

UNIVERSITÉ DU MAINE
U.F.R. DE SCIENCES EXACTES ET NATURELLES

THÈSE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DU MAINE

Discipline : Chimie Fine - Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement par

Arnaud NOURRY

le 7 décembre 2006

Synthèse d'analogues de la lavendamycine diversement substitués et d'analogues à géométrie contrainte

DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur F. HUET

JURY

M ^{me} M.-C. VIAUD-MASSUARD	Professeur, Université de Tours	<i>Rapporteur</i>
M. J. ROYER	Directeur de Recherche CNRS, Université de Paris V	<i>Rapporteur</i>
M. G. ROUSSEAU	Directeur de Recherche CNRS, Université de Paris XI	
M. J. MORTIER	Professeur, Université du Maine	
M. F. HUET	Professeur, Université du Maine	
M ^{me} S. LEGOUPY	Chargée de Recherche CNRS, Université du Maine	

Sommaire

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

Partie Théorique

Chapitre 1 : De la découverte de la lavendamycine vers la synthèse d'analogues	4
1. Origine et propriétés de la lavendamycine	4
2. Mode d'action de la lavendamycine	5
2.1. Activité anti-topoisomérase	5
2.1.1. Quelques rappels sur l'ADN	5
2.1.2. Rôle des enzymes topoisomérases dans les phénomènes de transcription et de réplication de l'ADN	7
2.1.3. L'inhibition des topoisomérases comme stratégie anticancéreuse	8
2.1.4. Les principaux inhibiteurs des topoisomérases	10
2.1.4.1. Inhibiteurs des topoisomérases de type I	10
2.1.4.2. Inhibiteurs des topoisomérases de type II	10
3. Les synthèses de la lavendamycine	11
3.1. Les synthèses totales	11
3.1.1. Approche selon une réaction de type Bischler-Napieralski	11
3.1.2. Approche selon une réaction de type Pictet-Spengler	14
3.1.3. Approche de Boger	16
3.1.4. Approche selon une réaction de type Knoevenagel-Stobbe	17
3.1.5. Approche selon une réaction d'Aza-Wittig	19
3.1.6. Approche selon des réactions de métallation	20
3.2. Les synthèses d'analogues	21
3.2.1. Les analogues simplifiés ou sous-structures de la lavendamycine	21
3.2.2. Analogues dont les cycles A et C sont modifiés	24
3.2.2.1. Préparation des analogues	24
3.2.2.2. Evaluation de l'activité cytotoxique	26
3.2.2.3. Evaluation de l'activité anti-VIH	27
4. Présentation du projet de recherche	28
4.1. Travaux antérieurs effectués au laboratoire	28

4.2. Synthèse de nouveaux analogues	30
4.2.1. Propriété recherchée : vers une structure plane	30
4.2.2. Quelques généralités sur la camptothécine et ses analogues	31
4.2.3. Choix des molécules cibles	33
Chapitre 2 : Synthèse d'analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte	35
1. Stratégie de synthèse	35
2. Synthèse de l'analogue <u>107</u>	36
2.1. Construction et fonctionnalisation de la partie quinolique	36
2.1.1. Préparation du 2-aminobenzaldéhyde	36
2.1.2. Condensation de Friedländer	37
2.1.2.1. Rappels bibliographiques	37
2.1.2.2. Nos travaux	38
2.1.3. Réduction de la partie ester	39
2.1.4. Oxydation du méthyle	39
2.1.4.1. Oxydation sans protection du groupe hydroxyle	39
2.1.4.2. Protection du groupe hydroxyle du composé <u>112</u>	40
2.1.4.2.1. Obtention d'un acétate	40
2.1.4.2.2. Obtention d'un dérivé benzylé	40
2.1.4.2.3. Obtention d'un dérivé silylé	41
2.1.4.3. Oxydation des composés protégés	41
2.2. Construction de la structure pentacyclique	43
2.2.1. Condensation de Pictet-Spengler	43
2.2.1.1. Etudes bibliographiques	43
2.2.1.2. Nos travaux	45
2.2.1.2.1. Résultats obtenus avec la quinoléine benzylée <u>120</u>	46
2.2.1.2.2. Résultats obtenus avec la quinoléine acétylée <u>119</u>	47
2.2.1.2.3. Résultats obtenus avec la quinoléine silylée <u>121</u>	48
2.2.2. Enlèvement du groupe protecteur	50
3. Synthèse du nouveau cycle F	50
3.1. A partir d'une réaction de Mitsunobu	50
3.2. A partir d'un groupe nucléofuge en milieu basique	51
3.2.1. Synthèse et réactivité de composés comportant un groupe nucléofuge à partir du composé <u>107</u>	51
3.2.1.1. Nucléofuges de type sulfonate	52
3.2.1.1.1. Tentative de préparation de mésylate	52

3.2.1.1.2. Tentative de préparation de tosylate	52
3.2.1.1.3. Tentative de préparation de triflate	53
3.2.1.2. Dérivés halogénés	54
3.2.1.3. Acétate	56
3.2.1.3.1. Préparation du composé acétylé	56
3.2.1.3.2. Réactivité du composé acétylé 138	57
3.2.2. Introduction du groupe nucléofuge en début de synthèse	59
3.2.3. Introduction de groupements nucléofuges à partir du composé 137	61
3.2.4. Bilan	62
3.3. A partir d'un groupement aldéhydique en milieu basique	62
4. Fin de la synthèse	67
4.1. Saponification de l'ester méthylique	67
4.2. Réduction de la forme lactame	68
5. Conclusions	70
Chapitre 3 : Fonctionnalisation des analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte	72
1. Choix des nouveaux analogues	72
2. Synthèse des analogues de type II	74
2.1. Stratégie de synthèse	74
2.2. Préparation du 2,4-diaminobenzaldéhyde 154	75
2.3. Réaction de Friedländer	76
2.3.1. Avec protection du groupe amino	76
2.3.2. Sans protection du groupe amino	78
2.4. Réduction de la fonction ester	79
2.4.1. Réduction des quinoléines 157 et 158a	79
2.4.2. Changement de groupement protecteur	81
2.4.3. Nouvel essai de réduction	82
2.5. Préparation de quinoléines fonctionnalisées	82
2.5.1. Protection du groupe hydroxyle primaire	82
2.5.2. Oxydation du méthyle	83
2.6. Réaction de Pictet-Spengler	83
2.7. Etapes de cyclisation	83
2.7.1. Enlèvement du dérivé silylé	83
2.7.2. Oxydation de la partie alcool	84

2.8. Etapes finales	85
2.8.1. Réduction de la fonction lactame	85
2.8.2. Passage au groupe amino	85
2.9. Bilan	86
3. Synthèse des analogues de type <u>III</u>	88
3.1. Stratégie de synthèse	88
3.2. Fonctionnalisation du cycle A	89
3.2.1. Nitration en position 2 et 4	89
3.2.2. Réduction des groupements nitro	90
3.3 Préparation de quinoléines fonctionnalisées	90
3.3.1. Réaction de Friedländer	90
3.3.2. Réduction sans protection du groupe amino	91
3.3.3. Protection du groupe amino libre	91
3.3.3.1. Benzylation	91
3.3.3.2. Ditosylation	92
3.3.4. Réduction du composé ditosylé	93
3.3.5. Protection du groupe hydroxyle	93
3.3.6. Oxydation du groupe méthyle	94
3.4. Réaction de Pictet-Spengler	94
3.5. Préparation de la structure hexacyclique	94
3.5.1. Régénération du groupe hydroxyle	94
3.5.2. Création du nouveau cycle F	95
3.6. Fin de la synthèse	95
3.6.1. Réduction de la partie lactame	96
3.6.2. Enlèvement des groupes tosyle	96
3.7. Bilan	97
4. Synthèse des analogues de type <u>IV</u>	98
4.1. Stratégie de synthèse	98
4.2. Tentative de synthèse du composé <u>179</u>	99
4.2.1. Dinitration	99
4.2.1.1. A partir du 3-fluorobenzaldéhyde <u>180</u>	99
4.2.1.2. A partir de l'alcool 3-fluorobenzyle <u>183</u>	100
4.2.1.3. A partir du 3-fluorotoluène <u>184</u>	101
4.2.2. Oxydation du groupe méthyle	101
5. Synthèse des analogues de type <u>V</u>	103
5.1. Stratégie de synthèse	103
5.2. Préparation du précurseur <u>187</u>	104

5.2.1. A partir du 2,4-dinitrobenzaldéhyde 154	104
5.2.2. Par une réaction de Friedel-Crafts	105
5.2.3. Par une réaction de Sugasawa	107
5.3. Réaction de Friedländer	108
5.4. Fonctionnalisation de la structure quinolique	110
5.4.1. Protection du groupe amino	110
5.4.2. Réduction de la partie ester méthylique	110
5.4.3. Protection du groupe hydroxyle	111
5.4.4. Oxydation du méthyle	111
5.5. Réaction de Pictet-Spengler	111
5.6. Rigidification de la structure	112
5.6.1. Enlèvement du groupe hydroxyle	112
5.6.2. Oxydation du groupe hydroxyle	113
5.6.3. Réduction de la fonction lactame	113
5.7. Bilan	114

Chapitre 4 : Evaluation biologique 116

Conclusion générale 120

Partie Expérimentale

Généralités	123
Chapitre 2	124
Chapitre 3	144

Annexes

Résumé	186
Abstract	187
Abréviations et acronymes	188
Bibliographie	189

Introduction générale

Le cancer est responsable dans notre pays de la mort de 150000 personnes chaque année, soit 400 décès chaque jour. Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cancers est passé de 160000 à 278000 par an, soit une augmentation de 63% en vingt ans. La lutte anticancéreuse est donc une priorité de santé publique, qui ne peut que s'amplifier du fait du vieillissement de la population.

Le cancer est une maladie qui touche la cellule. Il apparaît lorsque le patrimoine héréditaire d'une cellule est modifié et que cela conduit à un développement incontrôlé de cette cellule. A l'origine, le cancer est donc une maladie localisée mais il a la propriété de se diffuser dans tout l'organisme permettant ainsi la formation de métastases. Une des approches thérapeutiques pour combattre le cancer est la chimiothérapie. Les traitements par chimiothérapie consistent à injecter, le plus souvent par voie intraveineuse, des substances chimiques. Leur but est d'enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. La majorité des substances chimiothérapeutiques fonctionnent par arrêt de la mitose (division cellulaire). On distingue alors trois cibles cellulaires :

- ✓ l'ADN et l'ARN. En modifiant partiellement les relations entre les brins d'ADN (cassures, mutations) ou en créant des liaisons anormales (ponts), les processus de réplication et de traduction de l'ADN sont alors bloqués.
- ✓ les enzymes cellulaires. L'ADN polymérase et les topoisomérases de type I et II interviennent dans la réplication de l'ADN. En inhibant leur activité, ce processus devient irréalisable.
- ✓ les microtubules. L'inhibition de la polymérisation ou le désassemblage du fuseau mitotique permet l'interruption de la mitose et donc la mort cellulaire.

Une approche thérapeutique complémentaire à la chimiothérapie peut également être utilisée : l'immunothérapie. Cette méthode qui consiste à détruire les cellules par des réactions normales de défense de l'organisme, que l'on appelle réactions immunitaires. Le gros écueil de l'immunothérapie du cancer réside dans le fait que les tumeurs malignes chez l'homme sont peu immunogènes, c'est à dire qu'elles ne sont généralement pas reconnues comme étrangères par l'organisme qui va les tolérer et les laisser proliférer. L'immunothérapie, à l'heure actuelle, n'est jamais le traitement dominant, mais peut aider à éradiquer la tumeur.

Plus de la moitié des substances utilisées en chimiothérapie anticancéreuse sont d'origine naturelle, qu'il s'agisse de substances naturelles proprement dites, de dérivés de ces substances par modification du squelette initial de la molécule ou de molécules synthétisées en s'inspirant de modèles naturels.¹ En 1981, la lavendamycine d'origine naturelle a été isolée à partir d'une bactérie appelée *Streptomyces lavendulae*. Cette molécule a montré des propriétés antivirale et antimicrobienne mais également anticancéreuse. En effet, elle permet

¹ CNRS focus, Le cancer 2003.

d'inhiber l'activité enzymatique des topoisomérases de type I. Cette inhibition enzymatique pourrait présenter un intérêt dans la chimiothérapie anticancéreuse. Cependant, son intérêt est limité du fait de sa toxicité élevée pour l'organisme humain. Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire ont permis de synthétiser des analogues de la lavendamycine. Les modifications structurales ont consisté au remplacement de la partie quinonique (cycle A) par un noyau aromatique (cycle A') et à la suppression du méthyle en position 3' (figure 1). Ces analogues diversement substitués se sont révélés moins toxiques mais de faible activité biologique. Ces différents points ainsi que les différentes synthèses totales de la lavendamycine seront l'objet du premier chapitre.

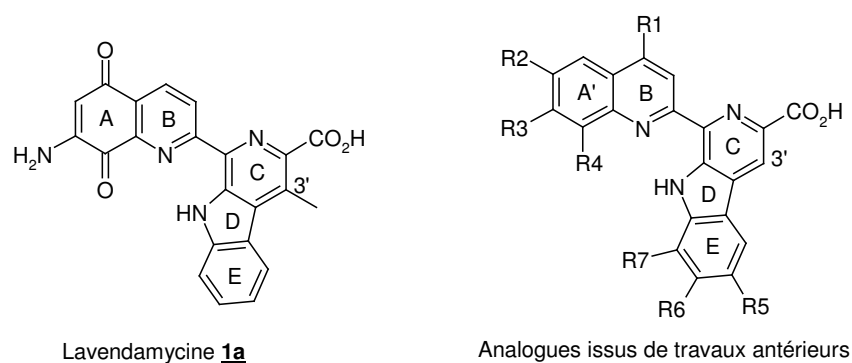


Figure 1

Les premiers analogues synthétisés possèdent une certaine mobilité conformationnelle (rotation autour de la liaison entre les cycles B et C). Il serait intéressant de conférer une rigidité structurale à ces molécules par la création d'un nouveau cycle (cycle F) afin d'obtenir des structures analogues à celle de la camptothécine **2** (substance inhibitrice la plus connue des topoisomérases de type I). Les nouveaux analogues pourraient alors avoir la structure suivante (figure 2).

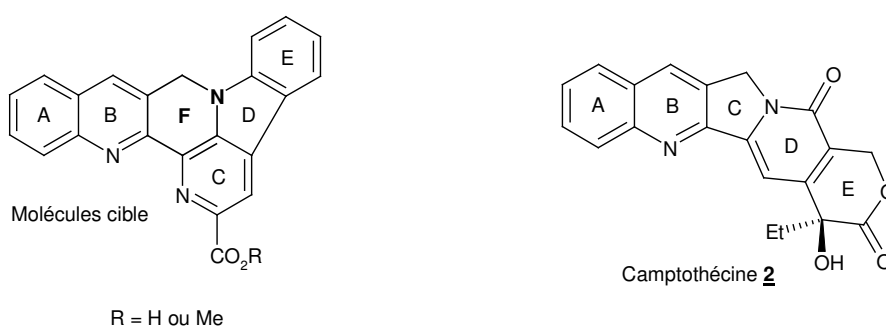


Figure 2

La synthèse des molécules cible sera développée dans le deuxième chapitre. Les stratégies et les voies de synthèse utilisées seront décrites ainsi que l'ensemble des résultats obtenus.

Après avoir préparé les premiers analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte, nous avons dans un deuxième temps cherché à fonctionnaliser ces analogues. D'abord, nous

tenterons d'introduire un groupement amino sur le cycle A. Cette fonction est présente dans la structure de la lavendamycine. Ensuite, tout en conservant cette fonctionnalité, nous chercherons à introduire soit un groupement méthoxy soit un atome de fluor sur le cycle A ou soit un groupement éthyle sur le cycle B. Le choix de ces substituants, les stratégies de synthèse et la préparation de l'ensemble de ces analogues seront discutés et présentés dans le troisième chapitre.

Le but ultime de la synthèse de tous ces analogues est leur évaluation biologique et une meilleure compréhension des relations structure-activité. Les résultats des tests biologiques des analogues seront présentés dans un quatrième et dernier chapitre.

1. Origine et propriétés de la lavendamycine

La lavendamycine **1a** (figure 3) a été isolée pour la première fois en 1981 à partir de la fermentation de bactéries appelées *Streptomyces Lavendulae*, lignée C-22,030 dans les laboratoires de Bristol par Doyle et coll². Cette étude a été menée dans le cadre d'une campagne de criblage d'actinomycètes pour la production d'agents induisant des bactéries lysogènes de type *Escherichia coli*. La lavendamycine, obtenue sous la forme d'un solide rouge sombre possède une très faible solubilité dans les solvants organiques classiques. Ainsi, il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux exploitables pour une analyse de diffraction par rayons X. Sa structure a pu être élucidée par des méthodes spectroscopiques (IR, UV, SM, RMN) et par analogie avec celle de la streptonigrine **3**³ (figure 3) déjà connue. En effet, l'analyse structurale de la lavendamycine a révélé un système 7-amino-5,8-quinonique (cycles AB) et le squelette d'une β -carboline substituée par des groupes fonctionnels (cycles CDE). La molécule **1b** (figure 3) a été synthétisée par simple estérification de la lavendamycine (HCl / méthanol).

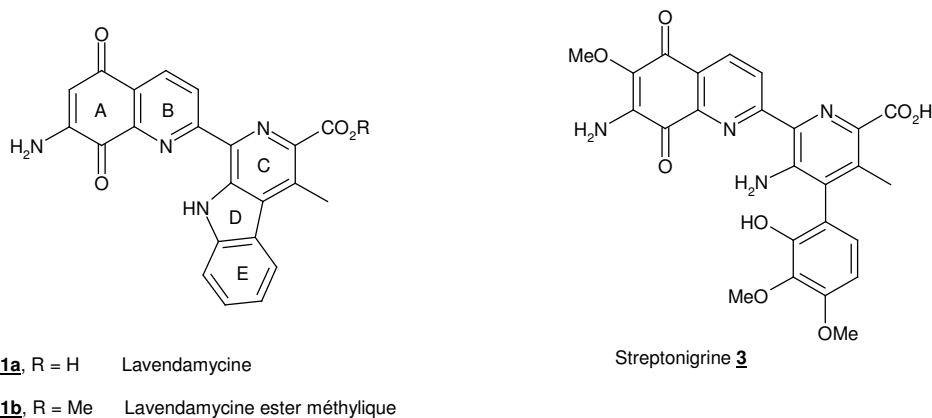


Figure 3

La lavendamycine possède d'importantes propriétés biologiques, très semblables à celles de la streptonigrine. Il s'agit d'un antibiotique puissant qui présente une activité antimicrobienne importante. La lavendamycine a également des propriétés antitumorales notables, notamment vis-à-vis des tumeurs P-388 et L-1210⁴ (leucémies de la souris). Elle agit en inhibant l'activité enzymatique des topoisomérases de type I⁵, enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'ADN avec une Concentration Inhibitrice Minimale (MIC) de 0,1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

2. Mode d'action de la lavendamycine

Nous expliciterons ici le mode d'action de la lavendamycine en tant qu'inhibiteur des topoisomérases de type I. Après quelques rappels sur la structure de l'ADN, nous développerons le rôle de ces enzymes dans les phénomènes de transcription et de réplication

² T. W. Doyle, D. M. Balitz, R. E. Grulich, D. E. Nettleton, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4595-4598.

³ G. Bringmann, Y. Reichert, V. V. Kane, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3539-3574.

⁴ D. M. Balitz, J. A. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton, *J. Antibiotics* **1982**, 35, 259-265.

⁵ J-F. Riou, P. Helissey, L. Grondard, S. Giorgi-Renault, *Molecular Pharmacology* **1991**, 49, 699-706.

de l'ADN puis comment l'inhibition des topoisomérases peut être utilisée comme stratégie anticancéreuse. Enfin, nous terminerons par l'énumération des principaux inhibiteurs des topoisomérases autres que la lavendamycine.

2.1. Activité anti-topoisomérase

2.1.1. Quelques rappels sur l'ADN

Dans les cellules eucaryotes ou procaryotes, l'acide désoxyribonucléique (ADN) est le support de l'information génétique. C'est la molécule de l'hérédité. Elle contient sous forme codée toutes les informations relatives à la vie d'un organisme (humain ou non). La fonction de l'ADN est de synthétiser les protéines dont l'organisme a besoin. Les protéines ainsi formées ont deux fonctions principales : la première est de permettre l'autonomie de l'organisme (sa croissance et sa défense) et la deuxième d'assurer sa reproduction.

L'ADN adopte une conformation en double hélice constituée de deux brins, chaque brin étant lui-même formé par une succession de nucléotides (schéma 1). Un nucléotide est composé de trois parties : une partie base nucléique (purique ou pyrimidique), une partie sucre et une partie phosphate. L'information génétique est liée à l'enchaînement des bases nucléiques (Adénine (A), Cytosine (C), Guanine (G) et Thymine (T)). Les bases d'un brin interagissent avec les bases de l'autre brin par des liaisons hydrogène de façon sélective, en formant les paires de base A-T ou G-C. Les deux brins d'ADN sont ainsi complémentaires car les bases puriques (Adénine et Guanine) d'un brin sont toujours associées à des bases pyrimidiques (Thymine et Cytosine) de l'autre brin. L'appariement des bases de l'ADN est à l'origine de la structure en double hélice. Cette double hélice adopte le plus souvent la conformation en double hélice droite (ADN-B) décrite par Watson et Crick en 1953. Les deux chaînes polynucléotidiques de l'ADN tournent dans des sens opposés (elles sont antiparallèles) et s'enroulent l'une autour de l'autre, de telle manière qu'elles ne peuvent pas être séparées sans détordre l'hélice. Les bases sont à l'intérieur de l'hélice et les liaisons sucre-phosphate forment des spirales à l'extérieur de l'hélice, ce qui minimise la répulsion entre les charges négatives des groupes phosphates.

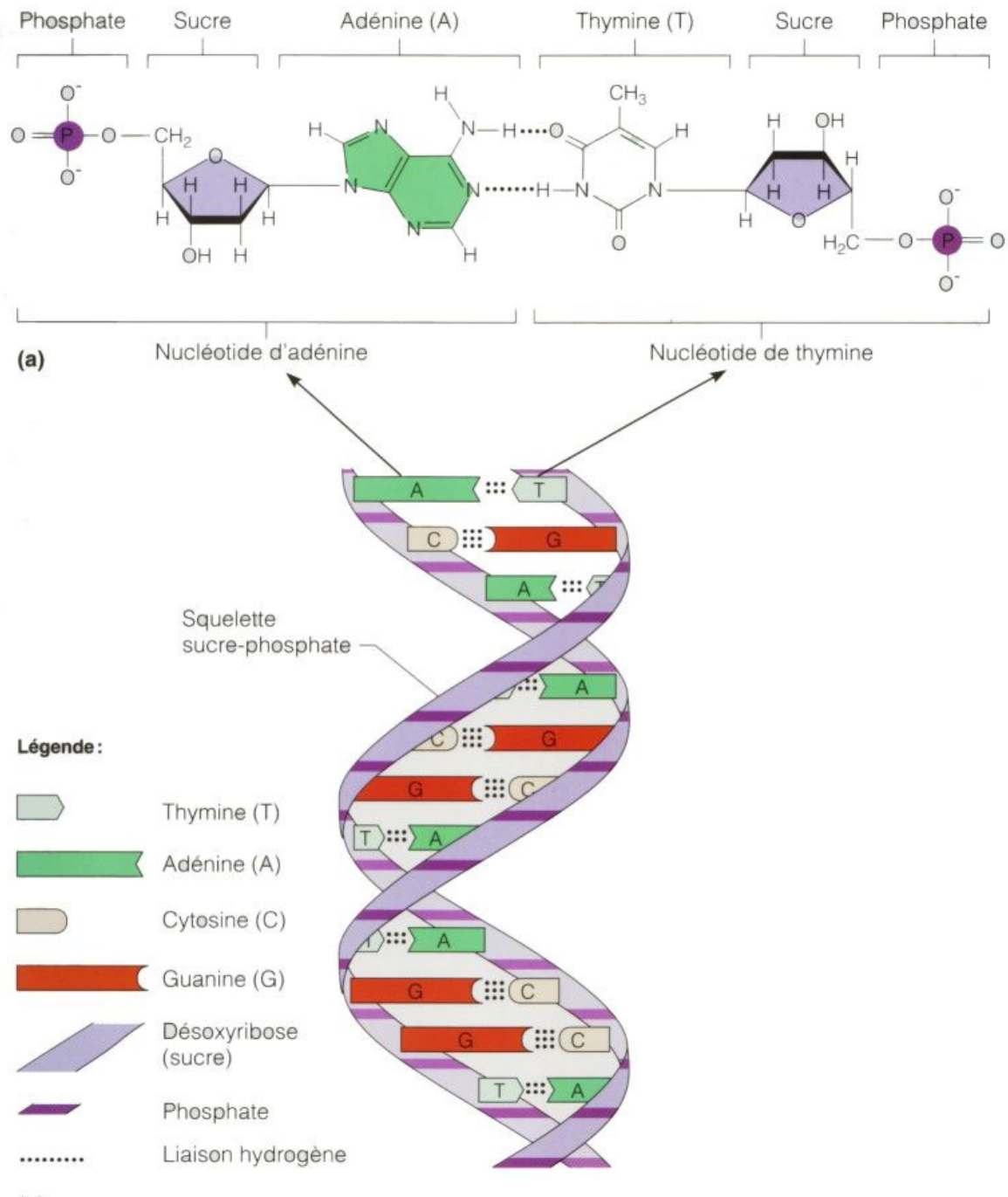


Schéma 1

Extrait de : <http://www.coll-outao.qc.ca/bio/Imagebiologie/Image%20genetique%20biotech.htm>

2.1.2. Rôle des enzymes topoisomérases⁶ dans les phénomènes de transcription et de réplication de l'ADN.

⁶ D. Voet, J. G. Voet, *Biochimie*, De Boeck Université **1995**, 848-914

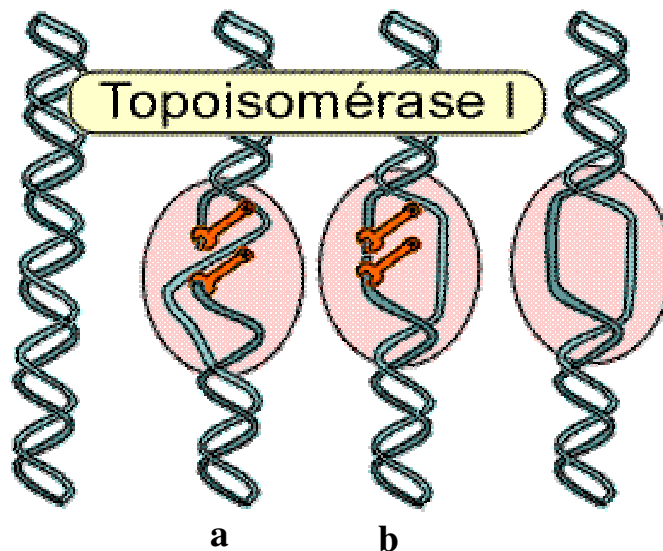
Le fonctionnement biologique normal de l'ADN n'est assuré que s'il se présente sous la topologie appropriée. Dans les processus biologiques fondamentaux que sont la transcription sous forme d'ARN et la réplication de l'ADN, la reconnaissance d'une séquence de base exige la séparation en certains points des brins de nucléotides complémentaires. Or, la conformation de l'ADN natif en superenroulement négatif, contraint la double hélice à une torsion. Cependant, ce superenroulement de l'ADN est sous le contrôle d'un groupe d'enzymes appelées topoisomérases. Ces enzymes génèrent des coupures transitoires de l'ADN et catalysent le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer. Elles permettent donc d'ajouter ou d'ôter les superenroulements de l'ADN. Toutes les enzymes topoisomérases identifiées utilisent un résidu tyrosine au niveau de leur site actif pour cliver la liaison phosphodiester de l'ADN. En fonction de leur mode de coupure, les enzymes topoisomérases sont classées en deux catégories :

- ✓ Les topoisomérases de type I provoquent des coupures transitoires sur un seul brin de l'ADN
- ✓ Les topoisomérases de type II provoquent des coupures transitoires sur les deux brins de l'ADN.

Les topoisomérases de type I et II ont aussi été chacune divisées en deux sous-classes : A et B. Cette classification des topoisomérases de type IA, IB, IIA et IIB se justifie par leurs différences structurales et par leur mécanisme d'action.

Dans notre étude, nous nous intéressons plus particulièrement aux topoisomérases de type I. Ces molécules, également appelées enzymes de coupure et de ressoudure, sont des protéines monomériques qui permettent donc de désenchevêtrer les brins d'ADN en coupant et en ressoudant un seul brin d'ADN. Le mécanisme d'action est le suivant (schéma 2). Une topoisomérase de type I possédant une tyrosine au niveau de son site actif se lie de manière covalente à un groupement phosphate de l'ADN permettant ainsi la coupure d'une liaison phosphodiester sur l'un des deux brins d'ADN (a). Il y a ainsi formation d'un complexe ADN-topoisomérase. Cette coupure étant effectuée, les deux extrémités de la double hélice peuvent maintenant tourner autour de l'autre brin et ainsi libérer la tension accumulée. La liaison phosphodiester est alors rétablie (ressoudure, b), ce qui permet de régénérer la double hélice de l'ADN et la topoisomérase non modifiée. Le processus de coupure-refermeture de l'ADN est réalisé sans variation d'énergie libre parce que l'énergie de la liaison phosphodiester coupée est conservée. Ainsi, aucun apport d'énergie n'est nécessaire pour réparer la cassure. Ce processus correspond à une réaction de transestérification réversible catalysée par le groupement OH du site actif d'une tyrosine.

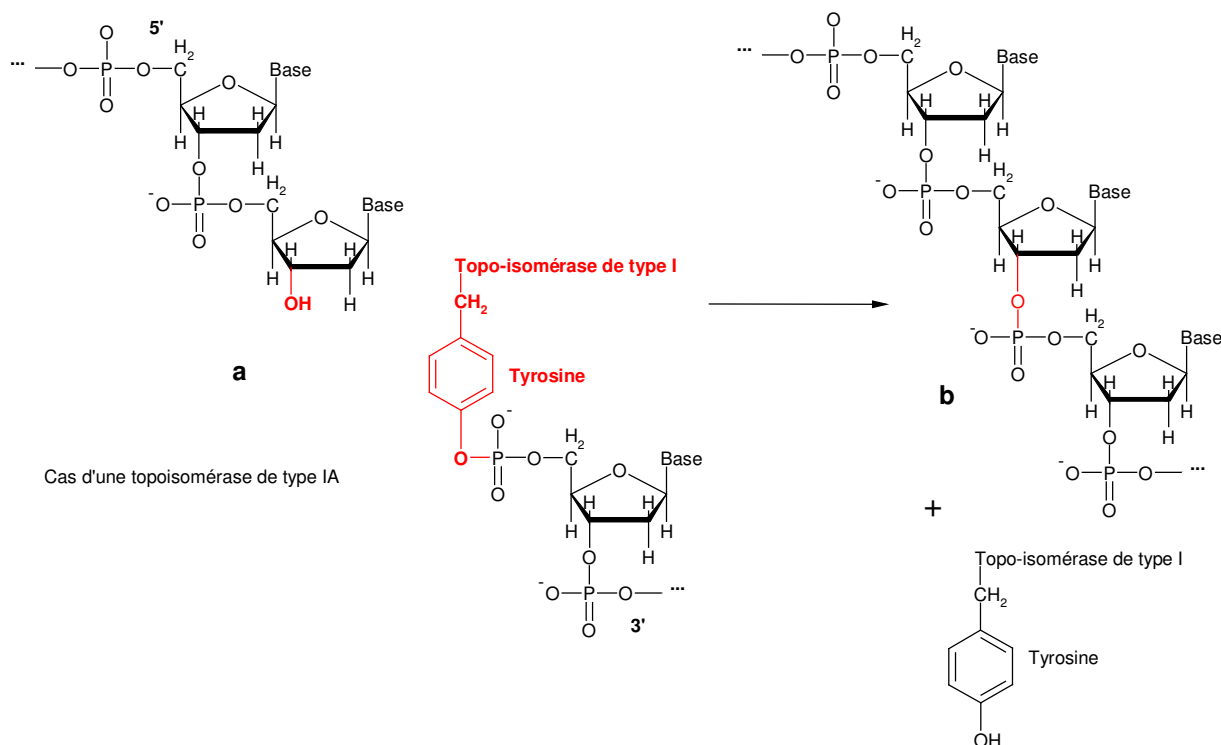
On peut remarquer que les topoisomérases de type IA permettent la formation d'une fonction hydroxyle libre en 3' du squelette phosphodiester de l'ADN par création d'une liaison phosphotyrosyl avec le phosphate en 5' (exemple du schéma 2). Inversement, les topoisomérases de type IB permettent de former la fonction hydroxyle en 5' du squelette phosphodiester de l'ADN par création d'une liaison phosphotyrosyl avec le phosphate en 3'.



a : Coupure d'un brin, désenchevêtrement

b : Ressoudure du brin et régénération de la topoisomérase de type I

Extrait de <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/4-division-cellulaire/Divis-5.htm>



2.1.3. L'inhibition des topoisomérases comme stratégie anticancéreuse

Les différentes topoisomérases sont les cibles de nombreux agents anticancéreux. En effet, les cellules cancéreuses sont plus sensibles à l'inhibition des topoisomérases que les cellules normales car elles possèdent une concentration en enzymes plus élevée. Les cellules cancéreuses « surexpriment » les topoisomérases à cause de leur taux de croissance et de

multiplication plus rapide que celui des cellules normales. Ainsi, il est possible d'envisager que des substances chimiques possédant une affinité particulière pour les topoisomérases puissent inhiber sélectivement leur activité dans les cellules cancéreuses. C'est le cas de la lavendamycine ou de la camptothécine dont les affinités pour la topoisomérase de type I traduisent une toxicité sélective envers les cellules cancéreuses.

Le mécanisme d'inhibition des enzymes topoisomérases de type I par la camptothécine est connu (schéma 3). La réaction de clivage du brin d'ADN s'effectue normalement puis l'inhibiteur se fixe au complexe topoisomérase-brin d'ADN coupé. Les brins peuvent alors tourner l'un par rapport à l'autre et permettre ainsi d'obtenir la topologie de l'ADN souhaitée. Mais, le complexe topoisomérase-brin d'ADN coupé-inhibiteur issu de la réaction de transestérification est stable, ce qui empêche l'étape de religation du brin d'ADN. Lors de la transcription de l'ADN en ARN, cette coupure va bloquer la fourche de réplication de l'ADN, provoquer l'interruption du cycle de la division cellulaire et ainsi aboutir à la mort de la cellule.

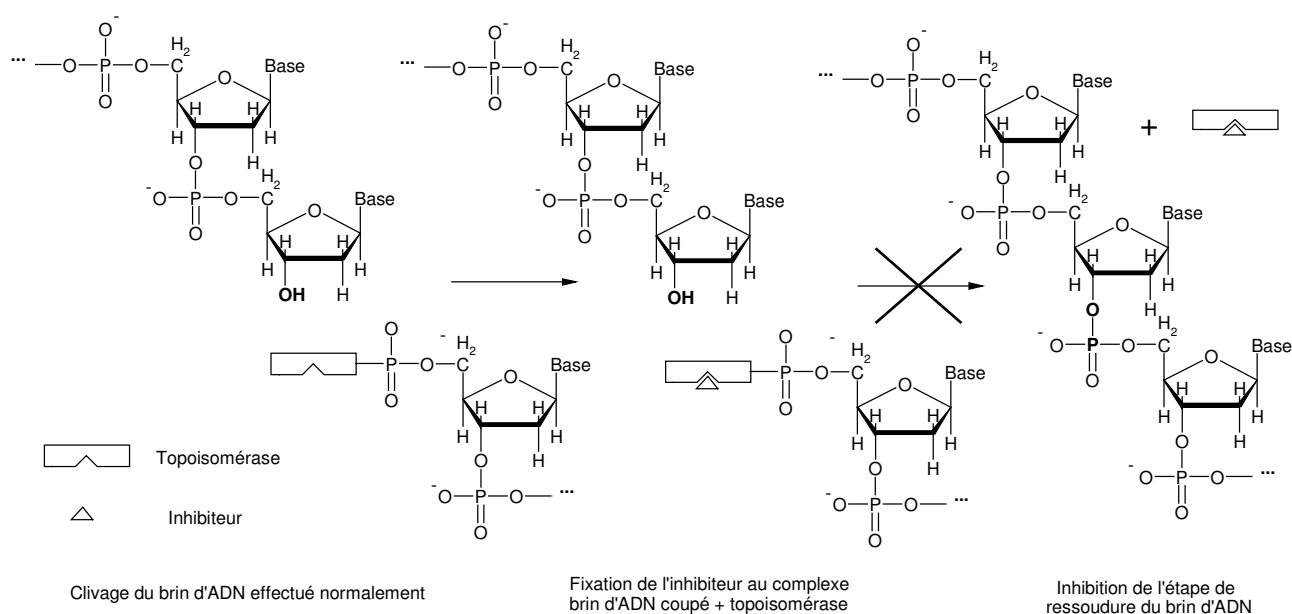


Schéma 3

2.1.4. Les principaux inhibiteurs des topoisomérases

2.1.4.1. Inhibiteurs des topoisomérases de type I

Outre la lavendamycine, la substance la plus connue en tant qu'inhibiteur des topoisomérases de type I est sans nul doute la camptothécine **2**,⁷ qui est un alcaloïde pentacyclique (figure 4). Nous pouvons également citer le dérivé indoloquinolinedione ou l'AzaIQD **4**⁵ qui possède un potentiel dix fois plus puissant pour l'inhibition des

⁷ W. Du, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649-8687.

topoisomérase de type I que pour celles de type II. Enfin, la nitidine **5** et l'isofagaridine **6**, deux dérivés de benzophénantridine,⁸ possèdent un potentiel antitopoisomérase intéressant.

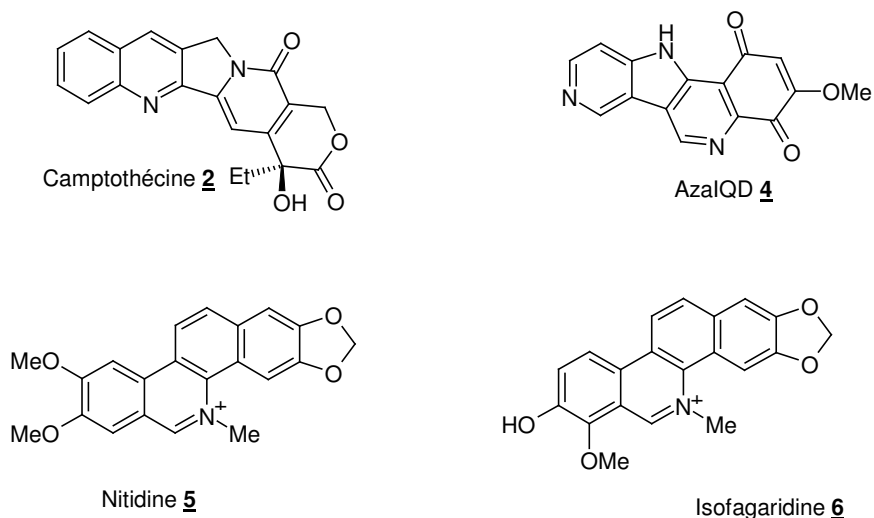


Figure 4

2.1.4.2. Inhibiteurs des topoisomérase de type II

La streptonigrine **3** (figure 5) qui est structurellement très proche de la lavendamycine possède un fort potentiel inhibiteur des topoisomérase de type II. En revanche, elle est complètement inactive vis-à-vis des topoisomérase de type I. Ce résultat met en évidence la difficulté de l'étude de la relation structure-activité. La classe des anthracyclines est aussi connue comme inhibiteur de l'activité des topoisomérase de type II (exemples : doxorubicine **a** et idarubicine **b**). Ces composés s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN, d'où le nom d'intercalants donné à ce groupe de substances. Deux autres molécules, possédant des structures très différentes l'une de l'autre se sont avérées être de bons inhibiteurs de topoisomérase de type II. La première est l'étoposide **7** qui est utilisée en chimiothérapie anticancéreuse contre le cancer du poumon et des testicules. La deuxième est le BE-10988 **8**,⁹ un dérivé de thiazole substitué par une indolequinone.

⁸ S.-D. Fang, L.-K. Wang, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5025-5027.

⁹ a) H. Suda, M. Ohkubo, K. Matsunaga, S. Yamamura, W. Shimomoto, N. Kimura, Y. Shizuri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3797-3798. b) C. Moody, E. Swann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1987-1988.

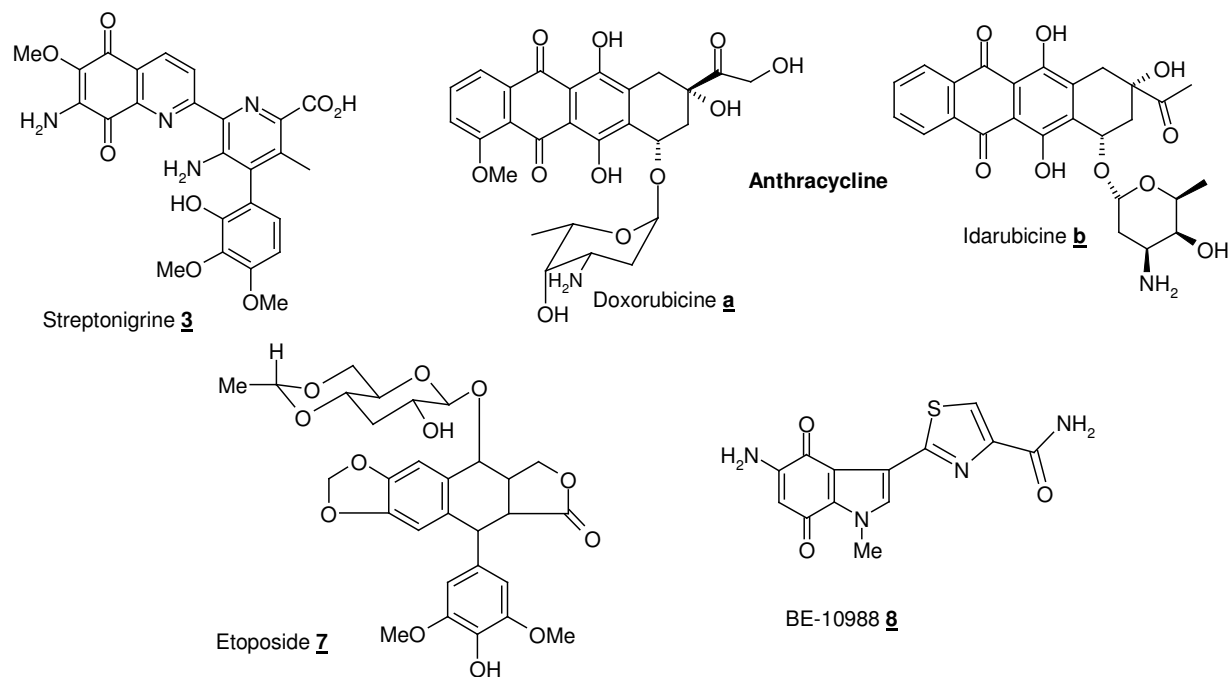


Figure 5

3. Les synthèses de la lavendamycine

3.1. Les synthèses totales

De par ses propriétés biologiques et sa structure polyhétérocyclique, la lavendamycine a fait l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs équipes ont ainsi publié des synthèses totales de la lavendamycine sous sa forme ester méthylique ou parfois éthylique. Ces synthèses peuvent être classées en six approches qui vont être explicitées et commentées.

3.1.1. Approche selon une réaction de type Bischler-Napieralski

La première synthèse totale de la lavendamycine a été réalisée sous sa forme ester méthylique par Kende et Ebetino¹⁰ en 1984, soit trois ans après sa découverte. Cette approche comporte huit étapes dans laquelle la construction du cycle C est assurée par une réaction de cyclisation de type Bischler-Napieralski (schéma 4).

¹⁰ a) A. Kende, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 923-926. b) A. Kende, F. H. Ebetino, R. Battista, R. J. Boatman, D. P. Lorah, E. Lodge, *Heterocycles* **1984**, 21, 91-106.

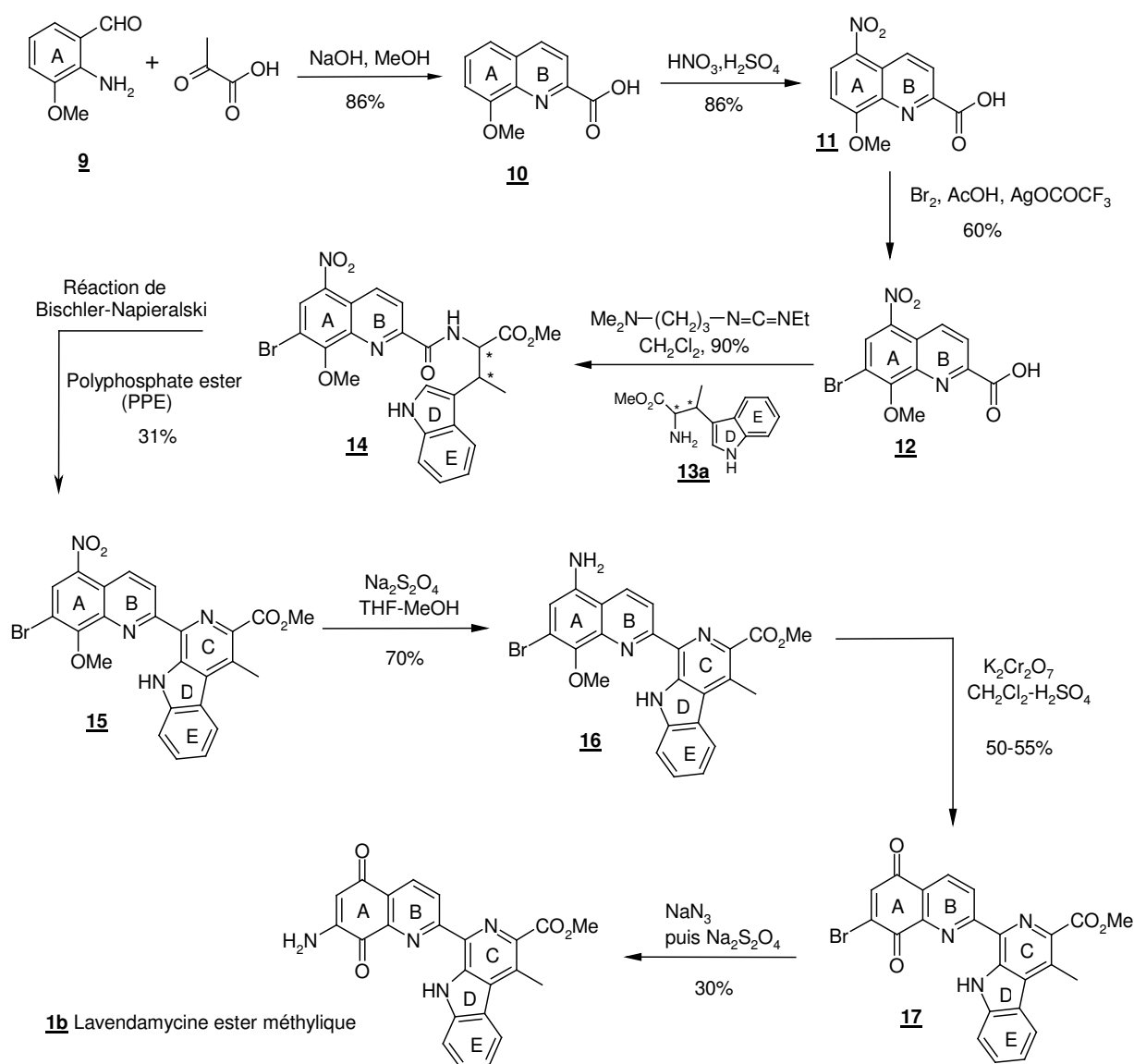


Schéma 4

L'intermédiaire-clef **12** est synthétisé en trois étapes à partir du 2-amino-3-méthoxybenzaldéhyde **9**. Une condensation de Friedländer entre **9** et l'acide pyruvique permet d'obtenir l'acide 8-méthoxyquinaldique **10** qui est ensuite nitré en position 5. La bromation en position 7 réalisée en présence de trifluoroacétate d'argent conduit à l'intermédiaire-clef **12** avec un rendement de 44% sur les trois étapes. Ensuite, une réaction d'amidification entre l'acide **12** et l'ester méthylique du β-méthyltryptophane **13a**¹¹ (mélange de diastéréoisomères) en présence d'un carbodiimide fournit le système tétracyclique **14**. Une réaction de cyclodéshydratation de type Bischler-Napieralski suivie d'une réaction de déshydrogénation en présence d'ester de polyphosphate permet d'obtenir la β-carboline pentacyclique **15**. Après réduction du groupement nitro en amine, le cycle A est oxydé en quinone par du dichromate de potassium (K₂Cr₂O₇) en milieu acide biphasique. Enfin, la substitution nucléophile du brome par l'azoture de sodium suivie de la réduction de cet azoture en groupe amino permet de former la lavendamycine sous sa forme ester **1b**. Le rendement global de cette synthèse est de 1,4% pour huit étapes.

¹¹ H. R. Snyder, D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2217-2220.

En 1986 soit deux ans plus tard, l'équipe de Rao¹² a proposé une autre synthèse de la lavendamycine sous sa forme ester méthylique. Son approche est assez similaire à celle de Kende et est aussi basée sur une réaction de Bischler-Napieralski pour former le cycle C (schéma 5).

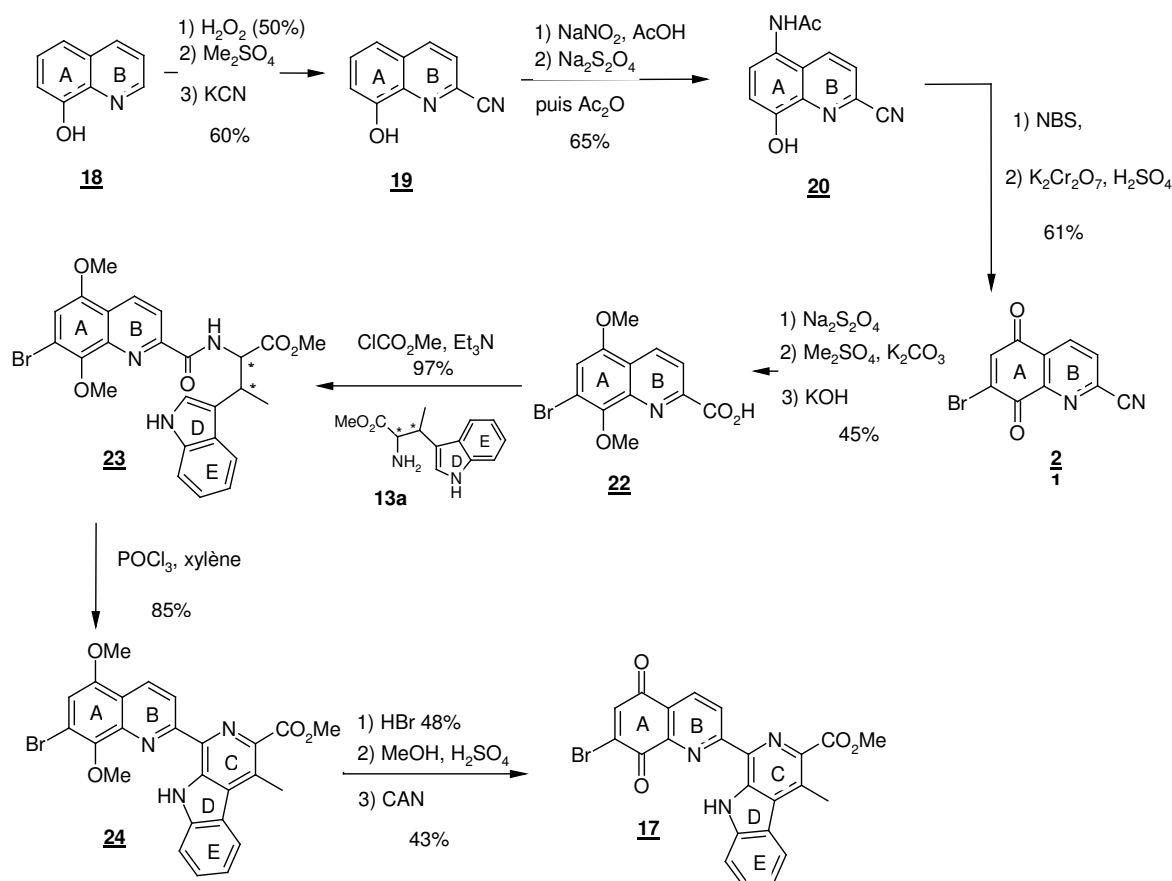


Schéma 5

Cette synthèse passe par l'intermédiaire-clef **22** qui est obtenu en dix étapes à partir de la 8-hydroxyquinoléine **18**. Le composé **23** est ensuite engagé dans la réaction de Bischler-Napieralski. Les modifications nécessaires au niveau du cycle A sont enfin réalisées en trois étapes pour conduire au composé **17** avec un rendement global de 3,8% pour quinze étapes. La synthèse n'a pas été poursuivie mais en appliquant la méthode de Kende pour introduire le groupement amino, c'est-à-dire en substituant le brome par l'azoture puis en réduisant cet azoture la cible **1b** pourrait être obtenue. La différence fondamentale avec la stratégie de Kende réside dans l'introduction précoce du motif quinonique. Cette stratégie plus longue nécessite de masquer la quinone pour la régénérer ensuite, ce qui semble moins intéressant. En revanche, l'intérêt de cette stratégie se trouve dans l'optimisation des conditions de la réaction de Bischler-Napieralski par rapport à celles de Kende pour l'obtention de la β-carboline pentacyclique. Le groupe de Rao a réalisé en effet la réaction au reflux du xylène avec de l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) et obtenu la structure souhaitée avec un bon rendement de 85% (31% pour l'autre voie).

¹² a) A. V. R. Rao, S. P. Chavan, L. Sivadasan, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5065-5071. b) A. V. R. Rao, S. P. Chavan, L. Sivadasan, *Indian. J. Chem. Sect. B* **1984**, 23B, 496-497.

3.1.2. Approche selon une réaction de type Pictet-Spengler

La construction du cycle C de la lavendamycine peut être envisagée de manière légèrement différente. En effet, deux équipes se sont appuyées sur une réaction de cyclisation de type Pictet-Spengler entre une quinoléine-2-carbaldéhyde fonctionnalisée et l'ester méthylique du β -méthyltryptophane pour former le cycle C. La première, celle de Hibino¹³, a mis en réaction le 8-benzyloxyquinoline-2-carbaldéhyde **25** avec l'ester éthylique du β -méthyltryptophane **13b** pour former la tétrahydro- β -carboline **26** qui est directement oxydée en β -carboline pentacyclique **27** (schéma 6).

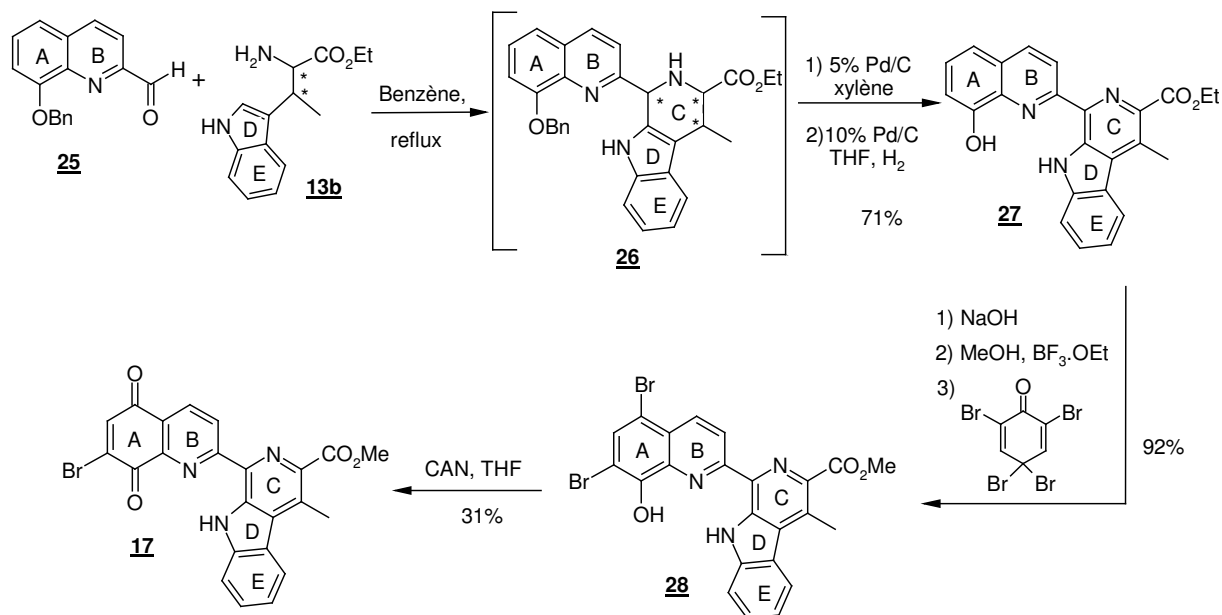


Schéma 6

Après débenzylation et conversion de l'ester éthylique en ester méthylique, une dibromation est effectuée avec du 2,2,4,4-tétrabromocyclohexadiène-1-one avec un rendement de 92%. L'oxydation avec du CAN (Nitrate d'Ammonium Cérique) permet d'obtenir le précurseur **17**. La synthèse a été arrêtée à cette étape par le groupe d'Hibino mais comme précédemment, en utilisant la méthode de Kende, c'est-à-dire en formant l'azoture par substitution du brome puis en réduisant cet azoture en amine, l'ester méthylique de la lavendamycine **1b** serait obtenu.

L'équipe de Behforouz¹⁴ a également utilisé la réaction de Pictet-Spengler pour former le cycle C. En 1996, elle a publié une synthèse simple et courte de la lavendamycine sous sa forme ester méthylique avec un rendement global de 31% sur six étapes (schéma 7).

¹³ a) S. Hibino, M. Okazaki, M. Ichikawa, K. Sato, T. Ishizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 261-264. b) S. Hibino, M. Okazaki, K. Sato, I. Morita, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1957-1958.

¹⁴ a) M. Behforouz, J. Haddad, W. Cai, M. B. Arnold, F. Mohammadi, A. C. Sousa, M. A. Horn, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6552-6555. b) M. Behforouz, Z. Gu, W. Cai, M. A. Horn, M. Ahmadian, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7089-7091.

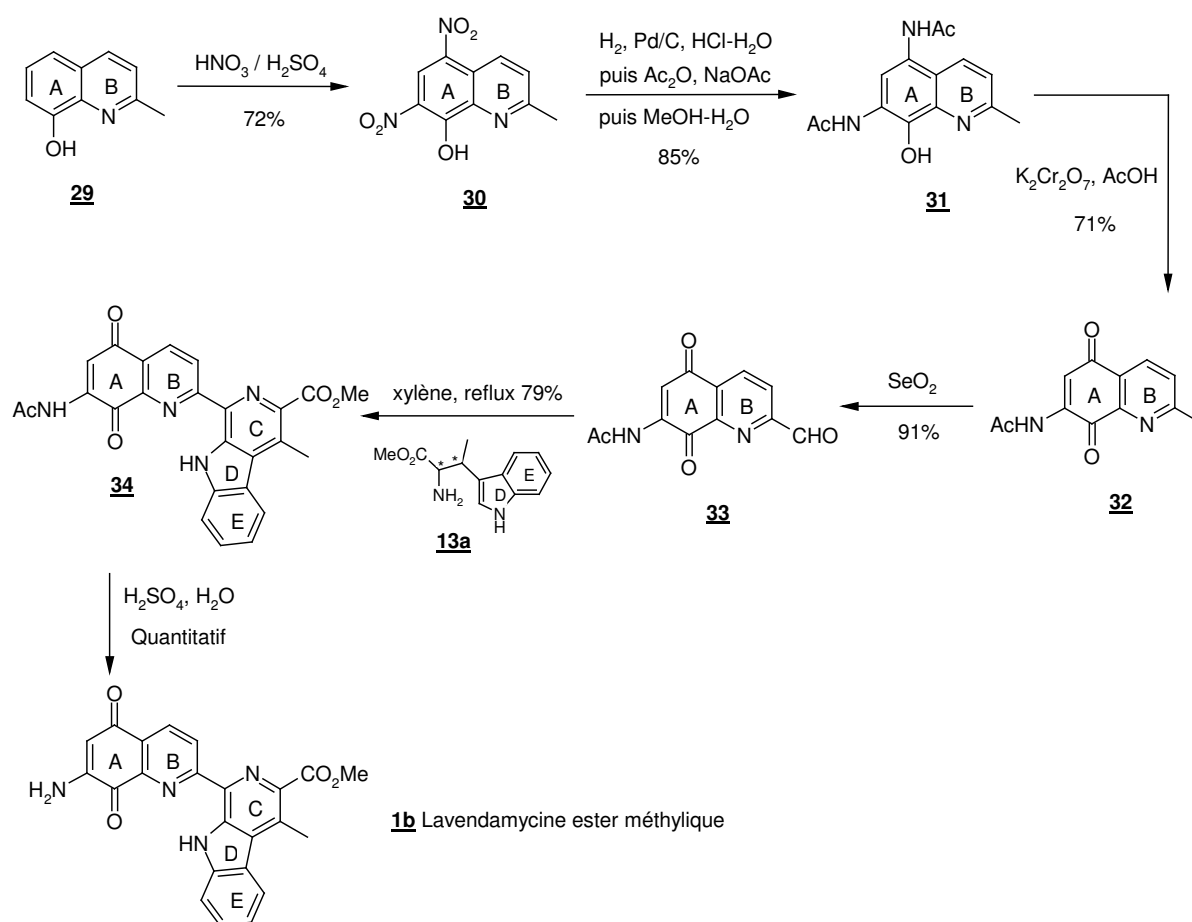


Schéma 7

Le produit commercial **29** est d'abord nitré dans les positions 5 et 7. Les deux fonctions nitro sont alors réduites en amine, puis protégées sous forme d'acétamide. La partie quinonique du cycle A est alors formée par oxydation par du dichromate de potassium. Ensuite, le méthyle situé en α de l'azote est oxydé en groupement aldéhydique par du dioxyde de sélénium. C'est ce précurseur **33** qui réagit alors avec l'ester méthylique du β -méthyltryptophane¹⁵ lors d'une réaction de Pictet-Spengler. La β -carboline déshydrogénée est alors directement obtenue avec un bon rendement (79%). Enfin, la régénération du groupement amino est effectuée classiquement et conduit à l'ester méthylique de la lavendamycine **1b**. L'efficacité de cette synthèse réside dans deux différences importantes par rapport aux autres synthèses présentées. La première est l'introduction de la fonction amine en position 7 très tôt dans la synthèse. Cela permet d'éviter les problèmes de stabilité des composés contenant un brome en position 7. Cette approche permet aussi de contourner les étapes de substitution du brome en azoture et de réduction de ce dernier effectuées avec de modestes rendements (environ 30%). La deuxième différence est la fonctionnalisation du cycle A (formation de la partie quinonique) avant de construire la structure pentacyclique.

¹⁵ M. Behforouz, H. Zarrinmayeh, M. E. Ogle, T. J. Riehle, F. Bell, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1627-1632.

3.1.3. Approche de Boger¹⁶

La stratégie de synthèse employée par l'équipe de Boger est très différente des deux précédentes (schéma 8). Elle débute par la synthèse du cycle C puis du cycle D et enfin du cycle B avec des réactions très différentes de celles utilisées précédemment. La construction du cycle C est réalisée par une réaction d'hétéro Diels-alder à demande électronique inverse entre un azadiène **37** appauvri en électron et l'énamine enrichie **36** obtenue à partir du 2-bromobenzaldéhyde **35** et de la 1-aminopyrrolidine. Le cycloadduit formé **38** est alors saponifié puis estérifié sélectivement dans les positions 2 et 6. Un réarrangement de Curtius sur la fonction acide carboxylique puis une protection de l'amine formée conduit à l'intermédiaire **40**. L'oxazinone **41** est obtenue par une O-acylation intramolécule entre l'acétamide et la fonction acide carboxylique obtenue par saponification de l'ester méthylique. Le cycle oxazinone est immédiatement ouvert par attaque nucléophile de l' α -lithiométhylphénylsulfoxyde. Après désulfinylation par un amalgame Al/Hg puis régénération du groupement amino en milieu acide, l'intermédiaire-clef **42** portant une fonction cétone en position 2 et une fonction amino en position 3 est obtenu avec un rendement de 31% pour l'ensemble des deux étapes. Ensuite, le cycle D de la β -carboline **43** est obtenu par une addition oxydante de palladium (0) dans la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'aryle suivi d'une attaque nucléophile du groupement amino sur ce complexe. La 2-acétyl- β -carboline **43** est alors condensée avec **44** (précurseur du cycle A) pour former le cycle B de la structure pentacyclique par une réaction de Friedländer. Enfin, après débenzylation et oxydation du cycle aromatique A en quinone par des sels de Frémy (nitrosodisulfonate de potassium ON(SO₃K)₂), le groupement amino en position 7 est introduit selon une stratégie déjà utilisée dans les précédentes synthèses avec un rendement toujours aussi faible (31%). L'ester méthylique de la lavendamycine **1b** est ainsi obtenu avec un rendement de 0,5% sur 17 étapes.

¹⁶ a) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5782-5789. b) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5790-5795. c) D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178.

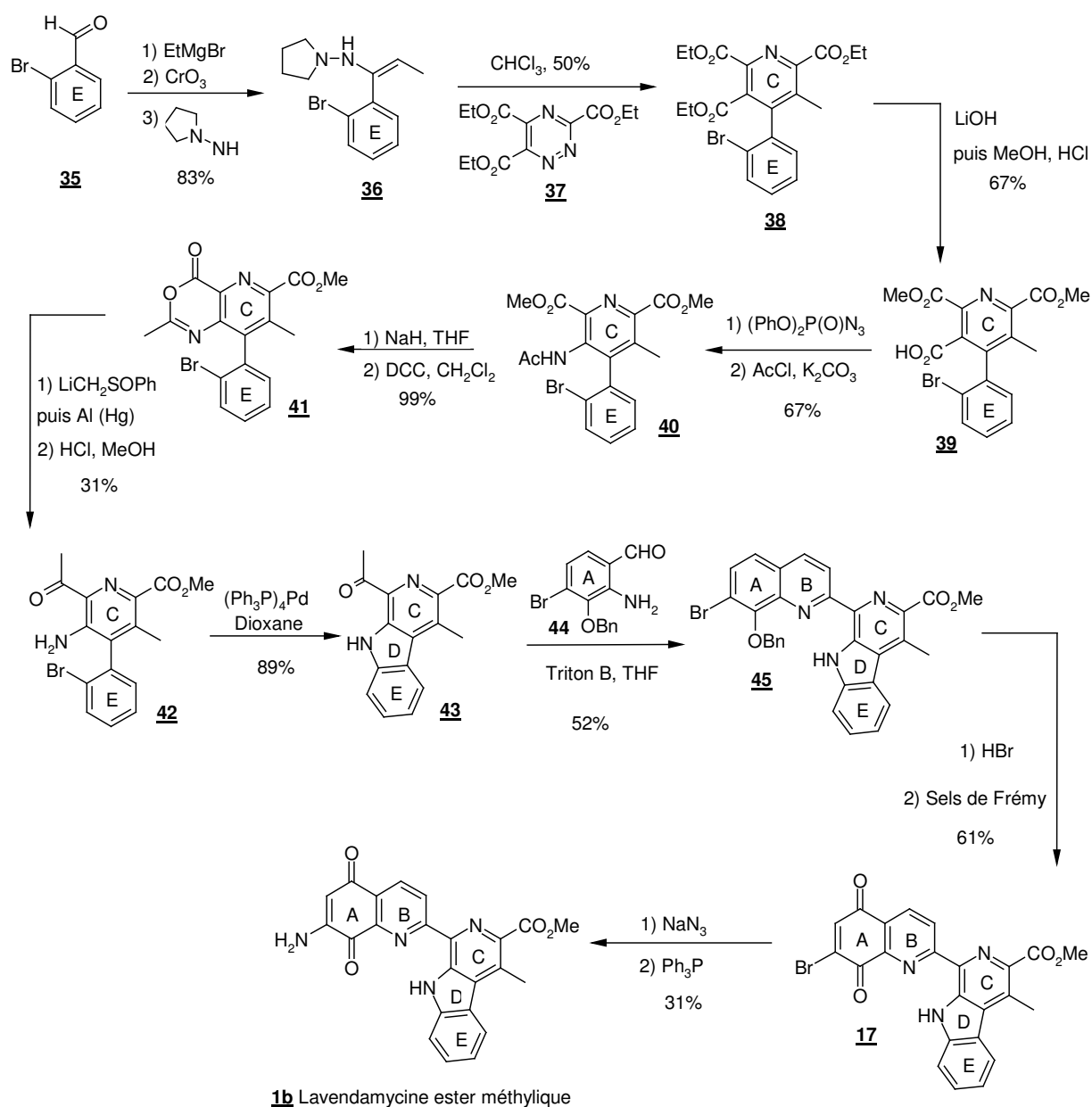


Schéma 8

3.1.4. Approche selon une réaction de type Knoevenagel-Stobbe

Ciufolini a publié en 1993 une synthèse de la lavendamycine sous sa forme ester méthylique **1b** avec pour étape-clé une réaction de Knoevenagel-Stobbe modifiée dans le but de construire des pyridines substituées¹⁷. Sa stratégie s'appuie également sur une insertion thermolytique de nitrène pour former le cycle D (schéma 9).

¹⁷ M. A. Ciufolini, M. J. Bishop, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1463-1464.

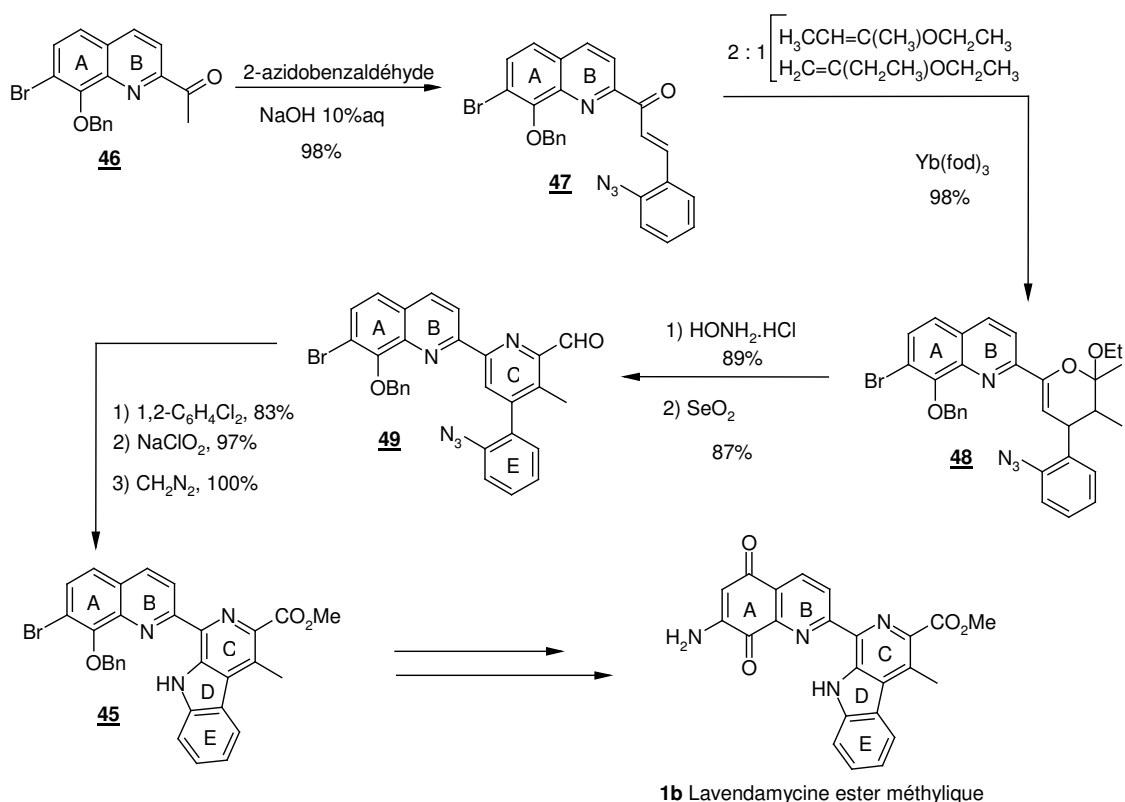


Schéma 9

La condensation de la quinoléine **46** avec le 2-azidobenzaldéhyde permet de former la chalcone **47**. L'hétérocycloaddition de Diels-Alder entre cet oxabutadiène et un mélange (2 : 1) de 2-éthoxybut-1-ène et de 2-éthoxybut-2-ène catalysée par le sel de lanthanide Yb(fod)₃ conduit à l'adduit **48** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. En traitant avec de l'hydroxylamine hydrochlorée l'adduit formé, le cycle pyridinique C est ainsi construit avec un bon rendement de 89%. Après oxydation au niveau du méthyle situé en α de l'azote par du dioxyde de sélénium, une insertion intramoléculaire thermolytique de nitrène à partir de **49** permet d'obtenir la β-carboline. Ensuite, l'aldéhyde du cycle C est oxydé en acide carboxylique qui est alors converti en ester méthylique. La structure pentacyclique **45** est identique à celle obtenue par Boger lors de la synthèse précédente et l'ester méthylique de la lavendamycine **1b** peut être finalement obtenu de manière similaire à celle qu'il a utilisée. L'intermédiaire **45** est obtenu en sept étapes avec un rendement de 60% mais il reste encore quatre étapes pour synthétiser la molécule finale que les auteurs n'ont pas mentionnées. Ces étapes déjà décrites dans la synthèse de Boger consisteraient d'abord à effectuer une débenzylation puis une oxydation du cycle A en quinone. Enfin, une substitution du brome par un azoture suivi de la réduction de cet azoture. On peut remarquer également que le produit de départ **46** n'est pas commercial et que sa préparation nécessite plusieurs étapes.

3.1.5. Approche selon une réaction d'Aza-Wittig

Une élégante stratégie a été développée par le groupe de Molina¹⁸ pour la synthèse de la lavendamycine sous sa forme ester éthylique avec pour étape-clef, une réaction d'Aza-Wittig (schéma 10).

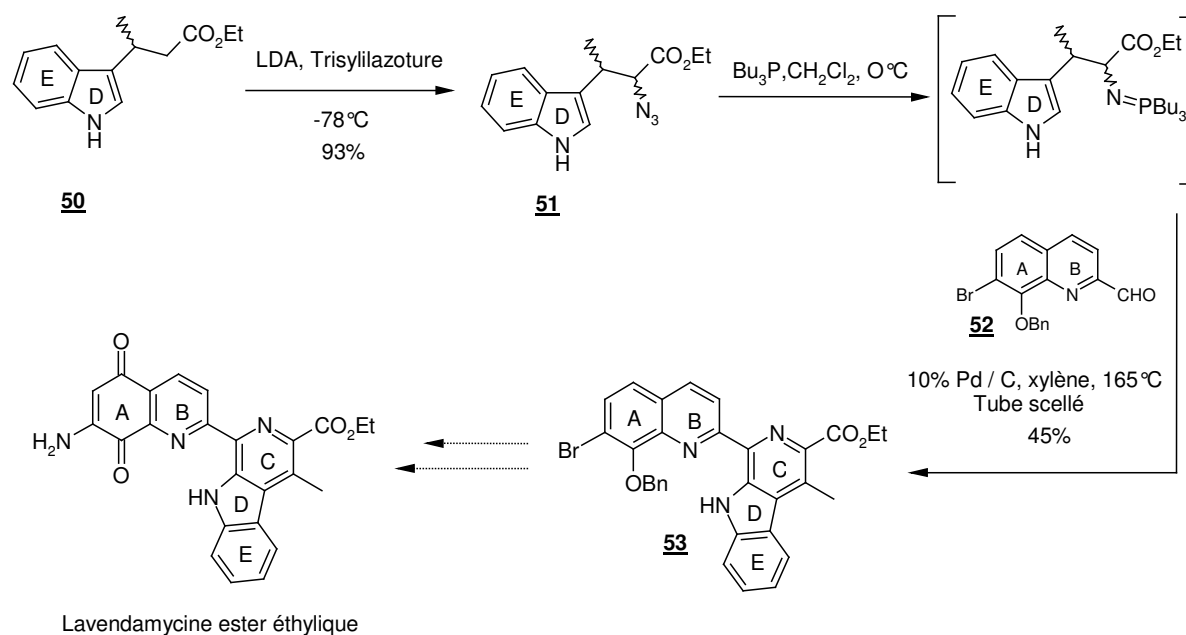


Schéma 10

La création du cycle C est le résultat d'une réaction d'Aza-Wittig entre un dérivé iminophosphorane et la quinoléine **52** suivie d'une cyclisation électrocyclique. L'imino-phosphorane est généré *in situ* à partir de tributylphosphine et de l'azide **51**, lui-même obtenu à partir du dérivé indolique **50**. Le précurseur **52** est obtenu par une réaction de Friedländer à partir d'acétone et de 2-amino-3-benzyloxy-4-bromobenzaldéhyde, suivie d'une oxydation au dioxyde de sélénium. La structure pentacyclique obtenue **53** est quasiment identique à une de celle que Boger a synthétisée dans sa stratégie décrite précédemment (forme éthylique de l'ester au lieu de méthylique). En appliquant les mêmes conditions opératoires que Boger, la lavendamycine sous sa forme ester éthylique est donc accessible.

3.1.6. Approche selon des réactions de métallation

Une stratégie de synthèse d'un système modèle de la lavendamycine a été développée par le groupe de Quéguiner¹⁹ en 1993 (schéma 11). Cette stratégie convergente est basée sur des réactions d'*ortho*-métallation et des réactions de couplages organométalliques.

¹⁸ a) P. Molina, F. Murcia, P. M. Fresneda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1453-1456. b) P. Molina, P. M. Fresneda, M. Canovas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2891-2894.

¹⁹ a) A. Godard, P. Rocca, J. M. Fourquez, J. C. Rovera, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7919-7922. b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2937-2940.

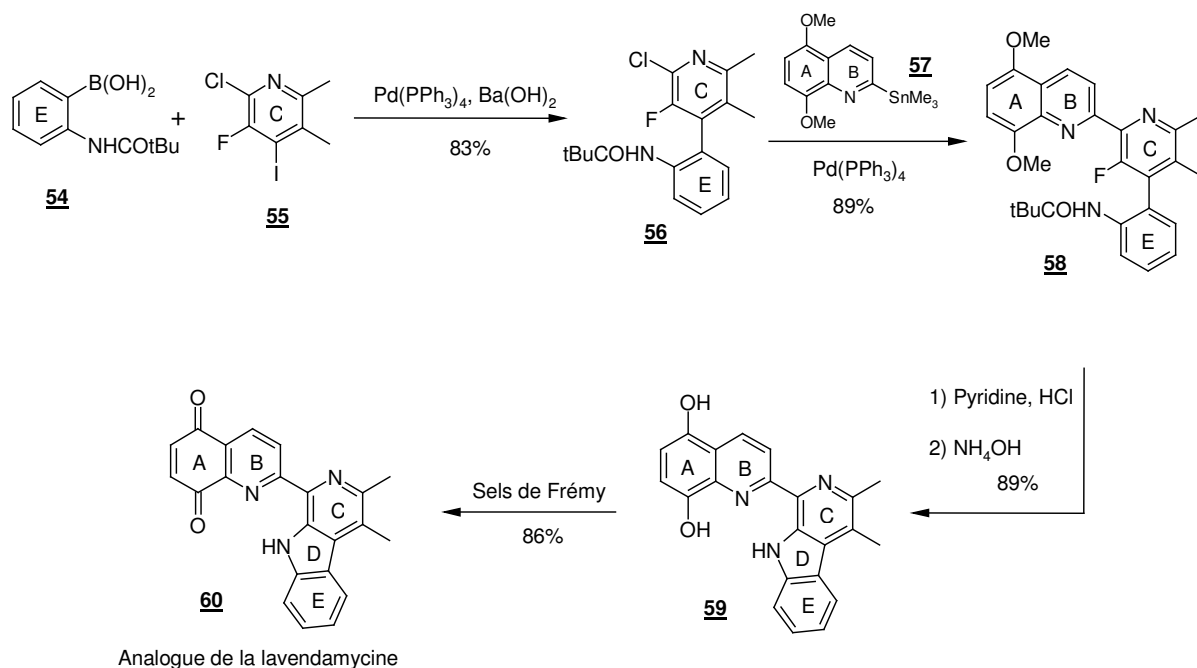


Schéma 11

La première étape-clé de cette stratégie consiste en une réaction de couplage de Suzuki entre l'acide boronique **54** et la 4-iodopyridine fonctionnalisée **55**. Un couplage de Stille est alors réalisé entre le dérivé chloré **56** et le dérivé stannique **57**, permettant la formation de la structure tétracyclique ABCE. En ce qui concerne les produits de départ, l'acide boronique **54** est préparé à partir du pivaloylaminobenzène par une réaction d'ortho-métallation puis piégeage avec un électrophile boré. La pyridine fonctionnalisée **55** est préparée en cinq étapes suivant la synthèse présentée au schéma 12. Quant au dérivé de l'étain **57**, il est préparé à partir de la 2-bromoquinoléine par un échange brome-lithium avec du butyllithium à basse température, suivi d'une transmétallation avec du chlorure de triméthylétain. Le traitement de **58** avec du chlorure de pyridinium permet de créer le cycle D mais également d'hydrolyser les deux groupements méthoxy. Enfin, l'utilisation des sels de Frémy permet d'obtenir la quinoline-5,8-dione **60** avec un rendement de 39% à partir du biaryle **56** et du dérivé de l'étain **57**. Cette synthèse convergente souligne l'importance d'utiliser des composés aromatiques préfonctionnalisés dans la synthèse de systèmes polycycliques complexes. Toutefois, pour terminer cette synthèse et obtenir la lavendamycine (forme ester ou acide), l'introduction du groupement amino en position 7 reste à étudier.

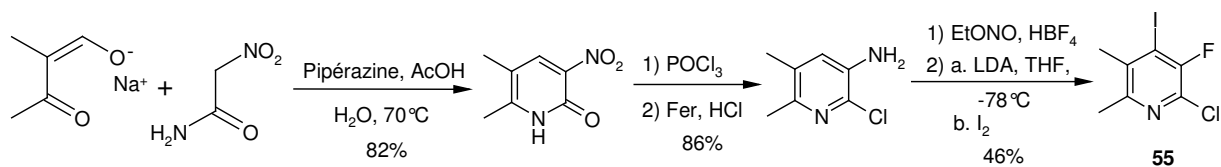


Schéma 12

3.2. Les synthèses d'analogues

La lavendamycine possède des propriétés antimicrobiennes et antitumorales importantes. Cependant, son développement préclinique comme agent anticancéreux a été rapidement arrêté. En effet, du fait de sa très faible solubilité en milieu aqueux et de son

activité cytotoxique non spécifique, la lavendamycine est toxique pour l'organisme humain que ce soit sous sa forme ester méthylique ou acide. La synthèse d'analogues est alors apparue comme nécessaire et l'étude de la relation structure-activité de la lavendamycine a été rapidement amorcée. Ces analogues doivent conserver l'activité biologique intéressante du chef de file tout en étant beaucoup plus sélectifs et beaucoup moins toxiques pour l'organisme humain. Nous nous attacherons dans cette partie à présenter de manière synthétique les différents types d'analogues de la lavendamycine synthétisés et la relation structure-activité ainsi mise en évidence.

3.2.1. Les analogues simplifiés ou sous-structures de la lavendamycine

Afin de mieux identifier les groupements pharmacophores de la lavendamycine, l'équipe de Boger²⁰ a synthétisé les sous-structures **61a**, **61b**, **62a**, **62b**, **63** et **64** puis a comparé leur activité cytotoxique à celle de la lavendamycine (figure 6).

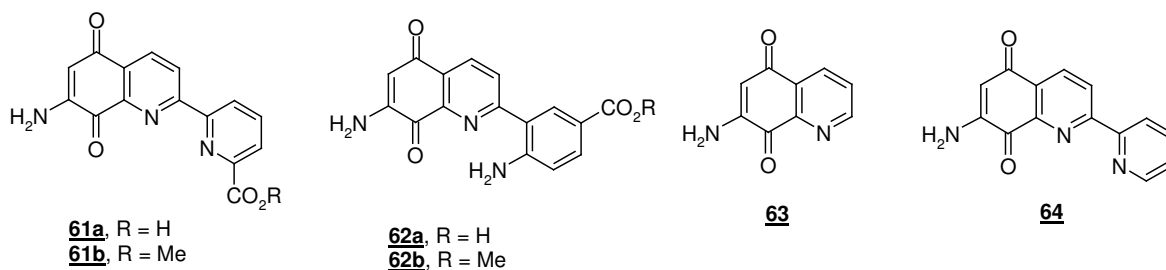


Figure 6

Tout d'abord, Boger a préparé les analogues **61a** et **61b** selon la stratégie présentée sur le schéma 13 :

²⁰ D. L. Boger, M. Yasuda, L. A. Mitscher, S. D. Drake, P. A. Kitos, S. C. Thompson, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1918-1928.

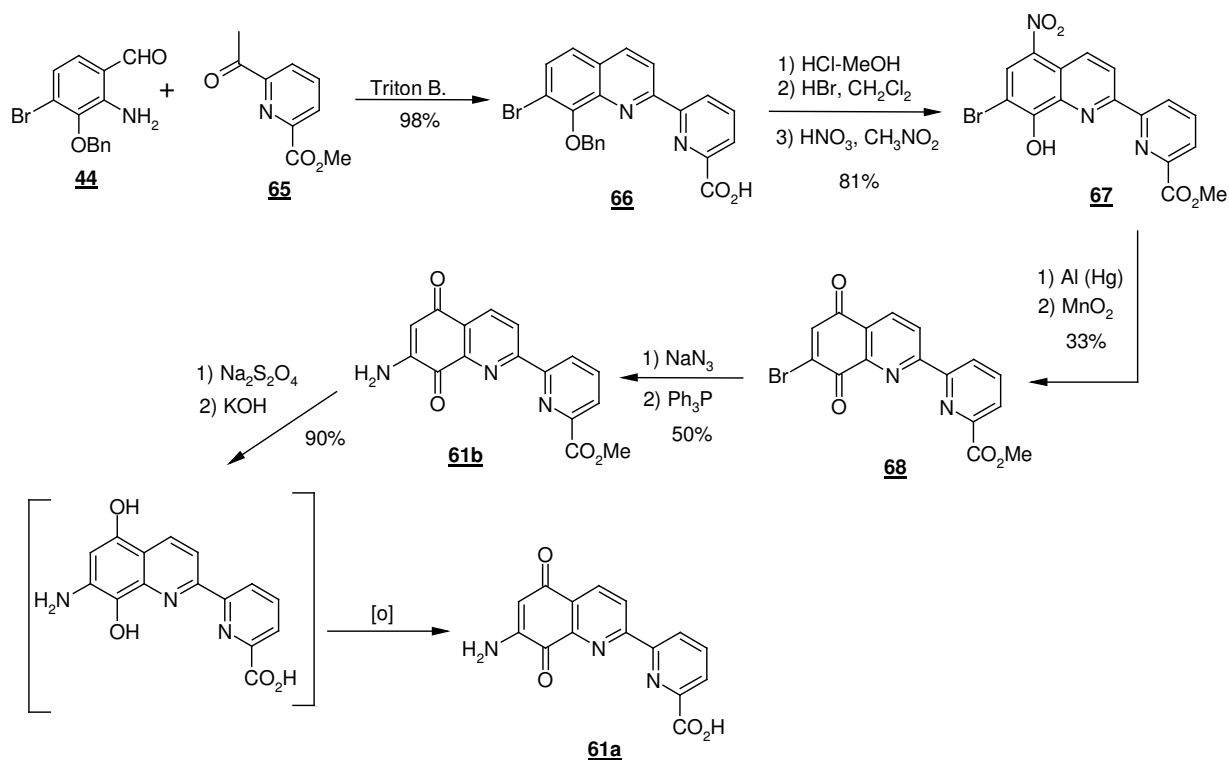


Schéma 13

Une condensation de Friedländer en présence d'hydroxyde de *N*-benzyltriméthylammonium (Triton B) entre les composés **44** et **65** permet de construire la quinoléine **66**. Les conditions basiques de cette réaction conduisent également à l'hydrolyse de la partie ester méthylique. La réestérification de l'acide **66**, puis la débenzylation par de l'acide bromhydrique suivie de la nitration en position 5 par de l'acide nitrique permettent d'accéder à l'intermédiaire **67**. La fonction nitro est alors réduite en amine par un amalgame mercure/aluminium puis une oxydation par du dioxyde de manganèse permet de convertir le cycle aromatique en quinone. Enfin, la position 7 de la quinoléine est fonctionnalisée de la même façon que lors des synthèses déjà décrites, c'est-à-dire par substitution du brome par un azoture et réduction de ce dernier. L'hydrolyse de l'ester **61b** n'est pas possible directement dans des conditions classiques. Il faut alors réduire *in situ* la partie quinone en hydroquinone puis hydrolyser l'ester en acide carboxylique. L'oxydation de l'hydroquinone en quinone se produit spontanément à l'air.

Les deux autres analogues **62a** et **62b** sont synthétisés plus rapidement selon le schéma 14 :

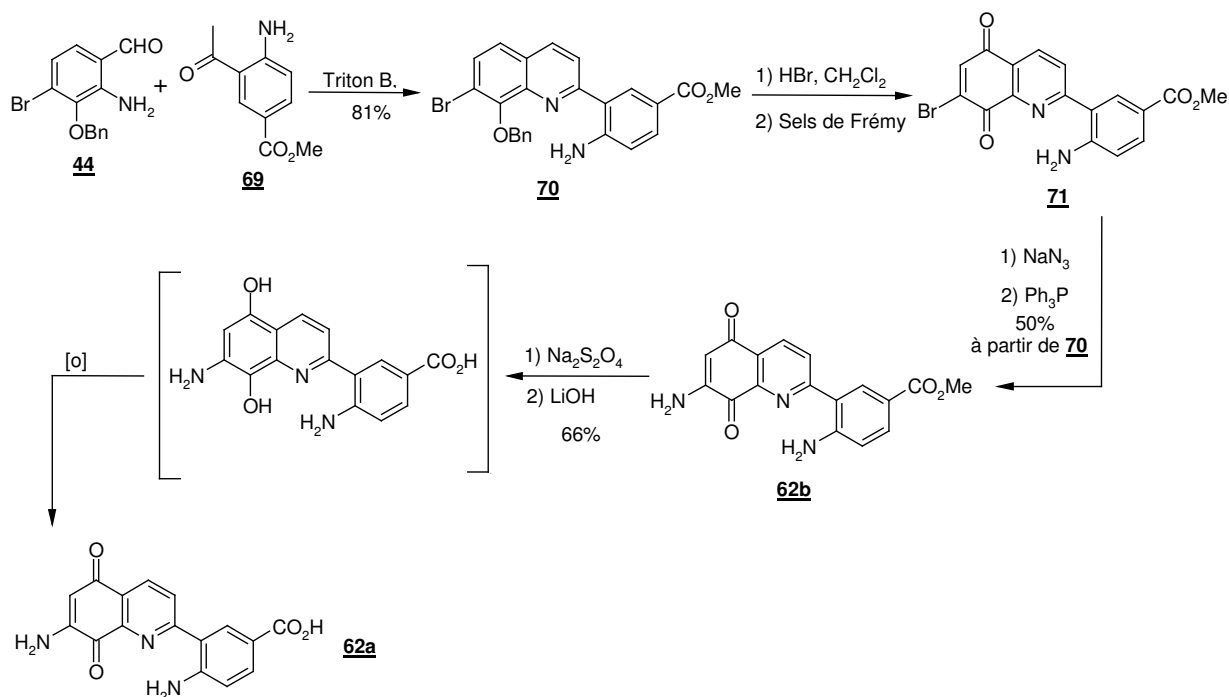


Schéma 14

A nouveau, une condensation de Friedländer dans les mêmes conditions que précédemment fournit la quinoléine mais cette fois-ci sans hydrolyse de l'ester. Après débenzylation de la partie phénol, l'utilisation de sels de Frémy permet d'oxyder le cycle aromatique en quinone. Le bromure **71** est alors converti en amine **62b**. Comme dans la synthèse précédente, la réduction *in situ* de la quinone en hydroquinone suivie de l'hydrolyse de l'ester fournit l'acide **62a**.

La préparation des composés **63** et **64** ne sera pas détaillée car les stratégies de synthèse^{16a, 21} sont identiques ou relativement proches de celles présentées précédemment.

Toutes ces structures partielles de la lavendamycine ont été soumises à de nombreux tests (*in vitro* principalement) dans le but d'évaluer leur potentiel antimicrobien et cytotoxique. Leur MIC (Concentration Inhibitrice Minimale) est mesuré pour chaque type de bactérie et leur IC₅₀ (concentration minimale pour obtenir 50% d'inhibition) pour chaque type de cellule. Pour rappel, la Concentration Minimale Inhibitrice (MIC) est la concentration d'antibiotique la plus faible inhibant toute culture visible après 18 heures de culture à 37°C. La donnée IC₅₀ représente la concentration minimale d'inhibiteur nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition d'une cellule. Tous ces résultats ont permis de formuler certaines conclusions pour l'étude de la relation structure-activité (figure 7).

²¹ D. L. Boger, M. Yasuda, *Heterocycles* **1986**, 24, 1067-1073.

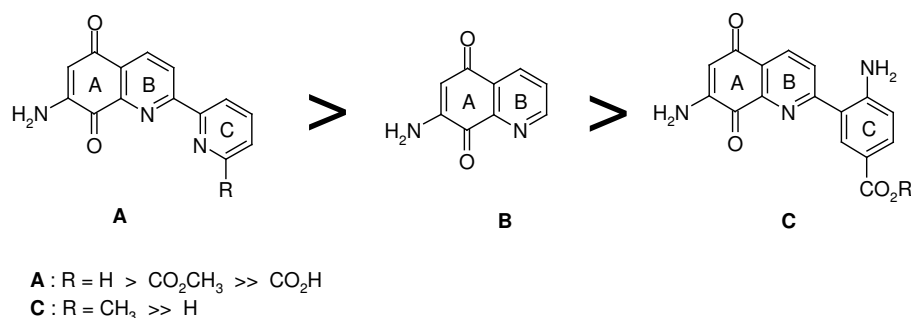


Figure 7

La figure 7 établit le bilan suivant : les structures de type **A** sont biologiquement plus actives que la structure de type **B**, elle-même plus active que les structures de type **C**. La présence d'un groupement acide carboxylique sur le cycle C des structures précédentes diminue significativement l'activité antimicrobienne et cytotoxique. En revanche, si cet acide carboxylique est converti en ester ou simplement supprimé (dans le cas de la structure A), l'activité biologique est considérablement améliorée. Lorsque le cycle C est un noyau pyridinique (structure de type **A**), les propriétés biologiques sont meilleures que celles obtenues avec un noyau benzénique (structure de type **B**). L'insertion d'un groupement amino sur le cycle C n'apporte pas d'amélioration d'un point de vue biologique. Nous pouvons ainsi émettre deux conclusions importantes de cette étude de relation structure-activité. La première est que la présence d'un groupement acide carboxylique n'est pas favorable biologiquement, il est alors nécessaire de le convertir en ester (meilleures propriétés). La deuxième est que le cycle C doit être pyridinique afin de conserver une bonne activité biologique.

3.2.2. Analogues dont les cycles A et C sont modifiés

3.2.2.1. Préparation des analogues

Le groupe de Behforouz²² a synthétisé plus d'une centaine d'analogues de la lavendamycine possédant des structures variées. Par rapport à la lavendamycine originale, les modifications se situent sur deux cycles clef de la structure. Le premier est le cycle A dans lequel les positions 6 et 7 sont modifiées. Le deuxième est le cycle C dans lequel les positions 2' et 3' sont modifiées (figure 8). L'activité biologique de ces analogues a alors été évaluée, c'est-à-dire le potentiel antitumoral²³, anticancéreux²⁴ et anti-VIH²⁵.

²² a) H. Seradj, W. Cai, N. O. Erasga, D. V. Chenault, K. A. Knuckles, J. R. Ragains, M. Behforouz, *Org. Lett.* **2004**, 6, 473-476. b) M. Behforouz, R. L. Merriman, *Patent 5 525 611*, **1996**.

²³ M. Hassani, W. Cai, D. C. Holley, J. P. Lineswala, M. G. Stocksdale, F. Mohammadi, C. C. Marvin, J. M. Gerdes, H. D. Beall, M. Behforouz, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7733-7749.

²⁴ Y. Fang, C. M. Linardic, D. A. Richardson, W. Cai, M. Behforouz, R. T. Abraham, *Molecular Cancer Therapeutics* **2003**, 2, 517-526.

²⁵ M. Behforouz, W. Cai, M. G. Stocksdale, J. S. Lucas, J. Y. Jung, D. Briere, A. Wang, S. Katen, N. C. Behforouz, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5773-5780.

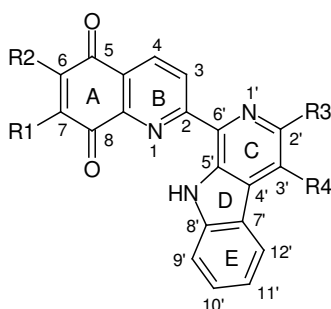


Figure 8

Pour construire l'ensemble de ces analogues, l'équipe de Behforouz a utilisé la stratégie de synthèse mise au point en 1996¹⁴ (page 14, schéma 7) et qui repose sur une condensation de Pictet-Spengler entre des quinones fonctionnalisées et des dérivés du tryptophane également fonctionnalisés (schéma 15). Cette stratégie permet d'accéder rapidement à un large éventail de nouveaux analogues via quelques aménagements de cycle.

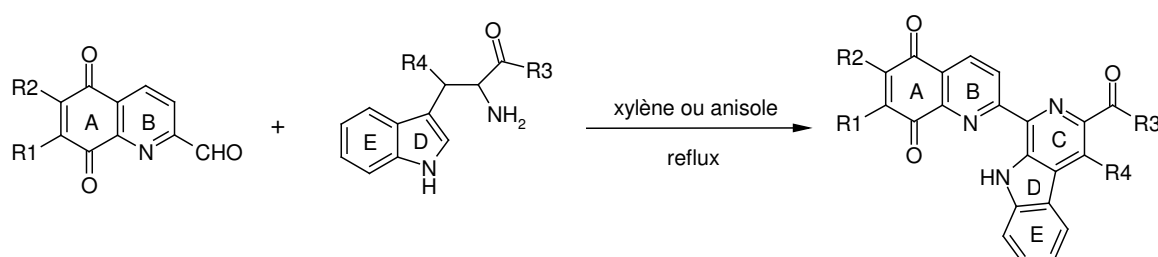


Schéma 15

Le nombre d'analogues synthétisés est trop important pour pouvoir donner une liste exhaustive. Néanmoins, les composés décrits dans le tableau suivant permettent d'illustrer dans une certaine mesure la diversité des structures synthétisées :

	Analogues	R1	R2	R3	R4
	72	NH ₂	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H
	73	NH ₂	Cl	CO ₂ CH ₃	CH ₃
	74	NH ₂	H	CONH ₂	H
	75	NH ₂	H	CO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	H
	76	AcNH	H	CO ₂ C ₄ H ₉	H
	77	AcNH		CONH ₂	H
	78	AcNH		CO ₂ CH ₃	CH ₃
	79	AcNH	H	CO ₂ (CH ₂) ₂ OPO ₃ H ₂	H
	80	C ₃ H ₇ CONH	H	CONHC ₄ H ₉	H
	81	C ₃ H ₇ CONH	H	CONH ₂	H

Dans la structure de ces analogues, il peut y avoir en position 7 (R1) un groupe amino libre (groupe originel) ou protégée (acétamide ou butanamide). En position 6 (R2), on peut rencontrer un méthoxy, un chlorure, une aziridine, une pyrrolidine ou simplement un

hydrogène (groupe originel). Pour la position 2' (R3), les substituants sont soit un groupement ester (méthylique, butylique, octylique ou phosphorylé) ou un groupement amido (primaire ou secondaire). Enfin, on peut trouver en position 3' (R4) soit un méthyle (groupe originel), soit un hydrogène.

3.2.2.2. Evaluation de l'activité cytotoxique

Le groupe de Behforouz a sélectionné une dizaine de composés sur la centaine qu'il a synthétisés. Cette sélection était basée sur une combinaison de deux facteurs : une solubilité aqueuse favorable et des essais préliminaires d'activité cytotoxique. Les composés ont été testés sur des cellules humaines de carcinome du poumon A549. Les pourcentages d'inhibition des cellules de type A549 en fonction de la concentration en analogue sont présentés dans le tableau suivant.

Analogues	R1	R2	R3	R4	% d'inhibition de colonie / concentration en analogue
74	NH ₂	H	CONH ₂	H	70% à 10 nM 100% à 100 nM
82	NH ₂	H	CON(CH ₂) ₄	H	80% à 100 nM
73	NH ₂	Cl	CO ₂ CH ₃	CH ₃	70% à 100 nM
83	NH ₂	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	50% à 100 nM
84	CH ₃ CONH	H	CO ₂ Na	H	0% à 100 nM
85	CH ₃ CONH	H	CO ₂ CH ₃	H	10% à 100 nM
86	CH ₃ CONH	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	25% à 100 nM
87	CH ₃ CONH	H	CO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	H	0% à 1000 nM
81	C ₃ H ₇ CONH	H	CONH ₂	H	90% à 100 nM
80	C ₃ H ₇ CONH	H	CONHC ₄ H ₉	H	0% à 100 nM

Concernant l'activité cytotoxique, les composés **74** et **81** se sont révélés être les structures les plus actives (figure 9). La position R3 du cycle C semble avoir un rôle déterminant concernant les activités pharmacologiques. En effet, les composés ayant en position R1 un groupe amido et en position R3 un groupe ester ou un sel (**84**), possèdent des activités cytotoxiques plus faibles que ceux ayant en position R1 un groupement amino ou amido et en position R3 un groupe amido. En revanche, lorsque la position R3 est substituée par une longue chaîne carbonée (composés **80** et **87**), l'activité cytotoxique s'effondre. La présence d'un méthyle en position R4 (groupe originel de la lavendamycine) n'est pas nécessaire pour l'activité biologique. En effet les trois composés qui présentent la meilleure activité cytotoxique (**74**, **81**, **82**) en sont dépourvus. De plus, le groupe d'Hibino²⁶ a démontré que les analogues avec un méthyle dans la position R4 possédaient un potentiel mutagène plus important.

²⁶ S. Hibino, M. Okazaki, M. Ichikawa, K. Sato, A. Motoshima, H. Ueki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1376-1379.

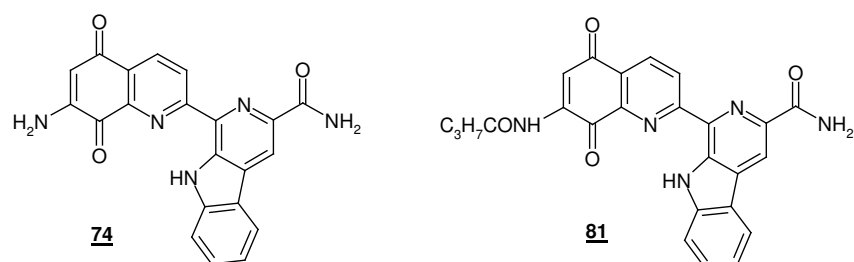


Figure 9

3.2.2.3. Evaluation de l'activité anti-VIH

La streptonigrine **2** qui est structurellement très proche de la lavendamycine possède des propriétés inhibitrices de la transcriptase inverse (TI) du VIH²⁷ (enzyme qui permet de transcrire l'ARN viral en ADN pro-viral). La forme quinone est la partie pharmacophore de la molécule. Des analogues de la lavendamycine pourraient alors posséder des propriétés similaires et ils ont donc été testés en tant qu'inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH. Les IC₅₀ des analogues sont présentés dans le tableau suivant, c'est-à-dire la concentration minimale en analogue qui permet d'inhiber 50% de l'activité enzymatique de la Transcriptase Inverse (TI) du VIH.

Analogues	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀ , enzyme TI VIH (μM)
88	CH ₃ CONH	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	15,1
76	C ₃ H ₇ CONH	H	CO ₂ C ₄ H ₉	H	5,8
89	CH ₃ CONH	H	NH ₂	H	12,7
90	CH ₃ CONH	H	CO ₂ H	H	13,3
79	CH ₃ CONH	H	CO ₂ (CH ₂) ₂ OPO ₃ H ₂	H	3,0
75	NH ₂	H	CO ₂ C ₈ H ₁₇	H	7,1
74	NH ₂	H	CONH ₂	H	20,5

Les composés **79** et **76** se sont révélés être les plus actifs en tant qu'inhibiteur de la Transcriptase Inverse du VIH (figure 10). De plus, ils ont montré une faible toxicité lors de tests *in vitro* et *in vivo*. A l'inverse de l'activité cytotoxique décrite dans le paragraphe précédent, la présence d'un groupe ester en position R3 est plus favorable biologiquement que celle d'un groupe amido. De nouveau, l'absence de méthyle en position R4 semble plus favorable pour l'activité biologique. L'ester phosphorylé **79**, le plus actif de tous les composés, est soluble dans l'eau. Cette propriété est très importante puisque la lavendamycine est très peu soluble en milieu aqueux, ce qui n'est pas favorable pour l'activité biologique.

²⁷ Y. Hafuri, E. Takemori, K. Oogose, Y. Inouye, S. Nakamura, *J. Antibiotics* **1988**, *41*, 1471-1478.

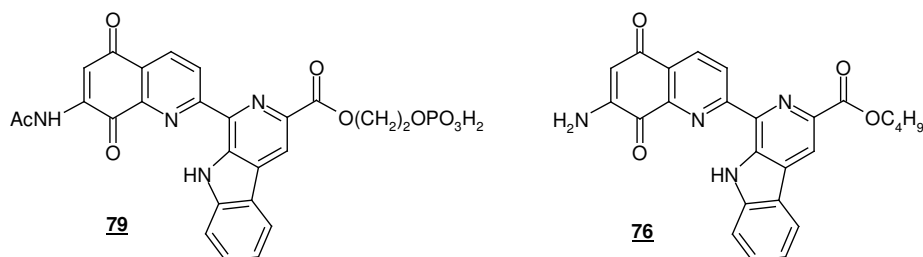


Figure 10

4. Présentation du projet de recherche

4.1. Travaux antérieurs effectués au laboratoire

Des premiers analogues²⁸ de la lavendamycine ont été préparés au laboratoire entre 1994 et 1996 en collaboration avec la société Rhône-Poulenc. La toxicité de la lavendamycine est le problème majeur de cette molécule. Cette toxicité semble être imputable à la présence de la partie quinonique. C'est pourquoi les analogues synthétisés au laboratoire sont dépourvus de partie quinonique, celle-ci étant remplacée par un noyau aromatique. La structure des analogues synthétisés est présentée sur la figure 11.

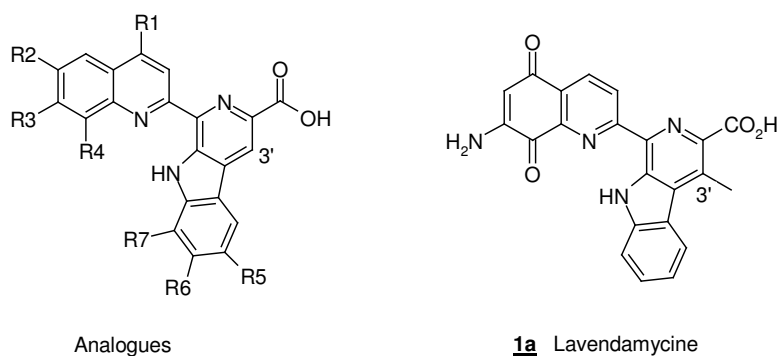


Figure 11

Il est à noter également la suppression du méthyle situé en position 3' du cycle C. Le précurseur pour la synthèse de ces analogues ne comportant pas ce groupement est en effet plus accessible. De plus, le potentiel mutagène des analogues avec un méthyle dans cette position est plus important (voir page 26). La stratégie de synthèse utilisée par notre équipe est reportée sur le schéma 16.

²⁸ C. Barbier, A. Joissains, A. Commerçon, J.-F. Riou, F. Huet, *Heterocycles* **2000**, 53, 37-48.

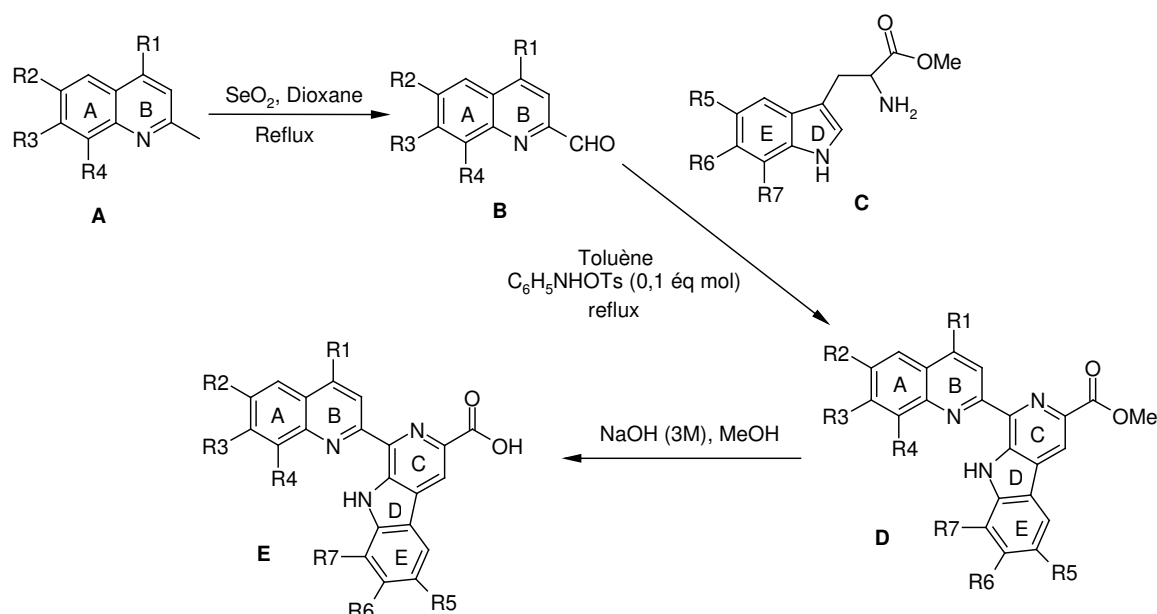


Schéma 16

L'étape-clé de cette synthèse est le couplage de type Pictet-Spengler entre la quinoléine **B** et l'ester méthylique du tryptophane **C**. Les conditions modifiées de cette réaction ont été mises au point au laboratoire. La réaction est ainsi réalisée au reflux du toluène en présence catalytique de PPTS (*Para*Toluène Sulfonate de Pyridinium). Le composé **B** est préparé à partir de **A** par une oxydation au dioxyde de sélénium. Quant au composé **C**, une simple estérification de l'acide aminé permet de l'obtenir. Enfin à partir du pentacycle **D**, une saponification avec de la soude 3M fournit l'acide **E**. L'ensemble des analogues de type **E** synthétisés est présenté dans le tableau suivant.

Composé de type E	R1 =	R2 =	R3 =	R4 =	R5 =	R6 =	R7 =	Rdt (à partir de B)
91	Cl	R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = R7 = H						38 %
92	R2 = F	R1 = R3 = R4 = R5 = R6 = R7 = H						43 %
93	R3 = Cl	R1 = R2 = R4 = R5 = R6 = R7 = H						41 %
94	R4 = Cl	R1 = R2 = R3 = R5 = R6 = R7 = H						42 %
95	R5 = Me	R1 = R2 = R3 = R4 = R6 = R7 = H						50 %
96	R5 = OMe	R1 = R2 = R3 = R4 = R6 = R7 = H						49 %
97	R5 = F	R1 = R2 = R3 = R4 = R6 = R7 = H						42 %
98	R6 = F	R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = R7 = H						34 %
99	R7 = Me	R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H						47 %
100	R1 = Cl	R7 = Me	R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H					25 %
101	R3 = Cl	R7 = Me	R1 = R2 = R4 = R5 = R6 = H					38 %

Les modifications structurales de ces analogues se situent au niveau des cycles A, B et E. La partie quinonique et le cycle E ont été substitués par un fluor, un chlore, un méthoxy ou un méthyle. Les résultats des tests biologiques ont montré que d'une manière générale, ces analogues possèdent une toxicité moindre que celle de la lavendamycine. Cependant,

l'activité inhibitrice des topoisomérases de type I de ces analogues est trop faible et insuffisante comparée à celle de la lavendamycine.

Composé de type E	IC ₅₀ sur les cellules P-388* ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	MIC sur topo I** ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
Lavendamycine 1a	0,02	0,1
91	Non mesuré	3
92	3	10
93	Non mesuré	> 10
94	3	> 10
95	3	> 10
96	> 10	> 10
97	3	> 10
98	3	> 10
99	2,8	> 10
100	2,5	> 10
101	> 10	> 10

* 96 h d'incubation en milieu liquide.

** Concentration minimale à laquelle est détectée l'activité de clivage Topo I.

4.2. Synthèse de nouveaux analogues

4.2.1. Propriété recherchée : vers une structure plane

Les analogues précédemment préparés se sont donc révélés faiblement actifs vis-à-vis de l'inhibition des topoisomérases de type I. Parmi les raisons pouvant expliquer ces résultats décevants, la mobilité conformationnelle de ces composés peut être évoquée. En effet, une libre rotation autour de la liaison reliant la partie quinonique (cycle AB) et la partie β -carbolinique (cycle CDE) est possible. La structure est donc tridimensionnelle et non plane (figure 12).

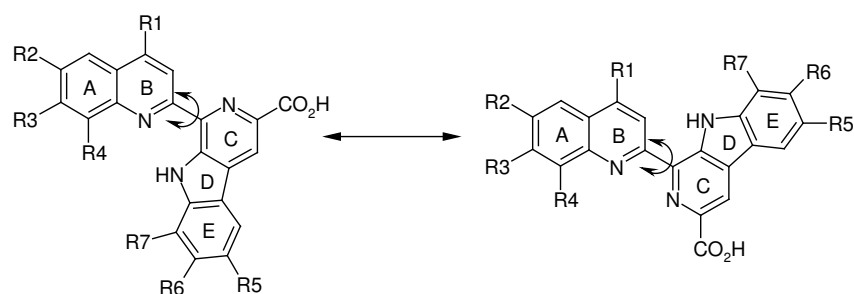


Figure 12

Il serait alors intéressant de conférer à ce type de composés une rigidité structurale, en l'occurrence une structure plane afin d'éliminer la possibilité de rotation entre les cycles. Cette planéité est en effet présente dans d'autres structures inhibitrices de la topoisomérase de type I et notamment dans la plus connue de ces substances, celle de la camptothécine **2**⁷ (figure 13).

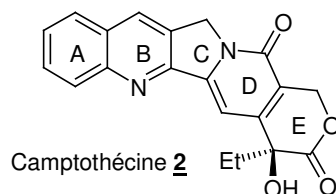


Figure 13

4.2.2. Quelques généralités sur la camptothécine et ses analogues

La camptothécine a été isolée en 1966 par Wall²⁹ lors d'une vaste campagne de recherche systématique d'antitumoraux d'origine végétale, à partir de l'écorce d'un arbre très répandu dans le sud de la Chine, le *Camptotheca acuminata* Decne. Alors que l'évaluation de son activité antitumorale *in vivo* s'est révélée très intéressante, la camptothécine souffre des mêmes « maux » que la lavendamycine, c'est-à-dire une très mauvaise solubilité en milieu aqueux et une toxicité trop importante pour l'organisme humain. L'intérêt pour la camptothécine s'est alors essoufflé. Mais, en 1985, il a été découvert que la camptothécine était un inhibiteur des topoisomérases de type I.³⁰ Cela a relancé l'intérêt pour cet alcaloïde et surtout pour la synthèse d'analogues actifs possédant une meilleure hydrosolubilité. Jusqu'à présent, deux analogues de la camptothécine ont été mis sur le marché comme médicament anticancéreux. L'irinotécan^{31, 32} (Campto[®]) **102** est utilisé depuis 1995 contre le cancer du colon et le topotécan^{31, 32} (Hycamptin[®]) **103** depuis 1996 contre le cancer de l'ovaire (figure 14). Le tableau suivant présente quelques valeurs d'activité biologique.

²⁹ M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.

³⁰ Y.-H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, *27*, 14873-14878.

³¹ W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, D. R. Jakas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 98-107.

³² P. Houghton, P. J. Cheshire, J. D. Hallman II, L. Lutz, H. S. Friedman, M. K. Danks, J. A. Houghton, *Cancer Chemother Pharmacol* **1995**, *36*, 393-403.

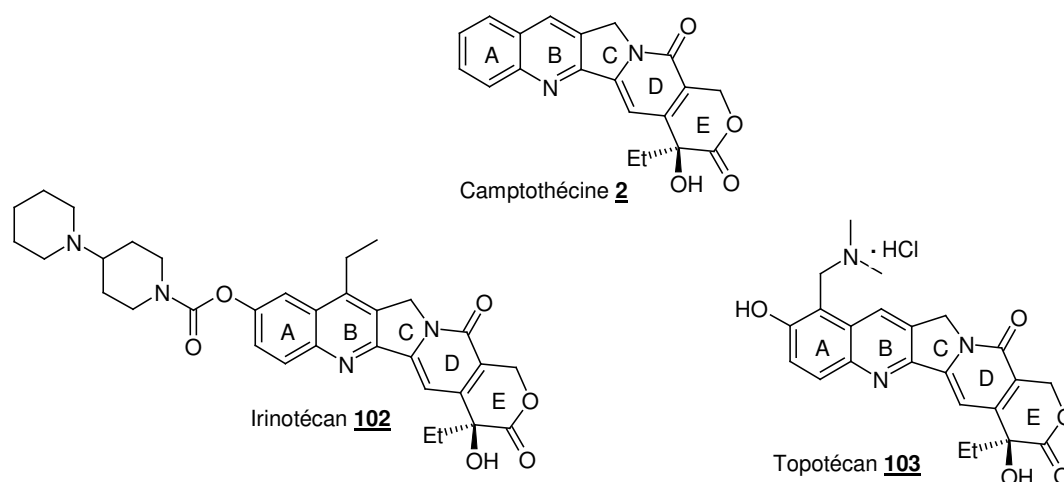


Figure 14

Composé	R1	R2	R3	CC ₅₀ *	IC ₅₀ **
				(μM)	(nM)
<u>2</u>	H	H	H	0,82	23
<u>102</u>		H	Et	> 100	1200
<u>103</u>	OH	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	3,2	56
<u>104</u>	OH	H	Et	0,8	8,9

* Concentration en composé qui permet de cliver 50% d'ADN par la stabilisation du complexe ADN-topoisomérase I.

** Concentration en composé qui permet d'inhiber de 50% la prolifération de cellules L1210

L'irinotécan **102** et le topotécan **103** sont des analogues solubles en milieu aqueux. Les propriétés biologiques de l'irinotécan **102** sont très inférieures à celles de la camptothécine **2** et du topotecan **103**. En fait, l'irinotécan **102** est une prodrogue car il est métabolisé *in vivo* sous la forme du composé **104** qui lui possède d'excellentes activités biologiques.

Le squelette pentacyclique de la camptothécine est rigide et plan. Cette propriété est fondamentale pour maintenir l'activité antitumorale. En effet, les analogues de la camptothécine qui n'ont pas une structure rigide sont peu ou pas actifs. Les deux exemples représentés dans la figure 15 en sont la parfaite illustration.

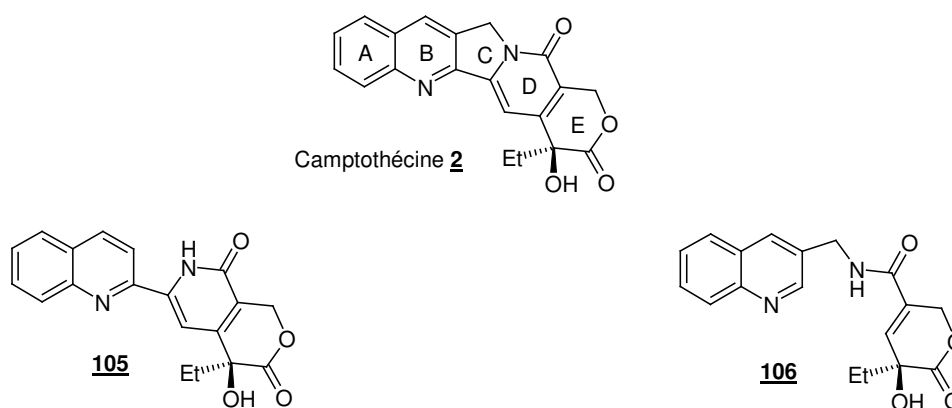


Figure 15

Les structures **105** et **106** ne sont plus rigides et leurs cycles ne sont plus coplanaires. Cette non planéité induit une activité biologique faible voire inexistante pour ces structures.³³

4.2.3. Choix de nos molécules cibles

Notre objectif est de synthétiser de nouveaux analogues de la lavendamycine possédant une structure rigide et plane afin d'éliminer les phénomènes de rotation entre la partie quinonique et la partie β -carbolinique. Ce projet est motivé par l'activité antitopoisomérase de type I de la structure plane de la camptothécine et de ses analogues plans. Nous proposons d'apporter cette rigidité par la création d'un nouveau cycle appelé **F** permettant d'obtenir des analogues plans de type **I** possédant une structure hybride entre la celle de la lavendamycine et celle de la camptothécine (schéma 17).

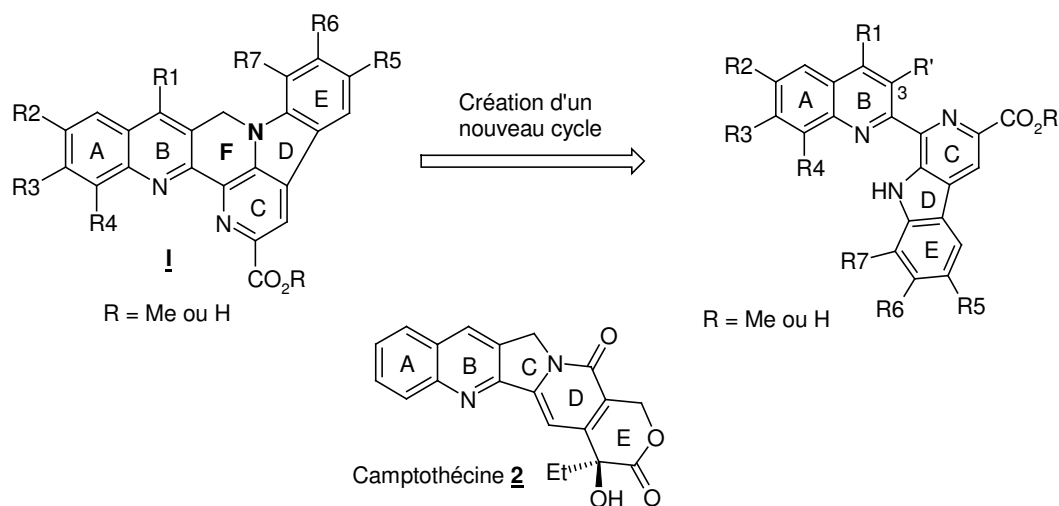


Schéma 17

La construction de **F** induisant le « repliement » de la structure pentacyclique pourrait s'effectuer par cyclisation intramoléculaire entre l'azote pyrrolique (cycle D) et un substituant électrophile approprié en position 3 (R') de la partie quinolique. Dans un premier temps, nous étudierons la synthèse de l'analogue de type **I** non substitué puis nous étendrons dans un

³³ K. Lackey, J. M. Besterman, W. Fletcher, P. Leitner, B. Morton, D. D. Sternbach, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 906-911.

deuxième temps la stratégie mise au point à la synthèse d'analogues diversement fonctionnalisés.

1. Stratégie de synthèse

Notre objectif est de synthétiser la molécule cible **1** qui a une structure rigide et plane comme celle de la camptothécine **2**. Cette rigidité structurale est la propriété recherchée. Pour l'obtenir, la création d'un nouveau cycle appelé **F** est une étape-clé de notre synthèse. Cette cyclisation pourrait s'effectuer de différentes manières selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 18).

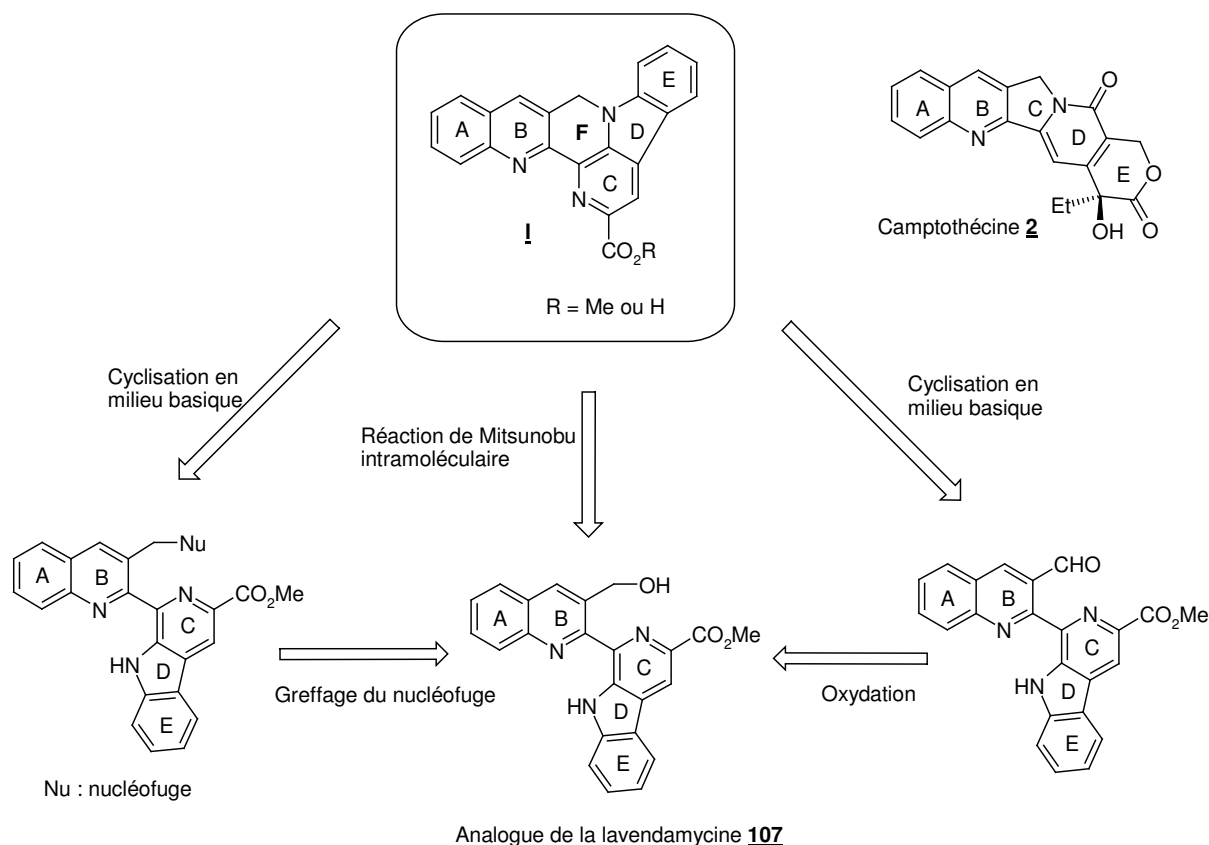
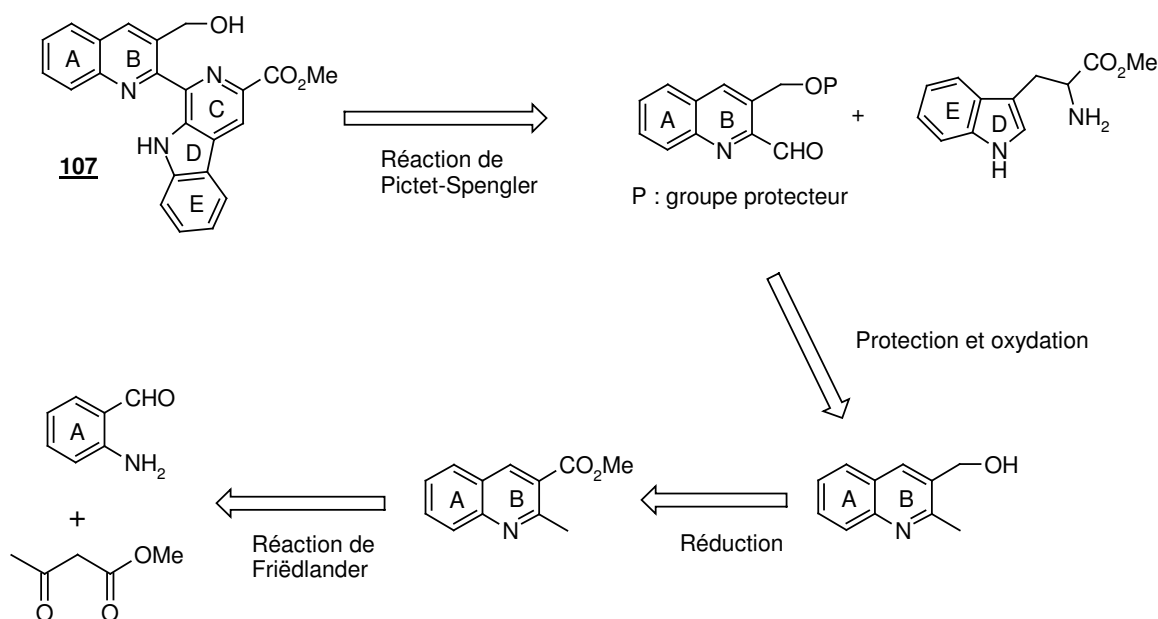


Schéma 18

Nous avons envisagé trois approches pour construire le nouveau cycle **F**. La première pourrait s'appuyer sur une réaction de Mitsunobu intramoléculaire à partir du groupe hydroxyle primaire (composé **107**) et de la partie azotée du cycle **D** qui jouerait ici le rôle du nucléophile. La deuxième approche consisterait en une cyclisation intramoléculaire en milieu basique à partir d'un nucléofuge préalablement fixé à partir du composé **107** et de cette même partie azotée du cycle **D**. Enfin, la dernière approche serait toujours une cyclisation intramoléculaire en milieu basique mais cette fois-ci à partir d'un aldéhyde (obtenu *via* le composé **107**). Ces trois voies de synthèse ont toutes en commun l'analogue de la lavendamycine **107** comme composé de départ. Cet analogue pourrait être obtenu selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 19).



La structure pentacyclique du composé **107** pourrait être obtenue selon une condensation de Pictet-Spengler à partir d'une quinoléine fonctionnalisée et de l'ester méthylique du tryptophane. Après plusieurs étapes de fonctionnalisation de la quinoléine (protection, oxydation, réduction), une condensation de Friedländer pourrait permettre de construire cette quinoléine (cycle AB). Nous allons maintenant étudier la synthèse de l'analogue **107**.

2. Synthèse de l'analogue **107**

2.1. Construction et fonctionnalisation de la partie quinolique

2.1.1. Préparation du 2-aminobenzaldéhyde **108**³⁴

La première étape de la synthèse a consisté en la réduction sélective de la fonction nitro par rapport à la partie aldéhydique du 2-nitrobenzaldéhyde commercial **109**. L'utilisation de réducteurs classiques tels que LiAlH_4 ou NaBH_4 est à proscrire du fait de leur manque de sélectivité. Ainsi pour réduire la fonction nitro, nous avons utilisé de la poudre de fer métallique³⁴ en présence d'acide chlorhydrique et nous avons obtenu le 2-aminobenzaldéhyde **108** avec un rendement de 68% (schéma 20).

³⁴ R. P. Thummel, S. Chirayil, C. Hery, J.-L. Lim, T.-L. Wang, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1666-1671.

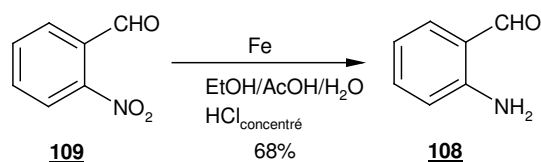


Schéma 20

2.1.2. Condensation de Friedländer

2.1.2.1. Rappels bibliographiques³⁵

Friedländer a découvert la réaction qui porte son nom en 1882 lorsqu'il a condensé l'*ortho*-aminobenzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence de soude et qu'il a ainsi préparé la quinoléine. Après avoir été largement étudiée, cette réaction peut être définie de manière générale comme une condensation catalysée par une base ou un acide suivie d'une réaction de cyclodéshydratation permettant d'obtenir un noyau quinolique (schéma 21). Cette condensation met en jeu un aldéhyde ou une cétone aromatique possédant un groupement amino en position *ortho* avec un composé carbonylé possédant un groupement méthylène activé en position α .

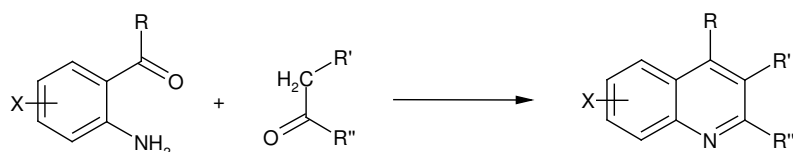


Schéma 21

Le mécanisme de cette condensation de Friedländer peut être explicité par deux voies différentes, chacune faisant intervenir des intermédiaires non cyclisés (schéma 22).

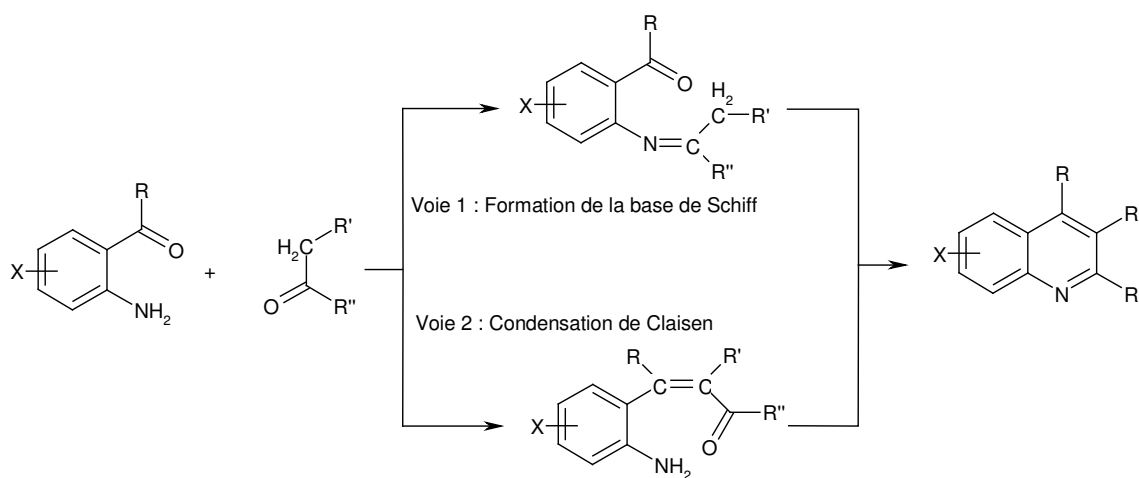


Schéma 22

³⁵ C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Organic Reactions* **1982**, 28, 37-201.

Dans la première voie, la fonction amine réagit avec le carbonyle de l'autre composé pour former une imine, aussi appelée base de Schiff. Dans la deuxième voie, une condensation de Claisen permet de former un composé carbonylé α,β -insaturé. La seconde réaction pour chacune des deux voies est une cyclodéshydratation qui permet d'aboutir à la synthèse de dérivés quinoliques. Les réactions de Friedländer peuvent être catalysées par des bases ou des acides mais en général les catalyseurs basiques (soude, potasse, pipéridine) sont les plus utilisés. Les réactions non catalysées nécessitent des conditions plus dures avec des températures comprises entre 150-220°C.

Il existe d'autres réactions que celle de Friedländer pour construire des cycles quinoliques. Une des grandes alternatives de la synthèse de Friedländer est la synthèse de Skraup, découverte en 1880. Cette réaction fait intervenir une aniline avec au moins une position *ortho* vacante et un composé carbonylé α,β -insaturé en milieu acide et en présence d'un agent oxydant (schéma 23).

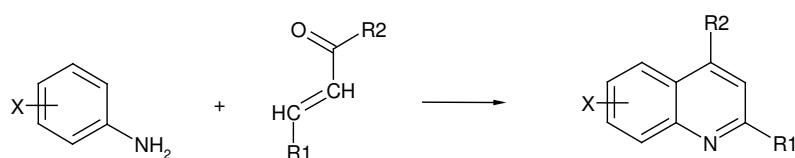


Schéma 23

Les anilines substituées sont généralement plus disponibles que les *ortho*-aminobenzaldéhydes substitués, c'est la raison pour laquelle la synthèse de Skraup est plus usitée que celle de Friedländer pour la synthèse de quinoléines avec des substituants sur le noyau benzénique. En revanche, la réaction de Friedländer est la meilleure voie pour préparer des quinoléines substituées en position 3 et en particulier avec des substituants électro-attracteurs tels que des groupes hydroxycarbone, cyano et nitro.

2.1.2.2. Nos travaux

Pour préparer la quinoléine **111**, nous avons donc utilisé une réaction de Friedländer entre le 2-aminobenzaldéhyde **108** précédemment synthétisé et l'acétoacétate de méthyle commercial **110** (schéma 24). La réaction est réalisée au reflux du méthanol avec un bon rendement de 92% et en utilisant comme catalyseur basique, la pipéridine.

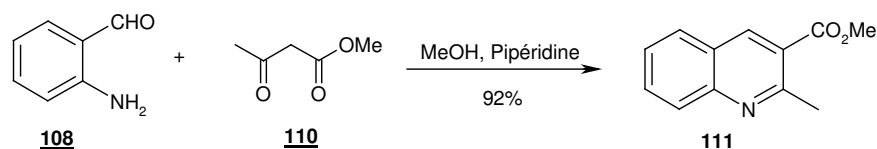


Schéma 24

Remarque : Au départ, cette condensation était réalisée au reflux de l'éthanol mais un produit secondaire était également obtenu, la forme ester éthylique de la quinoléine issue d'une réaction de transestérification.

2.1.3. Réduction de la partie ester

Cette étape a consisté en la réduction de l'ester méthylique en alcool primaire (schéma 25). Classiquement pour effectuer ce type de réduction, le LAH est utilisé mais pour le substrat **111**, les résultats se sont montrés décevants. En effet, nous avons obtenu le composé **112** avec un rendement de seulement 22%. Nous avons alors testé plusieurs réducteurs et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

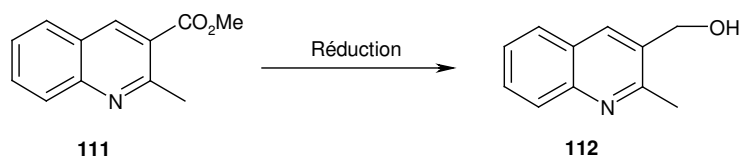


Schéma 25

Entrée	Réducteur	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Rendement
1	LiAlH ₄	Et ₂ O	Reflux	2,5 h	22%
2	NaBH ₄	MeOH	TA	Une nuit	28%
3	LiBH ₄	EtOH	TA	24 h	19%
4	DIBAL-H³⁶	CH₂Cl₂	-78	4 h	95%

L'utilisation de réducteurs tels que le borohydrure de sodium ou de lithium ont conduit également à des rendements décevants, respectivement de 28% et 19%. En revanche, l'utilisation du DIBAL-H comme réducteur a abouti à de très bons résultats. En effet, à -78°C dans du CH₂Cl₂, le composé **112** est préparé avec un très bon rendement de 95%. Le DIBAL-H est donc le réducteur ayant conduit au meilleur résultat.

2.1.4. Oxydation du méthyle

2.1.4.1. Oxydation sans protection du groupe hydroxyle

Lors de précédents travaux réalisés au laboratoire³⁷, l'oxydation ménagée du méthyle du composé **112** avait été réalisée par le dioxyde de sélénium sans que la fonction alcool primaire n'ait été protégée. Cette réaction n'avait pas conduit à l'aldéhyde souhaité mais peut-être à la forme lactol **113** ou à des produits résultant de l'oxydation de la fonction alcool (schéma 26).

³⁶ a) J. A. Picard, B. D. Roth, D. R. Sliskovic, *Patent 4 761 419*, **1988**. b) J. Gonda, A.-C. Helland, B. Ernst, D. Bellus, *Synthesis* **1993**, 729-733.

³⁷ A. Joissains, Mémoire de D.R.S., **1994**.

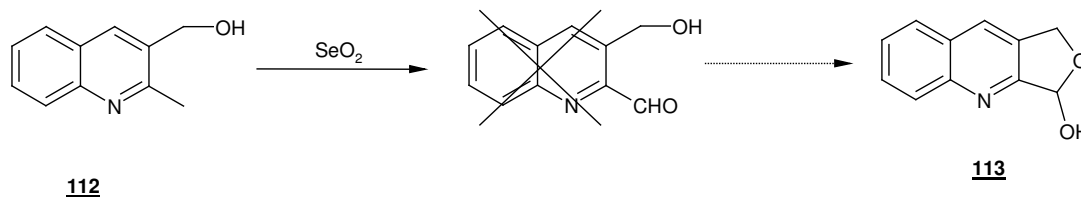


Schéma 26

Compte tenu de ces résultats, nous avons jugé nécessaire de protéger le groupe hydroxyle avant d'effectuer l'oxydation du groupement méthyle en aldéhyde.

2.1.4.2. Protection du groupe hydroxyle du composé **112**

Nous avons envisagé trois types de protection : soit sous forme d'ester, soit sous forme de dérivés benzylé ou silylé. Ces protections sont très différentes les unes des autres de par leur stabilité et leur mode de clivage.

2.1.4.2.1. Obtention d'un acétate³⁸

Pour préparer le composé dont la fonction alcool est acétylée, nous avons utilisé un excès d'anhydride acétique dans la pyridine et le composé **114** a été obtenu avec un très bon rendement de 97% (schéma 27).

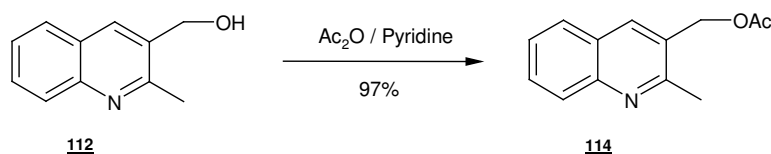


Schéma 27

2.1.4.2.2. Obtention d'un dérivé benzylé

La deuxième protection envisagée est celle faisant intervenir un groupement benzilyque (schéma 28). Pour la réaliser, des conditions classiques de benzylation sont utilisées, c'est-à-dire le traitement par de l'hydrure de sodium dans du DMF en présence de bromure de benzyle. Le composé benzylé **115** est obtenu avec un bon rendement de 83%.

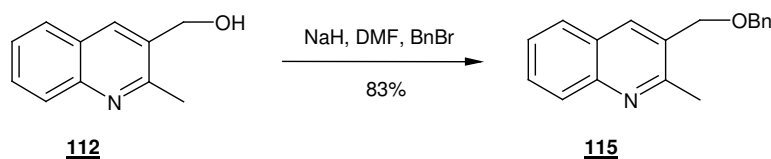


Schéma 28

³⁸ C. Barbier, Mémoire de D.R.S., 1996.

2.1.4.2.3. Obtention d'un dérivé silylé

Enfin, nous avons également protégé l'alcool sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylesilyle en utilisant le chlorure silylique correspondant dans du DMF et en présence d'imidazole. Notre choix s'est porté sur le groupement *tert*-butyldiphénylesilyle car de tous les dérivés silylés, il est parmi les plus stables. Le composé silylé **116** a été synthétisé avec un rendement quantitatif (schéma 29).

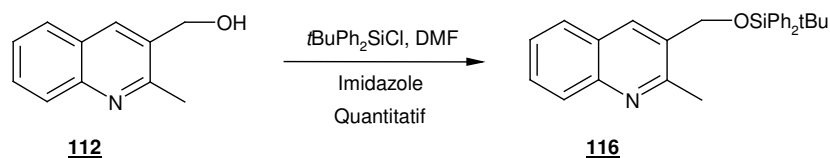


Schéma 29

2.1.4.3. Oxydation des composés protégés

Il s'agit ici d'oxyder le méthyle situé en α de l'azote de la quinoléine en groupement aldéhydique. Pour cela, nous avons utilisé le dioxyde de sélénium³⁹. Ce réactif est un oxydant des positions saturées et activées. Il permet ainsi de réaliser des oxydations douces au niveau de groupes méthyle ou méthylène activé. De plus, il oxyde sélectivement le méthyle activé en α de l'azote dans les quinoléines polyméthylés.⁴⁰ En effet, l'exemple présenté dans le schéma 30 montre que lorsque le composé **117** est traité par du dioxyde de sélénium, seul le méthyle situé en position 2 est oxydé.

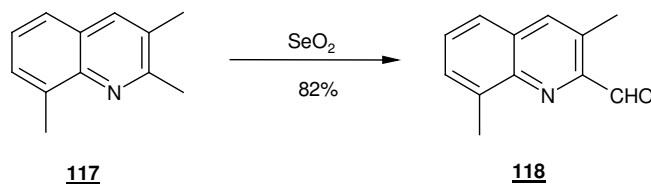


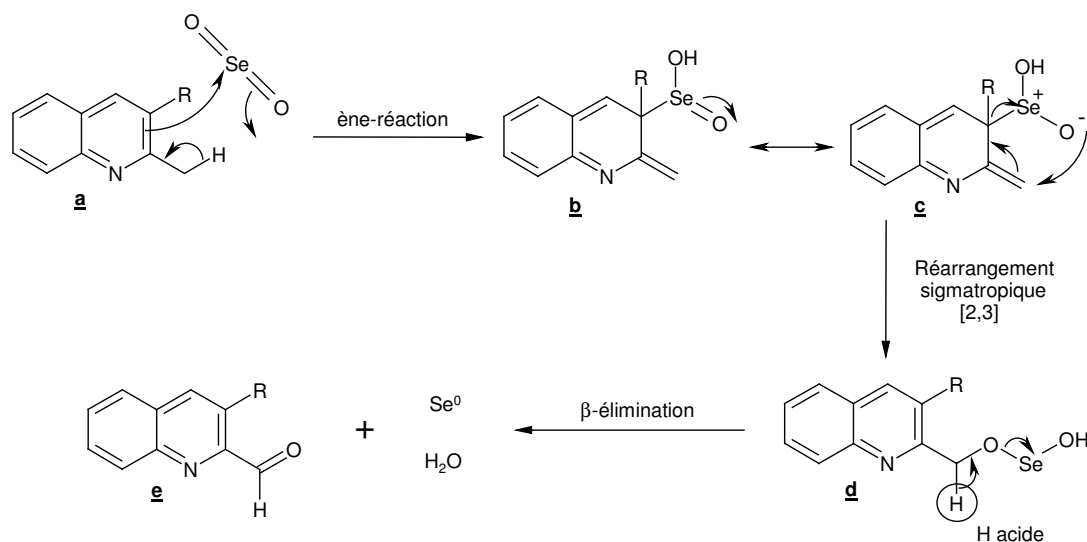
Schéma 30

Le mécanisme de cette oxydation allylique par du SeO_2 ⁴¹ est décrit dans le schéma 31. Ce mécanisme se décompose en trois étapes. La première est une ène-réaction dans laquelle la double liaison attaque le centre électrophile, ici le sélénium. La seconde étape est un réarrangement sigmatropique [2,3] qui permet la formation de la quinoléine **d**. L'aromaticité du système est ainsi restituée. Enfin, la dernière étape est une β -élimination d'hydrogène permettant la formation de la quinoléine **e**.

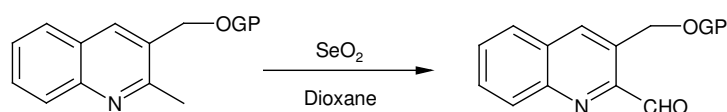
³⁹ N. Rabjohn, *Organic Reactions*, **1949**, 5, 331-386.

⁴⁰ A. Burger, L. R. Modlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 1079-1083.

⁴¹ K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7154-7155.



Après avoir protégé le groupement hydroxyle du composé **112** sous trois formes différentes (acétate, dérivés benzylé et silylé), nous avons testé l'oxydation du méthyle de chacun de ces trois composés par le dioxyde de sélénium et nous avons obtenu les résultats suivants (schéma 32).



GP : Groupe protecteur

Schéma 32

Entrée	Groupe Protecteur (GP)	Temps de réaction	Rendement	Composé
1	Acétate (Ac)	3 h	89%	119
2	Benzyle (Bn)	3 h	93%	120
3	Silyle (<i>t</i> BuPh ₂ Si)	2 h	97%	121

Les oxydations sont réalisées au reflux du dioxane avec du dioxyde de sélénium fraîchement sublimé. Les rendements de ces réactions sont globalement très bons. Le seul inconvénient du dioxyde de sélénium est sa toxicité importante.

2.2. Construction de la structure pentacyclique

2.2.1. Condensation de Pictet-Spengler⁴²

2.2.1.1. Etudes bibliographiques

Cette condensation est une réaction connue depuis très longtemps puisqu'elle a été découverte en 1911 par Amé Pictet et Theodor Spengler⁴³ lorsqu'ils ont condensé de la phénéthylamine **122** avec du diméthoxyméthane (méthylal) **123** en milieu acide et qu'ils ont ainsi formé la tétrahydroisoquinoléine **124** (schéma 33).

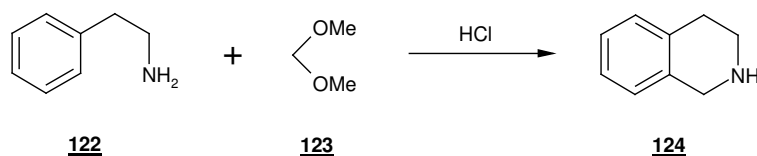


Schéma 33

Cette réaction devient alors rapidement la méthode standard pour former les tétrahydroisoquinoléines. A partir de 1928, Tatsui⁴⁴ applique pour la première fois la réaction de Pictet-Spengler à la synthèse d'une β-carboline (1-méthyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline **126**) à partir d'une structure indolique (tryptamine **125**, schéma 34).

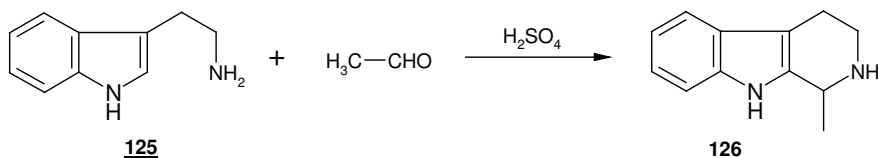


Schéma 34

La cyclisation se fait préférentiellement sur la position *ortho* la plus riche en électrons. Les réactions de Pictet-Spengler étaient généralement réalisées dans des solvants protiques avec une catalyse acide. Mais en 1979, Cook⁴⁵ a démontré qu'il était possible d'utiliser des solvants aprotiques sans catalyse acide (schéma 35). La réaction peut alors avoir lieu sans acide par simple chauffage.

⁴² E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842.

⁴³ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030-2036.

⁴⁴ G. Tatsui, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, 48, 92-94.

⁴⁵ D. Soerens, J. Sandrin, F. Ungemach, P. Mokry, G. S. Wu, E. Yamanaka, L. Hutchins, M. DiPierro, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 535-545.

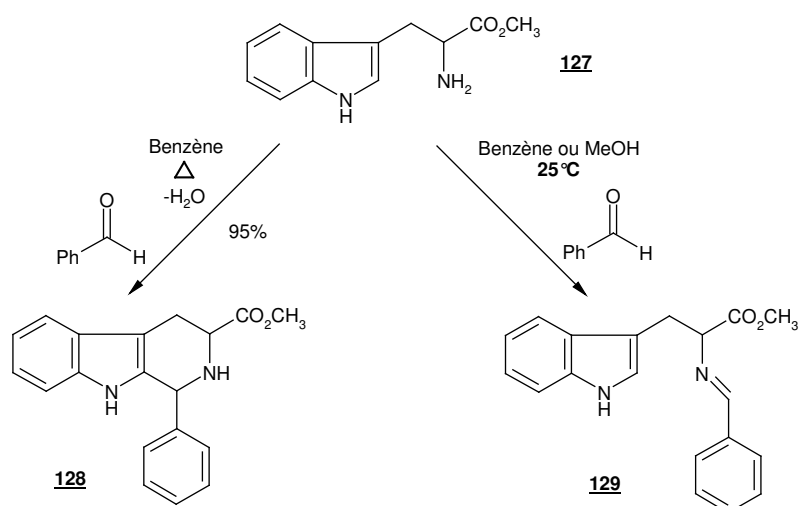


Schéma 35

En mettant à réagir l'ester méthylique du tryptophane **127** avec du benzaldéhyde au reflux du benzène (solvant aprotique), les diastéréoisomères *cis* et *trans* du composé de type 1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline **128** sont obtenus avec un rendement de 95%. En réalisant la même réaction non plus au reflux du benzène mais à température ambiante, cette réaction s'arrête au stade de l'imine **129** sans cyclisation. Cook⁴⁵ a pu généraliser ces résultats à d'autres dérivés du tryptophane et il a obtenu des structures de type β-carboline avec des meilleurs rendements que ceux utilisant des conditions acides. Cependant, pour des dérivés de type tryptamine, un chauffage au reflux du benzène avec différents aldéhydes ne permet d'obtenir que des structures imines et non des structures cyclisées. Cela peut s'expliquer par une différence d'électrophilie entre les imines formées à partir de **127** et de **125**. En effet, l'imine formée à partir de l'ester méthylique du tryptophane **127** est plus électrophile que celle formée à partir de la tryptamine **125** et donc plus réactive.

Le développement de la réaction asymétrique de Pictet-Spengler a permis la synthèse d'alcaloïdes indoliques^{42, 46} complexes possédant des propriétés biologiques intéressantes. Un exemple est présenté dans le schéma 36.

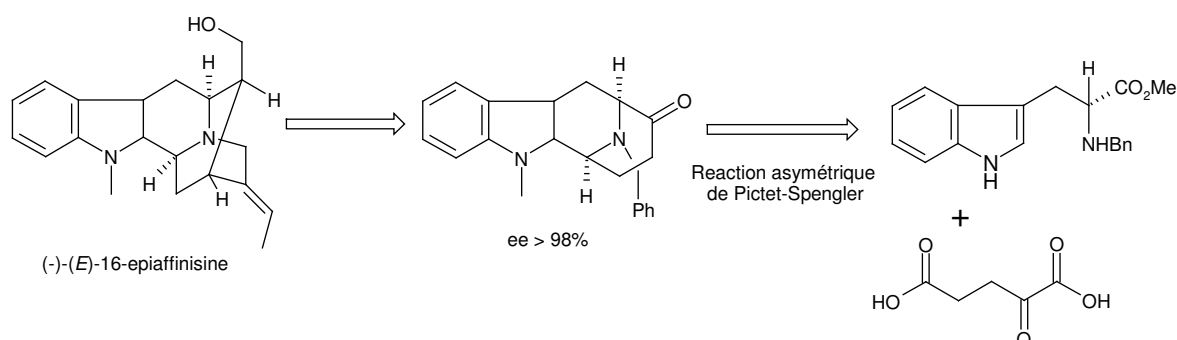


Schéma 36

⁴⁶ a) J. Yu, T. Wang, X. Z. Wearing, J. Ma, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5852-5859. b) P. Yu, T. Wang, J. Li, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3173-3191.

Concernant le mécanisme^{42, 47} de la réaction, deux voies ont été proposées (schéma 37). Lors de la réaction de Pictet-Spengler, le groupement amino attaque l'aldéhyde pour former l'imine **131**. Il a été démontré que le mécanisme de cette réaction passait par un intermédiaire spiroindolique **132** (voie A). Cet intermédiaire se réarrange pour former le carbocation **133**, qui après la perte d'un proton conduit à la β -carboline **134**. Il a également été démontré par Casnati⁴⁸ (voie B) qu'il était possible qu'une attaque directe ait lieu sur la position 2 de l'indole sans passer par l'intermédiaire spiroindolique **132** mais uniquement avec des réactifs très électrophiles (ex : intermédiaire imine benzylé obtenu à partir du N_b -benzyltryptophane). L'intermédiaire **133** est alors directement formé puis la β -carboline **134**.

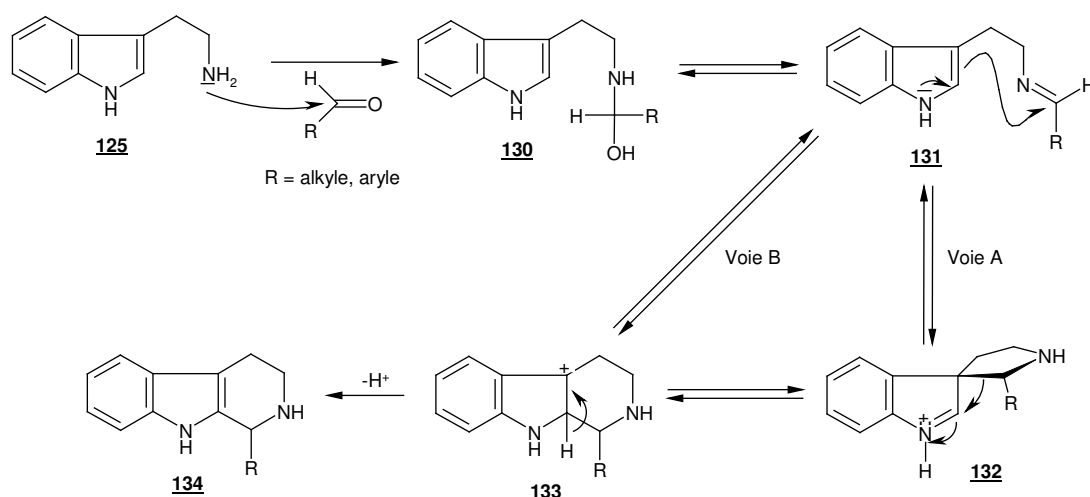


Schéma 37

2.2.1.2. Nos travaux

Notre but est dans un premier temps de construire des structures pentacycliques contenant une partie β -carboline. Pour cela, nous avons donc utilisé une réaction de Pictet-Spengler entre les quinoléines fonctionnalisées décrites dans les paragraphes précédents et l'ester méthylique du tryptophane **127** (schéma 38).

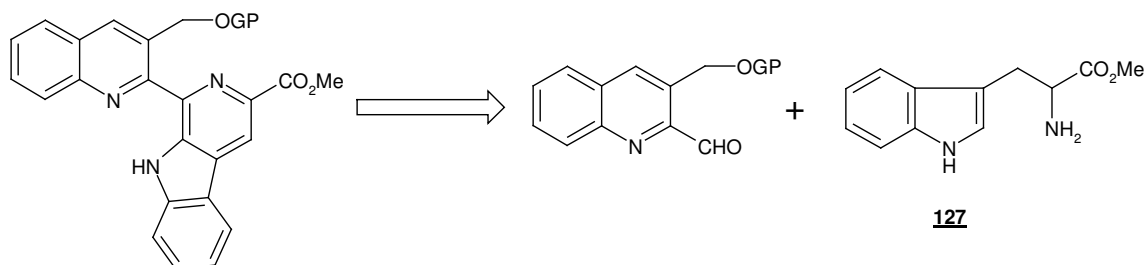


Schéma 38

⁴⁷ P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. McLay, K. Morgan, S. J. Palmer, S. N. Prince, C. D. Reynolds, S. D. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 431-439.

⁴⁸ G. Casnati, A. Dossena, A. Pochini, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5277-5280.

L'ester méthylique du tryptophane **127** est obtenu par estérification classique du tryptophane racémique commercial avec un rendement de 95% (schéma 39).

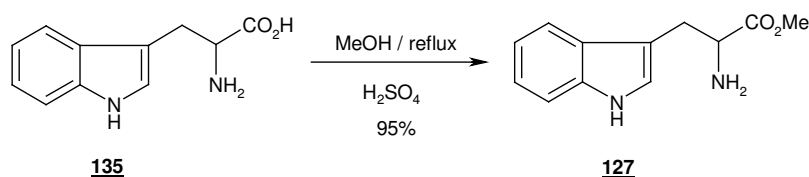


Schéma 39

2.2.1.2.1. Résultats obtenus avec la quinoléine benzylée **120**

La quinoléine **120** dont la fonction alcool a été benzylée est donc engagée dans une réaction de Pictet-Spengler (schéma 40) pour laquelle différentes conditions opératoires ont été testées. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

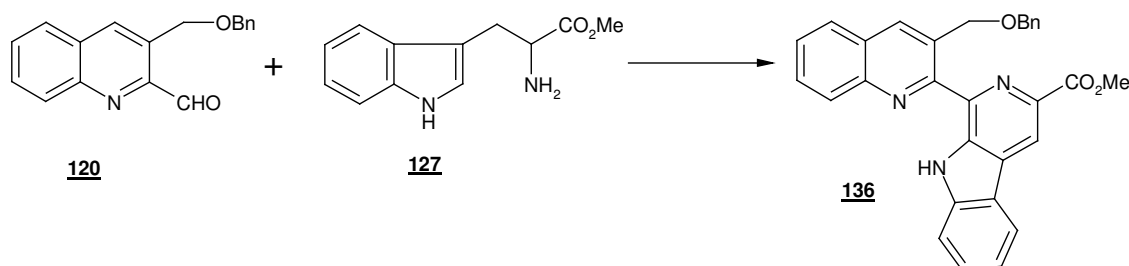


Schéma 40

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	PPTS ³⁸ (0,1 éq.)	Toluène	Reflux	7 h	Produit 136 (8%)
2	TiCl ₄ (0,5 éq.)	Toluène	Reflux	2 h	Produit 136 (9%)
3	TFA ⁴⁹ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	TA	35 h	Produits non identifiés
4	Tamis 3Å ⁵⁰ , TFA (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	-78	5 h	Produits non identifiés
5	LiBr ⁵¹ (0,5 éq.)	Toluène	80	3 h	Produits non identifiés

Tout d'abord, les conditions mises au point au laboratoire ont été utilisées, c'est-à-dire réaliser la réaction au reflux du toluène en présence d'un catalyseur le PPTS (*para*-toluènesulfonate de pyridinium). Le composé pentacyclique **136** a alors été obtenu mais

⁴⁹ R. Plate, R. H. M. Van Hout, H. Behm, H. C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 555-560.

⁵⁰ P. D. Bailey, P. D. Clingan, T. J. Mills, R. A. Price, R. G. Pritchard, *Chem. Comm.* **2003**, 2800-2801.

⁵¹ M. De Paolis, A. Chiaroni, J. Zhu, *Chem. Comm.* **2003**, 2896-2897.

avec un rendement très médiocre de 8% (entrée 1). La réaction a aussi été effectuée en présence de TiCl_4 dont le rôle serait de favoriser la formation de l'imine intermédiaire⁵² et de catalyser la réaction de cyclisation. Le produit attendu **136** a été formé mais à nouveau le rendement est nettement insuffisant puisqu'il n'est que de 9% (entrée 2). Les autres méthodes employées, c'est-à-dire l'utilisation de l'acide trifluoroacétique (TFA) soit seul (entrée 3) ou soit associé à du tamis moléculaire (entrée 4), ou l'utilisation de bromure de lithium (LiBr) n'ont pas permis de synthétiser le produit **136** souhaité. Les résultats obtenus avec le groupement benzyle ne sont pas satisfaisants et nous avons changé de groupement protecteur.

2.2.1.2.2. Résultats obtenus avec la quinoléine acétylée **119**

Le second groupement protecteur étudié est un acétyle. Dans un premier temps, nous avons testé la condensation de Pictet-Spengler entre la quinoléine acétylée **119** et le composé **127** dans les conditions mises au point au laboratoire³⁸, c'est-à-dire au reflux du toluène et avec du PPTS comme catalyseur. Cette réaction a conduit à un mélange de produits non identifiés et non pas au produit souhaité (schéma 41).

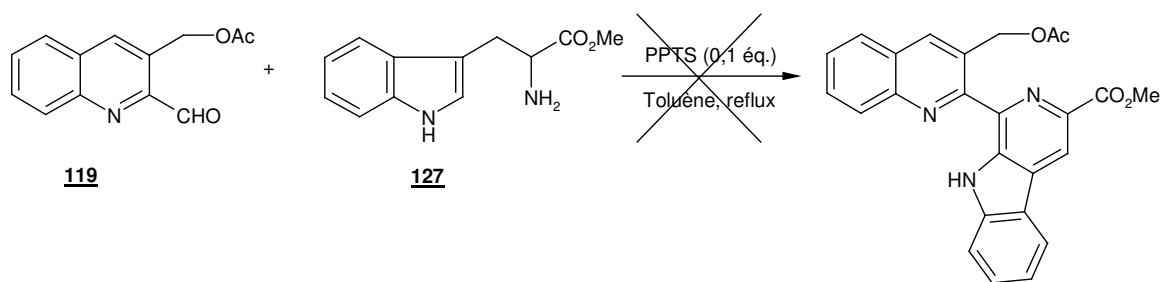


Schéma 41

Les conditions opératoires utilisant du TiCl_4 comme promoteur n'ont pas non plus permis de former le produit souhaité mais uniquement des produits de dégradation (schéma 42). Au vu de ces résultats décevants, nous n'avons pas testé de nouvelles conditions opératoires et nous avons alors envisagé un groupe protecteur différent.

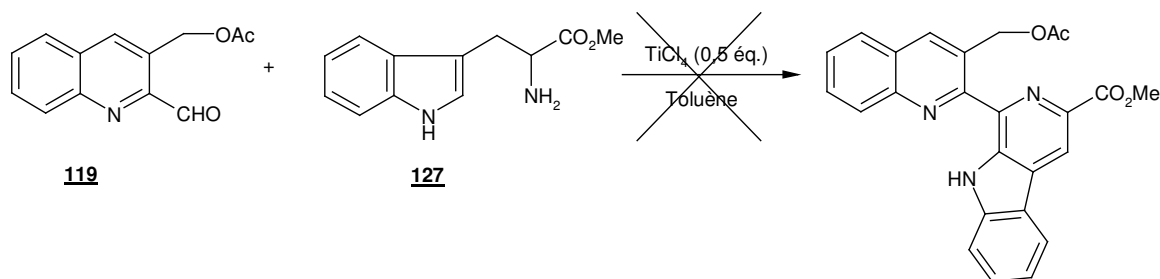


Schéma 42

⁵² a) H. Weingarten, J. P. Chupp, W. A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3246-3249. b) H. Weingarten, W. A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 213-214.

2.2.1.2.3. Résultats obtenus avec la quinoléine silylée **121**

Le troisième groupement protecteur utilisé lors de notre étude est le dérivé silylé dont la préparation a été détaillée précédemment. Le composé **121** est tout d'abord engagé dans une réaction de Pictet-Spengler dans les conditions mises au point au laboratoire³⁸, celles utilisant le PPTS comme catalyseur (schéma 43).

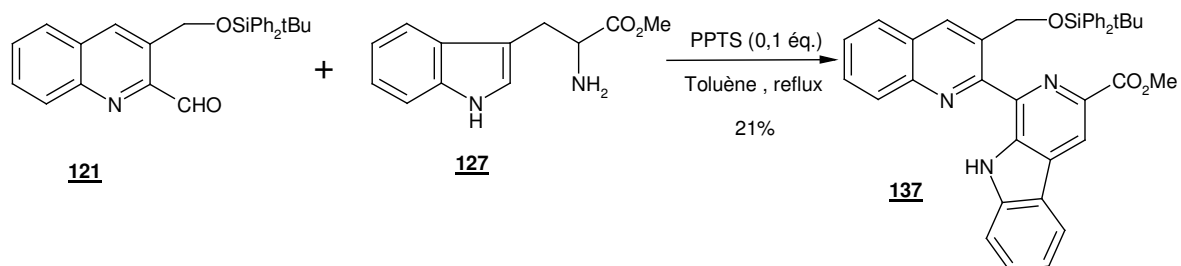


Schéma 43

Le composé pentacyclique **137** a été obtenu avec un rendement médiocre de 21% mais ce résultat est quand même encourageant. Afin d'optimiser le rendement de cette réaction (schéma 44), de nouvelles conditions opératoires ont été essayées et elles sont résumées dans le tableau suivant.

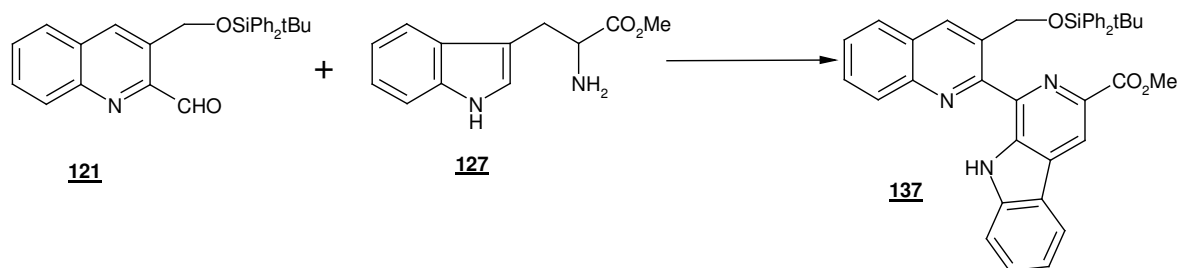


Schéma 44

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	PPTS (0,1 éq.)	Toluène	70	7,5 h	Produit 137 (21%)
2	PPTS (1,0 éq.)	Toluène	80	2 h	Produit 137 (24%)
3	-	Toluène	Reflux	15 h	Produit 137 (32%)
4	TMSCl ⁵³ (2,0 éq.)	CH ₂ Cl ₂	Reflux	18 h	Produits non identifiés
5	AcOH ⁵⁴ (1,0 éq.)	CH ₂ Cl ₂	Reflux	4,5 h	Produits non identifiés
6	AcOH (1,0 éq.)	Toluène	Reflux	4,5 h	Produit 137 (24%)
7	TFA (1,0 éq.)	Toluène	Reflux	15 h	Produit 137 (26%)
8	BF ₃ .Et ₂ O ⁵⁵	Toluène	Reflux	16 h	Dégradation
9	-	<i>p</i> -xylène	Reflux	16 h	Produit 137 (46%)
10	PPTS (0,1 éq.)	<i>p</i> -xylène	Reflux	16 h	Produit 137 (46%)

Les réactions réalisées (entrées 1 et 2) soit avec une quantité catalytique de PPTS et en chauffant à 70°C dans le toluène (et non plus au reflux) soit avec une quantité stoechiométrique de PPTS et en chauffant à 80°C dans le toluène ne permettent pas d'améliorer significativement le rendement. En revanche, la réaction (entrée 3) conduite seulement au reflux du toluène fournit un meilleur rendement de 32%. L'utilisation du chlorure de triméthylsilyle (entrée 4) ou d'acide acétique (entrée 5) au reflux du CH₂Cl₂ en tant que promoteur ne permet pas la synthèse du composé **137**. Un nouvel essai avec du BF₃.Et₂O (entrée 8) et en effectuant la réaction au reflux du toluène a conduit seulement à de la dégradation. En présence d'acide acétique (entrée 6) ou d'acide trifluoroacétique (entrée 7) au reflux du toluène, les rendements de la condensation ne sont pas significativement améliorés. A l'inverse, en réalisant la réaction au reflux du *p*-xylène (entrée 9) qui a un point d'ébullition plus important que celui du toluène, le rendement atteint 46%. Une catalyse avec le PPTS (entrée 10) et au reflux du *p*-xylène conduit également à un rendement de 46%.

Ainsi, des conditions thermiques plus fortes ont permis d'améliorer le rendement de la condensation de Pictet-Spengler. Les réactions conduites à des températures trop faibles (reflux du CH₂Cl₂) ne fournissent pas le produit cyclisé **137**. Les meilleurs résultats ont été obtenus par chauffage des réactifs au reflux du *p*-xylène sans ajout de catalyseur.

⁵³ R. Tsuji, M. Nakagawa, A. Nishida, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 177-180.

⁵⁴ H. Zhou, X. Liao, J. M. Cook, *Organic Lett.* **2004**, *6*, 249-252.

⁵⁵ S.-D. Cho, S.-Y. Song, E.-J. Hur, M. Chen, W.-H. Joo, J. R. Flack, Y.-J. Yoon, D.-S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6251-6253.

2.2.2. Enlèvement du groupe protecteur

L'éther silylé du composé **137** doit être clivé afin de régénérer le groupe hydroxyle primaire. En effet, ce groupe hydroxyle est une fonctionnalité nécessaire pour l'étude de la cyclisation intramoléculaire. Pour cela, nous avons utilisé du fluorure de *tétra*-butylammonium (TBAF) en solution dans le THF et nous avons obtenu le produit **107** avec un rendement de 75% (schéma 45). Le rendement de cette réaction est probablement diminué par la très faible solubilité du composé **107** dans les solvants organiques classiques, ce qui rend les purifications plus difficiles (ex : les chromatographies sur gel de silice ne sont pas possibles avec ce type de composé).

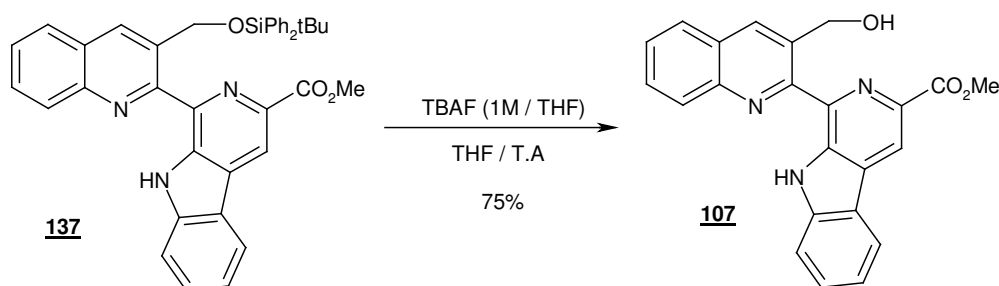


Schéma 45

Le nouvel analogue de la lavendamycine **107** a donc été synthétisé en sept étapes avec un rendement global de 17%. Nous allons maintenant étudier la formation du nouveau cycle F et ainsi essayer de synthétiser la structure hexacyclique recherchée.

3. Synthèse du nouveau cycle F

3.1. A partir d'une réaction de Mitsunobu⁵⁶

Notre but est donc de refermer la molécule **107** en utilisant le groupe hydroxyle primaire et l'azote pyrrolique du cycle D afin d'obtenir une structure rigide de type **I**. Nous avons donc utilisé une réaction de Mitsunobu intramoléculaire dans laquelle le nucléophile est ce groupe azoté. Cette réaction pourrait conduire en une seule étape au produit souhaité. Les conditions opératoires utilisées sont classiques : utilisation de la triphénylphosphine (PPh₃) associée à du diisopropylazidodicarboxylate (DIAD) dans du THF à température ambiante (schéma 46). Malheureusement, nous avons obtenu uniquement le composé de départ.

⁵⁶ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.

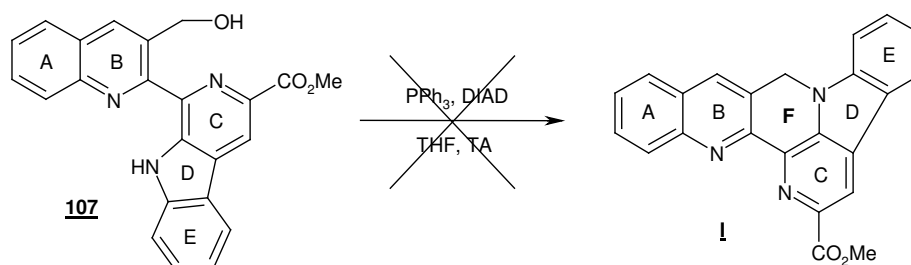


Schéma 46

Cette réaction s'est déroulée dans un milieu hétérogène à cause de la très faible solubilité du composé **107**. En effet, ce composé ne se solubilise pas ou très peu dans les solvants organiques classiques (même dans le DMSO). Cependant, nous avons réussi à trouver un solvant capable de dissoudre cette molécule, la *N*-méthylpyrrolidinone (NMP), qui est un lactame à cinq chaînons avec un méthyle porté par l'azote. Nous avons alors essayé d'effectuer cette réaction dans ce solvant, en milieu homogène, mais nous n'avons obtenu que le composé de départ. Ce manque de réactivité est peut-être dû au fait que l'azote pyrrolique, n'est pas suffisamment acide. En effet, lors d'une réaction de Mitsunobu, le nucléophile utilisé doit présenter un pKa inférieur à treize. Ce n'est probablement pas le cas ici.

Au vu des résultats obtenus, nous avons alors envisagé une autre voie, celle reposant sur une cyclisation intramoléculaire en milieu basique à partir d'un nucléofuge dérivé du groupe hydroxyle primaire.

3.2. A partir d'un groupe nucléofuge en milieu basique

3.2.1. Synthèse et réactivité de composés comportant un groupe nucléofuge à partir de l'alcool **107**

Cette deuxième approche repose sur la conversion de la fonction hydroxyle primaire en un groupe partant (nucléofuge) afin de pouvoir réaliser une substitution nucléophile intramoléculaire en milieu basique et ainsi obtenir la molécule cible **I** (schéma 47).

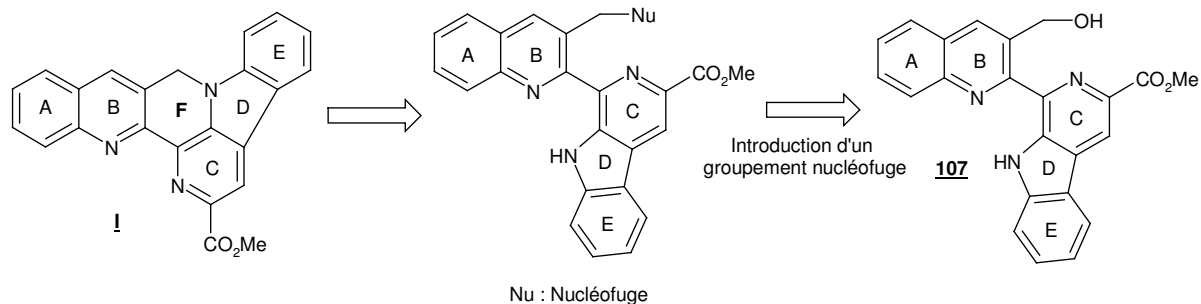


Schéma 47

La première étape de cette approche est donc l'introduction du groupement nucléofuge à partir du composé **107**, ceci est l'objet de l'étude qui va suivre.

3.2.1.1. Nucléofuges de type sulfonate

3.2.1.1.1. Tentative de préparation de mésylate

Le mésylate est bien connu pour être un bon groupe partant. Il permettrait d'activer l'alcool et de faciliter l'attaque nucléophile. Plusieurs conditions opératoires pour obtenir le composé mésylé (schéma 48) ont été testées et elles sont décrites dans le tableau suivant.

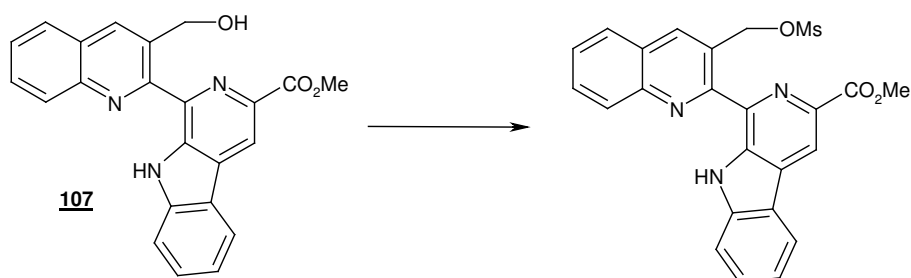


Schéma 48

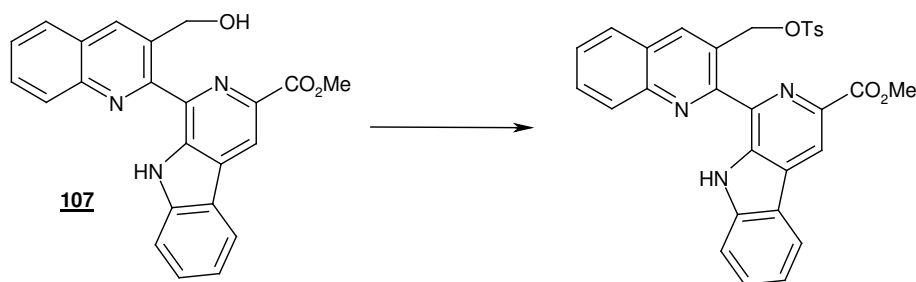
Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	MsCl ⁵⁷ , Et ₃ N, DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	43 h	Produit de départ
2	MsCl, Et ₃ N, DMAP	Toluène	50	24 h	Produit de départ
3	Ms ₂ O, NMP	NMP	60	19 h	Produit dégradé

Des conditions classiques ont d'abord été utilisées, à savoir l'utilisation du chlorure de mésyle associé au couple triéthylamine / DMAP soit dans le dichlorométhane, soit dans le toluène. Mais dans les deux cas, le produit de départ a uniquement été obtenu. Une autre tentative avec de l'anhydride méthanesulfonique, qui est plus réactif que le chlorure de mésyle n'a apporté aucune amélioration aux résultats précédents. Face à ces mauvais résultats, nous avons alors pensé à un autre groupement sulfonate : le groupe tosylo.

3.2.1.1.2. Tentative de préparation de tosylate

De la même manière que pour le mésylate, nous avons essayé de synthétiser des composés possédant un groupe tosylo toujours à partir du composé **107** (schéma 49). Les différentes tentatives sont présentées dans le tableau suivant.

⁵⁷ K. C. Lee, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64,8576-8581.



Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	TsCl ⁵⁸ , Et ₃ N, DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	24 h	Composé de départ
2	Ts ₂ O, Et ₃ N, DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	22 h	Composé de départ
3	TsCl ⁵⁹ , NaH	THF	TA	21 h	Composé de départ
4	Ts ₂ O	Pyridine	100	20 h	Composé de départ
5	TsCl, NaH	DMF	100	23 h	Composé de départ
6	TsCl, NaH	NMP	TA	7 h	Composé de départ

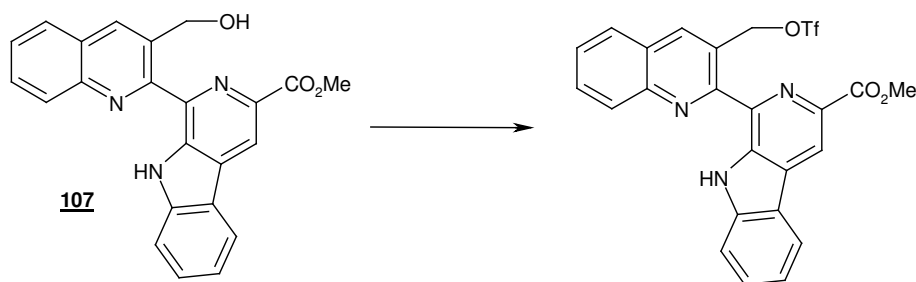
Les conditions usuelles de tosylation (entrée 1), c'est-à-dire l'utilisation du chlorure de tosyloyle avec comme base la triéthylamine fournissent seulement le composé de départ. L'anhydride *p*-toluènesulfonique (entrées 2 et 4) plus réactif que le chlorure de tosyloyle ne permet pas non plus l'obtention du composé tosylé. Face à ce manque de réactivité, nous avons décidé d'utiliser une base plus forte que la triéthylamine (pK_a = 11), l'hydrure de sodium (pK_a = 35). Le fait de former ainsi un alcoolate de sodium pourrait faciliter la substitution nucléophile. Plusieurs solvants ont alors été testés : le THF, le DMF et la NMP et les réactions ont été réalisées soit à TA, soit en chauffant à 100°C. Malheureusement, même avec ces conditions opératoires plus énergiques, le composé **95** n'a montré aucune réactivité vis-à-vis des réactions de tosylation. Enfin, nous avons envisagé un troisième et dernier nucléofuge de type sulfonate, un groupement triflate.

3.2.1.1.3. Tentative de préparation du triflate

Nous avons donc essayé de synthétiser le triflate dérivé de l'alcool **107** (schéma 50) et nous avons obtenu les résultats suivants.

⁵⁸ P. Jones, M. Chambers, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9973-9981.

⁵⁹ K.-Y. Jung, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5667-5675.



Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	Tf ₂ O ⁶⁰ (1,3 éq.), 2,4,6-colidine	NMP	TA	19 h	Composé de départ
2	Tf ₂ O (2,0 éq.), 2,4,6-colidine	NMP	100	Une nuit	Composé de départ
3	Tf ₂ O (large excès)	NMP	70	1,5 h	Produit dégradé

Les réactions ont toutes été réalisées avec l'anhydride triflique dans la NMP. Nous avons travaillé soit à température ambiante, soit en chauffant à 70°C ou 100°C. Mais dans les trois essais étudiés, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le composé attendu. Les résultats obtenus avec l'ensemble des nucléofuges de type sulfonate (mésylate, tosylate, triflate) sont très décevants. Le groupement hydroxyle du composé **107** ne semble pas présenter une réactivité suffisante. La très faible solubilité de cet alcool dans les solvants organiques classiques en est peut-être une des causes. En effet, beaucoup de réactions se sont déroulées en milieu hétérogène excepté pour la NMP dans laquelle le milieu était parfaitement homogène.

Nous n'avons donc pas pu obtenir de dérivés à groupe nucléofuge de type sulfonate mais d'autres types de groupements nucléofuges sont envisageables et notamment ceux de la famille des halogènes.

3.2.1.2. Dérivés halogénés

Les halogènes (I, Br, Cl) sont également de bons groupements nucléofuges et nous avons cherché à préparer des structures avec ce type de groupement (schéma 51). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

⁶⁰ Y. Fukuda, S. Seto, H. Furuta, H. Ebisu, Y. Oomori, S. Terashima, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1396-1406.

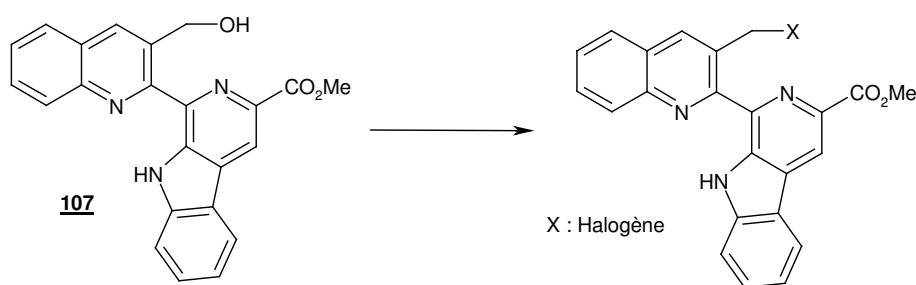


Schéma 51

Entrée	Halogène (X)	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	Cl	SOCl ₂ ⁶¹	Pyridine	TA	48 h	Composé de départ
2	Cl	SOCl ₂	NMP	70	3 h	Produit dégradé
3	Cl	NCS, PPh ₃	NMP	100	15 h	Produit dégradé
4	Br	PBr ₃ ⁶²	CH ₂ Cl ₂	TA	24 h	Composé de départ
5	Br	PBr ₃	NMP	TA	63 h	Produit dégradé
6	Br	NBS, PPh ₃	NMP	TA	2,5 h	Composé de départ
7	Br	NBS ⁶³	NMP	100	18 h	Composé de départ
8	Br	Br ₂	NMP	50	15 h	Produits non identifiés
9	I	NIS ⁶³	NMP	100	18 h	Composé de départ
10	I	I ₂ , PPh ₃ , Imidazole ⁶⁴	CH ₂ Cl ₂	TA	4 h	Composé de départ

Nous avons donc essayé de préparer les composés chloré, bromé ou iodé. Pour le composé chloré, nous avons utilisé le chlorure de thionyle dans la pyridine à TA (entrée 1) ou dans la NMP en chauffant à 70°C (entrée 2). Le *N*-chlorosuccinimide associé à la triphénylphosphine (entrée 3) a aussi été employé mais dans ces trois cas, nous n'avons pas obtenu le composé souhaité. Pour le composé bromé, nous avons testé plusieurs réactifs. Le tribromure de phosphore (entrées 4 et 5), le *N*-bromosuccinimide soit seul soit associé à la triphénylphosphine (entrées 6 et 7) ou encore le dibrome (entrée 8) ont été utilisés mais aucun n'a permis la synthèse du composé bromé. Enfin, pour le composé iodé, deux méthodes ont été étudiées : celle utilisant le *N*-iodosuccinimide (entrée 9) et celle utilisant le diiode avec de la triphénylphosphine et de l'imidazole (entrée 10). Malheureusement, comme pour les deux

⁶¹ K. W. Bair, R. L. Tuttle, V. C. Knick, M. Cory, D. D. Mckee, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2385-2393.

⁶² D. L. Comins, M. F. Baevski, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10971-10972.

⁶³ L. Yin, J. Liebscher, *Synthesis* **2004**, 14, 2329-2334.

⁶⁴ P. Maurin, M. Ibraim-Ouali, M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 151-156.

composés halogénés précédents, nous n'avons pas réussi à synthétiser le dérivé iodé recherché.

Le manque de réactivité du composé **107** vis-à-vis de tous les réactifs employés n'est pas facile à expliquer. La faible solubilité du composé **107** est un problème majeur et probablement une cause de cette non-réactivité. La NMP, seul solvant permettant de travailler en milieu homogène, n'est peut-être pas non plus adaptée pour les réactions réalisées précédemment. Pour en terminer avec cette approche, nous avons pensé à un dernier type de nucléofuge et cherché à préparer l'acétate.

3.2.1.3. Acétate

3.2.1.3.1. Préparation du composé acétylé

Le groupement acétate peut jouer aussi le rôle de nucléofuge. Cependant il est moins bon que ceux étudiés précédemment (sulfonate et halogéné). Nous avons donc cherché à acétyler l'alcool du composé **107** (schéma 52) et nous avons obtenu les résultats suivants.

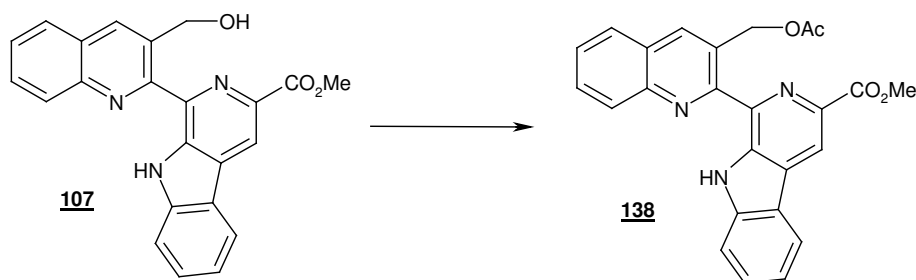


Schéma 52

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	Ac ₂ O	Pyridine	100	19 h	Produits non identifiés
2	Ac ₂ O	NMP	70	2 h	Produit 138 (86%)
3	Ac ₂ O	NMP	100		Produits 138 + 139

Le premier essai utilisant de l'anhydride acétique dans de la pyridine et en chauffant à 100°C a été infructueux (entrée 1). En revanche, le deuxième essai toujours avec de l'anhydride acétique mais dans la NMP (milieu homogène) et en chauffant seulement à 70°C a permis d'obtenir le composé acétylé **138** avec un bon rendement de 86% (entrée 2). Dans cette réaction, il est important de bien contrôler la température. En effet, en chauffant à 100°C au lieu de 70°C, nous obtenons un mélange de deux produits, le composé monoacétylé **138** et un composé diacétylé **139** (figure 16) au niveau de la fonction alcool et de l'azote pyrrolique (entrée 3).

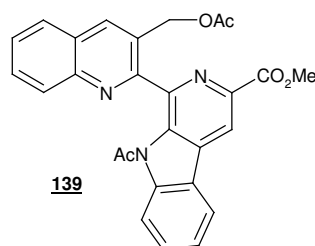


Figure 16

3.2.1.3.2. Réactivité du composé acétylé **138**

Avant de tester la réactivité du dérivé acétylé **138**, nous avons fait des expériences préliminaires de substitution intermoléculaire à partir du composé **114**, précédemment synthétisé (voir page 39). Cette molécule modèle est mise à réagir avec de l'indole en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium. La réaction est réalisée à 100°C dans du DMF⁶⁵ mais les composés de départ ont uniquement été obtenus (schéma 53).

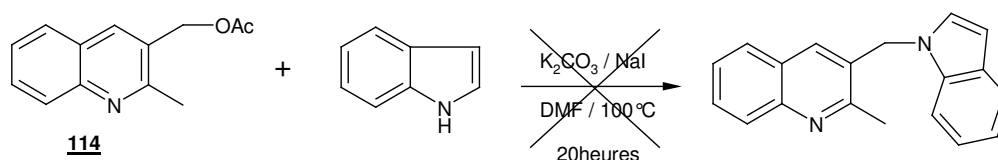


Schéma 53

Nous avons alors utilisé une base plus forte que le carbonate de potassium, à savoir de l'hydrure de sodium. Mais cette réaction ne nous a pas non plus fourni le composé attendu mais le composé désacétylé. En effet au pH basique correspondant à ces conditions, l'acétate a été saponifié (schéma 54).

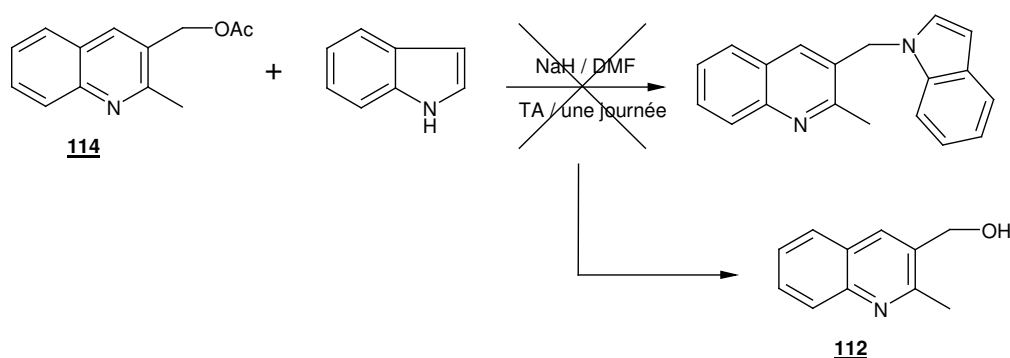


Schéma 54

Le groupement acétate ne présentant pas beaucoup de réactivité vis-à-vis de l'indole, nous avons alors tenté de substituer cet acétate par un groupe partant plus réactif. Le dérivé

⁶⁵ P. Karoyan, J. Quancard, J. Vaissermann, G. Chassaing, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2256-2265.

iodé **140** a ainsi été préparé avec un bon rendement de 87% (schéma 55). Cette iodation s'effectue avec du chlorure de triméthylsilyle et de l'iodure de sodium dans de l'acétonitrile.⁶⁶

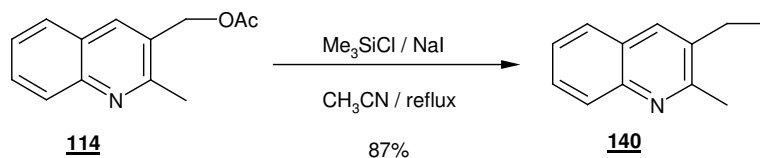


Schéma 55

Le composé iodé **140** peut alors être soumis aux mêmes conditions opératoires que le composé acétylé **138** afin de comparer leur réactivité. Nous avons alors obtenu les résultats suivants (schéma 56).

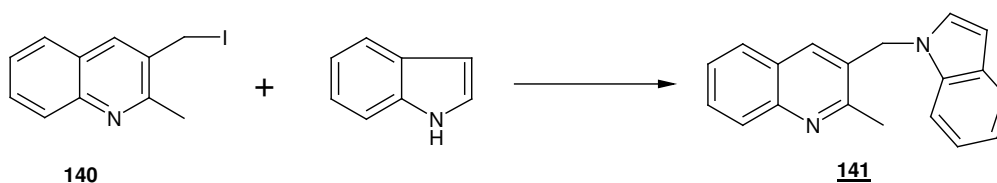


Schéma 56

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	K ₂ CO ₃	DMF	100	20 h	Produits non identifiés
2	NaH	DMF	TA	4 jours	Produit 141 (61%)

En présence de carbonate de potassium dans du DMF, la substitution nucléophile n'a pas abouti. En revanche, l'utilisation d'une base plus forte (l'hydrure de sodium) a permis de former le produit **141** avec un rendement de 61%.

Ces résultats encourageants nous ont donc incités à utiliser ces conditions opératoires dans le cas du substrat **138**. Ce composé sera d'abord converti en dérivé iodé puis traité par de l'hydrure de sodium dans le but d'obtenir la molécule cible **I** par cyclisation. Nous avons donc effectué la réaction suivante (schéma 57).

⁶⁶ G. T. Crisp, P. D. Turner, *Tetrahedron* **2000**, 56, 407-415.

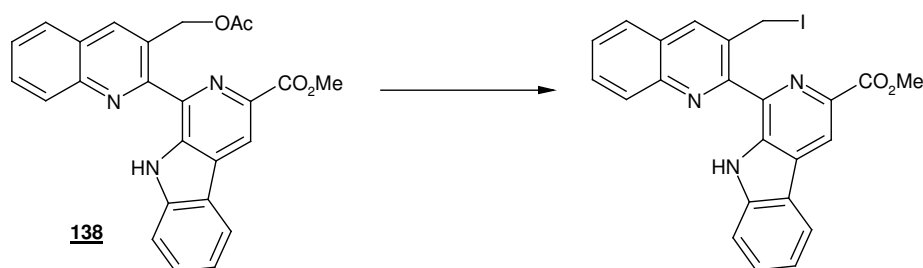


Schéma 57

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	Me ₃ SiCl / NaI	CH ₃ CN	reflux	18 h	Produits de dégradation
2	Me ₃ SiCl / NaI	CH ₃ CN	65°C	5 h	Produits non identifiés
3	Me ₃ SiCl / NaI	NMP	100°C	5 h	Produits de dégradation

En appliquant les mêmes conditions opératoires que pour la molécule modèle **114** au composé **138** (entrée 1), la substitution nucléophile n'a pas eu lieu et nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. La réaction a été reconduite en chauffant seulement à 65°C, mais un mélange complexe a été obtenu et les produits formés n'ont pas pu être identifiés (entrée 2). Un dernier essai en remplaçant l'acétonitrile par la NMP et en travaillant à 100°C a conduit à une dégradation du produit (entrée 3). Ces résultats très décevants nous ont conduit à abandonner cette stratégie et à nous orienter vers une nouvelle voie de synthèse.

3.2.2. Introduction du groupe nucléofuge en début de synthèse

Puisque la préparation de dérivés à groupements nucléofuges à partir du composé **107** pose des problèmes, nous avons cherché à les introduire plus tôt dans la synthèse. La formation d'un dérivé halogéné à partir du groupe hydroxyle primaire du composé **112** permettrait d'éviter les étapes de protection et de clivage et donc de raccourcir la synthèse.

Nous avons commencé par un essai de préparation du dérivé chloré. Pour cela, du chlorure de thionyle⁶¹ a été utilisé comme agent de chloration. La réaction a été réalisée dans de la pyridine mais le composé de départ a été uniquement récupéré (schéma 58).

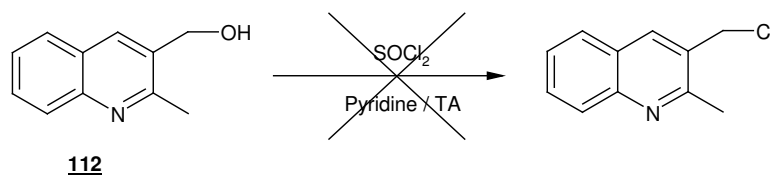


Schéma 58

Nous nous sommes alors orientés vers la synthèse de composé bromé. Le produit attendu **142** a été obtenu avec un bon rendement de 81% avec le tribromure de phosphore (PBr_3) comme agent d'halogénéation. Le méthyle situé en α de l'azote de la quinoléine **142** a ensuite été oxydé en aldéhyde en utilisant du dioxyde de sélénium avec un rendement de 80% (schéma 59).

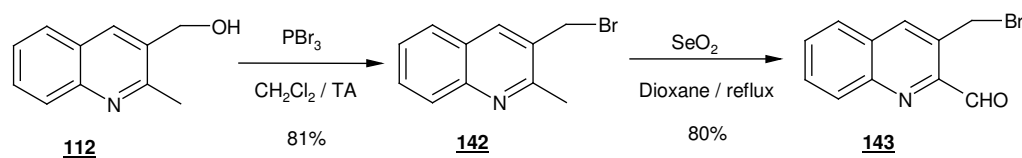


Schéma 59

La quinoléine fonctionnalisée **143** peut alors être engagée dans une réaction de Pictet-Spengler afin d'obtenir la structure pentacyclique avec le groupement nucléofuge déjà en place. Les résultats de ces condensations sont décrits dans le tableau suivant (schéma 60).

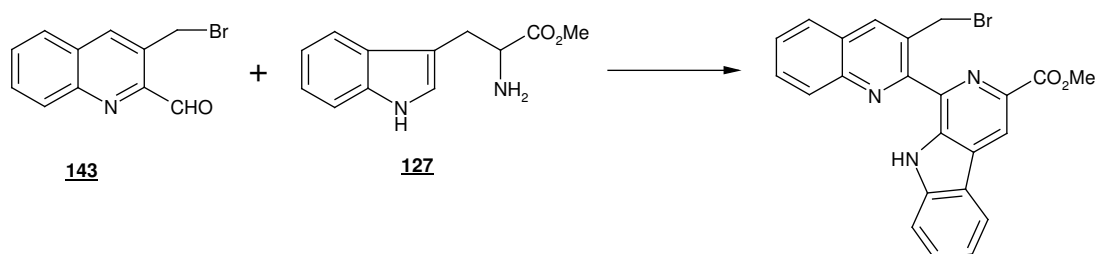


Schéma 60

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	-	<i>p</i> -xylène	Reflux	22 h	Produits dégradés
2	PPTS (0,1 éq.)	Toluène	Reflux	15 h	Produits dégradés

En effectuant cette condensation de Pictet-Spengler soit au reflux du *p*-xylène soit au reflux du toluène avec le PPTS comme catalyseur, nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. En plaçant quelques milligrammes de **143** et **127** dans un tube RMN, nous avons observé au bout d'une heure à TA la présence des deux produits mais au bout d'une journée toujours à TA, les produits sont dégradés. La présence de deux sites électrophiles sur le composé **143** (aldéhyde et brome) est peut-être à l'origine de cette dégradation. Ces nouveaux échecs nous contraignent à envisager une nouvelle méthode pour greffer des groupements nucléofuges.

3.2.3. Introduction de groupements nucléofuges à partir du composé **137**

Une des causes de la très faible réactivité du composé **107** vis-à-vis de l'introduction de groupement nucléofuge est sa faible solubilité dans les solvants organiques. Un moyen pour contourner ce problème consisterait à greffer le nucléofuge à partir du groupement hydroxyle encore protégé. En effet, le dérivé silylé **137** est parfaitement soluble dans tous les solvants organiques. Il existe dans la littérature plusieurs méthodes permettant de substituer un groupement silylé par un halogène et notamment un brome (schéma 61). Ces méthodes utilisent comme agent de bromation du tétrabromure de carbone (CBr₄) associé à de la triphénylphosphine⁶⁷ (PPh₃) ou de la dibromotriphénylphosphine⁶⁸ (Ph₃PBr₂) ou bien encore du tribromure de bore⁶⁹ (BBr₃).

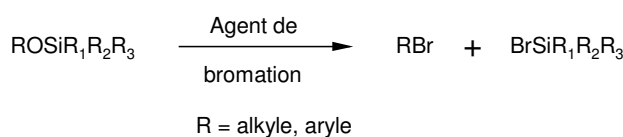


Schéma 61

Ces méthodes ont l'avantage de réaliser deux étapes en une : l'enlèvement du groupement silylé et l'introduction du brome. De plus, les problèmes de solubilité sont ainsi évités. Nous avons donc appliqué ces conditions opératoires à notre substrat **137** et nous avons obtenu les résultats suivants (schéma 62).

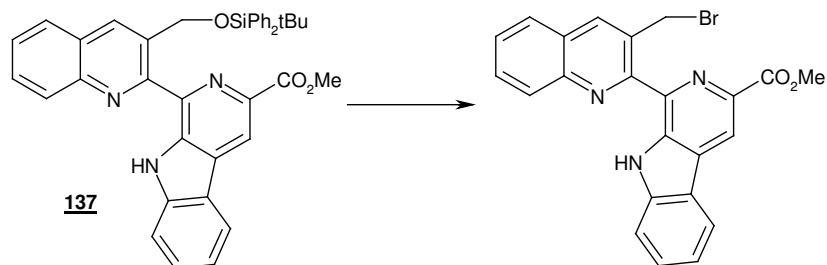


Schéma 62

⁶⁷ H. Mattes, C. benzra, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1697-1698.

⁶⁸ J. M. Aizpurua, F. P. Cossio, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4941-4943.

⁶⁹ S. Kim, J. H. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3111-3113.

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	PPh ₃ , CBr ₄ , Acétone	CH ₃ CN	TA	24 h	Produit désilylé
2	PPh ₃ , CBr ₄ , Acétone	CH ₂ Cl ₂	TA	24 h	Produit désilylé + composé de départ
3	BBr ₃ (1,1 éq.)	CH ₂ Cl ₂	TA	24 h	Composé de départ
4	BBr ₃ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	TA	24 h	Composé de départ
5	BBr ₃ (4 éq.)	CH ₂ Cl ₂	TA	24 h	Composé dégradé
6	PPh ₃ Br ₂	CH ₂ Cl ₂	TA	20 h	Composé de départ

La première méthode (entrées 1 et 2) avec la triphénylphosphine, le tétrabromure de carbone et l'acétone a conduit au produit désilylé (c'est-à-dire l'alcool) ou au composé de départ. La deuxième méthode (entrées 3 à 5) avec le tribromure de bore a conduit au produit de départ ou à une dégradation du produit. Enfin, la troisième et dernière méthode avec la dibromotriphénylphosphine n'a montré aucune transformation du substrat **137** (entrée 6). Cette approche à partir du composé silylé **137** n'a donc pas fourni de résultats satisfaisants.

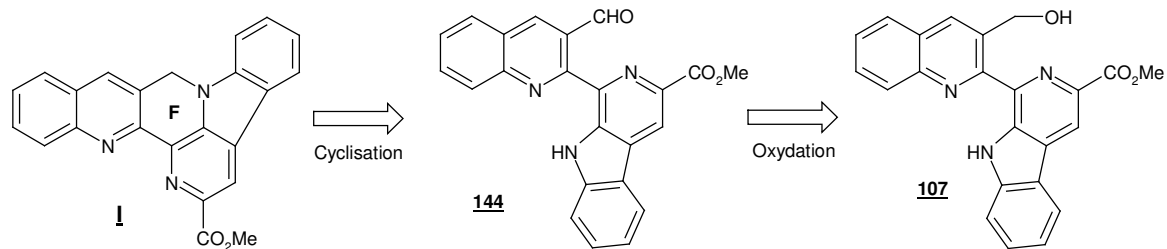
3.2.4. Bilan

Les résultats obtenus pour l'introduction d'un groupement nucléofuge sont très décevants. Beaucoup de tentatives de greffage se sont révélées infructueuses. Seulement, un groupement acétate a pu être introduit à partir du composé **107** mais ce groupement s'est montré inactif en tant que nucléofuge lors de substitutions nucléophiles. Cette voie de synthèse ne nous permet donc pas d'aboutir aux molécules recherchées.

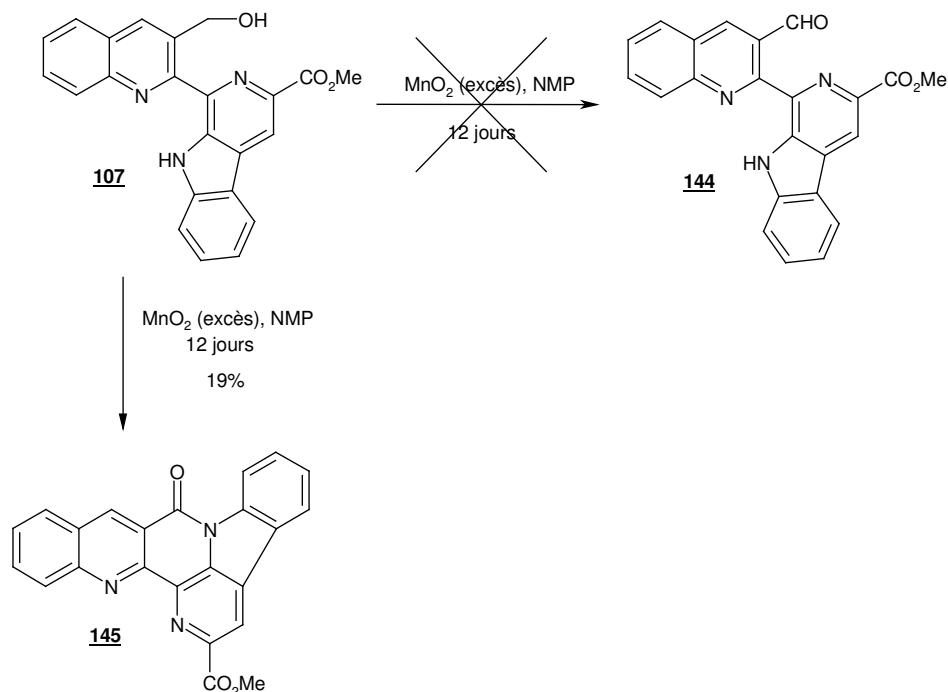
Nous avons alors envisagé une nouvelle approche synthétique, celle consistant à oxyder la fonction alcool du composé **107** en aldéhyde puis à cycliser le produit obtenu en milieu basique à partir de l'azote pyrrolique du cycle D. Ceci est l'objet de l'étude qui va suivre.

3.3. A partir d'un groupement aldéhydique en milieu basique

Pour construire le cycle F, cette approche s'appuie donc sur la synthèse d'un aldéhyde, à partir du composé **107**, qui pourrait alors subir une attaque nucléophile (schéma 63).



La première étape de cette approche est donc l'oxydation douce de la fonction alcool du composé **107** en aldéhyde. Le dioxyde de manganèse⁷⁰ a d'abord été utilisé comme oxydant. En réalisant la réaction avec un large excès d'oxydant et dans la NMP (milieu réactionnel homogène), nous n'avons pas obtenu l'aldéhyde souhaité **144** mais un autre produit **145** tout aussi intéressant (schéma 64).



Cette oxydation nous a donc permis de former la molécule hexacyclique **145** avec création d'un nouveau cycle sous forme de lactame. Cette molécule a la propriété recherchée puisque elle possède une structure rigide, comme celle de la camptothécine **2**. De plus, le lactame (sous forme d'amide tertiaire) est une fonction présente aussi dans la structure de la camptothécine.

La construction de cette nouvelle molécule **145** s'explique par une double oxydation avec intermédiairement une addition nucléophile (schéma 65). En effet, tout d'abord la

⁷⁰ D. H. Boschelli, Y. D. Wang, F. Ye, B. Wu, N. Zhang, M. Dutia, D. W. Powell, A. Wissner, K. Arndt, J. M. Weber, F. Boschelli, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 822-833.

fonction alcool du composé **107** est oxydée en aldéhyde **144**. Le carbonyle de cet intermédiaire (non isolé) est alors attaqué par l'azote pyrroloïque, ce qui permet de construire un nouveau cycle. La forme hémiaminal **146** obtenue (non isolée) subit alors une oxydation (excès de dioxyde de manganèse) et la forme lactame de la structure **145** est ainsi synthétisée.

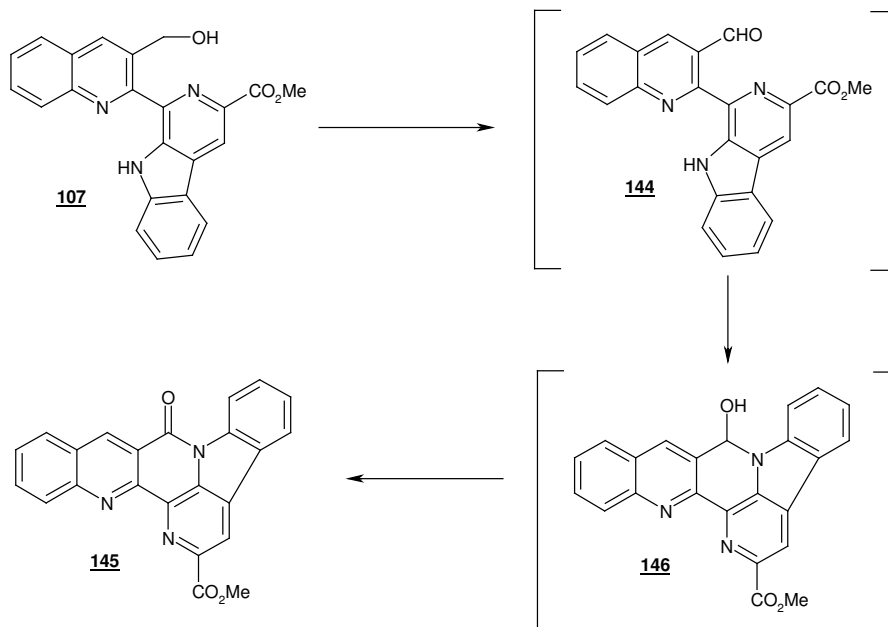


Schéma 65

Ce résultat très intéressant nous alors conduit à tester différentes méthodes d'oxydation toujours à partir de l'alcool **107**. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant (schéma 66).

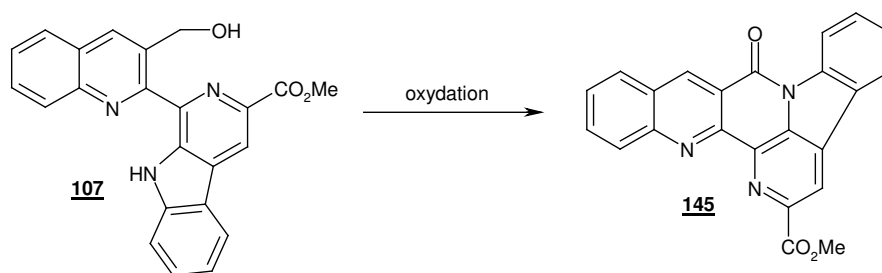


Schéma 66

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	MnO ₂ (25 éq.)	NMP	TA	5 jours	Produit 145 (23%)
2	MnO ₂ (5 éq.)	NMP	TA	10 jours	Conversion (24%)
3	DMSO, (COCl) ₂ , Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ , NMP	-78°C	4,5 h	Composé de départ
4	PCC	NMP	TA	4 jours	Composé de départ
5	DMP (1,5 éq.), pyridine	NMP	TA	2 jours	Produit 145 (50%)
6	DMP (2,1 éq.), pyridine	NMP	TA	2 jours	Produit 145 (45%)

Un large excès de dioxyde de manganèse⁷⁰ (25 éq.) est nécessaire pour obtenir le produit cyclisé **145** avec un rendement de 23%. L'oxydation de Swern⁷¹ (entrée 3) utilisant le chlorure d'oxalyle, le diméthylsulfoxyde et la triéthylamine ou l'oxydation avec le chlorochromate de pyridinium⁷² (PCC) n'ont montré aucune réactivité vis-à-vis du composé **107** et nous avons ainsi récupéré le composé de départ. En revanche, l'oxydation de Dess-Martin⁷³ a apporté de bons résultats. En effet, en travaillant avec 1,5 équivalent de réactif de Dess-Martin, nous avons obtenu le composé cyclisé **145** avec un rendement de 50% sur trois étapes (deux réactions d'oxydation et une addition nucléophile). L'utilisation de 2,1 équivalents de réactif oxydant (entrée 6) fournit également le produit souhaité **145** mais ne permet pas d'améliorer le rendement des réactions (45%). Nous avons donc obtenu le produit **145** issu d'une double oxydation en sachant qu'il n'est pas nécessaire que deux équivalents de réactif de Dess-Martin soient utilisés (entrée 5). Il est indispensable de rappeler que le réactif de Dess-Martin réagit de manière équimolaire avec le substrat. Cela signifie donc que le produit **145** a subi une double oxydation sans qu'il y ait présence de deux équivalents de réactif oxydant.

Cette remarque intéressante nous a incité à approfondir le mécanisme de la seconde oxydation. En consultant la littérature, nous avons trouvé plusieurs exemples dans lesquels ce type de phénomène était observé. D'abord, le groupe de Kanematsu,⁷⁴ lorsqu'il a réalisé la synthèse totale de l'Hippadine (alcaloïde naturel) a obtenu les résultats suivants (schéma 67). Ce groupe voulait créer un nouveau cycle en utilisant des conditions basiques à partir d'un groupement aldéhydique et d'un azote indolique. L'hydrure de sodium permet la déprotonation au niveau de l'azote pyrrolique qui attaque alors le carbonyle et permet

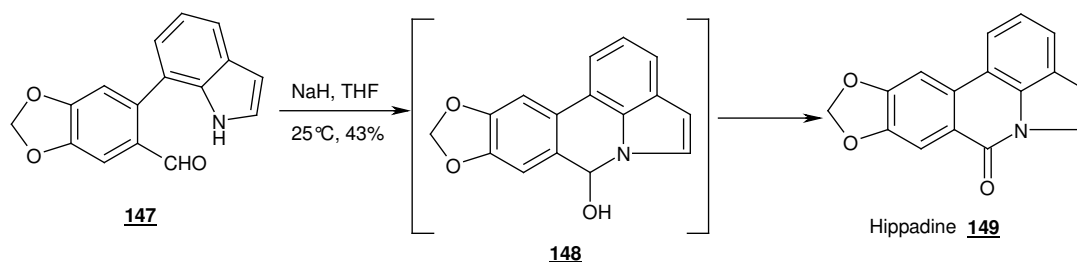
⁷¹ M. Suzuki, H. Iwasaki, Y. Fujikawa, M. Kitahara, M. Sakashita, R. Sakoda, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2727-2743.

⁷² A. A. M. Lapis, O. C. Kreutz, A. R. Polhmann, V. E. U. Costa, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 557-561.

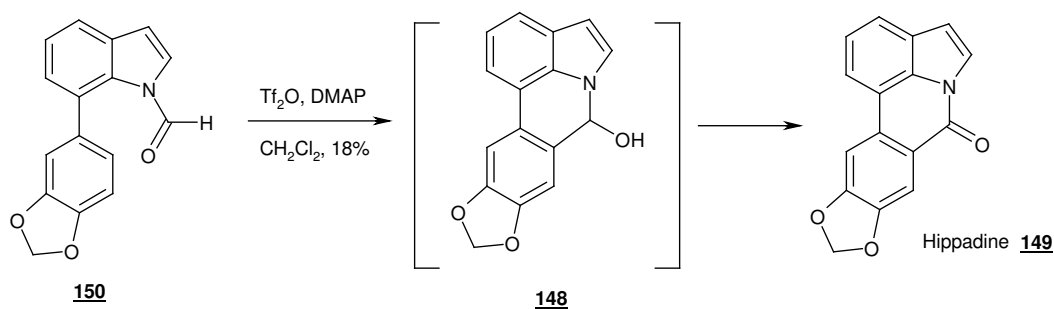
⁷³ a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287. b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

⁷⁴ K. Hayakawa, T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *47*, 5895-5898.

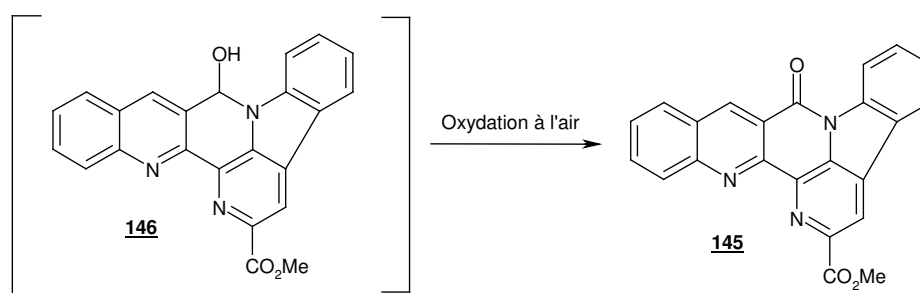
l'obtention de la forme hémiaminal **148**. Cette forme est très instable à l'air et elle s'oxyde spontanément au contact du dioxygène de l'air en lactame.



Ce type d'oxydation a été rencontré également dans une autre synthèse totale de l'Hippadine (schéma 68). Le groupe de Hiroya⁷⁵ a réalisé une réaction de Bischler-Napieralski à partir de la partie amide du composé **150**. Il a obtenu la forme hémiaminal **148** qui à nouveau s'est révélée être instable à l'air et qui s'est oxydée spontanément en lactame, permettant la synthèse de l'Hippadine **149**.



Ces résultats de la littérature conduisent à la conclusion que la deuxième oxydation qui se produit lors de la formation du composé hexacyclique **145** est une oxydation spontanée de la forme hémiaminal **146** au contact de l'air (schéma 69).



⁷⁵ K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126-1136.

Notre objectif est enfin atteint, c'est-à-dire construire des analogues dont la structure est conformationnellement rigide. En effet nous avons réussi à créer un nouveau cycle et ainsi obtenu le premier analogue à géométrie contrainte de la lavendamycine. Il reste toutefois à réaliser quelques modifications structurales pour obtenir la molécule cible **I**.

4. Fin de la synthèse

4.1. Saponification de l'ester méthylique

La forme originelle de la lavendamycine possède une fonction acide carboxylique, même si dans la plupart des travaux décrits dans la littérature, c'est la forme ester (méthylique) qui prédomine. Nous avons donc voulu saponifier la forme ester de cette structure hexacyclique **145** afin de régénérer la forme acide carboxylique (schéma 70). Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau suivant.

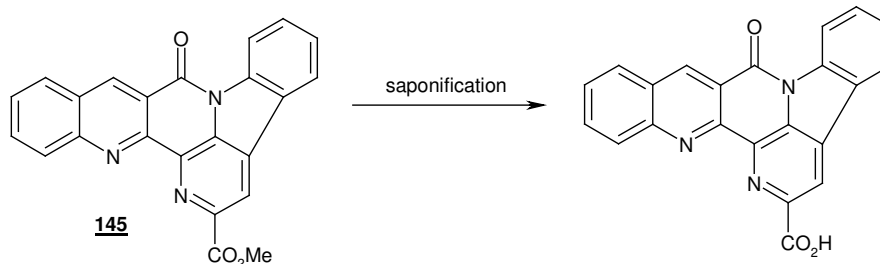


Schéma 70

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	NaOH (3N)	MeOH	Reflux	5,5 h	Produits non identifiés
2	NaOH (3N)	NMP	70	18 h	Produits non identifiés
3	LiOH (10 éq.)	THF, H ₂ O	Reflux	20 h	Produits non identifiés
4	Solution NH ₃ saturé	MeOH	TA	5 jours	Produit de départ

Nous avons d'abord utilisé une solution aqueuse de soude (3N) soit dans le méthanol soit dans la NMP mais cela nous a conduit à des produits non identifiés. L'emploi de lithine ou d'une solution saturée en ammoniac ne nous a pas non plus permis d'obtenir la molécule souhaitée. Le composé de départ **145** est très peu soluble dans les solvants organiques classiques même dans la NMP. Les réactions se sont toutes déroulées en milieu hétérogène. La forme acide de la molécule va rendre la solubilité de la molécule encore plus critique. Le fait de ne pas pouvoir solubiliser même en partie les produits de réaction ne nous a pas permis de conclure sur la faisabilité de cette réaction. Cette insolubilité est d'autant plus préjudiciable

que c'est très défavorable pour les tests biologiques. Nous avons donc décidé d'abandonner l'idée de saponifier les molécules afin de conserver une meilleure solubilité des composés.

4.2. Réduction de la forme lactame

Nous avons donc obtenu le premier analogue contraint de la lavendamycine *via* la création d'un nouveau cycle F. Pour achever notre synthèse et obtenir la molécule cible **I**, la forme lactame du composé **145** doit être réduite en amine tout en conservant cette forme cyclisée. Cette réduction se doit de plus d'être sélective afin de ne réduire que le lactame et pas l'ester méthylique. Notre choix de réducteur s'est donc orienté vers le complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ⁷⁶ qui permet d'effectuer ce type de réduction. Nous avons testé ce réducteur sur le substrat **145** et nous avons cru dans un premier temps avoir le résultat suivant (schéma 71).

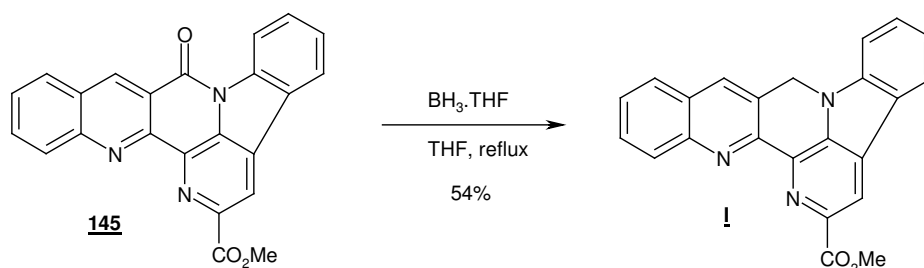


Schéma 71

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C semblaient compatibles avec la structure du composé **I**. Cependant, après avoir réalisé une analyse en spectrométrie de masse haute résolution, le résultat a conduit à un excédent de seize (un oxygène en plus) par rapport à la masse attendue. Nous étions certains de la présence du groupement CH_2 de la molécule d'après des expériences de spectroscopie RMN complémentaires (DEPT 135 et HMQC). Nous nous sommes alors aperçus que l'un des protons que nous avions dans un premier temps pris pour un proton aromatique correspondait en fait à un proton mobile. Il y a donc un groupement hydroxyle dans la structure de la molécule. Nous sommes alors arrivés à la conclusion qu'une réduction conjuguée d'une double liaison avait eu lieu et que la molécule obtenue était la suivante (schéma 72).

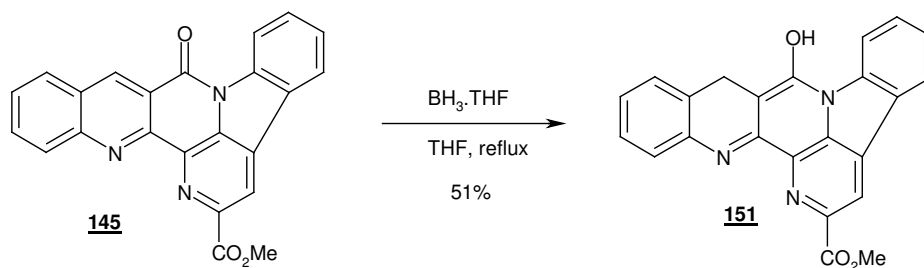


Schéma 72

⁷⁶ H. C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 912-916.

La masse molaire de la structure **151** est désormais en accord avec l'analyse de spectrométrie de masse haute résolution réalisée. Le composé **145** a donc subi une réduction conjuguée d'une double liaison. Pour expliquer cette réaction intéressante, nous proposons le mécanisme suivant (schéma 73).

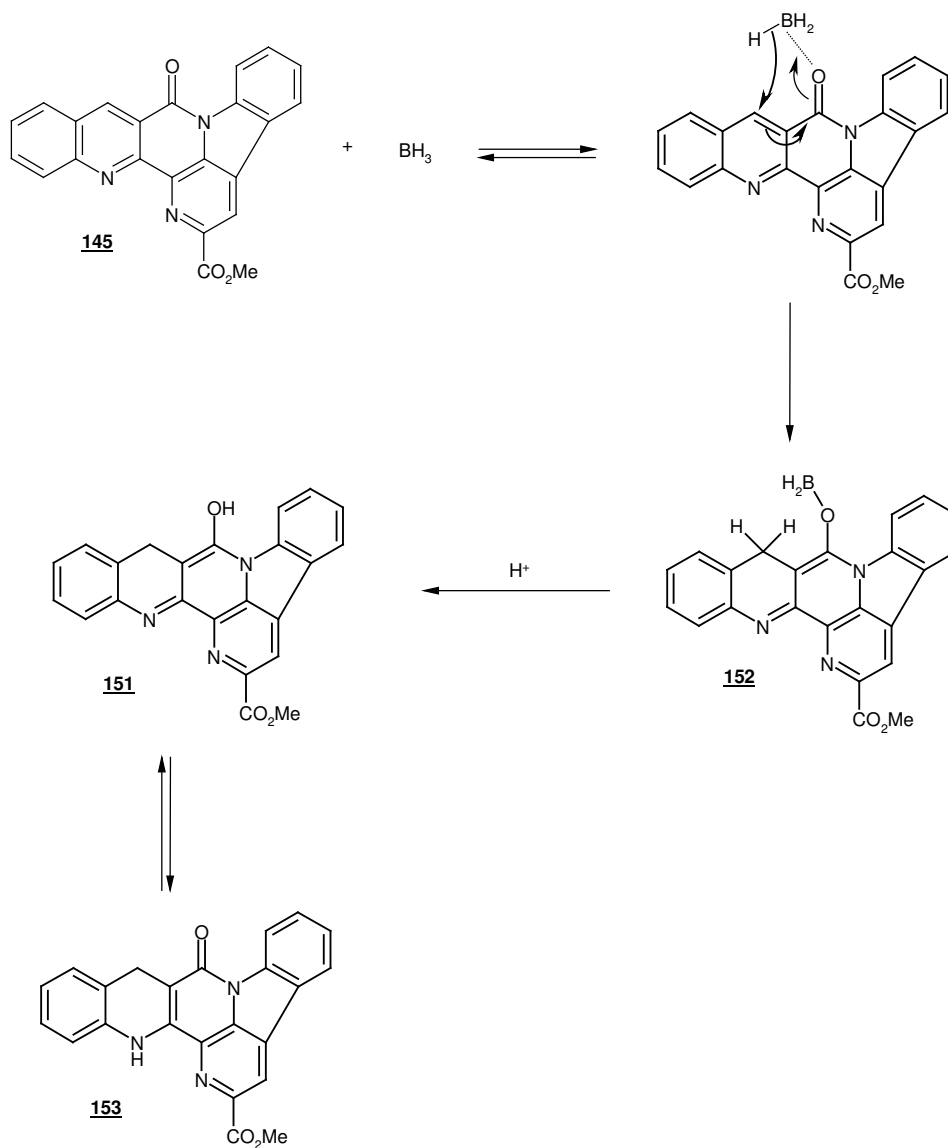


Schéma 73

Le trihydruure de bore (BH₃) étant un acide de Lewis et un agent électrophile, il réagit d'abord avec les positions riches en électron. Le doublet non liant de l'oxygène attaque l'orbitale vide du bore. Un transfert d'hydruure intramoléculaire (addition de type 1,4) s'opère pour conduire à l'intermédiaire réactionnel **152**. L'hydrolyse en milieu acide de cet intermédiaire **152** conduirait alors au composé **151**. Ce composé est très certainement en équilibre avec le composé **153**. Nous pensons que cette forme est plus favorable que celle du composé **151** mais les données spectroscopiques ne permettent pas de l'affirmer avec certitude.

5. Conclusions

Nous avons ainsi réussi à synthétiser les premiers analogues contraints de la lavendamycine (**145** et **153**). En effet, l'objectif est atteint puisque les composés synthétisés possèdent désormais une rigidité structurale où les rotations entre les cycles ne sont plus possibles.

La synthèse de l'analogue pentacyclique **107** a été effectuée en sept étapes avec comme étapes-clef, la réaction de Friedländer et surtout la condensation de Pictet-Spengler. La suite de la synthèse, c'est-à-dire la cyclisation intramoléculaire entre la fonction hydroxylée et la partie pyrrolique du composé **107** a été beaucoup plus délicate. Les tentatives d'introduction de groupements nucléofuges se sont révélées infructueuses malgré la variété des groupements testés et des conditions opératoires utilisées. En revanche, l'oxydation douce par le réactif de Dess-Martin du composé **107** en aldéhyde a permis d'obtenir directement la molécule cyclisée **145** sous forme de lactame. Celui-ci est issu de la réaction entre le groupe carbonyle formé par l'oxydation et l'azote pyrrolique suivi d'une oxydation spontanée à l'air de la forme hémiaminal. Enfin, la réduction du composé **145** par du trihydrure de bore a permis d'obtenir le composé **153** via une réduction conjuguée d'une double liaison. Finalement le composé **145** a été synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 9,9% et le composé **153** en neuf étapes avec un rendement global 5,1% (schéma 74).

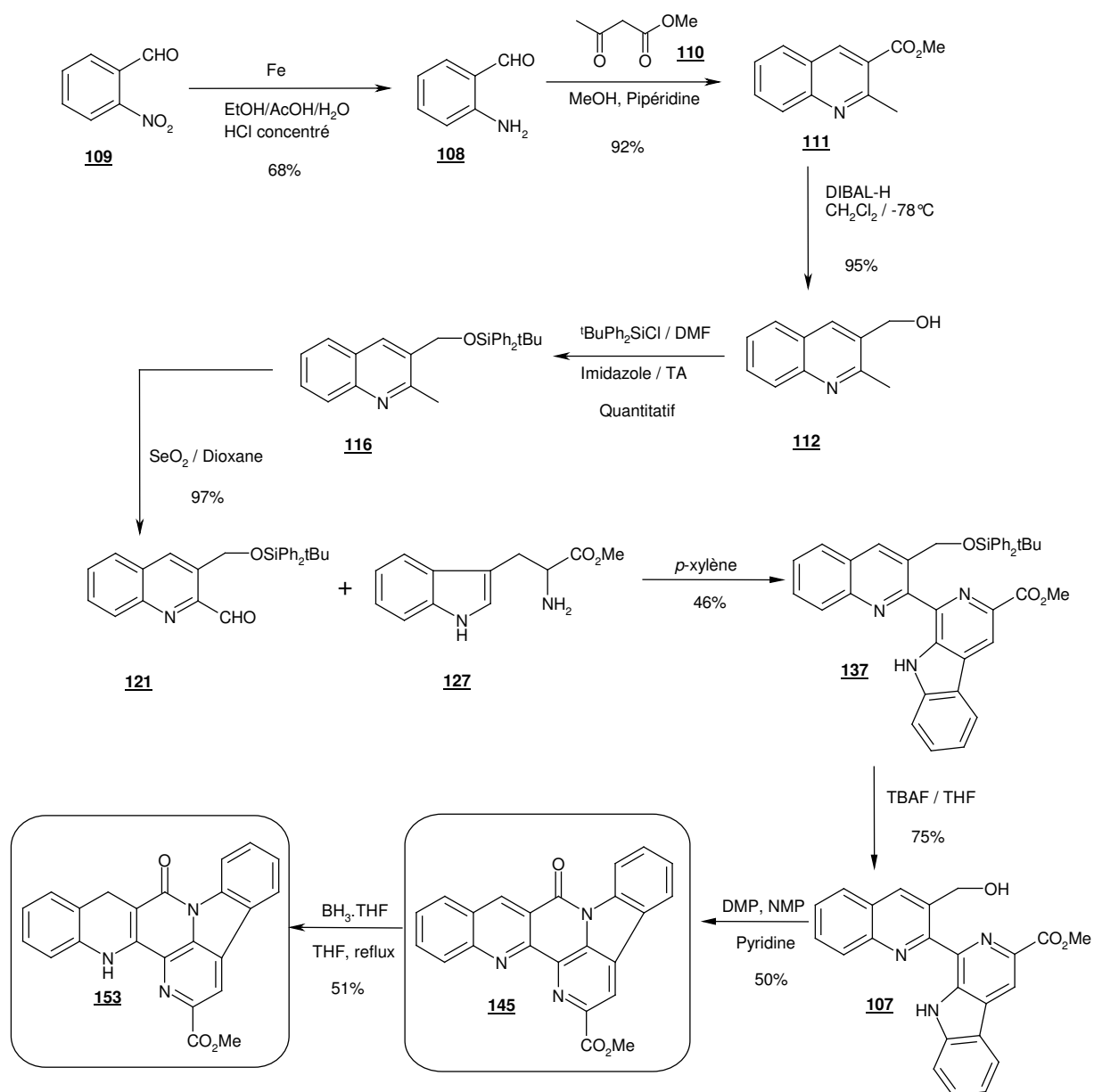


Schéma 74

Dans ce chapitre, nous nous sommes focalisés uniquement sur l'étude de la synthèse de structures rigides via une cyclisation intramoléculaire. Mais ces analogues sont peu fonctionnalisés excepté la présence de l'ester méthylique. Il serait alors intéressant de connaître l'influence de l'incorporation de divers groupements dans la structure de ces analogues d'un point de vue biologique. Ceci est l'objet du prochain chapitre.

1. Choix des nouveaux analogues

L'architecture rigide des nouveaux analogues étant mise au point, notre objectif est désormais d'introduire de nouvelles fonctions chimiques dans ces structures tout en conservant bien sûr cette rigidité. L'objectif demeure toujours l'étude de la relation structure-activité.

La lavendamycine possède sur son cycle A une partie quinone et une fonction amino en position 7. Les analogues synthétisés précédemment au laboratoire²⁸ ne présentaient pas de partie quinonique. Cette modification structurale était également accompagnée de la suppression de la fonction amino. Ces analogues possédaient une toxicité moindre mais aussi une activité biologique plus faible. De manière similaire, les nouveaux analogues que nous avons préparés sont dépourvus de la partie quinonique et de la fonction amino présente en position 7. Nous souhaitons maintenant réintroduire ce groupement amino afin d'étudier son influence sur l'activité biologique. Ainsi, dans un premier temps, nous envisageons de synthétiser l'analogue de type **II** (schéma 75).

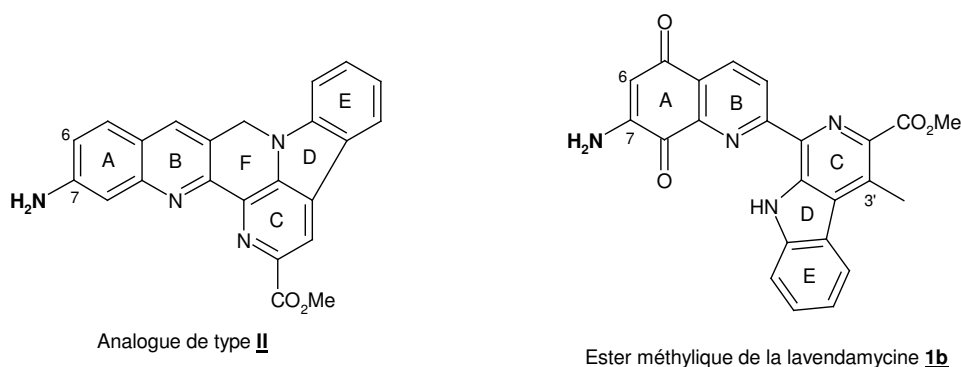


Schéma 75

Dans ces analogues de type **II**, seulement la fonction quinone et le méthyle en position 3' ont été modifiés (excepté la structure générale de la molécule bien sûr).

Dans un deuxième temps, nous voulons également apporter d'autres modifications structurales tout en conservant la présence du groupe amino sur le cycle A. La première d'entre elles concerne l'introduction d'un groupement méthoxy sur une des positions adjacentes à celle du groupe amino (position 6). Ce choix est guidé par l'analogie avec la structure de la streptonigrine³ **3** qui possède ces caractéristiques. On peut rappeler que le potentiel biologique de cette molécule est très important (antibiotique, antibactérien, antitopoisomérase de type II,...). Cet analogue de type **III** aurait donc la structure suivante (schéma 76).

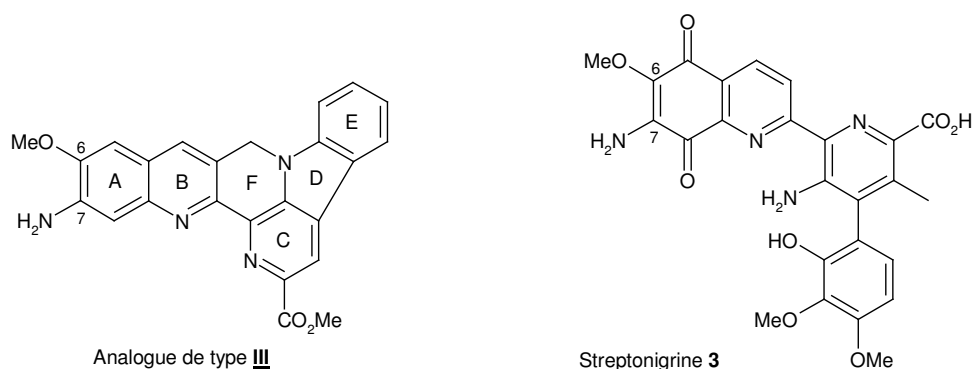


Schéma 76

Une autre modification structurale serait une introduction d'un atome de fluor sur la position 6 du cycle A. Il est maintenant connu que le fait d'introduire un ou plusieurs atomes de fluor sur un substrat organique modifie ses propriétés physico-chimiques et peut permettre d'améliorer ses propriétés biologiques⁷⁷. De plus, très souvent la présence de fluor sur une molécule permet d'accroître sa lipophilie. Il y a une dizaine d'années, un analogue de la camptothécine⁷⁸ possédant un fluor dans la position 6 a été synthétisé et a montré une forte activité inhibitrice des topoisomérases de type I. Tous ces éléments nous incitent donc à synthétiser le composé fluoré (analogue de type **IV**) dont la structure serait la suivante (schéma 77).

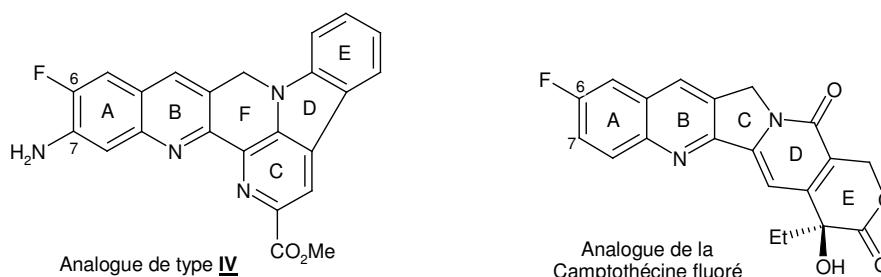


Schéma 77

Enfin, une dernière modification structurale consisterait en l'introduction sur le cycle B en position 4 d'un groupement éthyle. Des analogues de la camptothécine possédant ce type de substituant dans la même position ont montré des activités antitumorales importantes. Un exemple représentatif de ce type d'analogue est l'irinotécan⁷⁹ **102** qui intervient au niveau du cancer du colon. En procédant par analogie structurale, nous avons jugé intéressant de synthétiser des composés de type **V** (schéma 78). De plus, dans cet exemple, l'étude de la transposition originale observée lors de la réduction de la fonction lactame par le complexe $BH_3.THF$ sera très intéressante. En effet, le groupement hydroxyle se fixe sur la position 4 du cycle B mais ici cette position est déjà substituée.

⁷⁷ J.-P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences **2005**.

⁷⁸ M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, G. Manikumar, C. Tele, L. Moore, A. Truesdale, P. Leitner, J. M. Besterman, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2689-2700.

⁷⁹ M. Harel, J. Hyatt, B. Brumshtein, C. L. Morton, K. J. P. Yoon, R. M. Wadkins, I. Silman, J. L. Sussman, P. M. Potter, *Molecular Pharmacology* **2005**, *67*, 1874-1881.

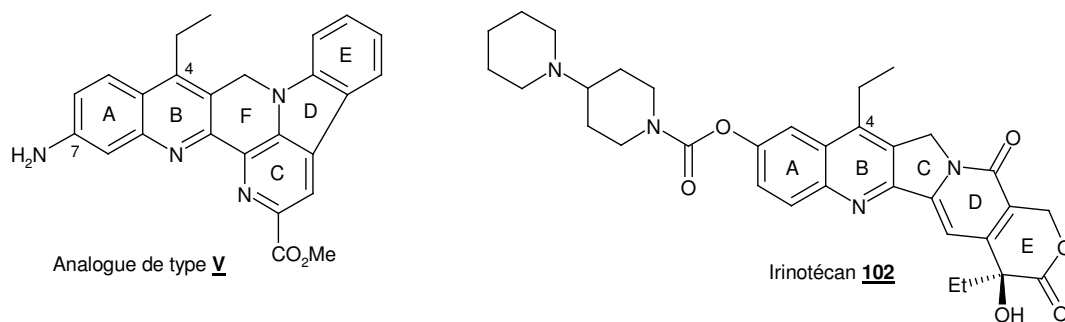


Schéma 78

Notre nouveau challenge est maintenant de synthétiser des analogues à géométrie contrainte de la lavendamycine fonctionnalisés de type **II**, **III**, **IV** et **V**. L'introduction de nouveaux groupements sur les molécules va induire de nouvelles réactivités et les stratégies de synthèse devront alors subir des modifications. L'ensemble de cette étude sera développé dans la suite de ce chapitre.

2. Synthèse des analogues de type **II**

2.1. Stratégie de synthèse

L'analogue de type **II** que nous avons choisi possède une fonction amine primaire sur la position 7 du cycle A. Le paramètre important de cette synthèse est de chercher à quelle étape nous pouvons introduire ce groupement amino ou un précurseur pour qu'il n'interfère pas avec les autres réactions. Dans les synthèses totales de la lavendamycine décrites dans le premier chapitre, l'introduction du groupement amino est réalisée de deux manières différentes. La première consiste à greffer un brome (généralement en début de synthèse) dans la position choisie et en fin de synthèse à substituer cet halogène par un azoture puis à le réduire en amine. Mais cette méthode aboutit généralement à des rendements faibles pour la synthèse de l'azoture et sa réduction. De plus, les produits bromés ne sont pas toujours stables. La deuxième voie consiste en l'introduction très tôt du groupement azoté et à le protéger pour la suite de la synthèse.

Nous avons décidé de suivre la deuxième approche même si ce choix nécessitera peut-être une étape de protection. Cet analogue pourrait alors être synthétisé selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 79).

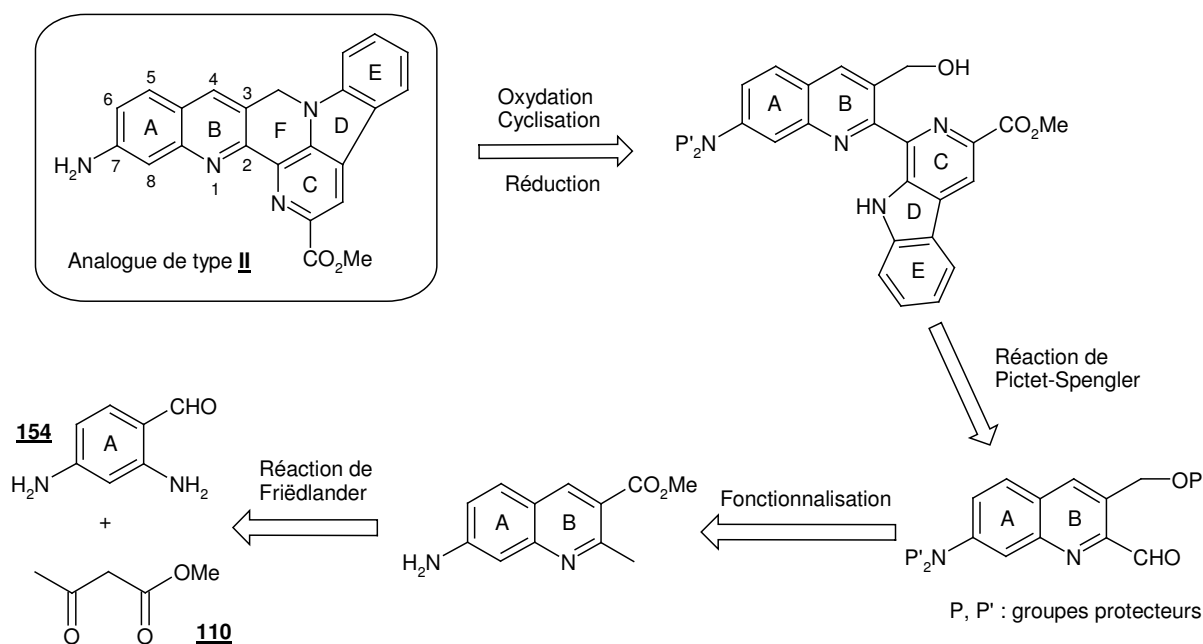


Schéma 79

Le cycle F de l'analogue de type **II** pourrait être obtenu par une double étape d'oxydation et de cyclisation réalisée *one pot* à partir du groupe hydroxyle de la structure pentacyclique suivi de la réduction de la forme lactame. Cette structure pentacyclique serait elle-même préparée par une réaction de Pictet-Spengler à partir d'une quinoléine fonctionnalisée et de l'ester méthylique du tryptophane. Après plusieurs étapes de fonctionnalisation de cette quinoléine, une réaction de Friedländer pourrait permettre de préparer le squelette quinolique. Les deux précurseurs pour cette condensation sont l'acétoacétate de méthyle **110** disponible commercialement et le 2,4-diaminobenzaldéhyde **154**. Le groupe azoté sera donc introduit sur le cycle A avant la réaction de Friedländer. Nous allons maintenant étudier les différentes étapes de la synthèse de l'analogue de type **II**.

Les premières étapes de cette synthèse ont été effectuées en collaboration avec Sylvain Dalencon dans le cadre d'un stage master I.

2.2. Préparation du 2,4-diaminobenzaldéhyde **154**

Pour préparer le composé diaminé **154**, nous avons repris les travaux du groupe de Merlic.⁸⁰ Ce groupe avait d'abord envisagé une formylation directe à partir du composé commercial la *m*-phénylènediamine. Malgré l'utilisation de nombreuses méthodes, cette formylation a toujours échoué. En revanche, la réduction du 2,4-dinitrobenzaldéhyde commercial **155** par du fer métallique en poudre et en présence d'acide chlorhydrique concentré a permis de former le composé **154** avec un rendement de 68% (schéma 80). Cette réduction est sélective puisqu'elle n'affecte pas le groupe carbonyle.

⁸⁰ C. A. Merlic, S. Motamed, B. Quinn, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3365-3369.

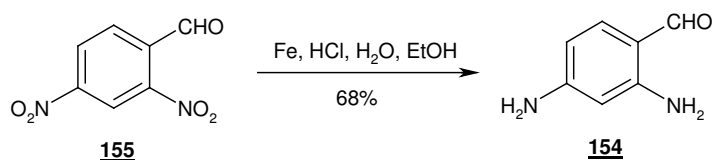


Schéma 80

2.3. Réaction de Friedländer³⁵

Comme nous l'avons déjà vu dans le deuxième chapitre, la condensation de Friedländer permet de construire des structures quinoliques entre des composés carbonylés aromatiques comportant un groupe amino en *ortho* et un composé carbonylé possédant un groupement méthylène activé en position α (schéma 81). Le composé aromatique de départ peut être substitué sur les positions 3, 4, 5 et 6. Ce substituant X peut être un alkyle, un alkoxy, un halogène ou un nitro. La présence d'un groupe amino libre en position 4 ne semble donc pas être favorable. De plus il peut y avoir compétition entre les deux groupements azotés. Nous avons donc décidé de protéger la fonction amine située en position 4.

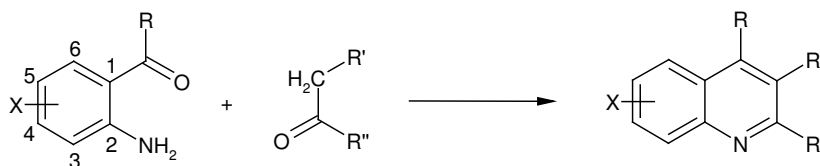


Schéma 81

2.3.1. Avec protection du groupe amino

La protection du groupement amino situé en position 4 doit se faire de manière régiosélective par rapport à l'autre groupement amino (situé en position 2) afin que celui-ci reste disponible pour la réaction de Friedländer. Nous avons donc envisagé plusieurs types de monoprotection du groupe amino situé en position 4 (schéma 82). Ces résultats sont décrits dans le tableau suivant.

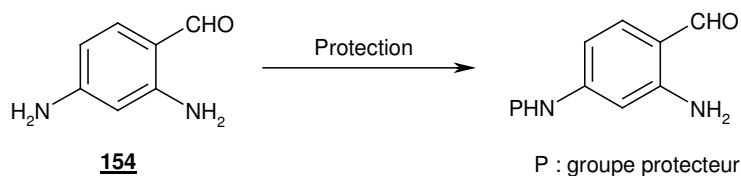


Schéma 82

Entrée	Groupe	Conditions	Solvant	T (°C)	Temps	Résultats
--------	--------	------------	---------	--------	-------	-----------

	protecteur	opérateurs	de			(rendement)
			réaction			
1	Bn	NaH, BnBr	DMF	TA	15 h	Produits non identifiés
2	Boc	Boc ₂ O, Et ₃ N, DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	15 h	Produits non identifiés
3	Boc ⁸¹	Boc ₂ O	Acétone	Reflux	15 h	Composé de départ
4	Ts	NaH, Ts ₂ O	THF	TA	15 h	Produits non identifiés
5	Ac ⁸⁰	Ac ₂ O	CH ₂ Cl ₂	TA	48 h	Produit souhaité 156 (17%)
6	Ac ⁸⁰	Ac ₂ O	THF	TA	48 h	Produit souhaité 156 (79%)

Pour ce type de réaction, il faut bien contrôler le nombre d'équivalents employés (entre 1,0 et 1,5 éq.) pour éviter d'obtenir des composés diprotégés. Même avec cette précaution, les résultats obtenus sont assez médiocres. En effet, la tentative de synthèse du composé monobenzylé (entrée 1) en présence d'hydru de sodium et de bromure de benzyle a conduit à des produits non identifiés. Une tentative de synthèse du composé protégé sous forme de carbamate a abouti au même résultat dans le cas de l'utilisation du Boc₂O et de la triéthylamine (entrée 2). Lorsque le Boc₂O est utilisé seul et au reflux de l'acétone (entrée 3), le composé de départ est récupéré. Une protection sous forme de tosylamide avec l'anhydride *p*-toluènesulfonique et l'hydru de sodium n'a pas non plus fourni le produit souhaité (entrée 4). En revanche, la conversion de l'amine primaire en acétamide a réussi. En utilisant de l'anhydride acétique (1,5 éq.) et en travaillant dans le THF (entrée 6), le composé monoacétylé **156** en position 4 a pu être obtenu avec un bon rendement de 79%.

Le composé **156** a alors été engagé dans une réaction de Friedländer avec l'acétoacétate de méthyle **110** (schéma 83).

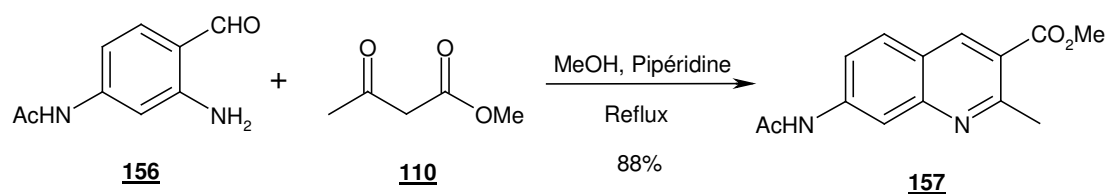


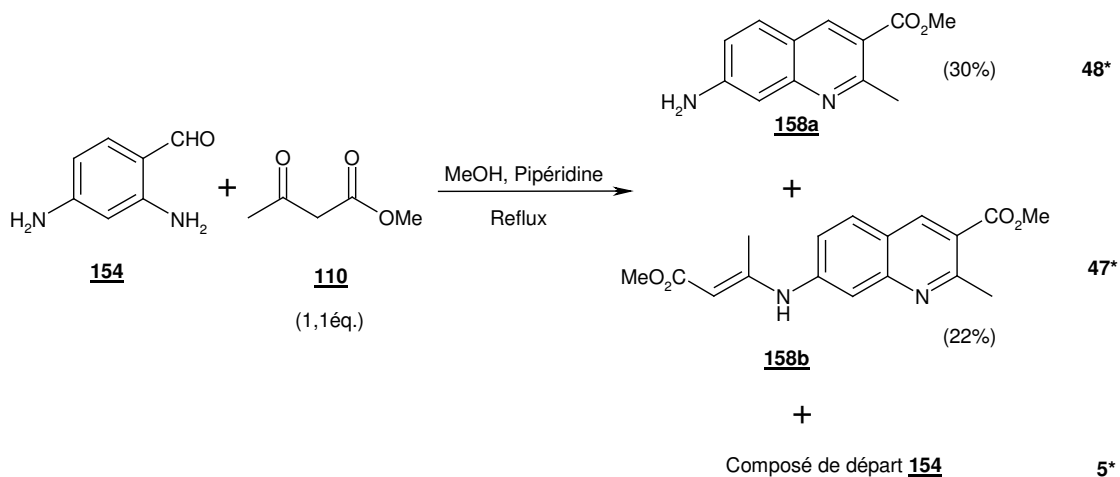
Schéma 83

La réaction est réalisée au reflux du méthanol avec une catalyse basique (pipéridine). La quinoléine monoacétylée **157** en position 7 est obtenue avec un bon rendement de 88%.

⁸¹ A. Lorente, Y. G. Vasquez, M.-J. Fernandez, A. Ferrandez, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4307-4312.

2.3.2. Sans protection du groupe amino

Par esprit de curiosité, nous avons quand même voulu tester la réaction de Friedländer sans protection du groupe amino situé en position 4. Le composé diaminé **154** est alors engagé dans la réaction suivante (schéma 84).



* pourcentages molaires déterminés à partir du spectre RMN ^1H du brut de réaction

Schéma 84

Cette condensation conduit à un mélange de trois produits : le composé attendu **158a**, un produit secondaire **158b** et le composé de départ **154** respectivement dans des rapports de 48/47/5. La quinoléine **158a** a été formée avec un faible rendement de 30% mais il s'est également formé un produit secondaire **158b** avec un rendement de 22%. Ce produit est issu d'une attaque nucléophile du groupement amino située en position 4 sur le groupe carbonyle du composé **110** (schéma 85).

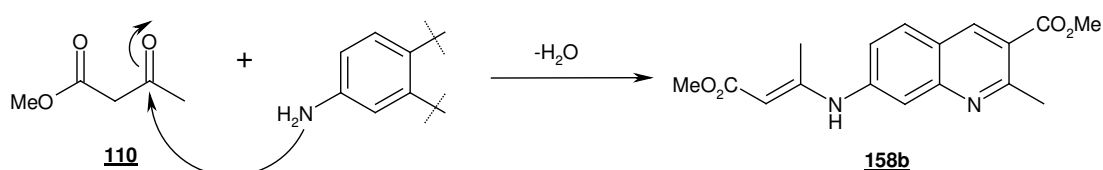


Schéma 85

Afin d'améliorer le rendement en composé **158a**, nous avons alors réalisé plusieurs condensations du même type mais en modifiant certaines conditions opératoires, à savoir le temps de réaction et le nombre d'équivalents du composé **110**. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant (schéma 86).

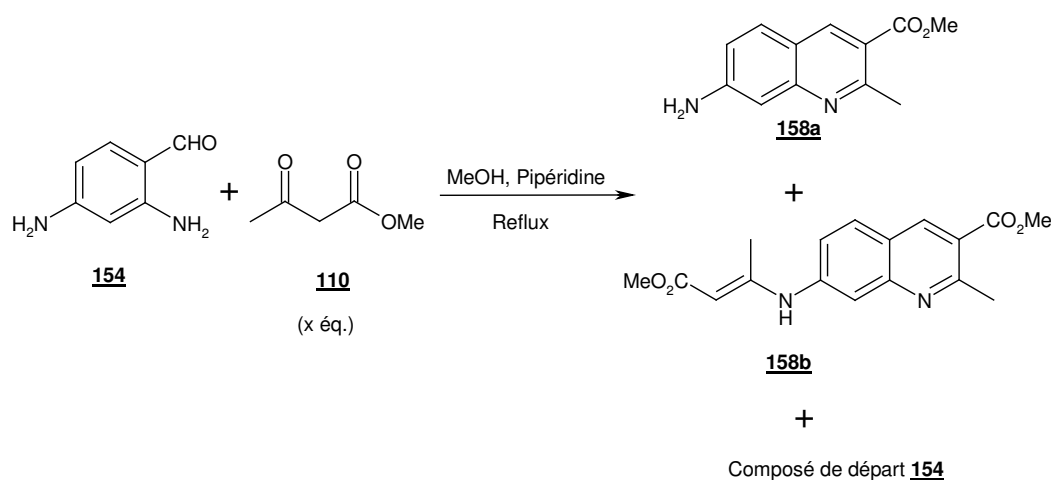


Schéma 86

Entrée	Nombre d'équivalents de 110 , x	Temps de réaction	Composé 158a *	Composé 158b *	Composé 154 *	Rendement Composé 158a
1	1,1	Une nuit	48%	47%	5%	30%
2	2,0	Une semaine	77%	14%	9%	46%
3	3,1	Cinq jours	86%	4%	10%	76%

* Pourcentages molaires déterminés à partir du spectre RMN ¹H du brut de réaction

En effectuant la condensation avec un temps de réaction beaucoup plus long et en utilisant une quantité plus importante de réactif **110**, la formation du composé attendu **158a** est favorisée. Les conditions optimales, soient l'utilisation de 3,1 équivalents de réactif **110** et un chauffage au reflux du méthanol pendant cinq jours, permettent d'obtenir un rendement de 76%. L'instabilité de la forme énamine a permis au composé d'évoluer vers le produit souhaité. Ces résultats sont assez surprenants mais nous n'avons pas d'explication pour les rationaliser.

2.4. Réduction de la fonction ester

2.4.1. Réduction des quinoléines **157** et **158a**

Dans le deuxième chapitre, lors de la réduction de l'ester méthylique du cycle quinoléique en alcool benzylique, nous avons démontré que le DIBAL-H conduisait au meilleur rendement. C'est la raison pour laquelle nous avons utilisé ce réducteur pour cette étape. Deux quinoléines ont été préparées précédemment, la première **157** dont le groupement azoté en position 7 est monoprotégé en acétamide et la deuxième **158a** dont ce groupement est

libre. Des tentatives de réduction de la fonction ester de chacun de ces deux composés ont alors été réalisées à -78°C (schéma 87).

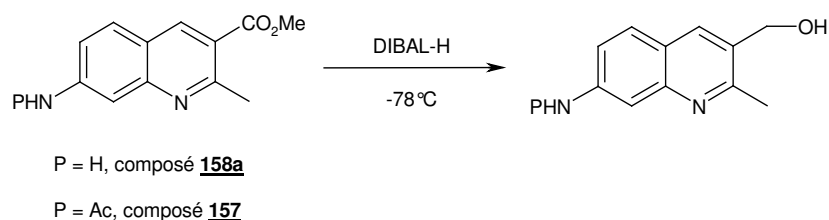
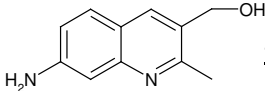


Schéma 87

Entrée	Substituant P	Nombre d'équivalents	Solvant	Résultats (rendement)
1	H	3,5	CH_2Cl_2	Composé de départ
2	Ac	3,5	CH_2Cl_2	Composé de départ
3	H	3,5	Toluène	Composé de départ
4	Ac	3,5	Toluène	Composé de départ
5	H	3,5	THF	Composé de départ
6	Ac	3,5	THF	Composé de départ
7	Ac	4,5	THF	 159 (26%)

Les conditions optimales pour la réduction de l'ester sans substituant en position 7 (voir chapitre 2) sont de travailler avec 3,5 équivalents de DIBAL-H dans le dichlorométhane à -78°C . En transposant ces conditions opératoires aux deux substrats **158a** et **157**, les composés attendus à savoir les alcools benzyliques n'ont pas été obtenus mais juste les composés de départ (entrées 1 et 2). Ce manque de réactivité pourrait être dû à l'hétérogénéité du milieu réactionnel. En effet, les composés possédant un groupe amine primaire ou secondaire en position 7 sont très faiblement solubles dans le dichlorométhane. Nous avons décidé de changer de solvant. Avec le toluène, la solubilité des composés est légèrement améliorée mais le milieu réactionnel est toujours hétérogène. L'application des mêmes conditions opératoires dans le toluène a aussi conduit aux composés de départ (entrées 3 et 4). En revanche, l'utilisation du THF a permis de travailler dans un milieu réactionnel parfaitement homogène. En appliquant les mêmes conditions opératoires, les composés de départ ont également été obtenus (entrées 5 et 6). Le manque de réactivité ne semble donc pas être (uniquement) dû à l'hétérogénéité du milieu réactionnel. Une métallation entre le DIBAL-H et le groupe amino primaire est en effet possible, bloquant ainsi la réduction. Nous avons alors effectué la réduction avec 4,5 équivalents de DIBAL-H. Cette fois-ci, la fonction ester a été réduite en alcool benzylique mais également l'amide en amine primaire. La

molécule **159** a donc été synthétisée avec un rendement de 26% (entrée 7). Ce résultat permet de formuler une conclusion importante. La protection du groupement amino en position 7 sous forme d'acétamide n'est pas compatible avec la réduction au DIBAL-H. La forme libre du groupe amino n'est pas non plus envisageable. Une autre protection est donc nécessaire pour effectuer cette réduction.

2.4.2. Changement de groupement protecteur

La protection du groupe amino en position 7 ne doit donc pas interférer avec la réduction au DIBAL-H. Nous avons donc choisi de protéger une ou deux fois ce groupement. La protection sélective du groupe amino en position 4 du 2,4-diaminobenzaldéhyde **154** réalisée précédemment a montré ses limites. Nous avons alors envisagé de protéger le groupe amino après formation du cycle quinolique à partir du composé **158a**. Nous avons choisi comme protection de ce groupe, la benzylation, la formation d'un carbamate (Boc) ou la tosylation. Ces protections sont normalement stables⁸² dans des conditions de réduction au DIBAL-H. Nous avons alors obtenu les résultats suivant (schéma 88).

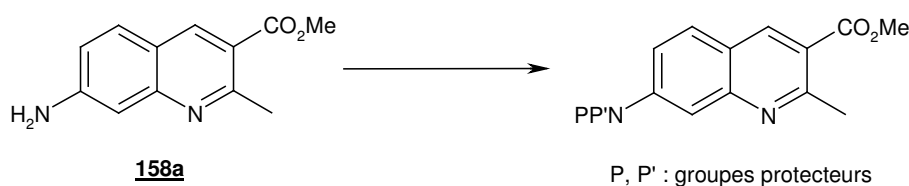


Schéma 88

Entrée	Protections P et P'	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Résultats (rendement)
1	H et Bn	NaH, BnBr (1,2 éq.)	DMF	TA	Produit non identifiés
2	H et Boc	Boc ₂ O (1,2 éq.), Et ₃ N, DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	Produits non identifiés
3	Ts et Ts	NaH, Ts ₂ O (5 éq.)	THF	TA	Produit ditosylé 160 (82%)

Tout d'abord, nous avons tenté de monobenzyle le groupe amino. Les conditions utilisées sont classiques, c'est-à-dire l'utilisation d'hydrure de sodium associé à du bromure de benzyle dans du DMF. Mais cette réaction a conduit à un mélange de produits non identifiés. Nous nous sommes alors tournés vers une protection sous forme de carbamate en utilisant du (Boc)₂ et de la triéthylamine. Mais cette protection a fourni aussi un mélange de produits non identifiés. En revanche, la ditosylation a conduit à de bons résultats. En effet, en travaillant

⁸² T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & son. Inc. **1999**.

avec 5 équivalents d'anhydride *p*-toluènesulfonique et d'hydrure de sodium, le composé ditosylé **160** a été préparé avec un bon rendement de 82%. Ces conditions sont assez énergiques mais néanmoins nécessaires car l'introduction du deuxième groupe protecteur est plus difficile. Le choix de travailler avec cinq équivalents de réactif est le résultat d'une étude menée sur un autre analogue. Ces résultats seront détaillés lors de la synthèse de l'analogue de type **III**.

Nous allons maintenant tester la réactivité du composé ditosylé **160** vis-à-vis de la réduction au DIBAL-H de l'ester.

2.4.3. Nouvel essai de réduction

Le composé **160** est donc mis en réaction avec 3,5 équivalents de DIBAL-H dans le dichlorométhane à -78°C (schéma 89). Le milieu est parfaitement homogène, la protection du groupe amino rend la molécule plus soluble. Le composé **161** est ainsi obtenu avec un très bon rendement de 91%. La protection utilisée pour le groupe amino, la forme sulfonamide est donc compatible avec la réduction au DIBAL-H. Elle est stable sous les conditions employées.

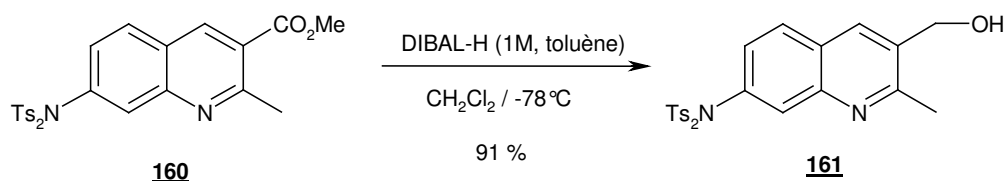


Schéma 89

2.5. Préparation de quinoléines fonctionnalisées

2.5.1. Protection du groupe hydroxyle primaire

Pour la suite de la synthèse, cette fonction doit être protégée. Cette protection sous forme d'éther silylé est parfaitement orthogonale par rapport à l'autre protection, la forme tosylamide. Le composé **162** est ainsi obtenu avec un très bon rendement de 96% dans des conditions usuelles (schéma 90).

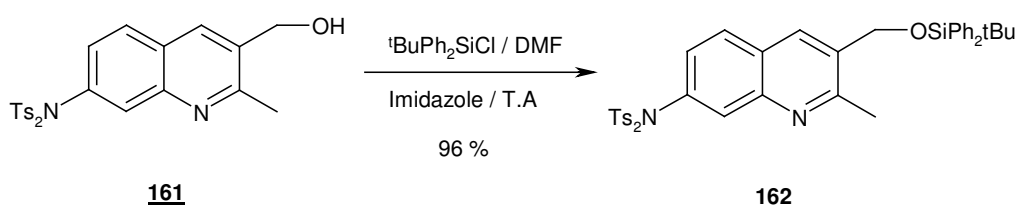


Schéma 90

2.5.2. Oxydation du méthyle

L'ultime étape avant de réaliser le couplage de Pictet-Spengler est l'oxydation du méthyle situé en α de l'azote. Pour cela, nous avons utilisé du dioxyde de sélénium, comme précédemment. En travaillant au reflux du dioxane et avec du dioxyde de sélénium fraîchement sublimé, nous avons préparé le composé souhaité **163** avec un très bon rendement de 96% (schéma 91).

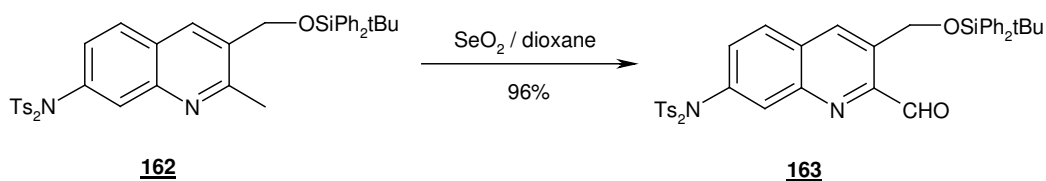


Schéma 91

2.6. Réaction de Pictet-Spengler⁴²

La préparation de la structure pentacyclique est réalisée par une condensation de Pictet-Spengler entre le précurseur **163** décrit précédemment et l'ester méthylique du tryptophane **127** (forme racémique). Les conditions utilisées sont celles qui ont été mises au point pour la synthèse des premiers analogues (reflux du *p*-xylène sans ajout de catalyseur, schéma 92). Le composé **164** a ainsi été obtenu avec un rendement de 46%. La présence de la fonction sulfonamide en position 7 du composé **163** n'a pas nui à la condensation. Cette protection a permis également d'éviter une compétition entre les deux groupements amino.

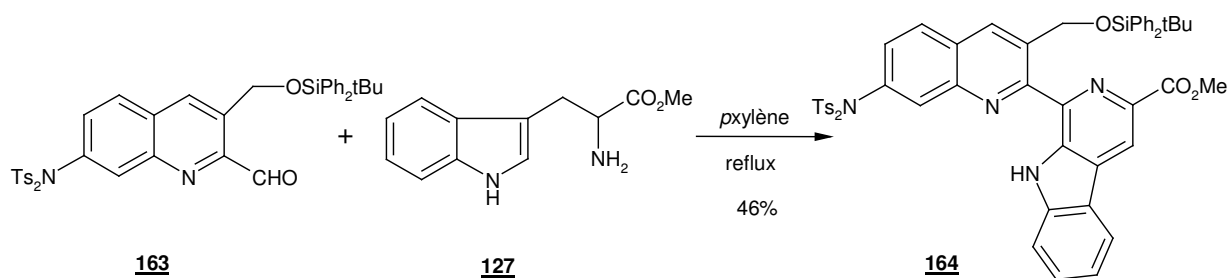


Schéma 92

2.7. Etapes de cyclisation

2.7.1. Enlèvement du dérivé silylé

Préalablement à l'étape de cyclisation, le groupe hydroxyle qui intervient dans cette réaction doit être régénéré. Pour cela, nous avons utilisé le fluorure de *tétra*-butylammonium en solution dans le THF (schéma 93). Le composé **165**, un nouvel analogue, a ainsi été isolé avec un bon rendement de 84% malgré des purifications difficiles à cause de la très faible solubilité de ce produit. La protection du groupe hydroxyle sous forme de dérivé silylé est parfaitement orthogonale à celle du groupe amino en position 7.

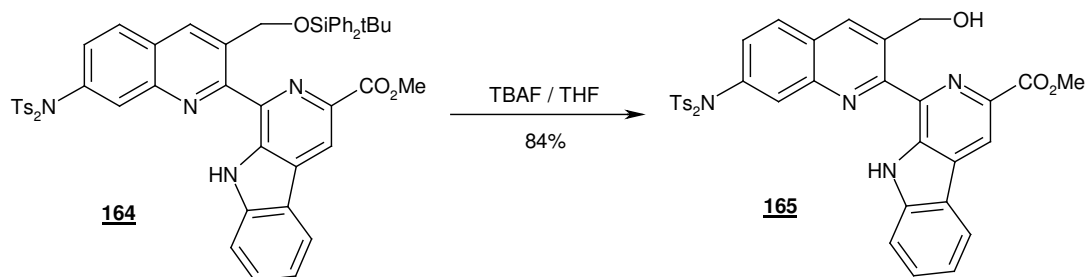


Schéma 93

2.7.2. Oxydation de la partie alcool

Pour former le nouveau cycle F à partir du composé **165**, la partie alcool primaire doit être oxydée en aldéhyde. Le réactif de Dess-Martin nous a permis de réaliser cette oxydation (schéma 94). Comme pour les premiers analogues contraints décrits dans le chapitre 2, la cyclisation s'opère directement à partir du groupe aldéhydique et de la partie azotée du cycle D. La forme hémiaminal résultante s'oxyde alors spontanément à l'air. Ces trois étapes sont réalisées *one pot* avec un rendement de 34%. La solubilité du produit **166** est améliorée par rapport à celle du composé de départ. Ce composé **166** a pu ainsi être chromatographié sur gel de silice. Nous avons ainsi réussi à préparer un nouvel analogue à géométrie contrainte de la lavendamycine.

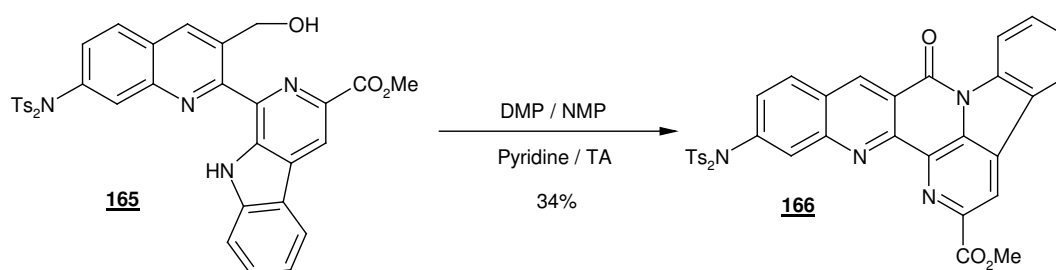
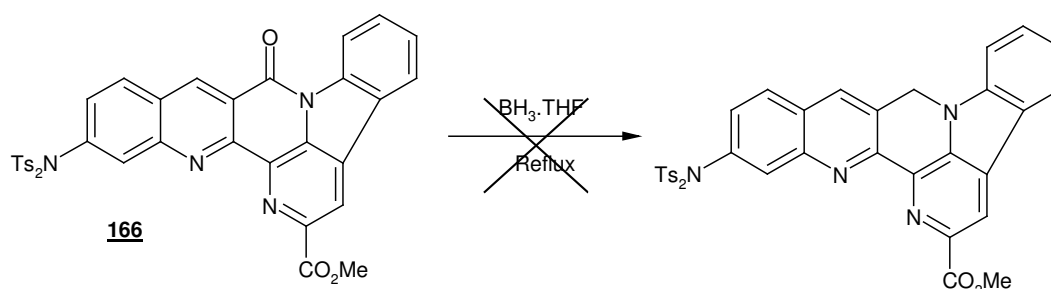


Schéma 94

2.8. Etapes finales

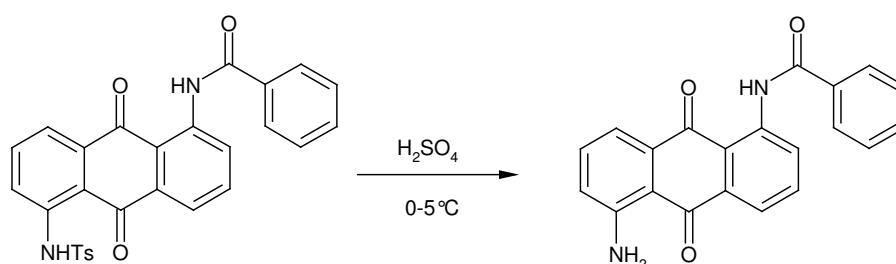
2.8.1. Réduction de la fonction lactame

La structure hexacyclique **166** étant maintenant formée, nous avons voulu réduire la fonction lactame en groupe amino. Comme pour les premiers analogues contraints décrits dans le deuxième chapitre, nous avons utilisé le complexe $BH_3.THF$ pour effectuer cette réduction (schéma 95). Après quatre heures de reflux, un composé possédant un groupe CH_2 a été obtenu. Cependant, la purification par chromatographie sur gel de silice n'a conduit qu'à un composé évoluant rapidement vers la formation d'un mélange de produits inséparables que nous n'avons pas réussi à identifier.



2.8.2. Passage au groupe amino

La dernière étape de cette synthèse est la régénération de la fonction amine protégée sous forme de sulfonamide. Cela nécessite généralement des conditions assez énergiques c'est-à-dire l'utilisation d'un milieu acide concentré. Ce clivage doit être réalisé de manière sélective sans interférer avec les autres fonctions et notamment la partie amide. Un exemple de la littérature⁸³ permet d'illustrer ce type de régénération sélective (schéma 96).



Nous avons donc tenté de transposer ces conditions opératoires au substrat **166** (schéma 97). Malheureusement, cette réaction n'a pas fourni de résultats satisfaisants. En effet, nous avons obtenu à l'issue de cette réaction un résidu insoluble dans les solvants organiques classiques ou dans l'eau. Cette insolubilité n'a pas permis de réaliser des analyses par spectrométrie RMN et donc d'attribuer la structure du produit isolé. De plus, cette insolubilité étant défavorable pour l'évaluation biologique, nous avons décidé d'en rester au produit ditosylé **166**.

⁸³ D. Thetford, A. P. Chorlton, *Dyes and Pigments* **2004**, 61, 49-62.

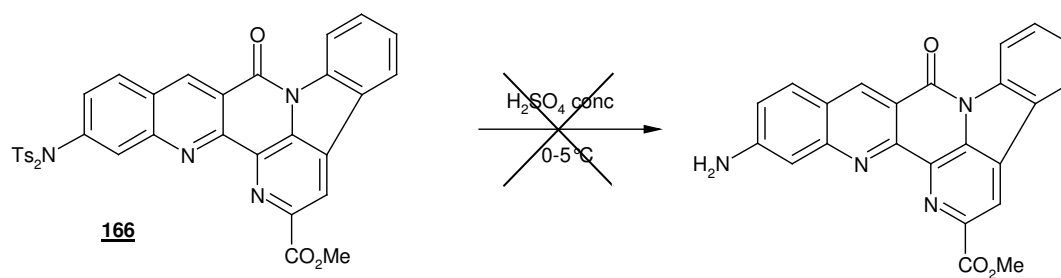


Schéma 97

2.9. Bilan

Les objectifs d'obtenir un composé de structure rigide comme **166** et de fixer un groupe azoté en position 7 ont été atteints. La présence de ce groupement amino a nécessité une protection. Nous avons choisi d'introduire ce groupement très tôt dans la synthèse et c'est le groupe ditosylamino qui a conduit aux meilleurs résultats. L'analogue à géométrie contrainte de la lavendamycine **166** a ainsi été obtenu avec un rendement global de 4,7% sur neuf étapes (schéma 98).

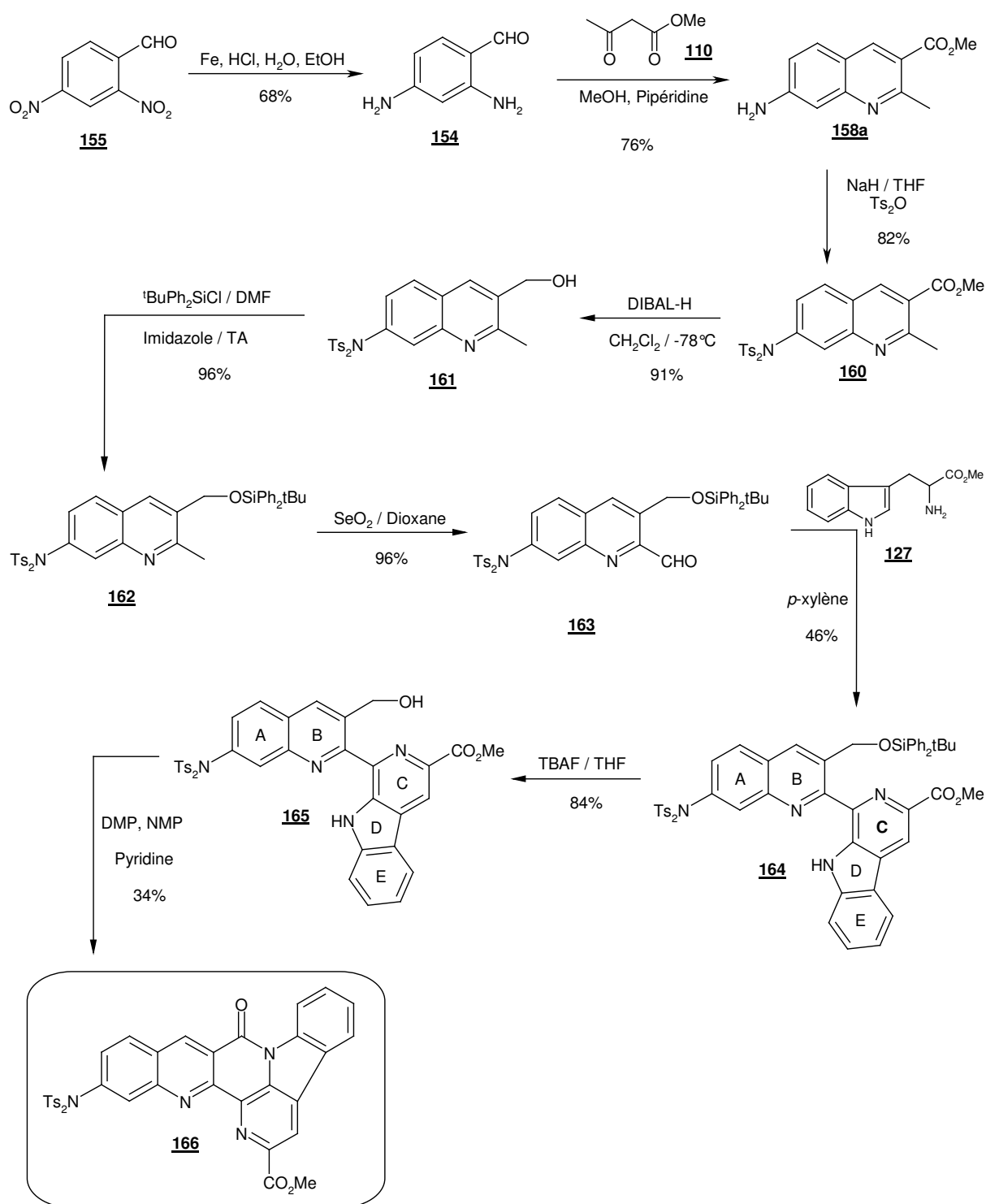


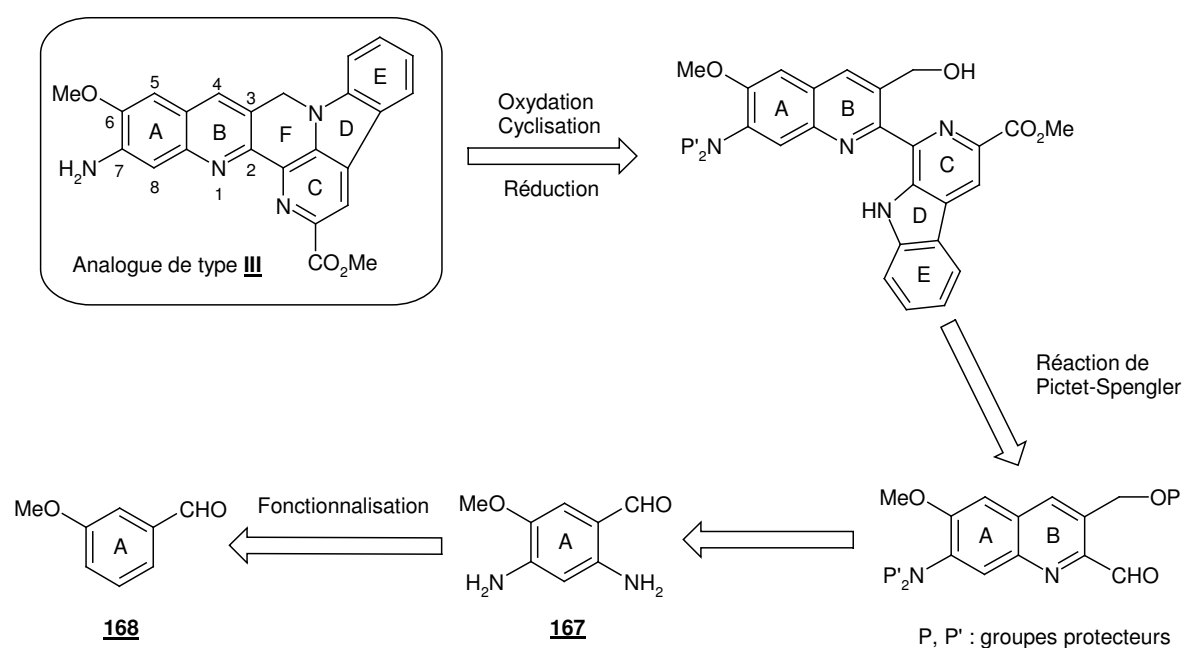
Schéma 98

Nous allons maintenant étudier la synthèse des analogues de type **III**, possédant un groupement méthoxy en position 6 adjacent au groupement amino en position 7.

3. Synthèse des analogues de type **III**

3.1. Stratégie de synthèse

L'analogue de type **III** conserve une rigidité structurale et il comporte également sur le cycle A un groupement amino en position 7 et un groupement méthoxy en position 6. La stratégie de synthèse envisagée est une fonctionnalisation du cycle A dès le début de la synthèse, c'est-à-dire l'introduction des groupements méthoxy et azoté dans les positions souhaitées. L'analogue de type **III** pourrait alors être obtenu selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 99).



La molécule hexacyclique serait préparée par le processus d'oxydation-cyclisation-réduction déjà étudié précédemment. La structure pentacyclique serait obtenue par une condensation de Pictet-Spengler à partir d'une quinoléine fonctionnalisée et de l'ester méthylique du tryptophane. Cette quinoléine pourrait être préparée à partir du précurseur **167** qui comporterait un système *ortho*-aminobenzaldéhyde nécessaire pour la réaction de Friedländer et les groupements azoté et méthoxy dans les positions 3 et 5 du cycle A (positions souhaitées dans la structure finale). Enfin, le précurseur **167** fonctionnalisé serait préparé à partir du *mé*ta-anisaldéhyde commercial **168** en deux étapes. La première serait une dinitration en position 2 et 4 du composé **168** puis la deuxième une réduction en groupe amino des deux fonctions nitrées. Nous allons maintenant détailler les différentes étapes de la synthèse de l'analogue de type **III**.

3.2. Fonctionnalisation du cycle A

3.2.1. Nitration en position 2 et 4⁸⁴

Afin de préparer le 2,4-dinitro-5-méthoxybenzaldéhyde **169**, nous avons essayé de dinitrer le 3-méthoxybenzaldéhyde commercial **168**. Cette réaction est une substitution électrophile aromatique classique. Le cycle est activé par la présence du groupement méthoxy qui oriente la substitution dans les positions *ortho* et *para*. Nous avons effectué la nitration en présence d'acide sulfurique concentré associé à de l'acide nitrique fumant, ce qui permet de générer l'électrophile NO₂⁺. En réalisant la réaction à -10°C, nous avons obtenu les résultats suivants (schéma 100).

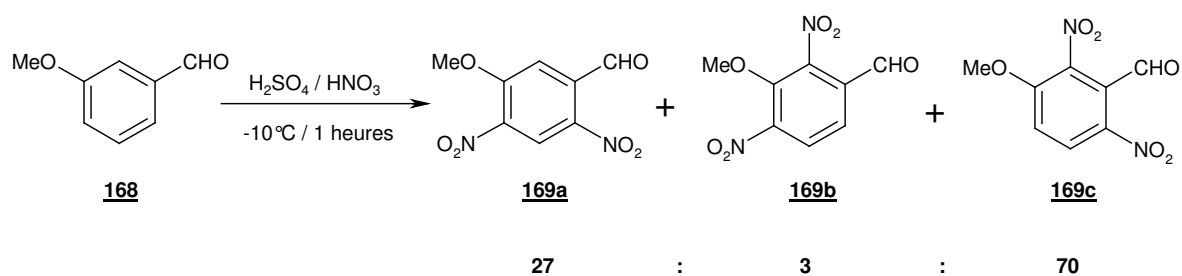


Schéma 100

La dinitration du composé **168** a conduit à un mélange de trois régioisomères **169a**, **169b** et **169c** dans des rapports respectifs de 23 : 3 : 70. Ces rapports sont déterminés à partir du spectre RMN ¹H du produit brut. Après purification sur colonne de gel de silice, nous avons obtenu le composé majoritaire **169c** avec un rendement de 47% et un mélange des deux autres composés **169a** et **169b** non séparable dans un rapport respectif de 83 : 17 (schéma 101).

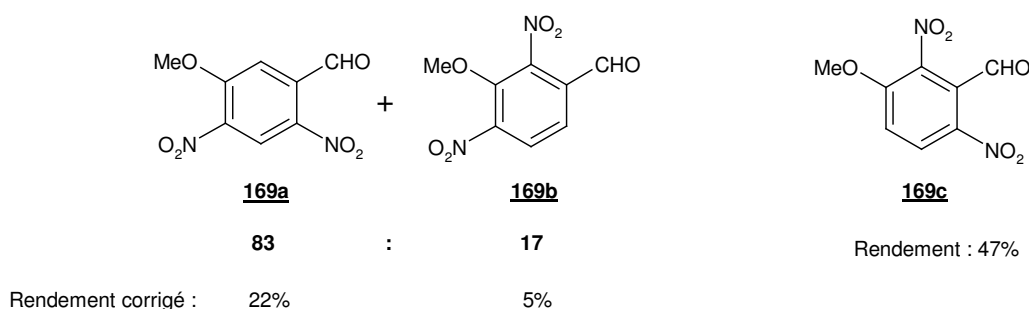


Schéma 101

Le produit souhaité **169a** a donc été obtenu avec un rendement de 22% mais il n'a pas été séparé de **169b**. L'attribution de la structure de **169a** a été facile tandis que celle des structures **169b** et **169c** n'a pas été possible à partir des spectres RMN ¹H et ¹³C classiques. Une expérience NOESY a donc été réalisée. Elle a montré pour le composé majoritaire **169c** une tache de corrélation entre un proton aromatique et les protons du groupement méthoxy signifiant qu'il y a une interaction spatiale entre ces protons. Cette corrélation ne peut

⁸⁴ K. A. Monk, R. Siles, K. G. Pinney, C. M. Garner, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 3759-3761.

correspondre qu'à la structure du composé **169c** puisque le composé **169b** ne possède pas de proton aromatique adjacent au groupement méthoxy (figure 17).

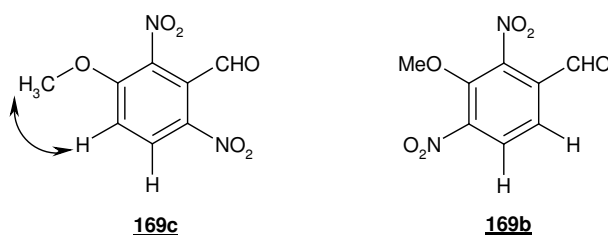


Figure 37

3.2.2. Réduction des groupements nitro

Comme les composés **169a** et **169b** n'ont pas pu être séparés, nous avons traité le mélange par du fer métallique⁸⁰ en poudre associé à de l'acide chlorhydrique concentré afin de réduire sélectivement les groupements nitro par rapport à la fonction carbonyle (schéma 102). Nous avons isolé après purification sur colonne de gel de silice le composé diaminé **167** avec un rendement corrigé de 51%. D'après le spectre RMN ¹H du produit brut, le composé **169b** a aussi été réduit mais il n'a pas été isolé.

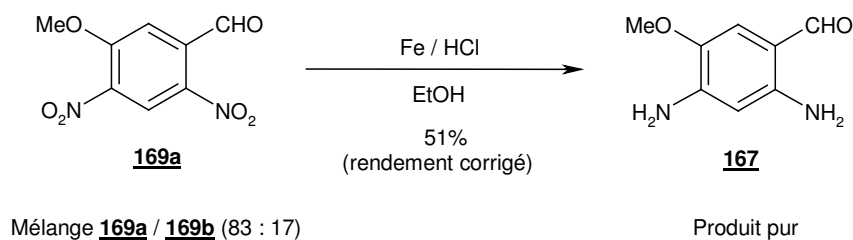


Schéma 102

3.3. Préparation de quinoléines fonctionnalisées

3.3.1. Réaction de Friedländer

Dans la synthèse des analogues de type **II** décrite précédemment, nous avons réalisé la condensation de Friedländer à partir du composé diaminé **154** et sans protection du groupe amino en position 4. Nous avons réutilisé les mêmes conditions opératoires à partir du composé **167**, soit un excès d'acétoacétate de méthyle **110** et un temps de réaction assez long. Nous avons alors obtenu la quinoléine **170** avec un rendement quantitatif après quarante heures au reflux du méthanol et en utilisant quatre équivalents du composé **110** (schéma 103).

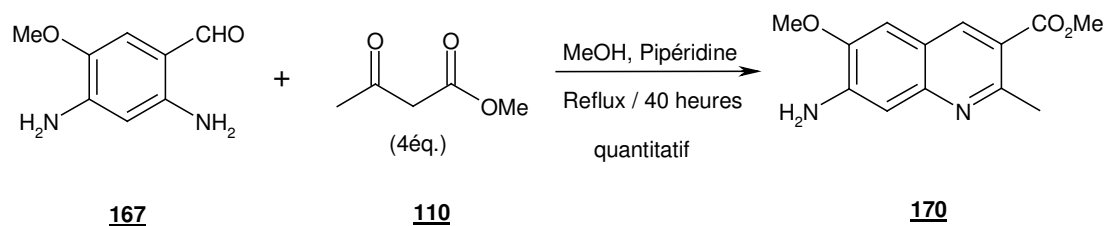


Schéma 103

Nous n'avons pas observé dans ce cas la présence de produit secondaire de type **158b**.

3.3.2. Réduction sans protection du groupe amino

La réduction de la fonction ester du composé **170** est réalisée par le DIBAL-H. Dans un premier temps, le groupe amino du composé **170** n'est pas protégé. La réaction est réalisée à -78°C dans du THF pour permettre la solubilisation du composé **170** à cette température. Le milieu réactionnel serait en effet hétérogène en utilisant le dichlorométhane ou le toluène. En employant quatre équivalents de DIBAL-H, le composé **171** est obtenu avec un rendement de 28% (schéma 104) avec récupération du composé de départ (25%).

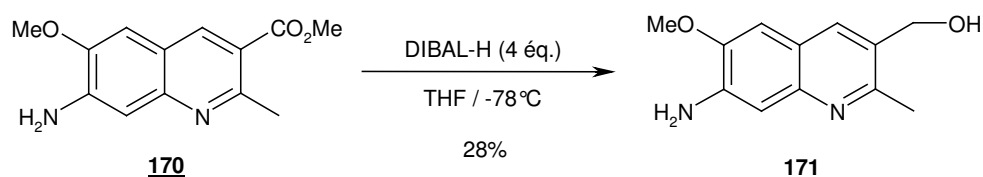


Schéma 104

Le produit **171** est très polaire, peu soluble et difficilement purifiable. Le DIBAL-H doit en partie métalliser le groupe amino libre, il n'est donc plus disponible pour réduire l'ester. Il faudrait alors augmenter le nombre d'équivalent de DIBAL-H. Il nous a semblé préférable de protéger ce groupe amino libre afin qu'il n'interfère plus dans la réduction de l'ester par le DIBAL-H.

3.3.3. Protection du groupe amino libre

3.3.3.1. Benzylation

Nous avons d'abord cherché à obtenir le produit de double benzylation. Nous avons pour cela utilisé des conditions classiques. Mais cette réaction ne nous a pas apporté des résultats satisfaisants puisque nous avons obtenu un mélange de produits non identifiés (schéma 105).

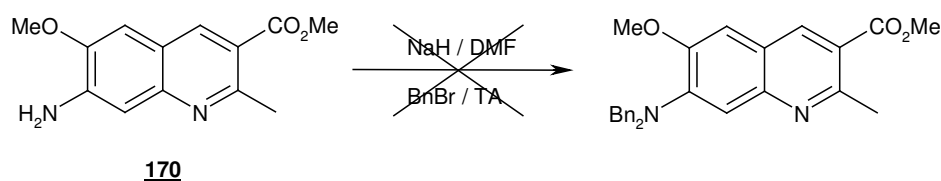
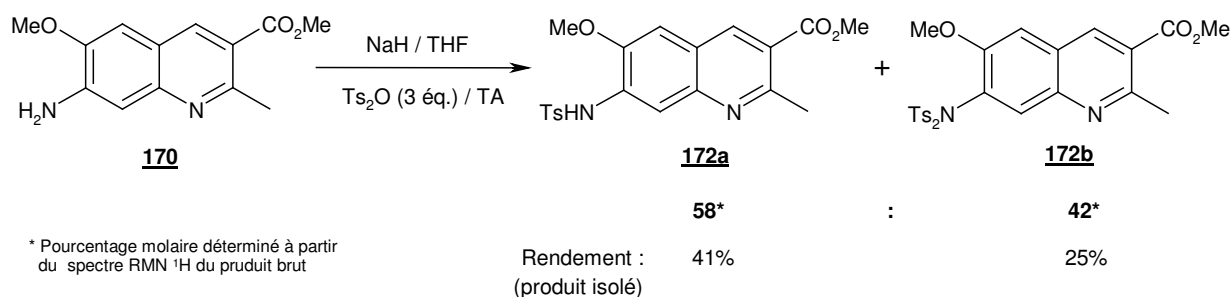


Schéma 105

Nous avons alors décidé de tester la possibilité de passer à une forme ditosylamide comme dans le cas de la synthèse des analogues de type **II**.

3.3.3.2. Ditosylation

La tosylation du groupe amino du composé **170** est effectuée avec de l'anhydride *p*-toluènesulfonique et de l'hydrure de sodium. Nous avons d'abord travaillé avec trois équivalents de réactif et nous avons obtenu un mélange de deux produits : le composé monotosylé **172a** et le composé ditosylé **172b** dans un rapport respectif de 58/42. Ces deux composés **172a** et **172b** sont séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice avec des rendements respectifs de 41% et 25% (schéma 106).



* Pourcentage molaire déterminé à partir du spectre RMN ¹H du produit brut

Schéma 106

Afin d'éviter tout risque de métallation de la forme monotosylée avec le DIBAL-H, nous avons préféré nous orienter vers le dérivé ditosylé. Nous avons testé alors de nouvelles conditions opératoires en faisant varier le nombre d'équivalent de base et de réactif. Ces conditions sont présentées dans le tableau suivant (schéma 107).

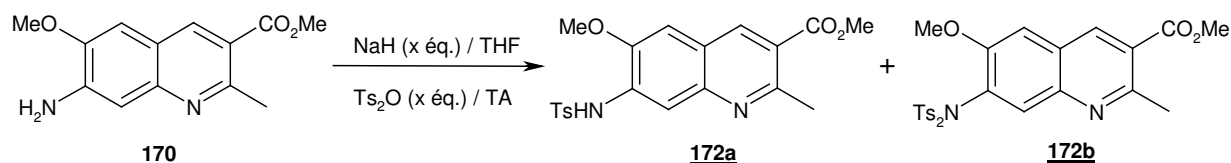


Schéma 107

Entrée	Conditions opératoires	Ratio*	Rendement	Rendement
		<u>172a</u> / <u>172b</u>	<u>172a</u>	<u>172b</u>

1	NaH (3 éq.), Ts ₂ O (3 éq.)	58 / 42	41%	25%
2	NaH (4 éq.), Ts ₂ O (4 éq.)	25 / 75	24%	57%
3	NaH (5 éq.), Ts ₂ O (5 éq.)	0 / 100	0%	86%

* Pourcentage molaire déterminé à partir du spectre RMN ¹H du produit brut

Les conditions optimales pour obtenir la forme ditosylée sont de travailler avec cinq équivalents de base et de réactif. On peut remarquer que plus le nombre d'équivalents de base et de réactif augmente et plus la formation du composé ditosylé **172b** est favorisée. L'introduction du deuxième groupement tosyle étant plus difficile, les conditions opératoires doivent être plus énergiques afin d'obtenir la forme diprotégée. Le composé ditosylé **172b** a donc été obtenu avec un bon rendement de 86%. Cette étude permet également de justifier l'utilisation de cinq équivalents de base et de réactif pour la protection du groupe amino primaire lors de la synthèse des analogues de type **II** (p 80).

3.3.4. Réduction du composé ditosylé

Le composé **172b** est ensuite engagé dans une réaction de réduction avec le DIBAL-H dans le but de convertir l'ester méthylique en groupe hydroxyle primaire. Comme attendu, l'utilisation de 3,5 équivalents de DIBAL-H dans le dichlorométhane et en travaillant à -78°C, a permis la formation du composé **173** avec un bon rendement de 83% (schéma 108).

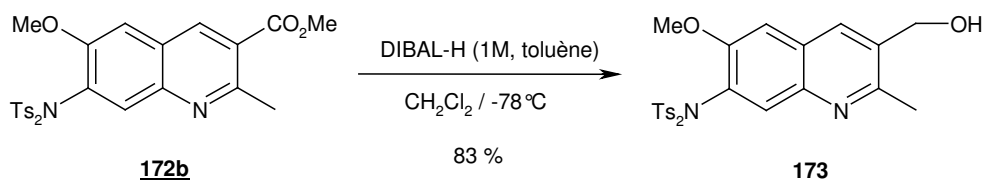


Schéma 108

3.3.5. Protection du groupe hydroxyle

Cette protection du groupe hydroxyle de **173** est nécessaire avant les étapes suivantes (voir chapitre 2). La formation d'un éther silylé est donc réalisée dans des conditions standard. Le composé **174** est obtenu avec un bon rendement de 89% (schéma 109).

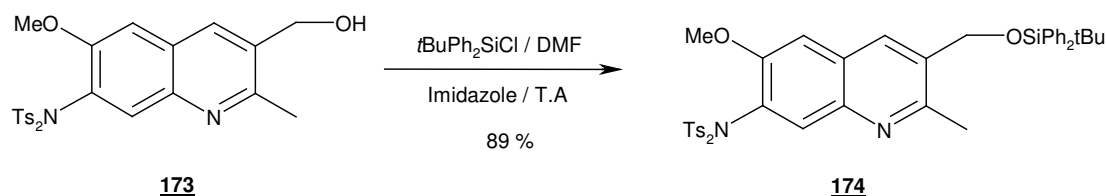


Schéma 109

3.3.6. Oxydation du groupe méthyle

Pour terminer la fonctionnalisation de la quinoléine, le méthyle situé en α de l'azote doit être oxydé en aldéhyde. Comme dans les précédentes synthèses, le dioxyde de sélénium est utilisé comme oxydant de cette position activée. La quinoléine **175** est obtenue avec un très bon rendement de 96% (schéma 110).

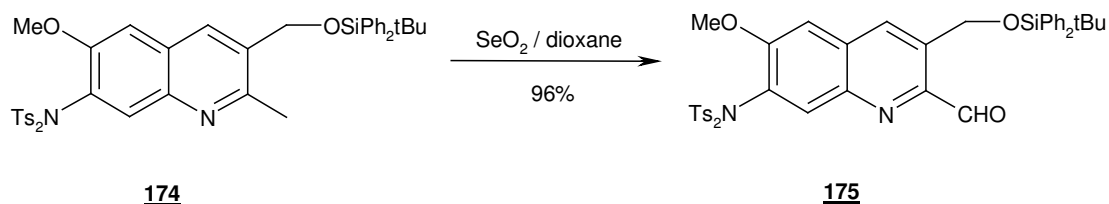


Schéma 110

3.4. Réaction de Pictet-Spengler

Le squelette pentacyclique du composé **176** est construit par une condensation de Pictet-Spengler entre le groupe aldéhydique de la quinoléine fonctionnalisée **175** et l'ester méthylique du tryptophane (forme racémique) **127**. La réaction est réalisée au reflux du *p*-xylène sans ajout de catalyseur suivant les conditions optimales mises au point pendant la synthèse des premiers analogues contraints (voir p 47). Le substrat **176** est obtenu avec un rendement de 53% (schéma 111). La présence du groupement méthoxy et de la forme ditosylamino sur le cycle A n'affecte pas la condensation.

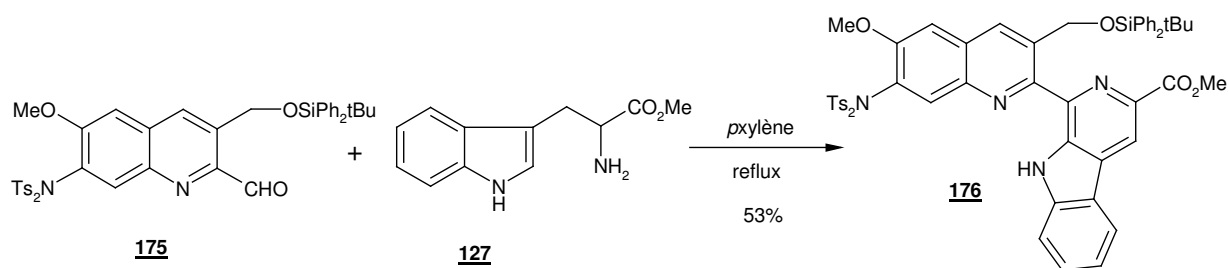


Schéma 111

3.5. Préparation de la structure hexacyclique

3.5.1. Régénération du groupe hydroxyle

Pour construire le sixième cycle de la structure hexacyclique, il faut régénérer la fonction hydroxyle. Le clivage de l'éther silylé doit être orthogonale à la protection du groupe amino. Nous avons pour cela utilisé du fluorure de *tétra*-butylammonium dans du THF. En traitant le composé **176** dans ces conditions opératoires, un nouvel analogue de la lavendamycine **177** est isolé avec un rendement de 75% malgré des purifications assez difficiles (schéma 112).

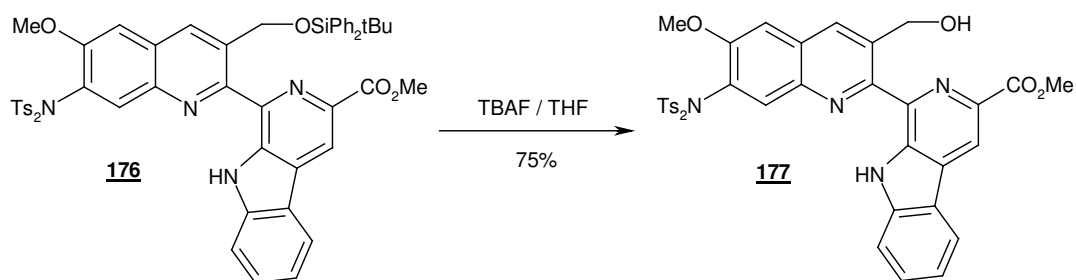


Schéma 112

3.5.2. Création du nouveau cycle F

Après cette régénération du groupe hydroxyle, l'oxydation en composé carbonylé puis la réaction avec la partie pyrrolique pourrait conduire au cycle F. Comme pour les synthèses des précédents analogues, cette réaction d'oxydation est réalisée avec 1,5 équivalents de réactif de Dess-Martin et dans la NMP afin d'avoir un milieu homogène. L'aldéhyde souhaité est formé et il réagit alors directement avec l'azote du cycle D pour former l'espèce hémiaminal. Cette espèce instable s'oxyde spontanément à l'air pour conduire au cycle F sous forme de lactame (schéma 113). Ces trois réactions réalisées *one pot* permettent ainsi de former un nouvel analogue à géométrie contrainte **178** avec un rendement global de 45%.

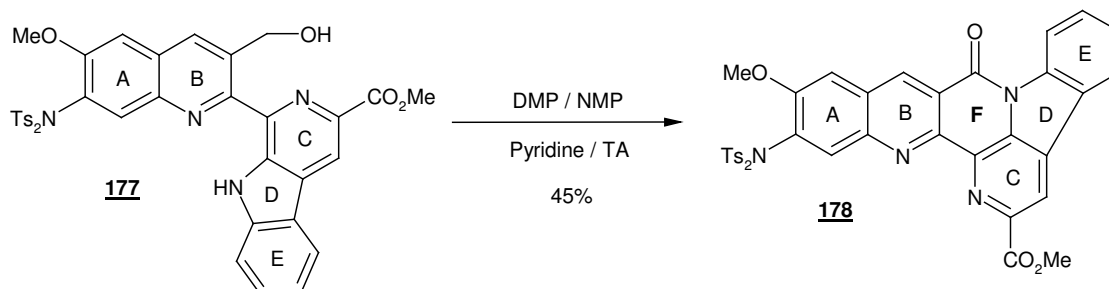


Schéma 113

3.6. Fin de la synthèse

Nous avons réussi à obtenir une nouvelle structure rigide par la création d'un nouveau cycle. Le cycle F du composé **178** est un lactame et nous avons essayé de réduire le groupe carbonyle afin d'obtenir la structure exacte de nos analogues de type **III**.

3.6.1. Réduction de la partie lactame

Comme précédemment, nous avons utilisé le complexe $BH_3 \cdot THF$ car il permet de réduire sélectivement la fonction amide par rapport à la fonction ester (schéma 114). Nous

avons alors obtenu les mêmes résultats que pour les analogues de type **II**. En effet, après quatre heures au reflux du THF, un composé possédant un groupe CH₂ a été obtenu. Cependant, après purification par chromatographie sur gel de silice, nous avons obtenu un composé évoluant rapidement vers la formation d'un mélange de produits non séparables que nous n'avons pas réussi à identifier.

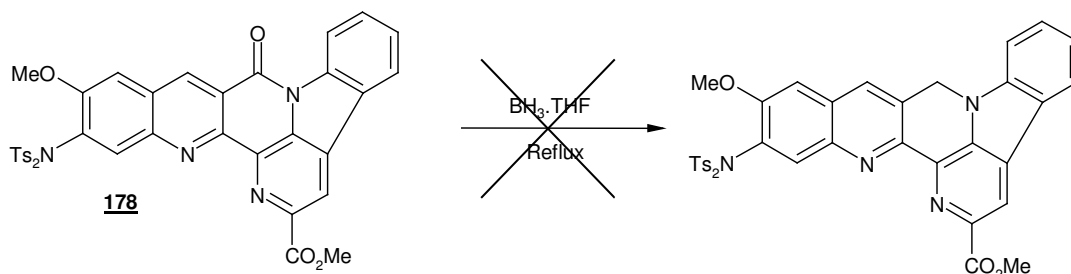


Schéma 114

3.6.2. Enlèvement des groupes tosyloxy

L'ultime étape de cette synthèse consiste à régénérer le groupe amino primaire. D'après la littérature, des conditions énergiques sont nécessaires pour cliver les fonctions sulfonamide.⁸³ Mais l'utilisation de ces conditions opératoires dans ce cas (acide sulfurique concentré, 0°C) n'a pas permis de former la molécule souhaitée (schéma 115).

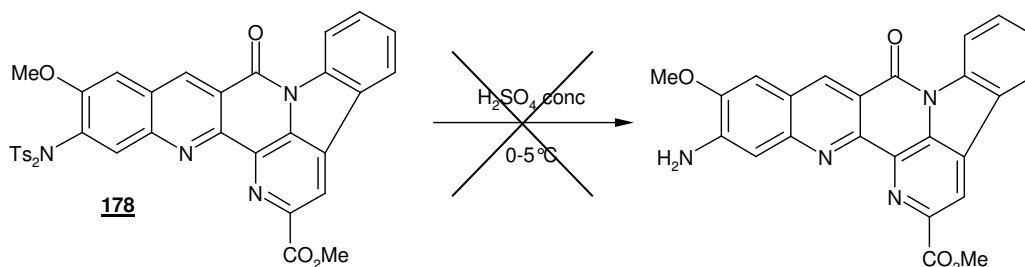


Schéma 115

A l'issue de la réaction, nous avons obtenu un résidu insoluble dans tous les solvants organiques classiques ou dans l'eau. Cette insolubilité n'a pas permis de réaliser des analyses par spectrométrie RMN et donc d'attribuer la structure du produit. De plus, cela n'est pas du tout favorable pour ce qui est de l'activité biologique. Nous avons alors décidé de conserver le groupe amino sous sa forme diprotégée afin de conserver une solubilité acceptable.

3.7. Bilan

Nous avons donc préparé un analogue à structure contrainte de la lavendamycine **178** avec des groupements méthoxy en position 6 et amino en position 7. La fonctionnalisation du cycle A est effectuée dès le début de la synthèse. Néanmoins, la présence de la fonction amine

induit une protection sous forme de sulfonamide. Finalement le composé **178** a été synthétisé en dix étapes avec un rendement global de 1,2% (schéma 116).

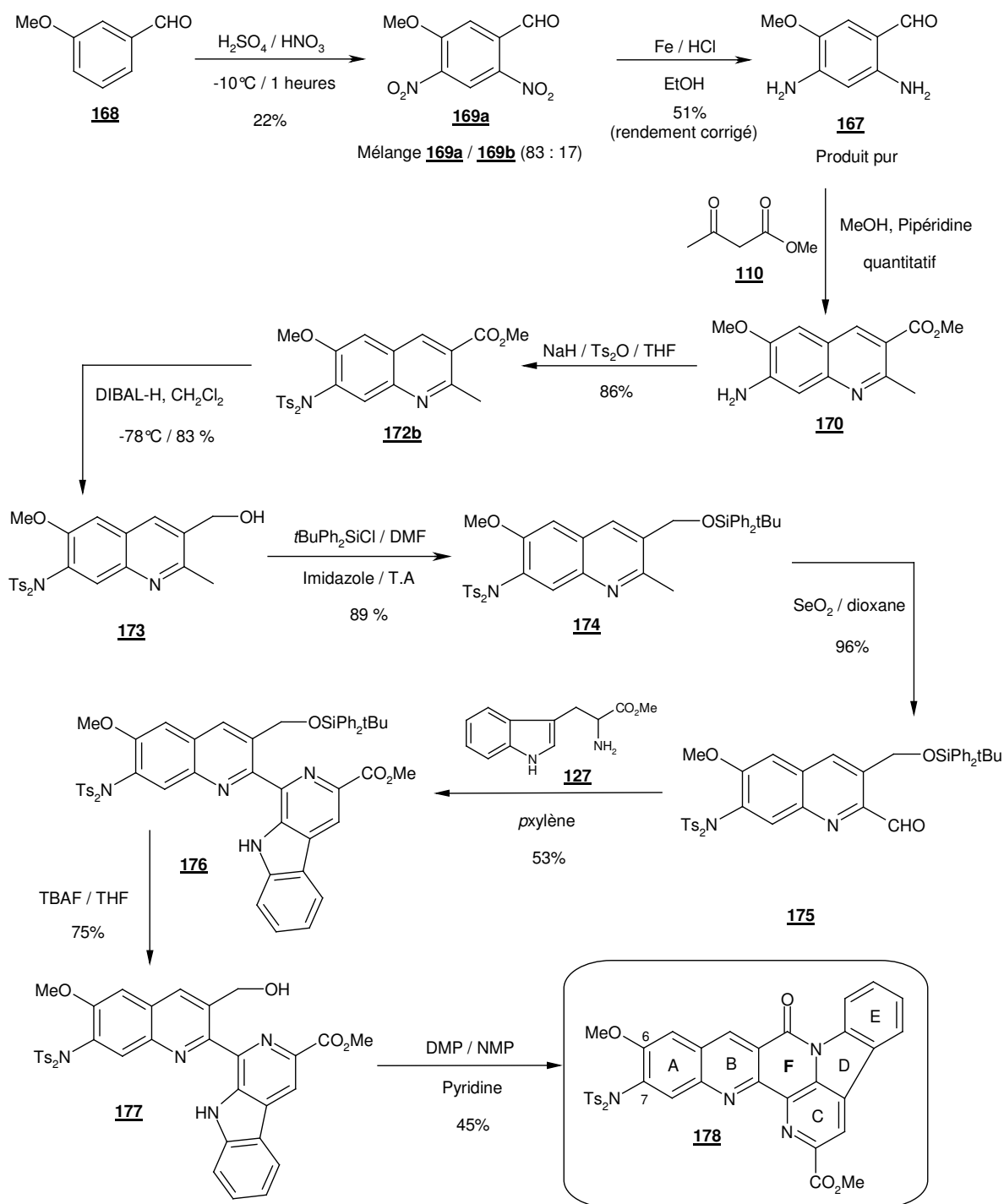


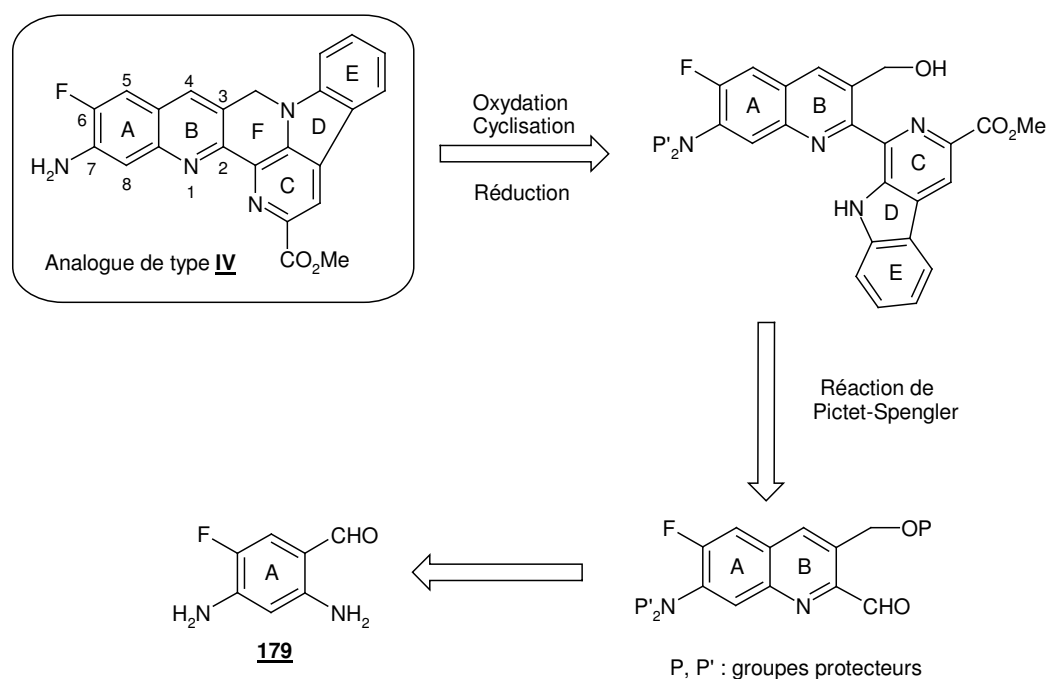
Schéma 116

Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse des analogues de type **IV**, possédant un atome de fluor en position 6 juxtaposé au groupe amino en position 7.

4. Synthèse des analogues de type **IV**

4.1. Stratégie de synthèse

Notre objectif est donc de préparer les analogues de type **IV**. Ces analogues posséderont toujours une structure rigide par la création d'un nouveau cycle F. Nous voulons de plus introduire un atome de fluor en position 6 tout en conservant le groupe amino en position 7. L'introduction de ce groupe pourrait être effectuée dès le début de la synthèse comme cela a été fait lors des deux précédentes synthèses. Quant à l'atome de fluor, nous souhaitons également l'introduire très tôt dans la synthèse, de telle sorte que le cycle A soit complètement fonctionnalisé avant de construire le cycle B. Les analogues de type **IV** pourrait alors être obtenus selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 117).



La structure hexacyclique serait obtenue comme dans les autres synthèses d'analogues, c'est-à-dire par le processus d'oxydation-cyclisation-réduction à partir du groupe hydroxyle du composé pentacyclique. La réaction de Pictet-Spengler pourrait permettre de préparer cette structure pentacyclique à partir d'une quinoléine fonctionnalisée et de l'ester méthylique du tryptophane. Enfin, cette quinoléine serait obtenue par une réaction de Friedländer à partir du 2,4-diamino-3-fluorobenzaldéhyde **179**. Ce précurseur est totalement fonctionnalisé avec l'atome de fluor et le groupe amino dans les positions souhaitées ainsi que le système *ortho*-aminobenzaldéhyde nécessaire pour la condensation de Friedländer. Nous allons d'abord étudier la synthèse de ce précurseur.

4.2. Tentative de synthèse du composé **179**

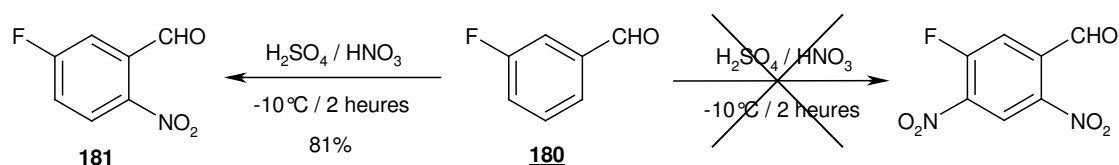
Pour la préparation du composé **179**, l'approche envisagée est une dinitration d'un composé de départ judicieusement choisi suivie de la réduction de ces deux groupements nitro en diamine.

4.2.1. Dinitration

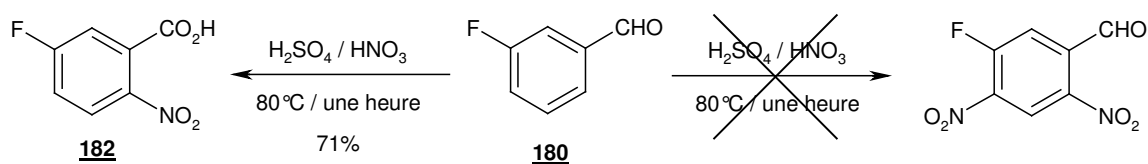
4.2.1.1. A partir du 3-fluorobenzaldéhyde **180**

Le composé de départ auquel il est naturel de penser est le 3-fluorobenzaldéhyde **180**. En effet, en essayant de dinitrer ce composé, le 3-fluoro-2,4-dinitrobenzaldéhyde pourrait être obtenu, puis par simple réduction des fonctions nitro, le composé **179** serait préparé. Mais pour les substitutions électrophiles aromatiques, l'utilisation du composé **179** peut poser des problèmes. En effet, l'atome de fluor oriente la substitution dans les positions *ortho* et *para* mais c'est un groupe faiblement désactivant. Le groupe carbonyle désactive également le cycle aromatique de manière plus importante que l'atome de fluor.

Nous avons tout de même tenté la dinitration du composé de départ proposé. Pour cela, nous avons utilisé un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide nitrique fumant afin de générer l'électrophile NO_2^+ . La réaction est réalisée à -10°C et nous n'avons pas obtenu le composé dinitré attendu mais seulement le composé **181** mononitré en position *para* de l'atome de fluor avec un rendement de 81% (schéma 118).



Lorsque le premier groupe nitro est introduit, le noyau aromatique est encore plus désactivé. Les conditions opératoires ne sont peut-être pas assez énergiques. Nous avons alors décidé de recommencer la réaction mais cette fois-ci en chauffant davantage. Mais même à 80°C , le composé dinitré attendu n'a pas été obtenu. Seul un produit de mononitration **182** en position *para* de l'atome de fluor a été obtenu. Il est à noter également que la partie aldéhydique a été oxydée en acide carboxylique (schéma 119).

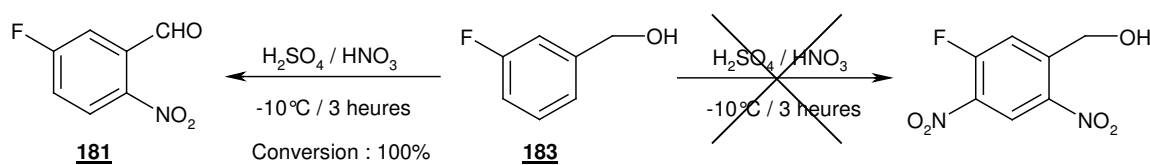


Au vu de ces résultats, il semble que l'obtention du composé dinitré ne soit pas possible à partir du composé **180**. Nous avons alors envisagé d'utiliser un autre composé de départ.

4.2.1.2. A partir de l'alcool 3-fluorobenzyle **183**

L'alcool 3-fluorobenzyle **183** pourrait être un composé de départ plus intéressant que celui utilisé précédemment pour la dinitration. En effet, le groupe $\text{CH}_2\text{-OH}$ est activant pour le cycle aromatique alors que le groupe carbonyle est désactivant. Ce groupe hydroxyméthyle oriente aussi la substitution dans les positions *ortho* et *para*. Après la dinitration, l'alcool benzylique pourrait être oxydé en aldéhyde et enfin les groupements nitro réduits en amine.

Nous avons utilisé les mêmes conditions opératoires que précédemment (utilisation d'un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide nitrique fumant à -10°C). Malheureusement, le produit attendu n'a pas été formé. En fait, le produit mononitré en position *para* du fluor a été obtenu et l'alcool benzylique a été oxydé en aldéhyde alors que la réaction n'a été réalisée qu'à -10°C (schéma 120). Le produit **181** a donc été isolé mais avec une impureté non séparable par chromatographie sur colonne de gel de silice, c'est pourquoi seul le taux de conversion est donné mais pas le rendement.



Compte tenu de l'échec précédent, nous n'avons pas jugé nécessaire de tester la réaction à des températures plus élevées pour essayer d'obtenir un produit de dinitration. Nous avons alors envisagé l'utilisation d'un autre précurseur.

4.2.1.3. A partir du 3-fluorotoluène **184**⁸⁵

Le 3-fluorotoluène **184** pourrait également constituer un composé de départ intéressant. En effet, le groupement méthyle est activant tandis que le groupe aldéhydique est désactivant. Le groupement alkyle permet aussi d'orienter dans les positions *ortho* et *para*. La stratégie

⁸⁵ H. Egawa, M. Kataoka, K.-i. Shibamori, T. Miyamoto, J. Nakano, J.-i. Matsumoto, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 181-185.

serait alors légèrement différente. Après la dinitration du cycle aromatique, le groupe méthyle serait oxydé en groupement aldéhydique puis les deux groupements nitro réduits pour conduire à une diamine.

La dinitration a été réalisée à -10°C toujours dans un mélange acide sulfurique concentré-acide nitrique fumant. Nous avons obtenu un mélange de deux régioisomères **185a** et **185b** respectivement dans un rapport 75 / 25 (rapport déterminé d'après le spectre RMN ^1H du produit brut). Ces deux composés sont séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice et le produit **185a** dinitré dans les positions souhaitées a été obtenu majoritairement avec un rendement de 79% (schéma 121).

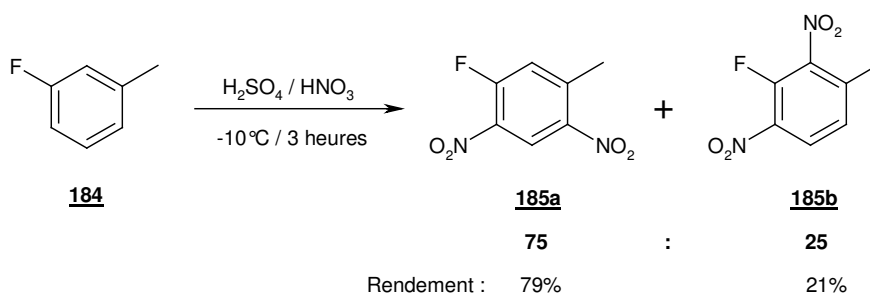


Schéma 121

4.2.2. Oxydation du groupe méthyle

La présence du groupe méthyle dans le composé **184** a permis de réaliser et d'orienter la dinitration du noyau aromatique dans les positions souhaitées. Ce méthyle doit maintenant être converti en aldéhyde car c'est une des fonctions précurseurs nécessaires à la réaction de Friedländer. Nous avons alors testé plusieurs méthodes d'oxydation douce de ce groupe méthyle en fonction aldéhydique (schéma 122). Ces différents essais sont présentés dans le tableau suivant.

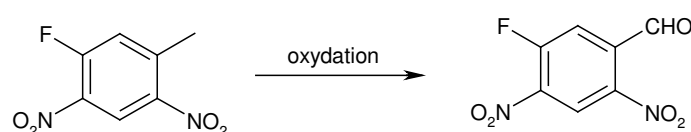
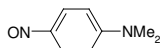
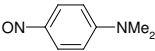


Schéma 122

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T ($^{\circ}\text{C}$)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	IBX	DMSO	80	18 h	Composé de départ
2	PCC	CH_2Cl_2	TA	15 h	Composé de départ
3	SeO_2	Dioxane	Reflux	6 h	Composé de départ
4		EtOH	Reflux	5 h	Produits non identifiés

5		, K ₂ CO ₃	Pyridine	TA	24 h	Produits non identifiés
---	---	----------------------------------	----------	----	------	-------------------------

La première tentative d'oxydation a été réalisée par un dérivé pentavalent de l'iode : l'IBX⁸⁶ (acide *o*-iodylbenzoïque, entrée 1). En effet, il est décrit dans la littérature des exemples de ce type d'oxydation sur des structures toluéniques mais dans notre cas, nous n'avons obtenu que le composé de départ. L'utilisation du PCC (ChloroChromate de Pyridinium) a conduit également au composé de départ uniquement (entrée 2). Nous avons testé aussi le dioxyde de sélénium en tant qu'oxydant de la position méthylrique mais nous n'avons obtenu que le composé de départ (entrée 3). Dans ce cas, le manque de réactivité du groupement méthyle peut s'expliquer par le fait que cette position n'est pas suffisamment activée. Enfin, le dernier oxydant testé est le *p*-diméthylaminonitrosobenzène.^{87, 88} Ce type de réactif est connu dans la littérature pour permettre d'oxyder les positions méthylriques des cycles aromatiques. Malheureusement après plusieurs essais, nous avons obtenu un mélange de produits que nous n'avons pas pu identifier (entrées 4 et 5).

Malgré plusieurs tentatives d'oxydation du groupement méthyle, nous n'avons jamais réussi à obtenir l'aldéhyde souhaité. Face à ces résultats décevants et par faute de temps, la synthèse de ce type d'analogue a été abandonnée. En parallèle à cette synthèse, nous nous sommes intéressés à la préparation des analogues de type **V**.

5. Synthèse des analogues de type **V**

5.1. Stratégie de synthèse

Les analogues de type **V** comporteraient une fonction amino en position 7 sur le cycle A et un groupement éthyle en position 4 sur le cycle B. Ils auraient également une structure rigide. L'intérêt de la présence d'un groupement éthyle a été développé au début de ce chapitre (voir p 72). Pour l'introduction du groupe amino en position 7, nous envisageons de

⁸⁶ K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2245-2258.

⁸⁷ a) G. M. Bennett, E. V. Bell, *Organic Syntheses, Wiley : New York* **1943**, *Vol. II*, 223-225. b) A. Lowy, E. H. Balz, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 341-346.

⁸⁸ S. G. Zlotin, P. G. Kislitsin, A. V. Samet, E. A. Serebryakov, L. D. Konyushkin, V. V. Semenov, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8430-8438.

procéder de la même manière que pour les précédentes synthèses, c'est-à-dire de l'introduire dès le début de la synthèse. Concernant le groupement éthyle, sa présence sur le cycle B va induire des modifications pour la construction de ce cycle et notamment pour la réaction de Friedländer. En effet, lors des autres synthèses, le cycle A comportait un système *ortho*-aminobenzaldéhyde nécessaire à la condensation de Friedländer. Or, pour construire la quinoléine et introduire régiosélectivement le groupement éthyle, le cycle A doit comporter un système *ortho*-aminopropiophénone. Les analogues de type **V** pourraient donc être obtenus selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 123).

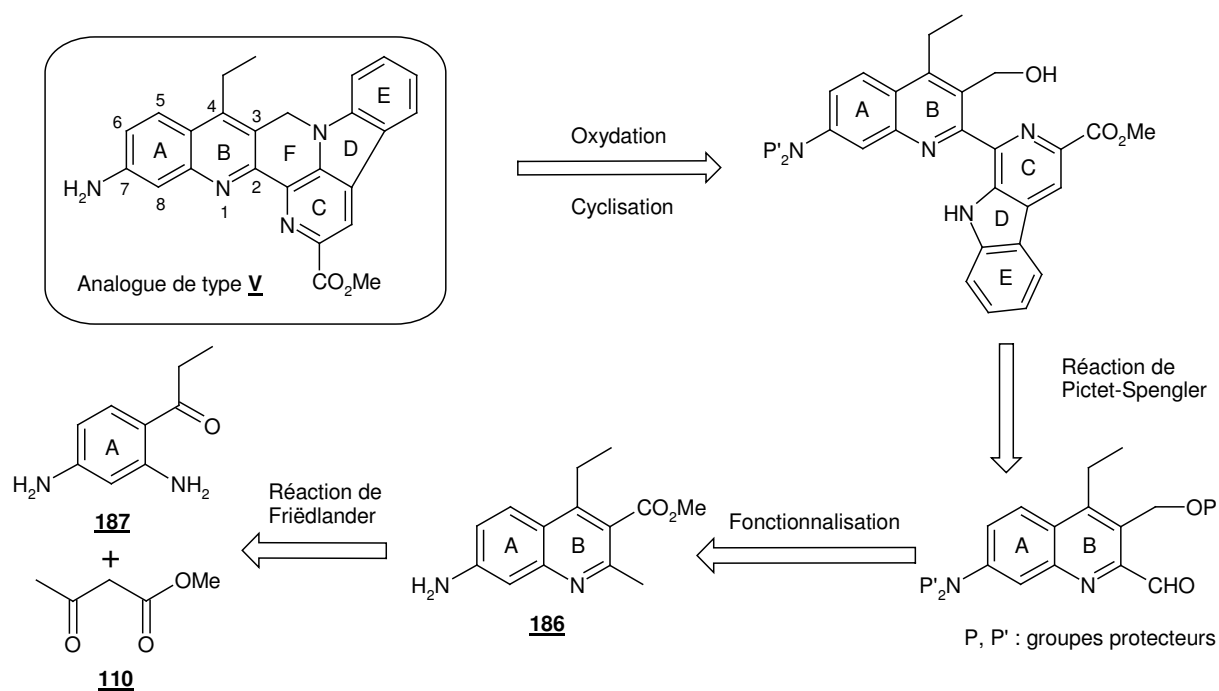


Schéma 123

Le composé hexacyclique de type **V** pourrait être obtenu selon le procédé oxydation-cyclisation-réduction à partir de la structure pentacyclique. Ce composé serait lui-même préparé par une réaction de Pictet-Spengler entre une quinoléine fonctionnalisée et l'ester méthylique du tryptophane. Cette quinoléine serait fonctionnalisée à partir du composé **186**. Enfin, la construction de la quinoléine serait réalisée par une réaction de Friedländer entre la 2',4'-diaminopropiophénone **187** et l'acétoacétate de méthyle **110**. Dans un premier temps, nous allons étudier la synthèse du composé **187**.

5.2. Préparation du précurseur **187**

5.2.1. A partir du 2,4-dinitrobenzaldéhyde **154**

Pour synthétiser le précurseur **187**, le composé de départ auquel nous avons d'abord pensé est le 2,4-dinitrobenzaldéhyde **154**. En effet, une addition nucléophile du bromure

d'éthylmagnésien sur le groupe aldéhydique conduirait au composé **189**. Le groupe hydroxyle secondaire de ce composé serait ensuite oxydé en cétone et enfin les deux groupements nitro seraient réduits en amine pour conduire au composé attendu **187**. Cette approche est résumée dans le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 124).

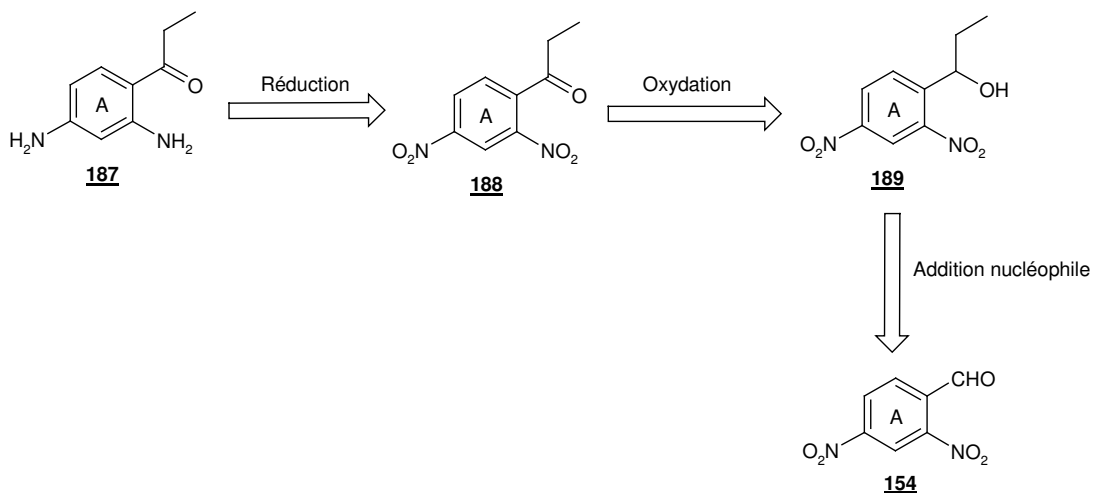


Schéma 124

La première étape de cette approche est donc une addition de bromure d'éthylmagnésien sur le groupe carbonyle du 2,4-dinitrobenzaldéhyde **154**. La réaction a été effectuée en utilisant le bromure d'éthylmagnésien⁸⁹ commercial en solution dans de l'éther mais la réaction est réalisée dans le THF et non pas dans l'éther diéthylique à cause de la solubilité du produit de départ (schéma 125).

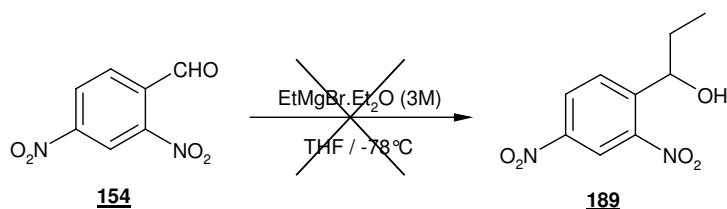


Schéma 125

La réaction a été réalisée à -78°C mais elle n'a conduit qu'à des produits de dégradation. La réaction a également été effectuée à température ambiante mais sans plus de succès. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les deux fonctions nitro du composé **154** ne sont pas inertes vis-à-vis du réactif de Grignard. En effet, un exemple de ce type de réaction⁹⁰ est présenté dans le schéma 126.

⁸⁹ T. Okubo, R. Yoshikawa, S. Chaki, S. Okuyama, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 423-438

⁹⁰ J. D. Sanchez, C. Avendaño, J. C. Menendez, http://www.mdpi.net/ecsoc/ecsoc-6/Papers/A002/A002_files/200.htm

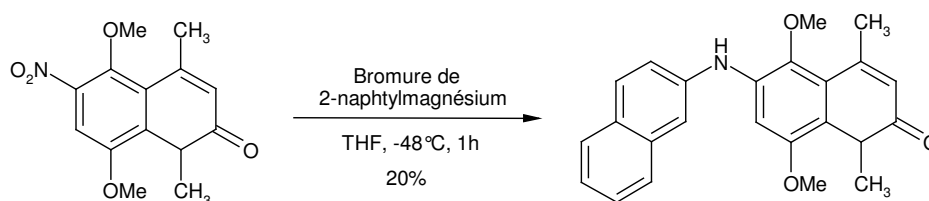


Schéma 126

Nous avons donc envisagé une nouvelle approche synthétique.

5.2.2. Par une réaction de Friedel-Crafts

Une alternative pour préparer le composé **187** serait d'utiliser une réaction de Friedel-Crafts à partir de composés diaminés. En effet, en utilisant le chlorure de propionyle comme électrophile et la *mé*ta-phénylènediamine **190** comme composé de départ, nous pourrions introduire directement sur le cycle aromatique la chaîne latérale (schéma 127).

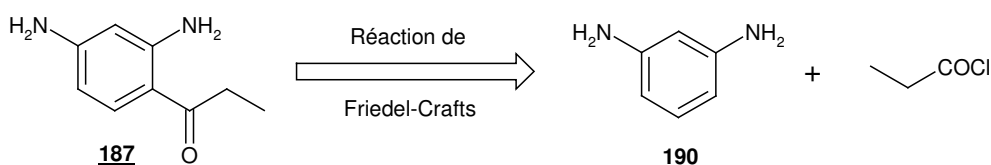


Schéma 127

Or, les résultats de la littérature montrent bien que les groupes amino libres ne réagissent pas très bien voire très mal dans des réactions de substitution électrophile aromatique de Friedel-Crafts.⁹¹ En revanche, les fonctions acétamide réagissent beaucoup plus facilement dans ce type de réaction. C'est pourquoi dans un premier temps nous avons converti les deux fonctions amine du composé **190** en acétamide. Pour cela, nous avons traité le composé commercial **190** avec de l'anhydride acétique dans du dichlorométhane (schéma 128).

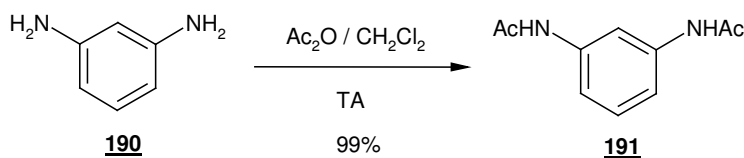


Schéma 128

Nous avons obtenu le produit attendu **191**, après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement de 99%.

Nous avons alors pu tester la réactivité du composé diacétylé **191** vis-à-vis de la réaction de Friedel-Crafts afin de former le composé **192** (schéma 129). L'électrophile utilisé est le

⁹¹ J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^{ème} édition, Wiley. Interscience, **1992**, 539-542.

chlorure de propionyle commercial et les conditions opératoires employées sont résumées dans le tableau suivant.

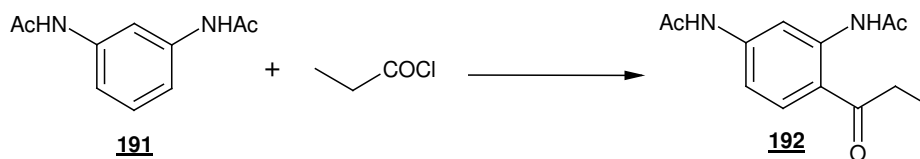


Schéma 129

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	AlCl ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	Reflux	3 j	Produits issus d'une amidification
2	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Reflux	3 j	Produits non identifiés
3	AlCl ₃ sublimé	CH ₂ Cl ₂	Reflux	27 h	Produits non identifiés

Dans un premier temps, la réaction a été réalisée au reflux du dichloroéthane en présence de trichlorure d'aluminium mais nous n'avons obtenu qu'un mélange de produits issus d'une amidification (entrée 1). En effet, le chlorure de propionyle a soit réagi sur le groupe amino, soit substitué le groupement acétate. La température trop élevée est probablement la cause de ces réactions parasites. Nous avons alors travaillé à des températures plus faibles, c'est à dire au reflux du dichlorométhane et toujours en présence de trichlorure d'aluminium, mais nous n'avons pas obtenu le produit souhaité (entrée 2). Une dernière tentative avec du trichlorure d'aluminium sublimé dans les mêmes conditions opératoires que précédemment n'a pas non plus permis d'obtenir le composé attendu (entrée 3).

Au vu des résultats obtenus, une nouvelle approche doit être envisagée dans le but de préparer le précurseur **187**.

5.2.3. Par une réaction de Sugasawa

Comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse d'aniline *ortho* acylée n'est pas une réaction aisée. Le groupe de Sugasawa⁹² s'est intéressé à ce type de réaction et il a proposé et mis au point une méthodologie de synthèse permettant de réaliser ce type de réaction. En effet, en traitant une aniline primaire ou secondaire par un dérivé comportant une fonction nitrile en présence de trichlorure de bore et de trichlorure d'aluminium, une aniline *ortho* acylée peut être obtenue (schéma 130).

⁹² a) T. Sugasawa, T. Toyoda, M. Adachi, K. Sasakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4842-4852.
b) T. Sugasawa, M. Adachi, K. Sasakura, A. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 578-586.

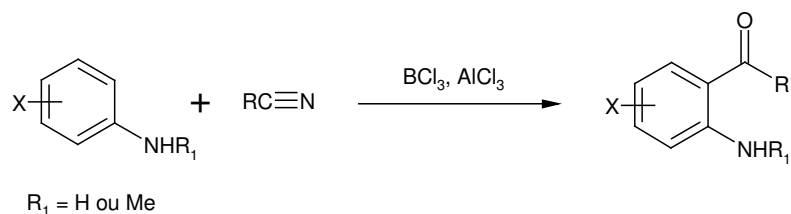


Schéma 130

L'aniline de départ peut être substituée par un groupement appelé ici X. Ce groupement peut être un chlore, un fluor, un méthoxy ou un méthyle. Les rendements de ces *ortho* acylations sont compris entre 45 et 70%.

Nous avons alors tenté d'appliquer ces conditions à nos substrats. Nous avons donc traité la *méto*-phénylènediamine par du propionitrile en présence de trichlorure de bore et de trichlorure d'aluminium. La réaction est réalisée dans le dichloroéthane à 90°C (schéma 131).

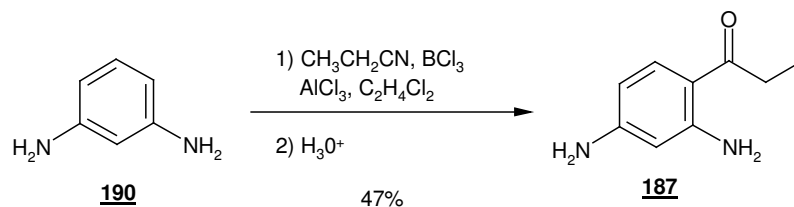


Schéma 131

L'aniline *ortho* acylée **187** a été ainsi préparée avec un rendement de 47%. La molécule de départ **190** comportait deux fonctions amino mais nous avons obtenu régiosélectivement le produit souhaité. Cette régiosélectivité peut s'expliquer par des raisons de symétrie du composé de départ et d'encombrement stérique de la position située entre les deux fonctions amine. Le rendement de cette réaction est comparable à ceux décrits dans la littérature. Cette réaction est très intéressante car elle permet d'éviter des protections préalables des groupes amino libres puis les déprotections mais surtout nous avons obtenu en une seule étape la molécule fonctionnalisée **187**.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction d'*ortho* acylation se décompose en plusieurs étapes (schéma 132).^{92, 93} Tout d'abord, il y a formation de deux complexes, le premier entre le trichlorure de bore et un des groupes azotés du composé **190**, le deuxième entre le trichlorure d'aluminium et la fonction nitrile. Ces deux complexes réagissent ensemble pour conduire à l'intermédiaire **193**. Cet intermédiaire a la particularité de posséder un pont boré qui relie les deux groupes azotés précédemment complexés. C'est ce pont qui permet d'orienter la substitution électrophile dans la position *ortho*. Ensuite, cette substitution s'effectue classiquement. La double liaison attaque le carbone électrophile du nitrile, ce qui permet de former l'intermédiaire **194**. Après réaromatisation et élimination du complexe

⁹³ A. W. Douglas, N. L. Abramson, I. N. Houphis, S. Karady, A. Molina, L. C. Xavier, N. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6807-6810.

d'aluminium, l'imine cyclique **195** est formée. Enfin, une hydrolyse en milieu acide de cette imine permet d'éliminer le résidu boré et de former le composé *ortho* acylé **187**.

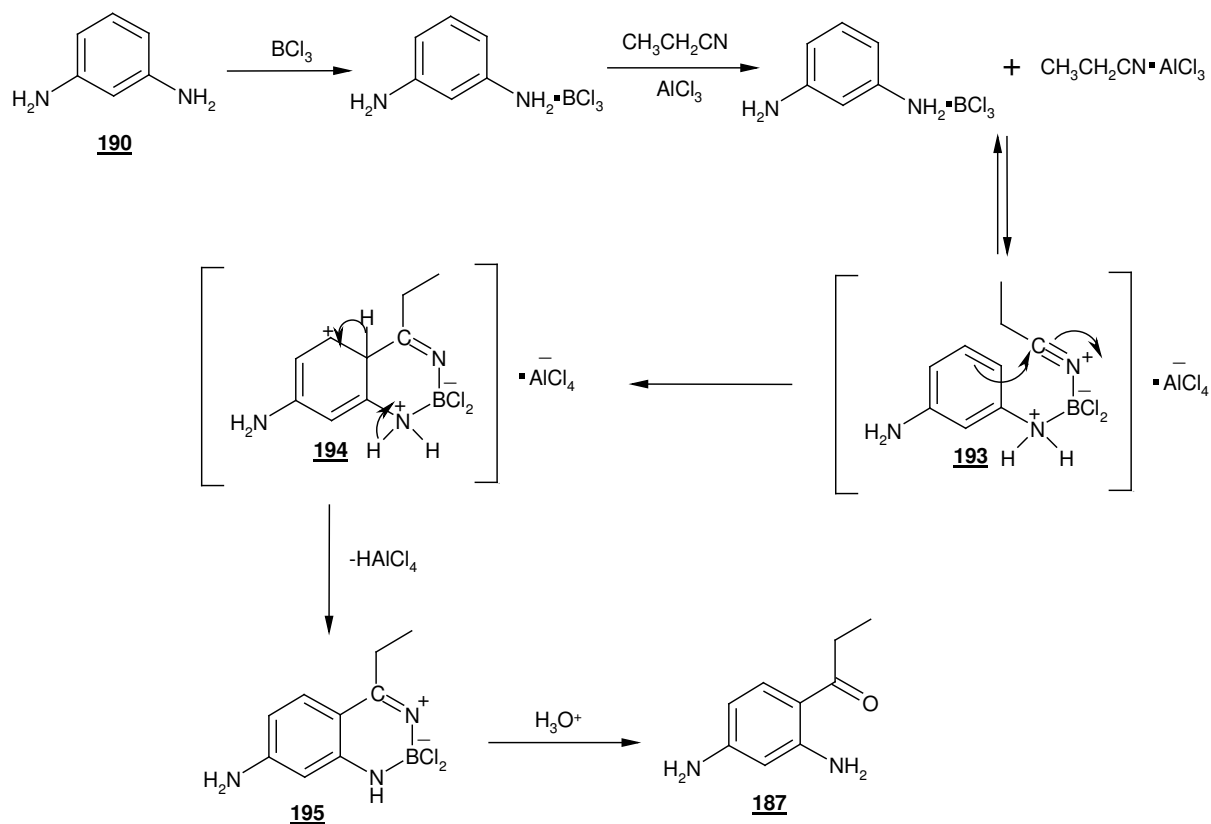


Schéma 132

5.3. Réaction de Friedländer

Le composé **187** est maintenant synthétisé et la partie aniline *ortho* acylée permet d'envisager une réaction de Friedländer afin de construire le squelette quinolique. Le groupement amino en position 4 n'est pas protégé. En effet, nous avons montré dans les synthèses précédentes que la condensation sans protection du groupement amine donnait de bons résultats. Nous avons donc engagé le substrat **187** avec un excès d'acétoacétate de méthyle **110** (4 équ.) dans une réaction de Friedländer. La condensation est réalisée au reflux du méthanol avec comme catalyseur basique, la pipéridine (schéma 133).

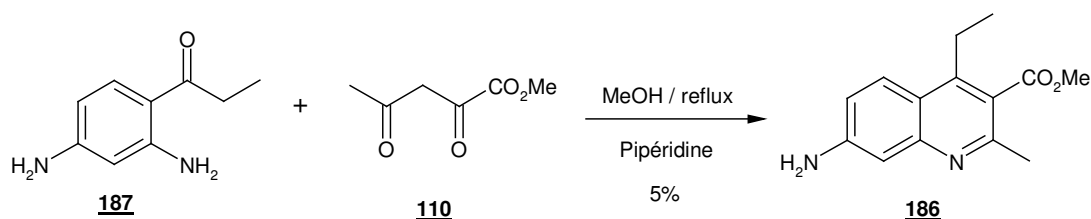


Schéma 133

Après purification sur colonne de gel de silice, la quinoléine **186** a été obtenue avec un rendement très mauvais de 5%. Du composé de départ **187** (64%) a également été récupéré révélant un manque de réactivité malgré un excès d'acétoacétate de méthyle **110**. Nous avons tenté de réaliser la réaction à plus haute température en changeant de solvant et nous avons également testé différents catalyseurs acides ou basiques (schéma 134). Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant.

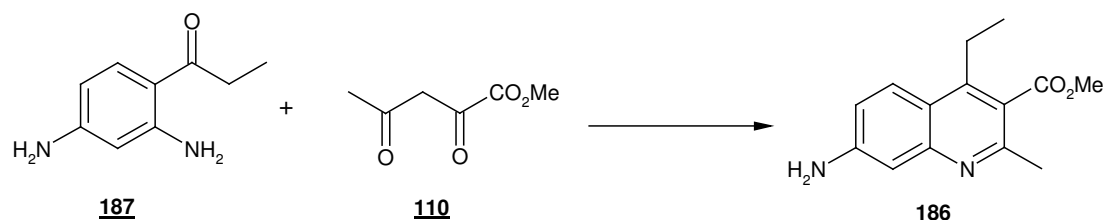
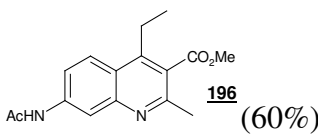


Schéma 134

Entrée	Conditions opératoires	Solvant	T (°C)	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	Pipéridine	<i>p</i> -Xylène	Reflux	46 h	Produits non identifiés
2	I ₂	EtOH	TA	5 j	Composés de départ
3	APTS	Toluène	Reflux	18 h	Produits non identifiés
4	H ₂ SO ₄ concentré (18M)	AcOH glacial	Reflux	24 h	 196 (60%)
5	H ₂ SO ₄ concentré (18M)	MeOH	Reflux	15 h	Composé 186 (90%)

Tout d'abord, nous avons augmenté la température (reflux du *p*-xylène) mais nous n'avons pas obtenu le produit souhaité (entrée 1). Une publication récente a montré que le diiode pouvait être un catalyseur efficace pour les réactions de Friedländer.⁹⁴ Nous avons alors utilisé les mêmes conditions opératoires (réaction à température ambiante, dans de l'éthanol et en présence de diiode) mais cela n'a abouti qu'à l'obtention composé de départ (entrée 2). Nous nous sommes alors orientés vers des catalyses acides. En effet, dans la littérature, il est décrit que les catalyses acides pour la réaction de Friedländer sont plus efficaces avec les *ortho*-aminoarylcétones que les catalyses basiques.^{35, 95} La catalyse avec l'acide *para*-toluènesulfonique a été décevante et nous n'avons obtenu que des produits non identifiés (entrée 3). En revanche, en réalisant la réaction au reflux de l'acide acétique et avec une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré (18M), le squelette quinoléique a été formé avec un rendement de 60% (entrée 4). Mais le produit obtenu **196** a également été acétylé au niveau du groupement amino situé en position 7. Cette acétylation ne nous est pas utile et la forme libre de l'amine serait plus intéressante. Nous avons alors réalisé une

⁹⁴ J. Wu, H.-G. Xia, K. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 126-129.

⁹⁵ E. A. Fehnel, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2899-2902.

nouvelle condensation toujours avec de l'acide sulfurique concentré (18M) comme catalyseur mais cette fois-ci en travaillant au reflux du méthanol (entrée 5). Ces conditions opératoires se sont révélées très efficaces puisque la quinoléine **186** attendue a été préparée avec un bon rendement de 90%.

5.4. Fonctionnalisation de la structure quinolique

5.4.1. Protection du groupe amino

Comme pour les précédentes synthèses, le groupe amino ne peut pas rester sous sa forme libre. La protection choisie a été la ditosylation. Nous avons donc utilisé de l'hydrure de sodium associé à de l'anhydride *para*-toluènesulfonique dans du THF. Comme précédemment, il a été nécessaire d'utiliser un excès de réactif (cinq équivalents) pour obtenir le composé **197** avec un bon rendement de 92% (schéma 135).

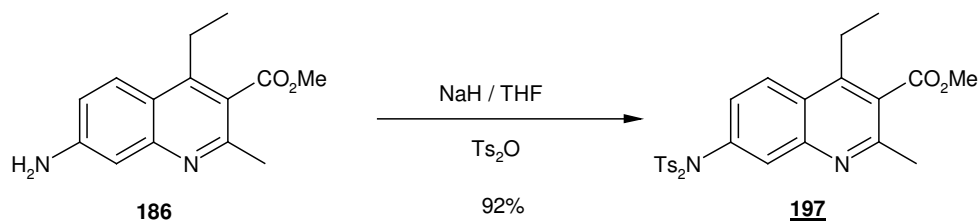


Schéma 135

5.4.2. Réduction de la partie ester méthylique

La protection du groupement amino étant désormais réalisée, le composé **197** est mis en réaction avec du DIBAL-H (3,5 éq.) à -78°C dans du dichlorométhane. Cette réduction permet de former le composé **198** possédant un groupement hydroxyméthyle en position 3 avec un bon rendement de 89% (schéma 136).

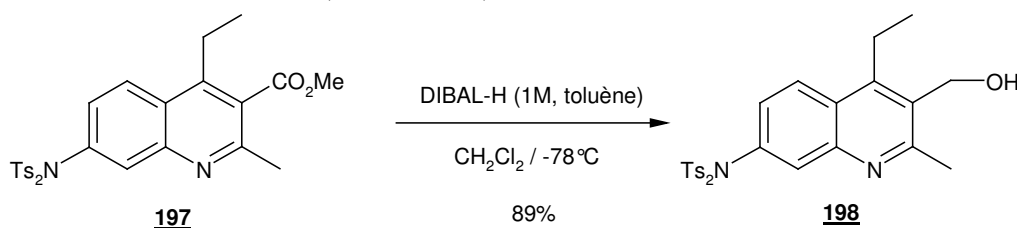
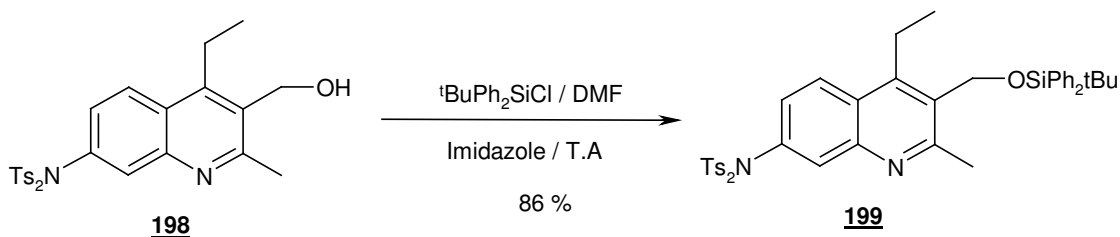


Schéma 136

5.4.3. Protection du groupe hydroxyle

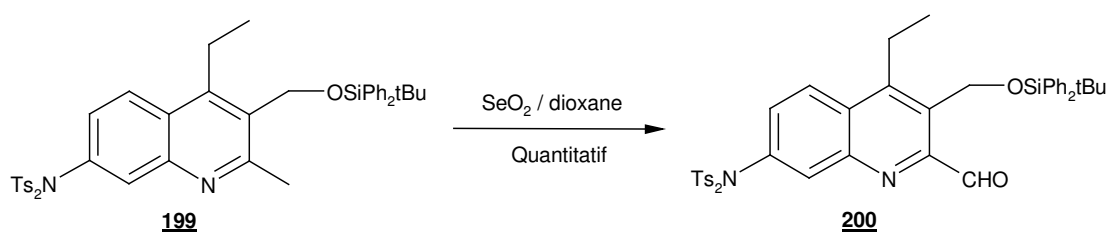
L'oxydation du méthyle situé en α de l'azote n'étant pas compatible avec la présence du groupe hydroxyle. Cette fonctionnalité est donc convertie en éther silylé en utilisant des

conditions standard. Ainsi, le composé **199** a été obtenu avec un bon rendement de 86% (schéma 137).



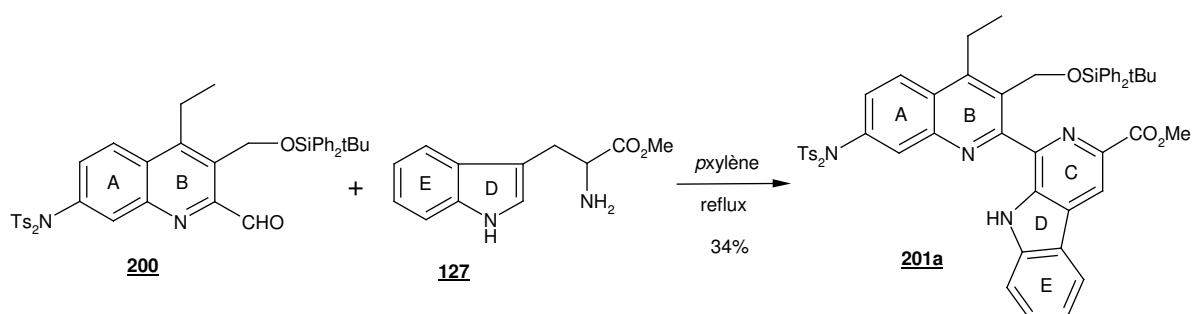
5.4.4. Oxydation du méthyle

Pour achever la fonctionnalisation de la structure quinolique, le méthyle situé en α de l'azote doit être oxydé en aldéhyde. L'utilisation de dioxyde de sélénium a permis d'obtenir avec un rendement quantitatif le composé **200** (schéma 138).



5.5. Réaction de Pictet-Spengler

La création du nouveau cycle pyridinique C et de la structure pentacyclique est effectuée à partir de la quinoléine **200** précédemment synthétisée et de l'ester méthylique du tryptophane (forme racémique) par une réaction de Pictet-Spengler. Les conditions opératoires utilisées sont celles qui ont été mises au point pendant les premières synthèses d'analogues. La réaction est donc réalisée au reflux du *p*-xylène sans ajout de catalyseur. Finalement, le composé **201a** est obtenu avec un rendement de 34% (schéma 139).



Ce rendement est plus faible que ceux des précédentes condensations. En effet, au cours de la réaction il se forme minoritairement une autre structure pentacyclique **201b** similaire à celle attendue mais monotosylée (figure 18). Un des groupements tosylé est donc clivé, cela est assez surprenant car ces groupements sont normalement stables sous des conditions thermiques énergiques.

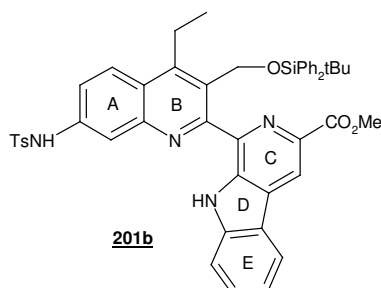


Figure 18

5.6. Rigidification de la structure

5.6.1. Enlèvement du groupe hydroxyle

Le groupe hydroxyle protégé sous forme d'éther silylé doit être maintenant régénéré. Nous avons pour cela utilisé du fluorure de *tétra*-butylammonium en solution dans du THF. Après purification sur colonne de gel de silice, un nouvel analogue **202** a ainsi été synthétisé avec un rendement de 71% (schéma 140).

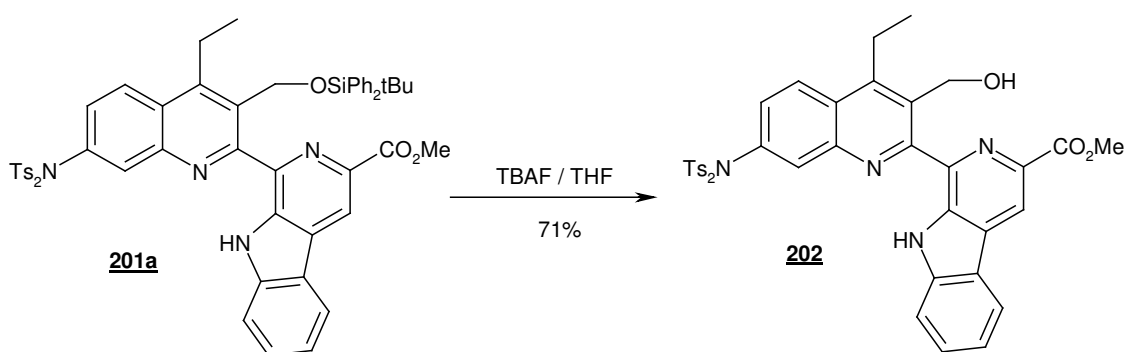


Schéma 140

5.6.2. Oxydation du groupe hydroxyle

Dans le but de créer le nouveau cycle F, le groupe hydroxyméthyle va être converti en centre électrophile sous forme d'aldéhyde. L'oxydant utilisé est le réactif de Dess-Martin et la réaction est réalisée dans la NMP pour l'homogénéité du milieu réactionnel. La fonction aldéhydique est alors formée mais elle est directement attaquée par le doublet non liant de

l'azote pyrrolique. La cyclisation est effectuée et une espèce hémiaminal est alors formée mais qui est très instable. En effet, elle s'oxyde spontanément au contact de l'air, ce qui permet de former le cycle F sous forme de lactame. Finalement, le squelette hexacyclique du composé **203** est préparé en trois étapes réalisées *one pot* avec un rendement global de 17% (schéma 141).

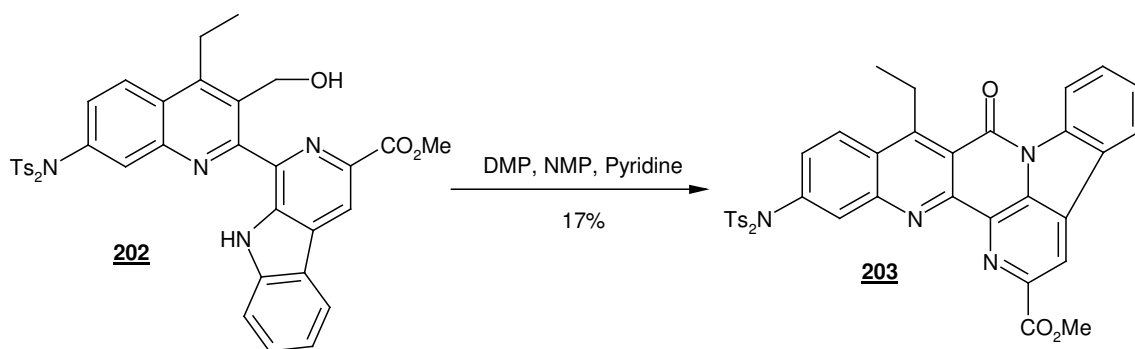


Schéma 141

5.6.3. Réduction de la fonction lactame

Pour terminer, nous nous sommes intéressés à la réduction de la partie lactame du composé **202**. Comme précédemment, nous avons utilisé le complexe $BH_3 \cdot THF$ afin de réaliser cette réduction sélective. Le composé **204** a ainsi été obtenu avec un rendement de 27% (schéma 142). Ce composé est issu d'une réduction conjuguée de la double liaison suivie d'une tautomérisation. Une corrélation $^1H/^1H$ a été réalisée et elle nous a permis de vérifier l'existence de cette réduction conjuguée. En effet, nous avons observé comme attendu des tâches de corrélation entre les signaux des protons a et b puis b et c.

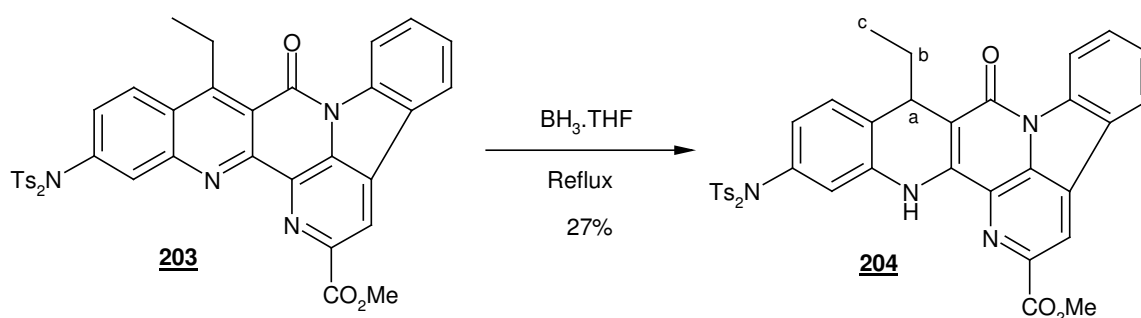


Schéma 142

5.7. Bilan

Ainsi, nous avons réussi à synthétiser deux nouveaux analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte, les substrats **203** et **204** possédant chacun un groupement amino diprotégé sous forme de sulfonamide en position 7 sur le cycle A et un groupement éthyle en

position 4 sur le cycle B. Ces composés **203** et **204** ont été préparés respectivement en neuf et dix étapes avec des rendements globaux de 1,2% et 0,3% (schéma 143).

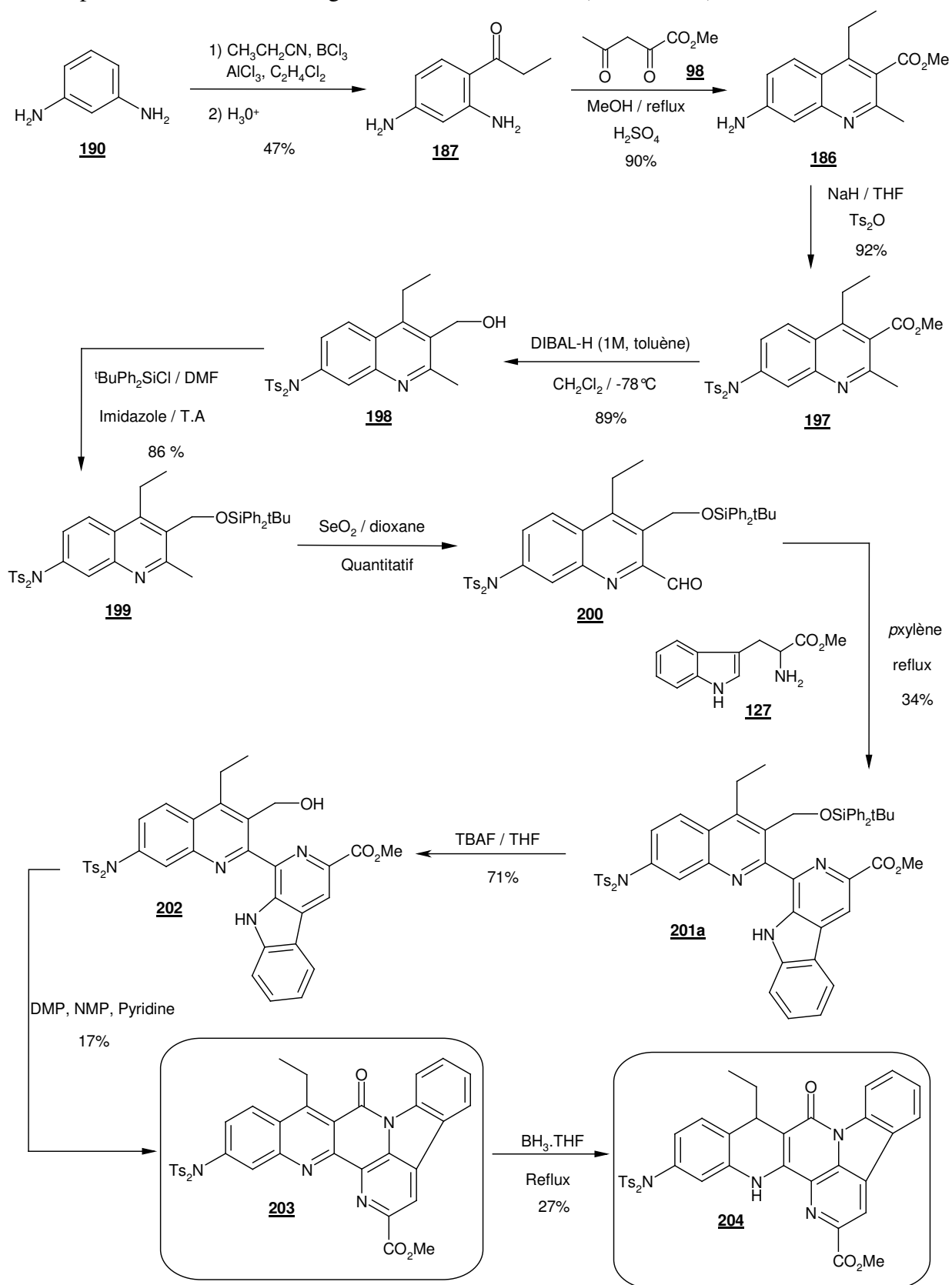


Schéma 143

Les analogues diversément substitués et les analogues à géométrie contrainte de la lavendamycine ont été soumis à des évaluations biologiques. Ces tests ont été réalisés par le N.C.I. (National Cancer Institute) aux Etats-Unis.

Les composés sont testés sur soixante types de cellules sélectionnées par le N.C.I. Ces variétés de cellules sont divisées en neuf groupes de tumeurs malignes qui sont les suivantes : leucémie, cancer du poumon, cancer du colon, cancer du cerveau, mélanome, cancer de l’ovaire, cancer rénal, cancer de la prostate et cancer du sein. Pour chaque variété de cellules, le pouvoir inhibiteur des analogues, que nous avons préparés, a été évalué. Cette évaluation se traduit par la mesure de deux paramètres : le GI50 et le LC50.

Le GI50 (*Growth Inhibition*) est la concentration en analogue qui permet d’inhiber de 50% la croissance des cellules cancéreuses. Cette donnée est obtenue par des mesures de densité optique et calculée par l’équation suivante :

$$100 \times (T - T_0) / (C - T_0) = 50$$

T₀ : densité optique mesurée au temps 0

T : densité optique mesurée après exposition à l’inhibiteur

C : densité optique de la référence

Le LC50 (*Lethal Inhibition*) est la concentration en analogue qui élimine 50% de la population cellulaire cancéreuse. Cette donnée est également obtenue par des mesures de densité optique et calculée par l’équation suivante :

$$100 \times (T - T_0) / T = -50$$

T₀ : densité optique mesurée au temps 0

T : densité optique mesurée après exposition à l’inhibiteur

Les analogues qui ont été retenus et testés par le NCI sont présentés dans la figure 19 et les valeurs des GI50 et des LC50 en fonction de chaque variété de cellule sont données dans le tableau suivant.

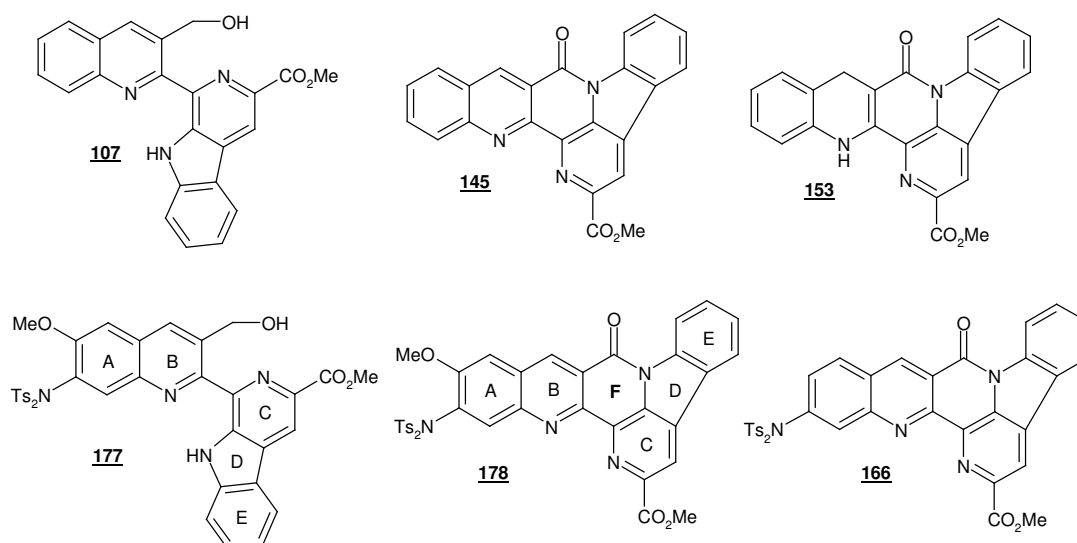


Figure 19

Résultats des tests biologiques

Type de cellule	Composé <u>107</u>		Composé <u>145</u>		Composé <u>166</u>		Composé <u>177</u>		Composé <u>178</u>		Composé <u>153</u>	
	GI50	LC50	GI50	LC50	GI50	LC50	GI50	LC50	GI50	LC50	GI50	LC50
<i>Leucémie :</i> CCRF-CEM SR	2,55.E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	1,92E ⁻⁵ N.D.	>1,00E ⁻⁴ N.D.	1,03E ⁻⁵ 1,28E ⁻⁶	9,94E ⁻⁵ 9,46E ⁻⁶	N.D. 4,14E ⁻⁵	N.D. >1,00E ⁻⁴	2,19E ⁻⁶ 1,73E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴
<i>Cancer du poumon :</i> HOP-92 NCI-H23	5,35E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	1,24E ⁻⁵ 3,66E ⁻⁵	9,52E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	4,42E ⁻⁶ 1,67E ⁻⁵	7,84E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	1,14E ⁻⁵ 3,89E ⁻⁵	7,54E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴
<i>Cancer du colon :</i> HCT-116 HCT-15	7,93E ⁻⁶ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	N.D. >1,00E ⁻⁴	N.D. >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	1,35E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	2,10E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴
<i>Cancer du cerveau :</i> SNB-75 U251	4,01E ⁻⁵ 7,10E ⁻⁶	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	4,45E ⁻⁵ 1,01E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	3,35E ⁻⁵ 5,95E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	4,00E ⁻⁶ 2,62E ⁻⁶	>1,00E ⁻⁴ 7,27E ⁻⁵	1,60E ⁻⁵ 1,52E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴
<i>Mélanome :</i> SK-MEL-5 UACC-62	5,03E ⁻⁵ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ 2,97E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ 2,49E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ 4,33E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴
<i>Cancer de l'ovaire :</i> IGROV1 SK-OV-3	>1,00E ⁻⁴ 5,59E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	4,37E ⁻⁵ 2,62E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴	N.D. 4,53E ⁻⁶	N.D. >1,00E ⁻⁴	2,46E ⁻⁵ 1,96E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴ >1,00E ⁻⁴

Chapitre 4 : Evaluation biologique

<i>Cancer du rein :</i>												
786-0	6,20E ⁻⁶	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	1,36E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	3,21E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	3,23E ⁻⁶	5,08E ⁻⁵	1,68E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴
ACHN	3,00E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	1,72E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	6,03E ⁻⁶	6,14E ⁻⁵	3,36E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴
RXF-393	2,16E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	1,31E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	7,56E ⁻⁶	7,52E ⁻⁵	1,63E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴
<i>Cancer de la prostate :</i>												
DU-145	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	3,20E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴
<i>Cancer du sein :</i>												
MDA-MB-231/ATCC	4,00E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	2,14E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	7,86E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	9,62E ⁻⁶	>1,00E ⁻⁴	3,37E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴
HS 578T	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	2,93E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	3,06E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	4,97E ⁻⁶	>1,00E ⁻⁴	1,54E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴
BT-549	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	3,57E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	>1,00E ⁻⁴	1,10E ⁻⁵	7,03E ⁻⁵	2,26E ⁻⁵	>1,00E ⁻⁴

N.D. : Non déterminé

Afin d'éviter de longues et fastidieuses séries de valeur, le tableau précédent ne contient que les variétés de cellules pour lesquelles les activités biologiques se sont révélées les plus intéressantes. Les analogues possédant un groupement éthyle sur le cycle B et un groupement amino sur le cycle A n'ont pour l'instant pas encore été évalués mais ils le seront très prochainement.

Les résultats des activités biologiques sont dans l'ensemble assez décevants. Les meilleures concentrations obtenues pour les GI50 sont de l'ordre du micromolaire et pour les LC50 de l'ordre de dix micromolaires. A titre de comparaison, la camptothécine et ses dérivés possèdent des IC50 (équivalent au GI50) de l'ordre de quelques dizaines ou quelques unités nanomolaires. Il s'avère toutefois impossible d'effectuer une comparaison directe entre les valeurs obtenues pour les composés testés et les valeurs issues de la littérature pour la camptothécine et ses dérivés dans la mesure où les tests ont été effectués sur des lignées cellulaires différentes.

Nous pouvons remarquer de manière générale que les analogues hexacycliques sont plus actifs que les pentacycliques excepté pour le composé **145**. En effet, ce composé s'est révélé particulièrement inactif vis-à-vis de toutes les cellules. Ce résultat s'explique probablement par la très faible solubilité de ce composé dans les solvants organiques ou dans l'eau (c'est le plus insoluble de tous les analogues). Le fait de rigidifier la structure des analogues est donc favorable biologiquement.

La présence de substituants sur le cycle A des analogues contribuent également à l'amélioration des propriétés biologiques. En effet, le composé **178** à géométrie contrainte et possédant un groupement méthoxy et ditosylamino est le plus actif de tous les analogues.

On peut donc conclure de cette étude que certains de ces analogues possèdent des activités biologiques modérées. Toutefois, ils ne sont pas suffisamment actifs pour être exploités en tant qu'agents anticancéreux.

1. Conclusion générale

Notre travail a consisté en la synthèse d'analogues de la lavendamycine dont certains possédaient une structure à géométrie contrainte. Le but de ce travail était d'améliorer les propriétés biologiques originelles de la lavendamycine. L'étude des relations structure-activité était au centre de nos recherches.

Les premiers analogues synthétisés au laboratoire lors de précédents travaux ont montré de faibles activités biologiques. Nous avons entrepris de rigidifier ces analogues dans le but d'obtenir des analogues avec la structure plane de la camptothécine (molécule à haut potentiel thérapeutique). Dans un premier temps, nous avons donc cherché à préparer des analogues de type **I**. Une étape-clef de cette synthèse est une réaction de Pictet-Spengler entre une quinoléine fonctionnalisée et l'ester méthylique du tryptophane (forme racémique). L'obtention de la structure hexacyclique des analogues de type **I** a posé beaucoup de problèmes. Une cyclisation intramoléculaire en milieu basique à partir d'un groupement nucléofuge et de l'azote pyrrolique ne nous a pas permis d'obtenir les composés souhaités. En effet, la préparation des précurseurs possédant le groupement nucléofuge n'a pas abouti. En revanche, la cyclisation intramoléculaire à partir d'un groupe aldéhydique et de l'azote pyrrolique a conduit à la formation du squelette hexacyclique. Ainsi, les composés **145** et **153** ont été synthétisés respectivement en huit et neuf étapes avec un rendement global de 9,9% et 5,1%.

Dans un deuxième temps, nous voulions fonctionnaliser les analogues précédemment obtenus dans le but de synthétiser des analogues de type **II**, **III**, **IV** et **V**. Ces analogues ont tous en commun la présence d'un groupement amino sur le cycle A. Cette fonctionnalité est présente dans la structure originelle de la lavendamycine. Les analogues de type **III** possédaient en plus un groupement méthoxy sur le cycle A, ceux de type **IV** un groupement fluor aussi sur le cycle A et enfin ceux de type **V** un groupement éthyle sur le cycle B. L'introduction de nouvelles fonctionnalités dans les analogues a induit de nouvelles réactivités et donc des changements de stratégie. Par exemple, l'introduction du groupement amino a nécessité une protection sous forme de ditosylamide afin de ne pas interférer avec les autres étapes de la synthèse. Les étapes-clefs de ces synthèses demeurent le couplage de Pictet-Spengler pour former le squelette pentacyclique et la cyclisation intramoléculaire pour construire le sixième cycle. La synthèse des analogues de type **IV** n'a pas abouti. En revanche, celles des analogues de type **II**, **III** et **V** ont permis d'accéder aux structures hexacycliques **166**, **178**, **203** et **204** avec des rendements globaux respectifs de 4,7% (neuf étapes), 1,2% (dix étapes), 1,2% (neuf étapes) et 0,3% (dix étapes).

Les analogues synthétisés à géométrie contrainte ou non ont été soumis à des tests biologiques. Certaines activités biologiques ont été détectées mais cela reste trop faible pour que ces composés soient exploités en tant qu'agent anticancéreux.

2. Perspectives

Dans le but d'améliorer l'activité antiproliférative de nos composés, nous proposons l'idée suivante. Le groupe de Behforouz a montré que la présence d'une fonction amide sur le cycle C à la place d'un groupement ester permettait d'augmenter significativement les propriétés biologiques des analogues (voir page 26). Nous pourrions alors envisager la préparation d'un analogue de type **VI** possédant une structure rigide hexacyclique et une fonction amide sur le cycle C (figure 20).

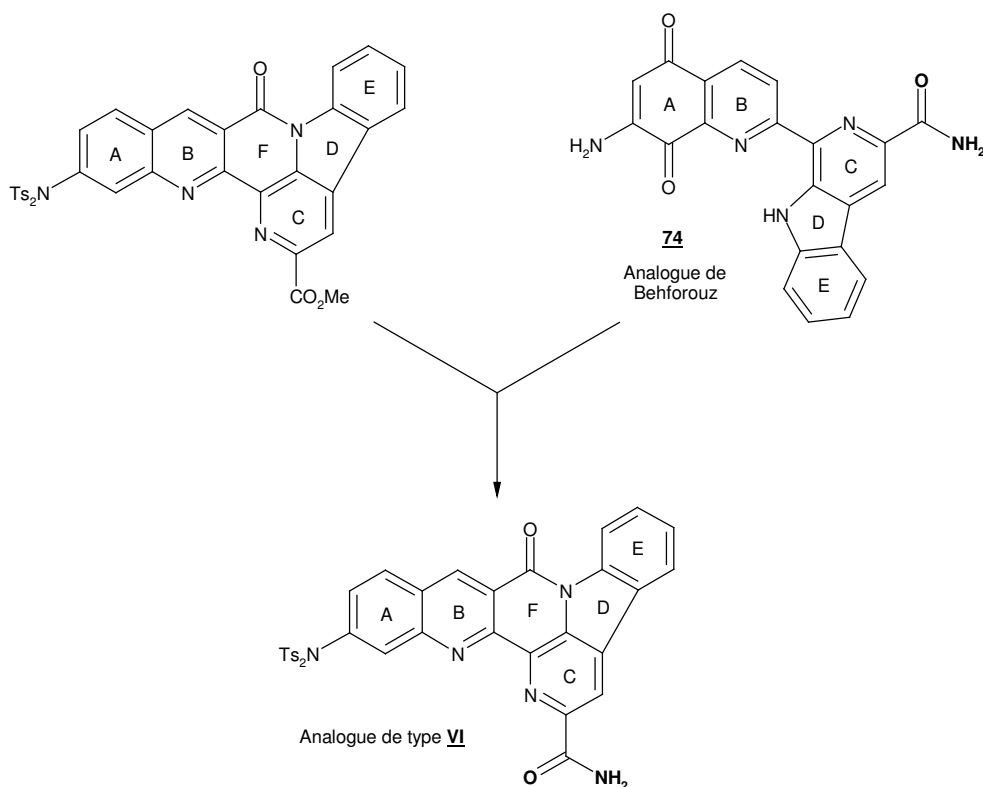


Figure 20

Une autre possibilité pour améliorer l'activité biologique de ces analogues serait de substituer le cycle E par une partie lactone. En effet, le cycle E de la camptothécine est lactonique et il est bien connu que ce cycle est primordial pour conserver l'activité biologique de la molécule. Des travaux réalisés au laboratoire par Céline Poulard sont en cours concernant la synthèse de la partie lactonique. L'obtention de l'analogue de type **VII** pourrait être réalisée par une mise en commun de ces résultats avec ceux obtenus lors de la création du cycle F (figure 21).

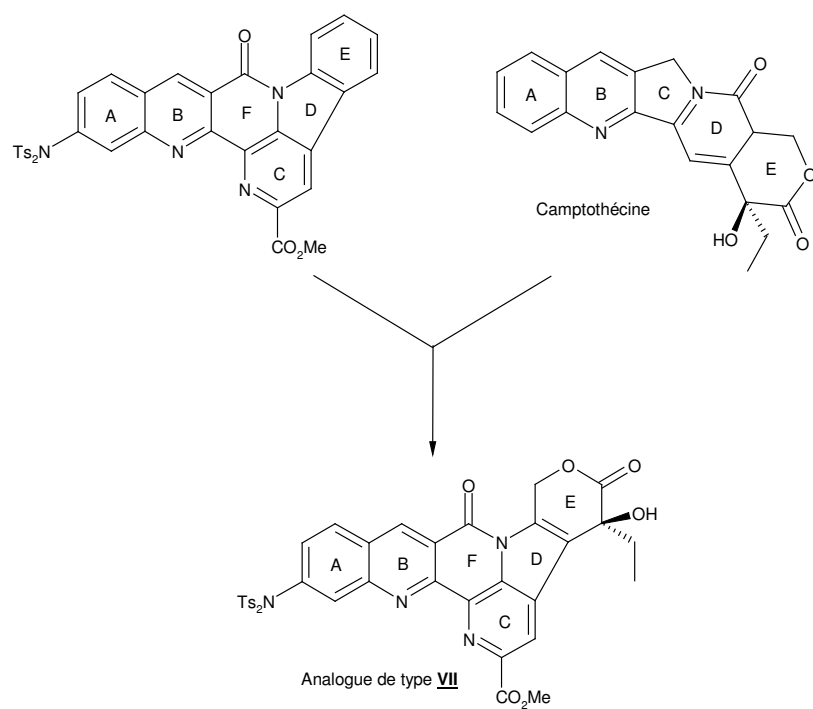


Figure 21

Généralités

Les pièces de verrerie utilisées pour les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été séchées à l'étuve puis refroidies sous courant d'azote.

Les solvants organiques anhydres utilisés ont été distillés sur sodium/benzophénone pour le THF, sur sodium pour le méthanol et l'éthanol, sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène, le *p*-xylène, le DMF, le dioxane et la NMP et sur potasse pour la pyridine.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice Merck 60F 254. Le révélateur employé est l'U.V.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh-Merck), et sous pression de 1 à 2 bars selon les cas.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^1H (400 MHz ou 200 MHz) et du carbone ^{13}C (100 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker Avance 400 ou DPX 200. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en partie par million (ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est désignée comme suit : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m), singulet élargi (s large) et doublet élargi (d large).

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil Nicolet AVATAR 370 DTGS. Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1} .

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette.

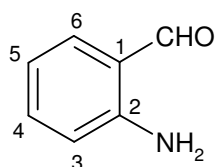
Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été effectués par le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest à l'université de Rennes I sur un appareil Varian Matt 311.

Les points de fusion ($^{\circ}\text{C}$) ont été déterminés sur un microscope à platine chauffante Leica.

Pour des raisons de commodité, la numérotation utilisée pour l'interprétation des spectres RMN peut ne pas correspondre à celle utilisée pour la nomenclature.

2-aminobenzaldéhyde⁹⁶ 108

A une solution de 2-nitrobenzaldéhyde **109** (4,000 g ; 26,5 mmol) dans un mélange de 225 mL contenant de l'éthanol, de l'acide acétique glacial et de l'eau dans des rapports volumiques de 2/2/1, sont ajoutés de la poudre de fer (11,06 g ; 0,198 mmol) et de l'acide chlorhydrique concentré (114 μ L). Le milieu réactionnel est agité mécaniquement et porté au reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement à TA, la solution est filtrée et diluée avec 600 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite au CH_2Cl_2 (4 \times 100 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (400 mL, attention aux dégagement de CO_2) et de l'eau (2 \times 400 mL). Après séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 85/15) pour fournir le 2-aminobenzaldéhyde **108** (2,173 g ; 17,9 mmol ; 68 %).

**108** $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$ $M = 121,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune qui cristallise.

 $F = 39\text{-}40^\circ\text{C}$ $F_{\text{litt.}} = 39\text{-}40^\circ\text{C}$ $R_f = 0,28$ (Cyclohexane / AcOEt : 85/15).

Révélation : UV.

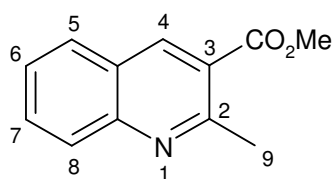
RMN ^1H , 200 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 9,87 (1H, s, CHO) ; 7,49 (1H, dd, $^3J_{6-5} = 7,8 \text{ Hz}$, $^4J_{6-4} = 1,6 \text{ Hz}$, H-6) ; 7,31 (1H, ddd, $^3J_{4-3} = 8,4 \text{ Hz}$, $^3J_{4-5} = 7,2 \text{ Hz}$, $^4J_{4-6} = 1,6 \text{ Hz}$, H-4) ; 6,75 (1H, ddd, $^3J_{5-6} = 7,8 \text{ Hz}$, $^3J_{5-4} = 7,2 \text{ Hz}$, $^4J_{5-3} = 1,0 \text{ Hz}$, H-5) ; 6,65 (1H, d large, $^3J_{3-4} = 8,4 \text{ Hz}$, H-3) ; 6,11 (2H, s large, NH_2).

IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) : 3298 (NH_2) ; 1658 ($\text{C}=\text{O}$) ; 1616 ; 1553 ; 1479 ; 1454 ; 1205 ; 1046 ; 748.

⁹⁶ L. I. Smith, J. W. Opic, *Organic Syntheses*, Wiley : New York **1955**, III, 56.

3-carboxylate-2-méthylquinoléine de méthyle⁹⁷ **111**

A une solution de **108** (551 mg ; 4,55 mmol) dans 21 mL de méthanol anhydre, sous atmosphère inerte sont ajoutés l'acétoacétate de méthyle **110** (581 mg ; 0,55 mL ; 5,01 mmol ; 1,1 éq.) puis la pipéridine (125 μ L ; 1,26 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₂O : 95/5) pour fournir le composé **111** (838 mg ; 4,16 mmol ; 92 %).



111

C₁₂H₁₁NO₂

M = 201,22 g.mol⁻¹.

Huile jaune qui cristallise.

F = 45-46°C

R_f = 0,34 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 95/5).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,75 (1H, s, H-4) ; 8,05 (1H, d large, ³J₈₋₇ = 8,5 Hz, H-8) ; 7,86 (1H, d large, ³J₅₋₆ = 8,1 Hz, H-5) ; 7,79 (1H, ddd, ³J₇₋₈ = 8,5 Hz, ³J₇₋₆ = 7,0 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1,4 Hz, H-7) ; 7,55 (1H, ddd, ³J₆₋₅ = 8,1 Hz, ³J₆₋₇ = 7,0 Hz, ⁴J₆₋₈ = 0,8 Hz, H-6) ; 3,99 (3H, s, OMe) ; 3,00 (3H, s, Me).

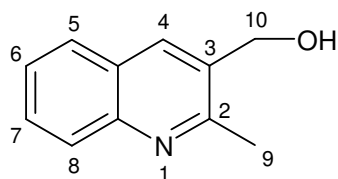
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 166,7 (C=O) ; 158,3 (C-arom) ; 148,5 (C-arom) ; 139,9 (C-arom) ; 131,6 (C-arom) ; 128,4 (C-arom) ; 128,3 (C-arom) ; 126,4 (C-arom) ; 125,6 (C-arom) ; 123,3 (C-arom) ; 52,2 (OCH₃) ; 25,5 (C-9).

IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3062 (C-H arom) ; 2950 ; 1725 (C=O) ; 1621 ; 1565 ; 1488 ; 1438 ; 1199 ; 1064.

3-hydroxyméthyl-2-méthylquinoléine⁹⁸ **112**

⁹⁷ L. Douglas, J. M. F. Gagan, *J. Chem. Soc. Section C : Organic* **1970**, 18, 2488-2492.

A une solution de **111** (4,423 g ; 22,0 mmol) dans 100 mL de CH₂Cl₂ anhydre, refroidie à -78°C et sous atmosphère inerte est ajouté le DIBAL-H (1M) en solution dans le toluène (66,0 mL ; 66,0 mmol ; 3,0 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures. L'excès de DIBAL-H est alors décomposé par une lente addition de MeOH (7 mL) et la suspension est laissée à remonter à TA. Les sels d'aluminium sont dissous par ajout d'une solution de tartrate de potassium et de sodium à 30% (165 mL). Après 30 minutes d'agitation et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3×100 mL). La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (100 mL) et une solution saturée de NaCl (100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le composé **112** (3,626 g ; 20,9 mmol ; 95 %) obtenu est suffisamment pur pour être utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.



112

C₁₁H₁₁NO
M = 173,21 g.mol⁻¹.
Solide blanc.
F = 155-156°C
R_f = 0,12 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 3/2).
Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO d₆), δ (ppm) : 8,21 (1H, s, H-4) ; 7,94 à 7,91 (2H, m, H-arom) ; 7,66 (1H, m, H-arom) ; 7,51 (1H, m, H-arom) ; 5,47 (1H, t, ³J = 5,1 Hz, OH) ; 4,70 (2H, d, ³J = 5,1 Hz, H-10) ; 2,61 (3H, s, H-9).

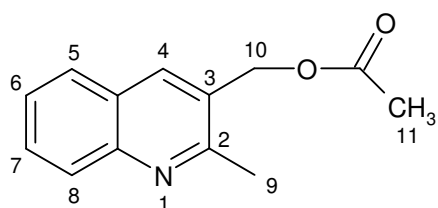
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO d₆), δ(ppm) : 157,2 (C-arom) ; 146,1 (C-arom) ; 134,2 (C-arom) ; 132,3 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 127,4 (C-arom) ; 126,7 (C-arom) ; 125,5 (C-arom) ; 60,4 (C-10) ; 22,1 (C-9).

IR (KBr, pastille) ν_{max} (cm⁻¹) : 3409 (OH) ; 3049 (C-H arom) ; 1452 ; 1122.

3-acétoxyméthyl-2-méthylquinoléine⁹⁸ **114**

⁹⁸ D. Basavaiah, R. M. Reddy, N. Kumaragurubaran, D. S. Sharada, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3693-3697.

Le composé **112** (100 mg ; 0,577 mmol) est mis en solution, sous atmosphère inerte, dans 1,1 mL de pyridine anhydre et 3,0 mL d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant trois heures. Après refroidissement, la solution est versée dans de l'eau (6 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3×4 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de soude 1M (2×4 mL) puis de l'eau (4 mL). Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée sous pression réduite pour fournir le composé **114** (120 mg ; 0,557 mmol ; 97%) qui est suffisamment pur pour être utilisé tel quel lors de la suite de la synthèse.



C₁₃H₁₃NO₂
M = 215,25 g.mol⁻¹.
F = 85-87°C
Solide légèrement jaune.

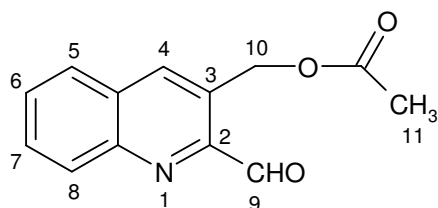
RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,09 (1H, s, H-4) ; 8,03 (1H, d large, ³J₈₋₇ = 8,5 Hz, H-8) ; 7,79 (1H, d large, ³J₅₋₆ = 8,2 Hz, H-5) ; 7,70 (1H, ddd, ³J₇₋₈ = 8,5 Hz, ³J₇₋₆ = 6,9 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1,5 Hz, H-7) ; 7,51 (1H, ddd, ³J₆₋₅ = 8,2 Hz, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1,0 Hz, H-6) ; 5,29 (2H, s, H-10) ; 2,76 (3H, s, H-9) ; 2,16 (3H, s, H-11).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ(ppm) : 170,6 (C=O) ; 157,8 (C-arom) ; 147,4 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 128,4 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 127,5 (C-arom) ; 126,7 (C-arom) ; 126,1 (C-arom) ; 63,9 (C-10) ; 22,8 (C-9) ; 20,9 (C-11).

IR (KBr, pastille) ν_{max} (cm⁻¹) : 3064 (C-H arom) ; 2925 ; 1741 (C=O) ; 1710 (C=O) ; 1606 ; 1455 ; 1373 ; 1228 ; 757.

3-acétoxyméthyl-quinoléine-2-carbaldéhyde **119**

A une solution de **114** (114 mg ; 0,530 mmol) dans 4,0 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO₂ (74 mg ; 0,663 mmol ; 1,25 éq.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant trois heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₂O : 95/5) pour conduire au composé **119** (108 mg ; 0,471 mmol ; 89 %).



119

C₁₃H₁₁NO₃

M = 229,23 g.mol⁻¹.

Solide blanc.

F = 118-120°C

R_f = 0,59 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 95/5).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 10,30 (1H, s, H-9) ; 8,30 (1H, s, H-4) ; 8,25 (1H, d large, ³J₈₋₇ = 8,4 Hz, H-8) ; 7,91 (1H, d large, ³J₅₋₆ = 8,2 Hz, H-5) ; 7,83 (1H, ddd, ³J₇₋₈ = 8,4 Hz, ³J₇₋₆ = 6,9 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1,4 Hz, H-7) ; 7,72 (1H, ddd, ³J₆₋₅ = 8,2 Hz, ³J₆₋₇ = 6,9 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1,1 Hz, H-6) ; 5,73 (2H, s, H-10) ; 2,22 (3H, s, H-11).

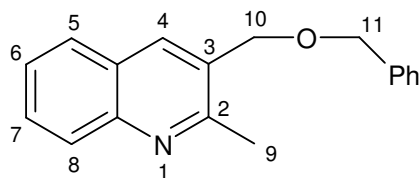
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 195,0 (C-9) ; 170,5 (C=O) ; 149,5 (C-arom) ; 147,0 (C-arom) ; 135,8 (C-arom) ; 130,5 (C-arom) ; 130,1 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 129,2 (C-arom) ; 128,9 (C-arom) ; 127,6 (C-arom) ; 62,5 (C-10) ; 20,9 (C-11).

IR (KBr, pastille) ν_{max} (cm⁻¹) : 3064 (C-H arom) ; 1741 (C=O) ; 1710 (C=O) ; 1455 ; 1373 ; 1228 (C-O) ; 1037.

3-benzyloxyméthyl-2-méthylquinoléine **115**

A une solution de **112** (217 mg ; 1,25 mmol) dans 4,8 mL de DMF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte et à 0°C, de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (80 mg ; 2,00 mmol ; 1,6 éq) et dix minutes plus tard, le bromure de benzyle (195μL ; 1,50 mmol ; 1,2 éq.) Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit. L'excès de réactif est ensuite détruit par addition de méthanol (130μL). Après une heure d'agitation, la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂ (10 mL). La phase

organique est lavée par de l'eau (4 mL) et une solution saturée de NaCl (4 mL), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₂O : 9/1) pour fournir le composé **115** (274 mg ; 1,04 mmol ; 83%).



115

C₁₈H₁₇NO

M = 263,34 g.mol⁻¹.

Huile orangée.

R_f = 0,48 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 4/1).

Révélation : UV.

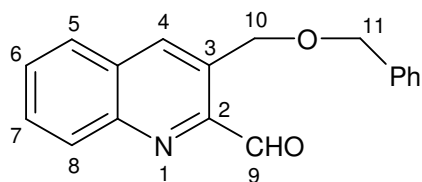
RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,11 (1H, s, H-4) ; 8,02 (1H, d large, ³J₈₋₇ = 8,3 Hz, H-8) ; 7,79 (1H, d large, ³J₅₋₆ = 8,2 Hz, H-5) ; 7,67 (1H, ddd, ³J₇₋₈ = 8,3 Hz, ³J₇₋₆ = 6,9 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1,3 Hz, H-7) ; 7,50 à 7,46 (1H, m, H-6) ; 7,42 à 7,31 (5H, m, Ph) ; 4,71 (2H, s, H-10 ou H-11) ; 4,67 (2H, s, H-10 ou H-11) ; 2,72 (3H, s, H-9).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 157,9 (C-arom) ; 147,2 (C-arom) ; 137,8 (C-arom) ; 134,9 (C-arom) ; 130,1 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 128,4 (C-arom) ; 127,9 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 127,5 (C-arom) ; 126,9 (C-arom) ; 125,9 (C-arom) ; 72,8 (C-10 ou C-11) ; 69,8 (C-10 ou C-11) ; 22,8 (C-9).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) : 3058 (C-H arom) ; 1604 ; 1494 (C=C) ; 1421 ; 1110 (C-O) ; 1072.

3-benzyloxyméthyl-quinoléine-2-carbaldéhyde **120**

A une solution de **115** (119 mg ; 0,452 mmol) dans 4 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO₂ (63 mg ; 0,565 mmol ; 1,25 équ.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant trois heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduire au composé **120** (117 mg ; 0,422 mmol ; 93 %).



120

$C_{18}H_{15}NO_2$
 $M = 277,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Cristaux rosés.
 $F = 101-103^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,53 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$.
 Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 10,31 (1H, s, H-9) ; 8,56 (1H, s, H-4) ; 8,22 (1H, d large, $^3J_{8-7} = 8,3 \text{ Hz}$, H-8) ; 7,90 (1H, d large, $^3J_{5-6} = 7,9 \text{ Hz}$, H-5) ; 7,78 (1H, ddd, $^3J_{7-8} = 8,3 \text{ Hz}$, $^3J_{7-6} = 8,3 \text{ Hz}$, $^4J_{7-5} = 1,4 \text{ Hz}$, H-7) ; 7,67 (1H, ddd, $^3J_{6-7} = 8,3 \text{ Hz}$, $^3J_{6-7} = 8,3 \text{ Hz}$, $^4J_{6-8} = 1,4 \text{ Hz}$, H-6) ; 7,47 à 7,30 (5H, m, Ph) ; 5,17 (2H, s, H-10 ou H-11) ; 4,78 (2H, s, H-10 ou H-11).

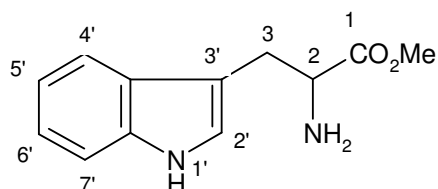
RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 195,5 (C=O) ; 149,2 (C-arom) ; 146,7 (C-arom) ; 138,0 (C-arom) ; 134,8 (C-arom) ; 132,4 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,9 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 128,5 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 127,7 (2×C-arom) ; 73,3 (C-10 ou C-11) ; 68,3 (C-10 ou C-11).

IR (KBr, pastille) ν_{max} (cm^{-1}) : 3060 (C-H arom) ; 1708 (C=O) ; 1455 ; 1108 (C-O) ; 1074 ; 755.

2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanoate de méthyle⁹⁹ **127**

A une solution de tryptophane racémique (DL) **135** (4,00 g ; 19,6 mmol) dans 50 mL de méthanol et sous atmosphère inerte, est ajouté l'acide sulfurique concentré (2,8 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant une nuit. Après refroidissement et évaporation du méthanol, le résidu est repris dans de l'eau (50 mL) et une solution saturée de NaHCO_3 est ajoutée jusqu'à pH neutre. La phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (4×40 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (2×30 mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après concentration sous pression réduite, le composé **127** (4,049 g ; 18,6 mmol ; 95 %) obtenu est suffisamment pur pour être utilisé tel quel lors de la suite de la synthèse.

⁹⁹ M. Brenner, E. Sailer, V. Kocher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 1908.

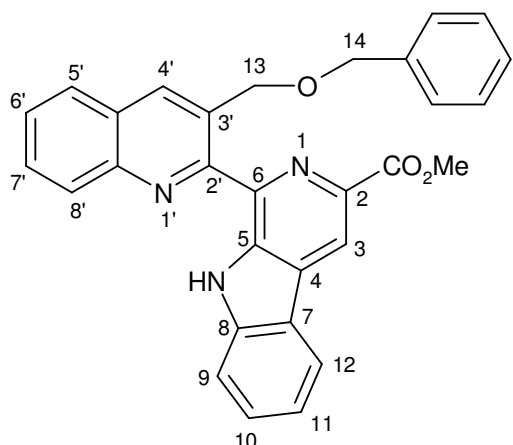
**127**C₂₇H₂₇NO₂SiM = 218,25 g.mol⁻¹.

Huile orange qui cristallise.

RMN ¹H, 200 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,23 (1H, s large, NH) ; 7,62 (1H, d, ³J = 7,6 Hz, H-4' ou H-7') ; 7,35 (1H, d, ³J = 7,4 Hz, H-4' ou H-7') ; 7,23 à 7,04 (3H, m, H-arom) ; 3,85 (1H, dd, ³J_{2-3b} = 7,5 Hz, ³J_{2-3a} = 4,8 Hz, H-2) ; 3,71 (3H, s, OCH₃) ; 3,29 (1H, dd, ²J_{3a-3b} = 14,5 Hz, ³J_{3a-2} = 4,8 Hz, H-3a) ; 3,06 (1H, dd, ²J_{3b-3a} = 14,5 Hz, ³J_{3b-2} = 7,5 Hz, H-3b) ; 1,56 (2H, s large, NH₂).

3-carboxylate-1-(3-benzyloxyméthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indole de méthyle 136

Dans un bicol de 10 mL, équipé d'une ampoule à addition, est introduite sous atmosphère inerte une solution d'ester méthylique du tryptophane **127** (284 mg ; 1,299 mmol ; 3 équ.) et du composé **120** (120 mg ; 0,433 mmol ; 1 équ.) dans 5 mL de toluène anhydre. Une solution de TiCl₄ (24 µL ; 0,217 mmol ; 0,5 équ.) dans 1 mL de toluène anhydre est alors ajoutée tout en maintenant la température entre 0 et 10°C. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant deux heures puis porté au reflux pendant deux heures. Après arrêt du reflux, le milieu réactionnel est encore agité pendant une nuit. Il est ensuite filtré et le résidu obtenu est rincé au toluène. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₂O : 1/0 vers 95/5) pour fournir le composé **136** (19 mg ; 0,040 mmol ; 9 %).



136

$C_{30}H_{23}N_3O_3$

$M = 473,52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide légèrement jaune.

$F = 171-173^\circ\text{C}$

$R_f = 0,79$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{Et}_2\text{O} : 95/5$).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 200 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 11,60 (1H, s large, NH) ; 8,85 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,72 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,19 (2H, d, $^3J = 8,2 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,89 (1H, d, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,76 (1H, ddd, $^3J = 8,2 \text{ Hz}$, $^3J = 7,0 \text{ Hz}$, $^4J = 1,2 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,67 à 7,31 (9H, m, H-arom) ; 5,64 (2H, s, H-13 ou H-14) ; 4,84 (2H, s, H-13 ou H-14) ; 4,03 (3H, s, OCH_3).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 166,7 (C=O) ; 153,9 (C-arom) ; 145,3 (C-arom) ; 140,4 (C-arom) ; 139,1 (C-arom) ; 138,8 (C-arom) ; 136,7 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 134,8 (C-arom) ; 133,5 (C-arom) ; 130,1 (C-arom) ; 129,2 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 128,4 (C-arom) ; 128,3 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 127,6 (C-arom) ; 127,5 (C-arom) ; 127,4 (C-arom) ; 127,0 (C-arom) ; 121,6 (2xC-arom) ; 120,7 (C-arom) ; 117,6 (C-arom) ; 112,2 (C-arom) ; 73,0 (C-13 ou C-14) ; 71,2 (C-13 ou C-14) ; 52,2 (OCH_3).

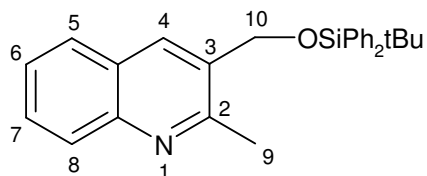
IR (KBr, pastille) ν_{max} (cm^{-1}) : 3357 (NH) ; 1710 (C=O) ; 1344 (C-O) ; 1257 (C-O) ; 1126 ; 748.

SMHR : $[\text{MH}^+]$ calculé pour $C_{30}H_{24}N_3O_3$: 474,1818 trouvé : 474,1826.

3-*tert*-butyl-diphényl-silanyloxyméthyl-2-méthylquinoléine **116**

A une solution de **112** (3,626 g ; 20,9 mmol) dans 89 mL de DMF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte l'imidazole (2,84 g ; 41,8 mmol ; 2 éq.) et le chlorure de *tert*butyldiphénylesilyle (6,61 g ; 6,3 mL ; 24,04 mmol ; 1,15 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit. Une solution saturée de NaHCO_3 est ensuite ajoutée (30 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3x75 mL). La phase

organique est lavée par une solution saturée de NaCl. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 9/1) pour conduire au composé **116** (8,544 g ; 20,8 mmol ; quantitatif).



116

C₂₇H₂₉NOSi
M = 411,61 g.mol⁻¹.
Huile incolore.
R_f = 0,25 (cyclohexane / AcOEt : 4/1).
Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,14 (1H, s, H-4) ; 8,02 (1H, d, ³J = 8,4 Hz, H-5 ou H-8) ; 7,79 (1H, d, ³J = 8,4 Hz, H-5 ou H-8) ; 7,73 à 7,64 (5H, m, H-arom) ; 7,51 à 7,37 (7H, m, H-arom) ; 4,87 (2H, s, H-10) ; 2,59 (3H, s, H-9) ; 1,13 (9H, s, *t*Bu).

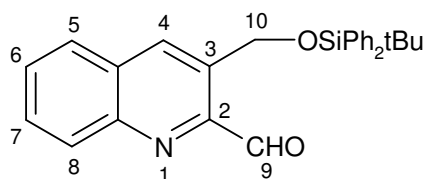
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 157,1 (C-arom) ; 146,8 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 133,1 (C-arom) ; 133,0 (C-arom) ; 132,6 (C-arom) ; 129,9 (C-arom) ; 128,9 (C-arom) ; 128,3 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 127,5 (C-arom) ; 127,0 (C-arom) ; 125,7 (C-arom) ; 63,4 (C-10) ; 26,8 (C(CH₃)₃) ; 22,5 (C-9) ; 19,3 (C(CH₃)₃).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) : 3070 (C-H arom) ; 2956 ; 2929 ; 2857 ; 1605 ; 1495 ; 1360 ; 1265 ; 1112 ; 1068.

SMHR : [M]⁺. calculé pour C₂₇H₂₉NOSi : 411,2018 trouvé : 411,2022.

3-*tert*-butyl-diphényl-silanyloxyméthylquinoléine-2-carbaldéhyde **121**

A une solution de **116** (406 mg ; 0,987 mmol) dans 9 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO₂ (139 mg ; 1,24 mmol ; 1,25 éq.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant deux heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 9/1) pour conduire au composé **121** (406 mg ; 0,954 mmol ; 97 %).



121

$C_{27}H_{27}NO_2Si$

$M = 425,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Huile qui cristallise.

$F = 102-103^\circ\text{C}$

$R_f = 0,57$ (cyclohexane / AcOEt : 4/1).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 10,22 (1H, s, H-9) ; 8,77 (1H, s, H-4) ; 8,24 (1H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,96 (1H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,80 (1H, ddd, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^3J = 6,9 \text{ Hz}$, $^4J = 1,5 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,73 à 7,69 (5H, m, H-arom) ; 7,45 à 7,35 (6H, m, H-arom) ; 5,38 (2H, s, H-10) ; 1,19 (9H, s, *t*Bu).

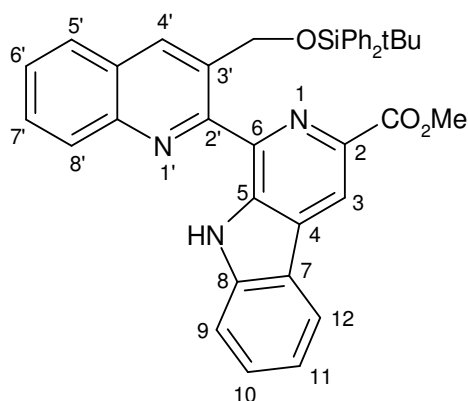
RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 195,4 (C-9) ; 149,1 (C-arom) ; 146,6 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 135,0 (C-arom) ; 134,0 (C-arom) ; 133,1 (C-arom) ; 129,9 (2×C-arom) ; 129,8 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 62,3 (C-10) ; 27,0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 19,7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3067 (C-H arom) ; 2957 ; 2929 ; 2824 ; 1706 (C=O) ; 1468 ; 1423 ; 1138 ; 1114 ; 1104 ; 1076 ; 760.

SMHR : $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Si}$: 368,1107 trouvé : 368,1093.

3-carboxylate-1-(3-*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-*b*]indole de méthyle 137

A une solution d'ester méthylique du tryptophane 127 (50 mg ; 0,230 mmol ; 1,5 éq.) dans 2,5 mL de *p*-xylène anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté l'aldéhyde 121 (65 mg ; 0,153 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant seize heures. Après refroidissement à TA, la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 95/5) pour fournir le composé 137 (44 mg ; 0,0708 mmol ; 46 %).



137

$C_{39}H_{35}N_3O_3Si$

$M = 621,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide jaune pâle.

$F = 220\text{-}221^\circ\text{C}$

$R_f = 0,30$ (cyclohexane / AcOEt : 4/1).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 11,68 (1H, s large, NH) ; 9,03 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,86 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,27 (1H, d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, H-arom) ; 8,21 (1H, d, $^3J = 7,9 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,99 (1H, d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,83 à 7,77 (5H, m, H-arom) ; 7,69 à 7,60 (3H, m, H-arom) ; 7,42 à 7,33 (7H, m, H-arom) ; 5,93 (2H, s, CH_2) ; 3,53 (3H, s, CH_3), 1,21 (9H, s, *t*Bu).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 167,0 (C=O) ; 154,2 (C-arom) ; 145,4 (C-arom) ; 140,5 (C-arom) ; 139,2 (C-arom) ; 136,9 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 135,8 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 134,6 (C-arom) ; 133,8 (C-arom) ; 130,3 (C-arom) ; 129,6 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 128,8 (C-arom) ; 128,4 (C-arom) ; 128,0 (C-arom) ; 127,7 (2×C-arom) ; 127,1 (C-arom) ; 121,8 (C-arom) ; 121,7 (C-arom) ; 120,8 (C-arom) ; 117,7 (C-arom) ; 112,2 (C-arom) ; 64,6 (CH_2) ; 51,9 (CH_3) ; 27,1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 19,5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

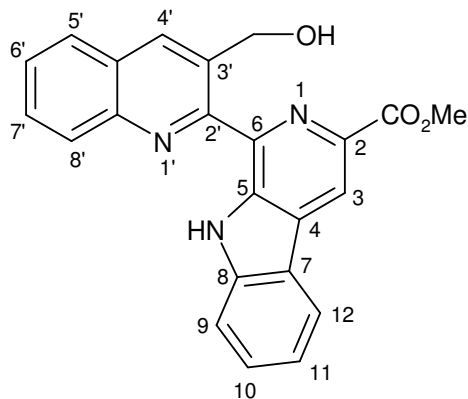
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3320 ; 3070 (C-H arom) ; 2948 ; 2856 ; 2824 ; 1705 (C=O) ; 1586 ; 1491 ; 1428 ; 1348 ; 1259 ; 1106 ; 1059 ; 1031 ; 743.

Analyse élémentaire (%) : Calculée pour $C_{39}H_{35}N_3O_3Si$: C : 75,33 ; H : 5,67 ; N : 6,76.
 Trouvée C : 75,31 ; H : 5,73 ; N : 6,74.

3-carboxylate-1-(3-hydroxyméthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indole de méthyle **107**

A une solution du composé **137** (998 mg ; 1,61 mmol) dans 11 mL de THF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte de l'acide acétique glacial (0,6 mL) et une solution de TBAF 1M dans le THF (4,8 mL ; 4,8 mmol ; 3 équ.). Le milieu réactionnel est agité à TA

pendant une nuit, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est alors repris et chauffé dans un mélange éther de pétrole / AcOEt (1/4). Une filtration à chaud de la suspension permet d'obtenir le composé **107** pur (460 mg ; 1,20 mmol ; 75 %).



107

$C_{23}H_{17}N_3O_3$
 $M = 383,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune pâle.
 $F = 260-262^\circ\text{C}$

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 11,67 (1H, s large, NH) ; 8,93 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,26 à 8,23 (3H, m, H-arom) ; 7,88 (1H, dd, ³J = 8,1 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, H-arom) ; 7,81 (1H, ddd, ³J = 8,4 Hz, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, H-arom) ; 7,73 à 7,61 (3H, m, H-arom) ; 7,42 (1H, ddd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, H-arom) ; 6,94 (1H, t, ³J = 8,0 Hz, OH) ; 4,97 (2H, d, ³J = 8,0 Hz, CH₂) ; 4,10 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C, 100 MHz, 333,0 K (C₂D₂Cl₄), δ (ppm) : 166,0 (C=O) ; 156,4 (C-arom) ; 146,2 (C-arom) ; 141,0 (C-arom) ; 139,4 (C-arom) ; 138,9 (C-arom) ; 137,2 (C-arom) ; 135,8 (C-arom) ; 134,7 (C-arom) ; 130,9 (C-arom) ; 130,1 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 127,6 (2×C-arom) ; 121,9 (C-arom) ; 121,6 (C-arom) ; 121,3 (C-arom) ; 117,8 (C-arom) ; 112,5 (C-arom) ; 64,5 (CH₂) ; 52,5 (CH₃).

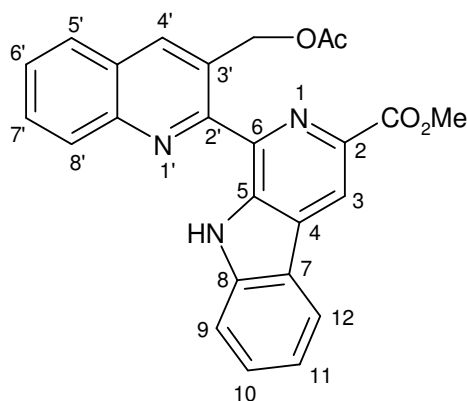
IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3378 ; 2931 ; 1714 (C=O) ; 1435 ; 1347 ; 1223 ; 1129 ; 1022 ; 745.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ ·0,3 H ₂ O :	C : 71,05 ; H : 4,56 ; N : 10,81.
Trouvée	C : 71,00 ; H : 4,48 ; N : 10,63.

3-carboxylate-1-(3-acétoxyméthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indole de méthyle **138**

Le composé **107** (192 mg ; 0,501 mmol) est mis en solution sous atmosphère inerte dans de l'anhydride acétique (3,1 mL) et de la NMP anhydre (2,7 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 70°C pendant deux heures. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂ (15 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse 1M de NaOH (4 mL) puis de l'eau (4 mL). Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / Et₂O : 99/1) pour fournir le composé **138** (183 mg ; 0,430 mmol ; 86 %).



138

C₂₅H₁₉N₃O₄

M = 425,44 g.mol⁻¹.

Solide jaune pâle.

F = 237-239°C

R_f = 0,62 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 9/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 11,54 (1H, s large, NH) ; 8,78 (1H, s, H-4') ; 8,28 (1H, s, H-3) ; 8,18 à 8,16 (2H, m, H-arom) ; 7,82 à 7,75 (2H, m, H-arom) ; 7,67 à 7,57 (3H, m, H-arom) ; 7,37 (1H, ddd, ³J = 6,6 Hz, ³J = 7,9 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, H-arom) ; 6,15 (2H, s, CH₂) ; 4,06 (3H, s, CH₃) ; 2,24 (3H, s, CH₃ (Ac)).

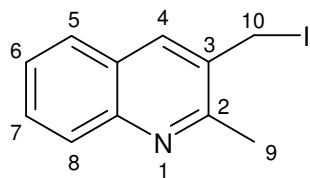
RMN ¹³C, 100 MHz, (CDCl₃), δ (ppm) : 170,6 (C=O) ; 166,5 (C=O) ; 153,8 (C-arom) ; 145,4 (C-arom) ; 140,4 (C-arom) ; 138,4 (C-arom) ; 136,5 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 134,4 (C-arom) ; 130,5 (C-arom) ; 130,1 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 128,4 (C-arom) ; 127,5 (C-arom) ; 127,1 (C-arom) ; 126,8 (C-arom) ; 121,6 (C-arom) ; 121,5 (C-arom) ; 120,7 (C-arom) ; 117,4 (C-arom) ; 112,2 (C-arom) ; 65,5 (CH₂) ; 52,3 (OCH₃) ; 21,2 (CH₃).

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3358 ; 3053 ; 2948 ; 1739 (C=O) ; 1699 (C=O) ; 1430 ; 1348 ; 1260 ; 1129 ; 1030 ; 708 ; 669.

SMHR : [M-HCO₂Me] calculé pour C₂₃H₁₅N₃O₂ : 365,1164 trouvé : 365,1142.

3-iodométhyl-2-méthylquinoléine 140

A une solution de 114 (54 mg ; 0,251 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (1,8 mL) sont ajoutés, sous atmosphère inerte, le Me₃SiCl (0,2 mL ; 1,62 mmol ; 7 éq.) et le NaI recristallisé (209 mg ; 1,39 mmol ; 6 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant vingt-quatre heures. Après refroidissement à TA, une solution saturée de Na₂CO₃ (4 mL) est additionnée puis la solution résultante est extraite par du CH₂Cl₂ (3×5 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de Na₂S₂O₃ à 5% (4 mL) puis avec de l'eau (4 mL). Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée sous pression réduite pour fournir le composé 140 (62 mg ; 0,219 mmol ; 87%) qui est suffisamment pur pour être utilisé tel quel lors de la suite de la synthèse.



140

C₁₁H₁₀NI

M = 283,11 g.mol⁻¹.

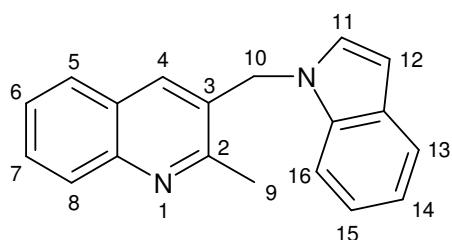
Solide légèrement jaune.

RMN ¹H, 200 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,06 (1H, s, H-4) ; 8,00 (1H, d, ³J = 8,4 Hz, H-arom) ; 7,77 à 7,64 (2H, m, H-arom) ; 7,48 (1H, ddd, ³J = 8,0 Hz, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, H-arom) ; 4,60 (2H, s, H-10) ; 2,78 (3H, s, H-9).

3-((1H-indol-1-yl)méthyl)-2-méthylquinoline 140

L'indole (16 mg ; 0,138 mmol ; 1,2 éq.) est mis en solution, sous atmosphère inerte, dans 0,5 mL de DMF anhydre puis le NaH à 60% dans l'huile (0,152 mmol ; 6 mg ; 1,1 éq./indole) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une heure. Le composé iodé 140 (31 mg ; 0,109 mmol) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité à

TA pendant 4,5 jours. Après dilution avec de l'eau et de l'éther diéthylique, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 2 / 1) pour fournir le composé **141** (18 mg ; 0,066 mmol ; 61 %).



141

C₁₉H₁₆N₂

M = 272,34 g.mol⁻¹.

F = 141,9-144,9°C

Solide légèrement rosé.

R_f = 0,48 (cyclohexane / AcOEt : 1/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ(ppm) : 8,01 (1H, d, ³J = 8,4 Hz, H-arom) ; 7,71 (1H, dd, ³J = 6,6 Hz, ⁴J = 1,8 Hz, H-arom) ; 7,64 (1H, ddd, ³J = 8,3 Hz, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, H-arom) ; 7,55 (1H, d, ³J = 8,1 Hz, H-arom) ; 7,43 à 7,39 (1H, m, H-arom) ; 7,32 (1H, s, H-4) ; 7,25 à 7,23 (3H, m, H-arom) ; 7,21 à 7,13 (3H, m, H-arom) ; 7,08 (1H, d, ³J = 3,2 Hz, H-12 ou H-13) ; 6,63 (1H, d, ³J = 3,2 Hz, H-12 ou H-13) ; 5,42 (2H, s, H-10) ; 2,73 (3H, s, H-9).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ(ppm) : 156,7 (C-arom) ; 147,1 (C-arom) ; 136,2 (C-arom) ; 133,7 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 128,7 (C-arom) ; 128,3 (C-arom) ; 127,9 (C-arom) ; 127,4 (C-arom) ; 126,9 (C-arom) ; 126,1 (C-arom) ; 122,0 (C-arom) ; 121,2 (C-arom) ; 119,9 (C-arom) ; 109,4 (C-arom) ; 102,4 (C-arom) ; 47,6 (C-10) ; 23,0 (C-9).

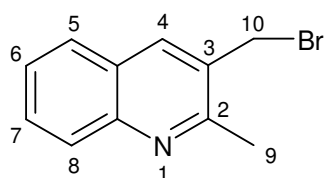
IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 2922 ; 1605 ; 1463 ; 1416 ; 1333 ; 1314 ; 1227 ; 1190 ; 744 ; 719.

SMHR : [M]⁺ calculé pour C₁₉H₁₆N₂ : 272,1313 trouvé : 272,1315.

3-bromométhyl-2-méthylquinoléine¹⁰⁰ **142**

¹⁰⁰ B. M. Swahn, Patent WO 9517410 1995.

L'alcool **112** (700 mg ; 4,04 mmol) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ anhydre (14,7 mL) sous atmosphère inerte. Après refroidissement de la solution à 0°C, du PBr₃ (230 µL ; 2,42 mmol ; 0,6 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant dix minutes puis à TA pendant quinze heures. Il est ensuite dilué avec 20 mL de CH₂Cl₂ puis avec 20 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3×20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL) puis avec une solution saturée de NaCl (20 mL) et enfin séchées sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite, le composé **142** (774 mg ; 3,28 mmol ; 81%) obtenu est suffisamment pur pour être utilisé tel quel lors de la suite de la synthèse.



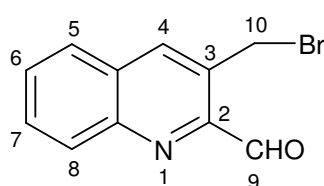
142

C₁₁H₁₀NBr
M = 236,11 g.mol⁻¹.
Solide blanc.

RMN ¹H, 200 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,07 (1H, s, H-4) ; 8,02 (1H, d, ³J = 8,5 Hz, H-arom) ; 7,79 à 7,65 (2H, m, H-arom) ; 7,50 (1H, dd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 7,0 Hz, H-arom) ; 4,66 (2H, s, H-10) ; 2,84 (3H, s, H-9).

3-bromométhylquinoléine-2-carbaldéhyde **143**

A une solution de **142** (770 mg ; 3,26 mmol) dans 27,0 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO₂ (454 mg ; 4,075 mmol ; 1,25 éq.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant deux heures et demie. Après refroidissement à TA, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduire au composé **143** (653 mg ; 2,61 mmol ; 80 %).



143

C₁₁H₈BrNO
M = 250,1 g.mol⁻¹.
Solide légèrement rose / orangé.
F = 110-112°C
R_f = 0,51 (CH₂Cl₂).
Révélation : UV.

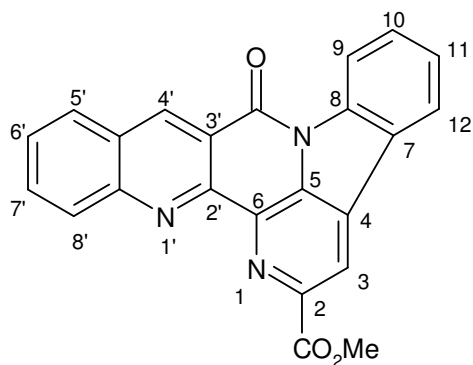
RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 10,30 (1H, s, H-9) ; 8,31 (1H, s, H-4) ; 8,25 (1H, d large, $^3\text{J} = 8,5$ Hz, H-arom) ; 7,90 (1H, d large, $^3\text{J} = 8,2$ Hz, H-arom) ; 7,84 (1H, ddd, $^3\text{J} = 8,5$ Hz, $^3\text{J} = 6,9$ Hz, $^4\text{J} = 1,4$ Hz, H-7) ; 7,72 (1H, ddd, $^3\text{J} = 8,2$ Hz, $^3\text{J} = 6,9$ Hz, $^4\text{J} = 1,1$ Hz, H-arom) ; 5,17 (2H, s, H-10).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 194,6 (C-9) ; 149,0 (C-arom) ; 147,1 (C-arom) ; 139,1 (C-arom) ; 130,8 (C-arom) ; 130,4 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,8 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 127,4 (C-arom) ; 29,0 (C-10).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3046 (C-H arom) ; 2850 ; 1694 (C=O) ; 1694 ; 1421 ; 1328 ; 1261 ; 1218 (C-O) ; 924 ; 872 ; 752 ; 589.

2-carboxylate-9-oxo-9H-indolo[3,2,1-ij]quino[3,2-c]-1,5-naphthyridine de méthyle 145

A une solution de **107** (219 mg ; 0,572 mmol) dans de la NMP anhydre (3,9 mL) et sous atmosphère inerte sont ajoutés de la pyridine anhydre (0,5 mL) et le réactif de Dess-Martin (364 mg ; 0,858 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant deux jours puis dilué avec du CH_2Cl_2 . La phase organique (milieu hétérogène) est lavée successivement avec un mélange 1/1 d'une solution à 5% de thiosulfate de sodium et d'une solution saturée de NaHCO_3 (12 mL), une solution saturée de NaHCO_3 (6 mL), une solution aqueuse 1M de HCl (6mL) et une solution saturée de NaCl (6 mL). La suspension n'est pas séchée sur MgSO_4 mais concentrée directement sous pression réduite. Le produit brut est alors repris et chauffé dans du méthanol. Une filtration à chaud de la suspension permet d'obtenir le composé **145** pur (108 mg ; 0,285 mmol ; 50 %).



145

$C_{23}H_{13}N_3O_3$
 $M = 379,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide jaune.
 $F = 304\text{-}306^\circ\text{C}$

RMN ¹H, 400 MHz, 333,0 K ($C_2D_2Cl_4$), δ (ppm) : 9,46 (1H, s, H-arom) ; 8,85 (1H, s, H-arom) ; 8,75 (1H, d, ³J = 8,1 Hz, H-arom) ; 8,51 (1H, d, ³J = 8,5 Hz, H-arom) ; 8,17 (1H, d, ³J = 7,7 Hz, H-arom) ; 8,09 (1H, d, ³J = 8,5 Hz, H-arom) ; 7,96 (1H, ddd, ³J = 8,3 Hz, ³J = 7,2 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, H-arom) ; 7,77 à 7,68 (2H, m, H-arom) ; 7,56 (1H, ddd, ³J = 7,8 Hz, ³J = 7,2 Hz, ⁴J = 0,6 Hz, H-arom) ; 4,10 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C, 100 MHz, 333,0 K ($C_2D_2Cl_4$), δ (ppm) : 165,8 (C=O, ester) ; 159,1 (C-arom) ; 150,3 (C=O, amide) ; 148,8 (C-arom) ; 144,6 (C-arom) ; 140,2 (C-arom) ; 139,3 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 134,5 (C-arom) ; 133,3 (C-arom) ; 131,9 (C-arom) ; 131,4 (C-arom) ; 130,4 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 128,5 (C-arom) ; 127,5 (C-arom) ; 126,1 (C-arom) ; 124,7 (C-arom) ; 123,6 (C-arom) ; 122,7 (C-arom) ; 118,5 (C-arom) ; 117,5 (C-arom) ; 53,0 (CH₃).

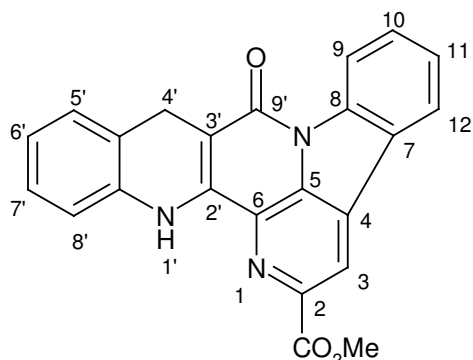
IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3062 ; 2917 ; 1708 (C=O) ; 1682 (C=O) ; 1434 ; 1343 ; 1281 ; 1239 ; 1113 ; 750.

SMHR : [M]⁺ calculé pour $C_{23}H_{13}N_3O_3$: 379,0957 trouvé : 379,0957.

2-carboxylate-10-hydroxy-9*H*-indolo[3,2,1-*ij*]quino[3,2-*c*]-1,5-naphthyridine de méthyle **153**

A une suspension de **145** (60 mg ; 0,158 mmol) dans du THF anhydre (1,8 mL) et sous atmosphère inerte est ajouté le complexe BH₃.THF (1M) en solution dans le THF (0,632 mmol ; 4 éq. ; 0,65 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant cinq heures et il reste hétérogène durant tout le reflux. Après refroidissement à TA, de l'acide chlorhydrique 6N (80 μ L) est ajouté. La suspension est concentrée directement sous pression

réduite. Le produit brut est alors repris et chauffé légèrement dans du méthanol. Une filtration à chaud de la suspension permet d'obtenir le composé **153** pur (31 mg ; 0,081 mmol ; 51 %).



153

$C_{23}H_{15}N_3O_3$
 $M = 381,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide orangé.
 $F = 295\text{-}297^\circ\text{C}$

RMN ^1H , 400 MHz, (CDCl₃), δ (ppm) : 8,80 (1H, s, H-3) ; 8,65 (1H, d, $^3\text{J} = 8,2 \text{ Hz}$, H-arom) ; 8,20 (1H, s large, NH) ; 8,12 (1H, d, $^3\text{J} = 7,7 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,71 (1H, ddd, $^3\text{J} = 8,3 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 8,2 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1,0 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,50 (1H, ddd, $^3\text{J} = 7,9 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 7,8 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 0,7 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,20 à 7,15 (2H, m, H-arom) ; 7,01 (1H, ddd, $^3\text{J} = 7,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 7,2 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 0,9 \text{ Hz}$, H-arom) ; 6,97 (1H, d, $^3\text{J} = 7,8 \text{ Hz}$, H-arom) ; 4,17 (2H, s, H-9') ; 4,11 (3H, s, CH₃).

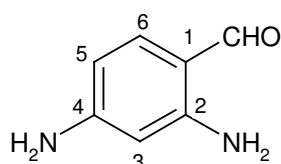
RMN ^{13}C , 100 MHz, 340,0 K (C₂D₂Cl₄), δ (ppm) : 165,4 (C=O) ; 159,4 (C-arom) ; 142,6 (C-arom) ; 142,4 (C-arom) ; 140,4 (C-arom) ; 135,9 (C-arom) ; 132,2 (C-arom) ; 131,2 (C-arom) ; 130,5 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 127,6 (C-arom) ; 124,9 (C-arom) ; 123,9 (C-arom) ; 122,7 (C-arom) ; 120,3 (C-arom) ; 118,3 (C-arom) ; 118,2 (C-arom) ; 116,9 (C-arom) ; 115,6 (C-arom) ; 104,9 (C-arom) ; 52,8 (CH₃) ; 26,0 (C-4').

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3274 ; 2946 ; 1720 (C=O) ; 1648 ; 1611 ; 1533 ; 1486 ; 1451 ; 1430 ; 1298 ; 1239 ; 1214 ; 796 ; 747 ; 733.

SMHR : $[M]^+$ calculé pour $C_{23}H_{15}N_3O_3$: 381,1113 trouvé : 381,1129.

2,4-diamino-benzaldéhyde⁸⁰ 154

A une solution de 2,4-dinitrobenzaldéhyde commercial **155** (4,00 g ; 20,4 mmol) dans 160 mL d'éthanol, sont ajoutés respectivement du fer en poudre (24,5 g ; 438 mmol), de l'eau (40 mL) et de l'acide chlorhydrique concentré (10N, 0,95 mL, 9,6 mmol). Le milieu réactionnel est agité mécaniquement et chauffé à 95°C pendant deux heures. Après refroidissement, la suspension est filtrée et le résidu est rincé soigneusement avec de l'éthanol. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt / Et₃N : 40/55/5) pour fournir le composé **154** pur (1,898 g ; 13,9 mmol ; 68 %).

**154**C₇H₈N₂OM = 136,14 g.mol⁻¹.

Solide jaune.

R_f = 0,43 (cyclohexane/AcOEt : 1/3).

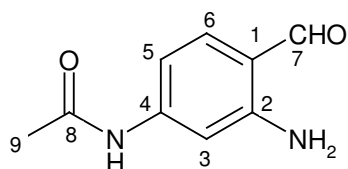
Révélation : UV.

RMN ¹H, 200 MHz (Acétone-d₆), δ (ppm) : 9,48 (1H, s, CHO) ; 7,16 (1H, d, ³J₆₋₅ = 8,5 Hz ; H-6) ; 6,69 (2H, s large, NH₂) ; 6,05 (1H, dd, ³J₅₋₆ = 8,5 Hz, ⁴J₅₋₃ = 2,1 Hz ; H-5) ; 5,91 (1H, d, ⁴J₃₋₅ = 2,1 Hz ; H-3) ; 5,42 (2H, s large, NH₂).

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹) : 3437 (NH₂) ; 3311 (NH₂) ; 3196 ; 2921 ; 2859 ; 1643 (C=O) ; 1598 (C=C) ; 1574 (C=C) ; 1532 ; 1443 ; 1386 ; 1341 ; 1215 ; 1143 (C-O) ; 808.

4-acétylamino-2-aminobenzaldéhyde⁸⁰ 156

A une solution de 2,4-diaminobenzaldéhyde **154** (300 mg ; 2,2 mmol) dans 38 mL de THF anhydre, est ajouté sous atmosphère inerte l'anhydride acétique (0,3 mL ; 3,3 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 72 heures puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther) pour fournir le composé **156** (310 mg ; 1,74 mmol ; 79 %).



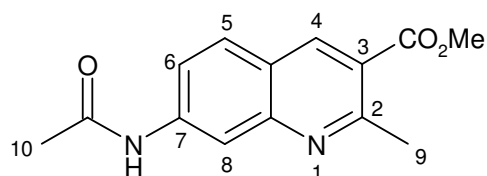
156

$C_9H_{10}N_2O_2$
 $M = 178,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide jaune.
 $R_f = 0,14$ (Et_2O).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 200 MHz (Acétone- d_6), δ (ppm) : 9,58 (1H, s, H-7) ; 9,12 (1H, s large, NHAc) ; 7,29 (1H, d, $^3J_{6-5} = 8,5 \text{ Hz}$; H-6) ; 7,23 (1H, d, $^4J_{3-5} = 2,1 \text{ Hz}$; H-3) ; 6,82 (2H, s large, NH_2) ; 6,61 (1H, dd, $^3J_{5-6} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^4J_{5-3} = 2,1 \text{ Hz}$; H-5) ; 1,95 (s, 3H, H-9).

3-carboxylate-7-acétylamino-2-méthylquinoléine de méthyle **157**

A une solution de 4-acétylamino-2-aminobenzaldéhyde **156** (135 mg ; 0,758 mmol) dans 3,5 mL de méthanol anhydre, sous atmosphère inerte est ajouté l'acétoacétate de méthyle **110** (90 μ L ; 0,834 mmol ; 1,1 équ.) puis la pipéridine (20 μ L ; 0,20 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 2/1) pour fournir le composé **157** (172 mg ; 0,666 mmol ; 88 %).



157

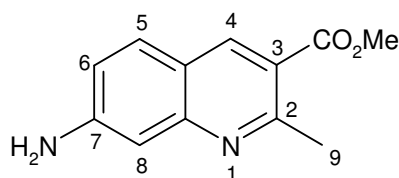
$C_{14}H_{14}N_2O_3$
 $M = 258,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide jaune.
 $R_f = 0,21$ (cyclohexane / AcOEt : 1/3).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 400 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 8,74 (1H, s large, NH) ; 8,64 (1H, s, H-4) ; 7,99 (1H, d, $^3J_{6-5} = 8,7 \text{ Hz}$; H-6) ; 7,94 (1H, s, H-8) ; 7,72 (1H, d, $^3J_{5-6} = 8,7 \text{ Hz}$; H-5) ; 3,98 (3H, s, OCH_3) ; 2,93 (3H, s, H-9) ; 2,16 (3H, s, H-10).

RMN ^{13}C , 100 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 169,1 (C=O, amide) ; 166,7 (C=O, ester) ; 159,2 (C-arom) ; 148,8 (C-arom) ; 142,3 (C-arom) ; 139,8 (C-4) ; 129,6 (C-5) ; 122,4 (C-arom) ; 122,1 (C-arom) ; 120,3 (C-6) ; 114,2 (C-8) ; 52,4 (OCH_3) ; 25,2 (C-9) ; 24,5 (C-10).

3-carboxylate-7-amino-2-méthylquinoléine de méthyle **158a**

A une solution de 2,4-diaminobenzaldéhyde **154** (1,755 g ; 12,9 mmol) dans 60 mL de méthanol anhydre, sous atmosphère inerte sont ajoutés l'acétoacétate de méthyle **110** (4,64 g ; 4,3 mL ; 39,99 mmol ; 3,1 éq.) puis la pipéridine (0,7 mL ; 7,08 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 120 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 2/1) pour fournir le composé **158a** (2,124 g ; 9,82 mmol ; 76 %).



158a

$C_{12}H_{12}N_2O_2$

$M = 216,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide jaune.

$F = 151,5\text{-}153,0^\circ\text{C}$

$R_f = 0,22$ (cyclohexane / AcOEt : 1/3).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 8,58 (1H, s, H-4) ; 7,62 (1H, d, $^3J_{5-6} = 8,7 \text{ Hz}$; H-5) ; 7,10 (1H, d, $^4J_{8-6} = 2,1 \text{ Hz}$; H-8) ; 6,93 (1H, dd, $^3J_{6-5} = 8,7 \text{ Hz}$, $^4J_{6-8} = 2,1 \text{ Hz}$; H-6) ; 4,31 (2H, s large, NH_2) ; 3,93 (3H, s, OCH_3) ; 2,93 (3H, s, H-9).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 167,1 (C=O) ; 159,3 (C-arom) ; 150,7 (C-arom) ; 150,0 (C-arom) ; 139,8 (C-4) ; 130,0 (C-5) ; 119,5 (C-arom) ; 119,4 (C-arom) ; 118,3 (C-6) ; 108,0 (C-8) ; 52,0 (OCH_3) ; 25,8 (C-9).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3397 (NH_2) ; 3166 ; 1701 (C=O) ; 1593 (C=C) ; 1499 (C=C) ; 1438 ; 1389 ; 1273 ; 1212 ; 1182 (C-O) ; 1070.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $C_{12}H_{12}N_2O_2$:

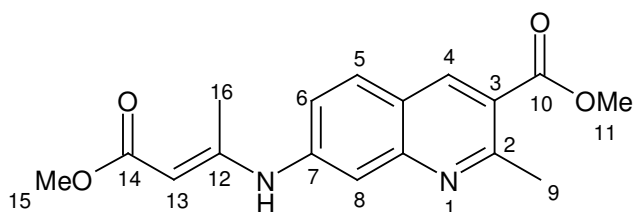
C : 66,65 ; H : 5,59 ; N : 12,96.

Trouvée

C : 66,39 ; H : 5,64 ; N : 12,94.

(E)-3-carboxylate-7-(4-méthoxy-4-oxobut-2-èn-2-ylamino)-2-méthylquinoléine de méthyle 158b

A une solution de 2,4-diaminobenzaldéhyde 154 (100 mg ; 0,734 mmol) dans 3,4 mL de méthanol anhydre, sous atmosphère inerte est ajouté l'acétoacétate de méthyle 110 (88 µL ; 0,815 mmol ; 1,1 éq.) puis la pipéridine (19 µL ; 0,19 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 2/1) pour fournir le composé 158a (47 mg ; 0,217 mmol ; 30 %), le composé 158b (50 mg ; 0,159 mmol ; 22%) ainsi que 16 mg de composé de départ.

**158b**C₁₇H₁₈N₂O₄M = 314,34 g.mol⁻¹.

Solide jaune.

R_f = 0,73 (cyclohexane / AcOEt : 1/3).

Révélation : UV.

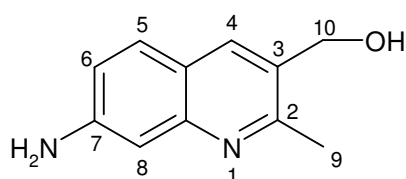
RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 10,85 (1H, s large, NH) ; 8,67 (1H, s, H-4) ; 7,77 (1H, d, ³J₅₋₆ = 8,7 Hz, H-5) ; 7,66 (1H, d, ⁴J₈₋₆ = 2,0 Hz, H-8) ; 7,22 (1H, dd, ³J₆₋₅ = 8,7 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2,0 Hz, H-6) ; 4,85 (1H, s, H-13) ; 3,97 (3H, s, H-11) ; 3,72 (1H, s, H-15) ; 2,97 (3H, s, H-9) ; 2,30 (3H, s, H-16).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 170,5 (C-14) ; 166,8 (C-10) ; 159,6 (C-arom) ; 157,3 (C-arom) ; 149,6 (C-arom) ; 142,8 (C-arom) ; 139,6 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 123,2 (C-arom) ; 122,2 (C-arom) ; 117,4 (C-8) ; 89,3 (C-13) ; 52,3 (C-11) ; 50,6 (C-15) ; 25,7 (C-9) ; 24,5 (C-16).

7-amino-3-hydroxyméthyl-2-méthylquinoléine 159

A une solution de 157 (80 mg ; 0,310 mmol) dans du THF anhydre (1,6 mL), refroidie à -78°C et sous atmosphère inerte est ajouté le DIBAL-H (1M) en solution dans le toluène (1,4 mL ; 1,4 mmol ; 4,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant cinq heures.

L'excès de DIBAL-H est alors détruit par une lente addition de MeOH (0,3 mL) et la température du milieu réactionnel est laissée remonter à TA. Les sels d'aluminium sont dissous par ajout d'une solution de tartrate de potassium et de sodium à 30% (6 mL). Après 30 minutes d'agitation, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans du CH₂Cl₂. La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de NaHCO₃ et une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et enfin concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / MeOH : 98/2) pour fournir le composé **159** (15 mg ; 0,080 mmol ; 26 %).



159

C₁₁H₁₂N₂O

M = 188,23 g.mol⁻¹.

Solide légèrement jaune.

F = 188,0-189,5°C

R_f = 0,33 (Cyclohexane / MeOH : 8/2).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CD₃OD), δ (ppm) : 7,96 (1H, s, H-4) ; 7,57 (1H, d, ³J₅₋₆ = 8,7 Hz, H-5) ; 7,03 (1H, d, ⁴J₈₋₆ = 2,0 Hz, H-8) ; 6,99 (1H, dd, ³J₆₋₅ = 8,7 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2,0 Hz, H-6) ; 4,70 (2H, s, H-10) ; 2,62 (3H, s, H-9).

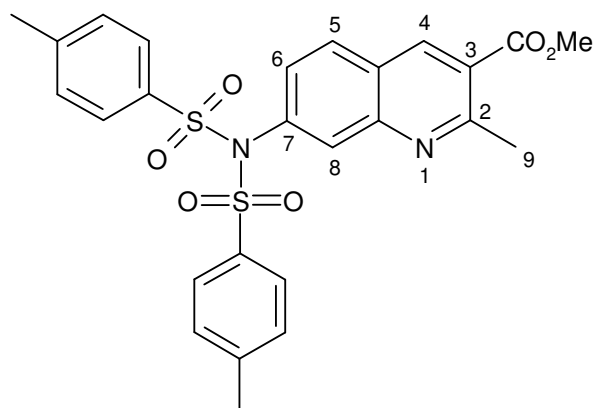
RMN ¹³C, 100 MHz (CD₃OD), δ (ppm) : 159,0 (C-arom) ; 151,4 (C-arom) ; 149,8 (C-arom) ; 136,5 (C-4) ; 130,1 (C-arom) ; 129,6 (C-5) ; 121,9 (C-arom) ; 119,6 (C-6) ; 107,2 (C-8) ; 62,8 (C-10) ; 21,8 (C-9).

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3450 (NH₂) ; 3428 ; 3202 ; 2873 ; 2362 ; 1606 ; 1427 ; (C=C) ; 1382 ; 1351 ; 1153 (C-O) ; 1013 ; 924 ; 910 ; 853 ; 821.

3-carboxylate-7-N-ditosyl-2-méthylquinoléine de méthyle **160**

A une solution de **158a** (2,113 g ; 9,77 mmol) dans 95 mL de THF anhydre, sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, sont additionnés de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (1,96 g ; 48,85 mmol ; 5 éq.) puis après dix minutes de l'anhydride *p*-toluènesulfonique (15,9 g ; 48,85 mmol ; 5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant deux jours. Du méthanol (30 mL) est ensuite ajouté goutte à goutte (attention aux

dégagements gazeux) et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂, lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 3/1 vers 0/1) pour fournir le composé **160** (4,193 g ; 7,99 mmol ; 82 %).



160

C₂₆H₂₄N₂O₆S₂

M = 524,61 g.mol⁻¹.

Poudre blanche.

F = 197,3-198,4°C

R_f = 0,44 (cyclohexane / AcOEt : 1/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,74 (1H, s, H-4) ; 7,83 à 7,81 (6H, m, H-arom) ; 7,34 (4H, d, J³ = 8,4 Hz, H-arom_{Tosyl}) ; 7,19 (1H, dd, ³J₆₋₅ = 8,6 Hz et ⁴J₆₋₈ = 2,1 Hz ; H-6) ; 3,99 (3H, s, CO₂CH₃) ; 2,98 (3H, s, H-9) ; 2,47 (6H, s, 2×CH₃_{Tosyl}).

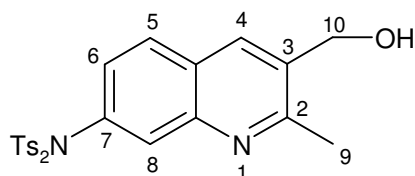
RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 166,5 (C=O) ; 159,5 (C-arom) ; 148,3 (C-arom) ; 145,2 (C-arom) ; 139,4 (C-4) ; 137,0 (C-arom) ; 136,4 (C-arom) ; 132,0 (C-arom) ; 129,7 (C-arom_{Tosyl}) ; 129,3 (C-arom) ; 129,1 (C-arom) ; 128,6 (C-arom_{Tosyl}) ; 126,2 (C-arom) ; 124,8 (C-arom) ; 52,5 (CO₂CH₃) ; 25,6 (C-9) ; 21,7 (CH₃_{Tosyl}).

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 1730 (C=O) ; 1593 (C=C) ; 1370 ; 1283 ; 1185 ; 1160 (C-O) ; 1066, 929 ; 809 ; 666.

SMHR : [M-.Ts]⁺ calculé pour C₁₉H₁₇N₂O₄S : 369,0909 trouvé : 369,0877.

7-N-ditosyl-3-hydroxyméthyl-2-méthylquinoléine **161**

A une solution de **160** (4,193 g ; 7,99 mmol) dans 66 mL de CH₂Cl₂ anhydre, refroidie à -78°C et sous atmosphère inerte est ajouté le DIBAL-H (1M) en solution dans le toluène (28,0 mL ; 28,0 mmol ; 3,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 heures et demie. L'excès de DIBAL-H est alors détruit par une lente addition de MeOH (30 mL) et la température du milieu réactionnel est laissée remonter à TA. Les sels d'aluminium sont dissous par ajout d'une solution de tartrate de potassium et de sodium à 30% (60 mL). Après 30 minutes d'agitation et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3x80 mL). La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (40 mL) et une solution saturée de NaCl (40 mL). Les phases organiques réunies sont alors séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH : 1/0 vers 99/1) pour fournir le composé **161** (3,621 g ; 7,29 mmol ; 91 %).



161

C₂₅H₂₄N₂O₅S₂
M = 496,60 g.mol⁻¹.
Solide blanc.
F = 207-208°C
R_f = 0,41 (CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1).
Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO d₆), δ (ppm) : 8,29 (1H, s, H-4) ; 8,00 (1H, d, ³J₅₋₆ = 8,7 Hz, H-5) ; 7,73 (4H, d, J³ = 8,3 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,51 à 7,49 (5H, m, H-arom) ; 7,10 (1H, dd, ³J₆₋₅ = 8,7 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2,1 Hz ; H-6) ; 5,54 (1H, t, ³J_{OH-H10} = 5,3 Hz, OH) ; 4,71 (2H, d, ³J_{H10-OH} = 5,3 Hz, H-10) ; 2,60 (3H, s, H-9) ; 2,46 (6H,s, 2xCH₃_{tosyl}).

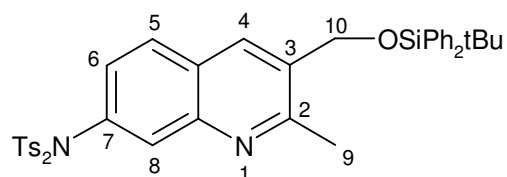
RMN ¹³C, 100 MHz (DMSO d₆), δ (ppm) : 158,7 (C-arom) ; 145,5 (C-arom) ; 136,3 (2xC-arom) ; 135,6 (C-arom) ; 133,3 (C-arom) ; 131,7 (C-arom) ; 130,7 (C-arom) ; 130,0 (C-arom_{tosyl}) ; 128,7 (C-arom) ; 128,0 (C-arom_{tosyl}) ; 127,8 (C-arom) ; 127,4 (C-arom) ; 60,1 (C-10) ; 22,1 (C-9) ; 21,1 (CH₃_{tosyl}).

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3153 ; 1597 (C=C) ; 1496 (C=C) ; 1370 ; 1344 ; 1167 (C-O) ; 1086 ; 928 ; 811 ; 670 ; 658 ; 546.

SMHR : [M-.Ts]⁺ calculé pour C₁₈H₁₇N₂O₃S : 341,0960 trouvé : 341,0930.

7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyl-diphényl-silanyloxyméthyl-2-méthylquinoléine 162

A une solution de **161** (3,574 g ; 7,20 mmol) dans 35 mL de DMF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte l'imidazole (1,22 g ; 18 mmol ; 2,5 éq.) et le chlorure de *tert*butyldiphénylesilyle (2,8 mL ; 10,8 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit. Une solution saturée de NaHCO₃ est ensuite ajoutée (30 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 fois). La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 9/1) pour conduire au composé **162** (5,097 g ; 6,94 mmol ; 96 %).

**162**C₄₁H₄₂N₂O₅S₂SiM = 735,00 g.mol⁻¹.

Poudre blanche.

F = 169,5-170,8°C

R_f = 0,37 (cyclohexane / AcOEt : 2/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,20 (1H, s, H-4) ; 7,84 (4H, d, ³J = 8,3 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,80 (1H, s, H-8) ; 7,75 (1H, d, ³J = 8,6 Hz, H-5 ou H-6) ; 7,72 à 7,70 (4H, m, H-arom) ; 7,47 à 7,38 (6H, m, H-arom) ; 7,33 (4H, d, ³J = 8,3 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,13 (1H, d, ³J = 8,6 Hz, H-5 ou H-6) ; 4,87 (2H, s, H-10) ; 2,56 (3H, s, H-9) ; 2,47 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}) ; 1,14 (9H, s, *t*Bu).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 158,0 (C-arom) ; 146,5 (C-arom) ; 145,0 (C-arom) ; 136,6 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 134,5 (C-arom) ; 134,3 (C-arom) ; 132,9 (C-arom) ; 132,5 (C-arom) ; 131,8 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,6 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 128,5 (C-arom) ; 128,3 (C-arom) ; 127,9 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 63,1 (C-10) ; 26,8 (C(CH₃)₃C) ; 22,5 (C-9) ; 21,7 (CH₃_{tosyl}) ; 19,3 (C(CH₃)₃).

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2930 ; 2856; 1596 (C=C) ; 1492 (C=C) ; 1378 ; 1359 ; 1169 (C-O) ; 1111 ; 1046 ; 934 ; 809 ; 703 ; 660 ; 544.

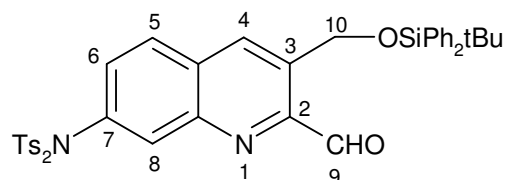
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C₄₁H₄₂N₂O₅S₂Si : C : 67,00 ; H : 5,76 ; N : 3,81.

Trouvée C : 66,89 ; H : 5,68 ; N : 3,64.

7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyl-diphényl-silanyloxyméthylquinoléine-2-carbaldéhyde 163

A une solution de **162** (4,919 g ; 6,70 mmol) dans 63 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO₂ (966 mg ; 8,71 mmol ; 1,3 éq.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant deux heures et demie. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 5/1) pour conduire au composé **163** (4,842 g ; 6,46 mmol ; 96 %).



163

C₄₁H₄₀N₂O₆S₂Si

M = 748,98 g.mol⁻¹.

Solide légèrement jaune.

F = 92,1-94,7°C

R_f = 0,33 (cyclohexane / AcOEt : 4/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 10,17 (1H, s, H-9) ; 8,80 (1H, s, H-4) ; 8,00 (1H, s, H-8) ; 7,92 (1H, d, ³J = 8,7 Hz, H-5 ou H-6) ; 7,85 (4H, d, ³J = 8,7 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,71 à 7,70 (4H, m, H-arom_{tosyl}) ; 7,46 à 7,31 (11H, m, H-arom) ; 5,38 (2H, s, H-10) ; 2,49 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}) ; 1,19 (9H, s, *t*Bu).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 195,0 (C-9) ; 149,7 (C-arom) ; 146,2 (C-arom) ; 145,3 (C-arom) ; 136,7 (C-arom) ; 136,4 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 133,9 (C-arom) ; 133,3 (C-arom) ; 133,0 (C-arom) ; 131,9 (C-arom) ; 129,9 (2×C-arom) ; 129,8 (C-arom) ; 128,6 (2×C-arom) ; 127,9 (C-arom) ; 62,3 (C-10) ; 27,0 (C(CH₃)₃) ; 21,8 (CH₃_{tosyl}) ; 19,5 (C(CH₃)₃).

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2929 ; 2856 ; 1710 (C=O) ; 1596 (C=C) ; 1427 (C=C) ; 1379 (C=C) ; 1168 (C-O) ; 1112 ; 1084 ; 930 ; 812 ; 660 ; 545.

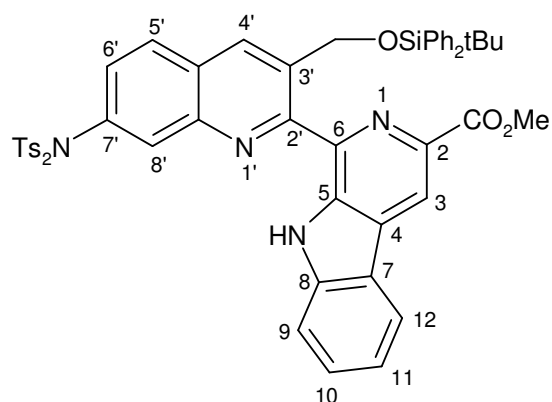
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C₄₁H₄₀N₂O₆S₂Si : C : 65,75 ; H : 5,38 ; N : 3,74.

Trouvée C : 65,51 ; H : 5,18 ; N : 3,50.

3-carboxylate-1-(7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyl-quinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-*b*]indole de méthyle **164**

A une solution d'ester méthylique du tryptophane **127** (439 mg ; 2,01 mmol ; 1,5 équ.) dans 22 mL de *p*-xylène anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté l'aldéhyde **163** (1,000 g ; 1,34 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant dix-sept heures. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 6/1) pour fournir le composé **164** (577 mg ; 0,610 mmol ; 46 %).



164

C₅₃H₄₈N₄O₇S₂Si

M = 945,19 g.mol⁻¹.

Solide blanc.

F = 225-226°C

R_f = 0,70 (cyclohexane / AcOEt : 1/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 11,41 (1H, s large, NH) ; 9,07 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,88 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,22 (1H, d, ³J = 7,9 Hz, H-arom) ; 8,04 (1H, s, H-8') ; 7,96 (1H, d, ³J = 8,6 Hz, H-arom) ; 7,92 (4H, d, ³J = 8,4 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,79 à 7,77 (4H, m, H-arom) ; 7,72 (1H, d, ³J = 8,2 Hz, H-arom) ; 7,68 à 7,66 (1H, m, H-arom) ; 7,42 à 7,34 (11H, m, H-arom) ; 7,26 à 7,23 (1H, m, H-arom) ; 5,95 (2H, s, CH₂) ; 3,53 (3H, s, CO₂Me), 2,49 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}) ; 1,21 (9H, s, *t*Bu).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 166,8 (C=O) ; 155,3 (C-arom) ; 145,3 (C-arom) ;

145,2 (C-arom) ; 140,5 (C-arom) ; 138,6 (C-arom) ; 138,0 (C-arom) ; 136,9 (C-arom) ; 136,5 (C-arom) ; 136,0 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 135,0 (C-arom) ; 134,4 (C-arom) ; 133,6 (C-arom) ; 131,8 (C-arom) ; 130,6 (C-arom) ; 129,7 (2×C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 129,0 (C-arom) ; 128,8 (2×C-arom) ; 128,2 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 121,8 (C-arom) ; 121,7 (C-arom) ; 121,0 (C-arom) ; 118,0 (C-arom) ; 112,3 (C-arom) ; 64,6 (CH₂) ; 52,0 (CO₂CH₃) ; 27,0 (C(CH₃)₃) ; 21,8 (CH₃_{tosyl}) ; 19,5 (C(CH₃)₃).

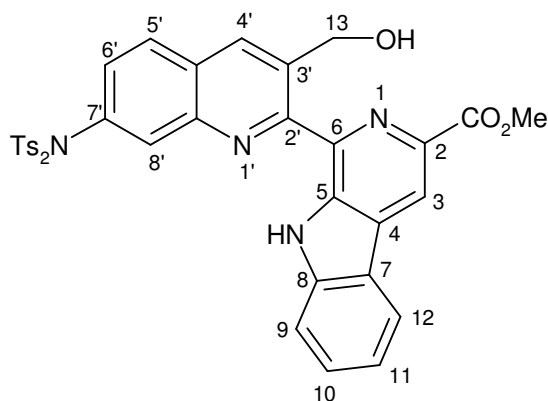
IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3371 ; 2949 ; 2856 ; 1712 (C=O) ; 1593 ; 1491 (C=C) ; 1429 ; 1385 ; 1169 (C-O) ; 1107 ; 1061 ; 923 ; 702 ; 656 ; 545.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C ₃₇ H ₃₀ N ₄ O ₇ S ₂ Si :	C : 67,35 ; H : 5,12 ; N : 5,93.
Trouvée	C : 67,18 ; H : 5,01 ; N : 5,76.

3-carboxylate-1-(7-N-ditosyl-3-hydroxyméthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indole de méthyle 165

A une solution du composé 164 (300 mg ; 0,317 mmol) dans 2,5 mL de THF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte de l'acide acétique glacial (120 µL) et une solution de TBAF 1M dans le THF (0,95 mL ; 0,951 mmol ; 3 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une journée, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est alors repris et chauffé dans un mélange éther de pétrole / AcOEt (1/4). Une filtration à chaud de la suspension permet d'obtenir le composé 165 pur (188 mg ; 0,266 mmol ; 84 %).



165

C₃₇H₃₀N₄O₇S₂
M = 706,79 g.mol⁻¹.
Solide légèrement jaune.
F = 231-232°C

RMN ¹H, 400 MHz, (CDCl₃), δ (ppm) : 11,37 (1H, s large, NH) ; 8,93 (1H, s, H-3) ; 8,34

(1H, s, H-4') ; 8,25 (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, H-arom) ; 8,04 (1H, d, $^4J = 2,0$ Hz, H-8') ; 7,89 (4H, d, $J^3 = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,85 (1H, d, $^3J = 8,6$ Hz, H-arom) ; 7,75 à 7,68 (2H, m, H-arom) ; 7,45 à 7,42 (1H, m, H-arom) ; 7,38 (4H, d, $^3J = 8,0$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,23 (1H, dd, $^3J = 8,6$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, H-6') ; 6,83 (1H, t, $^3J = 8,1$ Hz, OH) ; 4,98 (2H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H-13) ; 4,08 (3H, s, CO₂CH₃) ; 2,48 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}).

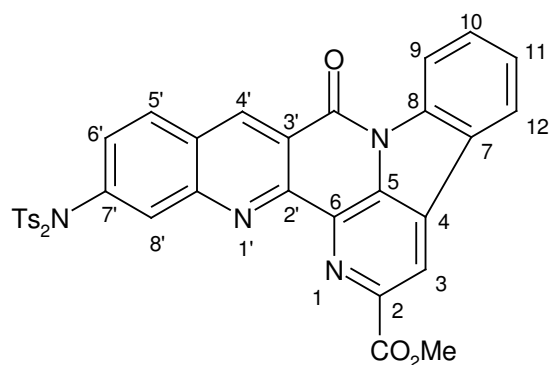
RMN ¹³C, 100 MHz, (CDCl₃), δ (ppm) : 165,9 (C=O) ; 157,8 (C-arom) ; 145,9 (C-arom) ; 145,4 (C-arom) ; 140,8 (C-arom) ; 139,4 (C-arom) ; 138,2 (C-arom) ; 137,0 (C-arom) ; 136,4 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 135,7 (C-arom) ; 135,6 (C-arom) ; 132,0 (C-arom) ; 131,1 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 128,7 (C-arom) ; 128,5 (C-arom) ; 128,1 (C-arom) ; 121,9 (C-arom) ; 121,5 (C-arom) ; 121,3 (C-arom) ; 118,2 (C-arom) ; 112,5 (C-arom) ; 64,5 (C-13) ; 52,7 (CO₂CH₃) ; 21,8 (CH₃_{tosyl}).

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3338 ; 1719 (C=O) ; 1492 (C=C) ; 1431 ; 1374 ; 1358 ; 1253 ; 1234 ; 1169 (C-O) ; 1027 ; 927 ; 659 ; 545.

SMHR : [M+Na]⁺ calculé pour C₃₇H₃₀N₄O₇NaS₂ : 729,1454 trouvé : 729,1453.

2-carboxylate-(13-N-ditosyl)-9-oxo-9H-indolo[3,2,1-ij]quino[3,2-c]-1,5-naphthyridine de méthyle 166

A une solution de **165** (180 mg ; 0,255 mmol) dans de la NMP anhydre (1,75 mL) et sous atmosphère inerte sont ajoutés de la pyridine anhydre (215µL ; 2,55 mmol ; 10 éq.) et le réactif de Dess Martin (163 mg ; 0,383 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant deux jours puis dilué avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée successivement avec un mélange 1/1 d'une solution à 5% de thiosulfate de sodium et d'une solution saturée de NaHCO₃ (8 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (5mL), une solution aqueuse 1M de HCl (5mL) et une solution saturée de NaCl (5 mL). La suspension n'est pas séchée sur MgSO₄ mais concentrée directement sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / AcOEt : 99/1 vers 9/1) pour conduire au composé **166** (61 mg ; 0,0868 mmol ; 34 %).



166

$C_{37}H_{26}N_4O_7S_2$

$M = 702,75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide légèrement jaune.

$F = 286-287^\circ\text{C}$

$R_f = 0,59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 9/1$).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz, (CDCl_3), δ (ppm) : 9,56 (1H, s, H-4') ; 9,03 (1H, s, H-3) ; 8,85 (1H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom) ; 8,44 (1H, s, H-8') ; 8,28 (1H, d, $^3J = 7,6 \text{ Hz}$, H-arom) ; 8,12 (1H, d, $^3J = 8,7 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,89 à 7,84 (5H, m, 4H-arom_{tosyl} + 1 H-arom) ; 7,68 à 7,65 (1H, m, H-arom) ; 7,40 à 7,38 (5H, m, 4H-arom_{tosyl} + 1 H-arom) ; 4,17 (3H, s, OCH_3) ; 2,51 (6H, s, $2 \times \text{CH}_{3\text{tosyl}}$).

RMN ¹³C, 100 MHz, 340,0 K ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), δ (ppm) : 165,9 (C=O) ; 158,7 (C-arom) ; 150,2 (C=O, amide ou C-arom) ; 149,6 (C=O, amide ou C-arom) ; 145,6 (C-arom) ; 144,9 (C-arom) ; 140,0 (C-arom) ; 139,3 (C-arom) ; 138,7 (C-arom) ; 136,6 (C-arom) ; 135,7 (C-arom) ; 134,7 (C-arom) ; 133,7 (C-arom) ; 132,1 (C-arom) ; 131,6 (C-arom) ; 131,3 (C-arom) ; 129,9 (C-arom) ; 129,8 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 126,3 (C-arom) ; 124,7 (C-arom) ; 124,6 (C-arom) ; 122,8 (C-arom) ; 118,7 (C-arom) ; 117,6 (C-arom) ; 53,1 (CO_2CH_3) ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2921 ; 1713 (C=O, ester) ; 1693 (C=O, lactame) ; 1594 ; 1488 ; 1433 ; 1356 ; 1278 ; 1233 ; 1165 ; 940 ; 809 ; 739.

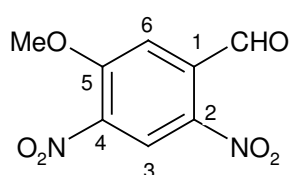
SMHR : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{NaS}_2$: 725,1141 trouvé : 725,1156.

5-méthoxy-2,4-dinitrobenzaldéhyde 169a,

3-méthoxy-2,4-

dinitrobenzaldéhyde 169b, 3-méthoxy-2,6-dinitrobenzaldéhyde 169c

A une solution agitée de HNO₃ fumant (0,8 mL) et de H₂SO₄ concentré (0,8 mL) refroidie à -10°C est ajouté goutte à goutte le 3-méthoxybenzaldéhyde **168** (500 mg ; 3,67 mmol). Un précipité se forme, le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant une heure puis à TA pendant une heure. Il est ensuite coulé sur de la glace (environ 3 g). Le précipité formé est filtré et rincé avec de l'eau glacée. Le spectre RMN du produit brut révèle la présence de trois régioisomères **169a**, **169b**, **169c**, respectivement dans les proportions suivantes 27/3/70. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 4/1) pour fournir majoritairement le composé **169c** (394 mg ; 1,74 mmol ; 47 %) et un mélange non séparable du composé **169a** (186 mg ; 0,822 mmol ; 22 % (rendement corrigé)) et du composé **169b** (38 mg ; 0,168 mmol ; 5 % (rendement corrigé)).



169a

C₈H₆N₂O₆
M = 226,14 g.mol⁻¹.
Cristaux jaunes.
F = 121,5-124,0°C
R_f = 0,51 (cyclohexane/AcOEt : 1/1).
Révélation : UV.

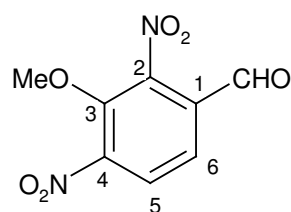
RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 10,55 (1H, s, CHO) ; 8,70 (1H, s, H-3) ; 7,56 (1H, s, H-6) ; 4,15 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 186,7 (C=O) ; 156,6 (C-arom) ; 140,7 (C-arom) ; 140,3 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 123,2 (C-arom) ; 114,0 (C-arom) ; 57,9 (CH₃).

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3113 ; 3067 ; 1698 (C=O) ; 1589 (C=C) ; 1518 (C=C) ; 1489 ; 1384 ; 1333 (NO₂) ; 1281 (NO₂) ; 1251 ; 1159 (C-O) ; 1046 ; 922 ; 872 ; 736.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour	C ₈ H ₆ N ₂ O ₆ :	C : 42,49 ; H : 2,67 ; N : 12,39.
Trouvée		C : 42,47 ; H : 2,72 ; N : 12,40.

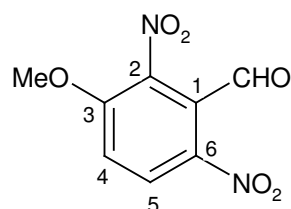


169b

$C_8H_6N_2O_6$
 $M = 226,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Cristaux jaunes.
 $R_f = 0,51$ (cyclohexane / AcOEt : 1/1).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 400 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 9,98 (1H, s, CHO) ; 8,13 (1H, d, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, H-5 ou H-6) ; 7,84 (1H, d, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, H-5 ou H-6) ; 4,07 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C , 100 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 184,8 (C=O) ; 146,5 (C-arom) ; 130,5 (C-arom) ; 127,3 (C-arom) ; 125,4 (C-arom) ; 65,3 (CH_3).



169c

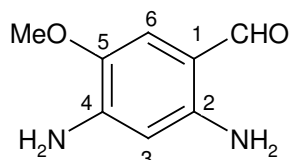
$C_8H_6N_2O_6$
 $M = 226,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Cristaux jaunes.
 $R_f = 0,24$ (cyclohexane / AcOEt : 1/1).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 400 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 10,34 (1H, s, CHO) ; 8,40 (1H, d, $^3J = 9,3 \text{ Hz}$, H-5) ; 7,31 (1H, d, $^3J = 9,3 \text{ Hz}$, H-4) ; 4,08 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C , 100 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 184,8 (C=O) ; 155,9 (C-arom) ; 139,5 (2xC-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 128,5 (C-5) ; 114,7 (C-4) ; 57,7 (CH_3).

2,4-diamino-5-méthoxybenzaldehyde **167**

A une solution du composé **169a** (3,673 g ; 16,2 mmol ; pur à 83%) dans 127 mL d'éthanol, sont ajoutés du fer en poudre (19,5 g ; 348 mmol), de l'eau (32 mL) et de l'acide chlorhydrique concentré (10N, 0,75 mL, 7,5 mmol). Le milieu réactionnel est agité mécaniquement et chauffé à 95°C pendant une heure et trente minutes. Après refroidissement, la suspension est filtrée et le résidu est rincé soigneusement avec de l'éthanol. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt / Et_3N : 40/55/5) pour fournir le composé **167** pur (1,14 g ; 6,86 mmol ; 51 % (rendement corrigé)).



167



$$M = 166,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Solide jaune orange.

$$F = 174,9\text{-}176,0^\circ\text{C}$$

$$R_f = 0,33 \text{ (cyclohexane / AcOEt : 1/3)}$$

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (Acétone- d_6), δ (ppm) : 9,49 (1H, s, CHO) ; 6,83 (1H, s, H-6) ; 6,51 (2H, s large, NH_2) ; 6,01 (1H, s, H-3) ; 5,32 (2H, s large, NH_2) ; 3,78 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C , 100 MHz (Acétone- d_6), δ (ppm) : 191,0 (C=O) ; 150,6 (C-arom) ; 147,9 (C-arom) ; 140,7 (C-arom) ; 116,5 (C-arom) ; 111,2 (C-arom) ; 99,5 (C-arom) ; 57,2 (CH_3).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3453 (NH_2) ; 3330 (NH_2) ; 2837 ; 2760 ; 2522 ; 2493 ; 1601 (C=O) ; 1583 (C=C) ; 1515 (C=C) ; 1410 ; 1314 ; 1157 (C-O) ; 1022 ; 854 ; 743.

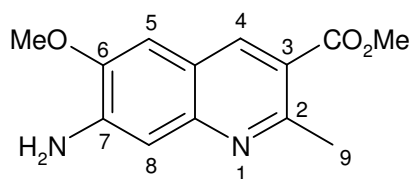
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$: C : 56,90 ; H : 6,15 ; N : 16,59.

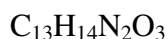
Trouvée : C : 56,91 ; H : 6,08 ; N : 16,34.

3-carboxylate-7-amino-6-méthoxy-2-méthylquinoléine de méthyle **170**

A une solution de **167** (1,14 g ; 6,86 mmol) dans 32 mL de méthanol anhydre, sous atmosphère inerte sont ajoutés l'acétoacétate de méthyle **110** (3,18 g ; 2,95 mL ; 27,4 mmol ; 4,0 éq.) puis la pipéridine (190 μL ; 1,93 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 110 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 1/1 vers 1/3) pour fournir le composé **170** (1,691 g ; 6,87 mmol ; quantitatif).



170



$$M = 246,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Solide blanc.

$$F = 216\text{-}217^\circ\text{C}$$

$$R_f = 0,26 \text{ (cyclohexane / AcOEt : 1/3)}$$

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,53 (1H, s, H-4) ; 7,12 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 6,97 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 4,51 (2H, s large, NH₂) ; 3,98 (3H, s, CO₂CH₃) ; 3,93 (3H, s, OCH₃) ; 2,91 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C, 100 MHz (CD₃OD), δ (ppm) : 168,6 (C=O) ; 157,3 (C-arom) ; 150,1 (C-arom) ; 147,9 (C-arom) ; 146,6 (C-arom) ; 139,9 (C-4) ; 120,9 (C-arom) ; 119,7 (C-arom) ; 105,9 (C-5 ou C-8) ; 105,3 (C-5 ou C-8) ; 56,4 (OCH₃) ; 52,5 (CO₂CH₃) ; 24,7 (CH₃).

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 2593 ; 2374 ; 1690 (C=O) ; 1618 ; 1591 (C=C) ; 1498 (C=C) ; 1436 ; 1229 ; 1176 (C-O) ; 1033 ; 1004.

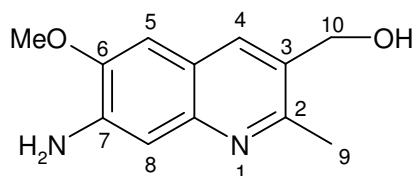
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C₈H₁₀N₂O₂·0,1 H₂O : C : 62,94 ; H : 5,77 ; N : 11,29.

Trouvée C : 62,76 ; H : 5,78 ; N : 11,21.

7-amino-3-hydroxyméthyl-6-méthoxy-2-méthylquinoléine 171

A une solution de **170** (60 mg ; 0,244 mmol) dans du THF anhydre (1,2 mL), refroidie à -78°C et sous atmosphère inerte est ajouté le DIBAL-H (1M) en solution dans le toluène (1,35 mL ; 1,34 mmol ; 5,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant quatre heures et demie. L'excès de DIBAL-H est alors détruit par une lente addition de MeOH (0,15 mL) et la température du milieu réactionnel est laissée remonter à TA. Les sels d'aluminium sont dissous par ajout d'une solution de tartrate de potassium et de sodium à 30% (6 mL). Après trente minutes d'agitation, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans du CH₂Cl₂ (6 mL). La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (3 mL) et une solution saturée de NaCl (3 mL), séchée sur MgSO₄ et enfin concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt) pour fournir le composé **171** (15 mg ; 0,0687 mmol ; 28 %).



171

C₁₂H₁₄N₂O₂

M = 218,25 g.mol⁻¹.

Solide légèrement jaune.

F = 189,0-193,0°C

R_f = 0,03 (AcOEt).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CD₃OD), δ(ppm) : 7,96 (1H, s, H-4) ; 7,06 (2H, m, H-5 et H-8) ; 4,70

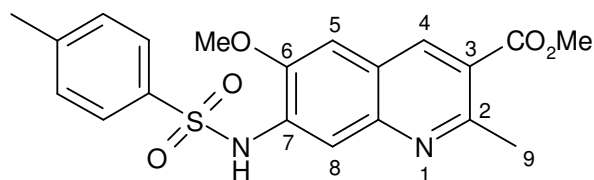
(2H, s, H-10) ; 3,97 (3H, s, O CH₃) ; 2,60 (3H, s, H-9).

RMN ¹³C, 100 MHz (CD₃OD), δ(ppm) : 155,8 (C-arom) ; 149,9 (C-arom) ; 145,3 (C-arom) ; 143,4 (C-arom) ; 135,5 (C-4) ; 130,2 (C-arom) ; 122,5 (C-arom) ; 107,1 (C-5 ou C-8) ; 105,3 (C-5 ou C-8) ; 62,9 (C-10) ; 56,2 (OCH₃) ; 21,4 (C-9).

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹) : 3298 ; 2919 ; 1629 (C=C) ; 1502 (C=C) ; 1255 ; 1216 ; 1165 (C-O) ; 1022 ; 853.

3-carboxylate-7-*N*-tosyl-6-méthoxy-2-méthylquinoléine de méthyle **172a**

A une solution de **170** (40 mg ; 0,162 mmol) dans 1,6 mL de THF anhydre, sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, sont additionnés de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (20 mg ; 0,486 mmol ; 3 équ.) puis après dix minutes de l'anhydride *p*-toluènesulfonique (159 mg ; 0,486 mmol ; 3 équ.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une journée. Du méthanol (0,3 mL) est ajouté goutte à goutte et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂, lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 4/1) pour fournir le composé monotosylé **172a** (27 mg ; 0,067 mmol ; 41 %) et le composé ditosylé **172b** (22 mg ; 0,040 mmol ; 25 %).



172a

C₂₀H₂₀N₂O₅S

M = 400,45 g.mol⁻¹.

Solide blanc.

F = 194,9-195,7°C

R_f = 0,60 (cyclohexane / AcOEt : 1/3).

Révélation : UV.

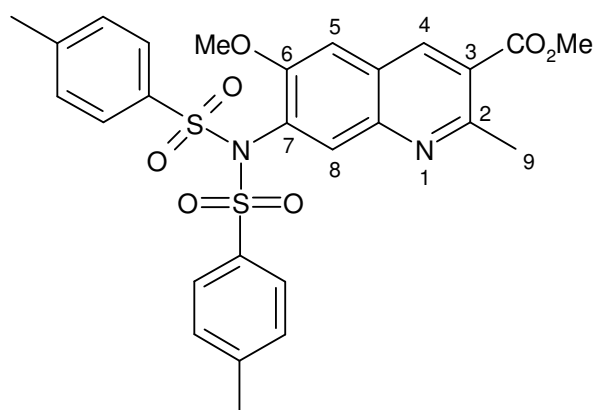
RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 8,51 (1H, s, H-4) ; 8,00 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 7,86 (2H, d, ³J = 8,2 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,58 (1H, s large, NH), 7,23 (2H, d, ³J = 8,2 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 6,98 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 3,94 (3H, s, CO₂CH₃) ; 3,92 (3H, s, OCH₃) ; 2,92 (3H, s, H-9) ; 2,34 (3H, s, CH₃tosyl).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 166,9 (C=O) ; 157,0 (C-arom) ; 147,6 (C-arom) ; 145,2 (C-arom) ; 144,2 (C-arom) ; 138,2 (C-4) ; 136,0 (C-arom) ; 132,1 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 127,4 (C-arom) ; 122,4 (2xC-arom) ; 114,6 (C-5 ou C-6) ; 105,3 (C-5 ou C-8) ; 56,1 (OCH_3) ; 52,2 (CO_2CH_3) ; 25,4 (C-9) ; 21,5 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3250 ; 2950 ; 1719 (C=O) ; 1627 ; 1595 (C=C) ; 1490 (C=C) ; 1436 ; 1378 ; 1330 ; 1281 ; 1163 (C-O) ; 1137 ; 1085 ; 1072 ; 916 ; 873 ; 660 ; 618 ; 540.

3-carboxylate-7-*N*-ditosyl-6-méthoxy-2-méthylquinoléine de méthyle **172b**

A une solution de **170** (221 mg ; 0,897 mmol) dans 8,8 mL de THF anhydre, sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, sont additionnés de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (180 mg ; 4,485 mmol ; 5 éq.) puis après dix minutes de l'anhydride *p*-toluènesulfonique (1,464 g ; 4,485 mmol ; 5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une journée. Du méthanol (3 mL) est ajouté goutte à goutte (attention aux dégagements gazeux) et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 , lavé à l'eau, séché sur MgSO_4 puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 4/1) pour fournir le composé **172b** (429 mg ; 0,774 mmol ; 86 %).



172b

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$

$M = 554,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide blanc.

$F = 207\text{-}208^\circ\text{C}$

$R_f = 0,66$ (cyclohexane / AcOEt : 1/3).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 8,62 (1H, s, H-4) ; 7,89 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 7,84

(4H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,32 (4H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,05 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 3,98 (3H, s, CO₂CH₃) ; 3,53 (3H, s, OCH₃) ; 2,94 (3H, s, CH₃) ; 2,48 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 166,7 (C=O) ; 156,8 (C-arom) ; 155,2 (C-arom) ; 144,9 (C-arom) ; 143,8 (C-arom) ; 138,2 (C-4) ; 137,0 (C-arom) ; 133,6 (C-arom) ; 129,3 (2×C-arom) ; 128,8 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 124,9 (C-arom) ; 106,5 (C-5 ou C-8) ; 55,5 (OCH₃) ; 52,5 (CO₂CH₃) ; 25,3 (CH₃) ; 21,7 (CH₃_{tosyl}).

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2923 ; 2852 ; 1724 (C=O) ; 1597 (C=C) ; 1488 (C=C) ; 1372 ; 1165 (C-O) ; 1084 ; 928 ; 812 ; 667.

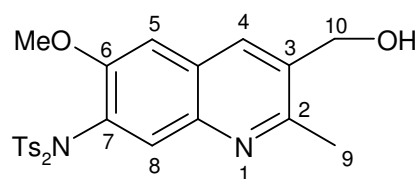
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C₂₇H₂₆N₂O₇S₂ : C : 58,47 ; H : 4,72 ; N : 5,05.

Trouvée C : 58,36 ; H : 4,86 ; N : 4,92.

7-N-ditosyl-3-hydroxyméthyl-6-méthoxy-2-méthylquinoléine 173

A une solution de **172b** (2,723 g ; 4,91 mmol) dans 41 mL de CH₂Cl₂ anhydre, refroidie à -78°C et sous atmosphère inerte est ajouté le DIBAL-H (1M) en solution dans le toluène (17,2 mL ; 17,2 mmol ; 3,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 3 heures. L'excès de DIBAL-H est alors détruit par une lente addition de MeOH (18 mL) et la température du milieu réactionnel est laissée remonter à TA. Les sels d'aluminium sont dissous par ajout d'une solution de tartrate de potassium et de sodium à 30% (40 mL). Après 30 minutes d'agitation et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3×60 mL). La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (30 mL) et une solution saturée de NaCl (30 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH : 1/0 vers 99/1) pour fournir le composé **173** (2,142 g ; 4,07 mmol ; 83 %).



173

$C_{26}H_{26}N_2O_6S_2$
 $M = 526,62 \text{ g.mol}^{-1}$.
 Solide blanc.
 $F = 228-229^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} : 9/1$).
 Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (DMSO d_6), δ (ppm) : 8,16 (1H, s, H-4) ; 7,70 (4H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,56 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 7,47 (4H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,41 (1H, s, H-5 ou H-8) ; 5,49 (1H, t, $^3J_{\text{OH-H10}} = 5,2 \text{ Hz}$, OH) ; 4,68 (2H, d, $^3J = 5,2 \text{ Hz}$, H-10) ; 3,47 (3H, s, OCH_3) ; 2,55 (3H, s, H-9) ; 2,45 (6H, s, $2 \times \text{CH}_{3\text{tosyl}}$).

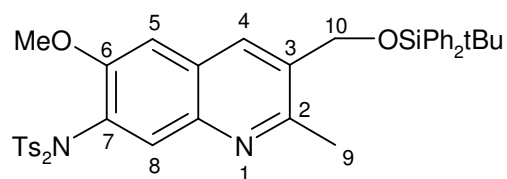
RMN ^{13}C , 100 MHz (DMSO d_6), δ (ppm) : 155,7 (C-arom) ; 154,0 (C-arom) ; 145,1 (C-arom) ; 140,6 (C-arom) ; 136,3 (C-arom) ; 136,0 (C-arom) ; 132,2 (C-arom) ; 130,7 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 129,0 (C-arom) ; 128,2 (C-arom) ; 125,1 (C-arom) ; 106,7 (C-5 ou C-8) ; 60,2 (C-10) ; 55,4 (OCH_3) ; 21,8 (C-9) ; 21,1 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1597 (C=C) ; 1493 (C=C) ; 1373 ; 1348 ; 1166 (C-O) ; 943 ; 670 ; 548.

SMHR : $[\text{M} \cdot \text{Ts}]^+$ calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 371,1066 trouvé : 371,1083.

7-N-ditosyl-3-tert-butyl-diphényl-silanyloxyméthyl-6-méthoxy-2-méthylquinoléine 174

A une solution de **173** (2,142 g ; 4,07 mmol) dans 20 mL de DMF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte l'imidazole (690 mg ; 10,2 mmol ; 2,5 éq.) et le chlorure de tertbutyldiphénylsilyle (1,6 mL ; 6,11 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit. Une solution saturée de NaHCO_3 est ensuite ajoutée (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3fois). La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl . Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 9/1) pour conduire au composé **174** (2,768 g ; 3,62 mmol ; 89 %).



174

$C_{42}H_{44}N_2O_6S_2Si$

$M = 765,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide blanc.

$F = 191,7-192,5^\circ\text{C}$

$R_f = 0,43$ (cyclohexane / AcOEt : 2/1).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 8,11 (1H, s, H-4) ; 7,89 (1H, s, H-8) ; 7,87 (4H, d, $^3J = 8,2 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,73 à 7,71 (4H, m, H-arom) ; 7,49 à 7,39 (6H, m, H-arom) ; 7,32 (4H, d, $^3J = 8,2 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,01 (1H, s, H-5) ; 4,86 (2H, s, H-10) ; 3,55 (3H, s, OCH_3) ; 2,52 (3H, s, H-9) ; 2,47 (6H, s, $2\times\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 1,15 (9H, s, *t*Bu).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 155,2 (C-arom) ; 154,8 (C-arom) ; 144,6 (C-arom) ; 141,7 (C-arom) ; 137,2 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 134,5 (C-arom) ; 133,4 (C-arom) ; 132,9 (C-arom) ; 131,3 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,2 (C-arom) ; 128,9 (C-arom) ; 127,9 (C-arom) ; 126,6 (C-arom) ; 106,1 (C-5) ; 63,2 (C-10) ; 55,4 (OCH_3) ; 26,8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$) ; 22,2 (C-9) ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 19,4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2929 ; 2856 ; 1596 (C=C) ; 1490 (C=C) ; 1375 ; 1354 ; 1166 (C-O) ; 930 ; 702 ; 547.

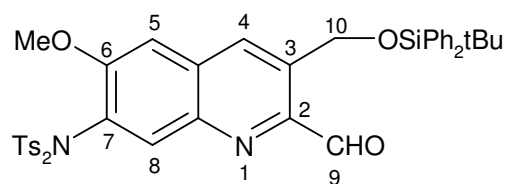
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $C_{42}H_{44}N_2O_6S_2Si$: C : 65,94 ; H : 5,80 ; N : 3,66.

Trouvée C : 65,86 ; H : 5,60 ; N : 3,42.

7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxyméthyl-6-méthoxyquinoléine-2-carbaldéhyde 175

A une solution de **174** (163 mg ; 0,213 mmol) dans 2,0 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO_2 (30 mg ; 0,277 mmol ; 1,3 éq.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant trois heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 5/1) pour conduire au composé **175** (160 mg ; 0,205 mmol ; 96 %).



175

$C_{42}H_{42}N_2O_7S_2Si$

$M = 779,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Poudre blanche.

$F = 146,1-147,7^\circ\text{C}$

$R_f = 0,38$ (cyclohexane / AcOEt : 4/1).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 10,13 (1H, s, H-9) ; 8,64 (1H, s, H-4) ; 8,06 (1H, s, H-8) ; 7,87 (4H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,72 à 7,70 (4H, m, H-arom_{tosyl}) ; 7,46 à 7,34 (10H, m, H-arom) ; 7,10 (1H, s, H-5) ; 5,38 (2H, s, H-10) ; 3,62 (3H, s, OCH_3) ; 2,48 (6H, s, $2\times\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 1,19 (9H, s, *t*Bu).

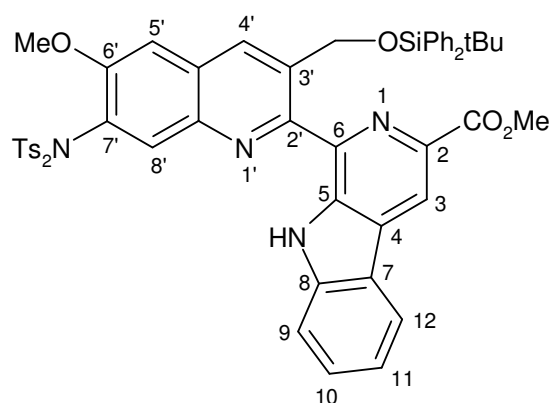
RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 194,9 (C-9) ; 157,5 (C-arom) ; 147,7 (C-arom) ; 145,0 (C-arom) ; 141,7 (C-arom) ; 137,1 (C-arom) ; 137,0 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 135,1 (C-8) ; 133,1 (C-arom) ; 132,0 (C-4) ; 129,9 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 128,9 (C-arom) ; 128,3 (C-arom) ; 127,9 (C-arom) ; 105,8 (C-5) ; 62,4 (C-10) ; 55,7 (OCH_3) ; 27,0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 19,5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2926 ; 2853 ; 1705 (C=O) ; 1619 (C=C) ; 1596 (C=C) ; 1489 (C=C) ; 1380 ; 1221 ; 1169 (C-O) ; 1083 ; 928 ; 659 ; 545.

SMHR : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $C_{42}H_{42}N_2O_7SiS_2$: 801,2100 trouvé : 801,2111.

3-carboxylate-1-(7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyl-6-méthoxyquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-*b*]indole de méthyle 176

A une solution d'ester méthylique du tryptophane **127** (67 mg ; 0,306 mmol ; 1,5 éq.) dans 3,4 mL de *p*-xylène anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté l'aldéhyde **175** (159 mg ; 0,204 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant dix-huit heures. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 6/1) pour fournir le composé **176** (106 mg ; 0,109 mmol ; 53 %).



176

$C_{54}H_{50}N_4O_8S_2Si$

$M = 975,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide blanc.

$F = 250-251^\circ\text{C}$

$R_f = 0,53$ (cyclohexane / AcOEt : 1/1).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 11,42 (1H, s large, NH) ; 8,91 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,87 (1H, s, H-3 ou H-4') ; 8,23 (1H, d, $^3J = 7,9$ Hz, H-9 ou H-12) ; 8,09 (1H, s, H-5' ou H-8') ; 7,94 (4H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H-arom) ; 7,79 à 7,73 (5H, m, H-arom) ; 7,68 à 7,65 (1H, m, H-arom) ; 7,43 à 7,35 (11H, m, H-arom) ; 7,16 (1H, s, H-5' ou H-8') ; 5,94 (2H, s, CH_2) ; 3,64 (3H, s, OCH_3) ; 3,53 (3H, s, CO_2CH_3) ; 2,49 (6H, s, $2\times\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 1,21 (9H, s, $t\text{Bu}$).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 166,9 (C=O) ; 155,7 (C-arom) ; 152,9 (C-arom) ; 144,9 (C-arom) ; 140,5 (C-arom) ; 140,4 (C-arom) ; 139,0 (C-arom) ; 138,1 (C-arom) ; 137,0 (C-arom) ; 136,7 (C-arom) ; 135,8 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 133,7 ($2\times\text{C-arom}$) ; 132,9 (C-arom) ; 130,4 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 129,1 (C-arom) ; 128,9 (C-arom) ; 127,8 (C-arom) ; 127,2 (C-arom) ; 121,8 (C-arom) ; 121,7 (C-arom) ; 120,9 (C-arom) ; 117,7 (C-arom) ; 112,4 (C-arom) ; 106,3 (C-arom) ; 64,7 (CH_2) ; 55,5 (OCH_3) ; 51,9 (CO_2CH_3) ; 27,1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 19,5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3360 ; 2927 ; 2851 ; 1702 (C=O) ; 1492 (C=C) ; 1432 ; 1376 ; 1361 ; 1261 ; 1244 ; 1168 (C-O) ; 1071 ; 659 ; 549.

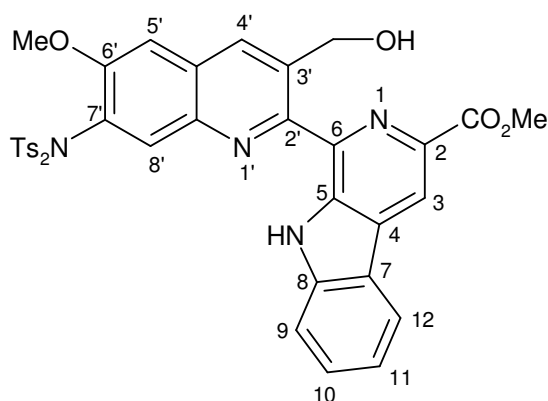
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $C_{54}H_{50}N_4O_8S_2Si$: C : 66,51 ; H : 5,17 ; N : 5,75.

Trouvée C : 66,54 ; H : 5,21 ; N : 5,40.

3-carboxylate-1-(7-*N*-ditosyl-3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-*b*]indole de méthyle 177

A une solution du composé **176** (620 mg ; 0,636 mmol) dans 5,0 mL de THF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte de l'acide acétique glacial (0,25 mL) et une solution de TBAF 1M dans le THF (1,9 mL ; 1,908 mmol ; 3 équ.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est alors repris et chauffé dans un mélange éther de pétrole / AcOEt (1/4). Une filtration à chaud de la suspension permet d'obtenir le composé **177** pur (351 mg ; 0,476 mmol ; 75 %).



177

$C_{38}H_{32}N_4O_8S_2$
 $M = 736,81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide rose pâle.
 $F = 242-243^\circ\text{C}$

RMN ^1H , 400 MHz, 340,0 K ($C_2D_2Cl_4$), δ (ppm) : 11,29 (1H, s large, NH) ; 8,84 (1H, s, H-3) ; 8,18 (1H, d, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, H-9 ou H-12) ; 8,14 (1H, s, H-arom) ; 8,01 (1H, s, H-arom) ; 7,78 (4H, d, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,66 à 7,57 (2H, m, H-arom) ; 7,36 à 7,31 (1H, m, H-arom) ; 7,26 (4H, d, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,02 (1H, s, H-arom) ; 6,37 (1H, s large, OH) ; 4,90 (2H, s, CH_2) ; 3,99 (3H, s, CO_2CH_3) ; 3,50 (3H, s, OCH_3), 2,38 (6H, s, $2\times CH_{3\text{tosyl}}$).

RMN ^{13}C , 100 MHz, 340,0 K ($C_2D_2Cl_4$), δ (ppm) : 166,0 (C=O) ; 156,3 (C-arom) ; 155,3 (C-arom) ; 145,2 ($2\times$ C-arom) ; 141,3 (C-arom) ; 141,0 (C-arom) ; 138,8 (C-arom) ; 137,9 (C-arom) ; 137,1 (C-arom) ; 136,7 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 134,0 (C-arom) ; 131,1 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,4 (C-arom) ; 129,3 (C-arom) ; 129,1 (C-arom) ; 128,1 (C-arom) ; 121,9 (C-arom) ; 121,7 (C-arom) ; 121,4 (C-arom) ; 117,9 (C-arom) ; 112,6 (C-arom) ; 106,2 (C-arom) ; 64,5 ($\underline{C}H_2$) ; 55,6 (OCH_3) ; 52,6 ($CO_2\underline{C}H_3$) ; 21,6 ($\underline{C}H_{3\text{tosyl}}$).

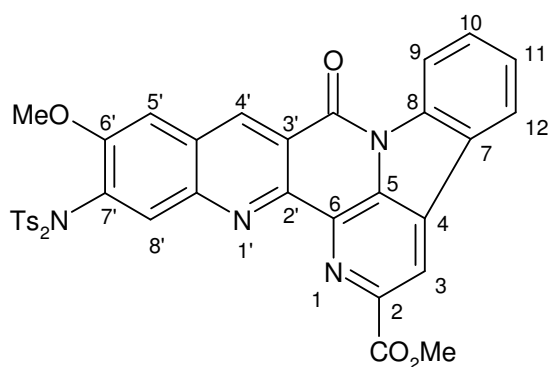
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3371 ; 1718 (C=O) ; 1491 (C=C) ; 1377 ; 1250 ; 1170 (C-O) ; 1012 ; 926 ; 868 ; 660.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $C_{38}H_{32}N_4O_8S_2 \cdot 0,25 H_2O$: C : 61,57 ; H : 4,42 ; N : 7,56.
 Trouvée C : 61,33 ; H : 4,47 ; N : 7,53.

**2-carboxylate-(13-N-ditosyl)-12-méthoxy-9-oxo-9H-indolo[3,2,1-ij]quino
 [3,2-c]-1,5-naphthyridine de méthyle 177**

A une solution de 177 (180 mg ; 0,244 mmol) dans de la NMP anhydre (1,7 mL) et sous atmosphère inerte sont ajoutés de la pyridine anhydre (0,2 mL ; 2,44 mmol ; 10 éq.) et le réactif de Dess-Martin (155 mg ; 0,366 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant trois jours puis dilué avec du CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée successivement avec un mélange 1/1 d'une solution à 5% de thiosulfate de sodium et d'une solution saturée de $NaHCO_3$ (8 mL), une solution saturée de $NaHCO_3$ (5 mL), une solution aqueuse 1M de HCl (5 mL) et une solution saturée de NaCl (5 mL). La suspension n'est pas séchée sur $MgSO_4$ mais concentrée directement sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / AcOEt : 98/2 vers 9/1) pour conduire au composé 178 (80 mg ; 0,109 mmol ; 45 %).



178

$C_{38}H_{28}N_4O_8S_2$
 $M = 732,78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide légèrement jaune.
 $F = 289-290^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,66$ (CH_2Cl_2 / AcOEt : 9/1).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 400 MHz, ($CDCl_3$), δ (ppm) : 9,32 (1H, s, H-4') ; 8,96 (1H, s, H-3) ; 8,79 (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H-9 ou H-12) ; 8,52 (1H, s, H-5' ou H-8') ; 8,22 (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, H-9 ou H-12) ; 7,91 (4H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,80 (1H, dd, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, H-10 ou H-11) ; 7,61 (1H, dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, H-10 ou H-11) ; 7,39 (4H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,26 (1H, s, H-5' ou H-8') ; 4,16 (3H, s, CO_2CH_3) ; 3,58 (3H, s, OCH_3) ; 2,51 (6H, s, $2 \times CH_{3\text{tosyl}}$).

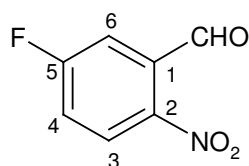
RMN ^{13}C , 100 MHz, 340,0 K ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), $\delta(\text{ppm})$: 165,8 (C=O) ; 158,8 (C-arom) ; 156,9 (C=O, amide ou C-arom) ; 147,4 (C=O, amide ou C-arom) ; 145,9 (C-arom) ; 145,1 (C-arom) ; 144,8 (C-arom) ; 139,3 (C-arom) ; 138,0 (C-arom) ; 137,2 (C-arom) ; 136,0 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 134,2 (C-arom) ; 132,0 (C-arom) ; 131,7 (C-arom) ; 131,4 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 128,9 (C-arom) ; 126,2 (C-arom) ; 124,8 (2xC-arom) ; 122,8 (C-arom) ; 118,3 (C-arom) ; 117,6 (C-arom) ; 106,9 (C-arom) ; 55,8 (OCH_3) ; 53,0 (CO_2CH_3) ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2953 ; 1716 (C=O, ester) ; 1687 (C=O, lactame) ; 1590 ; 1482 ; 1379 ; 1346 ; 1249 ; 1166 ; 1084 ; 1017 ; 927 ; 660 ; 547.

SMHR : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8\text{NaS}_2$: 755,1246 trouvé : 755,1223.

5-fluoro-2-nitrobenzaldéhyde⁷⁸ **181**

A une solution agitée de HNO_3 fumant (0,9 mL) et de H_2SO_4 concentré (0,9 mL) refroidie à -10°C est ajouté goutte à goutte le 3-fluorobenzaldéhyde **180** (500 mg ; 430 μL ; 4,030 mmol). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant deux heures puis il est coulé sur de la glace (environ 3 g). Le précipité formé est filtré et rincé avec de l'eau glacée. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2) pour fournir le 5-fluoro-2-nitrobenzaldéhyde **181** (554 mg ; 3,28 mmol ; 81 %).



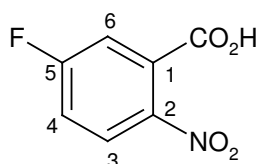
181

$\text{C}_7\text{H}_4\text{FNO}_3$
 $M = 169,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide jaune.
 $R_f = 0,71$ (CH_2Cl_2).
 Révélation : UV.

RMN ^1H , 200 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 10,45 (1H, d, $^5J_{\text{CHO-F}} = 2,3 \text{ Hz}$, CHO) ; 8,23 (1H, dd, $^3J_{3-4} = 9,0 \text{ Hz}$, $^4J_{3-F} = 4,5 \text{ Hz}$, H-3) ; 7,62 (1H, dd, $^3J_{6-F} = 8,0 \text{ Hz}$, $^4J_{6-4} = 2,9 \text{ Hz}$, H-6) ; 7,42 (1H, ddd, $^3J_{4-3} = 9,0 \text{ Hz}$, $^3J_{4-F} = 7,0 \text{ Hz}$, $^4J_{4-6} = 2,9 \text{ Hz}$, H-4).

Acide 5-fluoro-2-nitrobenzoïque¹⁰¹ 182

A une solution agitée de HNO₃ fumant (0,7 mL) et de H₂SO₄ concentré (0,5 mL) est ajouté goutte à goutte le 3-fluorobenzaldéhyde 180 (500 mg ; 430 µL ; 4,030 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant une heure. Après refroidissement, de l'eau est ajoutée (4 mL). Un précipité se forme et il est filtré puis rincé avec de l'eau glacée. Après séchage au dessiccateur, l'acide 5-fluoro-2-nitrobenzoïque 182 (554 mg ; 3,28 mmol ; 71 %) est obtenu.

**182**

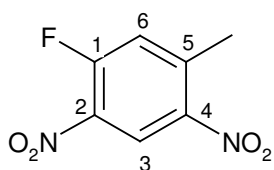
C₇H₄FNO₄
 M = 185,11 g.mol⁻¹.
 Solide jaune.

RMN ¹H, 200 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 9,10 (1H, s large, CO₂H) ; 8,00 (1H, dd, ³J₃₋₄ = 9,0 Hz, ⁴J_{3-F} = 4,6 Hz, H-3) ; 7,54 (1H, dd, ³J_{6-F} = 7,8 Hz, ⁴J₆₋₄ = 2,8 Hz, H-6) ; 7,37 (1H, ddd, ³J₄₋₃ = 9,0 Hz, ³J_{4-F} = 7,2 Hz, ⁴J₄₋₆ = 2,8 Hz, H-4).

1-fluoro-5-méthyl-2,4-dinitrobenzène⁸⁵ 185a, 2-fluoro-4-méthyl-1,3-dinitrobenzène⁸⁵ 185b

A une solution agitée de HNO₃ fumant (4,0 mL) et de H₂SO₄ concentré (4,0 mL) refroidie à -10°C est ajouté goutte à goutte le 3-fluorotoluène 184 (2,00 mg ; 2,0 mL ; 18,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant trois heures puis la température est laissée remonter à TA. Il est ensuite coulé sur de la glace (environ 13 g). Le précipité formé est filtré et rincé avec de l'eau glacée. Le spectre RMN ¹H du produit brut révèle la présence de deux régioisomères 185a et 185b, respectivement dans les proportions suivantes 75/25. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 9/1) pour fournir majoritairement le composé 185a (2,885 g ; 14,4 mmol ; 79 %) et minoritairement le composé 185b (781 mg ; 3,90 mmol ; 21 %).

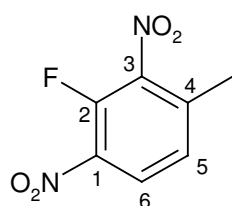
¹⁰¹ W. Kissener, J. Kuprat, H. Emde, K. C. Paetz, *Patent U.S. 5756831* **1998**.



185a

$C_7H_5FN_2O_4$
 $M = 200,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Huile jaune qui cristallise.
 $R_f = 0,74$ (CH_2Cl_2).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 200 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 8,83 (1H, d, $^4J_{3-F} = 6,9$ Hz, H-3) ; 7,34 (1H, d, $^3J_{6-F} = 10,8$ Hz, H-6) ; 2,75 (3H, s, CH_3).



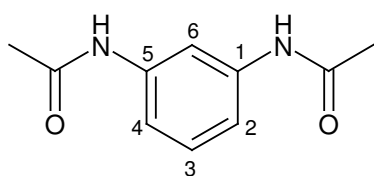
185b

$C_7H_5FN_2O_4$
 $M = 200,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide jaune.
 $R_f = 0,83$ (CH_2Cl_2).
 Révélation : UV.

RMN 1H , 200 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 8,14 (1H, dd, $^3J_{6-5} = 8,9$ Hz, $^4J_{6-F} = 4,9$ Hz, H-6) ; 7,33 (1H, d, $^3J_{5-6} = 8,9$ Hz, H-5) ; 2,56 (3H, s, CH_3).

1,3-diacétamidebenzène¹⁰² **191**

A une solution de *m*-phénylènediamine **190** (1,00 g ; 9,25 mmol) dans du CH_2Cl_2 (60 mL) est ajouté de l'anhydride acétique (17,5 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt) pour fournir le composé **191** pur (1,761 g ; 9,16 mmol ; 99 %).



191

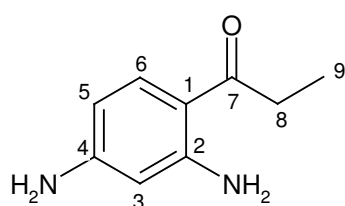
$C_{10}H_{12}N_2O_2$
 $M = 192,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide blanc.
 $R_f = 0,14$ (AcOEt).
 Révélation : UV.

¹⁰² J. Gianotti, H. Song, *U.S.6160179* 2000.

RMN ^1H , 400 MHz (CD₃OD), δ (ppm) : 7,84 (1H, s, H-2) ; 7,32 à 7,23 (3H, m, H-arom) ; 2,11 (6H, s, 2 \times CH₃)

1-(2,4-diaminophényl)propan-1-one¹⁰³ **187**

A une solution de *m*-phénylènediamine **190** (1,00 g ; 9,25 mmol) dans du C₂H₄Cl₂ anhydre (19 mL) est ajouté le propionitrile (611 mg ; 0,8 mL ; 11,1 mmol ; 1,2 éq.). A 0°C, sont ensuite ajoutés goutte à goutte du BCl₃ (1M) en solution dans l'hexane (10,2 mL ; 10,18 mmol ; 1,1 éq.) puis du AlCl₃ fraîchement sublimé (1,36 g ; 10,18 mmol ; 1,1 éq.). Après retour à TA, le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant trois heures. La solution devient jaune et un précipité orange se forme. Après refroidissement, de l'acide chlorhydrique 2N (30 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant trente minutes. Après refroidissement, la phase aqueuse est basifiée (jusqu'à un pH>10) avec une solution de soude à 10%. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (4 \times 80 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 4/1 vers 3/1) pour fournir le composé **187** (709 mg ; 4,32 mmol ; 47 %).

**187**

C₉H₁₂N₂O
 M = 164,20 g.mol⁻¹.
 Solide blanc.
 R_f = 0,49 (AcOEt).
 Révélation : UV.

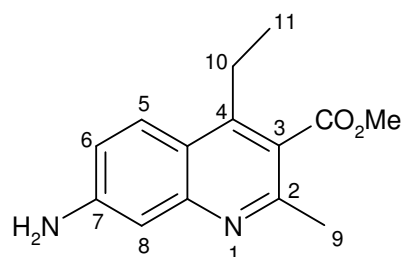
RMN ^1H , 400 MHz (DMSO-d₆), δ (ppm) : 7,43 (1H, d, $^3\text{J}_{6-5}$ = 8,8 Hz, H-6) ; 7,07 (2H, s large, NH₂) ; 5,84 (1H, dd, $^3\text{J}_{5-6}$ = 8,8 Hz, $^4\text{J}_{5-3}$ = 2,1 Hz, H-5) ; 5,76 (1H, d, $^4\text{J}_{3-5}$ = 2,1 Hz, H-3) ; 5,70 (2H, s large, NH₂) ; 2,73 (2H, q, $^3\text{J}_{8-9}$ = 7,4 Hz, H-8) ; 1,03 (3H, t, $^3\text{J}_{9-8}$ = 7,4 Hz, H-9).

¹⁰³ T. Yaegashi, S. Okajima, S. Sawada, K. Nokata, K. Tezuka, H. Nagata, T. Yokokura, T. Miyasaka, *Eur. Pat. Appl.* **1989**.

RMN ^{13}C , 100 MHz (DMSO- d_6), δ (ppm) : 198,8 (C-7) ; 153,7 (C-2 ou C-4) ; 153,4 (C-2 ou C-4) ; 132,9 (C-6) ; 108,0 (C-1) ; 103,7 (C-5) ; 97,0 (C-3) ; 30,7 (C-8) ; 9,4 (C-9).

3-carboxylate-7-amino-4-éthyl-2-méthylquinoléine de méthyle 186

A une solution de 187 (1,00 g ; 6,09 mmol) dans du méthanol anhydre (27 mL), sous atmosphère inerte sont ajoutés de l'acétoacétate de méthyle 110 (1,41 g ; 1,3 mL ; 12,18 mmol ; 2,0 éq.) puis de l'acide sulfurique concentré (0,35 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant seize heures. Après refroidissement à TA, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 et la solution est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 puis une solution saturée de NaCl , séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 1/1) pour conduire au composé 186 (1,338 g ; 5,48 mmol ; 90%).



186

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

$M = 244,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide jaunâtre.

$F = 170,2\text{-}171,5^\circ\text{C}$

$R_f = 0,20$ (cyclohexane / AcOEt : 1/3).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CD_3OD), δ (ppm) : 7,82 (1H, d, $^3J_{5-6} = 9,0 \text{ Hz}$, H-5) ; 7,05 (1H, dd, $^3J_{6-5} = 9,0 \text{ Hz}$, $^4J_{6-8} = 2,3 \text{ Hz}$, H-6) ; 7,02 (1H, d, $^4J_{8-6} = 2,3 \text{ Hz}$, H-8) ; 3,95 (3H, s, OCH_3) ; 2,93 (2H, q, $^3J_{10-11} = 7,6 \text{ Hz}$, H-10) ; 2,53 (3H, s, H-9) ; 1,27 (3H, t, $^3J_{11-10} = 7,6 \text{ Hz}$, H-11).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CD_3OD), δ (ppm) : 171,3 (C=O) ; 155,6 (C-arom) ; 152,4 (C-arom) ; 150,7 (C-arom) ; 149,8 (C-arom) ; 126,3 (C-5) ; 124,4 (C-arom) ; 120,0 (C-6) ; 118,6 (C-arom) ; 107,6 (C-8) ; 52,9 (OCH_3) ; 24,2 (C-10) ; 23,1 (C-9) ; 15,8 (C-11).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3127 ; 2322 ; 1716 (C=O) ; 1617 ; 1579 (C=C) ; 1506 (C=C) ; 1430 ; 1283 ; 1219 (C-O) ; 1176 ; 855 ; 822.

Analyse élémentaire (%):

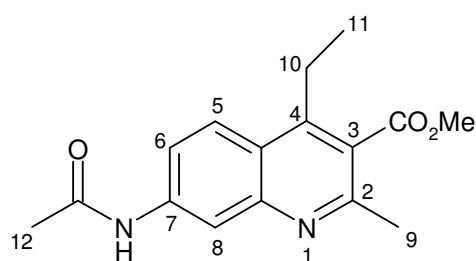
Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C : 68,83 ; H : 6,60 ; N : 11,47.

Trouvée

C : 68,52 ; H : 6,46 ; N : 11,46.

3-carboxylate-7-acétamido-4-éthyl-2-méthylquinoléine de méthyle 196

A une solution de **187** (60 mg ; 0,366 mmol) dans de l'acide acétique glacial (1,6 mL), sous atmosphère inerte sont ajoutés de l'acétoacétate de méthyle **110** (64 mg ; 60 μ L ; 0,549 mmol ; 1,5 éq.) puis de l'acide sulfurique concentré (20 μ L). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant une journée. Après refroidissement à TA, il est versé dans une solution aqueuse glacée de NH_4OH (2,5 mL de NH_4OH dans 6,5 mL d'eau). La solution est agitée pendant quinze minutes puis extraite au CH_2Cl_2 (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO_4 et enfin concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 1/1) pour conduire au composé **196** (63 mg ; 0,220 mmol ; 60%).

**196**

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$
 $M = 286,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune-orange.
 $F = 156,8\text{-}159,1^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,26$ (AcOEt).
 Révélation : UV.

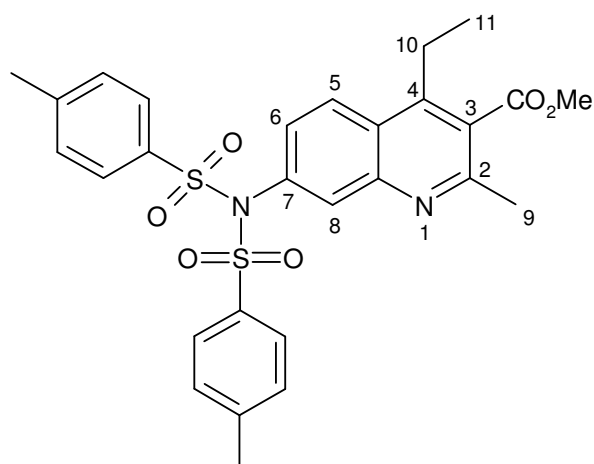
RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 9,44 (1H, s large, NH) ; 7,95 (1H, dd, $^3J_{6-5} = 9,2 \text{ Hz}$, $^4J_{6-8} = 1,5 \text{ Hz}$, H-6) ; 7,88 (1H, d, $^4J_{8-6} = 1,5 \text{ Hz}$, H-8) ; 7,75 (1H, d, $^3J_{5-6} = 9,2 \text{ Hz}$, H-5) ; 3,91 (3H, s, OCH_3) ; 2,87 (2H, q, $^3J_{10-11} = 7,6 \text{ Hz}$, H-10) ; 2,51 (3H, s, H-9) ; 2,02 (3H, s, H-12) ; 1,21 (3H, t, $^3J_{11-10} = 7,6 \text{ Hz}$, H-11).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 169,5 (C=O) ; 169,2 (C=O) ; 154,9 (C-arom) ; 147,9 (C-arom) ; 147,6 (C-arom) ; 140,5 (C-arom) ; 125,8 (C-arom) ; 124,8 (C-5) ; 121,1 (C-arom) ; 120,2 (C-6) ; 115,9 (C-8) ; 52,4 (OCH_3) ; 24,3 (C-12) ; 23,4 (C-10) ; 23,3 (C-9) ; 15,2 (C-11).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3534 ; 2968 ; 1717 (C=O, ester) ; 1666 (C=O, amide) ; 1579 (C=C) ; 1543 (C=C) ; 1438 ; 1417 ; 1273 ; 1207 (C-O) ; 1083 ; 797.

3-carboxylate-7-N-ditosyl-4-éthyl-2-méthylquinoléine de méthyle 197

A une solution de **186** (1,283 g ; 5,25 mmol) dans 51 mL de THF anhydre, sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, sont additionnés de l'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (1,045 g ; 26,25 mmol ; 5 éq.) et après dix minutes de l'anhydride *p*-toluènesulfonique (8,57 g ; 26,25 mmol ; 5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant deux jours. Du méthanol (15 mL) est ajouté goutte à goutte (attention aux dégagements gazeux) et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂, lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 5/1) pour fournir le composé **197** (2,656 g ; 4,81 mmol ; 92 %).



197

C₂₈H₂₈N₂O₆S₂

M = 552,66 g.mol⁻¹.

Solide blanc.

F = 164,5-165,7°C

R_f = 0,45 (cyclohexane / AcOEt : 1/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 7,99 (1H, d, ³J₅₋₆ = 8,9 Hz, H-5) ; 7,82 (4H, d, ³J = 8,2 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,77 (1H, d, ⁴J = 2,2 Hz, H-8) ; 7,33 (4H, d, ³J = 8,2 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,22 (1H, dd, ³J₆₋₅ = 8,9 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz ; H-6) ; 4,01 (3H, s, OCH₃) ; 3,01 (2H, q, ³J₁₀₋₁₁ = 7,6 Hz ; H-10) ; 2,67 (3H, s, H-9) ; 2,48 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}) ; 1,35 (3H, t, ³J₁₁₋₁₀ = 7,6 Hz ; H-11).

RMN ¹³C, 100 MHz (CDCl₃), δ (ppm) : 169,2 (C=O) ; 155,8 (C-arom) ; 147,6 (C-arom) ; 147,1 (C-arom) ; 145,2 (C-arom) ; 136,4 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 132,8 (C-8) ; 129,7 (C-arom_{tosyl}) ; 129,0 (C-6) ; 128,6 (C-arom_{tosyl}) ; 128,3 (C-arom) ; 125,4 (C-arom) ; 124,9 (C-5) ; 52,6 (OCH₃) ; 23,8 (C-9) ; 23,6 (C-10) ; 21,8 (CH₃_{tosyl}) ; 15,2 (C-11).

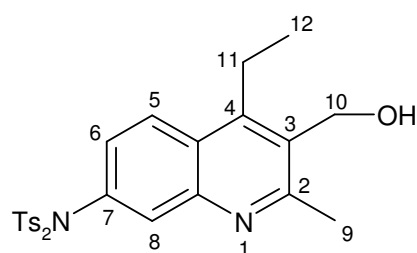
IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2927 ; 1731 (C=O) ; 1587 (C=C) ; 1495 ; 1437 ; 1373 ; 1357 ; 1270 ; 1165 (C-O) ; 1080, 923 ; 868 ; 814 ; 660 ; 549.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour C₂₈H₂₈N₂O₆S₂ : C : 60,85 ; H : 5,11 ; N : 5,07.
 Trouvée C : 60,62 ; H : 5,22 ; N : 4,95.

7-N-ditosyl-4-éthyl-3-hydroxyméthyl-2-méthylquinoléine 198

A une solution de 197 (2,602 g ; 7,99 mmol) dans 40 mL de CH₂Cl₂ anhydre, refroidie à -78°C et sous atmosphère inerte est ajouté du DIBAL-H (1M) en solution dans le toluène (16,5 mL ; 16,5 mmol ; 3,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 3 heures et demie. L'excès de DIBAL-H est alors détruit par une lente addition de MeOH (20 mL) et la température du milieu réactionnel est laissée remonter à TA. Les sels d'aluminium sont dissous par ajout d'une solution de tartrate de potassium et de sodium à 30% (35 mL). Après 30 minutes d'agitation et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 fois). La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de NaHCO₃ puis une solution saturée de NaCl. Les phases organiques réunies sont alors séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH : 1/0 vers 98/2) pour fournir le composé 198 (2,194 g ; 4,18 mmol ; 89 %).



198

C₂₇H₂₈N₂O₅S₂
 M = 524,65 g.mol⁻¹.
 Solide blanc.
 F = 197,5-198,5°C
 R_f = 0,42 (CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1).
 Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz (DMSO d₆), δ (ppm) : 8,16 (1H, d, ³J₅₋₆ = 9,0 Hz, H-5) ; 7,73 (4H, d, ³J = 8,4 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,50 (4H, d, ³J = 8,4 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,45 (1H, d, ⁴J₈₋₆ = 2,2 Hz, H-8) ; 7,16 (1H, dd, ³J₆₋₅ = 9,0 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2,2 Hz ; H-6) ; 5,18 (1H, t, ³J_{OH-10} = 4,9 Hz, OH) ; 4,71 (2H, d, ³J_{10-OH} = 4,9 Hz, H-10) ; 3,17 (2H, q, ³J₁₁₋₁₂ = 7,5 Hz, H-11) ; 2,74 (3H, s, H-9) ; 2,45 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}) ; 1,23 (3H, t, ³J₁₂₋₁₁ = 7,5 Hz, H-12).

RMN ^{13}C , 100 MHz (DMSO d_6), δ (ppm) : 160,6 (C-arom) ; 147,6 (C-arom) ; 146,1 (C-arom) ; 145,5 (C-arom) ; 135,6 (C-arom) ; 133,4 (C-arom) ; 131,9 (C-8) ; 131,4 (C-arom) ; 130,0 (C-arom_{tosyl}) ; 128,0 (C-arom_{tosyl}) ; 127,7 (C-6) ; 126,3 (C-5) ; 125,6 (C-arom) ; 56,7 (C-10) ; 23,5 (C-9) ; 21,1 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 20,6 (C-11) ; 15,5 (C-12).

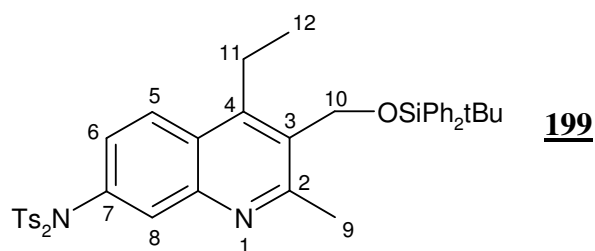
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1587 (C=C) ; 1492 (C=C) ; 1374 ; 1359 ; 1166 (C-O) ; 927 ; 872 ; 811 ; 658 ; 607 ; 548.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$:	C : 61,39 ; H : 5,42 ; N : 5,30.
Trouvée	C : 61,18 ; H : 5,35 ; N : 5,12.

7-*N*-ditosyl-3-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxyméthyl)-4-éthyl-2-méthylquinoléine 199

A une solution de **198** (2,134 g ; 4,07 mmol) dans 21 mL de DMF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte de l'imidazole (554 mg ; 8,14 mmol ; 2,0 équ.) et du chlorure de *tert*butyldiphénylesilyle (1,4 mL ; 5,29 mmol ; 1,3 équ.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit. Une solution saturée de NaHCO_3 est ensuite ajoutée (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3 fois). La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl . Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 9/1) pour conduire au composé **199** (2,656 g ; 3,48 mmol ; 86 %).



$\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$
 $M = 763,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide blanc.
 $F = 169,1-170,0^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,55$ (cyclohexane / AcOEt : 2/1).
 Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 7,91 (1H, d, $^3J_{5-6} = 9,0 \text{ Hz}$, H-5) ; 7,84 (4H, d,

$^3J = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,76 (1H, d, $^4J_{8-6} = 2,2$ Hz, H-8) ; 7,72 à 7,71 (4H, m, H-arom) ; 7,49 à 7,39 (6H, m, H-arom) ; 7,34 (4H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,14 (1H, dd, $^3J_{6-5} = 9,0$ Hz, $^4J_{6-8} = 2,2$ Hz, H-6) ; 4,85 (2H, s, H-10) ; 2,91 (2H, q, $^3J_{11-12} = 7,6$ Hz, H-11) ; 2,71 (3H, s, H-9) ; 2,48 (6H, s, $2 \times \text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 1,13 (3H, t, $^3J_{12-11} = 7,6$ Hz, H-12) ; 1,07 (9H, s, *t*Bu).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 160,6 (C-arom) ; 148,3 (C-arom) ; 147,1 (C-arom) ; 145,0 (C-arom) ; 136,6 (C-arom) ; 135,7 (C-arom) ; 134,4 (C-arom) ; 133,0 (C-arom) ; 132,6 (C-8) ; 130,3 (C-arom) ; 130,0 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 128,1 (C-6) ; 127,8 (C-arom) ; 126,7 (C-arom) ; 125,0 (C-5) ; 59,8 (C-10) ; 26,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 23,9 (C-9) ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 21,2 (C-11) ; 19,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 15,5 (C-12).

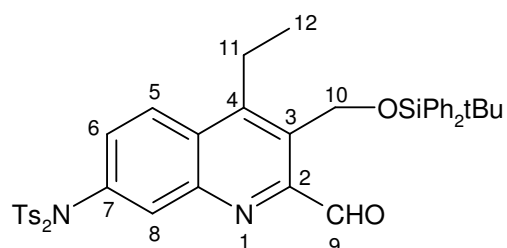
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1589 (C=C) ; 1492 (C=C) ; 1379 ; 1358 ; 1171 (C-O) ; 1086 ; 1021 ; 926 ; 812 ; 686 ; 600 ; 544.

Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: C : 67,68 ; H : 6,08 ; N : 3,67.
 Trouvée C : 67,61 ; H : 6,08 ; N : 3,79.

7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyl-diphényl-silanyloxyméthyl-4-éthylquinoléine-2-carbaldéhyde **200**

A une solution de **199** (2,620 g ; 3,43 mmol) dans 32,0 mL de dioxane anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté le SeO_2 (495 mg ; 4,46 mmol ; 1,3 éq.) fraîchement sublimé. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant deux heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 6/1) pour conduire au composé **200** (2,670 g ; 3,44 mmol ; quantitatif).



200

$\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$
 $M = 777,03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Solide rosé.
 $F = 202-203^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,27$ (cyclohexane / AcOEt : 4/1).
 Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 10,16 (1H, s, H-9) ; 8,02 (4H, d, $^3\text{J} = 9,1$ Hz, H-5) ; 7,96 (1H, d, $^4\text{J} = 2,2$ Hz, H-8) ; 7,85 (4H, d, $^3\text{J} = 8,4$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,70 à 7,67 (4H, m, H-arom_{tosyl}) ; 7,47 à 7,31 (11H, m, H-arom) ; 5,30 (2H, s, H-10) ; 3,04 (2H, q, $^3\text{J} = 7,6$ Hz, H-11) ; 2,49 (6H, s, $2 \times \text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 1,15 (3H, t, $^3\text{J} = 7,6$ Hz, H-12) ; 1,04 (9H, s, *t*Bu).

RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 193,5 (C-9) ; 152,2 (C-arom) ; 151,3 (C-arom) ; 146,9 (C-arom) ; 145,3 (C-arom) ; 136,5 (C-arom) ; 135,8 (C-arom) ; 135,5 (C-arom) ; 134,2 (C-8) ; 133,1 (C-arom) ; 131,2 (C-arom) ; 131,0 (C-arom) ; 129,9 (C-arom) ; 129,8 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 127,7 (C-arom) ; 125,1 (C-5) ; 57,1 (C-10) ; 26,8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 21,8 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 21,1 (C-11) ; 19,3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$) ; 15,3 (C-12).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2958 ; 2858 ; 1704 (C=O) ; 1594 (C=C) ; 1443 (C=C) ; 1365 ; 1349 ; 1174 (C-O) ; 1083 ; 1045 ; 937 ; 811 ; 706 ; 545.

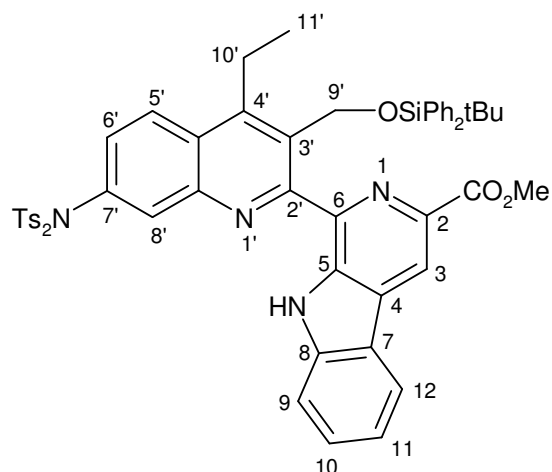
Analyse élémentaire (%) :

Calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: C : 66,47 ; H : 5,71 ; N : 3,61.

Trouvée C : 66,31 ; H : 5,67 ; N : 3,54.

3-carboxylate-1-(7-*N*-ditosyl-3-*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyl-4-éthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-*b*]indole de méthyle 201a

A une solution d'ester méthylique du tryptophane 127 (423 mg ; 1,94 mmol ; 1,5 équ.) dans 21 mL de *p*-xylène anhydre et sous atmosphère inerte, est ajouté l'aldéhyde 200 (1,00 g ; 1,29 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant cinq heures. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2) pour fournir le composé 201a (427 mg ; 0,439 mmol ; 34 %).



201a

$C_{55}H_{52}N_4O_7S_2Si$
 $M = 973,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide légèrement jaune.
 $F = 126,5-128,0^\circ\text{C}$
 $R_f = 0,71$ (CH_2Cl_2 / AcOEt : 9/1).
 Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 9,61 (1H, s large, NH) ; 8,85 (1H, s, H-3) ; 8,24 (1H, d, $^3J = 8,6 \text{ Hz}$, H-arom) ; 8,13 (1H, d, $^3J = 7,9 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,88 (1H, d, $^4J = 2,2 \text{ Hz}$, H-8') ; 7,86 (4H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,66 à 7,58 (2H, m, H-arom) ; 7,40 (1H, ddd, $^3J = 7,9 \text{ Hz}$, $^3J = 6,9 \text{ Hz}$, $^4J = 1,0 \text{ Hz}$, H-10 ou H-11) ; 7,36 à 7,33 (5H, m, H-arom) ; 7,24 à 7,20 (6H, m, H-arom) ; 7,08 à 7,05 (4H, m, H-arom) ; 5,63 (2H, s, H-9') ; 3,95 (3H, s, CO_2CH_3), 3,26 (2H, q, $^3J = 7,6 \text{ Hz}$, H-10') ; 2,45 (6H, s, $2\times\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 1,33 (3H, t, $^3J = 7,6 \text{ Hz}$, H-11') ; 0,69 (9H, s, *t*Bu).

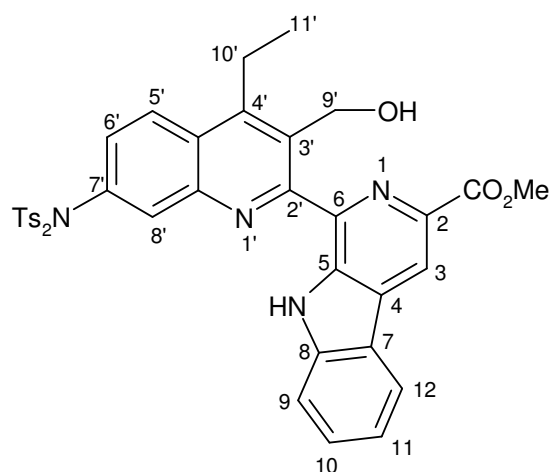
RMN ^{13}C , 100 MHz (CDCl_3), δ (ppm) : 166,4 (C=O) ; 157,0 (C-arom) ; 151,8 (C-arom) ; 146,4 (C-arom) ; 145,3 (C-arom) ; 140,9 (C-arom) ; 140,8 (C-arom) ; 136,5 (C-arom) ; 136,4 (C-arom) ; 136,3 (C-arom) ; 135,2 (C-arom) ; 135,0 (C-arom) ; 133,1 (C-arom) ; 133,0 (C-arom) ; 132,7 (C-arom) ; 130,4 (C-arom) ; 129,7 (C-arom) ; 129,4 (2×C-arom) ; 129,0 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 127,6 (C-arom) ; 127,3 (C-arom) ; 125,3 (C-arom) ; 121,9 (C-arom) ; 121,8 (C-arom) ; 120,9 (C-arom) ; 117,8 (C-arom) ; 112,2 (C-arom) ; 59,0 (C-9') ; 52,4 (CO_2CH_3) ; 26,4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 21,8 (C-10') ; 21,7 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 18,8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$) ; 15,2 (C-11').

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2930 ; 2359 ; 1712 (C=O) ; 1595 ; 1493 (C=C) ; 1428 ; 1378 ; 1356 ; 1258 ; 1168 (C-O) ; 925 ; 811 ; 701 ; 659 ; 546.

SMHR : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $C_{55}H_{52}N_4O_7S_2Si$: 973,3125 trouvé : 973,3254.

3-carboxylate-1-(7-*N*-ditosyl-4-éthyl-3-hydroxyméthylquinolin-2-yl)-9H-pyrido[3,4-*b*]indole de méthyle 202

A une solution du composé **201a** (345 mg ; 0,354 mmol) dans 3,1 mL de THF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte de l'acide acétique glacial (130 μ L) et une solution de TBAF 1M dans le THF (1,1 mL ; 1,06 mmol ; 3 eq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une nuit. Après évaporation du THF, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et enfin concentrée sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt : 3/1 vers 2/1) pour fournir le composé **202** (185 mg ; 0,252 mmol ; 71 %).



202

$\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$

$M = 734,84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide légèrement jaune.

$F = 226\text{-}228^\circ\text{C}$

$R_f = 0,20$ (cyclohexane / AcOEt : 1/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz, ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), δ (ppm) : 10,83 (1H, s large, NH) ; 8,91 (1H, s, H-3) ; 8,22 (1H, d, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, H-arom) ; 8,10 (1H, d, $^3J = 9,0 \text{ Hz}$, H-arom) ; 7,95 (1H, s, H-arom) ; 7,77 (4H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,70 à 7,61 (2H, m, H-arom) ; 7,40 à 7,36 (1H, m, H-arom) ; 7,32 (4H, d, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, H-arom_{tosyl}) ; 7,18 (1H, dd, $^3J = 8,9 \text{ Hz}$, $^4J = 2,1 \text{ Hz}$, H-arom) ; 6,45 (1H, t, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, OH) ; 4,79 (2H, d, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, H-9') ; 4,01 (3H, s, OCH₃) ; 3,38 (2H, q, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$, H-10') ; 2,41 (6H, s, 2 \times CH₃tosyl) ; 1,39 (3H, t, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$, H-11').

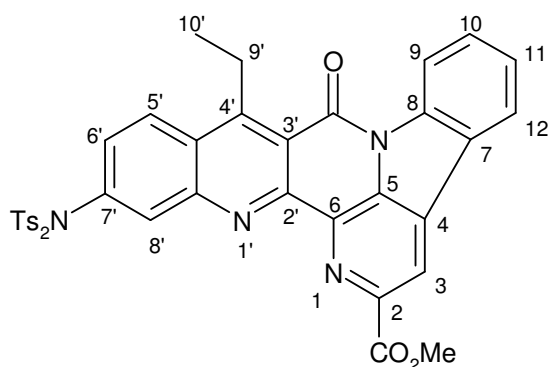
RMN ¹³C, 100 MHz, ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), δ (ppm) : 166,0 (C=O) ; 158,1 (C-arom) ; 151,8 (C-arom) ; 146,1 (C-arom) ; 145,9 (C-arom) ; 140,9 (C-arom) ; 139,3 (C-arom) ; 137,0 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 135,7 (C-arom) ; 135,1 (C-arom) ; 133,0 (C-arom) ; 132,9 (C-arom) ; 131,1 (C-arom) ; 129,9 (C-arom) ; 129,6 (C-arom) ; 129,5 (C-arom) ; 128,7 (C-arom) ; 127,6 (C-arom) ; 125,6 (C-arom) ; 122,1 (C-arom) ; 121,5 (2 \times C-arom) ; 118,2 (C-arom) ; 112,6

(C-arom) ; 64,5 (C-13) ; 52,7 (CO₂CH₃) ; 21,8 (CH₃tosyl).

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3369 ; 1713 (C=O) ; 1375 ; 1355 ; 1261 ; 1170 (C-O) ; 927 ; 735 ; 659 ; 547.

2-carboxylate-(13-N-ditosyl)-10-éthyl-9-oxo-9H-indolo[3,2,1-ij]quino[3,2-c]-1,5-naphthyridine de méthyle 203

A une solution de 202 (60 mg ; 0,0817 mmol) dans de la NMP anhydre (0,7 mL) et sous atmosphère inerte sont ajoutés de la pyridine anhydre (70 μ L ; 0,817 mmol ; 10 éq.) et du réactif de Dess-Martin (52 mg ; 0,123 mmol ; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant deux jours puis dilué avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée successivement avec un mélange 1/1 d'une solution à 5% de thiosulfate de sodium et d'une solution saturée de NaHCO₃ (4 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (2 mL), une solution aqueuse 1M de HCl (2 mL) et une solution saturée de NaCl (2 mL). La suspension n'est pas séchée sur MgSO₄ mais concentrée directement sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / CH₂Cl₂ : 8/2 vers 0/1 puis CH₂Cl₂ / AcOEt : 98/2) pour conduire au composé 203 (10 mg ; 0,0137 mmol ; 17 %).



203

C₃₉H₃₀N₄O₇S₂

M = 730,81 g.mol⁻¹.

Solide légèrement jaune.

F = 209-211 °C

R_f = 0,66 (CH₂Cl₂ / AcOEt : 9/1).

Révélation : UV.

RMN ¹H, 400 MHz, (C₂D₂Cl₄), δ (ppm) : 8,87 (1H, s, H-3) ; 8,80 (1H, d, ³J = 8,2 Hz, H-arom) ; 8,37 (1H, d, ⁴J = 2,0 Hz, H-8') ; 8,34 (1H, d, ³J = 9,2 Hz, H-5') ; 8,20 (1H, d, ³J = 7,8 Hz, H-arom) ; 7,80 à 7,75 (5H, m, 4H-arom_{tosyl} + 1 H-arom) ; 7,60 à 7,56 (1H, m, H-arom) ; 7,34 (4H, d, ³J = 8,1 Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,29 (1H, dd, ³J = 9,2 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, H-6') ; 4,10 (3H, s, OCH₃) ; 4,00 (2H, q, ³J = 7,1 Hz, H-9') ; 2,44 (6H, s, 2×CH₃tosyl) ; 1,55 (3H, t, ³J = 7,1 Hz, H-10').

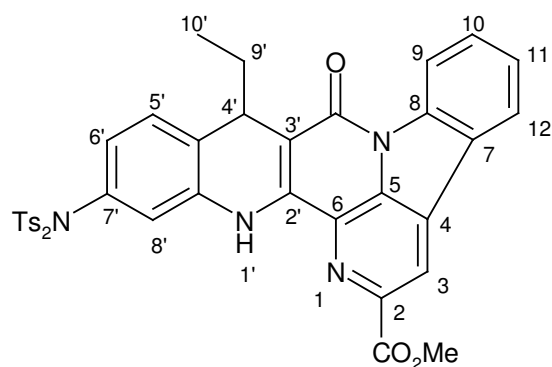
RMN ^{13}C , 100 MHz, ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), δ (ppm) : 165,9 (C=O, ester) ; 160,4 (C=O, amide ou C-arom) ; 159,4 (C=O, amide ou C-arom) ; 150,2 (C-arom) ; 149,1 (C-arom) ; 145,9 (C-arom) ; 144,2 (C-arom) ; 139,7 (C-arom) ; 137,7 (C-arom) ; 136,1 (C-arom) ; 135,4 (C-arom) ; 134,1 (C-arom) ; 134,0 (C-arom) ; 131,6 (C-arom) ; 131,5 (C-arom) ; 130,8 (C-arom) ; 130,1 (C-arom) ; 128,6 (C-arom) ; 128,1 (C-arom) ; 126,3 (C-arom) ; 126,2 (C-arom) ; 124,4 (C-arom) ; 123,0 (C-arom) ; 121,5 (C-arom) ; 118,9 (C-arom) ; 117,8 (C-arom) ; 53,4 (CO_2CH_3) ; 23,4 (C-9') ; 22,0 ($\text{CH}_{3\text{tosyl}}$) ; 15,4 (C-10').

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2923 ; 1719 (C=O, ester) ; 1682 (C=O, lactame) ; 1553 ; 1376 ; 1355 ; 1293 ; 1277 ; 1260 ; 1231 ; 1167 ; 925 ; 798.

SMHR : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$: 731,1634 trouvé : 731,1645.

2-carboxylate-(13-N-ditosyl)-10-éthyl-9-oxo-10,15-dihydro-9H-indolo[3,2,1-ij]quino[3,2-c]-1,5-naphthyridine de méthyle 204

A une suspension de **145** (15 mg ; 0,0205 mmol) dans du THF anhydre (0,5 mL) et sous atmosphère inerte est ajouté le complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M) en solution dans le THF (0,082 mmol ; 4 équ. ; 82 μL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant cinq heures et il reste hétérogène durant tout le reflux. Après refroidissement à TA, de l'acide chlorhydrique 6N (20 μL) est ajouté. La suspension est concentrée directement sous pression réduite. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / AcOEt : 8/1) pour conduire au composé **204** (4 mg ; 0,00546 mmol ; 27 %).



204

$\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$

$M = 732,82 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Solide légèrement jaune.

$F = 228\text{-}230^\circ\text{C}$

$R_f = 0,80$ (CH_2Cl_2 / AcOEt : 3/1).

Révélation : UV.

RMN ^1H , 400 MHz, ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), δ (ppm) : 8,84 (1H, s, H-3) ; 8,68 (1H, d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$,

H-arom) ; 8,15 (1H, d, $^3J = 7,7$ Hz, H-arom) ; 7,87 (4H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,79 à 7,70 (1H, m, 1 H-arom) ; 7,56 à 7,48 (1H, m, H-arom) ; 7,37 (4H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H-arom_{tosyl}) ; 7,18 (1H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H-arom) ; 6,82 (1H, d, $^4J = 2,0$ Hz, H-8') ; 6,70 (1H, dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, H-6') ; 4,46 (1H, t, $^3J = 5,6$ Hz, H-4') ; 4,13 (3H, s, OCH₃) ; 2,50 (6H, s, 2×CH₃_{tosyl}) ; 2,00 à 1,63 (2H, m, H-9') ; 0,83 (3H, t, $^3J = 7,3$ Hz, H-10').

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3606 ; 2953 ; 2920 ; 1724 (C=O, ester) ; 1652 ; 1603 ; 1537 ; 1479 ; 1454 ; 1435 ; 1387 ; 1353 ; 1303 ; 1226 ; 1162 ; 1084 ; 925 ; 755 ; 662 ; 542.

Résumé

La lavendamycine est une molécule d'origine naturelle isolée en 1981 et formée par *Streptomyces lavendulae* qui est une bactérie. Cette molécule pentacyclique possède des propriétés antivirale, antimicrobienne et anticancéreuse. En effet, elle permet d'inhiber l'activité enzymatique des topoisomérases de type I (enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN lors de la division cellulaire). Cependant, son intérêt est assez limité du fait de sa toxicité élevée pour l'organisme humain. Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire ont permis de synthétiser des analogues de la lavendamycine. Ces analogues diversement substitués se sont révélés moins toxiques mais de faible activité biologique. Ces composés possèdent une certaine mobilité conformationnelle (rotation autour de liaison entre les cycles). Il serait alors intéressant de conférer une rigidité structurale à ces molécules par la création d'un nouveau cycle afin d'obtenir des structures analogues à celle de la camptothécine (substance inhibitrice la plus connue des topoisomérases de type I).

Pour synthétiser ces analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte, nous avons d'abord préparé un premier analogue pentacyclique possédant un groupement hydroxyméthyle en position 3. L'étape-clef de cette synthèse est une réaction de Pictet-Spengler entre une quinoléine fonctionnalisée et l'ester méthylique du tryptophane. Dans un premier temps, nous avons tenté de créer le nouveau cycle *via* une cyclisation intramoléculaire en milieu basique au niveau d'un nucléofuge (introduit à partir du groupe hydroxyle) et de l'azote pyrrolique du cycle D. Mais la préparation des composés à groupements nucléofuges a posé de gros problèmes et cette approche n'a pas abouti. En revanche dans un deuxième temps, une cyclisation intramoléculaire réalisée à partir d'un aldéhyde (obtenu à partir du groupement hydroxyméthyle) et de l'azote pyrrolique du cycle D a permis de former la structure hexacyclique souhaitée. Les deux premiers analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte ont ainsi été obtenus en huit et neuf étapes avec des rendements globaux de 9,9% et 5,1%.

Nous avons poursuivi notre étude par une fonctionnalisation des analogues à mobilité conformationnelle réduite. En effet, nous avons d'abord préparé des analogues possédant un groupement amino en position 7 sur le cycle A. Cette fonctionnalité a été introduite très tôt dans la synthèse et elle a nécessité une protection sous forme de ditosylamide. Nous avons également préparé des analogues qui tout en conservant ce groupement amino en position 7 avaient soit un groupement méthoxy en position 6 sur le cycle A, soit un groupement éthyle sur la position 4 du cycle B. Malgré des difficultés, ces trois séries d'analogues ont été préparées en neuf ou dix étapes avec des rendements globaux compris entre 1,2% et 4,8%.

Ces analogues de la lavendamycine à géométrie contrainte, ou non, ont été soumis à des tests biologiques par le NCI (National Cancer Institute). Ils ont montré généralement une certaine activité biologique mais qui n'était pas suffisamment importante pour être exploitée en tant qu'agents anticancéreux.

Mots-clefs

Lavendamycine
Analogue
Rigidité structurale

Synthèse totale
Réaction de Pictet-Spengler
Hétérocycles

Camptothécine
Topoisomérase
Solubilité

Abstract

Lavendamycin is a natural product isolated in 1981 from fermentation broths of *Streptomyces lavendulae*. This pentacyclic molecule displays antimicrobial, cytotoxic and anticancer properties. Indeed, it inhibits enzymatic activity of topoisomerases I (enzymes playing role in DNA replication). However, its interest is limited by its toxicity for human organism. Previous work carried out in our laboratory led to synthesis of lavendamycin analogs. Unfortunately, although less toxic, these diversely substituted analogs showed a lower biological activity. In these compounds, the free rotation around the bond between B and C rings brings about a conformational mobility. Therefore, we thought interesting to confer a structural rigidity to these molecules by creating a new F ring, by analogy with the structure of camptothecin (the most known inhibitor substance of topoisomerase I).

In order to synthesize conformationally restricted analogs of lavendamycin, we prepared a new pentacyclic analog bearing a hydroxyl group in 3 position. The key-step of this synthesis is a Pictet-Spengler reaction between a functionalised quinoline and tryptophane methyl ester. On the one hand, we tried to create a new ring *via* an intramolecular cyclization involving the pyrrolic nitrogen of D ring and various nucleofuge groups, in basic medium. Unfortunately, the preparation of the desired compounds bearing this nucleofuge group proved to be very difficult and this approach did not succeed. On the other hand, an intramolecular cyclization performed between an aldehyde (obtained from hydroxymethyl group) and the secondary amino group of D ring allowed to form the expected hexacyclic structure. Two first conformationally restricted analogs of lavendamycin have thus been obtained in eight or nine steps in 9,9% or 5,1% overall yield.

The conformationally restricted analogs thus obtained were then functionalized. Analog bearing an amino substituent group on A ring in 7 position was firstly obtained. This nitrogen functionality had to be introduced early in the synthesis and a protection into ditosylamide proved to be necessary. We also synthesized analogs with a methoxy group on A ring at 6 position or an ethyl group on B ring at 4 position together with the amino group in 7 position. After circumventing several problems, we achieved to prepare the three analogs series in nine or ten steps in overall yield ranging from 1,2% to 4,8%.

These conformationally restricted analogs of lavendamycin, and some of their precursors, have been subjected to biological tests by the NCI (National Cancer Institute). Several of them showed a moderate biological activity.

Keywords

Lavendamycin
Analogues
Structural rigidity

Total synthesis
Pictet-Spengler reaction
Heterocycles

Camptothecin
Topoisomerase
Solubility

Abréviations et acronymes

Ac	acétyle	NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
AcOEt	acétate d'éthyle	NOE(SY)	nuclear overhauser effect (spectroscopy)
ADN	acide déoxyribonucléique	OMe	méthoxy
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique	P	groupe protecteur
ARN	acide ribonucléique	PCC	chlorochromate de pyridinium
ATR	réflexion totale atténuée	Ph	phényle
Bn	benzyle	PPh₃	triphénylphosphine
<i>t</i>Bu	tert-butyle	PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Boc	tert-butoxycarbonyle	R_f	rapport frontal
CAN	cérium ammonium nitrate	RMN	résonance magnétique nucléaire
CCM	chromatographie sur couche mince	SMHR	spectre de masse haute résolution
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle	TA	température ambiante
DIBAL-H	hydruure de diisobutylaluminium	TBAF	fluorure de <i>tert</i> -butylammonium
DMAP	4-diméthylaminopyridine	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	Tf	triflate, trifluorométhanesulfonate
DMP	Periodinane de Dess-Martin	THF	tétrahydrofurane
DMSO	diméthylsulfoxyde	TI	transcriptase inverse
Et	éthyle	Ts	tosyle, <i>para</i> -toluènesulfonate
Eq	équivalent	UV	ultra-violet
F	Point de fusion	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
IBX	acide ortho-iodoxybenzoïque	Δ	chauffage
IR	infrarouge		
M	masse molaire		
Me	méthyle		
MHz	mégahertz		
MIC	concentration inhibitrice minimale		
mmol	millimole		
Ms	mésyle, méthanesulfonate		
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide		
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide		
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide		

Bibliographie

- ¹ CNRS focus, *Le cancer* **2003**.
- ² T. W. Doyle, D. M. Balitz, R. E. Grulich, D. E. Nettleton, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4595-4598.
- ³ G. Bringmann, Y. Reichert, V. V. Kane, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3539-3574.
- ⁴ D. M. Balitz, J. A. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton, *J. Antibiotics* **1982**, *35*, 259-265.
- ⁵ J-F. Riou, P. Helissey, L. Grondard, S. Giorgi-Renault, *Molecular Pharmacology* **1991**, *49*, 699-706.
- ⁶ D. Voet, J. G. Voet, *Biochimie*, De Boeck Université **1995**, 848-914
- ⁷ W. Du, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649-8687.
- ⁸ S.-D. Fang, L.-K. Wang, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5025-5027.
- ⁹ a) H. Suda, M. Ohkubo, K. Matsunaga, S. Yamamura, W. Shimomoto, N. Kimura, Y. Shizuri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3797-3798. b) C. Moody, E. Swann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1987-1988.
- ¹⁰ a) A. Kende, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 923-926. b) A. Kende, F. H. Ebetino, R. Battista, R. J. Boatman, D. P. Lorah, E. Lodge, *Heterocycles* **1984**, *21*, 91-106.
- ¹¹ H. R. Snyder, D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2217-2220.
- ¹² a) A. V. R. Rao, S. P. Chavan, L. Sivadasan, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5065-5071. b) A. V. R. Rao, S. P. Chavan, L. Sivadasan, *Indian. J. Chem. Sect. B* **1984**, *23B*, 496-497.
- ¹³ a) S. Hibino, M. Okazaki, M. Ichikawa, K. Sato, T. Ishizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 261-264. b) S. Hibino, M. Okazaki, K. Sato, I. Morita, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1957-1958.
- ¹⁴ a) M. Behforouz, J. Haddad, W. Cai, M. B. Arnold, F. Mohammadi, A. C. Sousa, M. A. Horn, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6552-6555. b) M. Behforouz, Z. Gu, W. Cai, M. A. Horn, M. Ahmadian, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7089-7091.
- ¹⁵ M. Behforouz, H. Zarrinmayeh, M. E. Ogle, T. J. Riehle, F. Bell, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1627-1632.
- ¹⁶ a) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5782-5789. b) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5790-5795. c) D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178.
- ¹⁷ M. A. Ciufolini, M. J. Bishop, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1463-1464.
- ¹⁸ a) P. Molina, F. Murcia, P. M. Fresneda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1453-1456. b) P. Molina, P. M. Fresneda, M. Canovas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2891-2894.
- ¹⁹ a) A. Godard, P. Rocca, J. M. Fourquez, J. C. Rovera, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7919-7922. b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2937-2940.
- ²⁰ D. L. Boger, M. Yasuda, L. A. Mitscher, S. D. Drake, P. A. Kitos, S. C. Thompson, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1918-1928.
- ²¹ D. L. Boger, M. Yasuda, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1067-1073.
- ²² a) H. Seradj, W. Cai, N. O. Erasga, D. V. Chenault, K. A. Knuckles, J. R. Ragains, M. Behforouz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 473-476. b) M. Behforouz, R. L. Merriman, *Patent 5 525 611*, **1996**.
- ²³ M. Hassani, W. Cai, D. C. Holley, J. P. Lineswala, M. G. Stocksdales, F. Mohammadi, C. C. Marvin, J. M. Gerdes, H. D. Beall, M. Behforouz, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7733-7749.

- ²⁴ Y. Fang, C. M. Linardic, D. A. Richardson, W. Cai, M. Behforouz, R. T. Abraham, *Molecular Cancer Therapeutics* **2003**, *2*, 517-526.
- ²⁵ M. Behforouz, W. Cai M. G. Stocksdale, J. S. Lucas, J. Y. Jung, D. Briere, A. Wang, S. Katen, N. C. Behforouz, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5773-5780.
- ²⁶ S. Hibino, M. Okazaki, M. Ichikawa, K. Sato, A. Motoshima, H. Ueki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1376-1379.
- ²⁷ Y. Hafuri, E. Takemori, K. Oogose, Y. Inouye, S. Nakamura, *J. Antibiotics* **1988**, *41*, 1471-1478.
- ²⁸ C. Barbier, A. Joissains, A. Commerçon, J.-F. Riou, F. Huet, *Heterocycles* **2000**, *53*, 37-48.
- ²⁹ M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.
- ³⁰ Y.-H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, *27*, 14873-14878.
- ³¹ W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, D. R. Jakas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 98-107.
- ³² P. Houghton, P. J. Cheshire, J. D. Hallman II, L. Lutz, H. S. Friedman, M. K. Danks, J. A. Houghton, *Cancer Chemother Pharmacol* **1995**, *36*, 393-403.
- ³³ K. Lackey, J. M. Besterman, W. Fletcher, P. Leitner, B. Morton, D. D. Sternbach, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 906-911.
- ³⁴ R. P. Thummel, S. Chirayil, C. Hery, J.-L. Lim, T.-L. Wang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1666-1671.
- ³⁵ C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Organic Reactions* **1982**, *28*, 37-201.
- ³⁶ a) J. A. Picard, B. D. Roth, D. R. Sliskovic, *Patent 4 761 419*, **1988**. b) J. Gonda, A.-C. Helland, B. Ernst, D. Bellus, *Synthesis* **1993**, 729-733.
- ³⁷ A. Joissains, Mémoire de D.R.S., **1994**.
- ³⁸ C. Barbier, Mémoire de D.R.S., **1996**.
- ³⁹ N. Rabjohn, *Organic Reactions*, **1949**, *5*, 331-386.
- ⁴⁰ A. Burger, L. R. Modlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1079-1083.
- ⁴¹ K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7154-7155.
- ⁴² E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
- ⁴³ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- ⁴⁴ G. Tatsui, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, *48*, 92-94.
- ⁴⁵ D. Soerens, J. Sandrin, F. Ungemach, P. Mokry, G. S. Wu, E. Yamanaka, L. Hutchins, M. DiPierro, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 535-545.
- ⁴⁶ a) J. Yu, T. Wang, X. Z. Wearing, J. Ma, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5852-5859. b) P. Yu, T. Wang, J. Li, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3173-3191.
- ⁴⁷ P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. McLay, K. Morgan, S. J. Palmer, S. N. Prince, C. D. Reynolds, S. D. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 431-439.
- ⁴⁸ G. Casnati, A. Dossena, A. Pochini, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5277-5280.
- ⁴⁹ R. Plate, R. H.-M. Van Hout, H. Behm, H. C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 555-560.
- ⁵⁰ P. D. Bailey, P. D. Clingan, T. J. Mills, R. A. Price, R. G. Pritchard, *Chem. Comm.* **2003**, 2800-2801.
- ⁵¹ M. De Paolis, A. Chiaroni, J. Zhu, *Chem. Comm.* **2003**, 2896-2897.

- ⁵² a) H. Weingarten, J. P. Chupp, W. A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246-3249. b) H. Weingarten, W. A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213-214.
- ⁵³ R. Tsuji, M. Nakagawa, A. Nishida, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 177-180.
- ⁵⁴ H. Zhou, X. Liao, J. M. Cook, *Organic Lett.* **2004**, *6*, 249-252.
- ⁵⁵ S.-D. Cho, S.-Y. Song, E.-J. Hur, M. Chen, W.-H. Joo, J. R. Flack, Y.-J. Yoon, D.-S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6251-6253.
- ⁵⁶ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- ⁵⁷ K. C. Lee, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8576-8581.
- ⁵⁸ P. Jones, M. Chambers, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9973-9981.
- ⁵⁹ K.-Y. Jung, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5667-5675.
- ⁶⁰ Y. Fukuda, S. Seto, H. Furuta, H. Ebisu, Y. Oomori, S. Terashima, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1396-1406.
- ⁶¹ K. W. Bair, R. L. Tuttle, V. C. Knick, M. Cory, D. D. Mckee, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2385-2393.
- ⁶² D. L. Comins, M. F. Baevski, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971-10972.
- ⁶³ L. Yin, J. Liebscher, *Synthesis* **2004**, *14*, 2329-2334.
- ⁶⁴ P. Maurin, M. Ibraim-Ouali, M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 151-156.
- ⁶⁵ P. Karoyan, J. Quancard, J. Vaissermann, G. Chassaing, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2256-2265.
- ⁶⁶ G. T. Crisp, P. D. Turner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 407-415.
- ⁶⁷ H. Mattes, C. benezra, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1697-1698.
- ⁶⁸ J. M. Aizpurua, F. P. Cossio, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4941-4943.
- ⁶⁹ S. Kim, J. H. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3111-3113.
- ⁷⁰ D. H. Boschelli, Y. D. Wang, F. Ye, B. Wu, N. Zhang, M. Dutia, D. W. Powell, A. Wissner, K. Arndt, J. M. Weber, F. Boschelli, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 822-833.
- ⁷¹ M. Suzuki, H. Iwasaki, Y. Fujikawa, M. Kitahara, M. Sakashita, R. Sakoda, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2727-2743.
- ⁷² A. A. M. Lapis, O. C. Kreutz, A. R. Polhmann, V. E. U. Costa, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 557-561.
- ⁷³ a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287. b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- ⁷⁴ K. Hayakawa, T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *47*, 5895-5898.
- ⁷⁵ K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126-1136.
- ⁷⁶ H. C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912-916.
- ⁷⁷ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences **2005**.
- ⁷⁸ M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, G. Manikumar, C. Tele, L. Moore, A. Truesdale, P. Leitner, J. M. Besterman, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2689-2700.
- ⁷⁹ M. Harel, J. Hyatt, B. Brumshtein, C. L. Morton, K. J. P. Yoon, R. M. Wadkins, I. Silman, J. L. Sussman, P. M. Potter, *Molecular Pharmacology* **2005**, *67*, 1874-1881.
- ⁸⁰ C. A. Merlic, S. Motamed, B. Quinn, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3365-3369.
- ⁸¹ A. Lorente, Y. G. Vasquez, M.-J. Fernandez, A. Ferrandez, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4307-4312.
- ⁸² T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & son. Inc. **1999**.
- ⁸³ D. Thetford, A. P. Chorlton, *Dyes and Pigments* **2004**, *61*, 49-62.
- ⁸⁴ K. A. Monk, R. Siles, K. G. Pinney, C. M. Garner, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3759-3761.

- ⁸⁵ H. Egawa, M. Kataoka, K.-i. Shibamori, T. Miyamoto, J. Nakano, J.-i. Matsumoto, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 181-185.
- ⁸⁶ K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2245-2258.
- ⁸⁷ a) G. M. Bennett, E. V. Bell, *Organic Syntheses, Wiley : New York 1943, Vol. II*, 223-225. b) A. Lowy, E. H. Balz, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 341-346.
- ⁸⁸ S. G. Zlotin, P. G. Kislitsin, A. V. Samet, E. A. Serebryakov, L. D. Konyushkin, V. V. Semenov, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8430-8438.
- ⁸⁹ T. Okubo, R. Yoshikawa, S. Chaki, S. Okuyama, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 423-438
- ⁹⁰ J. D. Sanchez, C. Avendaño, J. C. Menendez, http://www.mdpi.net/ecsoc/ecsoc-6/Papers/A002/A002_files/200.htm
- ⁹¹ J. March, *Advanced Organic Chemistry, 4^{ème} édition*, Wiley. Interscience, **1992**, 539-542.
- ⁹² a) T. Sugasawa, T. Toyoda, M. Adachi, K. Sasakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4842-4852. b) T. Sugasawa, M. Adachi, K. Sasakura, A. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 578-586.
- ⁹³ A. W. Douglas, N. L. Abramson, I. N. Houppis, S. Karady, A. Molina, L. C. Xavier, N. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6807-6810.
- ⁹⁴ J. Wu, H.-G. Xia, K. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 126-129.
- ⁹⁵ E. A. Fehnel, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2899-2902.
- ⁹⁶ L. I. Smith, J. W. Opic, *Organic Syntheses, Wiley : New York 1955, III*, 56.
- ⁹⁷ L. Douglas, J. M. F. Gagan, *J. Chem. Soc. Section C : Organic* **1970**, *18*, 2488-2492.
- ⁹⁸ D. Basavaiah, R. M. Reddy, N. Kumaragurubaran, D. S. Sharada, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3693-3697.
- ⁹⁹ M. Brenner, E. Sailer, V. Kocher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1908.
- ¹⁰⁰ W. Kissener, J. Kuprat, H. Emde, K. C. Paetz, *Patent U.S. 5756831* **1998**.
- ¹⁰¹ J. Gianotti, H. Song, *U.S.6160179* **2000**.
- ¹⁰² T. Yaegashi, S. Okajima, S. Sawada, K. Nokata, K. Tezuka, H. Nagata, T. Yokokura, T. Miyasaka, *Eur. Pat. Appl.* **1989**.