

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ CONSTANTINE-1

FACULTÉ des SCIENCES EXACTES

DÉPARTEMENT de CHIMIE

MEMOIRE

PRÉSENTE POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER

EN CHIMIE ORGANIQUE

OPTION

SYNTHÈSE ORGANIQUE

INTITULÉ

**Synthèses de la Cétolactame bicyclique-
Bromoaldéhyde et β -carbonile**

Par : BOUKENTOUCHA Chafai

Soutenu le : 12-02-2014

Devant le jury :

| | | | |
|-------------------|-------------------|--------------|---------------------------|
| Président | A. TENIOU | prof. | Univ. Constantine1 |
| Rapporteur | A. BELATAR | prof. | Univ. Constantine1 |
| Examineur | E. LAIFA | prof. | Univ. Constantine1 |
| Examineur | S. AKKEL | prof. | Univ. Constantine1 |

Remerciements

Mes remerciements vont d'abord à Dieu tout puissant et miséricordieux pour m'avoir donné le temps et la force de réaliser ce travail.

A ma mère

A mon père

A ma famille

A mes amis :

Med Ghalia, aichi

Yacine, ali

Khirdine, hamdi

.....

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein du laboratoire des Produits Naturels d'Origines Végétale et de Synthèse Organique (PHYSYNOR) du département de chimie de la Faculté des Sciences Exactes, Université de Constantine-1, sous la direction du professeur Abdelhamid Belattar. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son équipe.

Je remercie tout particulièrement le Pr. A. BELATAR pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils qu'il a su me prodiguer. Je le remercie également pour avoir bien voulu apporter des observations utiles et constructives lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je remercie le Pr. A. TENIOU, qui a bien voulu me faire l'honneur de présider le Jury, je remercie également les Pr. S. Akkal, et Pr. Laïfa El-Adoui d'avoir accepté d'être membres de jury de cette thèse.

Si un laboratoire de synthèse organique est un lieu de travail, il est aussi un endroit où les contacts humains et les échanges sont nombreux. Dans ce contexte, j'aimerais remercier toutes les personnes que j'ai côtoyées durant ces trois années de travail: Aïcha, Kanza Ahleme, Lunda, Wafia Awatif, et Basma Amine....

Mes remerciements vont également à monsieur Dr. Tebbani, Pr. Laïfa El-Adoui, et Dr. CH. Bahloul pour toute l'aide et tous les conseils.

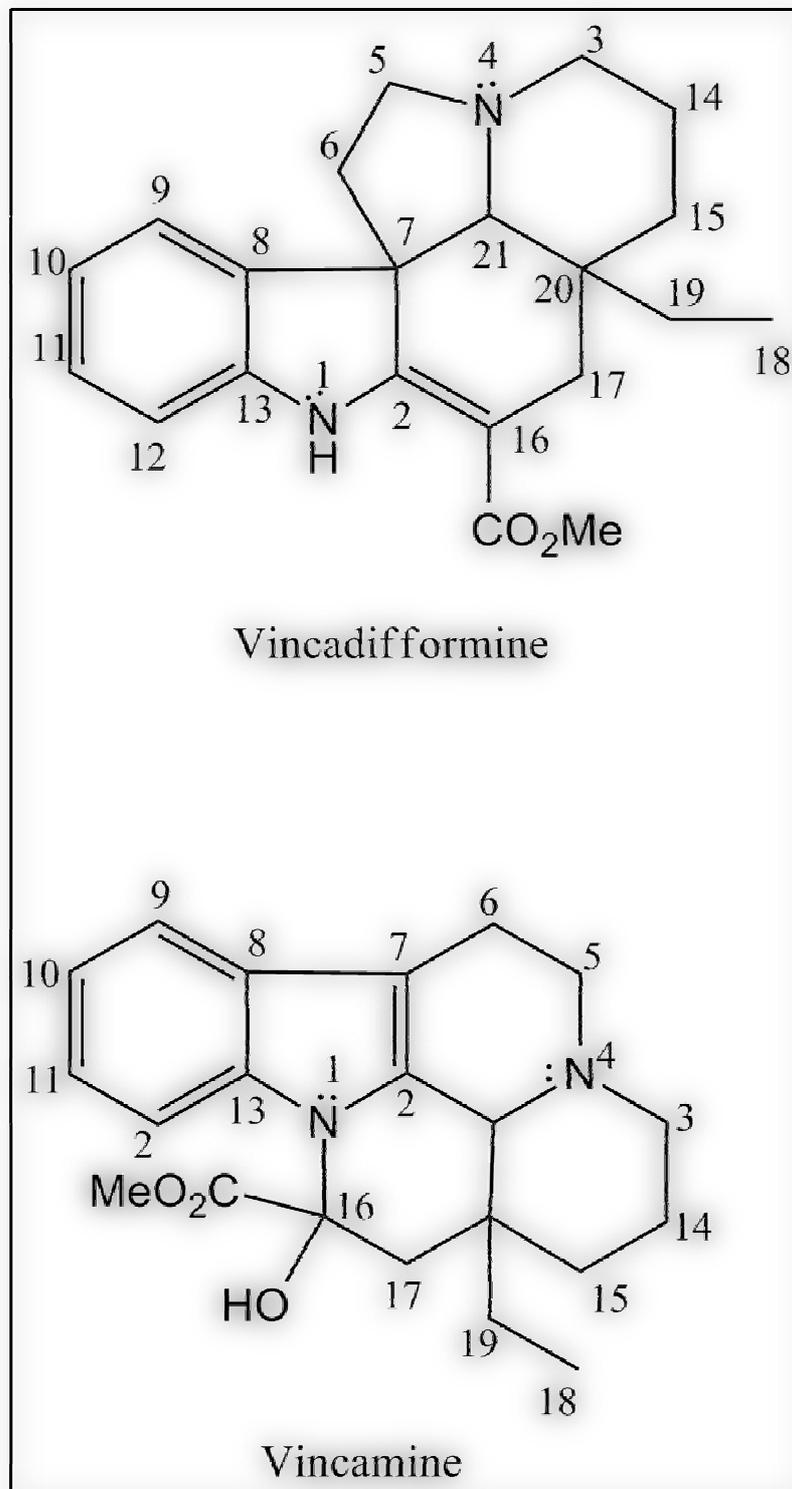
Enfin que tous ceux et celles qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici mes vifs remerciements.

Abréviations

| | |
|-----------------|--|
| ACCN | azobis(cyclohexanecarbonitrile) |
| AIBN | azobisisobutyronitrile |
| DIPA | diisopropylamine |
| DIPEA | diisopropyléthylamine |
| DLP | peroxyde de dilauroyle |
| EDC | <i>N</i> -[3-(<i>N,N</i> -diméthylamino)propyl]- <i>N</i> '-éthylcarbodiimide |
| HMPT | hexaméthylphosphorotriamide |
| THF | tétrahydrofurane |
| Ac | acétyle |
| Ar | aryle |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyle |
| Ns | nosyle (<i>o</i> -nitrophénylsulfonyle) |
| Ph | phényle |
| PTOC | pyridinethiooxycarbonyle |
| TBS | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle |
| TMS | triméthylsilyle |
| CCM | chromatographie sur couche mince |
| SN ₂ | substitution bimoléculaire |
| T _f | température de fusion |
| T _{Eb} | température d'ébullition |
| ppm | partie par million |
| s | singulet |
| d | doublet |
| t | triplet |
| q | quadruplet |
| <i>J</i> | constantes de couplage |
| <i>i</i> Pr | isopropyl |
| Bu | <i>n</i> -butyl |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyl |

| | |
|----------------|--|
| Bn | benzyl |
| Bz | (Ph.CO-) benzoyl |
| Boc | (Me ₃ C.O.CO-) <i>t</i> -butoxycarbonyl |
| Cbz | (Ph.CH ₂ .O.CO-) benzyloxycarbonyl |
| Ms | (Me.SO ₂ -) méthanesulphonyl (mesyl) |
| Ts | (<i>p</i> -Me.C ₆ H ₄ .SO ₂) toluène- <i>p</i> -sulphonyl (tosyl) |
| Py | pyridine |
| TFA | acide trifluoroacétique |
| <i>m</i> -CPBA | <i>m</i> -chloroperbenzoïque acide |
| PCC | pyridinium chlorochromate |
| TMSCl | chlorotriméthylsilane |
| eq | équivalent |
| PDC | pyridinium dichromate |
| Dibal-H | <i>Diisobutylaluminium hydride</i> |
| HMPA | N,N,N',N',N'',N''-hexaméthylphosphotriamide |
| LDA | lithium isopropylamide |
| Tf | trifluorométhanesulfonate |

Numérotation du squelette aspídosperma



Sommaire

| | |
|---|-----|
| Abréviations..... | I |
| Numérotation du squelette <i>aspidosperma</i> | III |
| Avant-propos..... | 1 |

Introduction générale

| | |
|---|---|
| 1-Définition du terme alcaloïde..... | 2 |
| 2-La classification des alcaloïdes..... | 2 |

Chapitre I :

| | |
|--|----|
| I-Les alcaloïdes de type indole..... | 5 |
| I-1-Généralité..... | 5 |
| I-2-La classification des alcaloïdes indoles selon leur structure..... | 6 |
| I-3-La biosynthèse des alcaloïdes indoles..... | 9 |
| I-4-Synthèse chimique d'alcaloïde de type <i>Aspidosperma</i> | 10 |
| I-4-1- La synthèse d'Heathcock..... | 11 |
| I-4-2-La synthèse de Magnus..... | 15 |
| I-4-3-La synthèse de Murphy..... | 19 |
| I-4-4-La synthèse énantiosélective de Rawal..... | 23 |
| I-4-5-La synthèse énantiosélective de Marino | 27 |
| I-4-6-La synthèse asymétrique de Schultz..... | 31 |

Chapitre II :

| | |
|---|----|
| II-Introduction..... | 36 |
| II-1-Synthèse du cétolactame..... | 37 |
| II-1-1-Synthèse du cyclohexénone..... | 37 |
| II-1-2-Synthèse du bicyclolactame..... | 38 |
| II-2-Synthèse du -5-bromo2-éthylpentanal..... | 39 |
| II-3-Synthèse du chloroaldéhyde | 39 |
| II-3-1-Préparation de l'aldimine..... | 39 |
| II-3-2- Préparation de l'amidure de lithium | 40 |
| II-3-3-Préparation du 5-chloro-2-éthyl pentanal | 41 |

Chapitre III :

| | |
|---|----|
| III-1-Synthèse de β -carboline..... | 42 |
| III-1-1-Introduction | 42 |
| III-1-2-Origine et mise en évidence..... | 43 |
| III-1-3-Activités biologiques et pharmacologiques..... | 44 |
| III-2-Travaux antérieurs : synthèse de β -carboline | 45 |
| III-2-1-Réaction de Bischler-Napieralski..... | 45 |
| III-2-2-Réaction de Pictet-Spengler..... | 46 |
| III-2-2-1- Mécanisme réactionnel..... | 46 |
| III-3- Travaux personnels..... | 48 |
| III-3-1-Synthèse du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline..... | 48 |
| III-3-2-Synthèse de Tryptamine..... | 48 |
| III-3-3-Les différentes méthodes de synthèses de Tryptamine..... | 49 |
| III-3-3-1-Voie d'Abramovitch et Shapiro..... | 49 |
| III-3-3-2-Par nitroéthylation de l'indole..... | 50 |
| III-3-3-3-Synthèse selon Szántay et Coll..... | 51 |
| III-3-3-4-Synthèse avec l'aziridine..... | 51 |
| III-3-3-5-Réaction de mannich..... | 52 |
| III-4-Résultats et discussion..... | 54 |
| III-4-1-Synthèse du dérivé de la gramine | 54 |
| III-4-2-Préparation du 3- (iodure de N, N-diéthyl-N-méthylamonium -méthyl) indole..... | 56 |
| III-4-3-Préparation de l'indol3-yl acétonitrile | 58 |
| III-4-4-Préparation de la tryptamine | 60 |
| III-4-5-Préparation du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2, 3, 4-tétrahydro- β -carboline..... | 62 |

Chapitre IV

| | |
|---------------------------------|----|
| IV-Partie expérimentale | 64 |
| Conclusion générale | 77 |
| Références bibliographique..... | 78 |
| Annexe | |
| Résumé | |

Avant-propos

Il est difficile d'établir d'une façon exhaustive, un classement des alcaloïdes à partir de la structure de leur molécule; on peut cependant regrouper certains d'entre eux en considérant qu'on retrouve dans leur formule certains noyaux relativement simples; on distingue par exemple les alcaloïdes renfermant le noyau indole comme : la gramine, la tryptamine, 9H- β -carboline (harmaline, harmine, etc.)

CHAPITRE I

Généralité sur les alcaloïdes indolique

INTRODUCTION

Introduction :

1- Définition du terme alcaloïde :

Les alcaloïdes sont des molécules très intéressantes au point de vue biologique car certaines sont le principe actif de plusieurs extraits de plantes anciennement utilisés comme médicaments, comme poisons ou encore comme psychotropes. Le terme alcaloïde, d'alkali-like, a été proposé par le pharmacien W. Meissner en 1819,¹ en raison du caractère alcalin plus ou moins prononcé des membres de cette famille de composés. Le terme alcaloïde comprend maintenant toutes les molécules naturelles alcalines extraites de plantes dont la structure contient au moins un atome d'azote. Mis à part ce trait caractéristique des alcaloïdes, leurs structures sont très variées, du très simple (ex. : nicotine) au plus complexes (ex. réserpine, strychnine).

La plupart sont cycliques (mono-, bi-, tri-, tétra cyclique, etc.) et peuvent comporter, en plus de la fonction amine commune, une panoplie d'autres groupements fonctionnels. Par ailleurs, un trait quasi caractéristique des alcaloïdes est la présence d'activités biologiques au niveau du système nerveux. Certains alcaloïdes sont très connus comme la morphine (opium), la nicotine (tabac) et d'autres moins connus comme la réserpine (*rauwolfia*) et la strychnine (*strychnos nuxvomica*).^{1,2}

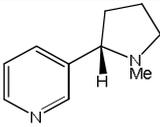
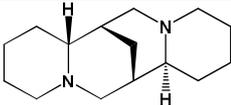
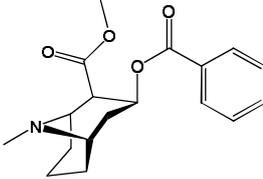
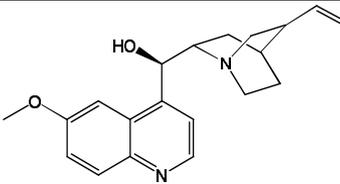
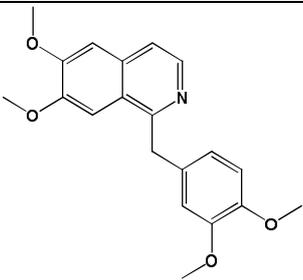
2-La classification des alcaloïdes :

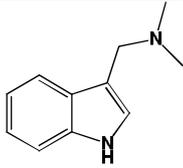
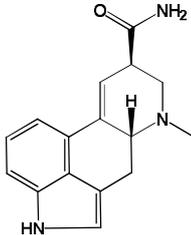
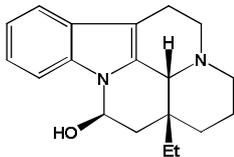
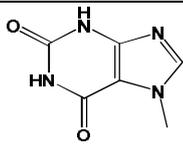
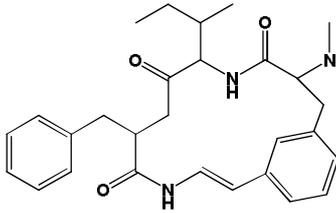
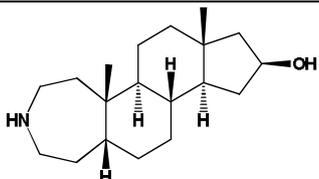
Les alcaloïdes sont une très grande famille qui compte plusieurs types de molécules ayant des structures très diversifiées. On dénombre un peu plus de 10.000 alcaloïdes provenant de plantes et, beaucoup plus rarement, d'organisme animaux. Il serait très difficile de présenter toutes ces molécules avec les différentes sous familles.^{1,2,3}

Malgré leur structure chimique extrêmement variée, les alcaloïdes proviennent d'un petit nombre de précurseurs, pour la plupart des acides aminés tels que la tyrosine, le tryptophane, l'arginine, la lysine ou de leurs métabolites. Ils ont longtemps été

catégorisés et nommés en fonction du végétal ou de l'animal dont ils étaient isolés mais aujourd'hui, ils sont regroupés par structure chimique.⁴ Les groupes chimiques sont nombreux, les principaux sont cités et illustrés ci-après à titre d'exemples dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Exemples de groupes d'alcaloïdes :

| Groupe chimique | Sous-groupe | Exemple | structure |
|--------------------------|--------------------|------------|--|
| Pipéridines et pyridines | pyridine | nicotine |  |
| | pipéridine | spartéine |  |
| Tropanes | | Cocaïne |  |
| Quinoléines | 4-Amino-quinoléine | quinine |  |
| Isoquinoléines | | Papavérine |  |

| | | | |
|----------------------|----------------------|-------------|--|
| Indoles | Tryptamine | Gramine |  |
| Ergot | Ergoline | Ergine |  |
| | Tétrahydro-carboline | Eburnamine |  |
| Purine | | Caféine |  |
| Peptides | | Mucronine |  |
| Terpènes et Stéroïde | Stéroïde | Samandarine |  |

I-Les alcaloïdes de type indole :

I-1-Généralité :

La famille des alcaloïdes indoles est une des plus grandes familles d'alcaloïdes et représente plus du quart des alcaloïdes connus jusqu'à maintenant. Elle se divise en plusieurs catégories. La plupart des alcaloïdes indoliques ont été extraits de plantes appartenant à la famille des Apocynaceae, telles que *Rauwolfia*, *Catharanthus* et *Aspidosperma*. Dans cette section, une discussion plus approfondie sur les alcaloïdes indoles extraits des plantes appartenant à la famille des Apocynaceae sera discutée.²

Les alcaloïdes indoles contiennent un cycle pyrrolidine qui est relié à un cycle benzénique. Cette famille d'alcaloïdes contient plus de 1500 composés connus. Elle est divisée en plusieurs sous familles dépendamment des arrangements des différents atomes sur la structure. Différentes structures de base composent cette famille.^{5, 6, 7, 8, 9}(**Figure 1**)

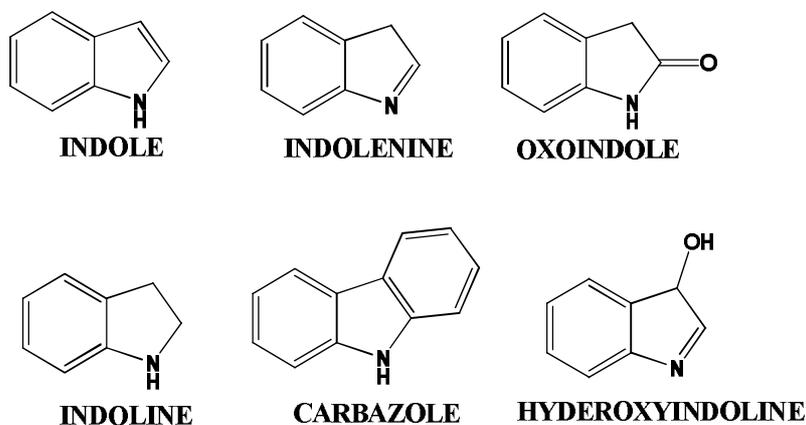


Figure 1 : Les différentes structures de bases desquelles découle la famille des alcaloïdes indoles.

L'une des plus intéressantes familles des alcaloïdes indoles est sans aucun doute le genre des *aspidosperma*. Cette famille contient 250 alcaloïdes¹⁵, qui possèdent des effets biologiques très intéressants. La plupart de ces alcaloïdes sont retrouvés dans les plantes

appartenant à la famille des apocynaceae.¹ Une des 4 particularités de ces molécules est la complexité structurale qui représente un défi large en synthèse organique, ce qui a stimulé l'intérêt de plusieurs chercheurs. Le professeur Magnus a réussi la synthèse de la (\pm)-kopsine (racémique) en 22 étapes.^{10,11} De plus, la synthèse de la (-)-gelsemine, un autre alcaloïde indole, a été réussie par l'équipe du professeur Fukuyama en 20 étapes.¹² L'équipe du professeur Corey a réussi à effectuer la synthèse de l'aspidoiphytine en 20 étapes. Selon une approche assez originale (**Figure 2**).¹³

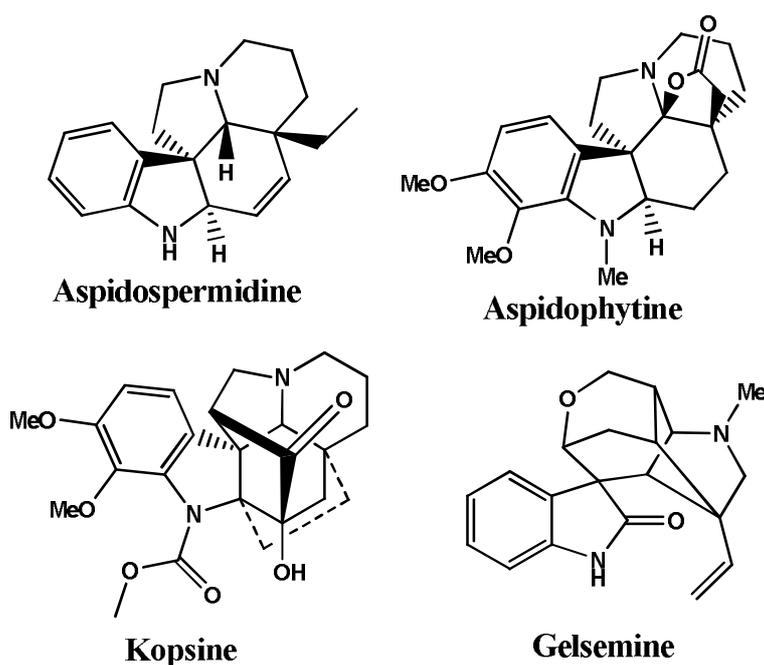
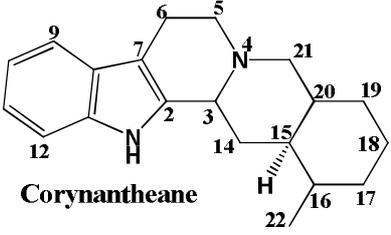
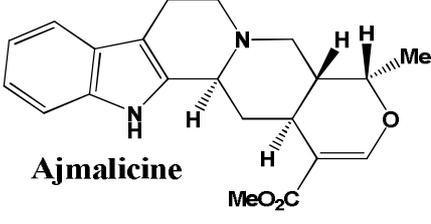
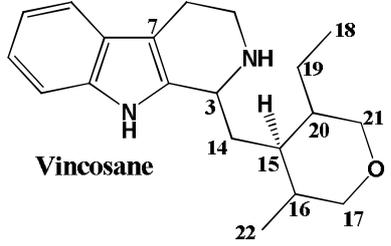
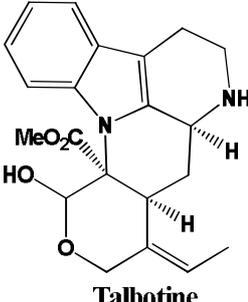
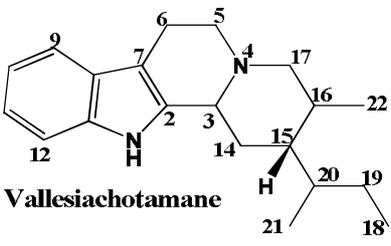
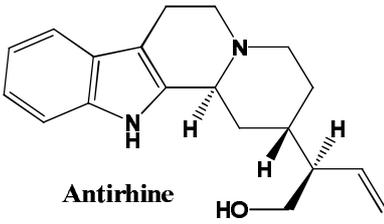
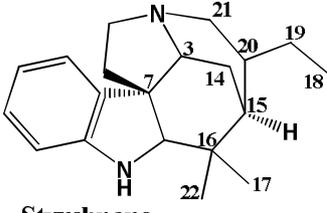
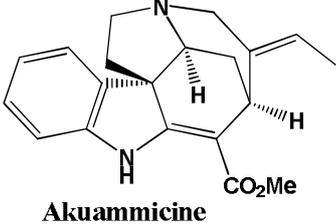


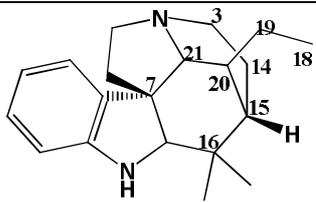
Figure 2: La structure de la kopsine (Magnus), la Gelsemine (Fukuyama) et celle de l'aspidoiphytine (Corey).

I-2-La classification des alcaloïdes indoles selon leur structure :

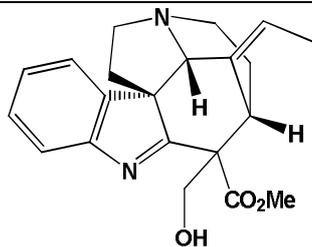
Les alcaloïdes indoles sont classifiés selon la structure de leur squelette carboné. Ils se divisent en huit grandes familles, présentées au **Tableau 2** avec des exemples représentant chaque type de squelette.¹

Tableau 2: Types de squelette des huit familles d'alcaloïdes indoles et exemples de composés typiques.

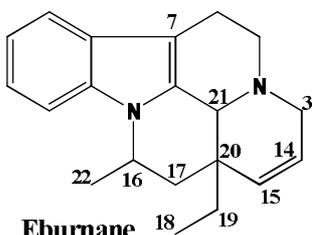
| Types de squelette | Exemple |
|---|--|
|  <p>Corynantheane</p> |  <p>Ajmalicine</p> |
|  <p>Vincosane</p> |  <p>Talbotine</p> |
|  <p>Vallesiachotamane</p> |  <p>Antirrhine</p> |
|  <p>Strychnane</p> |  <p>Akuammicine</p> |



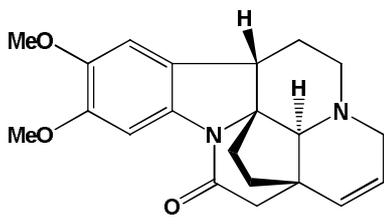
Aspidospermatane



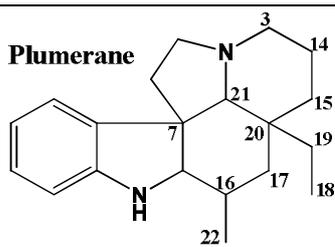
Precondylocarpine



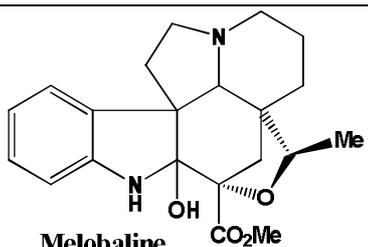
Eburnane



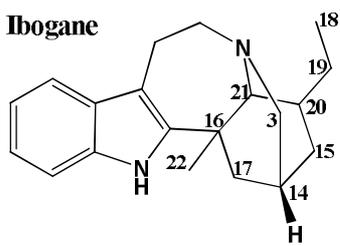
Schizogamine



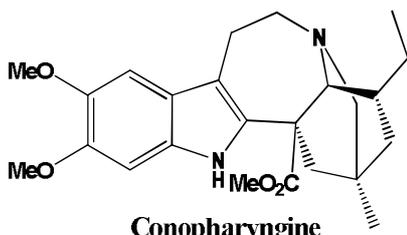
Plumerane



Melobaline



Ibogane



Conopharyngine

I-3-Biosynthèse des alcaloïdes indoles:

Les alcaloïdes indoles sont des dérivés du tryptophane ainsi que de la sécologanine. Perkin et Robinson ont proposé que la partie indolique provienne du tryptophane (**Schéma 1**).¹⁴

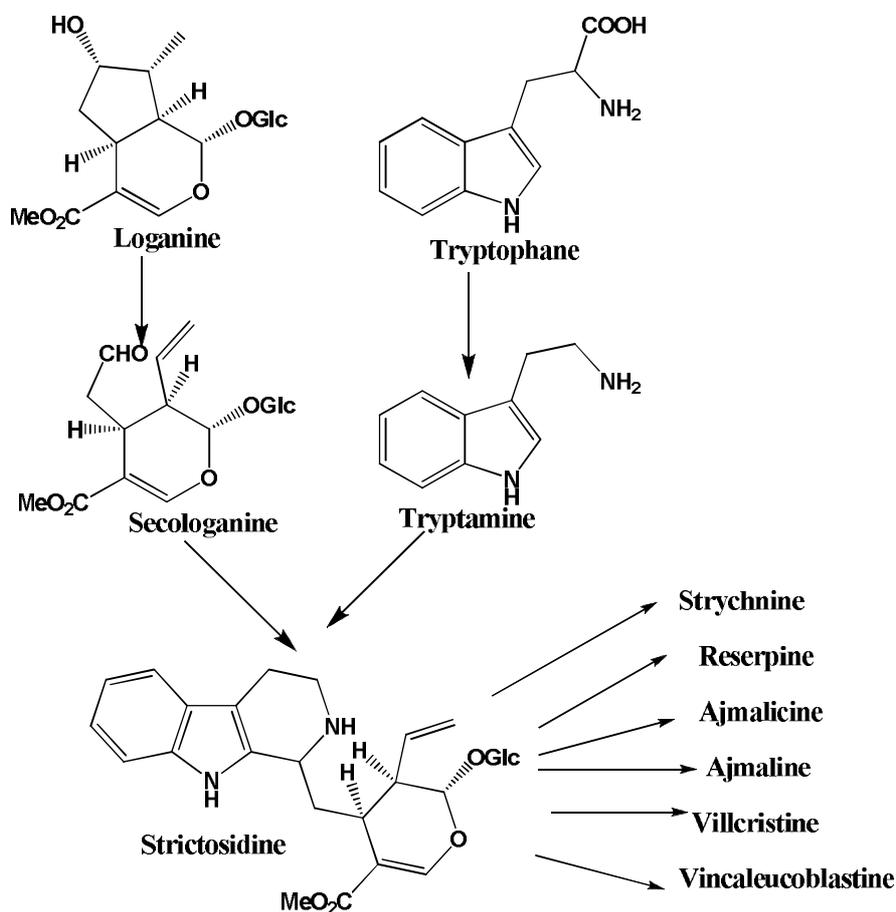


Schéma 1: La biosynthèse des alcaloïdes indoles à partir de la loganine et le Tryptophane.¹⁴

Par la suite, Barger-Hahn a proposé que le squelette de la plupart des alcaloïdes indoles provienne du tryptophane, de la phénylalanine ainsi que du formaldéhyde.¹⁴ Woodward propose une modification et assigne le cycle aromatique à la 3,4-dihydroxyphénylalanine.¹⁴ Enfin, Thomas et Wenkert proposent que l'acide mévalonique (**Schéma 2**) est la structure de base non aromatique des différents alcaloïdes indoles^{3, 14}. En se basant sur la structure de base du composé **3** qui est un dérivé de l'acide mévalonique, il est possible d'obtenir les alcaloïdes indoles **6**, **7** et **8**. Ceci est possible grâce à l'arrangement

spatial de la chaîne carbonée qui peut avoir lieu lors du processus biosynthétique dans la plante.

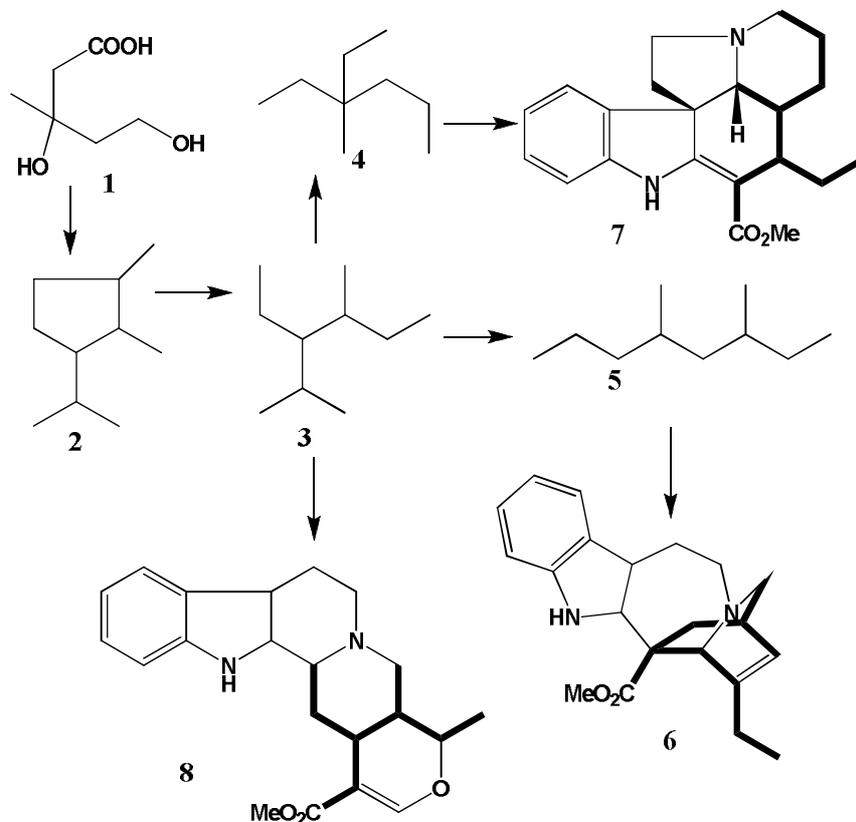


Schéma 2: La biosynthèse des alcaloïdes indoles à partir de l'acide mévalonique.³

I-4-Synthèses chimiques d'alcaloïdes de type *Aspidosperma* :

L'aspidospermine et l'aspidospermidine (avec la tabersonine) sont des membres archétypiques d'alcaloïdes de type *aspidosperma*. Grace à leurs structures particulièrement intéressantes. Ces molécules ainsi que la faible fonctionnalisation qui permet une illustration facile de méthodes synthétisées, que de ses propriétés biologiques ou thérapeutiques qui n'ont, à l'heure actuelle, pas été démontrées.

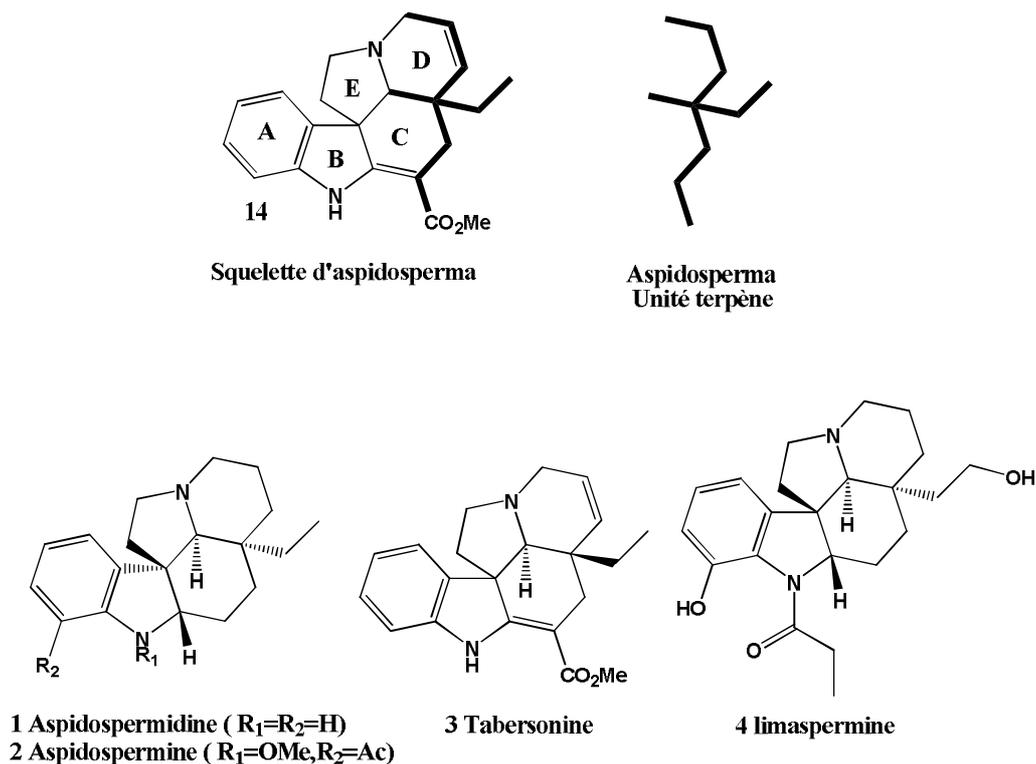


Figure 3

Parmi les différentes synthèses décrites de l'aspidospermidine proprement dite, nous ne présenterons que les synthèses totales dont l'étape clé est originale.

I-4-1-La synthèse d'Heathcock¹⁶ :

La synthèse proposée par Heathcock se base sur une réaction en cascade qui forme les cycles **B**, **C** et **D** de l'aspidospermidine en une seule étape à partir d'un composé linéaire, suivie d'une fermeture du cycle **E** au cours d'une étape ultérieure. (Schéma 3)

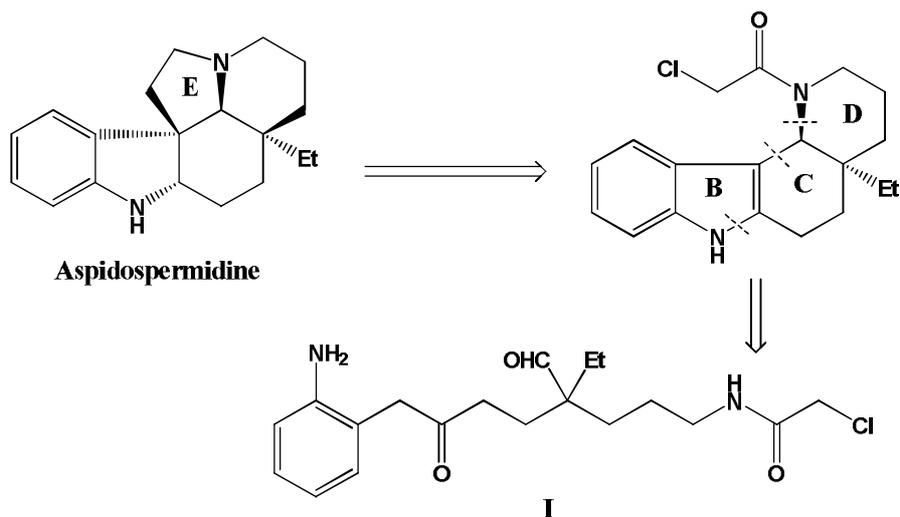


Schéma 3

La formation du composé linéaire **I** n'a toutefois pas été aussi simple qu'ont pu le penser les auteurs au début. Après plusieurs tentatives infructueuses à partir d'un composé purement linéaire, la solution est venue de l'utilisation d'une cyclopentanone. (**Schéma 4**)

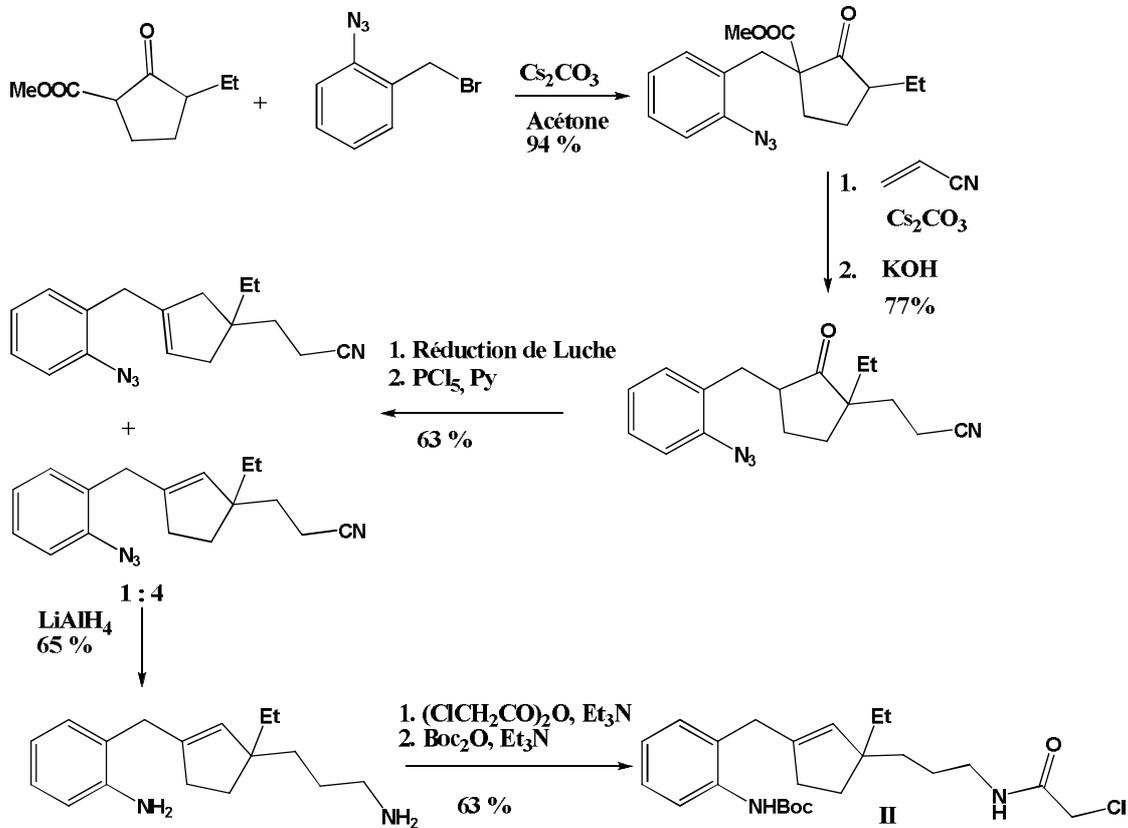


Schéma 4

Une fois le composé **II** obtenu, la formation du squelette **ABCD** de l'aspidospermidine peut être effectuée selon diverses voies. La première consiste à préparer l'intermédiaire **I** protégé par ozonolyse réductrice, puis à le placer dans des conditions acides pour induire la cyclisation en cascade. En fonction des conditions acides utilisées, le groupement protecteur Boc peut être ou non lysé lors de la cyclisation. (**Schéma 5**).

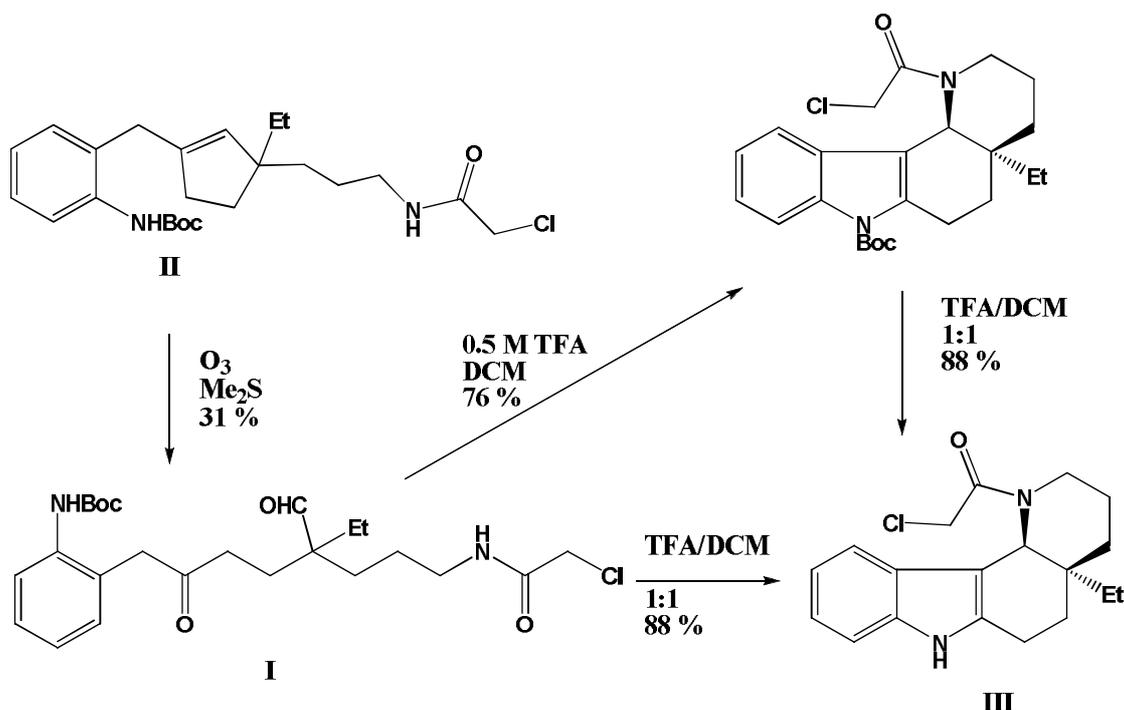


Schéma 5

La cyclisation se déroule par étapes successives. Dans un premier temps, l'activation des carbonyles en milieu acide conduit à la formation d'un indole (cycle **B**), par condensation de l'aniline protégée sur le carbonyle adjacent formant un iminium qui se réarrange en énamine, ainsi que d'un iminium par condensation de l'amide secondaire sur l'aldéhyde (cycle **D**). La formation du cycle **C** est réalisée par une substitution électrophile aromatique du noyau indolique sur l'iminium du cycle **D** par assistance nucléophile du doublet de l'azote. (**Schéma 6**)

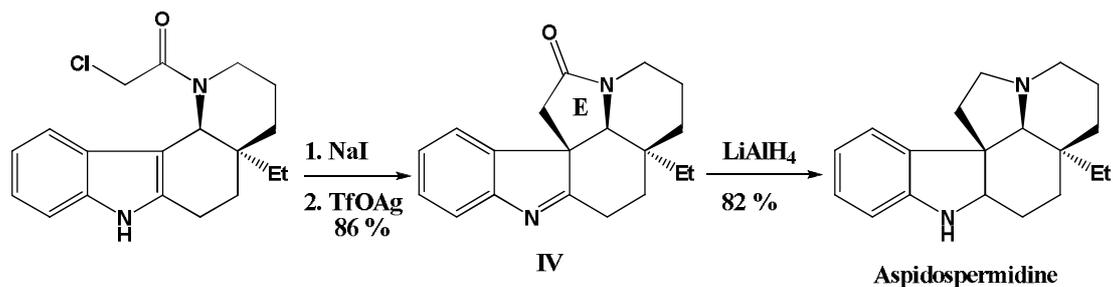


Schéma 8

Cette synthèse permet ainsi d'obtenir l'aspidospermidine racémique avec un rendement global de 5.9 % sur 13 étapes, soit un rendement moyen de 80 % par étape.

I-4-2-La synthèse de Magnus¹⁷ :

La voie rétrosynthétique développée par Magnus se base sur une cyclisation intramoléculaire [4+2] pour la formation des cycles C et D, suivie d'une réaction de Pummerer intramoléculaire pour conduire à la formation du cycle E.¹⁸ (Schéma 9)

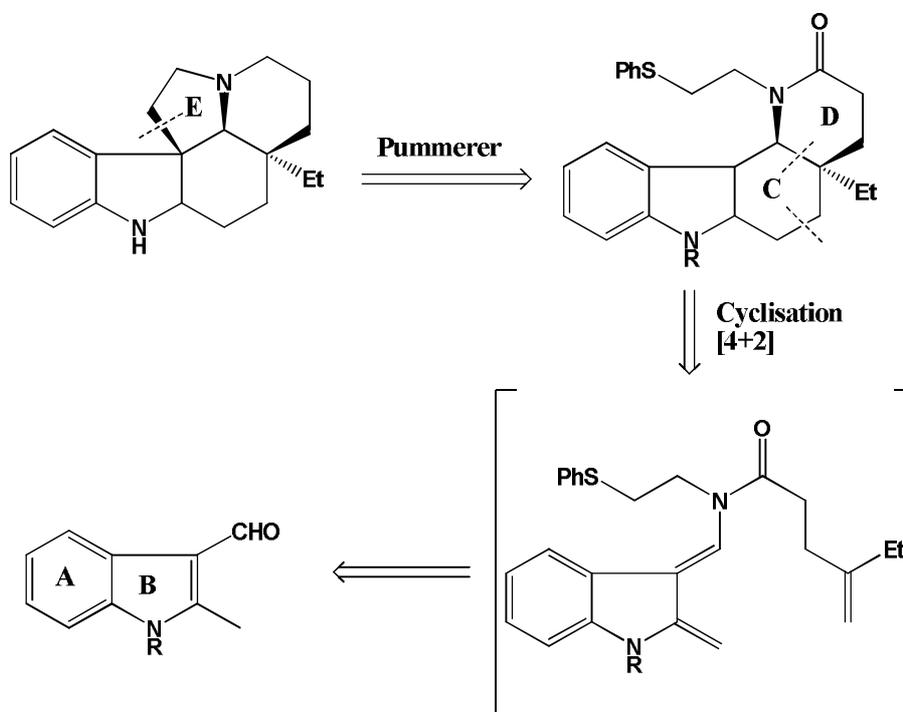


Schéma 9

Le diène nécessaire à la cycloaddition [4+2] n'est pas stable et est formé *in situ* par isomérisation d'une imine à l'aide d'un anhydride mixte permettant en outre l'introduction du diénophile. (Schéma 10)

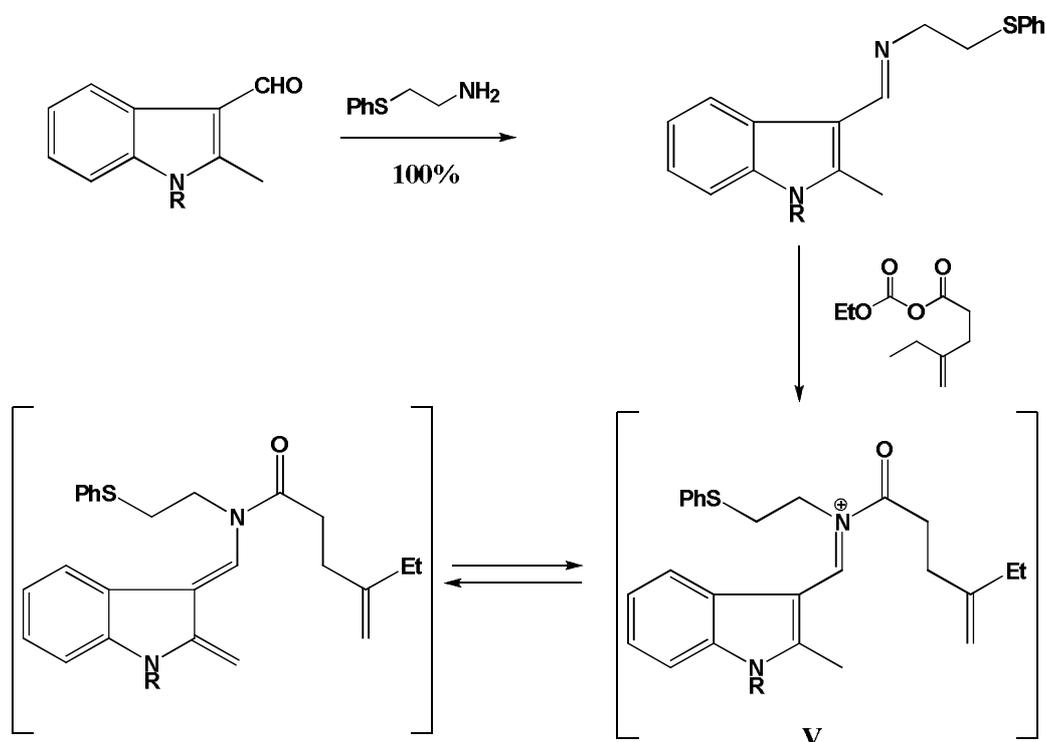


Schéma 10

La cyclisation est réalisée à reflux dans le chlorobenzène et conduit au composé tétracyclique VI, avec un rendement de 33 %, dont la jonction de cycle *cis* a été confirmée par analyse aux rayons X, ce qui permet d'appréhender la géométrie de l'état de transition. (Schéma 11)

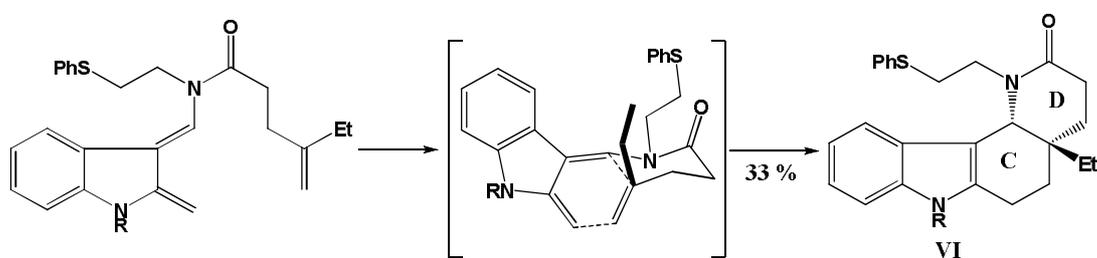


Schéma 11

Le rendement de la cyclisation étant relativement faible, l'utilisation d'un carbamate exocyclique a été envisagée. Le produit de cyclisation est alors obtenu avec un rendement de 46 %. (Schéma 12)

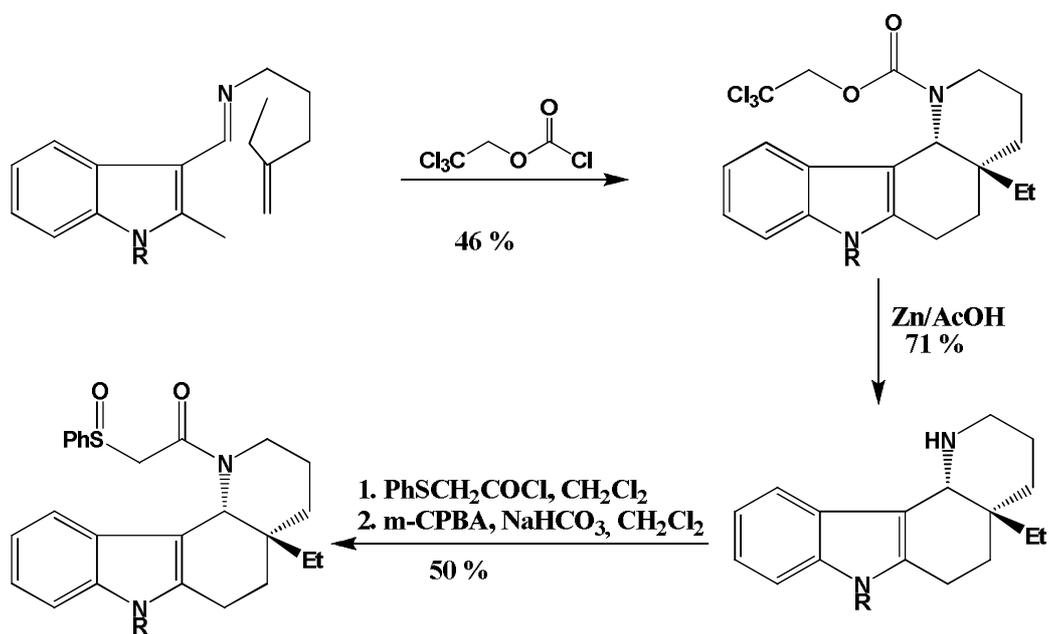


Schéma 12

L'utilisation de l'anhydride mixte monochloré au cours de l'étape de cyclisation permet d'obtenir le composé tétracyclique avec un rendement de 70 %. Toutefois, le clivage du carbamate nécessaire à la mise en place du sulfoxyde nécessite l'utilisation d'iodure de samarium, réduisant les possibilités de mise en œuvre à grande échelle. Ainsi, le but de leur étude étant le développement de la formation du cycle E de l'aspidospermidine, la voie de l'anhydride mixte trichloré a été préférée du fait d'un clivage du carbamate plus simple malgré, un rendement de cyclisation plus faible.

La fermeture du cycle E de l'aspidospermidine est réalisée par une réaction de type Pummerer. Dans la voie des amides endocycliques, Le sulfure VI est oxydé par le *m*-CPBA en présence de bicarbonate de sodium pour conduire à un mélange 1:1 des sulfoxydes diastéréoisomères avec un rendement quasi-quantitatif. Leur traitement par l'anhydride trifluoroacétique permet de réaliser le réarrangement de Pummerer, l'acétal mixte formé étant ensuite engagé dans une réaction de substitution électrophile aromatique sur le noyau indolique afin de former le cycle E de l'aspidospermidine. (Schéma 13)

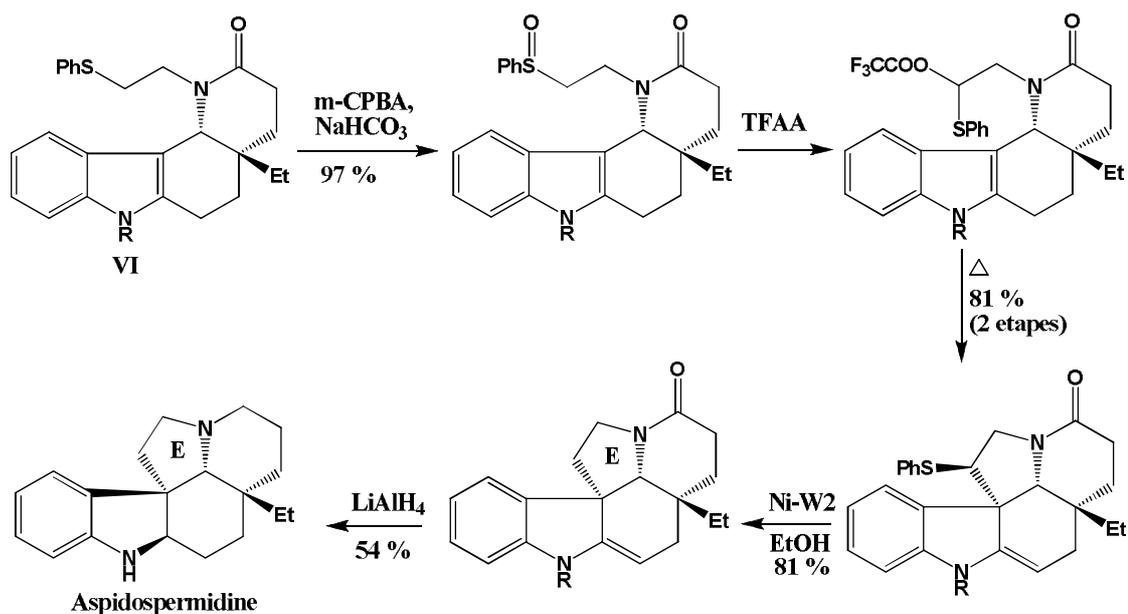


Schéma 13

Le Nickel de Raney W2 dans l'éthanol provoque l'hydrogénolyse du sulfure nécessaire à la formation du cycle E. Une réduction globale du lactame et de l'énamine par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à l'aspidospermidine.

Cette première voie de synthèse a ainsi permis d'obtenir l'aspidospermidine avec un rendement global de 11 % sur 7 étapes soit un rendement moyen de 73 % par étape.

La fin de synthèse par la voie des carbamates exocycliques est relativement similaire mais avec des rendements bien meilleurs.

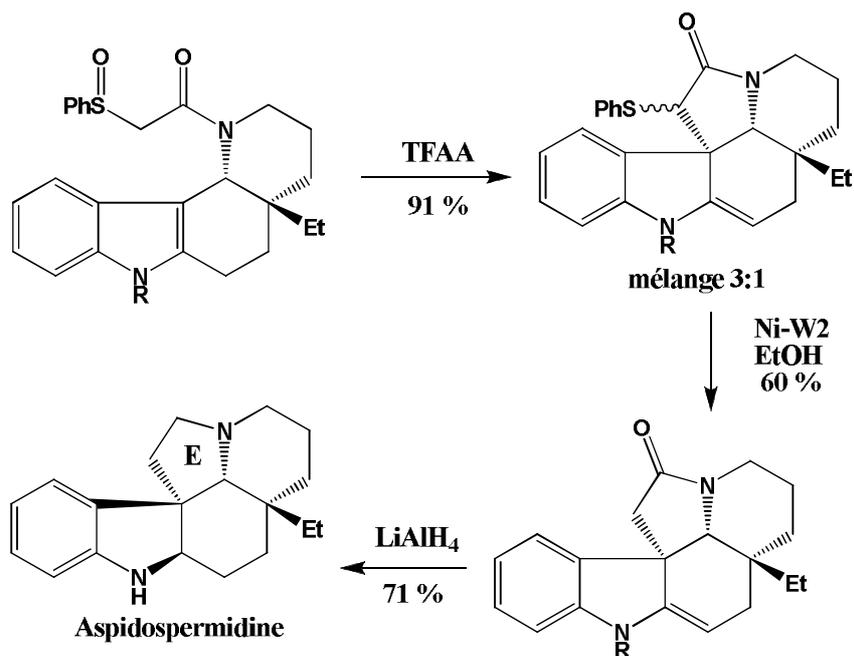


Schéma14

Finalement, l'aspidospermidine a été obtenue en 8 étapes avec un rendement global de 6 %, soit un rendement moyen de 70 % par étape. L'utilisation du carbamate monochloré amène le rendement global à 10 % (75 % en moyenne par étape), mais rend la mise en œuvre à plus grande échelle plus délicate.

I-4-3-La synthèse de Murphy¹⁹ :

La rétrosynthèse de l'aspidospermidine proposée par Murphy repose sur une réaction radicalaire d'un radical aryle qui cyclise et est ensuite capturée à l'aide du tétrathiafulvalène²⁰ conduisant à la formation du cycle **B**. Les cycles **E** et **D** sont respectivement formés par des réactions de Mitsunobu et de Heck intramoléculaires. (Schéma 15)

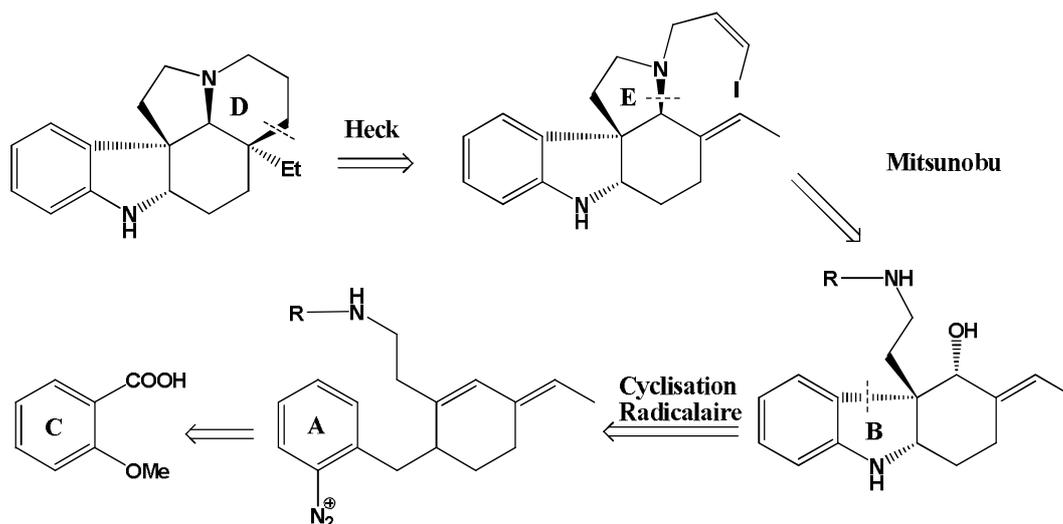


Schéma 15

La méthode de cyclisation à partir d'un radical phényle engendré par transfert rédox mettant en jeu un sel de diazonium et le tétrathiofulvalène a été développée par Murphy et permet la synthèse d'alcools polycycliques.²¹

Cette méthode a alors été mise en œuvre pour la synthèse d'alcoïdes du genre *Aspidosperma*, et en particulier de l'aspidospermidine.

La synthèse du sel de diazonium nécessaire à la cyclisation est réalisée à partir de l'acide *o*-anisique par une réaction de Birch alkylante suivie d'un couplage avec une *o*-nitroaniline.

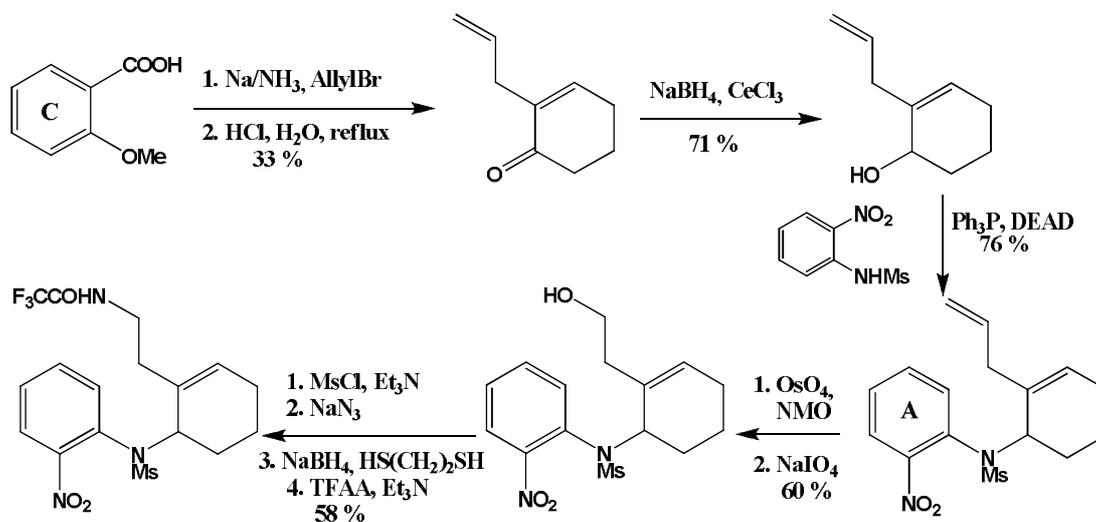


Schéma 16

Après quelques aménagements fonctionnels et réduction du groupe nitro, l'amine primaire est diazotée par le tétrafluoroborate de nitrosonium, et le sel obtenu est directement placé en présence de tétrathiafulvalène pour conduire au produit tricyclique comprenant les cycles **A**, **B** et **C** de l'aspidospermidine (schéma 17).

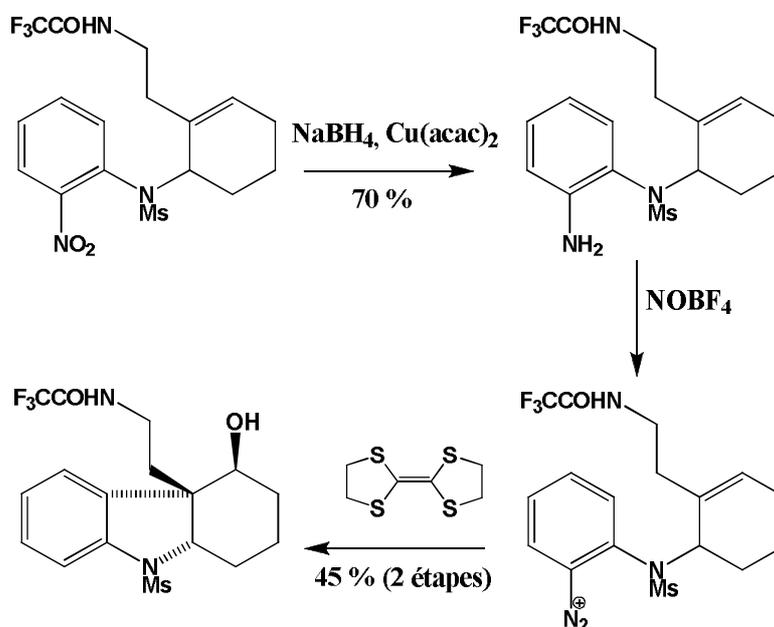


Schéma 17

L'introduction de la chaîne éthyle de l'aspidospermidine est réalisée après oxydation de l'alcool par condensation aldolique du paraldéhyde suivi d'une réduction de Luche du carbonyle conduisant à un seul diastéréoisomère, de configuration opposée à celle de l'alcool initial (Schéma 18).

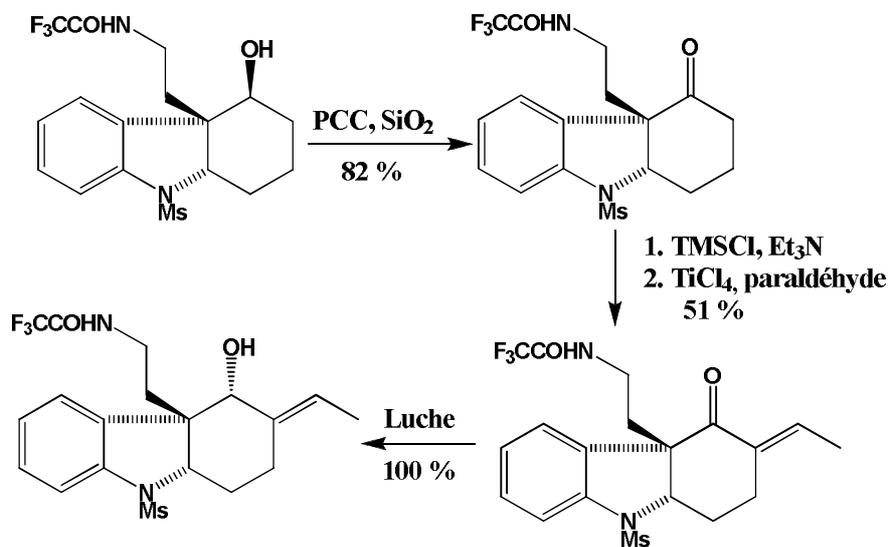


Schéma 18

Cette inversion de configuration au niveau de l'alcool permet la fermeture directe du cycle **E** de l'aspidospermidine par une réaction de type Mitsunobu particulièrement efficace (Schéma 19).

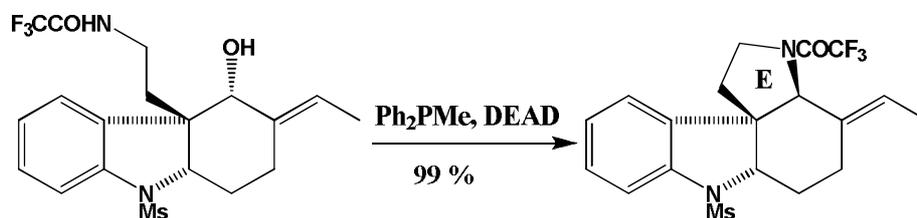


Schéma 19

Le trifluoroacétamide est clivé par réduction au borohydrure de sodium, puis une chaîne iodoalcényle est introduite préparant la formation du cycle **D**.

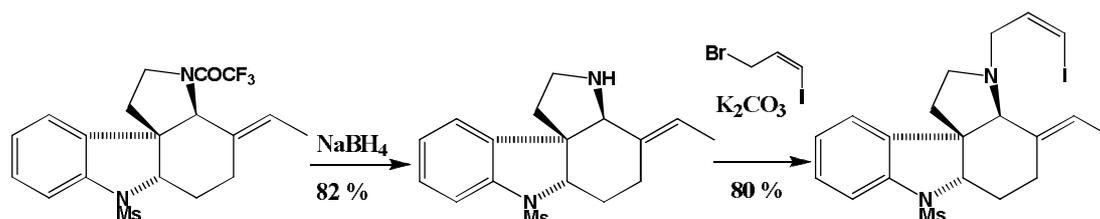


Schéma 20

La fermeture du cycle **D** est réalisée par un couplage de Heck entre l'iodure vinylique introduit sur l'atome d'azote et l'insaturation préfigurant la chaîne latérale éthyle.

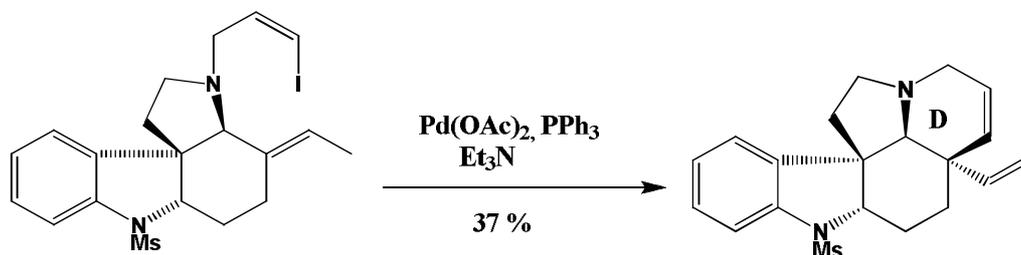


Schéma 21

La fin de la synthèse est réalisée par hydrogénation catalytique des insaturations, suivie d'une déprotection de l'azote indolique par réduction au Red-Al.

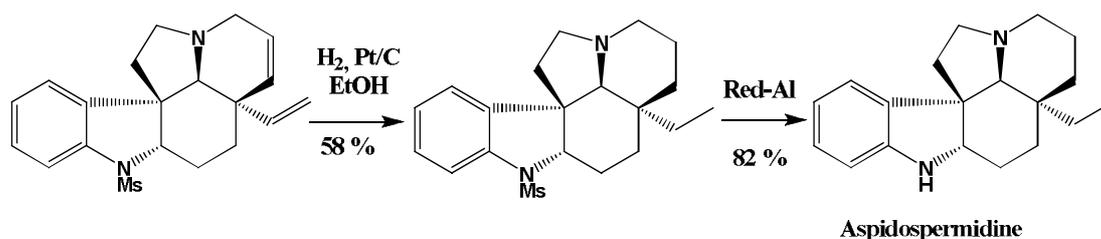


Schéma 22

Au final, l'aspidospermidine aura été obtenue en 22 étapes avec un rendement global de 0.3 % soit une moyenne de 75 % par étape.

I-4-4-La synthèse énantiosélective de Rawal²²

Au cours de ses travaux sur les réactions de Diels-Alder utilisant un diène possédant un azote en position 1 et un oxygène en position 3, Rawal a développé un accès énantiosélectif particulièrement efficace, aussi bien en termes de rendements que d'excès énantiomériques, aux adduits correspondants.

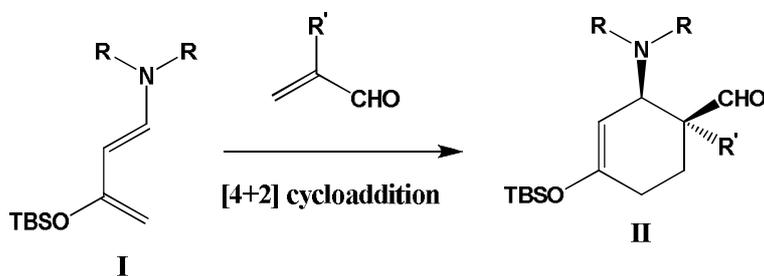


Schéma 23

Cette méthode a été appliquée d'une manière particulièrement élégante à la synthèse de divers alcaloïdes du genre *Aspidosperma*, dont l'Aspidospermidine.

La rétrosynthèse envisagée se base sur une cycloaddition [4+2] énantiosélective conduisant à la formation du cycle C. Le cycle D est ensuite fermé par métathèse, et le cycle B grâce à une substitution électrophile aromatique sur le noyau indolique.

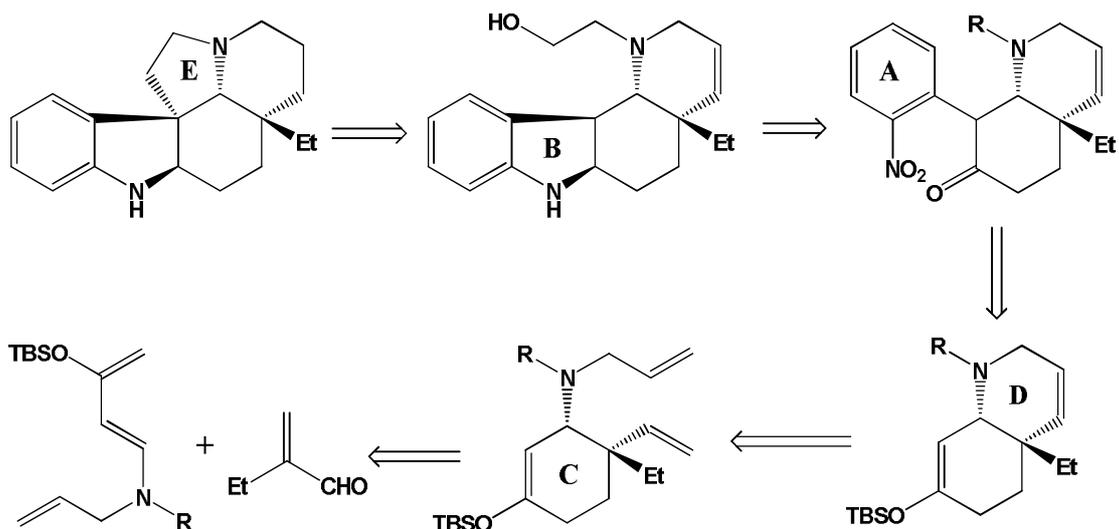


Schéma 24

L'étape clé de cette synthèse est la première et repose sur une réaction de Diels-Alder catalysée par un complexe du chrome III de symétrie C₂. Il en résulte la formation du cycle C de l'aspidospermidine avec un rendement de 91 % et un excès énantiomérique de 96 %.

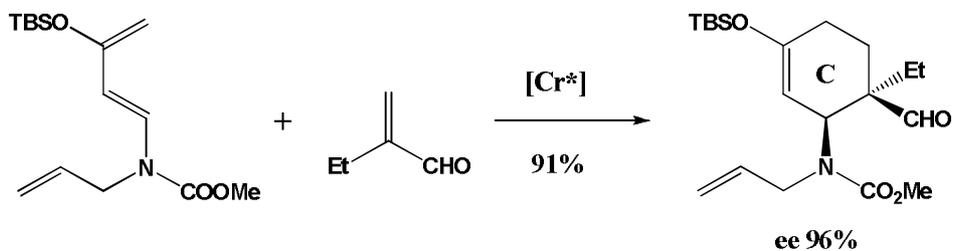


Schéma 25

Où le complexe de chrome chiral a la structure suivante :

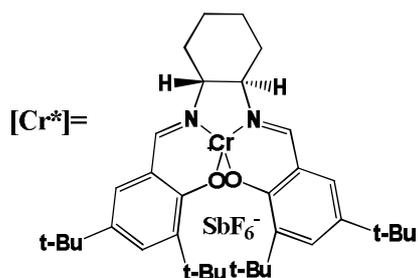


Figure 4

La formation du cycle **D** est ensuite assurée par métathèse en présence du catalyseur à base de molybdène après transformation de l'aldéhyde en méthylène par une simple réaction de Wittig.

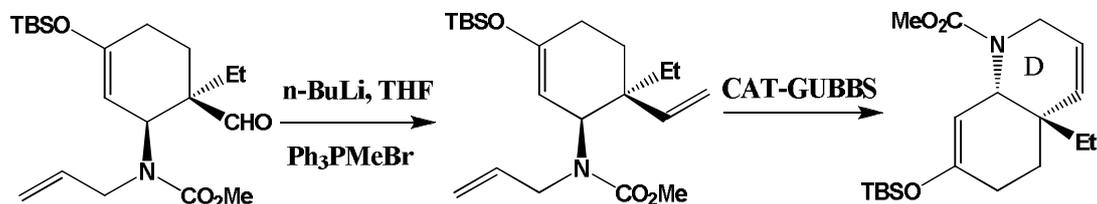


Schéma 26

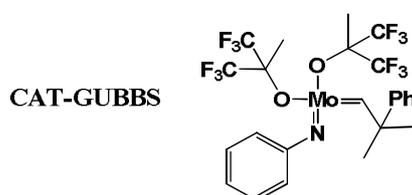


Figure 5

Du fluorure de phényl-(*o*-nitrophényl)-iodonium est ajouté au brut réactionnel, afin d'introduire le cycle A de l'aspidospermidine.

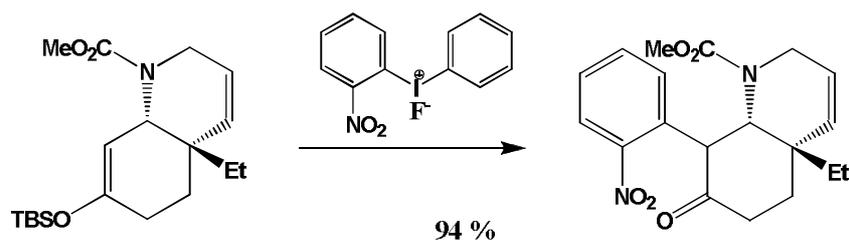


Schéma 27

La réduction du groupe nitro est effectuée par le chlorure de titane **III** en présence d'acétate d'ammonium, permettant la formation directe de l'indole (cycle **B**).

Le système tétracyclique est ensuite traité par l'iodure de triméthylsilyle de façon à libérer l'amine secondaire qui est ensuite directement alkylée de manière quantitative par du 2-bromoéthanol en présence de carbonate de sodium.

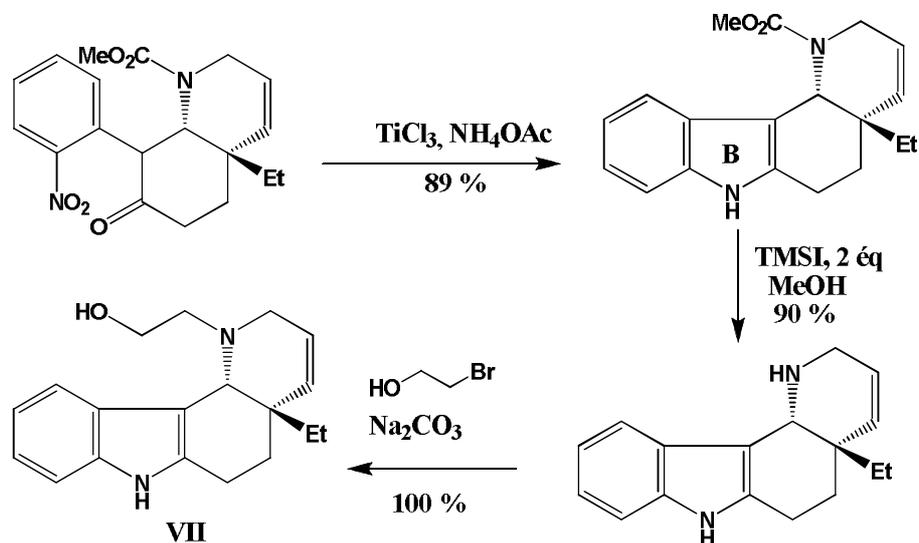


Schéma 28

La formation directe du cycle E à partir du tosylate du composé VII par traitement en milieu basique est possible mais ne conduit au squelette de l'aspidospermidine qu'avec un rendement maximal de 30 %. La transformation de l'alcool en chlorure par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine a permis une amélioration significative de cette étape.

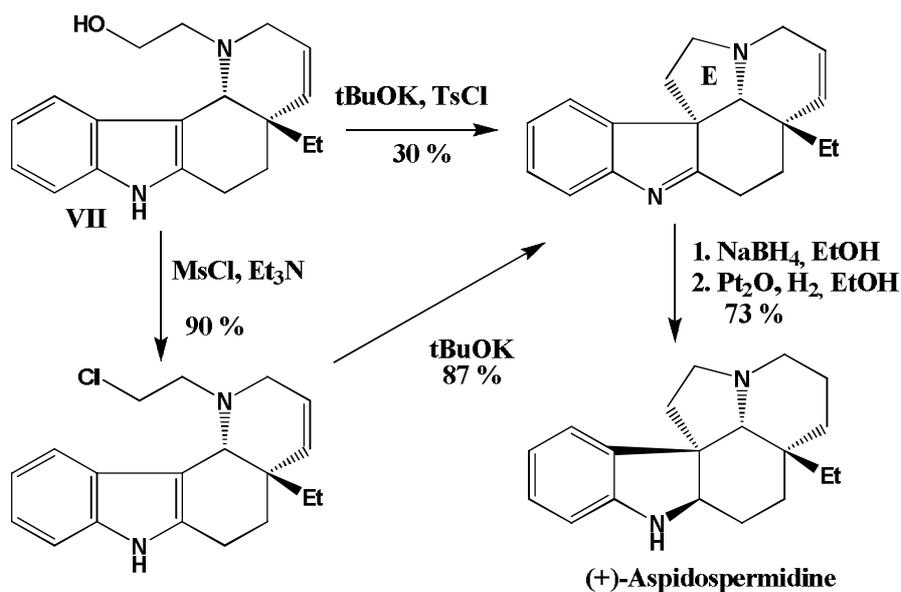


Schéma 29

La transformation en l'Aspidospermidine naturelle est alors réalisée par une réduction de l'imine par le borohydrure de sodium suivi d'une hydrogénation catalytique de la double liaison présente sur le cycle **D**. Au final, l'Aspidospermidine naturelle aura été obtenue en 11 étapes avec un rendement global de 30 %, soit une moyenne de 90 % par étape. La chiralité a été introduite dès la première étape avec un excès énantiomérique de 96 %.

I-4-5-La synthèse énantiosélective de Marino²³

Au cours de ses travaux, Marino a développé une lactonisation permettant un transfert de chiralité à partir d'un sulfoxyde selon un processus sigmatropique [3,3] *via* un cétène. Cette méthode a été utilisée pour synthétiser d'une manière particulièrement efficace des centres quaternaires chiraux de configuration déterminée, et a été étendue à la synthèse de produits naturels tels l'aspidospermidine.

La rétrosynthèse envisagée repose sur la fermeture des cycles **D** et **E** au cours d'une seule étape d'addition-alkylation tandem à partir d'un composé préfigurant le cycle **C** obtenu sous forme énantiomériquement pure lors d'un réarrangement sigmatropique d'un sulfoxyde chiral.

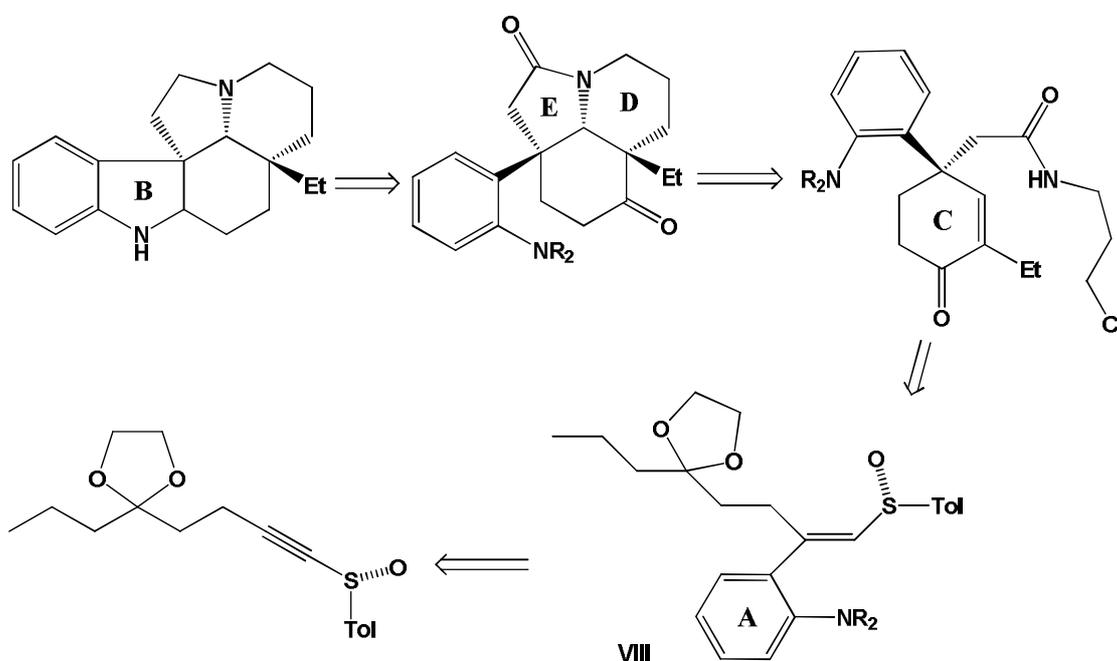


Schéma 30

La synthèse du sulfoxyde **VIII** énantiomériquement pur est réalisée en quatre étapes, utilisant une *N*-sulfinyloxazolidinone d'Evans comme source de chiralité. Un seul énantiomère du sulfoxyde est formé au cours de la synthèse d'après une analyse par HPLC chirale.

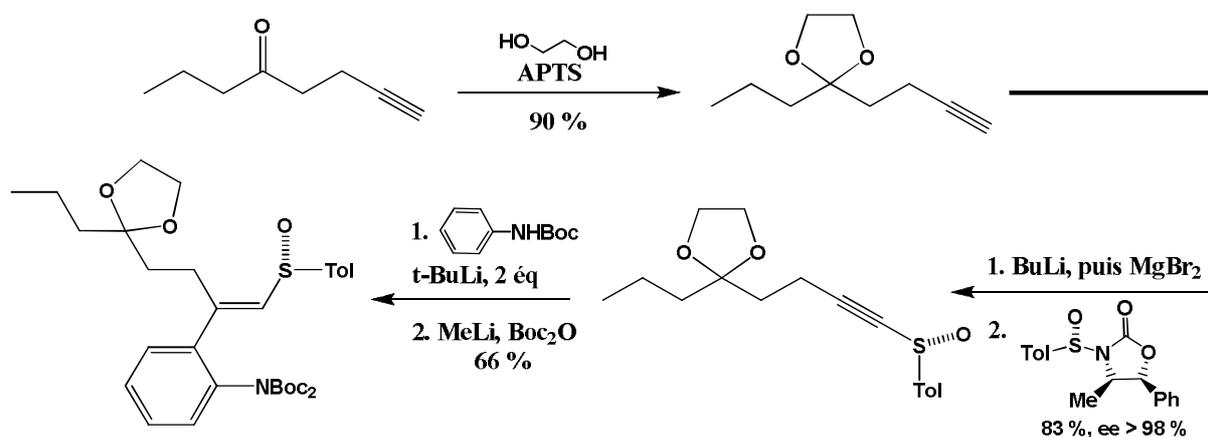


Schéma 31

L'activation du sulfoxyde par le chlorure de trichloroacétyle en présence de zinc activé au cuivre conduit à un réarrangement sigmatropique [3,3] en conservant la stéréochimie du sulfoxyde.

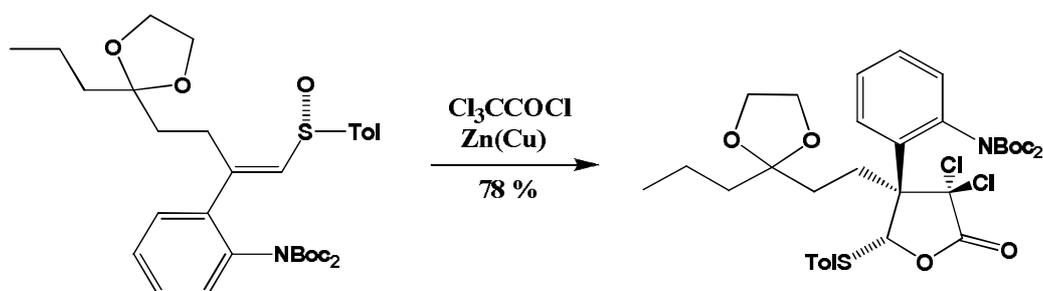


Schéma 32

Une réduction ultérieure du composé dichloré par un hydrure d'étain suivi d'une hydrolyse du dioxal permet d'isoler la cétone correspondante avec d'excellents rendements.

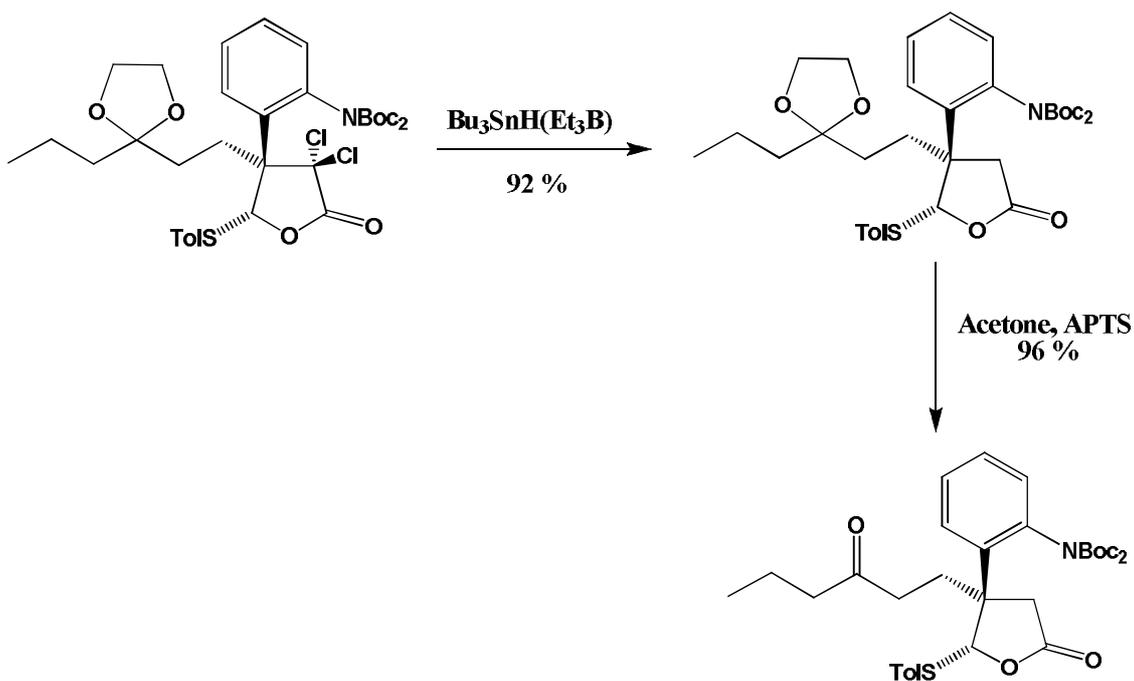


Schéma 33

Une fois la configuration du carbone quaternaire fixée, la construction du cycle C se fait par une réaction d'aldolisation-crotonisation catalysée par la pyrrolidine.

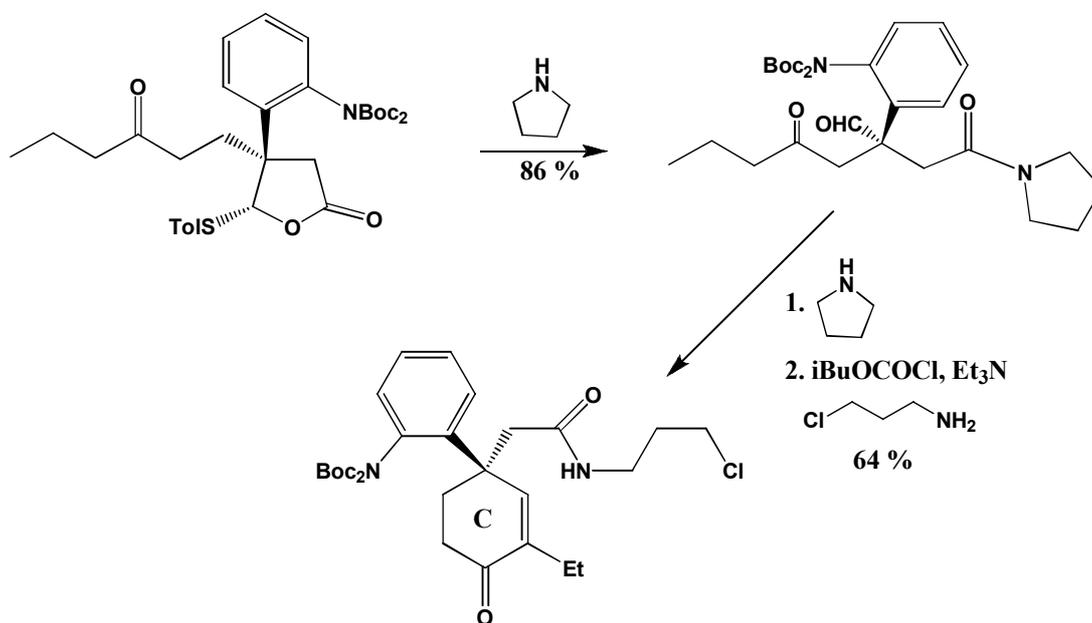


Schéma 34

La seconde étape clé est une addition de l'amidure sur la cétone α,β -insaturée puis une substitution de l'atome de chlore par l'énolate résultant. Les cycles **D** et **E** de l'aspidospermidine sont ainsi formés en une seule étape avec un très bon rendement.

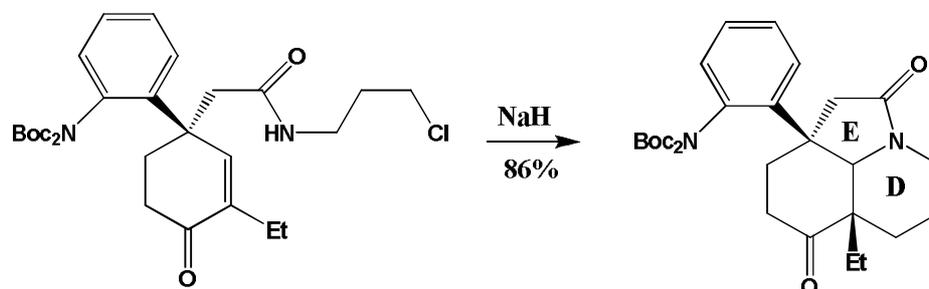


Schéma 35

La formation du cycle **B** est réalisée par la transformation de la cétone précédente en énone par une réaction de type Saegusa, suivie d'une addition conjuguée de l'aniline sur l'énone. L'aspidospermidine est ensuite obtenue par réduction des divers groupes carbonyles présents sur la molécule.

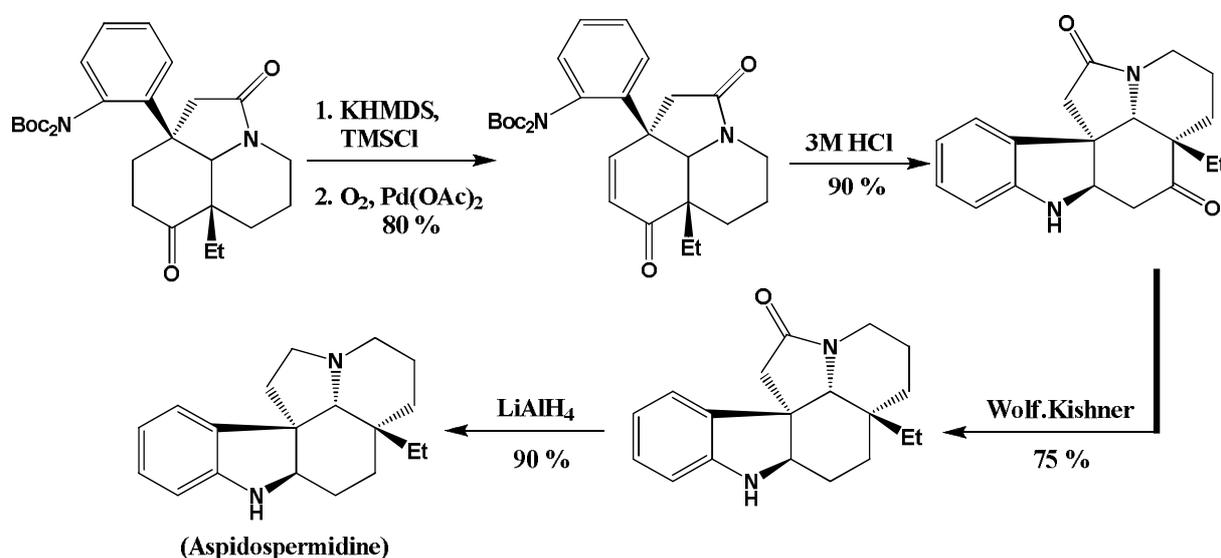


Schéma 36

La (+)-aspidospermidine naturelle a ainsi été obtenue en 15 étapes avec un rendement global de 7.8 % soit une moyenne de 85 % par étape. La chiralité est introduite d'une manière totalement énantiosélective dès la troisième étape.

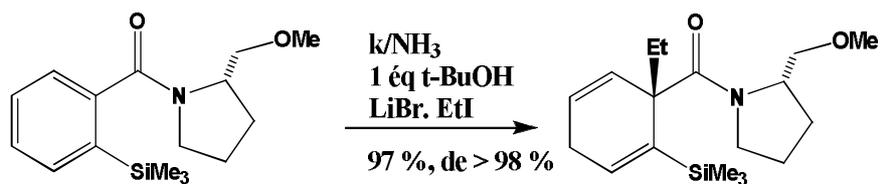


Schéma 38

Ce type de système diénique étant particulièrement peu stable, il est immédiatement oxydé en énone, puis les doubles liaisons sont réduites avant d'éliminer le silicium pour conduire à une cyclohexénone α,β -insaturée chirale.

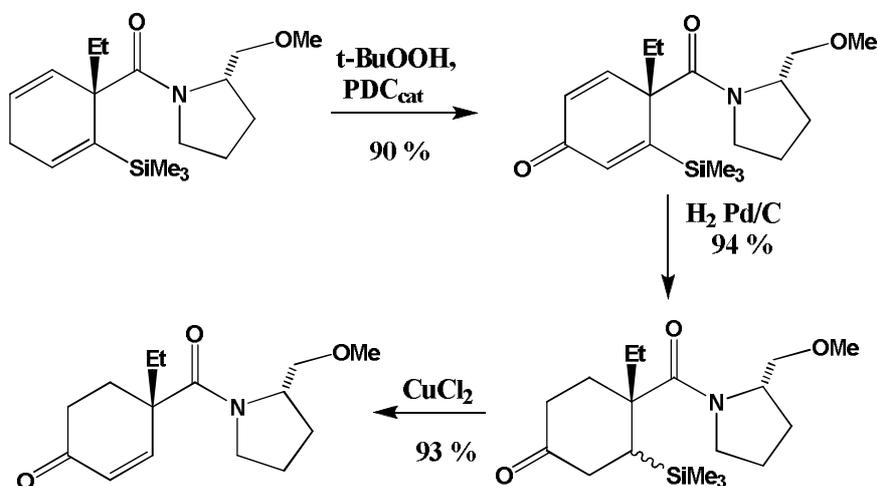
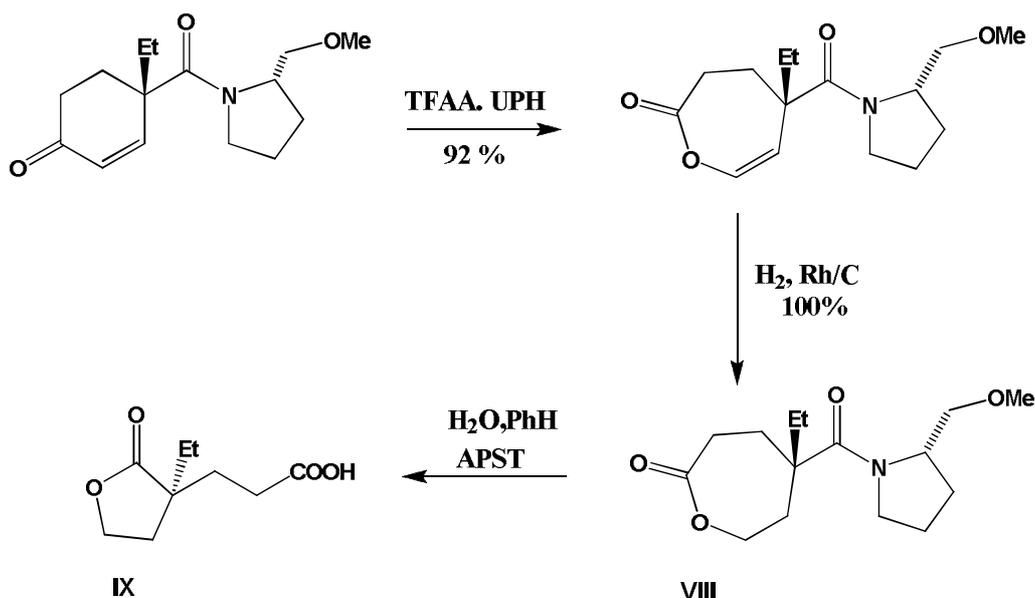


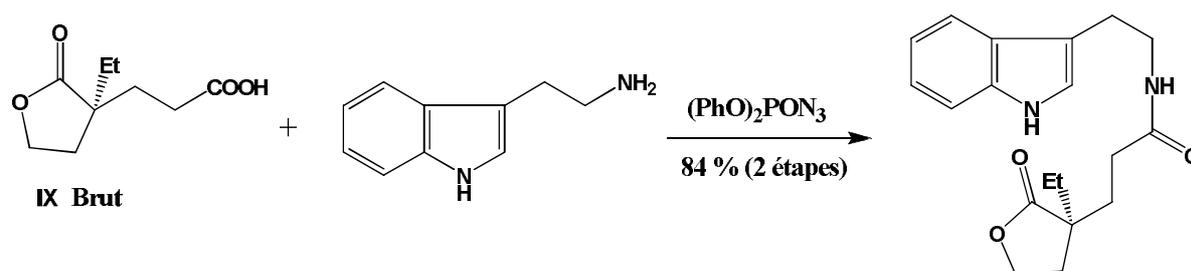
Schéma 39

Le carbone sp^2 possède une aptitude migratoire supérieure à celle du carbone sp^3 lors de la réaction de Baeyer-Villiger. Les meilleurs résultats sont obtenus grâce à l'utilisation de l'acide trifluoroperacétique préparé *in situ* par action d'un complexe urée-peroxyde d'hydrogène sur l'anhydride trifluoroacétique.



La double liaison est alors hydrogénée sur un catalyseur à base de rhodium, puis l'hydrolyse de la copule chirale en présence d'eau et d'APTS conduit à la formation d'une butyrolactone utilisée telle quelle par la suite.

La butyrolactone **IX** est couplée à la tryptamine après activation de l'acide carboxylique par l'azoture de diphenylphosphoryle.



La lactone est ensuite réduite en lactol par le dibal-H, qui, placé en milieu acide, conduit à la formation du cycle **C** de l'aspidospermidine par une réaction de type Mannich. Une seconde cyclisation se produit après traitement basique pour conduire au composé **X**.

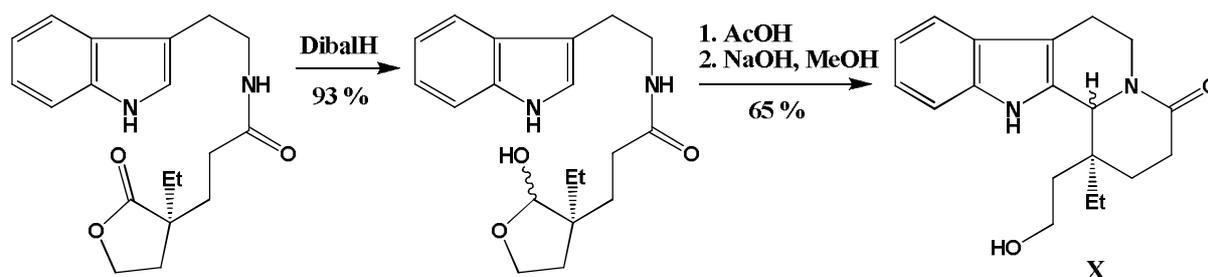


Schéma 42

La formation du squelette de l'aspidospermidine est ensuite réalisée par un réarrangement de Harley-Manson décrit lors de la première synthèse de la (+)-aspidospermidine en 1967²⁵. Placé au reflux d'une solution d'acide sulfurique à 40 %, le composé X se réarrange, après réduction par l'hydru de lithium et d'aluminium, en aspidospermidine.

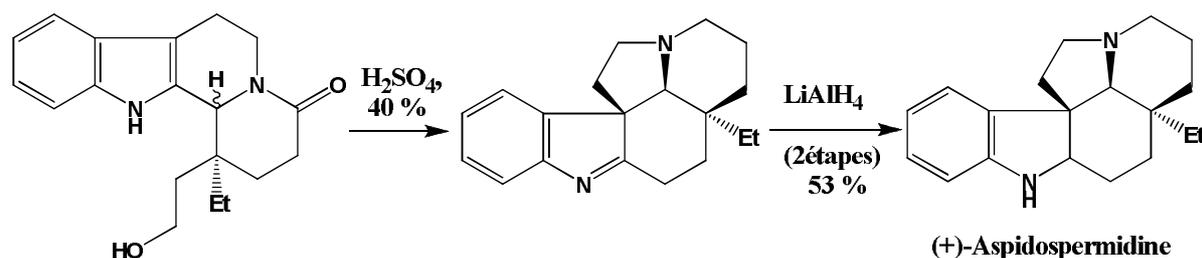


Schéma 43

Le mécanisme de ce réarrangement résulte de la formation d'un carbocation par protonation de l'alcool qui réagit ensuite sur le cycle indolique pour conduire à une structure particulièrement instable qui se stabilise en formant un iminium par ouverture d'un cycle.

L'iminium est ensuite attaqué par le noyau indolique pour conduire à la structure pentacyclique de l'aspidospermidine.

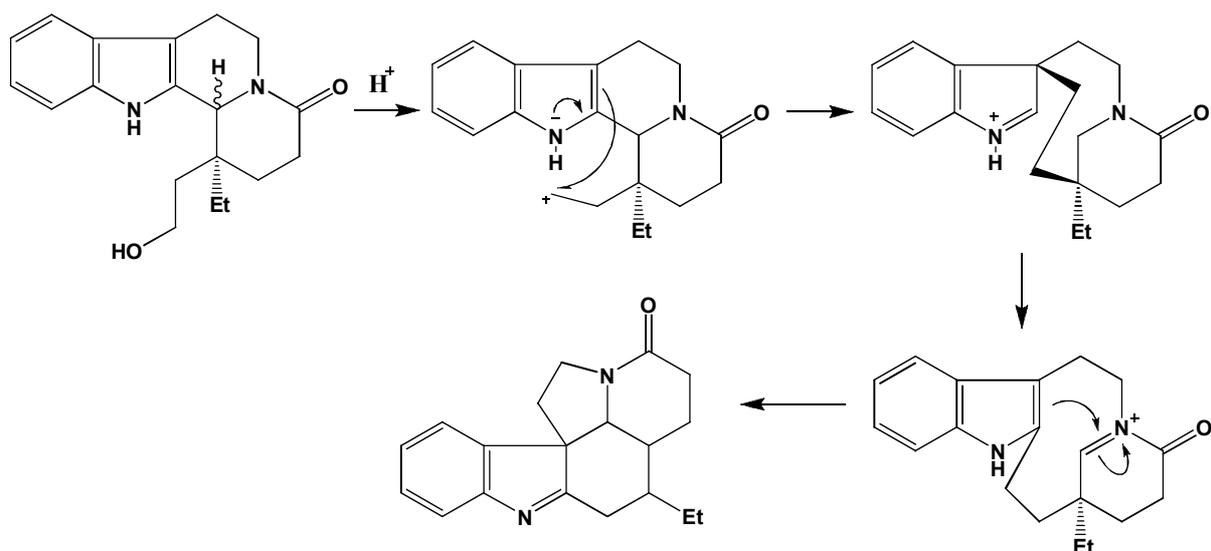


Schéma 44

Au final, la (-)-aspidospermidine est obtenue en 15 étapes, avec un très bon excès énantiomérique (> 98 %) et un rendement global de 19 %, ce qui correspond à une moyenne de 87 % par étape.

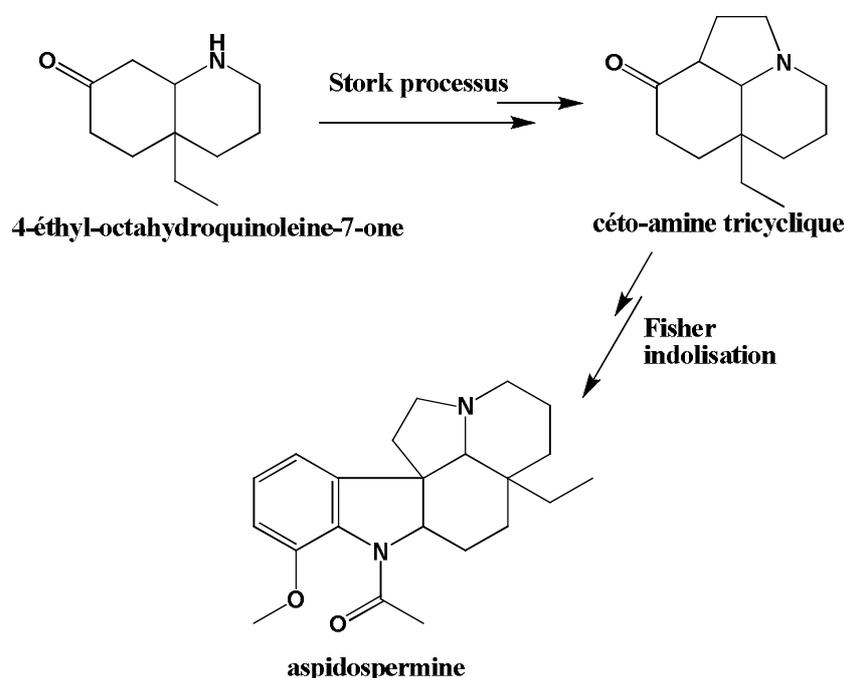
CHAPITRE II

Synthèse du Cétolactame et chloroaldéhyde

II-Introduction :

La famille *aspidosperma* représente l'un des plus larges groupes des indoles alcaloïdes avec plus de 250 composés isolés¹⁵ à partir de sources biologiques variées parmi ceux-ci figure l'aspidospermine naturelle le squelette de base qui caractérise ces produits particulièrement le squelette pentacyclique **A B C D E**, peut être vu comme appartenant à la famille aspido-spermidine.

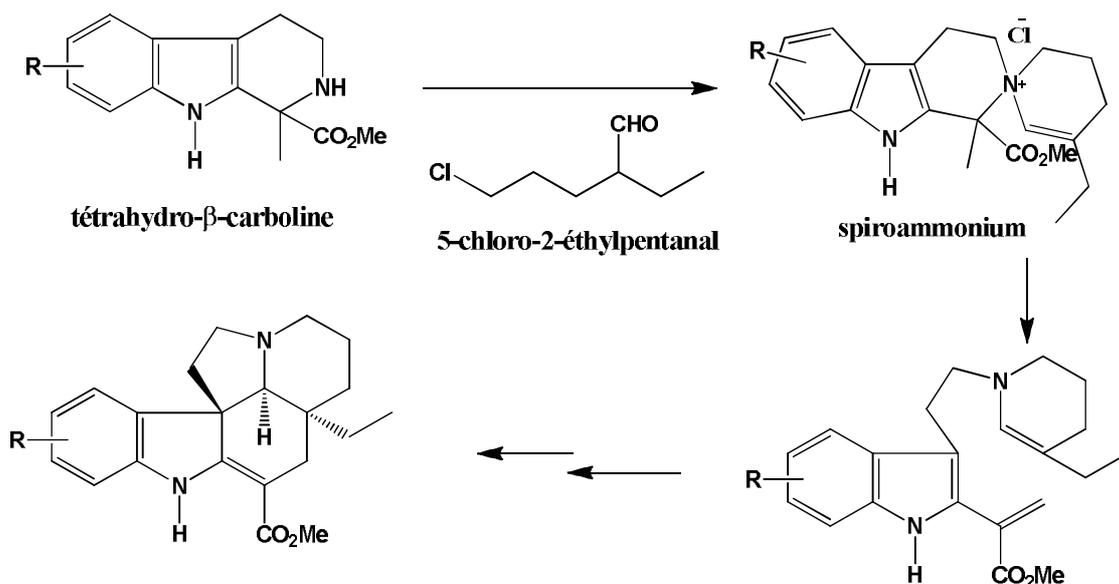
Le premier pionnier qui a réussi à synthétiser la première synthèse totale racémique de l'aspidospermine était Stork en 1963.²⁶



Le point de mire de cette synthèse c'est utilisation 4-éthyl-octahydroquinoline-7-one précurseur pivotale de la céto-amine tricyclique qui sera converti en aspido-spermine *via* la synthèse de Fisher indolisation.²⁷

Pour notre part nous a vous projeté de synthétiser des intermédiaires clés pour accéder à ce type d'alcaloïde.

D'autre part nous a vous entrepris de synthétiser des chloroaldéhydes qui serrant condensés avec des tétrahydro-β-carbolines selon le processus de Kuehne.²⁹



II-1-Synthèse du Cétolactame :

II-1-1- Synthèse du cyclohexénone (6) :

Une alkylation successive de l'énamine butyraldéhyde avec méthylacrylate et le méthylvinylcétone fournit le cyclohexénone (6), (Schéma 45). Le spectre infrarouge montre une absorption du groupe carbonyle (C=O) à 1725cm^{-1} et celle de l'ester α, β insaturé groupe carbonyle à 1665cm^{-1} .

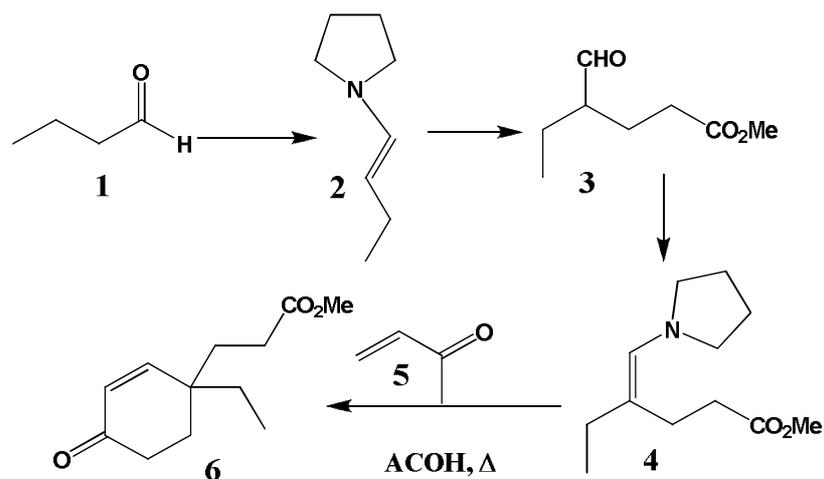


Schéma 45 : Synthèse du cyclohexénone.

II-1-2-Synthèse du bicyclolactame (9):

Les deux routes possibles (Schéma 46) pour la conversion de l'énone (6) en aminocétone, la voie semble être la voie la plus réussite sous les conditions usuelles de céatalisation. Le cétales est obtenu mais faiblement à reflux dans le toluène et l'acide para toluène sulfonique comme catalyseur.

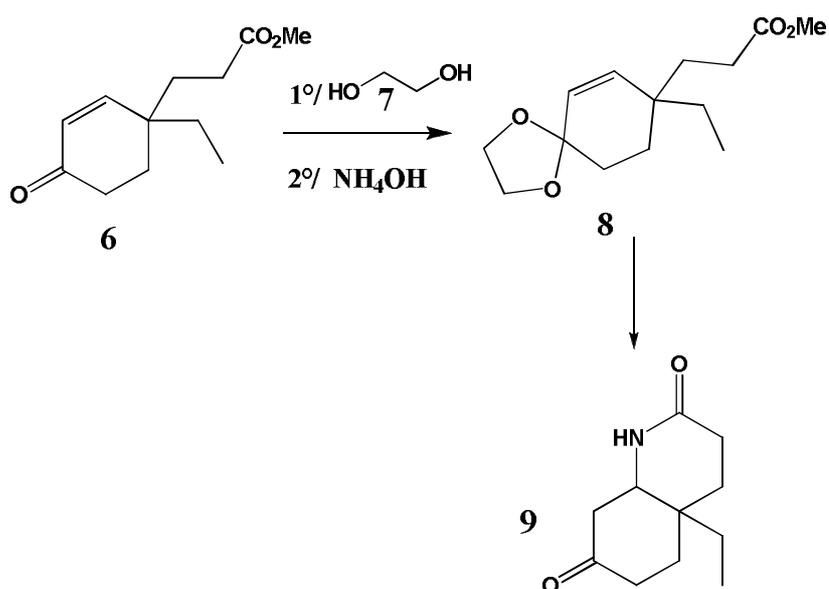


Schéma 46

Cette cétone est convertie ensuite par une réaction avec l'ammoniaque en cétolactame bicyclique (mélange d'isomères).

Conversion du cétolactame en éthylène cet ale puis réduction avec l'hydruire de lithium et d'aluminium pour donner l'aminocétale isomérique. Les cétones bicycliques sont converties par acylation de l'azote suivie d'un traitement basique pour obtenir l'aminocétone tricyclique.

Phénylhydrazine et tricyclique cétone soumis à cyclisation indolique de type Fischer en présence d'acide acétique glaciale donne l'aspidospermine pentacyclique.

II-2-Synthèse du 5-bromo-2-éthylpentanale :

Le bromoaldéhyde (11) est préparé à partir du méthyl-4-formylhexanoate (3) par formation de l'acétal d'abord suivie d'une réduction de l'ester pour donner l'alcool correspondant (10). Le traitement de ce dernier avec le bromure de lithium fournit le 5-bromo-2-éthylpentanale (11). (Schéma 47)²⁸ :

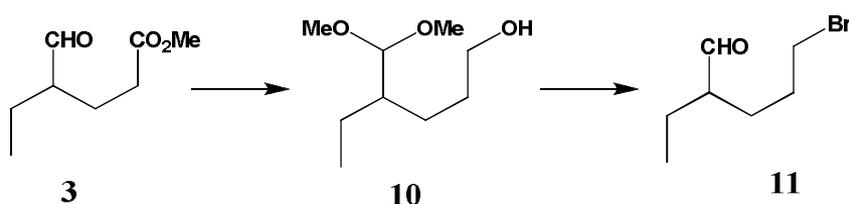


Schéma (47):5-Bromo-2-éthylpentanal

II-3- Synthèse du chloroaldéhyde (21) :

La préparation du 5-chloro-2-éthylpentanal (21) n'a pas été décrite par Kuehne.²⁹ Mais peut être réalisée par alkylation du sel de lithium d'un dérivé imine butyraldéhyde avec 1-bromo-3-chloropropane.

II-3-1-Préparation de l'aldimine (17) :

Pour préparer l'aldimine (14) elle-même, nous avons utilisé un procédé général rapporté parTiollais³⁰ dans lequel il condense la cyclohexylamine sur un aldéhyde choisi selon l'aldimine désirée.

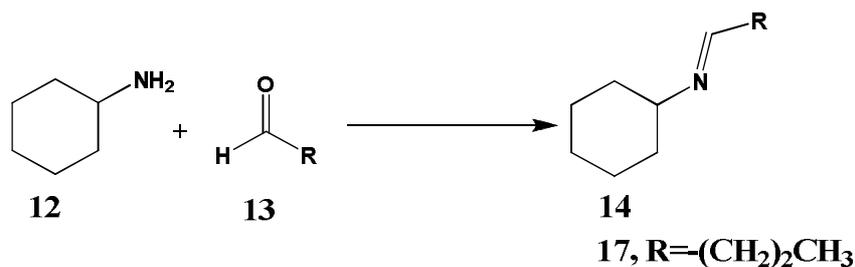


Schéma 48

L'aldimine ainsi obtenue sera déprotonée en position α du groupe azométhine par l'action d'une base forte, qui est l'amidure de lithium.

II-3-2-Préparation de l'amidure de lithium (16) :

La base forte utilisée pour déprotoner l'aldimine est un amidure alcalin préparé par métallation de la diéthylamine au moyen de lithium en milieu hexaméthylphosphotriamide (HMPT), et en présence de benzène.

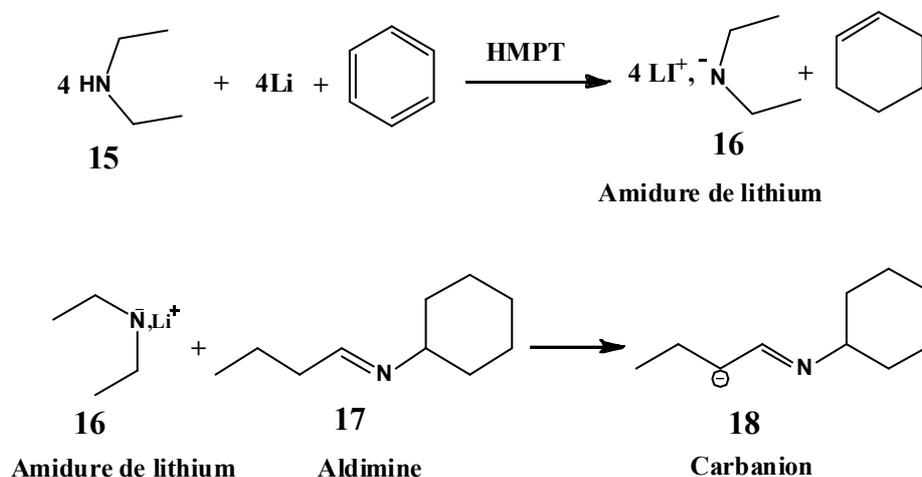


Schéma 49

Le carbanion formé par la déprotonation de l'aldimine est alkylé par un dihalogénoalcane adéquat. Pour arriver au 5-chloro-2-éthylpentanal (21), nous avons choisi le 1-bromo-3-chloro propane et réalisé la condensation suivante :

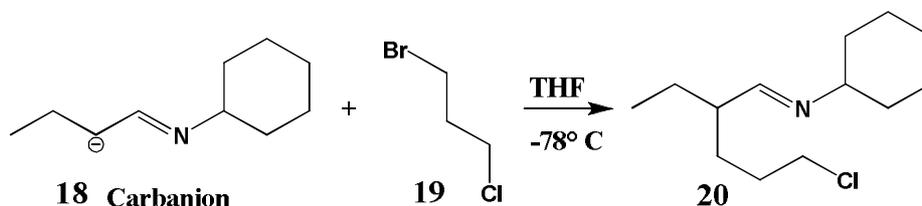


Schéma 50

Le dihalogénoalcane possédant deux extrémités réactives, nous avons opéré en additionnant le carbanion à une solution de dihalogénure dans le THF refroidie à -60°C .

Ainsi, ce dernier est en excès par rapport à l'aldiminelithiée, ce qui favorise la monosubstitution. En plus, l'addition de l'aldimine lithiée sur le chlorobromoalcane conduit uniquement à l'aldéhyde chloré ; à la température de la condensation (-60°C), les bromures d'alkyle sont avérés beaucoup plus réactifs que les chlorures d'alkyle.

II-3-3-Préparation du 5-Chloro-2-éthylpentanal (21):

Une hydrolyse acide de l'aldimine alkylée en utilisant une solution 3N d'acide chlorhydrique conduit au 2-éthyl-5-chloropentanal (**21**) avec un rendement supérieur à 55%.

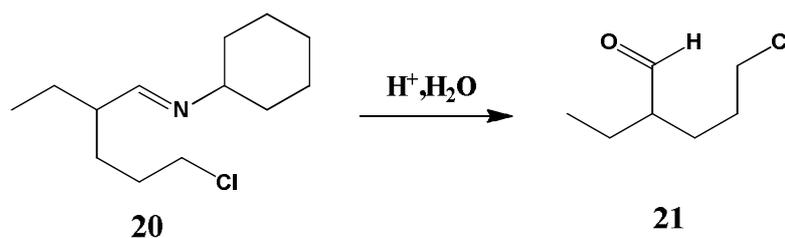


Schéma 51

Le spectre **I.R** du produit obtenu montre une bande d'absorption à $\nu = 1723 \text{ cm}^{-1}$ correspondant au groupe aldéhyde.

Le spectre **RMN** du proton montre que le proton du groupe formyle résonne sous forme d'un doublet à 9.5 ppm.

CHAPITRE III

I. Synthèse β -carboline

III-1-Synthèse β -carboline:

III-1-1-Introduction :

Le noyau β -carboline est probablement l'une des structures hétérocyclique les plus répandues dans le règne végétal et animal. Depuis toujours, bien avant leur élucidation structurale et la découverte de leur mode d'action différentes préparations étaient utilisées à des fins thérapeutiques ou religieuses comme hallucinogènes et hypnotiques. Ainsi que dans le traitement des insomnies.

Les divers structures, comprenant le squelette β -carboline tel que le Harmane, forment une famille chimique dont les propriétés pharmacologique sont très variées : antiparasitaire, antibiotique, antivirale, etc ...

Les études chimiques et biochimiques qui sont consacrées depuis dizaine d'années aux β -carboline ont permis, autre une meilleure compréhension du fonctionnement du récepteur des benzodiazépines, le développement de l'Abecarnil, premier anxiolytique non sédatif de type β -carboline.

Les différentes modifications chimiques, apportées au noyau β -carboline, ont permis définir des bases structurales essentielles conférant une bonne affinité à cette famille de molécules.

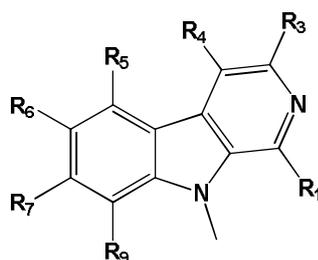


Figure 6: Structure essentielle.

Exemples de β -carbolines

Les β -carbolines les plus répandus dans le règne végétal sont reportés dans la **figure 7**:

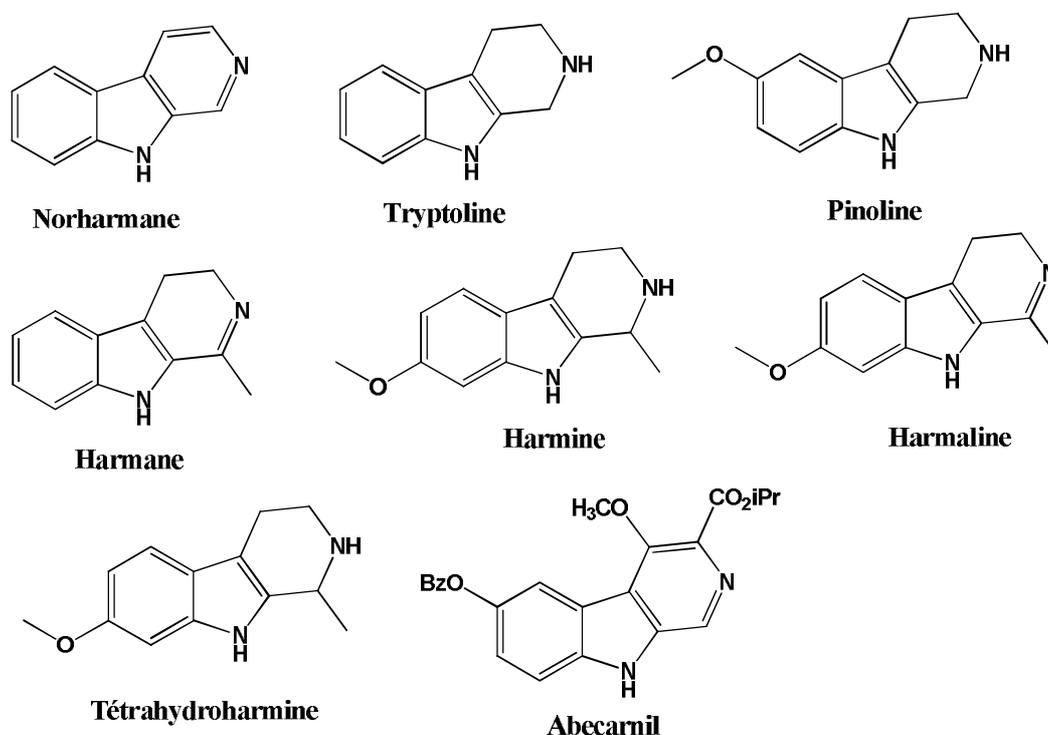


Figure 7: Structures de quelques β -carboline.

III–1-2-Origine et mise en évidence :

Les β -carbolines, composés hétérocyclique apparentés aux dérivés indoliques et au tryptophane, sont des substances ubiquitaires présents dans les produits d'origine animale et végétale. Les premiers β -carbolines extraits à partir de nombreuses plantes³¹ sont principalement le harmane (ou passiflorine), la D-harmine (7-méthoxy-harmane), la Harmaline (7-méthoxy-3,4-dihydro-harmane).

Deux dérivés majoritaire des β -carbolines le harmane (1-méthyl 9*H*-pyrido (3,4-*b*) indole) et le norharmane (9*H*-pyrido (3,4-*b*) indole) sont obtenus en quantités appréciables de

l'ordre du ppm à partir de condensats d'aliments protéiques³² et de fumées de cigarettes³³ à raison de 11.2ug de norharmane et 3.6ug de harmane par cigarette, ainsi qu'à partir de pyrolysats de protéines et d'acide aminés essentiellement des résidus tryptophanes.³⁴

III-1-3-Activités biologiques et pharmacologiques :

Les β -carbolines sont des substances biologiques très actives possédant de très grandes potentialités pharmacologiques variées. Ces β -carbolines ont été mis en évidence et ils ont été utilisés très tôt en thérapeutique :

- ❖ Par leur action comme inhibiteurs potentiels des monoamines-oxydases de type A par compétition sélective.

- ❖ Les deux β -carbolines (harmane et norharmane) montrent des propriétés inhibitrices sur les deux formes d'isoenzymes (MAO-A) et (MAO-B), à des concentrations relativement faibles (10^{-5} M), ils inhibent l'acétylcholinestérase et la N-acétyltransférase.³⁵

- ❖ Par leurs interactions avec les sites sérotoninergique, ils peuvent affecter le système des neurotransmetteurs. Certaines β -carbolines (réserpine) inhibent la dégradation des amines biogènes d'autres comme le tetrahydronorharmane, inhibent à très faible concentration (10^{-7} M) la libération de la sérotonine au niveau de la fente synapatique³⁶ et l'agrégation plaquettaire. Ce sont des inhibiteurs des plaquettes humaines.³⁷

III -2-Travaux antérieurs : Synthèses de β -carbolines :

Il existe deux méthodes couramment utilisées pour synthétiser le noyau β -caroline substitué ou non ; la cyclisation de type Bischler-Napieralski (**schéma 52**) et celle de Pictet-Spengler (**schéma 53**) à partir d'un dérivé de tryptophane ou de tryptamine.

III -2-1-Réaction de Bischler-Napieralski :

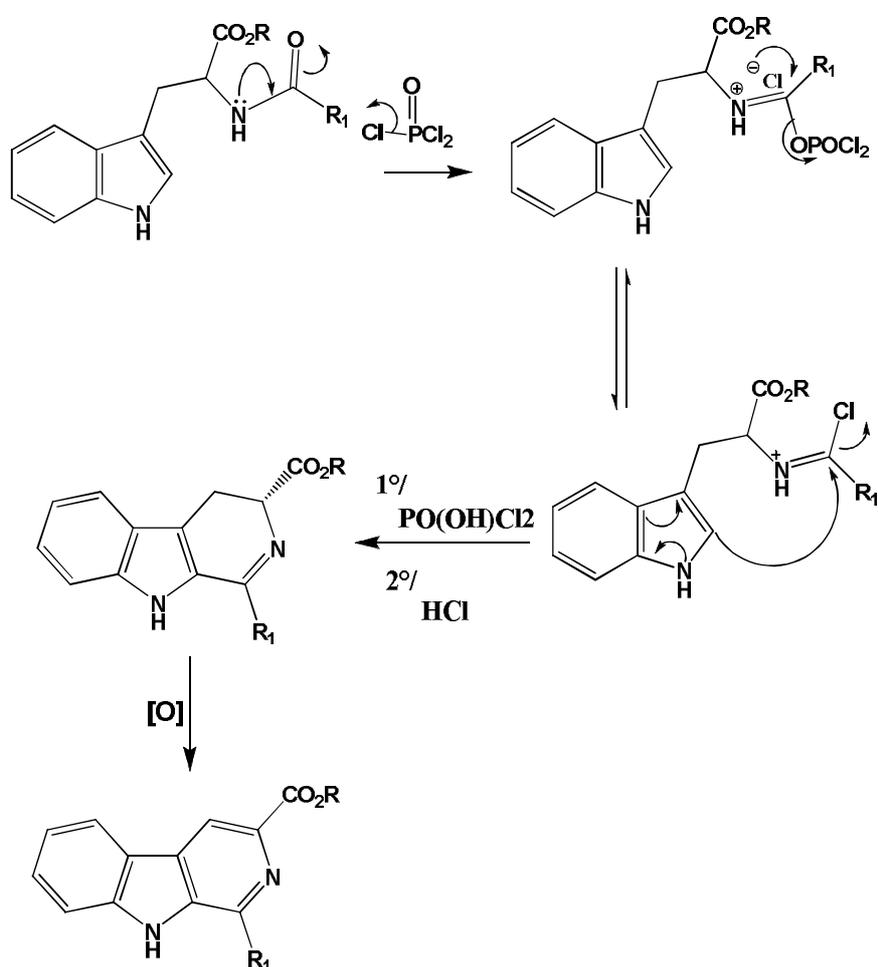


Schéma 52: Mécanisme de la réaction de Bischler-Napieralski.

III -2-2-Réaction de Pictet-Spengler :

La **réaction de Pictet-Spengler** est une réaction chimique dans laquelle une β -aryléthylamine comme la tryptamine réalise une fermeture de cycle après une condensation avec un composé carbonylé. Classiquement, on utilise une catalyse acide et le milieu réactionnel est chauffé^{38, 39}, mais certains composés donnent de bons rendements même dans des conditions physiologiques.⁴⁰ La réaction de Pictet-Spengler peut être considérée comme un cas particulier de la réaction de Mannich.

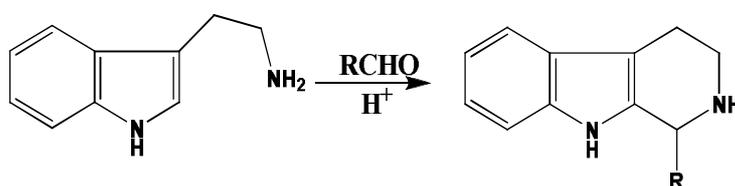


Schéma53 : synthèse de Pictet-Spengler.

La réaction a été découverte en 1911 par Amé Pictet et Theodore Spengler. Elle reste une réaction importante dans le domaine de la synthèse des alcaloïdes et des produits pharmaceutiques.

Les composés aromatiques nucléophiles comme les indoles ou les pyrroles donnent de bons rendements avec les conditions douces, tandis que les composés aromatique moins nucléophiles comme les phényles donnent des rendements faibles, même sous hautes températures et en utilisant l'acide fort.

III -2-2-1-Mécanisme réactionnel :

La force motrice de la cyclisation est l'électrophile de la double liaison de l'imine⁴¹. Le mécanisme passe par la formation d'un ion iminium (**4**) suivie d'une substitution électrophile en position 3. Le produit désiré (**6**) est obtenu après déprotonation (**schéma 54**).

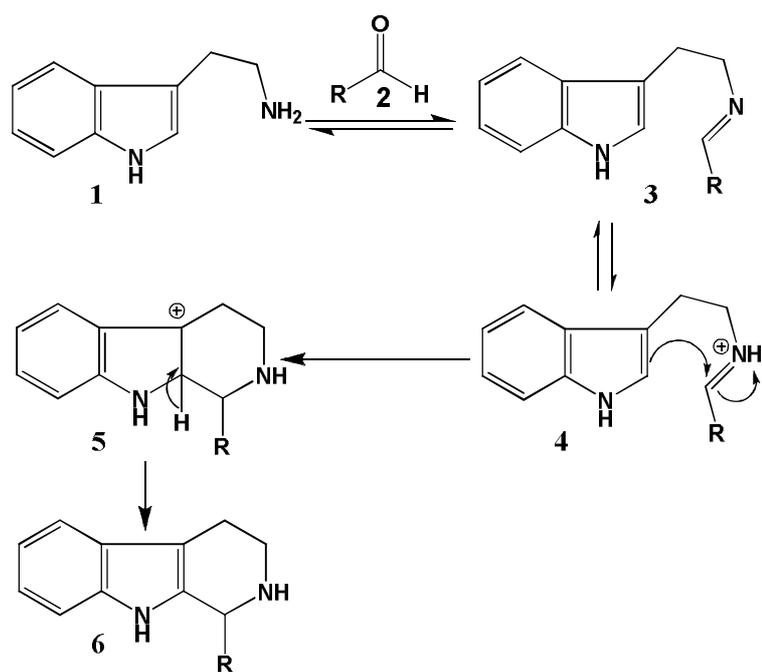


Schéma 54

III -3-Travaux Personnels

Introduction théorique

III-3-1-Synthèse du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1,2, 3,4-tétrahydro- β -carboline:

III-3-2-Synthèse de Tryptamine :

La **tryptamine** est un composé chimique, constitué d'un noyau d'indole auquel est rattaché une éthylamine en position 3(**Figure 8**).

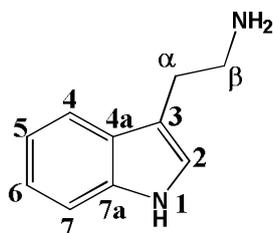


Figure 8: Structure de la Tryptamine.

Elle est une monoamine alcaloïde trouvée dans les plantes, les champignons et animaux. Elle est chimiquement liée à l'acide aminé tryptophane, d'où son nom est dérivé. Elle se trouve sous forme de trace dans le cerveau des mammifères et est censée jouer un rôle de neuromodulateur ou neurotransmetteur⁴².

La tryptamine est également l'épine dorsale d'un groupe de composés appelés collectivement **tryptamines**. Ce groupe comprend de nombreux composés biologiquement actifs, y compris les neurotransmetteurs et les drogues psychédéliques. La concentration de la tryptamine dans le cerveau de rat est d'environ 3.5 mol / g.

Beaucoup, sinon la plupart des plantes contiennent de petites quantités de tryptamine qui est un intermédiaire dans une voie de biosynthèse de l'hormone végétale acide 1H-3-indoleacétique (heteroauxine). Des concentrations plus élevées peuvent être trouvées dans de

nombreuses espèces d'*Acaciae*. La tryptamine agit comme un pesticide naturel dans les plantes.⁴³

III-3-3-Les différentes méthodes de synthèses de Tryptamine :

De nombreuses synthèses de la tryptamine sont proposées dans la littérature, soit en partant de l'indole lui-même ou d'une matière non indolique.

III-3-3-1-Voie d'Abramovitch et Shapiro⁴⁴ :

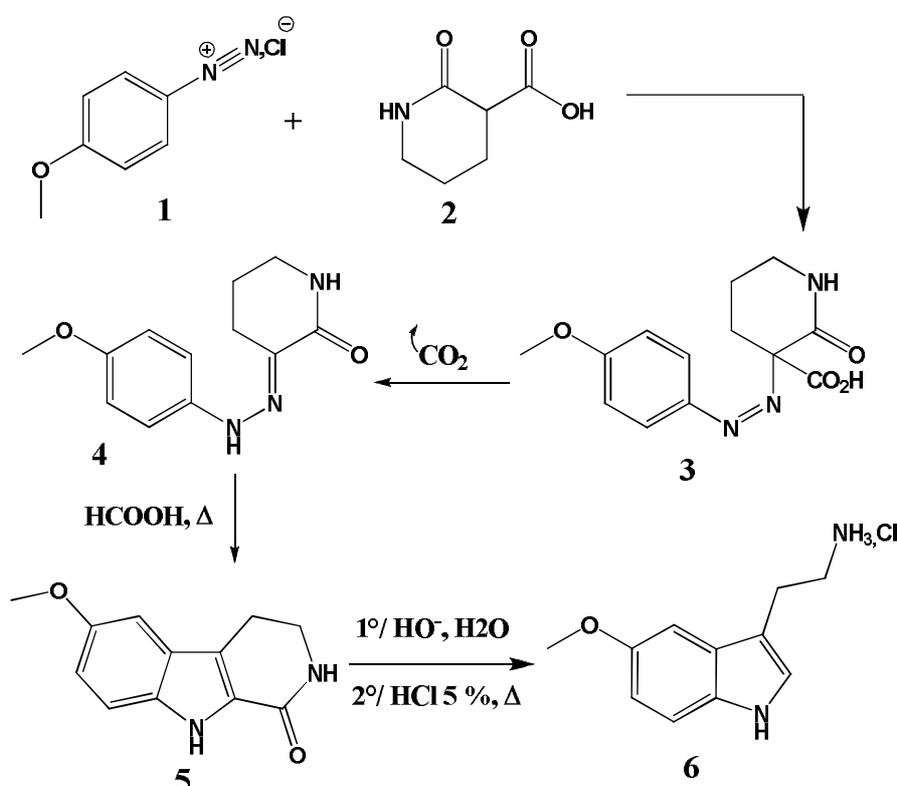


Schéma 55: Synthèse de tryptamine par la voie d'Abramovitch et Shapiro.

Abramovitch et Shapiro obtiennent la 5-méthoxy tryptamine au terme opératoire suivant:

❖ Substitution selon Jopp-Klingeman du chlorure de 4-méthoxybenzènediazonium (1) par l'acide 2-oxopiperidine-3-carboxylique(2) pour obtenir l'acide 3-((4-méthoxyphényl) diazényl)-2-oxopiperidine-3-carboxylique (3) correspondant.

- ❖ Cyclisation de type Fisher de l'acide 3-(4-méthoxy phényl) diazényl)-2-oxopiperidine-3-carboxylique (**3**) obtenue.
- ❖ Ouverture par potasse alcoolique du lactame(**5**).
- ❖ Décarboxylation du 2-carboxy-5-méthoxy tryptamine obtenue par HCl 5% à chaud.

III-3-3-2-Par nitroéthylation de l'indole⁴⁵:

Une autre voie de synthèse de la tryptamine est celle qui utilise la nitroéthylation de l'indole. Ainsi, l'action du nitroéthyle sur l'indole fournit le 3-(2-nitroéthyl)-1*H*-indole qui est réduit en tryptamine par l'hydrogène, en utilisant l'oxyde de platine comme catalyseur (Schéma 56).

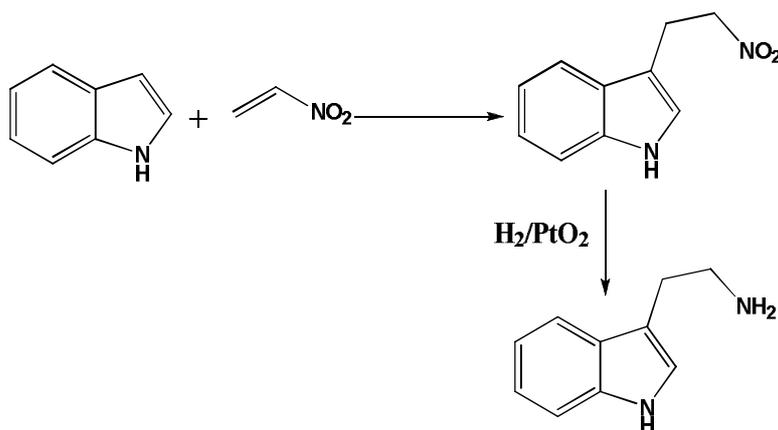


Schéma 56: Synthèse de tryptamine par nitroéthylation de l'indole.

III-3-3-3-Synthèse selon Szántay et Coll⁴⁶ :

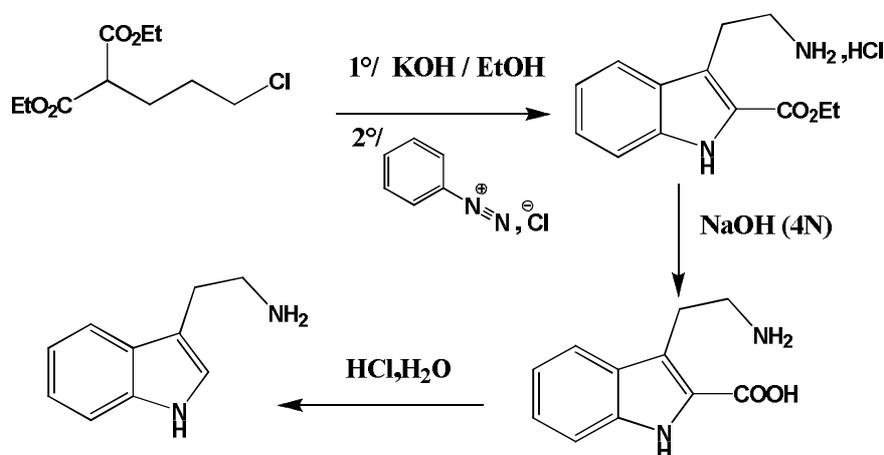


Schéma 57: Synthèse de tryptamine selon Szántay.

La réaction de Jopp-Klingemann a été aussi utilisée par d'autres auteurs pour une synthèse de la tryptamine. L'action du chlorure de benzenediazonium sur le 3-chloropropyl malonate diéthylique fournit le chlorhydrate de 2-éthoxycarbonyl tryptamine.

Une hydrolyse alcaline de ce produit conduit au 2-carboxy tryptamine puis une décarboxylation fournit la tryptamine.

III-3-3-4-Synthèse avec l'aziridine :

Bucourt et Col⁴⁷ ont synthétisé des tryptamines, par voie de l'aziridine illustrée par l'exemple suivant :

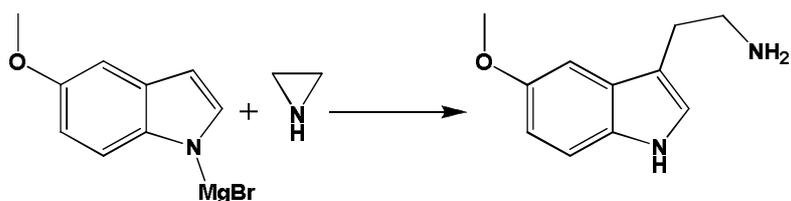


Schéma 58: Synthèse avec l'aziridine.

III-3-3-5- Réaction de Mannich⁴⁸ :

La réaction de Mannich consiste, dans une vue d'ensemble à condenser trois partenaires réactionnels : **I**, **II**, **III** selon l'équation suivante pour former le produit **VI**. (Schéma 59)

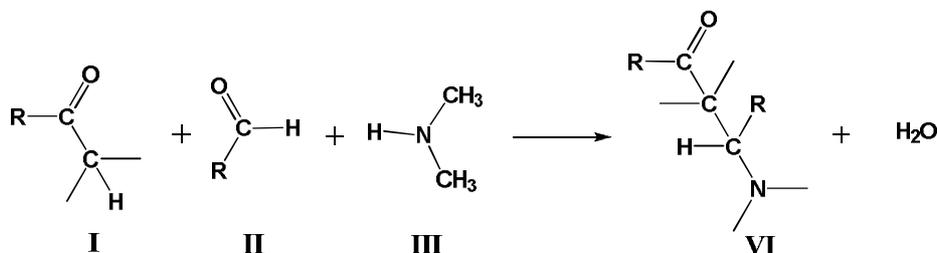


Schéma 59 : formation d'une base de Mannich.

I : est un composé à hydrogène mobile ou pseudo-acide.

II : est un réactif carbonyle, généralement un aldéhyde.

III : amine primaire ou secondaire.

VI : le produit de la réaction est appelé base de Mannich.

Une illustration de cette réaction peut être faite avec l'indole (**I**) qui fournit ainsi la gramine (**2**)⁴⁹ en réagissant avec le formaldéhyde (**II**) et la diméthylamine (**III**).

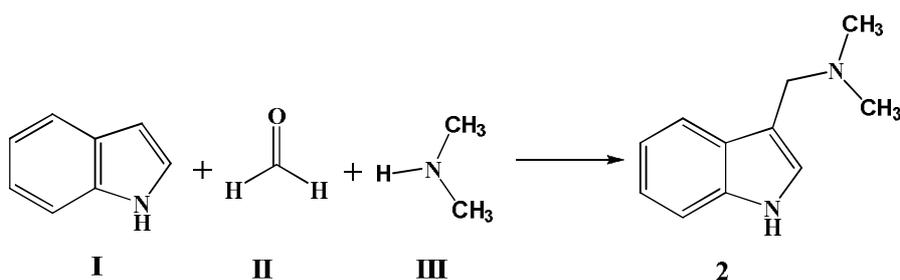


Schéma 60: Synthèse de la gramine

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

1- Formation d'un ion ammonium (3) (Schéma 61) par condensation entre le formaldéhyde et la diméthylamine.

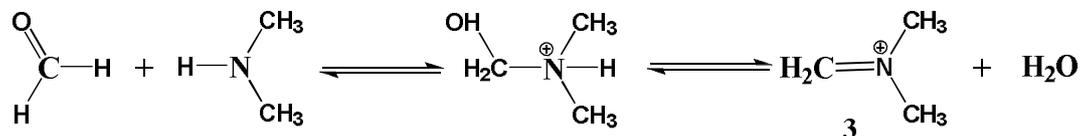


Schéma 61: Mécanisme de formation d'un ion ammonium.

2- Attaque électrophile du noyau indole qui agit par la position 3 sous l'impulsion du doublet de l'azote (Schéma 62).

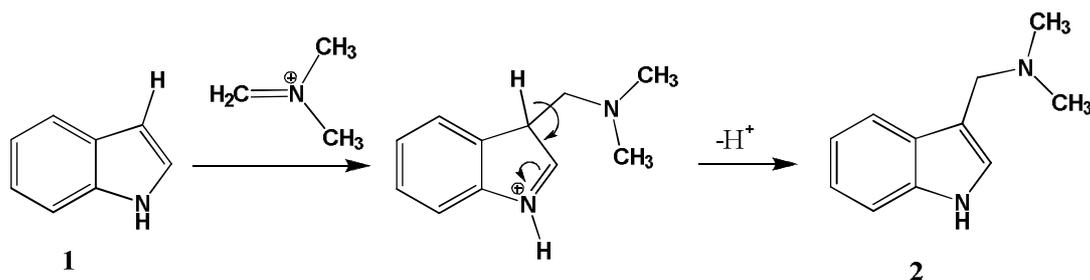


Schéma 62: Mécanisme de l'attaque électrophile

La réaction de Mannich apparaît ainsi comme une technique commode d'amino-méthylation,

II. Résultat et discussions

III-4-Résultat et discussions

III-4-1-Synthèse du dérivé de la gramine :

La synthèse a été réalisée avec du diéthylamine comme base secondaire.

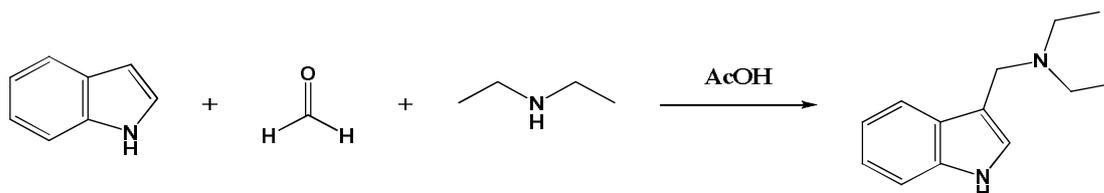


Schéma 63 : Synthèse de la (1H-indol-3-yl)-N,N diéthylméthanamine.⁵²

Spectroscopie IR :

Le spectre infrarouge de ce produit obtenu présente une bande de forte absorption caractéristique (C-H aromatique), de fréquence $\nu = 740.6 \text{ cm}^{-1}$ et une deuxième bande de fréquence vers 3390 cm^{-1} attribuée à la fonction amine. La présence de la bande à 1450.4 cm^{-1} qui correspond à la liaison C=C aromatique.

RMN¹H (CDCl₃) δ ppm:

L'analyse du spectre RMN ¹H montre :

- * Un signal à champ magnétique fort sous forme d'un triplet d'intégration 6H à $\delta = 1.1$ ppm caractéristique à (CH₂CH₃) avec une constante de couplage $J = 7.17 \text{ Hz}$.
- * Un autre signal sous forme d'un quadruplet d'intégration 4H correspondant à (CH₃CH₂) avec un déplacement chimique $\delta = 2.6$ ppm avec une constante de couplage $J = 7.11 \text{ Hz}$.
- * Par ailleurs, le signal à champ magnétique moyen avec un déplacement chimique $\delta = 3.7$ ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H attribuable au proton H du groupement CH₂ en position 3'.

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm:

* Un pic à $\delta = 12$ ppm attribuable à CH_2CH_3 .

* Un pic à $\delta = 46.50$ ppm attribuable à CH_2CH_3 .

* Un autre pic à $\delta = 48$ ppm attribuable à C_3 .

-Les autres carbones CH résonnent entre 112 -136.15 ppm caractéristique du CH de cycle aromatique.

Ces données spectroscopiques sont résumées dans les tableaux suivants :

Tableau 3 : RMN¹H de (1*H*-indol-3-yl)-*N,N* diéthylméthanamine.

| Protons | δ /ppm | intégration | Multiplicité <i>J</i> (Hz) |
|--|---------------|-------------|----------------------------|
| CH ₃ | 1.1 | 6H | t (7.17) |
| CH ₂ | 2.6 | 4H | qd (7.11) |
| <u>CH</u> ₂ -NEt ₂ | 3.7 | 2H | s |
| NH | 8.33 | 1H | s |
| C ₂ | 7.21 | 1H | s |
| CH aromatique | 7.22 - 7.74 | 4H | m |

Tableau 4: RMN¹³C de (1*H*-indol-3-yl)-*N,N* diéthylméthanamine

| Carbone | δ /ppm | Carbone | δ /ppm |
|--|---------------|-----------------|---------------|
| CH ₂ - <u>CH</u> ₃ | 12 | C ₂ | 123.47 |
| <u>CH</u> ₂ .CH ₃ | 46.50 | C ₃ | 121.81 |
| <u>CH</u> ₂ -NEt ₂ | 48 | C _{4a} | 128.07 |
| CH aromatique | 112 - 136.15 | C _{7a} | 136.15 |

III-4-2-Préparation du 3- (iodure de N,N-diéthyl-N-méthylammonium - méthyl) indole:

Ainsi, nous avons transformé le dérivé de la gramine en son iodométhylate par une alkylation de type Hoffmann.⁵⁰

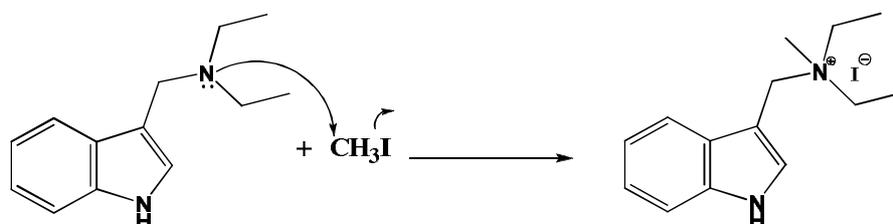


Schéma 64: Synthèse du 3- (iodure de N,N-diéthyl-N-méthylammonium-méthyl)indole

IR (KBr cm^{-1}):

L'analyse des résultats en spectroscopie infrarouge de ce composé, montre la présence de quatre bandes caractéristique, la première correspond à la fonction amine à $\nu_{\text{C-N}} = 1114.8\text{cm}^{-1}$ et la deuxième $\nu = 1461.9\text{cm}^{-1}$ cycle aromatique avec une bande de fréquence $\nu_{\text{N-H}} = 3436.9\text{cm}^{-1}$ caractéristique la fonction amine et la bande à $\nu = 756\text{cm}^{-1}$ correspondant CH aromatique.

RMN¹H(CDCl_3) :

Les analyses spectroscopiques RMN¹H de ce produit montrent les signaux caractéristiques attendus. On enregistre la présence d'un singulet à 11.60 ppm, correspondant au proton du groupement NH indolique. Les protons de CH₃ du groupement CH₃-N résonnent sous forme d'un signal singlet observé à $\delta = 3.49$ ppm.

Les protons des groupements $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ du composé apparaissent sous forme d'un signal triplet à 1.29 ppm. Deux signaux sous forme d'un singulet correspondant aux hydrogènes des carbones C₃, C₂ d'intégrale respectivement 2H, 1H dont les déplacements chimiques sont respectivement $\delta = 4.48$ ppm et 7.65 ppm. Autres signaux sous forme d'un quadruplet d'intégrale 4H correspondant au groupement méthylène CH_2CH_3 à $\delta = 3.32$ ppm.

Des signaux sous forme de multiplet entre 7.10 et 7.85ppm correspondant aux protons aromatiques.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm):

Le spectre RMN ¹³C du composé présente un signal à 128.26 ppm correspond au C₂. Les carbones hybridés sp²(CH) qui résonnent entre 112.39 – 122.30 ppm correspondant au cycle aromatique. Les autres carbones quaternaires (C_{4a}, C_{7a}) apparaissent respectivement à δ = 130.66ppm et δ = 136.76ppm.

Un signal à δ = 8.25ppm correspond à CH₃CH₂ et un autre signal à δ=54.56 ppm correspondant à CH₃-N.

Tableau 5: RMN¹H du 3- (iodure de N,N-diéthyl-N-méthylammoniumméthyl) indole.

| Protons | δ/ppm | intégration | Multiplicité J(Hz) |
|---|-------|-------------|--------------------|
| NH | 11.60 | 1H | s |
| CH ₃ | 3.49 | 3H | s |
| <u>CH</u> ₃ -CH ₂ N | 1.29 | 6H | m |
| C _{3'} | 4.48 | 2H | s |
| C ₂ | 7.65 | 1H | s |
| N <u>CH</u> ₂ CH ₃ | 3.32 | 4H | m(7.28) |

Tableau 6 : RMN¹³C du 3-(iodure de N,N-diéthyl-N-méthylammoniumméthyl)indole.

| Carbone | δ/ppm | Carbone | δ/ppm |
|--|---------------|--|--------|
| C ₂ | 128,26 | <u>CH</u> ₃ N | 54,56 |
| C aromatique | 112,39-122,30 | CH ₃ <u>CH</u> ₂ | 57,17 |
| C _{4a} | 130,66 | C _{3'} | 58,32 |
| C _{7a} | 136,76 | C ₃ | 112,39 |
| <u>CH</u> ₃ CH ₂ N | 8,25 | | |

III-4-3-Préparation de l'indol3-ylacétonitrile :

Le 3- (iodure de N,N-diéthyl-N-méthylammoniumméthyl)indole réagit avec le cyanure de potassium pour donner le dérivé nitrile correspondant.

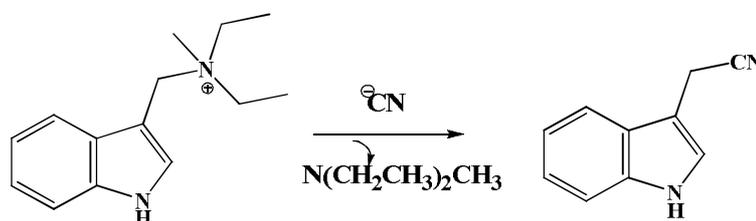


Schéma 65: Synthèse de l'indol 3-ylacétonitrile.

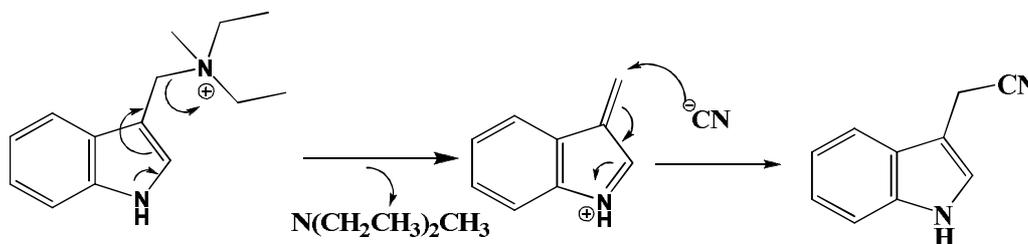


Schéma 66 : Mécanisme de synthèse de l'indol 3-ylacétonitrile.

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 39 %.

IR (KBν cm⁻¹):

L'analyse des résultats en spectroscopie infrarouge de ce composé, montre la présence de trois bandes caractéristiques. La première correspond à la fonction nitrile à $\nu_{\text{CN}} = 2252.7$ cm⁻¹ et la deuxième $\nu = 1558.4$ cycle aromatique avec une bande de fréquence $\nu_{\text{N-H}} = 3409$ cm⁻¹ caractéristique la fonction amine.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm:

L'analyse du spectre RMN ¹H montre :

Un signal sous forme d'un singlet d'intégration 2H à δ = 3.78 ppm attribuable à H de C_{3'}, et un autre signal sous forme d'un singlet d'intégration 1H à δ = 7.10 ppm attribuable à H de C₂. Par ailleurs, le signal sous forme de multiplet d'intégration 4H à δ = 7.37-7.73 ppm attribuable aux H du cycle aromatique.

Un signal sous forme d'un singlet d'intégration 1H à δ = 8.60 ppm attribuable à NH indolique.

RMN ¹³C (CDCl₃) ppm :

Le spectre RMN ¹³C du composé présente un signal à 118.18 ppm qui correspond au carbone de la fonction nitrile. Les carbones hybridés sp² (CH) résonnent entre 112.03-136.43 ppm correspondant au cycle aromatique. Les autres carbones quaternaires (C_{4a}, C_{7a}) apparaissent dans le déplacement chimique respectivement δ = 126.09 ppm et δ = 136.43 ppm.

Tableau 7 : RMN ¹H de l'indol 3-ylacétonitrile

| Protons | δ ppm | intégration | Multiplicité J(Hz) |
|-----------------|-----------|-------------|--------------------|
| C _{3'} | 3.78 | 2H | s |
| C ₂ | 7.10 | 1H | s |
| CH aromatique | 7.37-7.73 | 4H | m |
| NH | 8.60 | 1H | s |

Tableau 8: RMN ¹³C de l'indol 3-ylacétonitrile.

| Les carbones | δ ppm | Les carbones | δ ppm |
|-----------------|--------|----------------|---------------|
| CN | 118.18 | C ₂ | 123.46 |
| C _{7a} | 136.43 | C ₃ | 104.04 |
| C _{3'} | 14.25 | C aromatique | 112.03-122.81 |
| C _{4a} | 126.09 | | |

III-4-4-Préparation de la tryptamine :

Pour préparer la tryptamine à partir de l'indol 3-ylacétonitrile, une réduction par l'hydrogène catalysée par la Nickel de Raney aurait été la méthode de choix. Comme il n'était pas possible de le faire, nous avons réalisé cette réduction au moyen de borohydrure de sodium (NaBH_4) et du chlorure de cobalt. Nous avons obtenu la tryptamine avec un rendement de 38.82 %

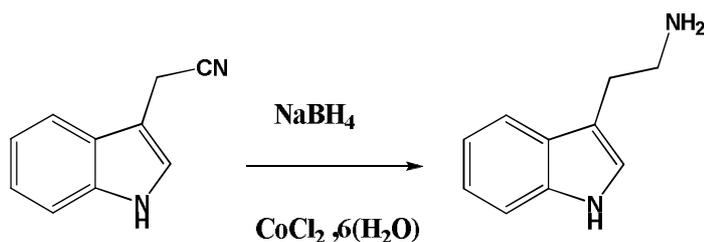


Schéma 67: Synthèse de tryptamine.

IR (KBr cm^{-1}):

L'analyse des résultats en spectroscopie infrarouge de ce composé, révèle la présence de une bande caractéristique de la fonction amine $\nu_{\text{NH}} = 3386.8 \text{ cm}^{-1}$ et une bande de fréquence $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1643.2 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique aux double liaisons aromatiques.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm:

Tous les protons du noyau tryptamine apparaissent sous forme de multiplet dans la zone 7.13 -7.67 ppm d'un intégrale 4 H aromatiques, un signal NH à 8.67 ppm et un autre signal sous forme de singulet large correspondant à NH_2 à 1.79 ppm. Les deux protons du groupement éthyle (C_3, C_3') résonnent sous forme d'un multiplet à 2.94; 3.09 ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) ppm:

les carbones C_{3'}, C_{3''} sont observés à $\delta_{C_{3'}} = 29.32 \text{ ppm}$ et $\delta_{C_{3''}} = 42.20 \text{ ppm}$. Le pic à $\delta = 111.27 \text{ ppm}$ correspond à C₃ et Le pic à $\delta = 122.28 \text{ ppm}$ correspond à C₂. Les carbones quaternaires C_{4a}, C_{7a} sont observés à $\delta_{C_{4a}} = 127.44 \text{ ppm}$ et $\delta_{C_{7a}} = 136.48 \text{ ppm}$.

Les pics observés dans l'intervalle (113.30 - 121.88) ppm sont caractéristiques aux carbones du cycle aromatique (C₇, C₄, C₆, C₅).

Tableau 9: RMN¹H de la tryptamine.

| Protons | δ ppm | intégration | Multiplicité <i>J</i> (Hz) |
|------------------|--------------|-------------|----------------------------|
| CH aromatique | 7.13 -7.67 | 4H | m |
| NH | 8.67 | 1H | s |
| NH ₂ | 1.79 | 2H | s |
| C _{3'} | 2.94 | 2H | m |
| C _{3''} | 3.09 | 2H | m |
| C ₂ | 7.01 | 1H | s |

Tableau 10 : RMN¹³C de la tryptamine.

| Carbones | δ ppm | Carbones | δ ppm |
|------------------|--------------|-----------------|---------------|
| C _{3'} | 29.32 | C _{4a} | 127.44 |
| C _{3''} | 42.20 | C _{7a} | 136.48 |
| C ₃ | 111.27 | C aromatique | 113.30-121.88 |
| C ₂ | 122.28 | | |

III-4-5-Préparation du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2, 3,4-tétrahydro-β-carboline :

La condensation du chlorhydrate de tryptamine et du pyruvate de méthyle dans le méthanol à reflux pendant 22h fournit le 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2, 3,4-tétrahydro-β-carboline avec un rendement de 70,5%.

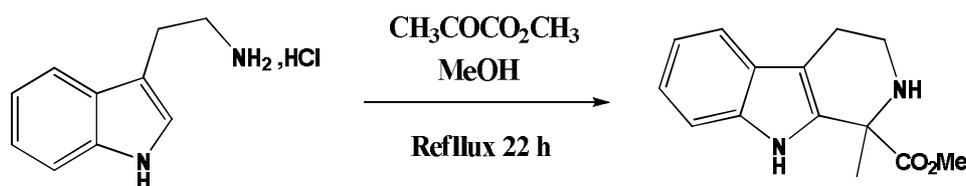


Schéma68: Synthèse du tétrahydro-β-carboline

IR (KBr, ν cm⁻¹):

L'analyse des résultats en spectroscopie infrarouge de ce composé, montre la présence des quatre bandes caractéristiques, la première correspond à la liaison $\nu_{C=C}$ =1431.1-1562.2 cm⁻¹ correspondant C=C de le cycle aromatique, et la deuxième ν =736 cm⁻¹ correspondant CH aromatique avec une bande de fréquence ν = 3433.1cm⁻¹ attribuable NH indolique, la quatrième bande caractéristique la fonction ester CO₂Me à ν = 1730 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, δ ppm):

Les analyses spectroscopiques RMN¹H de ce produit montrent les signaux caractéristiques attendus. On enregistre dans la zone du champ forte la présence d'un singlet à 2.3ppm, correspondant au proton du groupement N₂H. Les protons de CH₃ du groupement O-CH₃ résonnent sous forme d'un signal singlet observé à δ =3.8ppm.

Les protons des groupements C₁-CH₃ sortent sous forme d'un singlet à 1.9ppm. Deux signaux sous forme d'un multiplet correspondant les carbones C₄, C₃ d'intégrale 2H à déplacement chimique respectivement δ =2.8 ; 3.4ppm. Des signaux sous forme de multiplet entre 7et 7.8ppm correspondant aux protons aromatiques H₄, H₅, H₆, H₇.

RMN ¹³C (CDCl₃ δ ppm):

Le spectre RMN ¹³C du β-carboline présente dans la zone de champ forte un signal à δ=59.89 ppm correspond au carbone C₁ porteur de la fonction ester CO₂CH₃. Les autres carbones quaternaires (C_{1a}, C_{4a}, C_{5a}, C_{8a}, C=O) attribuables dans les déplacements chimiques respectivement δ=130.06 ; 107.75 ; 125.94 ; 136.76 ; 171.17 ppm. Un pic correspondant le groupement méthyle qui lié dans le carbone quaternaire C₁ à déplacement chimique δ=23.91ppm. Un autre pic attribuable le méthyle de la fonction ester CO₂ CH₃ à δ=53.73 ppm, les pic δ=41.64 ppm, δ= 19.51ppm attribuable respectivement C₃, C₄.

Les pics observés dans l'intervalle (111.92-122.41) ppm caractérisent les carbones du cycle aromatique (C₅, C₆, C₇, C₈).

Tableau11 : RMN¹H du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2,3 ,4-tétrahydro-β-carboline.

| Protons | δ /ppm | Intégration | Multiplicité J(Hz) |
|--|--------|-------------|--------------------|
| N ₂ H | 2.3 | 1 H | s |
| O- <u>CH</u> ₃ | 3.8 | 3 H | s |
| C ₁ - <u>CH</u> ₃ | 1.9 | 3 H | s |
| C ₄ | 2.8 | 2 H | m |
| C ₃ | 3.4 | 2 H | m |
| H _a , H _b , H _c , H _d (Ar) | 7-7.8 | 4 H | m |

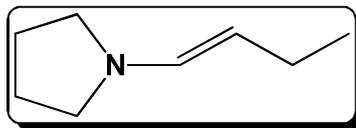
Tableau 12: RMN¹³H du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2,3 ,4-tétrahydro-β-carboline.

| Carbone | δ /ppm | Carbone | δ /ppm |
|-----------------|--------|--|---------------|
| C ₁ | 59.89 | <u>CH</u> ₃ -C ₁ | 23.91 |
| C _{1a} | 130.06 | CO ₂ <u>CH</u> ₃ | 53.73 |
| C _{4a} | 107.75 | C ₃ | 41.6 |
| C _{5a} | 125.94 | C ₄ | 19.51 |
| C _{8a} | 136.76 | C ₅ ,C ₆ ,C ₇ ,C ₈ Aromatique | 111.92-122.41 |
| C=O | 171.17 | | |

CHAPITRE IV

Partie expérimentale

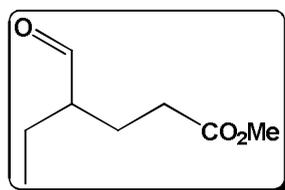
IV-1-1-Préparation du pyrrolidine énamine-butanal :



A une suspension de carbonate de potassium anhydre (2.97g, 21.5mmol) et de pyrrolidine (9.264 g, 130mmol), refroidie à 0°C est ajouté goutte à goutte du butanal (3.6g, 50mmol) durant une demi-heure. L'agitation est continuée à température ambiante durant 18 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. Le résidu est lavé avec de l'éther anhydre (50ml) puis chassé sous pression réduite.

Le résidu est distillé sous pression pour donner l'énamine-butanal (4g) sous forme d'une huile incolore 80-84°C/12mmHg_v_{max} : 1650 cm⁻¹ (C=C-N)

IV-1-2-Préparation du méthyl 4-formylhexanoate :



méthyl 4-formylhexanoate

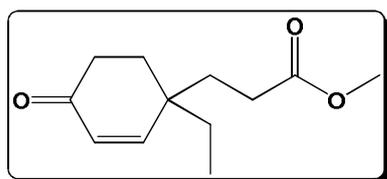
L'acrylate de méthyle fraîchement distillé (3.82g, 42.44mmol) dans le benzène anhydre (15ml) est ajouté pendant une demi-heure à une solution de pyrrolidine énamine-butanal (3.6g, 28.8mmol) dans le benzène sec (10ml) sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité à température ambiante durant 5 heures puis à reflux pendant 40 heures. L'acide acétique glacial (2.2 ml) dans l'eau (8 ml) est ajouté doucement puis le reflux est continué à nouveau pendant 14 heures. Après refroidissement, le benzène est séparé et la phase aqueuse est lavée à l'éther. La phase organique est lavée avec l'acide chlorhydrique dilué (5ml) puis à l'eau (8ml). Séchée sur (Na₂SO₄), puis évaporée.

Le résidu est distillé sous pressions réduite pour fournir le méthyl-4-formylhexanoate (3.19g, 70 %) sous forme d'une huile incolore.

Infrarouge: ν_{\max} (cm^{-1}): 2710 cm^{-1} (aldéhyde C-H), 1735 cm^{-1} (ester), 1718 cm^{-1} (CHO)

RMN ^1H : 9.6ppm (1H, d, CHO), 4.7ppm (3 H, s, CO_2CH_3), 2.6-1.6ppm (7 H, m).

IV-1-3-Préparation du 4 -(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-éthylcyclohex-2-énone :



4 -(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-éthylcyclohex-2-énone

Une solution de méthyl 4-formylhexanoate (2.85g, 18mmol) et de pyrrolidine (1.3 g, 18.3mmol) dans le benzène anhydre (30ml) est portée à reflux sous atmosphère d'azote pendant deux (2) heures en utilisant Dean/Stark pour éliminer l'eau qui se forme au cours de la réaction.

Infrarouge ν_{\max} (cm^{-1}) : 1735 cm^{-1} (ester C=O), 1655 cm^{-1} (C=C-N).

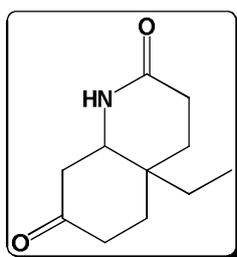
Le mélange réactionnel est concentré jusqu'à (15ml) puis refroidi à température ambiante, une solution de méthylvinylcétone fraîchement distillé (1.6 g) dans le benzène (5ml) est ajoutée durant 20 minute. Laisser agiter pendant 1 heure à 25 $^{\circ}\text{C}$ puis porter à reflux durant 18 heures. L'acide acétique (1 ml) est ajouté doucement puis laisser à reflux pendant 4 h encore.

Le mélange réactionnel est autorisé à refroidir ensuite laver successivement avec de l'eau, HCl dilué 2N puis de l'eau. Sécher sur MgSO₄ puis évaporer. Le résidu est distillé pour donner le 4-(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-éthylcyclohex-2-énone (2.11g, 56%) sous forme d'une huile incolore.

Infrarouge ν_{\max} (cm⁻¹): 1725cm⁻¹ (ester C=O), 1665cm⁻¹ (énone C=C-C=O)

RMN, H¹: (δ , CDCl₃): 7.6ppm (1H, d, system AB), 6ppm (1H, d system AB), 4ppm (3H, s, CO₂CH₃), 2.6ppm (10 H, m).

IV-1-4-Préparation du 4-éthyl - 2,7- dioxo-décahydroquinoline:



4-éthyl-2,7-dioxo-décahydro-quinoline

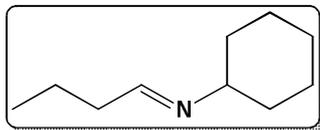
A une solution du 4-(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-éthylcyclohex-2-énone (310mg) dans l'éthanol (9ml) on ajoute de l'ammoniaque concentré (1ml). Le mélange est agité 72 h à température ambiante. L'évaporation à sec et chromatographie du résidu en éluant avec 2 % méthanol dans le chloroforme donne un rendement moyen de (140 mg, 48%) prisme incolore du 4-éthyl-2,7-dioxodécahydroquinoline.

IR : ν_{\max} : 3250 cm⁻¹ (NH), 1712 cm⁻¹ (C=O) et 1650 cm⁻¹ (lactame carbonyle).

RMN H¹ : δ : 7 ppm (1H, bs, NH), 3.8 ppm (1H, m, CH-N), 2.7 ppm (1H, m).

IV-2-préparation de chloroaldéhyde :

IV-2-1-Préparation de l'aldimine:



Aldimine

Matière première:

Cyclohexylamine 2.95 g (0.05 mole)

Butyraldéhyde 3.9 g (0.05 mole)

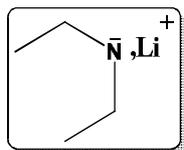
Mode opératoire :

Dans un tricol de 250 ml muni d'un thermomètre, agitateur et une ampoule à brome, on met du cyclohexylamine (2.95 g, 0.05 mol), on la refroidit à -5°C en utilisant un bain de glace et de sel. Le butyraldéhyde (3.6g, 0.05mol) est ajouté lentement de telle sorte que la température ne dépasse pas 5°C . On continue l'agitation pendant 30 minutes puis on abandonne la solution à température ambiante. L'eau formée pendant la réaction est éliminée par décantation.

La solution est abandonnée pendant 24 heures en présence de carbonates de potassium (1.6g) et de pastilles d'hydroxyde de potassium (1.6g); ceci permet à la réaction d'être complète.

Après filtration puis distillation, on obtient 3.7g d'aldimine sous forme de liquide incolore, avec un rendement de 65%.

IV-2-2-Préparation de l'amidure de lithium :



Amidure de lithium

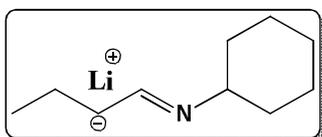
Matière première :

| | |
|------------------|----------------------|
| Diéthylamine | 1.462g (0.02 mol) |
| HMPA distillée | 3.584g (0.02 mol) |
| Benzène distillé | 40 ml |
| Lithium | 0.138 g (0.02 at.g). |

Mode opératoire :

On prépare un mélange de diéthylamine (1.462g, 0.02 mol), de HMPA distillée (3.584 g, 0.2 mol), de benzène distillé (4.0ml) et de lithium (0.138 g, 0.02 at.g). On agite vigoureusement pendant 3 heures entre 20 et 25 °C. Après 1 heures d'agitation, on obtient une dissolution complète du lithium.

IV-2-3-Préparation du sel lithiée de l'aldimine :



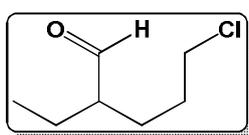
Matières premières :

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Solution d'amidure de lithium | |
| THF distillé | 3.0 ml et |
| Aldimine | 2.77 g |

Mode opératoire :

On refroidit la solution d'amidure de lithium dans le THF anhydre (3.0ml) jusqu'à -60°C en utilisant un bain de méthanol et d'azote liquide. On additionne l'aldimine (2.77 g) à l'aide d'une seringue de telle sorte à garder la température du mélange entre -60 et -65°C durant l'addition. Après 30 minutes d'agitation, on laisse remonter la température du mélange à -10°C pendant 2 heures.

IV-2-4-Préparation du 5-chloro-2-éthylpentanal :



5-chloro-2-éthylpentanal

Matières premières

1-bromo-3-chloropropane

THF anhydre

Sel lithiée de l'aldimine

Mode opératoire :

Un mélange de 1-bromo-3-chloropropane (3.148g, 0.02mol) dans le THF anhydre (40 ml) est mis sous agitation. On abaisse la température à -70°C en utilisant un bain de acétone et d'azote liquide. On additionne la solution de sel lithiée de l'aldimine à l'aide d'une seringue. Quand l'addition est terminée, le mélange est gardé à la température -10°C pendant 2 heures, puis abandonné à la température ambiante et sous agitation magnétique durant une nuit.

Le pH du mélange est rendu basique en additionnant une solution d'acide chlorhydrique 3N (3.75ml); la température de mélange est maintenue à -20°C durant l'addition.

On abandonne le mélange à température ambiante et sous agitation magnétique pendant 5 heures. On extrait à l'éther (3x15 ml), on lave la solution avec du carbonate de sodium 2N (15 ml) jusqu'à pH basique. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium puis on la concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par la chromatographie sur gel de silice G. L'éluant utilisé est l'acétate d'éthyle.

On obtient 1.965g, le rendement est de 55.13%.

Caractérisation :

C'est une huile de couleur marron.

Spectre I.R (CH₂Cl₂) :

$$V=1723 \text{ cm}^{-1}$$

$$V=2965.53 \text{ cm}^{-1}$$

$$V=1687.62 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre RMN ¹H :

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) en ppm :

9.4 (1H, d, CHO)

3.5 (2H, m, CH₂Cl)

2.4 (2H, m, CH₂)

1.8 (4H, m, 2 x CH₂)

0.9 (3H, t, CH₃)

IV-3-tétrahydro-β-carboline

IV-3-1-Préparation du (1*H*-indol-3yl)-*N,N* diéthylméthanamine:

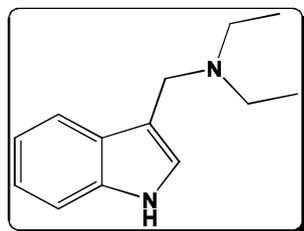


Figure 7: Structure de (1*H*-indol-3yl)-*N,N*diéthylméthanamine.

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol on ajoute à la diéthylamine 40% (5.44 ml ; 0.066 mol) l'acide acétique glacial (3.84g ; 0.064mol) goutte à goutte, cette addition est réalisée dans un bain de glace telle que la température ne dépasse pas 5°C, puis on ajoute (2.20 g ; 0.073 mol) de formaldéhyde 40% à cette solution à 5 °C. On agite légèrement puis on verse dans le mélange réactionnel (3 g ; 0.025 mol) d'indole. Cette agitation est continuée jusqu'à la dissolution complète de l'indole. Ce nouveau mélange réactionnel est abandonné pendant 10 heures sous vive agitation puis on ajoute lentement 1.79g de NaOH dans 19.23 ml d'eau. La suspension obtenue est refroidie dans un bain de glace pendant 2 h. On filtre, on récupère le solide puis on le traite par l'éther. La solution étherée est lavée (2 x 10ml) à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite.

Caractérisation :

Masse : 3.20 g

Rendement : 94.95 %

Point de fusion : 114°C

Aspect : poudre blanche

IR (KBr, ν cm^{-1}): 740.6 (C-H arom.); 1450.4(C=C cycle aromatique); 1620; 2970.2 - 2796.6(C-H alcane); 3390.6 (N-H).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.12 (t, 6H, N-CH $_2$ -CH $_3$); 3.83 (s, 2H, CH $_2$); 2.6 (q, 4H, CH $_2$ -CH $_3$); 4.8 (s, 1H, C $_2$); 7.08 – 7.6 (4H, arom); 8.3(s, 1H, NH indole).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 12 (CH $_3$, CH $_2$ -CH $_3$); 46.59 (CH $_2$, CH $_2$ -CH $_3$); 48 (CH $_2$, CH $_2$ N); 112 (CH, C $_7$); 114 (C $_q$, C $_3$); 120 (CH, C $_4$); 122 (CH, C $_5$); 124 (CH, C $_6$); 128 (CH, C $_2$); 136.15 (C $_q$, C $_{7a}$).

Préparation

IV-3-2-Préparation du 3- (iodure de N,N-diéthyl-N-méthyl ammonium méthyl) indole:

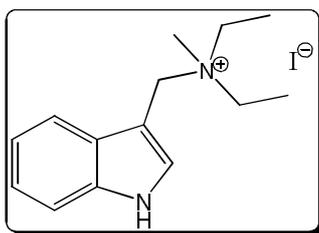


Figure 8: Structure de 3-(Iodure de N,N-diéthyl-N-méthylammoniummethyl)-indole.

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol on introduit 2.5g (1*H*-indol-3yl)-N,N-diéthylméthylamine (12.37mmol) dissout dans 15ml d'éthanol absolu. On ajoute de l'iodométhane (31.1 ml; 0.5 mole) à température ambiante sous agitation rapide puis on laisse le mélange agiter durant une nuit. Le solide est lavé à l'éthanol (3×10 ml) et l'éther anhydre (3× 10ml) puis séché.

Caractérisation :

Masse : 3.3g

Rendement : 77.63 %

Aspect : solide jaune

IR (KBr , ν cm^{-1}): 756 (CH aromatique); 1114.8 (C-N amine); 1461.9 (C=C cycle aromatique); 3436.9 (NH indole).

RMN ^1H (CDCl_3): 1.29 (m, $J=7.06$, 6H, $\underline{\text{CH}_3}$ - CH_2); 3.32 (m, $J=7.28$, 4H, $\underline{\text{CH}_2}$ CH_3); 3.49 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ -N); 4.48 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$ - NEt_2CH_3); 7.65 (s, 1H, C_2); 11.60 (s, 1H, NH indoliques); 7.10 – 7.85 (m, 4H, cycle arom.)

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 8.25 (CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$); 54.56 ($\underline{\text{CH}_3}$ N); 57.17 (CH_3 $\underline{\text{CH}_2}$ N); 58.32 (CH2); 101.37 (C_7); 112.39 (C_3); 119.30 (C_4); 120.55 (C_6); 122.30 (C_5); 128.26 (C_2); 130.66 (C_{3a}); 136.76 (C_{7a}).

IV-3-3-Préparation de l'indol-3-yl-acétonitrile :

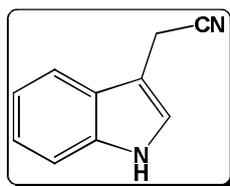


Figure 9: Structure de l'indol-3-yl -acétonitrile.

A une solution de cyanure de potassium (1.69 g ; 23.46 mmol) dans l'eau (85 ml) on ajoute (3 g ; 8.72 mmol) de (1H-indol-3-yl)méthyl)-N-diethyl-N-méthylammonium. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Durant cette période, une couche huileuse se sépare de la solution. Le produit huileux est extrait aux chloroforme (3x50 ml), puis lavé à l'eau, ensuite séché sur sulfate de sodium, après on concentre ce produit sous pression réduite.

Caractérisation :

Masse : 2.57g

Rendement : 39 %

Aspect : huile jaune

Rf : 0.57 (éluant CH_2Cl_2 -MeOH)

IR (KBr, ν cm^{-1}):

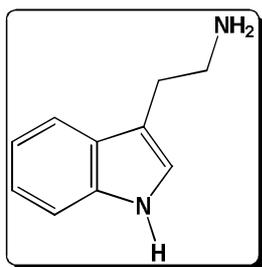
1558.4 (Cycle aromatique); 2252.7 (CN nitrile); 3409.9 (NH amine).

RMN ^{13}C , (CDCl_3), δ ppm:

14.25 (CH_2); 104.04 (C_3); 112.03 (C_7); 118.18 (CN); 119.09 (C_4); 120.20 (C_6); 122.81 (C_5); 123.46 (C_2); 126.09 (C_{4a}); 136.43 (C_{7a}).

RMN ^1H (CDCl_3), δ ppm: 3.78 (s, 2H, CH_2); 7.10 (s, 1H, C_2); 7.37 -7.73 (m, 4H, arom.); 8.60 (s, 1H, NH).

IV-3-4-Préparation de tryptamine :



Structure de Tryptamine.

Mode opératoire :

A une solution de l'indol-3-ylacétonitrile (1.13g; 7.23mmol) dans 4ml de méthanol on mit d'hexahydrate de chlorure de cobalt(2g; 8.40 mmol) puis on ajoute le borohydrure de sodium (2.74g; 0.072mol) dans des portions sous agitation à température ambiante, et lorsque l'addition est terminée, l'agitation est continuée pendant une heure.

Puis on ajoute (40ml) d'acide chlorhydrique sous l'agitation jusqu'à ce que tout le précipité noir ait dissous.

Après élimination du méthanol sous pression réduite et du produit de départ n'ayant pas réagi par extraction à l'éther, la phase aqueuse est rendue alcaline avec une solution d'ammoniaque concentrée. Extraction avec chloroforme, suivie d'un séchage et évaporation à sec, on obtient le produit désiré.

Caractérisation :

Masse : 0.45 g

Rendement : 38.82%

Aspect : cristaux blanc

Rf : 0.65 (éluant MeOH)

IR (KBr ν cm^{-1}): 740,6 (CH aromatique); 1454.2-1515.9 (C=C aromatique); 1643.2 (C=C alcène insaturés); 3386.8(NH amine).

RMN ^{13}C , (CDCl_3), δ ppm: 29.32 (C_α); 42.20 (C_β); 111.27 (C_3); 113.30(C_7); 118.81 (C_4); 119.13(C_6); 121.88(C_5); 122.28(C_2); 127.44(C_{4a}); 136.48(C_{7a}).

RMN ^1H (CDCl_3): 8.75 (S,1H,NH); 1.79(S,2H, NH_2); 3.9(m,2H, $\text{C}_\beta\text{H}_2\text{-NH}_2$); 2.94(m,2H, C_α); 2.21(S,NH, C_2); 7.01-7.67(m, 4H cycle aromatique).

IV-3-5-Préparation du 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2, 3, 4-tétrahydro- β -carboline :

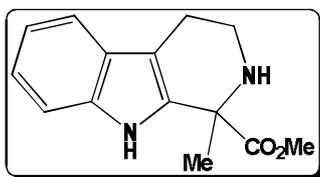


Figure 9 : Structure de 1-carbométhoxy-1-méthyl-1, 2, 3, 4-tétrahydro- β -carboline.

Mode opératoire :

Un mélange de chlorhydrate de tryptamine 4g (0.020mole) et de pyruvate de méthyle (2ml 0.022mole) dans le méthanol (80ml) est chauffé sous atmosphère inerte (azote). Après 22 heures de reflux, la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'eau chaude, on filtre la solution aqueuse obtenue, après filtration on ajoute une solution d'hydroxyde d'ammonium 25% (3ml). Le solide résultant est recristallisé dans un mélange (Ethanol-Eau, 3 :5).

Masse : 1.29 g

Rendement : 30.05%

Point de fusion : 136-138 $^{\circ}\text{C}$

Aspect : cristaux jaunes

Rf: 0.7 (éluant CHCl₃).

IR (KBr ν cm⁻¹):

3433.1(N-H, indolique); 1141.8 (CO₂Me, ester); 1627 (C=C, alcène insaturé); 736 (CH, aromatique); 1431.1-1562.2 (C=C cycle aromatique).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm):

1.9 (S, 3H, CH₃-C₁); 2.3 (S, 1H, N₂H); 2.8 (m, 2H, C₄); 3.4 (m, 2H, C₃); 3.8 (S, 3H, CH₃-O).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm):

19.51(C₄); 23.91(CH₃-C₁); 41.64(C₃); 53.73(O-CH₃); 59.89(C₁); 107.75 (C_{4a}); 111.92(C₈); 118.73 (C₅); 119.31(C₇); 122.41(C₆); 125.94 (C_{5a}); 130.06 (C_{1a}); 136.76 (C_{8a}); 171.17 (C_q, C=O).

Conclusion générale

Conclusion générale:

L'approche synthétique des alcaloïdes pentacycliques de type aspidosperma a permis de préparer :

- 1- La cétolactame : Ethyl - 2,7- dioxo-décahydroquinoleine.*
- 2- Le chloroaldéhyde : 5-chloro-2-éthylpentanal*
- 3- le noyau de base tricyclique qui est le tétrahydro-1-carbométhoxy-1-méthyl-β-carboline avec un bon rendement, soit en partant de la phenylhydrazine via une cyclisation de type Fisher ou d'une matière indolique par une décarboxylation du tryptophane disponible dans le commerce.*

Ces trois synthons vont permettre ensuite, d'accéder aux noyaux pentacyclique de type aspidosperma.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Hess, M. Alkaloids, Nature's Curse or Blessing, 1^{ière} édition, Wiley-VCH, *New York*, **2002**, p.1-297
- [2] Robinson, T. The Biochemistry of Alkaloids, 3^{ème} édition, Springer-Verlag, *New York*, **1968**, p.77 -114.
- [3] Koskinen, A. Asymmetric Synthesis of Natural Products, 1^{ère} édition, Wiley, *New York*, **1993**, p.196-220.
- [4] Hopkins, W. G., Physiologie végétale. De Boeck ed.; **2003**.
- [5] Fürstner, A.; Domstoj, M. M.; Scheiper, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8087.
- [6] Sui, Y.; Zhao, J. L.; Wang, D.; Chen, Y. *J. Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3779.
- [7] Suresh, B. A. R.; Raghathane, R. *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 8010.
- [8] Trost, B. M.; Cramer, N.; Bernsmann, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3086.
- [9] Trost, B. M.; Quancard, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6314.
- [10] Magnus, P.; Gallagher, T.; Brown, P.; Huffman, J. C, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2105.
- [11] Magnus, P.; Katoh, T.; Matthews, I. R.; Huffman, J. C, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6707.
- [12] Fukuyama, T.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7426.
- [13] He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6771.
- [14] Nakanishi, K. Comprehensive Natural Products Chemistry, 1^{ière} édition, Vol 4, Pergamon, **1999**, *Oxford*, p. 109-138.
- [15] Saxton, J. E. In the alkaloids; Cordell, G. A., Ed., Academic Press: *New York.*, **1998**, Vol 5, Chapter 1.
- [16] Toczko M. A., Heathcock C. H. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2645.
- [17] Gallagher T., Magnus P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1140. Gallagher T., Magnus P., Huffman J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4750.
- [18] Tout au long des travaux de Magnus, R représente le groupe *p*- méthoxyphényl-sulfonyle.
- [19] a-Callaghan O., Lampard C., Kennedy A. R., Murphy J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 161.

b-Callaghan O., Lampard C., Kennedy A. R., Murphy J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1999**, 995.

[20] Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J. A., Roome S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, 2341.

[21] Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J. A., Roome S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, 2341.

[22] Kozmin S. A., Iwama T., Huang Y., Rawal V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628.

[23] Marino J. P., Rubio M. B., Cao G., de Dios A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13398.

[24] Schultz A. G., Pettus L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6855.

[25] Harley-Manson J., Kaplan M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 915.

[26] Stork, G., Dolifini, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2872.

[27] M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2946.

[28] J- G. Stork, A. Brizzolara, H, K-Laudersmman, J. Szmuszkoviz, and R. Turrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207.

[29] M. E. Kuehne, F. T. Kuniewicz, C. L. Matsko. , *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2477.

[30] R. Tiollais, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1947**, 708.

[31] Torreilles, J., Guerin, M. C. Previero, A. Des structures simples aux potentialités pharmacologique élevé : les β -carbolines origines, synthèses propriétés biologiques. *Biochimie*, **1985**, 67, 929-947.

[32] Yasuda, T., Yamaizumi, Z., Nishimura, S, Nogo, M., Takahashi, Y., Fujiki, H, Sugimura, T. Tsuji, K. Detection of comutagenic compounds, harman and norharman in pyrolysis product of proteins and food by gas chromatography mass spectrometry. Proc. 3rd Ann-Meet. Med GCMS, Soc. Jpm., **1978**, 97-100.

[33] Poindexted, E. H. J R, Carpeuter, R. D. The isolation of Harman and norharman from tobacco and cigarette smoke. *Phytochemistry.*, **1962**, 1, 215.

[34] a- Sugimura, T. et Sato, S. Mutagens, in foods cancer, **1982**, 49, 1970-1984.

b- Sugimura, T. et Sato, S. Mutagens, carcinogens in foods. *Cancer Res.*, **1983**, (Suppl. 43), 2415-2421.

[35] a- Ho, B. T., Mcisaac W. M., Walker, K. E, Estvez, Inhibitors monoamine oxidase. *J. Pharmacol. Sa.*, **1969**, 57, 269.

b- Mcsaac, W. A, Estevez, V. Structure action relationship of carboline. *Biochem. Pharmacol.*, **1966**, 15, 1625.

c- Mannabe, S., Kanai, Y., Ishikawa, S., Wada, O. carcinogenic tryptophan pyrolysis products. Potent inhibitors of type A monoamine oxidase and the platelet response to 5-hydroxytryptamine. *J. Clin. Chem. Biochem.*, **1988**, 26, 265-270.

d- Herraiz, T. Relative exposure to β -Carbolines norharman from foods and tobacco smoke. *Food Additives and Contaminants.*, **2006**, Vol 21, N°11, PP. 1041-1050.

[36] Touiki, K., Rat, P., Molimard, R., Chait, A., De beaurepaire, R. Harmane inhibits serotonergic dorsal raphe neurons in the rat. *Psychopharmacology.*, **2005**, 182, 562-569.

[37] a- Manabe, S., Kanai, Y., Ishikawa, S., Wada, O. carcinogenic tryptophan pyrolysis products. Potent inhibitors of type A monoamine oxidase and the platelet response to 5-hydroxy-tryptamine. *J. Clin. Chem. Biochem.*, **1988**, 26, 265-270.

b- Tsuchiya, H., Sato, M. and watanabe, I. Antiplatelet activity of soy sauce as functional seasoning. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, **1999**, 47, 4167-4174.

[38] Pictet, A.; Spengler, T., « Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*, **1911**, 44, 2030–2036.

[39] Whaley, W. M.; Govindachari, T. R., « The Pictet-Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds », *Org. React.*, **1951**, 6, 74.

[40] Hahn G., Ludewig H., « Synthese von Tetrahydro-harman- Derivaten unter physiologischen Bedingungen », *Chemische Berichte.*, **1934**, 67, 2033.

[41] Cox, E. D.; Cook, J. M., « The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction », *Chem. Rev.*, **1995**, 95, N° 6.

[42] Jones RS (1982). « Tryptamine: un neuromodulateur ou de neurotransmetteur dans le cerveau des mammifères », *Progrès de la neurobiologie* **19**(1-2) 117-139.

[43] MI accumulation de la tryptamine de feuilles d'orge irradiés avec une lumière UV, Hisashi Mayagawa, Hiroshi Toda, Tetsu Tsurushima, Tamio Ueno, Jiko Shishiyama, pesticides Research Institute, Faculté de l'Agriculture, l'Université de Kyoto, Kyoto 606-01, le Japon, *Bioscience, biotechnologies, Biochimie*, **1994**, 58 (9), 1723t-1724

[44] R. A. Abramovitch and D. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4589.

[45] W. E. Noland and P. J. Hartman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3227.

[46] Cs. Szántay, L. Szabo and Gy. Kalas, *Synthesis.*, **1974**, 5, 354.

[47] Bucourt, H. R., Valls, J. and Joly, R., *U-S. Patent.*, **1956**, 2, 920,080. *Chem. Abst.*, **1960**, 54, 1301.

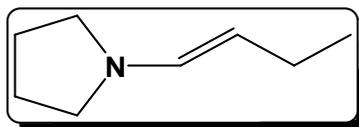
[48] Blicke, F. F., *Org. React.*, **1942**, 1, 303.

[49] Kuehne, H., and Stein, O., *Chem. Ber.*, **1937**, 70, 567.

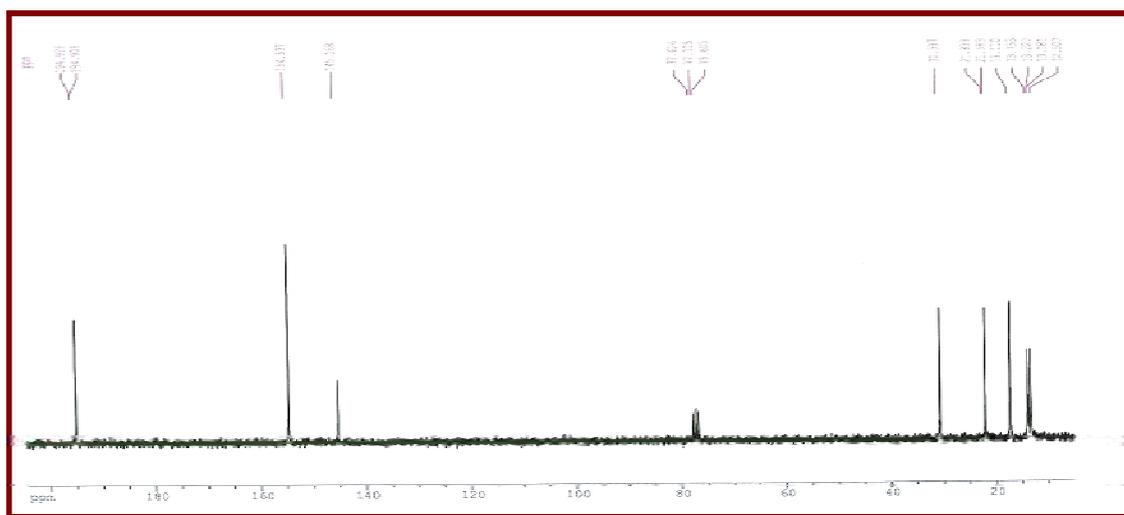
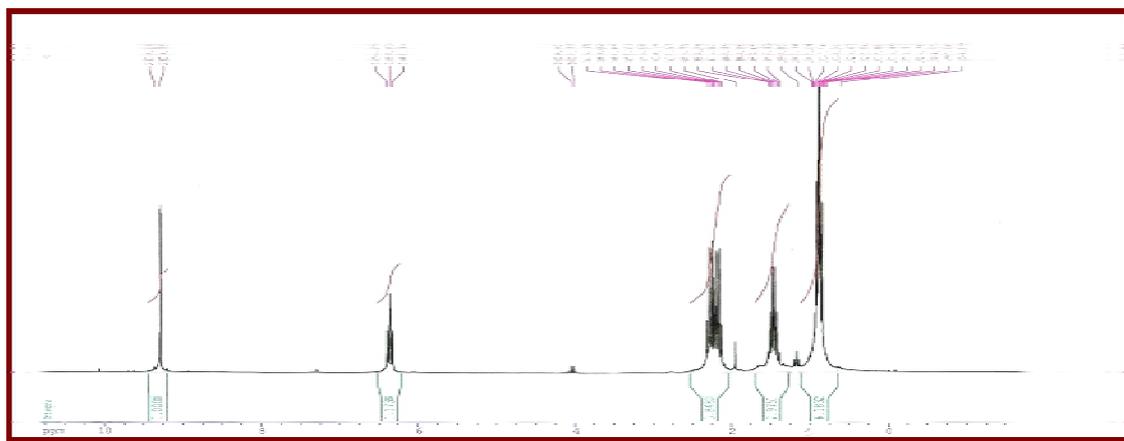
[50] H. R. Synder, C.W. Smith and J.M Stewart, *J. Soc.*, **1944**, 66, 200.

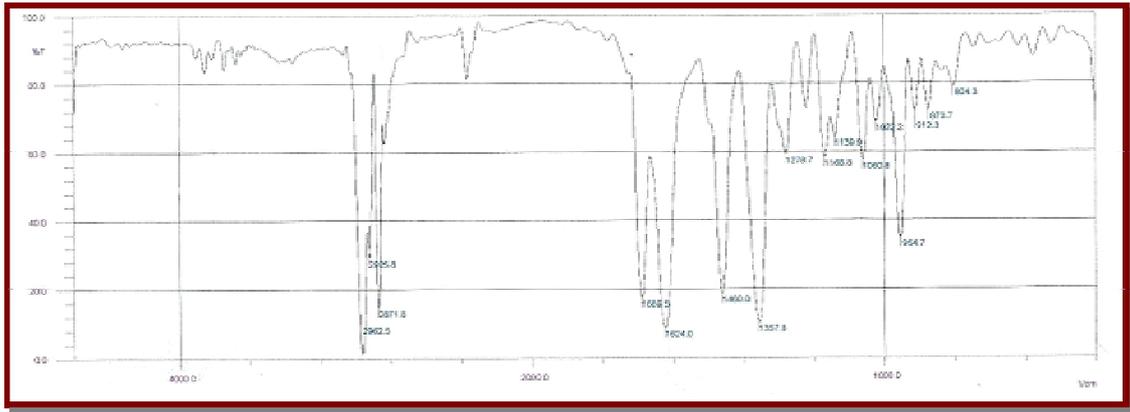
ANNEXE

Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR de l'énamine :

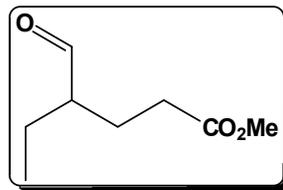


pyrrolidine énamine-butane

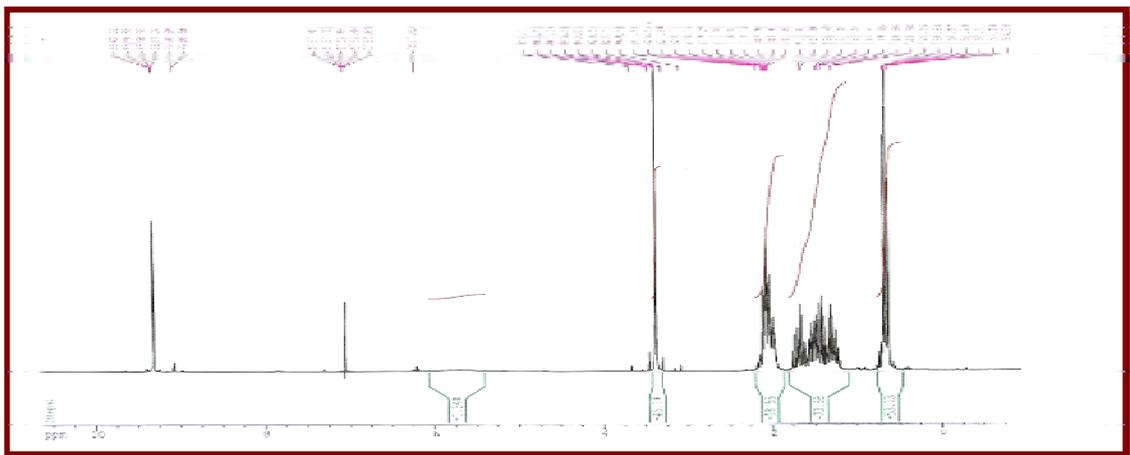


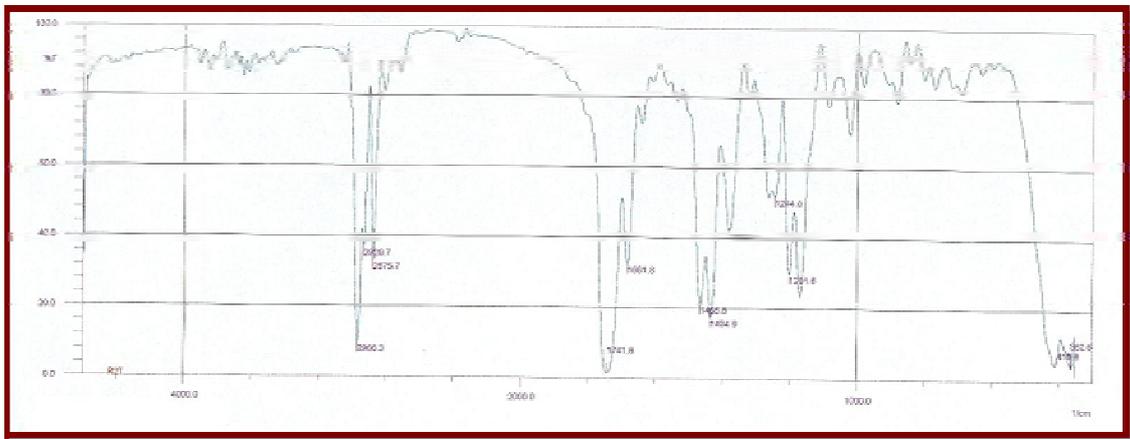
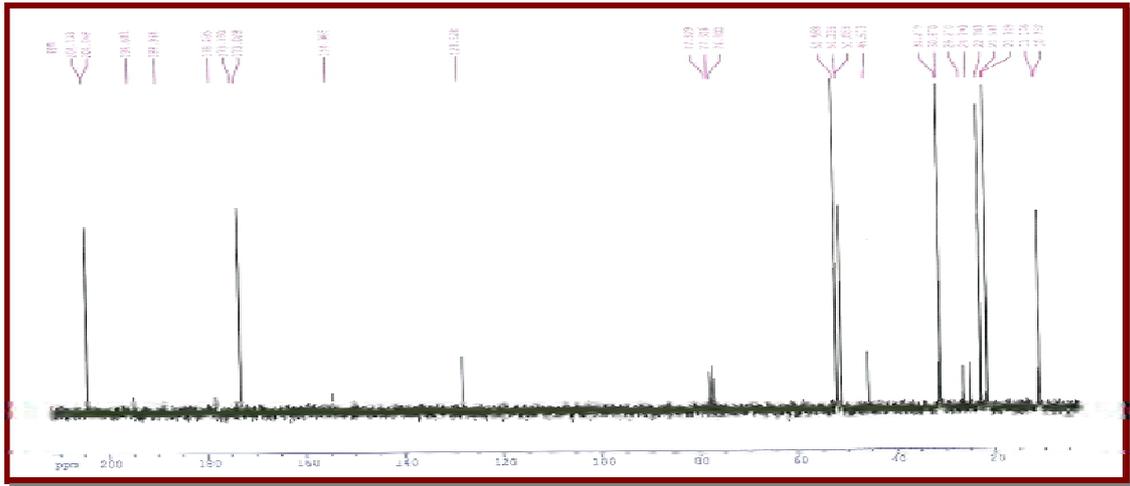


Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du méthyl 4-formylhexanoate :

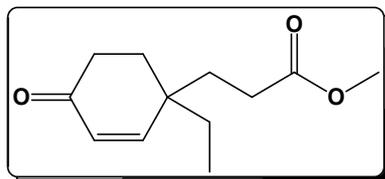


méthyl 4-formylhexanoate

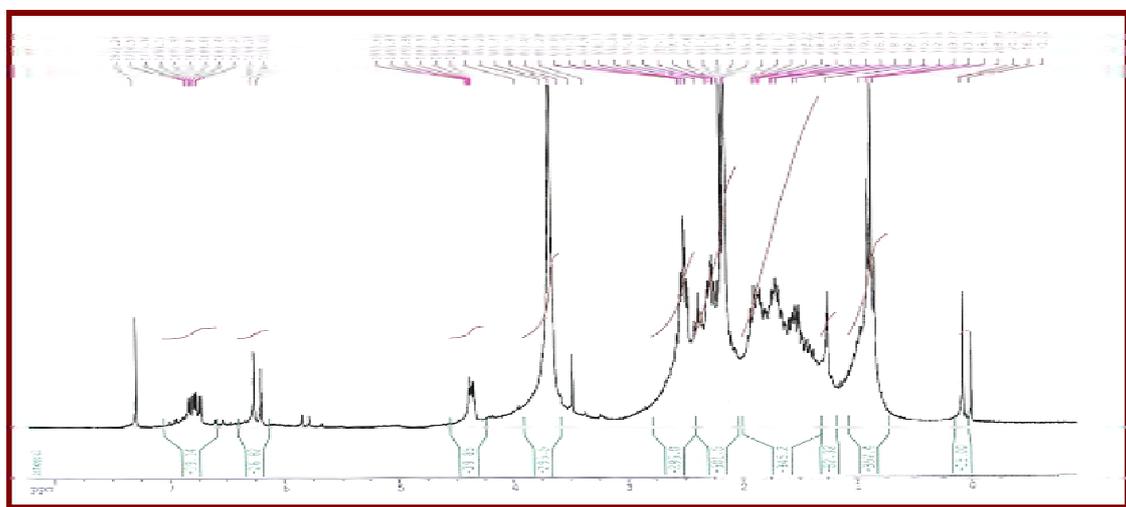




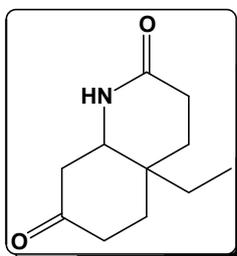
Spectre RMN ^1H : 4-(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-éthylcyclohex-2-énone :



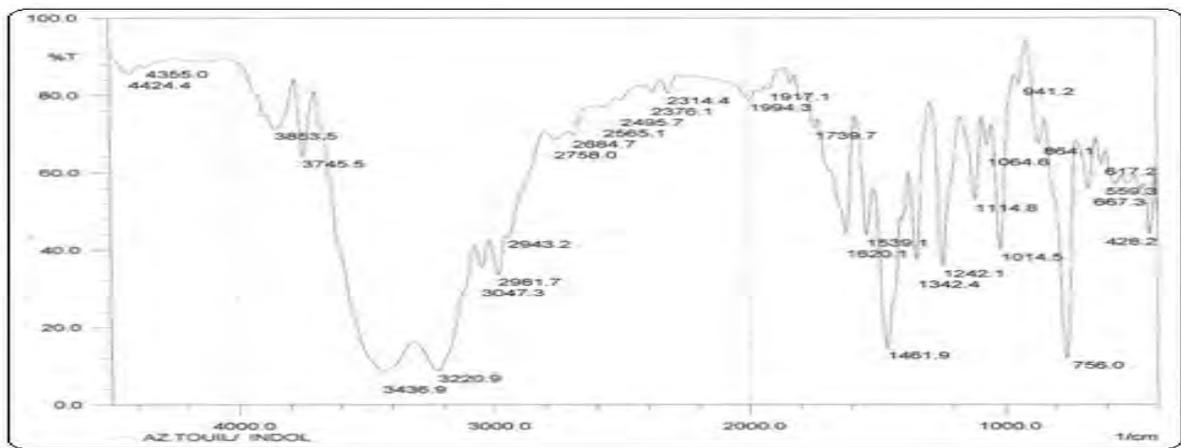
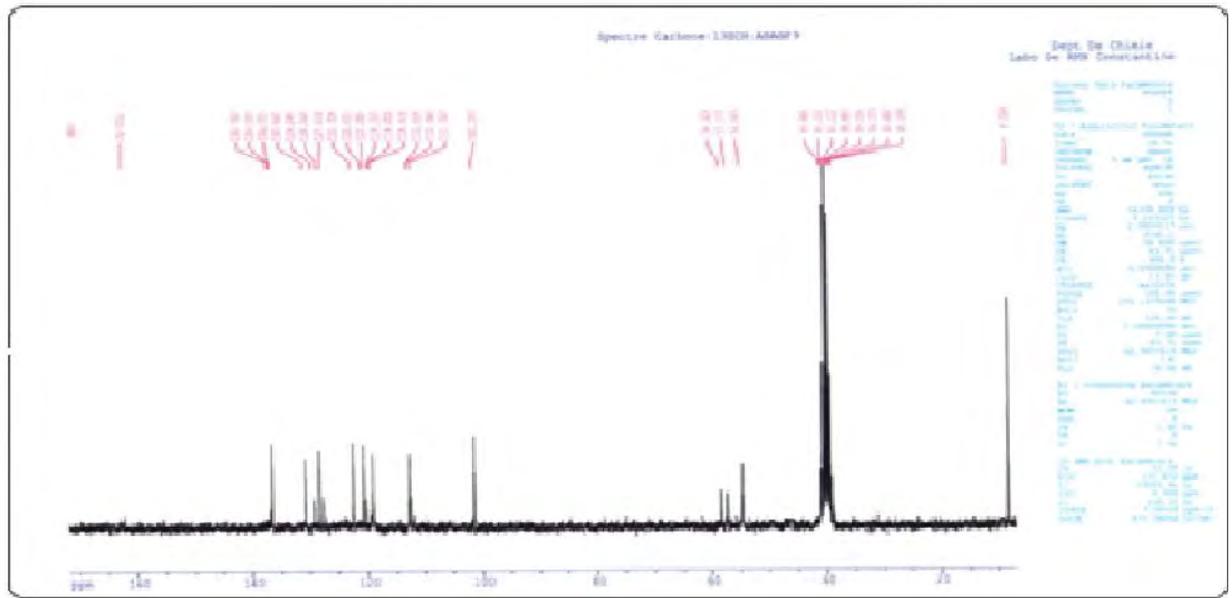
4 -(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-éthylcyclohex-2-énone



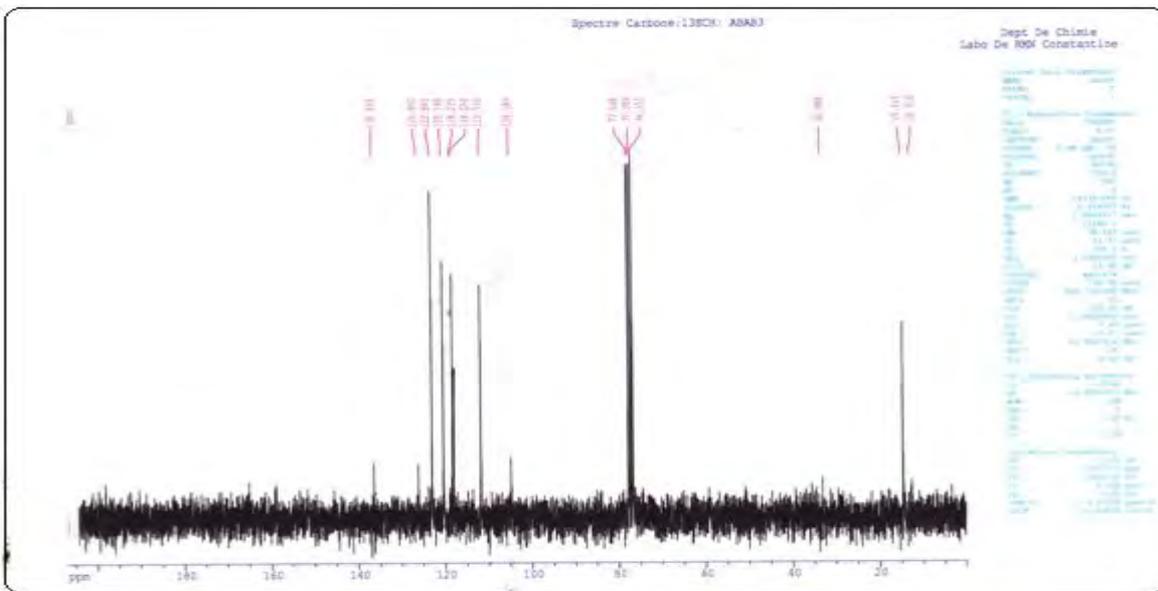
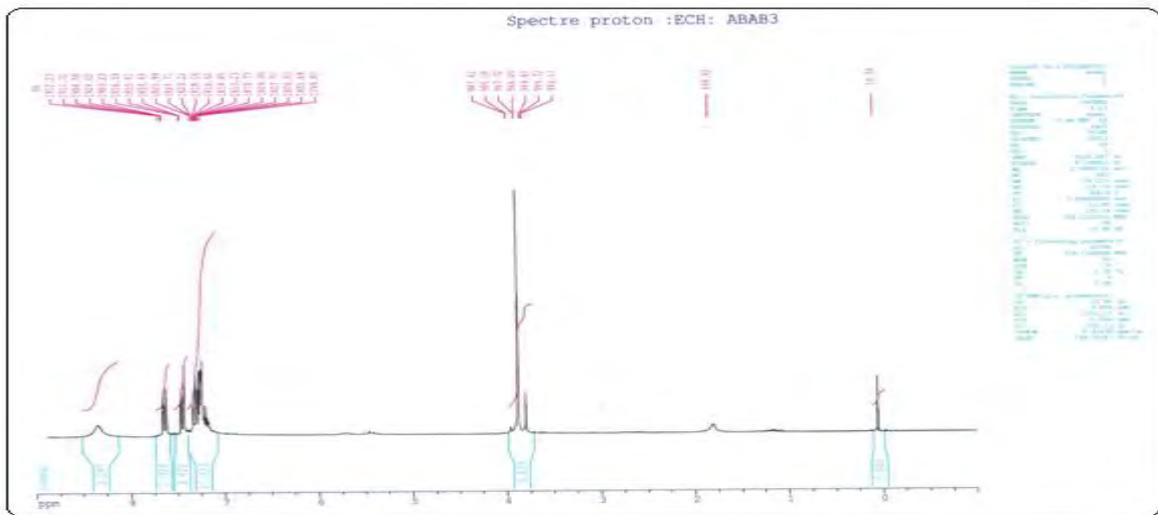
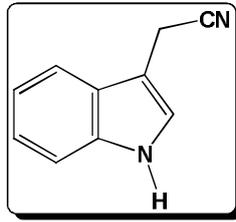
Spectre RMN ^1H : 4-Ethyl - 2,7- dioxo-décahydroquinoline :

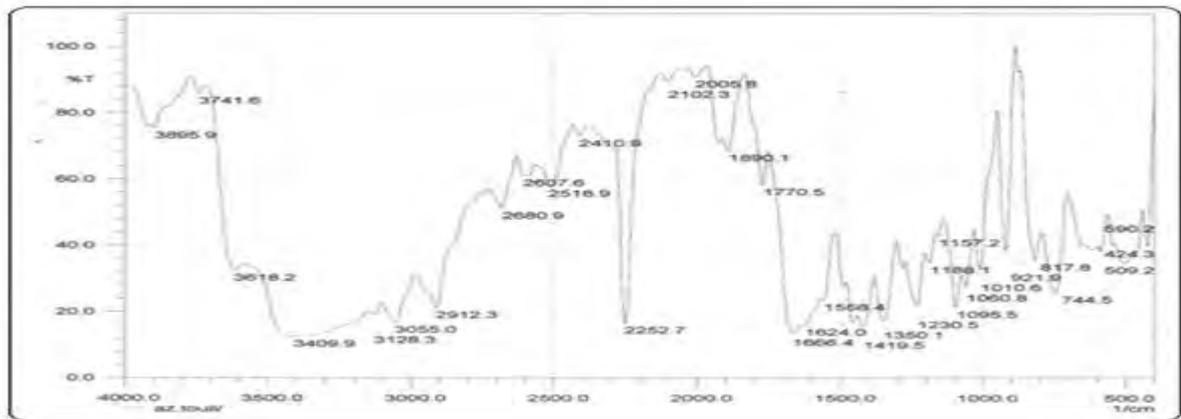


4-éthyl-2,7-dioxo-décahydro-quinoline

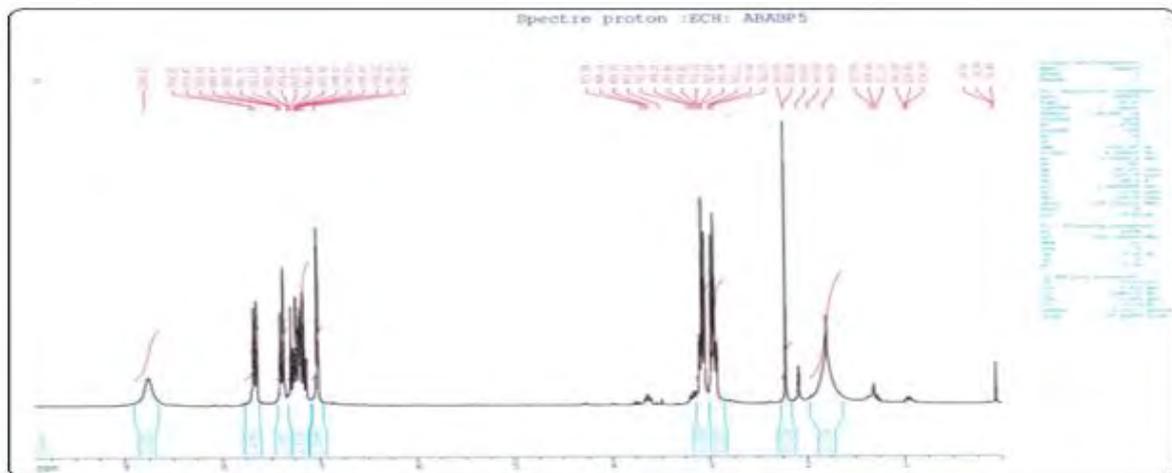
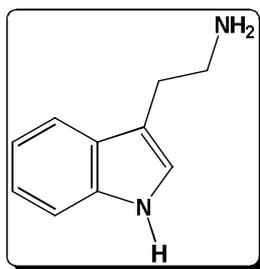


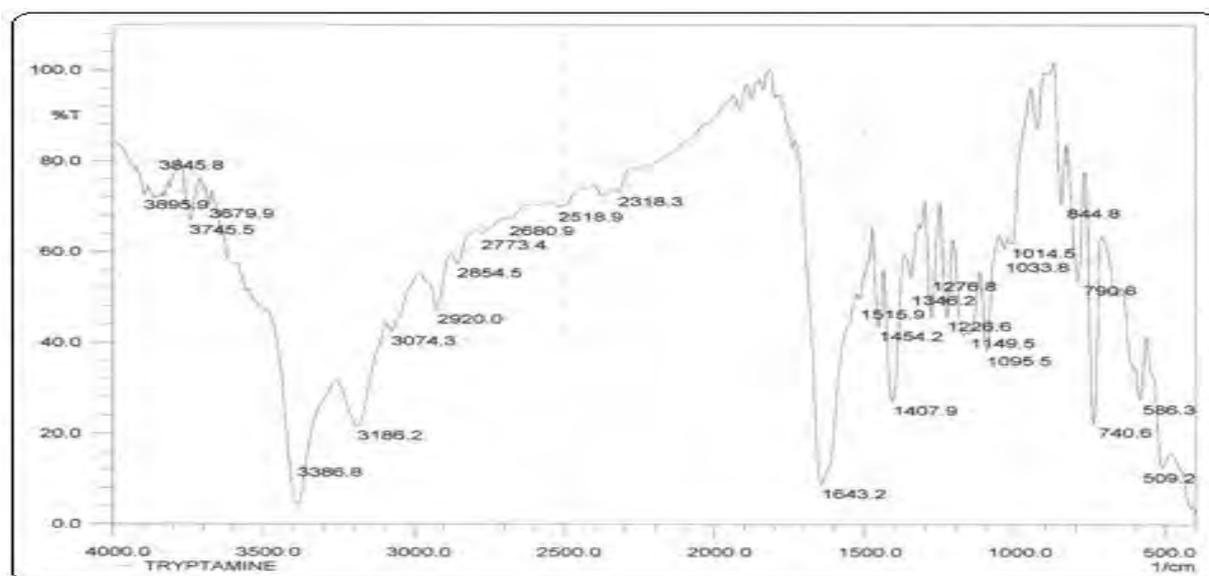
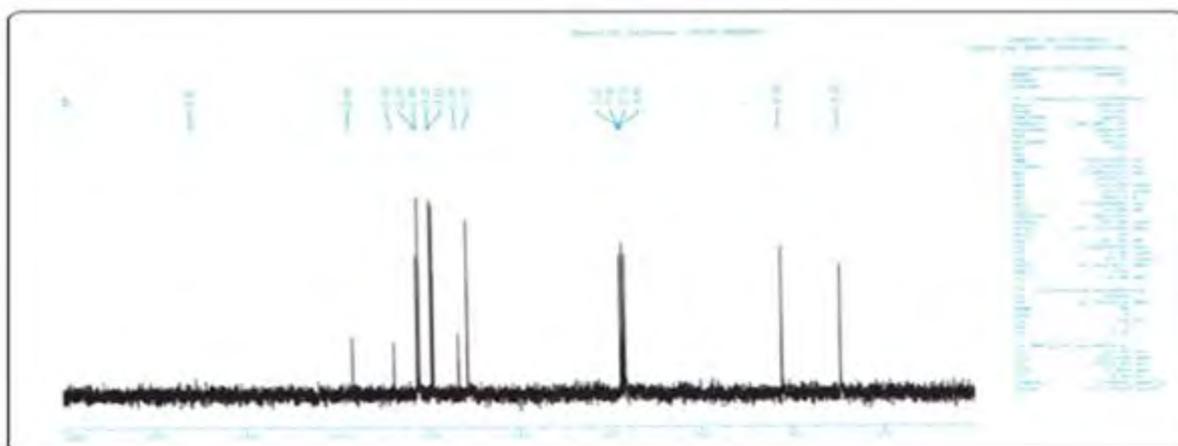
Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR de 3-indole acétonitrile



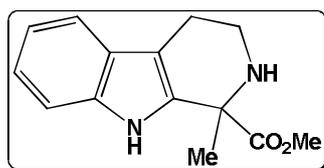


Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR de tryptamine





Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR de 1-carbométhoxy-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline



RESUME

Les travaux entrepris dans cette thèse concernent l'approche synthétique des alcaloïdes pentacycliques de type aspidosperma.

- *Alkylations successives du pyrrolidine-enamine sur le butanal en présence de l'acrylate de méthyle, puis le vinylcétone fournit après hydrolyse et cyclisation le : 4-(2-methoxycarbonylethyl)-4-éthylcyclohex-2-énone désiré avec un rendement moyen. Cette cétone est convertie ensuite par une réaction avec l'ammoniaque en cétolactame bicyclique puis en aminocétone.*
- *Phenylhydrazine et tricyclique cétone soumis à cyclisation indolique de type Fischer en présence d'acide acétique glaciale donnent l'aspidospermidine pentacyclique.*
- *La synthèse du tétrahydro- β – carboline par une voie simple et convergente en condense la tryptamine hydrochloride et le pyruvate de méthyle pour donner le tétrahydro- 1-carbométhoxy 1- methyl- β – carboline avec un bon rendement.*
- *La préparation du 5-chloro-2-éthylpentanal peut être réalisée par alkylation du sel de lithium d'un dérivé imine butyraldéhyde avec le 1-bromo-3-chloropropane.*
- *Ces trois symptômes : bicyolactame, tétrahydro- β – carboline et chloroaldéhyde permettent d'accéder à la synthèse des alcaloïdes pentacyclique de type aspidosperma.*

Une élucidation structurale a été réalisée par spectroscopie RMN et IR pour confirmer toutes les transformations.

Mots-clés:

Alcaloïdes, Aspidosperma, Aspidospermidine, cétolactame, β -carboline, Chloroaldéhyde, tryptamine.

ABSTRACT

Synthetic approaches to the pentacyclic aspidospermidine ring system are discussed.

- *Successive alkylations of the pyrrolidine-enamine of butanal with methyl acrylate and methyl vinyl ketone gave after hydrolysis and cyclisation, the desired 4-(2-methoxy carbonyl ethyl)-4-ethylcyclohex-2-enone in a moderate yield. This ketone could be converted by reaction with ammonia into the bicyclic ketolactam and the amine tricyclic ketone.*
- *The phenylhydrazine and the tricyclic ketone when subjected to Fischer indole cyclisation using glacial acetic acid produce the pentacyclic aspidospermidine base.*
- *The synthesis of tetrahydro- β -carboline a simple and convergent pathway condenses tryptamine hydrochloride and methyl pyruvate to give the tetrahydro-1-carbomethoxy 1-methyl- β -carboline with a good yield.*
- *The preparation of 5-chloro-2-ethylpentanal may be accomplished by alkylation of the lithium salt of an imine derivative butyraldehyde with 1-bromo-3-chloropropane.*
- *These three symptoms: bicyclic lactam, tetrahydro- β -carboline chloroaldehyde and provide access to the synthesis of pentacyclic alkaloids aspidosperma.*

Finally, the result and the determination of the all structures are given in the end of this thesis by different spectroscopic methods.

Key- Words:

Alkaloids, Aspidosperma, Aspidospermidine, ketolactam, β -carboline, Chloroaldehyde, tryptamine.

المخلص

يتضمن هذا العمل اصطناع سلف لتقريب اصطناع القلويدات الاندولية خماسية الحلقة من صنف اسبيدوسبيرما.

الالكلة المتتالية للبيروليدين اينامين على الالدهيد (بوتانال) بوجود اكريلات و ميثيل ثم الفينيل سيتون الذي

يعطي بعد الاماهة و يليها تحلق مركب الهيدرو-4-2-ميتوكسي كربونيل اثيل-4-ايل سيكلوهيكسا-2-نون مع مردود متوسط.

هذا السنون يتحول بالتفاعل مع الامونياك إلى سينولاكتام ثنائي الحلقة ثم إلى امينو ستون ثلاثي الحلقة

الفينيل هدرأزين، والامينوستون ثلاثي الحلقة يخضع إلى التحلق الاندولي من نوع فيشر بوجود حمض الخل، يعطي الاسيدوسبيرما خماسيه الحلقات.

اصطناع المركب الاندولي بتا كربولين بتكاتف هيدروكلورايد التريبتامين مع بيريفات المثيل للنتحصل على

رباعي هيدرو-1-كربوميتوكسي-1-ميثيل-1-بتا كربولين

اصطناع 5-كلورو-2-ايل بنتال يتم بوجود قاعدة قوية كملح ليثيوم للامين الالديهيدى على برومكلورو

بروبان.

تم تحديد الصيغ المفصلة بواسطة طيف الرنين المغناطيسي النووي و طيف الأشعة تحت الحمراء.

الكلمات المفتاحية

Alcaloïdes, Aspïdosperma, Aspïdospermïdïne, cétolactame, β -carbolïne, Chloroaldéhyde, tryptamïne.