

REPUBLIQUE ALGERIENNE POPULAIRE ET DEMOCRATIQUE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MENTOURI DE CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :
Série :

Thèse de doctorat en Sciences

présentée par

Fadila LOUAFI

Spécialité : Chimie analytique et physique

Option : Electrochimie-organique

TITRE DE LA THESE :

**Synthèse par voie électrochimique
d'amines et d'hétérocycles azotés d'intérêt
biologique.**

soutenue le 20 / 06 / 2010 devant la commission d'Examen

COMPOSITION DU JURY :

Pr. C. Mouats	Université Mentouri-Constantine	Président
Pr. A. Chibani	Université Mentouri-Constantine	Directeurs de thèse
Pr. J.-P.Hurvois	Université de Rennes 1-France	
Pr. C. Moinet	Université de Rennes 1-France	Examineurs
Pr. T. Douadi	Université Ferhat Abbas-Sétif	
Pr. A. Belfaïteh	Université Mentouri-Constantine	

Avant propos

L'ensemble des travaux de thèse ont été réalisés au sein du laboratoire catalyse et organométalliques UMR 6226 de l'université de Rennes1 sous la direction du Professeur Jean-Pierre Hurvois. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance de m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir soutenu dès le premier jour malgré ce sujet inhabituel. Ses idées lumineuses ainsi que les nombreuses discussions scientifiques que nous avons menées resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Sa simplicité, sa disponibilité, sa patience, ses encouragements incessants et la confiance continue dont j'ai bénéficié pendant les deux années ont été le catalyseur pour la réussite de mon travail de recherche. Un grand MERCI.

J'adresse mes sincères remerciements à mon directeur de thèse le Professeur Aissa Chibani, pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et m'a permis de réaliser cette thèse.

Je tiens à remercier le professeur C. Mouats de l'université Mentouri de Constantine de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Que Monsieur le Professeur Claude Moinet de l'université de Rennes1, trouve ici, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect de m'avoir accueilli dans son laboratoire. Qu'il soit remercié par ailleurs, de m'avoir fait l'honneur de participer à la commission d'évaluation de cette thèse.

Je tiens également à remercier les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail de thèse : Monsieur T. Douadi, Professeur, Université Ferhat Abbas-Sétif et Monsieur A. Belfaïteh, Professeur, Université Mentouri de Constantine. Merci à eux d'avoir bien voulu examiner ce manuscrit avec beaucoup d'intérêt.

Je tiens à remercier mes camarades de paillasse qui m'ont soutenu tout le long de ces deux années Julie, Saurabh et Ronan et à Solenne ma voisine du laboratoire. Merci pour leur sympathie, leur gentillesse et leur amitié. Merci à Julie pour sa disponibilité, pour ses conseils fructueux, et pour toutes les petites aides efficaces apportées à mes petits problèmes. Ton aide a toujours été un réconfort pour moi.

Merci à toi, Saurabh, mon petit frère du laboratoire tu étais toujours là à m'écouter, à m'encourager ton amitié restera toujours dans mes chers souvenirs.

Je voudrais remercier l'équipe du Laboratoire de Chimie pharmaceutique de la Faculté de Pharmacie de Rennes pour leur contribution technique pour mesurer les pouvoirs rotatoires à ce travail.

Que soient remerciés également Monsieur S. Sinbandhit et l'équipe CRMPO pour leur aide précieuse dans l'analyse spectroscopique des composés. Merci à Monsieur Thierry Roisnel Centre de diffractométrie X de l'Université de Rennes1, pour la détermination des structures par diffraction des rayons X.

Que soit remerciée l'équipe du laboratoire de catalyse et organométallique et en particulier Florence Géneste Chargée de recherche au CNRS, Didier Floner, Maître de conférence, Dominique Paris, adjoint technique pour leur gentillesse et leur générosité.

Enfin, je tiens à remercier le ministère des affaires étrangères Français et le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique Algérien, qui d'un commun accord PROFAS ce projet a pu avoir lieu.

Note préliminaire

Cette thèse se compose de 5 chapitres qui possèdent chacun leur propre numérotation. Les références bibliographiques sont mentionnées en bas de page. Nous avons choisi de rapporter la partie expérimentale dans sa globalité à la fin du manuscrit. Pour une lecture plus aisée du document, un index des molécules synthétisées a été ajouté en annexe.

Ce travail a fait l'objet de 1 publication dans un journal scientifique international et de trois communications internationales. Une seconde publication est actuellement en cours de soumission.

Publications :

Saurabh shahane, Fadila Louafi, Julie Moreau, Jean-Pierre Hurvois, Jean-Luc Renaud, Pierre van de Weghe, Thierry Roisnel. Synthesis of alkaloids of Galipea Officinalis by alkylation of an α -aminonitrile, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27, 4622–4631.

Fadila Louafi, Jean-Pierre Hurvois, Aissa Chibani, Thierry Roisnel. Synthesis of Tetrahydroisoquinoline Alkaloids via Anodic Cyanation as Key Step, *en cours de rédaction*.

Communication :

F. Louafi, J-P Hurvois, Synthesis of (–)-(S)-Norlaudanosine, (–)-(S)-O,O-Diméthylcoclaurine, and (+)-(S)-Salsolidine by alkylation of an homochiral α -aminonitrile. *23th International Conference on Organometallic Chemistry*, Rennes, France **13–18 Juillet 2008**

F. Louafi, J-P Hurvois, Alkylation d'une 1-cyano-tétrahydroisoquinoléine, application à la synthèse de divers alcaloïdes *46^{ème} Semaine d'Etudes de Chimie Organique*, La Rochelle-France **24–30 Mai 2009**

F. Louafi, J-P Hurvois, A. Chibani. Electrochemical Synthesis of 1-cyano tetrahydroisoquinoline *VII^{ème} Journées Internationales de Chimie*, Constantine, Algérie **7–9 Décembre 2009**.

SOMMAIRE

Abréviations	9
Introduction Générale	12
1 Méthodes générales de formation de liaisons C–C en α d'amines	15
1.1 Voie cationique	15
1.2 Voie anionique	22
1.2.1 Métallation d'amines	22
1.2.1.1 Activation <i>via</i> un carbamate	23
1.2.1.2 Activation <i>via</i> une formamidine	23
1.2.1.3 Activation <i>via</i> une oxazolidine	25
1.2.2 Utilisation d' α -aminonitriles	25
2 Oxydation par transfert monoélectronique «SET»	30
2.1 Photocyanation des amines tertiaires	31
2.2 Oxydation des amines tertiaires par le dioxyde de chlore (ClO₂)	32
2.3 Méthoxylation anodique d'hétérocycles azotés	33
2.3.1 Méthoxylation anodique des sulfinylamines	33
2.3.2 Méthoxylation anodique des carbamates	34
2.3.3 Méthoxylation anodique des sulfonilamines	34
2.3.4 Méthoxylation anodique des amino-acides	35
2.3.5 Méthoxylation anodique des amides	36
2.4 Cyanation anodique des amines tertiaires	38
3 Synthèse de la (\pm)-carnégine, de la (\pm)-norlaudanosine et de la (\pm)-coclaurine.	40
3.1 Rappels bibliographiques	40
3.1.1 Synthèse de la (\pm)-salsolidine et de la (\pm)-carnégine	41
3.1.2 Synthèse de la (\pm)-norlaudanosine et de la (\pm)-coclaurine	45
3.1.3 Approche proposée	47
3.2 Elaboration d'un précurseur commun à structure α-aminonitrile.	48
3.2.1 Synthèse de l'amine 26	48
3.2.2 Synthèse de l' α -aminonitrile 25	50
3.2.2.1 Rappels bibliographiques concernant l'oxydation anodique des 6,7-diméthoxy-isoquinoléines	50

3.2.2.2	Etude analytique par voltampérométrie cyclique.	52
3.2.2.3	Electrolyse à potentiel contrôlé de la tétrahydroisoquinoléine 26	55
3.2.2.4	Etude de l'épimérisation de l' α -aminonitrile 25	62
3.2.2.5	Conclusion	64
3.3	Synthèse de la (\pm)-carnéguine	64
3.3.1	Alkylation par le iodométhane, formation de l'aminonitrile 36	64
3.3.1.1	Formation de l'iminium 37	66
3.3.1.2	Formation de la quinolinone 38	67
3.3.2	Décyanation réductrice de l'aminonitrile 36	69
3.3.3	Synthèse de la (\pm)-salsolidine	70
3.3.4	Synthèse de la (\pm)-Carnéguine	71
3.4	Synthèse de la (\pm)-norlaudanosine et de la (\pm)-O,O'-diméthylcoclaurine	71
3.4.1	Synthèse des bromures d'alkyles 40a-b	71
3.4.2	Synthèse des α -aminonitriles 41a-b	72
3.4.3	Décyanation réductrice et débenzylation	74
3.4.3.1	Décyanation réductrice des α -aminonitriles 41a-b	74
3.4.3.2	Hydrogénolyse des tétrahydroisoquinoléines 42a-b	75
3.4.4	Synthèse de la (\pm)-xylopinine	75
3.5	Conclusion	76
4	Synthèse de la (S)-(-)-Crispine A.	77
4.1	Introduction et rappels bibliographiques	77
4.2	Synthèse de l'isoquinoléine (S)-(+)-16	84
4.3	Synthèse de l'α-aminonitrile (+)-11	86
4.4	Synthèse totale de la (-)-Crispine A	87
4.4.1	Synthèse des dérivés iodés 18 et 19	87
4.4.2	Synthèse de l'aminoalcool (-)-23 et l'aldéhyde (-)-24	89
4.4.3	Synthèse de la (-)-Crispine A	91
4.4.3.1	Par cyclisation de l'amino alcool (-)-26	91
4.4.3.2	Par cyclisation de l'acétal (-)-29	93
4.4.4	Détermination de la configuration absolue de la (-)-Crispine A	95
4.5	Synthèse de la (-)-Crispine A par dédoublement optique.	96
4.6	Conclusion	100
5	Synthèse des alcaloïdes de Galipea officinalis	101

5.1	Rappels bibliographiques	101
5.1.1	Introduction	101
5.1.1.1	Synthèse de Bräse	102
5.1.1.2	Synthèse de Zhou	104
5.1.1.3	Synthèse de Ma	105
5.1.1.4	Synthèse de M. Arisawa	105
5.1.1.5	Synthèse de M. Rueping	107
5.1.1.6	Synthèse de Yamamoto	108
5.1.1.7	Synthèse de Takemoto	109
5.1.1.8	Synthèse de Fustero	110
5.1.1.9	Synthèse de Evans	111
5.1.1.10	Synthèse de P. Wai Hong Chan.	113
5.2	Synthèse de l'angusturéine et dérivés apparentés	114
5.2.1	Benzylation de la 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine	114
5.2.2	Synthèse de l' α -aminonitrile	115
5.2.3	Alkylation de l' α -aminonitrile	117
5.2.4	Réduction des l' α -aminonitriles	121
5.2.5	Hydrogénolyse de la tétrahydroquinoléine	124
5.2.6	Méthylation	124
5.2.7	Conclusion	125
	Conclusion Générale	126
6	Partie expérimentale	128
6.1	Réactifs et solvants	128
6.1.1	Réactifs	128
6.1.2	Solvants	128
6.2	Techniques utilisées	128
6.2.1	Techniques électrochimiques	128
6.2.2	Techniques d'analyse	129
6.2.2.1	Techniques spectroscopiques	129
6.2.2.2	Autres techniques	130
6.2.3	Atmosphère inerte	131
6.3	Composés du chapitre 3	132
6.4	Composés du chapitre 4	154
6.5	Composés du chapitre 5	171

6.6	Diffraction des rayons X	196
6.6.1	Etude cristallographique des composés du chapitre 3	196
6.6.2	Etude cristallographique des composés du chapitre 4	198
6.6.3	Etude cristallographique des composés du chapitre 5	199
Résumé		201
Abstract		202

Abréviations

°C : degré Celsius

Ac : acétyle

APTS : acide para-toluène sulfonique

Ar : aryle ou aromatique

atm : atmosphère

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

C : Coulomb

CCM : chromatographie sur couche mince

δ : déplacement chimique

DCM : dichlorométhane

d : doublet

dd : doublet de doublet

ddd : doublet de doublet dédoublé

DEPT : distortionless enhancement by polarisation transfer

DHP : dihydropyrane

dl : doublet large

dm : doublet de multiplet

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppp : diphorone pentaperoxyde

dt : doublet de triplet

E : éther diéthylique

ed : excès diastéréomérique

ee : excès énantiomérique

EP : éther de pétrole

Equiv.: équivalent

Et : éthyle

EtOH : éthanol

F : Faraday

g : gramme

h: heure

HCl: acide chlorhydrique
Hz: Hertz
IBX : acide *o*-iodoxybenzoïque
J: constante de couplage
KHMDS : Potassium bis (trimethylsilyl) amide
L: litre
LDA: lithium diisopropylamine
m : multiplet
M: molaire
MAO : monoamine oxydase
Me: méthyle
MeOH: méthanol
mg: milligramme
MgSO₄: sulfate de magnésium
MHz: mégahertz
min: minute
mL: millilitre
mmol : millimole
Nu : nucléophile
p: page
Ph: phényle
ppm: partie par million
q : quadruplet
qd : quadruplet dédoublé
Rdt: rendement
Rf: rapport frontal
RMN: résonance magnétique nucléaire
s : singulet
SET : single electron transfer
SM : spectrométrie de masse
T : température
t : triplet
TA: température ambiante
***t*-Bu** : *tert*-butyle

TFA : acide trifluoroacétique

TFAA : anhydride trifluoroacétique

THF: tétrahydrofurane

TMEDA : tétra-méthyl-éthylènediamine

TMS: tétraméthylsilane

TMSCN: cyanotriméthylsilane

t_r: temps de rétention

Ts : tosyle

V : volt

Introduction Générale

Les alcaloïdes à structure isoquinoléine ou quinoléine constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques sont également variées et par conséquent ces composés continuent à être bénéfiques pour l'homme pour traiter différentes affections. A titre d'exemple, la morphine, l'émétine, ou la papavérine possèdent un noyau isoquinoléine et font toujours partie de la pharmacopée mondiale (Figure 1).¹ De part leur importance sur le plan thérapeutique, les chimistes organiciens continuent de proposer de nouvelles voies d'accès et de nouvelles réactions permettant l'élaboration de ces molécules. Diverses synthèses racémiques et énantiosélectives ont été proposées pour permettre la construction des sous-unités structurales entrant dans la composition de ces alcaloïdes. L'ensemble de ces approches a fait l'objet d'une revue publiée par Chrzanowska et Rozwadowska en 2004.² A l'examen des structures présentées ci-dessous, on s'aperçoit que ces molécules présentent généralement un carbone asymétrique en position C1. En conséquence, le chimiste organicien doit faire face à deux défis ; le premier étant de construire une nouvelle liaison carbone-carbone en cette position ; le second étant de contrôler la configuration absolue du centre d'asymétrie nouvellement formé.

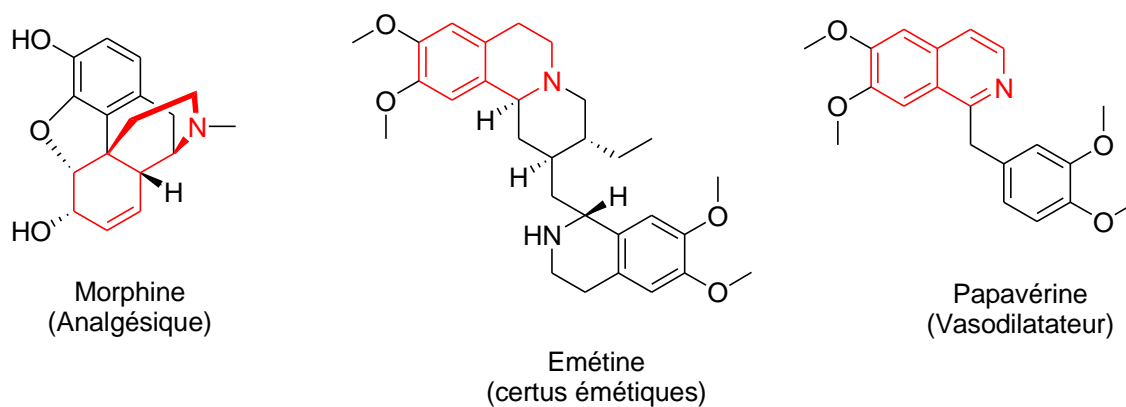


Figure 1

L'objectif de ce travail de thèse entre dans cette problématique et pour y répondre, nous utiliserons un procédé électrochimique développé au laboratoire et qui s'est montré

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

² M. Chrzanowska; M. D. Rozwadowska *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3341.

performant pour effectuer la synthèse en une seule étape de divers α -aminonitriles par oxydation des amines tertiaires correspondantes. Par suite, il devient aisé de déprotoner la position adjacente de la fonction nitrile (carbone C1) et d'incorporer facilement des restes carbonés sous la forme d'entités électrophiles comme des dérivés halogénés. Ces travaux ont été consacrés à la synthèse d'isoquinoléines et de quinoléines substituées en position α de l'atome d'azote par des chaînes alkyles de longueur et de nature variable. Réalisées tout d'abord en série racémique, les synthèses seront effectuées en série chirale non racémique en utilisant la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine comme source d'azote et de chiralité.

Ce manuscrit comprend cinq parties principales. Dans les deux premiers chapitres, nous avons recensé les principales références bibliographiques consacrées aux différentes méthodes permettant la formation de nouvelles liaisons C–C en α de l'atome d'azote ainsi que les différentes méthodes permettant d'oxyder l'atome d'azote par transfert monoélectronique. L'accent sera mis sur les aspects méthodologiques tels que : la facilité de mise en œuvre, la tolérance vis à vis d'autres groupements fonctionnels présents sur la molécule et les aspects stéréochimiques propres à chaque technique.

Le troisième chapitre sera consacré à la validation de notre approche par voie électrochimique. Le premier objectif a été la synthèse d'une 1-cyano-tétrahydroisoquinoléine par oxydation anodique d'une tétrahydroisoquinoléine substituée sur le noyau aromatique en positions 6 et 7 par deux groupements méthoxy. L'élaboration des α -aminonitriles correspondants constituera un premier test destiné à vérifier la sélectivité de l'oxydation par voie anodique. En effet, les amines étudiées possèdent deux sites potentiellement oxydables que sont: le noyau aromatique riche en électrons et l'atome d'azote. De part sa sélectivité, la technique d'électrosynthèse doit pouvoir oxyder sélectivement l'atome d'azote et permettre l'introduction simultanée du groupement nitrile en position C1. L' α -aminonitrile constitue donc le nouveau synthon et ouvre un accès aisé, rapide et diastéréosélectif à des tétrahydroisoquinoléines 1-substitués. Le groupement α -méthylbenzyle permet de mesurer facilement le degré de diastéréosélectivité de chaque nouvelle réaction et d'envisager par la suite une version asymétrique de notre synthèse. Notre approche en série racémique sera validée par la synthèse racémique de trois molécules cibles que sont : la (\pm)-carnéguine, la (\pm)-*O,O'*-diméthylcoclaurine et la (\pm)-norlaudanosine.

Le quatrième chapitre sera consacré à la synthèse totale de la (*S*)-(-)-crispine A, un alcaloïde tricyclique isolé à partir du *Carduus Crispus*, une plante collectée dans le sud de la Mongolie, et qui est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des rhumes, les douleurs d'estomac ou les rhumatismes. L'alcaloïde synthétisé par la plante possède un centre d'asymétrie de configuration absolue *R* en position C1. L'un des deux énantiomères sera synthétisé à partir d'un α -aminonitrile chiral non racémique. Pour cela, la source d'azote et de chiralité sera la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine dont l'antipode optique de configuration absolue *R* est également commercial. La formation de la liaison C1-C α sera effectuée par la séquence de déprotonation développée au cours du chapitre précédent, et la présence d'une fonction soit alcool soit aldéhyde en fin de chaîne permettra la fermeture de cycle. Ainsi, la (*S*)-(-)-crispine A sera obtenue avec un excès énantiomérique proche de 99% après cristallisation du tartrate correspondant. Enfin, nous verrons que les excès énantiomériques seront déterminés facilement en RMN ^1H par utilisation d'un agent de solvataion chiral préparé au laboratoire selon un mode opératoire simplifié.

Au cours du cinquième chapitre nous aborderons la synthèse plus convergente des alcaloïdes de *Galipea officinalis*. Ces alcaloïdes possèdent une structure de type tétrahydroquinoléine. Après quelques brefs rappels bibliographiques, les molécules cibles, substituées en C-2 par diverses chaînes alkyles seront préparées de manière convergente à partir d'un α -aminonitrile selon la séquence d'alkylation/réduction.

Enfin, la conclusion du manuscrit sera consacrée à une étude critique portant sur l'efficacité de la méthode ainsi que sur les différentes perspectives engendrées par ce travail.

1 Méthodes générales de formation de liaisons C–C en α d'amines

1.1 Voie cationique

La formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone en position α d'une amine primaire ou secondaire (Schéma 1) constitue un processus fondamental lors de la synthèse de nombreux alcaloïdes.³ Il est important de noter qu'au cours de ce processus, il se forme un nouveau carbone asymétrique qui sera de configuration absolue *R* ou *S*. Comme tous les alcaloïdes sont synthétisés dans la nature sous la forme d'un seul antipode optique, la stratégie de synthèse doit s'accompagner du contrôle de la configuration absolue du nouveau centre d'asymétrie.

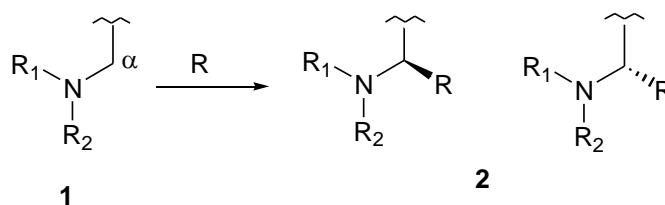


Schéma 1

A cet effet, une des voies les plus utilisées revient à condenser un carbone nucléophile sur le carbone électrophile d'une imine **3**, d'un ion iminium **4** ou d'un ion acyliminium **5** (Figure 2). La principale difficulté de cette approche réside dans le fait que ces intermédiaires de synthèse sont peu stables et difficiles à synthétiser à partir des amines correspondantes.

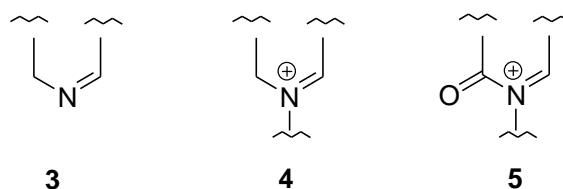


Figure 2

³ T. Shono, K. Yoshida, K. Ando, Y. Usui, H. Hamaguchi *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 4819–4822.

Une solution satisfaisante à ce problème a été apportée durant les années 90 par Speckamp par l'utilisation des ions acyliminiums **5** comme intermédiaires de synthèse.⁴ Leur propriété la plus intéressante est de pouvoir être générés dans des conditions acides à partir de *N,O* acétals permettant ainsi l'addition d'un carbone nucléophile⁵ (Schéma 2).

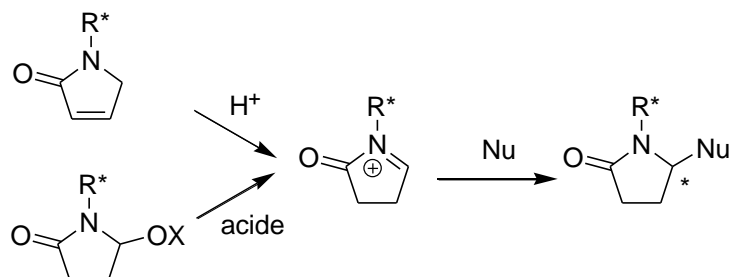


Schéma 2

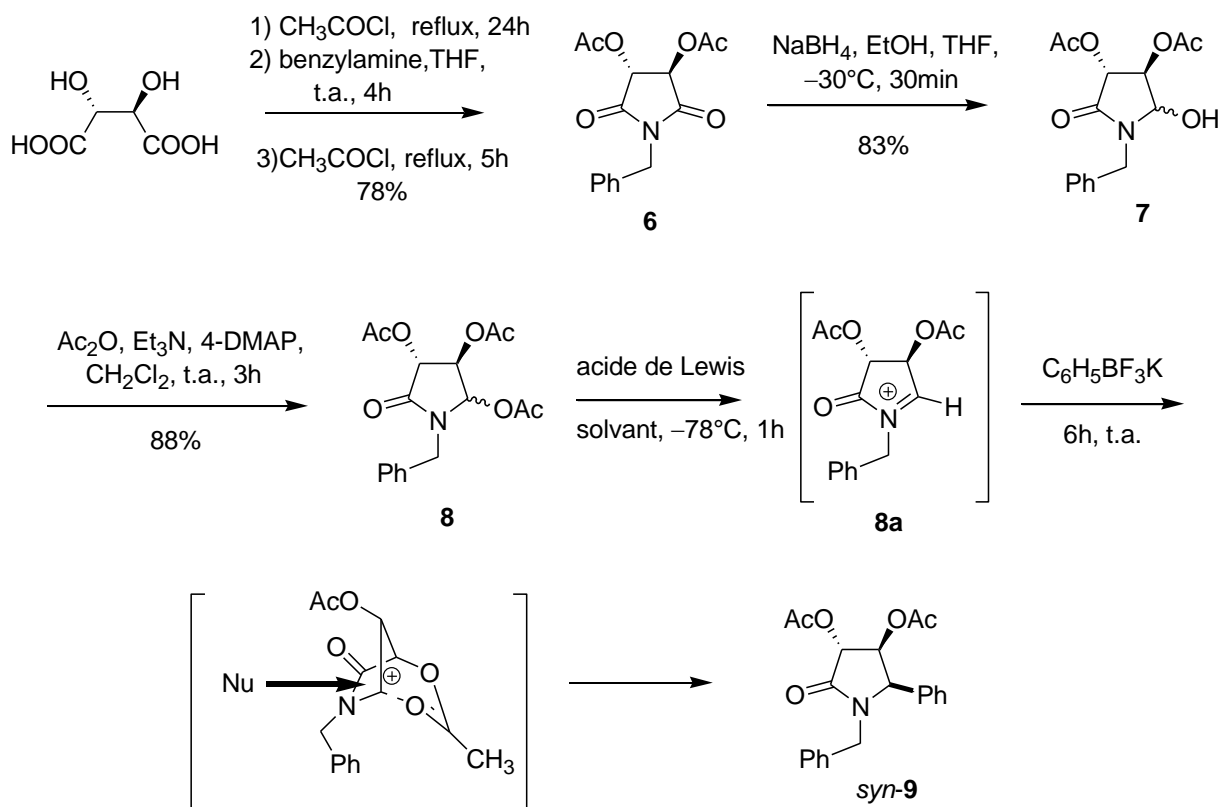
La réactivité des *N*-acyliminiums chiraux a été étudiée par Speckamp⁶ et leurs préparations ont été effectuées à partir de composés issus du pool chiral comme l'acide tartrique ou l'acide maléique (Schéma 3). C'est ainsi que, Vieira⁷ a utilisé l'addition nucléophile sur l'ion *N*-acyliminium cyclique pour la préparation stéréosélective d'hétérocycles azotés fonctionnalisés. La réduction chimiosélective de l'imide **6** (préalablement préparé à partir de l'acide tartrique avec la benzylamine est réalisée par la réaction avec le borohydrure de sodium dans un mélange d'éthanol et de THF pour donner l'aminoether **7** selon un mélange diastéréoisomérique *syn/anti* de 95:5. Après acylation de l'alcool avec l'anhydride acétique, le précurseur *N*-acyliminium **8** est obtenu avec un rendement de 88%. La pyrrolidinone **8** est ensuite placée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à -78°C pour former l'ion *N*-acyliminium. Ensuite le phényl trifluoroborate de potassium est ajouté à la réaction à température ambiante pendant 6 h pour donner le composé **9** avec un rendement de 84%, selon un mélange diastéréomérique *syn / anti* de 90:10.

⁴ W. N. Speckamp, *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, 68, 695–698.

⁵ I. Baussanne, A. Chiaroni, H.-P. Husson, C. Riche, J. Royer. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3931.

⁶ W.-J. Koot, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1059.

⁷ A. S. Vieira, F. P. Ferreira, P. F. Fiorante, R. C. Guadagnin, H A. Stefani. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3306.



Le caractère électrophile des *N*-acyliminiums a conduit Kałuza et son équipe⁸ à réaliser la synthèse de l'isoquinoléine **14a** par utilisation de l'imide **10** préparé à partir de l'acide (*L*)-tartrique comme source de chiralité. La protection des deux fonctions alcool est effectuée par action du couple TMSCl/pyridine pour conduire au bis-triméthylsilylether **11** qui est traité avec le bromure de phénylmagnésium pour donner le composé **12** qui est isolé avec un rendement de 75%. La cyclisation est effectuée en établissant une nouvelle liaison carbone-carbone entre le noyau catéchol et l'ion acyliminium généré à partir du précurseur **13** par action de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Cette séquence conduit au mélange des composés **14a** et **14b** avec un rendement de 94% et un rapport diastéréoisomérique 3:1.

⁸ D. Mostowicz, R. Wójcik, G. Dołęga, Z. Kałuza. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6011–6015.

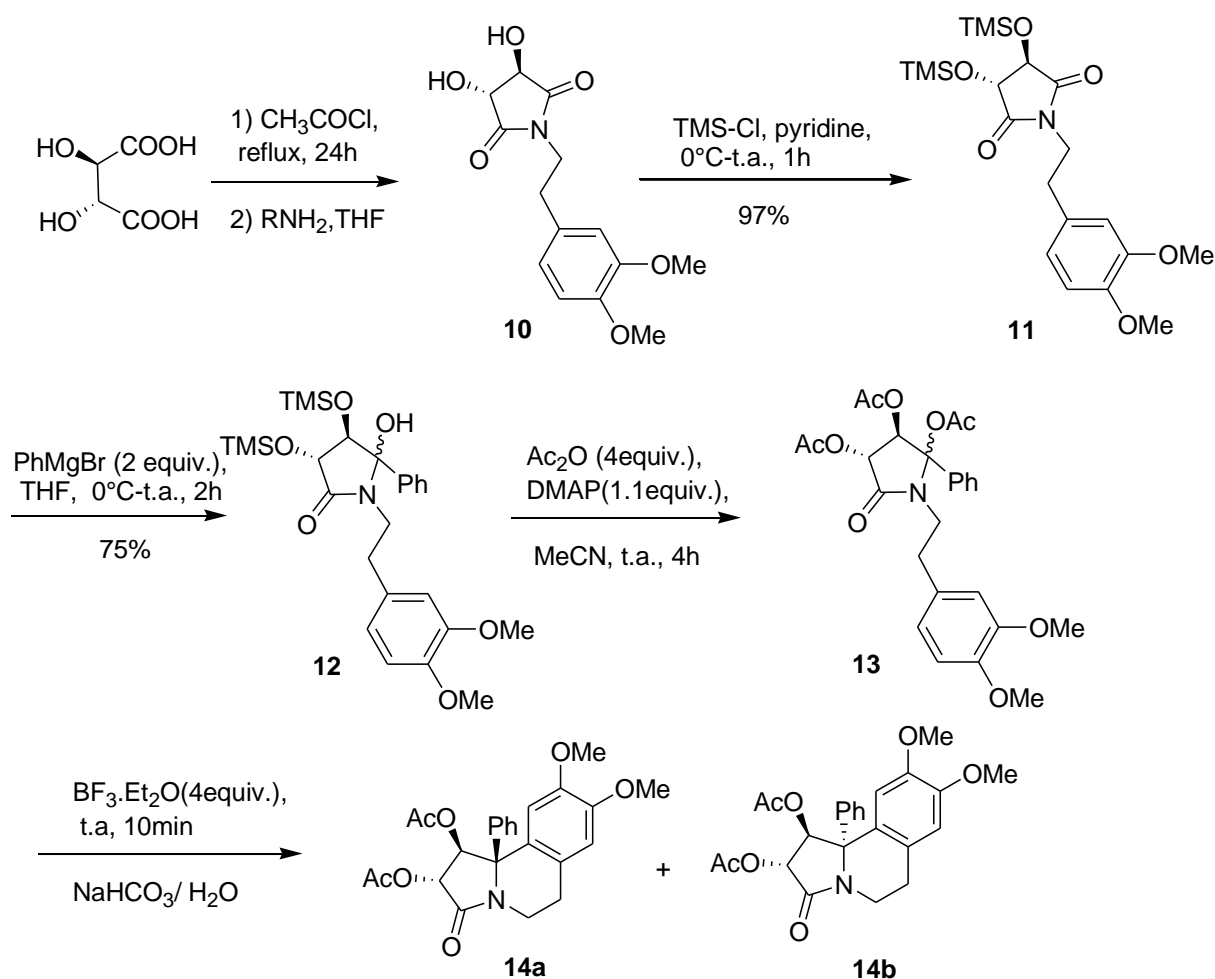


Schéma 4

La synthèse asymétrique de l'alcaloïde **18**, analogue synthétique de la crispine, est élaborée par Lee et ses collaborateurs⁹ en utilisant comme précurseur l'ion acyliminium chiral préparé à partir de l'acide maléique. La cyclisation de l'ion *N*-acyliminium généré à partir de l'hydroxy lactame **15** est effectuée par action de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à température ambiante pour conduire au composé **16** avec un rendement de 74%. Le groupement acétoxy est ensuite déprotégé par le chlorure d'acétyle dans l'éthanol pour donner l'isoquinolinone **17**. L'alcaloïde (–)-**18** est obtenu suivant une séquence de 3 étapes à partir de **17** avec un rendement global de 43% (Schéma 5).

⁹ Yong Sup Lee, Dong Wook Kang, Sook Ja Lee, Hokoon Park. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7149-7152.

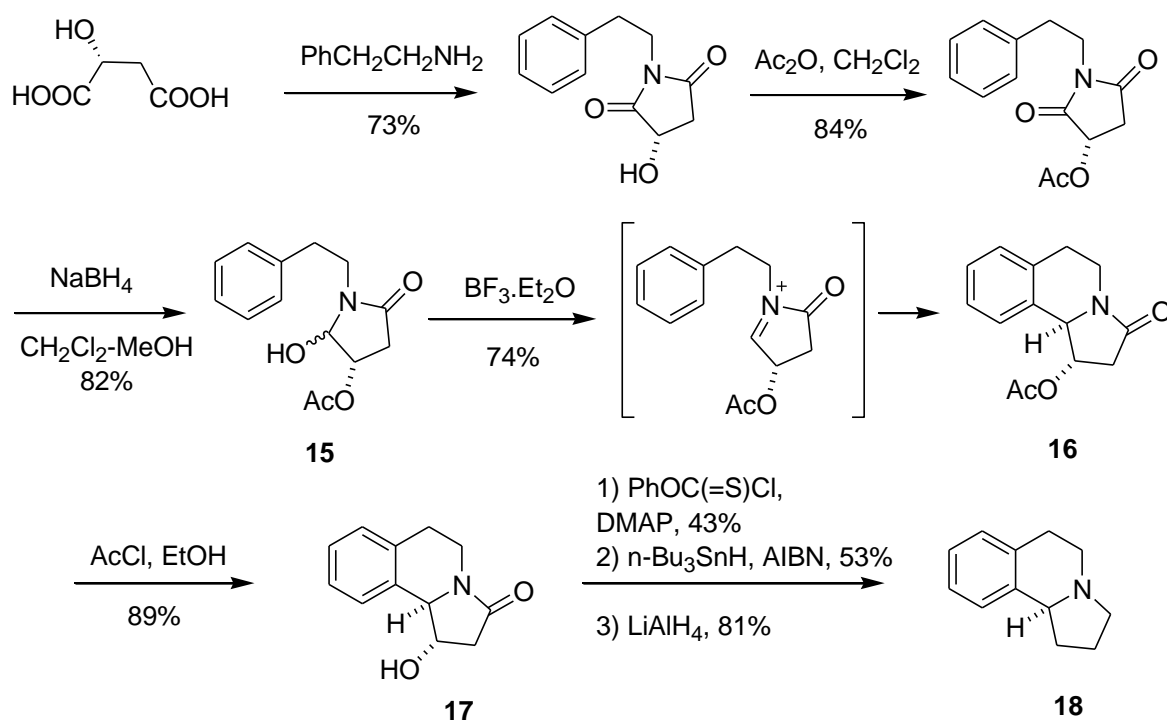


Schéma 5

A l'inverse des cas précédents qui utilisent la chiralité intrinsèque du système hétérocyclique, le transfert de chiralité peut s'effectuer à partir d'un auxiliaire chiral porté par l'atome d'azote. De cette manière, Polniaszek et son équipe¹⁰ ont préparé les indolizidines **19** par condensation du succinimide et de la *S*-(-)- α -méthylbenzylamine (Schéma 6). Dans ce cas, la stéréochimie de la réaction est contrôlée par la présence du groupement phényléthylamine (PEA) qui joue également un rôle de groupement protecteur de l'atome d'azote. La réduction ménagée de l'une des deux fonctions carbonyles permet la synthèse de l'hydroxylactame **20** qui, par condensation avec l'allyltriméthylsilane permet l'incorporation diastéréosélective (82%) d'un motif propylène. Divers aménagements fonctionnels conduisent à l'indolizidine **21** avec un rendement de 81%.

¹⁰ R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4688-4693.

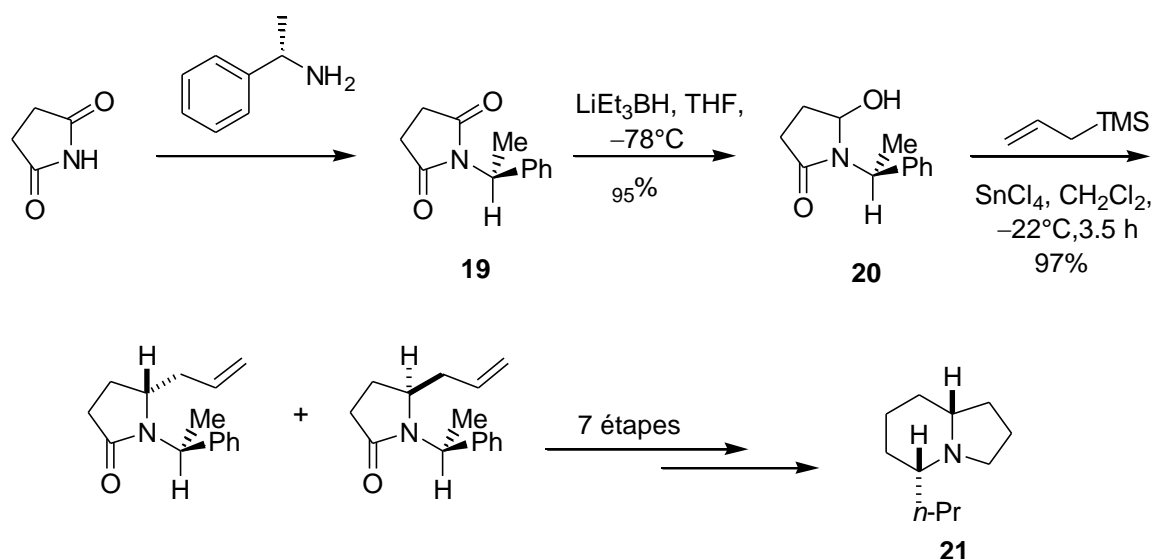


Schéma 6

Les ions acyliminiums peuvent aussi être préparés par oxydation électrochimique en suivant un processus par transfert monoélectronique. Shono et ses collaborateurs¹¹ ont utilisé l'oxydation anodique de l'uréthane **22** comme étape clef pour synthétiser l'équivalent synthétique d'un ion acyliminium **23** qui est généré par action de divers acides de Lewis comme $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou TiCl_4 pour se condenser avec un carbone nucléophile (Schéma 7). Cette séquence réactionnelle revient formellement à substituer un atome d'hydrogène par un groupement carboné et constitue la première méthode d'activation C-H en position α d'hétéroatomes.

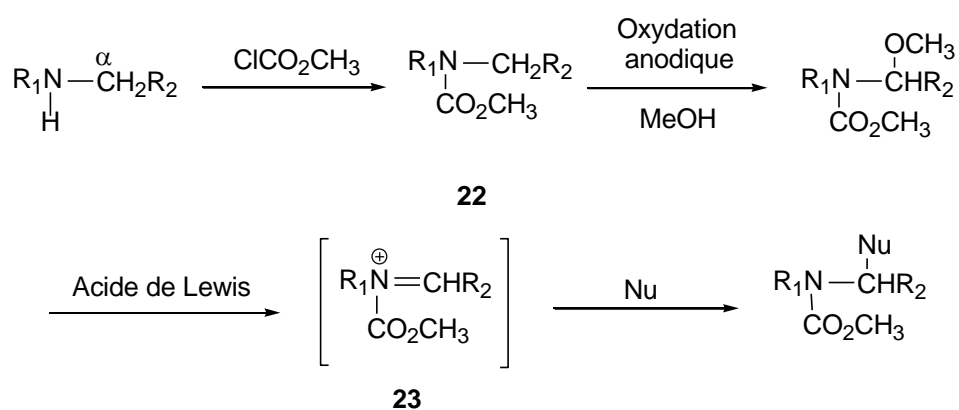


Schéma 7

¹¹ T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172.

Plus récemment, Yoshida a développé la méthode du “cation pool” dont le principe consiste à s’affranchir de l’étape de piégeage au méthanol. L’ion acyliminium est généré électrochimiquement à basse température.¹² L’électrolyse de la *N*-(méthoxycarbonyl) pyrrolidine **24** a été effectuée à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à un potentiel contrôlé (Schéma 8). Une fois l’électrolyse terminée, on procède à l’addition de nucléophiles masqués comme l’allyltriméthylsilane **25** pour conduire au produit **26** désiré avec un rendement de 82%.

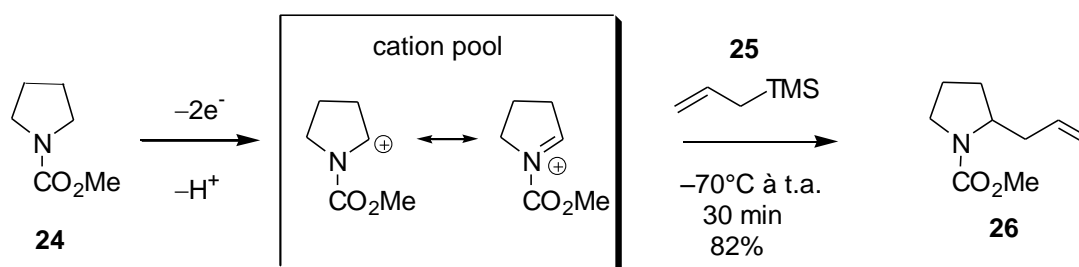


Schéma 8

L’ion *N*-acyliminium peut également réagir avec une variété de carbones nucléophiles¹³ tels que : l’allylsilane, des éthers d’énol silylés, des réactifs de Grignard, des malonates, les diverses possibilités synthétiques sont rassemblées sur le schéma 9.

¹² J.-I. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinomura, A. Yamamoto, K. Fujiwara. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546–9549.

¹³ a) S. Suga, M. Okajima, J. Yoshida. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2173. b) J.-I. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299.

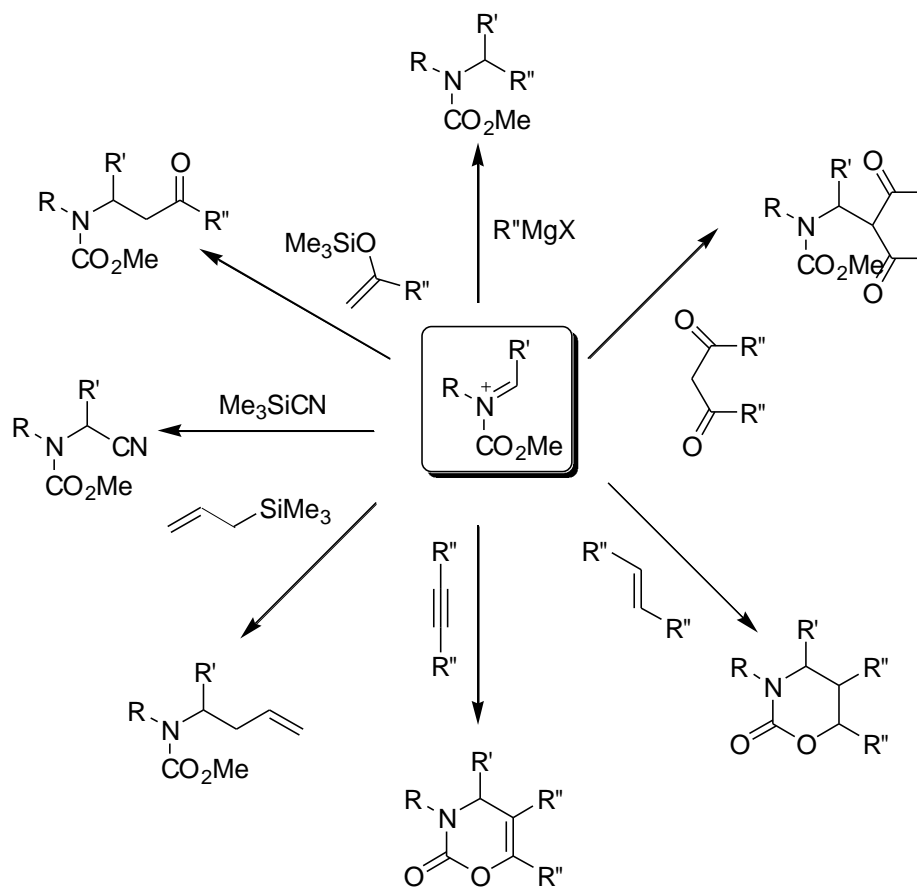


Schéma 9

1.2 Voie anionique

1.2.1 Métallation d'amines

La déprotonation du carbone en position α d'un atome d'azote constitue une alternative intéressante à la voie cationique¹⁴ permettant l'emploi d'agents électrophiles variés tels que des halogénures d'alkyles ou des composés carbonylés. Le Schéma 10 illustre cette réaction et montre que l'addition d'un groupement activateur sur l'atome d'azote permet la stabilisation de l' α -aminocarbanion. Cette stabilisation est réalisée soit par délocalisation, soit par résonance et/ou par stabilisation dipolaire, selon la nature de Z. En raison de la faible acidité des protons en α de l'azote, l'agent de déprotonation est dans tous les cas une base forte métallique, généralement un organolithien.

¹⁴ P. Beak, W. J. Zadjel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471–523.

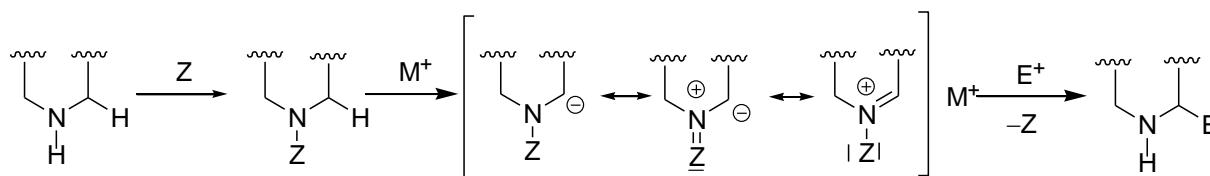


Schéma 10

1.2.1.1 Activation *via* un carbamate¹⁵

Le groupement *tert*-butoxycarboxyle (Boc) permet une activation efficace de la 6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine pour la génération du carbanion stabilisé par la formation du chélate **27** (Schéma 11). L' α -aminocarbanion résultant réagit avec l'halogénure de méthyle pour donner la 1-méthyl-*N*-Boc-tétrahydroisoquinoléine **28** avec un rendement de 68%. Le groupement *tert*-butoxycarboxyle est ensuite retiré facilement par un traitement avec l'acide trifluoroacétique conduisant à la (\pm)-salsolidine avec un rendement quantitatif. L'inconvénient de cette méthode est de ne pas être transposable en version asymétrique.

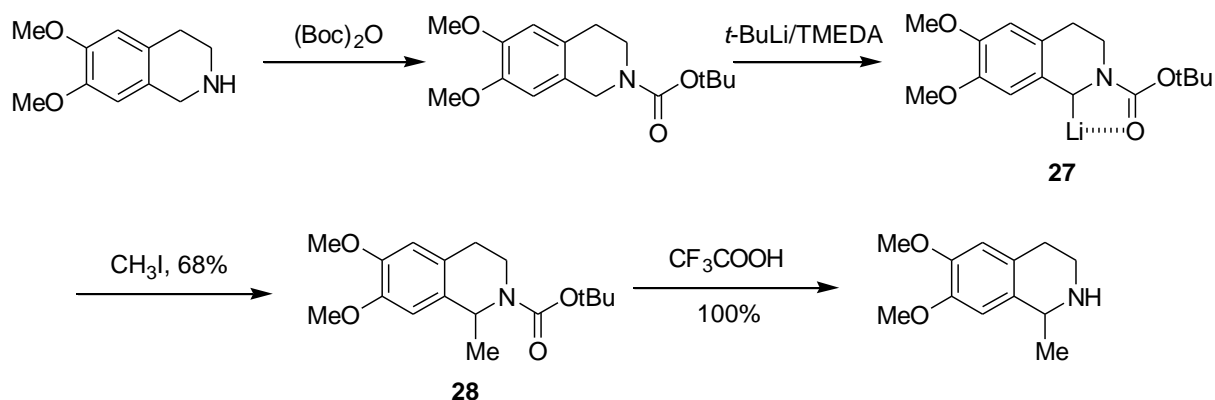


Schéma 11

1.2.1.2 Activation *via* une formamidine

L'introduction d'un groupement formamidine à l'atome d'azote permet d'effectuer l'alkylation de la 6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine de manière diastéréosélective. On utilise pour cela la formamidine chirale dérivée de la valine¹⁶ **29**. Ce groupement permet de

¹⁵ G. M. Coppola, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1991**, 28, 1769–1772.

¹⁶ a) A. I. Meyers, M. Boes, D. A. Dickman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 458–459. b) A. I. Meyers, D. A. Dickman, M. Boes, *Tetrahedron*. **1987**, 43, 5095. c) A. I. Meyers, D. Miller, F. White. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4778.

stabiliser le carbanion formé (Schéma 12) et d'accéder à des amines chirales par alkylation diastéréosélective. C'est ainsi que la synthèse de la (-)-norlaudanosine a été réalisée à partir du précurseur chiral **29**.

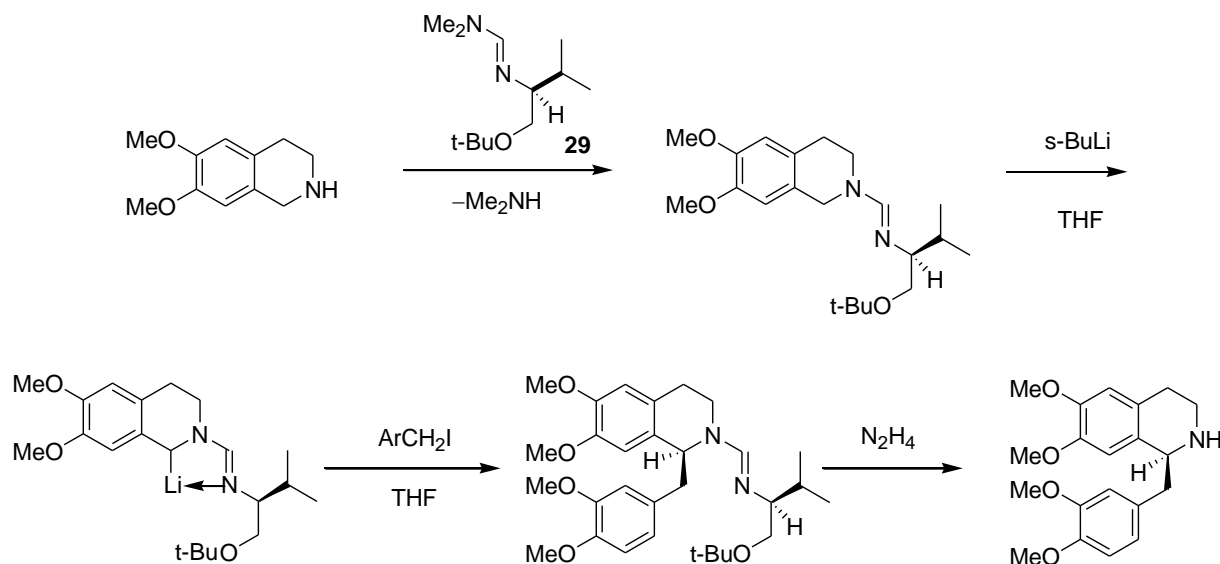


Schéma 12

Plusieurs études de cette réaction ont été menées par Meyers et ses collaborateurs sur les amines aromatiques¹⁷. Ils ont pu démontrer que des solvants coordinants¹⁸ tel que le diméthoxyéthane ne sont pas favorables au bon déroulement de la réaction. En effet, ceux-ci peuvent créer des liaisons bidentées avec l'agent de déprotonation empêchant son action avec le substrat. L'étude a montré que l'éther diéthylique constitue le meilleur solvant pour réaliser la méthylation de la formamidine **30**. De cette manière la synthèse de la 2-méthyl tétrahydroquinoléine a pu être réalisée après déprotection de l'atome d'azote.

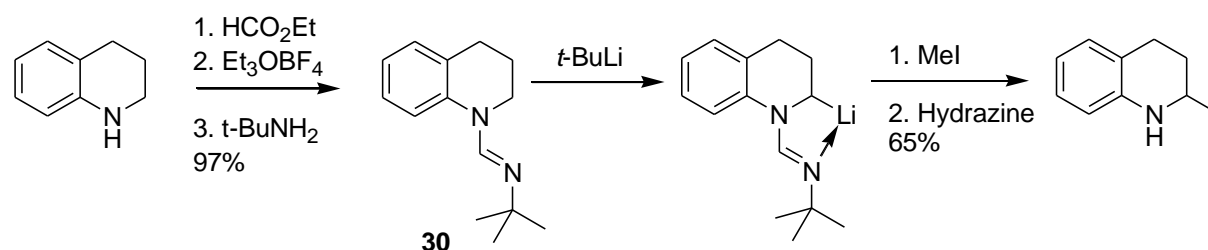


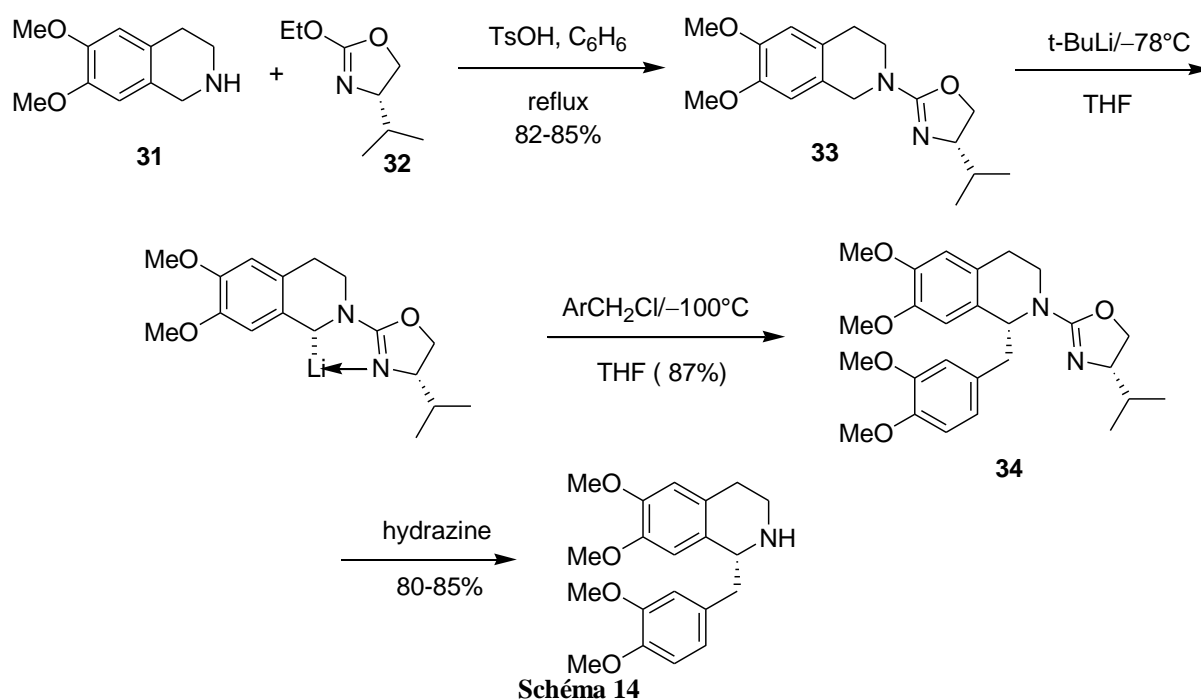
Schéma 13

¹⁷ A. I. Meyers, S. Hellring, *Tetrahedron Lett*, **1981**, 22, 5119–5122.

¹⁸ A. I. Meyers, W. F. Rieker, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2082–2083.

1.2.1.3 Activation *via* une oxazolidine

Les oxazolines sont des auxiliaires synthétiques utilisés pour la fonctionnalisation des amines secondaires. La synthèse de la norlaudanosine chirale est réalisée par Gawley¹⁹ en utilisant des oxazolines dérivées de la valine comme source de chiralité. La condensation de la 6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine **31** avec l'éthoxyoxazoline **32** conduit à l'isoquinolyloxazoline **33**. La lithiation puis l'alkylation avec la solution de chlorure de 3,4-diméthoxybenzyl à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ permet d'obtenir le composé **34** avec un excès diastéréomérique de 94% et avec un rendement de 87%. La déprotection de l'atome d'azote s'effectue selon le protocole de Meyers, par réduction à l'hydrazine pour conduire à la (*R*)-norlaudalosine avec un rendement de 85%.



1.2.2 Utilisation d' α -aminonitriles

Depuis la découverte de la réaction à trois composants de Strecker entre une amine, un aldéhyde et le cyanure de potassium, les α -aminonitriles ont été largement utilisés en chimie organique. Par hydrolyse acide il est possible de synthétiser des aminoacides, la réduction de la fonction nitrile par LiAlH_4 conduit à la formation de diamines, alors que l'action d'acides de Brønsted conduit à un ion iminium qui est hydrolysé en amine et en cétone (Schéma 15).

¹⁹ R. E. Gawley, G. A. Smith. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 301-302.

En conséquence, les α -aminonitriles sont considérés comme des équivalents synthétiques d'ions iminiums.

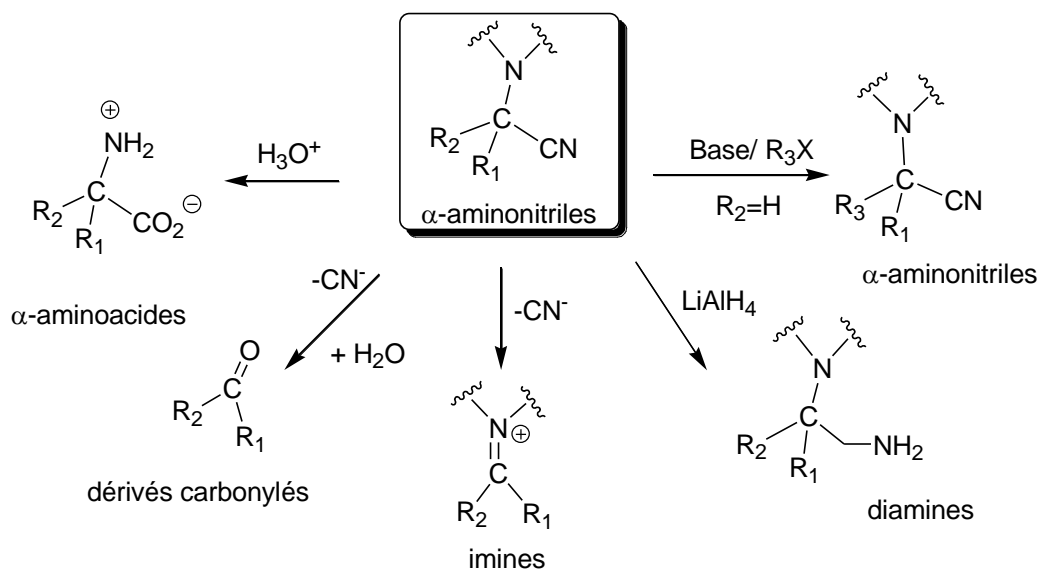


Schéma 15

Une autre propriété remarquable des α -aminonitriles est de pouvoir générer un α -aminocarbanion en raison de la présence d'un hydrogène acide en position α du groupement nitrile. L'acidité relativement importante de la fonction α -aminonitrile (à comparer à celles des dérivés Boc et formamidine) permet l'utilisation d'amidures comme le LDA. Il est alors possible d'inverser la polarité du carbone en position α de l'azote, pour conduire à un cyanocarbanion intermédiaire stabilisé par effet mésomère et par délocalisation.²⁰ Cette espèce lithiée peut alors se condenser sur différents électrophiles tels que des dérivés halogénés pour conduire à des α -aminonitriles substitués, pouvant ensuite subir une réaction de décyanation réductrice par voie électrochimique²¹ ou chimique²². A l'inverse, en présence d'acides de Lewis, les α -aminonitriles peuvent donner naissance à des ions iminiums que l'on peut condenser avec différents réactifs nucléophiles, tels que des composés organomagnésiens. On parle alors d'équivalents synthétiques d'iminiums (Schéma 16).

²⁰ G. Tennant *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Vol. 2, Pergamon, Oxford **1979**, 528.

²¹ T. Shono, J. Terauchi, K. Kitayama, Y. Matsumura, *Tetrahedron* **1992**, 48, 38, 8253.

²² a) C. Yue, I. Gauthier, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4949. b) R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4868. c) E. Theodorakis, J. Royer, H.-P. Husson, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 521. d) L. Vidal, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2991.

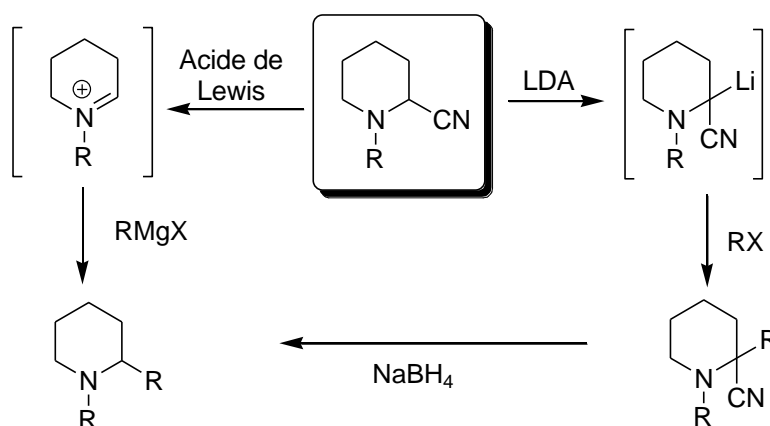


Schéma 16

En raison de leur double réactivité, les α -aminonitriles ont été largement employés pour la synthèse de produits naturels. La littérature recense un certain nombre de méthodes permettant la préparation d' α -aminonitriles par voie chimique. Par exemple, la réaction de Strecker, cas particulier de la réaction de Mannich, a largement contribué à la synthèse de nombreux acides aminés non naturels.²³ Elle peut être très efficace mais présente néanmoins l'inconvénient d'être difficilement applicable à la synthèse d' α -aminonitriles cycliques.

La réaction de Reissert²⁴ a été très utilisée pour réaliser la cyanation de 3,4-dihydroquinoléines et 3,4-dihydroisoquinoléines.²⁵ L'attaque de l'azote de la fonction imine par un chlorure d'acide permet ainsi la formation d'un cation acylium qui est ensuite piégé par du cyanure de sodium ou du cyanure de triméthylsilyle. Il faut noter que certains problèmes dus à l'instabilité de l'imine de départ sont parfois rencontrés.

La réaction de Polonovski-Potier²⁶ quant à elle, a été essentiellement utilisée sur des dérivés de type pipéridine. L'action de l'anhydride trifluoroacétique sur une amine *N*-oxyde permet la formation d'un intermédiaire iminium qui est par la suite piégé *in situ* par du cyanure de potassium (Schéma 17).

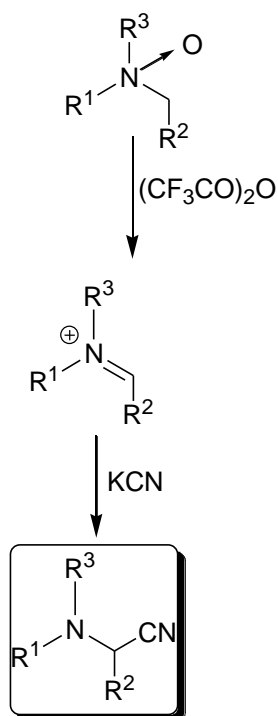
²³ J. March *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley Intersciences **1992**, 965.

²⁴ J. March *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley Intersciences **1992**, 448.

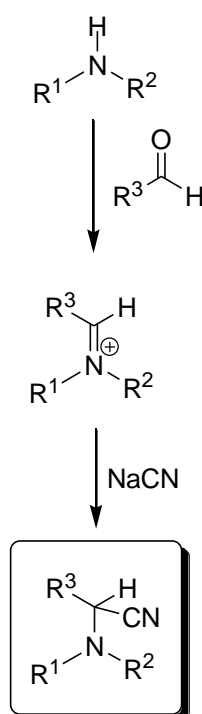
²⁵ a) J. Ezquerro, J. Alvarez-Builla *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 917. b) Y. A. Jackson, E. K. Stephenson, P. Michael *Heterocycles* **1993**, 36, 1047.

²⁶ *Organic Reactions*, Vol. 39, Wiley, Chap2 **1990**, 85.

Réaction de
Polonovski-Potier



Réaction de
Strecker



Réaction de
Reisert

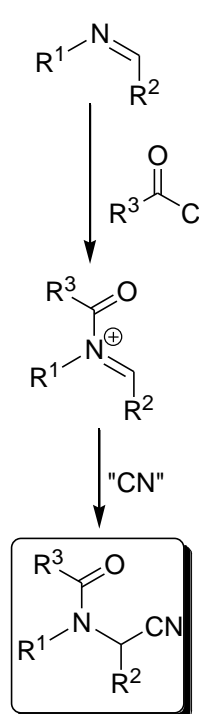
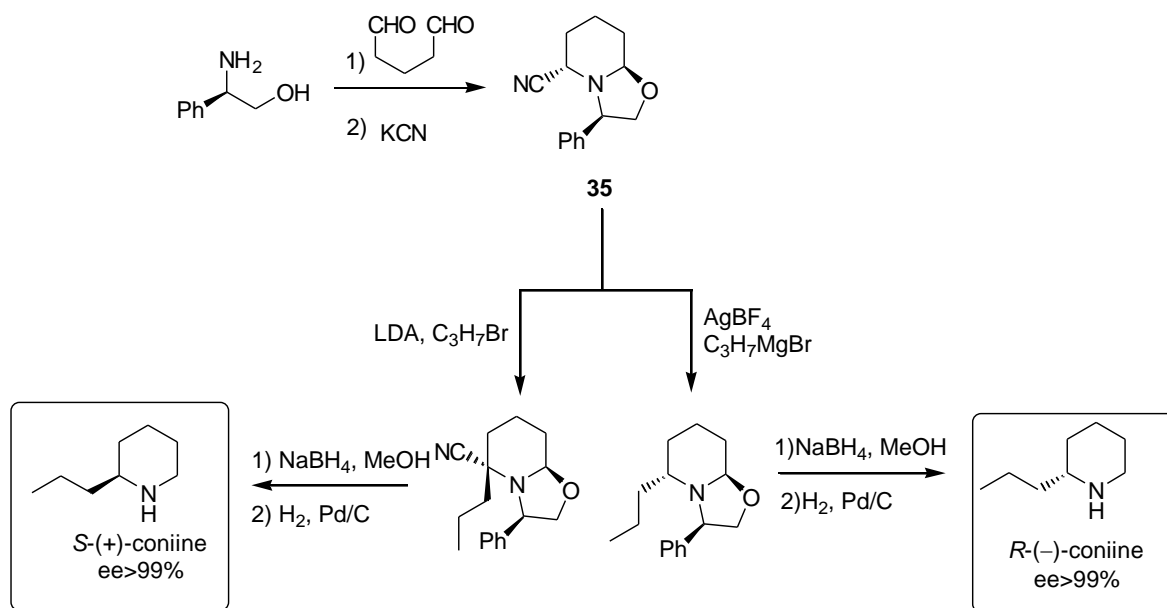


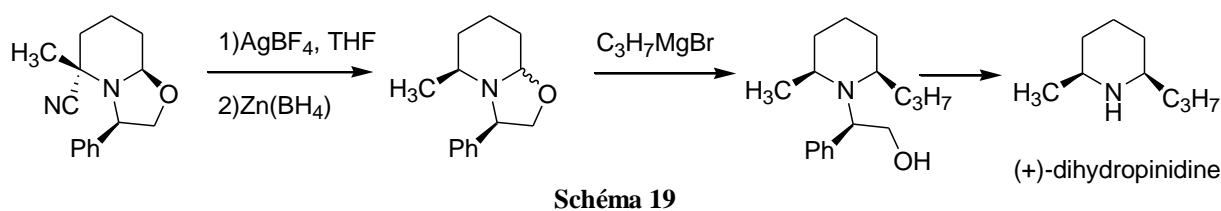
Schéma 17

La réactivité des α -aminonitriles a été exploitée par Husson²⁷ lors de la synthèse asymétrique de nombreux alcaloïdes à structure pipéridine. Le synthon chiral **35** possédant une double réactivité en position α et α' a été synthétisé par réaction de Robinson-Schöpf entre le (*R*)-phénylglycinol, le glutaraldéhyde et KCN (Schéma 18). On notera la formation simultanée du noyau pipéridine, d'une fonction oxazoline et α -aminonitrile.

²⁷ L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7754-7755.



La méthode permet aussi de synthétiser deux énantiomères d'une même molécule et a été dénommée méthode CN(*R*, *S*) d'après ses auteurs²⁸. La synthèse des deux antipodes optiques de la coniine illustre la double fonctionnalité du synthon CN(*R*,*S*) (Schéma 19).



On peut également citer une voie de synthèse photochimique décrite par Santamaria,²⁹ l'utilisation marginale d'enzymes³⁰ ou encore l'emploi de certains oxydants chimiques permettant la formation d'intermédiaires iminiums à partir d'amines tertiaires tels que l'acétate mercurique³¹, le bis (trifluoroacétate) de diphenylsélénium³² ainsi que ClO₂.³³

Certaines de ces méthodes seront développées dans le paragraphe suivant qui traite des méthodes fonctionnant par transfert monoélectronique.

²⁸ H.-P. Husson, J. Royer, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 383-394.

²⁹ J. Santamaria, M. T. Kaddachi, C. Ferroud *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 781.

³⁰ W. Fahn, V. Kaiser, H. Schuebel, J. Stoekigt, B. Danieli *Phytochemistry* **1990**, 29, 127.

³¹ F. Compennole, M. A. Saleh, S. V. den Branden, S. Toppet, G. Hoornaert *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2386.

³² J. P. Marino, R. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4642.

³³ C.-K. Chen, A. G. Hortmann, M. R. Marzabadi *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4829.

2 Oxydation par transfert monoélectronique «SET»

L'utilisation d'un procédé par transfert monoélectronique également dénommé **SET** pour **Single Electron Transfert** permet l'utilisation de précurseurs organiques difficilement valorisables par d'autres méthodes. De manière générale, cette technique permet d'obtenir des intermédiaires de synthèse avancés permettant la préparation de nombreux composés à structures complexes. Notons que les réactions par transfert monoélectronique peuvent être réalisées photochimiquement,³⁴ électrochimiquement³⁵ ou par des oxydants à un électron³⁶. Il est à souligner que la dénomination SET peut être trompeuse car le bilan électronique correspond à la perte séquentielle de deux électrons et d'un proton. Notons également que l'ensemble de ces procédés sont à classer dans les méthodes d'activation C-H en position α d'hétéroatomes, domaine en plein essor actuellement.

Le schéma 20 montre les différents intermédiaires généralement admis lors d'une réaction procédant par transfert monoélectronique. On notera que l'abstraction d'un électron du doublet non liant de l'atome d'azote (ou de tout autre hétéroatome comme l'oxygène) conduit à la formation du radical cation **A**. La formation d'une orbitale demie-vacante provoque la déstabilisation de la liaison C-H adjacente pour produire un radical neutre **B** qui,

³⁴ a) H. J. Kim; U. C. Yoon; Y.-S. Jung, N. S. Park, E. M. Cederstrom, P. S. Mariano. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 860. b) F. D. Lewis; , T.-I. Ho; J. T. Simpson. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1077. c) W. Xu, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1431. d) W. Xu, Y. T. Jeon, E. Hasegawa, U. C. Yoon, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 406. e), S.-K. Khim; E. Cederstrom; D. C. Ferri; P. S. Mariano. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 3195. f) , X. Zhang; Y. S. Jung; P. S. Mariano; M. A. Fox; P. S. Martin; J. Merkert. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5239. g) W. SXu; Y. T. Jeon; E. Hasegawa; U. C. Yoon; P. S. Mariano. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 406. h) J. Cossy; M. Guha. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 11, 1715.

³⁵ a) J.-I. Yoshida; K. Kataoka; R. Horcajada; A. Nagaki. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2265. b) J; B. Sperry; D. L. Wright. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 605. c) H. J. Schäfer. *Top. Curr. Chem.* **1990**, 152, 91. d) *Organic Electrochemistry* 4th ed.; H. Lund, O. Hammerich, Ed.; Marcel Dekker: New York, **2001**. e) K. D. Moeller, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9527.

³⁶ a) D. H. Rosenblatt; L. A. Hull; D. C. De Luca; G. T. Davis; R. C. Weglein; H. K. R. Williams. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 1158. b) C.-K. Chen; A. G. Hortman; M. R. Marzabadi. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4829. c) T. Sueda, D. Kajishima, S. Goto. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3307. d) H. J. Kim; U. C. Yoon; Y.-S. Jung, N. S. Park, E. M. Cederstrom; P. S. Mariano. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 860. e) C.-J. Li. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 2, 335. f) K. Narasaka; Y. Kohno. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 3456. g) B. H. Lee; M. F. Clothier. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1863.

plus facilement oxydable que la molécule mère est oxydé en cation, ici l'ion iminium **C**. La séquence réactionnelle se termine généralement par l'addition d'un nucléophile qui est généralement un radical méthoxy ou cyanure. Notons que le potentiel d'oxydation dépend de la nature du groupement R. Lorsque R est un groupement électroattracteur comme un groupe carbamate, le potentiel d'oxydation est élevé et proche de +2.0 V/ECS, alors que dans le cas d'un groupement alkyle les potentiels d'oxydation sont proches de +1.0 V/ECS. Ce mécanisme unifié est celui généralement admis pour ce type de processus que l'on retrouve abondamment dans le monde vivant, dans ce cas l'oxydation s'effectue par voie enzymatique. Toute méthode procédant par transfert monoélectronique peut donc être qualifiée de biomimétique.

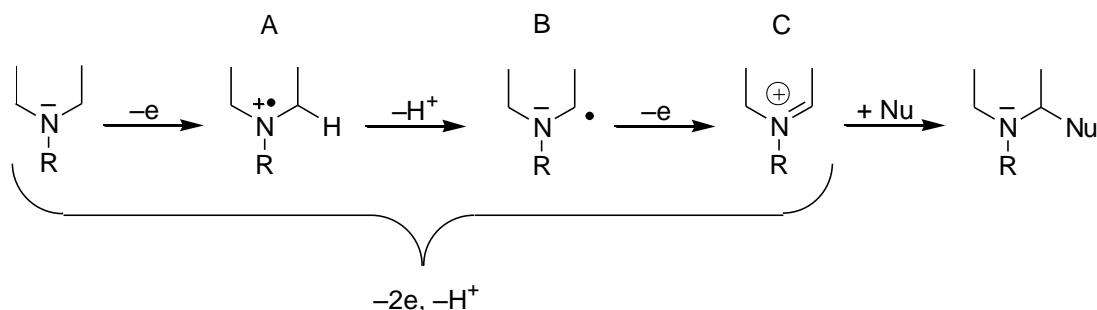


Schéma 20

2.1 Photocyanation des amines tertiaires

La cyanation d'arylhyaazines est effectuée par irradiation photochimique ($\lambda=630$) en présence d'une quantité catalytique de bleu de méthylène (MB) et de cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) comme nucléophile. Le processus redox conduit à la formation d'un ion iminium puis de l' α -aminonitrile correspondant avec de bons rendements. De cette manière, le composé **1** est obtenu avec un rendement de 85% (Schéma 21).³⁷

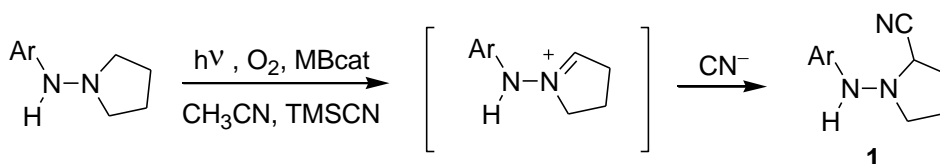
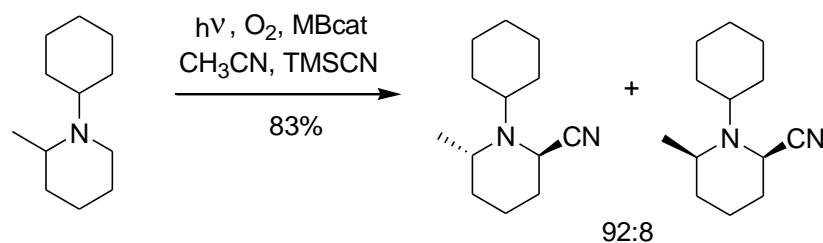


Schéma 21

³⁷ C. Ferroud, G. Cocquet, A. Guy. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5005–5008.

Lorsque la pipéridine est substituée en position α par un groupement alkyle, on observe l'introduction du groupement nitrile sur le côté le moins substitué. La cyanation photochimique s'effectue de manière régiospécifique et stéréosélective puisque l'adduit de configuration *cis* est obtenu de manière majoritaire.

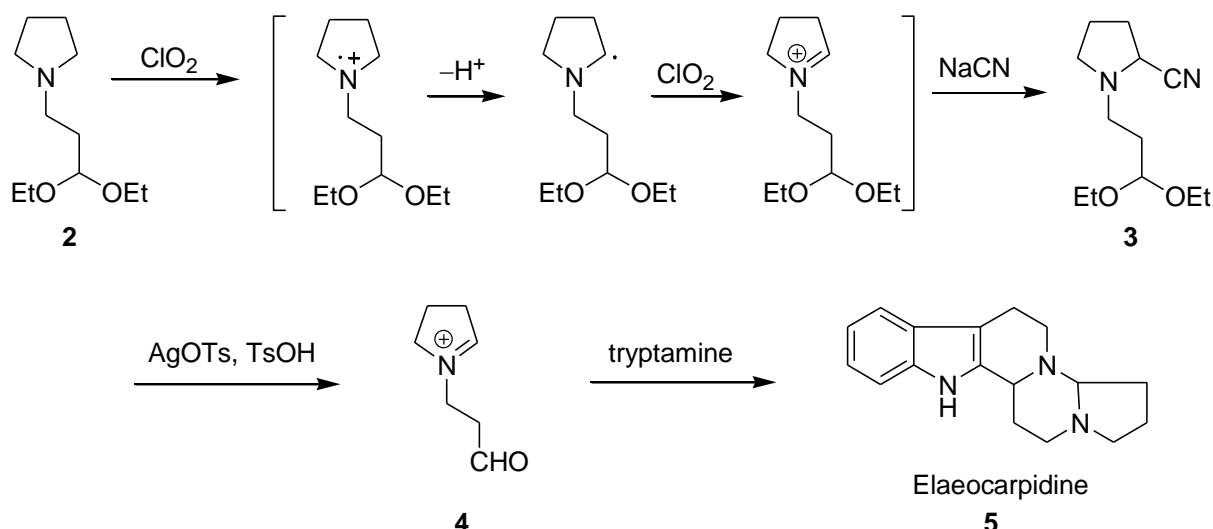


2.2 Oxydation des amines tertiaires par le dioxyde de chlore (ClO_2)

Parmi les oxydants utilisés pour la cyanation de diverses amines tertiaires nous pouvons citer le dioxyde de chlore (ClO_2), et de façon très marginale en raison de sa toxicité, l'acétate mercurique ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$). On notera de manière générale que le bon déroulement de la réaction dépend du pH et de la température. Hortmann³⁸ montre qu'avec le dioxyde de chlore, la réaction s'effectue en milieu basique à une température comprise entre 0 °C et 25 °C. Il utilise l'addition de deux équivalents de ClO_2 sur l'amine contrairement à l'oxydation avec $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ qui est réalisée en milieu acide avec un excès d'oxydant et à des températures élevés³⁹. De cette manière, la préparation de l'élaeocarpidine **5** est réalisée par le traitement du précurseur **2** avec le couple ClO_2 -NaCN pour conduire à l'aminonitrile **3** avec un rendement de 88-92%. L'addition du couple TsOH/AgOTs conduit à l'iminium **4**, puis l'ajout de tryptamine, conduit à l'élaeocarpidine **5** avec un rendement global de 38% à partir de l' α -aminonitrile **3**. On notera que la réaction consomme 2 moles de ClO_2 pour aller jusqu'au terme de la transformation, cette stœchiométrie étant conforme au bilan électronique de la réaction.

³⁸ C.-K. Chen, A. G. Hortmann, M. R. Marzabadi. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4829.

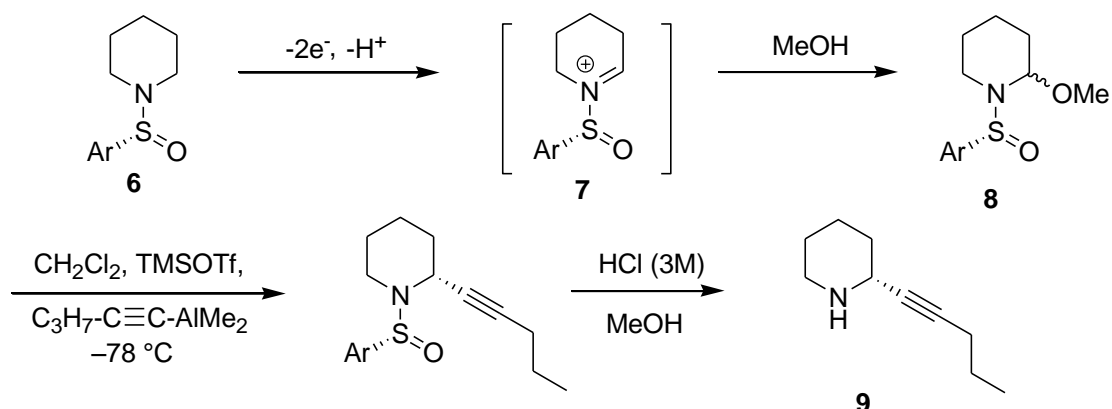
³⁹ a) N. J. Leonard, W. K. Musker. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5148. b) N. J. Leonard, A. S. Hay. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1984. c) N. J. Leonard, F. P. Hauck. *Ibid.*, **1957**, *79*, 5279.



2.3 Méthoxylation anodique d'hétérocycles azotés

2.3.1 Méthoxylation anodique des sulfinylamines

Royer et coll.⁴⁰ ont développé une approche asymétrique pour la préparation de l' α -pentynyl pipéridine **9** en utilisant l'oxydation anodique de la *N*-sulfinylpipéridine **6** en ion *N*-sulfinyliminium **7** correspondant comme étape clef (Schéma 24). Une pentynylation diastérosélective permet l'obtention de la sulfinylamine intermédiaire avec un excès diastéroisomérique de 92%. La déprotection est réalisée en milieu acide pour conduire à l' α -pentynyl pipéridine **9** avec un rendement global de 50% sur 4 étapes et avec un excès énantiomérique de 92%.



⁴⁰ S. Turcaud, E. Sierecki, T. Martens, J. Royer. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4882–4885.

2.3.2 Méthoxylation anodique des carbamates

Braekman et son équipe⁴¹ ont utilisé comme étape clé la méthode CN(*R,S*) développée par Husson et la méthylation régiosélective de carbamates pour la préparation des deux alcaloïdes (+)-calvine et la (+)-2-epicalvine. Le composé de départ est le synthon **10** qui, par alkylation fournit la 2-pentylpipéridine intermédiaire de configuration absolue *R*. La méthylation anodique du carbamate correspondant conduit de manière régiosélective au composé **11** qui constitue un intermédiaire avancé vers la synthèse de l'alcaloïde cible qui est obtenu avec un rendement global de 43% en 8 étapes (Schéma 25).

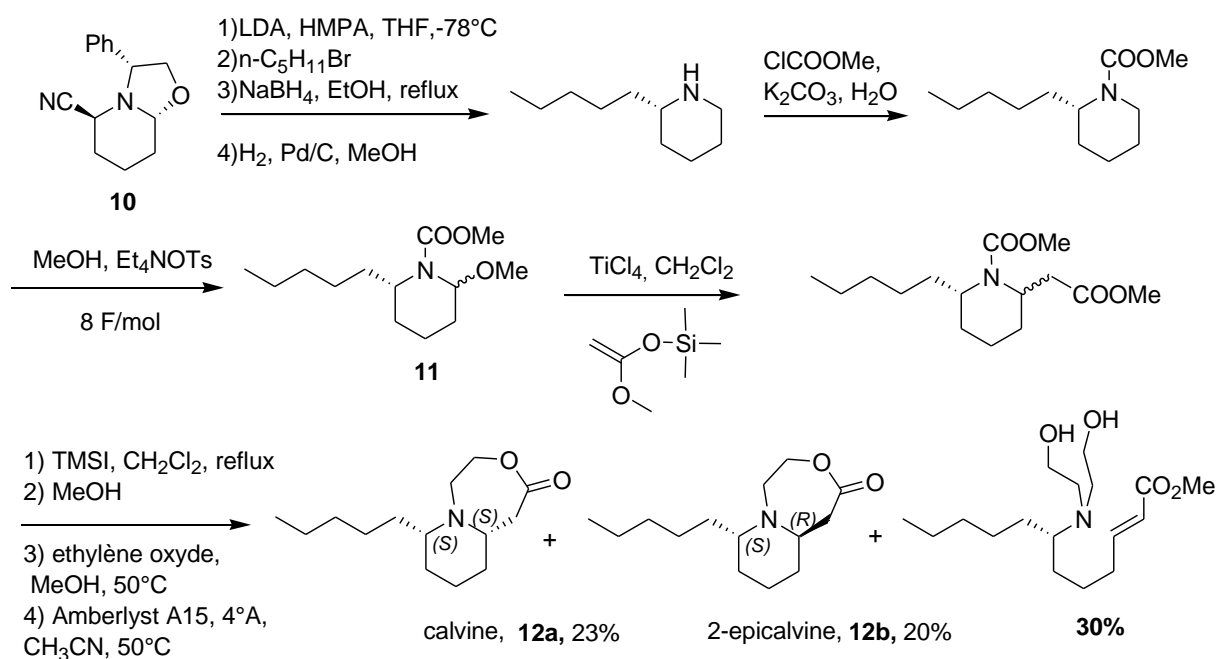


Schéma 25

2.3.3 Méthoxylation anodique des sulfonamides

Une étude récente effectuée par Bodman a montré l'influence de la configuration relative d'une chaîne latérale sur la capacité à oxyder une sulfonamide. De manière surprenante, le produit érythro s'oxyde dans le méthanol pour conduire au dérivé méthoxylé **14** avec 98% de rendement.⁴² A l'inverse, le dérivé thréo ne s'oxyde pas. Le produit méthoxylé **14** est ensuite converti en quatre étapes en ester γ -amino- α,β -dihydroxylé **16** reconnu comme un intermédiaire important pour la préparation des produits naturels (Schéma

⁴¹ P. Laurent, J. C. Braekman, D. Daloz. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2057-2062.

⁴² K. Bodmann, T. Bug, S. Steinbeisser, R. Kreuder, O. Reiser. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2061-2064.

26). On peut expliquer ce phénomène comme une oxydation indirecte à l'électrode par un médiateur rédox indéterminé et on notera également que cette réaction s'accompagne d'un fort excès coulométrique, ce qui témoigne d'une oxydation concurrente au substrat.

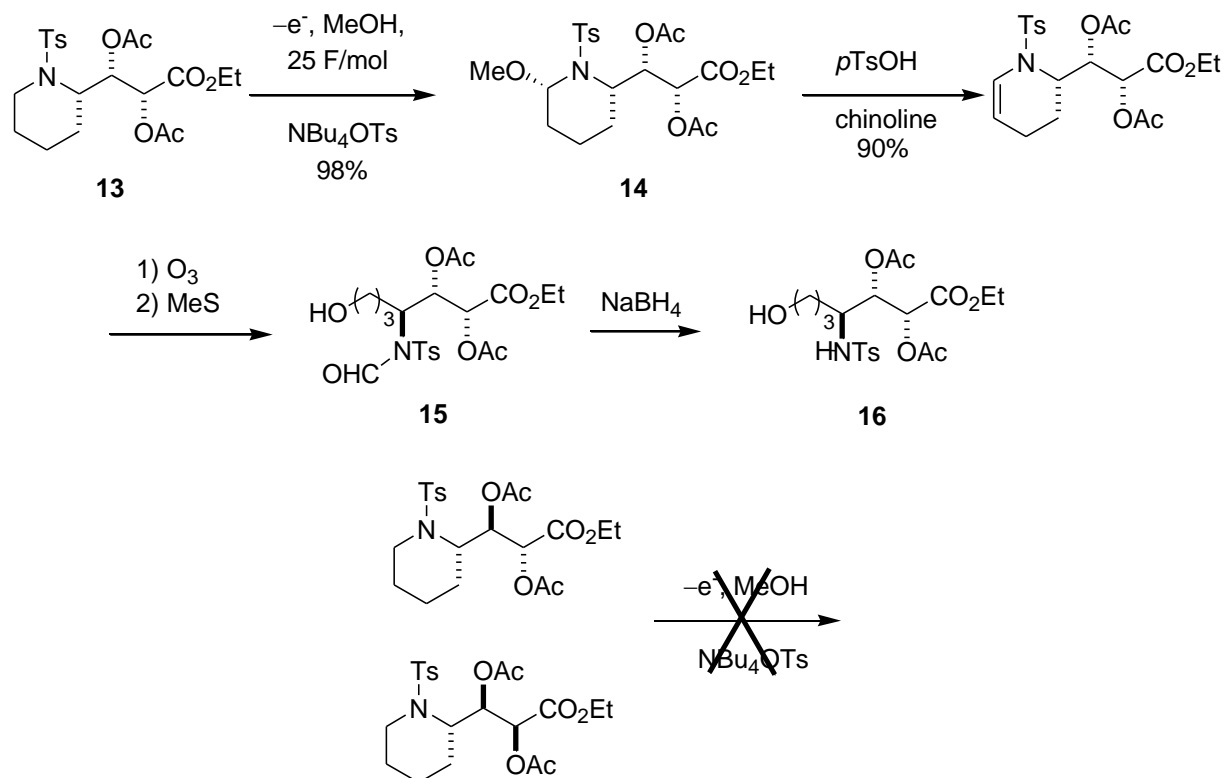


Schéma 26

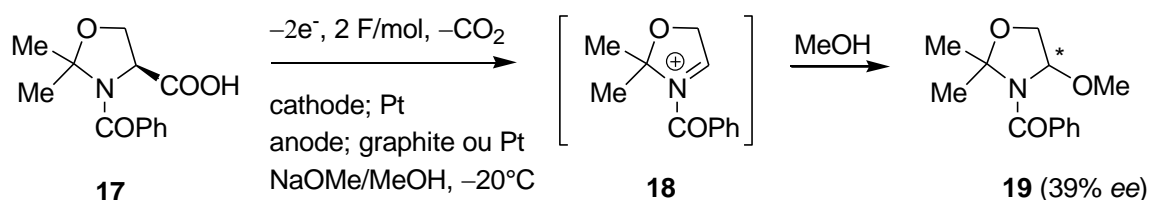
2.3.4 Méthoxylation anodique des amino-acides

L'électrométhoxylation des aminoacides se base sur la réaction de non-Kolbe⁴³ qui conduit à la décarboxylation de l'acide carboxylique pour conduire au cation intermédiaire. Appliqué dans le cadre de l'oxydation des acides aminés (ou de leurs dérivés comme le composé **17**), l'oxydation anodique conduit à l'acyliminium **18** après consommation de deux électrons et perte d'une molécule de CO₂ (Schéma 27).⁴⁴ De manière surprenante, le dérivé méthoxylé conserve une partie de la chiralité et ceci en passant par un processus racémisant

⁴³ H. J. Schäfer. *Top. Curr. Chem.* **1990**, *152*, 91-151.

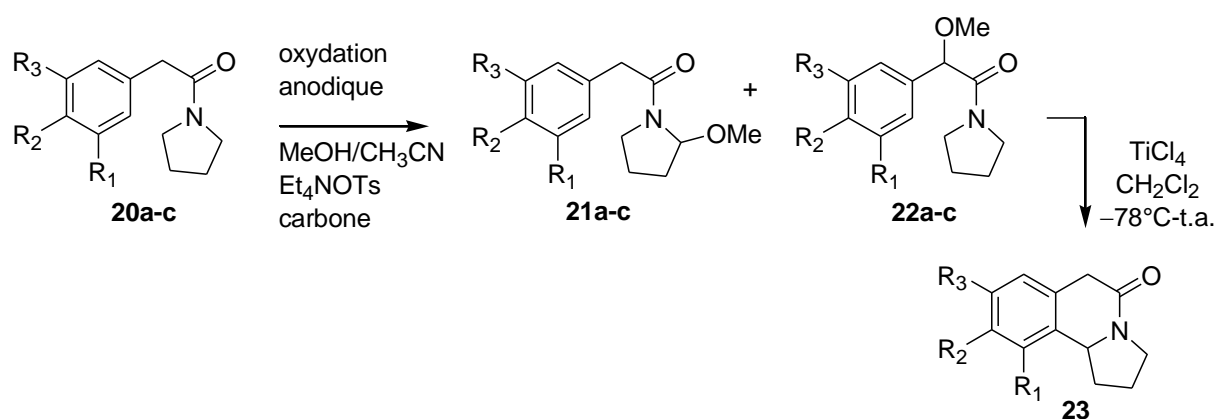
⁴⁴ Y. Matsumura; Y. Shirakawa; Y. Satoh; M. Umino; T. Tanaka; T. Maki; O. Onomura. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1689.

comme la formation du dérivé prochiral **18**. Ce phénomène appelé mémoire de chiralité reste non expliqué à ce jour.



2.3.5 Méthoxylation anodique des amides

L'oxydation anodique d'un amide conduit à la formation d'un ion acyliminium à l'électrode. Les travaux réalisés par Moeller et ses collaborateurs⁴⁵ ont montré que le processus pouvait se dérouler de manière indirecte et était donc dépendant de la structure du substrat. Le schéma 28 montre que le cycle catéchol est tout d'abord oxydé pour conduire au composé **22a** après déprotonation de la chaîne latérale et addition de méthanol en position benzylique. Dans le cas où R_2 est un groupement *O*-pivaloyle, on constate la formation exclusive du composé **21a**. Ces résultats dépendent essentiellement de l'équilibre qui existe entre le radical cation centré sur le cycle aromatique et celui centré sur l'atome d'azote. En d'autres termes l'atome d'azote peut être oxydé indirectement par le radical cation aromatique qui joue alors le rôle de médiateur redox interne.



⁴⁵ K. D. Moeller, Po W. Wang, S. Tarazi, M. R. Marzabadi, P. Lee Wong. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1058-1067.

Entrée	Composé	R ₁	R ₂	R ₃	Produits	Rendement (%)
1	20a	H	OMe	OMe	21a 22a	0 66
2	20b	H	OCOtBu	OMe	21b 22b	82 0
3	20c	OMe	OCOtBu	OMe	21c 22c	58 –

Tableau 1

La sélectivité observée est expliquée par la présence d'un équilibre entre les radicaux cations **A** et **B** (Schéma 29). En fonction du degré de déplacement de cet équilibre on constate la formation des composés méthoxylés **22a-c** et **21a-c** en proportions variables.

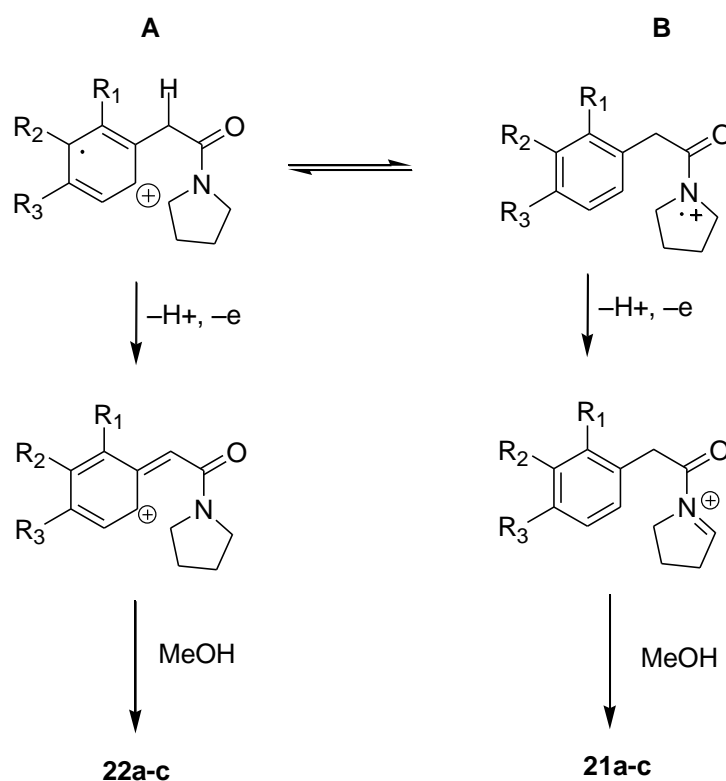


Schéma 29

2.4 Cyanation anodique des amines tertiaires

Même si ces principales voies d'accès aux α -aminonitriles permettent d'obtenir les composés souhaités, aucune n'apparaît assez générale ou simple à mettre en œuvre. Dans ce contexte, l'approche par voie électrochimique constitue une alternative très intéressante. Le mécanisme est similaire à celui proposé pour l'électrométhoxylation de carbamates, mais le potentiel d'oxydation est largement inférieur en raison du caractère facilement oxydable des amines tertiaires. A titre d'exemple, les carbamates s'oxydent à des potentiels proches de +2,0 V/ECS alors que l'ensemble des amines tertiaires s'oxydent à des potentiels compris entre 0,8 V/ECS et 1,1 V/ECS. Il faut cependant ajouter que l'oxydation des ions cyanures s'effectue lentement à l'électrode en raison d'une surtension anodique importante. En effet, il est possible de générer le cation iminium **A** à l'anode à partir d'une amine tertiaire convenablement choisie (Schéma 30) par perte séquentielle de deux électrons et d'un proton. L'ion iminium à l'électrode qui peut être piégé selon deux voies :

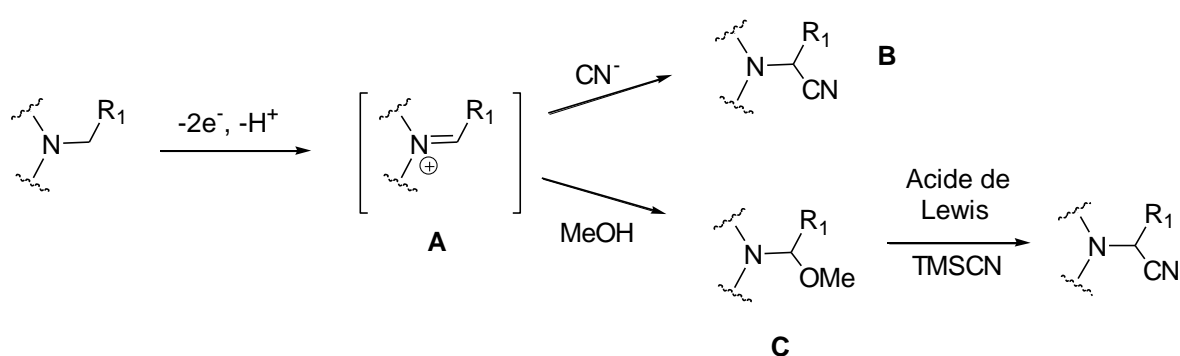


Schéma 30

- Soit selon une voie directe par des ions cyanures pouvant conduire par exemple à la cyanation de dérivés N-alkylés⁴⁶ de l'aniline,⁴⁷ de pipéridines et pyrrolidines,⁴⁸ d'imidazoles ou de pyrroles et d'indoles.⁴⁹

⁴⁶ T. Chiba, Y. Takata, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2973.

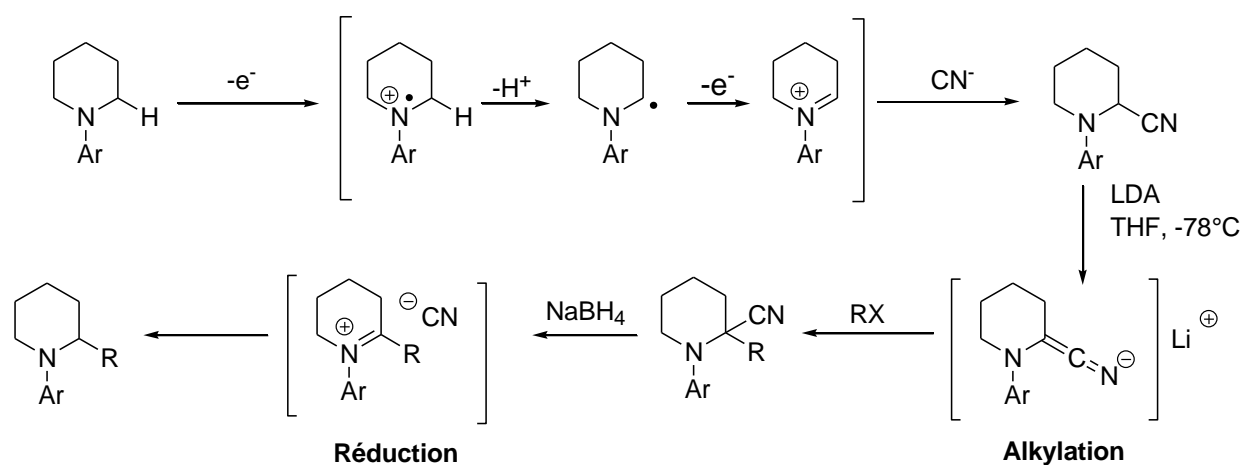
⁴⁷ a) W. Liu, Y. Ma, Y. Yin., Y. Zhao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **79**, 577. b) S. Andreades, E. W. Zahnow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4181.

⁴⁸ K. Yoshida, H. Kitabayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3693.

⁴⁹ K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *11*, 2116.

• Soit selon une voie indirecte, dans le cas d'amines porteuses de groupements *N*-carbamates, qui consiste à stabiliser intermédiairement les ions acyliminiums par addition de méthanol.⁵⁰

Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire concernant l'oxydation anodique d'amines cycliques aromatiques telles que les tétrahydroquinoléines, les benzazépines et les *N*-phénylpipéridines, ont permis de montrer qu'il était possible d'activer par voie électrochimique la position α de nombreux hétérocycles azotés. Contrairement à ce qu'il était admis dans la littérature,⁵¹ ces réactions ont pu être réalisées de manière régio- et diastéréosélectives, en plaçant préférentiellement le groupement nitrile en position axiale. Par la suite, ces travaux ont permis l'accès à différents alcaloïdes, par utilisation d'une séquence alkylation-réduction à partir de ces α -aminonitriles formés électrochimiquement.⁵² C'est donc d'après ce type d'approche que nous avons souhaité réaliser la synthèse diastéréosélective de différents alcaloïdes à structure tétrahydroisoquinoléine.



⁵⁰ a) T. Shono, Y. Matsumara, K. Tsubata *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2411. b) T. Shono, Y. Matsumara, K. Tsubata, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2590.

⁵¹ H. U. Reissig *Electrochemistry in Selective Synthesis*, Organic Synthesis Highlights 1, VCH **1991**, 199.

⁵² a) N. Girard; L. Pouchain; J.-P. Hurvois; C. Moinet; *Synlett*, **2006**, 1679. b) R. Malassene; L. Toupet; J.-P. Hurvois; C. Moinet. *Synlett*, **2002**, 895. c) E. Le Gall; R. Malassene; L. Toupet; J.-P. Hurvois; C. Moinet. *Synlett*, **1999**, 1383. d) E. Le Gall; J.-P. Hurvois; T. Renaud; C. Moinet; A. Tallec; P. Uriac; S. Sinbandhit; L. Toupet. *Liebigs Ann/Recueil* **1997**, 2089. e) S. Shahane; F. Louafi; J. Moreau; J.-P. Hurvois; J.-L. Renaud; P. van de Weghe; T. Roisnel. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4622. f) N. Girard; J.-P. Hurvois; C. Moinet; L. Toupet; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2269. g) T. Renaud; J.-P. Hurvois, P. Uriac. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 987.

3 Synthèse de la (±)-carnégine, de la (±)-norlaudanosine et de la (±)-coclaurine.

3.1 Rappels bibliographiques

Les tétrahydroisoquinoléines sont une classe importante de composés hétérocycliques dont les propriétés biologiques diverses ont conduit à leur utilisation dans différents domaines de la chimie thérapeutique.⁵³ Des études récentes ont montré que ces composés étaient des ligands des récepteurs orexine/hypocrétine^{53a}, de canaux potassiques^{53b}, des récepteurs muscariniques^{53c} et dopaminergiques^{53d}. Depuis ces dernières années de nombreuses stratégies de synthèse permettant l'accès à ces molécules ont été étudiées et décrites dans la littérature. Par souci de concision nous présentons les différentes approches pour la synthèse de trois molécules cibles que sont : la (±)-salsolidine, la (±)-norlaudanosine et la (±)-coclaurine.

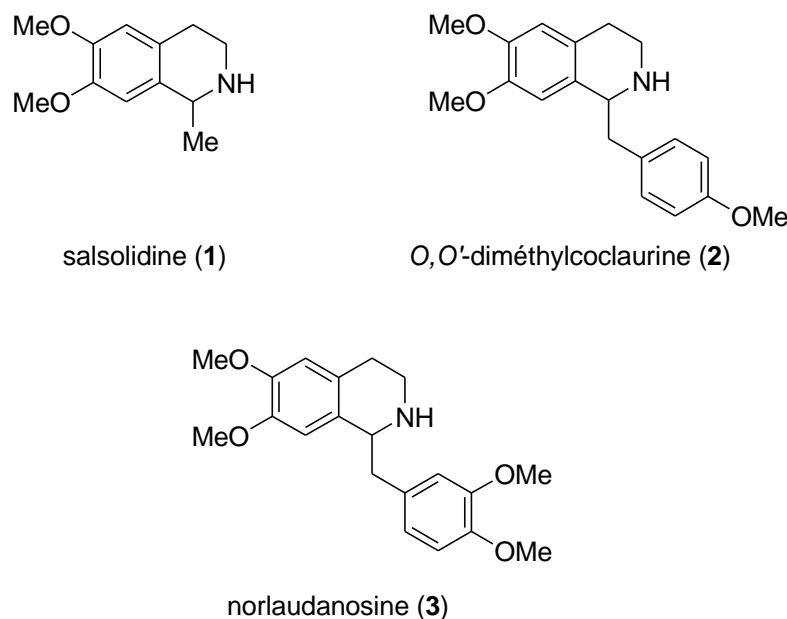


Figure 3

⁵³ a) C. Boss, C. Brisbare-Roch, F. Jenck, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 897. b) A. Graulich, J. Scuvée-Moreau, L. Alleva, C. Lamy, O. Waroux, V. Seutin, J.-F. Liégeois, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7208. c) R. Naito, Y. Yonetoku, Y. Okamoto, A. Toyoshima, K. Ikeda, M. Takeuchi, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6597. d) N. Cabedo, I. Andreu, M. C. Ramirez de Arellano, A. Chagraoui, A. Serrano, A. Bermejo, P. Protais, D. Cortes, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794.

3.1.1 Synthèse de la (±)-salsolidine et de la (±)-carnéguine

En 1937, Proskurnina et Orékhev isolent de *Salsola richteri*,⁵⁴ l'énantiomère lévogyre de la salsolidine qui possède une configuration absolue *S*. Depuis cette date, la salsolidine a constitué une cible pour valider de nouvelles voies de synthèses réalisées soit en série racémique, soit en série optiquement pure. L'ensemble de ces synthèses a fait l'objet d'une revue publiée en 2004 par Kaufman.⁵⁵ En 1972, une équipe Russe⁵⁶ décrit la synthèse de la *rac*-salsolidine **1** à partir d'un sel de pyrylium (Schéma 32). Cette synthèse est effectuée en 3 étapes à partir du sel 6,7-diméthoxy-1-méthyl-2-benzopyrylium **3** et de la benzylamine. Le sel de N-benzyl isoquinolium **4**, formé par condensation avec la benzylamine, est isolé sous forme de perchlorate puis est réduit en présence de NaBH₄ pour conduire à la *N*-benzylsalsolidine **5** qui est débenzylé pour conduire à la (±)-salsolidine **1**.

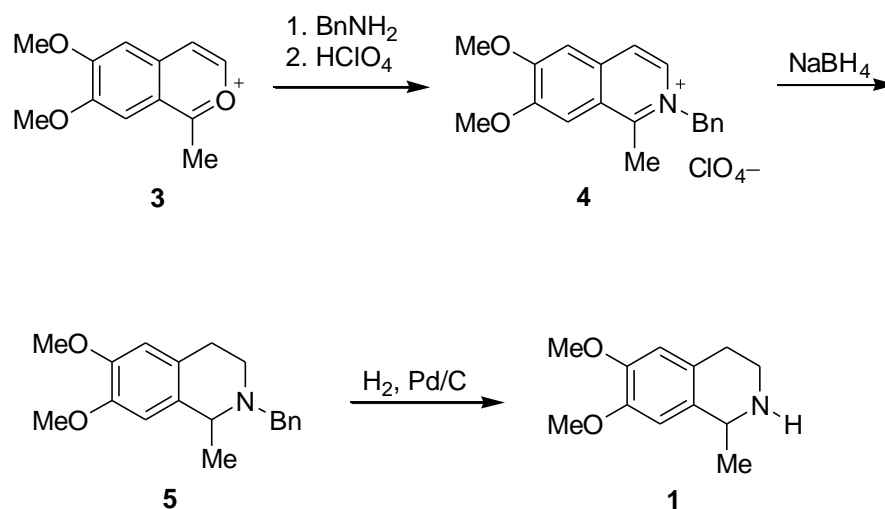


Schéma 32

Padwa et ses collaborateurs⁵⁷ ont synthétisé la (±)-salsolidine (**1**) par une voie d'accès originale mettant en jeu la thioisomünchnone **7** obtenue par condensation du thioamide **6** avec le chlorure de bromoacétyle. Le composé **7** se cyclise spontanément pour conduire au *N,S*-acétal **8** qui subit une réaction de désulfuration à l'aide de Nickel de Raney pour conduire à l'énamide **9**. Cette énamine est employée comme précurseur clé pour la préparation

⁵⁴ N. Proskurnina, A. Orekhov, *A. Bull. Chim. Soc. Fr.* **1937**, 4, 1265.

⁵⁵ S. T. Kaufman, *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, 15, 1203.

⁵⁶ M. Ferrari, M. Furlanut, I. Maragno, E. Santi-Soncin, E. Toth, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1972**, 200, 40.

⁵⁷ a) S. M. Sheehan, L. S. Beall, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4761; b) A. Padwa, L. S. Beall, T. M. Heidelbaugh, B. Liu, S. M. Sheehan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2684.

racémique de la salsolidine, ainsi que pour la synthèse énantiosélective de la salsolidine par hydrogénation catalytique à l'aide du catalyseur de Noyori.⁵⁸

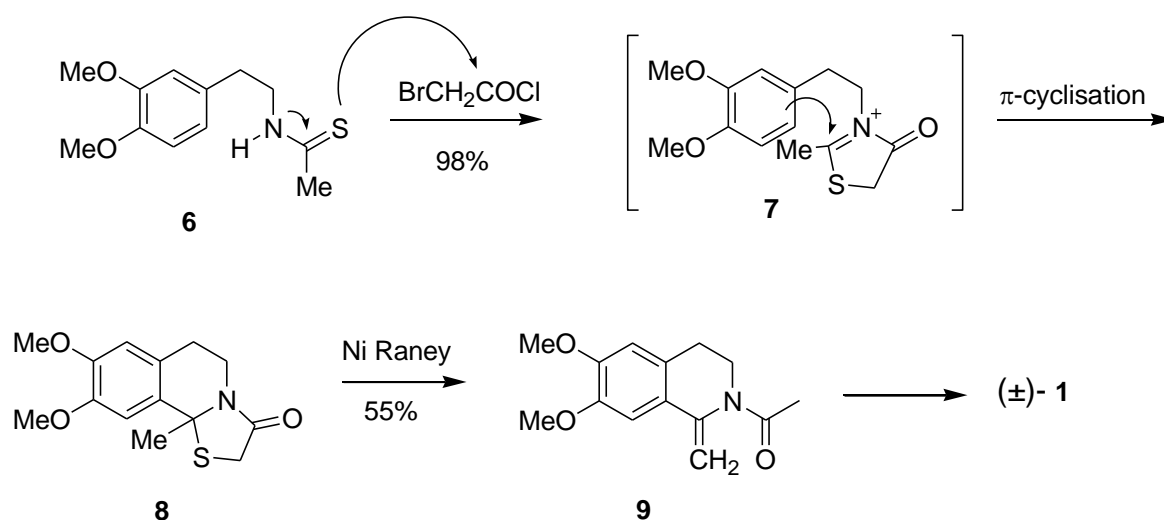
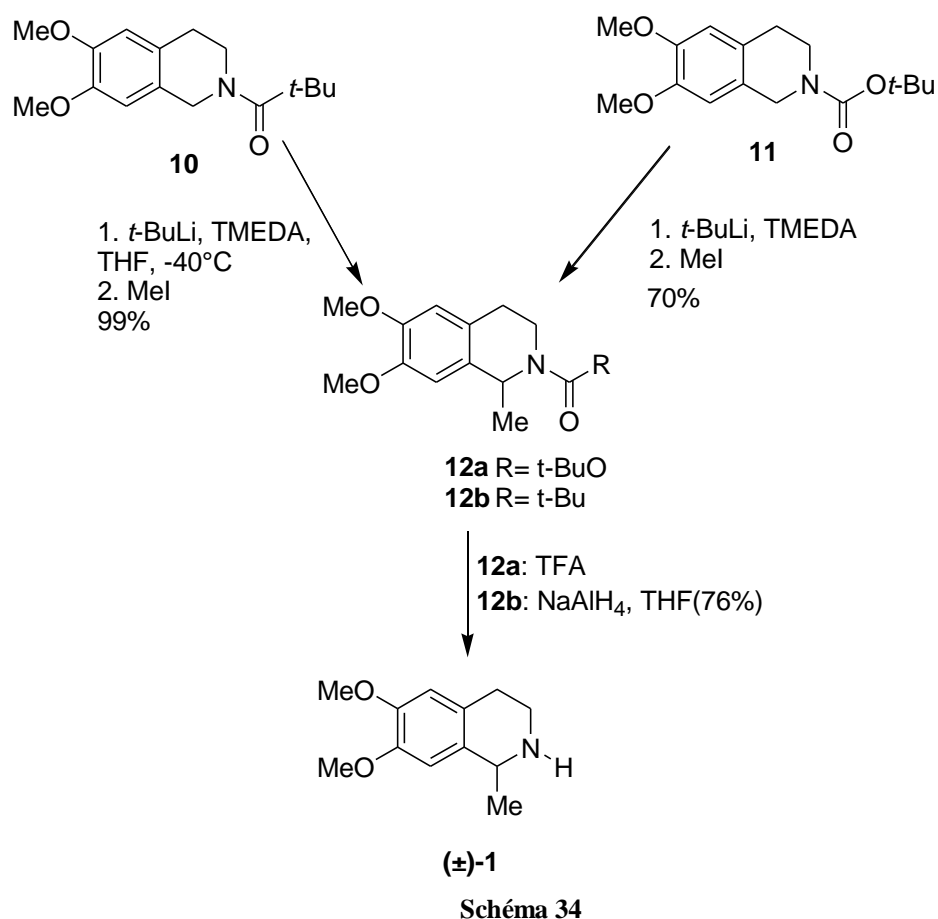


Schéma 33

Les différentes approches suivies par Coppola et Simpkins⁵⁹ reposent sur la capacité à métaller la position C1 de l'isoquinoléine. Dans le cas de la *N*-Boc-tétrahydroisoquinoléine **11**, la lithiation est effectuée avec le *t*-BuLi dans le THF à basse température en présence de TMEDA. L'anion formé est ensuite condensé avec l'iodométhane pour conduire à la *N*-Boc-salsolidine **12** avec un rendement de 70%. La déprotection est effectuée de manière classique par action du TFA pour conduire à la (±)-salsolidine avec un rendement global de 55%. Par analogie, la synthèse racémique de la *N*-pivaloylsalsolidine **12** est obtenue par alkylation du dérivé lithié de la *N*-pivaloyl-6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine **10** avec le MeI. Le groupement protecteur pivaloyl est réduit avec un rendement élevé, après traitement avec l'hydrure d'aluminium et de sodium (Schéma 34)

⁵⁸ M. Kutamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Tayaka, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 297.

⁵⁹ a) G. M. Coppola, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1769; b) A. J. Burton, J. P. Graham, N.S. Simpkins, *Synlett*, **2000**, 1640.



Les études entreprises par Meyers⁶⁰ en 1990 ont porté sur l'alkylation de l' α -amino carbanion formé à partir de la formamidine **13** par action du *n*-BuLi à -100°C dans le THF. Après introduction de l'iodométhane, le dérivé méthylé **14** est obtenu avec un rendement de 72%. La salsolidine est obtenue avec un rendement de 84% après chauffage au reflux d'une solution d'hydrazine (Schéma 35).

⁶⁰ a) M. A. González, A. I. Meyers. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 47; b) A. I. Meyers; S. Hellring; W ten Hoeve. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5115; c) A. I. Meyers. *Aldrichim. Acta* **1985**, 18, 59; d) A. I. Meyers; M Boes; D. A. Dicckman. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 458.

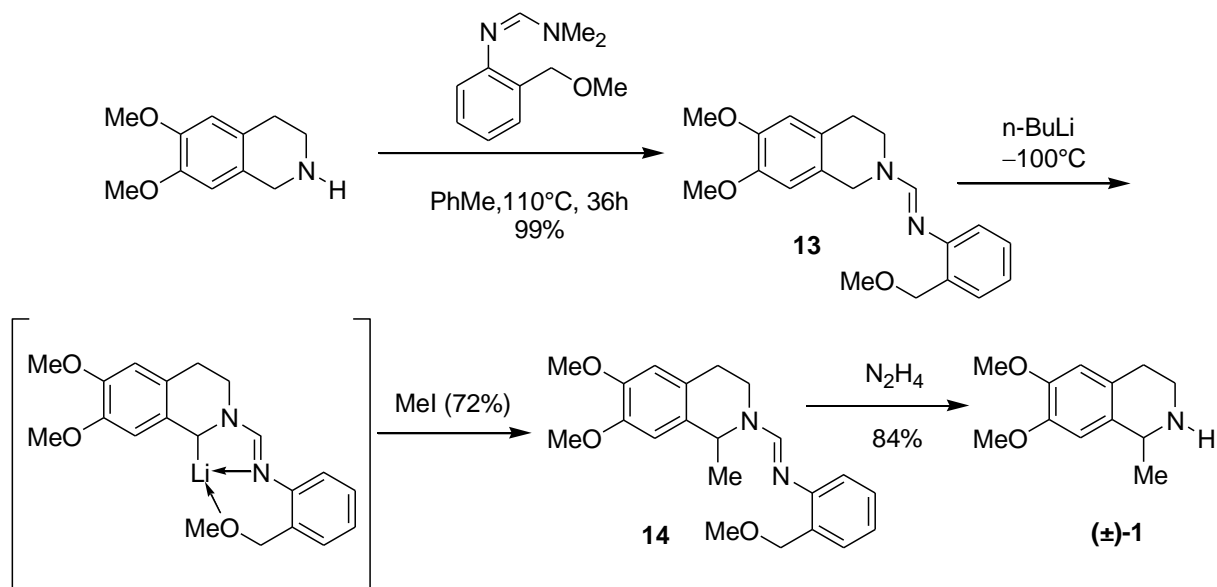


Schéma 35

Bobbitt et coll.⁶¹ ont décrit la préparation de la (±)-salsolidine à partir du véatraldéhyde **15** par addition de bromure de méthylmagnésium sur la base de schiff **16** pour conduire au dérivé acyclique **17** (Schéma 36). Le chlorhydrate de salsolidine est obtenu après cyclisation de Pomerantz-Fristch puis hydrogénolyse de la tétrahydroisoquinoléine **18** en présence de Pd/C.

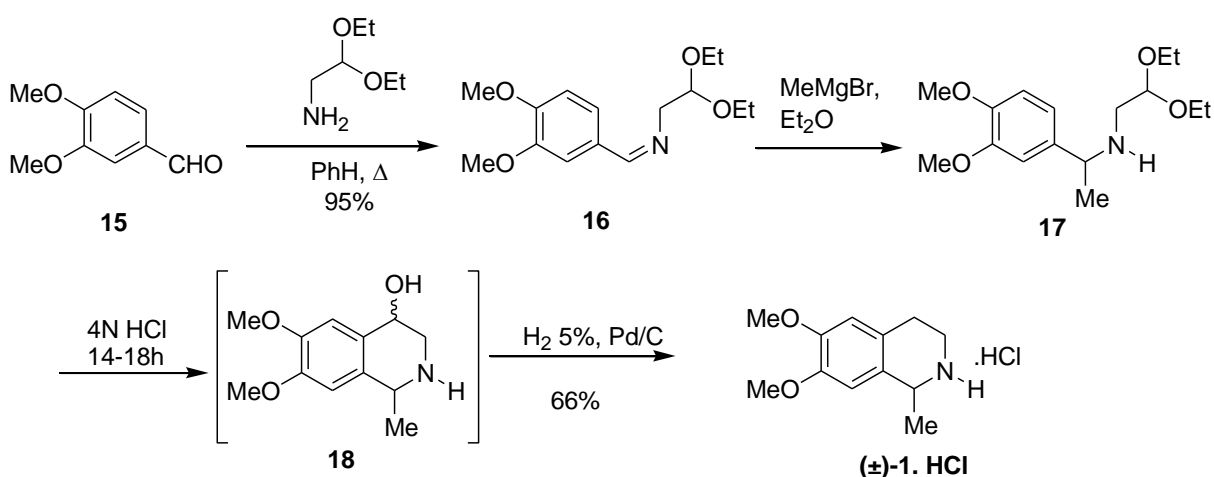
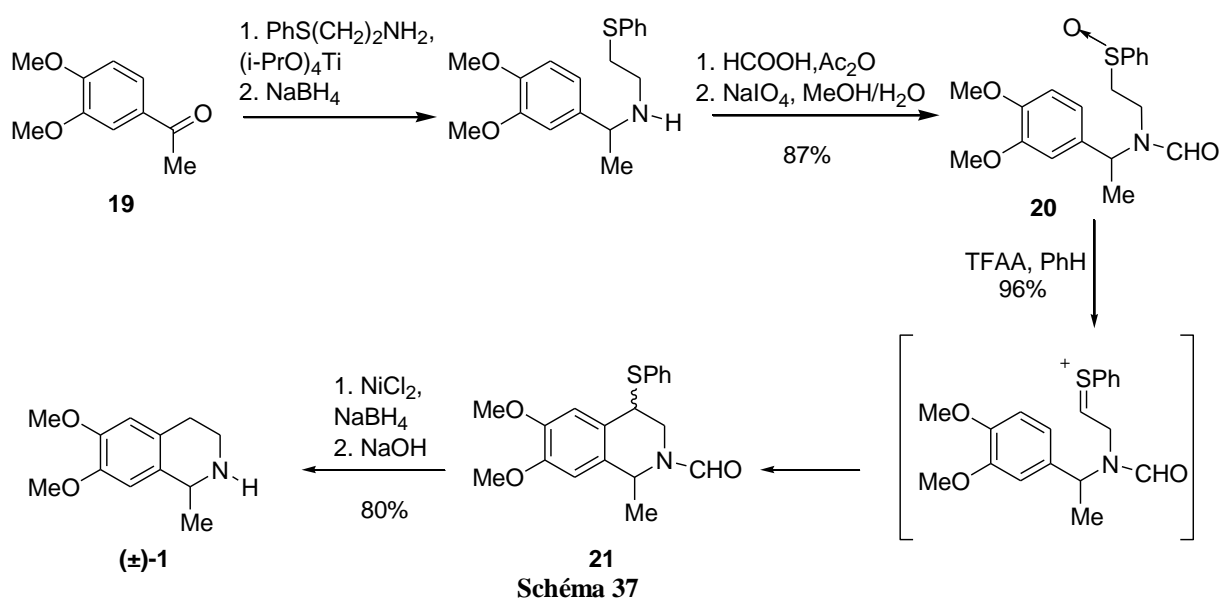


Schéma 36

⁶¹ J. M. Bobbitt, A. S. Steinfeld, K. M. Weisgraber, S. Dutta, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2478.

Le précurseur *N*-acylsulfoxyde **20** est préparé avec un rendement global de 87% en deux étapes qui incluent: une amination réductrice entre la 2-phénylthioéthylamine et la 3,4-diméthoxy acétophénone **19**, puis la formation du sulfoxyde **20** par action de NaIO₄. La cyclisation de type Pomerantz-Fristch est réalisée en milieu acide pour obtenir le produit **21** avec un rendement de 96%. Une désulfuration par le couple NiCl₂/NaBH₄ suivie de la déformylation de l'atome d'azote conduisant à la (±)-salsolidine avec un rendement de 80% (Schéma 37).⁶²



3.1.2 Synthèse de la (±)-norlaudanosine et de la (±)-coclaurine

Les synthèses racémiques des benzylisoquinolines comme la (±)-norlaudanosine et la (±)-*O,O'*-diméthylcoclaurine sont généralement effectuées par réaction de Bischler-Napieralski suivie d'une réduction de la fonction azométhine par NaBH₄.⁶³ L'approche de l'équipe de Doye⁶⁴ a utilisé l'imine intermédiaire **23** qui est préparée en deux étapes par couplage de Sonogashira puis par hydroamination de l'aminoalcyne **22** à 110°C dans le toluène en présence du catalyseur Cp₂TiMe₂. Cette imine est ensuite réduite de manière énantiosélective par le catalyseur de Noyori pour conduire tout d'abord à la (+)-(*S*)-

⁶² T. Shinohara, A. Takeda, J. Toda, N. Terasawa, T. Sano, *Heterocycles*, **1997**, 46, 555.

⁶³ W.-J. Huang, O. V. Singh, C.-H. Chen, S.-S. Lee, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 167.

⁶⁴ D. Mujahidin, Sven Doye. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2689-2693.

norlaudanosine puis à la (-)-(*S*)-xylopinine par construction du pont des berbérines par action du formaldéhyde en milieu acide (Schéma 38).

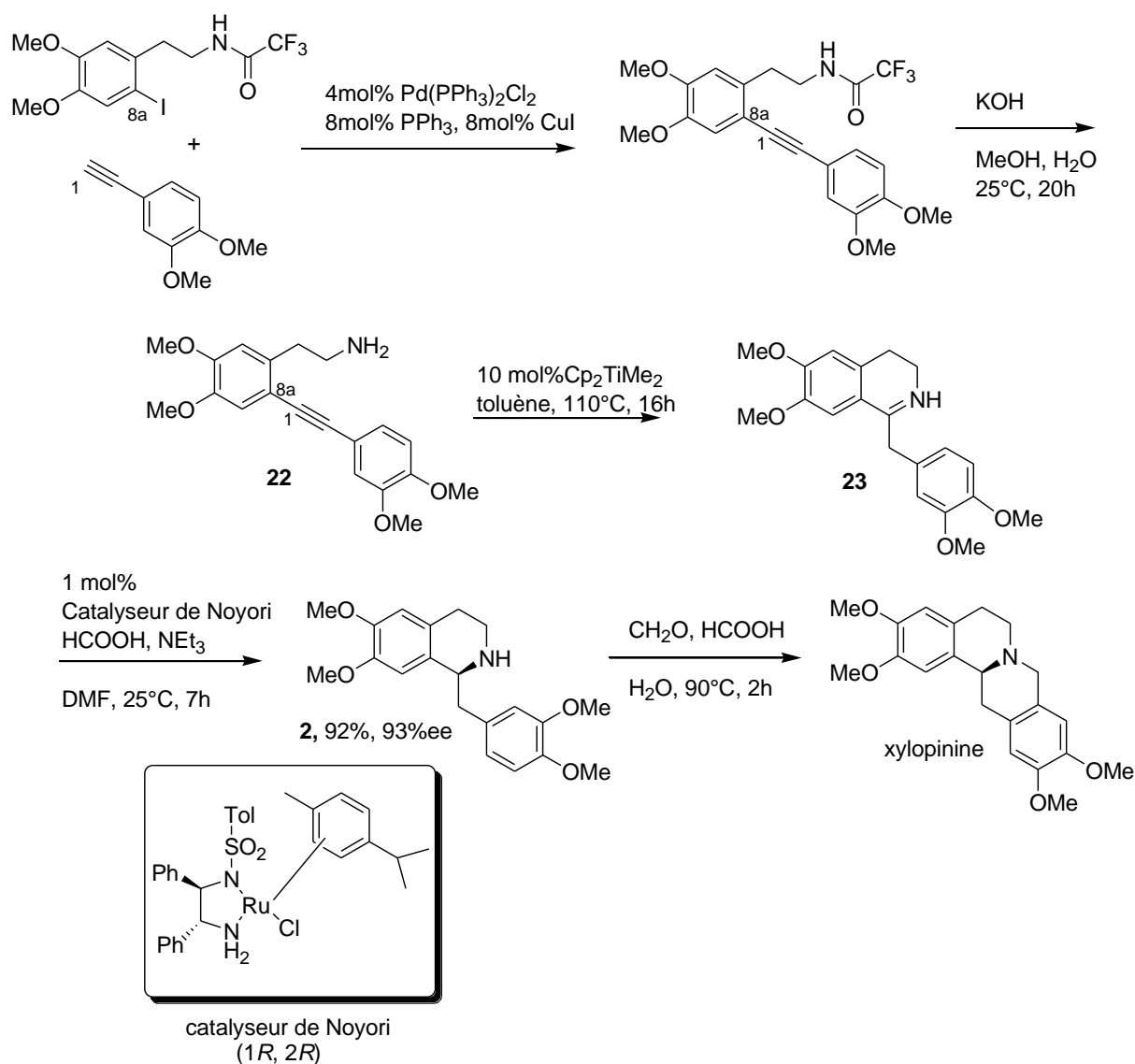


Schéma 38

Dans tous les cas, et de manière assez curieuse, les α-aminonitriles ont été assez peu employés pour la synthèse racémique de nos trois composés cibles. On notera cependant les récents travaux de Opatz⁶⁵ qui a utilisé comme précurseur l'α-aminonitrile **24** pour la préparation de la (*R*)-(+)-*O,O'*-diméthylcoclaurine **2** et la (*S*)-(-)-norlaudanosine **3**. Ainsi, l'alkylation du carbanion formé par action de KHMDS sur l'α-aminonitrile **24** permet d'effectuer la nouvelle liaison C1-Cα. On notera l'instabilité de l'intermédiaire réactionnel

⁶⁵ F. Werner, N. Blank, T. Opatz. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911–3915.

qui élimine spontanément HCN pour conduire à l'imine correspondante qui est réduite par un transfert d'hydrure asymétrique toujours réalisée par la méthode catalytique de Noyori (Schéma 39).

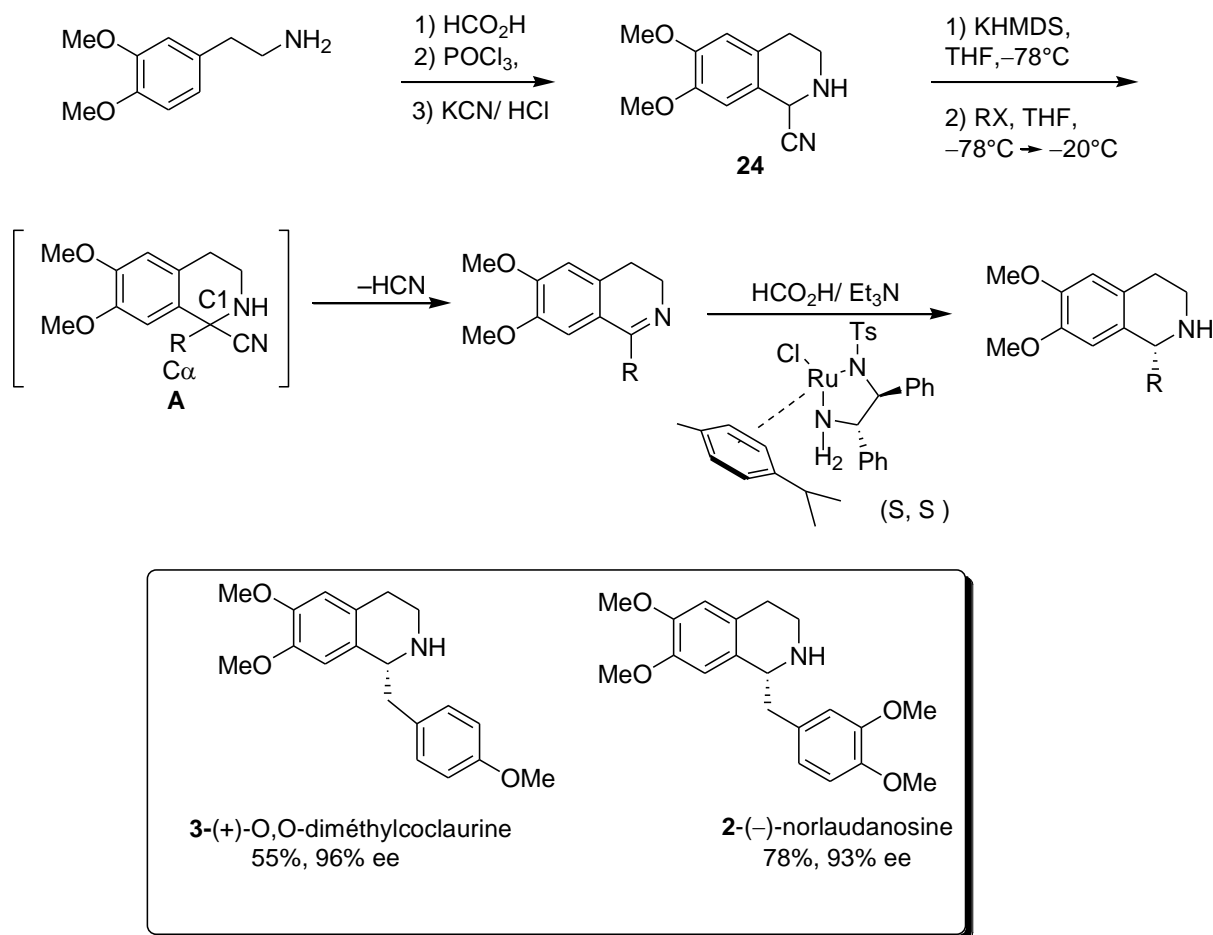


Schéma 39

3.1.3 Approche proposée

Dans la continuité de nos travaux et de ceux réalisés par Opatz⁶⁵, nous avons souhaité réaliser la synthèse directe de l' α -aminonitrile **25** à partir de l'amine tertiaire correspondante **26** (Schéma 40). Cette synthèse revient formellement à substituer un des deux atomes d'hydrogène benzyliques par un groupement nitrile. Pour cela, la méthode retenue sera l'oxydation anodique de l'amine **26** et sera effectuée en série racémique. Le composé **25** sera engagé par la suite dans une séquence de déprotonation-alkylation pour former la nouvelle liaison C1-C α par condensation avec différents agents alkylants. Nous suivrons donc une voie anionique, en inversant la polarité de la fonction aminonitrile. Cette réactivité a été

dénoté d¹ par Seebach,⁶⁶ puisque le carbone C1 est nucléophile et donc *donneur*. Notons qu'il existe la possibilité de le rendre *accepteur* (ou a¹) en formant l'ion iminium suite à l'action d'un acide de Lewis. Par ailleurs, la présence d'un groupement phényléthylamine (PEA) nous servira à mesurer facilement le degré de diastéréosélectivité de chaque réaction.

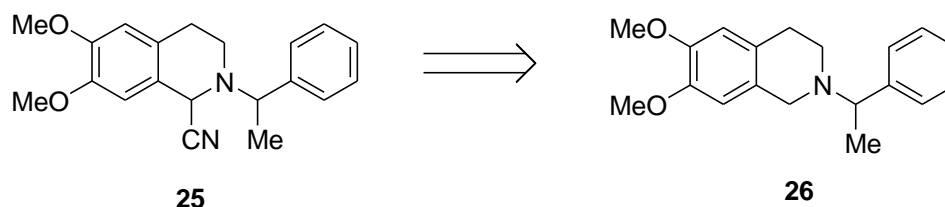


Schéma 40

3.2 Elaboration d'un précurseur commun à structure α -aminonitrile.

3.2.1 Synthèse de l'amine 26

La cyclisation de Pictet-Spengler est l'une des méthodes les plus anciennes et toujours parmi la plus employée pour la synthèse de tétrahydroisoquinoléine.⁶⁷ Cette réaction s'effectue par condensation d'un dérivé de type β -aryléthylamine et d'un composé carbonylé suivie d'une cyclisation électrophile aromatique de l'imine ou de l'iminium formé. La réaction de Pictet-Spengler est effectuée soit dans un solvant protique polaire (MeOH, EtOH, *i*-PrOH...), soit dans des conditions plus acides en présence d'un acide de Brønsted (HCl, HCO₂H, H₂SO₄, CH₃CO₂H, CF₃CO₂H, ...) ⁶⁸ ou de Lewis (LiCl, LiBr, AuCl₃/AgOTf, TiCl₄...) ⁶⁹. Le succès de la cyclisation de Pictet-Spengler dépend essentiellement de la densité

⁶⁶ D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Eng.* **1979**, *18*, 239.

⁶⁷ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030.

⁶⁸ a) G. Hahn and K. Stiel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 2627. b) T. Ohwada, A. Yokoyama, K. Shudo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 611. c) T. Ohwada, M. Uchiyama, T. Taniguchi, T. Tanaka, S. Nakamura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2087. d) S. Aubry; S. Pellet-Rostaing, R. Faure, M. Lemaire. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 139.

⁶⁹ a) A. G. Myers; D. W. Kung; B. Zhong; M. Movassaghi; S. Kwon. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8401; b) A. Ganesan, N. Srinivisan, *Chem. Commun.* **2003**, *6*, 801; c) S. W. Youn. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2521; d) A. G. Myers, D. W. Kung. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828; C. Gremmen; M. J. Wanner; G. -J. Koomen. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8885; e) G; K. Cheung; M. J. Earle; R. A. Fairhurst; H. Heany; K; F. Shuhaibar; S. C. Eyley; F. Ince. *Synlett* **1991**, 721; f) Y. Horiguchi; H. Kodama; M. Nakamura; T. Yoshimura; K. Hanezi; H. Hamada; T. Saitoh; T. Sano. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 253. g) K. Manabe; D. Nobutou; S. Kobayashi. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5154.

électronique du noyau aromatique. On utilise pour cela des noyaux activés par la présence de un ou de plusieurs groupement méthoxy comme dans le cas des noyaux catéchols.

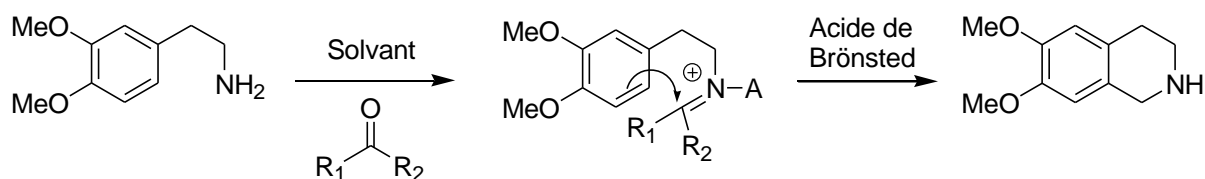


Schéma 41

La 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **27** est obtenue par cyclisation de la 2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthylamine **27** avec le paraformaldehyde dans l'acide formique à température de 50 °C pendant 12 h (Schéma 42). L'ajout de pastilles de soude provoque la précipitation de l'amine **28** qui est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide pour conduire à la tétrahydroisoquinoléine **28** sous la forme d'une poudre beige qui fond à 78 °C et avec un rendement de 94%.

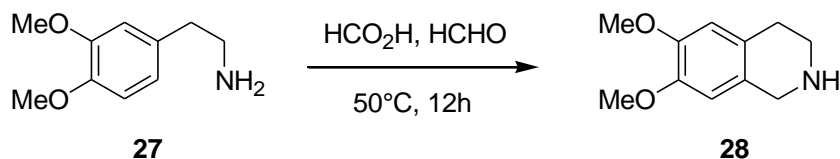


Schéma 42

L'azote est alkylé par la condensation de l'isoquinoléine **28** et de l' α -méthylbromure de benzyle en présence de base de Hünig dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 12 h pour conduire à l'isoquinoléine **26** sous la forme d'un solide blanc qui fond à 94 °C avec un rendement de 84% (Schéma 43).

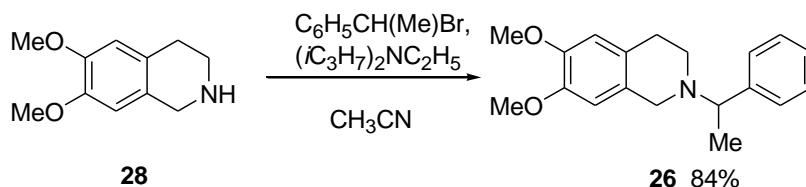


Schéma 43

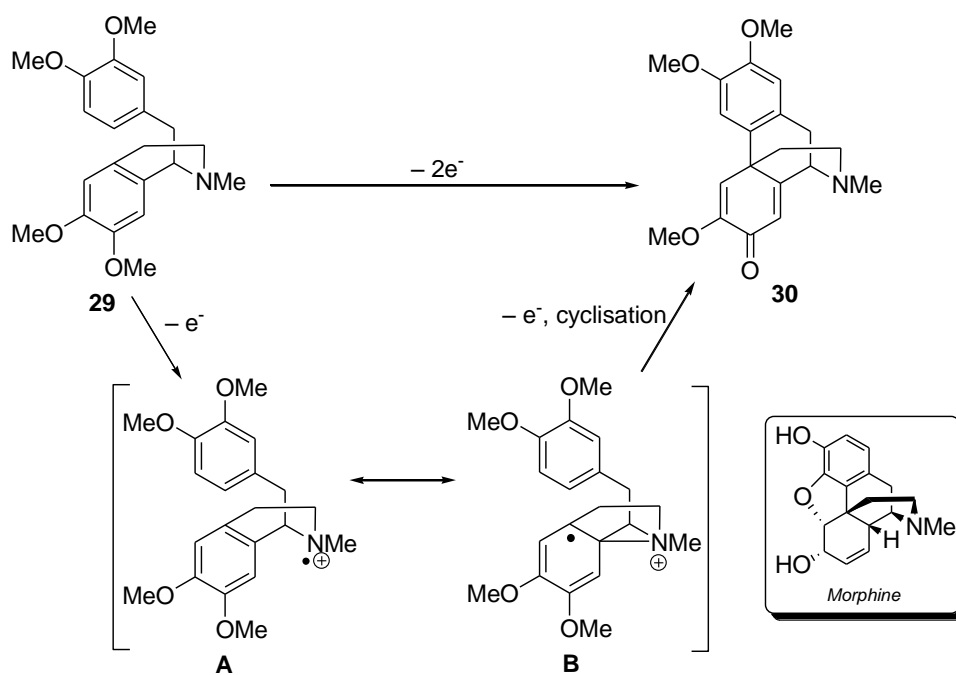
3.2.2 Synthèse de l' α -aminonitrile 25

3.2.2.1 Rappels bibliographiques concernant l'oxydation anodique des 6,7-diméthoxy-isoquinoléines

L'oxydation anodique de 6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine **26** a été étudiée par les groupes de Miller⁷⁰ puis de Bentley⁷¹ entre les années 1970 et 1990. Ces études furent principalement destinées à la synthèse de différents composés de type morphiniques par cyclisation biarylique entre les deux noyaux catéchols. Au cours de travaux préliminaires, Miller a oxydé la laudanosine **29** à courant constant dans l'acétonitrile en présence de Na₂CO₃. Dans ces conditions, la morphinanedione **30** est obtenue avec un rendement d'environ 50% après précipitation dans le milieu d'électrolyse. D'après le mécanisme proposé par Miller (Schéma 44), la formation de la morphinanedione **30** résulte d'un couplage biarylique entre les deux noyaux catéchols. Ce couplage s'effectue probablement au stade de formation du radical cation **B** qui résulte d'un transfert monoélectronique entre le radical cation **A** centré sur l'atome d'azote et le noyau catéchol du noyau isoquinoléine. En d'autres termes, le couplage entre les deux noyaux catéchols provient d'une assistance anchimérique de la fonction amine qui est tout d'abord oxydée à l'anode de platine. Bien que les intermédiaires de synthèse demeurent spéculatifs, le même mécanisme a été proposé par Moeller pour expliquer l'électrométhoxylation de *N*-acyl-pyrroles par l'oxydation indirecte de noyaux catéchols (Schéma 29, Chapitre 2).⁴⁵

⁷⁰ a) L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5941. b) L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. Y. Becker, V. Ramachadran, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2922. c) L. L. Miller, R. F. Stewart *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1580.

⁷¹ T. W. Bentley, S. J. Morris, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5005.



Pour confirmer ce mécanisme, Miller a réalisé par la suite une étude analytique de différents composés modèles permettant de démontrer l'implication de l'atome d'azote dans le processus de couplage. Les voltammogrammes cycliques ont été réalisés dans l'acétonitrile sur une électrode de platine, en présence de perchlorate de lithium. Les valeurs des potentiels d'oxydation sont regroupées dans le tableau 2 et sont exprimés par rapport au système de référence Ag/AgI.

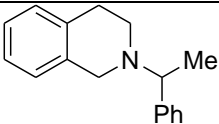
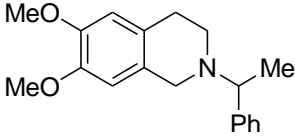
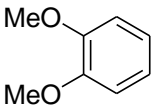
Entrée	Composé		Ep (V/ECS)
1		31	+ 1.25
2		32	+1.25, + 1.85
3		33	+ 1.45
4		34	+ 1.10, + 1.68

Tableau 2

On voit ici que l'isoquinoléine **32** présente deux systèmes d'oxydations irréversibles enregistrées respectivement à +1,25 V et à +1,85 V. Dans les mêmes conditions opératoires, l'isoquinoléine **31** présente un système irréversible à +1,25 V et le diméthylvératrole **33** s'oxyde à +1,45 V. L'ensemble de ces résultats montre que l'atome d'azote s'oxyde à un potentiel moins anodique que le noyau catéchol. De ce fait, le premier pic d'oxydation enregistré dans le cas de l'isoquinoléine **32** correspond à l'oxydation de l'atome d'azote et le second pic est attribué à l'oxydation du noyau catéchol. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure un mécanisme de transfert d'électron entre le radical cation centré sur l'atome d'azote et le noyau catéchol, ni un équilibre redox entre ces deux formes.

3.2.2.2 Etude analytique par voltampérométrie cyclique.

L'étude analytique a pour but de déterminer les potentiels d'oxydation respectifs de l'atome d'azote et du noyau catéchol dans nos conditions opératoires dans le but de confirmer les études de Miller. L'étude analytique est réalisée à l'aide d'une électrode de carbone vitreux dans le méthanol en présence de LiClO₄ (20 g/L) comme électrolyte support avec une vitesse de balayage de 50 mV/s. Les données analytiques sont rassemblées dans le Tableau 3.

Entrée	Composé	Ep (V/ECS) ^[a]	Ep (V/ECS) ^[b]
1		+ 0.95	+ 0.95; + 1.40
2		+ 0.95; + 1.35	+ 0.95; + 1.35
3		+ 1.50	–

Potentiels à partir des voltamogrammes cycliques. [a] C anode, MeOH, 0.2 M LiClO₄. [b] C anode, MeOH, 0.2 M LiClO₄, 2 equiv. de NaCN.

Tableau 3

Les composés modèles utilisés sont dissous dans le milieu d'électrolyse à des concentrations de 5 mmol/L. Les résultats obtenus sont en accords avec les observations de Miller. Par exemple, sur le voltamogramme de la *N*-benzyl-isoquinoléine nous observons un seul système

irréversible à un potentiel $E_p = + 0.95 \text{ V/ ECS}$. Après introduction de 2 équivalents de NaCN, le premier système irréversible reste inchangé, mais on observe l'apparition du second pic à $+ 1.40 \text{ V/ ECS}$ (entrée 1, Tableau 3, Figure 4) correspondant à l'oxydation simultanée des ions cyanures en excès et de l' α -aminonitrile formé.

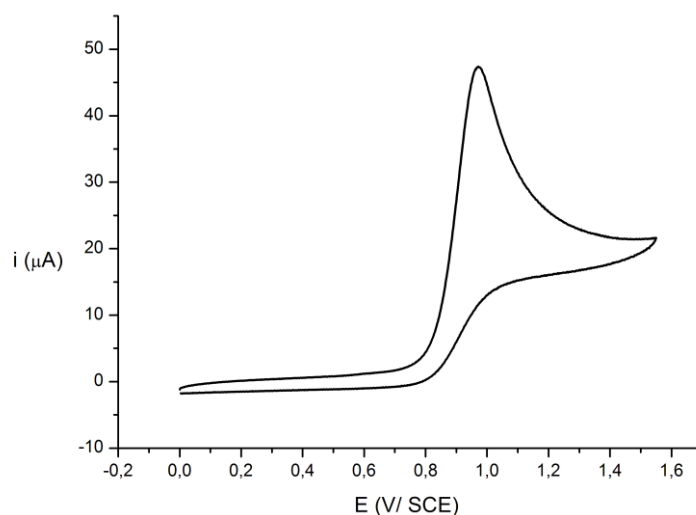


Figure 4.

Le voltammogramme de la *N*-benzyl-6,7-diméthoxy-isoquinoléine (Figure 5) montre deux systèmes irréversible consécutifs à des potentiels $E_{p1} = + 0.95 \text{ V}$ et $E_{p2} = + 1.35 \text{ V}$, attribués à l'oxydation de l'atome d'azote et du noyau catéchol respectivement.

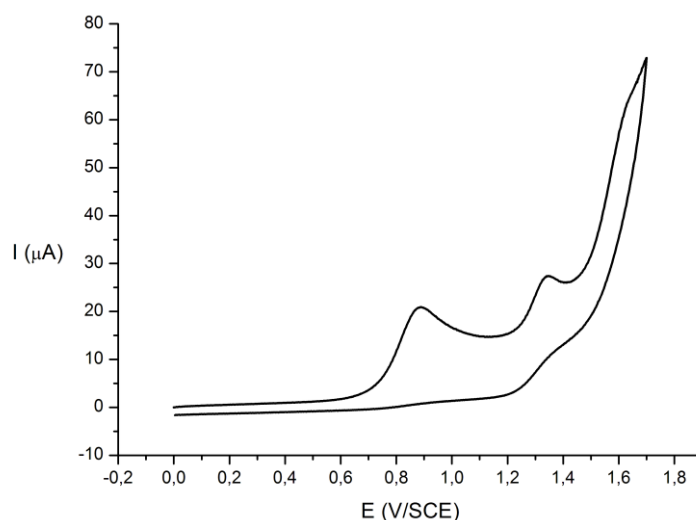


Figure 5.

L'introduction de 2 équivalents de cyanure de sodium dans le milieu d'électrolyse fait croître l'intensité du premier pic d'oxydation qui est toujours enregistré à $E_{p1} = + 0.95$ V. Ce phénomène est probablement dû à une catalyse redox homogène à la surface de l'électrode entre le radical cation et le cyanure de sodium.

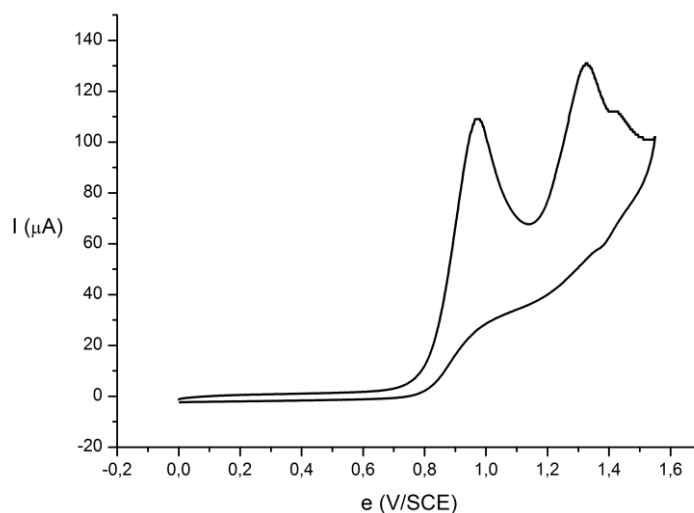


Figure 6.

Dans ces conditions, le noyau catéchol s'oxyde au même potentiel que la fonction α -aminonitrile et les ions cyanures en excès dans le milieu d'électrolyse provoquent l'apparition d'un système d'oxydation à $E_{p2} = + 1.35$ V. Pour confirmer ces résultats une étude analytique du vératrole a été entreprise. Le voltammogramme cyclique enregistré sur une électrode de carbone vitreux montre un seul pic d'oxydation à un potentiel de + 1.50 V (Figure 7). Ces résultats indiquent l'oxydation sélective de l'atome d'azote et qui peut être effectué à un potentiel contrôlé de + 1.0 V/ ECS, sans oxyder le noyau catéchol de notre système hétérocyclique (Figure 6).

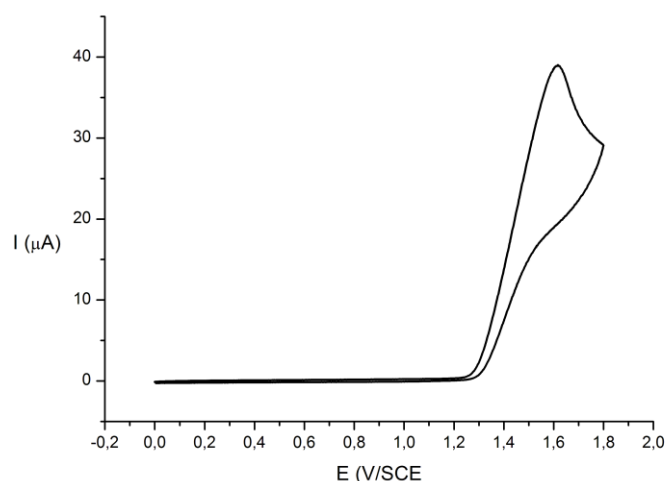


Figure 7.

3.2.2.3 Electrolyse à potentiel contrôlé de la tétrahydroisoquinoléine **26**

Synthèse régiosélective de l' α -aminonitrile **25**

A la suite des études analytiques, nous avons entrepris l'électrolyse à potentiel contrôlé de la tétrahydroisoquinoléine **26** *selon des conditions optimisées* sur lesquelles nous reviendrons dans le paragraphe suivant. Par suite, l'électrolyse de 1 g d'isoquinoléine **26** est réalisée sur une anode de carbone vitreux (diamètre 10 cm) dans une cellule à un seul compartiment en présence de NaCN (2.5 équiv, 1.2 g/L) la cathode est un bâton de graphite plongeant dans la solution d'électrolyse. L'amine est dissoute dans le méthanol et LiClO₄ (10 g/L) est utilisé comme électrolyte support. On notera également que selon le processus théorique, un proton est libéré à l'anode et que deux protons sont consommés à la cathode. Un excès de base étant produit à la cathode, nous avons décidé de tamponner le milieu d'électrolyse par l'ajout d'un équivalent d'acide acétique glacial. Le potentiel d'électrode est fixé sur le pallier de diffusion du substrat (soit généralement à + 1,0 V/ECS) et l'électrolyse est réalisée à température ambiante.

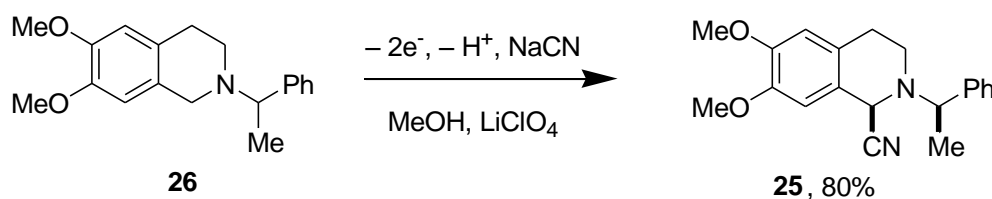


Schéma 45

Après consommation de 2.0 Faradays par mole de substrat soit 650 Coulomb,⁷² on constate après environ 4 h, que le courant d'électrolyse représente moins de 5% de la valeur initiale (entre 100 et 150 mA) et que le voltamogramme enregistré sur la solution d'électrolyse montre la disparition du premier pic anodique à + 0.95 V/ECS. De manière satisfaisante, nous observons que le rendement Faradique est en accord avec le processus électrochimique théorique et est voisin de 100%. Notons qu'au cours de l'électrolyse, nous constatons généralement la précipitation partielle de l' α -aminonitrile **25**. Un volume d'eau est ensuite ajouté au milieu d'électrolyse puis le méthanol est évaporé sous pression réduite. On constate la précipitation progressive d'une poudre blanche, puis la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées pour donner un solide compact qui sera repris dans l'éther diéthylique pour conduire au composé **25** sous la forme d'une poudre blanche (P. F. = 172–174 °C) avec un rendement de 80%. Notons que l' α -aminonitrile **25** ne peut être purifié sur colonne chromatographique en raison de l'instabilité de la fonction α -aminonitrile. Contrairement aux autres composés dont le comportement avait été étudié au laboratoire, on remarque la présence d'un équilibre permanent entre la fonction aminonitrile et le cation iminium correspondant. Le spectre RMN ¹H du composé **25** a tout d'abord été enregistré dans le CDCl₃. On remarque curieusement la présence de 2 diastéréoisomères selon un rapport de 42/58. Par exemple, les deux singulets qui sont attribués à H-1 et H-1', sont enregistrés à $\delta = 4,41$ et $5,10$ ppm. Malgré la présence probable de deux diastéréoisomères en solution, nous avons obtenu des monocristaux par cristallisation lente dans l'éthanol. Curieusement le rendement de la cristallisation est de 80% ce qui n'est pas en accord avec un mélange 42/58 de diastéréoisomère. L'étude des cristaux par diffraction des rayons X confirme la présence d'un seul diastéréoisomère de configuration relative (*R**, *R**).

⁷² Une chute importante du rendement faradique (jusqu'à 50%) peut être observée en cas de catalyse redox selon : $\text{Substrat}^{++} + \text{CN}^- \rightarrow \text{Substrat} + \text{CN}^{\bullet}$. Pour plus de détails voir : (a) L. Papouchado, R. N. Adams, S. W. Feldberg, *J. Anal. Chem.* **1969**, 21, 408. (b) S. Michel, E. Legall, J.-P. Hurvois, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, L. Toupet, *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 259.

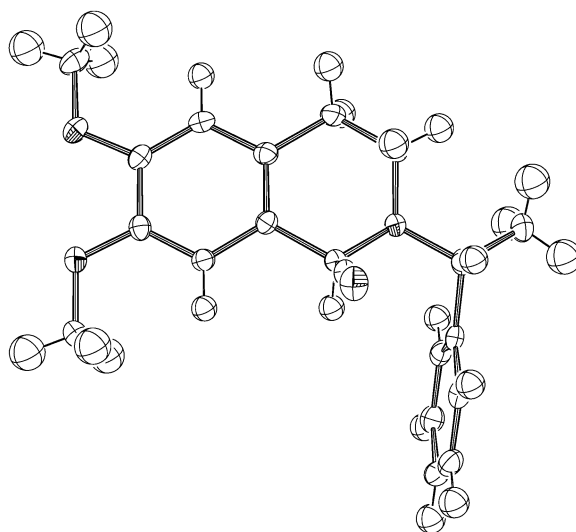


Figure 8 : Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (R^*,R^*)-25

Etude de la régiosélectivité de la réaction de cyanation anodique

Le problème de la régiosélectivité de la réaction de cyanation anodique avait été soulevé par Chiba⁷³ lors de son étude préliminaire consacrée à l'électrocyanation de diverses amines tertiaires. Il observait en effet dans la plupart des cas un mélange cyané sur la chaîne latérale et sur le cycle quelle que soit la taille de ce dernier. Cette observation est probablement la raison pour laquelle cette réaction a reçu une faible audience auprès des chimistes organiciens pendant plus de 20 ans. Lorsque nous avons repris ces travaux, nous avons remarqué, sous certaines conditions de substrat, la formation d'un seul régioisomère cyané en position cyclique et non pas sur la chaîne latérale.⁵² Nous avons pu expliquer ce phénomène par la présence d'une réaction de rétro-Strecker à laquelle sont très sensibles tous les aminonitriles quaternaires (Schéma 46). De cette manière certaines réactions de cyanation anodique s'effectuent avec une régiosélectivité apparente.⁷⁴

⁷³ T.Chiba, Y. Takata, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 18, 2973-2977.

⁷⁴ La réaction de Strecker est effectuée par ajout à 0 °C d'une solution de NaCN sur un mélange de chlorhydrate de l'amine et de l'aldéhyde. Lorsque l' α -aminonitrile ainsi obtenu est chauffé à 45 °C pendant 15 minutes dans une solution méthanolique contenant un excès d'ions cyanure (4 à 6 équivalents), on observe sa décomposition (réaction de rétro-Strecker) en amine et en cyanhydrine.

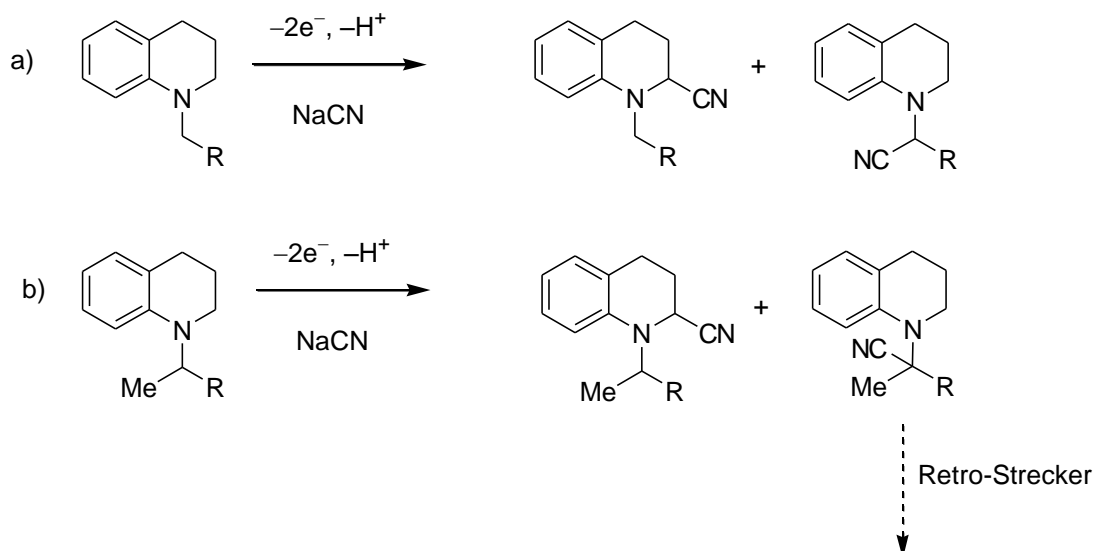


Schéma 46

En effet, la proportion de ces régioisomères dépend du nombre de protons chimiquement non équivalents situés en position α de l'atome d'azote.⁷⁵ L'oxydation de la tétrahydroisoquinoléine **26** peut donc en théorie donner naissance aux 3 aminonitriles régioisomères **A**, **B** et **C** dont la répartition est fonction de l'acidité relative des protons H-1, H-1' et H-3 au stade de formation du radical cation.

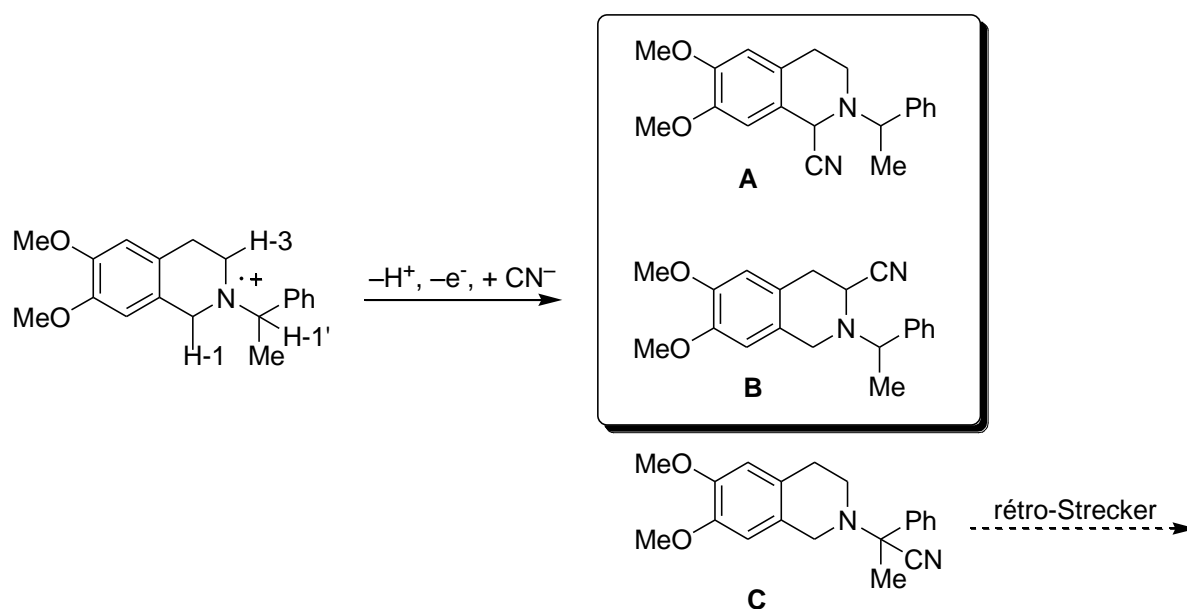


Schéma 47

⁷⁵ a) N. L. Weinberg, E. A. Brown. *J. Org. Chem.*, **1966**, 4058–4061. b) E. Stekhan dans *Organic Electrochemistry 3rd Edition*, (Eds.: H. Lund, M. M. Baiser), Dekker, New York, **1991**, 583.

La présence de produits secondaires, non identifiés dans un premier temps, nous a conduit à examiner la réaction de cyanation anodique plus en détail. En effet, lors d'une électrolyse réalisée avec une concentration en ions cyanures voisine de 15g/L, le brut réactionnel a montré la présence d'un doublet caractéristique à $\delta = 4.25$ ppm possédant une constante de couplage 2J égale à 14,2 Hz. Ce signal caractéristique ne pouvant provenir que de l'un de deux protons benzyliques du composé régioisomère **35**, nous avons cherché à l'isoler et à déterminer sa structure.

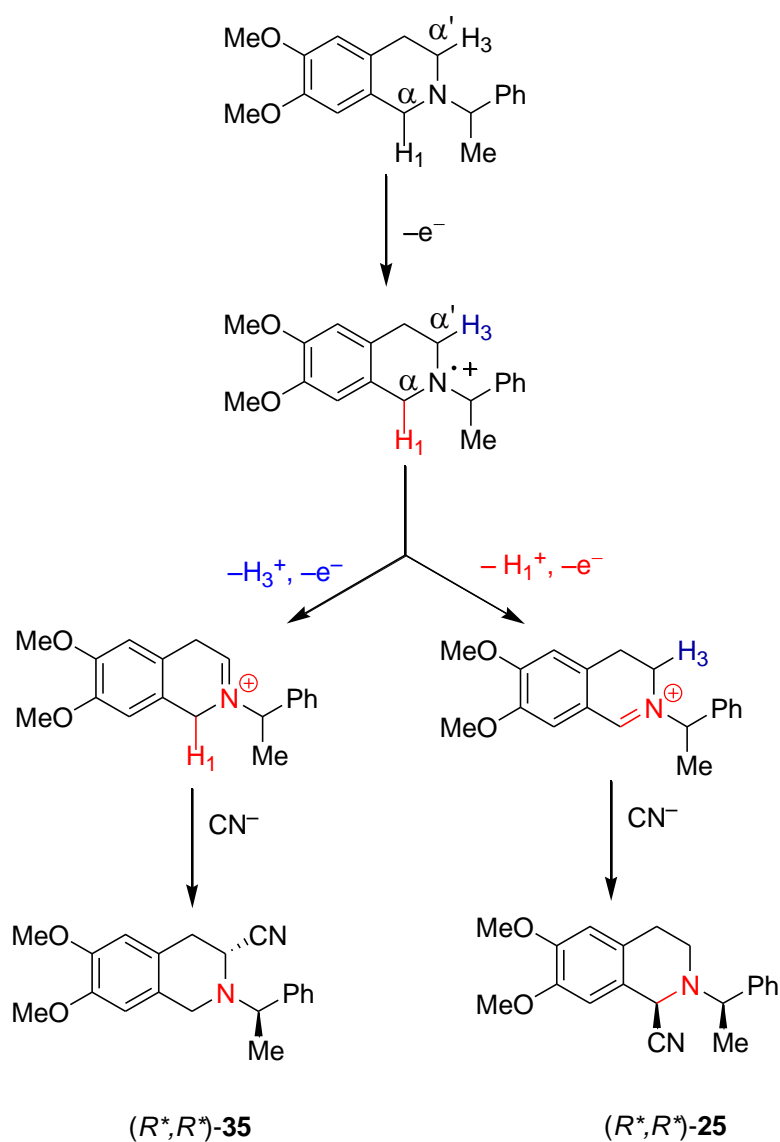


Schéma 48

Synthèse du régioisomère **35**

La synthèse du régioisomère **35** est réalisée selon la même stratégie de synthèse de l' α -aminonitrile **31** mais en utilisant un excès d'ions cyanures au cours de l'électrolyse (15g/L) et en l'absence d'acide acétique. Le potentiel de travail est ajusté à +1.0 V/ECS et après consommation de 2.1 F/mole, l'électrolyse est arrêté. L'eau est ajoutée à la solution d'électrolyse puis, le méthanol est évaporé sous pression réduite à +50 °C. La phase aqueuse résultante est extraite par le dichlorométhane puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit résultant est repris dans le méthanol pendant 12 h pour conduire aux α -aminonitriles **35** et **25** avec un rendement de 85% sous la forme d'une poudre blanche, la proportion des régioisomères est effectuée par RMN ¹H et indique un mélange 65/35 de régioisomères. A ce stade, les deux composés ne sont séparables ni par chromatographie ni par cristallisation fractionnée. Fortuitement, nous nous sommes aperçus que l' α -aminonitrile **35** pouvait être obtenu par décyation réductrice chimiosélective (Schéma 49).

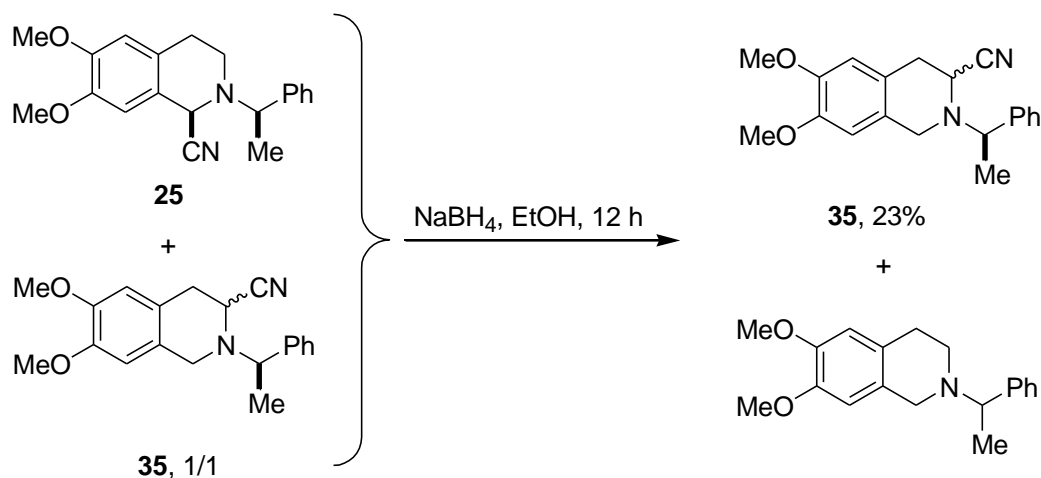


Schéma 49 : Décyation chimiosélective de l' α -aminonitrile **25**.

Ainsi, les α -aminonitriles **25** et **35** sont dissous dans de l'éthanol, puis on ajoute à cette solution 4 équivalents de NaBH₄. La suspension résultante est agitée à 0 °C pendant 12 h puis la réaction est arrêtée par ajout d'une solution d'ammoniaque à 15%. Après traitement, et reprise à l'éther diéthylique, l' α -aminonitrile **35** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en proportion 1/1 comme le montre la présence de deux doublets (²J = 6.5 Hz) à δ = 1,48 et 1,52 ppm attribués aux deux groupements méthyles diastéréoisomères. Cette

observation est confirmée par la présence de 4 singulets caractéristiques à $\delta = 6,51$; $6,57$; $6,59$ et $6,64$ ppm; attribués aux protons H-5 et H-8 du noyau catéchol.

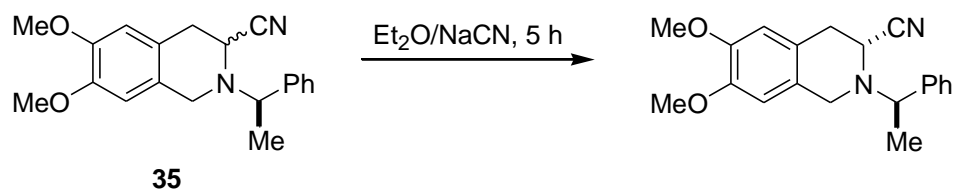
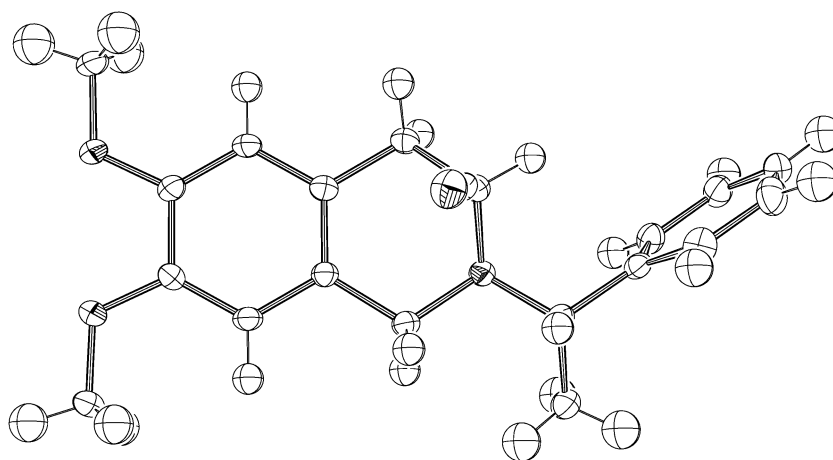


Schéma 50

Le mélange est ensuite épimérisé au niveau du carbone C-3 par chauffage à reflux pendant 5 h dans de l'éther diéthylique en présence d'un excès de NaCN (Schéma 50). L'eau est ajoutée à la solution et la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, concentrée sous pression réduite pour donner l' α -aminonitrile **35** sous la forme d'une poudre blanche (P. F. = 158 °C) avec un rendement de 23% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La cristallisation lente (24 h) de cette poudre dans l'éthanol a permis l'obtention de monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons X a montré que notre adduit possédait une configuration relative R^*,R^* (Figure 9).

L'obtention des deux composés régioisomères **35** et **25** par oxydation anodique de la tétrahydroisoquinoléine **26** appelle quelques remarques. Lorsque l'électrolyse est effectuée à des concentrations en NaCN comprises entre 3 et 5 g/L, nous pouvons considérer que la déprotonation du radical cation est sous contrôle thermodynamique pour conduire à l'iminium $N=C1$. A l'inverse, et lorsque la concentration en ions cyanures (ou en base électrogénérée) excède les valeurs précédentes, nous constatons la formation croissante du régioisomère **35** qui résulte d'une déprotonation cinétique du radical cation pour conduire à l'iminium $N=C3$.

Figure 9. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (R^*,R^*)-**35**

3.2.2.4 Etude de l'épimérisation de l' α -aminonitrile **25**

La structure de l' α -aminonitrile **25** observée sur le diagramme ORTEP montre une seule configuration à l'état solide. Cette observation est contraire aux observations spectrales effectuées en RMN ^1H réalisées dans le chloroforme deutéré qui ont montré la présence de 2 diastéréoisomères selon un rapport 42/58. Plusieurs observations indépendantes comme l'aspect macroscopique des cristaux ou une analyse rapide de la maille cristalline nous ont conduit à penser qu'une épimérisation du centre d'asymétrie en C1 était possible et pouvait se produire dans un solvant dissociant ($\epsilon = 4,81$) comme le chloroforme deutéré. Effectivement, lorsque le spectre du même échantillon est réalisé dans un solvant peu dissociant comme le benzène deutéré ($\epsilon = 2,28$), nous observons la présence d'un seul diastéréoisomère. L'épimérisation du carbone C1 s'effectue alors lentement comme le montre l'apparition progressive d'un nouveau singulet à $\delta = 5,02$ ppm attribué au proton H-1 de l'adduit R^*,S^* -**25**. On observe une épimérisation lente dans le benzène et après 24 h à 25°C, on observe la présence d'un mélange des deux diastéréoisomères selon un rapport 45/55. De même, lorsque la poudre obtenue dans le milieu d'électrolyse est analysée dans le benzène deutéré on observe la présence d'un seul diastéréoisomère. Ces observations peuvent être expliqués (Schéma 51) par la présence d'un centre chiral labile en C-1 qui conduit à la formation d'une paire d'ion (**A**) qui est formée plus rapidement dans un milieu dissociant comme le chloroforme que dans le benzène.

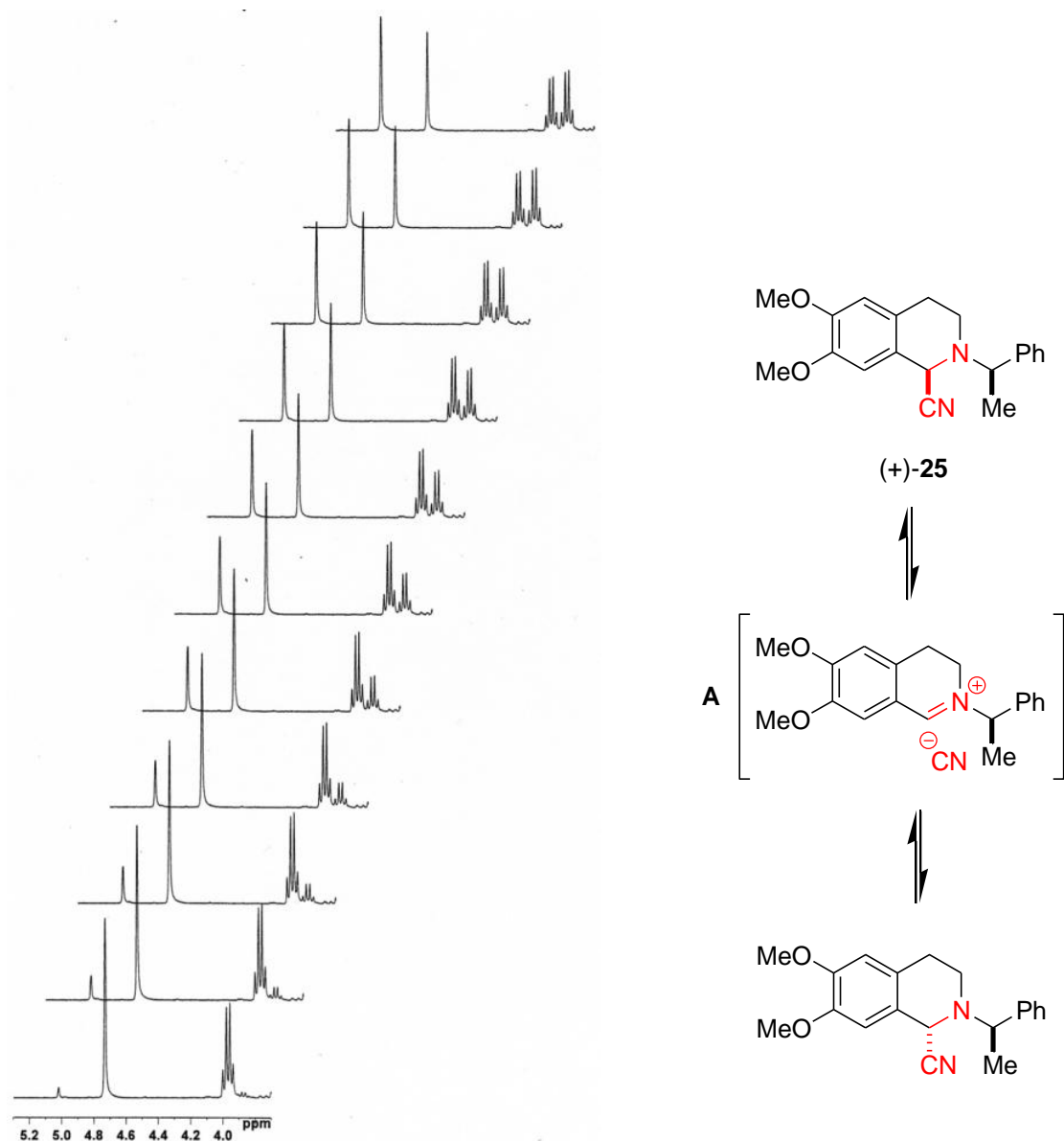


Schéma 51

A l'état solide, l'équilibre se déplace vers l'isomère de configuration relative (R^* , R^*) possédant une moindre solubilité dans la plupart des solvants. Ce phénomène est comparable à la mutarotation du *D*-glucose.⁷⁶

⁷⁶ E. L. Eliel, S. H. Wilen in *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley and Sons: New York, 1994.

3.2.2.5 Conclusion

La cyanation anodique d'une tétrahydroisoquinoléine conduit à la formation régio et stéréosélective à l' α -aminonitrile correspondant. La concentration en ions cyanures doit être convenablement choisie pour éviter la formation des α -aminonitriles régioisomères **25** et **35**. Néanmoins, leur présence montre que l'oxydation ne se produit qu'au niveau de l'atome d'azote à l'exclusion du noyau catéchol. Nous avons également mis en évidence une épimérisation rapide du centre de chiralité C1 dans des milieux dissociants tels que le chloroforme pour conduire à un mélange de diastéréoisomère selon un rapport 1/1. La suite de ce travail sera consacré à l'utilisation de ce synthon pour effectuer la synthèse de trois alcaloïdes cibles que sont : la (\pm)-carnégine, la (\pm)-*nor*-laudanosine et la (\pm)-*O,O'*-diméthylcoclaurine.

3.3 Synthèse de la (\pm)-carnégine

Notre approche sera tout d'abord validée par la synthèse de la (\pm)-salsolidine puis de la (\pm)-carnégine. Cette isoquinoléine fut isolé par Heyl en 1901⁷⁷ et sera synthétisée à partir de l' α -aminonitrile **25** en suivant la séquence d'alkylation-réduction développée au laboratoire (Schéma 52).

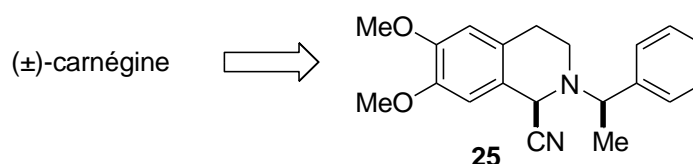


Schéma 52

3.3.1 Alkylation par le iodométhane, formation de l'aminonitrile **36**

L'introduction du groupement méthyle sur le carbone C-1 de la tétrahydroisoquinoléine est réalisée par inversion de la polarité de la fonction α -aminonitrile et condensation de l'anion sur le iodométhane. La réaction de métallation est effectuée par addition à -80 °C de 1,3 équivalent de LDA (préalablement synthétisé par addition de *n*-BuLi 2,5 M sur de la diidopropylamine) sur une suspension agitée de l' α -aminonitrile **25** dans le

⁷⁷ G. Heyl, *Arch. Pharm.* **1901**, 239, 451.

THF.⁷⁸ La solution est réchauffée jusqu'à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h et l'on constate la solubilisation progressive de l' α -aminonitrile métallé ainsi que l'apparition d'une solution limpide de coloration rouge brique.

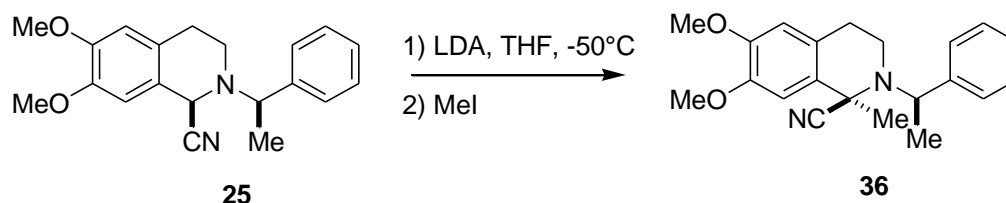


Schéma 53

La solution est refroidie de nouveau à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis 6 équivalents de iodométhane sont introduits à cette température. La solution ainsi obtenue est réchauffée à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur une période de deux heures, puis la réaction est stoppée par addition d'eau contenant un équivalent d'ions cyanures. Le THF est évaporé à $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique pour conduire à un résidu huileux qui est repris dans de l'éthanol pour conduire à l' α -aminonitrile **36** (67%) sous forme d'une poudre jaune qui fond à $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'analyse par RMN ^1H est effectuée dans le CDCl_3 et montre la présence de deux diastéréoisomères en proportion 85/15. On notera en particulier la présence de deux singulets (3 H) résonnant à $\delta = 1,89$ et $1,92$ ppm que l'on attribue facilement au groupement méthyle introduit sur le système hétérocyclique. La formation du centre quaternaire C1 s'accompagne d'un déblindage caractéristique du proton porté par le carbone C1' et qui résonne désormais sous la forme d'un quadruplet ($J = 6.54$ Hz) à $\delta = 4.61$ ppm. Le spectre de masse n'indique pas la présence de l'ion moléculaire M^+ mais la présence de $[\text{M}-\text{HCN}]^+$ de masse exacte 309,1753 en accord avec la formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Si les analyses spectrales sont en accord avec la formule proposée, elles ne permettent pas de déterminer la configuration relative de l'adduit formé. Une cristallisation lente dans l'éthanol a néanmoins permis l'obtention de ce dernier dont l'analyse par diffraction des rayons X montre sans ambiguïté que notre adduit possède une configuration relative R^*,R^* . On remarquera la présence de deux molécules associées tête-bêche dans l'unité asymétrique.

⁷⁸ De manière surprenante, et à la différence des α -aminonitriles (+)-**25** ou (-)-**25**, l' α -aminonitrile (\pm)-**25** est faiblement soluble dans le THF anhydre lorsque la température est inférieure à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

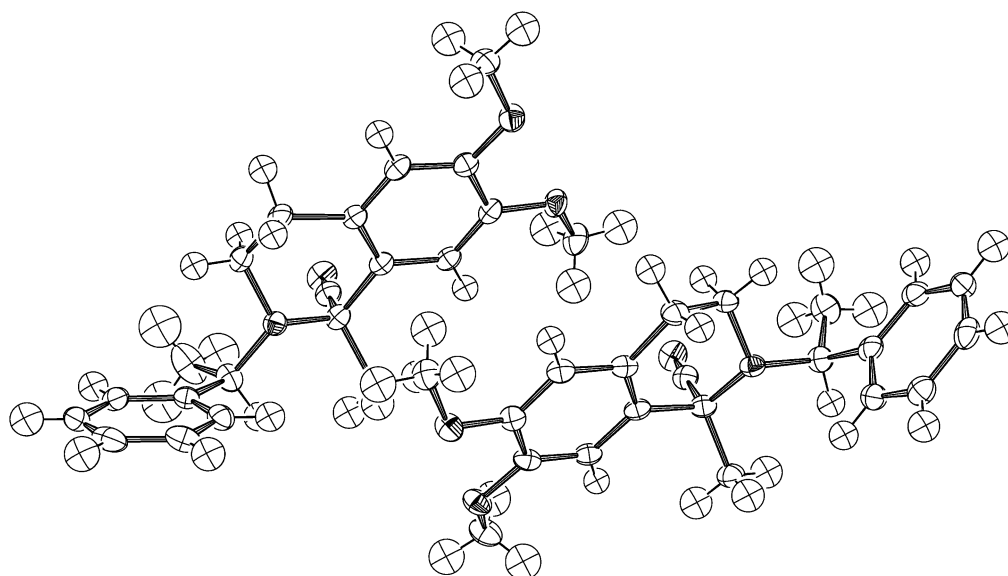


Figure 10 : Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (R^*,R^*)-36

3.3.1.1 Formation de l'iminium 37

Au cours de nos études préliminaires nous avons observé la formation de l'iodure d'iminium **37**. En effet, lorsque la phase aqueuse ne contient pas d'ion cyanure il est possible d'isoler ce sel par extraction au dichlorométhane alors que l' α -aminonitrile correspondant est extrait de la phase aqueuse par de l'éther diéthylique. Les rendements obtenus sont faibles (environ 15%) mais conduisent à l'obtention d'un produit unique sous la forme d'une poudre jaune hygroscopique. La spectrométrie de masse haute résolution (ESI-HRMS) indique la présence d'un cation possédant une masse exacte de 310,1818 uma indiquant la présence d'un cation de formule brute $C_{20}H_{24}NO_2$. La présence d'un ion iodure est vérifiée par un pic à 747 uma correspondant au cluster ($2C^+$, Γ). On observe également un déblindage caractéristique du groupement méthyle en C1 qui résonne sous la forme d'un singulet à $\delta = 3.30$ ppm. La présence de l'iminium **37** montre que l'addition de l'ion cyanure est un phénomène réversible en raison de la fragilité de la liaison C1-CN notamment lorsque l' α -aminonitrile est de structure quaternaire. Pour cette raison, la solution d'alkylation sera traitée avec une solution aqueuse contenant 1 équivalent de NaCN, avant évaporation du THF.

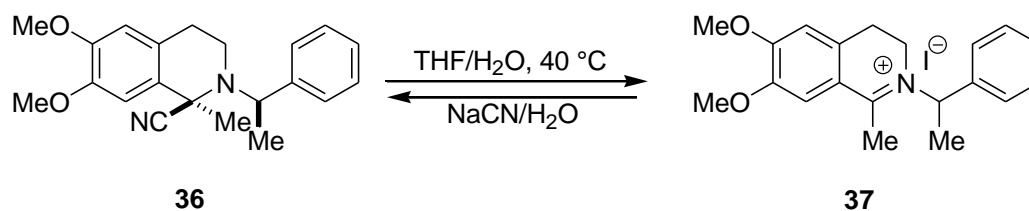


Schéma 54

3.3.1.2 Formation de la quinolinone 38

En examinant avec attention les produits issus de l'alkylation de l' α -aminonitrile **25**, nous avons constaté la formation de la quinolinone **38**. Ce composé, a tout d'abord été obtenu à l'état de traces (entre 5 et 10%), puis en plus grandes quantités en suivant le protocole opératoire suivant. Après déprotonation, la solution contenant l' α -aminonitrile métallé est amenée lentement à température ambiante pendant 3 h, puis on procède à l'ouverture du tube de Schlenck. La solution est ensuite agitée à l'air ambiant pendant 1 h avant ajout d'un excès d'eau. Après extraction, le brut réactionnel est réduit par addition de 4 équivalents de NaBH_4 pour conduire à un mélange de l'amine **26** (50%) et de la quinolinone **38** que l'on obtient sous la forme d'un solide blanc (P. F. = 128 °C) avec un rendement de 33% après purification sur colonne de gel de silice.

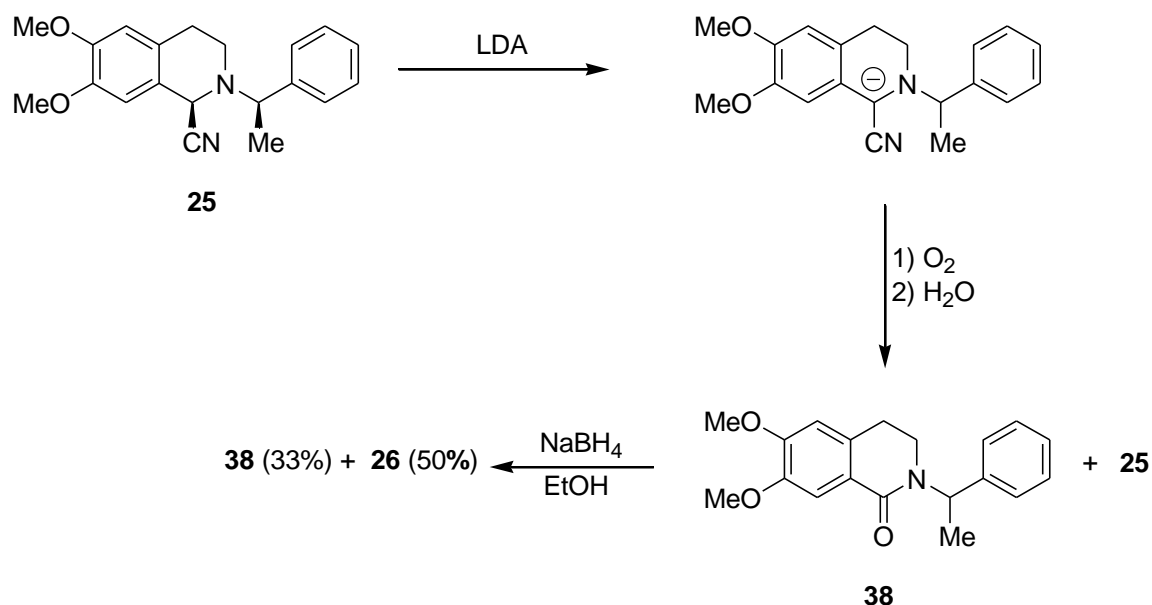


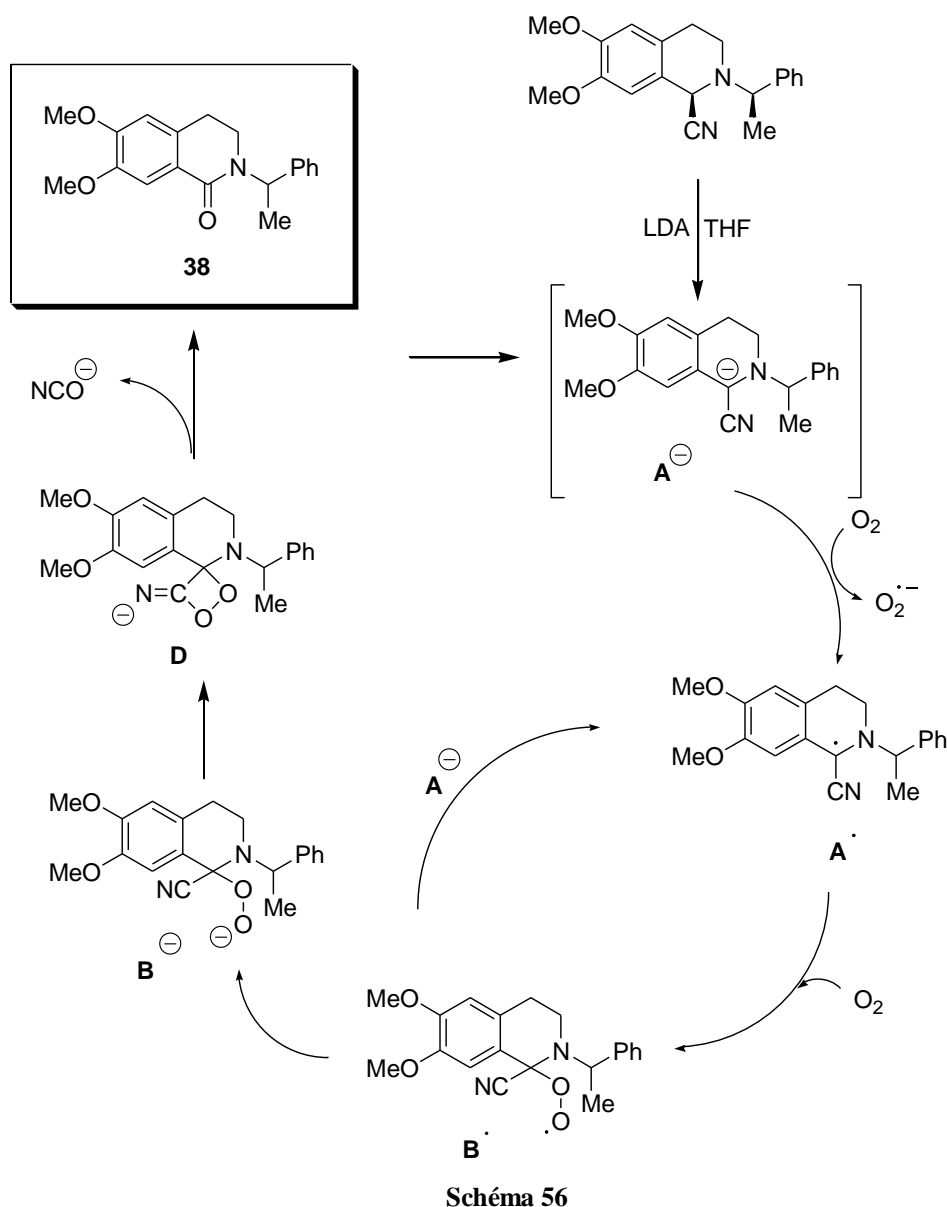
Schéma 55

L'analyse par RMN ^1H montre la présence de deux singulets à $\delta = 6,59$ et $7,37$ ppm, que l'on attribue respectivement aux protons H-5 et H-8. Le spectre RMN ^{13}C montre la présence d'un carbone quaternaire caractéristique à $\delta = 164,26$ ppm que l'on attribue au carbone de la fonction C=O. Ces conclusions sont supportées par la présence d'un ion moléculaire de masse exacte 296,1291 correspondant à l'ion moléculaire $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$.

La formation de la quinolinone **38** ne peut s'expliquer que par l'oxydation de l'anion A^- par l'oxygène moléculaire. Cette oxydation peut de surcroît s'effectuer selon le cycle catalytique présenté sur le schéma 56. Ceci explique la présence de la quinolinone même en présence de traces d'oxygène et lorsque la réaction est effectuée sous atmosphère inerte. L'interconversion d'un α -aminonitrile en groupement carbonylé avait été observée par Husson⁷⁹ et par Hametner⁸⁰ lors de la déprotonation d' α -aminonitriles et se déroule comme suit. La première étape est constituée par l'oxydation de l'anion A^- par l'oxygène moléculaire pour former d'une part le radical neutre (A^\bullet) et l'ion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$). Le radical A^\bullet additionne une seconde molécule l'oxygène pour produire le radical peroxy (B^\bullet) qui par réaction avec A^- redonne A^\bullet puis l'anion B^- . Ce dernier se cyclise en oxétane D qui se réarrange pour produire un ion isocyanate et la quinolinone **38**.

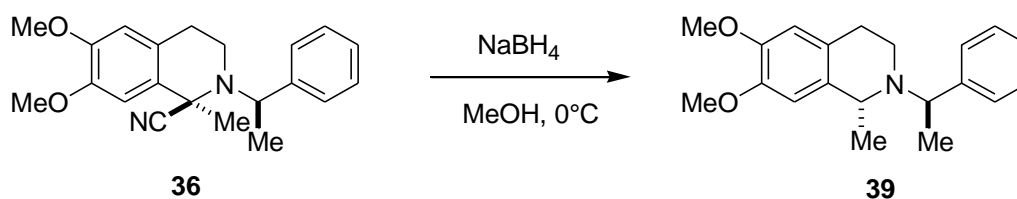
⁷⁹ D. S. Grierson, M. Urrea, H.-P. Husson, *Heterocycles*, **1985**, 23, 2493.

⁸⁰ C. Hametner, M. Hemetsberger, M. Treu, K. Mereiter, U. Jordis, J. Frohlich, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 404.



3.3.2 Décyanation réductrice de l'aminonitrile 36

L'étape suivante consiste en la décyanation réductrice de l' α -aminonitrile **36**. L' α -aminonitrile **36** est dissous ou mis en suspension dans de l'éthanol puis la solution est refroidie à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. On ajoute par portions 4 équivalents de borohydrure de sodium en poudre, puis la solution est agitée à cette température pendant 12 h (Schéma 57).



Après évaporation de l'éthanol, le produit est repris avec une solution d'ammoniaque à 10%, extrait par de l'éther diéthylique puis purifié par chromatographie sur colonne gel de silice pour conduire à l'amine **39** qui est obtenue sous la forme d'une poudre blanche (P. F. = 70 °C) avec un rendement de 76%. La stéréochimie du carbone C1 est fixée à ce stade de la synthèse. Comme l'un de nos objectifs est de développer une nouvelle voie de synthèse asymétrique il est donc important de contrôler la configuration relative de la nouvelle liaison C–C. En d'autres termes, la réaction de décyanation réductrice conduit-elle préférentiellement à un ou à deux diastéréoisomères ?

Un simple examen du spectre RMN ^1H du composé **39** permet de répondre simplement à cette question. On note en effet la présence d'un seul composé, ce qui est la preuve directe que l'étape de décyanation réductrice s'effectue de manière stéréospécifique. On remarque en effet en RMN ^1H la présence de deux doublets ($J = 6,5$ Hz) à $\delta = 1,31$ et $1,38$ ppm. Le spectre RMN ^{13}C montre la présence de 18 signaux indépendants. Notons qu'à ce stade il n'est pas possible de déterminer la configuration relative de notre composé qui a été déterminé par analogie avec le composé **42a** (*vide infra*).

3.3.3 Synthèse de la (\pm)-salsolidine

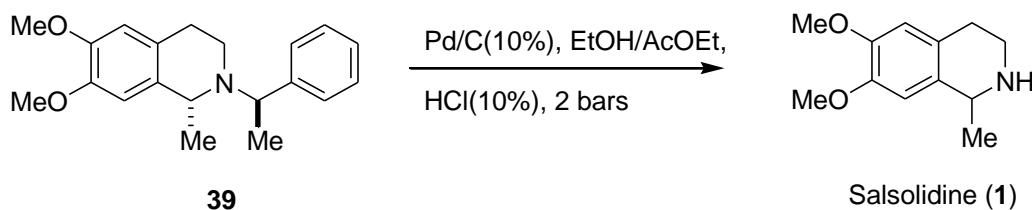


Schéma 58

La déprotection de l'atome d'azote est effectuée par hydrogénolyse du composé **39** dissous dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle en présence d'une solution d'HCl à 10% et de palladium sur charbon actif à 10%. Le mélange est agité sous une pression d'hydrogène de 2 bars. Après filtration sur célite, les solvants sont évaporés et la pâte résultante est reprise par une solution de NaOH à 20%. Après extraction et purification sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 9:1) la (\pm)-salsolidine (**1**) est obtenue sous la forme d'une huile incolore avec 85% de rendement.

3.3.4 Synthèse de la (±)-Carnéguine

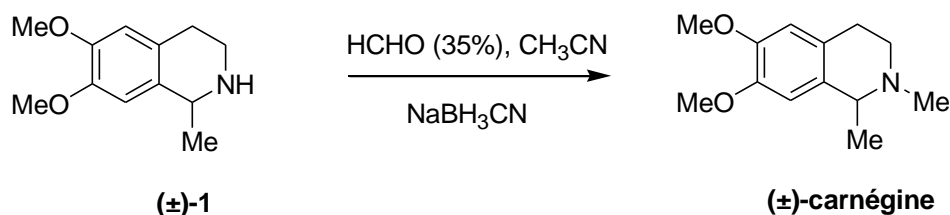


Schéma 59

La *N*-méthylation de la (±)-salsolidine **1** est réalisée dans l'acétonitrile à température ambiante selon les conditions de Eschweiler–Clarke en présence d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 35% et de 1,6 équivalents de cyanoborohydrure de sodium, après 90 min d'agitation la (±)-carnéguine est isolé sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 74% après purification sur une colonne chromatographique de gel de silice.

3.4 Synthèse de la (±)-norlaudanosine et de la (±)-O,O'-diméthylcoclaurine

3.4.1 Synthèse des bromures d'alkyles 40a-b

Les bromures d'alkyles **40a-b** sont préparés à partir des alcools correspondants par action de 1,0 équivalent de tribromure de phosphore dans le dichlorométhane à 0 °C (Schéma 60). Le mode opératoire décrit dans la littérature n'ayant pas donné satisfaction, nous avons été amenés à le modifier.⁸¹ En effet, ces bromures d'alkyles sont sensibles aux conditions opératoires et nous avons observé une dégradation importante dès que la température dépassait environ 40 °C.

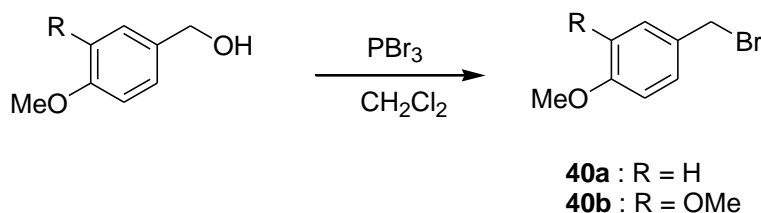


Schéma 60

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

La réaction de bromation s'effectue dans le dichlorométhane par addition à 0 °C de 1,0 équivalent de PBr₃ (en solution 1,0 M dans le dichlorométhane) suivi de 4 h d'agitation sous argon à température ambiante. L'excès de PBr₃ est détruit par un ajout de l'éthanol, puis la solution est neutralisée par addition de carbonate de sodium en poudre. La solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite à 0 °C. Le brut réactionnel est filtré rapidement sur colonne de gel de silice (EP/E : 1 :1) pour conduire aux bromures de benzyle **40a** et **40b** avec des rendements respectifs de 76% et de 81%.

3.4.2 Synthèse des α -aminonitriles **41a-b**

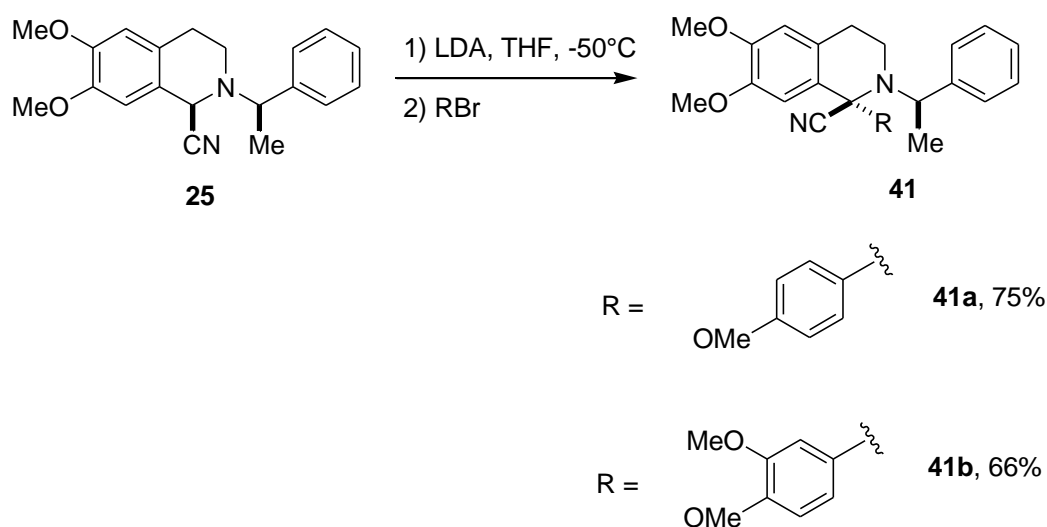


Schéma 61

Après déprotonation de l' α -aminonitrile **25** par 1,4 équivalents de LDA, on procède à l'addition d'une solution du bromure d'alkyle **40a** dans le THF (Schéma 61). La solution est réchauffée à 0 °C et est agitée à cette température pendant 30 min. La réaction est arrêtée par addition d'eau contenant 1 équivalent de NaCN. Après traitement le brut réactionnel est repris à l'éthanol pour conduire à l' α -aminonitrile **41a** sous la forme d'une poudre cristalline jaune (P. F = 121 °C) qui est obtenue avec un rendement de 75% et un excès diastéréoisomérique de 76%. Une seconde recristallisation à chaud dans l'éthanol conduit à l'obtention de monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons-X montre que l'adduit majoritaire possède une configuration relative (R^*,R^*).

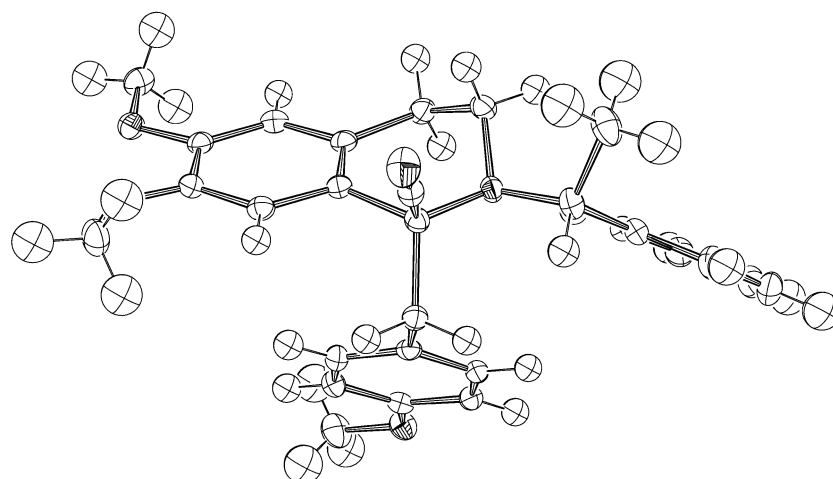


Figure 11 : Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile **41a**

L' α -aminonitrile **41b** est synthétisé en suivant le même protocole opératoire et est obtenu sous la forme de cristaux jaunes avec un rendement de 66%. Une recristallisation lente de ces cristaux dans l'éthanol conduit à l'obtention de monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons-X montre également une configuration relative (R^* , R^*).

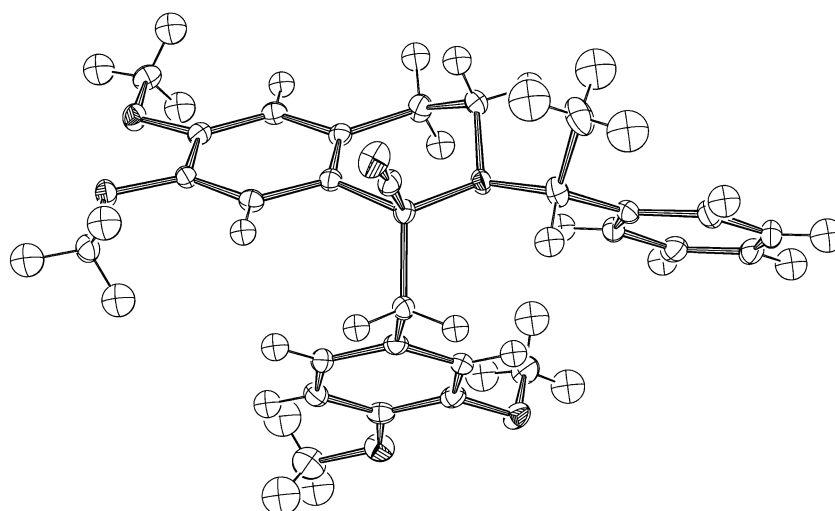


Figure 12 : Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile **41b**

3.4.3 Décyanation réductrice et débenzylation

3.4.3.1 Décyanation réductrice des α -aminonitriles **41a-b**

La décyanation réductrice des α -aminonitriles **41a-b** est effectuée dans l'éthanol en présence d'un excès de borohydrure de sodium pendant une nuit à une température de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 62). Les intermédiaires iminiums sont réduits pour conduire aux amines tertiaires avec des excès diastéréomériques supérieurs à 80%. L'addition de l'ion hydrure s'effectue sur la face Ré de l'iminium **B**, qui existe majoritairement en raison de contrainte allylique **A**^{1,3}.

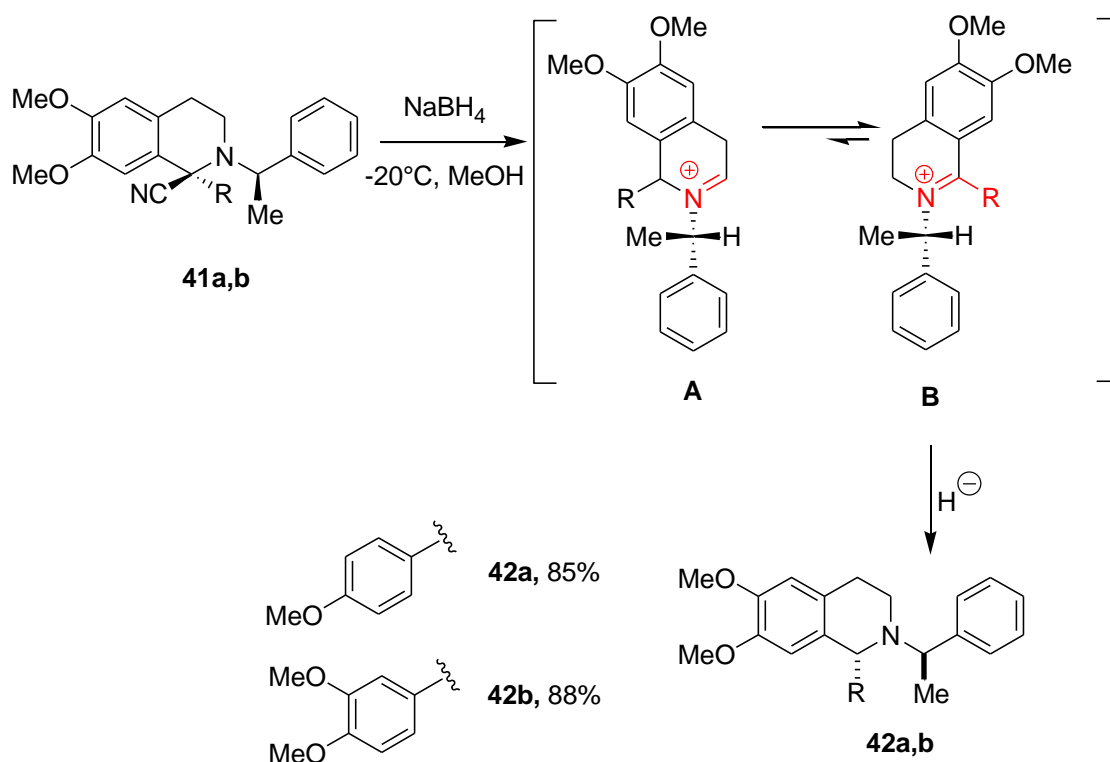


Schéma 62

Comme nous l'avons évoqué lors de la synthèse de la (\pm)-carnéine, la détermination de la configuration relative des amines **42a-b** ne peut s'effectuer par RMN ^1H . Néanmoins, il a été possible d'obtenir des monocristaux de l'amine **42a** par cristallisation lente dans l'éthanol (P. F. = $137\text{ }^{\circ}\text{C}$). L'analyse par diffraction des rayons-X d'un monocristal révèle alors une configuration relative (R^*,R^*).

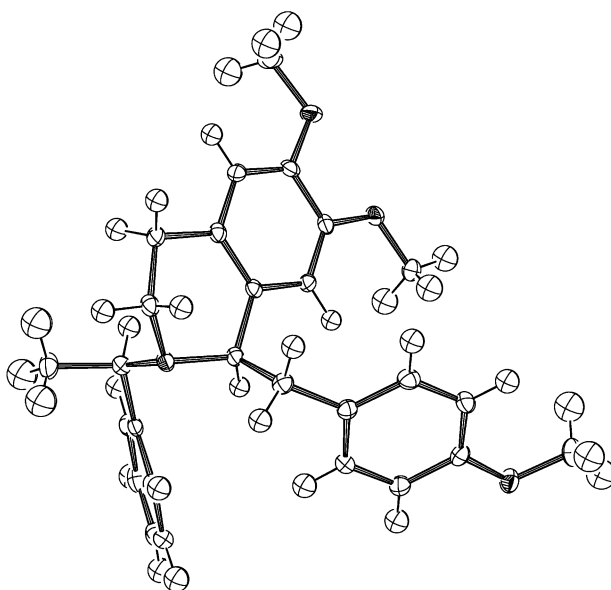


Figure 13 : Diagramme ORTEP de la tétrahydroisoquinoléine **42a**

3.4.3.2 Hydrogénolyse des tétrahydroisoquinoléines **42a-b**

L'hydrogénolyse des amines **42a-b** est effectuée dans un mélange d'éthanol et d'acide chlorhydrique à 10% par action de Pd/C à 10% (20% en masse) sous une pression d'hydrogène de 4 bars pendant 48 h. Après filtration sur Célite, l'éthanol est évaporé puis le brut réactionnel est rendu basique par ajout de pastilles de soude. Les amines sont extraites par de l'éther diéthylique puis purifiées sur colonne de gel de silice. La (\pm)-*O,O'*-diméthylcoclaurine (**2**) et la (\pm)-norlaudanosine (**3**) sont obtenues sous forme d'huiles incolores avec des rendements respectifs de 86% et de 95%.

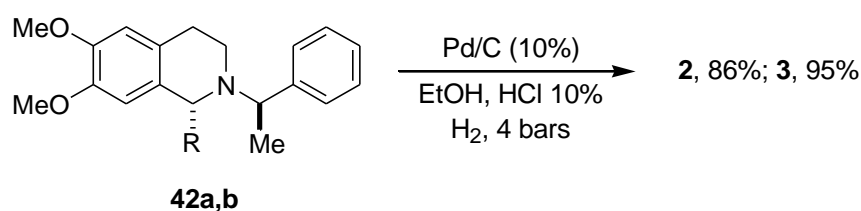


Schéma 63

3.4.4 Synthèse de la (\pm)-xylopinine

La cyclisation de la (\pm)-norlaudanosine (**3**) est effectuée par chauffage à 90 °C en présence d'un mélange de formaldéhyde (solution aqueuse à 35%) et d'acide formique. Un ion iminium intermédiaire est formé, qui conduit à la xylopinine avec un rendement de 82%

selon un mode de cyclisation de type Friedel et Crafts. On remarquera la régiosélectivité de type *para* de la cyclisation électrophile.

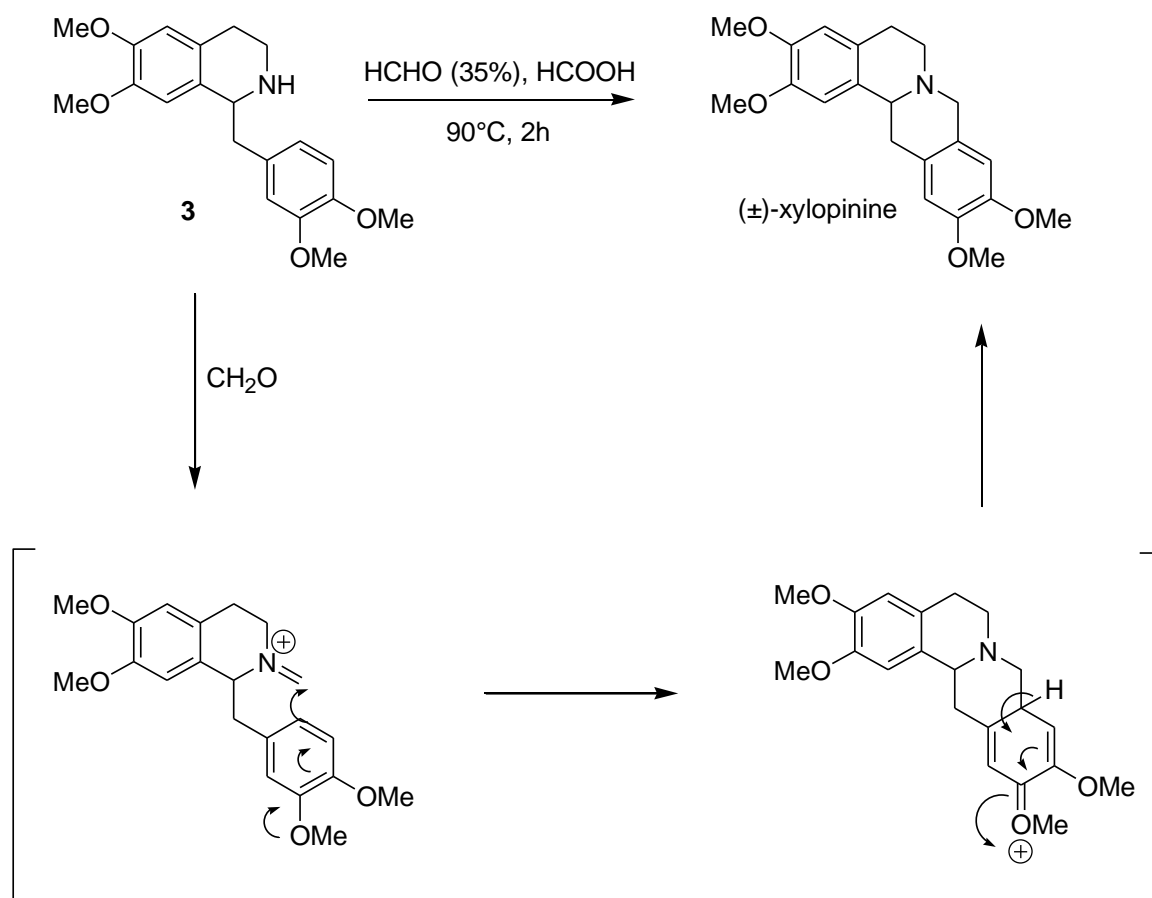


Schéma 64

3.5 Conclusion

En conclusion, la synthèse de la (±)-salsolidine, (±)-*nor*-laudalosine et la (±)-cocclaurine a été réalisée en 6 étapes à partir de l'homovératrylamine. Au cours de cette nouvelle approche synthétique, le groupement α -méthylbenzylamine a servi de groupement protecteur mais a également permis l'activation de l'atome d'azote au cours de l'étape de cyanation anodique. Ce groupement permet également le contrôle de la stéréochimie du carbone C1. La stéréochimie relative (R^* , R^*) des adduits a été déterminée à l'état solide par analyse par diffraction des rayons-X. Le paragraphe suivant sera consacré à l'extension de cette stratégie de synthèse en série chirale non racémique.

4 Synthèse de la (S)-(-)-Crispine A.

4.1 Introduction et rappels bibliographiques

Introduction

En 2002, le groupe de Zhao décrit la structure de quatre nouveaux alcaloïdes bioactifs possédant des noyaux de type isoquinoléine ou tétrahydroisoquinoléine.⁸² Ces composés ont été extraits et isolés à partir du *Carduus Crispus*, une variété de chardon collecté dans le sud-est de la Mongolie. Cette plante était autrefois utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des rhumes, des douleurs d'estomac ou des rhumatismes. Les études de caractérisation structurale ont permis d'identifier la crispine A et la crispine B, deux alcaloïdes qui possèdent un noyau pyrrolo-[2,1-a]-isoquinoléine. La crispine C et D sont constituées d'un simple noyau isoquinoléine substitués par une chaîne à trois carbones porteuse d'un groupement guanidyl terminal. L'évaluation des activités biologiques de ces composés a montré que la Crispine B possédait d'intéressantes propriétés cytotoxiques.

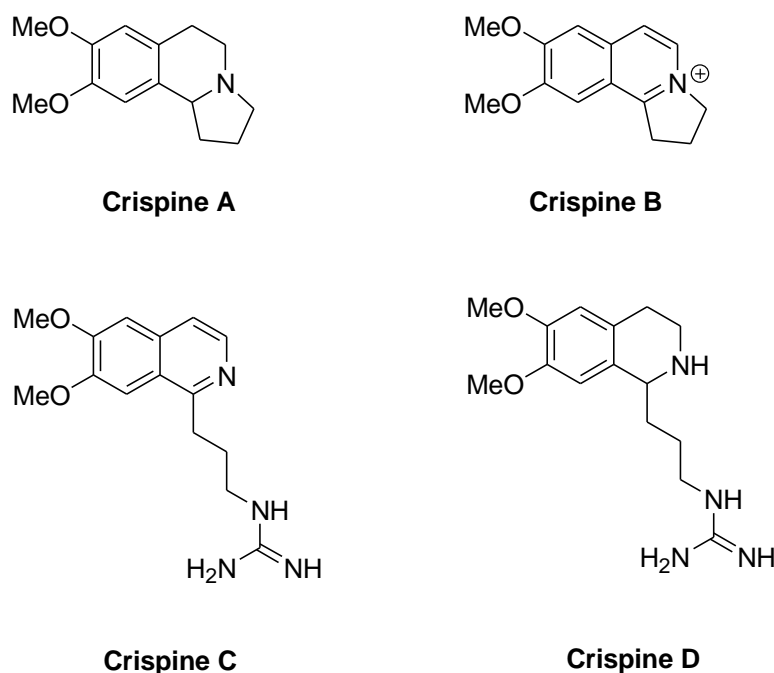
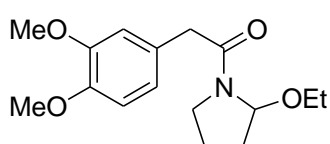


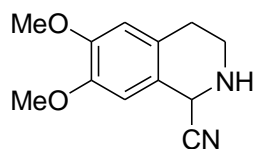
Figure 14

⁸² Q. Zhang, G. Tu, Y. Zhao, T. Cheng, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6795.

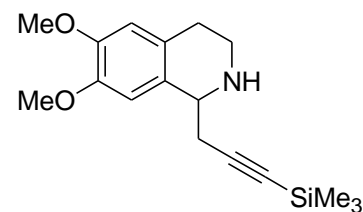
La synthèse racémique de la Crispine A fut réalisée bien avant que cet alcaloïde ne soit isolé et caractérisé. Ainsi, diverses voies de synthèse, basées notamment sur l'utilisation de sels d'iminium, ont été proposées.⁸³ La figure ci-dessous représente les différents précurseurs utilisés lors de ces synthèses dont la première fut reportée par Child en 1931.



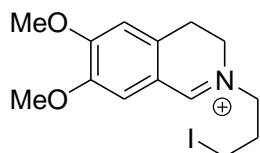
King (2007)



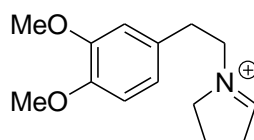
Opatz (2006)



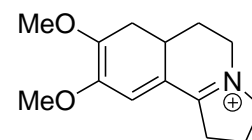
Knölker (2005)



Shono (1983)



Schell (1983)



Child (1931)

Figure 15

Dans les années 2000, de nouvelles méthodologies ont été publiées⁸⁴ permettant d'accéder à la Crispine A sous sa forme chirale non racémique. On peut notamment citer celles de Xu⁸⁵ ou de Coldham⁸⁶ parues en 2008 et 2009, et qui utilisent des intermédiaires de synthèse à fonctions aminoalcools ou sulfones (Figure 16).

⁸³ a) R. Child, F. L. Pyman *J. Chem. Soc.* **1931**, 36. b) F. Schell, A. M. Smith *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1883. c) T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita, K. Nagami *J. Org. Chem.* **1983**, 1621. d) K. Orito, T. Matsuzaki, H. Sugimoto *Heterocycles*, **1988**, 27, 2403.

⁸⁴ a) F. D. King, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2053. b) N. Meyer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3997.

⁸⁵ F. Xu, B. Simms, R. A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschäen *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 312.

⁸⁶ I. Coldham, S. Jana, L. Watson, N. G. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1674.

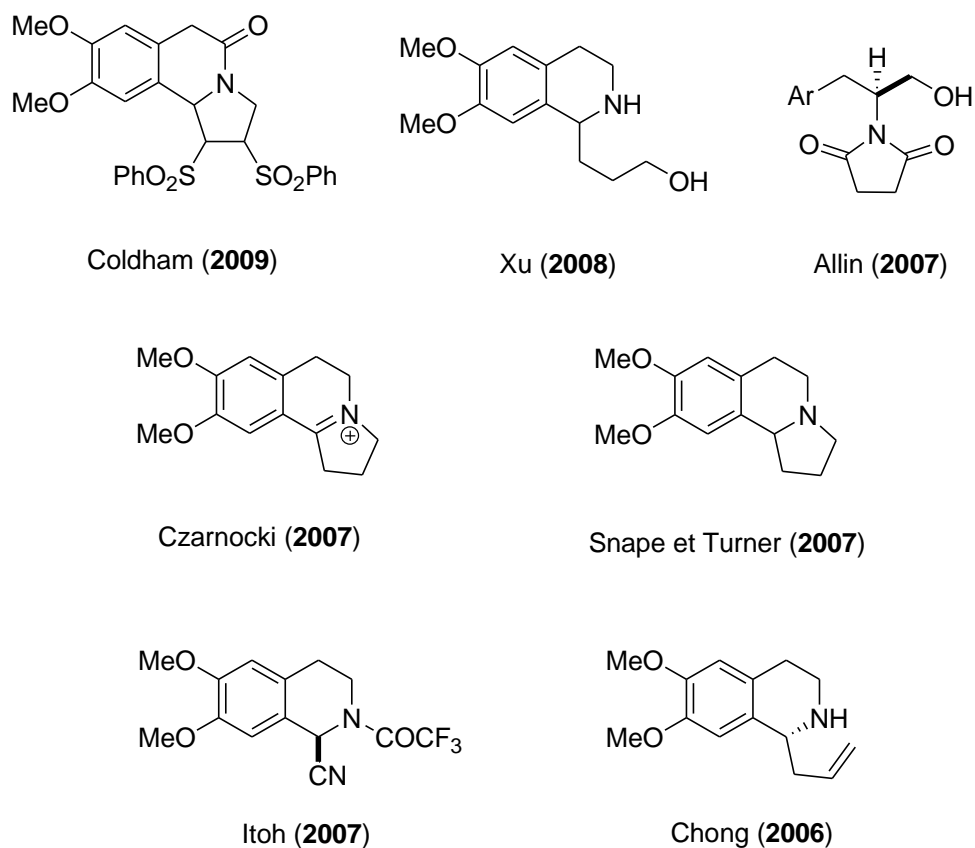
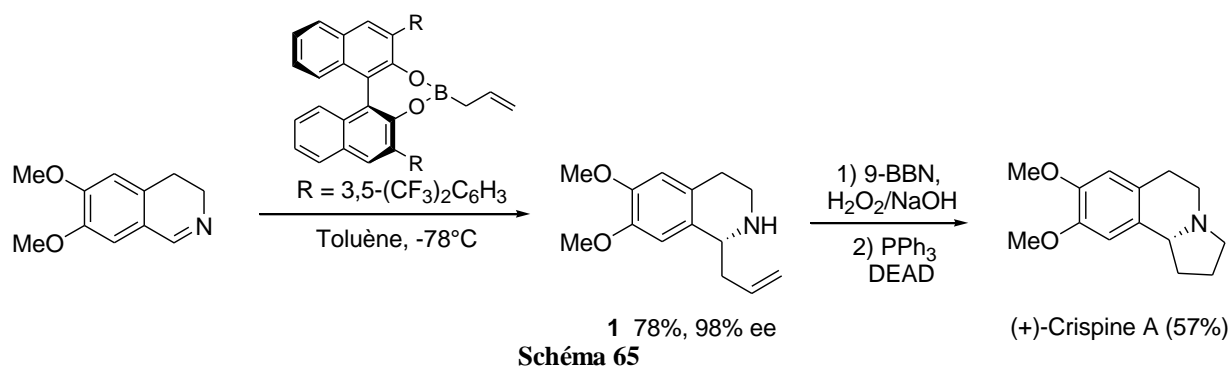


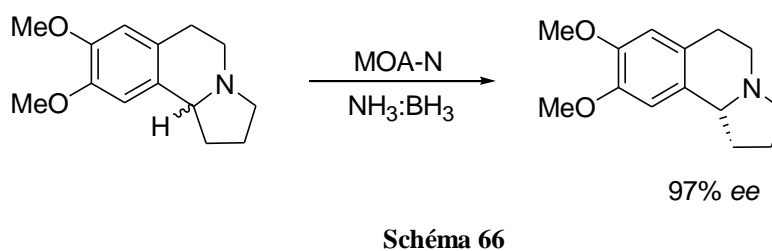
Figure 16

Certaines approches par catalyse énantiosélective pour la synthèse de la (+)-Crispine A ont également été réalisées au cours de ces dernières années. La première fut effectuée par le groupe de Chong, en 2006.⁸⁷ Elle fait intervenir une réaction d'allylboration asymétrique par addition d'un allylboronate chiral dérivé du (*S*)-BINOL sur une dihydroisoquinoléine. Cette réaction conduit à l'amine homoallylique **1** avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 65). La cyclisation est ensuite réalisée grâce à la synthèse d'un aminoalcool intermédiaire par hydroboration (9-BBN puis H₂O₂/NaOH), qui est cyclisé par une réaction de Mistunobu pour conduire à la (+)-Crispine A avec un rendement de 57%.

⁸⁷ T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646.



La (+)-Crispine A a également été obtenue par le groupe de Snape et Turner par déracémisation chimio-enzymatique⁸⁸. Cette méthode utilise une monoamine oxydase (MAO-N) isolée d'*Aspergillus niger* et conduit à l'énantiomère *R* avec un excès énantiomérique de 97% (Schéma 66).



L'approche utilisant un ion acyl iminium chiral non-racémique a été réalisée par le groupe d'Allin en 2007.⁸⁹ L'intermédiaire clef est un succinimide chiral préparé par condensation d'un aminoalcool dérivé du phénylglycinol avec l'anhydride succinique. La formation du lactame **2** est réalisée par cyclisation de type Pictet-Spengler de l'ion acyliminium qui provient de la réduction partielle du succinimide par NaBH₄ (Schéma 67).

⁸⁸ K. R. Bailey, A. J. Ellis, R. Reiss, T. J. Snape, N. J. Turner, *Chem. Commun.* **2007**, 3640.

⁸⁹ S. M. Allin, S. N. Gaskell, J. M. R. Towler, P. C. Bulman Page, B. Saha, M. J. McKenzie, W. B. Martin, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8972.

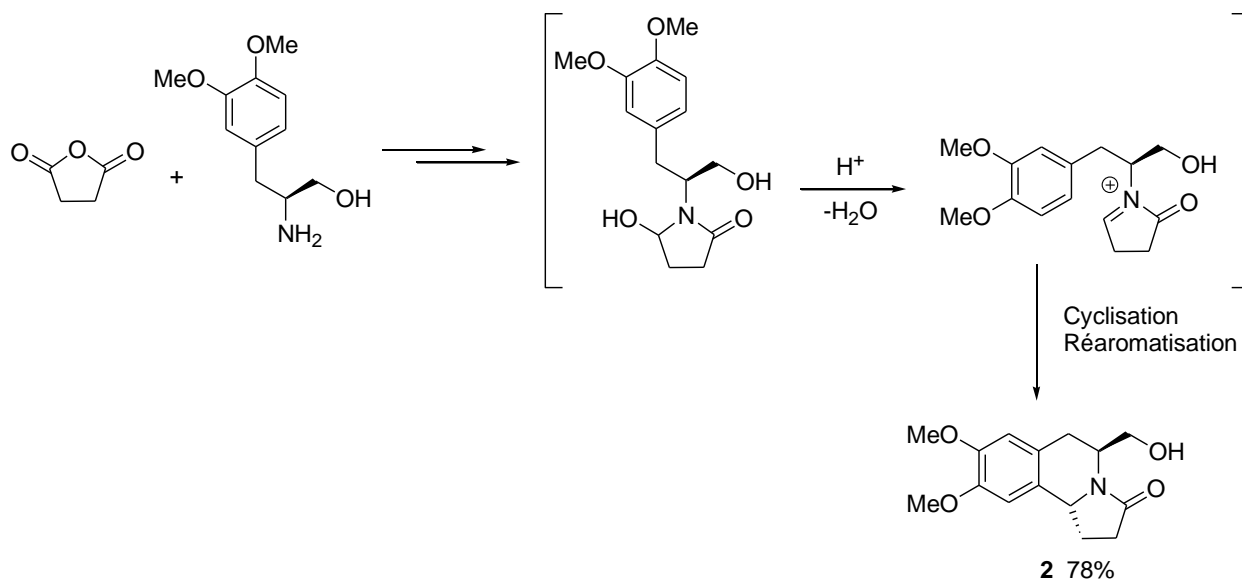


Schéma 67

Le lactame **2** est ensuite oxydé par action de l'IBX pour conduire à l'aldéhyde **3** qui, par chauffage dans le xylène en présence d'un complexe de rhodium, conduit au composé **4** avec un rendement de 46%. La (+)-Crispine est finalement obtenue avec un rendement de 58% et un excès énantiomérique de 95% par réduction de l'amide **4** à l'aide d'hydrure d'aluminium et de lithium (Schéma 68).

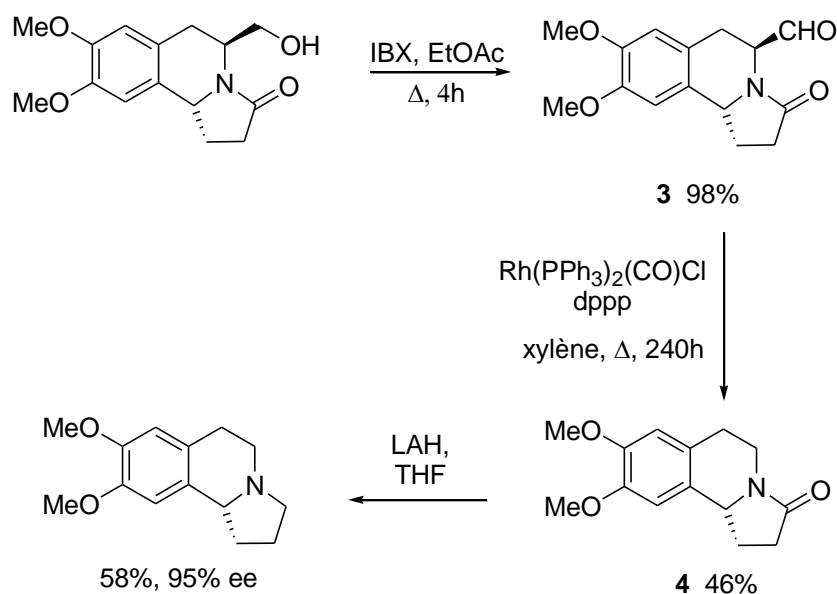


Schéma 68

Récemment, deux méthodes par hydrogénation énantiosélective ont été reportées pour la synthèse de la (+)-Crispine A. En 2007, Czarnocki a décrit la réduction du sel d'iminium

précurseur **5** à l'aide d'un mélange acide formique/triéthylamine en présence de 15% molaire du complexe au ruthénium de Noyori (Schéma 69).⁹⁰ La tétrahydroisoquinoléine attendue est obtenue avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 92%.

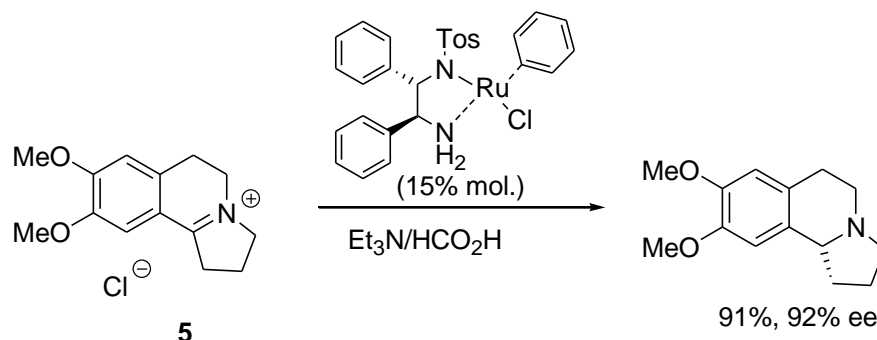


Schéma 69

Le même type approche a été réalisé par Zhou en 2009.⁹¹ Elle fait intervenir un ligand monodentate de type spiro phosphoramidite **A** associé à de l'iridium. Pour cela, le sel d'iminium **5** est tout d'abord déprotoné en présence de soude pour conduire à l'énamine correspondante **6**, qui est ensuite hydrogénée de manière énantiosélective en présence de 1 bar d'hydrogène (Schéma 70).

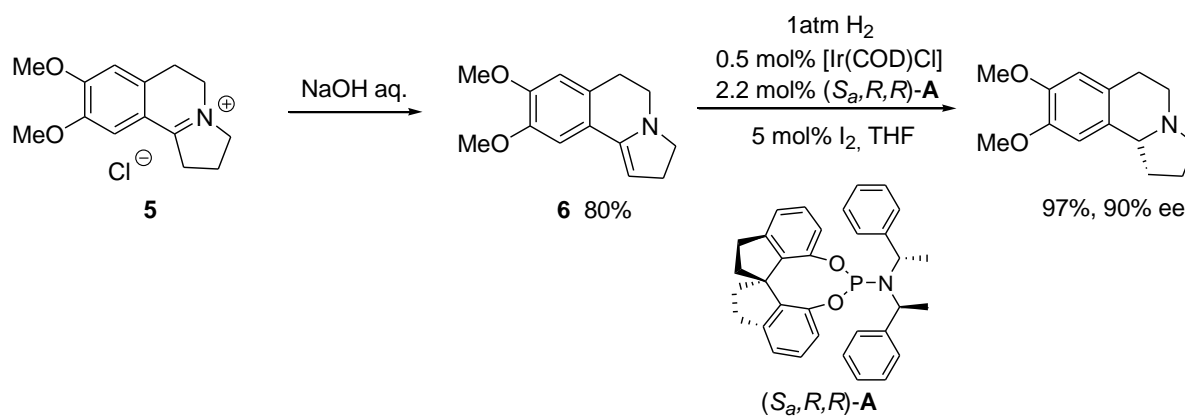


Schéma 70

⁹⁰ a) J. Szawkalo, S. J. Czarnocki, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewsky, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, J. Drabowicz, *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*, 406. b) J. Szawkalo, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewsky, J. Drabowicz, Z. Czarnocki, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 3619.

⁹¹ G.-H. Hou, J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-L. Zhou *J. Am. Chem. Soc* **2009**, *131*, 1366.

Pour son approche, Itoh a utilisé des α -aminonitriles chiraux dont la fonction nitrile sera homologuée pour construire les différentes chaînes souhaitées.⁹² Cet α -aminonitrile est obtenu par réaction de Reissert asymétrique à partir de la dihydroisoquinoléine **7**, en présence du catalyseur de Jacobsen à base de thiourée (5% molaire), d'acide cyanhydrique et d'anhydride trifluoroacétique. L' α -aminonitrile **8** est ensuite placé en milieu acide en présence de méthanol, puis agité avec (Boc)₂O pour conduire à l'aminooester **9** (Schéma 71).

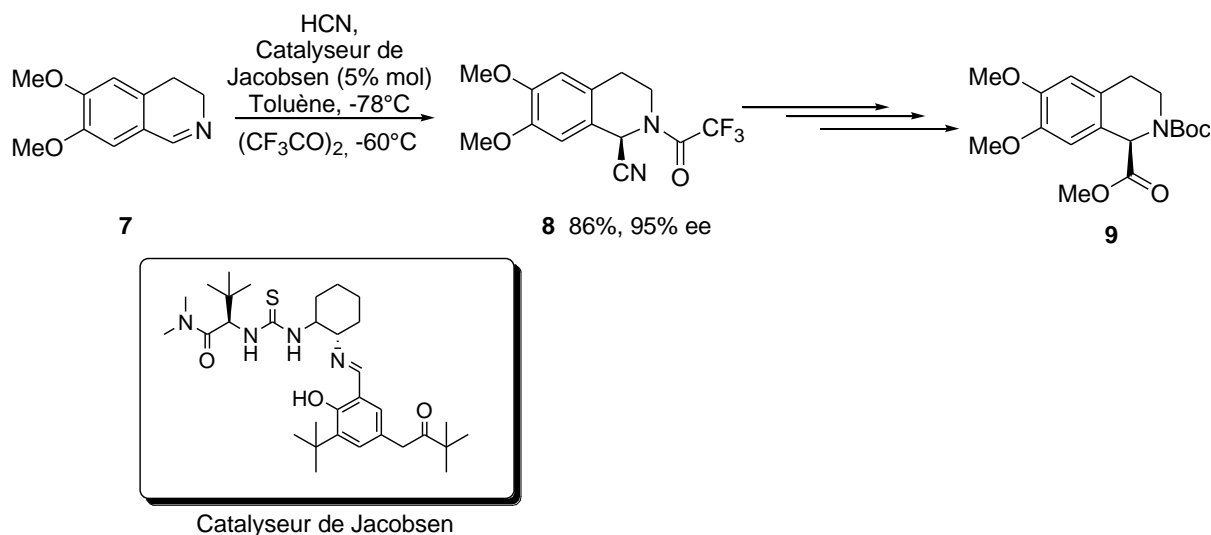


Schéma 71

Ce dernier permet la synthèse en deux étapes de l'isoquinoléine substituée **10**, qui est par la suite cyclisée en lactame pour conduire par réduction à l'aide de LiAlH₄ à la (-)-Crispine A (Schéma 72).

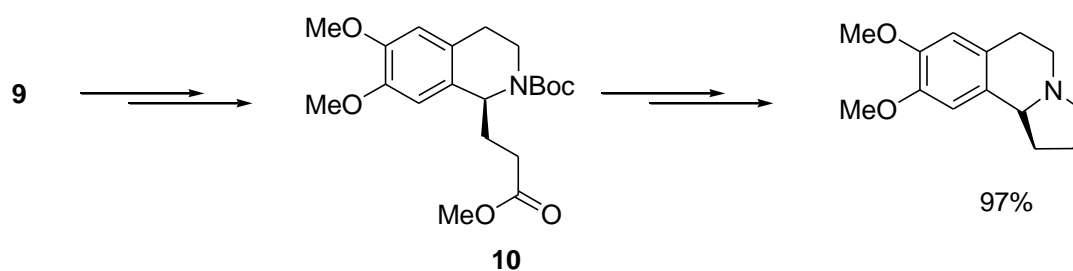


Schéma 72

⁹² T. Kanemitsu, Y. Yamashita, K. Nagata, T. Itoh, *Heterocycles*, **2007**, *74*, 199.

Plan de synthèse

Dans la continuité de notre étude précédente, nous avons souhaité réaliser la synthèse de la (*S*)-(-)-Crispine A par condensation de l' α -aminonitrile chiral non-racémique (+)-**11** et d'un dérivé halogéné convenablement substitué (Schéma 73). Ce type de stratégie est une thématique largement étudiée au laboratoire,^{52d} qui a permis l'obtention de nombreux systèmes hétérocycles azotés polysubstitués.⁵² L'analyse rétrosynthétique présentée sur le schéma 73 est purement formelle et est basée sur les résultats précédents qui ont montré que les adduits possédaient majoritairement une configuration relative de type R^*,R^* ; c'est-à-dire constitués à part égale des composés de configuration absolue R,R et S,S . Ceci nous conduit donc à penser que la configuration absolue du carbone C1 créé et celle du carbone stéréoinducteur C1' sont identiques. La réalisation d'une synthèse chirale non racémique devient possible dès lors que l'on est en mesure de réaliser la synthèse de l'un des deux énantiomères de l'amine (\pm)-**26** dont le mode de synthèse (non transposable en version chirale) est décrit en chapitre 3. Pour des raisons pratiques nous avons opté pour l'utilisation de la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine qui constitue dans ce cas précis l'une des sources d'azote et de chiralité les moins onéreuse du marché. Il restait à vérifier que les propriétés physiques des composés optiquement purs et celles des mélanges racémiques étaient identiques. Diverses observations nous prouveront que ce ne sera pas toujours le cas.

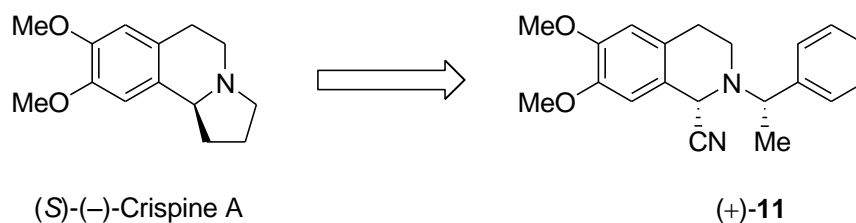


Schéma 73

4.2 Synthèse de l'isoquinoléine (*S*)-(+)-16

La synthèse de la (*S*)-(-)-Crispine A débute par la préparation en un seul pot de l'amide **14**, d'après le protocole modifié de Cortes.⁹³ Pour cela, l'acide 3,4-diméthoxyphénylacétique **12** est chauffé au reflux de dichlorométhane en présence de deux équivalents de chlorure d'oxalyle. Le solvant ainsi que l'excès de chlorure d'oxalyle sont ensuite évaporés

⁹³ N. Cabedo, I. Andreu, M. C. R. de Arellano, A. Chagraoui, A. Serrano, A. Bermejo, P. Protais, D. Cortes *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794.

sous vide pour obtenir un solide orange sur lequel on additionne lentement à 0 °C environ 20 mL de dichlorométhane dans lesquels sont dissous un équivalent de (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine et 1,1 équivalents de triéthylamine. Après traitement acide, le brut réactionnel est repris à l'éther diéthylique pour conduire à l'amide (+)-**14** qui est obtenu sous forme d'une poudre blanche (P. F. = 110–112 °C) avec un rendement de 80%. La mesure du pouvoir rotatoire dans le chloroforme est en accord avec celle reportée dans la littérature : $\{[\alpha]_D^{22} +12,5 (c = 1,0 ; \text{CHCl}_3) ; \text{littérature}^{94} : -17,4 (c = 0,29 ; \text{CHCl}_3, \text{énantiomère } R)\}$.

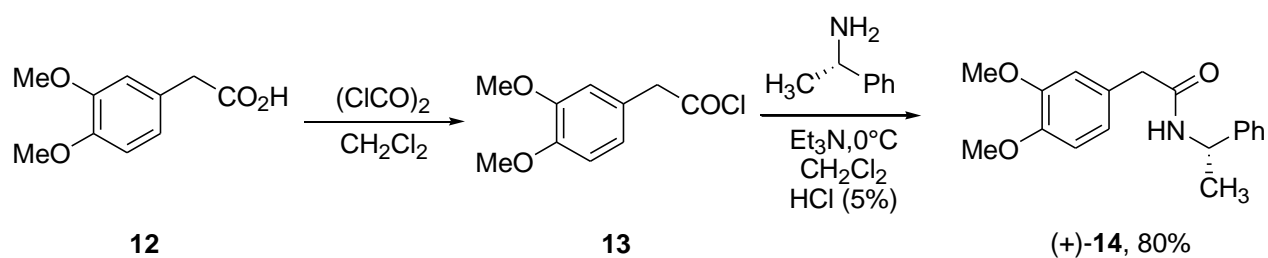


Schéma 74

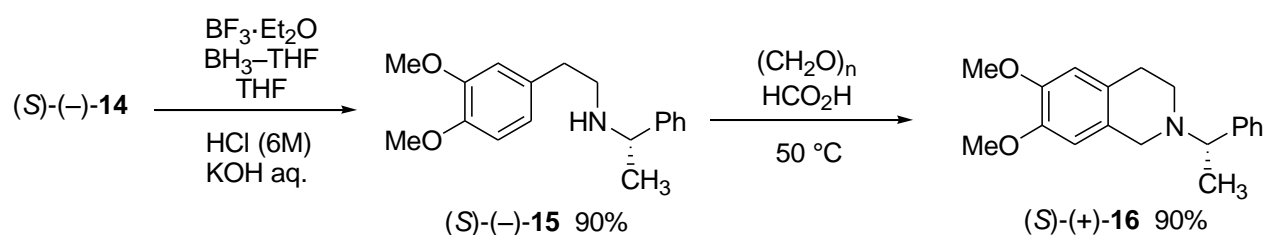
Lors d'un essai préliminaire, nous avons effectué la réduction de l'amide (+)-**14** à l'aide de quatre équivalents de LiAlH_4 au reflux du THF. Dans ce cas, l'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel a révélé la présence de nombreux produits difficilement identifiables. Contrairement aux lactames, la réduction des amides conduit vraisemblablement à une fragmentation de la molécule. Afin de réduire efficacement la fonction amide, nous nous sommes tournés vers le protocole décrit par Polniaszek.⁹⁵ L'amide (+)-**14** est agité à température ambiante dans le THF en présence de 2 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et de 3.5 équivalents de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ puis la solution est chauffée au reflux du solvant pendant 2 heures. La réaction est stoppée par addition d'une solution d' HCl 6 M puis le mélange est agité pendant 2 heures afin de décomplexer les sels de bore. Ceux-ci sont caractérisés en RMN ^1H par la présence de signaux complexes entre $\delta = 2,0$ et $3,5$ ppm. L'addition de pastilles de soude à la solution conduit à la précipitation de l'amine (-)-**15**, qui est obtenue sous la forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 90%. La mesure du pouvoir rotatoire est en

⁹⁴ K. Komori, K. Takaba, J.-I. Kunitomo, *Heterocycles*, **1995**, *43*, 1681.

⁹⁵ R. P. Polniaszek, C. R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859.

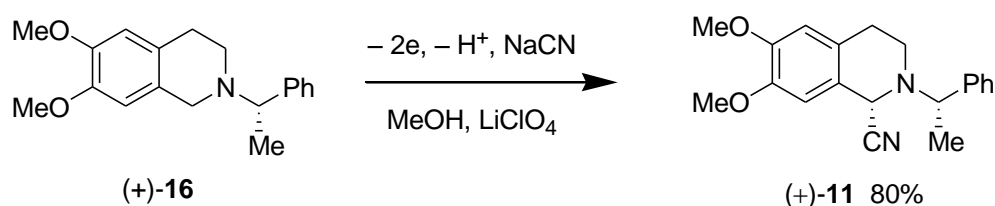
accord avec celle rapportée dans la littérature : $\{[\alpha]_D^{22} -42,6$ ($c = 1,15$; CHCl_3) ; lit⁹⁶: $-38,9$ ($c = 1,7$; CHCl_3)}.

La cyclisation de Pictet-Spengler⁶³ de l'amine (-)-**15** est ensuite réalisée selon un protocole décrit par Fukuyama.⁹⁷ Pour cela, l'amine est chauffée à 50 °C dans l'acide formique en présence d'un équivalent de paraformaldéhyde. Après traitement et purification, l'isoquinoléine (+)-**16** $\{[\alpha]_D^{22} + 7.35$ (c 1,02; CHCl_3)} est isolée avec un rendement de 90%.



4.3 Synthèse de l' α -aminonitrile (+)-11

L'électrolyse de l'isoquinoléine (+)-**16** a donc été effectuée dans une cellule à un compartiment à un potentiel contrôlé de +1,00 V sur 1 g de substrat selon les conditions optimisées et décrites dans le chapitre 3 (Schéma 76).



Après consommation de 720 Coulomb, on observe la chute du courant d'électrolyse à moins de 5% de sa valeur initiale. Un voltamogramme cyclique est alors réalisé sur la solution

⁹⁶ a) M. W. Whaley, T. R. Govindarachi. The Pictet–Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds. In *Organic Reactions*; R. Adams, Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1951**, vol. 6, p.151. b) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797.

⁹⁷ K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7136.

d'électrolyse, montrant la disparition du premier pic anodique enregistré à +0,95 V. La consommation d'électricité est dans ce cas en accord avec un processus électrochimique de 2 Faraday par mole, consommant théoriquement 649 Coulombs $\{Q \text{ (Coulombs)} = n/M \times F \text{ (96500 C.mol}^{-1}) \times 2\}$. Après addition d'eau et évaporation du méthanol sous pression réduite, l' α -aminonitrile (+)-**11** est extrait par du CH_2Cl_2 et est obtenu avec un rendement de 80% sous la forme d'un solide blanc qui est repris dans le méthanol pour donner des cristaux sous forme d'aiguilles. En raison du phénomène d'épimérisation lente décrit dans le chapitre 3, le pouvoir rotatoire a été mesuré dans le benzène et montre que notre adduit est dextrogyre $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} +38,0 \text{ (c 1,00 ; C}_6\text{H}_6)\}$. Après 24 h en solution, on constate que le mélange (52/48) des deux diastéréoisomères de configuration absolue *S,S* et *R,S* est lévogyre $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} -24,0 \text{ (c 1,00 ; C}_6\text{H}_6)\}$. La détermination de la configuration absolue de (+)-**11** a été déterminée par comparaison de son spectre RMN ^1H avec celui de l' α -aminonitrile de configuration relative (*R*,R**). Les spectres enregistrés dans C_6D_6 étant superposables, nous pouvons conclure que notre adduit possède une configuration absolue *S,S*.

4.4 Synthèse totale de la (-)-Crispine A

Notre approche de synthèse de la crispine A est représentée de manière rétrosynthétique sur le schéma 77. L'étape clef consiste en l'incorporation d'une chaîne à trois atomes de carbones selon la séquence d'alkylation-réduction développée au cours du chapitre 3. L'étape de cyclisation sera effectuée soit par condensation de l'atome d'azote avec un carbone terminal d'hybridation sp^3 ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$) ou sp^2 ($\text{R} = \text{CHO}$).

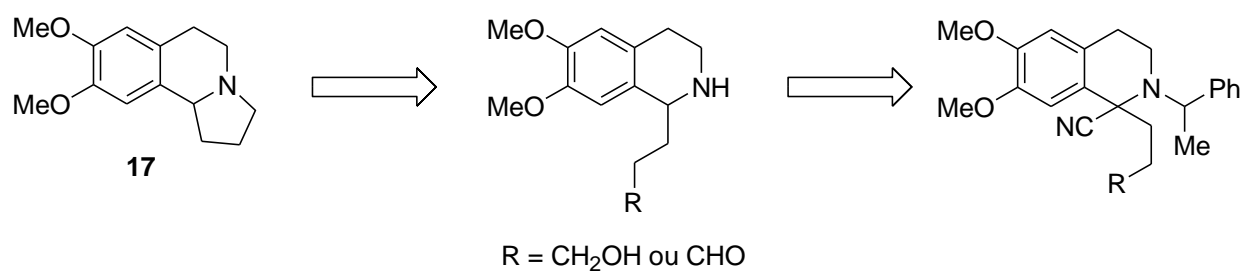


Schéma 77

4.4.1 Synthèse des dérivés iodés 18 et 19

La construction du noyau pyrollo-[2,1-*a*]isoquinoléine de la Crispine A nécessite l'incorporation d'une chaîne à trois atomes de carbone que nous avons cherché à introduire en

une seule étape par condensation avec deux dérivés halogénés porteurs soit d'une fonction alcool **18** soit d'une fonction aldéhyde **19** terminale protégée. Il a également été démontré que l'utilisation de dérivés iodés conduisait aux α -aminonitriles alkylés avec de meilleurs rendements que lors de l'utilisation des homologues bromés. Pour des raisons évidentes, les fonctions alcool et aldéhyde seront respectivement protégées par un groupement tétrahydropyranyle (THP) et acétal.

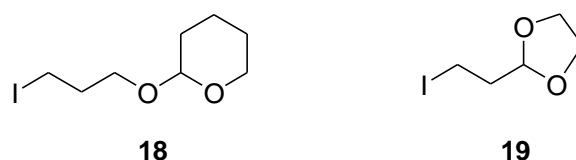


Figure 17

La préparation du composé **18** s'effectue à partir du 3-bromopropane-1-ol commercial, qui est chauffé aux reflux de dichlorométhane en présence d'un équivalent de dihydro-2H-pyrane (DHP) et de 10% molaire d'APTS. Elle conduit à **20** avec un rendement quantitatif. L'échange brome/iode s'effectue ensuite par action de NaI dans l'acétone au reflux, pour conduire au composé **18** avec un rendement de 80 % (Schéma 78).

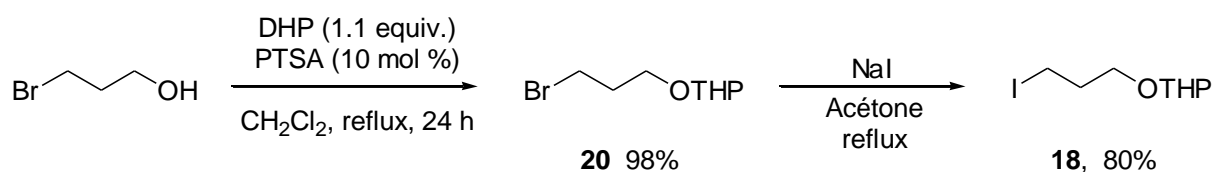


Schéma 78

De la même manière, le dérivé **19** est obtenu par échange brome/iode à partir du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane commercial. La réaction s'effectue dans les mêmes conditions que précédemment selon un rendement de 90% (Schéma 79).

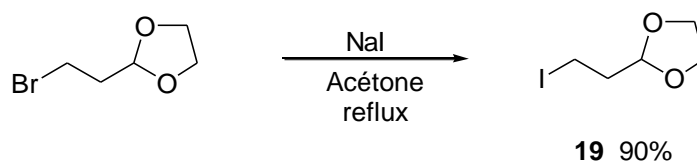


Schéma 79

4.4.2 Synthèse de l'aminoolcool (–)-**23** et l'aminoaldéhyde (–)-**24**

Comme le montre le Schéma 80, la formation de la nouvelle liaison C–C suppose la déprotonation préalable de l' α -aminonitrile par action d'une base forte pour conduire à un cyanocarbanion. Cette séquence revient à inverser la polarité du carbone situé en position α du groupement nitrile, qui devient alors nucléophile. L' α -aminonitrile (+)-**11** est dissous dans le THF à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour conduire à une solution homogène à laquelle on ajoute lentement 1,5 équivalents de LDA que l'on prépare à partir de 1,7 équivalents de diisopropylamine et de 1,5 équivalents de *n*BuLi prélevés d'une solution commerciale (Acros) de concentration 2.5 M. On constate l'apparition d'une coloration jaune à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis une coloration rouge à une température de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ après 1 h d'agitation. La solution est ensuite refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis les dérivés iodés **18** et **19** sont ajoutés lentement à cette température. Le mélange réactionnel est réchauffé à température ambiante sur une période de 2 h, puis la réaction est arrêtée par l'ajout de 20 mL d'eau contenant environ 0,2 g de NaCN. Après traitement, le brut réactionnel est analysé par RMN ^1H puis est directement engagé dans l'étape suivante sans purification. L'analyse RMN ^1H montre la présence de deux singulets caractéristiques à $\delta = 6.89\text{ ppm}$ et $\delta = 6.58\text{ ppm}$ indiquant la conversion complète de (+)-**11** en α -aminonitriles alkylés **21** et **22** correspondants. La mesure de l'intégration relative des deux quadruplets en α de l'azote montre que la formation du centre quaternaire s'effectue avec une diastéréosélectivité proche de 90%. L'étape de décyanation réductrice est ensuite réalisée sur le brut réactionnel dans le méthanol, à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, en présence de 4 équivalents de NaBH_4 . Ainsi, les tétrahydroisoquinoléines (–)-**23** et (–)-**24** sont obtenues avec des rendements respectifs de 81% et 83% avec des diastéréosélectivités de 80% qui ont été déterminées par RMN ^1H . Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le chloroforme et montrent que ces deux tétrahydroisoquinoléines sont lévogyres {(–)-**23** ; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -25,0$ (c 1,00 ; CHCl_3)} ; (–)-**24** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} -25,0$ (c 1,00 ; CHCl_3)}.

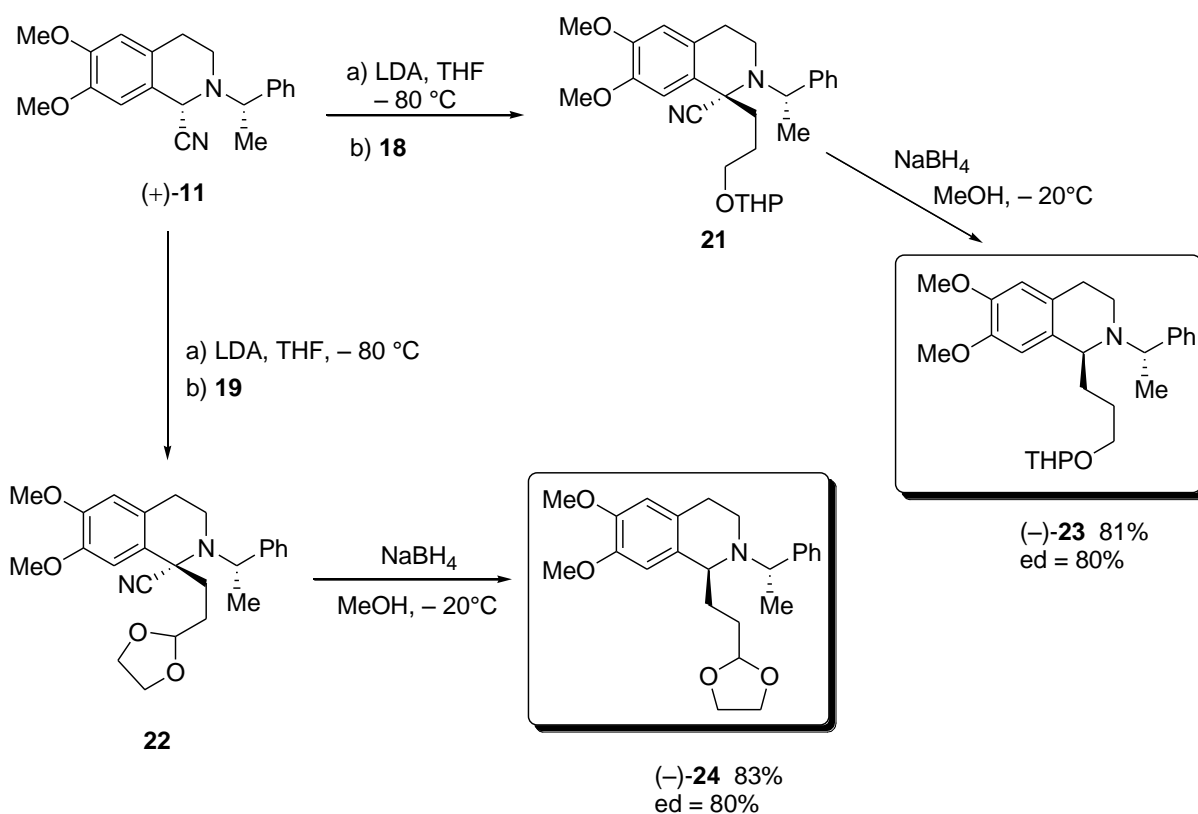
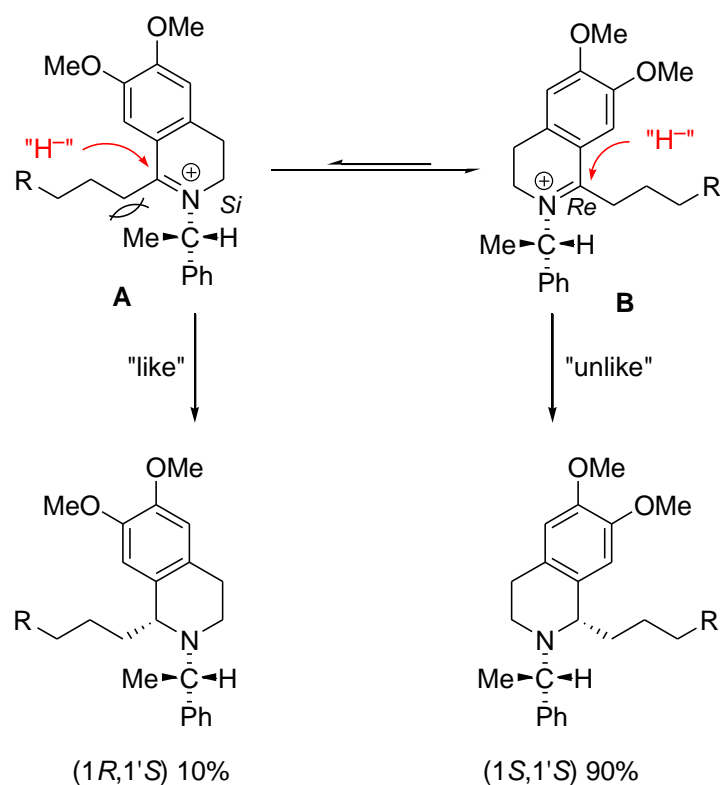


Schéma 80

Le mécanisme permettant d'expliquer la diastérosélectivité observée lors de la décyanation réductrice est décrit dans le schéma 81. Lors d'une première étape, la rupture de la liaison C_α -CN conduit à un ion iminium qui existe principalement sous ses deux formes rotamères en équilibre **A** et **B**. On voit alors que dans le rotamère **B**, les interactions entre la chaîne alkyle et le groupement méthyle sont minimales conduisant à une attaque selon un mode unlike de l'ion hydrure sur la face *Re* de la molécule (intermédiaire **B**) pour conduire au diastéréomère de configuration absolue 1*S*, 1'*S*.



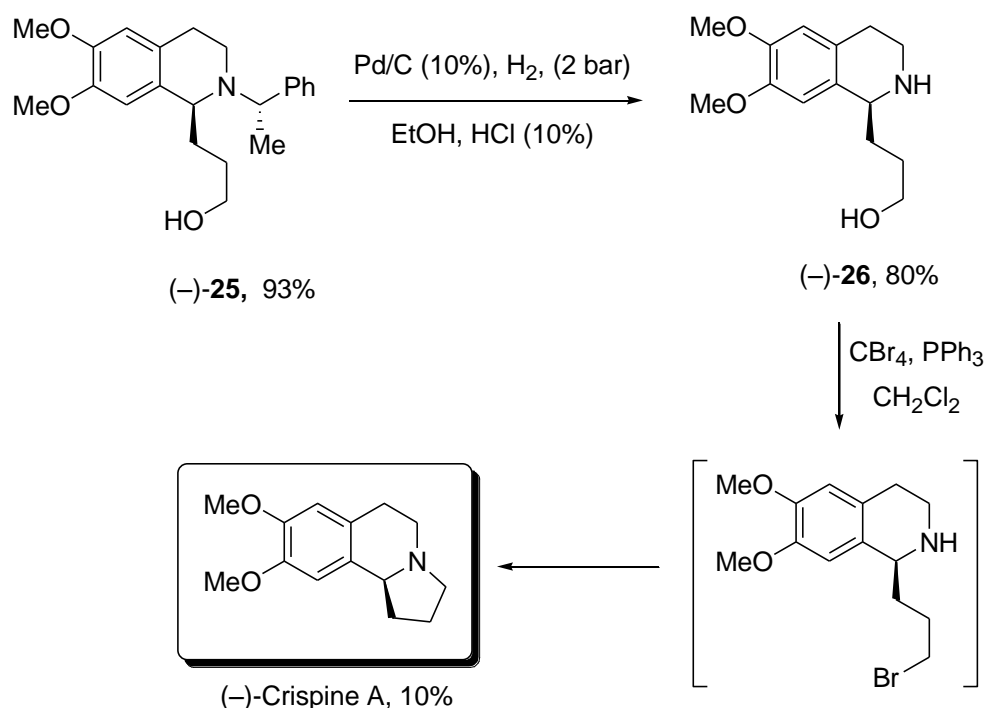
4.4.3 Synthèse de la (–)-Crispine A

4.4.3.1 Par cyclisation de l' amino alcool (–)-26

Le dérivé **23** est déprotégé par chauffage à 80 °C dans le THF en présence d'acide sulfurique 1,5 M. L' aminoalcool correspondant (–)-**25** $\{[\alpha]_D^{22} -63,4$ (c 1,00 ; CHCl₃) $\}$ est obtenu avec un rendement de 93% après purification sur colonne de gel de silice. La réaction d'hydrogénolyse est effectuée dans un autoclave en verre basse pression par action de Pd/C à 10% dans le méthanol acide sous une pression d'hydrogène de 2 bars. Après 48 h d'agitation et un traitement basique de la solution, l' aminoalcool (–)-**26** $\{[\alpha]_D^{22} -23,0$ (c 1,00 ; CHCl₃) $\}$ est obtenu avec un rendement de 80% et ne nécessite pas de purification ultérieure (Schéma 82). Notons que cet aminoalcool doit être utilisé rapidement en raison d'une certaine instabilité qui se traduit par l'apparition de signaux non identifiés sur le spectre RMN ¹H. On remarque également que la coupure sélective du groupement phényléthylbenzyle est en accord avec les observations de Brigmann⁹⁸ qui a montré que les systèmes aromatiques substitués par des groupements de type alkoxy sont généralement inertes vis-à-vis des

⁹⁸ G. Brigmann, J.-P. Geisler, T. Geuder, G. Kunkel, L. Kinzinger *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 795.

conditions d'hydrogénolyse. La dernière étape consiste à cycliser directement l'aminoalcool (–)-**26** en substituant le groupement hydroxyle par un atome de brome selon les conditions décrites par Appel.⁹⁹ Pour cela, l'isoquinoléine (–)-**26** est agitée dans le dichlorométhane en présence de CBr₄ et de PPh₃. L'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel montre un taux de conversion quasi quantitatif, mais indique également la présence d'une forte proportion d'oxyde de triphénylphosphine. Après plusieurs purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice la (–)-Crispine a été obtenue avec un rendement de 10%. L'échantillon est lévogyre, donc de configuration absolue *S*. Il est à noter que les difficultés de purification sont dues à la forte polarité de la (–)-Crispine A qui n'est éluée qu'en présence d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

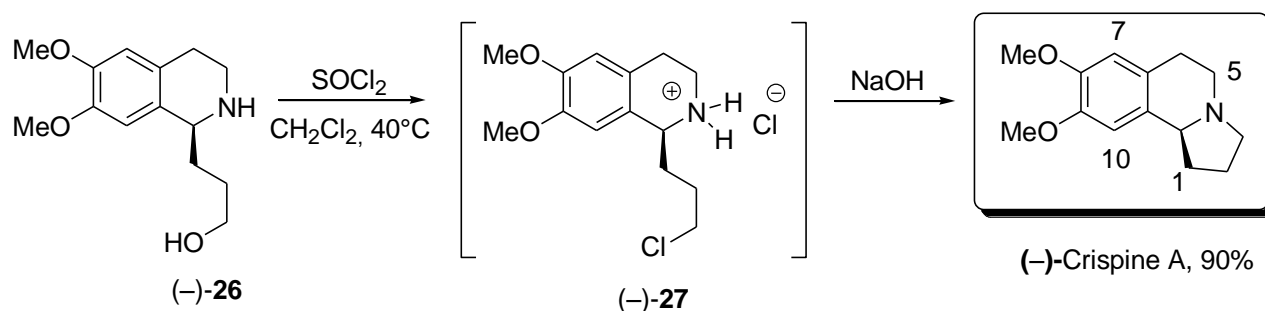


Dans le but de trouver une solution à ce problème, nous avons utilisé les conditions de cyclisation récemment décrite par Xu qui préconise d'effectuer la chloration de l'aminoalcool (–)-**26** par SOCl₂ selon un mode d'addition inverse.¹⁰⁰ A cet effet, l'aminoalcool est additionné lentement sur une solution de SOCl₂ dans le dichlorométhane. La solution est

⁹⁹ a) M. Weyman, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis*, **1997**, 1151. b) R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863.

¹⁰⁰ F. Xu, B. Simmons, R.A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschäen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 312.

chauffée à 40 °C et la O-sulfonylation de la fonction alcool génère du HCl gazeux qui par protonation de l'amine conduit au chlorhydrate (–)-**27**. Celui-ci peut être obtenu sous la forme d'un solide blanc (P. F. = 195 °C) $\{[\alpha]_D^{22} -23 (c = 0,25 ; \text{CHCl}_3)\}$ après évaporation du dichlorométhane et trituration dans de l'éther diéthylique. L'analyse par RMN ^1H du solide obtenu montre la présence de deux protons non équivalents à $\delta = 9,30$ ppm et 10,30 ppm. Le chlorhydrate (–)-**27** est ensuite agité dans un mélange biphasique éther diéthylique/ NaOH 2M pour conduire à la (–)-Crispine A avec un rendement de 90% sous la forme d'une huile visqueuse qui se solidifie au refroidissement (P.F. = 89–90 °C, litt.⁸⁷ : 88–89 °C). Le pouvoir rotatoire de notre échantillon possédant un excès énantiomérique de 80% $\{[\alpha]_D^{25} = -72.9 (c = 1,0 ; \text{CHCl}_3)\}$ est en accord avec celui reporté dans la littérature $\{[\alpha]_D^{25} = +100 (c = 1,0 ; \text{CHCl}_3)\}$, qui a été déterminé sur l'énantiomère de configuration absolue *R* dont la pureté énantiomérique annoncée est de 98%.⁸⁶



4.4.3.2 Par cyclisation de l'acétal (–)-**29**

Au cours de l'approche précédente, l'étape de cyclisation a été effectuée entre une amine secondaire et un atome de carbone d'hybridation sp^3 terminé par une fonction halogène. Afin de compléter cette étude, nous avons souhaité réaliser un autre mode de cyclisation impliquant cette fois un carbone d'hybridation sp^2 présent sous la forme d'une fonction aldéhyde terminale. On forme ainsi un ion iminium intermédiaire qui peut être soit réduit, soit piégé sous la forme d'un α -aminonitrile. Cette réaction fait suite à une réaction d'hydrogénolyse de l'acétal (–)-**24** dans le méthanol acide (Pd/C (10%) ; 10% HCl, $\text{pH}_2 = 3$ bars) au cours de laquelle nous avons observé la formation de la (–)-crispine A selon un rendement de 10% environ. L'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H montre également la présence de l'isoquinoléine **28** non débenzylée (Schéma 84). Bien qu'ayant été obtenue en

faible quantité, la formation de la (-)-Crispine A montre que l'iminium **A** peut être formé et réduit *in situ*. Afin de développer cette voie réactionnelle, et de favoriser la formation de l'iminium **A**, nous avons entrepris d'effectuer la synthèse de l'isoquinoléine **29**.

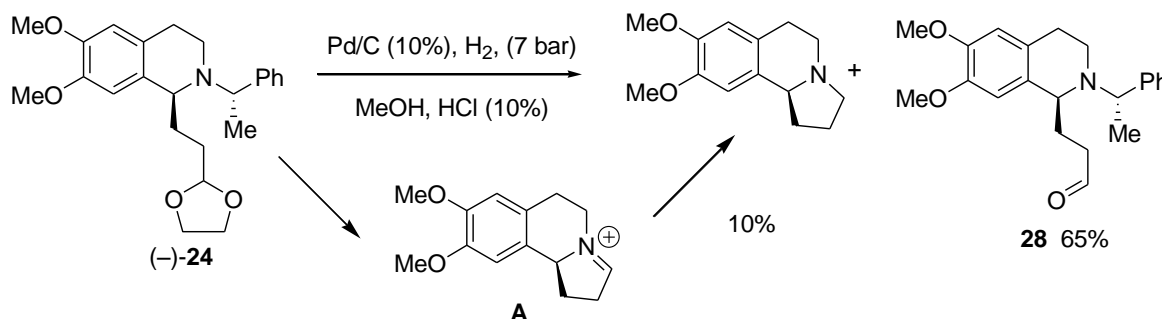


Schéma 84

Pour cela, la réaction d'hydrogénolyse a été effectuée dans le méthanol en présence du catalyseur de Pearlmann [Pd(OH)₂ à 20%]. Après 48 h d'agitation, l'acétal attendu (-)-**29** est obtenu avec un rendement de 87% après purification sur colonne de gel de silice (Schéma 85).

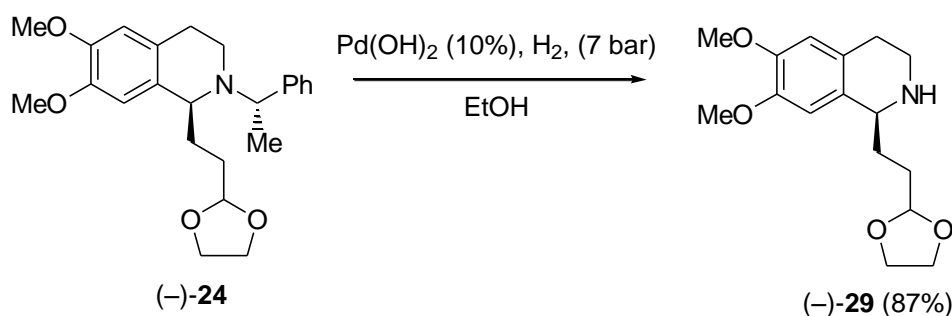
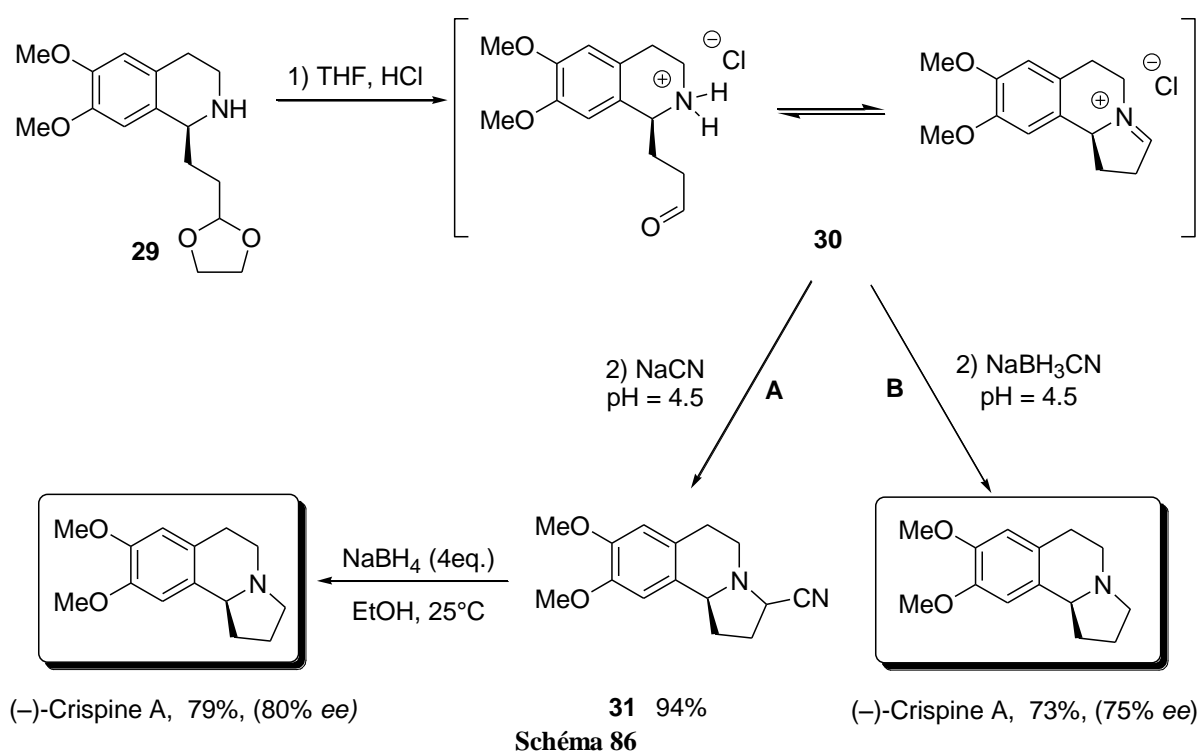


Schéma 85

L'acétal (-)-**29** est ensuite placée dans un mélange acide constitué par du THF et de l'acide chlorhydrique à 10%. La solution est désaérée par barbotage d'argon et est agitée pendant 24 h à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, on observe l'apparition d'une couleur verte caractéristique qui est probablement celle de l'iminium **A** en solution. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite et sous argon pour conduire à une solution verte limpide. Le pH de la solution est ajusté à une valeur de 4,5 par l'addition d'acétate de sodium (Schéma 86). Deux voies permettant l'obtention de la (-)-Crispine A ont alors été explorées. La voie **A** revient à piéger l'iminium intermédiaire par ajout d'un excès de NaCN directement sur la solution acide. On observe alors la décoloration de la solution et la

précipitation de l' α -aminonitrile **31**. Ce composé, instable, s'isomérise progressivement sous la forme de deux diastéréoisomères selon un rapport 60/40, et est obtenu avec un rendement de 94% $\{[\alpha]_D^{22} -70,6$ ($c = 1.0$; CHCl_3), mélange de diastéréoisomères 60/40 $\}^{101}$. La fonction α -aminonitrile est ensuite réduite par NaBH_4 dans l'éthanol à température ambiante pendant 24 h, pour conduire à la (-)-Crispine A avec un rendement de 79%. Selon la voie **B**, l'iminium a été directement réduit à l'aide d'hydrures, par ajout de NaBH_3CN . Ce réducteur est connu pour être plus tolérant vis-à-vis des milieux acides (tampon acétate) que NaBH_4 . De cette manière, la (-)-Crispine A est isolée avec 73% de rendement. Dans chaque cas, le rendement global de la synthèse est d'environ 25%.



4.4.4 Détermination de la configuration absolue de la (-)-Crispine A

Les excès énantiomériques ont été déterminés par RMN ^1H en présence de l'acide thiophosphinique (+)-**32** de configuration absolue *R*. De cette manière, il a été possible de s'affranchir du problème du retour à la ligne de base lors de la séparation des deux

¹⁰¹ Bien qu'il ne soit pas possible de déterminer la configuration absolue de chaque diastéréoisomère, nous rapportons ici la valeur du pouvoir rotatoire spécifique de notre échantillon après isomérisation.

énantiomères de la Crispine par HPLC chirale. Cet agent de solvation chiral a montré son efficacité lors la détermination de la pureté optique de différents composés optiquement enrichis tels que des alcools ou des amines.¹⁰² La détermination des excès énantiomériques s'effectue dans notre cas par la mesure des intégrations relatives des protons aromatiques H-7 et H-10 qui résonnent entre $\delta = 8$ ppm et $\delta = 10$ ppm sous la forme de 4 singulets indépendants lorsque le spectre est réalisé dans le C_6D_6 sur un mélange racémique de Crispine A préalablement préparé au laboratoire (*vide infra*). De cette manière, nous avons mesuré un excès énantiomérique de 80% pour la (-)-Crispine obtenue à partir du dérivé (-)-**23** (OTHP) et un excès énantiomérique de 75% pour la (-)-Crispine obtenue à partir du dérivé (-)-**24** (acétal). Ces résultats sont en accord avec les excès diastéréoisomériques des amines (-)-**23** et (-)-**24** mesurés par RMN 1H à la suite de la décyanation réductrice des aminonitriles **21** et **22** (Schéma 80). Ces excès énantiomériques montrent donc que la synthèse de la (-)-crispine A s'effectue en l'absence de processus de racémisation.

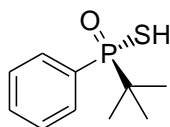
(R)-(+)-**32**

Figure 18

4.5 Synthèse de la (-)-Crispine A par dédoublement optique.

Lors d'une précédente synthèse rapportée dans la littérature, la configuration absolue *R* de la (+)-Crispine A a été déterminée en comparant son pouvoir rotatoire spécifique avec celui du composé (*R*)-**33** (Figure 19).^{89b} Ces deux composés sont dextrogyres et dévient la lumière polarisée avec sensiblement la même amplitude.

¹⁰² a) J. Drabowicz, B. Dudzin'ski, M. Mikołajczyk *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1231. b) J. Omelan'czuk, M. Mikołajczyk *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2687. c) J. Drabowicz, B. Dudzin'ski, M. Mikołajczyk, S. Colonna, N. Gaggero *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2267.

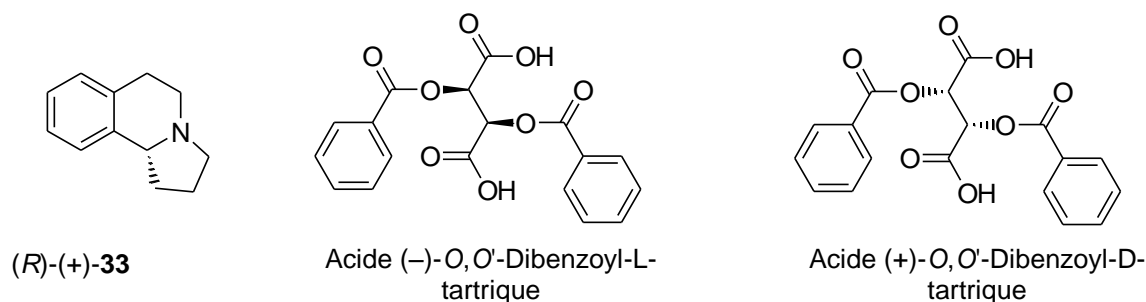


Figure 19

Suite à la synthèse de la (-)-Crispine A, nous avons décidé d'améliorer la pureté optique de nos échantillons. Pour cela, diverses stratégies sont possibles comme : la variation de la source de chiralité, l'emploi de réducteurs variés lors de l'étape de décyanation réductrice ou plus classiquement par formation de sels à partir d'acides carboxyliques chiraux. Les sels ainsi formés peuvent être cristallisés dans un solvant approprié pour conduire à des amines optiquement pures. De plus, l'agent de résolution demeure inchangé au cours du processus et peut être réutilisé par la suite. Les interactions ioniques entre les amines et les acides sont idéales puisqu'elles sont facilement rompues par traitement basique pour conduire aux amines optiquement pures. Après différents essais, l'acide 2,3-dibenzoyl-tartrique a été l'agent de résolution de choix. Précisons que ce composé peut être obtenu sous ses deux antipodes optiques *L* et *D* (Figure 19).

L'ajout d'un équivalent d'acide *L*-dibenzoyltartrique à la (-)-Crispine A (75% ee) en solution dans un minimum d'éthanol est suivi de l'évaporation du solvant pour conduire au sel correspondant sous la forme d'une poudre blanche. Cette poudre est recristallisée à chaud dans l'éthanol et est abandonnée à température ambiante pour conduire à des cristaux incolores $\{[\alpha]_D^{25} = -54,5 (c = 1,0 ; \text{CHCl}_3)\}$ qui sont obtenus avec un rendement de 80%. L'analyse par RMN ^1H de ces cristaux a été effectuée dans le CDCl_3 . On distingue nettement la présence de deux singulets à $\delta = 6,48 \text{ ppm}$ (1 H) et $\delta = 6,54 \text{ ppm}$ (1 H) ce qui indique la présence probable d'un seul diastéréoisomère. Pour confirmer cette hypothèse, la même expérience a été réalisée à partir d'un mélange racémique de Crispine A qui a été préalablement synthétisé au laboratoire (*vide infra*). L'analyse des tartrates ainsi obtenus par RMN ^1H montre l'apparition d'un signal supplémentaire à $\delta = 6,50 \text{ ppm}$ (1 H), mettant ainsi en évidence la non équivalence magnétique des protons H-7 et H-10 entre chaque diastéréoisomère. Les spectres RMN ^1H montrent également la présence d'une molécule d'éthanol par molécule de Crispine.

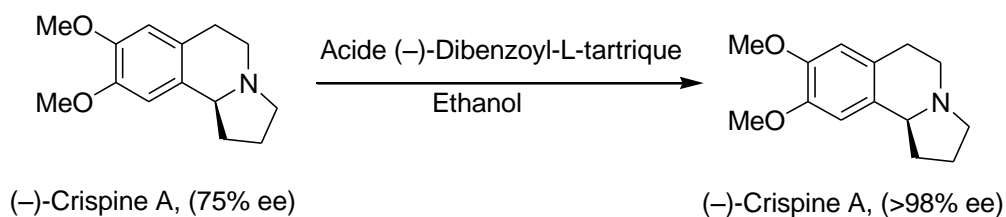
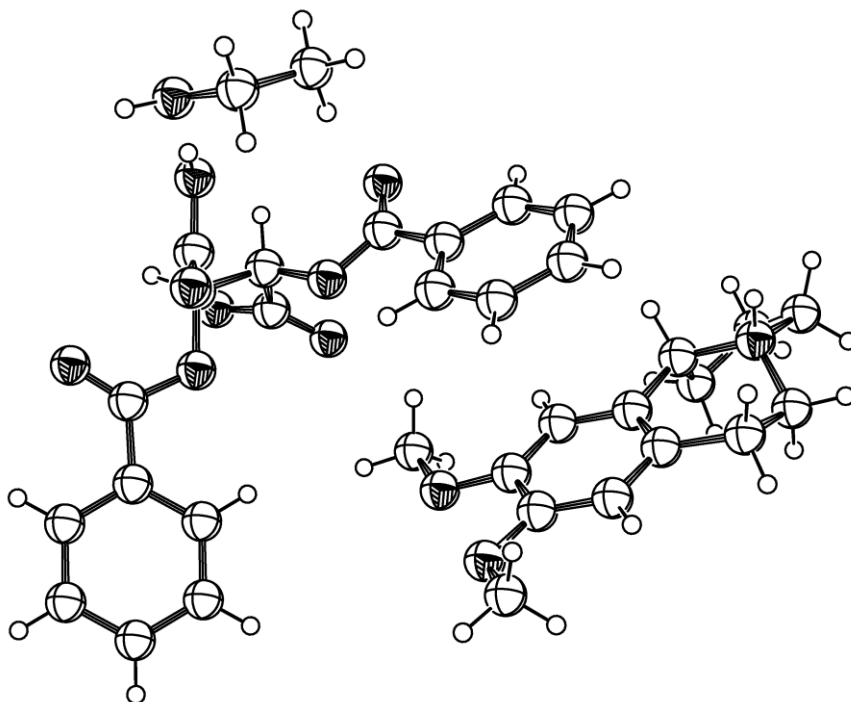


Schéma 87

L'analyse par diffraction des rayons X des cristaux a ensuite permis de conforter l'hypothèse d'une configuration absolue *S* pour la (-)-Crispine A. L'étude cristallographique montre bien la présence d'une molécule de tartrate (*R, R*) pour une molécule de Crispine ainsi qu'une molécule d'éthanol dans l'unité asymétrique (Figure 20).

Figure 20: Diagramme ORTEP du sel de (-)-2,3-dibenzoyl-*L*-tartate de (-)-CrispineA

Après traitement basique à l'aide de soude à 10% puis extraction à l'éther, la (*S*)-(-)-Crispine A libre est obtenue avec un excès énantiomérique >98% (mesuré par RMN ¹H en présence de l'acide thiophosphinique **32**). La mesure du pouvoir rotatoire de notre échantillon $[\alpha]_D^{25} = -97.6$ ($c = 1,0$; CHCl₃) est en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature,^{90b} {énantiomère *R*; $[\alpha]_D^{25} = +100$ ($c = 1,5$; CHCl₃)}. Comme nous l'avons

évoqué précédemment, la Crispine A a été synthétisée sous sa forme racémique pour mesurer les différents excès énantiomériques par RMN ^1H . Compte-tenu des rendements observés (80%) lors de la formation des tartrates dérivés de la (-)-crispine A, nous avons entrepris le dédoublement du mélange racémique par cristallisation fractionnée.

La synthèse de l'isoquinoléine **35** est effectuée par une cyclisation de Pictet-Spengler de l'amine commerciale **34** à l'aide de paraformaldéhyde dans l'acide formique (Schéma 88). La condensation de l'isoquinoléine **34** et de l' α -méthylbromure de benzyle est effectuée en présence de base de Hünig dans l'acétonitrile pour conduire à l'isoquinoléine **36** avec un rendement de 84%. La suite réactionnelle permettant la synthèse de la *rac*-Crispine A est identique à celle décrite en série optiquement pure.

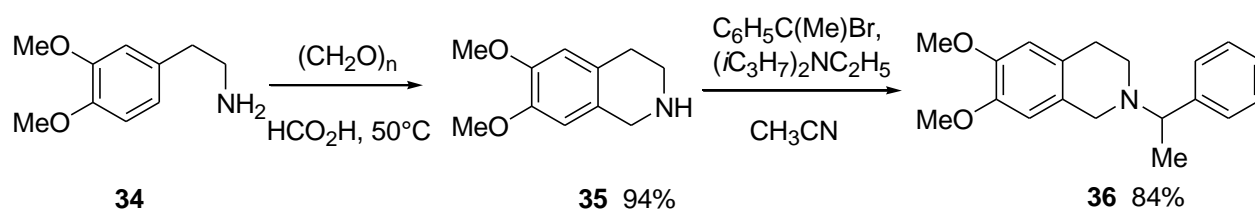


Schéma 88

Les sels de tartrate correspondants sont alors préparés par chauffage d'une quantité équimolaire de l'acide *L*-dibenzoyl-tartrique en présence de (\pm)-Crispine dans l'éthanol. Après évaporation du solvant et chauffage du solide dans un minium d'éthanol, la solution est abandonnée à température pour conduire au *L*-tartrate de (-)-crispine A que l'on obtient avec un rendement de 40%. L'analyse par RMN ^1H des cristaux ainsi obtenus montre la présence de deux singulets caractéristiques à $\delta = 6,48$ ppm (1 H) et $\delta = 6,54$ ppm (1 H) ($\Delta\delta = 12,80$ Hz). L'évaporation du filtrat conduit à l'obtention majoritaire du *L*-tartrate de (+)-crispine A qui, analysé par RMN ^1H , présente deux singulets à $\delta = 6,50$ ppm et $\delta = 6,55$ ppm ($\delta = 17,70$ Hz).

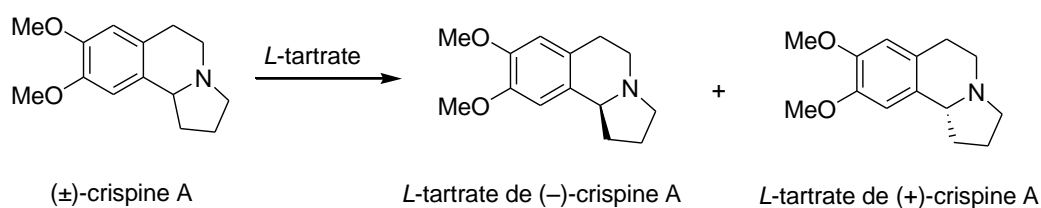


Schéma 89

4.6 Conclusion

La méthode développée pour la synthèse totale de la (*S*)-(-)-Crispine A permet l'utilisation de la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine comme source d'azote et de chiralité. L'étape clef est la préparation de l' α -aminonitrile par voie électrochimique. Ce dernier est déprotoné à l'aide de diisopropylamidure de lithium pour former l'intermédiaire lithié qui se condense sur des iodures d'alkyles. La décyanation réductrice des α -aminonitriles quaternaires a permis l'obtention des isoquinoléines substituées avec des excès diastéréomériques de 80%. Nous avons utilisé les conditions de cyclisation récemment décrite par Xu. La chloration de l'aminoalcool **26** par addition inverse sur SOCl₂ puis la cyclisation en milieu basique à donner la (*S*)-(-)-crispine A avec un excès énantiomérique de 75%. Cette pureté a été améliorée à 98% par cristallisation à l'aide d'acide dibenzoyl-*L*-tartrique.

5 Synthèse des alcaloïdes de *Galipea officinalis*

5.1 Rappels bibliographiques

5.1.1 Introduction

Galipea officinalis est un arbuste originaire du Venezuela dont l'écorce est utilisée en médecine tropicale pour extraire une drogue appelée angusture. En 1999, Jacquemont-Collet¹⁰³ isole la *N*-méthyl-2-propyl-tétrahydroquinoléine **1**, l'angusturéine **2**, la cusparéine **3** et la galipinine **4** dont les structures sont présentées ci-dessous (Figure 21).

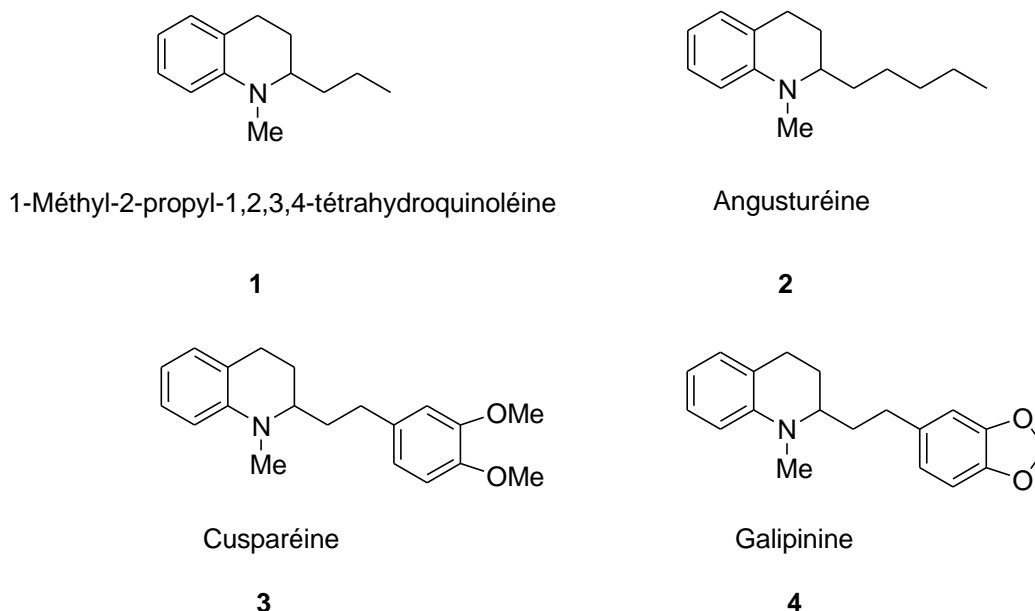


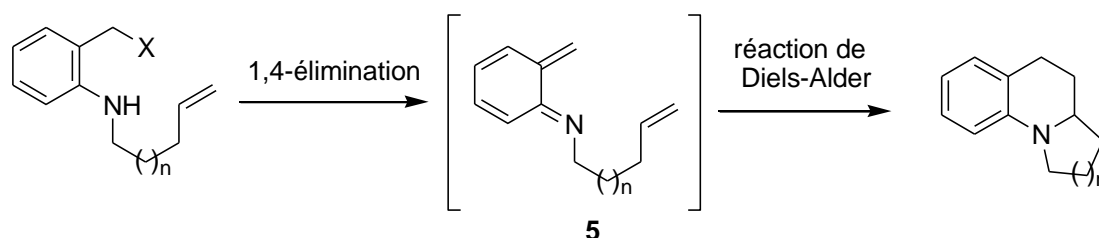
Figure 21

Les extraits de ces plantes sont utilisés en médecine traditionnelle pour soulager la dysenterie ou comme antipyrétique. Les études réalisées par Jacquemont-Collet ont montré que ces composés étaient actifs vis-à-vis de souches de plasmodium chloroquino-résistants. Ces substances sont donc des antipaludéens potentiels. Depuis leur isolement, plusieurs voies de synthèse ont été développées. Les premières études ont été effectuées par S. Bräse en 2003 et la dernière a été publiée au cours de l'année 2009 par Chan. Nous avons choisi de présenter toutes ces synthèses par ordre chronologique de leur publication.

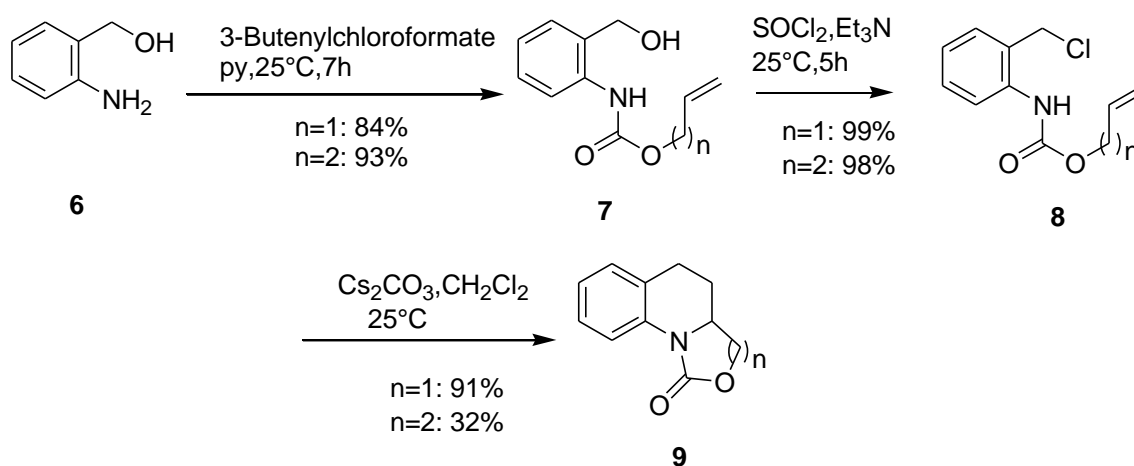
¹⁰³ a) I. Jacquemond-Collet, S. Hannedouche, N. Fabre, I. Fourasté, *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 1167–1169.
b) I. Jacquemond-Collet, J-M. Bessière, S. Hannedouche, C. Bertrand, I. Fourasté, C. Moulis, *Phytochem.Anal.* **2001**, *12*, 312–319.

5.1.1.1 Synthèse de Bräse

La première synthèse fut effectuée par Bräse¹⁰⁴ en 2003, en appliquant la réaction intramoléculaire de Diels-Alder basée sur une 1,4-élimination pour l'obtention d'un intermédiaire quinone diméthane de la tétrahydroquinoléine (Schéma 90).



Ainsi, les précurseurs aminés **8** sont préparés par condensation de l'aminoalcool **6** avec le 3-buténylchloroformate. L'action du chlorure de thionyle conduit à la synthèse de l'amide **8**, qui se cyclise selon le mécanisme décrit sur le schéma 91 en carbamate cyclique **9** en présence de carbonate de césium dans le dichlorométhane.



Les carbamates **9** sont ensuite réduits par l'hydruire d'aluminium et de lithium pour conduire aux alcools N-méthylés **10** avec des rendements compris entre 89% et 94%. La suite de la synthèse consiste à incorporer différentes chaînes carbonées de longueurs variables en

¹⁰⁴ F. Avemaria, S. Vanderheiden, S.Bräse. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6785-6796.

fonction de l'alcaloïde cible choisi. Pour cela la synthèse des dérivés halogénés correspondants **11** a été effectuée par réaction de Appel.

Entrée	Produit	R	Conditions	Rdt [%]
1	1	Et	Li ₂ CuCl ₄ , EtMgBr, THF, -5°C-t.a.,5h	4
2	2	Bu	CuBr.SMe ₂ , BuLi, Et ₂ O, -78°C-t.a., 12h	15
3	2	Bu	CuI, BuLi, Et ₂ O,-78°C- t.a., 12h	18

Tableau 4

La suite de la synthèse s'est révélée être fort problématique. Par exemple, la 2-propyl-tétrahydroquinoléine est obtenue avec un rendement de 4% par couplage du dérivé lithié et du cuprate correspondant (entrée 2). De la même manière l'angusturine **2** est obtenu avec des rendements de 15% et de 18% par couplage respectif avec les cuprates de Normant (entrée 2) et de Gilman (entrée 3).

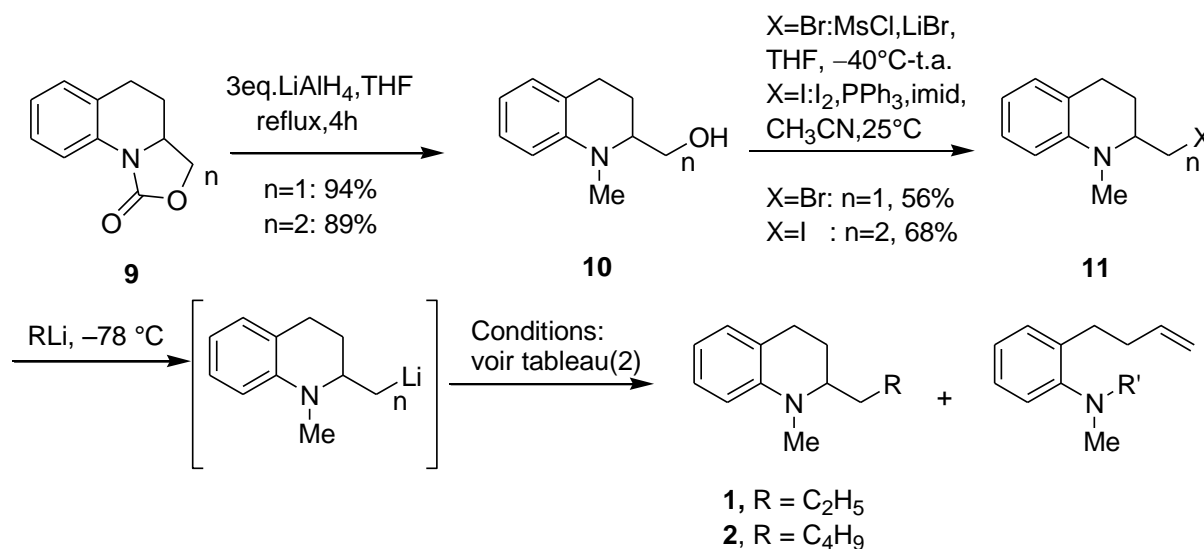
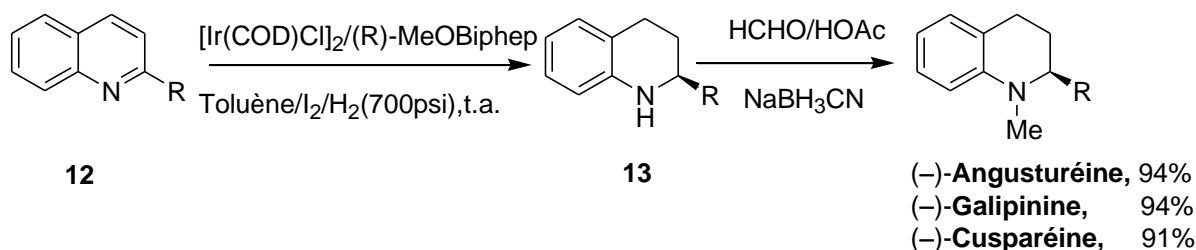


Schéma 92

5.1.1.2 Synthèse de Zhou

L'approche de Y-G.Zhou¹⁰⁵, publiée en 2003 passe par l'utilisation du système $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(\text{R})\text{-MeO-Biphep}/\text{I}_2$ pour l'hydrogénation énantiosélective de 2-alkyl-quinoléines. Cette méthode a été appliquée à la synthèse asymétrique des trois alcaloïdes que sont : la (-)-angusturéine, la (-)-galipinine et la (-)-cusparéine qui sont obtenus avec de bons rendements et avec des excès énantiomériques proches de 96%.



Entrée	Produit	R	Rdt [%]	<i>ee</i> ^[b] , config ^[c]
1	13	<i>n</i> -C ₃ H ₇	92	93 (<i>R</i>)
2	13	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	92	94 (<i>R</i>)
3	13	3,4-(OCH ₂ O) Ph-(CH ₂) ₂	88	93 (<i>R</i>)
4	13	3,4-(MeO) ₂ Ph-(CH ₂) ₂	86	96 (<i>R</i>)

[a] Conditions de la réaction: 1 mmol de quinoléine, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2(0.5\%)/(\text{R})\text{-MeO Biphep}(1.1\%)$, 5mL toluène, $\text{I}_2(10\%), \text{H}_2(600\text{-}700\text{psi}), \text{t.a.}$ [b] déterminé par HPLC, [c] déterminé par comparaison du signe du pouvoir rotatoire spécifique du composé obtenu avec les données de la littérature.

Tableau 5

En 2006, Y-G Zhou¹⁰⁶ a développé une nouvelle approche asymétrique d'hydrogénation des quinoléines par l'utilisation des chloroformates comme agent d'activation. (Schéma 94).

¹⁰⁵ W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536-10537.

¹⁰⁶ S.-M. Lu, Y.-Q. Wang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2260-2263.

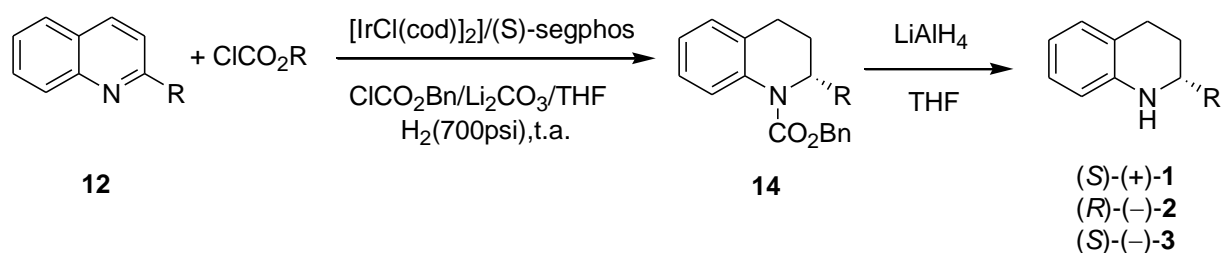


Schéma 94

5.1.1.3 Synthèse de Ma

L'approche développée par Ma,¹⁰⁷ publiée en 2004, consiste à utiliser le β-aminoacide **16** comme précurseur de la (+)-angusturine. Pour cela, l'iodobenzène est condensé à 110 °C avec le β-aminoester **15** (préparé par la méthode de Davies) en présence d'iodure cuivreux et de carbonate de potassium. La synthèse de la (+)-(*S*)-angusturine est effectuée en sept étapes et avec un rendement global de 36%. Au cours de cette synthèse la fermeture de cycle est effectuée par une réaction type Friedel et Crafts.

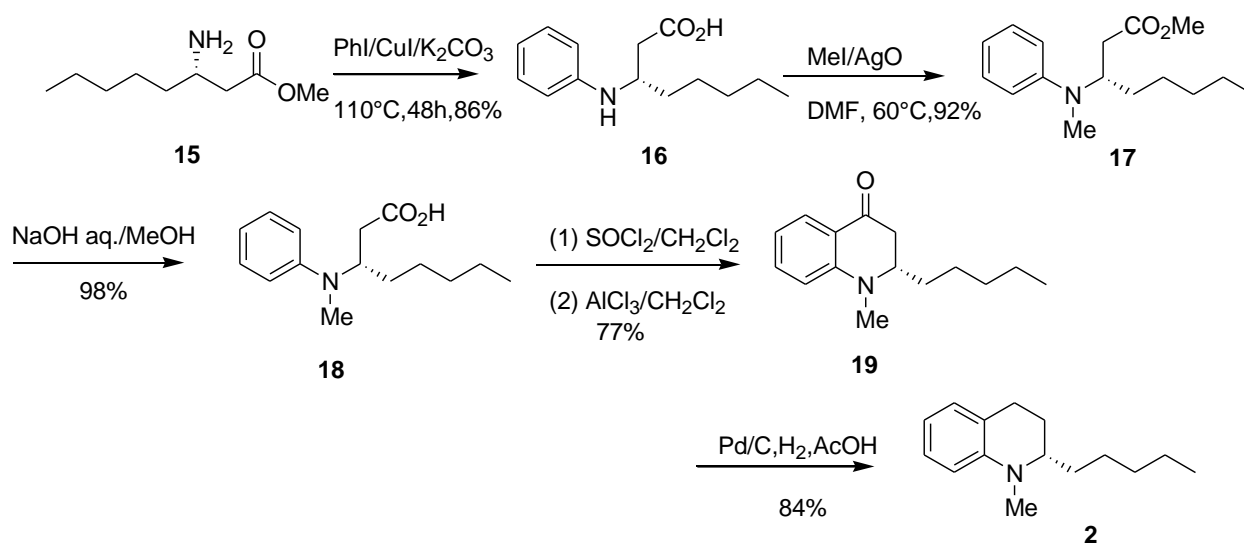


Schéma 95

5.1.1.4 Synthèse de M. Arisawa

En 2005, M. Arisawa et ces collaborateurs réalisent la synthèse de la (*S*)-(+)-angusturine en huit étapes incluant une étape de métathèse avec fermeture de cycle (RCM) en utilisant un catalyseur au ruthénium (Schéma 96) avec un rendement global de 30%.¹⁰⁸

¹⁰⁷ X.-F. Lin, Y. Li, D.-W. Ma, *Chin. J. Chem.*, **2004**, 22, 9, 932-934.

¹⁰⁸ C. Theeraladanon, M. Arisawa, M. Nakagawa, A. Nishada, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, 16, 827-831.

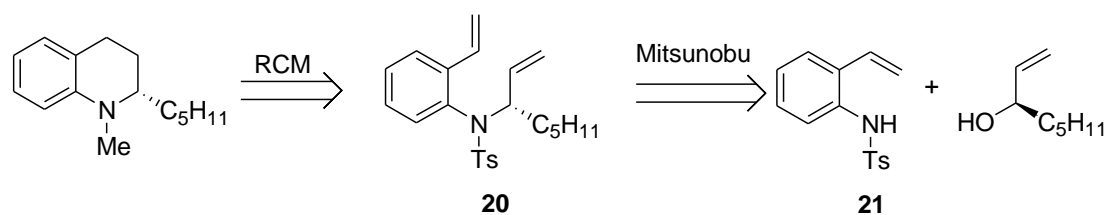


Schéma 96

Tout d'abord, le 2-nitrobenzaldehyde **22** est converti en styrène **23** par oléfination de Wittig, action de zinc en milieu acide, et protection sous la forme de tosylate. L'introduction de la chaîne en C-2 par la réaction de Mitsunobu utilisant l'alcool (*R*)-**24** (99% *ee*) s'effectue en présence de DEAD et de la triphényl phosphine pour conduire à l' α,ω -diène chiral **20**. L'étape de cyclisation par métathèse a été réalisée avec succès à l'aide du catalyseur de Grubbs de deuxième génération conduisant à la 1,2-dihydroquinoléine **25**. La transformation en tétrahydroquinoléine **26** a été effectuée par hydrogénation avec le catalyseur d'Adam sous pression d'hydrogène.

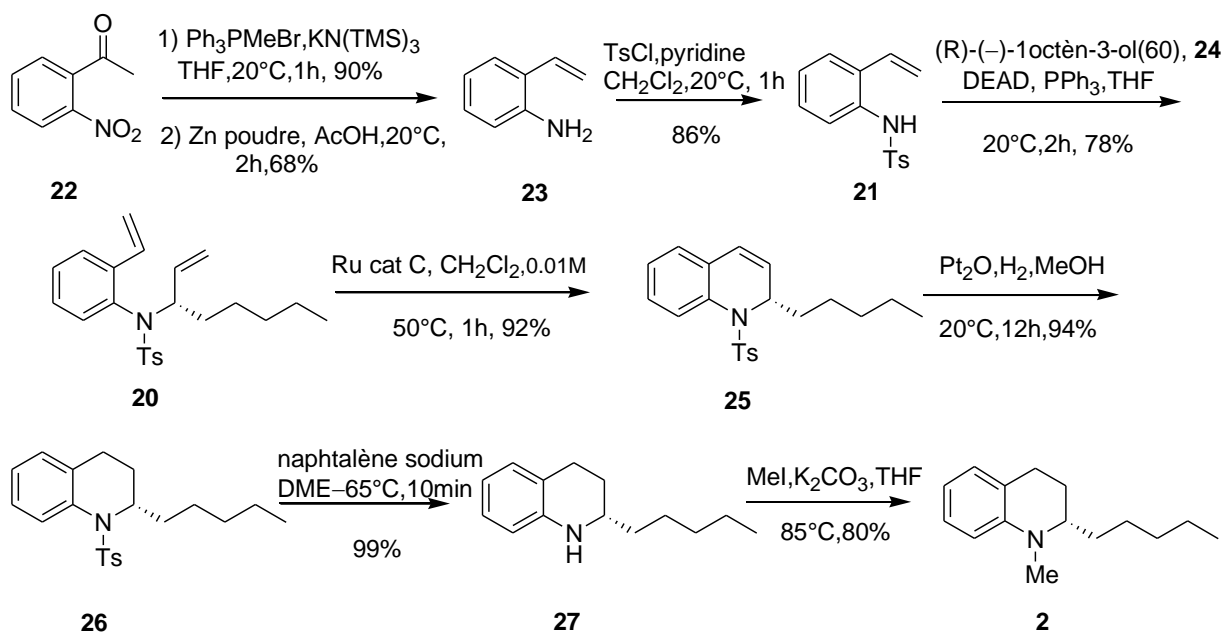
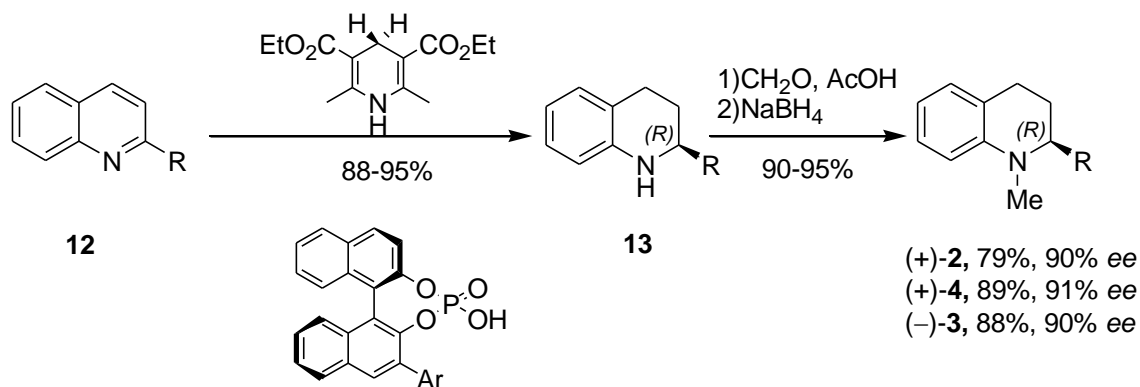


Schéma 97

Après déprotection de l'azote, la *N*-méthylation conduit à la (*S*)-(+)-angusturéine avec un rendement de 80%.

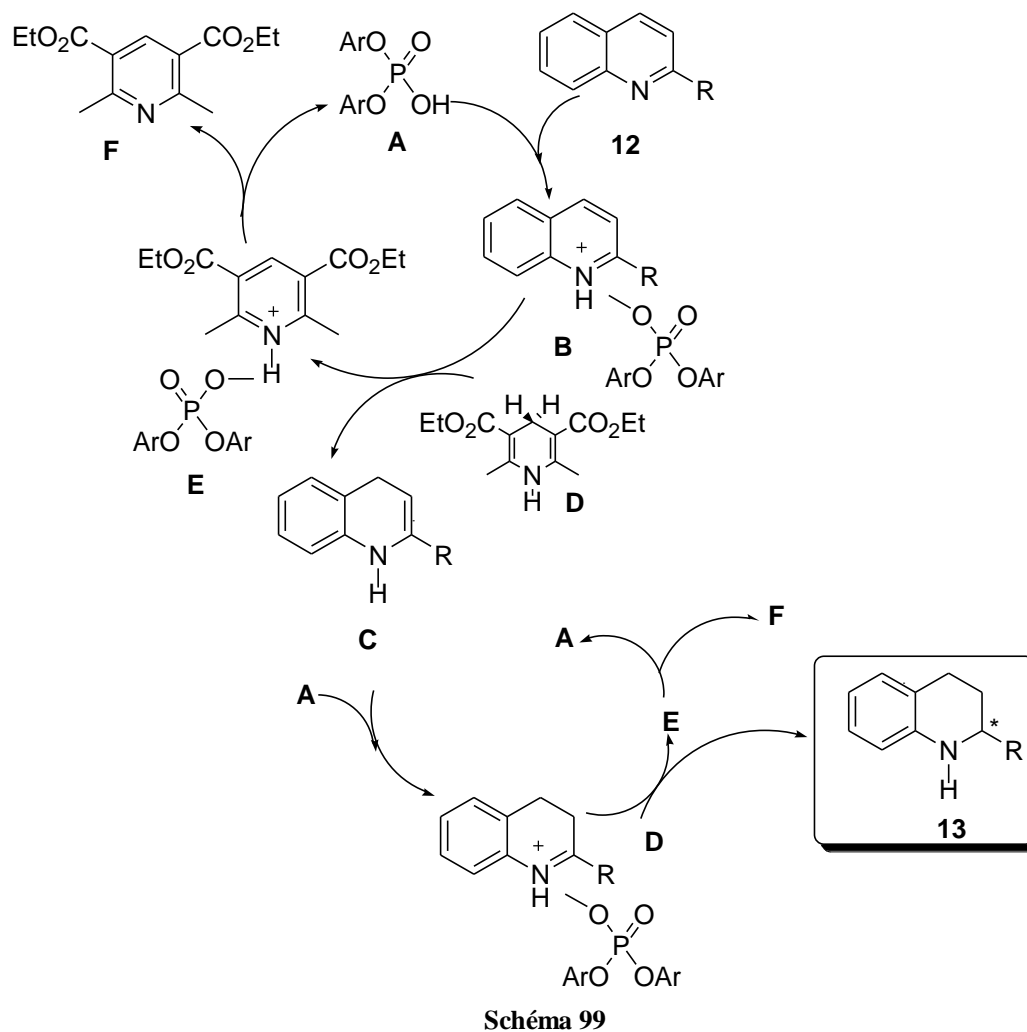
5.1.1.5 Synthèse de M. Rueping

En 2006, M. Rueping¹⁰⁹ publie la synthèse de diverses 2-alkyl-tétrahydroquinoléines en utilisant une technique d'hydrogénation en cascade catalysée par un acide de Brønsted chiral dérivé du (*S*)-binol. La *N*-méthylation des tétrahydroquinoléines ainsi obtenues est réalisée par amination réductrice pour conduire aux alcaloïdes attendus avec des rendements compris entre 79 et 89% (Schéma 98).



Du point de vue mécanistique (Schéma 99), la protonation de la quinoléine par l'acide de Brønsted **A** permet de générer le sel de quinolinium **B** qui est réduit par la dihydropyridine de Hantzsch pour conduire à l'énamine **C**. Notons que l'ester de Hantzsch agit ici comme source d'hydrure et est formellement oxydé en pyridine correspondante. La seconde étape permet la réduction énantiosélective de l'iminium **D** en tétrahydroquinoléine **13**.

¹⁰⁹ M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3683-3686.



5.1.1.6 Synthèse de Yamamoto

L'équipe de Yamamoto¹¹⁰, a utilisé la réaction d'hydroamination des alcynes comme étape clé pour la préparation de la galipinine et de l'angusturine catalysé par le couple Pd(PPh₃)₄/PhCOOH. L'hydroamination asymétrique intramoléculaire des alcynes est réalisée par l'utilisation du ligand (*R,R*)-RENORPHOS. La cyclisation de l'anilino-alcyne **28** a été réalisée avec succès à l'aide du catalyseur Pd(PPh₃)₄ avec l'acide benzoïque au reflux du toluène, le composé **29** obtenu subit une hydrogénation catalytique en présence du Pd/C (10%) dans le méthanol pendant 12 h pour donner l'angusturine et la galipinine racémiques avec des rendements de 85% et 80% respectivement (Schéma 100).

¹¹⁰ N. T. Patil, H. Wu, Y. Yamamoto. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6577-6579.

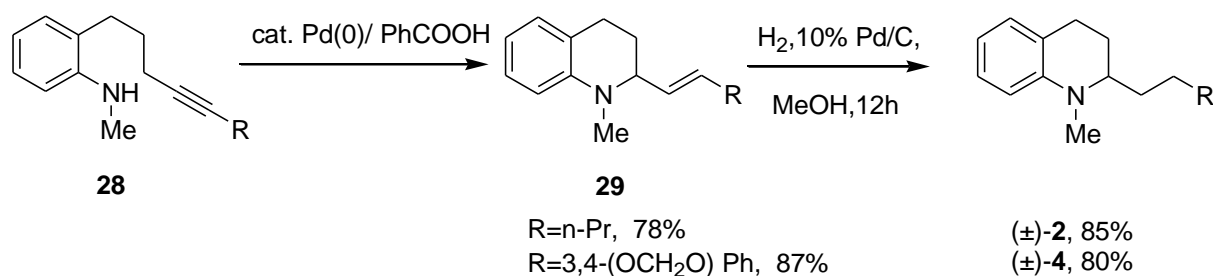


Schéma 100

L'utilisation du catalyseur possédant un ligand chiral préparé *in situ* par action du Pd₂(dba)₃.CHCl₃ sur la (R,R)-RENORPHOS conduit à l'angusturine avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 52% (Schéma 101).

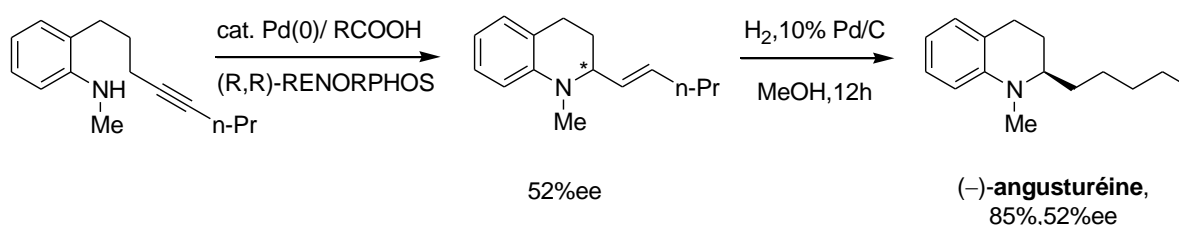


Schéma 101

5.1.1.7 Synthèse de Takemoto

L'équipe de Takemoto¹¹¹ en 2007 (Schéma 102), a utilisé un catalyseur à base de thiourée pour activer des acides boroniques et pour faciliter leur addition énantiosélective sur un complexe de quinolinium chiral. Le stéréocontrôle élevé de l'addition a été réalisé par réaction de Petasis¹¹² entre des quinoléines et des acides boroniques en employant le mélange H₂O et NaHCO₃ qui permet de régénérer le catalyseur *in situ*. La configuration absolue du composé final est déterminée par conversion du composé **31** en (+)-galipinine.¹¹³

¹¹¹ Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Takemoto., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6686-6687.

¹¹² a) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *34*, 583. b) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445. c) N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463. d) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798.

¹¹³ a) A. Alexakis, F. Amiot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2117. b) F. Amiot, L. Cointeaux, E. J. Silve, A. Alexakis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8221. c) L. Cointeaux, A. Alexakis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 925.

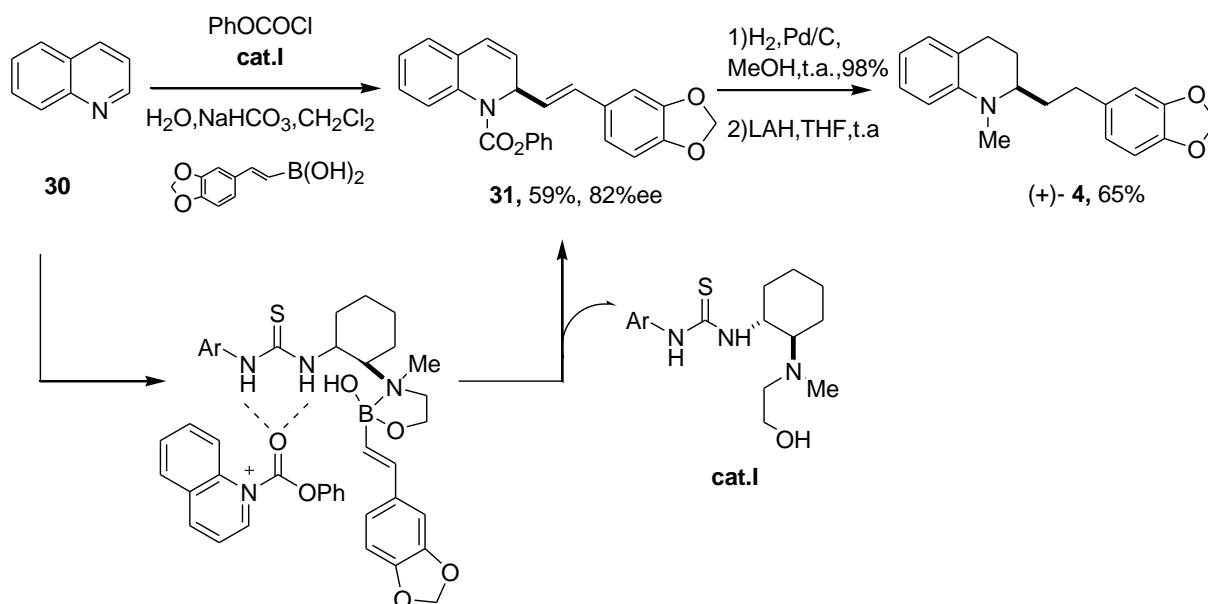


Schéma 102

5.1.1.8 Synthèse de Fustero¹¹⁴

La synthèse de la (*S*)-(+)- angusturéine a été réalisée à partir du précurseur **32** obtenu par cyclisation intramoléculaire aza-Michael (IMAMR) comme étape clé. Le système catalytique utilise un dérivé de la (*S*)-pyrroline comme source de chiralité et un aza-diène comme intermédiaire réactionnel clé.

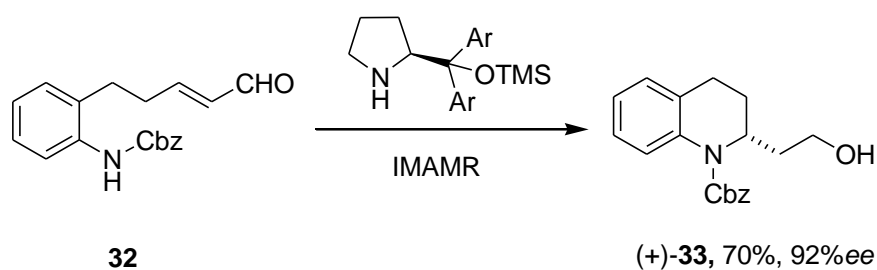


Schéma 103

¹¹⁴ S. Fustero, J. Moscardo, D. Jiménez, M. D. Pérez-Carrion, M. Sanchez-Rosello, C. del Pozo. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9868-9872.

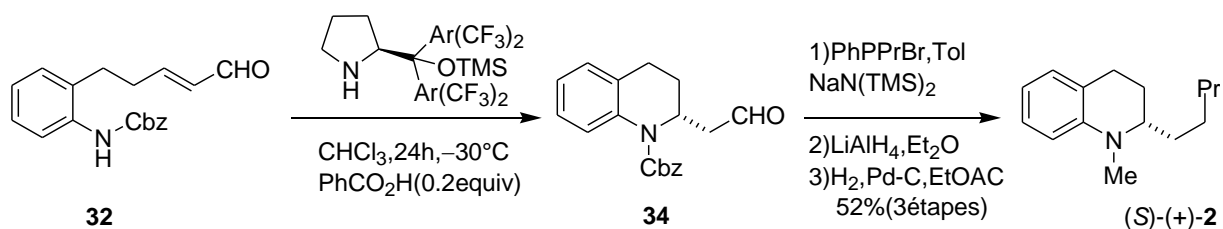


Schéma 104

La formation du nouveau stéréocentre de configuration absolue (*R*), s'explique par la formation de l'azadiène **A** et l'attaque de l'atome d'azote sur la face la moins encombrée (face *Re*) pour conduire à l'énamine **B** (Schéma 105).

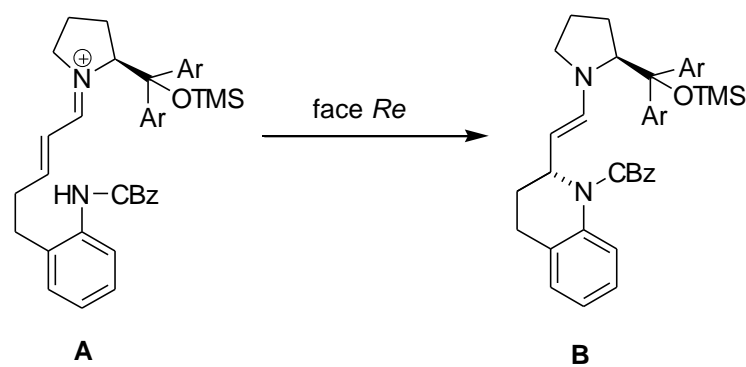


Schéma 105

5.1.1.9 Synthèse de Evans

En 2008, P. Evans¹¹⁵, propose une nouvelle voie de synthèse des différents alcaloïdes de *Galipea officinalis* selon l'analyse rétrosynthétique présentée sur le schéma 106. La méthode consiste à additionner en C-2 divers organolithiens sur un sel de quinolinium formé par action d'iodométhane.

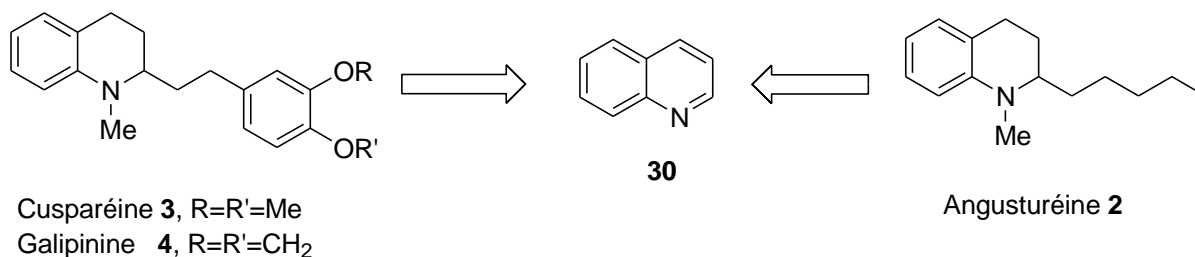


Schéma 106

¹¹⁵ A. O'Byrne, P. Evans. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8067-8072.

Dans le cas de l'angusturine, le *n*-pentyllithium (Amyllithium) est additionné à la quinoléine **30** dans le THF sous azote à 0°C. On observe la formation d'un anilide qui est alkylé par addition de la MeI pour conduire à la formation de la dihydroquinoléine **35**. Une hydrogénation catalytique permet de synthétiser l'angusturine avec rendement de 90% sur 3 étapes.

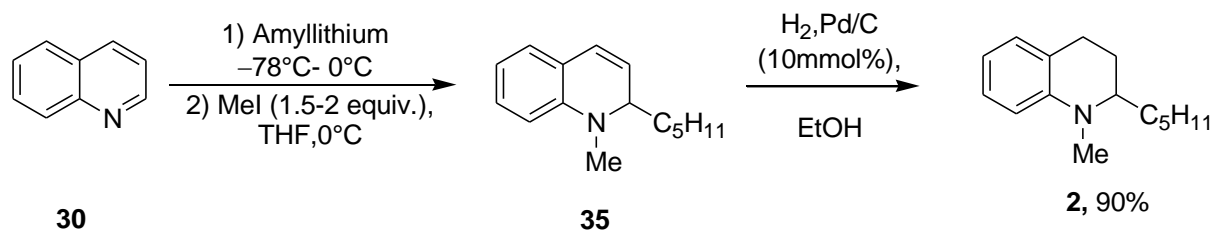


Schéma 107

La lithiation des bromures de vinyle **36** a été réalisée par action de 2 équivalents de *tert*-BuLi. La quinoléine **30** est ensuite additionnée dans le THF à -78°C pour donner l'anilide qui est alkylée à l'aide d'iodométhane pour conduire au composé **38**. Les dihydroquinoléines **38** sont ensuite réduites sous pression de 1 atm d'hydrogène en présence de palladium sur charbon. De cette manière les alcaloïdes **3** et **4** sont formés avec des rendements de 52% et 58% respectivement sur quatre étapes.

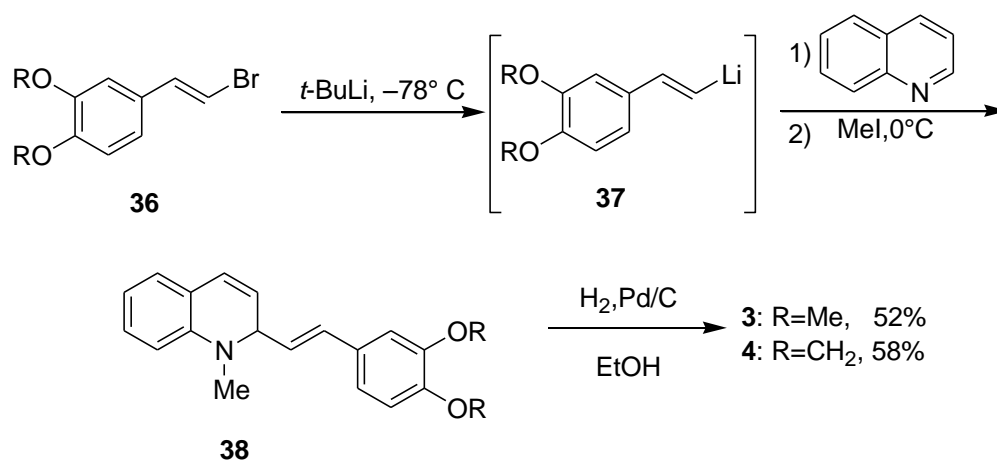
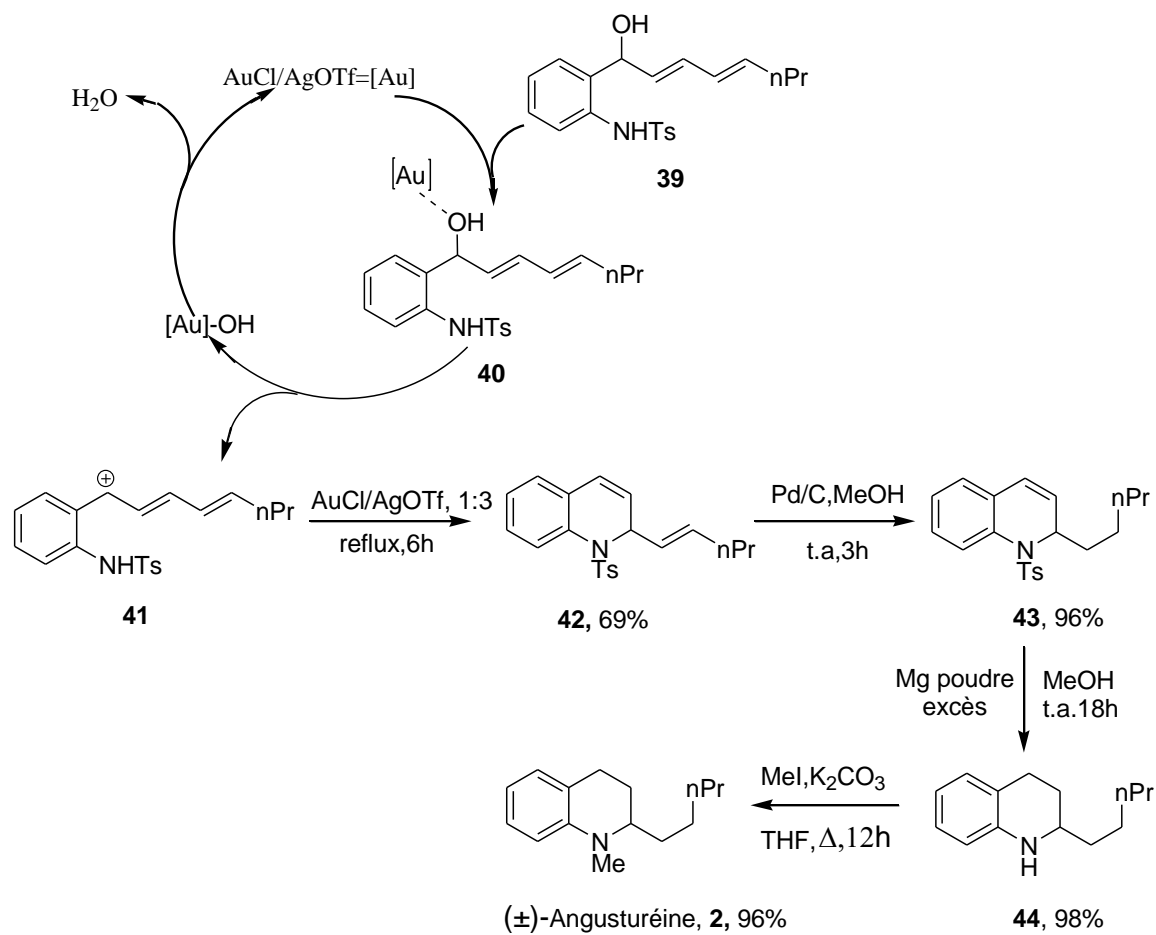


Schéma 108

5.1.1.10 Synthèse de P. Wai Hong Chan.

La synthèse de l'angusturine racémique catalysé par des sels d'or est la méthode de synthèse la plus récente de ce type de composé¹¹⁶. Elle est réalisée à partir de la 2-Tosylaminophénylprop-1-èn-3-ol par amination allylique intramoléculaire en présence du couple AuCl/AgOTf. Cette cyclisation intramoléculaire permet d'aboutir à la formation du composé **43**



La formation de la 1,2-dihydroquinoléine **43** (Schéma 109) résulte de l'activation de la position allylique par la coordination de la fonction hydroxyle avec le catalyseur. On obtient l'intermédiaire **40** qui subit une élimination pour donner le carbocation **41** et [Au]-OH qui redonne le sel d'or par protodémétallation. Le carbocation allylique se cyclise pour conduire au produit **42** avec un rendement de 69%. L'hydrogénation en présence du Pd/C permet l'obtention de la tétrahydroquinoléine **43**. La déprotection de l'atome d'azote s'effectue par action du magnésium en poudre en excès dans le méthanol permet d'obtenir la

¹¹⁶ P. Kothandaraman, S. J. Foo, P. Wai Hong Chan. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74,(16), 5947-5952.

tétrahydroquinoléine **44** puis l'angusturéine racémique avec un rendement global de 95% sur les deux dernières étapes.

5.2 Synthèse de l'angusturéine et dérivés apparentés

Nous avons souhaité réaliser une synthèse convergente des alcaloïdes de *Galipea officinalis*. En effet, diverses études réalisées au laboratoire ont montré que les aminonitriles tel que (rac-**45**) étaient susceptibles de conduire à des amines substituées en C-2 selon la séquence d'alkylation/réduction. L'application d'une telle stratégie nous a naturellement amenés à considérer la synthèse de cet α -aminonitrile selon le schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous (Schéma 110). Nous avons voulu également examiner l'influence du groupement α -méthyl benzyl sur les étapes d'alkylation et de décyanation réductrice.

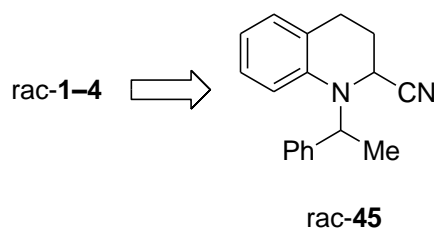


Schéma 110

5.2.1 Benzilation de la 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine

L'alkylation de la 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **46** est réalisée *via* la formation intermédiaire d'un amidure que l'on synthétise par addition de *n*-butyllithium (1.6 M) dans le THF à basse température ($-50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Dans ces conditions, on constate l'apparition d'une coloration orangée ainsi qu'un précipité correspondant au sel de lithium formé. La réaction se poursuit par addition de (1-bromoéthyl)-benzène pour conduire à la tétrahydroquinoléine **47** avec un rendement de 80% après purification sur colonne de gel de silice.

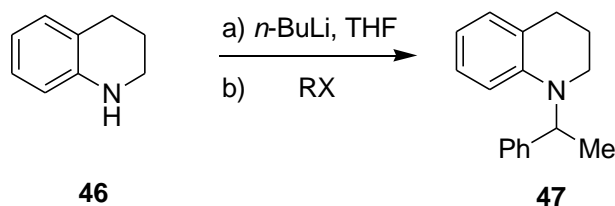


Schéma 111

5.2.2 Synthèse de l' α -aminonitrile

Cette réaction est l'une des étapes clé de la synthèse des composés cibles (**1–4**). En effet, elle va permettre d'activer la position α de l'atome d'azote par ajout d'un groupement nitrile et permettre l'introduction ultérieure de chaînes carbonées de longueurs et de natures variables. L'oxydation se fait par voie électrochimique selon un mécanisme de type ECE pour conduire à l'iminium **48** qui est piégé *in situ* par les ions cyanures pour conduire à l' α -aminonitrile **45**. L'électrolyse est réalisée à potentiel contrôlé à + 0,8 V/ECS sur 4 g dans une cellule à 2 compartiments sur électrode de carbone vitreux (Carbone Lorraine) comme anode et un bâton de graphite comme cathode dans le méthanol en présence d'acétate de lithium (20g/L) comme électrolyte support et de 6 équivalents de cyanure de sodium.

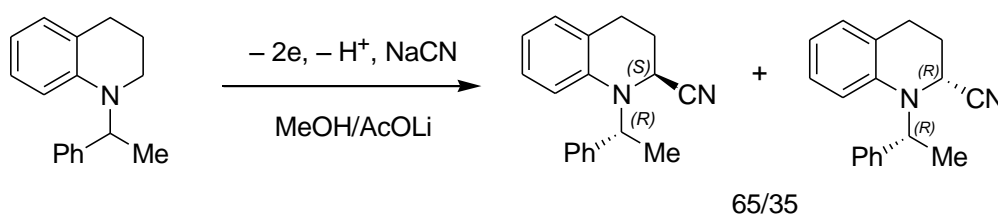


Schéma 112

Le premier système irréversible enregistré à +0,95 V/ECS relatif à l'oxydation de l'amine **47** en ion iminium **48** disparaît totalement après consommation de 2.2 Faradays par mole de substrat. Après traitement classique et purification sur colonne de gel de silice on distingue nettement la présence de deux diastéréoisomères (60/40) mélange séparable avec un rendement de 45%. Il est à noter la formation d'une masse polymérique et la passivation de l'électrode de travail qui se traduit par une chute de courant au premier tiers de l'électrolyse. Pour pallier ces inconvénients, la durée de vie du radical cation centré sur l'atome d'azote peut être réduite par perte rapide du proton en position α .¹¹⁷ A cet effet, 6 équivalents de méthylate de sodium (formé *in situ* par addition de sodium métallique dans le milieu d'électrolyse) sont placés dans le milieu d'électrolyse. Dans ces conditions opératoires, la passivation de l'électrode de travail est évitée et l' α -aminonitrile est obtenue avec un rendement de 75%.⁵² L'analyse du spectre RMN ^1H montre la présence de deux quadruplets

¹¹⁷ Pour une vue générale de l'oxydation anodique des systèmes hétérocycliques azotés, voir: a) E. Steckan in *Organic Electrochemistry* (Ed. H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker: New York, **2001**, pp. 545–588; b) T. Shono, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 811–850; c) C. Levraud, S. Calvet-Vitale, G. Bertho, H. Dhimane, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1901–1909.

($^3J = 7,0$ Hz) à $\delta = 4,1$ et $4,4$ ppm selon le rapport 65/35. La cristallisation lente du diastéréoisomère majoritaire dans le mélange éluant (éther diéthylique/éther de pétrole) nous a permis d'obtenir un monocristal qui a été analysé par diffraction des rayons X. L'examen de la structure cristalline nous montre une configuration relative (R^* , S^*) des atomes C-2 et C-2' (Figure 22).

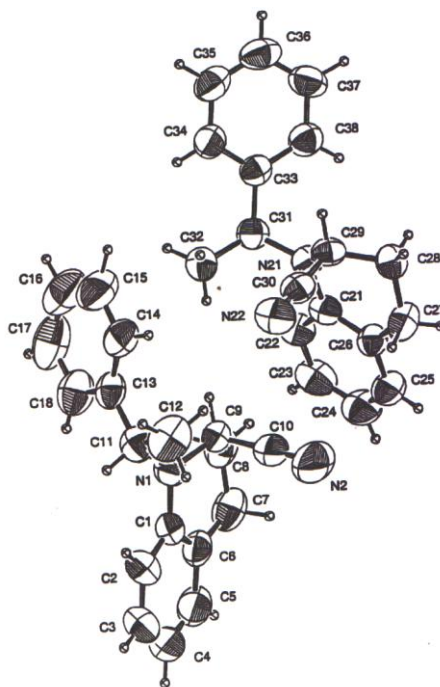
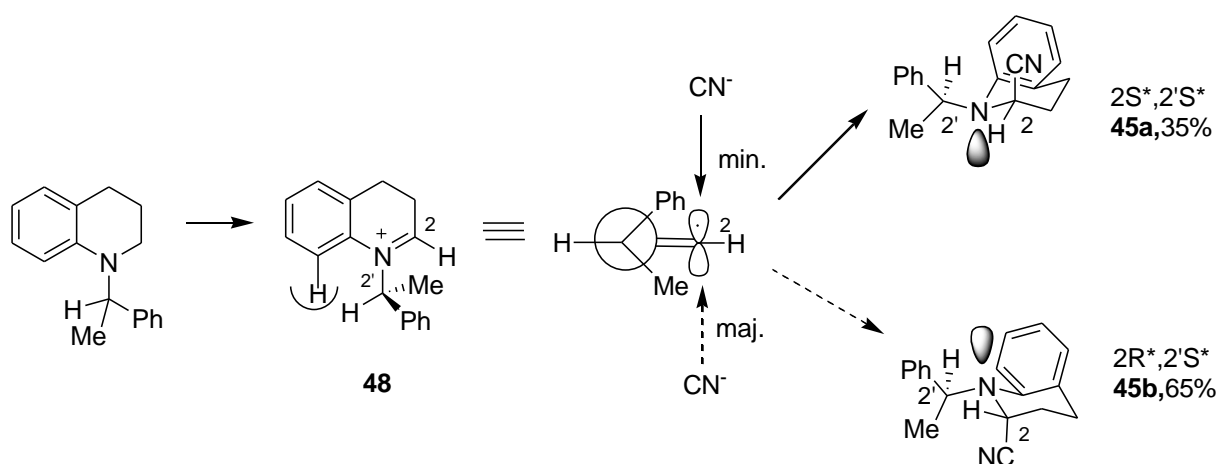


Figure 22. Diagramme ORTEP de **45b**

La sélectivité obtenue, même si elle est relativement faible, peut être expliquée de la manière suivante (Schéma 113).



Il apparaît probable que pour des raisons d'encombrement stérique, l'hydrogène porté par le carbone 2' de l'iminium soit situé majoritairement du côté du cycle aromatique de la tétrahydroquinoléine. Ainsi, les groupements phényle et méthyle sont situés de part et d'autre du plan moyen de l'iminium. L'attaque de l'ion cyanure à lieu plus rapidement sur la face la moins encombrée de l'iminium, c'est à dire du côté du groupement méthyle pour former majoritairement le diastéréoisomère R^*,S^* .

5.2.3 Alkylation de l' α -aminonitrile

C'est au cours de cette étape que les différents substituant sont introduits sur le carbone C-2 de la tétrahydroquinoléine. La formation du cyanocarbanion s'effectue par action de 1,3 équivalent de LDA que l'on prépare par action du n -BuLi 1,6 M sur la diisopropylamine entre $-50\text{ }^\circ\text{C}$ et $-20\text{ }^\circ\text{C}$ dans le THF. Dès l'introduction du LDA on constate l'apparition d'une coloration orangée, qui passe au marron au bout d'une heure. Les agents alkylants sont introduits après refroidissement de la solution à $-80\text{ }^\circ\text{C}$. La solution étant ensuite réchauffée à température ambiante après trois heures de réaction.

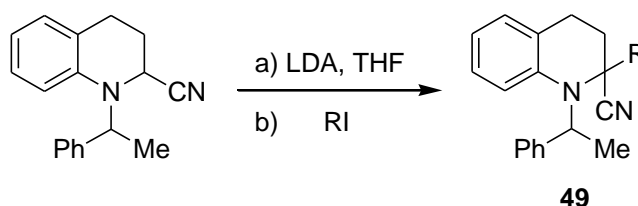


Schéma 114

Une analyse par CCM du mélange réactionnel montre l'apparition des α -aminonitriles **49a-d** sous la forme de deux diastéréoisomères difficilement séparables sur colonne de gel de silice. L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau 6

Entrée	Electrophile	T [°C] / t (h)	Produit, Rdt	ed
			[%] ^[a]	[%] ^[b]
1	<i>n</i> -C ₃ H ₇ I	-60→-20 / 3	49a , 70	5
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ I	-60→-20 / 3	49b , 75	10
3	R = 3,4-(MeO) ₂ Ph-(CH ₂) ₂ Br	-60→-20 / 12	49c , 35	15
4	R = 3,4-(MeO) ₂ Ph-(CH ₂) ₂ Br	-60→-20 / 24	49c , 35	15
5	R = 3,4-(MeO) ₂ Ph-(CH ₂) ₂ I	-60→-20 / 12	49c , 70	15
6	R = 3,4-(OCH ₂ O) Ph-(CH ₂) ₂ I	-60→-20 / 12	49d , 72	5

[a] Purifié sur colonne chromatographique. [b] Déterminé par spectroscopie RMN ¹H.

Tableau 6

Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par RMN ¹H par mesure de l'intégration relative du quadruplet correspondant aux protons H-1' (entrées 1, 2, 3, 5), ou du doublet relatif au groupement CH₃-2' (entrée 4). De plus, dans le cas du dérivé **49a**, le diastéréoisomère le plus polaire a été séparé sous la forme d'un solide blanc (P.F. =146-148 °C). Une cristallisation lente dans un mélange biphasique dichlorométhane/heptane nous a permis d'obtenir des monocristaux analysés par diffraction des rayons X qui montre que notre adduit majoritaire possède une configuration relative *R**,*S**.

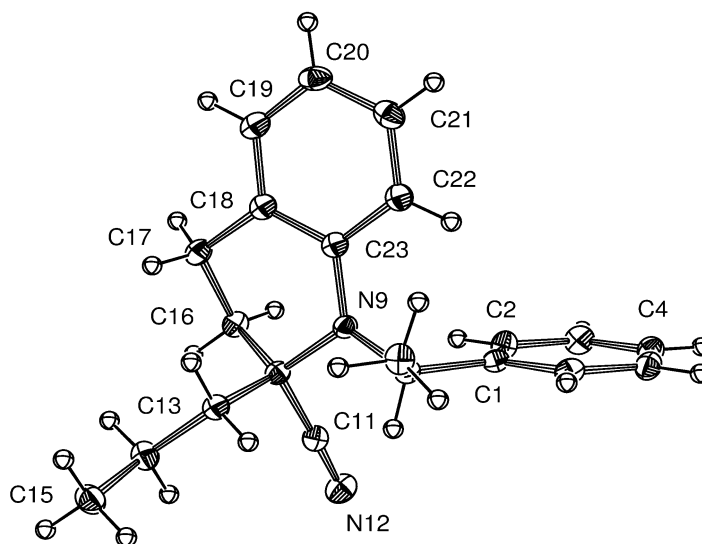


Figure 23: Diagramme ORTEP de (*R**,*S**)-**49a**

Dans le but de synthétiser **49b**, précurseur de l'angusturéine (entrée 2), la solution anionique de **45** réagit avec le 1-iodopentane à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 12h, conduisant à l' α -aminonitrile **49b** avec un rendement de 75%. Le spectre RMN ^1H du composé **49b** indique la présence d'un mélange de diastéréoisomères (55/45) qui est inséparable. Pour étendre notre méthodologie de synthèse, nous avons décidé de préparer de nouveaux précurseurs, la cusparéine **3** et la galipinine **4**. Pour cela, il est nécessaire de synthétiser les halogénures d'alkyles **54-57** à partir des acides carboxyliques correspondants comme le montre le Schéma 115¹¹⁸.

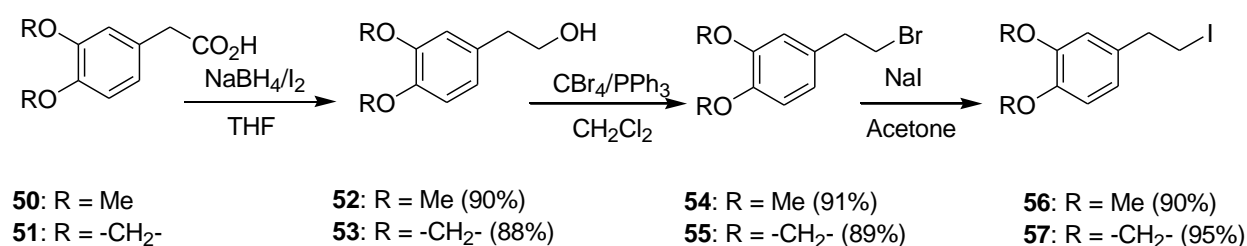


Schéma 115

Nos premiers essais ont consisté à réduire les acides carboxyliques **50** et **51** par action de 2 équivalents de LiAlH_4 dans le THF à température ambiante pendant 12 h pour donner des alcools **52** et **53** après purification sur colonne de gel de silice, les rendements obtenus sont de l'ordre de 60%. Le chauffage du mélange à reflux pendant 12 h augmente faiblement le rendement (70%). Nous avons donc appliqué le protocole développé par Bergman *et al.*¹¹⁹ pour la réduction des acides carboxyliques en alcools correspondants et qui utilise le couple NaBH_4/I_2 pour former du diborane *in situ*. Les acides carboxyliques **50** et **51** sont dissous dans le THF à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de 2 équivalents de NaBH_4 , puis une solution d'iode dans le THF est alors ajoutée lentement à l'aide d'une ampoule à brome sur une période de 1 h. On constate la décoloration instantanée de la solution d'iode au fur et à mesure de son introduction sur la suspension de NaBH_4 . Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 24 h et après traitement classique, les alcools **52** et **53** sont obtenus avec des rendements de 90% et 88%, respectivement. L'analyse par RMN ^1H du composé **52** révèle la présence d'un triplet caractéristique ($^3J = 6.5\text{ Hz}$, 2 H) à $\delta = 3.80\text{ ppm}$. La pureté est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse (isotherme à $200\text{ }^{\circ}\text{C}$) montrant la présence d'un seul pic à un temps de rétention de 5.33 min.

¹¹⁸ P. D. Bailey, K. M. Morgan, D. I. Smith, J. M. Vernon, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3369–3378.

¹¹⁹ S. T. Handy, Y. Zang, H. Bergman, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2362–2366.

La réaction d'Appel¹²⁰ est utilisée pour la synthèse des dérivés bromés à partir des alcools correspondants. Les alcools **52** et **53** sont dissous dans CH₂Cl₂ anhydre en présence de CBr₄ et PPh₃ puis agités sur une période de 24 h. Au cours de la réaction, on note la formation d'oxyde de triphénylphosphine qui est isolée sous la forme d'un précipité blanc. Le solvant est évaporé par distillation sous vide et après purification sur colonne de gel de silice, on obtient un rendement supérieur à 100%. Ce résultat nous a incité à effectuer une analyse par chromatographie en phase gazeuse. Le chromatogramme (isotherme à 200°C) révèle la présence du pic à 1.9 min. qui correspond à l'excès de CBr₄ introduit. Une sublimation à pression réduite (0.01 Torr) permet de récupérer le CBr₄ en excès et l'obtention des dérivés bromés attendus **54** et **55** avec des rendements respectifs de 91% et de 89%. La pureté est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse (t_R = 10 min; isotherme à 200°C).

Les alkylations sont effectuées dans les mêmes conditions opératoires que pour l'obtention des α -aminonitriles **49a-b**. Ainsi, le traitement de la solution anionique du composé **45** par le bromure **54** à -60 °C (entrée 3) et agitation continue à -20 °C pendant 12 h, a permis d'obtenir l' α -aminonitrile bifonctionnel **49c** avec un rendement modeste de 35%, accompagné de 20–25% de produit de départ. L'agitation prolongée de la solution anionique à température ambiante (entrée 4) n'a pas d'effet sur le rendement. Il est intéressant de noter que l'examen du spectre RMN ¹H du bromure **54** qui n'a pas réagi montre la présence du 3,4-diméthoxyvinyl benzène (35%) comme l'attestent deux doublets caractéristiques à $\delta = 5.15$ ($J = 11.0$ Hz) et 5.60 ($J = 17.0$ Hz) ppm. Ce résultat indique qu'une réaction d'élimination a lieu entre l' α -aminonitrile lithié **45** et le bromure **54**. Ce problème nous a incité à examiner la réactivité des composés **56** (entrée 5), qui sont préparés facilement par chauffage du composé bromé **54** à reflux dans l'acétone en présence de 3 équivalents de NaI. Le rendement de cet échange d'halogène est de 90%. Une solution d'agent alkylant **56** dans le THF est additionnée lentement à la solution anionique. Le mélange réactionnel est maintenu à -20 °C pendant une nuit. De cette manière et après traitement le produit **49c** est obtenu avec un rendement de 70%, selon un mélange (57/43) de diastéréoisomères non séparable. De même, l'alkylation du composé **45** (entrée 6) avec l'iodure **57** conduit au composé **49d** avec un rendement de 72%, selon un mélange (52/48) de diastéréoisomères non séparable sur colonne chromatographique. Le mélange est repris dans l'éthanol pour mener à une poudre blanche (P. F. = 159–161 °C) et

¹²⁰ T. W. Baugham, J. C. Sworen, K. B. Wagner, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10943–10948.

les données spectroscopique (^1H , ^{13}C NMR) montrent la présence d'un seul isomère géométrique. Il est intéressant de noter, qu'une cristallisation lente sur un système biphasique (dichlorométhane/pentane) conduit à la formation des monocristaux. L'étude par diffraction des rayons X interprétée sur un cristal montre une configuration relative (R^*,S^*) des deux centres stéréogéniques C-2 and C-2' comme le montre la Figure 24.

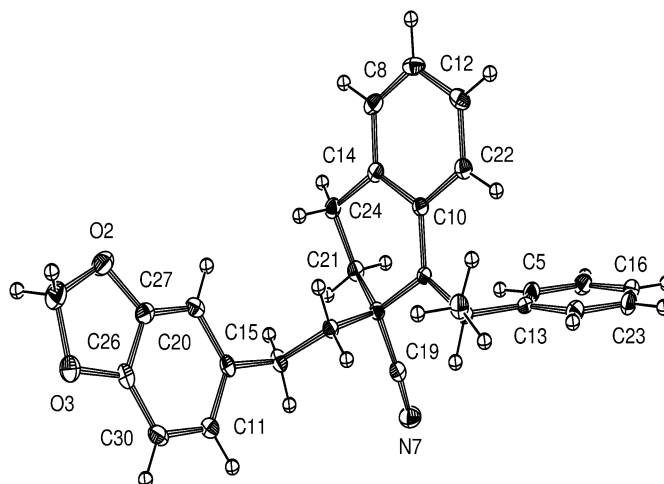


Figure 24 : diagramme ORTEP de **49d** (R^*, S^*).

5.2.4 Réduction des l' α -aminonitriles

La décyanation réductrice de l' α -aminonitrile consiste à remplacer le groupement nitrile par un atome d'hydrogène. La réaction peut être effectuée par voie ionique ou radicalaire selon la nature de l'agent réducteur. Dans le premier mode de réactivité, l' α -aminonitrile conduit à un intermédiaire iminium qui est réduit *in situ* par des donneurs d'hydrures tels que (NaBH_4 ,¹²¹ BH_3 ,¹²² $\text{AgBF}_4/\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$,¹²³ et DIBAL-H¹²⁴). Dans le second mode de réactivité, la réduction passe par un transfert d'électrons en présence d'un métal alcalin tel que le sodium, ou le lithium. L'intermédiaire radical anion ainsi formé, se

¹²¹ a) M. Bonin, J. R. Romero, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3369–3372; b) N. T. Patil, H. Wu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6577–6579; c) S.-I. Yamada, H. Akimoto, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 36, 3105–3108; d) R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4868–4874; e) G. Stork, R. M. Jacobson, R. Levitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 9, 771–774.

¹²² K. Ogura, Y. Shimamura, M. Fujita, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2920–2922.

¹²³ a) L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7754–7755; b) D. S. Grierson, J. Royer, L. Guerrier, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4475–4477.

¹²⁴ N. Girard, C. Gautier, R. Malassene, J.-P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Synlett*, **2004**, 2005–2009.

fragmente en libérant un ion cyanure.¹²⁵ Récemment, Husson a utilisé le Nickel de Raney dans des conditions douces pour la décyanation réductrice d' α -aminonitriles.¹²⁶ Par examen simple de ces méthodes, et pour des commodités pratiques, le NaBH₄ était le réactif de choix. Ainsi, la réduction de l' α -aminonitrile **49a** est effectuée dans l'éthanol à 20 °C pendant 24 h en présence de 4 équivalents de NaBH₄. Après traitement, l'amine **58a** est obtenue avec un rendement faible de 25% accompagné du produit de départ. Dans la seconde expérience, un chauffage direct du produit **49a** à reflux n'améliore pas le rendement 30%. Il est probable que l'obtention de l'intermédiaire iminium est difficile à former par rupture de la liaison C–CN. Ce problème se résout lorsque l' α -aminonitrile **49a** est mis en solution avec le NaBH₄ pendant 12 h sous agitation à 20 °C dans l'EtOH, suivi de 3 h de chauffage à reflux. Dans ces conditions, l'amine **58a** est obtenue avec un rendement de 93%. Apparemment, l'étape initiale consiste à former un complexe entre le groupement cyano et le borane. Ce complexe favorise l'élimination de l'ion cyanure par un mécanisme "push-pull" qui conduit à l'intermédiaire iminium et qui est réduit par l'ion hydrure. Ces résultats sont en accord avec les observations de Ogura¹⁷ qui remarque les deux groupements cyano de l' α,α' -dicyano amines peuvent être éliminé par NaBH₄ avec un rendement modéré de 47%. Dans notre cas, la délocalisation de la paire libre de l'atome d'azote sur le noyau aromatique décroît l'interaction n– σ_{C-CN}^* .¹²⁷ Dans ces conditions opératoires, les amines **58a-d** sont obtenues avec des rendements (tableau 7) compris entre 93-75% après purification sur colonne de gel de silice. Les stéréosélectivités de la décyanation réductrice sont données dans le tableau 7 et sont comprises entre 51% et 60% d'excès diastéréoisomériques.

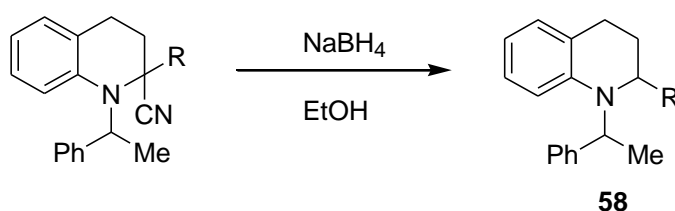


Schéma 116

¹²⁵ a) C. Fabre, Z. Welvart, *C. R. Acad. Sci.* **1970**, 1887–1889; b) W. H. Bunnelle, C. G. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4203–4206.

¹²⁶ D. François, E. Poupon, N. Kunesch, H.-P. Husson, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4823–4829.

¹²⁷ P. Deslongchamps, in *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1983**, chapter 6, pp. 209–287.

Entrée	Produit	Rdt [%] ^[a]	ed [%]
1	58a , R = C ₃ H ₇	93	60 ^[b]
2	58b , R = C ₅ H ₁₁	89	60 ^[b]
3	58c , R = 3,4-(MeO) ₂ Ph-(CH ₂) ₂	75	56 ^[c]
4	58d , R = 3,4-(OCH ₂ O) Ph-(CH ₂) ₂	78	51 ^[c]

[a] NaBH₄ (4 équiv.), EtOH, 12 h; puis 3 h reflux.[b] déterminé par GC.[c]déterminé par spectroscopie RMN ¹H.

Tableau 7

Malheureusement, il ne nous a pas été possible d'effectuer la séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'analyse par CCM montre en effet la présence d'une seule tache quelque soit le mélange de solvants utilisé. Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse à l'exception du composé **58d**. Les excès diastéréoisomériques peuvent s'expliquer par une attaque de l'ion hydrure selon un mode «unlike» sur la face *Si* de l'iminium A² pour lequel les interactions stériques entre la chaîne pentyle et le groupement méthyle sont minimales. Ces hypothèses de mécanisme figurent sur le Schéma 117 où seul l'énantiomère 1'*R* est représenté. De cette manière nous pouvons supposer que le diastéréoisomère majoritaire est de configuration absolue (2*R*, 2'*R*). Une étude en série chirale non racémique doit permettre la confirmation de ces hypothèses.

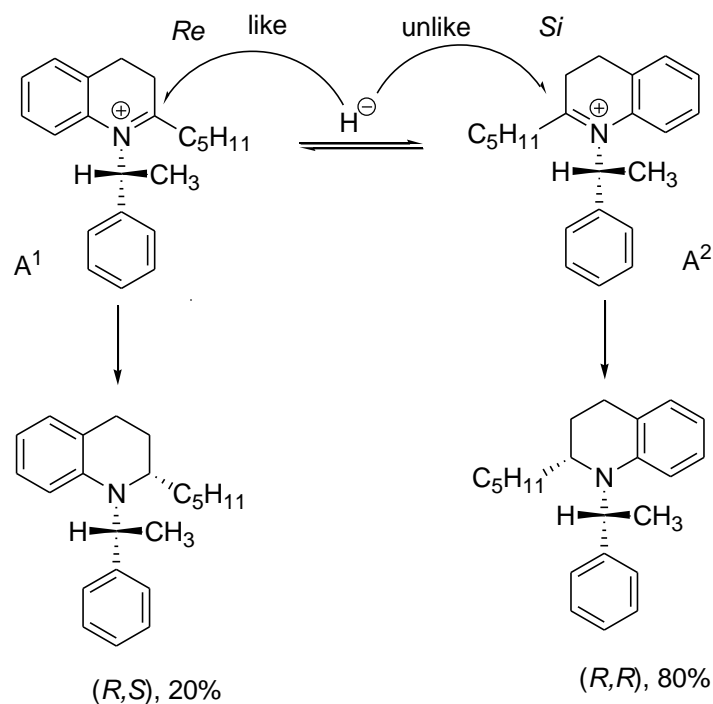


Schéma 117

5.2.5 Hydrogénolyse de la tétrahydroquinoléine

L'hydrogénolyse de **58a-d** s'effectue par action d'hydroxyde de palladium à 20% (catalyseur de Pearlman) dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (4/1) sous pression d'hydrogène de 2 atmosphères à température ambiante pendant 48 h. Une fois la réaction est terminée, le Pd(OH)₂ est retiré par filtration sur célite et le méthanol est évaporé. Après filtration sur colonne de gel de silice, on obtient des amines libres **59a-d** sous forme des huiles incolores avec des rendements entre 70-95% (tableau 8).

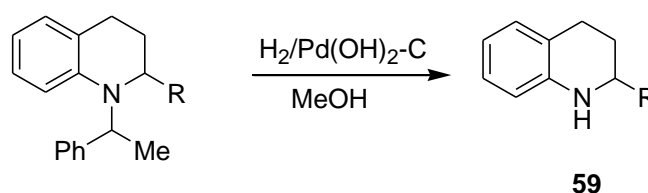


Schéma 118

Entrée	Produit	Rdt [%] ^[a]
1	59a , R = C ₃ H ₇	70
2	59b , R = C ₅ H ₁₁	93
3	59c , R = 3,4-(MeO) ₂ Ph-(CH ₂) ₂	72
4	59d , R = 3,4-(OCH ₂ O) Ph-(CH ₂) ₂	95

[a] 20% Pd(OH)₂-C (30 psi), MeOH-EtOAc (4:1), t.a, 48 h.

Tableau 8

L'analyse RMN ¹H confirme la structure supposée, on note la présence d'un triplet (3 H, ³J = 7,0 Hz) à δ = 0,9 ppm ainsi qu'un signal large centré à δ = 3,7 ppm correspondant au groupement N-H. Le spectre RMN ¹³C réalisé en mode découplage total est composé de 14 signaux indépendants.

5.2.6 Méthylation

La dernière étape de synthèse de l'angusturine et ces dérivés a été effectuée selon le protocole opératoire décrit par Nishida.¹⁰⁸ Le composé **59a-d** est chauffé à reflux pendant 12 h en présence d'iodométhane et de K₂CO₃. Après traitement, le mélange réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice. Les alcaloïdes racémiques sont obtenus avec des

rendements entre 75% et 90% (tableau 9). L'analyse des spectres RMN ^1H des composés **1-4** montre la présence d'un singulet (3 H) à $\delta = 2,95$ ppm correspondant au groupement CH_3 -1.

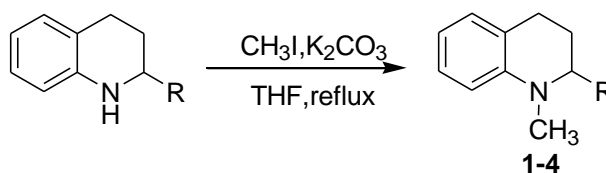


Schéma 119

Entrée	Produit	Rdt [%] ^[a]
1	1	90
2	2	85
3	3	75
4	4	80

[a] MeI (6.0 équiv.) , K_2CO_3 , THF, reflux, 12 h.

Tableau 9

5.2.7 Conclusion

La voie proposée nous a permis d'obtenir des analogues de l'angusturéine possédant des longueurs de chaîne variables. Le rendement global de la synthèse est de 30% et peut être réalisée en série chirale non racémique. La liaison α -CH du noyau tétrahydroquinoléine est activée électrochimiquement pour produire l' α -aminonitrile. Le changement de polarité de la liaison $\text{C}=\text{N}$ (Umpolung) permet la formation du carbanion nitrile stable qui se condense sur divers iodures d'alkyles.

L'objectif sera d'obtenir de meilleurs excès diastéréomériques au cours de l'étape de décyanation réductrice. Pour cela, il est possible de modifier les conditions opératoire en utilisant des agents de réductions tels que: le Nickel de Raney, le sodium dans l'ammoniac liquide, ou les hydrures encombrés tels que le DIBAL ou le L-selectride.

Conclusion Générale

La stratégie de synthèse utilisée pour ce travail a pour avantage de conduire à plusieurs séries de composés biologiquement actifs. Nous nous sommes basés sur les travaux antérieurs développés par notre laboratoire, en utilisant des α -aminonitriles obtenus par cyanation anodique des amines tertiaires correspondantes. La présence de la fonction α -aminonitrile sur nos molécules permet de former facilement une nouvelle liaison C–C en position α de l'atome d'azote par condensation de l' α -aminocarbanion avec divers agents électrophiles comme des dérivés halogénés. On forme alors un nouvel α -aminonitrile dont l'atome de carbone central possède une structure quaternaire. Par rapport au mode de réactivité précédent qui implique une fonction iminium, ce deuxième mode de réactivité représente formellement une inversion de polarité de la fonction α -aminonitrile. La réduction par ion hydruure de ce nouvel α -aminonitrile permet la synthèse stéréocontrôlée d'amines substituées.

L' α -aminonitrile issu de la cyanation anodique de 6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine est obtenu à l'état cristallin sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration relative (R^* , R^*) qui a été établie par diffraction des rayons X. Nous avons mis en évidence un phénomène d'épimérisation du carbone C1 dans des solvants dissociants tels que le chloroforme. Malgré ce phénomène, l'étape d'alkylation s'effectue avec une diastéréosélectivité proche de 80%. Dans les cas étudiés, les adduits ont été cristallisés puis analysés par diffraction des rayons-X montrant que dans tous les cas la stéréochimie relative était de configuration relative R^*,R^* . La réduction par hydruure de ces nouveaux α -aminonitriles puis l'hydrogénolyse des amines ainsi obtenues a permis l'obtention de la (\pm)-carnéguine, (\pm)-norlaudanosine et de la (\pm)- O,O' -diméthylcoclaurine.

Dans la deuxième partie, l'utilisation d'une copule chirale provenant de la S -(-)- α -méthylbenzylamine a permis la préparation de la (-)-crispine A. En effet, parmi les différentes voies permettant l'accès à des isoquinoléines chirales non racémiques, très peu utilisent l'inversion de la polarité du système α -aminonitrile pour former de nouvelles liaisons C1-C α . Au cours de ce travail, nous avons réalisé la métallation de l' α -aminonitrile préparé par oxydation anodique pour conduire à la synthèse de la (S)-(-)-Crispine, l'antipode optique de l'alcaloïde présent à l'état naturel. L'introduction de la chaîne à trois atomes de carbone est effectuée par condensation du cyanocarbanion avec des halogénures d'alkyles terminés soit

par une fonction alcool soit par une fonction aldéhyde protégées. L'étape de décyanation réductrice des α -aminonitriles quaternaires a ensuite permis l'obtention des isoquinoléines substituées avec des excès diastéréomériques de 80%. La synthèse de la (*S*)-(-)-crispine A a été effectuée en 5 étapes avec un rendement global de 47% à partir de l' α -aminonitrile **11**, soit un rendement moyen de 85% par étape. La pureté énantiomérique de crispine A a été portée à 98% par cristallisation à l'aide de l'acide dibenzoyl-*L*-tartrique et l'excès énantiomérique (95% *ee*) a pu être mesuré par l'utilisation d'un agent de dérivation chiral préparé au laboratoire.

La troisième partie traite de la synthèse de trois alcaloïdes à structure tétrahydroquinoléine isolés de *Galipea officinalis* que sont: l'angusturéine, la cusparéine et la galipinine. La voie de synthèse est superposable à celle présentée en série tétrahydroisoquinoléine, à l'exception du fait que les α -aminonitriles sont stables en raison de la conjugaison du doublet non liant de l'atome d'azote avec le cycle aromatique. La synthèse des trois alcaloïdes a été effectuée en 4 étapes à partir de l' α -aminonitrile **45** avec un rendement global de 30%.

6 Partie expérimentale

6.1 Réactifs et solvants

6.1.1 Réactifs

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

6.1.2 Solvants

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

6.2 Techniques utilisées

6.2.1 Techniques électrochimiques

L'équipement usuel utilisé¹²⁸ pour la voltammétrie cyclique et les électrolyses à potentiel contrôlé se composait d'un potentiostat *EG&G Princeton Applied Research* modèle 362 couplé à une table traçante *Kipp&Zonen*. L'électrode de référence était dans tous les cas une électrode au calomel saturé (ECS).

Les électrolyses à potentiel contrôlé sont réalisées dans le méthanol sur anode de carbone vitreux (diamètre 10 cm) soit dans une cellule à compartiments non séparés, soit dans une cellule à compartiments séparés par un diaphragme en verre. La cathode est constituée d'un bâton de graphite plongeant dans la solution d'électrolyse contenant du perchlorate de lithium à une concentration de 15 g/L. Pour les composés du chapitre 5 l'électrolyte support est de l'acétate de lithium.

¹²⁸ a) H. Lund, M. M. Baizer dans *Organic Electrochemistry*, Eds : Marcel Dekker, **1991**, Chap. 6, 253-257.
b) D. R. Crow, J. V. Westwood dans *Polarographie*, Eds : Arnaud Colin, **1971**.

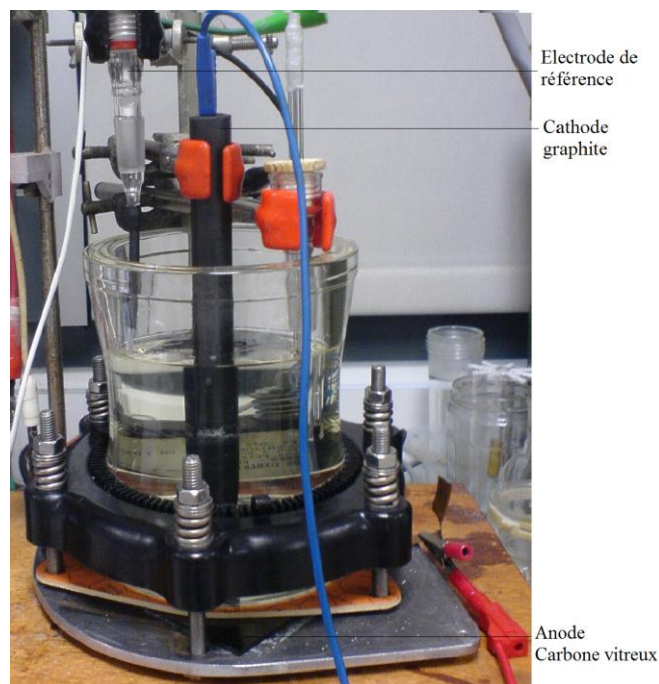


Figure 25

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

6.2.2 Techniques d'analyse

6.2.2.1 Techniques spectroscopiques

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont d'une manière générale été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier *Brucker Avance 300* avec sonde triple TBI multinoyaux 5 mm au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (C.R.M.P.O.) à 300 MHz (^1H) et 75 MHz (^{13}C). Des spectres ont également été enregistrés à 200 MHz (^1H) et 50 MHz (^{13}C) sur un spectromètre *Brucker Avance 200 FT* ainsi qu'à 500 MHz (^1H) et 125 MHz (^{13}C) sur un spectromètre *Brucker Avance 500* sonde triple TBI multinoyaux 5 mm. Les solvants utilisés ainsi que la fréquence de l'expérience sont précisés avant les attributions. Les solvants deutériés utilisés sont le chloroforme (CDCl_3) et le benzène (C_6D_6).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations: s, d, dd, ddd, t, dt, q, et m désignent respectivement un singulet, un doublet, un

doublet de doublets, un doublet de doublets dédoublé, un triplet, un doublet de triplets, un quadruplet et un multiplet. Les systèmes AB sont présentés dans l'ordre suivant : A pour le proton le moins déblindé et B pour le plus déblindé. Les spectres de RMN ^{13}C découplés ^1H et non découplés ont été enregistrés. Les attributions des signaux sont basées sur l'examen des déplacements chimiques, des constantes de couplage ($^1J_{\text{CH}}$ et $^3J_{\text{HH}}$ et couplages longue distance) et des expériences de découplage sélectif. Certains composés ont été analysés à l'aide d'expériences de RMN bidimensionnelle (corrélation 2D- ^1H , ^{13}C , NOESY).

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

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

6.2.2.2 Autres techniques

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

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

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

Les chromatographies sont effectuées à l'échelle préparative sur gel de silice (70-230 mesh Merck) ou à l'échelle analytique sur plaques (60F₂₅₄ Merck). Les produits sont révélés à 254 nm à l'aide d'une lampe ultraviolet. La valeur du coefficient de rétention est donnée à titre indicatif.

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

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

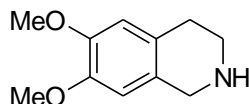
6.2.3 Atmosphère inerte

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

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

6.3 Composés du chapitre 3

6,7-Diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (28)



Formule brute = $C_{11}H_{15}NO_2$

Masse Molaire = $193 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L'acide formique (41.5 mL, 1.10 mol) est ajouté lentement à 0 °C sur de la 2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthylamine (15.0 g, 83.0 mmol). A la solution ainsi obtenue, on ajoute du paraformaldehyde (2.48 g, 83.0 mmol) puis le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 12 h. On constate l'apparition d'une coloration rouge. La solution est versée dans 50 mL d'eau puis on additionne à froid la soude en pastille jusqu'à précipitation complète de l'amine. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane ($2 \times 100 \text{ mL}$) puis les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. L'amine **28** (15,08 g, 94%) est obtenue sous la forme d'une pâte colorée qui se solidifie lors du refroidissement.

Aspect: poudre blanche.

PF: 77–78°C, lit¹²⁹: 77,7–78,8°C

$R_f = 0,4$ (MeOH/DCM, 30:70).

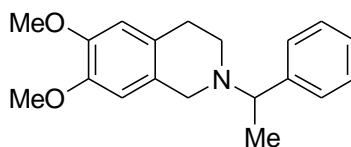
1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.71$ (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H), 3.12 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 28.5$ (s), 43.7 (s), 47.7 (s), 55.9 (p, 2 C), 109.1 (t), 111.9 (t), 126.4 (q), 127.4 (q), 147.3 (q), 147.4 (q) ppm.

HRMS (C₁₁H₁₅NO₂, [M⁻): Calculée: 193.1103; trouvée: 193.1106

¹²⁹ K. Okano, M. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136–7137

**6,7-Diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-
isoquinoléine (26)**

Formule brute = C₁₉H₂₃NO₂Masse molaire = 297 g.mol⁻¹

L'isoquinoléine **28** (5.0 g, 25.87 mmol) est dissoute dans 30 mL d'acétonitrile en présence de *N,N*-diisopropyléthyl amine (8.11 mL, 1.8 équiv.). On ajoute à cette solution 3.90 mL (5.26 g, 1.10 équiv.) de 2-bromo-éthylbenzène et le mélange est agité à température ambiante pendant 12 h. Le solvant est évaporé sous vide puis la réaction est prise par 50 mL d'eau puis extraite par de l'éther diéthylique (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et sont évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (E/EP: 60/40) pour donner l'amine **26** (6.44 g, 84%) sous la forme d'une pâte blanche qui se solidifie au refroidissement.

Aspect: poudre blanche.**Rdt**= 84%.**PF:** 94–95°C.**R_f** = 0,7 (E/EP: 60/40).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 2.55–2.82 (m, 4 H), 3.48 (d, *J*_{AB} = 14.5 Hz, 1 H), 3.53 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J*_{AB} = 14.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 7.21–7.39 (m, 5 H) ppm.

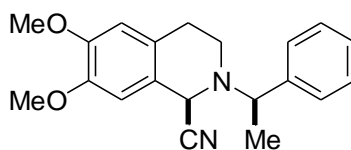
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 20.3 (p), 28.9 (s), 48.1 (s), 53.3 (s), 55.9 (p, 2 C), 64.5 (s), 109.6 (t), 111.3 (t), 126.4 (q), 126.9 (t), 126.9 (q), 127.5 (t), 128.3 (t), 144.4 (q), 147.1 (q), 147.4 (q) ppm.

HRMS (C₁₉H₂₃NO₂, [M⁺]): Calculée: 297.1729; trouvée: 297.1721.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 76,73% ; H 7,80% ; N 4,71%

Trouvée: C 76,61%, H 7,81%, N 4,70%.

(*R*,R)-6,7-diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine-1-carbonitrile (25)**Formule brute = C₂₀H₂₂N₂O₂Masse molaire = 322 g.mol⁻¹

L'amine **26** (2.0 g, 6.73 mmol) est dissoute dans 0,3 L de méthanol contenant 3,0 g de LiClO₄ et 0.82 g (2.5 équiv.) de NaCN. A cette solution on ajoute 0.19 mL (0.5 équiv.) d'acide acétique puis l'oxydation de l'amine est réalisée dans une cellule à compartiments non séparés à un potentiel de travail de +1,0 V/ECS. Après consommation de 1300 coulombs (2.0 Faradays par mole), on observe la précipitation de l' α -aminonitrile **25** dans le milieu d'électrolyse. On ajoute 75 mL d'eau à la solution d'électrolyse puis le méthanol est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2×50 mL) puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le solide est repris par le minimum de méthanol pour conduire à l' α -aminonitrile **25** (1.87 g, 86%) sous la forme d'une poudre blanche. Une cristallisation lente de l' α -aminonitrile **25** dans l'éthanol pendant 24 h conduit à des monocristaux qui sont ensuite analysés par diffraction des rayons X.

Aspect: poudre blanche.**Rdt**= 86%.**PF:** 172–173°C.**R_f** = 0,3 (E/EP: 70/30).¹³⁰

¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz): δ = 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.46 (dd, *J* = 16.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.79 (td, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1 H), 2.96 (ddd, *J* = 16.5, 11.7, 6.2 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.21 (ddm, *J* = 11.8, 6.3 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.97 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.20 (tt, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.29, (tm, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.55 (dm, *J* = 6.8 Hz, 2 H) ppm.

¹³⁰ On constate une importante décomposition de l' α -aminonitrile **25** qui se traduit par l'apparition d'une tache fluorescente (*R_f* = 0) sur gel de silice.

^{13}C NMR (C_6D_6 , 125 MHz): $\delta = 21.74$ (p), 28.59 (s), 42.79 (s), 54.15 (t), 55.18 (p), 55.28 (p), 62.06 (s), 110.11 (t), 111.97 (t), 117.10 (q), 122.14 (q), 126.29 (q), 127.15 (t), 127.39 (t), 127.52 (t), 127.84 (t), 128.78 (t), 129.08 (t), 143.89 (q), 148.75 (q), 149.91 (q) ppm.

^1H NMR (mélange d'isomères, 60:40, CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.50$ ($J = 6.6$ Hz, 1.8 H), 1.53 ($J = 6.6$ Hz, 1.2 H), 2.62–2.52 (m, 0.9 H), 2.75–2.87 (m, 1.1 H), 2.90–2.93 (m, 0.4 H), 3.02–3.1 (m, 0.3 H), 3.48–3.52 (m, 1.3 H), 3.75 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.6 H), 3.79 (s, 1.2 H), 3.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.4 H), 3.87 (s, 1.2 H), 3.88 (s, 1.8 H), 3.92 (s, 1.8 H), 4.43 (s, 0.4 H), 5.12 (s, 0.6 H), 6.46 (s, 0.4 H), 6.62 (s, 0.6 H), 6.64 (s, 0.4 H), 6.75 (s, 0.6 H), 7.31–7.46 (m, 5 H) ppm.

^{13}C NMR (mélange d'isomères, 60:40, CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 21.81$ (p), 21.83 (p), 28.1 (s), 28.6 (s), 42.8 (s), 45.1 (s), 52.4 (s), 53.9 (t), 55.9 (p, 3 C), 56.1 (p), 61.9 (t), 62.4 (t), 127.1 (s, 2 C), 127.4 (s), 127.5 (s), 128.7 (s), 128.9 (s), 143.2 (q), 144.5 (q), 147.7 (q), 147.8 (q), 149.1 (q), 149.2 (q) ppm.

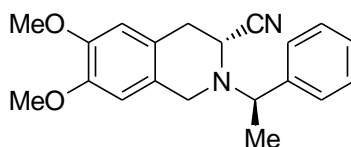
HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M}^+]$): Calculée: 322.1681; trouvée: 322.1679.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 74.51%; H 6.88%; N 8.69%

Trouvée: C 74.29%; H 6.82%; N 8.74%.

6,7-Diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine-3-carbonitrile (35)



Formule brute = $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire = $322 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L'amine **26** (1.0 g, 3.36 mmol) est dissoute dans 0.2 L de méthanol contenant 2.0 g de LiClO_4 et 2.97 g (18.0 équiv.) de NaCN . L'électrolyse est réalisée dans une cellule à compartiments non séparés à un potentiel de travail de +1.0 V/ECS. Après consommation de 686 coulombs (2.0 Faradays), on ajoute 75 mL d'eau à la solution d'électrolyse puis le méthanol est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2×50 mL) puis les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu est repris par le minimum d'éthanol pour conduire à une poudre blanche

(0.92 g, 85%) qui est filtrée sur Büchner. L'analyse par RMN ^1H dans CDCl_3 montre la présence d'un mélange des α -aminonitriles **25** (65%) et **35** (35%). Le mélange est dissous dans 30 mL d'éthanol auquel on additionne 0.43 g (4.0 équiv.) de NaBH_4 . La solution est agitée à 0 °C pendant 12 h. L'éthanol est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris par 10 mL d'une solution d'ammoniaque à 15%. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3×50 mL) puis les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. La pâte résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (E/EP: 70/30) pour conduire à l' α -aminonitrile **35** sous la forme d'une poudre blanche (0.2 g, 23%) avec un rapport diastéréoisomériques de (55/45). La poudre est ensuite chauffée au reflux de l'éther diéthylique pendant 12 h en présence de NaCN en poudre. Après traitement, l'analyse RMN ^1H montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 90/10. La poudre est cristallisée dans le système biphasique éther diéthylique/ éther de pétrole pendant (24h) pour conduire à des cristaux incolores qui sont analysés par diffraction de rayons-X.

Aspect: cristaux incolores.

Rdt= 23%.

PF: 158–159 °C.

R_f = 0,3 (E/EP, 70:30).

^1H NMR (mélange d'isomères, 90:10, CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 2.75 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J = 16.2, 5.6 Hz, 1 H), 3.64 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.73 (d, J_{AB} = 14.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.25 (d, J_{AB} = 14.2 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.25–7.40 (m, 5 H) ppm.

^{13}C NMR (mélange d'isomères, 90:10, CDCl_3 , 75 MHz): δ = 21.6 (p), 32.39 (s), 48.6 (s), 48.7 (t), 55.9 (p, 2 C), 63.5 (t), 109.4 (t), 111.1 (t), 116.7 (q), 121.9 (q), 124.9 (q), 127.1 (t), 127.9 (t), 129.0 (t), 143.6 (q), 148.01 (q), 148.09 (q) ppm.

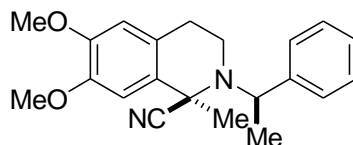
Analyse élémentaire:

Calculée: C 74.51%; H 6.88%; N 8.69%

Trouvée: C 74.49%; H 6.92%; N 8.66%.

**6,7-Diméthoxy-1-méthyl-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-
isoquinoléine-1-carbonitrile (36)**

(Procédure A)



Formule brute = $C_{21}H_{24}N_2O_2$

Masse molaire = $336,4275 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L' α -aminonitrile **25** (1.10 g, 3.41 mmol) est mis en suspension dans 10 mL de THF anhydre puis la solution est refroidie à $-80 \text{ }^\circ\text{C}$. On ajoute ensuite environ 5 mL d'une solution de LDA [préalablement préparé à partir de DIPA (0.72 mL, 0.52g, 5.12mmol) et d'une solution de *n*BuLi 2.5 M (1.77 mL, 4.42 mmol)]. La solution est réchauffée jusqu'à $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 h. Au cours de cette période, on constate la solubilisation progressive de l' α -aminonitrile métallé ainsi que l'apparition d'une coloration rouge brique. La solution obtenue est refroidie à $-80 \text{ }^\circ\text{C}$, puis on ajoute 1.27 mL (2.89 g, 20.40 mmol) de iodométhane. La solution est réchauffée à $-20 \text{ }^\circ\text{C}$, puis la réaction est stoppée par addition de 10 mL d'eau contenant 0,25 g de NaCN. Le THF est évaporé à 20°C sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu est repris par le minimum d'éthanol à 5°C pour donner une poudre blanche composé **36** (0.77g; 67%) qui, par recristallisation lente (24 h) dans l'éthanol donne des cristaux jaune.

Aspect: cristaux jaunes.

Rdt= 67%.

PF: $120 \text{ }^\circ\text{C}$.

R_f = 0.8 (E/EP, 70:30).

^1H NMR (mélange d'isomères, 90:10, CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.53 (d, J = 13.6 Hz, br. 1 H), 2.80–2.90 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.60 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (mélange d'isomères, 90:10, CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 13.7$ (p), 29.2 (p), 29.6 (s), 40.4 (s), 55.4 (t), 55.9 (p), 56.2 (p), 57.6 (q), 109.6 (t), 111.2 (t), 123.0 (q), 126.7 (t), 126.7 (t), 128.2 (t), 144.8 (q), 147.8 (q), 148.7 (q) ppm.

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [$\text{M}-\text{HCN}$] $^+$): Calculée: 309.1728; trouvée: 309.1753

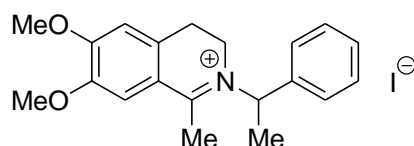
Analyse élémentaire:

Calculée: C 74.97%; H 7.19%; N 8.33%

Trouvée: C 74.89%; H 7.12%; N 8.18%.

**6,7-diméthoxy-1-méthyl-2-(1-phényl-éthyl)-3,4-dihydro-
isoquinolinium iodide (37)**

(Procedure B)



Formule brute = $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{INO}_2$

Masse Molaire = $437,3145\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un tube de Schlenck sous argon, l' α -aminonitrile **25** (2.0 g, 6.20 mmol.) est mis en suspension dans 10 mL de THF anhydre et est refroidi à -80 °C. On ajoute ensuite environ 5 mL une solution de LDA [préalablement préparé à partir de DIPA (1.48 ml, 1.06 g, 10.53 mmol.) et d'une solution de *n*BuLi 2.5 M (2.83 mL, 7.07 mmol.)]. La solution est réchauffée jusqu'à -10 °C pendant 2 h. Au cours de cette période, on constate la solubilisation progressive de l' α -aminonitrile métallé ainsi que l'apparition d'une coloration rouge brique. La solution obtenue est refroidie à -80 °C, puis on ajoute 2.31 mL, (5.28 g, 37.20 mmol.) de iodométhane. La solution est réchauffée à -10 °C, puis la réaction est stoppée par addition de 10 mL d'eau. Le THF est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3×50 mL) pour conduire à un résidu huileux qui est recristallisé dans de l'éthanol à chaud pour donner l' α -aminonitrile **36** (1.0 g, 48%) sous forme de cristaux jaunes. La solution aqueuse est ensuite extraite par le dichlorométhane (3×50 mL), les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide pour donner le sel isoquinolinium **37** (0.31 g, 11%).

Aspect: poudre hygroscopique jaune.

Rdt= 11%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.97 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.93 (ddd, J = 16.5, 10.0, 4.8 Hz, 1 H), 3.16 (ddd, J = 16.5, 8.0, 5.3 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.48 (ddd, J = 14.0, 8.0, 4.8 Hz, 1 H), 3.79–3.88 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.02 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.37–7.46 (m, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 17.5 (p), 21.70 (p), 26.5 (s), 45.4 (s), 57.1 (p), 57.1 (p), 62.7 (t), 110.6 (t), 113.2 (t), 120.3 (q), 127.3 (t), 129.6 (t), 129.6 (t), 133.0 (q), 135.3 (q), 148.9 (q), 156.7 (q), 174.4 (q) ppm.

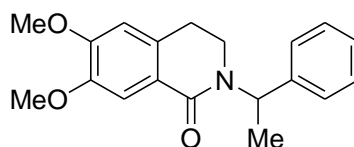
ESI-HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: Calculée: 310.1807; trouvée: 310.1807.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 54.93%, H 5.53%, N 3.20%.

Trouvée: C 54.18%, H 5.60%, N 3.26%.

6,7-Diméthoxy-2(1-phényl-éthyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinoléin-1-one (38).



Formule brute = $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Masse Molaire = $311,3749\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L' α -aminonitrile **25** (1.10 g, 3.41 mmol) est mis en suspension dans 10 mL de THF anhydre et est refroidi à -80 °C. On ajoute ensuite environ 5 mL une solution de LDA [préalablement préparé à partir de DIPA (0.72 mL, 1.5 équiv.) et d'une solution de *n*BuLi 2.5 M (1.77 mL, 1.3 équiv.)]. La solution est réchauffée jusqu'à -10 °C pendant 2 h. Au cours de cette période, on constate la solubilisation progressive de l' α -aminonitrile métallé ainsi que l'apparition d'une coloration rouge brique. On procède à l'ouverture du tube de Schlenck puis la solution est agitée pendant 1 h en présence d'oxygène atmosphérique. La réaction est arrêtée par addition d'un excès d'eau puis traitée selon les conditions habituelles. Le résidu est dissous dans 20 mL d'éthanol puis le NaBH_4 (0.51 g, 13.48 mmol) est ajouté à 0 °C. Après 12 h d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique gel de silice (E/EP, 50:50). La tétrahydroisoquinoléine **26** est éluee en premier, suivie de l'isoquinolinone plus polaire **38** (0.35 g, 33%) que l'on obtient sous la forme d'une poudre blanche.

Aspect: solide blanc.

PF : 128–130°C.

R_f = 0.2 (E/EP, 50:50).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.71–2.79 (m, 2 H), 3.09 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.37 (ddd, J = 12.1, 5.7, 2.8 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.22 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 15.7 (p), 27.9 (s), 40.35 (s), 50.2 (t), 56.0 (p), 56.1 (p), 109.2 (t), 110.8 (t), 122.2 (q), 127.3 (p), 128.4 (p), 131.6 (q), 141.0 (q), 148.0 (q), 151.8 (q), 164.3 (q) ppm.

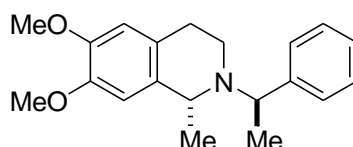
C₁₈H₁₈NO₃ [M–CH₃]⁺: Calculée: 296.1286; trouvée: 296.1291

Analyse élémentaire:

Calculée: C 73.29%, H 6.80%, N 4.50%

Trouvée: C 72.93%, H 6.89%, N 4.51%

(*R,*R**)-6,7-Diméthoxy-1-méthyl-2-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (39)**



Formule brute = C₂₀H₂₅NO₂

Masse molaire = 311,4180 g.mol⁻¹

Du borohydrure de sodium en poudre (0,88 g, 4,0 équiv.) est introduit lentement à –20 °C dans une solution méthanolique (30mL) de l'α-aminonitrile **36** (1.95 g, 5,80 mmol). La solution est agitée à cette température pendant 12h. Le méthanol est évaporé, puis le produit est repris avec une solution d'ammoniaque à 10% est extraite par l'éther diéthylique (2×30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne gel de silice (E/EP: 70/30) pour conduire au composé **39** (0.62 g, 76%) sous la forme d'une poudre blanche.

Aspect: Poudre blanche.

Rdt= 76%.

PF: 70-72°C.

R_f = 0,4 (E/EP, 50:50).

¹H NMR (mélange d'isomères, 98:2, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 2.42 (dt, J = 16.0, 2.6 Hz, 1 H), 2.82 (ddd, J = 16.0, 10.3, 6.4 Hz, 1 H), 2.95–3.00 (m, 2 H), 3.74 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.95 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 7.20–7.38 (m, 5 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 19.5 (p), 21.6 (p), 25.8 (s), 39.8 (s), 53.3 (t), 55.8 (p), 55.9 (p), 59.4 (t), 110.6 (t), 111.3 (t), 126.4 (q), 126.7 (t), 127.2 (t), 128.3 (t), 132.2 (q), 146.7 (q), 147.1 (q), 147.2 (q) ppm.

HRMS (C₂₀H₂₅NO₂, [M⁺]): Calculée: 311.1885; trouvée: 311.1877.

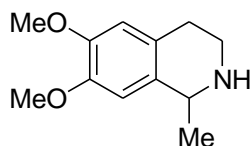
Analyse élémentaire:

Calculée : C 77.14%; H 8.09%; N 4.50%

Trouvée : C 76.80%; H 8.07%; N 4.48%.

6,7-Diméthoxy-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (1)

(±)-salsolidine



Formule brute = C₁₂H₁₇NO₂

Masse molaire = 207,2689 g.mol⁻¹

Le composé **39** (5.0 g, 16.05 mmol) est dissous dans un mélange d'éthanol (20 mL) et d'acétate d'éthyle (5 mL). A cette solution sont ajoutés 5 mL d'une solution d'HCl à 10%. La solution est placée dans un autoclave de 50 mL en présence de 1 g (20% massique) de palladium à 10% sur charbon actif. L'enceinte de l'autoclave est purgée 3 fois, puis le mélange est agité sous une pression d'hydrogène de 2 bars pendant 48 h. La solution est filtrée sur célite, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est reprise par 20 mL d'une solution de NaOH à 20%. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2×30 mL), puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite pour conduire à résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par élution successive avec de l'éther diéthylique puis avec un

mélange de CH₂Cl₂ et de méthanol (95/5) pour conduire à la (±)-salsolidine sous la forme d'une huile incolore (2.83 g, 85%).

Aspect: Huile incolore

Rdt= 85%

R_f = 0.4 (DCM/MeOH, 80:20)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 2.64 (dt, *J* = 16.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.78 (ddd, *J* = 16.0, 8.7, 4.7 Hz, 1 H), 2.98 (ddd, *J* = 12.8, 8.70, 4.7 Hz, 1 H), 3.24 (dt, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 22.8 (p), 29.5 (s), 41.8 (s), 51.2 (t), 55.9 (p), 56.0 (p), 109.1 (t), 111.8 (t), 126.8 (q), 132.5 (q), 147.3 (q), 147.3 (q) ppm.

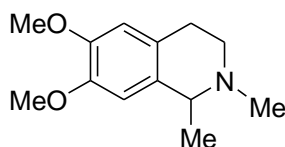
HRMS (C₁₂H₁₇NO₂ [M]⁺): Calculée: 207.1259; trouvée: 207.1276.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 69.54%; H 8.27%; N 6.76%.

Trouvée: C 68.61%; H 8.12%; N 6.34%.

6,7-Diméthoxy-1,2-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine
(±)-carnégine



Formule brute = C₁₃H₁₉NO₂

Masse molaire = 221,2955 g.mol⁻¹

La (±)-salsolidine (0.48 g, 2.31 mmol) est dissoute dans 10 mL d'acétonitrile. On ajoute à cette solution 10 mL d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 35%. On additionne à la solution 0.23 g (1.6 équiv.) de cyanoborohydrure de sodium, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 90 min en maintenant un pH neutre (entre 7 et 8) par ajout d'acide acétique glacial. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, puis le résidu est repris par une solution de KOH (2N). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (2×30 mL) et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice

(CH₂Cl₂/MeOH) pour donner la (±)-carnéguine (0.38 g, 74%) sous la forme d'une huile incolore.

Aspect: Huile incolore.

Rdt= 74%.

R_f=0.3 (DCM/MeOH, 70: 30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.61 (ddd, *J* = 11.7, 7.1, 5.0 Hz, 1 H), 2.74–2.83 (m, 2 H), 3.01 (q., *J* = 5.8 Hz, 1 H), 3.53 (, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 6 H), 6.56 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): 19.8 (p), 27.6 (s), 43.0 (p), 48.9 (s), 55.8 (p), 55.9 (p), 58.6 (t), 109.9 (t), 111.2 (t), 126.0 (q), 131.7 (q), 147.18 (q), 147.22 (q).

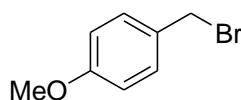
HRMS (C₁₃H₁₉NO₂, [M⁺]): Calculée: 221,1416; trouvée: 221.1426.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 70.56% ; H 8.65% ; N 6.33%.

Trouvée: C 68.65% ; H 8.44% ; N 6.24%.

4-Bromométhyl-4-méthoxy-benzène (40a)



Formule brute = C₈H₉BrO

Masse molaire = 201,0605 g.mol⁻¹

Une solution d'alcool 4-méthoxy benzylique (2.0 g, 14.47 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) est placée sous argon dans un tube de Schlenk, puis la solution est refroidie à 0°C. On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 20 mL d'une solution 1.0 M (Acros) de PBr₃ dans le dichlorométhane. Le bain de glace est retiré puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h. On constate l'apparition d'une coloration rouge. La réaction est stoppée par un ajout lent de 10 mL d'éthanol, puis la solution est rendue basique par ajout de 1 g de carbonate de sodium en poudre. La suspension est agitée pendant 30 min, puis la solution est filtrée sur Büchner et évaporée sous pression réduite (0,75 torr) à 0 °C. Le résidu est dissous dans 2 mL d'éther diéthylique puis le mélange est purifié par une filtration rapide sur colonne de gel de silice (E/EP : 50/50). Les fractions sont évaporées sous pression réduite (0.75 torr) à 0 °C pour donner **40a** sous la forme d'une

huile (2.36 g, 81%) qui peut être conservée sous argon pendant 1 semaine sans perte de qualité.

Aspect : Huile incolore.

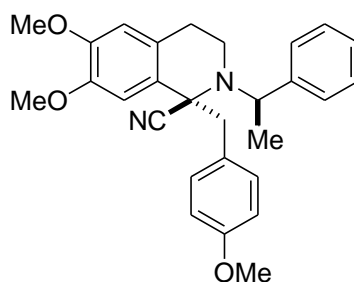
Rdt= 81%.

R_f = 0.5, (E/EP, 50:50).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.83 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 6.6 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 34.1 (s), 55.3 (p), 114.2 (t), 130.0 (q), 130.5 (t), 159.7 (q) ppm.

**(R^*,R^*)6,7-Diméthoxy-1-(4-méthoxy-benzyl)-2-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-1-carbonitrile (41a)**



Formule brute = $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$

Masse molaire = 442,5494 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un tube de Schlenck sous argon, l' α -aminonitrile **25** (1.50 g, 4.65 mmol) est mis en suspension dans 15 mL de THF anhydre. La solution est refroidie à -80 °C, puis on ajoute sous agitation environ 5 mL une solution de THF contenant 1.5 équivalents de LDA [Préalablement préparée à partir de DIPA (1.10 mL, 1.70 équiv.) et d'une solution de *n*BuLi 2.5 M (2.80 mL, 1.5 équiv.)]. La solution est agitée pendant 2 h jusqu'à la dissolution complète de l' α -aminonitrile vers -20 °C qui se traduit par la formation d'une solution rouge brique. La solution obtenue est ensuite refroidie à -80 °C, puis on ajoute à la seringue 1.40 g (6.97 mmol, 1.5 équiv.) du dérivé bromé **40a**. La solution est réchauffée à -10 °C sur une période de 2 h, puis la réaction est stoppée par addition de 10 mL d'eau contenant 0.25 g de NaCN. Le THF est évaporé entre 10 et 20 °C sous pression réduite (0,75 torr) et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées

sur MgSO_4 puis évaporées à 0 °C sous pression réduite (0.75 torr) pour conduire à une pâte jaune qui est reprise dans 20 mL d'éthanol. La solution est abandonnée à 5°C pendant 12 h pour conduire à l' α -aminonitrile **41a** qui est obtenu sous la forme de cristaux jaunes (0.95 g, 75%). Une recristallisation lente de ces cristaux dans l'éthanol conduit à l'obtention de monocristaux dont l'analyse par diffraction des rayons-X montre une configuration relative (R^* , R^*).

Aspect: cristaux jaunes.

Rdt=75%.

PF: 121–122°C.

^1H NMR (mélange d'isomères, 90:10, CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.46 (dt, J = 15.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.62 (ddd, J = 15.2, 10.9, 6.5 Hz, 1 H), 2.85 (td, J = 10.7, 2.5 Hz, 1 H), 2.89 (ddd, J = 11.7, 7.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.25 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.49 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.74 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.56 (dm, $J_{\text{AA}'\text{BB}'}$ = 9.0 Hz, 2 H), 6.61 (dm, $J_{\text{AA}'\text{BB}'}$ = 9.0 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.21–7.35 (m, 5 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 15.3 (p), 29.6 (s), 40.6 (s), 46.7 (s), 55.2 (p), 55.8 (p), 56.49 (p), 56.50 (t), 62.9 (q), 110.9 (t), 111.0 (t), 113.1 (t), 122.6 (q), 125.4 (q), 126.3 (q), 126.6 (t), 126.8 (t), 128.1 (t), 129.1 (q), 132.0 (t), 144.2 (q), 147.1 (q), 148.4 (q), 158.6 (q) ppm.

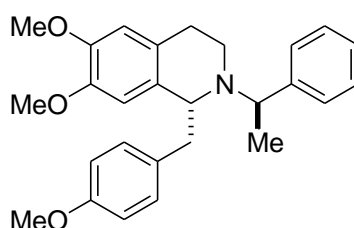
HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{HCN}$] $^+$: Calculée: 415.2147; trouvée: 415.2138.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 75.99%, H 6.83%, N 6.33%.

Trouvée: C 75.76%, H 6.73%, N 6.32%.

**(R^* , R^*)6,7-Diméthoxy-1-(4-méthoxy-benzyl)-2-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (42a)**



Formule brute = $C_{27}H_{31}NO_3$ Masse molaire = $417,5399 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Les granules de borohydrure de sodium (0.10 g, 4.0 équiv.) sont additionnés par petites fractions à une suspension d' α -aminonitrile **41a** (0.30 g, 0,68 mmol) dans 6 mL de méthanol préalablement refroidi à $-15 \text{ }^\circ\text{C}$. La solution est agitée pendant 12 h à 0°C , puis le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec une solution d'ammoniaque à 10% et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique ($2\times 20 \text{ mL}$). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le composé **42a** (0.24 g, 85%) est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Aspect: Cristaux incolores.

Rdt= 85%.

PF: $137\text{--}138 \text{ }^\circ\text{C}$ (éthanol).

R_f = 0.2 (E/EP, 50:50).

^1H NMR (mélange d'isomères, 95:5, CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 2.49 (dd, J = 16.5, 2.8 Hz, 1 H), 2.70 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1 H), 2.88 (ddd, J = 16.5, 11.7, 6.1 Hz, 1 H), 3.05 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1 H), 3.15–3.33 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.67–3.79 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.73 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 6.78 (d, J_{AB} = 8.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, J_{AB} = 8.6 Hz, 2 H), 7.09–7.20 (m, 2 H), 7.17–7.20 (m, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 22.1 (p), 24.1 (s), 39.8 (s), 41.1 (s), 55.3 (p), 55.5 (p), 55.7 (p), 59.2 (t), 60.7 (t), 111.2 (t), 111.5 (t), 113.4 (t), 126.49 (q), 126.53 (t), 127.3 (t), 128.2 (t), 129.7 (q), 130.8 (t), 132.2 (q), 146.1 (q), 146.4 (q), 147.2 (q), 157.9 (q) ppm.

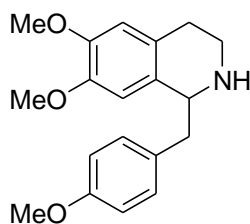
HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$] $^+$: Calculée: 296.1650; trouvée: 296.1642.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3$:

Calculée: C 77.67%, H 7.48%, N 3.35%.

Trouvée: C 77.42%, H 7.48%, N 3.35%.

**6,7-Diméthoxy-1-(4-méthoxy-benzyl)-1,2,3,4-tétrahydro-
isoquinoléine (2)**



Formule brute = C₁₉H₂₃NO₃

Masse molaire = 313,3908 g.mol⁻¹

Le composé **42a** (0.60 g, 1,44 mmol) est dissous dans 10 mL THF auxquels on ajoute 3 mL de méthanol puis 0.09 g (15% massique) de catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂-C à 20%). Le mélange est agité sous une pression d'hydrogène de 5 bars pendant 48 h. La solution est filtrée sur célite, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est reprise par 20 mL d'une solution de NaOH à 20% et la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2×30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par élution successive par de l'éther diéthylique puis par un mélange de CH₂Cl₂ et de MeOH (95/5) pour donner la (±)-*O,O'*-diméthylcoclaurine (**2**) (0.39 g, 86%) sous la forme d'une huile incolore.

Aspect: Huile incolore

Rdt= 86%

R_f = 0.3 (DCM/MeOH, 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2.61–2.75 (m, 2 H), 2.79–2.94 (m, 2 H), 3.11–3.23 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.10 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.5 (s), 40.7 (s), 41.7 (s), 55.3 (p), 55.8 (p), 56.0 (p), 56.9 (t), 109.5 (t), 111.8 (t), 114.0 (t), 127.3 (q), 130.3 (t), 130.5 (q), 131.0 (q), 147.0 (q), 147.4 (q), 158.3 (q) ppm.

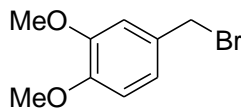
HRMS: C₁₁H₁₄NO₂ [M-C₈H₉O]⁺: Calculée: 192.1024; trouvée: 192.1014.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 72.82%, H 7.40%, N 4.47%.

Trouvée: C 72.76%, H 7.24%, N 4.08%.

4-Bromométhyl-1,2-diméthoxy-benzène (40b)



Formule brute = C₉H₁₁BrO₂

Masse molaire = 231,0864 g.mol⁻¹

Une solution d'alcool 3,4-diméthoxy benzylique (2.0 g, 11.89 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) est placée sous argon dans un tube de Schlenck, puis la solution est refroidie à 0 °C. On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 17 mL d'une solution 1.0 M de PBr₃ dans le dichlorométhane. Le bain de glace est retiré puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h. On constate l'apparition d'une coloration rouge. La réaction est stoppée par un ajout lent de 10 mL d'éthanol, puis la solution est neutralisée par ajout de 1 g de carbonate de sodium en poudre. La suspension est agitée pendant 30 min, puis la solution est filtrée sur Büchner, puis évaporée sous pression réduite (0.75 torr) à 0 °C. Le résidu est dissous dans 2 mL d'éther diéthylique puis le mélange est purifié par une filtration rapide sur colonne de gel de silice (E/EP, 50/50). Les fractions sont évaporées sous pression réduite (0.75 torr) à 0 °C pour donner **40b** sous la forme d'une huile incolore (1.94 g, 76%) qui peut être conservée sous argon pendant 1 semaine sans perte de qualité.

Aspect: Poudre blanche.

Rdt= 76%

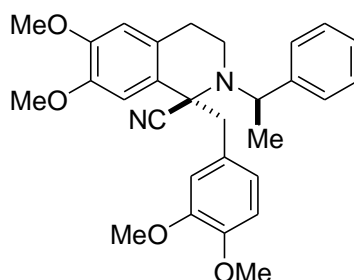
PF: 57–58 °C (décomposition).

R_f: 0.5, (E/EP, 50:50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 34.4 (s), 55.9 (p, 2 C), 111.0 (t), 112.1 (t), 121.6 (t), 130.2 (q), 149.1 (q), 149.2 (q) ppm.

(*R*,R)1-(3,4-Diméthoxy-benzyl)-6,7-diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-1-carbonitrile (41b)**



Formule brute = C₂₉H₃₂N₂O₄

Masse molaire = 472,5754 g.mol⁻¹

Dans un tube de Schlenck sous argon, l' α -aminonitrile **25** (1.30 g, 4.05 mmol) est mis en suspension dans 10 mL de THF anhydre. La solution est refroidie à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis on ajoute sous agitation environ 5 mL une solution de LDA (1.5 équiv.) [Préalablement préparée à partir de DIPA (0.96 mL, 1.7 équiv.) et d'une solution de *n*BuLi 2,5 M (2.42 mL, 1.5 équiv.) dans le THF]. La solution est agitée pendant 2–3 h jusqu'à la dissolution complète de l' α -aminonitrile **25** vers $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ où l'on constate la formation d'une solution rouge brique. La solution obtenue est ensuite refroidie à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis on ajoute à la seringue 1.30 g (5.60 mmol, 1.4 équiv.) du dérivé bromé **40b** préalablement dissous dans 3 mL de THF anhydre. La solution est réchauffée à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur une période de 2 h, puis est agitée à cette température pendant 30 min. La réaction est stoppée par addition de 10 mL d'eau contenant 0.25 g de NaCN. Le THF est évaporé entre 10 et $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous pression réduite (0.75 torr) et la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous pression réduite pour conduire à une pâte jaune qui est reprise dans 20 mL d'éther diéthylique pour conduire à l' α -aminonitrile **41b** qui est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (1.25 g, 66%). L' α -aminonitrile **41b** (1.19 g) est ensuite dissous à chaud dans 40 mL d'éthanol. La solution est abandonnée à température ambiante pendant 24 h pour conduire à la formation de 0.56 g de cristaux jaunes. L'analyse par diffraction des rayons-X d'un monocristal révèle une configuration relative (*R**, *R**).

Aspect: Cristaux jaunes.

PF: 130–132°C.

^1H NMR (mélange d'isomères, 90:10, CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.45 (dt, J = 15.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.59 (ddd, J = 15.2, 10.9, 6.5 Hz, 1 H), 2.85 (td, J = 10.7, 2.5 Hz, 1 H), 2.89 (ddd, J = 11.7, 7.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.36 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.47 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.75 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.17–6.19 (m, 2 H), 6.47–6.51 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.14–7.28 (m, 5 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 15.2 (p), 29.5 (s), 40.7 (s), 46.8 (s), 55.3 (p), 55.7 (p), 55.9 (p), 56.0 (p), 56.5 (t), 62.8 (q), 110.2 (t), 110.8 (t), 111.0 (t), 113.5 (t), 122.6 (q), 123.4 (t), 125.5 (q), 126.6 (t), 126.7 (q), 126.8 (t), 128.2 (t), 129.3 (q), 144.2 (q), 147.3 (q), 147.9 (q), 148.5 (q) ppm.

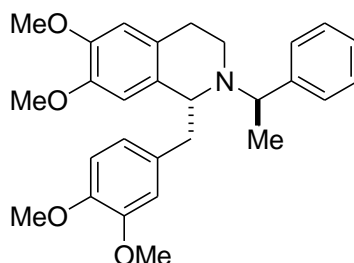
HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ [$\text{M}-\text{HCN}$] $^+$: Calculée: 445.2253; trouvée: 445.2231.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 73.70%, H 6.83%, N 6.93%.

Trouvée : C 73.76%, H 6.73%, N 6.00%.

**(R^* , R^*)-1-(3,4-Diméthoxy-benzyl)-6,7-diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (42b)**



Formule brute = $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4$

Masse molaire = 447,5659 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

A la suspension de l' α -aminonitrile **41b** (0.30 g, 0.63 mmol) dans l'éthanol (10 mL) à $-15\text{ }^\circ\text{C}$, on ajoute le borohydrure de sodium (0.10 g, 4.0 équiv.) par portion. La solution est agitée à cette température pendant 2 h, puis pendant 12 h à $20\text{ }^\circ\text{C}$. L'éthanol est évaporé sous pression réduite, puis le produit est repris avec une solution d'ammoniaque à 10%. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane ($2\times 30\text{ mL}$) et les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le résidu est repris dans le minimum d'éthanol le composé **42b** (0.25 g, 88%) est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Aspect: Poudre blanche.

Rdt = 88%.

PF: 102–104°C (éthanol).

R_f = 0.2 (E/EP, 50:50).

¹H NMR (mélange d'isomères, 95:5, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 2.44 (dm, J = 16.5, Hz, 1 H), 2.70 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1 H), 2.88 (ddd, J = 16.5, 11.7, 6.1 Hz, 1 H), 3.05 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1 H), 3.15–3.33 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.67–3.79 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.90 (s, 1 H), 6.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.11–7.20 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 21.9 (p), 23.9 (s), 39.8 (s), 42.2 (s), 55.6 (p), 55.7 (p), 55.7 (p), 56.0 (p), 59.1 (t), 60.8 (t), 110.8 (t), 111.3 (t), 111.5 (t), 112.9 (t), 121.9 (t), 126.5 (t), 127.4 (t), 128.1 (t), 129.6 (q), 132.8 (t), 146.3 (q), 146.5 (q), 147.2 (q), 148.4 (q) ppm.

HRMS: C₁₉H₂₂NO₂ [M–C₉H₁₁O₂]⁺: Calculée: 296.1650; trouvée: 296.1639.

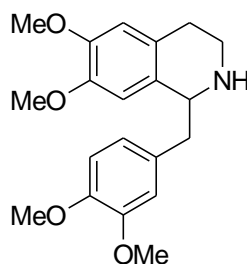
Analyse élémentaire:

Calculée: C 75.14% ; H 7.43% ; N 3.13%

Trouvée: C 74.65% ; H 7.48% ; N 3.13%

**1-(3,4-Diméthoxy-benzyl)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-
isoquinoléine (2)**

(±)-nor-laudanosine



Formule brute = C₂₀H₂₅NO₄

Masse molaire = 343,4168 g.mol⁻¹

Le composé **42b** (0.60 g, 1.34 mmol) est mis en suspension dans 10 mL d'éthanol auquel on ajoute progressivement 1 mL d'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à dissolution complète de l'amine. On ajoute 0,1 g de Pd/C à 10% (15% massique) puis le mélange est agité sous une pression d'hydrogène de 4 bars (30 10² torr) pendant 12 h. La solution est filtrée sur célite, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est

reprise par 20 mL d'une solution de NaOH à 20%. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2×30 mL), puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. La (±)-*nor*-laudanosine (**3**) (0.44 g, 95%) est obtenue sous la forme d'une huile incolore.

Aspect: Huile visqueuse.

Rdt = 95%.

R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.26 (br 1H), 2.61–2.75 (m, 2 H), 2.79–2.94 (m, 2 H), 3.11–3.25 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.13 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.79 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J*_{AB} = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J*_{AB} = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 29.4 (s), 40.89 (s), 42.2 (s), 55.83 (p), 55.85 (p), 55.91 (p), 55.98 (p), 56.8 (t), 109.4 (t), 111.3 (t), 111.8 (t), 112.5 (t), 121.4 (t), 127.4 (q), 130.3 (q), 131.4 (q), 147.0 (q), 147.5 (q), 147.7 (q), 148.9 (q) ppm.

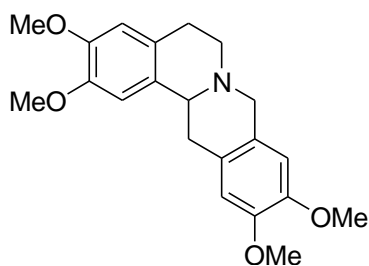
C₁₁H₁₄NO₂ [M–C₉H₁₁O₂]⁺: Calculée: 192.1025; trouvée: 192.1014.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 69.95%, H 7.34%, N 4.08%.

Trouvée: C 68.15%, H 7.28%, N 4.02%.

**2,3,10,11-Tétraméthoxy-5,8,13,13a-tétrahydro-6H-isoquino[3,2-a]
isoquinoléine [(±)-xylopinine]**



Formule brute = C₂₁H₂₅NO₄

Masse molaire = 355,4275 g.mol⁻¹

La *rac*-*nor*laudanosine (0.33 g, 1.03 mmol) est ajoutée au mélange formaldéhyde à 35% (3.0 mL) et acide formique (4.2 mL). La solution est chauffée à 90 °C pendant 2 h, puis est versée sur 20 mL d'eau à laquelle on ajoute du Na₂CO₃ en poudre (pH = 9) pour observer

la formation d'un précipité blanc qui est extrait avec le dichlorométhane (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite pour conduire à un brut réactionnel qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par de l'éther diéthylique pour donner la *rac*-xylopinine (0.28 g, 82%).

Aspect: Poudre blanche.

Rdt = 82 %.

PF: 150–152 °C (éter diéthylique).

R_f = 0.3. (éter diéthylique).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.61–2.68 (m, 2 H), 2.83 (dd, *J* = 15.5, 11.5 Hz, 1 H), 3.11–3.17 (m, 2 H), 3.24 (dd, *J* = 15.5, 3.7 Hz, 1 H), 3.58 (dd, *J* = 11.1, 3.5 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.66 (s, 1H), 6.74 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.1 (s), 36.4 (s), 51.4 (s), 55.8 (p), 55.9 (p), 55.9 (p), 58.0 (p), 58.3 (s), 59.6 (t), 108.6 (t), 109.0 (t), 111.37 (t), 111.41 (t), 126.3 (q), 126.4 (q), 126.8 (q), 129.8 (q), 147.4 (q), 147.4 (q), 147.5 (q), 147.6 (q) ppm.

HRMS: C₂₁H₂₅NO₄ [M]⁺: Calculée: 355.1783; trouvée: 355.1794.

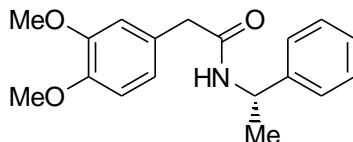
Analyse élémentaire:

Calculée: C 70.96%, H 7.09%, N 3.94%.

Trouvée: C 71.47%, H 7.21%, N 3.96%.

6.4 Composés du chapitre 4

(S)-(+)-2-(3, 4-Diméthoxy-phényl)-N-(1-phényl-éthyl)-acétamide (14)

Formule brute = $C_{18}H_{21}NO_3$

Masse molaire = 299.3642

L'acide 3,4-diméthoxyphényl acétique (2.50 g, 12.75 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (25 mL), puis la solution est refroidie à 0 °C. Le chlorure d'oxalyle (1.2 mL, 1.40 mmol) est ajouté progressivement. La solution résultante verte est chauffée à reflux 1.5 heure, puis le dichlorométhane est distillé sous pression réduite pour donner une pâte orangée qu'on dissous dans le dichlorométhane (25 mL). On refroidit cette solution à 0 °C puis on ajoute une solution de dichlorométhane (25 mL) contenant de la triéthylamine (2.47 mL, 1.79 g, 17.70 mmol) et de la (S)-(-)-1-phényl-éthylamine (1.78 mL, 1.67 g, 13.80 mmol.) est ajoutée progressivement puis la solution est agitée à 20 °C pendant 2 heures puis acidifiée avec une solution de HCl 5% (40 mL). La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ à 5%, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite le solide orange obtenu est agité dans l'éther diéthylique (100 mL) pendant 3 heures. Le précipité obtenu est filtré pour donner une poudre qui est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane/éther diéthylique, 90:10) pour donner le composé (+)-**14** (3.06 g, 80%) sous la forme d'une poudre blanche.

Aspect: poudre blanche.

Rdt = 80%.

PF: 110–112 °C, lit¹³¹: 107–109 °C

R_f = 0.40 (E/DCM, 10:90).

$[\alpha]_D^{22}$: +12.5, (*c* 1, $CHCl_3$), lit⁹⁴ -17.4, (*c* 0.29, $CHCl_3$, énantiomère *R*).

¹³¹ R. P. Polniaszek, J. Ae, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4511–4514.

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.09 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.22 (br. d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.74–6.80 (m, 3 H), 7.18–7.21 (m, 3 H), 7.25–7.27 (m, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 21.8 (p), 43.2 (s), 48.6 (t), 55.7 (p), 55.8 (p), 111.4 (t), 112.3 (t), 121.5 (t), 126.0 (t), 127.2 (t), 127.6 (q), 128.5 (t), 143.3 (q), 148.1 (q), 149.1 (q), 170.4 (q) ppm.

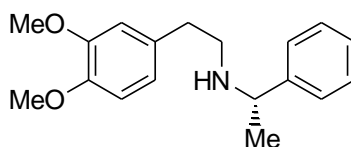
HRMS (C₁₈H₂₁NO₃, [M⁺]): Calculée: 299.1521; trouvée: 299.1526.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 72.22%, H 7.07%, N 4.68%.

Trouvée: C 72.07%, H 7.00%, N 4.64%.

(S)-(-)-[2-(3,4-Diméthoxyphényl)-éthyl]-(1-phényl-éthyl)-amine (15)



Formule brute = C₁₈H₂₃NO₃

Masse molaire = 285.3807g.mol⁻¹

Le BF₃·Et₂O (1.20 mL, 1.34 g, 9.46 mmol) est ajouté lentement à 20 °C à la solution d'amide (+)-**14** (1.50 g, 5.01 mmol) dans le THF (15 mL) le mélange réactionnel est chauffée à reflux. Le complexe BH₃·Me₂S (1.5 mL, 1.20 g, 15.80 mmol) est ajouté goutte à goutte à la solution sur une période de 10 min, puis celle-ci est chauffée à reflux pendant 2 h. On ajoute lentement 20 mL d'une solution de HCl (5 M) à 0 °C, puis le mélange résultant est agité pendant 1 h à 0 °C puis 1 h à 20 °C. La solution est basifiée avec KOH en pastilles (15 g) jusqu'à précipitation complète de l'amine. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (2×50 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous vide. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane/éthanol, 90:10) pour donner l'amine (S)-(-)-**15** (1.28 g, 90%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Aspect: Huile visqueuse incolore

Rdt = 90%.

R_f = 0.5 (MeOH/DCM: 5/95).

$[\alpha]_D^{22}$: -42.6, (*c* 1.15, CHCl₃), lit⁹⁶: -38.9, (*c* 1.7, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.70–1.90 (br., 1 H), 2.65–2.75 (m, 4 H), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.65–6.70 (m, 2 H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.15–7.29 (m, 5 H) ppm.

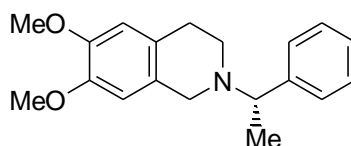
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.2 (p), 35.8 (s), 48.8 (s), 55.7 (p), 55.8 (p), 58.2 (t), 111.2 (t), 111.8 (t), 120.6 (t), 126.5 (t), 126.8 (t), 128.3 (t), 132.5 (q), 145.4 (q), 147.4 (q), 148.8 (q) ppm.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 75.76%, H 8.12%, N 4.91%.

Trouvée: C 74.76%, H 8.14%, N 4.76%.

(S)-(+)-6,7-Diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (16)



Formule brute = C₁₉H₂₃NO

Masse molaire = 297.3914 g.mol⁻¹

De l'acide formique (4.43 mL, 5.40 g, 117.40 mmol) est ajouté lentement à 0 °C sur l'amine (-)-**15** (2.52 g, 8.83 mmol). A la solution ainsi obtenue, on ajoute du paraformaldehyde (0.27 g, 9.0 mmol) puis le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 12 h. La solution est versée dans 50 mL d'eau puis on additionne à froid de la soude en pastille jusqu'à précipitation complète de l'amine. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2×50mL) puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (E/EP, 70:30) pour donner le composé (S)-(+)-**16** (2.37 g, 90 %) sous la forme d'une pâte colorée qui se solidifie lors du refroidissement.

Aspect: Poudre blanche.

Rdt = 90%

PF: 96°C.

R_f = 0.40 (E/EP, 70:30).

$[\alpha]_D^{22}$: + 7.35, (*c* 1.02, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.46 (d, *J* = 6.70 Hz, 3 H), 2.55–2.83 (m, 4 H), 3.48 (d, *J*_{AB} = 14.50 Hz, 1 H), 3.53 (q, *J* = 6.70 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J*_{AB} = 14.50 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.49 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 7.24–7.39 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 20.3 (p), 28.9 (s), 48.1 (s), 53.3 (s), 55.9 (p, 2 C), 64.4 (t), 109.6 (t), 111.3 (t), 126.4 (q), 126.9 (t), 127.0 (q), 127.5 (t), 128.3 (t), 144.4 (q), 147.1 (q), 147.4 (q) ppm.

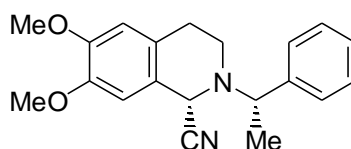
HRMS (C₁₉H₂₃NO₂, [M⁺]): Calculée: 297.1729; trouvée: 297.1721.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 76.73%, H 7.80%, N 4.71%.

Trouvée: C 76.61%, H 7.81%, N 4.70%.

(*S,S*)-(+)-6,7-Diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine-1-carbonitrile (11)



Formule brute = C₂₀H₂₂N₂O₂

Masse molaire = 322.4009 g.mol⁻¹

L'amine (+)-**16**, (2.0 g, 6.73 mmol) est dissoute dans le méthanol (0.3 mL) contenant LiClO₄ (3.0 g), du NaCN (0.82 g, 16.73 mmol) et de l'acide acétique (0.38 mL, 0.39 g, 6.50 mmol). L'électrolyse est réalisée sur une électrode plane de graphite de diamètre 10 cm dans une cellule à compartiments non séparés. Le potentiel de travail est ajusté à +0.95 V/ECS. Après le passage de 2.0 F mol⁻¹, on ajoute 100 mL d'eau et le méthanol est éliminé sous pression réduite à 50 °C. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH₂Cl₂ et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le brut est repris dans le méthanol pour donner le composé (+)-**11** (1.75 g, 80%) sous la forme d'une poudre blanche.

Aspect: Poudre blanche.

Rdt = 80%.

PF = 172°C.

$[\alpha]_D^{22}$: + 38.0, (*c* 1.01, C₆H₆).

¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz): δ = 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.46 (dm, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 2.79 (td, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.95 (ddd, *J* = 16.0, 11.8, 6.2 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.21 (ddm, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.97 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 7.21 (tt, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.28–7.30 (m, 2 H), 7.54–7.56 (m, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 21.7 (p), 28.6 (s), 42.8 (s), 54.1 (t), 55.2 (p), 55.3 (p), 62.1 (s), 110.1 (t), 112.0 (t), 117.1 (q), 122.1 (q), 126.3 (q), 127.1 (t), 127.8 (t), 128.8 (t), 143.9 (q), 148.7 (q), 149.9 (q) ppm.

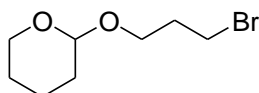
HRMS (C₂₀H₂₂N₂O₂, [M⁺]): Calculée: 322.1679; Trouvée: 322.1681.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 74.51%, H 6.88%, N 8.69%.

Trouvée: C 74.29%, H 6.82%, N 8.59%.

2-(3-Bromo-propoxy)-tétrahydropyrane (20)



Formule brute = C₈H₁₅BrO₂

Masse molaire = 223,1075g.mol⁻¹

Le 3-Bromo-1-propanol (2.61 mL, 4.0 g, 28.77 mmol) et le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (2.62 mL, 2.41 g, 28.65 mmol) sont dissous dans le dichlorométhane (25 mL) en présence d'une quantité catalytique de l'acide *p*-toluènesulfonique (0.4 g, 10% massique). La solution est chauffée à reflux pendant 12 h. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (E/EP, 50:50) pour donner le composé **20** (6.28 g, 98%) sous la forme d'une huile orange

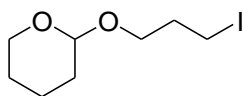
Aspect: Huile orange.

Rdt = 98%.

R_f = 0.90 (E/EP, 50:50).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.50–1.90 (m, 6 H), 2.13 (quint, *J* = 6.10 Hz, 2 H), 3.46–3.57 (m, 4 H), 3.81–3.92 (m, 2 H), 4.60 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H) ppm.

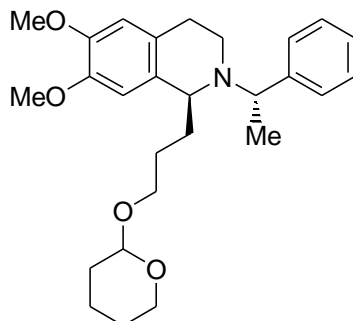
GC: *t_R* = 2.43 min (isotherme 200 °C).

2-(3-Iodo-propoxy)-tétrahydropyrane (18)Formule brute = $C_8H_{15}IO_2$ Masse molaire = $270,1080 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **20** (5.64 g, 25.28 mmol) et NaI (7.58 g, 50.60 mmol) sont chauffés à reflux dans l'acétone (20 mL) jusqu'à transformation complète (12 h) du composé en iodure correspondant (la réaction est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse). Une solution aqueuse (10 mL) de $Na_2S_2O_4$ (0.25 g) est ajoutée au filtrat puis la solution est filtrée. Le dérivé iodé est extrait au dichlorométhane (2×50 mL) et les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. L'huile brute est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (E/EP, 50:50) pour donner le composé **18** (5.46 g, 80%) sous la forme d'une huile jaune.

Aspect: Huile jaune.**Rdt** = 80%. **R_f** = 0.90 (E/EP, 50:50).**GC:** t_R = 2.71 min (isotherme 200 °C). **1H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.48–1.90 (m, 6 H), 2.09 (quint, J = 6.10 Hz, 2 H), 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.41–3.55 (m, 2 H), 3.77–3.90 (m, 2 H), 4.60 (t, J = 2.95 Hz, 1 H) ppm. **^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 3.4 (s), 19.5 (s), 25.4 (s), 30.6 (s), 33.6 (s), 62.3 (s), 66.8 (s), 98.9 (s) ppm.**HRMS (C₈H₁₅IO₂, [M–H⁺]):** Calculée: 269.00386 ; trouvée: 269.037.**Analyse élémentaire:****Calculée:** C 35.57%, H 5.60%.**Trouvée:** C 35.64%, H 5.58%.

(*S, S*)-(-)-6,7-Diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1-[3-tétrahydropyrane-2-yloxy]-propyl]-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (**23**)



Formule brute = C₂₇H₃₇NO₄

Masse molaire = 439,5870 g.mol⁻¹

Une solution de LDA dans le THF [préparée à partir de *n*BuLi (2.5 M) dans l'hexane (2.66 mL, 1.4 équiv.) et de diisopropylamine (1.06 mL, 1.6 équiv.)] est additionnée à la seringue sous atmosphère inerte à -80°C, à 1.53 g, (4.75 mmol) d' α -aminonitrile (+)-**11** dissous dans 20 mL de THF anhydre. La solution est réchauffée à -20 °C sur une période de deux heures au cours de laquelle on constate l'apparition d'une coloration rouge. La solution est refroidie à -80°C puis l'iodure **18** (1.55 g, 1.2équiv.) est ajouté directement dans le milieu réactionnel qui est réchauffé à +5°C pendant 2 h. La réaction est stoppée par ajout de 10 mL d'eau dans lesquels sont dissous 0.25 g de NaCN. Le THF est éliminé par évaporation, puis le brut réactionnel est extrait par (2×50 mL) de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées pour donner une pâte orange (2.48 g) composée l' α -amino nitrile **21** et de iodure **18**. L'étape de décyanation réductrice est effectuée sans autre purification. L' α -amino nitrile **21** (2.17 g) est dissous dans 30 mL d'éthanol puis la solution est refroidie à -20 °C. Le NaBH₄ (0.71 g, 4 équiv.) est ajouté par portions, et la solution est lentement réchauffée à température ambiante pendant 12 h sous agitation. Le solvant est évaporé et le résidu est pris dans une solution d'ammoniaque (15%, 20 mL) et extrait avec le dichlorométhane (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (E / EP: 50/50) pour donner la tétrahydroisoquinoléine **23** (1.55 g, 81%) sous la forme d'une huile visqueuse jaune.

Aspect: Huile jaune.

Rdt = 81%.

R_f = 0.50 (E/EP, 50:50).

[α]_D²²: – 25.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.38 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.45–1.85 (m, 10 H), 2.40 (dt, *J* = 16.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.82–2.89 (m, 1 H), 3.20–3.26 (m, 3 H), 3.44–3.58 (m, 2 H), 3.60–3.70 (m, 2 H), 3.75 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3 H), 4.46–4.49 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.23–7.32 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 19.5 (s), 19.6(s), 22.6 (p), 23.2 (s), 25.5 (s), 26.5 (s), 26.8 (s), 30.76 (s), 30.79 (s), 33.3 (s), 33.5 (s), 38.9 (s), 55.8 (p), 55.9 (p), 58.0 (q), 58.2 (q), 58.4 (q), 62.2 (s), 62.4 (s), 67.6 (s), 67.8 (s), 98.8 (t), 111.0 (t), 111.3 (t), 126.6 (t), 126.7 (t), 127.6 (t), 128.2 (t), 131.1 (t), 146.5 (q), 147.0 (q), 147.1 (q) ppm.

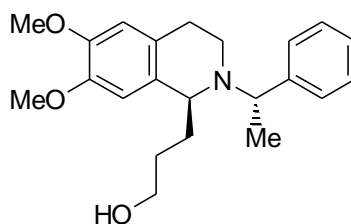
HRMS (C₁₉H₂₃NO₂, [M – C₈H₁₄O₂]⁺): Calculée: 297,1728; trouvée: 297,1750.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 73.77%, H 8.48%, N 3.19%.

Trouvée: C 71.20%, H 8.10%, N 3.24%.

(*S, S*)-(-)-3-[6,7-Diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-1-yl]-propan-1-ol (**25**)



Formule brute = C₂₂H₂₉NO₃

Masse molaire = 355,4706 g.mol⁻¹

La tétrahydroisoquinoléine (–)-**23** (1.37 g, 0.84 mmol) est dissoute dans un mélange de H₂SO₄ (1.5 M, 60 mL)/THF (6 mL) qui est chauffé à reflux pendant 6 h. La phase aqueuse est rendue basique par ajout de NaHCO₃ en poudre, et extraite avec l'éther diéthylique (2×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (100% éther

diéthylique) pour donner la tétrahydroisoquinoléine (–)-**25** (0.97 g, 93%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 93%.

$[\alpha]_D^{22}$: –63.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f = 0.50 (éther diéthylique 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.33–1.45 (m, 1 H), 2.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.65–1.71 (m, 1 H), 1.76–1.85 (m, 2 H), 2.47 (dd, *J* = 17.5, 4.0 Hz, 1 H), 2.97 (ddd, *J* = 17.5, 12.0, 6.5 Hz, 1 H), 3.29–3.40 (m, 3 H), 3.45 (td, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.68–3.72 (m, 1 H), 3.73 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.31 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.24–7.38 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 21.0 (p), 21.8 (s), 31.2 (s), 36.7 (s), 38.3 (s), 55.8 (p), 55.9 (p), 58.3 (t), 59.8 (t), 63.6 (s), 110.9 (t), 111.3 (t), 125.6 (q), 127.3 (t), 128.0 (t), 128.4 (t), 129.5 (q), 144.3 (q), 147.4 (q), 147.5 (q) ppm.

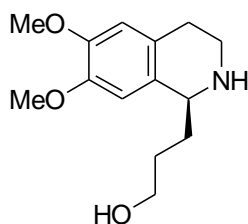
HRMS (C₁₉H₂₂NO₂, [M – HO(CH₂)₃]⁺): Calculée: 296,16505; Trouvée: 296,1627.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 74.33%, H 8.22%, N 3.94%.

Trouvée: C 72.62%, H 7.90%, N 3.85%.

(S)-(-)-3-(6,7-Diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl)-propan-1-ol (26)



Formule brute = C₁₄H₂₁NO₃

Masse molaire = 251,1521 g.mol⁻¹

L'aminoalcool (–)-**25** (0.95 g, 2.67 mmol) est mis en solution dans l'éthanol (15 mL), en présence d'HCl à 10% (2 mL) et de Pd/C à 10% (0.19 g, 20% en masse). Le mélange est agité sous pression d'hydrogène de 7 bars (50×10² Torr) pendant 48 h. Le catalyseur est filtré sur célite et lavé plusieurs fois avec de l'éthanol. Le solvant est éliminé sous pression réduite

et la pâte résultante est dissoute dans l'eau (10 mL). La solution de chlorhydrate est rendue basique par addition de NaOH en pastilles puis extraite avec le dichlorométhane (2×20 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. L'huile brute obtenue est purifiée par filtration rapide sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol, 95/5) pour donner l'amino alcool (–)-**26** (0.54 g, 80%) sous la forme d'une huile incolore.

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 80%

$[\alpha]_D^{22}$: –23 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f = 0.3 (CH₂Cl₂/MeOH; 8/2).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.76–1.86 (m, 2 H), 2.07–2.17 (m, 2 H), 2.67 (dt, 16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.77 (dt, *J* = 16.3, 5.7 Hz, 1 H), 3.05 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1 H), 3.20 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 5.3 Hz, 1 H), 3.55 (ddd, *J* = 11.1, 8.0, 3.1 Hz, 1 H), 3.55 (ddd, *J* = 11.1, 6.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.95 (dd, *J* = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 3.90–4.00 (br, 2H), 6.57 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.6 (s), 30.5 (s), 35.4 (s), 39.70 (s), 54.4 (p), 55.8 (p), 56.0 (t), 62.0 (s), 109.4 (t), 111.7 (t), 126.6 (t), 130.2 (t), 147.5 (q), 147.6 (q) ppm.

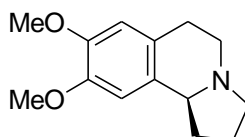
HRMS (C₁₄H₂₁NO₃, [M⁺]): Calculée: 251.1521; trouvée: 251.1505.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 66.91%, H 8.42%, N 5.57%.

Trouvée: C 60.64%, H 8.15%, N 5.25%.

(S)-(-)-Crispine A



Formule brute = C₁₄H₁₉NO₂

Masse molaire = 233,3062 g.mol⁻¹

Une solution de SOCl₂ (0.22 mL, 3.0 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajoutée goutte à goutte (1 h) à l'amino alcool (–)-**26** (0.38 g, 1.50 mmol) dissous dans 5 mL de dichlorométhane, et chauffé à 40 °C. Après addition complète, la solution est agitée

pendant 3 heures supplémentaires. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite puis la pâte résultante est agitée à 40 °C avec une 10 mL d'une solution de NaOH 2 N pendant 3 h. On constate l'apparition rapide d'une suspension jaune. L'huile ainsi obtenue est extraite au dichlorométhane (2×20 mL) puis les phases organiques sont lavées avec de l'eau (2×20 mL) puis décantées et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous vide pour donner une huile visqueuse colorée qui se solidifie après refroidissement (0.32 g, 90%).

Aspect: Poudre marron.

Rdt = 90%.

PF= 89-90 °C

R_f = 0.70 (DCM/MeOH, 70:30).

[α]_D²²: -72.9 (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.65–1.78 (m, 1 H), 1.79–1.98 (m, 2 H), 2.26–2.37 (m, 1 H), 2.52–2.76 (m, 3 H), 2.96–3.10 (2 H), 3.13–3.20 (m, 1 H), 3.40 (t, *J* = 8.50 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.56 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 22.2 (s), 28.0 (s), 30.4 (s), 48.3 (s), 53.10 (s), 53.10 (s), 55.9 (p), 56.0 (p), 62.9 (t), 108.9 (t), 111.3 (t), 126.2 (q), 130.9 (q), 147.2 (q), 147.3 (q) ppm.

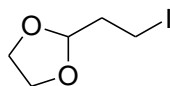
HRMS (C₁₄H₁₉NO₂, [M⁺]): Calculée: 233.1416; trouvée: 233.1408.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 72.07%, H 8.21%, N 6.00%.

Trouvée: C 70.46%, H 7.80%, N 5.80%.

2-(2-Iodo-éthyl)-[1,3] dioxolane (19)



Formule brute = C₅H₉IO₂

Masse molaire = 228,0282 g.mol⁻¹

Le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane commercial (4 g, 22 mmol) et le NaI (6.62 g, 44 mmol) sont chauffés à reflux dans l'acétone (40 mL) jusqu'à transformation complète du composé en iodure (contrôle de la réaction par GC) (12 h). La solution aqueuse (10 mL) de Na₂S₂O₄ (0.25 g) est ajoutée au filtrat puis filtrée. La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (2×50 mL) et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées

sous vide. L'huile brute est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (E/EP, 90:10) pour donner le composé **19** (4.50 g, 90%) sous la forme d'une huile jaune.

Aspect: Huile jaune.

Rdt = 90%.

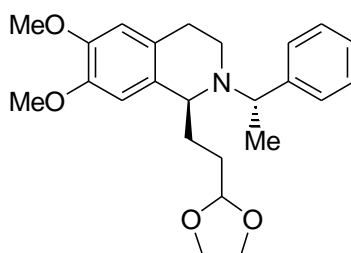
R_f = 0.50 (E/EP, 90:10).

GC: *t_R* = 2.71 min (isotherme 200 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm = 2.18–2.28 (m, 2 H), 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.85–4.03 (m, 4 H), 4.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ ppm = –1.6 (s), 37.9 (s), 65.0 (s), 103.9 (t).

**(S, S)-(-)-1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-éthyl)-6,7-diméthoxy-2-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (24)**



Formule brute = C₂₄H₃₁NO₄

Masse molaire = 397,5072 g.mol⁻¹

L'α-aminonitrile (+)-**11** (1.11 g, 3.44 mmol) est dissous dans 20 mL de THF anhydre, puis la solution est refroidie à –80°C. On procède à l'ajout d'une solution de THF contenant 1.4 équivalents de LDA (préparé à partir de 0.77mL de DIPA (1.6 équiv.) et de 1.93mL de BuLi 2.5M (1.4 équiv.) dans 3 mL de THF). La solution passe progressivement du jaune (–80 °C) puis au rouge lorsque la température atteint –10°C après deux heures d'agitation. La solution est refroidie à –80°C puis on ajoute l'agent alkylant. La solution se décolore et devient jaune orangée. Le mélange réactionnel est réchauffé à 0 °C sur une période de 2 h. On ajoute ensuite 10 mL d'une solution aqueuse contenant 0.2 g de NaCN puis le THF est évaporé sous pression réduite à 20 °C. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique pour conduire à un brut réactionnel sous la forme d'une huile jaune (1.64 g). L'analyse RMN ¹H et ¹³C du brut montre l'absence du produit de départ et de 28% d'agent alkylant. L'α-

aminonitrile **22** (1.54 g, brut) est dissous dans 30 mL d'éthanol et refroidi à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le NaBH_4 (0.55 g, 4 eq.) est ajouté par portions et le mélange réactionnel est réchauffé à $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur une période de 10 h. Le solvant est évaporé et le brut réactionnel est repris avec la solution d'ammoniaque (15%, 20 mL) et extrait (2×50 mL) avec le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne chromatographique (éther diéthylique/ éther de pétrole, 50:50) pour donner la tétrahydroisoquinoléine (–)-**24** (1.14 g, 83%) sous la forme d'une huile jaune visqueuse.

Aspect: Huile jaune.

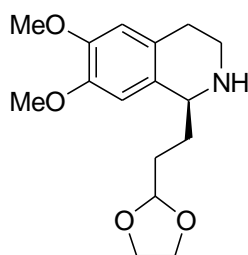
Rdt = 83%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm = 1.34 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.52–1.66 (m, 2 H), 1.75–1.95 (m, 2H), 2.42 (dt, $J = 16.3, 3.4$ Hz, 1 H), 2.79–2.92 (m, 1H), 3.18–3.23 (m, 2H), 3.44–3.53 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74–3.93 (m, 5H), 4.75 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.24–7.32 (m, 5 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm = 21.0, 23.2, 22.6, 30.6, 38.7, 55.8, 55.9, 57.9, 58.3, 64.8, 104.7, 110.9, 111.4, 126.6, 126.7, 127.4, 127.7, 128.2, 128.3, 130.8, 146.4, 147.1, 147.2.

(S)-(–)-1-(2-[1,3] Dioxolan-2-yl-éthyl)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (**29**)



Formule brute = $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

Masse molaire = $293,3581\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé (–)-**24** (1.03 g) est dissous dans 15 mL de méthanol auxquels on ajoute 0.22 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ à 20% (20% en masse). La suspension est placée dans un autoclave à basse pression qui est ventilé 3 fois par un courant d'hydrogène. Une pression de 5 bars d'hydrogène est appliquée pendant 48 h. La solution est filtrée sur célite pour conduire à un brut réactionnel (0.80g) dont l'analyse par RMN ^1H montre la présence du produit de départ

(environ 10%). Le mélange est purifié sur colonne de silice par élution successive d'un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole (E/EP =70/30) puis d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) pour conduire respectivement à 0,11 g de (-)-**24** puis à 0.67g (87%) de (-)-**25** sous la forme d'une huile visqueuse légèrement jaune.

Aspect: Huile jaune

Rdt = 87%.

$[\alpha]_D^{25} = -22$ (c 1.01, CHCl₃, 80% ee).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.78-2.03$ (m, 4 H), 2.60-2.82 (m, 2 H), 2.96 (ddd, $J=12.5$, 7.2, 5.3 Hz, 1H), 3.20 (dt, $J=12.5$, 5.5 Hz, 1 H), 3.86-4.02 (m, 11 H), 4.95 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.65 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 29.3$ (s), 30.2 (s), 40.9 (s), 55.0 (t), 55.8 (p), 56.0 (p), 64.9 (s), 65.0 (s), 104.5 (t), 109.2 (t), 111.7 (t), 127.1 (q), 131.0 (q), 147.3 (q), 147.3 (q) ppm.

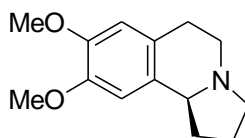
HRMS (C₁₆H₂₂NO₄, [M-H⁺]): Calculée: 292.15488; trouvée: 292.1539.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 65.51%, H 7.90%, N 4.77%.

Trouvée: C 63.15%, H 7.89%, N 4.58%.

(S)-(-)-Crispine A : protocole 2



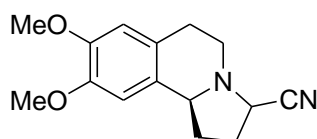
Formule brute = C₁₄H₁₉NO₂

Masse molaire = 233,3062 g.mol⁻¹

La tétrahydroquinoléine **29** (0.53 g) est dissoute dans une solution de THF contenant 8 mL de HCl à 5% et le mélange est agité sous argon à la température ambiante pendant 24 h. le THF est évaporé sous pression réduite et le pH du mélange est ajusté à 4.5 par addition d'une solution tampon d'acétate de sodium (apparition d'une coloration verte). Le NaBH₃CN (500 mg, 4 équiv.) est ajouté par portion et la solution est agitée jusqu'à disparition complète de la coloration verte. Après 30 minutes, la formation d'un solide blanc est observée et le NaOH est ajouté jusqu'à ce que la solution devienne basique. L'huile ainsi obtenue est extraite au

dichlorométhane (2×50 mL) puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éther diéthylique/ éther de pétrole, 30/70) pour donner la crispine A (0.31g, 73%) sous la forme d'un solide blanc, avec 75% *ee*.

**8,9-diméthoxy-1,2,3,5,6,10b-héxahydropyrrolo[2,1-a]
isoquinoléine-3-carbonitrile (31)**



Formule brute = C₁₅H₁₈N₂O₂

Masse molaire = 258,3156 g.mol⁻¹

A une solution d'amine (–)-**29** (0.75 g, 2.55 mmol) dans le THF (10 mL), on ajoute 10 mL d'acide chlorhydrique à 10%. La solution est dégazée par barbotage d'argon et agitée pendant 48 h à température ambiante. On constate l'apparition progressive d'une coloration verte après 3 h d'agitation. Le THF est évaporé sous vide puis on ajoute 5 mL d'eau. Le pH est ajusté à une valeur de 4.5 par addition de 5 g d'acétate de sodium en poudre pour conduire à une solution verte limpide. On ajoute ensuite 1.2 g de NaCN jusqu'à précipitation complète de l' α -aminonitrile **31**. La phase aqueuse est agitée par de l'éther diéthylique (20 mL) pendant deux heures 2 h. La phase organique est lavée avec de l'eau (2× 20 mL) et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner **31** sous la forme d'une huile jaune (0.62 g, 94%). L'analyse par RMN ¹H et ¹³C montre la présence de deux diastéréoisomères selon un rapport 60/40.

Aspect: Huile jaune.

Rdt = 94%.

$[\alpha]_D^{25} = -70.6$ (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 1.72-1.90$ (m, 2 H), 2.17-2.65 (m, 4 H), 2.73-3.51 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.06-4.11 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H) ppm.

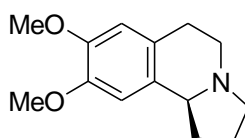
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 27.7, 28.4, 29.3, 45.7, 52.8, 56.0, 56.1, 60.5, 108.7, 111.45, 118.5, 129.2, 129.5, 147.5, 147.8$ ppm.

HRMS (C₁₅H₁₈N₂O₂Na, [M+Na]⁺): Calculée: 281,1266; trouvée: 281.1265.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 69.74%, H 7.02%, N 10.84%.

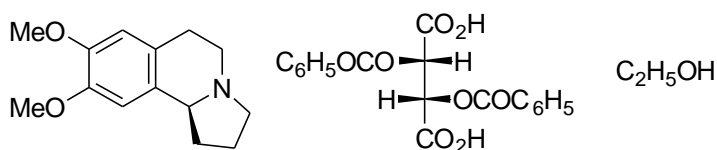
Trouvée: C 67.55%, H 7.03%, N 10.08%.

(S)-(-)-Crispine A : protocole 3

Formule brute = $C_{14}H_{19}NO_2$

Masse molaire = $233,3062 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L' α -aminonitrile **31** (0.49g, 1.90 mmol) est dissous dans 15 ml d'éthanol puis la solution est refroidie à 0°C. Le NaBH_4 (0.57 g) est ajouté par portions, et la solution est réchauffée à 20°C sur une période de 48 h. Le solvant est évaporé et le résidu est pris dans une solution d'ammoniaque (10%, 20mL) et extrait avec le dichlorométhane ($2 \times 50 \text{ mL}$). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique (dichlorométhane/ méthanol, 70 :30) pour donner la crispine A (0.35g, 79%) avec un excès énantiomérique de 80%.

Sel de l'acide O,O-dibenzoyl-L-tartarique et de la (-)-crispine A

Formule brute = $C_{34}H_{39}NO_{11}$

Masse molaire = $637,2523 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

La (-)-Crispine A (0.32 g, 1.37 mmol, 80% ee) et l'acide *O,O*-dibenzoyl-*L*-tartrique (0.50 g, 1.37 mmol) sont dissous dans 10 mL d'éthanol. La solution est chauffée à reflux puis abandonnée pendant deux jours à température ambiante pour conduire à l'obtention de 0.65 g (80%) de cristaux incolores qui sont filtrés sur Büchner. L'étude d'un monocristal ainsi obtenu a permis de déterminer une configuration absolue (*S*) de la (-)-crispine synthétisée au laboratoire.

Aspect: cristaux incolores.

Rdt = 80%.

$[\alpha]_D^{25}$: -54.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.25 (t, *J* = 7.07 Hz, 1 H), 1.80–2.00 (m, 2 H), 2.01–2.19 (m, 1 H), 2.45–2.51 (m, 1 H), 2.70–2.85 (m, 1 H), 2.95–3.20 (m, 3 H), 3.40–3.60 (m, 1 H), 3.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.70–4.90 (m, 1 H), 5.80–5.90 (s, br. 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 7.35 (t, *J* = 7.60 Hz, 4 H), 7.50 (t, *J* = 7.30 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 7.40 Hz, 4 H)ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): 18.3 (p), 22.3 (s), 24.3 (s), 32.5 (s), 46.4 (s), 53.0 (s), 55.9 (p), 56.0 (p), 58.4 (s), 60.7 (t), 73.0 (t), 108.9 (t), 110.8 (t), 123.3(q), 124.1 (q), 128.2 (t), 129.7 (q), 130.0 (t), 133.0 (t), 148.4 (q), 148.5 (q), 165.6 (q), 170.4 (q)ppm.

HRMS (C₁₄H₂₀NO₂ [M⁺]): Calculée: 234.14940; trouvée: 234.1486.

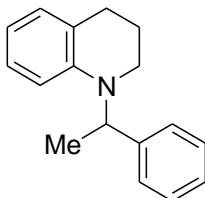
Analyse élémentaire: C₃₄H₃₉NO₁₁

Calculée: C 64.04%, H 6.16%, N 2.20%.

Trouvée: C 63.82%, H 6.23%, N 2.07%.

6.5 Composés du chapitre 5

1-(Phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (47)



Formule brute = C₁₇H₁₉N

Masse molaire = 237,3395 g.mol⁻¹

Dans un tube de Schlenck, sous argon, la tétrahydroquinoléine (5.0 g, 37.5 mmol) est dissoute dans 30mL de THF puis la solution est refroidie à -80 °C. On ajoute à la seringue une solution de *n*-BuLi (1.6 M) dans l'hexane (30.50 mL, 48.80 mmol). La solution est réchauffée jusqu'à -20 °C pendant 3 h, et l'on constate l'apparition d'une suspension jaune. La solution est refroidie à -80 °C et le 1-bromo éthylbenzène est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est réchauffé à 0 °C puis abandonné à la température ambiante pendant 3 h. La réaction est arrêtée par ajout d'un excès d'eau puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à une suspension huileuse qui est extraite par de l'éther diéthylique (2×100 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (E/EP, 10/90) pour donner le composé **47** (7.12 g, 80%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Aspect: Huile incolore.

Rdt= 80%.

R_f = 0.90 (E/EP, 10/90).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.81–1.87 (m, 2 H), 2.70–2.79 (m, 2 H), 3.00–3.03 (m, 1 H), 3.10–3.13 (m, 1 H), 5.10 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.01 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.21 (tm, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.28–7.39 (m, 4 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 15.9 (p), 22.2 (s), 28.5 (s), 42.5 (s), 54.6 (t), 110.6 (t), 115.47 (t), 122.8 (q), 126.7 (t), 126.9 (t), 127.1 (t), 128.3 (t), 129.2 (t), 142.7 (q), 145.5 (q) ppm.

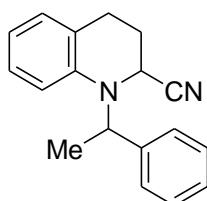
HRMS (C₁₇H₁₉N [M⁺]): Calculée: 237.1517; trouvée: 237.1517.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 86.03%, 8.07%; 5.90%.

Trouvée: C 85.73%, H 8.17%, N 5.54%.

**1-(1-Phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (45)**

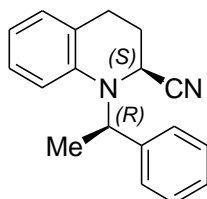


Formule brute = C₁₈H₁₈N₂

Masse molaire = 262,3489 g.mol⁻¹

L'amine **47** (1.0 g, 4.21 mmol) est dissoute dans 150 mL de méthanol contenant de l'acétate de lithium (1.5 g), et 6 équivalents de cyanure de sodium (1.0 g, 20.40 mmol). On dissout ensuite 4 équivalents de sodium métallique dans la solution d'électrolyse (0.40 g, 17.39 mmol) qui est placée dans une cellule à compartiments séparés. L'oxydation de l'amine est réalisée à potentiel contrôlé de 0.65 V, et après passage de 2F/mol on observe la disparition du premier pic anodique. Le méthanol est évaporé pour conduire à une pâte orangée qui est reprise avec 50 mL d'eau. La suspension huileuse est extraite (2×100mL) par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant: EP/E; 90/10) pour obtenir l' α -aminonitrile **45** (0.83 g, 75%, mélange (65:35) de diastéréoisomères) sous la forme d'une huile rouge brique. Une seconde chromatographie permet de séparer les deux diastéréoisomères afin de déterminer leurs caractéristiques spectrales.

(*R*,S)-1-(2-Phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (45b)**

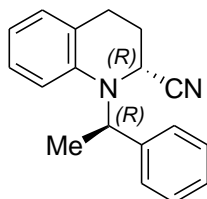
Formule brute = C₁₈H₁₈N₂Masse molaire = 262,3489 g.mol⁻¹**Aspect:** cristaux incolore.**PF**=96°C (éther diéthylique).**R_f** = 0.20 (E/EP, 10/90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.84–1.95 (m, 1 H), 2.00–2.07 (m, 1 H), 2.80 (dd, *J* = 17.0, 5.3 Hz, 1 H), 3.17 (ddd, *J* = 17.0, 13.3, 6.3 Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 5.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.76 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.26–7.40 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.8 (p), 24.3 (s), 25.4 (s), 42.9 (t), 55.0 (t), 112.1 (t), 118.3 (t), 120.3 (q), 121.4 (q), 127.3 (t), 127.5 (t), 127.7 (t), 128.8 (t), 128.89 (t), 140.5 (q), 142.2 (q) ppm.

HRMS (C₁₈H₁₈N₂ [M⁺]): Calculée:262.1470; trouvée: 262.1469.**Analyse élémentaire:****Calculée:** C 82.41%, H 6.92%, N 10.68%.**Trouvée:** C 82.10%, H 7.10%, N 10.60%.

(*R*,R)-1-(2-Phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (45)**

Formule brute = C₁₈H₁₈N₂Masse molaire = 262,3489 g.mol⁻¹

Aspect: Cristaux incolores

PF: 83 °C.

R_f = 0.10 (E/EP, 10/90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.62, (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.02 (tt, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1 H), 2.20 (dm, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.83 (dm, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 3.16 (ddd, *J* = 16.6, 13.3, 5.7 Hz, 1 H), 4.37 (ddd, *J* = 4.4, 3.1, 1.5 Hz, 1 H), 5.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.73 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.02–7.07 (m, 2 H), 7.27–7.46 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 16.0 (p), 24.5 (s), 25.7 (s), 46.3 (t), 57.7 (t), 114.2 (t), 118.3 (t), 119.3 (q), 122.1 (q), 127.1 (t), 127.2 (t), 127.6 (t), 128.8 (t), 129.6 (t), 140.7 (q), 141.7 (q) ppm.

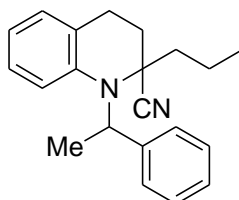
HRMS (C₁₈H₁₈N₂ [M⁺]): Calculée: 262.1470; trouvée: 262.1469.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 82.41%, H 6.92%, N 10.68%.

Trouvée: C 82.30%, H 6.95%, N 10.10%.

**2-Propyl-1-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (49a)**



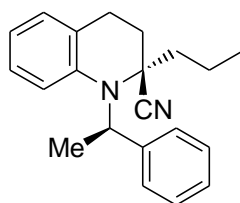
Formule brute = C₂₁H₂₄N₂

Masse molaire = 304,4287g.mol⁻¹

L' α -aminonitrile **45** (1.5 g, 5.72 mmol, mélange de diastéréoisomères, 60:40) est dissous dans le THF et refroidi à -80 °C. On ajoute 1.5 équivalents de LDA [préalablement synthétisé par addition de 5.63 mL de *n*BuLi (1.6 M dans l'hexane, 8.57mmol) sur de la diisopropylamine (1.38 mL, 0.98 g, 9.68 mmol)] à -80°C, on constate l'apparition réaction d'une coloration rouge puis la réaction est réchauffé à température ambiante sur une période de 3 h. Le mélange est refroidi à -80 °C puis le 1-iodopropane est ajouté à la seringue (0.83 mL, 1.44 g, 8.51 mmol). La solution est réchauffée à -20°C (la CCM indique l'absence du produit de départ), le THF est évaporé, puis les sels sont dissous dans l'eau et le produit est

extrait (2×50mL) à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, concentrées sous vide. Le résidu est filtré rapidement par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: EP/E, 80/20). L' α -aminonitrile **49a** (1.22 g, 70%) est obtenu sous la forme d'un mélange (52 :48) de diastéréoisomères sous la forme d'une huile jaune pâle. Une seconde chromatographie sur colonne de gel de silice (E/EP; 10/90) permet de séparer (*R**,*S**) **49a** et (*R**, *R**)-**49a** qui sont respectivement obtenus sous la forme d'une poudre blanche et d'une huile jaune. Une recristallisation lente (72 h) de la poudre dans un mélange biphasique (dichlorométhane/pentane, 1:5) permet l'obtention de monocristaux qui sont analysés par diffraction des rayons-X

(*R,*S**)-1-(Phényl-éthyl)-2-propyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (49a)**



Formule brute = C₂₁H₂₄N₂

Masse molaire = 304,4287 g.mol⁻¹

Aspect: Poudre blanche.

PF: 146–148°C (éther de pétrole).

R_f = 0.60 (E/EP, 10/90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.48–1.63 (m, 2 H), 1.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.85–1.92 (m, 1 H), 2.07 (ddd, *J* = 16.4, 10.5, 5.8 Hz, 1 H), 2.32–2.45 (m, 2 H), 2.77–2.81 (m, 2 H), 5.15 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.75 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.1 (p), 17.4 (p), 18.2 (s), 23.4 (s), 30.5 (s), 38.4 (s), 56.4 (t), 62.1 (q), 116.5 (t), 117.2 (t), 121.6 (q), 122.4 (q), 126.0 (t), 126.3 (t), 126.6 (t), 128.5 (t), 128.8 (t), 140.1 (q), 141.5 (q) ppm.

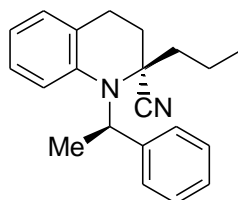
HRMS (C₂₁H₂₄N₂ [M⁺]): Calculée: 304.1939; trouvée: 304.1946.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 82.85%, H 7.95%, N 9.20%.

Trouvée: C 82.57%, H 8.00%, N 9.19%.

(*R*,R)-1-(Phényl-éthyl)-2-propyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (49a)**



Formule brute = C₂₁H₂₄N₂

Masse molaire = 304,4287 g.mol⁻¹

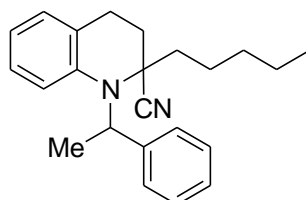
Aspect: Huile visqueuse jaune pâle.

R_f = 0.70 (E/EP, 10/90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.48–1.62 (m, 2 H), 1.70–1.80 (m, 1 H), 1.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.97–2.10 (m, 2 H), 2.48 (dt, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1 H), 2.71 (dt, *J* = 16.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.11 (ddd, *J* = 16.0, 13.5, 3.6 Hz, 1 H), 5.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.81 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.40–7.42 (m, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.0 (p), 16.7 (p), 18.3 (s), 25.1 (s), 32.8 (s), 41.8 (s), 56.8 (t), 61.8 (q), 118.3 (t), 118.6 (t), 121.2 (q), 124.9 (q), 126.1 (t), 126.1 (t), 126.5 (t), 128.4 (t), 128.5 (t), 141.0 (q), 143.6 (q) ppm.

**2-Pentyl -1-(phényl-éthyl) -1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-
2-carbonitrile (49b)**



Formule brute = C₂₃H₂₈N₂

Masse molaire = 332,4818 g.mol⁻¹

L' α -aminonitrile **45** (1.5 g, 5.72 mmol, mélange de diastéréoisomères, 60:40) est dissous dans le THF et refroidi à -80 °C. On ajoute 1.5 équivalents de LDA [préalablement synthétisé par addition de 5.63 mL de *n*BuLi (1.6 M dans l'hexane, 8.57mmol.) sur de la diisopropylamine (1.38 mL, 0.98 g, 9.68 mmol)] à -80 °C, on constate l'apparition d'une coloration rouge puis la réaction est réchauffé à température ambiante sur une période de 3 h. Le mélange est refroidi à -80 °C puis le 1-iodopentane est ajouté à la seringue (1.12 mL, 1.69g, 8.58 mmol). La solution est réchauffée à -20 °C (la CCM indique l'absence du produit de départ), le THF est évaporé, puis les sels sont dissous dans l'eau et le produit est extrait (2×50mL) à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, concentrées sous vide. Le résidu est filtré rapidement par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: EP/E, 80/20). On obtient l' α -aminonitrile **49b** (1.42 g, 75%) selon un mélange inséparable de diastéréoisomères (55:45) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Aspect: Huile jaune pâle.

Rdt= 75%.

R_f (E/EP, 20:80) = 0.70.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.20–1.60 (m, 10 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.70–1.90 (m, 2 H), 1.97–2.12 (m, 3 H), 2.35–2.40 (m, 2 H), 2.47 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 1 H), 2.66–2.80 (m, 3 H), 3.12 (ddd, J = 16.0, 13.0, 3.5 Hz, 1 H), 5.07 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.18 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.56 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.66 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.72–7.42 (m, 14 H) ppm.

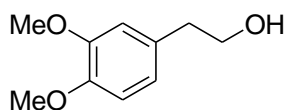
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.8 (p), 13.9 (p), 16.7 (p), 18.2 (p), 22.4 (s), 23.4 (s), 23.7 (s), 24.6 (s), 25.1 (s), 30.5 (s), 31.7 (s), 31.7 (s), 32.8 (s), 36.2 (s), 39.7 (s), 56.4 (t), 56.8 (t), 61.9 (q), 62.1 (q), 116.5 (t), 117.2 (t), 118.3 (t), 118.6 (t), 121.2 (q), 121.6 (q), 122.4 (t), 124.9 (t), 126.0 (t), 126.1 (t), 126.1 (t), 126.3 (t), 126.5 (t), 126.6 (t), 126.8 (t), 128.4 (t), 128.5 (t), 140.1 (q), 141.0 (q), 142.2 (q), 143.6 (q) ppm.

HRMS (C₂₃H₂₈N₂ [M⁺]): Calculée: 332.2252; trouvée: 332.2251.

Analyse élémentaire:

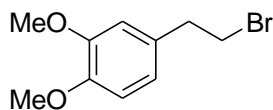
Calculée: C 83.09%, H 8.49%, N 8.43%.

Trouvée: C 83.02%, H 8.47%, N 8.20%.

2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthanol (52)Formule brute = C₁₀H₁₄O₃Masse molaire = 182,2164 g.mol⁻¹

L'acide 3,4-diméthoxy-phénylacétique **50** (8.0 g, 40.77 mmol) est dissous dans 100 mL de THF puis le NaBH₄ (4.0 g, 105.74 mmol) est mis en suspension. La suspension est refroidie à 0 °C, puis on ajoute goutte à goutte une solution d'iode (10.40 g, 40.97 mmol) dans le THF (15.0 mL) pendant 1 heure. La solution incolore résultante est chauffée à reflux pendant 24 h. Le méthanol est ajouté jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène. La solution limpide est agitée à 20 °C, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est prise avec 50 mL d'une solution de NaOH à 5% puis extraite avec le dichlorométhane (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique (éther diéthylique/éther de pétrole, 80:20) pour conduire au composé **52** (6.68 g, 90%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Aspect: huile incolore.**Rdt** = 90%.**R_f** = 0.40 (E/EP, 80:20).**¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ = 2.25 (br. s, 1 H), 2.78 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.74 – 6.75 (m, 2 H), 6.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H) ppm.**¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ = 38.7 (s), 55.8 (p), 55.9 (p), 63.6 (s), 111.3 (t), 112.2 (t), 120.9 (t), 131.1 (q), 147.5 (q), 148.9 (q) ppm.**HRMS (C₁₀H₁₄O₃ [M⁺]):** Calculée: 182.0943; trouvée: 182.0942.**Analyse élémentaire:****Calculée:** C 65.91%, H 7.74%.**Trouvée:** C 66.15%, H 7.82%.

4-(2-Bromo-éthyl)-1,2-diméthoxy-benzène (54)Formule brute = $C_{10}H_{13}BrO_2$ Masse molaire = $245,1130 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L'alcool **52** (2.0 g, 10.97 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (25 mL) en présence de tétrabromure de carbone (4.37 g, 13.13 mmol). La triphénylphosphine (3.64 g, 13.88 mmol) est ajoutée par portion pendant 30 min et la solution est agitée à température ambiante pendant 12 h. Le précipité blanc est filtré et la pâte résultante est reprise avec l'éther diéthylique (2×100 mL). Les phases organiques sont séchées puis concentrées sous vide et l'excès de tétrabromure de carbone est éliminé par sublimation sous vide ($30\text{--}40$ °C, $4 \cdot 10^{-2}$ Torr). La pâte résultante est purifiée sur colonne chromatographique (éther diéthylique/éther de pétrole, 90:10) pour donner le bromure **54** sous la forme d'une huile visqueuse qui se solidifie après refroidissement (2.45 g, 91%).

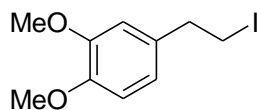
Aspect: Poudre blanche.**Rdt** = 91%.**PF** : 57 °C.**R_f** = 0.50 (E/EP, 10:90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.09 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.54 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.72 – 6.74 (m, 2 H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 33.2 (s), 39.0 (s), 55.8 (p), 55.8 (p), 111.2 (t), 111.8 (t), 120.6 (t), 131.4 (q), 147.9 (q), 148.3 (q) ppm.

HRMS (C₁₀H₁₃BrO₂ [M⁺]): Calculée: 244.0099; trouvée: 244.0110.

Analyse élémentaire:**Calculée:** C 49.00%, H 5.35%.**Trouvée:** C 48.83%, H 5.32%.

4-(2-Iodo-éthyl)-1,2-diméthoxy-benzène (56)Formule brute = $C_{10}H_{13}IO_2$ Masse molaire = $292,1135 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le bromure **54** (1.83 g, 7.46 mmol) est dissous dans l'acétone (25 mL) en présence d'iodure de sodium (3.38 g, 22.55 mmol). La solution est chauffée à reflux pendant 24 h et l'excès d'iodure de sodium est éliminé par filtration. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther diéthylique/éther de pétrole, 90:10) pour conduire à l'iodure **56** (1.96 g, 90%) sous la forme d'une huile jaune légèrement visqueuse.

Aspect: Huile jaune légèrement visqueuse.

Rdt = 90%

R_f = 0.50 (E/EP, 10:90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.32 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.70 – 6.73 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

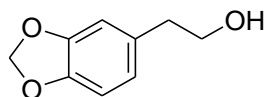
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 6.1 (s), 39.9 (s), 55.8 (p, 2 C), 111.2 (t), 111.5 (t), 120.3 (t), 133.2 (q), 147.8 (q), 148.8 (q) ppm.

HRMS (C₁₀H₁₃IO₂ [M⁺]): Calculée: 291.9960; trouvée: 291.9941.

Analyse élémentaire: C₁₀H₁₃IO₂ (292.11):

Calculée: C 41.12%, H 4.49%.

Trouvée: C 40.15%, H 4.48%.

2-Benzo [1,3]dioxol-5-yl-éthanol (53)Formule brute = $C_9H_{10}O_3$ Masse molaire = $166,1739 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L'acide 3,4-méthylène-dioxy-phényl acétique (**51**, 4.0 g, 22.20 mmol) est dissous dans 100 mL de THF et le NaBH₄ (2.0 g, 52.86 mmol) est mis en suspension. La solution est refroidie à 0 °C puis on ajoute goutte à goutte pendant 1 h une solution d'iode (5.60 g, 22.06 mmol) dans 15 mL de THF. La solution incolore résultante est chauffée à reflux pendant 24 h. Le méthanol est ajouté jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène, les solvants sont évaporés sous pression réduite. La pâte résultante est prise avec 50 mL d'une solution de NaOH à 5% puis extraite au dichlorométhane (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther diéthylique/éther de pétrole, 70:30) pour donner le composé **53** (3.24 g, 88%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 88%.

R_f = 0.50 (E/EP, 70:30).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.29 (br. s, 1 H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 5.88 (s, 2 H), 6.63 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 6.69–6.74 (m, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 38.8 (s), 63.6 (s), 100.8 (s), 108.2 (t), 109.3 (t), 121.8 (t), 132.3 (q), 146.0 (q), 147.6 (q) ppm.

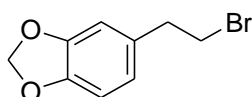
HRMS (C₉H₁₀O₃ [M⁺]): Calculée: 166.0630, trouvée: 166.0628.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 65.05%, H 6.07%.

Trouvée: C 64.73%, H 6.10%.

5-(2-Bromo-éthyl)-benzo[1,3]dioxole (**55**)



Formule brute = C₉H₉BrO₂

Masse molaire = 229,0706 g.mol⁻¹

L'alcool **53** (2.0 g, 12.03 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (25 mL) en présence de tétrabromure de carbone (4.80 g, 14.43 mmol) puis la triphénylphosphine (3.80 g, 14.48 mmol) est additionnée en portion sur une période de 30 min et la solution est agitée à température ambiante pendant 12 h. le précipité blanc est filtré et la pâte résultante est prise

avec de l'éther diéthylique (2×100 mL). Les phases organiques sont concentrées pour conduire à une huile visqueuse distillée sous pression réduite (80 °C, $7.6 \cdot 10^{-2}$ Torr) pour donner le bromure **55** (2.48 g, 89%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 89%.

R_f = 0.70 (E/EP, 10:90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 6.64–6.67 (m, 2 H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 33.2 (s), 39.0 (s), 100.9 (s), 108.3 (t), 108.9 (t), 121.7 (t), 132.6 (q), 146.4 (q), 147.7 (q) ppm.

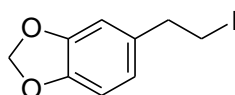
HRMS (C₉H₉BrO₂ [M⁺]): Calculée: 227.9786; trouvée: 227.9786.

Analyse élémentaire C₉H₉BrO₂ (229.07):

Calculée: C 47.19%, H 3.96%.

Trouvée: C 47.01%, H 3.90%.

5-(2-Iodo-éthyl)-benzo[1,3] dioxole (**57**)



Formule brute = C₉H₉IO₂

Masse molaire = 276,0710 g.mol⁻¹

Le bromure **55** (1.72g, 7.50 mmol) est dissous dans l'acétone (25 mL) en présence d'iodure de sodium (3.38g, 22.55 mmol). La solution est chauffée à reflux pendant 24 h, et l'excès d'iodure de sodium est éliminé par filtration. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu obtenu est repris avec de l'éther diéthylique puis concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther diéthylique/éther de pétrole, 90:10) pour donner l'iodure **57** (1.97 g, 95%) sous la forme d'une huile jaune.

Aspect: Huile jaune.

Rdt = 95%.

R_f = 0.70 (E/EP, 10:90).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.06$ (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 6.62–6.66 (m, 2 H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 6.10$ (s), 39.9 (s), 100.9 (s), 108.3 (t), 108.6 (t), 121.3 (t), 134.4 (q), 146.3 (q), 147.7 (q) ppm.

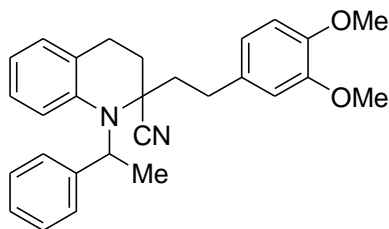
HRMS ($\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_2$ [M^+]): Calculée: 275.9647; trouvée: 275.9654.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 39.16%, H 3.29%.

Trouvée : C 39.92%, H 3.37%.

2-[2-(3,4-Diméthoxyphényl) éthyl]-1-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-2-carbonitrile (49c)



Formule brute = $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire = $426,5500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L' α -aminonitrile **45** (1.0 g, 3.81 mmol, mélange (60:40) de diastéréoisomères,) est dissous dans 20 mL de THF refroidi à -80 °C. On ajoute ensuite environ 5 mL d'une solution de LDA dans le THF [préalablement préparé à partir de DIPA (0.90 mL, 0.64g, 6.32mmol) et d'une solution de *n*BuLi 1.6 M dans l'hexane (3.57 mL, 5.71 mmol)]. La solution est réchauffée jusqu'à -30 °C pendant 2 h, puis est refroidie à -80 °C. On ajoute goutte à goutte la solution d'iodure **56** (1.66 g, 5.68 mmol) dans 5mL de THF, la solution est réchauffée à -20 °C, puis conservée 12 h à cette température. La réaction est arrêtée par addition de 15 mL d'eau puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. La suspension huileuse est extraite par de l'éther diéthylique (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther diéthylique/éther de pétrole, 30:70) pour donner le composé **49c** (1.14 g, 70%), selon un mélange (57:43) de diastéréoisomères.

$R_f = 0.20$ (E/EP, 30:70).

Rdt = 70%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.75 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.80 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.09–2.53 (m, 8 H), 2.69–2.87 (m, 7 H), 3.16 (ddd, J = 16.2, 17.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.09 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.58–6.60 (m, 2 H), 6.68–6.85 (m, 7 H), 6.97–7.00 (m, 2 H), 7.19–7.24 (m, 2 H), 7.29–7.34 (m, 4 H), 7.40–7.43 (m, 4 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 16.9 (p), 18.3 (p), 23.4 (s), 25.1 (s), 30.1 (s), 30.5 (s), 30.6 (s), 32.8 (s), 38.3 (s), 41.6 (s), 55.7 (p), 55.8 (p), 55.8 (p), 56.6 (t), 57.1 (t), 61.7 (q), 62.0 (q), 111.3 (t), 111.4 (t), 111.6 (t), 116.7 (t), 117.5 (t), 118.6 (t), 118.8 (t), 120.0 (t), 120.1 (t), 121.0 (q), 121.3 (q), 122.4 (q), 124.9 (q), 126.0 (t), 126.2 (t), 126.0 (t), 126.2 (t), 126.4 (t), 126.5 (t), 126.6 (t), 128.5 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 128.9 (t), 132.6 (q), 139.9 (q), 141.0 (q), 141.4 (q), 143.5 (q), 147.4 (q), 147.6 (q), 148.9 (q), 149.0 (q) ppm.

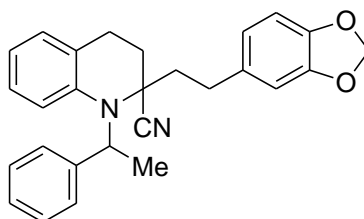
HRMS ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ [M^+]): Calculée: 399.2210; trouvée: 399.2210 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ [$\text{M}-\text{HCN}^+$]).

Analyse élémentaire:

Calculée: C 78.84%, H 7.09%, N 6.57%.

Trouvée: C 78.36%, H 7.07%, N 6.44%.

2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl) éthyl]-1-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-2-carbonitrile (49d)



Formule brute = $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire = 410,5075 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L' α -aminonitrile **45** (1.0 g, 3.81 mmol, mélange (60:40) de diastéréoisomères) est dissous dans 20 mL de THF puis refroidi à -80°C . On ajoute ensuite à la seringue environ 5 mL d'une solution de LDA [préalablement préparé à partir de DIPA (0.90 mL, 0.64g, 6.46 mmol) et d'une solution de *n*BuLi 1.6 M dans l'hexane (3.57 mL, 5.71 mmol)]. Le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à -20°C pendant 2 h. La solution obtenue est refroidie à -80

°C, et l'iodure **57** (1.57 g, 5.68 mmol) en solution de THF (5mL) est ajouté progressivement à la solution anionique. La réaction est réchauffée à -20 °C pendant 12h. A la fin de la réaction le THF est évaporé et 15 mL d'eau sont ajoutées et le résidu est extrait à l'éther diéthylique (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éter diéthylique/éter de pétrole, 30:70) pour donner le composé **49d** (1.12 g, 72%, mélange (52:48) de diastéréoisomères). Le mélange est repris dans l'éthanol pour donner le composé (*R**,*S**)-**49d** (0.35 g) sous la forme d'une poudre blanche. Une cristallisation lente (72 h) de la poudre ainsi obtenue dans un système biphasique (dichlorométhane/pentane, 1:5) a donné des cristaux incolores qui ont été analysés par diffraction des rayons-X.

Aspect: Poudre blanche.

Rdt = 72%.

PF: 159–161 °C (éter de pétrole).

R_f = 0.20 (E/EP, 20:80).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.09–2.20 (m, 1 H), 2.29–2.41 (m, 1 H), 2.44–2.53 (m, 2 H), 2.68–2.88 (m, 4 H), 5.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 6.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.57–6.80 (m, 5 H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.39–7.42 (m, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 18.3 (p), 23.3 (s), 30.3 (s), 30.5 (s), 38.4 (s), 56.7 (t), 61.9 (q), 100.9 (s), 108.4 (t), 108.7 (t), 116.8 (t), 117.5 (t), 121.1 (t), 121.3 (q), 122.3 (q), 126.0 (t), 126.4 (t), 126.7 (t), 128.5 (t), 128.9 (t), 133.8 (q), 139.9 (q), 141.4 (q), 146.1 (q), 147.8 (q) ppm.

HRMS (C₂₇H₂₆N₂O₂ [M⁺]): Calculée: 410.1994; trouvée: 433.1870 (C₂₇H₂₆N₂O₂Na [M+Na⁺]).

Analyse élémentaire:

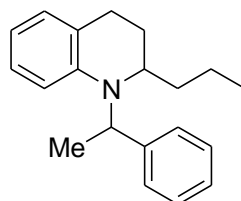
Calculée: C 79.00%, H 6.38%, N 6.82%.

Trouvée: C 78.88%, H 6.42%, N 6.76%.

(*R**,*R**)-**49d**-. **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ = 16.8 (p), 25.1 (s), 30.9 (s), 32.8 (s), 41.8 (s), 57.1 (t), 61.6 (q), 100.8 (s), 108.2 (t), 108.6 (t), 118.6 (t), 118.8 (t), 120.9 (q), 121.0 (t), 124.9 (q), 126.1 (t), 126.2 (t), 126.5 (t), 128.5 (t), 133.8 (q), 140.7 (q), 141.4 (q), 140.7 (q), 143.4 (q), 145.9 (q), 147.6 (q) ppm.

Procédure générale pour la décyanation réductrice des α -aminonitriles (49a-d)

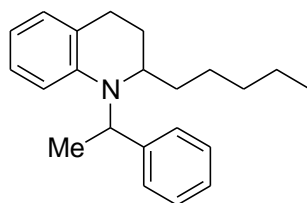
Dans un ballon, on dissout les α -aminonitriles **49a-d** dans 20 mL l'éthanol, et on ajoute (4 équiv.) de NaBH_4 . La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La solution est ensuite chauffée à reflux du solvant pendant 3 heures. Après évaporation de l'éthanol et dissolution des sels dans l'eau, le produit est extrait à l'éther diéthylique. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: EP/E; 90/10). Les rendements sont compris entre 58% et 93%.

1-(1-phényl-éthyl)-2-propyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (58a)Formule brute = $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$ Masse molaire = $279,4192 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Aspect:** Huile incolore**Rdt** = 93%.**R_f** = 0.80 (E/EP, 5/95).

^1H NMR (Diastéréoisomère majoritaire CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.20–1.50 (m, 6 H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.54–2.60 (m, 1 H), 2.72–2.76 (m, 1 H), 3.14–3.21 (m, 1 H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.57 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.95–7.00 (m, 2 H), 7.17–7.31 (m, 5 H) ppm.

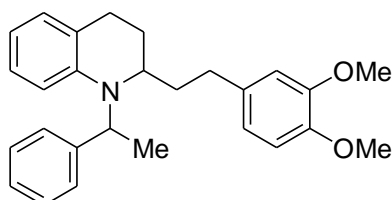
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 14.2 (p), 17.8 (p), 19.2 (s), 22.8 (s), 23.1 (s), 35.2 (s), 51.3 (t), 57.5 (t), 113.9 (t), 115.6 (t), 122.4 (q), 126.6 (t), 126.7 (t), 126.8 (t), 128.2 (t), 129.4 (t), 142.7 (q), 144.6 (q) ppm.

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$ [M^+]): Calculée: 279.1987; trouvée 279.1984.**Analyse élémentaire:****Calculée:** C 85.97%, H 9.02%, N 5.01%.**Trouvée:** C 85.64%, H 9.14%, N 4.82%.

1-(1-phényl-éthyl)-2-pentyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (58b)Formule brute = C₂₂H₂₉NMasse molaire = 307,4724 g.mol⁻¹**Aspect:** Huile incolore.**Rdt** = 89%.**R_f** = 0.90 (E/EP, 5/95).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.00–1.52 (m, 9 H), 1.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.65–1.68 (m, 1 H), 2.56–2.60 (m, 1 H), 2.71–2.78 (m, 1 H), 3.14–3.18 (m, 1 H), 5.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.57 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.96–7.00 (m, 2 H), 7.20–7.35 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.0 (p), 17.8 (p), 22.6 (s), 22.8 (s), 23.1 (s), 25.6 (s), 31.9 (s), 32.9 (s), 51.6 (t), 57.4 (t), 113.7 (t), 115.5 (t), 122.4 (q), 126.6 (t), 126.7 (t), 126.8 (t), 128.2 (t), 129.4 (t), 142.7 (q), 144.6 (q) ppm.

HRMS (C₂₂H₂₉N [M⁺]): Calculée: 307.2300; trouvée: 307.2307.**Analyse élémentaire:****Calculée:** C 85.94%, H 9.51%, N 4.56%.**Trouvée:** C 85.85%, H 9.43%, N 4.60%.**2-[2-(3,4-diméthoxyphényl) éthyl]-1-(1-phényl-éthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (58c)**Formule brute = C₂₇H₃₁NO₂Masse molaire = 401,5405 g.mol⁻¹

Aspect : Huile jaune pale

Rdt = 75%.

R_f = 0.60 (E/EP, 40:60).

¹H NMR (Diastéréoisomère majoritaire, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.25–1.44 (m, 1 H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.65–1.89 (m, 3 H), 2.39–2.49 (m, 1 H), 2.54–2.65 (m, 2 H), 2.70–2.86 (m, 1 H), 3.19–3.22 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.57–6.72 (m, 3 H), 6.73–6.76 (m, 2 H), 6.97–7.02 (m, 2 H), 7.18–7.29 (m, 5 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 17.8 (p), 22.7 (s), 23.1 (s), 31.9 (s), 34.6 (s), 50.9 (t), 55.8 (p), 55.9 (p), 57.7 (t), 111.2 (t), 111.5 (t), 114.1 (t), 115.8 (t), 120.0 (t), 122.3 (q), 126.6 (t), 126.7 (t), 126.8 (t), 128.1 (t), 129.4 (t), 134.6 (q), 142.4 (q), 144.6 (q), 147.1 (q), 148.7 (q) ppm.

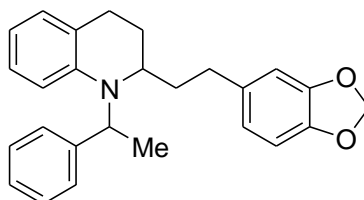
HRMS (C₂₇H₃₁NO₂ [M⁺]): Calculée: 401.2355; trouvée: 401.2365.

Analyse élémentaire: C₂₇H₃₁NO₂ (401.54):

Calculée: C 80.76%, H 7.78%, N 3.49%.

Trouvée: C 81.20%, H 7.80%, N 3.50%.

**2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl) éthyl]-1-(1-phényl-éthyl)-
1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (58d)**



Formule brute = C₂₆H₂₇NO₂

Masse molaire = 385,4981 g.mol⁻¹

Aspect: Huile jaune

Rdt = 78%.

R_f = 0.85 (E/EP, 40:60).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.25–1.40 (m, 1 H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.67–1.84 (m, 3 H), 2.36–2.84 (m, 4 H), 3.15–3.24 (m, 1 H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 6.53–6.60 (m, 3 H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.97–7.04 (m, 2 H), 7.17–7.25 (m, 5 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 17.8 (p), 22.7 (s), 23.0 (s), 32.0 (s), 34.8 (s), 50.8 (t), 57.6 (t), 100.7 (s), 108.0 (t), 108.7 (t), 114.1 (t), 115.8 (t), 120.9 (t), 122.3 (q), 126.6 (t), 126.8 (t), 126.8 (t), 128.1 (t), 129.4 (t), 135.8 (q), 142.4 (q), 144.5 (q), 145.5 (q), 147.5 (q) ppm.

HRMS (C₂₆H₂₇NO₂ [M⁺]): Calculée: 385.2042; trouvée: 385.2049.

Analyse élémentaire:

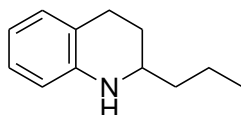
Calculée: C 81.01%, H 7.06%, N 3.63%.

Trouvée: C 80.80%, H 7.12%, N 3.66%.

Procédure générale pour l'hydrogénolyse des tétrahydroquinoléines (58a-d)

Dans un ballon, on dissout la tétrahydroquinoléine dans un mélange de méthanol et l'acétate d'éthyle (80/20). On y ajoute (20% en masse) du catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂/C à 20%). L'air contenu dans le ballon est retiré à l'aide d'une seringue puis la pression d'hydrogène est portée à environ 2 bars. La solution est agitée à température ambiante pendant environ 48 h. Le Pd(OH)₂/C est filtré sur Célite puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Les amines **1-4** sont purifiées sur colonne de gel de silice (éluant: éther de pétrole/ éther diéthylique; 90/10) et sont obtenues avec des rendements compris entre 70% et 93%.

2-Propyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (59a)



Formule brute = C₁₂H₁₇N

Masse molaire = 175,2701 g.mol⁻¹

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 70%.

R_f = 0.80 (E/EP, 10/90).

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.37–1.47 (m, 4 H), 1.54–1.61 (m, 1 H), 1.90–1.94 (m, 1 H), 2.73 (dt, J = 16.4, 4.9 Hz, 1 H), 2.79 (ddd, J = 16.4, 11.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.19–3.24 (m, 1 H), 3.50–3.65 (br. s, 1 H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.57 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1 H), 6.92–6.95 (m, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 14.1$ (p), 18.8 (s), 26.4 (s), 28.0 (s), 38.8 (s), 51.2 (t), 114.0 (t), 116.8 (t), 121.3 (q), 126.6 (t), 129.2 (t), 144.6 (q) ppm.

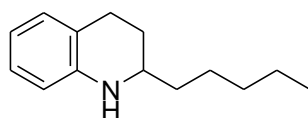
HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ [M^+]): Calculée: 175.1361; trouvée: 175.1358.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 82.23%, H 9.78%, N 7.99%.

Trouvée: C 82.36%, H 9.82%, N 7.73%.

2-Pentyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (59b)



Formule brute = $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$

Masse molaire = $203,3232\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 93%.

R_f = 0.80 (E/EP, 5/95).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.25–1.37 (m, 6 H), 1.44–1.47 (m, 2 H), 1.52–1.61 (m, 1 H), 1.89–1.94 (m, 1 H), 2.68 (dt, $J = 16.3, 4.6$ Hz, 1 H), 2.78 (ddd, $J = 16.3, 11.1, 5.5$ Hz, 1 H), 3.16–3.21 (m, 1 H), 3.50–3.80 (br. s, 1 H), 6.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.57 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1 H), 6.91–6.94 (m, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 14.0$ (p), 22.6 (s), 25.3 (s), 26.4 (s), 28.0 (s), 31.9 (s), 36.6 (s), 51.5 (t), 114.0 (t), 116.8 (t), 121.2 (q), 126.6 (t), 129.2 (t), 144.7 (q) ppm.

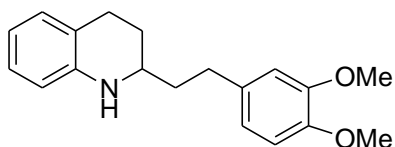
HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$ [M^+]): Calculée: 203.1674; trouvée: 203.1670.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 82.70%, H 10.41%, N 6.89%.

Trouvée: C 82.51%, H 10.30%, N 6.70%.

2-[2-(3,4-diméthoxyphényl) éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (59c)

Formule brute = C₁₉H₂₃NO₂Masse molaire = 297,3914g.mol⁻¹**Aspect:** Huile jaune pâle.**Rdt** = 72%.**R_f** = 0.40 (E/EP, 40:60).

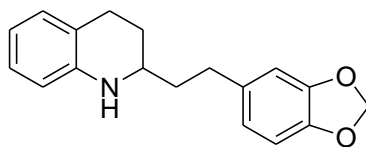
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.63–1.67 (m, 1 H), 1.76–1.82 (m, 2 H), 1.95–2.00 (m, 1 H), 2.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.70–2.82 (m, 2 H), 3.25–3.30 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.40–3.70 (br. s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 6.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.71–6.74 (m, 2 H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.92–6.94 (m, 2 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 26.1 (s), 27.9 (s), 31.7 (s), 38.3 (s), 51.1 (t), 55.8 (p), 55.9 (p), 111.2 (t), 111.5 (t), 114.1 (t), 116.9 (t), 120.0 (t), 121.2 (q), 126.6 (t), 129.2 (t), 134.4 (q), 144.4 (q), 147.2 (q), 148.8 (q) ppm.

HRMS (C₁₉H₂₃NO₂ [M⁺]): Calculée: 297.1729; trouvée 297.1721.

Analyse élémentaire:**Calculée:** C 76.73%, H 7.80%, N 4.71%.**Trouvée:** C 77.50%, H 7.97%, N 4.78%.

2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl) éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (59d)

Formule brute = C₁₈H₁₉NO₂Masse molaire = 281,3490g.mol⁻¹**Aspect:** Huile jaune pâle.**Rdt** = 95%.**R_f** = 0.40 (E/EP, 10:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.55–1.81 (m, 3 H), 1.93–2.01 (m, 1 H), 2.62–2.86 (m, 4 H), 3.23 – 3.31 (m, 1 H), 3.50–4.20 (br. s, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.58 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.62–6.74 (m, 3 H), 6.92–6.97 (m, 2 H) ppm.

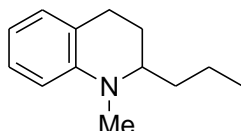
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 26.2 (s), 27.9 (s), 31.8 (s), 38.4 (s), 50.9 (t), 100.8 (s), 108.2 (t), 108.7 (t), 114.1 (t), 117.0 (t), 121.01 (t), 121.2 (q), 126.7 (t), 129.2 (t), 135.6 (q), 144.4 (q), 145.7 (q), 147.6 (q) ppm.

HRMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [M^+]): Calculée: 281.1416; trouvée: 281.1435.

Procédure générale pour la méthylation des tétrahydroquinoléine (59a-d)

Le iodométhane (6 équiv.) est ajouté à la solution de tétrahydroquinoléine dans le THF en présence de (1 équiv.) de K_2CO_3 , puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 h. le solvant est évaporé sous vide et le produit résultant est repris par une solution d'ammoniaque à 10%. La phase aqueuse est extraite 3 fois par de l'éther diéthylique pour conduire à un brut réactionnel qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les composés 1-4 sont obtenus avec des rendements compris entre 75% et 90%.

1-Méthyl-2-propyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (1)



Formule brute = $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$

Masse molaire = 189,2967 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 90%.

R_f = 0.80 (E/EP, 5:95).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.23–1.30 (m, 1 H), 1.33–1.41 (m, 2 H), 1.52–1.58 (m, 1 H), 1.84–1.86 (m, 2 H), 2.62 (dt, J = 16.2, 4.1 Hz, 1 H), 2.74–2.81 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 3.19–3.24 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.56 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 14.2 (p), 19.3 (s), 23.5 (s), 24.4 (s), 33.5 (s), 37.9 (p), 58.6 (t), 110.3 (t), 115.1 (t), 121.7 (q), 127.0 (t), 128.6 (t), 145.3 (q) ppm.

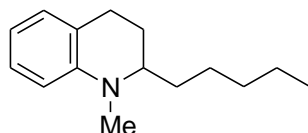
HRMS (C₁₃H₁₉N [M⁺]): Calculée 189.1517; trouvée: 189.1514.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 82.48%, H 10.12%, N 7.40%.

Trouvée: C 82.43%, H 10.22%, N 7.27%.

1-Méthyl-2-pentyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (2)



Formule brute = C₁₅H₂₃N

Masse molaire = 217,3498g.mol⁻¹

Aspect: Huile incolore.

Rdt = 85%.

R_f = 0.85 (E/EP, 5/95).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.00 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.31–1.54 (m, 7 H), 1.65–1.72 (m, 1 H), 1.93–2.00 (m, 2 H), 2.74 (dt, J = 16.2, 4.1 Hz, 1 H), 2.86–2.93 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 3.29–3.34 (m, 1 H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.67 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.0 (p), 22.6 (s), 23.5 (s), 24.4 (s), 25.7 (s), 31.1 (s), 32.0 (s), 37.9 (p), 58.9 (t), 110.3 (t), 115.1 (t), 121.7 (q), 127.0 (t), 128.6 (t), 145.3 (q) ppm.

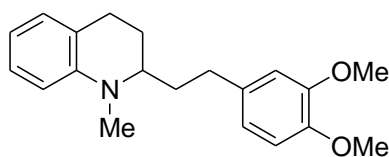
HRMS (C₁₅H₂₃N [M⁺]): Calculée: 217.1830; trouvée: 189.1830.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 82.89%, H 10.67%, N 6.44%.

Trouvée: C 82.13%, H 10.48%, N 6.40%.

2-[2-(3,4-diméthoxyphényl) éthyl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (3)

Formule brute = C₂₀H₂₅NO₂Masse molaire = 311,4180 g.mol⁻¹**Aspect:** Huile jaune.**Rdt** = 75%.**R_f** = 0.45 (E/EP, 40:60).

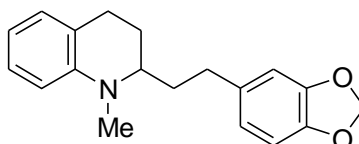
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.65–1.73 (m, 1 H), 1.84–1.93 (m, 3 H), 2.48 (ddd, *J* = 16.5, 10.1, 6.4 Hz, 1 H), 2.59–2.66 (m, 2 H), 2.81 (ddd, *J* = 17.5, 12.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.21–3.25 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.56 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.67–6.69 (m, 2 H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.5 (s), 24.3 (s), 31.8 (s), 32.9 (s), 37.9 (p), 55.7 (p), 55.7 (p), 58.2 (t), 110.5 (t), 111.2 (t), 111.5 (t), 115.3 (t), 120.0 (t), 121.5 (q), 127.0 (t), 128.6 (t), 134.5 (q), 145.2 (q), 147.1 (q), 148.8 (q) ppm.

HRMS (C₂₀H₂₅NO₂ [M⁺]): Calculée: 311.1885; trouvée: 311.1906.

Analyse élémentaire:**Calculée:** C 77.14%, H 8.09%, N 4.50%.**Trouvée:** C 77.10%, H 8.11%, N 4.53%.

2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl) éthyl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (4)

Formule brute = C₁₉H₂₁NO₂Masse molaire = 295,3755 g.mol⁻¹

Aspect: Huile jaune.

Rdt = 80%.

R_f = 0.50 (E/EP, 10:90).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.58–1.73 (m, 1 H), 1.80–1.95 (m, 3 H), 2.46 (ddd, J = 16.4, 10.0, 6.6 Hz, 1 H), 2.56–2.70 (m, 2 H), 2.76–2.85 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.20–3.27 (m, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.55–6.62 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 23.5 (s), 24.3 (s), 31.9 (s), 33.0 (s), 38.0 (p), 58.1 (t), 100.7 (s), 108.1 (t), 108.6 (t), 110.5 (t), 115.4 (t), 120.9 (t), 121.6 (q), 127.0 (t), 128.6 (t), 135.7 (q), 145.2 (q), 145.5 (q), 147.5 (q) ppm.

HRMS (C₁₉H₂₁NO₂ [M⁺]): Calculée: 295.1572; trouvée: 295.1563.

Analyse élémentaire: C₁₉H₂₁NO₂ (295.38):

Calculée: C 77.26%, H 7.17%, N 4.74%.

Trouvée: C 77.10%, H 7.11%, N 4.63%.

6.6 Diffraction des rayons X

Des données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre Apex-II Bruker-AXS (radiation monochromatique Mo-K α). Les données structurales sont données dans les tableaux 10, 11, 12. Les structures ont été résolues par méthodes directes utilisant le programme SIR-97,¹³² et ensuite affinées par une méthode de moindres carrés à l'aide du programme WINGX¹³³. Tous les non atomes d'hydrogène ont été affinés avec des paramètres thermiques anisotropes. Un affinement final sur les F² avec X réflexions uniques ou indépendantes et N₁ paramètres convergent vers des valeurs de $\omega R(F^2) = 0.1049$ ($R(F) = 0.0413$) pour N₂ réflexions observées pour $I > 2\sigma(I)$. Les figures ont été dessinées avec le programme ORTEP-3 pour Windows¹³⁴.

6.6.1 Etude cristallographique des composés du chapitre 3

	(R*,R*)-25	(R*,R*)-35	(R*,R*)-36	(R*,R*)-41a	(R*,R*)-41b	(R*,R*)-42a
Formula	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	2(C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂)	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₃	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₄	C ₂₇ H ₃₁ N ₁ O ₃
Mol. mass	322.4	322.4	672.84	444.54	472.57	417.53
Cryst. Syst.	Monoclinic	Orthorhombic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>P</i> <i>c</i> <i>a</i> <i>b</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>n</i>
D _x [Mg m ⁻³]	1.266	1.289	1.237	1.248	1.294	1.23
<i>a</i> [Å]	10.3512(4)	8.4509(2)	9.6959(5)	15.5110(8)	12.8819(6)	9.6750(4)
<i>b</i> [Å]	10.7981(4)	15.2906(3)	13.0494	10.4033(6)	13.6556(7)	20.4801(10)
<i>c</i> [Å]	15.9585(5)	25.7074(4)	15.4053	16.1882(7)	14.1026(6)	11.5788(5)
α [°]	90	90	104.685(3)	90	90	90
β [°]	108.519(2)	90	105.272(3)	115.612(2)	102.184(2)	100.550(2)
γ [°]	90	90	92.556(3)	90	90	90
<i>V</i> [Å ⁻³]	1691.37(10)	3321.89(11)	1805.91(17)	2355.5(2)	2424.9(2)	2255.50(17)

¹³² A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guargliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 115–119.

¹³³ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

¹³⁴ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1998**, *30*, 565–567.

Z	4	8	2	4	4	4
F(000)	688	1376	720	944	1008	896
μ [cm ⁻¹]	0.82	0.84	0.80	0.81	0.86	0.79
λ (Mo- $K\alpha$) [Å]	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
T [K]	100(2)	120(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Crystal size (mm)	0.53×0.35×0.25	0.55×0.32×0.25	0.43×0.29×0.23	0.56×0.42×0.31	0.55×0.51×0.11	0.6×0.45×0.24
Radiation	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$
Max. θ [°]	27.47	27.47	27.45	27.42	27.48	27.48
Range of hkl	-10→13, - 14→13, - 20→20	-10→10, - 19→19, - 33→33	-12→12, - 16→16, - 19→19	-20→20, - 13→13, - 20→20	-16→16, - 17→17, - 18→11	-12→12, - 21→26, - 15→15
Reflection measured	3863	3778	8222	5344	5520	5161
Reflections independent observed [I>2.0 σ (I)]	3190	2792	5549	4879	4537	4700
Final R_1	0.0413	0.0588	0.0512	0.0472	0.0472	0.054
wR_2	0.1049	0.1553	0.1386	0.0973	0.0973	0.1121

Tableau 10 [a] Les données cristallographiques concernant les structures ont été déposés au *Cambridge Crystallographic Data Centre* sous les références CCDC-749119 [(R^* , R^*)-**25**] ; CCDC-749116 [(R^* , R^*)-**35**] ; CCDC-749115 [(R^* , R^*)-**36**] ; CCDC-749117 [(R^* , R^*)-**41a**] ; CCDC-749118 [(R^* , R^*)-**41b**] ; CCDC-749114 [(R^* , R^*)-**42a**]. Des copies peuvent être obtenues sur demande *via* www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

6.6.2 Etude cristallographique des composés du chapitre 4

Tartrate de (-)-(S)-crispine A	
Formula	C ₃₄ H ₃₉ NO ₁₁
Mol. mass	637.66
Cryst. Syst.	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 21
D_x [Mg m ⁻³]	1.326
a [Å]	9.3851(6)
b [Å]	11.1429(7)
c [Å]	15.4073(11)
α [°]	90
β [°]	97.742(2)
γ [°]	90
V [Å ⁻³]	1596.57
Z	2
$F(000)$	676
μ [cm ⁻¹]	0.99
λ (Mo- $K\alpha$) [Å]	0.71073
T [K]	100
Crystal size (mm)	0.28×0.24×0.13
Radiation	Mo- $K\alpha$
Max. θ [°]	27.48
Range of hkl	-10→12, -14→13, -20→20
Reflection measured	3846
Reflections independent observed [$I > 2.0\sigma(I)$]	3606
Final R_1	0.0324
wR_2	0.0814

Tableau 11: Données cristallographiques du *L*-tartrate de (+)-crispine A

6.6.3 Etude cristallographique des composés du chapitre 5

	(R^*,S^*) -45 ^[a]	(R^*,S^*) -49a ^[a]	(R^*,S^*) -49d ^[a]
Formula	C ₁₈ H ₁₈ N ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₂	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂
Mol. mass	262.36	304.42	410.50
Cryst. Syst.	monoclinique	triclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
D_x [Mg m ⁻³]	-	1.183	1.301
a [Å]	9.235(1)	8.2420(11)	10.3357(12)
b [Å]	11.141(3)	8.5349(14)	10.4684(12)
c [Å]	28.460(9)	12.174(2)	10.9313(13)
α [°]	-	89.041(6)	107.871(6)
β [°]	91.52(3)	86.935(5)	109.627(6)
γ [°]	-	88.260(5)	91.988(7)
V [Å ⁻³]	1291(3)	854.7(2)	1047.7(2)
Z	8	2	2
$F(000)$	1120	328	436
μ [cm ⁻¹]	0.656	0.69	0.82
λ (Mo- $K\alpha$) [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
T [K]	294	100(2)	100(2)
Taille du cristal (mm)	0.35×0.35×0.55	0.60×0.40×0.26	0.63×0.48×0.32
Radiation	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$
Max. Θ [°]	50	27.48	27.48
Domaine de hkl	0→11, 0→13, – 33→33	–10→6, –11→11, – 15→15	–13→13, –13→13, – 14→14
Réflexion mesurée	5785	3880	4797
Réflexions indépendantes observés [$I > 2.0\sigma(I)$]	3065(1.5 σ)	3100	4143
R_I Final	0.051	0.0467	0.0428
R_{2w}	0.046	0.1142	0.1144

Tableau 12 [a] Les données cristallographiques concernant les structures ont été déposés au *Cambridge Crystallographic Data Centre* sous les références CCDC-100352 [(*R**,*S**)-**45**], CCDC-687864 [(*R**,*S**)-**49a**] et -687865 [(*R**,*S**)-**49d**] des copies peuvent être obtenues par demande *via* www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Résumé

Dans le cadre de cette thèse nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de divers alcaloïdes possédant un squelette quinoléine et isoquinoléine. Notre approche est basée sur l'utilisation de divers α -aminonitriles préparés par cyanation anodique. Les nouvelles liaisons C–C ont été effectuées par l'emploi d'une séquence d'alkylation–réduction permettant la synthèse convergente de la (\pm)-carnéguine, la (\pm)-norlaudanosine et la (\pm)-*O,O'*-diméthylcoclaurine. Dans tous les cas les excès diastéréoisomériques sont supérieurs à 85% à l'issue de la réaction de décyanation réductrice et la stéréochimie des α -aminonitriles à structure quaternaire a été déterminée par diffraction des rayons-X. Une version chirale non racémique a ensuite été développée par utilisation de la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine comme source d'azote et de chiralité. De cette manière, la synthèse de la (-)-crispine A a été effectuée avec un excès énantiomérique de 80% qui a été mesuré par RMN ^1H à l'aide d'un agent de solvataion chiral synthétisé au laboratoire. La configuration absolue *S* de la (-)-crispine A a été confirmée par analyse par diffraction des rayons-X d'un sel formé avec l'acide dibenzoyl-*L*-tartrique. Enfin, 4 alcaloïdes isolés de *Galipea officinalis* ont également été synthétisés.

Mots clés : alcaloïdes, cyanation anodique, quinoléines, isoquinoléines, umpolung, alcaloïdes *Galipea officinalis*, (-)-crispine A.

Abstract

Within the framework of this thesis we were interested in the total synthesis of various alkaloids having a skeleton quinoline and isoquinoline. Our approach is based on the use of various α -aminonitriles prepared by anodic cyanation. New connections C-C were carried out by the use of a sequence of alkylation-reduction allowing the convergent synthesis of (\pm)-carnéine, (\pm)-norlaudanosine and (\pm)-*O, O'*-diméthylcoclaurine. In all the cases excesses diastereoisomeric are higher than 85% at the end of the reaction of reducing decyanation and the stereochemistry of α -aminonitriles with quaternary structure was determined by diffraction of the rays-X. A nonracemic chiral version was then developed by the use of (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine as source of nitrogen and chirality. In this manner, the synthesis of (-)-crispine A was carried out with an enantiomeric excess of 80% which was measured by NMR ^1H using a chiral agent of solvation synthesized at the laboratory. Absolute configuration (*S*) of (-)-crispine A was confirmed by analysis by diffraction of the RX of the salt formed with the acid dibenzoyl-*L*-tartaric. Finally, 4 alkaloids isolated from *Galipea officinalis* were also synthesized.

Key words: alkaloids, anodic cyanation, quinolines, isoquinolines, umpolung, alkaloids *Galipea officinalis*, (-)-crispine A.