UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS

DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE Santé, Sciences et Technologies

THÈSE pour obtenir le grade de : Docteur de l'Université François - Rabelais

Discipline: Sciences de la vie et de la Santé

Spécialité : Chimie Organique

présentée et soutenue publiquement par :

Sébastien BOUCLÉ

soutenue le : **3 Décembre 2010**

Synthèse d'analogues d'alcaloïdes marins à potentiel anti-tumoral

THÈSE dirigée par :
Dr GUILLARD Jérôme

RAPPORTEURS :

Mme DELFOURNE Evelyne	Chargée de recherche-HDR	CNRS/Université de Toulouse III
Mr BISCHOFF Laurent	Professeur	Université de Rouen

JURY :

Mr KORNPROBST Jean-Michel	Professeur Emérite	Université de Nantes
Mme DELFOURNE Evelyne	Chargée de recherche-HDR	CNRS/Université de Toulouse III
Mr BISCHOFF Laurent	Professeur	Université de Rouen
Mr GUILLARD Jérôme	Maître de Conférence-HDR	Université de Tours

A mes parents, mon frère, ma famille, mes amis

A mon arrière Grand-Père et mon Grand-Père

A Caroline

Pour tout leur soutien

Si tu choisis une branche, choisis celle qui en surplombe une autre afin que la chute soit moins violente...

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Jérôme Guillard pour m'avoir guidé sur ces recherches, pour m'avoir fait confiance tout au long de ces années, ainsi que pour ses encouragements, sa patience, sa disponibilité, son soutien, pendant les recherches comme pendant la rédaction de cette Thèse. Merci de m'avoir transmis tes connaissances de la chimie, mais aussi de la vie. Et encore merci, pour le sourire que tu as su nous rendre pendant des périodes difficiles, et pour ces histoires dont nous aurions tous voulu être témoins...

Je remercie ensuite, le Professeur Marie-Claude Viaud-Massuard pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et m'avoir permis d'effectuer ces recherches.

Toute ma gratitude s'adresse également au Dr. Evelyne Delfourne et au Pr. Laurent Bischoff qui ont accepté de juger la qualité de ce travail. Un grand merci au Pr. Jean-Michel Kornprobst d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse.

Merci, au Dr. Hassan Allouchi, d'avoir effectué la cristallographie qui a été nécessaire au bon déroulement de ces recherches, et à l'élucidation de mécanismes chimiques, ainsi qu'au Dr. Jacques Pothier pour son aide lors des recherches sur les alcaloïdes.

Merci au Dr. Marc Clastre et à Céline Melin, pour m'avoir permis d'effectuer les tests d'inhibition de la topoisomérase II, et m'avoir ouvert les portes de la biologie...

La vie au laboratoire n'aurait pas été la même sans le soutien de Stéphanie Letast. Merci pour ta bonne humeur, ton sourire, ta sagesse et tes conseils, tout au long de ces quatre années passées au laboratoire.

Ces remerciements ne pourront pas se faire sans un paragraphe lui étant spécialement consacré...Merci Docteur Jérémy Monfray !...Que de souvenirs...Merci pour tes conseils de grand chimiste qui m'ont souvent permis d'avancer, mais aussi pour ces discussions que nous avons pu avoir sur le monde, la chimie, la vie...Merci, pour ton soutien, même à plus de 700 km, et la rigueur que tu as pu apporter dans ce manuscrit.

Je remercie aussi toute l'équipe du laboratoire de chimie organique pour les moments de la vie de tous les jours, passés ensemble : Arnaud D., Arnaud M., Aurélie, Cécile P., Charlotte, Dorothée, Elodie, Frédéric, Guillaume, Hélène, Jérémy M., Jérémy T, Jérôme, Julien B., Manu, Marie-Anne, Mathieu, Peggy, Renaud, Saïda, Stéphanie L., Stéphanie P., Sébastien T., Vincent.

La vie tourangelle n'aurait pas été la même sans tous mes amis, qui ont aussi su me soutenir et me réconforter lorsque j'avais besoin d'eux, merci : Tom, Fanny, Sophie, Tony, Julien.

Il n'ont jamais été en première ligne, mais souvent proches, et ont aussi montré leur amitié, des discussions souvent enrichissantes et des moments passés inoubliables...Merci à Karine et Hervé.

Merci à ma famille sans qui je ne serais rien. Vous m'avez supporté et soutenu pendant ces trois années comme personne d'autre ne l'a fait. Maman, Papa, Jean-Louis, Emilie, Mamie, merci pour votre amour et votre présence chaque fois que j'en ai besoin.

Enfin, un énorme merci à Caroline, à qui je dédie cette thèse… Merci pour ton amour et ton aide. Merci de m'avoir supporté et soutenu pendant toutes ces années de recherches comme lors de la rédaction de cette thèse.

.

Résumé

En ce début de 21ème siècle, le cancer fait plusieurs millions de victimes dans le monde chaque année. Si cette maladie s'affirme comme un problème de santé publique, le souci économique qu'il exerce auprès des sociétés n'est pas moins important.

Les Carbazoles et les Pyrroloiminoquinones sont des familles de molécules très diversifiées appartenant aux alcaloïdes, pouvant offrir de nombreuses activités thérapeutiques notamment en tant qu'anticancéreux.

Si la liste des molécules actives connues et leurs traitements liés aux molécules d'origine naturelle ou synthétique est longue, il apparaît clairement que la recherche de nouvelles structures reste importante encore aujourd'hui afin de proposer de nouveaux traitements ou de mieux comprendre cette pathologie.

Dans cette démarche et à travers divers objectifs d'intérêt chimique, ce mémoire présente la synthèse de différents composés, analogues de ces molécules naturelles à potentiel antitumoral, avec comme particularité le noyau 4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine.

Résumé en anglais

At this beginning of 21th century, the cancer makes several million victims in the world every year. If this disease asserts itself as a problem of public health, the economic concern which it exercises with societies is not less important.

Carbazoles and Pyrroloiminoquinones are families of very diversified molecules belonging to alkaloids, being able to offer numerous therapeutic activities in particular as anticancer drugs.

If the list of the known active molecules and their treatments connected to the molecules of natural or synthetic origin is long, it seems clearly that the research for new structures remains important even today to propose of new treatment or to understand better this pathology.

In our approach and through diverse objectives of chemical interest, this report present the synthesis of various compounds, analogues of these natural molecules with potentiel antitumoral properties, with as particularity the 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline pattern.

Abréviations et acronymes biologiques

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AKT	Sérine/thréonine protéine kinase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATP	Adénosine Triphosphate
ATPase	Kinase de l'adénosine Triphosphate
HCT-116	Cellules cancéreuses colorectales humaines
HER	Gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épithéliale
HF	Facteur d'hyper sensibilité
IC_{50}	Concentration inhibitrice à 50%
INCa	Institut national du cancer (France)
IST	Infection Sexuellement Transmissible
KB	Cellules de carcinome oral humain
KIT	Récepteur membranaire à activité tyrosine kinase
L1210	Cellules de leucémie murine
L5178Y	Cellules de lymphome murin
MCF-7	Cellules tumorales mammaires humaines
NCI	National cancer institute (US)
P388	Cellules de leucémie lymphocytaire
PANC-1	Cellules du cancer du pancréas humain
PI3K	Phospho-inositide-3-kinase
pKa	Constante d'acidité
SW	Cellules du cancer du colon
Topo	Topoisomérase
m-TOR	Mammalian Target of Rapamycin
Tyr	Tyrosine
UVA	Ultraviolet de type A
UVB	Ultraviolet de type B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Xrs-6	Lignées de fibroblastes de hamster chinois

Abréviations et acronymes chimiques

4Å	Tamis moléculaire 4Å
Ac	Acétyle
Alk	Alkyle
APTS	Acide *para*-toluène sulfonique
Aq.	Aqueux
BH_3.THF	Complexe de borane/THF
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	Benzyle
Boc_2O	Di-*tert*-butyldicarbonate
Bu	Butyle
CAN	Nitrate de cérium ammoniacal
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
*m*CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
Cy	Cyclohexyle
d	doublet
Dave-Phos	2-Dicyclohexyl-2'-(*N*,*N*-diméthylamino)biphénylphosphine
Dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
DCC	*N*,*N*'-Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	Dichloro-dicyano-quinone
DIAD	Diéthyl azodicarboxylate
DMA	*N*,*N*-Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	Ethylène glycol diméthylether
DMF	*N*,*N*-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPF	Diphénylphosphinoferrocène

E	Electrophile
eq.	Equivalent
Et	Ethyle
EtOH	Ethanol
EP	Ether de pétrole
Fmoc	9-Fluorènylméthoxycarbonyl
GC	Chromatographie gazeuse
H	Heure
HMDS	Hexaméthyldisilazane
hυ	Ultraviolet
IC	Ionisation chimique
IE	Impact électronique
Imd	Imidazole
iPr	Isopropyl
IR	Infra-rouge
LAH	Tétrahydrure de lithium et d'aluminium
LDA	Lithium diisopropylamide
LH-RH	Luteinising hormone-releasing hormone, ou gonadoréline
LICA	isopropylcyclohexylamidure de lithium
m	*meta*
m	multiplet
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
min	Minute
MOM	Méthoxyméthyl
MS	Spectroscopie de masse
Ms	Mésyle
NBS	*N*-Bromosuccinimide
NCS	*N*-Chlorosuccinimide
NMP	*N*-Méthylpyrrolidinone
o	*ortho*

Tf	Triflate
p	*para*
F.	Point de fusion
Ph	Phényle
Pht	Phtalimide
PIFA	Phényliodonium (III) bis(trifluoroacétate)
PIDA	Phényliodonium (III) diacétate
Piv	Pivaloyle
Py	Pyridine
Quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
s	singulet
sl	singulet élargi
t	triplet
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
Teoc	2-(Triméthylsilyl)éthoxycarbonyl
TFA	Acide trifluoroacétique
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
Ts	Tosyle
T. S.	Tube Scellé
T. A.	Température Ambiante
TosMIC	Toluènesulfonylméthyl isocyanide
t-Bu	*tert*-Butyle
THF	Tétrahydrofuranne
Xant-phos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
μW	Micro-ondes

Table des matières

Introduction générale 1

Première partie **INTRODUCTION** 3

I. LE CANCER 4
I.1 Généralités – épidémiologie 5
I.1.1 Le cancer à travers l'histoire 5
I.1.2 Epidémiologie 6
I.1.3 Les facteurs de risques 9
I.2 Mécanisme et mode d'action 10
I.2.1 Le cycle cellulaire 10
I.2.2 Formation et développement du cancer 12
I.3. Les traitements 14
I.3.1 La chirurgie 14
I.3.2 La radiothérapie 14
I.3.3 L'hormonothérapie 15
I.3.4 La chimiothérapie 16
I.4 Chimiothérapie et topoisomérase 17
I.4.1 Les agents anticancéreux « conventionnels » 17
I.4.2 Les agents anticancéreux « ciblants » 18
I.4.3 Les nouveaux traitements 20
I.5 Les inhibiteurs de topoisomérases 21
I.5.1 Les topoisomérases 21
I.5.2 Les inhibiteurs de topoisomérases II 28
I.6 Conclusion 31
II. Les Alcaloïdes marins 32
II.1 Introduction 32
II.2 Carbazoles 40
II.2.1 Les carbazoles à l'état naturel 40
II.2.2 Synthèse des carbazoles et de leurs dérivés 44
II.2.3 Activités thérapeutiques des carbazoles 59

II.3 Les pyrroloiminoquinones 64
II.3.1 Les Pyrroloiminoquinones à l'état naturel 64
II.3.2 Synthèse des pyrroloiminoquinones 75
II.3.3 Activités antitumorales des pyrroliminoquinones 83
III Objectifs 92
III.1 Synthèse d'un analogue de la Makaluvamine A 92
III.2 Fonctionnalisation du noyau pyridoiminoquinone 93
III.3 Synthèse d'un analogue de l'Ellipticine 94
III.4 Synthèse d'un pentacycle hybride 95

Deuxième partie **Résultats et discussions** 96

1. Formation du noyau pyridoquinoxalinone 97
1.1 Introduction 97
1.1.1 Objectifs – Rétrosynthèse 97
1.1.2 Bibliographie : formation du noyau pyridoquinoxalinone 98
1.2 Accès au noyau pyridoquinoxalinone 100
1.2.1 Formation du noyau pyridoquinoxalinone 100
1.2.2 Essais d'oxydation pour la formation du noyau pyridoquinoxalinone 103
1.3 Premiers essais de couplages de Heck et obtention du premier pentacycle 110
1.4 Bilan 112
1.4.1 Schéma récapitulatif 112
1.4.2 Perspectives 113
2. Formation et substitutions de la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyltétrahydroquinoléine . 114
2.1 Introduction 114
2.1.1 Nouvelle voie de synthèse étudiée – Rétrosynthèse 114
2.1.2 Aspects bibliographiques 115
2.2 Accès au noyau 116
-Voie A : Synthèse de la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one 117
-Voie B : Synthèse de la 5,8-dibromo-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléin-2-one 121
-Voie D : Synthèse de la (2,5-diméthoxy)-(3-méthylbut-2-ènyl)-amine 124

2.3 Etude et fonctionnalisation du noyau 2,5-dimethoxytétrahydroquinoléine 126
2.3.1 Retour sur le schéma rétrosynthétique 126
2.3.2 Substitution en position 1-*N* 127
2.3.3 Fonctionnalisation de la position 6 de la tétrahydroquinoléine 129
2.3.4 Fonctionnalisation de la position 3 de la tétrahydroquinoléine 132
2.3.5 Formation de la chaîne éthylamine 133
2.4 Bilan 137
2.4.1 Schéma récapitulatif 137
2.4.2 Perspectives 138
3. Etudes des oxydations 139
3.1 Introduction 139
3.1.1 Objectifs 139
3.1.2 Aspects bibliographiques, voie de synthèse du noyau pyridoquinoxalinone 140
3.1.3 Stratégie choisie 142
3.2 Oxydation et obtention de quinones 143
3.2.1 Formation du tricycle « imine-acétamide » 143
3.2.2 Obtention de dimère par réaction radicalaire 148
3.2.3 Premières quinones après protection de la position 6 152
3.3 Formation des iminoquinones 154
3.3.1 Synthèse des quinones en série azidoéthyle 154
3.3.2 Etude des cyclisations par réduction 156
3.3.3 Déprotection des noyaux iminoquinones et obtention de l'analogue de la Makaluvamine A. 158
3.4 Bilan 159
3.4.1 Schéma récapitulatif 159
3.4.2 Perspectives 160
4. Formation des carbazoles et de pyridocarbazoles 161
4.1 Introduction 161
4.1.1 Objectifs 161
4.1.2 Aspects bibliographiques, voie de synthèse du noyau carbazole 162
4.1.3 Stratégie choisie – rétrosynthèse 164
4.2 Etude de cyclisation intramoléculaire par la réaction de Heck 165
4.3 Etudes de formation du noyau pyridocarbazole par la réaction de Heck 166
4.3.1 Etude classique 168

4.3.2 Synthèse par microondes 171
4.4 Bilan 172
4.4.1 Schéma récapitulatif 172
4.4.2 Perspectives 173
5. Formation des pentacycles 174
5.1 Etude de déprotection du noyau pyridocarbazole 174
5.2 Formation de l'intermédiaire nécessaire à la formation du pentacycle 176
5.3 Cyclisation et obtention de pentacycles 178
5.4 Bilan 179

Troisième partie **Partie expérimentale** 188

Références bibliographiques 301

Introduction générale

L'allongement de la durée de vie, ainsi que les pollutions de natures diverses, associés aux nouvelles technologies et aux différents facteurs de risques comme l'alcool ou le tabac, induisent une augmentation du nombre de pathologies, en premier lieu desquelles se trouve les cancers.

Devenu une priorité nationale, le traitement de ce dernier revêt un défi, aussi bien pour le médecin qui devra trouver le protocole le plus efficace en évitant au maximum les effets secondaires indésirables, que pour le chimiste qui, dans un premier temps isolera de nouvelles molécules, et dans un second temps, se devra de réaliser une synthèse efficace des molécules s'étant avérées particulièrement intéressantes du point de vue biologique.

La nature est sans aucun doute le meilleur réservoir de nouvelles molécules actives. Parmi les molécules isolées, nombreuses sont cytotoxiques, mais ne sont pas toutes spécifiques aux cellules cancereuses. Il est alors nécessaire de discriminer celles qui seront le moins spécifiques ne pouvant ainsi être utilisées, du fait de leur cytotoxicité générale.

La plupart des rendements d'extraction de ces composés sont relativement faibles et il est ainsi particulièrement intéressant de pouvoir obtenir de grandes quantités de molécules actives par voie chimique, dans un premier temps afin de réaliser les tests cliniques nécessaires aux autorisations de commercialisation et dans un second temps afin d'obtenir les AMM, et rentabiliser la production.

Les molécules actives isolées possèdent souvent une structure complexe représentant ainsi un défi pour le chimiste organicien qui s'efforcera d'en réaliser la synthèse de manière efficace. Le développement de ces synthèses permet souvent l'introduction de modifications structurales et/ou fonctionnelles, ouvrant alors la voie à la réalisation de criblage permettant ainsi, parfois, de découvrir une molécule toute aussi active mais possédant des effets secondaires moindres.

C'est dans cette démarche que s'inscrit l'ensemble des études menées dans ce mémoire.

Première partie

INTRODUCTION

I. LE CANCER

CANCER, ce mot semble aujourd'hui faire peur… En effet, personne ne peut définir de façon précise ce qu'il est, ce qu'il représente et quel est son fonctionnement exact. De plus, personne ne peut se dire à l'abri du cancer, personne ne peut dire qu'il n'est pas touché par cette maladie, de près ou de loin, dans ses amis, sa famille, son entourage… tout le monde est concerné par cette pathologie qu'il a peut-être déjà eu, qu'il a, ou qu'il aura peut-être un jour.

A l'heure actuelle, près de huit millions de personnes meurent chaque année du cancer dans le monde. Cette mortalité est supérieure à celle du sida, de la tuberculose et du paludisme réunis, ce qui place le cancer comme une maladie historique : la maladie du 20ème siècle… et malheureusement aussi comme celle de ce début de 21ème siècle.

Non seulement le cancer est un problème de santé publique, mais il commence aussi à devenir un souci économique pour les sociétés modernes. En effet, le cancer est une affection de longue durée reconnue par la sécurité sociale française et celle-ci débourse environ 17 milliards d'euros par an soit 13% de ses dépenses pour subvenir à la prise en charge des patients atteints de cette maladie [1].

Ainsi de nombreux groupes scientifiques se concentrent sur la recherche de nouveaux traitements, et c'est dans ce cadre que fut découvert le rôle très intéressant des composés naturels comme le Taxol. D'autres équipes essayent de définir les voies de signalisation et le fonctionnement de certains cancers encore mal connus comme les lymphomes.

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.

I.1 Généralités – épidémiologie

Malgré son importante évolution durant le siècle dernier qui peut faire penser à tort que c'est une maladie nouvelle, le cancer est bien plus ancien et possède sa propre histoire. Le mot de « CANCER » est dû au médecin arabe Avicenne qui a utilisé ce nom pour comparer les volumineux vaisseaux qui accompagnent la lésion cancéreuse, aux pattes du crabe, dans son livre « Le Canon de la médecine» au 10ème siècle de l'ère chrétienne.

I.1.1 Le cancer à travers l'histoire

80 millions d'années : il a été retrouvé des tumeurs osseuses sur les squelettes de dinosaures.

10 000 ans avant J.C. : un cancer osseux de l'humérus a été mis en évidence sur un guerrier de l'âge du fer (Munsigen en Suisse).

1 500 ans avant J.C. : le papyrus Ebers montre que le cancer était connu des Égyptiens à cette époque.

HIPPOCRATE (460 – 370 av J.C.) définit le « carcinome » comme « une tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récidive et à la généralisation, amenant une issue fatale ». Le mot « carcinos » qui signifie crabe en Grec évoque un crabe dévorant les tissus.

GALIEN (129 – 201 ap J.C.) attribue l'étiologie du cancer à un déséquilibre de la bile noire, qui constitue avec le sang, la bile jaune, et le phlegme, les quatre humeurs du corps humain. C'est grâce à celui-ci que se construit l'idée qui durera pendant les quinze siècles suivants, que le cancer est une maladie générale dont seules les manifestations sont locales.

En 1585, Ambroise PARÉ explique les métastases comme des manifestations locales de l'humeur noire.

Au 17ème siècle, s'installe l'idée qu'il s'agit d'un mal contagieux, suite aux affirmations de Daniel SENNERT (1572-1637) ce qui provoque la peur envers les cancéreux et leur exclusion.

En 1775, Perceval POTT met en évidence le premier cancer professionnel : le cancer des bourses des ramoneurs. Ce cancer était provoqué par le frottement sur le scrotum de la corde

imprégnée de suie qui servait aux « petits ramoneurs » à descendre dans les conduits de cheminée.

Début du 19ème siècle : Xavier BICHAT, puis René LAENNEC, et Claude RECAMIER sont à l'origine de la théorie cellulaire moderne du cancer et de ses métastases.

L'apparition ensuite du microscope et des rayons X, ainsi que le développement spectaculaire de la médecine et de la science en générale, ont permis d'accroître les connaissances de l'Homme sur le cancer.

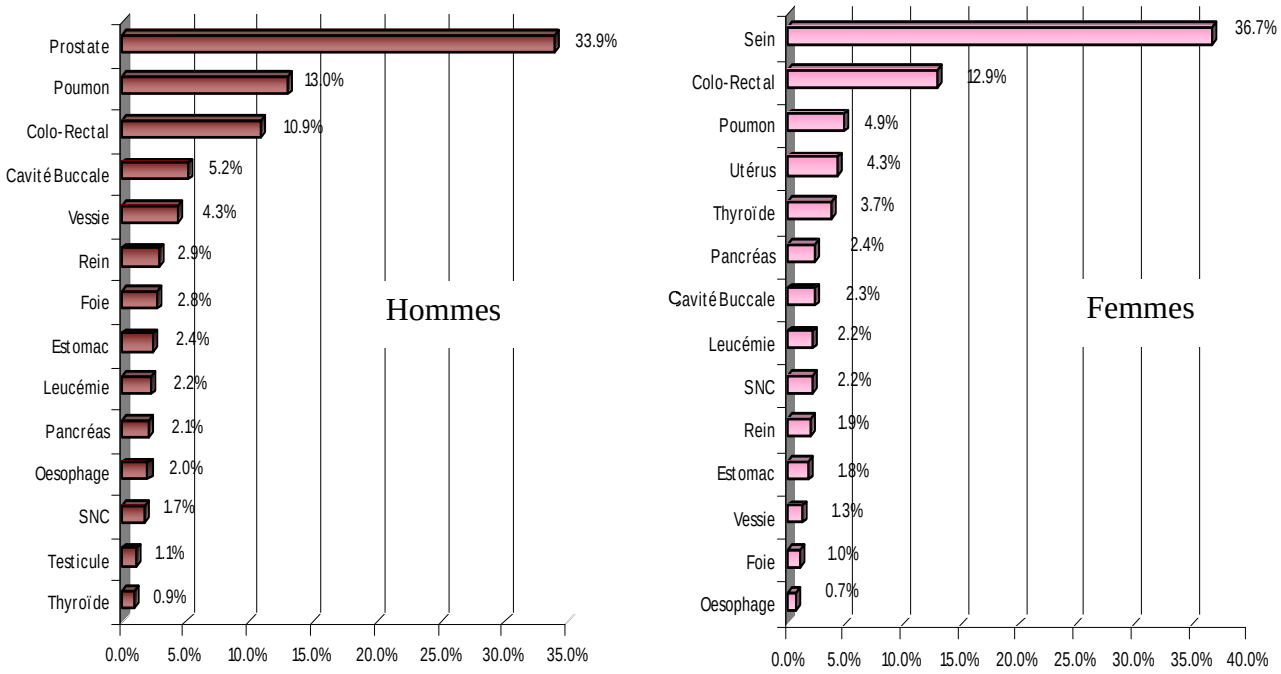
Ce n'est qu'à partir des années 1950 que le cancer commence à prendre vraiment une place importante dans la société. Depuis le récent traitement de la tuberculose et de la syphilis, le cancer, toujours invaincu, prend désormais avec le sida, la place sur le devant de la scène médicale. La plupart des cancers apparaissant après 65 ans, et face à l'augmentation rapide de l'espérance de vie, le nombre de cancer s'amplifie, devenant ainsi le problème de santé publique que l'on connaît actuellement.

I.1.2 Epidémiologie

Aujourd'hui, en France, un tiers des décès chez les hommes et un quart des décès chez les femmes sont dus au cancer. Pour la première fois en 2004, le cancer devient la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires et les accidents. La première cause de décès chez les hommes entre 45 et 64 ans est le cancer du poumon et chez les femmes le cancer du sein. Après 65 ans ce sont les maladies cardiovasculaires qui provoquent le plus de décès.

En 2005, le nombre de nouveaux cas de cancers en France a été estimé à près de 320 000 (180 000 chez les hommes et 140 000 chez les femmes), alors qu'en 2000 le nombre de nouveaux cas était estimé à 278 000 et en 1980 à 150 000. Les deux graphiques suivants représentent les différentes localisations les plus fréquemment rencontrées pour les cancers chez les hommes et chez les femmes en France en 2005 [1,2].

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.
[2] Belot, A.; Grosclaude, P.; Bossard, N.; Jougla, E.; Benhamou, E. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, **2008**, *56*, 159-175.



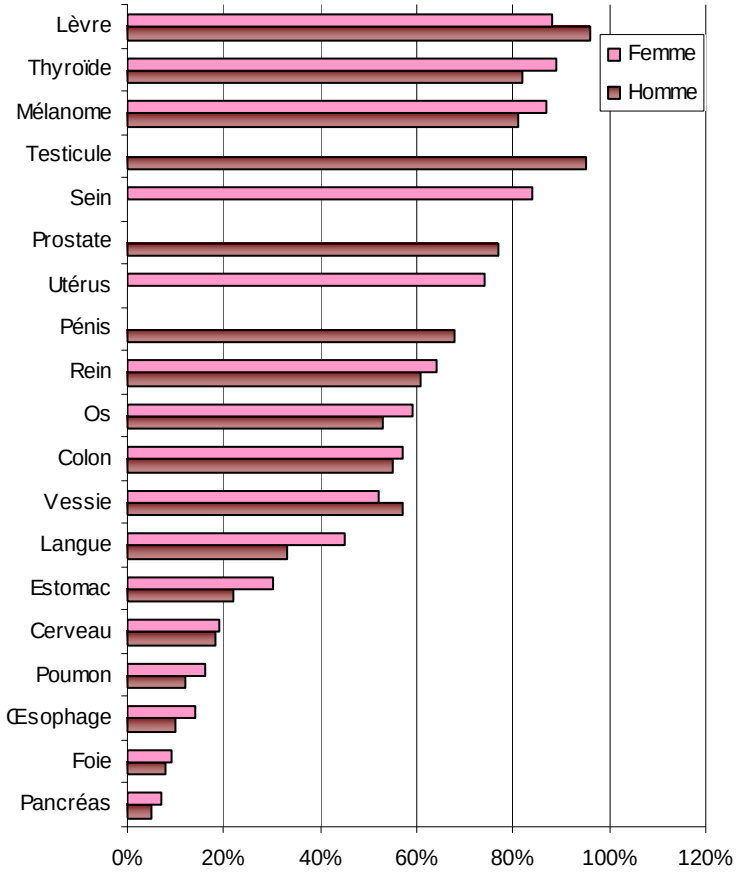
Histogramme 1 *: Localisation des principaux cancers en France en 2005*

Il est bon de rappeler qu'aujourd'hui deux millions de personnes vivent dans notre pays avec un cancer ou après avoir eu un cancer ; 700 000 d'entre elles sont actuellement en cours de traitement.

Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus courant chez les hommes avec un tiers des cas, suivi du cancer du poumon et des cancers colorectaux qui représentent chacun environ un cas sur huit. Chez les femmes, c'est le cancer du sein qui est le plus fréquent avec plus d'un tiers des cas, suivi des cancers colorectaux représentant environ un cas sur huit.

En 2005, le nombre de décès en France imputés au cancer était d'environ 146 000 alors qu'il était de 125 000 en 1980 soit environ 16% d'augmentation. Néanmoins, en 1980, le taux de décès par cancer était de 83% alors qu'en 2005 il n'était que de 45%. En effet, certains cancers ont un potentiel létal plus important que d'autres en fonction de leur localisation, mais les recherches médicales contre cette pathologie ont beaucoup progressé. Le graphique suivant représente la survie relative à cinq ans standardisée pour l'âge des cancers les plus rencontrés en France en 2005 [3].

[3] Institut De Veille Sanitaire, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, **2007**, *10*.



Histogramme 2 : *Survie relative à cinq ans de quelques cancers en France en 2005.*

Ces chiffres sont bien-sûr relatifs, le pronostic d'un cancer variant en fonction de l'état de la personne, de son âge, du stade du cancer à sa découverte et de sa virulence, des traitements employés et de bien d'autres critères encore.

Il est important de souligner que l'incidence des cancers est fortement liée à l'âge des personnes. En effet, le risque de développer un cancer augmente avec la durée d'exposition aux facteurs de risque. C'est pour cela que les cas de cancer chez l'enfant restent relativement rares et qu'un pic est observé chez les personnes au-delà de 75 ans.

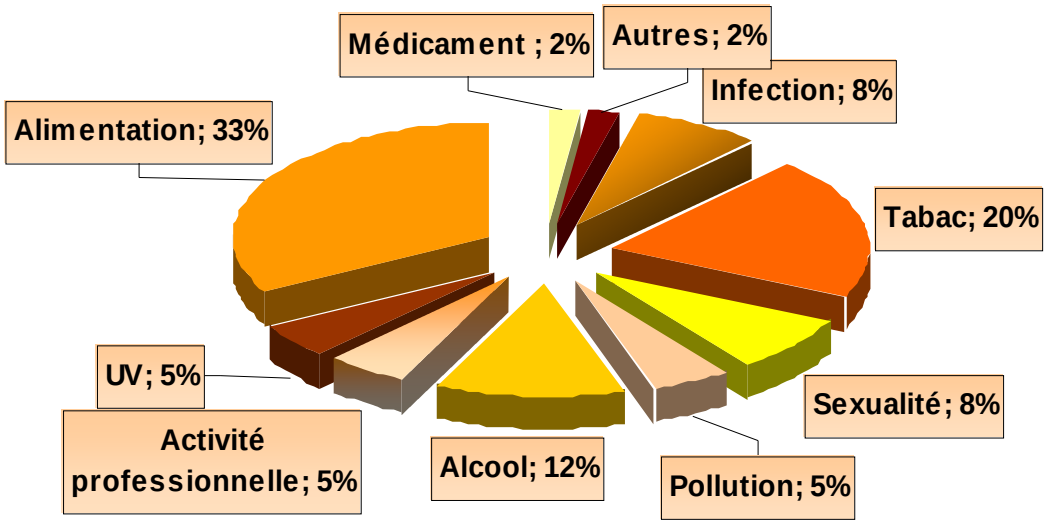
Il ne faut pas faire de rapprochement entre le vieillissement du corps humain et le cancer. Ce n'est pas l'âge des patients mais la durée d'exposition aux facteurs de risques qui conditionne l'apparition des cancers. De plus, les cancers du sujet âgé sont diagnostiqués tardivement, augmentant ainsi la mortalité de cette tranche d'âge.

En 25 ans (1980 – 2005), l'incidence du cancer a plus que doublé, du fait notamment de l'essor démographique et du vieillissement de la population mais surtout de l'augmentation importante des expositions aux facteurs risques. Le taux de mortalité en 25 ans a quant à lui diminué de l'ordre de 54% grâce en partie à l'amélioration du dépistage, à la rapidité des diagnostics et à l'efficacité des nouveaux traitements, même si l'importance des chiffres reste quand même très alarmante.

I.1.3 Les facteurs de risques

L'apparition d'un cancer est due à une ou plusieurs mutations de l'ADN d'une cellule. Ces mutations ou l'exacerbation de ces mutations sont, quant à elles, dues à des agents mutagènes. L'exposition à ces agents ne signifie pas qu'ils provoqueront irrémédiablement un cancer, mais ils en augmentent grandement les chances. Ces agents vont alors être classés comme facteurs de risques cancérigènes. Ils sont retrouvés dans la quasi-totalité des cancers.

Le graphique suivant représente les principaux facteurs de risques et leurs fréquences en France en 2005 [4].



Graphique 1 *: Principaux facteurs de risques en France en 2005*

- Le tabac serait responsable de 90% des cancers du poumon et des voies aériennes.
- L'alcool est mutagène même à faibles doses (inférieures à trois verres par jour chez l'homme et deux chez la femme) et est responsable de nombreux cancers du foie et des voies aérodigestives.
- Les UVA et UVB sont responsables de mélanomes.
- Certains virus comme les virus de l'hépatite B et C sont en cause dans les cancers hépatiques.

[4] Stoppa-Lyonnet, D. *Bulletin d'information de l'ordre des médecins*, **2009**, *4*.

- Les risques liés à la sexualité sont une possible exposition au papillomavirus responsable de cancers du col de l'utérus, ainsi qu'à d'autres IST pouvant être à l'origine d'autres cancers de la sphère génitale.
- La pollution atmosphérique est responsable des cancers des voies pulmonaires.
- Les risques liés à l'activité professionnelle varient en fonction des métiers : l'amiante (présente sur certains lieux de travail) est responsable de nombreux mésothéliomes ou la sciure de bois (dans les scieries) est responsable de cancers des sinus.
- La consommation abusive de lipides, charcuterie et viandes augmente le risque de survenue d'adénomes coliques.
- Les médicaments tels que le phénobarbital entraînent des cancers du foie et les traitements hormonaux substitutifs augmentent l'apparition de cancers du sein.

Cette liste non exhaustive rassemble les principaux facteurs de risque des cancers les plus courants. Malheureusement un cancer peut apparaître même si les facteurs de risques sont faibles ou inexistants.
Il est estimé qu'un tiers des cancers pourrait être évité par une bonne prévention de ces facteurs de risques.

I.2 Mécanisme et mode d'action

I.2.1 Le cycle cellulaire

Le corps humain est composé de 10 000 milliards de cellules qui se divisent et meurent en permanence selon un cycle bien précis. Lorsque ce cycle se rompt, la division des cellules devient anarchique et aboutit à la formation de tumeurs bénignes ou malignes [1].

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule mère donne deux cellules filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Le « **cycle cellulaire** » est essentiellement constitué de deux temps : l'**interphase**, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués, et la **mitose**, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent entre les deux cellules filles.

Tous les jours, un milliard de cellules doivent être renouvelées pour remplacer les cellules qui sont perdues de façon continue, en particulier au niveau de la peau, du tube digestif et du système hématopoïétique.
C'est lors de ce cycle cellulaire qu'il est possible d'agir notamment par l'action de différents agents chimiques et ainsi amener les cellules à leur mort, appelée **apoptose**.

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.

Interphase

L'interphase est la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante : elle correspond, en général, à la plus grande partie du cycle. L'interphase se décompose en une phase G1 (Gap 1), une phase S (Synthesis) et une phase G2 (Gap 2). La durée de cette phase non proliférative varie en fonction de la nature et des conditions physiologiques de la cellule : les cellules intestinales se divisent deux fois par jour, les cellules hépatiques une à deux fois par an ; ce sont là des extrêmes.

La mitose

La mitose distribue de manière égale l'ADN entre les deux cellules filles semblables. Elle se divise en cinq phases :

La prophase

La prophase prépare la répartition des chromosomes (durée de quinze à trente minutes).

La prométaphase

La prométaphase se caractérise par la rupture complète de l'enveloppe nucléaire, qui se disperse sous forme de vésicules, et par l'attachement des chromosomes aux microtubules par l'intermédiaire des kinétochores qui jouent un rôle essentiel dans le mouvement des chromosomes. Les chromosomes migrent vers le plan équatorial de la cellule.

La métaphase

La métaphase est caractérisée par le rassemblement de tous les chromosomes sur la plaque équatoriale (partie moyenne de la cellule).

L'anaphase

Pendant l'anaphase, les chromosomes gagnent chacun des pôles de la cellule.

La télophase

La télophase est une sorte de prophase à l'envers. Elle débute par l'arrêt de la migration des chromosomes qui se regroupent en éventail aux pôles cellulaires, où ils forment une masse compacte hyperchromatique. La reconstruction du noyau commence : l'enveloppe nucléaire se reforme. Les chromosomes deviennent moins compacts, ils se déspiralisent. L'enveloppe nucléaire se reconstitue à partir du réticulum endoplasmique.
A la fin de cette période, les nucléoles réapparaissent. En même temps, une membrane se forme et sépare les deux futures cellules filles.

I.2.2 Formation et développement du cancer

Chaque cancer est différent, il n'y a pas de modèle type de développement de cancer, mais on peut distinguer, schématiquement, quatres étapes dans la genèse de celui-ci :

- L'initiation
- La promotion
- La progression
- L'angiogénèse

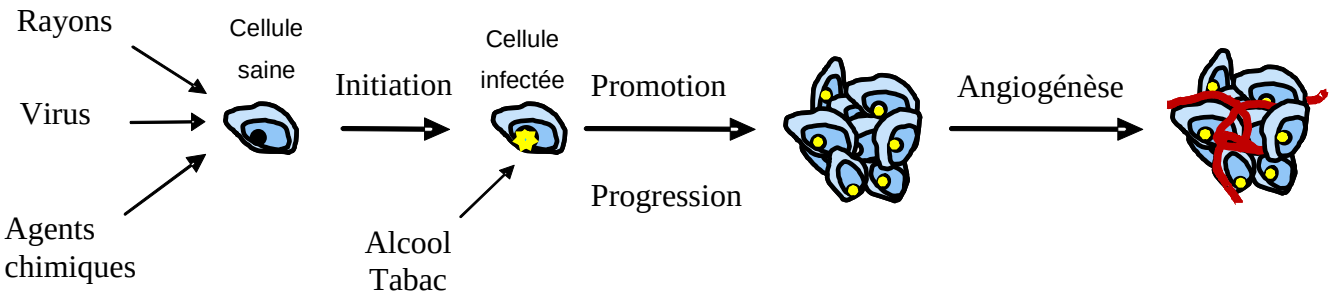


Figure 1 : *Formation d'une tumeur cancéreuse*

L'initiation

L'initiation correspond au tout premier phénomène de la transformation cancéreuse. Elle n'est connue que grâce à des études expérimentales et épidémiologiques, qui ont permis de faire un rapport entre les cancers et certains facteurs déclenchants. L'initiation correspond à une modification au niveau de l'ADN, le plus souvent par mutation d'une ou de plusieurs bases de la double hélice. Sous l'effet d'un agent initiateur, cette base est soit remplacée par une autre, soit supprimée. La plupart des mutations a lieu dans les immenses segments de l'ADN qui ne codent pour aucun gène, mais qui sont très spécifiques à chaque individu. Elles n'ont ainsi aucune répercussion biologique ; mais parfois, elles intéressent un gène utile pour la division cellulaire.

La promotion

La promotion est définie comme la prolifération clonale des cellules initiées. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations. Les promoteurs tumoraux ne sont pas, en général, des agents mutagènes ou carcinogènes par eux-mêmes.

L'agent promoteur va exercer son action pendant de nombreuses années, et ainsi faciliter la multiplication des cellules initiées. Au cours d'une des divisions ultérieures, une nouvelle

mutation (ou une nouvelle initiation) aura lieu augmentant encore le dérèglement précédent. Parmi les facteurs de promotion, on peut citer :

- La nutrition, l'alcool et certaines amines du tabac.
- Les infections, les traumatismes répétés.
- Les hormones pour certains cancers dits hormono-dépendants (sein, prostate, corps de l'utérus, thyroïde, etc..).
- L'âge par lui-même, parce qu'il correspond à un nombre important de divisions cellulaires, et parce que les mécanismes de réparation deviennent probablement moins efficaces.

Initiation et promotion sont des phénomènes qui se déroulent à l'échelle cellulaire et qu'il est pour l'instant impossible d'observer véritablement chez l'homme. Ils ont été mis en évidence expérimentalement chez l'animal. Les études épidémiologiques corroborent la responsabilité de ces substances cancérigènes chez l'homme, et démontrent une certaine similitude des mécanismes responsables des cancers à travers les espèces.

La progression

Sous l'effet des différents agents initiateurs et promoteurs, vont survenir des mitoses nombreuses et incontrôlées. Un nombre important de ces mitoses aboutit à une apoptose, le produit de la division irrégulière de l'ADN n'étant pas viable. Cependant, du fait du nombre très important de mitoses, certaines cellules acquièrent suffisamment d'indépendance pour proliférer en échappant au contrôle des facteurs de croissance. Elles acquièrent la propriété de s'auto-reproduire sans contrôle de l'organisme, et vont provoquer la naissance de clones cellulaires, tous issus de la même cellule ayant acquis cette indépendance et pouvant la transmettre. Cette prolifération clonale est caractéristique du cancer.

L'angiogénèse

L'angiogenèse est le mécanisme de néovascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant. Comme tout tissu sain, une tumeur cancéreuse nécessite de l'oxygène et des nutriments pour sa croissance. Pour cela, la tumeur induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui une fois formés, facilitent non seulement la croissance de la tumeur, mais aussi la dissémination de cellules cancéreuses vers d'autres organes distants (métastases).

I.3. Les traitements

I.3.1 La chirurgie

La chirurgie a une place essentielle dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs solides. En effet, malgré les avancées importantes qu'ont connu la chimiothérapie et la radiothérapie ces dernières années, la chirurgie reste de loin la meilleure approche thérapeutique, avec un chiffre avancé : sur 100 guérisons, 60 sont directement liées à l'acte opératoire [5].

Au cours de la dernière décennie, la chirurgie oncologique a beaucoup évolué, grâce en partie à l'intégration de cette pratique dans une concertation multidisciplinaire permettant de mieux évaluer, préparer, stadifier et cibler la tumeur. Des protocoles se mettent peu à peu en place pour optimiser l'intervention. La chirurgie oncologique bénéficie aussi bien sûr de tous les nouveaux progrès de la chirurgie générale (hygiène, matériel, réanimation…).
La chirurgie d'exérèse est la partie la plus importante de la chirurgie carcinologique, elle concerne les tumeurs primaires et ses relais ganglionnaires, certaines métastases ainsi que des récidives locales ou locorégionales.

Certaines tumeurs obligent par leur extension locale ou locorégionale à exécuter l'exérèse d'un ou de plusieurs organes ainsi que des vaisseaux adjacents pour permettre l'obtention de marges saines. Lorsque l'exérèse impose une mutilation, elle est mise en place avant d'autres traitements, tel que la chimiothérapie ou la radiothérapie pour réduire le volume tumoral, faciliter la résection, contrôler la tumeur localement et ainsi éviter son extension.

I.3.2 La radiothérapie

La radiothérapie consiste à exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements induisant des mutations génétiques qui bloquent la multiplication cellulaire et ainsi entraînent la mort de la cellule. Ces rayonnements peuvent être produits par des accélérateurs de particules ou par des sources radioactives. La radiothérapie est un traitement fréquent du cancer, mais il n'est pas systématique et son utilisation dépend de la localisation et du stade de la tumeur ainsi que de l'état général du patient. Elle est souvent associée à

[5] Schwartz, L. *La Recherche*, **1996**, *284*, 54-60.

d’autres traitements comme la chirurgie ou la chimiothérapie, ceci dans le cadre d’une réflexion multidisciplinaire visant à améliorer les chances de guérison du malade.

Il existe deux voies principales d’administration de la radiothérapie : la première est la radiothérapie externe, des rayons (photons de haute énergie ou électrons) sont émis en faisceau par un accélérateur de particules situé à proximité du patient et traversent la peau altérant l’ADN des cellules cancéreuses. La seconde voie est la voie interne qui fait intervenir une source radioactive (de l’iridium ou du césium sous forme de bille) que l’on implante directement à l’intérieur du corps du malade.

I.3.3 L’hormonothérapie

Le principe de l'hormonothérapie consiste à moduler l'action des hormones naturelles, comme les œstrogènes, la progestérone, les androgènes, sur les cellules cancéreuses possédant des récepteurs à ces hormones. L'hormonothérapie est utilisée soit en phase avancée de la maladie cancéreuse, soit en situation adjuvante (après une chirurgie). Cependant, elle n’est utilisable que pour quelques cancers : ceux qui sont hormonaux dépendants. Les cancers du sein et de la prostate sont les principaux pouvant en bénéficier.

Plusieurs modalités d'action de l'hormonothérapie existent :

- **La castration physique définitive** : elle consiste à supprimer le tissu sécrétant l'hormone (testicules, ovaires) influençant la croissance tumorale. Elle peut être obtenue soit par chirurgie, soit par radiothérapie localisée (ovaires).
- **La castration chimique**, temporaire et réversible, réalisée à l'aide de médicaments bloquant l'axe hypothalamohypophyso-gonadique. Elle peut être obtenue par les agonistes de la LH-RH (sous forme injectable à libération prolongée). Dans le cancer de la prostate, l'agoniste de la LH-RH bloque les hormones hypophysaires à l'origine de la production de testostérone.
- **L'hormonothérapie compétitive** : elle consiste à occuper les récepteurs périphériques des hormones pour empêcher ces dernières d'agir. C'est le mode d'action du Tamoxifène, très largement utilisé dans le traitement du cancer du sein. Dans le cancer de la prostate, il consiste à administrer des médicaments qui entrent en compétition avec la testostérone (les anti-androgènes stéroïdiens ou non stéroïdiens, exemple : Finastéride (CHIBRO-PROSCAR ®).

Après plusieurs années, le cancer peut devenir résistant à l'hormonothérapie. Les mécanismes de résistance à la castration, aux anti-œstrogènes (cancer du sein) ou aux anti-androgènes (cancer de la prostate) sont encore mal connus.

I.3.4 La chimiothérapie

Dans une tumeur, seules les cellules capables de se reproduire indéfiniment (« les cellules souches ») sont dangereuses. Ce sont elles qu'il faut détruire. Les autres cellules, celles qui se multiplient mais ne se reproduisent pas ou pour quelques générations seulement, et celles qui se différencient, aboutissent à un processus d'apoptose sans l'intervention d'agents anticancéreux.

Il n'y a pas de drogues spécifiques aux cellules cancéreuses : tous les médicaments utilisés sont plus ou moins toxiques pour les cellules normales. Certaines molécules présentent quand même des affinités pour certaines tumeurs mais elles restent néanmoins toxiques pour les cellules saines. Il n'existe pas encore de produits capables de cibler uniquement les cellules cancéreuses.

La plupart des médicaments atteint la cellule cancéreuse au moment où elle se divise, en faussant le mécanisme délicat de la division cellulaire. Les tumeurs peu actives seront donc peu touchées. A l'inverse, les tissus sains très actifs (cellules sanguines, muqueuses, peau) seront atteints facilement, et devront donc se régénérer. Certains médicaments n'agissent qu'à un moment du cycle cellulaire, d'autres sont actifs à n'importe quel moment du cycle cellulaire. Toutes les drogues ont une toxicité hématologique plus ou moins forte due à l'importante activité des cellules de la moelle osseuse.

La chimiothérapie anticancéreuse consiste à l'administration de molécules pharmacologiquement actives sur les cellules cancéreuses afin d'entraîner leur mort et donc de faire diminuer et disparaître les tumeurs. Les molécules utilisées sont relativement récentes (agents alkylants découverts en 1943), il en existe aujourd'hui une cinquantaine disponible, elles sont souvent utilisées en association et sous forme de protocole. La chimiothérapie n'est en règle générale pas utilisée seule, elle s'insère dans une stratégie thérapeutique mise en place par un conseil multidisciplinaire, en association avec la chirurgie et/ou la radiothérapie [1].

La chimiothérapie est utilisée pour des tumeurs chimiosensibles, qui ne peuvent pas être traitées par une intervention locale seule (chirurgie ou radiothérapie), dans les cancers à risque métastatique élevé, ou dans les cancers disséminés d'emblée.

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.

I.4 Chimiothérapie et topoisomérase

On distingue plusieurs classes de médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, classés selon leurs mécanismes d'action et leur cible cellulaire. Il existe deux grandes classes d'agents anticancéreux :

- Les agents anticancéreux « conventionnels »
- Les agents anticancéreux « ciblants »

I.4.1 Les agents anticancéreux « conventionnels »

Les agents anticancéreux dits « conventionnels » sont des molécules chimiques issues du milieu naturel ou de synthèse. Ce sont des produits qui agissent au niveau du cycle cellulaire ou de l'ADN, empêchant ainsi les cellules cancéreuses de se multiplier. Le gros problème de ces molécules est qu'elles ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses et induisent donc d'importants effets secondaires sur l'organisme. Ces agents sont divisés en plusieurs familles selon leur structure chimique et leur mode d'action.

I.4.1.1 Les agents alkylants

Les agents alkylants sont les premières molécules découvertes pour leurs propriétés anticancéreuses. Ce sont des composés qui vont créer des liaisons covalentes avec des atomes riches en électrons comme l'oxygène et l'azote de l'ADN. L'ADN ne peut alors plus être répliqué et la cellule cancéreuse meurt. Cette famille de composés est très toxique car peu spécifique des cellules tumorales.

I.4.1.2 Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des composés qui interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques par l'un (ou parfois deux) des mécanismes suivants :

- Inhibition de la biosynthèse des nucléotides et des acides nucléiques soit au niveau de la production des désoxyribonucléotides triphosphates, soit au niveau de l'ADN polymérase : elle conduit à un blocage de la synthèse de l'ADN qui, s'il est suffisamment long, entraîne la mort cellulaire.

- Incorporation dans les acides nucléiques donnant un ADN non codant par décalage du cadre de lecture ou par codon non codant.

I.4.1.3 Les poisons du fuseau

Le fuseau mitotique est une structure éphémère et dynamique présente lors de la division cellulaire et qui permet la migration de la chromatine aux pôles de la cellule. Ces poisons bloquent la polymérisation et la dépolymérisation des fuseaux, la cellule ne peut alors plus accomplir sa mitose et donc se multiplier. Elle provoque alors son apoptose.

I.4.1.4 Les agents différenciateurs

C'est une famille composée uniquement de deux produits : la Trétinoïne et le Bexarotène. Ils induisent une différenciation cellulaire et inhibent ainsi la prolifération des lignées hématopoïétiques transformées, notamment les lignées cellulaires de la leucémie myéloïde humaine.

I.4.1.5 Les inhibiteurs de topoisomérases

Les inhibiteurs de topoisomérases (détaillé chapitre I.5.2) sont des molécules qui interfèrent avec des enzymes ubiquitaires des cellules : les topoisomérases qui sont essentielles à la réplication du génome.

I.4.2 Les agents anticancéreux « ciblants »

Le principe de la thérapie ciblée consiste à utiliser des inhibiteurs afin de moduler la signalisation de la cellule cancéreuse. Chaque inhibiteur étant spécifique à un récepteur tumoral, les molécules sont ainsi plus actives et ciblent vraiment la tumeur, diminuant ainsi les effets secondaires liés à l'atteinte des cellules saines de l'organisme. Depuis une dizaine

d'années, plusieurs molécules puissantes ont émergé et réussi à se positionner comme des molécules leader dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux [6].
Les thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées en cancérologie en raison de leur efficacité, y compris contre des tumeurs résistantes aux agents conventionnels. Ces médicaments peuvent avoir pour cible des récepteurs membranaires ou une cible intracellulaire. Il existe différentes familles classées selon leur mode d'action :

- Les antiangiogéniques qui bloquent l'angiogénèse tumorale en agissant sur le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou ses récepteurs.
- Les inhibiteurs de HER (Human Epidermal growth factor Receptor) qui agissent en bloquant ces récepteurs et contrôlent ainsi différentes voies de signalisation intracellulaire.
- Les inhibiteurs de KIT qui est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase.
- Les inhibiteurs de m-TOR (mammalian Target Of Rapamycin) qui agissent sur la voie de signalisation PI3K /AKT/m-TOR.

Les inhibiteurs de récepteurs membranaires peuvent être séparés en deux familles selon leur site d'action : ils peuvent être soit des anticorps monoclonaux qui s'administrent par voie intraveineuse et agissent sur les ligands de récepteurs membranaires ou sur la portion extracellulaire de ces récepteurs, soit des inhibiteurs de tyrosine kinase qui sont de petites molécules administrées par voie orale et qui agissent sur la portion intracellulaire des récepteurs ou sur la cascade enzymatique engendrée par l'activation de celui-ci.

I.4.2.1 Les anticorps monoclonaux

Une trentaine d'années après leur découverte, les anticorps monoclonaux sont aujourd'hui les molécules de pointe de la lutte contre le cancer [7].

Un anticorps monoclonal est un anticorps ou immunoglobuline produit à partir de clones d'une cellule contrairement aux anticorps pluriclonaux isolés directement à partir d'un animal immunisé (mélange d'anticorps différents). C'est pourquoi il se nomme «monoclonal». Ceci signifie que chaque anticorps produit par cette cellule est exactement identique. Les anticorps monoclonaux ont été artificiellement produits contre un antigène spécifique, leur octroyant leur spécificité contre les cellules tumorales. Il n'y en a actuellement qu'une poignée de commercialisés :

- **Avastin®** Bevacizumab
- **Herceptin®** Trastuzumab
- **Vectibix®** Panitumumab
- **Mabcampath®** Alemtuzumab
- **Mylotarg®** Gemtuzumab Ozogamicin
- **Rituxan®** Rituximab
- **Zevalin®** Ibritumomab tiuxetan

[6] Dreyer, C.; Raymond, E.; Faivre, S. *Rev. Med. Interne*, **2009**.
[7] Desgranges, C. *Pathologie Biologie*, **2004**, *52*, 351-364.

I.4.2.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Ce sont des molécules encore plus récentes que les anticorps monoclonaux [6]. Elles agissent à l'intérieur de la cellule, soit sur le récepteur, soit au niveau de la cascade de réaction enzymatique suivant l'activation des récepteurs cellulaires. Il existe quelques molécules commercialisées actuellement :

- **Sutent®** Sunitinib
- **Tarceva®** Erlotinib
- **Tyverb®** Lapatinib
- **Nexavar®** Sorafénib
- **Iressa®** Gefitinib
- **Glivec®** Imatinib mésylate

Cette voie de thérapies ciblées semble très prometteuse pour l'avenir. Il y a actuellement environ cent cinquante de ces molécules qui sont à l'essai, ce qui laisse présager l'arrivée de médicaments encore plus ciblants et puissants. Mais, il ne faut pas oublier que même si les effets indésirables sont réduits, ils restent quand même assez importants.

I.4.3 Les nouveaux traitements

Aujourd'hui, la recherche se focalise principalement sur les thérapies ciblées qui agissent directement sur les cellules cancéreuses en provoquant beaucoup moins d'effets indésirables. Ce sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui sont actuellement les plus étudiés et qui se développent le plus rapidement. De plus, une nouvelle voie est actuellement à l'étude : celle des inhibiteurs de m-TOR : en effet, la voie de signalisation PI3Kinase/AKT/m-TOR joue un rôle essentiel dans la synthèse de protéine des cellules et sa dérégulation est impliquée dans de nombreux processus tumoraux. Partant du constat que la Rapamycine, un antibiotique, possédait des propriétés antitumorales intéressantes au niveau de ces m-TOR, différents dérivés sont donc en cours d'étude et de développement : Temsirolimus (Torisel®), Evérolimus (Afinitor®), Deforolimus…

Il existe d'autres voies de recherche comme celle de l'équipe de virologie de l'Université de Jérusalem qui serait en voie de trouver un virus qui infecterait uniquement les cellules cancéreuses et les détruirait [8].

[6] Dreyer, C.; Raymond, E.; Faivre, S. *Rev. Med. Interne*, **2009**.
[8] Site internet, http://www.vacciguard.com, **Août 2010**.

L'équipe du docteur Ayache Bouakaz de l'Inserm est en train de mettre au point une nouvelle forme de thérapie à base de microbulles gazeuses utilisées pour véhiculer certaines molécules. Grâce à un système d'ultrasons, il sera possible de faire éclater ces microbulles lors de leur passage dans la zone à traiter, libérant ainsi la molécule, ce qui devrait permettre d'atténuer les effets secondaires [9].

Le but absolu étant d'aboutir à des molécules avec des marges thérapeutiques confortables et une toxicité plus faible. Même s'il reste encore beaucoup à faire, la recherche contre le cancer avance de plus en plus vite, pouvant même être qualifiée d'exponentielle avec un départ lent mais actuellement une progression de plus en plus rapide. Les années qui viennent vont voir apparaître bon nombre de nouvelles molécules toujours plus efficaces qui feront envisager l'hypothèse qu'un jour le cancer sera relégué au rang des maladies « banales »…

I.5 Les inhibiteurs de topoisomérases

I.5.1 Les topoisomérases

Le matériel génétique humain est constitué de plusieurs milliards de bases qui constituent l'ADN. Cet ADN, afin de prendre le moins de place possible dans l'espace, est présenté sous forme de double hélice, elle-même condensée et compactée pour donner les chromosomes. La molécule d'ADN se trouve alors sous la forme d'une entité fortement enchevêtrée présentant un grand nombre de contraintes topologiques (entrecroisements, surenroulement, nœuds).

Lors de processus biologiques (par exemple la réplication), les deux brins de la double hélice d'ADN ont besoin d'être séparés pour faire apparaître la fourche de réplication, ce qui entraîne l'augmentation de leur enroulement l'un autour de l'autre plus loin dans la molécule. Cela provoque une résistance dans la molécule jusqu'à empêcher la progression de la fourche de réplication.

[9] Tran, T.A.; Roger, S.; Le Guennec, J.-Y.; Tranquart, F.; Bouakaz, A. *Ultrasound Med Biol* **2007**, *33 (1)*, 158-163.

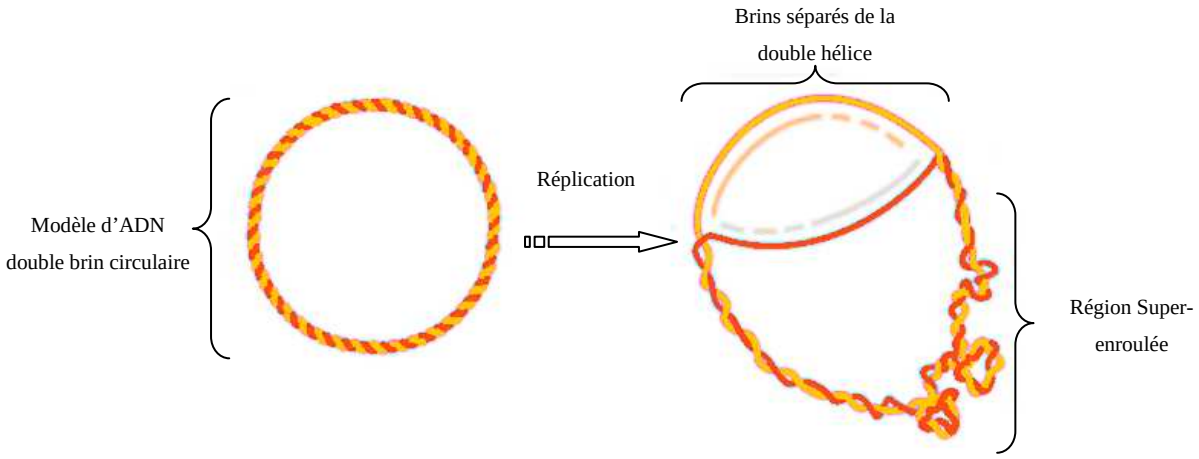


Figure 2 : *Super-enroulement intervenant lors de la séparation de deux brins d'ADN circulaire*

De ce fait il apparaît que la régulation topologique de l'ADN est indispensable à la survie de la cellule et qu'elle nécessite la présence d'un système enzymatique permettant de résoudre les contraintes existantes sur l'ADN au cours de son métabolisme. Cette action de contrôle topologique est effectuée par des enzymes nucléaires : les ADN topoisomérases, qui jouent un rôle essentiel dans les processus de croissance et de division cellulaire (réplication, recombinaison, transcription, structure chromatinienne). Il existe deux grands types de topoisomérases en fonction de leur structure et de leur mécanisme d'action : les ADN topoisomérases I (séparées en topoisomérases IA et IB) et les ADN topoisomérases II. Les nombreux rôles exécutés par les topoisomérases en font ainsi des cibles privilégiées pour certains médicaments comme des antibiotiques mais surtout des anticancéreux [1].

La modification de l'état d'enroulement de l'ADN se fait par le passage d'un simple brin ou d'un double brin à travers un autre. Cela nécessite la coupure d'au moins l'un des deux brins de la molécule. Que ce soit les topoisomérases I ou II, la réaction de cassure se fait par une attaque nucléophile d'un hydroxyle situé sur un résidu de tyrosine de l'enzyme (la Tyr-723 pour la topoisomérase I et la Tyr-805 pour la topoisomérase II) sur un atome de phosphore du squelette de la molécule d'ADN. Il se forme ainsi une liaison phosphodiester covalente temporaire entre l'enzyme et l'ADN et une coupure de celui-ci. La religation se réalise grâce à une deuxième transestérification qui est la réaction inverse de la première et permet ainsi de retrouver l'intégrité de la double hélice d'ADN [10].

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.
[10] Wang, J.C. *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio.*, **2002**, *3*, 430-440.

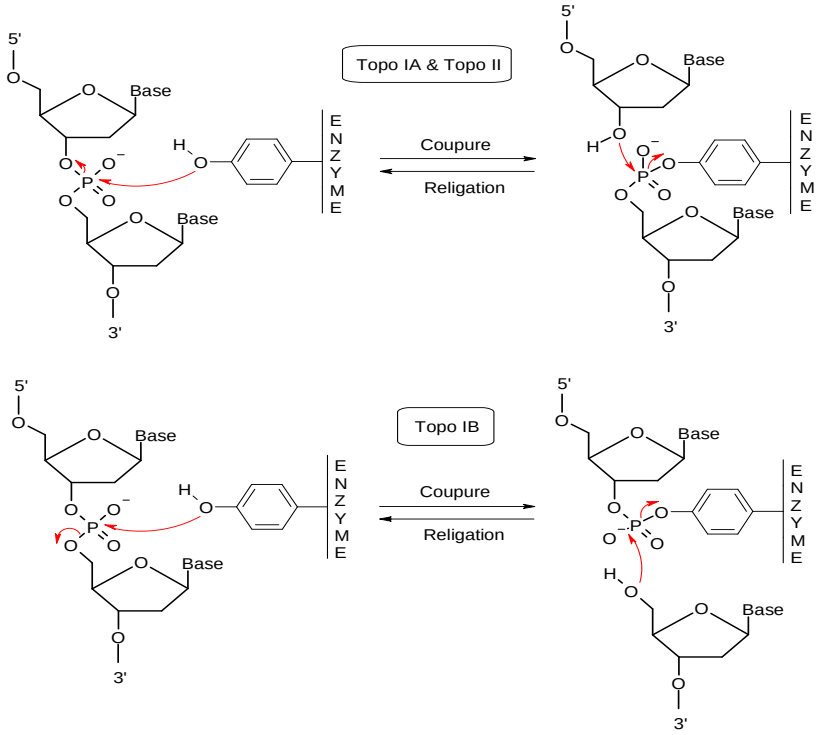


Figure 3 : *Réaction de transestérification déterminant la coupure de l'ADN commune à toutes les topoisomérases*

I.5.1.1 Les topoisomérases I

Les topoisomérases de type I sont quasiment toutes monomériques. Elles effectuent des coupures simple-brins dans l'ADN, ce qui entraîne soit le passage d'un autre brin à travers cette cassure (pour les topoisomérases IA), soit la libre rotation du brin coupé autour du brin intact (pour les topoisomérases IB).

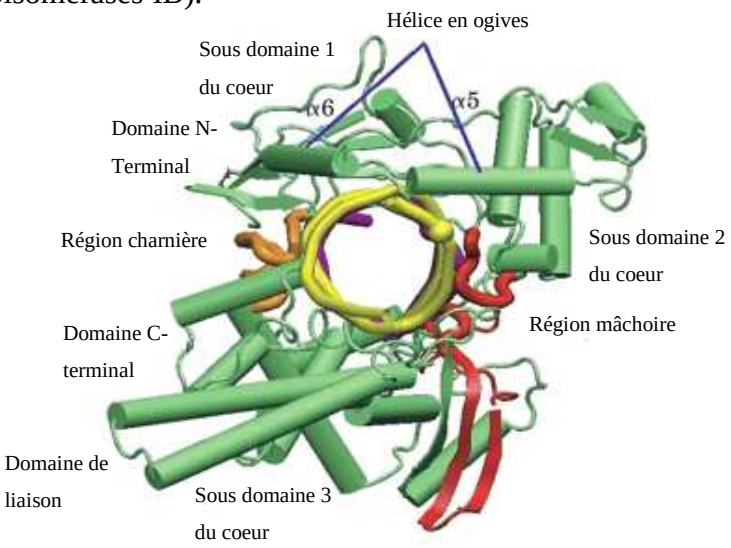
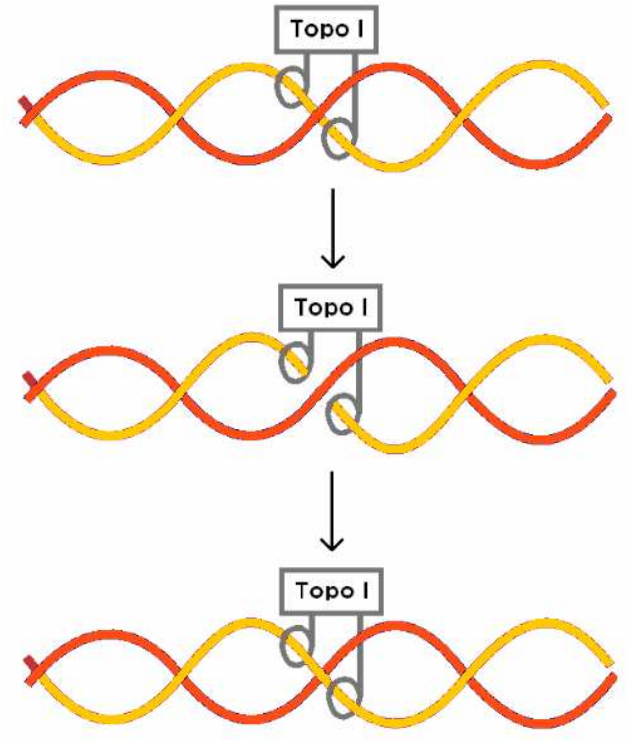


Figure 4 *: Structure d'une topoisomérase I, Sari et Andricioaei, 2005*

L'ADN topoisomérase I est une protéine monomérique de 765 acides aminés. Elle est constituée de quatre régions principales [11, 12] :

- Le domaine terminal NH_2.
- Le cœur.
- Le domaine de liaison.
- Le domaine terminal COOH.

Le mécanisme d'action de la topoisomérase I est représenté sur la figure 5. Lors de l'étape A, la topoisomérase se lie au brin d'ADN par son domaine terminal porteur de la tyrosine 723 et provoque une coupure dans le brin (étape B). Un second brin d'ADN (simple ou double) vient passer par-dessus le premier (étape C). Lors de l'étape D, le premier brin d'ADN est religué et la topoisomérase revient à sa structure standard [13, 14, 15, 16].



La Topo I se fixe au niveau de l'ADN qui va devoir être coupé pour permettre la transcription

L'ADN est coupé sur un brin et la Topo maintient les deux brins à l'abri des nucléases

La Topo I permet la ligature des fragments d'ADN et se sépare du duplex

Figure 5 *: Mécanisme d'action de la topoisomérase I*

[11] Confalonieri, F.; Elie, C.; Nadal, M.; de la Tour, C.; Forterreet, P.; Duguet, M. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, *90*, 4753-4757.
[12] Rodriguez, A.C.; Stock, D. *Embo. J.*, **2002**, *21*, 418-426.
[13] Tse, Y.; Wang, C. *Cell*., **1980**, *22*, 269-276.
[14] Brown, P.O.; Cozzarelli, N.R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1981**, *78*, 843-847.
[15] Champoux, J.J. *Cold Spring Harbor Lab. Press*, **1990**, 217-242.
[16] Li, T.K.; Liu, L.F. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*., **2001**, *41*, 53-77.

Il existe actuellement deux médicaments capables d'interférer avec ce processus, l'Irinotécan (Campto ™) et le Topotécan (Hycamtin ™). L'action des anti-topoisomérase de type I consiste à empêcher la reconstitution du brin d'ADN après la coupure, inhibant ainsi la synthèse correcte de l'ADN.

I.5.1.2 Les topoisomérases II

Elles ont été découvertes en 1976 par Gellert. Elles sont composées de deux sous-unités identiques de 170 kDa. Les topoisomérases II génèrent des coupures transitoires double-brin décalées de quatre paires de bases et la liaison covalente se forme avec l'extrémité 5' de l'ADN grâce à une liaison phosphotyrosyle. La réaction d'enlacement peut se faire dans les deux sens en utilisant deux molécules d'ATP et des ions magnésium Mg^{2+} [17].

Structure

La topoisomérase II est une protéine homodimérique de 1626 acides aminés. Elle est constituée de trois régions principales [18] :

- La première région qui correspond au dimère de l'extrémité *N*-terminal et qui comprend approximativement les 400 premiers acides aminés. Cette région est composée de deux domaines distincts : les domaines à activité ATPase (jaune et orange sur la figure 6) et les domaines d'interaction avec l'ADN (magenta et bleu sur la figure 6).
- La région A' qui correspond à l'extrémité *C*-terminale. Elle est composée de deux domaines : les domaines CAP (en vert clair et foncé sur la figure 6) qui sont les domaines de coupure et de religation de l'ADN ; ils possèdent chacun une tyrosine 805 catalytique utile à la fixation de l'ADN et forment une cavité par laquelle transite la seconde double hélice d'ADN. Les autres domaines sont les monomères A' formant une cavité appelée « porte C » (en rouge et orange sur la figure 6).
- La région B' fait le lien entre les régions N-terminale et A' (en bleu ciel et bleu foncé sur la figure 6).

[17] Gellert, M.; Mizuuchi, K.; O'Deaet, M.H.; Nash, H.A. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1976**, *73*, 3872-3876.
[18] Champoux, J. *J. Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, *70*, 369-413.

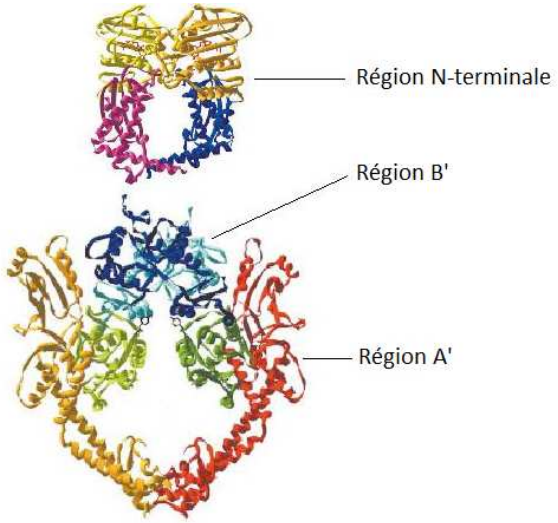


Figure 6 *: Structure d'une topoisomérase II*

Mécanisme

Le cycle catalytique que la topoisomérase II effectue lors du passage d'un double-brin d'ADN au travers d'un autre double-brin peut être décomposé en cinq étapes selon le la figure 7 [18].

Etape 1: la topoisomérase II débute son cycle catalytique en se liant de façon non covalente à une double-hélice d'ADN appelée segment G.
A la suite de l'interaction avec le segment G, la topoisomérase se trouve dans une conformation présentant une cavité qui interagit avec une deuxième double hélice d'ADN appelée segment T.

Etape 2: après l'interaction avec le segment T la topoisomérase II effectue transitoirement dans le segment G une coupure double-brin. Ainsi chaque sous-unité de l'enzyme se trouve liée de façon covalente à l'extrémité 5' du brin qu'elle a clivé. Ce complexe covalent ADN-enzyme est appelé « complexe clivable ».

Etape 3: la fixation et l'hydrolyse d'une molécule d'ATP par la topoisomérase II entraînent une modification conformationnelle de l'enzyme, qui déclenche la migration du segment T au travers de la coupure du segment G. Le mécanisme selon lequel s'effectue ce passage reste encore très imprécis. Ensuite les deux extrémités du segment G sont rapprochées pour clore le passage, ceci cause la réduction de l'espace dans lequel l'ADN est accueilli et donc entraîne la sortie du segment T

[18] Champoux, J. *J. Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, *70*, 369-413.

Une fois le passage du segment T réalisé, la topoisomérase II établit de nouveau un équilibre entre un complexe clivable ADN-enzyme et un complexe non clivable par ouverture/fermeture des brins de l'hélice de clivage. La religation du segment G qui avait été coupé entraîne la sortie du segment T facilitée par la réduction de l'espace disponible dans la cavité dans laquelle le duplexe T est accueilli.

Etape 4: l'hydrolyse d'une deuxième molécule d'ATP en ADP et en phosphate inorganique (Pi) est indispensable pour permettre le turnover de l'enzyme. Ce processus permet à la topoisomérase II de retrouver sa capacité à s'engager dans un nouveau cycle catalytique.

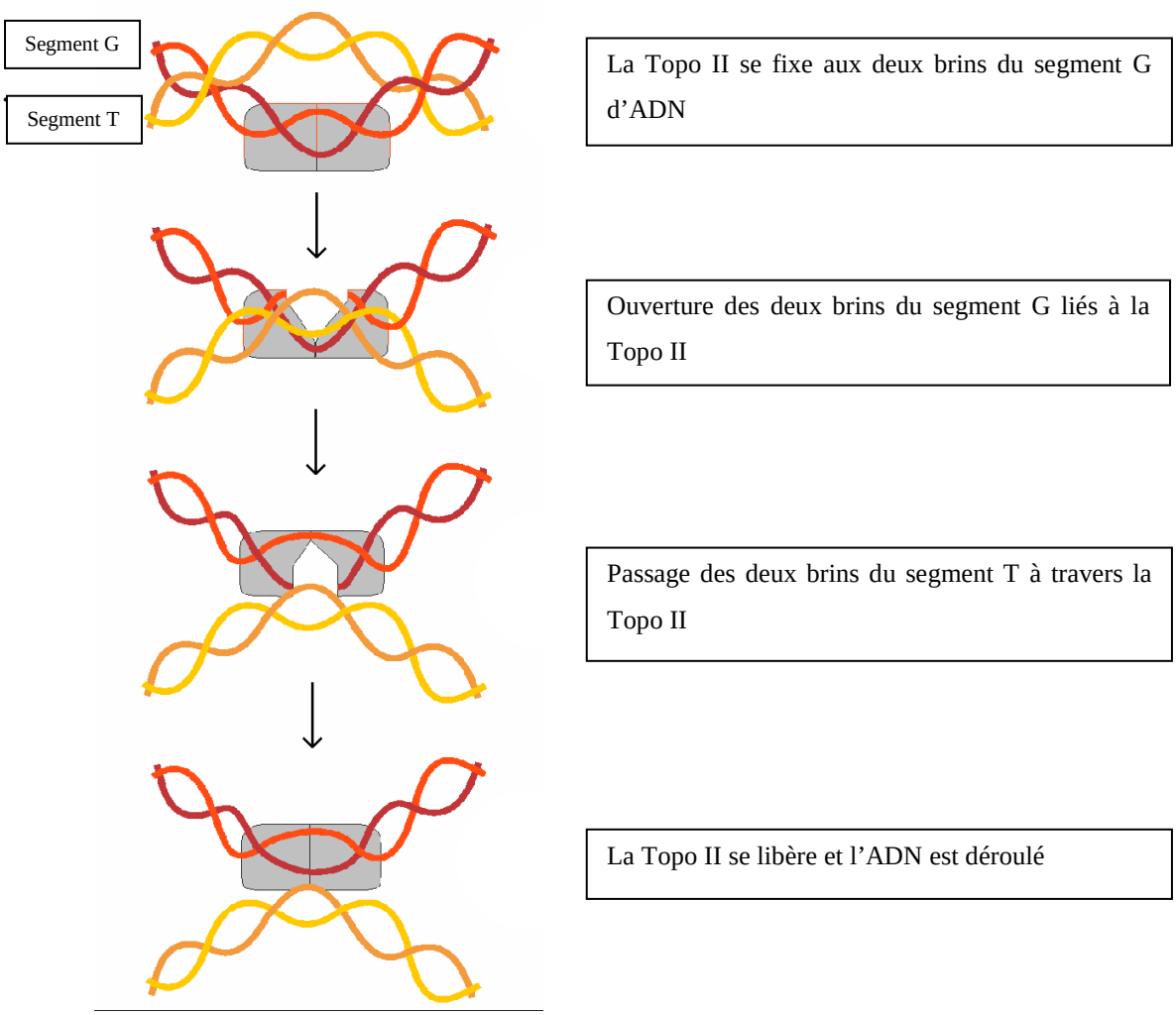


Figure 7 *: Mécanisme d'action des topoisomérases II*

I.5.2 Les inhibiteurs de topoisomérases II

Les inhibiteurs des topoisomérases II se composent de deux sous-classes principales : les stabilisateurs du complexe de clivage et les inhibiteurs catalytiques.

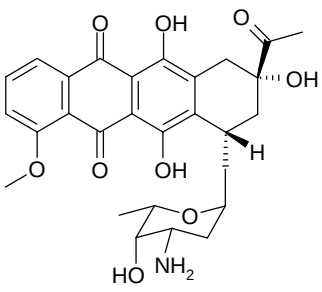
Les stabilisateurs du complexe de clivage sont des molécules qui inhibent l'étape de religation et stabilisent le complexe ADN-topoisomérase II ; le mécanisme est sensiblement le même que pour les inhibiteurs de topoisomérase I. Cela génère ainsi une cassure permanente et irréversible de l'ADN. Ces inhibiteurs agissent donc comme des poisons de la topoisomérase II. Les inhibiteurs catalytiques sont des molécules qui empêchent la topoisomérase II d'effectuer son cycle catalytique par inhibition de la fixation à l'ADN (en s'intercalant, par inhibition de la fixation de l'ATP, par inhibition de la coupure générée par l'enzyme ou encore de l'hydrolyse de l'ATP) [19, 20].

Il existe trois grandes familles d'inhibiteurs des topoisomérases II :

- Les anthracyclines et apparentées
- Les dérivés de la Podophyllotoxine
- L'Amsacrine

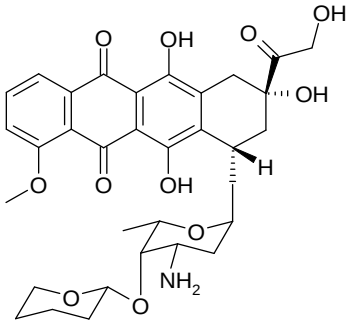
I.5.2.1 Les anthracyclines et apparentées

Cette famille comprend six molécules, dérivant par hémisynthèse de la Daunorubicine issue de différentes bactéries, *Streptomyces caeruleo-rubidis* ou *Streptomyces pencetius var. caesius*. La Mitoxantrone est, quant à elle, un produit de synthèse pur.



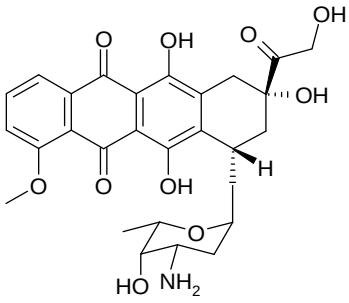
Daunorubicine

Cérubidine® Daunoxone®



Pirarubicine

Théprubicine®



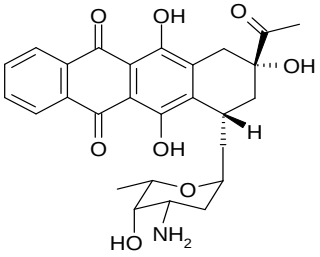
Epirubicine

Farmorubicine®

Figure 8

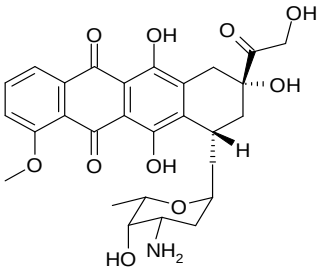
[19] D'Arpa, P.; Liu, L.F. *Biochim. Biophys. Acta*., **1989**, *989*, 163-177.

[20] Malonne, H.; Atassi, G. *Anticancer Drugs*, **1997**, *8*, 811-822.



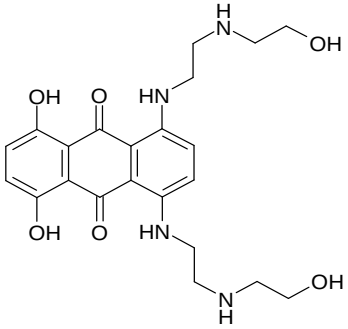
Idarubicine

Zavédos®



Doxorubicine

Adriblastine®



Mitoxantrone

Novantrone® Elsep®

Figure 9

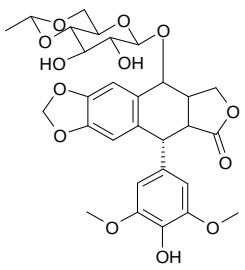
Ces molécules possèdent plusieurs mécanismes d'action : La Doxorubicine et la Mitoxantrone sont des stabilisateurs du complexe de clivage. Par ailleurs, ce sont toutes des molécules fortement intercalantes ou se liant au petit sillon de l'ADN et empêchant ainsi la topoisomérase II d'effectuer son travail. Ces molécules entraînent aussi la formation de radicaux libres provoquant une destruction de l'ADN ou de l'ARN et une peroxydation lipidique aboutissant à des nécroses cellulaires.

I.5.2.2 Les dérivés de la Podophyllotoxine

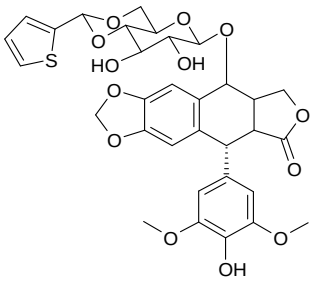
Cette famille comporte deux composés : l'Etoposide et le Téniposide qui sont des dérivés hémisynthétiques issus des racines d'une plante des sous-bois d'Amérique orientale et d'Asie : *Podophyllum peltatum.* Le Téniposide n'est actuellement plus commercialisé.



Podophyllum peltatum.



Etoposide - **Celltop® Etopophos® Vépéside®**



Téniposide

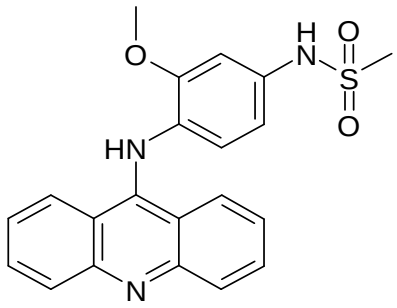
Figure 10

Ces deux molécules sont des stabilisants du complexe de clivage, ce qui conduit à la formation d'un complexe ternaire ADN-topoisomérase II-Inhibiteur empêchant la religature de la double hélice d'ADN clivée et provoquant la mort de la cellule.

Les dérivés de la Podophyllotoxine entraînent des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), des alopécies réversibles et des troubles neurologiques (paresthésies périphériques).

L'Etoposide est indiqué dans le traitement des carcinomes embryonnaires du testicule, des cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des choriocarcinomes placentaires, des cancers du sein antérieurement traités et des leucémies aigues.

I.5.2.3 L'Amsacrine



Amsacrine

Amsidine®

Figure 11

L'Amsacrine possède une propriété intercalante à l'ADN grâce à sa structure tricyclique plane, mais elle possède aussi une propriété de stabilisation des complexes clivables grâce à la partie supérieure de sa structure. L'Amsacrine inhibe ainsi la transcription, la réplication et la réparation de l'ADN.

Cet alcaloïde provoque des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), des troubles cardiaques tels que des fibrillations et tachycardie supra-ventriculaire, des troubles hématologiques et neurologiques ainsi qu'une alopécie réversible.

L'Amsacrine est indiquée dans le traitement d'induction et d'entretien des leucémies aigües lymphoblastiques et myéloblastiques, principalement utilisée en cas de rechute ou d'échec aux traitements conventionnels.

I.6 Conclusion

Si le traitement des cancers réside sans aucun doute dans l'association de plusieurs thérapies permettant aujourd'hui d'augmenter les chances de survie, la mise au point de nouvelles molécules contre le cancer reste nécessaire.

Les équipes médicales sont aujourd'hui armées d'un panel de chimiothérapies permettant d'adapter les traitements à chaque patient, et de discuter de chaque cas pour déterminer la meilleure façon de traiter un patient.

Il est néanmoins important de pouvoir proposer de nouvelles armes afin de pouvoir diminuer les séquelles, les récidives, ou les effets secondaires de certains traitements. De plus, les études parallèles de différentes molécules, et de différentes structures permettent petit à petit de découvrir de nouvelles cibles et de trouver par relation Structure-Activité les sites actifs pouvant permettre la mise au point de meilleures molécules.

Si de nombreux espoirs ont pu être placés sur certains traitements ciblants comme les anticorps monoclonaux, ou dans la lutte contre l'angiogénèse cancéreuse à travers les anti-VEGF, il ne reste pas moins efficace et intéressant de garder les études sur d'autres molécules ayant des modes d'action différents comme les inhibiteurs de topoisomérases.

Les alcaloïdes sont représentés par des familles de molécules spécifiques et diverses montrant des propriétés anticancéreuses intéressantes. Sur ce point, il parait alors intéressant d'étudier leur structure et de proposer de nouvelles structures analogues afin de décrire par relation Structure-Activité de nouvelles cibles ou d'approvisionner les équipes médicales.

II. Les Alcaloïdes marins

II.1 Introduction

Les organismes vivants sont composés de métabolites issus de leur métabolisme. Il existe deux types de métabolites, les métabolites primaires qui sont nécessaires à la survie de la cellule et donc de l'organisme vivant (les glucides, les lipides, les acides aminés) et les métabolites secondaires.

Les disponibilités de ces métabolites chez ces différents organismes sont physiologiquement permanentes (le fait que l'organisme vive fera qu'on trouvera au moins un peu du métabolite primaire dans les cellules : il est présent en permanence).

Les métabolites primaires à disponibilité physiologiquement fondamentale présentent deux catégories principales :

- les métabolites essentiels biosynthétisés (aminoacides, nucléotides, coenzymes, acides gras à fonction membranaire, oses et dérivés d'oses fondamentaux, ...) ;

- mais aussi les métabolites intermédiaires précurseurs fondamentaux (acide citrique, fumarate, oxaloacétate, 2-cétoglutarate ...) [21].

Les métabolites secondaires sont des composés plus spécifiques qui ne sont pas nécessaires à proprement parler pour l'organisme. Ils apparaissent à la suite du métabolisme de sources nutritives inhabituelles, ou à la suite de réactions de défense comme les composés aromatiques, les terpénoïdes et des composés azotés appelés alcaloïdes [1].

Les alcaloïdes sont des composés organiques hétérocycliques azotés retrouvés principalement chez les végétaux et les champignons ainsi que chez quelques animaux. Ils sont de nature basique (alcaloïde dérive de l'arabe al kali qui signifie base) et forment un groupe hétérogène autant du point de vue structure que du point de vue chimique ou de leurs propriétés biologiques. Les alcaloïdes ont souvent un rôle de défense chez l'organisme duquel ils sont issus.

Les alcaloïdes ou plutôt les plantes à alcaloïdes sont connues et utilisées depuis l'antiquité pour préparer des boissons comme le thé, des potions bienfaitrices, des substances hallucinogènes (latex du pavot), des poisons pour la chasse ou la guerre en utilisant des

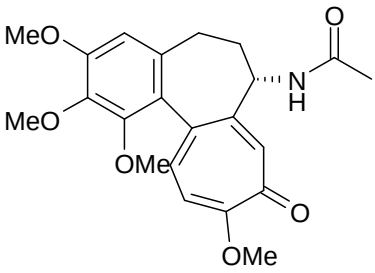
[21] Cours Perrin, J.F.

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.

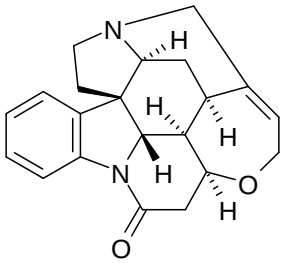
extraits de lianes. Mais ce n'est qu'à partir du XIXème siècle que l'isolement des principes actifs de ces plantes a commencé : en 1803, Derosne isole un principe actif impur de l'opium qu'il nomme narcotine. Cette narcotine sera isolée sous forme pure deux ans plus tard par Sertürner et deviendra la morphine. Entre 1817 et 1820, Pelletier et Caventou isolent de diverses plantes : la strychnine, l'émétine, la brucine, la quinine, la cinchonine, la colchicine et la coniine (extrait de la cigüe et qui fut le premier alcaloïde synthétisé en 1886) [22].

C'est pendant cette période que le chimiste allemand Meissner introduira le concept d'alcaloïdes [23] provenant du latin *alkali* 'base' et du suffixe *–oïde* 'semblable à' lui-même emprunté à l'arabe *al kali* "la soude" [24].

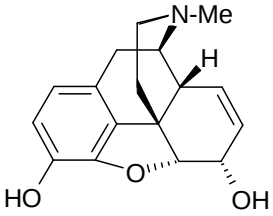
Au début du XX siècle, la définition qui avait été retenue pour un alcaloïde était alors : « combinaisons basiques que l'on rencontre dans la nature et qui contiennent au moins un atome d'azote dans un système cyclique » [25].



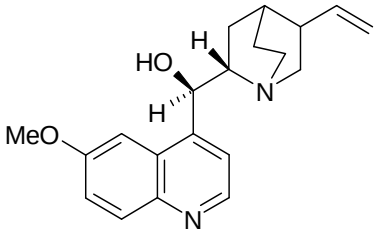
Colchicine



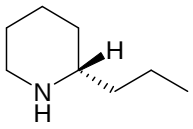
Strychnine



Morphine



Quinine



Coniine

Figure 12

Grâce à leurs structures très variées, les alcaloïdes sont aujourd'hui une source importante de substances actives dans divers domaines comme les poisons, les insecticides, les cosmétiques mais surtout les médicaments [26].

---

[22] Milcent, R.; Chau, F. *Chimie organique hétérocyclique* **2004**.

[23] Meissner, C. F. W. *Über Pflanzenalkalien: II. Über ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid), Journal für Chemie und Physik*, **1819**, vol. 25, 377–381.

[24] Nysten, P. H. *Dictionnaire de medecine, de chirurgie, de pharmacie, des sciences accessoires et de l'art vétérinaire*, **1834**.

[25] Fournier, J. *Découverte des alcaloïdes : des marqueurs pour l'histoire de la chimie, Revue d'histoire de la pharmacie*, **2001**, XLIX, 331, 315-332.

[26] Carte, B.K. *Bioscience*, **1996**, *46*, 271.

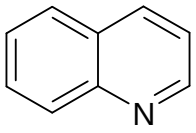
Ces composés basiques de différentes origines se font appelés différemment selon leur provenance. Une des caractéristiques commune est leur terminaison en nomenclature commune présentant le suffixe « ine ». Celui-ci provient essentiellement du fait que ces alcaloïdes sont constitués d'amines de même terminaison (strychn-ine, nicot-ine, colchic-ine, quin-ine, etc...). On notera, qu'il existe néanmoins plusieurs suffixes présents chez de nombreux composés "-idine", "-anine", "-aline", "-inine", etc... De la même façon, il est facile de constater dans de nombreuses familles de composés, des préfixes communs à de nombreuses molécules, tels que 'Vin' présent dans les noms de plusieurs dizaines d'alcaloïdes désignant souvent l'éspèce dont ils proviennent (vinblastine, vincristine, vincamine...).

La production de ces métabolites secondaires est encore mal connue. De plus, il est difficile de les étudier dans leur globalité puisqu'une petite partie des espèces seulement, produit quelques alcaloïdes différents tandis que la majorité ne produit qu'un seul ou très peu de dérivés en même temps.
Ainsi la diversité des espèces représente la diversité structurale et la richesse des molécules pouvant être décrite à partir de ces organismes, puisque actuellement, on dénombre plus de 10000 alcaloïdes [27], alors qu'on n'en comptait encore que 200 en 1950 [28].

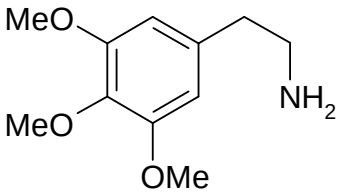
Les alcaloïdes ont longtemps été classés selon leur provenance, en fonction de l'animal, de la plante ou de l'espèce fongique duquel ils étaient originaires. Néanmoins cette classification reste difficile et longue à entreprendre.
Afin de pouvoir avoir un accès simplifié à cette multitude de structures, plusieurs types de classifications d'alcaloïdes ont été proposées jusqu'à ce jour, les classant par biosynthèse comme le professeur Bruneton [29], par classement des structures chimiques constituant l'alcaloïde comme le professeur Manske [30] ou Aniszewski [31], ou encore selon leurs activités biologiques et écologiques. Les classifications par structures chimiques semblent être les plus aisées, et distribuent les alcaloïdes en 5 grands groupes :

- Les alcaloïdes hétérocycliques : Quinoline, Quinolizidine
- Les alcaloïdes avec un azote exocyclique et amines aliphatiques : Mescaline, Ephédrine
- Putrescine, Spermidine et Spermines
- Les alcaloïdes peptidiques : Mauritine
- Les terpènes et alcaloïdes stéroïdiens

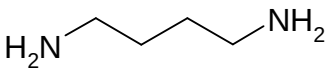
[27] Hesse, M.; Guggisberg A. *Alkaloids – Nature's Curse or Blessing?*, Wiley-VCH, **2002**.
[28] Roberts, M.; Wink, M. *Alkaloids Biochemistry, ecology, and medicinal applications, Plenum Press, New York*, **1998**.
[29] Bruneton, J. *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée*, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, Paris, **2009**, 1288.
[30] Manske, R. H. F. *The alkaloids : chemistry and physiology*, Vol. I à XX, academic press, New York, **1950-1981**.
[31] Aniszewski, T. *Alkaloids - Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological significance, Applications and Ecological Role*, Elsevier, **2007**.



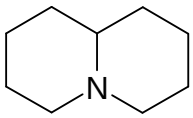
Quinoléine



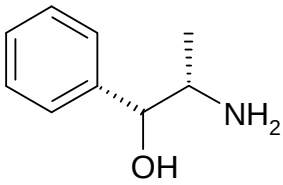
Mescaline



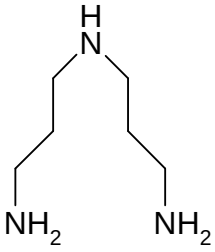
Putrescine



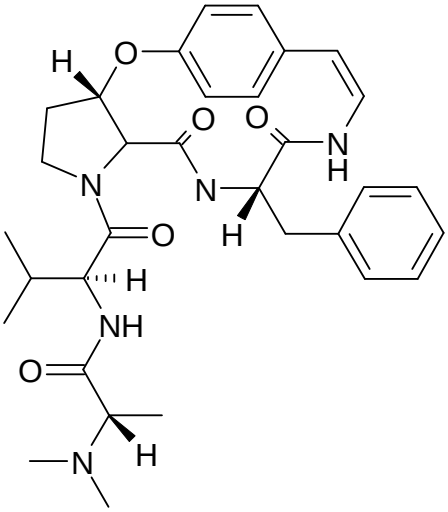
Quinolizidine



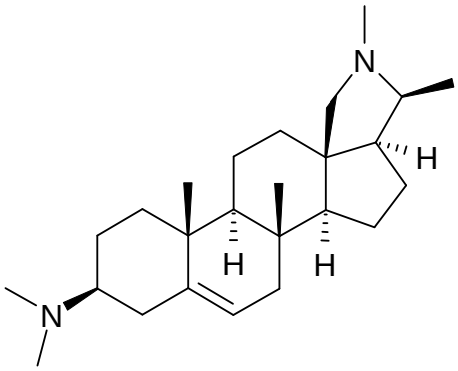
(-)-Ephedrine



Spermidine



(-)-Mauritine A



(-)-Conessine

Figure 13

Malheureusement aucune classification ne semble officielle aujourd'hui, sûrement du fait qu'il soit difficile d'englober réellement tous les alcaloïdes, même si les voies de biosynthèse paraissent être le meilleur moyen de réunir toutes ces molécules biosynthétisées.

Pendant le XIX siècle, de nombreuses découvertes ont été faite concernant ces alcaloïdes puisque c'est pendant cette période que furent découvertes la Caféine, l'Atropine,

la Codéine, la Colchicine, la Quinine et bien d'autres. Fin 1852, Louis Pasteur orienta ses recherches vers les alcaloïdes des quinquinas desquels il présentera de nombreux mémoires.

Toutes ces avancées scientifiques ont accompagné bien d'autres avancées de la chimie, notamment concernant la chimie hétérocyclique avec la découverte de la Quinoléine à partir de la Quinine par Gerhardt en 1842. Malheureusement les alcaloïdes sont longtemps restés des énigmes structurales puisque les contraintes technologiques ne permettaient pas encore l'indentification par Résonance Magnétique Nucléaire ou Rayon X. Ce n'est qu'au milieu du XX siècle que les structures de la morphine, de la strychnine, et bien d'autres ont été publiées [31].

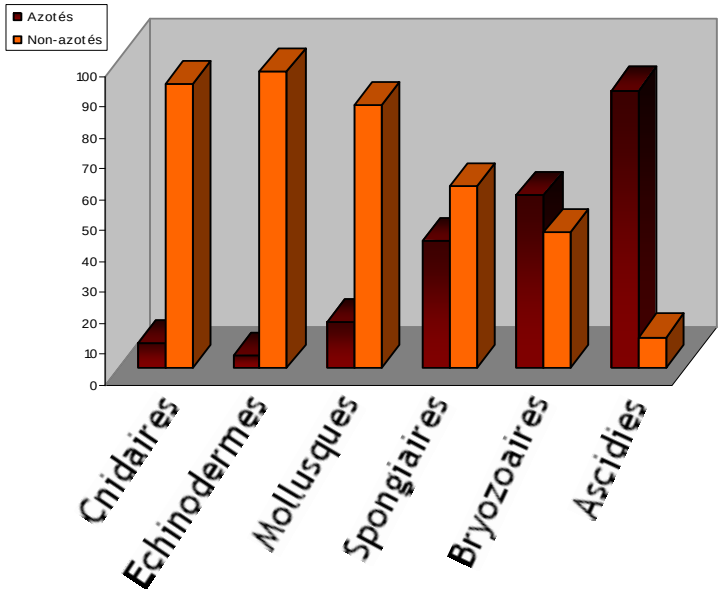
Bien que tous ces alcaloïdes aient été traditionnellement isolés de plantes, de nombreux alcaloïdes sont maintenant isolés à partir d'animaux, d'insectes, de microorganismes, d'algues ou encore d'invertébrés marins.

En effet, la biodiversité marine renferme une richesse exceptionnelle en matière d'espèces et d'organismes. Jusqu'à présent, près de 300 000 espèces marines ont été décrites à travers le monde. Les scientifiques sont en désaccord quant au nombre total d'espèces, y compris celles qui restent à découvrir. Mais certains pensent qu'il n'y en aurait que 800 000, tandis que d'autres prédisent plusieurs millions et plus encore [32].
Cette diversité laisse donc penser que la diversité des métabolites rencontrés dans le monde marin sera toute aussi riche. En effet, puisqu'en 2005, il était recensé et identifié plus de 12000 molécules. A savoir qu'en prenant le nombre de molécules publiées entre 1970 et 2005, cela représentait une nouvelle molécule décrite tous les deux jours. A ce jour, ce nombre se porterait à plus de 13 000 [33].

Les alcaloïdes, produits azotés du métabolisme, sont principalement retrouvés en milieu marin, chez les algues, mais aussi chez les invertébrés comme les éponges, les ascidies ou encore les bryozoaires. Les biosynthèses de ces métabolites, notamment les alcaloïdes, sont loin de toutes être élucidées. En ce qui concerne la répartition des métabolites azotés/non-azotés, elle dépend des espèces étudiées. Chez les algues macroscopiques, on ne trouvera pas plus de 10 % de métabolites azotés, alors que pour les phytoplanctons et cyanobactéries, cette proportion s'élève à quasiment 50 % des métabolites [34].
Concernant les invertébrés marins, Ireland *et al.* décrivent la répartition de ces mêmes alcaloïdes suivant différents phylums.

---

[31] Aniszewski, T. *Alkaloids - Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological significance, Applications and Ecological Role*, Elsevier, **2007**.
[32] Kenchington, E. **2002**, The Effects of Fishing on Species and Genetic Diversity, The Reykjavik Conference on Responsible Fisheries in the Marine Ecosystem, October 1-4, Reykjavik , Iceland . *In:* M. Sinclair and G. Valdimarson (eds.). Responsible fisheries in the marine ecosystem. CAB International. WoRMS Statistics World Register of Marine Species.
[33] Kornprobst, J.M. S*ubstances naturelles d'origine marine, Chimiodiversité – Pharmacodiversité – Biotechnologies*, Lavoisier, **2005**.
[34] Ireland, C.M.; Roll, D.M.; Molinski, T.F.; McKee, T.C.; Zabriskie, T.M.; Swersey, J.C., *Uniqueness of the marine chemical environnement : categories of marine natural products from invertebrates, Biomedical importance of marine organisms, Memoirs of the California Academy of Sciences,* San Francisco, **1988**, *13*, 41-57.

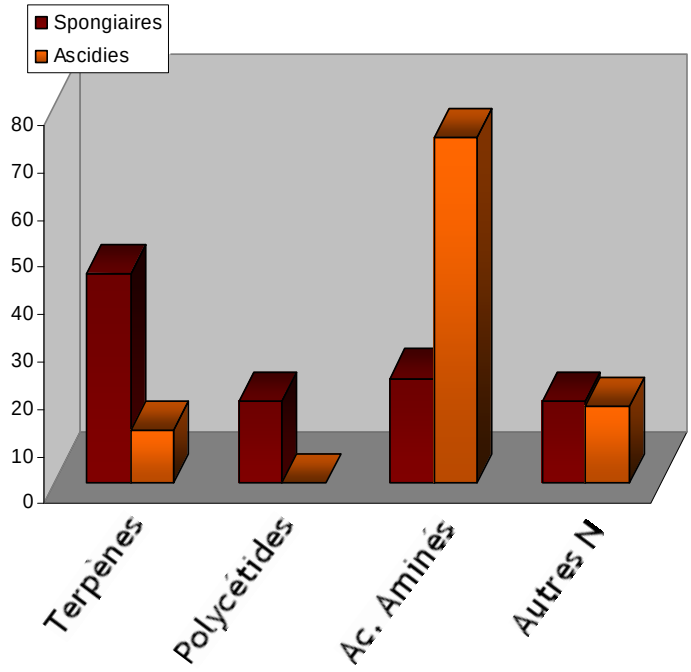


Histogramme 3 : *Répartition des métabolites selon les espèces*

Il apparaît alors clairement que selon le phylum étudié, les métabolites seront de différentes natures. Dans le but d'étudier des alcaloïdes de provenance marine, il faudra alors se tourner sur les Eponges, les Bryozoaires ou les Ascidies plutôt que vers les Cnidaires, les Echinodermes ou les Mollusques [33].

Si nous nous intéressons maintenant d'un peu plus près aux Ascidies et aux Eponges, qui sont deux des ressources principales d'alcaloïdes marins, nous pouvons constater que la répartition des métabolites selon quatre grandes familles chimiques diffère selon le phylum.

[33] Kornprobst, J.M. S*ubstances naturelles d'origine marine, Chimiodiversité – Pharmacodiversité – Biotechnologies,* Lavoisier, **2005**.



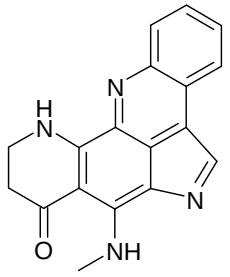
Histogramme 4 : *Répartition des métabolites chez les Spongiaires et Ascidies selon les différentes familles chimiques*

Il semble alors important de choisir avec soin le phylum pour étudier les structures chimique d'une même famille, comme les terpènes, les polycétides, les acides aminés (incluant aromatiques, non aromatiques et mixtes), ou encore les alcaloïdes et autres dérivés azotés.

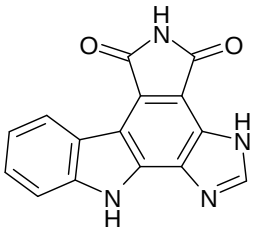
En ce qui concerne les alcaloïdes, nous pouvons constater que le choix du phylum entre les spongiaires et les ascidies ne sera pas crucial, et qu'il nous sera possible d'étudier différents alcaloïdes, aussi bien chez les ascidies que chez les spongiaires. Néanmoins, il est à noter que le nombre toutes proportions gardées de molécules identifiées chez les spongiaires est sept fois supérieur à celui des ascidies (en 2005, 5673 métabolites issus d'Eponges et 823 d'Ascidies) [33].

Dans la quête de nouveaux alcaloïdes marins, ces deux phylums se présentent comme de bons candidats, puisqu'ils recèlent une abondance de dérivés azotés aromatiques (indole, carbazole, pyridoacridine, quinoléine, thiazole) caractéristiques de nombreux alcaloïdes (Plakinidine, Granulatimide, Aplysinopsine, Sebastianine A, …) ou encore de dérivés non-aromatiques ou pseudo-aromatiques aux capacités oxydantes comme les quinones ou les imminoquinones (Conicaquinone A, Méridine, Cribostatine 2, …).

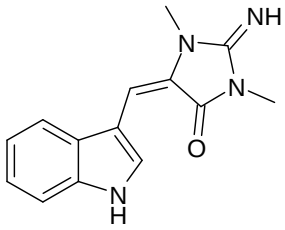
[33] Kornprobst, J.M. S*ubstances naturelles d'origine marine, Chimiodiversité – Pharmacodiversité – Biotechnologies,* Lavoisier, **2005**.



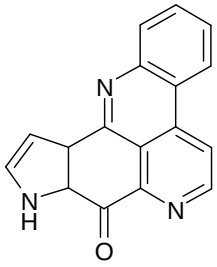
Plakinidine



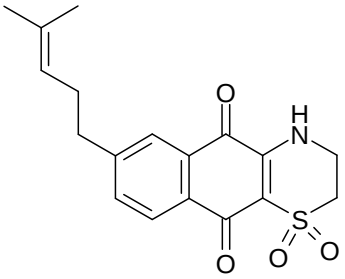
Granulatimide



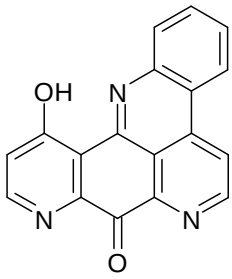
Aplysinopsine



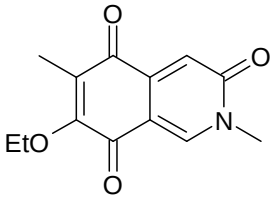
Sebastianine A



Conicaquinone A



Méridine



Cribostatine 2

Figure 14

Tous ces alcaloïdes d'origine marine, s'inscrivent dans différentes familles chimiques qu'il est difficile de définir avec justesse puisque certaines structures peuvent se placer dans plusieurs familles. Concernant notre étude, nous nous sommes intéressés de plus près à plusieurs structures d'alcaloïdes appartenant aux quinones, aux carbazoles et aux pyrroloiminoquinones. Ces structures intéressantes possèdent différentes activités thérapeutiques qui en font des structures très étudiées.

Nous verrons donc dans un premier temps des alcaloïdes dérivés des carbazoles et des quinones, ensuite une famille de composés riches en molécules thérapeutiques, les pyrroloiminoquinones qui sont des structures de grand intérêt pour les scientifiques surtout concernant leur synthèse.

II.2 Carbazoles

II.2.1 Les carbazoles à l'état naturel

Les carbazoles, sont des composés organiques aromatiques, comprenant au moins trois cycles avec un azote dans le cycle central à 5 liaisons. Ces structures forment une grande famille de composés qui n'est qu'une infime partie de la grande famille des alcaloïdes. Beaucoup de molécules dérivant de ce noyau carbazole présentent de nombreuses activités biologiques, notamment en tant qu'agents antitumoraux.

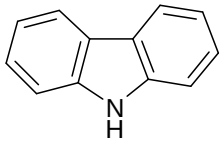
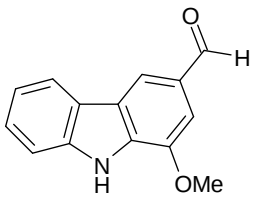
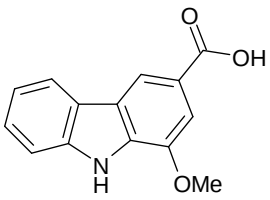


Figure 15 : *Le noyau Carbazole*

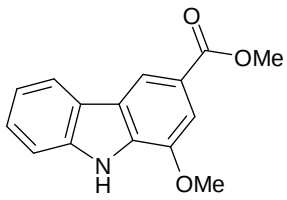
Dans cette classe de molécules, le noyau carbazole est l'élément structural le plus simple dont dérivent les autres structures. Il fut isolé pour la première fois en 1872 [35] à partir de goudron. Ce n'est qu'en 1965 que l'on isola à partir du kaloupilé (*Murraya koenigii*), un dérivé très proche de cette structure naturelle appelé la Murrayanine[36].
En Inde cette plante est utilisée à des fins culinaires, pour préparer les currys. D'autres dérivés de carbazole ont pu être isolés à partir de cette dernière comme l'Acide Mukoéique et son analogue sous forme ester, la Mukonine et la Koenoline.



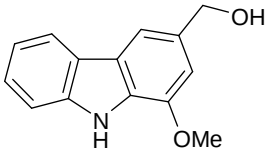
Murrayanine



Acide Mukoeique



Mukonine

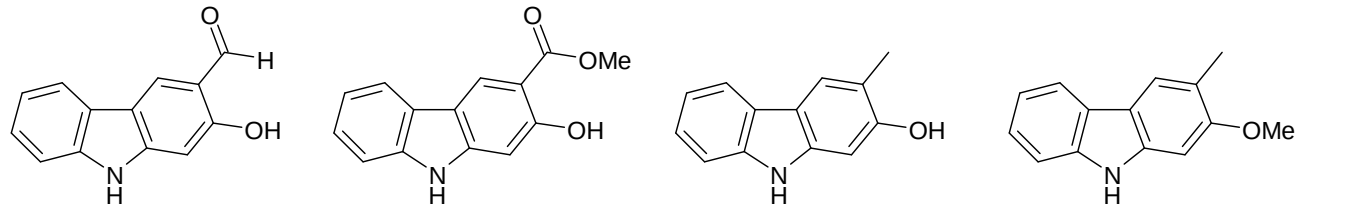


Koenoline

Figure 16

[35] Graebe, C.; Glazer, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1872**, 5, 12.
[36] Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron*, **1965**, 21, 681.

Cette espèce de plante *Murraya*, est maintenant connue pour être la plus grande source de carbazoles naturels à ce jour [37]. Différentes structures différemment substituées ont alors été isolées, comme le Mukonal, la Mukonidine, le 2-hydroxycarabazole et la 2 méthoxy-3-méthyl carbazole présentant un substituant alcool ou méthoxy en position 2.



Mukonal Mukonidine 2-Hydroxycarabazole 2-Méthoxy-3-méthylcarbazole

Figure 17

Plus tard, l'équipe de Furukawa [38] a pu isoler plus d'une vingtaine de nouveaux composés, issus de ces plantes. Toutes les structures alors définies, présentent le noyau carbazole différemment substitué, sous forme mono ou dimèrique.

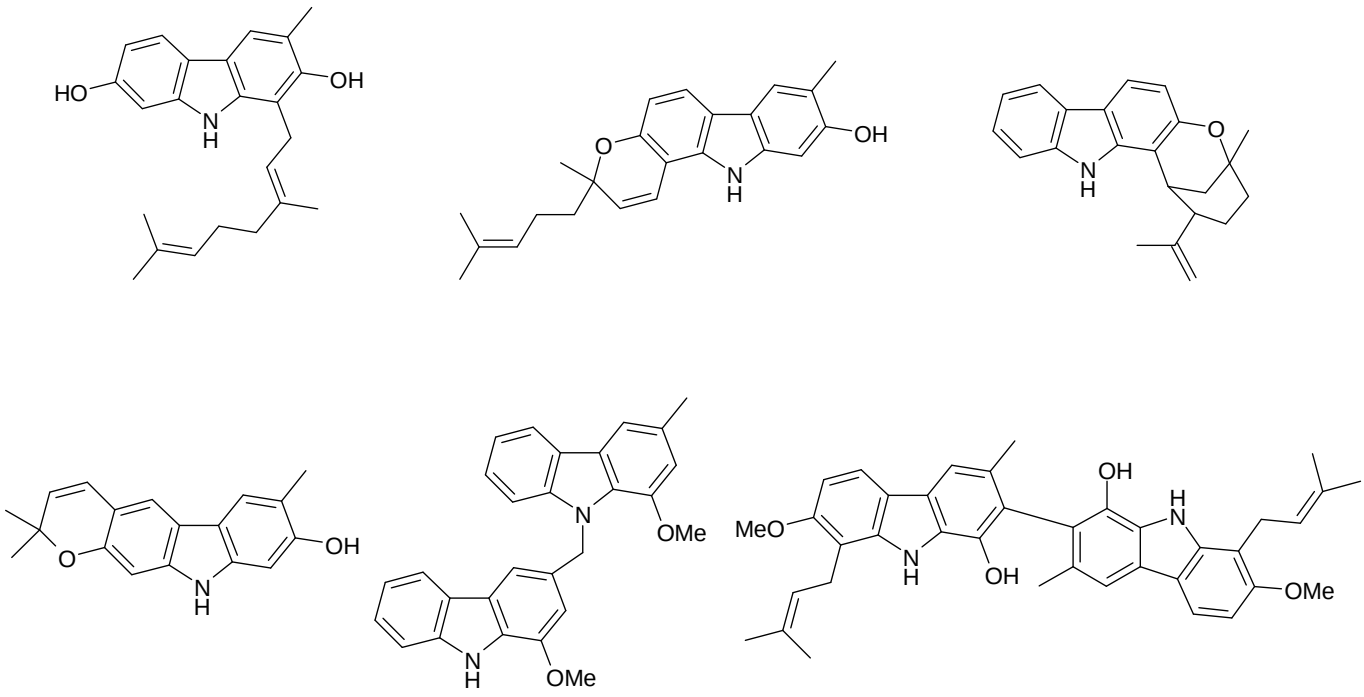


Figure 18 : *Structures isolées des espèces Murraya*

[37] Knölker H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 4303.

[38] a) Furukawa, H.; Wu, T. S.; Ohta, T.; Kuoh, C. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4132-4138. b)Furukawa, H.; Ito, C.; Yogo, M.; Wu, T. S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 2672-2675. c) Ito, C.; Wu, T. S. Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 450-452. d) Ito, C.; Kanbara, H.; Wu, T. S.; Furukawa, H. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1083-1084. e) Ito, C.; Nakagawa, M.; Wu, T. S. Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1668-1671. f) Furukawa, H.; Wu, T. S.; Ohta, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 4202-4205. g) Ito, C.; Wu, T. S. Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 1143-1146. h) Ito, C.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1355-1357.

Toutes ces structures présentent des bonnes activités thérapeutiques, notamment en tant qu'agents antitumoraux et font donc l'objet encore aujourd'hui de nombreuses recherches.
De nombreux composés dérivés de ces structures carbazoles sont encore des références en matières d'activités biologiques comme l'Ellipticine qui fut isolée en 1959 par Goodwin à partir de l'*Ochrosia elliptica* [39].

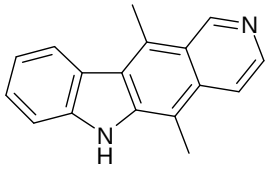
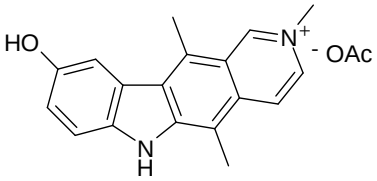
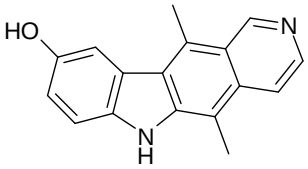


Figure 19 : *Ellipticine*

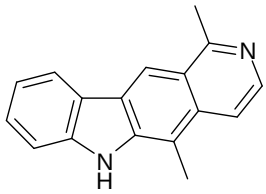
Depuis, de nombreuses molécules ont été découvertes et synthétisées afin de pouvoir trouver d'autres analogues présentant de meilleures activités biologiques.
Il est difficile de dresser une liste exhaustive de tous les analogues de l'Ellipticine et des carbazoles décrits à ce jour, mais nous pouvons citer quelques dérivés de carbazoles ayant contribué aux développements de nouveaux composés antitumoraux.
Parmi ceux-la, on retrouve les isomères de l'Ellipticine comme l'Olivacine, ou encore certains sels obtenus à partir de structures voisines.



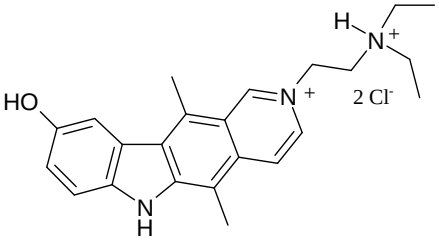
Elliptinium



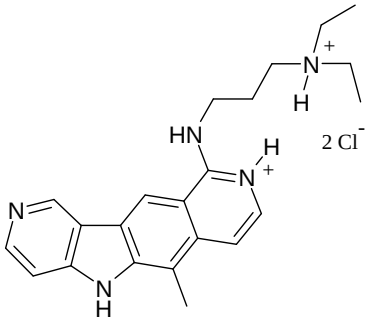
9-Hydroxyellipticine



Olivacine



Datelliptium



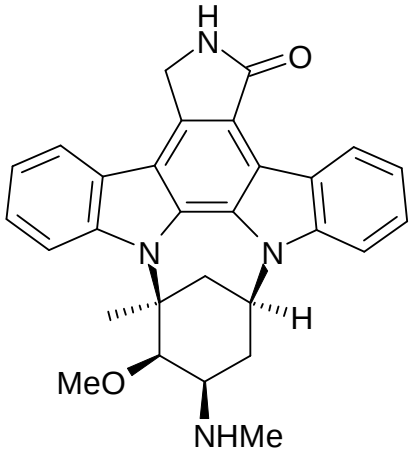
Pazellipticine

Figure 20

[39] Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1903.

Comme nous venons de le voir, les dérivés de carbazoles sont nombreux, et leur diversité est toute aussi grande. Il est important de citer quelques structures présentant un intérêt majeur dans les recherches actuelles puisqu'elles constituent une grande famille de structures chimiques ; les dérivés de la Staurosporine.

Cette molécule découverte en 1977 par Omura [40] et son équipe n'a pu être identifiée qu'en 1994 par cristallographie [41]. Cette molécule isolée de *streptomyces staurosporeus* présente de très bonnes activités en tant qu'inhibiteur compétitif des kinases cycline-dépendante appelées CDK [42].

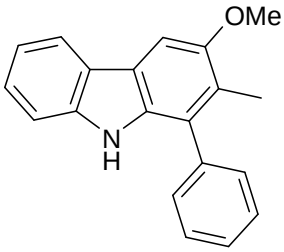


Staurosporine

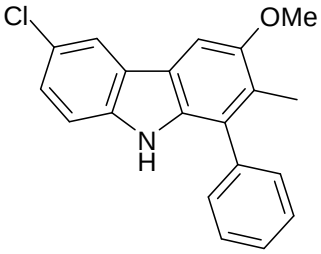
Figure 21

Si tous ces composés ont pu être obtenus à partir d'organismes terrestres en grande majorité, nombreux d'entres eux de la famille des bétacarbolines ont pu être isolés de métabolites d'origine marine, comme le hyellazole, les Manzamines, l'Eudistomine U, l'Eudistomidine A, ou encore l'Eudistalbine B [33].

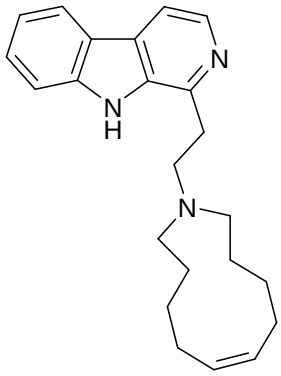
[40] Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Matsuma, R. *J. Antibiot.*, **1977**, *30*, 275.
[41] Funato, N.; Takayanagi, H.; Konda, Y.; Toda, Y.; Harigaya, Y. *Tet. Lett.*, **1994**, *35*, 1251.
[42] Pelly, S. C. *Transition metal catalysed reactions for the synthesis of heteroaromatic compounds, Thèse de doctorat*, **2007**.
[33] Kornprobst, J.M. S*ubstances naturelles d'origine marine, Chimiodiversité – Pharmacodiversité – Biotechnologies*, Lavoisier, **2005**.



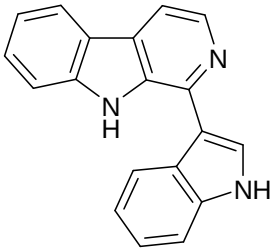
Hyellazole



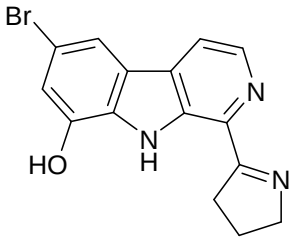
Chlorohyellazole



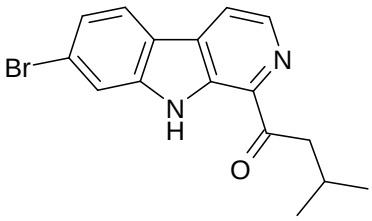
Manzamine U



Eudistomine U



Eudistomidine A



Eudistalbine B

Figure 22

Toutes ces structures présentant différents motifs particuliers à certaines plantes, à certains organismes, ou à certaines familles, montrent bien que la nature a œuvré de façon admirable pour développer de tels métabolites. Certaines biosynthèses sont décrites, mais beaucoup restent encore inconnues. De nombreux chimistes ont ainsi essayé de mimer la nature afin de produire ces molécules et certains analogues à des fins thérapeutiques.

II.2.2 Synthèse des carbazoles et de leurs dérivés

Dans la synthèse des carbazoles et de leurs dérivés, il est possible d'entreprendre la formation du motif carbazole de plusieurs façons. De nombreuses synthèses, comme de nombreux schémas de biosynthèse, utilisent l'indole comme motif de départ. Ce noyau présente une réactivité particulière permettant de nombreuses fonctionnalisations sélectives en position 2 ou 3. D'autres travaux, souvent relatés dans des publications plus récentes présentent la formation du cycle central B lors des dernières étapes (Figure 23).

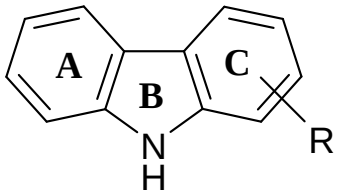
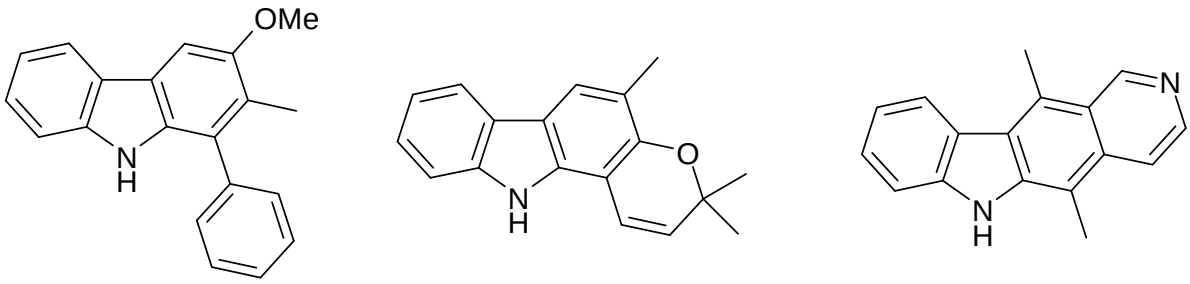


Figure 23

II.2.2.1 Par formation du cycle C

Le motif indole est un noyau très présent dans la nature, et constitue une cible de choix dans de nombreuses recherches. Il se présente alors comme un produit de départ très intéressant lors des synthèses de carbazoles, puisqu'il contient à la fois le cycle A et B. Afin d'illustrer son intérêt dans l'obtention du noyau carbazole, nous avons décidé de présenter les synthèses du Hyellazole, de la Girinimbine, et l'Ellipticine [43].



Hyellazole Girinimbine Ellipticine

Figure 24

- Le Hyellazole

La première synthèse du Hyellazole a été décrite par Kano *et al.* au début des années 80, à partir de l'indole N-protégé par le groupement benzenesulfonyle. Le vinylindole [**H2**]

[43] Bergman, J.; Pelcman, B. *Synthesis of carbazole alkaloids, Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62 (10)*, 1967-1976.

déprotégé est obtenu par lithiation régiosélective (position 2 de l'indole). La formylation de Vilsmeier-Haack en position 3 permet ensuite d'obtenir le composé [**H3**]. Le système 1,3,5-hexadiènique formé, conduit à la cyclisation, suivie immédiatement par la déhydrogénation par chauffage en présence de palladium sur charbon, permettant d'obtenir le Hyellazole. Le Chlorohyellazole est obtenu de la même façon par cette méthode [44,45].

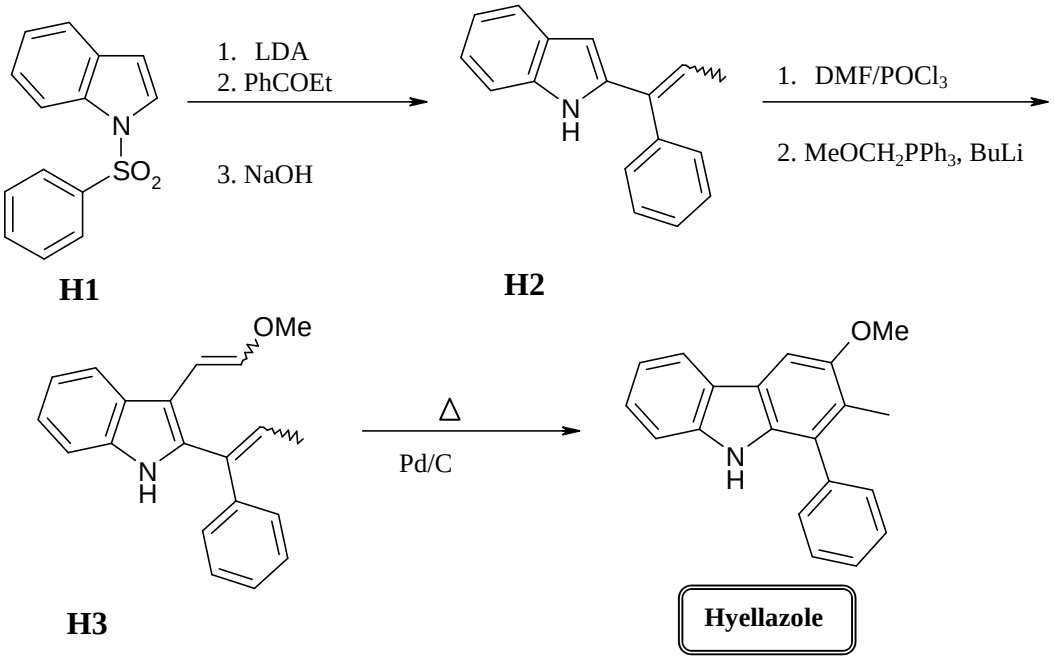


Figure 25

En 1989, l'équipe de Sakamoto propose une synthèse du Hyellazole, en partant de la 1-acétyl-2-indolin-3-one. Une réaction de Wittig permet l'obtention du 3-buta-1,3-dienylindole qui, par simple chauffage, donne le noyau carbazole. Les étapes de désilylation, de méthylation et de déprotection qui s'en suivent, permettent d'obtenir l'alcaloïde ciblé [46].

[44] Kano, S.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1241.
[45] Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3856.
[46] Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 43.

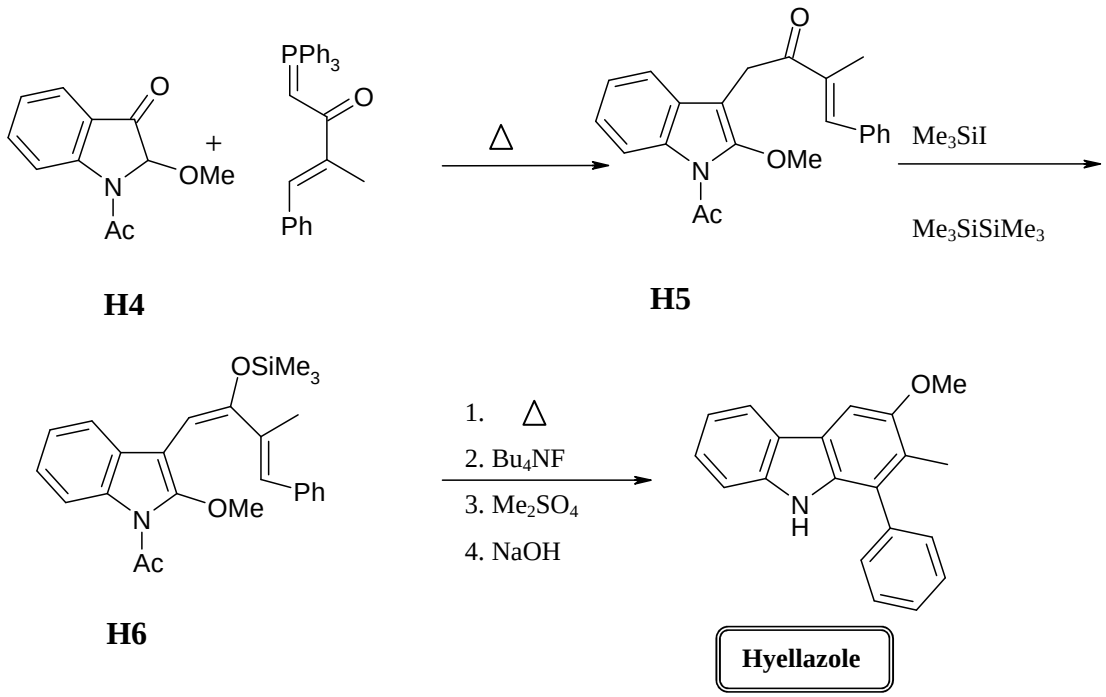


Figure 26

L'équipe de Danheiser a, à son tour, décrit une synthèse du Hyellazole en 1990 en passant par un couplage palladié. En partant de l'indole protégé par un groupement Boc (*tert*-butyl carbonate) **[H7]**, Danheiser obtient la diazocétone **[H8]**. Par cycloaddition photoinduite entre ce composé et le 1-méthoxy-propyne, l'intermédiaire **[H9]** est formé. En convertissant le groupement phénol obtenu par un groupement triflate, le couplage palladié de type Suzuki en présence de phényltriméthylstannane permet l'obtention du Hyellazole.

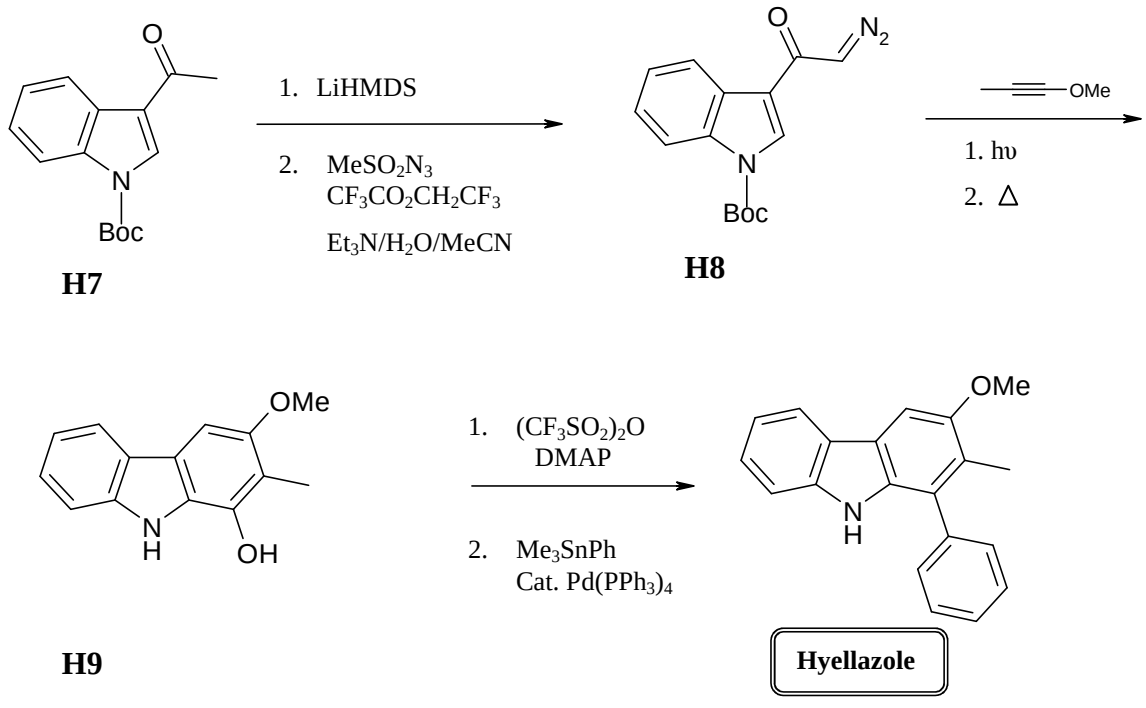


Figure 27

Toutes ces synthèses, publiées dans les années 1980, présentent la formation de cet alcaloïde provenant du milieu marin, à partir du motif indole.

- La Girinimbine

De la même façon, nous pouvons décrire deux synthèses publiées par les équipes de Oikawa et Yonemitsu, et de Bergman. La première, de Oikawa *et al.* utilise l'indole comme produit de départ. Celui-ci réagit avec l'acide méthacrylique donnant l'intermédiaire **[H11]** après estérification. L'ester est ensuite converti en fonction cétosulfoxyde en 2 étapes, donnant le composé **[H14]** après cyclisation catalysée en milieu acide. La protection de l'azote, puis la déshydrogénation suivies par la déprotection permettent d'obtenir la Girinimbine.

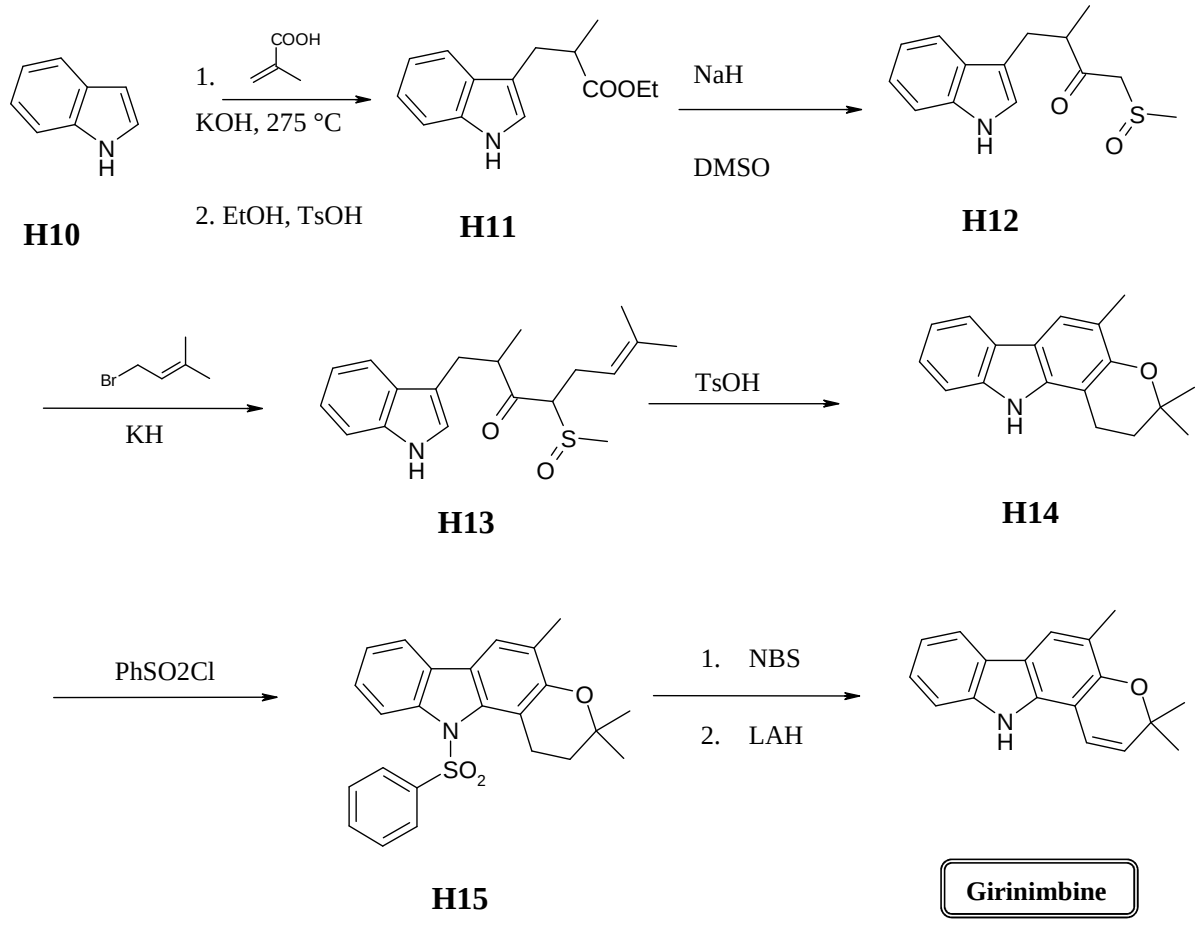


Figure 28

Une autre synthèse de la Girinimbine plus courte évitant des étapes de protection/déprotection, a été décrite par Bergman *et al.* en 1978 [47]. La condensation de deux unités de 2-méthylindole avec l'*alpha*-formylpropionate donne le produit dimérique **[H16]**, qui, après thermolyse et perte d'un motif 2-methylindole permet l'obtention de l'intermédiaire **[H18]**. Ce vinylindole est ensuite cyclisé à l'aide d'une base forte pour donner le carbazole **[H19]**, conduisant à la Girinimbine par alkylation et cyclisation à l'aide de 3-chloro-3-méthyl-1-butyne en présence de trichlorure d'aluminium.

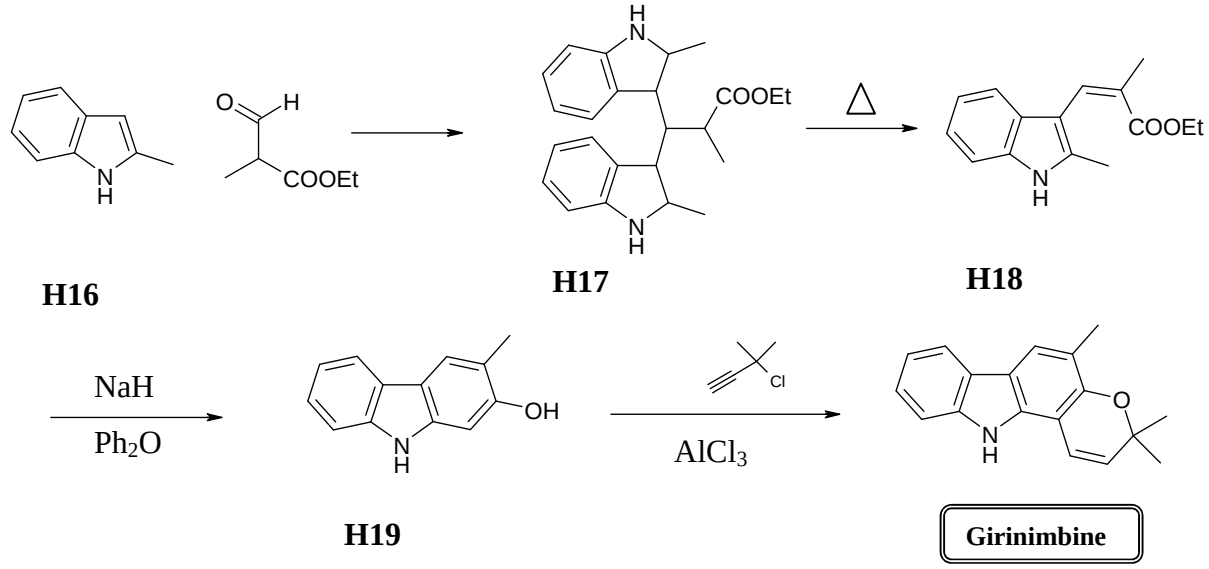


Figure 29

Il est à noter, que l'intermédiaire [**H19**] permet d'obtenir d'autres alcaloïdes comme la Mahanimbine dérivé de la Girinimbine.

- L'Ellipticine

Parmi les nombreux alcaloïdes dérivant de la famille des pyridocarbazoles, l'Ellipticine est sûrement celui qui a été le plus étudié. Sa structure particulièrement plane présente de très bonnes activités thérapeutiques, notamment comme agent antitumoral. Nombreuses sont les synthèses qui présentent cette molécule, et nous n'en présenterons ici qu'un bref aperçu.

[47] Bergman, J.; Carlsson, R. *Tet. Lett.*, **1978**, 4055.

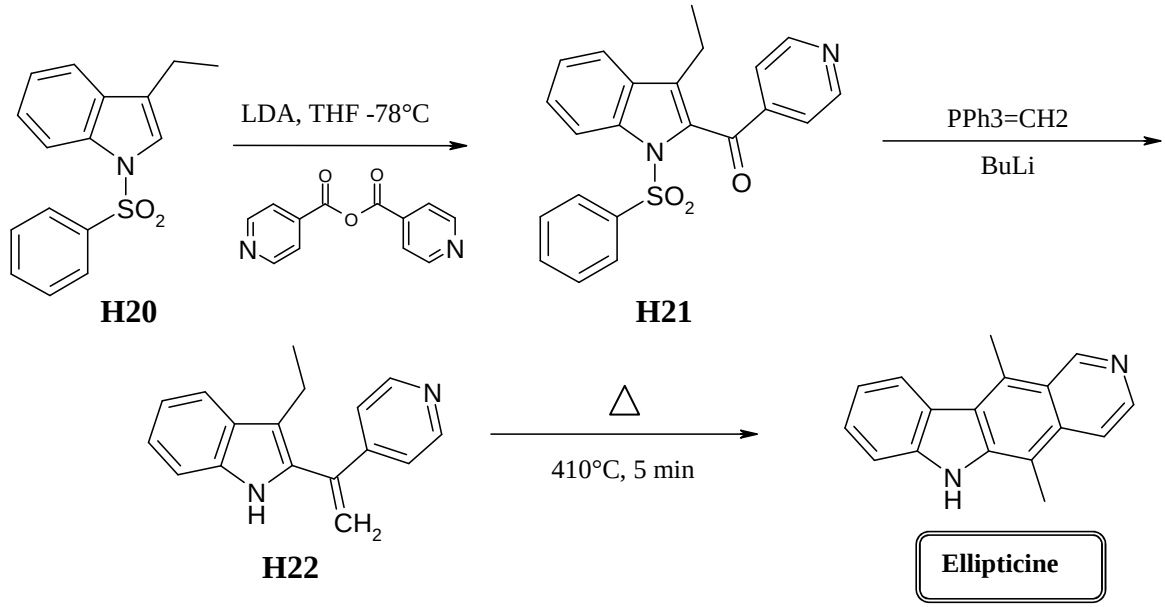


Figure 30

Kano et son équipe, décrivent en 1981 la formation rapide de l'Ellipticine en 3 étapes à partir de l'indole protégé [48]. La formation de l'anion en position 2 de l'indole, permet d'obtenir l'intermédiaire cétone **[H21]** par réaction sur l'anhydride isonicotinique. La réaction de Wittig qui s'en suit, donne le composé **[H22]** ensuite thermocyclisé (410°C) pour obtenir l'Ellipticine avec un rendement global proche des 14 %.

En 1992, Gribble et son équipe propose une autre synthèse de l'Ellipticine, à partir de l'indole [49]. L'action de lithium de diisopropyle amine, permet de substituer de façon regiosélective l'indole après l'avoir convenablement protégé. Le cétoacide formé est ensuite déprotégé puis cyclisé au moyen, d'un anhydride mixte. Le traitement de ce tétracycle obtenu, par deux équivalents de méthyle de lithium, permet la formation d'un intermédiaire dont le traitement par le tétraborohydrure de sodium donne l'Ellipticine.

[48] Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2979-2981.
[49] Gribble, G. W.; Saulnier, M. G.; Obaza-Nutaitis, J. A.; Ketcha, D. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5891-5899.

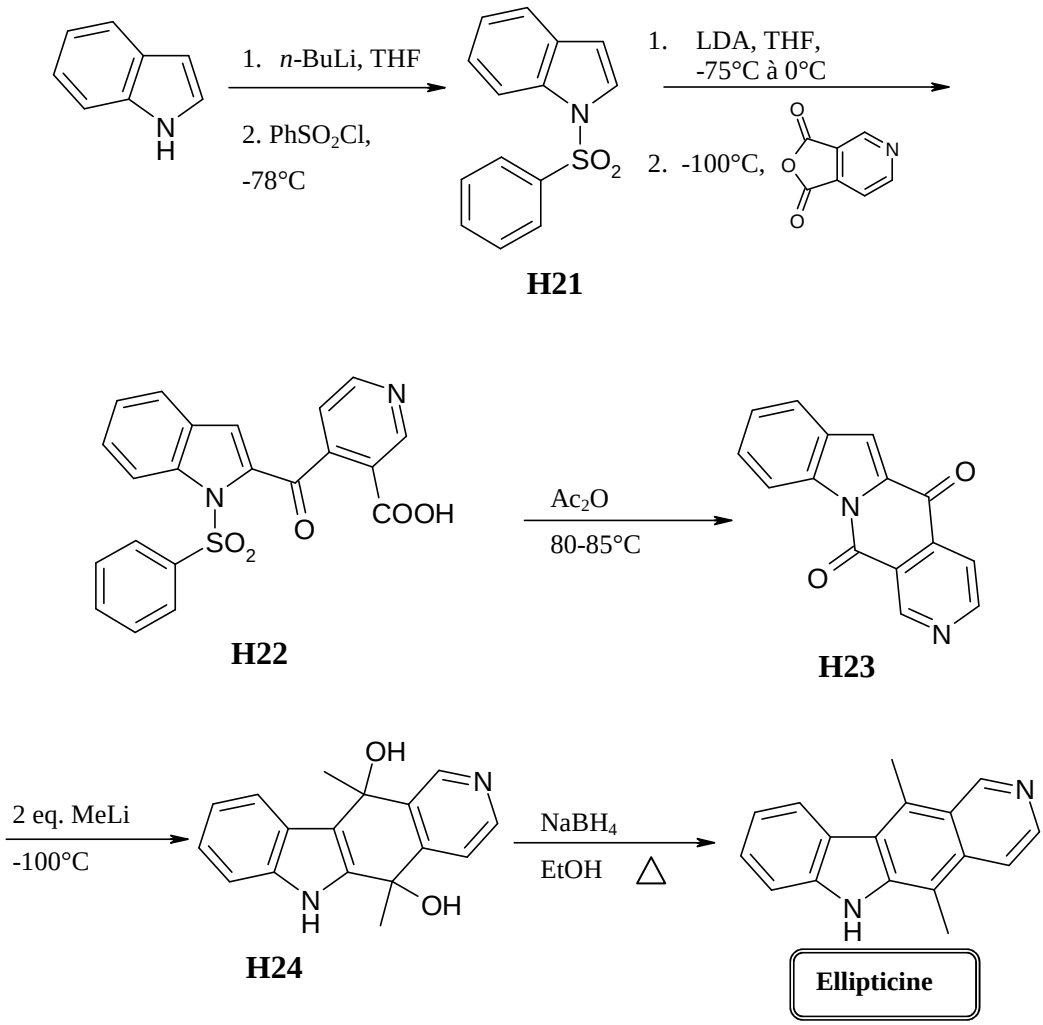


Figure 31

Cette synthèse décrite par Gribble *et al.* permet non seulement l'obtention rapide et efficace de l'Ellipticine, puisqu'elle est synthétisée en 6 étapes avec un rendement de 54 %, mais aussi de nombreux dérivés tels que l'olivacine.

De nombreuses autres synthèses sont décrites à ce jour, utilisant différents types de chimie, et différents schémas de synthèse, comme celle de Bennasar *et al.* faisant appel à la chimie du sélénium et aux réaction radicalaires [50]. Mais les récents progrès notamment dans l'organocatalyse ont pu permettre d'obtenir ces motifs carbazole par fermeture du cycle B.

[50] Bennasar, M. L.; Roca, T.; Ferrando, F. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9077-9080.

II.2.2.2 Par formation du cycle B

II.2.2.2.a Présentation générale sur la formation de carbazoles par organocatalyse

L'évolution constante de la chimie et de l'organocatalyse permet aujourd'hui de pouvoir former certaines liaisons hautes en énergies comme la liaison carbone-carbone ou carbone-azote. L'utilisation de métaux de transitions comme le Palladium, le Ruthénium ou encore le Rhodium s'est beaucoup développée ces dernières années, et de nombreuses recherches, et ont permis d'obtenir de grandes réactions de couplages, comme les réactions de Suzuki, Stille, Heck, la métathèse, et de nombreuses autres.

La formation du cycle B du motif carbazole, peut être entrepris de plusieurs façons. En 1967, Yamamoto décrit la synthèse de tétrahydrocarbazole à partir de la phénylhydrazine [51].

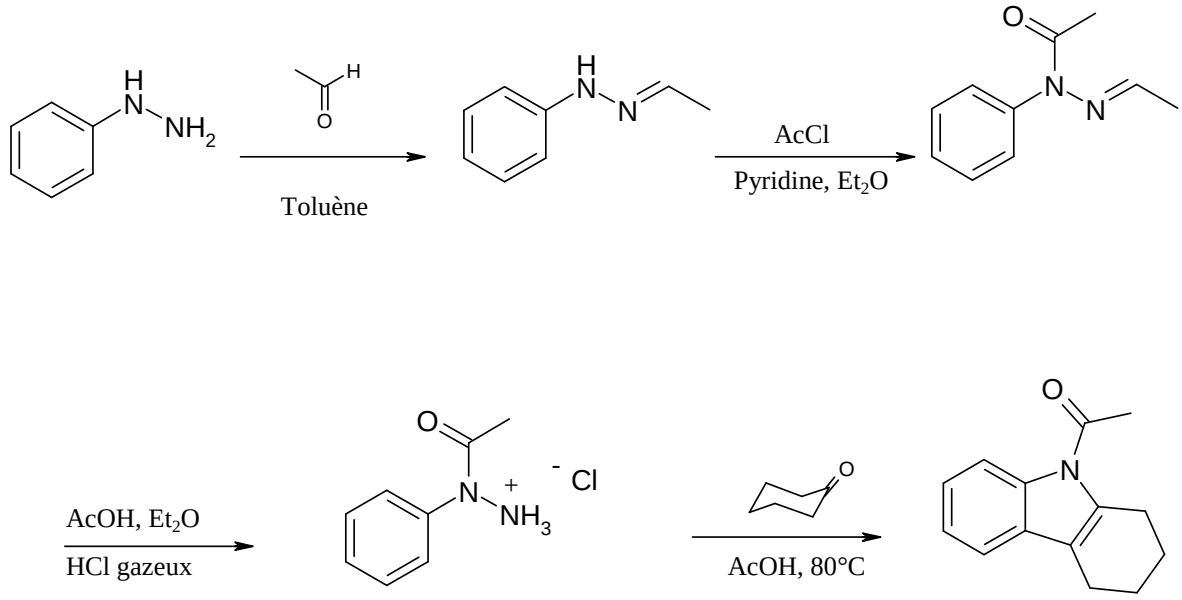


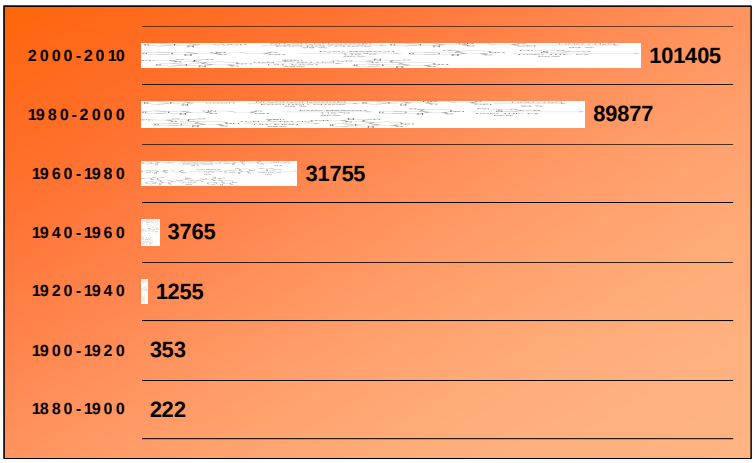
Figure 32

Cette première synthèse faisant appel à la réaction de Fischer permet la formation du tétrahydrocarbazole, en 4 étapes ; mais cette stratégie ne permet pas d'accéder directement à des systèmes totalement aromatiques.

Depuis, par l'intermédiaire de nombreux couplages palladiés, on constate qu'il est beaucoup plus aisé de présenter des structures carbazoles en deux, voire une seule étape à partir d'anilines commerciales. En effet, il est facile de constater que les publications

[51] Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32 (11)*, 3693-3695.

décrivant des travaux liés aux métaux de transition a pris un essor considérable. La seule recherche du mot « palladium » dans les bases de données Sci-Finder, permet de localiser plus de deux cent mille documents mentionnant ce métal. L'utilisation de celui-ci, est très récente puisque la moitié des publications sur le palladium ont été répertoriées durant ces dix dernières années [52].



Histogramme 5 : Nombre de documents liés au palladium, selon les différentes périodes

Différents travaux sur le palladium, ont permis cette année à trois Professeurs d'obtenir le prix Nobel de chimie, et ce, notamment grâce aux études qu'ils ont effectuées sur différents couplages : les Professeurs Heck, Suzuki et Negishi. Ces trois grands chimistes ont laissé leur nom à différentes réactions palladocatalysées, dont la réaction de Heck pouvant permettre la formation de systèmes carbazoles

C'est le cas de l'équipe de Sakamoto qui décrit la formation de carbazoles en deux étapes par l'intermédiaire d'une réaction de type Buchwald-Hartwig [53]. L'intermédiaire formé peut ensuite être cyclisé selon la réaction de Heck à l'aide d'acétate de palladium en présence de carbonate de sodium.

[52] Base de donnée Sci-finder, https://scifinder.cas.org**, Août 2010**.

[53] Sakamoto, T.; Iwaki, T.; Yasuhara, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1505-1510.

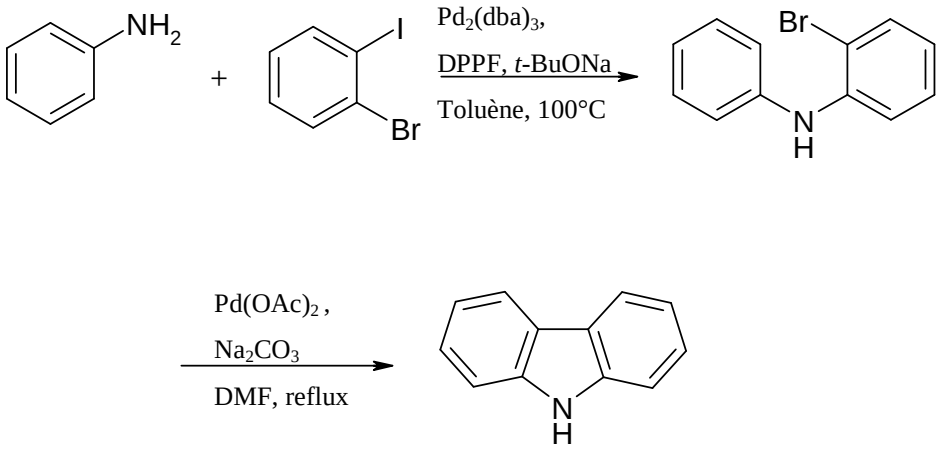


Figure 33

D'autres équipes, comme celle d'Ackermann, ont développé une synthèse domino palladocatalysée, permettant l'obtention rapide du noyau carbazole en une seule étape avec des rendements presque quantitatifs.

La réaction simple du dibromobenzène sur l'aniline donne le N-phenylcarbazole avec 96 % en présence de palladium acétate, de tricyclohexylphosphine et du *tert*-butylate de sodium au sein du toluène. La même réaction avec le dichlorobenzène en utilisant le phosphate de potassium (K_3PO_4) comme base au sein de la NMP (N-méthyle pyrrolidone) conduit directement au carbazole avec 81 % de rendement [54].

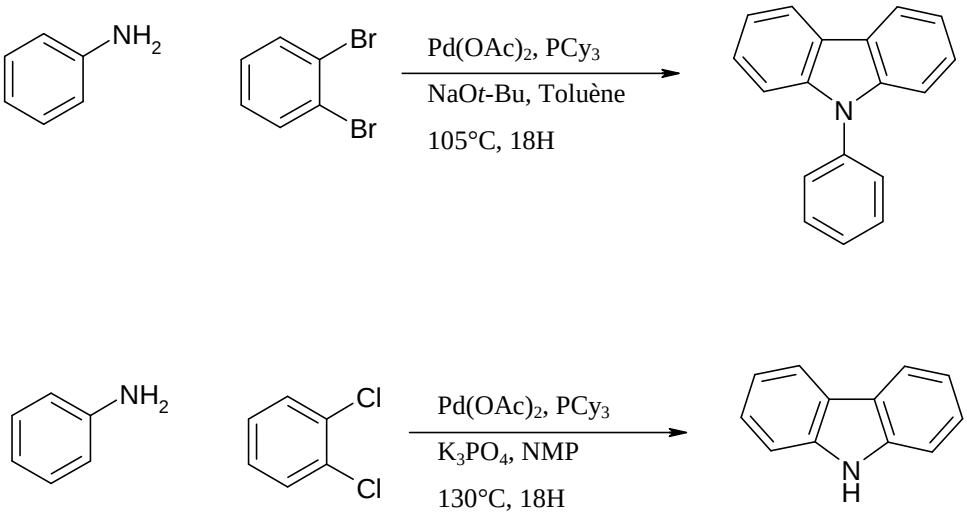


Figure 34

[54] Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis*, **2009**, *20*, 3493-3503.

D'autres travaux concernant la chimie du rhodium ont permis de décrire une formation quantitative de carbazoles, en utilisant un catalyseur au Rhodium. Driver *et al.* montrent la possibilité d'obtenir plus de vingt carbazoles différents à partir d'azides biaryliques [55].

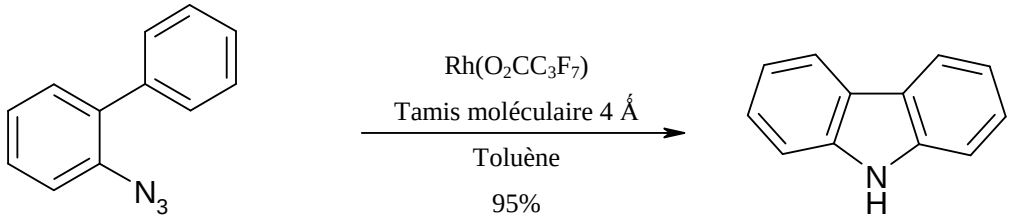


Figure 35

II.2.2.2.b Applications pour la formation d'alcaloïdes

De nombreux alcaloïdes ont pu être synthétisés grâce à cette chimie en développement que constitue l'organocatalyse. Nous ne pouvons pas en dresser une liste exhaustive, c'est pourquoi nous ne présenterons que quelques synthèses de l'Ellipticine, de Clausines et de la Mukonine, décrites ces dernières années par différents auteurs. Elles mentionnent la fermeture du cycle B pour former le noyau carbazole, comme nous venons de le présenter, par couplage palladocatalysé.

- La Clausine

Bedford *et al*. décrivent la synthèse de la Clausine P, à partir de l'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque en deux étapes. Après réduction de l'acide, l'aniscidine formée, placée dans des conditions de couplages palladiés, donne la Clausine P avec un rendement global d'environ 65 %. Cette méthode peut être appliquée à la synthèse d'autres Clausines comme la H, la K ou la O mais aussi à d'autres produits naturels [56].

[55] Driver, T. G.; Stokes, B. J.; Jovanovic, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3225-3228.
[56] Bedford, R. B.; Betham, M. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9403-9410.

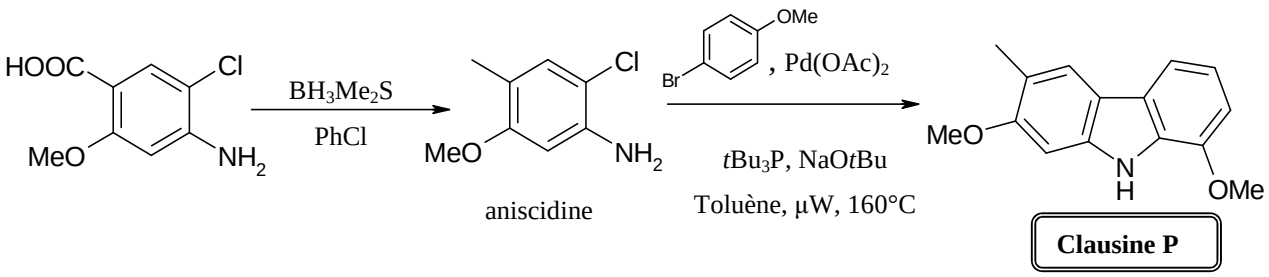


Figure 36

En 2009, Watanabe *et al.* présentent une synthèse de la Clausine L par couplage direct d'un triflate sur une aniline. Après une première réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig, l'acétate de palladium permettrait selon une réaction domino, la formation du cycle **B** du carbazole, par insertion sur la liaison CH du cycle benzènique.

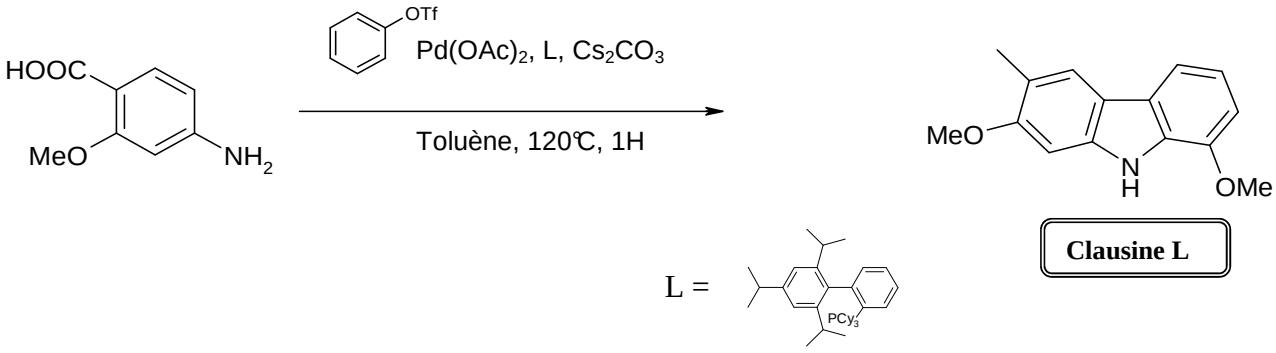


Figure 37

- La Mukonine

En 2008, Fagnou *et al.* reportent une nouvelle synthèse de la Mukonine dont la dernière étape est effectuée en présence d'acide pivalique. Cette méthode permet d'obtenir un rendement de 91% contre 19% avec l'acide acétique sur cette même étape [57].

[57] Fagnou, K.; Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5022-5028.

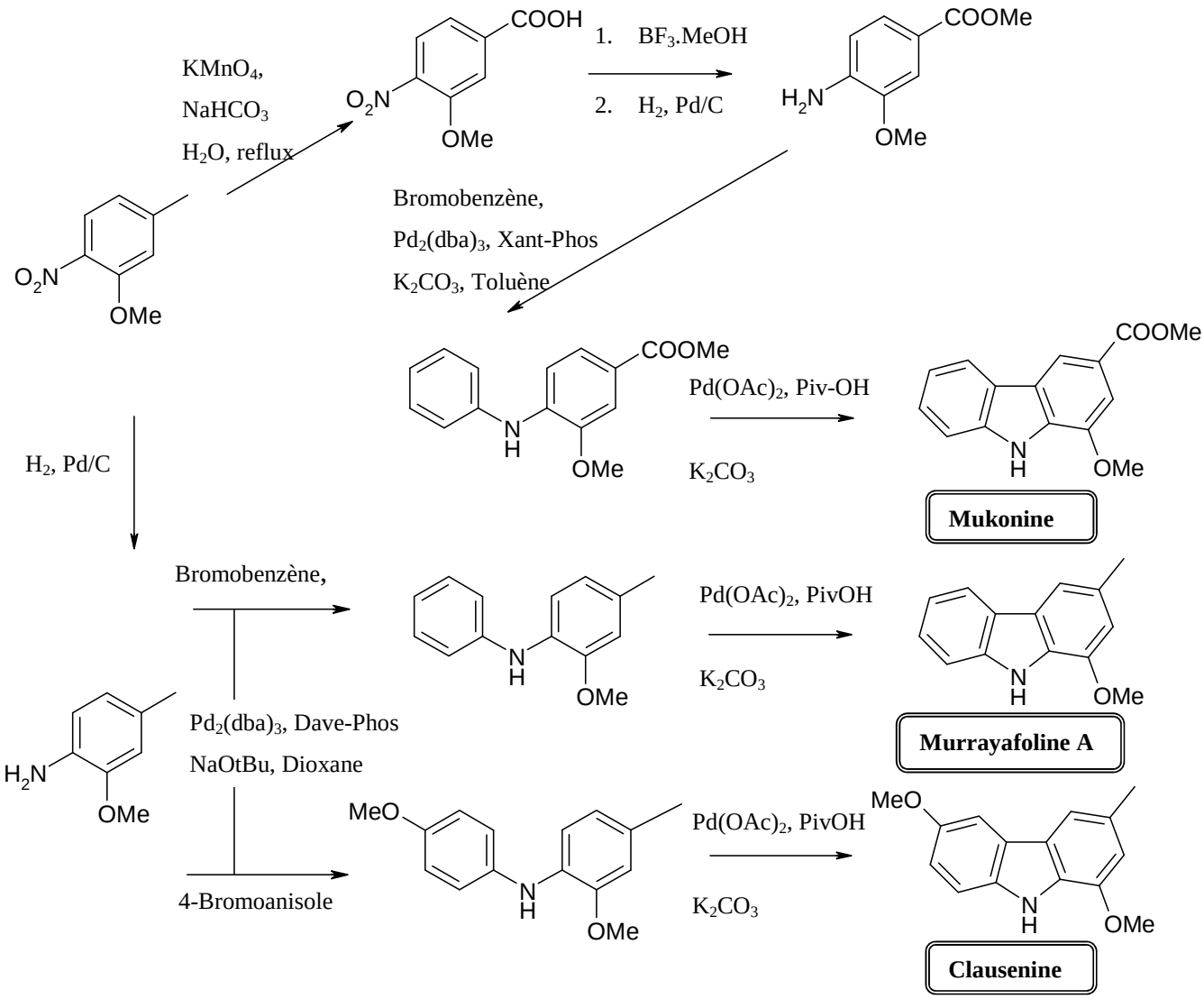


Figure 38

En utilisant cette même méthode, l'équipe de Fagnou a pu développer la synthèse d'autres alcaloïdes comme la Murrayafoline A ou la Clausenine à partir du même produit de départ, le 2-méthoxy-4-méthyl-2-nitrobenzène.

- L'Ellipticine

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'Ellipticine est un produit naturel qui a fait l'objet de nombreuses publications. En 2010, cette molécule pourtant déjà décrite de nombreuses fois fait encore l'objet de travaux de recherches. C'est le cas de l'équipe de Konakahara, qui décrit une nouvelle synthèse de l'Ellipticine grâce à un couplage palladocatalysé de type Suzuki-Miyaura. Cette étape permet la formation du cycle B du carbazole à partir d'un biphényltriflate [58].

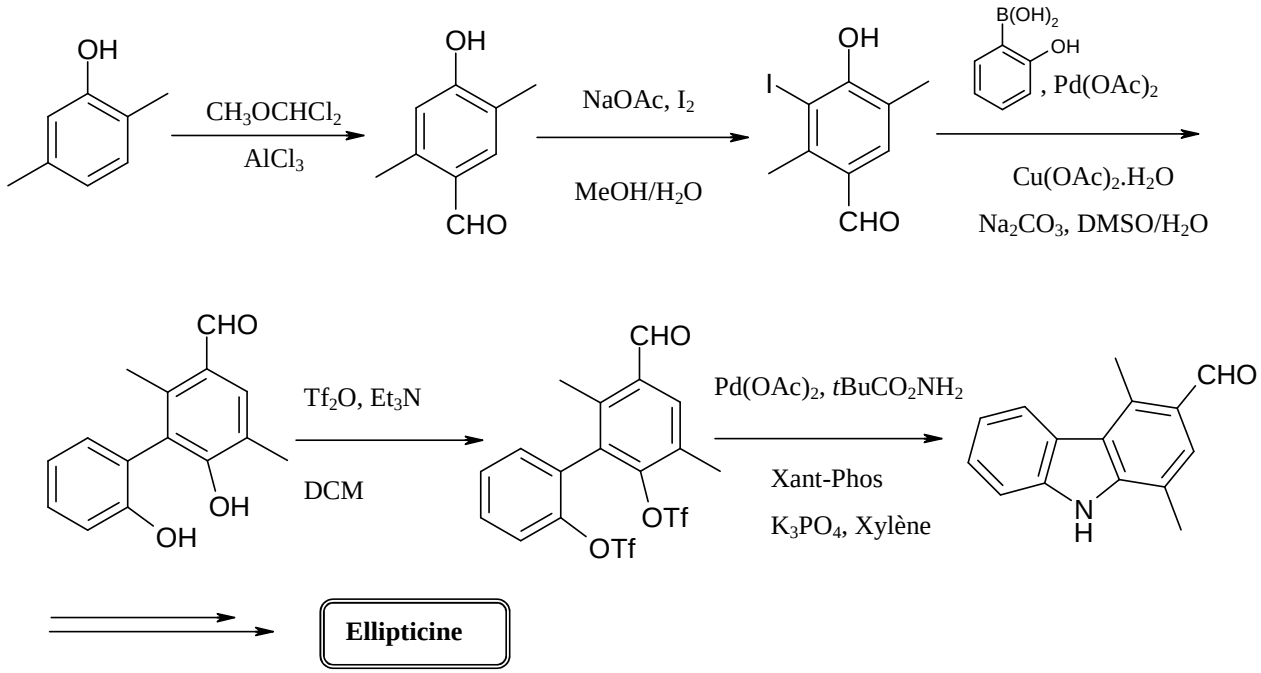


Figure 39

Ceci montre encore une fois, combien ces composés de type carbazole peuvent avoir un intérêt pour les chimistes. Cet intérêt qui a pris une telle importance peut sûrement être attribué aux différentes activités qu'ils peuvent présenter surtout en tant qu'agents antitumoraux.

[58] Konakahara, T.; Kiran, Y. B.; Okuno, Y.; Ikeda, R.; Sakai, N. *Tet. Lett*., **2010**, *51*, 2335-2338.

II.2.3 Activités thérapeutiques des carbazoles

Les alcaloïdes, et notamment les carbazoles ont longtemps été étudiés pour leurs activités remarquables. Ces études ont permis de développer de nombreuses structures analogues et de définir des molécules présentant des meilleures activités dans différents domaines thérapeutiques. De nombreux dérivés de carbazoles ont montré des activités en tant qu'agents antimicrobiens [59], antibactériens, antifongiques [60], antiviraux [61], antitumoraux [62] et même en tant qu'inhibiteurs de l'intégrase du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Les nombreux documents présents dans la littérature, présentent tous ces composés et leurs activités thérapeutiques, mais leur mode d'action n'est pas toujours défini et leurs cibles pas toujours connues. C'est aussi pour ces raisons, que le développement de nouvelles molécules analogues pourrait permettre la mise en avant de nouvelles cibles thérapeutiques afin de lutter contre ces maladies difficiles à combattre comme le cancer.

Les tests d'activités biologiques et notamment ceux impliquant les agents antitumoraux sont nombreux. Il existe différents types de tests, sur différentes lignées cellulaires, permettant de mettre en avant l'activité sélective d'un composé, ou son mode d'action lors de l'inhibition d'une enzyme particulière.

Les agents antitumoraux sont souvent étudiés en fonction de leur IC_{50} (concentration inhibitrice à 50%), la concentration ou la dose pour laquelle 50% de la cible est inhibée. Il arrive pour certains composés trop actifs que cet indice soit décrit en IC_{70}.

Grâce à ce type de tests, Paloetti *et al.* ont pu montré que des dérivés de l'Olivacine tels que la 9-Hydroxyolivacine présentait une activité *in vitro* 34 fois supérieure à l'Olivacine elle-même [63] sur des cellules L1210 de leucémie.

---

[59] Surendiran, T.; Balasubramanian, S.; Sivaraj, D. *E-Journal of Chemistry*, **2009**, *6 (S1)*, S374-S380.

[60] Zhou, C.; Zhang, F.; Gan, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 1881-1884.

[61] Hua, Y.; Mizutani, C.; Nobuhiko, N.; Tadakazu, T.; Yoshihiro, K.; Hideka, M.; Masako, N.; Masashi, T.; Naoki, Y.; Wataru, S.; *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, **2005**, *16*(6), 363-373.

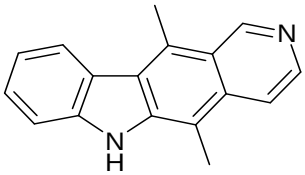
[62] Lee, K.; Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F. *J. Nat. Prod*., **2000**, *63 (7)*, 893-897.

[63] Paoletti, C.; Maftouh, M. Besseliere, R.; Monsarrat, B.; Lesca, P.; Meunier, B.; Husson, H. P. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 708-714.

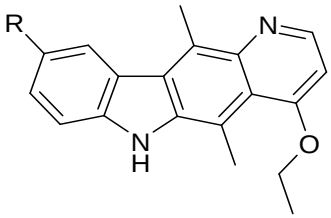
	IC_{50}, µM
Olivacine	2,03
9-Hydroxyolivacine	0,06
7-Hydroxyolivacine	12,8

Tableau 1

De cette même manière, Gauduchon *et al.* décrivent en 1996, que 29 composés dérivants de l'Ellipticine présentaient une cytotoxicité contre cette même lignée cellulaire et que la plupart inhibaient totalement la formation de nouvelles colonies de cellules lors d'expositions continues du composé à 10 µg/mL [64].



Ellipticine

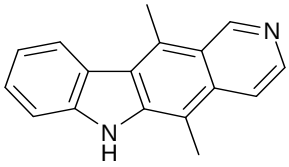


R= Cl, Br,

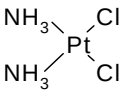
Figure 40

En 2008, une étude polonaise montre que de nouvelles molécules de synthèse dérivées de l'Ellipticine présentaient de meilleures activités que l'Ellipticine et le Cisplatine (Figure 41) contre deux lignées cellulaires du cancer du rein et de la langue non-à petite cellules, respectivement A498 et A549 [65].

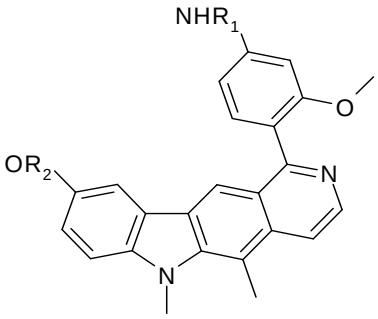
[64] Robba, M.; Moinet-Hedin, V.; Tabka, T.; Sichel, F.; Gauduchon, P.; Le Talaër, J. Y.; Saturnino, C.; Letois, B.; Lancelot, J. C. *Eur. J. Med. Chem.*, **1997**, *32*, 113-122.
[65] Wietrzyk, J.; Tylinska, B.; Jasztold-Howorko, R.; Mastalarz, H.; Szczaurska-Nowak, K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2008**, *341*, 351-356.



Ellipticine



Cisplatine



1. R_1=H, R_2 = CH_3
2. R_1=H, R_2 = H
3. R_1=SO_2CH_3, R_2 = CH_3

Figure 41

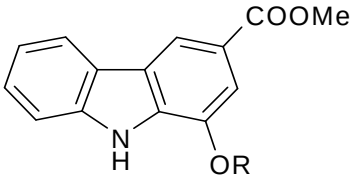
	A498 (µM)	A549 (µM)
Ellipticine	1,74 ± 0,040	0,85 ± 0,040
Cisplatine	1,18 ± 0,110	1,32 ± 0,281
1	0,437 ± 0,382	0,867 ± 0,060
2	0,766 ± 0,052	0,808 ± 0,046
3	0,700 ± 0,060	1,24 ± 0,323

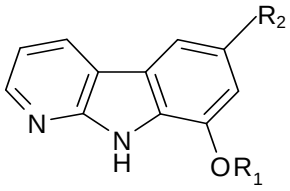
Tableau 2

On peut noter ici, que la présence de la fonction amine et du groupement méthoxy sont nécessaires pour obtenir la molécule la plus active. Ces pharmacomodulations mettent en évidence que la modification même bénigne d'une position peut avoir une réelle importance sur l'activité d'une molécule.

De la même façon, Liger *et al.* ont reporté la synthèse de nouveaux analogues bioisostères de la Clausine E et de la Mukonine en série aza-carbazole ainsi que leurs activités sur plusieurs lignée cellulaires de cancer colorectal et du sein [66].

[66] Joseph, B.; Liger, F.; Popowycz, F.; Besson, T.; Picot, L.; Galmarini, C. M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5615-5619.





Clausine E, R = H

Mukonine, R = Me

1. R_1 = H, R_2 = COOMe
2. R_1 = Me, R_2 = COOMe
3. R_1 = Me, R_2 = CH_2OH

Figure 42

	Lignée du cancer du sein	Lignée du cancer colorectal	
	MCF-7 (µM)	HCT116 (µM)	SW-480 (µM)
Clausine E	0,6 ± 0,3	1,9 ± 0,2	4,8 ± 3
Mukonine	30 ± 9	43 ± 5	72 ± 26
1	11 ± 44	7,1 ± 1,4	8,8 ± 1,8
2	4,4 ± 3,4	8,6 ± 1,8	4,7 ± 2,4
3	58 ± 14	36,6 ± 11,6	63,1 ± 9,5

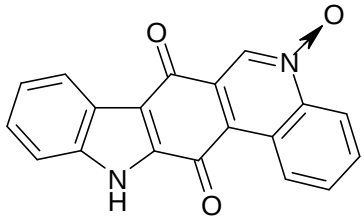
Tableau 3

Encore une fois, nous pouvons constater qu'avec ces valeurs décrites, la modification d'une partie de la molécule peut faire chuter dramatiquement l'activité, ou au contraire engendrer une augmentation de la réponse enregistrée.

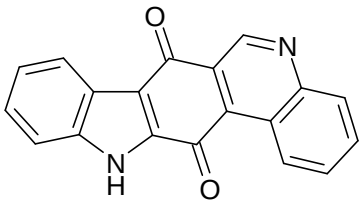
Les carbazolequinones et les dérivés de quinones hétérocycliques, sont des structures qui présentent de très bonnes activités sur différentes lignées cellulaires. C'est le cas des Calothrixines et des dérivés des murrayaquinones [62]. Ces molécules naturelles intéressantes, dérivent à la fois du noyau carbazole différemment substitué et de structures *para*-quinonique. Ces composés sont plans et sont souvent utilisés comme agents intercalant à l'ADN, alors décrits comme inhibiteurs de topoisomérases.

C'est le cas des Calothrixines (cyanobactéries de l'espèce *calothrix)*, décrites en 2009 par l'équipe de Hecht comme nouveaux agents inhibiteurs de topoisomérase I [67].

[62] Lee, K.; Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F. *J. Nat. Prod*., **2000**, *63 (7)*, 893-897.
[67] Hecht, S. M.; Khan, Q. A.; Lu, J. *J. Nat. Prod*., **2009**, *72*, 438-442.



Calothrixine A



Calothrixine B

Figure 43

En effet, ces deux composés ont montré une activité micromolaire sur des topoisomérases de leucémie humaine, 0,20 μM pour la Calothrixine A et 1,05 μM pour la Calothrixine B.

Toutes ces recherches montrent de façon explicite combien ce noyau carbazole peut constituer une structure importante dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques et surtout dans la recherche de nouvelles molécules pouvant permettre de traiter certains cancers.

II.3 Les pyrroloiminoquinones

II.3.1 Les Pyrroloiminoquinones à l'état naturel

Parmi les organismes marins, nombreux sont ceux qui présentent des structures actives, avec différents potentiels thérapeutiques. Une classe importante de métabolites, provenant du milieu marin, et présents uniquement chez quelques espèces fait état de nombreuses recherches : les pyrroloiminoquinones. Cette famille de molécules, bien que très peu représentée dans les espèces marines est une vaste famille. En effet, on recense plus d'une quarantaine de pyrroloiminoquinones issues d'Eponges ou d'Ascidies [68].

Cette structure composée d'une fonction *para*-iminoquinone est accollée au noyau pyrrole, est surtout présente chez les éponges de genre *Zyzzya, Batzella*, *Latrunculia* et *Histodermola*.

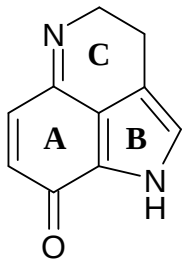


Figure 44 : *Structure de la pyrroloiminoquinone*

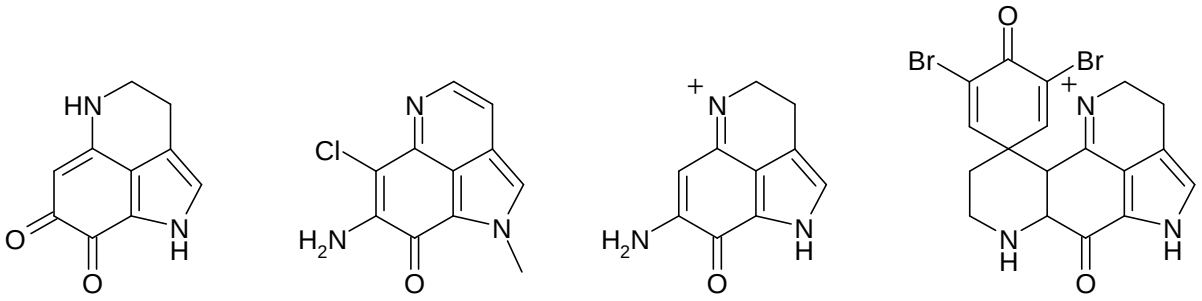
Ces pyrroloiminoquinones ont reçu une attention particulière depuis quelques années, notamment depuis la découverte de la Wakayine (Figure 59) issue d'une espèce d'ascidie *Clavelina* qui a montré une activité inhibitrice de topoisomérase I [69].

Les structures les plus simples sont constituées d'un noyau tricyclique condensé comme les Batzellines, les Isobatzellines ou les Makaluvamines différemment substituées. Les plus complexes comme les Discorhabdines peuvent présenter des structures pentacycliques.

---

[68] Besson, T.; Bénéteau, V.; Pierré, A.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2231-2234.

[69] Kokoshka, J. M.; Capson, T. L.; Holden, J. A.; Ireland, C. M.; Barrows, L. R. *Anti-Cancer Drug Des.*, **1996**, *7*, 758.



Batzelline D | Isobatzelline E | Makaluvamine A | Discorhabdine C

Figure 45

La plupart de ces molécules possèdent des analogues structuraux, extrait du même organisme, ou d'espèces voisines.

Pour les Makaluvamines, on a pu enregistrer plus d'une vingtaine de composés apparentés. De la même façon, on a recensé 23 Discorhabdines, avec la découverte récente de la Discorhabdine W [70].

II.3.1.1 Les Batzellines et Damirones

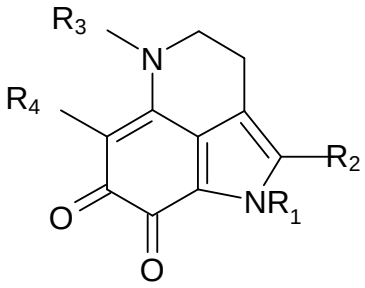
Le premier système tricyclique présentant la structure 1,3,4,5-tétrahydropyrrolo[4,3,2-*de*]quinoline a été identifié en 1937, avec la découverte de la déhydrobufoténine issue d'un poison de crapaud [71]. Depuis, la découverte de nombreuses structures analogues comme les Batzellines ou les Damirones ont pu être identifiées à partir des éponges *batzella* et *zyzzya fuliginosa*. Les Batzellines ont été découvertes en 1989 par une équipe américaine aux Bahamas [72]. Les première Damirones A et B seront découvertes deux ans plus tard [73], alors que la Damirone C ne sera découverte qu'en 1995 par Schmidt *et al*. en même temps que certaines Makaluvamines [74].

[70] Lang, G.; Pinkert, A.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.*, **2005,** *68*, 1796-1798.

[71] Wieland, H.; Wieland, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *528*, 234 ; Märki, F., Robertson, A. V., B., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3341; Robinson, B.; Smith, G. F.; Jackson, A. H.; Shaw, D.; Frydman, B.; Deulofeu, V. *Proc. Chem. Soc. (London)*, **1961**, 310.

[72] Sakemi, S.; Sun, H.H.; Jefford, C.W. Bernardinelli, G., *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 2517-2520..

[73] Stierle, D.B.; Faulkner, D.J. *J. Nat. Prod*., **1991**, *54*, 1131-1133.



	R_1	R_2	R_3	R_4
Batzelline A	CH_3	SCH_3	H	Cl
Batzelline B	H	SCH_3	H	Cl
Batzelline C	CH_3	H	H	Cl
Damirone A	CH_3	H	CH_3	H
Damirone B	H	H	CH_3	H
Damirone C	H	H	H	H
Makaluvone	CH_3	H	H	Br

Figure 46

La Makaluvone, bien que portant le même préfixe « maka » que les Makaluvamines, peut être classée avec les Damirones et Batzellines. En effet, le noyau de la Makaluvone ne présente aucune structure iminoquinone, comme les Damirones et Batzellines, contrairement au Makaluvamines.

Les composés de cette famille ne présentent pas de propriétés cytotoxiques ou intercalant particulières qui sont souvent attribuées à de nombreuses molécules de la famille des pyrroloiminoquinones [73,74,75].

[74] Schmidt, E. W.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 1861-1867.
[73] Stierle, D.B.; Faulkner, D.J. *J. Nat. Prod*., **1991**, *54*, 1131-1133.
[75] Radisky, D. C.; Radisky, E. S.; Barrows, L. R.; Copp, B. R.; Kramer, R. A.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1632-1638.

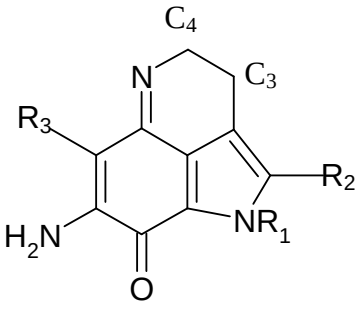
II.3.1.2 Les Isobatzellines et Makaluvamines

Les Isobatzellines et les Makaluvamines sont constituées du même noyau Pyrrolo[4,3,*de*]quinoléine et contiennent le même motif aminoiminoquinone, absent chez les Batzellines et les Damirones.

Cette particularité leur permet de se présenter comme de très bons agents cytotoxiques.

Les Isobatzellines sont isolées à partir de la même éponge que les Batzellines, *Batzella* (Figure 48).

La plupart des Makaluvamines, ont pu être isolées à partir d'éponges des îles Fidji, *Zyzzya Fuliginosa*. La Makaluvamine G, quant à elle a été isolée d'une éponge d'Indonésie du genre *Histodermella* [76].

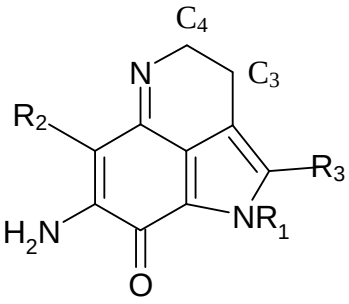


Makaluvamine	R_1	R_2	R_3
A	CH_3	H	H
B C_3=C_4	CH_3	H	H
C	H	CH_3	H
H	CH_3	CH_3	H
I	H	H	H
N	H	H	Br

Figure 47

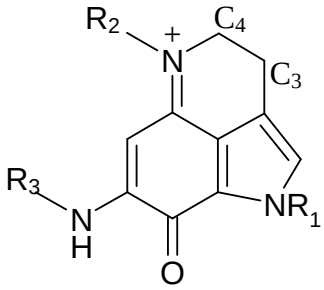
Depuis la découverte en 2001 de la Makaluvamine P [77], on dénombre 16 Makaluvamines, toutes décrites sous forme de sels. On peut les classer en deux sous-familles, une présentant la fonction amine libre, et l'autre présentant différentes substitutions notamment sur la fonction amine.

[76] Carney, J. R.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8483-8486.
[77] Casapullo, A.; Cutignano, A.; Bruno, I.; Bifulco, G.; Debitus, C.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *J. Nat. Prod*., **2001**, *64*, 1354-1356.



Isobatzelline	R_1	R_2	R_3
A	CH_3	Cl	SCH_3
B	CH_3	H	SCH_3
C	CH_3	Cl	H
D	CH_3	SCH_3	Cl

Figure 48



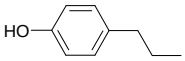
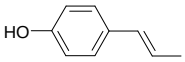
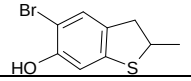
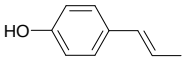
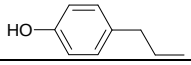
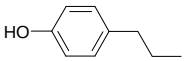
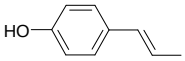
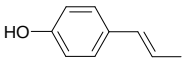
Makaluvamine	R_1	R_2	R_3
D	H	H	
E	CH_3	H	
F	H	H	
G	CH_3	CH_3	
J	H	CH_3	
K	CH_3	H	
L	H	CH_3	
M	H	H	

Figure 49

Cette famille suscite encore un grand intérêt pour la communauté scientifique, notamment à cause de sa forte cytotoxicité, allant pour certains composés à des IC_{50} proches du nanomolaire (Makaluvamine F, IC_{50} = 0,09 µg/mL, Histogramme 6 *: Cytotoxicités comparées des Makaluvamines sur la lignée*). Aujourd'hui, quasiment toutes leurs synthèses

sont décrites dans la littérature, permettant ainsi de contourner le problème majeur d'extraction du milieu naturel de ces composés.

II.3.1.3 Les Discorhabdines et Epinardines

La famille des Discorhabdines est elle aussi une famille très importante des pyrroloiminoquinones. Le nom de Discorhabdine provient de celui des spicules « discorhabdes » caractéristiques des éponges du genre *Latrunculia*. Les Discorhabdines se différencient des Makaluvamines par leur enchaînement de cinq cycles et d'un système spirocyclohexènone caractéristique en position 6.

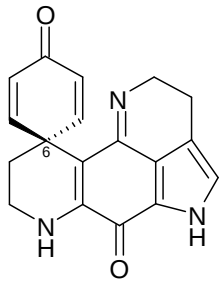
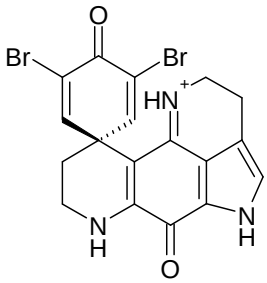


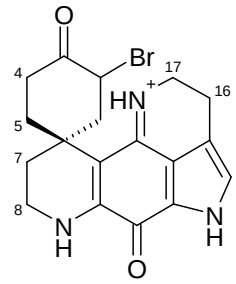
Figure 50 : *Structure des Discorhabdines*

La Discorhabdine C fut la première molécule isolée de la famille par N. Perry en 1986 [78]. Elle fut extraite à partir d'une éponge d'éspèce *Latrunculia bocagei* de la Nouvelle-Zélande. Cette Discorhabdine C présente des propriétés antivirales et antitumorales très intéressantes qui ont permis d'ouvrir la voie à la recherche et l'isolation de nouvelles Discorhabdines.

[78] Perry, N.B.; Blunt, J.W.; McCombs, J.D.; Munro, M.H.G. *J. Org. Chem*., **1986**, *51*, 5476-5478.



Discorhabdine C



Discorhabdine E : Δ^4
Discorhabdine F : Δ^4 ; Δ^{16}
Discorhabdine G : Δ^7

Δ4 : double liaison entre les carbones 4 et 5

Δ16 : double liaison entre les carbones 16 et 17

Δ7 : double liaison entre les carbones 7 et 8

Figure 51

Lors d'une investigation en Nouvelle-Zélande, Blunt isola les Discorhabdine E et F [79, 80] de l'éponge *Latrunculia bocagei*. Puis Yang isola la Discorhabdine G d'une éponge de l'Antarctique nommée *Latrunculia apicalis* [81].

La seconde classe des Discorhabdines contient un sixième cycle formé par un pont tétrahydrothiophène entre les carbones C-5 et C-8. Cette classe est composée des Discorhabdines A, B, Q et R. Les Discorhabdines A et B furent découvertes lors de recherche sur différentes espèces d'éponges *Latrunculia* au large de la Nouvelle-Zélande [82]. Au cours d'une campagne d'identification de métabolites à effet antitumoral issus du milieu marin, fut isolée la Discorhabdine Q à partir de *Latrunculia purpurea* [83].

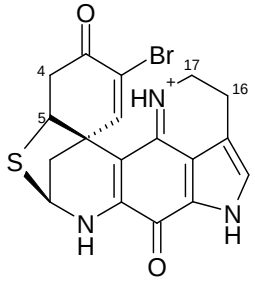
[79] Copp, B.R.; Fulton, K.F.; Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *J. Org. Chem*., **1994**, *59*, 8233-8238.

[80] Blunt, J.W.; Munro, M.H.G.; Battershill, C.N.; Copp, B.R.; McCombs, J.D.; Perry, N.B.; Prinsep, M.; Thompson, A.M., *New J. Chem*., **1990**, *14*, 761.

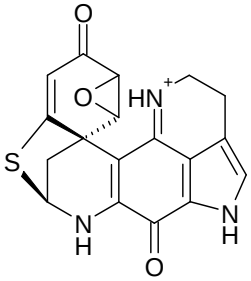
[81] Yang, A.; Baker, B. *J. Nat. Prod*., **1995**, *58*, 1596-1599.

[82] Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *Tetrahedron*, **1988**, *58*, 1727-1734.

[83] Dijoux, M.; Gamble, W.R.; Hallock, Y.F.; Cardellina, J.H.; Van Soest, R.; Boyd, M.R. *J. Nat. Prod*., **1999**, *62*, 636-637.



Discorhabdine A
Discorhabdine B : Δ^4
Discorhabdine Q : Δ^4 ; Δ^{16}

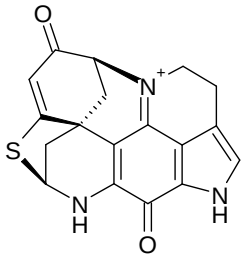


Discorhabdine R

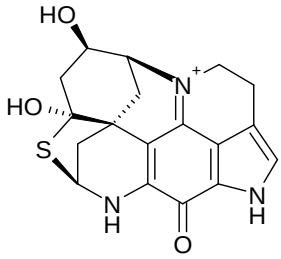
Figure 52

Le dernier alcaloïde isolé de cette classe est la Discorhabdine R qui a pour particularité de posséder une fonction époxy. Elle fut extraite d'éponges sud-australiennes du genre *Negombata* et d'éponges de l'Antarctique du genre *Latrunculia* [84].

La troisième classe des Discorhabdines contient un septième cycle formé par une liaison entre l'azote N18 et le carbone C2 formant ainsi un iminium quaternaire et un nouveau carbone *spiro* en position 2. Le premier de ces composés isolé est la Discorhabdine D, extraite de deux éponges rencontrées au large de la Nouvelle-Zélande : *Latrunculia brevis* et *Prianos sp.* [85]. Plus récemment fut isolée la Discorhabdine X par El-Naggar *et al.*, d'éponges sud-australiennes des genres *Higginsia* et *Spongosorites* [86].



Discorhabdine D

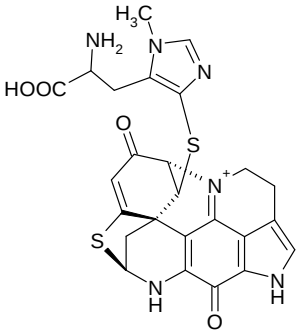


Discorhabdine X

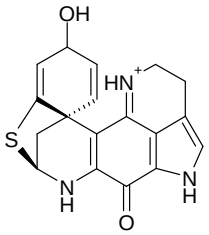
Figure 53

[84] Ford, J.; Capon, R.J. *J. Nat. Prod.*, **2000**, *53*, 1527-1528.
[85] Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4127-4128.
[86] El-Naggar, M.; Capon, R.J. *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 460-464.

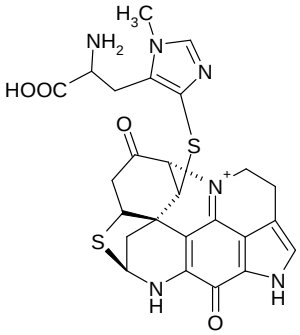
Les structures des Discorhabdines H à O furent relatées par plusieurs groupes scientifiques au cours des années 90, sans qu'à chaque fois aucun n'apporte de données spectrométriques sur ces alcaloïdes. Le premier à les avoir décrits est Munro en 1993[87, 88].



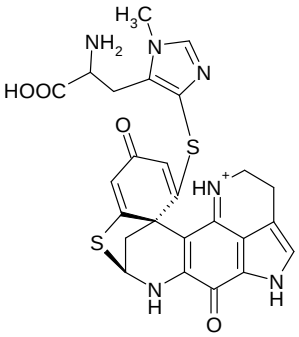
Discorhabdine H



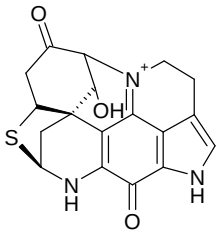
Discorhabdine I



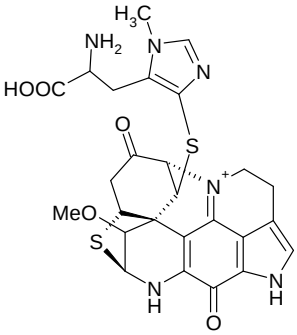
Discorhabdine J



Discorhabdine K

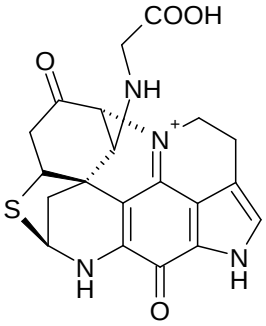


Discorhabdine L

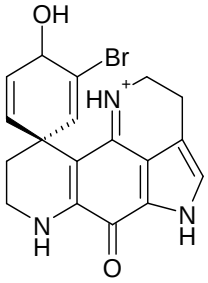


Discorhabdine M

Figure 54



Discorhabdine N



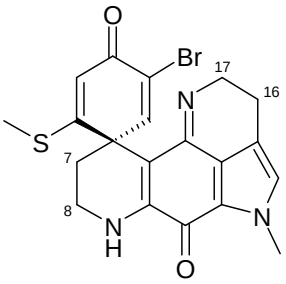
Discorhabdine O

Figure 55

[87] Beukes, D.R. *Thèse de Doctorat*, Université de Rhodes, **2000**, 71-117.

[88] Urban, S.; Hickford, S.J.H.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *Curr. Org. Chem.*, **2000**, *4*, 765-807.

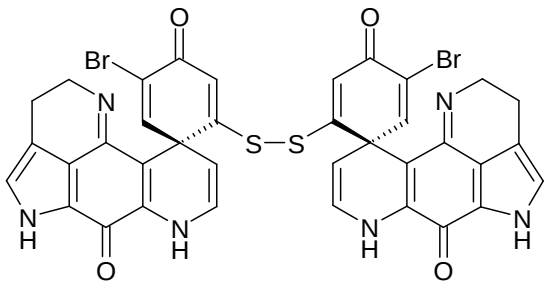
La quatrième classe des Discorhabdines ne comporte plus que cinq cycles mais possède une chaîne thio-éthyle sur le cinquième cycle. Cette classe comprend les Discorhabdine S, T et U, isolées en 2003 par Sarath à partir d'éponges du genre *Batzella* collectées au large des Bahamas [89].



Discorhabdine S : Δ^{16}
Discorhabdine T : Δ^{7}, Δ^{16}
Discorhabdine U : Δ^{7}

Figure 56

La Discorhabdine W fut isolée beaucoup plus récemment par Lang (2005) à partir d'une éponge du genre *Latrunculia* de Nouvelle-Zélande. Elle présente la particularité d'être la première Discorhabdine dimérique isolée. Alors que l'on pensait la source de Discorhabdine en train de s'affaiblir, la découverte de ce dimère relance les possibilités structurales de cette famille déjà très riche [90].

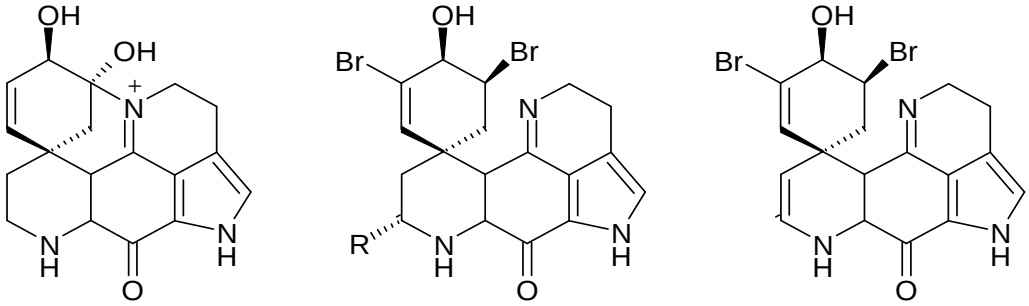


Discorhabdine W

Figure 57

[89] Gunasekera, S.P.; Zuleta, I.A.; Longley, R.E.; Wright, A.E.; Pomponi, S.A. *J. Nat. Prod*., **2003**, *66*, 1615-1617.
[90] Lang, G.; Pinkert, A.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *J. Nat. Prod*., **2005**, *68*, 1796-1798.

Les Epinardines forment une famille de molécule structuralement proche des Discorhabdines, mais présentent un motif alcool allylique à la place du motif ènone.



Epinardine A Epinardine B, R= H Epinardine C

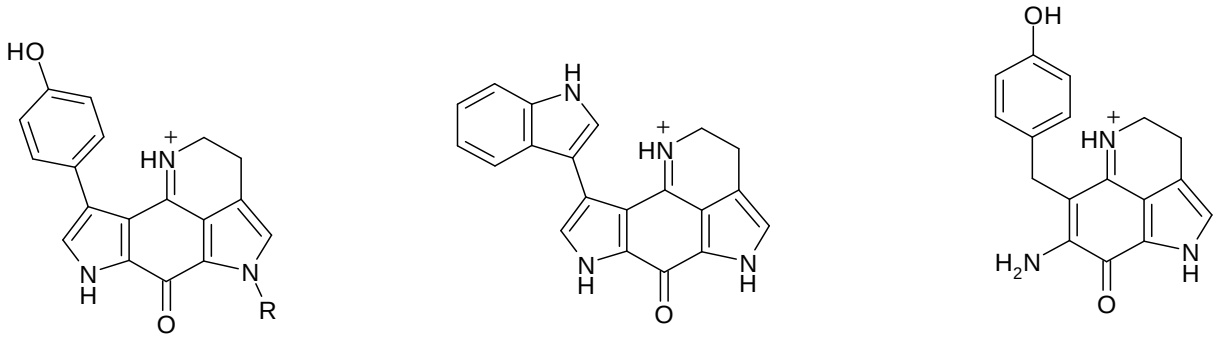
Epinardine D, R = OCH_3

Figure 58

Les Epinardines ne présentent pas les mêmes activités que les Discorhabdines bien qu'elles soient très proches de cette famille au niveau de leurs structures. La famille des discorhabdines, est formée d'une trentaine de molécules présentant pour la plupart des propriétés antivirales et antitumorales très intéressantes. Tout ceci explique encore une fois, les recherches permanentes sur ces alcaloïdes.

II.3.1.4 Les Tsitsikammamines, la Veiutamine et la Wakayine

Les deux Tsitsikammamines A et B ont été isolées en 1996 à partir d'une éponge d'Afrique du Sud, du genre *Tsitsikamma* [91]. Elles présentent toutes deux, une structure bis-pyrroloiminoquinone que l'on retrouve dans la structure du seul alcaloïde présentant ce noyau iminoquinone, molécule issue d'une ascidie du genre *Clavelina*, la Wakayine [92].



Tsitsikammamine A, R = H

Tsitsikammamine B, R = CH_3

Wakayine

Veiutamine

Figure 59

La dernière molécule de cette série, la Veiutamine, possède une structure très proche de la Makaluvamine D. Néanmoins, la présence d'un motif *p*-hydroxybenzyle en position 6 du noyau la distingue de toutes les autres pyrroloiminoquinones connues [93].

II.3.2 Synthèse des pyrroloiminoquinones

II.3.2.1 Approche biosynthétique

Les études biosynthétiques ne sont pas toujours faciles et rares sont les schémas de biosynthèse qui sont totalement élucidés. Concernant la biosynthèse des pyrroloiminoquinones, l'équipe de Munro présente un schéma qui lierait la formation de certains de ces composés [94].

---

[91] Hooper, G. J.; Davies-Coleman, M. T.; Kelly-Borges, M.; Coetzee, P. S. *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 7135-7138.

[92] Copp, B.R.; Barrows. L.R.; Ireland, C.M. *J. Org. Chem*., **1991**, *56*, 4596-4597.

[93] Venables, D.A.;Lassota, P.; Barrows, L.R.; Ireland, C.M. *Tet. Lett.*, **1997**, *38 (5)*, 721-722.

[94] Lill, R.E.; Major, D.A.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G.; Battershill, C.N.; McLean, M.G.; Baxter, R.L. *J. Nat. Prod*., **1995**, *58*, 306-311.

Il propose ainsi l'accès à différents alcaloïdes comme la Makaluvamine D ou encore la Discorhabdine B à partir d'un même dérivé indolique : la Tryptamine.

Après fonctionnalisation et oxydation successive, Munro, propose la formation du squelette pyrroloiminoquinone, qui donnera plus tard Damirones, Makaluvamines et Discorhabdines.

La convergence de ce noyau avec le motif Tyramine pourrait permettre la formation des différents alcaloïdes cités auparavant.

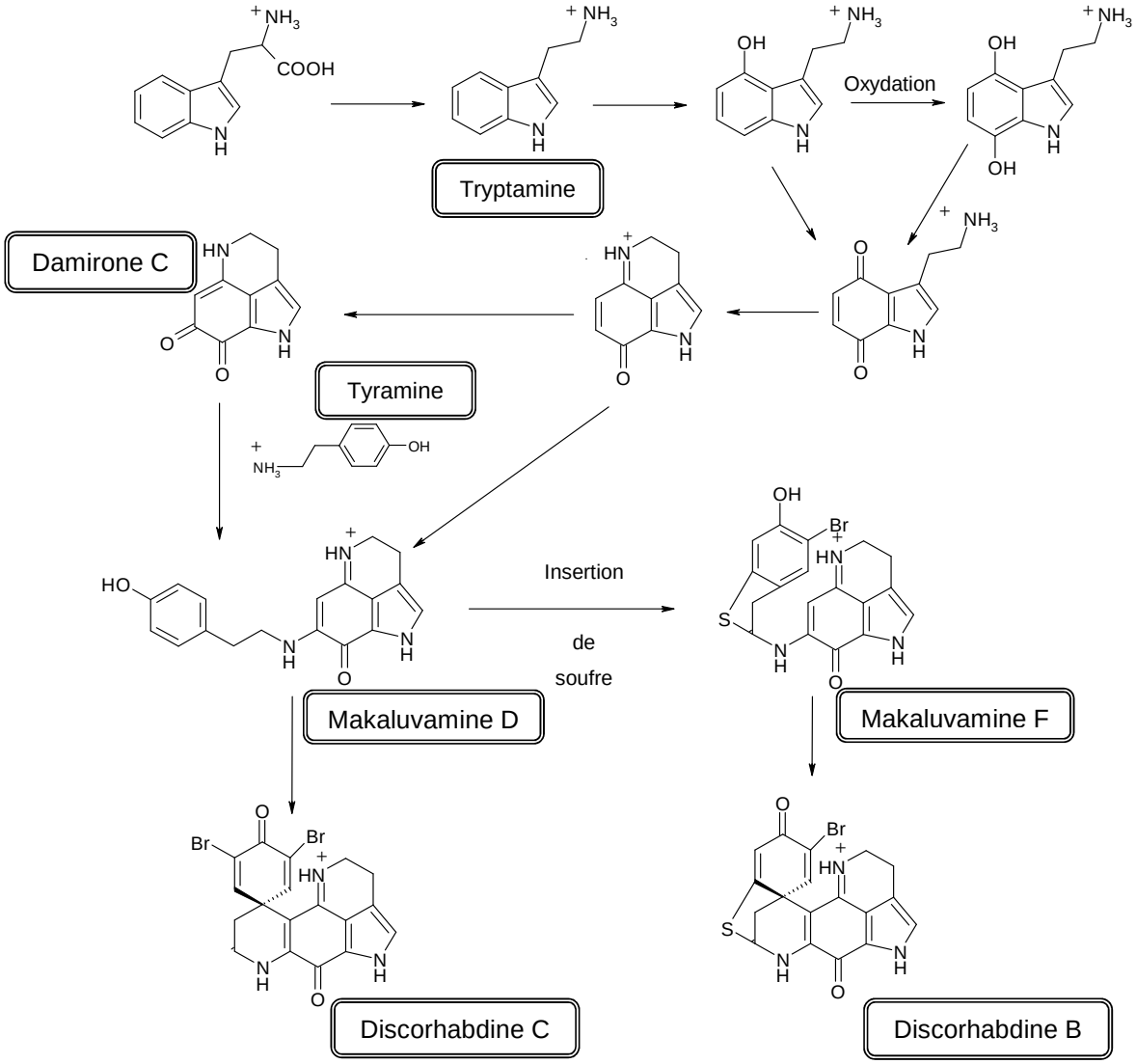


Figure 60

Ce schéma de biosynthèse montre qu'il est possible de trouver des liaisons, et donc des voies de synthèse entres les différentes structures. Certaines synthèses utilisent des intermédiaires communs à plusieurs pyrroloiminoquinones, mais la plupart des synthèses décrites sont propres à chaque alcaloïde.

II.3.2.2 Approche synthétique

De nombreuses synthèses des différents noyaux pyrroloiminoquinones ont pu être publiées durant ces vingt dernières années. Il serait alors difficile étant donné, le nombre de molécules et la diversité avec laquelle elles ont pu être synthétisées, de dresser et détailler la liste de ces synthèses.

Afin d'exemplifier ce chapitre, nous avons décidé de ne décrire que certaines synthèses pouvant permettre d'accéder à plusieurs alcaloïdes à partir d'intermédiaires communs.

- Batzelline et Isobatzelline

En 1994, Tao *et al.* présentent la synthèse totale de la Batzelline C et l'Isobatzelline C à partir d'un aldéhyde aromatique [95]. L'insertion du groupement protecteur Teoc (carbamate) est obtenue par réarrangement de Curtius à partir de l'acide correspondant. La formation de l'indole présentant la chaîne méthyle acétate en position 3 est obtenue grâce à l'éthyl 4-acétoacétate.

Des étapes successives de fonctionnalisation, oxydation, déprotection, et couplage peptidique permettent d'obtenir un intermédiaire tricyclique conduisant soit à la Batzelline C soit à l'Isobatzelline C.

[95] Tao, X. L.; Cheng, J. F.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2017-2028.

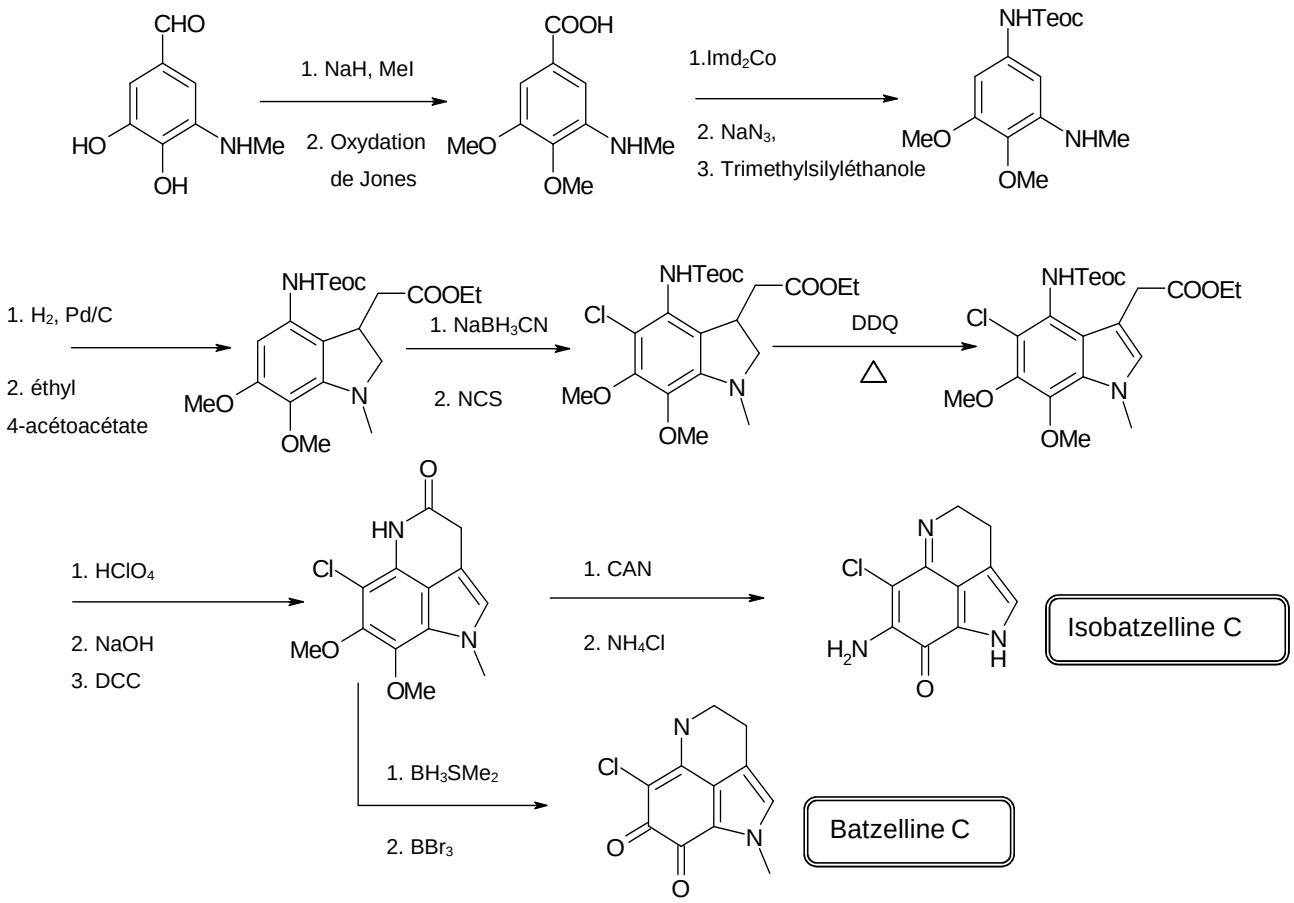


Figure 61

- Makaluvamines

Le noyau indole constitue un très bon motif de départ pour la synthèse de pyrroloiminoquinones. L'équipe d'Iwao, a travaillé sur cette stratégie et a développé la synthèse totale des Makaluvamines A, D, I et K [96]. La protection différente de l'intermédiaire 2-(6-méthoxy-*1H*-indol-3-yl)acétonitrile lui permet d'accéder soit aux Makaluvamines A et K, soit aux Makaluvamines I et D.

[96] Iwao, M.; Motoi, O.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8999-9010.

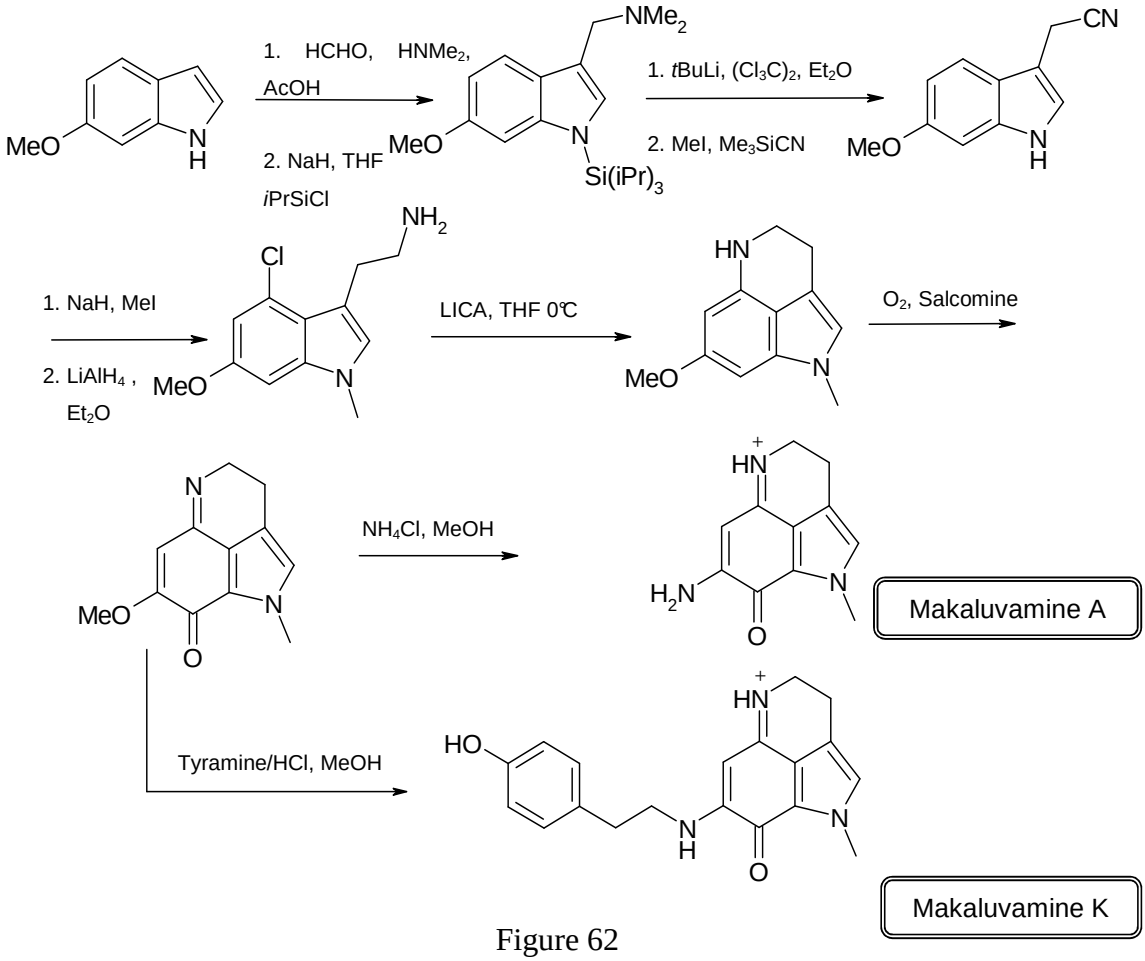


Figure 62

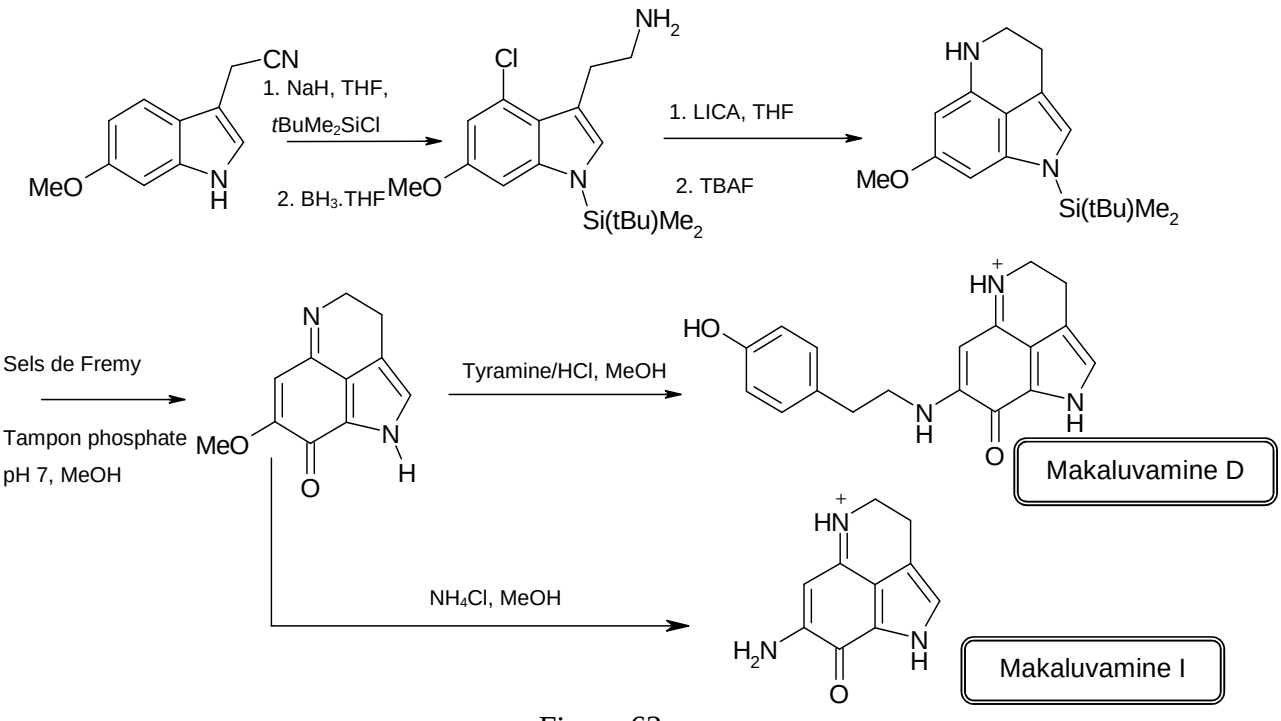


Figure 63

- Discorhabdines

La synthèse complexe des Discorhabdines a beaucoup été étudiée, notamment au niveau de la formation du carbone *spiro*. En effet, la formation de ce système bicyclique peut être obtenu de plusieurs façons, par interventions d'oxydants radicalaires, d'agents oxydants à base d'iode hypervalent ou encore par réaction de Michael intramoléculaire catalysé à l'aide de cuivre (II). Heathcock et Aubart, ont présenté la synthèse de différentes Discorhabdines, à partir d'un nitrophénol. Après avoir formé le noyau indole, Heathcock *et al.* proposent, à travers l'accès à une quinone, la formation du noyau pyrroloiminoquinone par oxydation au sels de Fremy. Cette quinone permet, par addition de bromo- ou dibromo-tyramine, d'obtenir un intermédiaire stable. Celui-ci cyclise en présence de chlorure de cuivre (II) et permet l'accès aux dérivés des Discorhadine C et E protégés. La déprotection en milieu basique permet d'obtenir la Discorhabdine correspondante [97].

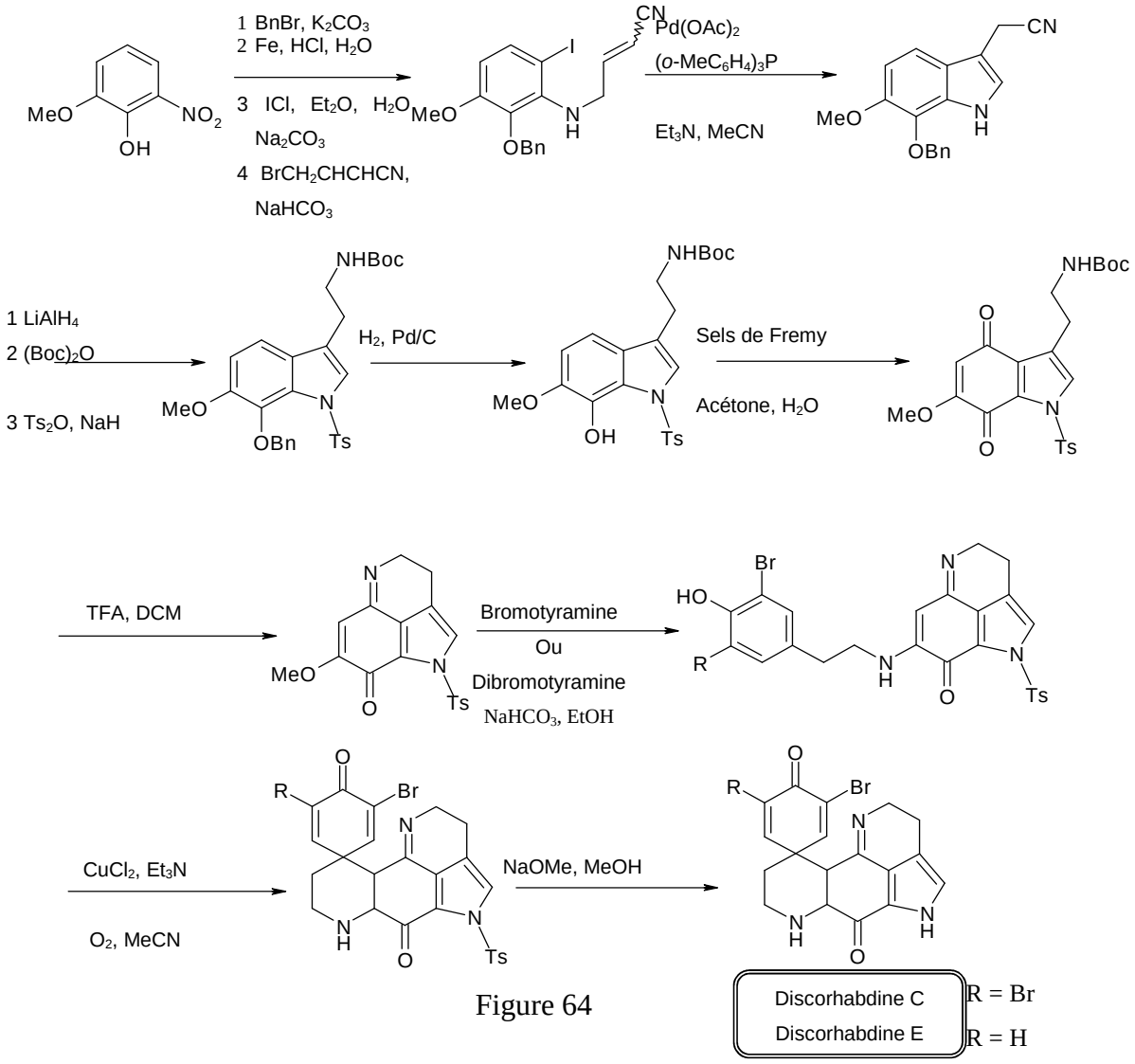


Figure 64

[97] Aubart, K. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 16-22.

Les équipes de Kita [98, 99, 100] et Heathcock soulignent le fait qu'il est nécessaire que le noyau pyrroloiminoquinone doit être formé afin d'obtenir les derniers cycles par formation du carbone s*piro* [101]. En effet, on dénombre une dizaine de synthèses de cette Discorhabdine C et tous les essais de formation de ce système *spiro* effectués sur des quinones intermédiaires n'ont pas abouti aux Discorhabdines souhaitées [102]. Seuls quelques composés analogues ont pu être obtenus par Confalone *et al.* sur des systèmes naphtoquinones [103].

- Veiutamine

En 1999, Iwao *et al.* proposent une synthèse de la Veiutamine à partir du même noyau indole qui lui avait permis auparavant d'obtenir les différentes Makaluvamines [104].

En changeant cette fois ci de groupement protecteur pour le noyau indole. L'équipe d'Iwao obtient un motif tricyclique qu'il protège avec un groupement Boc. Celui-ci leur permet par réaction anionique d'obtenir l'intermédiaire tétracyclique substitué. L'ouverture par décarboxylation du carbamate cyclique est effectuée par hydrogénolyse. L'étape d'oxydation par les sels de Fremy permet d'obtenir le noyau pyrroloiminoquinone. La Veiutamine est ensuite obtenue après déprotection et salification.

[98] Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakaura, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2175-2180.
[99] Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Kikuchi, K.; Yakura, T. *Tet. Lett.*, **1991**, *32*, 2035-2038.
[100] Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 1119-1120.
[101] Antunes, E.M. *Thèse de Doctorat*, Université de Rhodes, **2003**.
[102] Kita, Y.; Harayama, Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1567-1588.
[103] Confalone, P. N. *J. Het. Chem.*, **1990**, *27*, 31.
[104] Iwao, M.; Moro-oka, Y.; Fukuda, T. *Tet. Lett.*, **1999**, *40*, 1713-1716.

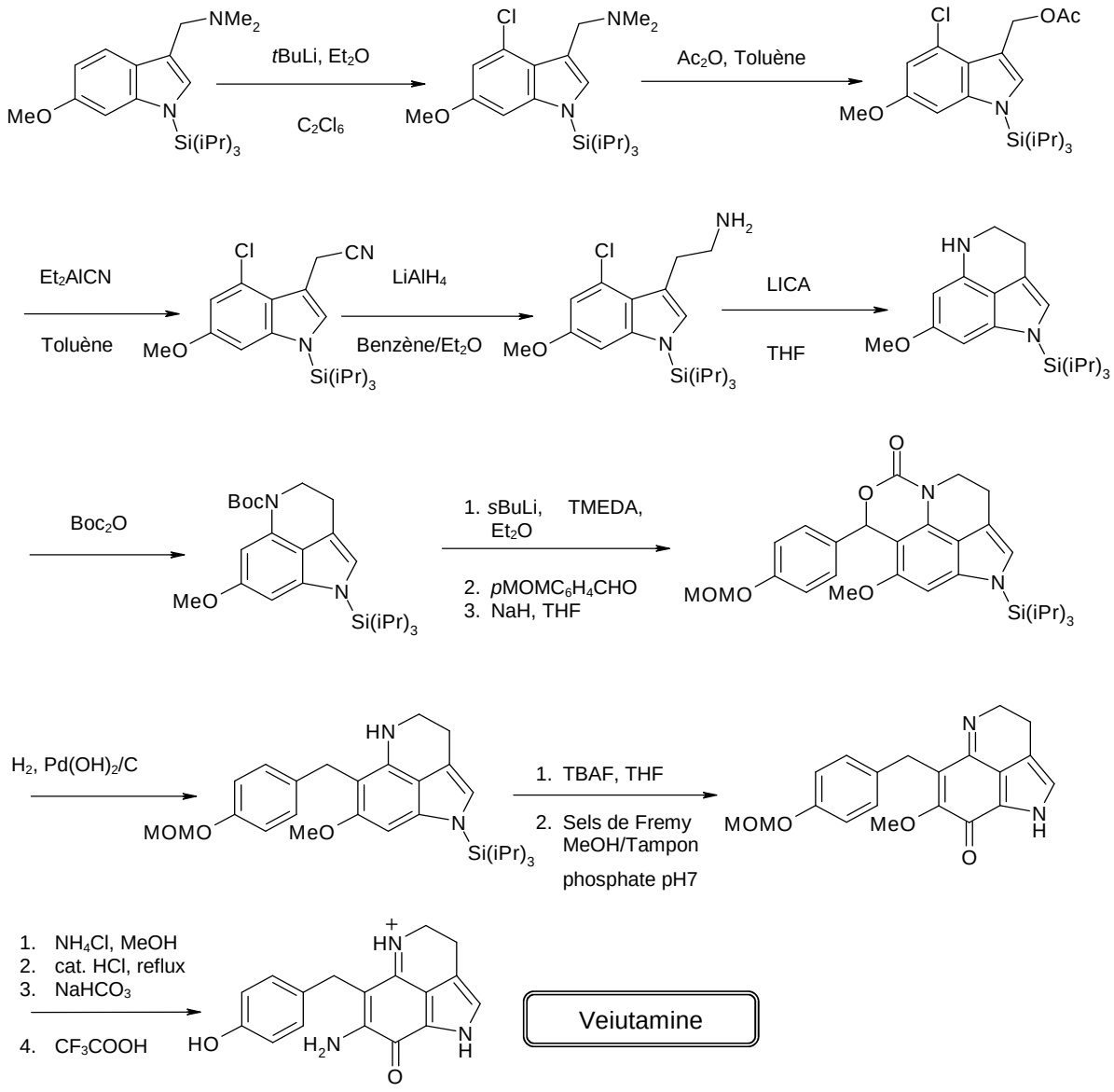

NMe2
tBuLi, Et2O
C2Cl6
Cl
NMe2
Ac2O, Toluène
Cl
OAc
MeO
N
Si(iPr)3
Et2AlCN
Toluène
Cl
CN
LiAlH4
Benzène/Et2O
Cl
NH2
LICA
THF
HN
Boc2O
BocN
1. sBuLi, TMEDA, Et2O
2. pMOMC6H4CHO
3. NaH, THF
O
MOMO
H2, Pd(OH)2/C
1. TBAF, THF
2. Sels de Fremy MeOH/Tampon phosphate pH7
1. NH4Cl, MeOH
2. cat. HCl, reflux
3. NaHCO3
4. CF3COOH
HO
H2N
Veiutamine

Figure 65

II.3.3 Activités antitumorales des pyrroliminoquinones

Depuis leur découverte il y a un quart de siècle, les alcaloïdes issus des éponges marines n'ont cessé de susciter l'intérêt des scientifiques. En effet, l'éventail des propriétés biologiques de ces molécules est très impressionnant : anti-inflammatoires, immunosuppressives, antivirales, antimalariales, antibiotiques et la plus importante, antitumorales.

Comme nous avons pu le voir, les pyrroloiminoquinones sont une grande famille d'alcaloïdes d'origine marine, et semblent être menés par deux sous familles que sont les Makaluvamines et les Discorhabdines. Il apparaît alors intéressant d'étudier leur activités respectives.

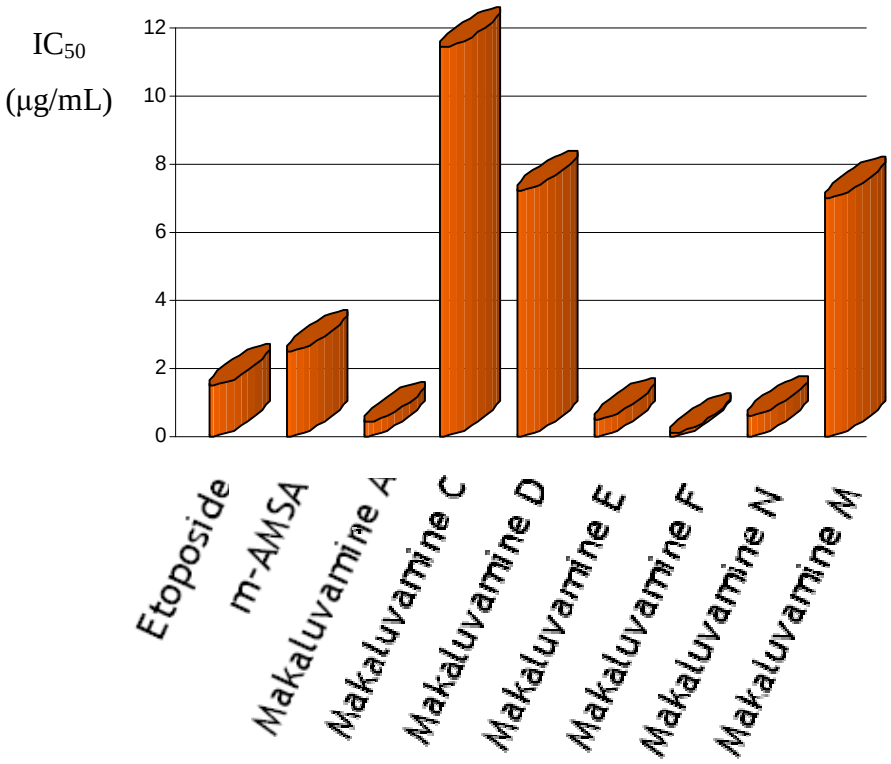
II.3.3.1 Les Makaluvamines

Cytotoxicité des Makaluvamines

Découvertes en 1993, les Makaluvamines sont un groupe important des alcaloïdes marins à structure pyrroloiminoquinone, et de ce fait, présentent un certain nombre de propriétés biologiques ; la plus importante étant une activité antitumorale pour bon nombre d'entre elles. Les études rapportées dans la littérature sont donc nombreuses et confirment toutes l'activité cytotoxique importante de cette famille [102].

Les premières études sur ces molécules ont montré que la plupart possédaient une activité cytotoxique sur la lignée cellulaire du carcinome du colon humain HCT-116. Le graphique suivant représente les IC_{50} des principales Makaluvamines sur la lignée HCT-116 comparées à l'Amsacrine et l'Etoposide (deux inhibiteurs de topoisomérases II actuellement sur le marché) [105].

[102] Kita, Y.; Harayama, Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1567-1588.
[105] Bénéteau, V. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **2000**.

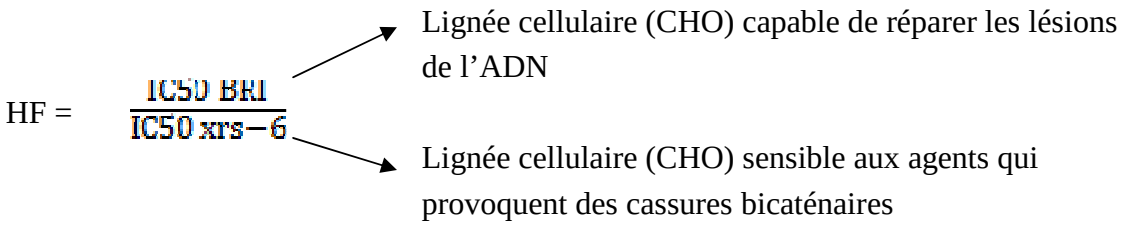


Histogramme 6 *: Cytotoxicités comparées des Makaluvamines sur la lignée HCT-116*

La Makaluvamine F est la plus active de toutes sur cette lignée (IC_{50} = 0,09 µg/ml), suivie par les Makaluvamines A, E et N (0,4< IC_{50}<0,6 µg/ml). Les activités de ces quatre molécules sont plus importantes sur cette lignée que l'Etoposide et l'Amsacrine. Les Makaluvamines D et M ont des cytotoxicités modérées (IC_{50} aux environ de 7µg/ml). Quant aux autres Makaluvamines, elles ont toutes un IC_{50} supérieure à 10 µg/ml. Le potentiel antitumoral des Makaluvamines est donc très intéressant car certaines ont des cytotoxicités supérieures à celles des molécules actuellement utilisées en thérapie.

Activité antitopoisomérase II

Afin de comprendre le mécanisme d'action de ces composés, il a été étudié leurs propriétés sur les topoisomérases II. Pour ce faire, il est utilisé un facteur d'hypersensibilité (HF) qui permet de juger la capacité de certains produits à inhiber la topoisomérase II :



Lorsque ce facteur est élevé (HF > 3), cela suppose un mécanisme d'action cellulaire induisant des cassures des deux brins de l'ADN, caractéristiques d'un blocage des topoisomérases II. A titre d'exemple, pour l'Amsacrine, le HF = 6.

De plus, il a été mesuré l'inhibition de la décaténation de l'ADN par les Makaluvamines. Cette mesure évalue l'aptitude d'une molécule à bloquer le passage d'un brin d'ADN à travers l'autre grâce aux topoisomérases II [1].

		Makaluvamine					
	m-AMSA	**A**	B	C	D	E	**F**
HF	6	**9**	1	4	3	4	**6**
Inhibition de la décaténation de l'ADN (IC_{90} en µg/ml)	20	**13**	400	133	133	133	**13**

Tableau 4 : *HF et inhibition de la décaténation de l'ADN par les Makaluvamines*

Les Makaluvamines A et F présentent toutes les deux des facteurs d'hypersensibilité et une inhibition de la décaténation supérieure à ceux de l'Amsacrine (IC_{90} d'inhibition de décaténation = 20).

Ces études tendent ainsi à prouver que les Makaluvamines ont une activité anti-topoisomérase II plus ou moins importante avec notamment certaines qui seraient plus actives que les molécules actuellement utilisées en thérapie.

[1] Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.

Intercalation dans l'ADN

L'inhibition des topoisomérases par les Makaluvamines suggère une interaction avec l'ADN. En effet, de nombreux inhibiteurs de topoisomérases possèdent des propriétés d'intercalation [106].

	Agents intercalants	Agents non-intercalants
Inhibiteurs de Topoisomérase I	Fagaronine	Camptothécine
Inhibiteurs de Topoisomérase II	Ellipticine, m-AMSA	Etoposide Génistéine
Inhibiteurs de Topoisomérase II générateurs de radicaux libres	Adriamycine Daunomycine	Streptonigrine
Inhibiteurs mixtes de Topoisomérase I et II	Actinomycine Intoplicine	…

Tableau 5

Les Makaluvamines, comme l'Ellipticinium, présentent une structure polyhétérocyclique plane, potentiellement cationique qui serait favorable à ces interactions avec l'ADN par intercalation. Ce sont les Makaluvamines C et E qui possèdent le plus fort pouvoir intercalant à l'ADN.

	Makaluvamine					
	A	B	**C**	D	**E**	F
K_s (ADN) en mM	0,022	0,07	**0,013**	0,024	**0,005**	0,021

Tableau 6

[106] Janin, Y. *Thèse de Doctorat*, Université de Paris VI, **1993**.

Activation par réduction

Il existe aussi un mécanisme *in vivo* capable de former un intermédiaire semiquinone à partir de la structure iminoquinone des Makaluvamines. Cet intermédiaire conduirait à des coupures monocaténaires de l'ADN. De plus, ce radical formé serait stabilisé par les groupements fonctionnels aminés et carbonylés en position vinylique. Le tableau suivant indique les concentrations auxquelles les composés réduits de Makaluvamines provoquent des cassures monocaténaires dans 50% de l'ADN.

	Makaluvamine					
	A	B	**C**	D	E	**F**
Coupure monocaténaire suite à la réduction (en µM)	2,1	181	**1,2**	52	15	**1,1**

Tableau 7 *: Coupure monocaténaire de l'ADN par les Makaluvamines*

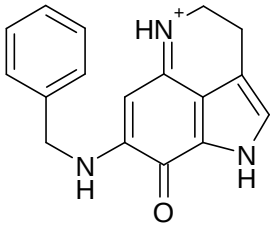
L'activité cytotoxique des Makaluvamines semble dépendre à la fois de leur capacité à s'intercaler dans l'ADN et de leur capacité à former des radicaux libres semiquinones. En effet, la Makaluvamine F possède des excellents pouvoirs radicalaires et d'intercalation et ainsi une très bonne cytotoxicité (Tableau 7 *: Coupure monocaténaire de l'ADN par les Makaluvamines*7). Au contraire, la Makaluvamine B possède un bon pouvoir intercalant mais n'a pas de pouvoir radicalaire et donc sa cytotoxicité est faible.

Activité cytotoxique d'analogues de Makaluvamine

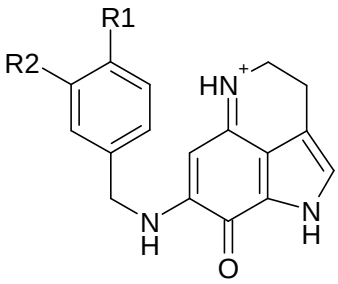
Il a donc été ainsi établi la propriété anti-topoisomérases des Makaluvamines, ce qui a poussé un bon nombre de groupes scientifiques à synthétiser des analogues de ces Makaluvamines, afin de contrer le problème d'extraction difficile de leur milieu naturel et d'améliorer leur pouvoir cytotoxique. Un grand nombre de molécules a donc été testé et beaucoup sont encore en cours d'investigation.

Récemment furent synthétisés par un groupe de l'université d'Alabama aux Etats-Unis, quatre analogues de Makaluvamines qui furent testés *in vitro* sur une soixantaine de lignées cellulaires tumorales humaines au cours du programme de développement

thérapeutique du NCI (National Cancer Institute, USA) [107, 108]. Les lignées cellulaires étaient issues de neuf cancers fréquents chez l'homme : leucémie, poumon, colon, système nerveux central, mélanome, ovaire, rein, prostate et sein. Après plusieurs pharmacomodulations et plusieurs séries de tests, une molécule s'est illustrée comme la plus active, la [(11,12),7-benzylamino]-1,3,4,8-tétrahydropyrrolo[4,3,2-de]quinoléin-8-one, appelée aussi BA-TPQ. [109]. Ces travaux ont été beaucoup publiés et beaucoup de ces analogues sont aujourd'hui protégés par des brevets [110].



BA-TPQ



Analogues testés

Analogue 2 : R1 = F, R2 =H
Analogue 3 : R1 = R2 = OCH_3
Analogue 4 : R1 = R2 = OCH_2O

Figure 66

Potentiel antitumoral des Discorhabdines

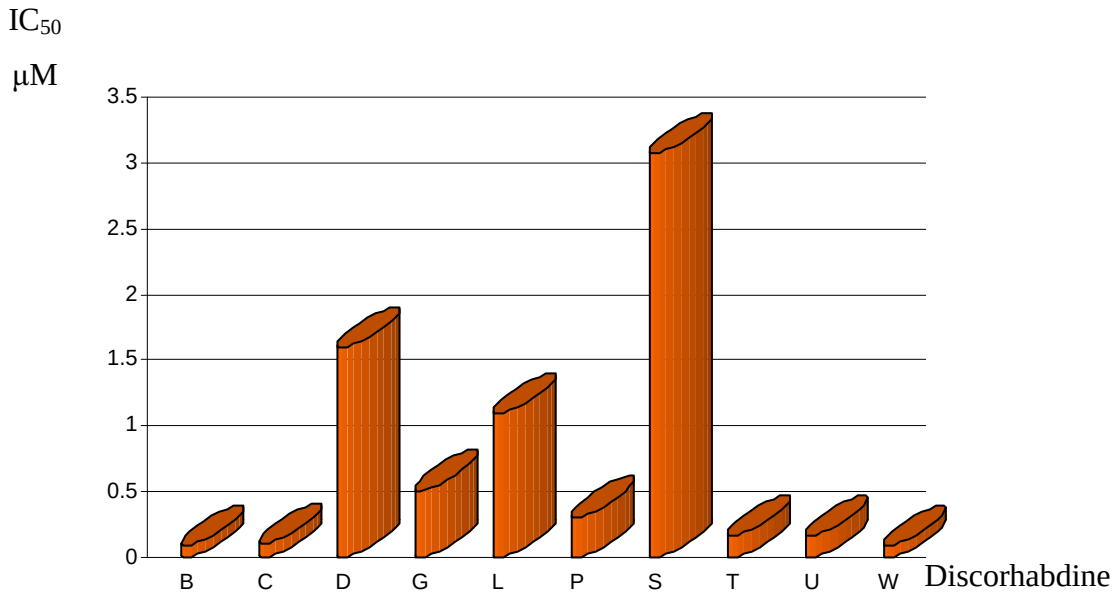
Découvertes en 1986, les Discorhabdines représentent la plus grande famille des alcaloïdes à structure pyrroloiminoquinone et leur nombre augmente au fil des études sur les éponges des mers chaudes. Ces molécules ont montré une importante toxicité envers les micro-organismes, mais surtout un potentiel antitumoral très intéressant.

Malgré leur découverte quelques années avant les Makaluvamines, les Discorhabdines présentent une structure beaucoup plus complexe qui pose des difficultés au niveau de leur synthèse. C'est pourquoi aujourd'hui beaucoup de travaux présentent la synthèse et l'étude de Makaluvamines alors que ceux se référant aux Discorhabdines sont plus rares. Malgré cela, quelques études sur leur cytotoxicité sont publiées.

---

[107] Shinkre, B.A.; Raisch, K.P.; Fan, L.; Velu, S.E. *Bioorg. Med. Chem. lett.*, **2007**, *17*, 2890-2893.
[108] Shinkre, B.A.; Raisch, K.P.; Fan, L.; Velu, S. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2541-2549.
[109] Zhang, R.; Ezell, S. J.; Li, H.; Zhang, X.; Gurpinar, E.; Zhang, X.; Rayburn, E. R.; Sommers, C. I.; Yang, X.; Velu, S. E. *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 2129-2141.
[110] Velu, S. E.; Raisch, K. P.; Wang, W.; Zhang, R. *WO***2008**/103483 A2.

Une cible principale des Discorhabdines est la lignée cellulaire P388 (lignée de cellules de leucémie lymphoïde), sur laquelle bon nombre de ces alcaloïdes ont un pouvoir cytotoxique fort *in vitro* [86,88,89,111].



Histogramme 7 *: Cytotoxicité des Discorhabdines sur la lignée P388*

Les Discorhabdines B, C, T et U ont montré de très forte activité sur la lignée P388 ($0,087 < IC_{50} < 0,17$ µM/mL). C'est la Discorhabdine W qui présente la plus forte cytotoxicité sur cette lignée ($IC_{50} = 0,084$) avec sa structure dimèrique. Il sera donc nécessaire d'étudier l'hypothèse d'une cytotoxicité augmentée par une structure dimèrique. Au contraire, les Discorhabdines D, G, L et S ont une cytotoxicité faible sur les cellules P388 ($IC_{50} >$ 1µM/mL).

Récemment, d'autres lignées cellulaires malignes ont été testées avec certaines Discorhabdines *in vitro*. La Discorhabdine U a ainsi montré une forte cytotoxicité sur la lignée A549 (cellules d'adénocarcinome de poumon humain) avec un IC_{50} égal à 0,17 µM/mL et sur la lignée PANC-1 (cellules cancéreuses pancréatiques humaines) avec un IC_{50} égal à 0,069 µM/mL.

[86,88,89] El-Naggar, M.; Capon, R.J. *J. Nat. Prod*., **2009**, *72*, 460-464 ; Urban, S.; Hickford, S.J.H.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *Curr. Org. Chem*., **2000**, *4*, 765-807 ; Gunasekera, S.P.; Zuleta, I.A.; Longley, R.E.; Wright, A.E.; Pomponi, S.A. *J. Nat. Prod*., **2003**, *66*, 1615-1617.

[111] Grkovic, T.; Kaur, B.; Webb, V.L.; Copp, B.R. *Bioorg. Med. Chem.* Lett., **2006**, *16 (7)*, 1944-1946.

La Discorhabdine A présente elle aussi une cytotoxicité importante sur plusieurs lignées cellulaires *in vitro*. Son IC_{50} sur la lignée P388 est égale à celui de la Discorhabdine B [112]. Mais contrairement aux Makaluvamines, la Discorhabdine A n'inhibe pas la topoisomérase II *in vitro.* Les résultats ne montrent aucune toxicité accrue contre la lignée cellulaire xrs-6 sensible aux inducteurs de complexe de clivage (HF = 2). Ceci tend à prouver que la Discorhabdine A exerce sa cytotoxicité par un mécanisme différent de celui des Makaluvamines. Il reste donc à savoir si c'est le cas pour toutes les Discorhabdines et à définir le mécanisme cytotoxique de ces composés.

Lignée cellulaire	**L1210**	**L5178Y**	KB	P388	**HCT-116**	xrs-6
IC_{50} en µg/ml	**0,037**	**0,014**	0,073	0,05	**0,04**	0,013

Tableau 8*: Cytotoxicité de la Discorhabdine A*

A ce jour, seulement quelques analogues des Discorhabdines synthétisés en laboratoire présentent une cytotoxicité importante sur les lignées cellulaires cancéreuses. Mais leur potentiel n'est pas aussi fort que ceux des Discorhabdines elles-mêmes.

[112] Barrows, L.R.; Radisky, D.C.; Copp, B.R.; Swaffar, D.S.; Kramer, R.A.; Warters, R.L.; Ireland, C.M., *Anti-Cancer Drug Des.*, **1993**, *8*, 333.

II.5 Conclusion

Les alcaloïdes représentent une famille de molécules très diversifiées, que l'on peut observer chez de nombreux organismes vivants, qu'ils soient terrestres ou marins. Lorsque nous nous intéressons d'un peu plus près à certaines familles de composés, comme les Carbazoles, les Pyrroloiminoquinones ou encore les Pyridoacridines, il apparaît clairement qu'ils font l'objet de nombreuses études. Si la spécificité de ces dernières molécules résident notamment dans le fait qu'elles soient exclusivement biosynthétisées dans un milieu marin particulier, elle réside également dans les activités thérapeutiques intéressantes qu'elles présentent. En effet, l'intérêt grandissant pour ces composés, est étroitement lié à leurs propriétés anticancéreuses. Malgré les différences structurales séparant les trois familles citées, il apparaît nettement que leurs activités antitumorales sont aussi proches, qu'intéressantes.

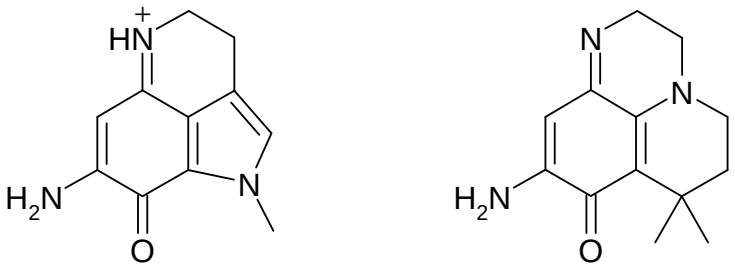
Si la recherche et la découverte de ces molécules ont été réellement développées pendant ces cinquante dernières années, la lutte contre le cancer à travers ces différentes molécules est assez récente. En effet, la lutte contre le cancer a pris une importance capitale ces dernières années avec l'arrivée de nombreux plans de recherches menés par différents instituts comme, le NCI (National Cancer Institut), l'INCa (Institut National du Cancer), la ligue contre le Cancer ou encore la mise en place de Cancéropôles.

III Objectifs

III.1 Synthèse d'un analogue de la Makaluvamine A

Comme nous avons pu le voir lors de l'introduction de ce mémoire, la plupart des dérivés des pyrroloiminoquinones sont cytotoxiques à faible concentration. De plus, leur noyau tricyclique commun, géométriquement condensé représente un enjeu synthétique particulièrement intéressant mais néanmoins difficile d'accès. Même si la cytotoxicité de cette famille de composés apparaît nettement liée à la structure pyrroloiminoquinone de base, les substituants semblent également beaucoup influencer l'activité biologique. Le mécanisme par lequel toutes ces molécules exercent leur cytotoxicité semble avant tout dépendre de la nature et de la géométrie de la structure (triangle d'azote, chaîne aromatique, fonction iminoquinone…). De nombreuses questions restent cependant en suspens pour expliquer notamment les disparités constatées dans les modes d'actions de ces composés de structures proches. Toutes ces interrogations ne trouveront de réponse que lorsque suffisamment de molécules variées et originales seront disponibles pour réaliser des études de relation structure-activité de grande ampleur. C'est pour cela, que nous avons décidé d'entreprendre en accord avec les propriétés précitées, la synthèse d'analogues polycycliques géométriquement moins contraints du noyau pyrroloiminoquinone.

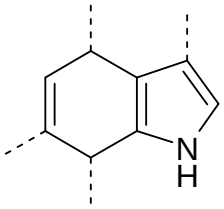
Nous avons alors décidé, lors de notre première étude, d'entreprendre la synthèse d'un analogue de la Makaluvamine A.



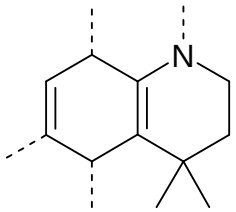
Makaluvamine A Analogue

Figure 67

L'activité anticancéreuse des Makaluvamines dépend à la fois de leur capacité à s'intercaler dans l'ADN et à produire un radical semiquinone provocant les coupures monocaténaires. Toutefois, la faible stabilité métabolique et la forte lipophilie de ces molécules en font de mauvais candidats médicaments. En raison de toutes ces limitations (pharmacologiques et physiques), notre but a consisté dans cette partie, en la synthèse d'analogues du noyau pyrroloiminoquinone de Makaluvamines comportant l'entité 4,4-diméthyltétrahydroquinoléine qui est encore peu décrit dans ces systèmes multicycles.



Noyau Pyrole



Noyau 4,4dimétyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine

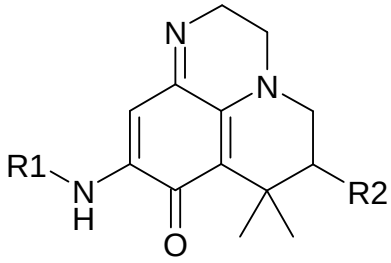
Figure 68

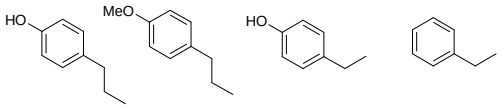
Notre démarche synthétique devrait nous permettre d'obtenir plus aisément et de façon originale de nouvelles molécules. De plus, le remplacement du noyau indole par la tétrahydroquinoléine devrait *a contrario* aboutir à une meilleure compréhension du mécanisme d'action de cette famille de composés, à l'identification des éléments structuraux nécessaires à l'activité inhibitrice ainsi qu'à une meilleure hydrophilie des molécules.

III.2 Fonctionnalisation du noyau pyridoiminoquinone

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à étudier différentes substitutions du noyau pyridoiminoquinone formé afin de mettre en évidence leurs importances dans l'activité cytotoxique.

Comme pour les Makaluvamines D à M, nous pourrons étudier par relation structure-activité les sites actifs des topoisomérases si les structures montrent une affinité pour ces enzymes.



R1 = 

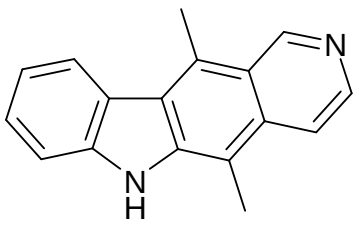
R2 = Bn, Et, Me, Cl, COOH, Ac

Figure 69

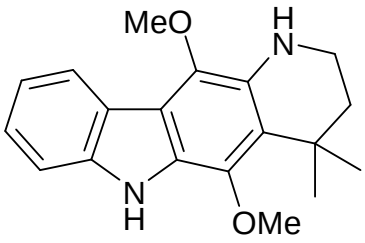
III.3 Synthèse d'un analogue de l'Ellipticine

L'Ellipticine possède une structure qui a montré grand nombre d'activités notamment en tant que composé antitumoral. Ainsi dans nos recherches vers de nouveaux composés antitumoraux, nous nous concentrerons sur la synthèse de nouveaux analogues de l'Ellipticine à travers le noyau 4,4-dimétyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine.

Ces structures moins planes et comportant le système *gem*-diméthyle pourraient peut être apporter de nouvelles précisions sur l'activité des systèmes plans tétracycliques comme intercalants .



Ellipticine

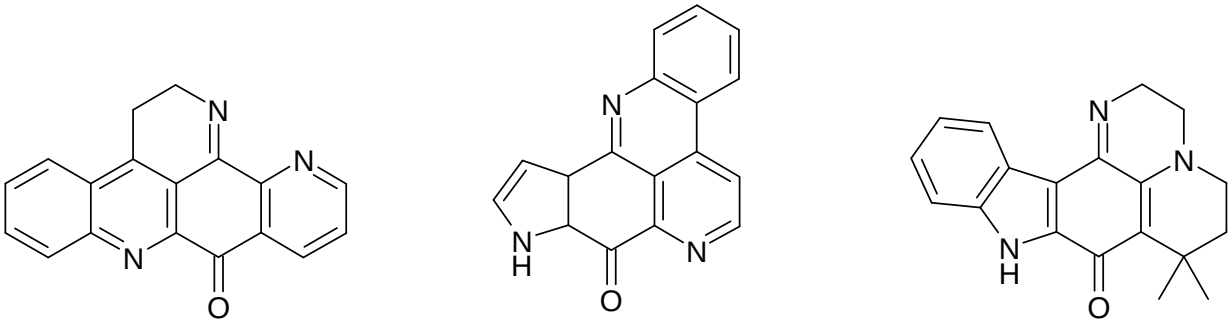


Analogue

Figure 70

III.4 Synthèse d'un pentacycle hybride

Pour terminer nous avons décidé d'associer le noyau pyridoiminoquinone analogue de Makaluvamine au système tétracyclique pyridocarbazole afin de former un composé pentacyclique que l'on retrouve dans certains produits naturels comme la sebastianine A ou l'Ascididémine.



Ascididémine Sebastianine A Analogue

Figure 71

Deuxième partie

Résultats et discussions

1. Formation du noyau pyridoquinoxalinone

1.1 Introduction

1.1.1 Objectifs – Rétrosynthèse

Aux vues des grandes potentialités des Makaluvamines et de leurs analogues, nous avons décidé d'entreprendre la synthèse d'analogues en série pyrroloiminoquinone (Figure 67). Ces molécules d'origine naturelle continuent encore aujourd'hui d'intéresser de nombreuses équipes de recherche, car elles constituent un ensemble de molécules très actives. Néanmoins, malgré les opportunités que peuvent présenter ces structures, peu de travaux ont été effectués en série pyridoquinoxalinone **[1]**.

Nous avons donc cherché à former dans un premier temps l'ossature tricyclique pyridoquinoxaline permettant par différentes réactions d'obtenir le système iminoquinone.
Le schéma rétrosynthétique suivant a alors été envisagé.

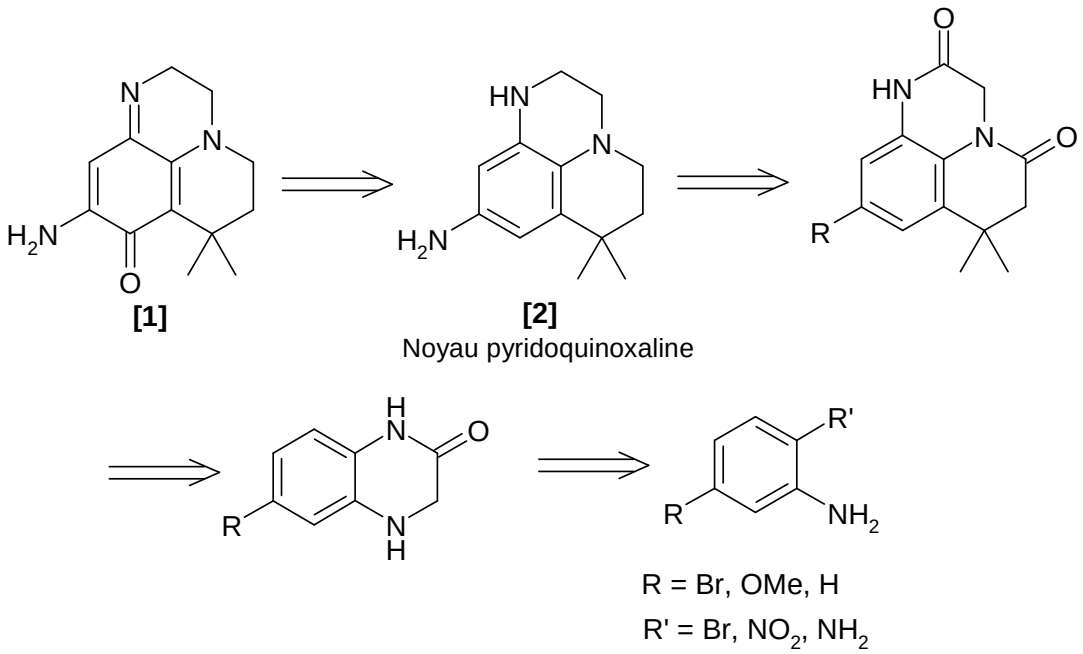


Schéma 1 : *Schéma rétrosynthétique du noyau pyridoquinoxalinone*

Par la suite, nous envisageons la synthèse du pentacycle **[3]** à partir du précurseur **[4]** au moyen d'une réaction d'oxydation (Schéma 2 : *Schéma rétrosynthétique du pentacycle cible*).

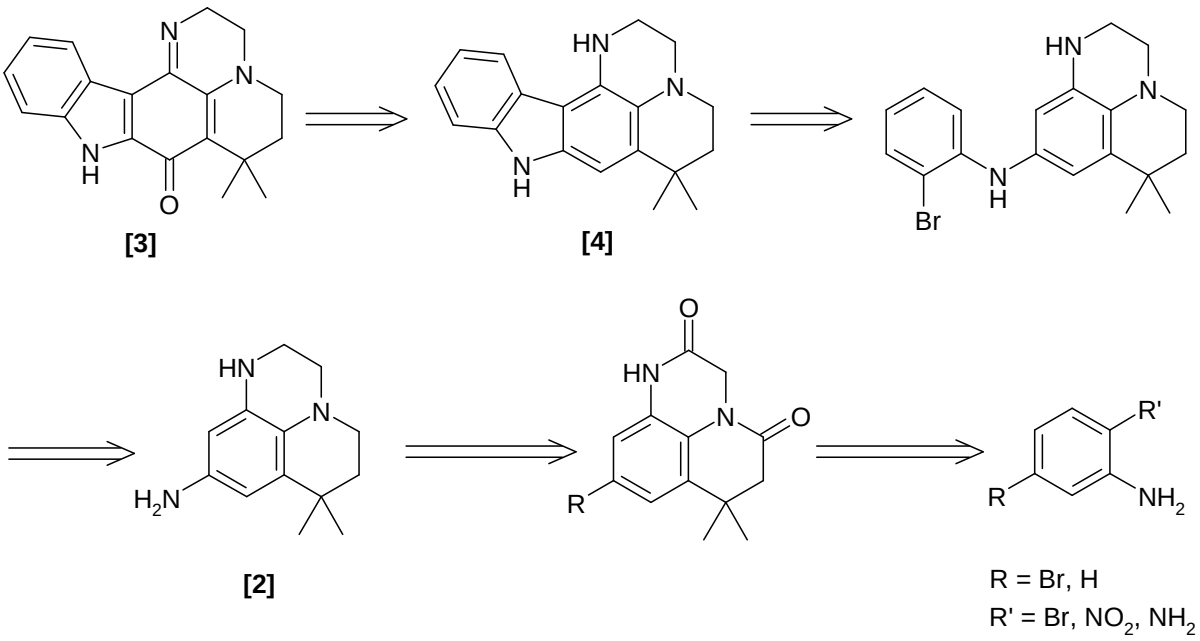


Schéma 2 : *Schéma rétrosynthétique du pentacycle cible*

Comme nous pouvons le voir, nos approches rétrosynthétiques font apparaître un élément commun, le squelette tricyclique **[2]**. Nous avons alors en premier lieu, porté nos efforts sur sa synthèse.

1.1.2 Bibliographie : formation du noyau pyridoquinoxalinone

Le noyau quinoxalinone est présent dans de multiples structures possédant un fort potentiel thérapeutique. Sa synthèse a été décrite de nombreuses fois selon différentes voies de synthèse.

Tenbrick *et al*, développent dans un de leurs articles plusieurs de ces voies de synthèses [113]. Afin d'obtenir différentes quinoxalinones substituées, il protège les différentes anilines de départ par une chaîne acétate d'éthyle avant de réduire la fonction nitro présente en *alpha* de l'amine. Sa dernière étape consiste à réaliser une réaction de cyclisation au moyen d'acide *p*-toluènesulfonique permettant l'obtention de la quinoxalinone.

[113] Tenbrinck, R. E.; Im, W. B.; Sethy, V. H.; Tang, A. H.; Carter, D. B. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 758-768.

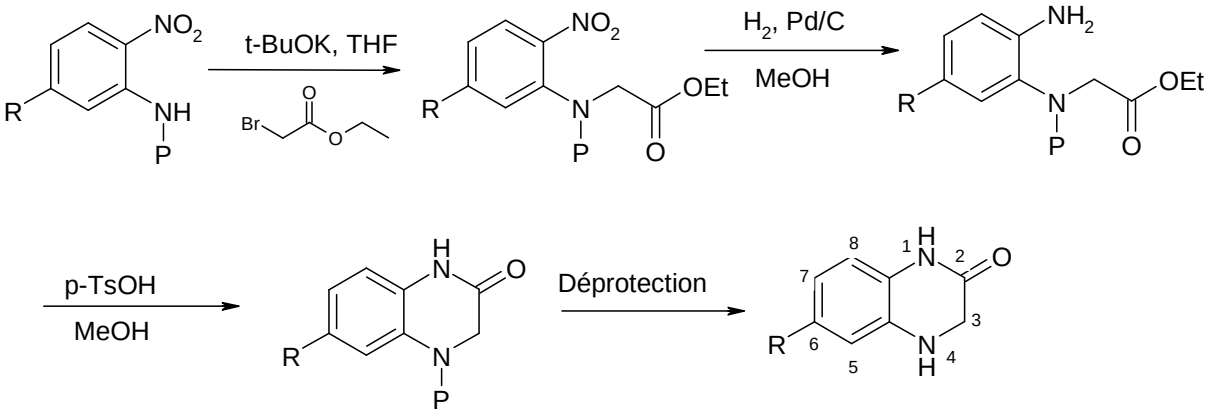


Schéma 3 : *Synthèse de quinoxalinone substituée en position 6, Tenbrick et al.*

La deuxième méthode présentée par cette équipe, permettant d'obtenir en une seule étape une quinoxalinone non substituée, consiste en l'addition du bromoacétate d'éthyle sur la phénylènediamine en présence de diisopropyléthylamine dans le THF à reflux. La substitution s'effectue dans un premier temps, puis l'intermédiaire formé cyclise *in situ* grâce à l'énergie fournie par le reflux, et libère de l'éthanol (Schéma 4 : *Synthèse de la quinoxalinone, Tenbrick et al.*).

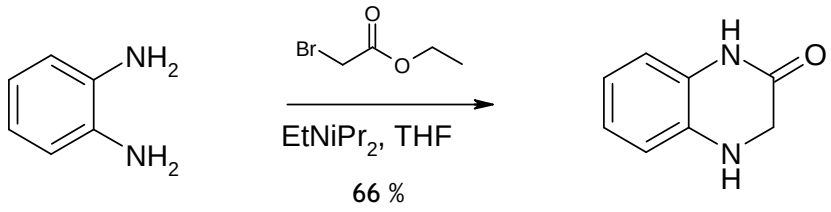


Schéma 4 : *Synthèse de la quinoxalinone, Tenbrick et al.*

D'autres études menées par Wang *et al*, en 2004, on montré que la quinoxalinone substituée en position 6 pouvait être obtenue à partir d'un intermédiaire chloroacétylé [114] représenté dans le Schéma 5 : *Synthèse de quinoxalinones substituées en position 6, Wang et al.*. La cyclisation sur la deuxième fonction amine en présence de base permet d'obtenir la quinoxalinone correspondante avec de bons rendements (40 à 60%).

[114] Wang, D. H.; Li, X.; Hu, Q. P.; Cui, X. G. *Chinese Chemical Letters*, **2004**, *15 (12)*, 1400-1402.

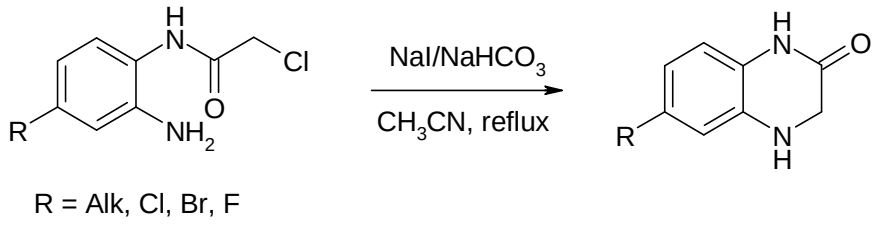


Schéma 5 : *Synthèse de quinoxalinones substituées en position 6, Wang et al.*

1.2 Accès au noyau pyridoquinoxalinone

1.2.1 Formation du noyau pyridoquinoxalinone

Nous avons choisi d'effectuer nos premiers essais à partir de la 4-méthoxy-2-nitroaniline **[5]**, afin d'obtenir le produit bicyclique de façon contrôlée, avec le groupement méthoxy en position 7.

La faible réactivité du groupement amine nous a contraint à travailler selon des réactions d'acylation. La première étape a consisté à protéger la fonction amine afin d'obtenir le groupement méthoxy en bonne position (Schéma 6).

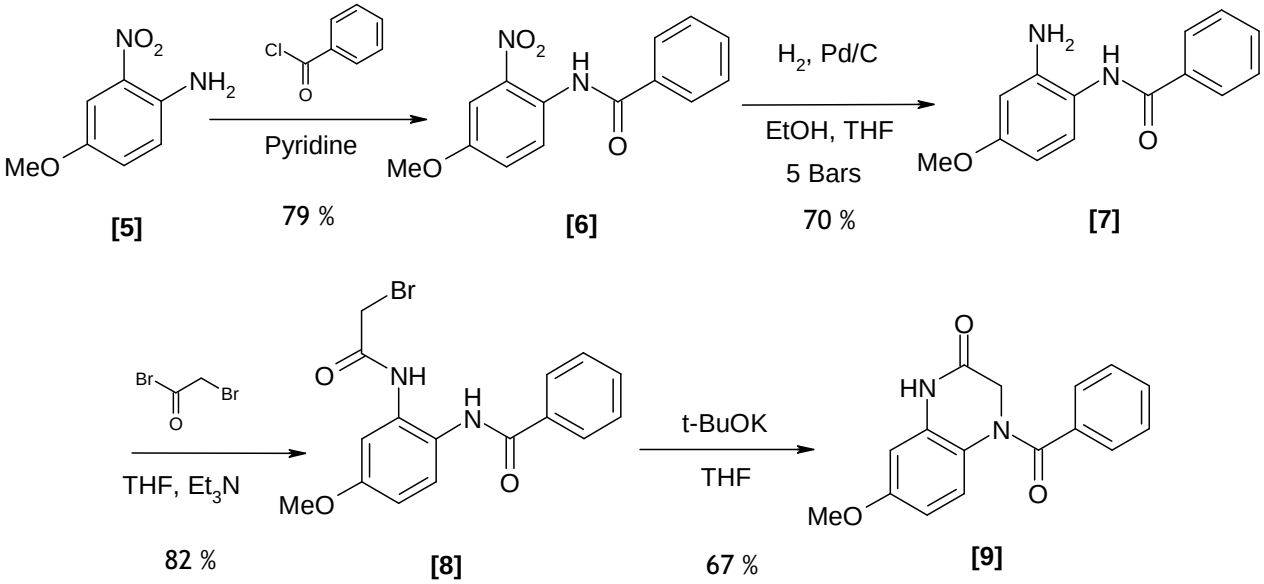
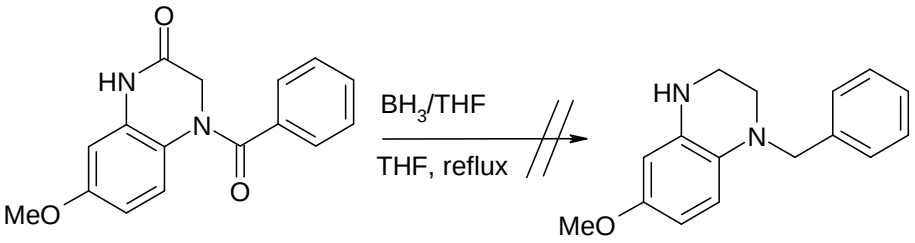


Schéma 6

Après acylation à l'aide de chlorure de benzoyle, la réduction du groupement nitro est aisément effectuée sous 5 bars d'hydrogène dans une bombe de Parr. L'acylation à l'aide de bromure de bromoacétyle permet d'obtenir l'intermédiaire **[8]** avec un bon rendement de 82 %. La cyclisation s'effectue lentement en présence de *tert*-butylate de potassium et conduit au motif quinoxalinone **[9]** espéré.

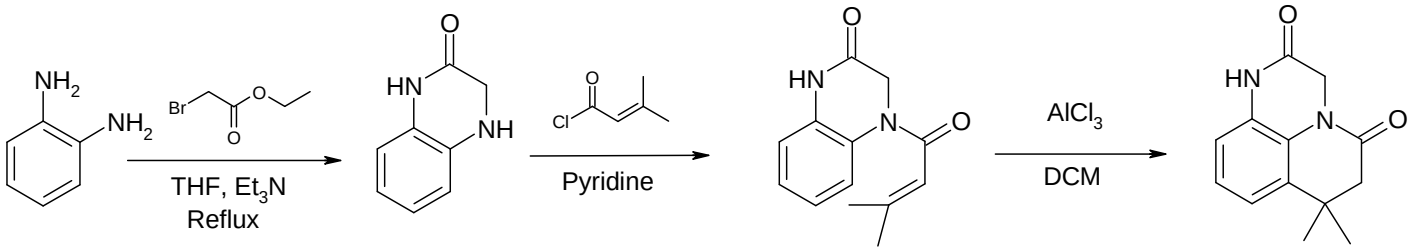
Malheureusement, la réduction des fonctions amides ne permet pas d'obtenir un produit stable, et donc d'isoler le composé désiré **[10]**.



[9] **[10]**

Schéma 7

A la vue de ces résultats, nous avons fait abstraction de la substitution prévue en position 9 du tricycle **[2]** et synthétisé la quinoxalinone selon la méthode décrite par Tenbrink à partir de la phénylènediamine.[136] Le mélange obtenu est aisément séparé et la quinoxalinone réengagée afin d'obtenir l'intermédiaire **[13]**. Celui-ci est ensuite cyclisé selon une réaction de Friedel & Craft en présence de trichlorure d'aluminium dans le dichlorométhane.



[11] 66 % **[12]** 78 % **[13]** 83 % **[14]**

Schéma 8

La réduction du composé pyridoquinoxalidione obtenu **[14]** par le complexe borane/tétrahydrofuranne permet de synthétiser le tricycle totalement réduit pyridoquinoxaline **[15]**. Malheureusement, celui-ci est instable et doit être isolé sous forme de chlorhydrate afin d'être conservé après purification (Schéma 9).

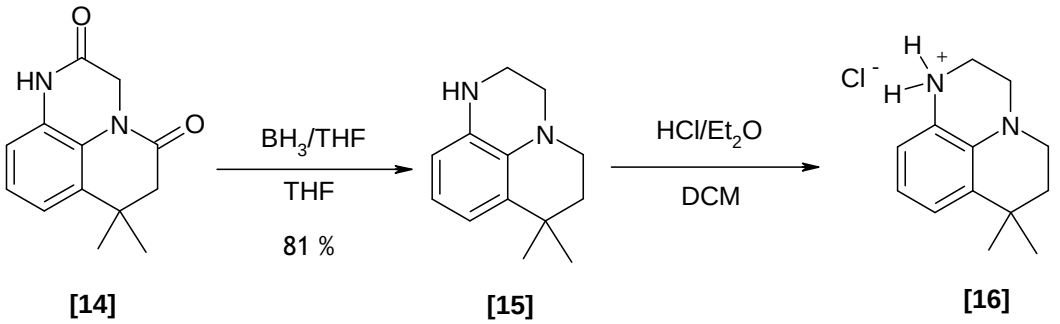


Schéma 9

Face à cette instabilité, nous avons cherché à substituer le noyau pyridoquinoxalinedione **[14]** afin de gagner en stabilité lors des étapes suivantes. La présence d'une fonction nitro (ou d'un brome) sur le cycle aromatique pourrait alors nous apporter cette stabilité et nous permettre par la suite de générer la fonction amine. La nitration du noyau est effectuée au moyen d'acide nitrique ultrapur (99.9%) au sein du dichlorométhane. La réaction est lente et le produit formé est très insoluble ce qui rend la purification très difficile. Néanmoins, le produit est obtenu avec 40 % de rendement. La réduction de cet intermédiaire nitré **[17]** par hydrogénation catalytique est réalisée dans un mélange DMF/EtOH (2/3) et donne le composé **[18]** attendu avec un bon rendement (Schéma 10).

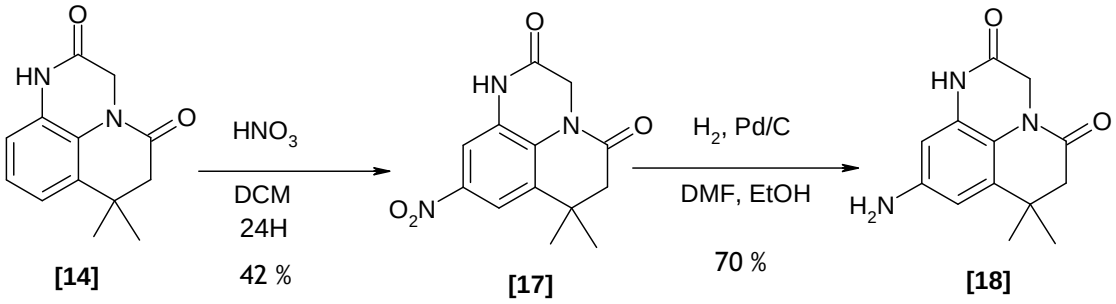


Schéma 10

L'accès à ce dernier composé nous permet d'envisager aisément la synthèse de nombreux dérivés, dont les pyrroloiminoquinones, selon une oxydation dans les conditions de Fremy.

1.2.2 Essais d'oxydation pour la formation du noyau pyridoquinoxalinone

Aspects bibliographiques

Les réactions d'oxydations sur les composés organiques sont des réactions qui sont très étudiées et qui nécessitent dans certains cas, des conditions bien spécifiques. Malgré cet intérêt pour ce type de réaction, le nombre d'agents oxydants sélectifs n'est pas très élevé et la liste des oxydants permettant l'obtention de systèmes quinones l'est encore moins. Fremy a été un des premiers (1845) à préparer un sel de potassium nitrosodisulfonate appelé dès lors sels de Fremy [115], agent sélectif permettant l'oxydation de phénols, d'amines aromatiques, ou encore d'amines cycliques. Les structures obtenues dépendent des structures de départ sur lesquelles les sels de Fremy sont appliqués.

Le mécanisme de type radicalaire proposé concernant les phénols est le suivant :

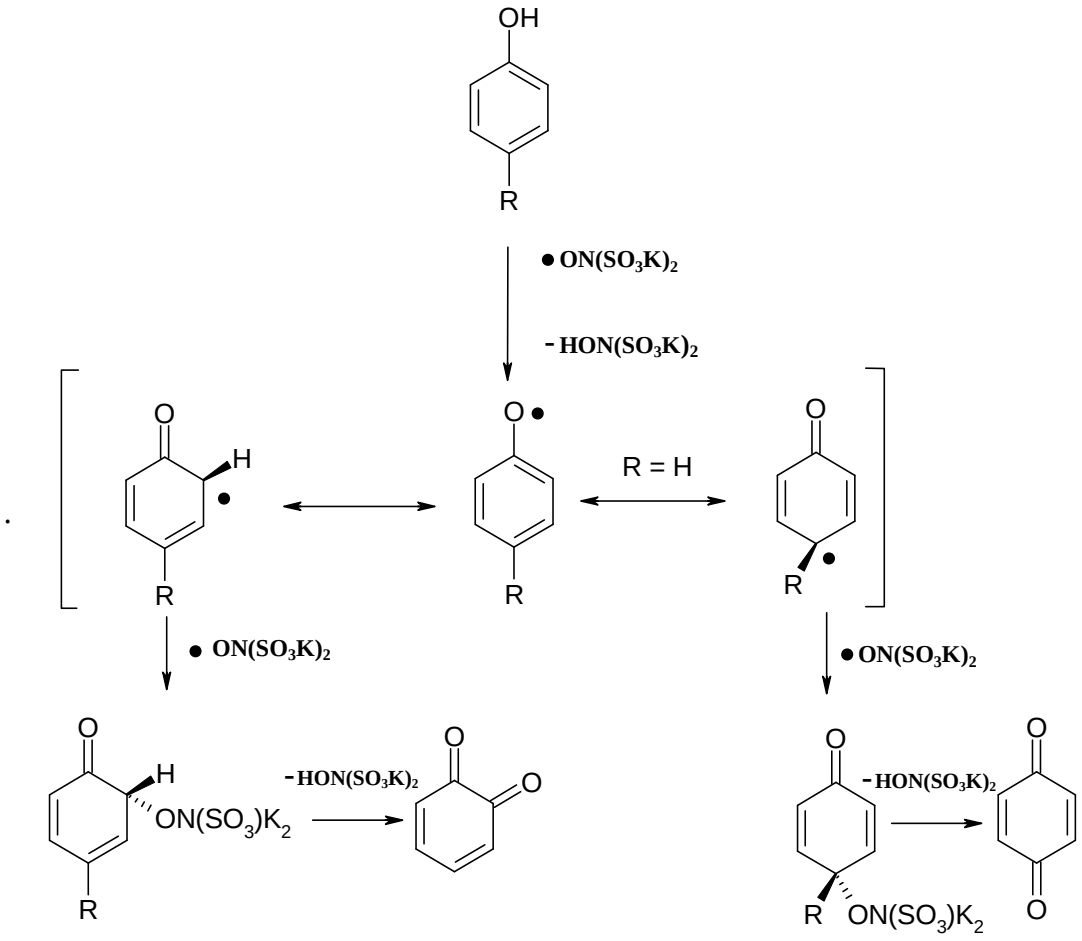


Figure 72 : *Mécanisme d'oxydation d'un phénol par les sels de Fremy*

[115] Fremy, E. *Ann. Chim. Phys.*, **1845**, *15*, 408.

Dans le cas d'oxydations de phénols, il est possible d'obtenir soit le système *para* si la position est libre, soit le système *ortho* - quinone si la position *para* est substituée.

Dans le cas d'oxydations sur des quinoléines, il est possible d'obtenir par l'action de cet oxydant de Fremy, des systèmes iminoquinones [116].

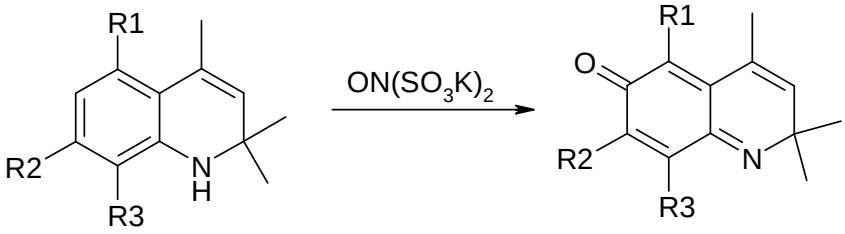


Schéma 11 : *Oxydation d'une quinoxaline par les sels de Fremy*

Cette même oxydation a été décrite par de nombreux auteurs sur des systèmes tricycliques permettant d'obtenir des noyaux pyrroloiminoquinone [117, 118].

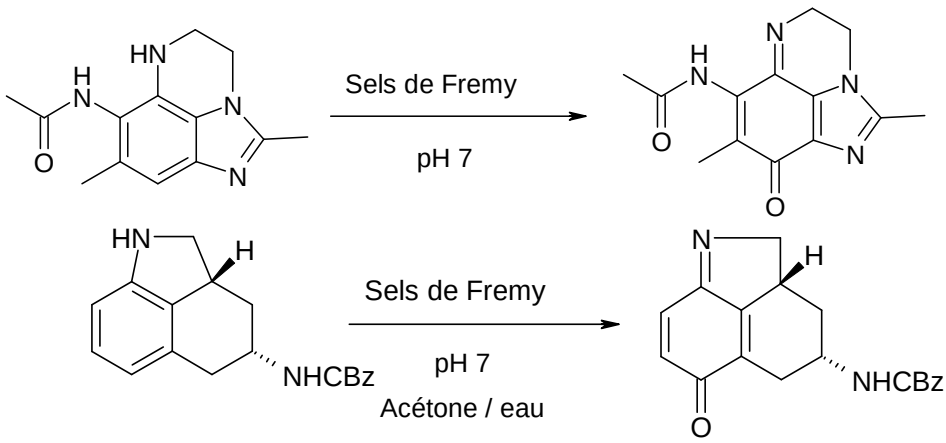


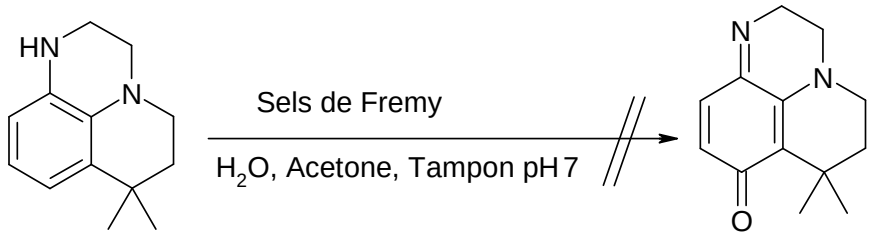
Schéma 12 : *Exemples d'oxydation par les sels de Fremy, pour l'obtention de systèmes iminoquinones*

Ces exemples sur la formation de systèmes iminoquinones, montrent bien la sélectivité lors de l'oxydation. La formation de ces motifs particuliers semble facilitée lorsqu'aucun groupement n'est présent en *para* de la fonction amine cyclique devant être oxydée.

[116] Horgan, S. W.; Zimmer, H.; Lankin, D. C. *Chem. Rev*., **1971**, *71 (2)*, 229-246.
[117] Schaus, J. M.; Giethlen, B. *Tet. Lett.*, **1997**, *38 (49)*, 8483-8486.
[118] Skibo, E. B.; Labarbera, D. V. *Bioorg. Med. Chem*., **2005**, *13*, 387-395.

Les oxydations par les sels de Fremy, décrites sur des dérivés cycliques, nous laisse alors présumer que l'obtention du tricycle totalement réduit **[15]** pourrait nous conduire à l'iminoquinone correspondante **[19] (**Schéma 13**)**.

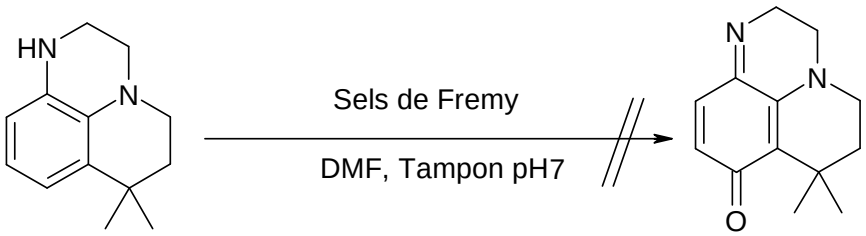
Malheureusement, les premiers essais d'oxydation sur cette pyridoquinoxaline **[15]** n'ont mené à aucune iminoquinone, mais à la dégradation du produit de départ.



[15] **[19]**

Schéma 13

D'autres essais ont été effectués en utilisant d'autres solvants comme le DMF afin de solubiliser au maximum sels et produits organiques, mais malheureusement là encore, aucune iminoquinone n'est observée.



[15] **[19]**

Schéma 14

Face aux résultats décevants obtenus avec ces méthodes d'oxydation, nous avons décidé d'étudier l'action des sels de Fremy sur des systèmes plus simples afin de comprendre d'où viennent les problèmes rencontrés et de mettre au point des conditions d'oxydation satisfaisantes.

Nous avons ainsi tenté d'obtenir deux iminoquinones à partir des intermédiaires **[12]** et **[21]** (synthétisé à partir du composé **[20]** [119]), systèmes simplifiés du tricycle **[15]**, et nous avons pu remarquer là encore, la dégradation des produits de départ dans ces conditions (Schéma 15).

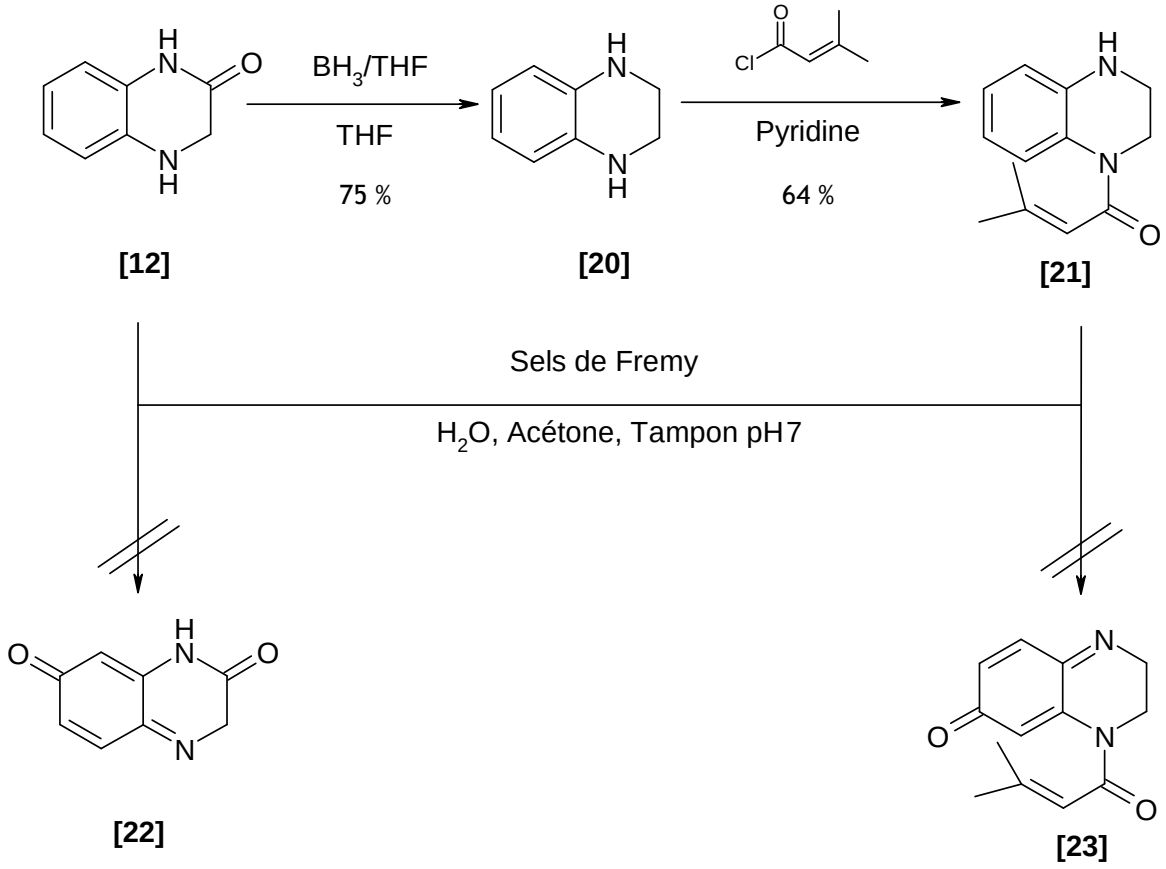


Schéma 15

1.2.3 Synthèse et essais d'oxydation à partir du noyau méthoxypyridoquinoxalinone

Aux vues de ces résultats, nous avons décidé de tenter des oxydations plus courantes utilisant comme oxydant le CAN (Cérium Ammonium Nitrate). Cet oxydant puissant permet de former des quinones à partir de systèmes aromatiques mono ou di-méthoxylé. Nous avons dû alors générer un groupement méthoxy en position 9 du tricycle **[14]**.

Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse du noyau **[24]** à partir de l'aniline commerciale **[5]**. Le schéma rétrosynthétique suivant a alors été envisagé.

[119] Murata, S.; Sugimoto, T.; Matsuura, S. *Heterocycle*, **1987**, *26 (3)*, 763-766.

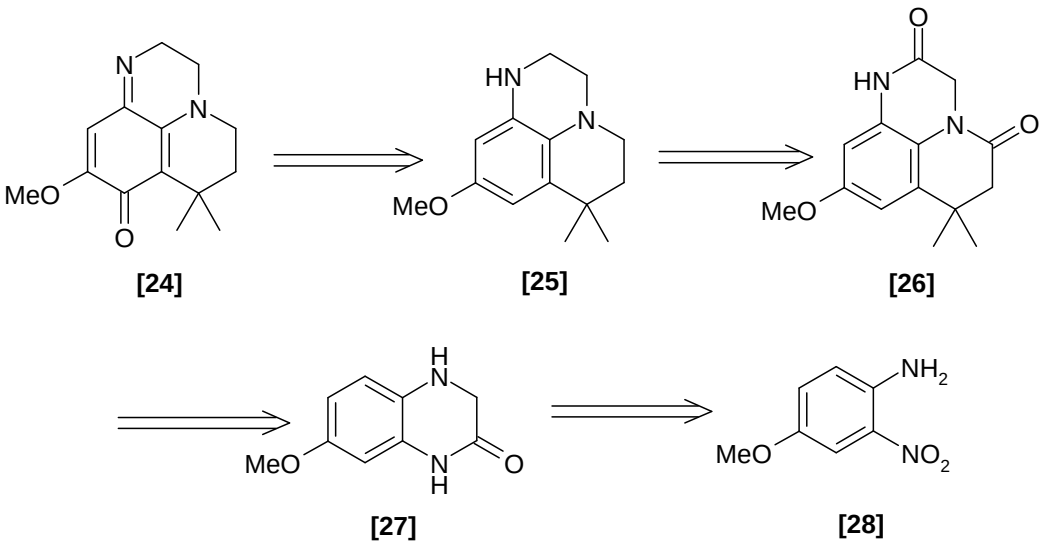


Schéma 16 : *Schéma rétrosynthétique du système 9-méthoxypyridoquinoxalinone*

Afin de contrôler la formation du noyau tétrahydroquinoléine nous avons cherché à protéger l'aniline avant de travailler sur la fonction nitro. L'acylation de l'aniline à l'aide de chlorure de benzène permet d'obtenir l'intermédiaire **[6]** qui est aisément réduit sous 7 bars d'hydrogène en présence de palladium sur charbon.

Le produit formé est ensuite acylé à l'aide de bromure de bromoacétyle donnant le composé **[8]** qui cyclise en présence de *tert*-bututylate de potassium et donne la quinoxalinone **[9]**. La réduction de celle-ci par le complexe borane/THF donne la quinoxaline **[10]** malheureusement instable et ne permettant pas l'alkylation suivante (Schéma 17).

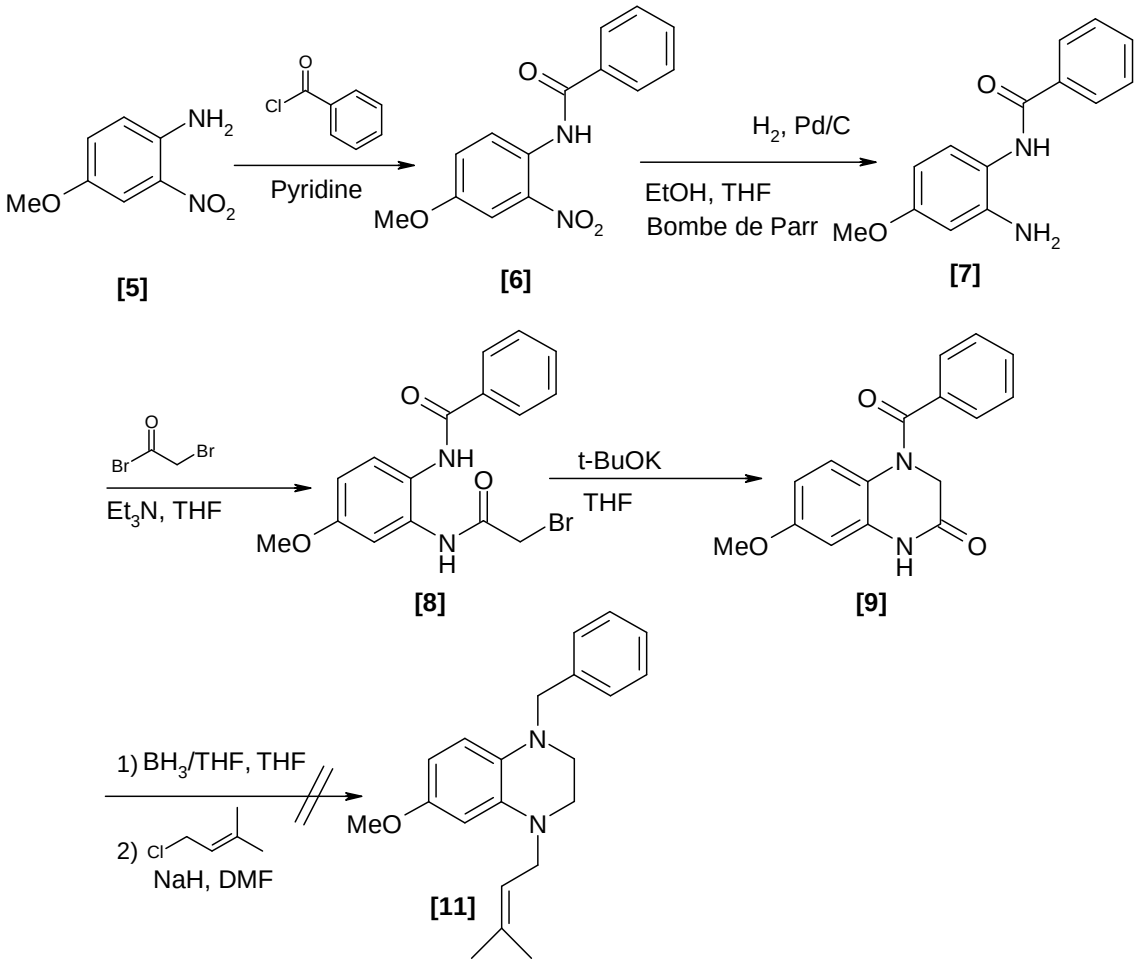


Schéma 17

Cette étude a encore une fois montré la faible stabilité du système quinoxaline. En effet, la purification et l'isolement du composé **[10]**, sont difficiles.

Nous avons donc décidé d'utiliser le même schéma réactionnel vu précédemment en série quinoxalinone (Schéma 12), et nous sommes donc partis de l'aniline commerciale **[5]**. La réduction de celle-ci en présence de palladium sur charbon, nous donne la 3-méthoxy-phénylènediamine **[29]** espérée. La quinoxalinone méthoxylée **[27]** [120] est ensuite obtenue à partir de la phénylènediamine **[29]** et du bromoacétate d'éthyle avec 62 % de rendement. L'acylation est facilement réalisée dans la pyridine, mais la cyclisation à l'aide de trichlorure d'aluminium aboutit à l'obtention de deux composés tricycliques, l'un issu de la cyclisation

[120] Wear, R, Hamilton, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2893-2894.

souhaitée, et l'autre à la séquence cyclisation/déméthoxylation dû à l'utilisation d'un fort excès de trichlorure d'aluminium.

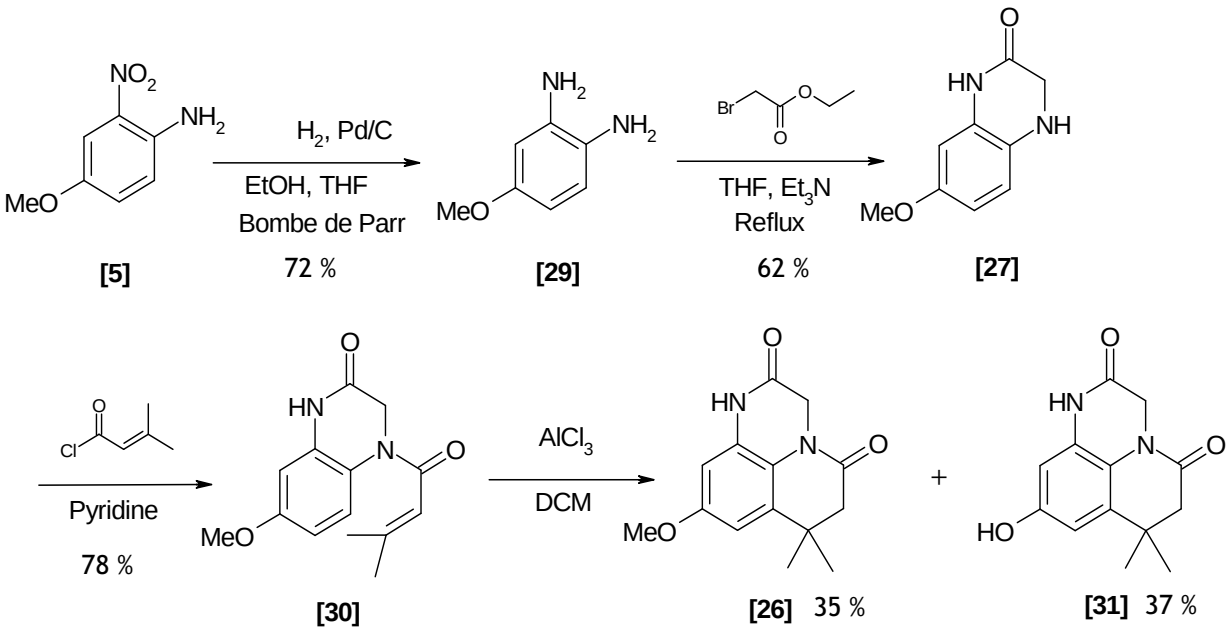


Schéma 18

La littérature ayant montré la formation de méthoxy-quinone à partir de systèmes similaires **[26]** [121], nous avons tenté, malheureusement sans succès, d'obtenir l'iminoquinone substituée par le groupement méthoxy (Schéma 19).

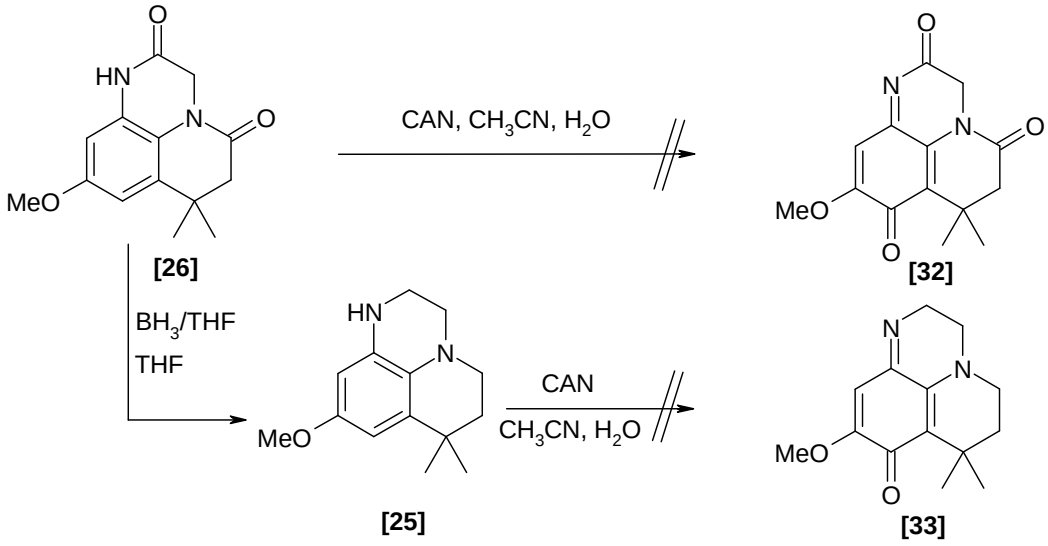


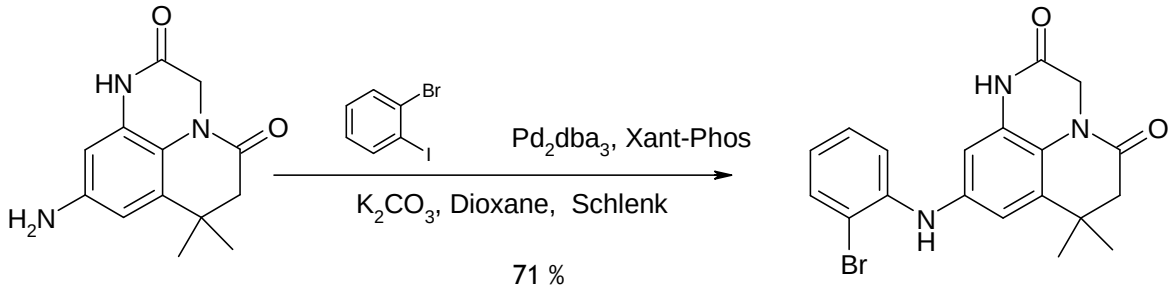
Schéma 19

Face à ces échecs sur les oxydations et l'obtention d'un système iminoquinone, à partir de quinoxalines, nous avons abandonné cette voie de synthèse pour la formation de noyaux pyridoquinoxalinone, et continué cette série par la synthèse du pentacycle **[3]**.

1.3 Premiers essais de couplages de Heck et obtention du premier pentacycle

Comme vu en introduction, (Schéma 2 : *Schéma rétrosynthétique du pentacycle cible*), grâce à l'obtention du noyau tricyclique **[18]** nous pouvons entreprendre la synthèse du pentacycle **[3]**. L'enchaînement de deux couplages palladiés successifs permet l'obtention d'un noyau carbazole sur la partie gauche de la molécule par fermeture du cycle B, et ainsi en seulement 2 étapes, le pentacycle-di-one **[35]** est préparé.

La première étape consiste en une réaction de Buchwald-Hartwig sur la fonction amine aromatique en présence de bromoiodobenzene, de palladium (0), d'un ligand comme le Xant-Phos et de carbonate de potassium comme base dans le dioxane. Cette réaction procédant avec un bon rendement de 71%, permet d'obtenir l'intermédiaire **[34]** en 18 heures (Schéma 20).



[18] **[34]**

Schéma 20

Celui-ci est ensuite placé dans les conditions de Heck, sous pression en présence de palladium acétate dans le DMA en utilisant le carbonate de potassium comme base. L'insertion du palladium dans la liaison $C(sp^2)$-Br permet de former la liaison $C(sp^2)$-$C(sp^2)$ et ainsi d'obtenir de pentacycle **[35]**.

[121] Alvarez, M.; Joule, J. A.; Bros, A. M.; Gras, G.; Ajana, W. *Eur. J. Med. Chem*., **1999**, 1173-1183.

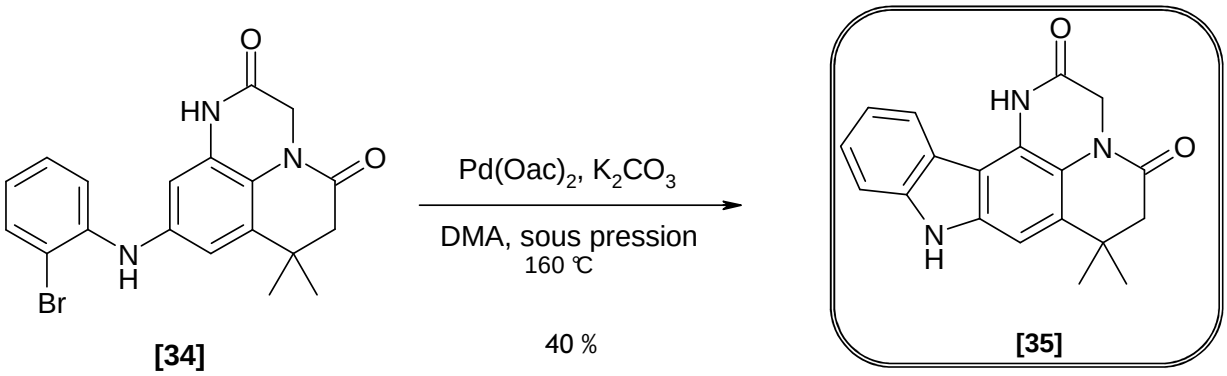


Schéma 21

En fait, cette réaction conduit à un mélange de produits bromé, débromé et cyclisé difficilement séparables. Néanmoins, après purification et de nombreux lavages, nous isolons le pentacycle attendu avec un rendement moyen de 40%.

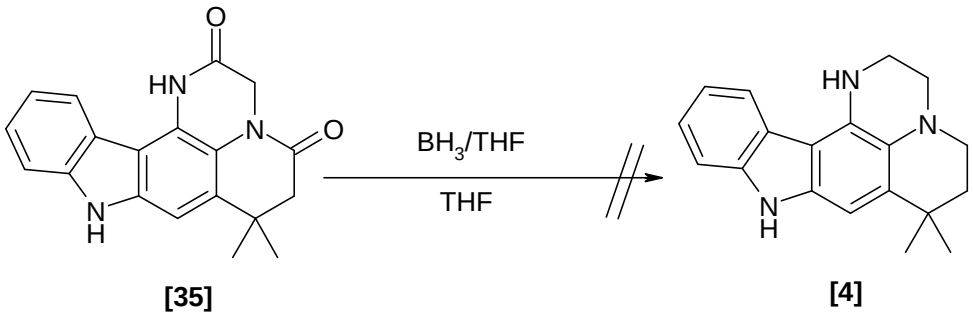


Schéma 22

Les problèmes de stabilité liés à la réduction du système di-amide, ne nous ont malheureusement pas permis d'isoler le produit de réduction **[4]** (Schéma 22).

1.4 Bilan

1.4.1 Schéma récapitulatif

Cette première approche sur la formation de noyau pyridoiminoquinone nous a permis dans un premier temps de synthétiser 3 noyaux tricycliques intéressants en peu d'étapes. Même si les oxydations ne nous ont pas permis d'obtenir les iminoquinones souhaitées, nous avons pu, grâce au composé **[18]** mettre au point les conditions des couplages palladiés et synthétiser un noyau pentacyclique original en 7 étapes avec un rendement global de 3,6% (Schéma 23 : *Schéma récapitulatif*).

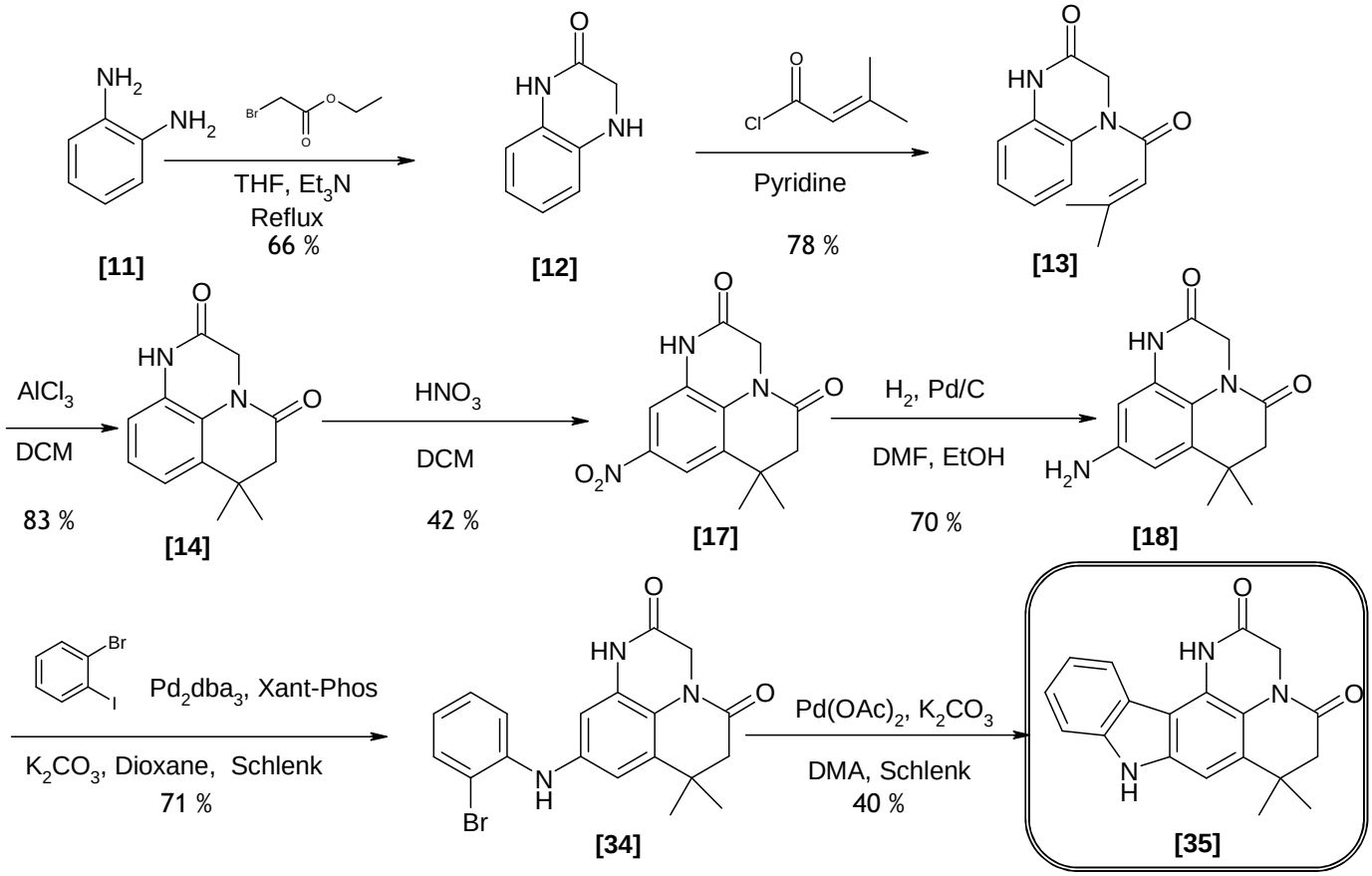
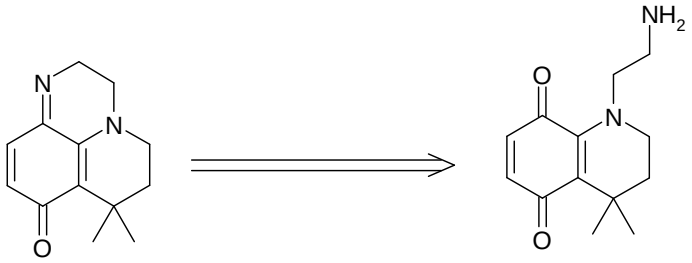


Schéma 23 : *Schéma récapitulatif*

1.4.2 Perspectives

Les résultats décrits précédemment ne nous ont pas permis d'obtenir la moindre iminoquinone. Nous avons alors choisi de changer de méthode d'oxydation et donc par la même, décidé de changer le schéma de synthèse général. La littérature présentant l'obtention d'iminoquinones à partir de quinones, nous avons décidé de travailler sur la synthèse de ces dernières à partir de systèmes diméthoxylés.



[19] **[36]**

Schéma 24

Ainsi, en deuxième partie, nous allons donc nous intéresser à la synthèse de la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyltétrahydroquinoléine, se présentant comme un intermédiaire clé, nécessaire à la synthèse de ces quinones.

2. Formation et substitutions de la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyltétrahydroquinoléine

2.1 Introduction

2.1.1 Nouvelle voie de synthèse étudiée – Rétrosynthèse

Dans ce chapitre, le schéma de synthèse entrepris, est le suivant :

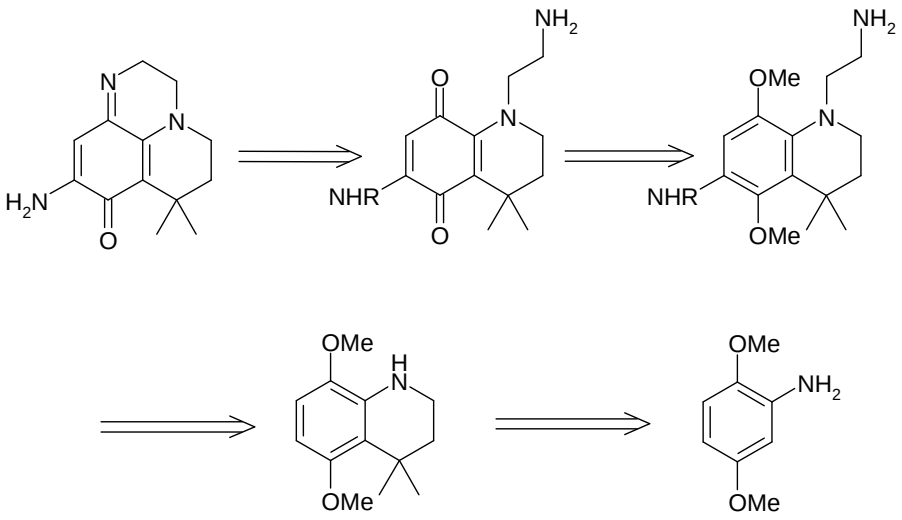
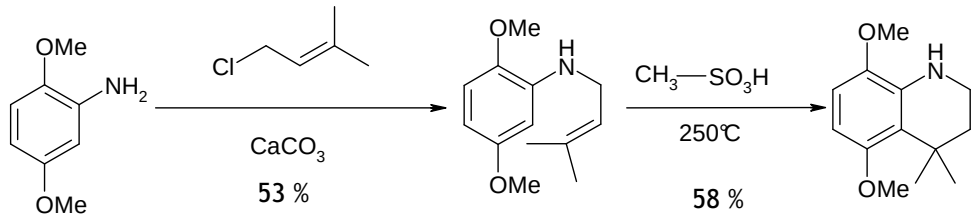


Schéma 25 : *Schéma de rétrosynthèse de noyau pyridoquinoxalinone*

2.1.2 Aspects bibliographiques

La littérature décrit très peu le noyau tétrahydroquinoléine substitué par deux groupements méthoxy sur le cycle aromatique et deux méthyles en position 4. Ce système *para*-diméthoxy constitue un élément essentiel pour la synthèse de quinones et en fait donc un noyau très intéressant.

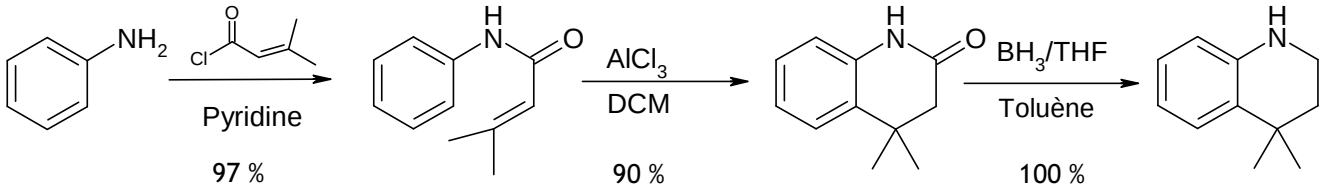
Le seul article [122] décrivant sa synthèse, est un brevet utilisant cette tétrahydroquinoléine comme agent de couplage avec un système 4-(dicyanométhylène)-*4H*-pyrane, donnant des composés organiques électroluminescents.



[37] **[38]** **[39]**

Schéma 26

De précédentes recherches menées au laboratoire ont montré la possibilité de synthétiser un noyau plus simple par alkylation de Friedel et Craft en formant au préalable la tétrahydroquinoléinone avec de trés bons rendements [123, 124].



[40] **[41]** **[42]** **[43]**

Schéma 27

[122] Han, K. J.; Hwang, H. K.; Jun, D. S.; Keum, J. H.; Kim, Y. K. *WO***2002**/44302 A1.
[123] Parmenon, C. Thèse de Doctorat, Université de Tours, **2006**.

Ces travaux décrivent l'utilisation de trichlorure d'aluminium en large excès afin de permettre la substitution.

Par analogie, nous avons souhaité entreprendre cette voie de synthèse afin d'accéder à la diméthoxytétrahydroquinoléine **[39]** souhaitée.

2.2 Accès au noyau

Bien que la synthèse de la tétrahydroquinoléine **[39]** soit décrite, de nombreuses voies de synthèses ont été envisagées en vue de son élaboration.

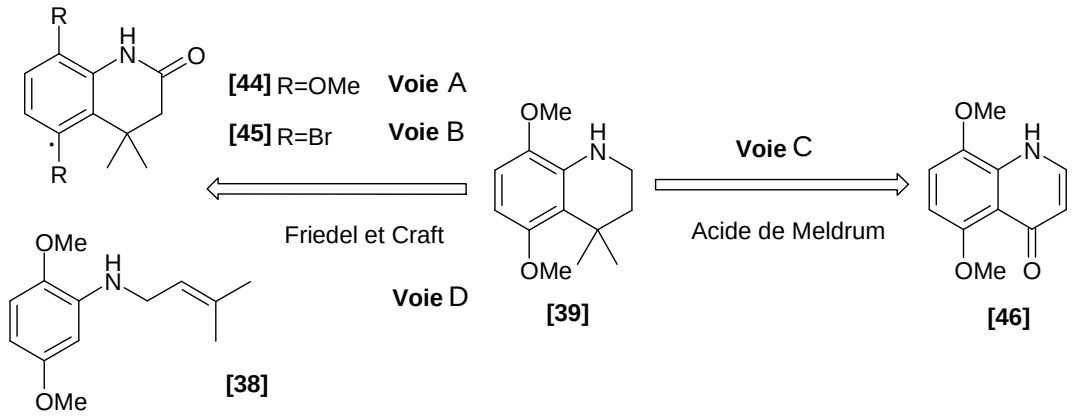


Figure 73 : *Voies d'accès au noyau 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyltétrahydroquinoléine*

La voie A met en jeu la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolein-2-one **[44]**, la seconde B la 5,8-dibromo-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolein-2-one **[45]**, la troisième la 5,8-diméthoxy-quinolein-4-one **[46]** et la dernière de l'amine correspondante (2,5 diméthoxy)-(3 méthylbut-2-ènyl)-amine **[38]**.

Trois de ces voies (A, B, D) reposent sur le même mécanisme de formation qui est celui de la réaction de Friedel et Crafts utilisant soit un acide de Lewis, soit un acide protique.

La voie C quant à elle peut se faire par l'utilisation de l'acide de Meldrum et la formation du système *gem*-diméthyle en position 4 pourra ensuite être générée par une réaction de Reetz.

[124] Parmenon, C.; Guillard, J.; Caignard, D-H.; Hennuyer, N.; Staels, B.; Audinot-Bouchez, V.; Boutin, J-A.; Dacquet, C.; Ktorza, A.; Viaud-Massuard, M-C. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1617-1622.

-Voie A : Synthèse de la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one

Par analogie aux produits décrits dans la littérature, cette voie repose sur une réaction d'alkylation de type Friedel et Crafts, au moyen d'un acide de Lewis (voie 1) (Schéma 28) selon le mécanisme représenté figure 73; ou par cyclisation en milieu acide protique (voie 2,

Schéma 28).

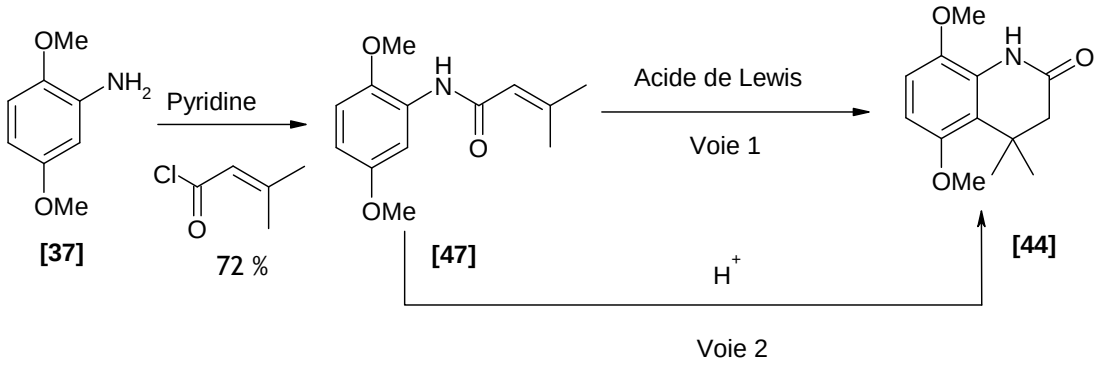


Schéma 28

Voie 1.

L'utilisation des acides de Lewis permet une délocalisation d'électrons favorisant la formation d'un carbocation qui est suivie par une réaction de substitution électrophile aromatique aboutissant à la cyclisation [123, 125](Schéma 29).

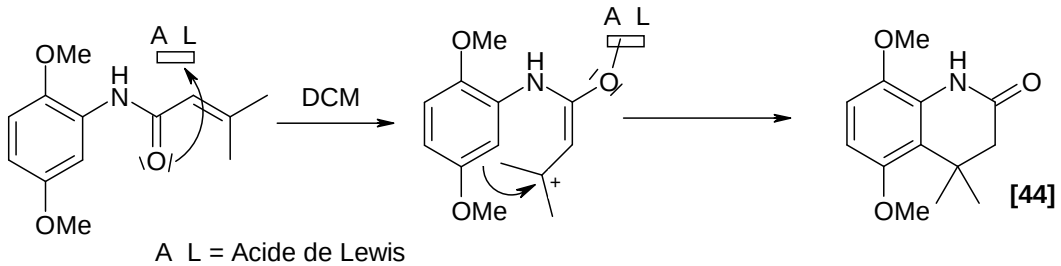


Schéma 29

[123] Parmenon, C. Thèse de Doctorat, Université de Tours, **2006**.

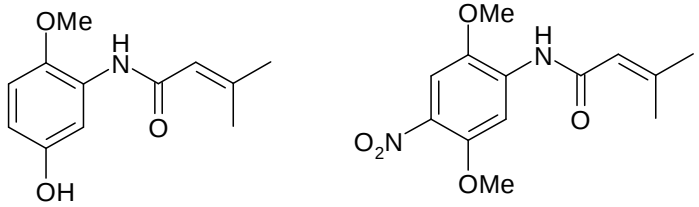
[125] Dhar, A.; Liu, S.; Klucik, J.; Benbrook, D. M.; K. Darrell Berlin, D. K.; Madler, M. M.; Lu, S.; Ivey, R. T.; Zacheis, D.; Brown, C. W.; Nelson, E. C.; Birckbichler, P. J. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42 (18)*, 3602-3614.

Plusieurs de ces acides ont été employés (Tableau 9), $AlCl_3$, $TiCl_4$, $Bi(NO_3)_3$, $FeCl_3$, $Yb(OTf)_3$, $Sm(OTf)_3$ [126, 127, 128]. En accord avec la littérature, il apparaît nécessaire pour observer une cyclisation d'utiliser un nombre minimum d'équivalents d'acide de Lewis (4 équivalents).

De nombreux essais ont été réalisés, cependant aucun d'entre eux n'a permis d'accéder avec des rendements convenables au produit escompté.

De façon attendue, nous avons pu remarquer que si la quantité d'acide de Lewis est augmentée, un nouveau composé **[48]** est observé correspondant à une déméthylation partielle avec un rendement de 70%.

A noter aussi, l'obtention du produit nitré **[49]** en position 6 : *N*-(2,5 diméthoxy-phényl) 3-méthyl-but-2-ènamide) avec le trinitrate de bismuth.



[48] **[49]**

Figure 74 : *Produits secondaires obtenus*

Acide de Lewis	Equivalents	Conditions	Résultats
$AlCl_3$	4	TA	[48]
$Bi(NO_3)_3$	1	Reflux	[49]
$TiCl_4$	6	Reflux	[48]
$AlCl_3$	1,5	Reflux	[47]
$FeCl_3$	6	Reflux	[48]
$AlCl_3$	6	-20°C→TA	16 % [47]
$Yb(OTf)_3$	1	Reflux	[47]
$Sm(OTf)_3$	1	Reflux	[47]

Tableau 9 : *Réaction de cyclisation via un acide de Lewis*

Afin de contourner ces problèmes dus à l'utilisation d'acide de Lewis, l'emploi d'acides forts protiques a alors été envisagé.

[126] Clerici, A.; Porta, O. *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 2069-2072.
[127] Makioka, Y.; Shindo, T.; Tanigushi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Synthesis*, **1995**, 801-802.
[128] Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. *Tet. Lett*., **2005**, *46*, 8599-8603.

Voie 2.

L'utilisation d'acides protiques permet la formation d'un carbocation sur le carbone porteur du motif *gem*-diméthyle favorisant la réaction de substitution électrophile aromatique et ainsi la cyclisation

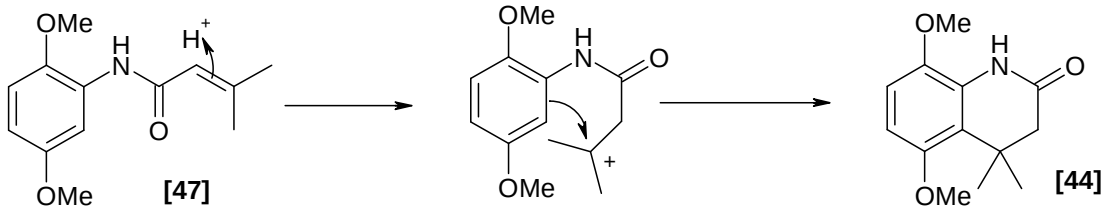


Schéma 30

Plusieurs acides ont été testés, comme l'acide sulfurique, l'acide trifluoroacétique, l'acide trifluorométhanesulfonique, l'acide acétique, ou encore des mélanges acide sulfurique/acide trifluoroacétique [128,129] (Tableau 10). Si l'acide est utilisé en quantité catalytique, aucune réaction n'est observée. Dans les autres cas, nous observons beaucoup de dégradation, et la tétrahydroquinoleinone **[44]** n'a pu être obtenue qu'avec des rendements n'excédant pas 10% lors de l'utilisation d'acide sulfurique à 0°C ou d'un mélange TFA/H_2SO_4, de plus il est à noter que cette réaction est peu reproductible.

Acide	Solvant	Conditions	Résultats
H_2SO_4	/	TA	Traces [44] + [47]
TFA/ H_2SO_4	DCM	Reflux	4 % [44]
CF_3SO_3H	DCM	TA	[37]
CH_3COOH	DCM	Reflux	[47]
H_2SO_4 cat.	Acétone	Reflux	[47]
H_2SO_4 cat.	DMF	µW	[47]
H_2SO_4	/	0°C	10 % [44]

Tableau 10: *Réaction de cyclisation via un acide protique*

La voie A n'a donc pas pu être exploitée car les rendements obtenus étaient beaucoup trop faibles et peu reproductibles.

[128] Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. *Tet. Lett*., **2005**, *46*, 8599-8603.
[129] Thompson, D.; Berlin, D. *Proc. Okla. Acad. Sci.*, **1985**, *65*, 39-43.

D'autres essais de cyclisation ont été menés sur des dérivés *N*-méthylés et ont permis d'obtenir le produit de cyclisation avec un rendement quasi quantitatif.

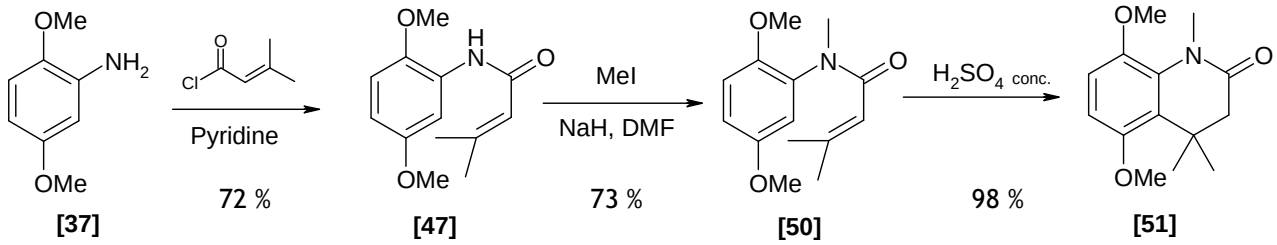


Schéma 31

Nous avons alors fait l'hypothèse que les problèmes rencontrés lors de la cyclisation pouvaient être dus à la présence du NH libre. L'essai que nous avons tout naturellement conduit par la suite, a consisté en la cyclisation d'un intermédiaire protégé par un groupement acétyle [105].

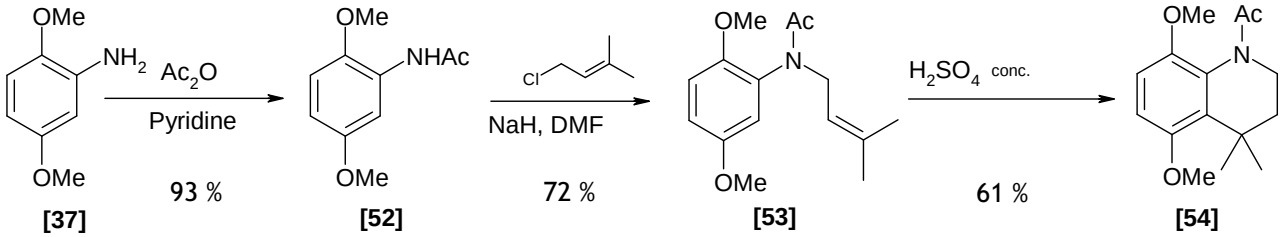


Schéma 32

Nous obtenons alors le produit cyclisé avec un rendement de 61 %. Le rendement non-quantitatif peut être imputé au groupement acétyle sensible aux milieux acides. La tétrahydoquinoléine **[54]** est alors obtenue à partir de l'aniline **[37]** avec 41 % de rendement global. Cette voie de synthèse peut être retenue pour obtenir le noyau tétrahydroquinoléine mais nécessite néanmoins encore une étape de déprotection portant cette synthèse à 4 étapes successives.

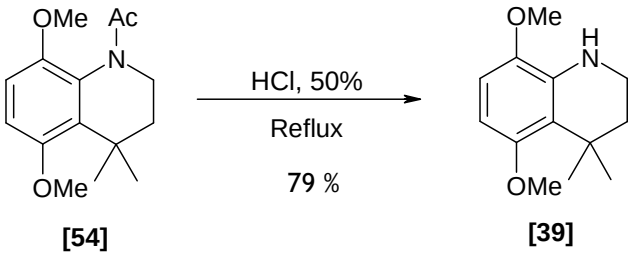


Schéma 33

[105] Bénéteau, V. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **2000**.

-Voie B : Synthèse de la 5,8-dibromo-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléin-2-one

Si nous n'avons pas pu utiliser d' acides de Lewis lorsque nous étions en présence de groupement méthoxy, nous avons pu l'envisager de partir de l'aniline dibromée, pour laquelle les atomes de brome pourront être par la suite soumis à une réaction de substitution après cyclisation [130].

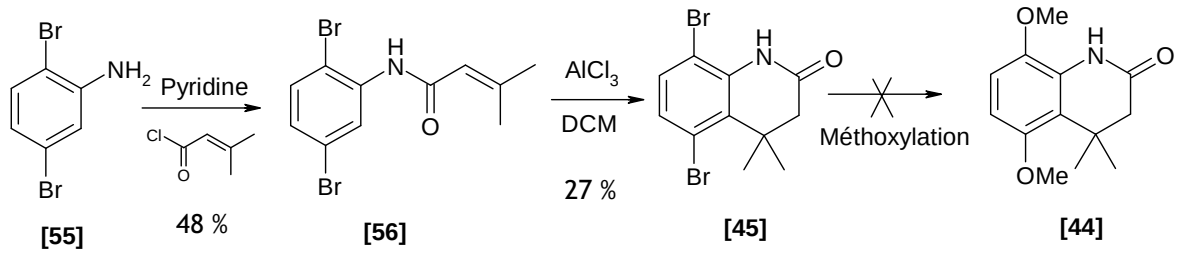


Schéma 34

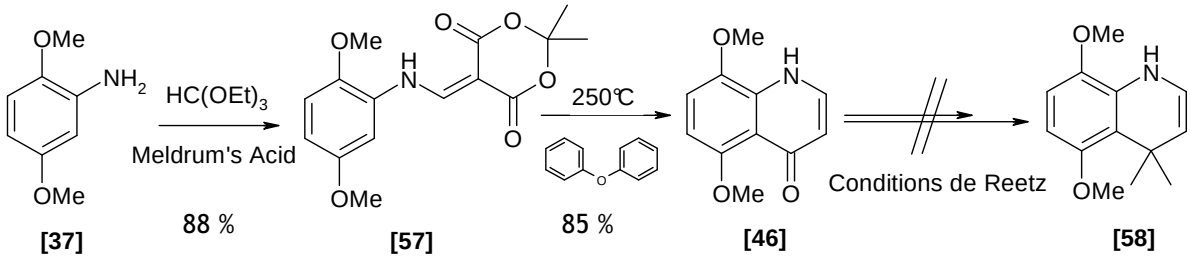
L'amide **[56]** est formé à partir du chlorure de 3,3-diméthylacryloyle et de l'aniline **[55]**, puis la cyclisation est effectuée à l'aide d'un acide de Lewis comme décrit dans la voie A. En utilisant seulement 4 équivalents de trichlorure d'aluminium on obtient la 5,8-dibromo-4,4-diméthylequinolein-2-one **[45]** attendue, avec un rendement faible (25%) mais reproductible.
Malheureusement, quelles que soient les conditions envisagées (MeONa/CuBr, MeONa/CuI) pour substituer les atomes de brome par des groupements méthoxy, aucune n'a aboutie. Cette stratégie de synthèse infructueuse nous a donc contraint à abandonner cette voie.

-Voie C : Synthèse de la 5,8-diméthoxy-quinoléin-4-one

Cette voie repose sur deux étapes clés ; d'une part sur la synthèse de la 5,8-diméthoxy-quinoléin-4-one **[46]** et d'autre part sur l'introduction des deux méthyles selon les conditions décrites par Reetz.

Selon la littérature, la quinoléine **[46]** peut être obtenue à partir de l'acide de Meldrum (2,2-diméthyl-[1,3]-dioxane-4,6-dione) [131, 132] (schéma 36).

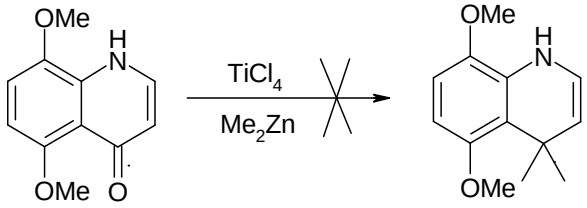
[130] Da Costa H.*Thèse de Doctorat*, thèse de l'université d'Orléans, **2003**.
[131] Kitahara, Y.; Tamura, F.; Nishimura, M.; Kubo, A. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8421-8432.
[132] Marcos, A.; Pedregal, C.; Avendaño, C. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1763-1774.



[37] **[57]** **[46]** **[58]**

Schéma 35

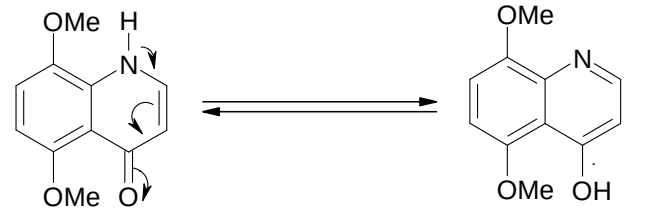
La quinoléine **[46]** est ainsi obtenue après thermocyclisation de l'intermédiaire **[57]** dans le diphényl éther à reflux avec un bon rendement.
Par la suite, les conditions de Reetz [133] faisant intervenir le tétrachlorure de titane et le zinc diméthyle ne nous donnent néanmoins pas le produit souhaité **[58]**.



[46] **[58]**

Schéma 36

Nos échecs lors de l'introduction des diméthyles selon la réaction de Reetz peuvent être dus à la particularité de notre carbonyle qui est α,β éthylènique et pour lequel il existe une relation de tautomérie comme l'indique la Figure 75 : *Equilibre tautomérique*.

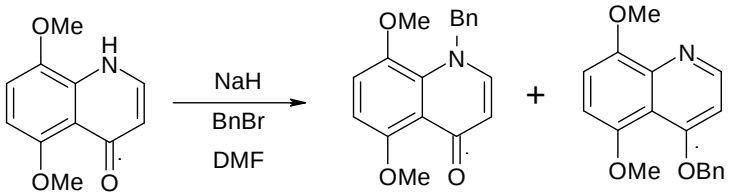


Quinolein-4-one Hydroquinoleine

Figure 75 : *Equilibre tautomérique*

[133] Reetz, M. T.; Seitz, T. *Angew. Chem.*, **1987**, *99(10)*, 1081-1082.

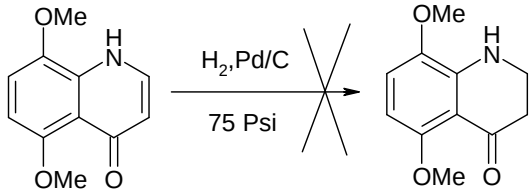
Afin de bloquer la structure sous sa forme quinoléin-4-one, nous avons réalisé une réaction de benzylation dans des conditions classiques. Nous avons alors obtenu 2 produits **[59]** et **[60]** correspondant à de la *N*- et *O*-benzylation en quantité équivalentes (Schéma 37).



[46] **[59]** 36% **[60]** 38%

Schéma 37

En parallèle, nous avons essayé de réduire la double liaison de la quinoléine afin d'obtenir la dihydroquinoléin-4-one **[61]** et ainsi supprimer la relation de tautomérie, mais aucune réaction n'a été observée (Schéma 38).



[46] **[61]**

Schéma 38

A la fois, la *N*-benzylation et la réduction n'ont pas conduit aux dérivés escomptés, ce qui a renforcé notre hypothèse sur cette relation de tautomérie.

C'est la raison pour laquelle, une benzoylation a été envisagée au préalable et réalisée à partir du composé **[37]** au moyen de chlorure de benzoyle suivie d'une réduction. Le composé **[62]** est ainsi obtenu avec un rendement de 75 % [134]. Toutefois, ce dérivé en présence de l'acide de Meldrum ne permet pas d'accéder au dérivé attendu **[63]** (Schéma 39).

[134] CAS : 5338-39-6.

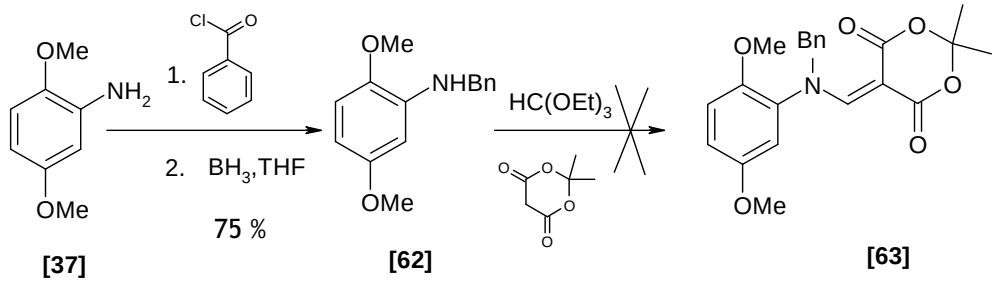


Schéma 39

Nous avons essayé de réduire la double liaison de l'intermédiaire **[57]** avant de cycliser, cette réaction s'est soldée par de la dégradation (Schéma 40).

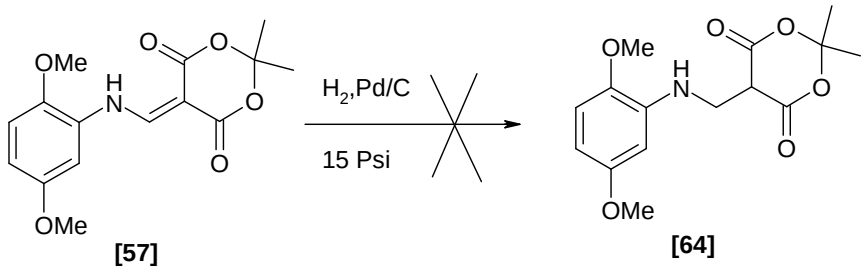


Schéma 40

Devant ces échecs dans cette stratégie, une autre voie a donc été envisagée.

-Voie D : Synthèse de la (2,5-diméthoxy)-(3-méthylbut-2-ènyl)-amine

La littérature fait état d'un brevet [122] décrivant l'accès au dérivé **[39]** par cyclisation dans l'acide méthane sulfonique. Sur la base de ce brevet et à partir de la 2,5-diméthoxyaniline en présence du 4-chloro-2-méthylbut-2-ène, nous avons obtenu les dérivés **[38]** et **[65]** qui n'ont pas été séparés. Toutefois dans nos mains, les conditions décrites dans le brevet ne nous ont pas permis d'accéder au dérivé **[39]** mais à une grande dégradation du milieu réactionnel (Schéma 41).

[122] Han, K. J.; Hwang, H. K.; Jun, D. S.; Keum, J. H.; Kim, Y. K. WO **2002**/44302 A1.

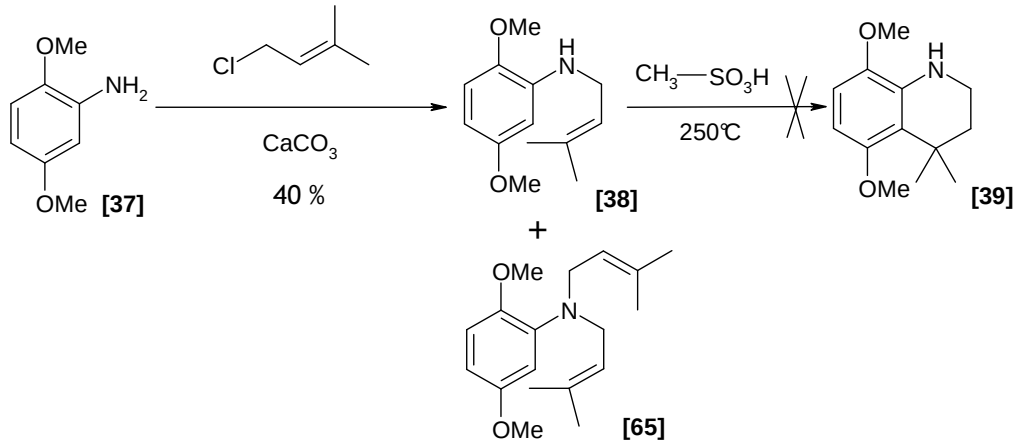


Schéma 41

Afin d'éviter la formation du dérivé **[65]**, une autre voie d'accès au composé **[38]** a alors été mise en œuvre basée sur la réduction de l'imine **[66]** laquelle est obtenue à partir de la diméthylacroléine [17,18].

Le traitement du composé **[38]** par de l'acide sulfurique a permis d'obtenir la tétrahydroquinoléine **[39]** avec un très bon rendement (97%) (Schéma 42).

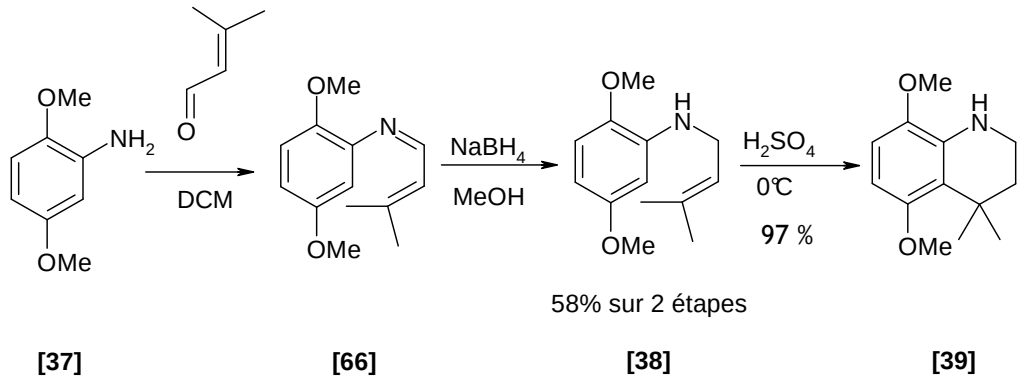


Schéma 42

La 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine a ainsi été obtenue en 3 étapes avec un rendement sur trois étapes supérieur à 56%.

Des études complémentaires sur la synthèse de ce noyau ont abouti à une amélioration des rendements (70%) avec l'obtention en une seule étape de l'amine intermédiaire **[38]** en présence de chloro-3-méthylbut-2-ène au reflux de la pyridine, en 48h à partir de la 2,5-diméthoxyaniline (Schéma 42).

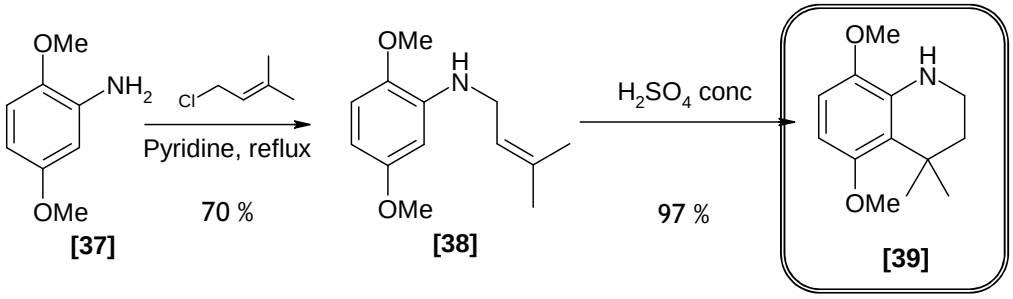


Schéma 43

Cette voie de synthèse en 2 étapes à partir d'un produit commercial **[37]** présentant de bons rendements a donc été retenue et utilisée par la suite.

2.3 Etude et fonctionnalisation du noyau 2,5-dimethoxytétrahydroquinoléine

2.3.1 Retour sur le schéma rétrosynthétique

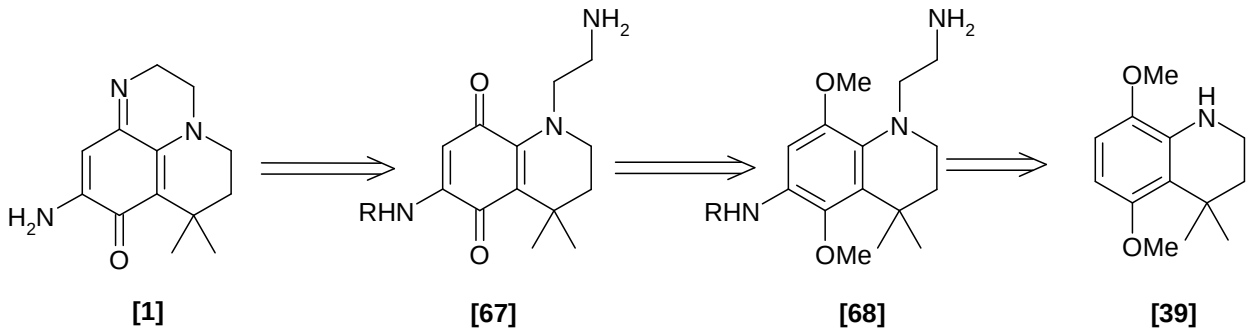


Schéma 44 : *Schéma rétrosynthétique de la pyrroliminoquinone [1]*

Afin d'obtenir la quinone **[67],** il nous est impératif de synthétiser l'intermédiaire **[68]** *N*-substitué par une chaîne aminoéthyle et présentant une fonction amine protégée ou non, en position 6.

2.3.2 Substitution en position 1-*N*

2.3.2.1 Essais d'alkylation

Les premiers essais d'alkylation menés au laboratoire par Parmenon C. sur la 4,4-diméthyltétrahydroquinoléine [123] sur un noyau plus simple, la 4,4-diméthyltétrahydroquinoléine, ont montré une réactivité particulière et difficile de la fonction amine secondaire cyclique. Les meilleurs rendements ont pu être observés lors d'une réaction palladocatalysée.

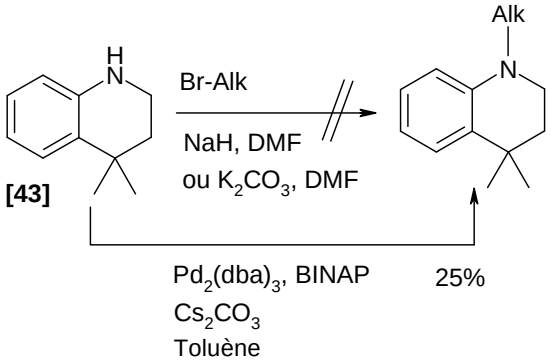


Schéma 45

Les premières tentatives sur ce nouveau synthon nous ont permis d'observer le même phénomène, ne permettant d'obtenir que 8 % de produit et d'observer la dégradation de la diméthoxytétrahydoquinoléine **[39].**

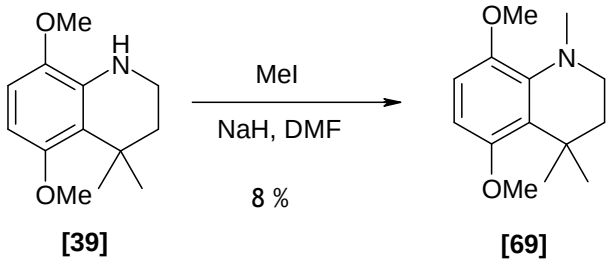


Schéma 46

Nous avons donc décidé d'accéder à l'amine tertiaire par réduction d'une fonction amide après acylation de la tétrahydroquinoléine.

[123] Parmenon, C. *Thèse de Doctorat*, Université de Tours, **2006**.

2.3.2.2 Acylation

La première voie de synthèse étudiée a consisté en l'utilisation du bromure de bromoacétyle comme agent acylant. La réduction de l'amide généré permet d'obtenir la chaîne bromoéthyle en position 1-N avec un rendement de 71 % sur 2 étapes.

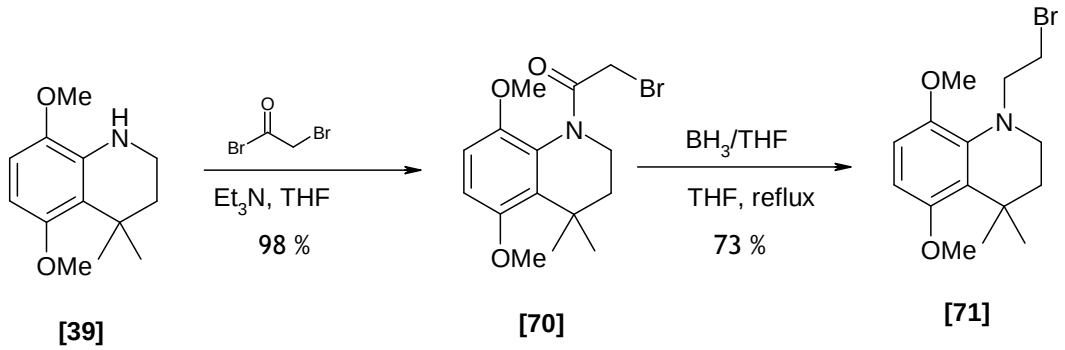


Schéma 47

En vue de prochaines fonctionnalisations, nous avons étudié les protections de ce noyau tétrahydroquinoléine.

Nous avons alors observé le même phénomène ; lors de la protection par un chlorure de sulfonyle, nous obtenons la protection quantitative du noyau, alors qu'en présence de di(*tert*-butyl)dicarbonate, la protection est beaucoup plus difficile.

En effet, nous ne notons la formation du produit protégé qu'en présence de butyllithium (pKa~45).

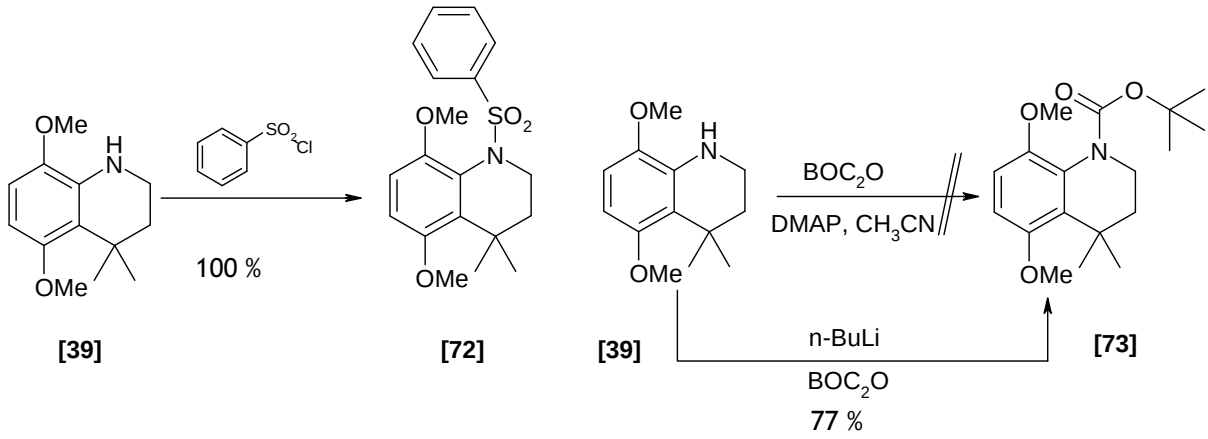
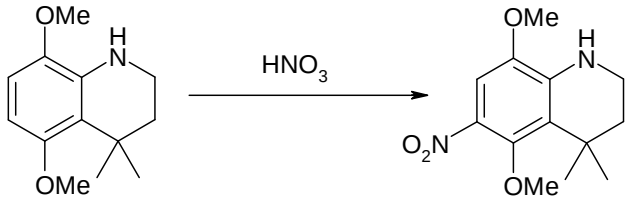


Schéma 48

2.3.3 Fonctionnalisation de la position 6 de la tétrahydroquinoléine

2.3.3.1 En série NH

Lors de nos études sur le noyau 5,8-diméthoxy-4,4-tétrahydroquinoléine, nous avons cherché à fonctionnaliser la position 6. Les fonctionnalisations étudiées, sont celles qui pourraient nous permettre par la suite, d'obtenir les noyaux pyridoquinoxalinone fonctionnalisés par un groupement amine.



[39] **[74]**

Schéma 49

De nombreuses conditions ont été testées afin d'obtenir cette tétrahydroquinoléine nitrée. Malheureusement quelles que soient les conditions, nous avons dû noter la dégradation du produit de départ et n'avons pu isoler de façon peu reproductible et avec des rendements médiocres le produit souhaité **[74]**.

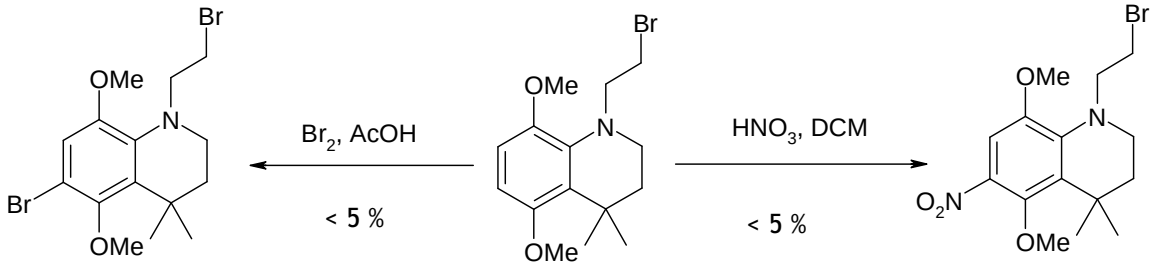
Solvant	Température	Temps	Rendement
DCM	0 °C	1H	Dégradation
DCM	-45°C	1H	16%
CH3CN/DCM	-60°C →-15°C	1H	13%
DCM	-70°C	1H	25-62%

Tableau 11

De la même façon, nous avons tenté de bromer la tétrahydroquinoléine en position 6, et nous avons noté comme précédemment une large dégradation du produit de départ.

2.3.3.2 En série bromoéthyle

Face aux résultats précédents, nous avons décidé de travailler en série *N*-protégé, et nous avons commencé par la chaîne bromoéthyle synthétisée auparavant. Néanmoins, la stabilité du produit de départ a une nouvelle fois été mise à l'épreuve, et la dégradation de celui-ci ne nous a permis d'obtenir le produit souhaité qu'avec des rendements inférieurs à 5%.



[75] **[71]** **[76]**

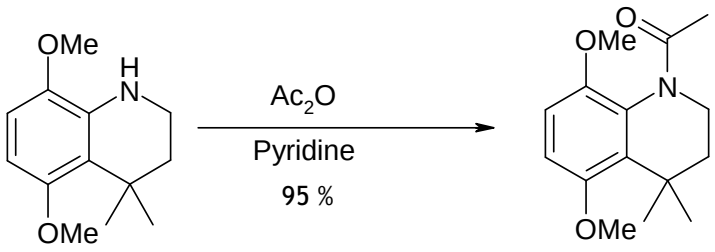
Schéma 50

Aux vues de ces résultats peu probants, nous avons alors décidé de fonctionnaliser des systèmes plus simples et plus stables en protégeant l'azote en position 1 par une fonction amide.

2.3.3.3 En série amide

- acétyl

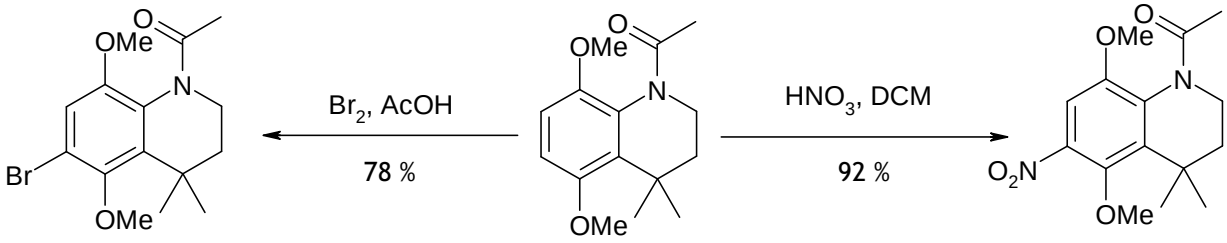
Le système le plus simple sur lequel nous avons travaillé en premier lieu est l'acétyle. Après protection de la tétrahydroquinoléine **[39]** dans un milieu anhydride acétique/pyridine, nous obtenons l'intermédiaire souhaité avec 95% de rendement.



[39] **[54]**

Schéma 51

Nous réussissons ensuite à obtenir le produit nitré stable avec un rendement de 92 % en présence d'acide nitrique ultrapur dans le dichlorométhane. De la même façon, sur ce système, nous obtenons aisément le produit bromé avec 78% de rendement.



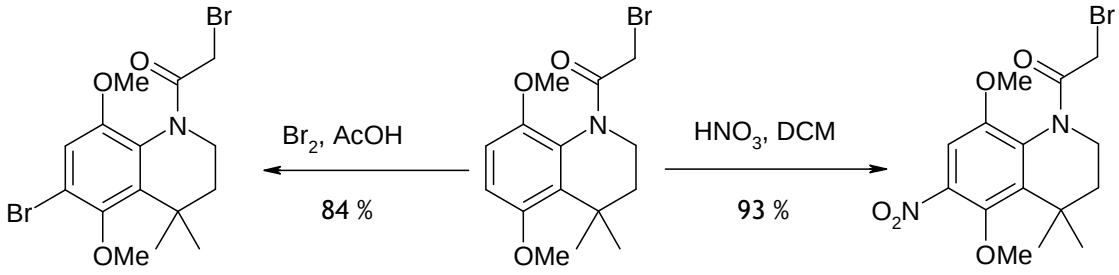
[77] **[54]** **[78]**

Schéma 52

Cette méthode de fonctionnalisation du composé **[54]** ayant été mise au point, l'application de celle-ci au composé **[70]** nous permettra d'obtenir l'intermédiaire **[80]**.

- bromoacétyle

La présence de la fonction amide permet encore une fois la stabilisation de la tétrahydroquinoléine lors des fonctionnalisations et nous permet aisément d'obtenir les deux produits **[79]** et **[80]** avec de très bons rendements.



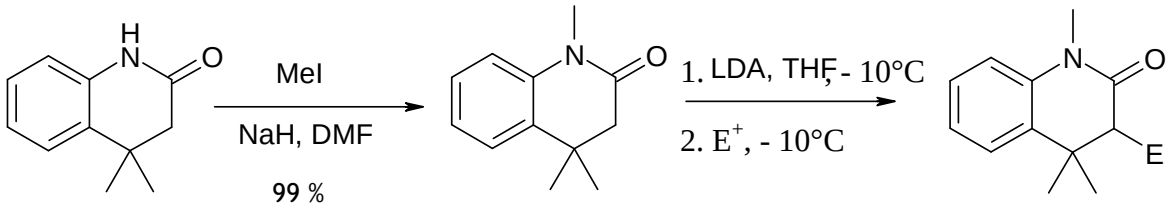
[79] **[70]** **[80]**

Schéma 53

2.3.4 Fonctionnalisation de la position 3 de la tétrahydroquinoléine

Soucieux de mener des études de pharmacomodulations par la suite, nous avons étudié différentes substitutions électrophiles sur la tétrahydroquinoléinone **[81]**.

Après plusieurs essais; à l'aide de différentes bases, l'hydrure de sodium (NaH), le *n*-butyllithium (*n*-BuLi), et le diisopropylamidure de lithium (LDA), nous avons réussi à mettre au point les conditions de substitutions. La chaîne éthyle est alors greffée en position 3, en présence de LDA, à -10°C dans le THF en milieu anhydre, à l'aide de iodoéthane avec un rendement de 94 %.



[42] **[81]** **[82]** à **[92]**

Schéma 54

Nous avons ainsi, dans les mêmes conditions, tenté d'introduire différents électrophiles que nous décrivons dans le Tableau 1212. La majorité des réactions observées donne la mono-addition avec de bons rendements.

E+	E	Produit	Rendement (%)
MeI	Me	82	94
EtI	Et	83	94
BnBr	Bn	84	99
Allyl-Br	Allyl	85	93
$Br(CH_2)_5$-Br	$(CH_2)_5$-Br	86	60
PhCHO	CH(OH)Ph	87	99
CH_3-CO-Ph	CH_3-CH(OH)-Ph	-	Pas de réaction
I_2	I	88	88
Ac_2O	Ac	89	68
$PhSO_2Cl$	**Cl**	**90**	**90**
$PhSO_2F$	**$PhSO_2$**	**91**	**47**
CO_2	COOH	92	75

Tableau 12

Les substitutions avec les halogénoalcanes et les dérivés carbonylés donnent les produits désirés avec d'excellents rendements (seules les cétones ne réagissent pas). Nous avons pu également noter la formation du produit chloré inattendue (Figure 76), mais néanmoins intéressante avec le chlorure de benzènesulfonyle. Le flurorure de benzènesulfonyle donne quant à lui le dérivé sulfonylé. Afin d'expliquer l'obtention de ce produit inattendu, nous proposons le mécanisme suivant (Figure 76).

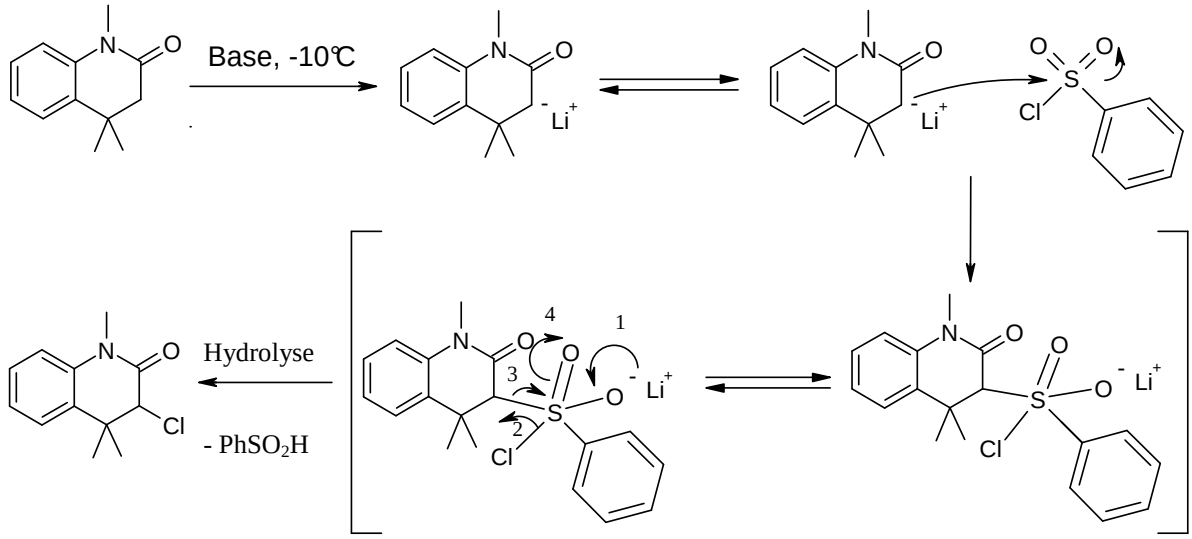


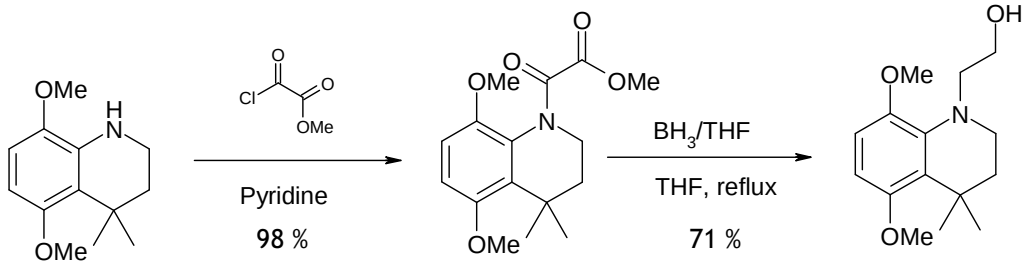
Figure 76

2.3.5 Formation de la chaîne éthylamine

A partir des intermédiaires formés précédemment, nous avons pu facilement concevoir l'obtention de la chaîne éthylamine en position 1-*N* à partir des chaînes méthyloxoacétate et bromoacétyle. Nous avons aussi décidé de travailler avec le groupement nitro en position 6 afin de générer par la suite la fonction amine plus rapidement sur cette position.

2.3.5.1 Accès par la chaîne méthyloxoacétate

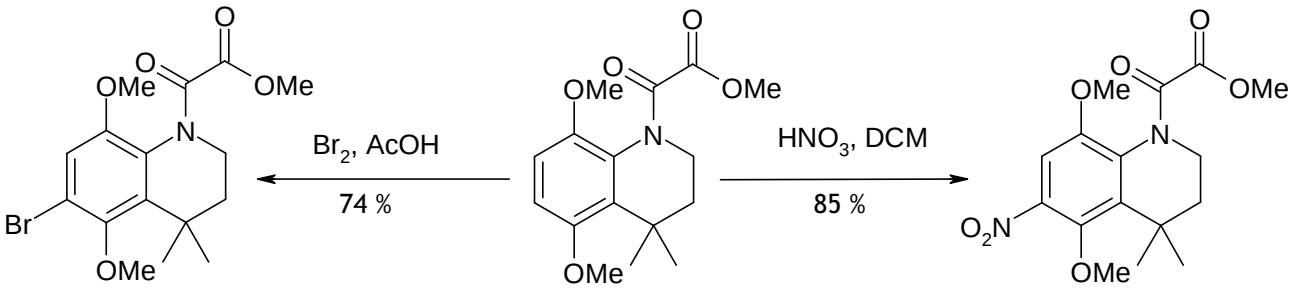
Cette méthode consiste à utiliser le chlorure de méthyle oxalyle comme agent acylant, permettant l'obtention après réduction de la chaîne éthan-2-ol.



[39] **[93]** **[94]**

Schéma 55

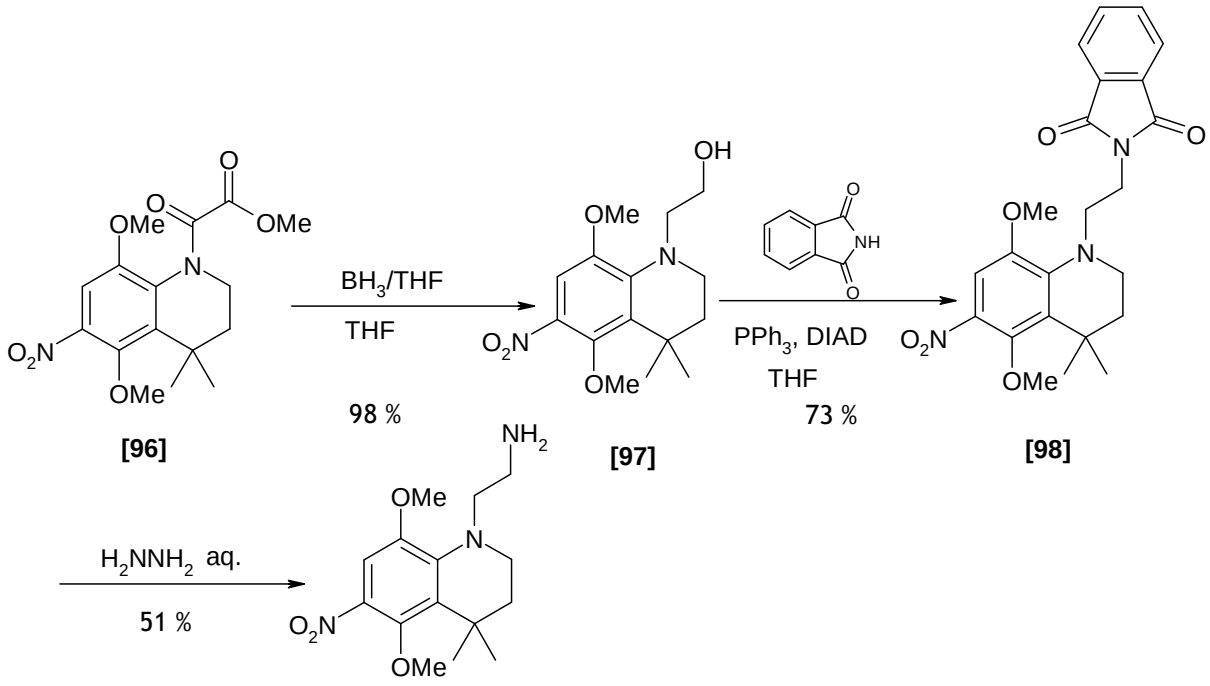
Dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 53), nous obtenons sur cette série méthyloxoacétate les produits de bromation et de nitration avec respectivement 74% et 85% de rendement.



[95] **[93]** **[96]**

Schéma 56

La réduction de la chaîne méthyloxoacétate par le complexe borane/THF nous permet d'obtenir avec un rendement correct la chaîne éthan-2-ol. La fonction alcool peut ensuite être substituée grâce à une réaction de Mitsunobu par un groupement phtalimide. La fonction amine est ensuite générée à partir de celui-ci au moyen d'un traitement à l'hydrazine aqueuse avec un rendement moyen. Le produit formé est très polaire et ne peut être purifié que par lavages.

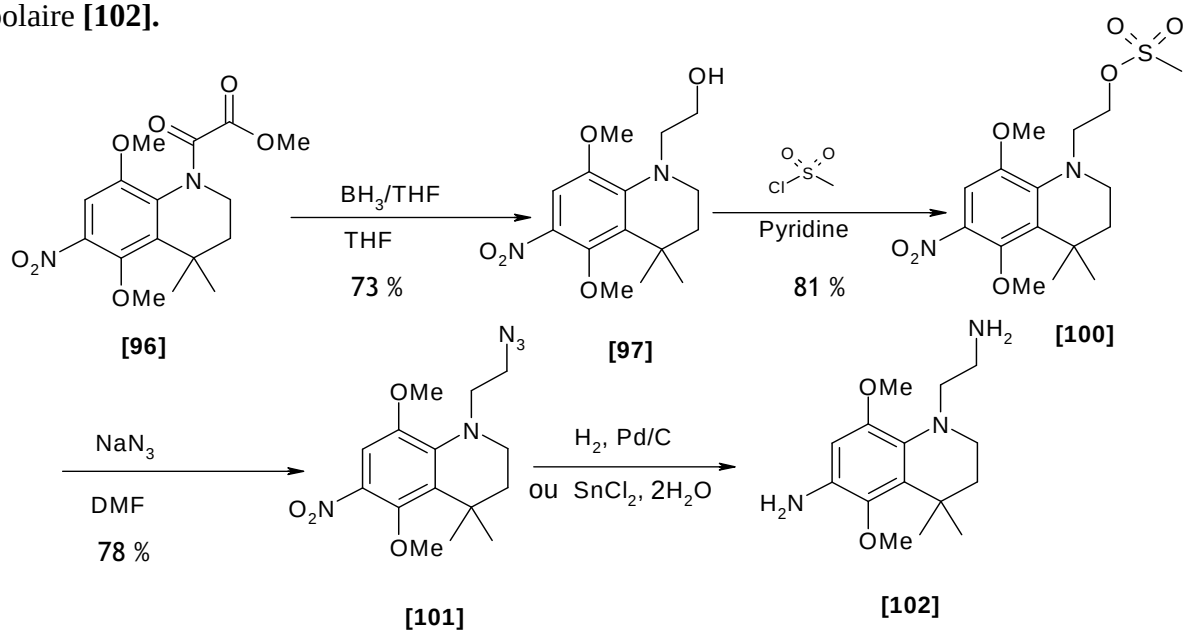


[96] **[97]** **[98]** **[99]**

Schéma 57

Une solution alternative consistant à passer par un groupement très nucléofuge comme le mésyle a alors été testée. La substitution de ce très bon groupe partant par le groupement azide s'effectue très facilement en présence d'azoture de sodium dans le DMF.

La réduction suivante de la fonction azide engendre dans les conditions étudiées, la réduction parallèle de la fonction nitro et azide. Nous formons alors le dérivé diamine très polaire **[102].**



[96] **[97]** **[100]** **[101]** **[102]**

Schéma 58

Au bilan, le composé intermédiaire **[102]** avec 22% de rendement sur 6 étapes à partir de la tétrahydroquinoléine **[39]**.

A noter que la réduction spécifique de l'azide dans les conditions de Staudinger ne nous a pas permis d'isoler le produit formé du aux fortes polarités combinées du produit **[102]** et de l'oxyde de triphénylphosphine formé.

2.3.5.2 Accès par la chaîne bromoacétyle

A partir du composé **[80]** (Schéma 53), nous avons pu obtenir le produit de réduction **[76]** en présence du complexe borane/THF. Contrairement au groupement mésyle utilisé précédemment pour générer l'azide, l'atome de brome se substitue plus difficilement par l'azide. Il nous a alors fallu ajouter un catalyseur comme l'iodure cuivreux (I) nous permettant ainsi d'obtenir le composé **[101]**. Celui-ci, décrit auparavant (Schéma 57), est synthétisé en moins d'étapes et avec de meilleurs rendements. Comme décrit précédemment, nous pouvons accéder à l'amine par hydrogénolyse (Schéma 59).

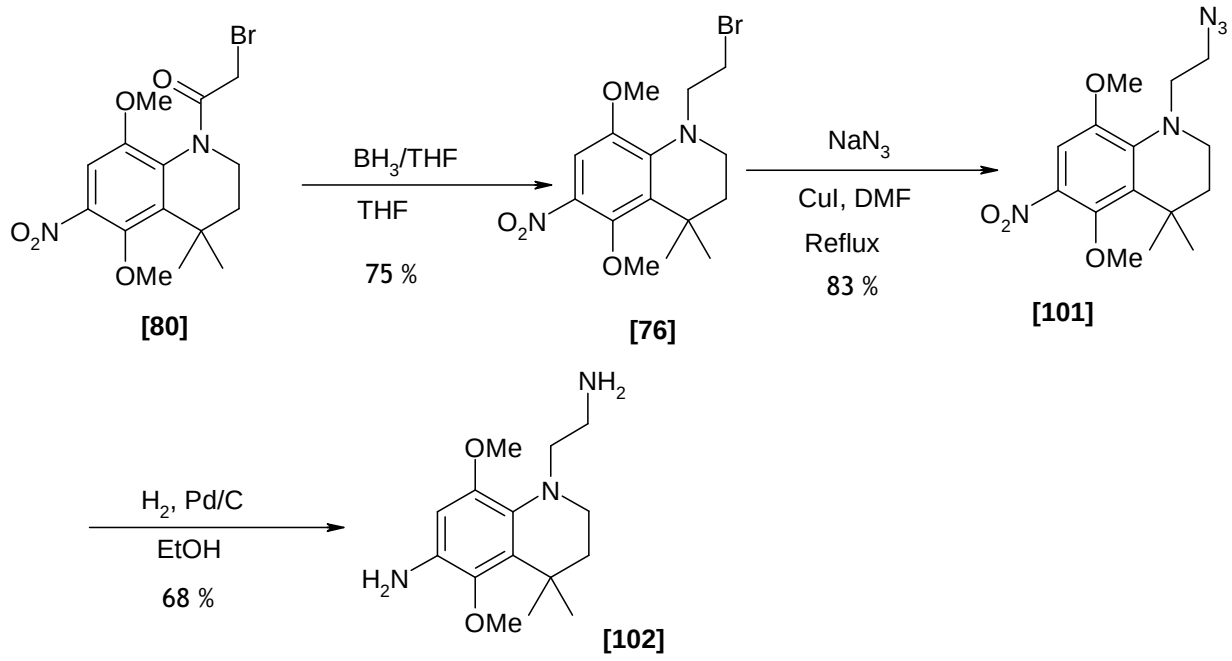


Schéma 59

2.4 Bilan

2.4.1 Schéma récapitulatif

Cette étude nous a permis de décrire une synthèse rapide et efficace du noyau 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyltétrahydroquinoléine, intermédiaire clé dans notre stratégie de synthèse.

Nous avons ainsi pu décrire la synthèse de multiples intermédiaires, substitués en position 1*N*, 3 et 6, et avons pu obtenir le composé **[102]** précurseur de quinones ou d'iminoquinones. Sa synthèse est obtenue en 7 étapes à partir de l'aniline commerciale **[37]** (Schéma 60).

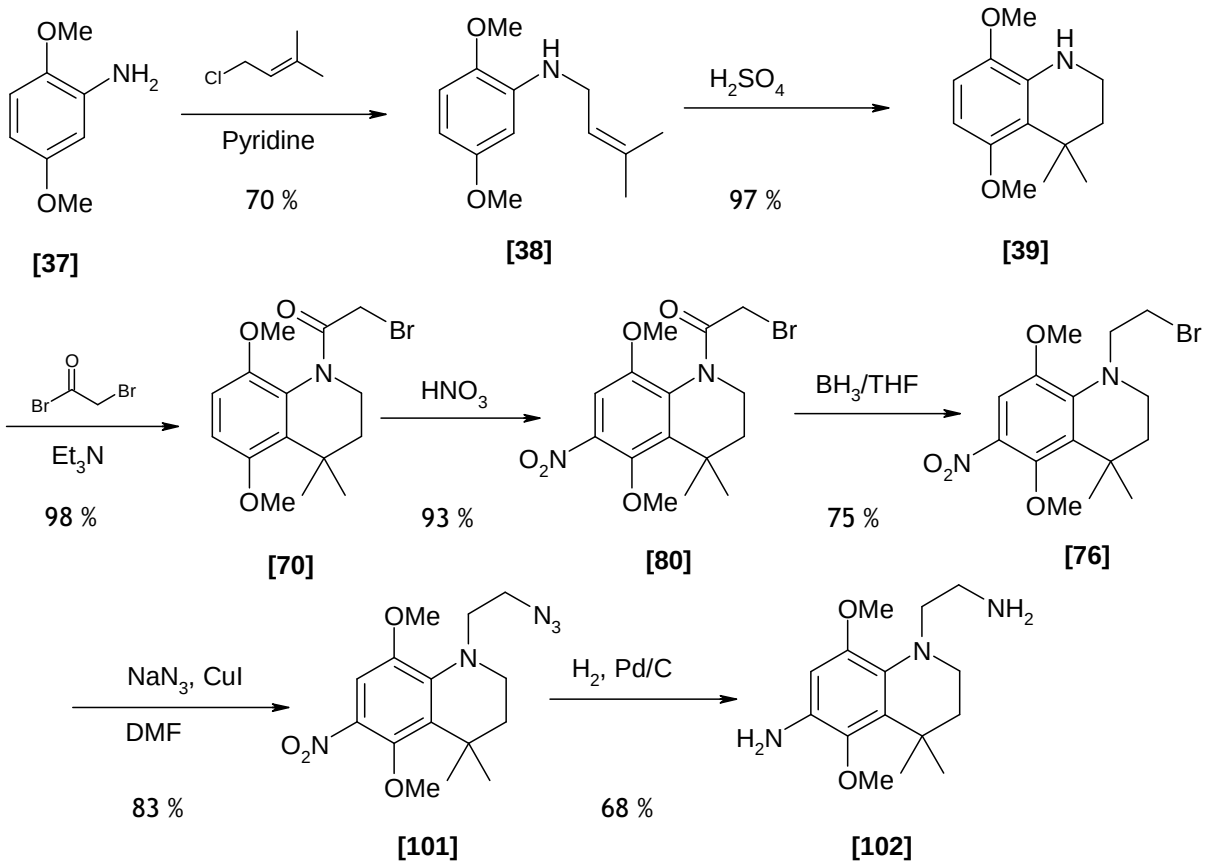


Schéma 60

2.4.2 Perspectives

Grâce à la synthèse du composé **[102]**, nous pouvons aisément entreprendre la synthèse de quinones, par l'intermédiaire d'oxydations sur le système *para*-diméthoxyphényle.

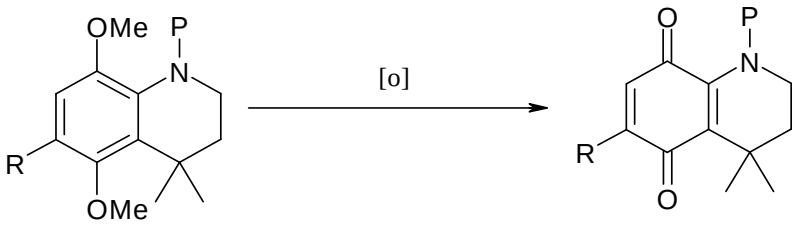
Nous étudierons donc dans la prochaine partie, les oxydations en vue d'obtenir nos quinones et nos iminoquinones, à travers différents agents d'oxydation comme le CAN, le PIFA, et l'oxyde d'argent…

3. Etudes des oxydations

3.1 Introduction

3.1.1 Objectifs

Ayant pu obtenir notre intermédiaire clé, la 2,5-diméthoxy-4,4-diméthyltétrahydroquinoléine **[39]**, ainsi que le composé **[102]** nous avons entrepris les étapes d'oxydation afin de synthétiser les premières quinones.



R = H, NH_2

P = H, $CH_2CH_2NH_2$

Figure 77 : *Obtention de quinones par oxydation*

L'obtention de ces quinones nous permettra ensuite d'envisager les synthèses des iminoquinones désirées.

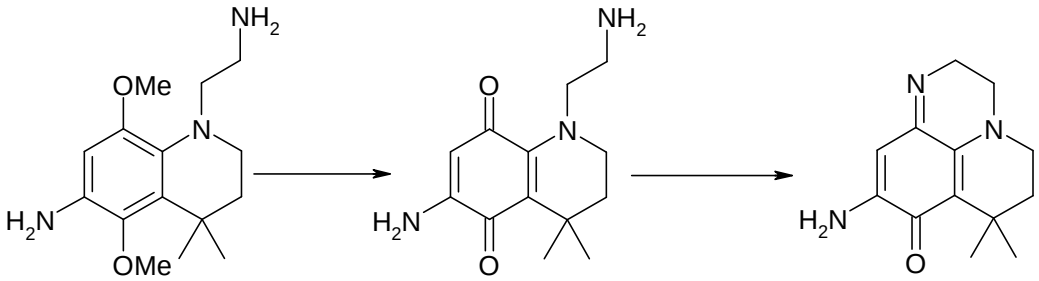


Schéma 61

En effet, la présence d'une chaîne éthylamine sous forme protégée ou non, sur l'azote du noyau tétrahydroquinoléine, pourra ensuite nous permettre de former la dernière partie du tricycle pyridoquinoxalinone à savoir le cycle quinoxaline.

3.1.2 Aspects bibliographiques, voie de synthèse du noyau pyridoquinoxalinone

Quinones et oxydations

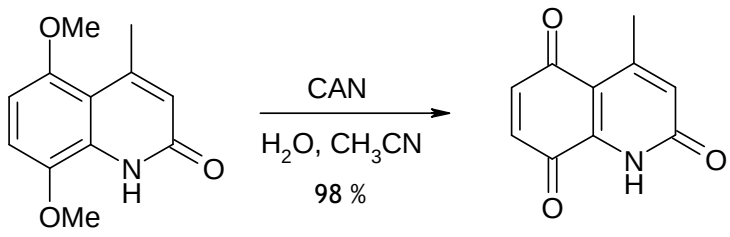
Les réactions d'oxydation permettant l'accès au motif quinone ont largement été étudiées ces dernières années.

La synthèse de quinoléinequinones constitue une partie importante de ces études notamment pour la synthèse de produits naturels et de leurs dérivés.

L'obtention de tels systèmes à partir de quinolines diméthoxylés a souvent été présentée par l'intermédiaires d'agents oxydants tels que le CAN ou le PIFA (Iodure (III) de phénylbis(trifluoroacétate).

Le CAN (Cérium ammonium nitrate)

En 1991, Avendano *et al.* décrivent la synthèse de quinolinetriones à partir du système aromatique diméthoxy. Leurs études révèlent que l'usage de CAN sur des systèmes proches de celui que nous étudions, permet l'obtention de la quinone avec des rendements quasi quantitatifs [135].



[103] **[104]**

Schéma 62

[135] Avendano, C.; De la Cuesta, E.; Gesto, C. *Synthesis*, **1991**, 727-730.

Cette méthode d'oxydation très utilisée en synthèse totale permet l'obtention de quinones à partir de nombreux dérivés comme par exemple l'indole, donnant l'accès aux pyrroloiminoquinone par exemple [136].

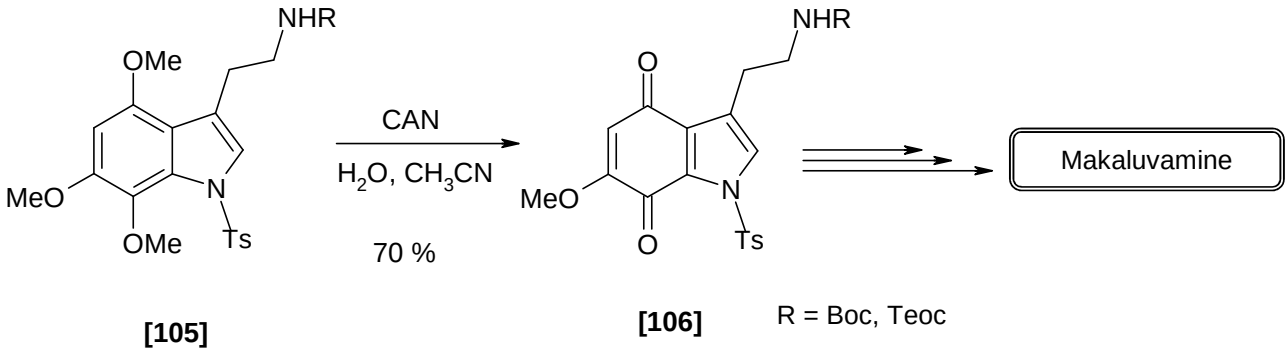


Schéma 63

Le PIFA (iodure (III) de phénylbis(trifluoroacétate))

De récentes recherches, sur des systèmes simplifiés tels que les *para*-diméthoxyphényles, ont montré que les quinones pouvaient être obtenues par l'intervention d'iodes hypervalents, comme le PIFA ou encore le PIDA (iodure (III) de phényle diacétate). Cette méthode plus douce donne de très bons résultats avec souvent des rendements quasi-quantitatifs [137].

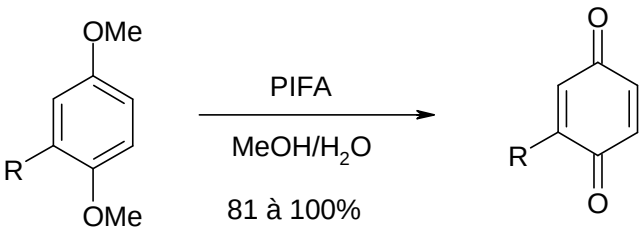


Schéma 64

Depuis, cette méthode a de nombreuses fois été appliquée en synthèse totale en particulier pour la synthèse de pyrroloiminoquinones [138].

[136] Sadanandan, E. V.; Pillai, S. K.; Lakshmikantham, M. V.; Billimoria, A. D.; Culpepper, J. S.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1800-1805.
[137] Kita, Y.; Tohma, H.; Morioka, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6899-6902.
[138] Kita, Y.; Fujioka, H.; Wada, Y. *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 1394-1416.; Kita, Y.; Harayama, Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9 (15)*, 1567-1588.

3.1.3 Stratégie choisie

Ces méthodes d'oxydation, ayant permis la formation de quinones sur des structures analogues, nous projetons dans un premier temps d'obtenir le motif quinone à partir de notre tétrahydroquinoléine **[70]**. Puis dans un second temps, nous mènerons ces oxydations sur la tétrahydroquinoléine **[102]** que nous avons obtenue précédemment.

Enfin, nous étudierons, la formation d'iminoquinones afin d'obtenir le motif pyridoquinoxalinone **[1]** (Schéma 65).

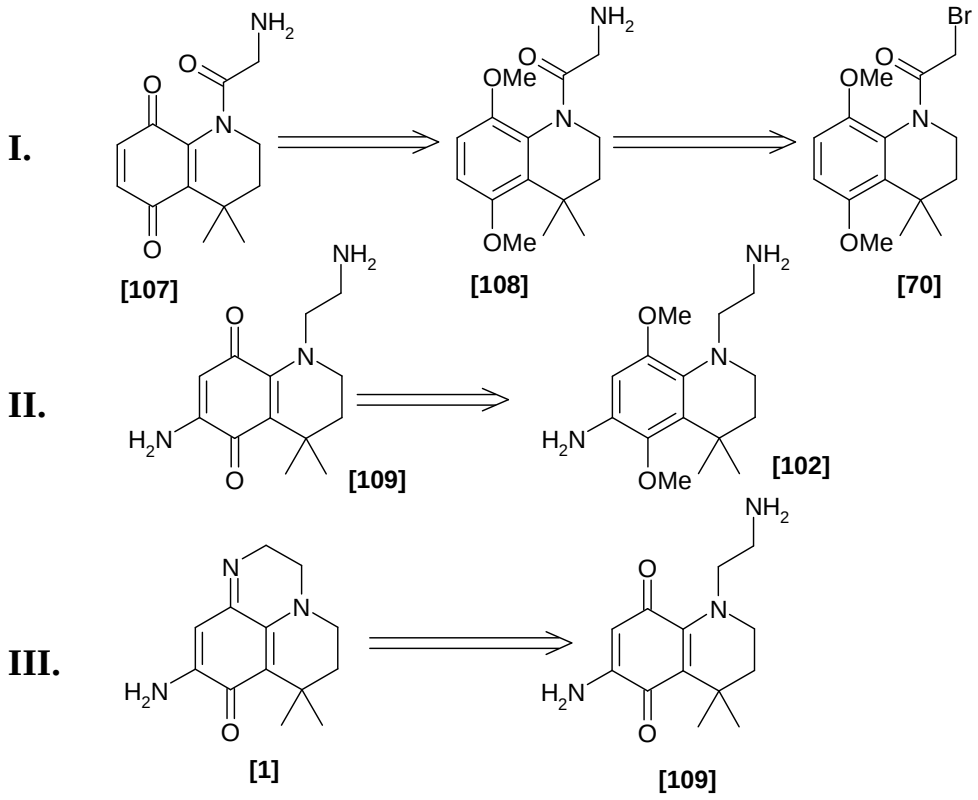


Schéma 65

3.2 Oxydation et obtention de quinones

3.2.1 Formation du tricycle « imine-acétamide »

Le composé **[108]** ayant été facilement synthétisé à partir de l'intermédiaire **[70]**, nous avons, étant donné sa similitude avec l'intermédiaire ciblé **[102]** (Schéma 65), effectué nos premiers essais d'oxydation sur ce synthon. Les premiers résultats que nous avons pu observer ne nous ont pas conduit à la quinone souhaitée mais à un tout autre noyau **[111]** tout aussi intéressant.

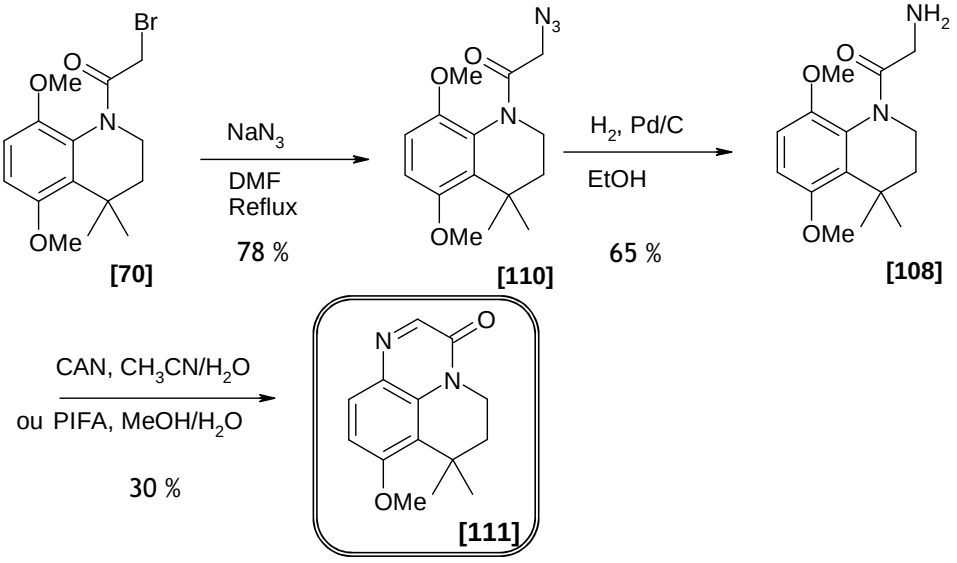


Schéma 66

Afin de comprendre et d'expliquer la formation de ce composé imine-acétamide tricyclique, nous avons envisagé le mécanisme suivant.

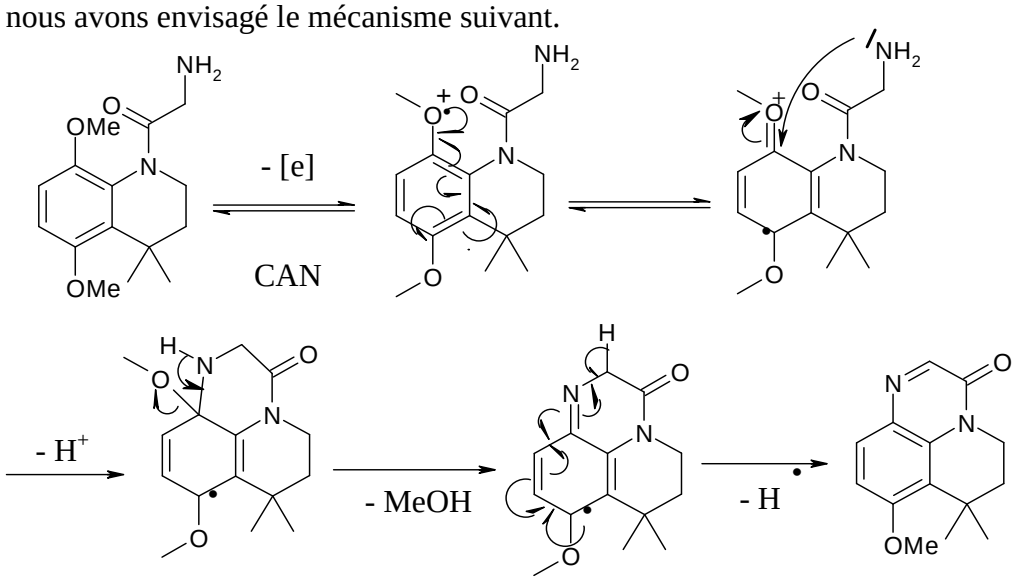
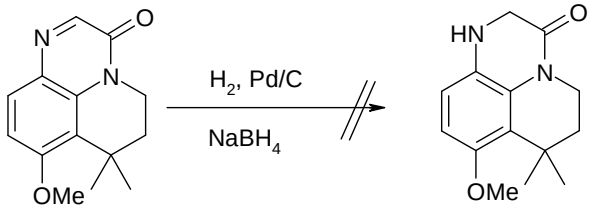


Figure 78 : *Mécanisme envisagé de formation du composé **[111]***

Il fait appel en premier lieu à une attaque nucléophile de l'amine primaire sur l'intermédiaire radicalaire obtenu par oxydation à l'aide du CAN ; l'attaque classique d'une molécule d'eau sur ce même intermédiaire conduit à la quinone. Le tricycle ainsi obtenu subit une perte de méthanol pour aboutir à un premier radical imine. Ce dernier, aidé par l'acidité avérée de l'hydrogène en *alpha* de la fonction amide perd un proton pour donner l'enchaînement imine-acétamide.

Malgré cela, ce résultat reste intéressant car ce composé n'a jamais été décrit auparavant et représente un accès vers de nouvelles entités chimiques. Nous avons alors envisagé de réduire les unités imine-acétamide et de réoxyder le composé. Malheureusement, toutes tentatives de réduction se sont soldées soit par une dégradation du milieu réactionnel, soit par le recouvrement du produit de départ.

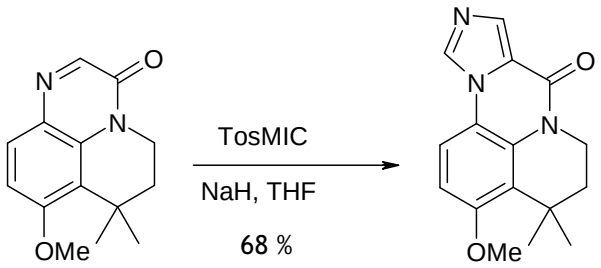


[111] **[112]**

Schéma 67

Même si cette fonction imine peut être clairement justifiée par RMN, avec un proton très caractéristique à 8,09 ppm, nous avons décidé afin d'entériner cette structure, d'employer le TosMIC, réactif spécifique des imine-acétamides permettant l'obtention de structures imidazo [1,5-*a*]quinoxalinones.

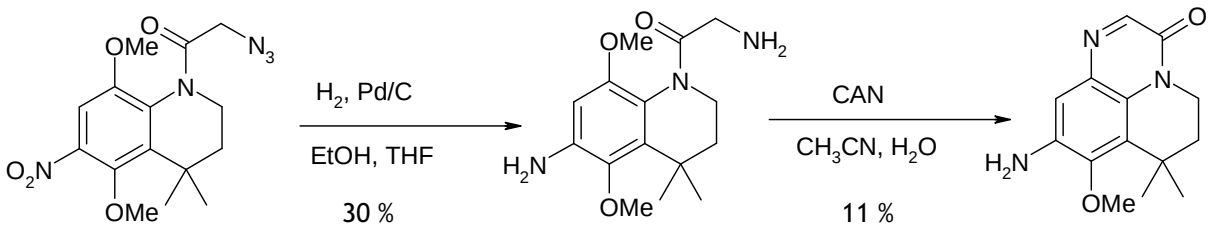
En effet, l'action de ce dernier permet la formation du tétracycle envisagé **[113]** avec un rendement correct justifiant ainsi la fonction imine et ouvrant des perspectives synthétiques intéressantes à partir de ce dérivé original (Schéma 68).



[111] **[113]**

Schéma 68

Face à ces résultats néanmoins très intéressants, nous avons décidé de poursuivre la synthèse afin d'obtenir un analogue du tricycle pyridoquinoxalinone **[116]** envisagé selon le Schéma 69.



[114] **[115]** **[123]**

Schéma 69

L'hydrogénolyse du composé **[114]** permet d'obtenir la diamine **[115]** avec des rendements moyens. Malheureusement, le dérivé **[116]** est obtenu mais les rendements sont très faibles (

Schéma 70).

Dans le but d'augmenter les rendements lors de l'étape d'oxydation, nous avons entrepris la synthèse en protégeant la fonction amine aromatique par une fonction acétyle(

Schéma 7070).

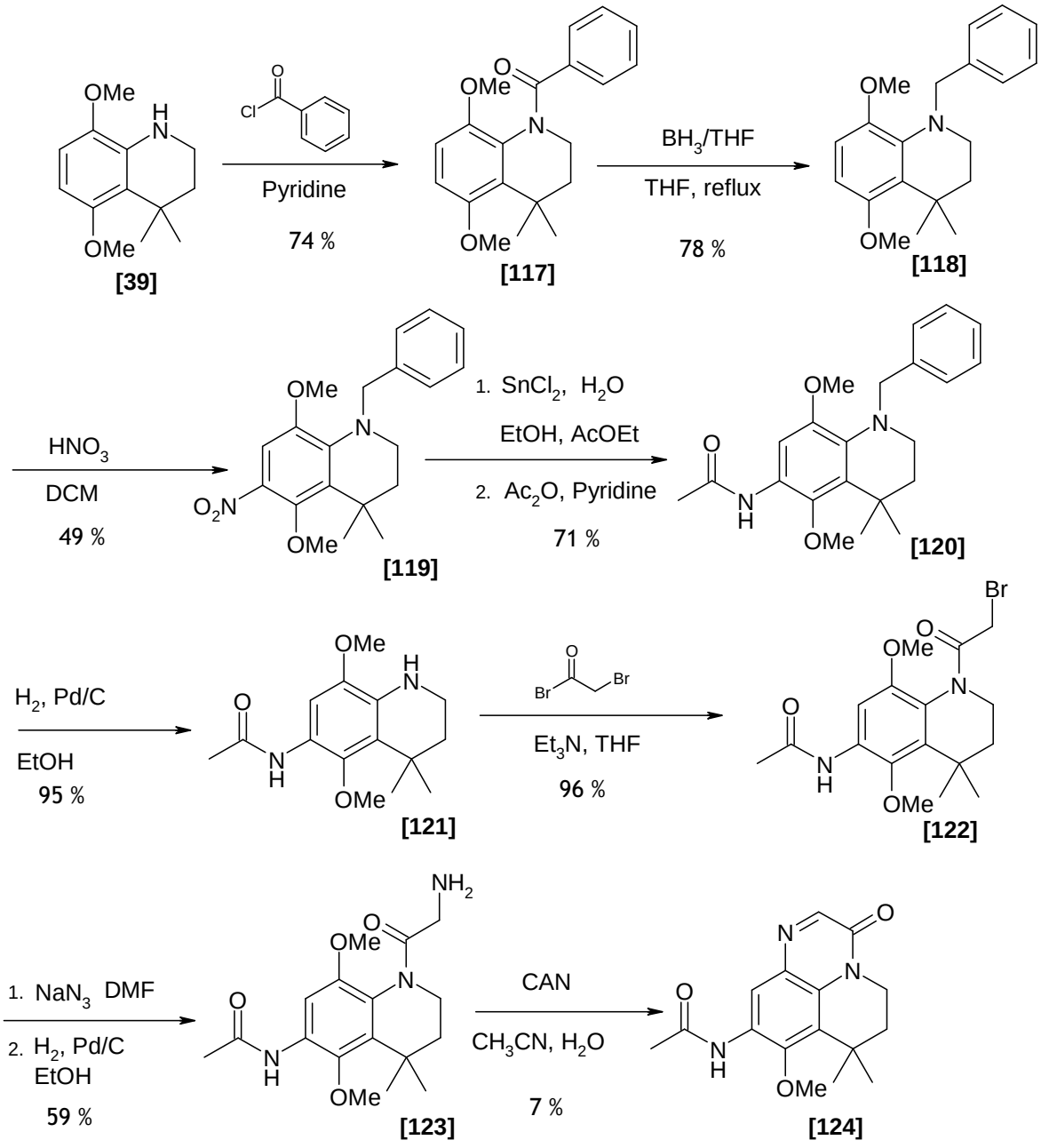

OMe
H
N
OMe
[39]
Cl
O
Pyridine
74 %
O
OMe
N
OMe
[117]
BH3/THF
THF, reflux
78 %
OMe
N
OMe
[118]
HNO3
DCM
49 %
O2N
OMe
N
OMe
[119]
1. SnCl2, H2O
EtOH, AcOEt
2. Ac2O, Pyridine
71 %
O
N
H
OMe
N
OMe
[120]
H2, Pd/C
EtOH
95 %
O
N
H
OMe
H
N
OMe
[121]
Br
O
Br
Et3N, THF
96 %
Br
O
OMe
N
O
N
H
OMe
[122]
1. NaN3 DMF
2. H2, Pd/C
EtOH
59 %
NH2
O
OMe
N
O
N
H
OMe
[123]
CAN
CH3CN, H2O
7 %
O
N
N
O
O
N
H
OMe
[124]

Schéma 70

Aux vues des rendements obtenus lors de l'étape d'oxydation, et de la difficulté d'obtention du composé **[123]** (11 étapes, Rdt. < 1 %), l'introduction de la fonction amide en position 6 n'est pas une solution pertinente pour augmenter la production du tricycle imine-acétamide. Une étude plus approfondie devra alors être envisagée pour résoudre cet obstacle.

3.2.2 Obtention de dimère par réaction radicalaire

Toujours dans la continuité de nos objectifs, une seconde approche a été expérimentée et décrite selon le Schéma 71. Cette fois-ci, nous avons décidé de partir du composé **[71]** où la chaîne acétamide est réduite.

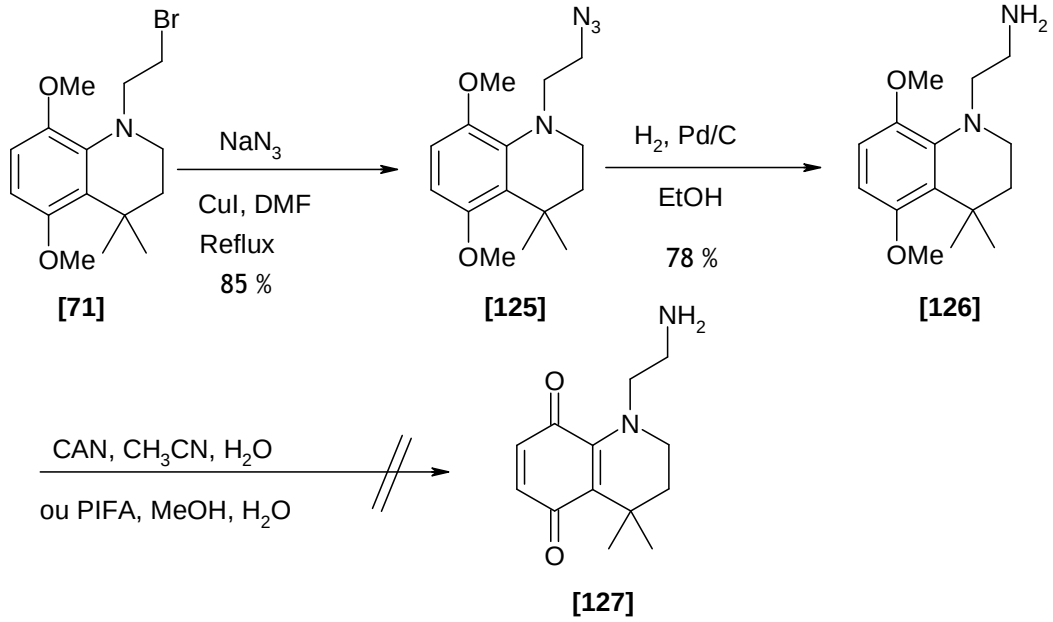


Schéma 71

Malheureusement, dans ces conditions, nous n'avons pas pu obtenir de quinones. Face aux fortes polarités des produits que nous utilisons, il a été difficile d'identifier ou d'isoler un produit pertinent. Nous avons donc décidé avant oxydation de protéger la fonction amine par un groupement Boc (*tert*-butylcarbamate). L'oxydation de cet intermédiaire nous a permis d'isoler un nouveau composé, dont les données spectrales ne coïncident pas avec le produit attendu.

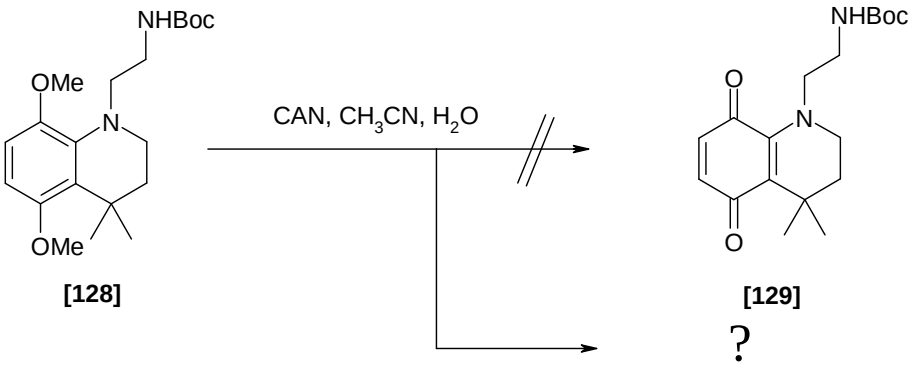


Schéma 72

Afin d'identifier ce composé, et de mieux comprendre le déroulement de cette oxydation, des études complémentaires ont été entreprises, mais cette fois –ci, sur un système plus simple, la tétrahydroquinoléine **[39].**

Nos essais d'oxydation, nous ont alors permis d'isoler et de cristallographier le composé obtenu **[130]**.

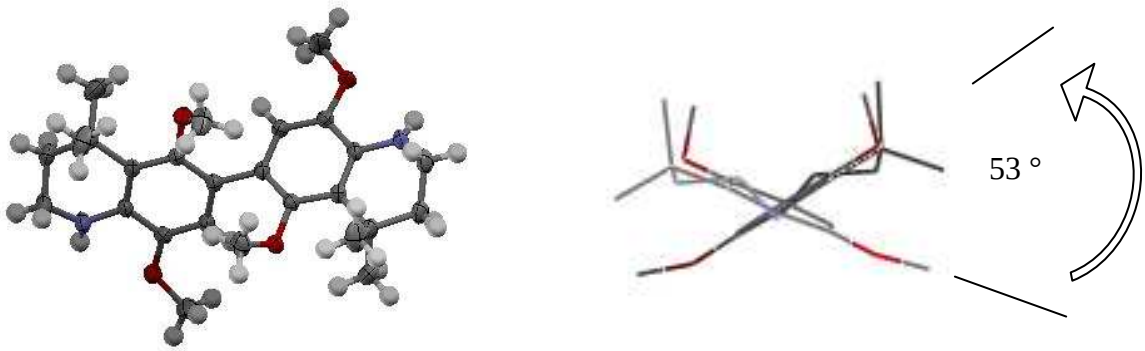


Figure 79 : *Données cristallographiques du composé **[130]***

Les données cristallographiques nous ont permis de montrer de façon certaine la structure dimèrique non oxydée représentée Figure 96. Ce dimère présente un angle de torsion de 53 degrés entre les deux monomères quinoléinique.

La molécule obtenue n'est donc pas plane, et les groupement méthoxy présents sur la même partie de la molécule, ne présentent pas le même angle de torsion, puisque nous enregistrons un angle de 117 degrés pour le premier, et 168 degrés pour le second.

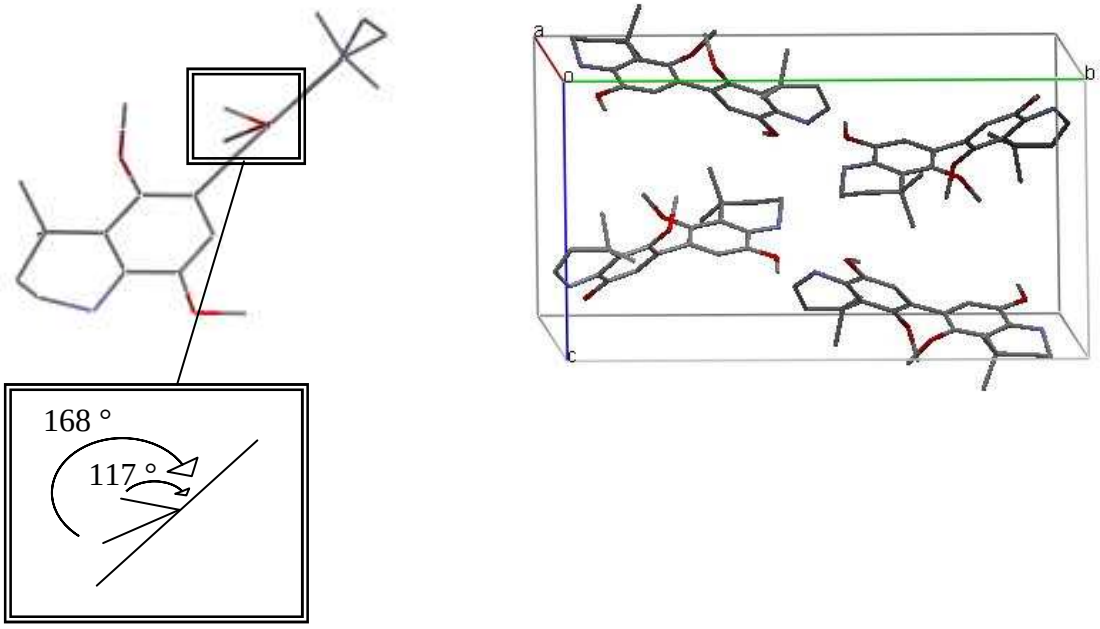


Figure 80 : *Données cristallographiques du composé **[130]***

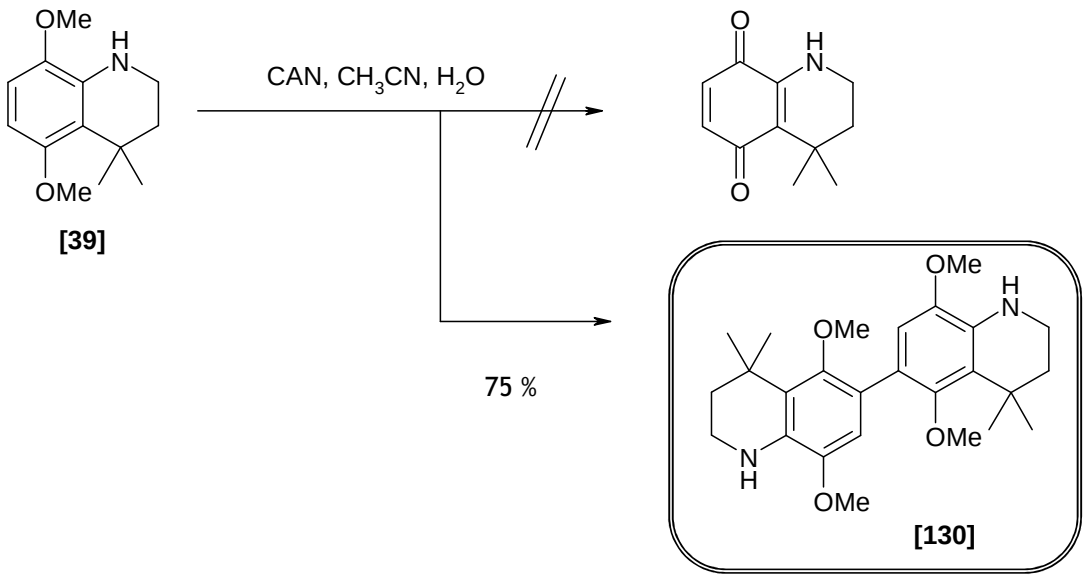


Schéma 73

Ainsi, l'obtention de quinone à partir de la tétrahydroquinoléine **[39]** ne semble pas possible par oxydation au moyen de CAN, ou de tout autre oxydant mettant en jeu un mécanisme radicalaire.

Par analogie, nous avons pu constater la formation du même dimère lors de l'oxydation présentée précédemment (

Schéma 72). En effet, la présence de la chaîne alkyle sur l'azote, ne change pas les caractéristiques électroniques de la tétrahydroquinoléine, et permet aussi la formation du dimère.

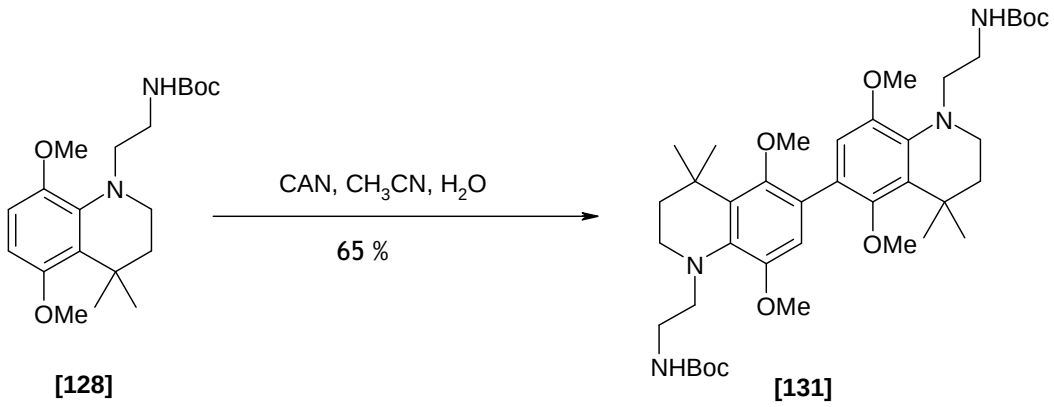


Schéma 74

Ces résultats inattendus mais intéressants, nous ont permis de proposer un mécanisme pour la formation de ces dimères (Figure 81 : *Formation de l'espèce radicalaire* et Figure 82).

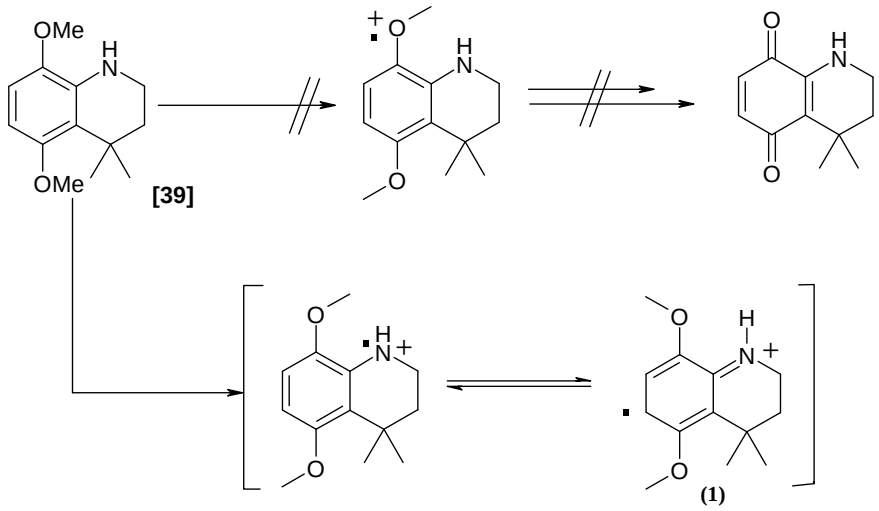


Figure 81 : *Formation de l'espèce radicalaire*

La formation du cation-radical ne se génère pas comme attendu sur l'un des groupements méthoxy pour former la quinone, mais sur l'azote de la fonction amine. Ensuite, l'aromaticité permet de générer l'espèce radicalaire **(1)**, qui se dimérise selon la

Figure 82 : *Formation du dimère **[130]***.

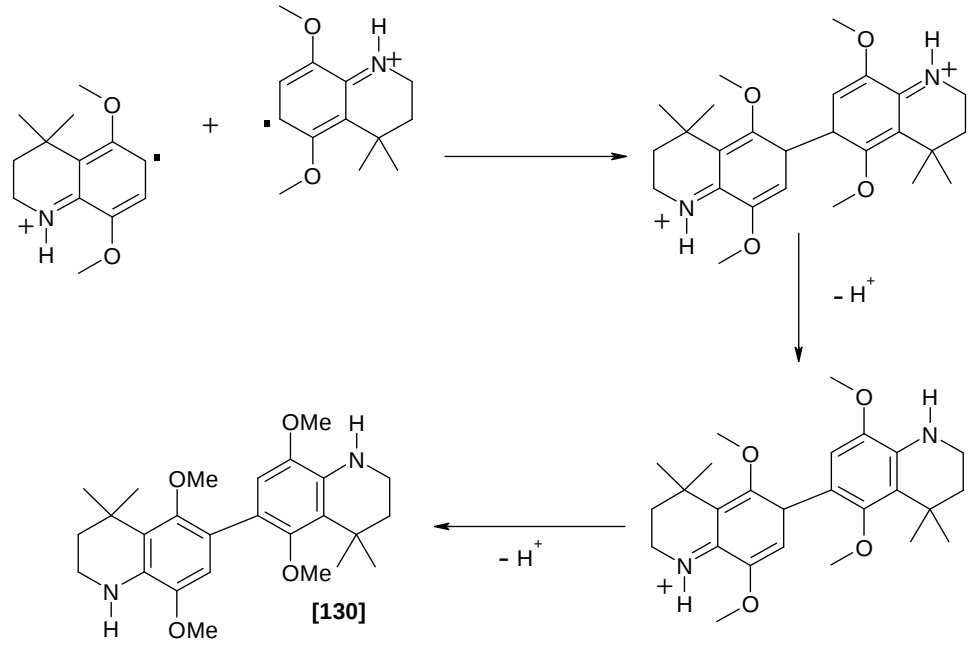
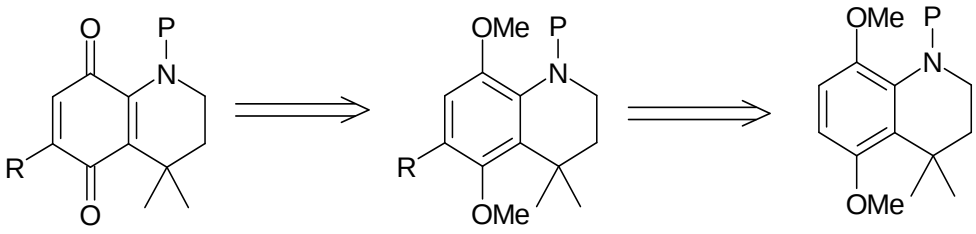


Figure 82 : *Formation du dimère **[130]***

Nous avons alors décidé de protéger la position 6 de la tétahydroquinoléine afin de palier à ce phénomène radicalaire et empêcher la formation de ces dimères.

3.2.3 Premières quinones après protection de la position 6

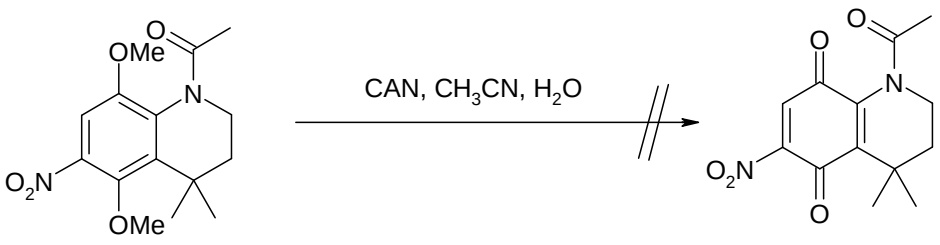
En bloquant la position 6 de la tétrahydroquinoléine, le radical formé sur l'azote ne peut pas se déplacer sur cette position, et nous pensons alors favoriser la formation du radical sur le carbone porteur d'un des groupements méthoxy.



R = NO_2, Br, NH_2, NHAc

Figure 83 : *Synthèse de quinones à partir de composés substitués en position 6*

La fonctionnalisation de la tétrahydroquinoléine **[39]** étant très difficile et les synthèses des produits **[78]** et **[77]** ayant déjà été effectuées auparavant (Schéma 52), nous avons essayé d'obtenir des quinones à partir de ces intermédiaires.



[78] **[132]**

Schéma 75

Le premier essai sur la tétrahydroquinoléine nitrée **[78]** n'a donné aucun résultat, le produit de départ est récupéré dans sa totalité. Le caractère électronique du groupement nitro étant particulier, nous avons réessayé cette oxydation sur le même composé, mais bromé cette fois-ci (Schéma 76).

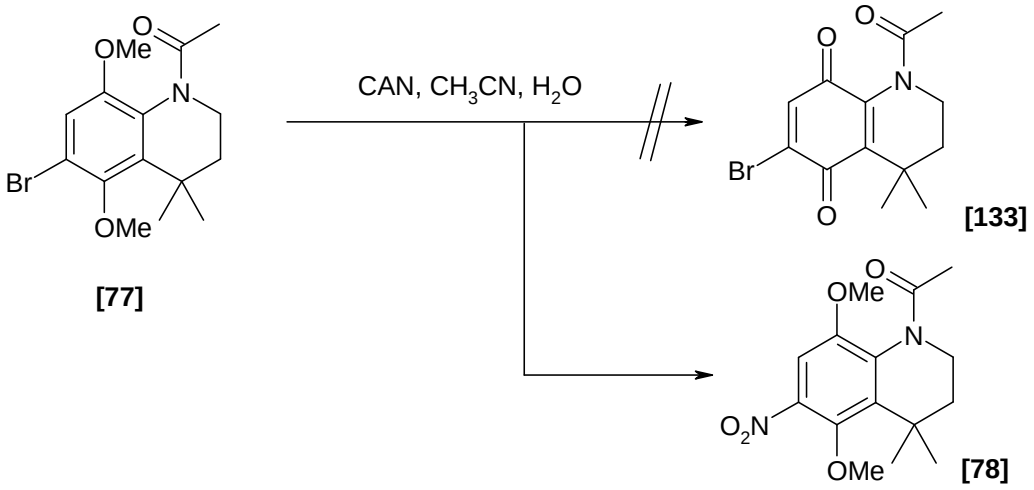


Schéma 76

Dans ces conditions, encore une fois, nous n'avons pas pu obtenir de quinone.

La chaîne N-acétyle et le groupement nitro de la position 6 semblant inhiber l'oxydation, nous avons travaillé en chaîne N-éthyl-phtalimide plus facile à obtenir, substituée par un groupement NH-acétyle en position 6 (Schéma 77).

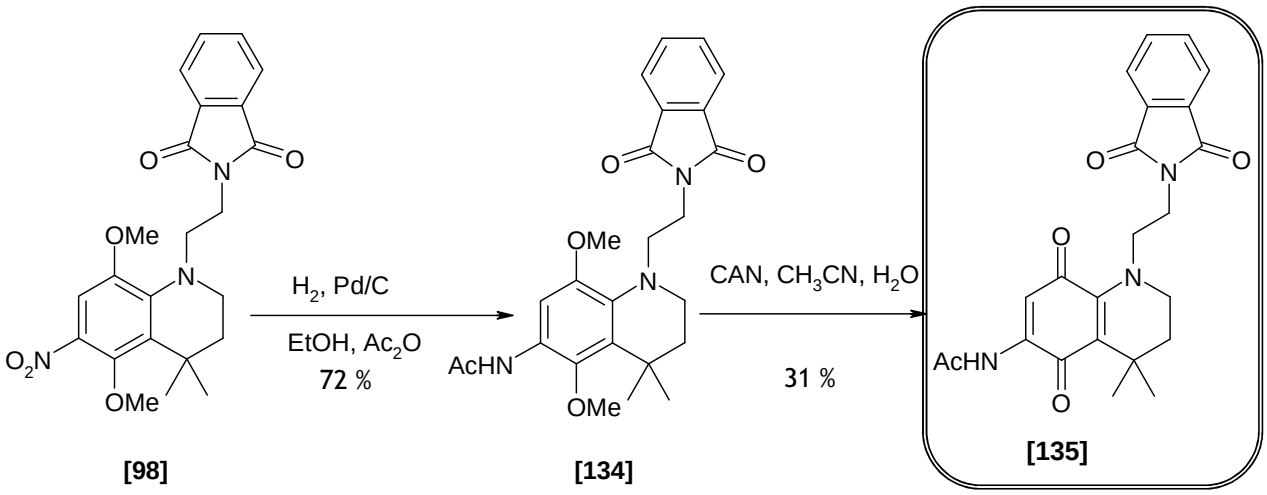
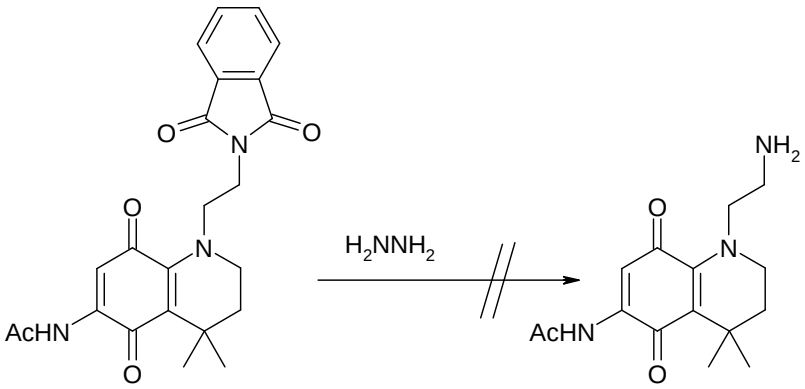


Schéma 77

Pour la première fois, nous obtenons avec des rendements corrects pour une oxydation au CAN, une quinone que nous avons pu isoler.

Néanmoins la déprotection du groupement phtalimide ne nous a pas permis d'obtenir ni la chaîne aminée, ni l'iminoquinone souhaitées sûrement du fait de la haute réactivité de l'hydrazine face aux quinones.



[135] **[136]**

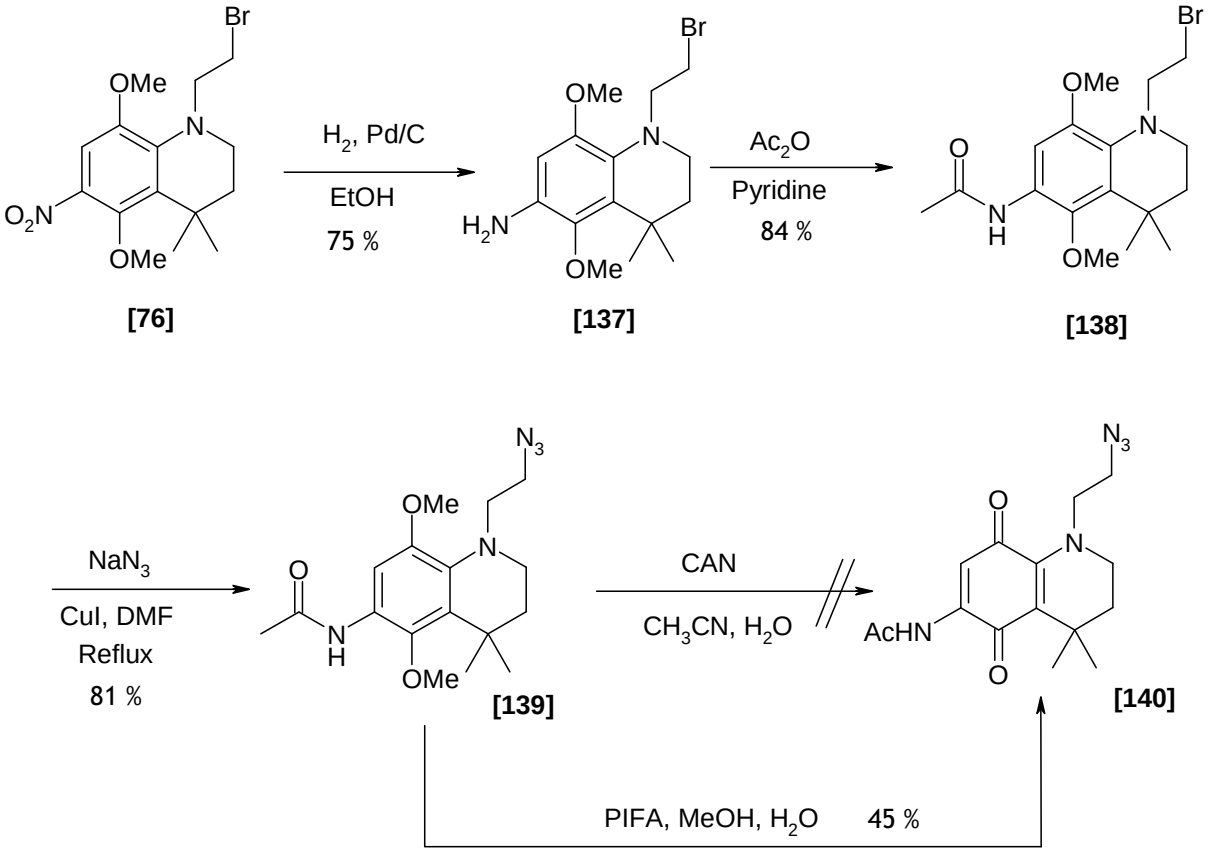
Schéma 78

Face à l'ensemble de ces résultats, l'utilisation de la chaîne éthylphtalimide n'apparaît pas être un choix judicieux, et nous avons donc décidé de nous investir dans d'autres chaînes substituant l'azote.

3.3 Formation des iminoquinones

3.3.1 Synthèse des quinones en série azidoéthyle

Face aux problèmes rencontrés avec la chaîne éthylamine, nous avons décidé d'effectuer l'oxydation sur l'intermédiaire précédent **[139]**, c'est-à-dire la tétrahydroquinoléine substituée par la chaîne azidoéthyle. L'accès à ce composé se fait à partir de l'intermédiaire clé **[76]** décrit précédemment, permettant d'obtenir le composé **[137]** par réduction. Celui-ci est ensuite protégé par un groupement acétyle avant que l'atome de brome ne soit déplacé par l'azoture (Schéma 79).

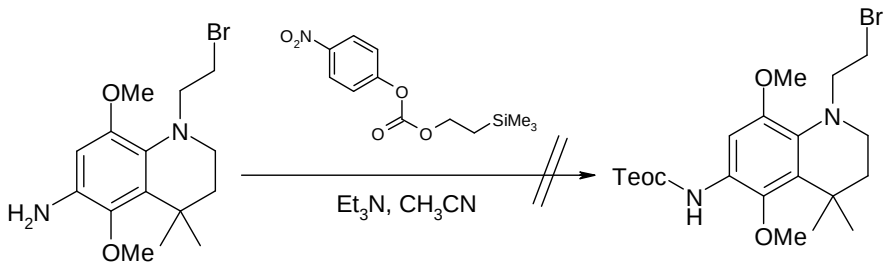


[76] **[137]** **[138]** **[139]** **[140]**

Schéma 79

L'oxydation dans les mêmes conditions que décrites précédemment ne permet pas d'obtenir la quinone souhaitée, mais conduit à des produits de dégradation (déprotection de l'acétyle, déméthylation partielle, etc…). Néanmoins, l'oxydation par l'intermédiaire du PIFA, plus douce, permet d'obtenir la quinone espérée avec un rendement correct.

De la même façon, nous avons cherché à obtenir la quinone protégée par un groupement NH-Fmoc ou NH-Teoc en position 6, moins stables certes, mais plus facile à déprotéger par la suite.



[137] **[141]**

Schéma 80

Dans ces conditions, le groupement Teoc n'a jamais pu être obtenu quelles que soient les conditions proposées, mais le Fmoc quant à lui a été introduit avec 84% de rendement.

Malheureusement, les conditions de substitution du brome par l'azide ne nous ont pas permis d'obtenir le produit souhaité, mais le composé déprotégé **[143]**.

Afin d'obtenir la tétrahydroquinoléine **[144]**, nous avons alors effectué au cours d'une première étape la substitution pour former la chaîne azidoéthyle, puis l'étape de protection.

Le composé **[144]** est alors synthétisé en 2 étapes et permet par oxydation d'isoler la quinone **[145]** avec un rendement moyen de 23 %.

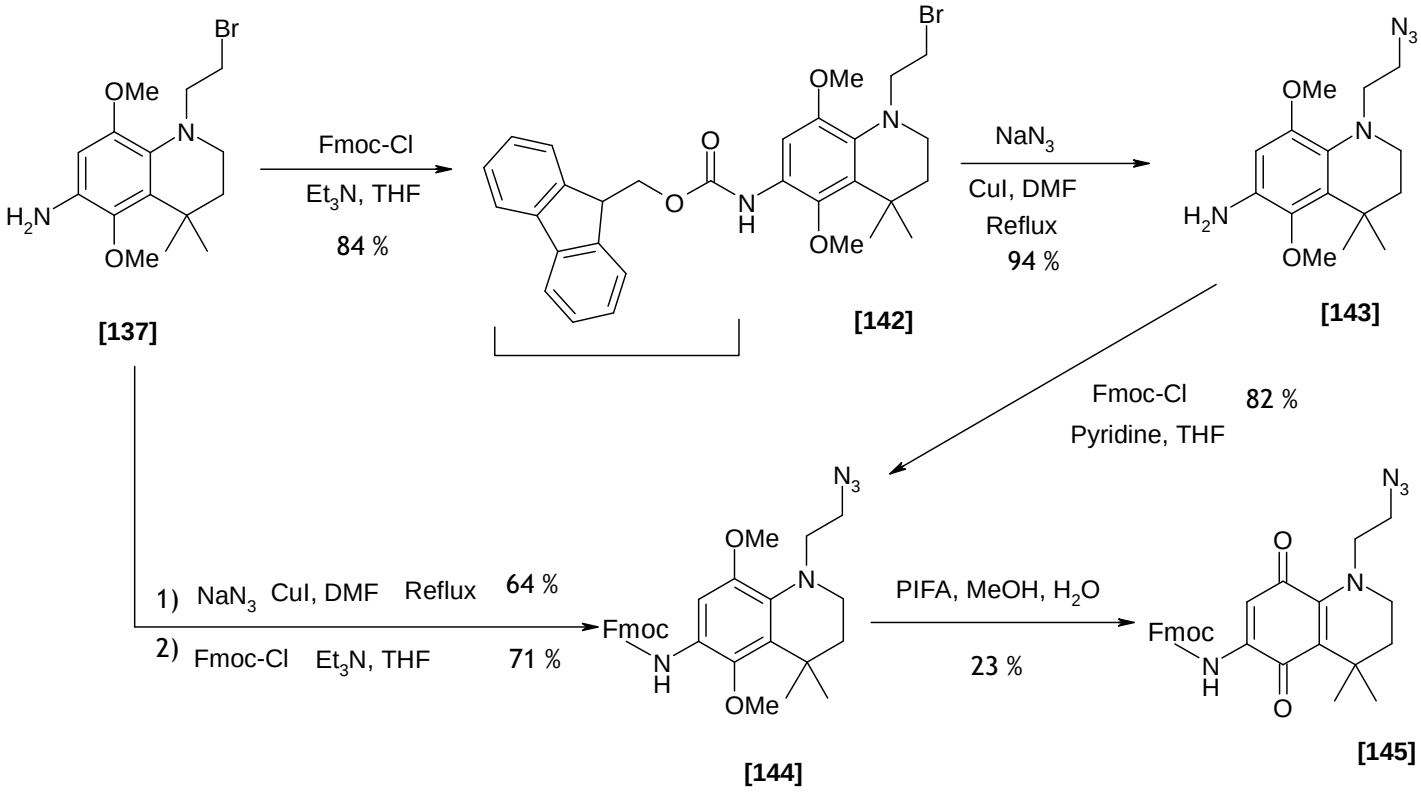


Schéma 81

3.3.2 Etude des cyclisations par réduction

A partir de ces quinones, nous souhaitions soit obtenir la chaîne éthylamine par réduction, soit directement cycliser afin d'obtenir la pyridoquinoxalinone attendue. Les premières études ont montré des résultats assez surprenants puisque nous avons pu isoler deux iminoquinones à partir d'une seule quinone.

En effet, la réduction du groupement azide par le chlorure d'étain permet d'obtenir l'iminoquinone souhaitée **[146]** ainsi que sont analogue conjugué **[147]** (Schéma 82).

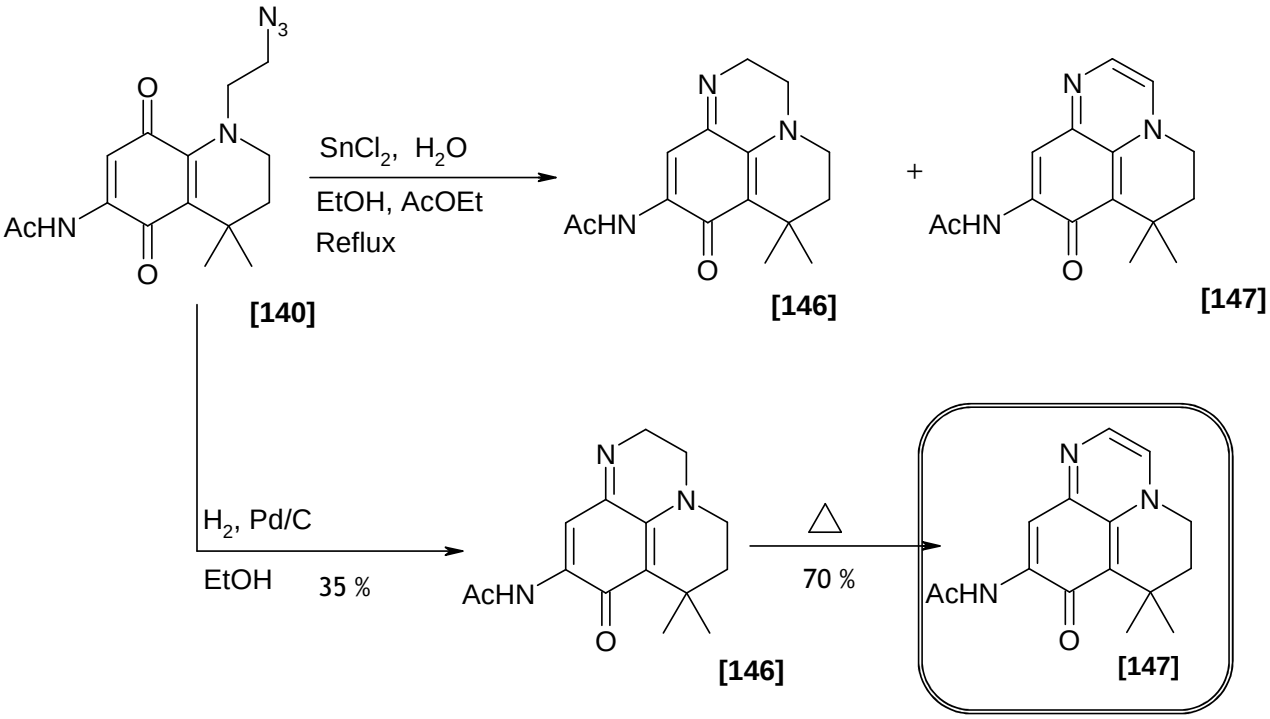


Schéma 82

Nous avons alors cherché à comprendre comment se formait le produit **[147]**. Nous nous sommes aperçus qu'en réduisant l'azide par hydrogénolyse, nous formions uniquement l'iminoquinone désirée. Néanmoins, en la laissant à température ambiante pendant une journée dans un solvant comme l'éthanol, le chloroforme ou l'acétate d'éthyle, ou simplement en la chauffant légèrement, nous observions la formation du même produit conjugué **[147]**. Celui-ci étant plus stable, nous n'avons pas eu de mal à l'isoler. Par contre pour la forme souhaitée, il nous a été difficile de l'obtenir sans trace d'aromatisation, même sous forme de chlorhydrate.

Nous avons ainsi, fait de même pour la quinone NH-Fmoc, et avons pu isoler l'iminoquinone souhaitée semblant plus stable à la chaleur.

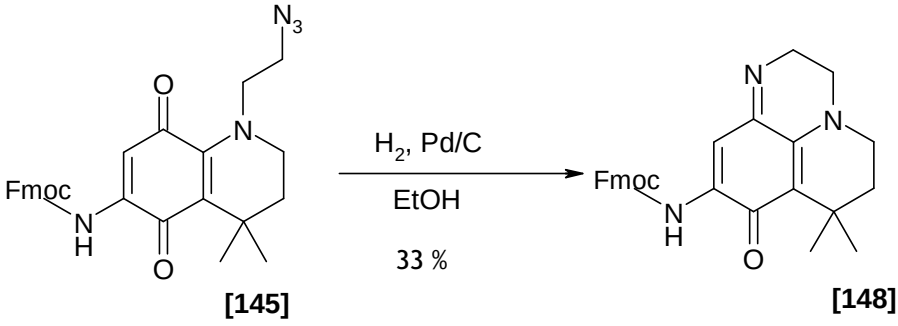
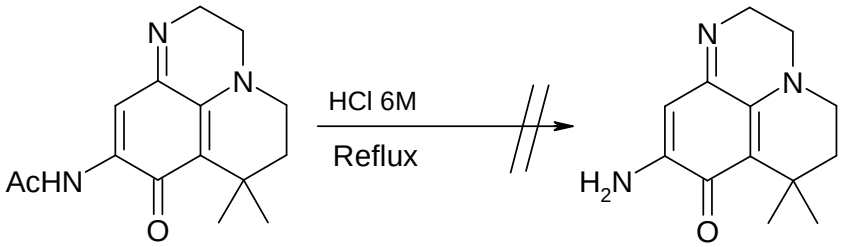


Schéma 83

3.3.3 Déprotection des noyaux iminoquinones et obtention de l'analogue de la Makaluvamine A.

Les noyaux pyridoquinoxalinones ayant été obtenus sans trop de difficultés, nous avons alors cherché à synthétiser nos analogues de la Makaluvamine A, et nous avons donc entrepris de déprotéger la fonction amine en position 6 sur les composés **[146]** et **[148]**.

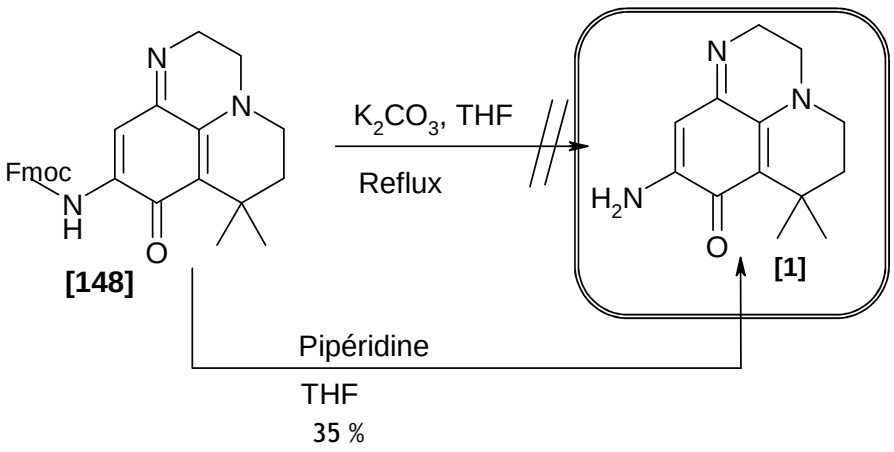
La désacétylation en milieu acide, à reflux ne nous a pas permis d'obtenir le produit souhaité.



[146] **[1]**

Schéma 84

Mais, la déprotection du groupement Fmoc a pu être réalisée par action de la pipéridine. Le mélange est ensuite purifié, et l'isolement du composé le plus polaire nous permet d'obtenir l'analogue de la Makaluvamine A **[1]** en série pyridoquinoxalinone.



[148]

Schéma 85

3.4 Bilan

3.4.1 Schéma récapitulatif

Par l'obtention de ce dernier composé, nous pouvons décrire l'analogue strict de la Makaluvamine A en série tétrahydroquinoléine. Ce composé est ainsi obtenu en 11 étapes à partir de l'aniline commerciale.

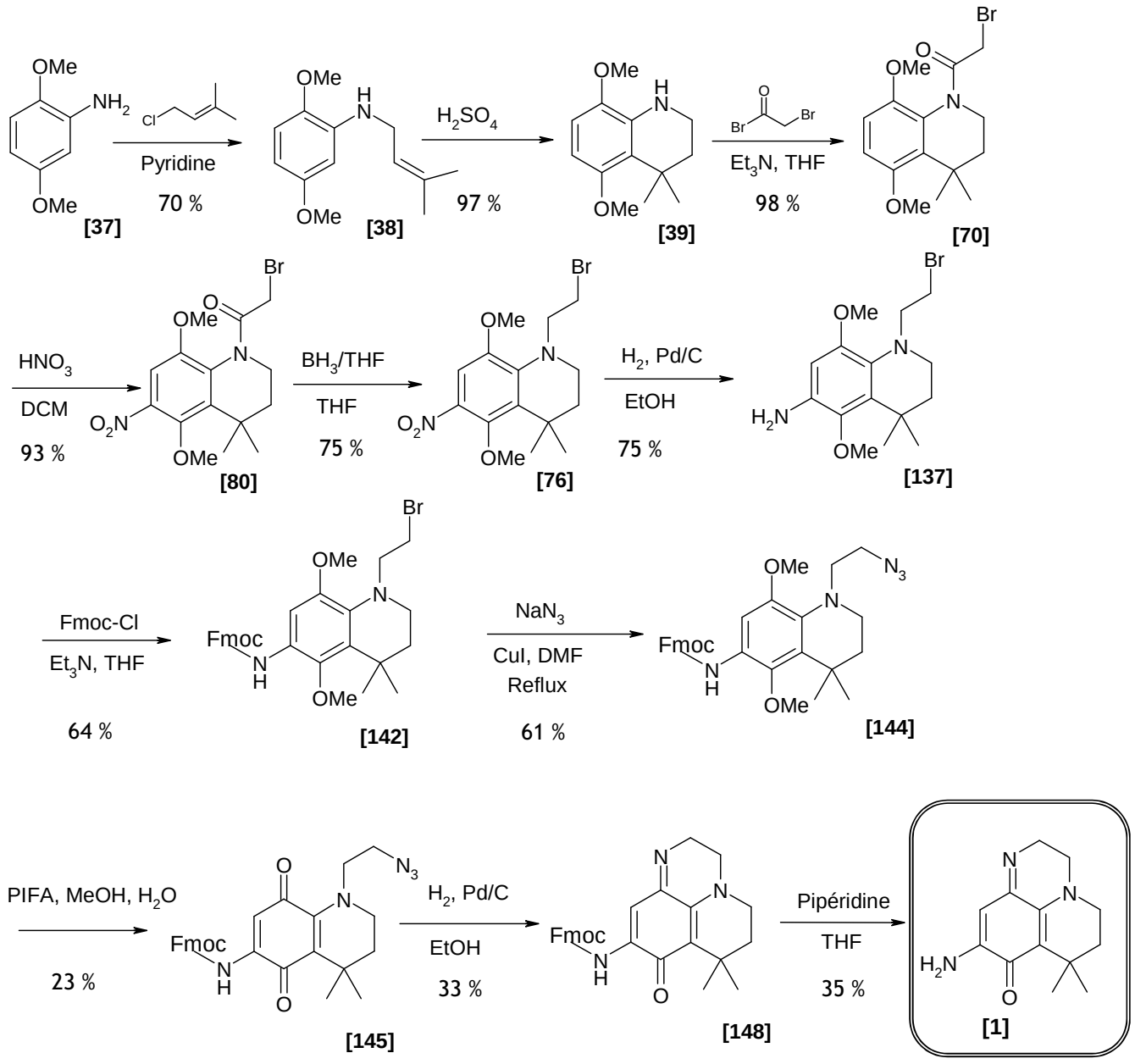


Schéma 86 : *Schéma récapitulatif de la synthèse de la*

9-amino-7,7-diméthylpyridoquinoxalin-8-one

3.4.2 Perspectives

Ces résultats encourageants, mais montrant la complexité avec laquelle nous pouvons obtenir le système pyridoquinoxalinone, nous laissent croire que la meilleure stratégie pour obtenir le pentacycle ciblé **[3]** est d'obtenir dans un premier temps le cycle carbazole, afin de finir comme décrit précédemment par le cycle quinoxaline.

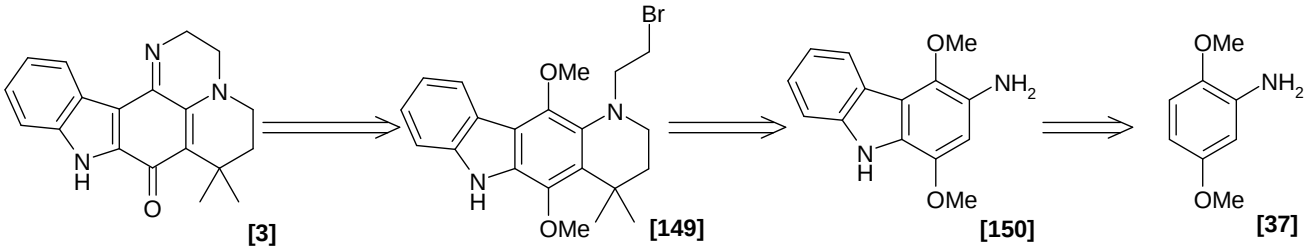


Schéma 87

Nous étudierons donc dans la prochaine partie, la formation de carbazoles et de pyridocarbazoles, afin de former par la suite le système pentacyclique.

4. Formation des carbazoles et de pyridocarbazoles

4.1 Introduction

4.1.1 Objectifs

Ayant à ce stade obtenu les premières quinones et iminoquinones, nous nous sommes intéressés à la formation du cycle pyrrole de la partie gauche formant ainsi le système carbazole (Figure 84).

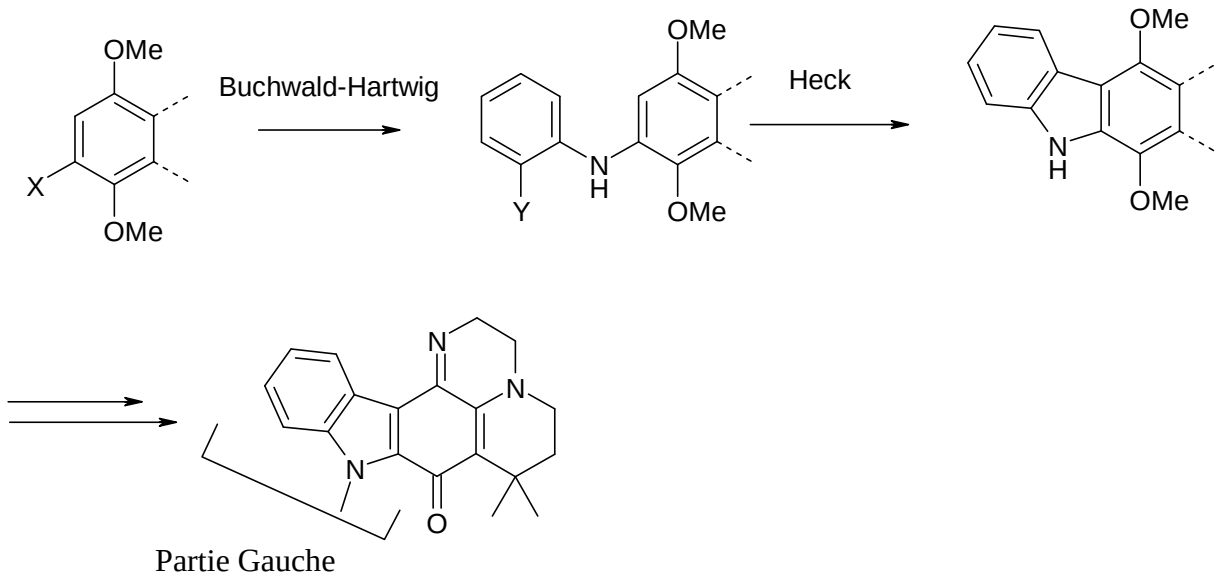


Figure 84

4.1.2 Aspects bibliographiques, voie de synthèse du noyau carbazole

Comme nous avons pu le voir précédemment, le noyau carbazole a fait l'objet de nombreuses recherches notamment pour la synthèse de molécules à visée thérapeutique. Sa synthèse peut être faite de plusieurs façons, mais celle que nous avons souhaité étudier se focalise sur l'utilisation de réactions catalysée par le palladium. En effet, l'insertion de palladium dans une liaison halogène-carbone sp^2 en présence d'une amine permet d'obtenir une liaison carbone-azote [139].

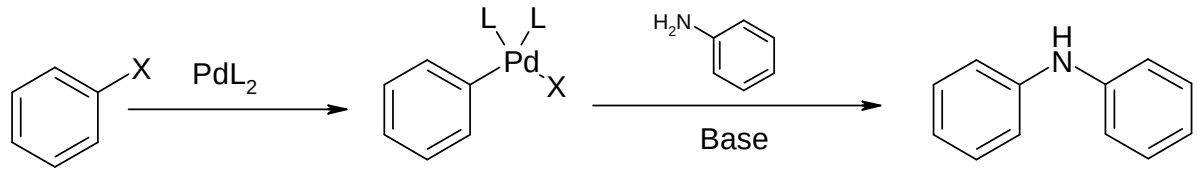


Figure 85

Cette réaction décrite par Buchwald et Hartwig [140, 141]en 1995 grâce à des recherches menées dans leurs équipes respectives, permet l'obtention de systèmes arylamines ou aryl-arylamines.

Ce couplage intervient en présence d'une quantité catalytique de palladium et d'un équivalent de base pour capter l'acide halohydrique libéré lors de la réaction. Le cycle catalytique suivant explique l'utilisation de base et la formation du produit de couplage dans la réaction de Buchwald-Hartwig (Figure 86).

[139] Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046-2067.
[140] Hartwig, J. F.; Louie, J. *Tet. Lett.*, **1995**, *36*, 3609-3612.
[141] Buchwald, S. L.; Guram, A. S.; Rennels, R. A. *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1456-1459 ; *Angew. Int. Ad. Engl.*, **1995**, *34*, 1348-1350.

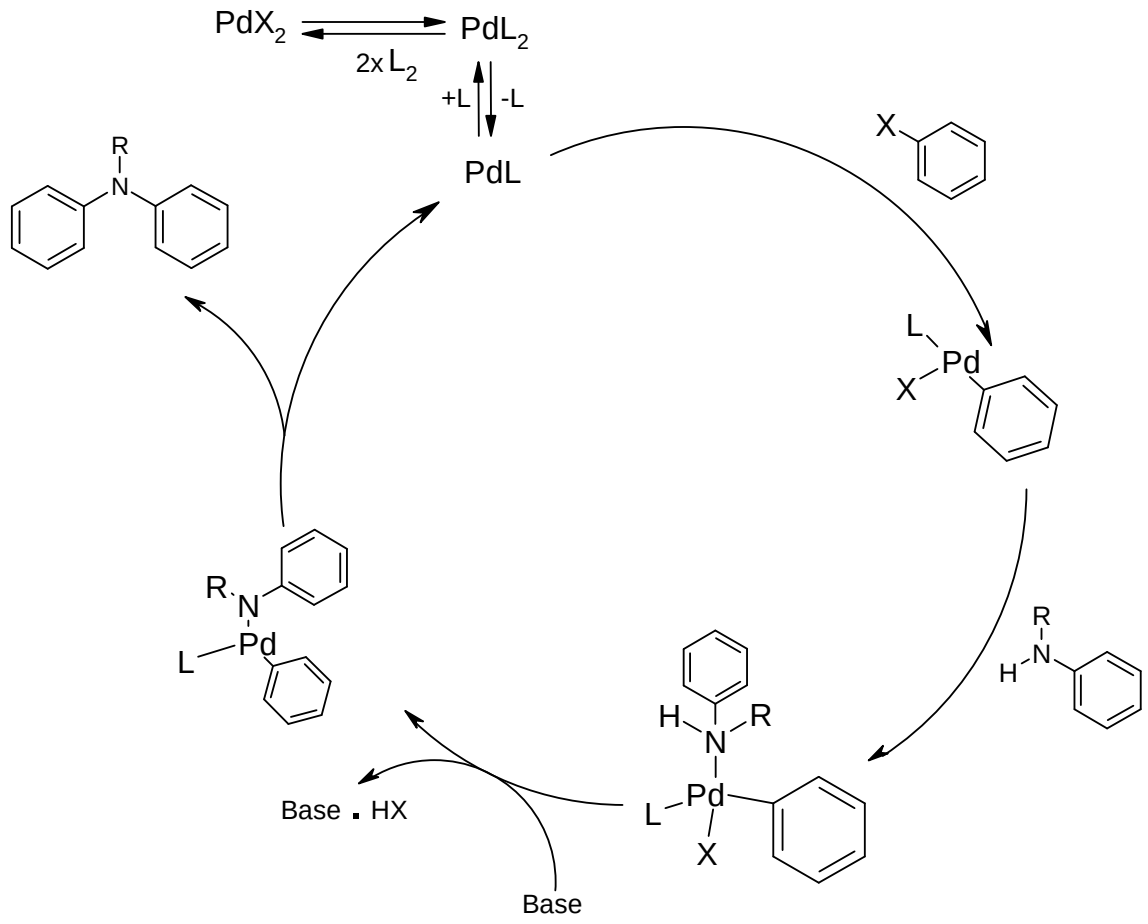


Figure 86

Dans un deuxième temps, nous pensons, fermer le cycle carbazole par l'intermédiaire d'une réaction de Heck. Cette réaction datant de 1971 [142], permet de former une liaison carbone-carbone par réaction entre deux carbones sp2 dont l'un est porteur d'un halogène.

Après insertion du palladium dans la liaison carbone-halogène, la formation d'un intermédiaire à quatre centres permet le couplage, alors que le palladium est régénéré grâce à la base présente dans le milieu (Figure 87).

[142] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37 (14)*, 2320-2322.

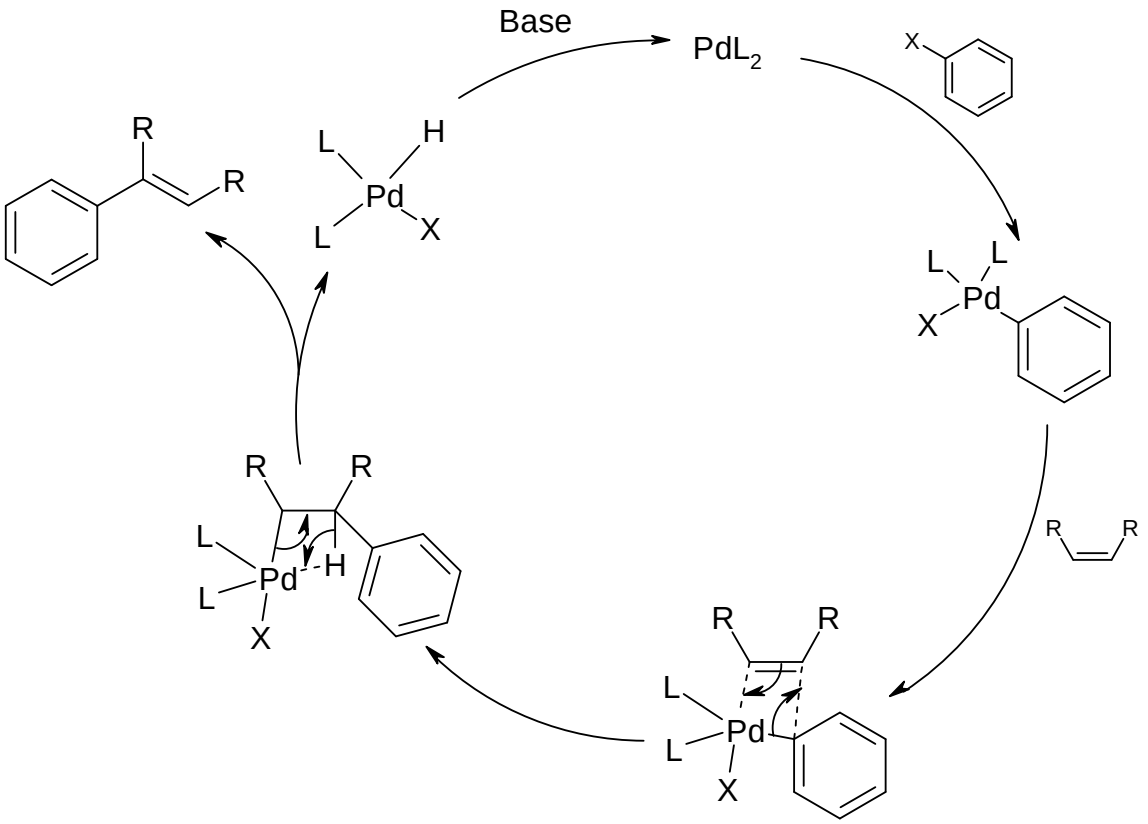
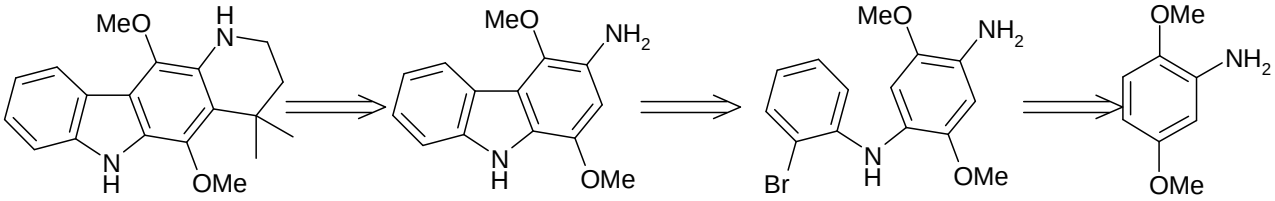


Figure 87

4.1.3 Stratégie choisie – rétrosynthèse

Par l'intermédiaire des deux réactions de Buchwald-Hartwig et Heck, nous pensons ainsi obtenir notre noyau carbazole, et par la suite le système pyridocarbazole.



[158] **[157]** **[159]** **[44]**

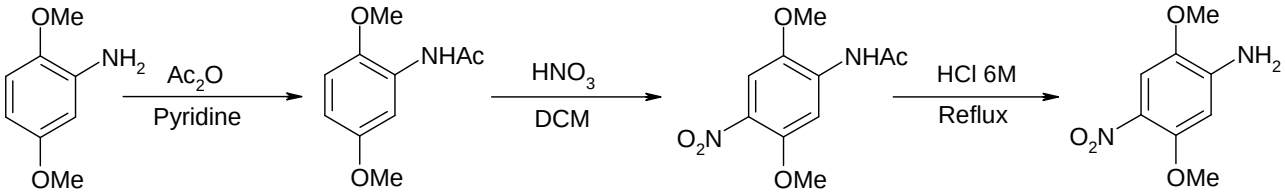
Schéma 88 : *Schéma de rétrosynthèse du noyau carbazole*

4.2 Etude de cyclisation intramoléculaire par la réaction de Heck : obtention de carbazoles

La première étude nous a amené à nous intéresser à la synthèse du noyau dimethoxynitrocarbazole, à partir de la diméthoxyaniline.

La nitroaniline **[154]** est obtenue en trois étapes à partir de l'aniline commerciale **[37]** avec un rendement global de 61 % [105].

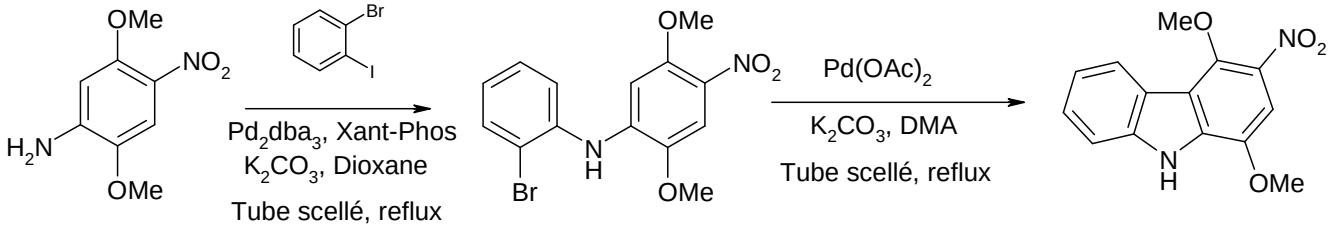
Après protection de l'aniline, nous effectuons la nitration de la position 4 avec un excellent rendement. La déprotection de l'aniline nous permet ensuite de générer l'aniline nitrée en position 6.



[37] 93 % **[52]** 88 % **[153]** 78 % **[154]**

Schéma 89

Les travaux de Buchwald-Hartwig, sur les réactions de couplages aryliques sur des amines aromatiques nous ont permis d'obtenir l'intermédiaire **[155]** avec 62 % de rendement. Dans les conditions de Heck, à l'aide de palladium acétate en présence de carbonate de potassium au sein du DMA dans un tube scellé à reflux, nous obtenons avec un faible rendement le carbazole souhaité **[156**] (Schéma 90).



[154] 62 % **[155]** 29 % **[156]**

Schéma 90

[105] Bénéteau, V. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **2000**.

Le faible rendement obtenu, associé aux problèmes de purification rencontrés lors de la dernières étapes nous ont alors menés à travailler non plus en série "nitro" mais en série "NH-Acétyle". L'aniline NH-acétylée est obtenue à partir du même intermédiaire **[153]** par hydrogénolyse.

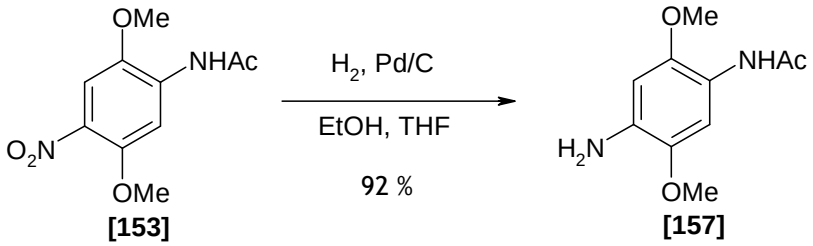


Schéma 91

La réaction de Buchwald-Hartwig, dans les conditions décrites précédemment nous donne l'intermédiaire **[158]** avec un rendement correct et nous permet d'accéder avec un meilleur rendement au carbazole **[159]** NH-acétylé (Schéma 92).

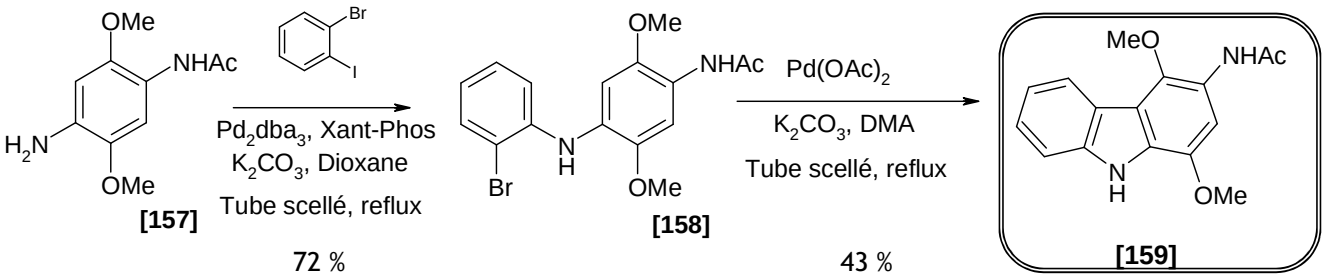


Schéma 92

4.3 Etudes de formation du noyau pyridocarbazole par la réaction de Heck

Les derniers résultats étant encourageants, nous avons décidé d'appliquer la méthode de cyclisation au noyau tétrahydroquinoléine afin d'obtenir le tétracycle pyridocarbazole.

La tétrahydroquinoléine **[161]** possédant la fonction amine en position 6 est obtenue en 3 étapes à partir de la 5,8-diméthoxytétrahydroquinoléine **[39]**.

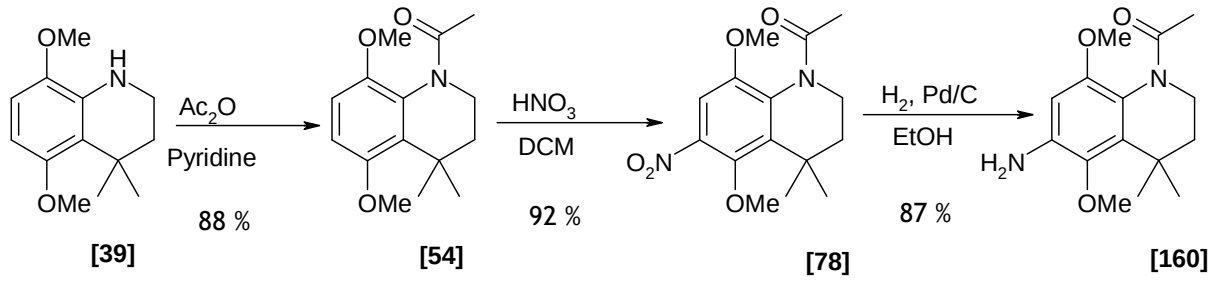


Schéma 93

La réaction de Buchwald-Hartwig, dans les conditions vues précédemment nous donne le composé **[161]** avec un rendement satisfaisant de 74 %. Malheureusement la cyclisation dans les conditions de Heck décrites dans le chapitre **4.2** ne nous permet pas d'obtenir le tétracycle qu'avec de très mauvais rendements et en mélange avec les composés **[162]** et **[163]**. De plus, le mélange d'extraction est difficilement isolable dans les conditions classiques étant donnés les polarités quasi équivalentes des produit bromé **[161]**, débromé **[162]** et cyclisé **[163]**.

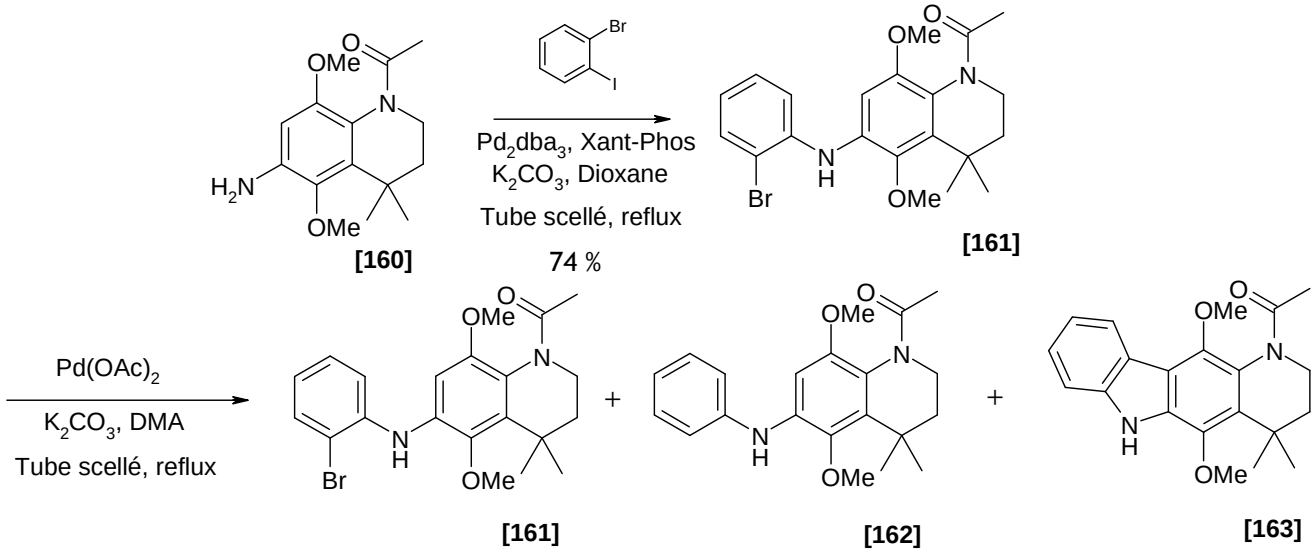


Schéma 94

4.3.1 Etude classique

Une étude systématique nous a semblé nécessaire et utile afin de connaître les possibilités et les limites de cette cyclisation de type Heck sur l'obtention de notre tétracycle **[163]**.

Les conditions étudiées ont été répertoriées dans les tableaux ci-après afin de pouvoir visualiser les meilleurs résultats obtenus.

Nous avons étudié différents solvants, bases, catalyseurs au palladium. Nous avons fait varier le temps de réaction ainsi que la température et avons chercher à améliorer les conditions avec l'utilisation de ligands dans certains cas.

L'utilisation de palladium tel que le palladium acétate ou le tétrakis n'a pas eu de grande influence sur les rendements obtenus. On note une légère amélioration lors de l'utilisation de palladium tétrakis par le rapport **[162]/[163]**, mais ne justifiant pas son utilisation étant donné le coût de celui-ci.

Pd catalyseur	Base	solvant	Temps	Température	Ligand	Méthode	Taux de conversion	[162]/[163]
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMA	18h	165	-	Tube scellé	74%	2/1
$Pd(Ph_3)_4$	K_2CO_3	DMA	18h	165	-	Tube scellé	60%	1/1

Tableau 13

Pour la suite des études, nous avons donc décidé de travailler sur cette cyclisation à l'aide de palladium acétate à 0,3 équivalent molaire (sauf exception précisée).
N'ayant pas obtenu un taux de conversion total lors des réaction précédentes en plus de la formation de nombreux produits de dégradation, nous avons cherché à étudier l'influence des bases utilisées pouvant être à l'origine de dégradation ou de désactivation.

En conditions classiques, à reflux du DMF, nous obtenons les résultats suivants :

Pd catalyseur	Base	Solvant	Temps	Température	Ligand	Méthode	Taux de conversion	[162]/[163]
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMF	18h	165	-	reflux	51%	2/5
$Pd(OAc)_2$	**Na_2CO_3**	**DMF**	**18h**	**165**	**-**	**reflux**	**100%**	**2/3**
$Pd(OAc)_2$	CsF	DMF	18h	165	-	reflux	42%	1/2

Tableau 14

On peut alors noter une amélioration du taux de conversion avec le carbonate de sodium. Néanmoins, son utilisation fait chuter le rapport **[162]/[163]** en faveur du composé débromé.

L'utilisation d'une base plus faible telle que le fluorure de césium ne semble pas donner de meilleurs résultats.

Les meilleurs conditions ayant été obtenus avec le carbonate de potassium mais avec un taux de conversion encore faible, nous avons décidé d'étudier le couplage en tube scellé afin d'améliorer le taux de conversion en essayant de maintenir ou de réduire le rapport des deux composés.

Pd catalyseur	Base	Solvant	Temps	Température	Ligand	Méthode	Taux de conversion	[162]/[163]
$Pd(OAc)_2$	CsF	DMA	18h	165	-	Tube scellé	73%	4/3
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMA	18h	165	-	Tube scellé	74%	2/1
$Pd(OAc)_2$	$CsCO_3$	DMA	18h	165	-	Tube scellé	15%	1/1
$Pd(OAc)_2$	**KOAc**	**DMA**	**18h**	**165**	**-**	**Tube scellé**	**90%**	**4/5**

Tableau 15

En tube scellé, nous notons une légère amélioration lors de l'utilisation d'acétate de potassium, mais ces conditions ne sont pas encore optimales, et avons donc cherché à faire varier d'autres paramètres tels que le solvant.

Nous avons alors tenté de substituer le DMA par un autre solvant comme le DMF ayant un point d'ébullition proche ou le DME ayant un point d'ébullition beaucoup plus faible.

Pd catalyseur	Base	Solvant	Temps	Température	Ligand	Méthode	Taux de conversion	[162]/[163]
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMA	18h	165	-	reflux	45%	4/5
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMF	18h	165	-	reflux	51%	2/5
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMA	18h	165	-	Tube scellé	74%	2/1
$Pd(OAc)_2$	**K_2CO_3**	**DME**	**18h**	**90**	**-**	**Tube scellé**	**100%**	**100/0**

Tableau 16

L'utilisation de DMF a permis de réduire en partie le rapport entre les deux produits formés sans véritablement changer le taux de conversion, alors que l'utilisation de DME à quant à lui fait chuter complètement le rendement de la réaction, puisque nous obtenons 100% de produit de débromation **[162]**.

A noter que toutes nos tentatives de cyclisation avec l'utilisation de DMSO comme solvant n'ont abouti qu'à de la dégradation ou à l'explosion des tubes scellé du à la forte tension de vapeur du DMSO lorsqu'il est chauffé.

Nous avons alors essayé d'intervenir sur la présence de ligands lors de cette réaction de Heck.

Pd catalyseur	Base	Solvant	Temps	Température	Ligand	Methode	Taux de conversion	[162]/[163]
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMA	18h	165	PPh_3	Tube scellé	dégradation	-
$Pd(Ph_3)_4$	Li_2CO_3	DMA	18h	165	LiCl	reflux	12%	0/100
$Pd(OAc)_2$	**K_2CO_3**	**DMA**	**18h**	**165**	**HBF_4PCy_3**	**reflux**	**70%**	**1/6**
$Pd(OAc)_2$	**Na_2CO_3**	**DMF**	**18h**	**165**	**HBF_4PCy_3**	**reflux**	**87%**	**1/5**
$Pd(OAc)_2$	**K_2CO_3**	**DMA**	**18H**	**150**	**HBF_4PCy_3**	**Reflux**	**100%**	**1/4**

Tableau 17

Nous avons, lors de cette étude, noté une nette amélioration des rendement lors de l'utilisation de tricyclohexylphosphine comme ligand. La réaction présente un bon rendement dans ces conditions, même si le taux de conversion n'est pas encore total.

Enfin, et après quelques essais sur cette réaction en présence de ce ligand, nous avons pu mettre au point des conditions présentant un taux de conversion total, avec un rendement de 80 % (Schéma 95).

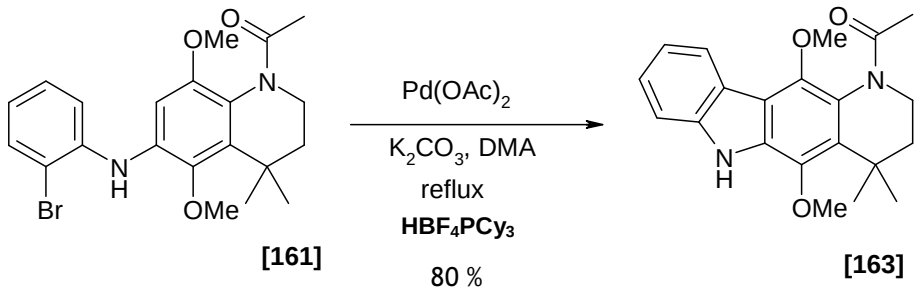


Schéma 95

4.3.2 Synthèse par microondes

En parallèle, nous avons mené une étude de cyclisation sous l'effet des micro-ondes à l'aide d'un appareil CEM Discover SP (DC6436), de la même façon, après variation des conditions opératoires, et observation par GC-MS, nous avons reporté les résultats dans le tableau suivant.

Nous avons comme précédemment fait varier différents paramètres afin de voir l'influence de différentes bases, solvants et ligands lors d'irradiation microondes.

Nous avons constaté grâce aux consignes données au microonde que la température tenue lors de la réaction avait une grande importance pour la cyclisation du composé.

En effet si la température de réaction est trop élevée, les produits se dégrade très vite, de plus si la température est trop faible, le taux de conversion n'est pas total. Dans les premiers tests, nous avons donc fixé celle-ci à 160°C afin d'étudier les autres paramètres.

Pd catalyseur	Base	Solvant	Temps	Température	Ligand	Méthode	Taux de conversion	[162]/[163]
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMA	1H	160	-	micro Onde	38%	5/3
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMA	1H	230	-	micro Onde	100%	99/1
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMA	1H	180	-	micro Onde	53%	2/3
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMA	2H	160	-	micro Onde	49%	1/3
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMA	15'	160	-	micro Onde	37%	1/3
$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	DMA	1H	160	-	micro Onde	67%	1/1
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMA	1H	160	-	micro Onde	89%	2/1
$Pd(OAc)_2$	Na_2CO_3	DMA	1H	160	-	micro Onde	27%	1/2
$Pd(OAc)_2$ (1eq)	KOAc	DMA	1H	160	-	micro Onde	34%	1/2
$Pd(OAc)_2$	KOAc	DMF	1H	160	-	micro Onde	25%	1/1
$Pd(OAc)_2$	**K_2CO_3**	**DMA**	**1H**	**130**	**HBF_4PCy_3**	**micro Onde**	**100%**	**1/3**
$Pd(OAc)_2$	**K_2CO_3**	**DMA**	**1H**	**120**	**HBF_4PCy_3**	**micro Onde**	**100%**	**3/10**
$Pd(OAc)_2$	Na_2CO_3	DMA	1H	120	HBF_4PCy_3	micro Onde	80%	3/2

Tableau 18

De cette manière, nous avons noté une petite amélioration dans le taux de conversion avec l'utilisation de carbonate de potassium le meilleur solvant restant le diméthylacétamide.
Lors de l'utilisation de la tricyclohexylphosphinetétrafluoroborate comme ligand nous remarquons une nette amélioration et la conversion totale du produit de départ.
Après quelques modifications, ces études nous ont permis de conforter les hypothèses précédemment posées. En effet, le bon produit est alors synthétiser avec un rendement avoisinant les 80 %.
Nous arrivons alors en seulement 1 heure à obtenir environ 70% de produit tétracyclique issu de la réaction de Heck, dans le DMA, en présence de carbonate de potassium et de tricyclohexylphosphine à l'aide de palladium acétate sous micro-ondes.

Malheureusement l'application de ces conditions sur des quantités plus importantes que celles testées a montré une forte dégradation du milieu. Nous avons alors été contraint à travailler en conditions classique, au reflux du DMA.

4.4 Bilan

4.4.1 Schéma récapitulatif

Grâce à notre étude sur les couplages palladiés, nous obtenons l'intermédiaire tétracyclique en 5 étapes à partir de la tétrahydroquinoléine **[39]** avec un rendement global de 42 %.

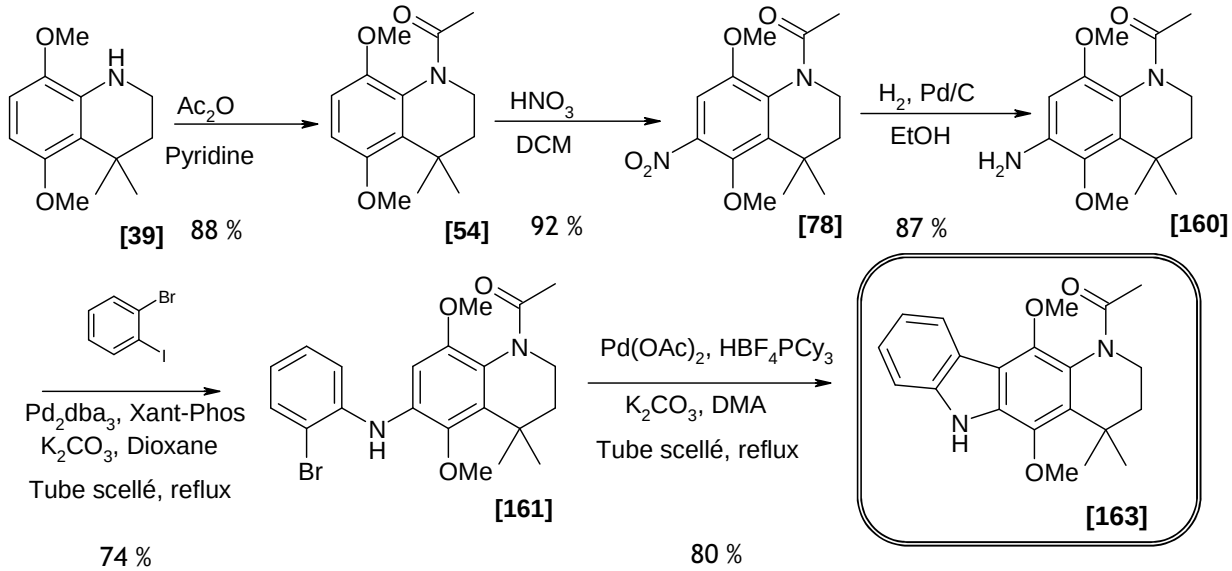
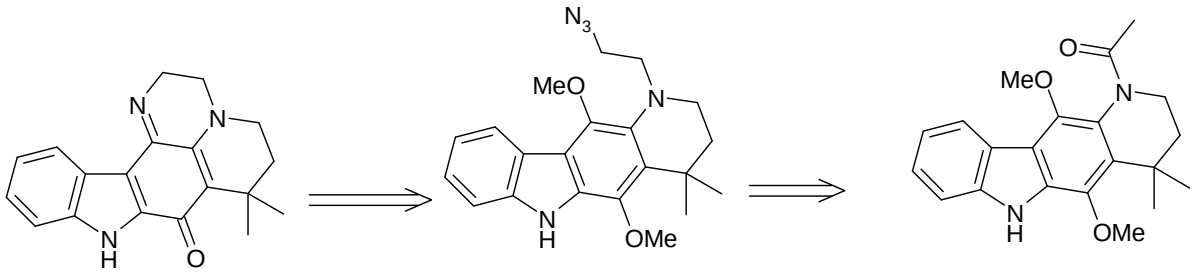


Schéma 96

4.4.2 Perspectives

Ces résultats encourageants nous ont permis de nous focaliser à présent sur l'obtention de la molécule ciblée. Le pentacycle peut alors être envisagé à partir du pyridocarbazole **[163]** obtenu. La déprotection puis la fonctionnalisation de l'azote de la partie tétrahydroquinoléine pourrait nous mener à un intermédiaire clé **[164]** qui par oxydation nous donnerait alors le composé ciblé **[3]**.



[3] **[164]** **[163]**

Schéma 97

5. Formation des pentacycles

5.1 Etude de déprotection du noyau pyridocarbazole

Ayant pu obtenir le tétracycle pyridocarbazole **[163]**, et connaissant les conditions pour obtenir le noyau pyridoquinoxalinone, nous avons aisément pu établir le schéma de rétrosynthèse menant au pentacycle final.

Afin de nous affranchir de la réactivité de l'azote, nous avons travaillé cette synthèse en série méthylée.

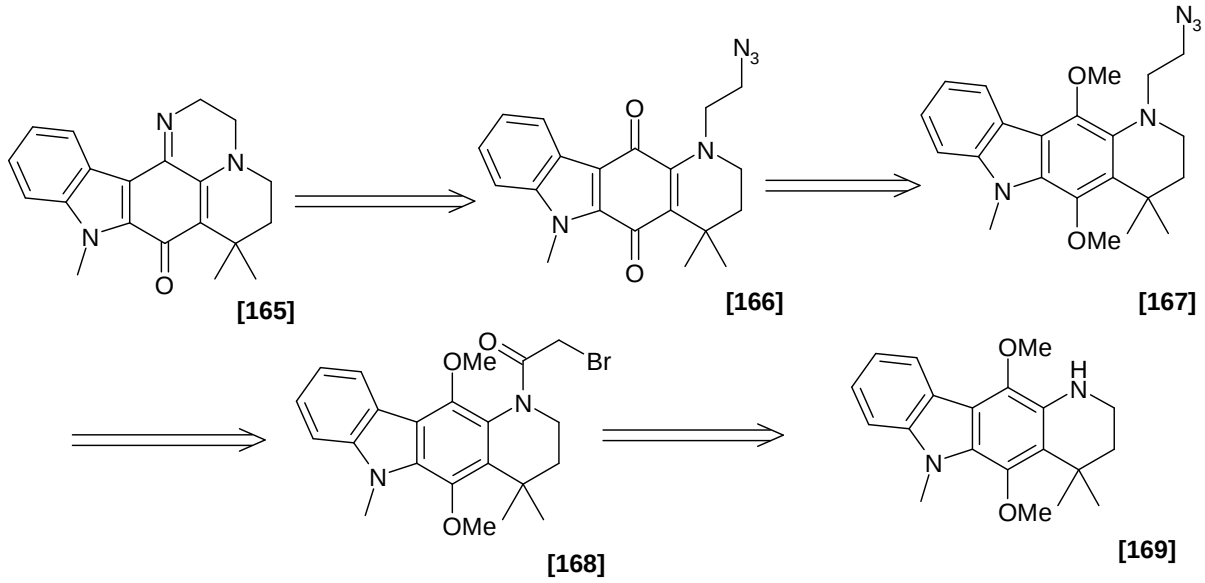
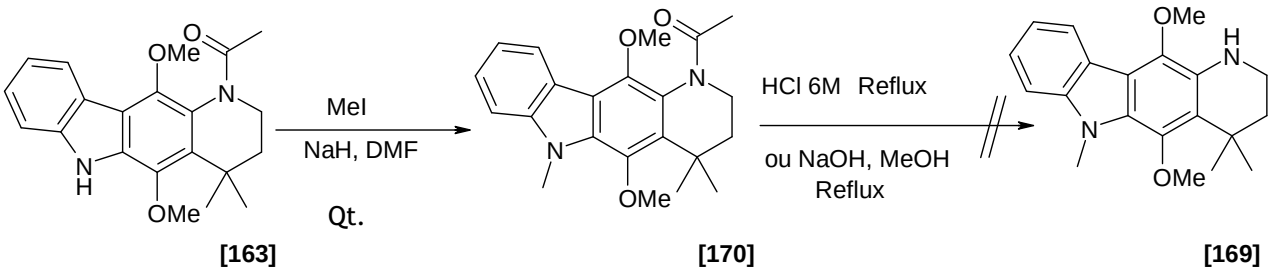


Schéma 98

La première étape consiste donc en la déprotection de l'acétyle afin d'obtenir la chaîne azidoéthyle selon le schéma précédent (Schéma 59).

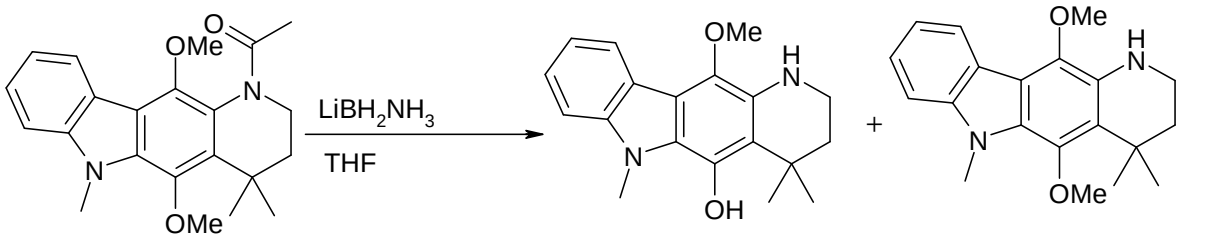
Après méthylation de l'azote, nous avons donc essayé de déprotéger la fonction amine malheureusement sans succès.



[163] **[170]** **[169]**

Schéma 99

En effet, quelles que soient les conditions acides ou basiques utilisées, nous n'avons pas pu isoler le produit souhaité. Par une méthode plus connue pour générer un alcool à partir d'un amide par réaction de réduction : le LAB (Lithium Ammonium Borate), nous avons pu déprotéger partiellement l'acétyle, mais nous avons aussi noté la partielle dégradation du produit (perte d'un méthoxy et formation d'un phénol).



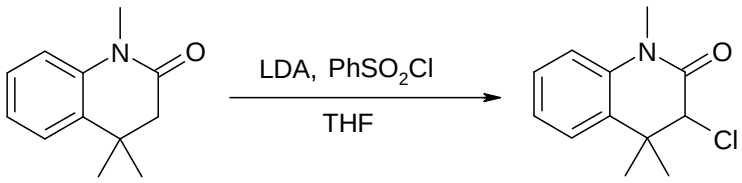
[170] **[171]** **[169]**

Schéma 100

La déprotection étant assez contraignante pour la suite de notre synthèse, nous avons décidé de garder la chaîne acétamide pour ne pas avoir à mettre au point de nouvelles conditions de cyclisation pour la réaction de Heck.

5.2 Formation de l'intermédiaire nécessaire à la formation du pentacycle

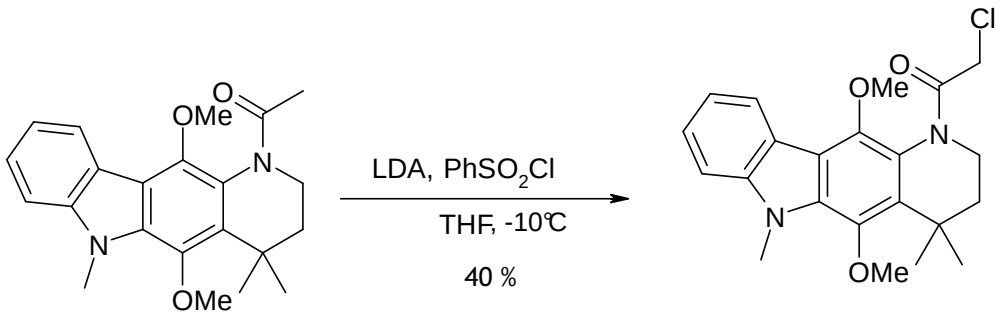
Des études préliminaires (Schéma 54, Tableau 1212) sur les substitutions électrophiles en position *alpha* d'un amide nous ont permis de montrer la possibilité de substituer un chlore sur cette position à l'aide de chlorure de benzène sulfonyle en présence de diisopropylamidure de lithium.



[81] **[92]**

Schéma 101

Par analogie, nous avons décidé de tenter cette substitution sur le groupement acétyle de tétracycle **[170]**. Ces conditions nous ont alors permis d'obtenir le produit souhaité avec de moins bons rendements mais permettant de poursuivre la suite de notre synthèse.



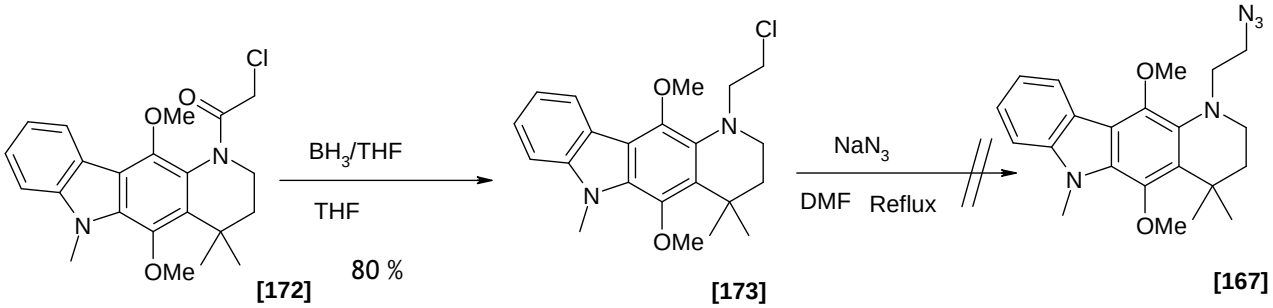
[170] **[172]**

Schéma 102

A partir de cet intermédiaire, nous avons pu obtenir la forme réduite à l'aide du complexe borane/THF, et avons essayé de substituer le chlore par le groupement azide.

Malheureusement, les conditions classiques, ne nous ont pas permis d'obtenir la réaction de substitution. Comme vu précédemment (Schéma 59), nous avons utilisé l'iodure

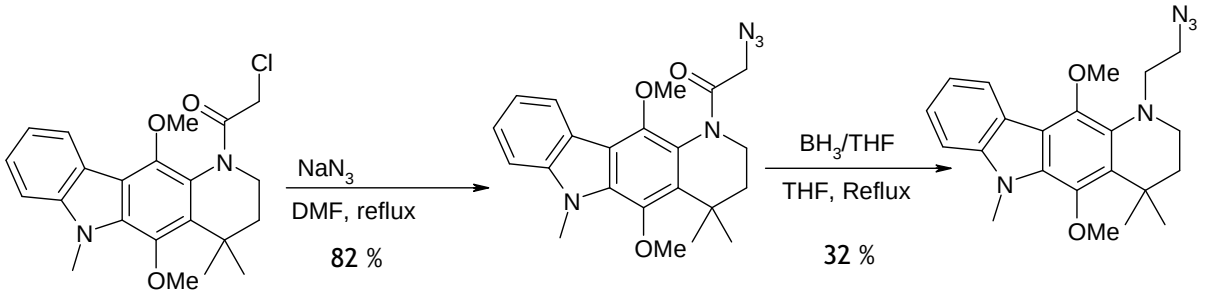
de cuivre (I) afin d'activer la substitution nucléophile par un échange d'halogènes. Au bout de quelques minutes, nous notons la dégradation du produit de départ et ne pouvons alors pas isolé le produit **[167]** souhaité.



[172] **[173]** **[167]**

Schéma 103

Nous avons donc encore une fois dû changer la stratégie de synthèse afin d'obtenir le dérivé **[167]** avant d'effectuer l'oxydation. Connaissant la réactivité plus importante des halogénures présents sur la chaîne *N*-acétyle, nous avons donc procédé premièrement à la substitution de l'azide avant de réduire l'amide.



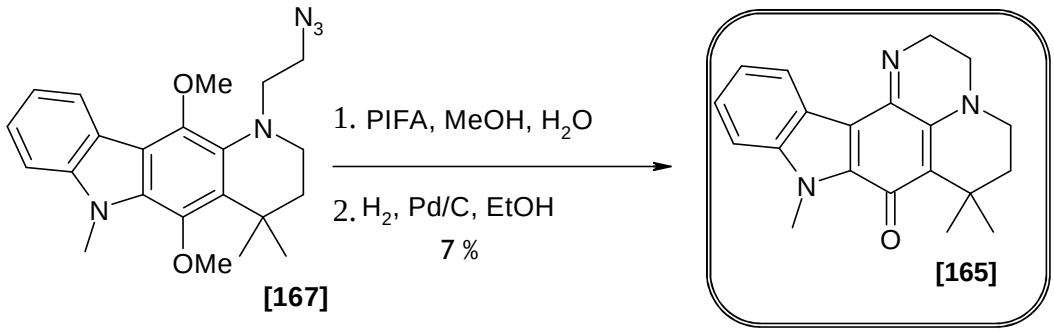
[172] **[174]** **[167]**

Schéma 104

Nous obtenons le produit **[167]** souhaité avec un faible rendement sûrement lié au problème de stabilité des groupements méthoxy face aux acides de Lewis. Ce phénomène avait déjà été observé à plusieurs reprises (Figure 74 : *Produits secondaires obtenus* et Schéma 100) et ne nous a donc pas surpris.

5.3 Cyclisation et obtention de pentacycles

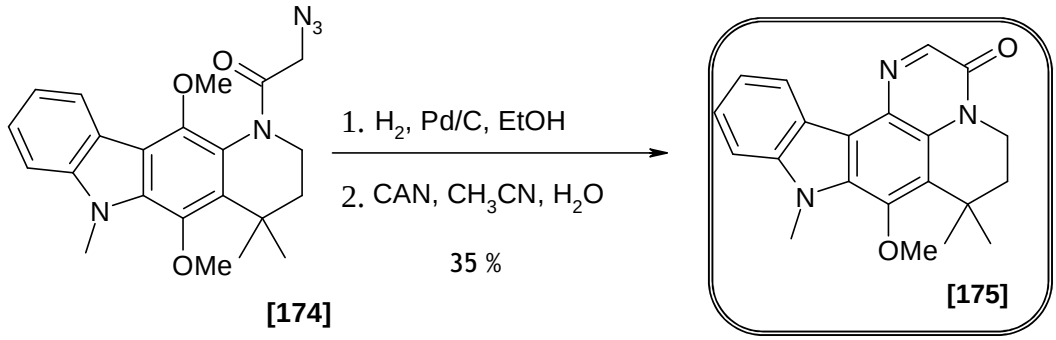
Ayant obtenu l'intermédiaire **[167]**, nous avons pu entreprendre les réactions d'oxydation afin d'obtenir notre pentacycle. Après oxydation au PIFA, nous notons la formation d'un produit qui sous conditions d'hydrogénation catalytique nous donne le composé pentacyclique **[165]**. Ce solide bordeaux nous permet ainsi de conforter nos hypothèses de synthèses et de décrire notre premier pentacycle en série iminoquinone.



[167] **[165]**

Schéma 105 : *Obtention du pentacycle **[165]***

Ayant montré précédemment la formation de tricycle en série imine-acétamide (schéma 67), nous avons effectué un essai similaire afin d'obtenir un pentacycle dans cette série.



[174] **[175]**

Schéma 106

Encore une fois nous avons pu noter la formation d'un seul produit identifié comme notre troisième pentacycle obtenu avec 35 % de rendement sur 2 étapes.

Les pentacycles **[165]** et **[175]** sont actuellement en resynthèse pour finaliser les données spectrales.

5.4 Bilan

La synthèse globale s'effectue en 12 étapes, et permet l'obtention du pentacycle **[165]** avec un rendement global inférieur à 1%.

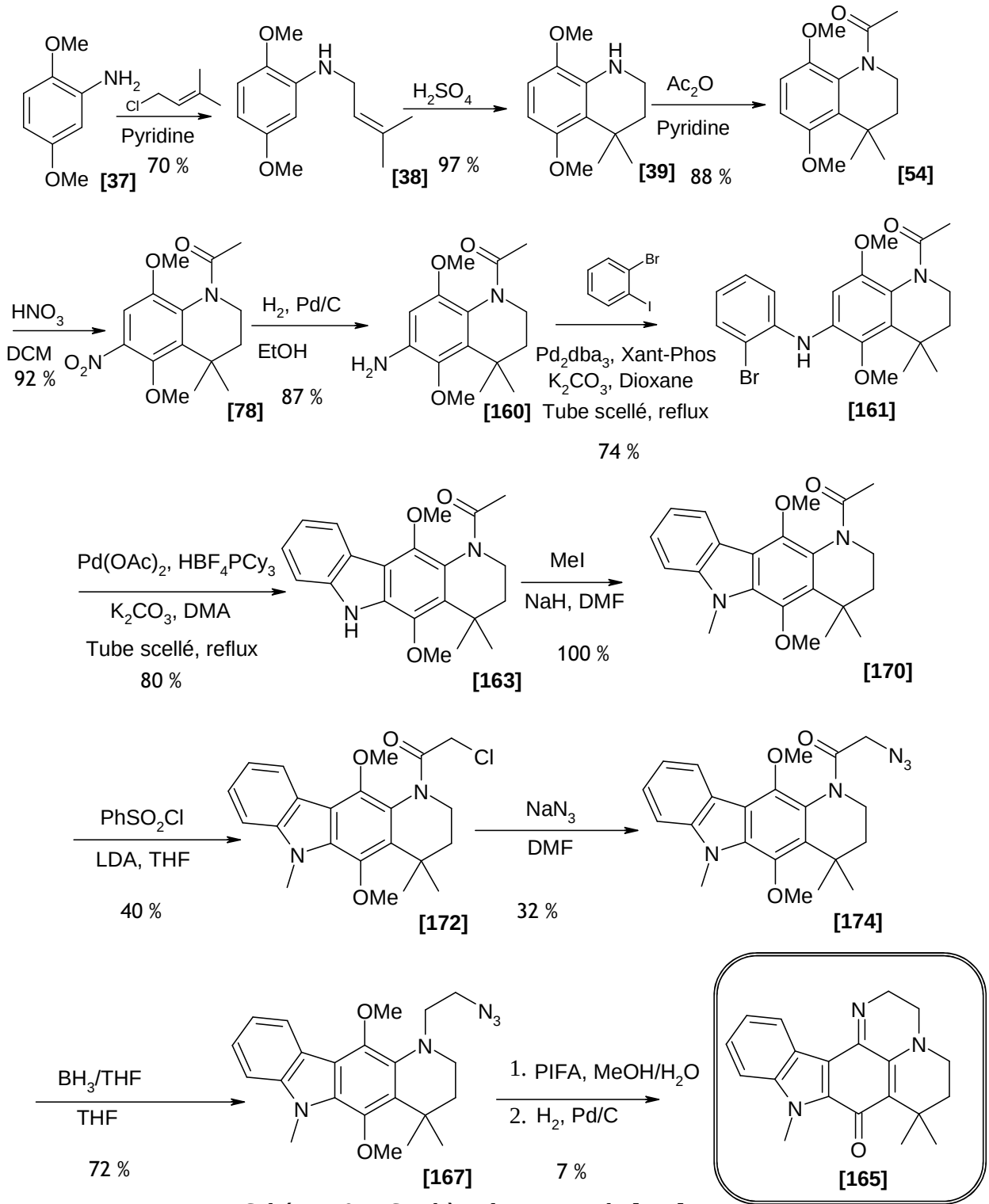


Schéma 107 : *Synthèse du pentacycle **[165]***

Conclusions et perspectives

En ce début de 21ème siècle, le cancer est toujours considéré comme une maladie historique et plusieurs millions de personnes en meurent chaque année. Si cette maladie s'affirme comme un problème de santé publique, le souci économique qu'il exerce auprès des sociétés modernes n'est pas moins important.

Il est encore de mise de rappeler qu'aujourd'hui deux millions de personnes vivent dans notre pays avec un cancer ou après avoir eu un cancer ; 700 000 d'entre elles sont actuellement en cours de traitement. Il devient alors nécessaire de développer la recherche et la découverte de nouvelles molécules afin de mener une lutte acharnée contre le cancer, pour trouver de nouveaux traitements, et définir les différentes voies de signalisation et de fonctionnement.

Nous avons pu voir préalablement que les alcaloïdes étaient une famille de molécules très diversifiée, et que certaines familles de composés, comme les carbazoles, les pyrroloiminoquinones, pouvaient offrir de nombreuses activités thérapeutiques notamment en tant qu'anticancéreux.
Si la liste des molécules actives connues et leurs traitements liés aux molécules d'origines naturelles ou synthétiques, peuvent être classés selon les différents mode d'action : agents alkylants, antimétabolites, poisons du fuseau, inhibiteurs de topoisomérases, etc…et ainsi offrir de nombreux traitements, il apparaît clairement que la recherche de nouvelles structures reste importante encore aujourd'hui.

Dans cette démarche et à travers divers objectifs d'intérêt synthétique, nous avons pu décrire différents composés, analogues de molécules naturelles ayant des propriétés antitumorales.

Dans la première partie de nos travaux, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'analogues des Makaluvamines.
Après la synthèse de divers dérivés de la 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, nous avons ainsi pu obtenir différents composés présentant des structures variées et intéressantes.

La toute première étude de notre travail nous a permis d'obtenir 5 composés en série 7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H,3H*)-dione.

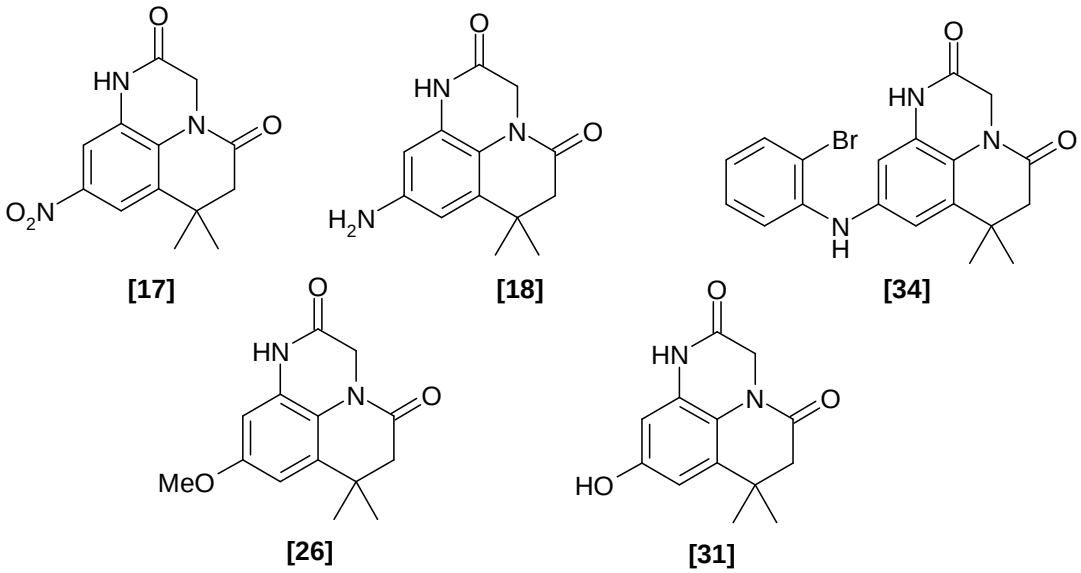


Figure 88

Dans un deuxième temps, nous avons eu accès à une nouvelle série de la 8-méthoxy-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-3(*5H*)-one, constituée de 3 composés tricycliques et un composé tétracyclique.

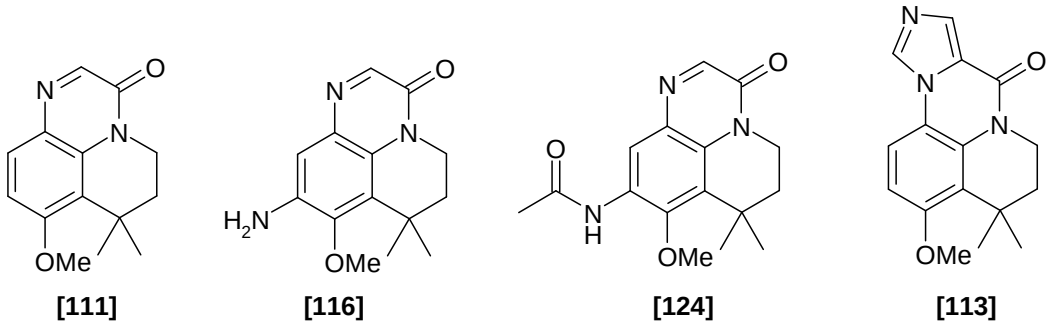
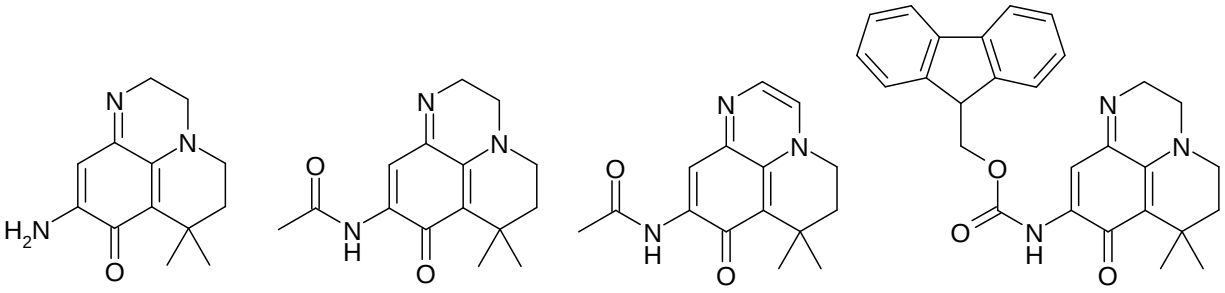


Figure 89

Enfin, les études d'oxydation nous ont permis d'obtenir plusieurs analogues de Makaluvamines en série 7,7-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-8(*5H*)-one. Les 4 composés originaux obtenus, nous ont alors permis d'atteindre notre premier objectif, à savoir la 9-Amino-7,7-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-8(*5H*)-one, analogue stricte de la Makaluvamine A. Cette molécule a été synthétisée en 11 étapes à partir d'une aniline commerciale avec un rendement < 1%



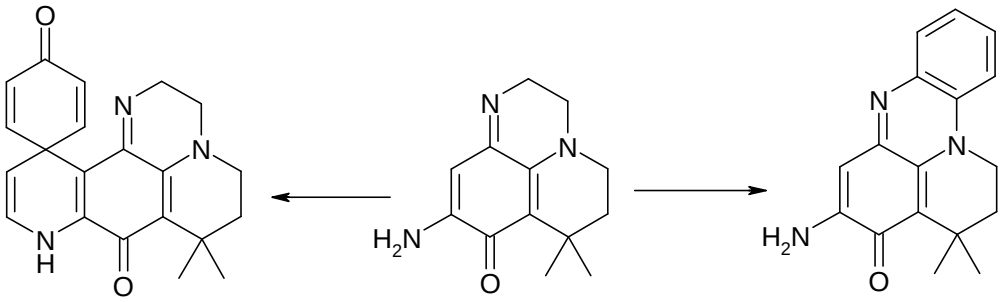
[1] **[146]** **[147]** **[148]**

Figure 90

Toutes les molécules synthétisées sont actuellement en cours de tests de cytotoxicité sur diverses lignées cellulaires cancéreuses ainsi qu'en test d'inhibition de la topoisomérase II.

Suivant les résultats obtenus, il sera intéressant d'effectuer diverses pharmacomodulations, en travaillant sur la substitution de la position 9 des tricycles, pour augmenter la spécificité ou l'activité des composés.

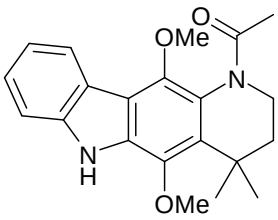
De même, il serait intéressant de synthétiser des analogues des Discorhabdines ou de la Panthérinine en série pyridoacridine, afin de comparer les différentes activités.



[1]

Figure 91

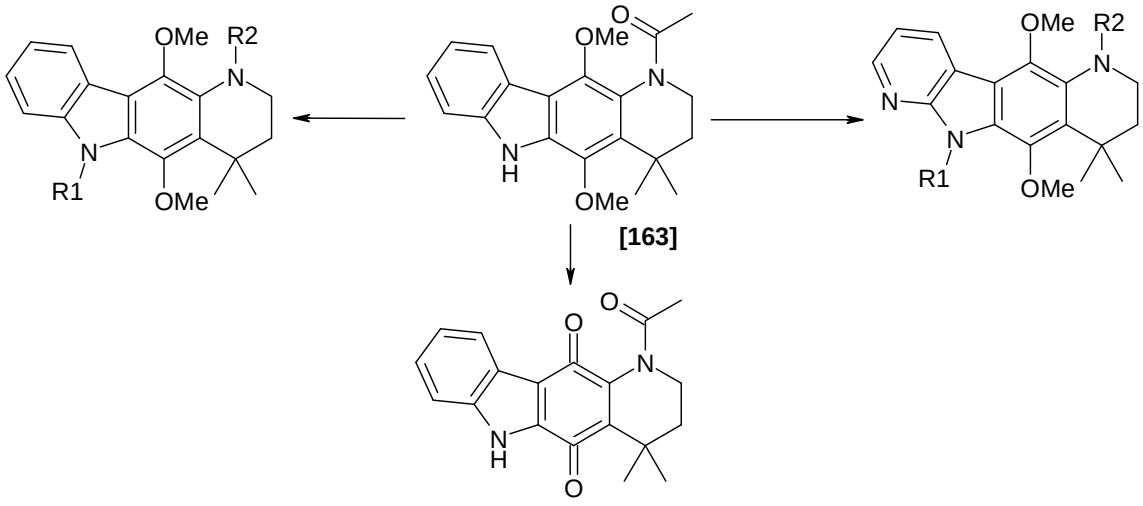
Notre deuxième objectif était de synthétiser un analogue tétracyclique de l'Ellipticine en série diméthoxy-diméthyltétrahydroquinoléine. Nous avons alors grâce à l'enchaînement de deux couplages palladiés obtenu ce composé en seulement 7 étapes à partir de l'aniline commerciale avec 42% de rendement global.



[163]

Figure 92

Afin d'élargir la gamme de composés synthétiques de ce type, et dans le but d'obtenir de nouvelles données biologiques, il sera intéressant d'entreprendre diverses substitutions sur cette structure, d'en effectuer des analogues en série azacarbazole ou encore d'étudier l'oxydation de ce tétracycle afin d'obtenir des analogues de Calothrixines.



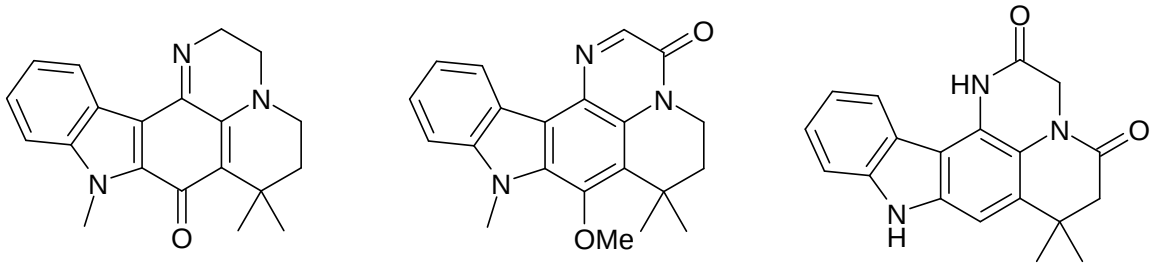
[163]

Figure 93

Dans notre dernière partie, notre objectif a été d'obtenir un composé pentacyclique apparenté a différentes structures d'origine naturelle pouvant montré une activité intercalante à l'ADN, et ainsi inhibitrice de topoisomérase.

Grâce aux différents travaux effectués dans ces études, nous avons pu obtenir ce pentacycle ciblé en 13 étapes à partir de l'aniline commerciale avec un rendement inférieur à 1%.

Ces mêmes études nous ont permis d'obtenir deux autres composés pentacycliques dérivés des structures tricycles précitées.

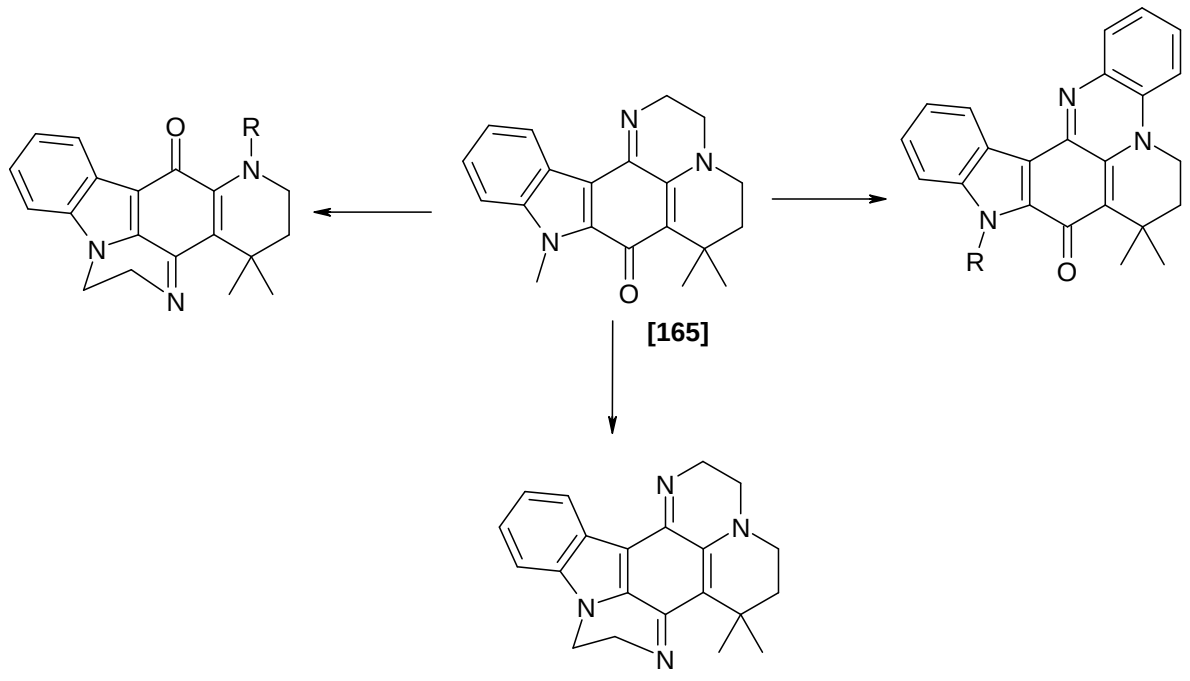


[165] **[175]** **[35]**

Figure 94

Ces structures sont actuellement en cours de resynthèse afin de réaliser les tests biologiques.

Suivant ces résultats, nous pourrons alors trouver tout aussi intéressant la synthèse de dérivés analogues pentacycliques ou hexacycliques à partir de certains intermédiaires de synthèse.



[165]

Figure 95

La littérature ayant montré l'activité importante de certaines structure dimériques comme la Discorhabdine W, il pourra être envisagé, étant donnés nos résultats sur les oxydations, la synthèse de composés dimériques dérivant de notre tétrahydroquinoléine.

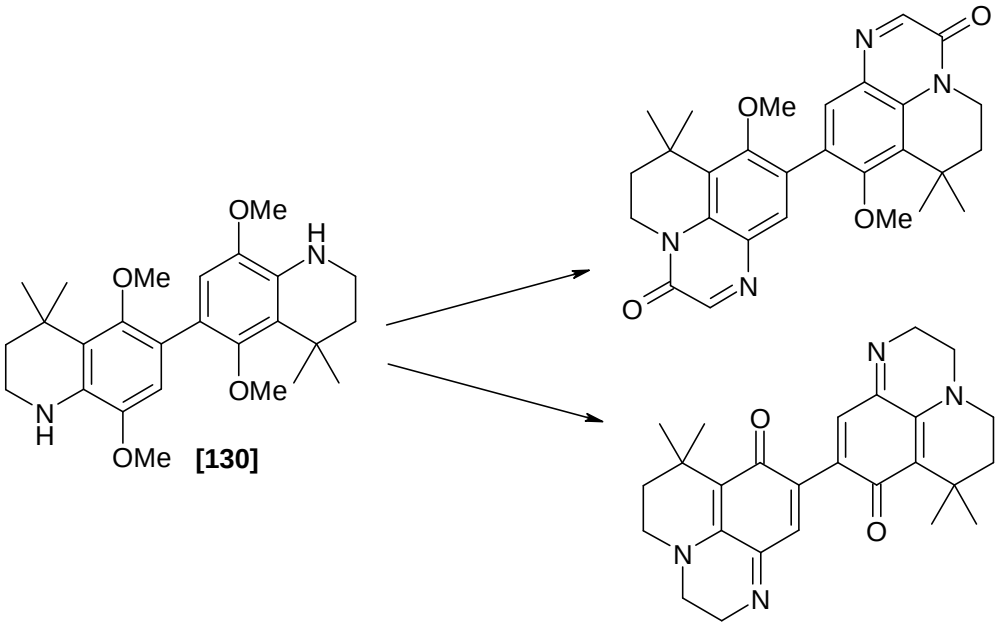


Figure 96

En conclusion, la plus grande partie de ces travaux ouvre différentes voies de modulations chimiques autour du noyau 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine synthétisé. Il est néanmoins nécessaire de trouver une structure de base présentant une cytotoxicité élevée ainsi qu'une bonne spécificité afin d'amoindrir des effets secondaires potentiels.

L'évaluation biologique des composés synthétisés devrait pouvoir nous diriger quant aux modulations possibles et importantes à effectuer dans un futur proche.

Troisième partie

Partie expérimentale

Table des matières

1. Méthodes générales 189
2. Procédures Experimentales et caractéristion des produits décrits 191

1. Méthodes générales

Toutes les synthèses ont été effectuées dans des solvants anhydres commerciaux (Acros).

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2mm). La révélation est réalisée sous lampe ultraviolet (UV) à 254 nm ou 365 nm.

Les purifications par Flash-chromatographie sont réalisées sur colonnes Sigma-Aldrich Versaflash silica gel (Taille des particules 20-45 µm).

Les quelques spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER Vector22, par ATR pour les solides ou sous forme de films pour les huiles. Les nombres d'onde d'absorption (υ) sont données en cm^{-1}.

Les points de fusion (Pf) sont mesurés à l'aide de tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi Melting Point B-540 et ne sont pas corrigés.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^{1}H et du carbone ^{13}C sont réalisés à température ambiante (Fréquences d'utilisations : ^{1}H, 500,13 MHz, 300,13 MHz ou 200,13 MHz ; ^{13}C, 50 MHz ou 75 MHz) :
-soit sur un appareil Bruker Avance 300 FT
-soit sur un appareil Bruker Avance DPX200 (200 MHz)
-soit sur un appareil Bruker (500 MHz).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) à partir du tétraméthylsilane comme solvent de référence interne :

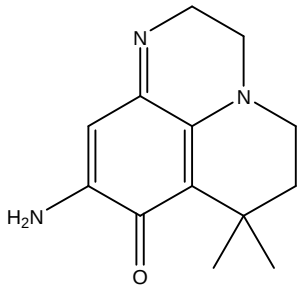
-au signal résiduel du chloroforme (7,26 ppm pour les ^{1}H et 77,1 pour les ^{13}C) pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$)
-au signal résiduel du diméthylsulfoxyde pour les spectres effectué au diméthylsulfoxyde hexadeutéré (DMSO-d_6).

Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité est décrite de la manière suivante : singulet (s), singulet élargi (sl), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m).

Les spectres de masse (SM) sont réalisés par GC-MS sur spectromètre Shimadzu QP2010, soit par impact électronique (IE) sous 70 eV, soit par ionisation chimique (IC) à l'aide du méthane comme gaz ionisant.
L'hélium est utilisé comme gaz vecteur pour la chromatographie en phase gazeuse (GC).

2. Procédures Experimentales et caractérisation des produits décrits

9-Amino-7,7-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-8(*5H*)-one [1]



$C_{13}H_{17}N_3O$

MM.: 231.29 g.mol^{-1}

La pyridoiminoquinone **[155]** (40mg, 0,08mmol, 1eq.) est solubilisée dans 2mL de THF sous Argon. La pipéridine (0,04mL, 0,35mmol, 4eq.) est additionnée lentement sur le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium après 1 heure d'agitation à température ambiante. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (3x10mL) puis séché sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le produit est purifié par versaflash (DCM/MeOH) et isolé (9mg) avec 43% de rendement.

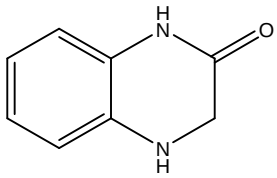
Solide amorphe bordeaux

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,37 (s, 6H, 2xCH_3), 1,77 (m, 2H, CH_2), 3,20 (m, 4H, 2xCH_2), 3,87 (m, 2H, CH_2), 5,03 (sl, 1H, NH_2), 5,83 (s, 1H, H_Q).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,3 (2xCH_3), 31,6 (C), 38,6 (CH_2), 46,3 (CH_2), 46,4 (CH_2), 47,1 (CH_2), 99,3 (CH_q), 114,6 (C), 141,4 (C), 144,8 (C), 155,6 (C), 178,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 216, ([M-CH_3]$^+$, 100%), 231, ([M]$^+$, 52%).

3,4-Dihydroquinoxalin-2(*1H*)-one [12]



$C_8H_8N_2O$

M.M. : 148,16 g.mol^{-1}

La phénylène diamine (1g, 9,2mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF sous Argon. 1,34mL de 2-Bromoacétate d'éthyle (12,0mmol, 1,3eq.) ainsi que 2,58mL de triéthylamine (18,4mmol, 2eq.) sont additionné goutte à goutte. Le mélange est porté au reflux pendant 2 jours puis hydrolysé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate de d'éthyle, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées sous pression réduite. Une purification par versaflash (CH/AcOEt) permet l'obtention de la quinoxalinone (0,89g) avec 65% de rendement.

Solide jaunâtre, F. : 132-134°C

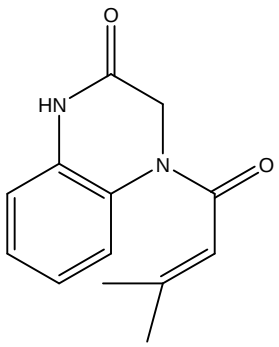
RMN ^{1}H (DMSO, 300MHz) : δ 3,70 (s, 2H, CH_2), 5,93 (sl, 1H, NH), 6,57 (ddd, 1H, *J* = 7,8, 7,2, 1,5Hz, H_{Ar}), 6,64 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,5Hz, H_{Ar}), 6,71 (dd, 1H, *J* =5,1, 1,5Hz, H_{Ar}), 6,74 (m, 1H, H_{Ar}), 10,22 (sl, 1H, N**H**CO).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 46,8 (CH_2), 113,7 (CH_{Ar}), 115,4 (CH_{Ar}), 118,1 (CH_{Ar}), 123,2 (CH_{Ar}), 126,6 (C), 135,3 (C), 166,5 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 119, ([M-NHCH$_2$]$^+$, 100%), 148, ([M]$^+$, 61%).

[112] Wang, D. H.; Li, X.; Hu, Q. P.; Cui, X. G. *Chinese Chemical Letters*, **2004**, *15 (12)*, 1400-1402.

4-(3-Méthylbut-2-ènoyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(*1H*)-one [13]



$C_{13}H_{14}N_2O_2$

M.M. : 230,26 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon, la quinoxalinone **[12]** (500mg, 3,4mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de pyridine anhydre et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'addition lente du chlorure de 3,3-diméthylacryloyle (0.52mL, 4,0mmol, 1,2eq.) est effectué goutte à goutte. L'addition terminée, et après disparition complète du produit de départ, le mélange est hydrolysé avec 30mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait à l'aide d'acétate d'éthyle (3x20mL), les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Une purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le produit souhaité (390mg) avec 78% de rendement.

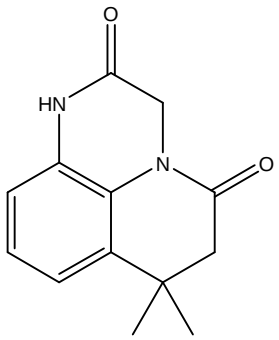
Solide beige, F. : 188-190°C

RMN ^{1}H (DMSO, 300MHz) : δ 1,79 (s, 3H, CH_3), 1,98 (s, 3H, CH_3), 4,32 (s, 2H, CH_2), 5,87 (sl, 1H, C**H**CO), 7,01 (m, 2H, H_{Ar}), 7,16 (td, 1H, *J* = 7,8, 1,5Hz, H_{Ar}), 7,26 (m, 1H, H_{Ar}), 10,72 (s, 1H, N**H**CO).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 20,5 (2xCH_3), 26,9 (CH_2), 116,7 (CH_{Ar}), 117,5 (CH_{Ar}), 122,5 (C),124,5 (CH_{Ar}), 126,4 (CH_{Ar}), 127,1 (C), 131,9 (CH_{All}), 151,8 (C), 165,2 (C), 167,8 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 83, ($[COCHC(CH_3)_2]^+$, 100%), 148, ($[M]^+$, 29%).

7,7-Diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H*,*3H*)-dione [14]



$C_{13}H_{14}N_2O_2$

M.M. : 230,26 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon, la quinoxalinone **[13]** (200mg, 0,9mmol, 1eq.) est solubilisé dans 20mL de DCM anhydre. Le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace puis le trichlorure d'aluminium (463mg, 3,5mmol, 4eq.) est additionné par portions sur une durée d'une heure. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 24H puis hydrolysé lentement sur de la glace et extrait au dichlorométhane (5x30mL). La phase organique est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonte de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séché sur sulfate de magnésium anhydre. Après recristalisation dans le dichlorométhane, le produit (160mg) est isolé avec 83% de rendement.

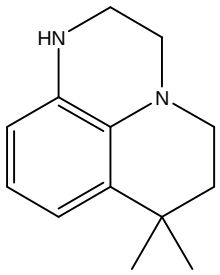
Solide beige, F. : 211-215°C

RMN ^{1}H (DMSO, 300MHz) : δ 1,22 (s, 6H, 2xCH_3), 2,47 (s, 2H, CH_2), 4,36 (s, 2H, CH_2), 5,87 (s, 1H, CH_2), 6,84 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2,1Hz, H_{Ar}), 6,99 (m, 2H, H_{Ar}), 10,71 (s, 1H, N**H**CO).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 27,34 (2xCH_3), 33,6 (C), 43,9 (CH_2), 45,1 (CH_2), 114,6 (CH_{Ar}), 118,6 (CH_{Ar}), 123,3 (C), 124,4 (CH_{Ar}), 127,4 (C), 134,6 (C), 164,6 (C=O), 167,9 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 215, ([M-CH_3]$^+$, 100%), 230, ([M]$^+$, 96%).

7,7-Diméthyl-1,2,3,5,6,7-hexahydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline [15]



$C_{13}H_{18}N_2$

M.M. : 202,29 g.mol^{-1}

Le composé **[14]** (100mg, 0,43mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (2,1mL, 2,1mmol, 5eq.) est additionné goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 2H. La solution est ensuite versée sur de la glace puis agitée en présence d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après purification par versaflash (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc instable (0,07g) avec 81% de rendement.

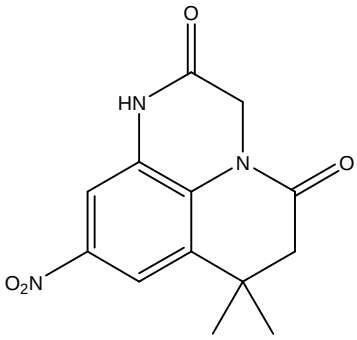
Solide blanc sous forme de sel de chlorhydrate

RMN ^{1}H (DMSO, 300MHz) : δ 1,18 (s, 6H, 2xCH_3), 1,69 (m, 2H, CH_2), 2,96 (m, 2H, CH_2), 3,02 (m, 2H, CH_2), 3,31 (m, 2H, CH_2), 3,38 (s, 3H, CH_2), 5,36 (s, 1H, NH), 6,16 (dd, 1H, *J* = 7.2, 1.8 Hz, H_{Ar}), 6,38 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 32,0 (C), 32,4 (2xCH_3), 37,7 (CH_2), 40,7 (CH_2), 46,5 (CH_2), 48,7 (CH_2), 110,6 (CH_{Ar}), 114,8 (CH_{Ar}), 118,1 (CH_{Ar}), 130,7 (C), 131,1 (C), 134,8 (C).

SM (IE) : *m/z* = 202, ($[M]^+$, 100%), 147, ($[M\text{-}CHC(CH_3)_2]^+$, 56%).

7,7-Diméthyl-9-nitro-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H,3H*)-dione [17]



$C_{13}H_{13}N_3O_4$

M.M. : 275,26 g.mol^{-1}

Le composé **[14]** (0,7g, 3,0mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL d'un mélange DCM/DMF 1/2 (v/v) et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'acide nitrique ultrapur à (99,99%) (0,16mL, 0,2mmol, 1,2eq.) est additionné lentement et le mélange agité pendant 24H. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé sur un mélange eau/glace puis extrait avec du DCM. Les phase organiques sont ensuite lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après recristallisation dans le dichlorométhane, le produit est isolé (0,35g) avec 42% de rendement.

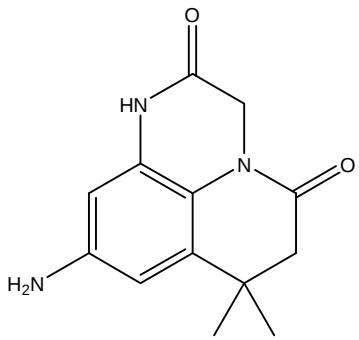
Solide jaune, F. : 299-302°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 1,28 (s, 6H, 2xCH_3), 2,58 (s, 2H, CH_2), 4,42 (s, 2H, CH_2), 7,71 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_{Ar}), 7,80 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_{Ar}), 10,52 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 26,9 (2xCH_3), 33,9 (C), 44,1 (CH_2), 44,2 (CH_2), 109,6 (CH_{Ar}), 114,2 (CH_{Ar}), 128,1 (C), 135,2 (C), 143,2 (C), 156,0 (C), 164,3 (C=O), 168,2 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 276, ([M+1]$^+$, 100%), 246, ([M-CH_3-CH_3+1]$^+$, 24%).

9-Amino-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H,3H*)-dione [18]



$C_{13}H_{15}N_3O_2$

M.M. : 245,27 g.mol^{-1}

La quinoxalinone **[17]** (0,2g, 0,7mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL d'un mélange DMF/DMSO (4/1, v/v) sous Argon, puis dégazée. Le palladium sur charbon (0,04g, 0,2eq. massique), est alors additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé à l'aide d'Argon. De l'hydrogène est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H (1bar). Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite, puis lyophilisé. Après lavages au dichlorométhane et à l'acétate d'éthyle, le produit est obtenu (0,12g) avec 70% de rendement.

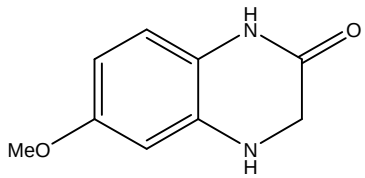
Solide beige, F. : 257-261°C

RMN ^{1}H (DMSO, 500MHz) : δ 1,16 (s, 6H, 2xCH_3), 2,38 (s, 2H, CH_2), 4,29 (s, 2H, CH_2), 5,11 (sl, 2H, NH_2), 6,10 (d, 1H, *J* = 2 Hz, H_{Ar}), 6,24 (d, 1H, *J* = 2 Hz, H_{Ar}), 10,49 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 27,4 (2xCH_3), 33,6 (C), 44,1 (CH_2), 45,5 (CH_2), 99,6 (CH_{Ar}), 104,5 (CH_{Ar}), 112,9 (C), 128,1 (C), 135,5 (C), 146,2 (C), 164,9 (C=O), 166,9 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 245, ([M]$^+$, 100%), 230, ([M-CH_3]$^+$, 59%).

6-Méthoxy-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one [27]



$C_9H_{10}N_2O_2$

M.M. : 178.19 $g.mol^{-1}$

La phénylène diamine **[29]** (0,8g, 5,7mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF anhydre sous atmosphère inerte. 0,8mL de 2-bromoacétate d'éthyle (7,5mmol, 1,3eq.) ainsi que 1,59mL de triéthylamine (11,4mmol, 1eq.) sont additionné goutte à goutte. Le mélange est porté au reflux pendant 2 jours puis hydrolysé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Une purification par versaflash (CH/AcOEt) permet l'obtention de la quinoxalinone (0,62g) avec 60% de rendement.

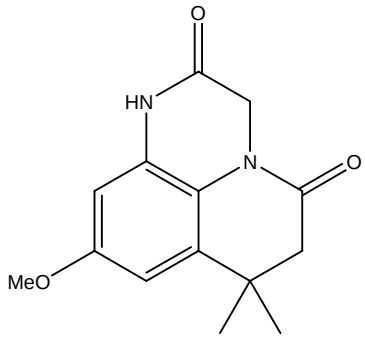
Solide marron, F. : 179-183°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 3,60 (s, 2H, CH_2), 3,61 (s, 3H, CH_3), 5,56 (sl, 1H, NH), 6,37 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 6,58 (m, 1H, H_{Ar}), 10,14 (sl, 1H, N**H**CO).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 47,7 (CH_2), 56,1 (CH_3), 102,6 (CH_{Ar}), 108,3 (CH_{Ar}), 114,9 (CH_{Ar}), 128,3 (C), 129,6 (C), 153,1 (C), 167,5 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 178, ($[M]^+$, 100%), 149, [M-CH_3-CH_3+1]$^+$, 67%), 163, ([M-CH_3]$^+$, 53%).

9-Méthoxy-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H*,*3H*)-dione [26]



$C_{14}H_{16}N_2O_3$

M.M. : 260.29 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon, la quinoxalinone **[27]** (0,2g, 1,12mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de pyridine anhydre et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'addition lente du chlorure de 3,3-diméthylacryloyle (0,15mL, 1,34mmol, 1,2eq.) est effectué goutte à goutte puis le mélange est hydrolysé avec 30mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est ensuite extrait à l'aide d'acétate d'éthyle (3x20mL), les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Après brève purification par versaflash, l'intermédiaire **[30]** est solubilisé dans 20mL de DCM anhydre sous Argon. Le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace puis le trichlorure d'aluminium (0,59g, 4,48mmol, 4eq.) est additionné par portions sur une durée d'une heure. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24H puis hydrolysé lentement sur glace et extrait au dichlorométhane (5x30mL). La phase organique est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après recristallisation dans le dichlorométhane, le produit est isolé (0,10g) avec 35% de rendement.

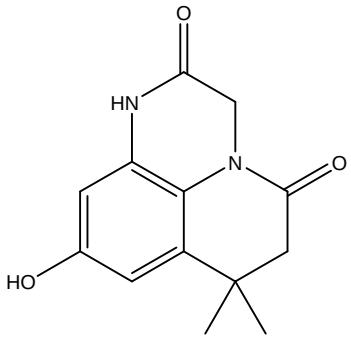
Solide beige, F. : 206-208°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 1,20 (s, 6H, 2xCH_3), 2,49 (s, 2H, CH_2), 3,71 (s, 3H, OMe), 4,32 (s, 2H, CH_2), 6,43 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{Ar}), 6,53 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{Ar}), 10,62 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 27,2 (2xCH_3), 33,8 (C), 43,9 (CH_2), 45,1 (CH_2), 55,8 (OCH_3), 99,8 (CH_{Ar}), 104,5 (CH_{Ar}), 116,8 (C), 128,3 (C), 136,0 (C), 156,5 (C), 164,8 (C=O), 167,3 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 260, ($[M]^+$, 100%), 245, $[M\text{-}CH_3]^+$, 70%).

9-Hydroxy-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H*,*3H*)-dione [31]



$C_{13}H_{14}N_2O_3$

M.M. : 246.26 g.mol^{-1}

Selon le même protocole que pour le composé **[26]**, Le produit **[31]** est est isolé (0,11g) après purification par versaflash et recristallisation dans le dichlorométhane avec 40% de rendement.

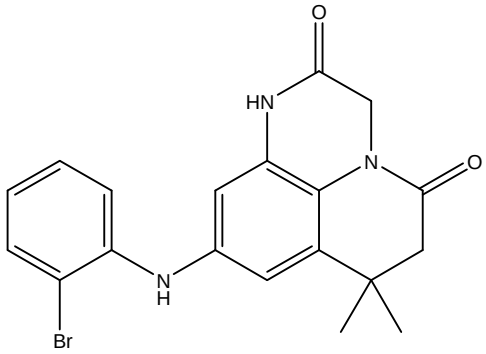
Solide beige, F. : 293-297°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 1,17 (s, 6H, 2xCH_3), 2,40 (s, 2H, CH_2), 4,31 (s, 2H, CH_2), 6,33 (d, 1H, *J* = 3 Hz, H_{Ar}), 6,38 (d, 1H, *J* = 3 Hz, H_{Ar}), 9,39 (sl, 1H, OH), 10,59 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 27,2 (2xCH_3), 33,6 (C), 43,9 (CH_2), 45,2 (CH_2), 101,3 (CH_{Ar}), 105,6 (CH_{Ar}), 115,4 (C), 128,2 (C), 135,9 (C), 154,6 (C), 164,9 (C=O), 167,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 246, ($[M]^+$, 100%), 231, $[M\text{-}CH_3]^+$, 76%), 203, ($[M\text{- }NHCO]^+$, 34%).

9-(2-Bromophénylamino)-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,5(*1H,3H*)-dione [34]



$C_{19}H_{18}BrN_3O_2$

M.M. : 400.27 g.mol^{-1}

La 9-Amino-quinoxalinone **[18]** (0,15g, 0,61mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de dioxane anhydre et disposée dans un schlenk sous atmosphère inerte. Le carbonate de potassium (1,69g, 12,24mmol, 20eq.), le 2-bromoiodobenzène (0,12mL, 0,92mmol, 1,5eq.) et le Xant-PHOS (14mg, 0,02mmol, 0,04eq.) sont additionnés, puis le mélange est dégazé au moyen d'Argon. Le Palladium (II) dibenzilidèneacétone (11mg, 0,01mmol, 0,02eq.) est ensuite ajouté et le mélange est de nouveau dégazé. Le schlenk est ensuite scellé, et le mélange porté à reflux du dioxane pendant 18H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure de d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (0,17g) avec 71% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

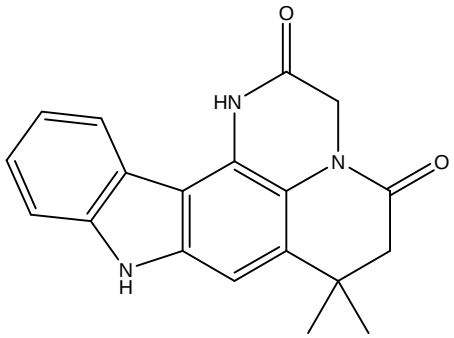
Solide beige, F. : 208-210°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 1,20 (s, 6H, 2xCH_3), 2,46 (s, 2H, CH_2), 4,35 (s, 2H, CH_2), 6,58 (d, 1H, *J* = 3 Hz, H_{Ar}), 6,75 (d, 1H, *J* = 3 Hz, H_{Ar}), 6,85 (m, 1H, H_{Ar}), 7,26 (m, 2H, *2x*H_{Ar}), 7,60 (m, 1H, H_{Ar}), 10,60 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 27,3 (2xCH_3), 33,7 (C), 44,0 (CH_2), 45,2 (CH_2), 104,0 (CH_{Ar}), 109,4 (CH_{Ar}), 114,4 (C), 117,0 (CH_{Ar}), 119,7 (CH_{Ar}), 122,7 (CH_{Ar}), 128,0 (C), 128,9 (CH_{Ar}), 133,7 (C), 135,6 (C), 140,0 (C), 142,0 (C), 164,7 (C=O), 167,3 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 401, ([M+1, Br^{81}]$^+$, 100%), 399, [M+1, Br^{79}]$^+$, 96%).

6,6-Diméthyl-5,6-dihydro-1,3ª,8-triaza-indèno[1,2-a]phénalèn-2,4(*1H,8H*)-dione [35]



$C_{19}H_{17}N_3O_2$

M.M. : 319.36 g.mol^{-1}

La 9-(2-bromophenylamino)-quinoxalinone **[34]** (0,1g, 0,25mmol, 1eq.) solubilisée dans 8mL de DMA anhydre est disposé dans un schlenk sous atmosphère inerte. Le carbonate de potassium (0,10g, 0,75mmol, 3eq.) est ajouté, puis le mélange est dégazé au moyen d'Argon. Le Palladium (II) Acétate (17mg, 0,07mmol, 0,3eq.) est ajouté et le mélange est une nouvelle fois dégazé. Le schlenk est ensuite scellé, et le mélange porté à reflux du DMA pendant 24H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (31mg) avec 40% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

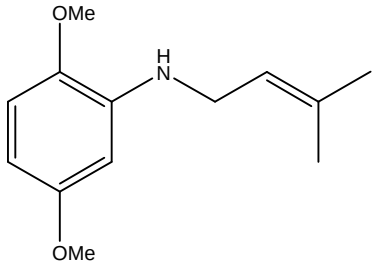
Solide marron, F. : 308-313°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 1,33 (s, 6H, 2xCH_3), 2,55 (s, 2H, CH_2), 4,52 (s, 2H, CH_2), 7,15 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7,36 (m, 1H, H_{Ar}), 7,47 (m, 1H, H_{Ar}), 8,37 (m, 1H, H_{Ar}), 10,47 (sl, 1H, NH), 11,33 (s, 1H, CONH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ 27,5 (2xCH_3), 34,1 (C), 44,1 (CH_2), 45,4 (CH_2), 101,3 (CH_{Ar}), 109,6 (CH_{Ar}), 111,0 (CH_{Ar}), 117,0 (C), 118,8 (CH_{Ar}), 120,8 (C), 121,9 (C), 122,8 (C), 125,5 (CH_{Ar}), 134,3 (C), 138,1 (C), 140,2 (C), 165,7 (C=O), 167,8 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 319, ([M]$^+$, 100%), 304, [M-CH_3]$^+$, 68%).

2,5-Diméthoxy-*N*-(3-méthylbut-2-ènyl)benzènamine [38]



$C_{13}H_{19}NO_2$

M.M. : 221.3 $g.mol^{-1}$

Le chlorure de 3-méthylbutène (0,88mL, 7,8mmol, 1,2eq.) est additionné à la 2,5-dimethoxyaniline (1g, 6,5mmol, 1eq.) solubilisée dans 10mL de pyridine. Le mélange est porté à reflux pendant 3 jours, puis hydrolysé sur 70mL d'acide chloryhrique 1N. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle (4x15mL) puis lavé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Une purification par versaflash (CH/AcOEt) permet d'obtenir l'amine **[38]** (1,0g) avec 70% de rendement.

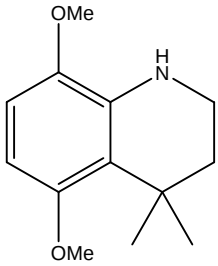
Huile jaune

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,76 (s, 3H, CH_3), 1,80 (s, 3H, CH_3), 3,72 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH_2), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,22 (sl, 1H, NH), 5,40 (m, 1H, CH_{all}), 6,20 (dd, 1H, *J* = 8,7, 2,7 Hz, H_{Ar}), 6,28 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, H_{Ar}), 6,70 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 18,0 (CH_3), 25,8 (CH_3), 41,6 (CH_2), 55,5 (OCH_3), 55,9 (OCH_3), 98,2 (CH_{ar}), 98,5 (CH_{Ar}), 109,7 (CH_{Ar}), 121,7 (CH_{Ar}), 135,4 (C), 139,4 (C), 141,6 (C), 154,8 (C).

SM (IE) : *m/z* = 138, ($[M-CH_2CHC(CH_3)_2-CH_3]^+$, 100%), 221, ($[M]^+$, 58%), 206, ($[M-CH_3]^+$, 58%).

5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [39]



$C_{13}H_{19}NO_2$

M.M. : 221.3 $g.mol^{-1}$

La (2,5-diméthoxy-phényl)-(3-méthyl-but-2-ènyl)-amine **[38]** (1,50g, 6,78mmol) est additionnée goutte à goutte dans 5mL d'acide sulfurique concentrée 18N à 0°C et laissée sous agitation pendant 20min. La solution obtenue est ensuite additionnée sur 30mL de soude à 25% à 0°C goutte à goutte avant d'être extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec du chlorure de sodium puis évaporée sous pression réduite. Après purification par versaflash (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'une huile marron (1,45g) avec un rendement de 97%.

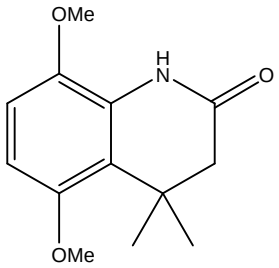
Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,45 (s, 6H, 2xCH_3), 1,82 (m, 2H, CH_2), 3,26 (m, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,50 (sl, 1H, NH), 6,20 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}), 6,60 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 29,2 (2xCH_3), 32,1 (C), 38,0 (CH_2), 41,1 (CH_2), 55,3 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 98,5 (CH_{Ar}), 107,0 (CH_{Ar}), 118,7 (C), 135,7 (C), 141,2 (C), 153,9 (C).

SM (IE) : *m/z* = 206, ($[M-CH_3]^+$, 100%), 221, ($[M]^+$, 50%), 176, ($[M-3xCH_3]^+$, 18%).

5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(1H)-one [44]



$C_{13}H_{17}NO_3$

M.M. : 235.28 $g.mol^{-1}$

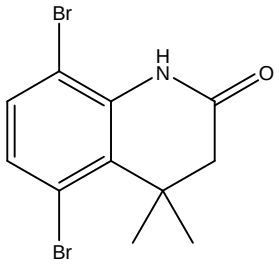
Sous atmosphère inerte, le *N*-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthylbut-2-ènamide **[47]** (0,5g, 2,1mmol, 1eq.) est solubilisé dans 8mL de dichlorométhane anhydre. Le trichlorure d'aluminium (1,7g, 12,7mmol, 6eq.) est ajouté en 4 portions sur une durée d'une heure. Après 4H d'agitation, la solution est hydrolysée sur de la glace, et extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite successivement lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit est obtenu (80mg) après chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt) avec 16% de rendement.

Solide marron, F. : 94-95°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : δ 1,40 (s, 6H, 2xCH_3), 2,45 (s, 2H, H), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 6,50 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}), 6,70 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}), 7,80 (sl, 1H, NH).

SM (IC) : *m/z* = 236 ($[M+H]^+$, 100%), 235 ($[M]^+$, 42%), 264 ($[M+C_2H_5]^+$, 10%), 220 ($[M-CH_3]^+$, 20%).

5,8-Dibromo-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(1H)-one [45]



$C_{11}H_{11}Br_2NO$

M.M. : 333.02 $g.mol^{-1}$

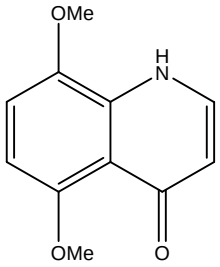
Sous atmosphère inerte, le *N*-(2,5-dibromophényl)-3-méthylbut-2-ènamide **[56]** (1,00g, 3,0mmol, 1eq.) est solubilisé dans 15mL de dichlorométhane anhydre. Le trichlorure d'aluminium (1,6g, 12,0mmol, 4eq.) est ajouté en 4 portions sur une durée d'une heure. Après 4H d'agitation, la solution est hydrolysée sur de la glace, et extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite successivement lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (EP/DCM) conduit au produit (0,27) avec 27% de rendement.

Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : δ 1,55 (s, 6H, 2xCH_3), 2,53 (s, 2H, CH_2), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}), 7,85 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27,0 (2xCH_3), 37,8 (C), 47,5 (CH_2), 110,0 (C), 120,7 (C), 130,8 (CH_{Ar}), 131,7 (CH_{Ar}), 132,7 (C), 135,9 (C), 169,0 (C=O).

5,8-Diméthoxyquinoléin-4(*1H*)-one [46]



$C_{11}H_{11}NO_3$

M.M. : 205.21 g.mol^{-1}

La 5-[(2,5-diméthoxyphénylamino)-méthylène]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione **[57]** (1,5g, 4,9 mmol, 1eq.) est solubilisée dans 15mL de diphényle éther puis portée à reflux pendant 3H. Après retour à température ambiante, le produit est précipité dans l'hèxane à 0°C. Le produit est filtré sur fritté et lavé à l'hexane à 0°C. La 5,8-diméthoxy-*1H*-quinolein-4-one est obtenue (0,85g) avec 85% de rendement.

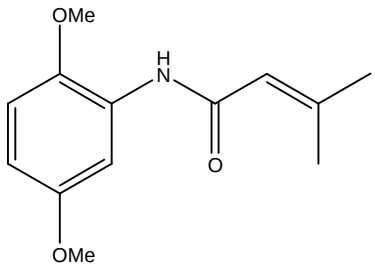
Solide marron, F. : 216-218°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : δ 3,67 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 5,85 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, CHCO), 6,58 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}), 7,06 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar},), 7,52 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, CHN), 10,90 (sl, 1H, NH).

SM (IC) : *m/z* = 206 ($[M+H]^+$, 100%), 234 ($[M+C_2H_5]^+$, 17%).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 1600, 1490, 1274, 1174, 1089, 1047, 869.

_N_-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-méthylbut-2-ènamide [47]



$C_{13}H_{17}NO_3$

M.M. : 235.28 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon, la 2-5-diméthoxyaniline (2g, 13mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de pyridine anhydre puis le chlorure de 3,3-diméthylacryloyle (1,86g, 15,7mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après disparition du produit de départ, le milieu est hydrolysé par une solution aqueuse d'HCl 1N. Le précipité obtenu est essoré puis lavée à l'eau et à l'heptane. Une recristallisation dans un mélange isopropanol/heptane (2/1) conduit au *N*-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthylbut-2-ènamide sous forme d'un solide beige (2,2g) avec un rendement de 72%.

Solide beige, F. : 80-83°C

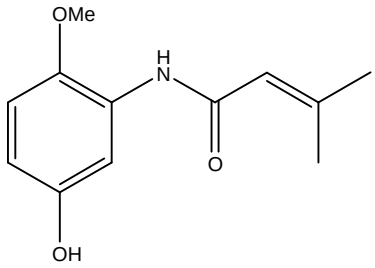
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,91 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 5,76 (m, 1H, H_{All}), 6,55 (dd, 1H, *J* = 8,7, 3,0 Hz, H_{Ar}), 6,77 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}), 7,74 (sl, 1H, NH), 8,20 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 19,9 (CH_3), 27,4 (CH_3), 55,8 (OCH_3), 56,2 (OCH_3), 105,5 (CH_{Ar}), 108,3 (CH_{Ar}), 110,6 (CH_{Ar}), 119,1 (CO**CH**), 128,7 (C), 141,9 (C), 153,1 (C), 153,8 (C), 164,9 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 138, ([M-COCHC$(CH_3)_2$-CH_3]$^+$, 100%), 153, ([M-COCHC$(CH_3)_2$]$^+$, 94%), 235, ([M]$^+$, 39%).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 1663, 1637, 1601, 1529, 1481, 1453, 1421, 1279, 1217, 1154, 1048, 1025, 795.

_N_-(5-Hydroxy-2-méthoxyphényl)-3-méthylbut-2-ènamide [48]



$C_{12}H_{15}NO_3$

M.M. : 221.25 g.mol^{-1}

Sous atmosphère inerte, le *N*-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthylbut-2-ènamide **[47]** (1g, 4,2 mmol, 1eq.) est solubilisé dans 15mL de dichlorométhane. Le trichlorure d'aluminium (2,3g, 17,0mmol, 4eq.) est ajouté en 4 portions sur une durée d'une heure. Après 4H d'agitation, la solution est hydrolysée sur de la glace, et extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite successivement lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit (0,66g) est obtenu avec 70% de rendement.

Solide marron, F. : 105-106°C

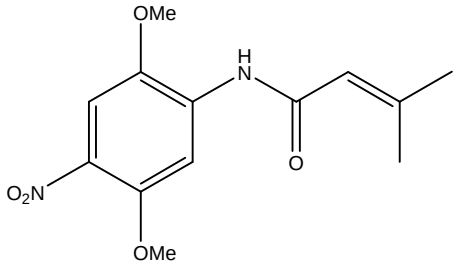
RMN ^{1}H (CDCl3, 300MHz) : δ 1,90 (s, 3H, CH_3), 2,21 (s, 3H, CH_3), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 5,78 (m, 1H, H_{All}), 6,65 (m, 1H, 2xH_{Ar}), 6,92 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}), 7,63 (sl, 1H, NH), 8,61 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl3, 75 MHz) : δ 20,2 (CH_3), 27,7 (CH_3), 55,8 (OCH_3), 107,5 (CH_{ar}), 112,3 (CH_{Ar}), 117,1 (CH_{Ar}), 120,0 (CH_{Ar}), 126,4 (CO**C**H), 142,5 (C), 153,4 (C), 156,1 (C), 166,6 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 83, ([$COCHC(CH_3)_2$], 100%), 139, ([M+H-$COCHC(CH_3)_2$]$^+$, 82%), 222, ([M+H]$^+$, 53%), 221 ([M]$^+$, 46%).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 1657, 1635, 1504, 1460, 1391, 1312, 1274, 1216, 1179, 856.

_N_-(2,5-Diméthoxy-4-nitrophényl)-3-méthylbut-2-ènamide [49]



$C_{13}H_{16}N_2O_5$

M.M. : 280.28 g.mol^{-1}

Sous atmosphère inerte, le *N*-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthylbut-2-ènamide **[47]** (0,5g, 2,1mmol, 1eq.) est solubilisé dans 10mL de dichlorométhane anhydre. On additionne ensuite en 4 portions le trinitrate de bismuth pentahydraté (0,84g, 2,1mmol, 1eq.). Après 4H d'agitation, la solution jaune est hydrolysée sur de la glace, et extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite successivement lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt) conduit au *N*-(2,5-diméthoxy-4-nitrophényl)-3-méthylbut-2-ènamide (0,47g) avec 80% de rendement.

Solide jaune, F. : 123-125°C

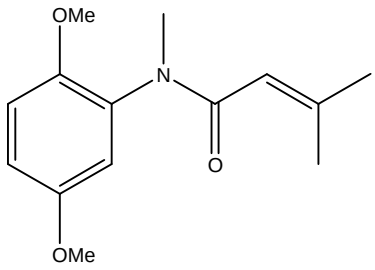
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,93 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (s, 3H, OCH_3), 5,77 (m, 1H, H_{All}), 7,52 (s, 1H, H_{Ar}), 7,91 (sl, 1H, NH), 8,49 (sl, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 20,2 (CH_3), 27,6 (CH_3), 56,4 (OCH_3), 56,9 (OCH_3), 103,8 (CH_{Ar}), 107,2 (CH_{Ar}), 118,2 (COCH), 131,7 (C), 134,9 (C), 140,3 (C), 150,0 (C), 156,4 (C), 165,0 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 41, ($[C_2H_5]^+$,100%), 281, ($[M+H]^+$, 37%), 251, ($[M -OCH_3+H]^+$, 33%), 250, ($[M-OCH_3]^+$, 33%),.

IR (ATR) υ cm^{-1} : 1743, 1687, 1642, 1590, 1532, 1503, 1473, 1448, 1326, 1269, 1216, 1140, 1087, 1033.

_N_-(2,5-Diméthoxyphényl)-_N_,3-diméthylbut-2-ènamide [50]



$C_{14}H_{19}NO_3$

M.M. : 249.31 g.mol^{-1}

L'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (0,16g, 4,2mmol, 1,4eq.) est ajouté à une solution de l'ènamide **[47]** (0,7g, 2,9mmol, 1eq.) dans 5mL de DMF anhydre à 0°C. Le mélange est maintenu à 0°C sous Argon pendant 1H, puis l'iodure de méthyle (0,29mL, 4,5mmol, 1,5eq.) est additionné goutte à goutte. Après 15min d'agitation à 0°C, la solution est laissée remonter à température ambiante et l'agitation maintenue pendant 2H. Après hydrolyse sur de la glace, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée d'hydrogènocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et isolé quantitativement (0,74g).

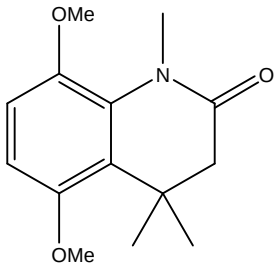
Solide marron, F. : 82-85°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,64 (s, 3H, CH_3), 2,09 (s, 3H, CH_3), 3,18 (s, 3H, NCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 5,42 (s, 1H, H), 6,69 (d, 1H, H_{Ar}), 6,81 (dd, 1H, H_{Ar}), 6,85 (d, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 19,7 (CH_3), 26,9 (CH_3), 35,4 (CH_3), 55,6 (OCH_3), 55,7 (OCH_3), 112,9 (CH_{Ar}), 113,3 (CH_{Ar}), 115,0 (CH_{Ar}), 117,3 (COCH), 133,0 (C), 149,1 (C), 149,4 (C), 153,3 (C), 167,6 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 83, ($[COCHC(CH_3)_2]^+$, 100%), 152, ($[C_6H_3$**(**OMe**)**$_2NH]^+$, 99%), 167, ($[C_6H_3$**(**OMe**)**$_2NHMe]^+$, 70%), 218, ($[M\text{-}OCH_3]^+$, 26%), 249 ($[M]^+$, 25%).

5,8-Diméthoxy-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [51]



$C_{14}H_{19}NO_3$

M.M. : 249.31 g.mol^{-1}

L'ènamide **[50]** (0,50g, 6,78mmol) est additionnée à 5mL d'acide sulfurique concentré 18N à 0°C et laissée sous agitation pendant 10min à cette température. Le mélange est ensuite ramenée à température ambiante et agité pendant 3H. La solution obtenue est additionnée goutte à goutte sur 30mL d'une solution de soude à 25% à 0°C avant d'être extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée au chlorure de sodium puis évaporée sous pression réduite. Après purification par versaflash (CH/AcOEt), le produit est obtenu sous forme d'un solide marron (0,49g) avec un rendement de 98%.

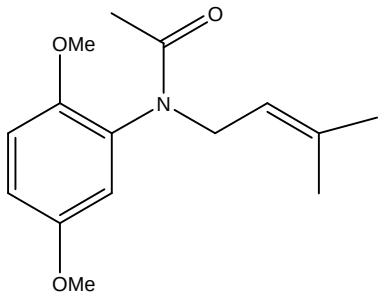
Solide marron, F. : 107-110°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,33 (s, 3H, CH_3), 2,39 (s, 3H, CH_3), 3,31 (s, 3H, NCH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 6,64 (d, 1H, H_{Ar}), 6,80 (d, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 26,6 (2xCH_3), 34,6 (C), 34,9 (CH_3), 48,2 (CH_2), 56,0 (OCH_3), 56,5 (OCH_3), 108,4 (CH_{Ar}), 112,0 (CH_{Ar}), 127,2 (C), 132,1 (C), 144,4 (C), 151,8 (C), 171,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 249, ([M]$^+$, 100%), 234, ([M-CH_3]$^+$, 82%).

_N_-(2,5-Diméthoxyphényl)-_N_-(3-méthylbut-2-ènyl)acétamide [53]



$C_{15}H_{21}NO_3$

M.M. : 263.33 $g.mol^{-1}$

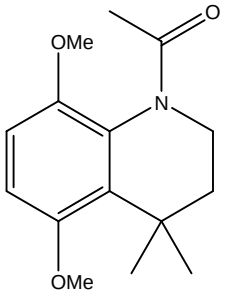
L'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (0,28g, 7,2mmol, 1,4eq.) est ajouté à une solution de l'acétamide **[52]** (1g, 5,1mmol, 1eq.) dans 5mL de DMF anhydre à 0°C. Le mélange est maintenu à 0°C sous Argon pendant 1H, puis le chlorure de 3-méthylbutène (0,49mL, 7,7mmol, 1,5eq.) est additionné goutte à goutte. Après 15 min d'agitation à 0°C, la solution est ramenée à température ambiante et l'agitation maintenue pendant 2H. Après hydrolyse sur de la glace, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée d'hydrogènocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et isolé avec 72% de rendement (0,97g).

Huile Marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,40 (s, 3H, CH_3), 1,61 (s, 3H, CH_3), 1,78 (s, 3H, NCH_3), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 15 Hz, C**H$_a$**H$_b$), 3,92 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, 15,0 Hz, CH$_a$**H$_b$**), 5,18 (m, 1H, CH_2**CH**), 6,64 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, H_{Ar}), 6,80 (d, 2H, *J* = 3,0 Hz, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz) : δ 17,5 (CO**CH_3**), 21,9 (CH_3), 25,6 (CH_3), 45,6 (CH_2), 55,8 (OCH_3), 55,9 (OCH_3), 112,4 (CH), 113,6(CH), 115,9 (CH), 119,6(CH), 131,8 (C), 135,7 (C), 149,5 (C), 153,4 (C), 170,9 (C=O).

1-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [54]



$C_{15}H_{21}NO_3$

M.M. : 263.33 g.mol^{-1}

Méthode 1 : L'acétamide **[53]** (0,50g, 6,8mmol) est additionné à 5mL d'acide sulfurique concentrée 18M à 0°C et laissé sous agitation pendant 10 min à cette température. Le mélange est ensuite ramenée à température ambiante et agité pendant 3H. La solution obtenue est additionnée goutte à goutte sur 30mL d'une solution de soude à 25% à 0°C avant d'être extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de chlorure de sodium puis évaporée sous pression réduite. Après purification par versaflash (CH/AcOEt), le produit est obtenu sous forme d'un solide marron (0,31g) avec un rendement de 61%.

Méthode 2 : A une solution de tétrahydroquinoléine **[39]** (1g, 4,5mmol, 1eq.) dans 1,82mL de pyridine (22,6mmol, 5eq.) sous Argon est additionné goutte à goutte l'anhydride acétique (7,69mL, 81,4mmol, 18eq.). Le mélange obtenu est maintenu sous agitation pendant 18H puis hydrolysé par une solution d'acide chlorydrique 1N. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est ensuite lavée à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium saturée puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être évaporée sous pression réduite. Le produit est obtenu après purification sur versaflash (1,04g) avec 88% de rendement.

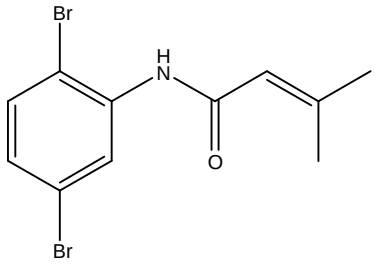
Cristaux beiges, F. : 82-85°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,41 (s, 3H, CH_3), 1,76 (m, 2H, CH_2), 1,98 (s, 3H, $COCH_3$), 2,90 (sl, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,64 (sl, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 6,73 (d, 2H, J = 3,3 Hz, 2xH$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 22,1 (NCH_3), 28,3 (CH_3), 28,6 (CH_3), 34,6 (CH_2), 41,4 (C), 43,0 (CH_2), 55,6 (OCH_3), 55,9 (OCH_3), 109,1 (CH), 109,6 (CH), 129,2 (C), 130,0 (C), 147,0 (C), 152,9 (C), 172,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 232, ([M-OCH_3]$^+$, 100%), 206, ([M-$COCH_3$+1]$^+$, 91%), 263, ([M]$^+$, 38%).

_N_-(2,5-Dibromophényl)-3-méthylbut-2-ènamide [56]



$C_{11}H_{11}Br_2NO$

M.M. : 333.02 $g.mol^{-1}$

Sous atmosphère inerte, la 2,5-dibromoaniline (1,00g, 3,98 mmol, 1eq.) est solubilisée dans 6mL de pyridine anhydre puis le chlorure de 3,3-diméthylacryloyle (0,47g, 3,9mmol, 1eq.) est additionné goutte à goutte. Après complétion, le milieu est hydrolysé par une solution d'HCl 1N puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (EP/DCM) conduit au *N*-(2,5-Dibromophényl)-3-méthylbut-2-ènamide (0,64g) avec 48% de rendement.

Solide beige, F. : 85-86°C

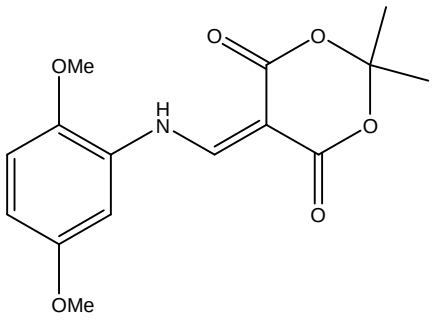
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : δ 1,93 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3), 5,74 (s, 1H, H_{All}), 7,06 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,3 Hz, H_{Ar}), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}), 7,51 (sl, 1H, NH), 8,67 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 20,2 (CH_3), 27,6 (CH_3), 111,7 (C), 118,1 (CO**CH**), 121,9 (C), 124,1 (CH_{Ar}), 127,5 (CH_{Ar}), 133,0 (CH_{Ar}), 137,2 (C), 155,7 (C), 164,6 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 83, ($[COCHC(CH_3)_3]^+$, 100%), 334, ($[M, Br^{79}+Br^{81}]^+$, 53%), 332 ($[M+H, Br^{79}]^+$, 28%), 336 ($[M+H, Br^{81}]^+$, 26%), 252 ($[M-Br, Br^{81}]^+$, 25%), 254 ($[M-Br, Br^{79}]^+$, 23%).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 3265, 1662, 1638, 1569, 1512, 1454, 1396, 1262, 1239, 1157, 1082, 1030, 854.

5-((2,5-Diméthoxyphénylamino)méthylène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione [57]



$C_{15}H_{17}NO_6$

M.M. : 307.3 $g.mol^{-1}$

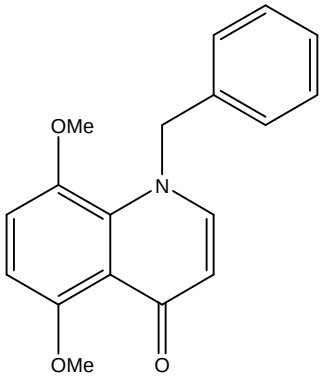
Le 2,2-diméthyl-[1,3]-dioxane-4,6-dione (acide de Meldrum) (4,5g, 3,92mmol, 1,2eq.) est solubilisé dans 50mL d'orthoformiate d'éthyle avant d'être porté à reflux pendant 2H. La 2,5-diméthoxyaniline (0,5g, 3,26mmol, 1eq.) solubilisée dans 25mL d'orthoformiate d'éthyle est alors additionnée au milieu réactionnel, puis la solution est portée à reflux pendant 3h suplémentaires. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite afin d'obtenir la 5-[(2,5-diméthoxyphénylamino)-méthylène]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione (0,88g) avec 88% de rendement.

Solide jaune, F. : 163-164°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : δ 1,72 (s, 6H, 2xCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 6,71 (dd, 1H, *J* = 8,9, 2,0 Hz; H_{Ar}), 6,85 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H_{Ar}), 6,87 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}), 8,61 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz, H_{Ar}), 11,50 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz, NH).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 1726, 1676, 1638, 1605, 1452, 1432, 1306, 1275, 1199, 1166.

1-Benzyl-5,8-diméthoxyquinoléin-4(*1H*)-one [59]



$C_{18}H_{17}NO_3$

M.M. : 295.33 g.mol^{-1}

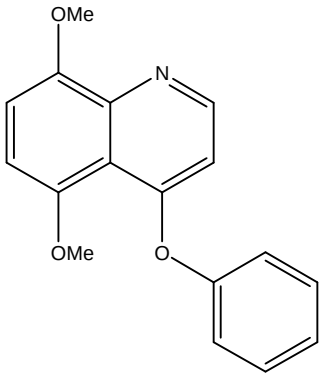
Sur la 5,8-diméthoxy-*1H*-quinolein-4-one **[46]** (0,49g, 2,4mmol, 1eq.) solubilisée dans 10mL de DMF anhydre est additionné l'hydrure de sodium (0,10g, 2,4mmol, 1eq.). Après 15min d'agitation le bromure de benzyle (0,43g, 4,8mmol, 2eq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2H puis hydrolysé à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium saturée. Le produit est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée au chlorure de sodium saturé puis évaporée sous pression réduite. Le brut est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (DCM/MeOH), et le produit obtenu (0,25g) avec 36% de rendement.

Solide beige, F. : 128-130°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 3,62 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 5,62 (s, 2H, CH_2), 5,94 (d, 1H, *J* = 8,0Hz, H_{Ar},), 7,01 (d, 2H, *J* = 7,5Hz, 2xH_{Ar}), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,0Hz, H_{Ar}), 7,19 (t, 1H, *J* = 7,5Hz, H_{Ar}), 7,26 (t, 2H, *J* = 7,5Hz, 2xH_{Ar}), 7,82 (d, 2H, *J* = 7,5Hz, 2xH_{Ar}).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 3000, 1637, 1593, 1500, 1479, 1449, 1426, 1405, 1391, 1308, 1290, 1261, 1228, 1171, 1114, 1081, 1050, 1030, 822.

5,8-Diméthoxy-4-phénoxyquinoléine [60]



$C_{17}H_{15}NO_3$

M.M. : 281.31 g.mol^{-1}

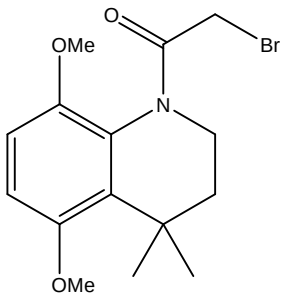
Le protocole utilisé est le même que pour la 1-benzyl-5,8-diméthoxy-*1H*-quinolein-4-one **[59]**. La 5,8-diméthoxy-4-phénoxyquinoline (0,26g) est issue de la première fraction de colonne et obtenue avec 38% de rendement.

Solide beige, F. : 172-173°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200MHz) : δ 3,62 (s, 3H, OCH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 5,32 (s, 2H, CH_2), 6,90 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}), 7,08 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}), 7,1 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H_{Ar}), 7,33 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H_{Ar}), 7,43 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, 2xH_{Ar}), 7,58 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, 2xH_{Ar}), 8,61 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H_{Ar}).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 3000, 1613, 1590, 1519, 1462, 1406, 1373, 1346, 1308, 1290, 1254, 1121, 1087, 1050, 805.

2-Bromo-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [70]



$C_{15}H_{20}BrNO_3$

M.M.: 342.23 g.mol^{-1}

La 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoleine **[39]** (1,00g, 4,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF à 0°C. Le bromure de bromoacétyle (0,59mL, 6,78mmol, 1,5eq.) est additionné goutte à goutte puis de la triéthylamine (0,95 mL, 6,78 mmol, 1,5eq.) est additionnée dans les mêmes conditions. La solution est agitée sous Argon pendant 2H après être revenue à température ambiante. Le milieu est hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (CH/AcOEt) conduit au composé **[70]** (1,51g) avec 98% de rendement.

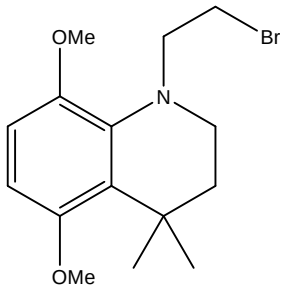
Solide marron, F. : 91-94°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,37 (s, 3H, CH_3), 1,48 (s, 3H, CH_3), 1,68 (m, 1H, CH_2), 1,93 (m, 1H, CH_2), 2,97 (m, 1H, CH_2), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz, C**H$_a$**H$_b$), 3,97 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz, CH$_a$**H$_b$**), 4,62 (m, 1H, CH_2), 6,76 (d, 2H, *J* = 2,7 Hz, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,0 (CH_2), 28,5 (2xCH_3), 34,7 (C), 42,1 (2xCH_2), 55,6 (OCH_3), 56,4 (OCH_3), 109,5 (CH_{Ar}), 109,9 (CH_{Ar}), 128,9 (C), 129,5 (C), 145,9 (C), 153,2 (C), 168,4 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 231, ([M-CH_3-CH_3-Br]$^+$, 100%), 206, ([M-$COCH_2$Br-CH_3]$^+$, 84%), 310, ([M-OCH_3, Br^{79}]$^+$, 83%), 312, ([M-OCH_3, Br^{81}]$^+$, 74%), 341, ([M, Br^{79}]$^+$, 39%), 343 ([M, Br^{81}]$^+$, 34%).

1-(2-Bromoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [71]



$C_{15}H_{22}BrNO_2$

M.M. : 328.24 g.mol^{-1}

La tétrahydoquinoléine **[70]** (1,5g, 4,39mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (13,15mL, 13,15mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 2H. La solution est versée sur de la glace puis agitée en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'un solide blanchâtre (1,05g) avec 73% de rendement.

Solide blanc, F. : 70-71°C

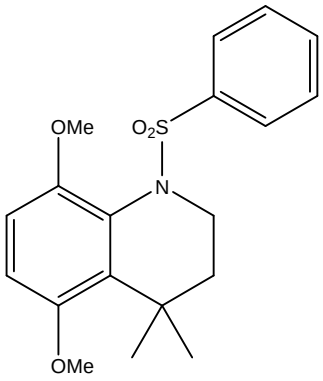
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500MHz) : δ 1,40 (s, 6H, 2xCH_3), 1,66 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz, CH_2), 3,05 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz, CH_2), 3,27 (t, 2H, *J* = 8,5 Hz, CH_2), 3,63 (t, 2H, *J* = 8,5 Hz, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,45 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}), 6,65 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (2xCH_3), 30,6 (CH_2), 32,9 (C), 37,4 (CH_2), 45,5 (CH_2), 55,3 (CH_2), 55,7 (OCH_3), 57,2 (OCH_3), 104,0 (CH_{Ar}), 108,2 (CH_{Ar}), 126,2 (C), 137,7 (C), 146,6 (C), 153,3 (C).

SM (IC) : *m/z* = 234, ([M-CH_2Br]$^+$, 100%), 248, ([M-Br]$^+$, 94%), 233, ([M-Br-CH_3]$^+$, 82%), 329, ([M, Br^{81}]$^+$, 70%), 327, ([M, Br^{79}]$^+$, 69%), 218, ([M-Br-2xCH_3]$^+$, 46%), 330, ([M+H, Br^{81}]$^+$, 27%).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 2954, 2919, 1595, 1478, 1461, 1435, 1359, 1277, 1251, 1187, 1097, 1056,

5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [72]



$C_{19}H_{23}NO_4S$

M.M. : 361.46 $g.mol^{-1}$

A une solution de tétrahydroquinoléine **[39]** (0,5g, 2,2mmol, 1eq.) dans 10mL de pyridine anhydre, est additionné le chlorure de sulfonylbenzène (0,58mL, 4,4mmol, 2eq.). Après 1H d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle (3x20mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'aide d'une solution d'acide chloryhrique 1N, puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation sous pression réduite et purification sur versaflash (CH/AcOEt), le produit est isolé (0,81g) quantitativement.

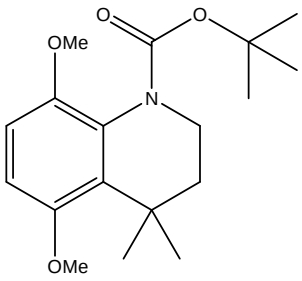
Solide beige, F. : 172-175°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,43 (s, 6H, 2xCH_3), 2,03 (m, 2H, CH_2), 3,37 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (m, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,67 (d, 2H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 6,70 (d, 2H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 7,55 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7,94 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,4 (2xCH_3), 33,1 (C), 42,4 (CH_2), 45,4 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 109,2 (CH_{Ar}), 109,3 (CH_{Ar}), 126,2 (2xCH_{Ar}), 127,6 (C), 128,4 (2xCH_{Ar}), 129,7 (C), 131,7 (C), 143,5 (C), 147,9 (C), 153,0 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 220, ([M-SO_2Ph]$^+$, 100%), 77, ([Ph]$^+$, 27%), 361, ([M]$^+$, 18%).

tert-Butyl 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléine-1(2H)-carboxylate [73]



$C_{18}H_{27}NO_4$

M.M. : 321.41 g.mol^{-1}

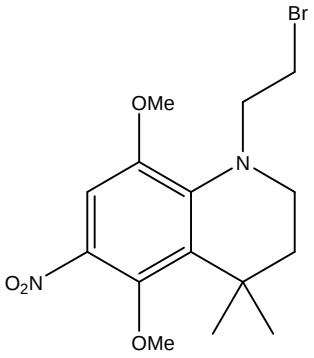
La tétrahydroquinoléine **[39]** (0,2g, 0,9mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF anhydre sous Argon. La solution est refroidie à -78°C, puis une solution de butyllithium (0,43mL, 1,1mmol, 1,2eq.) est additionnée goutte à goutte avec précaution. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 45min puis le di-tertbutyldicarbonate (0,39g, 1,8mmol, 2eq.) est ajouté lentement. Le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant 3H, puis hydrolysé lentement sur de la glace, et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation sous pression réduite et purification sur versaflash (CH/AcOEt), le produit est isolé (0,22g) avec 77% de rendement.

Huile blanchâtre

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,40 (s, 6H, 2xCH_3), 1,44 (s, 9H, 3xCH_3), 1,72 (m, 2H, CH_2), 3,42 (sl, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,42 (sl, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 7,66 (d, 2H, J = 6 Hz, 2xH$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,1 (3xCH_3), 28,4 (2xCH_3), 34,1 (C), 42,5 (CH_2), 42,8 (CH_2), 55,4 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 79,9 (C), 107,9 (CH_{Ar}), 108,6 (CH_{Ar}), 128,0 (C), 129,5 (C), 147,9 (C), 152,5 (C), 154,5 (C=O).

1-(2-Bromoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [76]



$C_{15}H_{21}BrN_2O_4$

M.M. : 373.24 g.mol^{-1}

La tétrahydoquinoléine **[80]** (1,5g, 3,8mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (11,6mL, 11,6mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 2H. La solution est versée sur de la glace puis agitée en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune (1,08g) avec 75% de rendement.

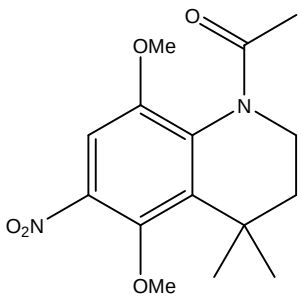
Solide jaune, F. : 96-99°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : δ 1,45 (s, 6H, 2xCH_3), 1,72 (m, 2H, CH_2), 3,21 (m, 2H, CH_2), 3,51 (m, 4H, 2xCH_2), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 7,39 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 29,2 (2xCH_3), 29,7 (CH_2), 33,6 (C), 38,6 (CH_2), 46,5 (CH_2), 56,3 (CH_2), 57,1 (OCH_3), 61,7 (OCH_3), 106,6 (CH_{Ar}), 129,4 (C), 133,8 (C), 143,5 (C), 145,5 (C), 150,8 (C).

SM (IE) : *m/z* = 279, ([M-CH_2Br]$^+$, 100%), 280, ([M-Br-CH_3]$^+$, 16%), 374, ([M, Br^{81}]$^+$, 12%), 372, ([M, Br^{79}]$^+$, 12%).

1-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [78]



$C_{15}H_{20}N_2O_5$

M.M. : 308.33 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[54]** (2g, 9,0mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL de DCM anhydre et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'acide nitrique ultrapur (99,99%) (0,48mL, 10,8mmol, 1,2eq.) est additionné lentement et le mélange agité pendant 2H. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé sur de la glace puis extrait au DCM, les phases organiques sont lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Après purification par versaflash (CH/AcOEt), le produit est isolé (2,15g) avec 92% de rendement.

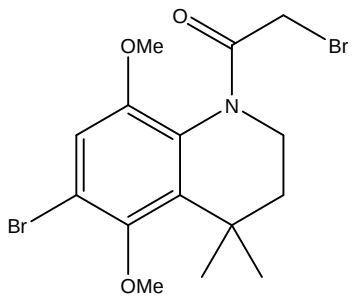
Solide jaune, F. : 120-124°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,41 (s, 3H, CH_3), 1,46 (s, 3H, CH_3), 1,77 (m, 2H, CH_2), 2,02 (s, 3H, $COCH_3$), 3,12 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 4,40 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 7,29 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 22,2 (CO**CH$_3$**), 27,9 (CH_3), 29,4 (CH_3), 35,7 (C), 41,4 (CH_2), 41,9 (CH_2), 56,2 (CH_3), 62,4 (CH_3), 106,4 (CH_{Ar}), 134,2 (C), 136,2 (C), 140,7 (C), 147,7 (C), 148,4 (C), 171,3 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 266, ([M-$COCH_3$]$^+$, 100%), 251, ([M-$COCH_3$-CH_3]$^+$, 90%), 277, ([M-OCH_3]$^+$, 79%), 308, ([M]$^+$, 50%).

2-Bromo-1-(6-bromo-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [79]



$C_{15}H_{19}Br_2NO_3$

M.M. : 421.12 g.mol^{-1}

A une solution de tétrahydroquinoléine **[70]** (0,3g, 0,88mmol, 1eq.) solubilisée dans 10mL d'acide acétique glacial est additionné goutte à goutte 0,05mL de brome (0,96mmol, 1,1eq.). La solution est agitée pendant 2H puis hydrolysée précautionneusement à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium saturée. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées successivement par des solutions saturées de thiosulfate de sodium, d'hydogénocarbonate de sodium et de chlorure de sodium, puis séchées et évaporées sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne la tétrahydroquinoléine **[79]** (0,28) avec 77% de rendement.

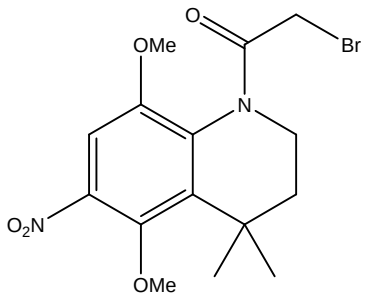
Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,43 (s, 3H, CH_3), 1,67 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,90 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 3,10 (sl, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,79 (d, 2H, *J* = 12 Hz, $COCH_2$), 4,43 (sl, 1H, CH$_c$**H$_d$**), 7,04 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 25,9 (CO**C**H$_2$), 27,8 (CH_3), 29,8 (CH_3), 35,7 (C), 41,0 (CH_2), 41,9 (CH_2), 56,4 (OCH_3), 62,0 (OCH_3), 114,9 (CH_{Ar}), 115,9 (C), 127,3 (C), 136,6 (C), 148,6 (C), 150,5 (C), 170,5 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 390, ([M-OCH_3, Br^{81}+Br^{79}]$^+$, 100%), 284, ([M-COCH2Br-CH3, Br^{79}]$^+$, 76%), 421, ([M, Br^{81}+Br^{79}]$^+$, 66%), 286, ([M-COCH2Br-CH3, Br^{81}]$^+$, 65%), 311, ([M-OCH_3-Br, Br^{81}]$^+$, 57%), 309, ([M-OCH_3-Br, Br^{79}]$^+$, 54%), 388, ([M-OCH_3, Br^{79}+Br^{79}]$^+$, 53%), 392, ([M-OCH_3, Br^{81}+Br^{81}]$^+$, 50%), 419 ([M, Br^{79}+Br^{79}]$^+$, 35%), 423 ([M, Br^{81}+Br^{81}]$^+$, 31%).

2-Bromo-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [80]



$C_{15}H_{19}BrN_2O_5$

M.M. : 387.23 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[70]** (1,8g, 5,3mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL de DCM anhydre et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'acide nitrique ultrapur (99,99%) (0,28mL, 6,3mmol, 1,2eq.) est additionné lentement et le mélange agité pendant 2H. Le milieu réactionnel est hydrolysé sur de la glace puis extrait au DCM, les phase organiques sont lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après recristallisation dans le dichlorométhane, le produit est isolé (1,89g) avec 93% de rendement.

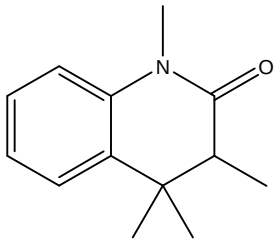
Solide jaune, F. : 126-130°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ 1,47 (s, 3H, CH_3), 1,50 (s, 3H, CH_3), 1,75 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,95 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 3,16 (m, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (m, 2H, CH_2), 3,87 (m, 3H, OCH_3), 3,90 (m, 1H, CH$_c$**H$_d$**), 7,32 (s, H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27.7 (CH_2), 27.9 (CH_3), 29.5 (CH_3), 35.8 (C), 41.2 (CH_2), 42.1 (CH_2), 56.6 (OCH_3), 62.4 (OCH_3), 106.6 (CH_{Ar}), 133.2 (C), 136.5 (C), 140.9 (C), 147.4 (C), 148.2 (C), 167.9 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 386, ([M, Br^{79}]$^+$, 100%), 388, ([M, Br^{81}]$^+$, 96%), 387, ([M+H, Br^{79}]$^+$, 46%), 356, ([M-OCH3+H, Br^{79}]$^+$, 19%).

1,3,4,4-Tétraméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [82]



$C_{13}H_{17}NO$

MM = 203,29 $g.mol^{-1}$

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, l'iodométhane (0,034mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au moyen d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (86mg) avec un rendement de 81%.

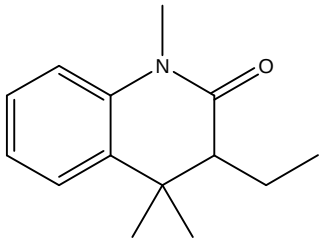
Huile Blanche

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,04 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3), 1,22 (s, 3H, CH_3), 1,25 (s, 3H, CH_3), 2,44 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz, CH), 3,38 (s, 3H, NCH_3), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}), 7,07 (td, 1H, *J* = 7,5, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,26 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 11,4 (CH_3), 22,8 (CH_3), 27,6 (CH_3), 29,6 (CH_3), 35,8 (C), 47,3 (CH), 114,8 (CH_{Ar}), 123,3 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 127,3 (CH_{Ar}), 133,9 (C), 138,8 (C), 173,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 188, ($[M-CH_3]^+$, 100%), 203, ($[M]^+$, 55%).

3-Ethyl-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [83]



$C_{14}H_{19}NO$

MM = 217,31 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, l' iodoéthane (0,044mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt : 93/7) et isolé (111mg) avec un rendement de 94%.

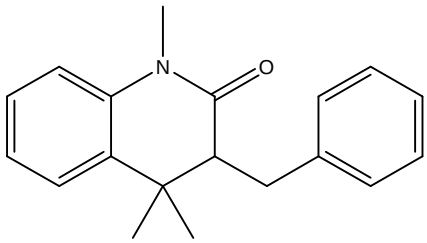
Solide blanchâtre, F. : 72-77 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 0,92 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3), 1,16 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,21 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,57 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,24 (dd, 1H, *J* = 10,8, 4,5 Hz, CH), 3,40 (s, 3H, NCH_3), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,07 (td, 1H, *J* = 7,5, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,25 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 12,5 (CH_3), 19,7 (CH_2), 23,4 (CH_3), 28,9 (CH_3), 29,4 (CH_3), 36,1 (C), 55,3 (CH), 114,7 (CH_{Ar}), 123,2 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 127,2 (CH_{Ar}), 133,9 (C), 138,9 (C), 172,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 174, ([M-CH_3-CH_2CH_3]$^+$, 100%), 217, ([M]$^+$, 62%).

3-Benzyl-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [84]



$C_{19}H_{21}NO$

MM = 279,39 $g.mol^{-1}$

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, le bromobenzène (0,058mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (0,147g) avec un rendement de 99%.

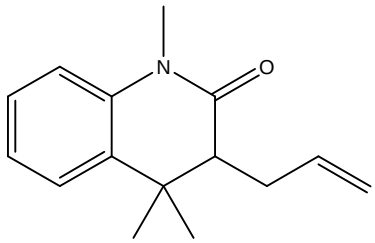
Solide jaunâtre, F. : 46-51 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,42 (s, 3H, CH_3), 2,64 (dd, 1H, *J* = 12,8, 8,9 Hz, C**H$_a$**H$_b$), 2,73 (dd, 1H, *J* = 8,9, 4,5 Hz, CH), 2,86 (dd, 1H, *J* = 12,9, 4,5 Hz, CH$_a$**H$_b$**), 3,37 (s, 3H, CH_3), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}), 7,1-7,35 (m, 8H, 8xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,6 (CH_3), 28,4 (CH_3), 29,6 (CH_3), 33,1 (CH_2), 36,6 (C), 55,2 (CH), 114,9 (CH_{Ar}), 123,3 (CH_{Ar}), 124,9 (CH_{Ar}), 126,2 (CH_{Ar}), 127,5 (CH_{Ar}), 128,2 (2xCH_{Ar}), 128,9 (2xCH_{Ar}), 133,8 (C), 139,0 (C), 139,8 (C), 171,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 91, ($[C_6H_5CH_2]^+$, 100%), 279, ($[M]^+$, 21%).

3-Allyl-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [85]



$C_{15}H_{19}NO$

MM = 229,32 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, le bromure d'allyle (0,048mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (0,11g) avec un rendement de 93%.

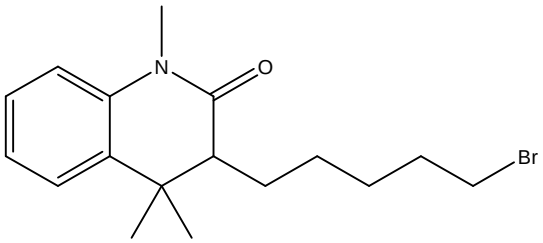
Solide jaunâtre, F. : 55-58 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,24 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,97 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 2,28 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,44 (dd, 1H, *J* = 10,2, 4,8 Hz, CH), 3,39 (s, 3H, NCH_3), 4,92 (m, 2H, CH_2), 5,80 (m, 1H, H_{All}), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H_{Ar}), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H_{Ar}), 7,27 (m, 2H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,4 (CH_3), 28,6 (CH_3), 29,4 (CH_2), 31,4 (CH_2), 36,1 (C), 53,7 (CH), 114,8 (CH_{Ar}), 116,1 (CH2), 123,3 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 127,3 (CH_{Ar}), 133,6 (C), 136,2 (CH_{Ar}), 138,8 (C), 171,4 (C=O),.

SM (IE) : *m/z* = 214, ([M-CH_3]$^+$, 100%), 229, ([M]$^+$, 73%).

3-(5-Bromopentyl)-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [86]



$C_{17}H_{25}BrNO$

MM = 338,28 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.

Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, le 1,5-dibromopentane (0,075mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (0,11g) avec un rendement de 60%.

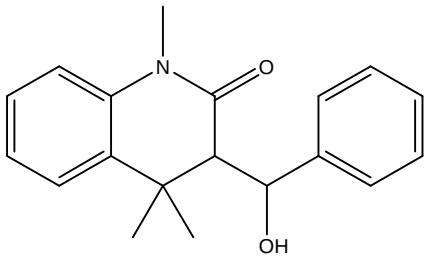
Huile jaunâtre

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,11 (s, 3H, CH_3), 1,54 (s, 3H, CH_3), 2,80 (d, 1H, *J* = 4,5Hz, C**H$_a$**H$_b$), 2,9 (s, 3H, NCH_3), 3,26 (sl, 1H, CH), 4,75 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, CH$_a$**H$_b$**), 6,42 (dd, 2H, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 2xH_{Ar}), 6,79 (m, 2H, CH_2), 6,90 (m, 6H, 3xCH_2), 7,09 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,5 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,1 (CH_3), 29,1 (CH_3), 30,5 (CH_3), 35,5 (C), 61,2 (CH), 72,3 (CH_2), 114,4 (CH_{Ar}), 123,4 (CH_{Ar}), 124,3 (CH_{Ar}), 126,0 (CH_2), 127,1 (CH_{Ar}), 127,2 (CH_2), 127,6 (CH_2), 132,9 (C), 138,2 (C), 140,9 (CH_2), 171,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 174, ([M-$(CH_2)_5$Br-CH_3]$^+$, 100%), 337, ([M, Br^{79}]$^+$, 4%), 339, ([M, Br^{81}]$^+$, 4%).

3-(Hydroxy(phényl)méthyl)-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [87]



$C_{19}H_{21}NO_2$

MM = 295,15 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, le benzaldéhyde (0,055mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (0,15g) avec un rendement de 99%.

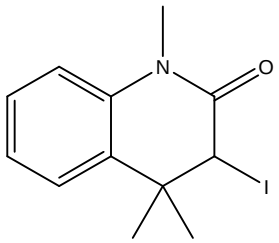
Solide blanc, F. : 143-146 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,11 (s, 3H, CH_3), 1,54 (s, 3H, CH_3), 2,80 (d, 1H, *J* = 4,5Hz, C**H$_a$**H$_b$), 2,9 (s, 3H, NCH_3), 3,26 (sl, 1H, CH), 4,75 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, CH$_a$**H$_b$**), 6,42 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,5 Hz, CH-O), 6,79 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 6,90 (m, 5H, 5xH_{Ar}), 7,09 (dd, 2H, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,1 (CH_3), 29,1 (CH_3), 30,5 (CH_3), 35,5 (C), 61,2 (CH), 72,3 (CH-O), 114,4 (CH_{Ar}), 123,4 (CH_{Ar}), 124,3 (CH_{Ar}), 126,0 (2xCH_{Ar}), 127,1 (CH_{Ar}), 127,2 (2xCH_{Ar}), 127,6 (CH_{Ar}), 132,9 (C), 138,2 (C), 140,9 (C), 171,1 (C=O).

SM (IE, DI) : *m/z* = 174, ([M-CH_3-C_6H_5CHOH]$^+$, 100%), 295, ([M]$^+$, 13%).

3-Iodo-1,4,4-trimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(*1H*)-one [88]



$C_{12}H_{14}INO$

MM = 315,15 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, du diiode (0,140g, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (0,15g) avec un rendement de 88%.

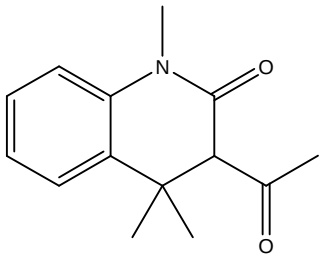
Solide orangé, F. : 128-136 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,27 (s, 3H, CH_3), 1,47 (s, 3H, CH_3), 3,30 (s, 3H, CH_3), 4,50 (s, 1H, CH), 7,00 (dd, 1H, *J* = 8,0, 0,9 Hz, H_{Ar}), 7,07 (td, 1H, *J* = 7,2, 0,9 Hz, H_{Ar}), 7,18 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz, H_{Ar}), 7,25 (td, 1H, *J* = 7,2, 1,5 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,2 (CH_3), 28,3 (CH_3), 30,1 (CH_3), 37,4 (CH), 37,8 (C), 115,1 (CH_{Ar}), 123,9 (CH_{Ar}), 124,6 (CH_{Ar}), 127,9 (CH_{Ar}), 132,1 (C), 138,7 (C), 167,3 (C=O).

SM (IE, DI) : *m/z* = 144, ($[M\text{-}I\text{-}CH_3\text{-}NCH_3]^+$, 100%), 315, ($[M]^+$, 74%).

3-Acétyl-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [89]



$C_{14}H_{17}NO_2$

MM = 231,13 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, l'anhydride acétique (0,031mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (83mg) avec un rendement de 68%.

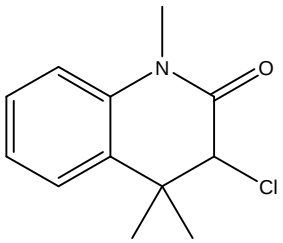
Solide Blanc, F. : 97-99 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,29 (s, 3H, CH_3), 1,43 (s, 3H, CH_3), 2,17 (s, 3H, $COCH_3$), 3,43 (s, 3H, NCH_3), 3,59 (s, 1H, CH), 7,03 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,11 (td, 1H, *J* = 7,8, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,29 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,6 (CH_3), 28,6 (CH_3), 29,9 (CH_3), 31,9 (CH_3), 36,1 (C), 66,2 (CH), 115,0 (CH_{Ar}), 123,9 (CH_{Ar}), 124,0 (CH_{Ar}), 127,5 (CH_{Ar}), 133,4 (C), 138,5 (C), 166,2 (CO), 203,0 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 174, ([M-$COCH_3$-CH_3]$^+$, 100%), 231, ([M]$^+$, 32%).

3-Chloro-1,4,4-triméthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [90]



$C_{12}H_{14}ClNO$

MM = 223,69 $g.mol^{-1}$

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, du chlorure de benzènesulfonyle (0,070mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (0,11g) avec un rendement de 90%.

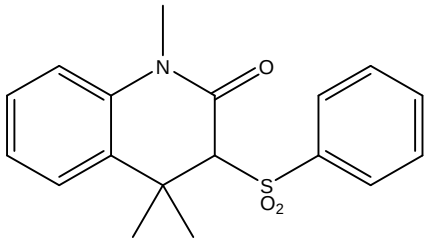
Solide jaunâtre, F. : 90-93 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,20 (s, 3H, CH_3), 1,39 (s, 3H, CH_3), 3,35 (s, 3H, NCH_3), 4,17 (s, 1H, CH), 6,98 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,06 (td, 1H, *J* = 7,8, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,24 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,1 (CH_3), 26,2 (CH_3), 30,1 (CH_3), 38,5 (C), 64,7 (CH), 115,2 (CH_{Ar}), 124,0 (CH_{Ar}), 125,3 (CH_{Ar}), 127,9 (CH_{Ar}), 131,2 (C), 138,0 (C), 165, 3 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 208, ($[M-CH_3]^+$, 100%), 223, ($[M, Cl^{35}]^+$, 92%), 225, ($[M, Cl^{37}]^+$, 31%).

1,4,4-Triméthyl-3-(phénylsulfonyl)-3,4-dihydroquinoléin-2(*1H*)-one [91]



$C_{18}H_{19}NO_3S$

MM = 329,11 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, le fluorure de benzènesulfonyle (0,066mL, 0,55mmol, 1,1eq.) est à son tour additionné goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie Versaflash (éluant CH/AcOEt 93/7) et isolé (80mg) avec un rendement de 46%.

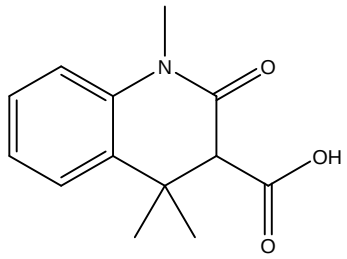
Solide jaunâtre, F. : 110-114°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,26 (s, 3H, CH_3), 1,90 (s, 3H, CH_3), 3,22 (s, 3H, CH_3), 4,04 (s, 1H, CH), 6,80 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,12 (td, 1H, *J* = 7,5, 1,2 Hz, H_{Ar}), 7,21 (td, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz, H_{Ar}), 7,32 (dd, 1H, *J* = 7,5, 1,5 Hz, H_{Ar}), 7,40 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, H_{Ar}), 7,55 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H_{Ar}), 7,60 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,9 (CH_3), 30,1 (CH_3), 31,1 (CH_3), 37,0 (C), 77,6 (CH), 115,1 (CH_{Ar}), 124,3 (CH_{Ar}), 124,4 (CH_{Ar}), 127,9 (CH_{Ar}), 128,6 (2xCH_{Ar}), 128,7 (2xCH_{Ar}), 131,3 (C), 133,9 (CH_{Ar}), 138,1 (C), 138,6 (C), 161,8 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 250, (100%), 329, ([M]$^{+}$, 57%).

Acide 1,4,4-triméthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-3-carboxylique [92]



$C_{13}H_{15}NO_3$
MM = 233,10 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique, la 1,4,4-triméthyl-3,4-dihydro-*1H*-quinoléin-2-one **[81]** (0,1g, 0,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 4mL de THF anhydre.
Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamide (0,3mL, 0,6mmol, 1,2eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes, du gaz carbonique est mis à buller dans le milieu et laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse au chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par lavage à l'éther et isolé (92mg) avec un rendement de 75%.

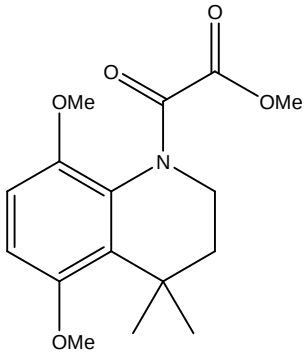
Solide marron, F. : 138-140 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,31 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 3,35 (s, 3H, NCH_3), 3,36 (s, 1H, CH), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}), 7,03 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz, H_{Ar}), 7,20 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 10,25 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 23,7 (CH_3), 27,5 (CH_3), 30,1 (CH_3), 36,3 (C), 58,8 (CH), 115,3 (CH_{Ar}), 124,0 (CH_{Ar}), 124,1 (CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 133,3 (C), 138,4 (C), 166,2 (CO), 172,7 (C=O).

SM (IE, DI) : *m/z* = 174, ([M-CH_3-COOH]$^+$, 100%), 233, ([M]$^+$, 19%).

Méthyl 2-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(2H)-yl)-2-oxoacétate [93]



$C_{16}H_{21}NO_5$

M.M. : 307.34 g.mol^{-1}

La 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoleine **[39]** (1,00g, 4,5mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF anhydre à 0°C. Le chlorure de méthyloxoacétate (0,62mL, 6,8mmol, 1,5eq.) est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel puis de la triéthylamine (0,95 mL, 6,8 mmol, 1,5eq.) est additionnée dans les mêmes conditions. Le milieu réactionnel est ensuite agité sous Argon pendant 2h après être revenu à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (CH/AcOEt) conduit au composé avec 98% de rendement (1,36g).

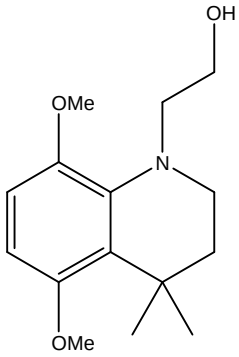
Solide beige/rosé, F. : 115-117°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,43 (s, 6H, 2xCH_3), 1,80 (m, 2H, CH_2), 3,02 (sl, 1H, C**H$_a$**CH_b), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,68 (sl, 1H, CH_aC**H$_b$**), 6,66 (s, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (2xCH_3), 34,3 (C), 41,0 (CH_2), 42,5 (CH_2), 52,3 (OCH_3), 55,2 (OCH_3), 55,5 (OCH_3), 108,6 (2xCH_{Ar}), 124,0 (C), 127,6 (C), 128,0 (C), 145,3 (C), 153,0 (C), 160,4 (C=O), 161,4 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 308, ([M+H]$^+$, 100%), 248, ([M-COOMe]$^+$, 62%), 307, ([M]$^+$, 40%).

2-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanol [94]



$C_{15}H_{23}NO_3$

M.M. : 265.35 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[93]** (1g, 3,26mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (9,8mL, 9,8mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 2H. La solution est versée sur de la glace puis agitée en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc (0,61g) avec 71% de rendement.

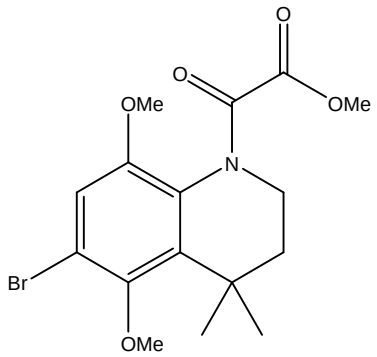
Solide marron, F. : 67-70°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,40 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 3,03 (m, 2H, CH_2), 3,10 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,79 (m, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,48 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}), 6,66 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (2xCH_3), 33,1 (C), 35,9 (CH_2), 42,9 (CH_2), 55,3 (2xCH_2), 55,6 (OCH_3), 60,3 (OCH_3), 104,6 (C), 108,0 (CH_{Ar}), 127,7 (C), 138,3 (C), 146,4 (C), 153,4 (C).

SM (IE) : *m/z* = 266, ([M+H]$^+$, 100%), 234, ([M-OCH_3]$^+$, 81%), 265, ([M]$^+$, 80%).

Méthyl 2-(6-bromo-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)-2-oxoacétate [95]



$C_{16}H_{20}BrNO_5$

M.M. : 386.24 $g.mol^{-1}$

A une solution de tétrahydroquinoléine **[93]** (0,3g, 0,98mmol, 1eq.) solubilisée dans 10mL d'acide acétique glacial est additionné goutte à goutte 60µL de brome (1,17mmol, 1,2eq.). La solution est portée à reflux pendant 2H puis hydrolysée précautionneusement à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium saturée et agitée pendant 30 min. Le produit est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées successivement par des solutions saturées de thiosulfate de sodium, d'hydogénocarbonate de sodium et de chlorure de sodium, puis séchées et évaporées sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne la tétrahydroquinoléine **[95]** (0,28g) avec 74% de rendement.

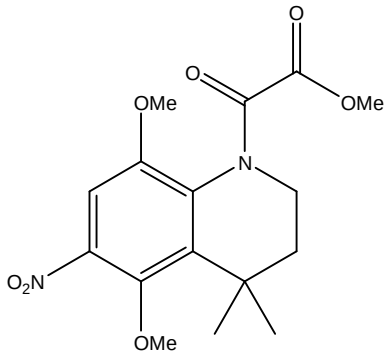
Solide marron, F. : 101-104°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,42 (s, 6H, 2xCH_3), 1,79 (m, 2H, CH_2), 3,14 (sl, 1H, C**H_a**H_b), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 4,42 (sl, 1H, CH_a**H_b**), 6,90 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27,8 (CH_3), 29,6 (CH_3), 35,3 (C), 40,9 (CH_2), 41,0 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 55,5 (OCH_3), 61,9 (OCH_3), 113,9 (CH_{Ar}), 114,6 (C), 127,0 (C), 134,5 (C), 147,9 (C), 150,3 (C), 160,3 (C=O), 161,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 287, ([M, $Br^{81}]^+$, 100%), 285, ([M, $Br^{79}]^+$, 100%), 356, ([M-OCH_3, $Br^{81}]^+$, 63%), 354, ([M-OCH_3, Br^{79}], 63%).

Méthyl 2-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)-2-oxoacétate [96]



$C_{16}H_{20}N_2O_7$

M.M. : 352.34 $g.mol^{-1}$

La tétrahydroquinoléine **[93]** (0,3g, 0,98mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de DCM et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'acide nitrique ultrapur (99,99%) (0,05mL, 1,17mmol, 1,2eq.) est additionné lentement et le mélange agité pendant 2H. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé sur de la glace puis extrait au DCM. les phases organiques sont lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après purification par versaflash (CH/AcOEt), le produit est isolé (0,29g) avec 85% de rendement.

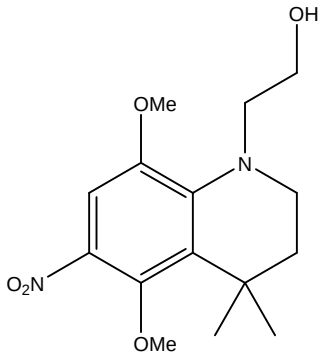
Solide jaune, F. : 129-133°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,47 (s, 6H, 2xCH_3), 1,83 (m, 2H, CH_2), 3,27 (m, 1H, C**H_a**H_b), 3,40 (m, 1H, CH_a**H_b**), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 7,20 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27,9 (CH_3), 28,9 (CH_3), 35,4 (C), 41,1 (CH_2), 41,3 (CH_2), 52,7 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 62,4 (OCH_3), 105,7 (CH_{Ar}), 132,7 (C), 134,3 (C), 140,0 (C), 146,6 (C), 148,5 (C), 160,3 (C=O), 160,8 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 353, ($[M+H]^+$, 100%), 352, ($[M]^+$, 25%), 293, ($[M-COOMe]^+$, 17%).

2-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanol [97]



$C_{15}H_{22}N_2O_5$

M.M. : 310.35 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[94]** (0,2g, 0,58mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (1,7mL, 1,70mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 2H. La solution est versée sur de la glace puis agitée en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après colonne chromatographique sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune (0,12g) avec 71% de rendement.

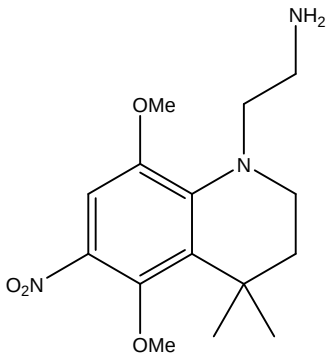
Solide jaune, F. : 108-112°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ 1,28 (s, 6H, 2xCH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 3,15 (m, 2H, CH_2), 3,30 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz, CH_2), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz, CH_2), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 7,35 (s, H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 29,2 (2xCH_3), 33,9 (C), 37,5 (CH_2), 44,5 (CH_2), 55,8 (CH_2), 56,1 (CH_2), 60,4 (OCH_3), 61,7 (OCH_3), 106,3 (CH_{Ar}), 131,3 (C), 134,8 (C), 144,4 (C), 146,0 (C), 150,7 (C).

SM (IE) : *m/z* = 279, ([M-OCH_3]$^+$, 100%), 310, ([M]$^+$, 22%).

2-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanamine [99]



$C_{15}H_{23}N_3O_4$

M.M. : 309.36 $g.mol^{-1}$

La triphénylphosphine (0,3g, 1,16mmol, 2eq.) et le DIAD en solution dans le toluène (40% en masse) (0,35mL, 0,81mmol, 1,4eq.) sont mis en solution dans 5mL de THF sous Argon. Après 15 minutes d'agitation, la tétrahydoquinoléine **[97]** (0,2g, 0,58mmol, 1eq.) solubilisée dans 5mL de THF anhydre est additionnée goutte à goutte. Après 15 minutes d'agitation, Le phtalimide est additionné et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 heures. Après disparition du produit de départ, le milieu réactionnel est hydrolysé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait à l'aide d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. Après une brève purification par versaflash, le produit est solubilisé dans 5mL d'éthanol et l'hydrazine (0,25mL, 0,63mmol, 1,1eq.) est additionnée. Le milieu est ensuite porté à reflux pendant 1H et hydrolysé à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium saturée, puis concentré sous pression réduite. Après extraction au moyen d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur colonne chromatographique de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune (0,1g) avec 51% de rendement.

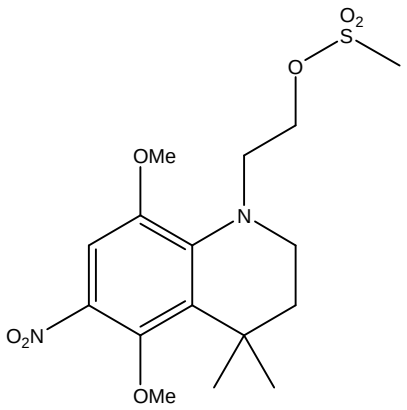
Solide jaune, F. : 145-151°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ 1,41 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 3,00 (m, 4H, 2xCH_2), 3,19 (m, 2H, CH_2), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,35 (sl, 2H, NH_2), 7,30 (s, H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 29,1 (2xCH_3), 34,1 (C), 36,8 (CH_2), 42,9 (CH_2), 46,4 (CH_2), 51,5 (CH_2), 56,1 (OCH_3), 61,7 (OCH_3), 106,0 (CH_{Ar}), 132,7 (C), 136,0 (C), 143,5 (C), 146,5 (C), 150,4 (C).

SM (IE) : *m/z* = 279, ($[M\text{-}CH_2NH_2]^+$, 100%), 280, ($[M\text{-}OCH_3]^+$, 18%), 309, ($[M]^+$, 13%).

2-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthyl méthanesulfonate [100]



$C_{16}H_{24}N_2O_7S$

M.M. : 388.44 g.mol^{-1}

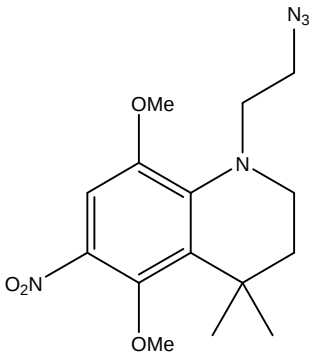
A une solution de tétrahydroquinoléine **[97]** (0,1g, 0,32mmol, 1eq.) dans 5mL de pyridine anhydre, est additionné le chlorure de méthylsulfonyle (0,03mL, 0,64mmol, 2eq.). Après 1H d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle (3x20mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'aide d'une solution d'acide chloryhrique 1N, puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation sous pression réduite et purification sur versaflash (CH/AcOEt), le produit est isolé (0,12g) avec 87% de rendement.

Huile jaune

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,43 (s, 6H, 2xCH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 3,04 (s, 3H, SCH_3), 3,20 (m, 2H, CH_2), 3,47 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, CH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 4,50 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, CH_2), 7,36 (s, H, H_{Ar}).

SM (IE) : *m/z* = 278, ([M-OSO_2CH_3-CH_3]$^+$, 100%), 263, ([M-OSO_2CH_3-CH_3-CH_3]$^+$, 42%).

1-(2-Azidoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [101]



$C_{15}H_{21}N_5O_4$

M.M. : 335.36 $g.mol^{-1}$

Méthode 1 : A une solution de la tétrahydroquinoléine **[100]** (0,1g, 0,25mmol, 1eq.) solubilisée dans 5mL de DMF anhydre sous Argon, est additionné l'azoture de sodium (0,05g, 0,77mmol, 3eq.). Le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 2H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé **[101]** sous forme de cristaux jaunes (63mg) avec 73% de rendement.

Méthode 2 : A une solution de la tétrahydroquinoléine **[76]** (0,3g, 0,78mmol, 1eq.) solubilisée dans 5mL de DMF anhydre sous Argon est additionné l'azoture de sodium (0,15g, 2,35mmol, 3eq.). Quelques milligrammes d'iodure de cuivre (I) sont ajoutés et le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 3H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé (0,22g) avec 83% de rendement.

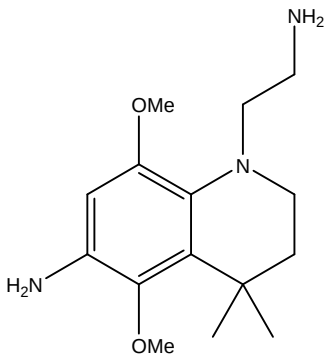
Solide jaune, F. : 104-106°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,43 (s, 6H, 2xCH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 3,20 (m, 2H, CH_2), 3,34 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH_2), 3,57 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 7,37 (s, H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) : δ 29,6 (2xCH_3), 34,1 (C), 38,9 (CH_2), 47,0 (CH_2), 51,3 (CH_2), 54,4 (CH_2), 56,46 (OCH_3), 62,2 (OCH_3), 107,0 (CH_{Ar}), 130,2 (C), 134,3 (C), 144,4 (C), 146,0 (C), 151,3 (C).

SM (IE) : *m/z* = 265, ($[M\text{-}CH_2CH_2N_3]^+$, 100%), 307, ($[M\text{-}N_2]^+$, 53%).

1-(2-Aminoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-amine [102]



$C_{15}H_{25}N_3O_2$

M.M. : 279.38 $g.mol^{-1}$

La tétrahydroquinoléine **[101]** (0,1g, 0,29mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL d'éthanol absolu, puis dégazée au moyen d'Argon. Le palladium sur charbon (0,02g, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est obtenu (56mg) avec 68% de rendement.

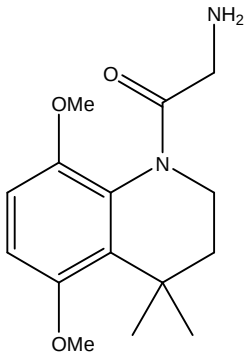
Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,37 (s, 6H, 2xCH_3), 1,60 (m, 2H, CH_2), 2,89 (m, 2H, CH_2), 3,01 (m, 2H, CH_2), 3,43 (m, 2H, CH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 6,21 (s, H, H_{Ar}), 8,40 (sl, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) : δ 29,6 (2xCH_3), 33,3 (C), 35,7 (CH_2), 37,2 (CH_2), 42,7 (CH_2), 50,3 (CH_2), 55,6 (OCH_3), 59,3 (OCH_3), 98,6 (CH_{Ar}), 127,3 (C), 132,8 (C), 135,6 (C), 140,5 (C), 148,6 (C).

SM (IE) : *m/z* = 249, ($[M\text{-}CH_2NH_2]^+$, 100%), 219, ($[M\text{-}CH_2NH_2\text{-}CH_3\text{-}CH_3]^+$, 38%), 279, ($[M]^+$, 28%).

2-Amino-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [108]



$C_{15}H_{22}N_2O_3$

M.M. : 278.35 g.mol^{-1}

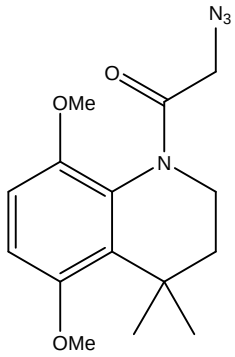
La tétrahydroquinoléine **[110]** (0,2g, 0,66mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (0,04g, 0,2eq. massique), est ensuite additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est obtenu (0,12g) avec 65% de rendement.

Huile incolore

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,39 (s, 3H, CH_3), 1,66 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,82 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,91 (m, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,25 (m, 1H, C**H$_e$**H$_f$), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 4,55 (sl, 4H, CH$_c$**H$_d$ +** CH$_e$**H$_f$** + NH_2), 6,70 (d, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 6,74 (d, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (CH_3), 28,6 (CH_3), 34,7 (C), 42,0 (CH_2), 42,5 (CH_2), 42,7 (CH_2), 55,6 (OCH_3), 56,2 (OCH_3), 109,8 (CH_{Ar}), 109,9 (CH_{Ar}), 127,8 (C), 129,7 (C), 146,5 (C), 153,0 (C), 171,4 (C=O).

2-Azido-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [110]



$C_{15}H_{20}N_4O_3$

M.M. : 304.34 g.mol^{-1}

L'azoture de sodium (0,15g, 1,8 mmol, 2eq.) est additionné à une solution de 2-bromo-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-*2H*-quinolein-1-yl)-éthanone **[70]** (0,3g, 0,9mmol, 1eq.) dans le DMF (5mL) sous atmosphère inerte. La réaction est laissée sous agitation pendant 4h. La solution est hydrolysée à l'aide d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu (0,27g) avec 83% de rendement.

Solide Blanc, F. : 39-40°C

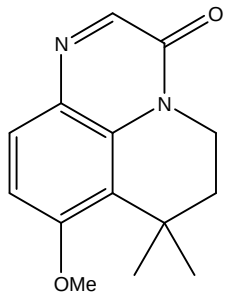
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,34 (s, 3H, CH_3), 1,40 (s, 3H, CH_3), 1,77 (m, 2H, CH_2), 2,91 (m, 1H, $\mathbf{H_a}H_b$), 3,51 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, $\mathbf{H_c}H_d$), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 4,00 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, $H_c\mathbf{H_d}$), 4,65 (m, 1H, $H_a\mathbf{H_b}$), 6,72 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}), 6,72 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (CH_3), 28,5 (CH_3), 34,7 (C), 41,7 (CH_2), 40,3 (CH_2), 50,9 (CH_2), 55,6 (OCH_3), 56,2 (OCH_3), 109,7 (CH_{Ar}), 109,9 (CH_{Ar}), 128,1 (C), 129,5 (C), 146,2 (C), 153,2 (C), 169,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 245, ($[M\text{-}N_2\text{-}OCH_3]^+$, 100%), 276, ($[M\text{-}N_2]^+$, 5%).

IR (NaCl) υ cm^{-1} : 2945, 2833, 1646, 1450, 1258, 1110, 1027.

8-Méthoxy-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-3(*5H*)-one [111]



$C_{14}H_{16}N_2O_2$

M.M. : 244.29 g.mol^{-1}

Une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,42g, 0,75 mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL) est additionnée goutte à goutte à une solution de 2-amino-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-*2H*-quinolein-1-yl)-éthanone **[108]** (0,07g, 0,25mmol, 1eq.) dans l'acétonitrile (9mL). Après 4H d'agitation, le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après colonne chromatographique sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu (10mg) avec 16% de rendement.

Solide beige, F. : 112-113°C

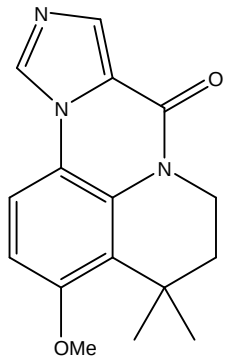
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,43 (s, 6H, 2xCH_3), 1,87 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,07 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH_2), 6,91 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}), 7,66 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}), 8,09 (s, 1H, N=CH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27,6 (2xCH_3), 31,9 (C), 37,0 (CH_2), 37,7 (CH_2), 55,7 (OCH_3), 108,3 (CH_{Ar}), 119,6 (C), 128,4 (C), 129,3 (CH_{Ar}), 130,7 (C), 145,9 (N=**CH**), 154,7 (C), 159,7 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 245, ($[M+H]^+$, 100%), 244, ($[M]^+$, 33%), 229, ($[M-CH_3]^+$, 22%), 273, ($[M+C_2H_5]^+$, 15%).

IR (ATR) υ cm^{-1} : 1649, 1593, 1545, 1473, 1456, 1428, 1350, 1335, 1284, 1252, 1225, 1181, 1103, 1025, 904, 808.

3-Méthoxy-4,4,-diméthyl-5,6-dihydro-6a,9,10a-triazacyclopenta-[a]-phénalèn-(*4H*)-7-one [113]



$C_{16}H_{17}N_3O_2$

M.M. : 283.33 g.mol^{-1}

A une solution de la pyridoquinoxalinone **[111]** (0,07g, 0.31 mmol, 1eq.) dans le THF (7mL) à 0°C, est additionné 18 mg d'hydrure de sodium à 60 % (0,02g, 0.46mmol, 1,5eq.). Le mélange est agité pendant 15 min puis le TosMIC (0,066g, 0,34mmol, 1,1eq.) est ajouté au mélange. Après 2H d'agitation, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. Les phase organiques sont lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le tétracycle **[113**] (55mg) avec 68% de rendement.

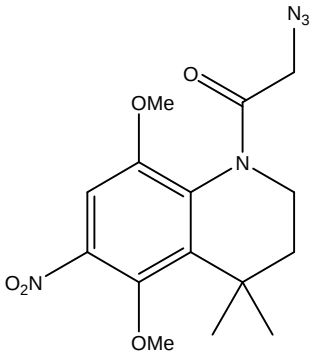
Solide blanc, F. : 222-225°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,46 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,87 (m, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OMe), 4,13 (m, 2H, CH_2), 6,82 (d, 1H, *J*=9,0 Hz, H_{Ar},), 7,62 (d, 1H, *J*=9,0 Hz, H_{Ar},), 7,97 (s, 1H, H_{Ar}), 8,36 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27,7 (2xCH_3), 32,8 (C), 36,2 (CH_2), 38,5 (CH_2), 55,7 (OMe), 106,6 (CH_{Ar}), 113,4 (CH_{Ar}), 115,6 (C), 121,2 (C), 123,3 (C), 127,8 (C), 130,4 (CH_{Ar}), 131,6 (CH_{Ar}), 154,3 (CO), 157,5 (CO).

SM (IE) : *m/z* = 268, ([M-CH_3]$^+$, 100%), 283, ([M]$^+$, 71%).

2-Azido-1-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [114]



$C_{15}H_{19}N_5O_5$

M.M. : 349.34 g.mol^{-1}

A une solution de la tétrahydroquinoléine **[80]** (0,4g, 1,03mmol, 1eq.) dans 5mL de DMF anhydre sous Argon est additionné l'azoture de sodium (0,20g, 3,10mmol, 3eq.). Le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 2H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé **[114]** (0,32g) avec 89% de rendement.

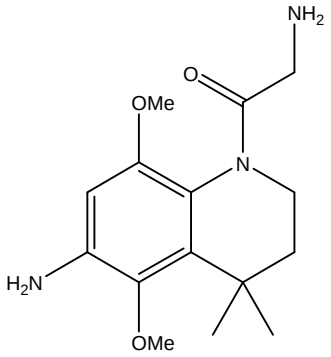
Solide jaune, F. : 113-116°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,45 (s, 3H, CH_3), 1,80 (m, 1H, CH_2), 3,13 (m, 1H, CH_2), 3,53 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, C**H$_a$**H$_b$), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,95 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, CH$_a$**H$_b$**), 4,46 (m, 2H, CH_2), 7,28 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 27,9 (CH_3), 29,5 (CH_3), 35,8 (C), 41,5 (CH_2), 41,8 (CH_2), 51,1 (CH_2), 56,5 (OCH_3), 62,6 (OCH_3), 106,5 (CH_{Ar}), 132,4 (C), 136,6 (C), 141,1 (C), 147,6 (C), 147,9 (C), 168,7 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 290, ([M- N_2-OCH_3]$^+$, 100%), 321, ([M-N_2]$^+$, 4%).

2-Amino-1-(6-amino-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinolin-1(*2H*)-yl)éthanone [115]



$C_{15}H_{23}N_3O_3$

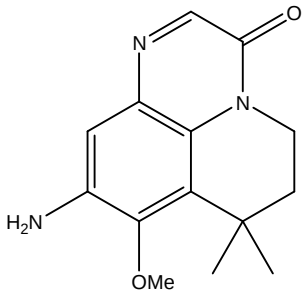
M.M. : 293.36 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[114]** (0,2g, 0,57mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (0,04g, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est obtenu sans purification (0,05g) avec 30% de rendement.

Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,30 (s, 3H, CH_3), 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,75 (m, 2H, C**H$_a$**H$_b$+C**H$_c$**H$_d$), 2,99 (m, 2H, CH_2), 3,49 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 3,71 (s, 6H, 2xOCH_3), 4,52 (m, 1H, CH$_c$**H$_d$**), 6,28 (s, 1H, H_{Ar}).

9-Amino-8-méthoxy-7,7-diméthyl-6,7-dihydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-3(*5H*)-one [116]



$C_{14}H_{17}N_3O_2$

M.M. : 259.3 $g.mol^{-1}$

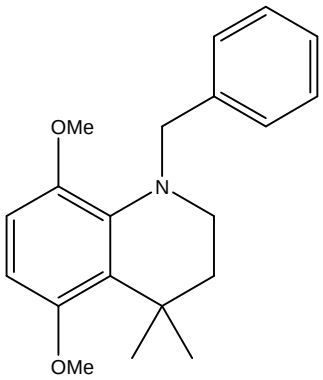
La tétrahydroquinoléine **[114]** (0,2g, 0,57mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (0,04g, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit obtenu solubilisé dans l'acétonitrile (9mL) est alors additionné goutte à goutte sur une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,42g, 0,75mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL). Après 40 minutes d'agitation, le produit est extrait au dichloromèthane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), le produit est obtenu (7mg) avec 11 % de rendement.

Huile jaunâtre

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,51 (s, 6H, 2xCH_3), 1,90 (m, 2H, CH_2), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,10 (m, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 7,12 (s, 1H, H_{Ar}), 8,19 (s, 1H, $H_{C=N}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 26,9 (2xCH_3), 32,4 (C), 37,4 (CH_2), 37,6 (CH_2), 59,9 (OCH_3), 113,8 (CH_{Ar}), 123,1 (C), 125,9 (C), 129,6 (C), 137,3 (C), 147,8 (N=CH), 150,8 (C), 154,2 (C=O).

1-Benzyl-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [118]



$C_{20}H_{25}NO_2$

M.M. : 311.42 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[39]** (1,00g, 4,52 mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de pyridine à 0°C. Le chlorure de benzoyle (0,78mL, 6,79mmol, 1,5eq.) est ensuite additionné goutte à goutte puis la solution est maintenue sous agitation et sous Argon pendant 2H. Le mélange est ensuite hydrolysé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée.

Le mélange obtenu est solubilisé dans 20mL de THF anhydre à 0°C sous Argon. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (13,6mL, 13,6mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min à 0°C puis le milieu est porté à reflux 2H. La solution est hydrolysée à l'aide d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après purification par versaflash (CH/AcOEt), le produit est obtenu (0,81g) avec 58% de rendement.

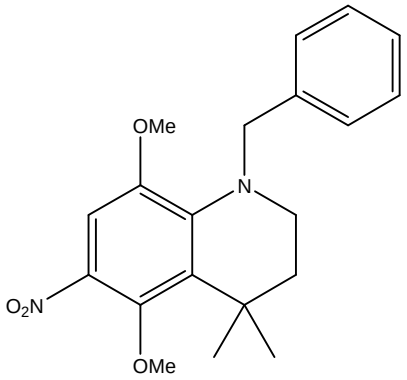
Solide Blanc, F. : 68-74°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1,42 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 2,91 (m, 2H, CH_2), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,17 (s, 2H, CH_{2Bn}), 6,49 (d, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 6,69 (d, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 7,33 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7,55 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,5 (2xCH_3), 33,2 (C), 36,0 (CH_2), 43,0 (CH_2), 55,4 (CH_2), 55,7 (OCH_3), 57,2 (OCH_3), 104,3 (CH_{ar}), 108,4 (CH_{ar}), 126,9 (CH_{ar}), 128,2 (C), 128,3 (2xCH_{ar}), 128,5 (C), 128,9 (2xCH_{ar}), 140,6 (C), 147,3 (C), 143,5 (C).

SM (IE) : *m/z* = 91, ($[CH_2Ph]^+$, 100%), 311, ($[M]^+$, 94%), 296, ($[M\text{-}CH_3]^+$, 80%).

1-Benzyl-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [119]



$C_{20}H_{24}N_2O_4$

M.M. : 356.42 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[118]** (0,5g, 1,61mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de DCM anhydre et le mélange est refroidi à l'aide d'un bain de glace. L'acide nitrique ultrapur (99,99%) (0,09mL, 1,93mmol, 1,2eq.) est additionné lentement et le mélange agité pendant 2H. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé sur de la glace puis extrait au DCM. Les phases organiques sont lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après purification par versaflash (CH/AcOEt), le produit est isolé (0,28g) avec 49% de rendement.

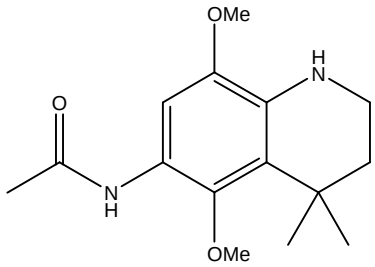
Solide jaune, F. : 120-125°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,42 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 3,01 (m, 2H, CH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,40 (s, 2H, CH_2), 7,25 (s, 1H, H_{Ar}), 7,35 (m, 5H, 5xH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 29,3 (2xCH_3), 33,9 (C), 38,0 (CH_2), 44,7 (CH_2), 55,9 (CH_2), 57,8 (OCH_3), 61,8 (OCH_3), 106,6 (CH_{ar}), 127,1 (CH_{ar}), 127,9 (2xCH_{Ar}), 128,4 (2xCH_{Ar}), 130,1 (C), 133,8 (C), 139,2 (C), 144,7 (C), 146,1 (C), 151,0 (C).

SM (IE) : *m/z* = 91, ([CH_2Ph]$^+$, 100%), 356, ([M]$^+$, 37%), 265, ([M-CH_2Ph]$^+$, 12%).

_N_-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)acétamide [121]



$C_{15}H_{22}N_2O_3$

M.M. : 278.35 g.mol^{-1}

Le chlorure stanneux dihydraté (0,63g, 2,81mmol, 5eq.) est additionné à une solution de **[119]** (0,2g, 0,56mmol, 1eq.) dans un mélange éthanol/acétate d'éthyle (9/1, v/v). Le mélange est alors porté au reflux de l'éthanol pendant 3H. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est repris par une solution de soude à 10% et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis par une solution de soude à 20%, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est solubilisé dans 2mL de pyridine et 8mL d'anhydride acétique sont ajoutée au mélange. La solution est maintenue sous agitation pendant 18H puis hydrolysé par une solution d'acide chlorydrique 1N. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est ensuite lavée à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium saturée puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être évaporée sous pression réduite. Le mélange obtenu est solubilisé dans 10mL d'éthanol absolu, puis dégazé sous Argon. Le palladium sur charbon (0,120g, 0,2eq. massique), est alors additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et obtenu (0,09g) avec 68% de rendement.

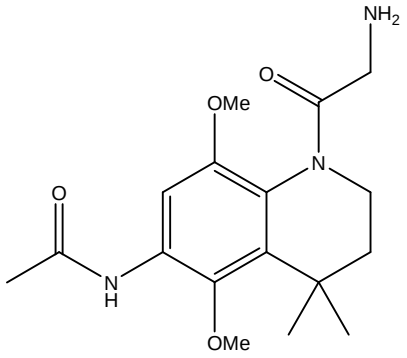
Solide beige, F. : 207-209°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,39 (s, 6H, 2xCH_3), 1,75 (m, 2H, CH_2), 2,18 (s, 3H, $COCH_3$), 3,24 (m, 2H, CH_2), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (sl, 3H, OCH_3), 7,25 (s, 1H, H_{Ar}), 7,38 (s, 1H, NHCO).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,7 (CO**CH_3**), 29,3 (2xCH_3), 32,3 (C), 37,9 (CH_2), 40,3 (CH_2), 56,0 (OCH_3), 61,3 (OCH_3), 103,9 (CH_{ar}), 107,7 (C), 122,9 (C), 131,2 (C), 142,6 (C), 144,9 (C), 168,1 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 221, ($[M\text{-}NHAc]^+$, 100%), 278, ($[M]^+$, 90%).

_N_-(1-(2-Aminoacétyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-térahydroquinoléin-6-yl)acétamide [123]



$C_{17}H_{25}N_3O_4$

M.M. : 335.4 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoleine **[121]** (0,05g, 0,18mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF anhydre à 0°C. Le bromure de bromoacétyle (0,02mL, 0,27mmol, 1,5eq.) est additionné goutte à goutte puis de la triethylamine (0,03mL, 0,27mmol, 1,5eq.) est additionnée dans les mêmes conditions. La solution est agitée sous Argon pendant 2H après être revenue à température ambiante. Le milieu est ensuite hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite.

Le mélange obtenu est solubilisé dans le DMF anhydre sous Argon et l'azoture de sodium (0,03g, 0,54mmol, 3eq.) est additionné. Le mélange est ensuite porté à reflux, sous agitation pendant 2H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite.

Le mélange est alors solubilisé dans 20mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous argon. Le palladium sur charbon (10mg, 0,2eq. massique), est alors additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est obtenu (52mg) avec 86% de rendement.

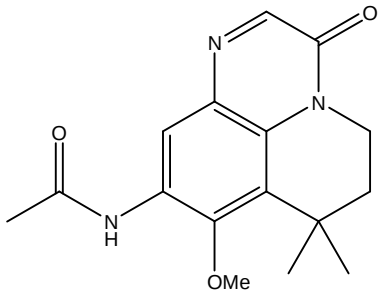
Poudre Blanche, F. : 191-193°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,45 (s, 3H, CH_3), 1,70 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,81 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,13 (sl, 2H, NH_2), 2,25 (s, 3H, $COCH_3$), 3,05 (d, 1H, *J* = 15Hz, C**H$_c$**H$_d$), 3,09 (sl, 1H, C**H$_e$**H$_f$), 3,55 (d, 1H, *J* = 15Hz, CH$_c$**H$_d$**), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,47 (sl, 1H, CH$_e$**H$_f$**), 7,66 (sl, 1H, NH), 7,95 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 25,0 (CO**CH$_3$**), 27,2 (CH_3), 29,8 (CH_3), 35,3 (C), 40,8 (CH_2), 40,9 (CH_2), 43,6 (CH_2), 55,9 (OCH_3), 62,2 (OCH_3), 103,2 (CH_{Ar}), 122,6 (C), 130,6 (C), 134,8 (CH), 141,5 (C), 168,3 (C=O), 174,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 221, ([M-NHAc-$COCH_2NH_2$]$^+$, 100%), 278, ([M- $COCH_2NH_2$]$^+$, 93%), 335, ([M]$^+$, 53%).

_N_-(8-Méthoxy-7,7-diméthyl-3-oxo-3,5,6,7-tétrahydropyrido[1,2,3-_de_]quinoxalin-9-yl)acétamide [124]



$C_{16}H_{19}N_3O_3$

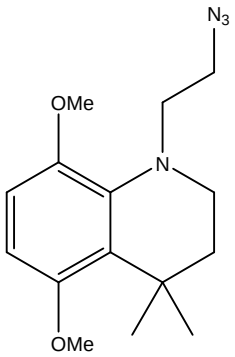
M.M. : 301.34 g.mol^{-1}

Une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,42g, 0,75mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL) est additionnée goutte à goutte à une solution de **[123]** (0,07,g, 0,25mmol, 1eq.) dans l'acétonitrile (9mL). Après 4H d'agitation, le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (5mg) avec 7% de rendement.

Huile jaunâtre

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,49 (s, 6H, 2xCH_3), 1,89 (m, 2H, CH_2), 2,27 (s, 3H, $COCH_3$), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,10 (m, 2H, CH_2), 7,54 (sl, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, H_{Ar}), 8,52 (s, 1H, N=CH).

1-(2-Azidoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [125]



$C_{15}H_{22}N_4O_2$

M.M. : 290.36 $g.mol^{-1}$

A une solution de la tétrahydroquinoléine **[71]** (0,80g, 2,4mmol, 1eq.) dans 10mL de DMF sous Argon est additionné l'azoture de sodium (0,47g, 7,3mmol, 3eq.). Quelques milligrammes d'iodure cuivreux (I) sont ensuite ajoutés et le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 3H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé **[125]** (0,60g) avec 85% de rendement.

Huile blanchâtre

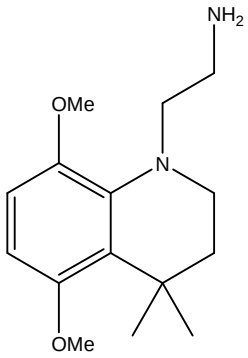
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,39 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 3,12 (m, 4H, 2xCH_2), 3,58 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,45 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}), 6,65 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}).

.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (2xCH_3), 32,9 (C), 36,9 (CH_2), 45,2 (CH_2), 51,0 (CH_2), 53,5 (CH_2), 55,3 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 104,0 (CH_{Ar}), 107,0 (C), 108,1 (CH_{Ar}), 125,5 (C), 146,7 (C), 153,3 (C).

SM (IE) : *m/z* = 219, ($[M-CH_3-CH_2N_3]^+$, 100%), 220, ($[M-CH_2CH_2N_3]^+$, 84%), 262, ($[M-N_2]^+$, 70%).

2-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanamine [126]



$C_{15}H_{24}N_2O_2$

M.M. : 264.36 g.mol^{-1}

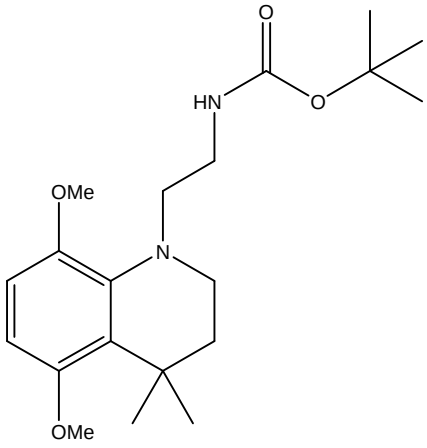
La tétrahydroquinoléine **[125]** (0,4g, 1,38mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (0,08g, 0,2eq. massique), est alors additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et obtenu (0,28g) avec 78% de rendement.

Solide beige, F. : 213-217°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,38 (s, 6H, 2xCH_3), 1,64 (m, 2H, CH_2), 2,23 (sl, 2H, NH_2), 3,04 (m, 4H, 2xCH_2), 3,72 (m, 2H, CH_2), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 6,45 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}), 6,60 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}).

SM (IE) : *m/z* = 234, ([M-CH_2NH_2]$^+$, 100%), 264, ([M]$^+$, 18%).

tert-Butyl 2-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(_2H_)-yl)éthylcarbamate [128]



$C_{20}H_{32}N_2O_4$

M.M. : 364.48 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'Argon, à une solution de 2-(5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanamine **[126]** (0,1g, 0,79mmol, 1eq.) dans l'acétonitrile anhydre (10mL), sont additionnés successivement la diméthylaminopyridine (0,02g, 0,16mmol, 0,43eq.) et le di-*tert*-butylcarbonate (0,12g, 0,57mmol, 1,5eq.). Au bout de 30 minutes, le mélange est hydrolysé et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le composé **[128]** (0,04g) est obtenu avec 30% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Huile blanche

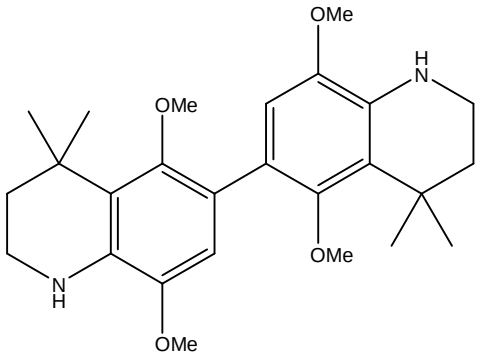
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,39 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 3,12 (m, 4H, 2xCH_2), 3,58 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,45 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}), 6,65 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}).

.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,2 (2xCH_3), 28,5 (3xCH_3), 30,1 (C), 33,1 (C), 35,9 (CH_2), 39,4 (CH_2), 42,70 (CH_2), 52,3 (CH_2), 55,1 (OCH_3), 55,3 (OCH_3), 104,4 (CH_{Ar}), 107,9 (CH_{Ar}), 127,6 (C), 138,4 (C), 146,6 (C), 153,4 (C), 156,3 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 234, ([M-CH_2NHBoc]$^+$, 100%), 219, ([M-CH3-CH_2NHBoc]$^+$, 47%), 264, ([M-Boc]$^+$, 19%).

6-(5,8-Diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine [130]



$C_{26}H_{36}N_2O_4$

M.M. : 440.58 $g.mol^{-1}$

Une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,74g, 1,35mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL) est additionnée goutte à goutte à une solution de **[39]** (0,1g, 0,45mmol, 1eq.) dans l'acétonitrile (9mL). Après 2 heures d'agitation, le produit est extrait au dichloromèthane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (65mg) avec 75% de rendement.

Solide beige, F. : 176-180°C

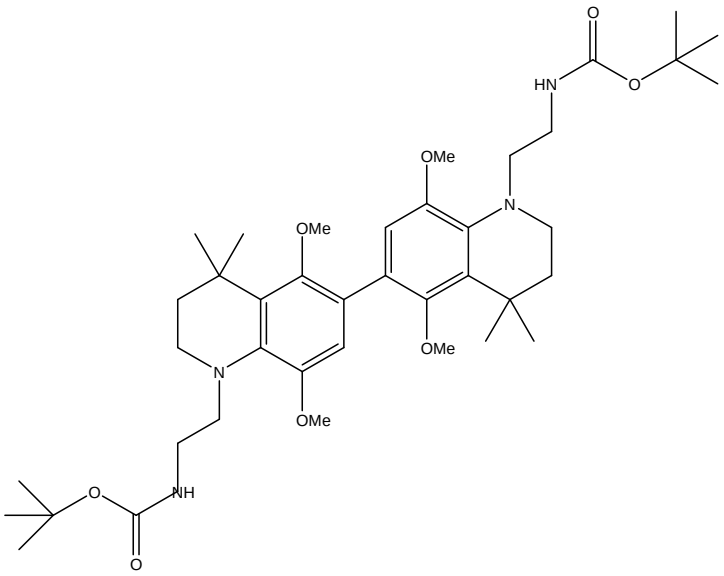
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,45 (s, 12H, 4xCH_3), 1,81 (m, 4H, 2xCH_2), 3,27 (m, 4H, 2xCH_2), 3,35 (s, 6H, 2xOCH_3), 3,79 (sl, 6H, 2xOCH_3), 4,70 (sl, 2H, 2xNH), 6,73 (sl, 2H, 2xH_{Ar}).

.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 30,2 (4xCH_3), 32,4 (2xC), 38,0 (2xCH_2), 41,0 (2xCH_2), 55,8 (2xOCH_3), 59,4 (2xOCH_3), 110,8 (2xCH_{Ar}), 119,8 (2xC), 123,1 (2xC), 133,7 (2xC), 142,2 (2xC), 151,6 (2xC).

SM (IE) : *m/z* = 440, ($[M]^+$, 100%), 394, ($[M\text{-}OCH3\text{-}CH_3]^+$, 37%), 441, ($[M+H]^+$, 30%).

tert-Butyl 4-(6-(1-(2-(_tert_-butoxycarbonyl)éthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(_2H_)-yl)butanoate [131]



$C_{41}H_{63}N_3O_8$

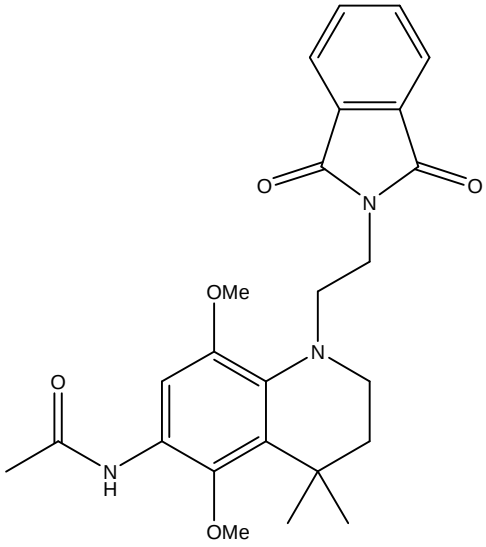
M.M. : 725.95 g.mol^{-1}

Une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,22g, 0,41mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL) est additionnée goutte à goutte à une solution de **[128]** (0,05g, 0,14mmol, 1eq.) dans l'acétonitrile (9mL). Après 1 heure d'agitation, le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (32mg) avec 65% de rendement.

Solide amorphe marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,42 (s, 12H, 4xCH_3), 1,45 (s, 18H, 6xCH_3), 1,67 (m, 4H, 2xCH_2), 3,06 (m, 4H, 2xCH_2), 3,28 (s, 6H, 2xOCH_3), 3,83 (s, 6H, 2xOCH_3), 6,01 (sl, 2H, 2xNH), 6,80 (s, 2H, 2xH_{Ar}).

_N_-(1-(2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)éthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)acétamide [134]



$C_{25}H_{29}N_3O_5$

M.M. : 451.51 g.mol^{-1}

Le phtalimide (0,23g, 1,55mmol, 1,2eq.) est solubilisé dans 5mL de DMF anhydre sous Argon. L'hydrure de sodium (0,08g, 1,93mmol, 1,5eq.) est additionné lentement sur la solution et le mélange est tenu sous agitation pendant 30 minutes. Une solution du composé **[138]** (0,5g, 1,29mmol, 1eq.) solubilisé dans 3mL de DMF anhydre est alors ajouté, ainsi que l'iodure de sodium (0,39g, 2,58mmol, 2eq.) puis le milieu réactionnel est porté pendant 3 heures à reflux. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (0,31g) avec 54% de rendement.

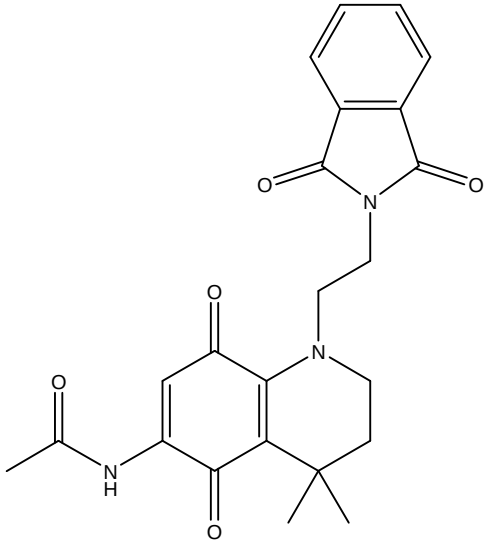
Solide blanc, F. : 159-163°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,38 (s, 6H, 2xCH_3), 1,66 (m, 2H, CH_2), 1,86 (m, 2H, CH_2), 2,20 (s, 3H, $COCH_3$), 3,16 (m, 4H, 2xCH_2), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 4,01 (m, 2H, CH_2), 7,33 (s, 1H, H_{Ar}), 7,51 (s, 1H, H_{Ar}), 7,71 (m, 2H, 2xH_{pht}), 7,85 (m, 2H, 2xH_{pht}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,7 ($COCH_3$), 29,6 (2xCH_3), 33,2 (C), 36,5 (CH_2), 36,7 (CH_2), 44,3 (CH_2), 52,1 (CH_2), 55,5 (OCH_3), 61,3 (OCH_3), 103,8 (CH_{Ar}), 123,2 (2xCH_{Pht}), 123,6 (C), 130,5 (C), 132,3 (2xC), 133,9 (2xCH_{Pht}), 134,3 (C), 143,6 (C), 148,5 (C), 165,1 (C=O), 168,1 (C=O), 168,3 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 291, ($[M\text{-}Pht\text{-}CH_3]^+$, 100%), 451, ($[M]^+$, 26%).

_N_-(1-(2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)éthyl)-4,4-diméthyl-5,8-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydroquinoléin-6-yl)acétamide [135]



$C_{23}H_{23}N_3O_5$

M.M. : 421.45 g.mol^{-1}

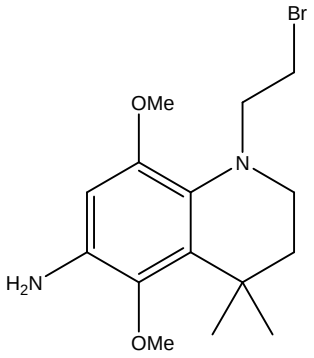
Une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,55g, 0,99mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL) est additionnée goutte à goutte à une solution de **[134]** (0,15g, 0,33mmol, 1eq.) dans l'acétonitrile (9mL). Après 1 heure d'agitation, le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (75mg) avec 54% de rendement.

Solide amorphe bordeaux

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,31 (s, 6H, 2xCH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 2,14 (s, 3H, $COCH_3$), 3,37 (m, 2H, CH_2), 3,87 (m, 2H, CH_2), 4,01 (m, 2H, CH_2), 6,98 (s, 1H, H_{ar}), 7,70 (m, 2H, 2xH_{pht}), 7,84 (m, 2H, 2xH_{pht}), 8,49 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,8 (NCO**CH_3**), 26,9 (CH_3), 27,9 (2xCH_3), 31,6 (C), 36,4 (CH_2), 38,6 (CH_2), 48,0 (CH_2), 52,3 (CH_2), 110,7 (CH_{Ar}), 117,9 (C), 123,3 (2xCH_{Ar}), 132,0 (2xC), 134,1 (2xCH_{Ar}), 139,4 (C), 149,7 (C=O), 168,2 (C=O), 169,2 (C=O), 176,2 (C=O), 185,6 (C=O).

1-(2-Bromoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-amine [137]



$C_{15}H_{23}BrN_2O_2$

M.M. : 343.26 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[76]** (0,5g, 1,34mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous argon. Le palladium sur charbon (0,1g, 0,2eq. massique) est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et obtenu (0,34g) avec 75% de rendement.

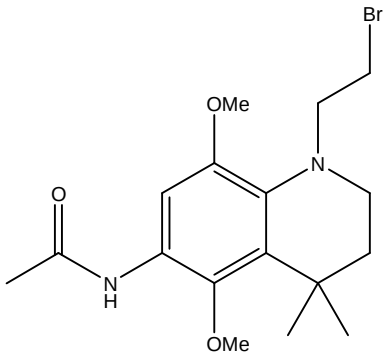
Solide marron/noir, F. : 120-124°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,41 (s, 6H, 2xCH_3), 1,67 (m, 2H, CH_2), 3,07 (m, 2H, CH_2), 3,22 (m, 2H, CH_2), 3,64 (m, 2H, CH_2), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (sl, 3H, OCH_3), 6,25 (sl, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 29,6 (2xCH_3), 30,3 (CH_2), 33,1 (C), 36,6 (CH_2), 45,5 (CH_2), 55,6 (CH_2), 57,6 (OCH_3), 59,4 (OCH_3), 98,8 (CH_{Ar}), 125,5 (C), 131,5 (C), 140,5 (C), 148,9 (C), 154,0 (C).

SM (IE) : *m/z* = 249, ([M-CH_2Br]$^+$, 100%), 342 ([M, Br^{79}]$^+$, 81%), 344 ([M, Br^{81}]$^+$, 78%), 233, ([M-Br-CH_3-CH_3]$^+$, 43%), 234, ([M-Br-OCH_3]$^+$, 31%).

_N_-(1-(2-Bromoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)acétamide [138]



$C_{17}H_{25}BrN_2O_3$

M.M. : 385.3 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[137]** (0,3g, 0,87mmol, 1eq.) est solubilisée dans 1mL de pyridine et 4mL d'anhydride acétique sont ajouté au mélange. La solution est maintenue sous agitation pendant 18H puis hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est ensuite lavée à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium saturée puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être évaporée sous pression réduite. Le produit est obtenu après purification (0,28g) avec 84% de rendement.

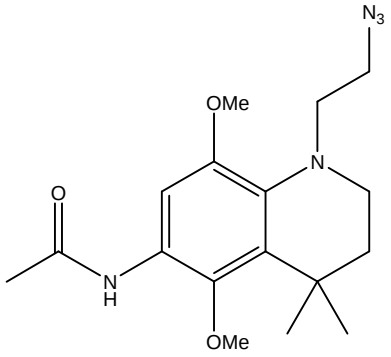
Solide beige, F. : 159-162°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,37 (s, 6H, 2xCH_3), 1,64 (m, 2H, CH_2), 2,20 (s, 3H, $COCH_3$), 3,05 (m, 2H, CH_2), 3,22 (m, 2H, CH_2), 3,60 (m, 2H, CH_2), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (sl, 3H, OCH_3), 7,31 (s, 1H, H_{Ar}), 7,57 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,7 (NCO**CH_3**), 29,6 (2xCH_3), 33,1 (C), 45,5 (CH_2), 45,7 (CH_2), 55,8 (CH_2), 57,2 (CH_2), 57,4 (OCH_3), 61,3 (OCH_3), 104,0 (CH_{Ar}), 125,1 (C), 130,1 (C), 134,3 (C), 143,8 (C), 148,2 (C), 168,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 291, ([M-CH_2Br]$^+$, 100%), 290, ([M-CH_3-Br]$^+$, 64%), 384, ([M, Br^{79}]$^+$, 54%), 386, ([M, Br^{81}]$^+$, 56%).

_N_-(1-(2-Azidoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)acétamide [139]



$C_{17}H_{25}N_5O_3$

M.M. : 347.41 g.mol^{-1}

A une solution de la tétrahydroquinoléine **[138]** (0,2g, 0,52mmol, 1eq.) dans 5mL de DMF anhydre sous Argon est additionné l'azoture de sodium (0,10g, 1,56mmol, 3eq.). Quelques milligrammes d'iodure cuivreux (I) sont ajoutés et le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 3H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé **[139]** (0,14g) avec 81% de rendement.

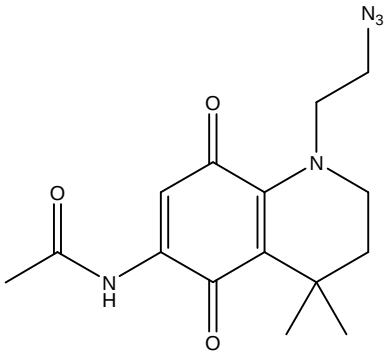
Solide rose, F. : 136-138°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,36 (s, 6H, 2xCH_3), 1,61 (m, 2H, CH_2), 2,20 (s, 3H, $COCH_3$), 3,04 (m, 4H, 2xCH_2), 3,53 (m, 2H, CH_2), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 7,35 (sl, 1H, NH), 7,55 (s, 1H, H_{ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24,6 (NCO**CH_3**), 29,6 (2xCH_3), 33,1 (C), 37,0 (CH_2), 45,3 (CH_2), 50,9 (CH_2), 53,7 (CH_2), 55,62 (OCH_3), 61,24 (OCH_3), 104,0 (CH_{Ar}), 125,0 (C), 130,3 (C), 134,1 (C), 143,9 (C), 148,3 (C), 168,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 319, ([M-N_2]$^+$, 100%), 219, ([M-$CH_2CH_2N_3$-NHAc]$^+$, 42%).

_N_-(1-(2-Azidoéthyl)-4,4-diméthyl-5,8-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydroquinoléin-6-yl)acétamide [140]



$C_{15}H_{19}N_5O_3$

M.M. : 317.34 g.mol^{-1}

Le composé **[139]** (0,1g, 0,28mmol, 1eq.) est placé en suspension dans 5mL d'un mélange eau/méthanol (9/1) à température ambiante. Le PIFA (0,37g, 0,86mmol, 3eq.) est alors ajouté par petite portion. Après 2H d'agitation, le produit est extrait au dichloromèthane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie par colonne sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (41mg) avec 45% de rendement.

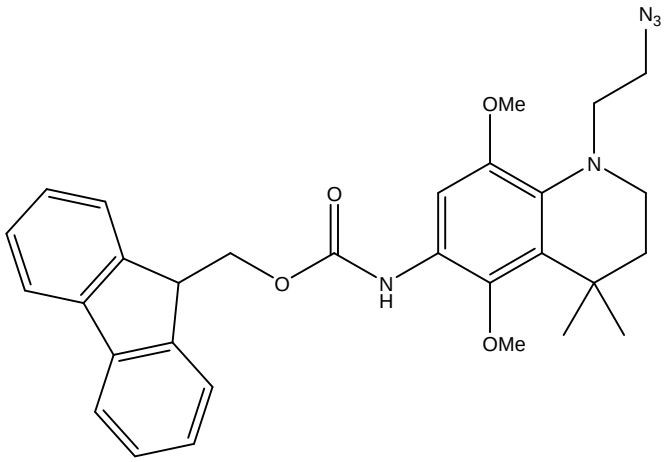
Solide amorphe bordeaux

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,34 (s, 6H, 2xCH_3), 1,69 (m, 2H, CH_2), 2,19 (s, 3H, CH_3), 3,40 (m, 2H, CH_2), 3,67 (m, 4H, 2xCH_2), 7,14 (s, 1H, H_{ar}), 8,60 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 25,0 (CH_3), 28,1 (2xCH_3), 31,6 (C), 38,8 (CH_2), 49,4 (CH_2), 51,5 (CH_2), 53,7 (CH_2), 110,6 (CH), 117,6 (C), 139,7 (C), 149,0 (C), 169,4 (**CO**CH_3), 176,4 (C=O), 185,9 (C=O).

SM (IC) : *m/z* = 318, ($[M+H]^+$, 100%), 290, ($[M-N_2]^+$, 46%), 261, ($[M-CH_2N_3]^+$, 30%).

(*9H*-Fluorèn-9-yl)méthyl 1-(2-azidoéthyl)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-ylcarbamate [144]



$C_{30}H_{33}N_5O_4$

M.M. : 527.61 g.mol^{-1}

A une solution de la tétrahydroquinoléine **[137]** (0,5g, 0,88mmol, 1eq.) dans le 5mL de DMF anhydre sous Argon est additionné l'azoture de sodium (0,17g, 2,65mmol, 3eq.). Quelques milligrammes d'iodure cuivreux (I) sont ajoutés et le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 3H puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite solubilisé dans 5mL de THF anhydre, auquels sont additionné 0,16mL (1,76mmol, 2eq.) de pyridine. Le Fmoc-Cl (0,27g, 1,06mmol, 1,2eq.) est alors ajouté et le milieu réactionnel agité pendant 1H, puis hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé **[151]** (0,34g) avec 45% de rendement.

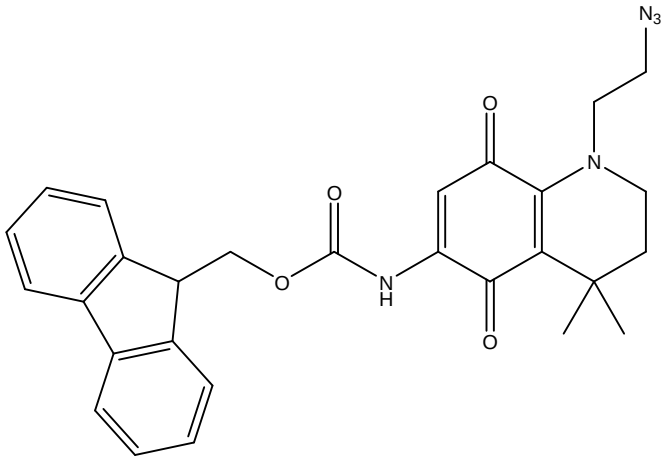
Solide beige, F. : 101-107°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1.39 (s, 6H, 2xCH_3), 1.64 (m, 2H, CH_2), 3.08 (m, 4H, 2xCH_2), 3.57 (m, 2H, CH_2), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz,

CH), 4.56 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH_2), 6.72 (sl, 1H, NH), 7.32 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.41 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.62 (m, 2H, m, $2xH_{Ar}$), 7.78 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 26,9 ($2xCH_3$), 29,6 (CH), 33,1 (C), 45,4 (CH_2), 45,7 (CH_{Fmoc}), 47,2 (CH_2), 53,8 (CH_2), 55,8 (CH_2), 57,2 (OCH_3), 61,1 (OCH_3), 66,7 (CH_{2Fmoc}), 102,8 (CH_{ar}), 120,1 ($2xCH_{ArFmoc}$), 125,0 ($2xCH_{ArFmoc}$), 127,1 ($2xCH_{ArFmoc}$), 127,8 ($2xCH_{ArFmoc}$), 130,8 (C), 141,4 ($2xC_{Fmoc}$), 143,4 (C), 143.7 ($2xC_{Fmoc}$), 148,6 (C), 153,7 (C), 166,6 (C=O).

(*9H*-Fluorèn-9-yl)méthyl 1-(2-azidoéthyl)-4,4-diméthyl-5,8-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydroquinoléin-6-ylcarbamate [145]



$C_{28}H_{27}N_5O_4$

M.M. : 497.55 g.mol^{-1}

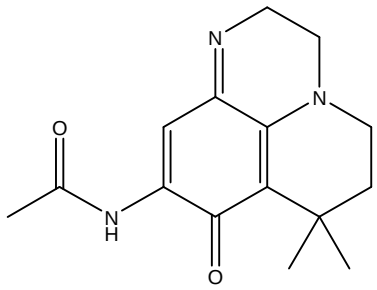
Le composé **[144]** (0,3g, 0,57mmol, 1eq.) est placé en suspension dans 5mL d'un mélange eau/méthanol (9/1) à température ambiante. Le PIFA (0,73g, 1,70mmol, 3eq.) est alors ajouté par petite portion. Après 2H d'agitation, le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après colonne chromatographique sur gel de silice (CH/AcOEt), le produit est obtenu (65mg) avec 23% de rendement.

Solide amorphe bordeaux

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1.36 (s, 6H, 2xCH_3), 1.71 (m, 2H, CH_2), 3.41 (m, 2H, CH_2), 3.69 (m, 4H, 2xCH_2), 4.24 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH), 4.50 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH_2), 6.84 (s, 1H, H_{ar}), 7.32 (m, 2H, 2xH_{ar}), 7.42 (m, 2H, 2xH_{ar}), 7.59 (m, 2H, 2xH_{ar}), 7.79 (m, 2H, 2xH_{ar}), 8.18 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 26,9 (CH_3), 28,1 (CH_3), 31,7 (C), 38,8 (CH_2), 46,8 (CH_{Fmoc}), 49,4 (CH_2), 51,4 (CH_2), 53,8 (CH_2), 67,8 (CH_{2Fmoc}), 108,9 (CH_{ar}), 117,7 (C), 120,1 (2x CH_{ArFmoc}), 124,9 (2x CH_{ArFmoc}), 127,2 (2x CH_{ArFmoc}), 127,9 (2x CH_{ArFmoc}), 140,7 (C), 141.3 (2xC_{Fmoc}), 143,3 (2xC_{Fmoc}), 149,0 (C), 152,2 (C), 175,8 (C=O), 175,8 (C=O).

_N_-(7,7-Diméthyl-8-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydropyrido[1,2,3-_de_]quinoxalin-9-yl)acétamide [146]



$C_{15}H_{19}N_3O_2$
M.M. : 273.33 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[140]** (0,04g, 0,12mmol, 1eq.) est solubilisée dans 3mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (8mg, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 3H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié (CH/AcOEt) et obtenu (12mg) avec 35% de rendement.

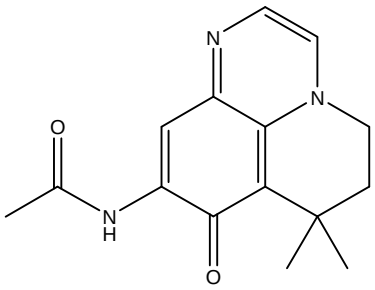
Solide amorphe orangé

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1.34 (s, 6H, 2xCH_3), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.15 (s, 3H, CH_3), 3.14 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH_2), 3.20 (m, 2H, CH_2), 3.99 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH_2), 7.53 (s, 1H, H_{ar}), 8.52 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 24.8 (CH_2), 28.3 (2xCH_3), 31.6 (C), 38.5 (CH_3), 45.7 (CH_2), 46.9 (CH_2), 48.2 (CH_2), 113.8 (C), 114.1 (CH), 134.9 (C), 140.5 (C), 155.9 (C), 169.0 (**CO**CH_3), 177.4 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 216, ([M-NHAc+H]$^+$, 100%), 273, ([M]$^+$, 49%), 258, ([M-$COCH_3$]$^+$, 27%).

_N_-(7,7-Diméthyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-9-yl)acétamide [147]



$C_{15}H_{17}N_3O_2$
M.M. : 271.31 $g.mol^{-1}$

Selon le même protocole que pour le composé **[146]**, il est possible d'obenir le composé **[147]** par léger chauffage lors de l'évaporation. Le mélange des deux composés est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et la pyridoquinoxalinone **[147]** est obtenue (23 mg) avec 54% de rendement.

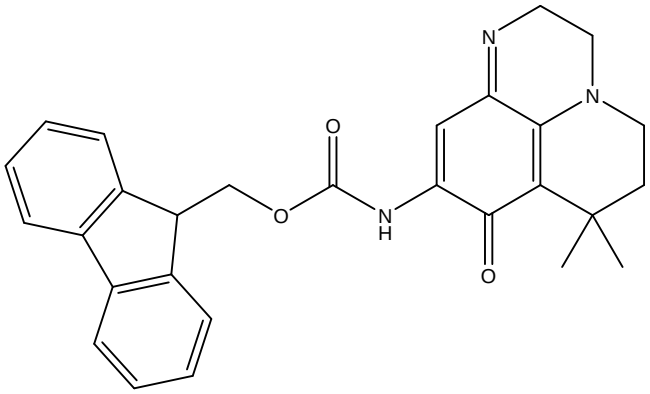
Solide amorphe rouge/orangé

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 1.57 (s, 6H, 2xCH_3), 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3), 4.22 (m, 2H, CH_2), 7.33 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, H_{ar}), 7.95 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, H_{ar}), 8.64 (s, 1H, H_{ar}), 9.31 (sl, 1H, NHCO).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 25.0 (CH_3), 27.1 (2xCH_3), 32.1 (C), 37.7 (CH_2), 50.7 (CH_2), 77.2 (C), 112.1 (CH_{ar}), 112.2 (C), 126.1 (**CH_a**CH_b), 129.1 (CH_a**CH_b**), 131.5 (C), 139.7 (C), 145.6 (C), 169.5 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 214, ($[M\text{-}NHAc+H]^+$, 100%), 271, ($[M]^+$, 53%), 258, ($[M\text{-}COCH_3]^+$, 49%).

(*9H*-Fluorèn-9-yl)méthyl 7,7-diméthyl-8-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydropyrido[1,2,3-*de*]quinoxalin-9-ylcarbamate [148]



$C_{28}H_{27}N_3O_3$

M.M. : 453.53 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[145]** (0,05g, 0,10mmol, 1eq.) est solubilisée dans 3mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (10mg, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé sous argon. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 5H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié (CH/AcOEt) et obtenu (15mg) avec 33% de rendement.

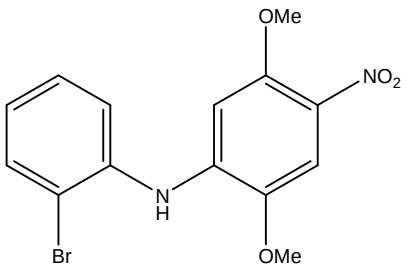
Solide amorphe orangé

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,37 (s, 6H, 2xCH_3), 1,77 (m, 2H, CH_2), 3,15 (m, 2H, CH_2), 3,21 (m, 2H, CH_2), 3,99 (m, 2H, CH_2), 4,24 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz, C**H**CH_2), 4,45 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz, CHC**H$_2$**), 7,22 (s, 1H, H_Q), 7,32 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7,40 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7,61 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7,76 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8,09 (m, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 28,4 (CH_3), 30,2 (CH_3), 31,6 (C), 38,5 (CH_2), 43,5 (CH_2), 45,8 (CH_{Fmoc}), 46,9 (CH_2), 48,0 (CH_2), 67,3 (CH_{2Fmoc}), 111,9 (CH_{ar}), 114,0 (C), 120,0 (2x CH_{ArFmoc}), 125,1 (2x CH_{ArFmoc}), 127,1 (2x CH_{ArFmoc}), 127,8 (2x CH_{ArFmoc}), 135,5 (C), 140.5 (2xC_{Fmoc}), 141,3 (2xC_{Fmoc}), 143,6 (C), 152,7 (C), 155,7 (C=O), 177,0 (C=O).

SM (IE, ID) : *m/z* = 178, ([Indène]$^+$, 100%), 231, ([M-Fmoc]$^+$, 28%), 453, ([M]$^+$, 5%).

2-Bromo-*N*-(2,5-diméthoxy-4-nitrophényl)benzènamine [155]



$C_{14}H_{13}BrN_2O_4$

M.M. : 353.17 g.mol^{-1}

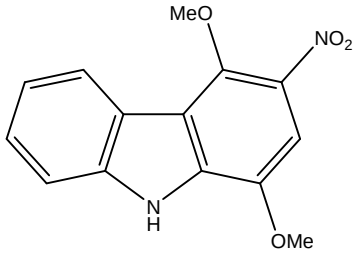
L'aniline **[154]** (0,2g, 1,01mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de dioxane anhydre dans un schlenk sous Argon. Le carbonate de potassium (2,78g, 20,20mmol, 20eq.), le 2-bromoiodobenzène (0,19mL, 1,51mmol, 1,5eq.) et le Xant-PHOS (23mg, 0,04mmol, 0,04eq.) sont additionné, puis le mélange est dégazé au moyen d'Argon. Le Palladium (II) dibenzilidèneacétone (18mg, 0,02mmol, 0,02eq.) est ajouté et le mélange est de nouveau dégazé. Le schlenk est ensuite scellé, et le mélange porté à reflux du dioxane pendant 18H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (0,22g) avec 62% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Solide orange

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,97 (s, 3H, OCH_3), 6,74 (s, 1H, H_{Ar}), 6,92 (s, 1H, H_{Ar}), 7,03 (m, 1H, H_{Ar}), 7,36 (m, 1H, H_{Ar}). 7,50 (m, 1H, H_{Ar}). 7,69 (m, 1H, H_{Ar}).

SM (IE, ID) : *m/z* = 258, ([M-Br-CH_3]$^+$, 100%), 352, ([M, Br^{81}]$^+$, 87%), 354, ([M, Br^{79}]$^+$, 82%).

1,4-Diméthoxy-3-nitro-*9H*-carbazole [156]



$C_{14}H_{12}N_2O_4$

M.M. .: 272.26 g.mol^{-1}

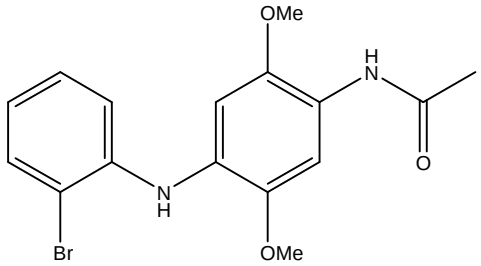
La 2-bromo-*N*-(2,5-diméthoxy-4-nitrophényl)benzènamine **[155]** (0,1g, 0,28mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de DMA anhydre dans un schlenk sous argon. Le carbonate de potassium (0,12g, 0,85mmol, 3eq.), puis le mélange est dégazé à l'aide d'argon. Le Palladium (II) acétate (19mg, 0,08mmol, 0,3eq.) est ajouté et le mélange est de nouveau dégazé à l'aide d'argon. Le schlenk est ensuite placé sous pression, et le mélange porté à reflux du DMA pendant 24H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure de d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (22mg) avec 29% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Solide orange, F. : 240-244°C

RMN ^{1}H (DMSO, 200 MHz) : δ 3,99 (s, 3H, OCH_3), 4,16 (s, 3H, OCH_3), 7,37 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 7,47 (s, 1H, H_{Ar}), 7,55 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 7,71 (, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}), 8,27 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H_{Ar}).

SM (IE) : *m/z* = 272, ($[M]^+$, 100%), 257, ($[M\text{-}CH_3]^+$, 72%).

_N_-(4-(2-Bromophénylamino)-2,5-diméthoxyphényl)acétamide [158]



$C_{16}H_{17}BrN_2O_3$

M.M. : 365.22 $g.mol^{-1}$

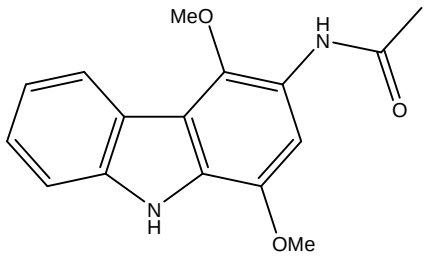
L'aniline **[157]** (0,3g, 1,43mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de dioxane anhydre dasn un schlenk sous argon. Le carbonate de potassium (3,94g, 28,6mmol, 20eq.), le 2-bromoiodobenzène (0,28mL, 2,14mmol, 1,5eq.) puis le Xant-PHOS (33mg, 0,06mmol, 0,04eq.) sont additionné, puis le mélange est dégazé à l'aide d'argon. Le Palladium (II) dibenzilidèneacétone (26mg, 0,03mmol, 0,02eq.) est ajouté et le mélange est de nouveau dégazé à l'aide d'argon. Le schlenk est ensuite placé sous pression, et le mélange porté à reflux du dioxane pendant 18H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure de d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (0,37g) avec 72% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Solide marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 2,21 (s, 3H, $COCH_3$), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 6,76 (m, 1H, H_{Ar}), 6,88 (s, 1H, H_{Ar}), 7,19 (m, 1H, H_{Ar}), 7,51 (m, 1H, H_{Ar}). 7,72 (sl, 1H, H_{Ar}). 8,16 (s, 1H, H_{Ar}).

SM (IE) : *m/z* = 364, ($[M, Br^{81}]^+$, 100%), 366, ($[M, Br^{79}]^+$, 99%), 228, ($[M\text{-}Br\text{-}NHCOCH_3]^+$, 36%, 309, ($[M\text{-}NHCOCH_3, Br^{81}]^+$, 32%), 307, ($[M\text{-}NHCOCH_3, Br^{79}]^+$, 32%).

N-(1,4-Diméthoxy-*9H*-carbazol-3-yl)acétamide [159]



$C_{16}H_{16}N_2O_3$

M.M. : 284.31 g.mol^{-1}

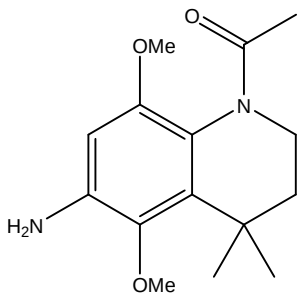
La *N*-(4-(2-Bromophénylamino)-2,5-diméthoxyphényl)acétamide **[158]** (0,1g, 0,27mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de DMA anhydre dans un schlenk sous argon. Le carbonate de potassium (113mg, 0,82mmol, 3eq.), puis le mélange est dégazé à l'aide d'argon. Le Palladium (II) acétate (18mg, 0,82mmol, 0,3eq.) est ajouté et le mélange est de nouveau dégazé à l'aide d'argon. Le schlenk est ensuite placé sous pression, et le mélange porté à reflux du DMA pendant 24H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure de d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (33mg) avec 43% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Solide marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 2,28 (s, 3H, $COCH_3$), 4,00 (s, 3H, OCH_3), 4,02 (s, 3H, OCH_3), 7,27 (m, 1H, H_{Ar}), 7,43 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7,79 (sl, 1H, NH), 7,98 (s, 1H, H_{Ar}), 8,16 (m, 1H, H_{Ar}), 8,27 (sl, 1H, NH).

SM (IC) : *m/z* = 285, ([M+H]$^+$, 100%), 284, ([M]$^+$, 95%), 243, ([M-$COCH_3$], 38%).

1-(6-Amino-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [160]



$C_{15}H_{22}N_2O_3$

M.M. .: 278.35 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[78]** (1g, 3,2mmol, 1eq.) est solubilisée dans 20mL d'un mélange éthanol/THF (1/1; v/v), puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (0,2g, 0,2 eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange obtenu est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et obtenu (0,78g) avec 87% de rendement.

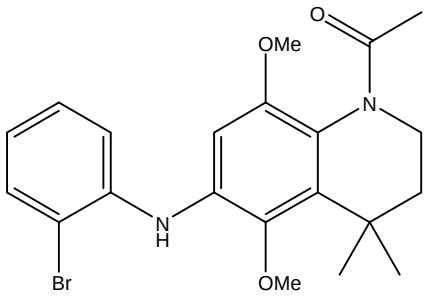
Solide marron, F. : 138-140°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,29 (s, 3H, CH_3), 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,74 (m, 2H, CH_2), 1,93 (s, 3H, $COCH_3$), 3,01 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 3,73 (s, 6H, 2xOCH_3), 3,52 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 6,30 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 21,7 (CO**C**H$_3$), 27,5 (CH_3), 30,0 (CH_3), 35,2 (C), 40,5 (CH_2), 41,3 (CH_2), 55,6 (OCH_3), 60,4 (OCH_3), 98,4 (CH), 119,6 (C), 135,1 (C), 138,8 (C), 139,6 (C), 149,9 (C), 172,2 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 278, ([M]$^+$, 100%), 221, ([M-CH_3-$COCH_3$]$^+$, 68%), 263, ([M-CH_3]$^+$, 39%).

1-(6-(2-Bromophénylamino)-5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydroquinoléin-1(*2H*)-yl)éthanone [161]



$C_{21}H_{25}BrN_2O_3$

M.M. : 433.34 g.mol^{-1}

La tétrahydroquinoléine **[161]** (0,3g, 1,08mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de dioxane anhydre et disposée dans un schlenk sous Argon. Le carbonate de potassium (2,98g, 21,58mmol, 20eq.), le 2-bromoiodobenzène (0,21mL, 1,62mmol, 1,5eq.) et le Xant-PHOS (25mg, 0,04mmol, 0,04eq.) sont additionnés, puis le mélange est dégazé. Le Palladium (II) dibenzilidèneacétone (19mg, 0,02mmol, 0,02eq.) est ajouté et le mélange est de nouveau dégazé. Le schlenk est ensuite scellé, et le mélange porté à reflux du dioxane pendant 18H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure de d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (0,34g) avec 74% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Solide beige, F. : 135-137°C

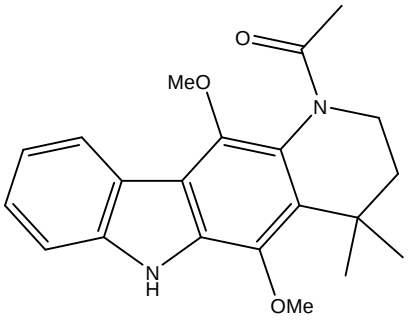
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,40 (s, 3H, CH_3), 1,49 (s, 3H, CH_3), 1,74 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,82 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,04 (s, 3H, NCOCH_3), 3,02 (sl, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,74 (s, 3H, OMe), 3,75 (s, 3H, OMe), 4,60 (sl, 1H, CH$_c$**H$_d$**), 6,31 (s, 1H, H_{Ar}), 6,79 (m, 1H, H_{Ar}), 6,83 (s, 1H, H_{Ar}), 7,26 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7,57 (d, 1H, *J* = 9 HzNH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 21,9 (CO**CH$_3$**), 28,0 (CH_3), 29,9 (CH_3), 35, (C), 40,8 (CH_2), 41,7 (CH_2), 55,9 (OCH_3), 61,1 (OCH_3), 102,6 (C), 112,4 (C), 115,5 (CH), 121,1 (CH), 123,5

(C), 128,3 (CH), 133,1 (CH), 133,3 (C), 135,1 (C), 140,8 (CH), 144,2 (C), 149,5 (C), 171,8 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 434, ([M, $Br^{81}]^+$, 100%), 432, ([M, $Br^{79}]^+$, 100%), 419, ([M-CH_3, $Br^{81}]^+$, 62%), 417, ([M-CH_3, $Br^{79}]^+$, 60%), 377, ([M-$COCH_3$-CH_3+H, $Br^{81}]^+$, 60%), 375, ([M-$COCH_3$-CH_3+H, $Br^{79}]^+$, 60%).

1-(5,11-Diméthoxy-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-*2H*-pyrido[3,2-*b*]carbazol-1(*6H*)-yl)éthanone [163]



$C_{21}H_{24}N_2O_3$

M.M. : 352.43 g.mol^{-1}

La quinoléine **[161]** (0,1g, 0,23mmol, 1eq.) est solubilisée dans 8mL de DMA anhydre sous Argon. Le carbonate de potassium (96mg, 0,69mmol, 3eq.) est additionné, puis le mélange est dégazé à l'Argon. Le Palladium (II) acétate (15mg, 0,07mmol, 0,3eq.) ainsi que le ligand PCy_3HBF_4 (51mg, 0,14mmol, 0,6eq.) sont ajoutés et le mélange est de nouveau dégazé. Le milieu réactionnel est ensuite scellé et porté au reflux du DMA pendant 24H. Après filtration sur célite, le mélange est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x15mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, puis évaporées sous pression réduite. Le produit est obtenu (57mg) avec 70% de rendement après purification par versaflash (CH/AcOEt).

Solide beige, F. : 280-283°C

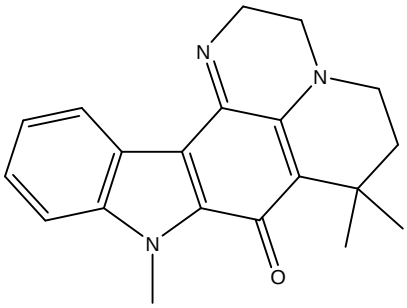
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,59 (s, 3H, CH_3), 1,79 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,90 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,10 (s, 3H, NCOCH$_3$), 3,14 (m, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,86 (s, 3H, OMe), 4,03 (s, 3H, OMe), 4,74 (m, 1H, CH$_c$**H$_d$**), 7,25 (m, 1H, H$_{Ar}$), 7,44 (m, 2H, 2xH$_{Ar}$), 8,25 (m, 1H, H$_{Ar}$), 8,47 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 21,9 (CO**CH$_3$**), 27,7 (CH_3), 30,2 (CH_3), 35,4 (C), 40,8 (CH_2), 41,1 (CH_2), 60,6 (OCH_3), 61,4 (OCH_3), 110,7 (CH), 116,2 (C), 120,1 (CH), 122,4 (C),

122,7 (CH), 124,0 (C), 125,9 (CH), 131,7 (C), 133,0 (C), 139,4 (C), 139,9 (C), 145,8 (C), 172,6 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 321, ($[M\text{-}OCH_3]^+$, 100%), 352, ($[M]^+$, 44%).

6,6,8-Triméthyl-2,5,6,8-tétrahydro-1,3a,8-triaza-indèno[1,2-a]phénalèn-7(*1H*,*8H*)-one [165]



$C_{20}H_{21}N_3O$
M.M. : 319.4 $g.mol^{-1}$

Le pyridocarbazole **[167]** (0,04g, 0,10mmol, 1eq.) est placé en suspension dans 5mL d'un mélange eau/méthanol (9/1) à température ambiante. Le PIFA (0,13g, 0,30mmol, 3eq.) est alors ajouté par petite portion. Après 2H d'agitation, le produit est extrait au dichloromèthane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée sous pression réduite.

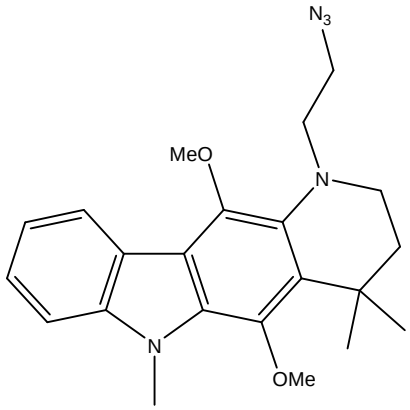
Après une brève purification par versaflash, l'intermédiaire est aussitôt solubilisé dans 5mL d'éthanol absolu, puis dégazé sous Argon. Le palladium sur charbon (8mg, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 5 heures. Le mélange est ensuite filtré sur célite, évaporé sous pression reduite. Le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et obtenu (3mg) avec 10% de rendement.

Solide amorphe rouge/bordeaux

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,48 (s, 6H, 2xCH_3), 1,83 (m, 2H, CH_2), 3,28 (m, 4H, 2xCH_2), 4,15 (m, 2H, CH_2), 4,19 (s, 3H, NCH_3), 7,37 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 8,48 (m, 1H, H_{Ar}).

SM (IE, ID) : *m/z* = 304, ($[M-CH_3]^+$, 100%), 319, ($[M]^+$, 41%).

1-(2-Azidoéthyl)-5,11-diméthoxy-4,4,6-triméthyl-2,3,4,6-tétrahydro-*1H*-pyrido [3,2-*b*]carbazole [167]



$C_{22}H_{27}N_5O_2$

M.M. : 393.48 g.mol^{-1}

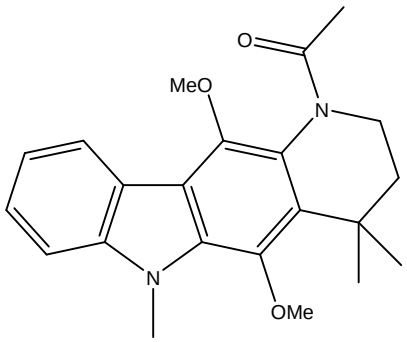
Le pyridocarbazole **[174]** (0,14g, 0,34mmol, 1eq.) est solubilisée dans 10mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (1,03mL, 1,03mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 30min. La solution est versée sur de la glace puis agitée en présence d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par versaflash (cyclohexane), le produit est obtenu sous forme d'une huile marron (60mg) avec 45% de rendement.

Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,51 (s, 6H, 2xCH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 3,15 (m, 2H, CH_2), 3,31 (m, 2H, CH_2), 3,63 (m, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, NCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,99 (s, 3H, OCH_3), 7,20 (m, 1H, H_{Ar}), 7,34 (m, 1H, H_{Ar}), 7,44 (m, 1H, H_{Ar}), 8,21 (m, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 26,9 (2xCH_3), 30,27 (NCH_3), 30,7 (C), 31,9 (C), 33,4 (CH_2), 38,5 (CH_2), 41,5 (CH_2), 43,4 (CH_2), 59,0 (OCH_3), 61,9 (OCH_3), 108,8 (CH), 118,9 (CH), 121,8 (C), 122,5 (CH), 123,8 (C), 125,4 (CH), 127,8 (C), 131,9 (C), 136,7 (C), 142,7 (C), 143,3 (C).

1-(5,11-Diméthoxy-4,4,6-triméthyl-3,4-dihydro-*2H*-pyrido[3,2-*b*]carbazol-1(*6H*)-yl)éthanone [170]



$C_{22}H_{26}N_2O_3$

M.M. : 366.45 g.mol^{-1}

L'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (0,03g, 0,79mmol, 1,4eq.) est ajouté à une solution de pyridocarbazole **[163]** (0,2g, 0,57mmol, 1eq.) dans le DMF à 0°C. Le mélange est maintenu à 0°C sous Argon pendant 1H, puis l'iodure de méthyle (0,05mL, 0,85mmol, 1,5eq.) est additionné goutte à goutte. Après 15 min d'agitation à 0°C, la solution est laissée revenir à température ambiante et l'agitation maintenue pendant 2H. Après hydrolyse sur de la glace, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée d'hydrogènocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est purifié par versaflash (CH/AcOEt) et isolé quantitativement (0,21g).

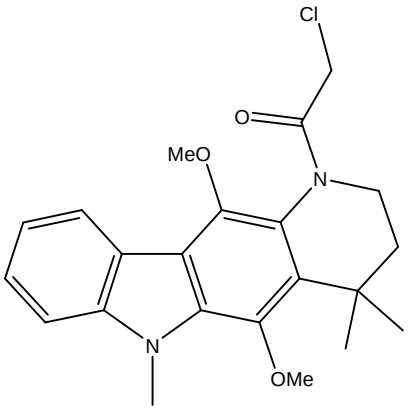
Solide beige, F. : 186-188°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,40 (s, 3H, CH_3), 1,66 (s, 3H, CH_3), 1,75 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,86 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 2,06 (s, 3H, $COCH_3$), 3,21 (m, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,12 (s, 3H, NCH_3), 4,63 (m, 2H, CH_2), 7,27 (t, 1H, *J* = 9Hz, H_{Ar}), 7,42 (d, 1H, *J* = 9Hz, H_{Ar}), 7,50 (t, 1H, *J* = 9Hz, H_{Ar}), 7,27 (t, 1H, *J* = 9Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 21,8 (CO**CH$_3$**), 26,6 (CH_3), 30,4 (CH_3), 31,4 (C), 35,8 (NCH_3), 40,4 (CH_2), 40,9 (CH_2), 60,7 (OCH_3), 63,6 (OCH_3), 108,8 (CH), 116,5 (C), 119,8 (CH), 121,8 (C), 122,6 (CH), 123,5 (C), 125,9 (CH), 133,0 (C), 133,4 (C), 141,1 (C), 142,0 (C), 146,1 (C), 172,3 (C=O).

SM (IE) : *m/z* = 335, ($[M\text{-}OCH_3]^+$, 100%), 366, ($[M]^+$, 65%).

2-Chloro-1-(5,11-diméthoxy-4,4,6-triméthyl-3,4-dihydro-*2H*-pyrido[3,2-*b*]carbazol-1(*6H*)-yl)éthanone [172]



$C_{22}H_{25}ClN_2O_3$

M.M. : 400.9 g.mol^{-1}

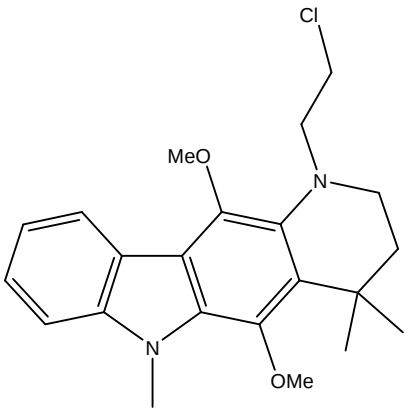
Sous atmosphère d'Argon séché sur l'acide sulfurique concentré, le pyridocarbazole **[170]** (0,1g, 0,27mmol, 1eq) est solubilisé dans 4mL de THF anhydre. Après 5 minutes d'agitation à -10°C, le lithium diisopropylamine (0,15mL, 0,30mmol, 1,1eq.) est additionné goutte à goutte. Après 10 minutes le chlorure de benzènesulfonyle (0,042mL, 0,33mmol, 1,2eq.) est à son tour additionné puis le mélange est laissé sous agitation pendant une heure avant de revenir à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée successivement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit **[172]** est purifié par Versaflash (CH/AcOEt) et isolé (44mg) avec un rendement de 40%.

Solide beige, F. : 178-180°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,46 (s, 3H, CH_3), 1,65 (s, 3H, CH_3), 1,80 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,96 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 3,30 (m, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,14 (s, 3H, NCH_3), 4,15 (d, 1H, *J* = 15 Hz, C**H$_e$**H$_f$), 1,96 (d, 1H, *J* = 15 Hz, CH$_e$**H$_f$**), 3,30 (m, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 7,28 (m, 1H, H_{Ar}), 7,43 (m, 1H, H_{Ar}), 7,53 (m, 1H, H_{Ar}), 8,22 (m, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 26,9 (CH_3), 30,4 (CH_3), 31,5 (C), 35,8 ($COCH_3$), 40,8 (CH_2), 41,5 (CH_2), 42,5 (CH_2), 60,9 (OCH_3), 63,6 (OCH_3), 105,8 (C), 108,9 (CH), 116,5 (C), 119,9 (CH), 121,4 (C), 122,3 (C), 122,5 (CH), 126,1 (CH), 133,7 (C), 141,6 (C), 142,1 (C), 145,0 (C), 167,9 (C=O).

1-(2-Chloroéthyl)-5,11-diméthoxy-4,4,6-triméthyl-2,3,4,6-tétrahydro-*1H*-pyrido [3,2-*b*]carbazole [173]



$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$

M.M. : 386.91 g.mol^{-1}

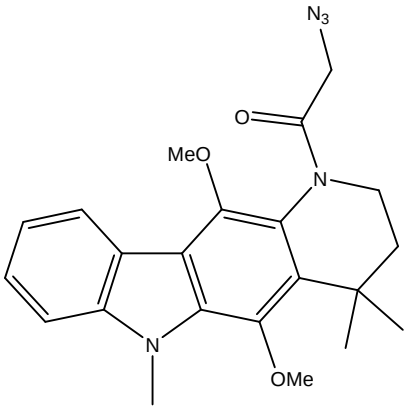
Le pyridocarbazole **[172]** (0,04g, 0,10mmol, 1eq.) est solubilisé dans 5mL de THF anhydre sous Argon à 0°C. Une solution de borohydrure de sodium 1M dans le THF (BH_3/THF) (0,30mL, 0,29mmol, 3eq.) est additionnée goutte à goutte sur le milieu réactionnel à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15min en laissant la réaction revenir à température ambiante puis portée à reflux pendant 2H. La solution est ensuite versée sur de la glace puis agitée en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 1H puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après purification par versaflash (cyclohexane), le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc (38mg) avec 80% de rendement.

Huile jaunâtre

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,55 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,73 (m, 2H, CH_2), 3,15 (m, 2H, CH_2), 3,47 (m, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,87 (m, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,01 (s, 3H, NCH_3), 7,23 (m, 1H, H_{Ar},), 7,35 (m, 1H, H_{Ar},), 7,46 (m, 1H, H_{Ar}), 8,24 (m, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 30,1 (2xCH_3), 31,8 (C), 33,9 (NCH_3), 37,5 (CH_2), 42,6 (CH_2), 45,4 (CH_2), 58,7 (CH_2), 58,9 (OCH_3), 61,9 (OCH_3), 108,8 (CH), 117,7 (C), 119,3 (CH), 122,4 (C), 122,7 (CH), 125,6 (CH), 129,7 (C), 130,8 (C), 134,3 (C), 142,0 (C), 143,2 (C), 143,7 (C).

2-Azido-1-(5,11-diméthoxy-4,4,6-triméthyl-3,4-dihydro-*2H*-pyrido[3,2-*b*]carbazol-1(*6H*)-yl)éthanone [174]



$C_{22}H_{25}N_5O_3$

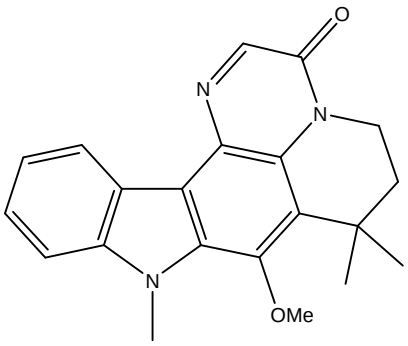
M.M. : 407.47 g.mol^{-1}

A une solution du pyridocarbazole **[172]** (0,04g, 0,10mmol, 1eq.) solubilisée dans 3mL de DMF sous Argon est additionné l'azoture de sodium (19mg, 0,30mmol, 3eq.). Le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 2H puis hydrolysé au moyen d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée par du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. La purification par versaflash (CH/AcOEt) donne le composé **[174]** (40mg) avec 89% de rendement.

Solide beige, F. : 155-158°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,65 (s, 3H, CH_3), 1,79 (m, 1H, C**H$_a$**H$_b$), 1,90 (m, 1H, CH$_a$**H$_b$**), 3,30 (m, 1H, C**H$_c$**H$_d$), 3,55 (d, 1H, *J* = 18Hz, C**H$_e$**H$_f$), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,13 (s, 3H, NCH_3), 4,35 (d, 1H, *J* = 18Hz, CH$_e$**H$_f$**), 4,64 (m, 1H, CH$_c$**H$_d$**), 7,27 (m, 1H, H_{Ar}), 7,45 (m, 1H, H_{Ar}), 7,53 (m, 1H, H_{Ar}), 8,25 (m, 1H, H_{Ar}).

7-Méthoxy-6,6,8-triméthyl-5,6-dihydro-1,3a,8-triaza-indèno[1,2-a]phénalèn-3(4*H*,*8H*)-one [175]



$C_{21}H_{21}N_3O_2$

M.M. : 347.41 $g.mol^{-1}$

Le pyridocarbazole **[174]** (0,03g, 0,07mmol, 1eq.) est solubilisé dans 3mL d'éthanol absolu, puis dégazée sous Argon. Le palladium sur charbon (6mg, 0,2eq. massique), est additionné, puis le mélange est de nouveau dégazé. De l'hydrogène (1bar) est ensuite mis à buller dans le milieu pendant 18H. Le mélange est filtré sur célite, évaporé sous pression reduite puis solubilisé dans l'acétonitrile. Une solution de nitrate de cérium et d'ammonium (0,12g, 0,22mmol, 3eq.) dans l'eau (3mL) est alors additionnée. Après 1h d'agitation, le produit est extrait au dichloromèthane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Après colonne chromatographique de silice (DCM/MeOH), le produit est obtenu (7mg) avec 30% de rendement.

Huile marron

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,56 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,98 (m, 2H, CH_2), 3,96 (s, 3H, NCH_3), 4,14 (s, 3H, OCH_3), 4,22 (m, 2H, CH_2), 7,32 (m, 1H, H_{Ar},), 7,48 (m, 1H, H_{Ar},), 7,52 (m, 1H, H_{Ar}), 8,44 (s, 1H, CH=N), 8,85 (m, 1H, H_{Ar}).

SM (IE) : *m/z* = 347, ($[M]^+$, 100%), 332, ($[M\text{-}CH_3]^+$, 54%), 317, ($[M\text{-}CH_3\text{-}CH_3]^+$, 52%).

Références bibliographiques

1 Rousselet, M. *Thèse de Doctorat n°26*, UFR Pharmacie, Université de Tours, **2009**.

2 Belot, A.; Grosclaude, P.; Bossard, N.; Jougla, E.; Benhamou, E. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, **2008**, *56*, 159-175.

3 Institut De Veille Sanitaire, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, **2007**, *10*.

4 Stoppa-Lyonnet, D. *Bulletin d'information de l'ordre des médecins*, **2009**, *4*.

5 Schwartz, L. *La Recherche*, **1996**, *284*, 54-60.

6 Dreyer, C.; Raymond, E.; Faivre, S. *Rev. Med. Interne*, **2009**.

7 Desgranges, C. *Pathologie Biologie*, **2004**, *52*, 351-364.

8 Site internet, http://www.vacciguard.com, **Août 2010**.

9 Tran, T.A.; Roger, S.; Le Guennec, J.-Y.; Tranquart, F.; Bouakaz, A. *Ultrasound Med Biol* **2007**, *33 (1)*, 158-163.

10 Wang, J.C. *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio.*, **2002**, *3*, 430-440.

11 Confalonieri, F.; Elie, C.; Nadal, M.; de la Tour, C.; Forterreet, P.; Duguet, M. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, *90*, 4753-4757.

12 Rodriguez, A.C.; Stock, D. *Embo. J.*, **2002**, *21*, 418-426.

13 Tse, Y.; Wang, C. *Cell.*, **1980**, *22*, 269-276.

14 Brown, P.O.; Cozzarelli, N.R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1981**, *78*, 843-847.

15 Champoux, J. *J. Cold Spring Harbor Lab. Press*, **1990**, 217-242.

16 Li, T.K.; Liu, L.F. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2001**, *41*, 53-77.

17 Gellert, M.; Mizuuchi, K.; O'Deaet, M.H.; Nash, H.A. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1976**, *73*, 3872-3876.

18 Champoux, J. *J. Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, *70*, 369-413.

19 D'Arpa, P.; Liu, L.F. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1989**, *989*, 163-177.

20 Malonne, H.; Atassi, G. *Anticancer Drugs*, **1997**, *8*, 811-822.

21 Cours Perrin, J.F.

22 Milcent, R.; Chau, F. *Chimie organique hétérocyclique* **2004**.

23 Meissner, C. F. W. *Über Pflanzenalkalien: II. Über ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid)*, *Journal für Chemie und Physik*, **1819**, vol. 25, 377–381.

24 Nysten, P. H. *Dictionnaire de medecine, de chirurgie, de pharmacie, des sciences accessoires et de l'art vétérinaire*, **1834**.

25 Fournier, J. *Découverte des alcaloïdes : des marqueurs pour l'histoire de la chimie*, *Revue d'histoire de la pharmacie*, **2001**, XLIX, 331, 315-332.

26 Carte, B.K. *Bioscience*, **1996**, *46*, 271.

27 Hesse, M.; Guggisberg A. *Alkaloids – Nature's Curse or Blessing?*, Wiley-VCH, **2002**.

28 Roberts, M.; Wink, M. *Alkaloids Biochemistry, ecology, and medicinal applications*, *Plenum Press, New York*, **1998**.

29 Bruneton, J. *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée*, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, Paris, **2009**, 1288.

30 Manske, R. H. F. *The alkaloids : chemistry and physiology*, Vol. I à XX, academic press, New York, **1950-1981**.

31 Aniszewski, T. *Alkaloids - Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological significance, Applications and Ecological Role*, Elsevier, **2007**.

32 Kenchington, E. **2002**, The Effects of Fishing on Species and Genetic Diversity, The Reykjavik Conference on Responsible Fisheries in the Marine Ecosystem, October 1-4, Reykjavik , Iceland . *In:* M. Sinclair and G. Valdimarson (eds.). Responsible fisheries in the marine ecosystem. CAB International. WoRMS Statistics World Register of Marine Species.

33 Kornprobst, J.M. S*ubstances naturelles d'origine marine, Chimiodiversité – Pharmacodiversité – Biotechnologies*, Lavoisier, **2005**.

34 Ireland, C.M.; Roll, D.M.; Molinski, T.F.; McKee, T.C.; Zabriskie, T.M.; Swersey, J.C., *Uniqueness of the marine chemical environnement : categories of marine natural products from invertebrates, Biomedical importance of marine organisms, Memoirs of the California Academy of Sciences,* San Francisco, **1988**, *13*, 41-57.

35 Graebe, C.; Glazer, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1872**, 5, 12.

36 Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron*, **1965**, 21, 681.

37 Knölker H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 4303.

38 a) Furukawa, H.; Wu, T. S.; Ohta, T.; Kuoh, C. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4132-4138. b) Furukawa, H.; Ito, C.; Yogo, M.; Wu, T. S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 2672-2675. c) Ito, C.; Wu, T. S. Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 450-452. d) Ito, C.; Kanbara, H.; Wu, T. S.; Furukawa, H. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1083-1084. e) Ito, C.; Nakagawa, M.; Wu, T. S. Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1668-1671. f) Furukawa, H.; Wu, T. S.; Ohta, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 4202-4205. g) Ito, C.; Wu, T. S. Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 1143-1146. h) Ito, C.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1355-1357.

39 Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1903.

40 Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Matsuma, R. *J. Antibiot.*, **1977**, *30*, 275.

41 Funato, N.; Takayanagi, H.; Konda, Y.; Toda, Y.; Harigaya, Y. *Tet. Lett.*, **1994**, *35*, 1251.

42 Pelly, S. C. *Transition metal catalysed reactions for the synthesis of heteroaromatic compounds, Thèse de doctorat*, **2007**.

43 Bergman, J.; Pelcman, B. *Synthesis of carbazole alkaloids, Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62 (10)*, 1967-1976.

44 Kano, S.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1241.

45 Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3856.

46 Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 43.

47 Bergman, J.; Carlsson, R. *Tet. Lett.*, **1978**, 4055.

48 Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2979-2981.

49 Gribble, G. W.; Saulnier, M. G.; Obaza-Nutaitis, J. A.; Ketcha, D. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5891-5899.

50 Bennasar, M. L.; Roca, T.; Ferrando, F. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9077-9080.

51 Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32 (11)*, 3693-3695.

52 Base de donnée Sci-finder, https://scifinder.cas.org**, Août 2010**.

53 Sakamoto, T.; Iwaki, T.; Yasuhara, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1505-1510.

54 Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis*, **2009**, *20*, 3493-3503.

55 Driver, T. G.; Stokes, B. J.; Jovanovic, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3225-3228.

56 Bedford, R. B.; Betham, M. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9403-9410.

57 Fagnou, K.; Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5022-5028.

58 Konakahara, T.; Kiran, Y. B.; Okuno, Y.; Ikeda, R.; Sakai, N. *Tet. Lett.*, **2010**, *51*, 2335-2338.

59 Surendiran, T.; Balasubramanian, S.; Sivaraj, D. *E-Journal of Chemistry*, **2009**, *6 (S1)*, S374-S380.

60 Zhou, C.; Zhang, F.; Gan, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 1881-1884.

61 Hua, Y.; Mizutani, C.; Nobuhiko, N.; Tadakazu, T.; Yoshihiro, K.; Hideka, M.; Masako, N.; Masashi, T.; Naoki, Y.; Wataru, S.; *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, **2005**, *16*(6), 363-373.

62 Lee, K.; Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F. *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63 (7)*, 893-897.

63 Paoletti, C.; Maftouh, M. Besseliere, R.; Monsarrat, B.; Lesca, P.; Meunier, B.; Husson, H. P. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 708-714.

64 Robba, M.; Moinet-Hedin, V.; Tabka, T.; Sichel, F.; Gauduchon, P.; Le Talaër, J. Y.; Saturnino, C.; Letois, B.; Lancelot, J. C. *Eur. J. Med. Chem*., **1997**, *32*, 113-122.

65 Wietrzyk, J.; Tylinska, B.; Jasztold-Howorko, R.; Mastalarz, H.; Szczaurska-Nowak, K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*., **2008**, *341*, 351-356.

66 Joseph, B.; Liger, F.; Popowycz, F.; Besson, T.; Picot, L.; Galmarini, C. M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5615-5619.

67 Hecht, S. M.; Khan, Q. A.; Lu, J. *J. Nat. Prod*., **2009**, *72*, 438-442.

68 Besson, T.; Bénéteau, V.; Pierré, A.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2000**, *10*, 2231-2234.

69 Kokoshka, J. M.; Capson, T. L.; Holden, J. A.; Ireland, C. M.; Barrows, L. R. *Anti-Cancer Drug Des.*, **1996**, *7*, 758.

70 Lang, G.; Pinkert, A.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod*., **2005,** *68*, 1796-1798.

71 Wieland, H.; Wieland, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *528*, 234 ; Märki, F., Robertson, A. V., B., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3341; Robinson, B.; Smith, G. F.; Jackson, A. H.; Shaw, D.; Frydman, B.; Deulofeu, V. *Proc. Chem. Soc. (London)*, **1961**, 310.

72 Sakemi, S.; Sun, H.H.; Jefford, C.W. Bernardinelli, G., *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 2517-2520.

73 Stierle, D.B.; Faulkner, D.J. *J. Nat. Prod*., **1991**, *54*, 1131-1133.

74 Schmidt, E. W.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 1861-1867.

75 Radisky, D. C.; Radisky, E. S.; Barrows, L. R.; Copp, B. R.; Kramer, R. A.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc*., **1993**, *115*, 1632-1638.

76 Carney, J. R.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8483-8486.

77 Casapullo, A.; Cutignano, A.; Bruno, I.; Bifulco, G.; Debitus, C.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *J. Nat. Prod*., **2001**, *64*, 1354-1356.

78 Perry, N.B.; Blunt, J.W.; McCombs, J.D.; Munro, M.H.G. *J. Org. Chem*., **1986**, *51*, 5476-5478.

79 Copp, B.R.; Fulton, K.F.; Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *J. Org. Chem*., **1994**, *59*, 8233-8238.

80 Blunt, J.W.; Munro, M.H.G.; Battershill, C.N.; Copp, B.R.; McCombs, J.D.; Perry, N.B.; Prinsep, M.; Thompson, A.M., *New J. Chem*., **1990**, *14*, 761.

81 Yang, A.; Baker, B. *J. Nat. Prod*., **1995**, *58*, 1596-1599.

82 Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *Tetrahedron*, **1988**, *58*, 1727-1734.

83 Dijoux, M.; Gamble, W.R.; Hallock, Y.F.; Cardellina, J.H.; Van Soest, R.; Boyd, M.R. *J. Nat. Prod*., **1999**, *62*, 636-637.

84 Ford, J.; Capon, R.J. *J. Nat. Prod*., **2000**, *53*, 1527-1528.

85 Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *J. Org. Chem*., **1988**, *53*, 4127-4128.

86 El-Naggar, M.; Capon, R.J. *J. Nat. Prod*., **2009**, *72*, 460-464.

87 Beukes, D.R. *Thèse de Doctorat*, Université de Rhodes, **2000**, 71-117.

88 Urban, S.; Hickford, S.J.H.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *Curr. Org. Chem*., **2000**, *4*, 765-807.

89 Gunasekera, S.P.; Zuleta, I.A.; Longley, R.E.; Wright, A.E.; Pomponi, S.A. *J. Nat. Prod*., **2003**, *66*, 1615-1617.

90 Lang, G.; Pinkert, A.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. *J. Nat. Prod*., **2005**, *68*, 1796-1798.

91 Hooper, G. J.; Davies-Coleman, M. T.; Kelly-Borges, M.; Coetzee, P. S. *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 7135-7138.

92 Copp, B.R.; Barrows. L.R.; Ireland, C.M. *J. Org. Chem*., **1991**, *56*, 4596-4597.

93 Venables, D.A.;Lassota, P.; Barrows, L.R.; Ireland, C.M. *Tet. Lett.*, **1997**, *38 (5)*, 721-722.

94 Lill, R.E.; Major, D.A.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G.; Battershill, C.N.; McLean, M.G.; Baxter, R.L. *J. Nat. Prod*., **1995**, *58*, 306-311.

95 Tao, X. L.; Cheng, J. F.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2017-2028.

96 Iwao, M.; Motoi, O.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8999-9010.

97 Aubart, K. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem*., **1999**, *64*, 16-22.

98 Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakaura, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2175-2180.

99 Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Kikuchi, K.; Yakura, T. *Tet. Lett.*, **1991**, *32*, 2035-2038.

100 Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 1119-1120.

101 Antunes, E.M. *Thèse de Doctorat*, Université de Rhodes, **2003**.

102 Kita, Y.; Harayama, Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1567-1588.

103 Confalone, P. N. *J. Het. Chem.*, **1990**, *27*, 31.

104 Iwao, M.; Moro-oka, Y.; Fukuda, T. *Tet. Lett.*, **1999**, *40*, 1713-1716.

105 Bénéteau, V. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **2000**.

106 Janin, Y. *Thèse de Doctorat*, Université de Paris VI, **1993**.

107 Shinkre, B.A.; Raisch, K.P.; Fan, L.; Velu, S.E. *Bioorg. Med. Chem. lett.*, **2007**, *17*, 2890-2893.

108 Shinkre, B.A.; Raisch, K.P.; Fan, L.; Velu, S. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2541-2549.

109 Zhang, R.; Ezell, S. J.; Li, H.; Zhang, X.; Gurpinar, E.; Zhang, X.; Rayburn, E. R.; Sommers, C. I.; Yang, X.; Velu, S. E. *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 2129-2141.

110 Velu, S. E.; Raisch, K. P.; Wang, W.; Zhang, R. *WO***2008**/103483 A2.

111 Grkovic, T.; Kaur, B.; Webb, V.L.; Copp, B.R. *Bioorg. Med. Chem.* Lett., **2006**, *16 (7)*, 1944-1946.

112 Barrows, L.R.; Radisky, D.C.; Copp, B.R.; Swaffar, D.S.; Kramer, R.A.; Warters, R.L.; Ireland, C.M., *Anti-Cancer Drug Des.*, **1993**, *8*, 333.

113 Tenbrinck, R. E.; Im, W. B.; Sethy, V. H.; Tang, A. H.; Carter, D. B. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 758-768.

114 Wang, D. H.; Li, X.; Hu, Q. P.; Cui, X. G. *Chinese Chemical Letters*, **2004**, *15 (12)*, 1400-1402.

115 Fremy, E. *Ann. Chim. Phys.*, **1845**, *15*, 408.

116 Horgan, S. W.; Zimmer, H.; Lankin, D. C. *Chem. Rev.*, **1971**, *71 (2)*, 229-246.

117 Schaus, J. M.; Giethlen, B. *Tet. Lett.*, **1997**, *38 (49)*, 8483-8486.

118 Skibo, E. B.; Labarbera, D. V. *Bioorg. Med. Chem*., **2005**, *13*, 387-395.

119 Murata, S.; Sugimoto, T.; Matsuura, S. *Heterocycle*, **1987**, *26 (3)*, 763-766.

120 Wear, R, Hamilton, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2893-2894.

121 Alvarez, M.; Joule, J. A.; Bros, A. M.; Gras, G.; Ajana, W. *Eur. J. Med. Chem*., **1999**, 1173-1183.

122 Han, K. J.; Hwang, H. K.; Jun, D. S.; Keum, J. H.; Kim, Y. K. *WO***2002**/44302 A1.

123 Parmenon, C. *Thèse de Doctorat*, Université de Tours, **2006**.

124 Parmenon, C.; Guillard, J.; Caignard, D-H.; Hennuyer, N.; Staels, B.; Audinot-Bouchez, V.; Boutin, J-A.; Dacquet, C.; Ktorza, A.; Viaud-Massuard, M-C. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1617-1622.

125 Dhar, A.; Liu, S.; Klucik, J.; Benbrook, D. M.; K. Darrell Berlin, D. K.; Madler, M. M.; Lu, S.; Ivey, R. T.; Zacheis, D.; Brown, C. W.; Nelson, E. C.; Birckbichler, P. J. *J. Med. Chem*., **1999**, *42 (18)*, 3602-3614.

126 Clerici, A.; Porta, O. *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 2069-2072.

127 Makioka, Y.; Shindo, T.; Tanigushi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Synthesis*, **1995**, 801-802.

128 Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. *Tet. Lett*., **2005**, *46*, 8599-8603.

129 Thompson, D.; Berlin, D. *Proc. Okla. Acad. Sci.*, **1985**, *65*, 39-43.

130 Da Costa H.*Thèse de Doctorat*, Université d'Orléans, **2003**.

131 Kitahara, Y.; Tamura, F.; Nishimura, M.; Kubo, A. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8421-8432.

132 Marcos, A.; Pedregal, C.; Avendaño, C. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1763-1774.

133 Reetz, M. T.; Seitz, T. *Angew. Chem.*, **1987**, *99(10)*, 1081-1082.

134 CAS : 5338-39-6.

135 Avendano, C.; De la Cuesta, E.; Gesto, C. *Synthesis*, **1991**, 727-730.

136 Sadanandan, E. V.; Pillai, S. K.; Lakshmikantham, M. V.; Billimoria, A. D.; Culpepper, J. S.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1800-1805.

137 Kita, Y.; Tohma, H.; Morioka, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6899-6902.

138 Kita, Y.; Fujioka, H.; Wada, Y. *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 1394-1416.; Kita, Y.; Harayama, Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9 (15)*, 1567-1588.

139 Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046-2067.

140 Hartwig, J. F.; Louie, J. *Tet. Lett.*, **1995**, *36*, 3609-3612.

141 Buchwald, S. L.; Guram, A. S.; Rennels, R. A. *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1456-1459 ; *Angew. Int. Ad. Engl.*, **1995**, *34*, 1348-1350.

142 Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37 (14)*, 2320-2322.

Synthèse d'analogues d'alcaloïdes marins à potentiel anti-tumoral

En ce début de 21ème siècle, le cancer fait plusieurs millions de victimes dans le monde chaque année. Si cette maladie s'affirme comme un problème de santé publique, le souci économique qu'il exerce auprès des sociétés n'est pas moins important.

Les Carbazoles et les Pyrroloiminoquinones sont des familles de molécules très diversifiées appartenant aux alcaloïdes, pouvant offrir de nombreuses activités thérapeutiques notamment en tant qu'anticancéreux.

Si la liste des molécules actives connues et leurs traitements liés aux molécules d'origine naturelle ou synthétique est longue, il apparaît clairement que la recherche de nouvelles structures reste importante encore aujourd'hui afin de proposer de nouveaux traitements ou de mieux comprendre cette pathologie.
Dans cette démarche et à travers divers objectifs d'intérêt chimique, ce mémoire présente la synthèse de différents composés, analogues de ces molécules naturelles à potentiel antitumoral, avec comme particularité le noyau 4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine.

Synthesis of analogs of marin alkaloids with potential anti-tumoral activity

At this beginning of 21th century, the cancer makes several million victims in the world every year. If this disease asserts itself as a problem of public health, the economic concern which it exercises with societies is not less important.

Carbazoles and Pyrroloiminoquinones are families of very diversified molecules belonging to alkaloids, being able to offer numerous therapeutic activities in particular as anticancer drugs.

If the list of the known active molecules and their treatments connected to the molecules of natural or synthetic origin is long, it seems clearly that the research for new structures remains important even today to propose of new treatment or to understand better this pathology.
In our approach and through diverse objectives of chemical interest, this report present the synthesis of various compounds, analogues of these natural molecules with potentiel antitumoral properties, with as particularity the 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoleine pattern.

Discipline : Sciences et vie de la Santé

Mots clés : Cancer, inhibiteur de topoisomérase, 5,8-diméthoxy-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, pyrroloiminoquinone, iminoquinone, chimie hétérocyclique.

Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique
Equipe 5, UMR CNRS 6239, GICC
UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Tours
31 Avenue Monge, 37200 Tours