

Université de Strasbourg



THESE

Présentée

Pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline : Chimie

par

Laurence DEYON-JUNG

SYNTHESE DE DERIVES DU VINDEBURNOL

**NOUVELLES VOIES D'ACCES AU SQUELETTE EBURNANE PAR
ISOMERISATION CYCLISANTE**

Soutenue le 23 Septembre 2010 devant la Commission d'Examen

Dr Catherine GUILLOU	Rapporteur
Dr Georges MASSIOT	Rapporteur
Dr Michel MIESCH	Examineur
Dr Bruno GIETHLEN	Membre invité
Prof. Thierry LANGER	Membre invité
Prof. Jean-François PUJOL	Membre invité
Prof. Camille Georges WERMUTH	Membre invité
Dr André MANN	Directeur de thèse

A mes parents,

A ma famille,

A Sébastien,

A mes filles.

Remerciements

Je voudrais adresser mes remerciements à :

Monsieur le Professeur Camille-Georges Wermuth, initiateur de ce projet, sans qui rien n'aurait été possible.

La Société Prestwick Chemical qui a financé ce projet et en particulier Thierry Langer et Bruno Giethlen qui ont été d'un grand soutien. Un grand merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse en parallèle de mon activité professionnelle.

La Société Biocortech qui, en me proposant de travailler sur des dérivés du vindéburnol, m'a offert la base d'un travail passionnant.

André Mann, mon directeur de thèse, qui a cru dès le début en ce projet un peu fou et qui m'a laissé une grande liberté d'action tout en étant d'une présence, d'une disponibilité et d'un soutien inestimables. Merci André !

Mme le Dr. Catherine Guillou, directeur de recherche à l'ICSN, et Mr le Dr. Georges Massiot, directeur scientifique de l'institut de chimie du CNRS, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Mr le Dr. Michel Miesch, directeur de recherche au CNRS, UDS, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Cyril Antheaume dont l'aide a été précieuse pour la réalisation des expériences RMN approfondies.

Angèle Schoefender et Bruno Didier pour leur disponibilité.

Mes collègues bienveillants, en particulier Julie et Patricia qui ont su me redonner le moral dans les périodes de doute et Jean-Marie et Patrick qui ont toujours été de bon conseil.

Mon mari Sébastien et mes filles Clara et Lisa qui ont supporté une femme et une maman peu disponible et susceptible pendant les longs mois de rédaction.

Ma famille qui m'a toujours encouragée à poursuivre ce projet même dans les moments difficiles.

Mon père, trop tôt disparu, qui aurait été si fier d'assister à l'aboutissement (tant attendu...) de ces cinq années de travail.

Note préliminaire

Ce mémoire comporte huit chapitres. Les références bibliographiques sont mentionnées en fin de manuscrit. Le détail de certains travaux tels que les études de RMN approfondies ou la séparation chirale d'un racémique par HPLC préparative est fourni en annexes. La partie expérimentale, qui a été rédigée en anglais en vue de publications ultérieures, est rapportée dans son intégralité à la fin du manuscrit. Enfin, un index des molécules les plus récurrentes est joint à l'ouvrage pour en faciliter la lecture.

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale et de deux dépôts de brevet.

Communication orale

« New derivatives of 14,15-dihydro-20,21-dinoreburnaminol as potent antidepressants »

3^{èmes} rencontres normandes en Chimie-Biologie-Santé, 10 décembre 2009, Rouen

Brevets

1. Derivatives of 14,15-dihydro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol, and application thereof

Laurence Deyon-Jung, Paola Ciapetti, Camille-Georges Wermuth, Jean-François Pujol, Dinah Weissmann

Patent US20070088046

2. Nouvelles méthodes de préparation du vindéburnol, le (\pm) (3 α ,14 β ,16 β)-14,15-dihydro-20,21-dinoréburnaménin-14-ol, par isomérisation cyclisante

Laurence Deyon-Jung, Bruno Giethlen, André Mann

Dépôt en cours

Sommaire

ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION GENERALE	11
CHAPITRE A : LE VINDEBURNOL, UN ALCALOÏDE DE LA FAMILLE DES VINCANES-EBURNANES	15
A.I LES ALCALOÏDES	15
A.II LES ALCALOÏDES A NOYAU TETRAHYDROCARBOLINE, SOUS-FAMILLE DES ALCALOÏDES INDOLIQUES	17
A.III LES ALCALOÏDES DE TYPE EBURNAMINE-VINCAMINE	19
A.III.1 LES DERIVES DE TYPE « VINCANE »	20
A.III.2 LES DERIVES DE TYPE « EBURNANE »	22
A.IV LE VINDEBURNOL	22
A.IV.1 SA STRUCTURE	22
A.IV.2 SES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	23
A.V LA DEPRESSION, SES SYMPTOMES ET SES TRAITEMENTS	24
A.V.1 DEFINITION ET SYMPTOMES	25
A.V.2 LES TRAITEMENTS ACTUELS ET LEURS LIMITES	26
A.V.3 OBJECTIFS	26
CHAPITRE B : CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ANALOGUES DU VINDEBURNOL	31
B.I DERIVES DU VINDEBURNOL DECRITS DANS LA LITTERATURE	31
B.II CONCEPTION DE DERIVES ORIGINAUX DU VINDEBURNOL	33
B.III CARACTERISATION DU REACTIF DE DEPART, LE VINDEBURNOL	33
B.III.1 DONNEES ANALYTIQUES DE NOTRE LOT DE VINDEBURNOL	34
B.III.2 DONNEES RMN ¹ H ET ¹³ C	35
B.IV REACTIVITE DU VINDEBURNOL, REMARQUES PRELIMINAIRES	35
B.IV.1 SOLUBILITE DU VINDEBURNOL DANS LES SOLVANTS ORGANIQUES	35
B.IV.2 FONCTION HEMIAMINALE	36
B.IV.3 REACTION SECONDAIRE D'ELIMINATION	39
B.V SYNTHÈSE DE DERIVES 14-AMINO DU VINDEBURNOL	40
B.V.1 RESULTATS EXPERIMENTAUX	40
B.V.2 STEREOCHIMIE	41
B.V.3 CONCLUSION	42
B.VI SYNTHÈSE DE DERIVES 14-O-ETHERS DU VINDEBURNOL	42

B.VI.1	REACTION ACIDO-CATALYSEE	42
B.VI.2	REACTIONS D'ALKYLATION	44
B.VII	ETUDE APPROFONDIE DU DERIVE (29A)	48
B.VII.1	OPTIMISATION DE LA VOIE DE SYNTHESE	48
B.VII.2	MONTEE EN ECHELLE	50
B.VII.3	SEPARATION ENANTIOMERIQUE	50
B.VII.4	ETUDE STRUCTURALE	52
B.VIII	EXTRAPOLATION DES RESULTATS	54
B.IX	BILAN ET CONCLUSION	55
CHAPITRE C :SYNTHESES DU VINDEBURNOL		59
C.I	CONSTRUCTION DU SYSTEME INDOLO[2,3-A]QUINOLIZIDINE	59
C.I.1	GENERALITES	59
C.I.2	SCHEMA RETROSYNTHETIQUE DU VINDEBURNOL	60
C.II	STRATEGIE DE TYPE REDUCTION CYCLISANTE	61
C.II.1	TRAVAUX DE THAL	61
C.II.2	TRAVAUX DE LOUNASMAA	63
C.II.3	CONCLUSION	64
C.III	STRATEGIE BASEE SUR LA REACTION DE POLONOVSKI-POTIER	64
C.III.1	REGIOSELECTIVITE ET DIASTEREOSELECTIVITE	66
C.III.2	CONCLUSION	66
C.IV	STRATEGIE D'ALKYLATION-REDUCTION DE L'ENAMINE DE WENKERT	67
C.IV.1	PRINCIPE	67
C.IV.2	PRODUITS SECONDAIRES	68
C.IV.3	BILAN	69
C.V	STRATEGIE BASEE SUR LA REDUCTION DU LACTAME (68)	69
C.V.1	DIASTEREOSELECTIVITE ET RENDEMENT	70
C.V.2	BILAN	70
C.VI	STRATEGIE BASEE SUR UNE REACTION D'ISOMERISATION CYCLISANTE	70
C.VI.1	PRINCIPE	70
C.VI.2	DIASTEREOSELECTIVITE ET RENDEMENT	71
C.VI.3	CONCLUSION	72
C.VII	REDUCTION DE LA TRANS DESETHYLEBURNAMONINE (43)	72
C.VIII	CONCLUSION	73

CHAPITRE D : LA REACTION DOMINO D'ISOMERISATION CYCLISANTE	77
D.I LES REACTIONS DOMINO METALLO-CATALYSEES	77
D.II PREPARATION D'OCTAHYDROINDOLO[2,3A]QUINOLIZIDINES PAR REACTION DOMINO D'ISOMERISATION CYCLISANTE	78
D.II.1 ISOMERISATION CYCLISANTE A PARTIR D'ALLYLAMINES DIFFEREMMENT SUBSTITUEES	79
D.II.2 ISOMERISATIONS CYCLISANTES EN PRESENCE DE SYSTEMES CATALYTIQUES DIFFERENTS	79
D.III PREPARATION DE L'ALLYLAMINE (73G)	80
D.IV ISOMERISATION DE L'ALLYLAMINE (73G) EN ENAMINE (49G)	81
D.IV.1 OBTENTION D'ENAMINES PAR ISOMERISATION DE DOUBLE LIAISON	81
D.IV.2 ISOMERISATION CATALYTIQUE DE DOUBLE LIAISON	83
D.V REACTION DE PICTET-SPENGLER	92
D.VI LACTAMISATION	93
D.VII EPIMERISATION EN MILIEU ACIDE	93
D.VIII PRODUITS SECONDAIRES HYPOTHEQUEMENT PRESENTS	94
D.IX CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	95
CHAPITRE E : NOUVELLES CONDITIONS D'ISOMERISATION CYCLISANTE	99
E.I PREPARATION DES SUBSTRATS ALLYLAMINES	99
E.II PREPARATION DES DERIVES HYDROGENES	100
E.III REACTION D'ISOMERISATION CYCLISANTE EN PRESENCE DE $RhCl_3 \cdot 3H_2O$	100
E.III.1 CONCLUSION	101
E.IV NOUVELLES CONDITIONS D'ISOMERISATION CYCLISANTE	102
E.IV.1 ISOMERISATIONS CATALYSEES PAR LE RHODIUM (I)	102
E.IV.2 ISOMERISATIONS CATALYSEES PAR LE RUTHENIUM (II)	108
E.IV.3 ISOMERISATIONS CATALYSEES PAR L'IRIDIUM(I)	109
E.V BILAN	110
E.V.1 IMPORTANCE DU COMPLEXE CATALYTIQUE UTILISE	110
E.V.2 IMPORTANCE DES CONDITIONS REACTIONNELLES	111
E.V.3 CARACTERISATION DU LACTAME (43)	111
E.V.4 DIASTEREOSELECTIVITE	111
E.V.5 REACTIVITE COMPAREE DES ALLYLAMINES (73B) ET (73G)	112
E.V.6 INTERMEDIAIRES REACTIONNELS ET PRODUITS SECONDAIRES	112
E.VI HYPOTHESES MECANISTIQUES	117
E.VI.1 REACTION D'ISOMERISATION	117
E.VI.2 HYPOTHESES DE REGIOSELECTIVITE	118
E.VI.3 ETAPE DE CYCLISATION	120

E.VII CONCLUSION	128
CHAPITRE F : ISOMERISATION CYCLISANTE EN PRESENCE DE RHHCO(PPH₃)₃	133
F.I L'HYDRIDOCARBONYLTETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE) RHODIUM (I)	133
F.I.1 CARACTERISTIQUES	133
F.I.2 UTILISATIONS CLASSIQUES	134
F.II ETUDE EXPERIMENTALE	135
F.II.1 IDENTIFICATION DU PRODUIT SECONDAIRE PRINCIPAL	136
F.II.2 INFLUENCE DU TEMPS DE REACTION	138
F.II.3 INFLUENCE DE LA TEMPERATURE	139
F.II.4 INFLUENCE DU SOLVANT	140
F.II.5 INFLUENCE DE LA QUANTITE DE CATALYSEUR AJOUTEE	144
F.II.6 INFLUENCE DE L'AJOUT D'UN ACIDE FAIBLE	145
F.II.7 INFLUENCE DE L'AJOUT D'UN CO-LIGAND	145
F.II.8 INFLUENCE DE L'AJOUT D'UNE BASE	146
F.II.9 INFLUENCE DU MOTIF ESTER	147
F.II.10 REACTION ENANTIOSELECTIVE	148
F.II.11 OBTENTION DU LACTAME CIS (13)	150
F.II.12 INFLUENCE DE L'ECHELLE	150
F.III APPLICATION A LA SYNTHESE DU VINDEBURNOL	151
F.IV CONCLUSION	152
CHAPITRE G : GENERALISATION DE LA REACTION D'ISOMERISATION CYCLISANTE	157
G.I LES 1,2,3,4,6,7,12,12B-OCTAHYDROINDOLO[2,3A]QUINOLIZIDINES	157
G.I.1 CARACTERISTIQUES	157
G.I.2 CONFORMATION DE LA JONCTION DE CYCLE C/D	158
G.I.3 EPIMERISATION	159
G.II VARIATION DE LA POSITION 1	160
G.II.1 R = ALKYLE	161
G.II.2 R = PH	165
G.II.3 R = COOME OU R = (CH ₂) ₂ COOME	168
G.II.4 R = CON(ME) ₂ OU CH ₂ CONH ₂	177
G.II.5 CONCLUSION GENERALE	179
G.III MODIFICATION DE LA POSITION DU SUBSTITUANT	181
G.III.1 PREPARATION DES ALLYLAMINES	181
G.III.2 REACTION D'ISOMERISATION CYCLISANTE	182
G.III.3 INTERPRETATION DES RESULTATS	182

G.III.4	CONCLUSION	184
G.IV	MODIFICATION DE LA PARTIE INDOLIQUE	184
G.IV.1	DERIVES DU N-ME INDOLE	185
G.IV.2	DERIVES DU 5-METHOXY-INDOLE	187
G.IV.3	PRESENCE D'UN GROUPEMENT ME EN C-2 DE L'INDOLE	189
G.V	MODIFICATION DE LA NATURE DE L'ALLYLAMINE	190
G.V.1	ALLYLAMINE CYCLIQUE	190
G.V.2	ALLYLAMINES TERMINALES LINEAIRES	192
G.V.3	HOMO-ALLYLAMINES	194
G.VI	EXTRAPOLATION A LA SYNTHÈSE DES TETRAHYDROISOQUINOLINES	195
G.VII	CONCLUSION	196
CHAPITRE H : ISOMERISATION CYCLISANTE EN MILIEU BASIQUE		199
H.I	RESULTATS	199
H.I.1	RESULTATS EXPERIMENTAUX	199
H.I.2	SYNTHESES D'INDOLOQUINOLIZIDINES EN MILIEU BASIQUE	201
H.I.3	CONCLUSION	202
H.II	INFLUENCE DE LA BASE	202
H.II.1	RESULTATS EXPERIMENTAUX	202
H.II.2	CONCLUSION	205
H.III	MONTEE EN ECHELLE	206
H.IV	INFLUENCE DU SUBSTRAT	206
H.IV.1	ALLYLAMINES DE TYPE (A)	208
H.IV.2	ALLYLAMINES DE TYPE (B) ET (C)	210
H.V	CONCLUSION	211
CONCLUSION GENERALE		215
PARTIE EXPERIMENTALE		221
DERIVES DU CHAPITRE B		223
DERIVES DES CHAPITRES E, F ET G		230
ANNEXES		271
QUANTIFICATION DE LA TH DU LOCUS CAERULEUS		271
ETUDE RMN DU VINDEBURNOL (12)		273
ENANTIOSEPARATION DU VINDEBURNOL (12) ET DU RACEMIQUE (29)		279
ETUDE STRUCTURALE DU DERIVE (29A)		281
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		289

Abréviations

°C : degré Celsius	DMF : diméthylformamide
Å : ångström	DMSO : diméthylsulfoxyde
Ac : acétyle	dppp : 1,3-bis(diphénylphosphino)propane
acac : acetylacetonate	E : énergie
Alk : alkyle	EDCI : N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthyl-carbodiimide
APTS : acide <i>para</i> -toluène sulfonique	EDG : groupement électrodonneur
aq. : aqueux	e.e. : excès énantiomérique
Ar : aryle ou aromatique	Et : éthyle
atm : atmosphère	éq. : équivalent
ax. : axial	équat. : équatorial
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl	EWG : groupement électroattracteur
Boc : <i>tert</i> -butoxycarbone	ex : exemple
Bu : butyle	g : gramme
CCM : chromatographie sur couche mince	h : heure
cm : centimètre	HMTA : hexaméthylène-tétramine
cod : cyclooctadiényle	HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance
coe : <i>cis</i> -cyclooctène	HOBt : 1-hydroxybenzotriazole
cot : 1,3,5-cyclooctatriène	Hz : Hertz
CSA : acide camphosulfonique	<i>i</i>Bu : isobutyle
Cy : cyclohexyle	<i>ie</i> : <i>id est</i>
δ : déplacement chimique	<i>i.p.</i> : intra péritonéal
d : doublet	<i>i</i>Pr : isopropyle
D : dimension	IR : infra-rouge
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	<i>J</i> : constante de couplage
DAST : diéthylaminosulfur trifluoride	kcal : kilocalorie
DBN : 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-ène	kg : kilogramme
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	L : litre
DCC : dichlohexylcarbodiimide	<i>LC</i> : <i>locus caeruleus</i>
DCE : dichloroéthane	LC/MS : liquid chromatography/mass spectrometry
dd : doublet de doublet	m : multiplet
DIPEA : diisopropyléthylamine	M : molaire
DIPAMP : (S)-(2-méthoxyphényl)-[2-[(2-méthoxyphényl)-phénylphosphanyl]éthyl]-phénylphosphane	mg : milligramme
DMAP : 4-diméthylaminopyridine	MHz : mégahertz
DME : diméthoxyéthane	min : minute

mL : millilitre
mmol : millimole
mol. : molaire
Mp : melting point
MS : mass spectrum
MTBD : 7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
N : normal
n.d. : non déterminé (not determined)
nm : nanomètre
NMI : N-méthyle imidazole
NMM : N-méthyle morpholine
NMR : nuclear magnetic resonance
nOe : effet Overhauser nucléaire
Nu : nucléophile
p : para
P : pureté (purity)
Pdt : produit
Ph : phényle
Piv : pivalate
psi : livre par pouce carré
ppm : partie par million
q : quadruplet
RCM : fermeture de cycle par métathèse
Rdt : rendement
Rf : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
RT : retention time
t : temps
T : température
TA : température ambiante
tBu : tertibutyle
Tf : trifluorométhanesulfonate
TFA : acide trifluoroacétique
Tfp : tri-2-furylphosphine
TH : tyrosine hydroxylase
THF : tétrahydrofurane
TLC : thin layer chromatography
TMEDA : tétra-méthyl-éthylénédiamine
Tol : toluyle
vs : versus

Introduction générale

Introduction générale

Le présent travail a été réalisé au sein de l'entreprise Prestwick Chemical sur un projet initial de la société Biocortech. La construction de cette thèse repose sur un cahier des charges assez strict. Il s'agissait d'un projet construit autour du vindéburnol, pris comme cible pour la synthèse chimique et comme point de départ pour trouver un nouveau médicament contre la dépression. Si classiquement les thèses en chimie organique sont le plus souvent tournées vers la recherche de la nouveauté, celle-ci se situe davantage dans le cadre d'une mise au point chimique d'une molécule d'un grand intérêt pharmacologique.

Dans le présent travail, nos objectifs principaux ont été les suivants : imaginer une voie de synthèse efficace du vindéburnol et, à partir de cet alcaloïde de synthèse, mettre en œuvre une étude de structure activité pour identifier un candidat médicament. Dans les deux cas, nous nous sommes attachés à développer des séquences chimiques rapides, simples et extrapolables.

Dans la première partie, notre travail de synthèse a été conforme à une étude classique de chimie thérapeutique. Pour l'essentiel, à partir du vindéburnol qui nous était fourni par le laboratoire Biocortech, il s'agissait de mettre au point la synthèse d'analogues en vue de la construction d'une librairie de molécules qui seraient examinées d'un point de vue pharmacologique par le laboratoire Biocortech. Les modifications ont été focalisées sur la fonction alcool secondaire et ont consisté en des substitutions de type éther et amine en vue d'obtenir des composés qui soient solubles dans l'eau et puissent pénétrer dans le système nerveux central. Le but fixé était d'obtenir un composé plus puissant que le vindéburnol avec une bonne biodisponibilité et une moins grande fragilité configurationnelle au niveau du C-14.

Dans la seconde partie, nous nous sommes attachés à imaginer et à mettre en œuvre une méthode de synthèse originale de la déséthyléburnamonine, la cétone précurseur du vindéburnol, en tenant compte des préoccupations d'un développement ultérieur. En effet, toutes les synthèses du vindéburnol décrites dans

la littérature nécessitent un grand nombre d'étapes avec des rendements insuffisants pour une extrapolation à grande échelle. Notre objectif était de proposer une synthèse du vindéburnol qui ait les vertus d'une synthèse moderne : elle devait utiliser des matières premières bon marché, peu polluantes, faciles à manipuler, être courte, mettre en jeu une séquence domino, ne nécessiter que peu de protections de fonctions et un minimum de purifications et enfin délivrer le composé final avec un rendement et une pureté importants. Le travail réalisé autour du vindéburnol a permis de développer, de façon plus générale, une voie d'accès diastéréosélective aux indoloquinolizidines substituées en position 1 ou 2.

Les résultats de ce travail sont repris dans le manuscrit dont la rédaction a été faite d'une manière linéaire c'est-à-dire en confrontant le plus souvent point par point la littérature à nos résultats.

Chapitre A

Le vindéburnol, un alcaloïde de la famille des vincanes-éburnanes

Chapitre A

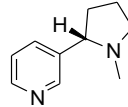
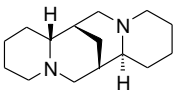
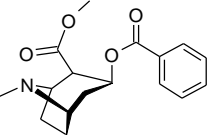
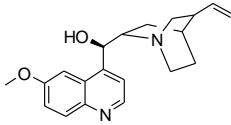
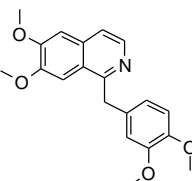
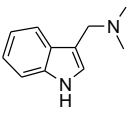
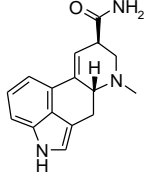
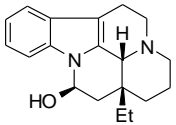
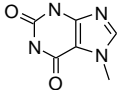
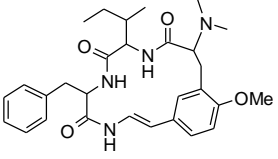
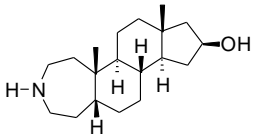
Le vindéburnol, un alcaloïde de la famille des vincanes-éburnanes

A.I Les alcaloïdes

Les alcaloïdes représentent un ensemble de molécules d'origine naturelle renfermant du carbone, de l'hydrogène et, plus spécialement, de l'azote. La plupart possèdent une activité biologique marquée qui a suscité de longue date un intérêt thérapeutique. Leur dénomination, de l'arabe *al kali* (qui a donné « alcali »), fait référence à leur caractère « alcalin » ou « basique ». En fait, les alcaloïdes forment un groupe hétérogène, tant du point de vue de la structure et des propriétés chimiques que des effets biologiques qu'ils manifestent, et dont il est impossible de donner une définition satisfaisante. Représentant les principes actifs de nombreuses plantes médicinales ou toxiques connues parfois depuis l'Antiquité, ils ont joué un rôle important dans la découverte des médicaments (morphine, quinine, cocaïne, atropine...) et dans le développement de l'industrie pharmaceutique en France à la fin du XIX^{ème} siècle. Aujourd'hui, ils suscitent toujours beaucoup d'intérêt et même si plus de huit mille alcaloïdes ont déjà été identifiés, une centaine de nouveaux membres de cette famille chimique continue à être répertoriés tous les ans par les scientifiques du monde entier.¹

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.² 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	
	Ergoline	Ergine	
	Tétrahydro-carboline	Eburnamine	
Purines		Caféine	
Peptides		Mucronine A	
Terpènes et Stéroïdes	Stéroïde	Samandarin	

A.II Les alcaloïdes à noyau tétrahydrocarboline, sous-famille des alcaloïdes indoliques

La famille des alcaloïdes indoliques est probablement la famille d'alcaloïdes la plus explorée au niveau structural, pharmacologique, biosynthétique et synthétique. Elle comprend plus de deux mille substances à la structure chimique complexe et variée possédant des applications médicales très diverses. Afin de mieux les distinguer, ils sont répertoriés en fonction de leur structure chimique dans une vingtaine de sous-familles³. Parmi elles, se trouve notamment la sous-famille des alcaloïdes à noyau tétrahydrocarboline dont la grande majorité des composés a été synthétisée par des chimistes réputés comme Woodward, Stork, Wenkert, Julia ou encore Potier dans les années 60-70.

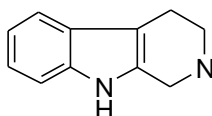


Figure 1 : Noyau tétrahydrocarboline

Néanmoins, comme en témoignent les références bibliographiques du Tableau 2, les alcaloïdes à noyau tétrahydrocarboline continuent à susciter beaucoup d'intérêt et génèrent encore de nombreux travaux de recherche tant sur le plan synthétique que médicinal. Pour faciliter leur classification, des sous-groupes ont été créés en fonction de la structure de la molécule parent. C'est ainsi que dans le présent projet, notre intérêt s'est porté sur le groupe des éburnanes-vincanes, sous-groupe de la sous-famille des alcaloïdes à noyau tétrahydrocarboline, cf Tableau 2.

Tableau 2 : Sous-groupes à noyau tétrahydrocarboline

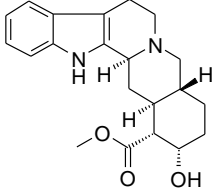
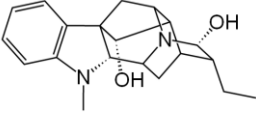
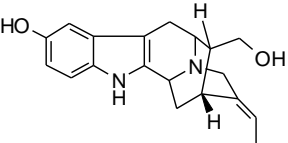
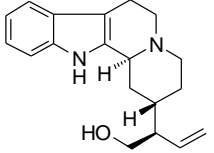
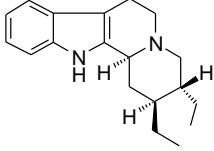
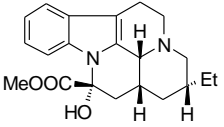
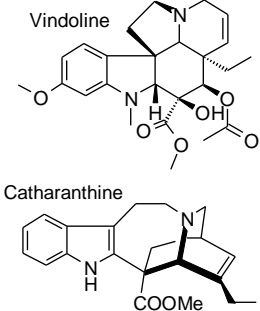
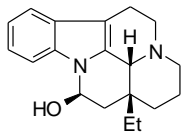
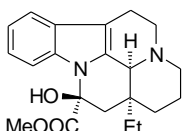
Sous-groupe	Molécule(s) parent(s)	Activité pharmacologique	Dérivés naturels ^[a] ou synthétiques ^[b]
Yohimbanes ⁴⁻⁵	Yohimbine (ou Corynanthine) 	Bloqueur adrénergique Antidépresseur Antihypertenseur Aphrodisiaque	Serpentine ^[a] Reserpine ^[a] (Diupres [®]), Hirsutine ^[a]
Ajmaline-sarpagine ^{6,7}	Ajmaline  Sarpagine 	Antihypertensive	Lochnerine ^[a] Perivine ^[a] Sauveoline ^[a] Raumacine ^[a]
Anthiranes	Anthirine 		Isoanthirine ^[a]
Corynanthes	Corynane 	Antihypertensive	Ajmalicine ^[a] Strictodisine ^[a] Corynantheine ^[a]
Tacamanes ⁸	(±)-Tacamine 		(±)-Tacamonine ^[a] (±)-apo-Tacamonine ^[a]

Tableau 2 (suite)

Vincalcoïdes ⁹⁻¹⁰	molécules hétérodimériques unité catharanthine + unité vindoline	Antimitotiques	Vinblastine ^[a] (Velbe [®]) Vincristine ^[a] (Oncovin [®]) Vindésine ^[b] (Eldisine [®]) Vinorelbine ^[b] (Navelbine [®]) Vinflunine ^[b] (Javlor [®])
			
Eburnanes-vincanes ^{8,11}	(-)-Eburnamine 	Propriétés vasodilatatrices au niveau central	Eburnamonine ^[a] (Cervoxan [®]) Eburnamenine ^[a] Isoéburnamine ^[a]
	(+) - Vincamine 		Apovincamine ^[a] Vinpocétine ^[b] (Cavinton [®]) Vincamine ^[a] (Vincafort [®]) 3 <i>H</i> -Epivincamine ^[a]

A.III Les alcaloïdes de type éburnamine-vincamine

Les alcaloïdes de type éburnamine-vincamine sont principalement présents dans la famille des *Apocynaceae*. Beaucoup d'entre eux sont pharmacologiquement actifs et possèdent une activité sur le système cardiovasculaire et les fonctions cérébrales. Ce groupe se divise en deux sous-groupes caractérisés par la structure chimique de leur alcaloïde parent à savoir la (+)-vincamine (**1**), provenant de la *Vinca minor*, et l'(-)-éburnamine (**2**), issue de l'*Hunteria eburnea* Pichon, cf Figure 2.

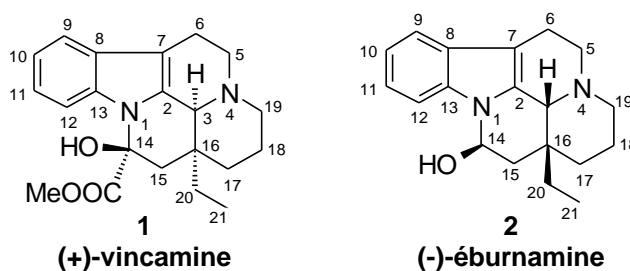


Figure 2 : Molécules parents du groupe éburnamine-vincamine

Ces deux familles de molécules sont caractérisées par une structure condensée à cinq cycles pour laquelle deux numérotations sont proposées dans la littérature à savoir la numérotation « biogénétique »,¹² dictée par les étapes de biosynthèse, et la numérotation IUPAC, plus récente. Par souci de clarté, la numérotation IUPAC sera utilisée tout au long de ce mémoire, cf Figure 2.

A.III.1 Les dérivés de type « vincane »

Outre la (+)-vincamine (1), les dérivés naturels de type vincane les plus connus sont l'(+)-apovincamine (3) et l'(+)-3H-épivincamine (4). A l'image de l'ensemble des alcaloïdes, le sous-groupe des vincanes s'élargit constamment comme en témoigne l'identification très récente de la (±)-14,15-didéhydro-10,11-diméthoxy-vincamine (5).¹³ Il est intéressant de noter que dans ce sous-groupe, même si la jonction de cycle D/E est le plus souvent *cis*, elle peut aussi être *trans*, cf l'(+)-3H-épivincamine (4), Figure 3.

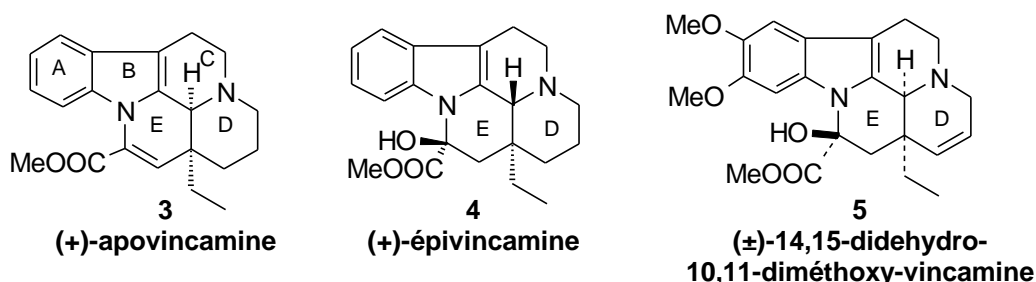


Figure 3 : Alcaloïdes de type « vincane »

La structure de la (+)-vincamine (1) a été élucidée par Trojanek *et al.*¹⁴ en 1961 et les premières études pharmacologiques ont rapidement démontré qu'elle avait un réel impact sur la diminution de la pression artérielle et sur le débit et la fréquence cardiaques.^{15,16} Par ailleurs, elle entraîne la dilatation des vaisseaux dans le système nerveux central permettant ainsi de remédier à des insuffisances circulatoires cérébrales notamment lors de déficits cognitifs et neurosensoriels du sujet âgé. Commercialisée, elle est administrée seule (Vincafort[®], Vincimax[®], Pervincamine[®], Vincadar[®], ...) ou en association avec un autre principe actif (Vincarutine[®], Rhéobral[®], Rutovincine[®], ...) et aujourd'hui encore, elle entre dans la préparations de nouveaux compléments alimentaires anti-vieillessement.¹⁷

Dans les années 60-80, les laboratoires pharmaceutiques Sandoz et Synthélabo ont synthétisé et breveté des dérivés de la vincamine (1) et de son analogue 14-désoxylé. Les modifications structurales furent nombreuses, les plus fréquentes s'articulent autour de :

- La modification du noyau aromatique (principalement introductions de substituants en position C-10 et C-11)¹⁸
- La modification de la fonction ester,¹⁹ remplacement de la fonction ester par une fonction amide²⁰
- La modification de la chaîne éthyle en C-16²¹
- La modification de l'ester en série 14-désoxyvincamine²²⁻²³

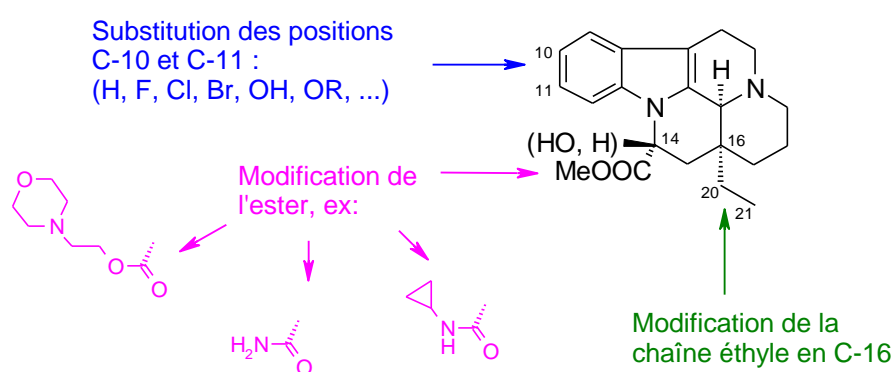


Figure 4 : Variations autour de la vincamine et de son analogue 14-désoxylé

A notre connaissance, seuls deux dérivés de la vincamine ont par la suite été commercialisés. Il s'agit de l'ester éthylique synthétique de l'(+)-apovincamine, plus connu sous le nom de vinpocétine (6) (Cavinton[®], Intellectol[®]) et du fumarate de la (+)-11-bromovincamine, la brovincamine (7), introduite sur le marché en 1986 par la société japonaise Sankyo (Sarbromin[®]), cf Figure 5.

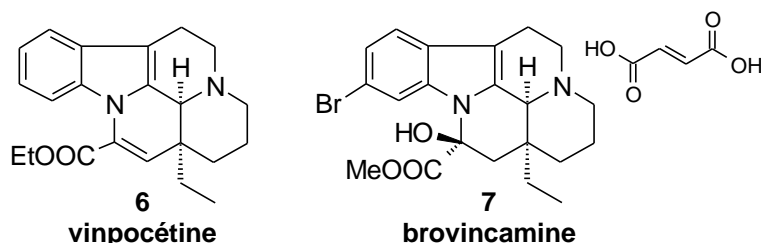


Figure 5 : Dérivés commercialisés de la vincamine

A.III.2 Les dérivés de type « éburnane »

Dans ce groupe où l'(-)-éburnamine (**2**) est la molécule parent, se trouvent également l'(-)-isoéburnamine (**8**) et l'(-)-éburnamonine (**9**) aussi appelée vincamone et, plus récemment, la (-)-20-oxoéburnamine (**10**) qui a été isolée à partir de l'écorce de *Kopsia pauciflora*,²⁴ cf Figure 6.

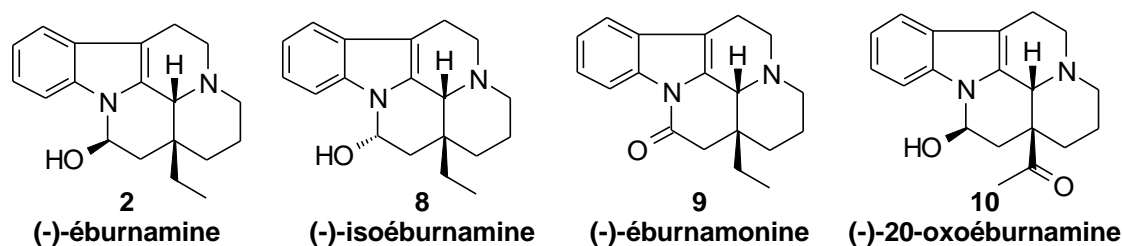


Figure 6 : Alcaloïdes de type "éburnane"

Peu de dérivés de l'(-)-éburnamine (**2**) ont été synthétisés et les principaux résultent d'une modification du groupement éthyle en jonction de cycle ou sont des dérivés de l'éburnaménine (**11**).²⁵ Parmi les dérivés synthétisés, un dérivé 16-déséthyle, appelé vindéburnol (**12**) a montré d'excellentes propriétés pharmacologiques, cf Figure 7.

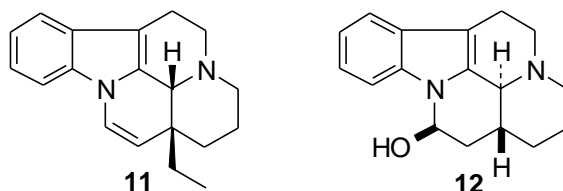


Figure 7 : L'(-)-éburnaménine (**11**) et le vindéburnol (**12**)

A.IV Le vindéburnol

A.IV.1 Sa structure

Le (\pm) ($3\alpha, 14\beta, 16\beta$) 14,15-dihydro-20,21-dinoréburnaménin-14-ol (**12**) appelé encore vindéburnol, RU24722 ou BC19, est un alcaloïde pentacyclique synthétique issu de modifications structurales réalisées autour de l'(-)-éburnamine (**2**). Il est caractérisé par un noyau indolo[2,3a]quinolizidine, cf Figure 8, et la présence de trois centres stéréogènes bien définis où les deux hydrogènes H-3 et H-16 sont en relation *trans* (ie jonction de cycle D/E *trans*) et les hydrogènes H-14 et H-16 en

cérébrale et permettent de prévenir ou de diminuer les effets de l'artériosclérose cérébrale, des troubles circulatoires cérébraux, des hémorragies méningées ou cérébrales.²⁶

A.IV.2.2 Agent antidépresseur

En 1987, le laboratoire Roussel Uclaf²⁷ a revendiqué une nouvelle application thérapeutique centrale pour le vindéburnol (**12**). Son effet inductif sur la tyrosine hydroxylase (TH), enzyme limitante dans la synthèse des catécholamines au niveau du *locus caeruleus* (LC), ferait de lui un antidépresseur potentiel.²⁸ Même si en dépit de nombreux travaux de recherche,²⁹⁻³⁰ la ou les cible(s) moléculaire(s) impliquée(s) n'a(ont) jusqu'à maintenant pas été identifiée(s), le vindéburnol (**12**) continue à faire l'objet de brevets d'invention notamment pour le traitement et/ou la prévention des dépressions majeures et des désordres du cycle veille-sommeil.³¹

A.V La dépression, ses symptômes et ses traitements

L'émergence de la dépression comme une véritable maladie a commencé dans les années 1960 et coïncidé avec le lancement des premiers médicaments antidépresseurs. Ainsi lorsqu'en 1956, le psychiatre suisse Roland Kuhn découvrit les effets antidépresseurs de l'imipramine, le laboratoire pharmaceutique Geigy refusa d'en financer le développement, jugeant le marché de la dépression trop étroit.

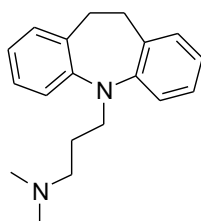


Figure 11 : Imipramine, premier antidépresseur sur le marché

Aujourd'hui, la dépression est l'un des troubles psychologiques les plus fréquents et en France, le taux de dépressifs est de 15% dont près d'un tiers n'est pas pris en charge médicalement. La prévalence de la dépression a été multipliée par six depuis 1970 et le risque de présenter une dépression majeure au cours de la vie varie, selon les études, de 10 à 25% pour les femmes et de 5 à 12% pour les hommes.

A.V.1 Définition et symptômes

En psychiatrie, le terme dépression du latin *depressio* qui signifie « *enfouissement* », désigne une maladie dont la manifestation centrale est un état mental caractérisé par une lassitude importante, une dépréciation de soi, un pessimisme qui entraînent des perturbations importantes dans les rapports psycho-affectifs. On distingue deux types de dépression :

- la dépression majeure qui consiste en un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs tranchant avec le fonctionnement habituel de la personne
- la dysthymie qui est caractérisée par des symptômes dépressifs chroniques moins sévères, persistants pendant plusieurs années

La dépression est généralement diagnostiquée par les critères du DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Association Publisher ; Washington DC) où les symptômes pris en compte sont les suivants :

- humeur triste
- diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
- troubles de l'alimentation
- troubles du sommeil
- agitation ou ralentissement psychomoteur
- fatigue ou perte d'énergie
- auto dévalorisation ou sentiment de culpabilité excessive
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
- pensées morbides (dans 60% des cas)
- pensées suicidaires (dans 15% des cas)

Pour pouvoir caractériser un épisode dépressif majeur (dénommée encore MDD pour « Major Depressive Disorders »), un symptôme doit être soit nouvellement présent, soit avoir empiré comparé à l'état de la personne lors d'un épisode antérieur. Les symptômes doivent persister durant la plus grande partie de la

journée, quasiment tous les jours, pendant au moins deux semaines consécutives. Cet épisode doit être accompagné d'une grande détresse significative d'un point de vue clinique ou d'une détérioration du fonctionnement social, occupationnel. Par définition, un épisode dépressif majeur n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'un abus de drogue ni aux effets secondaires lors de médications ou de traitements. De manière similaire, l'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'un état médical, par exemple l'hyperthyroïdisme.

A.V.2 Les traitements actuels et leurs limites

Les antidépresseurs classiques actuellement commercialisés appartiennent aux principales classes suivantes :

- les antidépresseurs tricycliques
- les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAOIs)
- les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (SNDRIs)
- les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (SSRIs)
- les modulateurs du récepteur à la sérotonine
- les antidépresseurs sélectifs de la noradrénaline et de la sérotonine (NASSAs)

Les médicaments actuels ne sont efficaces que chez 75% des personnes souffrant de dépression sévère car il existe des dépressions résistant au traitement (dénommées TRD pour « Treatment Resistant Depression »). Il reste donc à pouvoir disposer de composés capables de traiter les dépressions, en particulier les dépressions majeures, chez les patients résistants aux traitements par les antidépresseurs classiques cités ci-avant.

A.V.3 Objectifs

Dans les années 1980, une étude clinique sur un échantillon de dix patients volontaires souffrant de dépression majeure et résistants aux traitements par les antidépresseurs classiques a été réalisée par le laboratoire Roussel Uclaf et a démontré que le vindéburnol (**12**) possédait, en plus de son activité vasodilatatrice, une activité antidépresseur certaine. A la suite de travaux biologiques très

approfondis, la société Biocortech nous a invités à reprendre un travail de chimie médicinale autour du vindéburnol et à réfléchir à la conception de nouveaux analogues dont l'effet sur la régulation de la tyrosine hydroxylase dans le *locus caeruleus* puisse être testé. C'est dans cette démarche que s'inscrit la première partie de notre travail.

Chapitre B

Conception et synthèse de nouveaux analogues du vindéburnol

Chapitre B

Conception et synthèse de nouveaux analogues du vindéburnol

Comme nous l'avons évoqué au chapitre précédent, les propriétés pharmacologiques de la (+)-vincamine (**1**) ont suscité la synthèse de nombreux analogues mais en revanche peu d'analogues du vindéburnol (**12**) ont été préparés, certainement en raison de l'absence d'une méthode de synthèse efficace pour accéder à leur structure. Par conséquent, notre premier objectif a été de mettre au point la synthèse de nouvelles familles dérivées du vindéburnol (**12**) en veillant à ce que la voie de synthèse soit reproductible, extrapolable à plus grande échelle et que les composés qui en résultent soient clairement caractérisés. Parallèlement, nous avons cherché à obtenir des composés plus puissants que le vindéburnol (**12**) avec une bonne biodisponibilité et une moins grande fragilité configurationnelle au niveau du C-14. Si les voies de synthèse mises au point et les tests pharmacologiques s'avéraient satisfaisants, la production de séries d'analogues pourrait alors être envisagée.

B.I Dérivés du vindéburnol décrits dans la littérature

Dans la littérature, les principales modifications réalisées autour du vindéburnol (**12**) s'articulent autour des quatre grands axes suivants, cf Figure 12 :

- la modification du noyau aromatique conduisant à des dérivés substitués de type (I).³²

- la modification de la position C-14 fournissant des dérivés 14-alkyle de type (II) et (III)³³ ou des dérivés acides, esters ou amides de type (IV).³⁴

- l'ouverture du cycle (D) qui conduit à des analogues tétracycliques de type (V) où l'azote libre peut être alkylé ou non.³⁵

- la modification du cycle (E) consistant notamment en la synthèse de substances de type E-azaéburnane (VI) ayant une activité démontrée sur la

régulation de la tyrosine hydroxylase.³⁶ Dans un même esprit, mais en présence d'un système indolique réduit, les laboratoires Servier^{37,38} ont synthétisé des composés de type **(VII)**. Même si ces derniers constituent des analogues relativement lointains du vindéburnol, ils en conservent l'activité pharmacologique et sont revendus actifs dans le traitement de la dépression et de l'anxiété. Ce dernier brevet de 2008 témoigne de l'intérêt toujours présent pour ce type de squelette.³⁸

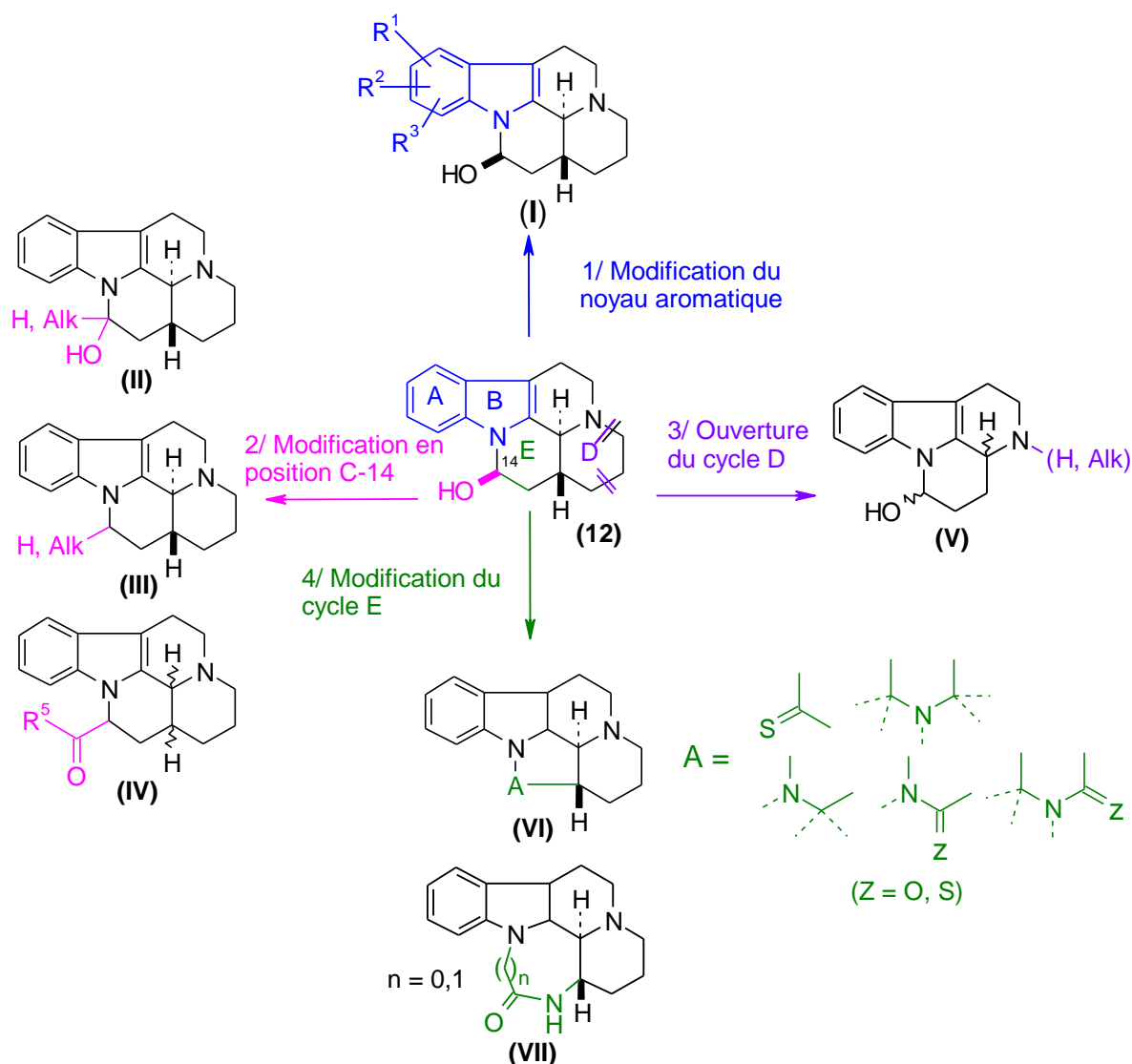


Figure 12 : Modifications décrites du vindéburnol (12)

Un nombre limité d'analogues du vindéburnol (12) est décrit dans la littérature et il est remarquable qu'aucun ne concerne directement la fonctionnalisation de la fonction alcool en C-14.

B.II Conception de dérivés originaux du vindéburnol

Comme nous le détaillerons au chapitre suivant, les synthèses décrites du vindéburnol (**12**) sont peu attrayantes et surtout très peu efficaces. Sachant que plusieurs grammes de vindéburnol nous avait été remis par la société Biocortech, nous avons concentré nos efforts sur la mise au point de la synthèse de nouveaux dérivés du vindéburnol à partir du vindéburnol lui-même, cf Figure 13, et avons envisagé de préparer:

- des dérivés « **14-amino** » ou des dérivés « **14-O-éthers** » qui permettent d'introduire des résidus hydrophiles et si possible salifiables
- le dérivé « **14-fluoro** », bioisostère du vindéburnol
- des prodrugs du vindéburnol, par exemple sous forme de « **14-O-ester** »

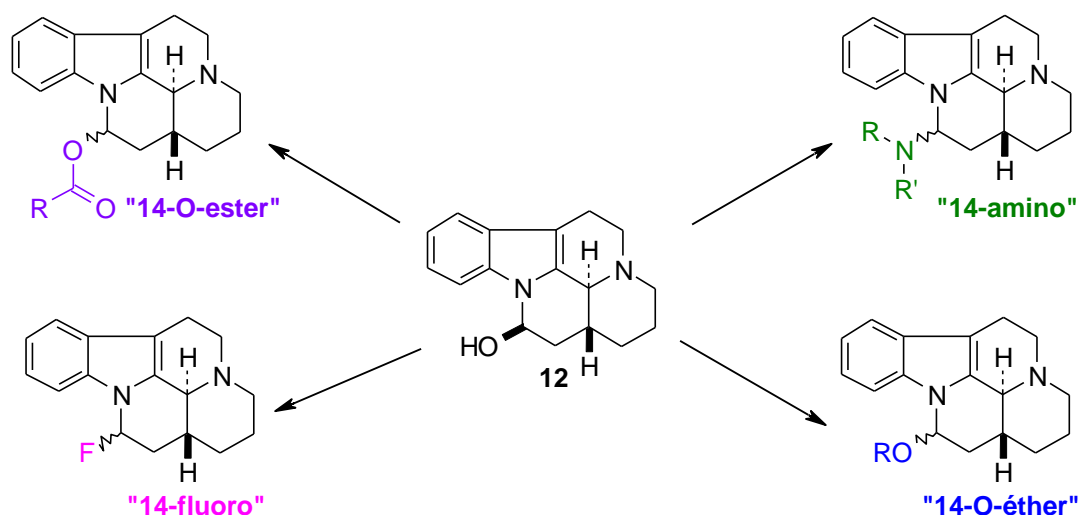


Figure 13 : Modifications envisagées en position C-14

B.III Caractérisation du réactif de départ, le vindéburnol

Avant d'entamer nos travaux personnels, il nous fallait nous assurer de la qualité du lot de vindéburnol (RU24722, issu des laboratoires Roussel-Uclaf) qui nous avait été remis par le laboratoire Biocortech. Des expériences de contrôle classique (CHN, point de fusion, spectre IR) ont été réalisées et les données spectroscopiques de RMN obtenues ont été comparées à celles de la littérature. Il nous est apparu à cette occasion que des données publiées étaient parfois

contradictoires et que le spectre de RMN du proton du vindéburnol n'avait jamais été totalement décrit.

B.III.1 Données analytiques de notre lot de vindéburnol

- Les données mesurées de micro-analyse sont conformes à celles calculées, ce qui confirme que le vindéburnol (**12**) est présent sous forme de base libre et non de sel.

- La valeur de l' $[\alpha]_D$ dans le DMF est nulle ce qui signifie que nous sommes bien en possession d'un mélange racémique des énantiomères (**12a**) et (**12b**).

- Une erreur concernant le point de fusion semble s'être glissée dans la littérature,^{39,40} notre mesure (225°C - 227°C) est conforme à celle de Ferrero.⁴¹

- Le spectre infra-rouge confirme la présence de bandes de Bohlmann, témoins d'un système indolo[a]quinolizidine de conformation *trans*.

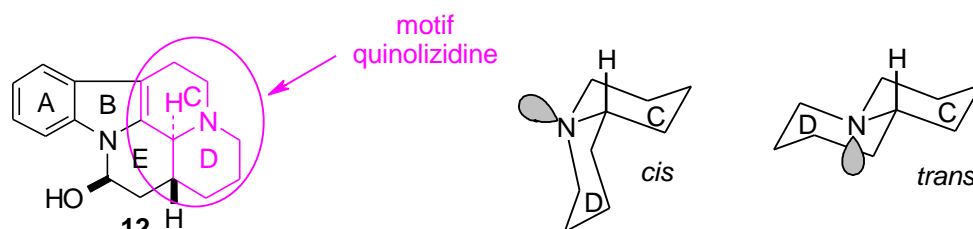


Figure 14 : Conformation des quinolizidines

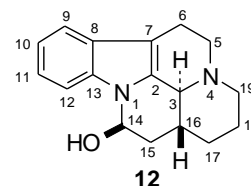
En effet, les systèmes indolo[a]quinolizidines peuvent exister sous une conformation *cis* ou *trans* selon que la jonction de cycle C/D est *cis* ou *trans*. Les quinolizidines qui ont une jonction de cycle *trans* présentent des bandes caractéristiques dans la région 2800-2700 cm^{-1} du spectre infra-rouge. Ces absorptions, appelées « bandes de Bohlmann », résultent d'une interaction spécifique entre le doublet libre de l'azote axial et une liaison σ_{CH} *anti*-coplanaire. En effet, la participation du doublet dans l'orbitale σ^* de la liaison axiale C-H crée un affaiblissement de la densité électronique de la liaison C-H déplaçant ainsi sa fréquence d'élongation vers une zone plus basse (2800-2700 cm^{-1}) que celle des liaisons C-H classiques (3000 cm^{-1}).⁴²

B.III.2 Données RMN ^1H et ^{13}C

Si chacun des carbones a été identifié,^{43,44} en revanche, seuls les déplacements chimiques des protons les plus caractéristiques (H-14, H-12, H-9) sont décrits,⁴⁴⁻⁴⁶ cf Tableau 3.

Tableau 3 : Données RMN ^1H disponibles pour le vindéburnol (12)

Solvant	Proton	δ (ppm)	Multiplicité	J (Hz)
$\text{CHCl}_3\text{-d}_1$	H-12	7,51	d large	8,5
	H-9	7,48	d large	8.0
	H-14	5,11	dd	9,5/5,5
Pyridine- d_5	H-14	7,26		
	aromatiques	massif centré sur 7,41		
DMSO- d_6	aromatiques	6,84-7,55	m	



Notre projet s'articulant autour du vindéburnol (12), une étude ^1H -RMN approfondie, dont l'ensemble des résultats est détaillé en annexes, a été réalisée en collaboration avec Cyril Antheaume et a permis non seulement de confirmer la position relative des protons H-3, H-16 et H-14 mais aussi d'attribuer l'ensemble des protons de la molécule dans la pyridine deutériée.

Ainsi, le lot en notre possession correspondait bien au vindéburnol (12) tel qu'il est décrit dans la littérature, c'est-à-dire au composé racémique (\pm) ($3\alpha, 14\beta, 16\beta$)-14,15-dihydro-20,21-dinoréburnaménin-14-ol sous forme de base libre où le groupement OH est en position axiale.

B.IV Réactivité du vindéburnol, remarques préliminaires

B.IV.1 Solubilité du vindéburnol dans les solvants organiques

Le vindéburnol est très peu soluble dans les solvants organiques tels que le dichlorométhane, le THF, le dioxane ou encore l'acétonitrile. Cet élément limitatif nous a contraints à utiliser comme solvant le DMF pour la plupart des réactions qui vont suivre.

B.IV.2 Fonction hémiaminale

Le vindéburnol (**12**) ne possède pas un résidu hydroxyle classique en position C-14 puisqu'il s'agit d'une fonction hémiaminale qui peut subir de nombreuses transformations.

B.IV.2.1 Comportement en milieu acide

En milieu acide, par perte d'une molécule d'eau, un hémiaminal forme un ion immonium qui peut conduire, par tautomérie, à une énamine plus stable ou être attaqué *in situ* par un nucléophile et conduire alors à un nouveau composé substitué en alpha de l'azote,⁴⁷ cf Figure 15.

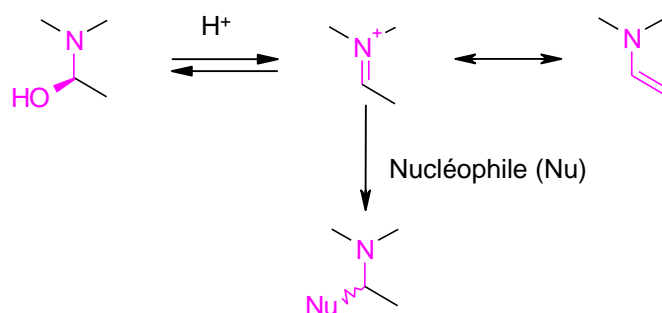


Figure 15 : Réactivité de la fonction hémiaminale en milieu acide

Nous avons effectivement constaté qu'en milieu acide aqueux, le vindéburnol (**12**) s'épimérisait en position C-14 (voie A) pour conduire à un mélange 2:3 des épimères (**12**) et (**15**) et qu'en milieu acide anhydre, la forme déshydratée (**16**) était obtenue quantitativement (voie B),⁴⁸ cf Figure 16.

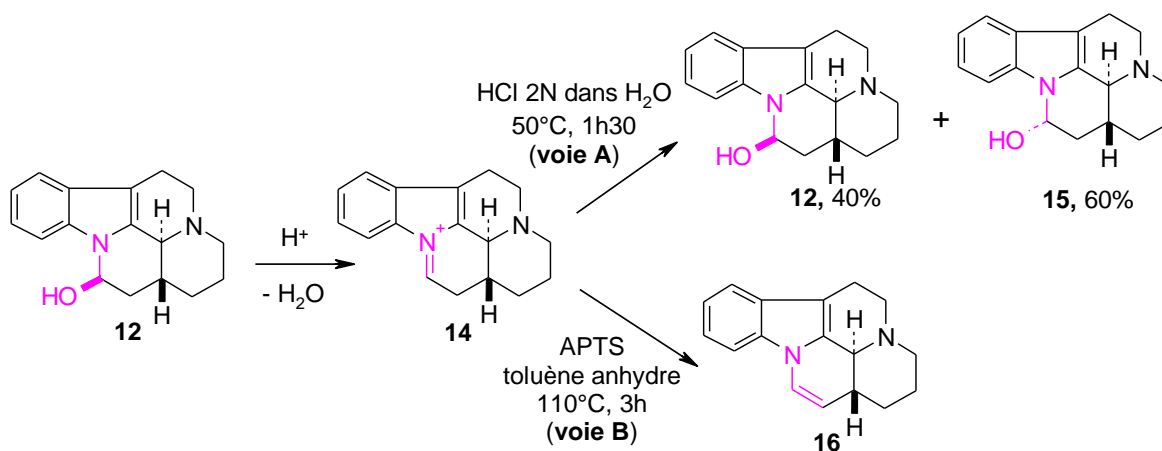


Figure 16 : Comportement du vindéburnol (**12**) en milieu acide aqueux ou anhydre

B.IV.2.2 Comportement en milieu basique

En milieu basique et sous l'effet de la température, une ouverture de cycle au niveau de la fonction hemiaminale se produit. Dans le cas présent, lorsque nous chauffons le vindéburnol (**12**) dans le DMF en présence de NaH, un mélange respectif 3:2 des épimères en C-14 (**12**) et (**15**) est obtenu (voie C). Il s'agit d'un équilibre entre deux épimères où chacun séparément redonne en milieu basique le même mélange. La réaction est sous contrôle thermodynamique et l'intermédiaire commun est l'aldéhyde (**18**). Lorsqu'un nucléophile est présent dans le milieu réactionnel, l'aldéhyde (**18**) peut alors se recycler spontanément par réaction avec celui-ci (voie D),⁴⁹ cf Figure 17.

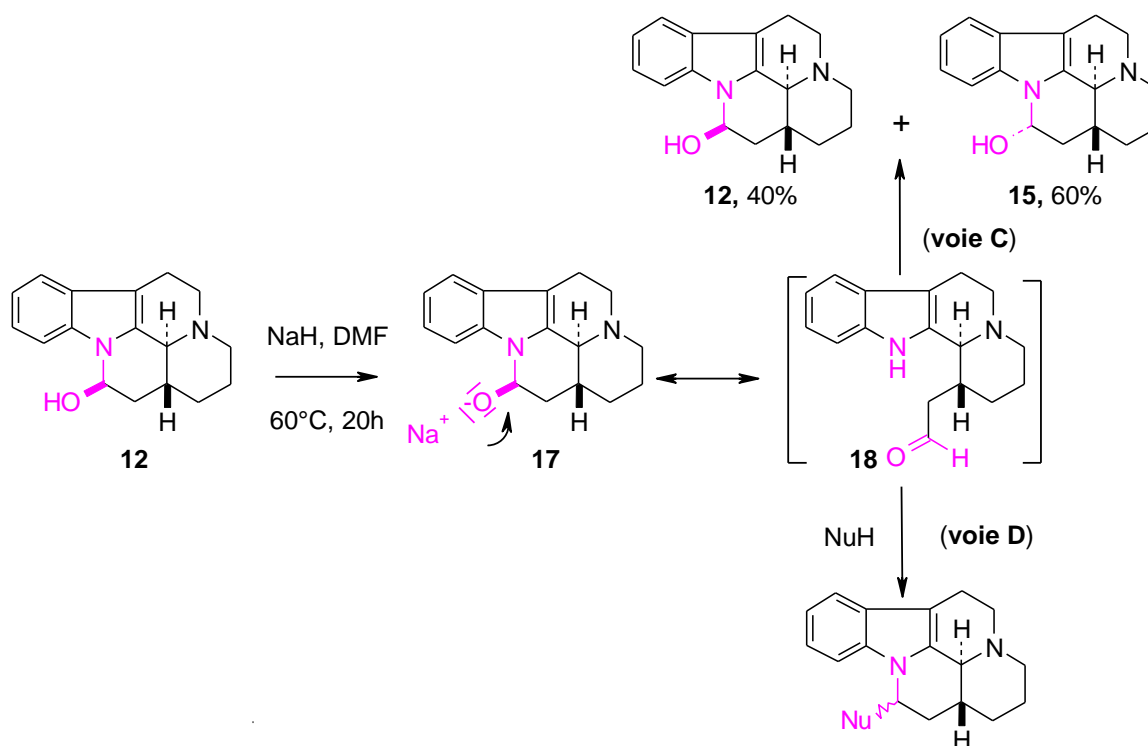


Figure 17 : Comportement du vindéburnol (**12**) en milieu basique

B.IV.2.3 Interprétation des résultats

En milieu acide comme basique, l'épimérisation du vindéburnol (**12**) conduit à un mélange 2:3 du vindéburnol (**12**) et de son épimère (**15**). Pour chacun des épimères, le déplacement chimique et la multiplicité des signaux du proton en C-14 permettent d'attribuer sa configuration : à $\delta = 5,90$ ppm, il s'agit d'un proton équatorial (**12**) et à $\delta = 5,50$ ppm, il s'agit d'un proton axial (**15**), cf Figure 18.

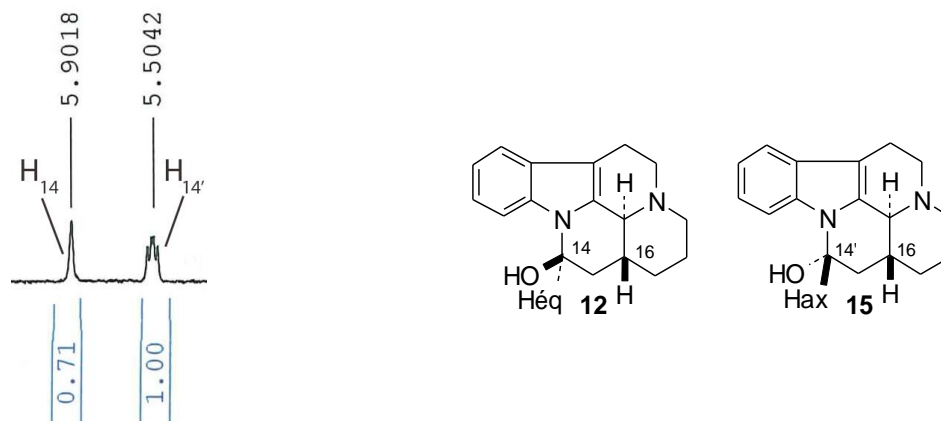


Figure 18 : ^1H -RMN (DMSO- d_6) du mélange (12) + (15)

Un calcul des énergies minimales (Ligand Scout[®], version 3.0, Inteligent) du vindéburnol (12) et de son diastéréoisomère (15) montre que l'épimère (15) a une énergie légèrement inférieure à celle du vindéburnol (12), cf Figure 19.

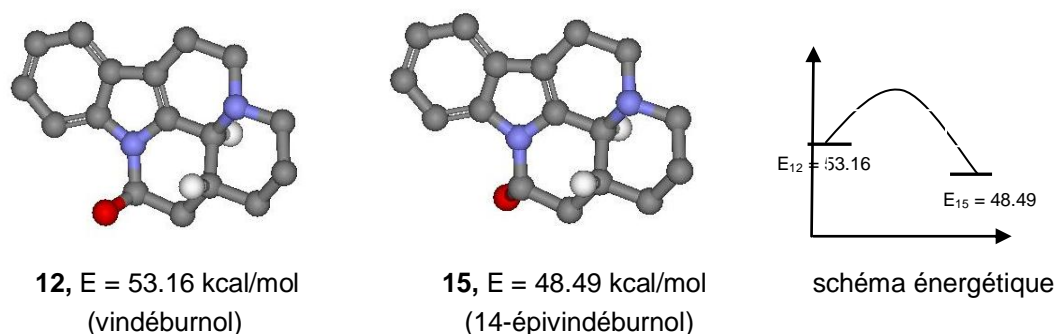


Figure 19 : Energies conformationnelles des diastéréoisomères (12) et (15)

En outre, dans le vindéburnol (12), le groupement hydroxyle en position axiale génère une gêne 1,3 diaxiale avec le proton H-16 tandis que dans le 14-épivindéburnol (15), il occupe une position équatoriale entraînant une gêne stérique avec le noyau indole ce qui pourrait expliquer que les deux formes soient présentes à l'équilibre en quantité quasi égale, cf Figure 19. Un effet anomère pourrait également justifier l'équilibre observé, cf Figure 20.

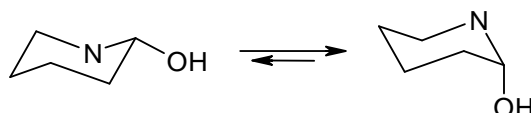


Figure 20 : Effet anomère

Des publications évoquent la possibilité d'enrichir un mélange des diastéréoisomères (12) + (15) en épimère (12) soit en milieu acide⁴⁸ soit en milieu

basique.⁴⁶ Nous avons reproduit les différentes conditions décrites mais quelque soit le mélange de départ, un ratio 2:3 des épimères respectifs (**12**) et (**15**) a été obtenu. A ce titre, Bourde et ses collaborateurs⁵⁰ soulignent que la solubilisation en milieu acide du vindéburnol (**12**), nécessaire pour son administration, conduit à un mélange équimolaire des diastéréoisomères (**12**) et (**15**) sous-entendant que le vindéburnol (**12**) n'a jamais été testé pur mais toujours sous forme d'un mélange d'épimères en C-14.

*Une des approches pour limiter ou empêcher l'ouverture de la liaison hémiaminale serait de fonctionnaliser le groupement hydroxyle ou de le remplacer par un groupement équivalent.⁵¹ Notre choix stratégique d'introduire des modifications en position C-14 du vindéburnol (**12**) est conforté et nos travaux personnels s'y reportant sont décrits ci-après.*

B.IV.3 Réaction secondaire d'élimination

Lors de nos travaux, nous avons observé dans certains cas que lorsque la fonction hydroxyle était fonctionnalisée par un bon groupe partant, une réaction d'élimination opérait et l'énamine (**16**) était obtenue quantitativement, cf Figure 21.

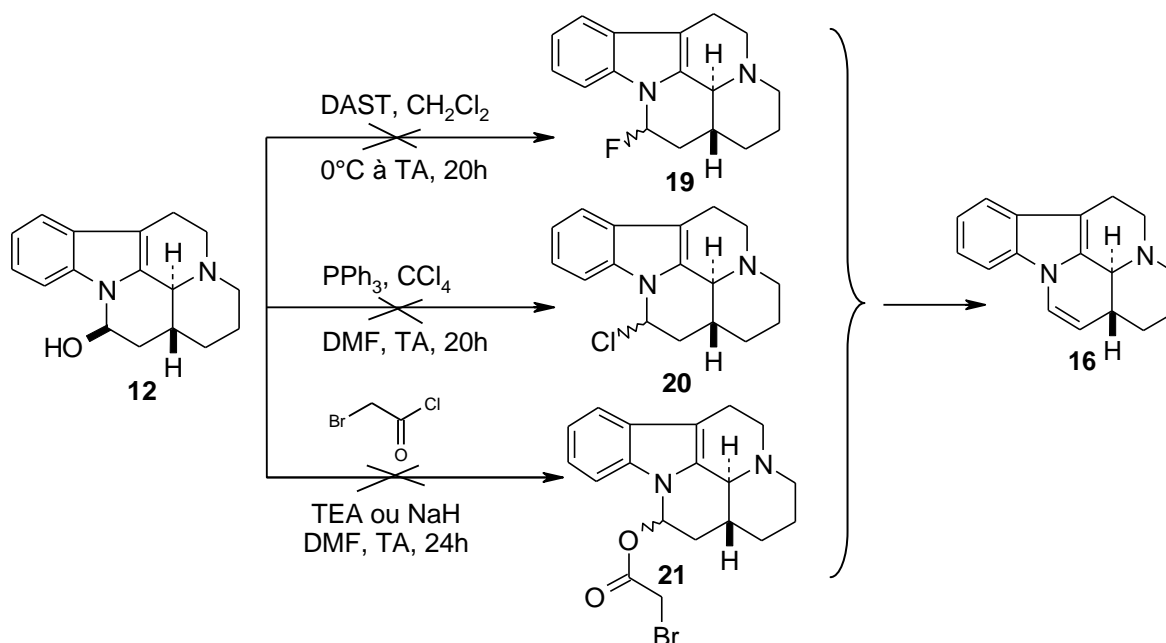


Figure 21 : Réactions d'élimination

Ainsi, lors des réactions de fluoration en présence de DAST ou encore de chloration en présence de CCl₄ et de PPh₃, les intermédiaires activés générés

s'éliminent spontanément et conduisent quantitativement au dérivé (**16**). De même, l'estérification de la fonction hydroxyle avec des chlorures d'acides conduit à des esters instables qui s'éliminent spontanément, cf Figure 21.

Cette réaction secondaire est similaire à celle observée par Sévenet dans le cas de la (+/-)-20-déséthyle-vincamine (**22**) qui, très instable, est quantitativement convertie, quatre heures seulement après sa synthèse, en 20-déséthyle-apovincamine (**23**), produit de déshydratation.⁵²

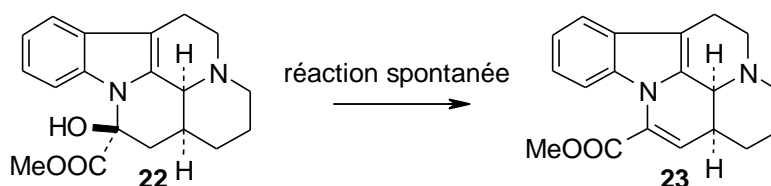


Figure 22 : Déshydratation spontanée de la déséthyle-vincamine⁵²

Cette observation est cruciale car elle compromet les stratégies de synthèse basées sur une activation de la fonction hydroxyle sous forme de dérivé bromé ou de tosylate en vue de réactions de substitution nucléophile.

B.V Synthèse de dérivés 14-amino du vindéburnol

B.V.1 Résultats expérimentaux

Comme évoqué précédemment au paragraphe B.IV.2.2, sous l'action de la température et d'une base, la fonction hémiaminale s'ouvre et, en présence d'amine nucléophile, conduit à un mélange diastéréoisomérique d'aminals. Après la mise au point des conditions expérimentales, à savoir le chauffage prolongé du vindéburnol (**12**) dans l'amine prise comme solvant à une température minimum de 110°C, les dérivés 14-amino (**24**) et (**25**) ont été préparés sous forme de mélange d'épimères en C-14, cf Figure 23.

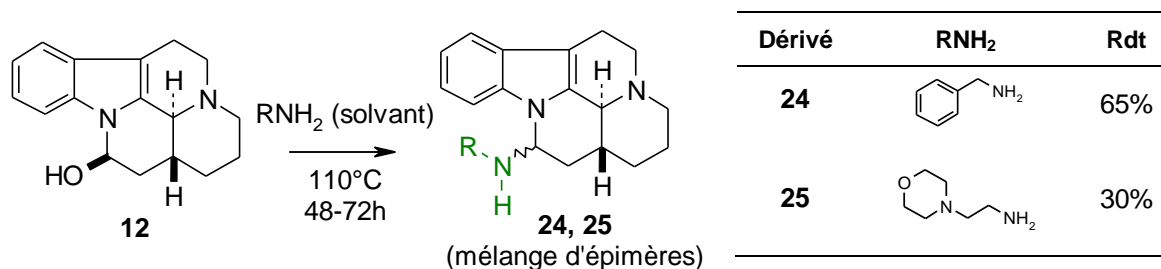


Figure 23 : Synthèse de dérivés 14-amino

La benzylamine amine, peu couteuse et facile à manipuler, a été utilisée pour mettre au point les conditions. En vue de solubiliser la plateforme, l'aminoéthyle-morpholine a ensuite été introduite mais le rendement a alors été divisé par deux. De meilleurs résultats auraient probablement été observés en employant de meilleurs nucléophiles, par exemple des amines secondaires peu encombrées, ou en présence d'une autre base, plus forte et non nucléophile comme NaH, qui aurait facilité l'ouverture de cycle.

B.V.2 Stéréochimie

L'intégration des signaux du proton H-14 sur les spectres ^1H des mélanges (26) et (25) indique, dans les deux cas, un rapport 2:3 des épimères en C-14. Etant donnés les Rf très voisins des épimères, leur séparation par chromatographie sur gel de silice était difficile et n'a permis de les obtenir chacun qu'avec une pureté maximum de 85%. Néanmoins, comme nous le démontrerons plus loin (paragraphe B.VIII, page 54), les analyses de RMN du proton ont permis de conclure que les épimères (24a) et (25a) étaient majoritaires, cf Figure 24.

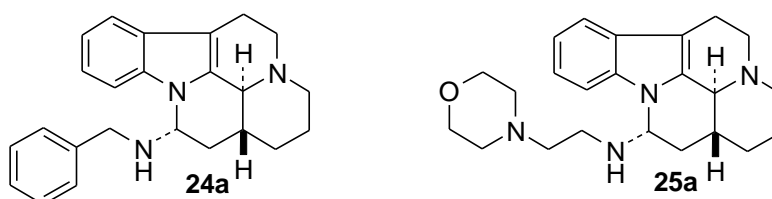


Figure 24 : Epimères majoritaires

Remarque : Par analogie, l'amine primaire a été remplacée par un alcool secondaire tel que le N,N-diméthylaminoéthanol mais dans ce cas, aucune réaction n'a été observée même après trente six heures de chauffage, cf Figure 25: si l'amine tertiaire terminale possède une certaine basicité, la fonction alcool n'est en revanche pas assez nucléophile pour s'incorporer.

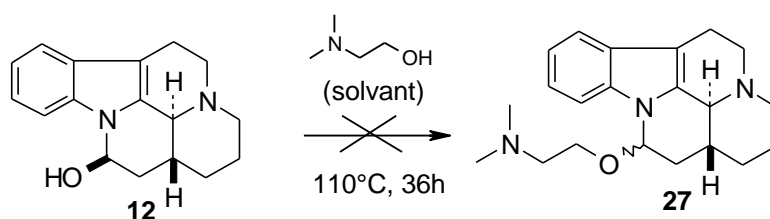


Figure 25 : Extension aux amino-alcools

La stratégie qui permet d'accéder à des dérivés 14-amino n'est pas applicable à la synthèse de dérivés 14-O-éther du vindéburnol.

B.V.3 Conclusion

Les dérivés 14-amino peuvent être obtenus en une étape par une réaction d'ouverture-fermeture à partir du vindéburnol (**12**), cf Figure 26.

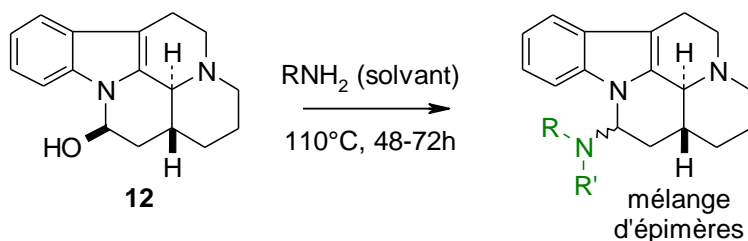


Figure 26 : Stratégie de synthèse des dérivés 14-amino du vindéburnol

En sélectionnant des amines nucléophiles et basiques, cette stratégie est efficace pour préparer des composés modérément lipophiles et salifiables, potentiellement solubles dans l'eau.

B.VI Synthèse de dérivés 14-O-éthers du vindéburnol

Dans le but d'augmenter la solubilité dans l'eau du vindéburnol (**12**), nous avons choisi d'introduire des résidus hydrophiles salifiables sur la fonction 14-hydroxyle du vindéburnol (**12**) selon les différentes méthodes détaillées ci-après.

B.VI.1 Réaction acido-catalysée

Sous catalyse acide, le vindéburnol (**12**) fournit l'on immonium (**14**), Figure 27.

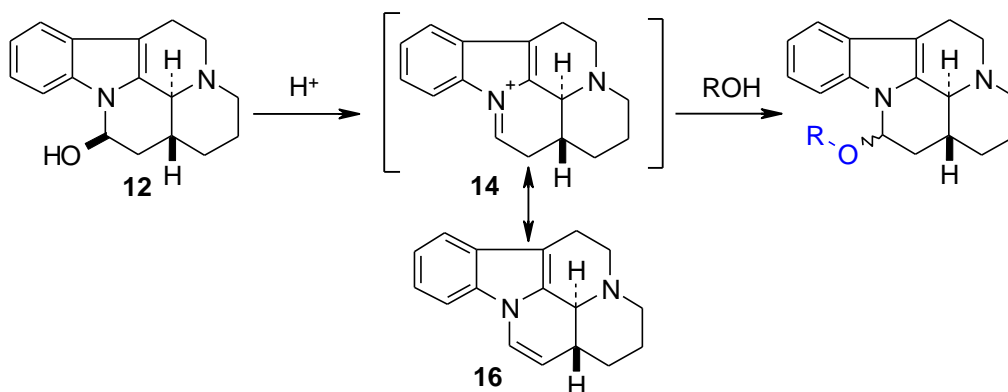
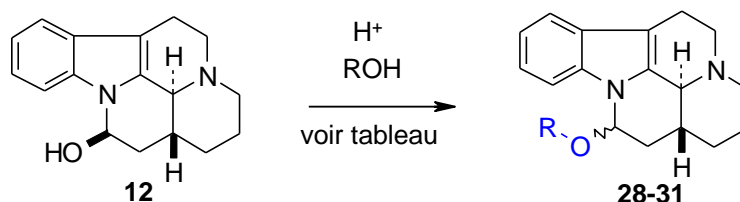


Figure 27 : Synthèse de dérivés 14-O-éthers par réaction acido-catalysée

Ce dernier peut soit se réarranger en énamine (**16**) soit réagir avec un nucléophile (ici un alcool) et fournir un hémiaminal substitué, cf Figure 27. Ainsi, des alcools choisis en vue d'obtenir soit des dérivés O-fonctionnalisés soit des précurseurs fonctionnalisables et différents acides ont été testés pour préparer les dérivés 14-O-éthers (**28-31**), cf Tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse de dérivés 14-O-éthers en milieu acide



ROH	éq.	Acide (éq.)	Conditions	Dérivé 14-O-éther	Rdt	Rdt (16)
	2	APTS.H ₂ O (3,0)	CHCl ₃ TA, 24h	28	90% (brut)	0%
	2	APTS.H ₂ O (3,0)	CHCl ₃ TA, 24h	29	< 10%	80%
	solvant	APTS.H ₂ O (0,2)	70°C, 48h	29	11% ^[a]	0%
	solvant	APTS.H ₂ O (1,0)	micro-ondes 115°C, 15min	29	0%	100%
	co-solvant	HCl 5% aq. (co-solvant)	80°C, 24h	29	< 10% ^[a]	0%
	2	Yb(OTf) ₃ (3,0)	CHCl ₃ 50°C, 24h	29	0%	0%
	1	HCl 5% aq. (solvant)	TA, 6 jours	30	0%	0%
	2	APTS.H ₂ O (3,0)	CHCl ₃ TA, 24h	31	0%	100%

^[a] Conversion < 80%

La réaction fonctionne bien dans le cas de l'alcool benzylique à température ambiante, en présence d'un excès d'APTS. En revanche, lorsque la 4-(2-hydroxyéthyle)morpholine, le 1-bromoéthan-2-ol ou le 1-chloropropan-3-ol sont mis en jeu, les produits attendus sont faiblement présents voire inexistants en dépit de l'emploi d'acides variés et de conditions réactionnelles plus ou moins drastiques.

La synthèse de dérivés O-éthers par réaction acido-catalysée n'est pas exploitable pour produire efficacement une série d'analogues.

B.VI.2 Réactions d'alkylation

L'alkylation directe de la fonction 14-hydroxyle en présence d'une base forte telle que NaH a été entreprise en présence de différents nucléophiles.

B.VI.2.1 Réaction d'hydroxyalkylation

Le carbonate d'éthylène, très bon électrophile, permet l'accès rapide et efficace à un mélange respectif 55:45 des épimères (**32a**) et (**32b**), séparables par chromatographie sur gel de silice, cf Figure 28.

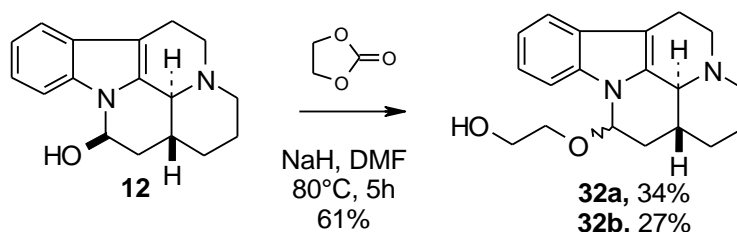


Figure 28 : Réaction d'hydroxyalkylation

Les analyses ^1H -RMN, cf paragraphe B.VIII, ont permis de conclure que l'épimère (**32a**) majoritaire correspond à la structure (\pm) (3α , 16β , 14α) suivante:

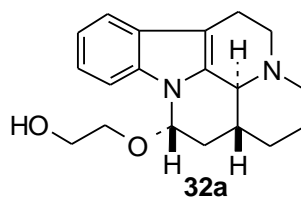


Figure 29 : Epimère majoritaire

B.VI.2.2 Synthèse de dérivés éthyleacétate, acétate et acétamide

Dans les conditions d'alkylation précédentes, le 2-bromoacétoacétate réagit avec le vindéburnol (**12**) et fournit les épimères (**33a**) et (**33b**). Après séparation par chromatographie sur gel de silice, la saponification de l'épimère majoritaire (**33a**) conduit au carboxylate de sodium (**34a**) qui, couplé avec la N-méthylpipérazine ou la 4-(2-aminoéthyle)morpholine fournit respectivement les amides (**35a**) et (**36a**), cf Figure 30.

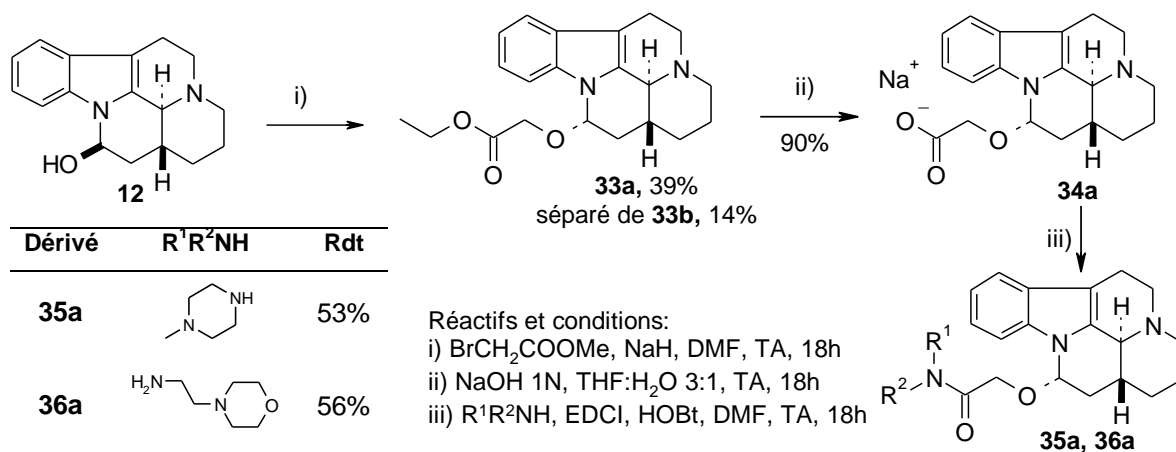


Figure 30 : Synthèse de dérivés éthylacétate, acétate et acétamide

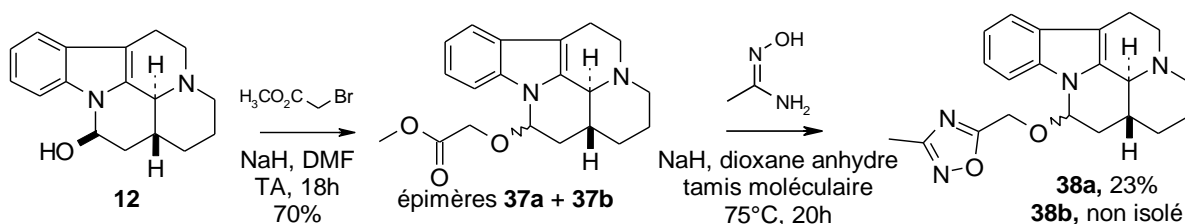
Les données spectrométriques, cf paragraphe B.VIII, de l'épimère (**33a**) concluent à une configuration (16 β , 14 α) conservée dans les dérivés (**34a**), (**35a**) et (**36a**) ce qui traduit que la configuration en C-14 reste inchangée tout au long du schéma réactionnel.

Remarque : dans l'optique d'un dédoublement énantiomérique, une estérification entre le carboxylate (**34a**) et une copule chirale telle que le (+) ou (-)-menthol pourrait être envisagée.

Une série d'analogues esters et amides serait accessible rapidement par cette méthode et le fait d'obtenir deux épimères voire quatre énantiomères en C-14 séparables permettrait d'étendre l'étude de structure-réactivité.

B.VI.2.3 Préparation d'un dérivé oxadiazole

Le dérivé ester (**33a**) étant probablement très rapidement métabolisé *in vivo* sous l'action des estérases, la fonction oxadiazole, bioisostère de la fonction ester, lui a été substituée, cf Figure 31.


 Figure 31: Synthèse d'un bioisostère de l'ester (**33a**)

Le mélange des esters (**37a** + **37b**), en présence de NaH et d'acétamide oxime, conduit au dérivé oxadiazole (**38a**) avec un rendement de 23%. Le faible rendement s'explique par une saponification importante des esters (**37a** + **37b**) en dépit des précautions prises pour conserver le milieu réactionnel le plus anhydre possible (solvant anhydre, dégazage prolongé, ajout de tamis moléculaire, ...).

Dans le cas où la réaction est réalisée sur l'ester majoritaire (**37a**) purifié, seul l'épimère (**38a**) est obtenu ce qui signifie qu'il n'y a pas d'épimérisation en C-14 lors de la formation du cycle oxadiazole et que, contrairement au vindéburnol (**12**), les dérivés (**37a**) et (**38a**) sont stables en milieu basique fort.

L'hypothèse de stabilisation de l'hémiacétal par fonctionnalisation de la fonction hydroxyle est confortée.

B.VI.2.4 Synthèse d'éthers avec résidu terminal basique

Les mêmes conditions que précédemment qui consistent à faire réagir le vindéburnol (**12**) avec un électrophile en présence de l'hydrure NaH sont reproduites en vue de préparer le dérivé éther (**29**) qui possède un résidu basique terminal.

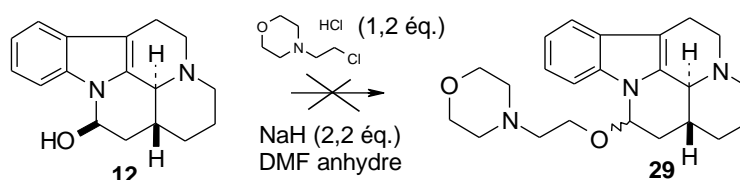


Figure 32 : Synthèse de l'éther (**29**)

Malheureusement, dans ces conditions, le dérivé (**29**) n'est pas obtenu et une étude systématique de cette réaction nous a permis de faire les observations suivantes:

- Si on utilise la forme commerciale de la 4-(2-chloro-éthyle)morpholine (**39**) à savoir son chlorhydrate en présence d'un excès de NaH, aucune réaction ne se produit.

- La 4-(2-chloro-éthyle)morpholine doit être utilisée sous sa forme neutre (**40**). Elle est préparée par saturation avec du K_2CO_3 d'une solution aqueuse très

concentrée en chlorhydrate de la 4-(2-chloro-éthyle)morpholine (**39**) suivie d'extractions répétées à l'acétate d'éthyle, cf Figure 33.

- La 4-(2-chloro-éthyle)morpholine (**40**) n'est pas suffisamment réactive et nous a conduit à préparer la 4-(2-iodo-éthyle)morpholine (**41**) selon la méthode suivante :

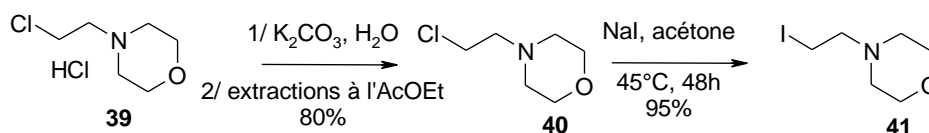


Figure 33 : Préparation de la 4-(2-iodo-éthyle)morpholine

Grâce à l'électrophilie accrue de la 4-(2-iodo-éthyle)morpholine (**41**), la réaction d'alkylation fonctionne. Cependant, après une journée de stockage au réfrigérateur, le réactif iodé (**41**) devient un solide blanc insoluble dans le chloroforme, ce qui témoigne de son instabilité et nous incite donc à la générer *in situ* par réaction de la 4-(2-chloro-éthyle)morpholine (**40**) et de l'iodure de sodium (NaI). La transformation du dérivé (**41**) en son aziridine (**41a**) pourrait être à l'origine de cette observation, cf Figure 34.

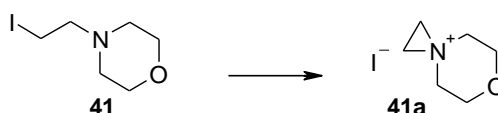


Figure 34 : Instabilité de la 4-(2-iodo-éthyle)morpholine (**41**)

- La réaction n'est alors totale que suite à trois ajouts successifs de 1,2 éq. de NaH, 0,5 éq. de NaI et 2,0 éq. de 4-(2-chloro-éthyle)morpholine (**40**). Si la quantité totale des réactifs est ajoutée en une portion, le produit d'élimination (**16**) est obtenu quantitativement, cf Figure 35.

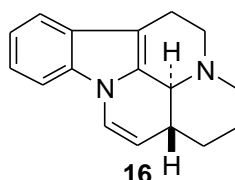


Figure 35 : Produit d'élimination

- La réaction peut également être réalisée dans un four à micro-ondes mais trois ajouts successifs de réactifs sont également indispensables. La conversion est

totale après trois « runs » de 10 minutes à 160°C mais les rendements obtenus sont inférieurs à ceux obtenus dans les conditions thermiques classiques en raison d'une dégradation plus importante du milieu réactionnel.

D'après l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus, les meilleures conditions réactionnelles sont les suivantes:

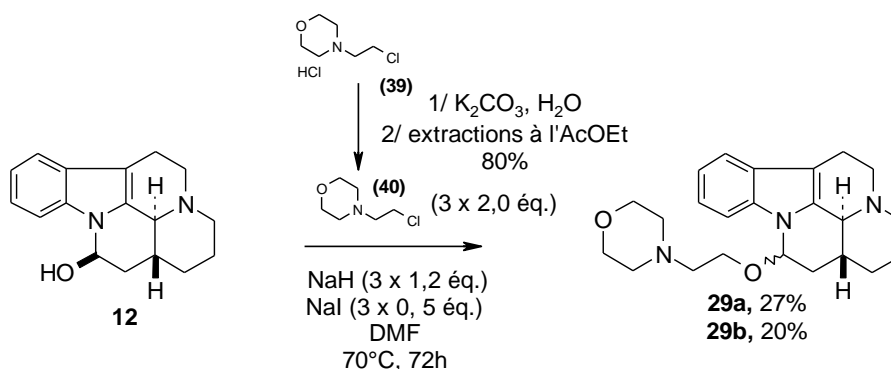


Figure 36 : Conditions expérimentales optimisées

Comme dans les cas précédents, le mélange 3:2 des épimères respectifs (**29a**) et (**29b**) est séparable par chromatographie sur gel de silice. L'épimère majoritaire (**29a**) possède une bonne solubilité de l'ordre de 40mg/mL dans une solution aqueuse d'HCl 0,04N qui nous a incités à compléter l'étude de faisabilité et à réaliser une caractérisation complète du dérivé par RMN.

B.VII Etude approfondie du dérivé (**29a**)

B.VII.1 Optimisation de la voie de synthèse

En vue de synthétiser une série de composés O-aminoalkyle analogues au dérivé (**29a**), trois nouvelles stratégies de synthèse (voies A, B, C) dont les résultats sont présentés ci-après ont été envisagées, cf Figure 37.

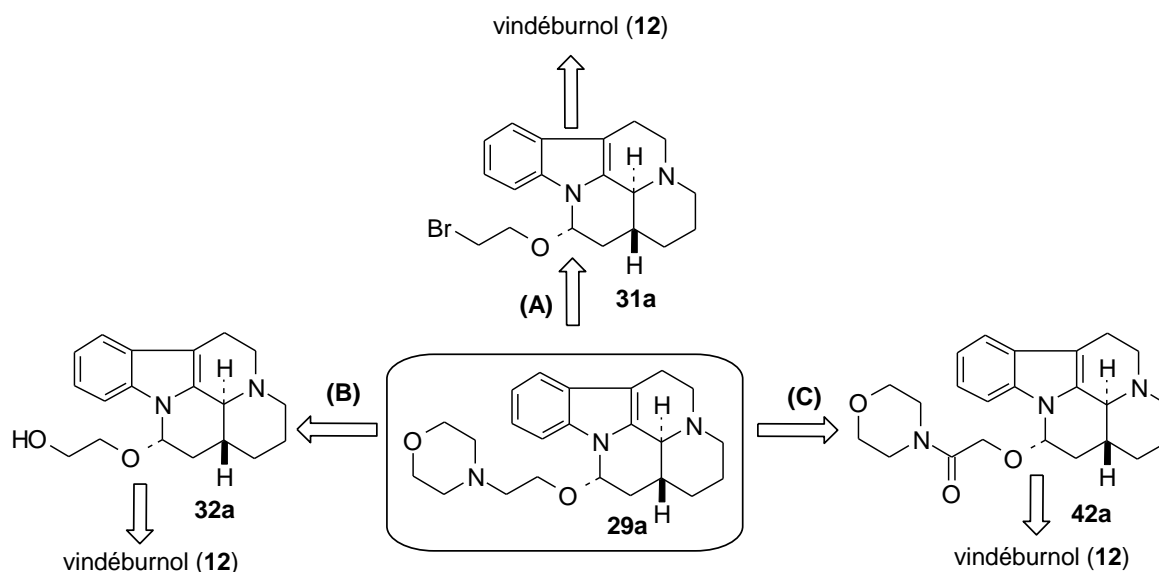


Figure 37 : Stratégies envisagées

Voie (A) : la réaction d'alkylation du vindéburnol (12) en présence de dibromoéthane ou de 2-bromoiodoéthane ne fonctionne pas.

Voie (B) : l'épimère (29a) est obtenu en 2 étapes *via* l'alcool (32a) avec un rendement global de 15% selon le schéma réactionnel suivant :

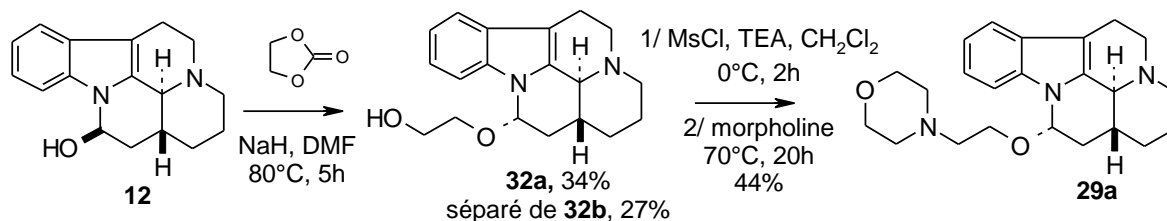


Figure 38 : Voie (B)

Voie (C) : cette voie de synthèse n'est pas concluante dans la mesure où l'amide (42a) est difficilement réduit en amine (29a), cf Figure 39.

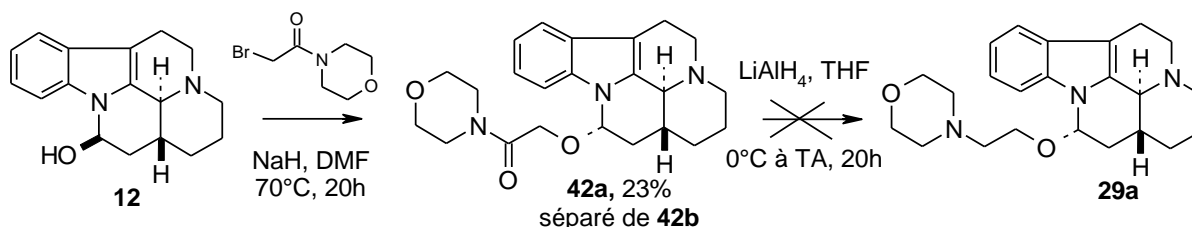


Figure 39 : Voie (C)

Seule la voie (B) fonctionne mais le rendement global n'est que de 15% soit environ la moitié de celui obtenu lors de la réaction d'alkylation en présence de la 4-

(2-chloro-éthyle)morpholine (**40**). Néanmoins, rapide et facile à mettre en œuvre, cette méthode est à retenir pour l'introduction de nucléophiles Nu non disponibles sous la forme Nu(CH₂)₂Cl.

B.VII.2 Montée en échelle

Afin de valider définitivement la stratégie la plus concluante à l'échelle de 50 mg à savoir l'alkylation directe du vindéburnol en présence de la 4-(2-chloro-éthyle)-morpholine (**40**) et de NaI, une montée en échelle a été réalisée, cf Tableau 5.

Tableau 5 : Montée en échelle

Vindéburnol (12)	Rendement			Rdt total
	Epimère (29a)	Epimère (29b)	Ratio (29a):(29b)	
50 mg	27%	20%	40:60	47%
150 mg	35%	21%	38:62	56%
300 mg	31%	10%	30:70	41%
500 mg	50%	25%	34:66	75%
600 mg	47%	25%	35:65	72%
800 mg	48%	23%	32:68	71%
<i>moyenne</i>	<i>40%</i>	<i>20%</i>	<i>35 :65</i>	<i>60%</i>

Globalement, le rendement en épimère (**29a**) et donc le rendement total augmentent avec l'échelle ce qui permet, au départ de 800 mg de vindéburnol (**12**), d'obtenir l'épimère (**29a**) avec un rendement de 48%, pour un rendement total de 71%, ce qui est tout à fait satisfaisant.

*Cette montée en échelle a permis de valider la méthode malgré l'inconvénient des ajouts successifs de réactifs pour obtenir une conversion complète du vindéburnol (**12**).*

B.VII.3 Séparation énantiomérique

Suite à une étude réalisée pour déterminer l'influence de la configuration des carbonés C-3 et C-16 sur la régulation de la TH dans le LC, la forme (16 α) du vindéburnol (**12**) a montré une activité trois fois supérieure à celle de la forme 3 α ,⁵⁰ cf Figure 40.

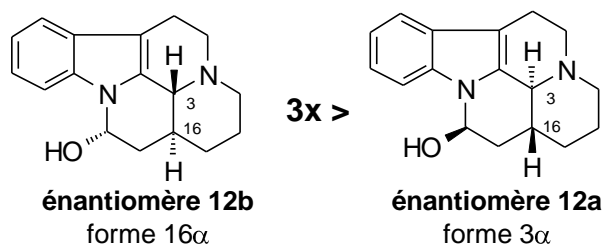


Figure 40 : Comparaison de l'activité des formes 16α et 3α

Afin de comparer l'activité et la solubilité dans l'eau des deux énantiomères (**29a-1**) et (**29a-2**) de l'épimère (**29a**), un dédoublement énantiosélectif a été envisagé en s'inspirant des méthodes utilisées pour dédoubler le vindéburnol. D'après la littérature, les formes optiquement actives (**12a**) et (**12b**) du vindéburnol ont été obtenues :

- soit à partir de leur précurseur énantiomériquement pur c'est-à-dire par réduction de chaque énantiomère de la *trans* déséthyléburnamone (**43a**) et (**43b**) eux-mêmes obtenus par dédoublement de la *trans* (\pm)-déséthyléburnamone (**43**) en utilisant comme acide actif l'acide di-*para*-toluyltartrique dextrogyre, $[\alpha]_D^{25} = +145^\circ\text{C}$, CDCl_3 .⁵³ Cette méthode permettrait d'isoler les énantiomères (**29a-1**) et (**29a-2**) en deux étapes à partir des précurseurs chiraux (**43a**) et (**43b**), cf Figure 41.

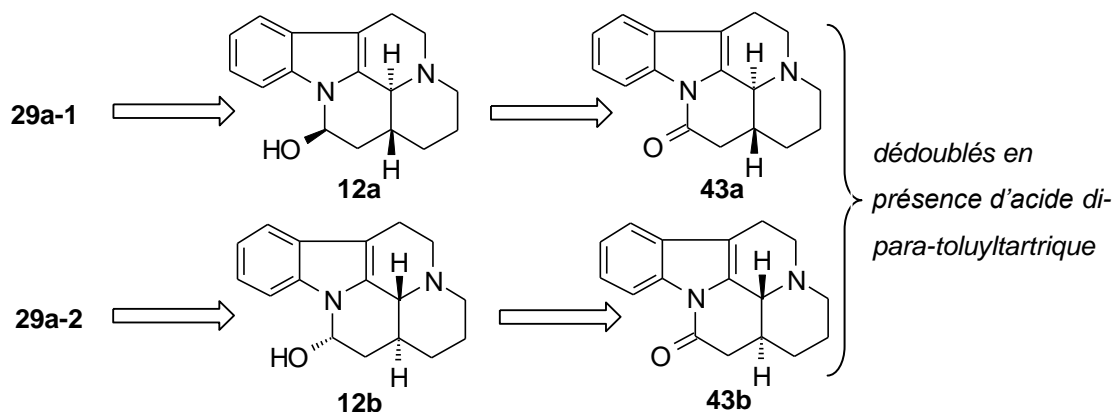


Figure 41 : Synthèse à partir des énantiomères (**43a**) et (**43b**)

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite deux fois plus de travail de synthèse que la séparation chirale finale du racémique (**29a**).

- soit par HPLC chirale⁵⁴ dont les détails sont fournis en annexe.

Nous avons choisi de reprendre cette méthode plus directe et les conditions de séparation ont été optimisées en collaboration avec la société Chiral. La méthode

préparative mise au point a fourni le chromatogramme ci-dessous, cf Figure 42, grâce auquel la séparation énantiosélective de 2,5 g de racémique (**29a**) a pu être réalisée avec des puretés énantiomériques supérieures à 97% et un rendement global supérieur à 99%, cf rapport de purification en annexe.

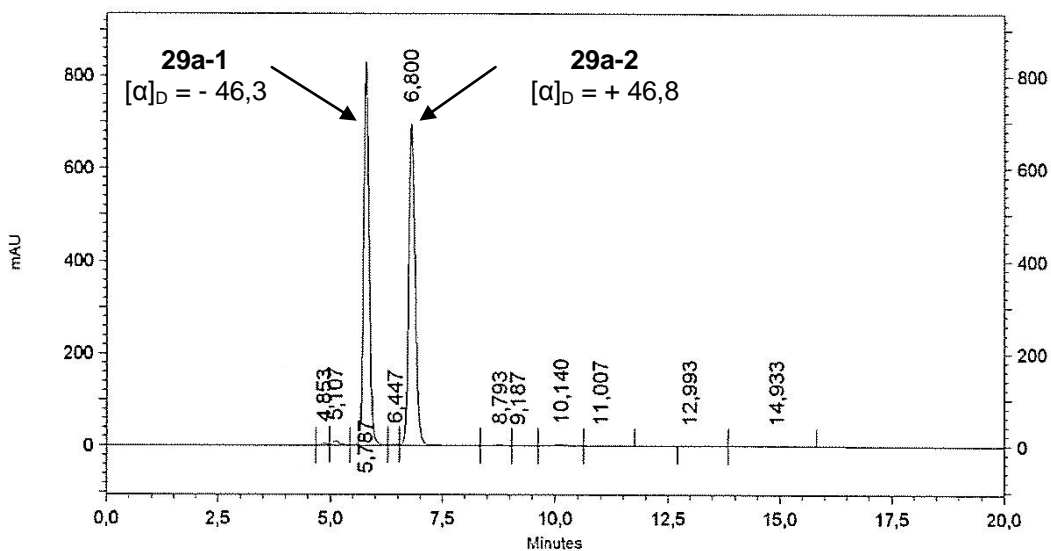


Figure 42 : Séparation des deux énantiomères du dérivé (**29a**) par HPLC chirale

B.VII.4 Etude structurale

Comme nous l'avons souligné dans les paragraphes précédents, les différentes voies de synthèse conduisent systématiquement à un mélange non équimolaire d'épimères en C-14. Nous avons choisi de réaliser une étude de la configuration relative des trois centres stéréogéniques du composé (**29a**) et de l'extrapoler si possible aux autres dérivés. Ainsi, comme pour le vindéburnol, des expériences ^1H et ^{13}C RMN approfondies ont été réalisées avec la collaboration de Cyril Antheaume et ont permis non seulement de déterminer que l'épimère (**29a**) était de type (\pm) (3α , 16β , 14α) mais également d'attribuer l'ensemble des signaux, cf Figure 43 et détails en annexe.

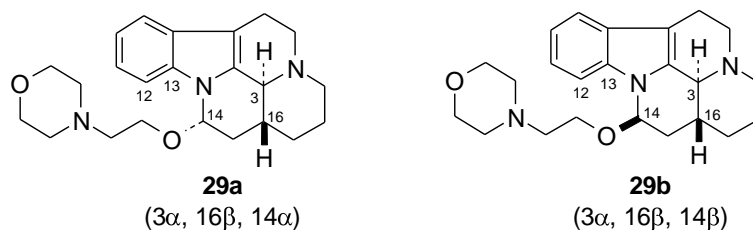
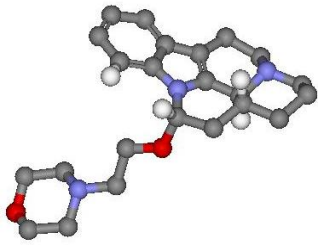
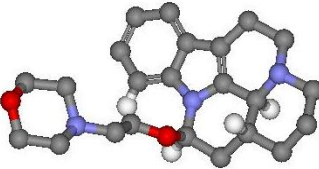


Figure 43 : Stéréochimie des épimères (**29a**) et (**29b**)

Pour des raisons d'encombrement stérique, nous pourrions imaginer que la chaîne latérale éther occupe très préférentiellement voire exclusivement la position équatoriale or, comme dans le cas du vindéburnol (**12**), les deux épimères (**29a**) et (**29b**) sont obtenus dans des proportions respectives de l'ordre de 3:2, cf Tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison des épimères (**29a**) et (**29b**)

Epimère	Vue 3D	Position H-14	E (kcal/mol) ^[a]	Ratio
29a		ax.	133,14	3
29b		équat.	134,69	2

^[a] Ligand Scout[®], version 3.0, Inteligent

Cette information laisse donc supposer que dans un premier temps l'hydrure de sodium épimérise le vindéburnol (**12**) et conduit à un mélange respectif 3:2 des épimères (**15**) et (**12**), cf B.IV.2.3, et que dans un second temps, les épimères (**15**) et (**12**) réagissent parallèlement avec la 4-(2-chloro)éthyle-morpholine (**40**), expliquant ainsi que les proportions des deux épimères soient conservées, cf Figure 44.

En outre, lorsque l'épimère (**29a**) est agité dans le DMF anhydre en présence d'un équivalent de NaH pendant vingt heures, aucune trace d'épimère (**29b**) n'est détectée ce qui traduit la stabilité des deux épimères en milieu basique et l'absence d'équilibre entre les deux formes lors de la réaction d'alkylation, cf Figure 44.

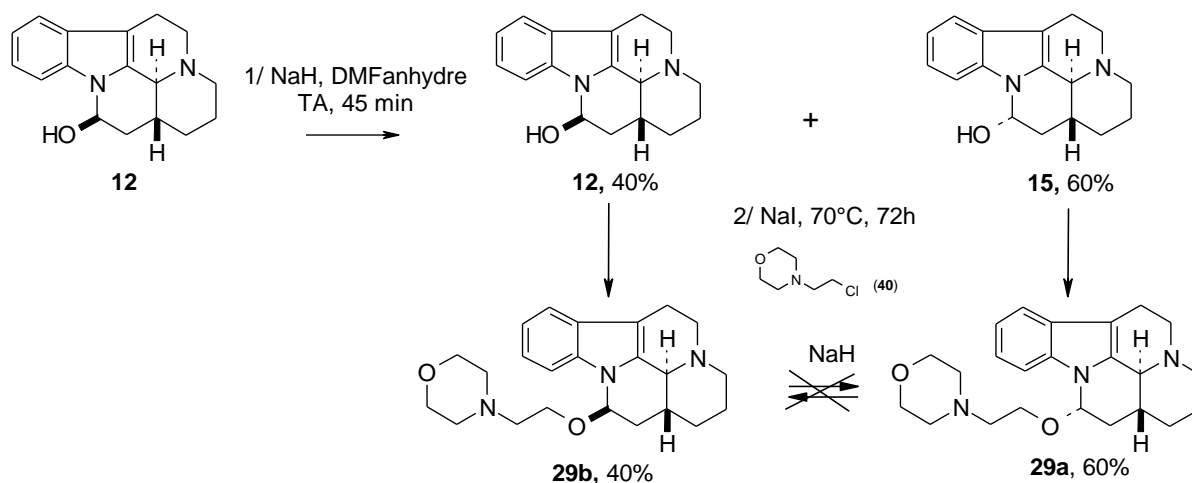


Figure 44: Hypothèses

B.VIII Extrapolation des résultats

Dans une structure de type cyclohexane, les hydrogènes en position équatoriale sont déblindés tandis que ceux en position axiale ne sont pas affectés, ce qui se traduit par δ (Héq) > δ (Hax) soit δ H-14(**29b**) > δ H-14(**29a**). De même, le proton H-12 subit l'influence magnétique de la chaîne éther et lorsque cette dernière est en position équatoriale, le cône d'anisotropie qu'elle génère déblindé le proton H-12 d'où δ H-12(**29a**) > δ H-12(**29b**). Si l'on compare les données spectroscopiques de quelques couples de diastéréoisomères, nous noterons de la même façon que l'épimère majoritaire **X_a** possède toujours un proton H-14 plus blindé que celui de l'épimère minoritaire **X_b**, cf Tableau 7.

Tableau 7 : Déplacements chimiques du proton H-14

	29a	29b	33a	33b	34a	34b
H-14 (δ ppm) ^[a]	5,60	5,71	5,77	5,93	5,70	5,91
	28a	28b	32a	32b	26a	26b
H-14 (δ ppm) ^[a]	5,74	5,80	5,61	5,71	5,22	5,30

^[a] Dans CHCl₃-d

*Par extrapolation, on peut donc conclure que, quelles que soient les conditions expérimentales mises en œuvre, un ratio 3:2 des épimères en position C-14 est obtenu et que l'épimère majoritaire **X_a** possède systématiquement la chaîne latérale en C-14 en position équatoriale c'est-à-dire la configuration (\pm) (**3 α** , **16 β** , **14 α**). Il y a donc bien majoritairement inversion de configuration en position C-14 lors des différentes synthèses de dérivés « 14-O-éther » et « 14-amino ».*

B.IX Bilan et conclusion

Dix dérivés du vindéburnol comportant des modifications de structure au niveau du carbone C-14 ont été synthétisés et ont permis de conforter l'hypothèse de stabilisation de la fonction hémiaminale par fonctionnalisation de la fonction hydroxyle. L'effet de ces dérivés sur la régulation de la TH dans le LC a été mesuré chez la souris Balb/C (protocole des tests fourni en annexe) et a permis de dégager les premières conclusions en termes de relation structure-activité (mais pour des raisons de confidentialité, les résultats n'ont pas pu être détaillés dans cet ouvrage). En outre, les dérivés obtenus présentent une solubilité aqueuse pouvant atteindre 40 mg/mL, bien supérieure à celle du vindéburnol et prometteuse pour une administration *per os*. Cette valeur pourrait encore être optimisée en synthétisant les sels correspondants.

La mise au point de voies de synthèse originales à partir du vindéburnol (**12**) a conduit à la préparation de six familles de dérivés de nature chimique variée avec une pureté supérieure à 90%, cf Figure 45.

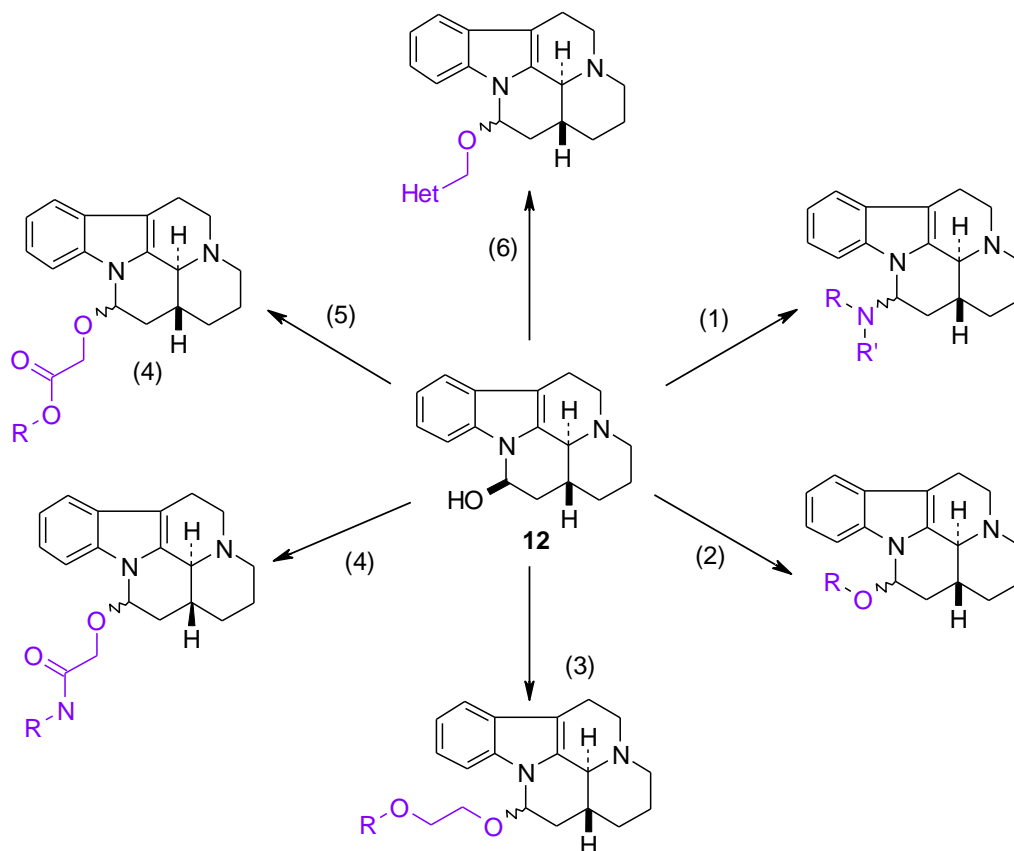


Figure 45 : Familles de composés accessibles à partir du vindéburnol (**12**)

La configuration relative des dérivés obtenus a été élucidée et a permis de conclure qu'une inversion de configuration se produisait en C-14 et conduisait majoritairement à l'épimère de configuration (\pm) (3α , 16β , 14α).

Afin d'étendre les données de relation structure-activité, de nouveaux dérivés du vindéburnol devront être synthétisés. Le stock de vindéburnol mis à notre disposition par la société Biocortech étant épuisé, nous avons été confrontés à le re-préparer en quantité substantielle. Notre objectif étant de proposer un dérivé du vindéburnol comme candidat au développement, la voie d'accès chimique doit être non seulement la plus courte et la plus efficace possible mais également transposable à l'échelle industrielle. Les synthèses du vindéburnol décrites dans la littérature étant peu efficaces et difficilement adaptables à l'échelle préparative, les chapitres suivants seront consacrés à la mise au point de deux nouvelles voies d'accès à son précurseur, la *trans* déséthyléburnamone.

Chapitre C

Synthèses du vindéburnol

Chapitre C

Synthèses du vindéburnol

C.I Construction du système indolo[2,3-a]quinolizidine

C.I.1 Généralités

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, le vindéburnol (**12**) est un alcaloïde indolique comprenant un noyau indolo[2,3-a]quinolizidine et trois centres stéréogéniques. La stratégie la plus courante pour construire ce type de pentacycle est de préparer dans un premier temps l'octahydroindolo[2,3-a]quinolizidine [ABCD] et d'achever la synthèse par la création du cycle E.

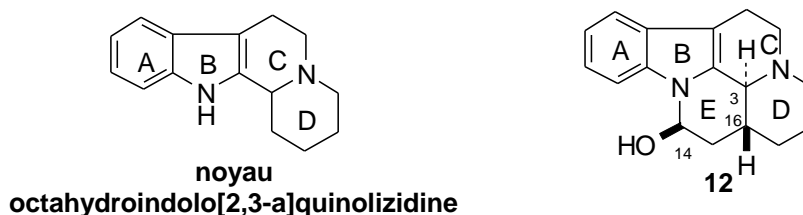


Figure 46 : Le vindéburnol, alcaloïde à noyau indolo[2,3a]quinolizidine ABCD

Pour les alcaloïdes indoliques de type éburnamonine, l'enjeu synthétique réside dans l'élaboration d'une indoloquinolizidine convenablement substituée de formule générale (**44**) pour laquelle l'étape de cyclisation intramoléculaire sur le carbone C-2 du noyau indolique est déterminante pour la configuration des carbones C-3 et C-16, cf Figure 47.

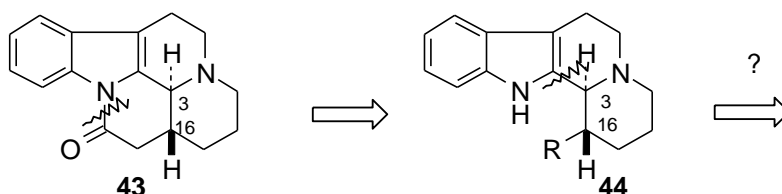


Figure 47 : Schéma rétrosynthétique

C.1.2 Schéma rétrosynthétique du vindéburnol

La synthèse du vindéburnol (**12**) a fait l'objet de nombreux travaux, plusieurs voies d'accès sont décrites mais souvent leur mise en œuvre est longue et laborieuse avec des rendements peu satisfaisants. Pour l'instant, il n'existe aucune synthèse du vindéburnol directement adaptable à l'échelle industrielle. Sachant que le vindéburnol est obtenu par réduction de la *trans* déséthyléburnamonine (**43**), elle-même obtenue par cyclisation spontanée de l'ester (**44a**),⁵⁵ la clé de la synthèse du vindéburnol (**12**) réside dans la préparation diastéréosélective de l'ester (**44a**) de configuration *trans*, cf Figure 48.

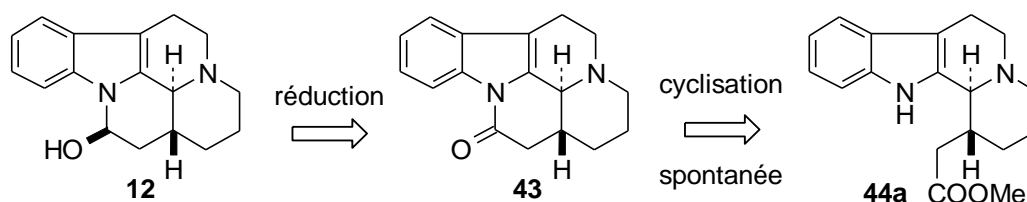


Figure 48 : Schéma rétrosynthétique

Les méthodes de synthèse de la *trans* déséthyléburnamonine (**43**) décrites dans la littérature reposent sur quatre grandes stratégies, à savoir, une réduction cyclisante, une réaction de Polonovski-Potier, l'alkylation-réduction de l'énamine de Wenkert et enfin l'isomérisation cyclisante. Toutes ont pour point de départ des précurseurs simples tels que le bromure de tryptophyle (**45**) ou la tryptamine (**47**), cf Figure 49.

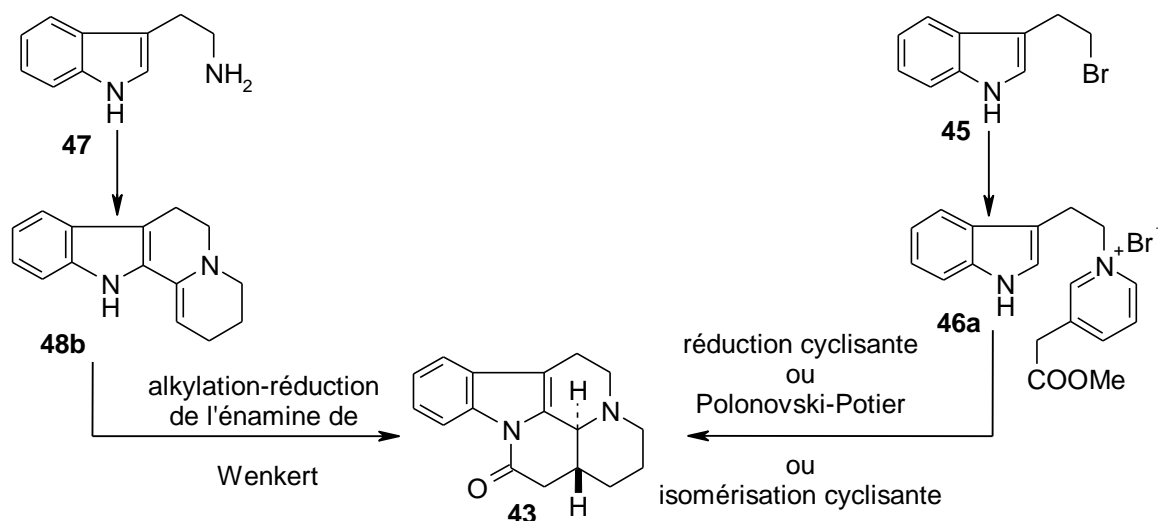


Figure 49 : Principales voies d'accès au lactame (**43**) décrites dans la littérature

Chacune des stratégies possède ses atouts et points faibles, comme nous le détaillons ci-après.

C.II Stratégie de type réduction cyclisante

La stratégie de réduction cyclisante repose sur la réduction partielle du sel de pyridinium (**46a**) en tétrahydropyridine (**49a**), suivie d'une réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective en milieu acide, cf Figure 50.

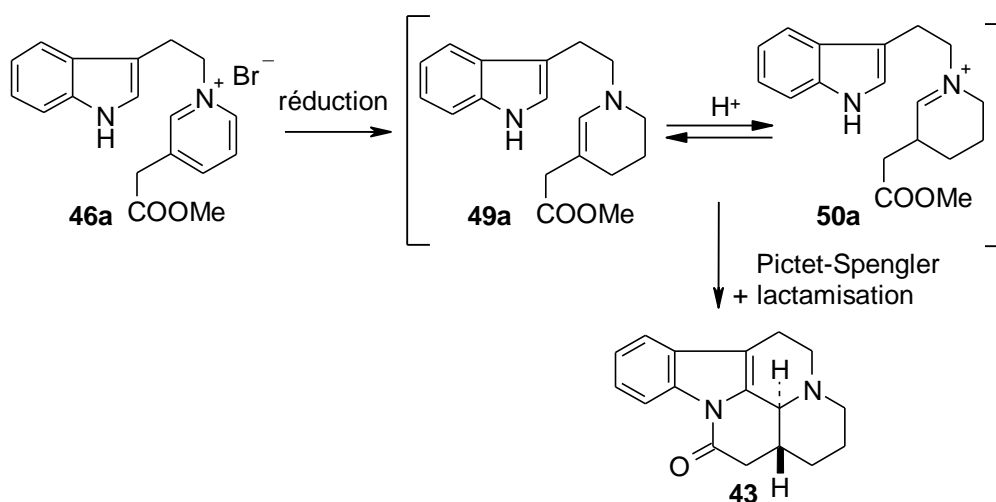


Figure 50 : Stratégie de type réduction cyclisante

C.II.1 Travaux de Thal

Thal, en s'inspirant des travaux de Wenkert,⁵⁶ a proposé ainsi deux voies d'accès diastéréosélectives à la *trans* déséthyléburnamone (**43**). La première méthode (**A**)⁵⁷ consiste à réaliser, sous hydrogène en présence d'oxyde de platine, une réaction domino combinant la réduction partielle du sel de pyridinium (**46a**) et la réaction de Pictet-Spengler. Cette séquence s'effectue dans du méthanol chlorhydrique, à température et pression ambiantes, avec un rendement global de l'ordre de 10%, cf Figure 51.

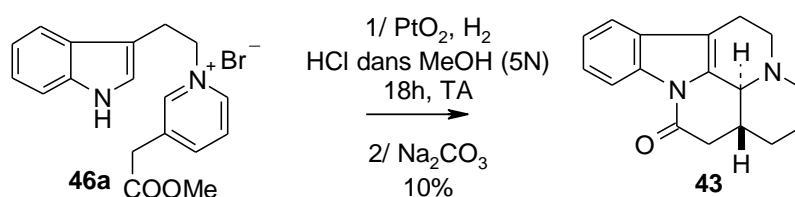


Figure 51 : Méthode (A)⁵⁷

Une variante, méthode (B)⁵⁸, consiste à scinder les étapes et à réaliser d'abord la réduction du sel de pyridinium (**46a**) en présence de nickel de Raney et d'hydrogène puis à effectuer dans un deuxième temps la cyclisation en milieu acide aqueux, cf Figure 52.

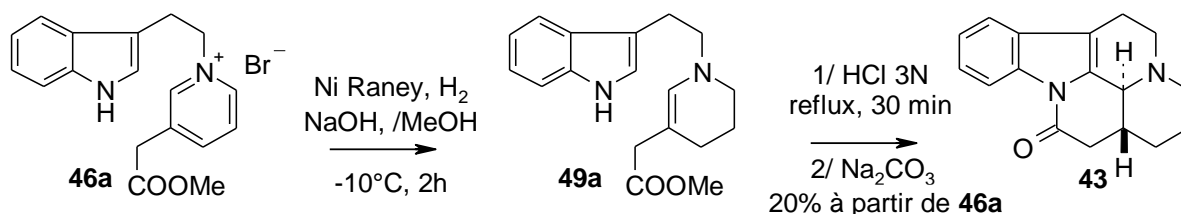


Figure 52: Méthode (B)⁵⁸

Cette alternative, réalisée également à l'échelle de la dizaine de grammes, permet d'accéder en trois étapes à partir du bromure de tryptophyle (**45**), au lactame (**43**) avec un rendement global d'environ 20%. Néanmoins, elle utilise comme précédemment un catalyseur sensible et l'hydrogène.

Dans les deux cas, les faibles rendements s'expliquent par la formation importante des produits secondaires (**51a**) et (**54a**).⁵⁵ Le dérivé (**51a**), obtenu avec un rendement de 50%, résulte de la réduction complète du cycle pyridine en pipéridine, produit normal d'hydrogénation en milieu neutre, cf Figure 53.

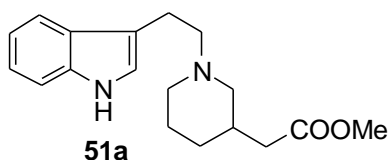


Figure 53 : Produit d'hydrogénation totale

Le dérivé (**54a**), obtenu avec un rendement de 15%, provient quant à lui de la réduction cyclisante du régioisomère (**53a**) obtenu lors de l'étape d'hydrogénation où la chaîne ester se trouve en position C-5 rendant impossible la construction du cycle E par lactamisation, cf Figure 54.

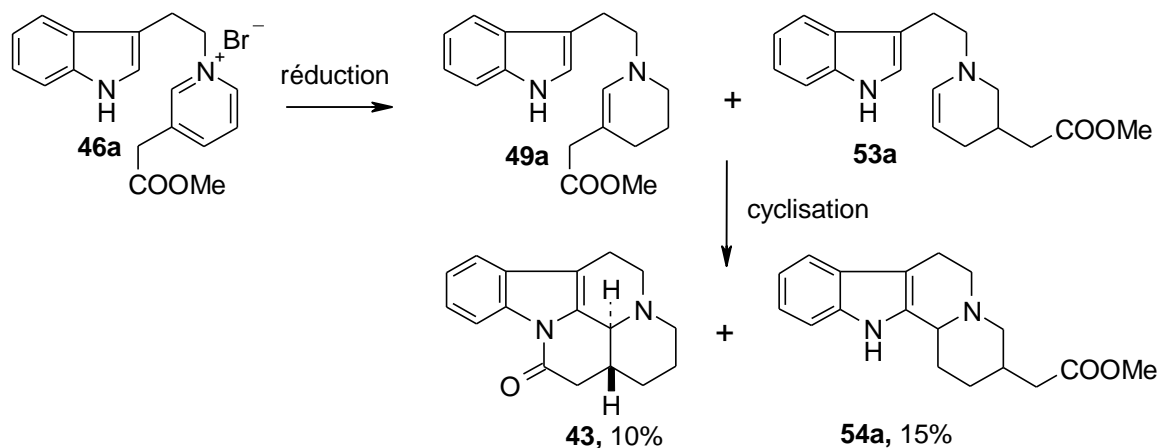
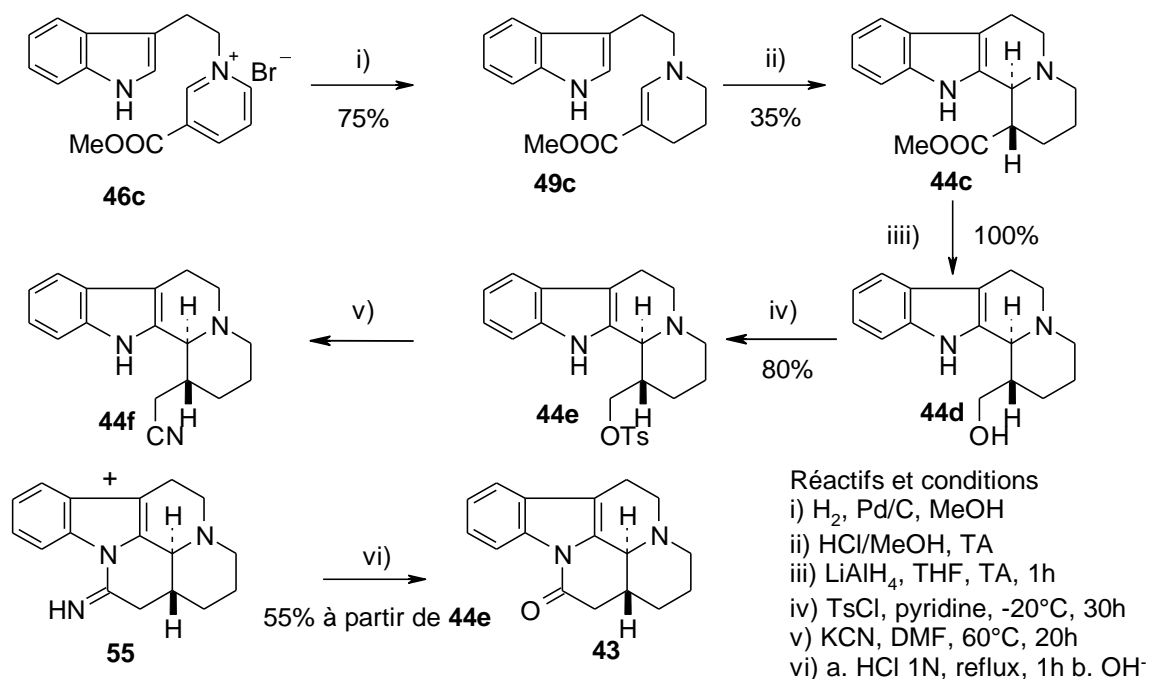


Figure 54 : Réaction secondaire

C.II.2 Travaux de Lounasmaa

Lounasmaa⁵⁹ a réalisé un travail similaire en appliquant la stratégie de réduction cyclisante au sel de pyridinium (**46c**), homologue (n-1) de l'ester (**46a**), cf Figure 55.

Figure 55: Synthèse proposée par Lounasmaa⁵⁹

L'ester (**44c**) ainsi obtenu est ensuite réduit en présence de LiAlH₄ en alcool secondaire (**44d**) qui, après activation par le chlorure de tosyloxy, est substitué par un groupement nitrile au moyen de cyanure de potassium. Le dérivé nitrile (**44f**) alors obtenu, qui existe partiellement sous sa forme tautomère (**55**), est converti en *trans*

déséthyléburnamonine (**43**) avec un rendement global de 55% sur les deux dernières étapes. Cette voie de synthèse, réalisée à l'échelle de la centaine de milligrammes, est longue (sept étapes à partir du bromure de tryptophyle **45**) et a un rendement global de 1%, la rendant inadaptée à l'échelle industrielle. Néanmoins, cette stratégie a l'avantage de pouvoir conduire également à la *cis* déséthyléburnamonine (**13**) par une simple réaction d'épimérisation de l'ester *trans* (**44c**) en ester *cis* (**56c**) en présence de TFA, cf Figure 56.

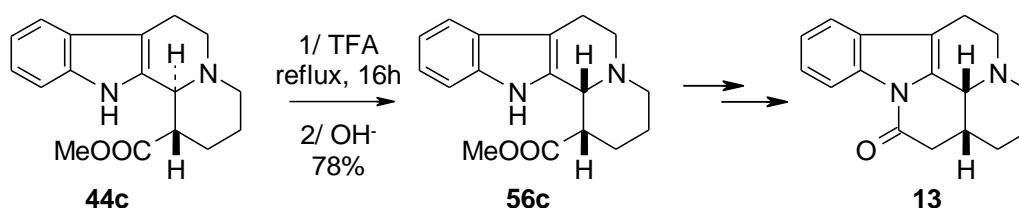


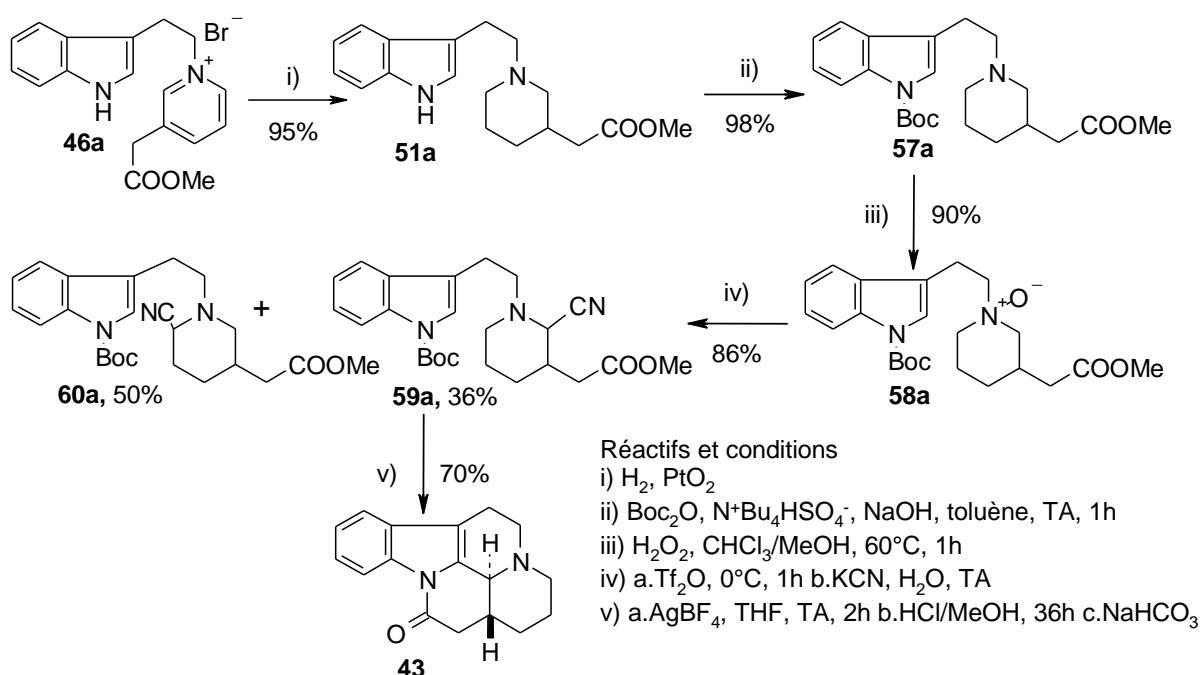
Figure 56 : Synthèse de la *cis* déséthyléburnamonine (**13**)⁵⁹

C.II.3 Conclusion

La stratégie de réduction cyclisante en une étape concertée proposée par Thal est bien entendu beaucoup plus rapide que celle de Lounasmaa qui nécessite une homologation de la chaîne ester latérale. Courte (deux étapes à partir du bromure de tryptophyle **45**) et diastéréosélective, elle reste néanmoins inadaptée à l'échelle industrielle en raison de son faible rendement et de l'emploi de catalyseurs et de gaz délicats à manipuler à l'échelle productive.

C.III Stratégie basée sur la réaction de Polonovski-Potier

Les dérivés de type « tryptamine », généralement facilement accessibles par synthèse, sont apparus comme des substrats intéressants pour construire le squelette indolo[2,3-*a*]quinolizidine *via* des réactions d'oxydation cyclisante. Ainsi, Lounasmaa *et al.*⁶⁰ ont décrit une synthèse stéréospécifique de la *trans* déséthyléburnamonine (**43**) où la réaction clé est la réaction de Polonovski-Potier, cf Figure 57.

Figure 57 : Stratégie basée sur la réaction de Polonovski-Potier⁶⁰

L'hydrogénation catalytique du sel de pyridinium (**46a**) suivie de la protection de l'azote indolique par un groupement Boc fournit la N-tryptophyle pipéridine protégée (**57a**). Cette dernière est oxydée en dérivé N-oxyde correspondant (**58a**) en présence d'eau oxygénée puis est soumise aux conditions de Polonovski-Potier⁶¹ en présence d'anhydride trifluoroacétique. L'immonium formé *in situ* est alors piégé par l'ion cyanide et conduit au mélange des α -aminonitriles (**59a**) et (**60a**), séparés par chromatographie sur gel de silice. Un traitement acide prolongé du dérivé nitrile (**59a**) permet de réaliser simultanément la cyclisation, la lactamisation et la déprotection de l'indole et d'obtenir la *trans* déséthyléburnamonine (**43**) avec un rendement de 70%. Lors de cette dernière étape, Lounasmaa précise que l'ester intermédiaire (**44a**) ne peut pas être isolé en raison d'une réaction de lactamisation spontanée et qu'aucune trace du diastéréoisomère *cis* (**13**) n'est détectée.

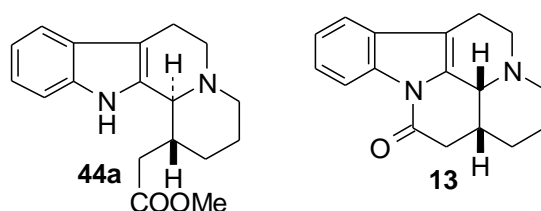


Figure 58 : Produits secondaires non détectés

C.III.1 Régiosélectivité et diastéréosélectivité

Le piégeage de l'ion immonium généré *in situ* par les ions cyanides est l'étape limitante. En effet, la formation de l'ion immonium trifluoroacétate n'est pas régiosélective et fournit un mélange 2:3 des dérivés nitriles respectifs (**59a**) et (**60a**). La séparation des deux régioisomères par chromatographie sur gel de silice permet de s'affranchir de la formation de l'ester (**54a**) et de n'obtenir dans le mélange réactionnel final que la *trans* déséthyléburnamonine (**43**), cf Figure 59.

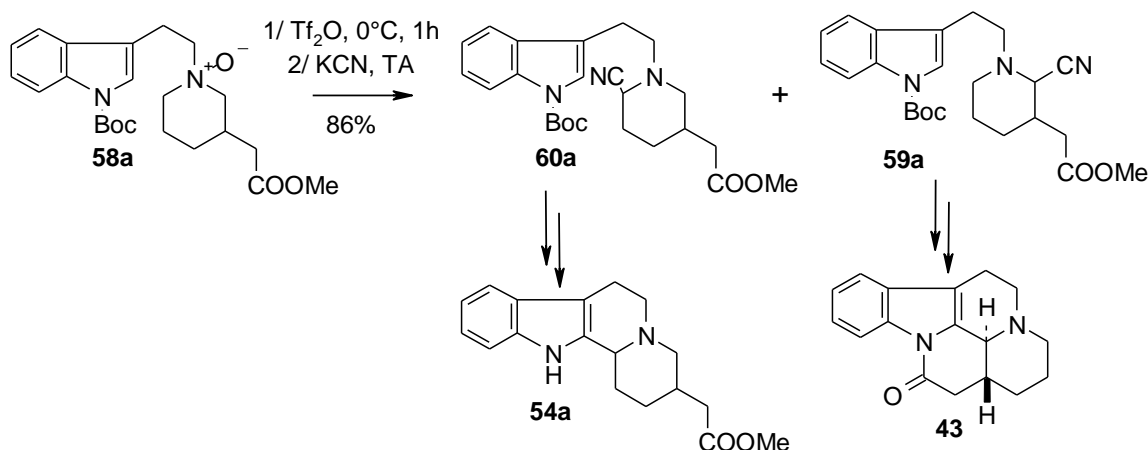


Figure 59 : Séparation des régioisomères (**59a**) et (**60a**)

Similairement à la séquence de réduction cyclisante, la réaction de cyclisation est diastéréosélective en faveur du produit de stéréochimie *trans*.

C.III.2 Conclusion

La réaction de Polonovski-Potier n'étant pas suffisamment régiosélective, le rendement global en est nettement affecté. Ainsi, réalisée à l'échelle du gramme, cette stratégie a un rendement global d'environ 20% sur six étapes à partir du bromure de tryptophane (**45**). En outre, des produits toxiques tels que l'anhydride trifluoroacétique, le cyanure de potassium et l'eau oxygénée ainsi que l'oxyde de platine, catalyseur sensible, sont utilisés ce qui la rend peu attractive pour une production à grande échelle.

C.IV Stratégie d'alkylation-réduction de l'énamine de Wenkert

C.IV.1 Principe

Potier^{62,63} s'est inspiré des travaux de Schut, Leipzig⁶⁴ et Wenkert⁶⁵ pour mettre au point une synthèse de la *trans* déséthyléburnamone (**43**) où l'énamine (**48b**), préparée selon la méthode décrite ci-dessous, est l'intermédiaire clé.

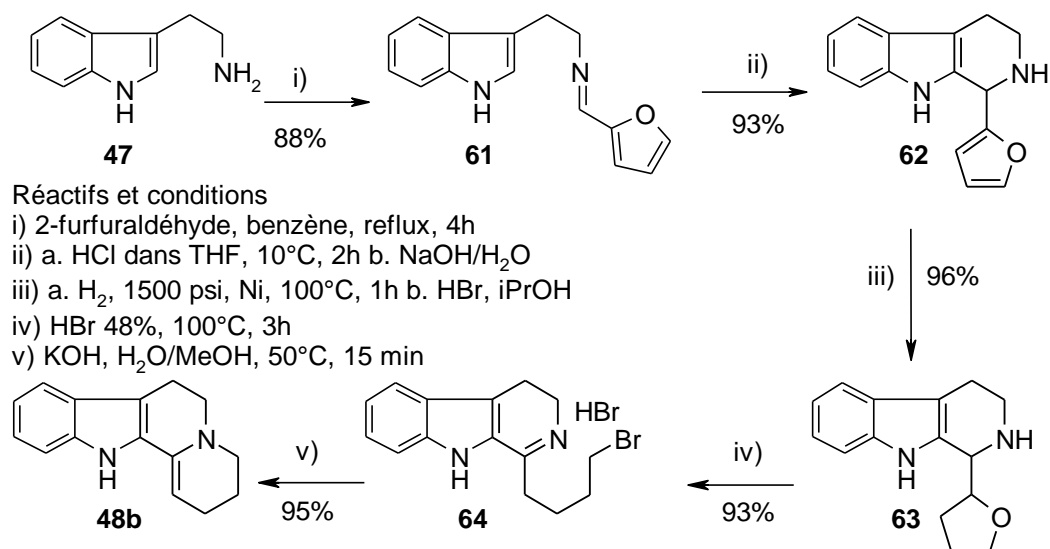


Figure 60 : Préparation de l'énamine de Wenkert^{64,65}

La base de Schiff (**61**), obtenue par condensation de la tryptamine (**47**) et du 2-furfuraldéhyde, est traitée par une solution d'acide chlorhydrique dans le THF pour conduire à la tétrahydro-β-carboline (**62**). La réduction catalytique de cette dernière fournit le dérivé tétrahydrofuryle (**63**) qui, après chauffage dans une solution d'acide bromhydrique, subit une ouverture de cycle et une déshydratation. Le bromhydrate (**64**) ainsi obtenu est traité par une solution d'hydroxyde de potassium en excès et fournit alors l'énamine attendue (**48b**), cf Figure 60. L'alkylation de cette dernière par l'iodoacétate d'éthyle fournit l'immonium (**65g**). Traité en milieu acide, celui-ci conduit à l'immonium intermédiaire pentacyclique (**66**) qui, après réduction en présence de zinc, permet d'accéder diastéréosélectivement à la *trans* déséthyléburnamone (**43**) avec un rendement global de 41% à partir de l'énamine (**48b**), cf Figure 61.

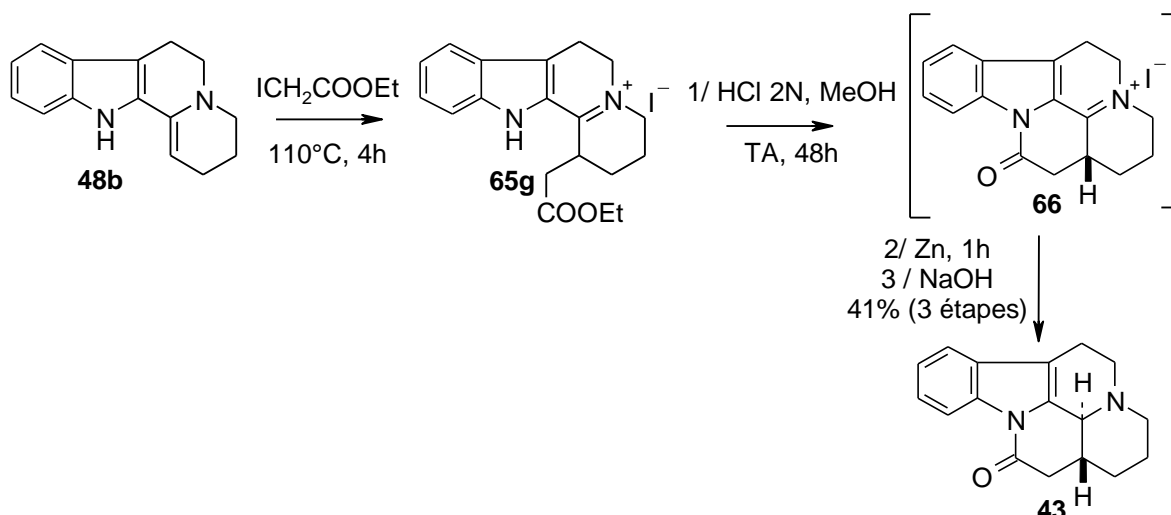


Figure 61 : Préparation du lactame (43) à partir de l'énamine (48b)^{62,63}

Dans cette séquence, l'ordre des réactions est primordial puisque l'étape de réduction est déterminante pour la diastéréosélectivité. Ainsi, lorsque les réactions sont inversées et que l'immonium (65g) est réduit avant d'être cyclisé, l'attaque de l'hydure par la face α la moins encombrée conduit diastéréosélectivement à l'ester *cis* (56g), qui traité par l'éthylate de sodium, fournit le lactame *cis* (13), cf Figure 62.

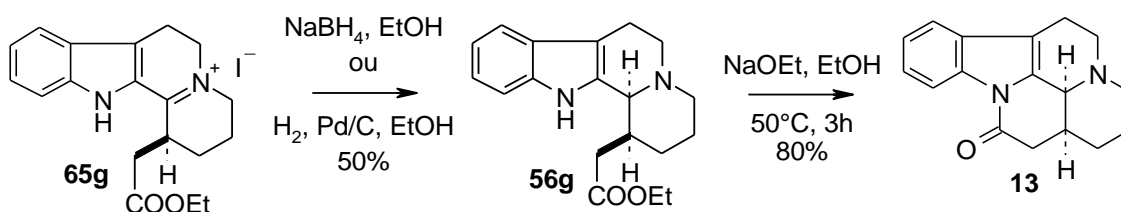


Figure 62 : Obtention du lactame *cis* (13)^{62,63}

C.IV.2 Produits secondaires

Le principal produit secondaire isolé est le produit de dialkylation (67) qui, soumis aux conditions réactionnelles détaillées ci-dessus, fournit le lactame (68), cf Figure 63.

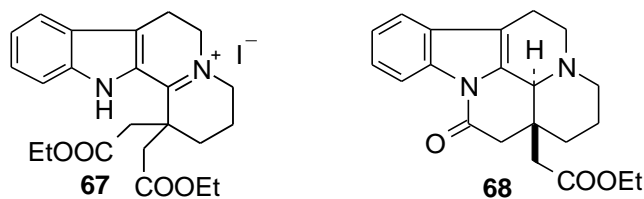


Figure 63 : Produits secondaires

C.IV.3 Bilan

Les lactames (**13**) et (**43**) de stéréochimie respective *cis* et *trans* sont obtenus diastéréosélectivement avec des rendements globaux équivalents d'environ 28%. Toutefois, cette voie de synthèse réalisée à l'échelle du gramme, est particulièrement longue (sept étapes à partir de la tryptamine **47**) et requiert l'emploi de gaz (acide chlorhydrique et hydrogène), de réactifs corrosifs (solution d'acide bromhydrique) ou alkylant (iodoacétate d'éthyle) ainsi que de plusieurs métaux sensibles (nickel, zinc) la rendant peu attrayante à grande échelle.

C.V Stratégie basée sur la réduction du lactame (68)

Dans la recherche d'une synthèse toujours plus efficace, Thal et Potier⁶⁶ ont imaginé une voie de synthèse où la présence d'une cétone en position C-17 est l'élément clé puisqu'elle permet d'initier la réaction domino qui transforme le substrat (**70**) en pentacycle (**71**), cf Figure 64.

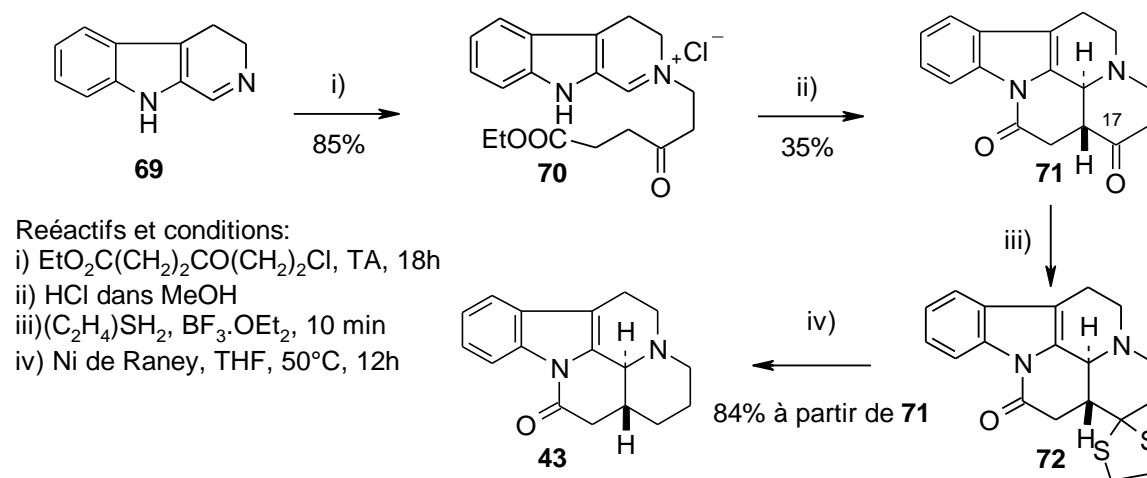


Figure 64 : Stratégie dirigée par la cétone en position C-17⁶⁶

L'immonium (**70**) résultant de la condensation du chloro-1-oxo-3-carbométhoxy-5-pentane et de la dihydro-3,4- β -carboline (**69**) peut être considéré comme l'intermédiaire d'une réaction de type Mannich permettant la fermeture diastéréosélective du cycle (D). En milieu acide ou alcalin, la formation du cycle (E) conduit au lactame oxygénée (**71**) qui, traité par l'éthanedithiol en présence d'éthérate de trifluoroborure, fournit le thiocétal (**72**). La désulfuration par le nickel de Raney dans le THF mène finalement exclusivement au lactame (**43**).

C.V.1 Diastéréosélectivité et rendement

La diastéréosélectivité observée lors de la formation du pentacycle (**71**) s'explique par l'épimérisation possible du proton en α du carbonyle qui offre la possibilité à la chaîne ester d'adopter une configuration équatoriale, configuration favorable à la formation spontanée du cycle lactame (E). Néanmoins, le rendement de cette étape n'est que de 35% ce qui laisse supposer que la cétone *trans* (**71**) n'est pas le seul produit de réaction.

C.V.2 Bilan

Cette voie de synthèse en quatre étapes, réalisée à l'échelle du gramme, a un rendement global de 25% à partir de la dihydro-3,4- β -carboline (**69**) et nécessite, comme les voies de synthèse précédentes, l'emploi d'un gaz corrosif (acide chlorhydrique) et d'un catalyseur sensible (nickel de Raney).

C.VI Stratégie basée sur une réaction d'isomérisation cyclisante

C.VI.1 Principe

En s'inspirant des travaux de Grieco⁶⁷ et Barton⁶⁸ qui avaient préalablement montré que les sels de rhodium étaient capables d'induire l'isomérisation de doubles liaisons, Massiot⁶⁹ a proposé une synthèse de la *trans* déséthyléburnamone (**43**) reposant sur une réaction domino d'isomérisation cyclisante. Ainsi, l'amine allylique (**73g**), obtenue par réduction par le borohydrure de sodium du sel de pyridinium (**46g**) est convertie, en présence d'une quantité catalytique de trichlorure de rhodium, en lactame (**43**), cf Figure 65.

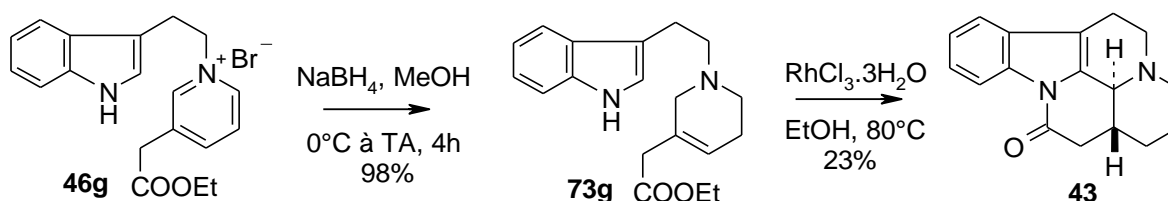


Figure 65: Stratégie d'isomérisation cyclisante⁶⁹

Selon Massiot, le trichlorure de rhodium permettrait la migration de la double liaison *endo* transformant l'allylamine (**73g**) en énamine (**49g**). Les conditions réactionnelles générant alors une acidité suffisante engendreraient la formation de

l'immonium (**50g**) qui, à son tour, subirait une réaction de Pictet Spengler suivie d'une lactamisation spontanée pour conduire à la *trans* déséthyléburnamone (**43**) diastéréoisomériquement pure, cf Figure 66.

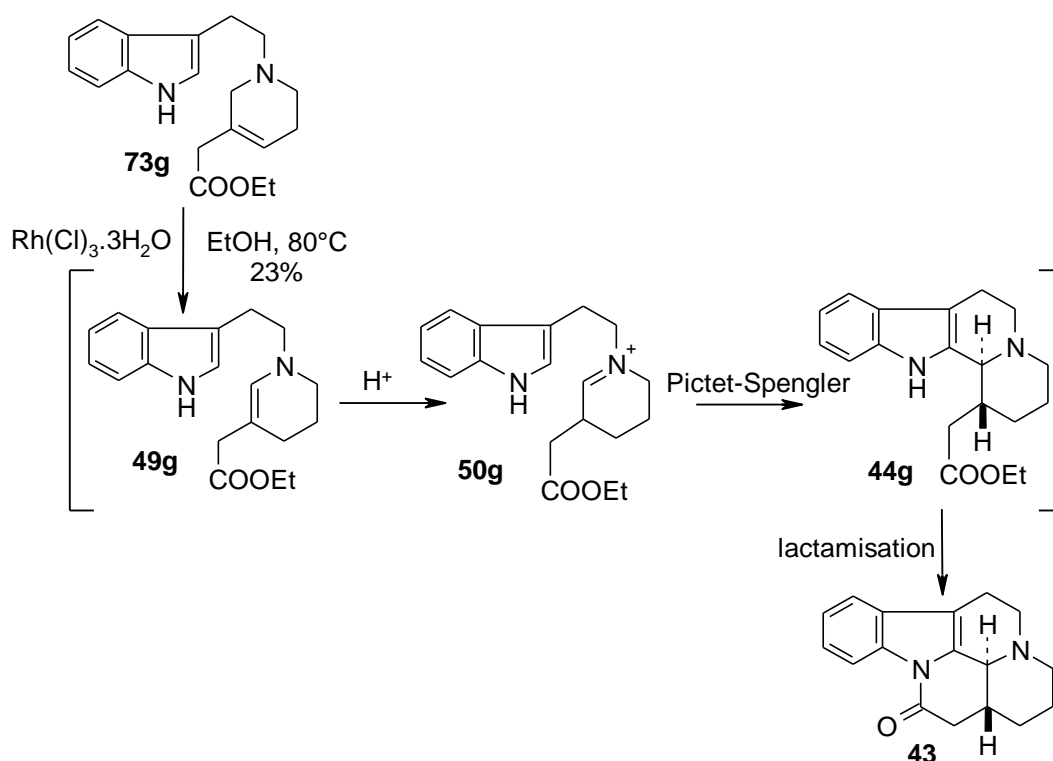


Figure 66: Détails de la réaction domino

La synthèse proposée par Massiot reposerait donc sur une réaction domino englobant les quatre étapes successives suivantes :

- migration de la double liaison catalysée par le rhodium (I)
- formation de l'ion immonium (**50g**) grâce à l'acidité du milieu réactionnel
- réaction de Pictet Spengler acido-catalysée
- lactamisation

C.VI.2 Diastéréosélectivité et rendement

Comme ses prédécesseurs, Massiot obtient la formation exclusive du diastéréoisomère *trans* (**43**) grâce à une réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective. Par analogie aux observations de Thal⁵⁵, il évoque la formation du produit hydrogéné (**51g**), cf Figure 67, mais n'évoque pas la formation d'autres produits secondaires pouvant justifier le faible rendement obtenu.

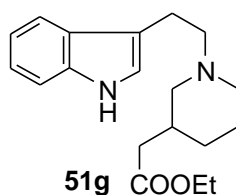


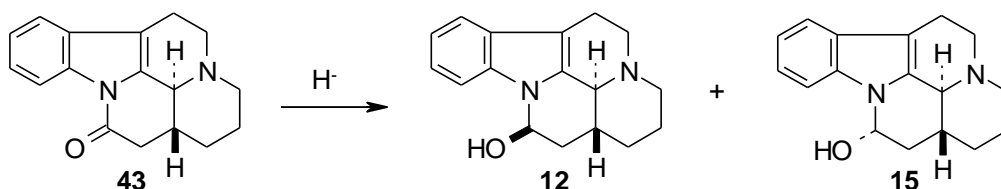
Figure 67 : Produit secondaire majoritaire

C.VI.3 Conclusion

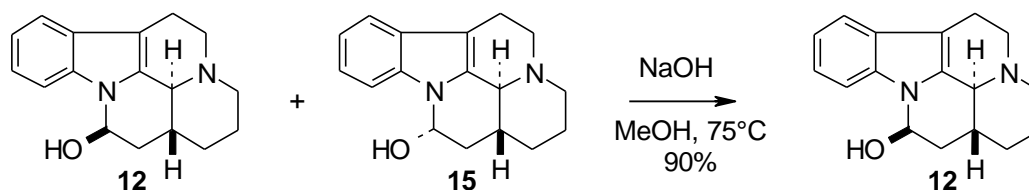
En pratique, cette stratégie serait la plus facile à mettre en œuvre pour obtenir la *trans* déséthyléburnamone (43) mais son rendement global de 20% sur trois étapes, obtenu à l'échelle de 100 mg, reste inacceptable pour une production à l'échelle préparative du vindéburnol (12).

C.VII Réduction de la *trans* déséthyléburnamone (43)

La dernière étape de synthèse du vindéburnol (12) consiste à réduire la cétone du composé *trans* déséthyléburnamone (43) en alcool secondaire. Pour cette réduction, plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature notamment l'emploi d'un hydruure [LiAlH₄, LiAlEt₂H₂, (i-Bu₂AlH)₂...] qui conduit aux deux épimères 14 α -OH et 14 β -OH du vindéburnol (12)^{26,44}, cf Figure 68.

Figure 68 : Réduction de la *trans* déséthyléburnamone (43)^{26,44}

Les deux diastéréoisomères (12) et (15), obtenus en proportions variables selon la méthode utilisée, peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice ou d'alumine, cristallisation directe ou encore par solubilisation différentielle dans le toluène à chaud, après quoi chacun des alcools est obtenu pur sous forme racémique. Plusieurs auteurs décrivent également un procédé qui permet d'enrichir le mélange en vindéburnol (12) par une simple réaction d'épimérisation du mélange (12) + (15) ou de l'épimère pur (15) en milieu acide⁴⁸ ou basique,⁴⁶ Figure 69.

Figure 69 : Enrichissement en épimère (12)⁴⁶

C.VIII Conclusion

La synthèse du vindéburnol (**12**) a fait l'objet de multiples travaux, de nombreuses voies d'accès ont été décrites mais souvent leur mise en œuvre est longue et laborieuse avec des rendements peu satisfaisants. La stratégie de synthèse la plus attractive de par sa longueur et sa faisabilité repose sur une réaction domino d'isomérisation cyclisante catalysée par le rhodium où l'allylamine (**73g**) est convertie diastéréosélectivement en lactame (**43**). Lors de cette séquence réactionnelle, aucune protection de fonction n'est nécessaire, l'économie d'atome est maximum, le seul déchet est l'éthanol mais le rendement de 23% reste néanmoins inacceptable. Décidés à l'approfondir, nous allons dans un premier temps revenir sur chacune des étapes de cette séquence proposée par Massiot (rendement, régiosélectivité, diastéréosélectivité, mécanisme) et émettre des hypothèses sur la nature des produits secondaires potentiellement formés, cf Chapitre D. Dans un second temps, nous proposerons des alternatives pour l'optimiser et atteindre un rendement et des conditions expérimentales acceptables pour une production du vindéburnol à l'échelle industrielle et suggérerons un ou des mécanisme(s) possibles, cf Chapitre E, F. et H.

Chapitre D

La réaction domino d'isomérisation cyclisante

Chapitre D

La réaction domino d'isomérisation cyclisante

D.I Les réactions domino métallo-catalysées

Une réaction domino est un procédé impliquant des transformations à l'origine de la formation de deux liaisons ou plus (généralement des liaisons C-C), ces transformations ayant lieu dans les mêmes conditions réactionnelles, sans ajout supplémentaire de réactifs ou de catalyseurs, et où les réactions subséquentes sont la conséquence directe de la fonctionnalité formée à l'étape précédente. Une combinaison de réactions possédant le même type de mécanisme est appelée réaction domino « *homo* », et à l'inverse, si les réactions sont basées sur des mécanismes différents, on parle de réaction domino « *hétéro* ». ⁷⁰

Les méthodologies de synthèse procédant avec économie d'atomes sont privilégiées dans le cadre d'une chimie verte, respectueuse de l'environnement. Dans cette optique, la mise au point de systèmes catalytiques encore plus efficaces et plus sélectifs constitue un enjeu important. Ces trente dernières années, les réactions catalysées par les métaux, et plus particulièrement *via* la catalyse homogène, ont connu une croissance très importante, l'utilisation de complexes de métaux de transition permettant non seulement l'activation fonctionnelle pour conduire à la formation de nouvelles liaisons C-H, C-N, C-C et CO, mais aussi le contrôle des centres stéréogéniques formés au cours de ces réactions.

Ainsi, réaliser des réactions domino impliquant des transformations catalysées par des métaux de transition est un parfait compromis en termes d'économie de solvants, de réactifs, d'énergie, de minimisation des déchets et est donc très favorable tant sur le plan écologique qu'économique. Un exemple très récent où une réaction domino combine une réaction de Heck et une réaction de Michael illustre bien cette notion, ⁷¹ cf Figure 70.

D.II.1 Isomérisation cyclisante à partir d'allylamine différemment substituées

Massiot⁶⁹ a également validé la stratégie d'isomérisation cyclisante sur des substrats très voisins et synthétisé diastéroselectivement les octahydroindolo[2,3a]quinolizidines (**44b**) et (**77m**) à partir des allylamine respectives (**73b**) et (**76m**) en présence de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, cf Figure 72.

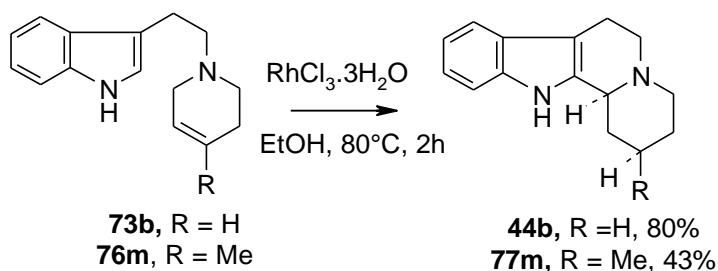


Figure 72 : Synthèses d'indoloquinolizidines par isomérisation cyclisante⁶⁹

Peu d'explications sont fournies pour justifier la différence de rendement entre les deux plateformes si ce n'est que dans le cas de la synthèse de l'octahydroindolo[2,3a]quinolizidine (**77m**), le produit d'hydrogénation totale (**78m**) est isolé parallèlement avec un rendement de 10%.

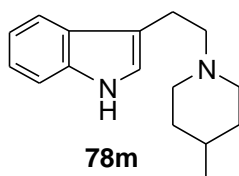


Figure 73 : Produit secondaire d'hydrogénation

En outre, nous avons souligné qu'à l'inverse de la déséthyléburnamonine (**43**) dans laquelle la jonction des cycles (D) et (E) est *trans*, Massiot obtient ici l'octahydroindolo[2,3a]quinolizidine (**77m**) de configuration *cis*.

D.II.2 Isomérisations cyclisantes en présence de systèmes catalytiques différents

Deux ans avant les travaux de Massiot, Joule⁷² avait utilisé la même stratégie d'isomérisation cyclisante pour synthétiser l'octahydro-indolo[2,3-a]quinolizidine (**44b**) à partir de l'allylamine (**73b**) en présence du catalyseur de Wilkinson dans un

mélange eau-acétonitrile à 100°C avec un rendement (90%) équivalent à celui obtenu par Massiot (80%) avec RhCl_3 , cf Figure 74.

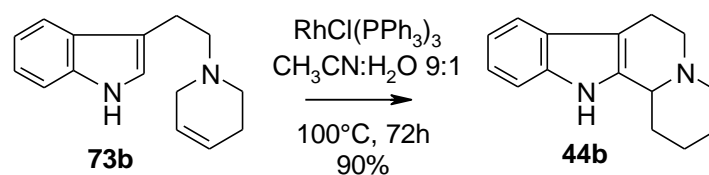


Figure 74 : Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ⁷²

Joule⁷² et Troin⁷³ ont également utilisé ce système catalytique pour synthétiser diastéroselectivement les octahydroindolo[3,2a]quinolizidines (**80b**) et (**80m**) de configuration *cis*, cf Figure 75.

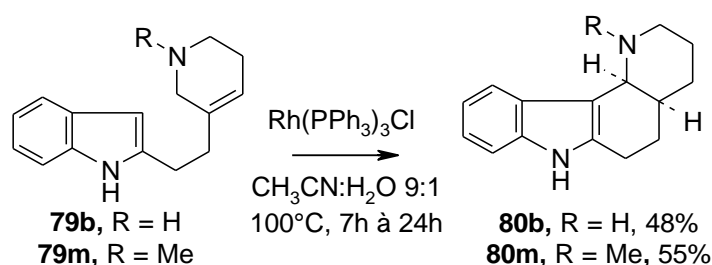


Figure 75 : Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ^{72,73}

Afin d'approfondir la stratégie d'isomérisation cyclisante, nous nous sommes intéressés en détails à chacune des étapes de la séquence à savoir la préparation de l'allylamine (**73g**), son isomérisation en énamine (**49g**), la réaction de cyclisation diastéroselective en position C-2 de l'indole et enfin la réaction de lactamisation.

D.III Préparation de l'allylamine (**73g**)

La condensation du bromure de tryptophyle (**45**) et de l'homonicotinate d'éthyle conduit au sel de pyridinium (**46g**) qui, après réduction en présence de borohydrure de sodium, fournit l'allylamine (**73g**) avec un rendement global de 91%.

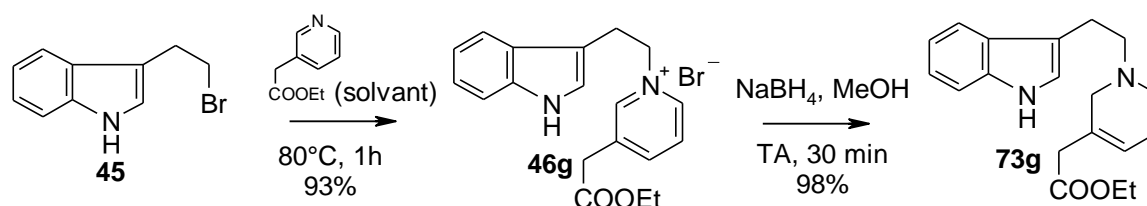


Figure 76 : Préparation de l'allylamine (**73g**)

A ce stade, aucune purification de l'allylamine (**73g**) n'est réalisée, elle est utilisée telle quelle pour l'étape suivante d'isomérisation cyclisante.

D.IV Isomérisation de l'allylamine (**73g**) en énamine (**49g**)

Dans le schéma réactionnel proposé, la réaction d'isomérisation a lieu au départ de l'allylamine cyclique (**73g**) et peut théoriquement conduire à l'allylamine (**81g**), exocyclique et stabilisée par la fonction ester, à l'allylamine non substituée (**82g**) et aux énamines (**49g**) et (**53g**), cf Figure 77.

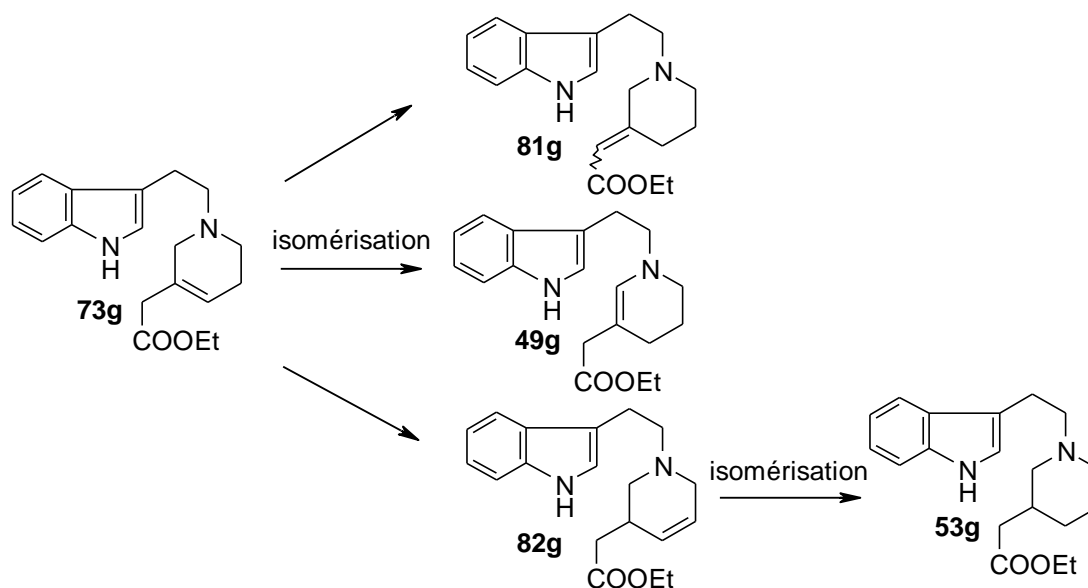


Figure 77: Voies d'isomérisation possibles

Le faible rendement de la réaction domino pourrait s'expliquer par une réaction d'isomérisation non régiosélective.

D.IV.1 Obtention d'énamines par isomérisation de double liaison

La migration d'une double liaison terminale vers une position centrale est thermodynamiquement favorisée. A l'inverse, la migration d'une double liaison interne multi-substituée vers une position terminale moins substituée n'est pas thermodynamiquement favorable à moins que la double liaison ne gagne en stabilité par conjugaison avec un groupement fonctionnel. Ainsi, les énamines peuvent être préparées à partir de n'importe quelle amine insaturée si les conditions réactionnelles sont telles que la double liaison migre jusqu'à être conjuguée avec l'azote, cf Figure 78.

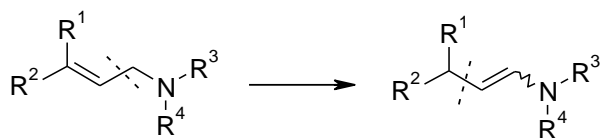


Figure 78 : Isomérisation d'amines insaturées

Les principales stratégies utilisées pour obtenir des énamines à partir d'amines insaturées sont :

- la déconjugaison en milieu fortement acide, valable seulement pour les carbonyles insaturés, cf exemple,⁶⁹ cf Figure 79:

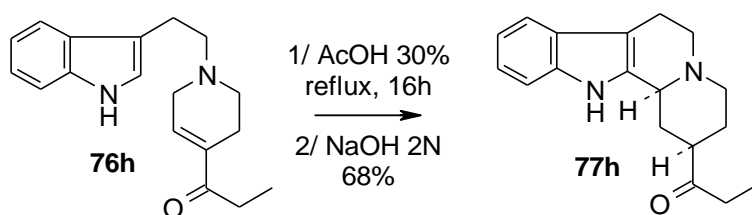


Figure 79 : Isomérisation en milieu acide fort⁶⁹

- l'arrachage d'un proton en alpha de la double liaison en milieu fortement basique⁷⁴, cf Figure 80.

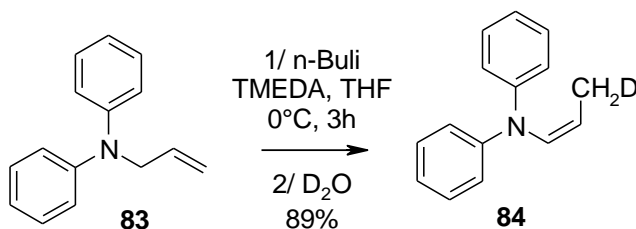


Figure 80 : Isomérisation en milieu basique fort⁷⁴

- l'isomérisation en présence d'un catalyseur métallique⁷⁵, cf Figure 81.

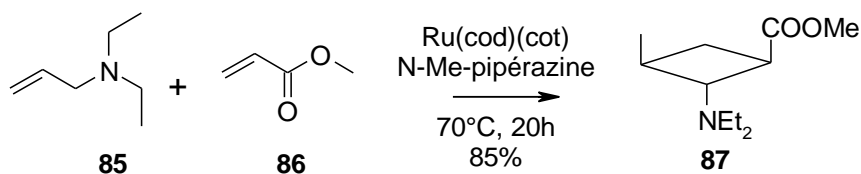


Figure 81 : Isomérisation métallo-catalysée⁷⁵

Dans la mesure où elle ne nécessite pas de conditions drastiques, l'isomérisation catalytique en présence de métaux de transition est compatible avec la présence de différentes fonctions et est de loin la stratégie la plus utilisée.

D.IV.2 Isomérisation catalytique de double liaison

L'isomérisation catalytique d'une double liaison est une réaction très étudiée principalement appliquée aux dérivés O-allyle, S-allyle ou N-allyle. Une grande variété de complexes à base de fer, palladium, platine, nickel, ruthénium, iridium, rhodium sont employés. Selon le système catalytique et le substrat utilisés, différents mécanismes sont possibles. Deux mécanismes d'isomérisation sont fréquemment rencontrés, à savoir un mécanisme (a) d'addition-élimination d'hydrure et un mécanisme (b) de type π -allyle, basé sur le déplacement 1,3 d'un proton intramolécule. Un troisième mécanisme (c) où l'atome d'azote joue un rôle pivot est appelé communément « the nitrogen-triggered mechanism ».

D.IV.2.1 Mécanisme (a) d'addition-élimination d'hydrure

Le mécanisme d'addition-élimination d'un hydrure de métal impose soit l'emploi direct d'un hydrure de métal de type [M]-H (ex : $\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{CoHN}_2(\text{PPh}_3)_3$) soit la présence de substances (ex : acide protique, alcool, hydrogène gazeux) capables de convertir un complexe métallique en hydrure de métal [M]-H, ex : $\text{Ir}(\text{cod})(\text{PMePh}_2)_2\text{PF}_6 + \text{H}_2 \rightarrow \text{IrH}$.

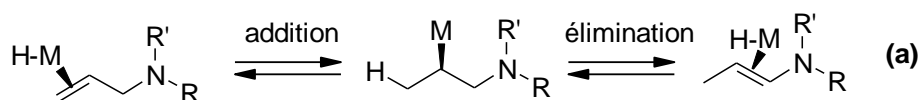


Figure 82 : Mécanisme (a) de type addition-élimination

L'étape limitante est l'addition de l'hydrure métallique M-[H] sur la double liaison et le transfert d'hydrogène est de type intermoléculaire.

D.IV.2.2 Mécanisme (b) de type π -allyle

Lorsque le catalyseur employé n'existe pas sous forme M-[H], le mécanisme est fondé sur un réarrangement *via* un intermédiaire π -allylique qui résulte en un déplacement 1,3 de l'hydrogène, cf Figure 83.

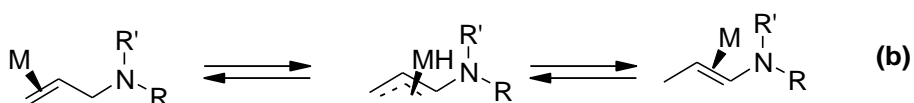


Figure 83 : Mécanisme (b) de type π -allyle

L'étape limitante est l'addition oxydante menant au complexe hydrure- π -allyle et le transfert d'hydrogène est de type intramoléculaire.

D.IV.2.3 Mécanisme (c) dirigé par l'atome d'azote

Dans le cas de l'isomérisation asymétrique d'allylamine en énamine catalysée par des complexes de type BINAP-rhodium développée par Noyori pour produire le citronellal E-diéthylèneamine, précurseur industriel du (-)-menthol, un cycle catalytique où l'atome d'azote joue un rôle pivot a été proposé.⁷⁶ La séquence d'isomérisation de la double liaison diffère de celle des deux mécanismes précédents puisqu'elle est initiée par la coordination du métal sur l'atome d'azote.

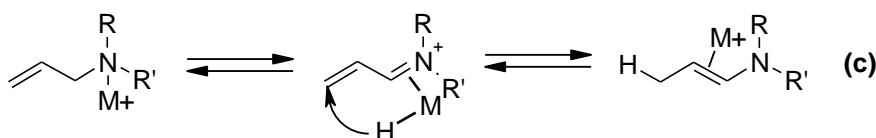


Figure 84 : Mécanisme (c) dirigé par l'atome d'azote⁷⁶

Dépendants de l'ion métallique, des ligands, des additifs, du solvant choisis, il est difficile d'identifier les facteurs qui gouvernent l'un ou l'autre des mécanismes. En revanche, dans les trois cas, les facteurs stériques et électroniques jouent un rôle fondamental dans la formation des complexes intermédiaires, de type σ ou π -allyle, et influencent nettement la faisabilité de la réaction d'isomérisation. Relativement peu de réactions d'isomérisation d'allylamine en énamine sont décrites dans la littérature, les principales sont inventoriées ci-après en fonction du système catalytique employé sachant que nous nous sommes limités aux complexes à base de ruthénium et rhodium.

D.IV.2.4 Isomérisations d'allylamine catalysées par le ruthénium

Une grande variété de complexes à base de ruthénium est utilisée dans les réactions d'isomérisation d'allylamine cependant, les hydrures de ruthénium $\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3$ et $\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3$, ainsi que le catalyseur de Grubb's sont les plus fréquemment utilisés.

D.IV.2.4.1 RuHCl(PPh₃)₃

Au reflux du xylène, l'hydruure de ruthénium RuHCl(PPh₃)₃ convertit l'allylamide (**88**) en énamide cyclique (**89**),⁷⁷ cf Figure 85.

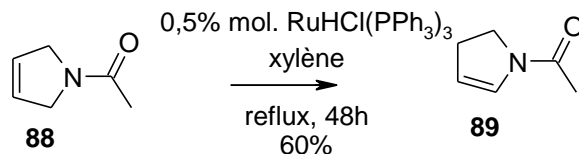


Figure 85 : Isomérisation en présence de RuHCl(PPh₃)₃⁷⁷

Dans ces mêmes conditions, l'isomérisation de l'allylamide monosubstitué (**90**) opère avec un rendement de 95% alors que l'allylamide disubstitué (**92**) est inerte vis-à-vis du système catalytique : l'isomérisation est substrat dépendante.

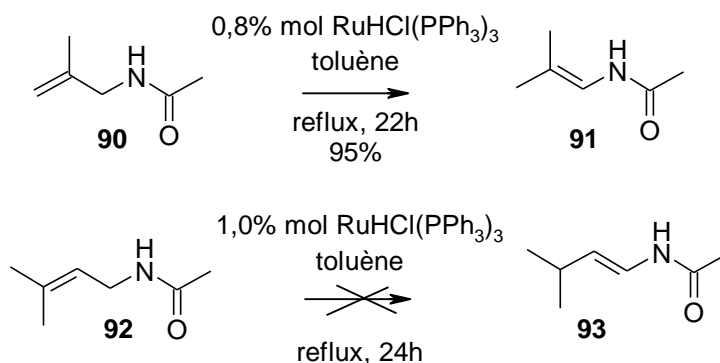


Figure 86 : Influence du substrat⁷⁷

D.IV.2.4.2 RuHCICO(PPh₃)₃

Komproiec et ses collaborateurs ont décrit un grand nombre d'isomérisation d'allylamine en énamines en présence de RuHCICO(PPh₃)₃ dans le benzène à chaud,⁷⁸ cf exemple Figure 87.

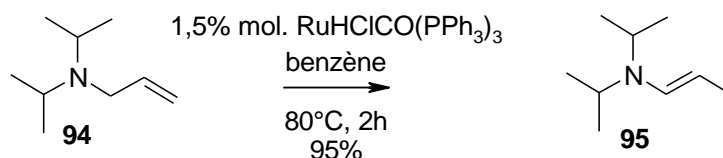


Figure 87 : Isomérisation en présence de RuHCICO(PPh₃)₃⁷⁸

En revanche, seules des allylamine comportant une double liaison terminale et non substituée sont isomérisées, des variations de structure n'étant apportées qu'au niveau des substituants de l'atome d'azote.

Une étude récente⁷⁹ comparant différents complexes de type Ru-H a démontré qu'ils étaient plus actifs à haute température mais que néanmoins seul le catalyseur RuHCl(PPh₃)₃ était réellement stable thermiquement contrairement aux complexes RuHNO(PPh₃)₃, RuHCICO(PPh₃)₃, RuH(CH₃COO)(PPh₃)₃ et RuH₂CO(PPh₃)₃ qui se dégradent. Une étude comparative a prouvé également que la réaction d'isomérisation était très dépendante des ligands puisque pour un même substrat, selon le complexe Ru-H utilisé parmi ceux cités ci-dessus, le rendement variait de 6 à 72%.

D.IV.2.4.3 Catalyseurs de Grubb's

Des rapports mentionnent que la décomposition des catalyseurs impliqués dans la réaction de métathèse est responsable de réactions secondaires telles que l'isomérisation d'alcène. En menant des travaux complémentaires, Snapper et Schmidt^{80,81} ont montré que les catalyseurs de Grubb's pouvaient se décomposer en hydrure de ruthénium en présence d'une atmosphère diluée d'hydrogène, d'un mélange isopropanol/NaOH ou bien encore par addition de quantités substoechiométriques d'hydrures inorganiques tels que NaH ou NaBH₄ et devenaient alors capables d'engendrer une réaction d'isomérisation. Ainsi, des réactions domino impliquant une réaction de métathèse suivie d'une réaction d'isomérisation ont été mises au point,⁸² cf exemple Figure 88.

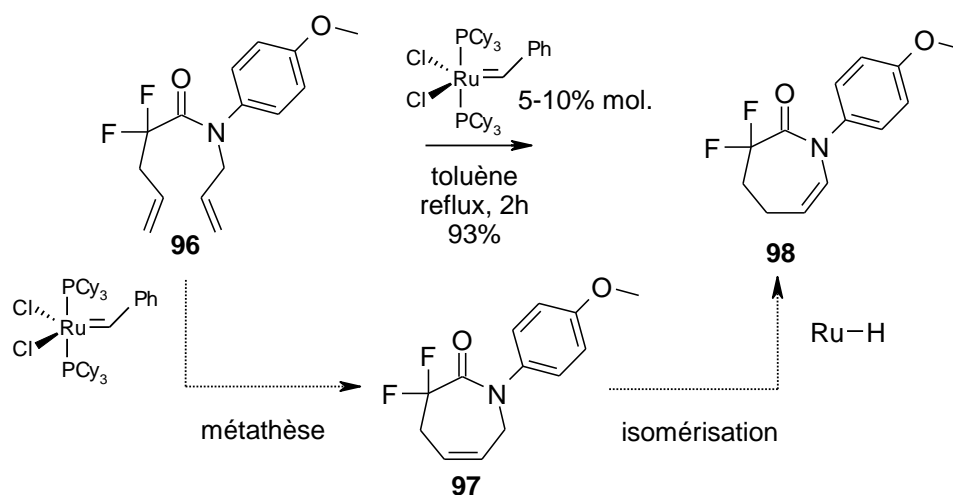


Figure 88 : Réaction domino en présence du catalyseur de Grubb's⁸²

D.IV.2.5 Isomérisations d'allylamines catalysées par le rhodium

Les complexes de rhodium, de degré d'oxydation varié, sous forme d'hydruure métallique ou non, sont également couramment utilisés pour isomériser des oléfines. Dans le cas précis de la conversion d'allylamines en énamines, la liste est plus restreinte et les principaux complexes décrits dans la littérature sont répertoriés ci-après.

D.IV.2.5.1 $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Afin de trouver de nouveaux systèmes catalytiques permettant de libérer des amines protégées sous forme d'allylamines, Moreau *et al.*⁸³ ont montré que RhCl_3 était un excellent catalyseur pour l'isomérisation d'allylamides en énamides, cf Figure 89. Les auteurs soulignent également que les réactions sont parfaitement reproductibles et qu'aucun produit d'hydrogénation n'est observé.

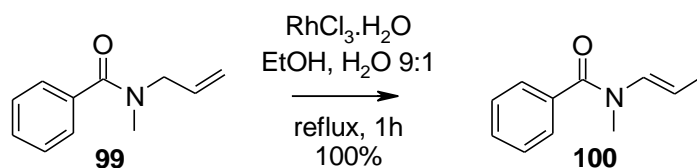


Figure 89 : Isomérisation en présence de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ⁸³

D.IV.2.5.2 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

Catalyseur de choix dans les réactions d'hydrogénation, le catalyseur de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, est également fréquemment utilisé pour la déprotection des bis-allylamines. Ainsi, Ganem⁸⁴ obtient l'ester (**102**) de l'(+)-anticapsine par déprotection de la bis-allylamine (**101**) en présence du catalyseur rhodié au reflux d'un mélange acétonitrile/eau, cf Figure 90.

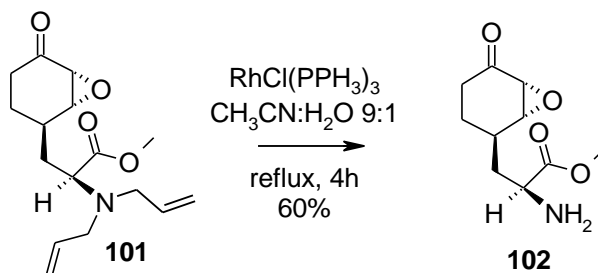


Figure 90 : Déprotection d'une bis-allylamine en présence de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

D.IV.2.5.3 RhH(PPh₃)₄

L'hydrure de tétrakistriphénylphosphine rhodium, RhH(PPh₃)₄, est utilisé pour l'isomérisation d'N-allylamides, cycliques ou linéaires, en énamides.⁷⁷ Dans le cas de l'allylamide cyclique (**103**), la réaction procède avec un rendement de l'ordre de 90% par chauffage prolongé dans le xylène, cf Figure 91.

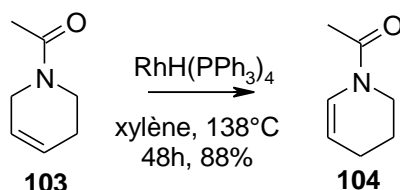


Figure 91 : Isomérisation en présence de RhH(PPh₃)₄⁷⁷

D.IV.2.5.4 RhHCO(PPh₃)₃

Catalyseur de premier choix pour les réactions d'hydroformylation des alcènes, l'hydridocarbonyltétrakis(triphénylphosphine)rhodium, RhHCO(PPh₃)₃, est aussi décrit dans les réactions d'isomérisation d'oléfin. Ainsi, Kompriec et ses collaborateurs ont décrit l'isomérisation rapide d'allylamine en énamine en présence de RhHCO(PPh₃)₃ dans le benzène ou le THF à 80°C,⁸⁵ cf Figure 92.

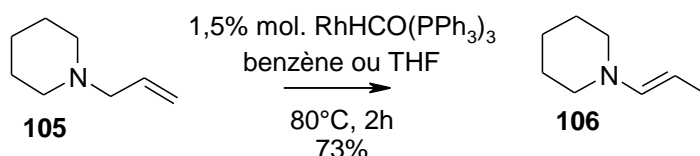


Figure 92: Isomérisation en présence de RhHCO(PPh₃)₃⁸⁵

D.IV.2.5.5 Rhodium cationique

Le complexe cationique [Rh-BINAP]⁺ est très utilisé pour l'isomérisation asymétrique d'allylamine et intervient notamment dans la synthèse industrielle du (-)-menthol (**112**) à partir du myrcène (**107**). Mise au point par Noyori⁸⁶, la synthèse repose sur l'isomérisation asymétrique de la géranyldiéthylamine (**108**) dans le THF en présence d'un complexe [Rh-(S)-BINAP]⁺ en énamine (**108**) qui, après hydrolyse, fournit le (R)-citronellal (**111**) avec un excès énantiomérique supérieur à 96%, cf Figure 93.

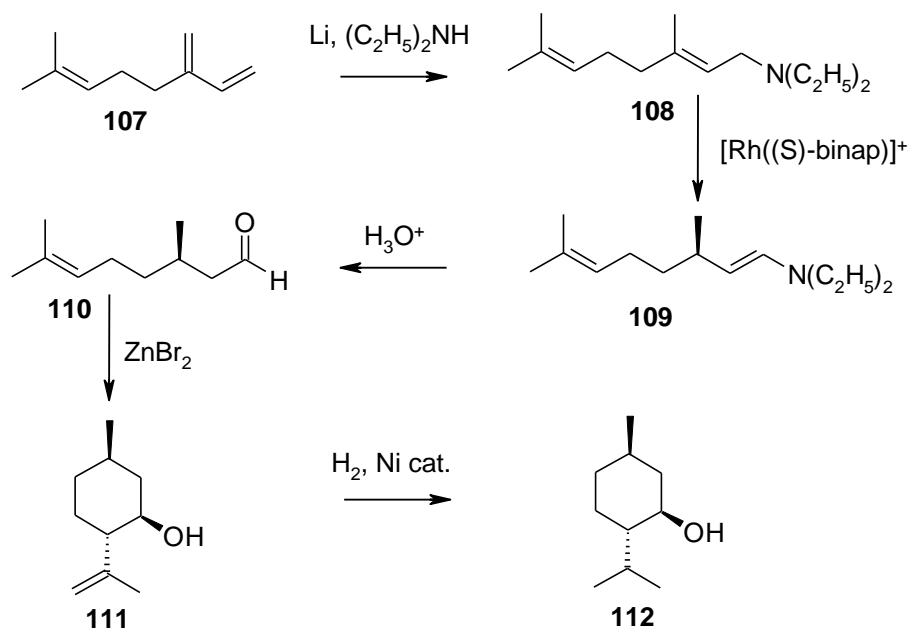


Figure 93 : Synthèse du (-)-menthol *via* une réaction d'isomérisation énantiosélective⁸⁶

D.IV.2.6 Remarques générales

Les exemples d'isomérisation d'allylamines décrits dans la littérature soulignent combien la réaction d'isomérisation, ainsi que la régio- et la stéréosélectivité qui en découlent sont dépendantes de la nature de l'oléfine, du solvant et plus généralement des conditions opératoires. Ils insistent également sur la récurrence de la réaction secondaire d'hydrogénation.

D.IV.2.6.1 Influence des substituants

La réaction d'isomérisation est très fortement dépendante du nombre et de la nature des substituants de l'oléfine. Il semblerait que l'encombrement stérique de la double liaison ralentisse ou inhibe la catalyse probablement en raison d'une barrière énergétique plus importante dans l'activation initiale de la liaison C-H⁸⁷. Dans ce sens, Noyori affirme qu'il existe des limitations structurales au niveau de l'allylamine et que dans les mêmes conditions que celles utilisées dans la synthèse du (-)-menthol, alors que les allylamines linéaires (113) et (115) substituées en position 1 ou 2 restent intactes, l'allylamine (117) à chaîne latérale cyclique s'isomérisé quantitativement en énamine (128)⁸⁸, cf Figure 94.

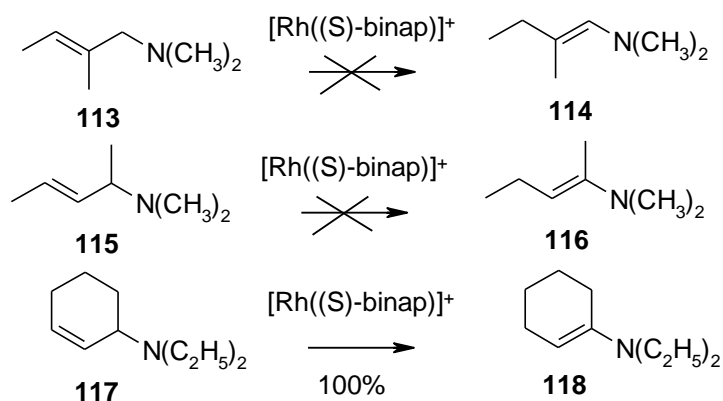


Figure 94 : Influence de la substitution de l'oléfine⁸⁸

En ce qui concerne l'isomérisation des dérivés tétrahydropyridines (**119-122**) substitués en position 4, Noyori⁸⁸ observe uniquement la formation des dimères (**123-126**) en présence de Rh(I) dans le THF, cf Figure 95.

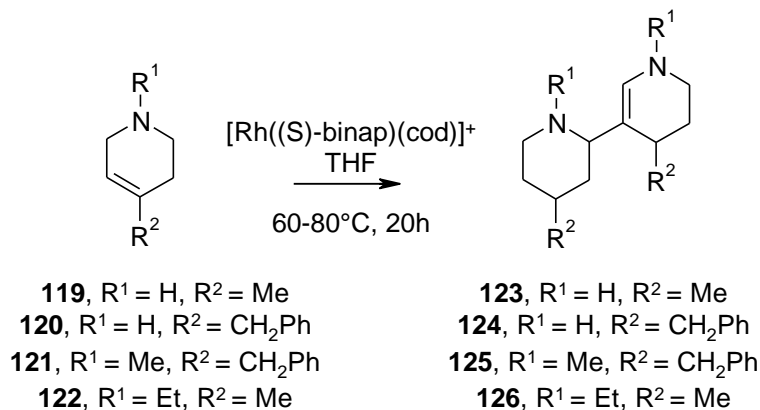


Figure 95 : Formation du dimère⁸⁸

Remarque: les différences de rendement observées par Massiot à partir de l'allylamine substituée (**73g**) et de l'allylamine non substituée (**73b**), cf Figure 96, sont en accord avec les observations précédentes.

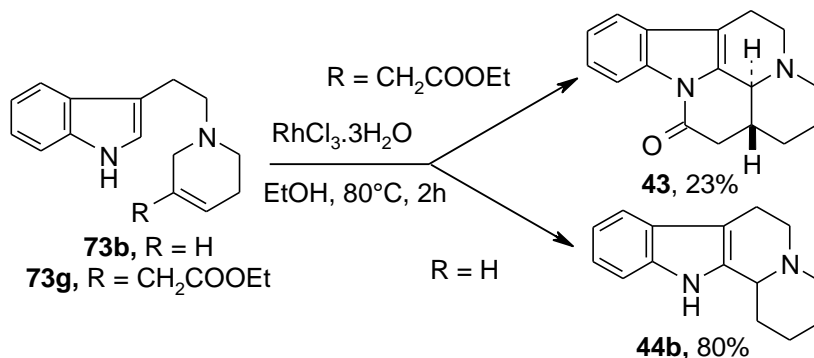


Figure 96 : Influence de la substitution de l'allylamine sur le rendement

D.IV.2.6.2 Influence du solvant

Les exemples de la littérature démontrent l'influence considérable du solvant sur la faisabilité de la réaction d'isomérisation. Par exemple, Krompiec⁸⁹ a observé que le rendement de la réaction d'isomérisation de l'allylamide (**127**) en énamide (**128**) en présence de $\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3$ variait de 0 à 100% selon la nature du solvant utilisé, cf Tableau 8.

Tableau 8 : Influence du solvant⁸⁹

Solvant	Rdt
CDCl_3	0%
CD_2Cl_2	46%
CCl_4	71%
THF	94%
dioxane	100%
benzène	100%

D.IV.2.6.3 Réaction secondaire d'hydrogénation

Lors des réactions d'isomérisation d'oléfines, la réduction de la double liaison est souvent constatée. Elle est favorisée lors de l'utilisation de solvants protiques où un transfert d'hydrogène avec le solvant peut avoir lieu et lors d'un chauffage important et prolongé.⁹⁰ Dans le cas où un complexe de type $[\text{M}]\text{-H}$ est utilisé, un transfert d'hydrogène est possible entre le complexe métallique et l'oléfine.⁸³

Remarque : Massiot précise qu'il observe environ 10% d'allylamine de départ hydrogénée lors des réactions d'isomérisation en présence de RhCl_3 , exemple Figure 97.

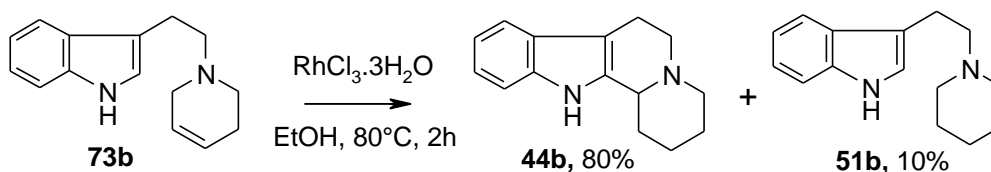


Figure 97 : Réaction secondaire d'hydrogénation

D.IV.2.7 Conclusion

Même si la réaction d'isomérisation d'oléfine reste très décrite, un nombre limité d'exemples d'isomérisation d'allylamine substituées existe et, à notre

connaissance, hormis les quelques exemples cités au paragraphe D.II.1, aucun système d'allylamine cyclique substituée tel que celui présenté par Massiot n'est reporté. La réaction d'isomérisation proposée par Massiot est donc particulièrement audacieuse et pertinente.

D.V Réaction de Pictet-Spengler

La réaction d'isomérisation conduisant à l'énamine (**49g**), la question se pose de savoir comment cette dernière est ensuite convertie en immonium (**50g**), élément déclencheur de la réaction de Pictet-Spengler, cf Figure 98.

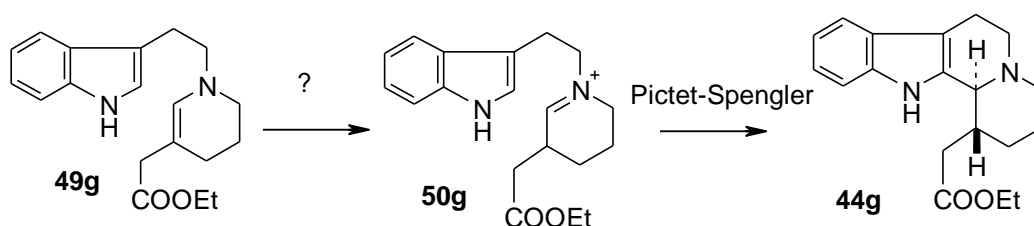


Figure 98 : Conversion de l'énamine (**49g**) en immonium (**50g**)

Massiot⁹¹ indique que les conditions réactionnelles développent une certaine acidité suffisante pour induire la formation de l'immonium (**50g**) et donc enclencher la réaction de Pictet-Spengler. Cette remarque est étayée par les travaux de Trebellas⁹² qui a démontré auparavant que le rhodium trichloré oxydait l'éthanol pour conduire catalytiquement à une espèce rhodiée réactive et à une libération simultanée d'acide chlorhydrique. Afin d'exclure l'hypothèse selon laquelle la présence d'acide chlorhydrique pourrait également favoriser la réaction d'isomérisation⁹³, Barton⁶⁸ a ajouté un excès de potassium de carbonate à une solution d'ergostérol et de rhodium trichloré dans l'éthanol, cf Figure 99.

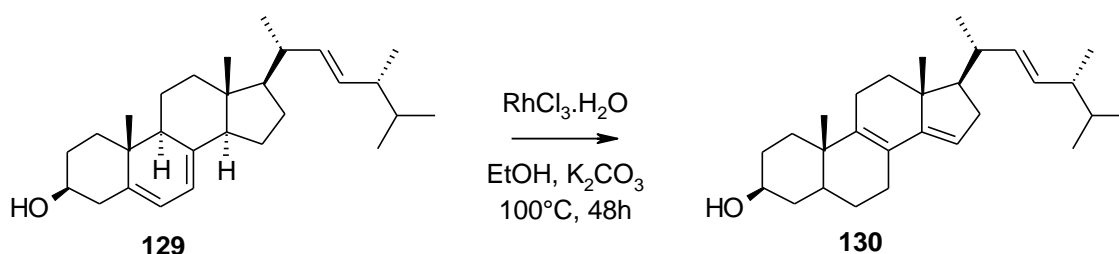


Figure 99 : Isomérisation de l'ergostérol en présence de RhCl_3 et K_2CO_3 ⁶⁸

Après deux jours de chauffage, toute la matière première (**129**) était consommée et le produit majoritaire obtenu (**130**) était bien l'ergérostérol B1

démontrant ainsi que le complexe rhodié généré *in situ* était capable d'induire l'isomérisation indépendamment de la présence d'acide chlorhydrique.

Remarque: une expérience similaire pourrait être réalisée pour juger de l'importance de l'acide chlorhydrique libéré in situ lors de la conversion de l'allylamine (73g) en trans déséthyléburnamone (43) et ainsi conforter ou non les hypothèses avancées par Massiot.

D.VI Lactamisation

La lactamisation de l'ester *trans* (44g) se produit spontanément lorsque la chaîne ester se trouve en position équatoriale. Les vues 3D le confirment et montrent parfaitement l'orthogonalité du carbonyle par rapport au plan de l'indole dans le cas de l'ester *cis* (56g) et la proximité spatiale de l'azote indolique et du groupement carboxylate dans le cas de l'ester *trans* (44g).

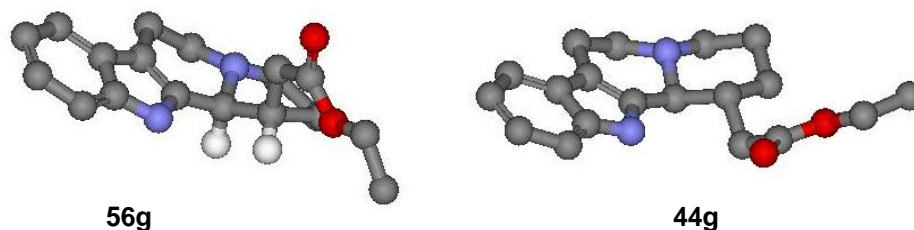


Figure 100 : Vues 3D des esters *cis* (56g) et *trans* (44g)

D.VII Epimérisation en milieu acide

L'épimérisation acido-catalysée des indolo[2,3a]quinolizidines mono-substituées en position C-1 est largement décrite dans la littérature. Même si l'acidité du milieu reste faible, la présence du produit secondaire (56g) pourrait être envisageable par une épimérisation acido-catalysée de l'ester (44g), cf Figure 101.

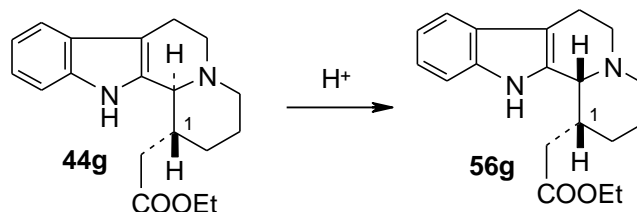


Figure 101 : Epimérisation acido-catalysée

En revanche, Lounasmaa a montré que lorsque la *trans* déséthyléburnamone (43) était chauffée de manière prolongée au reflux du TFA, la

participation du doublet de l'atome d'azote dans le système amidique empêchait l'épimérisation du proton en position C-3,⁹⁴ cf Figure 102.

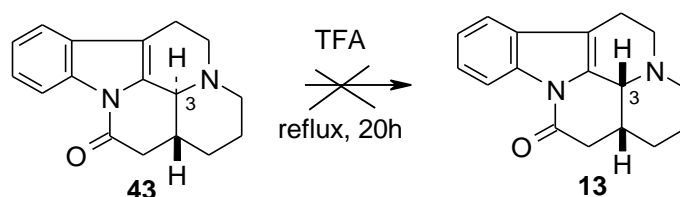


Figure 102 : Réaction d'épimérisation inopérante⁹⁴

D.VIII Produits secondaires hypothéquement présents

L'analyse des étapes successives de la réaction domino d'isomérisation cyclisante nous a permis de proposer une liste de produits secondaires potentiellement présents dans le mélange réactionnel final qui justifieraient le faible rendement obtenu, à savoir :

- le produit d'hydrogénation totale (**51g**), cf Figure 103.

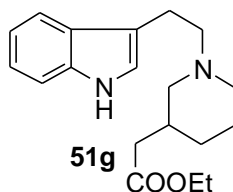


Figure 103 : Produit secondaire d'hydrogénation

- les produits secondaires de la réaction d'isomérisation, à savoir l'allylamine exocyclique (**81g**), l'allylamine non substituée (**82g**), l'énamine (**53g**) et le produit de cyclisation en résultant (**54g**), cf Figure 104.

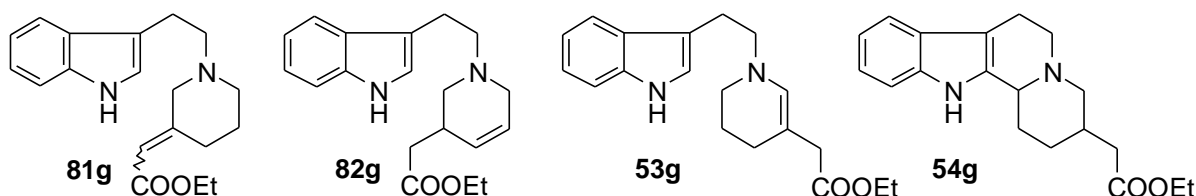


Figure 104 : Produits secondaires d'isomérisation

- les produits issus des réactions de cyclisation / lactamisation à savoir:
 - l'ester *cis* (**56g**) issu de l'épimérisation acido-catalysée de l'ester *trans* (**44g**) et pour lequel les conditions réactionnelles ne seraient

pas suffisamment drastiques pour engendrer sa lactamisation en lactame *cis* (**13**), cf Figure 105.

- le lactame (**13**) issue de la lactamisation de l'ester *cis* (**56g**), lui-même obtenu par épimérisation acido-catalysée de l'ester *trans* (**44g**), cf Figure 105.
- l'ester *trans* (**44g**) issu d'une réaction de lactamisation incomplète, cf Figure 105.

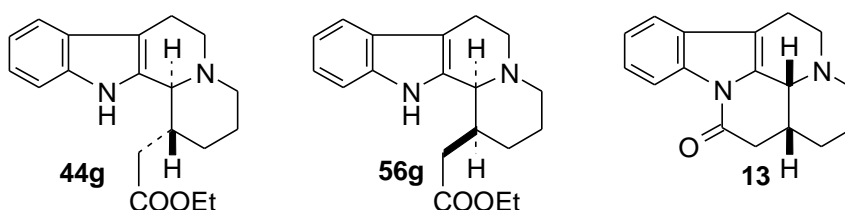


Figure 105 : Produits secondaires de cyclisation / lactamisation

D.IX Conclusions et perspectives

La stratégie d'isomérisation cyclisante décrite par Massiot est un bel exemple de réaction domino métallo-catalysée diastéréosélective, économique en atomes et respectueuse de l'environnement. Néanmoins, son analyse approfondie a soulevé les points d'interrogation suivants :

- La réaction d'isomérisation est-elle régiosélective ?
- Parmi les produits secondaires envisagés, lesquels sont réellement présents ? Dans quelles proportions ? Peut-on limiter voire empêcher leur formation ?
- Quel est le degré d'importance de l'acidité du milieu réactionnel dans la réaction de cyclisation intramoléculaire ? S'agit-il effectivement d'une réaction de cyclisation de type Pictet-Spengler ? Peut-on imaginer réaliser la réaction en milieu neutre voire basique ?

- L'ordre des différentes étapes de la réaction domino d'isomérisation cyclisante est-il bien celui décrit? Ne pourrait-on pas imaginer que la lactamisation précède l'isomérisation ?
- Cette séquence, réalisée à l'échelle de la centaine de milligrammes, est-elle adaptable à l'échelle préparative ?

Afin de pouvoir proposer une réponse aux questions évoquées ci-dessus, nous avons entrepris de répéter les travaux de Massiot⁶⁹ au sein de notre laboratoire avec pour objectif de proposer un mécanisme précis et cohérent avec les résultats expérimentaux obtenus, cf Chapitre E. Notre but initial étant d'adapter cette séquence à une préparation du vindéburnol à l'échelle industrielle, un travail d'optimisation et de montée en échelle seront également réalisés par la suite, cf Chapitre F.

Chapitre E

Nouvelles conditions d'isomérisation cyclisante

Chapitre E

Nouvelles conditions d'isomérisation cyclisante

Notre objectif est de reproduire les travaux de Massiot au sein de notre laboratoire, d'étudier et d'approfondir les résultats expérimentaux afin d'être en mesure d'identifier les produits secondaires, de proposer un mécanisme et une voie d'optimisation. Des différences de rendement importantes ayant été observées en fonction des substituants portés par l'allylamine de départ, nous avons choisi de travailler en parallèle avec l'allylamine non substituée (**73b**) et l'allylamine portant la chaîne acétate (**73g**).

E.I Préparation des substrats allylamines

Les allylamines (**73b**) et (**73g**) sont préparées en deux étapes à partir du bromure de tryptophyle commercial (**45**) selon le schéma réactionnel classique suivant,⁶⁹ cf Figure 106.

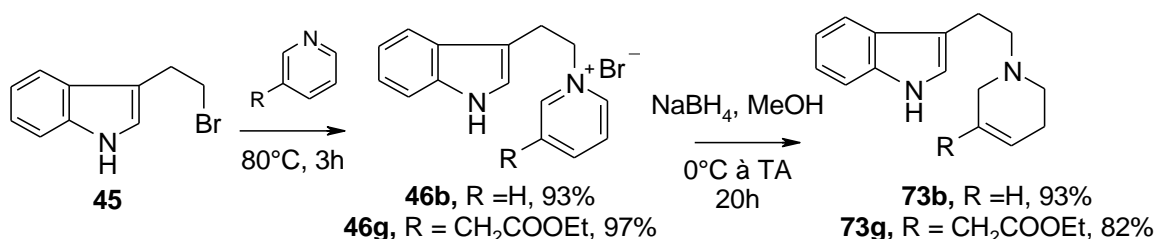


Figure 106 : Préparation des allylamines (**73b**) et (**73g**)

La réduction du sel de pyridinium (**46g**) conduit en réalité aux deux allylamines (**73g**) et (**82g**) que nous avons séparées et isolées avec des rendements respectifs de 82 et 15%, cf Figure 107.

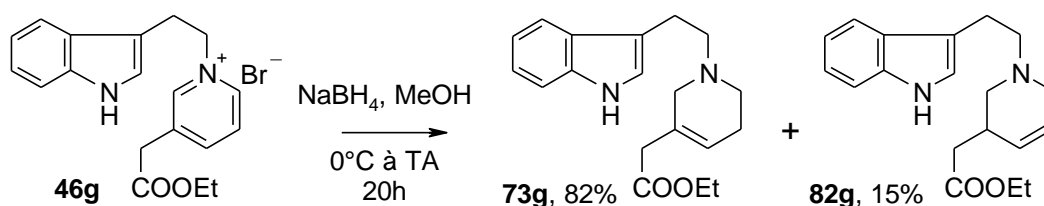


Figure 107 : Produits de la réaction de réduction

Le rendement de 98% obtenu par Massiot pour cette étape correspond probablement au rendement global de la réaction et laisse supposer que la réaction d'isomérisation cyclisante a été réalisée sur le mélange des deux régioisomères (**73g**) et (**82g**).

E.II Préparation des dérivés hydrogénés

Lors de la réaction d'isomérisation cyclisante, Thal⁵⁵ et Massiot⁶⁹ ont observé la réduction des allylamines de départ en dérivés pipéridines correspondants. Afin de pouvoir aisément détecter leur éventuelle présence, elles ont été préparées par condensation du bromure de tryptophyle (**45**) avec les pipéridines commerciales adéquates, cf Figure 108.

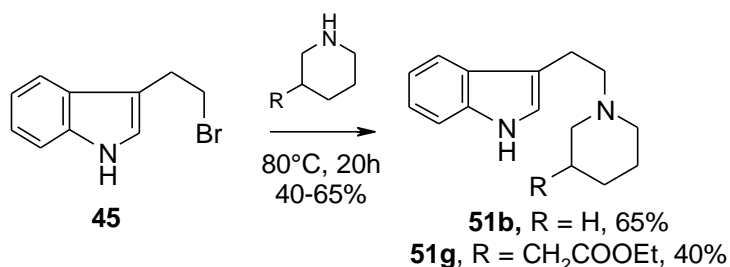
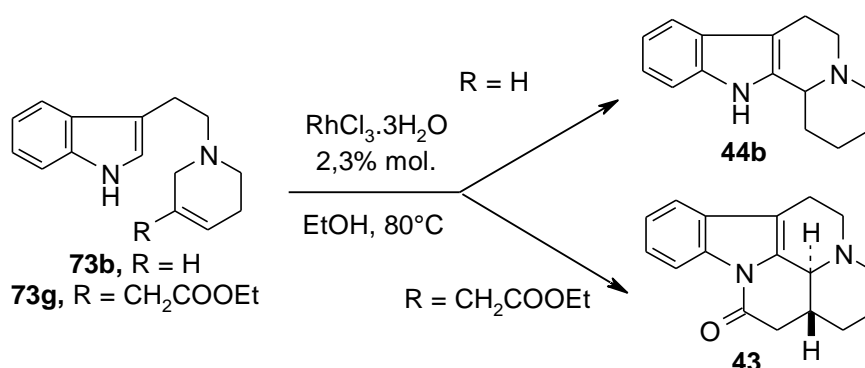


Figure 108 : Préparation des dérivés saturés (**51b**) et (**51g**)

E.III Réaction d'isomérisation cyclisante en présence de RhCl₃·3H₂O

Les conditions opératoires d'isomérisation cyclisante décrites par Massiot, à savoir le chauffage des allylamines (**73b**) et (**73g**) dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de RhCl₃·3H₂O, ont été reproduites dans le but d'isoler respectivement les indoloquinolizidines (**44b**) et (**43**), cf Tableau 9. Pour les deux allylamines (**73b**) et (**73g**), le taux de conversion observé est faible voire nul en présence de RhCl₃·3H₂O en dépit d'un chauffage prolongé. Lorsque la même réaction est réalisée dans un four à micro-ondes à 140°C, la conversion de l'allylamine (**73g**) est quasi-totale en deux heures mais le rendement en lactame (**43**) est inférieur à 10% en raison de la forte présence du produit d'hydrogénation (**51g**) et de l'ester *trans* non lactamisé (**44g**), cf Figure 109.

Tableau 9 : Répétition des conditions de Massiot⁶⁹

Substrat	R	Conditions	T (°C)	t(h)	Conversion	Pdt final	Rdt
73b	H	tube scellé	80	2	0%	44b	0%
73b	H	tube scellé	80	20	40%	44b	30%
73g	CH ₂ COOEt	tube scellé	80	24	0%	43	0%
73g	CH ₂ COOEt	micro-ondes	140	2	90% ^[a]	43	<10%

^[a] Le brut réactionnel contient: **43** (10%) + **51g** (35%) + **44g** (45%)

Bien qu'il soit affirmé dans la littérature que la lactamisation de l'ester *trans* (**44g**) soit spontanée, sa présence est largement détectée dans le mélange réactionnel final. Cette observation inattendue a nécessité des expériences complémentaires qui seront détaillées au chapitre suivant.

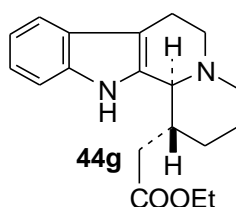


Figure 109 : Produit secondaire principal

E.III.1 Conclusion

Nous ne sommes pas parvenus à reproduire les résultats de Massiot en dépit de l'utilisation de plusieurs lots de RhCl₃, 3H₂O et de conditions plus drastiques. Nous avons tout de même noté qu'une irradiation aux micro-ondes pouvait être bénéfique et permettait d'initier une réaction qui, par voie classique dite thermique, était inopérante. La stratégie d'isomérisation cyclisante demeurant la plus pertinente à nos yeux, nous avons entrepris la recherche de nouvelles conditions opératoires à

savoir la mise au point d'un nouveau système catalytique, efficace et tout aussi facile à mettre en œuvre.

E.IV Nouvelles conditions d'isomérisation cyclisante

Comme nous l'avons développé au chapitre précédent, des systèmes catalytiques sont reconnus pour être efficaces dans la conversion d'allylamines en énamines. Afin d'identifier le complexe métallique le plus efficace sur notre plateforme, des essais ont été réalisés en présence de complexes de rhodium, ruthénium et iridium. Nous noterons que, sauf mention contraire de notre part, tous les essais ont été réalisés à une échelle de 60 mg, échelle voisine de celle reportée par Massiot et Joule.⁷²

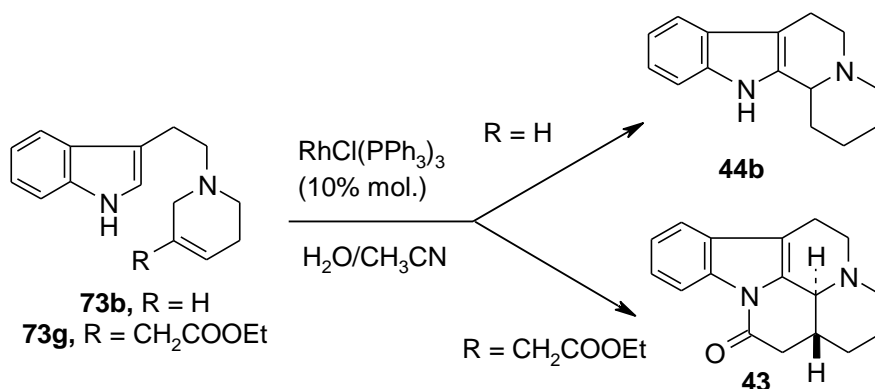
E.IV.1 Isomérisations catalysées par le rhodium (I)

Cinq complexes à base de rhodium, reconnus efficaces dans les réactions d'isomérisation, d'hydrogénation ou d'hydroformylation, ont été testés sur notre plateforme. Par souci de clarté, nous distinguerons les hydrures de rhodium des autres complexes rhodiés.

E.IV.1.1 Catalyseur de Wilkinson

La formation de l'indoloquinolizidine (**44b**) est décrite en présence du catalyseur de Wilkinson (10% mol.) par chauffage prolongé dans un mélange acétonitrile/eau à 100°C.⁷² Au laboratoire, ces mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées aux substrats (**73b**) et (**73g**) et l'influence d'une irradiation aux micro-ondes sur l'avancement de la réaction a également été étudiée, cf Tableau 10.

Dans le cas de l'allylamine non substituée (**73b**), un rendement équivalent de 45% est obtenu que la réaction ait lieu par chauffage classique ou aux micro-ondes, néanmoins, l'irradiation aux micro-ondes permet d'écourter le temps de réaction à deux heures contre trois jours thermiquement. Les rendements obtenus sont nettement inférieurs à ceux obtenus par Joule et cette différence pourrait s'expliquer par la non-reproductibilité des réactions en présence du catalyseur de Wilkinson mentionnée à plusieurs reprises dans la littérature.⁹⁵⁻⁹⁷

Tableau 10: Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 

Substrat	Conditions	T (°C)	t (h)	Rdt
73b	tube scellé	100	72	42% ^[a]
73b	micro-ondes (4 bar)	120	2	47% ^[a]
73g	tube scellé	100	72	< 10% ^[b]
73g	micro-ondes (10 bar)	140	2	traces ^[c]

^[a] Rdt(**51g**) = 10%

^[b] Conversion = 40%

^[c] Dégradation

Dans le cas de l'allylamine substituée (**73g**), la méthode thermique ne permet qu'un très faible taux de conversion et à l'inverse, l'irradiation aux micro-ondes est trop drastique et entraîne une dégradation du mélange réactionnel.

E.IV.1.2 Complexe $\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})_2$

L'acétylacétonato(1,5-cyclooctadiène) rhodium (I), $\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})_2$, est un précurseur très utilisé dans les réactions d'hydrogénation asymétriques,⁹⁸ cf Figure 110.

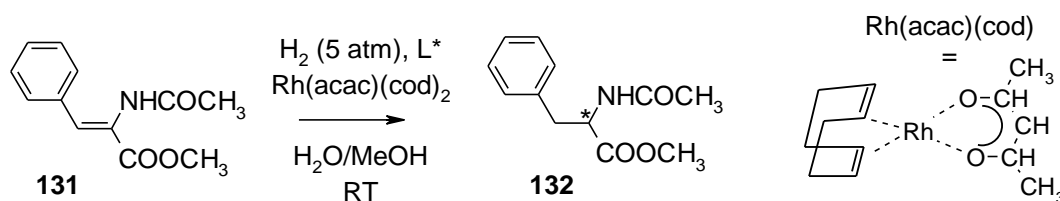


Figure 110 : Hydrogénation asymétrique en présence de $\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})_2$ ⁹⁸

En nous inspirant des travaux d'hydrogénation, l'isomérisation cyclisante de l'allylamine (**73g**) en lactame (**43**) a été testée dans le méthanol en présence de 10% molaire du complexe $\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})_2$ sous irradiation aux micro-ondes, cf Figure 111.

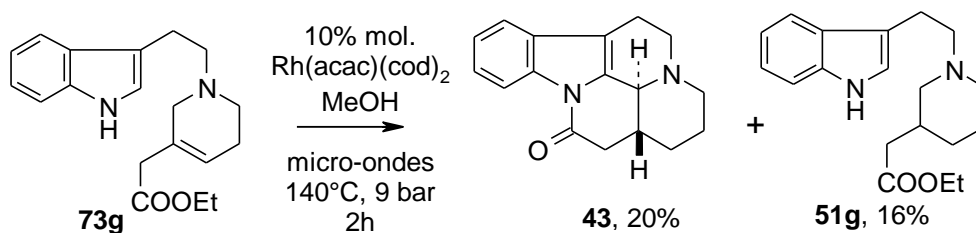


Figure 111: Isomérisation cyclisante en présence de $\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})_2$

La conversion de l'allylamine (**73g**) est totale mais le lactame (**43**) n'est isolé qu'avec un rendement de 20%, similaire à celui obtenu par Massiot. Parallèlement, le produit de réduction (**51g**) est isolé avec un rendement de 16%.

Contrairement au complexes RhCl_3 et $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, le catalyseur $\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})_2$ ne génère aucune acidité dans le milieu réactionnel et, néanmoins, la cyclisation en C-2 de l'indole opère. L'hypothèse avancée par Massiot selon laquelle l'acidité générée par la décomposition du complexe RhCl_3 dans l'éthanol serait l'élément déclencheur de la réaction cyclisante de Pictet-Spengler semble donc discutable et pourrait suggérer que dans le cas présent, la réaction de Pictet-Spengler ne soit pas acido-catalysée mais peut-être simplement thermique.⁹⁹ Des expériences complémentaires en présence de nouveaux complexes rhodiés sont indispensables pour tenter d'élucider ce point.

E.IV.1.3 Complexe cationique

Le complexe (R,R)-(-)-1,2-bis[(o-méthoxyphényle)phénylphosphino]éthane-(1,5-cyclooctadiène)rhodium(I) tétrafluoroborate, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{R,R})\text{-Dipamp}]^+\text{BF}_4^-$, est également un catalyseur très utilisé dans les réactions d'hydrogénation énantiosélectives¹⁰⁰, cf Figure 112.

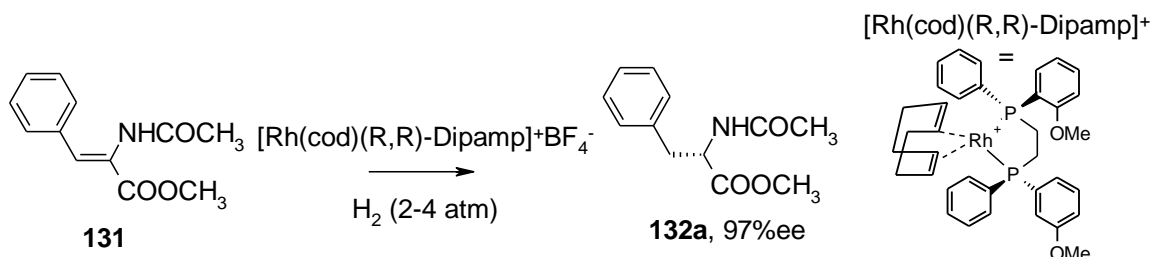


Figure 112 : Hydrogénation asymétrique en présence de $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{R,R})\text{-Dipamp}]^+\text{BF}_4^-$ ¹⁰⁰

Au regard des résultats spectaculaires obtenus par Noyori pour isomériser des allylamines en présence de complexes de rhodium cationiques, l'allylamine (**73g**) a été irradiée pendant deux heures aux micro-ondes dans le THF anhydre en présence du complexe cationique commercial $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{R,R})\text{-Dipamp}]^+\text{BF}_4^-$, cf Figure 113.

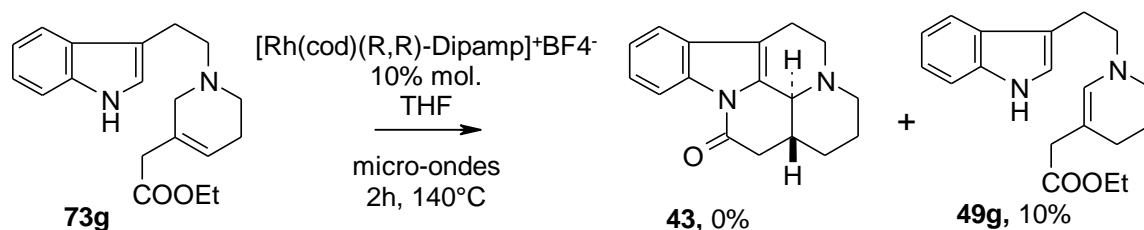


Figure 113 : Isomérisation cyclisante en présence de $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{R,R})\text{-Dipamp}]^+\text{BF}_4^-$

Le taux de conversion est très faible (10%) et seule l'énamine (**49g**) est présente dans le brut réactionnel ce qui traduit un très léger amorçage de la réaction d'isomérisation non suivie par la réaction de cyclisation.

Hormis le rendement moyen observé avec l'acétylacétonato-(1,5-cyclooctadiène)rhodium (I), les résultats obtenus avec les complexes de rhodium précédents ne sont pas satisfaisants et nous invitent à envisager des essais avec des hydrures de rhodium.

E.IV.1.4 Complexe $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$

Stille⁷⁷ a décrit l'isomérisation d'allylamides en énamides en présence d'hydruure de tétrakistriphénylphosphine rhodium, $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$, notamment sur le système cyclique (**133**) dont la structure présente une certaine similarité avec notre plateforme, cf Figure 114.

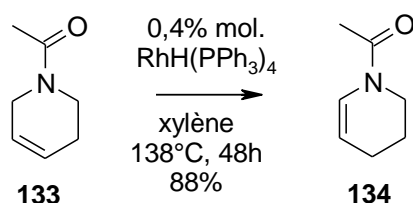
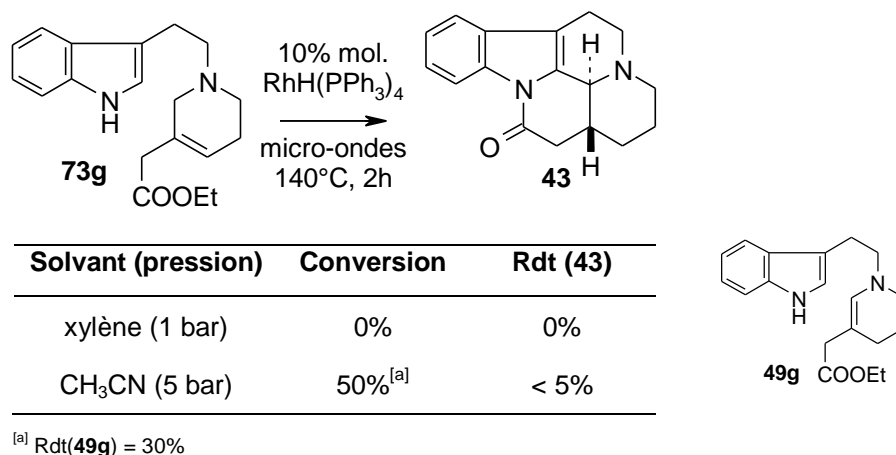


Figure 114 : Isomérisation en présence de $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ ⁷⁷

L'isomérisation cyclisante a été testée sur le substrat (**73g**) par irradiation aux micro-ondes en augmentant la quantité d'hydruure de tétrakistriphénylphosphine

rhodium à 10% et les résultats obtenus dans le xylène, solvant utilisé par Stille, et dans l'acétonitrile, solvant aprotique polaire, ont été comparés, cf Tableau 11.

Tableau 11 : Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$



Dans le xylène, aucune réaction n'a lieu et dans un solvant plus polaire comme l'acétonitrile, la réaction est très paresseuse puisque le taux de conversion n'est que de 50% et que la réaction reste ensuite « bloquée » au stade de l'énamine (**49g**) indiquant que l'étape de cyclisation n'a pas lieu.

E.IV.1.5 Complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$

L'efficacité du complexe hydridocarbonyltétrakis(triphénylphosphine) rhodium (I), $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, pour isomériser des amines allyliques en énamines n'est plus à démontrée et est reconnue tant en termes de rendement que de durée de réaction.⁷⁸ La réactivité des substrats (**73b**) et (**73g**) a donc été évaluée en présence de cet hydruide de rhodium et les résultats obtenus thermiquement et par irradiation aux micro-ondes ont été comparés, cf Tableau 12.

L'isomérisation de l'allylamine non substituée (**73b**) s'avère plus efficace thermiquement que par chauffage aux micro-ondes où le mélange réactionnel est légèrement dégradé. En outre, l'irradiation aux micro-ondes favorise la formation de produit réduit (**51b**) qui n'est visible qu'à l'état de traces lors de la réaction thermique.

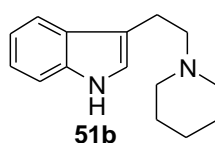
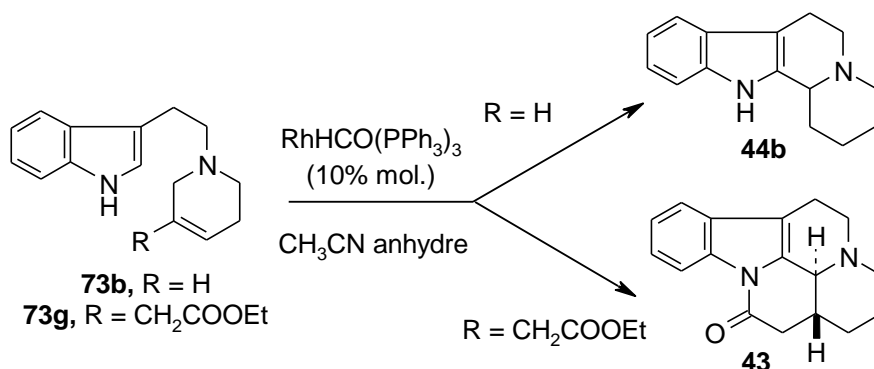


Figure 115 : Produit secondaire de réduction

Tableau 12: Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_4$ 

Substrat	Conditions	T (°C)	Durée	Conversion	Pd tfinal	Rdt
73b	tube scellé	100	20h	100%	44b	73%
73b	micro-ondes	140	1h	100% ^[a]	44b	58%
73g	tube scellé	100	20h	20%	43	n.d.
73g	tube scellé	100	72h	45%	43	n.d.
73g	tube scellé	100	7 jours	100% ^[b]	43	51%
73g	micro-ondes	140	2h	100% ^[a]	43	43%

^[a] Rdt(**51g**) = 10%

^[b] Enamine (**49g**) présente (20%)

Dans le cas du substrat (**73g**), sept jours de chauffage à 100°C dans un tube scellé sont nécessaires pour convertir la totalité de l'allylamine de départ. Néanmoins, le rendement n'est que de 51% car une quantité non négligeable (20%) d'énamine (**49g**) est encore présente dans le milieu réactionnel. Par chauffage aux micro-ondes, le taux de conversion est total en deux heures et le lactame (**43**) est isolé avec un rendement de 43% tandis que le produit réduit (**51g**) est parallèlement obtenu avec un rendement de 10%. La réaction d'isomérisation cyclisante est donc très nettement accélérée par irradiation aux micro-ondes puisqu'à rendement équivalent, elle ne nécessite que deux heures d'irradiation à 140°C contre sept jours de chauffage classique à 100°C.

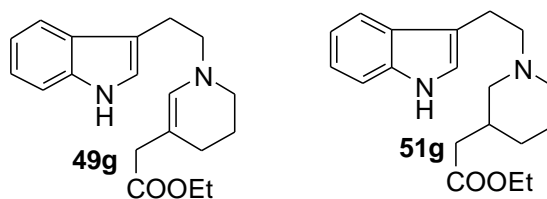


Figure 116 : Produits secondaires

Nous avons évoqué précédemment que la cyclisation pouvait avoir lieu dans des conditions non acides et donc que la réaction de Pictet-Spengler n'était peut-être pas acido-catalysée mais simplement thermique, cf E.IV.1.4. Or, à une même température (140°C), dans un même solvant (acétonitrile) et dans les mêmes conditions d'irradiation aux micro-ondes, la réaction de cyclisation se produit en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ mais est inexistante en présence de $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$, cf Figure 117.

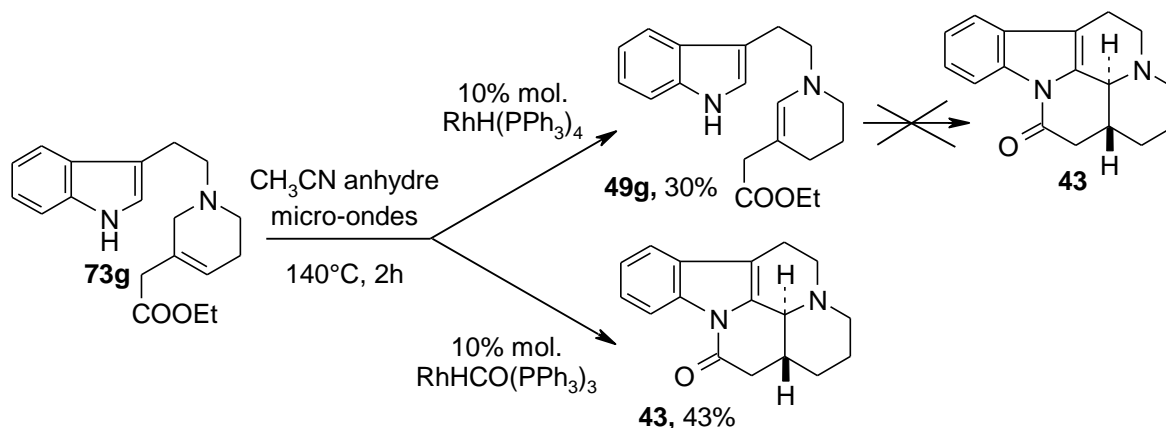


Figure 117 : Cyclisation catalyseur dépendante

Cette observation nous amène à conclure que la réaction de cyclisation n'est pas une réaction de type Pictet-Spengler thermique mais plutôt une étape où le catalyseur joue un rôle déterminant.

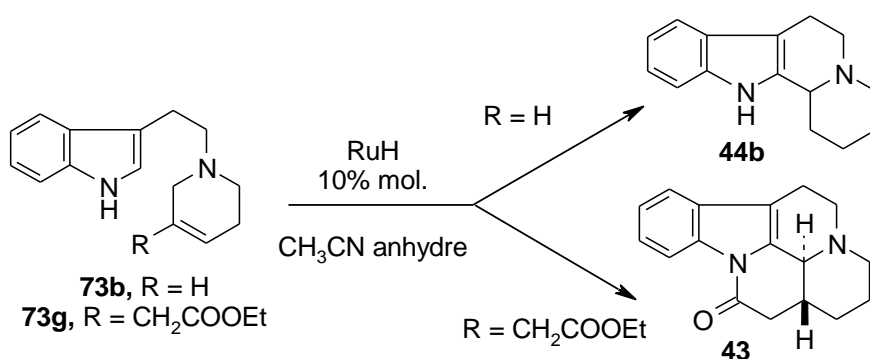
E.IV.1.6 Conclusion

L'efficacité de la réaction d'isomérisation cyclisante dépend fortement de la nature du catalyseur et du substrat. Le choix du complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, associé à une irradiation aux micro-ondes est le meilleur compromis puisqu'il permet d'accéder rapidement au lactame (**43**) avec un rendement de l'ordre de 45%, soit le double du rendement obtenu par Massiot.

E.IV.2 Isomérisations catalysées par le ruthénium (II)

Les réactions d'isomérisation de double liaison en présence de catalyseur à base de ruthénium sont également largement décrites. Au regard des résultats obtenus dans le cas des complexes à base de rhodium, les complexes catalytiques commerciaux de type Ru-H ont été testés prioritairement, cf Tableau 13.

Tableau 13 : Isomérisations cyclisantes en présence de complexes de type Ru-H



Substrat	RuH	Conditions	t (h)	Conversion	Pdt final	Rdt
73g	$\text{RuHCOCl(PPh}_3)_3$	tube scellé 100°C	20	50% ^[a]	43	0%
73g	$\text{RuHCOCl(PPh}_3)_3$	micro-ondes 140°C	2	100% ^[a]	43	25%
73g	$\text{RuH}_2\text{CO(PPh}_3)_3$	tube scellé 100°C	20	0%	43	0%
73g	$\text{RuH}_2\text{CO(PPh}_3)_3$	micro-ondes 140°C	2	100% ^[a]	43	27%
73b	$\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$	micro-ondes 140°C	2	0%	44b	0%
73g	$\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$	micro-ondes 140°C	2	0%	43	0%

^[a] Rdt(51g) = 40-50%

En présence des deux complexes carbonylés $\text{RuHCOCl(PPh}_3)_3$ et $\text{RuH}_2\text{CO(PPh}_3)_3$, l'irradiation aux micro-ondes est de nouveau déterminante puisqu'elle permet la formation du lactame (**43**), inexistant lorsque la réaction est réalisée thermiquement. Néanmoins les rendements sont de l'ordre de 25%, c'est à dire nettement inférieurs à ceux obtenus avec le complexe rhodié $\text{RhHCO(PPh}_3)_3$, en raison de la formation importante (Rdt > 40%) du produit réduit (**51g**). Dans le cas du complexe $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, aucune réaction n'a lieu, même dans le four à micro-ondes.

Comme pour les complexes rhodiés, les résultats sont contrastés et très dépendants des ligands d'une part et des conditions opératoires d'autre part.

E.IV.3 Isomérisations catalysées par l'iridium(I)

Etant donnés les résultats satisfaisants observés avec le complexe $\text{RhHCO(PPh}_3)_3$, l'isomérisation cyclisante de l'allylamine (**73b**) a été testée avec le complexe analogue à base d'iridium, $\text{IrHCO(PPh}_3)_3$. Mais que la réaction soit réalisée

thermiquement ou dans un four à micro-ondes, dans l'acétonitrile ou le méthanol anhydres, l'allylamine de départ (**73b**) reste intacte, cf Figure 118.

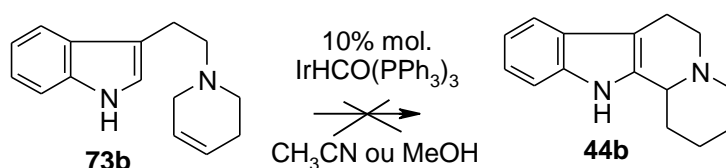


Figure 118 : Isomérisation cyclisante en présence d' $\text{IrHCO}(\text{PPh}_3)_3$

E.V Bilan

E.V.1 Importance du complexe catalytique utilisé

Les nombreux essais réalisés témoignent combien la réaction d'isomérisation cyclisante est catalyseur dépendante.

Pour des ligands identiques, le choix du métal est déterminant. En effet, alors que le rendement est satisfaisant avec $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, il est divisé de moitié avec l'analogue au ruthénium $\text{RuH}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3$ et devient nul avec l'équivalent à l'iridium $\text{IrHCO}(\text{PPh}_3)_3$. De même, alors que $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ permet d'initier la réaction d'isomérisation, son analogue au ruthénium $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ laisse l'allylamine (**73g**) intacte. Au regard de l'ensemble des résultats, il semblerait que le rhodium, métal d'électronégativité intermédiaire, soit le plus adapté à notre système.

L'environnement électronique du métal est facilement modulable par un choix approprié de ligands qui ont une influence directe sur la réactivité. En effet, pour un même métal associé à divers ligands, des résultats très contrastés ont été observés et il semblerait que «l'amplification de l'électronégativité» de l'atome d'hydrogène sur l'hydrure métallique par la présence du groupement carbonyle soit un facteur déterminant pour la faisabilité de la réaction d'isomérisation.

Parmi les neuf complexes catalytiques testés, l'hydrure métallique hydrido-carbonyltétrakis(triphénylphosphine) rhodium, $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, est de loin le plus efficace.

E.V.2 Importance des conditions réactionnelles

Si le four à micro-ondes est utilisé avec succès dans des réactions catalysées par des métaux de transition telles que le transfert d'hydrogène, l'hydroacylation, des couplages de type Heck, Suzuki, Stille et Sonogashira, à notre connaissance, très peu de réactions d'isomérisation d'oléfines sont assistées par micro-ondes. Pour nos travaux, l'utilisation du four à micro-ondes est une vraie valeur ajoutée puisqu'elle permet, ou bien d'écourter le temps de réaction (deux heures dans l'appareil à micro-ondes contre sept jours thermiquement, cf Tableau 12), ou bien d'initier la réaction d'isomérisation, inopérante thermiquement, cf Tableau 11. La reproductibilité de la méthode ainsi que sa faisabilité à plus grande échelle et sur d'autres substrats devront être validées pour permettre d'affirmer que l'isomérisation d'oléfines assistée aux micro-ondes est une réelle avancée.

E.V.3 Caractérisation du lactame (43)

Les données caractéristiques du lactame (43) telles que le point de fusion⁵⁵, le spectre infra-rouge, les spectres ¹H et ¹³C RMN sont conformes à ceux de la littérature^{59,69} et confirment que dans toutes les réactions ci-avant, la stéréochimie relative des deux carbones contigus C-3 et C-16 est *trans* et que le composé obtenu (43) est bien la *trans* déséthyléburnamonine, précurseur immédiat du vindéburnol (12), cf Figure 119.

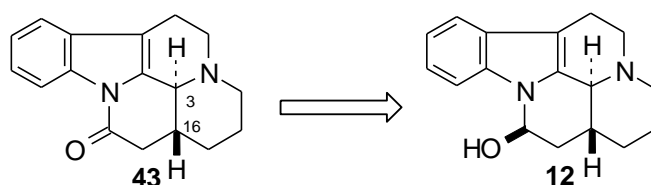


Figure 119 : Lactame (43), précurseur direct du vindéburnol (12)

E.V.4 Diastéréosélectivité

Les essais réalisés ont montré que quel soit le système catalytique utilisé, seul le diastéréoisomère *trans* était formé. La diastéréosélectivité est donc probablement directement liée au mécanisme de la réaction de cyclisation, indépendamment du choix du système catalytique.

E.V.5 Réactivité comparée des allylamine (73b) et (73g)

Lorsque la réaction domino fonctionne, les rendements obtenus pour l'allylamine non substituée (**73b**) sont toujours supérieurs à ceux obtenus pour l'allylamine substituée (**73g**).

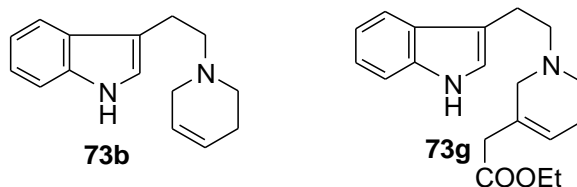


Figure 120 : Allylamine différemment réactives

Les raisons suivantes peuvent être avancées :

- les allylamine tri-substituées sont plus difficilement isomérisables que les allylamine di-substituées comme en témoignent de nombreux exemples de la littérature.^{101, 102}

- la réaction qui mène au lactame (**43**) est en réalité la combinaison de trois transformations successives : isomérisation, cyclisation, lactamisation contre deux seulement pour celle menant à l'indoloquinolizidine (**73b**).

- dans le cas de l'allylamine non substituée (**73b**), le problème de régiosélectivité de l'étape d'isomérisation est écarté.

E.V.6 Intermédiaires réactionnels et produits secondaires**E.V.6.1 Intermédiaires réactionnels**

Lors des essais de faisabilité, l'énamine (**49g**) et l'ester *trans* (**44g**), cf Figure 121, ont été détectés, isolés et caractérisés.

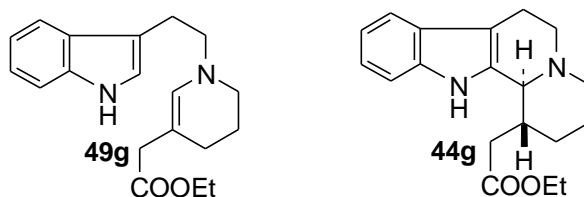


Figure 121 : Intermédiaires réactionnels

Leur présence confirme l'ordre des séquences de la réaction domino et le fait que la lactamisation ne précède pas l'isomérisation. Cette observation a été définitivement validée en constatant qu'en l'absence de catalyseur et après deux heures d'irradiation aux micro-ondes, l'ester (**73g**) restait intact, cf Figure 122.

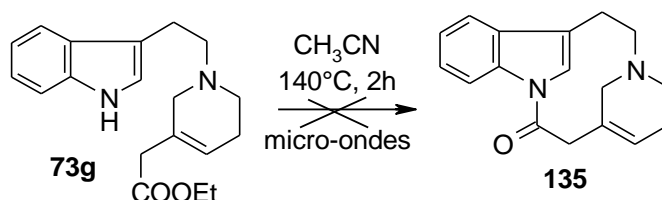


Figure 122 : Lactamisation inopérante de l'ester (**73g**)

E.V.6.2 Produit secondaire d'hydrogénation

Lorsque la réaction d'isomérisation fonctionne, le produit d'hydrogénation (**51**) est parallèlement isolé avec un rendement variant de 10 à 45% selon le système catalytique utilisé. Quand la réaction ne fonctionne pas, aucun produit d'hydrogénation n'est détecté. Cette observation souligne le fait que la réaction d'hydrogénation procède *via* le même intermédiaire rhodium-carbone que celui formé lors de la réaction d'isomérisation et que par conséquent, les deux réactions sont en compétition, cf Figure 123.

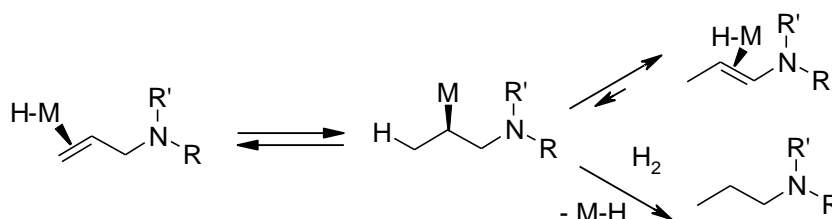


Figure 123 : Reactions compétitives d'isomérisation et d'hydrogénation

Dans notre cas, le milieu réactionnel étant dépourvu d'H₂ après dégazage à l'argon et le solvant étant aprotique, la source d'hydrogène est probablement l'hydrure métallique lui-même.

E.V.6.3 Produits secondaires d'isomérisation

Comme nous l'avons précédemment évoqué, lorsque l'allylamine est substituée, la question de la régiosélectivité de l'isomérisation se pose. Ainsi,

l'isomérisation de l'allylamine (**73g**) peut théoriquement conduire aux dérivés (**81g**), (**49g**) et (**82g**) pouvant lui-même évoluer vers l'énamine (**53g**) et l'ester (**54g**).

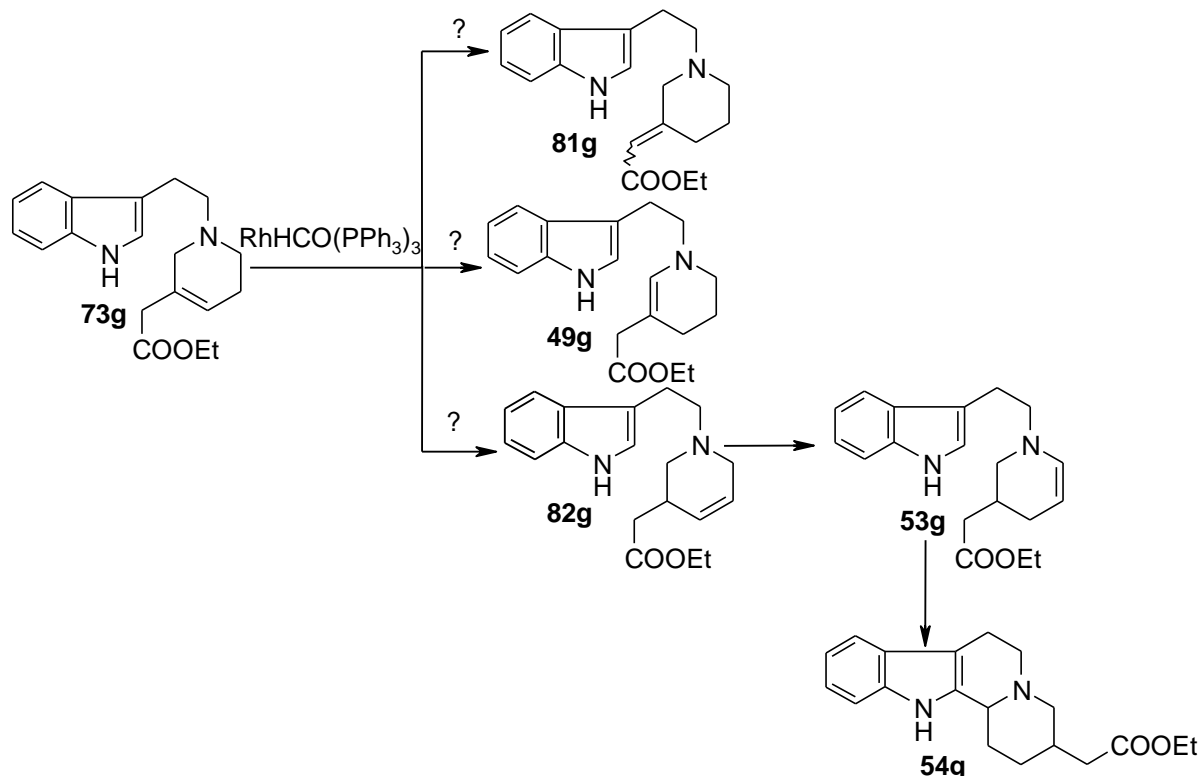


Figure 124 : Régiosélectivité de l'isomérisation

Afin d'élucider ce point, la réactivité des allylamines (**81g**) et (**82g**) dans les conditions d'isomérisation cyclisante a été étudiée.

L'allylamine (**82g**), produit secondaire isolé lors de la réduction du sel de pyridinium (**46g**), cf page 99, a été placée dans les conditions d'isomérisation cyclisante et les deux épimères (**54g-1**) et (**54g-2**) ont été isolés avec un rendement égal de 28%, cf Figure 125. Aucune trace de lactame (**43**) n'a été détectée.

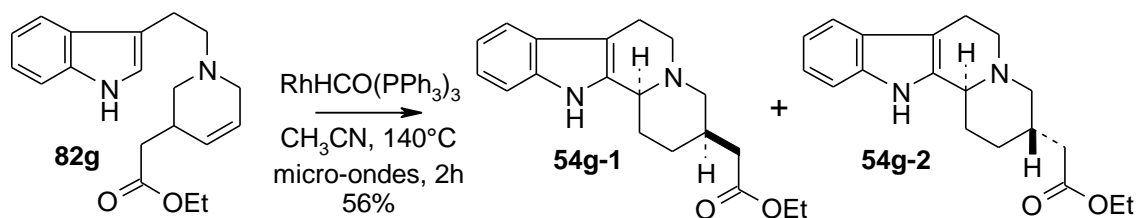


Figure 125 : Isomérisation cyclisante de l'allylamine (**82g**)

La caractérisation de l'allylamine (**82g**) et des diastéréoisomères (**54g-1**) et (**54g-2**) par ^1H -RMN et LC/MS nous a permis de confirmer qu'aucun de ces trois

produits n'était présent dans le milieu réactionnel lors de l'isomérisation cyclisante de l'allylamine (**73g**).

L'allylamine (**81g**) (E) a également été préparée selon le schéma réactionnel détaillé à la Figure 126.

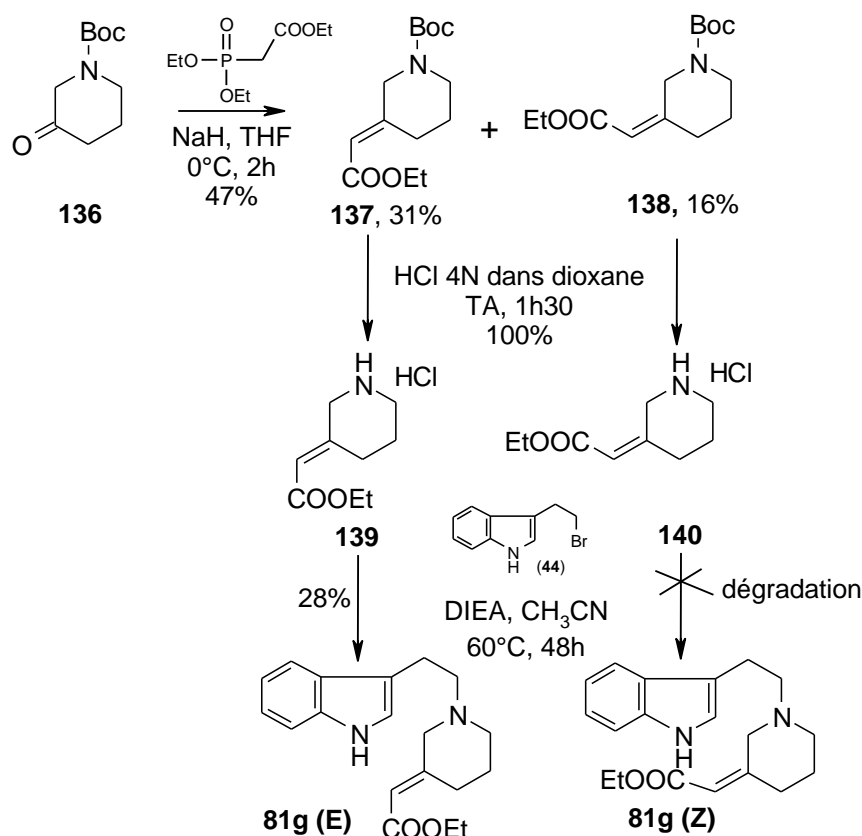


Figure 126 : Préparation des allylamine **81g** (Z) et (E)

Une réaction de Wittig entre la 1-Boc-3-pipéridone (**136**) et le triéthylphosphonoacétate permet d'obtenir un mélange des esters α , β -insaturés (**137**) (E) et (**138**) (Z) séparables par chromatographie sur gel de silice. Le clivage du groupement protecteur Boc en milieu acide fournit quantitativement le chlorhydrate des pipéridines correspondantes (**139**) et (**140**). Enfin, une substitution du bromure de tryptophyle (**45**) par les amines précédemment obtenues ne permet d'isoler que l'allylamine (**81g**) de stéréochimie (E), la deuxième de stéréochimie (Z) n'étant que faiblement formée et accompagnée de nombreux produits secondaires. L'allylamine exocyclique (**81g**) est alors mise en réaction dans les conditions d'isomérisation cyclisante mais le taux de conversion est très faible et le lactame (**43**) est obtenu avec un rendement inférieur à 10%, cf Figure 127.

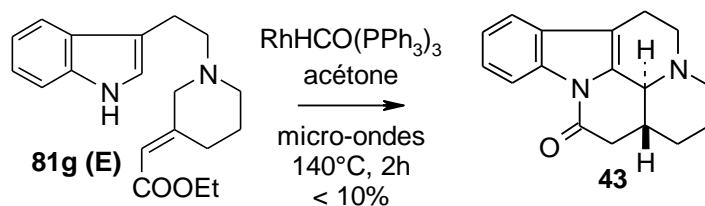


Figure 127 : Isomérisation cyclisante de l'allylamine (81g) (E)

Ce résultat souligne la difficulté à isomériser l'allylamine exocyclique (81g) stabilisée par conjugaison avec le motif ester.

Les essais précédents permettent de conclure que l'isomérisation de l'allylamine (73g) est régiosélective et conduit exclusivement à l'énamine (49g), cf Figure 128.

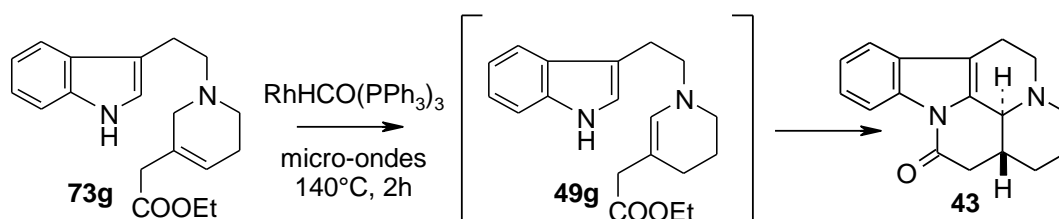


Figure 128 : Isomérisation régiosélective

E.V.6.1 Oxyde de triphénylphosphine

Le lactame (43) est difficilement isolable avec une pureté supérieure à 90% dans la mesure où il co-migre avec l'oxyde de triphénylphosphine lors des purifications par chromatographie sur gel de silice ou d'alumine. La formation de l'oxyde de triphénylphosphine, POPh_3 , est consécutive à la libération d'une molécule de triphénylphosphine lors de la dissociation du complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, cf Figure 129.

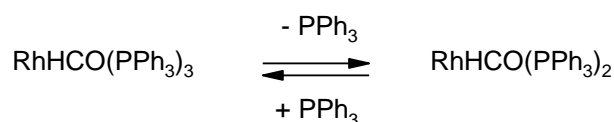


Figure 129 : Libération de triphénylphosphine

L'oxydation de la triphénylphosphine en oxyde de triphénylphosphine n'est pas clairement compréhensible puisque l'oxygène de l'air est chassé du milieu réactionnel lors du dégazage à l'argon, que les solvants utilisés sont anhydres et que

lorsque du tamis moléculaire activé est ajouté, aucune amélioration n'est notée. L'éthanol libéré lors de la réaction de la lactamisation de l'ester (**44g**) n'est pas non plus mis en cause puisque l'oxyde de triphénylphosphine est présent en quantité égale lors de la synthèse de l'indoloquinolizidine non substituée (**44b**). Néanmoins, l'oxydation de la triphénylphosphine est préférable à celle du catalyseur et est finalement une route secondaire efficace pour éviter l'oxydation et donc la désactivation du rhodium. L'utilisation d'un tube de Schlenk pourrait permettre de réaliser un chauffage prolongé à haute température avec la certitude d'exclure rigoureusement l'oxygène du milieu réactionnel.

E.VI Hypothèses mécanistiques

E.VI.1 Réaction d'isomérisation

Le complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ (**A**) étant un hydruure métallique de type $[\text{M}]-\text{H}$, la réaction d'isomérisation procède a priori *via* un mécanisme d'addition-élimination classique et a pour intermédiaire clé un complexe oléfine-métal identique à celui présent lors des réactions d'hydrogénation ou d'hydroformylation, cf Figure 130.

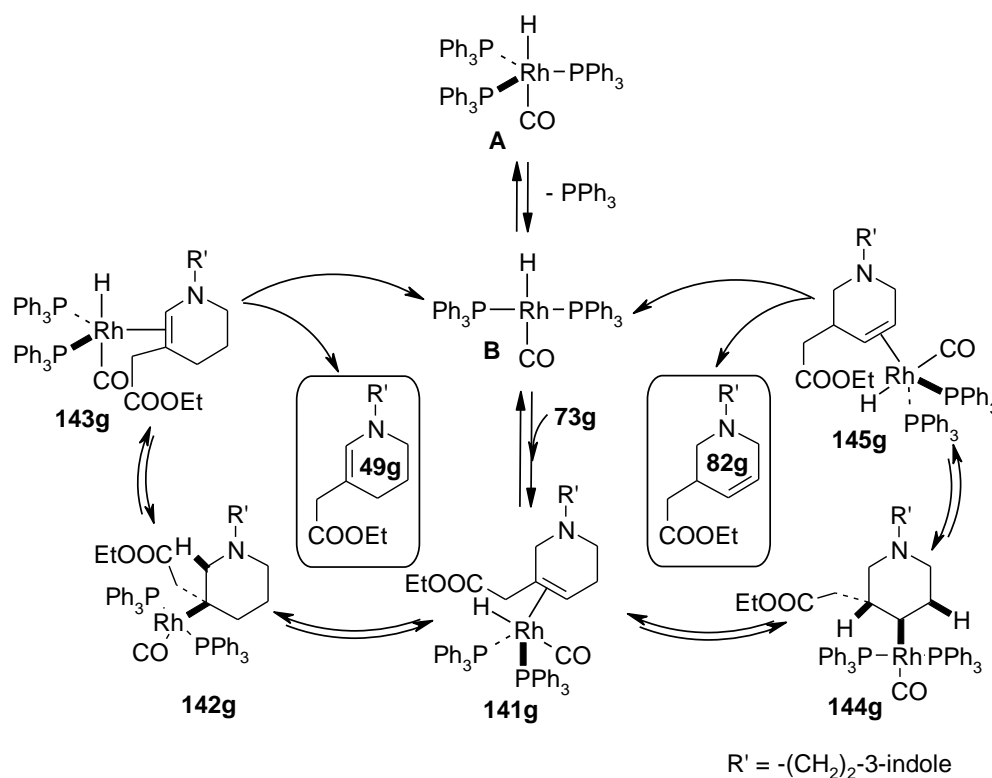


Figure 130 : Mécanisme d'isomérisation catalysée par le rhodium

Dans un premier temps, la dissociation d'un ligand phosphine conduit à un complexe *bis*(triphénylphosphine) (**B**) insaturé à 16 électrons qui est l'espèce active. Par coordination de cette dernière à l'oléfine (**73g**), l'amorçage du cycle catalytique opère pour conduire à un nouveau complexe (**141g**) à 18 électrons. L'étape déterminante pour la régiosélectivité qui correspond à l'insertion de l'alcène dans la liaison Rh-H a alors lieu et les deux complexes tétragonaux alkyle-rhodium à 16 électrons (**142g**) et (**144g**) peuvent alors potentiellement être formés. Finalement, la décomplexation de l'espèce métallique par une réaction d'élimination réductrice *syn* permet la libération des deux régioisomères (**49g**) et (**82g**) et la régénération de l'espèce active (**B**). L'oléfine (**82g**) peut théoriquement entrer dans un nouveau cycle catalytique et conduire *in fine* à l'énamine (**53g**), précurseur de l'indoloquinolizidine (**54g**).

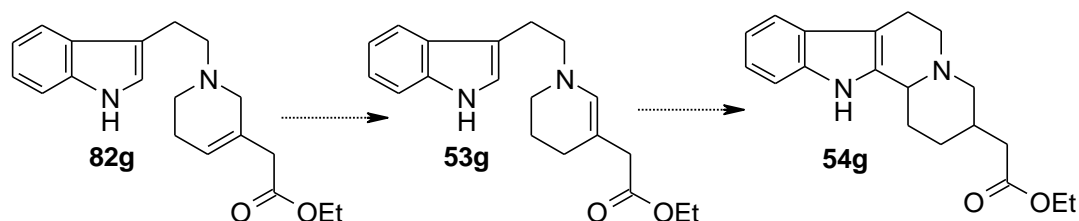


Figure 131 : Allylamine (**82g**) précurseur de l'ester (**54g**)

Pour des raisons purement stériques, la formation du complexe alkyle-rhodium secondaire (**82g**) aurait du être favorisée or il a clairement été établi qu'aucun des dérivés (**82g**), (**53g**) et (**54g**) n'était présent dans le mélange réactionnel final. La question clé est donc de savoir pourquoi l'espèce alkyle-rhodium (**142g**), théoriquement la moins favorable en raison de l'encombrement stérique généré par le groupement CH₂COOEt, est finalement privilégiée ?

E.VI.2 Hypothèses de régiosélectivité

E.VI.2.1 Participation de la chaîne latérale

La participation de la chaîne latérale CH₂COOEt pourrait expliquer l'ancrage régiosélectif du rhodium au pied de la chaîne latérale, cf Figure 132.

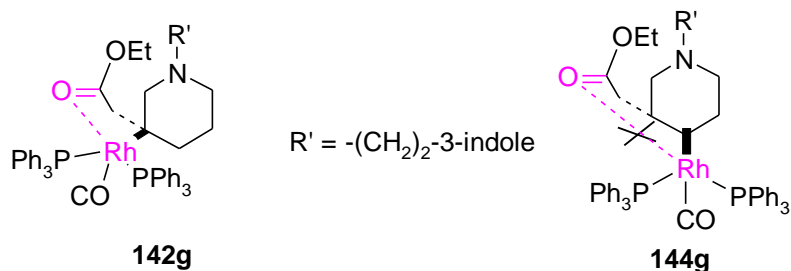


Figure 132 : Participation de la chaîne latérale

Néanmoins, nous démontrerons au chapitre suivant que la réaction est également régiosélective en présence de substituants alkyles non coordinants et que cette hypothèse n'est donc pas suffisante pour expliquer la régiosélectivité observée.

E.VI.2.2 Coordination à l'atome d'azote

La coordination à l'atome d'azote de la pipéridine possible dans la forme (**142g**) mais plus délicate dans la forme (**144g**) pourrait en revanche expliquer la régiosélectivité de la réaction d'isomérisation, cf Figure 133.

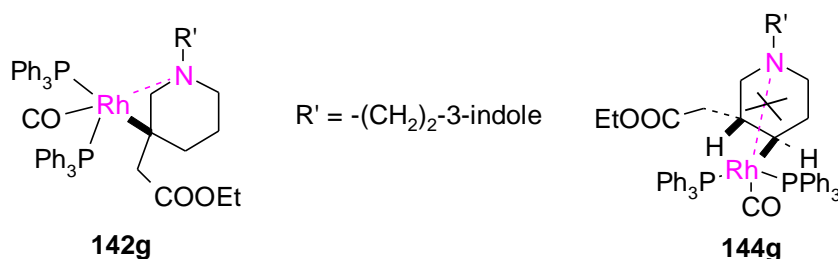


Figure 133 : Participation de l'atome d'azote

E.VI.2.3 Effet thermique

L'hydrogénation d'alcènes cycliques tels que le cyclohexène ou cycloheptène est possible par une élévation de la température du milieu réactionnel. Il est probable qu'à haute température, le rhodium perde deux ligands PPh_3 et conduise au complexe *mono*-triphenylphosphine $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)$, moins encombré et plus électrophile que le complexe (**B**) $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_2$.¹⁰³ Le complexe alkyle-rhodium (**145g**) qui en résulterait serait alors moins encombré et la réaction inverse régénérant le complexe (**141g**) moins favorisée, cf Figure 134.

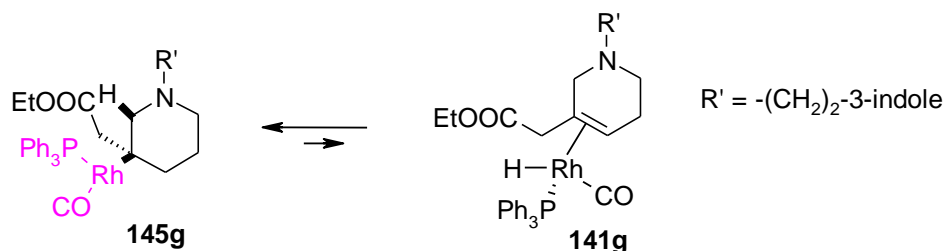


Figure 134 : Mise en jeu de l'espèce *mono*-triphénylphosphine RhHCOPPh₃

E.VI.2.1 Effet électronique des substituants

Le caractère faiblement électroattracteur du groupement acétate pourrait stabiliser légèrement la charge négative partielle du carbone adjacent et favoriser l'addition du rhodium dans cette position cf Figure 135.

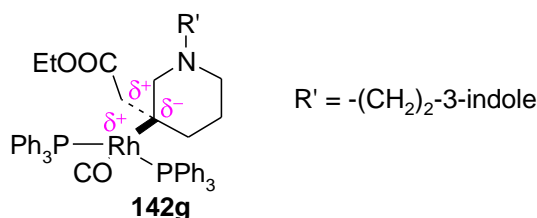


Figure 135 : Stabilisation électronique du complexe alkyle-rhodium

Cette hypothèse sera confirmée au Chapitre G où nous décrivons que lorsque des substituants alkyles de polarité inverse sont introduits, la réaction devient plus difficile et nécessite des conditions encore plus drastiques.

E.VI.3 Etape de cyclisation

Comme nous l'avons évoqué auparavant, la cyclisation semble procéder *via* un mécanisme où le catalyseur métallique est fortement impliqué. Trois types de mécanisme et donc d'espèces intermédiaires σ alkyle-rhodium semblent envisageables.¹⁰⁴ L'espèce rhodium (**146g**) serait issue d'une réaction de type Heck tandis que l'espèce (**147g**) proviendrait de l'activation de la liaison C-H de l'indole en position 2 et enfin le dérivé spiro (**148g**) serait la conséquence d'une réaction de substitution aromatique électrophile, cf Figure 136.

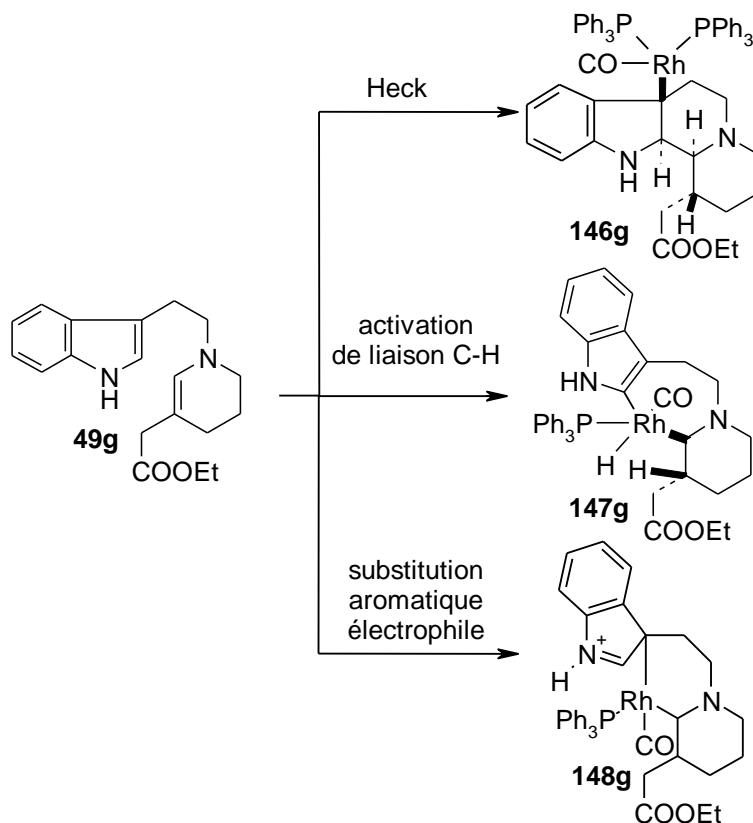


Figure 136 : Espèces σ alkyle-rhodium envisageables

E.VI.3.1 Hypothèse 1 : Réaction de type Heck

E.VI.3.1.1 Travaux de Sakagami et Ogasawara

La similitude entre nos travaux et ceux de Sakagami et Ogasawara qui ont travaillé sur la plateforme allo(-)-yohimbine est frappante.⁴ En effet, le traitement des dérivés allyle-acétates (**149**) et (**150**) dans des conditions de Heck conduit diastéroselectivement aux dérivés α -yohimbine respectifs (**151**) et (**152**), cf Figure 137.

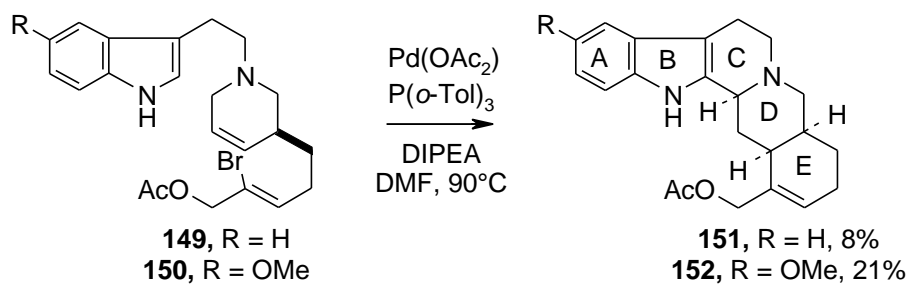


Figure 137 : Réaction domino dans des conditions de Heck⁴

Au départ de l'énamine (**154**), obtenue par une première réaction de Heck où les cycles (C) et (E) sont formés simultanément, deux mécanismes, voies (A) et (B) sont proposés par Ogasawara, cf Figure 138.

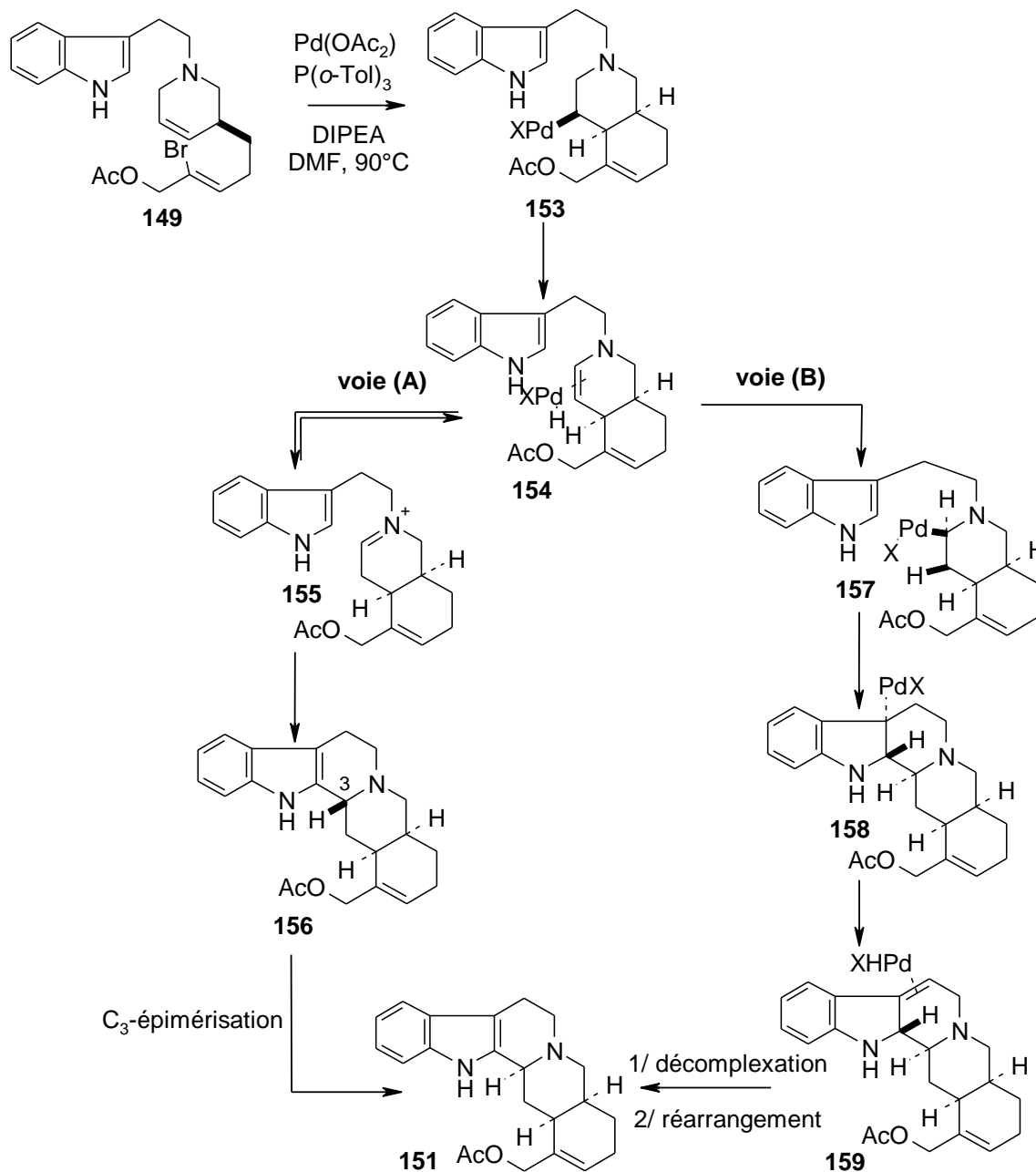


Figure 138 : Schémas réactionnels proposés par Ogasawara⁴

Dans la voie (A), l'énamine (**154**) serait en équilibre tautomérique avec la forme immonium (**155**). Une attaque de l'indole sur la face la moins encombrée de l'immonium permettrait alors d'obtenir le dérivé (**156**) de stéréochimie non β -yohimbine pour lequel une épimérisation au centre stéréogénique C-3 est peu probable au regard des conditions faiblement basiques employées. Les auteurs ont

conclu que la voie (A) ne correspondait donc à priori pas aux phénomènes expérimentaux observés.

Dans la voie alternative (B), une deuxième addition oxydante du complexe PdXH aurait lieu sur l'énamine (154) conduisant au complexe σ (157) mis alors en jeu dans une seconde réaction de Heck pour finalement générer le complexe σ pentacyclique (158). Une ultime réaction d'élimination réductrice suivie d'un réarrangement génèrerait alors le dérivé (151) à la stéréochimie α -yohimbine.

E.VI.3.1.2 Analogie avec nos travaux

La réaction de Heck peut être catalysée avec de nombreux métaux même si ceux-ci peuvent difficilement rivaliser avec la versatilité synthétique du palladium. Outre les sels de cuivre ou les complexes à base de nickel, les complexes à base de ruthénium, rhodium^{105,106} ou encore d'iridium sont également utilisés dans des réactions Heck ou dites de « type Heck ». Actuellement, de nombreux groupes focalisent leurs recherches sur des complexes rhodiés qui pourraient démontrer des sélectivités et réactivités différentes de celles observées avec le palladium. Ainsi, sur le squelette éburnane, une réaction de type Heck en présence du complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ pourrait opérer selon le mécanisme suivant, cf Figure 139.

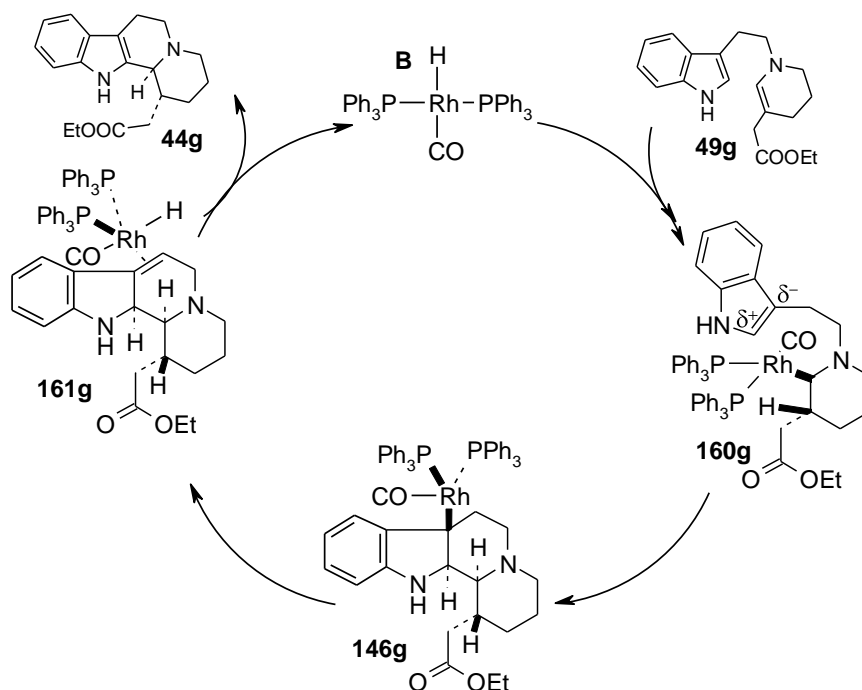


Figure 139 : Hypothèse d'un mécanisme de type Heck

A l'issue de la réaction d'isomérisation, l'hydrure métallique se ré-additionnerait sur l'oléfine (**49g**) et conduirait au complexe σ alkyle-rhodium (**160g**) où le métal se situerait sur la face opposée à celle comprenant la chaîne ester. L'insertion de l'oléfine indolique suivie de la β -élimination du complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_2$ fournirait alors diastéréosélectivement l'ester *trans* (**44g**) et figerait définitivement la stéréochimie.

E.VI.3.2 Irradiation aux micro-ondes

La pression développée dans un réacteur micro-ondes favorise les étapes d'addition oxydante et d'insertion rendant possible des réactions avec des substrats quasiment inertes dans des conditions thermiques dites classiques. En revanche, elle ralentit la réaction d'élimination réductrice pouvant entraîner l'addition d'une deuxième molécule d'alcène.¹⁰⁷ Lorsque les réactions de Heck sont réalisées au four à micro-ondes, une diminution du temps de réaction est généralement constatée alors que les rendements et les sélectivités restent similaires à ceux obtenus lors d'un chauffage classique. C'est ce que nous observons pour la plateforme déséthyléburnamone où l'irradiation aux micro-ondes est effectivement bénéfique puisqu'elle engendre une conversion totale de l'allylamine de départ (**73g**) en deux heures (6 bar) mais nécessite sept jours de chauffage classique à 100°C, cf Figure 140.

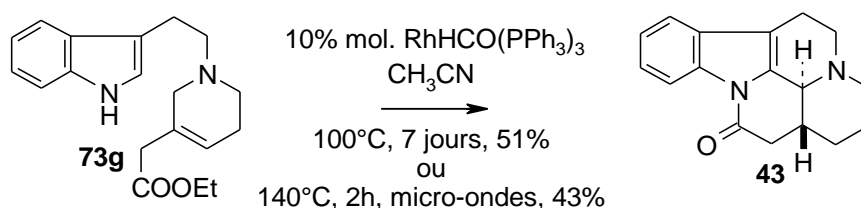


Figure 140 : Réaction accélérée au four à micro-ondes

Une réaction domino combinant une réaction d'isomérisation et une réaction de type Heck serait tout à fait compatible avec la formation du squelette éburnane.

E.VI.3.3 Hypothèse 2 : activation de liaison C-H

Les réactions organométalliques utilisant des activations de liaisons C-H, sont considérées comme une excellente alternative aux couplages classiques qui nécessitent l'emploi de dérivés organo-halogénés ou -métalliques. Elles ont été

considérablement développées durant les dix dernières années particulièrement en présence de complexes du rhodium.¹⁰⁸ La fonctionnalisation de liaison C-H a récemment été élargie aux hétérocycles azotés possédant un seul atome d'azote et l'arylation de dérivés indoles a été accomplie.¹⁰⁹ Sames est ainsi parvenu à introduire régiosélectivement un groupement phényle en position C-2 de l'indole non N-protégé (**162**),¹¹⁰ cf Figure 141.

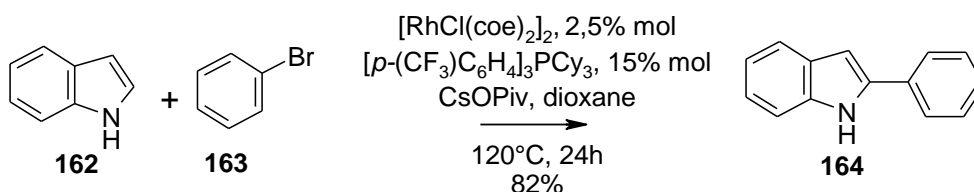


Figure 141 : Arylation régiosélective par activation de liaison C-H¹¹⁰

E.VI.3.1 Irradiation aux micro-ondes

Les réactions d'activation de liaison C-H sont connues pour nécessiter des températures et durées de réaction très importantes du fait d'une énergie de dissociation élevée de ce type de liaison (environ 110 kcal/mol pour H-C₆H₅). La technologie des micro-ondes permet de contourner cet inconvénient et d'obtenir des résultats satisfaisants même dans le cas d'oléfines substituées.¹¹¹

E.VI.3.1 Analogie avec nos travaux

Bien que le mécanisme précis soit encore largement discuté, le mécanisme suivant où le rhodium serait impliqué dans un cycle rédox Rh(I)/Rh(III)¹¹² est envisageable, cf Figure 142. Après addition oxydante *syn* de l'énamine (**49g**), la dissociation d'un ligand phosphine permettrait la métallation électrophile de la liaison C-H en position C-2 de l'indole et conduirait à l'espèce chirale σ dialkyle-rhodium (**165g**). L'élimination réductrice C-C produirait alors l'espèce (**167g**) où l'azote indolique serait complexé par le rhodium. Après décomplexation, l'ester (**44g**) serait libéré et l'espèce catalytique (**B**) à 16 électrons régénérée. Comme pour la réaction de type Heck, l'encombrement stérique créé par la chaîne acétate imposerait l'addition *syn* de l'hydrure de rhodium sur la face la moins encombrée et imposerait la diastéréosélectivité.

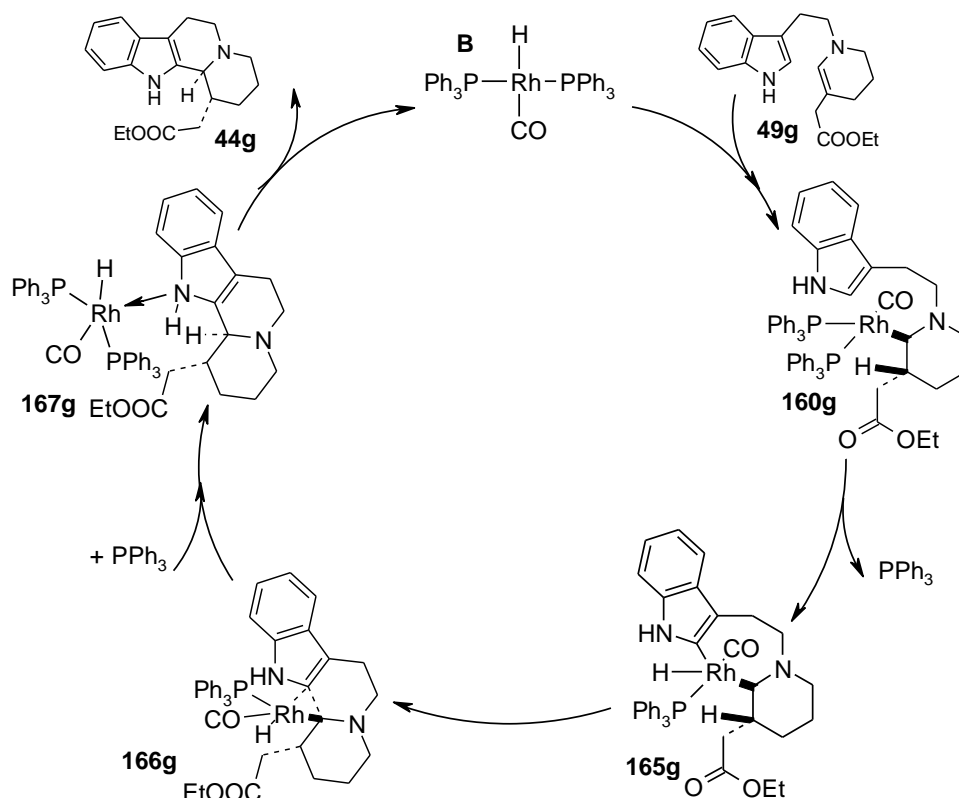


Figure 142 : Hypothèse d'un mécanisme de type activation de liaison C-H

Remarque: l'activation de liaison C-H fonctionne avec des hétérocycles riches en électrons pour lesquels la métallation électrophile et l'élimination réductrice sont facilitées en présence de rhodium électro-déficient.^{113,114} Cette observation pourrait expliquer pourquoi lors des essais de faisabilité le catalyseur $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ n'a pas permis à la réaction de cyclisation d'opérer alors que son homologue carbonylé $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ a conduit jusqu'au lactame (**43**), cf Figure 143.

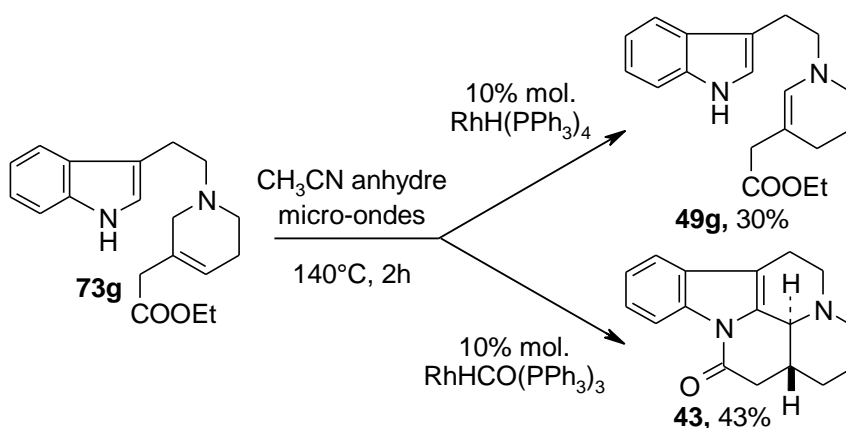


Figure 143 : Influence du ligand CO sur la réaction de cyclisation

L'hypothèse d'une réaction domino comprenant une réaction d'isomérisation et une activation de liaison C-H est tout à fait cohérente. Elle justifierait la nécessité d'employer des conditions drastiques, des quantités importantes de catalyseur (10% molaire) et le caractère électro-déficient primordial du complexe catalytique.

E.VI.3.2 Hypothèse 3 : réaction de substitution aromatique électrophile

Les travaux très récents de Jafarpour où des dihydrobenzocarbazoles sont synthétisés *via* une réaction domino catalysée par le palladium ont mis en évidence un mécanisme de substitution aromatique électrophile,¹¹⁵ cf Figure 144.

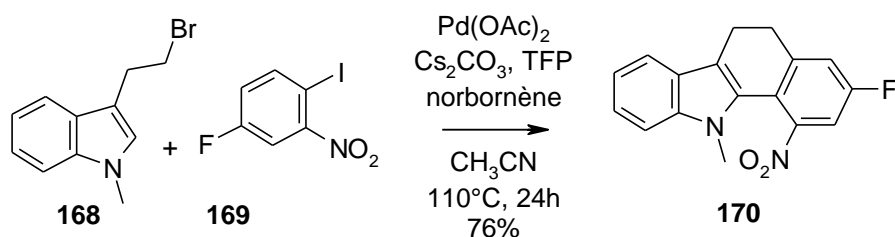


Figure 144 : Synthèse du dérivé (170) par substitution aromatique électrophile¹¹⁵

E.VI.3.2.1 Analogie avec nos travaux

Dans le cadre de nos travaux, un mécanisme similaire serait envisageable :

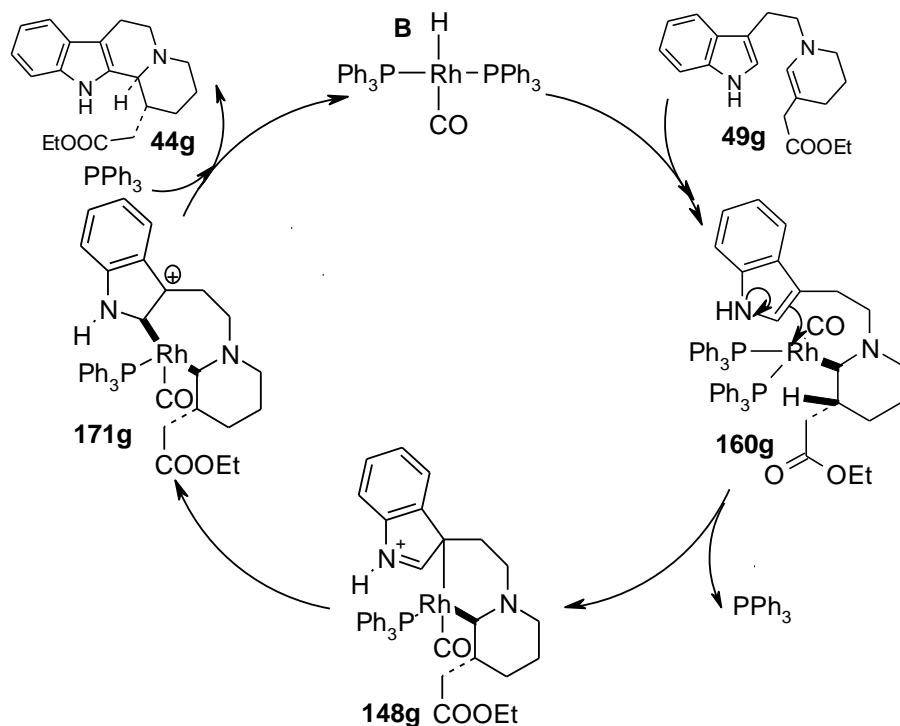


Figure 145 : Hypothèse d'un mécanisme de substitution aromatique électrophile

Après addition oxydante du complexe (**B**) sur l'énamine (**49g**), une substitution électrophile en position C-3 de l'indole conduirait au dérivé spiro (**148g**), qui après migration du rhodium en position C-2 fournirait le carbocation (**171g**). Enfin, l'ester (**44g**) serait libéré et le complexe (**B**) régénéré par élimination réductive. Comme précédemment, la chaîne acétate se situerait sur la face opposée à celle contenant le rhodium et imposerait la diastéréosélectivité, cf Figure 145.

E.VI.3.3 Bilan

Les trois hypothèses de mécanisme proposées pour l'étape de cyclisation à savoir un couplage de type Heck, l'activation de la liaison C-H indolique et une substitution aromatique électrophile sont toutes trois compatibles avec le squelette éburnane. A ce stade, des résultats expérimentaux supplémentaires sont indispensables pour privilégier l'une ou l'autre des hypothèses.

E.VII Conclusion

Alors que nous ne sommes pas parvenus à reproduire les travaux de Massiot, à savoir l'isomérisation cyclisante thermique de l'allylamine (**73g**) en présence de RhCl_3 , des essais de faisabilité ont permis d'identifier le complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ comme étant le complexe métallique le plus efficace. Ainsi, sans protection de fonction et en une seule étape productive, les réactions d'isomérisation, de cyclisation et de lactamisation se succèdent. La réaction domino est avantageusement réalisée dans un four à micro-ondes permettant ainsi d'obtenir des temps de réaction raisonnables, cf Figure 146.

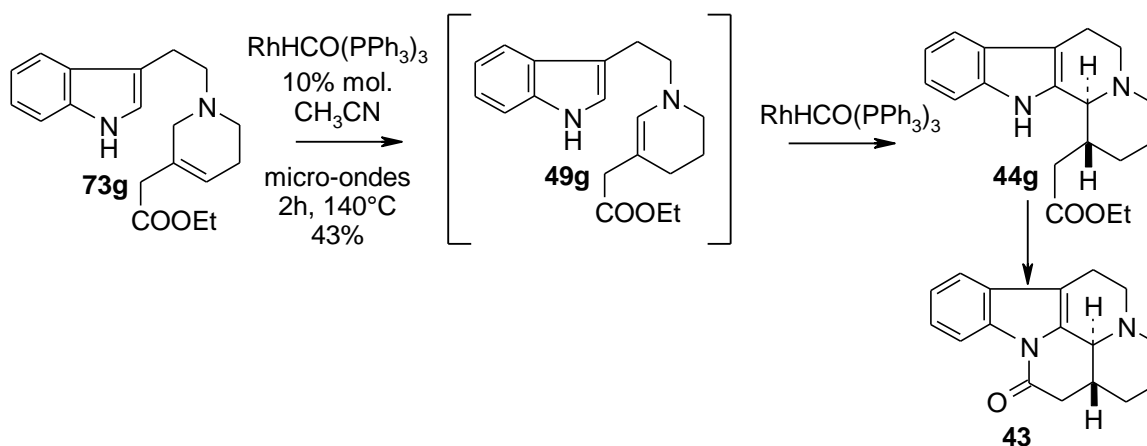


Figure 146 : Nouvelles conditions d'isomérisation cyclisante

Ainsi, à échelle comparable, l'allylamine (**73g**) est convertie diastéréosélectivement en lactame (**43**) avec un rendement de 43%, soit le double du rendement publié par Massiot.⁶⁹

Les produits secondaires récurrents ont pu être identifiés, à savoir le produit d'hydrogénation (**51g**) et l'ester (**44g**) dont la lactamisation spontanée est remise en question.

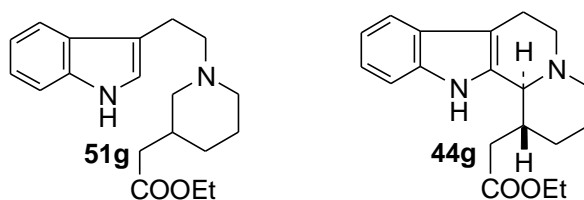


Figure 147 : Produits secondaires récurrents

Nous avons également établi que l'étape d'isomérisation était régiosélective et que la cyclisation n'était pas de type Pictet-Spengler mais rhodium dépendante. Trois mécanismes basés soit sur une réaction de type Heck, soit sur l'activation d'une liaison C-H indolique soit enfin sur une réaction de substitution électrophile aromatique ont été proposés.

Face à une stratégie innovante au rendement très encourageant de 43%, nous avons entrepris de poursuivre l'étude et d'évaluer l'influence des différents paramètres réactionnels sur la faisabilité de la réaction en gardant à l'esprit notre but initial à savoir : la synthèse du vindéburnol à l'échelle préparative.

Chapitre F

Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$

Chapitre F

Isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$

La préparation du lactame (**43**) par une réaction domino d'isomérisation/cyclisation/lactamisation en présence de l'hydruure de rhodium $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ a montré un intérêt préparatif nous invitant à l'approfondir davantage et à étudier l'influence des différents paramètres réactionnels en vue de déterminer les meilleures conditions opératoires.

F.I L'hydridocarbonyltétrakis(triphénylphosphine) rhodium (I)

F.I.1 Caractéristiques

Le complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ à 18 électrons est l'un des catalyseurs les plus utilisés en catalyse homogène. Il est admis que sa structure bipyramidale à base trigonale place les trois groupements phosphine dans un plan équatorial tandis que l'atome d'hydrogène et le groupement carbonyle se situent aux sommets, Figure 148.

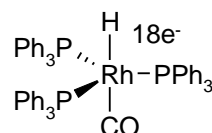


Figure 148 : Structure bipyramidale à base trigonale

Si le concept d'acido-basicité de Lewis permet de comprendre et d'expliquer une grande partie des mécanismes en chimie organique, il en est de même en chimie organométallique où la connaissance du caractère nucléophile-électrophile du centre métallique d'un complexe nous renseigne sur sa réactivité. Les exemples où le métal se comporte à la fois comme un acide et une base de Lewis sont courants. En effet, si un métal M est lié à un ligand possédant une orbitale vacante de symétrie appropriée, il peut d'une part accepter des électrons σ du ligand et d'autre part lui rétro-donner de la densité électronique. Ainsi, le ligand CO est simultanément σ -donneur et π -accepteur, cf Figure 149, tandis que le ligand H n'est que σ -donneur du

fait de son unique orbitale de valence. De même, les ligands phosphines sont à la fois donneurs et accepteurs mais avec un effet σ donneur très prédominant.

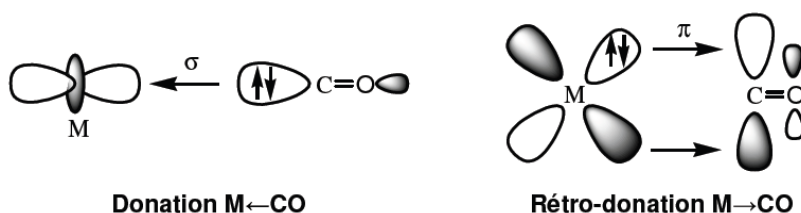


Figure 149 : Effet σ -donneur et π -accepteur de CO

Ces données ont une importance capitale sur la capacité du rhodium à se chélater sur une oléfine.

F.I.2 Utilisations classiques

Le complexe $RhHCO(PPh_3)_3$ est très efficace pour l'hydrogénation des oléfines terminales à température ambiante en présence d'une faible pression d'hydrogène mais comparativement nettement moins productif dans le cas d'oléfines conjuguées, internes et/ou cycliques, cf Figure 150. Cette observation est attribuée à l'encombrement stérique des groupements phosphines.

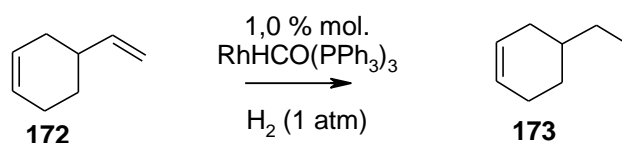


Figure 150 : Hydrogénation sélective de l'oléfine terminale

De façon similaire, la réactivité des alcènes en hydroformylation, notamment en présence de $RhHCO(PPh_3)_3$, dépend beaucoup de leurs substitutions et de manière générale, l'introduction du groupement formyle a lieu sur le carbone de l'oléfine le moins substitué, cf Figure 151.

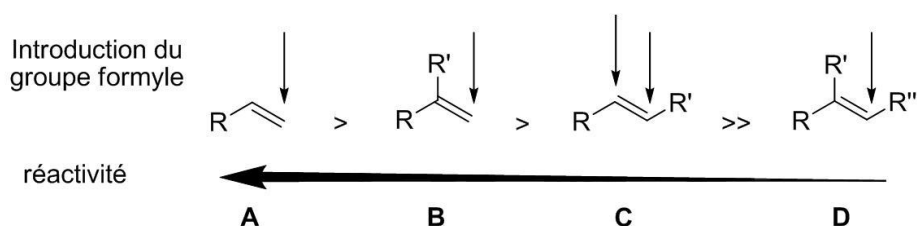


Figure 151 : Réactivité et régiosélectivité substrat dépendantes

Ainsi, la régiosélectivité pour les alcènes 1,1-di-substitués (**B**) et tri-substitués (**D**) est très bonne mais les alcènes tri-substitués (**D**) pour lesquels l'étape d'insertion de l'oléfine sur le rhodium est certainement plus difficile en raison de l'encombrement, sont moins réactifs et nécessitent des conditions réactionnelles plus dures, cf Figure 151. Il est également intéressant de noter que pour les alcènes monosubstitués de type (**A**) la proportion d'aldéhyde linéaire et d'aldéhyde branché peut énormément varier selon la nature du groupement R, cf Figure 152.

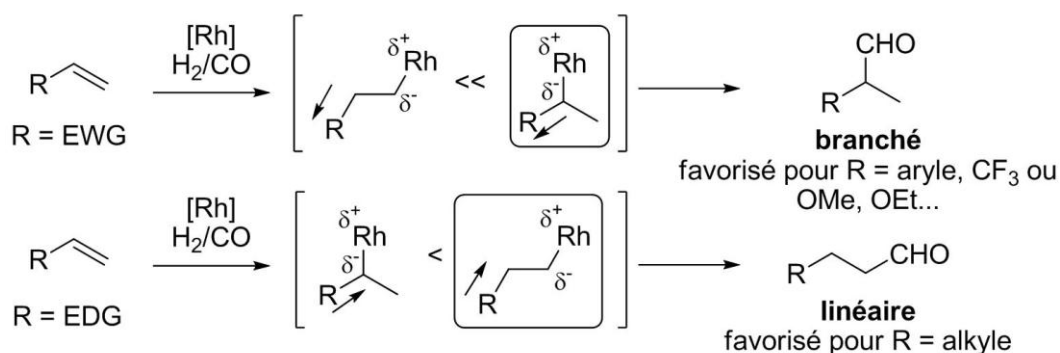


Figure 152 : Influence du groupement R sur la régiosélectivité

Ce résultat peut être rationalisé par le fait que la liaison alkyle-rhodium σ est polarisée avec une charge partielle positive sur le métal et une autre négative sur le carbone. Si le groupement R est électro-attracteur (EWG), la charge partielle négative du carbone est stabilisée par l'effet attracteur de R et le rhodium se place en position branchée à proximité de ce groupe ce qui conduit à la formation majoritaire de l'aldéhyde branché. Quand le groupement R est donneur (EDG), comme dans le cas d'un alkyle, l'insertion du rhodium en position linéaire est favorisée, ce qui conduit majoritairement à l'aldéhyde linéaire.

F.II Etude expérimentale

Une étude expérimentale approfondie de la réaction domino en présence de $RhHCO(PPh_3)_3$ a été réalisée avec pour objectifs :

- de valider la présence récurrente de l'ester (**44g**) supposé, selon les données de la littérature, se lactamiser spontanément, cf Figure 153.
- de déterminer les facteurs responsables de la formation des produits secondaires et de proposer des alternatives pour en minimiser la présence.

- d'optimiser les conditions réactionnelles avec pour but, une synthèse performante du vindéburnol à l'échelle préparative.
- de proposer une voie de synthèse énantiosélective.
- d'apporter des éléments nouveaux permettant de privilégier une des trois hypothèses mécanistiques pour l'étape de cyclisation

Sauf mention contraire de notre part, tous les essais ont été réalisés à l'échelle de 60 mg en présence de 10% molaire de $RhHCO(PPh_3)_3$.

F.II.1 Identification du produit secondaire principal

F.II.1.1 Caractéristiques

Les essais expérimentaux ont révélé la présence récurrente d'un produit de masse molaire $M = 312$ comportant un résidu ester mais dépourvu de tout proton vinylique et du proton indolique en position C-2, évoquant la structure d'un dérivé ester saturé et cyclisé. Or, selon la littérature, l'ester (**44g**) est supposé se cycliser spontanément et donc ne pas être détectable dans le milieu réactionnel final et encore moins isolable, cf Figure 153.

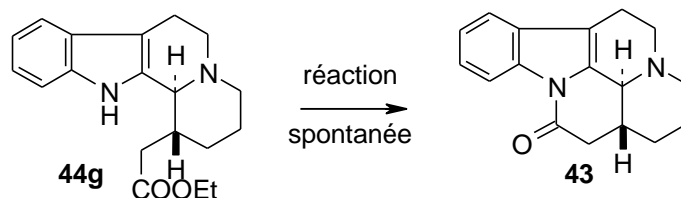


Figure 153 : Lactamisation spontanée

Nous avons dans un premier temps supposé qu'il s'agissait de l'ester *cis* (**56g**) ou de l'ester (**54g**), cf Figure 154, mais la comparaison de leurs données spectrométriques à celles du produit secondaire ont infirmé ces hypothèses.

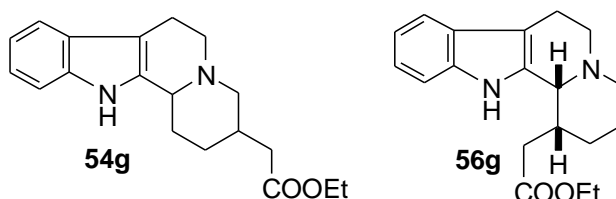


Figure 154 : Hypothèses de structure

Nous avons également noté que même si le produit secondaire était abondamment présent dans le brut réactionnel, sa purification par chromatographie sur gel de silice était délicate, probablement en raison de son instabilité. Pour tenter de l'isoler en quantité substantielle, le temps d'irradiation aux micro-ondes a été raccourci à 30 min. Le brut réactionnel était alors composé de 65% du produit secondaire que nous cherchions à identifier, de 10% du lactame (**43**) et de 10% du produit réduit (**51g**), cf Figure 155.

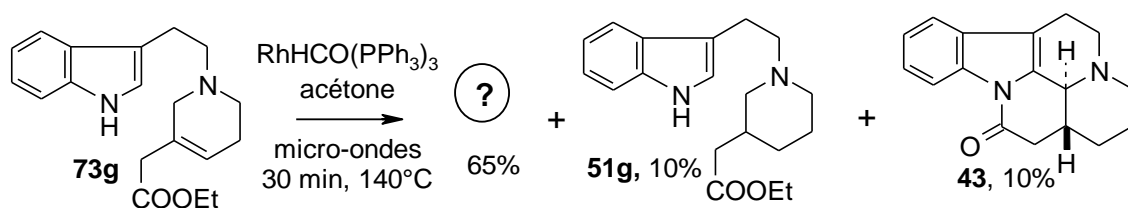


Figure 155 : Composition du brut réactionnel après 30 min d'irradiation

Afin de vérifier si le produit majoritaire pouvait être converti en lactame (**43**), deux essais ont été réalisés en parallèle. Dans un premier cas, le produit secondaire a été séparé du lactame (**43**) et isolé avec une pureté de 70% puis mis en solution dans du dichlorométhane en présence de DBU (voie A), cf Figure 156. Dans un second cas, le mélange réactionnel obtenu à l'issue des trente minutes d'irradiation a été concentré sous vide puis dissous dans du dichlorométhane et agité en présence de DBU (voie B).

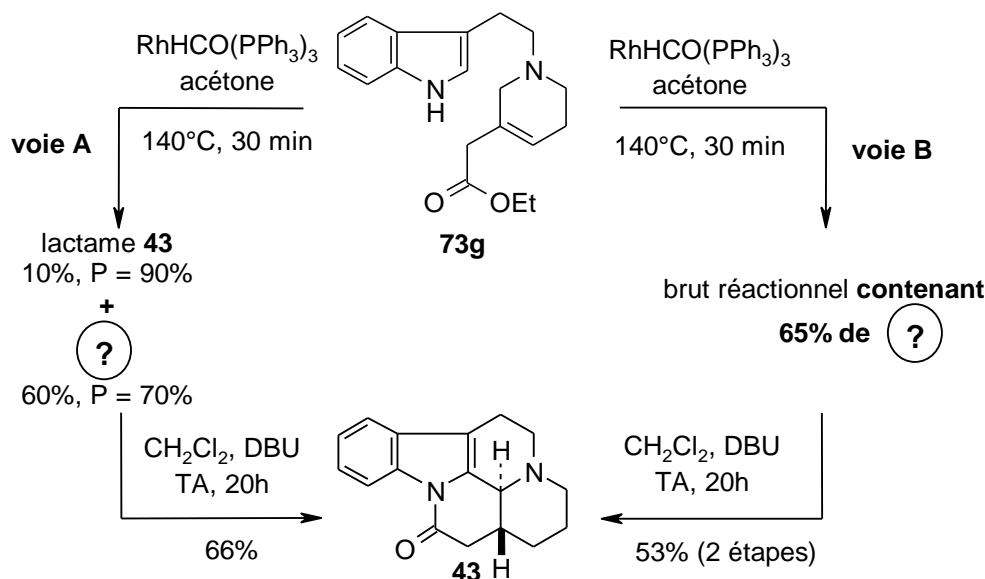


Figure 156 : Conversion du produit secondaire en lactame (**43**)

Dans les deux cas, le produit secondaire a disparu en totalité au profit du lactame (**43**) confirmant ainsi qu'il en était un précurseur et donc que sa structure était celle de l'ester (**44g**) de stéréochimie *trans*, cf Figure 157.

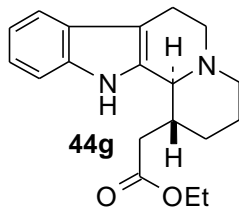


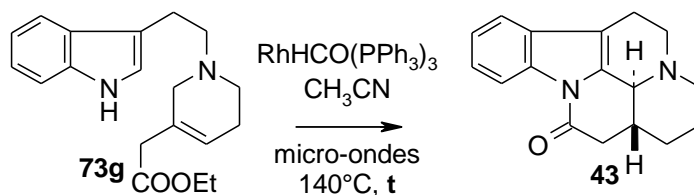
Figure 157 : Structure du produit secondaire

Le produit secondaire récurrent, présent de 10 à 50% dans le brut réactionnel final selon les conditions expérimentales utilisées, est l'ester (**44g**) de stéréochimie *trans*. Il a pu être isolé avec une pureté de 70%, en mélange avec le lactame (**43**), en raison d'une lactamisation partielle acido-catalysée sur le gel de silice. Ce dérivé ester présente donc bien une certaine instabilité mais sa lactamisation n'est pas aussi spontanée que le décrit la littérature. Au cours de l'étude expérimentale qui suit, nous veillerons à identifier les paramètres qui influencent sa réactivité.

F.II.2 Influence du temps de réaction

Les essais de faisabilité ont montré qu'après deux heures d'irradiation aux micro-ondes à 140°C, l'allylamine (**73g**) était consommée en totalité. Le temps de réaction étant relativement important pour une réaction réalisée dans un four à micro-ondes à petite échelle (60 mg), des essais ont été entrepris en vue d'étudier si celui-ci pouvait être réduit sans affecter le rendement, cf Tableau 14.

Tableau 14 : Influence du temps de réaction



t (h)	Conversion	44g (%) ^[a]	Rdt (43)
1	80%	35	20%
1,5	100%	25	40%
2	100%	15	43%
2,5	100%	10	43%

^[a] % dans le brut réactionnel (déterminé par LC/MS et ¹H-RMN)

Pour obtenir un taux de conversion de 100%, une irradiation d'une durée minimale de 1h30 est nécessaire et, en deçà de deux heures, la réaction de lactamisation est inachevée et l'ester *trans* (**44g**) est abondamment présent. Ces résultats témoignent de l'apport énergétique important et prolongé que nécessitent les étapes successives de la réaction domino. Lorsque la durée d'irradiation est allongée à $t = 2\text{h}30$, le rendement est identique à celui obtenu pour $t = 2\text{h}$, ce qui signifierait que l'espèce finale (**43**) ne se dégrade pas et soit stable à cette température. Enfin, la formation du produit d'hydrogénation totale (**51g**) est indépendante de la durée de la réaction puisqu'il est présent dans les mêmes proportions (10-15%) dans tous les bruts réactionnels, cf Tableau 14.

*A l'échelle de 60 mg, une irradiation de deux heures est indispensable pour convertir la totalité de l'allylamine (**73g**) et minimiser la présence de l'ester (**44g**).*

F.II.3 Influence de la température

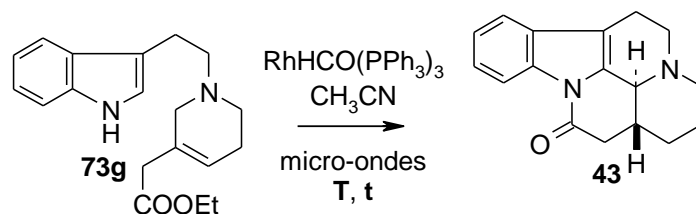
La réaction domino combine trois réactions et a un rendement global de 43% ce qui signifie que chacune des étapes a un rendement d'environ 75%. Dans la mesure où la formation de produits secondaires est relativement limitée et que le brut réactionnel final est très coloré, la dégradation partielle du substrat de départ (**73g**), de l'espèce catalytique $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ ou encore des intermédiaires réactionnels (**49g**) et (**44g**) est envisageable. Nous avons donc entrepris d'étudier l'influence de la température sur le rendement de la réaction, cf Tableau 15, et avons observé que :

- Lorsque la température est inférieure à 140°C , le temps de chauffage doit être supérieur à quatre heures pour convertir la totalité de l'allylamine (**73g**). A 130°C , alors que le taux de conversion pour $t = 4\text{h}$ est supérieur à celui observé pour $t = 3\text{h}$, le rendement est identique, ce qui signifie qu'une dégradation partielle a lieu quand le temps d'irradiation devient trop important.

- Lorsque la température est supérieure à 140°C , le taux de conversion à $t = 1\text{h}$ est le même que la réaction ait lieu à 150 , 160 ou 170°C . Ces résultats signifient, qu'au-delà de 140°C , une augmentation de la température ne permet plus d'accélérer la réaction ou que le système catalytique se décompose partiellement. Cette dernière hypothèse se vérifie avec la chute de rendement inattendue observée

à 170°C où après deux heures d'irradiation, l'énamine (**49g**) est encore présente (25%).

Tableau 15 : Influence de la température



T(°C)	P (bar)	t (h)	Conversion	(44g)% ^[a]	Rdt (43)
120	2	2	30%	0	10% ^[a]
130	4	3	75%	20	47% ^[a]
130	5	4	85%	5	47% ^[a]
140	5	2	100%	15	43% ^[b]
150	7	1	80%	15	47% ^[a]
150	7	1,5	100%	20	49% ^{[b]b}
160	8	1	85%	15	47% ^[a]
170	11	1	80%	15	28% ^[a]

^[a] % dans le brut réactionnel (déterminé par LC/MS et ¹H-RMN)

^[b] Rendement isolé

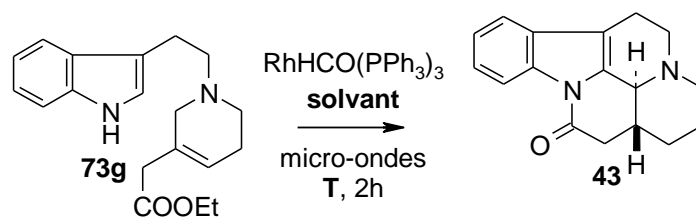
- Enfin, la quantité de produit réduit (**51g**) formé augmente avec la température : à 120°C, le dérivé est présent à hauteur de 5% contre 20% à 170°C.

Finalemnt, à l'échelle de 60 mg, une irradiation aux micro-ondes pendant deux heures à 140°C semble être le meilleur compromis pour convertir la totalité de l'allylamine (**73g**) et isoler le lactame (**43**) avec une pureté supérieure à 95%.

F.II.4 Influence du solvant

L'utilisation du four à micro-ondes nécessite l'emploi de solvants adéquats qui absorbent convenablement les ondes. Afin de trouver le meilleur solvant compatible simultanément avec les étapes d'isomérisation, de cyclisation et de lactamisation ainsi que la technologie des micro-ondes, plusieurs familles de solvants ont été testées. Lorsque la nature du solvant n'a pas permis d'atteindre la température de consigne de 140°C, la température d'irradiation a été précisée, cf Tableau 16.

Tableau 16 : Influence du solvant



Solvant	T(°C)	Pression (bar)	Conversion	%(44g) ^[a]	Rdt(43)
CH ₃ CN	140	5	100%	15	43%
THF	125	3	100%	25	45%
dioxane	130	1	100%	40	22%
acétone	140	9	100%	10	59%
tert-butanol	140	6	100%	10	43%
EtOH	140	8	90%	10	39%
MeOH	140	11	100%	10	43%
DCE	140	4	100%	0 ^[b]	0%
CHCl ₃	140	7	100%	0 ^[b]	0%
pyridine	140	2	40%	0 ^[c]	traces
xylène	140	1	30%	0	14%

^[a] % dans le brut réactionnel (déterminé par LC/MS et ¹H RMN)

^[b] Enamine (**49g**) présente à 80%

^[c] Enamine (**49g**) présente à 30%

F.II.4.1 Solvants oxygénés aprotiques

Lorsque l'acétonitrile est remplacé par le THF ou le dioxane, la température de consigne (140°C) n'est pas atteinte et la pression dans le réacteur est plus faible. Si ces conditions plus douces suffisent à convertir la totalité de l'allylamine (**73g**) et de l'énamine (**49g**), elles engendrent en revanche la présence importante d'ester non cyclisé (**44g**) dans chacun des bruts réactionnels. Ces résultats suggèrent l'existence d'un lien étroit entre la facilité de la réaction de lactamisation et la pression du milieu réactionnel et/ou la nature du solvant.

Après deux heures d'irradiation à 140°C dans l'acétone avec une pression interne de 9 bar, la conversion est totale et le lactame (**43**) est isolé avec un rendement de 59%. Dans le mélange réactionnel final, l'ester non cyclisé (**44g**) et le produit réduit (**51g**) sont faiblement présents (10 et 5% respectivement). Ces

résultats prometteurs nous ont amenés à réaliser une brève étude comparative entre l'acétonitrile et l'acétone, cf Tableau 17.

Tableau 17 : Comparaison acétonitrile/acétone

Solvant	t (h)	Conversion	Rdt (43)
CH ₃ CN	1	80%	20% ^[a]
acétone	1	100%	47% ^[a]
CH ₃ CN	1,5	100%	40% ^[a]
acétone	1,5	100%	55% ^[b]
CH ₃ CN	2	100%	43% ^[b]
acétone	2	100%	59% ^[b]

^[a] Ester (**44g**) présent à 25-35% dans le brut réactionnel

^[b] Ester (**44g**) présent à 10-20% dans le brut réactionnel

Dans l'acétonitrile comme dans l'acétone, le rendement de la réaction diminue avec la durée d'irradiation. Néanmoins, la chute de rendement est nettement moins sensible dans le cas de l'acétone puisque même après seulement une heure d'irradiation, le taux de conversion est de 100% et le rendement avoisine les 50%. Un chauffage prolongé dans l'acétone permet de diminuer la quantité d'ester non cyclisé (**44g**) et d'atteindre un rendement de 59%, supérieur de 15% à celui obtenu dans l'acétonitrile.

F.II.4.2 Solvants oxygénés protiques

Quelque soit le solvant alcoolisé utilisé (MeOH, EtOH ou t-BuOH), les résultats sont similaires à savoir, le lactame (**43**) est isolé avec un rendement d'environ 40% et la formation du produit réduit (**51g**) est favorisée. La pression du milieu réactionnel varie entre six et onze bar mais cela n'a pas d'influence sur la lactamisation puisque l'ester non cyclisé (**44g**) reste présent à hauteur de 10% dans les trois cas.

F.II.4.3 Solvants aromatiques

Dans le cas de la pyridine, le mélange réactionnel final contient 60% d'allylamine (**73g**) qui n'a pas réagi et 30% d'énamine (**49g**) ce qui signifie que la réaction d'isomérisation est lente et que la réaction de cyclisation est inopérante. La douceur des conditions réactionnelles (pression = 2 bar) ne permet pas de justifier ce résultat puisqu'avec les solvants THF et dioxane, la réaction fonctionne avec une

pression similaire. De même, le caractère basique de la pyridine n'est pas responsable du faible taux de conversion observé puisque la réaction est compatible avec la présence de différentes bases organiques, cf paragraphe F.II.8. En revanche, grâce à sa grande habileté à former des complexes avec les cations de métaux de transition, la pyridine est un ligand très utilisé en chimie de coordination et il est probable que dans notre cas, elle se coordonne au rhodium pour conduire à un nouveau complexe. Plus fortement électrodonneur que la phosphine, le ligand pyridine rend le centre métallique rhodium moins électropositif et donc moins enclin à être impliqué dans des réactions d'addition oxydante, particulièrement dans le cas d'un mécanisme d'activation de liaison C-H.

Dans le xylène, solvant aromatique apolaire, la réaction domino opère très difficilement puisqu'après deux heures d'irradiation aux micro-ondes à 140°C, le taux de conversion n'est que de 30%.

F.II.4.4 Solvants chlorés

Dans les solvants chlorés, l'énamine (**49g**) est le produit de réaction majoritaire accompagné de la formation d'environ 10% de produit hydrogéné (**51g**), ce qui signifie que la réaction de cyclisation sur l'indole est totalement inopérante.

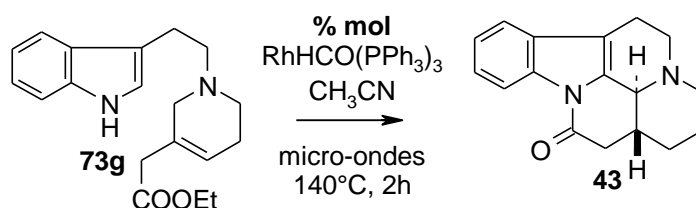
F.II.4.5 Conclusion

La réaction domino fonctionne dans une grande variété de solvants polaires, protiques ou non à l'exclusion des solvants chlorés. Pour les solvants éthers cycliques, l'étape de lactamisation fonctionne difficilement et dans les solvants alcooliques, la réaction secondaire d'hydrogénation est amplifiée. Au regard de l'ensemble des résultats, l'acétone s'avère être le meilleur solvant puisque la quantité de produit hydrogéné (**51g**) et d'ester non cyclisé (**44g**) est minimale et que le rendement en lactame (**43**) avoisine les 60%. Sachant que l'acétone peut interagir avec le rhodium en se coordonnant grâce à ses doublets libres sur l'atome d'oxygène, il est envisageable qu'un échange entre les phosphines et le solvant se produise accentuant ainsi l'électrophilie du centre métallique. Cette observation justifierait également le fait que la réaction domino fonctionne en présence du complexe Rh(acac)(cod)₂ qui contient un ligand acétylacétone possédant deux fonctions cétones pouvant activer le rhodium, cf E.IV.1.2.

F.II.5 Influence de la quantité de catalyseur ajoutée

La quantité de catalyseur utilisée (10% molaire) est une quantité relativement importante pour une réaction catalytique. Afin d'étudier si cette quantité peut être diminuée sans affecter le rendement ou au contraire être augmentée et favoriser le rendement, la molarité de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ par rapport à l'allylamine (**73g**) a été testée graduellement de 5 à 20%, cf Tableau 18.

Tableau 18 : Influence de la quantité de catalyseur



Molarité (%)	$[\text{RhHCOPPh}_3]^{[a]}$	t (h)	Conversion	Rdt (43)
5,0	0,007	2	30%	5% ^[b]
7,5	0,011	2	100%	10% ^[c]
7,5	0,011	4	100%	59%
10,0	0,015	2	100%	43%
15,0	0,022	2	100%	43%
20,0	0,030	2	90%	20% ^[d]

^[a] mmol/ml

^[b] Enamine (**49g**) présente à 20% dans le brut réactionnel

^[c] Enamine (**49g**) présente à 65% dans le brut réactionnel

^[d] Enamine (**49g**) présente à 35% dans le brut réactionnel

Lorsque la quantité de catalyseur est inférieure à 10%, l'allylamine (**73g**) et/ou l'énamine intermédiaire (**49g**) sont encore présents après deux heures d'irradiation aux micro-ondes. La diminution de la quantité de catalyseur peut être compensée par une prolongation du temps de réaction. Ainsi, avec 7,5% molaire de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ et quatre heures d'irradiation, le lactame (**43**) est obtenu avec un rendement de 59%. Ce compromis est malheureusement peu exploitable dans la mesure où le temps de réaction devient inacceptable pour une réaction à si petite échelle.

Lorsque la quantité de complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ est doublée, le rendement chute et 35% d'énamine (**49g**) est présent à l'issue de la réaction. Cette observation suggère que, dans les conditions opératoires utilisées, le complexe $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$

se dissocie jusqu'à l'espèce active mono-triphénylphosphine $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)$ et qu'à des concentrations de catalyseur supérieures à 0,02 mmol/ml, cette dissociation est inhibée par la triphénylphosphine libérée lors de la première étape, cf Figure 158.¹⁰³

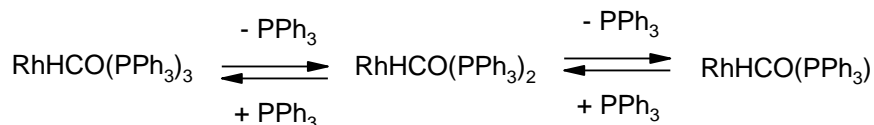


Figure 158 : Libérations successives de PPh_3

La quantité de catalyseur optimale est de 10% molaire par rapport à l'allylamine (**73g**) car elle permet d'observer un taux de conversion total en un temps d'irradiation raisonnable de deux heures.

F.II.6 Influence de l'ajout d'un acide faible

Afin de conclure définitivement de l'intérêt de l'acidité du milieu réactionnel dans la réaction de cyclisation, cf D.V, la réaction a été réalisée en présence d'un acide de Brønsted d'une part et d'un acide de Lewis d'autre part. En présence de l'acide camphosulfonique (CSA), la réaction d'isomérisation est nettement ralentie et en présence du triflate de scandium, l'allylamine (**73g**) est consommée en totalité mais la réaction de cyclisation suivante n'opère pas. En outre, dans les deux cas, la réaction secondaire d'hydrogénation est nettement amplifiée.

L'ajout d'acide de Lewis ou de Brønsted est défavorable à la réaction domino.

F.II.7 Influence de l'ajout d'un co-ligand

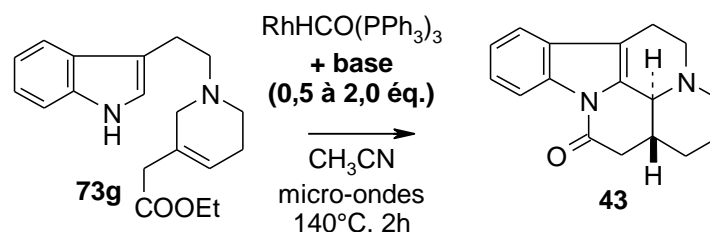
Afin de favoriser la chélation du rhodium sur l'oléfine (**73g**) et de contourner simultanément le problème de la formation de l'oxyde de triphénylphosphine, un échange de ligand entre la phosphine d'une part et le triphénylphosphite ou le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) d'autre part a été réalisé.

Malheureusement, dans les deux cas, les réactions catalytiques d'isomérisation et de cyclisation sont considérablement ralenties et le rendement en lactame inférieur à 10% après deux heures d'irradiation.

F.II.8 Influence de l'ajout d'une base

Dans le but de faciliter la dernière étape de lactamisation de l'ester (**44g**), une large variété de bases organiques et minérales au pKa variant de 5 à 18 a été testée, cf Tableau 19.

Tableau 19 : Influence de l'ajout d'une base



Base	pKa	éq.	P (bar)	% (44g)	Rdt (43)
–	–	–	5	15	43%
K_2CO_3	10,3	0,5	5	0	15% ^[a]
K_2CO_3	10,3	1,0	5	0	20% ^[a]
pyridine	5,3	1,0	6	15	49%
2,6-lutidine	6,7	1,0	5	10	51%
NMM	7,4	1,0	8	0	traces ^[b]
DIPEA	10,1	0,5	4	20	55%
DIPEA	10,1	1,0	6	10	68%
DIPEA	10,1	2,0	6	10	55%
DBU	11,6	1,0	6	0	20% ^[a]

^[a] Enamine (**49g**) présente à 40% dans le brut réactionnel

^[b] Conversion = 5%

L'ajout d'une base ne permet pas de diminuer systématiquement la présence de l'ester (**44g**) et selon la base employée, les rendements en lactame (**43**) sont contrastés. Hormis K_2CO_3 et le DBU qui ralentissent la réaction de cyclisation sur l'indole et la NMM (N-méthyl-morpholine) qui inhibe complètement la réaction d'isomérisation, les autres bases organiques testées ont un effet positif sur le rendement global. La DIPEA est la base la plus favorable et permet d'atteindre un rendement de 68% lorsqu'elle est ajoutée en quantité équimolaire par rapport à l'allylamine (**73g**).

L'ensemble des résultats a montré qu'en augmentant la durée de réaction, la pression dans le réacteur, ou en ajoutant une base organique telle que la DIPEA, la

lactamisation pouvait être favorisée. Néanmoins, quelques soient les conditions utilisées, environ 10% d'ester (**44g**) reste présent dans le brut réactionnel final. Ce phénomène peut s'expliquer par une complexation de l'espèce métallique sur l'azote indolique (présente à 10% molaire) qui gênerait la lactamisation, cf Figure 159.

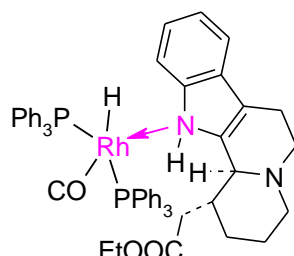


Figure 159 : Hypothèse de complexation de l'indole avec le métal

F.II.9 Influence du motif ester

La nature de l'ester (**73**) pourrait influencer la réaction finale de lactamisation : selon la nature électrofuge du groupement OR, le ratio ester non cyclisé (**44**)/lactame(**43**) serait modulé, la question étant de savoir si, par un choix adapté de R, l'obtention exclusive de l'une ou l'autre des deux formes serait possible. Dans cette optique, les résidus R = Me, *i*Pr et CH₂Ph ont été introduits, cf Tableau 20.

Les allylamines (**73a**), (**73i**) et (**73j**) ont été préparées par condensation du bromure de tryptophyle (**45**) avec les pyridines adéquates (**175**) fraîchement préparées suivie de la réduction des sels de pyridinium (**46**) obtenus en présence de NaBH₄, cf Figure 160.

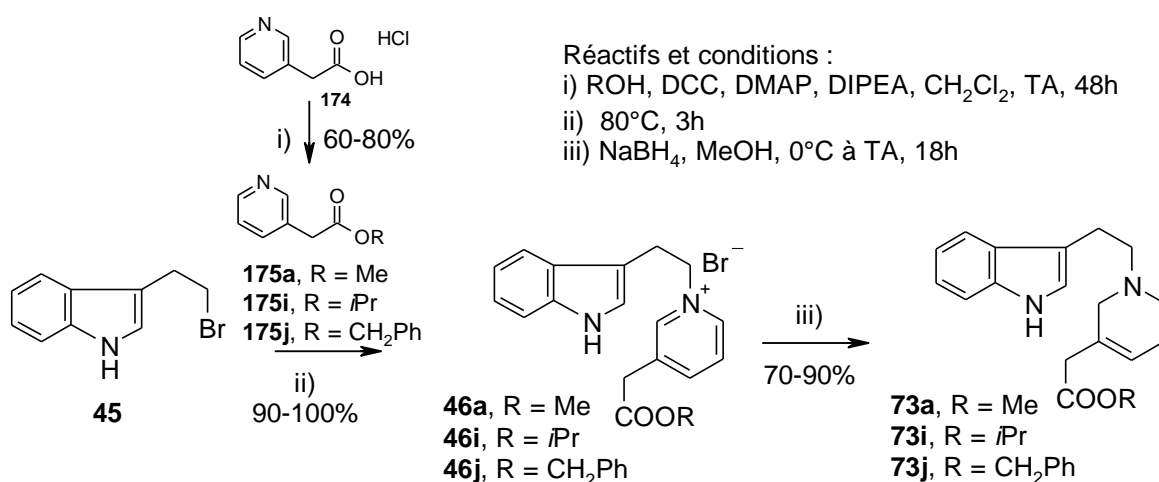
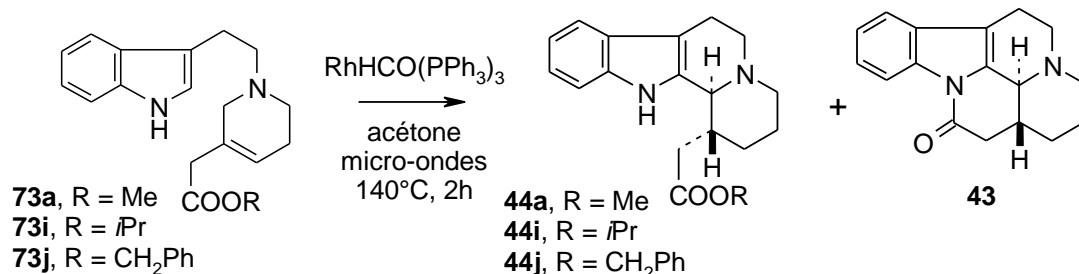


Figure 160 : Préparation des allylamines

La réaction d'isomérisation cyclisante a été réalisée parallèlement sur les esters (**73a**), (**73i**) et (**73j**), cf Tableau 20.

Tableau 20 : Influence de la nature de l'ester



Substrat	R	Ester non cyclisé	Rdt (44)	Rdt (43)	Ratio (44):(43)
73a	Me	44a	10%	55%	1:5
73i	<i>i</i> Pr	44i	20%	39%	1:2
73j	CH ₂ Ph	44j	0%	58%	0:1

Pour R = Me, le lactame (**43**) est obtenu majoritairement accompagné de 10% de l'ester (**44a**), le résultat est donc identique à celui obtenu avec l'ester éthylique (**73g**).

Pour R = *i*Pr, la lactamisation est plus difficile mais le lactame (**43**) reste tout de même majoritaire. Nous noterons que lorsque la réaction est réalisée dans l'actéonitrile, le ratio (**44i**):(**43**) s'inverse et est de 5:1.

Pour R = CH₂Ph, la lactamisation est totale mais le rendement global n'en est pas pour autant augmenté et reste similaire à celui obtenu avec R = Me et Et.

*La nature de l'ester module la réaction de lactamisation et seul l'ester benzylique (**44j**) est totalement lactamisé. La quantité d'ester non cyclisé est d'autant plus importante que le résidu R est volumineux.*

F.II.10 Réaction énantiosélective

Dans le but de réaliser une réaction domino énantiosélective, nous avons imaginé préparer une allylamine comportant un ester volumineux chiral qui puisse conduire, après isomérisation cyclisante, à deux diastérosomères séparables par chromatographie, précurseurs des énantiomères (**43-1**) et (**43-2**), cf Figure 161.

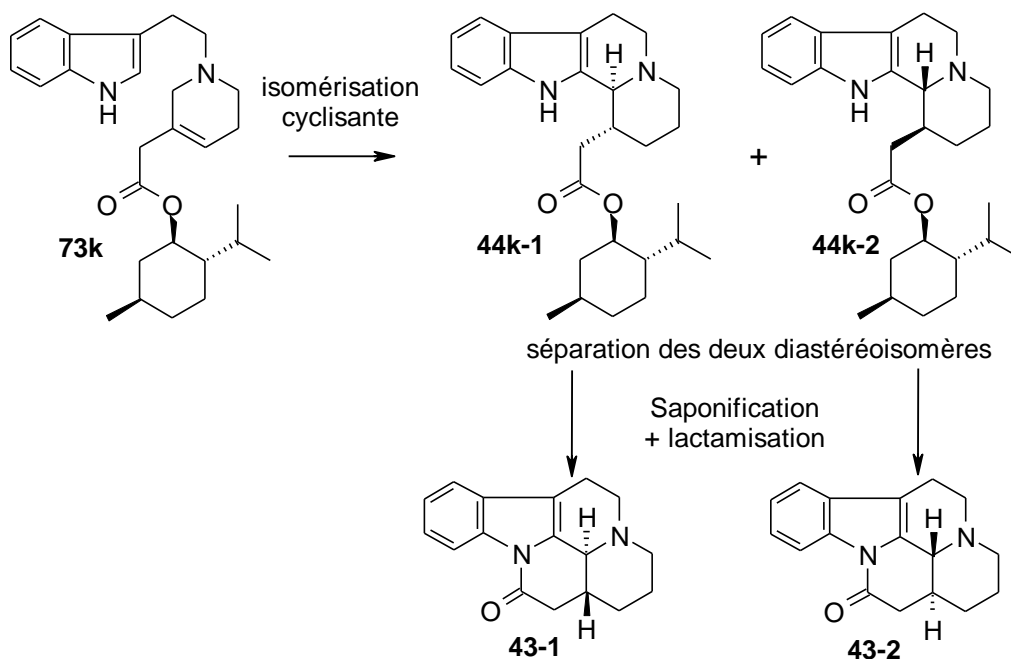


Figure 161 : Stratégie de synthèse énantiosélective

Ainsi, le (-)-menthol a été introduit par une stratégie identique à celle détaillée à la Figure 160 et l'ester chiral (**73k**) a été engagé dans la réaction d'isomérisation cyclisante, cf Tableau 21

Tableau 21 : Isomérisation cyclisante de l'allylamine (**73k**)

Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (44k)	Rdt (43)
CH ₃ CN	140	2	traces	traces
CH ₃ CN	160	4	traces	traces
acétone	140	2	50%	20%

Une différence de réactivité importante de l'allylamine (**73k**) est notée en fonction du solvant utilisé, ce qui souligne une fois encore, l'importance du rôle du solvant et sa participation probable à générer une espèce catalytique plus réactive. Dans l'acétone, la réaction d'isomérisation cyclisante opère et la lactamisation n'est que partielle, malheureusement, les diastéréoisomères (**44k-1**) et (**44k-2**) ne sont pas séparables par flash chromatographie sur gel de silice ou HPLC classique.

L'isomérisation cyclisante du dérivé menthol (**73k**) a fonctionné, en revanche, la séparation des diastéréoisomères (**44k-1**) et (**44k-2**) par des méthodes classiques a échoué. Le recours à une séparation par HPLC chirale pourrait être une alternative. En outre, la préparation de sels en présence d'acides chiraux pourrait également être une stratégie à développer.

F.II.11 Obtention du lactame *cis* (13)

En présence de DBU, les diastéréoisomères (44k-1) et (44k-2) conduisent au lactame (43), ce qui permet de confirmer leur stéréochimie *trans*. Dans la perspective de préparer le lactame *cis* (13), nous avons envisagé l'épimérisation acido-catalysée du mélange (44k-1+44k-2), cf Figure 162.

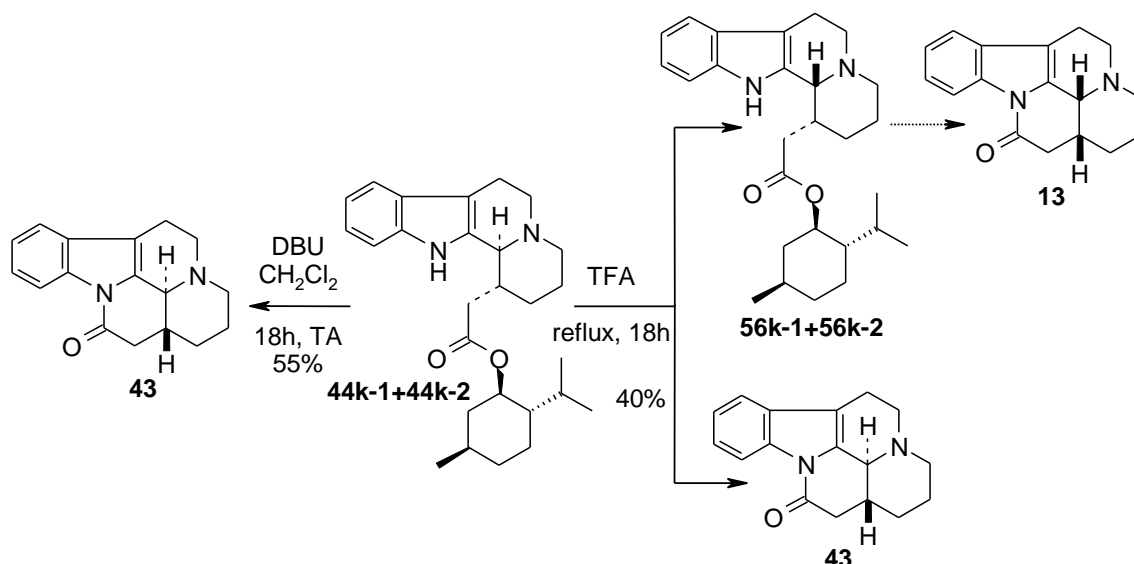


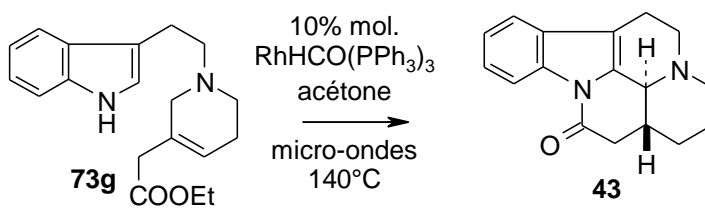
Figure 162 : Réactivité des esters (44k-1) et (44k-2) en milieu basique et acide

Malheureusement, la réaction de cyclisation étant plus rapide que celle d'épimérisation, seul le lactame *trans* (43) a été isolé avec un rendement de 40%, cf Figure 162.

F.II.12 Influence de l'échelle

Tous les essais précédents ont été réalisés à l'échelle de 60 mg. Afin d'évaluer si la réaction est extrapolable à une échelle supérieure, une montée en échelle a été menée dans les meilleures conditions mises au point ci-avant. La durée d'irradiation a été adaptée à la quantité d'allylamine (73g) mise en jeu, cf Tableau 22.

Tableau 22 : Influence de l'échelle

			
	Echelle	t (h)	Rdt (43)
	120 mg	4	52%
	200 mg	5	66%
	500 mg	7	65%

La montée en échelle, favorable au rendement, témoigne de la faisabilité d'extrapoler cette séquence réactionnelle à l'échelle du gramme.

F.III Application à la synthèse du vindéburnol

L'objectif premier de l'optimisation de la synthèse de la *trans* déséthyléburnamone (**43**) était de proposer une synthèse du vindéburnol (**12**) à l'échelle du gramme, c'est pourquoi nous avons complété nos travaux avec la réduction du lactame (**43**). Pour cette réduction, plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature notamment l'emploi d'un hydrure [$LiAlH_4$,⁴⁴ $NaAlEt_2H_2$,³⁹ tBu_2AlH ...] qui conduit aux deux épimères 14α -OH et 14β -OH du vindéburnol (**12**). Les deux composés peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice ou d'alumine à l'issue de laquelle chacun des alcools est obtenu pur sous forme racémique.

Nous avons réalisée la réduction du lactame (**43**) en présence d'un excès de $LiAlH_4$ ⁴⁴ et obtenu un mélange 3:2 des diastéréoisomères (**12**) et (**15**), dont la séparation par chromatographie sur gel de silice était réalisable mais délicate, cf Figure 163.

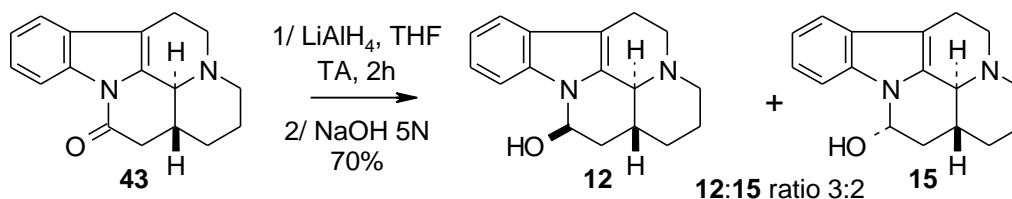


Figure 163 : Réduction de la *trans* déséthyléburnamone (**43**)

Selon la littérature, les proportions des épimères (**12**) et (**15**) sont ensuite modulables en milieu basique ($NaOH$ 5N)²⁶ ou en milieu acide.⁴⁸ Nous ne sommes pas parvenus à reproduire ces résultats et avons observé, à l'inverse, un enrichissement en isomère (**15**).

Remarque : Lorsque nous engageons le mélange (**12** + **15**) de ratio variable dans la réaction d'alkylation décrite au Chapitre B, les éthers (**29a**) et (**29b**) sont isolés en proportions identiques à celles obtenues à partir du vindéburnol (**12**) pur, cf Figure 164.

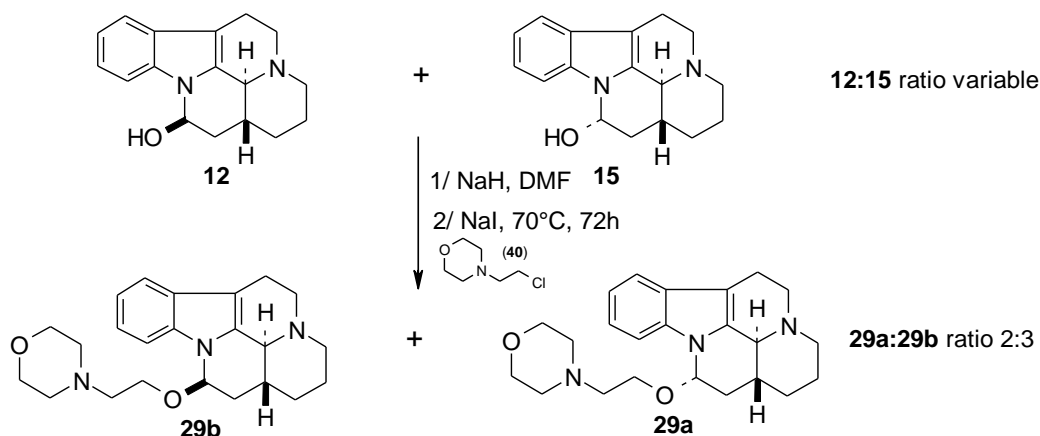


Figure 164 : Alkylation du mélange (12 + 15)

Cette observation est fondamentale puisqu'elle signifie que les dérivés synthétisés au Chapitre B sont accessibles en seulement cinq étapes à partir du bromure de tryptophyle (45), sans perte de matière au niveau de la réduction du lactame (43), cf Figure 165.

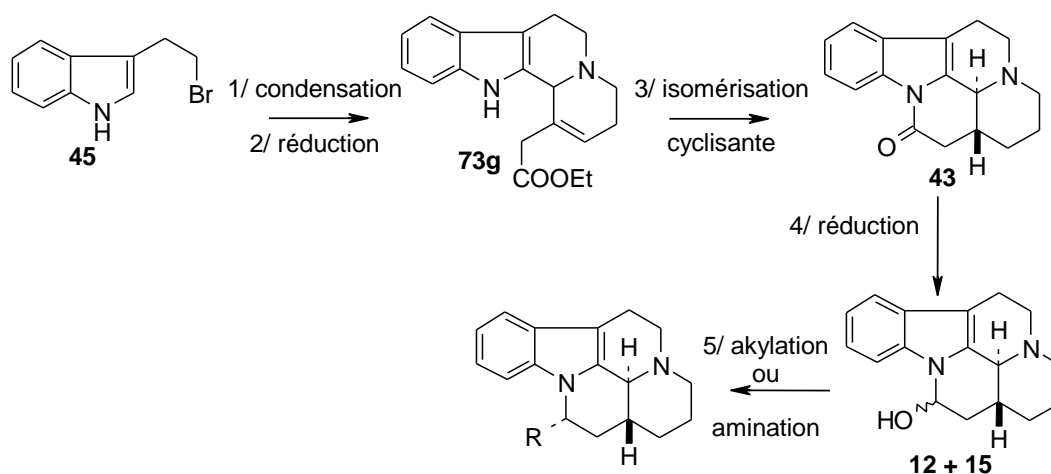


Figure 165 : Synthèse de dérivés du vindéburnol en 5 étapes

F.IV Conclusion

Une étude détaillée des paramètres réactionnels de la séquence d'isomérisation cyclisante a permis d'identifier la nature du produit secondaire principal à savoir l'ester *trans* non cyclisé (44g) et d'identifier les facteurs permettant de le minimiser (pression dans le réacteur, temps d'irradiation, ajout de DIPEA).

Les études de réactivité ont également montré que le solvant jouait un rôle déterminant et que l'acétone était le solvant le plus efficace, probablement en raison de son interaction avec le complexe catalytique. Une alternative consiste également

à additionner un équivalent d'une base telle que la DIEA dans l'acétonitrile. Dans les deux cas, le rendement obtenu en *trans*-déséthyléburnamone (**43**) est de l'ordre de 55-60%, cf Figure 166.

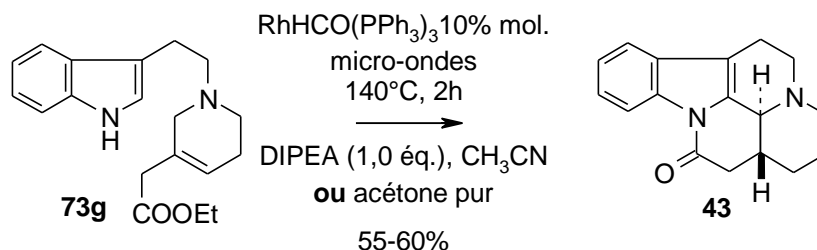


Figure 166 : Conditions optimales d'isomérisation cyclisante

Cette stratégie est innovante puisqu'elle utilise un catalyseur à base de rhodium stable et facile à manipuler, différent de celui employé par Massiot, et est avantageusement réalisée dans un four à micro-ondes permettant ainsi d'écourter les temps de réaction. La méthode a également été validée à l'échelle du gramme ce qui permet de proposer un schéma de synthèse du vindéburnol en quatre étapes à partir du bromure de tryptophane (**45**) avec un rendement global de 15%, cf Figure 167.

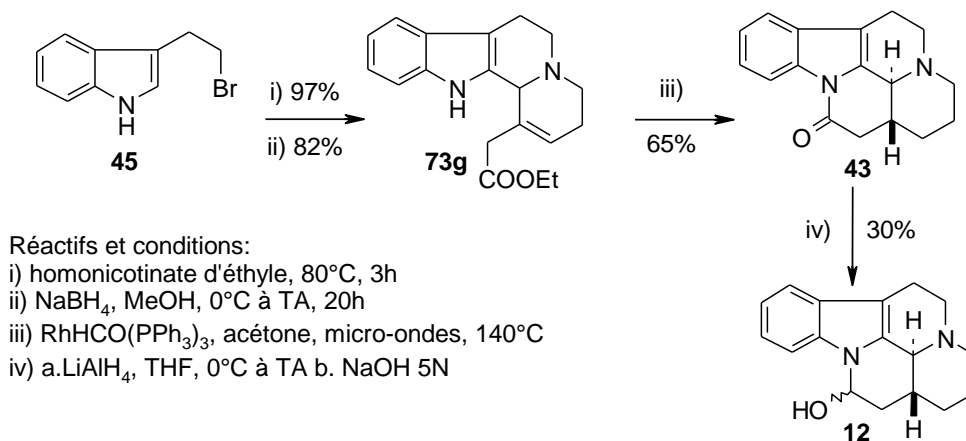


Figure 167 : Voie de synthèse optimisée du vindéburnol (**12**)

Extrapolable à l'échelle préparative, cette voie de synthèse pourrait être encore plus efficace si l'étape limitante de réduction de la *trans*-déséthyléburnamone (**43**) en vindéburnol (**12**) était optimisée.

D'un point de vue mécanistique, les résultats expérimentaux n'ont pas permis de privilégier l'un des trois mécanismes proposés pour l'étape de cyclisation. Un

marquage isotopique du proton en position de C-2 de l'indole et en α de la l'azote de la pipéridine pourrait fournir des informations intéressantes, cf Figure 168.

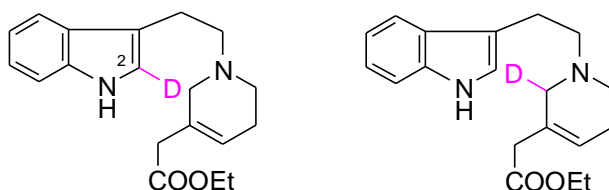


Figure 168 : Perspective : marquage isotopique

La réaction domino d'isomérisation cyclisante, performante dans la synthèse du lactame (**43**), pourrait être un outil efficace dans la synthèse de nouvelles familles d'indoloquinolizines. Dans cette optique, nous avons envisagé d'étendre l'étude de cette séquence réactionnelle et de tester sa compatibilité avec la présence de groupements fonctionnels variés R^x greffés en différents points de la plateforme, cf Figure 169.

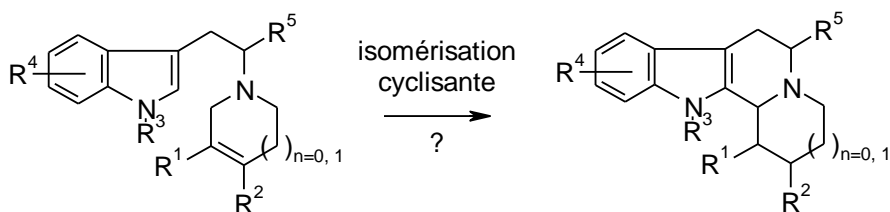


Figure 169 : Allylamines différemment substituées

Chapitre G

Généralisation de l'isomérisation cyclisante

Chapitre G

Généralisation de la réaction d'isomérisation cyclisante

Les indoloquinolozidines sont des sous-unités structurales présentes dans les corynanthéines, yohimbines, hétéroyohimbines et dans de nombreuses autres familles d'alcaloïdes faisant d'elles des cibles particulièrement pertinentes mais leur préparation nécessite généralement des séquences chimiques assez longues avec manipulation de groupements protecteurs. Courte, efficace, facile à mettre en oeuvre, la réaction domino d'isomérisation cyclisante mise au point précédemment pourrait être une excellente alternative à la synthèse d'indoloquinolizidines et plus largement de dérivés β -carbolines substitués par des groupements fonctionnels de nature variée avec un contrôle de diastéréosélectivité.

G.I Les 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3a]quinolizidines

G.I.1 Caractéristiques

Les indoloquinolizidines sont des structures tétracycliques dont la jonction de cycle C/D peut adopter la conformation *cis* ou *trans* selon la position relative du doublet de l'azote en position 5 et du proton adjacent en position C-12b. Si le cycle D est substitué par un groupement R, la configuration relative entre le proton porté par le carbone C-12b et le proton au pied du groupement R peut être *cis* ou *trans*.

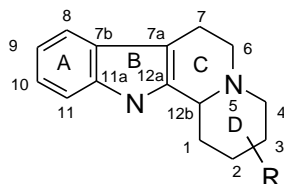


Figure 170 : Numérotation IUPAC des indoloquinolizidines

Ainsi, pour chaque indoloquinolizidine synthétisée, il convient de préciser la conformation de la jonction de cycle C/D et la configuration relative du proton H-12b et du proton porté par le deuxième centre stéréogénique.

G.1.2 Conformation de la jonction de cycle C/D

Les indoloquinolizidines substituées en position C-1 ou C-2 peuvent exister dans deux configurations et six conformations en équilibre les unes par rapport aux autres par inversion de l'atome d'azote et interconversion du cycle décaline.¹¹⁶ En réalité, seules les formes chaise du cycle D sont considérées et le cycle C étant supposé être en conformation demi-chaise cela se traduit par l'existence de trois conformations principales: une forme *trans* et deux formes *cis*.

G.1.2.1 Relation conformation/configuration

L'observation des différentes conformations montrent que dans la majorité des cas, lorsque l'indoloquinolizidine est substituée par un groupement R en position 1 et que les protons H-12b et H-1 ont une position relative *trans*, la jonction de cycle C/D est préférentiellement *cis* pour éviter les interactions stériques entre le groupement R en position équatoriale et la partie indolique.

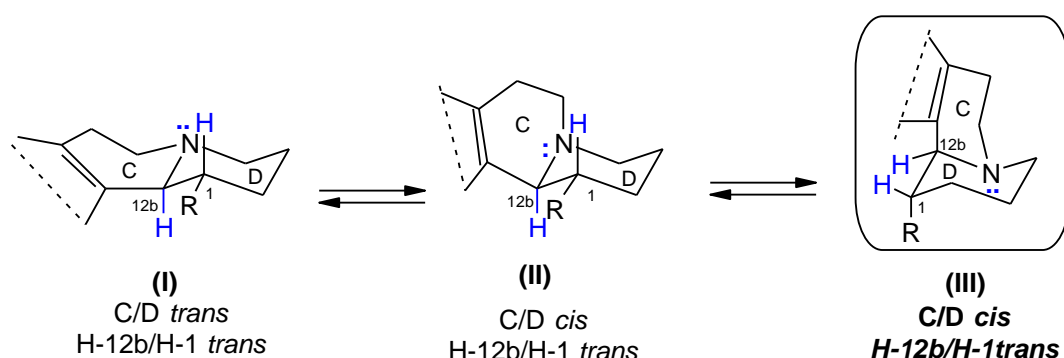


Figure 171 : Relation configuration *trans*/conformation

Sur les structures 3D des conformères (I), (II) et (III) de l'indoloquinolizidine **44I** (R = Et), des interactions stériques sont effectivement visibles dans les conformères (I) et (II) où la distance entre le résidu CH₃ terminal du groupement éthyle et l'azote indolique est inférieure à 4 Å alors que dans la forme (III), la distance avoisine les 5 Å, cf Figure 172. En RMN du proton, l'influence diamagnétique du doublet de l'azote basique se traduit par le déblindage du proton H-12b dans les quinolizidines de conformation *cis* c'est-à-dire une différence de déplacement chimique d'environ 0,5 à 1,0 ppm entre le proton H-12b de la forme *cis* et celui de la forme *trans* avec $\delta(\text{H-12b } cis) > \delta(\text{H-12b } trans)$.¹¹⁷ De même, l'influence diamagnétique de l'indole se traduit par une résonance du groupement méthyle

terminal à des champs plus élevés dans la conformation *cis* (I) que dans la conformation *trans* (III), soit $\delta(\text{CH}_3 \text{ cis}) < \delta(\text{CH}_3 \text{ trans})$.

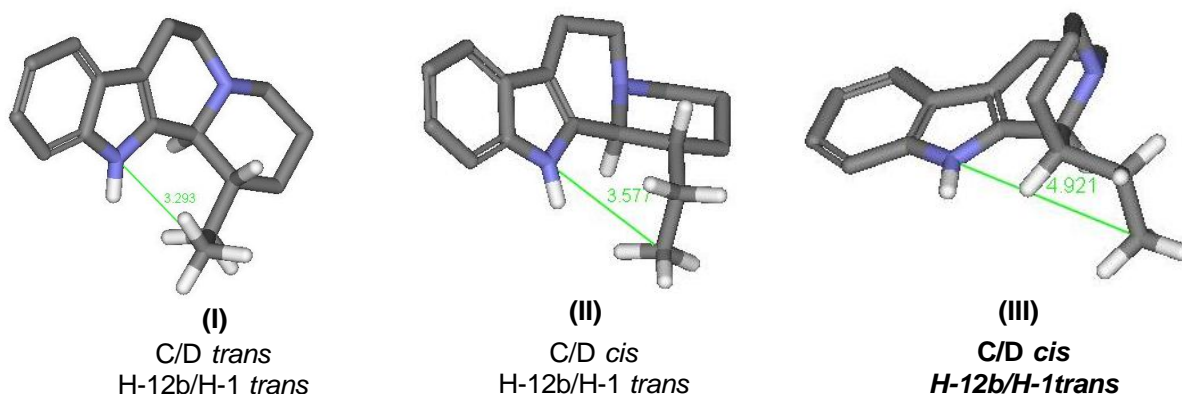


Figure 172 : Vues 3D des formes (I), (II) et (III) de l'indoloquinolizidine (44I)

De manière analogue, lorsque les protons H-12b et H-1 ont une configuration relative *cis*, la conformation *trans* (I), où les interactions stériques sont minimisées, est favorisée.¹¹⁸

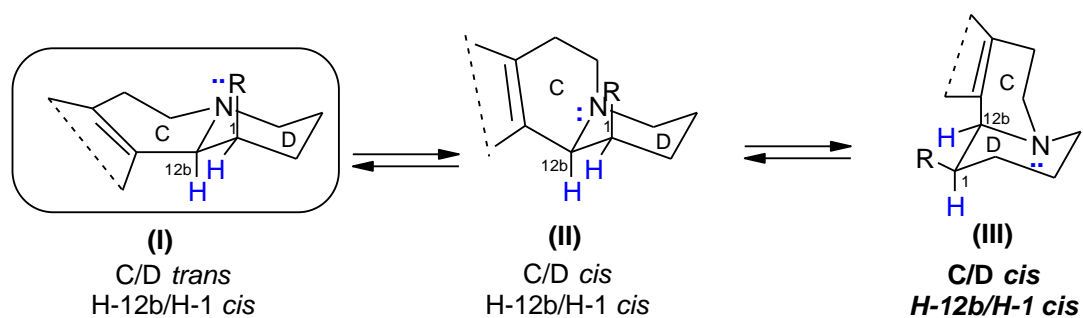


Figure 173 : Relation configuration *cis*/conformation

G.I.3 Epimérisation

Le proton H-12b en tête de pont peut être épimérisé totalement ou partiellement en présence d'acide sans affecter la chiralité des autres centres C-1 ou C-2, cf Figure 174.

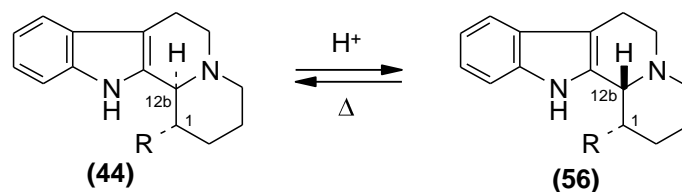


Figure 174 : Epimérisation en C-12b

Beaucoup de travaux ont été réalisés, notamment pour déterminer le mécanisme d'isomérisation de la réserpine en isoréserpine, mais encore aujourd'hui, ce mécanisme d'épimérisation n'est pas clairement établi et les intermédiaires (**176**), (**177**) et (**178**) issus de mécanismes différents sont postulés comme états de transition,¹¹⁹ cf Figure 175.

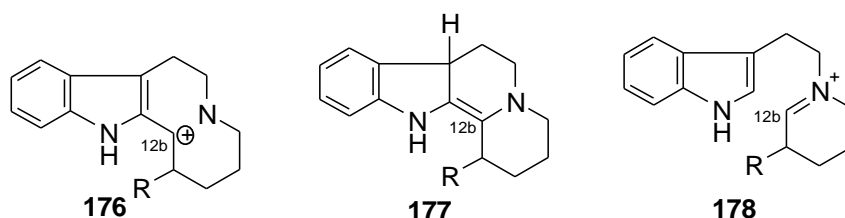


Figure 175 : Intermédiaires possibles lors de l'épimérisation en C-12b

Lorsque Lounasmma¹²⁰ chauffe l'indoloquinolizidine *trans* (**44I**) au reflux du TFA pendant une nuit, il obtient un mélange 45:55 des épimères respectifs (**44I**) et (**56I**), cf Figure 176.

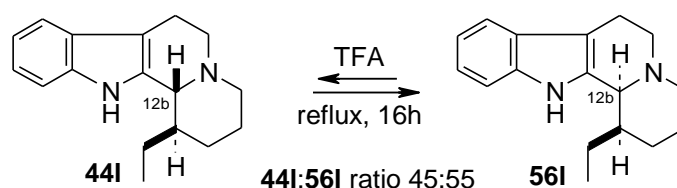


Figure 176 : Epimérisation acido-catalysée du dérivé **44I**¹²⁰

Inversement, l'épimérisation du dérivé (**56I**) fournit le même ratio que précédemment ce qui confirme que l'épimérisation des indolo[2,3-a]quinolizidines monosubstituées en position 1 (et 2 par analogie) est une réaction équilibrée où le dérivé (**44I**) est le produit cinétique et son épimère (**56I**), le produit thermodynamique.

G.II Variation de la position 1

Afin de généraliser la réaction d'isomérisation cyclisante mise au point dans le chapitre précédent à des groupements fonctionnels de nature électronique et stérique variées, stérique variées, neuf allylamines ont été préparées, cf

Figure 177. Pour chacun des groupements R, la faisabilité et la diastéréosélectivité de la réaction d'isomérisation cyclisante ont été analysées et comparées, lorsqu'elles existent, aux synthèses décrites dans la littérature.

Dérivés	R
73c	COOMe
73d	CH ₂ OH
73l	Et
73m	Me
73n	<i>i</i> Bu
73q	Ph
73r	(CH ₂) ₂ COOMe
73u	CONMe ₂
73v	CH ₂ CONH ₂

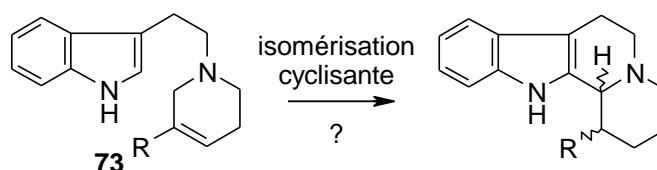


Figure 177 : Influence du substituant R

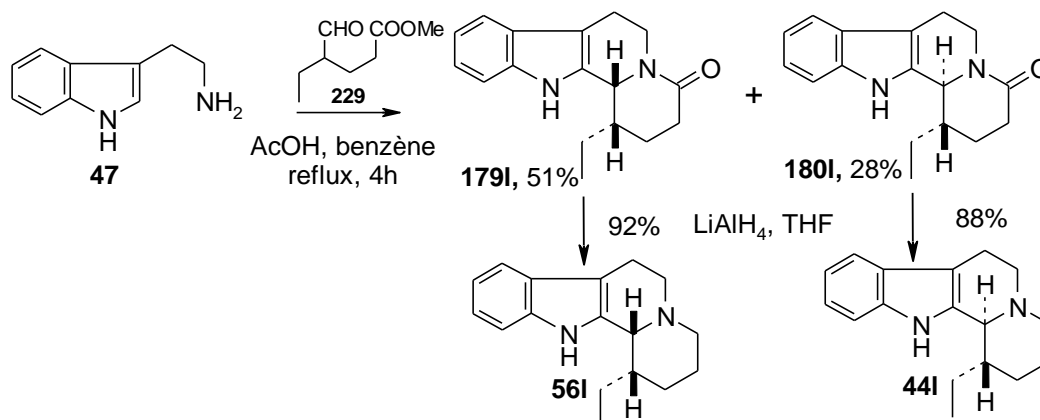
Les résultats, relativement contrastés, sont présentés ci-après en fonction de la nature du groupement R.

G.II.1 R = Alkyle

Lors de l'étude mécanistique du cycle catalytique, nous avons évoqué la possibilité que l'addition de l'hydruide de rhodium soit régio-dirigée par le caractère électroattracteur du groupement CH₂COOEt. Dans le but de valider ou d'invalider cette hypothèse, l'introduction de groupements alkyles, inductifs donneurs, a été entreprise.

G.II.1.1 Voies de synthèse existantes

La majorité des voies d'accès rappellent bien évidemment celles décrites pour la synthèse du vindéburnol mais des schémas réactionnels courts et diastéréosélectifs existent également, comme en témoigne l'exemple Figure 178 où les 1-éthyle-indoloquinolizidines *cis* (**56I**) et *trans* (**44I**) sont obtenues par réduction respective des lactames (**179I**) et (**180I**).¹¹⁸

Figure 178 : Méthode de Laronze¹¹⁸

Cependant globalement, quelques soient les méthodes décrites, le rendement en épimère (**44i**) est très moyen faisant de la stratégie d'isomérisation cyclisante une perspective prometteuse.

G.II.1.2 Préparation des allylamines (**73i-n**)

Les allylamines (**73i-n**) ont été préparées en condensant le bromure de tryptophyle (**45**) et les pyridines adéquates puis en réduisant les sels de pyridinium (**46i-n**) ainsi obtenus par le borohydrure de sodium, cf Figure 179.

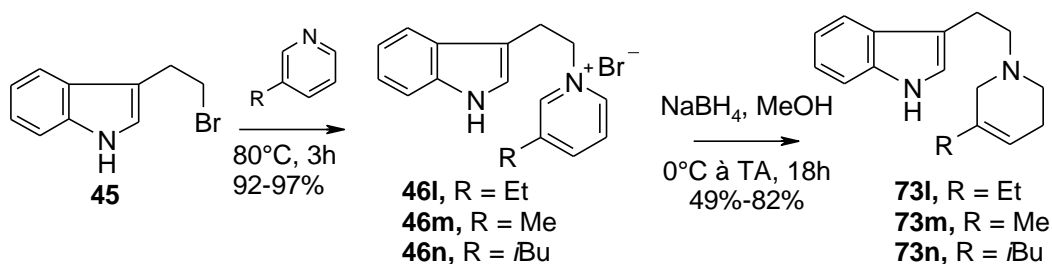


Figure 179 : Préparation des allylamines (**73i-n**)

Le rendement de la formation des sels de pyridinium est excellent, en revanche, le rendement de l'étape de réduction décroît quand la taille du substituant alkyle augmente. Cette observation s'explique par la solubilité médiocre des allylamines (**73i**) et (**73n**) dans les solvants usuels utilisés pour la chromatographie sur gel de silice et donc par une perte d'environ 25% de produit lors de la purification. Il est néanmoins impossible de s'affranchir de la purification des allylamines, celles-ci étant systématiquement contaminées par environ 5-10% du régioisomère (**82**) et 5% de produit réduit (**51**) qui rendraient la purification du produit final complexe.

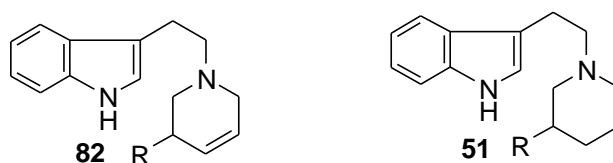
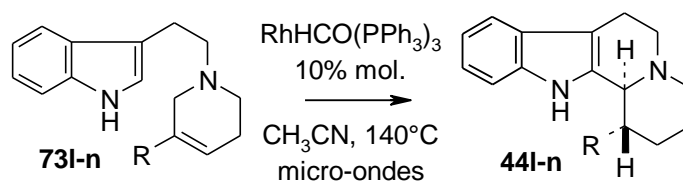


Figure 180 : Produits secondaires de réduction

G.II.1.3 Réactions d'isomérisation cyclisante

Les allylamines préparées précédemment ont été mises en jeu dans la réaction d'isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, cf Tableau 23.

Tableau 23 : R = Alkyle



Substrat	R	t (h)	Observations	Pdt obtenu	Rdt ^[a]	Pureté (%) ^[b]
73m	Me	2	conversion incomplète	44m	50%	80
73m	Me	2,5		44m	73%	82
73l	Et	2,5		44l	65%	79
73n	iBu	2,5	conversion incomplète	44n	41%	77
73n	iBu	3,5		44n	70%	77

^[a] Tient compte de la pureté chimique

^[b] Déterminée par LC/MS

La température d'irradiation doit être supérieure à deux heures pour convertir en totalité les allylamines (**73I-n**). Ceci peut s'expliquer par la faible solubilité des allylamines dans l'acétonitrile et/ou par le caractère électrodonneur des substituants qui défavorise l'addition du rhodium au pied du groupement R. Quand la conversion est totale, le rendement est de l'ordre de 70%, quelle que soit la taille du substituant. Toutefois, les dérivés (**44I-n**) n'ont pu être isolés qu'avec une pureté voisine de 80% dans la mesure où la purification est rendue difficile par une co-élution avec POPh_3 . Le passage au dérivé salifié sous forme de chlorhydrate a permis d'éliminer une certaine quantité de POPh_3 mais il est difficile de s'en débarrasser totalement sans perdre une quantité importante de produit.

G.II.1.4 Epimérisation acido-catalysée

Lorsque l'indoloquinolizidine (**44n**) est chauffée au reflux du TFA pendant une nuit, un mélange 45:55 des épimères respectifs (**44n**) et (**56n**) est obtenu.

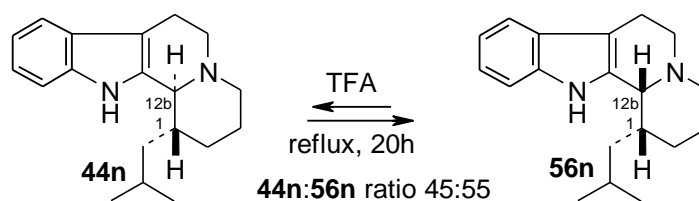


Figure 181 : Epimérisation acido-catalysée

Ces résultats sont identiques à ceux de Lounasmaa obtenus pour $R = Et^{120}$ et confirment la réaction équilibrée qui existe entre le produit cinétique (**44n**) et le produit thermodynamique (**56n**).

G.II.1.5 Stéréochimie

Les données analytiques des composés (**44l**),¹²¹ (**44n**)¹²² et (**56n**) sont en accord avec la littérature et confirment que les composés obtenus après isomérisation cyclisante ont une jonction de cycle (C/D) *cis* et que le proton H-12b est *trans* par rapport au proton en position C-1. A l'inverse, le produit d'isomérisation (**56n**) a une jonction de cycle (C/D) *trans* et les protons en position C-12b et C-1 ont une position relative *cis*, cf Figure 182.

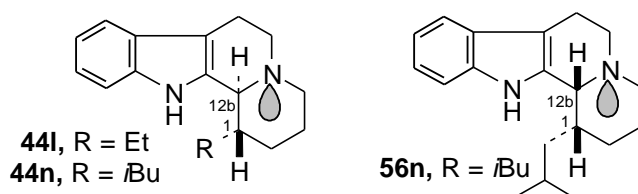


Figure 182 : Conformation et configuration des dérivés (**44l**), (**44n**) et (**56n**)

Pour $R = Me$, les données spectrométriques et infra-rouge du produit d'isomérisation cyclisante (**44m**) et du diastéréoisomère (**56m**) obtenu après épimérisation acido-catalysée que nous avons recueillies révèlent les mêmes informations de conformation et de stéréochimie que pour $R = Et$ et iBu mais aucun des deux produits obtenus ne correspond au produit de stéréochimie *trans* décrit par Lounasmaa.¹²³

G.II.1.6 Remarque

L'allylamine di-substituée (**73p**) a également été préparée et a conduit au diastéréoisomère (**44p**) avec un excellent rendement, cf Figure 183.

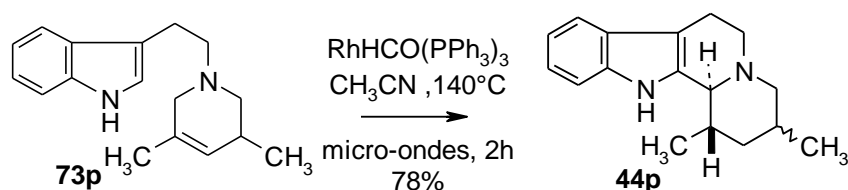


Figure 183 : Synthèse de l'indoloquinolizidine di-substituée (**44p**)

Contrairement aux dérivés alkyles précédents, l'indoloquinolizidine (**44p**) a été isolée sans difficultés avec une pureté de 96%.

G.II.1.7 Conclusion

La réaction d'isomérisation cyclisante est compatible avec la présence de groupements alkyles et permet d'accéder diastéroselectivement en trois étapes à des dérivés 1-alkyle- ou 1,3-dialkyle indoloquinolizidines avec des rendements tout à fait satisfaisants. Comparées aux voies de synthèse de la littérature, la stratégie d'isomérisation cyclisante permet de doubler les rendements. Néanmoins, la co-élution de l'oxyde de triphénylphosphine avec les 1-alkyle indoloquinolizidines lors de la chromatographie sur gel de silice ne permet pas d'obtenir une pureté supérieure à 80%. L'utilisation d'une résine de Merrifield judicieusement fonctionnalisée pourrait permettre de capturer l'oxyde de triphénylphosphine présent dans le milieu réactionnel¹²⁴ et de faciliter la purification des dérivés finaux, cf Figure 184.

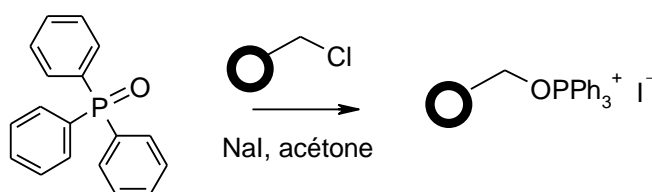
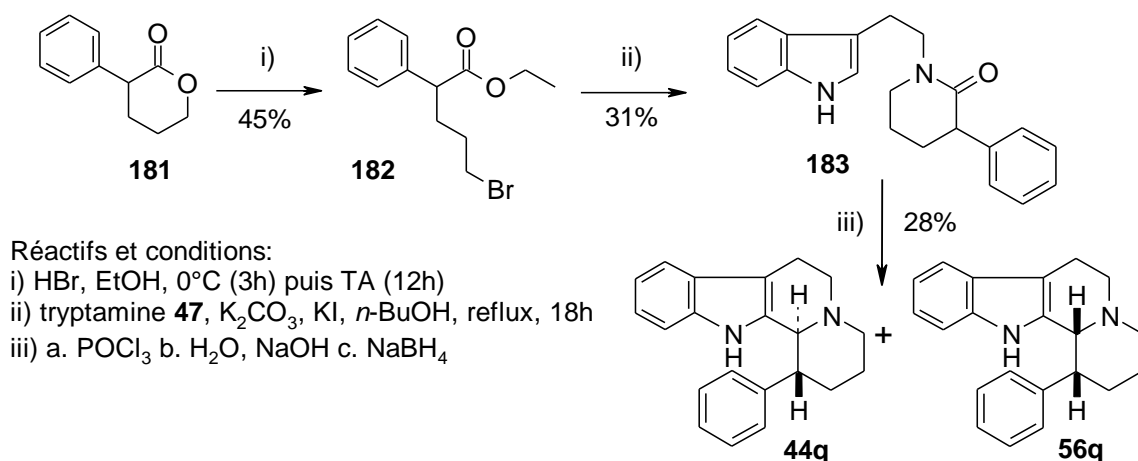


Figure 184 : Capture de POPh_3 par une résine

G.II.2 $R = Ph$

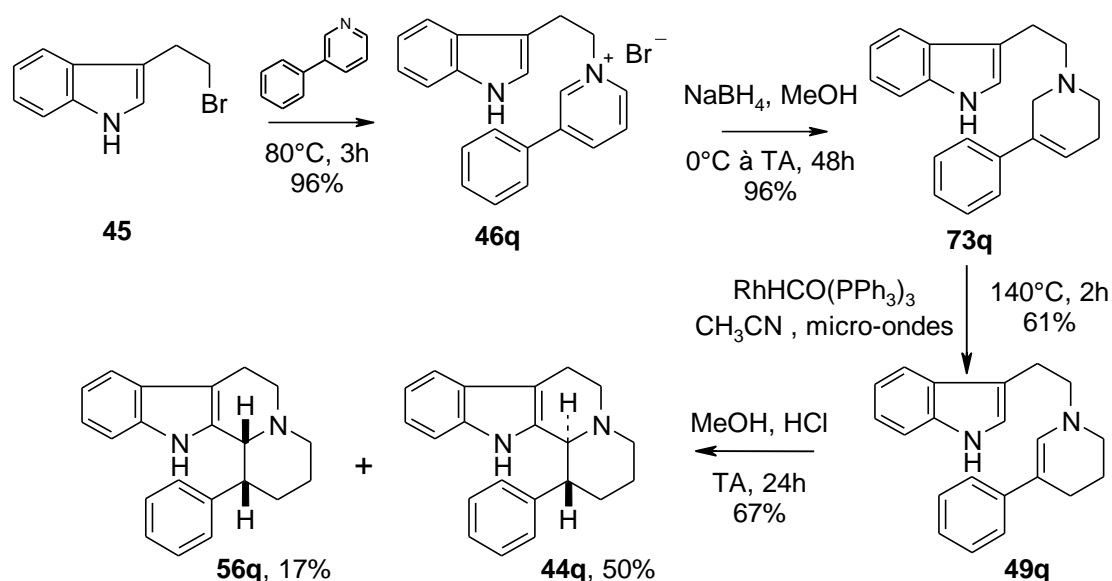
G.II.2.1 Travaux antérieurs

La 1-phényle octahydroindolo[2,3a]quinolizidine a été décrite pour la première fois en 2006 comme intermédiaire dans la synthèse de nouveaux ligands des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. La voie de synthèse proposée par Hoefgen¹²⁵ repose sur une réaction de Bischler-Napieralski et permet d'accéder en trois étapes à partir de la lactone (**181**)¹²⁶ à un mélange des tétracycles (**44q**) et (**56q**) dont les proportions ne sont pas communiquées, cf Figure 185.

Figure 185 : Synthèse de la 1-phényle octahydroindolo[2,3a]quinolizidine¹²⁵

G.II.2.2 Nos résultats

Préparée classiquement par condensation du bromure de tryptophyle (**45**) et de la 3-phényle pyridine, l'allylamine (**73q**) a été soumise aux conditions d'isomérisation cyclisante, cf Figure 186.

Figure 186 : Synthèse des épimères (**44q**) et (**56q**)

A la différence des résultats précédents, à l'issue de la réaction, aucune trace de produit cyclisé (**44q**) n'est détectée et seule l'énamine (**49q**) est isolée avec un rendement de 61%. L'énamine (**49q**) est ensuite cyclisée en 1-phényle octahydroindolo[2,3-a]quinolizidine en présence d'acide par une réaction de Pictet-Spengler non diastéréosélective qui conduit aux épimères *trans* (**44q**) et *cis* (**56q**) avec des rendements respectifs de 50 et 17%.

Au regard des données ^1H -RMN et IR, nous avons pu conclure que dans le dérivé majoritaire (**44q**), les protons H-1 et H-12b sont *trans* diaxiaux, que la jonction de cycle (C/D) est également *trans* et donc que le groupement phényle volumineux occupe préférentiellement la position équatoriale, cf Figure 187.

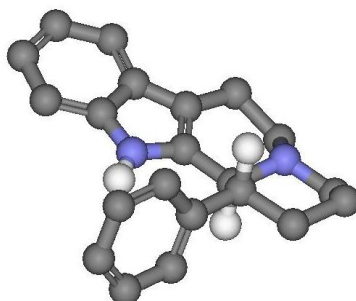


Figure 187 : Vue 3D du dérivé (**44q**)

La synthèse de la 1-phényle octahydroindolo[2,3-a]quinolizidine par une réaction d'isomérisation cyclisante n'est pas optimale puisque la réaction stoppe au stade de l'énamine (**49q**) et que la cyclisation, effectuée dans un deuxième temps, n'est pas diastéréosélective. Elle permet néanmoins l'accès aux épimères *cis* (**56q**) et *trans* (**44q**) en quatre étapes avec des rendements respectifs de 10 et 28% bien supérieurs à ceux obtenus par Hoefgen.¹²⁵

G.II.2.3 Interprétation des résultats

Pour expliquer l'arrêt de la réaction d'isomérisation cyclisante au stade de l'énamine, plusieurs hypothèses sont envisageables :

- l'encombrement stérique généré par le groupement phényle empêcherait la *syn* addition de l'hydruire métallique sur l'énamine (**49q**), cf Figure 188.

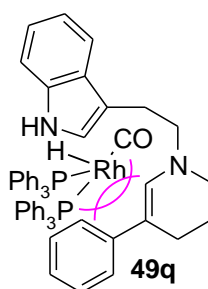


Figure 188 : Gêne stérique entre le catalyseur et le groupement phényle

- La stabilisation de l'énamine (**49q**) par conjugaison avec le groupement phényle pourrait déplacer très fortement l'équilibre vers la forme (**143q**) aux dépens de l'espèce rhodium-alkyle (**160q**), cf Figure 189.

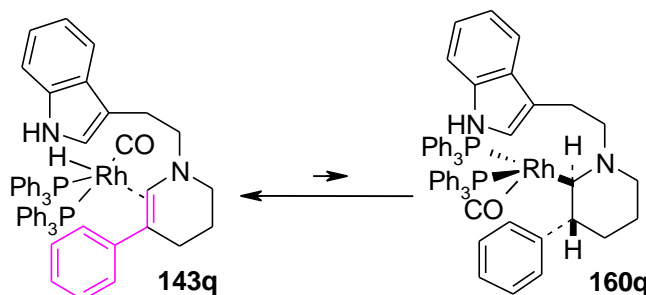


Figure 189 : Stabilisation de l'énamine par conjugaison avec le phényle

L'introduction d'un groupement benzyle ou cyclohexyle pourrait permettre de valider ou d'invalider cette dernière hypothèse.

- La liaison C-H du groupement phényle en ortho de la liaison C-C phényle-pipéridine pourrait être activée par le rhodium et conduire à une espèce cyclique de degré d'oxydation (III) (**184q**) stable, cf Figure 190.

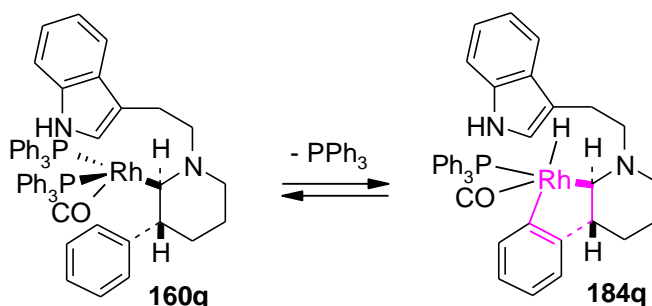


Figure 190 : Activation d'une liaison C-H intramoléculaire

L'introduction d'un phényle di-substitué en position ortho pourrait permettre de valider ou d'invalider cette dernière hypothèse.

G.II.3 $R = \text{COOMe}$ ou $R = (\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$

Dans le Chapitre F précédent, la réactivité d'allylamine substituées par des groupements de type CH_2COOR a été étudiée. Afin de comprendre l'influence du groupement espaceur CH_2 dans la réactivité et la diastéréosélectivité observées, des allylamine comportant dans un premier temps un groupement COOMe puis, au

paragraphe suivant, un groupement homologué $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ ont été préparées, cf Figure 191.

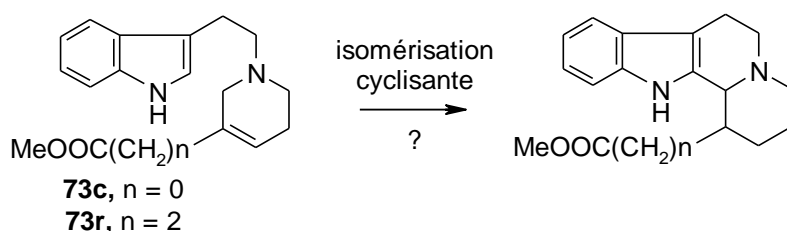
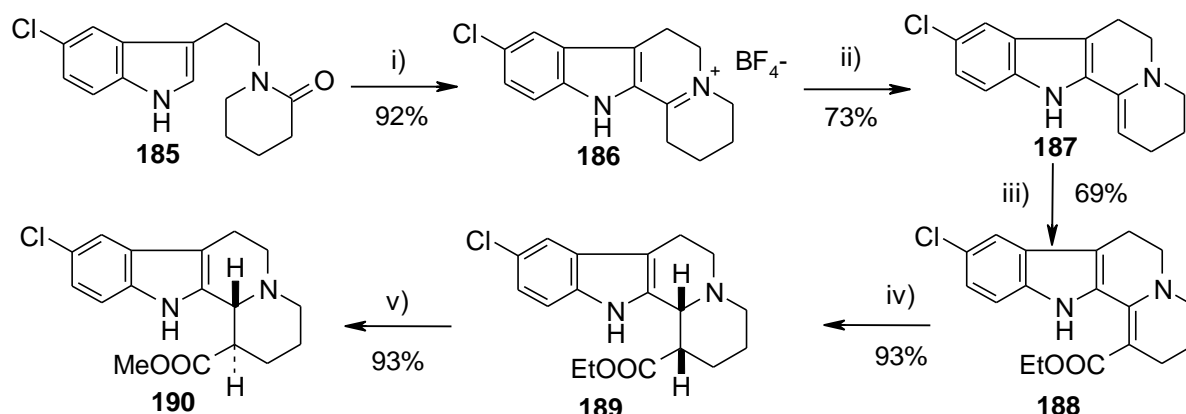


Figure 191 : Réactivité quand $n=0$ ou $n=2$

G.II.3.1 R = COOMe

La première synthèse du dérivé ester (**44c**) a été décrite par Wenkert en 1965.¹²⁷ Très récemment, le laboratoire Servier³⁸ a publié de nouveaux travaux où ce même dérivé ester, différemment substitué sur le noyau indolique, était un intermédiaire clé dans la synthèse de dérivés triazabenzobenzofuro[2,1,8-cde]azulène, puissants inhibiteurs de la tyrosine hydroxylase, cf exemple Figure 192.



Réactifs et conditions : i) a. POCl_3 , toluène b. HBF_4 , 90°C , 5h
 ii) a. $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, reflux, 2h30 b. NaOH , 0°C , 30 min
 iii) ClCO_2Et , DMAP, DIPEA, CH_2Cl_2 , TA, 12h
 iv) NaBH_3CN , AcOH , THF, 0°C à TA, 12h
 v) NaH , DME, 0°C à TA, 12h

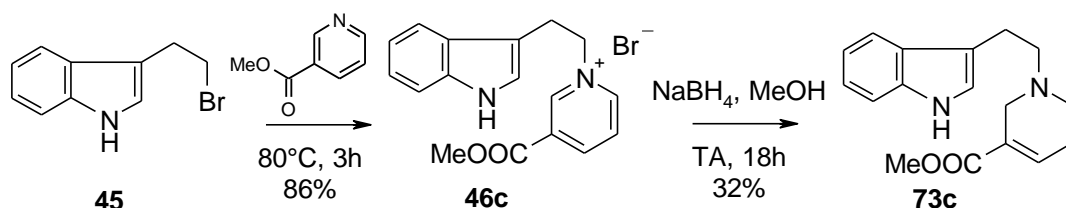
Figure 192 : Stratégie de synthèse du laboratoire Servier³⁸

En dépit de sa longueur, cette voie de synthèse a été réalisée à l'échelle de la centaine de grammes. Diastéréosélective, elle permet d'obtenir les isomères *cis* (**189**) et *trans* (**190**) avec des rendements globaux de l'ordre de 35% à partir du chlorhydrate de la 5-chloro-tryptamine, précurseur de la pipéridinone (**185**).

G.II.3.2 Nos résultats

G.II.3.2.1 Isomérisation cyclisante

La stratégie d'isomérisation cyclisante appliquée à l'allylamine (**73c**) pourrait permettre de développer une voie de synthèse courte et diastéréosélective de l'ester (**44c**). L'allylamine (**73c**) a donc été préparée *via* le schéma réactionnel classique :

Figure 193 : Préparation de l'allylamine (**73c**)

En dépit d'un large excès de réducteur (jusqu'à huit équivalents) et d'un temps de réaction prolongé (jusqu'à trois jours), le rendement de l'étape de réduction¹²⁸ n'est pas satisfaisant du fait de la présence résiduelle systématique du sel de pyridinium (**46c**) et du produit de réduction intermédiaire (**191c**), cf Figure 194.

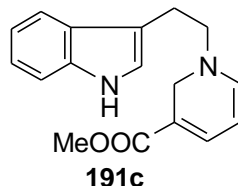
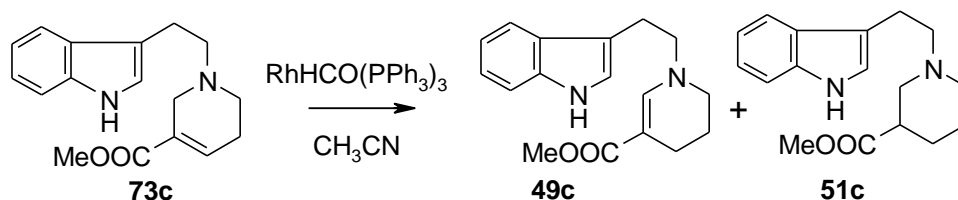


Figure 194 : Produit intermédiaire de réduction

Dans un second temps, lorsque l'allylamine (**73c**) est soumise aux conditions d'isomérisation cyclisante thermiques ou au four à micro-ondes, seule l'énamine (**49c**) et le produit de réduction (**51c**) sont isolés, cf Tableau 24.

Tableau 24 : Isomérisation en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ 

Conditions	T (°C)	t (h)	Rdt (49c)	Rdt (51c)
micro-ondes	140	2	68%	10%
thermique	100	18	81%	< 5%

Comme dans le cas où R = Ph, l'encombrement stérique généré par le motif COOMe et/ou la stabilisation de l'énamine (**49c**) par conjugaison avec le motif carboxylate peuvent empêcher la réaction de cyclisation. Il est remarquable que dans les conditions thermiques, la conversion de l'allylamine (**73c**) est totale en 18 heures et la formation du produit de réduction (**51c**) limitée permettant ainsi d'obtenir l'énamine (**49c**) avec un rendement de 81%, supérieur à celui obtenu par irradiation aux micro-ondes (67%).

Soumise à des conditions de cyclisation acides identiques à celles décrites par Wenkert,¹²⁷ l'énamine (**49c**) est ensuite convertie diastéréosélectivement en *trans* 1-méthyle ester octahydroindolo[2,3a]quinolizidine (**44c**), cf Figure 171.

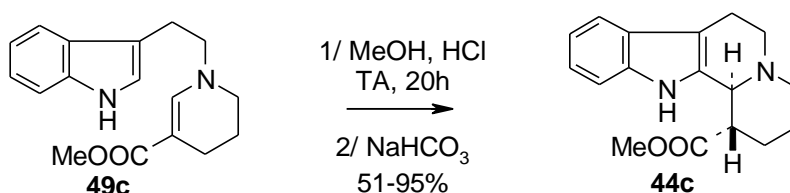
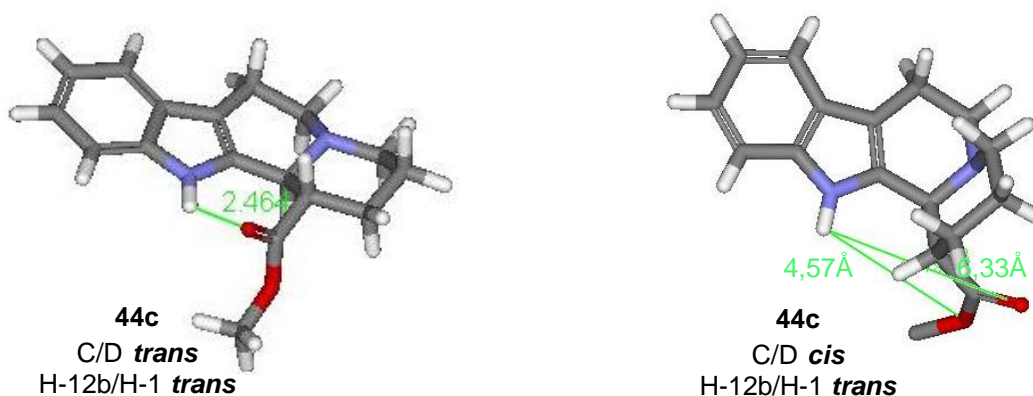


Figure 195 : Cyclisation de type Pictet-Spengler

Pour des puretés équivalentes supérieures à 90%, le rendement varie de 51% à 95% selon que l'ester cyclisé (**44c**), très affiné avec la silice, est purifié ou non par chromatographie sur gel de silice. Lorsque l'ester (**44c**) n'est qu'un intermédiaire réactionnel, il est donc préférable de s'affranchir de sa purification.

Les données analytiques obtenues sont conformes à celles de la littérature.⁵⁹ Les protons du dérivé (**44c**) en position C-12b et C-1 sont en position relative *trans* diaxiale ($J_{H12b-1} = 9,8$ Hz), le groupement COOMe est en position équatoriale et la jonction de cycle C/D est également *trans*. La stéréochimie *trans* et la conformation *trans* de l'ester (**44c**) permettent l'établissement d'une liaison H intramoléculaire qui serait impossible dans le cas d'une jonction de cycle C/D *cis* puisque l'hydrogène indolique serait à une distance de 4,57 Å et 6,33 Å de chacun des atomes d'oxygène, distance trop importante pour la formation d'une liaison H, cf Figure 196.

Figure 196 : Vues 3D des formes « *trans-trans* » et « *cis-trans* » du dérivé (**44c**)

G.II.3.2.2 Epimérisation acido-catalysée

L'épimérisation de l'ester *trans* (**44c**) réalisée au reflux du TFA⁵⁹ conduit à un mélange respectif 3:7 des épimères (**44c**) et (**56c**), cf Figure 197.

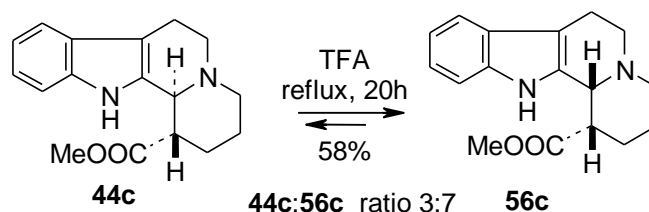
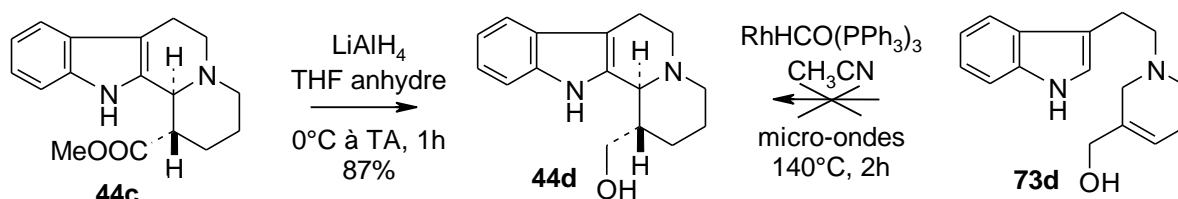


Figure 197 : Epimérisation acido-catalysée

Comme dans le cas des substituants alkyles, la réaction d'épimérisation est donc une réaction équilibrée en faveur de l'épimère thermodynamique (**56c**) de configuration *cis*.

G.II.3.2.3 Réduction de l'ester (**44c**)

L'alcool primaire (**44d**) que nous ne sommes pas parvenus à obtenir par isomérisation cyclisante de l'allylamine correspondante (**73d**) peut être obtenu par réduction de l'ester (**44c**) en présence de LiAlH₄, cf Figure 198.

Figure 198 : Synthèse de l'alcool (**44d**)

La réduction est diastéréosélective et seul l'alcool (**44d**) de configuration *trans* est obtenu. Les résultats en ^{13}C -RMN suggèrent un ratio 56/44 des jonctions de cycle C/D *trans* et *cis* qui s'explique par l'existence d'une liaison H intramoléculaire entre le groupement hydroxy et le doublet libre de l'azote de la pipéridine.¹²⁹

G.II.3.2.4 Conclusion

La réaction d'isomérisation cyclisante stoppant au stade de l'énamine (**49c**), la *trans* 1-méthyl ester octahydroindolo[2,3a]quinolizidine (**44c**) est obtenue en quatre étapes à partir du bromure de tryptophyle (**45**) avec un rendement global de 20%. Alors que les étapes d'isomérisation et de cyclisation sont très performantes, la réduction du sel de pyridinium (**46c**) est l'étape limitante. La *trans* 1-méthyle ester octahydroindolo[2,3a]quinolizidine (**44c**) tout comme la *trans* 1-méthanol octahydroindolo[2,3a]quinolizidine pouvant être des intermédiaires clés dans la synthèse d'indoloquinolizidines originales, cf Figure 199, la préparation de l'allylamine (**73c**) mériterait d'être optimisée.

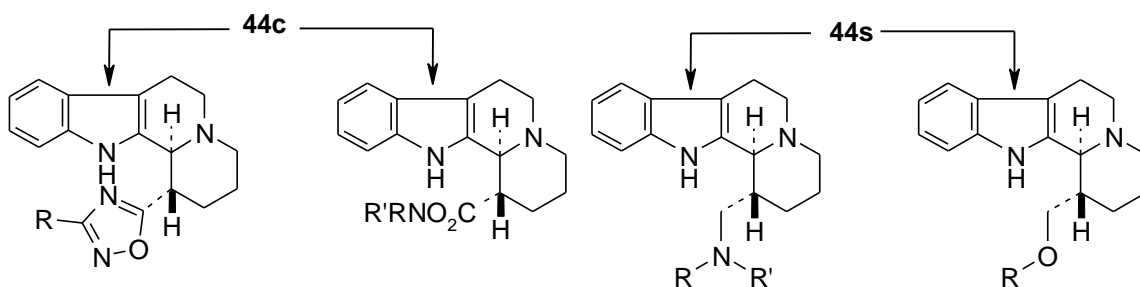
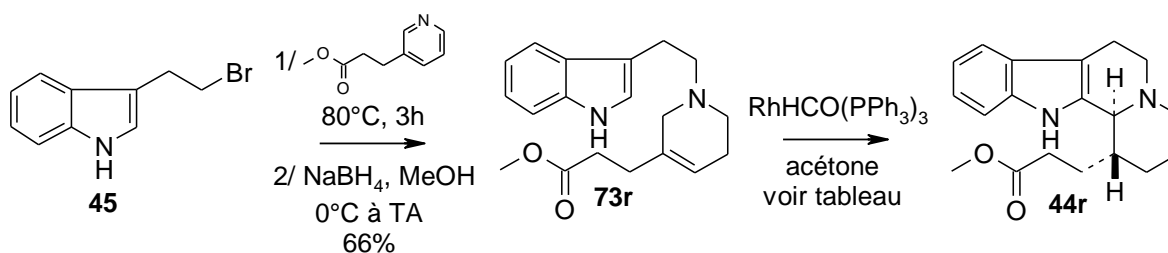


Figure 199 : Perspectives

G.II.3.3 R = $(\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$

Une différence de réactivité a été notée lorsque le groupement ester est directement conjugué à l'oléfine, à l'inverse, quelle peut être l'influence d'une homologation de la chaîne acétate ? Pour répondre à cette question, l'allylamine (**73r**) a été préparée et engagée dans une réaction d'isomérisation cyclisante, cf Tableau 25.

Tableau 25: Synthèse de l'ester (**44r**) par isomérisation cyclisante

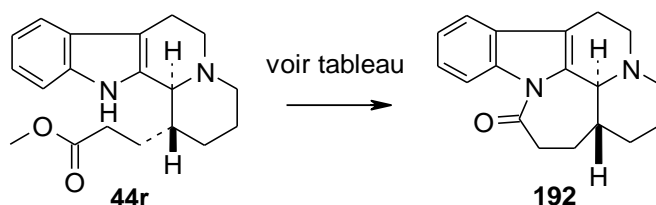
Conditions	t (h)	Rdt (44r)
micro-ondes, 140°C	2	63%
micro-ondes, 140°C + DIEA (1,0 eq)	2	60%
tube scellé, 100°C	60	63%

Contrairement à la synthèse du lactame (**43**), la réaction finale de lactamisation n'a pas lieu et seul l'ester *trans* (**44r**) est isolé, même lorsqu'un équivalent de base est ajouté au milieu réactionnel. Quand la réaction est réalisée thermiquement à 100°C , le rendement est identique à celui obtenu après irradiation aux micro-ondes, ce qui signifie que la réaction d'isomérisation cyclisante nécessite nettement moins d'énergie quand $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{COOEt}$ que lorsque $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOEt}$.

G.II.3.3.1 Lactamisation

Le lactame (**192**), inhibiteur de monoamine oxidase reconnu pour ses propriétés analgésiques¹³⁰ peut être obtenu quantitativement par lactamisation de l'ester précédent (**44r**) en présence de tBuOK au reflux du benzène.⁶⁰ Ces conditions ont été reproduites au laboratoire mais s'avérant peu concluantes, de nouveaux essais de lactamisation ont été réalisés, cf Tableau 26, et le chauffage de l'ester (**44r**) au reflux du toluène en présence de six équivalents de DBU a finalement permis d'obtenir le lactame (**192**) de configuration *trans* avec un rendement de 49%.

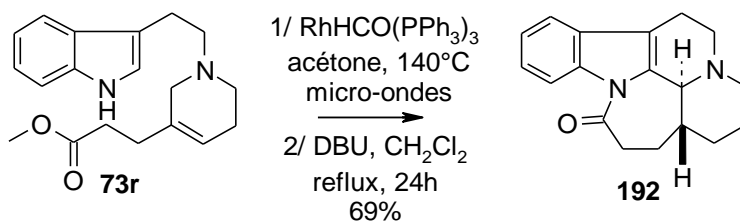
Tableau 26 : Réaction de lactamisation



Base (éq.)	Solvant / T	t (h)	Conversion	Rdt (192)
tBuOK (1)	toluène / reflux	18	< 10%	n.d.
tBuOK (3)	toluène / reflux	18	100%	n.d. ^[a]
DBU (3)	CH ₂ Cl ₂ / TA	18	< 10%	n.d.
DBU (6)	toluène / reflux	24	100%	49%

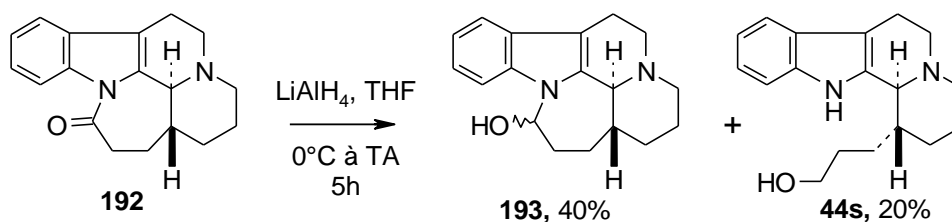
^[a] Dégradation

Pour chacune des étapes, isomérisation cyclisante et lactamisation, une perte de produit conséquente a lieu lors de la purification par chromatographie sur gel de silice et abaisse le rendement global à 28%. Pour éviter ce désagrément, les deux étapes peuvent être enchaînées sans purification de l'intermédiaire ester (**44r**) et un rendement global de 69% est alors obtenu, cf Figure 200.

Figure 200 : Réaction sans purification de l'intermédiaire (**44r**)

G.II.3.3.2 Réduction du lactame (**192**)

La réduction du lactame (**192**) est réalisée dans les mêmes conditions que celles du lactame (**43**), c'est-à-dire en présence d'un excès de LiAlH₄, et conduit à un mélange de l'hémi-aminal (**193**) et de l'alcool primaire (**44s**), cf Figure 201.

Figure 201 : Réduction du lactame (**192**)

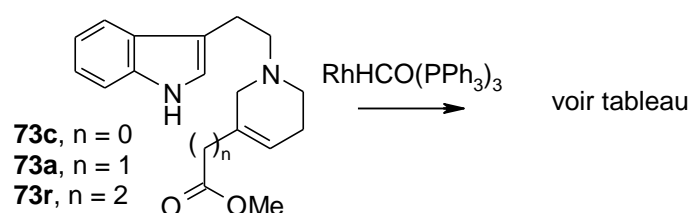
G.II.3.3.3 Conclusion

La réaction domino d'isomérisation cyclisante permet un accès diastéréosélectif à l'ester (**44r**) en trois étapes à partir du bromure de tryptophyle (**45**) avec un rendement global de 42% et avec une étape supplémentaire au lactame (**192**) avec un rendement global de 46%. Courte et facile à mettre en oeuvre, cette voie de synthèse est plus performante que celles décrites dans la littérature.^{60,131,132}

G.II.3.4 Comparaison des résidus esters de longueur variable

La différence de réactivité entre les allylamines (**73a**), (**73c**) et (**73r**) dans lesquelles le bras ester est de longueur variable a été mise en évidence. Ainsi, lorsque l'ester est conjugué à l'oléfine ($n = 0$), la réaction stoppe au stade de l'énamine. Lorsque $n = 1$, la réaction d'isomérisation cyclisante fonctionne et est suivie *in situ* par la réaction de lactamisation. Enfin, quand $n = 2$, l'isomérisation cyclisante fonctionne mais la lactamisation n'est pas spontanée, cf Tableau 27.

Tableau 27 : Variation de la longueur de la chaîne ester



Substrat	n	Conditions	t (h)	Pdt obtenu	Structure	Rdt
73c	0	CH ₃ CN tube scellé, 100°C	18	49c		81%
73a	1	acétone micro-ondes, 140°C	2	43		59%
73r	2	acétone tube scellé, 100°C	60	44r		63%

G.II.4 R = CON(Me)₂ ou CH₂CONH₂

Seul l'amide primaire (**56t**) de configuration *cis* est décrit dans la littérature.¹³³ Il est synthétisé en trois étapes à partir de l'ester méthylique correspondant (**56c**) avec un rendement de 16%, cf Figure 202.

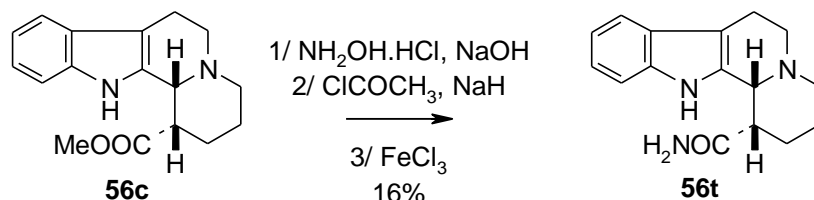


Figure 202 : Synthèse de l'amide (**56t**)¹³³

La compatibilité de la stratégie d'isomérisation cyclisante avec la présence de groupements amides de longueur variable permettrait d'accéder à des nouvelles familles de composés c'est pourquoi, nous avons parallèlement introduit l'amide tertiaire R = CONMe₂ et l'amide primaire R = CH₂CONH₂.

G.II.4.1 R = CONMe₂

Le schéma classique a été appliqué et l'allylamine (**73u**), préparée en deux étapes à partir du bromure de tryptophyle (**45**), a été soumise aux conditions d'isomérisation cyclisante. Comme dans le cas où R = COOMe, la réaction stoppe au stade de l'énamine (**49u**) et doit être complétée par une réaction de Pictet-Spengler en milieu acide pour observer la cyclisation, cf Figure 203.

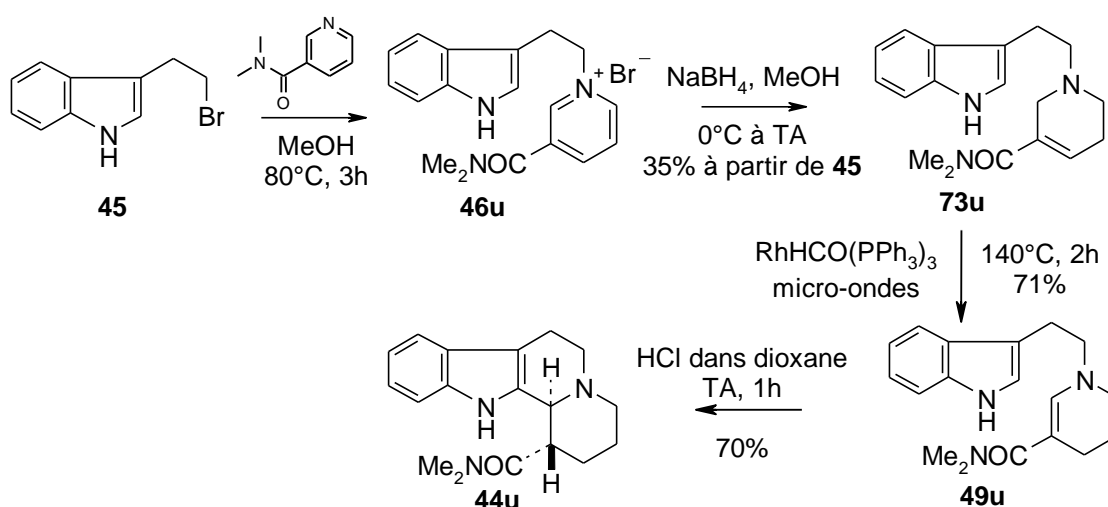


Figure 203 : Synthèse de l'amide (**44u**)

L'amide tétracyclique (**44u**) est donc obtenu diastéréosélectivement en quatre étapes à partir du bromure de tryptophyle (**45**) avec un rendement global de 17%. L'optimisation de l'étape limitante de réduction du sel de pyridinium (**46u**) pourrait permettre d'améliorer le rendement total.

Comme pour R = COOMe, les caractéristiques du spectre $^1\text{H-RMN}$ du dérivé (**44u**) témoignent d'une position relative *trans* diaxiale des protons en position C-1 et C-12b et d'une jonction de cycle C/D *trans* imposées par des liaisons H intramoléculaires entre le motif amide et l'azote indolique.

G.II.4.2 R = CH₂CONH₂

L'allylamine (**73v**) a été préparée en deux étapes à partir du bromure de tryptophyle (**45**) puis convertie en aminal (**49v-1**) en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, cf Figure 204. Dans un second temps, la réaction de Pictet-Spengler acido-catalysée convertit l'aminal (**49v-1**), instable en milieu acide, en amide (**44v**) accompagné du lactame (**43**).

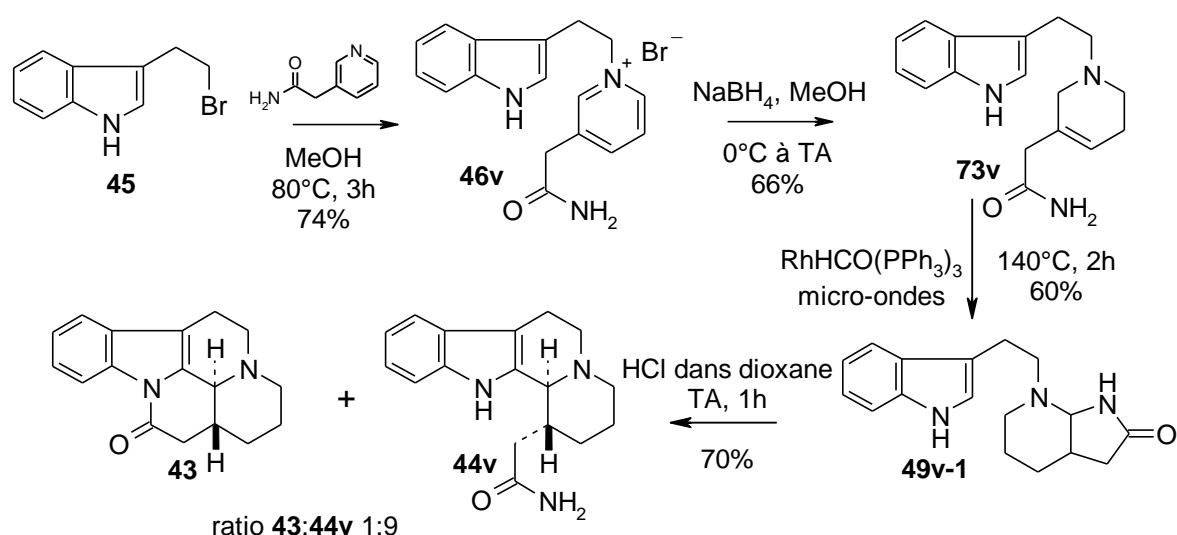


Figure 204 : Synthèse de l'amide (**44v**)

La formation de l'aminal (**49v-1**) s'explique par l'activation de la liaison N-H par le rhodium, cf Figure 205. Le proton amidique étant plus acide que le proton en position C-2 de l'indole, la formation de l'aminal (**49v-1**) est privilégiée par rapport à la réaction de cyclisation.

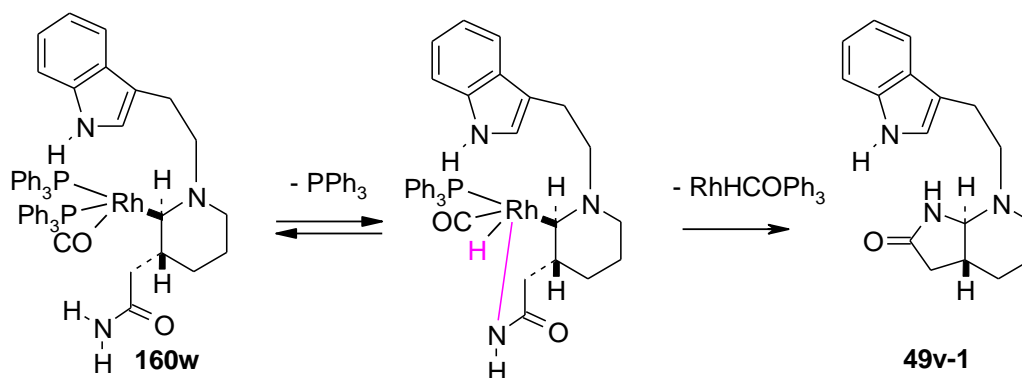


Figure 205 : Activation de la liaison N-H de l'amide par le rhodium

Le spectre ^1H -RMN du dérivé (**44v**) témoigne de la position relative *trans* diaxiale des protons en position C-1 et C-12b et d'une jonction de cycle C/D *cis*.

La synthèse de l'amide tertiaire correspondant dans lequel il n'y aurait plus de liaison N-H activable pourrait permettre d'accéder en une étape à l'indoloquinolizidine souhaitée.

G.II.5 Conclusion générale

La réaction domino d'isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ testée sur des allylamines de type (**73**) comportant des substituants R aux propriétés stériques et électroniques variées, a fourni des résultats contrastés, cf Figure 206.

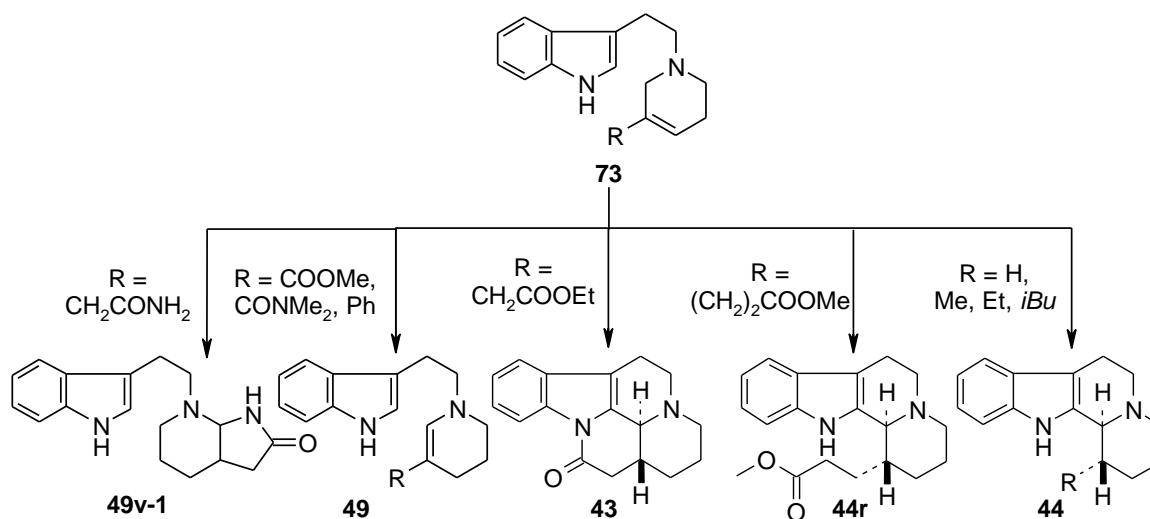


Figure 206 : Influence du groupement R sur l'isomérisation cyclisante

Lorsque $R = \text{CH}_2\text{CONH}_2$, le rhodium active la liaison N-H de l'amide et conduit à la formation de l'espèce aminale (**49v-1**) qui, en milieu acide, fournit le pentacycle (**44v**) attendu.

Lorsque R est un groupement conjugué avec l'oléfine ($R = \text{Ph}, \text{CONMe}_2, \text{COOMe}$), la réaction stoppe au stade de l'énamine et doit être complétée par une réaction de cyclisation de type Pictet-Spengler pour fournir le dérivé pentacyclique attendu.

Lorsque $R = \text{CH}_2\text{COOEt}$, la réaction d'isomérisation cyclisante est suivie d'une réaction de lactamisation qui conduit en une étape au pentacycle (**43**).

Lorsque $R = (\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$, la réaction d'isomérisation cyclisante fournit l'ester (**44**) qui ne se lactamise pas spontanément.

Enfin lorsque R est un groupement H ou alkyle (Me, Et, *t*Bu), la réaction d'isomérisation cyclisante fournit les indoloquinolizidines respectives correspondantes (**73b**), (**73m**), (**73l**) et (**73n**).

Lorsqu'elle fonctionne, la réaction domino conduit diastéréosélectivement à des produits où les protons en position C-1 et C-12b sont en position relative *trans* et qui, par épimérisation acido-catalysée, peuvent conduire aux dérivés correspondants de configuration *cis*.

D'un point de vue mécanistique, les résultats observés dans le cas où $R = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ confirment l'aptitude de l'espèce alkyle-rhodium **160w** à être impliquée dans l'activation d'une liaison C-H et tendent donc à privilégier ce mécanisme de cyclisation par rapport aux deux autres.

De manière générale, l'isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ est une stratégie efficace, rapide et facile à mettre en œuvre pour accéder à des indoloquinolizidines substituées en position 1. Elle nous a permis d'optimiser des voies de synthèse existantes et parallèlement, de préparer des nouveaux dérivés jamais décrits dans la littérature qui pourraient constituer d'intéressants intermédiaires dans la synthèse totale d'alcaloïdes plus complexes.

G.III Modification de la position du substituant

De nombreux alcaloïdes, notamment ceux de la famille des anthirines ou corynanes, comportent des substituants en position 2 et/ou 3 du noyau indoloquinolizidine. Si la réaction d'isomérisation cyclisante fonctionnait à partir d'allylamines de type (76), de nouveaux schémas réactionnels pourraient être envisagés pour ce type d'alcaloïdes à la synthèse souvent longue et complexe.

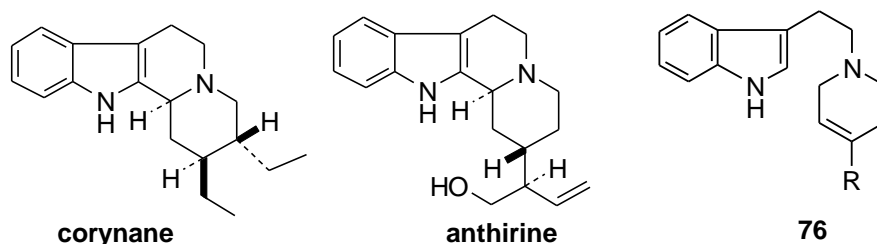


Figure 207 : Allylamine (76), précurseur de corynanes ou d'anthirines ?

Dans cette optique, afin d'élargir encore davantage le champ d'application de la réaction d'isomérisation cyclisante, la synthèse d'indolquinolizidines substituées en position 2 a également été envisagée et les allylamines (76) pour lesquelles R = CH₂COOEt, Me, ^tBu ont été préparées.

G.III.1 Préparation des allylamines

Les allylamines (76g), (76m) et (76w) ont été préparées avec d'excellents rendements par la méthode classique c'est-à-dire par condensation du bromure de tryptophyle (45) et de la pyridine adéquatement substituée en position 4 suivie d'une réduction du sel obtenu en présence de NaBH₄, cf Figure 208.

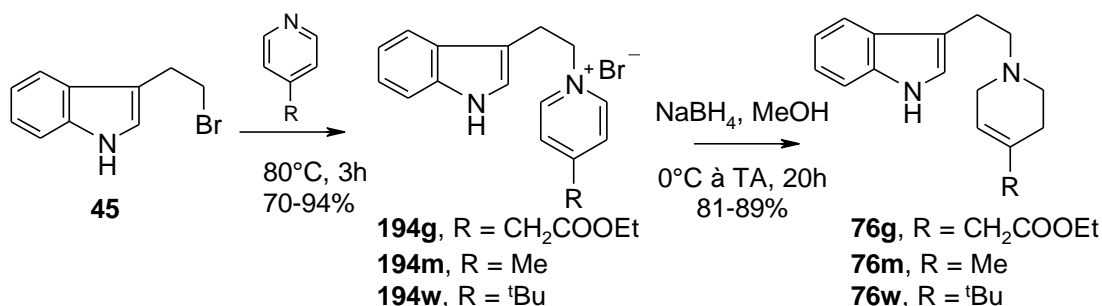
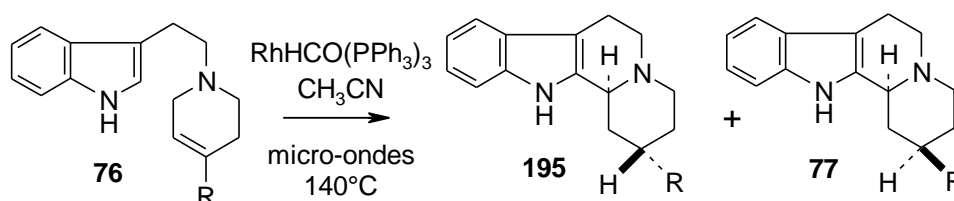


Figure 208 : Préparation des allylamines

G.III.2 Réaction d'isomérisation cyclisante

Les allylaminés précédemment préparées ont été irradiées aux micro-ondes en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ et les résultats suivants ont été obtenus, Tableau 28.

Tableau 28 : Isomérisation cyclisante



Substrat	R	t (h)	Rdt (195)	Rdt (77)
76g	CH ₂ COOEt	2	23% ^[a]	n.d. ^[a]
76g	CH ₂ COOEt	3	25% ^[b]	n.d. ^[b]
76g	CH ₂ COOEt	4,5	48% ^[c]	22% ^[c]
76m	Me	2	n.d. ^[a]	n.d. ^[a]
76m	Me	4	43% ^{[c][d]} ratio 195:77 4:1	
76w	^t Bu	2	n.d. ^[a]	n.d. ^[a]
76w	^t Bu	4	25% ^[b]	0% ^[b]

^[a] Conversion < 50%

^[b] Conversion > 50%

^[c] Conversion totale

^[d] Dérivés 195m et 77m non séparables par chromatographie sur gel de silice

Quelque soit la nature du substituant, la durée d'irradiation aux micro-ondes doit être considérablement allongée par rapport aux allylaminés correspondantes (73) pour observer une conversion totale. Pour R = CH₂COOEt et R = Me, un mélange des deux diastéréoisomères *cis* (77) et *trans* (195) est obtenu. En revanche, lorsque R est un groupement tert-butyle, la réaction est diastéréosélective et seul le diastéréoisomère *trans* (195w) est isolé.

G.III.3 Interprétation des résultats

- L'allongement indispensable de la durée d'irradiation pour convertir la totalité de l'allylamine de départ signifie que, pour un même groupement R, l'addition de l'hydrure de rhodium est plus difficile sur les allylaminés de type (76) que sur celles de type (73). Ce résultat est surprenant dans la mesure où dans l'espèce alkyle-rhodium (196), les interactions stériques entre le métal et le groupement R sont minimisées, cf Figure 209.

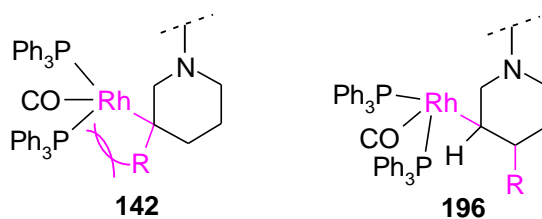


Figure 209 : Comparaison des espèces alkyle-rhodium (142) et (196)

- Les rendements obtenus sont contrastés et fortement dépendants de la nature du groupement R. Ainsi, quand $R = \text{CH}_2\text{COOEt}$, le rendement total est de 70% contre 43% seulement lorsque R est un groupement méthyle et 25% dans le cas du tert-butyle. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'effet stabilisateur du groupement CH_2COOEt par coordination de l'oxygène du carbonyle pourrait intervenir et favoriser l'addition oxydante de l'hydruure de rhodium, cf Figure 210.

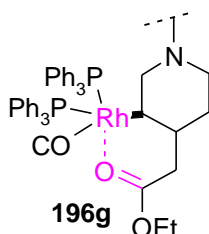


Figure 210 : Effet stabilisateur du groupement carbonyle

- Lors de l'étape de cyclisation déterminante pour la diastéréosélectivité, l'influence du groupement R est faible du fait de son éloignement du centre réactionnel, c'est pourquoi un mélange de diastéréoisomères est obtenu. Néanmoins, dans le cas où R est un groupement très volumineux (ex $R = \text{}^t\text{Bu}$), l'addition de l'hydruure de rhodium sur l'énamine est stéréospécifique et seul le diastéréoisomère *trans* est obtenu,^{116,134,135} cf Figure 211.

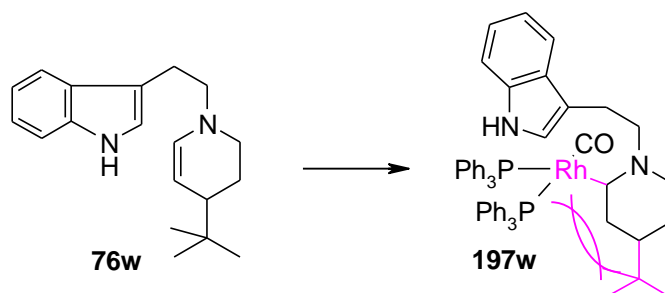


Figure 211 : Influence de R sur la diastéréosélectivité

Remarque : nos résultats sont contradictoires avec ceux de Massiot⁶⁹ qui a décrit la synthèse diastéréosélective du dérivé *cis* (**77m**) en présence de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, cf Figure 212.

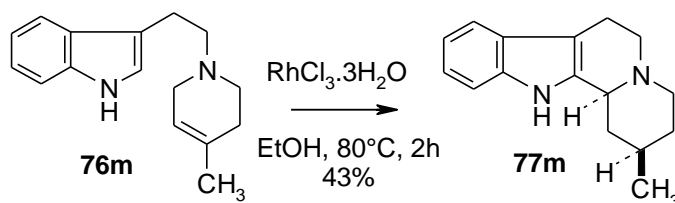


Figure 212 : Synthèse diastéréosélective en présence de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ⁶⁹

G.III.4 Conclusion

La réaction d'isomérisation cyclisante en présence de l'hydrure de rhodium $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ permet l'accès rapide à des indoloquinolizidines substituées en position 2 à partir d'allylamines de type (**76**). Toutefois, moins réactives, ces dernières nécessitent des conditions plus drastiques que leur homologues de type (**73**) et sont fortement dépendantes de la nature et de la taille du groupement R. Le plus souvent, elles conduisent à un mélange de diastéréoisomères difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

G.IV Modification de la partie indolique

Dans la perspective d'utiliser la réaction d'isomérisation cyclisante pour la synthèse de dérivés indoloquinolizidines biologiquement actifs, nous avons entrepris de modifier la structure de la partie indolique et avons préparé :

- l'allylamine (**198g**) où l'azote indolique est méthylé
- l'allylamine (**199g**) où un groupement méthoxy est introduit en position 5 de l'indole
- l'allylamine (**200g**) où la position 2 est bloquée par un groupement méthyle

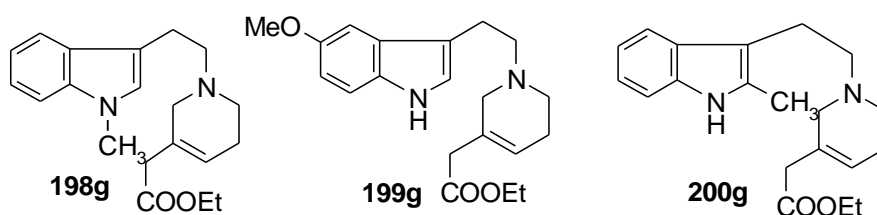


Figure 213 : Allylamines modifiées sur la partie indolique

L'utilisation de ces trois composés (**198g-200g**) devrait apporter des éléments supplémentaires pour comprendre l'enchaînement réactionnel dans l'isomérisation cyclisante.

G.IV.1 Dérivés du N-Me indole

L'étude de l'influence de la substitution de l'azote indolique est importante car elle peut modifier profondément les propriétés stériques et électroniques de la plateforme et donc sa réactivité. A l'image des alcaloïdes alstonérine et vincamajine où l'indole est N-méthylé, nous avons choisi, dans un premier temps, de préparer l'allylamine (**198g**).

La N-méthylation directe de l'allylamine (**73g**) conduisant à une dégradation du milieu réactionnel et le bromure de N-méthyle tryptophyle n'étant pas commercial, l'allylamine (**198g**) a finalement été préparée en quatre étapes à partir du N-méthyle-3-indole acide acétique (**201**), cf Figure 214. La réduction de ce dernier en alcool primaire (**202**) suivie d'une réaction de bromation en présence de tétrabromure de carbone et de triphénylphosphine a fourni le bromure de N-méthyle tryptophyle (**203**). La condensation du dérivé bromé avec l'éthyle-3-pyridyle acétate suivie de la réduction du sel de pyridinium (**204**) a finalement conduit à l'allylamine (**198g**) avec un rendement global de 29%.

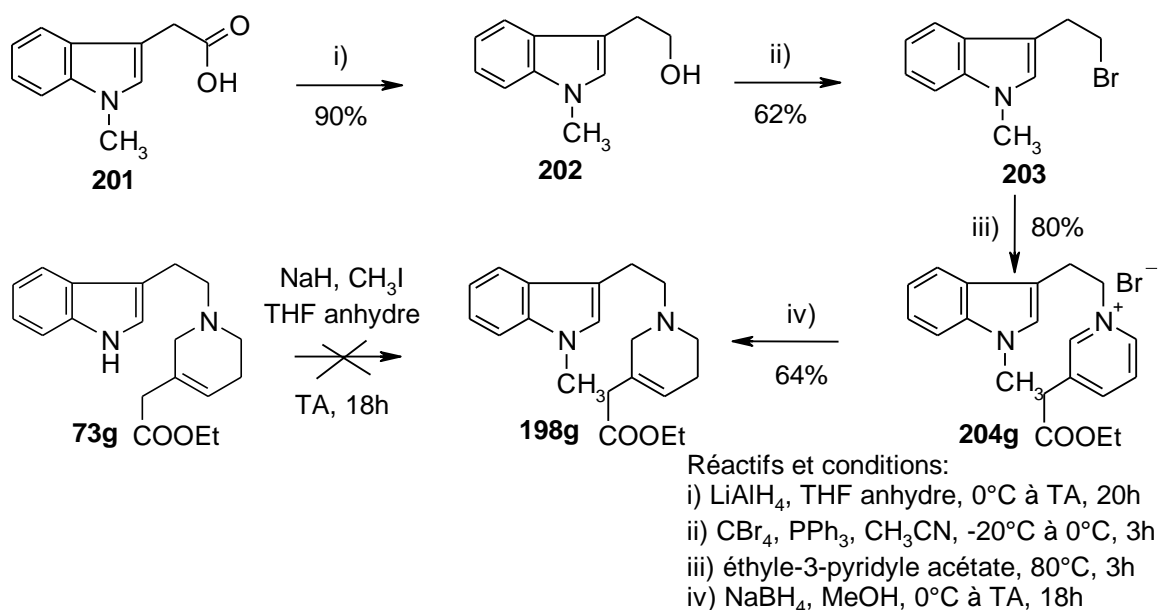
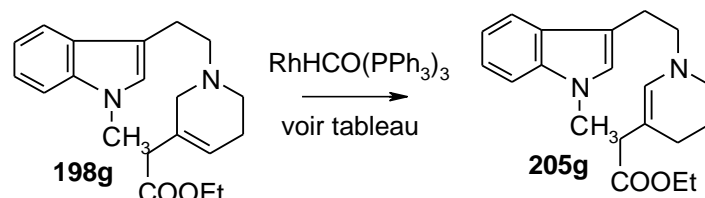


Figure 214 : Préparation de l'allylamine (**198g**)

Lorsque l'allylamine (**198g**) est mise en réaction avec l'hydruide de rhodium $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, seule la réaction d'isomérisation opère et l'énamine (**205g**) est isolée avec un rendement de 50%, cf Tableau 29.

Tableau 29 : Isomérisation en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$

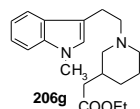


Conditions	t (h)	Rdt (205g)
CH_3CN , 140°C , micro-ondes	2	43% ^[a]
acétone, 140°C , micro-ondes	2	45% ^[a]
CH_3CN , 100°C , tube scellé	18	n.d. ^[b]
CH_3CN , 100°C , tube scellé	60	n.d. ^[c]

^[a] Rdt (**206g**) = 10%

^[b] Conversion 50%

^[c] Conversion 75%



Les résultats obtenus dans l'acétonitrile ou l'acétone sont identiques à savoir, aucune réaction de cyclisation n'a lieu et seule l'énamine (**205g**) est isolée. Comme pour l'allylamine (**73g**) où l'azote indolique est libre, l'irradiation aux micro-ondes a une vraie valeur ajoutée puisqu'elle permet la conversion totale de l'allylamine (**198g**) en deux heures alors qu'après soixante heures de chauffage en tube scellé, le taux de conversion n'est que de 75%.

Pour accomplir la cyclisation, une réaction acido-catalysée est réalisée et seul le diastéréoisomère (**207g**) où les protons en position C-1 et C-12b sont *trans* diaxiaux est isolé avec un rendement de 65%, cf Figure 215.

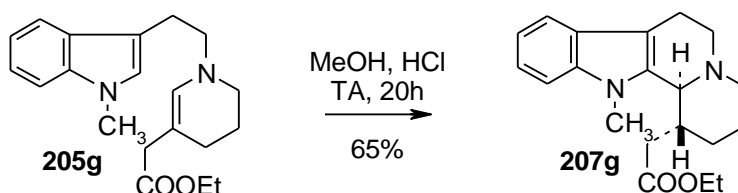


Figure 215 : Cyclisation diastéréosélective

L'introduction d'un groupement méthyle sur l'azote indolique influence significativement la réactivité puisqu'en présence de $RhHCO(PPh_3)_3$, seule l'étape d'isomérisation opère. Cette observation suggère que l'augmentation de la densité électronique de l'indole n'est pas compatible avec le mécanisme de cyclisation mis en jeu. Dans l'hypothèse d'une réaction de type Heck, l'introduction du groupement méthyle rend effectivement le carbone en position C-2 de l'indole moins électropositif ce qui tend à défavoriser l'insertion de l'espèce métallique. De même, l'introduction du groupement méthyle rend l'hydrogène en position C-2 de l'indole moins acide et défavorise donc également le mécanisme basé sur l'activation de la liaison C-H, cf Figure 216.

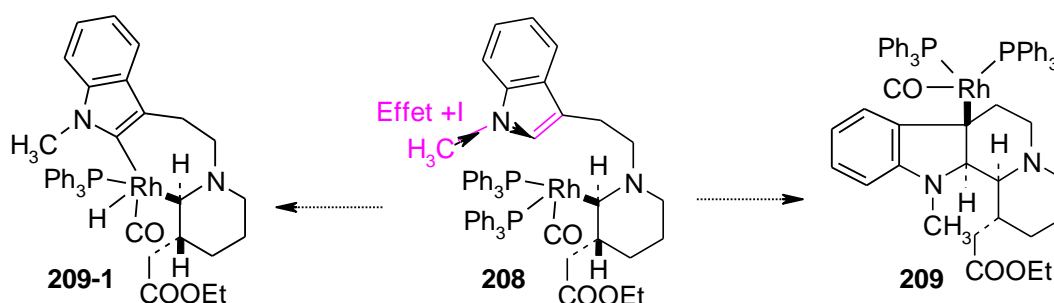


Figure 216 : Réactions de type Heck et de C-H activation défavorisées

Afin de recueillir davantage d'informations, de nouveaux groupements de taille et de nature électronique variées tels que des groupements isopropyle, benzyle, sulfonamide ou encore carbamate pourraient être introduits sur l'azote indolique.

G.IV.2 Dérivés du 5-méthoxy-indole

La compatibilité de la réaction d'isomérisation cyclisante avec la présence de substituants sur le phényle de l'indole est primordiale puisque la plupart des dérivés naturels indoliques sont mono ou di-substitués principalement en position 5 et/ou 6 de l'indole. Seuls deux dérivés de la *trans* déséthyléburnamonine modifiés sur la partie indolique ont été décrits dans la littérature, à savoir les dérivés (210) et (211) substitués respectivement par un groupement méthoxy ou bromo en position 11,^{136,137} cf Figure 217. Pour notre part, nous avons choisi de préparer la *trans* 10-OMe déséthyléburnamonine (212) à partir de l'allylamine (199g).

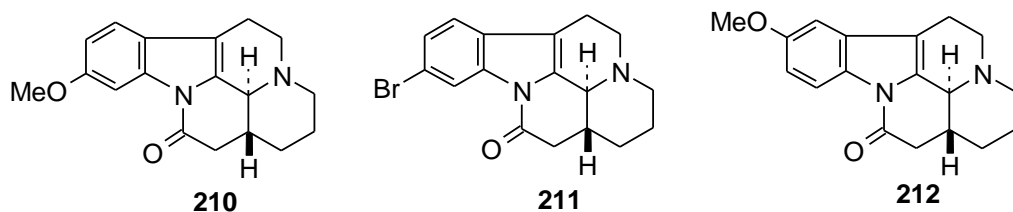
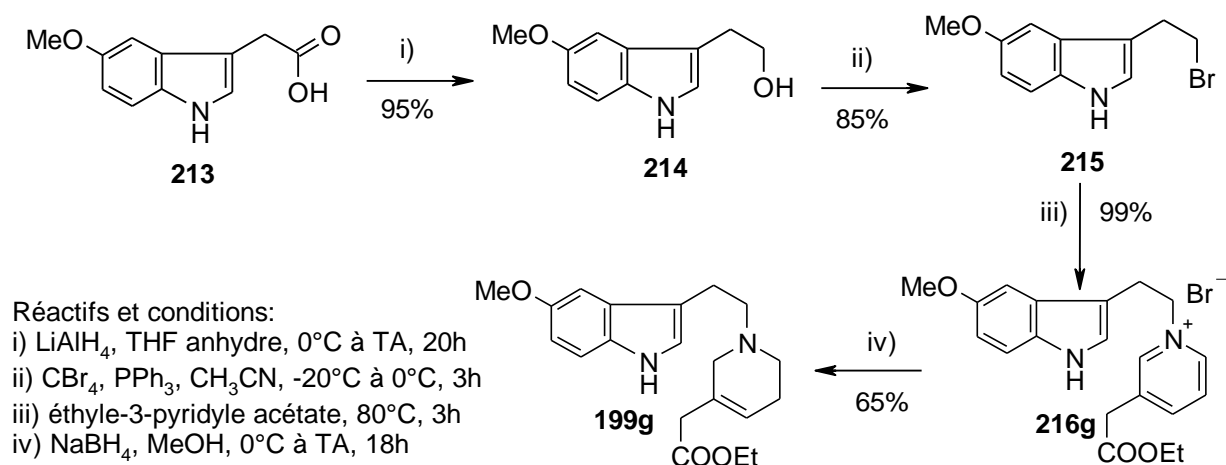
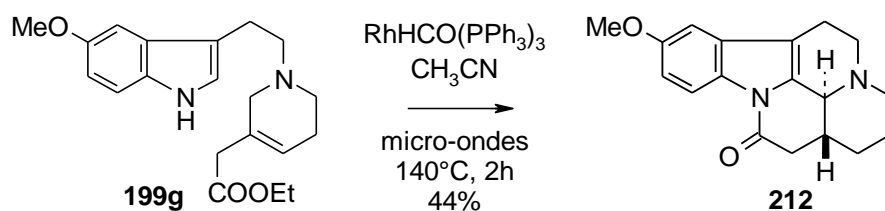


Figure 217 : Dérivés substitués en position C-10 et C-11

L'allylamine (**199g**) a été préparée en quatre étapes à partir de l'acide (**213**) avec un rendement global de 52%, cf Figure 218.

Figure 218 : Préparation de l'allylamine (**199g**)

La réaction d'isomérisation cyclisante est ensuite réalisée en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ à 140°C dans un four à micro-ondes et l'isomérisation, la cyclisation et la lactamisation sont réalisées *one pot* avec un rendement total de 44%.

Figure 219 : Isomérisation cyclisante de l'allylamine (**199g**)

Le produit réduit (**217g**) et l'ester non cyclisé (**218g**) sont chacun présents à hauteur de 10% dans le brut réactionnel, cf Figure 220. Finalement, le lactame (**212**) est isolé avec une pureté maximale de 79% du fait de sa co-élution avec l'oxyde de triphénylphosphine et des produits secondaires (**217g**) et (**218g**) lors de la purification sur gel de silice.

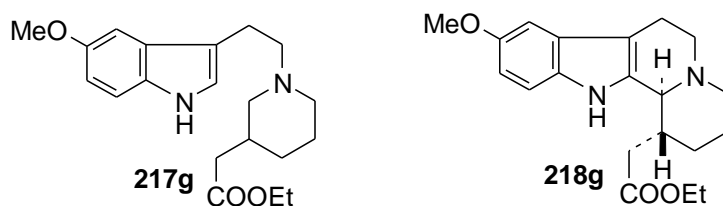
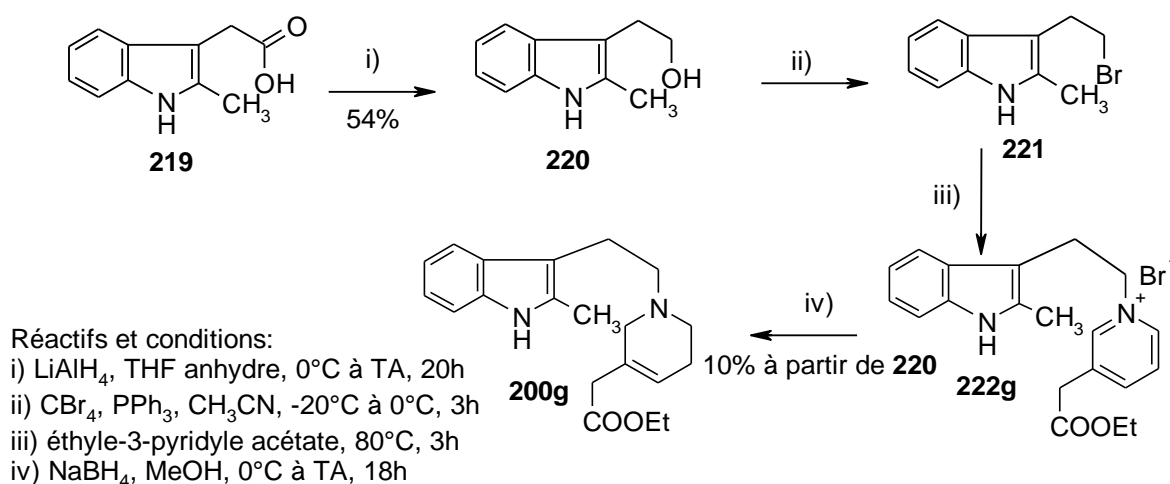


Figure 220 : Produits secondaires

Le groupement méthoxy, mésomère et inductif donneur, augmente la densité électronique de l'indole et devrait donc avoir une influence sur l'étape de cyclisation. Expérimentalement, nous n'avons pas observé de différence tangible entre l'indole substitué et l'indole non substitué ce qui ne nous permet pas de conclure. L'introduction de substituants de nature électronique variée en position 10 et 11 de la molécule pourrait apporter des éléments nouveaux.

G.IV.3 Présence d'un groupement Me en C-2 de l'indole

Afin de compléter l'étude et d'évaluer le rendement théorique de la seule réaction d'isomérisation, un groupement méthyle a été introduit en position C-2 de l'indole et l'allylamine (**200g**) correspondante a été préparée par une voie de synthèse analogue aux précédentes, cf Figure 221.

Figure 221 : Préparation de l'allylamine (**200g**)

L'isomérisation de l'allylamine (**200g**) en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ conduit à l'énamine (**223g**), cf Figure 222. Il est intéressant de noter qu'un temps de chauffage de deux heures est indispensable pour la seule réaction d'isomérisation puisque lorsque le temps de réaction est abaissé à 1h30, le taux de conversion n'est que de 70%.

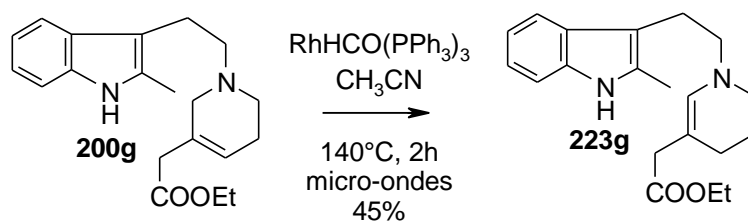


Figure 222 : Isomérisation de l'allylamine (200g)

Cette expérience permet de conclure que la substitution de la position 2 de l'indole n'inhibe pas la réaction d'isomérisation mais que l'étape d'isomérisation nécessite alors à elle seule le même temps de chauffage que la réaction domino dans sa totalité. En outre, le rendement obtenu est similaire à celui de l'isomérisation cyclisante de l'allylamine (73g) suggérant que les étapes de cyclisation et de lactamisation sont nettement plus efficaces que celle d'isomérisation ou que le groupement méthyle engendre des modifications stériques et/ou électroniques non négligeables sur la réactivité de l'oléfine.

G.V Modification de la nature de l'allylamine

Jusqu'à maintenant, seules des allylamines cycliques de type (A) ont été mises en jeu dans la réaction d'isomérisation cyclisante.

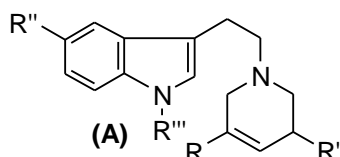


Figure 223 : Allylamines de type (A)

Afin d'évaluer la versatilité de la méthode, de nouvelles allylamines cycliques ainsi que des allylamines linéaires et des homoallylamines ont été préparées.

G.V.1 Allylamine cyclique

Le 2, 3, 5, 6, 11, 11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (224) a été surnommé « harmicine » après avoir été isolée dans les feuilles de la plante malaysienne *Kopsia griffithii*, cf Figure 224.

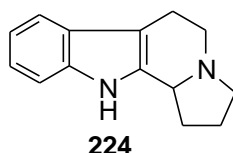
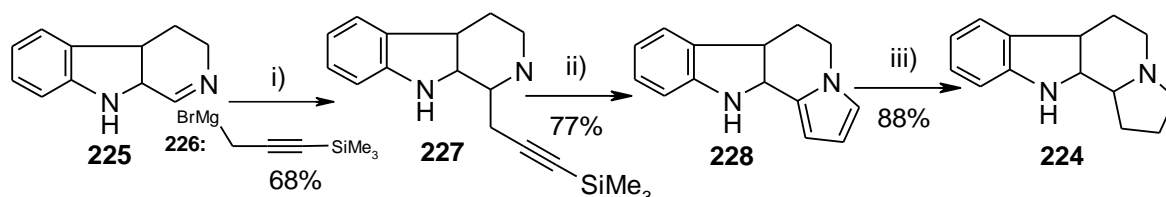


Figure 224 : (±) Harmicine

Les synthèses de l'harmicine, stéréospécifiques ou non, sont nombreuses et souvent efficaces. A titre d'exemple, une équipe allemande a publié récemment une synthèse de l'harmicine racémique en quatre étapes à partir de la tryptamine avec un rendement global de 43%,¹³⁸ cf Figure 225.



Reactifs et conditions:

i) a. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, -20°C , 10min b. (**226**), Et_2O , -20°C , 15h

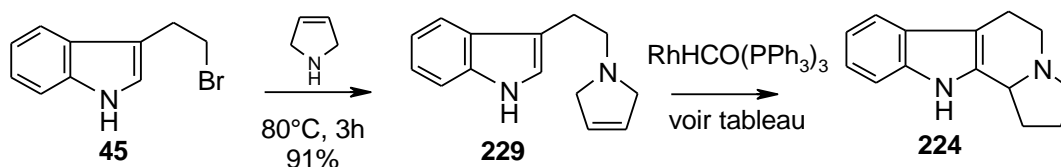
ii) AgOAc , CH_2Cl_2 , 25°C , 14h

iii) H_2 , Rh/C, MeOH, AcOH, 25°C , 8 jours

Figure 225 : Synthèse de l' (+/-) harmicine¹³⁸

Afin de tester si la réaction d'isomérisation fonctionne avec une allylamine cyclique de taille inférieure, l'allylamine (**229**) a été préparée par condensation du bromure de tryptophyle (**45**) avec la 3-pyrroline commerciale puis a été mise en réaction en présence de l'hydruire de rhodium $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, cf Tableau 30.

Tableau 30 : Synthèse de l' (±)-harmicine par isomérisation cyclisante



Conditions	t (h)	Rdt (224)	Pureté (%)
CH_3CN , 140°C , micro-ondes	2	46% ^[a]	74
acétone, 140°C , micro-ondes	2	22% ^[a]	80
CH_3CN , 100°C , tube scellé	20	36% ^[a]	81

^[a] Le rendement tient compte de la pureté

La conversion de l'allylamine (**229**) est totale après deux heures d'irradiation aux micro-ondes à 140°C ou une nuit de chauffage classique à 100°C . Néanmoins,

quelques soient les conditions, le rendement est moyen et la pureté est voisine de 80% en raison de la formation de multiples impuretés qui co-éluent avec le produit final lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. La recherche de conditions plus douces pourrait permettre d'atteindre de meilleurs rendements.

La stratégie d'isomérisation cyclisante permet de réaliser la synthèse la plus courte de l'(\pm)-harmicine jamais décrite et ouvre la voie à de nouvelles synthèses totales d'alcaloïdes l'utilisant comme matière première. En effet, elle est obtenue en seulement deux étapes à partir du bromure de tryptophyle avec un rendement global de 42%, probablement perfectible par optimisation des conditions réactionnelles et de la méthode de purification.

G.V.2 Allylamines terminales linéaires

Afin d'élargir la stratégie d'isomérisation cyclisante à la synthèse de dérivés β -carbolines autres que les indoloquinolizidines ou indoloindolizidines, nous avons envisagé de préparer des allylamines linéaires dérivées de la tryptamine ou du tryptophane.

Les allylamines (**230**) et (**231**), dérivées de la tryptamine, ont été préparées par condensation respective du bromure de tryptophyle (**45**) avec la diallylamine et la N-méthyle-allylamine. L'allylamine (**232**) a été préparée par di-alkylation de l'ester méthylique du tryptophane (**233**) avec le bromure d'allyle, cf Figure 226.

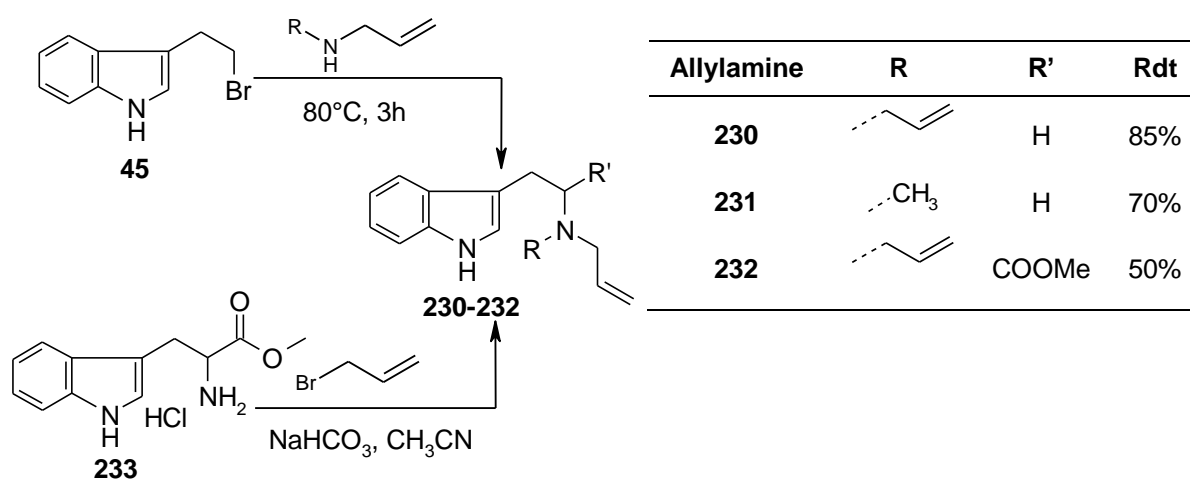


Figure 226 : Préparation des allylamines (**230**)-(232)

Mises en réaction en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, les allylamines précédemment synthétisées ont fourni les résultats suivants, cf Figure 227.

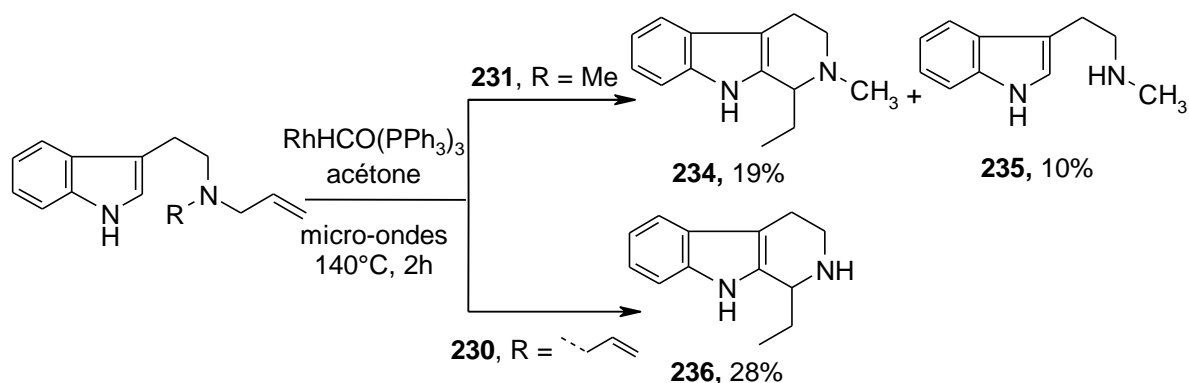
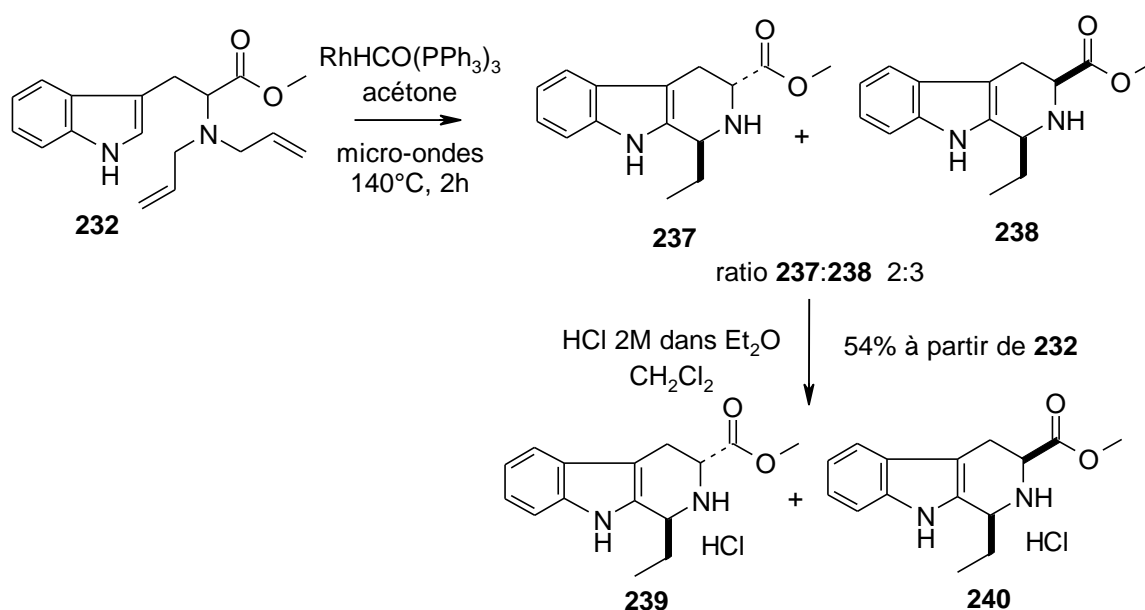


Figure 227 : Isomérisation cyclisante d'allylamines linéaires

Lorsque R = Me, un mélange de la β -carboline (**234**) et de la tryptamine monométhylée (**235**) est obtenu. Dans le cas de la diallylamine (**230**), aucune trace de tryptamine n'est détectée et seule la 1-éthyle- β -carboline (**236**) est isolée.

Dans les deux cas, le brut réactionnel est assez complexe et il en découle un rendement en β -carboline très moyen. Les essais valident la faisabilité de la réaction d'isomérisation cyclisante dans le cas de dérivés de la N-allyle tryptamine mais soulignent la nécessité d'optimiser les conditions afin d'obtenir des rendements plus satisfaisants.

Lorsque l'allylamine (**232**) est irradiée aux micro-ondes à 140°C pendant deux heures, un mélange 3:2 non séparable des diastéréoisomères respectifs (**237**) et (**238**)¹³⁹ est obtenu, cf Figure 228.

Figure 228 : Préparation des diastéréoisomères (**237**) et (**238**)

Les proportions sont identiques à celles obtenues par une réaction de Pictet Spengler acido-catalysée entre l'ester méthylique du tryptophane et le propopanal.¹⁴⁰ Le passage au mélange des chlorures correspondants (**239**) et (**240**) permet de se débarrasser de l'oxyde de triphényl phosphine et d'obtenir une pureté supérieure à 95%.

Dans les conditions utilisées, la réaction fonctionne beaucoup plus efficacement pour les dérivés du tryptophane que les dérivés de la tryptamine.

G.V.3 Homo-allylamines

L'isomérisation cyclisante fonctionnant pour les allylamines linéaires, nous nous sommes intéressés à la réactivité des homo-allylamines et avons préparé la mono homoallylamine (**241**) et la di-homoallylamine (**242**) par alkylation de la tryptamine avec le bromobutène, cf Figure 229. Chaque dérivé a ensuite été mis en réaction avec $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ et dans les deux cas, la conversion des allylamines a été totale mais la β -carboline (**243**) n'était que faiblement dans le brut réactionnel final accompagnée de dérivés allylamines et énamines intermédiaires.

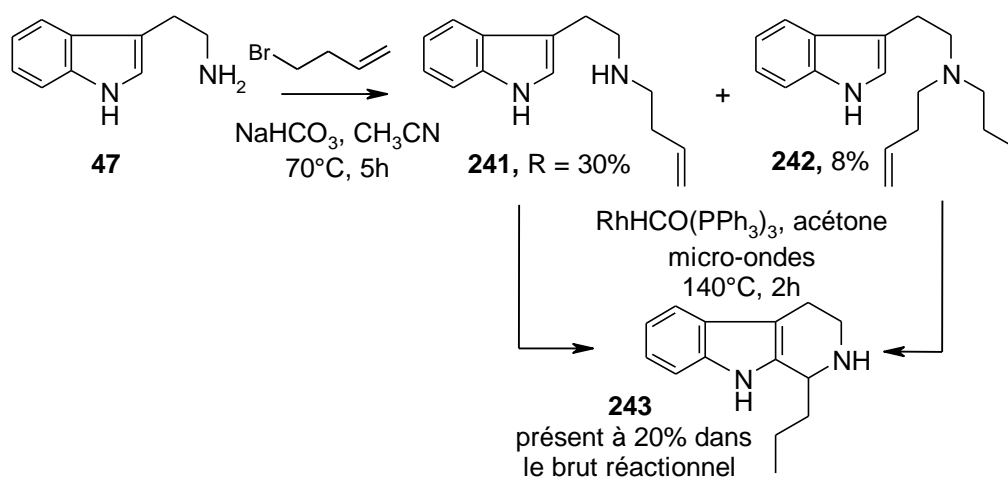


Figure 229 : Isomérisation cyclisante d'homoallylamines

Le produit final étant détecté, cela signifie que l'hydrure de rhodium est capable d'induire une double isomérisation de l'oléfine de sa position terminale jusqu'en position énamine et d'induire ensuite la cyclisation. Des conditions encore plus drastiques pourraient probablement permettre de convertir en totalité les allylamines et énamines intermédiaires

G.VI Extrapolation à la synthèse des tétrahydroisoquinolines

Les résultats précédents ont démontré que la réaction d'isomérisation cyclisante en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$ était applicable à une large variété de substrats et nous a donc encouragés à préparer les allylamine (**248g**) et (**248l**), au noyau triméthoxybenzène enrichi en électrons, cf Figure 230.

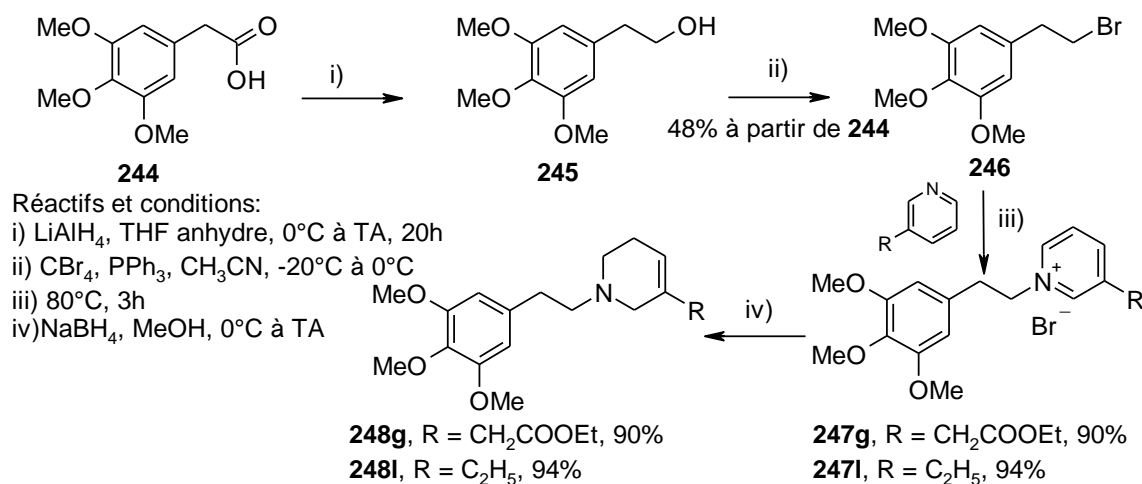


Figure 230 : Préparation des allylamine (**248g**) et (**248l**)

Mises en réaction en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, les allylamine (**248g**) et (**248l**) ont conduit respectivement aux énamine (**250g**) et (**250l**) signifiant ainsi que l'étape de cyclisation n'opérait pas, cf Figure 231.

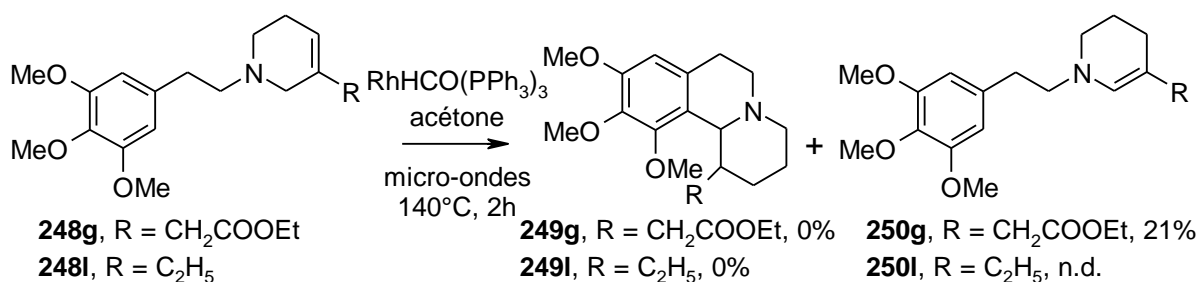


Figure 231 : Isomérisation cyclisante

L'échec de la réaction de cyclisation ne nous permet pas de conclure quant à son mécanisme puisque que les substrats (**248g**) et (**248l**) sont propices à des réactions de substitution électrophile aromatique, que l'arylation de dérivés benzéniques par activation de liaison C-H est largement décrite¹⁰⁹, tout comme les réactions de type Heck sur des substrats aromatiques fortement électrodonneurs.¹⁰⁷ Pour compléter l'étude, il serait intéressant de tester d'autres systèmes catalytiques.

G.VII Conclusion

La stratégie d'isomérisation cyclisante a été testée sur une large variété de substrats et s'est avérée être une méthode performante pour accéder diastéréosélectivement aux indoloquinolizidines substituées en position 1 ou 2 et plus largement aux β -carbolines. Ne nécessitant aucune protection de fonction, cette stratégie compatible avec de nombreux groupements fonctionnels a permis, d'une part, d'accéder plus efficacement à des produits déjà décrits dans la littérature et d'autre part, de préparer des dérivés originaux, fonctionnalisables, précurseurs potentiels de biomolécules. Il faut noter qu'un travail d'optimisation devra être réalisé pour augmenter l'efficacité de certaines transformations. Les essais expérimentaux ont également permis de mettre en avant le rôle fondamental de la nature électronique du système indolique dans l'étape de cyclisation. Même si le mécanisme de cette séquence n'est pas encore clairement établi, les résultats observés pour $R = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ tendent à privilégier un mécanisme de cyclisation *via* l'activation de la liaison C-H en position C-2 de l'indole et ouvrent la voie à de nouvelles perspectives de recherche.

Chapitre H

Isomérisation cyclisante en milieu basique

Chapitre H

Isomérisation cyclisante en milieu basique

Dans le but de faciliter la réaction d'isomérisation cyclisante, nous avons envisagé d'inverser l'ordre des réactions et de réaliser dans un premier temps la lactamisation en présence de DBU¹⁴¹ puis de réaliser ensuite l'isomérisation cyclisante en présence de RhHCO(PPh₃)₃ sur l'allylamine rigidifiée (**135**), Figure 232.

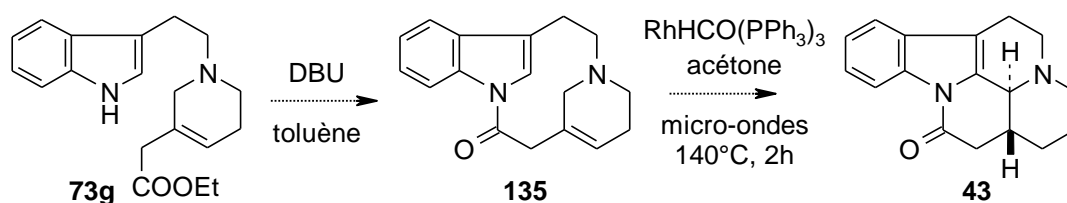


Figure 232 : Stratégie envisagée

H.I Résultats

H.I.1 Résultats expérimentaux

L'allylamine (**73g**) a été chauffée en présence de DBU au reflux du toluène pendant une nuit et, si aucune trace de lactame (**135**) n'a été détectée, en revanche, l'énamine (**49g**) et le lactame (**43**) étaient présents dans le brut réactionnel final accompagnés d'une quantité importante du substrat de départ (60%), cf Figure 233.

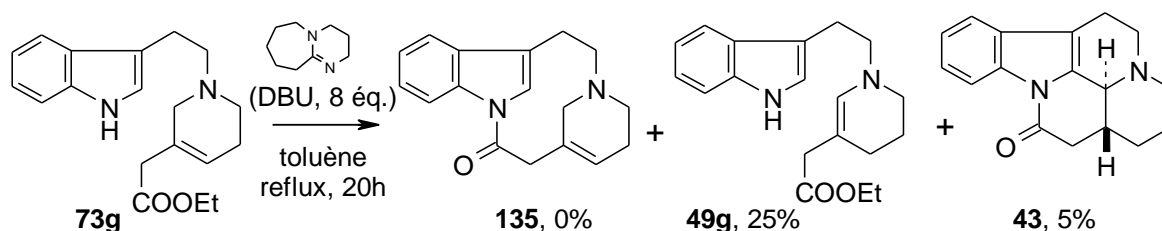
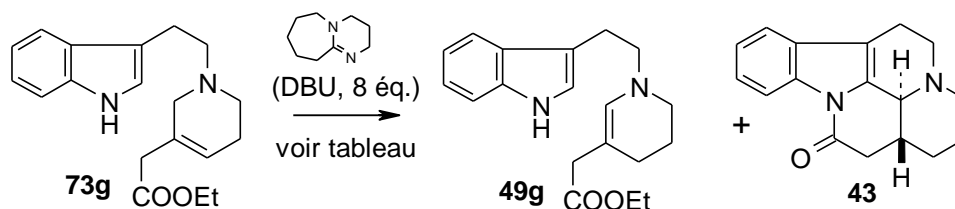


Figure 233 : Résultats expérimentaux

Pour juger de l'importance de la base, l'allylamine (**73g**) a également été chauffée au reflux du toluène seul, mais dans ces conditions, aucune conversion de l'allylamine n'était observée. Encouragés par ce résultat inattendu, une brève étude

expérimentale a été réalisée pour optimiser les conditions réactionnelles, cf Tableau 31.

Tableau 31 : Optimisation des conditions opératoires



Conditions	Solvant	T(°C)	t (h)	Rdt (43)
micro-ondes	acétone	140	2	n.d. ^{[a][b]}
		140	3,5	31% ^[a]
		160	2	45% ^[a]
	CH ₃ CN	160	2	47% ^[a]
	EtOH	160	2	51% ^[a]
	dioxane	160	2	37% ^{[a][c]}
tube scellé	CH ₃ CN	100	20	10% ^{[a][b][c]}

^[a] Conversion totale de l'allylamine **73g**

^[b] % Enamine **49g** = 40%

^[c] % Enamine **49g** = 15%

^[d] Conversion = 60%

Au four à micro-ondes, une température de 160°C est nécessaire pour observer une conversion totale de l'allylamine en deux heures. Comme dans le cas de la réaction d'isomérisation cyclisante en présence de RhHCO(PPh₃)₃, les solvants acétonitrile, acétone et éthanol permettent d'accéder à de bons rendements tandis que la réaction est plus difficile dans le dioxane. Néanmoins, la pression générée à 160°C dans l'acétone et l'éthanol étant supérieures à 10 bar, l'acétonitrile sera préférentiellement utilisé pour les essais suivants. Thermiquement, la réaction opère également mais un chauffage de vingt heures à 100°C ne permet qu'un taux de conversion de 60%. En outre, nous noterons que si la quantité de DBU est réduite, la réaction est plus lente et nécessite un temps de chauffage prolongé.

*Finalemment, l'irradiation de l'allylamine (**73g**) pendant deux heures aux micro-ondes sans catalyseur et en présence uniquement de huit équivalents de DBU permet d'isoler le lactame (**43**) avec un rendement d'environ 50%.*

Contrairement aux expériences réalisées en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPH}_3)_3$, cf chapitre G, aucune trace de l'ester non lactamisé (**44g**) n'est détectée dans le brut réactionnel. Cette observation s'expliquerait par le rôle de catalyseur nucléophile du DBU qui déplacerait le motif alkoyle et activerait le carbonyle facilitant ainsi l'attaque de l'indole et donc la réaction de lactamisation¹⁴², cf Figure 234.

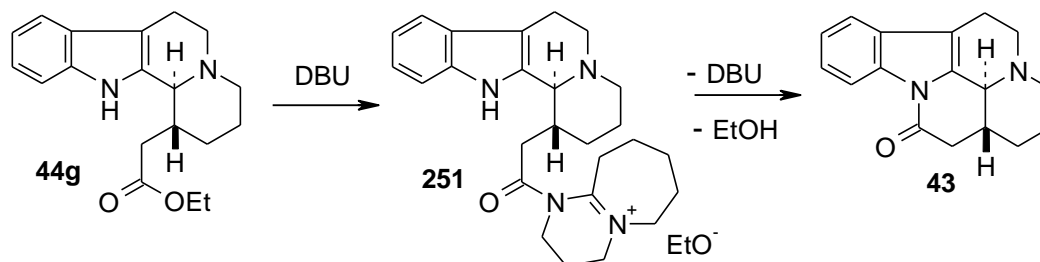


Figure 234 : DBU, catalyseur nucléophile

H.1.2 Synthèses d'indoloquinolizidines en milieu basique

La synthèse d'indoloquinolizidines en milieu basique est décrite dans la littérature. Husson¹⁴³ a ainsi préparé le dérivé de l'antririne (**252**) à partir de l'énamine (**251**) en présence de KOH. En effet, le chauffage en milieu basique fort induit la saponification de la lactone puis la réaction de décarboxylation et enfin la réaction de cyclisation intramoléculaire qui conduit au diastéréoisomère *cis* (**252**).

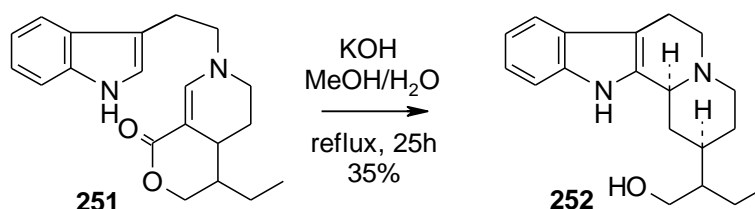


Figure 235 : Isomérisation cyclisante en présence de KOH¹⁴³

Similairement, Joule¹⁴⁴ a préparé l'indoloquinolizidine (**44b**) à partir de l'allylamine (**73b**) par un processus de déprotonation-reprotonation en présence de $t\text{BuOK}$ suivi d'une réaction de Pictet-Spengler en milieu acide, cf Figure 236.

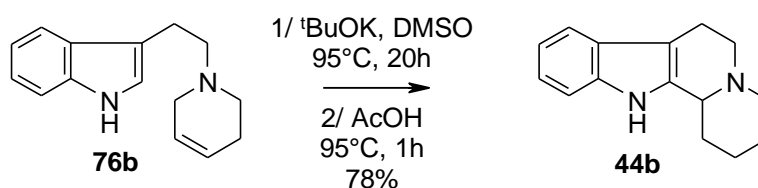


Figure 236 : Isomérisation cyclisante en présence de $t\text{BuOK}$

H.I.3 Conclusion

A la différence des exemples cités précédemment où des bases fortes sont utilisées, l'isomérisation de l'allylamine (**73g**) a été réalisée en présence d'une base au pKa nettement inférieur dont le rôle est néanmoins crucial puisqu'en son absence, aucune réaction ne se produit. Séduits et intrigués par ces résultats et dans la perspective de proposer un mécanisme, nous avons envisagé de mieux comprendre la séquence en observant l'influence de la base et de la nature de l'allylamine sur la faisabilité de la réaction.

H.II Influence de la base

Le DBU, cf Figure 237, est une base organique bicyclique comportant un motif amidine et fait partie de la famille des super bases organiques. La mise en évidence de son comportement nucléophile fort¹⁴⁵ a ouvert la voie à de nombreuses utilisations faisant d'elle une des bases les plus utilisées en chimie organique.

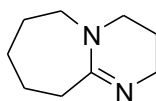


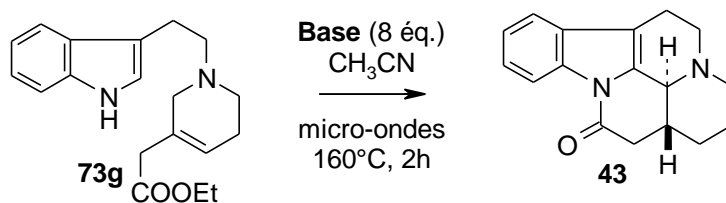
Figure 237 : DBU

H.II.1 Résultats expérimentaux

Afin d'étudier l'influence de la nature de la base sur la réaction d'isomérisation cyclisante, des bases organiques de pKa différent, plus ou moins encombrées et de structure cyclique ou linéaire ont été testées. Dans un premier temps, des bases de la famille des amidines, guanidines et phosphazènes ont été mises en jeu puis dans un second temps, des polyamines aliphatiques et aromatiques ont été ajoutées.


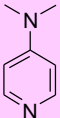
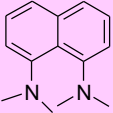

Chaque essai a été réalisé à l'échelle de 60 mg en présence de huit équivalents de base selon les conditions opératoires décrites dans le Tableau 32.

Tableau 32 : Influence de la nature de la base



Famille	Base	Structure	pKa	Rdt (43)
Amidines	DBU		12,0	47% ^[a]
	DBU support\u00e9 sur r\u00e9sine (1,15 mmol /g)		12,0	5% ^{[b][e][f]}
	DBU support\u00e9 sur r\u00e9sine (1,15 mmol /g)		12,0	30% ^{[c][e][f][g]}
	DBN		12,5	34% ^[a]
	6-(dibutylamino)-1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-\u00e8ne		n.d.	40% ^{[a][e][f]}
	Guanidines	MTBD		n.d.
1,1,3,3-t\u00e9tram\u00e9thyl-guanidine			13,6	10% ^{[b][f]}
Phospaz\u00e8nes	Phospaz\u00e8ne ^t BuP ₁ (dma)			0%
poly-amines aliphatiques	DIPEA		10,1	0% ^[d]
	DABCO		8,6	10% ^[b]
	TMEDA		9,0	0% ^[d]
	HMTA		5,1	0% ^[d]

Tableau 32 (suite)

poly-amines aromatiques	Pyridine		5,2	0% ^[d]
	DMAP		9,7	0% ^[d]
	1,8-bis(diméthylamino)-naphthalène (éponge à protons)		12,1	0% ^[d]
	NMI		7,4	0% ^[d]

^[a] Conversion totale

^[b] 0 < conversion < 50%

^[c] 50 < conversion < 100%

^[d] Pas de conversion

^[e] Estimé par H-RMN car contient énamine **49g**

^[f] Énamine **49g** résiduelle ≥ 15%

^[g] t = 6h

H.II.1.1 Famille des amidines

Le DBU et le DBN ne diffèrent que par la taille de leur deuxième cycle et sont donc des amidines au pKa très voisins. Néanmoins, alors que le DBU permet d'accéder en deux heures au lactame (**43**) avec un rendement de 47%, le DBN fournit un rendement nettement inférieur en raison probablement de son instabilité à 160°C. Dans le cas de l'amidine α -substituée 6-(dibutylamino)-1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ène, l'introduction de la chaîne latérale basique freine la réaction de cyclisation et après deux heures d'irradiation, 15% d'énamine (**49g**) est encore présent.

Le rendement avec le DBU n'étant que de 47% alors que le brut réactionnel avant chromatographie sur gel de silice a une pureté de 90%, il est probable qu'une perte importante de produit ait lieu lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. Pour contourner ce problème, du DBU supporté sur résine a été utilisé mais malheureusement, la réaction est considérablement ralentie puisqu'après six heures d'irradiation, le taux de conversion n'est que de 85%.

H.II.1.2 Guanidines

La 1,1,3,3-tétraméthyle-guanidine, au pKa légèrement supérieur à celui du DBU, permet d'amorcer la réaction mais de façon très lente dans la mesure où après

deux heures d'irradiation aux micro-ondes, le taux de conversion n'est que de 40%. Quant à la NMBD, (3,4,6,7,8-hexahydro-1-méthyl-2H-pyrimido[1,2a]-pyrimidine), elle engendre une conversion totale de l'allylamine (**73g**) mais reste moins efficace que le DBU dans l'étape de cyclisation puisqu'après deux heures d'irradiation, il reste 35% d'énamine (**49g**).

H.II.1.3 Phosphazènes

Les phosphazènes de type P_1 sont des bases monophosphorées tétra-azotées très fortes. Lorsque huit équivalents de $t\text{BuP}_1(\text{dma})$ sont ajoutés au milieu réactionnel, seulement 5% d'allylamine (**73g**) est isomérisée en énamine (**49g**) et aucune trace de lactame (**43**) n'est détectée. Cet essai témoigne de l'absence de relation directe entre le taux de conversion et le pK_a de la base employée.

H.II.1.1 Polyamines aliphatiques et aromatiques

Excepté le DABCO qui fournit 10% de rendement, toutes les polyamines aliphatiques ou aromatiques testées sont inertes vis-à-vis de l'allylamine (**73g**).

H.II.2 Conclusion

Les résultats montrent que la nature de la base est fondamentale et qu'à pK_a équivalent, deux bases peuvent donner des résultats contrastés (cf DBU vs DIPEA ou éponge à protons). De même, en augmentant le pK_a de la base, on observe de manière inattendue une diminution du taux de conversion (cf 1,1,3,3-tétraméthyle-guanidine) voire une absence totale de conversion (cf phosphazène). Ces observations laissent à penser que le rôle du DBU ne se limite pas à un rôle de base mais qu'il possède également un rôle de catalyseur dans la réaction d'isomérisation cyclisante (transport de protons par exemple).

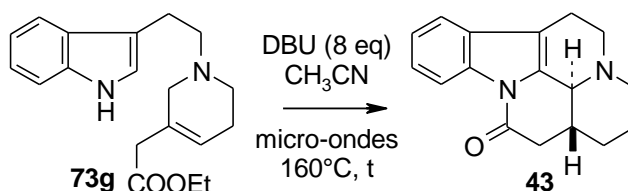
Les conditions basiques optimales mises au point consistent en l'utilisation d'un large excès de DBU (à savoir huit équivalents) dans l'acétonitrile et d'une irradiation à 160°C aux micro-ondes.

H.III Montée en échelle

Une fois les conditions opératoires optimisées, il est important de valider la faisabilité de la méthode à une échelle supérieure à 60 mg. Ainsi, des essais successifs jusqu'à l'échelle de 1 g ont été réalisés. Comme pour les essais en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, la durée d'irradiation nécessaire pour observer une conversion totale est clairement dépendante de la quantité d'allylamine mise en jeu. Néanmoins, on constate qu'il n'y a pas de proportionnalité et que, même si à l'échelle de 60 mg une durée d'irradiation de deux heures est indispensable, en revanche, à l'échelle du gramme, six heures sont suffisantes, cf Tableau 33.

Tableau 33 : Montée en échelle

Echelle	t (h)	Rdt (43)
60 mg	2	47%
200 mg	5	53%
500 mg	8	59%
500 mg	4	53%
1 g	6	64%

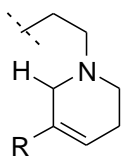


Comme dans le cas de la réaction d'isomérisation cyclisante catalysée par le rhodium, la montée en échelle est bénéfique puisqu'à l'échelle de 1,0 g le rendement est 1,4 fois supérieur à celui obtenu à l'échelle de 60 mg. Ce résultat très encourageant peut s'expliquer par la diminution du rapport durée d'irradiation/échelle qui tend à limiter la dégradation du milieu réactionnel.

H.IV Influence du substrat

La réaction d'isomérisation de l'oléfine en milieu basique repose sur une succession de réactions de déprotonations-reprotonations dont la faisabilité est probablement fortement dépendante de la nature du groupement R. En effet, le proton en α de l'oléfine et de l'azote est d'autant plus acide que le groupement R est électroattracteur et à l'inverse, un groupement R électrodonneur le rendra moins labile. Pour valider cette hypothèse, trois familles d'allylamines sélectionnées parmi les dérivés préparés au Chapitre G ont été testées : la famille (A) où R est un groupement électroattracteur, la famille (B) où R est un groupement électrodonneur, la famille (C) où R=H, cf Tableau 34.

Tableau 34 : Influence du substrat



(A), R = EWG

(B), R = EDG

(C), R = H

Famille	Entrée	Structure	Produit final	Rdt
A	1			52%
A	2			50%
A	3			58%
A	4			50%
A	5			0%
A	6			0%
A	7			0%

Tableau 34 (suite)

C	8			10%
B	9			0%
B	10			0%

H.IV.1 Allylamines de type (A)

La réaction d'isomérisation cyclisante et la réaction d'isomérisation sont fortement dépendantes du substrat puisqu'elles ne fonctionnent que pour les allylamines de type (A) où $R = \text{CH}_2\text{COOR}'$, (entrées 1 à 4). Pour des groupements plus faiblement électroattracteurs tels que $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ (entrée 6) ou $R = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ (entrée 5), aucune réaction n'est observée. Enfin, lorsque R est un groupement électroattracteur conjugué avec l'oléfine (exemple $R = \text{Ph}$, entrée 7), aucune réaction ne se produit.

Dans le cas où $R = \text{CH}_2\text{COOEt}$, il est probable que la première réaction de déprotonation ait lieu le proton au niveau du proton le plus acide c'est à dire en α de la fonction ester pour conduire à l'espèce (**253g**) où le carbanion est stabilisé par conjugaison avec le groupement carboxylate, cf Figure 238. Dans un deuxième temps seulement, le proton en α de l'azote serait arraché et conduirait au carbanion (**256g**), stabilisé par mésomérie. Dans cette hypothèse, le DBU protoné pourrait jouer le rôle de transporteur de H^+ .

Dans le cas de groupements plus faiblement attracteurs, l'acidité atténuée du proton en α du groupement R et de l'azote n'est probablement pas suffisante pour initier la réaction. Lorsque le groupement R est conjugué avec l'oléfine ($R = \text{Ph}$, entrée 7), le proton allylique est acide mais il faut rompre la conjugaison pour que l'isomérisation se produise.

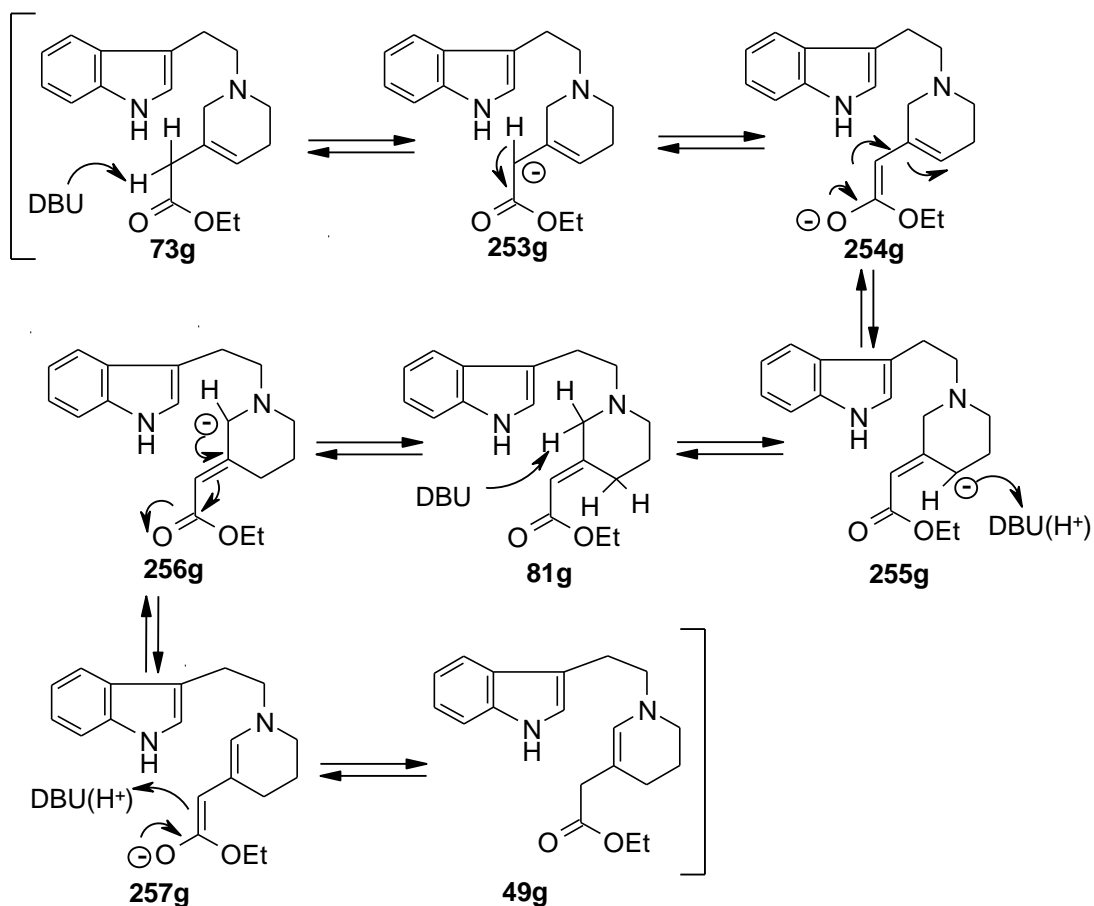


Figure 238 : Hypothèses mécanistiques

Le mécanisme proposé ci-dessus (Figure 238) est également supporté par le fait que lorsque l'allylamine (**81g**) est irradiée pendant deux heures aux micro-ondes en présence de huit équivalents de DBU, le lactame (**43**) est alors isolé avec un rendement de 58%, cf Figure 239.

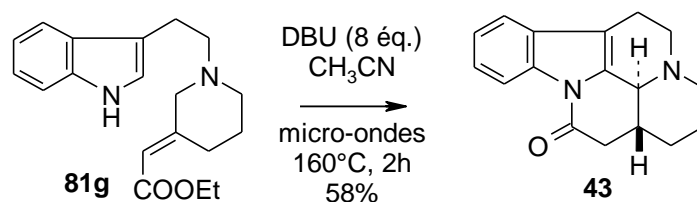


Figure 239 : Réactivité de l'allylamine (**81g**)

A l'issue de la réaction d'isomérisation, une réaction de type Pictet-Spengler permet la cyclisation et l'obtention diastéréosélective de l'ester (**44g**) qui se lactamise spontanément par activation de l'ester en présence de DBU, cf Figure 240.

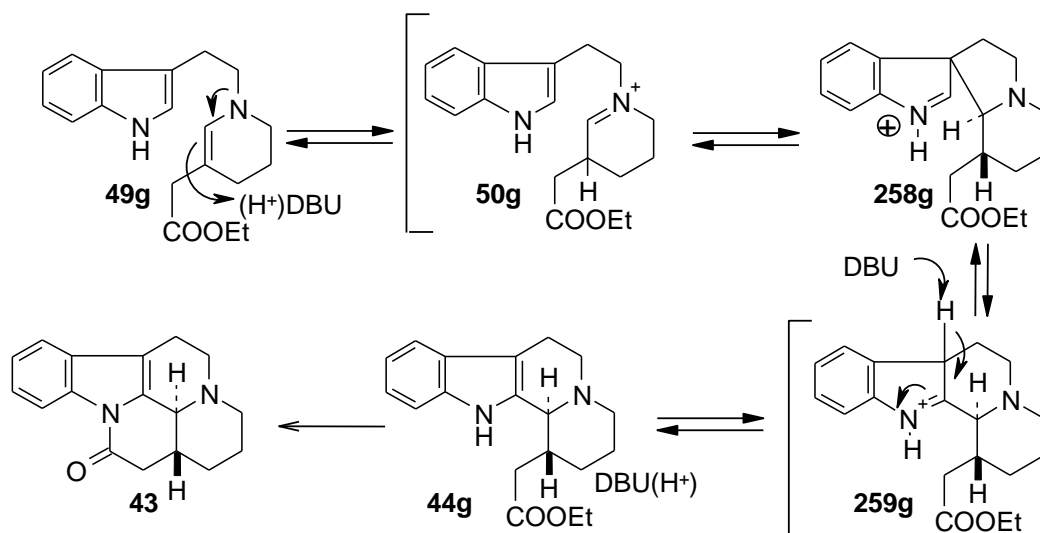


Figure 240 : Cyclisation de type Pictet-Spengler

Des réserves sont à émettre lorsque l'indole est N-substitué (entrée 2) ou lorsqu'il s'agit d'une plateforme benzénique (entrée 8) puisque dans ces deux cas, la réaction stoppe au stade de l'énamine. Il est intéressant de noter que ces résultats sont identiques à ceux obtenus en présence de $RhHCO(PPh_3)_3$.

H.IV.2 Allylamines de type (B) et (C)

Dans les allylamines de type (B) et (C), le proton en α de l'azote est moins acide que dans la forme (A) où il est activé par le groupement R électroattracteur et parallèlement, le carbanion (**260**) est déstabilisé par le caractère électrodonneur du groupement, cf Figure 241.

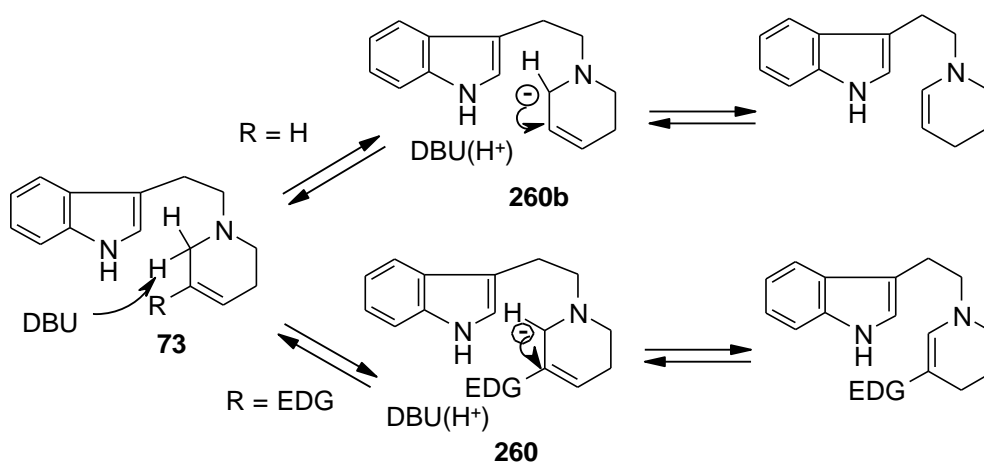


Figure 241 : Allylamines de type (B) et (C)

Ces phénomènes expliquent que pour R = H, l'isomérisation soit très difficile (entrée 8) voire inexistante (entrée 9) et que pour R = Me, l'isomérisation soit impossible (entrée 10), cf Tableau 34.

H.V Conclusion

Cette stratégie est totalement innovante par rapport aux travaux de Massiot puisque la réaction domino d'isomérisation cyclisante a lieu sans catalyseur, uniquement en présence d'un excès de DBU. Elle est avantageusement assistée par micro-ondes permettant ainsi d'obtenir des temps de réaction plus courts par rapport à la méthode classique dite thermique. A l'échelle du gramme, l'allylamine (**73g**) est convertie en lactame (**43**) avec un rendement de 64%, ce qui se traduit par un accès au lactame (**43**) en trois étapes à partir du bromure de tryptophyle avec un rendement global de 46%, soit plus du double des rendements décrits auparavant dans la littérature, cf Figure 242.

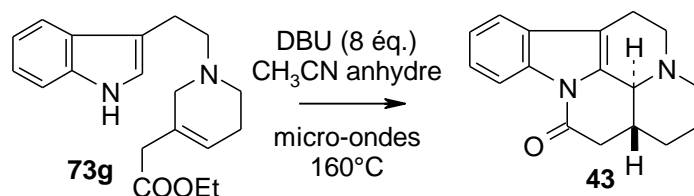
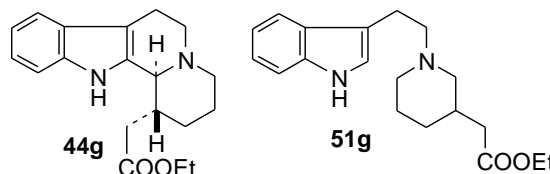


Figure 242 : Isomérisation cyclisante en milieu basique

Par comparaison avec la voie de synthèse catalysée par le rhodium, cette méthode présente de nombreux avantages tels que :

- L'accessibilité et le faible coût des réactifs (à grande échelle, le DBU peut être distillé et recyclé)
- l'absence du produit secondaire POPh_3
- l'absence d'ester non cyclisé (**44g**)
- l'absence du produit réduit (**51g**)



Ceci se traduit par une purification par chromatographie sur gel de silice facile. Néanmoins, une perte importante de produit ayant lieu lors de la purification, des supports en phase inverse pourraient être envisagés. De même, en vue d'une

production à plus grande échelle, la réaction en présence de DBU supporté pourrait être optimisée ou une purification par distillation sous vide du DBU (80-83°C à 0,6 mmHg) pourrait être envisagée.

Cette stratégie constitue une avancée considérable dans la mise au point d'une nouvelle voie d'accès au vindéburnol (**12**) non seulement en termes d'efficacité mais aussi d'accessibilité chimique, de coût et de respect de l'environnement la rendant tout à fait adaptable à l'échelle industrielle.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail a été double à savoir réaliser dans un premier temps un travail de chimie médicinale autour du vindéburnol et dans un second temps, un travail d'optimisation de synthèse avec pour objectif final, la préparation à grande échelle du vindéburnol.

Le travail de chimie thérapeutique a permis de mettre au point la synthèse d'une dizaine de dérivés originaux du vindéburnol en focalisant les modifications sur la fonction alcool secondaire. Les dérivés de type éther ou amino ainsi préparés ont été examinés d'un point de vue pharmacologique et ont démontré une bonne biodisponibilité grâce à une stabilité configurationnelle accrue au niveau du C-14, une solubilité aqueuse compatible avec une administration *per os* et une activité centrale tout à fait satisfaisante. Ainsi, la mise au point de nouvelles voies de synthèse, courtes, efficaces et reproductibles accompagnée de résultats pharmacologiques encourageants ont permis de valider l'intérêt de préparer une librairie de molécules. Parallèlement, un travail important de RMN a également été réalisé afin de décrire en totalité pour la première fois le vindéburnol en RMN ^1H et ^{13}C et d'élucider la stéréochimie des analogues synthétisés.

Dans la seconde partie, nous avons imaginé et mis en œuvre une méthode de synthèse originale de la *trans* déséthyléburnamonine, la cétone précurseur du vindéburnol, avec pour objectif sa production à l'échelle industrielle. Nous avons repris la stratégie développée par Massiot en 1981 et avons étudié en détails la réaction domino d'isomérisation cyclisante pour aboutir à la mise au point d'un nouveau système catalytique et de conditions efficaces permettant de réaliser trois étapes productives en une seule opération avec un rendement global de 65% à l'échelle de 500 mg, cf Figure 243.

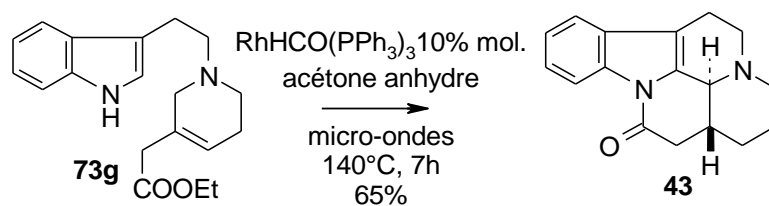


Figure 243 : Conditions optimisées en présence de $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$

L'intérêt de la méthode réside dans le choix d'un catalyseur stable, facile à manipuler, n'exigeant pas de protection de fonctions et dans l'utilisation de la technologie des micro-ondes qui permet d'obtenir des rendements satisfaisants et des temps de réaction beaucoup plus courts que dans le cas d'une réaction thermique.

La réaction d'isomérisation cyclisante a été testée sur une large variété de substrats et s'est avérée être une stratégie performante pour accéder diastéroselectivement aux indoloquinolizidines substituées en position 1 ou 2 et plus largement aux β -carboline. Compatible avec de nombreux groupements fonctionnels, cette méthode ouvre la voie à de nouvelles stratégies de synthèse pour des alcaloïdes tels que les dérivés de l'anhrine, tacamine ou encore du corynane.

Nous avons démontré que le mécanisme de l'étape de cyclisation était catalyseur-dépendant et avons proposé trois mécanismes (type Heck, C-H activation ou substitution électrophile aromatique). Même si l'un des mécanismes n'a pu être clairement privilégié, les résultats expérimentaux semblent plutôt en faveur d'un mécanisme d'activation de liaison C-H. Des expériences de marquage isotopique ainsi que l'introduction de nouveaux substituants pourraient permettre de recueillir de nouvelles informations.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons mis au point des conditions opératoires d'isomérisation cyclisante innovantes, cf Figure 244.

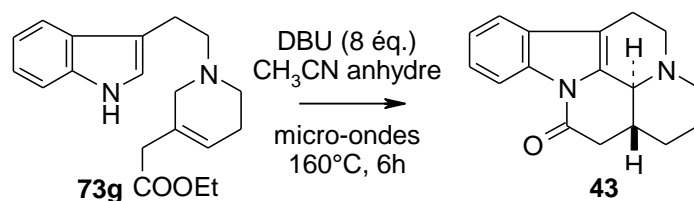


Figure 244 : Conditions optimisées en présence de DBU

En effet, grâce à la seule présence de DBU, la *trans* déséthyléburnamonine a été préparée à l'échelle du gramme à partir de l'allylamine (**73g**) avec un rendement de 64%. Cette stratégie constitue une avancée considérable dans la mise au point d'une nouvelle voie d'accès au vindéburnol non seulement en termes d'efficacité mais aussi d'accessibilité chimique, de coût et de respect de l'environnement et semble idéale pour une production à l'échelle industrielle.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Tous les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purifications supplémentaires. Les solvants anhydres utilisés étaient conditionnés en bouteilles sous septum et sur tamis moléculaire.

Les purifications par colonnes chromatographiques ont été réalisées avec du gel de silice Merck Geduran Si 60 (40-63 μm) à pression atmosphérique ou sur un appareil Biotage SP4. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées avec des plaques d'aluminium pré-enduites de gel de silice 60 F₂₅₄. Si besoin, les produits étaient révélés au réactif de Dragendorff.

Le four à micro-ondes utilisé était un appareil Biotage, modèle Initiator.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C de la partie expérimentale ont été enregistrés sur un spectromètre Brüker Avance (300 MHz). Les spectres détaillés en annexes ont été réalisés sur un spectromètre Bruker DPX (300 MHz) ou un spectromètre Bruker Avance III (400 MHz). Les multiplicités sont désignées comme suit : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet. Le déplacement chimique (δ) est donné en ppm et les constantes de couplage en Hertz.

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Nicolet 380 FT-IR. Les échantillons ont été déposés pur à l'état solide.

Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées sur un appareil Thermo Fisher, modèle Surveyor MSQ, ESI, 80V.

Pour la détermination de la pureté, deux méthodes ont été utilisées sur des appareillages différents :

Gilson - Thermo : Gilson-Thermo (AQA), (software Unipoint 3.2; XCalibur 1.4) equipment with Nucleodur C8, 5 μm , 0.46 cm x 15 cm column; acetonitrile (CH₃CN) 0.1 % HCOOH / water (H₂O) 0.1% HCOOH mobile phase, gradient conditions : 3-5 min, from 5% CH₃CN until 95% CH₃CN ; 5-14 min, isocratic 95% CH₃CN; flow rate 1 ml/min; temperature 25°C.

Agilent 1200, Ion Trap 6310 : Agilent 1200, Ion Trap 6310, (software Chemstation B.01.03-SR2) equipment with Nucleodur C8, 3 μm , 0.46 cm x 10 cm column; acetonitrile (CH₃CN) 0.1 % HCOOH / water (H₂O) 0.1% HCOOH mobile phase, gradient conditions : 0-5 min, from 5% CH₃CN until 95% CH₃CN ; 5-8.5 min, isocratic 95% CH₃CN; flow rate 1.3 ml/min; temperature 35°C.

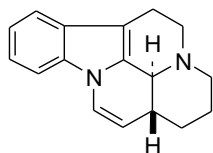
Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Electrothermal 1200 dans des tubes capillaires ouverts et sont non corrigés.

Partie expérimentale

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été mesurés à 25°C sur un appareil Perkin-Elmer avec une cuve de 10 cm et un filtre Na 589 nm.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service d'Analyses, de mesures physiques et de spectroscopie optique de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Dérivés du Chapitre B

(±) (3 α , 16 β) 20,21-dinoreburnamenine **16**

MW = 250.35
C₁₇H₁₈N₂

To a suspension of vindeburnol **12** (50 mg, 0.18 mmol) in dry DMF (5 mL) triphenylphosphine (49 mg, 0.18 mmol) and carbon tetrachloride (36 μ L, 0.36 mmol) were added. After 3 days of stirring at room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and the residue obtained was dissolved into

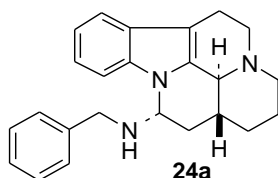
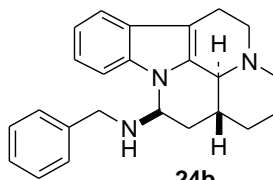
dichloromethane. The organic layer was washed with water (3 x 20 mL), dried over MgSO₄, filtered off and concentrated to dryness. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2 as eluent) to yield the deshydrated derivative **16** as a white powder (40 mg, 87%).

Mp : 153 °C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.33-1.55 (m, 1H); 1.78-2.05 (m, 3H); 2.30-2.53 (m, 2H); 2.58-2.86 (m, 2H); 2.95-3.23 (m, 4H); 5.08 (m, 1 H); 6.97 (m, 1H, H); 7.05-7.19 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 8.31 min, 250.8 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 254 nm)

Mixture of (±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-(benzylamino) 20,21-dinoreburnamenine **24a** and (±) (3 α , 14 β , 16 β) 14,15-dihydro 14-(benzylamino amino) 20,21-dinoreburnamenine **24b**

**24a****24b**

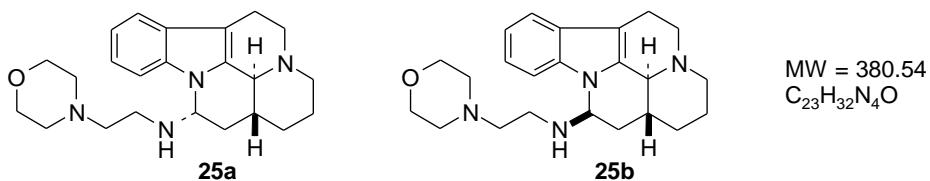
MW = 357.50
C₂₄H₂₇N₃

A solution of vindeburnol **12** (200 mg, 0.75 mmol) in benzylamine (4 mL) was stirred at 110°C for 4 days. The mixture was allowed to cool to room temperature and CH₂Cl₂ (20 mL) was added. The organic layer was washed with water (10 x 30 mL), dried over MgSO₄, filtered off and evaporated under vacuum. The resulting brown oil was triturated with Et₂O (10 mL) and filtered off. The crude precipitate was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to CH₂Cl₂/MeOH 96:4 as eluent) to yield a mixture 3:2 of amines **24a** and **24b** (43 mg, 65%) as a sticky yellow solid.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.18-1.35 (m, 1H); 1.70-2.02 (m, 4H); 2.17 (m, 1H); 2.28-2.45 (m, 2H); 2.58-2.92 (m, 3H); 3.02-3.28 (m, 3H); 3.70-3.95 (q, 2H); 5.15 (m, 1H, H-14 epimer **24a**); 5.28 (m, 1H, H-14 epimer **24b**); 7.03-7.21 (m, 2H); 7.22-7.40 (m, 5H); 7.45 (m, 1H); 7.68 (m, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 5.79 min, 358.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

Mixture of (±) (3α, 14α, 16β) 14,15-dihydro 14-(2-morpholin-4-yl-ethylamino) 20,21-dinoreburnamenine **25a** and (±) (3α, 14β, 16β) 14,15-dihydro 14-(2-morpholin-4-yl-ethylamino) 20,21-dinoreburnamenine **25b**

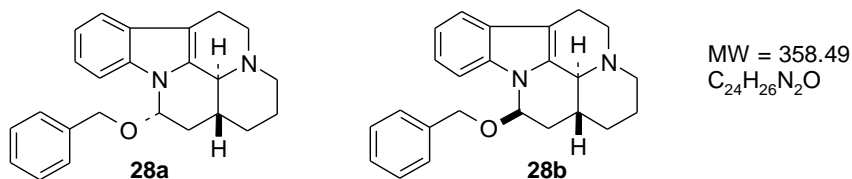


The same procedure using 4-(2-aminoethyl)morpholine was followed and yielded a mixture 3:2 of amines **25a** and **25b** (44 mg, 15%) as a yellow oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.18-1.38 (m, 3H); 1.78-2.81 (m, 16H); 2.93-3.21 (m, 3H); 3.40-3.57 (m, 1H); 3.61-3.78 (m, 3H); 5.22 (m, 1H, H-14 epimer **25a**); 5.40 (m, 1H, H-14 epimer **25b**); 7.03-7.21 (m, 2H); 7.31-7.64 (m, 2H)

LC/MS-ESI : RT = 2.28 min, 381.3 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 278 nm)

Mixture of (±) (3α, 14α, 16β) 14,15-dihydro 14- benzyloxy 20,21-dinoreburnamenine **28a** and (±) (3α, 14β, 16β) 14,15-dihydro 14- benzyloxy 20,21-dinoreburnamenine **28b**



To a suspension of vindeburnol **12** (50 mg, 0.19 mmol) in dry DMF (5 mL) was added sodium hydride 60% (9 mg, 0.23 mmol). After 45 min of stirring at room temperature, benzyle bromide (23 μl, 0.20 mmol) was added. The mixture was heated at 45°C and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed with water (3 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered off and concentrated to dryness. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99:1 as eluent) to yield a mixture 7:3 of epimers **28a** and **28b**.

Mp : 112°C - 115°C

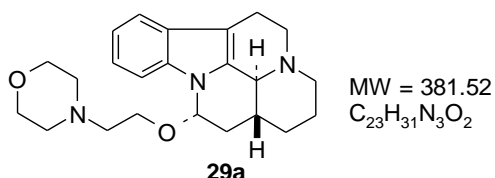
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.15-1.35 (m, 2H); 1.87-2.02 (m, 4H); 2.25-2.42 (m, 2H); 2.50-2.89 (m, 3H); 2.92-3.20 (m, 3H); 4.46-4.70 (m, 2H, CH₂Ph); 5.71-5.80 (m, 1H, H-14); 7.13 (m, 2H); 7.25-7.40 (m, 5H, CH₂Ph); 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 6.68 min, 358.8 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 224 nm)

(±) (3α, 14α, 16β) 14,15-dihydro 14-(2-morpholin-4-yl-ethoxy) 20,21-dinoreburnamenine **29a** and (±) (3α, 14β, 16β) 14,15-dihydro 14-(2-morpholin-4-yl-ethoxy) 20,21-dinoreburnamenine **29b**

To a suspension of vindeburnol **12** (500 mg, 1.9 mmol) in dry DMF (20 mL) was added sodium hydride 60% (140 mg, 2.2 mmol). After 45 min of stirring at room temperature, freshly synthesized 4-(2-chloroethyl)morpholine **40** (420mg, 2.9 mmol) dissolved in anhydrous DMF (10 mL) and sodium iodide (110 mg, 0.8 mmol) were added successively and the mixture was heated at 45°C for 8 hours.

The same amounts of 4-(2-chloroethyl)morpholine **40**, sodium hydride and sodium iodide as before were added at 45°C and the mixture was stirred for 18 hours. The same operation was done again. After an additional night at 45°C, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with water (3 x 100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered off and concentrated to dryness. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/NH₂OH 99:0.5:0.5 as eluent) to yield the epimer **29a** as a yellow sticky solid (357 mg, 50%) and the epimer **29b** as a yellow solid (175 mg, 25%).

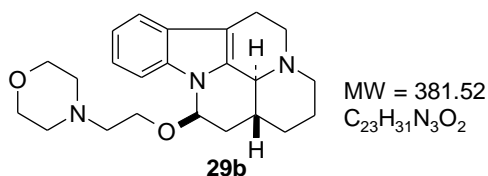


Mp : 116°C - 118°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) 1.30 (m, H-17'); 1.67 (m, 1H, H-16); 1.87 (m, 3H, H-15', H-18); 1.88 (m, 1H, H-17); 2.04 (m, 1H, H-19'); 2.27 (m, 1H, H-15); 2.53 (m, 4H, H-22, H-25); 2.67 (m, 2H, H-21); 2.68 (m, 1H, H-5'); 2.77 (m, 1H, H-6'); 2.89 (m, 1H, H-3); 3.08 (m, 1H, H-6); 3.11 (m, 1H, H-19); 3.19 (m, 1H, H-5); 3.61 (m, 1H, H-20'); 3.74 (m, 1H, H-20); 3.76 (m, 4H, H-23, H-24); 5.60 (m, 1H, H-14); 7.13 (m, 1H, H-10); 7.16 (m, 1H, H-11); 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-9); 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-12)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) 21.7 (C-6); 25.7 (C-18); 30.5 (C-17); 34.0 (C-15); 36.1 (C-16); 52.7 (C-5); 54.1 (C-22, C-25); 55.0 (C-19); 58.5 (C-21); 60.2 (C-20); 63.6 (C-3); 66.9 (C-23, C-24); 84.9 (C-14); 106.1 (C-7); 111.9 (C-12); 118.5 (C-9); 120.4 (C-10); 121.6 (C-11); 128.9 (C-8); 135.5 (C-2); 138.2 (C-13)

LC/MS-ESI : RT = 1.32 min, 382.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 274 nm)



Mp : 91°C - 93°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) 1.20 (m, H17'); 1.84 (m, 3H); 1.86 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.21 (m, 2H); 2.34 (m, 4H, H-22, H-25); 2.43 (m, 2H); 2.54 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.74 (m, 1H); 3.01 (m, 2H); 3.11 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.62 (m, 4H, H-23, H-24); 5.71 (m, 1H, H-14); 7.10 (m, 2H); 7.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) 21.4 (C-6); 25.7 (C-18); 30.1 (C-17); 32.4 (C-16); 34.3 (C-15); 53.3 (C-5); 54.1 (C-22, C-25); 55.2 (C-19); 58.3 (C-21); 64.0 (C-3); 65.3 (C-20); 66.98 (C-23, C-24); 81.5 (C-14); 105.3 (C-7); 111.0 (C-12); 118.3 (C-9); 120.0 (C-10); 120.8 (C-11); 128.8 (C-8); 134.0 (C-2); 137.0 (C-13)

MS-ESI : 382.12 [M+H]⁺, (m/z)

Epimers **29a-1** and **29a-2**

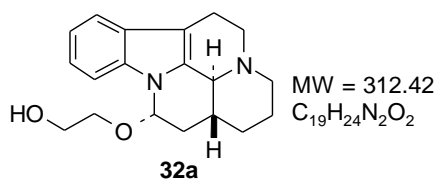
The racemate **29a** was separated by chiral HPLC preparative (details of the procedure are given in "annexes") and yielded epimers **29a-1** and **29a-2**.

[α]_D = + 46.1° and - 46.3° (c = 1, DMSO)

The ¹H and ¹³C-NMR spectra of **29a-1** and **29a-2** were the same as compound **29a**.

(±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-(2-hydroxy-ethoxy) 20,21-dinoreburnamenine **32a** and (±) (3 α , 14 β , 16 β) 14,15-dihydro 14-(2-hydroxy-ethoxy) 20,21-dinoreburnamenine **32b**

To a suspension of vindeburnol **12** (300 mg, 1.12 mmol) in dry DMF (10 mL) were added NaH 60% (54 mg, 1.34 mmol) followed by ethylene carbonate (492 mg, 5.60 mmol). The resulting mixture was stirred at 110°C for 1 hour and then at 80°C for 4 hours. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 50 mL), dried over MgSO₄, filtered off and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99:1 to CH₂Cl₂/MeOH 96:4 as eluent) to yield the epimer **32a** (120 mg, 34%) as a light yellow solid and the epimer **32b** (75 mg, 21%) as a sticky beige solid.

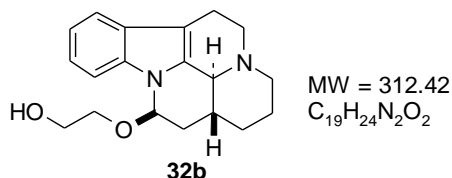


Mp : 129°C - 132°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.22-1.38 (m, 1H); 1.78-2.18 (m, 6H); 2.21-2.41 (m, 2H); 2.61 (m, 1H); 2.71-2.85 (m, 2H); 2.97-3.20 (m, 3H); 3.56-3.82 (m, 4H); 5.61 (m, 1H, H-14); 7.14 (m, 2H); 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 8. Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) 21.6 (CH₂); 25.6 (CH₂); 30.2 (CH₂); 34.0 (CH₂); 37.3 (C-16); 52.5 (CH₂); 54.8 (CH₂); 61.8 (CH₂); 63.4 (C-3); 64.7 (CH₂); 83.8 (C-14); 106.1 (C-7); 110.5 (C-12); 118.3 (C-9); 120.2 (C-10); 121.3 (C-11); 128.8 (C-8); 135.2 (C-2); 137.9 (C-13)

LC/MS-ESI : RT = 7.81 min, 313.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 272 nm)



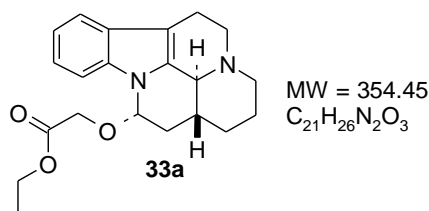
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.20-1.25 (m, 1H); 1.75-2.12 (m, 6H); 2.15-2.40 (m, 2H); 2.51 (m, 1H); 2.62-2.80 (m, 2H); 2.95-3.18 (m, 3H); 3.45-3.70 (m, 4H); 5.71 (m, 1H, H-14); 7.10 (m, 2H); 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) 21.4 (CH₂); 25.7 (CH₂); 30.0 (CH₂); 32.1 (C-16); 34.0 (CH₂); 53.3 (CH₂); 55.2 (CH₂); 61.8 (CH₂); 64.0 (C-3); 69.3 (CH₂); 81.9 (C-14); 105.7 (C-7); 110.6 (C-12); 118.5 (C-9); 120.1 (C-10); 121.2 (C-11); 129.0 (C-8); 134.0 (C-2); 136.9 (C-13)

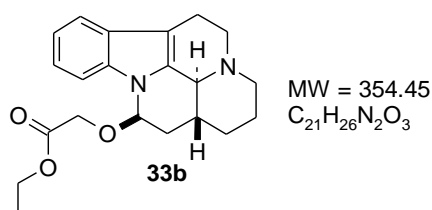
LC/MS-ESI : RT = 8.05 min, 313.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 273 nm)

(±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-ethoxycarbonylmethoxy 20,21-dinoreburnamenine **33a** and (±) (3 α , 14 β , 16 β) 14,15-dihydro 14-ethoxycarbonylmethoxy 20,21-dinoreburnamenine **33b**

To a suspension of vindeburnol **12** (500 mg, 1.9 mmol) in dry DMF (20 mL) was added sodium hydride 60% (90 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and ethylbromoacetate (25 μ L, 0.23 mmol) was added. After 18h of additional stirring at room temperature, the reactional mixture was evaporated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and the organic layer was washed with water (3 x 25 mL), dried over MgSO₄, filtered off and concentrated to dryness. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99:1 then CH₂Cl₂/ MeOH 98:2 as eluent) to yield the ester derivative **33a** as a white powder (268 mg, 41%) and the epimer **33b** as yellow solid (165 mg, 25%).



226 nm)



223nm)

Mp : 105°C - 108°C

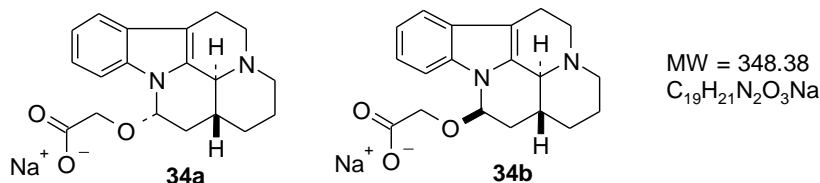
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.18-1.42 (m, 5H); 1.75-1.98 (m, 4H); 2.25-2.48 (m, 2H); 2.68-2.95 (m, 3H); 3.03 (m, 3H); 4.12-4.35 (m, 4H); 5.77 (m, 1H, H-14); 7.15 (m, 2H); 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 8.29 min, 355.5 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ =

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.21-1.42 (m, 4H); 1.75-1.98 (m, 4H); 2.08-2.42 (m, 3H); 2.50-2.60 (m, 1H); 2.65-2.80 (m, 2H); 2.95-3.19 (m, 3H), 4.10-4.35 (m, 4H); 5.93 (m, 1H, H-14); 7.16 (m, 2H, H-10, H-11); 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 8.31 min, 355.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ =

Mixture of sodium; (±) (3α, 14α, 16β) 14,15-dihydro 14-carboxymethoxy 20,21-dinoreburnamenine **34a** and (3α, 14β, 16β) 14,15-dihydro 14-carboxymethoxy 20,21-dinoreburnamenine **34b**



To a solution of a mixture of ester **33a** and **33b** (182 mg, 0.51 mmol) in THF/H₂O (3:1) (8 mL) was added a 1N sodium hydroxide solution (485 μL, 0.48 mmol). After 20h of stirring at room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and the residue obtained was dissolved in H₂O. The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), evaporated to dryness to yield a mixture 3:2 of sodium salts **34a** and **34b** as a yellow solid (160 mg, 90%).

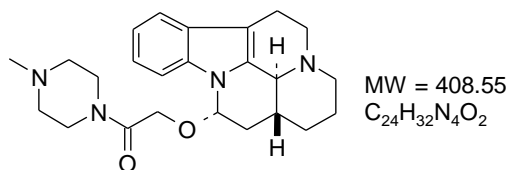
Mp : 200°C (dec.)

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.24-1.70 (m, 2H); 1.78-1.95 (m, 4H); 2.30-2.50 (m, 2H); 2.55-3.03 (m, 5H); 3.12 (m, 1H); 3.82-4.04 (m, 2H); 5.70 (m, 1H, H-14 of epimer **34a**); 5.91 (m, 1H, H-14 of epimer **34b**); 6.97-7.12 (m, 2H); 7.39 (m, 1H); 7.65-7.70 (m, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 8.38 min, 326.8 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 271 nm)

Note : When the saponification is carried out on the pure ester **33a** or **33b**, the corresponding acids **34a** and **34b** are respectively obtained.

(±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-[2-(N-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy] 20,21-dinoreburnamenine **35a**



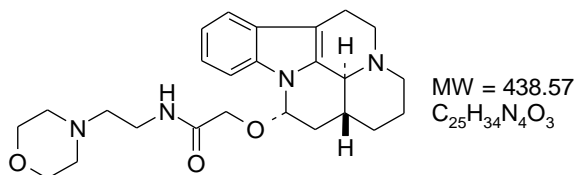
To a solution of compound **34a** (80 mg, 0.23 mmol) in DMF (5 mL) were added N-methylpiperazine (31 μ L, 0.28 mmol) followed by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (53 mg, 0.28 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (37 mg, 0.28 mmol). The

resulting mixture was stirred at room temperature for 48 hours and then evaporated under vacuum. The residue obtained was dissolved in CH₂Cl₂, washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 40 mL), dried over MgSO₄, filtered off and concentrated to dryness. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 to CH₂Cl₂/MeOH 90:10 as eluent) to yield amide **35a** as a sticky yellow solid (50 mg, 53%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.20-1.34 (m, 1H); 1.50-1.65 (m, 1H); 1.70-1.92 (m, 4H); 2.23-2.50 (m, 9H); 2.60-2.85 (m, 3H); 2.95-3.12 (m, 3H); 3.42 (m, 2H); 3.52-3.72 (m, 2H); 4.19 (q, J = 13.5 Hz, 2H); 5.78 (m, 1H, H-14); 7.12 (m, 2H); 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 6.47 min, 409.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 227 nm)

(±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-[(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methoxy] 20,21-dinoreburnamenine **36a**



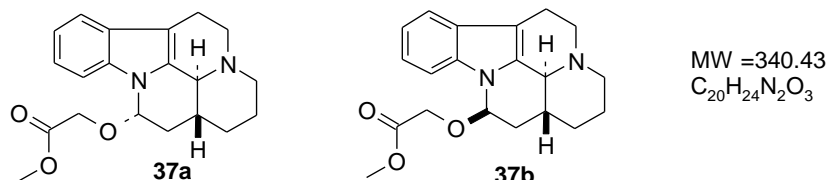
The above procedure was followed using derivative **34a** (80.0 mg, 0.23 mmol) and 4-(2-aminoethyl)-morpholine (24 μ L, 0.28 mmol) and yielded the amide **36a** (56 mg, 56%) as a yellow powder.

Mp : 181°C - 184°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.18-1.35 (m, 1H); 1.50-1.71 (m, 1H); 1.75-1.93 (m, 4H); 2.32-2.83 (m, 11H); 2.91-3.17 (m, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.55-3.72 (m, 4H); 4.06 (m, 2H); 5.69 (m, 1H, H-14); 7.13 (m, 2H); 7.35-7.52 (m, 2H).

LC/MS-ESI : RT = 6.31 min, 439.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 271 nm)

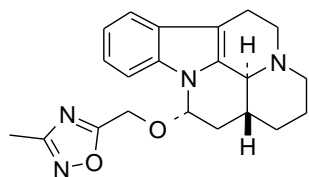
Mixture of (±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-methoxycarbonylmethoxy 20,21-dinoreburnamenine **37a** and (±) (3 α , 14 β , 16 β) 14,15-dihydro 14-methoxycarbonylmethoxy 20,21-dinoreburnamenine **37b**



The procedure described for the esters **33a** and **33b** was followed using vindeburnol **12** (250 mg, 0.93 mmol), methylbromoacetate (110 μ L, 1.16 mmol) and NaH 60% (47 mg, 1.16 mmol). A crude mixture (320 mg, 84%) containing 60% of epimer **37a** and 40% of epimer **37b** was obtained as a yellow solid (proportions given by ¹H-NMR and LC/MS).

MS-ESI : 341.1 [M+H]⁺, (m/z)

(±) (3 α , 14 α , 16 β) 14,15-dihydro 14-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy) 20,21-dinoreburnamenine **38a**



MW = 364.45
C₂₁H₂₄N₄O₂

To a solution of acetamide oxime (209 mg, 2.82 mmol) and sodium hydride 60% (113 mg, 2.82 mmol) in dry dioxane (10 mL) was added molecular sieves (about 400 mg). The resulting mixture was heated at 65°C for 1 hour and ester **37a** (320 mg, 0.94 mmol) dissolved in dry dioxane (10 mL) was then added. The resulting mixture was refluxed for 20 hours and the solvent was evaporated under vacuum. The residue obtained was triturated with a saturated solution of NaHCO₃ and filtered off. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99:1 as eluent) to yield the majoritary epimer **38a** (79 mg, 23%) as a white powder.

Mp : 124°C - 125°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.31 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79-2.01 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.60-2.80 (m, 2H); 2.86 (d, 2H), 2.96-3.24 (m, 3H); 4.68 (m, 1H); 4.80 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.16 (m, 2H); 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 7.84 min, 365.5 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 272 nm)

4-(2-Chloro-ethyl)-morpholine **40**

To a solution of 4-(2-chloroethylmorpholine) hydrochloride (5.0 g, 26.9 mmole) H₂O (16 mL) was added portionwise potassium carbonate (15.0 g, 0.1mol). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 25 mL) and the combined organic extracts, after being dried over MgSO₄ and filtered off, were concentrated to dryness. The 4-2(chloroethyl)morpholine **40** (3.4 g, 84%) was obtained as a colorless oil.

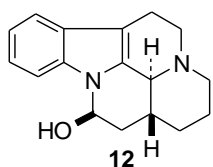
¹H-NMR (300MHz, CHCl₃-d) 2.50 (m, 4H, -NCH₂CH₂O-), 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H, ClCH₂CH₂N-), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H, ClCH₂CH₂N-), 3.69 (m, 4H)

MS-ESI : 150.19 [M+H]⁺, (m/z)

Dérivés des Chapitres E, F et G

(±) (3 α ,14 β ,16 β)-14,15-dihydro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol (vindeburnol) **12** and (±) (3 α ,14 β ,16 α)-14,15-dihydro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol **15**

To a suspension of lactame **43** (150 mg, 1.5 mmol) in dry THF (5 mL) was slowly added a 1M solution of LiAlH₄ in THF (5.5 mL, 5.6 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours and cooled to 0°C. A 5N solution of NaOH in water (5 mL) was added and the resulting solid was filtered off and washed with CH₂Cl₂ (50 mL) and MeOH (30 mL). The filtrate was concentrated to dryness, triturated in water (15 mL) and filtered off. The resulting solid was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂/MeOH 9:1 as eluent) to yield the vindeburnol **12** (70 mg; 46%) as and its epimer **15** (35 mg, 23%) as white powders.



MW = 268.36
C₁₇H₂₀N₂O

Mp : 225°C - 230°C

¹H-NMR (300 MHz, pyridine-d₅) δ ppm 1.02 (qd, J_{H17,16} = 4.0 Hz, 1H, H-17); 1.64 (m, 2H, H-18, H-18'); 1.67 (m, J_{H17',16} \approx 0 Hz, 1H, H-17'); 1.91 (td, J_{H15,15'} = J_{H15',16} = 13.2 Hz, 1H, H-15');

2.13 (td, J_{H19',18} \approx 0 Hz, 1H, H-19'); 2.17 (d, J_{H15,16} = 3.4 Hz, 1H, H-15); 2.36 (m, J_{H16,3} = 12.5 Hz, 1H, H-16); 2.46 (m, 1H, H-5'), 2.59 (d, 1H, H-3); 2.70 (m, 1H, H-6'); 2.91 (td, J_{H19,18} = 10.0 Hz, J_{H19,18'} = 2.6 Hz, 1H, H-19); 2.95 (m, 1H, H-6); 3.03 (m, 1H, H-5); 6.24 (dd, J_{H14,15} = 0.3 Hz, J_{H14,15'} = 3.4 Hz, 1H, H-14); 7.22 (m, 2H, J_{H10,11} = 8.0 Hz, H-10, H-11); 7.78 (d, J_{H9,10} = 8.0 Hz, 1H, H-9); 8.06 (d, J_{H12,11} = 8.0 Hz, 1H, H-12)

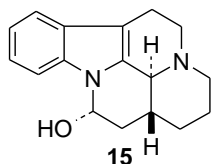
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 22.2 (CH₂); 25.4 (CH₂); 29.5 (CH₂); 30.8 (CH); 38.7 (CH₂); 52.6 (CH₂); 54.5 (CH₂); 63.7 (CH); 73.8 (CH); 103.7 (C); 111.3 (CH); 117.6 (CH); 119.2 (CH); 120.0 (CH); 128.2 (C); 134.3 (C); 136.0 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.54 min, 269.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 227 nm)

Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O : C, 76.08; H, 7.51; N 10.44

Found: C, 76.18; H, 7.69; N, 11.22

IR: 3300 (OH), 2830-2750 (Bohlmann's bands)



MW = 268.36
C₁₇H₂₀N₂O

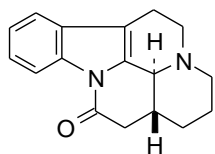
Mp : 210°C -215 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (m, 1H); 1.42 (m, 1H); 1.45-1.75 (m, 4H); 2.20 (m, 2H); 2.42 (m, 1H); 2.51-2.79 (m, 3H); 2.91 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 5.49 (m, 1H, H-14); 6.41 (d, J = 9.0 Hz,

1H, OH); 6.99-7.04 (m, 2H); 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 21.3 (CH₂); 25.3 (CH₂); 29.6 (CH₂); 36.0 (CH); 38.8 (CH₂); 52.0 (CH₂); 54.3 (CH₂); 63.2 (CH); 77.9 (CH); 104.0 (C); 111.9 (CH); 117.6 (CH); 119.3 (CH); 120.4 (CH); 127.9 (C); 135.4 (C); 137.4 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.43 min, 269.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 229 nm)

(±) (3 α , 16 β) desethyleburnamonine 43

MW = 266.35
C₁₇H₁₈N₂O

The following detailed procedures A, B and C yield the lactam **43**.

Procedure A : thermic procedure with rhodium catalyst

To a suspension of hydridocarbonyltetrakis-triphenylphosphine rhodium (I), RhHCO(PPh₃)₃, (18 mg; 0.02 mmol) in dry acetone (0.75 mL) previously purged with argon for 15 min was added the allylamine **73g** (60 mg; 0.19 mmol) dissolved in dry acetone (0.5 mL). The suspension was purged with argon for additional 15 min. The mixture was stirred in a sealed tube at 100°C for 7 days and evaporated under vacuum. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to AOEt 100% as eluent) to yield the lactam **43** (26 mg, 51%) as a white solid.

Procedure B: micro-waves procedure with rhodium catalyst

To a suspension of hydridocarbonyltetrakis-triphenylphosphine rhodium (I) : RhHCO(PPh₃)₃ (59 mg; 0.06 mmol) in dry acetone (1 mL) purged with azote for 1 hour was added the allylamine **73g** (200 mg; 0.64 mmol) dissolved in dry acetone (3.0 mL). The suspension was purged with argon for an additional hour. The mixture was irradiated with microwaves at 140°C for 5 hours and evaporated under vacuum. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to AOEt 100% as eluent) to yield the lactame **43** (225 mg, 66%) as a white solid.

Procedure C : micro-waves procedure with DBU

To a suspension of allylamine **73g** (1.0 g; 3.2 mmol) in dry CH₃CN (12 mL) was added DBU (3.9 mL; 25.6 mmol). The mixture was irradiated with microwaves at 160°C for 6 hours and evaporated under vacuum. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to AOEt 100% as eluent) to yield the lactam **43** (550 mg, 64%) as a white solid.

Mp : 128-133°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.26 (m, 1H); 1.81-1.87 (m, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 2.35-3.02 (m, 6H); 3.12 (m, 1H), 3.14 (m, 1H); 7.23-7.29 (m, 2H); 7.42 (m, 1H); 8.34 (m, 1H)

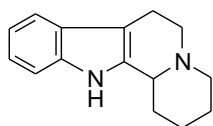
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 21.5 (CH₂); 25.6 (CH₂); 30.2 (CH₂); 38.0 (CH); 39.8 (CH₂); 52.4 (CH₂); 54.8 (CH₂); 62.1 (CH); 112.0 (C); 116.3 (CH); 118.4 (CH); 124.0 (CH); 124.3 (CH); 130.1 (C); 134.3 (C); 135.3 (C); 167.9 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.64 min, 267.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)

I.R : 2793, 2823 cm⁻¹ (Bohlmann's bands)

Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O : C, 76.66; H, 6.81; N 10.52

Found: C, 76.64; H, 6.87; N, 10.43

1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **44b**

MW = 226.32
C₁₅H₁₈N₂

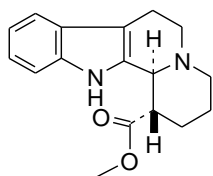
The procedure A starting from allylamine **73b** was followed and yielded the indoloquinolizidine **44b** as a yellow solid (73%).

Mp : 145-147°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.40-1.70 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.68 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 3H); 3.24 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.72 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 5.72 min, 227.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 225 nm)

I.R : 2763, 2805, 2847 cm⁻¹ (Bohlmann's bands)

Procedure D : acido-catalyzed cyclisation(±) (1S,12bS)-1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine-1-carboxylic acid methyl ester **44c**

MW = 284.36
C₁₇H₂₀N₂O₂

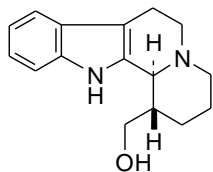
A suspension of enamine **49c** (215 mg, 0.76 mmol) in dry MeOH (4.5 mL) was purged with HCl gaz and the tube was sealed. After 20 hours of stirring at room temperature, the reactional mixture was evaporated under vacuum. The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and the organic layer was washed

with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated to dryness. The resulting oil was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane:EtOAc 70:30 to 20:80 as eluent) to yield the indoloquinolizidine **44c** (140 mg, 65%) as a yellow powder.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.69 (m, 2H); 1.86 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 2.69-2.82 (m, 4H); 2.99 (m, 1H), 3.11 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.88 (d, J = 9.8 Hz, 1H); 7.04-7.13 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 8.14 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.80 min, 285.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 227 nm)

IR : 2810, 2855 cm⁻¹ (Bohlmann's bands)

(±) (1S,12bS)-1-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-methanol **44d**

MW = 256.35
C₁₆H₂₀N₂O

To a cooled solution of ester **44c** (75 mg, 0.26 mmol) at 0°C in dry THF was added carefully a 1M solution of LiAlH₄ in THF (1.3 mL, 1.3 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1 hour and cooled again at 0°C. A 5N solution of NaOH in water was added and the salts were filtered

off and washed with THF and CH₂Cl₂. The filtrate was evaporated under vacuum to yield the alcohol **44d** (59 mg, 87%) as a yellow powder.

Mp : 235°C dec.

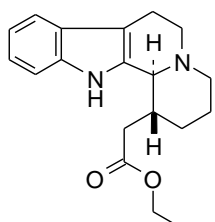
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (m, 5H); 2.16 (m, 1H); 2.76 (m, 3H); 3.14 (m, 1H); 3.30 (m, 1H), 3.68 (m, 2H); 3.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H-14); 4.95 (m, 1H, OH); 6.85-6.98 (m, 2H); 7.27-7.34 (m, 2H); 10.6 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 19.1 (CH_2); 21.6 (CH_2); 25.2 (CH_2); 38.6 (CH); 50.1 (CH_2); 50.4 (CH_2); 57.9 (CH); 62.8 (CH_2); 106.6 (C); 111.1 (CH); 117.3 (CH); 118.2 (CH); 120.3 (CH); 126.8 (C); 135.7 (2C)

LC/MS-ESI : RT = 3.64 min, 257.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

IR : 2749, 2850 cm^{-1} (weak Bohlmann's bands)

(±) (1R,12bS)-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-acetic acid ethyl ester **44g**



MW = 312.42
 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

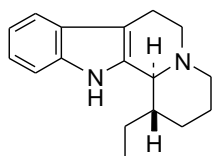
The procedure B was followed and the allylamine **73g** (60 mg; 0.19 mmol) was irradiated for 30 min only. The ester **44g** (36 mg, 60%) was isolated as an orange oil along with the lactam **43** (5 mg, 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.46-1.60 (m, 2H); 1.65-1.80 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 2.58-2.90 (m, 5H), 2.98 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 7.05-7.12 (m, 2H); 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.46 (m, 1H); 9.02 (broad s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 14.4 (CH_3); 20.9 (CH_2); 22.4 (CH_2); 30.1 (CH_2); 35.4 (CH); 38.0 (CH_2); 49.5 (CH_2); 60.3 (CH); 61.1 (CH_2); 108.9 (C); 111.1 (CH); 118.3 (CH); 119.3 (CH); 121.5 (CH); 127.3 (C); 133.9 (C); 136.1 (C); 173.9 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.00 min, 313.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (m/z) ; P > 70% (λ = 223 nm)

(±) (1S,12bS)-1-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizidine **44i**



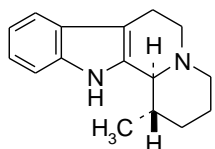
MW = 254.38
 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$

The procedure B starting from allylamine **73i** was followed and yielded the indoloquinolizidine **44i** as a brown oil (65%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H); 1.34 (m, 1H); 1.50-1.75 (m, 4H); 1.84 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.86-2.99 (m, 3H); 3.23 (m, 1H), 3.68 (m, J = 6.0 Hz, 1H, H-14); 7.03-7.13 (m, 2H); 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.79 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.99 min, 255.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (m/z) ; P > 75% (λ = 229 nm)

(±) (1S,12bS)-1-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizidine **44m**



MW = 240.35
 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$

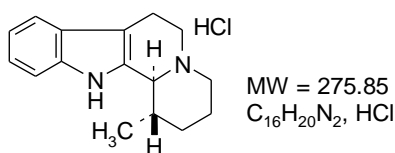
The procedure B starting from allylamine **73m** was followed and yielded the indoloquinolizidine **44m** as a brown oil (73%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1.31 (m, 3H); 1.60-1.75 (m, 5H); 1.94 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.90-3.10 (m, 2H), 3.15 (m, 1H); 3.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.05-7.16 (m, 2H); 7.30 (d, J

= 7.5 Hz, 1H); 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.90 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.83 min, 241.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (m/z) ; P > 80% (λ = 227 nm)

I.R : no Bohlmann's bands

(±) (1S,12bS)-1-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine hydrochloride **44m-HCl**

To a solution of indoloquinolizidine **44m** (55 mg, 0.23 mmol) in dry CH₂Cl₂ was added a 2M solution of HCl in Et₂O (1.15 mL, 2.3 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and Et₂O (10 mL) was added and the resulting precipitate was

filtered off to yield the salt **44m-HCl** (40 mg, 63%) as a yellow solid.

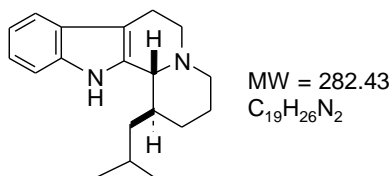
Mp : 80°C (dec.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 1.39 (m, 2H); 1.64 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 3.04 (m, 2H); 3.29 (m, 1H); 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 1H); 4.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 11.06 (broad s, 1H, NH); 11.13 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 17.8 (CH₂); 18.1 (CH₂); 18.2 (CH₃); 31.0 (CH); 32.0 (CH₂); 45.4 (CH₂); 50.8 (CH₂); 60.0 (CH); 104.8 (C); 111.4 (CH); 118.1 (CH); 118.9 (CH); 121.8 (CH); 125.6 (C); 129.6 (C); 136.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.81 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 227 nm)

IR : no Bohlmann's bands

(±) (1S,12bR)-1-Isobutyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **44n**

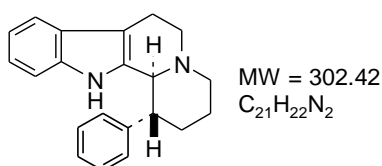
The procedure B starting from the allylamine **73n** was followed and yielded the indoloquinolizidine **44n** as a yellow oil (41%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 1.30 (m, 1H); 1.48-1.74 (m, 6H); 2.02 (m, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.97 (m, 3H), 3.27 (m, 1H); 3.71 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H);

7.06-7.16 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.80 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 4.32 min, 283.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 75% (λ = 227 nm)

I.R : no Bohlmann's bands

(±) (1R,12bS)-1-Phenyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **44q**

The procedure D starting from enamine **49q** was followed and yielded the indoloquinolizidine **44q** as a yellow solid (60%) and the indoloquinolizidine **56q** as a beige solid (20%).

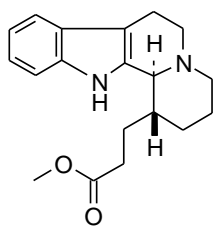
Mp : 120 - 124°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.67-1.76 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.58-2.78 (m, 3H); 2.96 (m, 1H); 3.05-3.17 (m, 3H), 3.70 (m, 1H); 6.33 (broad s, 1H, NH); 6.82 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.36-7.45 (m, 6H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 21.9 (CH₂); 25.5 (CH₂); 35.4 (CH₂); 48.1 (CH₂); 53.8 (CH₂); 56.2 (CH₂); 64.7 (CH₂); 109.3 (C); 110.6 (CH); 117.9 (CH); 119.1 (CH); 121.2 (CH); 126.4 (C); 127.6 (CH); 129.3 (4CH); 134.2 (C); 135.2 (C); 144.4 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.20 min, 303.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)

IR : 2754, 2782, 2842 (Bohlmann's bands)

(±) (R)-(S)-3-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-propionic acid methyl ester**44r**

MW = 312.41
C₁₉H₂₄N₂O₂

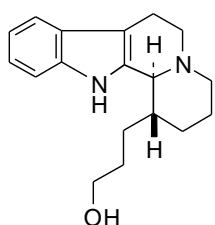
The procedure B starting from allylamine **73r** was followed and yielded the ester **44r** as an orange oil (58%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.60-1.72 (m, 2H); 1.63-1.99 (m, 4H); 2.27 (m, 1H); 2.47-2.58 (m, 3H); 2.74 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 2.99 (m, 2H); 3.21 (m, 1H); 3.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 3.72 (s, 3H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.68 (m, 1H); 8.94

(broad s, 1H, NH)

C13 : LDJ-215-01

LC/MS-ESI : RT = 3.95 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

(±) (R)-(S)-3-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-propan-1-ol **44s**

MW = 284.40
C₁₈H₂₄N₂O

The procedure described for vindeburnol **12** was followed starting from lactam **192** and yielded the indoloquinolizidine **44s** as a yellow powder (20%) and the hemiaminal **193** as a white powder (40%).

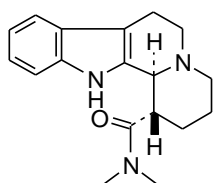
Mp 165°C - 167°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34-1.72 (m, 7H); 2.08 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.70-2.90 (m, 3H); 3.10-3.55 (m, 5H); 3.81 (m,

1H), 4.54 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.30 (m, 2H); 10.63 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 18.5 (CH₂); 20.5 (CH₂); 26.4 (CH₂); 27.8 (2CH₂); 30.1 (2CH₂); 34.8 (CH); 59.4 (CH); 60.8 (CH₂); 106.4 (C); 111.0 (CH); 117.3 (CH); 118.2 (CH); 120.3 (CH); 126.8 (C); 135.8 (2C)

LC/MS-ESI : RT = 3.74 min, 285.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)

(±) (1S,12bS)-1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine-1-carboxylic acid dimethylamide**44u**

MW = 297.40
C₁₈H₂₃N₃O

The procedure D starting from enamine **49u** was followed and yielded the amide **44u** as an orange oil (70%).

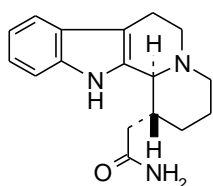
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.68-1.79 (m, 2H); 1.89-2.02 (m, 2H); 2.62-2.79 (m, 3H); 2.91-3.15 (m, 10H); 3.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H); 7.02-7.13 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 8.54

(broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 22.0 (CH₂); 24.4 (CH₂); 29.2 (CH₂); 35.9 (CH₃); 37.4 (CH₃); 45.0 (CH); 52.6 (CH₂); 55.7 (CH₂); 61.3 (CH); 109.2 (C); 111.1 (CH); 118.0 (CH); 119.0 (CH); 121.3 (CH); 127.0 (C); 134.3 (C); 136.0 (C); 176.0 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.77 min, 298.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 227 nm)

IR : 2790, 2840 cm⁻¹ (weak Bohlmann's bands)

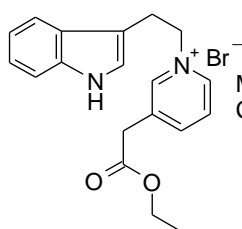
(±) (1R,12bS)-2-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-acetamide 44v

MW = 283.38
C₁₇H₂₁N₃O

The procedure D starting from derivative **49v-1** was followed and yielded the indoloquinolizidine **44v** as a yellow solid (30%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.59-1.71 (m, 3H); 2.20-2.45 (m, 3H); 2.66-3.02 (m, 6H); 3.22 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 5.99 (broad s, 2H, NH₂); 7.03-7.09 (m, 2H); 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 9.76 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.58 min, 284.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 223 nm)

Procedure E : Preparation of pyridinium salts3-ethoxycarbonylmethyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 46g

MW = 383.29
C₁₉H₂₁BrN₂O₂

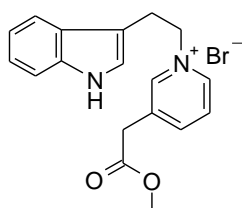
A suspension of 3-(2-bromo-ethyl)-indole (2.0 g; 8.9 mmole) and ethyl-3-pyridylacetate (4.1 ml; 26.7 mmol) was stirred at 80°C for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature and ethylic ether (50 mL) was added. The resulting suspension was filtered off and the pyridinium salt **46g** was obtained as a yellow powder (3.5 g; 100%).

Mp : 165°C-166°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 3.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 3.74 (s, 2H); 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.00 (td, *J* = 7.6 and 0.9 Hz, 1H); 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.40 (dd, *J* = 8.1 and 6.1 Hz, 1H); 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.86 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.1 (CH₃); 27.5 (CH₂); 37.1 (CH₂); 62.0 (CH₂); 108.2 (C); 112.1 (CH); 117.8 (CH); 119.6 (CH); 122.0 (CH); 124.1 (CH); 126.5 (C); 126.8 (CH); 135.3 (C); 136.1 (C); 142.8 (CH); 144.9 (CH); 145.8 (CH); 169.0 (CO)

MS-ESI: 309.10 [M+H]⁺, (m/z)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-methoxycarbonylmethyl-pyridinium bromide 46a

MW = 375.26
C₁₈H₁₉BrN₂O₂

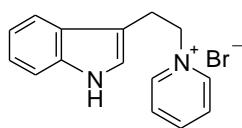
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and methyl-3-pyridylacetate was followed and yielded the pyridinium salt **46a** as a beige powder (95%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.96 (m, 1H); 7.08 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H);

8.01 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.49 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 8.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.05 (s, 1H); 10.94 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 26.7 (CH₂); 36.3 (CH₂); 52.3 (CH₃); 61.4 (CH₂); 108.3 (C); 111.5 (CH); 118.0 (CH); 118.6 (CH); 121.3 (CH); 123.8 (CH); 126.6 (CH); 127.1 (C); 135.2 (C); 136.1 (C); 143.3 (CH); 144.9 (CH); 146.6 (CH); 169.9 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.72 min, 295.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 227 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 46b

MW = 303.20
C₁₅H₁₅BrN₂

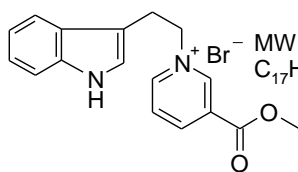
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and pyridine was followed and yielded the pyridinium salt **46b** as a yellow powder (97%).

Mp : 223°C - 227°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 4.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.03 (m, 2H); 8.53 (m, 1H); 8.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); 10.94 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 26.8 (CH₂); 61.3 (CH₂); 108.3 (C); 111.5 (CH); 118.0 (CH); 118.5 (CH); 121.2 (CH); 123.9 (CH); 126.6 (C); 127.7 (2CH); 136.1 (C); 144.7 (CH); 145.4 (2CH)

LC/MS-ESI : RT = 5.72 min, 223.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 222 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-methoxycarbonyl-pyridinium bromide 46c

MW = 361.24
C₁₇H₁₇BrN₂O₂

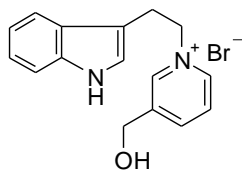
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and methylnicotinate was followed and yielded the pyridinium salt **46c** as a yellow powder (86%).

Mp : 202°C - 206°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.17 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 9.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.44 (s, 1H); 10.96 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 26.8 (CH₂); 53.4 (CH₃); 61.7 (CH₂); 108.2 (C); 111.5 (CH); 118.1 (CH); 118.6 (CH); 121.3 (CH); 124.2 (CH); 126.6 (C); 127.9 (CH); 129.4 (C); 136.1 (C); 145.0 (CH); 145.8 (CH); 147.9 (CH); 162.1 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.68 min, 281.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

3-Hydroxymethyl-1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 46d

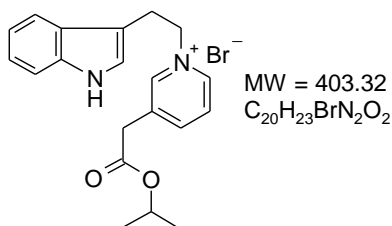
MW = 333.23
C₁₆H₁₇BrN₂O

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3-pyridylcarbinol was followed and yielded the pyridinium salt **46d** as a light pink powder (95%).

Mp : 184°C - 188°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); 4.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH); 6.99 (m, 1H); 7.06 (m, 2H); 7.35 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 7.53 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 8.01 (m, 1H); 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); 8.96 (s, 1H); 10.95 (s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.46 min, 253.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-isopropoxycarbonylmethyl-pyridinium bromide 46i

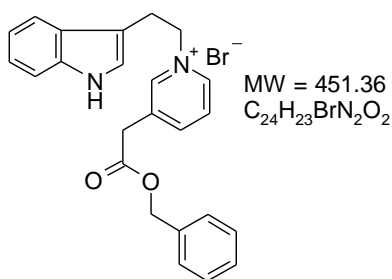
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and pyridin-3-yl-acetic acid isopropyl ester **175i** was followed and yielded the pyridinium salt **46i** as a yellow sticky solid (100%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); 3.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 3.95 (s, 2H); 4.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.95 (m, 1H); 6.96 (m, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.51

(d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.02 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.07 (s, 1H); 10.95 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 21.5 (2CH₃); 26.8 (CH₂); 37.7 (CH₂); 61.4 (CH₂); 68.7 (CH); 108.3 (C); 111.5 (CH); 118.0 (CH); 118.6 (CH); 121.3 (CH); 123.8 (CH); 126.6 (C); 127.0 (CH); 135.3 (C); 136.1 (C); 143.2 (CH); 144.9 (CH); 146.6 (CH); 168.9 (CO)

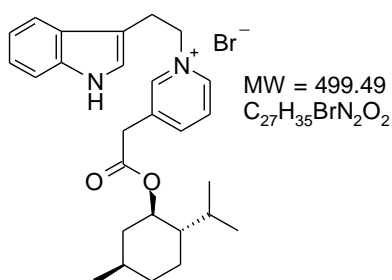
LC/MS-ESI : RT = 4.09 min, 323.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

3-Benzyloxycarbonylmethyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 46j

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and pyridin-3-yl-acetic acid benzyl ester **175j** was followed and yielded the pyridinium salt **46j** as a yellow sticky solid (n.d).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.0 (m, 2H); 4.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.17 (s, 2H); 6.96 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.35 (m, 6H); 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 8.08 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); 9.09 (s, 1H); 10.94 (s, 1H, NH)

MS-ESI : 371.07 [M+H]⁺

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy-carbonylmethyl)-pyridinium bromide 46k

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and pyridin-3-yl-acetic acid (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester **175k** was followed and yielded the pyridinium salt **46k** as a light yellow powder (90%).

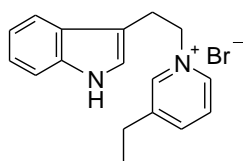
Mp : 182°C - 186°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); 0.83-1.02 (m, 7H); 1.32 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.76-1.90 (m, 2H);

3.32 (m, 4H); 3.97 (m, 2H); 4.60 (td, *J* = 10.9 and 6.6 Hz, 1H); 4.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.03-7.07 (m, 2H); 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.02 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.07 (s, 1H); 10.94 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3; 20.5; 21.8; 22.9 (CH₂); 25.7; 26.8 (CH₂); 30.8; 33.5 (CH₂); 38.7 (CH₂); 42.3; 61.4 (CH₂); 74.6; 108.3 (C); 111.5 (CH); 118.0 (CH); 118.6 (CH); 121.3 (CH); 123.8 (CH); 126.6 (C); 127.1 (CH); 135.3 (C); 136.1 (C); 144.3 (CH); 144.9 (CH); 146.5 (CH); 168.9 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.97 min, 419.3 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

3-Ethyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide **46l**

MW = 331.25
C₁₇H₁₉BrN₂

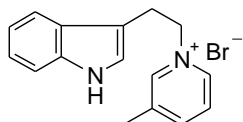
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3-ethylpyridine was followed and yielded the pyridinium salt **46l** as a beige powder (97%).

Mp : 102°C - 104°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 4.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.06 (s, 1H); 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.96 (dd, *J* = 8.0 and 6.0 Hz, 1H); 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.76 (m, 2H); 10.95 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.2 (CH₃); 25.0 (CH₂); 26.7 (CH₂); 61.4 (CH₂); 108.3 (C); 111.5 (CH); 117.9 (CH); 118.5 (CH); 121.2 (CH); 123.9 (CH); 126.7 (C); 127.2 (CH); 136.1 (C); 142.2 (CH); 143.7 (CH); 143.8 (C); 144.6 (CH)

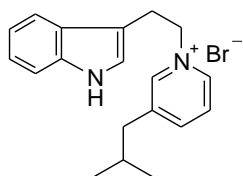
LC/MS-ESI : RT = 3.87 min, 251.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-methyl-pyridinium; bromide **46m**

MW = 317.23
C₁₆H₁₇BrN₂

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3-picoline was followed and yielded the pyridinium salt **46m** as a yellow powder (92%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.47 (s, 3H); 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 6.95 (m, 1H); 7.06 (m, 2H); 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.93 (m, 1H); 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); 8.89 (s, 1H); 10.93 (s, 1H, NH)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-isobutyl-pyridinium bromide **46n**

MW = 359.31
C₁₃H₂₃BrN₂

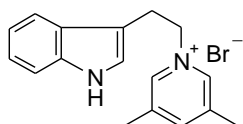
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3-isobutylpyridine was followed and yielded the pyridinium salt **46n** as a beige powder (96%).

Mp : 125°C - 127°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); 1.70 (m, 1H); 2.49 (m, 2H); 3.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 4.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.96 (td, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.73 (s, 1H); 8.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 10.93 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 21.5 (2CH₃); 26.7 (2CH₂); 28.9 (CH); 61.3 (CH₂); 108.2 (C); 111.5 (CH); 117.8 (CH); 118.5 (CH); 121.2 (CH); 123.9 (CH); 126.7 (C); 127.1 (CH); 136.1 (C); 141.4 (C); 142.2 (CH); 144.3 (CH); 145.4 (CH)

LC/MS-ESI : RT = 4.15 min, 279.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3,5-dimethyl-pyridinium bromide 46p

MW = 331.25
C₁₇H₁₉BrN₂

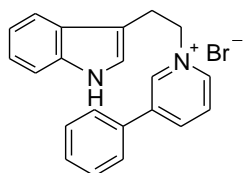
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3,5-lutidine was followed and yielded the pyridinium salt **46p** as a beige powder (100%).

Mp : 270°C - 271°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (s, 6H); 3.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 4.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 6.95 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.17 (s, 2H); 10.97 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 17.6 (2CH₃); 26.7 (CH₂); 61.1 (CH₂); 108.6 (C); 111.5 (CH); 118.0 (CH); 118.5 (2CH); 121.3 (CH); 123.8 (CH); 126.7 (C); 136.1 (C); 137.6 (2C); 141.5 (CH); 146.0 (CH)

LC/MS-ESI : RT = 3.82 min, 251.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-phenyl-pyridinium bromide 46q

MW = 379.30
C₂₁H₁₉BrN₂

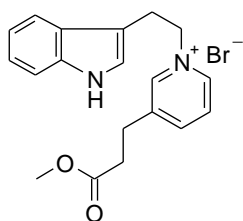
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3-phenylpyridine was followed and yielded the pyridinium salt **46q** as a beige powder (96%).

Mp : 170°C - 174°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 4.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.06 (m); 7.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.49-7.60 (m, 4H); 7.61-7.66 (m, 2H); 8.12 (dd, *J* = 8.1 and 6.0 Hz, 1H); 8.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); 9.17 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 26.8 (CH₂); 61.5 (CH₂); 108.4 (C); 111.6 (CH); 118.0 (CH); 118.6 (CH); 121.3 (CH); 124.1 (CH); 126.7 (C); 127.4 (2CH); 127.7 (CH); 129.4 (2CH); 130.1 (CH); 133.1 (C); 136.2 (C); 139.2 (C); 142.5 (CH); 142.7 (CH); 142.9 (CH)

LC/MS-ESI : RT = 4.15 min, 299.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

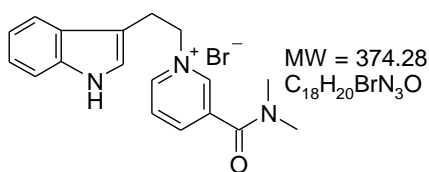
1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyridinium bromide 46r

MW = 389.29
C₁₉H₁₇BrN₂O₂

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and methyl-(3-pyridyl)propionate was followed and yielded the pyridinium salt **46r** as an orange gum in mixture with methyl-3(3-pyridyl)propionate.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.59 (s, 3H); 4.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.96 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 8.92 (s, 1H); 10.96 (s, 1H, NH)

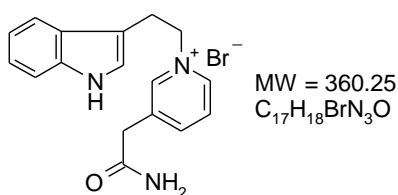
MS-ESI : 310.1 [M+H]⁺, (m/z)

3-Dimethylcarbamoyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide **46u**

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and N,N-dimethyl nicotinamide was followed and yielded the pyridinium salt **46u** as a yellow solid in mixture with N,N-dimethylnicotinamide.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.67 (s, 3H); 2.97 (s, 3H); 3.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 4.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.12 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 9.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.08 (s, 1H); 10.95 (s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.58 min, 294.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 75% (λ = 223 nm)

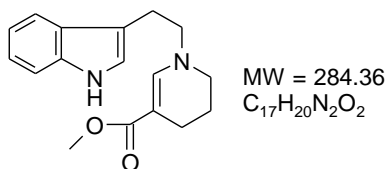
3-Carbamoylmethyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide **46v**

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and pyridine-3-acetamide was followed and yielded the pyridinium salt **46v** as a beige solid (85%).

Mp : 122°C - 125°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 3.68 (s, 2H); 4.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.20 (s, 1H, NH); 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.69 (s, 1H, NH); 7.96 (dd, *J* = 8.0 and 6.1 Hz, 1H); 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.02 (s, 1H); 10.94 (s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 2.44 min, 280.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 223 nm)

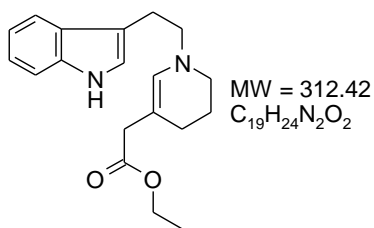
1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester **49c**

The procedure A starting from allylamine **73c** was followed and yielded the enamine **49c** as a light brown solid (81%).

Mp : 92°C-94°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.79 (m, 2H); 2.26 (m, 2H); 2.99 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.36 (m, 2H); 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.04 (broad s, 1H, NH)
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 20.1 (CH₂); 21.4 (CH₂); 25.0 (CH₂); 46.1 (CH₂); 50.7 (CH₃); 56.5 (CH₂); 93.4 (C); 111.4 (CH); 112.3 (C); 118.4 (CH); 119.5 (CH); 122.1 (CH); 122.2 (CH); 127.1 (C); 136.3 (C); 146.1 (CH); 169.2 (CO)

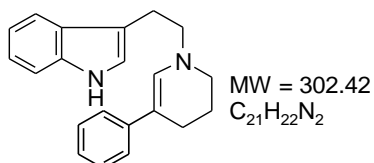
LC/MS-ESI : RT = 5.39 min, 285.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 303 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-acetic acid ethyl ester **49g**

The procedure B using DCE as solvent instead of acetone was followed and yielded the enamine **49g** as a yellow oil (30%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.87 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.88 (s, 2H); 2.90-2.98 (m, 4H); 3.11 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.84 (s, 1H); 6.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.32 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 8.01 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 4.00 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 229 nm)

3-[2-(5-Phenyl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **49q**

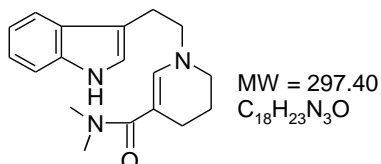
The procedure B starting from allylamine **73q** was followed and yielded the enamine **49q** as a beige solid (61%).

Mp : 116 - 118°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.99 (m, 2H); 2.38 (m, 2H); 2.98 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 6.56 (s, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.09-7.21 (m, 6H); 7.35 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.93 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 22.7 (CH₂); 23.1 (CH₂); 24.3 (CH₂); 46.3 (CH₂); 56.2 (CH₂); 105.1 (C); 111.2 (CH); 113.7 (C); 118.7 (CH); 119.4 (CH); 121.9 (CH); 122.0 (CH); 122.1 (2CH); 123.3 (CH); 125.0 (CH); 127.5 (C); 128.2 (2CH); 133.8 (CH); 136.2 (C); 141.8 (C)

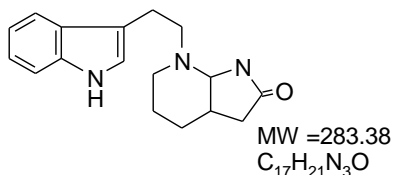
LC/MS-ESI : RT = 4.23 min, 303.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 221 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid dimethylamide **49u**

The procedure B starting from allylamine **73u** was followed and yielded the enamine **49u** as a yellow oil (71%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.81 (m, 2H); 2.26 (m, 2H); 8.81 (s, 6H); 2.95 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 6.61 (s, 1H); 6.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.17 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.79 min, 298.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

7-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-octahydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one **49v-1**

The procedure B starting from allylamine **73v** was followed and yielded the amina **49v-1** as a grey solid (73%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.23 (m, 1H); 1.47-1.70 (m, 3H); 1.98 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.54-2.72 (m, 2H), 2.80 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 4.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 5.91 (broad s, 1H, NH); 7.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.33 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz); 7.56 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz); 8.00 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.79 min, 298.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

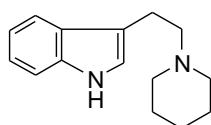
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 22.9 (CH₂); 23.3 (CH₂); 25.9 (CH₂); 34.5 (CH); 37.2 (CH₂); 45.5 (CH₂); 55.1 (CH₂); 73.4 (CH); 111.2 (CH); 113.9 (C); 118.7 (CH); 119.1 (CH); 121.9 (2CH); 132.1 (C); 136.2 (C); 178.5 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.50 min, 284.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 219 nm)

IR : 1681 cm⁻¹

Procedure F : condensation of amines with a bromo derivative

3-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indole 51b



MW = 228.34
C₁₅H₂₀N₂

A solution of 3-(2-bromo-ethyl)-indole (300 mg, 1.3 mmol) in piperidine (440 μL, 4.4 mmol) was heated at 80°C for 3 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness and the resulting residue was dissolved in EtOAc (80 mL). The organic layer was

washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 60 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated under vacuum to yield the piperidine derivative **51b** (200 mg, 65%) as a white powder.

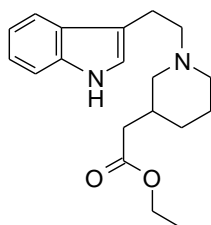
Mp : 141°C - 143°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (m, 2H); 1.66 (m, 4H); 2.53 (m, 4H); 2.67 (m, 2H); 2.98 (m, 2H); 7.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.14 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 22.9 (CH₂); 24.5 (CH₂); 26.0 (2CH₂); 54.7 (2CH₂); 60.2 (CH₂); 111.1 (CH); 114.7 (C); 119.0 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 121.9 (CH); 127.6 (C); 136.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 5.63 min, 229.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 225 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-piperidin-3-yl}-acetic acid ethyl ester 51g



MW = 314.43
C₁₉H₂₆N₂O₂

The procedure F using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 2-(piperidin-3-yl) acetic acid ethyl ester was followed and yielded the ester derivative **51g** as a yellow oil (40%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (m, 1H); 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 1.64-1.87 (m, 4H); 1.99 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 2.24 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 7.02 (d, J

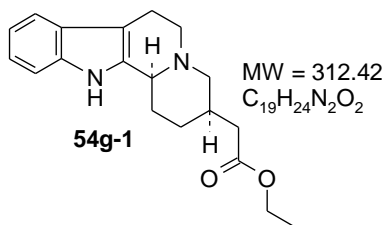
= 2.2 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.99 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.3 (CH₃); 22.8 (CH₂); 25.1 (CH₂); 30.8 (CH₂); 33.3 (CH); 39.5 (CH₂); 54.0 (CH₂); 59.7 (2CH₂); 60.3 (CH₂); 111.1 (CH); 114.5 (C); 118.9 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 121.9 (CH); 127.5 (C); 136.2 (C); 172.6 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 6.09 min, 315.3 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 227 nm)

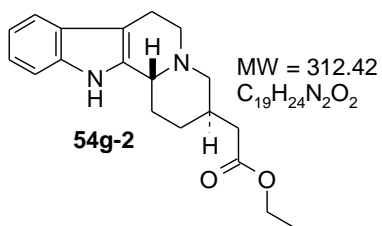
(±) (3R,12bS)-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-3-yl)-acetic acid ethyl ester **54g-1** and (3R,12bR)-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-3-yl)-acetic acid ethyl ester **54g-2**

The procedure B starting from the allylamine **82g** was followed and yielded the ester derivatives **54g-1** (28%) and **54g-2** (28%) as brown sticky solids.



¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.63 (m, 1H); 1.95-2.42 (m, 7H); 2.62-2.70 (m, 2H); 3.06 (m, 3H); 3.20 (m, 1H); 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 7.07-7.14 (m, 2H); 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.80 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 6.02 min, 313.3 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 226 nm)



¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.70-1.85 (m, 3H); 1.96 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.54-2.77 (m, 5H); 2.98 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.67 (m, 2H); 7.03 (broad s, 1H); 7.06-7.15 (m, 2H); 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.78 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.3 (CH₃); 26.2 (2CH₂); 27.9

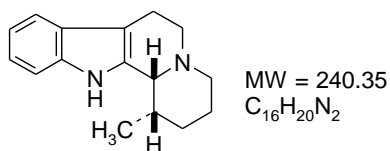
(CH₂); 31.4 (CH); 37.3 (CH₂); 53.0 (CH₂); 60.2 (2CH₂); 77.2 (CH); 108.3 (C); 110.8 (CH); 118.0 (CH); 119.4 (CH); 121.3 (CH); 137.6 (C); 133.2 (C); 136.0 (C); 173.5 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 6.14 min, 313.3 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 7% (λ = 225 nm)

IR : no Bohlmann's bands

Procedure G :acido-catalyzed epimerization procedure

(±)(1S,12bR)-1-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **56m**



A solution of the hydrochloride salt **44m-HCl** (100 mg, 0.36 mmol) in TFA (4 mL) was refluxed for 20 hours and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3

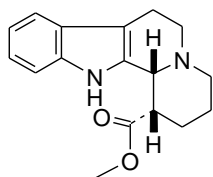
x 40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated to dryness. The resulting oil was purified by silica gel column chromatography (EtOAc 100% to EtOAc:MeOH 98:2 as eluent) to yield the indoloquinolizine **56m** (17 mg, 20%) as a yellow sticky solid and the indoloquinolizidine **44m** (17 mg, 20%) as a yellow oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.85 (m, 3H); 1.24 (m, 1H); 1.53 (m, 1H); 1.74 (m, 2H); 2.01 (m, 1H); 2.18-2.39 (m, 2H), 2.53 (m, 1H); 2.65 (m, 1H); 2.90-3.11 (m, 3H); 3.45 (m, 1H); 7.07-7.16 (m, 2H); 7.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); 7.68 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 13.4 (CH₃); 21.1 (CH₂); 21.7 (CH₂); 31.0 (CH₂); 31.4 (CH); 53.8 (CH₂); 56.8 (CH₂); 64.2 (CH); 105.8 (C); 110.8 (CH); 118.1 (CH); 119.4 (CH); 121.3 (CH); 127.6 (C); 134.6 (C); 136.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.74 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 203 nm)

IR : 2745, 2790, 2849 cm⁻¹ (Bohlmann's bands)

(±) (1S,12bR)-1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine-1-carboxylic acid methyl ester**56c**

MW = 284.36
C₁₇H₂₀N₂O₂

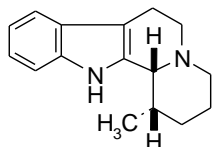
The procedure G starting from the indoloquinolizidine **44c** was followed and yielded the ester **56c** as a dark orange solid (40%) and the ester **44c** (17%).

Mp : 148°C - 152°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.60-1.96 (m, 4H); 2.52 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.88-3.03 (m, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.23 (m, 1H), 3.66 (s, 3H); 4.22 (m, 1H); 7.05-7.14 (m, 2H); 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 8.41 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.74 min, 285.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 227 nm)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 19.0 (CH₂); 23.9 (CH₂); 24.5 (CH₂); 44.5 (CH); 52.1 (CH₃); 52.9 (CH₂); 60.4 (CH₂); 65.4 (CH); 109.1 (C); 111.1 (CH); 118.0 (CH); 119.3 (CH); 112.5 (CH); 127.2 (C); 131.9 (C); 136.0 (C); 174.8 (CO)

(±) (1R,12bR)-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine 56m

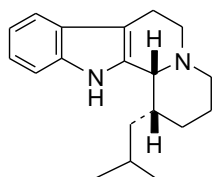
MW = 240.35
C₁₆H₂₀N₂

The procedure G starting from the indoloquinolizidine **44m-HCl** was followed and yielded the epimer **56m** as a yellow sticky solid (20%) and the starting material **44m** (20%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 1.52 (m, 1H); 1.72 (m, 2H); 1.99 (m, 1H), 2.19-2.39 (m, 2H); 2.49-2.69 (m, 2H); 2.93-3.05 (m, 3H); 3.37 (broad s, 1H); 7.07-7.17 (m, 2H); 7.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); 7.68 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.74 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 203 nm)

IR : 2745, 2790, 2849 cm⁻¹ (Bohlmann's bands)

(±) (1R,12bR)-1-Isobutyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine 56n

MW = 282.43
C₁₉H₂₆N₂

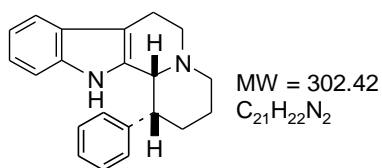
The procedure G starting from the indoloquinolizidine **44n** was followed and yielded the epimer **56n** as an orange oil (31%) and the epimer **44n** (25%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.83 (m, 6H); 1.48-1.64 (m, 5H); 1.90 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 2.30 (m, 1H), 2.52 (m, 1H); 2.65 (m, 1H); 2.88-3.08 (m, 3H); 3.40 (s, 1H); 7.07-7.17 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.58 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 21.1 (CH₂); 21.5 (CH₂); 22.6 (CH₃); 24.0 (CH₃); 25.7 (CH); 27.1 (CH₂); 40.2 (CH₂); 53.9 (2CH₂); 64.8 (CH); 109.8 (C); 110.7 (CH); 118.0 (CH); 119.3 (CH); 121.1 (CH); 127.5 (C); 134.3 (C); 136.1 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.22 min, 283.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

IR : 2749, 2797 cm⁻¹ (Bohlmann's bands)

(+/-) (1R,12bR)-1-Phenyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **56q**

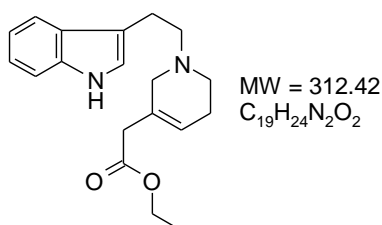
The procedure D was followed starting from enamine **49q** and yielded the indoloquinolizidine **56q** as a beige solid (20%) and indoloquinolizidine **44q** as a yellow solid (60%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.68 (m, 1H); 1.86 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 2.58-2.71 (m, 2H); 2.97-3.14 (m, 3H); 3.26 (m, 1H),

3.49 (m, 1H); 4.29 (broad s, 1H, H-12b); 7.01-7.05 (m, 3H); 7.14-7.25 (m, 2H); 7.26-7.31 (m, 2H); 7.43 (m, 1H); 7.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 19.6 (CH₂); 22.9 (CH₂); 29.8 (CH₂); 42.6 (CH); 53.4 (2CH₂); 61.7 (CH); 109.1 (C); 110.9 (CH); 117.8 (CH); 119.2 (CH); 121.1 (CH); 126.4 (CH); 127.0 (C); 128.5 (2CH); 128.8 (2CH); 133.1 (C); 135.7 (C); 142.5 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.23 min, 303.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 227 nm)

Procedure H : preparation of allylamines{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **73g**

To a cooled suspension of pyridinium salt **46g** (3.5 g, 8.9 mmol) in dry methanol (40 mL) at 0°C was added portionwise sodium borohydride (680 mg, 18.0 mmol) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 20h. After hydrolysis of the mixture at 0°C, the solvent was concentrated under vacuum and the resulting residue was dissolved in EtOAc (150 mL). The

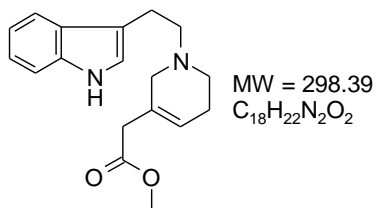
organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 100 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated to dryness. The resulting oil was purified by silica gel column chromatography (EtOAc to EtOAc:MeOH 98:2 as eluent) to yield the allylamine **73g** (2.3 g, 82%) as a light yellow oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.24 (m, 2H); 2.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 3.11 (m, 2H); 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.66 (broad s, 1H); 7.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.08 (td, *J* = 7.0 and 1.2 Hz, 1H); 7.16 (td, *J* = 7.0 and 1.2 Hz, 1H); 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.02 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.2 (CH₃); 23.1 (CH₂); 25.9 (CH₂); 41.4 (CH₂); 49.5 (CH₂); 55.2 (CH₂); 58.8 (CH₂); 60.7 (CH₂); 111.1 (CH); 114.3 (C); 118.8 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 122.0 (CH); 124.0 (CH); 127.5 (C); 129.4 (C); 136.3 (C); 174.4 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.05 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid isopropyl ester **73a**



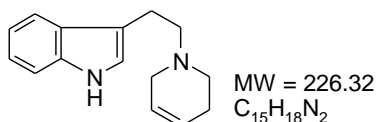
The procedure H using the pyridinium salt **46a** was followed and yielded the allylamine **73a** as a light yellow oil (49%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.25 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 3.03 (m, 4H); 3.12 (broad s, 2H); 3.68 (s, 3H); 5.68 (broad s, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.08 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.1 (CH₂); 25.9 (CH₂); 41.1 (CH₂); 49.5 (CH₂); 51.9 (CH₃); 55.2 (CH₂); 58.8 (CH₂); 111.1 (CH); 114.3 (C); 118.8 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 122.0 (CH); 124.1 (CH); 127.5 (C); 129.2 (C); 136.3 (C); 171.8 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.85 min, 299.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 227 nm)

3-[2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **73b**



The procedure H using the pyridinium salt **46b** was followed and yielded the allylamine **73b** as a white solid (93%).

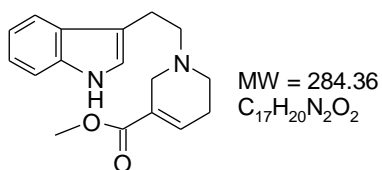
Mp : 149°C - 150°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.24 (m, 2H); 2.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 5.77 (m, 2H); 7.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.00 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.6 (CH₂); 26.7 (CH₂); 50.6 (CH₂); 53.2 (CH₂); 59.7 (CH₂); 111.5 (CH); 114.9 (C); 119.3 (CH); 119.6 (CH); 121.9 (CH); 122.3 (CH); 125.7 (CH); 125.7 (CH); 127.9 (C); 136.7 (C)

LC/MS-ESI : RT = 2.77 min, 227.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 279 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester **73c**

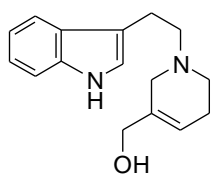


The procedure H using the pyridinium salt **46c** was followed and yielded the allylamine **73c** as a yellow oil (32%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.39 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.83 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 7.02 (m, 2H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.8

Hz, 1H); 7.96 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.80 min, 285.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-methanol **73d**

MW = 256.35
C₁₆H₂₀N₂O

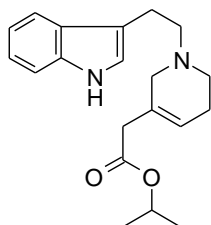
The procedure H using the pyridinium salt **46d** was followed and yielded the allylamine **73d** as a white powder (71%).

Mp : 128°C - 132°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.07 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.84 (m, 2H); 2.93 (s, 2H); 3.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); 4.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H); 5.58 (broad s, 1H); 6.92-7.06 (m, 2H); 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 10.74 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 22.6 (CH₂); 25.2 (CH₂); 49.8 (CH₂); 52.8 (CH₂); 58.9 (CH₂); 63.3 (CH₂); 111.3 (CH); 112.6 (C); 118.1 (CH); 118.2 (CH); 118.9 (CH); 120.7 (CH); 122.5 (CH); 127.2 (C); 136.1 (C); 137.2 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.56 min, 257.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid isopropyl ester **73i**

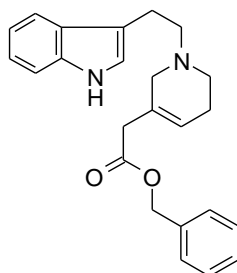
MW = 326.44
C₂₀H₂₆N₂O₂

The procedure H using the pyridinium salt **46i** was followed and yielded the allylamine **73i** as a light yellow oil (71%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); 2.15 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.84 (m, 2H); 2.97 (s, 2H); 3.06 (m, 2H); 3.16 (broad s, 2H); 5.00 (sept, *J* = 6.2 Hz, 2H); 5.67 (broad s, 1H); 7.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.02 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 21.9 (2CH₃); 23.1 (CH₂); 25.9 (CH₂); 41.7 (CH₂); 49.6 (CH₂); 55.3 (CH₂); 58.8 (CH₂); 68.0 (CH); 111.1 (CH); 114.3 (C); 118.8 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 121.9 (CH); 123.8 (CH); 127.5 (C); 129.5 (C); 136.3 (C); 170.9 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.19 min, 327.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 227 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid benzyl ester **73j**

MW = 374.49
C₂₄H₂₆N₂O₂

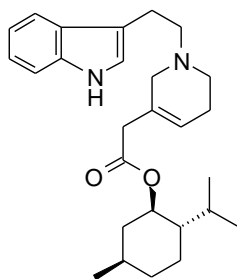
The procedure H using the pyridinium salt **46j** was followed and yielded the allylamine **73j** as an incolor oil (yield n.d).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.62 (m, 2H); 2.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.03 (m, 4H); 3.13 (broad s, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.68 (broad s, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.08 -7.18 (m, 2H); 7.21-7.35 (m, 6H); 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.01 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.0 (CH₂); 25.9 (CH₂); 41.3 (CH₂); 49.5 (CH₂); 55.2 (CH₂); 58.7 (CH₂); 66.5 (CH₂); 111.1 (CH); 114.2 (C); 118.8 (CH); 119.2 (CH); 121.6 (CH); 122.0 (CH); 124.3 (CH); 127.5 (C); 128.3 (2CH); 128.4 (CH); 128.6 (2CH); 129.1 (C); 135.9 (C); 136.3 (C); 171.2 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.42 min, 375.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester **73k**



MW = 422.62
C₂₇H₃₈N₂O₂

The procedure H using the pyridinium salt **46k** was followed and yielded the allylamine **73k** as a yellow oil (72%).

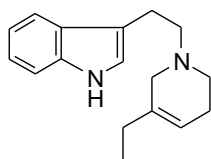
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 0.84-0.90 (m, 8H); 0.95-1.07 (m, 2H); 1.34-1.49 (m, 2H); 1.63-1.68 (m, 2H); 1.86-1.97 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 2.99-3.06 (m, 4H); 3.12 (m, 2H); 4.68 (td, *J* = 10.9 and 4.4 Hz, 1H); 5.67 (m, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.08-7.20

(m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.08 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 16.4; 20.8; 22.0; 23.1 (CH₂); 23.4 (CH₂); 25.9 (CH₂); 26.2; 31.4; 34.2 (CH₂); 40.9 (CH₂); 41.8 (CH₂); 47.0; 49.6 (CH₂); 55.3 (CH₂); 58.8 (CH₂); 74.2 (CH); 111.1 (CH); 114.3 (C); 118.8 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 121.9 (CH); 123.8 (CH); 127.5 (C); 129.5 (C); 136.3 (C); 171.0 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.95 min, 423.4 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

3-[2-(5-Ethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **73l**



MW = 254.38
C₁₇H₂₂N₂

The procedure H using the pyridinium salt **46l** was followed and yielded the allylamine **73l** as a white solid (69%).

Mp : 99°C - 102°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); 1.95-2.04 (m, 2H); 2.21 (m, 2H); 2.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.80 (m, 2H);

3.04 (m, 4H); 5.48 (broad s; 1H); 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.00 (broad s, 1H, NH)

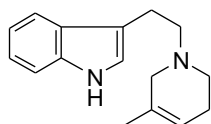
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 12.2 (CH₃); 23.2 (CH₂); 26.0 (CH₂); 27.9 (CH₂); 50.2 (CH₂); 55.9 (CH₂); 59.2 (CH₂); 111.1 (CH); 114.6 (C); 117.7 (CH); 118.9 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 121.9 (CH); 127.6 (C); 136.36 (C); 137.8 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.04 min, 255.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 225 nm)

Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O : C, 80.27; H, 8.72; N 11.01

Found: C, 80.15; H, 8.74; N, 11.07

3-[2-(5-Methyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **73m**



MW = 240.35
C₁₆H₂₀N₂

The procedure H using the pyridinium salt **46m** was followed and yielded the allylamine **73m** as a white solid (82%).

Mp : 135°C - 136°C

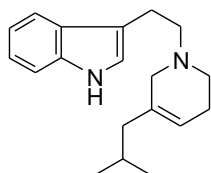
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.67 (s, 3H), 2.19 (m, 2H);

2.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.98-3.06 (m, 4H); 5.48 (m; 1H); 7.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.00 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 21.1 (CH₃); 23.2 (CH₂); 26.1 (CH₂); 50.0 (CH₂); 57.0 (CH₂); 59.1 (CH₂); 111.1 (CH); 114.6 (C); 118.9 (CH); 119.2 (CH); 119.5 (CH); 121.5 (CH); 122.0 (CH); 127.5 (C); 132.3 (C); 136.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.08 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 220 nm)

3-[2-(5-Isobutyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **73n**



MW = 282.43
C₁₉H₂₆N₂

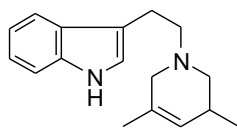
The procedure H using the pyridinium salt **46n** was followed and yielded the allylamine **73n** as a white solid (49%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.68 (m, 1H); 1.82 (d, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.94-3.03 (m, 4H); 5.44 (broad s, 1H); 7.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.96 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 22.6 (2CH₃); 23.3 (CH₂); 26.1 (CH₂); 26.3 (CH); 45.5 (CH₂); 50.3 (CH₂); 55.9 (CH₂); 59.4 (CH₂); 111.2 (CH); 114.6 (C); 119.0 (CH); 119.3 (CH); 120.3 (CH); 121.5 (CH); 122.0 (CH); 127.6 (C); 135.2 (C); 136.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.37 min, 283.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

3-[2-(3,5-Dimethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **73p**



MW = 254.38
C₁₇H₂₂BrN₂

The procedure H using the pyridinium salt **46p** was followed and yielded the allylamine **73p** as a white solid (41%).

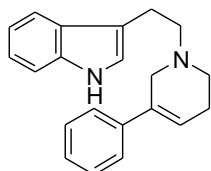
Mp : 132°C - 135°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.71-2.79 (m, 4H); 2.93 (m, 1H); 3.02 (m, 2H); 3.12 (m, 1H); 5.30 (broad s, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.04 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 19.4 (CH₃); 21.1 (CH₃); 23.3 (CH₂); 31.0 (CH); 57.1 (CH₂); 58.2 (CH₂); 59.1 (CH₂); 111.2 (CH); 114.6 (C); 119.0 (CH); 119.3 (CH); 121.6 (CH); 122.0 (CH); 126.4 (CH); 127.6 (C); 131.6 (C); 136.4 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.02 min, 255.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 227 nm)

3-[2-(5-Phenyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **73q**



MW = 302.42
C₂₁H₂₂N₂

The procedure H using the pyridinium salt **46q** was followed and yielded the allylamine **73q** as a yellow oil (56%).

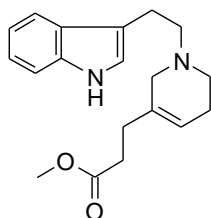
Mp : 104°C - 109°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.42 (m, 2H); 2.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.89 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 2.93 (s, 2H); 3.48 (m, 2H); 6.15 (broad s, 1H); 7.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.22-7.33 (m, 6H); 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.98 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 23.4 (CH₂); 26.7 (CH₂); 49.8 (CH₂); 54.9 (CH₂); 59.3 (CH₂); 111.2 (CH); 114.5 (C); 118.9 (CH); 119.4 (CH); 121.5 (CH); 122.1 (CH); 122.8 (CH); 125.2 (2CH); 127.1 (CH); 127.7 (C); 128.5 (2CH); 135.6 (C); 136.4 (C); 140.5 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.25 min, 303.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 243 nm)

3-[1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-propionic acid methyl ester **73r**



MW = 312.42
C₁₉H₂₄N₂O₂

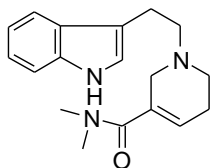
The procedure H using the pyridinium salt **46r** was followed and yielded the allylamine **73r** as a light yellow oil (66% over 2 steps).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.21 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 2.46 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.03 (m, 4H); 3.67 (s, 3H); 5.51 (broad s; 1H); 7.03 (s, 1H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.00 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.3 (CH₂); 26.0 (CH₂); 30.2 (CH₂); 32.6 (CH₂); 50.0 (CH₃); 55.7 (CH₂); 59.2 (CH₂); 111.1 (CH); 114.5 (C); 118.9 (CH); 119.2 (CH); 119.8 (CH); 121.5 (CH); 122.0 (CH); 127.6 (C); 134.6 (C); 136.3 (C); 173.8 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.96 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid dimethylamide **73u**



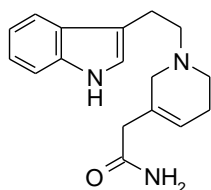
MW = 297.40
C₁₈H₂₃N₃O

The procedure H using the pyridinium salt **46u** was followed and yielded the allylamine **73u** as a yellow oil (35% over 2 steps).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.33 (m, 2H); 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H); 2.84 (m, 2H); 3.05 (m, 8H); 3.32 (m, 2H); 5.91 (broad s; 1H); 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.08 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.71 min, 298.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 80% (λ = 225 nm)

2-[1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-acetamide **73v**



MW = 283.38
C₁₇H₂₁N₃O

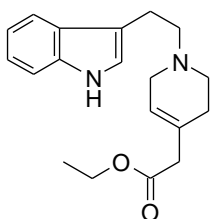
The procedure H using the pyridinium salt **46v** was followed and yielded the allylamine **73v** as a white solid (47%).

Mp : 124°C - 129°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.07 (m, 2H); 2.52 (m, 2H); 2.62 (m, 2H); 2.70 (s, 2H); 2.84 (m, 2H); 2.94 (s, 2H); 5.50 (broad s; 1H); 6.76 (broad s, 1H, NH); 6.92-7.05 (m, 2H); 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 7.24 (broad s, 1H, NH); 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 10.74 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.2 (CH₂); 26.2 (CH₂); 43.4 (CH₂); 49.7 (CH₂); 55.3 (CH₂); 59.0 (CH₂); 111.3 (CH); 114.3 (C); 118.9 (CH); 119.3 (CH); 121.7 (CH); 122.0 (CH); 125.1 (CH); 127.6 (C); 131.3 (C); 136.4 (C); 173.3 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.49 min, 284.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 219 nm)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl]-acetic acid ethyl ester **76g**

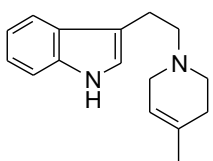
MW = 312.42
C₁₉H₂₄N₂O₂

The procedure H using the pyridinium salt **194g** was followed and yielded the allylamine **76g** as an orange solid (82%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.26 (m, 2H); 2.71 (m, 2H); 2.79 (m, 2H); 2.99 (m, 4H); 3.13 (m, 2H); 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.59 (broad s, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.8

Hz, 1H); 8.03 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 4.04 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

3-[2-(4-Methyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **76m**

MW = 240.35
C₁₆H₂₀N₂

The procedure H using the pyridinium salt **194m** was followed and yielded the allylamine **76m** as an orange solid (82%).

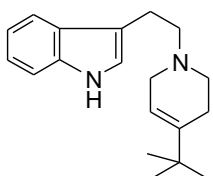
Mp : 122°C - 126°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.70 (s 3H); 2.14 (m, 2H); 2.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); 2.77 (m, 2H); 2.99-3.06 (m, 4H); 5.41 (broad s;

1H); 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.01 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 22.9 (CH₃); 23.3 (CH₂); 30.9 (CH₂); 50.5 (CH₂); 52.8 (CH₂); 59.1 (CH₂); 111.1 (CH); 114.4 (C); 118.9 (CH); 119.1 (CH); 119.2 (CH); 121.5 (CH); 121.9 (CH); 127.5 (C); 132.8 (C); 136.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 5.97 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 227 nm)

3-[2-(4-tert-Butyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1H-indole **76w**

MW = 282.43
C₁₉H₂₆N₂

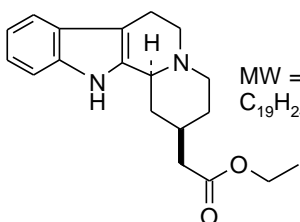
The procedure H using the pyridinium salt **194w** was followed and yielded the allylamine **76w** as an orange solid (82%).

Mp : 103°C - 105°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.02 (s, 9H); 2.24 (m, 2H); 2.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H); 2.74 (m, 2H); 2.99 (m, 2H); 3.09 (m, 2H);

5.43 (m, 1H); 7.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.02 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 6.90 min, 283.5 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 223 nm)

(±) (2R,12aS)-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-2-yl)-acetic acid ethyl ester **77g**

MW = 312.41
C₁₉H₂₄N₂O₂

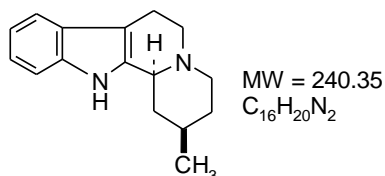
The procedure B starting from allylamine **76g** was followed and yielded the esters **77g** (22%) and **195g** (48%) as brown oils.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.26 (m, 4H); 1.51 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); 2.42 (m, 1H); 2.58-2.71 (m, 2H); 2.97-3.07 (m, 3H); 3.24 (dd, *J* = 12.0 and 0.7 Hz, 1H); 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 7.03-7.13 (m, 2H);

7.26 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.77 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 4.00 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 219 nm)

(±) (2R,12aS)-2-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **77m**



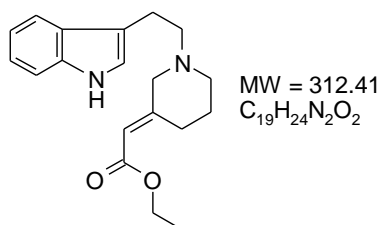
The procedure B starting from allylamine **76m** was followed and yielded a non separable mixture 4:1 of epimers **77m** and **195m** (43%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); 3.22 (m, 1H); 7.03-7.13 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H);

7.95 (broad s, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 6.13 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z)

[1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-piperidin-(3E)-ylidene]-acetic acid ethyl ester **81(E)**



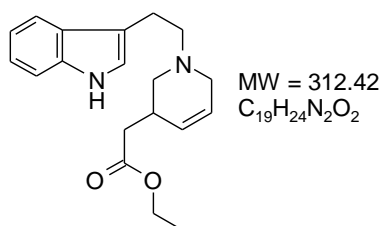
To a solution of tryptophyle bromide (250 mg, 1.1 mmol) in CH₃CN (10 mL) were added successively the piperidine derivative **139** (275 mg, 1.3 mmol) and DIPEA (425 μL, 2.4 mmol). The solution was stirred at 60°C for 48 hours and evaporated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to EtOAc 100% as eluent) to yield the

derivative **81(E)** (96 mg, 28%) as an orange oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.68-2.77 (m, 4H); 2.89 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.08 (s, 2H); 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.73 (s, 1H); 7.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.09-7.19 (m, 2H); (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.99 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.32 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 223 nm)

{1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **82g**



The ester **82g** was isolated as a light yellow oil (15%) during the synthesis of allylamine **73g**.

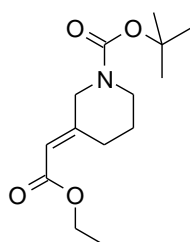
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.37 (m, 3H); 2.72-2.87 (m, 4H); 2.98-3.17 (m, 4H); 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.67 (m, 2H); 7.03 (broad s, 1H); 7.07-7.14 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.97 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.6 (CH₃); 23.3 (CH₂); 33.5 (CH); 39.0 (CH₂); 53.1 (CH₂); 55.7 (CH₂); 59.1 (CH₂); 60.7 (CH₂); 111.4 (CH); 115.0 (C); 119.1 (CH); 119.5 (CH); 121.9 (CH); 122.3 (CH); 126.5 (CH); 128.1 (C); 128.8 (CH); 136.8 (C); 173.1 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.05 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

3-[1-Ethoxycarbonyl-methylidene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **137 and **138****

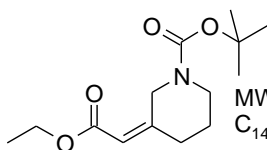
To a cooled suspension of NaH 60% (390 mg, 8.9 mmol) in dry THF (30 mL) at 0°C was added triethylphosphonoacetate (1.8 mL, 8.9 mmol) and 20 min of stirring later a solution of 1-Boc-3-piperidone **136** (1.6 g, 8.1 mmol) in dry THF (15 mL). The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and quenched with H₂O (15 mL). The THF was evaporated under vacuum and the resulting residue was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, filtered off and dried over Na₂SO₄ to yield a mixture of isomers (E) and (Z). A purification by silica gel column chromatography (cyclohexane to cyclohexane: EtOAc 80:20 as eluent) yielded the (E) isomer **137** (680 mg, 31%) and the (Z) isomer **138** (350 mg, 16%) as transparent oils.

3-[1-Ethoxycarbonyl-meth-(E)-ylidene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **137**

MW = 269.34
C₁₄H₂₃NO₄

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.44 (s, 9H); 1.68 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.92 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.73 (broad s, 1H)

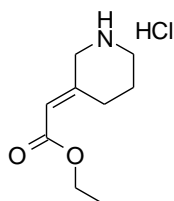
LC/MS-ESI : RT = 5.16 min, 270.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 227 nm)

3-[1-Ethoxycarbonyl-meth-(Z)-ylidene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **138**

MW = 269.34
C₁₄H₂₃NO₄

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.44 (s, 9H); 1.71 (m, 2H); 2.33 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.60 (s, 2H), 5.65 (broad s, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 5.15 min, 270.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 223 nm)

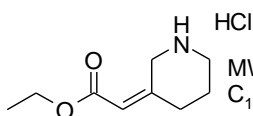
3-[1-Ethoxycarbonyl-meth-(E)-ylidene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **139**

MW = 205.69
C₁₉H₁₅NO₂, HCl

A solution of the Boc derivative **137** (670 mg, 2.5 mmol) in a 4N HCl solution in dioxane was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was concentrated to dryness and yield the hydrochloride salt **139** (515 mg, 100%) as a white solid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.78 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 3.13 (m, 2H); 3.70 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.97 (broad s, 1H)

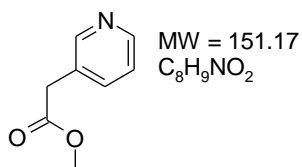
LC/MS-ESI : RT = 1.67 min, 170.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 221 nm)

3-[1-Ethoxycarbonyl-meth-(Z)-ylidene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **140**

MW = 205.69
C₁₉H₁₅NO₂, HCl

The same procedure as above using the Boc derivative **138** was followed and yielded the hydrochloride salt **140** (100%) as a white solid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.79 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.22 (s, 2H), 5.94 (broad s, 1H)

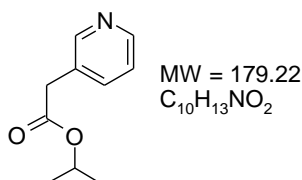
Procedure I : preparation of ester derivative**Pyridin-3-yl-acetic acid methyl ester **175a****

To a suspension of 3-pyridyl acetic acid hydrochloride (1.0 g, 5.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) were successively added methanol (930 μL, 23.0 mmol), DCC (1.43 g, 6.9 mmol), DMAP (140 mg, 1.1 mmol) and DIEA (1.1 mL, 6.3 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 days and filtered off. The filtrate was washed with a saturated solution of NaHCO₃, filtered off and dried over Na₂SO₄. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to cyclohexane: EtOAc 40:60 as eluent) to yield the methylic ester **175a** (0.52 g, 60%) as an incolor oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ 3.62 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 7.26 (m, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.51 (s, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 38.2 (CH₂); 52.3 (CH₃); 123.5 (CH); 129.8 (C); 136.9 (CH); 148.3 (CH); 150.2 (CH); 171.1 (CO)

MS-ESI: 152.0 [M+H]⁺, (m/z)

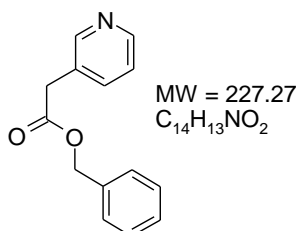
Pyridin-3-yl-acetic acid isopropyl ester **175i**

The procedure I using 3-pyridyl acetic acid hydrochloride and isopropanol was followed and yielded the isopropyl ester **175i** as an incolor oil (61%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); 3.56 (s, 2H); 4.99 (septuplet, *J* = 6.2 Hz, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 8.50 (m, 2H)

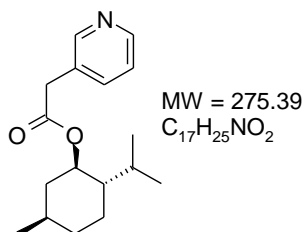
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 38.2 (CH₂); 52.3 (CH₃); 123.5 (CH); 129.8 (C); 136.9 (CH); 148.3 (CH); 150.2 (CH); 171.1 (CO)

MS-ESI: 180.0 [M+H]⁺, (m/z)

Pyridin-3-yl-acetic acid benzyl ester **175j**

The procedure I using 3-pyridyl acetic acid hydrochloride and benzylic alcohol was followed and yielded the benzylic ester **175j** as a sticky white solid (n.d.)

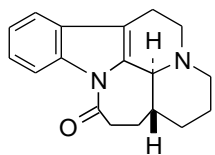
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ 3.68 (s, 2H); 5.14 (s, 2H); 7.26-7.35 (m, 7H); 8.53 (m, 2H)

Pyridin-3-yl-acetic acid (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester **175k**

The procedure I using 3-pyridyl acetic acid hydrochloride and (-)-menthol was followed and yielded the derivative **175k** as an incolor oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ 0.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 0.82-0.90 (m, 7H); 0.92-1.08 (m, 2H); 1.30-1.48 (m, 2H); 1.61-1.75 (m, 3H); 1.92-1.98 (m, 2H); 4.68 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 8.51 (m, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 16.2; 20.7; 22.0; 23.4 (CH₂); 26.2; 31.36; 34.2 (CH₂); 38.9 (CH₂); 40.8 (CH₂); 47.0; 75.2; 123.4 (CH); 130.2 (C); 136.9 (CH); 148.3 (CH); 150.1 (CH); 170.2 (CO)

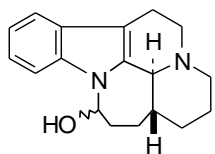
MS-ESI: 276.2 [M+H]⁺, (m/z)trans desethyl-homoeburnamone 192MW = 280.37
C₁₈H₂₀N₂O

To a solution of ester **44r** (168 mg, 0.44 mmol) in dry toluene was added DBU (396 μ L, 2.6 mmol) and the mixture was refluxing for 20 hours. The solvent was evaporated under vacuum and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to EtOAc 100% as eluent) to yield the lactam **192** (56 mg, 49%) as a yellow solid.

Mp : 140°C - 142°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.40 (m, 1H); 1.60-1.92 (m, 5H); 2.28 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.61-2.75 (m, 3H); 2.88-3.10 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 9.8 Hz; 1H); 7.26 (m, 2H); 7.39 (m, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 22.1 (CH₂); 25.5 (CH₂); 28.0 (CH₂); 34.3 (CH₂); 34.7 (CH₂); 37.0 (CH); 52.3 (CH₂); 55.9 (CH₂); 64.3 (CH); 117.0 (CH); 117.5 (C); 117.9 (CH); 123.7 (CH); 124.9 (CH); 129.4 (C); 134.4 (C); 136.5 (C); 172.8 (CO)

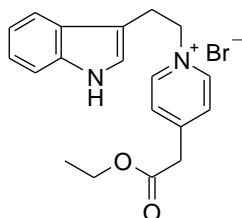
LC/MS-ESI : RT = 3.75 min, 281.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 243 nm)(±) (3 α , 16 β)-14,15-dihydro-20,21-dinorhomoeburnamenin-14-ol 193MW = 282.39
C₁₈H₂₂N₂O

The procedure described for vindeburnol **12** was followed starting from lactam **192** and yielded the indoloquinolizidine **44s** as a yellow powder (20%) and the hemiaminal **193** as a white powder (40%).

Mp : 190°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (m, 1H); 1.40-1.82 (m, 6H); 1.99-2.09 (m, 2H); 2.39-2.65 (m, 3H); 2.75 (m, 1H), 2.98 (m, 2H); 3.26 (m, 1H); 6.14 (m, 2H); 6.94-6.99 (m, 1H); 7.04-7.09 (m, 1H); 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 22.0 (CH₂); 25.0 (CH₂); 28.6 (CH₂); 34.1 (CH₂); 34.4 (CH₂); 40.3 (CH); 53.0 (CH₂); 55.6 (CH₂); 66.1 (CH); 74.4 (CH); 109.7 (CH); 117.3 (CH); 118.7 (CH); 120.7 (CH); 125.9 (2C); 136.1 (2C)

LC/MS-ESI : RT = 3.66 min, 283.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)4-Ethoxycarbonylmethyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 194gMW = 383.29
C₁₉H₂₁BrN₂O₂

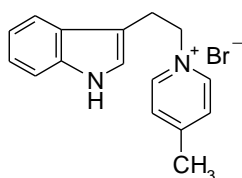
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and ethyl-4-pyridylacetate was followed and yielded the pyridinium salt **194g** as a yellow solid (94%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16 (m, 3H); 3.35 (m, 2H); 4.10 (m, 4H); 4.82 (m, 2H); 6.92 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H);

8.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); 10.94 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.9 (CH₃); 27.6 (CH₂); 41.2 (CH₂); 61.7 (CH₂); 62.0 (CH₂); 109.3 (C); 112.5 (CH); 119.0 (CH); 119.5 (CH); 122.2 (CH); 124.7 (CH); 127.5 (C); 129.6 (2CH); 137.1 (C); 144.1 (2CH); 154.8 (C); 169.7 (CO)

1-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-4-methyl-pyridinium bromide **194m**



MW = 317.23
C₁₆H₁₇BrN₂

The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 4-methylpyridine was followed and yielded the pyridinium salt **194m** as a white powder (89%).

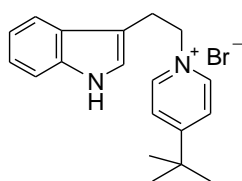
Mp : 185°C - 187°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54 (s, 3H); 3.34 (m, 2H); 4.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H); 8.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H); 10.92 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 21.3 (CH₃); 26.7 (CH₂); 60.4 (CH₂); 108.4 (C); 111.6 (CH); 118.1 (CH); 118.6 (CH); 121.3 (CH); 123.8 (CH); 126.7 (C); 128.0 (2CH); 136.1 (C); 143.7 (CH); 158.7 (C)

LC/MS-ESI : RT = 2.81 min, 237.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

4-tert-Butyl-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide **194w**



MW = 359.31
C₁₉H₂₃BrN₂

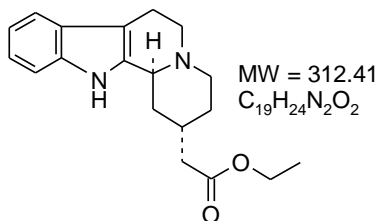
The procedure E using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 4-tertbutylpyridine was followed and yielded the pyridinium salt **194w** as a light yellow powder (70%).

Mp : 178°C - 180°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (s, 9H); 3.32 (m, 2H); 4.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 6.90 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 8.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); 8.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); 10.95 (s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.37 min, 279.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)

(±) (2S,12aS)-(1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-2-yl)-acetic acid ethyl ester **195g**

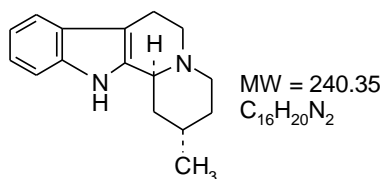


MW = 312.41
C₁₉H₂₄N₂O₂

The procedure B starting from allylamine **76g** was followed and yielded the esters **195g** (48%) and **77g** (22%) as brown oils.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.49 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.61 (m, 2H); 2.77 (m, 1H); 2.97 (m, 2H); 3.16 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 7.04-7.14 (m, 2H); 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.81 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 4.06 min, 313.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 219 nm)

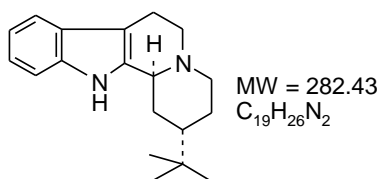
(±) (2S,12aS)-2-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **195m**

7.0 Hz, 1H); 7.68 (broad s, 1H)

LC/MS-ESI : RT = 6.12 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z)

The procedure B starting from allylamine **76m** was followed and yielded a non separable mixture 4:1 of epimers **77m** and **195m** (43%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 7.03-7.13 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.44 (d, *J* =

(±) (2S,12aS)-2-tert-Butyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine **195w**

(m, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.66 (broad s, 1H, NH)

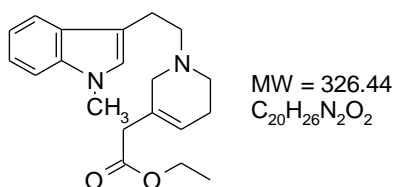
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 16.6 (CH₂); 27.3 (3CH₃); 28.6 (CH₂); 32.0 (CH₂); 40.8 (CH); 45.3 (CH₂); 50.8 (CH₂); 54.3 (CH); 105.1 (C); 111.1 (CH); 118.0 (CH); 119.6 (CH); 121.6 (CH); 126.2 (C); 135.9 (C); 137.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 6.90 min, 283.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 225 nm)

IR : no Bohlmann's bands

The procedure B starting from allylamine **76w** was followed and yielded the indoloquinolizidine **195w** as light brown solid (25%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.82 (s, 9H); 0.96 (m, 1H); 1.36 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 3.01 (m, 1H); 3.27 (m, 2H); 4.51

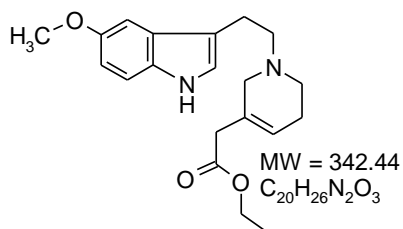
{1-[2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **198g**

6.88 (s, 1H); 7.07-7.27 (m, 3H); 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H)

LC/MS-ESI : RT = 4.21 min, 327.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)

The procedure H starting from pyridinium salt **204g** was followed and yielded the allylamine **198g** as a light orange oil (64%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.26 (m, 2H); 2.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.99 (m, 4H); 3.11 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.67 (broad s; 1H);

{1-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **199g**

2.1 Hz); 7.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H); 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.97 (broad s, 1H, NH)

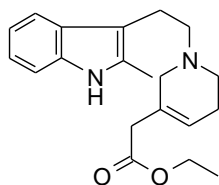
The procedure H starting from pyridinium salt **216g** was followed and yielded the allylamine **199g** as an orange oil (65%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.98 (m, 3H); 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.26 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.00 (m, 4H); 3.12 (broad s, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.67 (broad s; 1H); 6.83 (dd, *J* = 8.8 and 2.6 Hz, 1H); 7.00 (d, 1H, *J* =

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.3 (CH₃); 23.3 (CH₂); 26.0 (CH₂); 41.5 (CH₂); 49.7 (CH₂); 55.4 (CH₂); 56.1 (CH₃); 58.8 (CH₂); 60.8 (CH₂); 100.9 (CH); 111.9 (CH); 112.3 (CH); 114.1 (C); 122.5 (CH); 124.1 (CH); 128.0 (C); 129.5 (C); 131.5 (C); 154.0 (C); 171.5 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.03 min, 343.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 229 nm)

1-[2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl} acetic acid ethyl ester **200g**



MW = 326.44
C₂₀H₂₆N₂O₂

The procedure H starting from pyridinium salt **222g** was followed and yielded the allylamine **200g** as a yellow oil (47%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.14 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 2.93-2.98 (m, 4H); 3.14 (m, 2H); 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.66 (broad s, 1H); 7.04-7.10 (m,

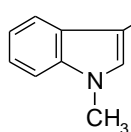
2H); 7.22 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.74 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 11.76 (CH₃); 14.4 (CH₃); 22.3 (CH₂); 26.1 (CH₂); 41.5 (CH₂); 49.6 (CH₂); 55.4 (CH₂); 58.9 (CH₂); 60.8 (CH₂); 109.7 (C); 110.3 (CH); 118.0 (CH); 119.3 (CH); 120.1 (CH); 123.1 (CH); 128.7 (C); 129.5 (C); 131.3 (C); 135.4 (C); 171.5 (CO)

MS-ESI : 327.2 [M+H]⁺, (m/z)

Procedure J : preparation of alcohol derivatives

2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethanol **202**



MW = 175.26
C₁₁H₁₅N₂

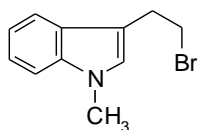
To a cooled solution of 1-methyl-3-indole acetic acid (2.0 g, 10.6 mmol) at 0°C in dry THF (130 mL), was slowly added a 1M solution of LiAlH₄ in THF (25 ml, 25.4 mmol). The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 hours. The mixture

was cooled again at 0°C and a 5N solution of NaOH in water (30 mL) was carefully added. The THF was evaporated under vacuum and EtOAc (200 mL) was added to the aqueous residue. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated under vacuum to yield the alcohol **202** (1.7 g, 90%) as an orange oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.22-7.30 (m, 2H); 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 28.7 (CH₂); 62.4 (CH₃); 62.8 (CH₂); 109.3 (CH); 110.6 (C); 111.9 (CH); 119.0 (CH); 121.7 (CH); 127.4 (CH); 127.8 (C); 137.2 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.77 min, 176.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 80% (λ = 231 nm)

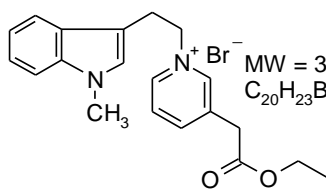
Procedure K : preparation of bromo derivatives**3-(2-Bromo-ethyl)-1-methyl-1H-indole 203**

MW = 238.13
C₁₁H₁₂BrN

To a solution of the alcohol **202** (1.7 g, 9.2 mmol) in CH₃CN (15 mL) cooled at -20°C were added successively carbon tetrabromide (4.3 g, 13.0 mmol) dissolved in CH₃CN (15 mL) and triphenylphosphine (3.4 g, 13.0 mmol) dissolved in CH₃CN (25 mL). The mixture was stirred at -20°C for 30 min and was allowed to warm to 0°C for 3 hours. The mixture was evaporated under vacuum and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to cyclohexane:EtOAc 90:10 as eluent) to yield the bromo derivative **203** (1.4 g, 62%) as a light yellow oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.94 (s, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.22-7.30 (m, 2H); 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 29.3 (CH₂); 32.7 (CH₃); 33.1 (CH₂); 109.4 (CH); 111.9 (C); 118.6 (CH); 120.0 (CH); 121.8 (CH); 127.1 (CH); 127.4 (C); 137.9 (C)

3-Ethoxycarbonylmethyl-1-[2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 204g

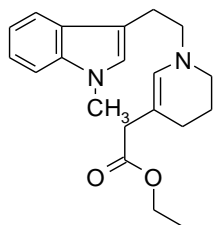
MW = 383.29
C₂₀H₂₃BrN₂O₂

The procedure E using the bromo derivative **203** and ethyl-3-pyridylacetate was followed and yielded the pyridinium salt **204g** as a red solid (80%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); 3.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 6.89 (m, 1H); 7.06 (s, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.39 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.04 (dd, *J* = 8.1 and 6.1 Hz, 1H); 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.04 (s, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.1 (CH₃); 26.6 (CH₂); 32.3 (CH₃); 36.4 (CH₂); 60.8 (CH₂); 61.4 (CH₂); 107.6 (C); 109.7 (CH); 118.3 (CH); 118.7 (CH); 121.4 (CH); 127.0 (C); 127.1 (CH); 128.1 (CH); 135.2 (C); 136.5 (C); 143.3 (CH); 145.0 (CH); 146.6 (CH); 169.5 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.09 min, 323.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 225 nm)

{1-[2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester 205g

MW = 326.44
C₂₀H₂₆N₂O₂

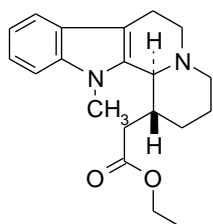
The procedure B starting from allylamine **198g** was followed and yielded the enamine **205g** as a brown oil (45%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.89 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.88 (s, 2H); 2.99 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.87 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.19-7.27 (m, 2H); 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.4 (CH₃); 22.8 (CH₂); 23.7 (CH₂); 25.0 (CH₂); 32.6 (CH₃); 41.2 (CH₂); 46.7 (CH₂); 56.3 (CH₂); 60.3 (CH₂); 101.4 (C); 109.2 (CH); 112.5 (C); 118.7 (CH); 118.9 (CH); 121.6 (CH); 126.6 (CH); 127.9 (C); 134.3 (CH); 137.0 (C); 173.0 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.16 min, 327.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 85% (λ = 229 nm)

(±) ((1R,12bS)-12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-acetic acid ethyl ester **207g**



MW = 326.44
C₂₀H₂₆N₂O₂

The procedure D starting from enamine **205g** was followed and yielded the indoloquinolizidine **207g** as an orange oil (65%). LDJ-307

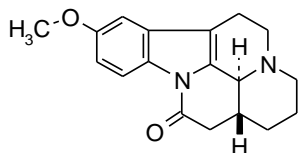
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.43 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 2.05 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.57 (m, 2H); 2.93 (m, 3H); 3.15 (m, 2H), 3.58 (m, 1H); 3.63 (s,

3H); 3.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 5.29 (s, 1H); 7.09-7.12 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.2 (CH₃); 20.1 (CH₂); 21.1 (CH₂); 30.6 (CH₂); 31.6 (CH); 33.5 (CH); 38.3 (CH₂); 44.8 (CH₂); 53.7 (CH₂); 58.4 (CH₃); 60.5 (CH₂); 104.9 (C); 109.2 (CH); 118.2 (CH); 119.2 (CH); 121.4 (CH); 127.3 (C); 136.4 (C); 138.4 (C); 172.5 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.09 min, 327.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 233 nm)

(±) 11-methoxy *trans* desetyburnamonine **212**



MW = 296.37
C₁₈H₂₀N₂O₂

The procedure C starting from allylamine **199g** was followed and yielded the lactam **212** as a beige powder (44%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.25 (m, 1H); 1.87 (m, 3H); 2.03 (m, 1H); 2.35-2.98 (m, 7H); 3.05 (m, 1H); 3.11 (m,

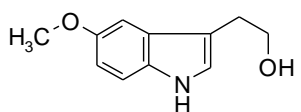
1H), 3.85 (s, 3H); 6.87 (m, 2H); 8.21 (m, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 21.4 (CH₂); 25.4 (CH₂); 30.0 (CH₂); 37.9 (CH); 39.4 (CH₂); 52.2 (CH₂); 54.6 (CH₂); 55.7 (CH₃); 61.9 (CH); 102.0 (CH); 111.6 (CH); 111.7 (C); 116.7 (CH); 129.7 (C); 131.0 (C); 135.0 (C); 156.8 (C); 167.4 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.68 min, 297.3 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 255 nm)

IR : 2748, 2831 cm⁻¹

2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-ethanol **214**



MW = 191.26
C₁₁H₁₅N₂O

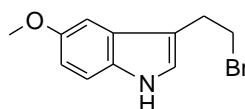
The procedure J using 5-methoxy-3-indole acetic acid was followed and yielded the alcohol **214** as an orange oil (95%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H);

3.86 (s, 3H); 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); 6.87 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.92 (s, 1H, NH)

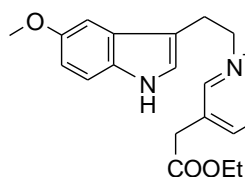
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 28.7 (CH₂); 56.0 (CH₃); 62.6 (CH₂); 100.7 (CH); 112.0 (C); 112.1 (CH); 112.4 (CH); 123.3 (CH); 127.8 (C); 131.6 (C); 154.0 (C)

LC/MS-ESI : RT = 4.32 min, 192.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 233 nm)

3-(2-Bromo-ethyl)-5-methoxy-1H-indole 215

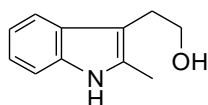
MW = 254.13
C₁₁H₁₂BrNO

The procedure K using the alcohol derivative **214** was followed and yielded the bromo derivative **215** as a light yellow oil (99%).
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 3.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 3.87 (s, 3H); 6.87 (dd, 1H, *J* = 8.8 and 2.4 Hz); 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.91 (s, 1H, NH)
¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 29.4 (CH₂); 32.8 (CH₂); 56.0 (CH₃); 100.4 (CH); 112.0 (CH); 112.8 (CH); 113.8 (C); 123.0 (CH); 127.4 (C); 131.3 (C); 154.2 (C)

3-Ethoxycarbonylmethyl-1-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 216g

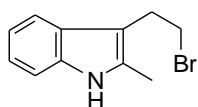
MW = 419.32
C₂₀H₂₃BrN₂O₃

The procedure E using bromo derivative **215** and ethyl-3-pyridylacetate was followed and yielded the pyridinium salt **216g** as a dark yellow solid (85%).
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 3.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 4.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 6.72 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.02 (dd, *J* = 8.1 and 6.1 Hz, 1H); 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 9.02 (s, 1H); 10.74 (s, 1H, NH)
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.0 (CH₃); 26.7 (CH₂); 36.4 (CH₂); 55.4 (CH₃); 60.7 (CH₂); 61.4 (CH₂); 100.0 (CH); 108.0 (C); 111.4 (CH); 112.3 (CH); 124.4 (CH); 127.0 (CH); 131.2 (C); 135.2 (C); 143.3 (CH); 144.9 (CH); 146.5 (CH); 153.233 (C); 169.4 (CO)
LC/MS-ESI : RT = 3.88 min, 339.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 269 nm)

2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethanol 220

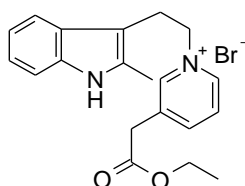
MW = 175.26
C₁₁H₁₅N₂

The procedure J using 2-methyl-3-indole acetic acid was followed and yielded the alcohol **220** as an orange oil (97%).
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.41 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz); 3.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.79 (s, 1H, NH)

3-(2-Bromo-ethyl)-2-methyl-1H-indole 221

MW = 238.13
C₁₁H₁₂BrN

The procedure K using the alcohol derivative **220** was followed and yielded the alcohol **221** as a light yellow oil (55%).
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); 3.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7.06-7.15 (m, 2H); 7.25-7.30 (m, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.82 (s, 1H, NH)

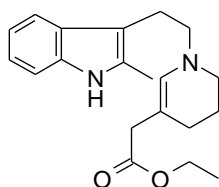
3-Ethoxycarbonylmethyl-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyridinium bromide 222g

MW = 383.29
C₂₀H₂₃BrN₂O₂

The procedure E using bromo derivative **221** and ethyl-3-pyridylacetate was followed and yielded the pyridinium salt **222g** as a sticky beige solid in mixture with ethyl-3-pyridyl acetate.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (t, 3H); 2.05 (s, 3H);

3.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.94 (s, 2H); 4.12 (q, 2H); 4.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 6.88 (m, 1H); 6.98 (m, 1H); 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H); 7.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J = 8.1$ and 6.1 Hz, 1H); 8.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 8.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H); 8.98 (s, 1H); 10.84 (s, 1H, NH)

{1-[2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **223g**



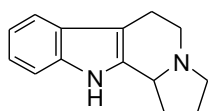
MW = 326.44
C₂₀H₂₆N₂O₂

The procedure B starting from allylamine **200g** was followed and yielded the enamine **223g** as a brown oil (45%). LDJ-275

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (t, 3H); 2.05 (s, 3H); 3.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.94 (s, 2H); 4.12 (q, 2H); 4.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 6.88 (m, 1H); 6.98 (m, 1H); 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H); 7.34

(d, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J = 8.1$ and 6.1 Hz, 1H); 8.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 8.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H); 8.98 (s, 1H); 10.84 (s, 1H, NH)

2,3,5,6,11,11b-Hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole **224**



MW = 212.30
C₁₄H₁₆N₂

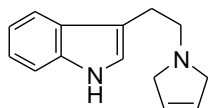
The procedure B starting from allylamine **229** was followed and yielded l'harmicine **224** as a sticky orange solid (46%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.85 (m, 3H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (m, 1H); 2.88-3.10 (m, 4H); 3.32 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 7.04-

7.14 (m, 2H); 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.82 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.71 min, 213.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 80% (λ = 227 nm)

3-[2-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl)-ethyl]-1H-indole **229**



MW = 212.30
C₁₄H₁₆N₂

The procedure F using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and 3-pyrrolidine (containing 30% of pyrrolidine) was followed and yielded the allylamine **229** as a white solid (91%).

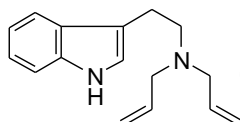
Mp : 115°C - 120°C

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.97 (m, 4H); 3.58 (m, 4H); 5.78 (broad s; 2H); 7.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); 7.06-7.16 (m, 2H); 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 8.01 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 25.3 (CH₂); 56.9 (CH₂); 59.8 (2CH₂); 111.2 (CH); 114.2 (C); 118.2 (CH); 119.2 (CH); 121.7 (CH); 121.9 (CH); 127.5 (C); 127.6 (2CH); 136.4 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.57 min, 213.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 225 nm)

Diallyl-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amine **230**



MW = 240.35
C₁₆H₂₀N₂

The procedure F using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and diallylamine was followed and yielded the bis-allylamine **230** as an orange oil (85%).

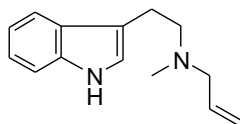
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.80 (m, 2H); 2.91 (m, 2H);

3.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H); 5.13-5.23 (m; 4H); 5.84-5.98 (m, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.07-7.19 (m, 2H); 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.93 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.0 (CH₂); 54.2 (CH₂); 57.2 (2CH₂); 111.3 (CH); 114.8 (C); 117.8 (2CH₂); 119.1 (CH); 119.4 (CH); 121.7 (CH); 122.1 (CH); 127.8 (C); 135.9 (2CH); 136.5 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.93 min, 241.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 225 nm)

Allyl-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amine **231**



MW = 214.31
C₁₄H₁₈N₂

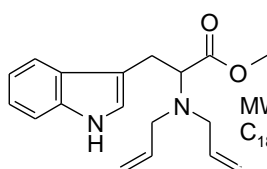
The procedure F using 3-(2-bromo-ethyl)-indole and N-methyl allylamine was followed and yielded the allylamine **231** as an orange oil (70%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.39 (s, 3H); 2.77 (m, 2H); 2.98 (m, 2H); 3.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); 5.17-5.26 (m, 2H); 5.89-5.98 (m, 1H); 7.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.15 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.0 (CH₂); 42.0 (CH₃); 57.8 (CH₂); 60.9 (CH₂); 111.3 (CH); 114.2 (C); 118.4 (CH₂); 118.9 (CH); 119.3 (CH); 121.7 (CH); 122.1 (CH); 127.6 (C); 135.0 (CH); 136.4 (C)

LC/MS-ESI : RT = 3.67 min, 215.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 229 nm)

(±) 2-Diallylamino-3-(1H-indol-3-yl)-propionic acid methyl ester **232**



MW = 298.39
C₁₈H₂₂N₂O₂

To a solution of tryptophane methyl ester hydrochloride (300 mg, 1.18 mmol) in CH₃CN (15 mL) were added allylbromide (204 μL, 2.36 mmol) and NaHCO₃ (297 mg, 3.54 mmol). The mixture was heated at 70°C for 6 hours and allylbromide (60 μL, 0.70 mmol) was added again. After 20 hours of heating, the mixture was

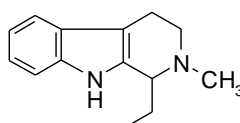
allowed to cool to room temperature and was evaporated under vacuum. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3x 50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under vacuum. The solid was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane 100% to cyclohexane:EtOAc 50:50 as eluent) to yield the allylamine **232** (190 mg, 54%) as an incolor oil.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.09-3.16 (m, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.85 (m, 1H); 5.09-5.22 (m, 4H); 5.72-5.85 (m, 2H); 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.99 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 25.5 (2CH₂); 51.0 (CH); 53.7 (2CH₂); 63.0 (CH₃); 111.0 (CH); 112.4 (C); 117.2 (2CH₂); 118.8 (CH); 119.3 (CH); 121.9 (CH); 122.7 (CH); 127.5 (C); 136.1 (C); 136.4 (2CH); 173.3 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 4.35 min, 299.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 279 nm)

1-Ethyl-2-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carboline **234**



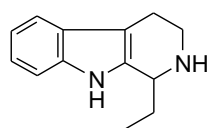
MW = 214.31
C₁₄H₁₈N₂

The procedure B starting from allylamine **231** was followed and yielded the β-carboline **234** as a light yellow oil (19%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); 1.78 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.48 (s, 3H); 2.77 (m, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 7.09-7.15 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.80 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.72 min, 215.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 75% (λ = 227 nm)

1-Ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carboline 236



MW = 200.29
C₁₃H₁₆N₂

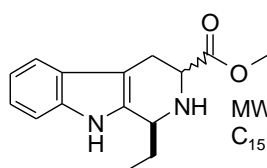
The procedure B starting from allylamine **230** was followed and yielded the β-carboline **236** as an orange oil (28%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 3.04 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 7.88 (broad s, 1H, NH)

LC/MS-ESI : RT = 3.66 min, 201.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 227 nm)

Mixture of (±) (S)-1-Ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carboline-3-carboxylic acid methyl esters 237 and

238



MW = 258.32
C₁₅H₁₈N₂O₂

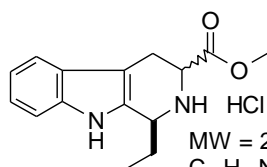
The procedure B starting from allylamine **232** was followed and yielded a mixture 4:6 of β-carbolines **237** and **238** as an orange oil (yield n.d.). The proportions were determined by LC/MS and ¹H-NMR

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.98 (m, 1H, **237**); 4.18 (m,

1H, **238**)

LC/MS-ESI : **238**, RT = 3.77 min, 259.1 [M+H]⁺, (m/z) and **237**, RT = 3.82 min, 259.1 [M+H]⁺, (m/z), (λ = 279 nm)

Mixture of (±) (S)-1-Ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carboline-3-carboxylic acid methyl esters hydrochloride 239 and 240



MW = 293.82
C₁₅H₁₈N₂O₂, HCl

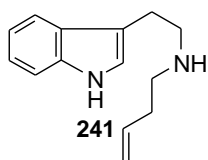
To a solution of the previous mixture of β-carbolines **237** and **238** (50 mg, 0.19 mmol) was added a 2M solution of HCl in ether and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated under vacuum and a mixture 4:6 of hydrochloride salts **239** and **240** was obtained as an orange solid. The proportions were

determined by LC/MS.

LC/MS-ESI : **240**, RT = 3.77 min, 259.1 [M+H]⁺, (m/z) and **239**, RT = 3.82 min, 259.1 [M+H]⁺, (m/z), (λ = 279 nm)

But-3-enyl-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amine 241 and di-but-3-enyl-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amine 242

To a solution of tryptamine (500 mg, 3.12 mmol) in CH₃CN (30 mL) were added 4-bromo-1-butene (825 μL, 8.1 mmol) and NaHCO₃ (365 mg, 4.4 mmol). The mixture was stirred at 70°C for 5 hours and evaporated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂:MeOH 90:10 as eluent) to yield the mono-homoallylamine **241** (30%) as a yellow oil and the bis-homoallylamine **242** (8%) as an orange oil.

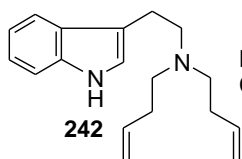


MW = 214.31
C₁₄H₁₈N₂

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.23 (m, 2H); 2.71 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz); 2.97 (m, 4H); 4.95-5.05 (m, 2H); 5.69-5.78 (m, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 8.15 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 25.9 (CH₂); 34.4 (CH₂); 48.9 (CH₂); 50.0 (CH₂); 111.3 (CH); 114.2 (C); 116.4 (CH₂); 119.0 (CH); 119.4 (CH); 122.0 (CH); 122.1 (CH); 127.6 (C); 136.4 (C); 136.5 (CH)

LC/MS-ESI : RT = 3.75 min, 215.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 99% (λ = 277 nm)



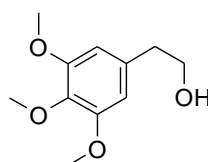
MW = 268.41
C₁₈H₂₄N₂

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.28 (m, 4H); 2.67 (m, 4H); 2.82-2.97 (m, 4H); 4.99-5.11 (m, 4H); 5.76-5.90 (m, 2H); 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.10-7.19 (m, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 8.00 (broad s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 23.1 (CH₂); 31.7 (2CH₂); 53.6 (2CH₂); 57.7 (CH₂); 111.2 (CH); 114.7 (C); 115.7 (2CH₂); 118.9 (CH); 119.4 (CH); 121.6 (CH); 122.1 (CH); 127.7 (C); 136.4 (C); 137.0 (2CH)

LC/MS-ESI : RT = 4.19 min, 269.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 90% (λ = 223 nm)

2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl-ammonium 245



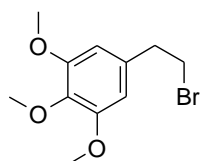
MW = 212.27
C₁₁H₁₈NO₃

The procedure J using 3,4,5-trimethoxy-phenyl acetic acid was followed and yielded the alcohol **245** as an orange oil (yield n.d.)

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2.79 (m, 2H); 3.83 (m, 11H); 6.42 (s, 2H)

MS-ESI : 213.1 [M+H]⁺, (m/z)

5-(2-Bromo-ethyl)-1,2,3-trimethoxy-benzene 246



MW = 275.14
C₁₁H₁₅BrO₃

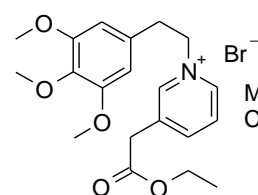
The procedure K using the alcohol derivative **245** was followed and yielded the alcohol **246** as an incolor oil (48% over 2 steps).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 3.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.84 (s, 6H); 6.40 (s, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 32.8 (CH₂); 39.8 (CH₂); 56.1 (2CH₃); 60.8 (CH₃); 105.4 (2CH); 134.6 (C); 136.9 (C); 153.3 (C)

LC/MS-ESI : RT = 5.28 min, 277.0 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 199 nm)

3-Ethoxycarbonylmethyl-1-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-pyridinium bromide 247g



MW = 440.33
C₂₀H₂₆BrNO₅

The procedure B bromide using the derivative **246** and 3-ethyle-pyridyl acetate was followed and yielded the pyridinium salt **247g** as a light pink powder (90%).

Mp : 150°C

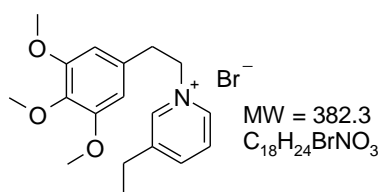
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 3.18

(t, $J = 7.1$ Hz, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.68 (s, 6H); 4.00 (s, 2H); 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 4.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); 6.47 (s, 2H); 8.07 (td, $J = 8.0$ and 6.0 Hz, 1H); 8.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); 9.05 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.98 (CH₃); 36.5 (CH₂); 36.6 (CH₂); 55.8 (2CH₃); 59.9 (CH₃); 61.1 (CH₂); 61.6 (CH₂); 106.1 (2CH); 127.2 (CH); 131.5 (C); 135.4 (C); 136.4 (C); 143.3 (CH); 145.0 (CH); 146.7 (CH); 152.9 (2C); 169.4 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.79 min, 360.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% ($\lambda = 203$ nm)

3-Ethyl-1-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-pyridinium bromide **247I**



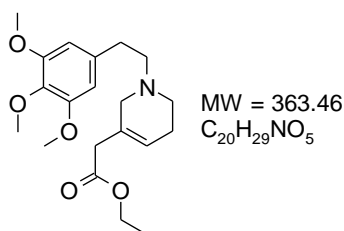
The procedure E using the bromo derivative **246** and 3-ethyl pyridine was followed and yielded the pyridinium salt **247I** as a yellow oil (94%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H); 3.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); 3.17 (s, 2H); 3.58 (s, 3H); 3.67 (s, 6H); 4.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); 6.46 (s, 2H); 8.04 (m, 1H); 8.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 8.84 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.4 (CH₃); 25.0 (CH₂); 36.7 (CH₂); 55.8 (2CH₃); 59.9 (CH₃); 61.4 (CH₂); 106.1 (2CH); 127.4 (CH); 131.46 (C); 136.3 (C); 142.2 (CH); 143.7 (CH); 144.0 (C); 144.8 (CH); 152.8 (2C)

LC/MS-ESI : RT = 3.66 min, 302.1 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% ($\lambda = 227$ nm)

1-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **248g**



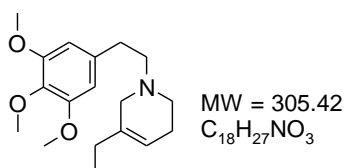
The procedure H using the pyridinium salt **247g** was followed and yielded the allylamine **248g** as a yellow oil (71%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 2.22 (m, 2H); 2.59-2.71 (m, 4H); 2.76 (m, 2H); 2.97 (broad s, 2H); 3.06 (broad s, 2H); 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 6H); 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 5.64 (broad s, 1H); 6.41 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.34 (CH₃); 26.00 (CH₂); 34.39 (CH₂); 41.44 (CH₂); 49.72 (CH₂); 55.25 (CH₂); 56.21 (2CH₃); 60.14 (CH₂); 60.82 (CH₂); 61.00 (CH₃); 105.76 (2CH); 124.05 (CH); 129.41 (C); 136.14 (C); 136.44 (C); 153.29 (C); 171.47 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.90 min, 364.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% ($\lambda = 231$ nm)

1-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **248I**

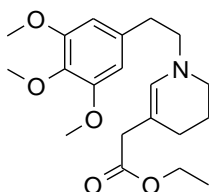


The procedure H using the pyridinium salt **247I** was followed and yielded the allylamine **248I** as a light yellow oil (71%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 2.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 2.94 (broad s, 2H); 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 6H); 5.45 (broad s, 1H); 6.42 (s, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 12.5 (CH₃); 26.00 (CH₂); 28.0 (CH₂); 34.5 (CH₂); 50.3 (CH₂); 55.9 (CH₂); 56.2 (2CH₃); 60.5 (CH₂); 61.0 (CH₃); 105.8 (2CH); 117.8 (CH); 136.4 (2C); 137.7 (C); 153.3 (C)
LC/MS-ESI : RT = 3.90 min, 306.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 95% (λ = 227 nm)

{1-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl}-acetic acid ethyl ester **250g**



MW = 363.46
 C₂₀H₂₉NO₅

The procedure B starting from allylamine **248g** was followed and yielded the enamine **250g** as a yellow oil (21%).

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1.86 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.86 (s, 2H); 2.93 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.84 (s, 6H); 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H);

5.81 (s, 1H), 6.38 (s, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 14.3 (CH₃); 22.7 (CH₂); 24.8 (CH₂); 34.9 (CH₂); 41.0 (CH₂); 46.7 (CH₂); 56.1 (2CH₃); 57.2 (CH₂); 60.2 (CH₂); 60.9 (CH₃); 101.5 (C); 105.7 (2CH); 134.0 (CH); 135.8 (C); 153.1 (2C); 172.9 (CO)

LC/MS-ESI : RT = 3.87 min, 364.2 [M+H]⁺, (m/z) ; P > 70% (λ = 219 nm)

Annexes

Annexes

Quantification de la TH du Locus Caeruleus

Une campagne de test de sept dérivés est décrite ci-après à titre d'exemple. Pour des raisons de confidentialité, les composés testés ne sont pas les dérivés décrits dans ce mémoire.

Animal utilisé: souris Balb/c (20 g)

Dose administrée: 20 mg/kg IP

Groupes expérimentaux: (n correspond au nombre de souris par groupe)

Véhicule NaCl (n = 8)

Véhicule HCl 0.004N (n = 7)

BC3440 (n = 6)

Vindéburnol (n = 6)

BC3440-1 (n = 7)

BC3440-2 (n = 9)

BC3482 (n = 8)

BC3446 (n = 8)

BC3446-1 (n = 9)

BC3446-2 (n = 9)

Technique utilisée: Quantification de la TH par dot-blotting.

Échantillonnage du Locus Caeruleus (LC) = cinq coupes coronales de 375 µm d'épaisseur sont réalisées sur un cryomicrotome, à partir desquelles les LC gauches et droits sont poinçonnés, homogénéisés, et centrifugés. Le surnageant contenant les protéines de l'échantillon d'un individu est recueilli.

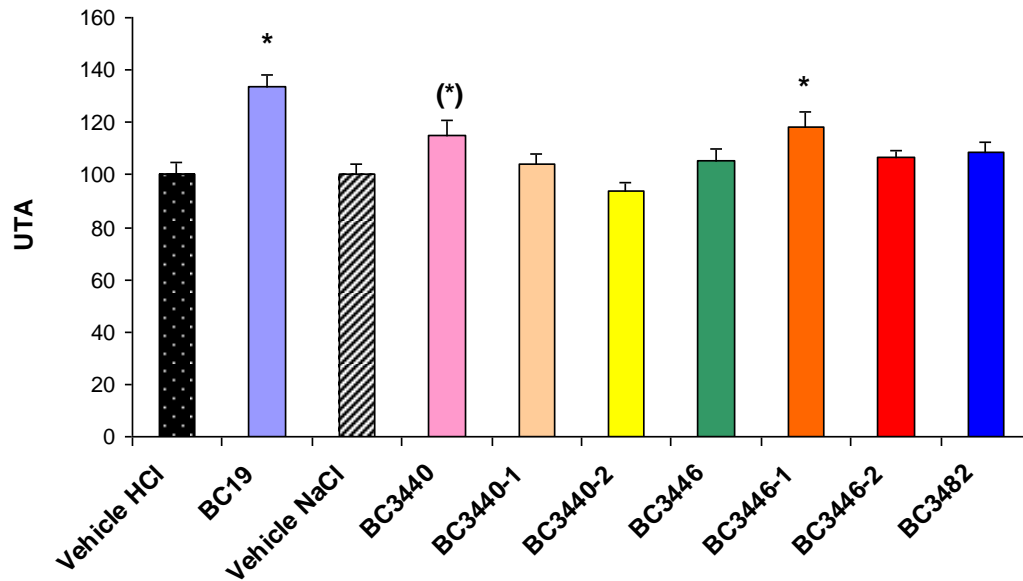
Trois dots de 1 µL de surnageant sont déposés sur des filtres de nitrocellulose qui sont incubés selon le protocole d'immunochimie pour la détection de la TH. Un lecteur de fluorescence infrarouge permet de détecter la fluorescence du marquage de l'anticorps secondaire. Les mesures d'intensité de marquage obtenues sont calculées en unités TH (1UTH = quantité de protéine TH correspondant à 10 µg de surrénales de rat) grâce à la courbe étalon. Les trois mesures de chaque échantillon sont moyennées pour obtenir la mesure de l'intensité du marquage TH d'un individu. Les données de tous les individus d'un groupe sont également moyennées et les résultats exprimés en moyenne ± erreur standard à la moyenne (S.E.M). Ils sont présentés en pourcentage de la moyenne des témoins (en UTA).

Chez le groupe véhicule HCl 0.004N : 31.1 ± 1.6 UTH équivaut à 100 UTA ± 5

Chez le groupe véhicule NaCl 0.9% : 26.5 ± 1.1 UTH équivaut à 100 UTA ± 4

Nombre total d'échantillons: 81 + gamme d'étalonnage

Analyse statistique: La comparaison entre les moyennes est évaluée statistiquement par un test t de Student et une ANOVA ou un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Nous nous intéressons aux effets des molécules sur le poids des souris en calculant un delta de poids entre le jour d'injection et celui de sacrifice.



Group	n	Mean (UTA)	S.E.M.	Pt	P
Vehicle HCl	9	100,0	5,0	-	-
BC19	9	133,9	4,4	0,0001	0
Vehicle NaCl	9	100,0	4,0	-	-
BC3440	5	114,8	5,9	0,0269	0,054
BC3440-1	7	104,1	4,1	0,2437	0,487
BC3440-2	8	93,9	3,3	0,1381	0,276
BC3446	7	105,6	4,5	0,175	0,35
BC3446-1	9	118,4	5,4	0,0145	0,031
BC3446-2	9	106,3	2,8	0,1054	0,211
BC3482	9	108,3	3,9	0,0775	0,155

Représentation graphique de l'effet de chaque molécule administrée par injection IP à la dose 20 mg/kg sur la quantité moyenne totale de TH mesurée dans le LC.

Les résultats obtenus chez les souris traitées sont représentés avec leur groupe de témoins respectifs. Les valeurs de P donnent la probabilité issue du test t de Student, qui compare les valeurs obtenues avec celles correspondantes du groupe des témoins. L'effet du traitement analysé par ANOVA ou Kruskal- Wallis (KW) est également montré. Les valeurs significatives ($p \leq 0,05$) sont indiquées en rouge.

Les astérisques sur le graphique indiquent la significativité de la probabilité P des tests utilisés ($P < 0.05$).

Molécule	Variation de l'expression de la TH dans le LC/ contrôle
BC3440	+14.8%*
BC3440-1	+4.1%
BC3440-2	-6.1%
BC3446	+5.6%
BC3446-1	+18.4%*
BC3446-2	+6.3%
BC3482	+8.3%

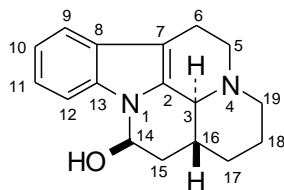
Etude RMN du vindéburnol (12)

L'identification de chacun des carbones a été réalisée dans le chloroforme et le DMSO deutériés par Lounasmaa,^{43,44} cf Figure 245.



Figure 245 : Données RMN ¹³C du vindéburnol (12) dans CHCl₃-d₁ et DMSO-d₆

Si tous les carbones ont été identifiés, ce n'est pas le cas pour les protons puisque seuls les déplacements chimiques des protons les plus caractéristiques (H-14, H-12, H-9) sont connus dans le chloroforme et la pyridine deutériés, cf Tableau 35.



Solvant	Proton	δ(ppm)	Multiplicité	J (Hz)
CHCl ₃ -d ₁ ⁴⁵	H ₁₂	7,51	d large	8,5
	H ₉	7,48	d large	8,0
	H ₁₄	5,11	dd	9,5/5,5
Pyridine-d ₅ ⁴⁶	H ₁₄	7,26		
	aromatiques	massif centré sur 7,41 ppm		
DMSO-d ₆ ⁴⁴	aromatiques	6,84-7,55	m	

Tableau 35 : Données RMN ¹H disponibles pour le vindéburnol (12)

Pour attribuer l'ensemble des protons de la molécule, nous avons choisi d'étudier le vindéburnol (12) dans la pyridine deutériée car le produit y est bien soluble et les signaux du solvant n'interfèrent pas avec ceux de la molécule.

Dans un premier temps, un spectre proton à température ambiante a permis de mettre en évidence les signaux du groupe OH et du proton H-14 et d'identifier les massifs aromatiques et aliphatiques, cf Figure 246.

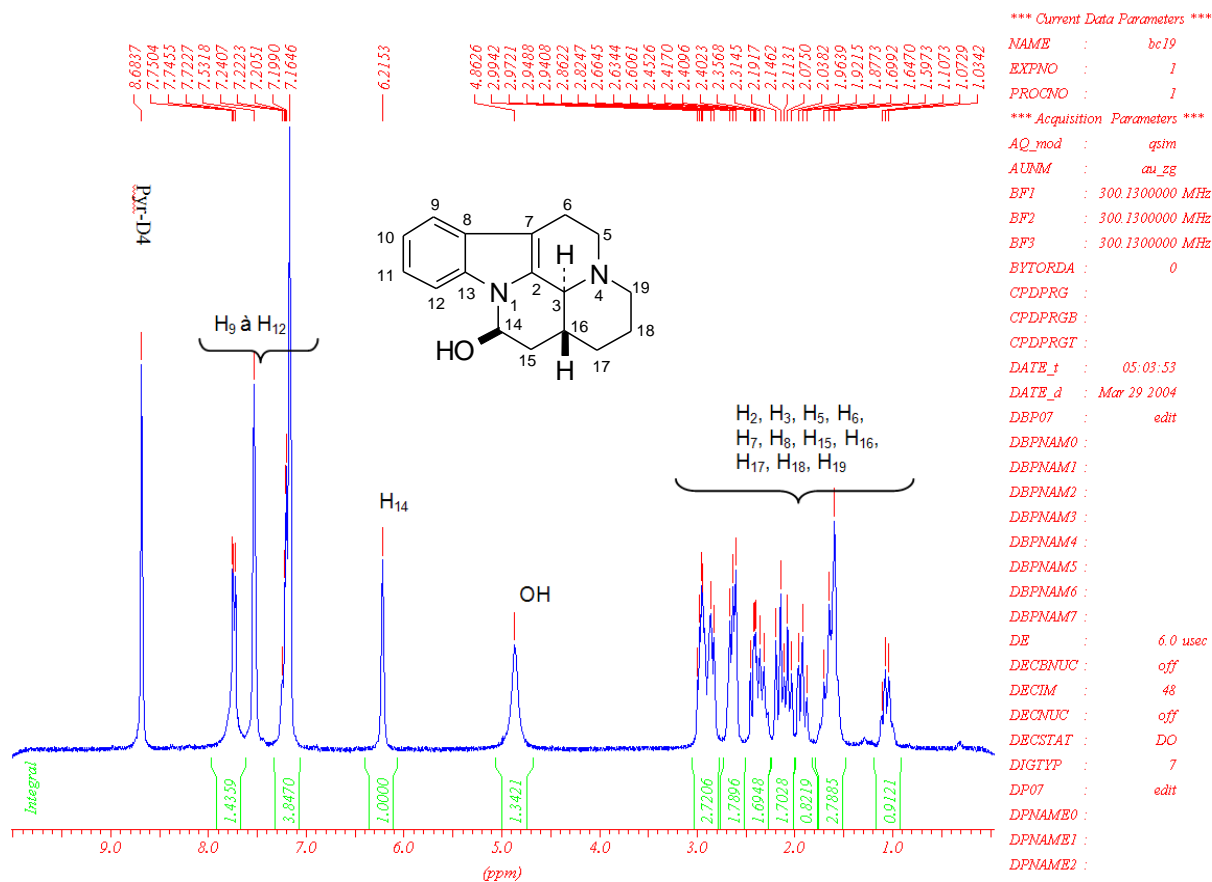


Figure 246 : Spectre ¹H dans la pyridine-d₅

Une expérience RMN de corrélation proton-carbone courte distance en mode édition (« hsqc with editing mode ») a permis ensuite de différencier les carbones secondaires des carbones tertiaires et donc d'identifier les protons et les carbones en position C-3, C-14 et C-16, cf Figure 247. Parmi les carbones secondaires, cette expérience a mis en évidence les protons géminés chimiquement équivalents mais magnétiquement différents, à savoir très probablement les protons en position C-5, C-6, C-15, C-17 et C-19. Le signal à 1.64 ppm est très probablement celui des protons H-18 et H-18', seuls protons géminés équivalents.

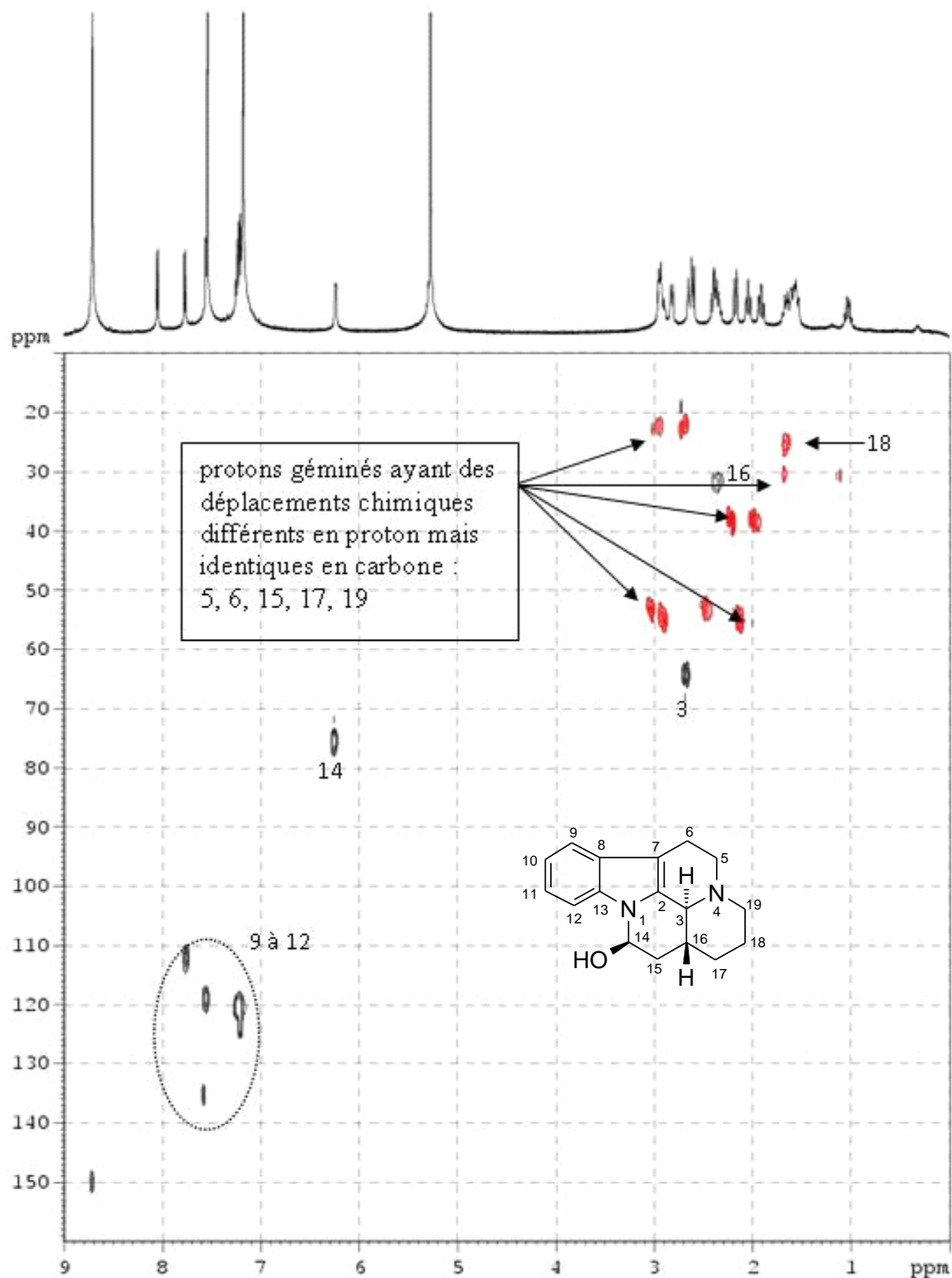


Figure 247 : Spectre hsqc du vindéburnol (12)

Ayant identifié les protons en position C-14, C-3 et C-16, des expériences d'irradiations sélectives à la fréquence de résonance de ceux-ci ont permis de calculer des constantes de couplage et d'identifier les protons vicinaux, cf Figure 248.

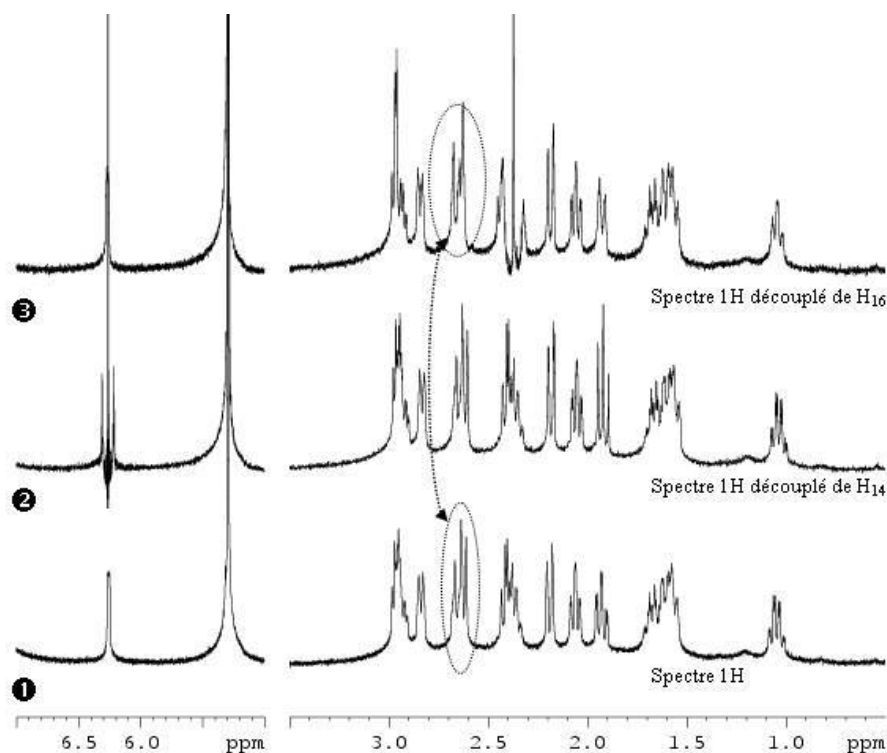


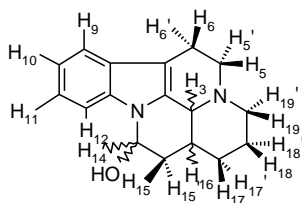
Figure 248 : Expériences d'irradiation sélectives

La comparaison des spectres 1 et 3 de la Figure 248 a permis de calculer une constante de couplage ($^3J_{H3-16}$) entre les protons 3 et 16 d'une valeur de 12,5 Hz. Cette valeur est caractéristique de deux protons vicinaux en position *trans*.

Après irradiation du proton en position C-14, cf spectre 2 de la Figure 248, la multiplicité des signaux des protons H-15 et H-15' est modifiée, ce qui a permis de les identifier et de calculer les constantes de couplage entre ces trois protons soit : $^3J_{H14-15} \approx 0,3$ Hz et $^3J_{H14-15'} = 3,35$ Hz. La même démarche a été effectuée avec les protons H-16 et H-15, H-15' et les valeurs suivantes $^3J_{H16-15} = 2,45$ Hz et $^3J_{H16-15'} = 13,2$ Hz ont été calculées. Ainsi, les premiers résultats obtenus ont été les suivants :

Tableau 36: premiers résultats dans la pyridine deutériée

Proton	Multiplicité	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	$^nJ_{HH}$ (Hz)	Position
14	1H ; dd	6,24	79,9	$^3J_{H14-15}=0,30$ $^3J_{H14-15'}=3,35$	équat.
15	1H ; d	2,17	37,9	$^3J_{H15-16}=2,45$	équat.
15'	1H ; td	1,91		$^3J_{H15'-16}=13,20$	ax
16	1H ; m	2,36	31,4	$^3J_{H16-3}=12,51$	ax
3	1H ; d	2,59	64,2		ax



Une expérience NOESY mettant en évidence les proximités spatiales (interactions de type dipôle-dipôle) a ensuite été réalisée dans le but de différencier les protons aromatiques et de proche en proche les protons géminés non équivalents mis en évidence par l'expérience hsqc, cf Figure 249.

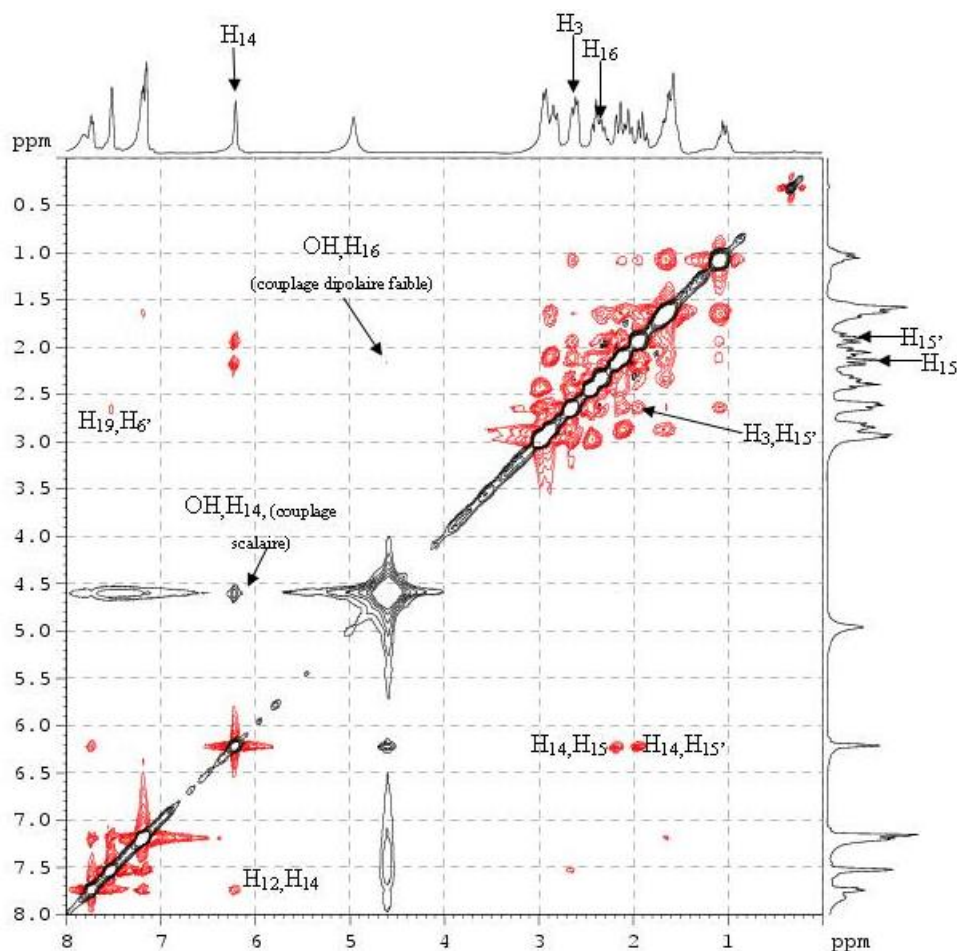


Figure 249 : Spectre NOESY du vindéburnol (12)

- Les protons aromatiques en position C-9 et C-12 couplent respectivement avec les protons H-6' et H-14, ce qui nous a permis d'identifier les protons H-12, H-9 et H-6'.

- H-16 couple avec H-15 et H-17. Le proton H-15 étant connu ($\delta = 2,17$ ppm), on en a déduit $\delta(\text{H-17}) = 1,67$ ppm et $\delta(\text{H-17}') = 1,02$ ppm.

- H-18 et H-18' sortent à 1,64 ppm et couplent avec H-17, H-17', H-19 et H-19'. Les déplacements chimiques de H-17 et H-17' étant connus, on en a déduit, grâce à la mesure des constantes de couplage que H-19 était en équatorial et que $\delta(\text{H-19}) = 2,91$ ppm et $\delta(\text{H-19}') = 2,13$ ppm.

- Les paires (H-5, H-5') et (H-6, H-6') restaient à attribuer. Le carbone en α de l'atome d'azote étant le plus déblindé, on a déduit du spectre hsqc que $\delta(\text{H-6, H-6}') = 2,95 ; 2,70$ ppm et donc que $\delta(\text{H-5, H-5}') = 3,03 ; 2,46$ ppm. Sachant que H-19' ($\delta = 2,13$ ppm) couple avec un proton à 3,03 ppm on a pu en conclure que $\delta(\text{H-5}') = 3,03$ ppm et $\delta(\text{H-5}) = 2,46$ ppm et de proche en proche que $\delta(\text{H-6}') = 2,70$ ppm et $\delta(\text{H-6}) = 2,95$ ppm

Remarque : En augmentant l'intensité des niveaux, cf Figure 250, on observe un effet « NOE » entre OH et H-15 d'une part et entre OH et H-16 d'autre part ce qui confirme une fois de plus que OH, H-15 et H-16 sont du même coté du plan.

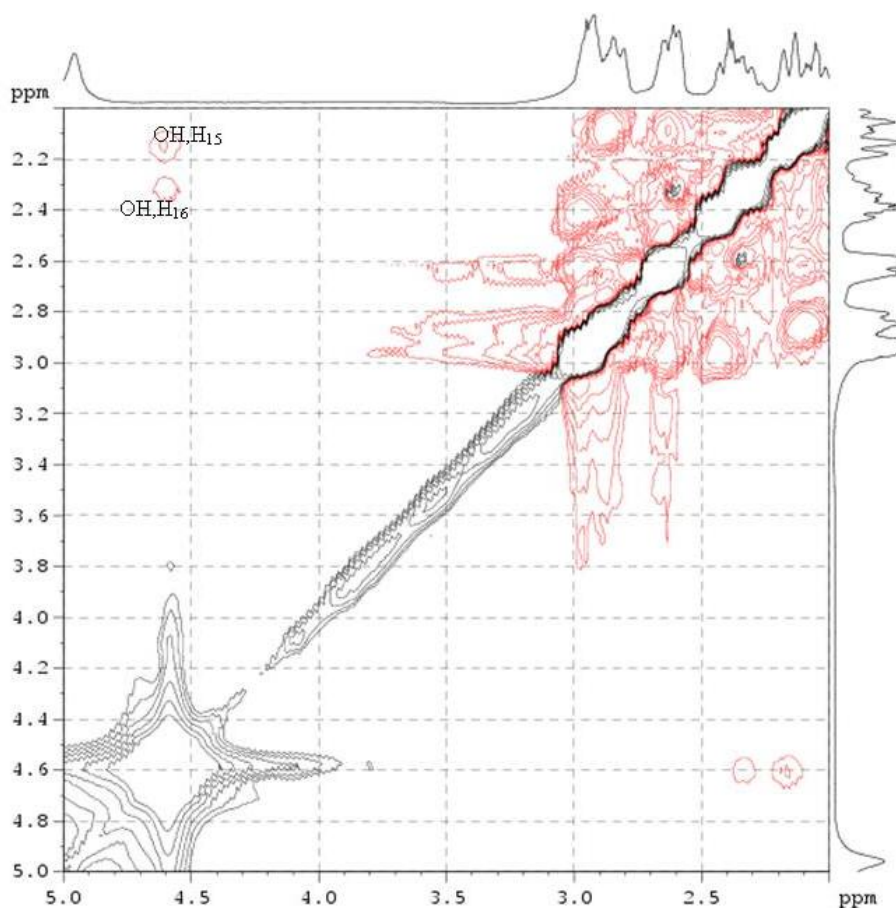


Figure 250 : Zoom du spectre NOESY

Les résultats obtenus grâce aux différentes expériences sont résumés dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Données spectrométriques du vindéburnol (12) dans la pyridine-d₅

Proton	Multiplicité	δ (ppm)	Position	$^nJ_{HH}$ (Hz)	δC (ppm)
14	1H ; dd	6,24	équat.	$^3J_{H14-15}=0,30$ $^3J_{H14-15'}=3,35$	75,3
15	1H ; d	2,17	ax	$^3J_{H15-16}=3,35$	38,5
15'	1H ; td	1,91	équat.	$^3J_{H15'-15'} = ^3J_{H15'-16}=13,20$	
16	1H ; m	2,36	ax	$^3J_{H16-3}=12,51$	31,9
3	1H ; d	2,59			64,6
17	1H ; qd	1,02	équat.	$^3J_{H17-18} = ^3J_{H17-17'} = 12,51$	30,3
17'	1H ; m	1,67	ax	$^3J_{H17-16}=3,97$ $^3J_{H17'-16}\sim 0$	
18	2H ; m	1,64			26,2
+18'					
19	1H ; td	2,91	ax	$^3J_{H19-18}=10,0$	55,4
19'	1H ; td	2,13	équat.	$^3J_{H19-18'}=2,6$ $^3J_{H19'-18}\sim 0$	
5	1H ; m	3,03			53,5
5'	1H ; m	2,46			
6	1H ; m	2,95			22,0
6'	1H ; m	2,70			
9	1H ; d	7,78		$^3J_{HH}=8 = ^3J_{ortho}$	118,5
10	2H ; m	7,22		Idem	120,0
+11					120,8
12	1H ; d	8,06		Idem	111,8

Enantioséparation du vindéburnol (12) et du racémique (29)

L'énantioséparation du vindéburnol (12) par HPLC chirale est reportée. Les phases stationnaires utilisées sont des dérivés de polysaccharides et la phase mobile un mélange n-hexane/2-propanol 95/5. Le chromatogramme obtenu (cf Figure 251) permet des injections répétées de 100 μ L (0,2 – 0,3 mg), un coefficient de séparation de 0,9 et un temps d'élution raisonnable d'environ 15 minutes.⁵⁴

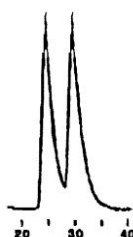


Figure 251 : Chromatogramme du vindéburnol (12)⁵⁴

En s'inspirant des travaux ci-avant, la séparation énantiosélective sur 2,51g de racémique (29) a été réalisée en collaboration avec la société Chiral. Le rapport de purification est intégralement reporté ci-après.

Preparative method:

Column: 250 x 50 mm CHIRALPAK[®] IC 5 μ m
 Mobile phase: n-Heptane/Ethyl Acetate/Diethylamine 90/10/0.1
 Flow rate: 120 ml/min
 Detection: UV 290 nm
 Temperature: room temperature

Analytical method:

Column: 250 x 4.6 mm CHIRALPAK[®] OD-H 5 μ m
 Mobile phase: Acétonitrile 100 %
 Flow rate: 1 ml/min
 Detection: DAD 300 nm
 Temperature: 25°C

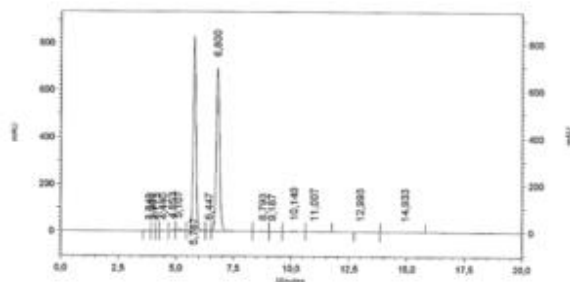
Results:

From 2.51 g of crude material:

First eluting enantiomer		Second eluting enantiomer	
CTE reference	P08119-1	CTE reference	P08119-2
Retention time (min)	5.78	Retention time (min)	6.80
Quantity (g)	1.20	Quantity (g)	1.27
Chemical purity (area% at 300 nm)	98.4	Chemical purity (area% at 300 nm)	97.9
enantiomeric excess (%)	>99	enantiomeric excess (%)	>99

Annexes

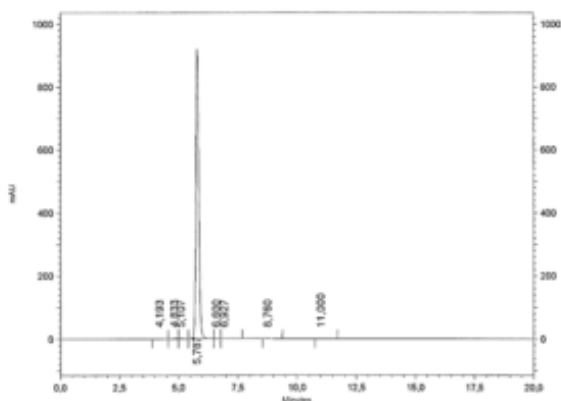
User: user
 Unit: New Instrument (Offline)
 Acquisition date: 24/10/2008 08:58:57
 Data file: X:\SC\SC1008\Projets\p08119\P08119 brut - OD-H - ACM-Rep2
 Method: X:\SC\SC1008\Projets\p08119\Unit 16 - P08119 INTEGRATION.met
 Sequence: X:\SC\SC1008\Projets\p08124\P08124 IPC3.seq
 Vial: 191 Inj. Vol.: 10
 Sample: (Sample ID)



I: 300 nm, 4 nm Results

PK #	RT (min)	Area	Area %
1	3,840	14956	0,03
2	3,993	24191	0,04
3	4,173	22853	0,04
4	4,440	81570	0,14
5	4,853	211669	0,36
6	5,107	525042	0,90
7	5,787	29017229	48,22
8	6,447	163860	0,28
9	6,800	29385557	48,85
10	8,793	120427	0,21
11	9,187	45522	0,08
12	10,140	180185	0,31
13	11,007	63717	0,11
14	12,993	77234	0,13
15	14,933	168798	0,29
Totals		58102810	100,00

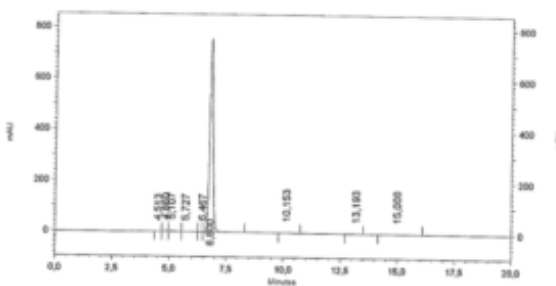
User: user
 Unit: New Instrument (Offline)
 Acquisition date: 24/10/2008 10:14:17
 Data file: X:\SC\SC1008\Projets\p08119\P08119 pic1 - OD-H - ACM-Rep2
 Method: X:\SC\SC1008\Projets\p08119\Unit 16 - P08119 INTEGRATION.met
 Sequence: X:\SC\SC1008\Projets\p08124\P08124 IPC3.seq
 Vial: 192 Inj. Vol.: 10
 Sample: (Sample ID)



I: 300 nm, 4 nm Results

PK #	RT (min)	Area	Area %
1	4,193	86840	0,27
2	4,833	103512	0,33
3	5,107	120189	0,38
4	5,787	31038662	98,15
5	6,600	59209	0,19
6	6,927	83212	0,26
7	8,760	68803	0,22
8	11,000	62598	0,20
Totals		31623025	100,00

User: user
 Unit: New Instrument (Offline)
 Acquisition date: 24/10/2008 10:57:15
 Data file: X:\SC\SC1008\Projets\p08119\P08119 pic2 - OD-H - ACM-Rep2
 Method: X:\SC\SC1008\Projets\p08119\Unit 16 - P08119 INTEGRATION.met
 Sequence: X:\SC\SC1008\Projets\p08124\P08124 IPC3.seq
 Vial: 193 Inj. Vol.: 10
 Sample: (Sample ID)



I: 300 nm, 4 nm Results

PK #	RT (min)	Area	Area %
1	4,513	10446	0,03
2	4,860	112703	0,36
3	5,107	291629	0,93
4	5,727	72751	0,23
5	6,467	26583	0,08
6	6,800	30581072	97,72
7	10,153	124991	0,40
8	13,193	13964	0,04
9	15,000	59458	0,19
Totals		31293597	100,00

Etude structurale du dérivé (29a)

Dans un premier temps, un spectre ^1H RMN dans le chloroforme deutérié sur un appareil 400 MHz a été réalisé pour mettre en évidence quelques signaux caractéristiques de la molécule.

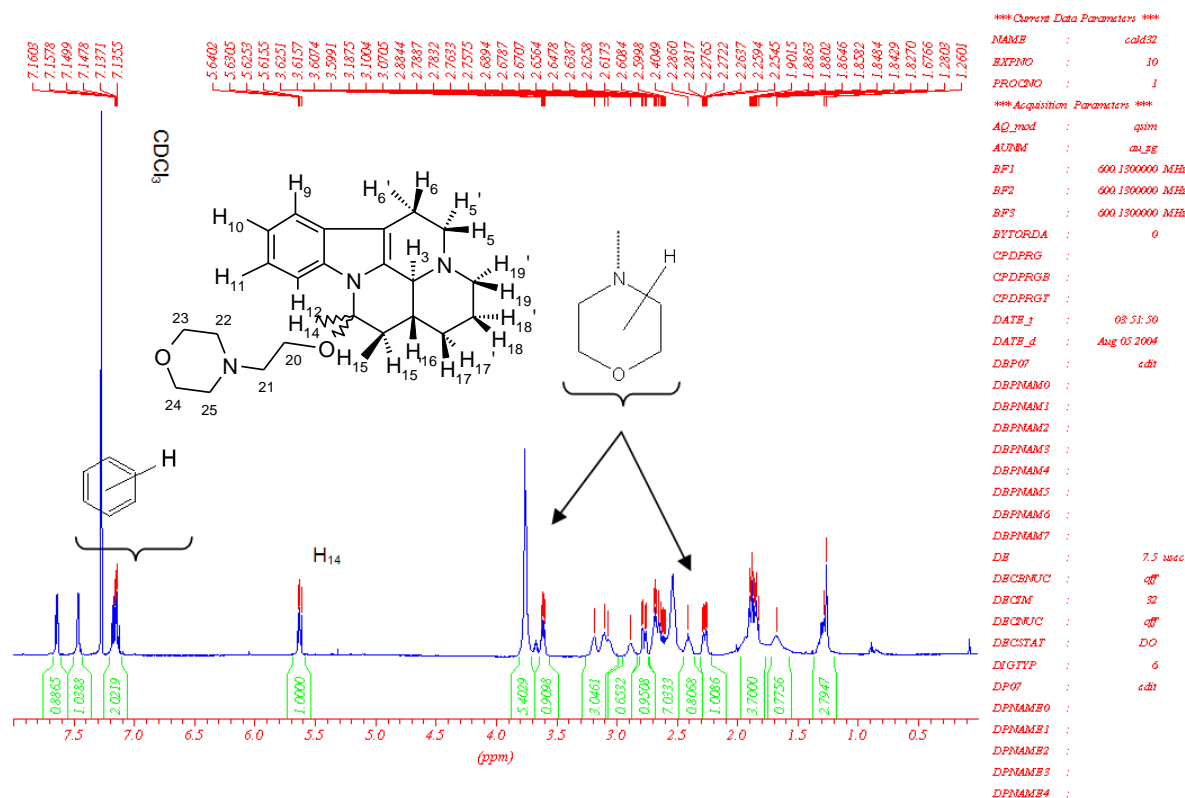


Figure 252 : spectre ^1H RMN de l'épimère (29a) dans $\text{CHCl}_3\text{-d}$

La molécule étudiée ne contient aucun carbone primaire. L'expérience RMN de corrélation proton-carbone courte distance « hsqc with editing mode », a donc permis de dénombrer et d'identifier les carbones secondaires et tertiaires. Parmi les carbones tertiaires, on a clairement identifié les carbones aromatiques numérotés de 9 à 12 et les carbones aliphatiques C-14, C-16 et C-3. En outre, cette expérience a permis de mettre en évidence les protons géminés chimiquement équivalents mais magnétiquement différents (protons H-15, H-17, H-19, H-5, H-6, H-20) ainsi que les protons chimiquement et magnétiquement équivalents (protons H-18, H-21, H-22, H-25, H-23, H-24), cf Figure 253.

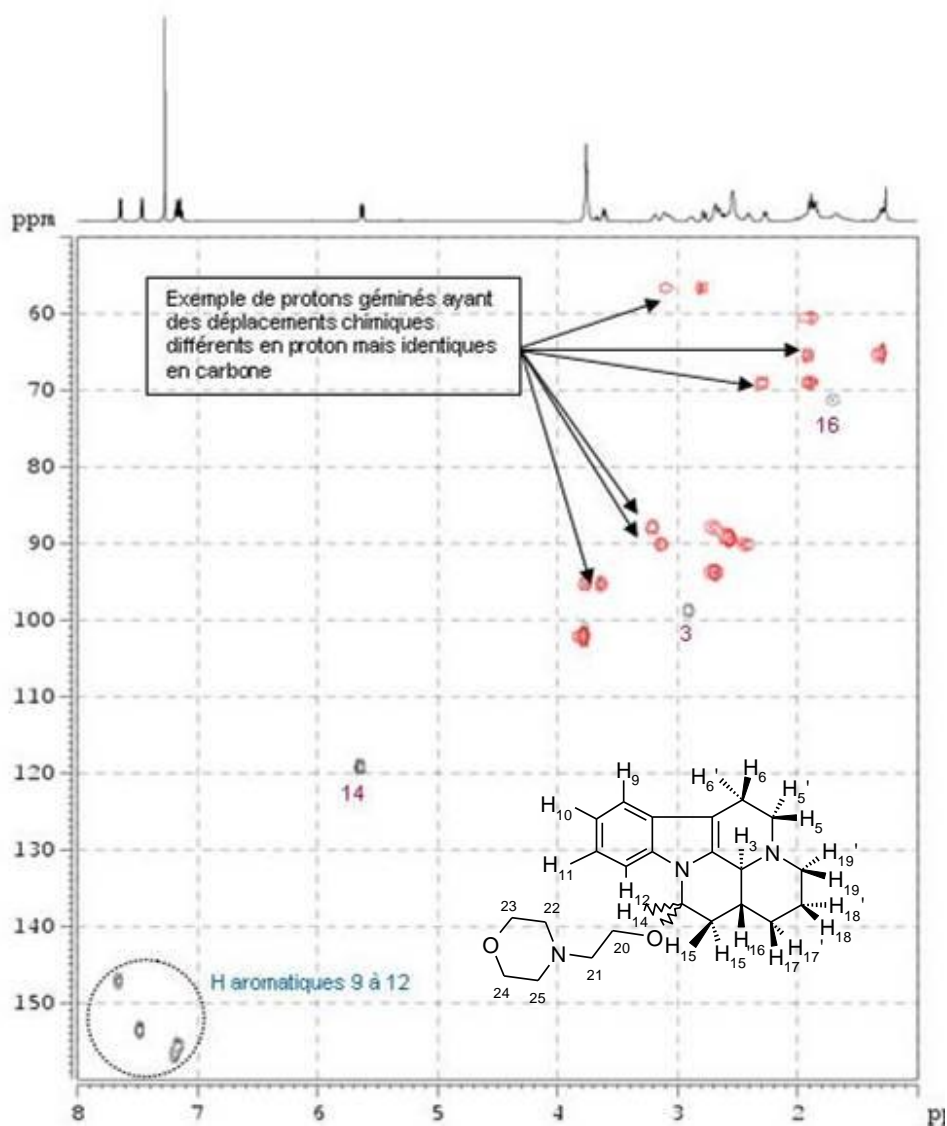


Figure 253 : Expérience hsqc

Ayant identifié le déplacement chimique des protons en position C-14, C-16 et C-3, des expériences d'irradiation sélective ont été réalisées pour les protons H-14, H-15, H-16 et H-3 pour déterminer leurs constantes de couplage respectives et établir ainsi une hypothèse sur leurs stéréochimies relatives, cf Figure 254.

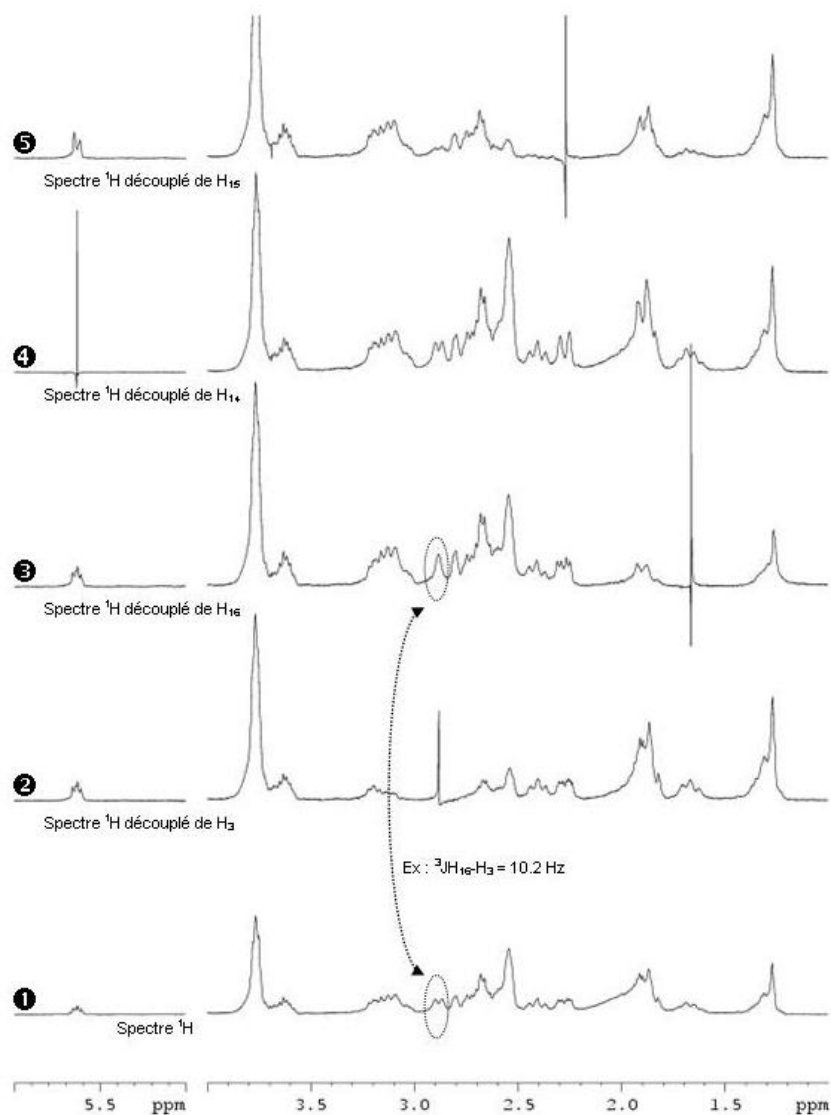


Figure 254 : Expériences d'irradiation sélective

La comparaison des spectres 1, 2 et 3 nous a permis de définir la constante de couplage entre les protons H-16 et H-3 ($^3\text{J}_{\text{H}_{16}\text{-H}_3} = 10,2 \text{ Hz}$). Cette valeur est caractéristique de deux protons vicinaux en position *trans*. L'étude des spectres nous a aussi donné une indication sur la position relative du proton H-14 par rapport aux protons H-15 et H-15' et H-16 par rapport à H-15 et H-15' donc une position relative entre les protons H-14 et H-16. Les valeurs, récapitulées dans le Tableau 38, ont permis de conclure que les protons H-3 et H-16 sont en position *trans* tout comme H-3 et H-14.

Tableau 38 : Constantes de couplage proton-proton

$^3\text{J}_{\text{H-H}}$ (en Hz)	$^2\text{J}_{\text{H-H}}$ (en Hz)
H14-15 = 5,5	
H14-15' = 9,0	
	H15-15' = 13,0
H16-15 = 3,0	
H16-15' = nd	
H3-16 = 10,2	

Elles ont également été confirmées par le spectre NOESY où aucun effet « NOE » n'a été observé entre H-16 et H-3. La stéréochimie de l'épimère (29a) correspond donc à la structure (3 α , 16 β , 14 β) suivante :

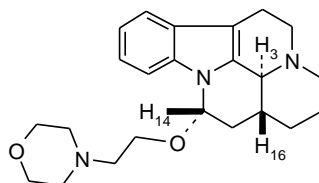


Figure 255 : Stéréochimie relative des protons H-14, H-16 et H-3

Par ailleurs, l'expérience COSY, expérience de corrélation homonucléaire, a permis d'obtenir via le couplage scalaire, les connectivités entre protons. Ainsi, l'ensemble des protons de la structure a pu être attribué de proche en proche.

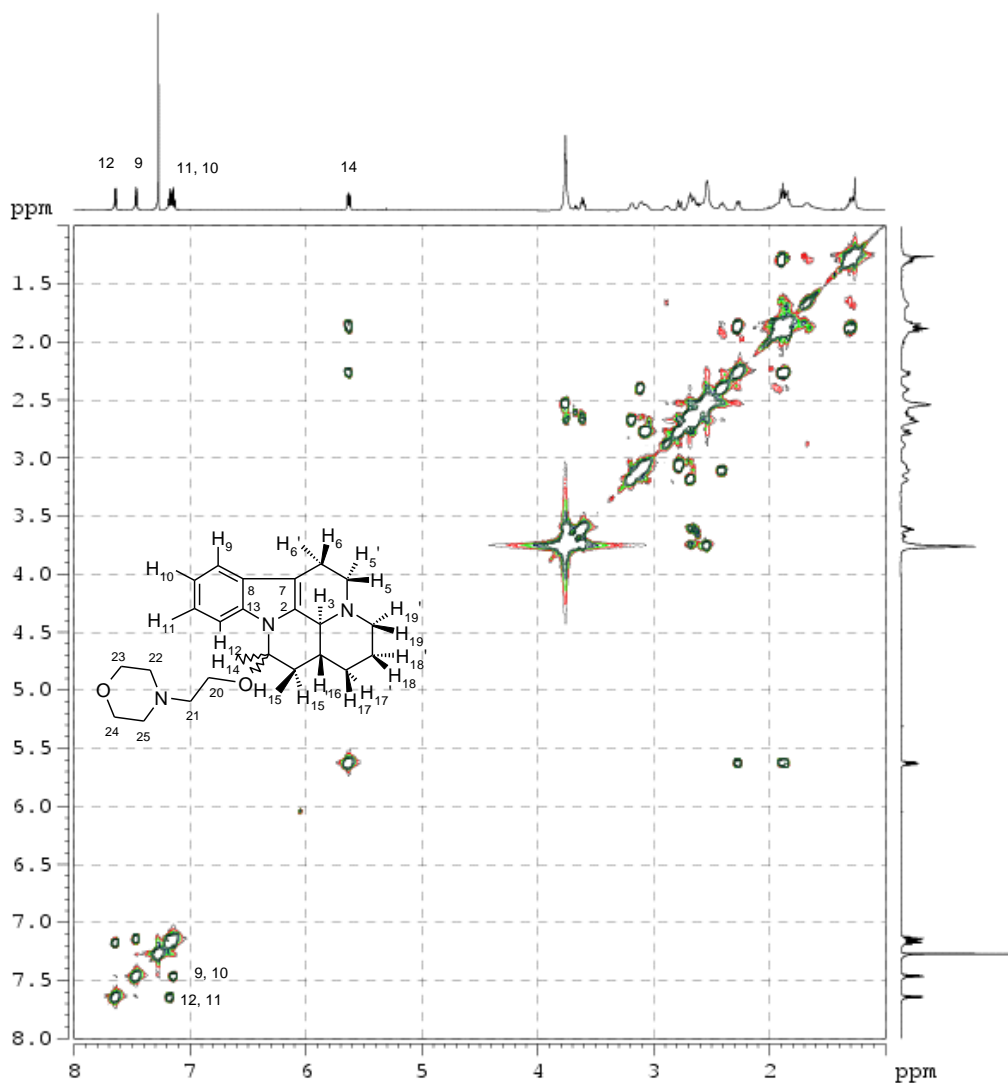


Figure 256 : Spectre COSY (CORrelation SpectroscopY) de l'épimère (29a)

Les données obtenues sont résumées dans le tableau Tableau 39.

Tableau 39 : Données spectrométriques

N°	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
2		138,10
7		106,02
8		128,79
13		135,40
14	5,60	84,90
15	2,27	
15'	1,87	33,96
16	1,67	36,15
3	2,89	63,59
17	1,88	
17'	1,30	30,49
18	1,87	25,70
19	3,11	
19'	2,04	55,0
5	3,19	
5'	2,68	52,72
6	3,08	
6'	2,77	21,6
9	7,46	118,50
10	7,13	120,36
11	7,16	121,6
12	7,64	111,94
20	3,74	
20'	3,61	60,16
21	2,67	58,54
22		
25	2,53	54,14
23, 24	3,76	66,9

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- (1) Aniszewski, T., *Alkaloids-Secrets of life, Alkaloid chemistry, Biological significance, Applications and Ecological Role*. Elsevier ed.; **2007**.
- (2) Hopkins, W. J., *Physiologie végétale*. De Boeck ed.; **2003**.
- (3) Southon, I. W. and Buckingham, J., *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall ed.; **1989**.
- (4) Sakagami, H. and Ogasawara, K. Cascading single-step stereoselective construction of the α -alloyohimbine framework: a new synthesis of (-)-nitarraine. *Heterocycles* **2001**, *54* (1), 43-47.
- (5) Deiters, A.; Pettersson, M. and Martin, S. F. General strategy for the syntheses of Corynanthe, Tacaman, and Oxindole Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (17), 6547-6561.
- (6) Zhao, S.; Liao, X.; Wang, T.; Flippen-Anderson, J. and Cook, J. M. The enantiospecific, stereospecific total synthesis of the ring-A oxygenated Sarpagine indole alkaloids (+)-Majvinine, (+)-10-Methoxyaffinisine, and (+)-N-Methylsarpagine, as well as the total synthesis of the Alstonia Bisindole alkaloid macralstonidine. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (16), 6279-6295.
- (7) Bailey, P. D.; Collier, I. D.; Hollinshead, S. P.; Moore, M. H.; Morgan, K. M.; Smith, D. I. and Vernon, J. M. New asymmetric route to bridged indole alkaloids: formal enantiospecific syntheses of (-)-suaveoline, (-)-raumacline and (-)-Nb-methylraumacline. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 1209-1214.
- (8) Ho, T.-L. and Lin, Q.-X. Stereoselective synthesis of (+/-)-tacominine. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10401-10405.
- (9) Duflos, A.; Kruczynski, A. and Barret J.M. Novel aspects of natural and modified Vinca alkaloids. *Curr. Med. Chem. Anticancer* **2002**, *2*, 55-70.
- (10) Ngo, Q. A.; Roussi, F.; Cormier, A.; Thoret, S.; Knossow, M.; Guénard, D. and Guéritte, F. Synthesis and biological evaluation of vinca alkaloids and phompsin hybrids. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (1), 134-142.
- (11) Lörincz, C.; Szász, K. and Kisfaludy, L. The synthesis of ethyl apovincamine. *Arzneimittel-Forschung* **1976**, *26* (10a), 1907.
- (12) Le Men, J. and Taylor, W. I. A uniform numbering system for indole alkaloids. *Experientia* **1965**, *21*, 508.
- (13) Zhang, H.; Wang, X. N.; Lin, L. P.; Ding, J. and Yue, J. M. Indole alkaloids from three species of the *Ervatamia* Genus: *E. officinalis*, *E. divaricata*, and *E. divaricata* Gouyahu. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 54-59.
- (14) Trojanek, J.; Strouf, O.; Holubeck, J. and Cekan, Z. Structure of Vincamine. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *20*, 702-706.
- (15) Raymond-Hamet. Sur quelques propriétés physiologiques de la vincamine, alcaloïde cristallisé de la petite pervenche (*Vinca minor* L.). *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1954**, 1082-1086.
- (16) Quevauviller, A.; Le Men, J. and Janot, M. M. Various pharmacodynamic properties of total alkaloids from the periwinkle *Vinca major* L. (Apocyanaceae). *Ann. Pharm. Fr.* **1954**, *13*, 328-333.
- (17) Mondelo, F. Food products and dietary supplements for improving mental performance. Patent, US2008/0003278, **2008**.
- (18) Pfaffli, P. Increasing vigilance of treating cerebral insufficiency with substituted vincamines. Patent, US4146643, **1977**.
- (19) Giudicelli, P.; Najer, H.; Iliesco-Branceni, B. and Pascal, Y. Nouveaux esters cycloalcoyl-alcoyliques, leurs sels, leur préparation et les médicaments qui les renferment. Patent, FR2228479, **1974**.
- (20) Omnium Chimique Amides de l'acide vincaminique. Patent, FR2175040, **1973**.
- (21) Sevenet, T.; Thal, C.; Potier, P. and Husson, H. P. Vincamine derivatives. Patent, US4033969, **1975**.
- (22) Giudicelli, P.; Najer, H.; Iliesco-Branceni, B.; Lardenois, P.; Lefevre, J. P. and Cavero, I. Nouvel amide, ses sels, sa préparation et les médicaments qui en contiennent. Patent, FR2285880, **1976**.
- (23) Clauder, O.; Kokosi, J.; Szporny, L. and Karpati, E. 14-substituted vincanes. Patent, US4120858, **1976**.
- (24) Kham, T. S.; Arasu, L. and Yoganathan, K. Alkaloids from *Kopsia pauciflora*. *Phytochemistry* **1996**, *43* (6), 1385-1387.
- (25) Lörincz, C.; Szász, K.; Bolyos, M.; Jovanovics, K.; Szporny, L.; Karpati, E. and Palosi, E. Eburnamenine derivatives. Patent, US4065458, **1977**.

- (26) Farcilli, A.; Medici, I.; Fournex, R. and Barzaghi, F. Nouveaux dérivés de 20,21-dinoréburnaménine, un procédé pour leur préparation et leur application comme médicaments. Patent, FR2381048, **1977**.
- (27) Aktogu, N.; Clemence, F. and Oberlander, C. New substituted derivatives of 20,21-dinoreburnamenine, leur procédé de préparation et les nouveaux intermédiaires ainsi obtenus, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant. Patent, WO8904830, **1989**.
- (28) Millan, M. J. The role of monoamines in the actions of established and « novel » antidepressant agents: a critical review. *Eur. J. Pharm.* **2004**, *500*, 371-384.
- (29) Debure, L. I.; Moyse, E.; Fevre-Montange, M.; Hardin, H.; Belin, M. F.; Rousset, C.; Pujol, J. F. and Weissmann, D. Somatotopic organization of tyrosine hydroxylase expression in the rat locus coeruleus: long term effect of RU24722. *Brain Res.* **1992**, *581* (1), 19-32.
- (30) Vas, A. and Gulyas, B. Eburnamine derivatives and the brain. *Med. Chem. Rev.* **2005**, *25* (6), 737-757.
- (31) Pujol, J. F. and Weissmann, D. Utilisation de 14,15-dihydro-20,21-dinoreburnameninol pour traiter et/ou prévenir les dépressions majeures et les désordres du cycle veille-sommeil. Patent, FR2865650, **2004**.
- (32) Aktogu, N.; Clemence, F. and Oberlander, C. New substituted derivatives of 20,21-dinoreburnamenine, process for preparing them and the new intermediate products so obtained, their application as drugs and the pharmaceutical compositions containing them. Patent, WO8904830, **1989**.
- (33) Clemence, F.; Medici, I.; Fournex, R. and Tournemine, C. Blood oxygenating and cerebral vasoregulating 20,21-dinoreburnamenines. Patent, US4501740, **1985**.
- (34) Lefevre, J. and Rossey, G. Dérivés vincaminiques déséthylés, leur synthèse et leur application en thérapeutique. Patent, FR2475549, **1980**.
- (35) Hannart, J. Nouvelles indolo-naphtyridines et leur utilisation en tant que médicaments. Patent, EP0043811, **1982**.
- (36) Thal, C. and Ducrot, P. A short diastereoselective synthesis of 1-aminoindolo-[2,3a]quinolizidines via an *N*-acyliminium ion cyclisation. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40* (51), 9037-9040.
- (37) Brion, J. D.; Thal, C.; Demuynck, L.; Parmentier, J. G.; Lepagnol, J.; Lestage, P.; Pujol, J. F.; Schmitt, P. and Potier, P. Eburnane Analogues. Patent, US5602131, **1997**.
- (38) Brion, J. D.; Herve, M.; Moreau, A.; Renko, Z.; Le Ridant, A. and Harpey, C. Nouveaux dérivés triazabenz[a]naphto[2, 1, 8-cde]azulène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Patent, WO2008/0999081, **2008**.
- (39) Farcilli, A.; Medici, I.; Fournex, R. and Barzaghi, F. Nouveaux dérivés de 20,21-dinoréburnaménine, procédé de préparation et compositions pharmaceutiques. Patent, BE864173, **1978**.
- (40) Aktogu, N.; Clemence, F. and Oberlander, C. Method of treating depression with optically active isomers of 20,21-dinoreburnamenines. Patent, US5034396, **1991**.
- (41) Ferrero, M. and Mondelo, F. Procedimiento para la preparacion del (+/-) 14,15-dihydro-(3 β , 14 α , 16 α)-20,21-dinoreburnamenin-14-ol. Patent, ES8604957, **1985**.
- (42) Wolfe, S.; Schlegel, H. and Whangbo, M. On the origin of the bohlmann bands. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3787-3792.
- (43) Lounasmaa, M.; Belle, D. D. and Tolvanen, A. Total synthesis of (+/-)-deethyleburnamonine and vindeburnol (RU24722) with the corresponding nitrimines as starting material. *Heterocycles* **1999**, *51* (5), 1125-1130.
- (44) Jokela, R. and Lounasmaa, M. Easy functionalization of C(17) in the desethyleburnamonine series. *Tetrahedron* **1989**, *45* (1), 303-308.
- (45) Lounasmaa, M.; Din Belle, D. and Tolvanen, A. Total synthesis of (+/-)-deethyleburnamonine and vindeburnol (RU24722) with the corresponding nitriles as starting material. *Heterocycles* **1999**, *51* (5), 1125-1130.
- (46) RousselUclaf Nouveaux dérivés de 20,21-dinoréburnaménine, procédé de préparation et compositions pharmaceutiques. Patent, BE864173, **1978**.
- (47) Lal, B.; Gund, V.; Gangopadyay, A.; Nadkarni, S.; Dikshit, V.; Chatterjee, D. and Shirvaikar, R. Semisynthetic modifications of hemiaminal function of ornithine unit of Mulundocandin, towards chemical stability and antifungal activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5189-5198.
- (48) Aktogu, N.; Clemence, F. and Oberlander, C. Produits optiquement actifs de dérivés de 20,21-dinoréburnaménine, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant. Patent, FR2623503, **1987**.

- (49) Bouffard, F.; Hammond, M. and Arison, B. Pneumocandin Bo acid degradate. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (9), 1405-1408.
- (50) Bourde, O.; Schmitt, P.; Robert, F.; Richard, F.; Carbonnele, A. C.; Thal, C. and Pujol, J. F. Long term effect of RU24722 on tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus: differential effects of two enantiomeric forms. *Neurochem. Int.* **1993**, 23 (6), 567-574.
- (51) Larew, L.; Milton, N.; Sabatowski, J. and Moder, K. Echinocandin/carbohydrate complexes. Patent, US2009/0258820, **2009**.
- (52) Sevenet, T. M.; Thal, C.; Husson, H. P. and Potier, P. Dérivés de la vincamine, préparation de la vincamine et dérivés. Patent, FR2190113, **1974**.
- (53) Thal, C.; Potier, P. and Husson, H. P. Nouveaux dérivés de l'indole, leur procédé de préparation et composition thérapeutique les comprenant. Patent, BE764166, **1971**.
- (54) Caccamese, S.; Principato, G.; Jokela, R.; Tolvanen, A. and Din Belle, D. Chiral HPLC separation and CD spectra of the enantiomers of the alkaloid tacamonine and related compounds. *Chirality* **2001**, 13, 691-693.
- (55) Thal, C.; Imbert, T.; Husson, H. P. and Potier, P. Synthèses d'indoloquinolizidines par hydrogénation-cyclisation en milieu acide d'un sel d'indolyléthylpyridinium:épi-21 déséthyléburnamonine. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 6 (342), 2010-2013.
- (56) Wenkert, E.; Massy-Westropp, R. A. and Lewis, R. G. General methods of synthesis of indole alkaloids, a Flavopereirine synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3732-3736.
- (57) Thal, C.; Potier, P. and Husson, H. P. Nouveaux dérivés de l'indole et leur procédé de préparation. Patent, FR2081587, **1970**.
- (58) Thal, C.; Potier, P. and Husson, H. P. Certain 1,2,3,5,6,12,13a-octahydro-12-oxo-[3,2,1-d-e]pyrido-[1,5]-naphthyridines. Patent, US3755335, **1971**.
- (59) Lounasmaa, M.; Miikki, L. and Tolvanen, A. Acid-catalyzed epimerization of 1-substituted Indolo[2,3-a]quinolizidines: Stereoselective routes to *cis*- and *trans*-deethyleburnamonine starting from the same ester intermediate. *Tetrahedron* **1996**, 52 (29), 9925-9930.
- (60) Lounasmaa, M.; Jokela, R.; Karvinen, E. and Tolvanen, A. Synthesis of compounds in the eburnamonine-homoeburnamonine series. *Tetrahedron* **1988**, 44 (8), 2367-2375.
- (61) Ahond, A.; Cavé, A.; Kan-Fan, C.; Husson, H. P.; De Rostolan, J. and Potier, P. Facile N-O bond cleavages of amine oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (20), 5622-5623.
- (62) Husson, H. P.; Imbert, T.; Thal, C. and Potier, P. Synthèses stéréospécifiques de la (+/-) déséthyléburnamonine et de la (+/-) épi-21 déséthyléburnamonine à partir d'un intermédiaire commun (1). *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 6 (343), 2013-2016.
- (63) Sevenet, T. M.; Thal, C.; Husson, H. P. and Potier, P. Dérivés de la vincamine, préparation de la vincamine et de dérivés. Patent, FR2190113, **1972**.
- (64) Schut, R. N. and Leipzig, T. J. A practical synthesis of 2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine. *J. Het. Chem* **1966**, 3, 101-102.
- (65) Wenkert, E. and Wickberg, B. General methods of synthesis of indole alkaloids. A synthesis of dl-eburnamonine. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87 (7), 1580-1589.
- (66) Imbert, T.; Thal, C.; Husson, H. and Potier, P. Synthèses de dérivés de l'éburnane et de l'homoéburnane oxygénés en C(15). *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 9-10 (492), 2705-2709.
- (67) Grieco, P. A. and Marinovic, N. Rhodium-catalyzed migration of double bonds: preparation of substituted phenols and anilines. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 29, 2545-2548.
- (68) Barton, D. H.; Andrieux, J. and Patin, H. Rhodium-catalysed isomerisation of some unsaturated organic substrates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1977**, 359-361.
- (69) Massiot, G. and Cherif, A. Isomérisations cyclisantes et synthèses d'indoloquinolizidines. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 648-655.
- (70) Tietze, L. Domino reactions in organic synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (1), 115-136.
- (71) Priebsenow, D.; Henderson, L.; Pfeffer, F. and Stewart, S. Domino Heck-Aza-Michael reactions: efficient access to 1-substituted tetrahydro- β -carboline. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (5), 1787-1790.
- (72) Joule, J. A.; Thomas, M. J.; Al-Khawaja, I. K. and Salas, M. Cyclic allylamine-enamine systems. *J. Chem. Res.* **1988**, 1666-1675.
- (73) Troin, Y.; Diez, A.; Bettiol, J. L. and Rubiralra, M. Synthetic applications of 2-(1,3-dithian-2-yl)indoles. A new route to tetracyclic [ABCD] intermediates in the synthesis of *Aspidosperma* indole alkaloids. *Heterocycles* **1991**, 32 (4), 663-667.
- (74) Barrett, A. and Seefeld, M. The Use of B-[(E)-3-(diphenyl-*no*)allyl]diisopinocampheylborane as a reagent for the stereoselective synthesis of anti- β -diphenylamino alcohols and *trans*-l-diphenylamino-2-(l-hydroxyalkyl) cyclopropanes. *Tetrahedron* **1993**, 49 (36), 7857-7870.

- (75) Mitsudo, T.; Zhang, S.; Satake, N.; Kondo, T. and Watanabe, Y. Selective syntheses of cyclobutane- β -aminocarboxylic acid derivatives by the ruthenium complex-catalyzed reaction of allylamines with acrylic compounds. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (38), 5533-5536.
- (76) Tsang, D.; Yang, S.; Alphonse, F. and Yudin, A. Stereoselective isomerisation of N-allyl aziridines into geometrically stable Z enamines by using rhodium hydride catalysis. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 886-894.
- (77) Stille, J. K. and Becker, Y. Isomerization of N-allylamides and -imides to aliphatic enamides by iron, rhodium, and ruthenium complexes. *J. Org. Chem.* **1980**, 45 (11), 2139-2145.
- (78) Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M. and Baj, S. Highly selective isomerization of N-allylamides and N-allylamines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5257-5261.
- (79) Yue, C.; Liu, Y. and He, R. Olefins isomerization by hydride-complexes of ruthenium. *J. Mol. Cat. A* **2006**, 259, 17-23.
- (80) Schmidt, B. Ruthenium catalyzed olefin metathesis double-bond isomerization sequence. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (22), 7672-7687.
- (81) Sutton, A.; Seigal, B.; Finnegan, D. and Snapper, M. New tandem catalysis: preparation of cyclic enol ethers through a ruthenium-catalyzed ring-closing metathesis-olefin isomerization sequence. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (45), 13390-13391.
- (82) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Jiménez, D.; Sanz-Cerveza, J.; del Pozo, C. and Acena, J. Role of the gem-difluoro moiety in the tandem ring-closing metathesis-olefin isomerization: regioselective preparation of unsaturated lactams. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (7), 2706-2714.
- (83) Moreau, B.; Lavielle, S. and Marquet, A. Utilisation du groupe allyle comme groupe protecteur d'amines. Application à la synthèse de la biotine. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 30, 2591-2594.
- (84) Laguzza, B. and Ganem, B. A new protecting group for amines. Synthesis of anticapsin from L-tyrosine. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (16), 1483-1486.
- (85) Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Marciniak, B. and Chadyniak, D. Highly selective isomerization of N-allylamines catalyzed by ruthenium and rhodium complexes. *J. Mol. Cat. A* **2005**, 237, 17-25.
- (86) Noyori, R. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.
- (87) Alphonse F. and Yudin A. Rhodium-catalysed stereoselective formation of Z-enamines from allylaziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (36), 11754-11755.
- (88) Otsuka, S. and Tani, K. Catalytic asymmetric hydrogen migration of allylamines. *Synthesis* **1991**, 665-680.
- (89) Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Bieg, T.; Szczepankiewicz, W.; Kuznik, N. and Kubicki, M. Isomerization of N-allyl-N-arylethanamides catalysed by ruthenium complexes. *J. Mol. Cat. A* **2002**, 189, 169-185.
- (90) Grieco, P.; Nishizawa, M. and Marinovic, N. Remote double bond migration via rhodium catalysis: a novel enone transposition. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (22), 7102-7104.
- (91) Massiot, G. Synthesis of indole alkaloids and related molecules along non biogenetic routes. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, 99 (9), 717-728.
- (92) Trebellas, J. C., Olechowski, J.R., Jonassen, H.B., Moore, D.W. Metal-olefin complexes III. The rhodium(I) π -complex of cis,cis-1,6-cyclodecadiene by the metal-catalyzed isomerization of cis, trans-1,5-cyclodecadiene. *J. Organom. Chem.* **1967**, 9, 153.
- (93) McQuillin, F. J. and Parker, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1975**, 2092.
- (94) Lounasmaa, M.; Berner, M.; Brunner, M.; Suomalainen, H. and Tolvanen, A. Acid-catalysed epimerization of indolo[2,3a]quinolizidine derivatives: role of nitrogen lone pairs in the mechanism. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10205-102116.
- (95) Masters, C.; Kiffen, A. A. and Visser, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1357.
- (96) James, B. R., *Homogeneous hydrogenation*. Wiley ed.; N.Y., **1973**.
- (97) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F. and Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711.
- (98) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K. and Uemura, S. Novel water-soluble bisphosphinite chiral ligands derived from α,α - and β,β -trehalose. Application to asymmetric hydrogenation of dehydroamino acids and their esters in water or an aqueous/organic biphasic medium. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (15), 5593-5598.
- (99) Cook, J. M.; Soerens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, G. S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L. and DiPierro, M. Study of the Pictet-Spengler reaction in aprotic media: synthesis of the β -galactosidase inhibitor, Pyridindolol. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 535-545.
- (100) Morrison, J. D., *Asymmetric synthesis*. Academic Press, New York: **1985**; Vol. 5.
- (101) Baudry, D.; Ephritikhine, M. and Felkin, H. *Nouv. J. Chim.* **1978**, 2, 355.

- (102) Baudry, D.; Ephritikhine, M. and Felkin, H. Isomerisation of allyl ethers catalysed by the cationic iridium complex $[\text{Ir}(\text{cyclo-octa-1,5-diene})(\text{PMePh}_2)_2]\text{PF}_6$. A highly stereoselective route to trans-propenyl ethers. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 694-695.
- (103) Jardine, F. Carbonylhydridotris(triphenylphosphine)rhodium (I). *Polyhedron* **1982**, 1 (7-8), 569-605.
- (104) Seregin, I. and Gevorgyan, V. Direct transition metal-catalyzed functionalization of heteroaromatic compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173-1193.
- (105) Iyer, S. The vinylation of aryl iodides catalysed by CO, Rh and Ir complexes. *Organomet. Chem.* **1995**, 490, C27-C28.
- (106) Zou, G.; Wand, Z.; Zhu, J. and Tang, J. Rhodium-catalyzed Heck-type reaction of arylboronic acids with α,β -unsaturated esters: tunig β -hydrogen elimination vs hydrolysis of alkylrhodium species. *Chem. Commun.* **2003**, 2438-2439.
- (107) Beletskaya, I. and Cheprakov, A. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (8), 3009-3066.
- (108) Colby, D.; Bergman, R. and Ellman, J. Rhodium-catalyzed C-C bond formation via heteroatom-directed C-H bond activation. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 624-655.
- (109) Alberico, M.; Scott and Lautens, M. Aryl-aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (1), 174-238.
- (110) Wang, X.; Lane, B. and Sames, D. Direct C-arylation of free (NH)-indoles and pyrroles catalyzed by Ar-Rh(III) complexes assembled *in situ*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (14), 4996-4997.
- (111) Tan, K.; Vasudevan, A.; Bergman, R.; Ellman, J. and Souers, A. Microwave-assisted C-H bond activation: a rapid entry into functionalized heterocycles. *Org. Lett.* **2003**, 5 (12), 2131-2134.
- (112) Hawkes, K.; Cavell, K. and Yates, B. Rhodium-catalyzed C-C coupling reactions: mechanistic considerations. *Organometallics* **2008**, 27 (18), 4758-4771.
- (113) Kakiuchi, F. and Chatani, N. Catalytic methods for C-H bond functionalization: application in organic synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077-1101.
- (114) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R. and Itami, K. Direct coupling of arenes and iodoarenes catalyzed by a rhodium complex with a strongly π -accepting phosphite ligand. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6073-6081.
- (115) Jafarpour, F. and Hazrati, H. Direct synthesis of dihydrobenzo[a]carbazoles *via* palladium-catalyzed domino annulation of indoles. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 363-367.
- (116) Lounasmaa, M. and Jokela, R. Stereoregulation of the C(12b)H-C(2)H relationship in the preparation of 2-substituted 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12b,-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizidines. *Tetrahedron* **1989**, 45 (12), 3975-3992.
- (117) Uskokovic, M.; Bruderer, H.; Von Planta, C.; Williams, T. and Brossi, A. The nuclear magnetic resonance spectra of the angular proton in benzo[a]- and indolo[a]quinolizidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3364-3367.
- (118) Laronze, J. Y.; Laronze, J.; Caron, B.; Lévy, J. and Le Men, J. Synthèses en série indolique. IV Sur quelques composés à squelette chano E-homoéburnane. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 11-12, 1207-1214.
- (119) Kumpaty, H.; ven Linn, M.; Kabir, M.; Försterling, F.; Deschamps, J. and Cook, J. Study of the *cis* and *trans* isomerization of 1-phenyl-2,3-disubstituted tetrahydro- β -carbolines at C(1). Evidence for the carbocation-mediated mechanism. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (7), 2771-2779.
- (120) Lounasmaa, M.; Miiki, L. and Tolvanen, A. Acid-catalyzed epimerization of indolo[2,3-a]quinolizidines. 1-, 2-, Monosubstituted alkyl derivatives. *Tetrahedron* **1997**, 53 (14), 5349-5336.
- (121) Lounasmaa, M.; Jokela, R. and Tamminen, T. Conformational studies of 1- and 3-ethyl-1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizidines. *Heterocycles* **1985**, 23 (6), 1367-1371.
- (122) Din Belle, D.; Jokela, R.; Tolvanen, A.; Haapalinna, A.; Karjalainen, A.; Sallinen, J. and Ratilainen, K. Polycyclic compounds as potent α_2 -adrenoreceptor antagonists. Patent, US2006/0094740, **2006**.
- (123) Jokela, R. and Lounasmaa, M. A mild novel synthesis of simple 1-oxo- β -carbolines. *Tetrahedron* **1987**, 43 (24), 6001-6006.
- (124) Lipshutz, B. and Blomgren, P. Efficient scavenging of PPh_3 and $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ with high-loading Merrifield resin. *Org. Lett.* **2001**, 3 (12), 1869-1871.
- (125) Hoefgen, B.; Decker, M. and Mohr, P. Dopamine/Serotonin receptors ligands: SAR studies on Azecine-type dopamine receptor ligands by functional screening at human cloned D_1 , $\text{D}_{2\text{L}}$, and D_5 receptors with a microplate reader based calcium assay lead to a novel potent D_1/D_5 selective antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (2), 760-769.
- (126) Sheperd, R. G. Preparation of α -aryl- γ -butyrolactones. Patent, WO9412487, **1994**.

- (127) Wenkert, E.; Dave, K. G. and Haglid, F. General methods of synthesis of indole alkaloids. Syntheses of *d,l*-corynantheidol and *d,l*-epialloyohimbane. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5461-5467.
- (128) Lyle, R.; Perlowski, E.; Troscianiec, H. and Lyle, G. Methyl 1-methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydroisoquinoline. *J. Org. Chem.* **1955**, *20* (12), 1761-1766.
- (129) Stoit, A. and Pandit, U. Models of folate cofactors 20. An approach to deethyleburnamonine. *Tetrahedron* **1989**, *45* (3), 849-854.
- (130) Schut, R. N. Certain octahydro-1,12-trimethylene-indolo[2,3-a]quinolizidines. Patent, US3499890, **1970**.
- (131) Schut, R. N.; Ward, F. E. and Leipzig, T. J. Enamine chemistry of 2,3,4,6,7,12-Hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine. Reaction with alpha,beta-unsaturated aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 330-333.
- (132) Szantay, C.; Szabo, L.; Kalas, G.; Karapati, E. and Szporny, L. Nouveaux dérivés d'octahydro-indolo[2,3-a]quinolizidine. Patent, FR2376149, **1977**.
- (133) Demuynck, L. C., M.; Lusinchi, X.; Thal, C. Réarrangement d'indolo[2,3-a]quinolizidines en dérivés à squelette E-azaaspidospermane. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (6), 719-722.
- (134) Gribble, G. and Nelson, R. Conformational requirements for the existence of Bohlmann bands in the infrared spectra of indolo[2,3-a]quinolizidines. *cis*- and *trans*-2-tert-butyl derivatives. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (16), 2831-2834.
- (135) Lounasmaa, M.; Jokela, R.; Halonen, M. and Miettinen, J. Cleavage of the C-20 ethylidene side-chain of deformyl-*Z*- and deformyl-*E*-geissoschizine derivatives utilizing the modified Polonovski reaction. *Heterocycles* **1993**, *36* (11), 2523-2530.
- (136) Rönkkö, K.; Berner, M.; Jokela, R. T. and olvanen, A. Total syntheses of (+/-)-*cis* and *trans*-11-methoxydeethyleburnamonine. *J. Het. Chem.* **2000**, *37* (5), 1145-1150.
- (137) Aktogu, N.; Clemence, F. and Oberlander, C. Substituted derivatives of 20,21-dinoreburnamenine, their use as medicaments and the pharmaceutical compositions containing them. Patent, US5093337, **1992**.
- (138) Knölker, H. J. and Agarwal, S. Novel three-step synthesis of (+/-)-Harmicine. *Synlett* **2004**, *10*, 1767-1768.
- (139) Ungemach, F.; Soerens, D.; Weber, R.; DiPierro, M.; Campos, O.; Mokry, P.; Cook, J. M. and Silverston, J. V. General method for the assignment of stereochemistry of 1,3-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolines by carbon-13 spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (23), 6976-6984.
- (140) Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D. and Kundu, B. Water as an efficient medium for the synthesis of tetrahydro- β -carbolines via Pictet-Spengler reactions. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *48*, 1379-1383.
- (141) Rivière, M. and Lattes, A. Prototropie d'amines β - γ insaturées. Influence des substitutions sur la chaîne allylique. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *2*, 730-736.
- (142) Price, K.; Larrivé-Aboussafy, C.; Lillie, B.; McLaughlin, R.; Hettenbach, K.; Hawkins, J. and Vaidyanathan, R. Mild and efficient DBU-catalyzed amidation of cyanoacetates. *Org. Lett.* **2009**, *11* (9), 2003-2006.
- (143) Chevelot, L.; Husson, H. P. and Potier, P. Synthèses dans la série de la dihydro-18, 19-dl Antirrhine. *Tetrahedron* **1975**, *31* (20), 2491-2494.
- (144) Martinez, S. and Joule, J. The relative stabilities of 6-membered cyclic allylamine/enamine systems. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3027-3036.
- (145) Ghosh, N. DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) - A Nucleophilic Base. *Synlett* **2004**, *3*, 574-575.

Résumé

Une synthèse du vindéburnol courte, efficace et diastéréosélective a été mise au point. Elle repose sur une réaction domino basée sur l'isomérisation cyclisante en présence uniquement de DBU et a l'originalité d'être réalisée au four à micro-ondes. Plus généralement, en présence $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, cette stratégie permet d'obtenir des indoloquinolizidines de stéréochimie *trans* substituées dans différentes positions.

A partir du vindéburnol, dix nouveaux dérivés comportant des modifications de structure au niveau du carbone C-14 et possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes ont été synthétisés. Tous ont été testés sur la souris Balb/C et ont montré un effet inductif sur la TH faisant d'eux de potentiels antidépresseurs, particulièrement dans le cas de patients résistants aux traitements classiques.

Mots-clés : vindéburnol, isomérisation cyclisante, réaction domino, diastéréosélectivité, micro-ondes, DBU, Rh (I), tyrosine hydroxylase

Abstract

A short, efficient and diastereoselective synthesis of vindeburnol based on a cyclizing isomerization sequence in the presence of DBU has been developed. The reaction is originally run out in a microwave reactor. More generally, in the presence of $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, this strategy leads to the preparation of indoloquinolizidines of *trans* stereochemistry substituted in various positions.

From vindeburnol, ten new compounds modified in the C-14 position and having interesting pharmacological properties were synthesized. All were tested on Balb/C mice and showed an inductive effect on the TH protein in the *Locus Caeruleus*. It makes them potential interesting antidepressors, particularly in the case of treatment resistant depressions.

Key-words: vindeburnol, cyclizing isomerization, domino reaction, diastereoselectivity, micro-waves, DBU, Rh (I), tyrosine hydroxylase