

(E)-1-Benzyl-1,3,3a,4,5,6,7,8-octahydro-cycloocta[b]pyrrol-2-one**III.24**C₁₇H₂₁NOM= 255,35 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.
Xanthate **III.23** (0.30 g, 0.78 mmol), DLP (0.47 g, 1.2 mmol), 1,2-dichloroéthane (8.5 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 0.10 g)

Rdt : 67%

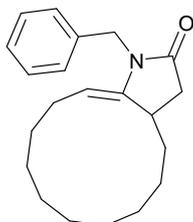
RMN ¹H (CDCl₃) 0.99-1.03 (m, 1H, CHH), 1.01-1.36 (m, 3H, CHH + CH₂), 1.46-1.79 (m, 4H, CHH + CH₂), 2.01-2.18 (d, J=17.2 Hz, 3H, CHHCO et CH₂-CH=), 2.84 (m, 1H, CHHCO), 2.97 (td, J = 8.9 et 11.1 Hz, 1H, CH), 4.54 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHHN), 4.66 (td, J = 1.2 et 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHHN), 7.20-7.32 (m, 5H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 23.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 34.7 (CH), 38.2 (CH₂), 38.7 (CH₂N), 43.5 (CH₂CO), 100.9 (CH=), 127.1 (CH arom.), 127.2 (2 CH arom.), 128.5 (2 CH arom.), 136.4 (C=), 143.8 (Cq arom.), 175.1 (CO)

IR (cm⁻¹) 2928, 2852, 1720 (CO), 1628, 1213, 1405, 1342

SM (IC, NH₃) 256 (MH⁺)

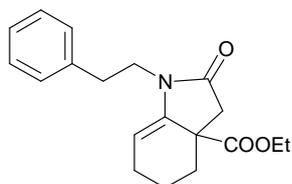
Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
C ₁₇ H ₂₁ NO	Calculé (%)	79.96	8.29

(E)-1-Benzyl-1,3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12-dodecahydro-cyclododeca[b]pyrrol-2-one**III.26**C₂₁H₂₉NOM= 311,46 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.
Xanthate **III.25** (0.36 g, 0.8 mmol), DLP (0.50 g, 1.2 mmol),

	1,2-dichloroéthane (8.9 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 0.10 g)
Rdt :	38%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.30 (m, 8H, CH ₂), 1.54 (m, 6H, CH ₂), 1.83 (m, 2H, CH ₂), 2.16 (m, 2H, CH ₂), 2.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CHHPh), 2.76 (dd, J = 8.6 et 17.0 Hz, 1H, CHHPh), 3.11 (m, 1H, CH), 4.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHHCO), 4.70 (m, 1H, CH=), 4.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHHCO), 7.20-7.32 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	23.5 (CH ₂), 24.4 (CH ₂), 24.6 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 25.8 (CH ₂), 27.1 (CH ₂), 27.3 (CH ₂), 29.8 (CH ₂), 32.8 (CH ₂), 35.0 (CH), 37.7 (CH ₂ Ph), 43.7 (CH ₂ CO), 105.7 (CH=), 127.3 (2 CH arom.), 127.5 (2 CH arom.), 128.6 (CH arom.), 136.6 (Cq arom.), 142.1 (Cq=), 175.4 (CO)
IR (cm⁻¹)	2933, 2856, 1700 (CO), 1496, 1468, 1443, 1403, 1356
SM (IC, NH₃)	312 (MH ⁺)

2-Oxo-1-phenethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-indole-3 α -carboxylic acid ethyl ester



III.40

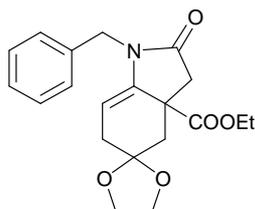
C₁₉H₂₃NO₃

M = 313,39 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 20 minutes. Xanthate III.39 (0.21 g, 0.5 mmol), DLP (0.29 g, 0.7 mmol), 1,2-dichloroéthane (5 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole / Triéthylamine 28 / 70 / 2)
Produit :	Huile jaune (m = 0.10 g)
Rdt :	67%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 1.49-1.63 (m, 2H, CH ₂), 2.3-2.42 (m, 4H, CH ₂), 2.43 (d, J = 17.5 Hz, 1H, CHHC=O), 2.73 (d, J = 17.5 Hz, 1H, CHHC=O), 2.81 (ddd, J = 6.5, 10.6 et 13.4 Hz, 1H, CHHPh), 2.92 (ddd, J = 4.9, 10.6 et 13.4 Hz, 1H, CHHPh), 3.41 (ddd, J = 4.9, 10.6 et 13.4 Hz, 1H, CHHN), 3.93 (ddd, J = 6.5, 10.6 et 13.4 Hz, 1H, CHHN), 4.12 (qd, J = 1.7 et 7.1 Hz, 2H, CH ₂ O), 5.03 (t, J = 3.6 Hz, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	14.1 (CH ₃), 19.4 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 29.4 (CH ₂), 32.7 (CH ₂), 41.1 (CH ₂ N), 42.0 (CH ₂), 47.8 (Cq), 61.5 (CH ₂ O), 100.2 (CH=), 120.7 (CH arom.), 128.5 (2 CH arom.), 128.7 (2 CH arom.), 138.6 (C=), 139.5

	(Cq arom.), 172.1 (NC=O), 173.5 (CO-O)
IR (cm ⁻¹)	3029, 2932, 2872, 285, 1726 (CO), 1681 (CO), 1497, 1455, 1444, 1405, 1366, 1348, 1328, 1312, 1280, 1238, 1190, 1170, 1148, 1100, 1023
SM (IC, NH ₃)	314 (MH ⁺)

1-Benzyl-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-indole|-1,4-dioxaspiro -3 α -carboxylic acid ethyl ester



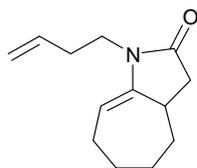
III.43

C₂₀H₂₃NO₅

M= 357,40 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 20 minutes. Xanthate III.42 (0.36 g, 0.7 mmol), DLP (0.45 g, 1.1 mmol), 1,2-dichloroéthane (7.8 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole / Triéthylamine 28 / 70 / 2)
Produit :	Huile jaune (m = 0.14 g)
Rdt :	53%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CHH), 2.35 (dd, J = 3.9 et 17.9 Hz, 1H, CHH), 2.45 (dd, J = 3.9 et 17.9 Hz, 1H, CHH), 2.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CHH), 2.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CHH), 2.77 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CHH), 3.82-3.95 (m, 4H, OCH ₂), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 4.52 (d, J = 15.5 Hz, 1H, NCHH), 4.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H, NCHH), 4.89 (t, J = 3.8 Hz, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	14.0 (CH ₃), 35.1 (CH ₂), 39.4 (CH ₂), 42.7 (CH ₂), 44.1 (CH ₂), 48.3 (Cq), 61.6 (OCH ₂), 64.5 (2 OCH ₂), 98.6 (CH=), 107.4 (Cq), 127.4 (CH arom.), 127.5 (2 CH arom.), 128.5 (2 CH arom.), 135.9 (Cq), 139.4 (Cq), 172.4 (CO), 173.8 (CO)
IR (cm⁻¹)	3032, 2982, 2930, 1733 (CO), 1688 (CO), 1496, 1438, 1426, 1402, 1347, 1305, 1282, 1264, 1205, 1186, 1140, 1118, 1092, 1064, 1026
SM (IC, NH₃)	358 (MH ⁺)

1-But-3-enyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclohepta[b]pyrrol-2-one



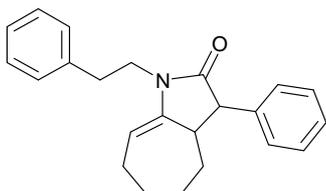
III.30

C₁₃H₁₉NO

M= 205,30 g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.
Xanthate **III.29** (0.20 g, 0.5 mmol), DLP (0.32 g, 0.8 mmol), 1,2-dichloroéthane (5.5 mL).
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole / Triéthylamine 20 / 78 / 2)
- Produit :** Huile jaune (m = 0.10 g)
- Rdt :** 51%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 1.29-1.46 (m, 3H, CH₂ et CHH), 1.47-1.61 (m, 1H, CHH), 1.75-1.80 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.13 (m, 2H, CH₂), 2.23-2.30 (m, 3H, CH₂ et CHH), 2.70-2.79 (m, 1H, CHH), 2.88-2.94 (m, 1H, CH), 3.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.98- 5.09 (m, 3H, CH₂= et CH=), 5.70-5.81 (m, 1H, CH=)
- RMN ¹³C (CDCl₃)** 26.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 34.7 (CH₂), 36.5 (CH), 37.4 (CH₂N), 39.0 (CH₂CO), 101.4 (CH=), 117.0 (CH₂=), 135.0 (CH=), 147.4 (Cq), 161.6 (C=O)
- IR (cm⁻¹)** 2986, 2932, 2860, 1700 (CO), 1444, 1421, 1404, 1360, 1173
- Dans CH₂Cl₂**
- SM (IC, NH₃)** 206 (MH⁺)

1-Phenethyl-3-phenyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclohepta[b]pyrrol-2-one



III.37

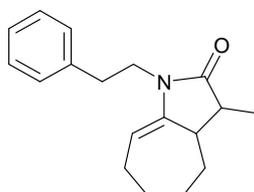
C₂₃H₂₅NO

M= 331,45 g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.
Xanthate **III.36** (0.20 g, 0.5 mmol), DLP (0.32 g, 0.8 mmol), 1,2-dichloroéthane (5.5 mL).
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole / Triéthylamine 10 / 89 / 1)
- Produit :** Huile jaune (m = 0.10 g)
- Rdt :** 46 %

RMN ¹H (CDCl₃)	1.45 (m, 1H, <u>CHH</u>), 1.62 (m, 1H, <u>CHH</u>), 1.81 (m, 1H, <u>CHH</u>), 1.97 (m, 2H, <u>CH₂</u>), 2.09 (m, 1H, <u>CHH</u>), 2.31 (m, 2H, <u>CH₂</u>), 2.83 (m, 1H, <u>CH</u>), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H, <u>CH₂Ph</u>), 3.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H, <u>CHCO</u>), 3.67 (td, J = 7.6 et 13.6 Hz, 1H, <u>CHHN</u>), 3.91 (td, J = 7.6 et 13.6 Hz, 1H, <u>CHHN</u>), 5.19 (m, 1H, <u>CH=</u>), 7.07 (s, 1H, <u>CH arom.</u>), 7.09 (s, 1H, <u>CH arom.</u>), 7.22-7.43 (m, 8H, <u>CH arom.</u>)
RMN ¹³C (CDCl₃)	22.6 (<u>CH₂</u>), 24.7 (<u>CH₂</u>), 26.7 (<u>CH₂</u>), 29.5 (<u>CH₂</u>), 33.2 (<u>CH₂Ph</u>), 41.0 (<u>CH</u>), 47.3 (<u>CH</u>), 55.1 (<u>CH₂N</u>), 101.7 (<u>CH=</u>), 125.0-129.0 (<u>CH arom.</u>), 138.3 (Cq), 139.6 (Cq), 144.9 (Cq), 174.5 (CO)
IR (cm⁻¹)	2925, 2854, 1714 (CO), 1666 (C=C), 1496, 1454, 1406, 1354, 1330, 1264, 1173
SM (IC, NH₃)	332 (MH ⁺)

3-Methyl-1-phenethyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclohepta[b]pyrrol-2-one

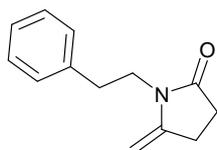


III.34

C₁₈H₂₃NOM = 269,38 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes. Xanthate III.33 (0.20 g, 0.5 mmol), DLP (0.32 g, 0.8 mmol), 1,2-dichloroéthane (5.5 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 0.10 g)
Rdt :	73%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H, <u>CH₃</u>), 1.30 (m, 2H, <u>CH₂</u>), 1.57 (m, 2H, <u>CH₂</u>), 1.85 (m, 2H, <u>CH₂</u>), 2.07 (m, 2H, <u>CH₂</u>), 2.28 (q, J = 7.2 Hz, 1H, <u>CHCO</u>), 2.40 (m, 1H, <u>CH</u>), 2.81 (t, J = 8.3 Hz, 2H, <u>CH₂Ph</u>), 3.66 (m, 2H, <u>CH₂N</u>), 5.06 (m, 1H, <u>CH=</u>), 7.19-7.31 (m, 5H, <u>CH arom.</u>)
RMN ¹³C (CDCl₃)	16.1 (<u>CH₃</u>), 26.9 (<u>CH₂</u>), 28.5 (<u>CH₂</u>), 31.3 (<u>CH₂</u>), 32.7 (<u>CH₂</u>), 33.4 (<u>CH₂</u>), 41.1 (<u>CH</u>), 43.1 (<u>CH</u>), 45.9 (<u>CH₂N</u>), 101.2 (<u>CH=</u>), 126.6 (<u>CH arom.</u>), 128.5 (2 <u>CH arom.</u>), 129.0 (2 <u>CH arom.</u>), 138.7 (Cq arom.), 145.6 (<u>C=</u>), 177.0 (<u>NC=O</u>)
IR (cm⁻¹)	2926, 2851, 1713 (CO), 1666 (C=C), 1454, 1409, 1353, 1335, 1256, 1176, 1122, 1067, 1012
SM (IC, NH₃)	270 (MH ⁺)

5-Methylene-1-phenethyl-pyrrolidin-2-one



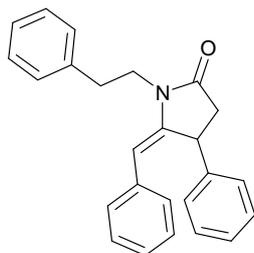
III.61

C₁₃H₁₅NO

M= 201,26 g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.
Xanthate **III.60** (0.30 g, 0.9 mmol), DLP (0.53 g, 1.4 mmol), 1,2-dichloroéthane (9.9 mL).
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 20 / 80)
- Produit :** Huile jaune (m = 50 mg)
- Rdt :** 27%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 2.45 (m, 2H, CH₂), 2.69 (m, 2H, CH₂), 2.85 (m, 2H, CH₂Ph), 3.69 (m, 2H, CH₂N), 4.19 (s, 1H, CHH=), 4.29 (s, 1H, CHH=), 7.22-7.33 (m, 5H, CH arom.)

1-Phenethyl-4-phenyl-5-[1-phenyl-meth-(E)-ylidene]-pyrrolidin-2-one

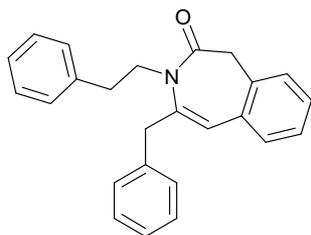
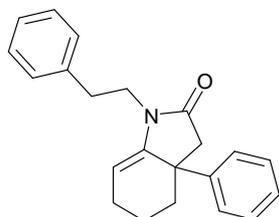


III.57

C₂₅H₂₃NO

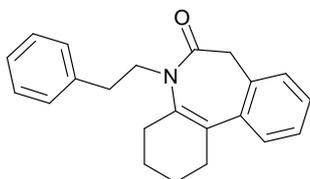
M= 353,46 g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes.
Xanthate **III.56** (0.13 g, 0.3 mmol), DLP (0.16 g, 0.4 mmol), 1,2-dichloroéthane (2.8 mL).
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 20 / 80)
- Produit :** Huile jaune (m = 45 mg)
- Rdt :** 48%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 2.47 (dd, J = 2.2 et 17.3 Hz, 1H, CHHCO), 3.09 (m, 3H, CH₂Ph + CHHCO), 3.89 (m, 1H, CHHN), 4.11 (m, 1H, CHHN), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H, CHPh), 6.03 (s, 1H, CH=), 7.03-7.37 (m, 15H, CH arom.)
- RMN ¹³C (CDCl₃)** 33.1 (CH), 40.3 (CH₂Ph), 41.1 (CH₂N), 41.7 (CH₂CO), 105.3 (CH=), 126.1 (CH arom.), 126.8 (CH arom.), 127.0 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 129.1 (CH arom.), 135.7 (Cq), 138.5 (Cq), 142.9 (Cq), 143.9 (Cq), 173.8 (CO)
- IR (cm⁻¹)** 2930, 2856, 1721 (CO), 1647, 1599, 1496, 1454, 1405, 1344, 1166
- SM (IC, NH₃)** 354 (MH⁺)

4-Ethyl-3-phenethyl-1,3-dihydro-benzo[d]azepin-2-one**III.58**C₂₅H₂₃NOM= 353,46 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Même mode opératoire que pour **III.57****Produit :** Huile jaune (m = 20 mg)**Rdt :** 12%**RMN ¹H (CDCl₃)** 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.54 (s, 2H, CH₂Ph), 3.69 (s, 2H, CH₂CO), 7.02 (m, 1H, CH=), 7.16-7.62 (m, 14H, CH arom.)**RMN ¹³C (CDCl₃)** 29.7 (CH₂), 34.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 42.8 (CH₂N), 104.8 (CH=), 122.1 (CH arom.), 124.2 (CH arom.), 126.6-137.6 (CH arom. et Cq), 138.7 (Cq), 158.5 (Cq), 176.6 (CO)**IR (cm⁻¹)** 2928, 2856, 1706 (CO), 1646, 1601, 1496, 1454, 1372, 1167**SM (IC, NH₃)** 354 (MH⁺)**1-Phenethyl-3a-phenyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-indol-2-one****III.54**C₂₂H₂₃NOM= 317,42 g.mol⁻¹**Mode opératoire :** Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 60 minutes.Xanthate **III.52** (0.22 g, 0.5 mmol), DLP (0.30 g, 0.7 mmol), 1,2-dichloroéthane (5.2 mL).**Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 20 / 80)**Produit :** Huile jaune (m = 16 mg)**Rdt :** 10%**RMN ¹H (CDCl₃)** 1.63 (m, 2H, CH₂), 1.82 (m, 1H, CHH), 2.20-2.31 (m, 3H, CHH et CH₂), 2.50-2.61 (m, 3H, CH₂ et CHH), 2.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHCO), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHCO), 2.85 (m, 1H, CHHPh), 3.07 (m, 1H, CHHPh), 3.55 (m, 1H, CHHN), 3.90 (m, 1H, CHHN), 7.20-7.33 (m, 10H, CH arom.)**RMN ¹³C (CDCl₃)** 18.3 (CH₂), 22.9 (CH₂), 33.3 (CH₂), 36.2 (CH₂), 41.3 (CH₂CO), 47.0 (CH₂N), 100.5 (CH=), 126.5, 126.7, 127.1, 128.4, 128.7, 128.9 (CH

	arom.), 145.5 (Cq), 157.3 (Cq), 167.4 (C=), 187.8 (CO)
IR (cm⁻¹)	2927, 2855, 1708 (CO), 1666, 1496, 1453, 1389, 1353, 1303, 1168
SM (IC, NH₃)	318 (MH ⁺)

5-Phenethyl-2,3,5,7-tetrahydro-1H,4H-dibenzo[b,d]azepin-6-one



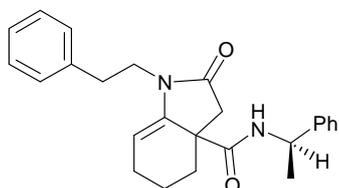
III.53

C₂₂H₂₃NO

M= 317,42 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Même mode opératoire que précédemment.
Produit :	Huile jaune (m = 30 mg)
Rdt :	10%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.68 (m, 2H, CH ₂), 1.87 (m, 2H, CH ₂), 2.23 (m, 2H, CH ₂), 2.50-2.61 (m, 3H, CH ₂ et CHH), 2.79 (m, 1H, CHH), 3.36 (m, 1H, CHHCO), 3.39 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHHN), 3.51 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHHN), 4.24 (m, 1H, CHHCO), 6.96 (m, 2H, CH arom.), 7.27-7.33 (m, 7H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	22.9 (CH ₂), 23.0 (CH ₂), 28.3 (CH ₂), 29.7 (CH ₂), 34.5 (CH ₂), 42.9 (CH ₂ CO), 44.1 (CH ₂ N), 126.1, 126.6, 126.9, 127.3, 127.7, 128.2, 128.3, 128.7 (CH arom.), 134.3 (Cq), 134.8 (Cq), 137.2 (Cq), 138.9 (Cq), 169.9 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2932, 2860, 1666 (CO), 1496, 1453, 1387, 1352, 1304, 1166
SM (IC, NH₃)	318 (MH ⁺)

2-Oxo-1-phenethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-indole-3a-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-ethyl)-amide



III.50

C₂₅H₂₈N₂O₂

M= 388,50 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Selon la méthode générale. Durée de la réaction : 15 minutes. Xanthate III.48 (230 mg, 0.4 mmol), DLP (268 mg, 0.7 mmol), 1,2-dichloroéthane (4.8 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile (m = 80 mg)

Deux isomères rapport 1 / 1

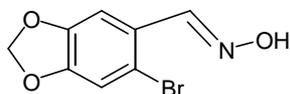
Rdt : 46%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), [1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃)], 1.62 (m, 1H, CHH), 2.11-2.66 (m, 4H, CH₂), 2.69-2.97 (m, 2H, CH₂), 3.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CHHCO), 3.48 (m, 1H, CHHPh), 3.52 (m, 1H, CHHPh), 3.84 (m, 1H, CHHN), 3.93 (m, 1H, CHHN), 5.06 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CHMe), 5.09 (m, 1H, CH=), 6.40 (m, 1H, NH), 7.08-7.40 (m, 10H, CH arom.)

SM (IC, NH₃) 389 (MH⁺)

Vers la synthèse de la Lycorine

6-Bromo-benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde oxime¹⁶²



IV.42

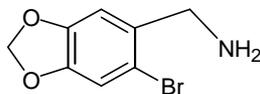
C₈H₆BrNO₃

M= 244,04 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Une solution de 6-bromopiperonal (20.22 g, 88.28 mmol, 1 éq.), d'hydroxylamine hydrochloré (7.36 g, 105.94 mmol, 1.2 éq.), et d'acétate de potassium (10.39 g, 105.94 mmol, 1.2 éq.) dans 750 mL de méthanol est agitée à température ambiante pendant 24h. Le méthanol est évaporé sous pression réduite puis le résidu est dissout dans un mélange eau / éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Le produit est directement engagé dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃) 6.0 (s, 2H, CH₂O₂), 7.0 (s, 1H, CH arom.), 7.20 (s, 1H, CH arom.), 7.60 (s, 1H, OH), 8.50 (s, 1H, HC=N)

C-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methylamine¹⁶³



IV.43

C₈H₈BrNO₂

M= 230,06 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Une suspension de zinc (28.9 g, 441.4 mmol, 5 éq.) dans 750 mL d'acide acétique est chauffée à 80°C pendant 3h. L'oxime précédemment préparée IV.42 (88.28 mmol, 1 éq.) est ajoutée par portion à ce mélange. La solution est chauffée pendant 3h puis refroidie. Le solvant est évaporé sous pression réduite, et de l'eau est ajoutée. Les résidus de zinc sont filtrés sur Célite. Le pH de la solution est ramené à un pH basique grâce à l'ajout de Na₂CO₃ et de potasse (5%). Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification : Colonne chromatographique (Dichlorométhane / Méthanol 97.5 / 2.5)

Produit : Poudre blanche (m = 14.6 g)

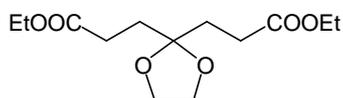
¹⁶² Jung, M. E. ; Lam, P. Y.; Mansuri, M. M.; Speltz, L. M., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1087-1105. Kanapure, S. P.; Biehl, E.R., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1471-1475.

¹⁶³ Cassayre, J.; Zard, S., *Synlett.*, **1999**, 501-503.

Rdt : 72%

RMN ¹H (CDCl₃) 2.39 (s, 2H, NH₂), 3.84 (s, 2H, CH₂N), 5.97 (s, 2H, CH₂O₂), 6.90 (s, 1H, CH arom.), 7.00 (s, 1H, CH arom.)

3-[2-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-[1,3]dioxolan-2-yl]-propionic acid ethyl ester¹⁶⁴



C₁₃H₂₂O₆

M= 274,31 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Une solution de diéthyl 4-oxopimélate (31 g, 0.20 mol, 1 éq.) et d'éthylène glycol distillé (18 mL, 0.32 mol, 1.6 éq.) en présence d'une quantité catalytique d'ApTS (250 mg, 1.3 mmol, 0.007 éq.) dans 400 mL de toluène est chauffée au reflux dans un montage surmonté d'un Dean-Stark. Après 12h de réaction, la solution est refroidie et 20 mL d'une solution saturée en NaHCO₃ sont ajoutés. Le toluène est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout dans un mélange eau / éther. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Le produit est directement engagé dans l'étape suivante.

Produit : Huile incolore

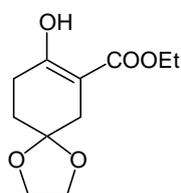
RMN ¹H (CDCl₃) 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H, CH₃), 1.95 (t, J = 7.4 Hz, 4H, CH₂CO₂-), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 4H, CH₂C=O), 3.91 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 4H, OCH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) 14.3 (2 CH₃), 28.9 (2 CH₂), 32.3 (2 CH₂), 60.4 (2 OCH₂), 65.2 (OCH₂CH₂O), 110.0 (C=O), 173.5 (2 C=O)

IR (cm⁻¹) 2980, 2892, 1734 (CO), 1445, 1370, 1302, 1255, 1181, 1133, 1036

SM (IC, NH₃) 275 (MH⁺)

8-Oxo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid ethyl ester¹⁶⁵



IV.40

C₁₁H₁₆O₅

M= 228,24 g.mol⁻¹

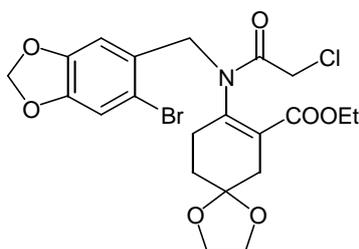
Mode opératoire : A une suspension d'hydrure de sodium (en dispersion à 80% dans de l'huile minérale, 7.2 g, 0.24 mol, 1.2 éq.) dans 500 mL de THF à 0°C,

¹⁶⁵ Poupon, J.C. ; Demont, E. ; Prunet, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 12, 4700-4707.

est ajoutée une solution de l'acétal précédemment préparé dans 300 mL de THF à l'aide d'une canule. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5h, puis refroidi à 0°C. De l'acide acétique glacial (15 mL, 0.26 mol, 1.3 éq.) est ensuite ajouté. Le mélange est extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification :	Distillation (120°C / 0.01 mmHg)
Produit :	Huile incolore (m = 33 g)
Rdt :	73% sur les deux étapes
RMN ¹H (CDCl₃)	1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH ₃), 1.84 (t, J = 6.8 Hz, CH ₂), 2.48 (s, 2H, CH ₂), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH ₂), 4.02 (m, 4H, OCH ₂ CH ₂ O), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H, OCH ₂)
RMN ¹³C (CDCl₃)	14.3 (CH ₃), 28.0 (CH ₂), 30.4 (CH ₂), 32.8 (CH ₂), 60.4 (OCH ₂), 64.6 (OCH ₂ CH ₂ O), 95.4 (C=), 107.5 (OC=), 171.1 (COO), 172.1 (COH)
IR (cm⁻¹)	2958, 2888, 1728 (CO), 1654, 1616, 1477, 1366, 1354, 1298, 1197, 1124
SM (IC, NH₃)	229 (MH ⁺)

N-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2-chloro-N-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-acetamide; compound with formic acid ethyl ester



IV.44

C₂₁H₂₃BrClNO₇

M = 516,77g.mol⁻¹

Mode opératoire : Selon la méthode générale, avec 5 heures de reflux pour la formation de l'imine.

Enol **IV.40** (2 g, 8.8 mmol), Amine **IV.43** (2.01 mL, 8.8 mmol), Toluène (10 mL), Chlorure de chloroacétyle (0.77 mL, 9.6 mmol), Triéthylamine (2.44 mL, 17.5 mmol), Solution saturée de bicarbonate de sodium (20 mL).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Solide incolore (m = 2.37 g)

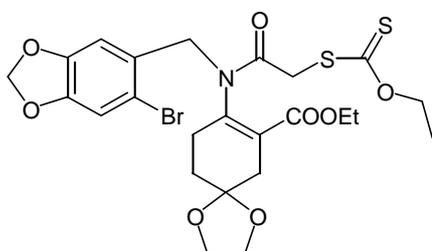
Rdt : 52%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.78 (m, 2H, CH₂), 2.35 (m, 3H, CH₂ + CHH), 2.58 (m, 1H, CHH), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.91 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4.09 (s, 2H, CH₂Cl), 4.64 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CHHN), 4.75 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CHHN), 5.89 (s, 2H, CH₂O₂), 6.86 (s, 1H, CH arom.), 6.97 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.7 (CH₃), 29.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 36.5 (CH₂), 41.7 (CH₂Cl), 49.1

+JMOD	(N \underline{C} H $\underline{2}$), 61.2 (CH $\underline{3}$ C \underline{H} 2O), 64.6 (C \underline{H} 2O), 64.7 (C \underline{H} 2O), 101.8 (C \underline{H} 2O $\underline{2}$), 106.1 (Cq), 111.2 (C \underline{H} arom.), 112.1 (C \underline{H} arom.), 114.9 (Cq), 128.6 (Cq), 128.8 (Cq), 142.3 (Cq), 147.4 (Cq), 148.0 (Cq), 165.1 (CO), 166.0 (CO)		
IR (cm$^{-1}$)	2982, 2885, 1719 (CO), 1677, 1504, 1478, 1406, 1366, 1264, 1247, 1139, 1114, 1055, 1043		
SM (IC, NH$_3$)	517 (MH $^+$)		
Point de fusion	117-120°C		
Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	48.81	4.49
	Trouvé (%)	48.82	4.38

8-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-(2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-amino]-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ene-7-carboxylic acid ethyl ester

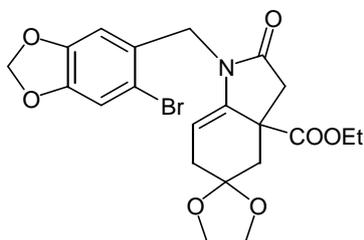


IV.45

C $_{24}$ H $_{28}$ BrNO $_8$ S $_2$

M= 602,52 g.mol $^{-1}$

Mode opératoire :	Selon la méthode générale, avec extraction. Dérivé chloré IV.44 (2.36 g, 4.6 mmol), Ethylxanthogénate de potassium (0.88 g, 5.5 mmol), Acétone (9.2 mL).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 35 / 65)
Produit :	Huile jaune (m = 2.75 g)
Rdt :	Quantitatif
RMN 1H (CDCl$_3$)	1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH $\underline{3}$), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH $\underline{3}$), 1.86 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH $\underline{2}$), 2.38 (m, 1H, CHH), 2.50 (m, 1H, CHH), 2.66 (m, 2H, CH $\underline{2}$), 4.00 (m, 6H, OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ O + CH $\underline{2}$ O), 4.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHHCO), 4.13 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHHCO), 4.65 (q, J = 7.1 Hz, 1H, OCH $\underline{2}$), 4.69 (d, J = 14.9 Hz, 1H, CHHN), 4.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CHHN), 5.98 (s, 2H, CH $\underline{2}$ O $_2$), 6.94 (s, 1H, CH arom.), 7.05 (s, 1H, CH arom.)
RMN 13C (CDCl$_3$)	13.9 (CH $\underline{3}$), 14.0 (CH $\underline{3}$), 29.8 (CH $\underline{2}$), 30.8 (CH $\underline{2}$), 36.6 (CH $\underline{2}$), 39.4 (CH $\underline{2}$ S), 49.7 (CH $\underline{2}$ N), 61.3 (OCH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), 64.7 (OCH $\underline{2}$), 64.8 (OCH $\underline{2}$), 70.6 (OH $_2$ CH $\underline{3}$), 101.9 (CH $\underline{2}$ O $_2$), 106.3 (Cq), 111.3 (CH arom.), 112.2 (CH arom.), 114.8 (Cq), 128.4 (Cq), 129.2 (Cq), 143.3 (Cq), 147.5 (Cq), 148.0 (Cq), 165.3 (CO), 166.1 (CO), 214.2 (CS)
IR (cm$^{-1}$)	2980, 2893, 1714 (CO), 1666, 1503, 1479, 1366, 1244, 1113, 1051 (CS)

SM (IC, NH₃) 603 (MH⁺)**Lactame****IV.46**C₂₁H₂₂BrNO₇M= 480,31 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Une solution de xanthate **IV.45** (13.02 g, 21.6 mmol, 1 éq.) dans 231 mL de 1,2-DCE est chauffée au reflux sous atmosphère inerte. Après un quart d'heure de dégazage, le DLP est ajouté (12.9 g, 32.4 mmol, 1.5 éq.). La réaction est arrêtée après 40 minutes. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Colonne chromatographique (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile incolore (m = 5.32 g)

Rdt : 52%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.76 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.39 (dd, J = 3.8 et 18.0 Hz, 1H, CHHCH=), 1.49 (dd, J = 3.8 et 18.0 Hz, 1H, CHHCH=), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CHHCO), 2.79 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.83 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CHHCO), 3.94 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4.18 (qd, J = 7.2 et 2.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.45 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CHHN), 4.88 (m, 1H, CH=), 4.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CHHN), 5.93 (s, 2H, CH₂O₂), 6.88 (s, 1H, CH arom.), 6.98 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 14.1 (CH₃), 35.2 (CH₂), 39.6 (CH₂), 42.8 (CH₂), 43.9 (NCH₂), 48.0 (Cq), 61.8 (OCH₂CH₃), 64.5 (OCH₂), 64.6 (OCH₂), 98.8 (CH=), 101.8 (CH₂O₂), 107.4 (Cq), 108.3 (CH arom.), 112.6 (CH arom.), 112.8 (Cq), 127.8 (Cq), 138.9 (Cq), 147.6 (Cq), 147.7 (Cq), 172.8 (CO), 173.7 (CO)

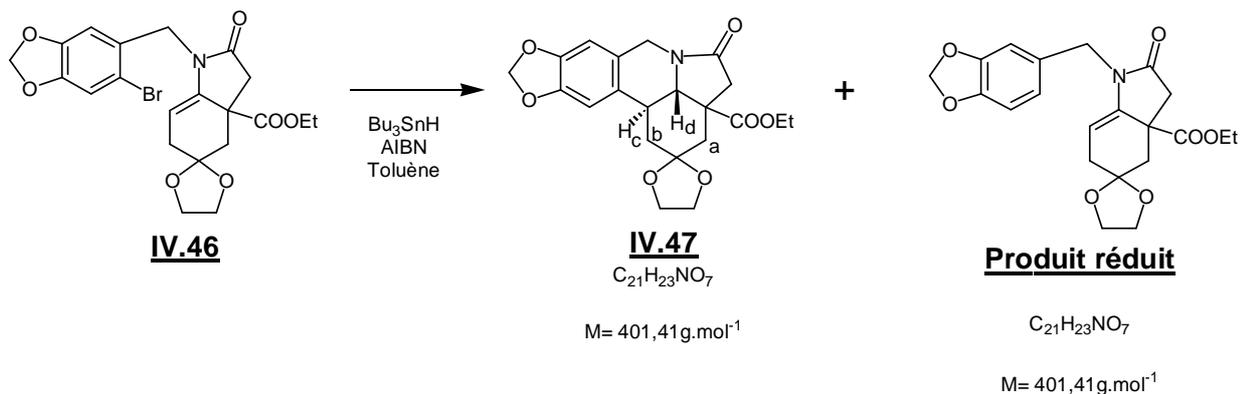
IR (cm⁻¹) 2896, 1728 (CO), 1686, 1503, 1418, 1184, 1114, 1039

Dans CH₂Cl₂

SM (IC, NH₃) 481 (MH⁺)

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	52.51	4.62

Cyclisation radicalaire avec l'hydrure de tributyl étain



IV.47

Mode opératoire : Une solution dégazée d'hydrure de tributyl étain (105 μL , 0.39 mmol, 2 éq.) et d'ACCN (19 mg, 0.08 mmol, 0.4 éq.) dans 0.85 mL de toluène, est ajoutée, sur une durée de 3h, à une solution dégazée du composé bromé **IV.46** (93.6 mg, 0.19 mmol, 1 éq.) dans 1.7 mL de toluène à reflux sous atmosphère inerte. 20% d'ACCN sont ensuite introduits et le mélange est chauffé pendant 15h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Colonne chromatographique (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile incolore (m = 39 mg)

Rdt : 50%

RMN ^1H (CDCl_3) 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.52 (dd, $J = 13.2$ et 13.6 Hz, 1H, CHHb), 1.64 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CHHa), 1.76 (m, 1H, CHHa), 2.37 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHCO), 2.46 (m, 1H, CHHb), 2.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHCO), 2.83 (m, 1H, CHd), 3.30 (td, $J = 4.4$ et 13.2 Hz, 1H, CHc), 3.90 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.20 (m, 2H, OCH_2), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CHHN), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CHHN), 5.93 (s, 2H, CH_2O_2), 6.59 (s, 1H, CH arom.), 6.63 (s, 1H, CH arom.)

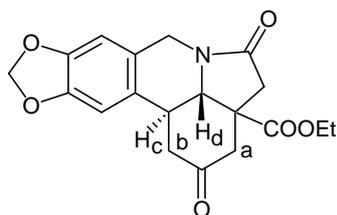
RMN ^{13}C (CDCl_3) 14.2 (CH_3), 36.9 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.5 (CH_2), 43.0 (CH_2), 43.7 (CH), 48.2 (Cq), 55.6 (CH), 61.4 (OCH_2CH_3), 64.6 (OCH_2), 64.8 (OCH_2), 101.2 (CH_2O_2), 106.8 (Cq), 106.9 (CH arom.), 108.5 (CH arom.), 123.1 (Cq), 130.1 (Cq), 146.9 (Cq), 147.1 (Cq), 172.1 (CO), 173.2 (CO)

IR (cm^{-1}) 2896, 1765 (CO), 1728 (CO), 1690, 1607, 1515, 1484, 1218, 1152,
Dans CH_2Cl_2 1098, 1040

SM (IC, NH_3) 402 (MH^+)

Lactame réduit

Produit :	Huile incolore (m = 21 mg)
Rdt :	27%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH ₃), 1.73 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.38 (dd, J = 3.8 et 18.0 Hz, 1H, CHHCH=), 1.47 (dd, J = 3.8 et 18.0 Hz, 1H, CHHCH=), 2.58 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CHHCO), 2.75 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.77 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CHHCO), 3.94 (m, 4H, OCH ₂ CH ₂ O), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH ₂), 4.43 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CHHN), 4.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CHHN), 4.93 (m, 1H, CH=), 5.93 (s, 2H, CH ₂ O ₂), 6.74 –6.81 (m, 3H, CH arom.)

2,5-Dioxo-2,3,4,5,12b,12c-hexahydro-1H,7H-[1,3]dioxolo[4,5-*i*]pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridine-3a-carboxylic acid ethyl ester**IV.48**C₁₉H₁₉NO₆M = 357,36 g.mol⁻¹

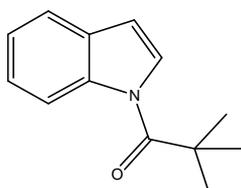
Mode opératoire :	L'acétal IV.47 (55 mg, 0.14 mmol, 1 éq.) en présence d'une quantité catalytique d'ApTS dans 0.55 mL de 1,2-DCE est chauffé au reflux pendant 5h.
Purification :	Colonne chromatographique (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50 / 50)
Produit :	Huile incolore (m = 15.5 mg)
Rdt :	31%
RMN ¹H (CDCl₃) + irradiations	1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 2.35 (dd, J = 13.5 et 18.5 Hz, 1H, CHHb), 2.49 (d, J = 17.9 Hz, 1H, CHHa), 2.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CHHCO), 2.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CHHCO), 3.07 (dd, J = 4.6 et 18.5 Hz, 1H, CHHb), 3.20 (td, J = 4.4 et 11.0 Hz, 1H, CHc), 3.46 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CHHa), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CHd), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CHHN), 4.98 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CHHN), 5.99 (s, 2H, CH ₂ O ₂), 6.63 (s, 1H, CH arom.), 6.66 (s, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃) + JMOD	14.1 (CH ₃), 37.2 (CH), 39.3 (CH ₂), 41.6 (CH ₂), 43.6 (CH ₂), 44.8 (CH ₂), 47.1 (Cq), 61.8 (CH), 62.7 (OCH ₂), 101.5 (CH ₂ O ₂), 105.3 (CH arom.), 107.0 (CH arom.), 124.9 (Cq), 127.7 (Cq), 128.5 (Cq), 129.3 (Cq), 147.3 (CO), 170.9 (CO), 205.6 (CO)
IR (cm⁻¹)	2927, 1731 (CO), 1694 (CO), 1506, 1486, 1192, 1156, 1122, 1040
Dans CH₂Cl₂	
SM (IC, NH₃)	358 (MH ⁺)

Synthèses de nouveaux agents alkylant-intercalant de l'ADN apparentés aux Duocarmycines

I. Synthèses des noyaux alkylants

I.1. Dérivés d'indoles

1-Indol-1-yl-2,2-diméthyl-propan-1-one



VI.1

$C_{13}H_{15}NO$

$M = 201,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire 1 : A une solution d'hydruide de sodium (4.42 g, 110 mmol, 1.3 éq.) dans 100 mL de DMF, à 0°C, sous atmosphère inerte, sont ajoutés par portion, sur une période de 30 minutes, 10 g d'indole (85.5 mmol, 1 éq.). Après 15 minutes, 11.5 mL de chlorure de pivaloyle (93.5 mmol, 1.1 éq.) sont additionnés, goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule de coulée. Après 2h de réaction, le mélange est versé sur 500 mL d'eau glacée et 100 mL de toluène. La phase organique est extraite, lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée ($MgSO_4$) et évaporée sous pression réduite. L'ajout d'un minimum d'éther de pétrole permet la formation de cristaux blancs que l'on peut filtrer.

Produit : Cristaux blancs ($m = 10.5 \text{ g}$)

Rdt : 61%

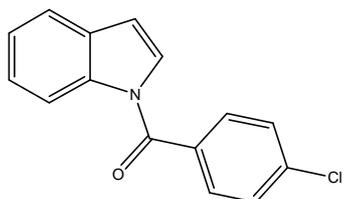
Mode opératoire 2¹⁶⁶ : A -78°C , sous atmosphère inerte, 277 mL (355 mmol, 1.04 éq.) de *n*-butyllithium en solution dans l'hexane (1.28mol/L) sont additionnés à une solution d'indole (40 g, 341 mmol, 1 éq.) dans 288 mL de THF anhydre. On laisse remonter la température du milieu réactionnel à 0°C pendant 1h. La solution blanche laiteuse ainsi obtenue est de nouveau refroidie à -78°C avant l'addition goutte à goutte du chlorure de pivaloyle (375 mmol, 1.1 éq.) qui est exothermique. La température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser -50°C . De retour à température ambiante, le mélange est versé dans de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée ($MgSO_4$) et évaporée sous pression réduite. On obtient un

¹⁶⁶ Saulnier, M., Gribble, G., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5, 757-761.

solide rose que l'on lave à l'hexane.

Produit :	Cristaux blancs (m = 52.5 g)
Rdt	76%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.26 (s, 9H, C(CH ₃)), 6.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH=CHN), 7.26 (dd, J = 3.0 et 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH=CHN), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.)

(4-Chloro-phenyl)-indol-1-yl-methanone



VI.4

C₁₅H₁₀ClNO

M = 255,70 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution de 10 g d'indole (85.36 mmol, 1 éq.) dans 72 mL de THF, sous azote, à -78°C, sont ajoutés 55.5 mL de *n*-butyllithium en solution à 1.6 mol/L dans l'hexane (88.77 mmol, 1.04 éq.). Après 1h de réaction à 0°C, la solution blanche est refroidie à -78°C. 12 mL de chlorure de *p*-chlorobenzoyl (93.89 mmol, 1.1 éq.) sont alors additionnés, goutte à goutte, en veillant à ce que la température de la solution ne dépasse pas -50°C. De retour à température ambiante après une nuit d'agitation, le mélange est versé dans de l'eau et extrait au dichlorométhane. Après un lavage à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Une poudre légèrement rose est obtenue.

Purification : Recristallisation dans l'heptane

Produit : Poudre blanche (m = 19.42 g)

Rdt : 89%

RMN ¹H (CDCl₃) 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH=CHN), 7.26 (m, 1H, CH arom.), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom. PhCl), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom. PhCl), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)

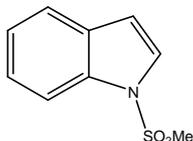
RMN ¹³C (CDCl₃) 109.1 (CH arom.), 116.4 (CH arom.), 121.1 (CH arom.), 124.2 (CH arom.), 125.2 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 129.1 (2 CH arom.), 129.5 (Cq), 130.7 (2 CH arom.), 133.0 (Cq), 136.0 (Cq), 138.4 (Cq), 167.7 (C=O)

IR (cm⁻¹) 1693 (C=O), 1593, 1534, 1489, 1472, 1451, 1400, 1378, 1339, 1207, 1092, 1016

SM (IC, NH₃) 256 (MH⁺), 273 (MNH₄⁺)

Point de fusion 108-110°C

1-Methanesulfonyl-1H-indole



VI.7

C₉H₉NO₂S

M= 195,24 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution d'indole (0.58 g, 5.0 mmol, 1 éq.), de sulfate de tétrabutylammonium (0.15 mg, 0.5 mmol, 0.1 éq.), dans 15 mL de toluène et 5 mL de soude aqueuse à 50%, est ajoutée, après cinq minutes d'agitation, une solution de chlorure de mésyle (0.58 mL, 7.5 mmol, 1.5 éq.) dans 7.5 mL de toluène. Le mélange est agité à température ambiante, pendant 20 minutes. La phase organique est lavée trois fois à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification : Filtration rapide sur une colonne chromatographique avec du toluène (le produit est très instable)

Produit : Solide blanc (m = 827 mg), qui se dégrade rapidement et vire au rose puis au marron

Rdt : 85%

RMN ¹H (CDCl₃) 3.10 (s, 3H, CH₃SO₂), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH=CHN), 7.32 (ddd, J = 1.0, 7.6 et 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.37 (ddd, J = 1.0, 7.6 et 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)

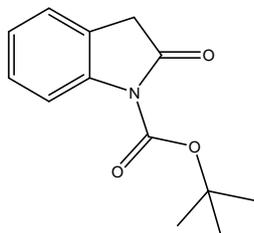
RMN ¹³C (CDCl₃) 40.5 (CH₃SO₂), 108.7 (CH=CHN), 112.8 (CH arom.), 121.6 (CH arom.), 123.4 (CH arom.), 124.7 (CH arom.), 126.0 (CH arom.), 130.6 (Cq), 134.7 (Cq)

IR (cm⁻¹) 1446, 1377, 1263, 1206, 1173, 1134, 1002, 956

SM (IC, NH₃) 196 (MH⁺), 213 (MNH₄⁺)

I.2. Dérivés d'oxindoles

2-Oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI.20

C₁₃H₁₅NO₃

M= 233,26 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution d'oxindole (1 g, 7.5 mmol, 1 éq.) et de bicarbonate de sodium (2.76 g, 26.0 mmol, 3.5 éq.) dans 55 mL de THF, sont ajoutés 4.09 g d'anhydride de di-*tert*-butylcarboxylate (18.8 mmol, 2.5 éq.). Le mélange est agité pendant 24h, à température ambiante, sous atmosphère inerte. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite.

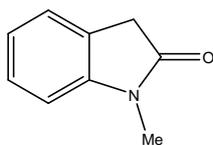
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 2 / 98)

Produit : Solide blanc (m = 1.67 g)

Rdt : 95%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.65 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.66 (s, 2H, CH₂CO), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.17-7.31 (m, 2H, CH arom.), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)

1-Methyl-1,3-dihydro-indol-2-one



VI.12

C₉H₉NO

M= 147,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire : 5 g du xanthate VI.11 (18.5 mmol, 1 éq.) dans 46 mL de chlorobenzène sont portés au reflux, sous atmosphère inerte. Après un dégazage de 15 minutes, 5.11 mL de peroxyde de di-*t*butyle (27.8 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés et le mélange est chauffé pendant 5h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Solide blanc (m = 1.67 g)

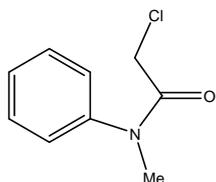
Rdt : 62%

RMN ¹H (CDCl₃)	3.19 (s, 3H, NCH ₃), 3.49 (s, 2H, CH ₂ CO), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	26.1 (NCH ₃), 35.7 (CH ₂ CO), 108.0 (Cq), 122.3 (CH arom.), 124.3 (CH arom.), 124.5 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 145.1 (Cq), 175.0 (C=O)

I.3. Acylations

Mode opératoire général pour la réaction d'acylation : A une solution de chlorure d'aluminium (4.5n mmol, 4.5 éq.) dans 3.9n mL de 1,2-dichloroéthane, sous azote, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte, 4.7n mmol de chlorure de chloroacétyle (4.7 éq.). De retour à température ambiante, après 20 minutes de réaction à 0°C, l'indole (n mmol, 1 éq.) est additionnée par portion sur une durée d'1h30 à 3h. Après un quart d'heure, le mélange est versé sur 3.9n mL d'eau glacée, puis extrait au 1,2-dichloroéthane. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de carbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) puis évaporée sous pression réduite.

2-Chloro-N-méthyl-N-phenyl-acétamide



VI.10

C₉H₁₀ClNO

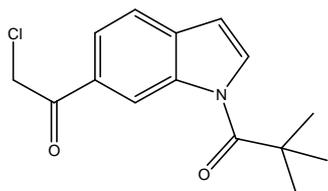
M = 183,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution de N-méthylaniline distillée (5 mL, 46.2 mmol, 1 éq.) dans 150 mL de dichlorométhane distillé, sont ajoutés, à 0°C, 12.9 mL de triéthylamine (92.3 mmol, 2 éq.) puis 15 minutes après, 4.1 mL de chlorure de chloroacétyle (50.8 mmol, 1.1 éq.). Après 1h de réaction à température ambiante, le mélange est neutralisé par ajout d'une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est extraite, lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Le produit est engagé directement dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃)	3.32 (s, 3H, NCH ₃), 3.86 (s, 2H, CH ₂ CO), 7.23-7.28 (m, 2H, CH arom.), 7.37-7.51 (m, 3H, CH arom.)
---	---

1-[6-(2-Chloro-acetyl)-indol-1-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one¹⁶⁷



VI.2

C₁₅H₁₆ClNO₂

M= 277,75 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 28 g de chlorure d'aluminium (210 mmol), 17.5 mL de chlorure de chloroacétyle (219 mmol), 9.4 g d'indole **VI.1** (47 mmol) et 184 mL de 1,2-dichloroéthane.

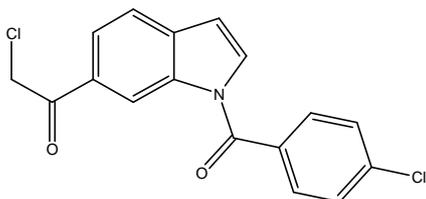
Purification : Recristallisation dans le méthanol

Produit : Cristaux blancs (m = 9.0 g)

Rdt : 70%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.55 (s, 9H, C(CH₃)), 4.86 (s, 2H, CH₂Cl), 6.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.95-7.97 (m, 2H, CH arom.), 9.15 (s, 1H, CH arom.)

2-Chloro-1-[1-(4-chloro-benzoyl)-1H-indol-6-yl]-ethanone



VI.5

C₁₇H₁₁Cl₂NO₂

M= 332,18 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 2.3 g de chlorure d'aluminium (17.6 mmol), 1.5 mL de chlorure de chloroacétyle (18.4 mmol), 1 g d'indole **VI.4** (3.9 mmol) et 98 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Recristallisation dans le méthanol

Produit : Cristaux blancs (m = 1.3 g)

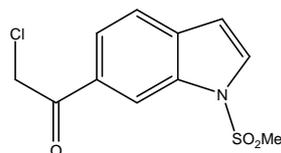
Rdt : Quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃) 4.87 (s, 2H, CH₂Cl), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH=CHN), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH=CHN), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom. PhCl), 7.72 (m+d, J = 8.4 Hz, 3H, CH arom. + 2 CH arom. PhCl), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 9.01 (s, 1H, CH arom.)

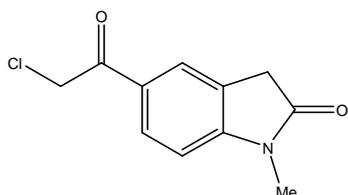
RMN ¹³C (CDCl₃) 50.5 (CH₂Cl), 108.8 (CH arom.), 117.2 (CH arom.), 121.4 (CH arom.), 124.2 (CH arom.), 129.2 (CH arom.), 130.3 (Cq), 130.7 (CH arom.),

¹⁶⁷ Seguin, S., Thèse de Doctorat, 1999, Université Paris-Sud.

	131.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 131.9 (Cq), 135.2 (Cq), 135.4 (Cq), 139.0 (Cq), 167.6 (NC=O), 191.2 (C=O)
IR (cm⁻¹)	1700 (C=O), 1593, 1523, 1431, 1338, 1211, 1093
SM (IC, NH₃)	333 (MH ⁺)
Point de fusion	134°C

2-Chloro-1-(1-methanesulfonyl-1H-indol-6-yl)-ethanone**VI.8**C₁₁H₁₀ClNO₃SM = 271,72 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 921 mg de chlorure d'aluminium (6.9 mmol), 0.57 mL de chlorure de chloroacétyle (7.2 mmol), 300 mg d'indole <u>VI.7</u> (1.53 mmol) et 6.2 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70) et recristallisation dans le méthanol
Produit :	Cristaux blancs (m = 119 mg)
Rdt :	29%
RMN ¹H (CDCl₃)	3.21 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 4.79 (s, 2H, CH ₂ Cl), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH=CHN), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH=CHN), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.54 (s, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	41.5 (SO ₂ CH ₃), 46.1 (CH ₂ Cl), 108.6 (CH arom.), 113.8 (CH arom.), 122.0 (CH arom.), 123.6 (CH arom.), 125.0 (Cq), 129.9 (CH arom.), 130.8 (Cq), 135.0 (Cq), 190.7 (C=O)
IR (cm⁻¹) nujol	2922, 1682 (C=O), 1605, 1538, 1515, 1463, 1376, 1301, 1267, 1162
SM (IC, NH₃)	272 (MH ⁺), 289 (MNH ₄ ⁺)
Point de fusion	117-119°C

5-(2-Chloro-acetyl)-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one**VI.17**C₁₁H₁₀ClNO₂M= 223,66 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution de chlorure d'aluminium (9 g, 67.7 mmol, 6 éq.) dans 61 mL de 1,2-dichloroéthane sous azote, à 0°C, sont ajoutés, goutte à goutte, 1.34 mL de chlorure de chloroacétyle (16.9 mmol, 1.5 éq.). De retour à température ambiante après 20 minutes de réaction à 0°C, l'oxindole **VI.12** (1.7 g, 11.3 mmol, 1 éq.), dissoute dans du 1,2-dichloroéthane, est additionnée goutte à goutte. Après 1h30, le mélange est versé sur 60 mL d'eau glacée, ce qui entraîne la formation d'un précipité.

Purification : Filtration et séchage sous la pompe à vide

Produit : Solide blanc (m = 2.2 g)

Rdt : 88%

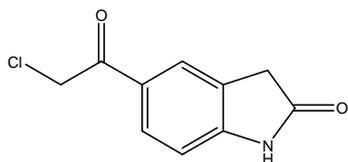
RMN ¹H (CDCl₃) 3.19 (s, 3H, NCH₃), 3.66 (s, 2H, CH₂CO), 5.15 (s, 2H, CH₂Cl), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.87 (s, 1H, CH arom.), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 26.6 (NCH₃), 35.3 (CH₂C(O)N), 45.7 (CH₂Cl), 107.9 (Cq), 124.8 (CH arom.), 128.8 (CH arom.), 130.4 (CH arom.), 150.3 (Cq), 157.0 (Cq), 175.2 (C=O), 190.0 (C=O)

IR (cm⁻¹) 1732 (C=O), 1681 (C=O), 1612, 1497, 1374

SM (IC, NH₃) 224 (MH⁺)

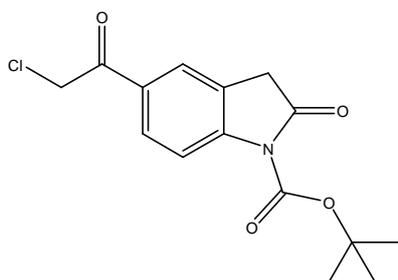
Point de fusion 192°C

5-(2-Chloro-acetyl)-1,3-dihydro-indol-2-one**VI.16**C₁₀H₈ClNO₂M= 209,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution de chlorure d'aluminium (6 g, 45.1 mmol, 6 éq.) dans 40 mL de 1,2-dichloroéthane, sous azote, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte, 0.89 mL de chlorure de chloroacétyle (11.3 mmol, 1.5 éq.). De retour à température ambiante après 20 minutes de réaction à 0°C, l'oxindole (1 g, 7.5 mmol, 1 éq.), dissoute dans du 1,2-dichloroéthane, est additionnée goutte à goutte. Après 1h30 de réaction, le mélange est versé sur 40 mL d'eau glacée ce qui engendre la formation d'un

	précipité.
Purification :	Filtration et séchage sous la pompe à vide
Produit :	Solide blanc (m = 1.7 g)
Rdt :	Quantitatif
RMN ¹H (DMSO)	3.58 (s, 2H, <u>CH</u> ₂ C(O)N), 5.10 (s, 2H, <u>CH</u> ₂ Cl), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.83 (s, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 10.87 (s, 1H, <u>NH</u>)
SM (IC, NH₃)	210 (MH ⁺)

5-(2-Chloro-acetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

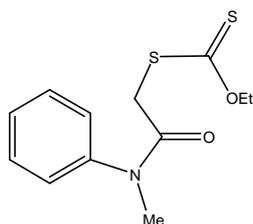
**4**C₁₅H₁₆ClNO₄M = 309,74 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	100 mg d'oxindole acylé VI.20 (0.48 mmol, 1 éq.) sont mis en présence de 2.5 éq. d'anhydride de di- <i>tert</i> -butylcarboxylate (260 mg, 1.2 mmol), 176 mg de carbonate de sodium et 3.5 mL de THF pendant 48 heures, à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 2 / 98)
Produit :	Cristaux blancs (m = 31 mg)
Rdt :	20%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.66 (s, 9H, C(<u>CH</u> ₃) ₃), 3.72 (s, 2H, <u>CH</u> ₂ C(O)N), 4.68 (s, 2H, <u>CH</u> ₂ Cl), 7.90 (s, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.94 (s, 2H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	28.1 (C(<u>CH</u> ₃) ₃), 36.1 (<u>CH</u> ₂ C(O)N), 45.8 (<u>CH</u> ₂ Cl), 85.3 (C(<u>CH</u> ₃) ₃), 114.9 (<u>CH</u> arom.), 124.1(Cq), 124.7 (<u>CH</u> arom.), 129.7 (<u>CH</u> arom.), 130.3 (Cq), 145.8 (Cq), 148.9 (OC=O), 172.2 (NC=O), 190.0 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2930, 1779, 1739, 1686, 1614, 1487, 1370, 1344, 1302, 1255, 1153
SM (IC, NH₃)	210 (MH ⁺ -BOC), 227 (MH ⁺ -BOC+NH ₃)
Point de fusion	133°C

I.4. Formation des xanthates

Méthode générale pour la formation des xanthates : A une solution de dérivé chloré (n mmol, 1 éq.) dans 2n mL d'acétone ou d'acétonitrile, à 0°C, sous atmosphère inerte, est ajouté par portion le sel d'*O*-éthylxanthate de potassium (1.2 éq.). Après 1h de réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Dithiocarbonic acid *O*- ethyl ester *S*-[(methyl-phenyl-carbamoyl)-methyl] ester



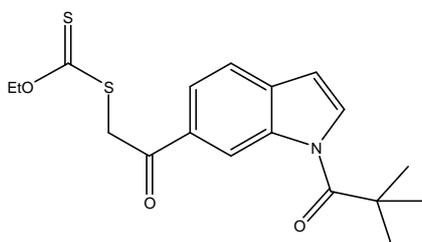
VI.11

C₁₂H₁₅NO₂S₂

M= 269.39 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 8.5 g de dérivé chloré VI.10 (46.2 mmol), 8.86 g de sel d' <i>O</i> -éthylxanthate de potassium (55.4 mmol) et 93 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70) et recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole
Produit :	Poudre jaune (m = 10.5 g)
Rdt :	85% à partir de la <i>N</i> -méthylaniline
RMN ¹H (CDCl₃)	1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 3.32 (s, 3H, NCH ₃), 3.80 (s, 2H, CH ₂ CO), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH ₂), 7.26-7.32 (m, 2H, CH arom.), 7.38-7.50 (m, 3H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.8 (CH ₃ CH ₂), 37.9 (CH ₂ S), 39.8 (NCH ₃), 70.5 (OCH ₂), 127.4 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 130.1 (CH arom.), 150.3 (Cq), 166.2 (C=O), 213.8 (C=S)
IR (cm⁻¹)	2984, 2359, 1670 (C=O), 1596, 1496, 1375, 1298, 1220, 1112, 1056 (C=S)
SM (IC, NH₃)	270 (MH ⁺)
Point de fusion	83°C

Dithiocarbonic acid S-{2-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-indol-6-yl]-2-oxo-ethyl} ester O-ethyl ester



VI.3

C₁₈H₂₁NO₃S₂

M= 363,50 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 2.2 g du dérivé chloré **VI.2** (7.8 mmol), 1.5 g de sel d'*O*-éthylxanthate de potassium (9.4 mmol) et 15 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 20 / 80)

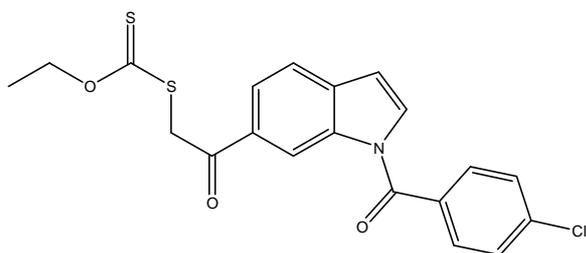
Produit : Solide jaune (m = 2.9 g)

Rdt : 96%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.55 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.76 (s, 2H, CH₂S), 6.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH arom.), 7.96 (d + d, J = 8.3 et 3.8 Hz, 2H, CH arom.), 9.25 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.8 (CH₃CH₂), 28.7 (C(CH₃)₃), 41.5 (C(CH₃)₃), 43.5 (CH₂CO), 70.6 (OCH₂), 108.2 (CH arom.), 118.6 (CH arom.), 120.9 (CH arom.), 123.8 (CH arom.), 129.2 (CH arom.), 132.9 (Cq), 133.7 (Cq), 136.3 (Cq), 180.2 (NC=O), 192.2 (C=O), 213.3 (C=S)

Dithiocarbonic acid S-{2-[1-(4-chloro-benzoyl)-1H-indol-6-yl]-2-oxo-ethyl} ester O-ethyl ester



VI.6

C₂₀H₁₆ClNO₃S₂

M= 417,93 g.mol⁻¹

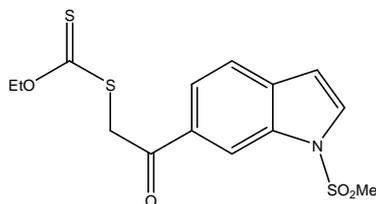
Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 19.2 g de dérivé chloré **VI.5** (58 mmol), 11.1 g de sel d'*O*-éthylxanthate de potassium (69.6 mmol) et 115 mL d'acétonitrile. La réaction est assez difficile dans ce cas, et dure 12 heures.

Purification : Recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole

Produit : Poudre jaune (m = 15.51 g)

Rdt :	64%		
RMN ¹H (CDCl₃)	1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH ₂), 4.76 (s, 2H, CH ₂ S), 6.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 9.09 (s, 1H, CH arom.)		
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.8 (CH ₃ CH ₂), 43.7 (CH ₂ CO), 70.7 (OCH ₂), 108.8 (CH arom.), 108.9 (CH arom.), 117.3 (CH arom.), 121.3 (CH arom.), 124.2 (CH arom.), 129.2 (2 CH arom. PhCl), 130.8 (2 CH arom. PhCl), 132.2 (Cq), 132.8 (Cq), 135.0 (Cq), 135.6 (Cq), 139.0 (Cq), 167.5 (NC=O), 192.1 (C=O), 213.3 (C=S)		
IR (cm⁻¹)	2984, 1741 (C=O), 1698 (C=O), 1593, 1431, 1338, 1228, 1213 (OC-S), 1052 (C=S)		
SM (IC, NH₃)	418 (MH ⁺)		
Point de fusion	104°C		
Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
3C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₃ S ₂ .2H ₂ O	Calculé (%)	55.87	4.06

Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[2-(1-methanesulfonyl-1H-indol-6-yl)-2-oxo-ethyl] ester



VI.9

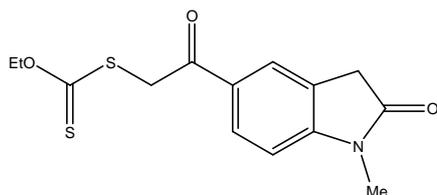
C₁₄H₁₅NO₄S₃

M = 357,47 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 0.5 g du dérivé chloré VI.8 (1.8 mmol), 0.35 g de sel d'O-éthylxanthate de potassium (2.21 mmol) et 3.5 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Solide jaune (m = 0.63 g)
Rdt :	96%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 3.21 (s, 3H, CH ₃ SO ₂), 4.66 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH ₂ O), 4.75 (s, 2H, CH ₂ CO), 6.80 (dd, J = 0.8 et 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.00 (dd, J = 1.6 et 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.61 (s, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.9 (CH ₃ CH ₂), 41.6 (CH ₃ SO ₂), 43.6 (CH ₂ CO), 70.9 (CH ₂ O), 108.7 (CH arom.), 113.8 (CH arom.), 122.0 (CH arom.), 123.8 (CH arom.), 129.8 (CH arom.), 132.6 (Cq), 134.5 (Cq), 135.0 (Cq), 192.0 (C=O),

	213.4 (C=S)
IR (cm⁻¹)	1781 (C=O), 1608, 1427, 1382, 1229, 1173, 1053 (C=S)
SM (IC, NH₃)	358 (MH ⁺)
Point de fusion	103°C

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-[2-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-ethyl] ester



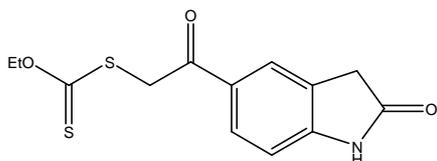
VI.19

C₁₄H₁₅NO₃S₂

M= 309,41 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 2.2 g de dérivé chloré VI.17 (9.9 mmol), 1.9 g de sel d' <i>O</i> -éthylxanthate de potassium (11.9 mmol) et 100 mL d'acétone.
Purification :	Après ajout d'eau, filtration et séchage sous la pompe à vide.
Produit :	Solide jaune (m = 2.32 g)
Rdt :	76%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 3.28 (s, 3H, NCH ₃), 3.61 (s, 2H, CH ₂ C(O)N), 4.62-4.68 (m, 4H, CH ₂ S et CH ₂ O), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.95 (s, 1H, CH arom.), 8.05 (dd, J = 0.8 et 8.0 Hz, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.8 (CH ₃ CH ₂), 26.5 (NCH ₃), 35.4 (CH ₂ C(O)N), 43.5 (CH ₂ S), 70.8 (CH ₂ O), 107.8 (Cq), 124.6 (CH arom.), 124.7 (CH arom.), 130.2 (CH arom.), 130.3 (Cq), 150.1 (Cq), 175.2 (C=O), 191.0 (C=O), 213.6 (C=S)
IR (cm⁻¹)	1723 (C=O), 1675 (C=O), 1606, 1499, 1451, 1302, 1230, 1093, 1055 (C=S)
SM (IC, NH₃)	310 (MH ⁺)
Point de fusion	155°C

Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-ethyl] ester



VI.18

$C_{13}H_{13}NO_3S_2$

$M = 295,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 1.6 g de dérivé chloré **VI.16** (7.5 mmol), 1.44 g de sel d'O-éthylxanthate de potassium (9.0 mmol) et 80 mL d'acétone.

Purification : Après ajout d'eau, filtration et séchage sous la pompe à vide.

Produit : Solide blanc (m = 1.8 g)

Rdt : 81% à partir de l'oxindole

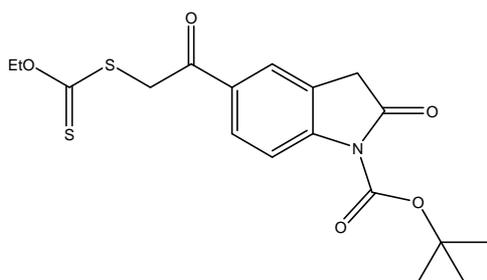
RMN ^1H (DMSO) 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3CH_2), 3.60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2), 4.82 (s, 2H, CH_2S), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.90 (s, 1H, CH arom.), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 10.89 (s, 1H, NH)

IR (cm^{-1}) 2983, 1707 (C=O), 1675 (C=O), 1611, 1261

SM (IC, NH_3) 296 (MH^+)

Point de fusion 210°C

5-(2-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester



VI.21

$C_{18}H_{21}NO_5S_2$

$M = 395,50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 0.444 g du dérivé chloré **4** (1.43 mmol), 0.275 g de sel d'O-éthylxanthate de potassium (1.72 mmol) et 2.7 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 10 / 90)

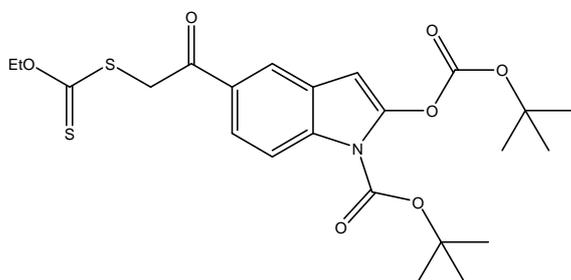
Produit : Solide jaune (m = 0.54 g)

Rdt : 96%

RMN ^1H (CDCl_3) 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.66 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.72 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$), 4.65 (q + s, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2O + CH_2S), 7.94 (s + d,

	J = 9.5 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}$ arom.), 8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ arom.)
RMN ^{13}C (CDCl_3)	13.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 27.9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 35.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 43.2 ($\underline{\text{CH}_2\text{S}}$), 70.6 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$), 84.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 114.6 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 123.8 (Cq), 124.2 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 129.3 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 131.7 (Cq), 145.3 (Cq), 148.6 (OC=O), 172.0 (NC=O), 190.8 (C=O), 213.1 (C=S)
IR (cm^{-1})	2984, 2931, 1778 (C=O), 1737 (C=O), 1683 (C=O), 1614, 1486, 1446, 1392, 1370, 1345, 1302, 1256, 1229 (O-CS), 1154, 1109, 1052 (C=S)
SM (IC, NH_3)	396 (MH^+), 296 ($\text{MH}^+ - \text{Boc}$)
Point de fusion	104°C

2-tert-Butoxycarbonyloxy-5-(2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester



VI.22

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}_2$

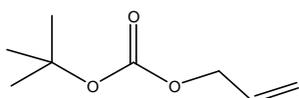
$M = 495,61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :	212 mg du xanthate VI.21 (0.72 mmol, 1 éq.) sont mis en réaction avec 0.783 g d'anhydride de di- <i>tert</i> -butylcarboxylate (3.58 mmol, 5 éq.), 0.537 g de bicarbonate de sodium et 11 mL de THF pendant deux jours à température ambiante. La réaction n'avançant plus, le mélange est chauffé à 70°C pendant 24 heures. Le mélange est filtré pour se débarrasser des produits insolubles.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 10 / 90)
Produit :	Solide jaune (m = 243 mg)
Rdt :	69%
RMN ^1H (CDCl_3)	1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.60 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{O}\underline{\text{CH}_2}$), 4.64 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 6.30 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CN}$), 7.88 (dd, J = 1.6 et 8.8 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ arom.), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ arom.), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ arom.)
RMN ^{13}C (CDCl_3)	13.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 27.6 (O-C($\underline{\text{CH}_3}$) $_3$), 28.1 (O-C($\underline{\text{CH}_3}$) $_3$), 43.6 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 60.3 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$), 85.2 (O-C($\underline{\text{CH}_3}$) $_3$), 85.3 (O-C($\underline{\text{CH}_3}$) $_3$), 96.9 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 115.4 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 121.7 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 124.2 ($\underline{\text{CH}}$ arom.), 126.4 (Cq), 131.0 (Cq), 135.6 (Cq), 143.4 (Cq), 148.3 (C=O), 150.2 (C=O), 191.8 (C=O), 213.3 (C=S)
IR (cm^{-1})	2984, 2931, 1778 (C=O), 1737 (C=O), 1683 (C=O), 1614, 1486, 1446, 1392, 1370, 1345, 1302, 1256, 1229 (O-CS), 1154, 1109, 1052 (C=S)
SM (IC, NH_3)	496 (MH^+)

Point de fusion	93°C		
Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
	$C_{23}H_{29}NO_7S_2$	Calculé (%)	
		55.73	5.90

I.5. Addition de xanthates sur des oléfines

Carbonic acid allyl ester *tert*-butyl ester¹⁶⁸



VI.23

$C_8H_{14}O_3$

M= 158,19 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution d'alcool allylique (0.77 mL, 11.41 mmol, 1 éq.) dans un mélange de dichlorométhane (3.06 mL) et d'une solution aqueuse de soude à 30% (5.66 mL), sont ajoutés, à 0°C, 3 g d'anhydride de di-*tert*-butylcarbonate (13.70 mmol, 1.2 éq.) et une quantité catalytique de sulfate de tétrabutylammonium. Après 3h de réaction, le mélange est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 5 / 95)

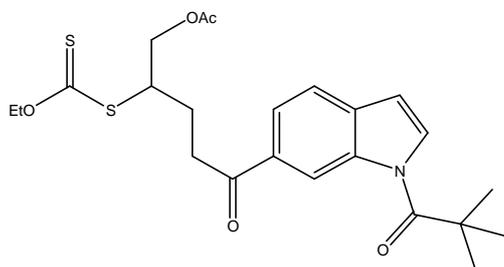
Produit : Huile transparente (m = 1.63 g)

Rdt : 90%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.55 (dd, J = 1.2 et 1.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.56 (dd, J = 1.2 et 1.6 Hz, 1H, CH₂O), 5.24 (dd, J = 0.8 et 10.4 Hz, 1H, CHH=), 5.34 (dd, J = 1.6 et 17.2 Hz, 1H, CHH=), 5.94 (dddd, J = 0.8, 1.6, 10.4 et 15.9 Hz, 1H, CH=)

Méthode générale pour l'addition de xanthates sur des oléfines : Une solution de xanthate (1 mmol, 1 éq.) et d'oléfine (5 éq.) dans 2.2 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux sous atmosphère inerte. Après un dégazage d'un quart d'heure pour éliminer l'oxygène du milieu réactionnel, 5% de DLP sont additionnés puis 2.5% de DLP toutes les 1h30, jusqu'à ce que le produit de départ soit totalement consommé. La réaction est suivie par CCM. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice.

¹⁶⁸ Houlihan, F., Bouchard, J., Frechet, J., Willson, C., *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 153-162.

Acetic acid 5-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-indol-6-yl]-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-pentyl ester**VI.24**C₂₃H₂₉NO₅S₂M= 463,61 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 0.933 g de xanthate **VI.3** (2.7 mmol), 1.47 mL d'acétate d'allyle (13.7 mmol) et 3 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 20%.

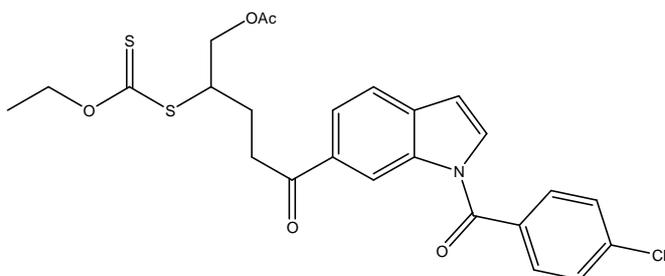
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 0.9 g)

Rdt : 72% (81%)

RMN ¹H (CDCl₃) 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.07 (m + s, 4H, CHH + CH₃CO), 2.34 (m, 1H, CHH), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.09 (m, 1H, CHS), 4.30 (dd, J = 5.4 et 11.3 Hz, 1H, CH₂CO), 4.40 (dd, J = 5.4 et 11.3 Hz, 1H, CH₂O), 4.63 (m, 2H, CH₂O), 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH arom.), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH arom.), 7.92 (dd + d, J = 1.5, 8.3 Hz et 3.7 Hz, 2H, CH arom.), 9.15 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.8 (CH₃CH₂), 20.9 (CH₃CO), 25.3 (CH₂), 28.7 (C(CH₃)₃), 35.7 (CH₂CO), 41.4 (C(CH₃)₃), 48.8 (CHS), 65.9 (CH₂OCO), 70.3 (CH₂OCS), 108.2 (CH arom.), 118.1 (CH arom.), 120.6 (CH arom.), 123.3 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 133.3 (Cq), 133.8 (Cq), 136.4 (Cq), 170.8 (C=O), 177.2 (C=O), 198.8 (C=O), 212.1 (C=S)

Acetic acid 5-[1-(4-chloro-benzoyl)-1H-indol-6-yl]-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-pentyl ester**VI.30**C₂₅H₂₄ClNO₅S₂M= 518,05 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 8.743 g de xanthate **VI.6** (20.9 mmol, 1 éq.), 11.20 mL d'acétate d'allyle (103.9 mmol, 5 éq.) et 45.5 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 27.5%.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile (m = 6.31 g)

Rdt : 60% (rdt corrigé = 70%)

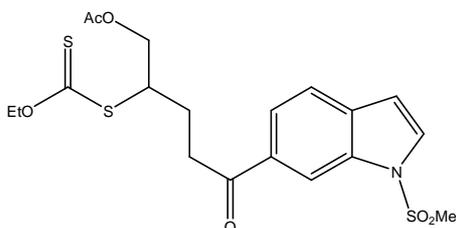
RMN ¹H (CDCl₃) 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 2.01-2.07 (m, 1H, CHH), 2.27-2.34 (m, 1H, CHH), 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 4.03-4.08 (m, 1H, CHS), 4.25 (dd, J = 6.5 et 11.7 Hz, 1H, CHHO), 3.34 (dd, J = 4.7 et 11.7 Hz, 1H, CHHO), 4.54-4.60 (m, 2H, OCH₂), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.93 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.6 (CH₃CH₂), 20.7 (CH₃C=O), 25.1 (CH₂), 35.6 (CH₂C=O), 48.7 (CHS), 65.7 (CH₂OC=S), 70.2 (CH₂OC=O), 108.6 (2 CH arom.), 116.6 (CH arom.), 120.9 (2 CH arom.), 123.6 (CH arom.), 129.0 (CH arom.), 130.6 (2 CH arom.), 132.1 (Cq), 133.5 (Cq), 134.4 (Cq), 135.4 (Cq), 138.6 (Cq), 167.3 (NC=O), 170.6 (OC=O), 198.3 (C=O), 212.6 (C=S)

IR (cm⁻¹) 2983, 1746 (C=O), 1697 (OC=O), 1677 (NC=O), 1592, 1524, 1489, 1430, 1338, 1323, 1225 (C-S), 1177, 1112, 1092, 1053 (C=S)

SM (IC, NH₃) 519 (MH⁺)

Acetic acid 2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-(1-methanesulfonyl-1H-indol-6-yl)-5-oxo-pentyl ester



VI.33

C₁₉H₂₃NO₆S₃

M = 457,59 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 0.300 g de xanthate **VI.9** (0.84 mmol), 0.456 mL d'acétate d'allyle (4.20 mmol) et 1.82 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 25%.

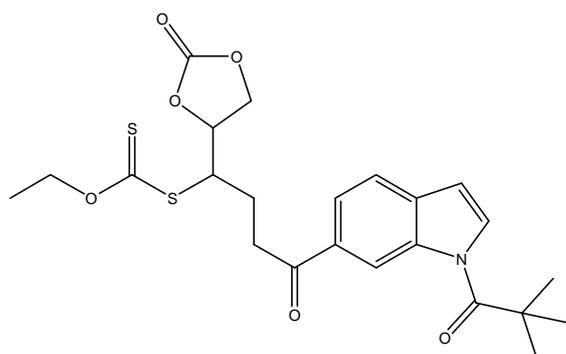
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Huile jaune (m = 0.237 mg)

Rdt : 62%

RMN ¹H (CDCl₃)	1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, <u>CH₃CH₂</u>), 1.96-2.02 (m, 1H, <u>CHH</u>), 2.02 (s, 3H, <u>CH₂CO</u>), 2.25-2.32 (m, 1H, <u>CHH</u>), 3.15 (s, 3H, <u>CH₃SO₂</u>), 3.20 (t, J=7.1 Hz, 2H, <u>CH₂CO</u>), 4.02-4.05 (m, 1H, <u>CHS</u>), 4.21-4.25 (m, 1H, <u>CHHO</u>), 4.29-4.33 (m, 1H, <u>CHHO</u>), 4.52-4.58 (m, 2H, <u>CH₂O</u>), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.55(d, J=3.5 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 8.42 (s, 1H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.5 (<u>CH₃</u>), 20.6 (<u>CH₃CO</u>), 35.5 (<u>CH₂</u>), 25.0 (<u>CH₂</u>), 41.2 (<u>CH₃SO₂</u>), 48.7(<u>CH</u>), 65.4 (<u>CH₂CO</u>), 70.2 (<u>CH₂O</u>), 108.4 (<u>CH</u> arom.), 112.9 (<u>CH</u> arom.), 121.5 (<u>CH</u> arom.), 122.9 (<u>CH</u> arom.), 129.3 (<u>CH</u> arom.), 129.4 (Cq), 133.1 (Cq), 134.2 (Cq), 170.5 (CO), 197.9 (COO), 212.6 (C=S)
IR (cm⁻¹)	2932, 1740 (C=O), 1653 (C=O), 1518, 1422, 1373, 1328, 1228 (O-CS), 1172, 1138, 1048 (C=S)
SM (IC, NH₃)	458 (MH ⁺), 475 (MNH ₄ ⁺)

Dithiocarbonic acid [4-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-indol-6-yl]-4-oxo-1-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-butyl] ester ethyl ester



VI.28

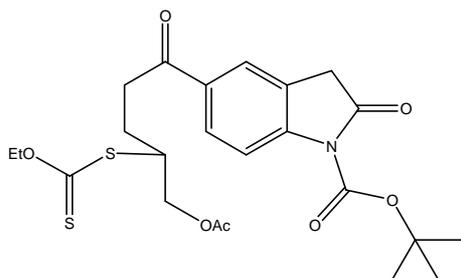
C₂₃H₂₇NO₆S₂

M= 477,60 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 2 g de xanthate VI.3 (5.5 mmol), 2.64 mL d'oléfine correspondante (27.5 mmol) et 6 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 22.5%.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 1.84 g)
Rdt :	70%
RMN ¹H (CDCl₃) deux diastéréoisomères	1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, <u>CH₃CH₂</u>), 1.49 (s, 9H, C(<u>CH₃</u>) ₃), 1.99 (m, 1H, <u>CHH</u>), 2.48 (m, 1H, <u>CHH</u>), 3.33 (m, 2H, <u>CH₂CO</u>), 4.17 (m, 1H, <u>CHS</u>), 4.65 (m, 4H, 2 <u>CH₂O</u>), 5.02 (m, 1H, <u>CHO</u>), 6.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H, <u>CH</u> arom.), 7.92 (m, 2H, <u>CH</u> arom.), 9.12 (s, 1H, <u>CH</u> arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃) deux diastéréoisomères	[13.5, 13.6 (<u>CH₃CH₂</u>)], 25.0 (<u>CH₂</u>), 28.5 (<u>CH₃</u>), [34.5, 34.8 (<u>CH₂</u>)], 41.2 (C(<u>CH₃</u>) ₃), [52.4 (<u>CH</u>), 53.1 (<u>CH</u>)], [67.1, 67.5 (<u>CH₂O</u>)], [71.0, 71.2 (<u>CH₂O</u>)], [77.8, 78.0 (<u>CHO</u>)], [107.9, 108.1 (<u>CH</u> arom.)], [117.7, 117.9 (<u>CH</u> arom.)], [120.4, 120.6 (<u>CH</u> arom.)], [122.9, 123.1 (<u>CH</u> arom.)], [129.1, 133.2 (<u>CH</u> arom.)], 133.3 (Cq), 136.1 (Cq), 154.4

	(Cq), 177.1 (NC=O), 198.3 (C=O), [211.6, 212.5 (C=S)]
IR (cm⁻¹)	2981, 1808, 1698 (C=O), 1605, 1578, 1524, 1477
Dans CH₂Cl₂	
SM (IC, NH₃)	478 (MH ⁺), 495 (MNH ₄ ⁺)

5-(5-Acetoxy-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoyl)-2-oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

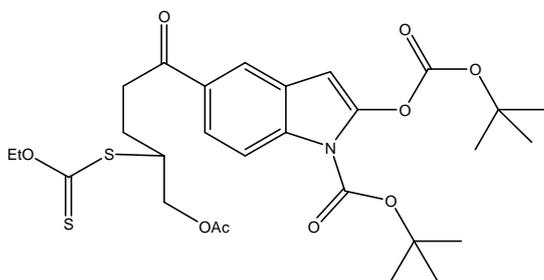


VI.37

C₂₃H₂₉NO₇S₂

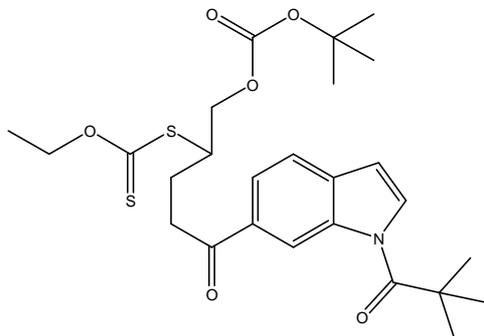
M= 495,61 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 0.526 g de xanthate VI.21 (1.33 mmol), 0.71 mL d'acétate d'allyle (6.65 mmol) et 1.46 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 30%.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Huile jaune (m = 196 mg)
Rdt :	30%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 1.65 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.00-2.07 (m, 1H, CHH), 2.07 (s, 3H, CH ₃ CO), 2.23-2.34 (m, 1H, CHH), 3.12-3.17 (m, 2H, CH ₂ COPh), 3.68 (s, 2H, CH ₂ CO), 4.05-4.08 (m, 1H, CHS), 4.27 (dd, J = 5.5 et 11.4 Hz, 1H, CHHO), 4.35 (dd, J = 5.5 et 11.4 Hz, 1H, CHHO), 4.61 (qd, J = 7.1 et 1.8 Hz, 2H, CH ₂ O), 7.85 (s + d, J = 9.4 Hz, 2H, CH arom.), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.8 (CH ₃ CH ₂), 20.9 (CH ₂), 25.1 (CH ₃ CO), 28.1 (C(CH ₃) ₃), 35.5 (CH ₂ CO), 36.2 (CH ₂ CO), 49.1 (CHS), 65.8 (CH ₂ O), 70.5 (CH ₂ OCO), 85.1 (C(CH ₃) ₃), 114.8 (CH arom.), 123.7 (Cq), 124.1 (CH arom.), 129.0 (CH arom.), 132.8 (Cq), 145.1 (Cq), 148.9 (OC(O)N), 170.7 (OC=O), 172.4 (NC=O), 197.5 (C=O), 212.9 (C=S)
IR (cm⁻¹)	2983, 2933, 1778 (C=O), 1737 (C=O), 1686 (C=O), 1614, 1486, 1446, 1370, 1346, 1301, 1263, 1256, 1226, 1154, 1110, 1051(C=S)
SM (IC, NH₃)	496, 395 (MH ⁺ -Boc)

5-(5-Acetoxy-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoyl)-2-tert-butoxycarbonyloxy-indole-**VI.39**C₂₈H₃₇NO₉S₂M= 595,73g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Effectué selon la méthode générale avec 0.189 g de xanthate **VI.22** (0.38 mmol), 0.2 mL d'acétate d'allyle (1.90 mmol) et 0.82 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 25%.
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
- Produit :** Huile jaune (m = 91 mg). Deux isomères de configuration rapport 1 / 1.
- Rdt :** 40%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.62 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), [2.12 (s, 3H, CH₃CO) isomère], 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.26 (m, 2H, CH₂CO), 4.17 (m, 3H, CHS + OCH₂), [4.33 (m, 1H, OCHH), 4.41 (m, 1H, OCHH) isomère], 4.66 (m, 2H, OCH₂), 6.40 (s, 1H, CH arom.), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH arom.), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH arom.), 8.16 (s, 1H, CH arom.)
- RMN ¹³C (CDCl₃)** 14.3 (CH₃CH₂), 22.8 (CH₃CH₂), 17.7 (C(CH₃)₃), 29.7 (C(CH₃)₃), 32.0 (CH₂), 34.0 (CH₂), 49.2 (CH), 65.9 (OCH₂), 70.4 (OCH₂), 85.3 (2 C(CH₃)₃), 97.0 (CH=), 115.4 (CH arom.), 121.3 (CH arom.), 124.0 (CH arom.), 126.5 (Cq), 132.0 (Cq), 135.5 (Cq), 143.4 (C-O), 148.5 (C-O), 150.4 (OCOO), 170.8 (C=O), 179.1 (C=), 198.4 (C=S)
- IR (cm⁻¹)** 2927, 2855, 1775 (C=O), 1748 (C=O), 1710 (C=O), 1685 (C=O), 1610, 1548, 1442, 1442, 1370, 1328, 1309, 1293, 1247, 1158
- SM (IC, NH₃)** 596 (MH⁺)

Carbonic acid tert-butyl ester 5-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-indol-6-yl]-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-pentyl ester



VI.26

C₂₆H₃₅NO₆S₂

M = 521,69 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 1.22 g de xanthate **VI.3** (3.35 mmol, 1 éq.), 1.06 g d'oléfine **VI.23** (6.7 mmol, 2 éq.) et 3.7 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 30%.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Huile jaune (m = 1.52 g)

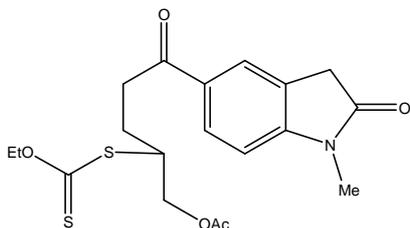
Rdt : 87%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.41 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.00 (dddd, J = 7.2, 8.4, 14.8 et 16.8 Hz, 1H, CHHCHS), 2.28 (dddd, J = 6.0, 7.2, 12.8 et 14.8 Hz, 1H, CHHCHS), 3.19 (dd, J = 7.1 et 7.5 Hz, 2H, CH₂CO), 4.03 (m, 1H, CHS), 4.23 (dd, J = 5.5 et 11.1 Hz, 1H, CHHO), 4.31 (dd, J = 5.5 et 11.1 Hz, 1H, CHHO), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 6.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH arom.), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 9.04 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 13.5 (CH₃CH₂), 24.8 (CH₂), 27.5 (C(CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 35.4 (CH₂CO), 41.1 (C(CH₃)₃), 48.6 (CHS), 67.8 (CH₂O), 70.0 (CH₂OC(CH₃)₃), 82.1 (OC(CH₃)₃), 107.9 (CH arom.), 117.7 (CH arom.), 120.3 (CH arom.), 122.9 (CH arom.), 128.8 (CH arom.), 133.0 (Cq), 133.4 (Cq), 136.0 (Cq), 153.0 (OCOO), 176.9 (NC=O), 198.2 (C=O), 212.4 (C=S)

IR (cm⁻¹) 2982, 2931, 1745 (C=O), 1703 (C=O), 1684 (C=O), 1606, 1524, 1476, 1426, 1369, 1307, 1277, 1255, 1217, 1190, 1163, 1111, 1079, 1053 (C=S)

SM (IC, NH₃) 522 (MH⁺), 539 (MNH₄⁺)

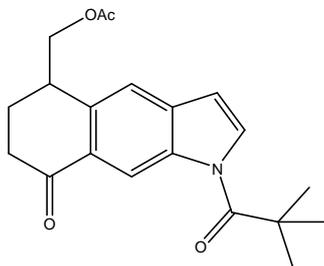
Acetic acid 2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-oxo-pentyl ester**VI.35**C₁₉H₂₃NO₅S₂M= 409,52 g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Effectué selon la méthode générale avec 0.200 g de xanthate **VI.19** (0.65 mmol, 1 éq.), 0.76 mL d'acétate d'allyle (3.23 mmol, 5 éq.) et 1.4 mL de 1,2-dichloroéthane. La quantité totale de DLP utilisée est de 10%.
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50 / 50)
- Produit :** Liquide orange (m = 202 mg)
- Rdt :** 76%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.93-2.03 (m, 1H, CHH), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 2.26-2.34 (m, 1H, CHH), 3.09-3.14 (m, 2H, CH₂CO), 3.22 (s, 3H, NCH₃), 3.54 (s, 2H, CH₂CO), 4.02-4.07 (m, 1H, CHS), 4.25 (dd, J = 6.2 et 11.5 Hz, 1H, CHHO), 4.33 (dd, J = 4.7 et 11.5 Hz, 1H, CHHO), 4.55-4.63 (m, 2H, CH₂O), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.84 (s, 1H, CH arom.), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)
- RMN ¹³C (CDCl₃)** 13.7 (CH₃CH₂), 20.8 (CH₃), 25.0 (CH₂), 26.4 (NCH₃), 35.3 (CH₂), 43.4 (CH₂), 49.0 (CHS), 65.7 (OCH₂), 70.4 (OCH₂), 107.7 (CH arom.), 124.1 (CH arom.), 124.6 (Cq), 129.5 (CH arom.), 131.3 (Cq), 149.5 (Cq), 170.7 (C=O), 175.1 (C=O), 197.3 (C=O), 212.9 (C=S)
- IR (cm⁻¹)** 2925, 1714 (C=O), 1614 (C=O), 1459, 1376, 1155
- SM (IC, NH₃)** 410 (MH⁺)

I.6. Cyclisations de xanthates sur des aromatiques

Méthode générale pour l'addition de xanthates sur des noyaux aromatiques : Une solution de xanthate (1 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de chlorobenzène, en présence d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique (0.3 éq.), est portée à reflux, sous atmosphère inerte. Après un quart d'heure de dégazage, 1.5 éq. de DLP sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h30. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*l*]indol-5-ylmethyl ester



VI.25

$C_{20}H_{23}NO_4$

$M = 341,40 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 8.4 g de xanthate **VI.24** (18.1 mmol), 1.26 g d'acide camphorsulfonique (5.4 mmol), 180 mL de chlorobenzène et 10.8 g de DLP (27.2 mmol).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70) puis recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle / éther de pétrole.

Produit : Cristaux jaunes ($m = 3.46 \text{ g}$)

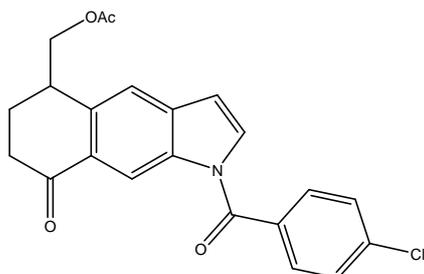
Rdt : 56%

RMN 1H ($CDCl_3$) 1.57(s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.00 (s, 3H, CH_3CO), 2.25 (m, 1H, CHH), 2.43 (m, 1H, CHH), 2.69 (dt, $J = 4.6$ et 17.7 Hz , 1H, $CHHCO$), 2.85 (ddd, $J = 5.7, 12.4, 17.8 \text{ Hz}$, 1H, $CHHCO$), 3.92 (m, 1H, $CHPh$), 4.10 (m, 2H, CH_2O), 6.66 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 7.75 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 8.09 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) 20.9 (CH_3CO), 23.9 (CH_2), 28.9 (CH), 29.2 ($C(CH_3)_3$), 33.9 (CH_2CO), 42.2 ($C(CH_3)_3$), 64.2 (CH_2O), 107.8 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 123.6 (CH arom.), 129.9 (CH arom.), 130.5 (Cq), 131.9 (Cq), 134.2 (Cq), 136.0 (Cq), 170.7 (NC=O), 179.5 (C=O), 197.8 (C=O)

Point de fusion $105^\circ C$

Acetic acid 1-(4-chloro-benzoyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*l*]indol-5-ylmethyl ester



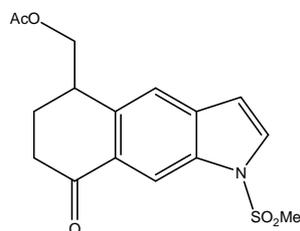
VI.31

$C_{22}H_{18}ClNO_4$

$M = 395,84 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 5.94 g de xanthate VI.30 (11.5 mmol), 0.80 g d'acide camphorsulfonique (3.5 mmol), 115 mL de chlorobenzène et 6.85 g de DLP (17.2 mmol).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole)
Produit :	Huile transparente (m = 2.36 g)
Rdt :	50%
RMN ¹H (CDCl₃)	2.00 (s, 3H, CH ₃), 2.23-2.29 (m, 1H, CHH-CH ₂ C=O), 2.37-2.44 (m, 1H, CHH-CH ₂ C=O), 2.65-2.72 (m, 1H, CHHC=O), 2.80-2.88 (m, 1H, CHHC=O), 4.14-4.21 (m, 3H, CH ₂ O et CH-Ar), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom. PhCl), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom. PhCl), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃)	20.8 (CH ₃), 24.2 (CH ₂), 34.0 (CH), 34.1 (CH ₂ C=O), 64.7 (CH ₂ O), 108.3 (CH arom.), 120.3, 124.0, 129.3, 130.7 (Cq), 133.8 (Cq), 136.9 (Cq), 140.2 (Cq), 167.3 (NC=O), 170.5 (OC=O), 197.7 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2930, 1743 (C=O), 1705 (C=O), 1686 (C=O), 1592, 1312, 1226, 1092
SM (IC, NH₃)	396 (MH ⁺)

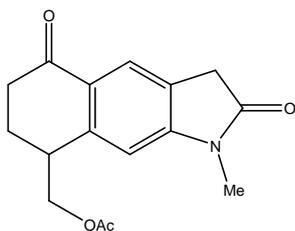
Acetic acid 1-methanesulfonyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*h*]indol-5-ylmethyl ester

C₁₆H₁₇NO₅SM = 335,38 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 0.230 g de xanthate VI.33 (0.42 mmol), 0.03 g d'acide camphorsulfonique (0.13 mmol), 4.17 mL de chlorobenzène et 0.249 g de DLP.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)
Produit :	Liquide incolore (m = 0.09 g)
Rdt :	65%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.98 (s, 3H, CH ₃), 2.07-2.36 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CO), 2.62-2.67 (m, 1H, CHHCO), 2.84-2.89 (m, 1H, CHHCO), 3.20 (s, 3H, CH ₃ SO ₂), 4.25 (dd, J = 10.0 et 4.4 Hz, 1H, CHHO), 4.37 (dd, J = 10.0 et 4.4 Hz, 1H, CHHO), 4.48-4.52 (m, 1H, CH), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH arom.), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.73 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH arom.), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.)

RMN ^{13}C (CDCl_3)	20.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 33.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 33.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 41.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SO}_2$), 64.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 109.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 121.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 124.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 131.3 (Cq), 133.6 (Cq), 133.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 137.5 (Cq), 137.6 (Cq), 170.7 (COO), 197.4 (C=O)
IR (cm^{-1})	3684, 2927, 1677 (C=O), 1605, 1466, 1362, 1172
Dans CH_2Cl_2	
SM (IC, NH_3)	336 (MH^+), 353 (MNH_4^+)

Acetic acid 1-methyl-2,5-dioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-benzo[f]indol-8-ylmethyl ester

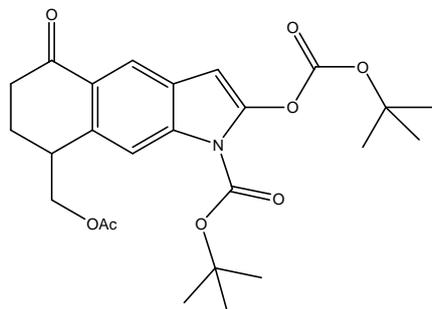


VI.36

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

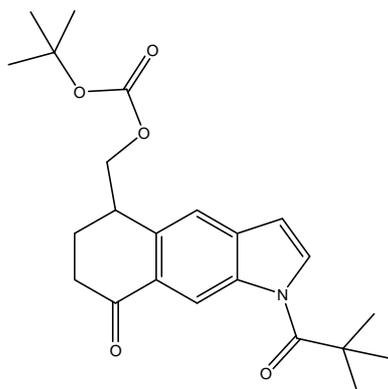
$M = 287,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 1.23 g de xanthate VI.35 (3.2 mmol), 0.22 g d'acide camphorsulfonique (1.0 mmol), 32.6 mL de chlorobenzène et 1.93 g de DLP.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50 / 50)
Produit :	Liquide incolore (m = 0.57 g)
Rdt :	61%
RMN ^1H (CDCl_3)	2.09 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 2.19 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.54 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{HCO}$), 2.68 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{HCO}$), 3.18 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{N}$), 3.58 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 4.00 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HAr}$), 4.24 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 6.68 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 7.87 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.)
RMN ^{13}C (CDCl_3)	20.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 27.6 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 33.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 34.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 37.9 ($\underline{\text{C}}\text{HAr}$), 65.7 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 107.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 123.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 127.5 ($\underline{\text{C}}$ arom.), 129.3 ($\underline{\text{C}}$ arom.), 144.9 ($\underline{\text{C}}$ arom.), 149.8 ($\underline{\text{C}}$ arom.), 170.7 (C=O), 175.1 (C=O), 196.1 (C=O)
IR (cm^{-1})	2360, 2342, 1715 (C=O), 1667 (C=O), 1614 (C=O), 1499, 1421, 1393, 1344, 1280, 1228, 1100, 1042
SM (IC, NH_3)	288 (MH^+)

8-Acetoxyethyl-2-tert-butoxycarbonyloxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-benzof[1]indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester**VI.40**C₂₅H₃₁NO₈M= 473,52 g .mol⁻¹

Mode opératoire :	Celui réalisé pour III.39
Produit :	Huile incolore (m = 12 mg)
Rdt :	23%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.62 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.71 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.12 (s, 3H, CH ₃ CO), 2.33 (m, 1H, CHH), 2.66 (m, 1H, CHH), 2.86 (m, 1H, CHPh), 3.49 (m, 1H, CHHCO), 3.67 (m, 1H, CHHCO), 4.28 (m, 1H, CHHO), 4.49 (m, 1H, CHHO), 6.62 (s, 1H, CH arom.), 8.06 (m, 2H, CH arom.)
RMN ¹³C (CDCl₃) + DEPT	21.0 (CH ₃ CO), 24.0 (CH ₂), 27.7 (C(CH ₃) ₃), 28.2 (C(CH ₃) ₃), 33.5 (CH ₂), 34.7 (CHAr), 64.8 (OCH ₂), 85.3 (C(CH ₃) ₃), 85.5 (C(CH ₃) ₃), 95.4 (CH=), 114.9 (CH arom.), 123.4 (CH arom.), 125.4 (Cq), 127.7 (Cq), 135.4 (Cq), 136.0 (Cq), 143.2 (Cq), 148.4 (NCOO), 150.5 (OCOO), 171.0 (COO), 197.1 (C=O)
IR (cm⁻¹)	2982, 1775 (C=O), 1747 (C=O), 1684 (C=O), 1597, 1371, 1328, 1305, 1264, 1155, 1121
SM (IC, NH₃)	474 (MH ⁺)

Carbonic acid tert-butyl ester 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*l*]indol-5-ylmethyl ester



VI.27

C₂₃H₂₉NO₅

M= 399,48 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 1.45 g de xanthate **VI.26** (2.78 mmol), 28 mL de chlorobenzène et 1.66 g de DLP. La réaction se fait sans ajout d'acide camphorsulfonique et par addition de 25% de DLP toutes les quinze minutes.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)

Produit : Liquide qui se solidifie avec le temps (m = 0.56 g)

Rdt : 50%

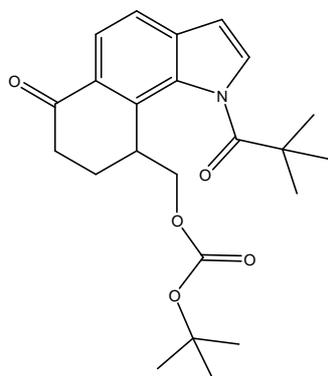
RMN ¹H (CDCl₃) 1.41(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.23-2.34 (m, 1H, CHH), 2.38-2.50 (m, 1H, CHH), 2.61-2.72 (m, 1H, CHHCO), 2.77-2.89 (m, 1H, CHHCO), 3.97 (m, 2H, CHHO + CHPh), 4.18 (m, 1H, CHHO), 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 23.8 (CH₂), 27.7 (C(CH₃)₃), 29.1 (C(CH₃)₃), 33.74 (CH₂CO), 33.9 (CHPh), 42.2 (C(CH₃)₃), 66.9 (CH₂O), 82.1 (OC(CH₃)₃), 107.6 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 123.6 (CH arom.), 130.0 (CH arom.), 130.3 (Cq), 132.1 (Cq), 134.3 (Cq), 136.0 (Cq), 153.2 (OCOO), 179.4 (NC=O), 197.6 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2981, 1740 (C=O), 1712 (C=O), 1682 (C=O), 1369, 1296, 1275, 1255, 1164

SM (IC, NH₃) 400 (MH⁺)

Point de fusion 93°C

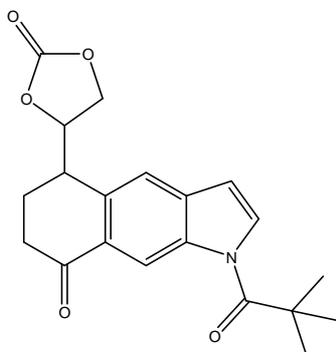
Carbonic acid *tert*-butyl ester 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-benzo[*g*]indol-9-ylmethyl esterC₂₃H₂₉NO₅M= 399,48 g.mol⁻¹**Produit :** Liquide jaune (m = 0.07 g)**Rdt :** 6%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.18-2.37 (m, 2H, CH₂), 2.61-2.72 (m, 1H, CHHCO), 2.77-2.91 (m, 1H, CHHCO), 3.77 (m, 1H, CHPh), 4.29 (m, 1H, CHHO), 4.42 (m, 1H, CHHO), 6.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.51 (s, 1H, CH arom.), 7.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 9.18 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 24.6 (CH₂), 27.8 (C(CH₃)₃), 28.6 (C(CH₃)₃), 34.9 (CH₂), 37.9 (CH), 41.3 (C(CH₃)₃), 68.6 (OCH₂), 82.4 (OC(CH₃)₃), 100.0 (CH arom.), 107.6 (Cq), 117.1 (CH arom.), 119.8 (CH arom.); 129.5 (CH arom.), 129.8 (Cq), 133.7 (Cq), 137.6 (Cq), 153.5 (CO₃), 176.5 (NC=O), 197.2 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2983, 1742 (C=O), 1709 (C=O), 1454, 1370, 1308, 1264, 1189, 1080

SM (IC, NH₃) 400 (MH⁺)

1-(2,2-Dimethyl-propionyl)-5-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-benzo[*f*]indol-8-one**VI.29**C₂₀H₂₁NO₅M= 355,38 g.mol⁻¹**1er isomère**

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 0.97 g de xanthate **VI.28** (2.0 mmol), 0.141 mg d'acide camphorsulfonique (0.6 mmol),

20.3 mL de chlorobenzène et 1.21 g de DLP. La réaction se fait en additionnant 25% de DLP toutes les 15 minutes.

Purification : On obtient quatre diastéréoisomères que l'on sépare par chromatographie (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole / Triéthylamine 20 / 78 / 2).

Rdt de cyclisation : 60%

Produit : Cristaux bruns (m = 139 mg)

Rdt : 20%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.44-2.51 (m, 2H, CH₂), 2.74-2.78 (m, 2H, CH₂CO), 3.79-3.84 (dd, J = 8.8 et 6.0 Hz, 1H, CHPh), 3.98 (ddd, J = 3.6, 7.6 et 7.6 Hz, 1H, CHO), 4.15 (dd, J = 8.8 et 8.0 Hz, 1H, CHO), 4.80 (td, J = 7.6 et 6.0 Hz, 1H, CHO), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.59 (d, J = 8.40 Hz, 1H, CH arom.), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H, CH arom.), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 22.7 (CH₂), 29.1 (C(CH₃)₃), 33.4 (CH), 37.4 (C(CH₃)₃), 42.2 (CH₂), 67.3 (CH₂O), 78.2 (CHO), 108.4 (CH arom.), 121.0, 124.3, 129.7, 130.7, 130.8, 134.4, 136.6 (CH arom. et Cq), 154.6 (OC=OO), 179.3 (C=O), 196.4 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2975, 2933, 1826 (C=O), 1711(C=O), 1681 (C=O), 1592, 1528, 1478, 1412, 1374, 1327, 1289, 1264, 1161, 1135, 1078

SM (IC, NH₃) 356 (MH⁺)

Point de fusion 183°C

2^{ème} isomère

Produit : Cristaux bruns (m = 135 mg)

Rdt : 19%

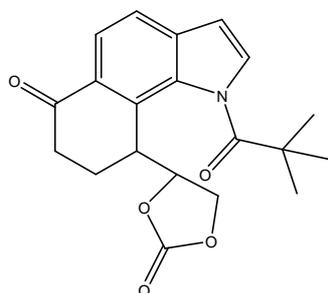
RMN ¹H (CDCl₃) 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.73-1.92 (m, 1H, CH₂), 1.97-2.08 (m, 1H, CH₂), 2.41-2.68 (m, 2H, CH₂CO), 4.13 (dd, J = 8.8 et 8.4 Hz, 1H, CHO), 4.14-4.22 (m, 1H, CHPh), 4.48 (dd, J = 7.6 et 8.8 Hz, 1H, CHO), 4.75 (td, J = 8.4 et 8.0 Hz, 1H, CHO), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 22.7 (CH₂), 29.1 (C(CH₃)₃), 33.4 (CH), 37.4 (C(CH₃)₃), 42.2 (CH₂), 67.3 (CH₂O), 78.2 (CHO), 107.7 (CH arom.), 120.8, 124.1, 129.8, 130.6, 131.4, 134.4, 136.4 (CH arom. et Cq), 154.2 (OC=OO), 179.7 (C=O), 196.0 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2934, 1823 (C=O), 1705 (C=O), 1681 (C=O), 1593, 1528, 1478, 1411, 1328, 1304, 1156, 1080

SM (IC, NH₃) 356 (MH⁺)

Point de fusion 183°C

1-(2,2-Diméthyl-propionyl)-9-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-8,9-dihydro-1H,7H-benzo[g]indol-6-one**VI.34**C₂₀H₂₁NO₅M= 355,38 g.mol⁻¹**1^{er} isomère****Produit :** Cristaux bruns (m = 65 mg)**Rdt :** 9%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.28-2.39 (m, 1H, CHH), 2.43-2.52 (m, 1H, CHH), 2.73-2.81 (m, 2H, CH₂CO), 3.34-3.39 (m, 1H, CHPh), 4.36 (dd, J = 8.8 et 8.0 Hz, 1H, CHO), 4.41 (dd, J = 8.8 et 7.6 Hz, 1H, CHO), 4.92 (td, J = 7.6 et 8.8 Hz, 1H, CHO), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.42 (s, 1H, CH arom.), 7.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 9.17 (s, 1H, CH arom.)

RMN ¹³C (CDCl₃) 24.1 (CH₂), 28.6 (C(CH₃)₃), 34.0 (CH), 41.1 (C(CH₃)₃), 42.1 (CH₂), 68.1 (CH₂O), 81.1 (CHO), 107.6 (CH arom.), 117.9, 119.9, 129.9, 130.1, 133.7, 134.4, 136.5 (CH arom. et Cq), 154.6 (OC=O), 176.7 (C=O), 196.5 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2983, 1824 (C=O), 1703 (C=O), 1681 (C=O), 1470, 1443, 1422, 1308, 1264, 1188, 1157, 1077

SM (IC, NH₃) 356 (MH⁺)

2^{ème} isomère**Produit :** Cristaux bruns (m = 86 mg)**Rdt :** 12%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.94-2.05 (m, 1H, CHH), 2.29-2.41 (m, 1H, CHH), 2.62-2.81 (m, 2H, CH₂C=O), 4.11 (td, J = 7.2 et 7.2 Hz, 1H, CHPh), 4.33 (dd, J = 8.0 et 8.4 Hz, 1H, CHO), 4.64 (dd, J = 8.0 et 8.8 Hz, 1H, CHO), 5.09 (td, J = 7.6 et 8.0 Hz, 1H, CHO), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.52 (s, 1H, CH arom.), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH arom.), 9.19 (s, 1H, CH arom.)

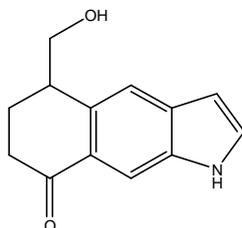
RMN ¹³C (CDCl₃) 23.5 (CH₂), 28.6 (C(CH₃)₃), 35.2 (CH), 41.4 (C(CH₃)₃), 41.6 (CH₂), 67.9 (CH₂O), 78.6 (CHO), 107.6 (CH arom.), 117.5, 120.4, 129.5, 129.9, 133.7, 135.4, 136.3 (CH arom. et Cq), 154.7 (OC=O), 176.7 (C=O), 196.2 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2360, 2333, 1825 (C=O), 1710 (C=O), 1685 (C=O), 1608, 1476, 1459, 1444, 1310, 1188, 1154, 1081

SM (IC, NH₃) 356 (MH⁺)

I.7. Modifications des noyaux

5-Hydroxymethyl-1,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-8-one



VI.41

$C_{13}H_{13}NO_2$

$M = 215,25 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire : 0.55 g (0.16 mmol, 1 éq.) du composé VI.25 sont déprotégés par réaction avec 0.023 g (0.4 mmol, 2.5 éq.) de potasse dans 2 mL de méthanol. La réaction est arrêtée après 12h à température ambiante. Après évaporation du solvant et ajout d'eau, le mélange est extrait au dichlorométhane, puis séché ($MgSO_4$). Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70) puis recristallisation dans un mélange Ether de pétrole / Acétate d'éthyle / Dichlorométhane.

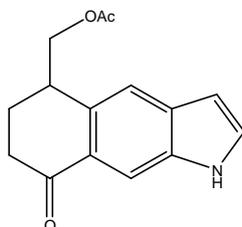
Produit : Solide jaune ($m = 28 \text{ mg}$)

Rdt : 81%

RMN 1H ($CDCl_3$) 2.26-2.44 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_2C=O$), 2.62-2.79 (m, 2H, $\underline{CH_2}C=O$), 3.53-3.56 (m, 1H, \underline{CH} -Ar), 4.07-4.15 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, $\underline{CH_2}OH$), 6.60 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, \underline{CH} arom.), 7.41 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, \underline{CH} arom.), 7.59 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, \underline{CH} arom.), 7.86 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, \underline{CH} arom.)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) 24.8 ($\underline{CH_2}$), 34.1 ($\underline{CH_2}CO$), 37.4 ($\underline{CH}Ar$), 64.3 ($\underline{CH_2}OH$), 103.2 (\underline{CH} arom.), 118.4 (\underline{CH} arom.), 119.5 (\underline{CH} arom.), 125.8 (\underline{C} arom.), 128.7 (\underline{CH} arom.), 128.8 (\underline{Cq} arom.), 130.1 (\underline{Cq} arom.), 132.2 (\underline{Cq} arom.), 198.9 ($\underline{C=O}$)

Acetic acid 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester



VI.42

$C_{15}H_{15}NO_3$

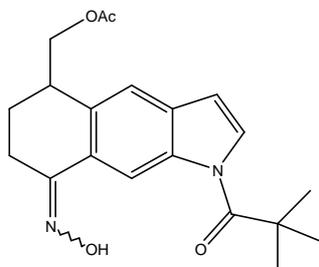
$M = 257,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire : A une solution de 222 mg d'alcool VI.41 (1.03 mmol, 1 éq.) en présence de 126 mg de 4,4-diméthylaminopyridine (1.03 mmol, 1 éq.) dans 2.1 mL de dichlorométhane distillé, sous atmosphère inerte, à $0^\circ C$, sont ajoutés 126 μL d'anhydride acétique. Après une heure de réaction, le mélange est extrait au dichlorométhane et à l'eau. Après un

lavage avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70)
Produit :	Huile incolore (m = 215 mg)
Rdt :	81%
RMN ¹H (CDCl₃)	2.21 (s, 3H, CH ₃), 2.32-2.36 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ C=O), 2.65-2.70 (m, 1H, CHHC=O), 2.78-2.84 (m, 1H, CHHC=O), 3.63-3.68 (m, 1H, CH-Ar), 4.11 (dd, J = 10.4 et 11.5 Hz, 1H, CHHO), 4.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CHHO), 6.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H, CH arom.), 7.47 (d, J = 3.1 Hz, 1H, CH arom.), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 10.05 (s large, 1H, NH)
RMN ¹³C (CDCl₃)	21.4 (CH ₃), 23.8 (CH ₂), 33.3 (CH-Ar), 34.0 (CH ₂ C=O), 64.6 (CH ₂ O), 103.6 (CH arom.), 118.4 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 126.4 (Cq), 126.8 (Cq), 128.8 (CH arom.), 132.0 (Cq), 133.8 (Cq), 173.2 (OC=O), 197.3 (C=O)
IR (cm⁻¹)	3360, 2961, 2936, 1831, 1726 (OC=O), 1679 (C=O), 1609, 1498, 1451, 1420, 1367, 1327, 1269, 1236 (Ac), 1199, 1118
SM (IC, NH₃)	258 (MH ⁺)

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester



VI.43

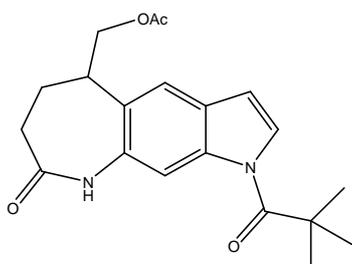
C₂₀H₂₄N₂O₄

M = 356,42 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	100 mg de la cétone <u>VI.25</u> (0.29 mmol, 1 éq.) et 26 mg d'hydroxylamine hydrochlorée (0.38 mg, 1.3 éq.) sont placés dans un mélange de 0.43 mL de pyridine et 0.7 mL de méthanol. Après 12 h de réaction à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Extraction à l'acétate d'éthyle avec lavage avec une solution d'acide chlorhydrique 1N.
Produit :	Poudre blanche (m = 100 mg)
Rdt :	97%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.56 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.95-2.02 (m, 1H, CHHCH ₂ C=N), 2.03 (s, 3H, CH ₃), 2.14-2.18 (m, 1H, CHHCH ₂ C=N), 2.78-2.87 (m, 1H, CHHC=N), 2.95-3.01 (m, 1H, CHHC=N), 3.65-3.69 (m, 1H, CH-Ar), 4.03 (dd, J = 9.8 et 11.0 Hz, 1H, CHHO), 4.19 (dd, J = 4.8 et 11.0 Hz,

	1H, CHHO), 6.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH arom.), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH arom.), 7.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH arom.), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH arom.), 8.08 (s large, 1H, NH)
RMN ¹³C (CDCl₃)	19.2 (CH ₃ CO), 20.8 (CH ₂), 21.7 (CH ₂ C=N), 29.1 (C(CH ₃) ₃), 33.7 (CH ₂ C=N), 42.1 (C(CH ₃) ₃), 64.1 (CH ₂ O), 107.5 (CH arom.), 120.0 (CH arom.), 121.0 (CH arom.), 127.1 (Cq), 127.3 (CH arom.), 127.9 (Cq), 132.4 (Cq), 134.8 (Cq), 155.5 (C=NOH), 170.8 (OC=O), 180.1 (NC=O)
IR (cm⁻¹)	3596, 3291, 2972, 2874, 1742 (C=O), 1712 (C=O), 1529, 1478, 1415, 1366, 1303, 1281, 1233, 1165, 1138, 1076, 1033
SM (IC, NH₃)	357 (MH ⁺)
Point de fusion	137-139°C

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-oxo-1,5,6,7,8,9-hexahydro-1,9-diazacyclohepta[*f*]inden-5-ylmethyl ester



VI.44

C₂₀H₂₄N₂O₄

M = 356,42 g.mol⁻¹

Mode opératoire : 100 mg d'oxime **VI.43** (0.28 mmol, 1 éq.) dans 2.8 mL de dichlorométhane anhydre sont placés sous atmosphère inerte à 0°C. 28 µL de chlorure d'oxyde de phosphore sont ensuite additionnés. Après 2h de réaction, un excès de chlorure d'oxyde de phosphore est de nouveau ajouté. Après 2h, le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice

Produit : Solide blanc (m = 49.3 mg)

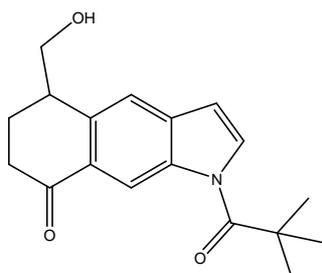
Rdt : 50%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.69 (s, 3H, CH₃CO), 2.20-2.23 (m, 1H, CHHCH₂C=O), 2.35-2.39 (m, 1H, CHHCH₂C=O), 2.78-2.86 (m, 2H, CH₂C=O), 3.46-3.50 (m, 1H, CH-Ar), 4.27 (m, 2H, CH₂O), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH arom.), 7.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 8.08 (s large, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 20.5 (CH₃C=O), 28.3 (CH₂), 28.9 (C(CH₃)₃), 32.9 (CH₂C=O), 38.0 (CH-Ar), 41.8 (C(CH₃)₃), 66.0 (CH₂O), 107.7 (CH arom.), 119.1 (CH

	arom. , 120.2 (Cq), 121.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.), 126.7 (Cq), 128.9 (Cq), 134.9 (Cq), 138.3 (Cq), 170.5 (NC=O), 175.8 (C=O), 180.5 (NC=O)
IR (cm⁻¹)	3048, 2983, 2927, 2854, 1735 (OC=O), 1702 (NC=O), 1446, 1372, 1263, 1162, 1093, 1026
SM (IC, NH₃)	357 (MH ⁺)

1-(2,2-Dimethyl-propionyl)-5-hydroxymethyl-1,5,6,7-tetrahydro-benzof[*h*]indol-8-one



VI.45

C₁₈H₂₁NO₃

M = 299,36 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution du composé protégé par le groupement *t*-butylcarbonate **VI.27** (179 mg, 0.45 mmol, 1 éq.) dans 3.3 mL de dichlorométhane distillé sont ajoutés 0.034 mL l'acide trifluoroacétique (0.45 mmol, 1 éq.), à 0°C, sous atmosphère inerte. Après deux heures de réaction, le mélange est neutralisé par ajout d'une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est extraite et évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 25 / 75)

Produit : Liquide jaune (m = 86 mg)

Rdt : 70%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.32-2.37 (m, 2H, CH₂), 2.68 (td, J = 3.2 et 17.0 Hz, 1H, CHHCO), 2.84 (td, J = 10.1 et 17.0 Hz, 1H, CHHCO), 3.57-3.61 (m, 1H, CHPh), 4.12 (dd, J = 10.8 et 11.2 Hz, 1H, CHHO), 4.71 (dd, J = 2.0 et 11.2 Hz, 1H, CHHO), 6.60 (dd, J = 2.0 et 2.8 Hz, 1H, CH arom.), 7.51 (dd, J = 2.0 et 2.8 Hz, 1H, CH arom.), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 10.10 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 23.0 (CH₂), 26.7 (C(CH₃)₃), 32.7 (CH₂CO), 33.5 (CHPh), 38.6 (C(CH₃)₃), 63.6 (CH₂O), 103.0 (CH arom.), 117.7 (CH arom.), 119.5 (CH arom.), 125.8 (Cq), 125.9 (Cq), 128.1 (CH arom.), 131.4 (Cq), 133.3 (Cq), 180.3 (NC=O), 196.5 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3356 (OH), 2961, 2933, 1711 (C=O), 1680 (C=O), 1610, 1498, 1480, 1451, 1420, 1326, 1289, 1200, 1155

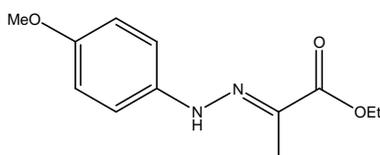
SM (IC, NH₃) 300 (MH⁺)

II. Synthèses des bras intercalants de l'ADN

II.1. Condensations avec le pyruvate d'éthyle

Mode opératoire général : Un équivalent d'hydrazine (1 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans un mélange d'acide acétique (1.7 mL) et de méthanol (5 mL), sous atmosphère inerte puis le pyruvate d'éthyle (1.1 mmol, 1.1 éq.) est ajouté. Après quelques heures (2-3h) de réaction à température ambiante, le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par recristallisation ou chromatographie sur gel de silice.

2-[(4-Methoxy-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester



VII.5

C₁₂H₁₆N₂O₃

M = 236,27 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 10.0 g de *p*-méthoxyphénylhydrazine (57.3 mmol), 6.90 mL de pyruvate d'éthyle (63.0 mmol), 290 mL de méthanol et 100 mL d'acide acétique.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 5 / 95) et recristallisation dans l'éthanol

Produit : Poudre violette (m = 13.17 g)

Rdt : 97%

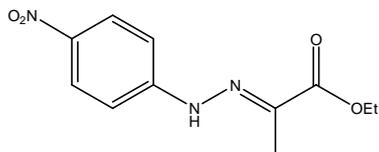
RMN ¹H (CDCl₃) 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 6.88 (dd, J = 2.4 et 4.4 Hz, 2H, CH arom.), 7.16 (dd, J = 2.4 et 4.4 Hz, 2H, CH arom.), 7.61 (s large, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 10.3 (CH₃), 14.5 (CH₃CH₂), 55.7 (OCH₂), 61.3 (OCH₃), 114.8 (2 CH arom.), 115.3 (2 CH arom.), 131.6 (Cq), 137.3 (Cq), 155.2 (C=N), 183.5 (C=O)

IR (cm⁻¹) 3356, 2981, 2935, 2906, 2833, 1701 (OC=O), 1580 (C=N), 1517, 1464, 1440, 1370, 1300, 1230, 1179, 1136

SM (IC, NH₃) 237 (MH⁺), 254 (MNH₄⁺)

2-[(4-Nitro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester



VII.9

$C_{11}H_{13}N_3O_4$

$M = 251,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 1 g de *p*-nitrophénylhydrazine (6.5 mmol), 0.79 mL de pyruvate d'éthyle (7.2 mmol), 33 mL de méthanol et 11.3 mL d'acide acétique.

Purification : Recristallisation dans l'éthanol

Produit : Poudre jaune ($m = 1.69 \text{ g}$)

Rdt : Quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3) 1.40 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3), 4.35 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 7.28 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, CH arom.), 8.02 (s large, 1H, NH), 8.22 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 2H, CH arom.)

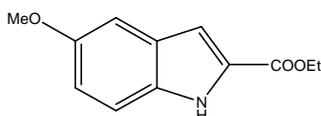
RMN ^{13}C (CDCl_3) 10.9 (CH_3), 14.4 (CH_3), 61.9 (OCH_2), 113.6 (2 CH arom.), 126.0 (2 CH arom.), 137.0 (Cq), 154.7 (C=N), 165.9 (Cq), 185.6 (C=O)

IR (cm^{-1}) 2984, 1783 (OC=O), 1741, 1714, 1686, 1603, 1561, 1519, 1509, 1337, 1294, 1252, 1181, 1142, 1110

SM (IC , NH_3) 251 (MH^+), 268 (MNH_4^+)

II.2. Formation des esters d'indole

5-Methoxy-1*H*-indole-2-carboxylic acid ethyl ester¹⁶⁹



VII.6

$C_{12}H_{13}NO_3$

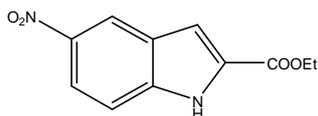
$M = 219,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : L'hydrazone **VII.5** (200 mg, 0.8 mmol, 1 éq.) en présence d'une quantité catalytique d'ApTS est chauffé dans 3 mL de toluène à 70°C pendant 2h30. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est

¹⁶⁹ Murakami, Y., Yokoyama, Y., Miura, T., Hirasawa, H., Kamimura, Y., Izaki, M., *Heterocycles*, **1984**, 22, 5, 1211-1216.

séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

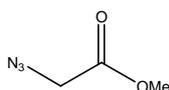
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 1 / 99)
Produit :	Poudre blanche (m = 151 mg)
Rdt :	80%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂), 7.00 (dd, J = 2.4 et 8.9 Hz, 1H, CH arom.), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H, CH arom.), 8.79 (s large, 1H, NH)
IR (cm⁻¹)	3327, 2922, 1682 (OC=O), 1461, 1377
SM (IC, NH₃)	220 (MH ⁺)
Point de fusion	153-156°C (Litt. 156°C éthanol)

5-Nitro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester¹⁷⁰**VII.8**C₁₁H₁₀N₂O₄M = 234,21 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	2 g d'acide polyphosphorique dans 5.2 mL de xylène sont chauffés à 80°C sous atmosphère inerte. 600 mg d'hydrazone VII.9 (2.39 mmol, 1 éq.) sont ensuite ajoutés et le mélange est chauffé une heure à 110°C. De retour à température ambiante, de la glace est ajoutée au milieu réactionnel.
Purification :	Extraction à l'acétate d'éthyle
Produit :	Poudre jaune (m = 332 mg)
Rdt :	60%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.23 (dd, J = 2.1 et 9.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH arom.), 9.34 (s large, 1H, NH)
IR (cm⁻¹)	2959, 2359, 1659 (CO), 1460, 1377
SM (IC, NH₃)	235 (MH ⁺)
Point de fusion	225-227°C (Litt. 226°C)

¹⁷⁰Parmerter, S., Cook, G., Dixon, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 4621.

Azido-acetic acid methyl ester¹⁷¹



VII.1



Mode opératoire : Une solution équimolaire de méthylbromoacétate (20 mL, 211 mmol, 1 éq.) et d'azide de sodium (13.73 g, 211 mmol, 1 éq.) dans 92.6 mL d'acétonitrile, sous atmosphère inerte, est portée à reflux pendant 20h. De retour à température ambiante, le mélange est hydrolysé et agité pendant 30 minutes.

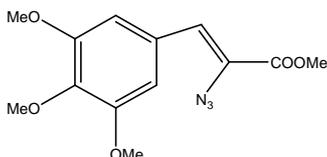
Purification : Extraction à l'éther.

Produit : Huile incolore (m = 21.5 g)

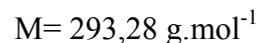
Rdt : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 2H, CH₂CO)

(Z)-2-Azido-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acrylic acid methyl ester¹⁷²



VII.2



Mode opératoire : A une solution de sodium (4.28 g, 186 mmol, 3.96 éq.) dans du méthanol (175.6 mL), à -20°C , est additionné lentement, par une ampoule de coulée, le mélange du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (9.23 g, 47 mmol, 1 éq.) avec l'azide **VII.1** (21.52 g, 187 mmol, 4 éq.) dans 20 mL de méthanol afin que la température du milieu réactionnel reste inférieure à -20°C . La solution est ensuite agitée pendant 5 heures à 0°C .

Purification : Après l'ajout d'eau glacée, filtration du précipité et séchage à la pompe à vide.

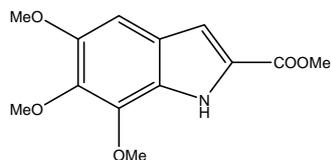
Produit : Solide jaune (m = 11.66 g)

Rdt : 85%

RMN ¹H (CDCl₃) 3.90 (s, 6H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (s, 3H, COOCH₃), 6.85 (s, 1H, CH=), 7.10 (s, 2H, CH arom.)

¹⁷¹ Adams, R., Press, J., Deegan, E., *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 5, 675-681.

¹⁷² Fukuda, Y., Itoh, Y., Nakatani, K., Terashima, S., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 9, 2793-2808.

5,6,7-Trimethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid methyl ester**VII.3**

M = 265,26
g.mol⁻¹

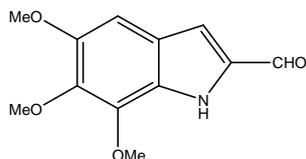
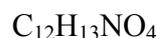
Mode opératoire : 200 mL de xylène sont portés à reflux. Après 15 minutes, la solution de l'azide **VII.2** (11.66 g, 39.76 mmol, 1 éq.) dans 200 mL de xylène est ajoutée. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Après l'ajout de méthanol, filtration

Produit : Cristaux incolores (m = 9.9 g)

Rdt : 94%

RMN ¹H (CDCl₃) 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 6H, OCH₃), 4.08 (s, 3H, COOCH₃), 6.82 (s, 1H, CH arom.), 7.11 (s, 1H, CH arom.), 8.99 (s, 1H, NH)

5,6,7-Trimethoxy-1H-indole-2-carbaldehyde¹⁷³**VII.10**

M = 235,24 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Une solution de diisobutylaldéhyde dans l'hexane, de concentration 1mol/L, (8.73 mL, 8.73 mmol, 3 éq.) est ajoutée à une solution de l'ester **VII.3** (772 mg, 2.91 mmol, 1 éq.) dans 40 mL de THF distillé, à 0°C et sous atmosphère inerte. Après 2h30 de réaction, le mélange est versé dans de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée sous pression réduite. L'alcool obtenu est ensuite directement engagé dans l'oxydation pour la formation de l'aldéhyde.

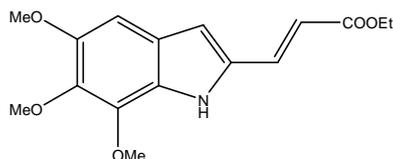
Une solution d'oxyde de chrome (CrO₃) (1.02 g, 10.2 mmol, 3.5 éq.) dans 3.45 mL de pyridine est agitée, pendant 20 minutes, à température ambiante. 5.48 mL de dichlorométhane distillé sont ensuite ajoutés et le mélange est refroidi à 0°C. L'alcool, précédemment obtenu, est dilué dans 23.3 mL de dichlorométhane, et lentement additionné au milieu réactionnel. Après 17h de réaction à température ambiante, une solution d'acide chlorhydrique (0.5N) est

¹⁷³ Amishiro, N., Nagamura, S., Kobayashi, E., Okamoto, A., Gomi, K., Okabe, M., Saito, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 7, 1637 - 1644.

ajoutée et engendre la formation d'un précipité que l'on filtre.

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether / Ether de pétrole 30 / 70)
Produit :	Solide jaune (m = 363 mg)
Rdt :	53%
RMN ¹H (CDCl₃)	3.91 (s, 3H, OCH ₃), 3.95 (s, 3H, OCH ₃), 4.06 (s, 3H, OCH ₃), 6.86 (s, 1H, CH arom.), 7.15 (s, 1H, CH arom.), 9.12 (s, 1H, NH), 9.74 (s, 1H, CHO)
RMN ¹³C (CDCl₃)	49.6 (OCH ₃), 56.3 (OCH ₃), 61.5 (OCH ₃), 98.1 (CH arom.), 102.2 (Cq), 106.1 (Cq), 114.8 (CH arom.), 123.1 (Cq), 135.9 (Cq), 142.1 (Cq), 150.6 (Cq), 181.3 (CHO)
IR (cm⁻¹)	2983, 1668 (CHO), 1535, 1420, 1335, 1300, 1264 (OMe), 1222, 1124
SM (IC, NH₃)	236 (MH ⁺)
Point de fusion	127°C

(E)-3-(5,6,7-Trimethoxy-1H-indol-2-yl)-acrylic acid ethyl ester



VII.11

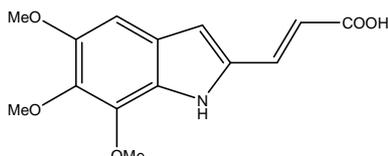
C₁₆H₁₉NO₅

M = 305,33 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution d'hydrure de sodium à 80% (80 mg, 2.66 mmol, 1.8 éq.) dans 3.5 mL de THF anhydre, à 0°C, sous atmosphère inerte, est ajoutée une solution (EtO)₂P(O)CH₂COOEt dans 1.75 mL de THF. Après 20 minutes, l'aldéhyde **VII.10** (348 mg, 1.48 mmol, 1 éq.) dissout dans 5.25 mL de THF est introduit dans le ballon. Après 1h30, la réaction est hydrolysée par ajout d'eau et d'acide citrique (0.5M). Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 10 / 90)
Produit :	Solide jaune (m = 451 mg)
Rdt :	Quantitatif
RMN ¹H (CDCl₃)	1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 3.92 (s, 3H, OCH ₃), 4.07 (s, 3H, OCH ₃), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH ₂), 6.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=), 6.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH arom.), 6.79 (s, 1H, CH arom.), 7.66 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=), 8.56 (s large, 1H, NH)
RMN ¹³C (CDCl₃)	14.4 (CH ₃), 56.3 (OCH ₃), 56.4 (OCH ₃), 60.6 (OCH ₃), 61.5 (OCH ₂), 97.3 (CH), 108.9 (CH), 114.7 (CH=), 118.7 (Cq), 124.1 (Cq), 126.9 (CH), 133.4 (Cq), 134.2 (Cq), 134.4 (Cq), 149.9 (Cq), 167.3

	(OC=O)
IR (cm ⁻¹)	2983, 1668 (CHO), 1535, 1420, 1335, 1300, 1264 (OMe), 1222, 1124
SM (IC, NH ₃)	306 (MH ⁺)
Point de fusion	95-97°C

(E)-3-(5,6,7-Trimethoxy-1H-indol-2-yl)-acrylic acid**VII.12**C₁₄H₁₅NO₅M= 277,27 g.mol⁻¹

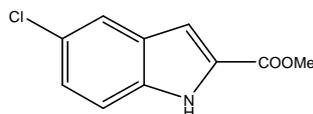
Mode opératoire : Une solution de l'ester **VII.11** (100 mg, 0.33 mmol, 1 éq.) dans 2.2 mL de méthanol est mis en présence avec une solution de soude de molarité 4N (55 mg, 0.99 mmol, 3 éq.), à 50°C, pendant 1h30. La réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution d'acide citrique (0.5M).

Purification : Extraction à l'acétate d'éthyle

Produit : Solide jaune (m = 89 mg)

Rdt : Quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃) 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 3H, OCH₃), 6.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH arom.), 6.84 (s, 1H, CH arom.), 7.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 8.35 (s large, 1H, NH)

5-Chloro-1H-indole-2-carboxylic acid methyl ester**5**C₁₀H₈ClNO₂M= 209,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Une solution d'acide 5-chloroindole-2-carboxylique (52.2 mg, 0.27 mmol, 1 éq.) dans 1.5 mL de méthanol avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré est portée à reflux pendant une nuit, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Extraction à l'éther

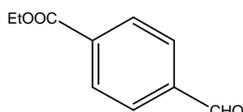
Produit : Poudre blanche (m = 55.9 mg)

Rdt : Quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃) 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH arom.), 7.28 (dd, J = 2.0 et 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.),

	7.67 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$ arom.), 9.05 (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$)
IR (cm⁻¹)	3460, 1717, 1534, 1439, 1319, 1237, 1184, 1064
SM (IC, NH₃)	310 (MH ⁺)

4-Formyl-benzoic acid ethyl ester



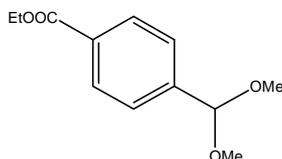
VII.13



$$M = 178,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Mode opératoire :	Une solution de 4-carboxybenzaldéhyde (5 g, 33.3 mmol, 1 éq.) dans 125 mL d'éthanol est chauffée à reflux, en présence de 3 mL d'acide sulfurique concentré, pendant 24h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.
Purification :	Extraction à l'acétate d'éthyle et lavage avec une solution saturée de carbonate de sodium.
Produit :	Poudre blanche (m = 5.9 g)
Rdt :	99.6%
RMN ¹H (CDCl₃)	1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}$ arom.), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}$ arom.), 10.1 (s, 1H, $\underline{\text{CHO}}$)
RMN ¹³C (CDCl₃)	13.9 ($\underline{\text{CH}_3}$), 61.3 ($\underline{\text{OCH}_2}$), 129.1 (2 $\underline{\text{CH}}$ arom.), 129.8 (2 $\underline{\text{CH}}$ arom.), 135.0 (Cq), 138.8 (Cq), 165.1 (COO), 191.4 (CHO)
SM (IC, NH₃)	179 (MH ⁺)

4-Dimethoxymethyl-benzoic acid ethyl ester



VII.14

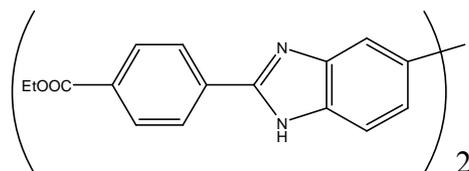


$$M = 224,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Mode opératoire :	L'ester VII.13 (1 g, 5.61 mmol, 1 éq.), en présence de triméthylorthoformate (4.72 mL, 43.2 mmol, 7.7 éq.) et d'ApTS (27.4 mg), est chauffé à reflux dans 4.72 mL de méthanol, pendant 12h. De retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite.
Purification :	Extraction à l'acétate d'éthyle
Produit :	Solide blanc (m = 1.25 g)

Rdt : Quantitatif
RMN ¹H (CDCl₃) 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.33 (s, 6H, OCH₃), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 5.45 (s, 1H, CH), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.)

4-{2'-[4-(1-Ethoxy-vinyl)-phenyl]-1H,1'H-[5,5']bibenzoimidazolyl-2-yl}-benzoic acid ethyl ester



VII.15
 C₃₂H₂₆N₄O₄ M = 530,57 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Un mélange de 3,3'-diaminobenzidine (400 mg, 1 mmol, 1 éq.) et de l'acétal **VII.14** (424 mg, 2 éq.) dans 2.6 mL de nitrobenzène est chauffé à 150°C pendant 8h. L'ajout d'hexane permet la formation d'un précipité.

Purification : La purification du produit est très difficile en raison de la très faible solubilité du produit attendu et du produit de départ, ainsi que la présence de nombreux sous-produits. Le mélange est purifié par chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Méthanol 40 / 60 puis Méthanol / Triéthylamine). Le produit est dissout dans de la pyridine, puis filtré pour éliminer la silice.

Produit : Solide marron (m = 96 mg)

Rdt : 19%

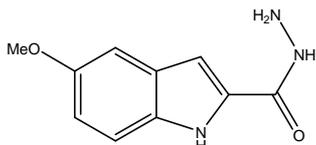
RMN ¹H (MeOD) 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 8.00 (m, 4H, CH arom.), 8.15 (s, 2H, CH arom.), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 4H, CH arom.), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 4H, CH arom.), 12.00 (s, 2H, NH)

IR (cm⁻¹) nujol 2923, 2852, 1714 (CO), 1651, 1614, 1556, 1462, 1376, 1280, 1102, 1018

II.3. Formation des hydrazides à partir des esters

Mode opératoire général : Une solution d'ester (1 mmol, 1 éq.) et d'hydrazine monohydratée (1.2 éq.) dans du propan-1-ol (1.4 mL) est chauffée à reflux pendant une nuit. De retour à température ambiante, des cristaux se forment. Ceux-ci sont filtrés et rincés.

5-Methoxy-1H-indole-2-carboxylic acid hydrazide



VII.20

 $C_{10}H_{11}N_3O_2$
 $M = 205,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 300 mg d'ester VII.6 (1.37 mmol), 0.078 mL d'hydrazine (1.6 mmol) et 1.4 mL de propanol.

Purification : Filtration

Produit : Poudre blanche (m = 259 mg)

Rdt : 92%

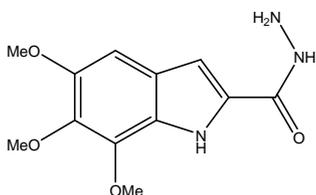
RMN ¹H (DMSO) 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.15 (m, 1H, CH arom.), 7.31 (m, 1H, CH arom.), 7.36 (m, 1H, CH arom.), 7.61 (m, 1H, CH arom.), 10.00 (s, 1H, NH)

IR (cm⁻¹) 3269, 1682, 1623 (CO), 1528, 1420, 1340, 1274, 1226, 1201, 1167, 1109, 1029, 1000

SM (IC, NH₃) 206 (MH⁺)

Point de fusion 230°C (Litt. 230-250°C)

5,6,7-Trimethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid hydrazide



VII.21

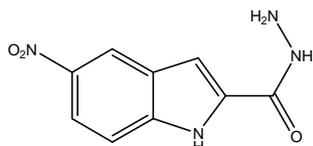
 $C_{12}H_{15}N_3O_4$
 $M = 265,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 1.16 g de l'ester VII.3 (4.38 mmol), 0.256 mL d'hydrazine (5.25 mmol) et 4.4 mL de propanol.

Purification : Filtration

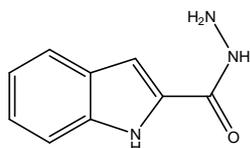
Produit : Poudre blanche (m = 1.12 g)

Rdt :	96%
RMN ¹H (CDCl₃)	3.28 (s, 1H, NH), 3.80 (s, 2H, NH ₂), 3.81 (s, 3H, OCH ₃), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 6.88 (s, 1H, CH arom.)
Point de fusion	213-215°C

5-Nitro-1H-indole-2-carboxylic acid hydrazide

VII.18
 C₉H₈N₄O₃ M= 220,18 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 162 mg d'ester <u>VII.8</u> (0.69 mmol), 42 µL d'hydrazine (0.83 mmol) et 0.7 mL de propanol.
Purification :	Filtration
Produit :	Poudre blanche (m = 101 mg)
Rdt :	66%
RMN ¹H (DMSO)	6.65 (s, 1H, CH arom.), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.22-7.39 (m, 2H, CH arom.), 7.94 (s, 1H, CH arom.), 9.89 (s, 1H, NH)
IR (cm⁻¹)	3280, 2968, 2946, 2884, 2843, 2358, 1701 (CO), 1653, 1615, 1552, 1519, 1462, 1376, 1332, 1291
SM (IC, NH₃)	221 (MH ⁺)

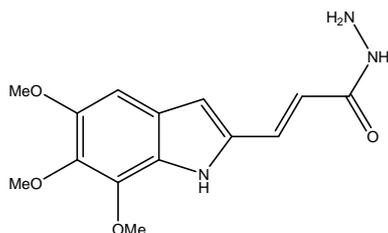
1H-indole-2-carboxylic acid hydrazide

VII.17
 C₉H₉N₃O M= 175,19 g.mol⁻¹

Mode opératoire :	Effectué selon la méthode générale avec 10.10 g de 2-méthylester d'indole (53.38 mmol), 3.04 mL d'hydrazine (62.45 mmol) et 54 mL de propanol.
Purification :	Filtration
Produit :	Poudre blanche (m = 8.51 g)
Rdt :	91%
RMN ¹H (DMSO)	4.94 (s, 3H, NH), 7.47 (m, 1H, CH arom.), 7.52 (m, 1H, CH arom.), 7.61 (m, 1H, CH arom.), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH arom.), 8.03 (d,

	J = 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 10.21 (s, 1H, NH)
IR (cm⁻¹)	3304, 3203, 3067, 2744, 2272, 1624 (CO), 1538, 1493, 1431, 1315, 1231, 1162, 1136, 1109, 1013
SM (IC, NH₃)	176 (MH ⁺)

(E)-3-(5,6,7-Trimethoxy-1H-indol-2-yl)-acrylic acid hydrazide¹⁷⁴



VII.23

C₁₄H₁₇N₃O₄

M = 291,30 g.mol⁻¹

Mode opératoire : L'acide **VII.12** (229 mg, 0.83 mmol, 1 éq.) dans 1.66 mL d'acétonitrile est agité, en présence de 133 mg d'1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.99 mmol, 1.2 éq.) et de 174 µL d'EDC (0.99 mmol, 1.2 éq.), pendant 1h, à température ambiante. Ce mélange est ensuite ajouté à une solution d'hydrazine monohydrate (80µL, 1.66 mmol, 2 éq.) et 40 mL de cyclohexène dans 1.66 mL d'acétonitrile, à 0°C. La réaction est ensuite neutralisée par ajout d'eau.

Purification : Extraction à l'acétate d'éthyle, avec lavage avec une solution saturée de carbonate de sodium pour éliminer le triazole.

Produit : Solide jaune (m = 180 mg)

Rdt : 74%

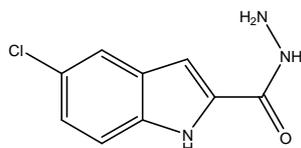
RMN ¹H (DMSO) 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (s, 2H, NH₂), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH arom.), 6.83 (s, 1H, CH arom.), 7.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 9.26 (s large, 1H, NH)

IR (cm⁻¹) 2979, 2929, 2856, 1741 (CO), 1464, 1444, 1372, 1301, 1240, 1118, 1047

SM (IC, NH₃) 292 (MH⁺)

Point de fusion 203-205°C

¹⁷⁴ Zhang, X., Breslav, M., Grimm, J., Guan, K., Huang, A., Liu, F., Maryanoff, C., Palmer, D., Patel, M., Qian, Y., Shaw, C., Sorgi, K., Stefanick, S., Xu, D., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 9471-9474.

5-Chloro-1H-indole-2-carboxylic acid hydrazide**VII.19**C₉H₈ClN₃OM= 209,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 1.09 g d'ester **5** (5.19 mmol, 1 éq.), 0.86 mL d'hydrazine (16.7 mmol, 3.4 éq.) et 35 mL d'éthanol. Le reflux a duré plus de 48 heures.

Purification : Filtration

Produit : Poudre blanche (m = 1.04 g)

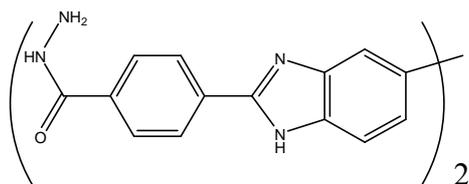
Rdt : 96%

RMN ¹H (DMSO) 4.73 (s, 3H, NH), 7.26 (m, 1H, CH arom.), 7.38 (dd, J = 2.0 et 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.87 (s, 1H, CH arom.), 10.06 (s, 1H, NH)

IR (cm⁻¹) 3243, 2975, 2882, 2837, 1650 (CO), 1538, 1462, 1376, 1326, 1288, 1261, 1223, 1148, 1116, 1050, 1011

SM (IC, NH₃) 210 (MH⁺)

Point de fusion 269°C (Litt. 269-270°C)

4-{2'-[4-(1-Hydrazino-vinyl)-phenyl]-1H,1'H-[5,5']bibenzoimidazolyl-2-yl}-benzoic acid hydrazide**VII.22**C₂₈H₂₂N₈O₂M= 502,53 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 61 mg de l'ester **VII.15** (0.11 mmol, 1 éq.), large excès d'hydrazine (environ 10 éq.) et 6 mL de méthanol. La réaction nécessite seulement 5h de reflux.

Purification : Filtration, rinçage à l'eau et séchage sous la pompe à vide

Produit : Solide blanc (m = 49 mg)

Rdt : 84%

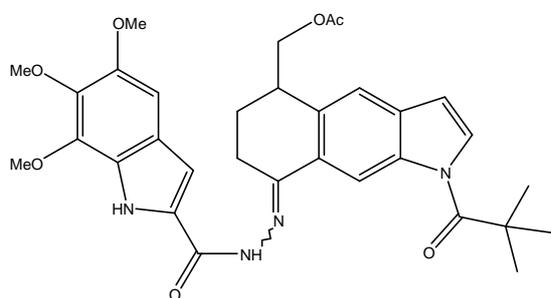
RMN ¹H (DMSO) 4.60 (s, 6H, NH et NH₂), 7.61 (m, 2H, CH arom.), 7.81 (m, 2H, CH arom.), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 4H, CH arom.), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 4H, CH arom.), 9.97 (s, 2H, CH arom.), 13.13 (s, 2H, NH)

Point de fusion >310°C

III. Couplage des noyaux alkylants avec les bras intercalants

Mode opératoire général : Un mélange équimolaire d'hydrazide et de cétone (1 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (5 mL) et de l'acide acétique (1.8 mL) est chauffé à reflux pendant plusieurs heures (12h). Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie.

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-[(5,6,7-trimethoxy-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[indol-5-ylmethyl ester



VII.25

$C_{32}H_{36}N_4O_7$

$M = 588,65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 101 mg de cétone **VI.25** (0.30 mmol, 1 éq.), 86 mg de l'hydrazide **VII.21** (0.33 mmol, 1.1 éq.), 1.5 mL de méthanol et 0.5 mL d'acide acétique.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole) puis recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole

Produit : Solide jaune ($m = 141 \text{ mg}$)

Rdt : 80%

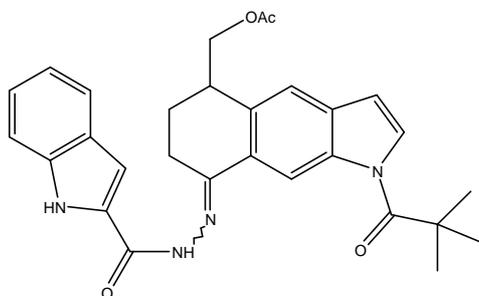
RMN ^1H (CDCl_3) 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.01 (s, 3H, CH_3COO), 2.16 (m, 1H, CHHCH_2CN), 2.28 (m, 1H, CHHCH_2CN), 2.86 (m, 2H, CH_2CN), 3.72 (m, 1H, CHAr), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (m+s, 4H, $\text{CHHO} + \text{OCH}_3$), 4.22 (m, 1H, CHHO), 6.66 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 6.88 (s, 1H, CH arom.), 7.56 (m, 2H, CH arom.), 7.63 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 8.13 (m, 1H, CH arom.)

RMN ^{13}C (CDCl_3) 21.0 (CH_3COO), 20.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 29.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.6 (CHAr), 42.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 56.3 (CH_3O), 61.2 (CH_3O), 61.6 (CH_3O), 64.1 (CH_2O), 97.8 (CH arom.), 107.7 (CH arom.), 111.8 (Cq), 120.4 (CH arom.), 121.6 (CH arom.), 123.0 (Cq), 126.5 (Cq), 128.0 (CH arom.), 128.7 (Cq), 129.7 (Cq), 133.0 (Cq), 134.9 (Cq), 139.0 (Cq), 140.6 (Cq), 150.0 ($\text{C}=\text{N}$), 170.8 ($\text{C}=\text{O}$), 180.4 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (cm^{-1}) 3270, 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1704 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1563, 1377, 1307, 1276, 1240, 1120, 1052

SM (IC, NH₃) 589 (MH⁺)
 Point de fusion 119-123°C

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-[(1H-indole-2-carbonyl)-hydrazonol]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester



VII.27

C₂₉H₃₀N₄O₄

M= 498,57 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 100 mg de cétone **VI.25** (0.29 mmol, 1 éq.), 57 mg d'hydrazide **VII.17** (0.32 mmol, 1.1 éq.), 1.45 mL de méthanol et 0.5 mL d'acide acétique.

Purification : Filtration

Produit : Poudre jaune (m = 87 mg)

Rdt : 60%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.04 (s, 3H, CH₃CO), 2.06-2.18 (m, 1H, CHH), 2.28-2.34 (m, 1H, CHH), 2.80 (m, 2H, CH₂CN), 3.73 (m, 1H, CH), 4.10 (t, J=10.9 Hz, 1H, CHHO), 4.23 (m, 1H, CHHO), 6.68 (m, 1H, CH), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH arom.), 7.35 (td, J = 6.8 et 1.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.46-7.48 (m, 1H, CH arom.), 7.64 (m, 2H, CH arom.), 7.72 (m, 1H, CH arom.), 7.76 (m, 1H, CH arom.), 8.11-8.13 (m, 1H, CH arom.), 8.99 (m, 1H, NH), 10.05 (m, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 20.7 (CH₃COO), 21.1 (CH₂), 22.0 (CH₂), 29.3 (C(CH₃)₃), 33.7 (CHAR), 42.4 (C(CH₃)₃), 64.0 (CH₂O), 107.8 (CH arom.), 111.7 (2 CH arom.), 112.1 (Cq), 120.6 (2 CH arom.), 121.8 (2 CH arom.), 122.3 (Cq), 122.9 (Cq), 125.3 (2 CH arom.), 127.6 (Cq), 128.0 (Cq), 136.9 (Cq), 139.8 (Cq), 150.0 (C=N), 170.9 (C=O), 180.5 (C=O), 199.8 (C=O)

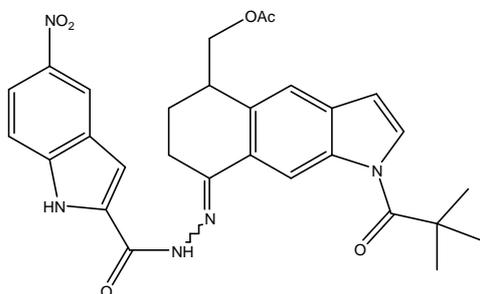
IR (cm⁻¹) 3458, 3392, 3181, 3060, 2970, 2934, 2873, 1740 (C=O), 1712 (C=O), 1636, 1530, 1478, 1446, 1400, 1340, 1276, 1232, 1167

SM (IC, NH₃) 499 (MH⁺)

Point de fusion 234-235°C

Analyse élémentaire 2C ₂₉ H ₃₀ O ₄ N ₄ .H ₂ O	Elément :	Carbone	Hydrogène
	Calculé (%)	68.62	6.16

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-[(5-nitro-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*f*]indol-5-ylmethyl ester



VII.28

C₂₉H₂₉N₅O₆

M= 543,57 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 200 mg de cétone **VI.25** (0.58 mmol, 1 éq.), 142 mg d'hydrazide **VII.18** (0.64 mmol, 1.1 éq.), 2.9 mL de méthanol et 0.99 mL d'acide acétique.

Purification : Filtration

Produit : Poudre jaune (m = 159 mg)

Rdt : 50%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.59 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.07 (s, 3H, CH₃COO), 2.14 (m, 1H, CHHCH₂CN), 2.28-2.32 (m, 1H, CHHCH₂CN), 2.79-2.99 (m, 2H, CH₂CN), 3.72 (m, 1H, CHAr), 4.21 (m, 1H, CHHO), 4.23 (m, 1H, CHHO), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H, CH arom.), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.65-7.68 (m, 2H, CH arom.), 7.89 (m, 1H, CH arom.), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.23 (dd, J = 8.8 et 2.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.77 (m, 1H, CH arom.), 9.46 (m, 1H, NH), 10.53 (m, 1H, NH)

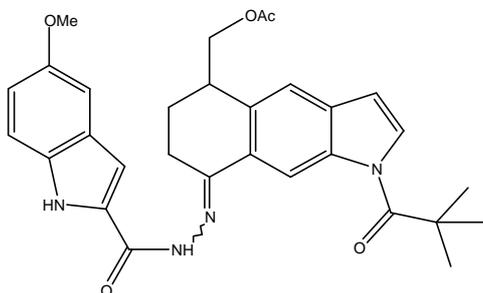
RMN ¹³C (CDCl₃) 20.8 (CH₃COO), 21.1 (C(CH₃)₃), 21.9 (CH₂CN), 29.3 (CH₂CH₂CN), 33.8 (CHAr), 42. (C(CH₃)₃), 63.9 (CH₂O), 107.8-160.0 (Cq et CH arom.), 180.5 (C=O), 182.4 (C=O), 201.8 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2926, 2854, 2361, 1717 (CO), 1639 (CN), 1529, 1413, 1360, 1335, 1218, 1165

SM (IC, NH₃) 544 (MH⁺)

Point de fusion 258-259°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
4C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₆ .5H ₂ O	Calculé (%)	61.53	5.61

Acetic acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-[(5-methoxy-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester**VII.26**C₃₀H₃₂N₄O₅M= 528,60 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 149 mg de cétone **VI.25** (0.44 mmol, 1 éq.), 89 mg d'hydrazide **VII.20** (0.44 mmol, 1 éq.), 2.2 mL de méthanol et 0.7 mL d'acide acétique.

Purification : Filtration

Produit : Poudre blanche (m = 70.0 mg)

Rdt : 30%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 2.03-2.08 (m, 1H, CHHCH₂CN), 2.25-2.30 (m, 1H, CHHCH₂CN), 2.89 (m, 2H, CH₂CN), 3.67-3.70 (m, 1H, CHAr), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 4.12-4.21 (m, 2H, CH₂O), 6.66 (m, 1H, CH arom.), 7.00 (m, 2H, CH arom.), 7.15 (m, 1H, CH arom.), 7.39 (m, 1H, CH arom.), 7.61 (m, 2H, CH arom.), 8.12 (m, 1H, CH arom.), 9.89 (m, 1H, NH), 10.32 (m, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 20.9 (CH₃CO), 22.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.2 (C(CH₃)₃), 33.7 (CHAr), 42.3 (C(CH₃)₃), 55.7 (CH₃O), 63.9 (CH₂O), 102.4 (CH arom.), 107.7 (CH arom.), 113.0 (CH arom.), 116.8 (CH arom.), 120.4 (CH arom.), 121.8 (CH arom.), 126.5 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.9 (Cq), 128.8 (Cq), 129.4 (Cq), 129.8 (Cq), 132.1 (Cq), 132.8 (Cq), 134.8 (Cq), 150.3 (Cq), 154.5 (Cq), 162.2 (C=O), 170.9 (C=O), 180.4 (C=O)

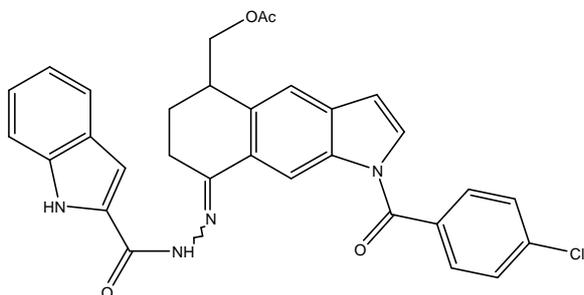
IR (cm⁻¹) 3048, 2983, 2684, 2305, 1743 (CO), 1649 (CN), 1528, 1448, 1422, 1263, 1162

SM (IC, NH₃) 529 (MH⁺)

Point de fusion 191-193°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
3C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O ₅ .2H ₂ O	Calculé (%)	66.65	6.21

Acetic acid 1-(4-chloro-benzoyl)-8-[(1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*b*]indol-5-ylmethyl ester



VII.31

$C_{31}H_{25}ClN_4O_4$

$M = 553,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 512 mg de cétone **VI.31** (1.29 mmol, 1 éq.), 295 mg d'hydrazide **VII.17** (1.68 mmol, 1.3 éq.), 6.3 mL de méthanol et 1.9 mL d'acide acétique.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70 à 50 / 50)

Produit : Poudre jaune (m = 473 mg)

Rdt : 66%

RMN ^1H (CDCl_3) 1.96 (s, 3H, CH_3COO), 2.06-2.18 (m, 1H, CHH), 2.28-2.32 (m, 1H, CHH), 2.81 (m, 2H, CH_2CN), 4.03 (m, 1H, CHAr), 4.24 (dd, $J = 9.2$ et 10.8 Hz, 1H, CHHO), 4.33 (m, 1H, CHHO), 6.67 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.19 (dd, $J = 7.2$ et 7.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.35 (dd, $J = 7.2$ et 8.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.68 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.76 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 8.19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 8.93 (m, 1H, NH), 9.94 (m, 1H, NH)

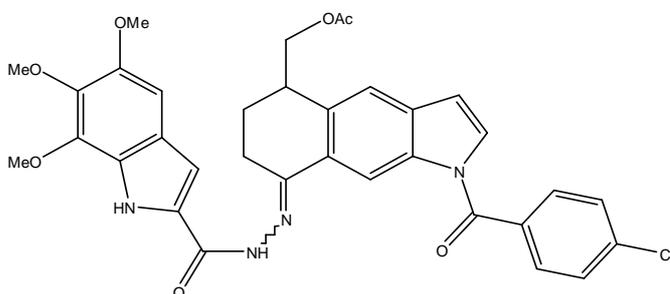
RMN ^{13}C (CDCl_3) 20.9 (CH_3), 21.1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 22.3 ($\text{CH}_2\text{CH-Ar}$), 64.6 (OCH_2), 108.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 112.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 120.7-132.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$ et Cq), 136.8 (Cq), 139.9 (Cq), 149.5 (C=N), 168.0 (C=O), 170.9 (C=O), 201.8 (C=O)

IR (cm^{-1}) 3260, 1746 (CO), 1718 (CO), 1687 (CO), 1646 (CN), 1587, 1531, 1488, 1416, 1329, 1306, 1240, 1198

SM (IC, NH_3) 554

Point de fusion 187-189°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
$2C_{31}H_{25}ClN_4O_4 \cdot 3H_2O$	Calculé (%)	64.19	4.87

Acetic acid 1-(4-chloro-benzoyl)-8-[(5,6,7-trimethoxy-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester**VII.29**C₃₄H₃₁ClN₄O₇ M= 643,09 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 87 mg de cétone **VI.31** (0.22 mmol, 1 éq.), 58 mg d'hydrazide **VII.21** (0.22 mmol, 1 éq.), 1.1 mL de méthanol et 0.4 mL d'acide acétique.

Purification : Filtration

Produit : Solide blanc (m = 70.2 mg)

Rdt : 50%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.94 (s, 3H, CH₃), 2.04-2.14 (m, 1H, CHHCH₂C=N), 2.30-2.34 (m, 1H, CHHCH₂C=N), 2.85-2.87 (m, 2H, CH₂C=N), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.98-4.05 (m, 1H, CH-Ar), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.14-4.22 (m, 1H, OCHH), 4.24-4.33 (m, 1H, OCHH), 6.66 (s, 1H, CH arom.), 6.90 (s, 1H, CH arom.), 7.26 (s, 1H, CH arom.), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH arom.), 7.57 (s, 1H, CH arom.), 7.68 (s, 1H, CH arom.), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH arom.), 8.19 (s, 1H, CH arom.), 9.48 (s, 1H, NH), 10.42 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 20.9 (CH₃COO), 22.3 (CH₂CN), 33.9 (CH₂CH₂CN), 56.3 (CHAr), 61.5 (CH₃O), 64.6 (CH₂O), 97.7 (CH arom.), 108.3 (CH arom.), 111.6 (CH arom.), 120.6-140.5 (Cq et CH arom.), 149.4 (Cq), 151.3 (Cq), 161.2 (Cq), 167.9 (C=O), 170.8 (C=O)

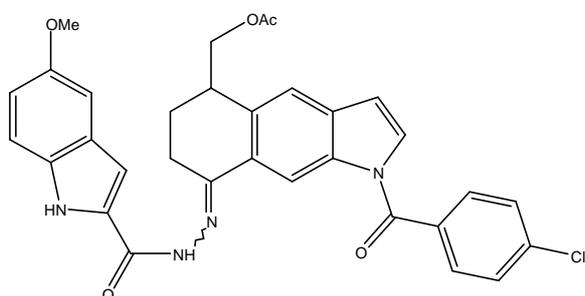
IR (cm⁻¹) 3391, 3178, 2932, 2855, 1741 (CO), 1704 (CO), 1631 (CN), 1536, 1497, 1464, 1401, 1372, 1330, 1302, 1278, 1235, 1117, 1092

SM (IC, NH₃) 645 (MH⁺)

Point de fusion 129-130°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
2C ₃₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₇ .H ₂ O	Calculé (%)	62.62	4.95

Acetic acid 1-(4-chloro-benzoyl)-8-[(5-methoxy-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzof[*l*]indol-5-ylmethyl ester



VII.30

$C_{32}H_{27}ClN_4O_5$

$M = 583,03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 140 mg de cétone **VI.31** (0.354 mmol, 1 équ.), 72 mg d'hydrazide **VII.20** (0.354 mmol, 1 équ.), 1.8 mL de méthanol et 0.6 mL d'acide acétique.

Purification : Filtration

Produit : Solide blanc ($m = 82.4 \text{ mg}$)

Rdt : 40%

RMN ^1H (CDCl_3) 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 2.08-2.13 (m, 1H, CHHCH_2CN), 2.27-2.33 (m, 1H, CHHCH_2CN), 2.82-2.95 (m, 2H, CH_2CN), 3.84 (s, 3H, CH_3O), 4.01 (m, 1H, CHAr), 4.24-4.32 (m, 2H, CH_2O), 6.66 (m, 1H, CH arom.), 7.01 (dd, $J = 9.2$ et 2.4 Hz , 1H, CH arom.), 7.15 (m, 1H, CH arom.), 7.26 (m, 1H, CH arom.), 7.38 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 7.56 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, CH arom.), 7.66-7.72 (m, 2H, CH arom.), 7.90 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, CH arom.), 8.18 (m, 1H, CH arom.), 9.47 (m, 1H, NH), 10.09 (m, 1H, NH)

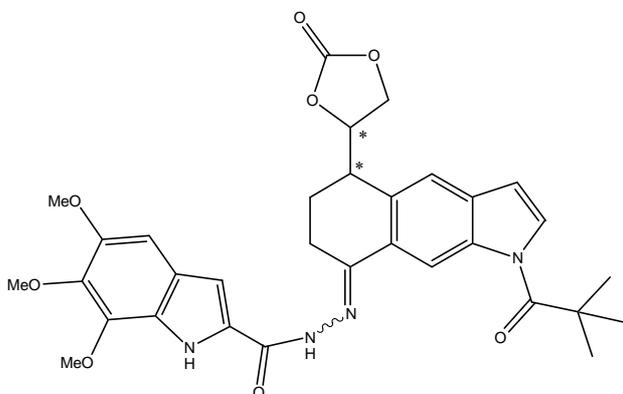
RMN ^{13}C (CDCl_3) 21.0 (CH_3), 22.3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 29.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 34.0 (CH_2), 53.6 (CH -Ar), 55.7 (OCH_3), 64.6 (OCH_2), 102.5 (CH arom.), 108.3 (CH arom.), 111.2 (CH arom.), 113.0 (CH arom.), 117.0 (CH arom.), 120.8 (CH arom.), 122.6 (CH arom.), 127.9 (Cq), 128.2 (CH arom.), 129.3 (Cq), 130.4 (Cq), 130.8 (Cq), 131.1 (CH arom.), 131.9 (CH arom.), 132.2 (Cq), 133.9 (Cq), 134.5 (Cq), 140.1 (Cq), 149.8 (Cq), 154.6 (Cq), 161.9 (Cq), 167.9 (C=O), 170.9 (C=O)

IR (cm^{-1}) 3458, 3398, 3179, 3048, 2983, 2931, 2305, 1739 (C=O), 1704 (C=O), 1635, 1591, 1529, 1488, 1451, 1402, 1330, 1308, 1296, 1264, 1232, 1164

SM (IC, NH_3) 584 (MH^+)

Point de fusion 225-228°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
$3 \text{ C}_{32}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Calculé (%)	65.25	4.73

5,6,7-Trimethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid [1-(2,2-dimethyl-propionyl)-5-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-benzo[f]indol-(8E)-ylidene]-hydrazide(1^{er} isomère)**VII.35**C₃₂H₃₄N₄O₈M= 602,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 74.7 mg de cétone **VI.29** (0.22 mmol, 1 éq.), 59 mg d'hydrazide **VII.21** (0.22 mmol, 1 éq.), 1.4 mL d'éthanol et 0.2 mL d'acide acétique. Reflux pendant 24h.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 40 / 60)

Produit : Liquide jaune qui se solidifie avec le temps (m = 46.2 mg)

Rdt : 65%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.58 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.27 (m, 1H, CHH), 2.58 (m, 1H, CHH), 2.88 (m, 2H, CH₂CN), 3.82 (m, 1H, CHAr), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s+m, 3H+2H, OCH₃ + 2CHO), 4.61 (m, 1H, CHO), 6.68 (s, 1H, CH arom.), 6.87 (s, 1H, CH arom.), 7.53 (m, 1H, CH arom.), 7.64 (m, 1H, CH arom.), 7.71 (s, 1H, CH arom.), 8.19 (s, 1H, CH arom.), 9.35 (s, 1H, NH), 10.28 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 12.0 (CH₂), 27.0 (C(CH₃)₃), 27.6 (CH), 35.6 (CH), 40.0 (C(CH₃)₃), 51.3 (CH₂O), 54.1 (CH₃O), 59.0 (CH₃O), 59.3 (CH₃O), 65.6 (CH₃O), 95.6, 106.3, 109.6, 118.9, 120.2, 120.9, 123.1, 124.3, 126.5, 128.0, 131.4, 132.9, 136.8, 138.4 (16 CH arom. et Cq), 148.0 (C=N), 152.2 (OCOO), 177.6 (C=O)

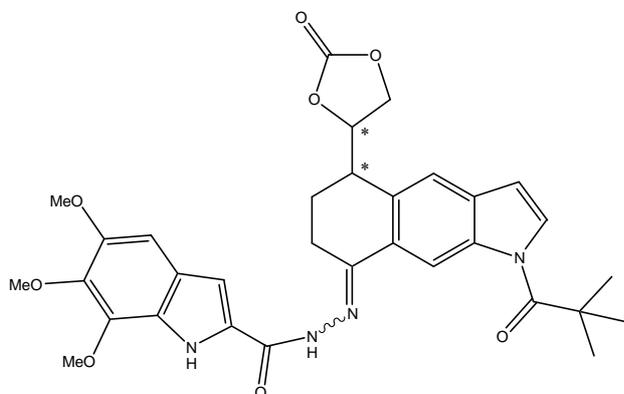
IR (cm⁻¹) 2977, 29348, 2866, 1741 (CO), 1717 (CO), 1489, 1443, 13828, 1350, 1297, 1278, 1264, 1239, 1218, 1152, 1119, 1077

SM (IC, NH₃) 603 (MH⁺)

Point de fusion 155°C

5,6,7-Trimethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid [1-(2,2-dimethyl-propionyl)-5-(2-oxo-1,3)dioxolan-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-benzo[f]indol-(8E)-ylidene]-hydrazide

(2^{ème} isomère)



VII.36

C₃₂H₃₄N₄O₈

M= 602,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 60 mg de cétone **VI.29** (0.17 mmol, 1 éq.), 45 mg d'hydrazide **VII.21** (0.17 mmol, 1 éq.), 1 mL d'éthanol et 0.2 mL d'acide acétique. Reflux pendant 24h.

Purification : Deux chromatographies sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 40 / 60) et (Dichlorométhane / Méthanol 9.9 / 0.1)

Produit : Liquide jaune qui se solidifie avec le temps (m = 37 mg).

Rdt : 37%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.56 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.27 (m, 1H, CHH), 2.34 (m, 1H, CHH), 2.63 (m, 1H, CH₂CN), 2.86 (m, 1H, CH₂CN), 3.82 (m, 1H, CHAr), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (m, 1H, CHO), 4.51 (m, 1H, CHO), 4.68 (m, 1H, CHO), 6.68 (s, 1H, CH arom.), 6.87 (s, 1H, CH arom.), 7.53 (m, 1H, CH arom.), 7.64 (m, 1H, CH arom.), 7.71 (s, 1H, CH arom.), 8.19 (s, 1H, CH arom.), 9.35 (s, 1H, NH), 10.28 (s, 1H, NH)

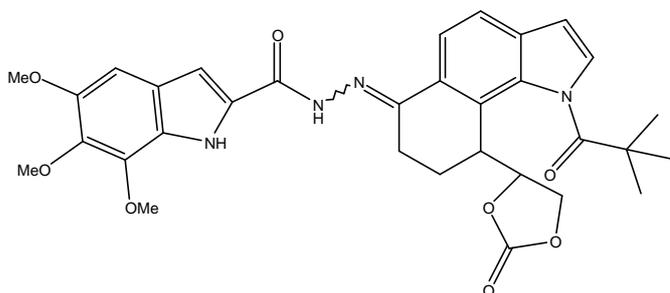
RMN ¹³C (CDCl₃) 21.3 (CH₂), 29.2 (C(CH₃)₃), 29.7 (CH), 37.1 (CH), 42.2 2 (C(CH₃)₃), 53.4 (CH₂O), 56.3 (CH₃O), 61.2 (CH₃O), 61.53 (CH₃O), 68.0, 79.5, 97.8, 107.8, 121.0, 122.9, 126.5, 128.6, 129.1, 133.5, 138.9, 140.6 (16 CH arom. et Cq), 150.1 (C=N), 154.1 (OCOO), 180.4 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2927, 2854, 2359, 2340, 1821 (CO), 1634 (CN), 1533, 1464, 1264, 1158, 1077

SM (IC, NH₃) 603 (MH⁺)

Point de fusion 153°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
2 C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₈ .H ₂ O	Calculé (%)	62.84	5.77

5,6,7-Trimethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid [1-(2,2-dimethyl-propionyl)-9-(2-oxo-1,3)dioxolan-4-yl)-8,9-dihydro-1H,7H-benzo[glindol-(6E)-ylidene]-hydrazide**VII.37**C₃₂H₃₄N₄O₈M= 602,63 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 65 mg de cétone **VI.34** (0.18 mmol, 1 éq.), 48.5 mg d'hydrazide **VII.21** (0.18 mmol, 1 éq.), 0.9 mL de méthanol et 0.3 mL d'acide acétique.

Purification : Filtration

Produit : Poudre beige (m = 33 mg)

Rdt : 30%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.59 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.14 (m, 1H, CHH), 2.61 (m, 1H, CHH), 2.78 (m, 1H, CH₂CN), 2.85 (m, 1H, CH₂CN), 3.29 (m, 1H, CHAr), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (m, 1H, CHO), 4.42 (m, 1H, CHO), 4.72 (m, 1H, CHO), 6.64 (m, 1H, CH arom.), 7.11 (m, 1H, CH arom.), 7.36 (s, 1H, CH arom.), 7.642 (s, 1H, CH arom.), 7.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH arom.), 7.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH arom.), 9.07 (s, 1H, NH), 9.49 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 22.6 (CH₂), 28.7 (C(CH₃)₃), 34.0 (CH), 37.1, 41.5 (C(CH₃)₃), 42.2 (CH), 42.8 (CH₂O), 56.3 (CH₃O), 61.3 (CH₃O), 61.6 (CH₃O), 68.3, 98.5, 107.7, 115.4, 118.2, 120.0, 124.4, 126.4, 128.6, 129.8, 130.6, 130.8, 137.3 (16 CH arom. et Cq), 149.7 (C=N), 154.7 (OCOO), 176.7 (C=O) (Tous les C ne sont pas sortis).

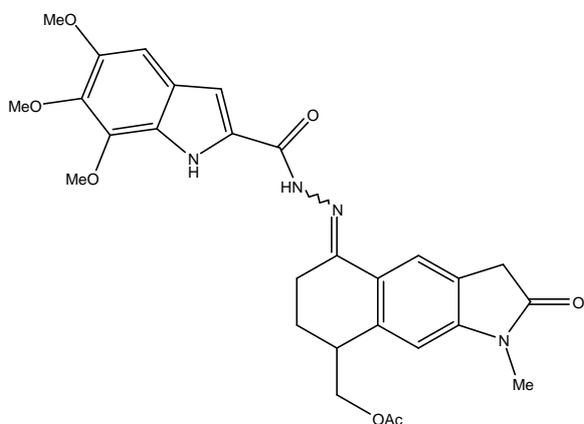
IR (cm⁻¹) nujol 3466, 3177, 2984, 1813 (CO), 1703 (CO), 1621 (CO), 1530, 1496, 1445, 1372, 1304, 1189, 1170, 1113, 1088, 1070, 1050

SM (IC, NH₃) 603 (MH⁺)

Point de fusion 169°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
2C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₈ .3H ₂ O	Calculé (%)	61.04	5.92

Acetic acid 1-methyl-2-oxo-5-[(5,6,7-trimethoxy-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-benzo[f]indol-8-ylmethyl ester



VII.38

$C_{28}H_{30}N_4O_7$

$M = 534,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 100 mg de cétone **VI.36** (0.35 mmol, 1 éq.), 101 mg d'hydrazide **VII.21** (0.34 mmol, 1.1 éq.), quelques gouttes d'éthanol et d'acide acétique. Réaction pratiquement sans solvant.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane / Méthanol 98 / 2) et recristallisation dans l'éthanol

Produit : Poudre jaune ($m = 77.7 \text{ mg}$)

Rdt : 41%

RMN ^1H (CDCl_3) 1.72 (m, 2H, CH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3COO), 2.37 (m, 1H, CHHCN), 2.77 (m, 2H, $\text{CHHCN} + \text{CHAr}$), 3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.62 (m, 2H, CH_2CO), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (m, 2H, OCH_2), 6.70 (s, 1H, CH arom.), 6.85 (m, 2H, CH arom.), 7.49 (s, 1H, CH arom.), 8.04 (s, 1H, NH), 9.04 (s, 1H, NH)

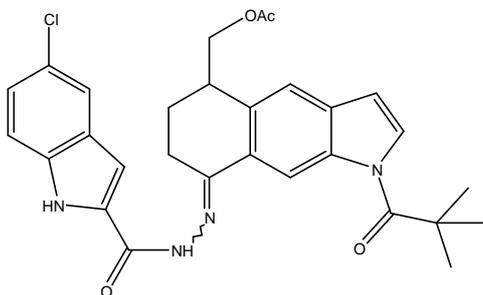
RMN ^{13}C (CDCl_3) 21.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.5 (NCH_3), 35.5 (CHAr), 38.1 (CH_2CN), 56.4 (CH_2CO), 61.3 (OCH_3), 61.6 (2 OCH_3), 65.6 (CH_2O), 97.7, 107.8, 108.0, 108.1, 111.5, 121.1, 123.0, 124.5, 126.4, 126.7, 139.1, 140.5, 146.9 (14 CH arom. et Cq), 150.3 ($\text{C}=\text{N}$), 171.0 (CO), 175.2 (CO)

IR (cm^{-1}) 2921, 1728 (CO), 1629 (CN), 1541, 1501, 1460, 1373, 1300, 1270, 1116

SM (IC , NH_3) 535 (MH^+)

Point de fusion 128°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
$C_{28}H_{30}N_4O_7 \cdot 2H_2O$	Calculé (%)	58.94	6.01

Acetic acid 8-[(5-chloro-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-1-(2,2-dimethyl-propionyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester**VII.34**C₂₉H₂₉ClN₄O₄M= 533,02 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Effectué selon la méthode générale avec 66.3 mg de cétone **VI.25** (0.32 mmol, 1 éq.), 108 mg d'hydrazide **VII.19** (0.32 mmol, 1 éq.), 1.56 mL d'éthanol absolu et 0.54 mL d'acide acétique.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 30 / 70) puis recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole

Produit : Aiguilles blanches (m = 53.7 mg)

Rdt : 32%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.59 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.04 (s, 3H, CH₃COO), 2.09 (m, 1H, CHHCH₂CN), 2.28 (m, 1H, CHHCH₂CN), 2.79-2.89 (m, 2H, CH₂CN), 3.73 (m, 1H, CHAr), 4.14 (m, 1H, CHHO), 4.22 (m, 1H, CHHO), 6.68 (m, 1H, CH arom.), 7.29 (m, 1H, CH arom.), 7.40 (m, 1H, CH arom.), 7.64 (m, 3H, CH arom.), 7.74 (m, 1H, CH arom.), 8.08 (m, 1H, CH arom.), 9.30 (m, 1H, NH), 10.12 (m, 1H, NH)

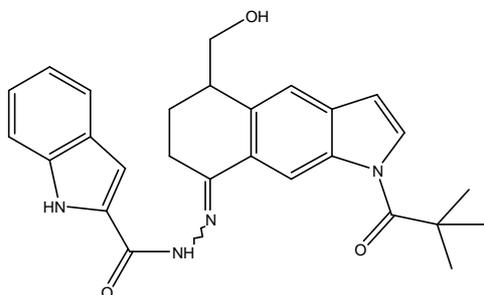
RMN ¹³C (CDCl₃) 20.8 (CH₃COO), 21.1 (C(CH₃)₃), 22.0 (CH₂CN), 29.3 (CH₂CH₂CN), 33.7 (CHAr), 42.4 (C(CH₃)₃), 63.9 (CH₂O), 107.8, 111.0, 113.2, 120.6, 121.7, 122.0, 125.7, 126.2, 128.1, 128.4, 128.5, 129.6, 130.1, 132.0, 133.0, 134.8 (Cq et CH arom.), 150.2 (C=N), 161.6 (C=O), 170.9 (C=O), 180.5 (C=O)

IR (cm⁻¹) 2959, 2927, 2872, 1743 (CO), 1641 (CN), 1586, 1457, 1425, 1379, 1263, 1166, 1051

SM (IC, NH₃) 534 (MH⁺)

Point de fusion 230-232°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄	Calculé (%)	65.35	5.48

1H-Indole-2-carboxylic acid [1-(2,2-dimethyl-propionyl)-5-hydroxymethyl-1,5,6,7-tetrahydro-benzof[*l*indol-(8E)-ylidene]-hydrazide**VII.46**C₂₇H₂₈N₄O₃M= 456,54 g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution du composé **VII.33** (600 mg, 1.07 mmol, 1 éq.) dans 8.3 mL de dichlorométhane distillé, à 0°C, est additionné goutte à goutte 207 µL d'acide trifluoroacétique (2.69 mmol, 2.5 éq.). Après 2h30 à température ambiante, la réaction est neutralisée par ajout d'une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est extraite, lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : solide jaune vif (m = 421 mg).

Rdt : 86%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.14 (m, 1H, CHH), 2.39 (m, 1H, CHH), 2.71 (m, 1H, CHHC=N), 3.09 (m, 1H, CHHC=N), 3.64 (m, 1H, CHAr), 4.04 (dd, J = 10.8 et 10.8 Hz, 1H, CHHO), 4.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CHHO), 6.67 (m, 1H, CH arom.), 7.22 (dd, J = 7.6 et 7.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.29 (dd, J = 7.2 et 7.6 Hz, 1H, CH arom.), 7.42 (s, 1H, CH arom.), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.79 (m, 2H, CH arom.), 8.01 (m, 1H CH arom.), 9.40 (m, 1H, CH arom.), 9.84 (m, 1H, NH), 10.19 (m, 1H, NH)

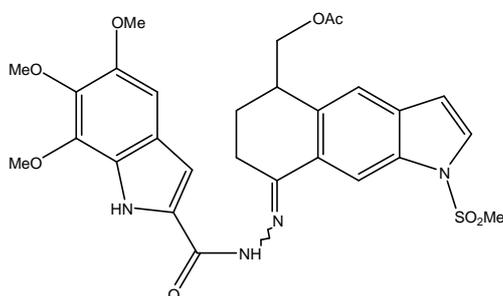
RMN ¹³C (CDCl₃) + JMOD 21.9 (CH₂), 27.3 (C(CH₃)₃), 29.8 (CH₂), 33.6 (CHAr), 39.2 (C(CH₃)₃), 64.5 (CH₂O), 103.5 (CH arom.), 112.2 (CH arom.), 120.5 (CH arom.), 120.6 (CH arom.), 120.7 (CH arom.), 125.2 (CH arom.), 125.4 (Cq), 126.6 (CH arom.), 127.6 (Cq), 129.1(Cq), 129.2 (Cq), 134.6 (Cq), 136.7 (Cq), 180.6 (CO) (Tous les carbones ne sont pas sortis).

IR (cm⁻¹) 3458, 3400, 2980, 1741 (CO), 1713 (CO), 1645 (CN), 1530, 1477, 1445, 1392, 1370, 1339, 1275, 1254, 1166, 1076

SM (IC, NH₃) 457 (MH⁺)

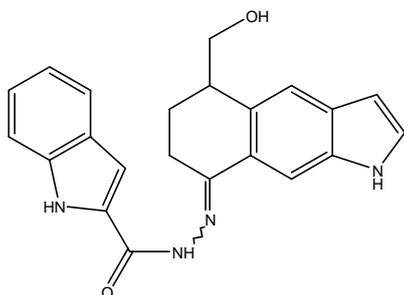
Point de fusion 125°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
3C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃ .5H ₂ O	Calculé (%)	66.65	6.49

Acetic acid 1-methanesulfonyl-8-[(5,6,7-trimethoxy-1H-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-ylmethyl ester**VII.32**C₂₈H₃₀N₄O₈SM= 582,63 g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** Effectué selon la méthode générale avec 90 mg de cétone **VI.33** (0.27 mmol, 1 éq.), 85 mg d'hydrazide **VII.21** (0.32 mmol, 1.2 éq.), 1.4 mL de méthanol et 0.45 mL d'acide acétique.
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 40 / 60 à 70 / 30) et recristallisation dans de l'éthanol
- Produit :** Poudre jaune (m = 80 mg)
- Rdt :** 52%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 1.94 (s, 3H, CH₃), 1.98 (m, 1H, CHHCH₂C=N), 2.35 (m, 1H, CHHCH₂C=N), 2.65-2.67 (m, 1H, CH₂C=N), 2.69-2.88 (m, 1H, CH₂C=N), 3.14 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.12-4.21 (m, 1H, OCHH), 4.27-4.34 (m, 1H, OCHH), 4.40-4.50 (m, 1H, CH-Ar), 6.71 (s, 1H, CH arom.), 6.80 (s, 1H, CH arom.), 7.41-7.62 (m, 3H, CH arom.), 8.05 (s, 1H, CH arom.), 8.94 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, NH)
- RMN ¹³C (CDCl₃)** 20.7 (CH₂CN), 20.9 (CH₃COO), 22.4 (CH₂), 33.6 (CHAr), 41.4 (SO₂CH₃), 56.3 (CH₃O), 61.3 (CH₃O), 61.6 (CH₃O), 64.9 (CH₂O), 97.8 (CH arom.), 110.1 (CH arom.), 121.0 (CH arom.), 121.3 (CH arom.), 123.1 (CH arom.), 131.9 (CH arom.), 111.7-151.8 (Cq), 158.7 (C=N), 166.5 (C=O), 170.9 (C=O)
- IR (cm⁻¹)** 2958, 2940, 1742 (CO), 1652 (CN), 1466, 1374, 1365, 1335, 1277, 1229, 1174, 1116
- Point de fusion** 99-101°C

[8-(Methyl-hydrazono)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[f]indol-5-yl]-methanol, compound with 1H-indole-2-carbaldehyde



VII.45

C₂₂H₂₀N₄O₂

M= 372,42 g.mol⁻¹

Mode opératoire : Le composé **VII.27** (180 mg, 0.33 mmol, 1 éq.) est mis en présence de 2.5 éq. de potasse (46 mg, 0.83 mmol) dans 4 mL de méthanol pendant 20 minutes, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification : Cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole

Produit : Poudre blanche (m = 122 mg)

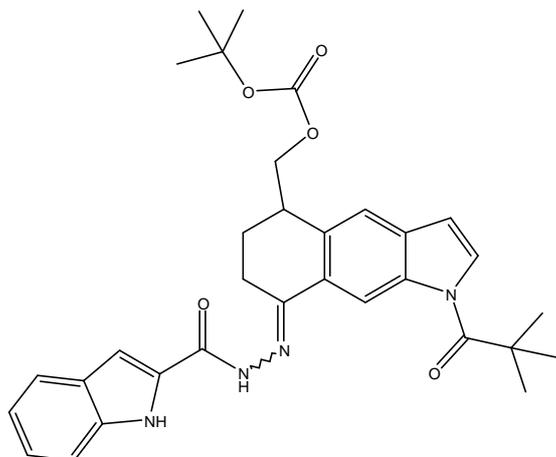
Rdt : Quantitatif

RMN ¹H (MeOD) 1.91-1.98 (m, 1H, CH₂), 2.41-2.44 (m, 1H, CHH), 2.74-2.84 (m, 1H, CHHCN), 3.24 (m, 1H, CHHCN), 3.49 (m, 1H, CHAr), 3.73-3.84 (m, 2H, CH₂O), 6.45 (m, 1H, CH), 7.00-7.59 (m, 9H, CH arom.et NH), 7.92 (m, 1H, NH), 8.06 (m, 1H, NH)

IR (cm⁻¹) 3422 (OH), 2361, 1632 (CN), 1592, 1547, 1400, 1118

SM (IC, NH₃) 390 (MNH₄⁺)

Point de fusion > 310°C

Carbonic acid *tert*-butyl ester 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-[(1*H*-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-benzo[*f*]indol-5-ylmethyl ester**VII.33**C₃₂H₃₆N₄O₅M= 556,65 g.mol⁻¹

Mode opératoire : 35.7 mg de cétone **VI.27** (0.09 mmol, 1 éq.) mis en présence d'un large excès d'hydrazide **VII.17** (+10 éq.) sont chauffés dans un minimum de toluène au reflux dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark pendant 2 jours. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Liquide jaune qui se solidifie à long terme (m = 34.3 mg)

Rdt : 69%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.10 (m, 1H, CHH), 2.34 (m, 1H, CHH), 2.65 (m, 1H, CHHCN), 3.05 (m, 1H, CHHCN), 3.56 (m, 1H, CHAr), 3.97 (dd, J = 11.2 et 10.8 Hz, 1H, CHHO), 4.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CHHO), 6.60 (s, 1H, CH arom.), 7.15 (m, 1H, CH arom.), 7.32 (m, 1H, CH arom.), 7.41 (s, 1H, CH arom.), 7.53 (m, 1H, CH arom.), 7.63 (m, 1H, CH arom.), 7.74 (m, 1H, CH arom.), 7.95 (m, 1H, CH arom.), 9.49 (s, 1H, CH arom.), 9.81 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, NH)

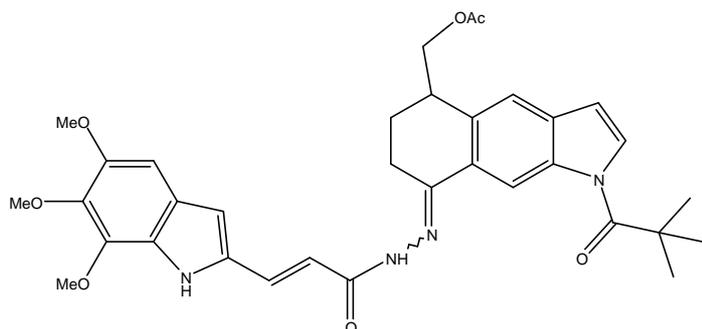
RMN ¹³C (CDCl₃) 19.6 (CH₂), 27.2 (C(CH₃)₃), 29.7 (C(CH₃)₃), 33.4 (CH₂CN), 39.1 (C(CH₃)₃), 53.4 (CHAr), 64.4 (CH₂O), 76.7 (Cq Boc), 103.3, 111.6, 112.0, 116.3, 120.5, 121.9, 122.2, 122.6, 125.1, 125.3, 126.5, 127.5, 128.6, 128.9, 132.0, 134.5 (16C, Cq et CH arom.), 136.6 (CO), 149.6 (C=N), 162.0 (CO), 180.5 (CO)

IR (cm⁻¹) 3458, 3358, 2926, 1711 (CO), 1646 (CN), 1532, 1445, 1391, 1317, 1275, 1260, 1152, 1006

Point de fusion 124°C

Analyse élémentaire	Elément :	Carbone	Hydrogène
3C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₅ .H ₂ O	Calculé (%)	68.31	6.57

(E)-3-{N'-[1-(2,2-Dimethyl-propionyl)-5-isopropenyloxymethyl-1,5,6,7-tetrahydro-benzof[*l*]indol-(8E)-ylidene]-hydrazino}-1-(5,6,7-trimethoxy-1H-indol-2-yl)-propenone



VII.44

C₃₄H₃₈N₄O₇ M= 614.69 g.mol⁻¹

Mode opératoire : 80 mg de cétone **VI.25** (0.23 mmol, 1 éq.) mis en présence de l'hydrazide **VII.22** (0.23 mmol, 1 éq.) sont chauffés dans 2 mL de toluène au reflux dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark pendant 2 jours. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 20 / 80)

Produit : Liquide jaune qui se solidifie à long terme (m = 20 mg)

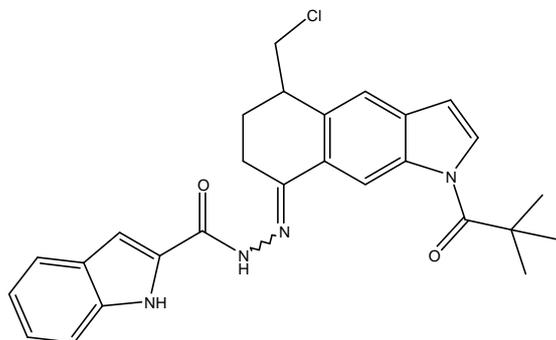
Rdt : 14%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.05 (m, 1H, CHH), 2.19 (s, 3H, CH₃CO), 2.31 (m, 1H, CHH), 2.52 (m, 1H, CHH), 2.85 (m, 1H, CHH), 3.61 (m, 1H, CHAr), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (m, 1H, CHHO), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CHHO), 6.60 (s, 1H, CH arom.), 6.80 (m, 1H, CH arom.), 7.35 (s, 1H, CH arom.), 7.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 8.64 (s, 1H, CH arom.), 8.82 (s, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) 19.5 (CH₃CO), 21.3 (C(CH₃)₃), 22.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 33.5 (C(CH₃)₃), 53.5 (CHAr), 56.5 (OCH₃), 61.3 (OCH₃), 61.6 (OCH₃), 64.9 (OCH₂), 97.7, 103.5, 108.9, 113.4, 116.6, 120.3, 121.5, 124.5, 125.6, 126.2, 127.0, 129.0, 133.6, 134.4, 134.5, 134.6, 138.7, 140.0 (Cq, CH arom. et CH=), 148.0 (C=N), 150.0 (OC=O), 167.7 (C=O), 172.9 (C=O)

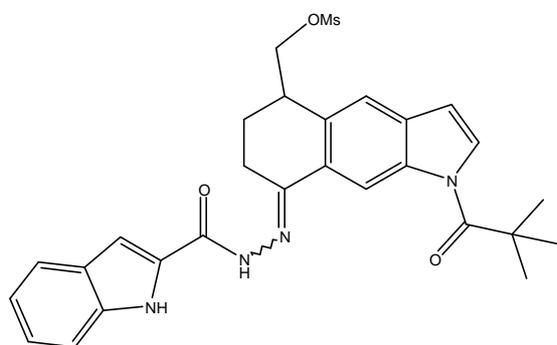
IR (cm⁻¹) 2918, 1717 (CO), 1652 (CN), 1462, 1376, 1307, 1218, 1121

SM (IC, NH₃) 618 (MH⁺)

1*H*-Indole-2-carboxylic acid [5-chloromethyl-1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1,5,6,7-tetrahydro-benzo[*f*]indol-(8*E*)-ylidene]-hydrazide**VII.48**C₂₇H₂₇ClN₄O₂M= 474,98g.mol⁻¹

- Mode opératoire :** A une solution du composé **VII.46** (59 mg, 0.13 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de dichlorométhane, à -78°C et sous atmosphère inerte, sont ajoutés goutte à goutte 54 mL de triéthylamine puis 20 minutes après, 25 mL de chlorure de mésyle. La réaction est agitée pendant 15h à 0°C.
- Purification :** Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 5 / 95)
- Produit :** Solide marron (m = 7 mg)
- Rdt :** 12%
- RMN ¹H (CDCl₃)** 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.22 (m, 1H, CHH), 2.30 (m, 1H, CHH), 2.71 (m, 1H, CHH), 3.49 (m, 1H, CHH), 3.62 (m, 1H, CHAr), 4.08 (dd, J = 10.8 et 11.2 Hz, 1H, CHHCl), 4.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CHHCl), 6.64 (s, 1H, CH arom.), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.26 (s, 1H, CH arom.), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH arom.), 7.45 (m, 2H, CH arom.), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 9.01 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, NH)
- RMN ¹³C (CDCl₃) + JMOD** 21.4 (CH₂), 26.2 (C(CH₃)₃), 28.7 (CH₂), 32.9 (CHAr), 38.3 (C(CH₃)₃), 63.5 (CH₂Cl), 102.4 (CH arom.), 107.5 (CH arom.), 110.1 (CH arom.), 116.6 (CH arom.), 119.1 (CH arom.), 119.6 (CH arom.), 121.0 (CH arom.), 121.9 (Cq), 124.0 (Cq), 124.4 (Cq), 125.7 (Cq), 126.8 (Cq), 131.3 (Cq), 131.4 (Cq), 133.5 (CN), 136.3 (CO), 161.8 (CO)
- IR (cm⁻¹)** 3360, 2928, 2855, 1711 (CO), 1599, 1557, 1497, 1479, 1450, 1356, 1337, 1300, 1262, 1206, 1155, 1032

Sulfurous acid 1-(2,2-dimethyl-propionyl)-8-[(1*H*-indole-2-carbonyl)-hydrazono]-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-benzo[*f*]indol-5-ylmethyl ester methyl ester



VII.47

C₂₈H₃₀N₄O₅S

M= 534,63g.mol⁻¹

Mode opératoire : A une solution du composé **VII.46** (59 mg, 0.13 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de dichlorométhane, à -78°C et sous atmosphère inerte, sont ajoutés goutte à goutte 54 mL de triéthylamine puis 20 minutes après, 25 mL de chlorure de mésyle. La réaction est agitée pendant 15h à 0°C.

Produit : Solide marron (m = 11 mg)

Rdt : 15%

RMN ¹H (CDCl₃) 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.08 (m, 1H, CHH), 2.24 (m, 1H, CHH), 2.66 (m, 1H, CHH), 3.43 (m, 1H, CHH), 3.57 (m, 1H, CHAr), 3.67 (s, 3H, SO₂CH₃), 4.03 (dd, J = 10.8 et 11.2 Hz, 1H, CHHO), 4.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CHHO), 6.59 (s, 1H, CH arom.), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.22 (s, 1H, CH arom.), 7.31 (dd, J = 7.2 et 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.40 (m, 2H, CH arom.), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH arom.), 8.96 (s, 1H, NH), 9.87 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (CDCl₃) + JMOD 22.4 (CH₂), 27.2 (C(CH₃)₃), 29.7 (CH₂), 33.9 (CHAr), 39.1 (C(CH₃)₃), 53.4 (SO₂CH₃), 64.5 (OCH₂), 103.4 (CH arom.), 108.5 (CH arom.), 111.2 (CH arom.), 117.7 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 120.7 (CH arom.), 122.1 (CH arom.), 123.0 (Cq), 125.0 (CH arom.), 125.5 (Cq), 126.8 (CH arom.), 127.9 (Cq), 129.9 (Cq), 132.4 (Cq), 134.5 (Cq), 135.3 (Cq), 137.3 (CN), 162.8 (CO), 180.6 (CO)

IR (cm⁻¹) 3468, 2928, 2855, 1711 (CO), 1676 (CN), 1599, 1495, 1479, 1449, 1337, 1300, 1155

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

- ¹ Pour des rappels en chimie radicalaire, plusieurs ouvrages de références peuvent être consultés : Fossey, J., Lefort, D., Sorba, J., « Les Radicaux Libres en Chimie Organique », Masson, Paris, **1993**. Curran, D., Porter, N., Giese, B., « Stereochemistry of Radical Reactions », VCH, Weinheim, **1996**. « Radicals in Organic Synthesis », (Eds Renaud, P., Sibi, M.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. Zard, S., « Radical Reactions in Organic Synthesis », Oxford Chemistry Masters, Oxford University Press, **2003**.
- ² Baldwin, J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 734. Baldwin, J., Cutting, J., Dupont, W., Kruse, L., Silberman, L., Thomas, R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 736.
- ³ Beckwith, A., Lawrence, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1979**, 1535. Beckwith, A., Phillipou, G., Serelis, A., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2811. Beckwith, A., Schiesser, C., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3925.
- ⁴ Ishibashi, H., Sato, T., Ikeda, M., *Synthesis*, **2002**, 6, 695.
- ⁵ Parsons, A., *Compte-rendus de l'Académie des Sciences Paris*, Chimie, **2001**, 391.
- ⁶ Bommeziijn, S., Martin, C., Kennedy, A., Lizos, D., Murphy, J., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3405.
- ⁷ Gopalsamy, A., Balasubramanian, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 28.
- ⁸ Nonami, Y., Baran, J., Sosnicki, J., Mayr, H., Masuyama, A., Nojima, M., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4060.
- ⁹ Bogen, S., Malacria, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3992. Bogen, S., Gulea, M., Fensterbank, L., Malacria, M., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4920.
- ¹⁰ Schmalz, H., Siegel, S., Bats, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2383.
- ¹¹ Yamamoto, Y., Ohno, M., Eguchi, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9653.
- ¹² Yamamoto, Y., Ohno, M., Eguchi, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9653.
- ¹³ Cai, Y., Roberts, B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 467.
- ¹⁴ Clive, D., Cantin, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 319. Clive, D., Yang, W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 1905. Sannigrahi, M., Mayhew, D., Clive, D., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2776.
- ¹⁵ Bryans, J., Large, J., Parsons, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3487. Bryans, J., Large, J., Parsons, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2897. Bryans, J., Large, J., Parsons, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2905.
- ¹⁶ Ishibashi, H., Nakamura, N., Sato, T., Takeuchi, M., Ikeda, M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1725. Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2399.
- ¹⁷ Sato, T., Machigashira, N., Ishibashi, H., Ikeda, M., *Heterocycles*, **1992**, 33, 139. Sato, T., Chono, N., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 1115.
- ¹⁸ Goodall, K., Parsons, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 3257. Goodall, K., Parsons, A., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6739. Parsons, A., *Comptes rendus de l'Académie des Sciences Chimie Paris*, **2001**, 4, 391.
- ¹⁹ Ishibashi, H., Matsukida, H., Toyao, A., Tamura, O., Takeda, Y., *Synlett.*, **2000**, 1497. Tamura, O., Matsukida, H., Toyao, A., Takeda, Y., Ishibashi, H., en sousmission. Ishibashi, H., Sato, T., Ikeda, M., *Synthesis*, **2002**, 6, 695.
- ²⁰ Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2406.

- ²¹ Baker, S., Parsons, A., Pons, J., Wilson, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *38*, 7197. Baker, S., Burton, K., Parsons, A., Pons, J., Wilson, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 427.
- ²² Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2399. Ikeda, M., Ohtani, S., Yamamoto, T., Sato, T., Ishibashi, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1763.
- ²³ Davies, D., Kapur, N., Parsons, A., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3941. Davies, D., Kapur, N., Parsons, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8615.
- ²⁴ Clark, A., Dell, C., Ellard, J., Hunt, N., McDonagh, J., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8619.
- ²⁵ Davies, D., Kapur, N., Parsons, A., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4397.
- ²⁶ Toyao, A., Chikaoka, S., Takeda, Y., Tamura, O., Muraoka, O., Tanabe, G., Ishibashi, H., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1729.
- ²⁷ Bryans, J., Chessum, N., Parsons, A., Ghelfi, F., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2901.
- ²⁸ Chatgililoglu, C., Ferreri, C., Guerra, M., Timokhin, V., Froudakis, G., Gimisis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10765.
- ²⁹ Schiano, A., *Thèse de Doctorat*, **1994**, Université Paris-Sud.
- ³⁰ Boivin, J., Schiano, A., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7849.
- ³¹ Stork, G., Mah, R., *Heterocycles*, **1989**, *28*, 723.
- ³² Osaki, S., Matsushita, H., Ohmori, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2339.
- ³³ Boivin, J., Yousfi, M., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5629.
- ³⁴ Boivin, J., Yousfi, M., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9553.
- ³⁵ Boivin, J., Yousfi, M., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5985.
- ³⁶ Fremont, S., Belletire, J., Ho, D., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2335. Ishibashi, H., Kameoka, C., Kodama, K., Kawanami, H., Hamada, M., Ikeda, M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9611. D'Annibale, A., Resta, S., Trogolo, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9039.
- ³⁷ Gill, G., Pattenden, G., Reynolds, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 379.
- ³⁸ Quiclet-Sire, B., Saunier, J., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1397.
- ³⁹ Cassayre, J., Quiclet-Sire, B., Saunier, J., Zard, S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1029.
- ⁴⁰ Cassayre, J., Quiclet-Sire, B., Saunier, J., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8995.
- ⁴¹ Cassayre, J., Zard, S., *Synlett.*, **1999**, 501.
- ⁴² Cassayre, J., Dauge, D., Zard, S., *Synlett.*, **2000**, *4*, 471.
- ⁴³ Zeise, W., *J. Chem. Phys.*, **1822**, *35*, 173. Zeise, W., *J. Chem. Phys.*, **1822**, *36*, 1.
- ⁴⁴ Nace, H. "The preparation of olefins by the pyrolysis of xanthates – The Chugaev reaction" in *Org. React.*, **1962**, *12*, 57.
- ⁴⁵ Barton, D.H.R., McCombie, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574. Barton, D.H.R. «Half a century of free radical chemistry», Cambridge University Press, Cambridge, **1993**. Barton, D.H.R., Parrek, S., Tse, C., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2733.
- ⁴⁶ Bouhadir, G., Legrand, N., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 277. Thang, S., Chong, Y., Mayadunne, R., Moad, G., Rizzardo, E., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2435.
- ⁴⁷ Maslak, V., Cekovic, Z., Saicic, R., *Synlett.*, **1998**, 1435. Tanaka, N., Kaji, A., *Chem. Lett.*, **1980**, 595.
- ⁴⁸ Revues : Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1999**, 137. Zard, S., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 672.

- ⁴⁹ Bertrand, F., Pévere, V., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1069.
- ⁵⁰ Denieul, M., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, 1196, *37*, 5495. Boivin, J., Tailhan, C., Zard, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *113*, 5874.
- ⁵¹ De Greef, M., Zard, S., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7781.
- ⁵² Binot, G., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7703.
- ⁵³ Gagosz, F., Zard, S., *Synlett.*, **2003**, *3*, 387.
- ⁵⁴ Legrand, N., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9815.
- ⁵⁵ Lopez-Ruiz, H., Zard, S., *Chem. Commun.*, **2001**, *24*, 2618.
- ⁵⁶ Axon, J., Boiteau, L., Boivin, J., Forbes, J., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1719.
- ⁵⁷ Forbes, J., Tailhan, C., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2565.
- ⁵⁸ Saunier, J., *Thèse de doctorat*, **1996**, Ecole Polytechnique.
- ⁵⁹ Udding, J., Giesselink, J., Hiemstra, H., Speckamp, W., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6671.
- ⁶⁰ Liard, A., Quiclet-Sire, B., Saicic, R., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1759.
- ⁶¹ Quiclet-Sire, B., Seguin, S., Zard, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2864. Ouvry, G., Thèse de Doctorat, Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2002**.
- ⁶² Bertrand, F., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 1943. Ouvry, G., Thèse de Doctorat, Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2002**.
- ⁶³ Boiteau, L., Boivin, L., Liard, A., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1128.
- ⁶⁴ Bacque, E., Pautrat, F., Zard, S., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3, 325.
- ⁶⁵ Cordero-Vargas, A., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 20, 3717.
- ⁶⁶ Liard, A., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5877.
- ⁶⁷ Barbier, F., Pautrat, F., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Synlett.*, **2002**, *5*, 811.
- ⁶⁸ Olivier, C., Renaud, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6496.
- ⁶⁹ Hoang-Cong, X., Quiclet-Sire, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2125.
- ⁷⁰ Sanchez-Jimenez, G., Thèse de doctorat, **2003**, Université Paris-Sud.
- ⁷¹ Miranda, L., Zard, S., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1135.
- ⁷² Guerrero, M., Cruz-Almanza, R., Miranda, L., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4953.
- ⁷³ Sato, T., Nakamura, N., Ikeda, K., Okada, M., Ishibashi, H., Ikeda, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2406.
- ⁷⁴ Brenovsky, P., Stephenson, G., Stille, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2493.
- ⁷⁵ Sato, M., Ogasawara, H., Oi, K., Kato, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 1896.
- ⁷⁶ Malkov, A., Pernazza, D., Bell, M., Bella, M., Massa, A., Teply, F., Meghani, P., Kocovsky, P., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4727.
- ⁷⁷ Cook, J., Loudon, J., "The Alkaloids", Manske, R., Holmes, H., Academic Press, New York, **1952**, *2*, 331. Ghosal, S., Saini, K., Razdan, S., *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 2141.
- ⁷⁸ Takagi, S., Taylor, W., Uyeo, S., Yajima, H., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4003. Fales, H., Warnhoff, E., Wildman, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5885.
- ⁷⁹ Gabrielsen, B., Monath, T., Huggins, J., Kefauver, D., Pettit, G., Groszek, G., *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 1569.
- ⁸⁰ Yui, S., Mikami, M., Kitahara, M., Yamazaki, M., *Immunopharmacology*, **1998**, *40*, 151.

- ⁸¹ a) Sano, T., Kashiwaba, N., Toda, J., *Heterocycles*, **1980**, *14*, 8, 1097. Tsuda, Y., Sano, T., Taga, J., Isobe, K., Toda, J., Takagi, S., Yamaki, M., Murata, M., Irie, H., Tanaka, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 1358. b) Weller, T., Seebach, D., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 9, 935. Martin, S., Tu, C., Kimura, M., Simonsen, S., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3634. c) Umezawa, B., Hoshino, O., Sawaki, S., Sashida, H., Mori, K., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 10, 1783. d) Boeckman, R., Goldstein, S., Walters, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8250. e) Hoshino, O., Ishizaki, M., Kamei, K., Taguchi, M., Nagao, T., Iwaoka, K., Sawakai, S., Umezawa, B., Iitaka, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1996**, *6*, 571. f) Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7904. Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6210. g) Padwa, A., Brodney, M., Lynch, S., *J. Org. Chem.*, **2001**, 1716. Padwa, A., Kissel, W.S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4003.
- ⁸² Sano, T., Kashiwaba, N., Toda, J., *Heterocycles*, **1980**, *14*, 8, 1097.
- ⁸³ Tsuda, Y., Sano, T., Taga, J., Isobe, K., Toda, J., Takagi, S., Yamaki, M., Murata, M., Irie, H., Tanaka, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 1358.
- ⁸⁴ Boeckman, R., Goldstein, S., Walters, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8250
- ⁸⁵ Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7904.
- ⁸⁶ Schultz, A., Holoboski, M., Smyth, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6210
- ⁸⁷ Sharpless, K., Lauer, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2697.
- ⁸⁸ Moller, O., Steinberg, E., Torsell, K., *Acta Chem. Scand. B*, **1978**, *32*, 98.
- ⁸⁹ Okada, K., Okubo, K., Oda, M., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6733.
- ⁹⁰ Padwa, A., Brodney, M., Lynch, S., *J. Org. Chem.*, **2001**, 1716.
- ⁹¹ Padwa, A., Kissel, W.S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4003.
- ⁹² Rigby, J., Qabar, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8975.
- ⁹³ Cassayre, J., Zard, S., *Synlett.*, **1999**, *4*, 501.
- ⁹⁴ Khanapure, S., Biehl, E., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1471.
- ⁹⁵ Crimmins, M., Lever, J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 291.
- ⁹⁶ Schaumann, E., Tries, F., *Synthesis*, **2002**, 191.
- ⁹⁷ Davies, F., Sheppard, A., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 954.
- ⁹⁹ Dominique et Michèle Frémy, *Quid*, **2004**, 220-222.
- ¹⁰⁰ Kirkiacharian, S., « *Guide de Chimie Thérapeutique* », **1996**.
- ¹⁰¹ Boger, D., Boyce, C., Garbaccio, R., Golberg, J., *Chem. Rev.*, **1996**, *97*, 787-828 et références citées.
- ¹⁰² Hanka, L., Dietz, A., Gerpheide, S., Kuentzel, S., Martin, D., *J. Antibiot.*, **1978**, *31*, 1211.
- ¹⁰³ Martin, D., Chidester, C., Duchamp, D., Mizensak, S., *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 902.
- ¹⁰⁴ Yasuzawa, T., Muroi, K., Ichimura, M., Takahashi, I., Ogawa, T., Takahashi, K., Sano, H., Saitoh, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, *43*, 378 et références citées.
- ¹⁰⁵ Ichimura, M., Ogawa, T., Takahashi, K., Kobayashi, E., Kawamoto, I., Yasuzawa, T., Takahashi, I., Nakano, H., *J. Antibiot.*, **1990**, *43*, 1037.
- ¹⁰⁶ Boger, D., Johnson, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1438-1474 et références citées.
- ¹⁰⁷ Parrish, J., Kastrinsky, D., Stauffer, F., Hedrix, M., Hwang, I., Boger, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3815-3838 et références citées.
- ¹⁰⁸ Wierenga, W., *Drugs of the Future*, **1991**, *16*, 741-750.
- ¹⁰⁹ *Drugs of the Future*, **1994**, *19*, 781. *Drugs of the Future*, **1998**, *23*, 902.

- ¹¹⁰ *Drugs of the Future*, **1991**, *16*, 741. *Drugs of the Future*, **1998**, *23*, 1317. Rajski, S., Williams, R., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2723.
- ¹¹¹ Mitchell, M., Johnson, P., Williams, M., Aristoff, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6428.
- ¹¹² Mitchell, M., Kelly, R., Wicnienski, N., Hatzenbuehler, N., Williams, M., Petzold, G., Slightom, J., Siemieniak, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8994.
- ¹¹³ *Drugs of the Future*, **1996**, *21*, 245. *Drugs of the future*, **1998**, *23*, 321. *Drugs of the future*, **1999**, *24*, 326.
- ¹¹⁴ *Drugs of the Future*, **1993**, *18*, 1112. *Drugs of the future*, **1995**, *20*, 1284. *Drugs of the future*, **1998**, *23*, 1345.
- ¹¹⁵ Boger, D., Boyce, C., Garbaccio, R., Goldberg, J., *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 816, et références citées.
- ¹¹⁶ *Drugs of the Future*, **1998**, *23*, 1317.
- ¹¹⁷ Wierenga, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5621.
- ¹¹⁸ Magnus, P., Gallagher, T., Schultz, J., Or, Y., Ananthanarayan, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2706. Magnus, P., Gallagher, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 389. Magnus, P., Or, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 26.
- ¹¹⁹ Van Leusen, A., Siderius, H., Hoogenboom, B., van Leusen, D., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5337. van Leusen, A., Bouma, R., Possel, O., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3487. van Nispen, S., Mensink, C., van Leusen, A., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3723. Possel, O., van Leusen, A., *Heterocycles*, **1977**, *7*, 77. Schöllkopf, U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 339.
- ¹²⁰ Gribble, G., Hoffman, J., *Synthesis*, **1977**, 859.
- ¹²¹ Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1. Mitsunobu, O., Kato, K., Kimura, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6510.
- ¹²² Kraus, G., Yue, S., Sy, J., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 283. Kraus, G., Yue, S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1198.
- ¹²³ Moody, C., Pass, M., Rees, C., Tojo, G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1062 et références citées.
- ¹²⁴ MacKenzie, A., Moody, C., Rees, C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1372. MacKenzie, A., Moody, C., Rees, C., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3259.
- ¹²⁵ Sundberg, R., Baxter, E., Pitts, W., Ahmed-Schofield, R., Nishiguchi, T., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5097 et références citées.
- ¹²⁶ Boger, D., Coleman, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1321. Boger, D., Coleman, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4796.
- ¹²⁷ Martin, P., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1645 et références citées.
- ¹²⁸ Tietze, L., Buhr, W., *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1366. Tietze, L., Buhr, W., Looft, J., Grote, T., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1554.
- ¹²⁹ Yamada, K., Kurokawa, T., Tokuyama, H., Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6631.
- ¹³⁰ Yamada, K., Kubo, T., Tokuyama, H., Fukuyama, T., *Synthesis*, **2002**, 231.
- ¹³¹ Boger, D., McKie, J., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1271.
- ¹³² Patel, V., Andis, S., Enkema, J., Johnson, D., Kennedy, J., Mohamadi, F., Schultz, R., Soose, D., Spees, M., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8868.
- ¹³³ Boger, D., Boyce, C., Garbaccio, R., Searcey, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2227.
- ¹³⁴ Tietze, L., Haunert, F., Feuerstein, T., Herzig, T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 562. Parrish, J., Kastrinsky, D., Boger, D., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2577.

- ¹³⁵ Arcamone, F, «*Anticancer Agents based on Natural Products Models*», Academic press, **1980**, N.-Y.. Braun, M., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4585. Kende, A., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4693.
- ¹³⁶ Stork, G., La Clair, J., Spargo, P., Nargund, R., Totah, N, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5304.
- ¹³⁷ Akhrem, A., Titov, Y., «*Total Steroid Synthesis*», Plenum Press, **1970**, N.-Y..
- ¹³⁸ Zhao, D., Lee, D., *Synthesis*, **1994**, 915 et références citées.
- ¹³⁹ Hornback, J., Poundstone, M., Vadlamani, B., Graham, S., Gabay, J., Patton, S., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5597.
- ¹⁴⁰ Tarnchompoo, B., Thebtaranonth, C., Thebtaranonth, Y., *Synthesis*, **1986**, 785.
- ¹⁴¹ Johnson, W., *Org. React.*, **1949**, *2*, 114. Premasagar, V., Palaniswamy, V., Eisenbraun, E., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2974. Klix, R., Cain, M., Bhatia, A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6413.
- ¹⁴² Liard, A., Quiclet-Sire, B., Saicic, R., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1759.
- ¹⁴³ Liard, A. «*Nouvelles réactions de dithiocarbonates- Application à la synthèse de la matrine*», Thèse de Doctorat, **1997**, Université Paris-Sud.
- ¹⁴⁴ Seguin, S., Thèse de doctorat, **1999**, Université Paris-Sud.
- ¹⁴⁵ Ly, T., Quiclet-Sire, B., Sortais, B., Zard, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2533.
- ¹⁴⁶ Kaoudi, T., Quiclet-Sire, B., Seguin, S., Zard, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 731.
- ¹⁴⁷ Teranishi, K., Nakatsuka, S., Goto, T., *Synthesis*, **1994**, *10*, 1018.
- ¹⁴⁸ Illi, V., *Synthesis*, **1979**, 136.
- ¹⁴⁹ Suzuki, H., Furukawa, T., Yamada, C., Shibuya, I., Kurumi, M., Yokoyama, T., Murakami, Y., *Heterocycles*, **2002**, *56*, 519.
- ¹⁵⁰ Buchwald, S., Hennessy, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 40, 12084.
- ¹⁵¹ Boiteau, L., *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, **1994**.
- ¹⁵² Fukuda, Y., Itoh, Y., Nakatani, K., Terashima, S., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2793.
- ¹⁵³ Parrish, J., Kastrinsky, D., Stauffer, F., Hedrick, M., Hwang, I., Boger, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3815.
- ¹⁵⁴ Hemetsberger, H., Knittel, D., Weidmann, H., *Montash. Chem.*, **1969**, *100*, 1599.
- ¹⁵⁵ Swaminathan, S., Singh, A., Li, W., Venit, J., Natalie, K., Simpson, J., Weaver, R., Silverberg, L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4769.
- ¹⁵⁶ Sundberg, R., "Indoles", **1996**, Best Synthetic Method, Academic press.
- ¹⁵⁷ Amishiro, N., Nagamura, S., Kobayashi, E., Okamoto, A., Gomi, K., Okabe, M., Saito, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 1637.
- ¹⁵⁸ Sun, X., Neidle, S., Mann, J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7239. Mann, J., Baron, A., Opoku-Boahen, Y., Johansson, E., Parkinson, G., Kelland, L., Neidle, S., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 138. Neidle, S., Mann, J., Rayner, E., Baron, A., Opoku-Boahen, Y., Simpson, I., Smith, N., Fox, K., Hartley, J., Kelland, L., *Chem. Commun.*, **1999**, 929.
- ¹⁵⁹ Singh, M., Sasmal, S., Lu, W., Chatterjee, M., *Synthesis*, **2000**, *10*, 1380.
- ¹⁶⁰ Zhang, X., Breslav, M., Grimm, J., Guan, K., Huang, A., Liu, F., Maryanoff, C., Palmer, D., Patel, M., Qian, Y., Shaw, C., Sorgi, K., Stefanick, S., Xu, D., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9471.
- ¹⁶¹ Sato, M., Ogasawara, H., Oi, K., Kato, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 6, 1896-1901.

- ¹⁶² Jung, M. E. ; Lam, P. Y.; Mansuri, M. M.; Speltz, L. M., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1087-1105. Kanapure, S. P.; Biehl, E.R., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1471-1475.
- ¹⁶³ Cassayre, J.; Zard, S., *Synlett.*, **1999**, 501-503.
- ¹⁶⁴ Poupon, J.C. ; Demont, E. ; Prunet, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 12, 4700-4707.
- ¹⁶⁵ Saulnier, M., Gribble, G., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5, 757-761.
- ¹⁶⁶ Seguin, S., Thèse de Doctorat, **1999**, Université Paris-Sud.
- ¹⁶⁷ Houlihan, F., Bouchard, J., Frechet, J., Willson, C., *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 153-162.
- ¹⁶⁸ Murakami, Y., Yokoyama, Y., Miura, T., Hirasawa, H., Kamimura, Y., Izaki, M., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 5, 1211-1216.
- ¹⁶⁹ Parmeter, S., Cook, G., Dixon, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4621.
- ¹⁷⁰ Adams, R., Press, J., Deegan, E., *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 5, 675-681.
- ¹⁷¹ Fukuda, Y., Itoh, Y., Nakatani, K., Terashima, S., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 9, 2793-2808.
- ¹⁷² Amishiro, N., Nagamura, S., Kobayashi, E., Okamoto, A., Gomi, K., Okabe, M., Saito, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 7, 1637 - 1644.
- ¹⁷³ Zhang, X., Breslav, M., Grimm, J., Guan, K., Huang, A., Liu, F., Maryanoff, C., Palmer, D., Patel, M., Qian, Y., Shaw, C., Sorgi, K., Stefanick, S., Xu, D., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9471-9474.